



Evaluierung von Hydroxypropylcellulose bei der kontinuierlichen Zweischnellen-Feuchtgranulierung und Tablettierung

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Claudia Köster

aus Düsseldorf

Kempfen, November 2024

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

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

Berichtersteller:

1. Prof. Dr. Dr. h.c. Peter Kleinebudde
2. Jun.-Prof. Dr. Michael Hacker

Tag der mündlichen Prüfung: 30. Januar 2025

Der römische Brunnen

Conrad Ferdinand Meyer

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	IV
Abkürzungsverzeichnis.....	X
Veröffentlichungen	XI
Publikationen	XI
Posterpräsentationen.....	XI
1 Einleitung.....	1
1.1 Übersicht	1
1.2 Feuchtgranulierung	2
1.2.1 Definition und Vorteile	2
1.2.2 Mechanismen der Granulatbildung	3
1.2.3 Trocknung.....	4
1.2.4 Hilfsstoffe bei der Feuchtgranulierung und Tablettierung.....	4
1.2.4.1 Allgemeines	4
1.2.4.2 Füllmittel	6
1.2.4.2.1 Allgemeines	6
1.2.4.2.2 Lactose	7
1.2.4.2.3 Mikrokristalline Cellulose	8
1.2.4.2.4 Calciumhydrogenphosphat	8
1.2.4.2.5 Weitere Füllmittel	9
1.2.4.3 Bindemittel.....	9
1.2.4.4 Zerfallhilfsmittel	11
1.2.4.4.1 Allgemeines	11
1.2.4.4.2 Croscarmellose	11
1.2.4.4.3 Crospovidon	11
1.2.4.4.4 Natriumstärkeglykolat.....	12
1.2.4.4.5 Zerfallsmechanismen	12
1.2.4.5 Schmiermittel	13

1.2.4.6	Weitere Stoffe	13
1.2.5	Granulierungsmethoden.....	13
1.2.5.1	Allgemeines	13
1.2.5.2	Vergleich der Feuchtgranulierungsmethoden	14
1.2.5.3	Walzenkompaktierung	15
1.2.5.4	Vergleich verschiedener Granulierungsmethoden.....	15
1.2.6	Zweischnecken-Feuchtgranulierung	16
1.2.6.1	Allgemeines	16
1.2.6.2	Gerättypen	17
1.2.6.2.1	Allgemeines	17
1.2.6.2.2	QbCon 1.....	18
1.2.6.3	Vorteile	19
1.2.6.4	Voraussetzungen für Wirkstoffe	19
1.2.6.5	Einflussfaktoren.....	19
1.2.6.5.1	Allgemeines.....	19
1.2.6.5.2	L/S.....	20
1.2.6.5.3	Pulverdosierrate	21
1.2.6.5.4	Schneckengeschwindigkeit	22
1.2.6.5.5	Schneckenkonfiguration.....	23
1.2.6.5.6	Temperatur	25
1.2.6.5.7	Formulierung.....	25
1.2.6.6	Aktuelle Forschungsthemen.....	25
1.3	Tablettierung.....	27
1.4	Hydroxypropylcellulose.....	28
1.4.1	Allgemeines	28
1.4.2	Marktprodukte und Unterschiede	29
1.4.3	Aktuelle Forschungsthemen.....	30
1.5	Kontinuierliche Herstellung.....	31

1.5.1	Allgemeines	31
1.5.2	Vorteile	32
1.5.3	Kontinuierliche Anlagen zur Produktion	32
1.5.4	Aktuelle Forschungsthemen.....	33
2	Ziele der Arbeit.....	35
3	Experimenteller Teil	37
3.1	Materialien	37
3.2	Methoden.....	38
3.2.1	Herstellung	38
3.2.1.1	Herstellung von Bindemittellösungen.....	38
3.2.1.2	Granulierung.....	38
3.2.1.3	Mahlen	40
3.2.1.4	Tablettierung	40
3.2.2	Charakterisierung	40
3.2.2.1	Probenvorbereitung bei Granulaten	40
3.2.2.2	Partikelgrößenverteilung von Pulvern	41
3.2.2.3	Partikelgrößenverteilung von Granulaten.....	41
3.2.2.4	Mikroskopie.....	41
3.2.2.5	Fließfähigkeit – Ringscherzelle	42
3.2.2.6	Fließfähigkeit – Durchfluss durch eine Düse	42
3.2.2.7	Fließfähigkeit – Schütt- und Stampfdichte	43
3.2.2.8	Granulatfriabilität.....	43
3.2.2.9	Restfeuchte	43
3.2.2.10	Trübungspunkt	44
3.2.2.11	Dynamische Wasserdampfsorption	44
3.2.2.12	Viskosität der Granulierflüssigkeit.....	44
3.2.2.13	Masse von Tabletten	45
3.2.2.14	Feststoffanteil von Tabletten	45

3.2.2.15	Druckfestigkeit von Tabletten	46
3.2.2.16	Zerfall von Tabletten	46
3.2.3	Spezifischer Aufbau der Studien	47
3.2.3.1	Kombination von HPC und Zerfallhilfsmittel	47
3.2.3.2	Einfluss der Temperatur auf die Granulierung	48
3.2.3.3	Optimierung der Tablettierbarkeit	50
3.2.3.4	Einfluss der Bindemittleigenschaften auf Granulierung und Tablettierung	52
4	Ergebnisse und Diskussion	56
4.1	Eigenschaften der Ausgangsstoffe	56
4.1.1	Einleitung und Ziele	56
4.1.2	Partikelgröße und Partikelmorphologie	57
4.1.3	Fließverhalten.....	59
4.1.4	Trübungspunkt	61
4.1.5	Dynamische Wasserdampfsorption	61
4.1.6	Viskosität von Bindemittellösungen.....	65
4.1.7	Zusammenfassung.....	66
4.2	Kombination von HPC und Zerfallhilfsmittel	68
4.2.1	Einleitung und Ziele	68
4.2.2	Eigenschaften der Granulate	69
4.2.3	Eigenschaften der Tabletten	73
4.2.3.1	Masse	73
4.2.3.2	Druckfestigkeit.....	73
4.2.3.3	Zerfall.....	77
4.2.3.4	Einfluss der Maschenweite und der Lagerzeit auf den Zerfall	85
4.2.3.5	Feststoffanteil.....	88
4.2.3.6	Bewertung der Tabletten	90
4.2.4	Überprüfung der Zerfallhilfsmittel-Platzierung mit weiteren HPC-Typen	90
4.2.5	Zusammenfassung.....	95

4.3	Einfluss der Temperatur auf die Granulierung.....	97
4.3.1	Einleitung und Ziele.....	97
4.3.2	Eigenschaften der Granulate.....	98
4.3.3	Zusammenfassung.....	100
4.4	Optimierung der Tablettierbarkeit.....	102
4.4.1	Einleitung und Ziele.....	102
4.4.2	Eigenschaften der Granulate.....	103
4.4.2.1	Partikelgrößenverteilung.....	103
4.4.2.2	Fließverhalten.....	107
4.4.2.3	Friabilität.....	108
4.4.3	Eigenschaften der Tabletten.....	111
4.4.3.1	Masse.....	111
4.4.3.2	Druckfestigkeit.....	111
4.4.3.3	Feststoffanteil.....	116
4.4.3.4	Druckfestigkeit nach Lagerung.....	117
4.4.3.5	Feststoffanteil nach Lagerung.....	118
4.4.3.6	Zerfall.....	119
4.4.3.7	Einfluss der Maschenweite und der Lagerzeit auf den Zerfall.....	122
4.4.4	Optimierung der DCP/MCC-Formulierung.....	125
4.4.4.1	Einleitung.....	125
4.4.4.2	Granulate.....	125
4.4.4.3	Tabletten.....	126
4.4.5	Zusammenfassung.....	128
4.5	Einfluss der Bindemittleigenschaften auf Granulierung und Tablettierung.....	130
4.5.1	Einleitung und Ziele.....	130
4.5.2	Zugabe des Bindemittels in gelöster Form.....	131
4.5.3	Zugabe des Bindemittels als Teil der Pulvermischung.....	136
4.5.3.1	Eigenschaften der Granulate.....	136

4.5.3.1.1	Partikelgrößenverteilung	136
4.5.3.1.2	Fließverhalten	140
4.5.3.1.3	Friabilität	142
4.5.3.2	Eigenschaften der Tabletten	145
4.5.3.2.1	Masse	145
4.5.3.2.2	Druckfestigkeit	145
4.5.3.2.3	Druckfestigkeit nach Lagerung	147
4.5.3.2.4	Zerfall.....	148
4.5.3.2.5	Einfluss der Maschenweite und Lagerung auf den Zerfall	151
4.5.4	Zusammenfassung.....	152
5	Zusammenfassung und Ausblick	155
6	Literaturverzeichnis.....	162
7	Kurzfassung	179
8	Danksagung	180
9	Eidesstattliche Erklärung	181

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Englisch (zur Herleitung)	Deutsch
CMA	Critical material attributes	Kritische Materialeigenschaften
CPP	Critical process parameters	Kritische Prozesseinstellungen
CQA	Critical quality attributes	Kritische Qualitätsattribute
DCE	Distributive conveying element	Distributives Förderelement
DCP	Dicalcium phosphate	Calciumhydrogenphosphat
FBG	Fluid bed granulation	Granulierung in der Wirbelschicht
FDA	Food and drug administration	US-Behörde für Lebens- und Arzneimittel
HPC		Hypolose, Hydroxypropylcellulose
HPMC		Hypromellose, Hydroxypropylmethylcellulose
HSG	High shear granulation	Granulierung im Schnellmischer
KE	Kneading element	Knetelement
L/S	Liquid-to-solid ratio	Verhältnis von Flüssigkeit zu Feststoff, Angabe immer in Prozent
LPCE	Long pitch conveying element	Förderelement mit großem Windungsabstand
MCC	Microcrystalline cellulose	Mikrokristalline Cellulose
MW	Molecular weight	Molekulargewicht
n		Stichprobenumfang
NSG		Natriumstärkeglykolat
PAT	Process analytical technology	Prozessüberwachende Technologien
PFN	Powder feed number	Dimensionslose Zahl zur Beschreibung des Füllstands eines Zweischnellen-Granulierers
PSD	Particle size distribution	Partikelgrößenverteilung
PVA		Polyvinylalkohol
PVP		Povidon, Polyvinylpyrrolidon
r. F.		Relative Feuchte
RC	Roll compaction	Walzenkompaktierung
SPCE	Short pitch conveying element	Förderelement mit kleinem Windungsabstand
TSG	Twin-screw granulation	Zweischnellen-Granulierung
UpM		Umdrehungen pro Minute
$\bar{x} \pm s$	Mean plus/minus standard deviation	Mittelwert plus/minus Standardabweichung
xCMC		Carboxymethylcellulose-Natrium, quervernetzt
xPVP		Povidon, quervernetzt
XSPCE	Extra short pitch conveying element	Förderelement mit sehr kleinem Windungsabstand

Veröffentlichungen

Publikationen

C. Köster, P. Kleinebudde, Evaluation of binders in twin-screw wet granulation - Optimal combination of binder and disintegrant, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 186 (2023) 55-64.

Die Idee zur Studie wurde von Peter Kleinebudde entwickelt. Das Studiendesign stammt hauptsächlich von Claudia Köster und zu geringerem Anteil von Peter Kleinebudde. Die praktische Arbeit wurde von Claudia Köster durchgeführt und von Annika Mintert unterstützt. Die Ergebnisse wurden durch Claudia Köster ausgewertet und diskutiert. Ergänzungen erfolgten durch Peter Kleinebudde. Der Entwurf für das Manuskript wurde von Claudia Köster verfasst und von Peter Kleinebudde überarbeitet.

C. Köster, P. Kleinebudde, Evaluation of binders in twin-screw wet granulation - Optimization of tabletability, International Journal of Pharmaceutics 659 (2024) 124290.

Die Idee zur Studie wurde von Peter Kleinebudde entwickelt. Das Studiendesign stammt hauptsächlich von Claudia Köster und zu geringerem Anteil von Peter Kleinebudde. Die praktische Arbeit wurde von Claudia Köster durchgeführt. Die Ergebnisse wurden durch Claudia Köster ausgewertet und diskutiert. Ergänzungen erfolgten durch Peter Kleinebudde. Der Entwurf für das Manuskript wurde von Claudia Köster verfasst und von Peter Kleinebudde überarbeitet.

C. Köster, P. Kleinebudde, Corrigendum to Evaluation of binders in twin-screw wet granulation - Optimization of tabletability, International Journal of Pharmaceutics 667 (2024) 124939.

Posterpräsentationen

C. Köster, P. Kleinebudde, Feeding of different hydroxypropyl cellulose powders. 13th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology (2022) Rotterdam, Niederlande.

C. Köster, P. Kleinebudde, Evaluation of binders in twin screw wet granulation - Optimization of tabletability. 10th Polish German Symposium on Pharmaceutical Sciences (2023) Düsseldorf.

C. Köster, P. Kleinebudde, Influence of binder properties on the performance in twin-screw granulation and tableting. 14th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology (2024) Wien, Österreich. Das Poster wurde von P. Kleinebudde präsentiert.

1 Einleitung

1.1 Übersicht

Feste orale Arzneiformen sind weit verbreitet und umfassen eine Spannweite von Pulvern über Granulate und Kapseln zu Tabletten. Etwa 80 % der Pharmazeutika sind feste Arzneiformen, bei den meisten handelt es sich um Tabletten [1]. Pulver und Pulvermischungen können als Darreichungsformen verwendet werden, aber auch Ausgangsmaterial für die Herstellung einer anderen Arzneiform sein. Granulate können ebenfalls Endprodukt der pharmazeutischen Herstellung, aber auch Zwischenprodukt sein und anschließend beispielsweise in eine Kapsel gefüllt oder zu einer Tablette verpresst werden. Neben einem oder mehreren Wirkstoffen enthalten feste Arzneiformen üblicherweise mehrere Hilfsstoffe, die zur Verarbeitung oder zur Erfüllung der kritischen Qualitätseigenschaften (critical quality attributes, CQA) erforderlich sind. Eine weit verbreitete und je nach Typ für verschiedene Funktionen eingesetzte Stoffgruppe sind die Cellulosederivate wie Hydroxypropylcellulose (HPC). Zu den CQA von Tabletten gehören unter anderem der gleichförmige Wirkstoffgehalt, die mechanische Stabilität, die Freisetzung des enthaltenen Wirkstoffs und ein dafür gegebenenfalls notwendiger Zerfall der Darreichungsform. Zur Überprüfung vieler CQA existieren weit erprobte Methoden und Grenzwerte, die in Arzneibüchern beschrieben werden. Die Analysen in der pharmazeutischen Produktion beginnen allerdings nicht erst beim Endprodukt, da auch die Eigenschaften der Ausgangsstoffe sich auf den Prozess sowie die Zwischen- und Endprodukte auswirken. Die kritischen Materialeigenschaften (critical material attributes, CMA) müssen deshalb während der Entwicklung definiert und vor der Produktion überprüft werden. Auch der Herstellungsprozess, angefangen vom Herstellungsverfahren bis zu den genauen Geräteeinstellungen, prägt das Produkt. Somit müssen neben den CMA und CQA auch CPP (critical process parameters, kritische Prozesseinstellungen) definiert, überprüft und dokumentiert werden.

Die Herstellung einer Arzneiform erfolgt üblicherweise in mehreren Schritten, zu denen in der Regel ein bis mehrere Mischprozesse zur Sicherstellung einer homogenen Verteilung der in der Formulierung enthaltenen Bestandteile gehören. Bei der Herstellung von Tabletten kann häufig nicht direkt mit einer Pulvermischung der Ausgangsstoffe gearbeitet werden. Insbesondere wird dies durch eine schlechte Verarbeitbarkeit des Wirkstoffs hervorgerufen. Deshalb ist als Zwischenschritt häufig eine Granulierung erforderlich. Zur Granulierung stehen verschiedene Verfahren und Geräte zur Verfügung wie beispielsweise Walzenkompaktoren, Zweischncken-Granulierer, Wirbelschicht-Granulierer oder Schnellmischer. Die Herstellungsschritte werden bei der in der Vergangenheit standardmäßig durchgeführten chargenweisen Herstellung getrennt durchgeführt. Das Prinzip einer kontinuierlichen Herstellung, bei der ohne Unterbrechung verschiedene Herstellungsschritte aneinandergereiht werden und das Material fortwährend transportiert und verarbeitet wird, wird bereits bei einigen

pharmazeutischen Unternehmen zur Herstellung von ausgewählten Fertigarzneimitteln oder Zwischenprodukten eingesetzt [2–5]. Im Gegensatz zu anderen Industriezweigen ist dieses Prinzip in der pharmazeutischen Industrie allerdings noch relativ neu und somit Gegenstand vieler Forschungsprojekte und Publikationen. Nicht alle etablierten Geräte und Herstellungsverfahren sind für eine kontinuierliche Materialverarbeitung geeignet. Die Zweischnellen-Granulierung ermöglicht einen ständigen Materialzu- und Abfluss und stellt somit ein Granulierverfahren von großem Interesse dar.

1.2 Feuchtgranulierung

1.2.1 Definition und Vorteile

Bei der Granulierung werden Pulverpartikel zur Agglomeration gebracht. Dafür wird ein Ausgangsstoff oder eine Mischung verschiedener Ausgangsstoffe in den Granulierer eingefüllt oder kontinuierlich zudosiert. Bei der Feuchtgranulierung werden Flüssigkeiten eingesetzt, die über Auflösen von Partikeln oder Anlösen von Material auf der Partikeloberfläche und Rekristallisation beim Trocknen zur Bildung der Granulate führen. Die insbesondere für den Zusammenhalt der Agglomerate zuständigen Bindemittel können in der Granulierflüssigkeit oder der Pulvermischung enthalten sein. Im zweiten Fall wird das Bindemittel durch die Granulierflüssigkeit gelöst und führt beim Trocknen zu Polymerbrücken zwischen den weiteren Partikeln [6]. Die Menge der Flüssigkeit, die üblicherweise als Verhältnis von Flüssigkeit zu Feststoff angegeben wird (liquid-to-solid ratio, L/S), zählt dabei zu den einflussreichsten Faktoren, da die Granulatbildung direkt verstärkt wird [7,8]. Zu den am meisten verwendeten Feuchtgranulierverfahren zählen die Granulierung im Schnellmischer (high-shear granulation, HSG), in der Wirbelschicht (fluid-bed granulation, FBG) und im Zweischnellen-Granulierer (twin-screw granulation, TSG). Eine Umfrage der Arbeitsgruppe vom Manufacturing Classification System ergab, dass bei 40 % aller Tabletten eine Feuchtgranulierung vor der Tablettierung durchgeführt wird [9].

Bei der Trockengranulierung wird keine Flüssigkeit verwendet, sondern das Material so verdichtet, dass die Partikel durch direkten Kontakt Bindungen ausbilden [10]. Ein sehr häufig verwendetes Trockengranulierverfahren ist die Walzenkompaktierung (roll compaction, RC). Bei der Schmelzgranulierung hingegen kommt es durch hohe Temperaturen zum Erweichen oder Aufschmelzen von einem oder mehreren Bestandteilen der Formulierung, insbesondere dem Bindemittel, und beim Abkühlen zur Erstarrung und Ausbildung neuer Feststoffbrücken zwischen den Partikeln [6]. Häufig werden hierbei Polymere oder Wachse verwendet [11].

In der Literatur werden viele Vorteile der Granulierung beschrieben [6,10,12–16]. Durch die Granulierung und die dadurch bedingte Zunahme der Partikelgröße werden positive Effekte erzielt, die zu einer besseren Verarbeitbarkeit, Stabilität und Ästhetik führen [17–19]. Besonders bei hochpotenten Wirkstoffen ist die Reduktion von Staub ein Vorteil der Granulierung. Durch die

Einleitung

Vergrößerung der Partikel und somit Angleichung unterschiedlicher Partikelgrößen der Ausgangsstoffe sowie der Fixierung der Mischung im Granulat wird das Risiko der Entmischung, die schlimmstenfalls zur Ungleichverteilung des Wirkstoffs im Endprodukt führen kann, außerdem vermindert [10]. Ein weiterer Effekt größerer Partikel ist eine kleinere spezifische Oberfläche. Betrachtet man beispielhaft einen Würfel der Kantenlänge 1 mm, besitzt er eine Oberfläche von 6 mm^2 . Geht man davon aus, dass dieser aus acht Würfeln der Kantenlänge 0,5 mm gebildet wurde, die eine Oberfläche von insgesamt 12 mm^2 haben, unterscheidet sich die Größe der Oberflächen um den Faktor zwei. Mögliche Veränderungen der Oberflächenrauheit wurden in diesem Beispiel vernachlässigt. Das Verhältnis von Oberfläche zur Masse beziehungsweise dem Volumen ist entscheidend für das Fließverhalten. Anziehungskräfte, die abhängig von der Oberfläche sind, wirken sich negativ auf das Fließverhalten aus, während sich das Gewicht aufgrund der Erdanziehung positiv auf das Fließen auswirkt. Je größer Partikel werden, desto mehr Einfluss haben die fließfördernden Kräfte. Ein besseres Fließverhalten durch größere Partikel beziehungsweise Agglomerate erleichtert die Verarbeitung und führt unter anderem durch eine bessere Befüllung der Matrize in der Tablettenpresse zu Tabletten gleicher Masse. Einen weiteren Vorteil für die Tablettierung bietet die höhere Porosität der Granulate im Vergleich zum Pulver. Diese erleichtert die zur Tablettierung erforderliche Deformation des Materials, sodass bei gleichem Kraftaufwand härtere Tabletten entstehen [20].

Nachteilig bei der Granulierung sind der zeitliche und der finanzielle Aufwand eines oder mehrerer zusätzlicher Prozessschritte, die entwickelt, durchgeführt und überwacht werden müssen und für die erforderliche Geräte vorhanden sein müssen.

1.2.2 Mechanismen der Granulatbildung

Der Mechanismus der Granulatbildung wirkt sich auf die CQA wie die Partikelgrößenverteilung (particle size distribution, PSD), die Gleichförmigkeit des Wirkstoffgehalts sowie die Granulatmikrostruktur aus [21]. Er wird häufig als dreischrittiger Prozess beschrieben, bei dem nach Benetzung und Kernbildung zunächst Verdichtung und Zusammenschluss und dann Abrieb und Bruch erfolgen [22].

Die Granulierflüssigkeit verteilt sich über das Pulver und benetzt die Partikel. Die Granulatkerne werden gebildet [23,24]. Die Art der Kernbildung ist dabei abhängig von der PSD der Pulvermischung, der Tropfengröße der Granulierflüssigkeit und der Benetzung des trockenen Materials durch die Granulierflüssigkeit [23,25]. Es werden mehr Bindungen aufgebaut und stabilere Granulate erhalten, wenn die Granulierflüssigkeit gut auf dem Pulver spreitet [22]. Die Kerne lagern sich zu Agglomeraten zusammen, die durch Scherkräfte im Granulator verformt und verdichtet werden. Durch die Verdichtung wird in den Agglomeraten enthaltene Granulierflüssigkeit an die Oberfläche gedrückt und ermöglicht den Zusammenschluss mit weiteren Agglomeraten oder die Auflagerung von Pulver, sodass

das Partikelwachstum weiter voranschreitet [23,26,27]. Für den Zusammenschluss müssen sich die Granulate verformen [28]. Dabei müssen die das Granulat formenden Partikel ihre Position zueinander verändern, wobei die interpartikuläre Reibung durch im Granulat enthaltene Flüssigkeit vermindert wird [28]. Kollisionen der Granulate untereinander und mit dem Granulierer können die Granulate weiter verdichten [29], Abrieb und Bruch führen im Verlauf ebenfalls zu einer Veränderung der Agglomerate [23].

1.2.3 Trocknung

An eine Feuchtgranulierung schließt sich immer eine Trocknung an, da feuchte Granulate aneinander kleben und deshalb weiter agglomerieren können, schlecht fließen und eine geringe mikrobiologische Stabilität aufweisen [16]. Auf eine zu geringe Feuchte dürfen die Granulate auch nicht getrocknet werden, weil das Bindevmögen verloren gehen kann [16]. Sehr hohe Temperaturen und lange Trocknungszeiten belasten das Material und könnten zum Abbau und Schmelzen von Bestandteilen führen. Das Trocknungsverfahren muss deshalb hinsichtlich seiner Trocknungsbedingungen genau auf die gewünschten Zielparameter und auf die verwendete Formulierung und deren Eigenschaften abgestimmt werden. Zur Trocknung wird häufig ein Wirbelschichtgerät eingesetzt. Ein Luftstrom tritt dabei durch ein Bodensieb in die Trocknungskammer, bringt das dort vorliegende Granulat in Bewegung und führt zu dessen Trocknung. Bestimmend für die Trocknung sind hier die Temperatur, die Feuchte und der Durchsatz der Trocknungsluft sowie die Trocknungsdauer. In Standardgeräten ist keine kontinuierliche Trocknung, die für kontinuierliche Herstellungsverfahren benötigt wird, durchführbar. Auf Möglichkeiten der kontinuierlichen Trocknung wird in einem nachfolgenden Kapitel eingegangen (1.2.6.2.2).

1.2.4 Hilfsstoffe bei der Feuchtgranulierung und Tablettierung

1.2.4.1 Allgemeines

Hilfsstoffe sollen die „Arzneistoffe in eine zweckmäßig und sicher zu applizierende Form bringen“ [16]. Sie helfen die Freigabe des Wirkstoffs zu steuern und gewährleisten die Stabilität des Arzneimittels. Auch die Struktur des Granulats lässt sich durch die Hilfsstoffauswahl beeinflussen. Die Granulatstruktur wirkt sich auf die Eigenschaften des Granulats, wie beispielsweise seine mechanische Stabilität, aber auch auf die Eigenschaften von aus den Granulaten hergestellten Tabletten aus. Der Formulierungsentwicklung kommt somit eine große Bedeutung zu [30]. Ein Hilfsstoff kann sich dabei stark auf genau eine Produkteigenschaft, aber ebenso auch auf viele Produkteigenschaften auswirken [31]. Die Hilfsstoffe wirken dabei nicht unabhängig voneinander, sondern die Gesamtheit der Formulierung ist entscheidend. Ein Beispiel dafür lieferte die Studie von Morkhade et al. [32]. In der Formulierung mit Lactose als Füllstoff führte das Bindemittel Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC)

Einleitung

zu einer höheren Schüttdichte des Granulats als das Bindemittel Povidon (PVP). In der Mannitol-Formulierung hingegen verhielten sich die Schüttdichten umgekehrt [32].

Zur Zusammenstellung der Formulierung stehen zahlreiche Handelsprodukte zur Verfügung, die sich in ihrer Funktion, sowie den molekularen und partikulären Eigenschaften unterscheiden. In festen Arzneiformen wie Tabletten werden typischerweise Füllmittel, Bindemittel, Zerfallhilfsmittel, Fließregulierungsmittel und Schmiermittel eingesetzt. Gleiche oder ähnliche Stoffe wie in der Pharmaindustrie werden auch als Zusätze in der Lebensmittelindustrie oder anderen Branchen eingesetzt. Für den Einsatz in Arzneimitteln müssen Hilfsstoffe nach EU-Richtlinien zugelassen werden [33]. Diese Richtlinien unterscheiden sich von denen, die für Lebensmittel gelten. Anforderungen, die an Hilfsstoffe gestellt werden, sind physiologische Verträglichkeit und eine Herstellung, die gleiche chemische und physikalische Eigenschaften für verschiedene Chargen ermöglicht. Sie sollten außerdem abgesehen von ihrer angestrebten Funktion inert sein [33]. Zur Zulassung eines Arzneimittels sind laut „Note for guidance on excipients, antioxidants and antimicrobial preservatives in the dossier for application for marketing authorisation of a medicinal product“ umfangreiche Informationen zu den verwendeten Hilfsstoffen anzugeben. Die Art und Menge jedes Hilfsstoffs müssen deklariert werden [34].

In der Literatur werden die Auswirkungen unterschiedlicher Ausgangsstoffe auf die Formulierung beschrieben. Ryckaert et al. charakterisierten in einer TSG-Studie 15 Wirkstoffe, neun Füllmittel und drei Bindemittel und untersuchten, wie sich die Ausgangsstoffe auf die Granulate auswirkten [35]. Die sieben wichtigsten Pulvereigenschaften waren dabei die Auflösungsgeschwindigkeit, die Kompressibilität (relative Volumenänderung bei Druckausübung), die in die Kompaktierung geflossene Energie, die Sorption bei 40 % relativer Feuchte, die Wasserbindekapazität, die Stampfdichte und die Löslichkeit. Eine höhere Wasserbindekapazität führte beispielsweise zu einem höheren Feinanteil, da weniger Flüssigkeit zum Lösen von Material zur Verfügung stand. Die Fließfähigkeit und die spezifische Oberfläche waren hingegen von geringer Relevanz. Eine Variation des Bindemittels und somit der Bindemittelleigenschaften wirkte sich auch nur geringfügig aus. Dies begründeten die Autoren mit dem geringen Anteil des Bindemittels in der Formulierung (2-5 %). Außerdem unterschieden sich die verwendeten Bindemittel untereinander weniger in ihren Eigenschaften als die anderen Stoffe. Eine geringere Dichte von Pulverbett und Partikeln sowie eine größere Kompressibilität führten zu größeren und stabileren Granulaten. Die Autoren vermuteten, dass ein größeres Porenvolumen im Pulverbett vorteilhaft für den Granulierprozess ist, da die Benetzung und Verteilung der Flüssigkeit in diesem Fall erleichtert sein könnte. Insgesamt stellten sie in ihrer Studie einen größeren Einfluss der Eigenschaften der Ausgangsstoffe als der Prozessparameter fest. In anderen Studien zeigte sich die Partikelgröße der Ausgangsstoffe als relevant. Die Granulatgröße war invers proportional zur Partikelgröße des DCP-Pulvers in einer Studie von Kristensen et al. [36]. Die Wirkstoffpartikelgröße hatte bei Badawy et al.

einen Einfluss auf mehrere Granulateigenschaften [37]. Die Granulatgröße, Porosität und Kompressibilität waren umgekehrt proportional zur Pulverpartikelgröße. Größere Granulate, die aus kleineren Partikeln des Ausgangsstoffs entstanden, ließen sich somit besser verdichten. Einen gegenteiligen Zusammenhang beobachtete Hwang et al. [38]. Bei kleinerer Partikelgröße der Ausgangsstoffe erhielten sie kleinere Granulate. Die unterschiedlichen Ergebnisse lassen sich durch die Granulierverfahren und Ausgangsstoffe erklären, die zu unterschiedlichen Mechanismen der Granulatbildung geführt haben könnten. Hwang et al. [38] verwendeten TSG, während Kristensen et al. [36] und Badawy et al. [37] HSG nutzten.

1.2.4.2 Füllmittel

1.2.4.2.1 Allgemeines

Insbesondere bei niedrig dosierten Wirkstoffen werden Füllmittel benötigt, um ein akzeptables Produktvolumen zu erreichen. Bei höher dosierten Wirkstoffen können ebenfalls Füllmittel erforderlich sein, wenn die Materialeigenschaften eine Granulierung beziehungsweise Tablettierung nicht ermöglichen. Es gibt allerdings auch Wirkstoffe, die ohne Füllstoff verarbeitbar sind. In einer Studie von Meier et al. wurden beispielsweise Granulate und Tabletten mit 89,8 % Wirkstoff (Hydrochlorothiazid), 10 % Zerfallhilfsmittel (Natriumstärkeglykolat) und 0,2 % Fließregulierungsmittel (hochdisperses Siliciumdioxid) hergestellt [39]. Die Formulierung müsste allerdings noch optimiert werden, da der Zerfall nicht den Vorgaben des Arzneibuchs entsprach. Bei hohem Füllmittelanteil aufgrund geringer Wirkstoffdosierung ist anzunehmen, dass die Füllmitteleigenschaften für das Produkt sehr wichtig sind, da das Füllmittel den Großteil der Formulierung ausmacht. Portier et al. erhielten Granulate gleicher Eigenschaften, wenn das verwendete hochdosierte Füllmittel gleich blieb [40]. Auch in einer weiteren Studie stellten sie einen entscheidenden Einfluss des Füllmittels fest [41]. Ebenso berichteten Willecke et al. von einem größeren Einfluss der Eigenschaften des Füllmittels als der des Bindemittels [42].

Als Füllmittel werden vorwiegend Lactose, mikrokristalline Cellulose (MCC), aber auch Calciumhydrogenphosphat (DCP) und Mannitol verwendet, wobei Hwang et al. Lactose und MCC als meistverwendete Hilfsstoffe in der pharmazeutischen Industrie beschrieben [38]. Verwendung finden somit sowohl organische als auch anorganische Stoffe, die sich außerdem in ihrer Affinität zu Wasser als am meisten verwendeter Grundlage der Granulierflüssigkeit unterscheiden. Bei der Auswahl der Füllmittel wird außerdem Wert auf die Deformationseigenschaften der Stoffe gelegt. Um sowohl plastische als auch spröde Verformung zu erhalten, werden als übliche Praxis zwei Füllstoffe miteinander kombiniert [43]. Als wichtige Faktoren, die das Verhalten der Füllmittel bestimmen, werden der Feuchtigkeitsgehalt, die Partikelgröße und -morphologie, die Schüttdichte, die spezifische

Oberfläche, die Kristallinität, der Herstellungsprozess und (soweit zutreffend) der Polymerisationsgrad genannt [31].

1.2.4.2.2 Lactose

Bei Lactose, auch bezeichnet als Milchzucker, handelt es sich um ein Disaccharid aus Glucose und Galactose [33]. Der wenig süß schmeckende Zucker kann als alpha- oder beta-Modifikation vorliegen, die sich in Löslichkeit, Schmelzpunkt und Dichte unterscheiden [44]. Die Modifikation wird durch das Herstellungsverfahren bestimmt [33]. Lactose wird pharmazeutisch vorwiegend als alpha-Lactose-Monohydrat eingesetzt. Zur Direkttablettierung werden Lactose-Qualitäten verwendet, die durch Agglomeration, Sprühtrocknung oder Walzentrocknung eine bessere Tablettierbarkeit aufweisen als nicht modifizierte Lactose [33]. Beispielsweise bietet der Hersteller Meggle unter anderem mit der Produktgruppe GranuLac gemahlene Lactose mit begrenzter Fließfähigkeit zur Granulierung, mit der Produktgruppe Tablettose agglomerierte Lactose mit guter Fließfähigkeit zur Direkttablettierung sowie der Produktgruppe FlowLac sprühtrocknete Lactose mit einem amorphen Anteil zwischen 10 und 15 % zur Direkttablettierung an [45–47]. Der amorphe Anteil erhöht die plastische Verformbarkeit [16], ansonsten ist der dominierende Verformungsmechanismus Bruch [48].

Lactose ist inkompatibel mit einigen Wirkstoffen, die mit der Carbonyl- beziehungsweise Hydroxy-Gruppe am anomeren Kohlenstoffatom des cyclischen Halbacetals reagieren können und kann beispielsweise die Maillard-Reaktion mit primären (und eingeschränkt mit sekundären) Aminen eingehen, die zu einer Braunfärbung führt [49,50]. Aufgrund möglicher Unverträglichkeit streben manche Hersteller an, andere Füllmittel als Alternative zu Lactose zu verwenden [16]. Ein weiterer Nachteil von Lactose ist ein schmaler Toleranzbereich des L/S. Bereits geringe Schwankungen bei der Flüssigkeitsdosierung können sich auf den Prozess auswirken [51]. Aufgrund der geringen Wasseraufnahmekapazität bei hoher Kristallinität und Löslichkeit bezeichnete Willecke alpha-Lactose-Monohydrat sogar als „worst case“-Füllmittel [52]. Nichtsdestotrotz ist Lactose das meistverwendete Füllmittel bei der Feuchtgranulierung [53], wurde bereits in vielen Studien zur TSG als Füllmittel verwendet [35,38,40–42,54–74] und ist somit als sehr gut erprobtes und geeignetes Material für diesen Prozess anzusehen. Zu den in den Studien verwendeten Handelsprodukten gehören unter anderem Pharmatose 200M (z.B. [54]) und Granulac 200 (z.B. [70]). In den verschiedenen Lactosequalitäten vergleichenden Studien wurde festgestellt, dass größere Partikel weniger Kohäsion zeigten und besseres Fließverhalten aufwiesen [38]. Dies ist für eine kontinuierliche Zudosierung des Materials von Vorteil, insbesondere wenn dadurch auf die Zugabe und vorherige Untermischung eines Fließregulierungsmittels verzichtet werden kann. Auch Fu et al. beschrieben, dass Veränderungen der Lactose durch Modifikation der Partikelgröße und Partikelform das Fließverhalten signifikant beeinflussen [75]. Beim Vergleich von Spherolac und Flowlac zeigte Flowlac durch die rundere Partikelform bei gleicher Partikelgröße ein besseres Fließverhalten. Gleichzeitig ließ sich Flowlac durch

Einleitung

eine bereits ohne Druckausübung vorhandene enge Partikelausrichtung schlechter verdichten als Spherolac. Bei Spherolac und Inhalac (kleinere Partikel als Spherolac) war aufgrund der zunächst lockereren Partikelpackung Inhalac besser unter Druck verdichtbar. Für die Permeabilität waren große, ungleich geformte Partikel von Vorteil, die große Poren im Pulverbett erzeugten [75].

1.2.4.2.3 Mikrokristalline Cellulose

MCC ist ein Polymer aus beta-glykosidisch 1,4-verknüpften Glucose-Monomeren und wird aus Zellstoff oder Rohcellulose hergestellt [33]. Diese wird mit Mineralsäuren versetzt, erwärmt und zerkleinert. Durch die Säure wird eine partielle Hydrolyse der amorphen Anteile angestrebt, die den Polymerisationsgrad auf 200-300 verringert. Durch die Hydrolyse in den hauptsächlich ungeordneten amorphen Anteilen kommt es zur Erhöhung der Kristallinität (Kristallinitätsindex von Cellulosepulver etwa 0,3; MCC etwa 0,7) [16]. Durch Sprühtrocknung wird ein Produkt erhalten, das sich für die Direkttablettierung eignet und sich durch hohe plastische Verformbarkeit auszeichnet. Dies ermöglichen durch die schnelle Trocknung erhaltene Dislokationen und Gleitebenen, die während der Tablettierung aufgebrochen werden [16], während neue Wasserstoffbrückenbindungen aufgebaut werden [31]. Pharmazeutische Verwendung bei der TSG finden vor allem die Handelsprodukte Avicel PH101 [40,41,54,56–58,61–63,65–69,72,74] und Avicel PH102 [30,43,55,59,76], die sich durch ihre Partikelgröße unterscheiden. Weitere bei der TSG verwendete Typen sind Vivapur 101 [7] und Comprecel (M101, M102, M212 [38]). Willecke et al. [42] und Ryckaert et al. [35] (jeweils Avicel PH101, Avicel PH105 und Avicel PH301) sowie Hwang et al. [38] (Comprecel M101, M102 und M212) verglichen verschiedene MCC-Typen und fanden heraus, dass gröbere MCC weniger kohäsiv agiert und somit besser fließt. Durch Portier et al. wurde beschrieben, dass Schwankungen der Eigenschaften bei verschiedenen MCC-Chargen zu Unterschieden in der Granulierung führten. Chargen mit einer geringeren Wasserbindekapazität, geringerer Feuchte und höherer Schüttdichte brachten Granulate mit besseren Eigenschaften hervor [58]. Die Schwankungen zwischen den Chargen sind durch den natürlichen Ursprung der MCC bedingt und sollten bei der Verarbeitung berücksichtigt werden [77]. Die unterschiedliche Wasserbindekapazität wird auf einen unterschiedlichen Kristallinitätsgrad zurückgeführt [78]. MCC ist dafür bekannt die Formulierung aufgrund der hohen Wasserbindekapazität weniger anfällig gegenüber Schwankungen der Granulierbedingungen zu machen und wird häufig mit einem wasserlöslichen Füllstoff wie Lactose kombiniert, der bei der Trocknung Feststoffbrücken ausbildet [38,43]. Diese Kombination wird in einem Verhältnis von 1:1 als sehr robuste Formulierung zur Granulierung verschiedener Wirkstoffe in unterschiedlichen Dosierungen beschrieben [40,58,61,62].

1.2.4.2.4 Calciumhydrogenphosphat

DCP ist ein anorganisches, geschmackloses und geruchloses weißes Pulver [33]. Es ist praktisch unlöslich in Wasser und kann in kristallwasserhaltiger (Dihydrat) und in wasserfreier Form hergestellt

werden. Calciumhydrogenphosphat verformt sich praktisch ausschließlich durch spröden Bruch und zeigt nur eine geringe elastische Rückdehnung [16]. Es wird wie Lactose und MCC in der Granulierung eingesetzt, doch finden sich hier weniger Studien als bei den beiden zuvor beschriebenen Füllmitteln [54,70,76,79–82]. Durch die Unlöslichkeit in Wasser werden die Bindungen bei der Feuchtgranulierung nur durch das Bindemittel aufgebaut [81,83]. Somit ist umso mehr auf die Auswahl des richtigen Bindemittels zu achten. Außerdem könnten unlösliche Materialien wie DCP durch schlechte Benetzung das Eindringen der Granulierflüssigkeit in das Pulverbett erschweren und damit eine größere Menge an Granulierflüssigkeit erfordern [40,83], wobei Löslichkeit und Benetzung nicht zwangsläufig korrelieren. Von Vorteil ist, dass die bei der Tablettierung durch Bruch entstandenen neuen Oberflächen zur Ausbildung von Bindungen zur Verfügung stehen und die Druckfestigkeit der Tabletten weniger von der Porosität der Granulate abhängig ist als bei anderen Materialien, sondern mehr auf der Bildung der neuen Oberflächen beruht [84,85].

1.2.4.2.5 Weitere Füllmittel

Auch der Zuckeralkohol Mannitol findet in der Feuchtgranulierung als Füllmittel Verwendung und trägt durch seine Löslichkeit im häufig als Granulierflüssigkeit verwendeten Wasser selbst zur Bildung von Granulaten bei. In Studien wurden unter anderem die Handelsprodukte Pardeck M200 [7,42,54] und Pearlitol [7,30,35,43,83,86] genutzt. Durch ein geringeres Risiko für Inkompatibilitäten stellt Mannitol eine Alternative zu Lactose dar. Ebenfalls wurde Maisstärke als Füllmittel bei der TSG eingesetzt [35,86].

1.2.4.3 Bindemittel

Bindemittel – als Teil der Pulvermischung oder gelöst in der Granulierflüssigkeit – sollen das Granulat und später die Tablette durch Ausbildung eines kohäsiven Netzwerks zusammenhalten und wirken sich dabei positiv auf Wirkstoffverteilung, Granulatgrößenverteilung, Granulatfriabilität und Tablettendruckfestigkeit aus [81,87]. Es ist allerdings auch möglich, dass ein positiver Effekt des Bindemittels sich noch nicht im Granulat, sondern erst in der Tablette zeigt [71,88]. Für die kontinuierliche Herstellung durch TSG scheint eine Zugabe in trockener Form einfacher umsetzbar zu sein als die kontinuierliche Herstellung einer Bindemittellösung. Die Bindemittel müssen bei Zugabe in trockener Form gut benetzbar sein, über eine hohe Lösungsgeschwindigkeit verfügen und schnell Bindungen aufbauen, da die Zeit zur Granulierung mit 5-20 s Verweilzeit im Granulierer sehr kurz ist [10,77,89]. Als Bindemittel werden Polymere natürlichen, halbsynthetischen und vollsynthetischen Ursprungs oder auch Zucker wie Maltodextrin genutzt [81]. Viel Verwendung finden die Polymere Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC), Hydroxypropylcellulose (HPC), Povidon (PVP) und Polyvinylalkohol (PVA) [87]. Das Bindemittel muss so ausgewählt werden, dass es die mechanische Stabilität von Granulat und Tablette sicherstellt, aber trotzdem Bruch und Verformung der Granulate

Einleitung

bei der Tablettierung, sowie die Wirkstofffreisetzung und einen dafür gegebenenfalls notwendigen Zerfall der Tablette zulässt.

Vandevivere et al. fanden in einem Vergleich verschiedener Bindemittel heraus, dass die Bindemittel unterschiedliche Mengen an Wasser benötigten, um effektiv zu wirken [81,83]. Im Vergleich zu einer bindemittelfreien Granulierung ist die notwendige Flüssigkeitsmenge vermindert [71]. Eine Erklärung wären stärkere Bindekräfte durch Bindemittel. Somit würden bereits bei geringerer Wassermenge ausreichend Bindemittelpartikel aktiviert, um Granulate zu erzeugen. Wichtige Eigenschaften der Bindemittel in den Studien von Vandevivere et al. waren die Klebrigkeit der Bindemitteloberfläche (erhöht bei höherer Viskosität), die Auflösungsgeschwindigkeit und die Benetzungswinkel, wobei eine hohe oder geringe Ausprägung der genannten Eigenschaften je nach Löslichkeit der restlichen Formulierung von Vorteil waren [81,83]. Für die DCP-Formulierung waren Bindemittel mit langsamer Auflösung, hoher Viskosität und guter Benetzung von DCP erforderlich, da so eine viskose Bindemitteloberfläche mit hoher Klebrigkeit entstand. Bei der Mannitol-Formulierung waren hingegen eine hohe Auflösungsgeschwindigkeit, eine geringe Viskosität und eine gute Benetzung des Mannitols vorteilhaft, da Mannitol durch seine Löslichkeit die Verfügbarkeit des Wassers verringerte. In einer Studie von Denduyver konnten diese Ergebnisse allerdings nicht bestätigt werden, da ein gegenteiliger Trend beobachtet wurde. Hier hatten die besten Bindemittel für eine gut wasserlösliche Formulierung eine langsame Auflösungsgeschwindigkeit und eine hohe Viskosität [90].

HPC als wichtigstes in dieser Arbeit verwendetes Material wird im Abschnitt 1.4 genauer vorgestellt.

HPMC ist wie MCC und HPC ein Molekül auf Cellulosebasis. Einige freie Hydroxy-Gruppen wurden mit Hydroxypropyl- und Methylresten substituiert. HPMC-Qualitäten geringen Molekulargewichts (molecular weight, MW) werden als Bindemittel in der Granulierung verwendet. Höhermolekulare Qualitäten können ebenfalls bei der Granulierung verwendet werden und die Freisetzung verlangsamen [91,92].

PVP ist ein synthetisches Produkt aus Vinylpyrrolidon-Monomeren, das sich durch eine hohe Wasserlöslichkeit unter Bildung einer klebrigen Lösung mit verhältnismäßig geringer Viskosität auszeichnet [93]. Als Bindemittel wurde es sowohl trocken als auch gelöst in der Granulierflüssigkeit in zahlreichen Studien verwendet. Dabei kamen beispielsweise die Handelstypen Kollidon 30 [35,38,41,42,61,64,70,71,73] und Kollidon 25 [7,55] von BASF, die sich durch ihr MW unterscheiden, zum Einsatz. Auch Handelsprodukte anderer Hersteller mit ähnlicher Kettenlänge wurden in Studien als Bindemittel eingesetzt [60,79,94]. Einige Studien verglichen auch verschiedene Kettenlängen [81,83].

Auch in der Granulierung als Bindemittel verwendet werden beispielsweise Copovidon (Kollidon VA64 [86,95,96]), Polyvinylalkohol (Parteck MXP [81,83]), Hydroxypropylberberinstärke (Lycoat® RS 720 [81,83]) und Maltodextrin (Glucidex® 2 und 6, Lycatab DSH [81,83]).

1.2.4.4 Zerfallhilfsmittel

1.2.4.4.1 Allgemeines

Zerfallhilfsmittel werden eingesetzt, um die Struktur der Arzneiform bei Kontakt mit Wasser aufzulockern, somit das Eindringen von Wasser zu verbessern und die Freisetzung des Wirkstoffs zu beschleunigen [97]. Hocheffektive Zerfallhilfsmittel, sogenannte Superzerfallhilfsmittel, führen bereits in Konzentrationen von 1-4 % zu einem schnellen Zerfall [16]. Zu dieser Stoffgruppe gehören die quervernetzten Qualitäten von Carmellose-Natrium (xCMC), Povidon (xPVP) und Natriumstärkeglykolat (NSG). Durch die Quervernetzung kommt es zu einer starken Verringerung bis Aufhebung der Löslichkeit in Wasser und zur Begrenzung der Quellbarkeit. Die Zerfallhilfsmittel können vor der Granulierung (intragranulär) oder nach der Granulierung (extragranulär) zugegeben werden. Wichtige Eigenschaften von Zerfallhilfsmitteln sind die Partikelgröße, der Substitutionsgrad, der Quervernetzungsgrad und die Quellbarkeit, aber auch der Feuchtigkeitsgehalt, die Lokalisation in der Arzneiform, der Pressdruck bei der Tablettierung, die Konzentration sowie die Wechselwirkungen mit anderen Formulierungsbestandteilen wirken sich auf die Wirksamkeit des Zerfallhilfsmittels aus [31].

1.2.4.4.2 Croscarmellose

Das Cellulosederivat xCMC besitzt als Substituenten Carboxymethylreste, die als Natriumsalz vorliegen. Bei xCMC beträgt der durchschnittliche Substitutionsgrad etwa 0,7 [16]. Durch die Substitution ist xCMC zwar hydrophil, durch die Quervernetzung aber unlöslich. Das Zerfallhilfsmittel wurde in zahlreichen Studien intragranulär [30,43,55,59,60,65–70,72] verwendet. Ein extragranulärer [7,42,55] Einsatz wurde ebenfalls untersucht. Das in den betrachteten Studien am häufigsten verwendete Handelsprodukt war Ac-Di-Sol. Die Struktur von xCMC ist faserig [98]. Durch seine hohe Hydrophilie kann xCMC Wasser in die Tablette hineinziehen [98].

1.2.4.4.3 Crospovidon

Ein weiteres Zerfallhilfsmittel ist das wasserunlösliche synthetische Polymer xPVP [98]. Die Quervernetzung bei xPVP erfolgt physikalisch durch Verknäuelung [16]. Es weist eine sehr poröse Struktur auf und wird deshalb auch als Popcorn-Polymer bezeichnet [16]. Die Verwendung des Polymers wurde in mehreren Studien zur Feuchtgranulierung beschrieben [86,99–102]. Menth et al. verwendeten xPVP beispielsweise jeweils zur Hälfte intra- und extragranulär [86], andere Studien verglichen intragranuläre, extragranuläre und verteilte Platzierung [99,100]. Zu den verwendeten Typen gehören Polyplasdone und Kollidon CL.

1.2.4.4.4 Natriumstärkeglykolat

NSG ist ein Stärkederivat und besitzt somit als Grundstruktur Glucoseeinheiten. Das Derivat wird aus Stärke durch Substitution zur Erhöhung der Hydrophilie und Quervernetzung zur Verminderung der Löslichkeit und Gelbildung hergestellt [31]. Die mit einem durchschnittlichen Substitutionsgrad von 0,1 bis 0,5 O-carboxymethylierten Glucoseketten sind untereinander über Phosphorsäurediesterbrücken (z.B. Primojel) oder ohne Vernetzungsagens über einen Ester zwischen Carboxylgruppe und Hydroxylgruppe (Vivastar) verbunden [16]. Handelsprodukte wie Primojel und Explotab wurden bereits intragranulär und extragranulär verwendet [80,99–103].

1.2.4.4.5 Zerfallsmechanismen

Es werden hauptsächlich drei Zerfallsmechanismen beschrieben: Quellung (swelling), Kapillareffekt (wicking) und Formgedächtnis (shape/strain recovery) [104–107]. Eine Quellung wird in vielen Studien als Mechanismus des Tablettenzerfalls genannt [108–113] und ist eine in alle Richtungen erfolgende Volumenzunahme eines Partikels oder einer Tablette, die durch Kontakt mit Wasser hervorgerufen wird [112]. Dabei dringt Wasser in den Partikel ein, gelangt zwischen die Polymerketten und wirkt somit als Weichmacher. Die Polymerketten werden entwirrt, ihr Abstand nimmt zu und das Volumen des Partikels steigt. Die konstante Zunahme des Volumens kann allerdings auch dazu führen, dass Wasser wieder aus dem Partikel herausgepresst wird [110]. Der Zerfallsmechanismus Quellung ist als Hauptmechanismus für xCMC und NSG [108,110–113] beschrieben. An einigen Stellen wird Quellung auch als Mechanismus von xPVP genannt [114,115]. Der Kapillareffekt ist ein durch Kapillarkraft erzeugter Wassereinstrom in die porenhaltige Tablettenstruktur. Auch andere Bestandteile in der Formulierung können die Wasserpenetration in die Tablette durch ihre Hydrophilie unterstützen, sodass die Beschreibung des Kapillareffekts als primärer Zerfallsmechanismus kritisch bewertet wird [116]. Stattdessen wird er teilweise als Voraussetzung für die Aktivierung des Zerfallhilfsmittels eingestuft [116]. Die Verbesserung des Eindringens von Wasser kann eine Erweichung der Tablette bewirken, auch wenn nicht unmittelbar der Tablettenzerfall ausgelöst wird [117]. Für den Kapillareffekt ist die Form und Größe der Poren wichtig [116]. Das Formgedächtnis ist im Gegensatz zur Quellung keine Volumenzunahme in alle Richtungen. Stattdessen erfolgt die Volumenzunahme in die entgegengesetzte Richtung der Verdichtung während des Tablettiervorgangs. Die Rückverformung wird durch Kontakt des Zerfallhilfsmittels mit Wasser ausgelöst [111]. Die Formänderung der Partikel des Zerfallhilfsmittels ist beschränkt, da sie nur ihre ursprüngliche Form wieder einnehmen. Dadurch wird kein Wasser aus der Tablette herausgedrückt, sondern es kann solange eindringen bis alle Poren abgesättigt sind [110]. Um die Möglichkeit einer Rückverformung zu gewährleisten, muss während des Verdichtungs Vorgangs bei der Tablettierung genug Energie eingebracht werden [118]. Bedenkt man diesen Zusammenhang, kann ein höherer Energieeintrag während der Verdichtung, also die

Verwendung einer höheren Presskraft, zu einem schnelleren Zerfall führen. Das Formgedächtnis wird als Hauptmechanismus der Zerfallhilfsmittel xPVP [110,111,119] und seltener xCMC [112] genannt.

1.2.4.5 Schmiermittel

Schmiermittel werden eingesetzt, um die Reibung zwischen Partikeln, Granulaten, Matrize und Stempeln bei der Tablettierung zu vermindern [16]. Sie basieren häufig auf Fettsäuren. Zu den häufig verwendeten Schmiermitteln gehören Magnesiumstearat, Stearinsäure und Natriumstearylformurat. Das in dieser Arbeit verwendete Magnesiumstearat ist ein sich fettig anführendes, in Wasser unlösliches Pulver [16]. Die lamellare Struktur ermöglicht eine Verreibung auf Oberflächen, sodass eine hydrophobe Tablettenoberfläche entstehen kann. Handelsprodukte sind beispielsweise Pardeck LUB MST und Ligamed [54,74,86]. Die Konzentrationen der Schmiermittel sind gering, bei Magnesiumstearat liegen sie bei 0,5 bis 1 % [31].

1.2.4.6 Weitere Stoffe

Neben den bereits genannten Stoffen können auch für weitere Funktionen Hilfsstoffe bei der Granulierung und Tablettierung eingesetzt werden.

Zur Verbesserung der Benetzung werden teilweise oberflächenaktive Substanzen der Granulierflüssigkeit zugesetzt. Beschrieben werden beispielsweise Polysorbat 80 [59] oder Natriumlaurylsulfat [61]. Durch die Zugabe von Natriumlaurylsulfat konnte beispielsweise das L/S reduziert werden, was von Vorteil für Formulierungen sein könnte, die die Kapazität des Trocknungsprozesses ohne Verminderung des L/S überschreiten würden [61,77].

Zur Verbesserung des Fließens wird hochdisperses Siliciumdioxid eingesetzt, sodass beispielsweise ein Dosierer über eine gleichförmige Beladung der Dosierschnecken die Pulvermischung gleichmäßig in den Granulierer einfüllen kann. Dies ermöglicht hochdisperses Siliciumdioxid unter anderem durch Belegung der Partikeloberflächen und Reduktion der interpartikulären Wechselwirkungen sowie Bindung von fließvermindernder Feuchtigkeit [16]. Ein Anteil von häufig weniger als einem Prozent ist dabei ausreichend um das Fließverhalten zu verbessern [31]. Die Aerosil-Produktreihe gehört dabei zu den häufig verwendeten Produkten zur Fließregulierung [42,80]. Im Interesse einer kontinuierlichen Herstellung ohne Vorbereitung von Pulvermischungen sind Rohstoffe und Dosierer von Vorteil, die ohne Zusatz eines Fließregulierungsmittels genutzt werden können.

1.2.5 Granuliermethoden

1.2.5.1 Allgemeines

Wie bereits beschrieben, stehen zur Feuchtgranulierung verschiedene Methoden zur Verfügung, die nachfolgend kurz vorgestellt werden. Für die HSG werden die trockenen Bestandteile der Formulierung in den Granulierer gegeben, der aus einem verschließbaren Behälter mit einem Rührer am Boden

sowie einem Zerkleinerer besteht. Außerdem existiert eine Vorrichtung zur Zugabe der Granulierflüssigkeit. Das Material wird gerührt und dabei eine homogene Mischung erzeugt. Die Granulierflüssigkeit wird im nächsten Schritt, meist von oben über eine Düse, zugegeben. Der an einer erhöhten Position angebrachte Zerkleinerer zerkleinert gegebenenfalls entstehende große Agglomerate. Die Trocknung erfolgt nach Abschluss des Granulierprozesses außerhalb des Granulierers. Wichtige gerätebedingte Einflussfaktoren bei dieser Granulierung sind die Form und Position von Rührer und Zerkleinerer, ihre Geschwindigkeit und der Füllstand des Granulierers [53].

Bei der Wirbelschichtgranulierung wird durch einen Luftstrom das eingefüllte trockene Material in Bewegung versetzt. Die Luft durchströmt das Gerät von unten nach oben, wobei ein Siebboden den Materialverlust am unteren Ende der Kammer und ein oder mehrere Filter den Materialverlust am oberen Ende der Kammer verhindern. Über eine Sprühdüse, die je nach Aufbauvariante des Geräts von oben, von der Seite oder von unten sprüht, wird die Granulierflüssigkeit auf das sich bewegende Granulat gesprüht. Die das Wirbelbett erzeugende warme Luft führt zur Trocknung des Granulats während des Besprühens, um eine zu hohe Feuchte zu vermeiden sowie das Granulat in der Trocknungsphase zu trocknen. Besondere Einflussfaktoren bei diesem Granulierverfahren sind beispielsweise die Aufbauvariante mit der Position der Düse, der Luftdurchsatz und die Temperatur sowie die Sprühdüse und das Verhältnis von Luft- und Flüssigkeitsdurchsatz.

Kontinuierlich zugegebenes Pulver wird bei der Zweischnellen-Granulierung durch zwei Schnecken transportiert, gemischt und verdichtet und dabei an einer ausgewählten Position durch eine Düse mit Granulierflüssigkeit befeuchtet. Der Prozess wird genauer im Kapitel 1.2.6 beschrieben.

1.2.5.2 Vergleich der Feuchtgranulierungsmethoden

Neben den verwendeten Stoffen und Prozesseinstellungen rufen auch die Feuchtgranulierungsmethoden verfahrensabhängig typischerweise bestimmte Produkteigenschaften hervor. Die Granulatform ist bei HSG und FBG runder als bei TSG [120,121]. Durch unterschiedlich starke Scherung und Verdichtung ergeben sich auch bei der Granulatporosität Unterschiede zwischen den Verfahren. Die Porosität nimmt von FBG über TSG zu HSG ab [19,120]. In gleicher Reihenfolge nimmt die Granulatfriabilität, die Anfälligkeit für Materialabrieb an den Granulaten, ab [19]. Bei geringerer Porosität haben die agglomerierten Partikel geringere Abstände und somit mehr Kontaktflächen, die zu einer größeren Stabilität führen. Die Unterschiede in den Partikeleigenschaften wirken sich auch auf die Haufwerkseigenschaften aus. Es wird beispielsweise ein Zusammenhang von Sphärizität und Fließverhalten beschrieben, bei dem HSG zum besten Fließverhalten führte [19]. Es folgten TSG und FBG [19]. Durch eine weniger sphärische Partikelform verhaken sich die Partikel eher und Widerstand gegen das Fließen entsteht [19]. Karunanayake et al. beschrieben für die Ausbeute eine Zunahme von TSG über HSG zu FBG, wobei die Ausbeute bei TSG wesentlich geringer als bei den anderen

Granulierverfahren war [19]. Vorteilhaft bei der TSG ist ein geringerer Bedarf an Granulierflüssigkeit im Vergleich zu den anderen Feuchtgranulierverfahren [71,88].

Da die Tabletteneigenschaften durch die Granulateigenschaften bestimmt werden, kann sich auch ein Einfluss des Granulierverfahrens in den Tabletten wiederfinden [122]. Kytä et al. wie auch Autoren zuvor erhielten höhere Druckfestigkeiten bei Tabletten aus TSG-Granulaten im Vergleich zu HSG-Granulaten [30,121]. Als Gründe werden unter anderem die höhere Porosität und unregelmäßige Granulatform nach TSG genannt [121,123,124].

Aufgrund des Herstellungsprinzips von chargenweiser Herstellung (HSG, FBG) und kontinuierlicher Herstellung (TSG) ergeben sich Unterschiede bei Erhöhung der Produktmenge. Für HSG und FBG muss das Gerät mehr gefüllt, der Prozess wiederholt durchgeführt oder ein größeres Gerät verwendet werden. Dies stellt eine Herausforderung bei der Hochskalierung dieser Prozesse dar [55]. Bei der TSG hingegen reicht es im einfachsten Fall den Prozess länger zu betreiben. Auch wenn es bei HSG und FBG aus anderen Industriezweigen wie der Chemie- und Lebensmittelindustrie Ansätze für einen kontinuierlichen Betrieb gibt, scheint TSG aufgrund seiner Modularität der am besten geeignete Ansatz für einen kontinuierlichen Betrieb zu sein [13,125].

1.2.5.3 Walzenkompaktierung

Die Bildung von Granulaten durch RC beruht auf Minimierung des Abstands von Partikeln zueinander, um viele Kontaktpunkte zu schaffen und die Bindung der Partikel durch Van der Waals-Kräfte zu maximieren [19]. Die starke Verdichtung wird durch zwei gegenläufige Walzen erreicht, auf die das Material dosiert wird, sodass Granulate mit einer geringen Porosität (vergleichbar zur HSG) erhalten werden [19]. Durch die Drehung der Walzen gelangt das Material in den Spalt zwischen den Walzen und wird kompaktiert. Das erhaltene Komprimat, die sogenannte Schülpe, entsteht als Zwischenprodukt. Durch Mahlen der Schülpfen werden im nächsten Schritt die Granulate erzeugt.

1.2.5.4 Vergleich verschiedener Granuliermethoden

Neben unterschiedlichen Produkteigenschaften, die durch Feucht-, Trocken- und Schmelzgranulierung erzielt werden können, spielen auch der Wirkstoff und seine physikochemischen Eigenschaften eine Rolle bei der Wahl des Granulierverfahrens. Für temperaturempfindliche Wirkstoffe ist die Schmelzgranulierung eher ungeeignet und die Feuchtgranulierung muss aufgrund der bei der Trocknung verwendeten Wärme kritisch betrachtet werden. Für feuchtigkeitsempfindliche Wirkstoffe ist die Feuchtgranulierung mit Wasser ebenfalls ungeeignet. Gegebenenfalls können andere Lösemittel eingesetzt werden, die aufgrund ihrer Brennbarkeit oder toxischen Eigenschaften (und deshalb begrenzten Mengen im Produkt) nur unter größerer Vorsicht eingesetzt werden können. Selbst bei einer Eignung des Wirkstoffs für die Feuchtgranulierung ist der Energieaufwand für die Trocknung als nachteilig zu sehen. Dieser wäre bei organischen Lösungsmitteln geringer, dafür muss in die

Rückgewinnung oder aufwändigere Entsorgung dieser investiert werden. Als Vorteile der Feucht- gegenüber der Trockengranulierung werden eine höhere Kompaktibilität [55] und ein geringerer Feinanteil [122] beschrieben. Bei TSG und RC ermöglichen standardmäßig verwendete Geräte eine kontinuierliche Herstellung, sodass diese Verfahren aufgrund des Interesses an kontinuierlicher Herstellung von besonderer Bedeutung sind.

Die Auswahl des Herstellungsverfahrens sollte auf die angestrebten Eigenschaften des Zwischen- und Endprodukts abgestimmt werden, da sich die Eigenschaften des Zwischenprodukts wie PSD, Wirkstoffverteilung und Feuchte auf nachfolgende Prozessschritte und das Produkt auswirken [125–127].

1.2.6 Zweischnellen-Feuchtgranulierung

1.2.6.1 Allgemeines

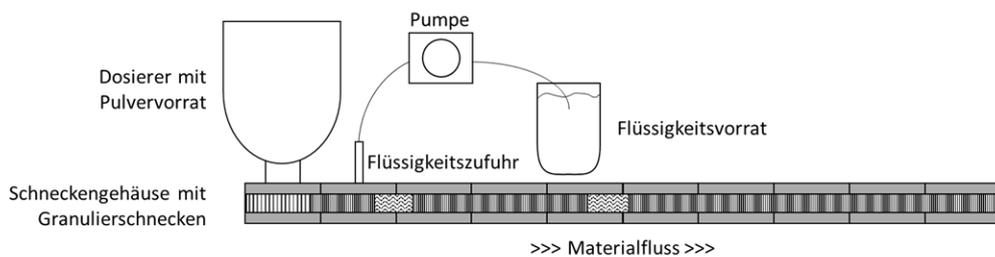


Abbildung 1: Aufbau eines Zweischnellen-Granulierers (modifiziert nach [95]).

Zweischnellen-Granulierer sind nach dem in Abbildung 1 dargestellten Schema aufgebaut. Über einen Dosierer wird die vorbereitete Pulvermischung dem Prozess zugeführt. Es ist auch möglich über mehrere Dosierer an verschiedenen Stellen Material auf die Schnecken zu geben. Hersteller bieten unterschiedliche Dosierertypen an, die mit den Granulierern kombiniert werden können. Die Dosierer unterscheiden sich in ihrem Aufbau und dosieren beispielsweise mit ein oder zwei Schnecken volumetrisch oder gravimetrisch. Die Schnecken sind in verschiedenen Ausführungen von Form und Länge erhältlich. Bei der volumetrischen Dosierung drehen sich die Schnecken mit einer konstanten Geschwindigkeit, sodass, eine gleichmäßige Befüllung der Schnecken vorausgesetzt, das gleiche Volumen den Dosierer pro Zeiteinheit verlässt. Bei einer gravimetrischen Dosierung befindet sich der Vorratsbehälter mit der Pulvermischung auf einer Waage, die ständig die Veränderung der Masse feststellt. Durch die Berechnung des Masseverlusts pro Zeit kann die aktuelle Dosierrate mit der Ziel-Dosierrate abgeglichen und die Geschwindigkeit der Schnecken angepasst werden. Je nach Software werden dabei auch bereits gemessene Werte früherer Prozesse zur Berechnung benutzt, um auch den Füllstand und daraus resultierende Änderungen auf das Dosierverhalten einzubeziehen. Im Vorratsbehälter können sich verschiedene Werkzeuge befinden, die eine Beladung der Dosierschnecken sicherstellen. Beim Verlassen des Dosierers gelangt das trockene Material auf die Granulierschnecken. Diese können sich in gleiche oder entgegengesetzte Richtung drehen, wobei in

letzterem Fall viel Scherung stattfindet und ein hoher Druck aufgebaut wird [120]. Durch die Drehung der Schnecken wird das Material durch den Granulierer transportiert. Die Granulierschnecken verhalten sich häufig selbstreinigend. Die Windungen greifen ineinander und es gibt nur einen kleinen Abstand zum Gehäuse, sodass Materialablagerungen verhindert werden. Das verfügbare Volumen zwischen den Schnecken sowie Schnecken und Wand begrenzt die mögliche Partikelgröße [128]. Wie in Abbildung 1 angedeutet, können die Granulierschnecken unterschiedlich geformte Bereiche enthalten, wobei beide Schnecken an der jeweils gleichen Position Elemente desselben Typs enthalten müssen. Die gewählte Schneckenkonfiguration wirkt sich auf Prozess und Produkt aus (1.2.6.5.5). Bei entsprechendem Aufbau des Granulierers ist es sogar möglich die Pulverbestandteile einzeln zuzugeben, diese im ersten Abschnitt des Geräts zu vermischen, in einem weiter hinten liegenden Abschnitt des Gehäuses die Flüssigkeit zuzugeben und am Ende Granulate mit einer homogenen Wirkstoffverteilung zu erhalten [64]. Das Gehäuse, in dem sich die Schnecken befinden, kann temperiert werden, um durch eine erhöhte oder verringerte Temperatur den Prozess zu beeinflussen oder eine festgelegte Temperatur beizubehalten. Dafür muss der durch Reibung entstehenden Aufheizung entgegengewirkt werden. Bei der Feuchtgranulierung werden üblicherweise Temperaturen zwischen 20 °C und 25 °C verwendet [38,56,63,64,66,86,128]. Die Zuführung der Granulierflüssigkeit erfolgt aus einem Vorratsgefäß über eine Pumpe durch eine Düse auf eine, beide oder zwischen die Schnecken. Die Flüssigkeit trifft auf das Pulver und es kommt während des Transports durch den Granulierer zur Vermischung und Granulatbildung. Die Vermischung wird unter anderem durch den Füllgrad des Granulierers und die Flüssigkeitssättigung der Granulate beeinflusst [129]. Die Granulate verlassen den Granulierer und müssen im Anschluss getrocknet werden.

1.2.6.2 Gerättypen

1.2.6.2.1 Allgemeines

Zweischnecken-Granulierer werden in der pharmazeutischen Industrie verwendet. Geräte für diesen Bereich werden beispielsweise von den Herstellern Leistritz, Thermo Fisher Scientific, GEA und L.B. Bohle angeboten. Die Hersteller bieten einen oder mehrere Granulierer-Typen an, die sich beispielsweise im Durchmesser und der Länge des Schneckengehäuses unterscheiden und deshalb für verschiedene Durchsätze geeignet sind. Eine Alternative zu den Zweischnecken-Granulierern sind Einschnecken-Granulierer, die ebenfalls zur Granulatherstellung genutzt werden können [130]. Sie haben nur eine eingeschränkte Vermischungskapazität und werden vor allem in der Plastikverarbeitung eingesetzt [120].

1.2.6.2.2 QbCon 1

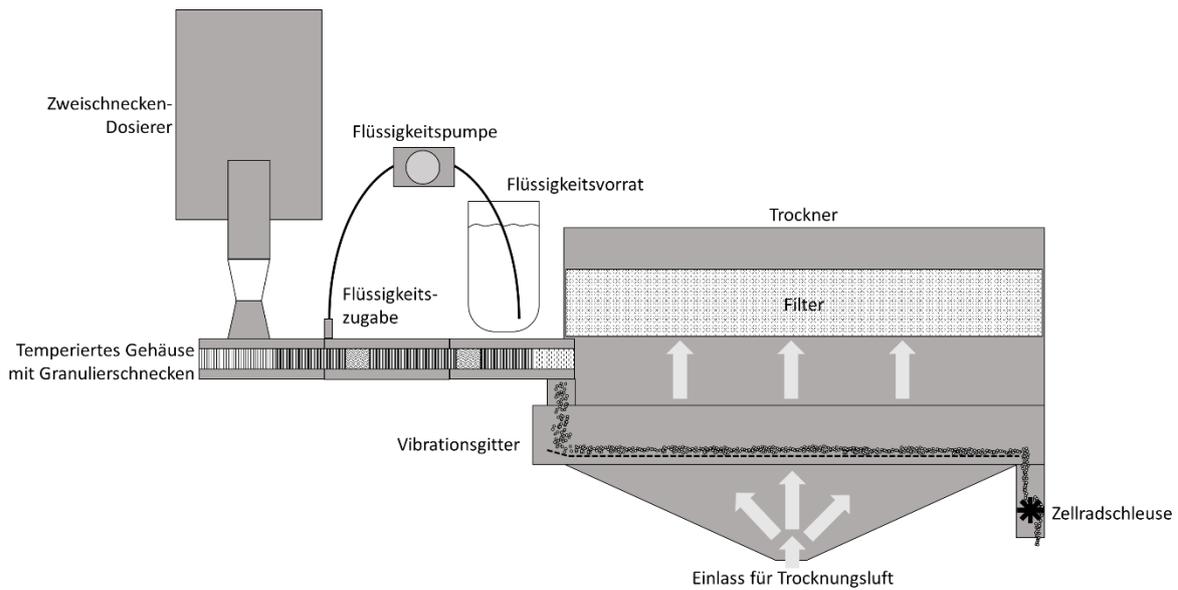


Abbildung 2: QbCon 1. Wichtige Bestandteile sind benannt.

Mit der QbCon 1 (Abbildung 2) bietet L.B. Bohle einen Zweischnecken-Feuchtgranulierer mit integriertem Trockner für die Produktion im Entwicklungsmaßstab an. Dieser ermöglicht eine kontinuierliche Feuchtgranulierung und Trocknung von einer in einem vorherigen Schritt erstellten Pulvermischung. Der Granulierabschnitt entspricht dem eines normalen Zweischnecken-Granulierers mit zwei co-rotierenden, auf beiden Seiten fixierten Schnecken. Der Durchmesser der Schnecken beträgt 16 mm (D) bei einer Länge von 20,15 D. Die Granulate fallen am Ende des Granulierers automatisch in den kontinuierlichen Trockner, welcher als Vibrationswirbelschichttrockner bezeichnet werden kann. Die Trocknung der Granulate erfolgt auf einem mehrlagigen Gitter durch von unten durch das Gitter strömende Luft. Durch die Vibration des Gitters werden die Granulate durch den Trockner transportiert, während sie durch die Luft leicht aufgewirbelt und gleichzeitig getrocknet werden. Bei diesem Trocknungsprozess zeigte sich ein signifikanter Einfluss von Trocknungstemperatur, Luftdurchsatz und Vibration auf die Restfeuchte [131]. Dabei verminderten sowohl eine höhere Temperatur durch größere Trocknungskapazität als auch ein größerer Luftdurchsatz durch verstärkte Aufwirbelung und mehr Kontaktfläche zwischen Granulat und Luft die Restfeuchte [131]. Eine stärkere Vibration verkürzte die Verweilzeit im Granulator und führte somit zu einem feuchteren Produkt. Die Granulatgröße wurde durch die Vibration nicht beeinflusst [131]. Am Ende des Trockners verlassen die Granulate durch eine Zellradschleuse die QbCon 1.

Ein alternatives kontinuierliches Trocknungsverfahren ist der Segment-Wirbelschichttrockner von GEA. Außerdem könnte beispielsweise eine Trocknung direkt im Granulierer bei erhöhter Gehäusetemperatur erfolgen [132].

1.2.6.3 Vorteile

Das Interesse an Zweischnecken-Granulierern und -Extrudern ist in den letzten Jahren gestiegen. Das könnte, neben der Möglichkeit einen kontinuierlichen Prozess zu betreiben, an zahlreichen weiteren Vorteilen liegen. Es können verschiedene Herstellungsvarianten mit dem gleichen Gerät durchgeführt werden. Durch den Anbau einer Düse an das Ende des Schneckengehäuses wird eine Feucht- oder Schmelzextrusion ermöglicht. Ohne Düse kann das Gerät zur einfachen Feuchtgranulierung, Schaumgranulierung, wärmeunterstützten Granulierung oder Schmelzgranulierung verwendet werden [6]. Die Schaumgranulierung unterscheidet sich von der Standard-Feuchtgranulierung dadurch, dass die Granulierflüssigkeit als Schaum zu den trockenen Bestandteilen zugegeben wird. Der erforderliche Anteil des Bindemittels kann dadurch reduziert werden [120]. Durch die Zugabe als Schaum wird die Flüssigkeit langsamer auf das Pulver übertragen und es überfeuchtet nicht. Die große Oberfläche des Schaums ermöglicht eine bessere Verteilung der Flüssigkeit und bedingt einen geringen Bedarf an Flüssigkeit sodass der Trocknungsaufwand reduziert wird [63]. Durch Schmelzgranulierung können Arzneiformen mit unveränderter oder veränderter Wirkstofffreisetzung sowie Geschmacksmaskierung realisiert werden.

Auch wenn eine Herstellungsvariante gewählt wurde, sind bei vielen Geräten noch zahlreiche weitere Modifikationen, unter anderem durch die Festlegung der Schneckenkonfiguration oder der genutzten Schneckenlänge, möglich. Die Geräte können neben der chargenweisen Herstellung außerdem für die kontinuierliche Herstellung verwendet werden [10]. Ein weiterer Vorteil für die Arzneimittelentwicklung ist, dass Prozesseinstellungen während der Herstellung variiert werden können und so ohne zwischenzeitliche Unterbrechung für Abbau, Reinigung und Aufbau Granulate mit verschiedenen Eigenschaften erhalten werden können. Dies könnte den Entwicklungsprozess entscheidend beschleunigen [55].

1.2.6.4 Voraussetzungen für Wirkstoffe

Ein Wirkstoff, der bei der TSG verwendet wird, sollte einige Anforderungen erfüllen. Für die Feuchtgranulierung sollte der Wirkstoff nicht sehr feuchtigkeitsempfindlich sein. Der Kontakt zur Granulierflüssigkeit ist im Gegensatz zu anderen Feuchtgranulierverfahren zwar kürzer und die verwendete Flüssigkeitsmenge in der Regel geringer, könnte bei einem sehr feuchtigkeitsempfindlichen Wirkstoff aber trotzdem zu einem Abbau führen. Die Notwendigkeit einer Trocknung erfordert außerdem eine gewisse thermische Stabilität.

1.2.6.5 Einflussfaktoren

1.2.6.5.1 Allgemeines

Als sehr variabler Prozess bietet die Zweischnecken-Feuchtgranulierung zahlreiche Möglichkeiten den Prozess zu beeinflussen. Zu den apparativen Variablen gehören unter anderem die

Einleitung

Schneckenkonfiguration, die Schneckenlänge, das Verhältnis von Schneckenlänge zu Schneckendurchmesser, der Ort beziehungsweise die Orte der Zugabe des Pulvers und der Granulierflüssigkeit und der Durchmesser der Düse zur Zugabe der Granulierflüssigkeit. Neben dem Aufbau des Geräts können Prozessvariablen wie die Pulverdosierrate, die Schneckengeschwindigkeit, die Gehäusetemperatur und die Flüssigkeitsdosierrate ausgewählt werden. Wichtige, von diesen abhängige, Größen sind beispielsweise der Füllgrad des Granulierers, beeinflusst durch Pulverdosierrate und Schneckengeschwindigkeit, sowie das L/S, welches durch Pulverdosierrate und Flüssigkeitsdosierrate bestimmt wird. Neben den Geräte- und Prozessvariablen wirken sich die Materialeigenschaften als dritte Komponente auf das Produkt aus.

1.2.6.5.2 L/S

Ein sehr wichtiger, in machen Studien sogar als der wichtigste Einflussfaktor bei der Feuchtgranulierung und somit auch bei der Zweischnecken-Feuchtgranulierung beschrieben, ist das L/S [8,15,17,40,57,65,77,133]. In vielen Studien wurde eine Auswirkung auf die Granulatgröße beschrieben. Der mittlere Partikeldurchmesser stieg bei höherem L/S an [55,58,134,135]. Gleichzeitig wurde eine Veränderung des Feinanteils und des Anteils an übergroßen Granulaten beschrieben. Bei steigendem L/S kam es zur Abnahme des Feinanteils [8,35,38,58,65,136] und Zunahme der übergroßen Granulate [35,38,58,61,136], teilweise aber auch zur Abnahme der übergroßen Granulate [65]. Der Feinanteil sollte möglichst klein sein, da er sich negativ auf die weitere Verarbeitung wie die Tablettierung auswirken kann [58]. Der Einfluss des L/S auf die Granulatgröße lässt sich durch eine feuchtere Granulatoberfläche erklären, die mehr Flüssigkeitsbrücken ermöglicht und die Zusammenlagerung von Granulaten und Auflagerung von trockenen Pulverpartikeln verursacht. Außerdem werden mehr Bestandteile gelöst, die beim Trocknen Feststoffbrücken in den Agglomeraten ausbilden. Insgesamt kann durch ein größeres L/S meist eine schmalere PSD der Granulate erzielt werden [8,30]. Ein großer Anteil übergroßer Granulate bei hohem Feinanteil wird häufig bei zu geringem L/S beobachtet und durch eine schlechte Verteilung der Flüssigkeit erklärt [137]. Eine gleichmäßige Verteilung der Flüssigkeit im Pulver, die Voraussetzung für eine schmale PSD ist, muss innerhalb sehr kurzer Zeit erfolgen, da die Verweilzeit im Granulierer nur im Bereich von Sekunden liegt [89]. Die PSD kann als intermediäres CQA bezeichnet werden, da sie direkten Einfluss auf ein späteres Produkt haben kann. Sie sollte deshalb zur Sicherstellung einer konstanten Produktqualität besonders beachtet werden [138].

Neben der Erhöhung der Granulatgröße führt ein höheres L/S zu einer geringeren Granulatporosität [8,62,69,133,136,139,140], da Wasser als Schmiermittel die Reibung zwischen den Partikeln verringert und den Zusammenschluss der Partikel erleichtert [8]. Gleichzeitig erhöht der reibungsvermindernde Effekt die Verformbarkeit der Agglomerate [8,69,141] und verringert das Drehmoment des Granulierers [8]. Abweichungen in den Ergebnissen können beobachtet werden, wenn anstatt Wasser

eine Polymerlösung verwendet wird. Durch die erhöhte Viskosität dringt die Flüssigkeit nicht in die Poren ein, sondern verbleibt an der Oberfläche und erschwert durch viskose Wechselwirkungen das Fließen der Agglomerate. Die durch höheres L/S erhaltenen runderen Granulate [61,65] könnten eine Folge einer erhöhten Verformbarkeit sein. Durch ein höheres L/S können unter anderem als Folge der in diesem Zusammenhang beschrieben runderen Form oder auch einer glatteren Oberfläche besser fließende Granulate erhalten werden [8,35,62,65]. Mit steigendem L/S wurde eine höhere Schütt- und Stampfdichte beobachtet [8]. Das L/S wirkt sich auch auf die Friabilität von Granulaten aus. Mit zunehmender Flüssigkeitsmenge sinkt die Friabilität und es werden mechanisch stabilere Granulate erhalten [35,38,62,65,139]. Dies erklärt sich durch die geringere Porosität, die durch mehr Bindeflächen zu stabileren Granulaten führt.

Nicht nur auf die Eigenschaften der Granulate, sondern auch auf die der daraus hergestellten Tabletten, wurde ein Einfluss festgestellt. Die Druckfestigkeit wurde durch eine Erhöhung des L/S geringer [7,8]. Gegenteiliges wurde von Liu et al. berichtet, die eine höhere Druckfestigkeit bei höherem L/S durch stärkere Flüssigkeitsbrücken, die zu besser verformbaren Granulaten führten, erklärten [59]. Der Wirkstoff wird bei höherem L/S langsamer aus der Tablette freigesetzt [8].

Die teilweise unterschiedlichen Ergebnisse zum Einfluss des L/S lassen sich dadurch erklären, dass unterschiedliche Formulierungen mehr oder weniger robust gegenüber der Feuchte sind und auch die übrigen Granulierbedingungen das Ausmaß der Auswirkung des L/S beeinflussen können. Obwohl die Erhöhung des L/S wie beschrieben einige positive Effekte zeigt, sollte das L/S nicht zu stark erhöht werden, da eine erfolgreiche Trocknung sichergestellt werden muss. Diese sollte nicht mehr Energieaufwand als nötig beanspruchen [142]. Außerdem können bei zu hohem L/S übergroße, für die Weiterverarbeitung ungeeignete Granulate bis hin zu Extrudaten entstehen.

1.2.6.5.3 Pulverdosierrate

Die Pulverdosierrate kann sich, ebenso wie einige andere Prozessparameter, auf die Granulat- und Tabletteneigenschaften auswirken [59,60], aber führte in einigen Studien zu keinen signifikanten Veränderungen der Granulateigenschaften [71,73]. Sie wirkt sich auf die Verteilung der Granulierflüssigkeit aus. Kumar et al. beobachteten eine Verringerung der Durchmischung bei steigender Pulverdosierrate [143]. Ebenfalls wirkt sich die Pulverdosierrate auf die Partikelgröße aus. Bei erhöhter Dosierrate nimmt der Feinanteil ab [35,60] und der Anteil übergroßer Granulate zu [35,60,135,144]. Durch eine höhere Dosierrate bei gleicher Schneckengeschwindigkeit sind die Schnecken mehr gefüllt und es treffen mehr Partikel aufeinander und agglomerieren. Allerdings berichten andere Studien von einer Verkleinerung der Granulate und zunehmendem Feinanteil aufgrund von vermehrtem Abrieb [59,68,79] oder auch keinem signifikanten Effekt des Pulverdurchsatzes auf die PSD [40,73].

Ein Einfluss der Pulverdosierrate auf die Porosität wird ebenfalls beschrieben. Sie nahm mit steigender Dosierrate ab, da die Granulate bei hohem Füllgrad stärker verdichtet wurden [65]. Meng et al. stellten allerdings eine Zunahme der Porosität bei höherer Pulverdosierrate fest, insbesondere wenn das L/S gering war [8]. Sie erklärten den Effekt mit einer kürzeren Verweilzeit im Granulierer durch den Schub der höheren Dosierrate [8]. Die kürzere Verweilzeit reduzierte die Verdichtung und resultierte deshalb in einer höheren Porosität [8]. Eine höhere Dosierrate verkürzt allerdings nicht immer die Verweilzeit. Sierra-Vega et al. beobachteten eine längere Verweilzeit bei höherer Pulverdosierrate [79]. Sie begründeten dies durch die größere Menge an Polymer, dessen Wechselwirkungen und Befeuchtung zu einer Einschränkung des Materialflusses führten. Der Unterschied zu anderen Studien entstand, da es sich bei ihnen um ein Polymer für verlängerte Freisetzung handelte, während andere Studien diese nicht verwendeten und dadurch andere Granuliermechanismen vorlagen [79]. Es wird eine Abnahme der Friabilität bei erhöhter Dosierrate [35,65,84] beschrieben. Keinen eindeutigen Effekt hat die Pulverdosierrate auf die Druckfestigkeit von Tabletten, da bei Studien gegensätzliche Ergebnisse beschrieben wurden [79]. Dies ist bei den unterschiedlichen Einflüssen auf die Granulate nicht überraschend.

Die Pulverdosierrate sollte im industriellen Interesse möglichst hoch sein, um die Produktionszeit kurz zu halten [77]. Auch wenn der Einfluss auf die Granulate meist gering ist, sollten Auswirkungen wie ein erhöhtes Drehmoment beachtet werden. Für das Drehmoment haben Geräte Grenzwerte, bei deren Überschreitung es zum Prozessstop kommt [77]. Das Risiko, diesen Grenzwert durch Schwankungen im Prozess zu erreichen, steigt bei erhöhtem mittlerem Drehmoment.

1.2.6.5.4 Schneckengeschwindigkeit

Die Auswirkung der Schneckengeschwindigkeit auf Granulatcharakteristika wurde ebenfalls in Studien untersucht. Durch die schnellere Drehung wird der Energieeintrag pro Zeiteinheit und pro Masseneinheit erhöht [21]. Der Einfluss der Schneckengeschwindigkeit kann außerdem mit der Verweilzeit des Materials im Granulierer und dem Füllgrad des Granulierers zusammenhängen. Die Verweilzeit [59,79,145] und somit der Füllgrad nehmen mit zunehmender Schneckengeschwindigkeit ab und hängen auch mit der Pulverdosierrate zusammen. Durch einen geringeren Füllgrad kann es zu verminderter Reibung oder weniger Kollisionen zwischen Partikeln kommen. Die in der Literatur beschriebenen Einflüsse sind nicht konsistent, was unter anderem mit Unterschieden in der Formulierung, abweichenden Prozesseinstellungen und abweichender Schneckenform zusammenhängen kann [40,61,62,77]. Für gewöhnlich hat die Schneckengeschwindigkeit keinen so großen Einfluss wie das L/S [62,71].

Die mittlere Partikelgröße sinkt bei steigender Schneckengeschwindigkeit, was an einer kürzeren Verweilzeit im Granulierer, einem geringeren Füllgrad oder einer höheren Reibung liegen könnte

[40,58,65]. Eine schnellere Drehung der Schnecken führt zu einer Zunahme des Feinanteils [59]. Sierra-Vega et al. hingegen berichteten über eine Abnahme des Feinanteils und eine Zunahme der mittleren Partikelgröße [79]. Auch in anderen Studien wurde über einen Einfluss auf die Partikelgröße in Form von einer Abnahme des Feinanteils [60], größeren Granulaten [62], Abnahme der übergroßen Granulate [135,143] und Zunahme der Ausbeute [60,143] berichtet. Es wird eine intensivere Durchmischung bei steigender Schneckengeschwindigkeit beschrieben, die aus der Entstehung verschiedener Ströme mit unterschiedlicher Geschwindigkeit resultiert. Treffen diese Materialströme aufeinander, kommt es zur Kollision von Partikeln. Bei der Kollision kann Wasser an die Oberfläche gedrückt werden, was das Partikelwachstum verbessert [129]. Manche Studien konnten allerdings keinen Einfluss der Schneckengeschwindigkeit auf die Granulatgröße feststellen [61,73,146]. Portier et al. fanden keinen relevanten Einfluss auf die Granulatform [61], wohingegen Dhenge et al. bei steigender Schneckengeschwindigkeit vermehrt längliche und unregelmäßig geformte Granulate erhielten und dies auf vermehrte Scherung und daraus resultierendem Bruch der Granulate in Fragmente zurückführten [65]. Das Fließverhalten wurde durch höhere Schneckengeschwindigkeit je nach Studie verbessert [62] oder nicht signifikant beeinflusst [60,73]. Die Porosität nimmt mit steigender Schneckengeschwindigkeit ab [62,79,129] und stabilere Granulate [62] werden erhalten.

Es wurde auch von Einflüssen auf Tabletten berichtet. Bei höherer Schneckengeschwindigkeit zeigten die Tabletten eine höhere mechanische Stabilität [59,60,79]. Dies wurde durch eine dichtere Packung der Granulate oder durch bei kürzerer Verweilzeit entstandene porösere Granulate erklärt. Letztere können bei der Tablettierung besser verformt werden und neue Bindungen aufbauen. Der Zerfall ist bei Erhöhung der Schneckengeschwindigkeit beschleunigt, was durch kleinere Granulate erklärt wurde [60]. Zudem wurde eine langsamere Freisetzung beobachtet, die mit einem größeren Granulatdurchmesser und somit geringerer spezifischer Oberfläche begründet wurde [79]. Sierra-Vega et al. fanden zwar einen Zusammenhang zwischen mittlerer Partikelgröße und freigesetztem Anteil, aber dieser lässt keine direkte Erklärung zu, da bei der Tablettierung nicht alle Granulate in ihrer Form erhalten geblieben sein können.

1.2.6.5.5 Schneckenkonfiguration

Wie bereits erwähnt, ist eine Möglichkeit der Variation des Granulierprozesses der Aufbau der Granulierschnecken. Zu den am häufigsten verwendeten Elementen gehören Fördererlemente und Knetelemente (Abbildung 3). Durch die Schneckenkonfiguration muss sichergestellt werden, dass innerhalb der kurzen Aufenthaltszeit im Granulierer eine Verteilung der Granulierflüssigkeit im Pulver erfolgt [54,143].

Einleitung



Abbildung 3: Schneckenelemente bei der Zweisechnecken-Feuchtgranulierung: Fördererlemente unterschiedlicher Ganghöhe, Knetblock und distributives Fördererlement.

Fördererlemente dienen hauptsächlich dem Transport des Materials durch den Granulierer und nicht der Verdichtung [8], sodass bei ihrer alleinigen Verwendung poröse Granulate entstehen [129]. Die Elemente können sich unter anderem in ihrem Windungsabstand unterscheiden. Je größer dieser Abstand ist, desto größer ist auch die Transportkapazität des Elements. Elemente mit großem Windungsabstand werden häufig unter dem Pulverdosierer verwendet, um das Material schnell in den geschlossenen Teil des Gehäuses zu befördern. Der Windungsabstand kann sich auch auf Granulatgröße, Granulatform und Granulathärte auswirken. Liu et al. beobachteten dies jedoch nur für die Fördererlemente nach und nicht vor dem Knetblock [147]. Knetelemente sind Scheiben, die häufig in Form eines Knetblocks verwendet werden. Dafür werden die einzelnen Scheiben mit dem gewünschten Versatzwinkel angeordnet. Knetelemente sind in verschiedenen Dicken verfügbar. Sie führen zu Scherung und fördern die Durchmischung [8,10,120,129,143,148]. Bei geringem Versatzwinkel wurde ein geringer Transporteffekt bei geringer Mischleistung, bei Versatz um 90° ein neutraler Transport bei starker Mischung und bei einem größeren Versatz eine Behinderung des Materialflusses beschrieben [120], wobei an anderer Stelle kein signifikanter Effekt des Versatzwinkels gefunden wurde [73]. Knetelemente führen häufig zu dichteren Granulaten [129,148–150], reduzieren den Feinanteil [8,148] und führen zu Agglomeraten größeren Durchmessers [150,151]. Durch eine größere Anzahl der Knetelemente können ihre Effekte verstärkt [79,129,150–152] werden oder ändern sich nicht [79]. Distributive Fördererlemente sind ähnlich den einfachen Fördererlementen aufgebaut, lassen aber durch ihre Einkerbung mehr Materialfluss zu. Für sie wird bei ausreichender Länge eine Reduzierung des Feinanteils ohne Zunahme der übergroßen Granulate oder sogar eine Abnahme der übergroßen Granulate beschrieben [153].

Weitere Studien beschrieben den Einfluss der Schneckenkonfiguration auf den Mechanismus der Granulatbildung [129,154], die Wirkstoffverteilung im Granulat [54], die Granulatform [150], die Granulatfriabilität [64,85], das Fließverhalten der Granulate [60,73], die Tablettenporosität [151], die Tablettendruckfestigkeit [151], die Zerfallszeit [60] und die Wirkstofffreisetzung [79,151]. Für Erkenntnisse zu anderen Schneckenelementen wird auf die Literatur (beispielsweise [120,153]) verwiesen.

Einleitung

1.2.6.5.6 Temperatur

Auch die Temperatur kann den Prozess und das Produkt beeinflussen, sodass sie insbesondere bei gut wasserlöslichen Stoffen kontrolliert werden sollte [73]. Es wurden unter anderem Einflüsse auf die PSD, die Granulatfriabilität, die Tablettenfriabilität und die Wirkstofffreisetzung beschrieben [8,70,73,91,144,155].

1.2.6.5.7 Formulierung

Als Pulvereigenschaften werden unter anderem Partikelgröße, Dichte, Kohäsion, Partikelform, Oberflächenbeschaffenheit wie Rauheit, Wasserbindekapazität und Hygroskopizität genannt [57,144]. Bei der Granulierflüssigkeit sind die Viskosität und die Oberflächenspannung als Einflussgrößen bekannt [144]. Die Viskosität der Granulierflüssigkeit wirkt sich auf das Eindringen in das Pulverbett aus. In Untersuchungen der Penetration fand sich ein proportionaler Zusammenhang zwischen Viskosität und Penetrationszeit [156]. Das Zusammenspiel und die Wechselwirkungen zwischen Pulver und Granulierflüssigkeit zeigt sich in der Benetzbarkeit und der Löslichkeit in der Granulierflüssigkeit [144]. Untersuchungen zur Tropfenpenetration zeigten als Resultat der Wechselwirkungen von Pulverbett und Granulierflüssigkeit ein Eindringen des Tropfens in das Pulverbett, ein Zurückbleiben des Tropfens auf dem Pulverbett oder die Wanderung von Material des Pulverbetts auf den Tropfen herauf [134]. Einen Einfluss kann auch die Art der Zugabe des Bindemittels haben. Es kann Teil der Pulvermischung sein, in der Granulierflüssigkeit gelöst vorliegen oder anteilig trocken und gelöst zugegeben werden.

1.2.6.6 Aktuelle Forschungsthemen

Nachdem in den ersten Jahren in der Forschung zur Zweischncken-Granulierung vor allem die Auswirkungen der Prozesseinstellungen und des Geräteaufbaus im Vordergrund standen und mit einfachen Formulierungen gearbeitet wurde, gab es in den letzten Jahren Studien zu anspruchsvolleren Formulierungen, zur verlängerten Freisetzung, zu Auswirkungen einzelner Bestandteile der Formulierung sowie zur Nutzung des Zweischncken-Granulierers als Teil einer integrierten kontinuierlichen Anlage. Im letztgenannten Fall waren beispielsweise die Prozessüberwachung und die Skalierung von Entwicklungs- auf Produktionsmaßstab von Interesse (1.5).

Thompson und O'Donnell beschrieben als erste die Bildung von länglichen, verdrehten „Granulaten“, die sie bei Verwendung von Polymeren für verlängerte Freisetzung (Methocel K4M und Kollidon SR) erhielten [157]. Die Form konnte durch eine Veränderung des Schneckendesigns mit Knet- oder Mischelementen am Ende der Schnecke verbessert werden. Vanhoorne et al. untersuchten in 29 Experimenten den Einfluss von Prozess- und Formulierungseinflüssen bei Formulierungen zur verlängerten Wirkstofffreisetzung [146]. Sie erhielten längliche Granulate, wenn HPMC und MCC

Einleitung

kombiniert wurden. Wie auch bei Formulierungen zur unveränderten Wirkstofffreisetzung beeinflussten Prozessparameter wie die Schneckenkonfiguration oder die Temperatur die PSD. Bezüglich der Freisetzung war ihr Prozess robust. Bei verschiedenen Einstellungen wurde eine Freisetzung über 16-20 h beobachtet, wobei 50 % des Wirkstoffs nach etwa 4 h freigesetzt wurden.

Kim et al. untersuchten den Transfer von einer chargenweisen Herstellung im Schnellmischer zu einer kontinuierlichen Herstellung im Zweischnellen-Granulierer [91]. Ihre Formulierung bestand aus Metformin (Wirkstoff), HPMC 90SH-100000SR (Polymer zur Freisetzungsverlängerung), HPMC 645 (Bindemittel), Johannisbrotkernmehl (Verdickungsmittel) und hochdisperses Siliciumdioxid (Fließregulierungsmittel). Sie konnten nach der Übertragung des Prozesses, abgesehen von der Granulatform, Granulate und Tabletten mit gleichen Eigenschaften herstellen. Kotamarthy et al. beschäftigten sich ebenfalls mit der Prozessübertragung von Schnellmischer zu Zweischnellen-Granulierer [23]. Sie beobachteten zahlreiche Probleme in der Granulatbildung wie Verfestigung der Masse auf den Schnecken, übermäßiges Aufquellen und Bildung von Bändern, die durch die richtige Auswahl von Schneckenkonfiguration und Prozessparametern behoben werden konnten. Sie entwickelten einen TSG-Prozess, der zu vergleichbaren Granulat- und Tabletteneigenschaften führte wie die HSG.

Zidan et al. widmeten sich dem Einfluss der Schneckenkonfiguration bei einer Formulierung zur verlängerten Wirkstofffreisetzung [151]. Insbesondere die Anzahl der Knetelemente und ihr Versatzwinkel sowie die „sizing“-Elemente wirkten sich durch ihren Einfluss auf die Scherung der feuchten Masse im Granulierer auf Granulate und Tabletten aus. Bei einigen Einstellungen beobachteten sie längliche, verdrehte „Granulate“ wie Thomson und O'Donnell oder bandartige Strukturen, die sich um die Knetzone legten, wie auch Kotamarthy et al. beschrieben. Je nach Konfiguration waren nach einer Stunde zwischen 12 % und 18 %, nach 8 h zwischen 50 % und 64 % und nach 20 h zwischen 73 % und 90 % Wirkstoff freigesetzt. Eine schnellere Freisetzung wurde beispielsweise durch eine höhere Zahl an Knetelementen erhalten. Durch mehr Knetelemente wurden größere und dichtere Granulate gebildet, die bei der Tablettierung zu Tabletten von hoher Porosität und geringer Festigkeit führten und somit ein leichtes Eindringen der Freisetzungsflüssigkeit ermöglichten. Denduyver et al. versuchten die Wirkstoffverteilung bei der Granulierung mit freisetzungsverlängernden Polymeren zu verbessern [54]. Sie identifizierten HPMC aufgrund schneller Hydratation und Quellung bei der Granulierung als Ursache der schlechten Wirkstoffverteilung. Der Wechsel des Matrixbildners zu Kollidon SR konnte die Wirkstoffverteilung verbessern [54]. Sierra-Vega et al. stellten fest, dass die Granulateigenschaften sich hauptsächlich auf die frühe Phase der Wirkstofffreisetzung auswirkten und Prozessparameter und Schneckenkonfiguration gleichzeitig optimiert werden sollten, um das Risiko von Problemen wie starke Quellung bei der Granulierung zu verringern [79].

Einige Veröffentlichungen beschäftigen sich intensiv mit der Formulierung. Vandevivere et al. widmeten sich in zwei Veröffentlichungen der ausführlichen Charakterisierung von Bindemitteln und deren Auswirkungen in Abhängigkeit des Füllmittels [81,83], während Denduyver et al. sich auf die Verwendung verschiedener Polyvinylalkohole als Bindemittel konzentrierten [90]. Peeters et al. analysierten den Einfluss der Formulierung auf Granulatbildung und Granulatporosität sowie Verarbeitbarkeit [57,139,158]. Weitere Studien verglichen, wie sich Füllmittel und Wirkstoffe auf Tabletten auswirkten, wenn davor im Schnellmischer oder im Zweischnellen-Granulierer Granulate hergestellt wurden [30,121].

1.3 Tablettierung

Tabletten können aus Pulvern oder Granulaten hergestellt werden, wobei sich die Eigenschaften des zu verpressenden Guts auf den Tablettierprozess und die entstehende Tablette auswirken. Das europäische Arzneibuch nennt als Anforderungen an Tabletten „eine genügend große mechanische Festigkeit, um bei normaler Handhabung und beim Weiterverarbeiten weder zu bröckeln noch zu zerbrechen“ [159]. Zur Überprüfung dieser Anforderungen können die Prüfung auf Friabilität (Ph.Eur. 2.9.7 [159]) und die Prüfung auf Bruchfestigkeit (Ph.Eur. 2.9.8 [159]) durchgeführt werden. Als Prüfungen werden außerdem die Gleichförmigkeit einzeldosierter Arzneiformen (Ph.Eur. 2.9.40 [159]) beziehungsweise die Gleichförmigkeit des Gehalts (Ph.Eur. 2.9.6 [159]) und der Masse (Ph.Eur. 2.9.5 [159]) sowie die Wirkstofffreisetzung (Ph.Eur. 2.9.3 [159]) beziehungsweise die Zerfallszeit (Ph.Eur. 2.9.1 [159]) genannt. Es soll so sichergestellt sein, dass eine Tablette mit dem angegebenen Wirkstoffgehalt in vollständig erhaltener Form den Patienten erreicht und nach der Einnahme den Wirkstoff am richtigen Ort beziehungsweise zum richtigen Zeitpunkt freigibt, sodass dieser resorbiert werden oder lokal wirken kann.

Beim Tablettiervorgang wird die Matrize, die von unten durch den unteren Tablettenstempel verschlossen wird, zunächst durch einen Füllschuh befüllt. Die Füllmenge wird dabei durch die Position des Unterstempels festgelegt. Je nach Tablettenpresse, entfernt sich der Füllschuh von der Matrize oder die Matrize vom Füllschuh und der Oberstempel gleitet in die Matrize. Durch seine Bewegung in Richtung des Unterstempels, welcher sich bei einigen Tablettenpressen seinerseits auch auf den Oberstempel zubewegt, wird das Tablettiergut verdichtet. Die Bewegung des Stempels wird an einer bestimmten Position (Höhenmodus) oder bei Messung einer bestimmten Kraft (Kraftmodus) gestoppt und der Oberstempel verlässt die Matrize nach einer gewissen Druckhaltezeit. Bei passender Formulierung und Einstellung der Tablettenpresse bleibt eine Tablette zurück, die durch den Unterstempel aus der Matrize gehoben und durch den Füllschuh zum Auswurf geschoben wird.

Bei der Verdichtung des Tablettierguts ändern die enthaltenen Partikel oder Granulate zunächst ihre Position, bevor erste Verformung und Bruch eintreten [160]. Die Verformung ist zunächst elastisch und

somit umkehrbar. Im besten Fall geht möglichst wenig Energie durch elastische Verformung verloren. Bei höherem Kraftaufwand tritt eine plastische Verformung ein. Diese beginnt bei Überschreitung der Fließgrenze, die je nach Material unterschiedlich ist. Plastische Verformung ist irreversibel. Ebenfalls kann Bruch eintreten [16]. Über den genauen Ablauf entscheiden die Form und das Verformungsverhalten der Partikel.

Neben Formulierungsbestandteilen können sich die Prozesseinstellungen des Tablettierprozesses wie Pressdruck, Druckhaltezeit, Stempelgeschwindigkeit oder vorgeschaltete Prozesse wie die Granulierung auf die Eigenschaften der Tablette auswirken. Auf die Tablette wirkende Einstellungen aus der Granulierung sind das L/S [8,30,59,140], die Schneckenkonfiguration [60], die Schneckengeschwindigkeit [59,60] oder die Pulverdosierrate [60].

Zu den einflussreichen Eigenschaften des zu verpressenden Guts gehören seine Oberfläche und Porosität. Eine geringere Porosität führt häufig zu einer geringeren Verformbarkeit während der Tablettierung, wodurch weniger neue Bindungen entstehen und eine weniger feste Tablette erhalten wird [8]. Eine geringere Druckfestigkeit kann sich positiv auf den Zerfall auswirken. Wenn die geringere Druckfestigkeit durch eine geringe Granulatporosität bedingt ist, wird allerdings häufig ein langsamerer Zerfall und eine langsamere Wirkstofffreisetzung gemessen [8]. Fonteyne et al. fanden einen Einfluss der Pulverpartikelgröße auf die Tablettenfriabilität, obwohl als Zwischenschritt granuliert wurde [161]. Eine geringere Partikelgröße der Ausgangsstoffe führte zu einer geringeren Friabilität als gröbere Partikel, wenn kein ausreichend hoher Pressdruck angewendet wurde. Während des Friabilitätstests werden eher Partikel als Granulate abgerieben. Der Abrieb kleinerer Partikel führt hier zu einem geringeren Masseverlust und somit einer geringeren Friabilität als der Abrieb größerer Partikel [161]. Einige Prozesse sind allerdings so robust, dass die in der entsprechenden Studie durchgeführten Veränderungen ohne Auswirkung auf das Produkt blieben. Lute et al. erhielten beispielsweise bei unterschiedlichen Bedingungen (Füllgrad und L/S) die gleiche Druckfestigkeit, obwohl auch das Granulat je nach Charge unterschiedlich war. Sie vermuten, dass der Pressdruck hoch genug war, um alle Unterschiede zu überlagern [137].

Auch die Lagerungsbedingungen können sich auf die Eigenschaften der Tablette wie Druckfestigkeit und Zerfall auswirken, wenn beispielsweise die relative Feuchte zu Quellung von Formulierungsbestandteilen führt [162].

1.4 Hydroxypropylcellulose

1.4.1 Allgemeines

HPC ist ein Cellulosederivat, das in einer Substitutionsreaktion von Alkalicellulose mit Propylenoxid hergestellt wird [16]. Durch unterschiedliche Polymerisations- und Substitutionsgrade lassen sich auf

Molekülbasis verschiedene HPC-Typen herstellen. Da Propylenoxid nicht nur die Hydroxy-Gruppen am Cellulose-Molekül, sondern auch an bereits hinzugefügten Hydroxypropylgruppen angreift, können Seitenketten gebildet werden, die durch den molaren Substitutionsgrad miteinbezogen werden. Derivate mit einem molaren Substitutionsgrad zwischen 1 und 4 zeigen eine gute Wasserlöslichkeit [16].

HPC zeigt eine thermoreversible Dehydratation. Die Löslichkeit in Wasser sinkt dabei in Abhängigkeit vom HPC-Typ ab etwa 40 °C stark ab [33], sodass es bei Erwärmen zu einer Trübung der Lösung kommt. Die Viskosität der Lösung, die in Abhängigkeit von Konzentration und MW der HPC unterschiedlich hoch ist, fällt ab dem Trübungspunkt stark ab. Das Deformationsverhalten wird als plastisch beschrieben [163]. Verglichen mit anderen wasserlöslichen Celluloseethern ist HPC aufgrund des typischerweise höheren Substitutionsgrads thermoplastischer und weniger hygroskopisch [31].

Die HPC-Handelsprodukte werden je nach Eigenschaften für verschiedene Zwecke in der pharmazeutischen Industrie verwendet. HPC lässt sich als Bindemittel in der Feuchtgranulierung [164–166], Trockengranulierung [167] und Schmelzgranulierung [6,168–170] einsetzen. Das Polymer wird zum Überziehen, als Verdickungsmittel, als Viskositätserhöher und zur Herstellung von aufschwimmenden Arzneiformen verwendet [171–175]. Außerdem können hochmolekulare Produkte zur Verlängerung der Freisetzung genutzt werden [6,11]. Studien beschäftigen sich desweiteren mit der Herstellung und Charakterisierung von Wirkstoff-HPC-Konjugaten, um die Bioverfügbarkeit der Wirkstoffe zu verbessern [176,177] sowie der Verwendung als Matrixpolymer im 3D-Druck [178].

Auch in der Herstellung von Nahrungsergänzungsmitteln und Kosmetika sowie in der technischen Industrie wird HPC eingesetzt. Studien beschreiben die Konservierung von Textilien durch HPC-Filme [179] oder die Möglichkeit essbare, gefärbte Pigmente durch Trocknung einer Mikroemulsion aus wässriger HPC-Lösung in Paraffinöl [180] herzustellen.

1.4.2 Marktprodukte und Unterschiede

Die im Handel verfügbaren Produkte unterscheiden sich in ihrem MW und der Partikelgröße. Bei Betrachtung verschiedener Feuchtgranulier-Studien, vorwiegend zur TSG, fanden sich vor allem zwei Produkte der Firma Ashland. Als Bindemittel wurden die sich in ihrer Partikelgröße unterscheidenden Typen Klucel EXF [30,43,59,94] und Klucel EF [35,67,68] verwendet. Auch der Hersteller Nisso vertreibt Handelsprodukte mit unterschiedlichen MWs und Partikelgrößen, von denen sich vor allem die geringeren MWs (40.000 Da bis 140.000 Da) für die Feuchtgranulierung eignen [181]. In einer Studie von Ito et al. wurde beispielsweise HPC-SSL als Teil der Pulvermischung oder gelöst in der Granulierflüssigkeit zur TSG verwendet [70]. Neben den bereits genannten Unterschieden ist auch der Substitutionsgrad nicht bei allen Handelsprodukten gleich. Desai et al. fanden für Hydrochlorothiazid-Tabletten, die mit Klucel-EF (Hercules) oder HPC-L (Nisso) hergestellt wurden, unterschiedliche

Freisetzungsraten [165]. Die HPCs unterscheiden sich zwar nicht im MW, aber Klucel-EF weist einen 10 % höheren Gehalt der Hydroxypropyl-Reste auf. Dieser verringerte die Hydrophilie und erniedrigte den Trübungspunkt auf die Temperatur des Freisetzungsmediums. Klucel-EF führte aus diesem Grund wahrscheinlich zu einer weniger viskosen Schicht als HPC-L und setzte deshalb den Wirkstoff schneller frei [165].

1.4.3 Aktuelle Forschungsthemen

Bereits in der Vergangenheit wurden viele Studien mit HPC durchgeführt, wobei die Eigenschaften des Polymers aus verschiedenen Perspektiven durch unterschiedliche Verfahren betrachtet wurden. Im Folgenden sollen einige ausgewählte Studien und die daraus gewonnenen Erkenntnisse über HPC vorgestellt werden, um einen Einblick in die aktuellen Fragestellungen rund um HPC zu geben.

Arndt beschäftigte sich in seiner Dissertation mit dem Einsatz von HPC bei der RC und verglich mehrere HPC-Typen sowie andere Bindemittel untereinander [167]. Er fand einen exponentiellen Zusammenhang zwischen der mittleren Partikelgröße des Bindemittels und der Granulatgröße, der Tablettendruckfestigkeit, dem Tablettenabrieb und dem Tablettenzerfall innerhalb der HPCs. Der bessere Zusammenhalt kann durch die aus den kleineren Partikeln resultierende größere Oberfläche zum Bindungsaufbau erklärt werden. Besonders effektiv unter den HPCs zeigte sich in dieser Studie HPC-SSL SFP (SSL SFP) mit der kleinsten Partikelgröße und dem geringsten MW und ein Copovidon, welches innerhalb seines Bindemitteltyps ebenfalls die geringste Partikelgröße aufwies. SSL SFP zeichnete sich durch große Granulate, einen geringen Tablettenabrieb und eine hohe Druckfestigkeit bei geringen Pressdrücken aus. Die hohe Druckfestigkeit bei geringem Pressdruck führte Arndt auf die höhere Plastizität von SSL SFP zurück. Der Zerfall wurde hingegen gegenüber Copovidon negativ beeinflusst, was Arndt auf eine Auswirkung der höheren durch HPC verursachten Viskosität zurückführen konnte. Die Zunahme der Zerfallszeit bei geringerer Partikelgröße des Bindemittels erklärte Arndt mit einer schnelleren Gelbildungsgeschwindigkeit. Diesen Effekt versuchte er in einer Studie zur Verlängerung der Freisetzung auszunutzen und ergänzte außerdem hochmolekulare HPC zur Formulierung. Entgegen seiner Hypothese wurde die Verlängerung der Freisetzung durch die hochmolekulare HPC bestimmt und SSL SFP wirkte sich nicht auf die Wirkstofffreisetzung, sondern auf die mechanischen Eigenschaften der Tablette aus. Allerdings waren für den Effekt der HPC auf Freisetzung und Zerfall auch die weiteren Bestandteile der Formulierung wichtig. In einer Studie des Deformationsverhaltens reiner Bindemitteltabletten wurde als Beispiel für HPC der Typ SSL SFP untersucht. Diese zeigte sich sehr flexibel und brach erst bei hohen Deformationsgeschwindigkeiten, womit der in vorherigen Studien beobachtete Einfluss auf die mechanischen Eigenschaften erklärt werden konnte. Durch die Plastizität brachte SSL SFP auch einen Vorteil bei der Verwendung von groben Qualitäten eines Füllstoffs, da die größeren Partikel sterisch anspruchsvoller zu durchdringen

sind. Ein nachteiliger Effekt der Plastizität zeigte sich durch eine Verminderung der Tablettierbarkeit nach Granulierung [167].

Mangal führte ebenfalls Studien zur RC durch und verglich in einer Publikation verschiedene Bindemittel [182]. Auch hier fand sich innerhalb der vier HPCs ein Zusammenhang zwischen Partikel- und Granulatgröße, wobei ebenfalls die feineren HPC-Qualitäten zu größeren Granulaten führten. Größere Granulate wiederum resultieren in Tabletten höherer Druckfestigkeit.

Wie die vorliegende Arbeit beschäftigten sich auch Pradhan et al. mit einem Zweischnellen-Granulierer [183]. Abweichend nutzten sie anstatt der Feuchtgranulierung die Schmelzgranulierung. In der Studie wurde Klucel ELF (MW 40.000 Da [184]) in einer Konzentration von 5 % oder 10 % in einer Mischung mit Mannitol eingesetzt sowie Einstellungen wie die Temperatur verändert. Den wichtigsten Einfluss auf die Tablettierbarkeit und den Feinanteil der Granulate hatte der Bindemittelanteil. Durch eine höhere Temperatur und höhere Geschwindigkeit der Schnecken wurden die Granulate fester. Durch die Coprozessierung konnte ein Material erhalten werden, das zur Direkttablettierung verwendet werden könnte. Auch Liu et al. beschäftigten sich mit der Schmelzgranulierung und nutzten HPC (Klucel EXF, Ashland) als Bindemittel [185]. Ziel der Studie war es, den Einfluss der Bindemittelkonzentration (5 %, 10 %, 15 % oder 20 %) auf die Tablettierbarkeit und die physikochemischen Veränderungen der Granulate zu untersuchen. Durch einen größeren Bindemittelanteil wurde der Prozess robuster gegenüber dem Granuliererfüllgrad und größere Granulate entstanden. Während die Direkttablettierung einer Pulvermischung von Paracetamol und HPC nur zu geringen Druckfestigkeiten von weniger als 0,5 MPa (15 %) und weniger als 1 MPa (20 % HPC) führte und bei geringerer HPC-Konzentration überhaupt nicht möglich war, konnte für alle schmelzgranulierten Formulierungen eine Druckfestigkeit von mehr als 2 MPa erreicht werden. Die Druckfestigkeit der schmelzgranulierten Formulierung mit 20 % HPC war am geringsten. Es wurde vermutet, dass diese Granulate sehr stabil waren. Bei der Tablettierung brachen sie deshalb schlechter und weniger Bindeflächen entstanden. Mit höherem Bindemittelanteil wurde außerdem eine geringere Porosität gemessen [185].

1.5 Kontinuierliche Herstellung

1.5.1 Allgemeines

Die kontinuierliche Herstellung ist ein in den letzten Jahren in Veröffentlichungen viel beschriebenes Herstellungskonzept als Alternative zu der chargenweisen Herstellung [126,186–188]. Sie zeichnet sich dadurch aus, dass, im Gegensatz zur chargenweisen Herstellung, alle Prozesse ohne Unterbrechung hintereinander ablaufen und miteinander verbunden sind. Von den überwachenden Behörden wurden Leitlinien zur kontinuierlichen Herstellung erstellt. Die amerikanische Arzneimittel-Zulassungsbehörde (FDA) veröffentlichte beispielsweise 2019 die „Quality Considerations for Continuous Manufacturing“

und die ICH 2021 die harmonisierte Leitlinie „Continuous Manufacturing of Drug Substances and Drug Products Q13“ [188]. Es befinden sich mehrere Arzneimittel auf dem Markt, die (teil-)kontinuierlich hergestellt wurden. Ein Beispiel ist Orkambi, das von der FDA und der europäischen Arzneimittelbehörde 2015 zugelassen wurde [189–191]. Die Herstellung umfasst laut Zulassungsunterlagen Vermischung der Ausgangsstoffe, Zweischnellen-Feuchtgranulierung, Wirbelschichttrocknung, Vermahlung, Zumischung extragranulärer Bestandteile, Tablettierung, Überziehen und Bedrucken [2].

Der konventionelle Ansatz in der Herstellung ist das sogenannte „Quality-by-Testing“-Prinzip, bei dem im Anschluss an die Herstellung das Produkt auf die Erfüllung der Qualitätskriterien überprüft wird und Prozessdaten der Herstellung nicht berücksichtigt werden [138]. Gegensätzlich dazu möchte man beim im Zusammenhang mit der kontinuierlichen Herstellung häufig genannten „Quality-by-Design“ durch Kenntnis der Zusammenhänge von CMA, CPP und CQA die Herstellung kontrollieren, bei Bedarf gegenregulieren und dadurch die Produktqualität sicherstellen [192]. Die prozessüberwachenden Technologien (PAT, Process analytical technology) liefern dabei wichtige Daten zur Kontrolle des Prozesses. Weitergehend beinhalten die „Quality-by-Control“-Ansätze Kontrollalgorithmen, die die Prozessparameter in Echtzeit anpassen, um die angestrebten Produkteigenschaften zu erhalten und abweichende Zwischenprodukte aus dem Prozess zu entfernen [138].

1.5.2 Vorteile

Zu den Vorteilen der kontinuierlichen Herstellung gehören eine erhöhte Produktionseffizienz, eine verbesserte Produktqualität, geringere Kosten, weniger Abfall und ein geringerer ökologischer Fußabdruck [14,193,194]. Bei der kontinuierlichen Herstellung können häufig die gleichen Geräte für Entwicklung und Herstellung verwendet werden, indem die Produktionszeit oder der Durchsatz erhöht werden. Dies spart Zeit und Kosten gegenüber der Umstellung von Entwicklung auf Produktion bei der chargenweisen Herstellung [193]. In einem Bericht der FDA wird von einer schnelleren Zulassung und einem schnellerem Marktzugang nach Einreichung im Vergleich zu ähnlichen Anträgen bei chargenweiser Herstellung gesprochen [193]. Ein weiterer Vorteil ist der Wegfall von Transport und Lagerung der Zwischenprodukte sowie der Beladung der Maschinen [195]. Der Kontakt zwischen Herstellungspersonal und Produkt kann reduziert werden, sodass das Expositionsrisiko gesenkt wird [91].

1.5.3 Kontinuierliche Anlagen zur Produktion

Kontinuierliche Anlagen, die die Herstellung von der Pulvermischung über die Granulierung bis zur Tablettierung umfassen, werden von verschiedenen Firmen angeboten. Die ConsiGma 25 von der Firma GEA setzt sich aus Dosierern für die Rohstoffe, einem Mischer für die Rohstoffe, einem Zweischnellen-Granulierer, einem rotierenden Wirbelschichttrockner, einer Mischeinheit für die

externe Phase und einer Tablettenpresse zusammen und erlaubt eine Produktionsmenge zwischen 0,5 kg/h und 100 kg/h [10,126]. Die QbCon 25 der Firma Bohle setzt sich aus Vorratsbehältern, Dosier- und Mischeinheit, Zweischnellen-Granulierer, Vibrationswirbelschichttrockner, Turbosieb, einer weiteren Dosier- und Mischeinheit für die Zugabe extragranulärer Bestandteile sowie einer Tablettenpresse zusammen. Glatt bietet mit MODCOS ebenfalls eine kontinuierliche Herstellungslinie vom Pulver über Granulat bis zur Tablette an [10].

1.5.4 Aktuelle Forschungsthemen

Wie bereits erwähnt, erhofft man sich vom Betrieb kontinuierlicher Anlagen eine Reduktion des Abfalls. Um dies zu erreichen, muss der Prozess sehr gut verstanden sein. Direkt nach dem Prozessstart sind noch keine konstanten Bedingungen erreicht und das Produkt kann nicht verwendet werden. Ebenso müssen Schwankungen im Prozess beobachtet und durch Gegenmaßnahmen ein Einhalten der CQA des Produkts sichergestellt werden. Matsunami et al. beschäftigten sich in einer Studie mit den Prozessparametern während der Startphase einer kontinuierlichen Feuchtgranulierung [56]. Sie fanden Schwankungen im Drehmoment über den ganzen Prozessverlauf und identifizierten die manuelle Auffüllung des Dosierers als eine Ursache. Auch die PSD zeigte sich nicht stabil über den Prozess. Es wurden Anzeichen einer Startphase gefunden (fünf Minuten), in der mehr sehr feine Partikel und übergroße Granulate beobachtet wurden. Auch über die Startphase hinaus wurden Schwankungen beobachtet, die die Autoren auf Schwankungen in der Pulverdosierung, dem Fließverhalten des Materials und der Schneckengeschwindigkeit zurückführten [56]. Auch Vercruyse et al. stellten die Notwendigkeit einer Stabilisierungszeit fest [196].

Um den Prozess optimal überwachen und steuern zu können, wurden in den letzten Jahren zahlreiche Studien zu PAT durchgeführt. Wichtig ist, dass die Analyse-Methoden nicht destruktiv sind und die Probe nicht vorbereitet werden muss, sondern direkt im Prozess gemessen werden kann. Die PSD der Granulate wurde beispielsweise über die akustische Emission unter Zuhilfenahme eines neuronalen Netzwerks überwacht [197] oder zusammen mit der Granulatform durch dynamische Bildanalyse untersucht [125]. Durch Raman-Spektroskopie konnten die Wirkstoffverteilung und Feuchte der Granulate überwacht werden [14]. Letzteres war auch durch NIR-Spektroskopie möglich [188,198,199]. Raman- und NIR-Spektroskopie konnten außerdem zur Beurteilung des Feststoffverhaltens (z.B. Polymorphie) verwendet werden [144].

Einige Forschungsgruppen widmen sich außerdem der Simulation und Modellierung von kontinuierlichen Prozessen wie Zweischnellen-Granulierung [17,94,186,188,200–208]. Viele Simulationsprogramme sind teuer, ermöglichen bei erfolgreicher Anwendung aber die Reduktion von Abfall und Zeitaufwand, beispielsweise durch eine schnellere Entwicklung der Formulierung und eine effizientere Hochskalierung von Entwicklungs- auf Produktionsmaßstab [18].

Einleitung

Auch wenn der Wechsel von Entwicklungs- auf Produktionsmaßstab bei der kontinuierlichen Herstellung erleichtert sein soll, sind dennoch Studien zur Entwicklung von Strategien notwendig. Franke et al. überprüften drei Ansätze zur Umstellung von der Entwicklungslinie QbCon 1 (L.B. Bohle) mit einem Schneckendurchmesser von 16 mm auf die Produktionslinie QbCon 25 (L.B. Bohle) mit einem Schneckendurchmesser von 25 mm [7]. Die erste Strategie war die Erhöhung der Pulverdosierrate unter Beibehaltung der sogenannten Powder feed number (PFN, Surrogat für den Füllstand des Granulators), der Schneckengeschwindigkeit und der Verweilzeit. Die zweite Strategie war die Beibehaltung der PFN und der Umfanggeschwindigkeit, sodass die Schneckengeschwindigkeit erhöht werden musste, während bei der dritten Strategie die PFN ähnlich gehalten sollte, während Pulverdosierung und Schneckengeschwindigkeit erhöht wurden. Bei allen Strategien wurden vergleichbare Granulat- und Tabletteneigenschaften festgestellt. Die Formulierung zeigte sich gegenüber L/S-Änderungen empfindlicher als gegenüber den Skalierungsstrategien. Weitere Studien zur Skalierung wurden von Djuric et al., Osorio et al. und Menth et al. durchgeführt [84,86,209]. Kim et al. beschrieben die Übertragung einer chargenweisen Herstellung mit dem Schnellmischer auf eine Zweischncken-Granulierung zur Produktion von Tabletten mit verlängerter Freisetzung. Obwohl sie bei den Granulaten, beispielsweise in der Granulatform, Unterschiede feststellten, waren bei den Tabletten die Härte, die Friabilität und die Wirkstofffreisetzung gleich [91].

2 Ziele der Arbeit

Diese Arbeit beschreibt Untersuchungen zum Einfluss von HPC auf die kontinuierliche Zweischnecken-Feuchtgranulierung und anschließende Tablettierung. Es wurden bereits viele Studien zur Zweischnecken-Granulierung durchgeführt und publiziert, aber der Fokus lag häufig auf Prozess- und nicht auf Formulierungseinflüssen. Außerdem wurden die Granulate in den Studien nicht immer tablettiert, sodass der Einfluss auf die Tabletten unberücksichtigt blieb. Diese Lücke sollte im Rahmen dieser Arbeit durch die Untersuchung mehrerer Fragestellungen verkleinert werden.

HPC ist als Bindemittel bekannt und bringt somit Vorteile für die Festigkeit von Granulaten und Tabletten. Durch ihren Einfluss auf die Viskosität besteht allerdings das Risiko der Verlangsamung des Zerfalls, sodass Zerfallhilfsmittel zur Sicherstellung dieses eingesetzt werden. Ziel dieser Studie war es deshalb, ein geeignetes Zerfallhilfsmittel und den richtigen Zeitpunkt seiner Zugabe zu finden. Seine Effektivität sollte durch Variation der Formulierung bestätigt werden.

Die Temperatur hat einen Einfluss auf viele Prozesse, wie beispielsweise die Auflösung von Stoffen in eine Flüssigkeit. Aus diesem Grund kann eine Temperaturerhöhung durch ihren Einfluss auf die Auflösungsgeschwindigkeit potenziell einen positiven Effekt auf die Granulierung haben, wenn mehr Bindemittel gelöst und damit aktiviert wird. Dies könnte beispielsweise die Verminderung des Bindemittelanteils und somit gegebenenfalls eine Kostenersparnis ermöglichen. Die Temperatur von Granulierflüssigkeit und Granulierergehäuse sollte deshalb erhöht und der Einfluss auf Granulate und Tabletten untersucht werden.

Eine wichtige Eigenschaft von Granulaten als Zwischenprodukt bei der pharmazeutischen Herstellung ist ihre Tablettierbarkeit, also die Möglichkeit, Tabletten ausreichender Druckfestigkeit herstellen zu können. Verschiedene Faktoren können die Tablettierbarkeit der Granulate beeinflussen. Aus diesem Grund sollte durch Veränderungen in der Formulierung herausgefunden werden, welche Einflüsse wichtig für die Tablettierbarkeit sind. Dabei sollten sowohl die Bindemittelkonzentration als auch das Füllmittel variiert werden.

Bei den typischerweise eingesetzten Bindemitteln handelt es sich um unterschiedliche Stoffe wie HPC, Gelatine oder PVP. Für jeden dieser Stoffe gibt es auf dem Markt zahlreiche Handelsprodukte, sodass sich in der Formulierungsentwicklung selbst bei Festlegung auf einen Stoff die Frage stellt, welches Handelsprodukt für gewünschte Produkteigenschaften am besten geeignet ist. Daher sollten in einer abschließenden Studie sechs HPC-Typen unterschiedlichen MW und verschiedener Partikelgröße verglichen werden. Zur Betrachtung des MW sollten Bindemittellösungen zur Granulierung verwendet werden und zum Vergleich der partikulären Eigenschaften das Bindemittel als Teil einer Pulvermischung mit reinem Wasser granuliert werden.

Ziele der Arbeit

Abschließend sollte die Eignung von HPC für die kontinuierliche Zweischnellen-Feuchtgranulierung und Tablettierung durch Betrachtung der Ergebnisse der durchgeführten Studien bewertet werden.

3 Experimenteller Teil

3.1 Materialien

In der vorliegenden Arbeit wurden mehrere Binde-, Füll- und Zerfallhilfsmittel sowie ein Schmiermittel verwendet. Tabelle 1 gibt einen Überblick über die Namen, Chargen und Hersteller der verwendeten Substanzen. Auf das Symbol für eingetragenen Handelsmarken der aufgeführten Materialien wird im folgenden Text verzichtet. Stattdessen wird die angegebene Abkürzung im Text und den Chargennamen verwendet.

Tabelle 1: Verwendete Substanzen sortiert nach Funktion und chemischer Bezeichnung.

	Chemische Bezeichnung	Handelsname	Verwendete Chargen	Hersteller	Abkürzung im Text (Chargenname)
Bindemittel	Hydroxypropylcellulose	HPC-L FP	NBC-2511	Nippon Soda, Japan	L FP
	Hydroxypropylcellulose	HPC-L	NFF-4201	Nippon Soda, Japan	L
	Hydroxypropylcellulose	HPC-SL FP	NFF-3211, NFK-3311, NOB-0311	Nippon Soda, Japan	SL FP
	Hydroxypropylcellulose	HPC-SL	NID-1721	Nippon Soda, Japan	SL
	Hydroxypropylcellulose	HPC-SSL SFP	NHA-3121S, NID-0621S, NIE-1421S	Nippon Soda, Japan	SSL SFP
	Hydroxypropylcellulose	HPC-SSL	NIF-3331	Nippon Soda, Japan	SSL
Füllmittel	Alpha-Lactose Monohydrat	Granulac® 200	L101852020, L101854919, L101854620, L101851622	Meggle, Deutschland	Lactose
	Calciumhydrogenphosphat Anhydrat	DI-CAFOS A 60	D21749A	Chemische Fabrik Budenheim, Deutschland	DCP
	Mikrokristalline Cellulose	Avicel PH-101	4573878444	Dupont, USA	MCC
Zerfallhilfsmittel	Croscarmellose Natrium	Primellose®	1056K8T	DFE Pharma, Deutschland	xCMC (C)
	Crospovidon	Kollidon® CL-SF	08517147G0	BASF, Deutschland	xPVP (P)
	Natriumstärkeglykolat	Primojel®	105G6HN	DFE Pharma, Deutschland	NSG (S)
Schmiermittel	Magnesiumstearat	Parteck LUB MST	K42017563	Merck, Deutschland	MgSt

Die als Bindemittel verwendeten HPCs unterscheiden sich in MW und Partikelgröße. Der Name der HPC beschreibt im ersten Teil das MW, im zweiten die Partikelgröße (Tabelle 2).

Tabelle 2: Unterschiede der verwendeten HPC-Typen [181].

Handelsname	Molekulargewicht [Da]	Partikelgröße
HPC-L FP	140.000	Fein
HPC-L	140.000	Normal
HPC-SL FP	100.000	Fein
HPC-SL	100.000	Normal
HPC-SSL SFP	40.000	Sehr fein
HPC-SSL	40.000	Normal

3.2 Methoden

3.2.1 Herstellung

3.2.1.1 Herstellung von Bindemittellösungen

Für die Versuchsreihe „Einfluss der Bindemittelleigenschaften auf Granulierung und Tablettierung“ wurden wässrige HPC-Lösungen in drei Konzentrationen hergestellt. Die Ansatzgröße betrug 1000 g. Die Konzentrationen (7,0 %, 12,3 % und 17,5 %) wurden so gewählt, dass die gleichen Durchsätze der einzelnen Stoffe wie in der Studie „Optimierung der Tablettierbarkeit“ erzielt wurden. Dafür wurde das HPC-Pulver (L FP, SL FP und SSL SFP) unter Rühren in heißem Wasser dispergiert bis eine klumpenfreie Dispersion entstand. Die Zubereitung verblieb zum Abkühlen auf dem Magnetrührer und wurde im kühlen Zustand für mindestens drei Tage weitergerührt.

3.2.1.2 Granulierung

Zunächst wurden die Pulvermischungen der einzelnen Formulierungen (s. auch 3.2.3) hergestellt. Die Ansatzmenge war abhängig vom Versuch und betrug zwischen 3 kg und 12 kg. Die Materialien wurden einzeln abgewogen und anschließend bei 30 Umdrehungen pro Minute (UpM) für 20 min gemischt (LM 40, L.B. Bohle Maschinen und Verfahren, Deutschland). Die Feuchte der erhaltenen Mischung wurde gemessen (3.2.2.9).

Die Granulierung erfolgte mit der QbCon 1 (Abbildung 2, L.B. Bohle Maschinen und Verfahren, Deutschland), die bereits in Kapitel 1.2.6.2.2 vorgestellt wurde. Die Pulverdosierung erfolgte durch einen Flachbodendosierer (DIW-PE-GZD-P 150.12 Gericke, Schweiz), welcher zum Transport des Materials auf die zwei Dosierschnecken einen Auflockerer und einen Bodenräumer enthielt. Der Dosierer arbeitete im gravimetrischen Modus und steuerte über seine Software die Schneckengeschwindigkeit in Abhängigkeit von dem durch die eingebaute Waage kontrollierten Masseverlust pro Zeit. Die Pulverdosiererrate wurde auf 1 kg/h gestellt. Eine Ausnahme stellte die Versuchsreihe mit Bindemittellösung (3.2.3.4) dar, bei welcher sich die Dosiererrate der Pulvermischung mit der dosierten Menge an Bindemittel in der Granulierflüssigkeit zu 1 kg/h addierte. Die dosierte

Experimenteller Teil

Pulvermischung fiel auf die Granulierschnecken (Abbildung 4). Für alle in dieser Arbeit beschriebenen Granulierprozesse wurde die gleiche Schneckenkonfiguration verwendet, die sich aus Förderelementen mit verschiedenem Windungsabstand (long pitch conveying elements, LPCE; short pitch conveying elements, SPCE; extra short pitch conveying elements, XSPCE), Knetelementen (KE) mit einem Versatzwinkel von 60° sowie distributiven Förderelementen (DCE) zusammensetzte (Abbildung 3, Abbildung 4): 4D LPCE » 3,75D SPCE » 1,2D KE (6 KE 60°) » 5D SPCE » 1,2D KE (6 KE 60°) » 3D XSPCE » 2D DCE. Die Drehgeschwindigkeit der Granulierschnecken lag bei 125 UpM. Für die meisten Versuche wurde demineralisiertes Wasser als Granulierflüssigkeit verwendet, welches durch eine Mikrozahnringpumpe (MZR-7205, HNO-Mikrosysteme GmbH, Deutschland) dosiert wurde. Abweichend davon wurde in einer Versuchsreihe mit wässrigen HPC-Lösungen als Granulierflüssigkeit gearbeitet (3.2.3.4). In diesem Fall wurde anstatt der standardmäßig verwendeten Düse bei der Flüssigkeitszugabe, die einen Durchmesser von 0,12 mm aufwies, mit einer Düse größeren Durchmessers (0,25 mm bzw. 0,5 mm) gearbeitet und die Lösung mithilfe eines Magnetrührers sowohl vor als auch während des Granulierens gerührt. Dabei war das Ziel bei der Auswahl der Düse ein kontinuierlicher Flüssigkeitsstrahl bei der verwendeten Flüssigkeitsdosierung und das Vermeiden der Flüssigkeitszugabe in Tropfen. Die Düse wurde bei allen Versuchen so eingesetzt, dass die Granulierflüssigkeit auf die SPCE vor dem ersten Knetblock dosiert wurde. Die Granulierflüssigkeit wurde nur im Fall der Studie zum Einfluss der Temperatur (3.2.3.2) zusätzlich temperiert (30° C, 45 °C). Das Verhältnis von Flüssigkeits- und Feststoffdosierung war bei den einzelnen Versuchen unterschiedlich (7 % bis 45 %). Die Standardzieltemperatur für das Gehäuse der Granulierschnecken lag bei 25 °C und wurde durch ein Temperiergerät eingestellt (Chill Compact C.2.L, Single Temperiertechnik, Deutschland). Abweichend von der Standardtemperatur wurde bei der Versuchsreihe zur Temperatur (3.2.3.2) mit erhöhtem Wert gearbeitet (30 °C).



Abbildung 4: Granulierschnecken im aufgeklappten Gehäuse. Die Öffnung zur Zugabe der Granulierflüssigkeit ist markiert.

Bei der sich an den Granulierungsprozess anschließenden Trocknung der Granulate wurden in Abhängigkeit von den im jeweiligen Versuch verwendeten Prozesseinstellungen und Materialien verschiedene Temperaturen (80-90 °C), Luftdurchsätze (10-20 Nm³/h) und Vibrationsbeschleunigungen verwendet (5-8 m/s²). Die Veränderung der Einstellungen des Trocknungsprozesses erfolgte mit dem Ziel eine Restfeuchte der Granulate von weniger als 3 % zu erreichen. Die Restfeuchte der Granulate wurde direkt nach Verlassen des Trockners gemessen (3.2.2.9). Jeweils etwa 500 g des getrockneten Granulats wurden gesammelt und in geschlossenen Plastiktüten gelagert. Der Probenzug erfolgte 25 min nach dem Start des Prozesses, da frühere Versuche ab diesem Zeitpunkt stabile Granulateigenschaften gezeigt hatten.

3.2.1.3 Mahlen

Zur Entfernung übergroßer Granulate wurden die getrockneten Granulate in ein Bohle Turbo Sieb gegeben (BTS 100, L.B. Bohle Maschinen und Verfahren, Deutschland). Es wurde ein konisches Raspelsieb (1,5 mm) verwendet und die Rührgeschwindigkeit auf 600 UpM gestellt. Bei der Versuchsreihe „Kombination von HPC und Zerfallhilfsmittel“ (4.2) wurde die Methode noch entwickelt, sodass hier teils abweichend gearbeitet wurde (1 mm und 300 UpM bzw. 1 mm und 600 UpM).

3.2.1.4 Tablettierung

Die gesiebten Granulate wurden mit den extragranulären Bestandteilen vermischt. Je nach Charge hatte die Mischung eine Masse von 220 bis 400 g. Falls ein extragranuläres Zerfallhilfsmittel verwendet wurde, erfolgte die Mischung für 12 min in einem Turbula-Mischer (T2F, Willy A. Bachofen, Schweiz). Bei jeder Versuchsreihe wurde unmittelbar vor der Tablettierung MgSt als internes Schmiermittel für 2 min untergemischt (T2F, Willy A. Bachofen, Schweiz). Die Tabletten wurden mit der STYL'One Evo (Medelpharm, Frankreich) hergestellt. Die Tablettenpresse war mit einem Paar runder, biplaner Euro-B Stempel mit 8 mm Durchmesser gerüstet. Die Füllung der Matrize erfolgte mit einem Füllschuh. Nach Aufbau des Füllschuhs wurde der Rührer von Hand mehrfach gedreht, um den Füllschuh vollständig mit den Granulaten zu füllen. Die Dosierhöhe wurde eingestellt, um Tabletten einer Masse von 200 mg zu erhalten. Der Pressvorgang erfolgte mit einfacher Kompression im Presskraftmodus. Dabei wurden in Abhängigkeit von der Versuchsreihe Pressdrücke von 60 bis 360 MPa verwendet. Bei einer Maschinengeschwindigkeit von 10 % wurden 50 Tabletten pro Tablettencharge hergestellt.

3.2.2 Charakterisierung

3.2.2.1 Probenvorbereitung bei Granulaten

Um repräsentative Proben zu erhalten, wurden die Granulatchargen jeweils vollständig durch einen Probenteiler geteilt (PT and PT 100, beide Retsch, Deutschland). Der Vorgang wurde so lange wiederholt bis eine geeignete Probengröße erhalten wurde. Die so erhaltenen Proben wurden jeweils vollständig mit einem Charakterisierungsverfahren untersucht.

3.2.2.2 Partikelgrößenverteilung von Pulvern

Die PSD von Pulvern wurde über Laserdiffraktometrie vermessen (Mastersizer 3000, Malvern Panalytical, Großbritannien). Das Modul Aero S wurde für die Trockendispergierung des Materials verwendet (Dispersionsdruck 4 bar), um Agglomerate von Pulverpartikeln aufzutrennen. Die Materialzufuhr wurde über eine Vibrationsrinne kontrolliert. Die Partikelgrößen wurden dreifach bestimmt. Zur Auswertung der Partikelgrößen wurden die Quantile der Volumenverteilung herangezogen. Diese geben jeweils an, Partikel bis zu welcher Größe das angegebene Probenvolumen füllen. Dementsprechend bedeutet das Quantil $x_{10} = 20 \mu\text{m}$, dass Partikel einer Größe bis zu $20 \mu\text{m}$ 10 % des Probenvolumens ausmachen.

3.2.2.3 Partikelgrößenverteilung von Granulaten

Die PSD von Granulaten wurde mit Hilfe der dynamischen Bildanalyse gemessen (CAMSIZER XT, Retsch, Deutschland). Vor der Zugabe in den Probenrichter wurden die Granulate durch ein $2000 \mu\text{m}$ Sieb gegeben. Größere Granulate führten zu einer Verstopfung des Messgeräts und mussten deshalb vorab entfernt werden. Falls Rückstände auf dem Sieb verblieben, wurde die Partikelanzahl notiert und bei größeren Rückständen die Masse von Durchgang und Rückstand bestimmt. Bei den in dieser Arbeit vorgestellten PSDs blieb keine relevante Menge auf dem Sieb zurück. Mit dem Modul x-Jet wurden die Granulate trocken dispergiert und lockere Agglomerate des Feinanteils aufgetrennt (Dispergierdruck 300 kPa). Die Granulatgrößenverteilungen wurden dreifach bestimmt. Dabei wurden insgesamt mindestens 1.000.000 Partikel pro Granulatcharge vermessen.

Zur Auswertung wurden die minimale Sehne und die Quantile x_{10} , x_{25} , x_{50} , x_{75} und x_{90} der Volumenverteilung verwendet (3.2.2.2). Aus den Quantilen wurde außerdem die Spanne berechnet (Gleichung (1)). Partikel kleiner als $200 \mu\text{m}$ wurden als Feinanteil betrachtet. Als Zielwerte wurden $x_{50} > 200 \mu\text{m}$ und $x_{90} < 1500 \mu\text{m}$ definiert, da feine Partikel den Prozess beispielsweise durch Belegung des Filters im Trockner oder Verschlechterung des Fließens stören und übergroße Agglomerate zu schwankenden Tablettenmassen führen könnten.

$$\text{Spanne} = \frac{x_{90} - x_{10}}{x_{50}} \quad (1)$$

3.2.2.4 Mikroskopie

Zur Untersuchung der Partikelmorphologie wurden rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen der verwendeten HPCs und Zerfallhilfsmittel gemacht. Dazu wurde ein Rasterelektronenmikroskop (Phenom G2 pro, Phenom-World, Niederlande) verwendet. Die Arbeitsspannung lag zwischen 5 kV und 10 kV. Falls es zu einer Überbelichtung kam, wurde die Probe mit Gold beschichtet (Automatic Sputter Coater MSC 1T, Ingenieurbüro Peter Liebscher, Deutschland).

3.2.2.5 Fließfähigkeit – Ringscherzelle

Zur Charakterisierung der Fließeigenschaften der HPCs wurde eine Ringscherzelle RST01 (Schulze Schüttgutmesstechnik, Deutschland) verwendet. Zur Beschreibung des Fließverhaltens wurde der im Arzneibuch beschriebene Fließfähigkeitsfaktor (ff_c -Wert) herangezogen (Ph.Eur. 2.9.49 Bestimmung der Fließeigenschaften von Pulvern mittels Scherzellen [159]).

$$ff_c = \frac{\sigma_1}{\sigma_c} \quad (2)$$

Dieser ergibt sich laut Gleichung (2) aus dem Verhältnis von Verfestigungsspannung (σ_1) und Druckfestigkeit (σ_c). Die Verfestigungsspannung belastet zunächst das Pulver in vertikaler Richtung und führt so zu einer Verdichtung und Verfestigung des Pulvers. Die Druckfestigkeit ist die Spannung, die folgend angewendet werden muss, um die Probe zum Fließen zu bringen. Die Bewertung der Fließeigenschaften erfolgt in fünf Stufen (Tabelle 3).

Tabelle 3: Bewertung des Fließverhaltens anhand des Fließfähigkeitsfaktors (nach Ph.Eur. 2.9.49 [159]).

ff_c	Einstufung
<1	Nicht fließend
1-2	Sehr kohäsiv
2-4	Kohäsiv
4-10	Leicht fließend
>10	Frei fließend

Die Probe wurde zunächst vorsichtig in die Scherzelle eingefüllt und eine Verdichtung dabei vermieden. Die Scherzelle wurde überfüllt und überschüssiges Material vorsichtig mit einem Kartenblatt entfernt. Zur Sicherstellung gleicher Messbedingungen erfolgte zunächst die Anscherung bei einer Verfestigungsspannung von 5 kPa. Es folgte eine Abscherung bei 1, 2, 3 und 4 kPa. Die HPCs wurden mit dieser Methode jeweils in Dreifachbestimmung vermessen.

3.2.2.6 Fließfähigkeit – Durchfluss durch eine Düse

Zur Untersuchung der Fließeigenschaften des gesiebten Granulats wurde der Durchfluss durch eine Düse gemäß Ph.Eur. 2.9.16 [159] gemessen. Dabei wurde eine Düse mit einem Durchmesser von 1,5 cm (Optimierung der Tablettierbarkeit) beziehungsweise 1,0 cm (Einfluss der Bindemittleigenschaften auf Granulierung und Tablettierung) verwendet. Die gesiebte Probe wurde dabei vollständig verwendet. Dies entsprach je nach Charge einer Probenmasse zwischen 233 g und 383 g. Die Zeit zwischen Öffnen und vollständiger Entleerung des Trichters wurde mit einer Stoppuhr gemessen und anschließend der Massenfluss als Quotient von Probenmasse und Auslaufzeit berechnet. Die Messung wurde drei Mal für jede Probe durchgeführt.

3.2.2.7 Fließfähigkeit – Schütt- und Stampfdichte

Zur Bestimmung des Verdichtungsverhaltens bei Erschütterung wurden für alle verwendeten Hilfsstoffe die Schütt- und Stampfdichte nach Arzneibuch (Ph.Eur. 2.9.34. [159]) bestimmt und der Hausner-Faktor (Gleichung (3)) berechnet. Dafür wurde ein Stampfvolumeter (J. Engelsmann, Deutschland) verwendet. Gemessen wurde die Masse der Probe sowie das Schüttvolumen (V_0), das Stampfvolumen (V_{St}) nach 500, 1250 und gegebenenfalls 2500 Stampfbewegungen. Wie viele Stampfbewegungen ausgeführt wurden, war dabei abhängig von der Volumenreduktion durch die Bewegung des Glaszylinders. War die Volumendifferenz geringer oder gleich 2 ml, wurde die Messung beendet. Die Beurteilung nach Arzneibuch sieht dabei sieben Stufen vor (Tabelle 4, Ph.Eur. 2.9.36 [159]).

$$\text{Hausner Faktor} = \frac{V_0}{V_{St}} \quad (3)$$

Tabelle 4: Beurteilung des Fließverhaltens nach Arzneibuch [159].

Hausner-Faktor	Einstufung/Beurteilung
1,00 – 1,11	ausgezeichnet
1,12 – 1,18	gut
1,19 – 1,25	zufriedenstellend
1,26 – 1,34	mäßig
1,35 – 1,45	schlecht
1,46 – 1,59	sehr schlecht
> 1,60	ungenügend

3.2.2.8 Granulatfriabilität

Zur Bestimmung der Granulatfriabilität wurde ein Luftstrahlsieb (LS-N 200, Hosokawa Alpine, Deutschland) verwendet. Die Methode stammt von Djuric und Kleinebudde und bestimmt den Masseverlust einer Probe nach mechanischer Belastung [149]. Etwa 10 g repräsentative Stichprobe (3.2.2.1) des gesiebten Granulats wurden zunächst bei 600 Pa unter Verwendung eines Siebs der Maschenweite 125 μm für eine Minute von sehr feinen Partikeln befreit. Danach wurde die Masse der entstaubten Probe mit einer Analysenwaage (AC121S, Sartorius, Deutschland) bestimmt. Die Probe wurde wieder auf das Sieb überführt und für zehn Minuten mit 2000 Pa belastet. Erneut wurde die Masse der Probe mit einer Analysenwaage gemessen. Die Friabilität wurde als relative Masseveränderung definiert. Die Bestimmung der Granulatfriabilität wurde pro Granulatcharge drei Mal durchgeführt.

3.2.2.9 Restfeuchte

Der Wassergehalt der Pulvermischungen zur Granulierung sowie der getrockneten Granulate wurde mit einer Infrarot-Waage als Trocknungsverlust gemessen ($n=1-3$, Sartorius Moisture Analyzer MA100, Sartorius, Deutschland). Die Proben wurden bei einer Temperatur von 105 °C getrocknet. Das Ende der

Trocknung war definiert als Zeitpunkt, an dem weniger als 1 mg Masseverlust in 150 s registriert wurde. Der prozentuale Masseverlust der Probe nach der Trocknung durch die Infrarot-Waage wurde automatisch berechnet und angezeigt.

3.2.2.10 Trübungspunkt

Die Untersuchung des Trübungspunkts diente zur Festlegung der Maximaltemperatur für die Temperatur des Schneckengehäuses und der Granulierflüssigkeit in der Versuchsreihe „Einfluss der Temperatur auf die Granulierung“. Der Trübungspunkt des Bindemittels sollte nicht erreicht werden, damit das Bindemittel bei den verwendeten Temperaturen eine gute Löslichkeit aufwies.

Zur Bestimmung des Trübungspunkts wurde eine zweiprozentige Lösung von HPC (SSL SFP bzw. SL) in demineralisiertem Wasser hergestellt. Diese wurde auf einer Rühr- und Heizplatte (MR Hei-Tec, heidolph, Deutschland) gleichzeitig mit einem Magnetrührer gerührt und langsam erwärmt (1 °C pro Minute im Bereich des erwarteten Trübungspunkts). Zur Vermeidung von Verdunstungsverlusten wurde das Becherglas mit Parafilm verschlossen. Die Temperatur wurde durch einen in der Lösung platzierten Temperatursensor, der mit der Heizplatte verbunden war, kontrolliert. Zusätzlich wurde ein weiteres Thermometer verwendet. Wenn eine Trübung eintrat, wurde die zu diesem Zeitpunkt gemessene Temperatur notiert und die Heizfunktion danach abgeschaltet. Die Temperatur, bei der die Lösung wieder klar wurde, wurde ebenfalls abgelesen. Die Bestimmung erfolgte drei Mal.

3.2.2.11 Dynamische Wasserdampfsorption

Zur automatischen Bestimmung der dynamischen Wasserdampfsorption wurde eine SPS 11 verwendet (ProUmid, Deutschland). Bei 30 °C wurde im ersten Messzyklus die Masseveränderung der Proben bei ansteigender relativer Luftfeuchtigkeit (r. F.; 0 % r. F. bis 90 % r. F. in 10 % Schritten) gemessen. Im zweiten Messzyklus wurde bei gleicher Temperatur die relative Luftfeuchtigkeit in 10 %-Schritten wieder auf 0 % r. F. reduziert. Dabei wurde bei beiden Zyklen jede relative Luftfeuchtigkeit mindestens 60 min und maximal 48 h beibehalten. Die Änderung der Luftfeuchtigkeit erfolgte, wenn über 30 min weniger als 0,01 % Masseveränderung eintrat. Von jedem Material wurden drei Proben untersucht.

3.2.2.12 Viskosität der Granulierflüssigkeit

Die Viskosität der HPC-Lösungen wurde vor dem Granulieren zur Charakterisierung sowie aus Sicherheitsgründen, um eine Beschädigung der Pumpe zu vermeiden, gemessen. Das Rheometer (MCR 702e MultiDrive, Anton Paar, Deutschland) wurde mit einer 60 mm Platte-Kegel Apparatur ausgestattet. Nach Auftragen der Probe und Absenken des Kegels wurde zunächst eine Temperierung auf 25 °C durchgeführt (Dyneo DD-200F, Julabo, Deutschland). Bei der folgenden Anfahrt wurden 10 Messpunkte im Zeitraum von 20 s bei einer konstanten Scherrate von $0,1 \text{ s}^{-1}$ aufgezeichnet. Es folgte die Vermessung von 41 Datenpunkten bei logarithmisch zunehmender Scherrate ($0,1\text{-}1000 \text{ s}^{-1}$) über 205 s. Bei 1000 s^{-1} wurden in einer Plateauphase 10 Datenpunkte über 20 s aufgezeichnet. Für die

Rückkurve wurde die Scherrate wieder reduziert ($1000-0,1 \text{ s}^{-1}$, logarithmisch) und 41 Datenpunkte über 205 s gemessen. Zuletzt wurden bei konstanter Scherrate von $0,1 \text{ s}^{-1}$ 10 Datenpunkte in 20 s aufgezeichnet. Es wurden jeweils die Schubspannung und Viskosität in Abhängigkeit von der Scherrate angezeigt. Die Herstellung der Lösungen wird in 3.2.1.1 beschrieben. Im Fall der HPCs mit höherem MW (L und SL) war Rühren der Lösung durch einen Magnetrührer vor dem Probenzug notwendig, da es sonst zu einer ungleichen Viskositätsverteilung innerhalb des Gefäßes kam und keine repräsentative Probe gezogen werden konnte. Dies zeigte sich an starken Schwankungen der Viskosität bei der Messung sowie unrealistischen Werten für die Viskosität. Die Rührgeschwindigkeit wurde so gewählt, dass keine Luftblasen entstanden. Die Lösungen wurden vor dem Probenzug mindestens 30 min gerührt.

3.2.2.13 Masse von Tabletten

Die Masse von jeweils 20 Tabletten pro Charge wurde mit einem automatischen Tablettentester (Smart Test 50, Dr. Schleuniger Pharmatron, Schweiz) bestimmt. Im Fall der Studie „Einfluss der Bindemittleigenschaften auf Granulierung und Tablettierung“ wurden die Tabletten mit einer Analysenwaage (ED124S, Sartorius, Deutschland) gewogen. Der Variationskoeffizient wurde berechnet.

3.2.2.14 Feststoffanteil von Tabletten

Der Feststoffanteil einer Tablette ist der Quotient aus der scheinbaren Dichte der Tablette (ρ_T) und der Dichte der Pulvermischung (ρ_0), aus der die Tablette ursprünglich entstand (Formel (4)). Die Dichte der Tablette wurde aus den Abmessungen und der Masse berechnet. Von jeder Tablettencharge wurden dazu zehn Tabletten analysiert. Zur Bestimmung der Höhe, des Durchmessers und der Masse wurde der Smart Test (Smart Test 50, Dr. Schleuniger Pharmatron, Schweiz) verwendet. Die Dichte der Pulvermischung wurde als harmonisches Mittel aus den Dichten der Ausgangsstoffen berechnet. Die Dichte der Ausgangsstoffe wurde mittels Heliumpyknometrie gemessen (AccuPyc 1330, Micromeritics, USA). Die Temperatur wurde durch ein Wasserbad (F12, Julabo, Deutschland) auf $25,0 \pm 0,1 \text{ °C}$ eingestellt. An jedem Versuchstag wurde zunächst das Volumen der leeren Probenkammer, dann das einer Kalibrierkugel und anschließend das Volumen einer Kalibriersubstanz (Dicafos A150) bestimmt, um die Funktionsfähigkeit des Geräts zu überprüfen. Falls die Abweichungen außerhalb der Grenzen lagen, musste das Pyknometer neu kalibriert werden. Zur Vermessung bei funktionsfähigem Pyknometer wurde das Probengefäß zu zwei Dritteln gefüllt und die eingefüllte Masse bestimmt (Cubis MCE225P, Sartorius, Deutschland). Bei jeder Messung gab es zehn Spülzyklen und fünf Messzyklen. Jedes Material wurde drei Mal untersucht und ein Mittelwert berechnet.

$$\text{Feststoffanteil} = \frac{\rho_T}{\rho_0} \quad (4)$$

3.2.2.15 Druckfestigkeit von Tabletten

Zur Bestimmung der Druckfestigkeit der Tabletten wurden die Höhe (h), der Durchmesser (d) sowie die Bruchkraft (B) mit einem Tablettentester (Smart Test 50, Dr. Schleuniger Pharmatron, Schweiz) gemessen. Von jeder Tablettencharge wurden zehn Tabletten untersucht. Die Berechnung der Druckfestigkeit für jede Tablette erfolgte mit der Formel (5) [210]. Für jede Tablettencharge wurde anschließend der Mittelwert berechnet. Die Tabletten wurden vor der Messung für mehr als 48 h bei Umgebungsbedingungen gelagert. Dreizehn beziehungsweise sechs Monate nach der Herstellung wurden die Tabletten der Versuchsreihen „Optimierung der Tablettierbarkeit“ und „Einfluss der Bindemittleigenschaften auf Granulierung und Tablettierung“ nach zehntägiger Lagerung in einem klimatisierten Lagerraum (21 °C, 45 % relative Feuchte) erneut vermessen.

$$\text{Druckfestigkeit [MPa]} = \frac{2 \times B[\text{N}]}{\pi \times h[\text{mm}] \times d[\text{mm}]} \quad (5)$$

3.2.2.16 Zerfall von Tabletten

Der Zerfallstest für Tabletten wurde nach Ph.Eur.2.9.1 [159] unter Verwendung des ZT 32 (Erweka, Deutschland) durchgeführt. Demineralisiertes Wasser wurde als Flüssigkeit verwendet. Laut Arzneibuch wird der Zerfallstest bei nicht überzogenen Tabletten nach 15 min gestoppt und die Tabletten dann beurteilt. Eine Tablette gilt als zerfallen, wenn in der Prüfapparatur keine Bestandteile der Tablette mehr auszumachen sind oder nur noch ein Rückstand in Form von Stücken eines unlöslichen Überzugs oder aus weicher Masse ohne festen Kern vorhanden ist [159]. Abweichend von der Arzneibuchvorschrift wurden in den durchgeführten Studien die Tabletten ständig beobachtet und die Zeit für den Zerfall für jede der sechs untersuchten Tabletten einer Charge gemessen. Die Apparatur wurde so lange betrieben bis der Zerfall eintrat („Kombination von HPC und Zerfallhilfsmittel“) oder die Versuchszeit 25 min („Optimierung der Tablettierbarkeit“, „Einfluss der Bindemittleigenschaften auf die Granulierung und Tablettierung“) überschritt. In jedem Fall wurden nur sechs Tabletten getestet und nicht die Untersuchung anhand von zwölf weiteren Tabletten wiederholt, falls maximal zwei Tabletten nicht ausreichend schnell zerfallen waren.

Die Zerfallstests wurden zeitnah nach der Herstellung (maximal vier Wochen) der Tabletten durchgeführt. Dabei wurde versehentlich mit einem Siebboden der Maschenweite 1 mm gearbeitet. Nachdem die Abweichung der Maschenweite von der Arzneibuchmethode festgestellt wurde, wurden die Tests 24-27 Monate („Kombination von HPC und Zerfallhilfsmittel“), elf Monate („Optimierung der Tablettierbarkeit“) und fünf Monate („Einfluss der Bindemittleigenschaften auf Granulierung und Tablettierung“) nach Herstellung der Tabletten mit der im Arzneibuch vorgeschriebenen

Maschenweite von 1,8 bis 2,2 mm wiederholt. Um den Einfluss der Lagerungszeit zu überprüfen, wurden ebenfalls einige Tests mit der kleinen Maschenweite wiederholt.

3.2.3 Spezifischer Aufbau der Studien

3.2.3.1 Kombination von HPC und Zerfallhilfsmittel

Für diese Studie wurden verschiedene Tablettenformulierungen verwendet (Tabelle 5). Die Chargennamen (XZM Y) geben jeweils die Besonderheiten der Charge wieder. Der intragranuläre Anteil des Zerfallhilfsmittels (X), das Zerfallhilfsmittel (ZM) sowie das prozentuale L/S (Y) werden benannt. In der Charge OZM ist kein Zerfallhilfsmittel vorhanden, alle anderen Chargen enthielten insgesamt 4 % Zerfallhilfsmittel. Das cellulosebasierte Zerfallhilfsmittel xCMC wird durch den Buchstaben C, das povidonbasierte Zerfallhilfsmittel xPVP durch den Buchstaben P und das stärkebasierte Zerfallhilfsmittel NSG durch den Buchstaben S beschrieben. Die Prozesseinstellungen wurden, soweit möglich, für jede Charge beibehalten (Tabelle 6). Die allgemeine Beschreibung der Methode sowie die verwendeten Geräte sind in den Kapiteln 3.2.1.1, 3.2.1.2, 3.2.1.3 und 3.2.1.4 aufgeführt. Beim L/S waren Anpassungen erforderlich, um Granulate anstatt eines Pulvers zu erhalten und übergroße Agglomerate zu vermeiden. Die Trocknereinstellungen mussten angepasst werden, um auch Granulate, die bei höherem L/S hergestellt wurden, ausreichend zu trocknen. Die Methode des Turbosiebs wurde während der Studie angepasst, da die zuerst gewählten Einstellungen einen sehr hohen Feinanteil generierten.

Tabelle 5: Zusammensetzung der Granulate und Tabletten der Versuchsreihe „Kombination von HPC und Zerfallhilfsmittel“.

	Material	Anteil in der Tablette [%]			
Intragranulär	Lactose	94	90	90	90
	SSL SFP	5	5	5	5
	Zerfallhilfsmittel	0	4	2	0
Extragranulär	Zerfallhilfsmittel	0	0	2	4
	MgSt	1	1	1	1
Chargenname		OZM 7	4C 9	2C 9	0C 7
			4C 10	2P 9	0P 7
			4P 9	2S 8	0S 7
			4P 10		
			4S 9		

Tabelle 6: Prozesseinstellungen der Versuchsreihe „Kombination von HPC und Zerfallhilfsmittel“.

Dosierer	
Pulverdosisierung [kg/h]	1
Granulierer	
Schneckengeschwindigkeit [UpM]	125
Schneckenkonfiguration	4D LPCE >> 3,75D SPCE >> 1,2D KE (6 KE 60°) >> 5D SPCE >> 1,2D KE (6 KE 60°) >> 3D XSPCE >> 2D DCE
Granulierflüssigkeit	Wasser
Düsendurchmesser [mm]	0,12
Temperatur der Granulierflüssigkeit [°C]	Raumtemperatur
L/S [%]	7-18
Gehäusetemperatur [°C]	25
Trockner	
Temperatur der Trocknungsluft [°C]	80
Durchsatz der Trocknungsluft [Nm ³ /h]	10-15
Vibrationsbeschleunigung [m/s ²]	5 oder 7
Siebung / Mahlung	
Siebtyp	Raspel
Siebgröße [mm]	1 oder 1,5
Rührgeschwindigkeit [UpM]	300 oder 600
Tablettierung	
Stempel	8 mm biplan Euro-B
Tablettenmasse [mg]	200
Pressdruck [MPa]	60, 120, 180, 240, 300

Die Ausgangsstoffe wurden hinsichtlich ihrer Partikelgröße (3.2.2.2), Partikelmorphologie (3.2.2.4) und Wasserdampfsorption (3.2.2.11) untersucht. Die Granulate wurden sowohl nach dem Trocknen als auch nach dem Sieben auf ihre PSD untersucht (3.2.2.1, 3.2.2.3). Die Tabletten wurden in verschlossenen PE-Beuteln für mindesten vier Tage unter Umgebungsbedingungen gelagert bevor sie charakterisiert wurden. Die Masse (3.2.2.13), der Feststoffanteil (3.2.2.14), die Druckfestigkeit (3.2.2.15) und der Zerfall (3.2.2.16) wurden untersucht. Der Zerfall wurde 27 Monate nach der Herstellung bei einer Maschenweite von 2 mm und für einige Chargen beispielhaft bei der Maschenweite 1 mm wiederholt.

Zur Überprüfung, ob die besten Zerfallhilfsmittel-Platzierungs-Kombinationen auch auf andere HPCs übertragbar sind, wurden diese für die HPC-Typen SL FP und SL ebenfalls getestet. Die Chargen wurden wie für SSL SFP beschrieben hergestellt und charakterisiert.

3.2.3.2 Einfluss der Temperatur auf die Granulierung

Für diese Studie wurden verschiedene Pulvermischungen hergestellt, die sich aus Lactose und SSL SFP oder SL als Bindemittel zusammensetzten (Tabelle 7). Der Chargenname gibt jeweils den Anteil (X) sowie die Art (BM) des Bindemittels an. Der Chargenname enthält außerdem die Temperatur des Schneckengehäuses (T_S) und, falls abweichend, die Temperatur der Granulierflüssigkeit (T_F) sowie das verwendete L/S (in Prozent). Damit ergab sich ein Chargenname der Form „X BM T_S T_F L/S“. Die Temperatur des Schneckengehäuses war mit dem vorhandenen Temperiergerät nur in einem kleinen

Experimenteller Teil

Bereich variierbar. Es konnte maximal eine Temperatur von 30 °C eingestellt werden. Die Granulierflüssigkeit wurde auf einer Heizplatte, die einen Sensor zur Kontrolle der Flüssigkeit aufwies, unter Rühren erwärmt (MR Hei-Tec, heidolph, Deutschland). Neben der eingestellten Temperatur für die Granulierflüssigkeit im Vorratsbehälter auf der Heizplatte wurde auch die Temperatur der Flüssigkeit beim Eintritt in das Granulierschnecken-Gehäuse gemessen. Dazu wurde der Schlauch vom Gehäuse abgeschraubt, in ein Becherglas gehalten und hier die Temperatur der austretenden Flüssigkeit gemessen. Die Durchflussrate der Granulierflüssigkeit entsprach der bei der Granulierung verwendeten. So konnte die Temperaturabnahme beim Passieren der Schläuche und Pumpe abgeschätzt werden. Die durch diese Methode beim Austritt gemessene Temperatur war wahrscheinlich etwas niedriger als die tatsächliche Temperatur, da das Becherglas zur Bestimmung der Temperatur erst etwas gefüllt werden musste und die bereits im Becherglas vorhandene Flüssigkeit dabei schon wieder abkühlte. Die Temperatur für den Flüssigkeitsvorrat war aufgrund der Pumpe auf maximal 60 °C limitiert.

Tabelle 7: Zusammensetzung der Granulate und Tabletten der Versuchsreihe „Einfluss der Temperatur auf die Granulierung“.

	Material	Anteil in der Tablette [%]	
Intragranulär	Lactose	93	90
	SSL SFP oder SL	2	5
Extragranulär	xPVP	4	4
	MgSt	1	1
Chargenname		2 SSL SFP 25 9	5 SSL SFP 25 7
		2 SSL SFP 30 9	5 SSL SFP 30 7
		2 SSL SFP 30 45 9	5 SSL SFP 30 45 7
		2 SL 30 9	5 SL 25 8
		2 SL 30 45 9	5 SL 30 8
			5 SL 30 45 8

Die Herstellungsbedingungen basierten auf der Studie „Kombination von HPC und Zerfallhilfsmittel“ und wurden soweit möglich beibehalten (Tabelle 8). Wie auch in der vorhergehenden Studie, wurden verschiedene L/S verwendet, um eine geeignete PSD zu erhalten. Die Ausgangsstoffe wurden hinsichtlich ihrer Partikelgröße (3.2.2.2), Partikelmorphologie (3.2.2.4) und Wasserdampfsorption (3.2.2.11) untersucht. Die Granulate wurden auf ihre PSD untersucht (3.2.2.1, 3.2.2.3). Die Studie wurde nach Charakterisierung der ersten Granulatchargen abgebrochen, da kein Einfluss der Temperatur festgestellt wurde.

Tabelle 8: Prozesseinstellungen der Versuchsreihe „Einfluss der Temperatur auf die Granulierung“.

Dosierer	
Pulverdosisierung [kg/h]	1
Granulierer	
Schneckengeschwindigkeit [UpM]	125
Schneckenkonfiguration	4D LPCE >> 3,75D SPCE >> 1,2D KE (6 KE 60°) >> 5D SPCE >> 1,2D KE (6 KE 60°) >> 3D XSPCE >> 2D DCE
Granulierflüssigkeit	Wasser
Düsendurchmesser [mm]	0,12
Temperatur der Granulierflüssigkeit [°C]	25 oder 35 oder 45
L/S [%]	7-10
Gehäusetemperatur [°C]	25 oder 30
Trockner	
Temperatur der Trocknungsluft [°C]	80
Durchsatz der Trocknungsluft [Nm ³ /h]	10-15
Vibrationsbeschleunigung [m/s ²]	5-8
Siebung / Mahlung	Entfiel
Tablettierung	Entfiel

3.2.3.3 Optimierung der Tablettierbarkeit

In dieser Studie lag der Fokus erneut auf der Betrachtung verschiedener Formulierungen. Das Versuchsdesign umfasste drei Faktoren (Bindemitteltyp, Konzentration des Bindemittels, Füllmitteltyp). Es wurden zunächst zwölf Formulierungen hergestellt, indem jeweils Lactose oder DCP/MCC (in Chargennamen als DM abgekürzt) als Füllmittel mit jeweils 2 %, 3,5 % oder 5 % SSL SFP oder SSL kombiniert wurde (Tabelle 9). Die Formulierungen mit 3,5 % wurde als Zentralpunkt des Versuchsdesigns für jede Bindemittel-Füllmittel-Kombination jeweils dreimal granuliert und tablettiert. Nach Abschluss dieser Versuche wurde die DCP/MCC-Formulierung durch Wechsel des Zerfallhilfsmittels von extragranulärem xPVP auf intragranuläre xCMC optimiert und beispielhaft für 5 % SSL SFP getestet. Die Namen der Chargen in der Struktur „X BM FM Y“ geben den Bindemittelanteil (X), das verwendete Bindemittel (BM), das verwendete Füllmittel (FM) sowie das L/S in Prozent (Y) an. Die Prozesseinstellungen wurden soweit möglich an der vorhergehenden Studie orientiert und innerhalb der Studie beibehalten (Tabelle 10). Die Beibehaltung des L/S war in den Formulierungen mit Lactose nicht möglich.

Experimenteller Teil

Tabelle 9: Zusammensetzung der Granulate und Tabletten der Versuchsreihe „Optimierung der Tablettierbarkeit“. Die letzte Spalte beschreibt eine optimierte Formulierung, die drei davor die des vollständigen Studiendesigns.

	Material	Anteil in der Tablette [%]			
Intragranulär	DM (75:25) oder Lactose	93	91,5	90	90 DM
	SSL SFP oder SSL	2	3,5	5	5 SSL SFP
	xCMC	0	0	0	4
Extragranulär	xPVP	4	4	4	0
	MgSt	1	1	1	1
Chargenname		2 SSL DM 30	3,5 SSL DM 30	5 SSL DM 30	5 SSLSFP DM
		2 SSL L 9	3,5 SSL L 7,5	5 SSL L 7	30-xCMC
		2 SSLSFP DM 30	3,5 SSLSFP DM 30	5 SSLSFP DM 30	
		2 SSLSFP L 9	3,5 SSLSFP L 7,5	5 SSLSFP L 7	

Tabelle 10: Prozesseinstellungen der Versuchsreihe „Optimierung der Tablettierbarkeit“.

Dosierer	
Pulverdosisierung [kg/h]	1
Granulierer	
Schneckengeschwindigkeit [UpM]	125
Schneckenkonfiguration	4D LPCE >> 3,75D SPCE >> 1,2D KE (6 KE 60°) >> 5D SPCE >> 1,2D KE (6 KE 60°) >> 3D XSPCE >> 2D DCE
Granulierflüssigkeit	Wasser
Düsendurchmesser [mm]	0,12
Temperatur der Granulierflüssigkeit [°C]	Raumtemperatur
L/S [%]	L: 9, 7,5, 7; DM: 30
Gehäusetemperatur [°C]	25
Trockner	
Temperatur der Trocknungsluft [°C]	80-85
Durchsatz der Trocknungsluft [Nm ³ /h]	15-18
Vibrationsbeschleunigung [m/s ²]	6
Siebung / Mahlung	
Siebtyp	Raspel
Siebgröße [mm]	1,5
Rührgeschwindigkeit [UpM]	600
Tablettierung	
Stempel	8 mm biplan Euro-B
Tablettenmasse [mg]	200
Pressdruck [MPa]	180, 240, 300

Die Ausgangsstoffe wurden hinsichtlich ihrer Partikelgröße (3.2.2.2), Partikelmorphologie (teilweise, 3.2.2.4) und Wasserdampfsorption (3.2.2.11) untersucht. Die Granulate wurden sowohl nach dem Trocknen als auch nach dem Sieben auf ihre PSD (3.2.2.1, 3.2.2.3) und nach dem Sieben auf ihr Fließverhalten (3.2.2.6) und ihre Friabilität (3.2.2.8) untersucht. Die Tabletten wurden in verschlossenen PE-Beuteln für mindesten fünf Tage unter Umgebungsbedingungen gelagert bevor sie charakterisiert wurden. Die Masse (3.2.2.13), der Feststoffanteil (3.2.2.14), die Druckfestigkeit (3.2.2.15) und der Zerfall (3.2.2.16) wurden untersucht. Die Druckfestigkeit wurde sowohl einige Tage

nach der Herstellung als auch 13 Monate nach der Herstellung gemessen. Im zweiten Fall wurden die Tabletten zuvor neun Tage unter klimatisierten Bedingungen (21 °C, 45 % relative Feuchte) gelagert. Der Zerfall wurde nach elf Monaten mit gleicher Maschenweite für Beispielchargen und mit 2 mm Maschenweite für alle Chargen gemessen. Auf die Auswertung mit einer Software für statistische Versuchsplanung wurde verzichtet, da die Lactose-Chargen aufgrund des uneinheitlichen L/S einen zusätzlichen, nicht im Versuchsplan vorgesehenen, Faktor enthielten.

3.2.3.4 Einfluss der Bindemittleigenschaften auf Granulierung und Tablettierung

Diese Studie verglich den Einfluss verschiedener HPC-Typen auf Granulate und Tabletten. Zum Vergleich der molekularen Eigenschaften wurden zunächst Bindemittellösungen mit 7,0 %, 12,3 % und 17,5 % SSL SFP, SL FP und L FP hergestellt, sodass ein gleicher Bindemitteldurchsatz bei gleichem L/S erreicht wurde wie bei den DCP/MCC-Granulaten in der Studie „Optimierung der Tablettierbarkeit“ und Tabletten mit 2 %, 3,5 % und 5 % Bindemittelanteil bei Tablettierung der Granulate erhalten wurden (Tabelle 11). Der Pulverdurchsatz (DCP/MCC als Mischung 75/25) musste in Abhängigkeit vom Bindemittelanteil angepasst werden, sodass Pulverdurchsatz und Bindemitteldurchsatz den Gesamtdurchsatz von 1 kg/h erreichten. Einen Überblick über die Einstellungen gibt Tabelle 12. Als Zerfallhilfsmittel wurde extragranuläres xPVP verwendet, um einen Vergleich mit den Granulaten aus der Studie „Optimierung der Tablettierbarkeit“ zu ermöglichen, aber auch intragranuläres xCMC wie in der optimierten Formulierung. Die Studie wurde aufgrund von wenig aussichtsreichen Ergebnissen und Problemen beim Pumpen der viskosen Lösungen vorzeitig abgebrochen und das Design überarbeitet, sodass nur mit einigen Formulierungen Granulate hergestellt wurden.

Tabelle 11: Zusammensetzung der Granulate und Tabletten der Versuchsreihe „Einfluss der Bindemittleigenschaften auf Granulierung und Tablettierung“ bei Zugabe des Bindemittels in gelöster Form.

	Material	Anteil in der Tablette [%]					
Intragranulär	DCP/MCC (75/25)	90	90	91,5	91,5	93	93
	SSL SFP, SL FP oder L FP (aus Lösung)	5	5	3,5	3,5	2	2
	xCMC	4	0	4	0	4	0
Extragranulär	xPVP	0	4	0	4	0	4
	MgSt	1	1	1	1	1	1

Experimenteller Teil

Tabelle 12: Prozesseinstellungen der Versuchsreihe „Einfluss der Bindemittleigenschaften auf Granulierung und Tablettierung“ bei Zugabe des Bindemittels in gelöster Form.

Dosierer	
Pulverdosierung [kg/h]	0,947 bei 5 %, 0,963 bei 3,5 %, 0,979 bei 2 %
Granulierer	
Schneckengeschwindigkeit [UpM]	125
Schneckenkonfiguration	4D LPCE >> 3,75D SPCE >> 1,2D KE (6 KE 60°) >> 5D SPCE >> 1,2D KE (6 KE 60°) >> 3D XSPCE >> 2D DCE
Granulierflüssigkeit	Wässrige Bindemittellösung (7,0 %ig für 2 %, 12,3 %ig für 3,5 %, 17,5 %ig für 5 %)
Düsendurchmesser [mm]	0,12, 0,25, 0,5
Temperatur der Granulierflüssigkeit [°C]	Raumtemperatur
L/S [%]	21,6-33
Gehäusetemperatur [°C]	25
Trockner	
Temperatur der Trocknungsluft [°C]	90
Durchsatz der Trocknungsluft [Nm ³ /h]	18
Vibrationsbeschleunigung [m/s ²]	7
Siebung / Mahlung	Entfiel
Tablettierung	Entfiel

Für den zweiten Teil der Studie wurden verschiedene Pulvermischungen verwendet (Tabelle 13). Die Chargennamen (X BM Y) geben jeweils die Besonderheiten der Charge wieder. Den Anteil des Bindemittels (X), das Bindemittel (BM) sowie das L/S in Prozent (Y) werden benannt. Die Prozesseinstellungen wurden soweit möglich für jede Charge beibehalten (Tabelle 14). Da der Wechsel von extragranulärem xPVP zu intragranulärer xCMC in einer vorherigen Studie zu einer verminderten Druckfestigkeit führte, wurde der Pressdruck von 180 MPa entfernt und stattdessen 360 MPa als neuer Pressdruck hinzugefügt. Die Methoden sowie die verwendeten Geräte sind in den Kapiteln 3.2.1.1, 3.2.1.2, 3.2.1.3 und 3.2.1.4 beschrieben. Es wurden zunächst verschiedene L/S für das Bindemittel L getestet und das Beste für alle weiteren Bindemittel beibehalten. Zum Vergleich der Bindemittelkonzentrationen wurden für L bei beiden Bindemittelkonzentrationen auch das Standard-L/S der jeweils anderen Bindemittelkonzentration getestet.

Experimenteller Teil

Tabelle 13: Zusammensetzung der Granulate und Tabletten der Versuchsreihe „Einfluss der Bindemittleigenschaften auf Granulierung und Tablettierung“ bei Zugabe des Bindemittels als Teil der Pulvermischung.

	Material	Anteil in der Tablette [%]	
Intragranulär	DCP/MCC (75/25)	90	91,5
	SSL SFP, SSL, SL FP, SL, L FP oder L	5	3,5
	xCMC	4	4
Extragranulär	MgSt	1	1
Chargenname		5 SSL SFP 40	3,5 SSL SFP 45
		5 SSL 40	3,5 SSL 45
		5 SL FP 40	3,5 SL FP 45
		5 SL 40	3,5 SL 45
		5 L FP 40	3,5 L FP 45
		5 L 40	3,5 L 45
		5 L 45	3,5 L 40

Tabelle 14: Einstellungen, Formulierung und Chargennamen der Versuchsreihe „Einfluss der Bindemittleigenschaften auf Granulierung und Tablettierung“ bei Zugabe des Bindemittels als Teil der Pulvermischung.

Dosierer	
Pulverdosisierung [kg/h]	1
Granulierer	
Schneckengeschwindigkeit [UpM]	125
Schneckenkonfiguration	4D LPCE >> 3,75D SPCE >> 1,2D KE (6 KE 60°) >> 5D SPCE >> 1,2D KE (6 KE 60°) >> 3D XSPCE >> 2D DCE
Granulierflüssigkeit	Wasser
Düsendurchmesser	0,12
Temperatur der Granulierflüssigkeit	Raumtemperatur
L/S [%]	40, 45
Gehäusetemperatur [°C]	25
Trockner	
Temperatur der Trocknungsluft [°C]	90
Durchsatz der Trocknungsluft [Nm ³ /h]	20
Vibrationsbeschleunigung [m/s ²]	5-6
Siebung / Mahlung	
Siebtyp	Raspel
Siebgröße [mm]	1,5
Rührgeschwindigkeit [UpM]	600
Tablettierung	
Stempel	8 mm biplan Euro-B
Tablettenmasse [mg]	200
Pressdruck [MPa]	240, 300, 360

Die Ausgangsstoffe wurden hinsichtlich ihrer Partikelgröße (3.2.2.2), Partikelmorphologie (3.2.2.4), Wasserdampfsorption (3.2.2.11) und Viskosität in wässriger Lösung (3.2.2.12) untersucht. Die Viskosität der Lösungen musste überprüft werden, um eine Beschädigung der Pumpe in der QbCon 1 zu vermeiden. Durch die QbCon 1 wurde außerdem der Druck gemessen und bei einem die Pumpe gefährdenden Druck der Prozess gestoppt. Die Granulate wurden sowohl nach dem Trocknen als auch nach dem Sieben auf ihre PSD untersucht (3.2.2.1, 3.2.2.3). Die Tabletten wurden in verschlossenen PE-Beuteln für mindesten zwei Tage bei Umgebungsbedingungen gelagert bevor sie charakterisiert wurden. Die Masse (3.2.2.13), die Druckfestigkeit (3.2.2.15) und der Zerfall (3.2.2.16) wurden

Experimenteller Teil

untersucht. Die Druckfestigkeit wurde sowohl einige Tage nach der Herstellung als auch sechs Monate nach der Herstellung gemessen. Im zweiten Fall wurden die Tabletten zuvor zehn Tage unter klimatisierten Bedingungen (21 °C, 45 % relative Feuchte) gelagert. Der Zerfall wurde ebenfalls nach fünf Monaten mit gleicher Maschenweite (1 mm) für Beispielchargen und mit 2 mm Maschenweite für alle Bindemittel bei den drei Pressdrücken gemessen.

4 Ergebnisse und Diskussion

4.1 Eigenschaften der Ausgangsstoffe

4.1.1 Einleitung und Ziele

Bei der Entwicklung einer Arzneiform muss neben dem Herstellungsverfahren auch über die Formulierung entschieden werden. Basierend auf den Anforderungen an die Arzneiform, werden Hilfsstoffe zur Erfüllung verschiedener Funktionen benötigt. Eine mechanische Belastbarkeit muss für die meisten Tabletten gegeben sein, sodass Bindemittel in vielen Tabletten Verwendung finden. Andere Funktionen müssen nur in manchen Tabletten erfüllt werden. So werden bei Tabletten mit unveränderter Wirkstofffreisetzung, die der Wirkstoff schnell verlassen soll, typischerweise Zerfallhilfsmittel eingesetzt, die bei langsam freisetzenden Tabletten nicht benötigt werden. Stattdessen könnten in diesem Fall Polymere eingesetzt werden, die als Matrixbildner oder Filmbildner den Wirkstoff nur langsam aus der Tablette entweichen lassen. Viele Hilfsstoffhersteller bieten dabei für eine Funktion mehrere Hilfsstoffe an und vertreiben mehrere Handelstypen einer Substanz, um jedem Kunden das passende Produkt verkaufen zu können. Die verschiedenen Handelstypen einer Substanz verfügen beispielsweise über unterschiedliche Dichte, Partikelgröße und Partikelform, die sich unter anderem auf das Fließverhalten auswirken. Auch einige Studien widmeten sich bereits diesem Thema. Die Partikelgröße kann den verwendbaren L/S-Bereich beeinflussen und sich auch auf die Granulatgröße, die Friabilität und die Tablettendruckfestigkeit auswirken [38,57,140,158]. Letzteres kann außerdem durch Dichte wie Schütt- und Stampfdichte und Fließverhalten beeinflusst werden [158]. Die Eigenschaften des Wirkstoffs können sich ebenfalls auf den Prozess auswirken. Fonteyne et al. beobachteten, dass kleinere Wirkstoffpartikel zu kleineren Granulaten führten [161]. Das feinste Theophyllin-Pulver wies die geringste Schütt- und Stampfdichte der Rohstoffe auf, aber führte bei den Granulaten zur höchsten Schütt- und Stampfdichte. Tabletten aus größeren Wirkstoffpartikeln hatten eine höhere Porosität, eine höhere Friabilität und eine geringere Druckfestigkeit. Die Löslichkeit des Wirkstoffs sowie seine Partikelgröße wirken sich auf die Wasseraufnahmekapazität und somit das notwendige L/S zur Granulierung aus [121]. Auch die Schwankungen zwischen einzelnen Chargen können sich beim Wirkstoff, ebenso wie bei den Hilfsstoffen, auf den Prozess auswirken. Stauffer et al. beschäftigten sich mit den Einflüssen im Zusammenhang mit einer kontinuierlichen Herstellungslinie [211,212]. Ziel der Charakterisierung der Ausgangsstoffe war es, Unterschiede zu identifizieren, um passende Materialien für die späteren Studien zu wählen, dort den Prozess anzupassen oder sich Unterschiede im Produkt erklären zu können.

4.1.2 Partikelgröße und Partikelmorphologie

Die HPCs wurden zur Beurteilung der Partikelmorphologie mit einem Rasterelektronenmikroskop untersucht (3.2.2.4). Alle HPC-Qualitäten enthielten Partikel unterschiedlicher Formen, wobei keine isodiametrischen, aber auch keine ausgeprägt länglichen Partikel gefunden wurden (Abbildung 5). Die Oberfläche war eher glatt. Die Partikel zeigten unterschiedliche Größen.

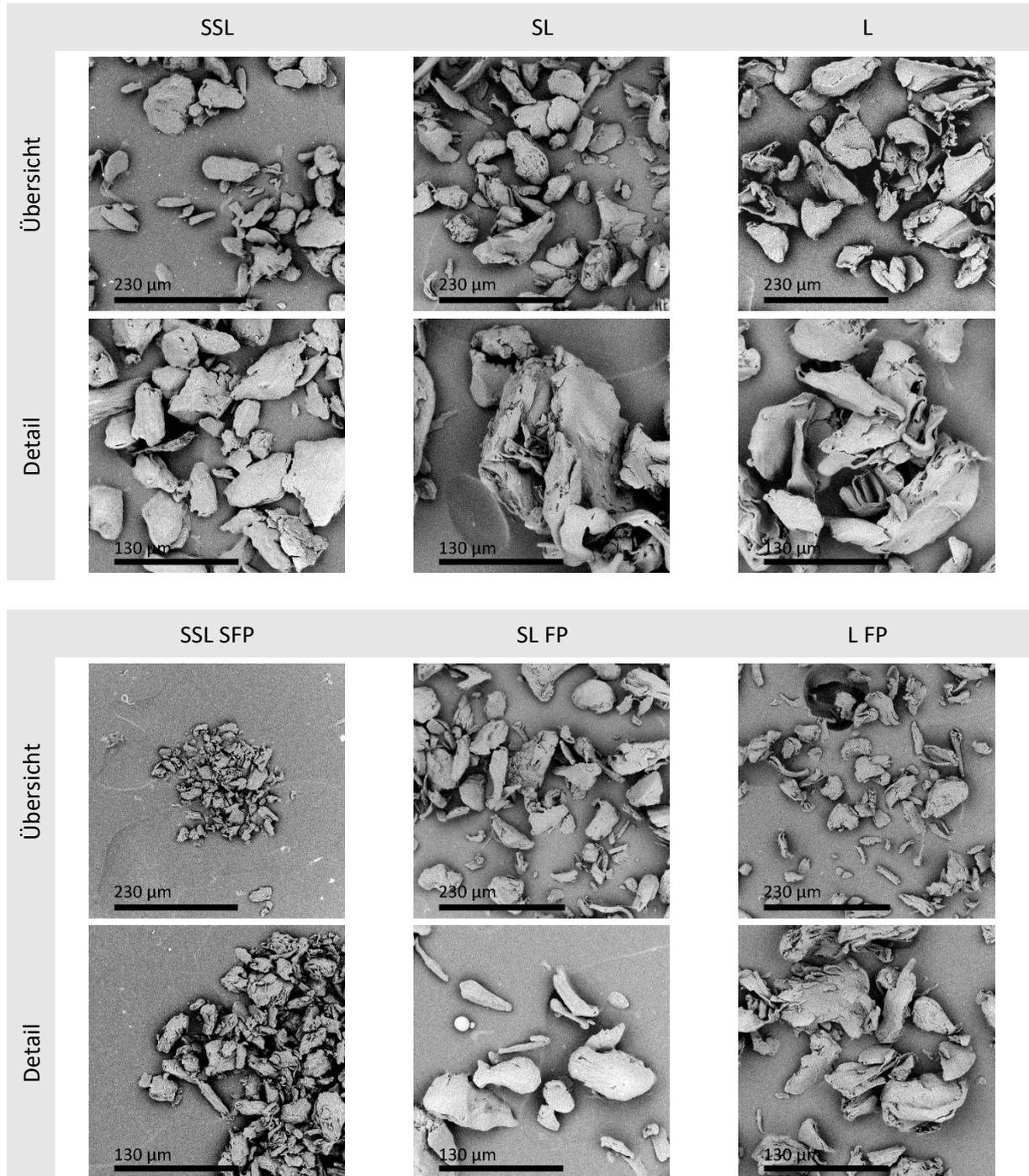


Abbildung 5: HPCs unter dem Rasterelektronenmikroskop.

Die PSDs, welche durch Laserdiffraktometrie erhalten wurden (3.2.2.2), sind in Abbildung 6 als Mittelwerte der Quantile der Volumenverteilung inklusive der Standardabweichung ($\bar{x} \pm s_d$) dargestellt. Von jedem in dieser Arbeit vertretenen MW sind verschiedene Partikelgrößen verfügbar. Die regulären

Partikelgrößen (ohne Zusatz im Namen) besaßen bei unterschiedlichen MWs allerdings nicht die gleiche PSD, während L FP und SL FP eine ähnliche PSD aufwiesen. Die größten Partikel wurden bei L, die kleinsten bei SSL SFP gefunden.

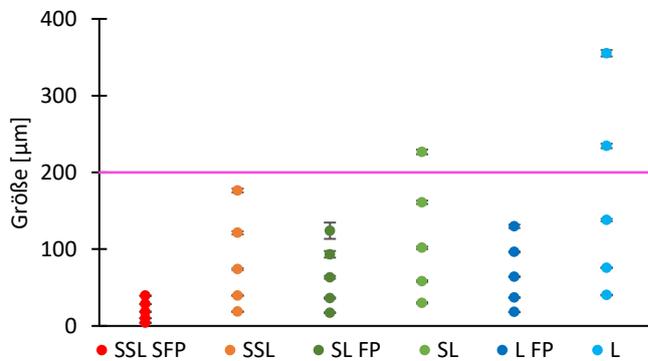


Abbildung 6: Partikelgrößenverteilungen der HPCs dargestellt als x10, x25, x50, x75, x90 (n=3; $\bar{x}\pm sd$). Die pinke Horizontale markiert den unteren x50 Grenzwert für Granulate.

Die Partikel der verschiedenen Zerfallhilfsmittel zeigten ein unterschiedliches Erscheinungsbild bei Betrachtung mit einem Rasterelektronenmikroskop (Abbildung 7). Während xCMC viele längliche Partikel enthielt, waren xPVP- und NSG -Partikel eher isodiametrisch. Die Form der NSG-Partikel ergibt sich aus der Form der zur Herstellung verwendeten Kartoffelstärke [213]. Die Oberfläche der xCMC-Partikel erschien glatt, bei NSG waren auf der glatten Oberfläche viele kleine Partikel aufgelagert. xPVP hingegen wies eine sehr poröse, popcornartige Struktur auf [114].

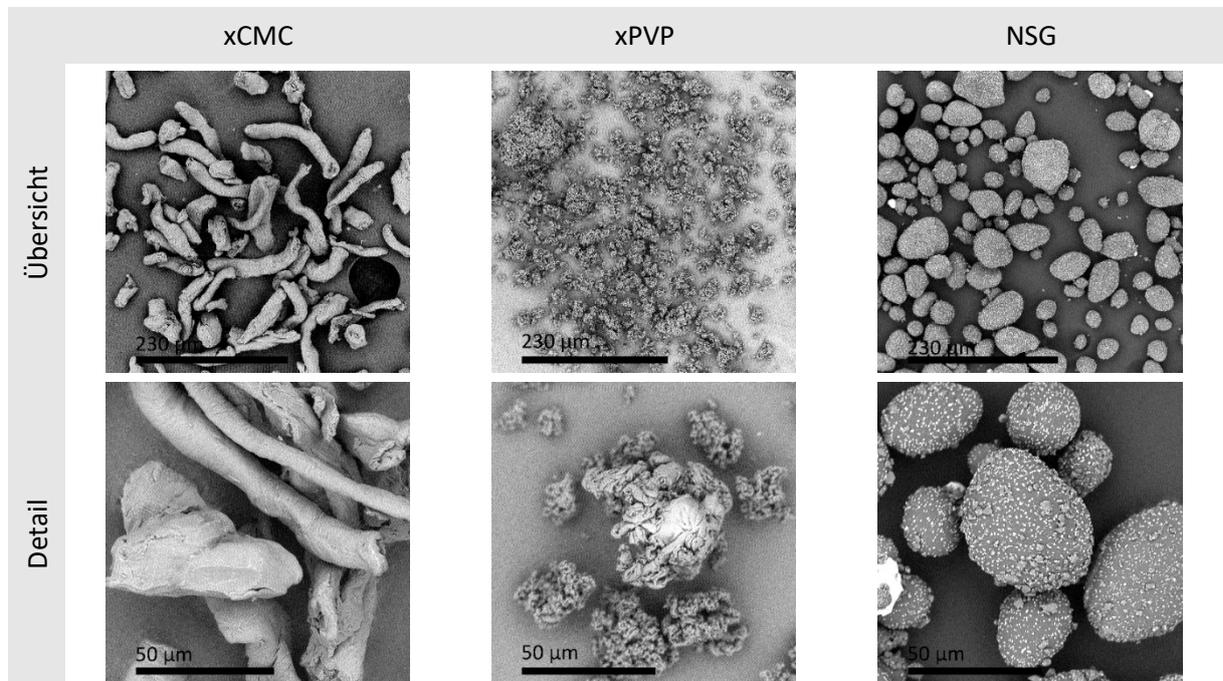


Abbildung 7: Zerfallhilfsmittel unter dem Rasterelektronenmikroskop.

Die Zerfallhilfsmittel unterschieden sich auch in ihrer Partikelgröße (Abbildung 8 links). Die Partikel von xCMC waren am größten, die von xPVP am kleinsten. Da die Zerfallhilfsmittel praktisch unlöslich in Wasser sind [214], bleibt die Partikelform und Größe bei der Granulierung erhalten und wirkt sich auf

die Verteilung des Zerfallhilfsmittels in der Tablette aus. Die Partikelgröße der Zerfallhilfsmittel wirkt sich außerdem auf den Zerfall aus. So wurde von Quodbach und Kleinebudde beschrieben, dass größere Zerfallhilfsmittelpartikel zu größeren Zerfallsbruchstücken führten [215]. Gleichzeitig fanden andere Forscher einen beschleunigten Zerfall für größere Zerfallhilfsmittelpartikel [216].

Die Quantile der PSD der Füllmittel sind in Abbildung 8 (rechts) dargestellt. Der größte Feinanteil fand sich bei Lactose, während die x90-Werte ähnlich groß waren. Die Partikelgröße der Füllmittel kann sich auf das Granulatwachstum und die Granulatporosität auswirken [217,218].

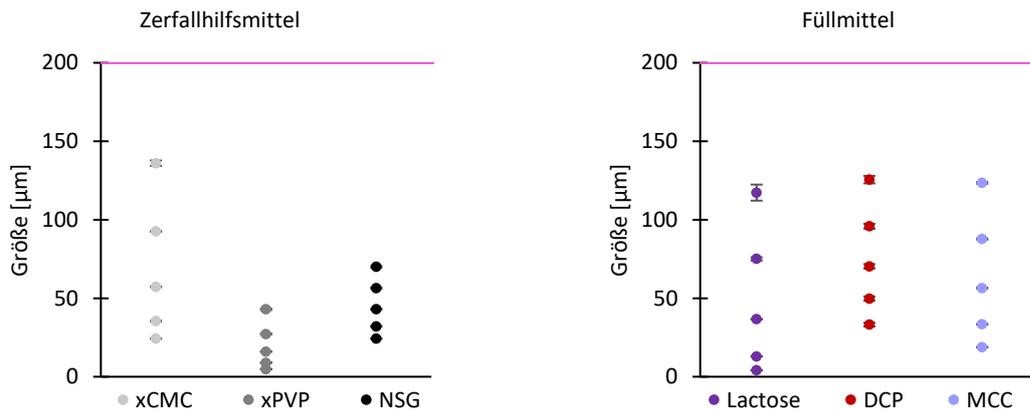


Abbildung 8: Partikelgrößenverteilungen der Zerfallhilfsmittel und Füllmittel dargestellt als x10, x25, x50, x75, x90 (n=3; $\bar{x} \pm sd$). Die pinke Horizontale markiert den unteren x50 Grenzwert für Granulate.

Die Partikelgrößen der Ausgangsstoffe lagen größtenteils unter 200 µm. Dementsprechend kann bei Werten nach der Granulierung über 200 µm von einem Partikelwachstum ausgegangen werden. Aus diesem Grund sollten die x50-Werte der PSD über 200 µm liegen.

4.1.3 Fließverhalten

Zur Beurteilung des Fließverhaltens der Ausgangsstoffe wurden zwei Methoden angewendet. Für die HPCs wurden der Fließfähigkeitsfaktor mit einer Scherzelle (3.2.2.5) und der Hausner-Faktor mit einem Stampfvolumeter (3.2.2.7) bestimmt. Für die Zerfallhilfsmittel und Füllmittel wurde nur letztgenannte Methode angewandt. Der Bewertung des Arzneibuchs [159] folgend ist die Fließfähigkeit der HPCs nach Messung mit der Ringscherzelle als sehr kohäsiv bis kohäsiv zu beschreiben (Abbildung 9). Am wenigsten kohäsiv zeigte sich L, am kohäsivsten SSL SFP. Diese beiden HPC-Typen stellen außerdem die Extremwerte der PSD unter den HPCs dar (Abbildung 6), was als Erklärung für die Werte im Fließverhalten dienen könnte. Kleinere Partikel besitzen eine größere spezifische Oberfläche, weshalb oberflächenbedingte anziehende Wechselwirkungen mehr ins Gewicht fallen als bei größeren Partikeln.

Ergebnisse und Diskussion

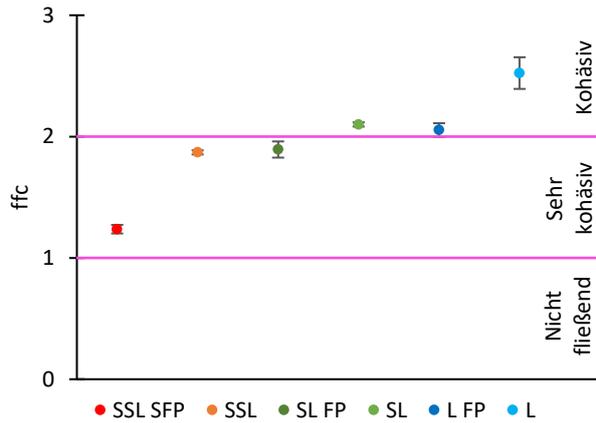


Abbildung 9: Fließfähigkeitsfaktor der HPCs ($n=3$; $\bar{x}\pm s_d$). Die pinken Horizontalen markieren die Grenzwerte für die Bewertungsstufen.

Der Hausner-Faktor, mit welchem die Verdichtung bei Erschütterung beschrieben wird, ist ebenfalls eine Methode zur Beurteilung der Fließfähigkeit und ergab eine andere Bewertung der HPCs im Verhältnis zueinander. Zwar wurde SSL SFP mit einem mäßigen Fließverhalten auch als der am schlechtesten fließende HPC-Typ ermittelt, aber L und SL zeigten eine ähnliche, mit gut bewertete, Verdichtungstendenz (Abbildung 10). Die Ergebnisse nach Verwendung unterschiedlicher Methoden zur Bestimmung des Fließverhaltens nach Arzneibuch sind schwierig zu vergleichen, da verschiedene Eigenschaften der Materialien bestimmend für das Ergebnis sein können und bei der Durchführung unterschiedliche Schwierigkeiten auftreten. Bei der Befüllung der Scherzelle gehört dazu das Entfernen überschüssigen Materials vor Aufsetzen des Deckels ohne die Probe vorzuverdichten. Bei der Bestimmung der Schütt- und Stampfvolumina zur Berechnung des Hausner-Faktors können Schwierigkeiten beim Ablesen des Werts aufgrund einer unebenen Pulverbettoberfläche auftreten. Eine leichte Verdichtung vor Ablesen der Schüttdichte kann nicht immer vermieden werden.

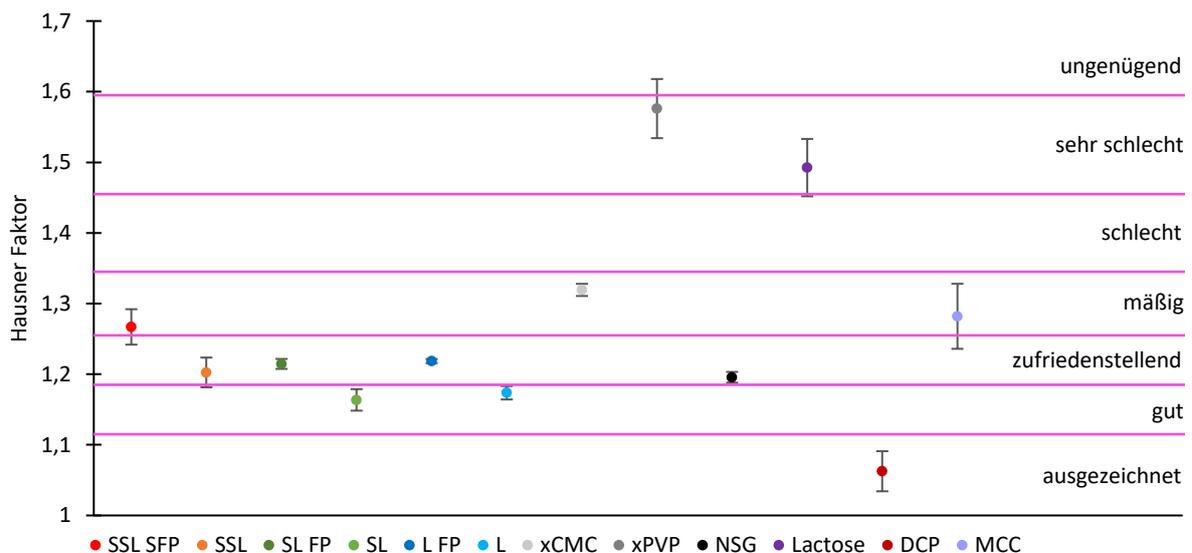


Abbildung 10: Hausner-Faktor der HPCs, Zerfallhilfsmittel und Füllmittel ($n=3$; $\bar{x}\pm s_d$). Die pinken Horizontalen markieren die Grenzwerte für die Bewertungsstufen.

Unter den Zerfallhilfsmitteln zeigte xCMC ihrem Hausner-Faktor nach ein mäßiges, xPVP ein sehr schlechtes und NSG ein zufriedenstellendes Fließverhalten. Nach Einfüllen in den Messzylinder war bei xPVP bereits ohne Stampfbewegungen eine Verdichtung zu beobachten. Das Volumen nahm nach Einfüllen für mehrere Sekunden ohne äußere Beeinflussung weiter ab. Der große Unterschied im Hausner-Faktor zu SSL SFP bei ähnlicher Partikelgröße könnte durch die poröse Struktur des xPVP bedingt sein. Die großen Unterschiede beim Hausner-Faktor bei den Zerfallhilfsmitteln könnten durch die Unterschiede in der Partikelporosität, Partikelform und Partikelgröße bedingt sein. Die Füllmittel unterschieden sich sehr stark in ihrem Hausner-Faktor. DCP zeigte als einziges der untersuchten Materialien ein ausgezeichnetes Fließverhalten, während MCC als mäßig und Lactose als sehr schlecht bewertet wurden. Diese Unterschiede bei den Füllmitteln könnten durch die unterschiedliche Breite der PSD und die Partikeldichte bedingt sein.

4.1.4 Trübungspunkt

Der Trübungspunkt wird vor allem bei nichtionischen Tensiden betrachtet und beschreibt die Temperatur, bei der die Löslichkeit stark abnimmt und die Lösung zu einer trüben Suspension wird, beziehungsweise eine Phasentrennung eintritt [219]. Dieses Verhalten zeigen auch HPCs. Die Hydratation erfolgt häufig über Wasserstoffbrücken, welche eine temperaturabhängige Wechselwirkung darstellen und bei höherer Temperatur schwächer werden, sodass auch die Löslichkeit der HPC abnimmt [219–221]. Bei Erwärmung der jeweiligen Lösung (3.2.2.10) wurden für SSL und SL bei unterschiedlichen Temperaturen eine Trübung beobachtet (Tabelle 15). Die Hydratation von SSL war noch bei etwas höherer Temperatur gegeben als bei SL. Bei Abkühlung stieg die Löslichkeit wieder an, was sich durch eine klare Lösung zeigte. Die Ergebnisse dieser Untersuchung waren wichtige Werte zur Erstellung des Versuchsdesigns der Studie „Einfluss der Temperatur auf die Granulierung“ (3.2.3.2). Der Trübungspunkt durfte nicht erreicht werden, um die Löslichkeit der Bindemittel sicherzustellen und somit eine Granulierung zu ermöglichen.

Tabelle 15: Trübungspunkte von SSL und SL.

Typ	Trübungspunkt [°C]
SSL	51, 51, 51
SL	49, 49, 49

4.1.5 Dynamische Wasserdampfsorption

Die dynamische Wasserdampfsorption (3.2.2.11) sollte die Wechselwirkungen der Ausgangsstoffe mit Wasserdampf untersuchen. Die HPCs zeigten eine vergleichbare relative Massenzunahme bei gleicher relativer Feuchte (Abbildung 11) und nahmen im Maximum der relativen Feuchte (86,5 % r. F.) 21-22 % Masse durch Sorption von Wasserdampf zu. Bei der Sorption konnte bei SSL SFP allerdings ab einer relativen Feuchte von 80 % eine stärkere Wasseraufnahme als bei den anderen HPCs beobachtet

Ergebnisse und Diskussion

werden. Diese Abweichung von den anderen HPCs könnte unter anderem durch die sehr kleine Partikelgröße und dadurch resultierende größere spezifische Oberfläche verursacht werden. McMullen et al. beobachteten keinen Einfluss des MW auf die sorbierte Wassermenge [222], die auch in der vorliegenden Studie größtenteils nicht beobachtet wurde. Mit zunehmender Feuchte nahm in der vorliegenden Studie auch die relative Massenänderung zu. Die Wasseraufnahme bei HPC wird durch die steifen glucosebasierten Ketten sowie eine supramolekulare Struktur begrenzt [223]. Es fällt auf, dass die Sorption deutlich schneller ablief als die Desorption (Abbildung 12). Während bei der Sorption kaum Unterschiede zwischen den einzelnen HPC-Qualitäten zu beobachten waren, war die Desorption mit ansteigendem MW der HPC schneller.

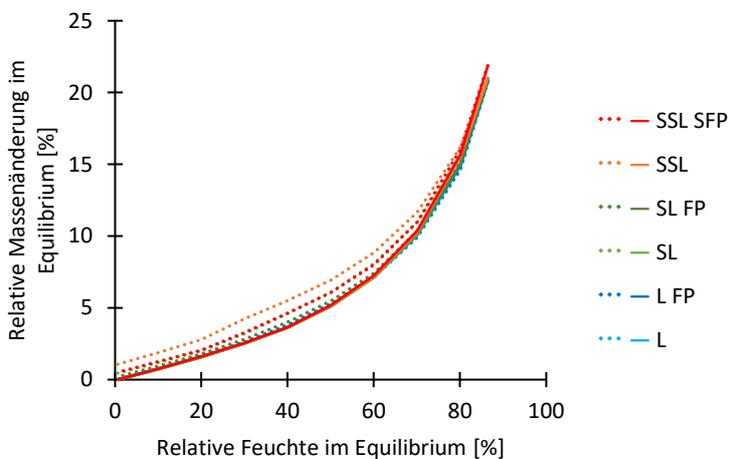


Abbildung 11: Sorptions- (durchgehende Linie) und Desorptionsisothermen (gepunktet) der HPCs ($n=3, \bar{x}$).

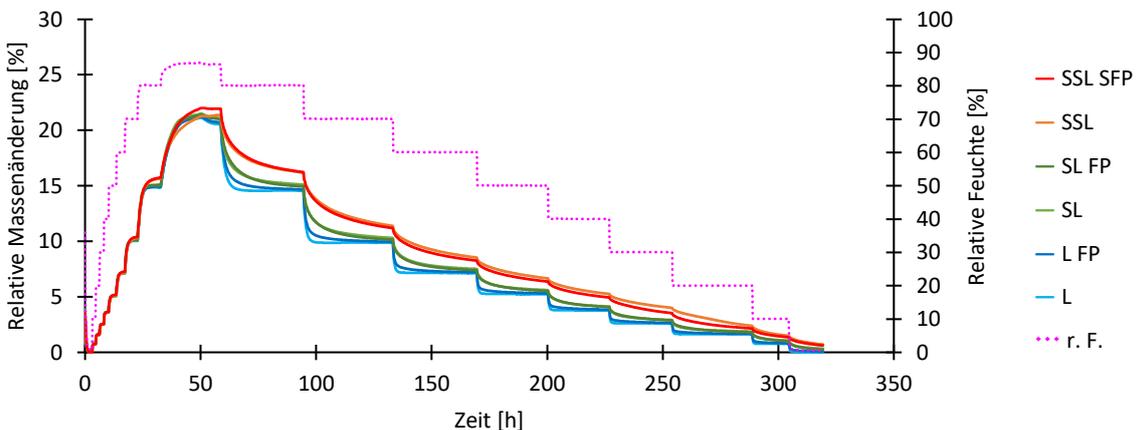


Abbildung 12: Relative Massenänderung der HPCs in Abhängigkeit von der relativen Luftfeuchte (beispielhaft für $n=1$).

Bei den drei Zerfallshilfsmitteln waren deutliche Unterschiede in der Wasseraufnahme erkennbar (Abbildung 13). Die relative Massenzunahme nahm bei höherer relativer Feuchte bei xCMC und NSG eher zu, wohingegen sie bei xPVP unabhängig von der Zunahme der relativen Feuchte war. Sorption und Desorption verliefen bei den untersuchten Zerfallshilfsmitteln ähnlich, sodass sich nahezu keine Hysteresefläche ergab. xCMC und xPVP sorbierten schneller, aber insgesamt weniger als NSG (Abbildung 14). Bei NSG war bei der höchsten relativen Feuchte noch kein Plateau bei der Massenänderung erreicht, als das Messgerät zur nächsten Feuchte wechselte, sodass man von einem

Ergebnisse und Diskussion

noch größeren Unterschied als in Abbildung 13 dargestellt ausgehen kann. Bei xPVP konnte bei der höchsten relativen Feuchte von etwa 90 % trotz großer spezifischer Oberfläche durch eine poröse Partikelstruktur nur eine relative Massenzunahme von 47 % beobachtet werden, während xCMC 57 % und NSG 76 % Massenzunahme zeigten.

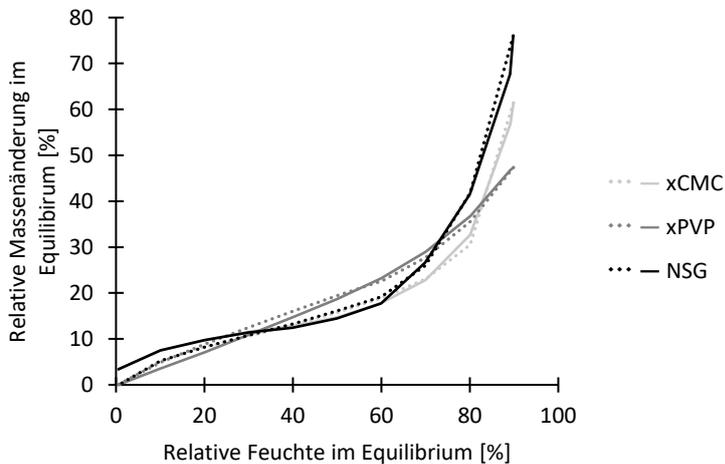


Abbildung 13: Sorptions- (durchgehende Linie) und Desorptionsisothermen (gepunktet) der Zerfallshilfsmittel ($n=3$, \bar{x}).

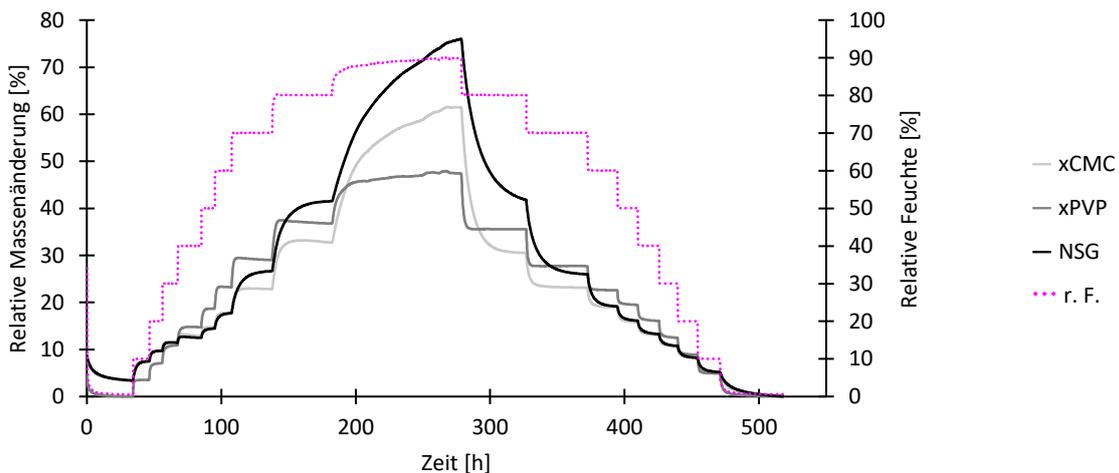


Abbildung 14: Relative Massenänderung der Zerfallshilfsmittel in Abhängigkeit von der relativen Luftfeuchte ($n=3$, \bar{x}).

Die Füllmittel unterschieden sich stark in ihrem Sorptionsverhalten (Abbildung 15, Abbildung 16). DCP und Lactose zeigten nur minimale Wasserdampfsorption von weniger als 0,2 % bei mehr als 80 % r. F., wohingegen MCC mehr als 14 % der Probenmasse als Wasser sorbierte. Die relative Massenzunahme nahm vor allem bei DCP und Lactose bei steigender relativer Feuchte zu. Bei allen Füllmitteln war eine Hysterese fläche zwischen Sorption und Desorption zu erkennen.

Ergebnisse und Diskussion

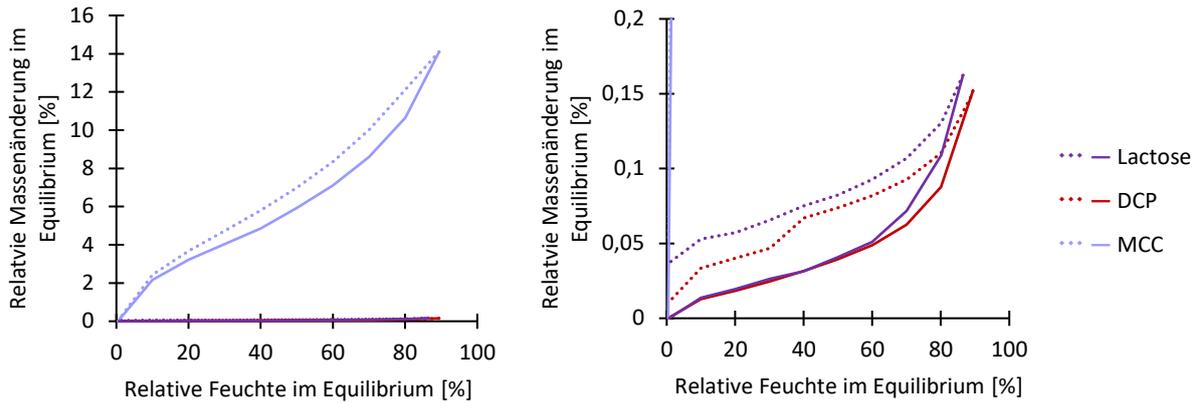


Abbildung 15: Sorptions- (durchgehende Linie) und Desorptionsisothermen (gepunktet) der Füllmittel ($n=3$, \bar{x}) in der Übersichts- und Detailansicht.

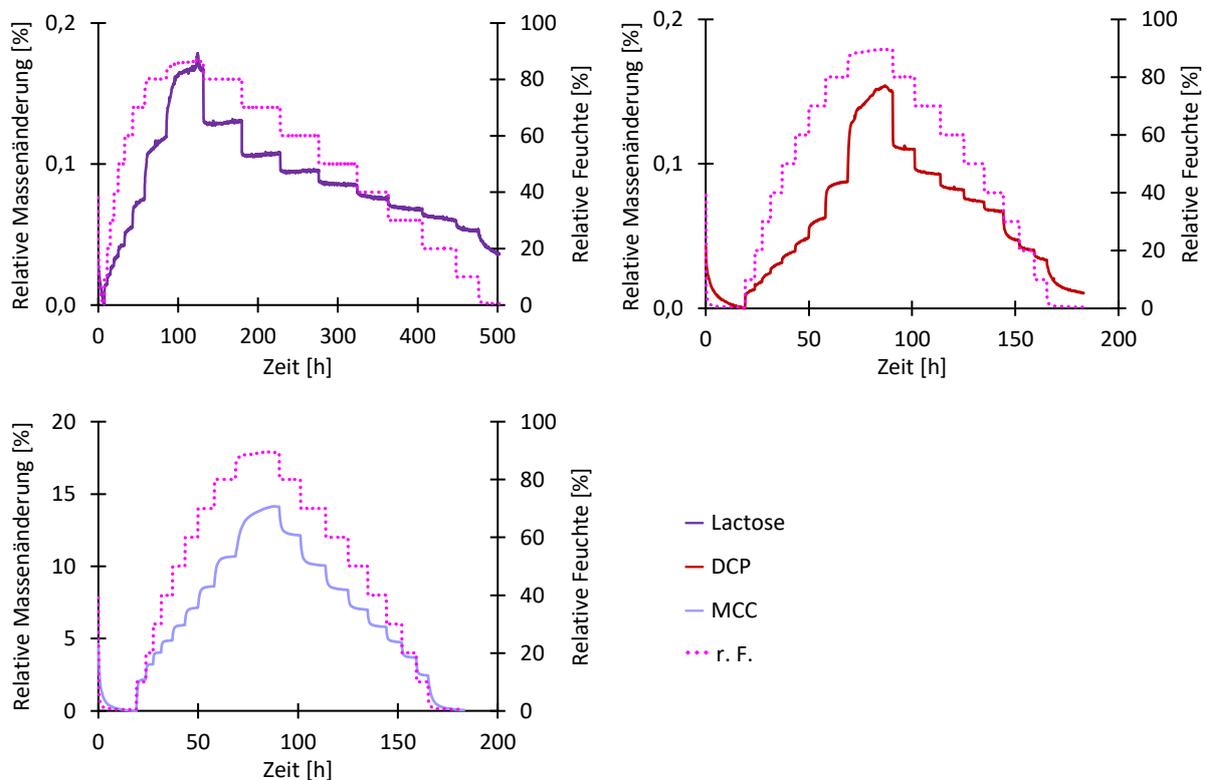


Abbildung 16: Relative Massenänderung der Füllmittel in Abhängigkeit von der relativen Luftfeuchte (beispielhaft für $n=1$).

Bei den wie in dieser Arbeit zur Feuchtgranulierung und Tablettierung verwendeten Stoffen kann die Affinität Wasser zu binden wichtig für die Lager-, Granulier-, Trocknungs- und Tablettierbedingungen sein. Der Wasserdampf aus der Luft kann als Adsorptionswasser, Hydratations- und Quellwasser oder als Kapillarwasser im Feststoff gebunden werden [33]. Dabei stellt sich in Abhängigkeit der relativen Feuchte bei gleichbleibenden Bedingungen ein Gleichgewicht ein, welches durch die Eigenschaften des Feststoffs bestimmt wird. Im Zustand des Gleichgewichts entspricht der Partialdampfdruck der Umgebung dem im Inneren des Feststoffs [33]. Der in manchen Sorptions-Diagrammen beobachtete sigmoide Kurvenverlauf erklärt sich durch die unterschiedlichen Schritte der Sorption [33]. Zunächst werden an der Substanzoberfläche einige Molekülschichten adsorbiert, wobei die erste Schicht am stärksten gebunden ist [33], sodass die spezifische Oberfläche des Stoffes für die Adsorption kritisch

ist. Weiter entfernte Schichten sind immer schwächer gebunden [33]. Da das gebundene Wasser sich auch auf die Fließeigenschaften und Kompaktierungsverhalten auswirken kann, ist der Sorptionszustand von Materialien wichtig [33] und eine Überwachung und Einstellung der Temperatur und Luftfeuchtigkeit in Verarbeitungs- und Lagerräumen häufig notwendig.

Vergleicht man die Wasserdampfsorption der verwendeten Materialien zeigen die Zerfallhilfsmittel die höchsten Werte. Unter den verschiedenen untersuchten Cellulosederivaten bindet das Zerfallhilfsmittel xCMC mehr Wasser als die als Bindemittel verwendeten HPCs, welche wiederum mehr Wasser aufnehmen als die als Füllmittel verwendete MCC. Dies könnte durch die unterschiedlichen Substituenten beziehungsweise die Abwesenheit von Substituenten bei MCC begründet sein. Die geringste Affinität zur Bindung von Wasser zeigten die Füllmittel DCP und Lactose. Bei der Granulierung oder dem Zerfallstest wird kein Wasserdampf, sondern Wasser verwendet. Die Wechselwirkungen zwischen den Stoffen und den Wassermolekülen könnten deshalb anders sein. Aus der unterschiedlichen Wasserdampfaufnahme der Materialien können trotzdem Schlüsse gezogen werden, die auch zur Diskussion der Ergebnisse bei den Herstellungs- und Charakterisierungsverfahren herangezogen werden können [155].

4.1.6 Viskosität von Bindemittellösungen

Zur Charakterisierung der HPCs wurden Viskositätsuntersuchungen ihrer Lösungen durchgeführt (3.2.2.12). In der Studie „Einfluss der Bindemittelleigenschaften auf Granulierung und Tablettierung“ sollten im ersten Teil die hier charakterisierten HPC-Lösungen zur Granulierung eingesetzt werden (3.2.3.4, 4.5.2). Es ergaben sich verschiedene Größen, die die Viskosität der HPC-Lösungen stark beeinflussten. Drei wichtige Einflussfaktoren auf die Viskosität lassen sich in Abbildung 17 erkennen. Es sind das MW der HPC, die Konzentration der HPC und die Scherrate.

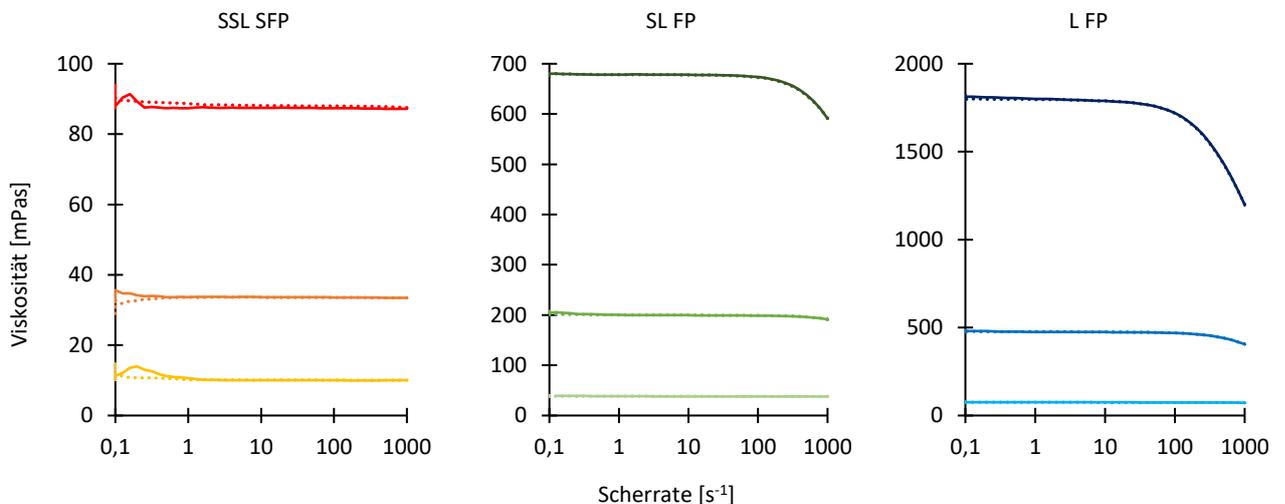


Abbildung 17: Viskositätskurven der HPC-Lösungen hergestellt in den Konzentrationen 17,5 % (rot /dunkelgrün/dunkelblau), 12,3 % (orange/grün/blau) und 7,0 % (gelb/hellgrün/hellblau) bei steigender (durchgehende Linie) und sinkender (gepunktete) Scherrate ($n=3, \bar{x}$).

Innerhalb der einzelnen Diagramme erkennt man bei steigender HPC-Konzentration unabhängig von der verwendeten Scherrate eine höhere Viskosität, da die größere Anzahl an Polymermolekülen in stärkeren Wechselwirkungen resultiert, die für das Fließen aufgehoben werden müssen. Der Polymerisationsgrad ist bei Molekülen, die aus gleichen Monomeren aufgebaut sind, außerdem wichtig. Mit ansteigendem Polymerisationsgrad wird bei gleichen Bedingungen eine höhere Viskosität festgestellt. Betrachtet man die Lösungen höchster Konzentration im Viskositätsplateau findet sich für SSL SFP (MW ca. 40.000 Da [181]) eine Viskosität von etwa 90 mPas, für SL FP (MW ca. 100.000 Da [181]) eine Viskosität von etwa 680 mPas und für L FP (MW ca. 140.000 Da [181]) eine Viskosität von etwa 1800 mPas. Die längeren Molekülketten gehen stärkere Wechselwirkungen ein und können sich, wenn sie als Knäuel vorliegen und die Polymerkonzentration ausreichend hoch ist, stärker umwickeln als kürzere Ketten [224]. Daraus resultiert ein höherer Fließwiderstand und somit eine höhere Viskosität. Die Scherrate kann sich ebenfalls auf die Viskosität auswirken. Ein Einfluss wurde insbesondere bei 17,5 % L FP und SL FP sowie bei 12,3 % L FP gemessen. Nachdem die Viskosität zunächst in einem Plateau verlief, sank sie ab etwa 100 s^{-1} . Die Scherverdünnung, auch als pseudoplastisches Fließverhalten bezeichnet, entsteht dadurch, dass bei geringer Scherung die Polymermoleküle ungeordnet vorliegen und die Polymere noch Zeit zur Relaxation haben. Durch stärkere Scherung richten sie sich in Strömungsrichtung aus, es findet keine Relaxation statt und der Widerstand gegen das Fließen wird verringert [16,225]. Auch Ramachandran et al. und McMullen et al. konnten Scherverdünnung bei ihren HPC-Zubereitungen beobachten [222,226]. Bercea und Navard beschrieben einen Effekt, der abhängig von der Konzentration der HPC-Lösung war [225]. Zunächst zeigten die Lösungen ein newtonsches Fließverhalten und die Viskosität war somit unabhängig von der Scherung. Bei Erhöhung der Konzentration blieb das Viskositätsplateau bei höherer Scherrate nicht erhalten, die Viskosität sank. Die Lösungen zeigten somit, wie auch in der vorliegenden Studie, je nach Konzentration ein newtonsches Fließverhalten oder ein scherverdünnendes. Weitere Einflussgrößen für die Viskosität sind die Temperatur, das Lösungsmittel oder der Polymertyp [226], die hier aber nicht variiert wurden. Die Viskosität der HPCs diente zur Erklärung von Beobachtungen bei der Feuchtgranulierung sowie dem Zerfall (4.2.4, 4.4.3.6, 4.5.2, 4.5.3.1.1, 4.5.3.2.4).

4.1.7 Zusammenfassung

Die Untersuchung der Eigenschaften der verwendeten Hilfsstoffe ergab Unterschiede zwischen den Stoffgruppen, aber auch für unterschiedliche Typen einer Substanz. Die als Bindemittel verwendeten HPCs unterschieden sich in Partikelgröße und MW. Diese wirkten sich auf das Fließverhalten, den Trübungspunkt, die Desorption von Wasserdampf und die Viskosität der entsprechenden Lösungen aus. Die Viskosität hängt bekannterweise stark vom MW ab. Die Zerfallhilfsmittel wiesen verschiedene Partikelgrößen und Partikelformen auf. Diese bedingten ein unterschiedliches Fließverhalten. Zusätzlich wurden Unterschiede in der Wechselwirkung mit Wasserdampf beobachtet. Trotz ähnlicher

Ergebnisse und Diskussion

Partikelgröße wurde das Fließverhalten gemessen als Hausner-Faktor bei den Füllmitteln mit ausgezeichnet bis sehr schlecht bewertet. Bei der dynamischen Wasserdampfsorption hob sich MCC deutlich von den anderen beiden Füllmitteln ab. Die gemessenen Unterschiede zeigen den Einfluss der molekularen und partikulären Unterschiede auf das Verhalten der Materialien. Die beschriebenen Methoden stellen nur einen Ausschnitt der Charakterisierungsmöglichkeiten dar. Sie zeigen dennoch Unterschiede auf, die zu verschiedenem Verhalten in Herstellungsprozessen führen können und Anpassungen der Prozesseinstellungen erfordern können.

4.2 Kombination von HPC und Zerfallhilfsmittel¹

4.2.1 Einleitung und Ziele

Tabletten müssen verschiedene Anforderungen erfüllen. Um einzelne Pulver zu einer Tablette verpressen zu können und außerdem eine ausreichende mechanische Stabilität zu erreichen, die das Brechen der Tablette und Materialabrieb während der Verarbeitung, Verpackung und Transport verhindert, werden Bindemittel der Formulierung zugesetzt. Trotzdem muss die Freisetzung des Wirkstoffs, für die manchmal ein Zerfall der Tablette notwendig ist, ermöglicht werden. Dafür werden Zerfallhilfsmittel eingesetzt. In der heutigen Zeit werden als Zerfallhilfsmittel bevorzugt Vertreter der sogenannten „superdisintegrants“ verwendet. Dabei handelt es sich um Polymere, die sehr effektiv den Zerfall der Tablette verbessern und somit nur in geringen Konzentrationen zwischen ein und vier Prozent benötigt werden [16]. Zu den am meisten verwendeten Vertretern dieser Gruppe gehören Croscarmellose-Natrium (xCMC), Crospovidon (xPVP) und Natriumstärkeglycolat (NSG). Ihre Gemeinsamkeit ist eine Quervernetzung zwischen den Polymerketten, die ihre Löslichkeit in Wasser reduziert oder aufhebt und dabei die Viskosität des Polymers in Wasser vermindert [227,228].

Da durch den Zusatz von Zerfallhilfsmitteln wichtige Anforderungen an die Arzneiform erfüllt werden, gibt es viele Studien, die sich mit unterschiedlichen Zerfallhilfsmitteln und ihren Zerfallsmechanismen beschäftigen. Dabei liegt der Fokus allerdings auf der Untersuchung von Tabletten, die durch Direktverpressung hergestellt wurden. Dieser Herstellungsweg wird gerne gewählt, um mögliche Effekte eines Granuliertvorgangs auf die Zerfallhilfsmittel zu vermeiden [99,117]. Problematisch ist hierbei, dass die Granulierung ein üblicher Prozessschritt vor der Tablettierung ist und mögliche Effekte dieses Verfahrens somit relevant für die Eigenschaften des Endprodukts Tablette sind. Einige Studien umfassen zwar einen Feuchtgranulierschritt, aber nicht zu allen Feuchtgranuliertechiken existieren ausführliche Studien. Da verschiedene Granuliertechiken zu unterschiedlichen Granulaten und im Folgenden zu unterschiedlichen Tabletten führen, ist die Berücksichtigung aller Herstellungsverfahren notwendig [117,122,229,230].

Zerfallhilfsmittel können bei der Granulattablettierung an verschiedenen Zeitpunkten des Herstellungsprozesses zugegeben werden. Im Fall der intragranulären Platzierung sind sie Bestandteil der Pulvermischung, die anschließend granuliert wird. Die Zerfallhilfsmittel sind somit bereits vor der Tablettierung einer Belastung ausgesetzt und können durch diese verändert werden. Bei der extragranulären Platzierung wird das Zerfallhilfsmittel mit den Granulaten vermischt, bevor die Tablettierung erfolgt. Bei der geteilten Zugabe wird ein Teil des Zerfallhilfsmittels vor dem Granulieren,

¹ Die Inhalte der Studie wurden größtenteils im wissenschaftlichen Artikel „Evaluation of binders in twin-screw wet granulation - Optimal combination of binder and disintegrant“ [107] veröffentlicht (s. Publikationen).

der andere vor dem Tablettieren in das Gut eingebracht. Wie sich die einzelnen Platzierungen der Zerfallhilfsmittel oder auch die Formulierung auswirken, ist noch nicht vollständig verstanden [231]. Viele Einflussfaktoren wurden als wichtig für die Effektivität des Zerfallhilfsmittels identifiziert. Dazu gehören beispielsweise das Füllmittel, das Bindemittel oder das Granulierverfahren [97,103,232]. Das Füllmittel war bei der Studie von Rojas et al. in einigen Fällen wichtiger für den Zerfall als das Zerfallhilfsmittel [108]. Auch Gupta et al. betonten insbesondere die Wichtigkeit des Füllmittels sowie des Zerfallhilfsmittels, aber auch der anderen Bestandteile der Formulierung [233]. Durch das Granulierverfahren kann eine Verminderung der Effektivität des Zerfallhilfsmittels beobachtet werden [232]. Einen weiteren Einflussfaktor stellt die Konzentration des Zerfallhilfsmittels dar. Diese kann sich nicht nur auf den Zerfall, sondern auch auf die Wirkstofffreisetzung und die Druckfestigkeit der Tablette auswirken [100]. Neben den Auswirkungen der Qualität und Quantität der Formulierungsbestandteile und des Herstellungsverfahrens ist aus wissenschaftlicher Sicht auch der Zerfallsmechanismus von Interesse. Dieser ist selbst für die vieluntersuchten Zerfallhilfsmittel xCMC, xPVP und NSG noch nicht vollständig aufgeklärt. Einige Übersichtsartikel diskutierten die Ergebnisse verschiedener Studien und beschrieben insbesondere als Mechanismen die Quellung (swelling), den Kapillareffekt (wicking) und das Formgedächtnis (shape/strain recovery) [104–106] (s. auch 1.2.4.4).

Ziel dieser Studie war es das optimale Zerfallhilfsmittel sowie seine Platzierung in einer Tablette herauszufinden, die HPC als Bindemittel und Lactose als Füllmittel enthielt. Vor der Tablettierung sollte eine Granulierung durchgeführt werden, da über den Einfluss dieses in der industriellen Herstellung häufig durchgeführten Zwischenschritts auf den Zerfall nicht ausreichend Ergebnisse publiziert wurden. Als Zerfallhilfsmittel wurden Primellose (xCMC), Kollidon CL-SF (xPVP) oder Primojel (NSG) in einem Anteil von 4 % in der Tablette verwendet, wobei sie entweder intragranulär, extragranulär oder zu gleichen Anteilen intra- und extragranulär eingesetzt wurden.

4.2.2 Eigenschaften der Granulate

In dieser Studie wurden zwölf Granulatchargen zur weiteren Verwendung ausgewählt. Die Herstellungsbedingungen und die Benennung der Chargen werden im Methodenteil erläutert (3.2.3.1). Die Granulate wurden hinsichtlich ihrer Größenverteilungen durch die dynamische Bildanalyse untersucht (3.2.2.3). Die Ergebnisse der Granulatgrößenverteilungen sind in Abbildung 18 dargestellt. Das L/S musste in Abhängigkeit von der Zusammensetzung der Pulvermischung verändert werden, um einen sehr großen Feinanteil sowie übergroße Granulate zu vermeiden. Bei den mit angepasstem L/S erhaltenen Granulaten überschritten einige nach dem Trocknen den für x90 gesetzten Grenzwert von 1500 µm. Ein größeres L/S sowie ein geringerer Anteil an intragranulärem Zerfallhilfsmittel führte zu einer Vergrößerung der Granulate. Dieser Effekt ist für das L/S bereits in zahlreichen Veröffentlichungen beschrieben [69,71,95,140,150]. Insbesondere der Feinanteil wurde

Ergebnisse und Diskussion

durch das L/S und den Anteil des Zerfallhilfsmittel beeinflusst. Bei der Feuchtgranulierung ist die Flüssigkeit von entscheidender Bedeutung. Zum Aufbau der Granulate aus einzelnen Partikeln müssen Bestandteile aus der Formulierung, hier Lactose und HPC, an- oder aufgelöst werden. Beim Auskristallisieren beziehungsweise durch die Bildung klebriger Partikeloberflächen kommt es zur Verbindung von Partikeln zu Granulaten. Je mehr Flüssigkeit vorhanden ist, desto häufiger findet dieser Vorgang statt und desto größere Agglomerate werden gebildet.

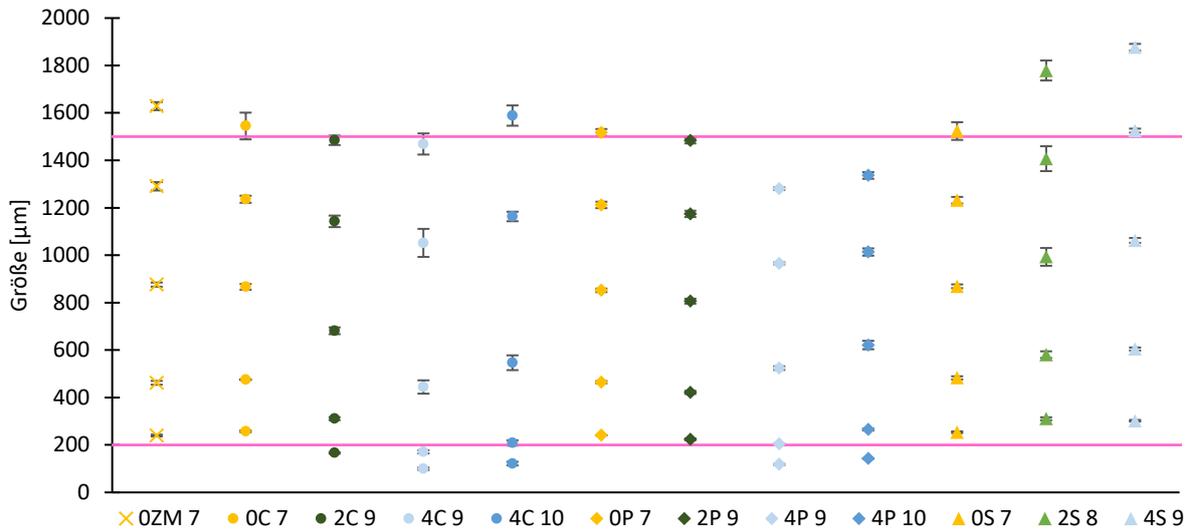


Abbildung 18: Partikelgrößenverteilungen der verschiedenen SSL SFP-Chargen nach dem Trocknen dargestellt als x10, x25, x50, x75, x90 (n=3; $\bar{x} \pm sd$). Die pinken Horizontalen markieren den unteren x50 sowie oberen x90 Grenzwert.

Der größenreduzierende Effekt des Zerfallhilfsmittels könnte durch Wasseraufnahme verursacht werden. Zerfallhilfsmittel können Wasser aufnehmen und binden, ohne sich zu lösen. Die Fähigkeit Wasserdampf zu binden wurde bei der Charakterisierung der Ausgangsstoffe bereits gezeigt (4.1.5). Das aufgenommene Wasser steht nicht mehr zum Lösen von HPC und Lactose zur Verfügung. Dementsprechend können weniger Bindungen zwischen Partikeln aufgebaut werden und weniger beziehungsweise kleinere Granulate entstehen.

Neben dem Anteil beeinflusste auch der Typ des Zerfallhilfsmittels die Granulatgrößenverteilung. NSG führte zu größeren Granulaten als xCMC und xPVP bei vergleichbaren Bedingungen. Die Ergebnisse der dynamischen Wasserdampfsorption können diese Ergebnisse nicht vollständig erklären. NSG sorbierte eine größere Wassermenge als xCMC und xPVP. Allerdings unterschied sich die Zeit, bis die Sorption des Wasserdampfs abgeschlossen war. xPVP zeigte die geringste und dabei schnellste Bindung des Wasserdampfs. Gegebenenfalls könnten die größeren Granulate bei NSG-Chargen durch eine langsame Wasseraufnahme erklärt werden. Beim Zweischnellen-Granulieren verläuft der Granulierprozess verglichen mit anderen Feuchtgranuliermethoden sehr schnell. Die Granulate bilden sich innerhalb einer sehr kurzen Zeit von 5-20 s [10,77,89], bevor sie die Granulierzone verlassen und am Ende der Granulierschnellen gesammelt werden oder bei kontinuierlichen Verfahren direkt getrocknet werden. Eine langsamere Bindung von Wasser durch NSG im Vergleich zu xCMC und xPVP

könnte insbesondere bei dieser kurzen Granulierzzeit dafür gesorgt haben, dass noch mehr Wasser zum Lösen von Bindemittel und Lactose vorhanden war und somit größere Granulate gebildet werden konnten.

Als Kennzahl für die Breite der Granulatgrößenverteilung wurde die Spanne berechnet (Gleichung (1)). Die Breite der Verteilung änderte sich abhängig von L/S, Typ und Anteil des Zerfallhilfsmittels (Abbildung 19). Die Spanne wurde größer und die Verteilung damit breiter, wenn ein kleineres L/S oder auch mehr intragranuläres Zerfallhilfsmittel verwendet wurde. Durch die Verwendung von NSG konnte eine Anhebung der mittleren Partikelgröße x_{50} und damit eine engere Granulatgrößenverteilung erzielt werden. Gegenüber xCMC konnte durch xPVP eine engere Verteilung erreicht werden, da sowohl weniger Feinanteil (größerer Wert für x_{10}) als auch weniger übergroße Granulate (kleinerer Wert für x_{90}) entstanden.

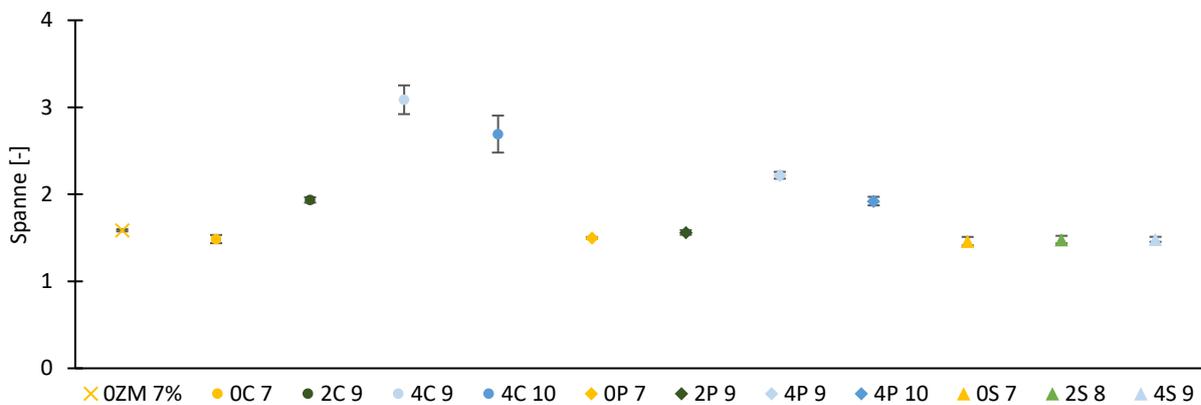


Abbildung 19: Spanne der verschiedenen SSL SFP-Chargen nach dem Trocknen ($n=3$; $\bar{x}\pm sd$).

Zur Sicherstellung der Abwesenheit übergroßer Agglomerate wurden die getrockneten Granulate in ein Zwangssieb gegeben (3.2.1.3). In Abbildung 20 ist der Einfluss der Weiterverarbeitung mit dem Turbosieb zu erkennen. Die zu großen Granulate ($>1500 \mu\text{m}$) wurden zerkleinert, sodass nach dem Sieben der Grenzwert für x_{90} nicht mehr überschritten wurde. Allerdings wurde auch der Feinanteil vergrößert, was sich an einem kleineren Wert für x_{10} ablesen lässt. Im Turbosieb werden die Granulate solange mit dem Rührer in Bewegung gehalten, bis sie durch die Öffnungen des konischen Siebs passten. Große Granulate können effektiv zerkleinert werden. Der Zuwachs des Feinanteils deutet an, dass dies häufig durch Abrieb passierte. Aus einem zu großen Granulat entstand dabei wahrscheinlich ein kleineres Granulat und Feinanteil. Die Durchführung dieses Zerkleinerungsschrittes ist notwendig, da große Granulate in früheren Versuchen zu schwankenden Tablettenmassen führten. Dies würde bei wirkstoffhaltigen Tabletten zu schwankenden Dosierungen führen.

Ergebnisse und Diskussion

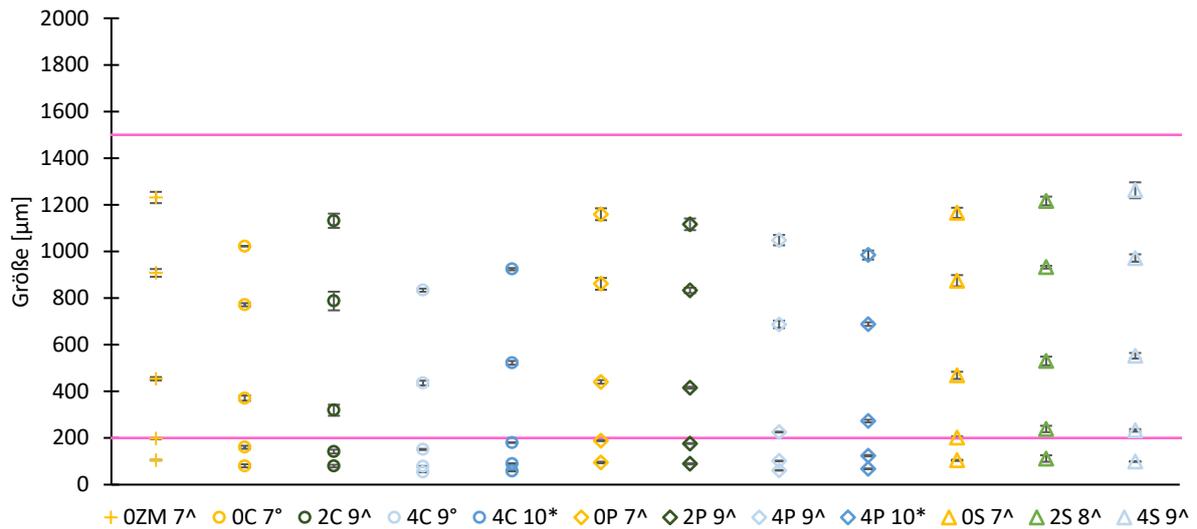


Abbildung 20: Partikelgrößenverteilungen der verschiedenen SSL SFP-Chargen nach dem Sieben dargestellt als x10, x25, x50, x75, x90 ($n=3$; $\bar{x}\pm sd$). Die pinken Horizontalen markieren den unteren x50 sowie oberen x90 Grenzwert. Das Symbol beim Namen der Charge zeigt die Bedingungen der Siebung an (Standard 1,5 mm und 600 Upm (^), 1 mm und 300 Upm (*) oder 1 mm and 600 Upm (°)).

Die Granulierung ohne Zerfallhilfsmittel und Sieben bei den gleichen Bedingungen führte zu gleichen Granulatgrößenverteilungen bei OZM 7, OP 7 und OS 7 (Abbildung 18, Abbildung 20). An diesen Chargen kann die Reproduzierbarkeit des Granulier- und Siebungsprozesses erkannt werden.

Die Aussagekraft der Ergebnisse für die Granulatgrößenverteilungen nach Trocknung und Siebung muss kritisch bewertet werden. Es kann nur sinnvoll der Einfluss eines Faktors beurteilt werden, wenn neben diesem nicht noch eine andere Variable verändert wurde. Da beispielsweise mit NSG keine 2S 9 Charge hergestellt werden konnte, konnte der Einfluss des Zerfallhilfsmitteltyps nur aus der vollständig intragranulären Platzierung des Zerfallsmittels abgeleitet werden. Für eine höhere Aussagekraft des beobachteten Trends müssten mehr Chargen zum Vergleich herangezogen werden, die bei anderen Einstellungen produziert wurden. Aus den Ergebnissen wird außerdem ersichtlich, dass sich potentiell alle Inhaltsstoffe der Formulierung in jedem Schritt der Herstellung auf die Eigenschaften des (Zwischen-)Produkts auswirken können. Zerfallhilfsmittel sollen ihren Einfluss zwar erst bei der Anwendung der Tablette zeigen, wirken sich aber auch, wie hier gezeigt, auf Prozesse wie die Feuchtgranulierung aus. Gleichzeitig kann sich auch der Prozess auf die Stoffe auswirken und diese verändern.

Abhängig von der Zusammensetzung, den Granulier- und Siebbedingungen wurden im ersten Abschnitt der Herstellung unterschiedliche Granulate erhalten. Somit unterschieden sich die Ausgangsmaterialien für die Tablettierung. In dieser Studie soll der Prozess als Ganzes betrachtet werden. Es soll analysiert werden, wie sich unterschiedliche Ausgangsstoffe über einen mehrschrittigen Prozess bei möglichst ähnlichen Bedingungen auf Zwischen- und Endprodukte auswirken.

4.2.3 Eigenschaften der Tabletten

4.2.3.1 Masse

Eine wichtige Größe für die Verwendbarkeit der Tabletten ist eine gleichförmige Masse, da diese bei wirkstoffhaltigen Tabletten eine Voraussetzung für eine Gleichförmigkeit des Gehalts darstellt. Sie wurde deshalb wie in 3.2.2.13 beschrieben untersucht. Mit einem Variationskoeffizienten im Bereich von 0,6 % bis 1,8 % (Ausnahme 3,0 % bei 4S 9 60 MPa) wurde eine gleichmäßige Tablettenmasse erreicht, sodass die Tabletten anschließend bezüglich weiterer Eigenschaften charakterisiert werden konnten.

4.2.3.2 Druckfestigkeit

Zur Überprüfung der mechanischen Stabilität der Tabletten wurde die Bruchkraft gemessen und die Druckfestigkeit berechnet (3.2.2.15). Unabhängig vom verwendeten Granulat stieg die Druckfestigkeit der Tabletten bei zunehmendem Pressdruck (Abbildung 21). Bei höherem Pressdruck kommt es zu engerem Kontakt zwischen den Granulaten, stärkerer Deformation und Bruch der Agglomerate, aus denen mehr interpartikuläre Wechselwirkungen und Bindungen resultieren, sodass eine festere Tablette entsteht. In einer ähnlichen Studie, die intragranuläre, extragranuläre und geteilte Platzierung von 4 % xCMC und NSG (Primellose und Primojel wie in dieser Studie) verglich, wurde ebenfalls eine Zunahme der Druckfestigkeit bei ansteigendem Pressdruck festgestellt [103]. Im Unterschied zur aktuellen Studie wurden die Granulate mit einem Schnellmischer hergestellt.

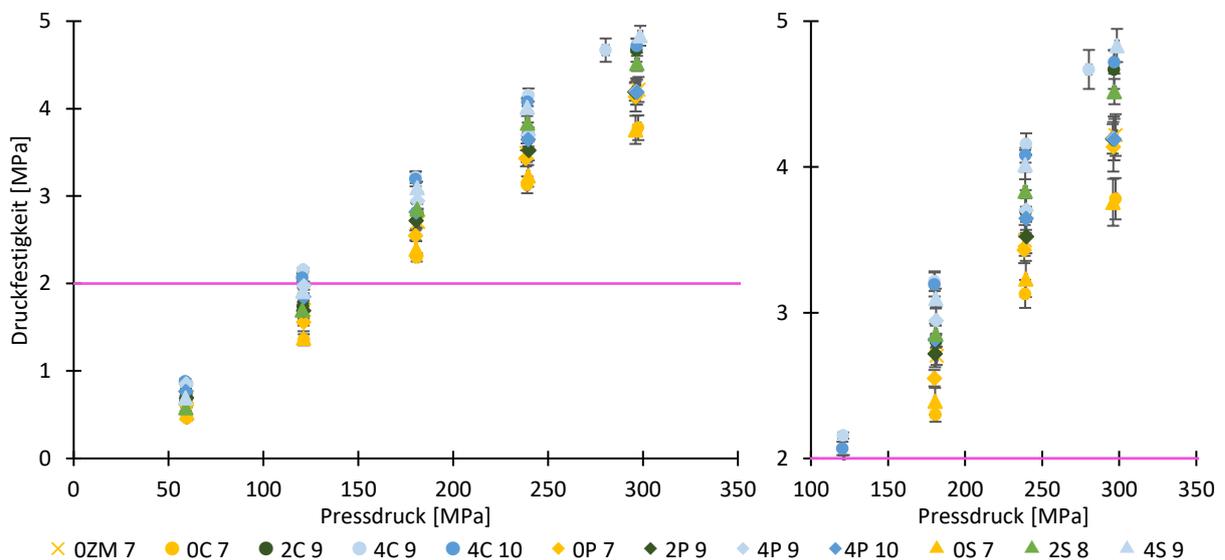


Abbildung 21: Druckfestigkeit der SSL SFP-Tabletten verschiedener Chargen in Abhängigkeit vom Pressdruck ($n=10$; $\bar{x}\pm sd$). Die pinke Horizontale markiert den erforderlichen Minimalwert.

Das Ziel von mindestens 2 MPa konnte für jede Formulierung erreicht werden. Für die meisten Formulierungen wurde der Zielwert ab einem Pressdruck von 180 MPa gemessen. Eine höhere Druckfestigkeit als die anderen Formulierungen zeigte intragranuläres xCMC. Hier wurde bereits bei den mit 120 MPa hergestellten Tabletten eine Druckfestigkeit von mehr als 2 MPa erreicht. Die

absoluten Unterschiede in der Druckfestigkeit der Formulierungen nahmen bei ansteigendem Pressdruck zu. Während beim geringsten Pressdruck von 60 MPa die mittlere Druckfestigkeit zwischen 0,46 MPa (OC 7) und 0,88 MPa (4C 9 und 4C 10) lag, erstreckte sich die mittlere Druckfestigkeit beim Pressdruck 300 MPa von 3,76 MPa (OS 7) bis 4,83 (4S 9). Dementsprechend war der druckfestigkeitserhöhende Effekt des Pressdrucks abhängig von der Formulierung. Beim Vergleich der Steigung der Trendlinie ergab sich sowohl die größte als auch die geringste Zunahme der Druckfestigkeit bei ansteigendem Pressdruck für Formulierungen mit NSG. Die extragranuläre Verwendung führte zum geringsten Anstieg der Druckfestigkeit, während die intragranuläre Platzierung den stärksten Anstieg zeigte.

Der hier schon angedeutete Effekt der Platzierung des Zerfallhilfsmittels konnte auch an anderer Stelle beobachtet werden. Ein Anstieg des intragranulär platzierten Anteils der Zerfallhilfsmittels führte zu einem Anstieg der Druckfestigkeit. Somit scheint eine extragranuläre Platzierung des Zerfallhilfsmittels die Wechselwirkungen zwischen den Granulaten zu vermindern und so zu weniger festen Tabletten zu führen. Das bekannteste Beispiel für einen solchen Effekt ist das Schmiermittel Magnesiumstearat, das sich sehr gut über Oberflächen verteilt [234]. Es bildet selbst nur schwache Bindungen aus, vermindert durch die Bildung eines Oberflächenfilms die Wechselwirkungen anderer Bestandteile und reduziert somit die Tablettendruckfestigkeit. Die Ausbildung eines Films durch die Zerfallhilfsmittel ist nicht zu erwarten, Partikel könnten aber trotzdem den Kontakt von bindungsstärkeren HPC-Partikeln vermindern. Der Einfluss der Platzierung war nicht für jedes Zerfallhilfsmittel gleich groß. Für xCMC und NSG waren die Unterschiede der Druckfestigkeit in Abhängigkeit von der Platzierung größer als bei xPVP. So lag die Druckfestigkeit beispielsweise bei einem Pressdruck von 240 MPa mit xCMC im Mittel bei 3,13 MPa (OC 7) und 4,16 MPa (4C 9) wohingegen sie bei xPVP bei 3,43 (OP 9) und 3,70 MPa (4P 9) lag. xPVP hat somit entweder selbst zum Aufbau von Bindungen beigetragen oder den Aufbau von Bindungen durch andere Bestandteile weniger behindert. Das könnte eine Folge der kleinen Partikelgröße sein.

Da die mechanische Festigkeit eine wichtige Eigenschaft der Tablette ist, sind Einflüsse bereits in der Literatur beschrieben. Mit der Änderung der Tablettenhärte durch die Platzierung des Zerfallhilfsmittels beschäftigten sich Khattab et al. [100]. Sie konnten keinen eindeutigen Einfluss der Platzierung von xPVP (Crosprovidon GAF) und NSG (Natriumstärkeglykolat Mendel Co) feststellen. Allerdings beobachteten sie bei xCMC (Croscarmellose-Natrium FMC) eine eher geringere Tablettenhärte bei intragranulärer Platzierung. Ihre Ergebnisse wichen somit von denen dieser Studie ab. Wieder andere Ergebnisse fand eine weitere Studie [103]. Für die Platzierung konnte kein eindeutiger Effekt nachgewiesen werden. Bei zwei untersuchten Presskräften (10 kN und 15 kN), zwei untersuchten Zerfallhilfsmitteln (Primellose und Primojel), zwei untersuchten Füllmitteln (Lactose und Calciumhydrogenphosphat) und drei untersuchten Konzentrationen wurde in einigen, aber nicht allen

Fällen, die höchste Druckfestigkeit für die geteilte Platzierung gemessen. Den gegenteiligen Trend zur hier ausgewerteten Studie ergab eine Untersuchung von van Kamp et al., obwohl sie Tabletten mit dem Füllmittel Lactose herstellten und ebenfalls Feuchtgranulierung und Tablettierung durchführten [99] und damit Parallelen im Studienaufbau hatten. Die mittlere Bruchfestigkeit nahm mit steigendem Anteil extragranulär platzierten Zerfallhilfsmittels zu (NSG – Primojel, xCMC – Ac-Di-Sol, xPVP – Polyplasdone XL). Wie in der aktuellen Studie gab es allerdings Überlappungen in den Standardabweichungen, sodass der Einfluss der Platzierung nicht stark ausgeprägt war.

Alle Zerfallhilfsmittel waren für die Formulierung geeignet, da mit ausreichendem Pressdruck die angestrebte Druckfestigkeit erzielt wurde. Es konnte kein Zerfallhilfsmittel als besonders geeignet für diese Formulierung identifiziert werden, da die Platzierung eine Rolle spielte. Bei extragranulärer Platzierung führte die Verwendung von xPVP eher zu höherer Druckfestigkeit als xCMC und NSG. Im Gegensatz dazu zeigten xPVP-Tabletten bei intragranulärer oder geteilter Platzierung des Zerfallhilfsmittels eine verringerte Druckfestigkeit gegenüber xCMC und NSG. Tabletten ohne Zerfallhilfsmittel zeigten meist eine höhere Druckfestigkeit als Tabletten mit extragranulärem Zerfallhilfsmittel.

Durch Zugabe des Zerfallhilfsmittels wurde der Feinanteil in der zur Tablettierung verwendeten Mischung erhöht, was sich auch auf die Tablettierbarkeit auswirken könnte. Generell könnten Unterschiede in der Druckfestigkeit nicht nur durch die Ausgangsstoffe, sondern auch durch die Eigenschaften des Zwischenprodukts Granulat verursacht werden. Die verwendeten Granulate wiesen unterschiedliche Granulatgrößenverteilungen auf. Es ist bekannt, dass sich die Partikelbeziehungsweise die Granulatgröße und dadurch bedingt auch die spezifische Oberfläche auf die Tablettierbarkeit auswirken können, wobei sich bei unterschiedlichen Studien manchmal kleinere und manchmal größere Partikel als besser tablettierbar zeigten [140,182]. Da ein möglicher Einfluss der Partikelgröße auf die Tablettierbarkeit bekannt ist, sollte dieser in der vorliegenden Studie als übergreifender Einflussfaktor ausgeschlossen werden. Dazu wurde die Tablettierbarkeit der gemahlten Granulate in Abhängigkeit von x10, x25, x50, x75 und x90 betrachtet. Es konnte keine Korrelation festgestellt werden, sodass von einem Einfluss der Formulierung beziehungsweise der Platzierung des Zerfallhilfsmittels ausgegangen werden kann.

Auch in der Literatur wurden unterschiedliche Zerfallhilfsmittel und ihr Einfluss auf die Druckfestigkeit beschrieben. Khattab et al. fanden ebenfalls kein besonders geeignetes Zerfallhilfsmittel für eine hohe Druckfestigkeit [100]. Die Schwankungen unterschiedlicher Konzentrationen des gleichen Zerfallhilfsmittels waren höher als die Schwankungen zwischen den verschiedenen Zerfallhilfsmitteln. Während nahezu keine Unterschiede zwischen xCMC und NSG in der aktuellen Studie beobachtet werden konnten, wurde in einer anderen Studie mit NSG (Primojel) eine eher höhere Druckfestigkeit

als mit xCMC (Primellose) erzielt [103]. Adane et al. untersuchten den Einfluss verschiedener extragranulärer Zerfallhilfsmittel auf die Druckfestigkeit von Tabletten, die sie aus Pellets verschiedener Porosität herstellten [101]. Bei der Verdichtung während der Tablettierung kommt es zur Verringerung der Porosität, die in Abhängigkeit vom Pressdruck bei gleicher Formulierung unterschiedlich sein kann. Da sich die Porosität während der Tablettierung ändert, ist auch die Porosität der Ausgangsstoffe wichtig. xCMC (Ac-Di-Sol) und NSG (Primojel) führten zu einer Erhöhung beziehungsweise eher zu einer Erhöhung der Druckfestigkeit. Für xPVP (Kollidon CL) wurde hingegen kein eindeutiger Einfluss beschrieben. Die Porosität der Pellets war in diesem Fall entscheidend dafür, ob durch xPVP eine Erhöhung (Pellets geringer Porosität), keine signifikante Veränderung (Pellets mittlerer Porosität) oder eine Verringerung (Pellets hoher Porosität) der Druckfestigkeit auftrat. Die Autoren schlussfolgerten deshalb, dass ein extragranuläres Zerfallhilfsmittel die Druckfestigkeit in beide Richtungen verändern kann. Ist die Druckfestigkeit erhöht, wirkt das Zerfallhilfsmittel auch als Bindemittel, ist sie erniedrigt, könnte dies durch eine geringe Adhäsion der Zerfallhilfsmittels an der Granulatoberfläche verursacht sein. Liegen Zerfallhilfsmittelpartikel zwischen zwei Granulaten, würden Fehlstellen an den Kontaktflächen der Granulate entstehen.

Bei der Direkttablettierung wurde der Einfluss verschiedener Zerfallhilfsmittel auf die Druckfestigkeit der Tabletten untersucht. Auch hier kam es in verschiedenen Studien zu unterschiedlichen Ergebnissen. Bei einer Studie von Caramella et al. [235], die Füllmittel, Zerfallhilfsmittel und dessen Konzentration variierten, führte xPVP (Polyplasdone XL) zu einer höheren mechanischen Stabilität als NSG (Primojel). Keine Abweichungen zwischen den Zerfallhilfsmitteln xCMC (Ac-Di-Sol), NSG (Primojel) und xPVP (Polyplasdone XL10 und Polyplasdone XL) fanden hingegen Zhao und Augsburgers [236]. Die Tablettenhärte wurde allerdings durch Erhöhung der Konzentration des Zerfallhilfsmittels vermindert. Den letztgenannten Effekt beobachtete auch eine weitere Studie, die Granulate aus der Wirbelschicht verwendete, beim Einsatz von NSG (Natriumstärkeglykolat Mendel Co) und xCMC (Croscarmellose-Natrium FMC) [100]. Die Ergebnisse bei xPVP (Crosprovidon GAF) hingegen wichen davon ab. Durch Erhöhung der Konzentration von xPVP kam es zu einer Erhöhung der Tablettenhärte. Allerdings überschritten sich die Standardabweichungen. Ebenfalls keine Unterschiede in der Druckfestigkeit von Tabletten, die mit unterschiedlichen Zerfallhilfsmitteln hergestellt wurden, fanden Rojas et al. bei ihrer Direkttablettierung mit unterschiedlichen Füll- und Schmiermitteln und Verwendung von NSG (Explosol), xCMC (Croscarmellose-Natrium FMC Biopolymers) und xPVP (Polyplasdone XL-10) [108] sowie eine Studie zur Direkttablettierung orodispersibler Tabletten [237].

Zusammenfassend kann der aktuelle Stand der Forschung den Einfluss eines Zerfallhilfsmittels auf die Druckfestigkeit nicht allgemein vorhersagen. Es scheint keinen übergreifenden Effekt des Zerfallhilfsmittels zu geben, da unterschiedliche Effekte von Platzierung und Art des Zerfallhilfsmittels beobachtet und beschrieben wurden. Diese Abweichungen verdeutlichen die Wichtigkeit des

Herstellungsverfahren und der anderen Formulierungsbestandteile, die für die Druckfestigkeit der Tablette entscheidender sind als das Zerfallhilfsmittel. Neben dem Zusammenspiel der verschiedenen Formulierungsbestandteile kann auch die Auswahl des Handelsprodukts von großer Bedeutung sein [167,216,238], ebenso die Konzentration des Zerfallhilfsmittels [239]. Das macht Vergleiche von verschiedenen Studien und daraus abgeleitete Vorhersagen noch schwieriger. In den meisten Studien, wie auch in dieser, wurde kein ausgeprägter Einfluss des Zerfallhilfsmittels auf die Druckfestigkeit der Tablette gefunden. In der aktuellen Studie zeigten alle Formulierungen bei ausreichendem Pressdruck die angestrebte Druckfestigkeit. Trotzdem sollte, aufgrund der nicht ausschließbaren Möglichkeit einer veränderten Druckfestigkeit, diese immer untersucht werden, wenn es zu Veränderungen beim Zerfallhilfsmittel kommt.

4.2.3.3 Zerfall

Neben der Masse und der Druckfestigkeit wurden die Tabletten hinsichtlich ihres Zerfalls untersucht (3.2.2.16). Der Zerfallstest wurde wie in Kapitel 3.2.3.1 beschrieben mehrfach durchgeführt. Im aktuellen Kapitel werden Ergebnisse vorgestellt, die kurz nach der Herstellung unter irrtümlicher Verwendung einer falschen Maschenweite (1 mm) erhalten wurden. Je nach Platzierung sind verschiedene Mechanismen des Zerfallhilfsmittels denkbar. Bei einer extragranulären Platzierung könnte es zur Auftrennung in einzelne Granulate kommen. Bei einer intragranulären Platzierung wäre eine Zerstörung der Granulatstruktur mit Auftrennung in die Primärpartikel möglich [240,241]. Bei beiden Mechanismen könnte man eine schnelle Veränderung der Tablettenstruktur bei Kontakt mit Wasser erwarten. Es wurde allerdings keiner dieser Mechanismen beobachtet. Unabhängig von Art und Platzierung des Zerfallhilfsmittels wurde eine Erosion beobachtet, die als Zerfallsmechanismus bereits in der Literatur genannt wurde [167]. Dabei nahm das Volumen der Tablette mit der Zeit ab. Die Geschwindigkeit der Erosion wurde allerdings durch die Art und Platzierung des Zerfallhilfsmittels sowie den Pressdruck beeinflusst, wie in Abbildung 22 deutlich wird. Ein Grund für den Erosionsmechanismus könnte die Bildung einer Gelschicht um die Tablette gewesen sein, die Eindringen von Wasser in die Tablette verlangsamt.

Nach Arzneibuch müssen nicht überzogene Tabletten innerhalb von 15 min (900 s) zerfallen (pinke Horizontale in Abbildung 22) [159]. Unabhängig vom Pressdruck überschritten die Tabletten ohne Zerfallhilfsmittel diese Grenze. Der schnellste Zerfall der Charge OZM 7 wurde mit 1115 s beim höchsten Pressdruck ermittelt. Zudem wurden mit höherem Pressdruck gleichmäßigere Zerfallszeiten beobachtet. Die Zunahme der Zerfallsgeschwindigkeit bei steigendem Pressdruck ist ungewöhnlich. Durch die Abnahme der Porosität wird das Eindringen von Flüssigkeit erschwert, sodass mit einer Abnahme der Zerfallsgeschwindigkeit zu rechnen wäre. Ein Zerfallsmechanismus, der allerdings vor allem für xPVP-haltige Tabletten und bisher nicht für Lactose beschrieben wurde, könnte diesen Zusammenhang erklären. Durch das Formgedächtnis wird die bei der Herstellung angewendete

Energie in der Tablette gespeichert und bei Kontakt mit Wasser wieder freigesetzt. Durch einen höheren Pressdruck würde mehr Energie in die Tablette eingebracht, die nachfolgend freigesetzt werden würde und zu einem schnelleren Zerfall führen könnte. Das für Lactose üblicherweise beschriebene Deformationsverhalten durch spröden Bruch würde allerdings nicht zu einer solchen Rückverformung passen.

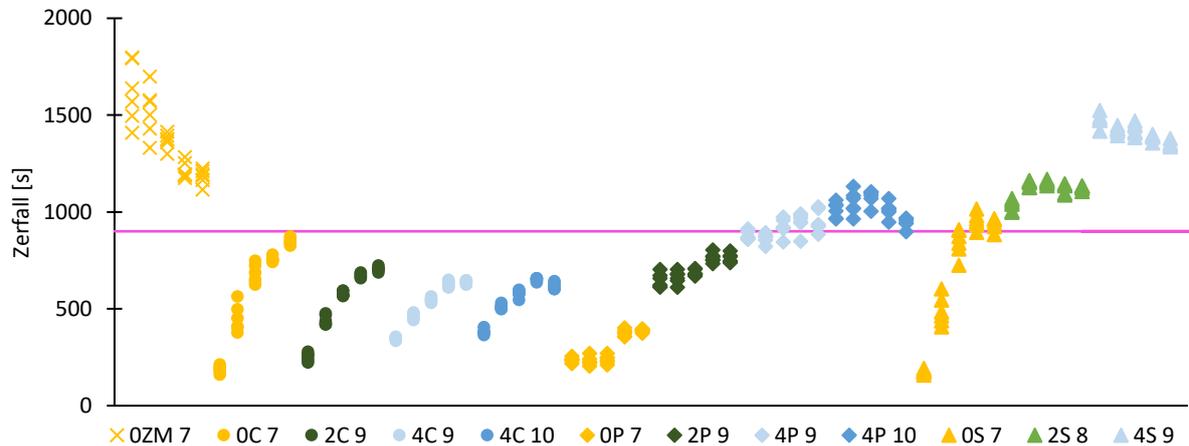


Abbildung 22: Zerfallszeiten verschiedener Chargen von SSL SFP-Tabletten, die bei unterschiedlichen Pressdrücken (von links nach rechts 60 MPa, 120 MPa, 180 MPa, 240 MPa, 300 MPa; Einzelwerte; n=6) hergestellt wurden. Die Horizontale markiert den Grenzwert des europäischen Arzneibuchs. Die dargestellten Ergebnisse wurde kurz nach der Herstellung mit einer irrtümlich verwendeten Maschenweite von 1 mm erhalten.

Im Gegensatz zu den zerfallhilfsmittelfreien Tabletten zerfielen alle Tabletten mit xCMC innerhalb der vorgegebenen Zeit. Unabhängig vom Ort wurde in jedem Fall ein exponentieller Zusammenhang zwischen Pressdruck und Zerfall beobachtet, wobei der Anstieg der Zerfallszeit mit zunehmendem Pressdruck stärker ausgeprägt war, je mehr Zerfallhilfsmittel extragranulär enthalten war. So lagen die Zerfallszeiten bei OC 7 zwischen 159 s (60 MPa) und 873 s (300 MPa), bei 2C 9 zwischen 222 s (60 MPa) und 722 s (300 MPa) und bei 4C 10 zwischen 363 s (60 MPa) und 655 s (300 MPa). Der Einfluss der Platzierung des Zerfallhilfsmittels ist auch in Abbildung 23 dargestellt. Für xCMC ist eine Abhängigkeit vom Pressdruck erkennbar. Beim Pressdruck 60 MPa führte eine Zunahme des intragranulären Anteils zu einer Verlangsamung des Zerfalls. Bei 120 MPa war die Platzierung für die Zerfallszeit vernachlässigbar, während bei 180 MPa, 240 MPa und 300 MPa der Einfluss größer wurde. Bei den höheren Pressdrücken war eine intragranuläre Platzierung von Vorteil.

Anders als bei xCMC führte die Verwendung von xPVP nicht immer zu einer Zerfallszeit, die den Vorgaben des Arzneibuchs entsprach. Die extragranuläre Platzierung von xPVP war der geteilten und intragranulären Platzierung in Bezug auf den Zerfall klar überlegen (Abbildung 22, Abbildung 23). Insgesamt betrachtet führte extragranuläres xPVP zum schnellsten Zerfall. In Abhängigkeit vom Pressdruck lagen die Zerfallszeiten zwischen 204 s und 402 s. Bei der geteilten Platzierung war der Zerfall zwar verlangsamt, entsprach mit 611 s bis 803 s aber immer noch den Anforderungen. Bei intragranulärer Platzierung wurde der Zerfallstest größtenteils nicht bestanden. Die Zerfallszeiten

Ergebnisse und Diskussion

lagen zwischen 822 s und 1026 s (4P 9) beziehungsweise zwischen 898 s und 1131 s (4P 10). Nur die Charge 4P 9 120 MPa bestand den Test direkt. Für die Charge 4P 9 60 MPa könnte nach den Vorgaben des Arzneibuchs der Test mit 12 weiteren Tabletten wiederholt werden, da nur eine Tablette zu langsam zerfiel (912 s) [159]. Falls insgesamt 16 von 18 getesteten Tabletten den Test bestanden, würde die Charge noch den Anforderungen entsprechen. Der Test wurde nicht wiederholt, da die intragranuläre Formulierung aufgrund des insgesamt langsamen Zerfalls nicht geeignet erschien. Ein weiterer Unterschied zum Zerfall der xCMC Tabletten war der Zusammenhang zwischen Zerfall und Pressdruck. Es wurde kein exponentieller Zusammenhang beobachtet, allerdings wurde der Zerfall bei höherem Pressdruck eher langsamer. Aufgrund des zuletzt häufig als Zerfallsmechanismus angegebenen Formgedächtnisses [110,111,119], könnte ein schnellerer Zerfall bei höherem Pressdruck erwartet werden, der allerdings größtenteils ausblieb. Das Ausbleiben des Effekts könnte durch die restlichen Formulierungsbestandteile, die verwendeten Pressdrücke oder das Herstellungsverfahren verursacht worden sein.

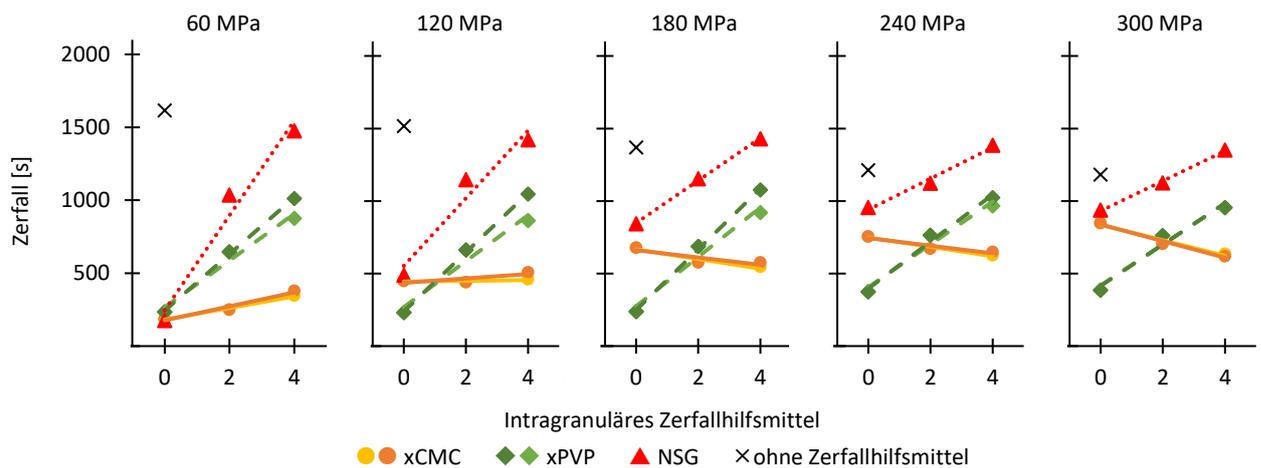


Abbildung 23: Zerfallszeit verschiedener Chargen von SSL SFP-Tabletten in Abhängigkeit von der Platzierung des Zerfallshilfsmittels ($n=6$; \bar{x}). Der dunklere Farbton repräsentiert jeweils die mit höherem L/S hergestellte Charge.

Der langsamste Zerfall wurde bei Tabletten, die NSG als Zerfallshilfsmittel enthielten, gemessen. Nur extragranuläre Platzierung und geringer Pressdruck (60 MPa oder 120 MPa) führten bei allen Tabletten zu einem Zerfall in weniger als 900 s. Bei 180 MPa lagen zwei Tabletten außerhalb der Grenze. Die Zerfallszeiten bei den NSG-Chargen lagen zwischen 1336 s und 1524 s (intragranulär), 998 s und 1167 s (geteilt) und 157 s und 1015 s (extragranulär). Somit verlangsamte eine intragranuläre Platzierung sogar teilweise den Zerfall im Vergleich zu einer zerfallshilfsmittelfreien Tablette. Der Einfluss des Pressdrucks war abhängig von der Platzierung. Für die extragranuläre Platzierung wurde eine exponentielle Zunahme der Zerfallszeit bei ansteigendem Pressdruck festgestellt. Bei intragranulärer Platzierung führte hingegen, ähnlich zu den bindemittelfreien Tabletten, ein höherer Pressdruck zu einem unerwarteten schnelleren Zerfall. Im Gegensatz zu xCMC führte die extragranuläre Platzierung

immer zum schnellsten Zerfall, jedoch wurde der Unterschied zwischen den Platzierungen mit steigendem Pressdruck geringer.

Sowohl bei xCMC als auch bei xPVP wurden Tabletten gleicher Hilfsstoffzusammensetzung, deren Granulate aber bei unterschiedlichem L/S hergestellt wurden, untersucht. Somit kann auch der Einfluss des L/S auf den Zerfall betrachtet werden. Die Zerfallszeiten von 4C 9, 4C 10, 4P 9 und 4P 10 deuten an, dass ein höheres L/S bei der Granulierung zu langsamer zerfallenden Tabletten führen könnte. Meng et al. verglichen ebenfalls Tabletten, die aus Granulaten gepresst wurden, die bei verschiedenen L/S hergestellt worden waren [8]. Trotz geringerer Druckfestigkeit, die gemeinhin mit einem schnelleren Zerfall assoziiert wird, zerfielen Tabletten mit steigendem L/S langsamer und setzten auch den Wirkstoff langsamer frei. Die Autoren stellten die Bedeutung der Granulatporosität heraus, die bei einem höheren L/S abnahm und durch kleinere Poren den Eintritt von Wasser verlangsamte [8]. Eine Inaktivierung des Zerfallhilfsmittels durch den Kontakt zu Wasser bei der Granulierung kann als Erklärung ausgeschlossen werden, da Meng et al. in ihrer Studie kein Zerfallhilfsmittel verwendeten. Die Granulatporosität konnte in der aktuellen Studie nicht gemessen werden, da keine geeigneten Geräte vorhanden waren. Die Hypothese, dass der langsamere Zerfall bei höherem L/S mit einer geringeren Granulatporosität zusammenhing, konnte somit nicht untersucht werden.

In der vorliegenden Studie wurde keine allgemein gültige beste Platzierung für Zerfallhilfsmittel identifiziert, da der Typ des Zerfallhilfsmittels sowie der Pressdruck auch von Bedeutung war. Betrachtet man nur die Chargen, die eine ausreichende Druckfestigkeit aufweisen, war bei xCMC eine intragranuläre Platzierung, bei xPVP und NSG eine extragranuläre Platzierung am besten. Zum Vergleich verschiedener Zerfallhilfsmittel-Typen und Zerfallhilfsmittel-Platzierungen wurden einige Studien veröffentlicht. Tabelle 16, Tabelle 17 und Tabelle 18 geben einen Überblick über die verwendeten Zerfallhilfsmittel und die Ergebnisse der Studien. Bei den aufgeführten Studien gibt es Unterschiede in der Formulierung und dem Herstellungsverfahren. Aus diesem Grund wurde nur innerhalb der jeweiligen Studie eine Reihung des Zerfalls abhängig von Ort beziehungsweise Zerfallhilfsmittel erstellt. Beim Vergleich der Studien untereinander kann anschließend nach Effekten gesucht werden, die so stark sind, dass auch Abweichungen bei den anderen Bestandteilen der Formulierung sowie dem Herstellungsverfahren nicht zu einer Aufhebung des Effekts führten. Wie schon beim Literaturvergleich in Bezug auf die Druckfestigkeit konnte auch für den Zerfall keine generell gültige beste Platzierung identifiziert werden (Tabelle 16). Allerdings wurde die intragranuläre Platzierung in sieben von neun Fällen als beste Platzierung ermittelt, wohingegen die extragranuläre Platzierung in keiner der betrachteten Studien zur kürzesten Zerfallszeit führte. Für xCMC wurde, wie in dieser Arbeit, in drei von vier Studien die intragranuläre Platzierung als vorteilhaft beschrieben [99,103,241]. Allerdings führte bei Khattab et al. die intragranuläre Platzierung zu einem langsameren Zerfall als die extragranuläre oder geteilte [100]. Im Gegensatz zu den ähnlichen Ergebnissen für xCMC

Ergebnisse und Diskussion

wurde für xPVP und NSG, die in dieser Arbeit bei extragranulärer Platzierung zum schnellsten Zerfall führten, im Vergleich der Studien bei extragranulärer Platzierung immer der langsamste Zerfall beobachtet (Tabelle 16). Zhao et al. beobachteten eine verminderte Wasseraufnahme nach Granulierung bei xPVP (Polyplasdone XL10) und NSG (Primojel), jedoch nicht bei xCMC (Ac-Di-Sol) [232], was zu den in der vorliegenden Studie erhaltenen Zerfallszeiten passt. Die für den Zerfallseffekt wichtigen Wechselwirkungen von xPVP und NSG mit Wasser wurden somit durch eine Granulierung verändert. Allerdings war bei Zhao et al. bei allen Tabletten der Zerfall nach Feuchtgranulierung des Zerfallhilfsmittels verlangsamt, sodass eine verminderte Wasseraufnahme nicht der einzige Grund für den langsameren Zerfall sein kann.

Tabelle 16: Reihenfolge des Zerfalls bei Tabletten, die nach Feuchtgranulierung hergestellt wurden, in Abhängigkeit von der Platzierung des Zerfallhilfsmittels (# nicht untersucht, 1 bezeichnet den schnellsten Zerfall). Angegeben wird ebenfalls der in der Studie benannte Handelsname. Wenn verschiedene Chargen untersucht wurden und keine klaren Unterschiede beschreiben wurden, zeigt die Tabelle die generellen Trends, während individuelle Abweichungen vernachlässigt werden.

Zerfallhilfsmittel	Extragranulär	Geteilt	Intragranulär	Bemerkung	Quelle
xCMC (Primellose)	2	1	1	Abhängig von Füllmittel und Konzentration des Zerfallhilfsmittels	[103]
NSG (Primojel)	2	1	1	Abhängig von Füllmittel und Konzentration des Zerfallhilfsmittels	[103]
xCMC (Ac-Di-Sol)	3	2	1		[99]
xPVP (Polyplasdone XL)	3	2	1		[99]
NSG (Primojel)	3	2	1		[99]
xCMC (FMC)	2	1	3		[100]
xPVP (GAF Chemical Corp.)	3	1	2		[100]
NSG (Mendel Co.)	2	1	1		[100]
xCMC (Ac-Di-Sol)	3	2	1	Freisetzung	[241]

Tabelle 17: Reihenfolge des Zerfalls bei Tabletten, die nach Feuchtgranulierung hergestellt wurden, in Abhängigkeit vom Zerfallhilfsmittel (# nicht untersucht, 1 bezeichnet den schnellsten Zerfall). Angegeben wird ebenfalls der in der Studie benannte Handelsname. Wenn verschiedene Chargen untersucht wurden und keine klaren Unterschiede beschreiben wurden, zeigt die Tabelle die generellen Trends, während individuelle Abweichungen vernachlässigt werden.

OZM	xCMC	xPVP	NSG	Quelle
4	1 (Ac-Di-Sol)	2 (Polyplasdone XL)	3 (Explotab)	[102]
#	1 (Primellose)	#	2 (Primojel)	[103]
#	3 (Ac-Di-Sol)	1 (Kollidon CL)	2 (Primojel)	[101]
4	3 (Ac-Di-Sol)	1 (Polyplasdone XL)	2 (Primojel)	[99]
4	1 (FMC)	3 (GAF Chemical Corp.)	2 (Mendel Co.)	[100]

Ergebnisse und Diskussion

Tabelle 18: Reihenfolge des Zerfalls bei Tabletten, die durch Direktverpressung hergestellt wurden, in Abhängigkeit vom Zerfallhilfsmittel (# nicht untersucht, 1 bezeichnet den schnellsten Zerfall). Angegeben wird ebenfalls der in der Studie benannte Handelsname. Wenn verschiedene Chargen untersucht wurden und keine klaren Unterschiede beschreiben wurden, zeigt die Tabelle die generellen Trends, während individuelle Abweichungen vernachlässigt werden.

OZM	xCMC	xPVP	NSG	Bemerkung, Quelle
#	1 (Ac-Di-Sol)	4 (Polyplasdone XL)	2 (Primojel LV) 3 (Primojel) 5 (Explotab)	[242]
#	3 (Zydus Cadila)	1 (Zydus Cadila)	2 (Zydus Cadila)	[243]
#	1 (Ac-Di-Sol)	1 (Polyplasdone XL und XL-10)	2 (Explotab)	Füllmittel: DCP Dihydrat [97]
#	2 (Ac-Di-Sol)	1 (Polyplasdone XL und XL-10)	1 (Explotab)	Füllmittel: Lactose Monohydrat [97]
4	1 (Vivasol)	3 (Vivapharm PVPP)	2 (Explotab)	[244]
2	1 (Primellose)	#	1 (Primojel)	Tabletten enthalten Füllmittel [245]
#	2 (Primellose)	1 (Plasdone XL)	1 (Primojel)	Tabletten enthalten 93 % Zerfallhilfsmittel [245]
#	1 (Ac-Di-Sol)	2/3 Polyplasdone XL10 4 Polyplasdone XL	2/3 (Primojel)	Füllmittel: DCP [236]
4	1 (Ac-Di-Sol)	2 (Polyplasdone XL10)	3 (Primojel)	Füllmittel: Acetylsalicylsäure [236]
#	1 (FMC)	2 (Polyplasdone XL10)	2 (Explosol)	[108]
#	1 (NB Labortaries)	1 (Crosspovidone XL-10)	1 (NB Labortaries)	[237]

In der vorliegenden Arbeit wurde ein Einfluss des Zerfallhilfsmitteltyps gefunden. Möchte man die Ergebnisse mit anderen Studien vergleichen, besteht die Problematik, dass bereits ein Austausch des gleichen chemischen Grundtyps durch ein anderes Handelsprodukt zu deutlichen Unterschieden in den Ergebnissen führen kann [236,242,246]. In der Literatur wird beispielsweise der Partikelgröße des Zerfallhilfsmittels ein Einfluss zugeschrieben. Insgesamt zeigte xCMC in der vorliegenden Arbeit den besten Effekt auf den Zerfall, da alle Tabletten unabhängig von der Platzierung der xCMC in weniger als 900 s zerfielen und somit alle Chargen den Anforderungen des Arzneibuchs entsprachen. Betrachtet man nur eine Formulierung zeigte sich extragranuläres xPVP als am besten geeignet für einen schnellen Zerfall. Auch in der Literatur zeigte sich xCMC häufig vorteilhaft gegenüber den anderen Zerfallhilfsmitteln. Bei den betrachteten Studien zur Tablettierung nach Feuchtgranulierung führte xCMC bei drei von fünf Studien zum schnellsten Zerfall (Tabelle 17). NSG, welches auch in dieser Arbeit als meist ungeeignet für einen schnellen Zerfall bewertet wurde, führte hingegen in keiner der eine Granulierung beinhaltenden Studien zum schnellsten Zerfall. Allerdings war es immer vorteilhaft gegenüber dem Weglassen eines Zerfallhilfsmittels. xPVP und xCMC scheinen für genau gegenteilige Bedingungen das geeignete Zerfallhilfsmittel zu sein. In den Studien, wo xCMC zum langsamsten Zerfall

führte, führte xPVP zum schnellsten. Auch die gegenteilige Reihenfolge wurde beschrieben (Tabelle 17). Betrachtet man allerdings die Studien der Direkttablettierung, gibt es auch Studien, in denen xCMC und xPVP zu einem ähnlich schnellen Zerfall führten (Tabelle 18). Auch hier war xCMC mit acht ersten Plätzen bei elf Studien ein sehr effektives Zerfallhilfsmittel. xPVP gehörte in fünf von zehn Studien (mit) zu den schnellsten Zerfallhilfsmitteln. Verglichen mit der Tablettierung nach Granulierung zeigte NSG einen besseren Zerfallseffekt bei der Direkttablettierung. In vier von elf Studien gehörte ein Handelsprodukt zu den schnellsten Zerfallhilfsmitteln. Möglicherweise führt die Quellung in Anwesenheit des Wassers bei der Feuchtgranulierung zu einer Veränderung am Molekül, die die Zerfallseffektivität reduzierte. Im Fall der extragranulären NSG-Platzierung hatte NSG keinen Kontakt zu Wasser und die im Vergleich zu anderen Zerfallhilfsmitteln schlechte Zerfallswirkung könnte auf einen unzureichenden Zerfall der Granulate zurückzuführen sein. Dies könnte eine Erklärung sein, warum NSG in Studien zur Direkttablettierung besser im Zerfallstest wirksam war als in Studien, die vor der Tablettierung granulierten.

Ein Effekt, der den Zerfall verlangsamt, könnte die Bildung einer Gelschicht sein, die das Eindringen von Wasser in die Tablette behindert [247]. Beradi et al. untersuchten Tabletten, die nur aus Zerfallhilfsmittel hergestellt wurden. Sie beobachteten Gelbildung bei xCMC und NSG, wohingegen bei xPVP keine Gelbildung erkannt wurde [112]. Soundaranathan et al. und Bolhuis et al. beobachteten ebenfalls Quellung bei xCMC und NSG [113,245]. Letztere stellten den mit Abstand langsamsten Zerfall bei hauptsächlich aus Zerfallhilfsmittel bestehenden Tabletten fest, wenn xCMC (Primellose) verwendet wurde, und vermuteten eine ausgeprägte Gelbildung als Grund [245]. Sie nahmen an, dass xPVP aufgrund der Abwesenheit von kationischen Gruppen im Gegensatz zu xCMC und NSG keine Quellung zeigte. Soundaranathan et al. und Rojas et al. beobachteten hingegen bei Untersuchung der Rohstoffe die größte Quellkapazität für NSG und nicht für xCMC [108,113]. Letztere schlugen die geringere Partikelgröße und den höheren amorphen Anteil von NSG als ursächlich für die erleichterte Aufnahme von Wasser vor [108]. Die Unterschiede in der Quellung könnten auf die verwendeten Handelsprodukte zurückzuführen sein. Die gebildete Gelschicht kann durch weitere Einlagerung von Wasser an Viskosität verlieren, was schließlich zu einer Erosion führt [112]. Das schlechte Abschneiden von NSG im Zerfallstest könnte durch eine verstärkte oder schnellere Bildung einer Gelschicht um die Tablette sowie deren höhere Viskosität erklärt werden. Sowohl xCMC als auch NSG sind Polymere, die als Monomer Glucose enthalten. Sie unterscheiden sich allerdings in der Art der Verknüpfung der Monomere sowie der Quervernetzung zwischen den Polymerketten. Bei xCMC wird diese durch Carboxylester gebildet, bei NSG durch Phosphatester [227]. Diese Unterschiede könnten die verschiedenen Zerfallszeiten von xCMC und NSG erklären. Je nach Handelsprodukt können Unterschiede in der Anzahl der Quervernetzungen erwartet werden, die sich ebenfalls auf das Verhalten der Stoffe auswirken.

Barmpalexis et al. beschäftigten sich mit der Wasseraufnahme bei Zerfallhilfsmitteln auf molekularer und partikulärer Ebene [248]. Die Diffusion von Wasser fand bei xPVP (Kollidon CL) in einem schnellen Prozess nach kurzer Verzögerung statt, während bei xCMC (Explocel) eine gleichmäßige langsamere und bei NSG (Primojel) eine zu Beginn sehr schnelle und dann abflachende Wasseraufnahme beobachtet wurde [248]. Die Bindung des Wassers unterschied sich ebenfalls [248]. Diese erfolgte in xCMC und NSG vorwiegend über starke Wasserstoffbrückenbindungen mit den Carboxyl-Sauerstoff-Atomen und weniger über die Hydroxy-Gruppen und bei xPVP über den Carbonyl-Sauerstoff [248]. Das bei xPVP nur schwach ausgeprägte Quellverhalten gegenüber der moderaten Quellung bei xCMC und einer sehr starken Quellung bei NSG erklärten sie mit der hohen Flexibilität des xPVP Moleküls während der Hydratation [248]. Aufgrund von Molekulardynamik-Simulation postulierten sie als Grund für die stärkere Quellung von NSG eine Einlagerung von Wasser auch in kristalline Regionen, die die Simulation für xCMC nicht ergab [248]. Die Einlagerung in die kristallinen Regionen könnte mehr Zeit beanspruchen und die Abflachung der Aufnahmegeschwindigkeit bedingen, sodass durch NSG der Zerfall gegenüber xCMC verlangsamt wird.

Ein Grund für die unterschiedlichen Ergebnisse der diskutierten Studien werden wahrscheinlich die unterschiedlich zusammengesetzten Formulierungen sein. Ekmekciyan et al. beschäftigten sich mit dem Zerfall von Tabletten, die unterschiedliche Binde-, Füll- und Zerfallhilfsmittel enthielten und stellten die „competing for water“-Hypothese auf [97]. Beim Zerfall finden mehrere auf Wasser angewiesene Prozesse parallel statt, da die Formulierungsbestandteile in unterschiedlicher Weise mit dem Wasser interagieren. Wichtig ist dabei, wie schnell und wie viel Wasser gebunden wird und damit den anderen Stoffen nicht mehr zur Verfügung steht. So ist die Löslichkeit des Füllmittels von Bedeutung, da lösliche Füllmittel eine große Anzahl an Wassermolekülen in ihrer Hydratationshülle binden und das Zerfallhilfsmittel so behindern. Dies gilt auch für alle anderen löslichen Formulierungsbestandteile. Der in der Studie von Ekmekciyan et al. beobachtete langsamere Zerfall bei fast allen Lactose-Formulierungen im Vergleich zu den DCP-Formulierungen lässt sich durch die Löslichkeitsunterschiede der Füllmittel erklären [97]. Die Wichtigkeit der Hydratationsgeschwindigkeit zeigte sich in den Formulierungen mit HPC. Trotz deutlich höherer Viskosität von HPC im Vergleich zu den anderen Bindemitteln zerfielen die Tabletten mit HPC kaum langsamer aufgrund der langsamen Hydratationsgeschwindigkeit von HPC. Im Fall eines schnellen Zerfalls findet der Zerfall bereits statt, bevor die Viskosität durch Hydratation der HPC erhöht werden kann [97]. NSG zeigte in der Studie von Ekmekciyan et al. die langsamste Absorption von Wasser. Überträgt man diese Erkenntnisse auf die vorliegende Studie, lässt sich das schlechte Abschneiden von NSG erklären. Bei der verwendeten Formulierung binden Lactosemoleküle Wasser in ihrer Hydratationshülle, sodass weniger Wasser für die weiteren Bestandteile zur Verfügung steht. NSG braucht sehr lange, um Wasser zu absorbieren.

Somit hat HPC Zeit selbst hydratisiert zu werden, die Viskosität zu erhöhen und somit die weitere zur Auslösung des Zerfalls notwendige Aufnahme von Wasser durch NSG zu verhindern.

In dieser Studie wurde immer mit einem Anteil des Zerfallhilfsmittels von 4 % gearbeitet. In vielen Studien wurde bereits gezeigt, dass sich auch der Anteil des Zerfallhilfsmittels auf den Zerfall auswirken kann [103,239,243,245,249]. Zu hohe Konzentrationen können durch Gelbildung den Zerfall verlangsamen. Die optimale Konzentration des Zerfallhilfsmittels ist deshalb abhängig vom Typ des Zerfallhilfsmittels, den weiteren Bestandteilen der Formulierung sowie den Herstellungsbedingungen [112]. Dementsprechend könnte bei Wiederholung der durchgeführten Versuche mit einer anderen Konzentration des Zerfallhilfsmittels bei ansonsten gleichen Bedingungen eine andere Reihenfolge der Zerfallhilfsmittel-Typen sowie der für sie geeigneten Platzierungen erhalten werden. Da zwei aussichtsreiche Zerfallhilfsmittel-Platzierungs-Kombinationen gefunden wurden, wurde auf die Wiederholung von Zerfallstests mit anderen Konzentrationen der Zerfallhilfsmittel in dieser Studie verzichtet.

Aus den Ergebnissen der Zerfallsuntersuchungen in der aktuellen Studie lässt sich schlussfolgern, dass der Typ des Zerfallhilfsmittels, die Platzierung der Zerfallhilfsmittels, der Pressdruck bei der Tablettierung und das während der Granulierung verwendete L/S sich auf den Zerfall der Tablette auswirken. Diese Einflussfaktoren wurden auch in der Literatur beschrieben. Für die in der aktuellen Studie vorliegenden Bedingungen waren intragranuläre xCMC und extragranuläres xPVP die am besten geeigneten Zerfallhilfsmittel-Platzierungs-Kombinationen. Die Literatur bestätigte xCMC als gut geeignetes Zerfallhilfsmittel bei Tablettierung nach Feuchtgranulierung, insbesondere bei intragranulärer Platzierung. Wie in der aktuellen Studie führte NSG in der Literatur nach Feuchtgranulierung zu einem langsameren Zerfall als die anderen Zerfallhilfsmittel und scheint somit für dieses Herstellungsverfahren ungeeignet zu sein. Die Überschneidungen der Ergebnisse verschiedener Studien zeigen, dass die untersuchten Zusammenhänge robust sind, da sie trotz Unterschieden bei Formulierung und Herstellungsverfahren auftreten. Anders als in der aktuellen Studie war die extragranuläre Zugabe von xPVP und NSG in der Literatur nicht von Vorteil. Die Abweichungen zwischen Studien ergeben sich durch Unterschiede im Handelsprodukt des Zerfallhilfsmittels, seiner Konzentration, weiteren Formulierungsbestandteilen und dem Herstellungsverfahren.

4.2.3.4 Einfluss der Maschenweite und der Lagerzeit auf den Zerfall

Aufgrund der Verwendung von nicht arzneibuchkonformen Siebeinsätzen (Maschenweite 1 mm) im Zerfallstester bei der Überprüfung des Zerfalls zeitnah nach der Herstellung wurden die Zerfallstests nach Feststellung des Methodenfehlers 27 Monate nach der Herstellung mit der arzneibuchkonformen Maschenweite von 2 mm wiederholt (s. auch 3.2.3.1). Der Einfluss der Lagerzeit sollte durch

Wiederholung des Zerfallstests mit der Maschenweite 1 mm an ausgewählten Chargen geprüft werden.

Die Ergebnisse aller Chargen nach Lagerung bei 2 mm Maschenweite sowie ausgewählter Chargen bei 1 mm Maschenweite sind in Abbildung 24 dargestellt. Die Wiederholung der Messungen bei gleichen Bedingungen ergab, dass die Lagerzeit sich nicht stark auf den Zerfall auswirkte (Abbildung 25, links). Somit konnte bei der Wiederholung des Tests mit der Maschenweite nach Arzneibuch davon ausgegangen werden, dass eventuelle Abweichungen zur Messung geringerer Maschenweite nicht durch die Lagerzeit bedingt waren. Der Vergleich der Maschenweiten ergab ebenfalls, dass eine Änderung der Maschenweite keinen großen Einfluss auf die Zerfallszeit hatte (Abbildung 25, rechts). Die Datenpunkte lagen zwar vorwiegend leicht unter der Geraden, doch gab es auch Chargen, die bei kleinerer Maschenweite etwas schneller zerfielen und Chargen, bei denen die Standardabweichung als Streuparameter die Diagonale schnitt. Der nur minimal schnellere Zerfall bei größerer Maschenweite lässt sich durch den Ablauf des Zerfalls erklären. Bei der Erosion nimmt durchgehend das Volumen der Tablette ab, bis sich irgendwann eine dünne Scheibe bildet. Diese bricht häufig nach Kontakt mit dem Draht des Siebbodens in zwei oder mehr Teile, die dann direkt oder nach kurzer Erosion durch die Maschen fallen und somit den Zerfall der Tablette markieren. Bei größerer Maschenweite ist die Wahrscheinlichkeit größer, dass Bruchstücke direkt durch die Maschen passen oder es reicht eine kürzere Erosionszeit. Dieser Unterschied schien in der vorliegenden Studie allerdings vernachlässigbar zu sein. Da die Wiederholung bei gleicher Maschenweite nicht für alle Chargen durchgeführt wurde, lässt sich letztlich nicht sagen, ob die andere Maschenweite oder die Lagerzeit zur geringen Veränderung des Zerfalls führte. Ein großer Einfluss der Lagerzeit wird nach der Untersuchung der Beispielchargen mit Vertretern aller Zerfallhilfsmittel als wenig wahrscheinlich erachtet.

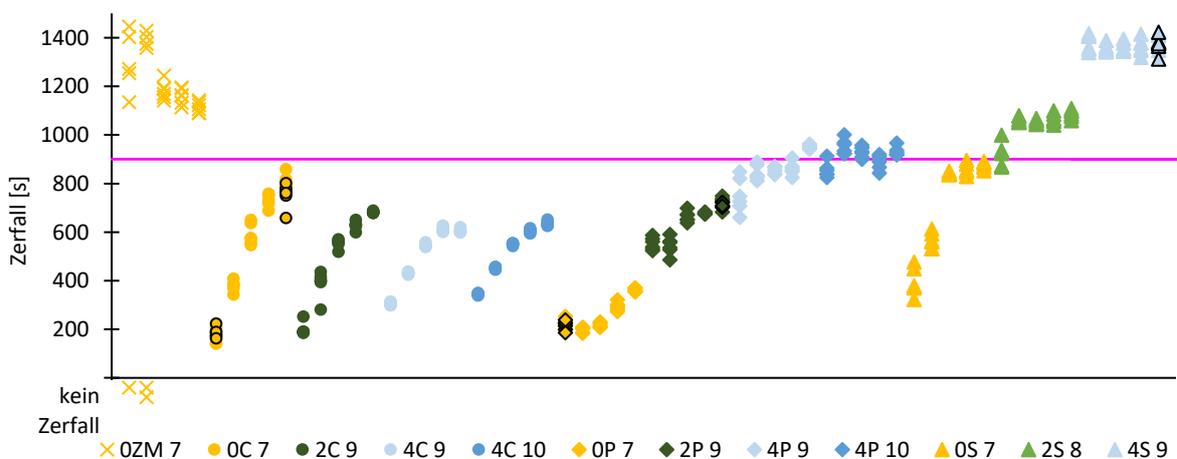


Abbildung 24: Zerfallszeiten (Maschenweite 2 mm und 1 mm, Lagerzeit 27 Monate) verschiedener Chargen von SSL SFP-Tabletten, die bei unterschiedlichen Pressdrücken (von links nach rechts 60 MPa, 120 MPa, 180 MPa, 240 MPa, 300 MPa; Einzelwerte; n=6) hergestellt wurden. Der schwarze Rahmen kennzeichnet die Maschenweite 1 mm. Die Horizontale markiert den Grenzwert des europäischen Arzneibuchs. Die unter der x-Achse dargestellten Tabletten zerfielen nicht innerhalb der Testzeitraums von 1500 s.

Ergebnisse und Diskussion

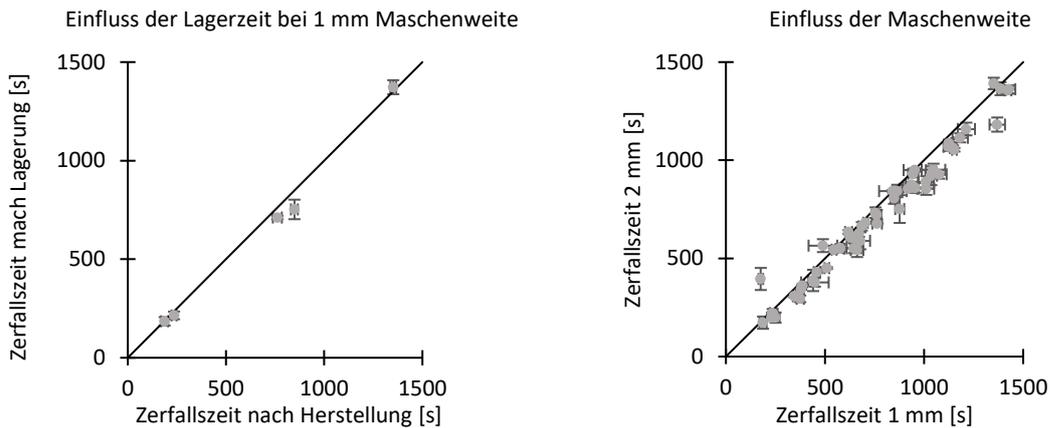


Abbildung 25: Zerfall nach Herstellung und 27 Monaten Lagerzeit beispielhaft für OC 7 60 MPa und 300 MPa, OP 7 60 MPa, 2P 9 300 MPa und 4S 9 300 MPa bei einer Maschenweite von 1 mm (links) und Zerfall in Abhängigkeit von der Maschenweite (rechts, $n=6$; $\bar{x}\pm sd$). Bei der Abbildung zur Maschenweite fehlen die Daten zu OZM 7 2 mm bei 60 MPa und 120 MPa, OZM 7 1 mm bei 60 MPa und 120 MPa, 4S 9 1 mm bei 60 MPa, da bei der Messung mit 2 mm der Test nach spätestens 25 min gestoppt wurde und Werte für mindestens eine Tablette fehlen.

Ein möglicher Einfluss der Lagerung, insbesondere der Lagerungsbedingungen wird in verschiedenen Studien betrachtet. Quodbach und Kleinebudde untersuchten, wie sich die Wasseraufnahme und die beim Zerfall durch die Tablette generierte Kraft bei Tabletten, die verschiedene Zerfallhilfsmittel enthielten und unterschiedlicher relativer Feuchte (5-97 %) ausgesetzt waren, unterschieden [238]. Bei Tabletten, die NSG enthielten, fanden sie eine Verlangsamung des Zerfalls mit zunehmender Feuchte. Die Lagerbedingungen in der vorliegenden Arbeit wurden nicht konstant gehalten oder kontrolliert, aber alle Chargen waren den gleichen Bedingungen ausgesetzt. Es kann somit nicht ausgeschlossen werden, dass die Tabletten bei der Wiederholungsmessung eine andere Feuchte aufwiesen als die kurz nach der Herstellung vermessenen Tabletten.

Den Einfluss der Lagerzeit in Abhängigkeit von den Lagerbedingungen untersuchten Rudnic et al. [250]. Sie verwendeten Tabletten, die Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat (DCP) oder Lactose als Füllmittel, Amarant als Farbmarder, Natriumalginate als Zerfallhilfsmittel und Magnesiumstearat als Schmiermittel enthielten. Die Lagerungsbedingungen für einen Zeitraum von maximal 65 Tagen unterschieden sich in Temperatur und relativer Feuchte und betragen 25 °C und 45 % r. F., 35 °C und 60 % r. F. sowie 45 °C und 75 % r. F. Die Zerfallszeit verringerte sich über den Lagerungszeitraum von zu Beginn etwas mehr als 6 min (DCP) beziehungsweise etwa 12 min (Lactose) zu rund 2 min (DCP 35 °C und 45 °C) beziehungsweise etwa 2 min (Lactose 35 °C und 45 °C) und 9 min (Lactose 25 °C). Eine Verlangsamung des Zerfalls (Zerfallszeit etwa 12 min) hingegen trat bei den DCP Tabletten und Lagerung bei 25 °C ein. Gleichzeitig verringerte sich insgesamt auch die mechanische Stabilität der Tabletten. Die Autoren stellten keine Hypothese zur Erklärung der Ergebnisse auf. Durch die höhere Feuchte könnte Wasserdampf sorbiert worden sein, welcher zu einer Vorquellung der Tablette geführt und so einen schnelleren Zerfall bedingt haben könnte. Durch die unterschiedlichen Wechselwirkungen von DCP und Lactose mit Wasserdampf, die in der Untersuchung in dieser Arbeit allerdings erst ab 60 % r. F.

festgestellt wurden (4.1.5), könnten die unterschiedlichen Ergebnisse nach Lagerung bei höherer Feuchte erklärt werden. Allerdings wurde von beiden Füllmitteln nur wenig Wasserdampf sorbiert. Die Verwendbarkeit der in 4.1.5 geschilderten Ergebnisse zur Erklärung der Ergebnisse von Rudnic et al. ist eingeschränkt, da anstatt des Anhydrats das Dihydrat von DCP verwendet und unterschiedliche Lactosetypen verwendet wurde. Das Deformationsverhalten der Materialien und die daraus resultierenden Unterschiede der Tabletten- und Porenstruktur könnten ebenfalls eine Rolle gespielt haben. Es ist nicht bekannt, ob die bei 25 °C gelagerten Tabletten über die Lagerung Wasser desorbierten und dies zu einer Verlangsamung des Zerfalls geführt haben könnte. Abweichend von Rudnic et al. beobachteten Molokhia et al. [251] für Formulierungen mit Lactose und Mannitol bei Lagerung bei 50 °C / 50 % r. F. und 40 °C / 90 % r. F. nach 53 Tagen eine Zunahme der Zerfallszeit sowie der Härte. Für andere Formulierungen stellten sie eine Verringerung oder keine Veränderung der Zerfallszeit fest. Bauhuber et al. untersuchten ebenfalls verschiedene Formulierungen und Lagerbedingungen und stellten unabhängig vom verwendeten Zerfallsmittel eine Abnahme der Bruchkraft bei gleichzeitiger Verlangsamung des Zerfalls über die Lagerung von 65 Tagen fest [244]. Dabei zeigte sich xPVP besonders anfällig für Verlangsamung des Zerfalls über den Lagerzeitraum, was die Autoren mit einer bereits während der Lagerung teilweise eintretenden Rückverformung und somit Abschwächung des Formgedächtnis-Effekts erklärten. Markl et al. zeigten, dass der Zerfall durch verschiedene Effekte beeinflusst wird [252]. Der Zerfall ihrer MCC/Mannitol- und MCC/Lactose-Tabletten wurde durch die Flüssigkeitsabsorption kontrolliert, die wiederum vor allem durch die Lagerung beeinflusst wurde. Der Zerfall der MCC/DCP-Tabletten wurde ebenfalls durch die Flüssigkeitsabsorption, aber ebenso durch die Quelleigenschaften beeinflusst, die vor allem durch die relative Feuchte verändert wurden. Der Zerfall der DCP/Lactose-Formulierung wurde durch die vor allem von der Lagertemperatur abhängigen Quelleigenschaften gesteuert.

Die Studienlage zeigt, dass die Lagerzeit einen geringen bis großen Einfluss auf das Verhalten der Tabletten im Zerfallstest haben kann. In dieser Arbeit konnte allerdings kein großer Effekt festgestellt werden. Dies könnte daran liegen, dass die Tabletten keinen hohen Temperaturen oder hoher Luftfeuchte ausgesetzt wurden. Auch wenn sich einzelne Zerfallszeiten änderten, blieben die Aussagen nach Lagerung in der aktuellen Studie gleich: Die gleichen Chargen bestanden klar den Zerfallstest, waren an der Grenze des Maximalwerts oder fielen eindeutig durch. Ebenso blieben die Beobachtungen zur Auswirkung des Pressdrucks sowie zur am besten geeigneten Platzierung eines Zerfallhilfsmittels gleich. Die Auswirkungen der Maschenweite und Lagerzeit waren in dieser Studie somit vernachlässigbar.

4.2.3.5 Feststoffanteil

Der Feststoffanteil ist ein wichtiger Einflussfaktor für den Zerfall sowie die Druckfestigkeit von Tabletten. Er ist selbst wiederum abhängig vom verwendeten Material sowie dem Pressdruck.

Abbildung 26 zeigt einen exponentiellen Zusammenhang von Feststoffanteil und Pressdruck bei allen Tablettenchargen. Bei jeder Erhöhung des Pressdrucks war eine Abnahme der Porosität feststellbar, sodass noch kein Porositätsminimum erreicht wurde. Dies erklärt auch, warum bei der Druckfestigkeit kein Plateau erreicht wurde.

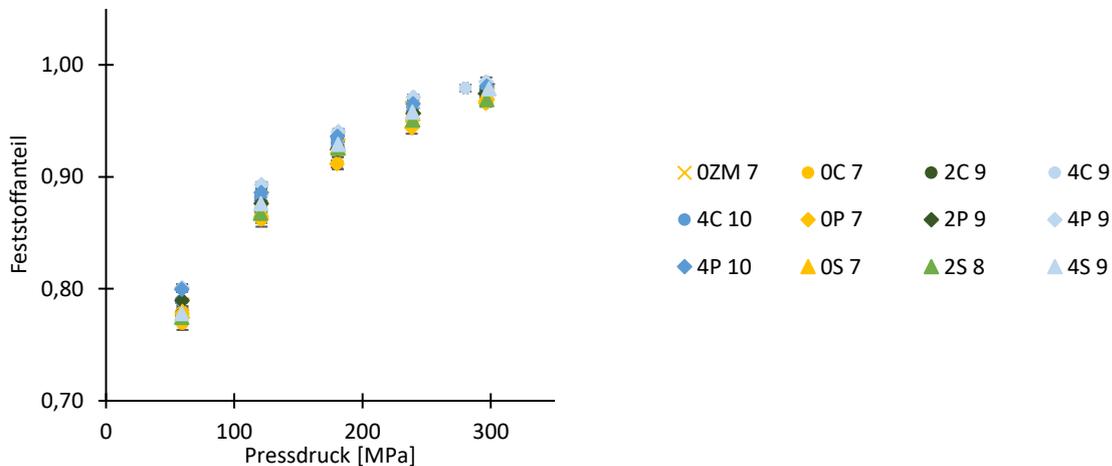


Abbildung 26: Feststoffanteil verschiedener Chargen von SSL SFP-Tabletten abhängig vom Pressdruck ($n=10$; $\bar{x}\pm sd$).

Die Porosität beeinflusst die Geschwindigkeit des Eindringens von Flüssigkeit in die Tablette. Diese Geschwindigkeit korreliert mit der Geschwindigkeit des Zerfalls [253]. Dieser Einfluss des Feststoffanteils auf den Zerfall konnte nur deutlich für den Zerfall bei xCMC Tabletten beobachtet werden (Abbildung 22). Van den Ban et al. stellten ebenfalls einen verlangsamten Zerfall bei ansteigendem Feststoffanteil fest [230]. Ebenso beschrieben Arndt et al. eine längere Zerfallszeit und einen höheren Feststoffanteil bei ansteigendem Pressdruck [167,254]. Da in der vorliegenden Arbeit nicht alle Formulierungen eine starke Abhängigkeit der Zerfallszeit vom Pressdruck zeigten, muss es noch weitere Einflussfaktoren geben. McLean et al. fanden heraus, dass der Einfluss der Porosität abhängig vom zerfallskontrollierenden Mechanismus (Benetzbarkeit, Quellung, Auflösung) ist [255]. Der Einfluss des Zerfallsmechanismus könnte auch die Ergebnisse von Quodbach und Kleinebudde erklären, die bei höherem Feststoffanteil einen schnelleren Zerfall erhielten [238]. Dies war besonders für xPVP (Polypladone XL), schwächer für xCMC (Ac-Di-Sol) zu beobachten [238] und lässt sich mit dem Formgedächtnis als Zerfallsmechanismus erklären. Desai et al. fanden größtenteils eine Zunahme der Zerfallszeit mit ansteigendem Pressdruck, aber bei einigen Tabletten mit xPVP und xCMC den gegenteiligen Effekt [239]. Auch hier könnte der Zerfallsmechanismus entscheidend für den umgekehrten Einfluss des Pressdrucks sein. Der Zusammenhang von Pressdruck und Zerfallszeit war auch in einer Studie mit hydrophoben Tabletten und verschiedenen Zerfallhilfsmitteln in zwei Konzentrationen nicht klar [244]. Hier war in einigen Fällen weder eine kontinuierliche Zunahme noch Abnahme der Zerfallszeit bei steigendem Pressdruck zu erkennen.

Die Ergebnisse aus der Untersuchung des Feststoffanteils der Tablette und der Zerfallszeit sowie die Literatur sprechen für einen Zusammenhang der beiden Eigenschaften. Der Zerfall der xCMC Tabletten

wird stark durch den Feststoffanteil der Tablette bestimmt. Für die anderen Zerfallhilfsmittel trifft das nur in geringerem Maß zu. Dies lässt sich durch die unterschiedlichen Zerfallsmechanismen erklären.

4.2.3.6 Bewertung der Tabletten

Für die Beurteilung der Tabletten wurden die Ergebnisse der Untersuchung auf Masse, Druckfestigkeit und Zerfall herangezogen. Zur Freigabe einer Charge müssten bei allen genannten CQA Werte im Bereich der Anforderungen erzielt werden. Bei der Herstellung von Tabletten mit Wirkstoff in der Industrie würden noch andere Untersuchungen wie beispielsweise die Gleichförmigkeit einzeldosierter Arzneiformen herangezogen und ihr Bestehen vorausgesetzt werden. In der vorliegenden Arbeit zeigten einige Tablettenchargen vielversprechende Ergebnisse. Sowohl einige Chargen mit xCMC als auch mit xPVP entsprachen allen untersuchten Anforderungen. Die Eignung einer gegebenenfalls geeigneten Charge mit NSG (OS 7, 180 MPa) wurde nicht abschließend durch Wiederholung des Zerfallstest mit weiteren Tabletten bewertet. Alle Tablettenchargen mit xCMC, die bei mindestens 180 MPa Pressdruck hergestellt wurden, erfüllten die Anforderungen. Bei intragranulärer Platzierung konnte dies bereits ab einem Pressdruck von 120 MPa erzielt werden. Für die Herstellung mit xPVP lag der Grenzwert ebenso bei 180 MPa, falls das Zerfallhilfsmittel extragranulär oder geteilt eingesetzt wurde. Intragranuläre Platzierung resultierte zwar ab 180 MPa Pressdruck in einer ausreichenden Druckfestigkeit, aber in einem zu langsamen Zerfall, sodass die Tabletten insgesamt den Anforderungen nicht entsprachen. Alle Chargen mit NSG wurden durch ungenügende Druckfestigkeit oder zu langsamen Zerfall als wenig aussichtsreich eingestuft und deshalb von weiteren Untersuchungen ausgeschlossen. Mit xCMC intragranulär und xPVP extragranulär hingegen wurden aufgrund guter Ergebnisse weitere Versuche mit anderen HPC-Typen durchgeführt.

4.2.4 Überprüfung der Zerfallhilfsmittel-Platzierung mit weiteren HPC-Typen

Die bei der Untersuchung auf die Übertragbarkeit der Ergebnisse verwendeten HPC-Typen SL FP und SL wiesen ein höheres MW auf als das im vorherigen Studienabschnitt verwendete SSL SFP (Tabelle 2). Sie unterschieden sich sowohl untereinander als auch zu SSL SFP in der Partikelgröße (Abbildung 6). Zur Granulierung war bei größerer Partikelgröße und höherem MW ein größeres L/S erforderlich. Man kann beispielhaft an OZM 7 oder OP 7 sehen, dass bei gleichen Einstellungen mit höherem MW oder größerer Partikelgröße des Bindemittels kleinere Granulate erhalten wurden (Abbildung 20, Abbildung 27). Der Einfluss des MW ist nicht klar, da sowohl SL FP als auch SL gröbere Partikel enthalten als SSL SFP und somit der Effekt auch alleine durch die Partikelgröße bedingt werden könnte. Der Einfluss der Partikelgröße könnte durch Unterschiede in der Auflösungsgeschwindigkeit erklärt werden. Eine kleinere Partikelgröße beim Bindemittel bedingt eine größere spezifische Oberfläche. Durch die größere Kontaktfläche mit der Granulierflüssigkeit wäre eine schnellere Auflösung des Bindemittels

denkbar, welches dann effektiver die Bildung von Granulaten unterstützen kann. Auch das größere MW könnte die Auflösungs geschwindigkeit verringert haben. Für die SL FP-Chargen wurde eine Überschreitung der Grenze für x90 beobachtet. Durch das Turbosieb konnten die übergroßen Granulate entfernt werden und die Grenze für x90 wurde eingehalten (Abbildung 28).

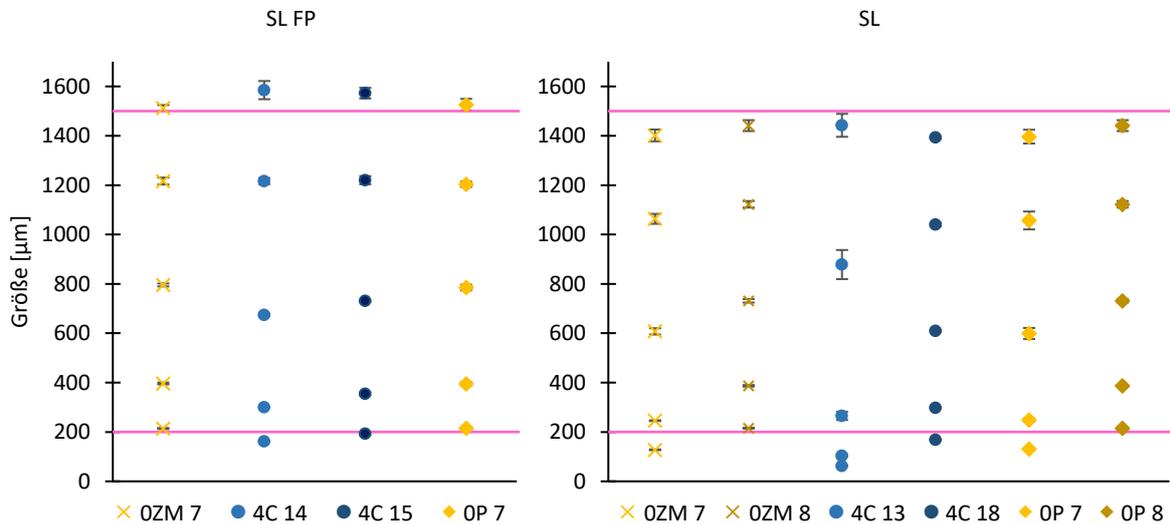


Abbildung 27: Partikelgrößenverteilungen der verschiedenen SL FP- und SL-Chargen nach dem Trocknen dargestellt als x10, x25, x50, x75, x90 ($n=3$; $\bar{x}\pm sd$). Die pinken Horizontalen markieren den unteren x50 sowie oberen x90 Grenzwert.

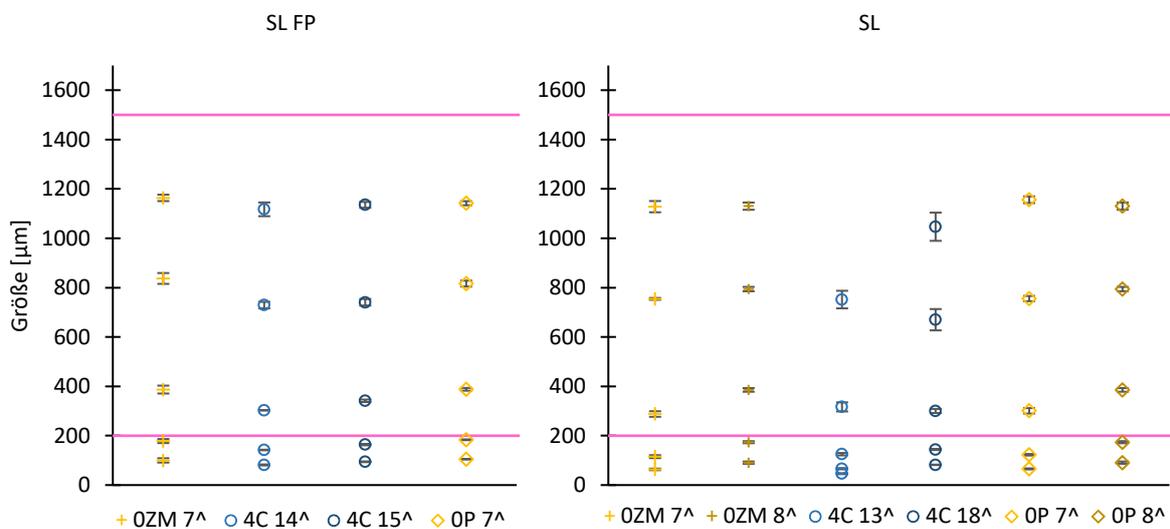


Abbildung 28: Partikelgrößenverteilungen der verschiedenen SL FP- und SL-Chargen nach dem Sieben dargestellt als x10, x25, x50, x75, x90 ($n=3$; $\bar{x}\pm sd$). Die pinken Horizontalen markieren den unteren x50 sowie oberen x90 Grenzwert.

In einer früheren Studie wurden ebenfalls HPCs verschiedener Partikelgrößen verwendet, aber kein klarer Einfluss identifiziert [95]. Die abweichenden Ergebnisse können durch die abweichenden Herstellungsbedingungen verursacht worden sein. In dieser Arbeit wurde ein anderer Zweischnellen-Granulierer verwendet, der kürzere Schnecken und eine etwas andere Schneckenkonfiguration aufwies. Die Länge der Schnecken könnte sich auf die Verweilzeit ausgewirkt haben. Kürzere Schnecken könnten die Verweilzeit reduzieren und somit die Bedeutung der

Ergebnisse und Diskussion

Auflösungsgeschwindigkeit erhöhen, sodass kleinere Bindemittelpartikel vorteilhaft gegenüber größeren wären.

Die Eignung der Formulierung, Tabletten ausreichender Druckfestigkeit zu ergeben, wurde durch den Wechsel des Bindemittels nur geringfügig verändert (Abbildung 22, Abbildung 29). Durch einen Pressdruck von 180 MPa konnte auch bei SL FP und SL eine Druckfestigkeit von mehr als 2 MPa erreicht werden. Gegensätzlich zur Studie mit SSL SFP führte bei intragranulärer xCMC allerdings ein Pressdruck von 120 MPa noch nicht zu einer ausreichenden Druckfestigkeit. Im Vergleich der HPCs führte SL zur geringsten Druckfestigkeit. SSL SFP oder SL FP führten in Abhängigkeit von den weiteren Formulierungsbestandteilen zur höchsten Druckfestigkeit. Ein klarer Einfluss des MW oder der Partikelgröße des Bindemittels konnte somit nicht beobachtet werden. Gleiches wurde in einer früheren Studie zur Zweischnellen-Granulierung beim Vergleich von HPCs mit drei verschiedenen MWs [95] sowie in einer Studie mit Tablettierung nach Trockengranulierung [254] festgestellt. Die längeren Polymerketten von SL FP und SL könnten zu einer besseren Verknüpfung der Partikel führen und so eine höhere Druckfestigkeit bedingen als SSL SFP. Ebenso wäre ein Effekt der Partikelgröße denkbar. Geht man davon aus, dass das Bindemittel nicht vollständig gelöst wurde, wären die kleineren Partikel von SSL SFP an mehr Stellen in der Tablette zu finden und könnten so eine höhere Druckfestigkeit bedingen. Möglicherweise spielten sowohl das MW als auch die Partikelgröße des Bindemittels eine Rolle, aber glichen sich gegenseitig aus, sodass kein Effekt zu erkennen war oder ihre Auswirkungen wurden durch den starken Einfluss des Pressdrucks überlagert.

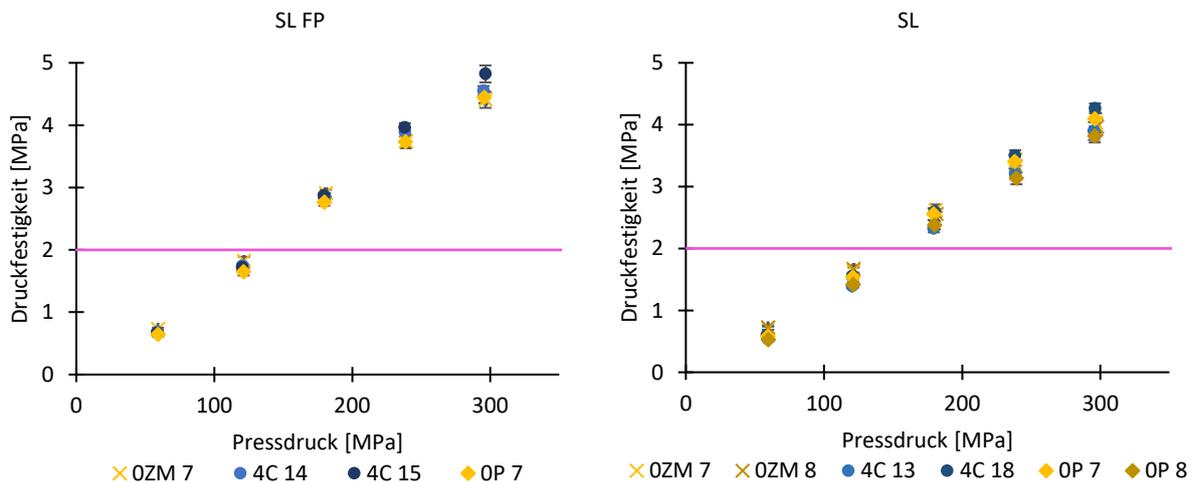


Abbildung 29: Druckfestigkeit der SL FP- und SL-Tabletten verschiedener Chargen in Abhängigkeit vom Pressdruck ($n=10$; $\bar{x}\pm sd$). Die pinke Horizontale markiert den Zielwert.

Bei der Untersuchung der Zerfallszeit wurden ähnliche Trends wie bei den mit SSL SFP hergestellten Tabletten beobachtet (Abbildung 22, Abbildung 30). Ohne den Zusatz eines Zerfallhilfsmittels konnte kein Zerfall innerhalb der Vorgaben des Arzneibuchs erreicht werden. Der Zusatz von xCMC intragranulär oder xPVP extragranulär hingegen stellte einen Zerfall in weniger als 900 s sicher. Ohne Zerfallhilfsmittel führte, wie auch bei den Tabletten mit SSL SFP, ein höherer Pressdruck zu einem

schnelleren Zerfall. Auch bei intragranulärer xCMC wurde als gleicher Trend wie bei SSL SFP eine Zunahme der Zerfallszeit mit ansteigendem Pressdruck beobachtet, welcher durch die Abnahme der Tablettenporosität erklärt wurde. Bei xPVP wurde erneut kein eindeutiger Zusammenhang zwischen Pressdruck und Zerfallszeit erkannt. Dies könnte durch überlagernde Effekte verursacht werden. Einerseits führt die Porositätsabnahme zu einer Verlangsamung des Zerfalls, gleichzeitig wird beim Pressvorgang mehr Energie im Formgedächtnis gespeichert, die bei der Aktivierung durch Wasser freigesetzt wird und so den Zerfall beschleunigt. Ein weiterer erneut beobachteter Effekt war die Zunahme der Zerfallszeit bei höherem L/S. Ein höheres L/S könnte während der Granulierung zu mehr gelöstem Bindemittel geführt haben, das sich besser in den Granulaten verteilen konnte. Beim Zerfall würden so an mehr Stellen Zonen höherer Viskosität entstehen, die den Zerfall verlangsamen könnten. Eine weitere Möglichkeit wäre, dass die Effektivität der Zerfallhilfsmittel reduziert wurde. Falls es durch Wasser während der Granulierung zu einer Art zerfallseffektivitätsreduzierender Vorquellung des Zerfallhilfsmittels kommt, wäre diese umso intensiver, je mehr Wasser während der Granulierung verwendet wurde.

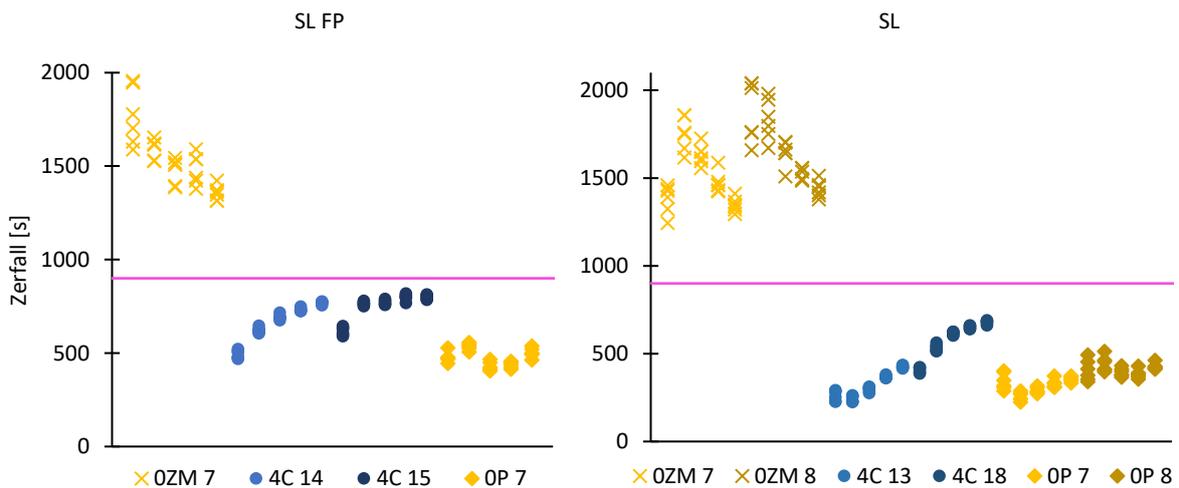


Abbildung 30: Zerfall der SL FP- und SL- Tabletten, die bei unterschiedlichen Pressdrücken (von links nach rechts 60 MPa, 120 MPa, 180 MPa, 240 MPa, 300 MPa; Einzelwerte; n=6) hergestellt wurden. Die Horizontale markiert den Grenzwert des europäischen Arzneibuchs.

Zur Beurteilung des Einflusses des HPC-Typs auf den Zerfall wurden die Mittelwerte betrachtet. Kein Bindemittel führte im Vergleich der bei gleichen Bedingungen hergestellten Chargen bei jeder Einstellung zum schnellsten Zerfall (Abbildung 31). Das unterschiedliche MW der HPC-Typen SSL SFP und SL FP / SL resultiert in unterschiedlicher Viskosität einer wässrigen Lösung (4.1.6). Durch eine Umgebung höherer Viskosität oder eine Gelschicht höherer Viskosität könnte der Zerfall der Tablette verlangsamt werden. Wären die Viskositätsunterschiede der zerfallsbestimmende Effekt, müssten die Tabletten mit SSL SFP aufgrund des geringeren MW immer am schnellsten zerfallen und die Tabletten mit SL FP und SL aufgrund des gleichen MW ähnliche Zerfallszeiten aufweisen. Dies konnte durch die Ergebnisse nicht bestätigt werden. Zwar zerfielen Tabletten mit SSL SFP nie am langsamsten, aber insbesondere bei OP 7 Tabletten ähnlich schnell wie Tabletten mit SL. Die Unterschiede zwischen SL FP

und SL hingegen waren überraschend groß. Durch den wiederholten Vergleich von Tabletten, die sich nur im L/S der Herstellung der enthaltenen Granulate unterschieden, wurde bereits gezeigt, dass ein höheres L/S zu langsamer zerfallenden Tabletten führte. Im Vergleich der 4C Tabletten sieht man, dass, trotz höherem L/S, Tabletten mit SL schneller zerfielen als Tabletten mit SL FP. Wäre das L/S von SL FP ebenfalls bei 18 % gewesen, wären die Tabletten wahrscheinlich noch langsamer zerfallen. Auch bei extragranulärem xPVP führte SL FP bei gleichen Bedingungen immer zum langsamsten Zerfall. Die Unterschiede im Zerfall der Tabletten mit SL FP und SL könnten durch die unterschiedliche Ausgangspartikelgröße des Bindemittels ausgelöst worden sein. Diese könnte während der Granulierung zu einer besseren Verteilung des feineren Bindemittels im Granulat und später auch in der Tablette geführt haben. Beim Eindringen von Wasser könnten so an mehr Stellen Zonen erhöhter Viskosität entstehen sowie Konkurrenz zwischen Zerfallhilfsmittel und HPC um das Wasser vorhanden sein und zu einem langsameren Zerfall führen.

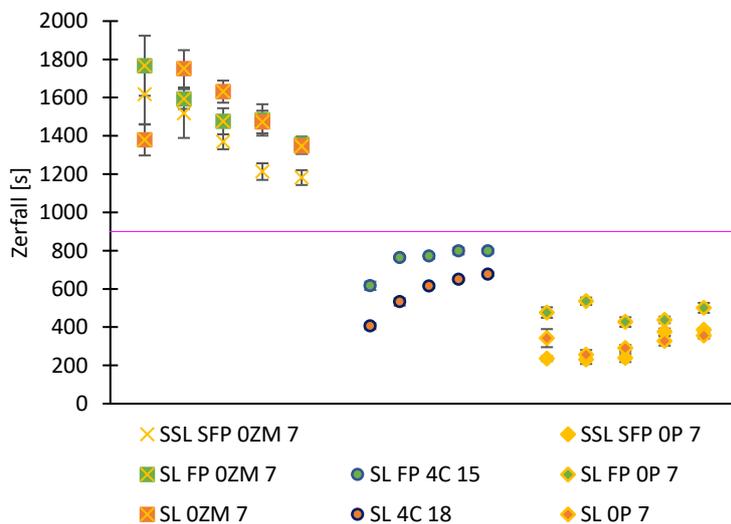


Abbildung 31: Einfluss des Bindemittels auf den Zerfall von Tabletten, die bei unterschiedlichen Pressdrücken (von links nach rechts 60 MPa, 120 MPa, 180 MPa, 240 MPa, 300 MPa; $n=6$; $\bar{x} \pm sd$) hergestellt wurden. Die Horizontale markiert den Grenzwert des europäischen Arzneibuchs.

In früheren Studien wurden zum Einfluss des MW des Bindemittels auf den Zerfall ebenfalls keine klaren Ergebnisse erzielt. In einer Studie zur Feuchtgranulierung mit dem Zweischnecken-Granulierer zerfielen Tabletten mit L zwar am langsamsten, aber SL FP und SSL SFP trotz unterschiedlichem MW gleich schnell [95]. In einer Studie, bei der RC vor der Tablettierung durchgeführt wurde, konnte Arndt ebenfalls keine Korrelation zwischen dem MW der HPC und der Zerfallszeit feststellen [167]. Er vermutete die Größe der Bindemittelpartikel und die Geschwindigkeit der Gelbildung in diesem Fall als ausschlaggebend. Ekmekciyan et al. [97] beobachteten nur einen sehr geringen Einfluss der Viskosität des Bindemittels. Sie vermuteten, dass die Hydratationsgeschwindigkeit entscheidend wäre. Die konsistenten Ergebnisse aus der aktuellen Studie und der Literatur lassen vermuten, dass eine höhere Viskosität des Bindemittels nicht immer den Zerfall verlangsamt. Um den Zusammenhang weiter zu prüfen, könnten Bindemittel verwendet werden, die sich stärker im MW unterscheiden als die in den

Studien verwendeten Bindemittel. Unterschiede in der Partikelgröße des Bindemittels könnten sich ebenfalls auf den Zerfall auswirken, beispielsweise durch ihre Verteilung in der Tablette. Um dies zu überprüfen könnten verschiedene Bindemittel jeweils in unterschiedlichen Partikelgrößen eingesetzt und durch spektroskopische Methoden ihre Verteilung analysiert werden.

4.2.5 Zusammenfassung

Diese Studie beschäftigte sich mit der Auswahl des Zerfallhilfsmitteltyps sowie seiner Platzierung und verglich dafür den Einsatz der drei am meisten verwendeten Zerfallhilfsmittel xCMC, xPVP und NSG bei intragranulärer, geteilter und extragranulärer Platzierung. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf andere HPC-Typen wurde geprüft. Die Studie zeigte einen starken Einfluss der Zerfallhilfsmittel auf den Prozess und das Produkt. Die Verwendung eines Zerfallhilfsmittels erforderte die Erhöhung des L/S bei der Granulierung oder verringerte bei gleichem L/S die Granulatgröße und verbreiterte die PSD, wobei der Effekt bei NSG am geringsten ausgeprägt war. Bei entsprechenden Einstellungen war eine Granulierung mit allen Zerfallhilfsmitteln möglich. Die Druckfestigkeit der Tabletten wurde am stärksten vom Pressdruck beeinflusst. Die Ergebnisse deuten an, dass auch das Zerfallhilfsmittel und seine Platzierung sich auf die Druckfestigkeit auswirken können. Intragranuläres xCMC führte beim geringsten Pressdruck zur angestrebten Druckfestigkeit. Beim Zerfall wurden deutlichere Unterschiede als bei der Druckfestigkeit festgestellt. Einige Formulierungen zeigten unabhängig vom verwendeten Pressdruck einen unzureichenden Zerfall. Der langsame Zerfall der Tabletten ohne Zerfallhilfsmittel bestätigte deren Nutzen. Bei jeder Platzierung ermöglichte xCMC einen Zerfall innerhalb der Grenzen des Arzneibuchs, während xPVP dies nur bei extragranulärer oder geteilter Platzierung und NSG nur bei extragranulärer Platzierung für bei geringem Pressdruck hergestellte Tabletten bedingte. Die Platzierung und der Pressdruck wirkten sich je nach Zerfallhilfsmittel unterschiedlich stark auf den Zerfall aus, wobei sich aufgrund der geforderten Druckfestigkeit intragranuläres xCMC und extragranuläres xPVP als am besten geeignet für die untersuchte Formulierung erwiesen. Ihre Eignung wurde durch die Variation des HPC-Typs bestätigt. Gleichzeitig wurde ein Einfluss des HPC-Typs auf die Granulierung beobachtet. Größere Bindemittelpartikel und ein höheres MW führte zu kleineren Granulaten und reduzierten in manchen Fällen die Druckfestigkeit der Tabletten. Beim Zerfall konnte kein klarer Einfluss des Bindemittels identifiziert werden.

Die Studie konnte somit zwei geeignete Zerfallhilfsmittel-Platzierungs-Kombinationen identifizieren und damit Erkenntnisse zur kontinuierlichen Herstellung mit Feuchtgranulierung und anschließender Tablettierung liefern. Geringen Veränderungen wie dem Wechsel der verwendeten HPC gegenüber zeigte sich der Zerfall robust. Offen bleibt, ob ein Wechsel des Zerfallhilfsmittels zu einem anderen Handelsprodukt zu gleichen Ergebnissen führen würde, oder ob eine Änderung der Konzentration des Zerfallhilfsmittels den Zerfall insbesondere bei den kritischen Chargen verbessern könnte. Ebenfalls

könnte untersucht werden, ob die Kombination von intragranulärer xCMC und extragranulärem xPVP den Zerfall gegenüber einem allein eingesetzten Zerfallhilfsmittel verbessern würde. Durch Zugabe eines Wirkstoffs sollte überprüft werden, ob die beobachteten Einflüsse auf den Zerfall sich auch in der Wirkstofffreisetzung widerspiegeln. Unsicherheit besteht über den Einfluss eines Füllmittelaustauschs. Da dieses in großer Menge vorhanden ist und je nach Typ unterschiedlich starke Wechselwirkungen mit Wasser eingeht, könnte es andere Zerfallhilfsmittel-Platzierungs-Kombinationen erfordern als in der aktuellen Studie. Letzteres sollte im Rahmen einer weiteren Studie zusätzlich geprüft werden. Dies galt ebenfalls für den unklaren Einfluss des Bindemitteltyps auf den Zerfall.

4.3 Einfluss der Temperatur auf die Granulierung

4.3.1 Einleitung und Ziele

Die Temperatur ist sowohl in natürlichen als auch in technischen Prozessen eine wichtige Einflussgröße. Sie beeinflusst die Beweglichkeit von Molekülen und somit unter anderem die Reaktionsgeschwindigkeit und den Aggregatzustand [33]. In pharmazeutisch-technologischen Prozessen von Interesse sind zum Beispiel ihr Einfluss auf die Löslichkeit, die Lösungsgeschwindigkeit, die chemische und physikalische Stabilität oder die Viskosität [16]. Aufgrund einer möglichen Beeinflussung von Material und Prozessen, sollte die Temperatur immer kontrolliert werden, um Auswirkungen zu vermeiden. Ein Beispiel aus der pharmazeutischen Produktion ist die Erwärmung von Maschinen über die Prozesszeit. Der Aufheizung von Tablettenmaschine, Tablettenstempel und Matrize bei der Tablettierung durch Reibungseffekte und deren Auswirkung widmeten sich bereits einige Studien [256–261]. Neben den Risiken einer ungewollten Erwärmung kann man sich temperaturbedingte Effekte auch zunutze machen, um Prozesse zu beschleunigen. Bei Stabilitätsstudien wird häufig neben der Langzeitstabilität bei den angestrebten Lagerungsbedingungen auch ein Stresstest bei erhöhter Temperatur und gegebenenfalls erhöhter Luftfeuchte durchgeführt, um schneller Erkenntnisse zu Abbauprodukten und Abbaugeschwindigkeit zu erhalten [262]. Auch bei der Granulierung kann der Effekt der Temperatur ausgenutzt werden. Ohne Zugabe einer Granulierflüssigkeit können durch Schmelzen und Erstarren von Bestandteilen der Formulierung Granulate gebildet werden [263]. Dabei ist neben der Auswahl des Bindemittels und Beachtung seiner Schmelztemperatur auch die thermische Stabilität der weiteren Formulierungsbestandteile zu berücksichtigen.

Auch bei der Zweischnellen-Feuchtgranulierung sind Erwärmungsvorgänge und Temperaturkontrolle von Bedeutung. Durch Reibung zwischen den eingesetzten Materialien und den Schnecken sowie dem Gehäuse kann es zur Erwärmung kommen und ein temperaturempfindlicher Wirkstoff könnte abgebaut werden. Um Erwärmung und dadurch gegebenenfalls entstehende Veränderungen am Produkt zu vermeiden, ist das Gehäuse häufig temperierbar. Es bietet sich auch die Möglichkeit durch Erhöhung der Temperatur die Lösungsgeschwindigkeit eines in der Pulvermischung enthaltenen Bindemittels gegebenenfalls zu erhöhen. Da bei der Zweischnellen-Granulierung die Verweilzeit im Granulator mit weniger als einer Minute sehr kurz ist [69,152], ist eine schnelle Auflösung des Bindemittels für eine erfolgreiche Granulierung wichtig. Durch erhöhte Temperatur und schnellere Auflösung des Bindemittels könnte ein geringerer Anteil des Bindemittels notwendig sein und somit Kosten gespart oder bei gleichem Bindemittelanteil das L/S reduziert werden und somit der Trocknungsaufwand vermindert werden.

Die Temperatur sollte dabei nicht zu hoch werden. Zum einen könnte es bei manchen Materialien zum Schmelzen und Abbau kommen, was die Anwendung einschränken würde. Auf der anderen Seite zeigen einige Stoffe, wie auch HPC, eine Löslichkeitsabnahme ab einer bestimmten Temperatur. Die Temperatur, ab der es durch Verminderung der Wechselwirkung zwischen gelöstem Stoff und Wasser zur Löslichkeitsabnahme und Trübung der vormaligen Lösung kommt, wird als Trübungspunkt bezeichnet. Die Löslichkeitsabnahme und dadurch entstehende Trübung sind bei Abkühlung reversibel. Für eine erfolgreiche Granulierung, die eine Auflösung des Bindemittels erfordert, wäre eine Temperatur größer oder gleich dem Trübungspunkt hinderlich.

Ziel dieser Studie war es, den Herstellungsprozess durch Temperaturerhöhung zu verbessern, um dadurch den Anteil des Bindemittels reduzieren zu können. Zu diesem Zweck sollten die Temperatur des Gehäuses und der Granulierflüssigkeit schrittweise erhöht werden, ohne dabei den Trübungspunkt der HPC zu erreichen. Zum Vergleich wurden SSL SFP als Beispiel für sehr kleines MW und kleine Partikelgröße und SL mit höherem MW und größeren Partikeln verwendet. Erhaltene Granulate und Tabletten sollten charakterisiert werden.

4.3.2 Eigenschaften der Granulate

In dieser Studie wurden mehrere Granulatchargen hergestellt. Die Erklärung der Chargennamen und die Herstellungsbedingungen finden sich in 3.2.3.2. Betrachtet man die erhaltenen PSDs kann der Einfluss der Temperatur und des Bindemittels analysiert werden (Abbildung 32). Insgesamt lagen die Größenverteilungen der Granulate im angestrebten Größenbereich, da die Grenzwerte für x50 eingehalten und für x90 größtenteils eingehalten wurden. Für einige Einstellungen der Bindemittelanteile und Temperaturen wurde auch ein um einen Prozentpunkt erhöhtes L/S getestet. Dieses führte sowohl bei SSL SFP als auch bei SL zu einer Überschreitung des x90 Grenzwerts (nicht abgebildet). Somit konnte für das L/S erneut ein starker Einfluss auf die PSD beobachtet werden. Die in dieser Studie angestrebte Beeinflussung der Partikelgröße über Veränderung der Temperatur konnte hingegen nicht erreicht werden. Bei ansonsten gleichen Einstellungen führte die Veränderung der Temperatur nur zu minimalen Änderungen, die auch einer normalen Schwankung der Partikelgrößen bei wiederholter Versuchsdurchführung zugeordnet werden könnte. Eine mögliche Erklärung wäre, dass das Bindemittel bereits bei 25 °C vollständig und schnell aufgelöst wird. Durch Temperaturerhöhung würde somit keine Verbesserung erzielt. Lactose besitzt mit steigender Temperatur eine erhöhte Löslichkeit [171] und könnte somit auch das Granulatwachstum verstärken. Auch dieser Zusammenhang konnte nicht durch die Ergebnisse der PSD gezeigt werden. Ein Problem war, dass bei 45 °C trotz bereits über dem Zielwert befindlicher Temperatur im Vorratsgefäß (bis zu 57 °C), die Wassertemperatur bei Eintritt in das Granulierschnecken-Gehäuse bei maximal 39 °C lag. Letzterer Wert könnte gegebenenfalls etwas unter der tatsächlich vorliegenden Temperatur liegen

(3.2.3.2). Nichtsdestotrotz sollten bei einer starken Temperaturabhängigkeit bereits bei einem Temperaturunterschied von etwa 15 °C Effekte beobachtet werden können. Es ist fraglich, ob sich die Wärme von Gehäuse und Flüssigkeit schnell genug auf die Formulierung übertragen hat.

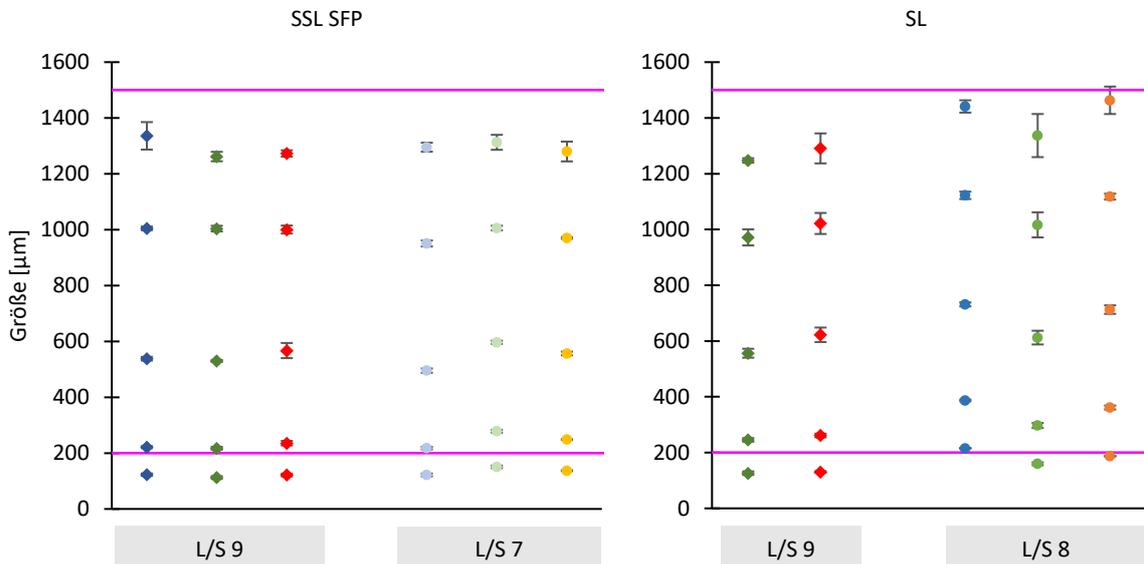


Abbildung 32: Partikelgrößenverteilungen der verschiedenen SSL SFP und SL Chargen mit 2 % (◆) und 5 % Bindemittel (●) nach dem Trocknen dargestellt als x10, x25, x50, x75, x90 (n=3; $\bar{x} \pm s_d$). Die Temperaturen werden durch die Farben Blau (25 °C), Grün (30 °C) und Rot/Gelb (Gehäuse 30 °C, Flüssigkeit 45 °C) dargestellt. Die pinken Horizontalen markieren den unteren x50 sowie oberen x90 Grenzwert.

Durch das Bindemittel wurde ebenfalls kein großer Effekt beobachtet. Bei den bei gleichen Bedingungen durchgeführten Granulierungen (2 BM T_S T_F 9) konnten keine deutlichen Unterschiede in den Granulatgrößen gemessen werden. Bei Erhöhung des Bindemittelanteils musste das L/S reduziert werden, um eine nutzbare PSD zu erhalten. Für Granulate mit 2 % Bindemittelanteil wurden bei L/S 9 ähnliche oder kleinere Partikelgrößen erhalten als bei 5 % Bindemittel und einem geringeren L/S. Bei den Chargen mit 5 % Bindemittel muss somit trotz des geringeren Wasseranteils mehr Bindemittel gelöst worden sein als in der Formulierung mit 2 % Bindemittel.

Die bisherigen Studien zum Einfluss der Temperatur auf die Granulierung führten zu ähnlichen, aber auch zu abweichenden Ergebnissen. Portier et al. konnten zwar einen Effekt der Gehäusetemperatur (25 °C vs. 40 °C) auf den Feinanteil und die übergroßen Granulate, sowie Schütt- und Stampfdichte, Schüttwinkel und Drehmoment feststellen, dieser war allerdings nur für die übergroßen Granulate bei einer Lactose-PVP-Formulierung signifikant [41]. Das Ausbleiben des Effekts im Fall der MCC-enthaltenden Formulierungen wurde durch die Unlöslichkeit von MCC begründet, die keiner Temperaturabhängigkeit unterliegt. Die Lactose-HPMC-Formulierung zeigte ebenfalls keine Veränderung der Granulateigenschaften bei erhöhter Temperatur, da sich Lactose zwar besser, HPMC aber schlechter löste. Dieser Effekt könnte auch bei der aktuellen Studie aufgetreten sein. Abweichend davon wurde von Fonteyne et al. eine signifikante Vergrößerung der medianen Partikelgröße durch Temperaturerhöhung des Schneckengehäuses von 25 °C auf 40 °C beschrieben. Diese wurde durch die

höhere Löslichkeit ihrer Formulierungsbestandteile Lactose, PVP und Theophyllin verursacht, die zu mehr Bindebrücken führte [144]. Auch Vercruyse et al. beschrieben einen vergrößernden Effekt, erhielten weniger feine und mehr übergroße Granulate sowie eine geringere Friabilität der Granulate und Tabletten bei höherer Gehäusetemperatur (25-40 °C) [73]. Meng et al. beobachteten einen geringeren Feinanteil und eine schmalere PSD bei ansteigender Gehäusetemperatur (25, 35, 45 °C), wobei eine signifikante Veränderung der übergroßen Agglomerate ausblieb [8]. Auch die Porosität wurde durch die Temperatur nicht beeinflusst. Ito und Kleinebudde granulierten bei Gehäusetemperaturen von 30, 50, 70 und 90 °C und konnten durch Erhöhung der Temperatur eine schmalere Verteilung bei einer DCP Formulierung erhalten [70]. Sie erklärten die gleichmäßigere Granulatgröße durch eine bessere Verteilung der Granulierflüssigkeit, die durch eine geringere Viskosität der Bindemittelflüssigkeit bei höherer Temperatur verursacht wurde. Wenn Lactose als Füllmittel verwendet wurde, erhielten sie durch die erhöhte Löslichkeit eine breitere Verteilung bei hoher Gehäusetemperatur. Rundere Granulate und eine Verminderung der übergroßen Granulate sind ebenfalls in der Literatur beschrieben [155]. Eine schmalere PSD durch Temperaturerhöhung (25, 42,5, 60 °C) beschrieben auch Kim et al., die außerdem eine Zunahme in der Granulatfriabilität beobachteten [91]. In mehreren Studien werden eine Granulatvergrößerung sowie eine Verengung der PSD beobachtet, während in anderen Fällen wie auch der aktuellen Studie keine Veränderung der PSD durch die Temperatur festgestellt wurde. Durch die Studien, die mehrere Formulierungen verglichen, lässt sich schlussfolgern, dass die Formulierung ein entscheidender Faktor dafür ist, ob sich eine Veränderung der Temperatur in der PSD zeigt. Die Wasseraufnahmekapazität einiger Materialien fällt bei steigender Temperatur stark ab, sodass mehr Flüssigkeit zum Aufbau von Bindungen zur Verfügung steht [155]. Auch die Löslichkeit und deren Temperaturabhängigkeit unterscheidet sich bei den verwendeten Formulierungsbestandteilen. Wenn die Lösungsgeschwindigkeit durch die erhöhte Temperatur nicht gesteigert werden kann oder sich Löslichkeitsverbesserung des einen und Löslichkeitsverschlechterung des anderen Formulierungsbestandteils gegenseitig aufheben, wird kein Effekt auf die PSD beobachtet.

Aufgrund des in der vorliegenden Studie nicht zu erkennenden Einflusses der Temperatur auf die PSD als Zielgröße wurde die Studie an dieser Stelle gestoppt. Einflüsse auf andere Granulat- oder gar Tabletteneigenschaften können aufgrund der nicht durchgeführten Tests nicht ausgeschlossen werden, wurden aber aufgrund des ausbleibenden Einflusses auf die Granulatgröße als unwahrscheinlich erachtet.

4.3.3 Zusammenfassung

In der Studie wurde der Einfluss der Gehäuse- und Granulierflüssigkeitstemperatur auf die Granulate untersucht. Die höchste Temperatur war durch den Trübungspunkt von HPC auf 45° C begrenzt. Für

die Temperatur konnte bei den gewählten Einstellungen und Formulierungen kein Einfluss auf die PSD festgestellt werden. Das L/S zeigte sich erneut als sehr wichtige Einflussgröße. Ebenfalls wichtig war der Anteil des Bindemittels. Die Art des Bindemittels war vernachlässigbar. Fraglich bleibt, ob bei größeren Temperaturunterschieden oder in einem anderen Temperaturbereich bei gleichen Temperaturunterschieden Veränderungen beobachtet werden könnten. Für eine Formulierung mit HPC wäre bei weiterer Temperaturerhöhung aufgrund des Trübungspunkts eine nicht angestrebte Verkleinerung der Partikel zu erwarten. Die Temperatur nur zur Verbesserung der Löslichkeit um 30 °C oder mehr zu erhöhen, wäre außerdem mit einem größeren Energieaufwand und damit höheren Kosten verbunden, sodass die Kostenersparnis durch einen geringeren Bindemittleinsatz gegebenenfalls wieder aufgehoben würde. Mit steigender Temperatur würde auch das Risiko für Stabilitätsprobleme von Wirk- und Hilfsstoffen steigen. Die Formulierung war wahrscheinlich der Grund dafür, dass kein Temperatureinfluss beobachtet wurde. Dies lässt ein Vergleich mit anderen TSG-Studien in der Literatur vermuten. Lactose kann durch seine Wasserlöslichkeit ebenfalls zur Granulierung beitragen. Die Löslichkeitszunahme von Lactose in Kombination mit einer Löslichkeitsabnahme der HPC würde das Ausbleiben der Veränderung der PSD bei Temperaturzunahme erklären. Nicht ausgeschlossen werden kann, dass die Temperatur nicht schnell genug auf das Gut übertragen wurde und ein Effekt deshalb ausblieb. Um dieses Risiko zu reduzieren wurde neben dem Gehäuse auch die Granulierflüssigkeit erwärmt. Da in der Literatur immer nur das Gehäuse und nicht zusätzlich die Granulierflüssigkeit erwärmt wurde und trotzdem Effekte der Temperatur gemessen wurden, ist dieser Grund als unwahrscheinlich zu erachten. Eine Verlängerung der Verweilzeit im Granulierer, um die Temperaturübertragung zu steigern, schien wenig sinnvoll, da bei Prozessen im Herstellungsmaßstab mit größeren Durchsätzen die Verweilzeit kürzer als unter den gewählten Bedingungen wäre.

4.4 Optimierung der Tablettierbarkeit²

4.4.1 Einleitung und Ziele

Die Tablettierbarkeit beschreibt die Fähigkeit von Materialien eine Tablette ausreichender Druckfestigkeit nach Verpressen zu bilden [265]. Neben der Kompaktierbarkeit und Kompressibilität stellt sie damit eine wichtige Größe in Tablettierprozessen dar. Die Kompaktierbarkeit gibt die Druckfestigkeit in Abhängigkeit vom Feststoffanteil an [266], während die Kompressibilität die Fähigkeit zur Volumenreduktion unter Druckanwendung darstellt [267]. Die Tablettierbarkeit wurde schon in vielen Studien untersucht und Einflüsse wurden beschrieben. Die Ausgangsstoffe und ihre Eigenschaften wie Porosität oder Verformbarkeit können dabei entscheidend sein [268]. Ebenfalls können die Eigenschaften eines gegebenenfalls hergestellten Zwischenprodukts, wie eines Granulats, sich auf die Tablettierbarkeit auswirken. Dessen Größe [48,254,269], Form [270], Oberfläche [270], Härte [48], Porosität [230,270–273] und Schüttdichte [230] wurden in verschiedenen Studien als einflussreich beschrieben. Die Granulateigenschaften werden neben den Eigenschaften der Ausgangsstoffe maßgeblich von der Granuliermethode [272] sowie den Prozessparametern beeinflusst. Bei der Feuchtgranulierung ist als wichtige Größe das L/S beschrieben [270,273], bei der Zweischnecken-Granulierung zählen außerdem die Schneckenkonfiguration und -geschwindigkeit dazu [274]. Bei der Tablettierung zeigten sich unter anderem der Pressdruck [83,96,270,271,275], die Tablettiergeschwindigkeit [266] und die Schmierung [271,276] als einflussreich.

Bei der Überarbeitung einer Formulierung oder eines Prozesses mit dem Ziel eine bestimmte Tabletteneigenschaft zu verändern, werden sich in der Regel andere Eigenschaften mitverändern. Möchte man, wie in dieser Studie, die Druckfestigkeit erhöhen, kann das auf Kosten des Zerfalls gehen. Bindemittel sind dafür bekannt die Druckfestigkeit zu verbessern, aber gleichzeitig den Zerfall zu verlangsamen [277]. Zerfallhilfsmittel können den Zerfall verbessern und die Druckfestigkeit erhöhen, reduzieren oder nicht verändern (4.2.3.2, 4.2.3.3). Nachdem in der Studie „Kombination von HPC und Zerfallhilfsmittel“ geeignete Zerfallhilfsmittel und ihre Platzierung identifiziert wurden, sollte nun die HPC-Konzentration variiert werden. Mit SSL SFP und SSL sollten zwei HPCs verglichen werden, die sich in der Partikelgröße, aber nicht im MW, unterscheiden. Eine ausreichende Tablettierbarkeit ebenso wie eine adäquate Zerfallszeit wurden dabei angestrebt. Neben Lactose sollte als Füllmittel mit anderen Eigenschaften eine Mischung aus MCC und DCP verwendet und so der Einfluss des Füllmittels auf die Granulat- und Tabletteneigenschaften untersucht werden. Im Interesse der Erweiterung des Wissens zu kontinuierlicher Herstellung und Tablettierung von Zweischnecken-Granulaten wurde die

² Die Inhalte der Studie wurden größtenteils im wissenschaftlichen Artikel „Evaluation of binders in twin screw wet granulation - Optimization of tablettability“ [164] veröffentlicht (s. Publikationen) sowie auf dem gleichnamigen Poster [264] präsentiert (s. Posterpräsentationen).

Pulvermischung zunächst granuliert, dann tablettiert und die erhaltenen Zwischen- und Endprodukte mit verschiedenen Methoden charakterisiert.

4.4.2 Eigenschaften der Granulate

4.4.2.1 Partikelgrößenverteilung

Im Rahmen dieser Studie wurden 20 Granulatchargen hergestellt und charakterisiert. Kapitel 3.2.3.3 beschreibt den Aufbau der Chargennamen und die Herstellungsbedingungen. Bei den Formulierungen mit Lactose als Füllmittel konnte das L/S nicht beibehalten werden, da es in den Vorversuchen bei gleichem L/S zu sehr hohem Feinanteil (2 % Bindemittel) oder übergroßen Granulaten (5 % Bindemittel) kam. Die Notwendigkeit einer Anpassung der L/S bei Veränderung der Bindemittelkonzentration war bereits in einer vorherigen Studie beobachtet worden (4.3.2). Lactose als wasserlösliches Füllmittel benötigte nur ein geringes L/S und war gegenüber Änderungen des L/S sehr empfindlich. Wenn ein zur Tablettierung verwendetes „Granulat“ noch nahezu die Partikelgröße der Pulvermischung aufweist, können keine Erkenntnisse für die kontinuierliche Herstellung über Granulierung, Trocknung und Tablettierung gewonnen werden. Deshalb wurde entschieden Lactose je nach Bindemittelkonzentration mit anderem L/S zu granulieren, auch wenn dies die Beurteilung des Einflusses der Bindemittelkonzentration erschwert.

Die Granulate wurden bezüglich ihrer PSD analysiert (3.2.2.3). Die nach Anpassung des L/S mit verschiedenen Bindemittelanteilen hergestellten Granulatchargen zeigten nach der Trocknung eine auf den ersten Blick untereinander weitgehend vergleichbare PSD (Abbildung 33). 5 SSL L hob sich mit größeren Granulaten von den anderen Chargen ab. Auch bei den Granulaten am Zentralpunkt gab es kleine Abweichungen, die sich in unterschiedlichen Werten für die Spanne zeigten (nicht abgebildet). Die Breite der Verteilung war bei SSL SFP mit den Werten 2,1, 1,9 und 2,3 schmäler als bei SSL (2,9, 2,9, 2,9). Der am Zentralpunkt beobachtete Trend lässt sich dadurch erklären, dass die feineren Bindemittelpartikel des SSL SFP eine größere Oberfläche besitzen und so schneller gelöst werden konnten oder mehr Verbindungsmöglichkeiten für die Füllmittelpartikel boten. Dies resultierte in einem geringeren Feinanteil und somit einer kleineren Spanne. Bei 2 % und 5 % Bindemittel wurde allerdings kein geringerer Feinanteil bei SSL SFP als bei SSL gemessen.

Bei SSL SFP befinden sich die Werte von 2 % und 5 % Bindemittelanteil größtenteils in der normalen Streuung der Versuchswiederholung, die durch die drei Zentralpunktchargen gezeigt wird. Bei SSL hingegen lag sowohl die 2 %- als auch die 5 %-Charge in der Regel bei größeren Werten als am Zentralpunkt. Unterschiedliche Konzentrationen des Bindemittels führten bei ansonsten gleichen Bedingungen zu unterschiedlichen PSD, wobei durch Anpassung des L/S für verschiedene Konzentrationen des Bindemittels vergleichbare PSD erhalten werden konnten. Gegebenenfalls hätte

Ergebnisse und Diskussion

durch eine leichte Erhöhung des L/S am SSL Zentralpunkt die gleiche PSD erhalten werden können wie bei 2 SSL L 9 und 5 SSL L 7.

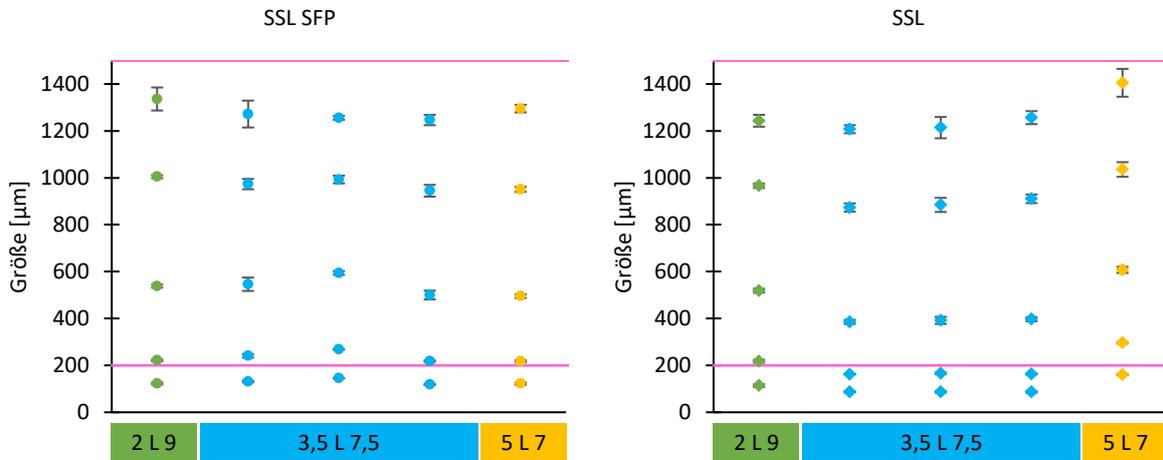


Abbildung 33: Partikelgrößenverteilungen der Granulate mit Lactose und verschiedenen Konzentrationen an SSL SFP und SSL nach dem Trocknen dargestellt als x10, x25, x50, x75, x90 (n=3; $\bar{x} \pm s.d.$). Die pinken Horizontalen markieren den unteren x50 sowie oberen x90 Grenzwert.

Durch das Turbosieb wurde die Partikelgröße reduziert, aber die Unterschiede zwischen den Chargen nicht verändert (Abbildung 34). Die Grenzen für x90 und x50 wurden sowohl vor als auch nach dem Mahlen eingehalten. Die Verkleinerung der Granulate durch die Mahlung führte bei den Zentralpunktchargen mit SSL allerdings zu einem Median nur knapp über der Grenze von 200 µm.

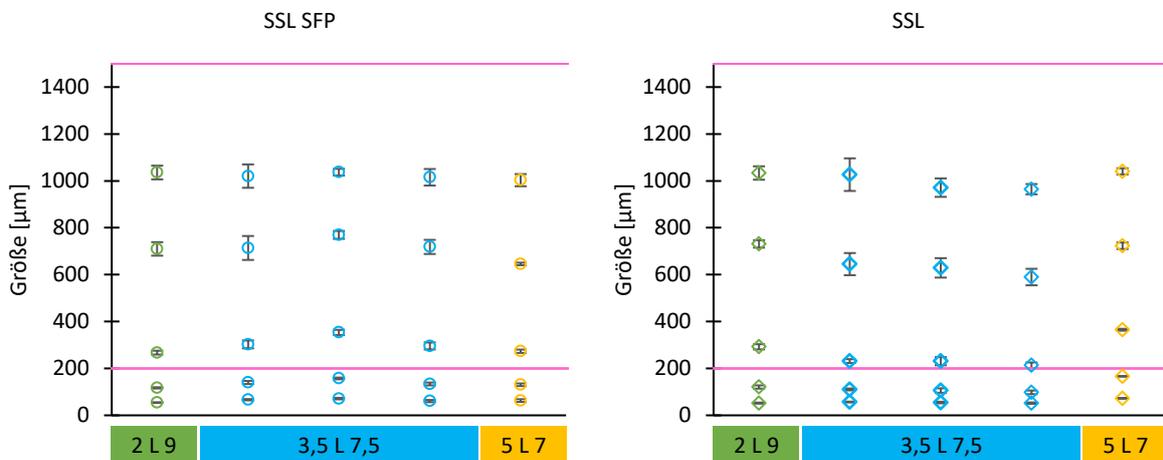


Abbildung 34: Partikelgrößenverteilungen der Granulate mit Lactose und verschiedenen Konzentrationen an SSL SFP und SSL nach dem Sieben dargestellt als x10, x25, x50, x75, x90 (n=3; $\bar{x} \pm s.d.$). Die pinken Horizontalen markieren den unteren x50 sowie oberen x90 Grenzwert.

Bei der Granulierung mit DCP/MCC konnte das L/S beibehalten werden. Im Vergleich zur wasserlöslichen Lactose war durch die unlöslichen Füllmittel sowie die große Wasserbindekapazität von MCC ein viel höheres L/S notwendig. Die größere Empfindlichkeit gegenüber Änderungen im L/S bei wasserlöslichen Stoffen wie Lactose im Vergleich zu unlöslichen Stoffen wie MCC ist in der Literatur bekannt [38,77]. Zur Granulierung von MCC-enthaltenden Formulierungen ist im Vergleich zu Lactose-Formulierungen eine wesentlich größere Menge an Wasser erforderlich [55,63]. In einer Studie von Rocca et al. war bei Lactose ein L/S von 8 ausreichend, wohingegen für MCC ein L/S von 100

erforderlich war. Die Mischung der beiden Stoffe zu gleichen Teilen benötigte ein L/S von 50 [63]. Die Unterschiede beim benötigten L/S für die Granulierung von MCC zur aktuellen Studie lassen sich durch die Formulierung erklären. Rocca et al. granulierten reines MCC mit einer Bindemittelösung während in der aktuellen Studie MCC in einem wesentlich geringeren Anteil von 24 % in der Formulierung enthalten war und somit weniger Wasser gebunden wurde. Allgemein wirkt sich die Löslichkeit der Formulierungsbestandteile auf das zur Granulierung notwendige L/S aus, wobei mit steigender Löslichkeit ein geringeres L/S benötigt wird [43].

Die in dieser Studie erhaltenen Granulatgrößenverteilungen zeigen einen Einfluss der Bindemittelkonzentration (Abbildung 35). Allerdings kam es nicht zu einer generell zunehmenden Granulatgröße bei steigendem Bindemittelanteil. Während die sehr kleinen Partikel mit ansteigendem Bindemittelanteil geringer wurden und auch der Median bei größerem Bindemittelanteil durchgehend anstieg, zeigten x75 und x90 die größten Werte beim mittleren Bindemittelanteil. Durch diese Verschiebungen bei den Partikelgrößen ergab sich für beide Bindemittel eine kleinere Spanne bei zunehmender Konzentration des Bindemittels. Sie sank von etwa 6,1 (2 % Bindemittel) über 3,0 (3,5 % Bindemittel) zu 2,4 (5 % SSL SFP) und 2,0 (5 % SSL). Diese Verschmälerung könnte zu einem besseren Fließen und weniger Entmischung bei höherer Bindemittelkonzentration führen. Es konnte kein Effekt des Bindemitteltyps identifiziert werden.

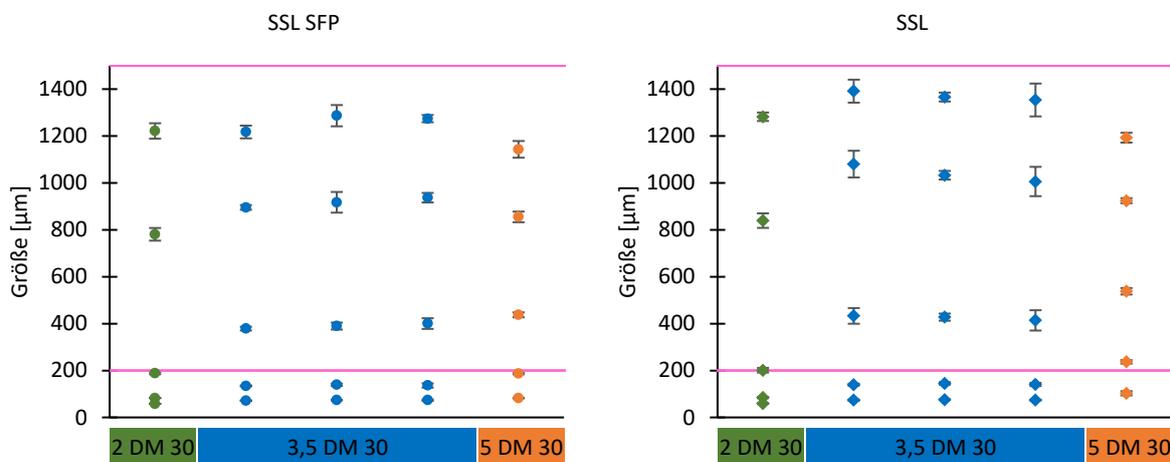


Abbildung 35: Partikelgrößenverteilungen der Granulate mit DCP/MCC und verschiedenen Konzentrationen an SSL SFP und SSL nach dem Trocknen dargestellt als x10, x25, x50, x75, x90 (n=3; $\bar{x}\pm sd$). Die pinken Horizontalen markieren den unteren x50 sowie oberen x90 Grenzwert.

Sowohl das Ausbleiben einer Korrelation zwischen Konzentration des Bindemittels und Granulatgröße als auch gegenteilige Effekte wurden in der Literatur beschrieben. So fanden zwei Studien mit einem Schnellmischer eine Korrelation zwischen Bindemittelanteil und Granulatgröße, wobei mit ansteigendem Bindemittelanteil größere Granulate erhalten wurden [278,279]. Bei Becker et al. korrelierte der Anteil hingegen nicht durchgehend mit der Granulatgröße. Nur in einigen Fällen führte der Anstieg der Bindemittelkonzentration (2 %, 6 %, 10 %) zu einer Zunahme der mittleren Partikelgröße [280]. Meist stieg die mittlere Partikelgröße nur bis 6 % Bindemittel an und blieb bei 10 %

gleich oder sank wieder. Die Autoren vermuteten, dass sich der Bindungsmechanismus ab einer Grenzkonzentration änderte. Li et al. fanden, ähnlich dieser Arbeit, eine Abnahme des Feinanteil, sichtbar als Zunahme von x10, sowie eine schmalere Granulatgrößenverteilung bei größerem Anteil an HPC und zwei Povidonen [281]. Für ein weiteres untersuchtes Bindemittel, HPMC, zeigte sich dieser Trend allerdings nicht. Portier et al. berichteten ebenfalls über eine signifikante Abnahme des Feinanteils bei steigender Konzentration des Bindemittels (1 % vs. 5 %) [41]. Der vergrößernde Effekt für die übergroßen Agglomerate war hingegen nicht für alle Formulierungen signifikant. Eine schmalere PSD wurde ebenfalls als Effekt einer erhöhten Bindemittelkonzentration gemessen [282]. Als Teil der Granulierlösung gaben Yu et al. 4 % oder 2 % HPC als Bindemittel zu ihrer Pulvermischung [283]. Sie erhielten größere Granulate bei größerem Bindemittelanteil, doch der Effekt war nicht signifikant. Aus der Literatur und der aktuellen Studie kann geschlussfolgert werden, dass ein Anstieg der Bindemittelkonzentration sich auf die PSD auswirkt, wobei insbesondere der Feinanteil reduziert und die Breite der Verteilung verkleinert wird.

Vergleichbar zu Lactose wurden nach dem Turbosieb kleinere Partikel und eine breitere Verteilung anhand einer größeren Spanne beobachtet (Abbildung 36). Die Unterschiede zwischen den Chargen blieben erhalten. Bei den Chargen mit 2 % Bindemittel sank die mediane Partikelgröße unter den Zielwert von 200 µm.

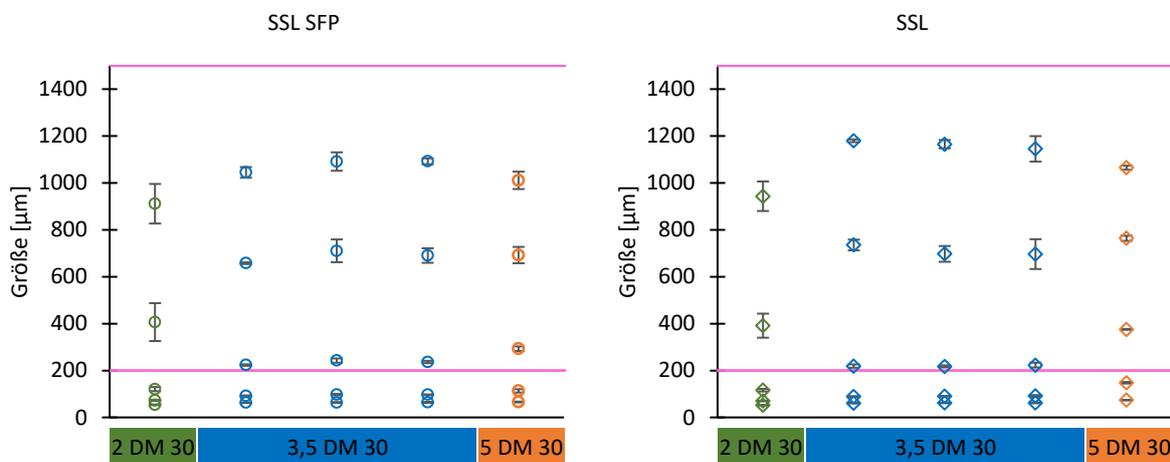


Abbildung 36: Partikelgrößenverteilungen der Granulate mit DCP/MCC und verschiedenen Konzentrationen an SSL SFP und SSL nach dem Sieben dargestellt als x10, x25, x50, x75, x90 (n=3; $\bar{x} \pm s.d.$). Die pinken Horizontalen markieren den unteren x50 sowie oberen x90 Grenzwert.

Das L/S ist als sehr einflussreich in der Feuchtgranulierung beschrieben [41,61,65,69,71,284,285]. Aus diesem Grund ist es schwierig, Chargen zu vergleichen, die bei unterschiedlichen L/S hergestellt wurden. In diesem Fall gab es aber keine andere Möglichkeit als für die verschiedenen Bindemittelkonzentrationen bei Lactose-Granulaten unterschiedliche L/S zu verwenden, da das Ziel eine weiterverarbeitbare Granulatgröße war. Diese war mit beiden Bindemitteln nicht bei gleicher Flüssigkeitsmenge erreichbar. Ebenfalls war es nicht möglich bei den unterschiedlichen Füllmitteln das gleiche L/S zu verwenden. Somit muss beim Vergleich der Füllmittel ein Unterschied im L/S in Kauf

genommen werden. Die unterschiedliche Löslichkeit und Wasseraufnahmefähigkeit von Lactose und DCP/MCC wurde bereits bei dem notwendigen Unterschied im L/S ersichtlich. Die Unterschiede in der Wasseraufnahme zeigten sich auch in der Sorption von Wasserdampf (4.1.5) sowie den Ergebnissen einer Studie von Miwa et al. [286]. Sie untersuchten das Eindringen von Wasser in ein Pulverbett und fanden bei Lactose ab einem Wasseranteil von 3 %, bei MCC erst ab einem Wasseranteil von mehr als 20 % Flüssigkeit auf der Oberfläche, die zum Aufbau von Bindungen genutzt werden könnte. Die Eigenschaften des Füllmittels wirken sich zudem auf den Keimbildungsmechanismus aus [287]. Ebenfalls wichtig für eine erfolgreiche Granulierung ist die Kompatibilität von Binde- und Füllmittel [288], da ansonsten die intragranulären Feststoffbrücken, die zwischen Bindemittel und Füllmittel aufgebaut werden, schwächer als bei Abwesenheit des Bindemittels sind [288]. Binde- und Füllmittel schienen in dieser Studie kompatibel zu sein, da adäquate PSD erhalten wurden. Eine Granulierung ohne Bindemittel wurde in einer früheren Studie mit Lactose durchgeführt und zeigte einen höheren Feinanteil gegenüber Granulierung mit HPC [96].

4.4.2.2 Fließverhalten

Die gemahlten Granulate wurden bezüglich ihres Fließverhaltens charakterisiert. Dazu wurde der Durchfluss durch eine Düse gemessen (3.2.2.6). Das Fließverhalten der Granulate kann an verschiedenen Stellen der Herstellung wichtig sein. Beim Transport von Granulaten sollten sich diese zum Beispiel nicht verdichten und bei der Abfüllung gleichmäßig fließen. Falls sich eine Tablettierung an die Granulierung anschließt, stellt ein gutes Fließverhalten eine gleichmäßige Befüllung der Matrize und im Folgenden einheitliche Tablettenmassen sicher. Eine Granulierung verbessert das Fließverhalten häufig gegenüber der Pulvermischung durch Glättung der Partikeloberfläche, Abrundung, Verdichtung oder Vergrößerung der Partikel [270].

Die Flussrate wurde weder durch die Konzentration noch die Art des Bindemittels beeinflusst, wohingegen das Füllmittel einen Unterschied hervorrief (Abbildung 37). Während die Flussrate bei Lactosegranulaten bei etwa 25 g/s lag, war sie mit etwa 35 g/s bei DCP/MCC-Granulaten wesentlich höher. Da hier ein Massenfluss betrachtet wird, könnte die größere Geschwindigkeit durch die hohe Dichte des DCP verursacht worden sein. Die Größe der Partikel und auch die Breite der Verteilung waren für die Flussrate nicht relevant, da verschiedene Partikelgrößen und Verteilungsbreiten zu gleichen Flussraten führten (Abbildung 34, Abbildung 36, Abbildung 37). Eine normalerweise getroffene Annahme der Verbesserung des Fließverhaltens bei engerer PSD und größeren Partikeln konnte hier nicht bestätigt werden. Anders war dies beispielsweise bei Junnila et al. [43]. Die Formulierungen mit der kleinsten Partikelgröße, die die größte spezifische Oberfläche für Wechselwirkungen besaß, führte zum schlechtesten Fließverhalten. Auch Mahours et al. erhielten bei höherem Bindemittelanteil und damit größeren Granulaten ein verbessertes Fließverhalten [279]. Möglicherweise waren bei der aktuellen Studie die Unterschiede in der PSD nicht groß genug, um einen

messbaren Effekt auf das Fließverhalten auszulösen. Weitere abweichende Ergebnisse zur aktuellen Studie fanden Willecke et al. [42]. Der Einfluss des Füllmittels war bei ihnen vernachlässigbar, während eine höhere Bindemittelkonzentration das Fließen verbesserte. Die Unterschiede des Füllmitteleinflusses lassen sich durch die geringen Dichteunterschiede der von ihnen verwendeten Füllmittel (MCC, Mannitol, Lactose) begründen. Die Unterschiede zwischen der Literatur und der aktuellen Studie lassen sich neben nicht untersuchten Granulateigenschaften wie beispielsweise Form und Dichte auch über das Verfahren zur Bestimmung des Fließverhaltens erklären. Je nach Studie wurde der Schüttwinkel [279], die Scherzelle [42] oder der Durchfluss durch eine Düse, die im Gegensatz zur aktuellen Studie einen Rührer besaß [43], gemessen. Bei der Charakterisierung der Ausgangsstoffe zeigte sich, dass unterschiedliche Verfahren zu verschiedenen Ergebnissen führen (4.1.3).

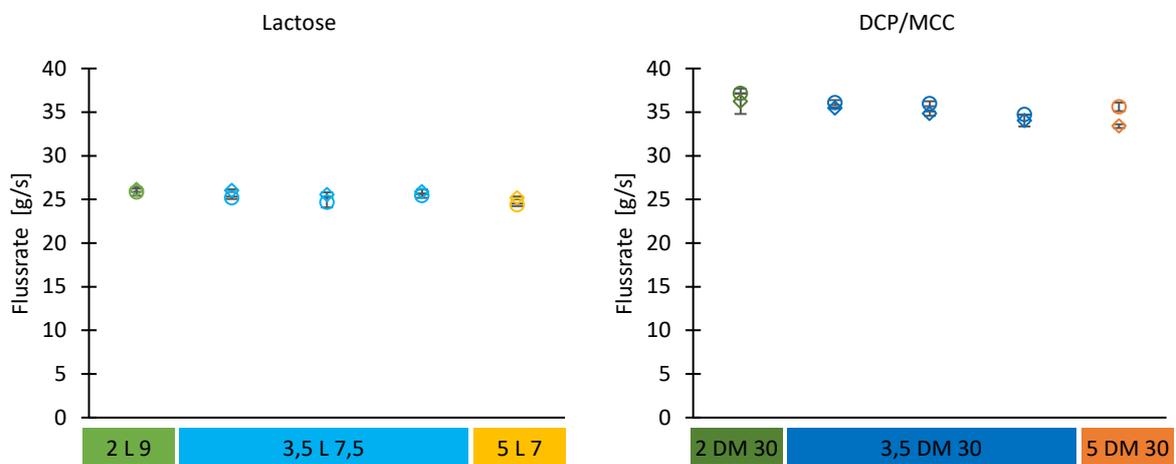


Abbildung 37: Fließverhalten der gemahlene Granulate mit SSL SFP (○) und SSL (◇) und Lactose oder DCP/MCC als Füllmittel gemessen als Durchflussrate durch eine Düse ($n=3$; $\bar{x}\pm sd$).

4.4.2.3 Friabilität

Die mechanische Stabilität der Granulate wird durch interpartikuläre Bindungskräfte, gesteuert durch die Interaktion zwischen Partikel und Bindemittel, und ihre Porenstruktur bestimmt [148]. Ein Granulat sollte bei der Weiterverarbeitung möglichst wenig Feinanteil generieren, da dieser eher als größere Partikel an Oberflächen adhärirt oder das Fließverhalten verschlechtern könnte. Die gemahlene Granulate wurden deshalb mithilfe eines Luftstrahlsiebs bezüglich ihrer Friabilität untersucht (3.2.2.8). Ein Einfluss der Bindemittelkonzentration auf die Friabilität der Lactosegranulaten konnte aufgrund der großen Streuung der Messwerte bei SSL und den vergleichbaren Mittelwerten bei SSL SFP nicht gezeigt werden (Abbildung 38). Bei gleicher Konzentration des Bindemittels führte SSL SFP zu einer geringeren Friabilität als SSL. Die beiden Bindemittel unterschieden sich nur in der Partikelgröße. Der Effekt wurde somit durch diese hervorgerufen. Eine mögliche Erklärung wäre, dass durch die geringere

Ergebnisse und Diskussion

Partikelgröße SSL SFP besser in den Granulaten verteilt war und so für mehr Bindungen sorgte. Die Verteilung könnte beispielsweise durch spektroskopische Verfahren untersucht werden.

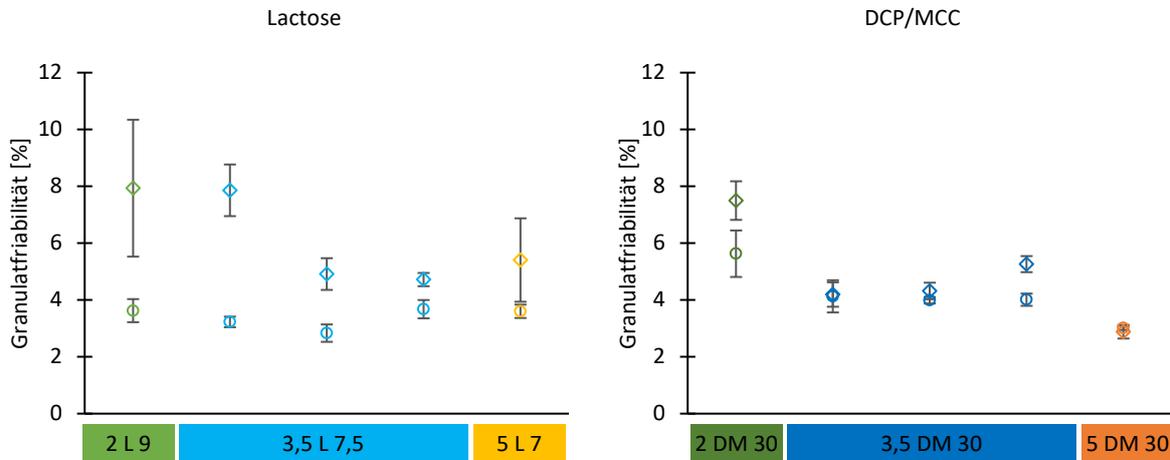


Abbildung 38: Friabilität der gemahlene Granulate mit SSL SFP (○) und SSL (◇) mit Lactose oder DCP/MCC als Füllmittel ($n=3$; $\bar{x}\pm sd$).

Bei DCP/MCC wurde ein Einfluss des Bindemittelanteils gefunden (Abbildung 38). Die Friabilität sank bei steigender Konzentration des Bindemittels. Dies galt sowohl für SSL SFP als auch für SSL. Durch mehr Bindemittel können mehr Bindungen aufgebaut werden, die zu stabileren Granulaten führen. Die Oberfläche der Granulate mit 2 % Bindemittel war außerdem insgesamt größer, da die Granulate kleiner waren als bei den mit mehr Bindemittel hergestellten Chargen. Somit gab es eine größere Kontaktfläche zu dem zum Friabilitätstest verwendeten Luftstrom. Die kleinere Granulatgröße könnte außerdem dazu geführt haben, dass nach Auseinanderbrechen von kleinen Granulaten Bruchstücke entstanden, die selbst durch das Sieb fallen konnten und so zum Masseverlust beitrugen. Die Friabilität unterschied sich für die beiden Bindemittel nur bei 2 % Bindemittelanteil. Eine Abnahme der Granulatfriabilität durch höhere Bindemittelkonzentration beobachteten auch Willecke et al. [42].

Wirft man einen Blick auf die Friabilität aller SSL SFP Granulate in Abhängigkeit der Quantile, findet man für ansteigende Werte von x10, x25 und x50 eine verminderte Friabilität. Auch hier könnte der im vorherigen Absatz erwähnte Effekt aufgetreten sein. Die kleineren Agglomerate besitzen eine größere Oberfläche, die durch den Luftstrom bei der Friabilitätsmessung angegriffen werden kann. Dies könnte zu mehr Abrieb führen. Außerdem können kleinere Granulate nach etwas Abrieb gegebenenfalls selbst durch das Sieb fallen. Dieser Zusammenhang von Granulatgröße und Friabilität wurde allerdings nicht für SSL gefunden.

Es wurde kein genereller Einfluss des Füllmittels auf die Friabilität beobachtet. In der Literatur wurde beschrieben, dass abhängig von der Löslichkeit der restlichen Formulierung unterschiedliche Bindemittelleigenschaften zu einer guten Granulatqualität führten [83] und auch Willecke et al. gingen davon aus, dass bei richtiger Füllmittelauswahl die Friabilität gesenkt werden könnte [42]. Betrachtet man die Ergebnisse dieser Arbeit schien HPC trotz unterschiedlicher Eigenschaften der Füllmittel für

beide Formulierungen ein geeignetes Bindemittel zu sein. Trotz des hohen Anteils an DCP in der DCP/MCC-Formulierung, welches aufgrund der Unlöslichkeit in Wasser nicht selbst Brücken durch Auskristallisieren aufbauen kann, hatten die Granulate eine ähnlich hohe Friabilität wie die der Lactose-Formulierung.

Zur Untersuchung der Granulatfriabilität wurden verschiedene Methoden beschrieben. Li et al. nutzten zur Testung der Granulatfriabilität einen Turbula-Mischer [281]. Die Granulate wurden mit Glaskugeln versetzt, gemischt und der Masseverlust bestimmt. Bei Erhöhung der Konzentration des Bindemittels stellten sie eine Verringerung der Friabilität fest. Becker et al. nutzten eine Oszillationsmethode zur Messung der Festigkeit ihrer Granulate [280]. Sie beobachteten nur bei vier der zehn untersuchten Formulierungen bei Zunahme der Bindemittelkonzentration (2 %, 6 %, 10 %) eine Zunahme in der Granulatstabilität. Wie die Literatur und die Ergebnisse der aktuellen Studie zeigen, scheint die Erhöhung der Bindemittelkonzentration somit nur bei manchen Formulierungen zu einer Erhöhung der mechanischen Stabilität der Granulate zu führen. Auch wenn es Ausnahmen gab, wurde studien- und somit formulierungs- und methodenübergreifend ein Zusammenhang von Bindemittelkonzentration und Granulatfriabilität gemessen. Durch ein geeignetes Bindemittel können bei Konzentrationserhöhung stabilere Granulate erhalten werden, während die Konzentrationszunahme eines ungeeigneten Bindemittels die Stabilität der Granulate nicht beeinflusst oder vermindert.

Falls die Erhöhung des Bindemittelanteils nicht zu einer notwendigen Verbesserung der Friabilität führt, kann über andere Parameter nachgedacht werden. Eine Möglichkeit wäre das Bindemittel zu wechseln. Auch die Prozesseinstellungen können angepasst werden. Vandevivere et al. fanden einen Zusammenhang zwischen L/S und Friabilität [81]. Bei höherem L/S war die Friabilität geringer. Sie verwendeten einen Tablettenfriabilitätstester und gaben neben dem Granulat Glaskugeln in die Apparatur. Durch höheres L/S werden mehr Bindungen zwischen den Granulaten aufgebaut und diese sind stabiler.

Bei der in der aktuellen Studie verwendeten Methode sowie den drei angeführten Literaturmethoden ist kritisch zu betrachten, dass eine Untergrenze für die zum Friabilitätstest verwendeten Granulate gesetzt wurde. Es ist notwendig den Feinanteil abzutrennen, damit der durch die Belastung entstandene Abrieb gemessen werden kann. Ohne vorherige Siebung kann nicht identifiziert werden, wie viel Feinanteil bereits vor dem Test in der Probe existierte. Nachteilig ist, dass dadurch ein Teil der Probe von der Untersuchung ausgeschlossen und die Aussagekraft des Ergebnisses vermindert wird. Während in der aktuellen Studie die Grenze bei 125 µm lag (3.2.2.8), wurden in anderen Studien alle Partikel, die kleiner als 250 µm waren, vor dem Test abgesiebt [81,280] oder die Fraktion 20 bis 40 mesh verwendet [281].

4.4.3 Eigenschaften der Tabletten

4.4.3.1 Masse

Alle Tablettenchargen wiesen einen Variationskoeffizienten für die Masse von weniger als 1,4 % auf. Da mit der Masseneinheitlichkeit ein essentielles Qualitätskriterium erfüllt wurde, konnten die weiteren Charakterisierungen der Tabletten durchgeführt werden.

4.4.3.2 Druckfestigkeit

Zur Überprüfung der mechanischen Stabilität der Tabletten wurde die Bruchkraft gemessen und die Druckfestigkeit berechnet (3.2.2.15). Die Tablettierbarkeit der verschiedenen Formulierungen ist in Abbildung 39 gezeigt.

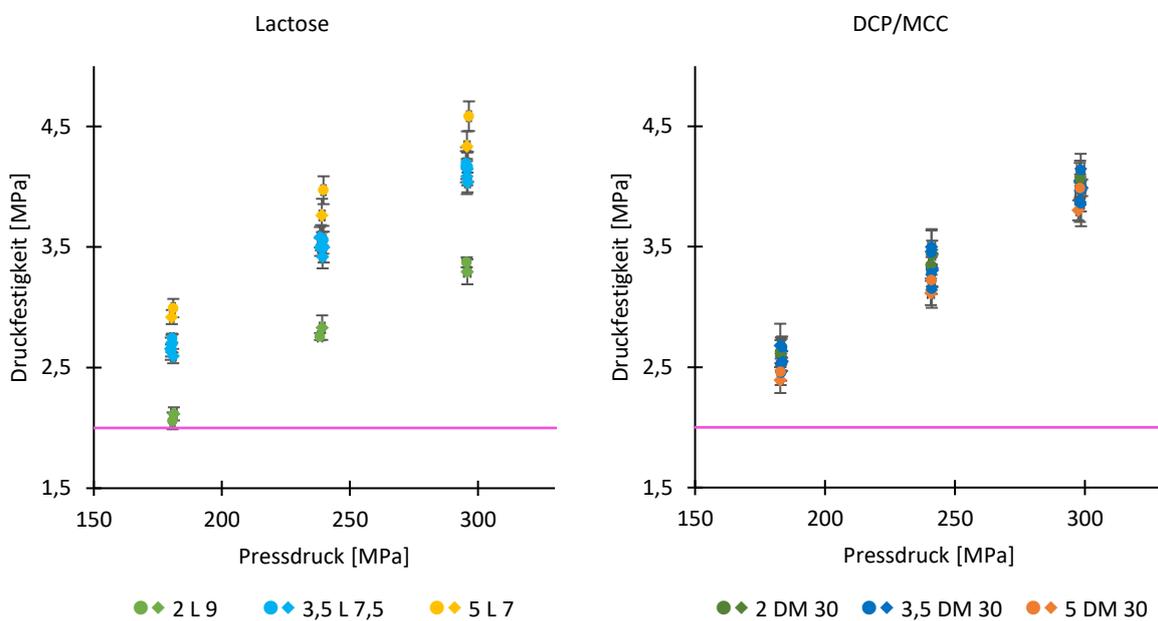


Abbildung 39: Tablettierbarkeit der Lactose- und DCP/MCC-Formulierungen mit unterschiedlichen Konzentrationen von SSL SFP (●) und SSL (◆) ($n=10$, $\bar{x}\pm sd$). Die pinkle Horizontale markiert den Zielwert.

Unabhängig von Füllmittel und Bindemittel sowie dessen Konzentration wurde bei allen untersuchten Pressdrücken der Zielwert von 2 MPa erreicht. Für alle Formulierungen wurde mit ansteigendem Pressdruck eine zunehmende Druckfestigkeit beobachtet. Bei höherem Pressdruck kommt es zur erhöhten Verformung der Granulate sowie mehr Brüchen und Bildung von neuen Bindeflächen, sodass festere Tabletten entstehen [289]. Die Druckfestigkeit ist dabei nicht unendlich steigerbar, sondern geht in Abhängigkeit von der Formulierung irgendwann in ein Plateau über [269], welches in der vorliegenden Arbeit aufgrund zu geringer Pressdrücke noch nicht erreicht wurde. Neben dem Pressdruck führte bei Lactose-Tabletten auch ein höherer Bindemittelanteil zu einer Erhöhung der Druckfestigkeit, wohingegen für den Bindemitteltyp kein klarer Effekt festgestellt wurde. Der geringere Abstand von 5% zu 3,5 % Bindemittel im Vergleich zu 3,5 % zu 2 % Bindemittel könnte andeuten, dass durch weitere Erhöhung der Bindemittelkonzentration die Druckfestigkeit nicht viel mehr gesteigert werden kann. Bei DCP/MCC hingegen wurde weder für den Bindemitteltyp noch für die

Bindemittelkonzentration ein klarer Zusammenhang mit der Druckfestigkeit festgestellt. Unerwarteterweise führte die höchste Bindemittelkonzentration nie zur höchsten, sondern eher zu einer geringeren Druckfestigkeit im Vergleich mit den niedrigeren Bindemittelkonzentrationen. Das Füllmittel wirkte sich möglicherweise stärker auf die Druckfestigkeit aus als HPC und es war deshalb kein Einfluss der Bindemittelkonzentration zu erkennen.

Auch in der Literatur wurde ein Einfluss der Bindemittelkonzentration auf die Tablettendruckfestigkeit beschrieben. Becker et al. fanden, wie in der vorliegenden Arbeit für Lactose beobachtet, eher eine höhere Bruchkraft bei Tabletten, die mehr Bindemittel enthielten [280]. Sie verwendeten eine Mischung aus Lactose und MCC als Füllmittel und verglichen verschiedene Bindemittel, wobei die meisten, aber nicht alle, bei zunehmender Konzentration die mechanische Stabilität der Tabletten erhöhten. In einigen Fällen wurde der Effekt nicht bei allen Presskräften beobachtet. Ihre Ergebnisse waren somit ähnlich zu der vorliegenden Arbeit. Eine generelle Zunahme der Tablettenfestigkeit durch eine erhöhte Bindemittelkonzentration wie Hiremath [31] in seinem Buch beschrieb, konnte in den beiden Arbeiten nicht bestätigt werden. Keleb et al. granulierten Lactose mit PVP als Bindemittel und konnten bei Steigerung des Bindemittelanteils von 1,25 % auf 5 % eine signifikante Zunahme der Druckfestigkeit und eine Abnahme der Tablettenfriabilität feststellen [88]. Im Vergleich zu reinen Lactose-Tabletten fanden sie in zwei Studien eine höhere Druckfestigkeit und geringere Friabilität durch Hinzugabe von PVP [71,88]. Willecke et al. konnten bei der Steigerung der PVP- oder HPMC-Konzentration von 1 % auf 2 % ebenfalls eine Verbesserung der Tablettierbarkeit feststellen [42]. Nach Granulierung mit einem Schnellmischer war auch bei Mahours et al. für die untersuchte PVP-MCC-Chlorpheniramin-Formulierung bei höherem Bindemittelanteil die Bruchkraft der Tabletten erhöht und die Tablettenfriabilität erniedrigt [279]. Aus der vorliegenden Studie und der Literatur kann geschlussfolgert werden, dass eine Erhöhung der Bindemittelkonzentration in vielen Fällen in einer erhöhten Druckfestigkeit resultiert. In Abhängigkeit von der Formulierung bleibt in manchen Fällen die Erhöhung der Bindemittelkonzentration ohne Auswirkung auf die Druckfestigkeit der Tabletten.

Die Druckfestigkeit der DCP/MCC-Tabletten ist vergleichbar bis geringer als die der Tabletten mit Lactose und 3,5 % Bindemittel, aber höher als die der Tabletten mit Lactose und 2 % Bindemittel. Die Druckfestigkeit wird nicht nur durch die Formulierung, sondern auch durch das Herstellungsverfahren bestimmt. Durch den Wasserkontakt bei der Feuchtgranulierung kann sich die Tablettierbarkeit von Materialien verändern. Unterschiede zwischen den Ergebnissen von Studien zur Direkttablettierung und Studien mit Feuchtgranulierung vor der Tablettierung lassen sich somit erklären. Etzler et al. und Khorsheed et al. beobachteten beispielsweise für MCC eine starke Abnahme der Tablettierbarkeit nach Feuchtgranulierung [274,290]. Es wurde eine Korrelation zwischen dem Verformungsverhalten und der Änderung der Tablettierbarkeit nach der Feuchtgranulierung beschrieben [274]. Die Tablettierbarkeit von Materialien mit sprödem Verhalten wie DCP änderte sich durch

Feuchtgranulierung nicht, wohingegen plastisch verformbare Materialien wie MCC eine Verringerung der Tablettierbarkeit zeigten [274]. Die letztgenannte Beobachtung wurde durch eine Verdichtung während der Granulierung erklärt. Das vorverdichtete Zwischenprodukt lässt sich bei der Tablettierung weniger verdichten als ein nicht vorverdichtetes Produkt, was in einer weniger festen Tablette resultiert [274]. In der vorliegenden Studie wurde DCP verwendet. Dieses ist spröde und unlöslich in dem als Granulierflüssigkeit verwendeten Wasser sodass es nicht zur Veränderung der DCP-Partikel kommt [274]. Lactose zählt ebenfalls zu den spröden Füllmitteln [291] und würde deshalb in seiner Tablettierbarkeit durch Feuchtgranulierung nicht verändert werden, wenn man der Theorie von Khorsheed et al. folgt. Basierend auf dem unterschiedlichen Verformungsverhalten der verwendeten Füllmittel und der sich daraus ergebenden Veränderung der Materialeigenschaften durch die Feuchtgranulierung lassen sich die Unterschiede in der Druckfestigkeit erklären.

Es gibt weitere Erklärungen zur Veränderung der Materialeigenschaften durch Feuchtgranulierung. So wurden in einer Studie mit MCC eine Abnahme der Tablettierbarkeit in Abhängigkeit vom verwendeten L/S festgestellt [292]. Durch die Granulierung kommt es zur Verkleinerung von Bindeflächen, da die Granulate insgesamt eine kleinere Oberfläche haben als das Ausgangspulver. Diese wird durch die Glättung der Oberfläche sowie eine Abrundung und Verdichtung noch weiter verkleinert [292]. MCC besitzt eine poröse Struktur und sowohl kristalline als auch amorphe Bereiche [121]. Es ist unlöslich in Wasser, aber kann mit Wasser unter Bildung von Wasserstoffbrücken wechselwirken [121]. Die Wechselwirkungen mit Wasser führen zu einer Quellung der Partikel beim Kontakt mit der Granulierflüssigkeit und Schrumpfen während der Trocknung. Der Trocknungsvorgang führt dabei zu einer Verdichtung [121]. In der vorliegenden Studie wurde allerdings nicht MCC allein, sondern eine Mischung mit DCP verwendet, welches andere Eigenschaften als MCC besitzt und in größerem Anteil in der Mischung der Füllmittel enthalten war. Somit ist es wahrscheinlich, dass weder die Eigenschaften von MCC allein noch die Eigenschaften von DCP allein bestimmend für den Effekt waren, sondern beide Füllmittel gemeinsam zum Ergebnis führten. Osei-Yeboah et al. untersuchten ebenfalls eine Mischung von DCP und MCC [293]. Abweichend von der vorliegenden Studie nutzten sie zur Feuchtgranulierung einen Schnellmischer. Sie verwendeten unterschiedlich zusammengesetzte Mischungen von MCC und DCP (100:0; 60:40; 40:60; 20:80), wobei jeweils Povidon als Bindemittel eingesetzt wurde. Die Tablettierbarkeit wurde für alle Formulierungen mit steigendem L/S zunächst geringer, aber für die Mischungen stieg die Tablettierbarkeit nach einem Minimum wieder an. Die Tablettierbarkeit von MCC-Formulierungen war bei höheren L/S deshalb geringer als die der DCP/MCC-Formulierungen. Durch Zugabe von DCP konnte die feuchtgranulierbedingte Abnahme der Tablettierbarkeit somit vermindert werden [293]. Je mehr DCP verwendet wurde, desto stärker war dieser Effekt. Die Autoren erklärten dieses Ergebnis mit der bei steigendem L/S zunehmenden Partikelgröße. Größere Granulate werden bei der Tablettierung in mehr Teile gebrochen als kleinere

Granulate, wodurch mehr frische, von Schmiermittel nicht bedeckte Bindeflächen entstehen. Die ungeschmierten neuen Bindeflächen führen dann zur Bildung von stärkeren Bindungen, die in festeren Tabletten resultieren. DCP führt als sprödes Material zu einem erleichterten Bruch der Granulate und unterstützt damit die Entstehung festerer Tabletten [293]. Die in der vorliegenden Studie beobachtete geringere Tablettierbarkeit von DCP/MCC-Tabletten im Vergleich zu Lactose mit 5 % Bindemittel könnte durch den Effekt des L/S verursacht worden sein. Ein geringeres L/S würde gegebenenfalls zu einer höheren Druckfestigkeit bei DCP/MCC führen. Dies war aufgrund des zu hohen Feinanteils allerdings nicht umsetzbar. Auch ein höheres L/S könnte den Erkenntnissen von Osei-Yeboah et al. [293] folgend zu einer besseren Tablettierbarkeit führen. Abweichend von den Ergebnissen der vorliegenden Studie fanden Willecke et al. eine höhere Tablettierbarkeit für MCC-Granulate als für Lactose-Granulate [42]. Im Gegensatz zur vorliegenden Studie wurde kein DCP zu MCC kombiniert, was nach den Annahmen von Osei-Yeboah et al. [293] die Abnahme der Tablettierbarkeit von MCC durch Feuchtgranulierung vermindern würde.

Meng et al. tablettierte Granulate, die MCC (44 %), Lactose (44 %), Coffein (8 %) und PVP (4 %) enthielten und bei verschiedenen L/S hergestellt wurden [8]. Ein steigendes L/S führte ebenfalls zu Tabletten mit geringerer Druckfestigkeit und außerdem langsamerer Wirkstofffreisetzung. Die Porosität der Tabletten hing dabei direkt mit der Porosität der Granulate zusammen. Dichtere Granulate verminderten den Aufbau von Bindungen zur Erzeugung einer Tablette mit hoher Druckfestigkeit [8]. In einer Studie von Roggo et al. wirkte sich das L/S zwar auf die Granulatgröße aus, führte aber zu keiner signifikanten Veränderung der Tabletteneigenschaften [76].

Die zur Tablettierung verwendeten Granulate wiesen unterschiedliche Eigenschaften auf. Sie unterschieden sich zum Beispiel in der PSD oder der Friabilität. Die Eigenschaften des Zwischenprodukts Granulat sind bestimmend für die Eigenschaften des Endprodukts Tablette [294]. In der vorliegenden Arbeit konnte aber weder ein Zusammenhang zwischen den Quantilen der PSD und der Druckfestigkeit noch zwischen der Granulatfriabilität und der Druckfestigkeit festgestellt werden. Eine ähnliche Granulatfriabilität bei den Lactose-Chargen führte zu unterschiedlichen Druckfestigkeiten und DCP/MCC-Granulate mit unterschiedlichen Partikelgrößen führten zu gleicher Druckfestigkeit. Die Partikelgröße und die Granulatfriabilität schienen somit nicht bestimmend für die Eigenschaften der Tablette zu sein. Zu einem ähnlichen Ergebnis kam eine Untersuchung von Nguyen et al., die nur einen sehr geringen Einfluss der Granulatgröße auf die Tabletteneigenschaften fanden [289]. Auch Osei-Yeboah et al. konnten keine Korrelation zwischen Granulatgröße und Druckfestigkeit finden [270]. Hingegen beobachteten sie eine Korrelation zwischen der spezifischen Oberfläche der Granulate und der Druckfestigkeit sowie der Porosität der Granulate und der Druckfestigkeit [270]. Sie vermuteten außerdem, dass abhängig vom Pressdruck unterschiedliche Einflussfaktoren entscheidend für die Druckfestigkeit wären. Dabei sahen sie die Bindungsfläche bei geringen Pressdrücken als

dominierend an, wohingegen bei größerem Pressdruck die Stärke der Bindung entscheidend wäre [270]. Macho et al. fanden positive Auswirkungen einer breiten PSD [294]. Sie vermuteten, dass in diesem Fall der Raum zwischen großen Partikeln durch kleinere Partikel gefüllt werden könnte und dadurch bei gleichem Kraftaufwand festere Tabletten hergestellt werden würden [294]. Tao et al. und Osei-Yeboah et al. beobachteten bei Granulaten geringerer Porosität (gemessen durch Quecksilberporosimetrie) eine geringere Tablettierbarkeit [270,273]. Die Granulatdichte (Röntgentomographie) sahen Khorsheed et al. neben der Granulatstärke ebenfalls als sehr wichtig für die Tablettierbarkeit ihrer MCC-Granulate an [274]. Die Granulatdichte wurde in der aktuellen Studie nicht bestimmt, da keine geeignete Methode zur Verfügung stand. Bei Shi et al. sank bei MCC-Granulaten die Tablettierbarkeit mit steigender mittlerer Granulatgröße [295]. Allerdings waren die Granulatgrößen die Folge von unterschiedlichen L/S, sodass die Ursache für die Unterschiede in der Tablettierbarkeit die Granulatgröße, das L/S oder ein anderer Faktor sowie eine Kombination verschiedener Faktoren gewesen sein könnte. Mit steigendem L/S war auch eine verringerte Porosität (Quecksilberporosimetrie) ab L/S 25 und größer, eine geringere spezifische Oberfläche (Brunauer, Emmet und Teller Stickstoffadsorption) und eine höhere Fließfähigkeit (Ringscherzelle) beobachtet worden. Fonteyne et al. beobachteten ebenfalls härtere Tabletten bei der Tablettierung kleinerer Granulate, wobei die Druckfestigkeit der Tabletten mit deren Porosität korrelierte [161]. Die Granulatgröße könnte auch bedingt durch die Schmierung eine entscheidende Größe für die Tablettierbarkeit sein. Größere Partikel besitzen eine geringere spezifische Oberfläche, sodass der Anteil der mit Schmiermittel bedeckten Flächen größer ist als bei kleineren Granulaten mit größerer spezifischer Oberfläche. Die schmiermittelfreie Bindefläche ist somit bei größeren Granulaten gegenüber kleineren Granulaten verringert, die Bindungsstärke vermindert und die Tablettierbarkeit ebenfalls geringer [270]. Sun und Himmelpach begründeten eine schlechtere Tablettierbarkeit größerer Granulate mit einer geringeren Oberfläche zum Aufbau von Bindungen [269]. Gegensätzlich zu den beschriebenen Studien erhielten Mangal et al. härtere Tabletten aus größeren Granulaten [182]. Sie erklärten dies durch die unterschiedlichen Formulierungen der Granulate, die sie durch RC herstellten. Sie verwendeten unterschiedliche Bindemitteltypen, die außerdem unterschiedliche Partikelgrößen aufwiesen. Kleinere Bindemittelpartikel führten zu größeren Granulaten. Aufgrund der höheren Anzahl an feinen Granulatpartikeln befanden sich hier mehr Bindemittelpartikel an der Oberfläche und konnten während der Tablettierung Bindungen ausbilden.

Morkhade et al. fanden einen Zusammenhang zwischen Granulalfriabilität und Härte der Tabletten. Granulate höherer Friabilität führten zu härteren Tabletten [32]. Dies lässt sich dadurch erklären, dass der verstärkte Bruch der Granulate höherer Friabilität mehr neue Oberflächen generierte, über die mehr Bindungen in der Tablette aufgebaut werden konnten.

Zusammenfassend war in der aktuellen Studie wie auch in der Literatur der Pressdruck wichtig für die Druckfestigkeit. Bei den Lactose-Tabletten war die Bindemittelkonzentration ebenfalls entscheidend, während dies auf die DCP/MCC-Tabletten nicht zutraf. Auch diese Ergebnisse stimmen mit der Literatur überein, die einen Einfluss von Füllmittel und Bindemittelkonzentration beschrieb.

4.4.3.3 Feststoffanteil³

Der Feststoffanteil der Lactose-Chargen war höher als der Feststoffanteil der DCP/MCC-Chargen bei gleichem Pressdruck (Abbildung 40 links). Bei der Tablettierung erfolgt eine Verdichtung der Materialien durch Umordnung der Partikel, sowie deren Bruch und Verformung [290]. Das Ausmaß dieser Vorgänge ist abhängig von Pressdruck und den mechanischen Eigenschaften der Materialien [290]. Tabletten mit geringerem Feststoffanteil haben definitionsgemäß eine höhere Porosität. Es liegen somit weniger Interaktionen von Partikeln vor, die die mechanische Stabilität erhöhen. Bei Lactose-Chargen mit 2 % Bindemittel ist allerdings trotz höherer Kompressibilität die Tablettierbarkeit geringer als bei allen DCP/MCC-Chargen. Das Diagramm zur Kompaktierbarkeit (Abbildung 40 rechts) zeigt, dass bei gleichem Feststoffanteil die Druckfestigkeit der DCP/MCC-Tabletten höher ist als die der Lactose-Tabletten. Eine Erklärung könnte sein, dass zwar mehr interpartikuläre Wechselwirkungen bei den Lactose-Tabletten vorliegen, diese aber eine schwächere Bindungskraft aufweisen als die Bindungen in den DCP/MCC-Tabletten. In diesem Fall scheint die höhere Bindungsstärke in den DCP/MCC-Tabletten wichtiger für die Druckfestigkeit als die größere Anzahl an Bindungen in den Lactose-Tabletten. Nach Etzler et al. hängt die Qualität der interpartikulären Interaktion von den chemischen Eigenschaften der Oberfläche der Materialien ab [290].

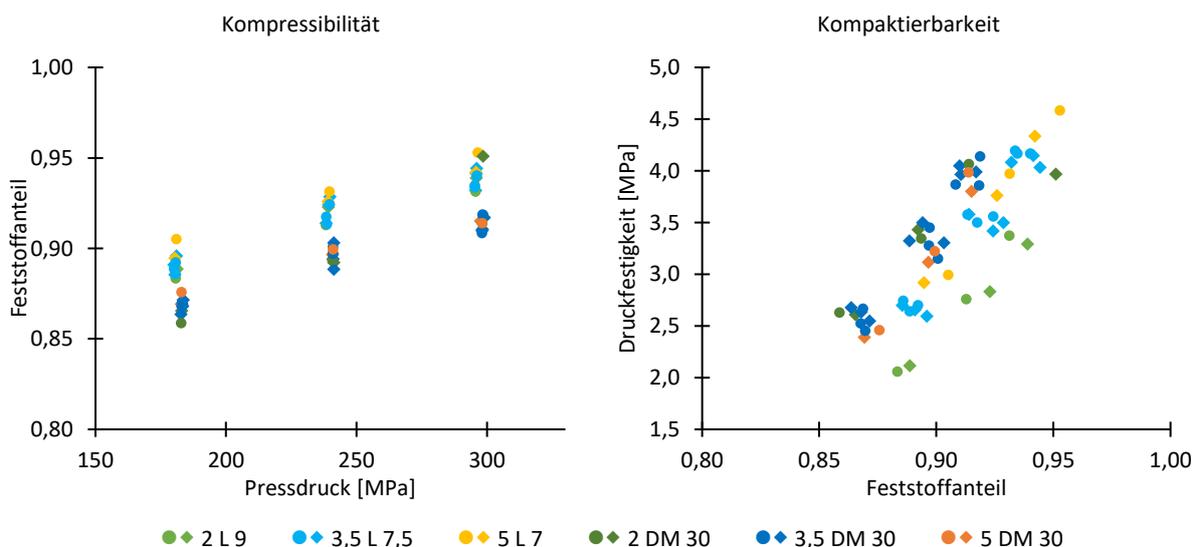


Abbildung 40: Kompressibilität und Kompaktierbarkeit der Lactose- und DCP/MCC Formulierungen mit unterschiedlichen Konzentrationen von SSL SFP (●) und SSL (◆) ($n=10$, \bar{x}).

³ Die Werte in diesem Kapitel weichen von den im Manuskript [164] angegebenen Werten ab, da in letzterem Fall zur Berechnung der Dichte der Pulvermischung das arithmetische Mittel anstatt wie angegeben das harmonische Mittel verwendet wurde. In der vorliegenden Arbeit wurde das harmonische Mittel verwendet.

Betrachtet man die Direktverpressung von binären Mischungen so ist die Druckfestigkeit hauptsächlich vom Feststoffanteil abhängig [296]. Wu et al. fanden einen proportionalen Zusammenhang zwischen dem Feststoffanteil und dem Logarithmus der Druckfestigkeit. Eine weitere Forschungsgruppe betonte die Wichtigkeit der Tablettenporosität und der Bindungsart für die mechanische Stabilität der Tablette [297]. Die Eigenschaften der Granulate wie Dichte hingegen waren nicht entscheidend. Ihre Annahmen zum Zusammenhang von Feststoffanteil und Druckfestigkeit konnten in der vorliegenden Studie allerdings nicht gezeigt werden, da in ihrem Fall die Anzahl der Wechselwirkungen entscheidender war als die Stärke.

4.4.3.4 Druckfestigkeit nach Lagerung

Auch nach der Lagerung über 13 Monate und Einstellung des Feuchtegleichgewichts bei 21 °C und 45 % r. F. wurden die Trends wie kurz nach der Herstellung beobachtet (Abbildung 41). Bei Lactose führte eine Erhöhung der Bindemittelkonzentration zu festeren Tabletten, während die Tabletten mit DCP/MCC diesen Trend nicht zeigten. Erneut führte eine Konzentration von 5 % Bindemittel in den DCP/MCC-Tabletten zu einer eher geringeren Druckfestigkeit als niedrigere Bindemittelkonzentrationen. Die Druckfestigkeit nach der Lagerung war bei allen Tablettenchargen geringer als kurz nach der Herstellung. Bei Lactose nahm die Druckfestigkeit im Mittel um 23 % ab, für die einzelnen Chargen streuten die Werte zwischen 17 % und 29 %. Bei DCP/MCC nahm die Druckfestigkeit im Mittel um 19 % ab, wobei die Druckfestigkeit mindestens um 15 % und maximal um 24 % abnahm. Die Änderung der Druckfestigkeit im Vergleich der Füllmittel lag somit in einer ähnlichen Größenordnung. Da zu dem Zeitpunkt kurz nach der Herstellung die Tabletten vorher nicht klimatisiert gelagert wurden, kann nicht abschließend beurteilt werden, ob eine andere Feuchte in den Tabletten oder die Lagerungszeit zu den unterschiedlichen Druckfestigkeiten geführt hat. Über die relative Feuchte bei der Lagerung ist bekannt, dass sie sich auf die mechanischen Eigenschaften der Tablette auswirken kann. Wasser kann als Weichmacher dienen und somit die Verformbarkeit verändern [163]. Picker-Freyer et al. verglichen die Lagerung von HPC bei 30 %, 45 % und 60 % r. F. und fanden keinen Unterschied auf die Verformung bei Tablettierung im ersten und zweiten Fall, aber für die höchste untersuchte Feuchte eine Zunahme der plastischen Verformung, die sich besonders bei der untersuchten HPC mit höchstem MW zeigte [163]. Die Bruchkraft konnte durch die starke plastische Verformbarkeit teilweise nicht mehr gemessen werden, da die Tabletten sich ohne Bruch weiter verformten. Stubberud et al. fanden ebenfalls als Folge einer Lagerung bei erhöhter Luftfeuchtigkeit eine veränderte Druckfestigkeit [298]. Für Lactose-Tabletten beobachteten sie eine erhöhte Druckfestigkeit und vermuteten Rekristallisation in den amorphen Regionen als Ursache. Für Lactose-PVP-Tabletten beobachteten sie hingegen eine Abnahme der Druckfestigkeit, die sie auf den Glasübergang des Polymers zurückführten. Keleb et al. fanden keinen Einfluss bei den von ihnen gewählten Lagerungsbedingungen auf die Druckfestigkeit [44]. Die Studien zeigen, dass je nach

Formulierung und Lagerungsbedingungen unterschiedliche Auswirkungen bestehen. Vorhersagen ohne Tests bei entsprechenden Bedingungen sind somit schwierig, da die Übertragbarkeit von anderen Produkten oder Bedingungen nicht unbedingt gegeben ist.

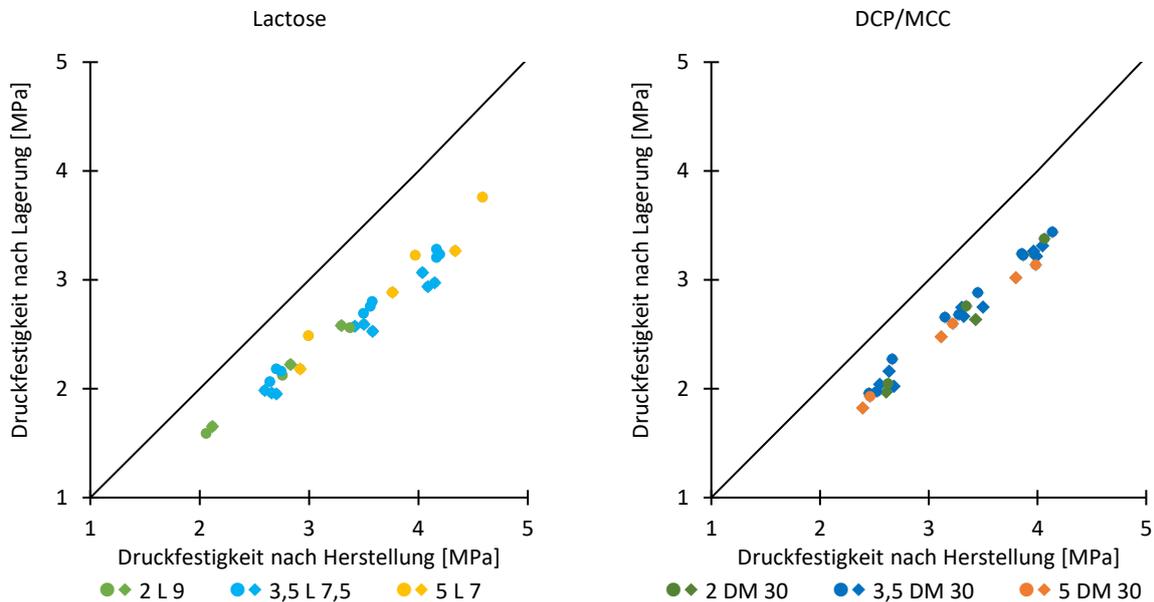


Abbildung 41: Veränderung der Druckfestigkeit über den Lagerzeitraum (einige Tage und 13 Monate nach Herstellung) bei Tabletten mit Lactose und DCP/MCC und unterschiedlichen Konzentrationen von SSL SFP (●) und SSL (◆) (n=10, \bar{x}).

4.4.3.5 Feststoffanteil nach Lagerung

Der Feststoffanteil folgte nicht einer chargenübergreifenden Veränderung über den Lagerungszeitraum wie die Druckfestigkeit (Abbildung 41, Abbildung 42). Im Mittel blieb der Feststoffanteil gleich, während er bei einzelnen Chargen über die Lagerung etwas zu- oder abnahm. Die veränderte Druckfestigkeit hängt somit nicht mit dem Feststoffanteil zusammen. In anderen Studien wurde eine Veränderung der Porosität durch die Lagerung beobachtet, die teils auch mit einem veränderten Zerfall in Zusammenhang gebracht wurde. Die Porositätsverringerung bei den in einer Studie untersuchten PVP-Tabletten wurde durch eine Zustandsänderung des Polymers erklärt [299]. Wenn die Glasübergangstemperatur durch erhöhte Feuchtigkeit oder erhöhte Temperatur überschritten wird, nimmt PVP ein größeres Volumen ein und die Porosität sinkt. Die in derselben Studie untersuchten HPC-Tabletten zeigten, wie auch in der aktuellen Studie, keine Veränderung der Porosität. Keleb et al. fanden eine signifikante Abnahme der Porosität über den Lagerzeitraum, die Druckfestigkeit änderte sich hingegen abhängig von der Formulierung nicht signifikant oder nahm signifikant zu [162]. In erstgenanntem Fall machte sich allerdings ein Einfluss der Temperatur und Feuchte auf die Druckfestigkeit bemerkbar, die bereits nach einem Tag auffiel.

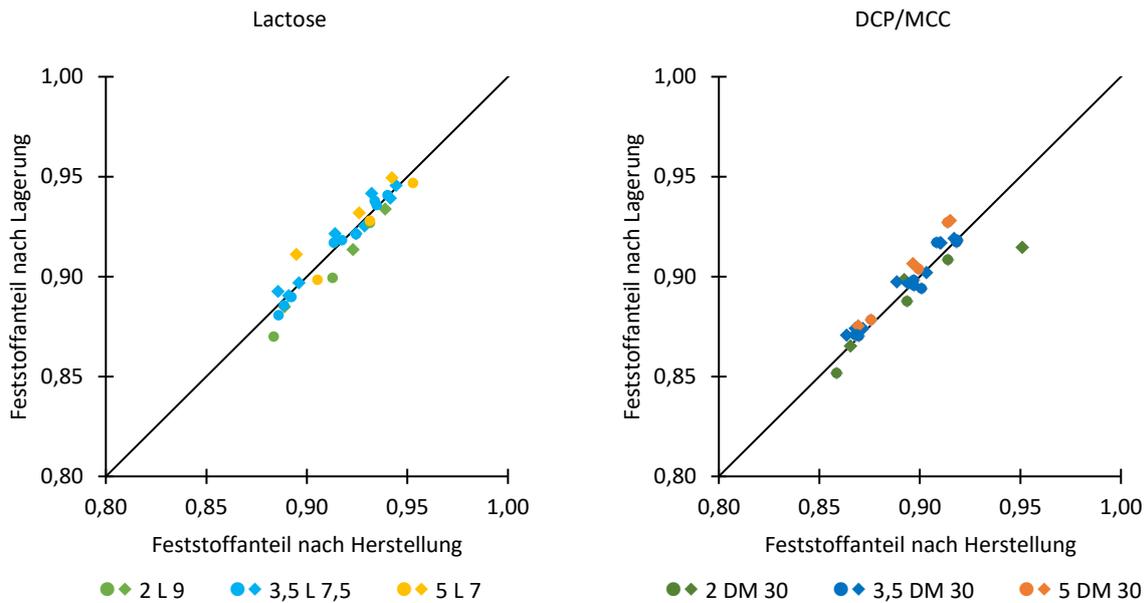


Abbildung 42: Veränderung des Feststoffanteils über den Lagerzeitraum bei Tabletten mit Lactose und DCP/MCC und unterschiedlichen Konzentrationen von SSL SFP (●) und SSL (◆) ($n=10, \bar{x}$).

4.4.3.6 Zerfall

Der Zerfallstest wurde wie in Kapitel 3.2.3.3 beschrieben mehrfach durchgeführt. Im aktuellen Kapitel werden Ergebnisse vorgestellt, die kurz nach der Herstellung unter irrtümlicher Verwendung einer nicht arzneibuchkonformen Maschenweite (1 mm) erhalten wurden.

Bei allen Lactose-Tabletten wurde optisch als Mechanismus eine Erosion beobachtet, wobei das Tablettenvolumen mit der Zeit immer weiter abnahm. Die Chargen erodierten innerhalb von 77 s bis 470 s so weit, dass sie durch den Siebboden fielen und erfüllten damit die Anforderung des europäischen Arzneibuchs (Abbildung 43). Ein Erosionsmechanismus wurde auch in anderen Studien beschrieben [230,254]. Die Erosion wurde sowohl durch einen größeren Pressdruck als auch durch einen höheren Bindemittelanteil verlangsamt. Mit ansteigender Konzentration des Bindemittels nahm der Einfluss des Pressdrucks zu. Der Einfluss des Bindemittelanteils ist möglicherweise auf eine höhere Viskosität im Bereich der Flüssigkeit rund um die Tablette zurückzuführen. Auf den Zusammenhang von HPC-Konzentration und Viskosität wurde im Kapitel 4.1.6 eingegangen. Im Vergleich mit gleichen Konzentrationen von SSL erodierten die mit SSL SFP hergestellten Tabletten etwas langsamer. Durch die kleinere Partikelgröße könnte das Bindemittel besser verteilt vorliegen und so an mehr Stellen bei Kontakt mit Wasser ein Gel bilden beziehungsweise die Viskosität erhöhen als SSL. Durch eine Schicht erhöhter Viskosität um die Tablette würde das weitere Eindringen von Wasser behindert und der Zerfall beziehungsweise die Erosion verlangsamt.

Ergebnisse und Diskussion

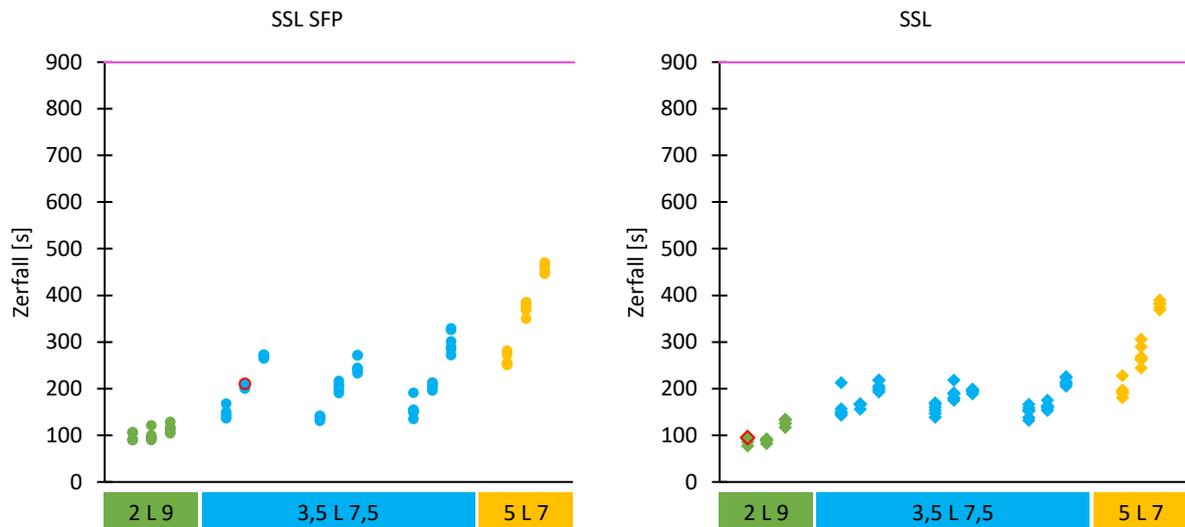


Abbildung 43: Zerfallszeiten der Tabletten mit Lactose als Füllmittel und unterschiedlichen Konzentrationen von SSL SFP (●) und SSL (◆). Der Pressdruck steigt innerhalb einer Formulierung von links nach rechts (180 MPa, 240 MPa, 300 MPa). Die Zerfallszeiten der einzelnen Tabletten sind eingezeichnet (n=6). Die pinke Horizontale markiert den Grenzwert des europäischen Arzneibuchs. Die rot umrandeten Tabletten entstammen einer Wiederholungsmessung, da ein Ausreißer gemessen worden war (3,5 SSL SFP L 7,5 240 MPa: >1500 s; 2 SSL L 9 180 MPa: 1280 s). Die dargestellten Ergebnisse wurden kurz nach der Herstellung unter Verwendung des irrtümlich falsch verwendeten Siebbodens mit 1 mm Maschenweite erhalten.

Es wurden Ähnlichkeiten zwischen Zerfallszeit und Druckfestigkeit gefunden. Dies lässt sich dadurch erklären, dass aus einem höheren Pressdruck eine geringere Porosität der Tablette resultiert. Es kommt zu mehr interpartikulären Wechselwirkungen, die ihrerseits die Druckfestigkeit erhöhen. Mehr Interaktionen und Bindungen sowie weniger Poren vermindern außerdem das Eindringen von Wasser in die Tablette und verlangsamen folglich ihren Zerfall. Auch wenn ein Zusammenhang von Zerfall und Druckfestigkeit in dieser Arbeit beobachtet wurde, kann er nicht generell erwartet werden. Der Tablettenzerfall korrelierte nicht mit der Druckfestigkeit in einer Studie von Arndt und Kleinebudde, die RC und Tablettierung betrachtete [254]. Die Reihenfolge der Chargen bei der Höhe der Druckfestigkeit entsprach nicht der Reihenfolge der Zerfallszeiten. Die Ergebnisse der Studien könnten sich unterscheiden, da unterschiedliche Herstellungstechniken verwendet wurden und Arndt und Kleinebudde außerdem verschiedene Bindemittelklassen verwendeten. Morkhade et al. hingegen beobachteten einen Anstieg der Zerfallszeit bei zunehmender Tablettendruckfestigkeit [32].

Beim Zerfall der DCP/MCC-Tabletten (Abbildung 44) erfüllte keine Charge die Anforderung des Arzneibuchs an einen Zerfall innerhalb von 900 s. Bei 15 von 30 Chargen zerfiel keine der sechs Tabletten innerhalb des Testzeitraums von 1500 s, dazu gehörte im Fall von SSL SFP sogar die Charge mit dem geringsten Bindemittelanteil beim geringsten Pressdruck. Es wurden innerhalb der einzelnen Chargen sehr große Streuungen der Zerfallszeiten gefunden. Anders als bei Lactose konnte keine Zunahme der Zerfallszeit als Folge eines höheren Pressdrucks oder einer höheren Bindemittelkonzentration identifiziert werden. Die Tabletten zerfielen im Fall von DCP/MCC eher als dass sie erodierten. Das Auseinanderfallen der Tablette anstelle einer Erosion bei der Verwendung von DCP als Füllmittel wurde auch von Beradi et al. beschrieben [112]. Die entstandenen Bruchstücke

waren teilweise so groß, dass sie auf dem Siebboden der Zerfallsapparatur verblieben. Dort zerfielen sie nicht weiter beziehungsweise erodierten so langsam, dass sie vor Ende des Tests den Siebboden nicht passierten und der Test als nicht bestanden bewertet werden musste. Die stark streuenden Werte könnten eine Folge von unterschiedlich großen Bruchstücken sein. Die extragranuläre Platzierung von xPVP könnte dazu geführt haben, dass das Wasser nicht genug in die ursprünglichen Granulate eindrang. Im Vergleich zu Lactose, die langsam durch das Wasser aufgelöst wurde und so zu erodierenden Tabletten führte, könnte MCC das Wasser gebunden haben, ohne dabei den Zerfall zu initiieren. Der für MCC an anderer Stelle beschriebene zerfallsfördernde Effekt [54] konnte in dieser Studie nicht beobachtet werden.

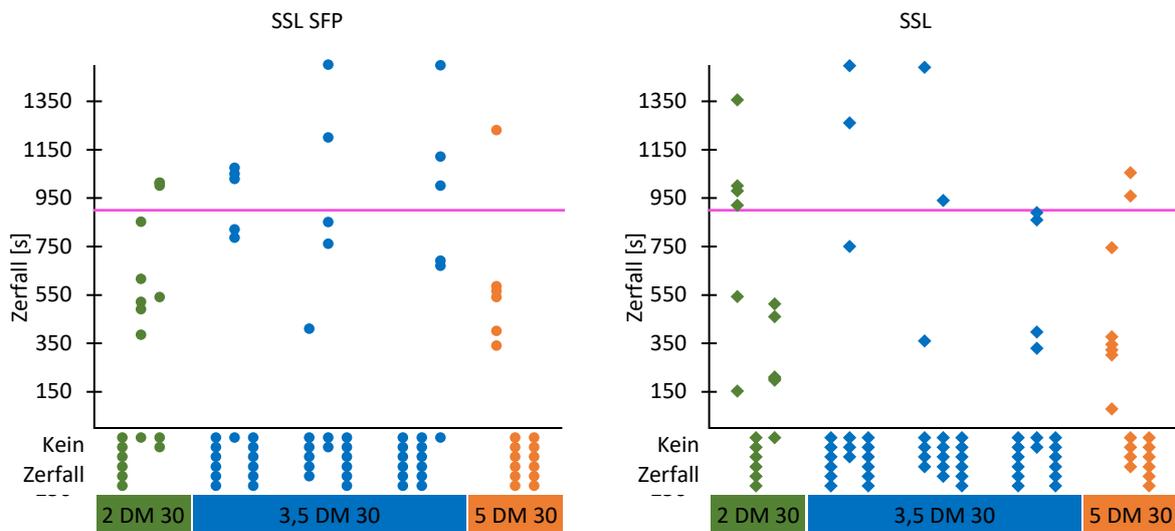


Abbildung 44: Zerfallszeiten der Tabletten mit DCP/MCC als Füllmittel und unterschiedlichen Konzentrationen von SSL SFP (●) und SSL (◆). Der Pressdruck steigt innerhalb einer Formulierung von links nach rechts (180 MPa, 240 MPa, 300 MPa). Die Zerfallszeiten der einzelnen Tabletten sind eingezeichnet (n=6). Die pinke Horizontale markiert den Grenzwert des europäischen Arzneibuchs. Die unter der x-Achse dargestellten Ergebnisse wurden kurz nach der Herstellung unter Verwendung des irrtümlich falsch verwendeten Siebbodens mit 1 mm Maschenweite erhalten.

In anderen publizierten Studien wurden sowohl ähnliche als auch gegenteilige Effekte zur vorliegenden Studie beobachtet. Becker et al. stellten Tabletten mit einer Lactose-MCC-Mischung als Füllmittel her [280]. Sie beobachteten ebenfalls mit zunehmender Bindemittelkonzentration eine Zunahme der Zerfallszeit. Allerdings war in einigen Fällen der Zerfall für die mittlere Bindemittelkonzentration am langsamsten. Auch Keleb et al. stellten in zwei Studien ebenso wie Mahours et al. in ihrer Studie bei Erhöhung der Bindemittelkonzentration einen verlangsamten Zerfall fest [71,88,279]. Anders als in der vorliegenden Studie beschrieben van den Ban und Goodwin die Zerfallszeit als nur abhängig vom Feststoffanteil [230]. Auch andere Autoren identifizierten den Feststoffanteil als sehr wichtig. In der Studie von Markl et al. wurde der Zerfall stark von der Struktur der Poren und der Dichte beeinflusst [297]. In einer Studie von Arndt und Kleinebudde variierte die Wichtigkeit des Feststoffanteils in Abhängigkeit vom Pressdruck [254]. Bei geringem Pressdruck und geringem Feststoffanteil wurde das Eindringen von Wasser durch die große Zahl von Poren ermöglicht [254]. Bei größerem Pressdruck und

höherem Feststoffanteil beschrieben sie einen zunehmenden Einfluss der Gelbildung [254]. Es kann geschlussfolgert werden, dass der Zerfall von verschiedenen Faktoren beeinflusst wird. Zu denen gehören beispielsweise der Pressdruck und in Folge die Porosität, das Bindemittel, seine Konzentration oder wie in einer vorherigen Studie gezeigt das Zerfallhilfsmittel und seine Platzierung. In der aktuellen Studie wurde der Zerfall der Lactose-Tabletten vorwiegend durch den Pressdruck und den Bindemittelanteil bestimmt, während Einflussfaktoren für die Tabletten mit DCP/MCC nicht ermittelt werden konnten. Ein großer Einfluss des Füllmittels kann abgeleitet werden.

4.4.3.7 Einfluss der Maschenweite und der Lagerzeit auf den Zerfall

Aufgrund der Verwendung von nicht arzneibuchkonformen Siebeinsätzen (Maschenweite 1 mm) im Zerfallstester bei der Überprüfung des Zerfalls zeitnah nach der Herstellung wurden die Zerfallstests nach Feststellung des Methodenfehlers elf Monate nach der Herstellung mit der arzneibuchkonformen Maschenweite von 2 mm wiederholt (s. auch 3.2.3.3). Der Einfluss der Lagerzeit sollte durch Wiederholung des Zerfallstests mit der Maschenweite 1 mm an ausgewählten Chargen geprüft werden.

Abbildung 45 und Abbildung 46 zeigen die Zerfallszeiten der Lactose- und DCP/MCC-Tabletten nach Lagerung bei einer Maschenweite von 2 mm. Die Wiederholung der Zerfallstests mit größerer Maschenweite lieferte für Lactose vergleichbare Ergebnisse, weder die Lagerzeit noch die Maschenweite zeigte einen Einfluss auf den Zerfall (Abbildung 47). Im Gegensatz dazu unterschied sich der für DCP/MCC-Tabletten gemessene Zerfall deutlich von der vorherigen Untersuchung. Aus diesem Grund sollen an dieser Stelle nur die Ergebnisse für DCP/MCC diskutiert werden. Auf eine Vergleichsabbildung wie für Lactose wurde verzichtet, da für alle Chargen, bei denen mindestens eine Tablette nicht im Messzeitraum zerfiel, kein Mittelwert berechnet werden konnte und so nur wenige Datenpunkte vorhanden waren. Außerdem wird bereits beim Vergleich von Abbildung 44 und Abbildung 46 der Unterschied deutlich. Bei größerer Maschenweite (2 mm) zerfielen 26 von 30 DCP/MCC-Chargen innerhalb der vom Arzneibuch geforderten Zeit. Nur bei 5 % Bindemittel und einem Pressdruck von mindestens 240 MPa war der Zerfall zu langsam. Die Unterschiede der Zerfallszeiten waren mit im Mittel 30 s für den schnellsten Zerfall mit 2 % SSL bei einem Pressdruck von 180 MPa und mehr als 25 min für den langsamsten Zerfall mit 5 % Bindemittel und 300 MPa Pressdruck sehr groß. Wie bei den Lactose-Tabletten verlangsamte ein höherer Pressdruck bei jeder Formulierung den Zerfall, wobei der Pressdruck bei höherer Konzentration des Bindemittels einen stärkeren Einfluss hatte. Ebenso wie bei Lactose zerfielen die Tabletten mit größerem Bindemittelanteil langsamer. Im Vergleich der Füllmittel fällt auf, dass der Einfluss des Pressdrucks bei Tabletten mit DCP/MCC größer war als bei Tabletten mit Lactose. Dies führte zu einem schnelleren oder ähnlich schnellen Zerfall bei DCP/MCC im Vergleich zu Lactose für einen Pressdruck von 180 MPa. Bei 240 MPa zerfielen Chargen mit DCP/MCC eher langsamer und bei 300 MPa wesentlich langsamer als vergleichbare Chargen mit

Ergebnisse und Diskussion

Lactose. Der langsamere Zerfall könnte durch die geringere Löslichkeit von sowohl DCP als auch MCC im Vergleich zu Lactose verursacht worden sein. Der bei 180 MPa und geringem Pressdruck beobachtete sehr schnelle Zerfall der DCP/MCC-Tabletten könnte durch eine höhere Porosität der Tablette im Vergleich zur entsprechenden Lactose-Tablette erklärt werden. Aufgrund der unterschiedlichen Zerfallszeiten der Tabletten in Abhängigkeit vom Füllmittel lässt sich ableiten, dass ein geeignetes Zerfallhilfsmittel sowie seine Platzierung immer spezifisch für ein Füllmittel ausgewählt werden muss.

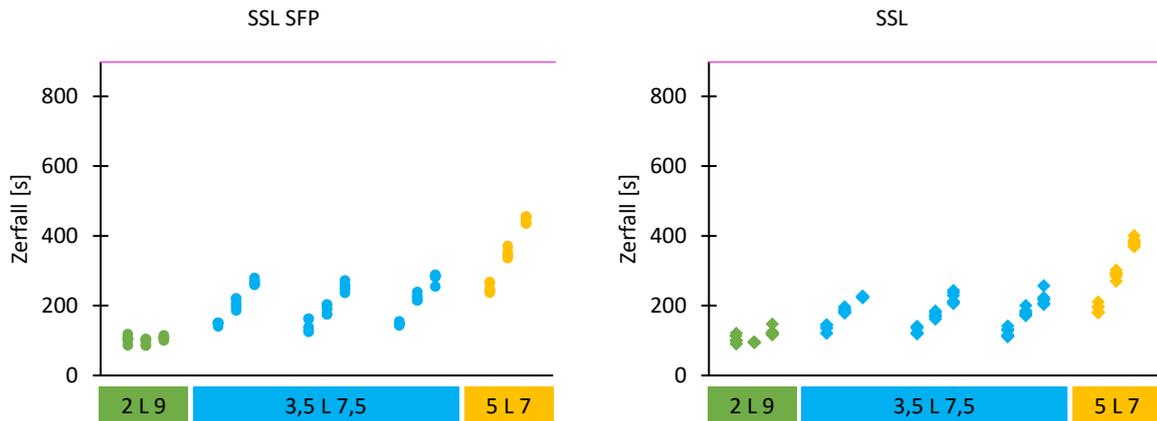


Abbildung 45: Zerfallszeiten der Tabletten mit Lactose als Füllmittel und unterschiedlichen Konzentrationen von SSL SFP (●) und SSL (◆) nach elf Monaten Lagerung bei einer Maschenweite von 2 mm. Der Pressdruck steigt innerhalb einer Formulierung von links nach rechts (180 MPa, 240 MPa, 300 MPa). Die Zerfallszeiten der einzelnen Tabletten sind eingezeichnet (n=6). Die pinkle Horizontale markiert den Grenzwert des europäischen Arzneibuchs.

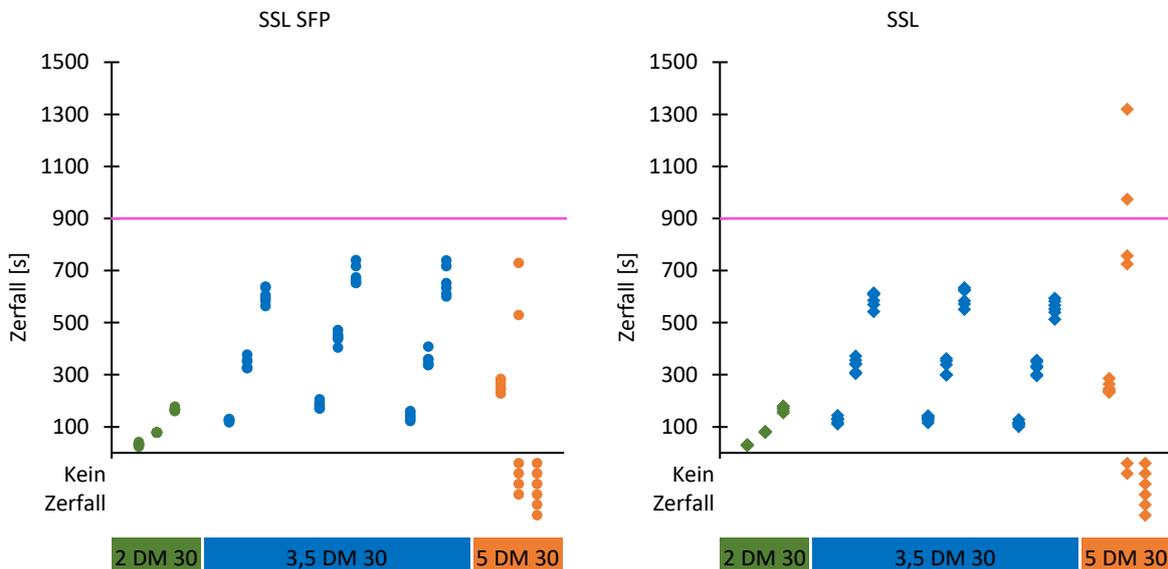


Abbildung 46: Zerfallszeiten der Tabletten mit DCP/MCC und unterschiedlichen Konzentrationen von SSL SFP (●) und SSL (◆) nach elf Monaten Lagerung bei einer Maschenweite von 2 mm. Der Pressdruck steigt innerhalb einer Formulierung von links nach rechts (180 MPa, 240 MPa, 300 MPa). Die Zerfallszeiten der einzelnen Tabletten sind eingezeichnet (n=6). Die pinkle Horizontale markiert den Grenzwert des europäischen Arzneibuchs. Die unter der x-Achse dargestellten Tabletten zerfielen nicht innerhalb des Testzeitraums von 1500 s.

Ergebnisse und Diskussion

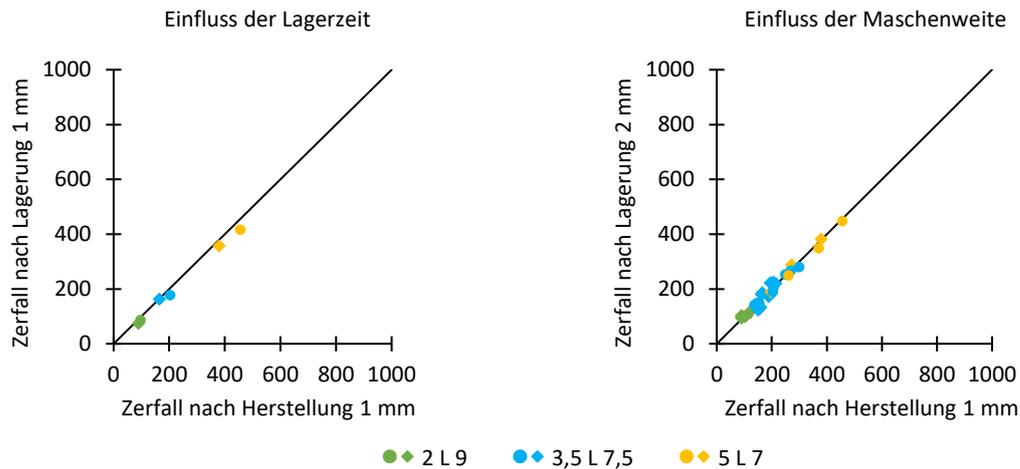


Abbildung 47: Zerfallswerte für Lactose-Tabletten mit verschiedenen Konzentrationen von SSL SFP (●) und SSL (◆) in Abhängigkeit von Lagerzeit (Auswahl von Chargen) und Maschenweite (alle Chargen) ($n=6, \bar{x}$).

Durch Wiederholung des Zerfallstests bei der Maschenweite 1 mm an drei beispielhaft gewählten Chargen wurde überprüft, ob der Zerfall der DCP/MCC-Tabletten durch die Lagerzeit oder die Maschenweite beeinflusst wurde (nicht abgebildet). Die Zerfallszeiten schienen sich über den Lagerzeitraum nicht zu ändern, sodass die abweichenden Ergebnisse auf die Maschenweite zurückgeführt wurden. Der große Unterschied des Einflusses der Maschenweite auf den Zerfall von Lactose- im Vergleich zu DCP/MCC-Tabletten wurde auf den Zerfallsmechanismus zurückgeführt (Abbildung 48). Nimmt man an, dass bei Lactose durch Erosion das Material nach und nach gelöst und somit von der Tablette abgetragen wurde, ist die Maschenweite zunächst nicht relevant, da die erodierende Tablette lange Zeit zu groß zur Passage ist und die gelösten Bestandteile durch die Maschen nicht aufgehalten werden. Irgendwann ist von der Tablette nur noch eine dünne Scheibe vorhanden. Wenn diese in kleinere Stücke bricht, könnte die Maschenweite relevant werden, da die Bruchstücke eher durch die größeren Maschen fallen würden als durch kleinere. An diesem Punkt erodierten die Bruchstücke aber scheinbar so schnell, dass die Maschenweite keinen großen Einfluss hatte. Beim klassischen Zerfall, der für DCP/MCC beobachtet wurde, trennten sich von der Tablette viele Agglomerate ab, die aus zusammengelagerten Granulaten bestehen könnten. Diese zerfielen weiter oder erodierten bis sie durch die Maschen der Zerfallstestapparatur fielen. Häufig bildeten sich nicht nur Agglomerate, sondern die ursprüngliche Tablette gab nach und nach Agglomerate ab. Je nach Maschenweite, wurde der Zerfall optisch anders wahrgenommen. Bei 1 mm Maschenweite konnten größere Bruchstücke, die sich von den DCP/MCC-Tabletten abgetrennt hatten, durch Verbleiben auf dem Siebboden wahrgenommen werden. Bei 2 mm Maschenweite hingegen fielen sie häufig direkt durch den Siebboden, sodass sie nicht weiter wahrgenommen wurden. Die abgetrennten Agglomerate unterschieden sich in ihrer Größe, sodass es zur starken Streuung der Zerfallszeiten innerhalb einer Charge kam, wenn einige Agglomerate größer als die Maschen waren (Abbildung 44). Im Fall von 5 SSL SFP DM und 5 SSL DM bei 300 MPa waren bei Beendigung des Zerfallstest (Maschenweite 2 mm) neben einer durch Abtrennung von Agglomeraten entstandenen kleineren Tablette mit rauer Oberfläche ein

bis mehrere Agglomerate auf dem Siebboden vorhanden. Durch den größeren Bindemittelanteil in Kombination mit dem hohen Pressdruck war die Abtrennung von Agglomeraten behindert beziehungsweise die abgetrennten Agglomerate waren möglicherweise größer als bei geringerer Bindemittelkonzentration und konnten die Apparatur deshalb nicht durch den Siebboden verlassen.



Abbildung 48: Zerfallsmechanismen.

Es lässt sich schlussfolgern, dass der Zerfall von DCP/MCC-Tabletten wie der von Lactose-Tabletten von Pressdruck und Bindemittelanteil beeinflusst wird. Durch das Füllmittel wurde der Mechanismus des Zerfalls bestimmt. Dadurch lässt sich der große Einfluss der Maschenweite bei DCP/MCC-Tabletten im Vergleich zu Lactose-Tabletten erklären.

4.4.4 Optimierung der DCP/MCC-Formulierung

4.4.4.1 Einleitung

Die Tabletten mit DCP/MCC zerfielen teilweise wesentlich langsamer als vergleichbare Tabletten mit Lactose und einige Chargen zerfielen nicht innerhalb der Vorgaben des Arzneibuchs. Aus diesem Grund wurde versucht den Zerfall durch einen Wechsel des Zerfallhilfsmittels zu optimieren. Neben extragranulärem xPVP zeigte in der Studie „Kombination von HPC und Zerfallhilfsmittel“ auch intragranuläre xCMC einen guten Einfluss auf den Zerfall (4.2.3.3, 4.2.4). Der Wechsel der Position des Zerfallhilfsmittels könnte außerdem das Eindringen von Wasser auch in das Innere der Granulate innerhalb der Tablette verbessern. Da Tabletten mit 5 % Bindemittel den langsamsten Zerfall zeigten, wurden mit dem Standardbindemittel SSL SFP Granulate und Tabletten mit intragranulärer xCMC hergestellt.

4.4.4.2 Granulate

Bei gleichen Prozesseinstellungen wie für die äquivalente Charge in der zuvor durchgeführten Studie führte xCMC als Teil der Pulvermischung zu einem Anstieg des Feinanteils und der übergroßen Granulate und somit zu einer breiteren Verteilung (Abbildung 35, Abbildung 49). Eine Verbreiterung der PSD bei gleichem L/S durch die Zugabe eines Zerfallhilfsmittel wurde in der Studie „Kombination von HPC und Zerfallhilfsmittel“ (4.2) bereits beschrieben. Diese wurde mit der Wasseraufnahme durch das Zerfallhilfsmittel erklärt, welche das zur Auflösung des Bindemittels verfügbare Wasser reduzierte. Die zu geringe Menge von Wasser führt bei der Feuchtgranulierung häufig zur Bildung breiter Verteilungen mit hohem Feinanteil aber auch sehr großen Agglomeraten. In der Optimierungsstudie konnte durch eine Erhöhung des L/S die Breite der PSD reduziert werden, vor allem durch eine Abnahme der sehr großen Agglomerate. Um eine bessere Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu

erreichen, wurde mit der L/S 30-Charge weitergearbeitet, obwohl ein L/S von 40 oder höher in einer engeren PSD resultierte.

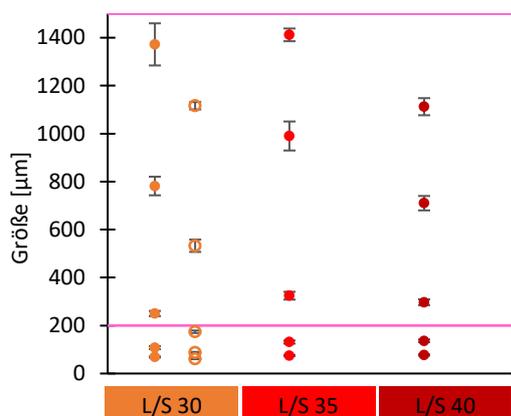


Abbildung 49: Partikelgrößenverteilungen der Granulate mit DCP/MCC, 5% SSL SFP und xCMC hergestellt mit unterschiedlichen L/S nach dem Trocknen (●) und nach dem Sieben (○) dargestellt als x10, x25, x50, x75, x90 (n=3; $\bar{x} \pm sd$). Die pinken Horizontalen markieren den unteren x50 sowie oberen x90 Grenzwert.

Der Massenfluss der Granulate nach dem Turbosieb mit durchschnittlich 30,7 g/s (n=3) war langsamer als bei den DCP/MCC-Granulaten mit extragranulärem xPVP (35,6 g/s, Abbildung 37). Das schlechtere Fließverhalten könnte durch die im Vergleich zur äquivalenten Charge ohne Zerfallhilfsmittel breitere PSD verursacht sein. Die Spanne der gesiebten xCMC-Granulate war mit 6,1 größer als die der Vergleichscharge 5 SSL SFP DM 30 mit einer Spanne von 3,2. Allerdings zeigten andere Chargen mit noch breiterer PSD (7,1 bei 2 SSL SFP DM 30 und 7,7 bei 2 SSL DM 30) eine ähnliche Fließgeschwindigkeit wie 5 SSL SFP DM 30. Die Breite der Verteilung kann somit nicht der (einzige) Grund für das abweichende Fließverhalten sein. Andere Gründe wären beispielsweise eine weniger glatte Partikeloberfläche, eine andere Form der Partikel oder eine geringere Granulatdichte.

Die Friabilität der Granulatcharge mit xCMC war mit im Mittel 6,0 % (n=3) größer als die der Vergleichscharge ohne Zerfallhilfsmittel mit 3,0 %. Der Unterschied könnte an der unterschiedlichen Granulatgrößenverteilung liegen. Die kleineren Agglomerate in der xCMC-Charge besitzen eine größere spezifische Oberfläche, die mehr Angriffsfläche für den zur Friabilitätstestung verwendeten Luftstrom bietet. Durch die Wasseraufnahme der xCMC während der Granulierung wurde außerdem wahrscheinlich weniger Bindemittel gelöst, sodass weniger Bindungen in den Granulaten entstanden und die Granulate deshalb fragiler wurden. Ein Zerfallhilfsmittel könnte außerdem die Bindungsstärke reduzieren.

4.4.4.3 Tabletten

Bei der Druckfestigkeit wurde ebenso wie bei der Granulatfriabilität eine geringere mechanische Stabilität der Charge mit intragranulärer xCMC im Vergleich zu extragranulärem xPVP festgestellt (Tabelle 19, Abbildung 39 rechts). Der Zielwert für die Druckfestigkeit konnte bei 180 MPa noch nicht erreicht werden, sondern wurde erst bei der Charge von 240 MPa gemessen. Über den

Lagerungszeitraum verringerte sich die Druckfestigkeit und erfüllte nur noch bei 300 MPa Pressdruck die Anforderungen an die Druckfestigkeit. Der Feststoffanteil veränderte sich hingegen nicht über die Lagerung. Die extragranuläre Platzierung von xPVP war somit der intragranulären Platzierung von xCMC in Bezug auf die Druckfestigkeit überlegen. Die geringere Druckfestigkeit lässt sich nicht durch den Feststoffanteil begründen, da dieser teilweise vergleichbar war. Die Stärke der Bindungen spielt somit wahrscheinlich eine größere Rolle als die Anzahl der Bindungen. In der Studie „Kombination von HPC und Zerfallhilfsmittel“ (4.2) wurden gegenteilige Effekte beobachtet. Bei Verwendung von 5 SSL SFP und intragranulärer xCMC wurde eine größere Druckfestigkeit als bei extragranulärem xPVP festgestellt (4.2). Die Unterschiede könnten durch die Verwendung eines anderen Füllmittels erklärt werden. Die in 4.4.3.2 präsentierten Ergebnisse zeigten bereits, dass ein Wechsel des Füllmittels zu einer Veränderung der Druckfestigkeit führen kann. Auch ein Wechsel des Bindemittels kann den Einfluss des Zerfallhilfsmittels und seiner Platzierung verändern. Für die HPC-Typen SL und SL FP wurden ähnliche Druckfestigkeiten bei intragranulärer xCMC und extragranulärem xPVP ermittelt (4.2.4), wohingegen bei SSL SFP Unterschiede beobachtet wurden. Die geringe Druckfestigkeit von 5 SSL SFP DM 30-xCMC könnte auch durch die ungünstige PSD verursacht worden sein. Ein Einfluss der Porosität der Granulate, die in vielen Studien als wichtig für die Druckfestigkeit beschrieben wird (4.4.3.2), konnte nicht untersucht werden.

Tabelle 19: Druckfestigkeit (n=10), Feststoffanteil (n=10) und Zerfall (n=6) der Charge 5 SSL SFP DM 30-xCMC in Abhängigkeit vom Pressdruck ($\bar{x} \pm sd$). Für die Druckfestigkeit und den Feststoffanteil ist der Wert kurz nach der Herstellung und nach 13 Monaten Lagerung zu finden. Für den Zerfall ist der Wert kurz nach der Herstellung mit 1 mm Maschenweite sowie nach elf Monaten Lagerung und 1 mm sowie 2 mm Maschenweite angegeben.

Pressdruck [MPa]	180	240	300
Druckfestigkeit [MPa] nach Herstellung	1,63 ± 0,11	2,22 ± 0,10	2,69 ± 0,17
Druckfestigkeit [MPa] nach Lagerung	1,17 ± 0,08	1,70 ± 0,09	2,28 ± 0,10
Feststoffanteil nach Herstellung	0,84 ± 0,00	0,88 ± 0,00	0,90 ± 0,00
Feststoffanteil nach Lagerung	0,85 ± 0,00	0,88 ± 0,00	0,91 ± 0,00
Zerfall [s] nach Herstellung (1 mm)	126 ± 8	229 ± 20	339 ± 18
Zerfall [s] nach Lagerung (2 mm)	126 ± 10	271 ± 15	380 ± 11
Zerfall [s] nach Lagerung (1 mm)			380 ± 14

Der Zerfall konnte durch den Wechsel des Zerfallhilfsmittels und seiner Platzierung erfolgreich verbessert werden. Während bei extragranulärem xPVP innerhalb von 1500 s keine der sechs Tabletten zerfiel, benötigten die Tabletten mit intragranulärer xCMC weniger als 400 s. Die optimierte Formulierung führte zu den Vorgaben des Arzneibuchs entsprechenden Zerfallszeiten. Der Zerfall war schneller als bei Lactose-Chargen mit gleicher HPC-Konzentration. Die Verbesserung des Zerfalls gegenüber extragranulärem xPVP könnte durch eine bessere Verteilung des Zerfallhilfsmittels in der Tablette verursacht worden sein. So wurde das Wasser nicht nur zwischen die Granulate, sondern in die Granulate hineingezogen und konnte dort die intragranulären Bindungen aufbrechen. Die Ergebnisse der Zerfallstests machen außerdem deutlich, dass für die Auswahl des Zerfallhilfsmittels die

Formulierung betrachtet werden muss. Während xPVP extragranulär sich in zwei Studien als adäquates Zerfallhilfsmittel für Lactose-Formulierungen zeigte, war es für das Füllmittel DCP/MCC nicht die richtige Wahl. Ekmekciyan et al. fanden in ihrer Studie heraus, dass je nach verwendetem Füll- (DCP vs. Lactose) und Bindemittel (Ethylcellulose vs. HPC vs. PVP vs. PVP-Vinylacetat) die Zerfallhilfsmittel (xCMC vs. NSG vs. xPVP) unterschiedlich gut funktionierten [97]. Entscheidend war dabei, wie viel und wie schnell Wasser von allen Bestandteilen gebunden wurde und wie viel Wasser das Zerfallhilfsmittel für seine Aktivierung brauchte. Die Autoren stellten deshalb die „competing for water“-Hypothese auf. In der vorliegenden Studie könnte eine unterschiedliche Wasseraufnahme-Geschwindigkeit und aufgenommene Wassermenge von Lactose, MCC, DCP, xCMC und xPVP die Unterschiede in der Eignung des Zerfallhilfsmittels bedingt haben.

4.4.5 Zusammenfassung

In dieser Studie wurde der Einfluss der Bindemittelpartikelgröße, des Bindemittelanteils und des Füllmittels auf die Granulierung und Tablettierung sowie des Pressdrucks auf die Tablettierung untersucht. Dabei wurden erfolgreich Granulate und Tabletten aus zwei HPC-Typen (SSL SFP oder SSL) in einem Anteil von 2 %, 3,5 % oder 5 %, verschiedenen Füllmitteln (Lactose oder DCP/MCC) und unterschiedlichen Zerfallhilfsmitteln (xPVP extragranulär oder xCMC intragranulär) hergestellt. Die Ergebnisse zeigten, dass Veränderungen in der Formulierung Veränderungen im Prozess erfordern. Bei Lactose wurde dies schon bei der Granulierung ersichtlich, wo ein geringerer Anteil des Bindemittels ein höheres L/S erforderte. Auch der Wechsel des Füllmittels von Lactose zu DCP/MCC konnte nur durch Anpassung des L/S durchgeführt werden. DCP/MCC-Formulierungen mussten bei deutlich höherem L/S granuliert werden, waren dafür aber robuster gegenüber der Änderung der Bindemittelkonzentration. Bei Granulierung mit gleichem L/S war ein höherer Bindemittelanteil von Vorteil, da ein geringerer Feinanteil erhalten wurde. Granulate, die DCP/MCC enthielten, wiesen eine höhere Flussrate auf, was durch eine höhere Dichte bedingt sein könnte. Bei der Friabilität wurde hingegen kein genereller Einfluss des Füllmittels beobachtet. Bei DCP/MCC-Granulaten konnte allerdings ein Einfluss des Bindemittelanteils gemessen werden, wobei ein höherer Anteil zu stabileren Granulaten führte. Im Gegensatz dazu zeigte sich bei der Druckfestigkeit der Effekt des Bindemittelanteils nur bei Lactose- und nicht bei DCP/MCC-Tabletten. Welches Füllmittel zu einer höheren Druckfestigkeit führte, war deshalb abhängig vom Bindemittelanteil, wobei die höchste Druckfestigkeit durch 5 % Bindemittel und Lactose als Füllmittel erhalten wurde. Beim Zerfall konnte bei beiden Füllmitteln der Einfluss des Bindemittelanteils festgestellt werden. Eine größere Menge Bindemittel verlangsamte diesen. Der Pressdruck und das Füllmittel wirkten sich ebenfalls auf den Zerfall aus. Das in einer vorherigen Studie als aussichtsreich identifizierte xPVP konnte in extragranulärer Verwendung in den DCP/MCC-Tabletten keinen so guten Zerfall auslösen wie in den Lactose-Tabletten. Die DCP/MCC-Formulierung konnte durch Wechsel zu intragranulärer xCMC in

Bezug auf den Zerfall optimiert werden, wohingegen die mechanische Stabilität von Granulaten und Tabletten verringert wurde. Die Partikelgröße des Bindemittels zeigte nur an wenigen Stellen kleine Effekte und schien somit bei den verwendeten Prozesseinstellungen und den gewählten Formulierungen vernachlässigbar zu sein.

Diese Studie zeigt, wie die Tablettierbarkeit durch Variation der Formulierung verändert werden kann und welche Prozesseinstellungen angepasst werden müssen, um die Formulierungen verarbeiten zu können. Außerdem wird deutlich, welche Auswirkungen kleine Veränderungen in der Analytik haben können. Einige Aspekte bleiben unbeachtet und sollten in weiteren Studien untersucht werden. Bindemittel sind nicht nur in unterschiedlichen Partikelgrößen, sondern auch in unterschiedlichen MWs verfügbar. Wie sich eine Veränderung des MW auf die Verarbeitbarkeit und Produkteigenschaften auswirken würde, kann durch diese Studie nicht vorhergesagt werden. Außerdem wäre zu überprüfen, wie sich die Zugabe verschiedener Arzneistoffe, insbesondere bei hoher Dosierung, auf die Tablettierbarkeit auswirkt.

4.5 Einfluss der Bindemittleigenschaften auf Granulierung und Tablettierung⁴

4.5.1 Einleitung und Ziele

Bei der Granulierung und Tablettierung werden verschiedene Hilfsstoffe zur Erfüllung verschiedener Funktionen eingesetzt. Dabei können Hilfsstoffe aus der gleichen Stoffgruppe zu unterschiedlichen Produkten führen. Im Fall der Polymere kann das auch zutreffen, wenn sie auf dem gleichen Monomer basieren. Bei der in dieser Arbeit im Fokus stehenden HPC können die Ursachen verschiedene Veränderungen am Polymer sein. Das Monomer ist bei HPC (beta-D-)Glucose [16,33]. Durch beta-1,4-glycosidischer Verknüpfung der Glucoseeinheiten entsteht eine Kette, die als Cellulose bezeichnet wird. Durch Ersetzen des Wasserstoffatoms der freien Hydroxygruppen können aus Cellulose verschiedene Derivate hergestellt werden. Im Fall der HPC wird mit Propylenoxid substituiert, sodass Hydroxypropyl-Reste in das Molekül eingebaut werden. In Abhängigkeit von der Anzahl der substituierten Hydroxygruppen, auch bezeichnet als durchschnittlicher Substitutionsgrad, der Substituenten-Kettenlänge bei substituierbaren Substituenten, auch bezeichnet als durchschnittlicher molarer Substitutionsgrad, sowie der Kettenlänge der Glucosekette, auch bezeichnet als durchschnittlicher Polymerisationsgrad, variieren die Eigenschaften der HPC. Dadurch lässt sich HPC nicht nur als Bindemittel, sondern auch beispielsweise als Gelbildner, Viskositätserhöher, Filmbildner oder Matrixbildner einsetzen. Auch wenn ein Polymer für eine bestimmte Funktion, wie beispielsweise die des Bindemittels, gesucht wird, gibt es eine Reihe von geeigneten Handelsprodukten, die auf dem gleichen Monomer basieren. Die in dieser Arbeit verwendeten HPCs können alle als Bindemittel verwendet werden, unterscheiden sich allerdings in ihrem MW. Firmen vermarkten beispielsweise HPCs mit einem MW zwischen 40.000 Da und 280.000 Da als Bindemittel für die Feuchtgranulierung [181].

Auch wenn die molaren Eigenschaften gleich sind, können sich Unterschiede in den partikulären Eigenschaften auf den Verarbeitungsprozess und das Produkt auswirken. Zu diesen zählen unter anderem die PSD und die Oberflächenbeschaffenheit, die sich auf Charakteristika wie das Fließverhalten und die Auflösungsgeschwindigkeit auswirken können. Mit dem Einfluss der Partikelgröße und -morphologie beschäftigten sich einige Studien [38,57,121,158,161,215–218]. Trotz kontrollierten Herstellungsverfahren der Hilfsstoffe, kommt es zu Schwankungen der Produktqualität, die sich in abweichenden Eigenschaften zwischen verschiedenen Chargen widerspiegeln können. Auch diese nicht vermeidbaren Schwankungen bei den Ausgangsstoffen können sich auf das mit ihnen hergestellte Produkt auswirken. Dies wurde beispielsweise für den Hilfsstoff MCC beschrieben, deren Rohstoff Cellulose natürlichen Ursprungs ist [58].

⁴ Die Ergebnisse dieser Studie wurden teilweise auf dem Poster „Influence of binder properties on the performance in twin-screw granulation and tableting“ [300] präsentiert (s. Posterpräsentationen).

Aufgrund der Variationsmöglichkeiten innerhalb eines Stoffes muss für ein Produkt genau untersucht und spezifiziert werden, welches Handelsprodukt des Ausgangsstoffs sich am besten eignet und deshalb verwendet wird. Welche Eigenschaften vor- oder nachteilig sind, muss je nach gewünschten Produkteigenschaften, Herstellungsverfahren und anderen Inhaltsstoffen entschieden werden. Nicht zuletzt wird hierbei auch der Preis eine Rolle spielen. Handelsprodukte mit besonderen Eigenschaften, beispielsweise einer besonders kleinen Partikelgröße, können in schnellen Herstellungsverfahren aufgrund höherer Auflösungsgeschwindigkeit vorteilhaft sein, werden sich aber auch durch höhere Preise von den Standardprodukten unterscheiden.

Um die Auswirkung von unterschiedlichen partikulären und molekularen Eigenschaften von HPC zu untersuchen, wurden in dieser Studie verschiedene HPC-Typen miteinander verglichen. Dabei wurde zunächst der Fokus auf die unterschiedlichen molekularen Eigenschaften gelegt und deshalb mit Bindemittellösungen gearbeitet, um die partikulären Eigenschaften zu eliminieren. Im Folgenden wurden die partikulären Eigenschaften ebenfalls betrachtet und dazu sechs verschiedene HPC-Handelsprodukte untersucht. Sie wurden, wie es auch für die kontinuierliche Herstellung geeignet wäre, trocken zugegeben. Die jeweilige Pulvermischung wurde zunächst granuliert und dann tablettiert. Analysiert wurde dabei der Einfluss von SSL SFP, SSL, SL FP, SL, L FP und L auf verschiedene Eigenschaften von Granulaten und Tabletten. Durch die Verwendung von verschiedenen MWs und verschiedenen Partikelgrößen bei gleichem MW sollten dabei sowohl Rückschlüsse zu den molekularen als auch partikulären Eigenschaften getroffen werden.

4.5.2 Zugabe des Bindemittels in gelöster Form

Zur Untersuchung der molekularen Eigenschaften wurden Bindemittellösungen mit drei HPCs in drei Konzentrationen hergestellt (3.2.1.1). Im Abschnitt 3.2.3.4 wird der Studienaufbau näher beschrieben. Zunächst wurde zur besseren Vergleichbarkeit mit den mit trockenem Bindemittel hergestellten Granulaten aus der Studie „Optimierung der Tablettierbarkeit“ eine DCP/MCC-Mischung mit HPC-Lösung granuliert. Wie bei den „Eigenschaften der Ausgangsstoffe“ (4.1) bereits im Abschnitt „Viskosität von Bindemittellösungen“ (4.1.6) diskutiert, wirken sich die Konzentration und das MW der HPC stark auf die Viskosität einer wässrigen Lösung aus. Aus diesem Grund konnten nicht alle Granulierungen durchgeführt werden. SSL SFP mit dem niedrigsten MW erlaubte Granulierungen in allen drei Konzentrationen (Bindemittelkonzentration 2 %, 3,5 % und 5 % in der Tablette), wohingegen höhere Konzentrationen der HPCs mit höherem MW mit der verwendeten Pumpe nicht prozessierbar waren. Die PSDs der SSL SFP-Granulate sind im Vergleich zu den mit Bindemittel als Teil der Pulvermischung hergestellten Granulaten aus der Studie „Optimierung der Tablettierbarkeit“ in Abbildung 50 dargestellt. Chargen, die mit gleichem Anteil des Bindemittels hergestellt wurden, zeigten eine ähnliche PSD, obwohl sich die Art der Zugabe des Bindemittels unterschied. Eine

Schlussfolgerung aus diesen Ergebnissen ist, dass der Auflösungsprozess des Bindemittels für die PSD vernachlässigt werden kann. Trotz der kurzen Verweilzeit schien sich das Bindemittel vollständig aufzulösen, sodass die Zugabe in gelöster Form den Granulierungsprozess nicht verbesserte. Die Ergebnisse lassen sich nicht zwangsläufig auf andere Bindemittel übertragen. Für Bindemittel mit langsamerer Lösungsgeschwindigkeit könnte die Zugabe in Form einer Bindemittellösung eine verbesserte Granulierung ermöglichen. Möglich ist auch, dass bei den sehr kleinen SSL SFP-Partikeln in der Pulvermischung bereits ein Anlösen an der Oberfläche ausreichte, um Partikel des Füllmittels durch Anlagerung klebriger Bindemittelpartikel zu agglomerieren.

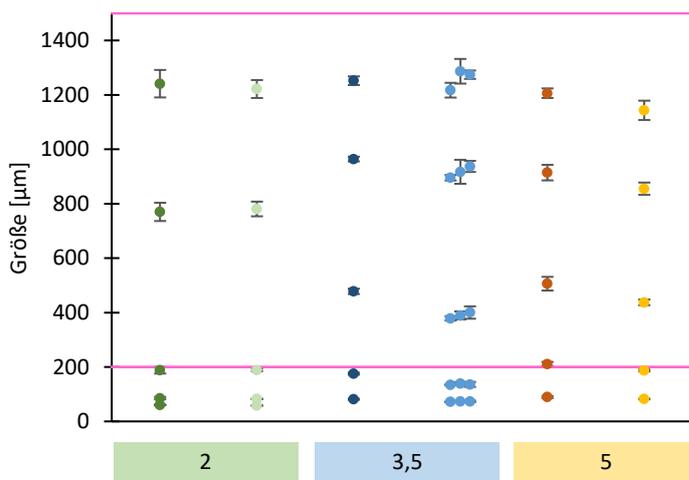


Abbildung 50: Partikelgrößenverteilungen der Granulate mit verschiedenen Konzentrationen an SSL SFP bei L/S 30 ohne intragranuläres Zerfallhilfsmittel nach dem Trocknen dargestellt als x10, x25, x50, x75, x90 ($n=3$; $\bar{x}\pm sd$). Die Konzentration des Bindemittels wird durch die Farben illustriert, wobei der jeweils dunklere Farbton für die Zugabe als Bindemittellösung und der hellere Farbton für die Zugabe als Teil der Pulvermischung (aus 4.4.2.1) steht. Die pinken Horizontalen markieren den unteren x50 sowie oberen x90 Grenzwert.

In der Literatur werden unterschiedliche Einflüsse durch die Art der Bindemittelzugabe, trocken oder gelöst, beschrieben. Vercruyse et al. fanden bei Zugabe des Bindemittels als Teil der Granulierflüssigkeit einen signifikant geringeren Feinanteil und einen signifikant höheren Anteil übergroßer Granulate [73]. Das abweichende Ergebnis lässt sich durch die unterschiedlichen Bindemittel und Granulierer erklären. Auch wenn in beiden Fällen TSG genutzt wurde, unterschieden sich die Geräte und Prozesseinstellungen. Durch den wesentlich höheren Gesamtdurchsatz (10-25 kg/h) im Vergleich zur aktuellen Studie (1 kg/h) und die höhere Schneckengeschwindigkeit (600-900 UpM im Vergleich zu 125 UpM) ist außerdem von einer kürzeren Verweilzeit auszugehen. Dadurch kann weniger Bindemittel gelöst werden und es entsteht ein höherer Feinanteil. Die Zugabe des Bindemittels wirkt sich auf die Abläufe im Granulierer aus. Eine Theorie beschreiben Chaturbedi et al. [94]. Ist das Bindemittel bereits durch Zugabe in der Granulierflüssigkeit gelöst, kann es durch die erhöhte Viskosität nur langsam in die Poren eindringen. Das gelöste Bindemittel kann direkt zum Partikelwachstum beitragen. Wird Wasser als Granulierflüssigkeit verwendet, ist die Viskosität geringer als bei einer Bindemittellösung und die Poren der Pulverpartikel werden schnell gefüllt, sodass zunächst kein Wasser zum Auflösen des trockenen Bindemittels zur Verfügung steht. Erst wenn die

Poren gefüllt sind, bleibt Wasser auf der Oberfläche zurück und kann Bindemittel lösen. Die Bindemittelkonzentration der Lösung ist in diesem Fall hoch, die Lösung damit sehr viskos, und die Agglomeration findet mit hoher Geschwindigkeit statt, was in größeren Granulaten bei der trockenen Bindemittelzugabe resultiert [94]. Die Abweichungen von der vorliegenden Studie können damit erklärt werden, dass Chaturbedi et al. sich mit der Granulierung im Schnellmischer beschäftigten. Dort könnten solche Effekte auftreten, da die gleiche Pulvermasse immer weiter angefeuchtet und dabei gerührt wird. Bei der Zweischnecken-Granulierung gibt es für jede Pulvereinheit nur einen Zeitpunkt der Befeuchtung, wenn sich das Material unter der Düse befindet. Danach wird kein weiteres Wasser hinzugegeben. Würde die Flüssigkeit vollständig in die Poren aufgenommen, könnte das Bindemittel nicht gelöst werden und es würde nicht zur Granulierung kommen. Die Wassermenge muss somit ausreichend dafür sein, dass auch Flüssigkeit zur Auflösung des Bindemittels zur Verfügung steht. Trotzdem könnte im Fall der trockenen Bindemittelzugabe Flüssigkeit durch leichteres Eindringen in Poren verloren gehen. Entsprechende Auswirkungen, die sich in einer abweichenden PSD insbesondere beim höchsten Bindemittelanteil zeigen würden, wurden aber nicht beobachtet. Dies könnte am MW der für den Vergleich von trockener und gelöster Zugabe des Bindemittels verwendeten HPC liegen. Gegebenenfalls würde eine HPC mit höherem MW und somit höherer Viskosität eher Auswirkungen zeigen.

Portier et al. konnten durch die Zugabe des Bindemittels in gelöster Form das L/S reduzieren und sahen als Vorteil, dass auch Formulierungen, die ein großes L/S erfordern, durch Zugabe einer Bindemittellösung erfolgreich getrocknet werden könnten [61]. Durch Zugabe des gelösten Bindemittels wurde der Anteil übergroßer Granulate um 10 % erhöht und die Friabilität gesenkt. Dieser Effekt konnte durch Zugabe von Natriumlaurylsulfat vergrößert werden. Durch die Zugabe des gelösten Bindemittels wird dieses stärker aktiviert und besser verteilt. Der Feinanteil wurde in einer Studie von Vandevivere et al. durch trockene Bindemittelzugabe verkleinert [81]. Sie vermuteten aufgrund der hohen Viskosität der Lösung eine schlechtere Verteilung des Bindemittels im Vergleich zur trockenen Zugabe. Bei El Hagrasy et al. hingegen sank der Feinanteil mit steigendem Anteil des Bindemittels in der Granulierflüssigkeit [69]. Außerdem stiegen bei vollständiger Zugabe des Bindemittels in gelöster Form x10 und x50 signifikant an und x90 sank, sodass eine schmalere Verteilung erhalten wurde. Eine schmalere PSD, rundere Granulate, wobei die sehr großen Granulate eher instabil und die kleineren Granulate sehr stabil waren, eine längere Verweilzeit und ein höheres Drehmoment stellten Saleh et al. hingegen bei trockener Zugabe des Bindemittels fest [72]. Je weniger Bindemittel in der Granulierflüssigkeit enthalten war, desto besser wurde die Flüssigkeit verteilt. Da ein trockener Bindemittelpartikel vollständig von anderen trockenen Partikeln umgeben ist, kann er nach Aktivierung durch die Granulierflüssigkeit sofort mit ihnen wechselwirken, sodass die Verweilzeit verlängert und die Agglomeration verstärkt wird [72]. Die Unterschiede im Granulierprozess könnten

erklären, warum Osborne et al. bei der Granulierung im Schnellmischer durch trockene Zugabe leicht größere Granulate erhielten, in der Wirbelschicht die trockene Zugabe hingegen zu kleineren Granulaten führte [301]. Die Bindemittellösung führte durch ihre höhere Viskosität zu größeren Tropfen, die mehr Pulverpartikel agglomerierten.

Kein oder kein eindeutiger Effekt wurde durch Portier et al. bei anteiliger gelöster Zugabe (20 %) im Vergleich zu vollständig trockener Zugabe des Bindemittels festgestellt [41] und auch Keleb et al. fanden keinen Einfluss der Art der PVP-Zugabe in Bezug auf Granulat- und Tabletteneigenschaften [88].

Die unterschiedlichen Ergebnisse können dadurch erklärt werden, dass unterschiedliche Formulierungen verwendet wurden. Dadurch ergaben sich beispielsweise Unterschiede in der Viskosität der Bindemittellösung, die sich auf den Prozess und den Mechanismus der Granulatbildung auswirkte. Außerdem führten unterschiedlicher Geräteaufbau und Prozesseinstellungen zu Unterschieden in Scherung und Vermischung. Des Weiteren ergaben sich unter anderem durch die verschiedenen Durchsätze und Schneckengeschwindigkeiten unterschiedliche Verweilzeiten, sodass der Auflösungs geschwindigkeit des Bindemittels unterschiedliche Bedeutung zukam.

Mit steigender Konzentration des Bindemittels wurde der Feinanteil reduziert und die mittlere Partikelgröße stieg bei 3,5 % und 5 % im Vergleich zu 2 % an. Die PSD wurde somit durch einen höheren Bindemittelanteil schmaler (Abbildung 50). Kotamarthy et al. granulierten mit unterschiedlich konzentrierten PVP-Lösungen und stellten ebenfalls einen Anstieg des x_{50} bei höherer Bindemittelkonzentration fest [134]. Dhenge et al. granulierten mit einer Bindemittellösung, die 0 %, 3 % oder 6 % HPC enthielt [67]. Die PSD wurde, wie in der vorliegenden Studie, durch den Bindemittelanteil beeinflusst und x_{50} stieg bei höherer Bindemittelkonzentration, während der Feinanteil abnahm. Durch einen höheren HPC-Anteil wurde die Verweilzeit im Granulierer verlängert. Außerdem wurden stärkere Flüssigkeitsbrücken aufgebaut, die die Granulate weniger empfindlich gegen die Auswirkungen der Schnecken machten [67]. Durch den höheren HPC-Anteil stieg außerdem die Klebrigkeit der feuchten Masse, sodass mehr Bindungen aufgebaut wurden. Die erhöhte Klebrigkeit könnte zu einer längeren Verweilzeit im Granulierer führen, die eine geringere Porosität der Granulate mit steigendem HPC-Anteil erklären könnte. Bei einer weiteren Studie der Autoren wurden genau entgegengesetzte Ergebnisse erhalten. Anders als in der bisher beschriebenen Studie, wo die Schneckenkonfiguration Fördererlemente und zwei Knetblöcke enthielt, granulierten sie nur mit Fördererlementen [68]. Bei dieser Studie führte ein geringerer HPC-Anteil zu weniger feinen (kleiner $710 \mu\text{m}$) und mehr mittelgroßen ($710\text{-}1000 \mu\text{m}$) und großen (über $1000 \mu\text{m}$) Granulaten. Die geringere Viskosität erleichterte die Penetration in das Pulverbett und könnte die Verteilung der Granulierflüssigkeit unterstützt haben. Dies könnte im Vergleich zur anderen Studie relevant gewesen sein, da durch die ausschließliche Verwendung von Fördererlementen nur wenig Scherung zur

Verbesserung der Flüssigkeitsverteilung entstand. Auch bei Saleh et al. war der Einfluss der Bindemittelkonzentration von der Schneckenkonfiguration abhängig [302]. Aus der vorliegenden Studie und der Literatur lässt sich somit schlussfolgern, dass durch eine höher konzentrierte Bindemittellösung größere Granulate erhalten werden, solange durch die Schneckenkonfiguration eine gute Durchmischung der feuchten Masse sichergestellt ist. Ist dies nicht der Fall, können auch gegenteilige Effekte auftreten.

Da sich in der Studie „Optimierung der Tablettierbarkeit“ intragranuläre xCMC als geeignetes Zerfallhilfsmittel zeigte, wurden außerdem Formulierungen, die xCMC in der Pulvermischung enthielten, granuliert (3.2.3.4). Bei der Herstellung von Granulaten mit bereits in der Pulvermischung enthaltenem Zerfallhilfsmittel wurde im Vergleich der Bindemittel bei einem Bindemittelanteil von 2 % eine Zunahme der Partikelgröße bei zunehmendem MW der HPC festgestellt (Abbildung 51). Die Lösungen höherer Viskosität führten somit zu größeren Partikeln. Dies könnte durch eine bessere Auflagerung von Pulver und besseren Zusammenschluss von kleinen Agglomeraten durch die höhere Viskosität begründet sein [303]. Lösungen höherer Viskosität verbleiben eher an der Oberfläche der Partikel, da sie langsamer in die Poren eindringen und stellen somit mehr Klebefläche zur Verfügung [303]. Die Granulierung konnte bei diesen Einstellungen allerdings nicht als erfolgreich bewertet werden, da x75 teilweise unter 200 µm, dem Grenzwert für x50, lag. Es unterlag somit nur ein kleiner Teil der ursprünglichen Pulverpartikel einem Wachstumsprozess. Als einfachste Verbesserungsmaßnahme wurde der Durchsatz der Bindemittellösung erhöht, um durch eine Erhöhung des L/S die Partikel zu vergrößern. Gleichzeitig wurde dabei durch Weiterverwendung der gleichen Bindemittellösung der Bindemittelanteil im Granulat erhöht. Auch bei höherem L/S und höherem Bindemittelanteil wurden mit steigendem MW der HPC die Partikel vergrößert. Im Vergleich zur 2 %-Charge wurden die Partikel ebenfalls vergrößert.

Bei der höher konzentrierten Bindemittellösung, angedacht für eine Tablettenkonzentration von 3,5 % Bindemittel, waren für das L/S von 30 nicht alle Bindemittellösungen nutzbar. Bei der Lösung mit L FP wurde der Sicherheitswert für den Druck bei der Pumpe überschritten, sodass nur mit einer geringeren Flüssigkeitsrate gearbeitet werden konnte. Für die Lösungen mit SL FP und SSL SFP konnte der Durchsatz sogar erhöht werden. Es wurde erneut eine Vergrößerung der Partikel bei höherem L/S, höherer Bindemittelkonzentration und höherem MW festgestellt. Insgesamt wurden die Partikel somit in jedem Fall durch ein höheres MW oder einen höheren Bindemittelanteil beziehungsweise L/S vergrößert. Nur eine der dargestellten PSDs, 3,5 SL FP 30, hielt die für die PSD festgelegten Grenzen für x50 und x90 ein. Das L/S müsste vermutlich aufgrund der wasseraufnehmenden Bestandteile der Pulvermischung MCC und xCMC weiter erhöht werden. Eine Erhöhung der Pumprate führte aber zu Problemen mit dem Pumpdruck. Insbesondere die Verwendung der Bindemittellösung mit L FP schien mit der vorhandenen Pumpe schwierig. Aus diesem Grund wurde das Studiendesign an dieser Stelle

abgeändert auf eine Zugabe der Bindemittel in der Pulvermischung. Trockene Bindemittelzugabe ist in der Industrie bevorzugt, da sie leichter durchführbar ist [81,94]. Bei der kontinuierlichen Herstellung wäre ein kontinuierlicher Mischer notwendig, der eine Bindemittellösung herstellt. Wie bereits die Schwierigkeiten mit der Pumpe zeigten, besteht bei viskosen Lösungen außerdem ein erhöhtes Verstopfungsrisiko [61].

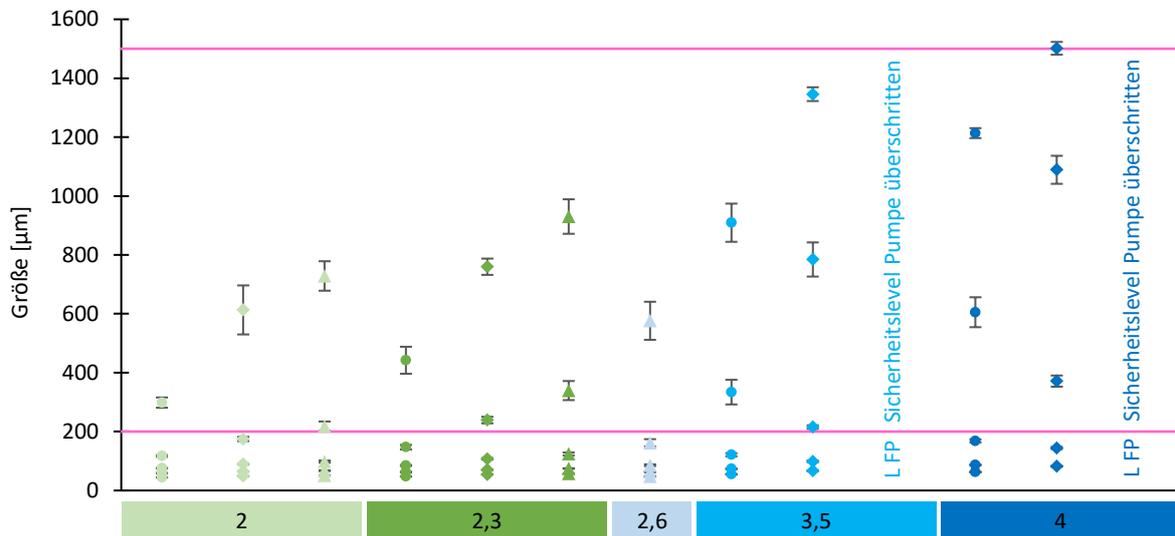


Abbildung 51: Partikelgrößenverteilungen der Granulate mit verschiedenen Konzentrationen an SSL SFP (●), SL FP (◆) und L FP (▲) mit xCMC als intragranulärem Zerfallhilfsmittel nach dem Trocknen dargestellt als x10, x25, x50, x75, x90 (n=3; $\bar{x} \pm sd$). Die Konzentration des Bindemittels wird durch die Farben illustriert. Die pinken Horizontalen markieren den unteren x50 sowie oberen x90 Grenzwert.

4.5.3 Zugabe des Bindemittels als Teil der Pulvermischung

4.5.3.1 Eigenschaften der Granulate

4.5.3.1.1 Partikelgrößenverteilung

Zur Optimierung der PSD wurde bei der Granulierung das L/S an die beiden Bindemittelkonzentrationen angepasst. Die genauen Herstellungsbedingungen sind in Kapitel 3.2.3.4 beschrieben, die Bestimmung der PSD in Kapitel 3.2.2.3. Die Granulierung wurde mit dem Bindemitteltyp L auch mit dem jeweils anderen L/S durchgeführt und erlaubte somit einen Blick auf die Auswirkung der Bindemittelkonzentration und des L/S (Abbildung 52, Abbildung 53).

Bei den 5 %-Chargen wurden bei allen Chargen die Grenzen für x50 und x90 eingehalten. Im Vergleich der verschiedenen Chargen fielen die mit SL FP, SL, L FP und L hergestellten Granulate durch eine engere Verteilung als die mit SSL SFP und SSL hergestellten Granulate auf. Bei geringer mittlerer Partikelgröße (x50) waren die größten Granulate (x90) mit SSL größer und die kleinsten Partikel (x10) bei SSL SFP und SSL kleiner als mit den Bindemitteln höheren MW. Dies ergab eine mittlere Spanne von 3,2 (SSL SFP) und 3,1 (SSL) im Vergleich zu den geringeren Werten bei SL FP (1,9), SL (2,0), L FP (1,8) und L (1,7). Die Vergrößerung der Quantile x10 und x50 bei steigendem MW wird in Abbildung 54

noch besser ersichtlich. Eine Vergrößerung der Granulate bei steigendem MW könnte durch eine bessere Bindung der Partikel bei längerer Kettenlänge erklärt werden. Für die Partikelgröße des Bindemittels konnte kein starker Einfluss beobachtet werden, auch wenn SSL-Granulate etwas größer als SSL SFP-Granulate und L-Granulate etwas größer als L FP-Granulate erschienen. Für SL FP und SL wurde dies nicht beobachtet.

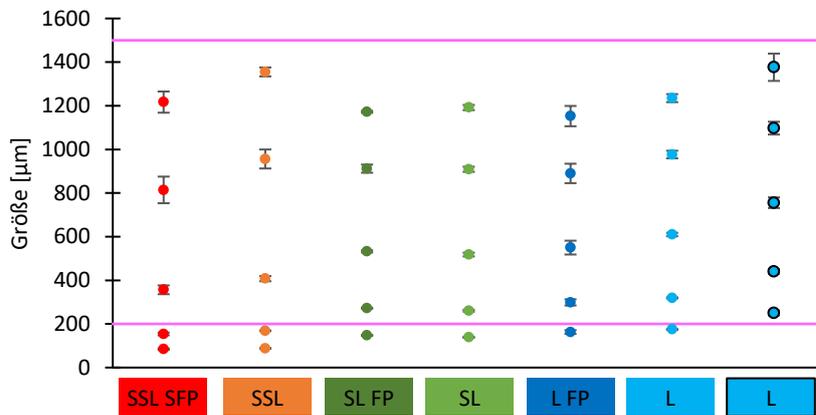


Abbildung 52: Partikelgrößenverteilungen der Granulate in Abhängigkeit vom Bindemittel in der Endkonzentration 5 % nach dem Trocknen dargestellt als x10, x25, x50, x75, x90 (n=3; $\bar{x}\pm sd$). Der schwarze Rahmen kennzeichnet die im L/S von den anderen Chargen abweichende Charge (45 anstatt 40). Die pinken Horizontalen markieren den unteren x50 sowie oberen x90 Grenzwert.

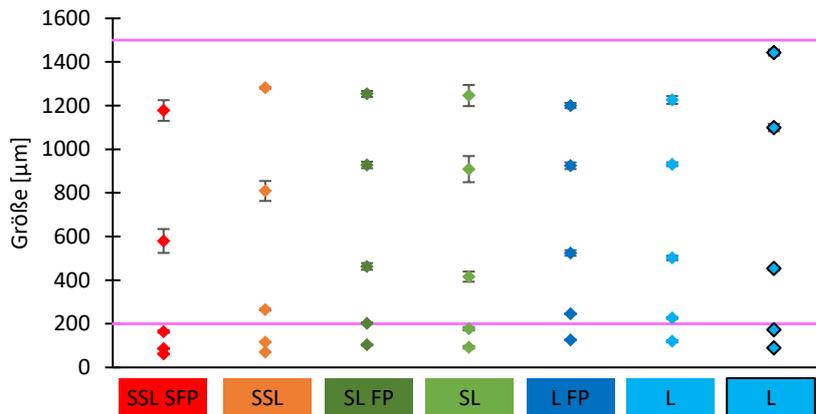


Abbildung 53: Partikelgrößenverteilungen der Granulate in Abhängigkeit vom Bindemittel in der Endkonzentration 3,5 % nach dem Trocknen dargestellt als x10, x25, x50, x75, x90 (n=3; $\bar{x}\pm sd$). Der schwarze Rahmen kennzeichnet die im L/S von den anderen Chargen abweichende Charge (40 anstatt 45). Die pinken Horizontalen markieren den unteren x50 sowie oberen x90 Grenzwert.

Bei den Granulaten mit geringerem Bindemittelanteil wurden außer bei SSL SFP ebenfalls die Grenzwerte eingehalten (Abbildung 53). Als Einfluss des MW konnte insbesondere bei der medianen Partikelgröße, aber auch bei x25 und x10, ein Trend größerer Partikel mit steigendem MW festgestellt werden (Abbildung 54). Chargen mit SSL SFP und SSL unterschieden sich wieder deutlicher von SL FP und SL als diese von L FP und L. Dies könnte an dem bei SSL und SL vorliegenden größeren Unterschied des MW von 40.000 Da im Vergleich zu 100.000 Da liegen. Bei SL und L (140.000 Da) ist der Unterschied geringer. Der Einfluss der Partikelgröße des Bindemittels war erneut eher gering. Wiederholt führte SSL zu größeren Granulaten als SSL SFP. Der hohe Anteil feiner Partikel im Granulat mit SSL SFP machte sich auch in der höchsten Spanne mit einem Wert von 6,8 bemerkbar. Insgesamt waren die Spannen

der mit 3,5 % Bindemittelanteil bei L/S 45 hergestellten Granulate größer als die der mit 5 % Bindemittelanteil bei L/S 40 hergestellten Granulate.

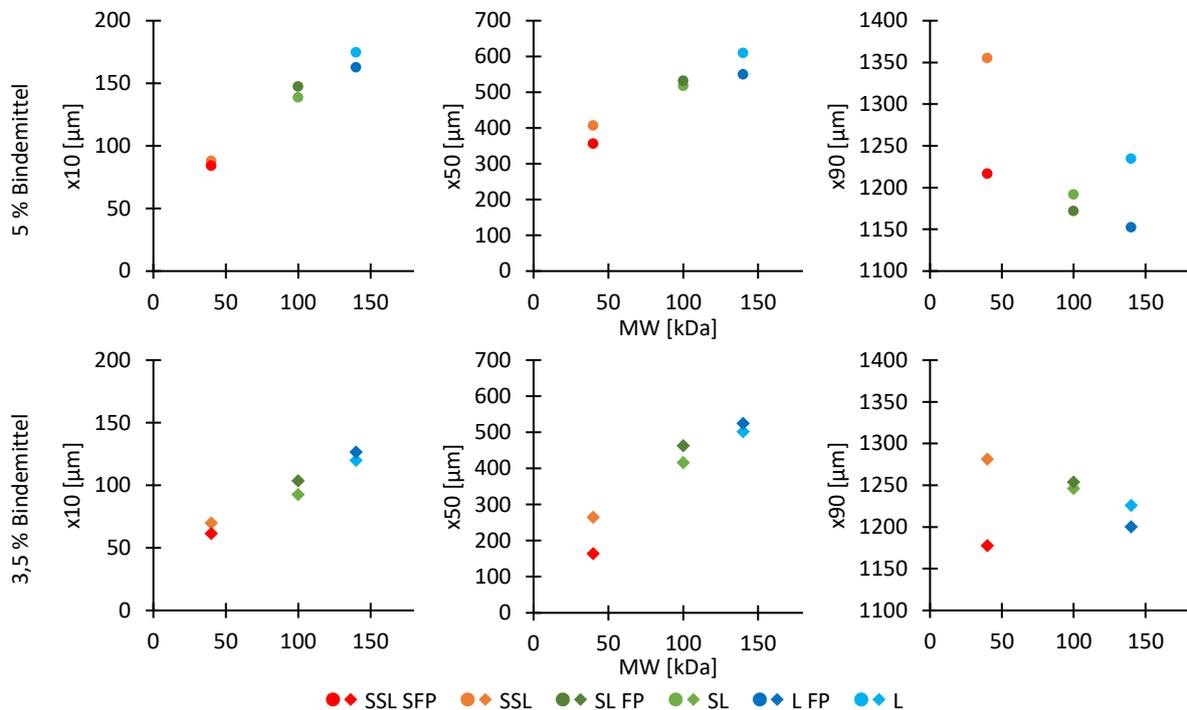


Abbildung 54: Größe der Quantile ($n=3; \bar{x}$) in Abhängigkeit vom MW des Bindemittels [181] bei 5 % und 3,5 % Bindemittel. Die Bindemittel werden durch die Farben illustriert.

Anhand der mit L hergestellten Chargen lässt sich erkennen, dass mit einem L/S von 45 anstatt von 40 die Granulatgrößenverteilung durch Reduktion der sehr feinen Partikel und sehr großen Agglomeraten, die in einer geringeren Spanne resultierte, verbessert werden konnte. Durch Erhöhung des Bindemittelanteils bei gleichem L/S konnten die mediane Granulatgröße vergrößert werden und die breite Verteilung bei L/S 40 verengt werden. Der Einfluss des Bindemittelanteils auf die PSD wurde bereits in 4.4.2.1 ausführlich diskutiert.

Mit dem Einfluss des MW auf die Partikelgröße beschäftigten sich auch Birk et al. [87]. Sie verwendeten Polyvinylalkohol als Bindemittel und Mannitol oder DCP als Füllmittel. Es konnte kein eindeutiger Zusammenhang zwischen MW und Feinanteil festgestellt werden. Wenn das L/S hoch genug war, konnte für jedes MW ein feinanteilfreies Granulat erreicht werden. Herder et al. fanden übereinstimmend mit der aktuellen Studie bei der Verwendung von HPMC größere Granulate bei größerem MW [304]. Dies erklärten sie sich durch den Auflösungsprozess des Polymers. Um den Bindemittelpartikel bildet sich eine Gelschicht, deren Dicke und Adhäsionsfähigkeit mit dem MW zunimmt. Durch die Bewegung im Granulator treffen diese Partikel auf andere Partikel mit und ohne Gelschicht. Je dicker die Gelschicht ist, desto größer ist die Tendenz zur Agglomeration. Außerdem nimmt mit steigender Viskosität der Widerstand gegen Bruch zu, sodass gebildete Agglomerate höhermolekularer Polymere eher erhalten bleiben [304]. Diese Hypothese erklärt den Einfluss auf die

Ergebnisse und Diskussion

kleinen Agglomerate in der vorliegenden Studie, allerdings nicht den großen Anteil sehr großer Agglomerate.

Nach dem Sieben wurden bei den Granulaten mit der Zielkonzentration 5 % weiterhin die angestrebten Werte eingehalten (Abbildung 55). Bei den Granulaten geringerer Bindemittelkonzentration erfüllten nach dem Sieben die Granulate mit SSL SFP und SSL nicht mehr den Zielwert für x50 (Abbildung 56). Das Sieben wirkte sich auf SSL SFP und SSL stärker aus als auf die anderen Granulate. Der Wert für x90 sank bei diesen stärker ab. Eine mögliche Erklärung wäre, dass die kürzeren Ketten von SSL SFP und SSL zu einer geringeren Stabilität der Granulate führten. Im Turbosieb könnte es deshalb zu einem Bruch des Agglomerats gekommen sein, bei dem mehrere kleine Agglomerate entstanden. Im Gegensatz dazu könnten stabilere Granulate durch Abrieb von Material an der Oberfläche an Größe verloren haben bis sie durch die Öffnung passten. Bei fast allen Granulaten führte die Siebung zu einer größeren Spanne. Die einzige Ausnahme stellte 3,5 SSL SFP dar, wo die Spanne durch die Siebung sank.

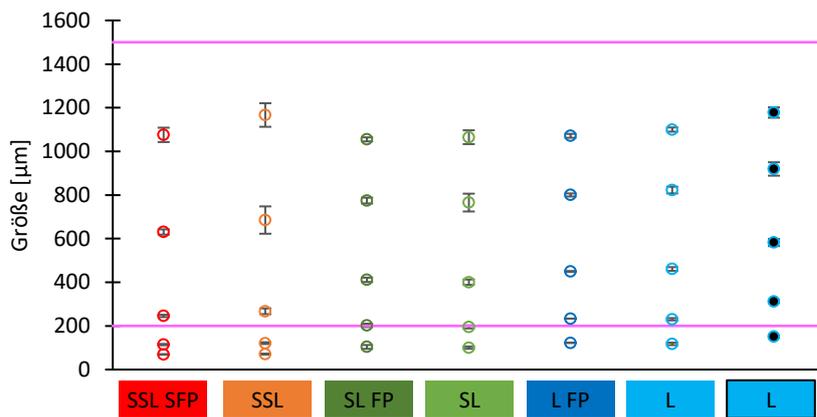


Abbildung 55: Partikelgrößenverteilungen der Granulate in Abhängigkeit vom Bindemittel in der Endkonzentration 5 % nach dem Sieben dargestellt als x10, x25, x50, x75, x90 (n=3; $\bar{x} \pm sd$). Die schwarze Füllung kennzeichnet die im L/S von den anderen Chargen abweichende Charge (45 anstatt 40). Die pinken Horizontalen markieren den unteren x50 sowie oberen x90 Grenzwert.

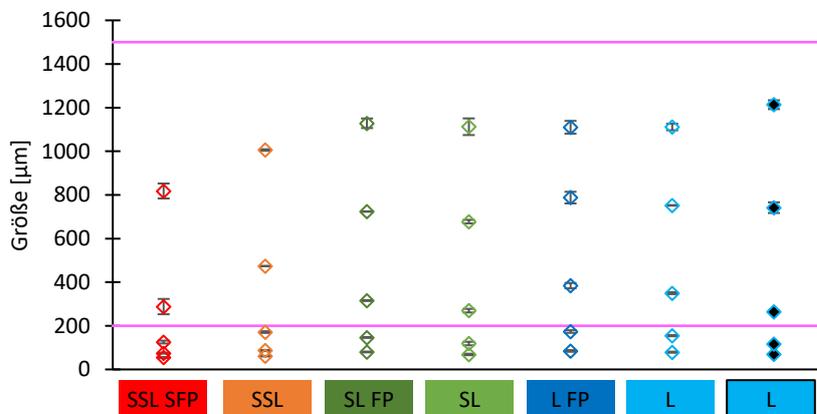


Abbildung 56: Partikelgrößenverteilungen der Granulate in Abhängigkeit vom Bindemittel in der Endkonzentration 3,5 % nach dem Sieben dargestellt als x10, x25, x50, x75, x90 (n=3; $\bar{x} \pm sd$). Die schwarze Füllung kennzeichnet die im L/S von den anderen Chargen abweichende Charge (40 anstatt 45). Die pinken Horizontalen markieren den unteren x50 sowie oberen x90 Grenzwert.

Sowohl bei der Verwendung von Bindemittellösungen (4.5.2) als auch bei der trockenen Zugabe des Bindemittels konnte somit ein Einfluss des MW beobachtet werden, wobei durch ein höheres MW der Feinanteil verringert und die mediane Partikelgröße erhöht wurde.

4.5.3.1.2 Fließverhalten

Beim Fließverhalten, gemessen als Durchfluss durch eine Düse (3.2.2.6), lässt sich bei beiden Bindemittelanteilen ein Trend zu leicht höherer Fließgeschwindigkeit bei geringerem MW erkennen (Abbildung 57, Abbildung 58). Ein kleinerer Bindemittelanteil führte ebenfalls zu einem schnelleren Fließen. Für die Partikelgröße des Bindemittels wurde kein Trend erkannt, da in manchen Fällen die geringere Partikelgröße, in anderen Fällen die gröbere Partikelgröße zu schnellerem Fließen führte.

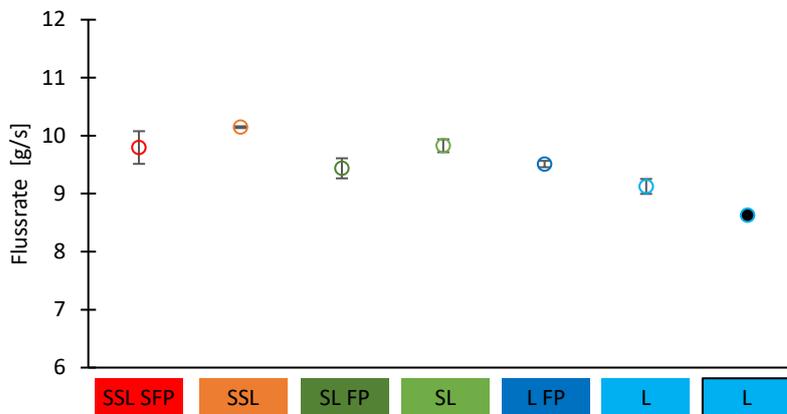


Abbildung 57: Fließverhalten der gemahlten Granulate in Abhängigkeit vom Bindemittel in der Endkonzentration 5 % (n=3; $\bar{x} \pm sd$). Die schwarze Füllung kennzeichnet die im L/S von den anderen Chargen abweichenden Chargen (45 anstatt 40).

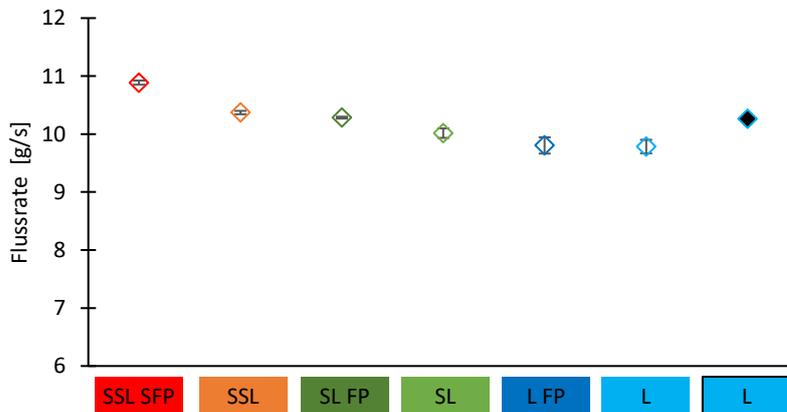


Abbildung 58: Fließverhalten der gemahlten Granulate in Abhängigkeit vom Bindemittel in der Endkonzentration 3,5 % (n=3; $\bar{x} \pm sd$). Die schwarze Füllung kennzeichnet die im L/S von den anderen Chargen abweichenden Charge (40 anstatt 45).

Das Fließverhalten wird durch verschiedene Eigenschaften des Haufwerks beeinflusst. Dazu gehören unter anderem die PSD, die Partikelform und die Partikeloberfläche. In Abbildung 59 ist die Fließgeschwindigkeit in Abhängigkeit der Quantile der PSD sowie der Spanne dargestellt. Man erkennt insgesamt den Trend, dass bei größeren Werten für das jeweilige Quantil die Fließgeschwindigkeit sinkt. Eine Ausnahme stellt x90 dar, wo die Verteilung der Werte keinen Trend erkennen lässt. Eine breitere Verteilung korrelierte ebenfalls mit einer höheren Fließgeschwindigkeit. Diese Ergebnisse sind überraschend, da bei kleineren Partikeln eine größere spezifische Oberfläche vorhanden ist, die mehr

Ergebnisse und Diskussion

Wechselwirkungen zu anderen Partikeln und Oberflächen zulässt. Das Verhältnis von fließverschlechternder Oberfläche zu fließverbessernder Masse ist ungünstig im Verhältnis zu größeren Partikeln.

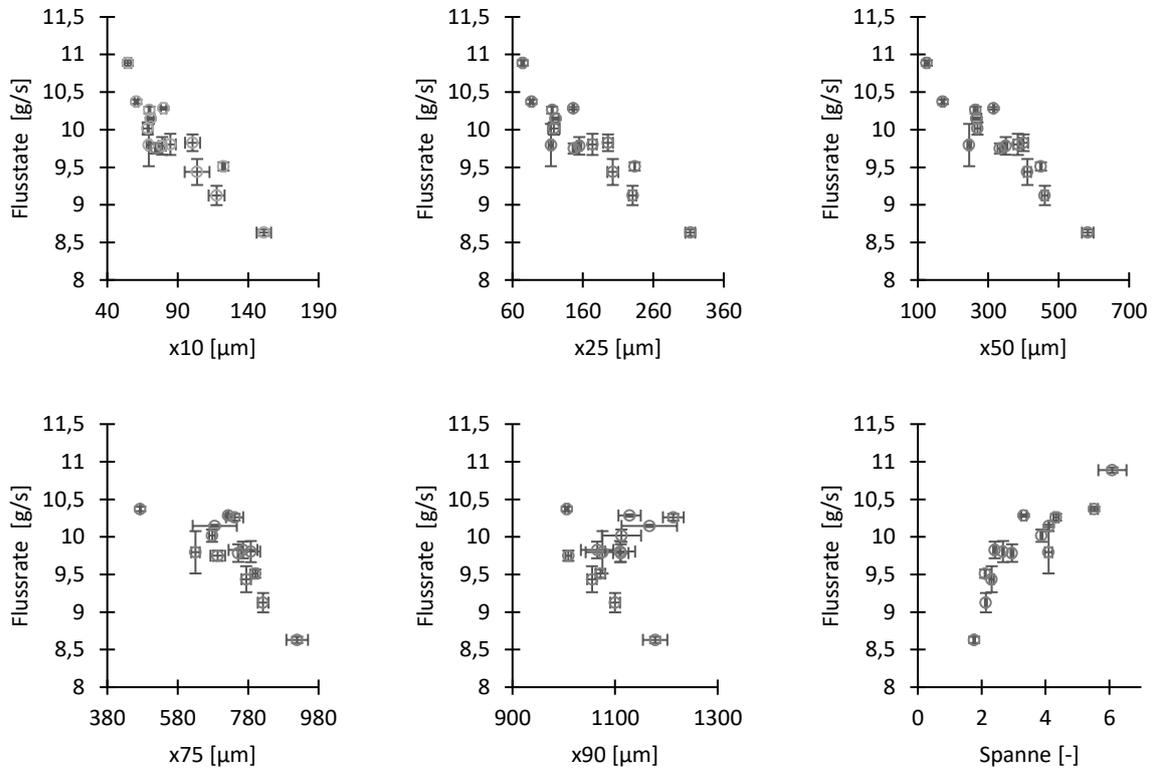


Abbildung 59: Fließgeschwindigkeit aller Chargen in Abhängigkeit der Quantile der Partikelgrößenverteilung sowie der Spanne ($n=3$; $\bar{x}\pm sd$).

In der Literatur wird bei höherem Feinanteil ein schlechteres Fließen des Granulats beschrieben [35]. Ein besseres Fließverhalten, gemessen als geringerer Hausner Faktor, wurde in anderen Studien ebenfalls bei größerem mittleren Granulatdurchmesser beschrieben [40,182]. Eine mögliche Erklärung für diese Ergebnisse wäre eine unterschiedliche Dichte der Granulate. Wenn HPC mit geringerem MW zu Granulaten größerer Dichte führen würde, wären die höheren Fließgeschwindigkeiten erklärbar. Die Dichte konnte in der aktuellen Studie nicht gemessen werden, da kein geeignetes Gerät vorhanden war. Portier et al. beschrieben, dass Unterschiede im Schüttwinkel bei einigen Formulierungen mehr in Bezug zur Granulatdichte als zur Granulatgröße standen [41]. Allerdings vermuteten sie in einigen Fällen auch größere Granulate, beispielsweise verursacht durch ein höheres L/S oder einen höheren Bindemittelanteil, als ursächlich für ein besseres Fließen. Somit beobachteten sie sowohl in Bezug auf das L/S als auch auf den Bindemittelanteil einen gegensätzlichen Zusammenhang zu der aktuellen Studie. Abweichende Ergebnisse zur aktuellen Studie fanden auch Willecke et al. [42]. Eine höhere Bindemittelkonzentration verbesserte das Fließen. Bei Junnila et al. und Liu et al. führten kleinere Partikel zu einem schlechteren Fließverhalten [43,59]. Zidan et al. beschrieben einen Anstieg, der mit der Scherzelle gemessenen Kohäsion bei mehr übergroßen und weniger feinen Granulaten und

erklärten dies mit der unregelmäßigeren Granulatform und einer raueren Oberfläche bei den größeren Granulaten, die in diesem Fall wichtiger als der Einfluss der Granulatgröße für das Fließverhalten waren [151]. Herder et al. beschrieben für die von ihnen untersuchten HPMC-Granulate, dass mit höherem MW die Tendenz stieg, dass Primärpartikel aus der Granulatoberfläche herausragten und so eine rauere Struktur entstand, die das Fließverhalten verschlechterte [304]. Es muss beachtet werden, dass in den beschriebenen Studien verschiedene Methoden zur Bestimmung des Fließverhaltens verwendet wurden. In Kapitel 4.1.3 wurde gezeigt, dass die gleichen Materialien durch unterschiedliche Methoden unterschiedlich bewertet werden. Die aktuelle Studie sowie die Ergebnisse von Portier et al. [41] und Zidan et al. [151] zeigen, dass größere Granulate die Fließfähigkeit nicht immer verbessern. Entscheidend sind neben der Granulatgröße auch die Granulatdichte, die Granulatform und die Granulatoberfläche. Je nach Methode könnte die Gewichtung der Granulateigenschaften unterschiedlich sein. Einflüsse wie die von Herder et al. im Zusammenhang mit dem MW veränderte Oberflächenbeschaffenheit und die Dichte wurden in der aktuellen Studie nicht untersucht und könnten die Ergebnisse für das Fließverhalten erklären.

4.5.3.1.3 Friabilität

Die mechanische Stabilität der Granulate wurde ebenfalls untersucht (3.2.2.8). Die in dieser Studie verwendete Methode sowie Alternativmethoden wurden in 4.4.2.3 kritisch betrachtet. Die Friabilität nahm mit abnehmendem MW eher zu (Abbildung 61, Abbildung 62). Dies wird besonders an der hohen Friabilität von SSL SFP und SSL im Vergleich zu den anderen Chargen ersichtlich. Ebenso zeigten die Chargen geringeren Bindemittelanteils eine höhere Friabilität. Möglicherweise führte eine kürzere Kettenlänge des Bindemittels zu schwächeren Bindungen, die in einem größeren Abrieb an den Granulaten resultierten und die Reduktion des Bindemittelanteils resultierte in weniger Bindemittelbrücken und somit instabileren Granulaten. Der Zusammenhang von MW des Bindemittels und Granulatfriabilität findet sich auch in der Literatur wieder. Die Friabilität der DCP-Granulate von Vandevivere et al. nahm von PVP K90 über K30 zu K12 zu, ebenso von HPMC E15 zu HPMC E5 [81]. Die Calciumcarbonat-Granulate von Li et al. zeigten den gleichen Trend für PVP K29/32 und K12 [281]. Längere Molekülketten scheinen somit in Bezug auf die Friabilität einen Vorteil zu bieten. Birk et al. konnten hingegen keinen eindeutigen Einfluss des MW der untersuchten Polyvinylalkohole auf die Granulatfriabilität feststellen, da das L/S einen großen Einfluss hatte [87]. Basierend auf molekularen Theorien wie Interdiffusion und Interpenetration ist die Stärke der Polymeradhäsion proportional zur Quadratwurzel des Polymerisationsgrads, womit beim gleichen Polymertyp die Bindungskräfte mit dem MW steigen [281]. Aufgrund der Streuung der Ergebnisse lässt sich kein Einfluss der Partikelgröße des Bindemittels auf die Friabilität erkennen.

Ergebnisse und Diskussion

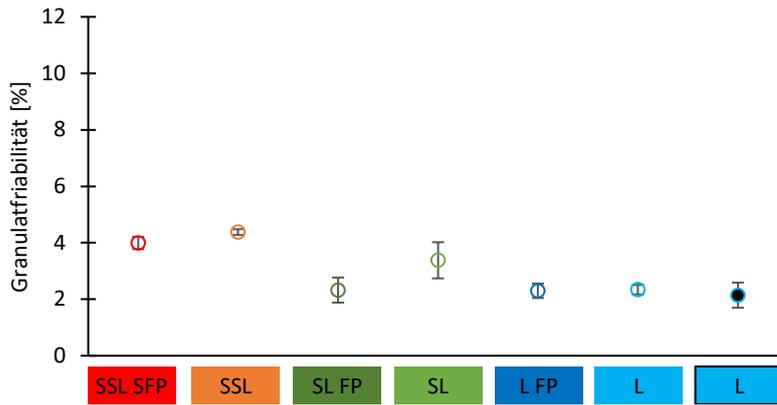


Abbildung 60: Friabilität der gemahlten Granulate in Abhängigkeit vom Bindemittel in der Endkonzentration 5 % ($n=3$; $\bar{x}\pm sd$). Die schwarze Füllung kennzeichnet die im L/S von den anderen Chargen abweichenden Chargen (45 anstatt 40).

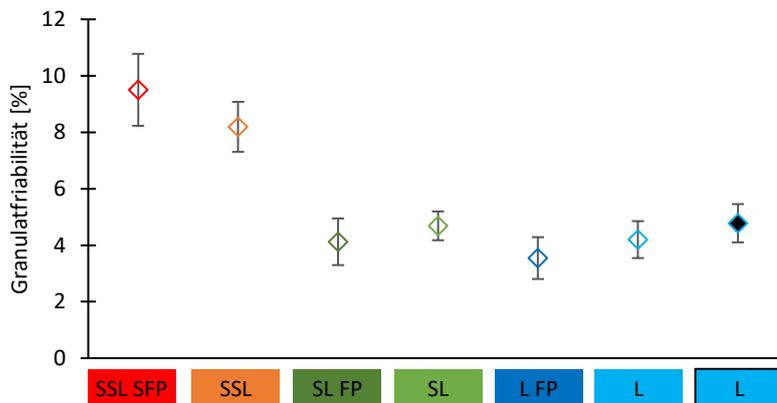


Abbildung 61: Friabilität der gemahlten Granulate in Abhängigkeit vom Bindemittel in der Endkonzentration 3,5 % ($n=3$; $\bar{x}\pm sd$). Die schwarze Füllung kennzeichnet die im L/S von den anderen Chargen abweichenden Chargen (40 anstatt 45).

Ein geringerer Bindemittelanteil führt zu weniger Bindemittelbrücken zwischen den Füllmittelpartikeln, die deshalb leichter abgerieben werden. Den gleichen Zusammenhang zwischen Bindemittelanteil und Friabilität beobachteten auch Vandevivere et al. [81], Willecke et al. [42] und Li et al. [281]. In der Studie zur Tabletlierbarkeit wurde allerdings nur für DCP/MCC-Granulate, aber nicht für Lactose-Granulate, ein Einfluss des Bindemittelanteils gefunden (4.4.2.3).

In Abbildung 62 lässt sich eine Korrelation zwischen der Granulatgröße und der Friabilität erkennen. Chargen mit kleineren Partikeln und breiterer PSD zeigten eine größere Friabilität. Einer Erklärung könnte die größere Oberfläche von kleineren Partikeln sein. Diese bietet dem Luftstrom beim Friabilitätstest eine größere Angriffsfläche. Außerdem könnten kleinere Agglomerate nach etwas Abrieb selbst durch das Sieb des Friabilitätstesters fallen. Portier et al. fanden ebenfalls eine Korrelation zwischen der Granulatfriabilität und dem Feinanteil, x50 und den übergroßen Granulaten [61]. Da Chargen von HPC geringeren MW zu kleineren Partikeln und breiterer Verteilung führten, lässt sich nicht erkennen, ob das MW, die Granulatgröße, nicht untersuchte Faktoren oder ein Zusammenspiel mehrerer zu den Unterschieden in der Friabilität führten.

Ergebnisse und Diskussion

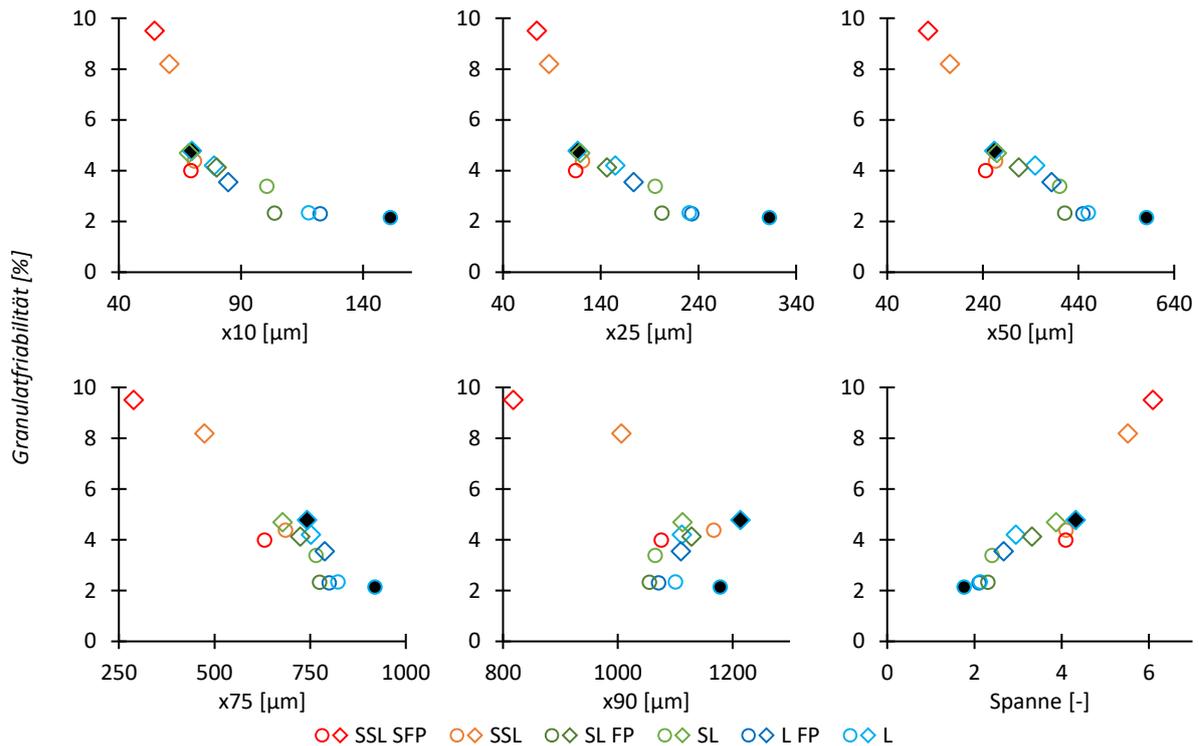


Abbildung 62: Friabilität aller Chargen in Abhängigkeit der Quantile der Partikelgrößenverteilung sowie der Spanne ($n=3$; \bar{x}) bei 5 % (○) und 3,5 % (◇) Bindemittelanteil. Die schwarze Füllung kennzeichnet die im L/S von den anderen Chargen abweichenden Chargen.

In der Literatur ist ein Einfluss des Bindemitteltyps auf die Friabilität beschrieben. Beispielsweise führte HPMC zu einer höheren Friabilität als PVP [61]. Das Bindemittel sollte somit, unter anderem für eine zufriedenstellende Granulatfriabilität, zu den anderen Formulierungsbestandteilen passend gewählt werden. Ein Wechsel des Füllstoffs oder Wirkstoffs (insbesondere bei hohem Anteil) könnte auch einen Wechsel des Bindemittels erfordern. Mit dem Zusammenhang zwischen Bindemittel und Füllmittel in Bezug auf die Friabilität beschäftigten sich auch Vandevivere et al. in zwei Studien [81,83]. Wie bereits beschrieben, konnte bei DCP-Granulaten die Friabilität durch die Wahl des Bindemittels beeinflusst werden. Hier war ein Bindemittel mit hoher Viskosität und dadurch hoher Klebrigkeit von Vorteil. Bei Mannitol hingegen wurde nur ein geringer Einfluss des Bindemitteltyps gefunden, da durch die hohe Wasserlöslichkeit auch Mannitol zum Aufbau von Bindungen beitragen konnte und somit die Relevanz der Beteiligung des Bindemittels am Aufbau von Bindungen reduzierte [83]. Die Friabilität wurde in anderen Studien hauptsächlich oder anteilig durch das L/S beeinflusst [61,83], für das in dieser Studie bei den beiden Beispielen kein Effekt festgestellt wurde.

Es lässt sich schlussfolgern, dass bei DCP/MCC-Granulaten durch eine Erhöhung der Konzentration der HPC oder des MW der HPC eine geringere Friabilität erzielt wird.

4.5.3.2 Eigenschaften der Tabletten

4.5.3.2.1 Masse

Die Massen der Tabletten einer Charge zeigten Variationskoeffizienten von weniger als 1,7 %. Da durch die Masseneinheitlichkeit ein essentielles Qualitätskriterium erfüllt wurde, konnten die weiteren Charakterisierungen der Tabletten durchgeführt werden.

4.5.3.2.2 Druckfestigkeit

Alle Chargen wurden bezüglich ihrer Druckfestigkeit untersucht (3.2.2.15). Die Druckfestigkeit der Chargen mit 5 % Bindemittel und auch mit 3,5 % Bindemittel lag für jeden verwendeten Pressdruck über der Zieldruckfestigkeit von 2 MPa (Abbildung 63). Wie bei den zuvor durchgeführten Studien wurde eine Zunahme der Druckfestigkeit bei ansteigendem Pressdruck festgestellt und kein Plateau der Druckfestigkeit erreicht. Für die beiden Formulierungen, die bei zwei L/S granuliert wurden, resultierte jeweils das höhere L/S in einer höheren Druckfestigkeit. Die gleiche Beobachtung machten auch Franke et al. [7]. Der Einfluss einer Erhöhung des L/S auf die Druckfestigkeit, welche diese auch reduzieren kann, wurde bereits in 4.4.3.2 diskutiert.

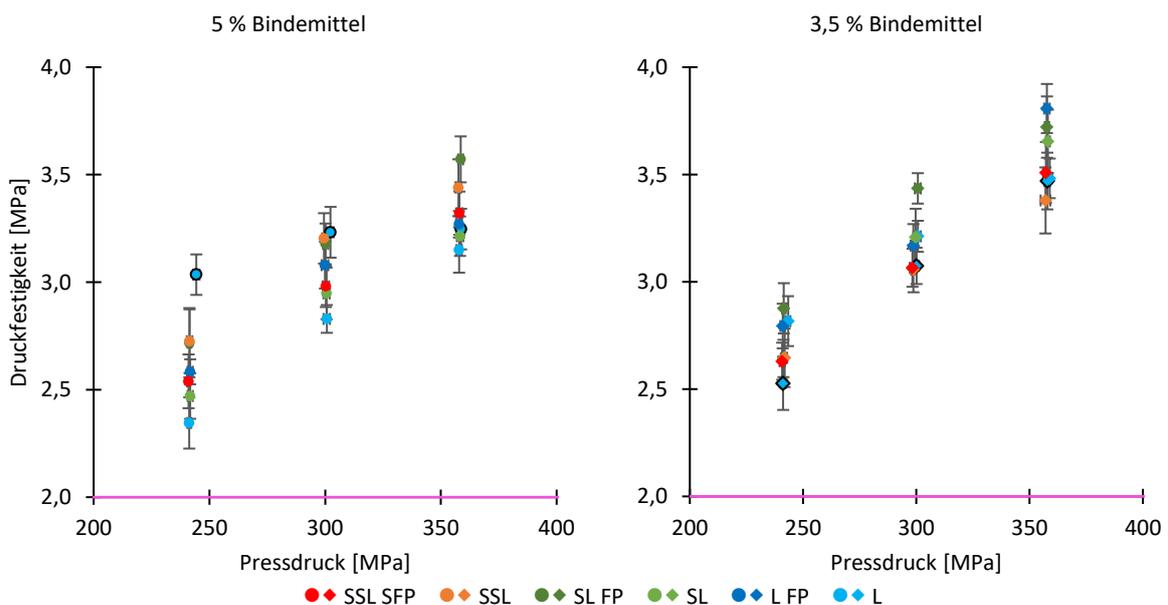


Abbildung 63: Tablettierbarkeit aller Chargen in Abhängigkeit vom Bindemittel in der Endkonzentration 5 % oder 3,5 % ($n=10$; $\bar{x}\pm sd$). Der schwarze Rahmen kennzeichnet die im L/S von den anderen Chargen abweichenden Chargen. Die pinkfarbene Horizontale markiert den Grenzwert.

Der Einfluss des MW schien bei der Tablettierbarkeit, anders als bei der Friabilität, vernachlässigbar zu sein. Es zeigte sich kein klarer Einfluss, da zwischen den Druckfestigkeiten zweier Vertreter eines MW meist die Druckfestigkeit eines Vertreters eines anderen MW lag. Dies könnte darin begründet sein, dass das Bindemittel bei der Tablettierung nicht gelöst, sondern in trockenem Zustand vorliegt und die Beweglichkeit der Molekülketten beim Bindungsaufbau deshalb eingeschränkt ist.

Vergleicht man die Bindemittel gleichen MW führte die feinere Partikelgröße des Bindemittels zu vergleichbaren oder höheren Druckfestigkeiten als die gröbere Partikelgröße des Bindemittels

(Ausnahme: 5 SSL SFP bzw. 5 SSL). Dies könnte daran liegen, dass die feineren Bindemittelpartikel durch ihre größere Anzahl möglicherweise an mehr Stellen im Granulat vorliegen und somit mehr Bindungen aufbauen könnten.

In der Literatur wird über einen Einfluss des MW sowie der Partikelgröße der HPC auf die Tablettierung berichtet [163]. Kleinere HPC-Partikel sowie HPC geringeren MW verhielten sich plastischer als größere Partikel oder HPC von höherem MW. Dies führte zu höheren Druckfestigkeiten bei geringerer Partikelgröße und geringerem MW, die sich gleichzeitig durch eine geringere Rückdehnung nach Tablettierung auszeichneten. Über den Einfluss des MW bei Polymeren auf die mechanischen Eigenschaften ist bekannt, dass längere Polymerketten flexibler und elastischer sind, während kürzere Ketten sich besser permanent verformen, was zu den in der Literatur beschriebenen Beobachtungen passt [163]. Der Einfluss des MW zeigte sich in der vorliegenden Studie jedoch nicht. Der Anteil des Bindemittels könnte zu gering gewesen sein, um neben den Einflüssen der anderen Formulierungsbestandteile sichtbar zu werden. Picker-Freyer et al. verwendeten außerdem HPCs, die sich im MW stärker unterschieden (80.000 Da, 850.000 Da und 1.150.000 Da) [163], was die Abweichungen zur vorliegenden Studie ebenfalls erklären könnte. Der Einfluss des MW auf die Tablettierbarkeit für das Bindemittel PVP (K90 vs. K12) untersuchten Vandevivere et al. [83]. Eine höhere Druckfestigkeit zeigten die Tabletten mit höherem MW, bei denen allerdings auch die Tablettenfriabilität höher war. Sie verwendeten Mannitol als Füllmittel. Polyvinylalkohol-Derivate verschiedener Kettenlänge wurden von Denduyver et al. und Birk et al. als Bindemittel bei der Feuchtgranulierung und Tablettierung verwendet und führten zu keinen großen Unterschieden in der Druckfestigkeit der Tabletten [87,90]. Aus den Ergebnissen der aktuellen Studie und der Literatur kann geschlussfolgert werden, dass ein höheres MW des Bindemittels nicht immer zu einer höheren Druckfestigkeit führt. Dies tritt nur bei hohem Bindemittelanteil oder größeren Unterschieden im MW als in der aktuellen Studie sowie in Abhängigkeit vom Füllmittel auf. Die Druckfestigkeit von Tabletten mit DCP/MCC als Füllmittel zeigte sich in dieser Studie und der Studie „Optimierung der Tablettierbarkeit“ (4.4.3.2) als wenig abhängig von Bindemittelinflüssen wie der Konzentration oder dem MW. Durch die Herstellung einer Charge ohne Bindemittel könnte weiter überprüft werden, ob die Druckfestigkeit der Tabletten vorwiegend durch das Füllmittel und weniger durch das Bindemittel bestimmt wurde.

Tabletten mit 3,5 % Bindemittel zeigten eine vergleichbare bis höhere Druckfestigkeit als Tabletten mit 5 % Bindemittel. In der Literatur ist eine verminderte Druckfestigkeit durch höheres L/S beschrieben, die vor allem bei MCC beobachtet wurde [274,290] (s. auch 4.4.3.2). In diesem Fall wurde genau das Gegenteil gemessen. Bereits in der zuvor beschriebenen Studie zur Optimierung der Tablettierbarkeit konnte durch einen höheren Anteil des Bindemittels bei den DCP/MCC-Tabletten keine Erhöhung der Druckfestigkeit erzielt werden (4.4.3.2), obwohl in diesem Fall mit gleichem L/S während der

Granulierung gearbeitet wurde. Größere Oberflächen und damit Bindeflächen bei kleineren Granulaten oder leichteres Brechen während des Tablettierprozesses könnten zu festeren Tabletten führen. Es wurde allerdings kein Zusammenhang zwischen Granulatgröße oder Friabilität und Druckfestigkeit gefunden. Ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen Granulatgröße und Tablettendruckfestigkeit fanden Batra et al. bei ihren Schmelzgranulaten [305]. Andere Ergebnisse erhielten die folgend beschriebenen Studien. Eine geringere Druckfestigkeit der Tabletten aus kleineren Granulaten wurde von Herting et al., die Trockengranulierung durchführten [306], sowie Franke et al. und Herder et al., die feuchtgranulierten, beschrieben [7,304]. Herder et al. vermuteten, dass die kleineren Granulate schwieriger zu verformen waren, sodass bei der Tablettierung weniger neue Bindeflächen entstanden und somit die Tabletten weniger fest waren. Menth et al. identifizierten neben einer geringen Feuchte (< 2,5 %) einen geringen Feinanteil als wichtigste Voraussetzungen für eine gute Tablettierbarkeit [86]. Bei Forster et al. führten nach Feuchtgranulierung größere Granulate zu weniger stabilen Tabletten [55]. Eine ausführlichere Diskussion der Zusammenhänge von Granulatgröße und Druckfestigkeit findet sich in 4.4.3.2.

Zusammenfassend wurde die Druckfestigkeit der HPC-DCP/MCC-Tabletten vorwiegend durch den Pressdruck bestimmt. Ein geringer Einfluss wurde für die Partikelgröße des Bindemittels festgestellt, während für das MW des Bindemittels, den Bindemittelanteil, die Granulatgröße und die Granulatfriabilität kein klarer Einfluss identifiziert wurde.

4.5.3.2.3 Druckfestigkeit nach Lagerung

Wie in Kapitel 3.2.3.4 beschrieben wurde die Druckfestigkeit sowohl direkt nach der Herstellung als auch nach der Lagerung überprüft. Die Druckfestigkeit sieben Monate nach der Herstellung und zehntägiger Lagerung unter kontrollierten Bedingungen (21 °C, 45 % r. F.) war vergleichbar oder höher als wenige Tage nach der Herstellung (Abbildung 64). Die Druckfestigkeit stieg bei 5 % Bindemittelanteil im Mittel um 14 %, wobei sie je nach Charge gar nicht stieg (5 SSL SFP 40 240 MPa) oder bis zu 34 % zunahm (5 L 45 360 MPa). Bei 3,5 % Bindemittel sank die Druckfestigkeit um 1 % (3,5 L FP 45 360 MPa) oder stieg um bis zu 24 % (3,5 L 45 240 MPa). Im Mittel stieg sie um 7 %. Die Veränderungen in der Druckfestigkeit könnten durch eine andere Feuchte der Tablette oder eine Änderung der Tablettenstruktur über die Lagerzeit hervorgerufen worden sein. Bei den beobachteten Trends gab es keine Änderungen. Auch nach Lagerung war kein klarer Einfluss des MW zu erkennen. Mit ansteigendem Pressdruck kam es zu einer höheren Druckfestigkeit. Durch einen höheren Pressdruck sank die Porosität. Durch engeren Kontakt gab es mehr interpartikuläre Wechselwirkungen in der Tablette und diese zeigte eine höhere Druckfestigkeit. Der Einfluss der Lagerung auf die Druckfestigkeit und den Feststoffanteil wurde bereits in vorhergehenden Kapiteln diskutiert (s. 4.4.3.4 und 4.4.3.5).

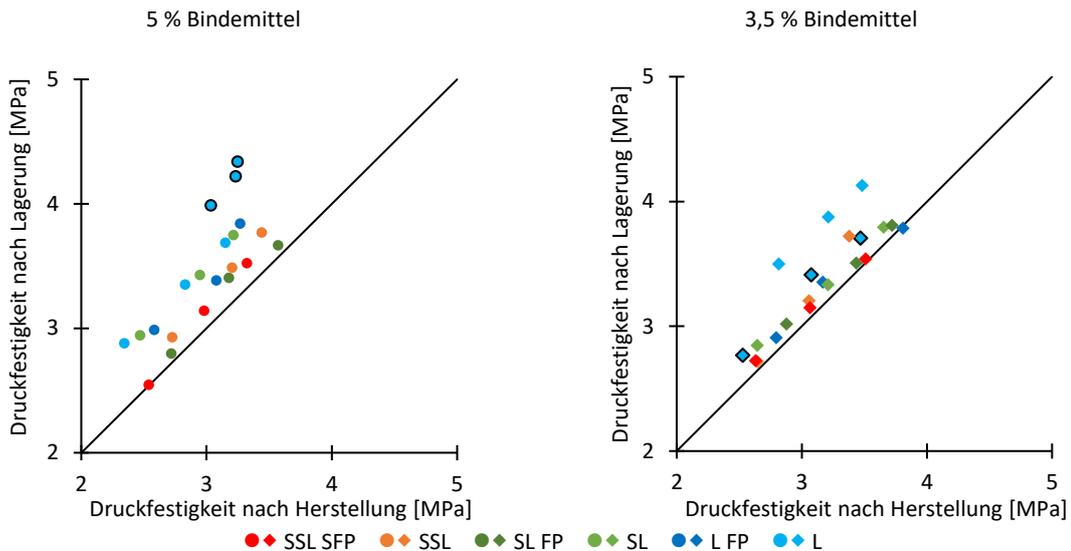


Abbildung 64: Veränderung der Druckfestigkeit aller Chargen über die Lagerung in Abhängigkeit vom Bindemittel in der Endkonzentration 5 % oder 3,5 % (n=10). Der schwarze Rahmen kennzeichnet die im L/S von den anderen Chargen abweichenden Chargen.

Der Einfluss des Pressdrucks auf die Druckfestigkeit sowie das Ausbleiben eines Effekts durch das MW wurde nach der Lagerung somit bestätigt.

4.5.3.2.4 Zerfall

Der Zerfallstest wurde wie in Kapitel 3.2.3.4 beschrieben mehrfach durchgeführt. Im aktuellen Kapitel werden Ergebnisse vorgestellt, die kurz nach der Herstellung unter irrtümlicher Verwendung einer nicht arzneibuchkonformen Maschenweite (1 mm) erhalten wurden.

Alle Tablettenchargen, mit Ausnahme von 5 L 40 360 MPa, zerfielen innerhalb der vom Arzneibuch vorgegebenen Zeit (Abbildung 65, Abbildung 66). Intragranuläre xCMC war somit für Tabletten, die mit DCP/MCC und verschiedenen HPCs hergestellt wurden, ein geeignetes Zerfallhilfsmittel. Als Zerfallsmechanismus wurde eine Erosion beobachtet, wobei das Volumen der Tablette stetig abnahm und am Ende in einer dünnen Scheibe resultierte, die in Stücke zerbrach. Diese fielen rasch durch das Sieb und markierten das Ende der Zerfallszeit. Durch die intragranuläre Platzierung der xCMC wurde das Wasser nicht zwischen, sondern in die vormaligen Granulate gezogen, weshalb keine Desaggregation der Tablette in Untereinheiten, sondern eine Erosion eintrat.

Ergebnisse und Diskussion

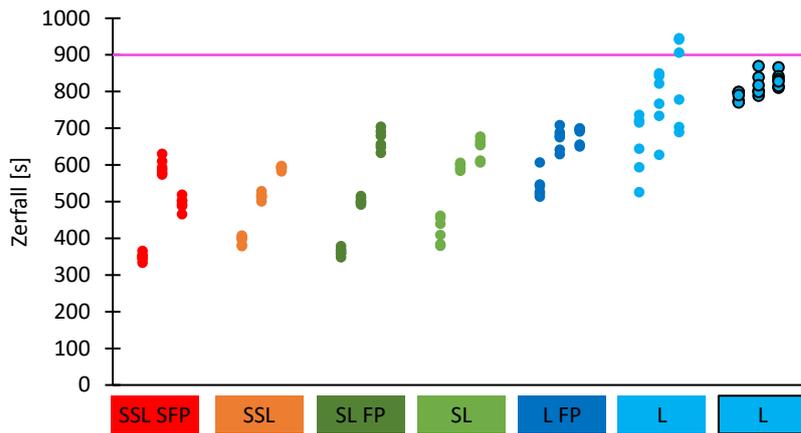


Abbildung 65: Zerfall aller Chargen in Abhängigkeit vom Bindemittel in der Endkonzentration 5 % bei aufsteigendem Pressdruck 240, 300 und 360 MPa ($n=6$; Einzelwerte). Der schwarze Rahmen kennzeichnet die im L/S von den anderen Chargen abweichende Charge (45 anstatt 40). Die pinke Horizontale markiert den Grenzwert nach Arzneibuch. Die dargestellten Ergebnisse wurde kurz nach der Herstellung mit einer irrtümlich verwendeten Maschenweite von 1 mm erhalten.

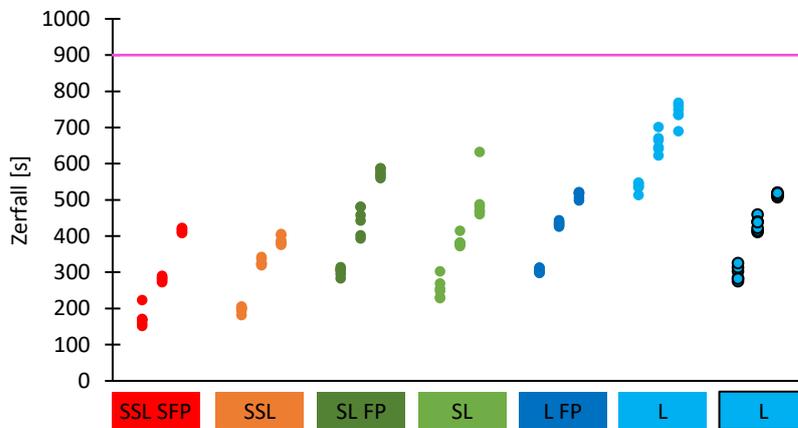


Abbildung 66: Zerfall aller Chargen in Abhängigkeit vom Bindemittel in der Endkonzentration 3,5 % bei aufsteigendem Pressdruck 240, 300 und 360 MPa ($n=6$; Einzelwerte). Der schwarze Rahmen kennzeichnet die im L/S von den anderen Chargen abweichende Charge (40 anstatt 45). Die pinke Horizontale markiert den Grenzwert nach Arzneibuch. Die dargestellten Ergebnisse wurde kurz nach der Herstellung mit einer irrtümlich verwendeten Maschenweite von 1 mm erhalten.

Ein höherer Pressdruck führte, wie auch in den vorherigen Studien, zu einem langsameren Zerfall. Durch den höheren Pressdruck war die Tablette stärker verdichtet und es gab weniger Poren. Somit war das Eindringen von Wasser vermindert und der Zerfall verlangsamt (s. auch 4.2.3.3 und 4.4.3.6).

Das MW der HPC wirkte sich ebenfalls auf den Zerfall aus (Abbildung 67). Ein höheres MW verlangsamte den Zerfall. Dies könnte durch Viskositätsunterschiede verursacht werden. Höhermolekulare HPCs resultieren bei Kontakt mit Wasser in einer höheren Viskosität (4.1.6). Diese verlangsamt das weitere Eindringen von Wasser und somit den Zerfall. Eine Schicht höherer Viskosität wird bei einer Erosion langsamer abgetragen. Auch die Konzentration des Bindemittels wirkte sich auf den Zerfall aus. Je mehr Bindemittel in der Tablette enthalten war, desto langsamer zerfiel sie. Auch dieses Ergebnis könnte durch den Einfluss der Viskosität bedingt sein. Eine höhere Konzentration des Bindemittels führt wie ein erhöhtes MW ebenfalls zu einer erhöhten Viskosität (4.1.6). Außerdem wurden durch eine höhere Konzentration des Bindemittels mehr bindende Wechselwirkungen in der Tablette geschaffen, die für den Zerfall aufgehoben werden mussten. Der Pressdruck, das MW und die

Ergebnisse und Diskussion

Konzentration des Bindemittels waren nicht die einzigen Einflussfaktoren für den Zerfall. Sie bieten keine Erklärung für die großen Unterschiede bei den Zerfallszeiten von L und L FP. Eine Erklärung für die Unterschiede in den Zerfallszeiten könnte der Unterschied in der Partikelgröße der Bindemittel sein. Dieser könnte durch eine unterschiedliche Auflösungsgeschwindigkeit zu einer unterschiedlichen Verteilung des Bindemittels in Granulat und Tablette geführt haben. Wenn durch L wenige Zonen hoher Bindemittelkonzentration und durch L FP mehr Zonen geringerer Bindemittelkonzentration entstünden, könnte sich dies durch die Viskosität auf den Zerfall auswirken. Allerdings gibt es auch bei SL und SL FP sowie bei SSL und SSL SFP einen Unterschied in der Partikelgröße des Bindemittels und dieser wirkte sich nicht in ähnlich starker Weise auf den Zerfall aus. Durch ihr geringeres MW könnte die Auflösungsgeschwindigkeit unabhängig von der Partikelgröße hoch genug gewesen sein und zu einer ähnlichen Verteilung im Granulat und somit später auch in der Tablette geführt haben. Laut Ekmekciyan et al. braucht xCMC eine größere Menge Wasser als andere Zerfallhilfsmittel, um den Zerfall auszulösen [97]. MCC bindet ebenfalls Wasser, sodass dieses nicht für xCMC zur Verfügung steht. HPC hatte dadurch genug Zeit, trotz langsamer Hydratation so viel Wasser zu binden, dass die Viskositätsunterschiede und gegebenenfalls auch aus unterschiedlicher Partikelgröße in den Ausgangsstoffen resultierende Unterschiede zwischen den HPCs relevant wurden.

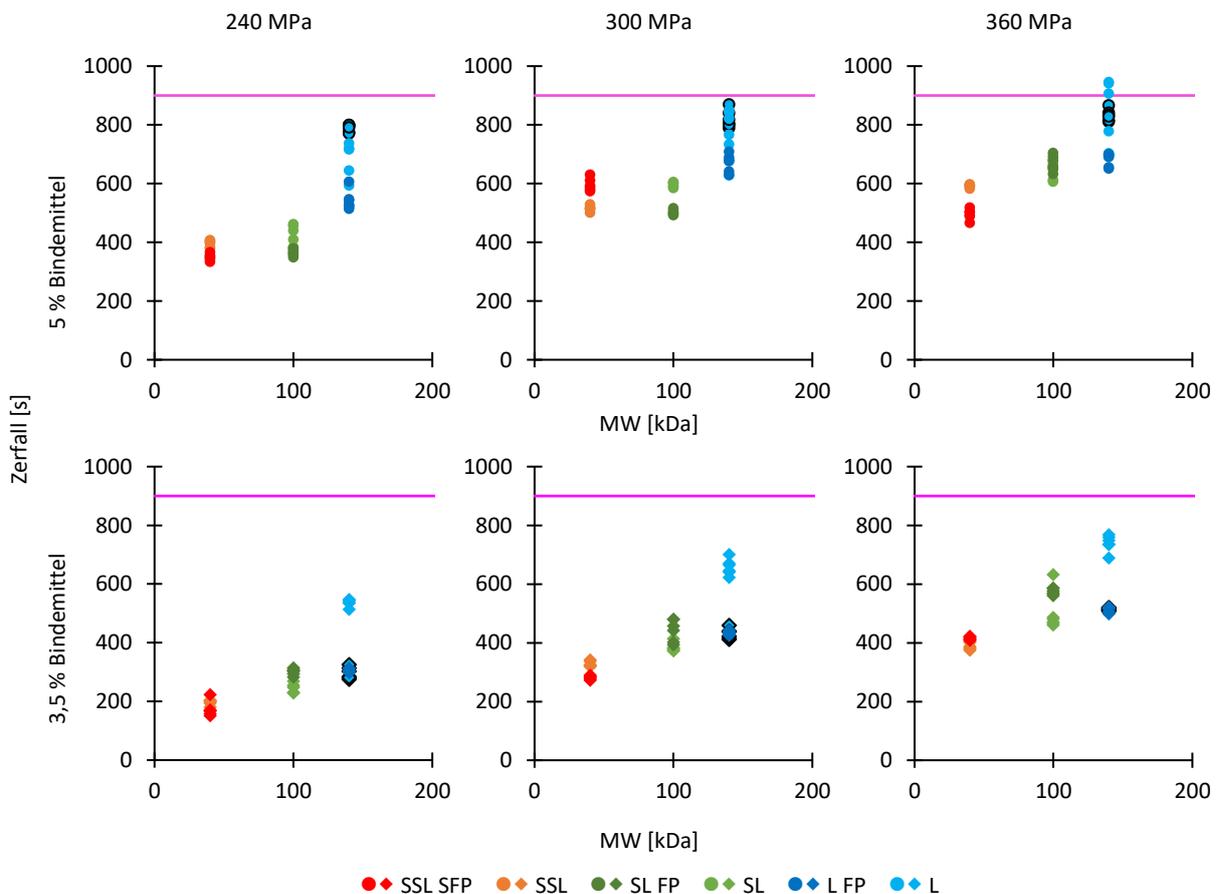


Abbildung 67: Zerfall in Abhängigkeit vom MW des Bindemittels [181] bei 5 % und 3,5 % Bindemittel und verschiedenen Pressdrücken ($n=6$; Einzelwerte). Die Bindemittel werden durch die Farben illustriert. Der schwarze Rahmen kennzeichnet die im L/S von den anderen Chargen abweichenden Chargen.

Mit dem Zerfall von Tabletten, die mit Bindemitteln unterschiedlichen MW hergestellt wurden, beschäftigten sich auch Vandevivere et al. [83], Köster [95], Arndt [167] und Stoyanov et al. [307]. Für PVP (K90 vs. K12 [83]) und HPC (SSL, SL FP und L FP [95]; SSL, SL und L [307]) wurde, wie in der aktuellen Studie, ein langsamerer Zerfall bei höherem MW beobachtet. Bei der HPC-Studie von Köster wurde allerdings auch SSL SFP untersucht, das trotz unterschiedlichem MW zu ähnlich schnell zerfallenden Tabletten wie SL FP führte [95]. Stoyanov et al. stellten zwar bei der Granulierung mit Bindemittellösungen in der Wirbelschicht einen Anstieg der Zerfallszeit mit zunehmendem MW fest, erhielten aber nach der Granulierung im Schnellmischer mit trockenem zugegebenem Bindemittel einen schnelleren Zerfall bei höherem MW [307]. Arndt beschreibt in seiner Dissertation mehrere Versuchsreihen zum Zerfall von Tabletten, die mit verschiedenen Bindemitteln nach RC hergestellt wurden [167]. Während in einer Studie die Zerfallszeit mit steigendem MW der HPC (SSL SFP: 40.000 Da, HPC M FP: 700.000 Da, HPC H FP: 1.000.000 Da) deutlich zunahm, schienen für den Zerfall in einer anderen Studie das MW von PVP und HPC gegenüber anderen Einflussfaktoren vernachlässigbar zu sein. In der Studie zur Auswahl und Platzierung der Zerfallhilfsmittels war für SSL SFP, SL FP und SL ebenfalls kein eindeutiger Zusammenhang zwischen MW und Zerfallszeit beobachtet worden (4.2.4). Auch wenn in einigen Fällen einzelne Chargen dem Trend nicht folgten, scheint das MW den Zerfall zu beeinflussen. Dies zeigen auch die Ergebnisse der aktuellen Studie.

Auch das bei der Granulierung verwendete L/S schien für den Zerfall relevant zu sein. Die bei zwei L/S hergestellten Chargen mit L zeigten sowohl bei 5 % als auch bei 3,5 % einen negativen Effekt des höheren L/S. Das höhere L/S könnte zu einem größeren Anteil des gelösten Bindemittels geführt haben und das Bindemittel besser in den Granulaten und später der Tablette verteilt haben. Mehr gelöste HPC Moleküle könnten außerdem zu mehr Klebstoffbrücken zwischen den Füllmittelpartikeln geführt haben, die den Zerfall verlangsamen. Der Einfluss des L/S auf den Zerfall wurde ebenfalls in 4.2.3.3 diskutiert.

4.5.3.2.5 Einfluss der Maschenweite und Lagerung auf den Zerfall

Aufgrund der Verwendung von nicht arzneibuchkonformen Siebeinsätzen (Maschenweite 1 mm) im Zerfallstester bei der Überprüfung des Zerfalls zeitnah nach der Herstellung wurden die Zerfallstests nach Feststellung des Methodenfehlers fünf Monate nach der Herstellung mit der arzneibuchkonformen Maschenweite von 2 mm wiederholt (s. auch 3.2.3.4). Der Einfluss der Lagerzeit sollte durch Wiederholung des Zerfallstests mit der Maschenweite 1 mm an ausgewählten Chargen geprüft werden.

Ergebnisse und Diskussion

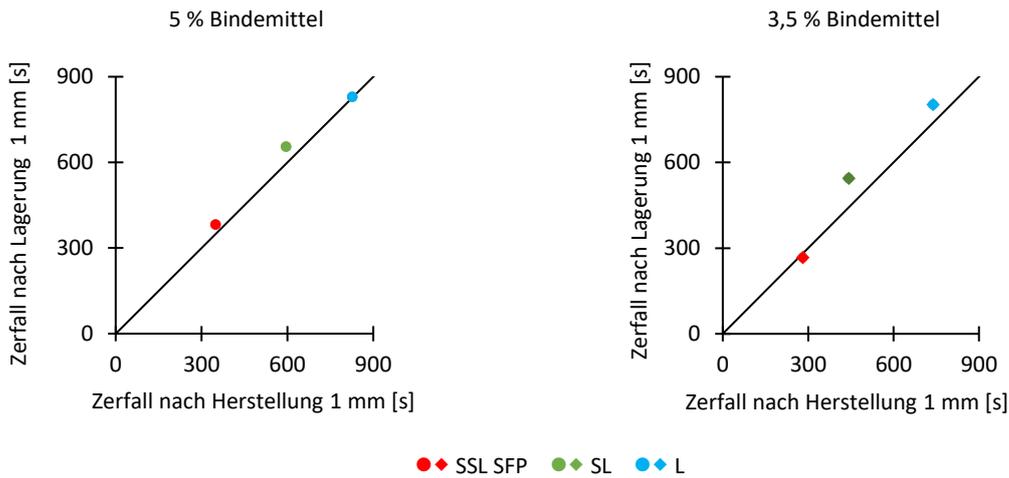


Abbildung 68: Einfluss der Lagerung auf den Zerfall beispielhaft an drei Chargen der Bindemittelkonzentration 5 % oder 3,5 % ($n=6$; \bar{x}). Dargestellt sind die Zerfallszeiten kurz nach der Herstellung sowie nach fünf Monaten Lagerung jeweils gemessen bei einer Maschenweite von 1 mm.

Die Lagerung zeigte keinen großen Einfluss auf den Zerfall (Abbildung 68). Gegebenenfalls wurde der Zerfall etwas verlangsamt, was auch den etwas langsameren Zerfall der Tabletten bei größerer Maschenweite (Abbildung 69) erklären könnte. Der Einfluss der Lagerung wurde bereits bei der Studie zur Auswahl und Platzierung der Zerfallhilfsmittel diskutiert (4.2.3.4).

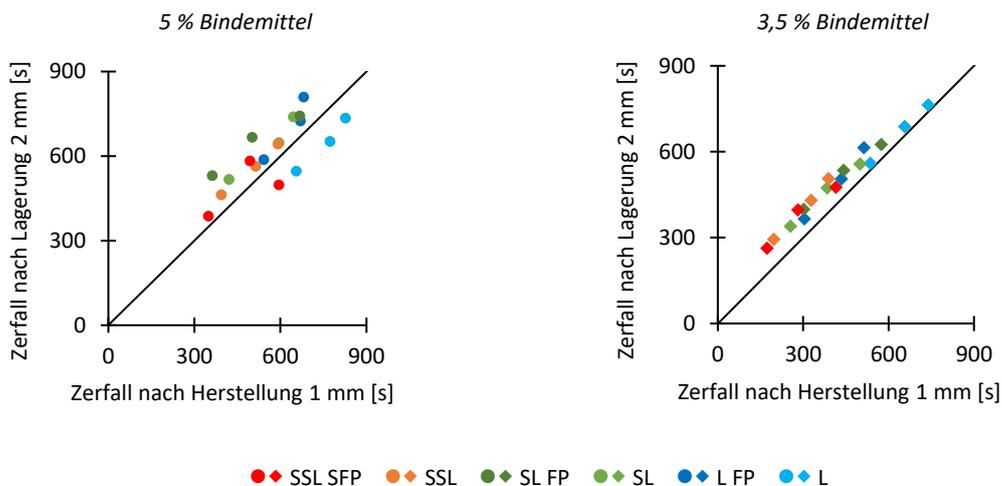


Abbildung 69: Einfluss der Maschenweite auf den Zerfall mit den Bindemittelkonzentrationen 5 % oder 3,5 % ($n=6$; \bar{x}). Dargestellt sind die Zerfallszeiten kurz nach der Herstellung (Maschenweite 1 mm) sowie nach fünf Monaten Lagerung (Maschenweite 2 mm).

4.5.4 Zusammenfassung

In dieser Studie wurde der Einfluss der Bindemittelleigenschaften auf die Granulierung und Tablettierung betrachtet. Dabei wurden HPCs verschiedener Partikelgrößen und MWs miteinander verglichen. Zunächst wurde die Zugabe als Teil einer Bindemittellösung betrachtet. Einige Lösungen konnten aufgrund der Erhöhung der Viskosität durch höhere Bindemittelkonzentration oder höheres MW nicht verarbeitet werden, da das Sicherheitslevel für den Druck der Pumpe überschritten wurde. Für die verwendbaren Bindemittellösungen wurde kein großer Unterschied gegenüber der trockenen

Zugabe von SSL SFP in drei Konzentrationen gefunden. Beim Vergleich der Granulierung mit Bindemittellösungen, die durch HPCs mit unterschiedlichem MW hergestellt wurden, wurde eine Zunahme der Partikelgröße mit ansteigendem MW beobachtet, die durch eine erhöhte Klebrigkeit der HPCs höheren MW erklärt werden könnte.

Durch den Wechsel zur trockenen Zugabe des Bindemittels gab es weniger Schwierigkeiten beim Granulierprozess. Alle sechs Bindemittel konnten in zwei Konzentrationen zu Granulaten und anschließend zu Tabletten verarbeitet werden. Es zeigte sich auch bei der trockenen Zugabe ein Einfluss des MW. Der Feinanteil wurde durch ein höheres MW reduziert und die mittlere Granulatgröße erhöht. Der Durchmesser der großen Granulate war hingegen nicht eindeutig auf das MW zurückzuführen. Der Einfluss des MW war geringer als bei der Zugabe als Bindemittellösung. Die Partikelgröße des Bindemittels schien für die Granulatgröße vernachlässigbar zu sein. Im Fließverhalten, gemessen als Massendurchfluss durch eine Düse, zeigten sich Unterschiede bei den Granulaten. Je geringer das MW der bei der Granulierung verwendeten HPC war und je geringer der Anteil der HPC war, desto höher war die Flussrate. Gleichfalls war somit die Flussrate bei kleineren Granulaten und breiter PSD erhöht. Dieser Zusammenhang von PSD und Fließverhalten ist gegenteilig zur Literatur und könnte durch eine andere Dichte der Granulate erklärt werden, die den Einfluss der PSD überwog. Bei der Messung der Granulatfriabilität zeigte sich eine Erhöhung der Werte und damit weniger stabile Granulate bei geringerem HPC-Anteil und geringerem MW der HPC. Durch weniger beziehungsweise schwächere Bindemittelbrücken waren die Granulate anfälliger für die mechanische Einwirkung.

Die Druckfestigkeit der Tabletten wurde vor allem vom Pressdruck bestimmt. Bei den verwendeten Pressdrücken wurde für alle Formulierungen der Zielwert von größer als 2 MPa erreicht. Für das MW konnte kein klarer Einfluss identifiziert werden. Bei der Partikelgröße des Bindemittels gab es die Tendenz, dass feinere Bindemittelpartikel zu etwas festeren Tabletten führten. Im Gegensatz dazu zeigte sich beim Zerfall der Einfluss des MW, wobei bei höherem MW die Tabletten langsamer zerfielen. Dieser Effekt wurde auf die Viskositätsunterschiede zurückgeführt. Für die Partikelgröße des Bindemittels wurde nur bei L FP beziehungsweise L ein Unterschied festgestellt. Bei größerer Partikelgröße des Bindemittels zerfielen die Tabletten langsamer und entsprachen deshalb bei 5 % Bindemittel und dem höchsten getesteten Pressdruck von 360 MPa nicht den Anforderungen des Arzneibuchs.

Stellt man die Zugabe des Bindemittels als Lösung oder Teil der Pulvermischung gegenüber, ergeben sich einige Vor- und Nachteile der Methoden. Zur Herstellung der Lösung ist ein weiterer Herstellungsschritt bei einer chargenweisen Produktion erforderlich. Bei der kontinuierlichen Herstellung müsste ein kontinuierlicher Herstellungsvorgang der viskosen Lösung implementiert

werden. Dies ist nachteilig gegenüber der Zugabe eines weiteren Bestandteils zur Pulvermischung beziehungsweise der Nutzung eines weiteren Dosierers bei der kontinuierlichen Herstellung. Einen Vorteil bringt die Zugabe als Bindemittellösung, wenn durch viele Bestandteile in der Pulvermischung kein Dosierer mehr zur Verfügung steht. Außerdem könnte bei hohem Durchsatz und kurzen Verweilzeiten die Auflösung und somit Aktivierung des Bindemittels sichergestellt werden. An die Pumpe bestehen allerdings höhere Anforderungen, wenn eine viskose Lösung dosiert werden soll und es besteht ein höheres Risiko, dass die Düse verstopft. Je nach Formulierung und Geräteaufbau kann im Fall einer Bindemittellösung oder der trockenen Zugabe des Bindemittels eine bessere Verteilung des Bindemittels erzielt werden. Für die in dieser Studie verwendete Formulierung schien die trockene Zugabe des Bindemittels von Vorteil zu sein, da sich der Prozess leichter durchführen ließ.

Die Studie zeigte einen größeren Einfluss der molekularen im Vergleich zu den partikulären Eigenschaften der verwendeten HPCs. Es sollte für weitere Formulierungen und Bindemittel anderer Hersteller überprüft werden, ob diese Beobachtungen bestätigt werden können. Zukünftig sollte ebenfalls überprüft werden, ob sich die Ergebnisse auch auf eine kontinuierliche Herstellung mit höherem Durchsatz und kürzerer Verweilzeit im Granulierer übertragen lassen.

5 Zusammenfassung und Ausblick

Diese Arbeit beschäftigte sich mit HPCs bei der Zweischnecken-Granulierung und Tablettierung. Zu diesem Thema wurden verschiedene Fragestellungen betrachtet und dabei insgesamt sechs verschiedene HPC-Typen verwendet (SSL SFP, SSL, SL FP, SL, L FP und L). Zunächst wurden alle Ausgangsstoffe charakterisiert, um ihre Unterschiede festzustellen.

Im Rahmen einer ersten Studie (4.2) wurde untersucht, wie neben einer ausreichenden mechanischen Stabilität durch das Bindemittel auch der Zerfall der Tablette sichergestellt werden konnte. Zu diesem Zweck wurde eine SSL SFP-Lactose-Formulierung verwendet und die drei meistgenutzten Zerfallhilfsmittel xCMC, xPVP und NSG intragranulär, extragranulär oder gesplittet eingesetzt. Die Zugabe von Zerfallhilfsmitteln erforderte eine Erhöhung des L/S bei der Granulierung, wobei das notwendige Ausmaß der Erhöhung vom Zerfallhilfsmittel abhing. NSG beeinflusste die Granulierung am wenigsten. Die Druckfestigkeit unterschied sich je nach Zerfallhilfsmittel und Platzierung, wobei für xCMC die Platzierung einen Effekt hatte, bei xPVP aber nicht. Die Zerfallszeiten zeigten eine starke Abhängigkeit vom Zerfallhilfsmittel und der Platzierung des Zerfallhilfsmittels. Während xCMC je nach Platzierung und Pressdruck zu unterschiedlichen Zerfallszeiten führte, die aber alle innerhalb der Grenzen des Arzneibuchs lagen, konnte xPVP dies nur bei geteilter oder extragranulärer Platzierung sicherstellen. Der Zerfall der mit NSG hergestellten Tabletten entsprach nur bei extragranulärer Platzierung und geringem Pressdruck den Anforderungen. Durch NSG konnte gegenüber zerfallhilfsmittelfreien Tabletten nicht immer ein zerfallsverbessernder Effekt festgestellt werden. Die Unterschiede zwischen den Zerfallhilfsmitteln könnten durch unterschiedliche Wasseraufnahmegeschwindigkeit, Wasseraufnahmekapazität und verschiedene Zerfallsmechanismen begründet sein. Bei Betrachtung aller Ergebnisse schienen intragranuläre xCMC und extragranuläres xPVP am besten für die gewählten Bedingungen geeignet zu sein. Ihre Eignung bestätigte sich auch durch Wiederholung der Herstellung und Charakterisierung von Granulaten und Tabletten mit den HPC-Typen SL FP und SL.

In der zweiten Studie (4.3) wurde der Einfluss der Temperatur der Granulierflüssigkeit und des Gehäuses untersucht. Die untersuchten Temperaturen lagen im Bereich von 25-30 °C für das Gehäuse und 25-45 °C für die Granulierflüssigkeit, da bei höheren Temperaturen HPC aufgrund einer Überschreitung des Trübungspunktes nicht mehr löslich ist. Bei der Untersuchung von SSL SFP und SL in Konzentrationen von 2 % und 5 % ergab sich kein klarer Einfluss der Temperatur auf die PSD. Ebenso wurde kein klarer Einfluss des Bindemitteltyps gefunden. Für die Konzentration des Bindemittels wurde ein Einfluss identifiziert, wobei mit ansteigender Konzentration größere Granulate auftraten, da mehr Bindemittelbrücken aufgebaut werden konnten. Um eine vergleichbare PSD zu erhalten, konnte bei höherer Bindemittelkonzentration ein geringeres L/S gewählt werden. Aufgrund des

fehlenden Effekts der Temperatur im untersuchten Bereich wurde die Studie nach der Untersuchung der PSD abgebrochen.

Der Einfluss der Konzentration des Bindemittels (2 %, 3,5 % und 5 %), der Partikelgröße des Bindemittels (SSL SFP und SSL) sowie des Füllmittels (Lactose und DCP/MCC) standen im Fokus der Studie zur Optimierung der Tablettierbarkeit (4.4). Der Wechsel des Füllmittels von Lactose zu DCP/MCC erforderte eine deutliche Erhöhung des L/S von 7-9 auf 30, um eine Granulierung zu ermöglichen, da durch MCC viel Flüssigkeit gebunden wurde, die nicht zur Aktivierung des Bindemittels zur Verfügung stand. Durch die Erhöhung der Bindemittelkonzentration konnten der Feinanteil und die Spanne sowohl bei Lactose- als auch bei DCP/MCC-Formulierungen reduziert werden. Das Fließverhalten schien allein durch das Füllmittel beeinflusst zu werden, da alle DCP/MCC-Formulierungen eine höhere Flussrate zeigten als die Lactose-Granulate. Dies ist durch die hohe Dichte von DCP zu erklären. Während bei der Friabilität eine höhere Konzentration des Bindemittels vor allem bei DCP/MCC die Stabilität der Granulate zu steigern schien, hatte die Konzentrationserhöhung des Bindemittels bei der Tablettierbarkeit nur bei den Lactose-Chargen einen stabilisierenden Effekt. Beim Zerfall wurde hingegen bei beiden Füllmitteln eine Verlangsamung bei zunehmender Bindemittelkonzentration ermittelt. Insgesamt führte DCP/MCC eher zu einem langsameren Zerfall als Lactose, der außerdem stärker vom Pressdruck abhängig war. Für 5 % Bindemittelanteil entsprach der Zerfall bei mittlerem und hohem Pressdruck nicht den Anforderungen des Arzneibuchs. Durch Umstellung der Zerfallhilfsmittels auf xCMC intragranulär konnte die Zerfallszeit deutlich reduziert werden und entsprach den Anforderungen. Die Druckfestigkeit wurde durch den Wechsel des Zerfallhilfsmittels allerdings reduziert.

In der vierten Studie (4.5) wurden die molekularen und partikulären Eigenschaften der HPC-Typen SSL SFP, SSL, SL FP, SL, L FP und L untersucht. Dies geschah im ersten Studienabschnitt (4.5.2) durch Verwendung einer Bindemittellösung. Bei der Granulierung zeigte sich eine Partikelvergrößerung durch höheren Anteil des Bindemittels und höheres MW, da durch mehr und längere Bindemittelmolekülketten besser Bindungen aufgebaut werden konnten. Gegenüber der trockenen Zugabe des Bindemittels zur Pulvermischung wurde kein Unterschied festgestellt. Dies spricht für eine vollständige Auflösung des trocken zugegebenen Bindemittels während der Granulierung. Im zweiten Studienabschnitt (4.5.3) wurde das Bindemittel als Teil einer Pulvermischung mit Wasser granuliert. Der Feinanteil wurde durch ein höheres MW reduziert und die mediane Granulatgröße gesteigert. Chargen mit kleineren Granulaten zeigten ein besseres Fließverhalten, während die Friabilität verschlechtert wurde, sodass für einen höheren Bindemittelanteil stabilere, aber schlechter fließende Granulate erhalten wurden. Möglicherweise besaßen die kleineren Granulate, die häufig mit einem schlechteren Fließverhalten assoziiert werden, eine höhere Dichte und führten deshalb zu einem höheren Massenfluss. Bei den Tabletten wiesen diejenigen mit geringerer Bindemittelkonzentration

eine vergleichbare bis höhere Druckfestigkeit auf und zeigten gleichzeitig einen schnelleren Zerfall. Während das MW bei der Druckfestigkeit vernachlässigbar zu sein schien, wurde der Zerfall durch ein höheres MW verlangsamt. Der Einfluss der Konzentration des Bindemittels und des MW könnte auf eine höhere Viskosität während des Zerfalls zurückzuführen sein.

Betrachtet man die Studienergebnisse insgesamt, zeigen sich einige Übereinstimmungen aber auch Widersprüche. Es bestätigte sich der große Einfluss des L/S, welchen bereits viele Studien zur Feuchtgranulierung beschrieben. In Abhängigkeit von der Formulierung musste das L/S in den Studien angepasst werden. Stoffe, die Wasser binden, wie beispielsweise MCC oder die Zerfallhilfsmittel, erforderten eine Erhöhung der Flüssigkeitszugabe, da ansonsten kaum Granulate oder zumindest ein großer Feinanteil entstand. Wird bei der Entwicklung von Granulierprozessen eine nicht zufriedenstellende PSD beobachtet, ist insbesondere bei einem kontinuierlichen Prozess wie der Zweischnellen-Feuchtgranulierung eine Veränderung des L/S eine effektive und leicht durchführbare Maßnahme. Der Feinanteil und die Spanne können durch ein höheres L/S reduziert werden. Letzteres wird neben der Verringerung des Feinanteils teilweise auch durch eine Verminderung der übergroßen Granulate erreicht. Grenzen bei der Änderung der Flüssigkeitsdosiertrate stellen die Leistung der Pumpe, insbesondere bei Bindemittellösungen, und die Trocknungskapazität dar. Im Fall der Bindemittellösung muss außerdem entweder eine neue Lösung hergestellt werden oder die automatische Veränderung des Bindemittelanteils bei Veränderung der Flüssigkeitsdosiertrate beachtet werden. Wird ein empfindlicher Arzneistoff verwendet, muss bei einer erhöhten Flüssigkeitszufuhr und einer dafür gegebenenfalls erhöhten Trocknungszeit oder Trocknungstemperatur seine Stabilität besonders beachtet werden.

Die Eignung von HPC als Bindemittel für die Feuchtgranulierung zeigte sich durch die Ergebnisse aller Studien und Verwendung verschiedener HPC-Typen. Für die Konzentration des Bindemittels zeigten sich in mehreren Studien die gleichen Zusammenhänge. Durch eine Erhöhung der Bindemittelkonzentration bei gleichem L/S wurden größere Granulate erhalten, der Feinanteil sowie die Spanne wurden reduziert und die PSD konnte somit optimiert werden. Liegt bereits eine spezifikationsgerechte PSD vor, führt eine Erhöhung der Bindemittelkonzentration zu übergroßen Granulaten. In diesem Fall kann das L/S reduziert werden. Die höhere Bindemittelkonzentration führt bei geringerem L/S zu einer ähnlichen PSD wie eine geringere Bindemittelkonzentration bei höherem L/S. Durch eine höhere Bindemittelkonzentration können mehr Bindungen aufgebaut und somit Granulate gebildet werden. Es wurde nicht untersucht, ob eine Grenzkonzentration existiert, ab welcher keine Veränderung der Granulatgröße oder eine Umkehr des Zusammenhangs von Bindemittelkonzentration und Granulatgröße eintritt. Die Existenz einer Grenzkonzentration für das Bindemittel wurde bereits von Autoren vermutet [280]. Da durch eine größere Menge Wasser ebenfalls mehr Bindungen aufgebaut werden können, erklärt sich der Effekt auf das notwendige L/S

bei Veränderung der Bindemittelkonzentration. Das MW der Bindemittel wirkte sich nicht immer gleich auf die Granulierung aus. Durch ein höheres MW wurden entweder kleinere Granulate, kein Effekt oder eine Verringerung des Feinanteils und eine größere mediane Granulatgröße hervorgerufen. Problematisch bei der Auswertung des MW-Effekts bei trockener Zugabe des Bindemittels ist allerdings, dass die partikulären Eigenschaften der HPC-Typen sich größtenteils unterscheiden und das MW als Ursache eines Effekts nicht feststeht. Die partikulären Einflüsse und die Auflösung fielen bei der Verwendung als Bindemittellösung weg. In diesem Fall wurden bei einem höheren MW höhere Werte für die Quantile der PSD erhalten. Der Einfluss des MW scheint insgesamt nicht so stark zu sein, als dass er sich anderen Einflussgrößen gegenüber durchsetzt. Für die trockene Zugabe des Bindemittels kann nicht nur der bindungsaufbauende Effekt betrachtet werden, da die Auflösung und somit Aktivierung des Bindemittels ebenfalls eine Rolle spielen kann. Letzteres wurde in drei beispielhaften Versuchen zum Vergleich der trockenen und gelösten Zugabe des Bindemittels SSL SFP nicht beobachtet, da zwischen trockener und gelöster Bindemittelzugabe kein Unterschied festgestellt wurde. Für andere Formulierungen kann ein Effekt aber nicht ausgeschlossen werden. Für die Partikelgröße der Bindemittel wurde kein klarer Einfluss auf die Granulierung identifiziert. In einigen Fällen schienen größere Bindemittelpartikel ein höheres L/S zu benötigen, beziehungsweise bei gleichem L/S zu kleineren Granulaten zu führen. In anderen Studien der Arbeit war dieser Trend nicht zu erkennen. Auch wenn die Verweilzeit bei der Zweischnellen-Granulierung bereits gering ist, könnte sie durch Erhöhung des Durchsatzes im Rahmen einer Hochskalierung weiter reduziert werden. Ob in diesem Fall ein stärkerer Einfluss der Partikelgröße des Bindemittels zu beobachten ist und die besonders feinen Pulverqualitäten einen Vorteil gegenüber größeren bieten, ist noch unklar.

Das Fließverhalten der Granulate wurde im Rahmen von zwei Studien untersucht. Während in einer Studie weder die Eigenschaften des Bindemittels noch die Granulatgrößenverteilung die Flussrate bestimmte und nur das Füllmittel relevant zu sein schien, wurden in der anderen Studie Korrelationen zwischen den Quantilen der PSD und der Fließgeschwindigkeit beobachtet. Es wird vermutet, dass in beiden Fällen die Dichte der Granulate zu den Unterschieden im Fließverhalten geführt haben könnte, da die Messgröße der Massenfluss war. Die Vermutung konnte nicht überprüft werden, da keine Möglichkeit zur Vermessung der Granulatdichte bestand.

Die Friabilität der Granulate wurde ebenfalls nicht bei allen Studien untersucht. In den betrachteten Fällen wurde ein Zusammenhang von PSD und Friabilität festgestellt. Je kleiner die Granulate waren, desto höher war ihre Friabilität. Die Granulatgröße könnte die direkte Ursache der Friabilitätsunterschiede sein. Kleinere Granulate haben eine größere Oberfläche und bieten somit mehr Angriffsfläche für den Luftstrom im Friabilitätstest. Auf der anderen Seite könnte die Ursache auch an anderer Stelle liegen. Die kleineren Granulate entstanden durch geringere Wechselwirkungen während der Granulierung. Weniger intragranulären Wechselwirkungen machen in der Folge das

Granulat anfälliger für Abrieb und Bruch. Die Partikelgröße des Bindemittels zeigte keinen studienübergreifenden Effekt. Eine Verringerung der Friabilität durch eine höhere Konzentration des Bindemittels wurde für die Studien mit DCP/MCC als Füllmittel gefunden. Der Effekt lässt sich allerdings nicht generalisieren, da er für die Lactose-Formulierungen nicht bestätigt wurde.

Auch wenn nur in manchen Fällen bei der PSD eine Überschreitung des Grenzwerts für übergroße Granulate auftrat, wurde zur Sicherstellung gleicher Bedingungen die Gabe des Granulats durch das Turbosieb als vorbereitender Schritt zur Tablettierung beibehalten. Es konnten effektiv die übergroßen Granulate entfernt werden. Nachteilig war eine Zunahme des Feinanteils. In jedem Fall wurde eine gleichförmige Tablettenmasse erreicht, die abgesehen von einer Ausnahme bei einem Variationskoeffizienten unter 1,8 % lag. Schwankungen der Masse durch übergroße Granulate wurde somit erfolgreich vorgebeugt.

Wie das L/S bei der Granulierung zeigte sich der Pressdruck bei der Tablettierung als sehr einflussreich. War der Pressdruck hoch genug, konnten alle Formulierungen erfolgreich tablettiert und dabei eine ausreichende Druckfestigkeit erreicht werden. Ein höherer Pressdruck erhöhte stets die Druckfestigkeit und es wurden an keiner Stelle Probleme eines zu hohen Pressdrucks bei der Tablettierung wie Deckeln beobachtet. Das Auftreten eines Plateaus der Druckfestigkeit oder negativer Effekte auf den Tablettierprozess bei höheren Pressdrücken können nicht ausgeschlossen werden. Dies erschien unnötig zu überprüfen, da der Zielwert der Druckfestigkeit bei den angewendeten Pressdrücken bereits erreicht wurde und bei höheren Pressdrücken nur negative Effekte wie eine Verlängerung des Zerfalls erwartet wurden. Auch wenn in vielen Studien ein Einfluss der Partikel- (Direkttablettierung) und Granulatgröße auf die Druckfestigkeit beschrieben wurde, konnte in keiner der Studien eine Korrelation festgestellt werden. In den Studien dieser Arbeit überwogen somit andere Einflussfaktoren. Ebenso wurde kein Zusammenhang von Granulatfriabilität und Druckfestigkeit festgestellt und der Einfluss des MW auf die Druckfestigkeit blieb unklar. Es gab teilweise Tendenzen, dass eine kleinere Partikelgröße des Bindemittels zu höherer Druckfestigkeit führte. Es müsste daher überprüft werden, ob es zu einer relevanten Beeinflussung der Druckfestigkeit kommen kann. Die Bindemittelkonzentration war in dieser Arbeit vor allem für Lactose- und weniger für DCP/MCC-Formulierungen von Bedeutung. DCP/MCC schien somit mehr zu den Bindungen in der Tablette beizutragen als Lactose, womit das Bindemittel weniger bedeutsam für die Druckfestigkeit wurde.

Beim Zerfall gab es größere Schwierigkeiten den Zielwert, in diesem Fall vorgegeben durch das Arzneibuch, zu erreichen als bei der Druckfestigkeit. Die Presskraft war in diesem Fall nicht immer eine Stellschraube zur Verbesserung des Zerfalls. Die Anpassung der Formulierung zeigte sich hingegen als aussichtsreich. Die Presskraft wirkte sich zwar auf den Zerfall aus, der Zusammenhang zwischen Presskraft und Zerfall war allerdings nicht immer gleich, auch wenn in den meisten Fällen durch eine

höhere Presskraft ein langsamerer Zerfall verursacht wurde. Dies lässt sich durch die größere Verdichtung bei höherem Pressdruck und das dadurch erschwerte Eindringen von Wasser erklären. Für die Abweichungen von diesem Zusammenhang konnte nur in manchen Fällen der Zerfallsmechanismus des Zerfallhilfsmittels verantwortlich sein. Das für xPVP in der Literatur beschriebene Formgedächtnis, das eine Erklärung für schnelleren Zerfall bei höherem Pressdruck liefert, konnte beispielsweise nicht auf zerfallhilfsmittelfreie Tabletten übertragen werden, da für Lactose ein anderes Deformationsverhalten erwartet wird als für xPVP. Das L/S kann sich ebenfalls auf den Zerfall auswirken. Bei Chargen, die sich nur im L/S während der Granulierung unterschieden, gab es die Tendenz des verlangsamten Zerfalls bei höherem L/S. Gründe hierfür könnten Unterschiede in der Porosität der Granulate oder der Verteilung des Bindemittels sein. Beim Zerfall fiel außerdem die Bedeutung der Methode auf. Je nach Art des Zerfalls hatte die Maschenweite einen sehr großen oder keinen Einfluss. Für die extragranuläre Verwendung von xPVP bei DCP/MCC lag der Zerfall im Extremfall bei 25 s (Maschenweite 2 mm) und länger als 30 min (Maschenweite 1 mm). Die Maschenweite schien für den Zerfall in Agglomerate wichtiger zu sein als bei einer Erosion. Die Eignung von einem Zerfallhilfsmittel und seiner Platzierung hing immer von der Formulierung ab. Für HPC-Lactose-Formulierungen eigneten sich intragranuläre xCMC und extragranuläres xPVP, wobei letzteres zu einem schnelleren Zerfall führte. Für die untersuchten HPC-DCP/MCC-Formulierungen eignete sich extragranuläres xPVP nur bei geringer Bindemittelkonzentration oder geringem Pressdruck, wohingegen intragranuläre xCMC auch bei höherem Bindemittelanteil und Pressdruck einen ausreichend schnellen Zerfall sicherstellte. Das MW des Bindemittels führte nicht immer zu einem klaren Einfluss. Insgesamt schien ein höheres MW den Zerfall eher zu verlangsamen. Verlangsamt wurde der Zerfall außerdem durch einen höheren Bindemittelanteil, wohingegen erneut kein klarer Einfluss der Partikelgröße des Bindemittels gefunden wurde.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden anhand verschiedener Studien Erkenntnisse über die Verwendung verschiedener HPC-Typen in Kombination mit mehreren Zerfallhilfsmitteln und unterschiedlichen Füllmitteln bei der Granulierung und Tablettierung gewonnen. Auch wenn so ein umfassenderes Bild über diesen Bindemitteltyp und über die Zweischnellen-Granulierung generiert wurde, entstanden auch neue Fragestellungen. Zu diesen gehören beispielsweise Fragen rund um die Verwendung von Wirkstoffen. Wie wirken sich diese auf die Notwendigkeit von Bindemitteln aus, insbesondere wenn sie nicht, wie die in dieser Arbeit verwendeten Füllmittel, selbst einen Teil zum Partikelwachstum und der Festigkeit der Tablette beitragen? Entspricht der beobachtete den Anforderungen entsprechende Zerfall der gut bewerteten Formulierungen auch der angestrebten Wirkstofffreisetzung? Kann eine simple Formulierung beibehalten werden oder erfordert ein Wirkstoff die Zugabe weiterer Hilfsstoffe, um die CQA beizubehalten?

Zusammenfassung und Ausblick

Da die Chargen in den meisten Fällen nur einmal hergestellt wurden, kann die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse nicht beurteilt werden. Zur Sicherstellung dieser müsste die Herstellung wiederholt werden. Durch Verwendung anderer Geräte und veränderte Einstellungen wäre außerdem sinnvoll zu prüfen, wie groß die Robustheit ist. Auch die Durchführung der gesamten Herstellung als kontinuierlicher Prozess würde die Erkenntnisse weiter vervollständigen.

Abschließend kann HPC als geeignetes Bindemittel für die kontinuierliche Zweischnellen-Feuchtgranulierung und Tablettierung bewertet werden. Alle untersuchten HPC-Typen eignen sich, um ein Partikelwachstum bei der Granulierung sicherzustellen und feste, aber trotzdem den Zerfallstest bestehende Tabletten zu erzeugen, solange ein geeignetes Zerfallhilfsmittel zugesetzt wird. Unter bestimmten Bedingungen könnten einzelne HPC-Typen einen Vorteil gegenüber anderen bringen. Durch ein höheres MW könnte ein geringeres L/S zur Granulierung verwendet oder durch ein geringeres MW der Zerfall beschleunigt werden.

6 Literaturverzeichnis

- [1] M. Fonteyne, D. Gildemyn, E. Peeters, S.T.F.C. Mortier, J. Vercruyse, K.V. Gernaey, C. Vervaet, J.P. Remon, I. Nopens, T. de Beer, Moisture and drug solid-state monitoring during a continuous drying process using empirical and mass balance models, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 87 (2014) 616–628.
- [2] European Medicines Agency, Assessment report Orkambi, London, 2015, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/orkambi-epar-public-assessment-report_en.pdf.
- [3] European Medicines Agency, Assessment report Symkevi, London, 2018, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/symkevi-epar-public-assessment-report_en.pdf.
- [4] European Medicines Agency, Assessment report Verzenios, London, 2018, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/verzenios-epar-public-assessment-report_en.pdf-0.
- [5] European Medicines Agency, Assessment report Daurismo, Amsterdam, 2020, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/daurismo-epar-public-assessment-report_en.pdf.
- [6] S.P. Forster, E. Dippold, T. Chiang, Twin-Screw Melt Granulation for Oral Solid Pharmaceutical Products, *Pharmaceutics* 13 (2021) 665.
- [7] M. Franke, T. Riedel, R. Meier, C. Schmidt, P. Kleinebudde, Comparison of scale-up strategies in twin-screw wet granulation, *International Journal of Pharmaceutics* 641 (2023) 123052.
- [8] W. Meng, K.S. Rao, R.D. Snee, R. Ramachandran, F.J. Muzzio, A comprehensive analysis and optimization of continuous twin-screw granulation processes via sequential experimentation strategy, *International Journal of Pharmaceutics* 556 (2019) 349–362.
- [9] M. Leane, K. Pitt, G.K. Reynolds, N. Dawson, I. Ziegler, A. Szepes, A.M. Crean, R. Dall Agnol, M.C.S.M.W.G. The Manufacturing classification system in the real world: factors influencing manufacturing process choices for filed commercial oral solid dosage formulations, case studies from industry and considerations for continuous processing, *Pharmaceutical Development and Technology* 23 (2018) 964–977.
- [10] U. Nandi, V. Trivedi, S.A. Ross, D. Douroumis, *Advances in Twin-Screw Granulation Processing*, *Pharmaceutics* 13 (2021) 624.
- [11] A. Batra, F. Yang, M. Kogan, A. Sosnowik, C. Usher, E.W. Oldham, N. Chen, K. Lawal, Y. Bi, T. Dürig, Comparison of Hydroxypropylcellulose and Hot-Melt Extrudable Hypromellose in Twin-Screw Melt Granulation of Metformin Hydrochloride: Effect of Rheological Properties of Polymer on Melt Granulation and Granule Properties, *Macromol* 2 (2022) 1–19.
- [12] G. Dahlgren, P. Tajarobi, E. Simone, B. Ricart, J. Melnick, V. Puri, C. Stanton, G. Bajwa, Continuous Twin Screw Wet Granulation and Drying-Control Strategy for Drug Product Manufacturing, *Journal of Pharmaceutical Sciences* 108 (2019) 3502–3514.
- [13] C. Vervaet, J.P. Remon, Continuous granulation in the pharmaceutical industry, *Chemical Engineering Science* 60 (2005) 3949–3957.
- [14] S. Celikovic, J. Poms, J. Khinast, M. Horn, J. Rehr, Development and Application of Control Concepts for Twin-Screw Wet Granulation in the ConsiGmaTM-25: Part 1 Granule Composition, *International Journal of Pharmaceutics* 657 (2024) 124124.
- [15] S. Shirazian, J. Zeglinski, S. Darwish, M. Kuhs, A.B. Albadarin, D.M. Croker, G.M. Walker, Continuous twin screw wet granulation: The combined effect of process parameters on residence time, particle size, and granule morphology, *Journal of Drug Delivery Science and Technology* 48 (2018) 319–327.
- [16] A. Fahr, *Voigt Pharmazeutische Technologie: Für Studium und Beruf*, 13., völlig neu bearbeitete Auflage, Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart, 2021.

Literaturverzeichnis

- [17] T.N. Alharby, J. Alanazi, M. Alanazi, B. Huwaimel, A novel combination of machine learning models and metaheuristic algorithm to predict important parameters of twin screw wet granulation process, *Alexandria Engineering Journal* 93 (2024) 348–359.
- [18] T.B. Arthur, N.K.G. Sekyi, N. Rahmanian, J. Pu, Process Simulation of Twin-Screw Granulator: Effect of Screw Configuration on Size Distribution, *Chemical Engineering & Technology* 46 (2023) 1251–1259.
- [19] Y.H. Karunanayake, L. Brüttsch, V. Meunier, A.D. Salman, Sustainability vs suitability in granulation, *Chemical Engineering Research and Design* 202 (2024) 272–283.
- [20] S. Pohl, Transfer of twin-screw granulation process and predictions of barrel fill. Inaugural-Dissertation, Düsseldorf, 2022.
- [21] L. Kotamarthy, C. Sampat, R. Ramachandran, Development of a Granule Growth Regime Map for Twin Screw Wet Granulation Process via Data Imputation Techniques, *Pharmaceutics* 14 (2022) 2211.
- [22] S.M. Iveson, J.D. Litster, K. Hapgood, B.J. Ennis, Nucleation, growth and breakage phenomena in agitated wet granulation processes: a review, *Powder Technology* 117 (2001) 3–39.
- [23] L. Kotamarthy, X. Feng, A. Alayoubi, P. Kumar Bolla, R. Ramachandran, M. Ashraf, T. O'Connor, A. Zidan, Switching from batch to continuous granulation: A case study of metoprolol succinate ER tablets, *International Journal of Pharmaceutics* 617 (2022) 121598.
- [24] K.P. Hapgood, J.D. Litster, R. Smith, Nucleation regime map for liquid bound granules, *AIChE Journal* 49 (2003) 350–361.
- [25] I. Muthancheri, R. Ramachandran, Mechanistic understanding of granule growth behavior in bi-component wet granulation processes with wettability differentials, *Powder Technology* 367 (2020) 841–859.
- [26] L.X. Liu, J.D. Litster, S.M. Iveson, B.J. Ennis, Coalescence of deformable granules in wet granulation processes, *AIChE Journal* 46 (2000) 529–539.
- [27] S.M. Iveson, P.A. Wauters, S. Forrest, J.D. Litster, G.M. Meesters, B. Scarlett, Growth regime map for liquid-bound granules: further development and experimental validation, *Powder Technology* 117 (2001) 83–97.
- [28] S.M. Iveson, J.D. Litster, B.J. Ennis, Fundamental studies of granule consolidation Part 1: Effects of binder content and binder viscosity, *Powder Technology* 88 (1996) 15–20.
- [29] S.M. Iveson, J.D. Litster, Fundamental studies of granule consolidation part 2: Quantifying the effects of particle and binder properties, *Powder Technology* 99 (1998) 243–250.
- [30] A. Megarry, A. Taylor, A. Gholami, H. Wikström, P. Tajarobi, Twin-screw granulation and high-shear granulation: The influence of mannitol grade on granule and tablet properties, *International Journal of Pharmaceutics* 590 (2020) 119890.
- [31] P. Hiremath, K. Nuguru, V. Agrahari, Material Attributes and Their Impact on Wet Granulation Process Performance, in: A.S. Narang, S.I.F. Badawy (Eds.), *Handbook of pharmaceutical wet granulation: Theory and practice in a quality by design paradigm*, Elsevier Academic Press, London, San Diego, CA, Cambridge, MA, Oxford, 2019, 263–315.
- [32] D.M. Morkhade, Comparative impact of different binder addition methods, binders and diluents on resulting granule and tablet attributes via high shear wet granulation, *Powder Technology* 320 (2017) 114–124.
- [33] C. Müller-Goymann, R. Schubert, K.-H. Bauer, K.-H. Frömring, C. Führer, *Bauer/Frömring/Führer Pharmazeutische Technologie: Mit Einführung in Biopharmazie und Biotechnologie*, 11. völlig neu bearbeitete und erweiterte Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Stuttgart, 2022.
- [34] The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products Committee for proprietary medicinal products, Note for guidance on excipients, antioxidants and antimicrobial preservatives in the dossier for application for marketing authorisation of a medicinal product, London, 2003.
- [35] A. Ryckaert, D. van Hauwermeiren, J. Dhondt, A. de Man, A. Funke, D. Djuric, C. Vervaet, I. Nopens, T. de Beer, TPLS as predictive platform for twin-screw wet granulation process and formulation development, *International Journal of Pharmaceutics* 605 (2021) 120785.

Literaturverzeichnis

- [36] H.G. Kristensen, P. Holm, T. Schaefer, Mechanical properties of moist agglomerates in relation to granulation mechanisms part I. Deformability of moist, densified agglomerates, *Powder Technology* 44 (1985) 227–237.
- [37] S.I. Badawy, T.J. Lee, M.M. Menning, Effect of drug substance particle size on the characteristics of granulation manufactured in a high-shear mixer, *AAPS PharmSciTech* 1 (2000) 33.
- [38] K.-M. Hwang, C.-H. Cho, S.-D. Yoo, K.-I. Cha, E.-S. Park, Continuous twin screw granulation: Impact of the starting material properties and various process parameters, *Powder Technology* 356 (2019) 847–857.
- [39] R. Meier, K.-P. Moll, M. Krumme, P. Kleinebudde, Impact of fill-level in twin-screw granulation on critical quality attributes of granules and tablets, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 115 (2017) 102–112.
- [40] C. Portier, K. Pandelaere, U. Delaet, T. Vigh, G. Di Pretoro, T. de Beer, C. Vervaet, V. Vanhoorne, Continuous twin screw granulation: A complex interplay between formulation properties, process settings and screw design, *International Journal of Pharmaceutics* 576 (2020) 119004.
- [41] C. Portier, K. Pandelaere, U. Delaet, T. Vigh, A. Kumar, G. Di Pretoro, T. de Beer, C. Vervaet, V. Vanhoorne, Continuous twin screw granulation: Influence of process and formulation variables on granule quality attributes of model formulations, *International Journal of Pharmaceutics* 576 (2020) 118981.
- [42] N. Willecke, A. Szepes, M. Wunderlich, J.P. Remon, C. Vervaet, T. de Beer, A novel approach to support formulation design on twin screw wet granulation technology: Understanding the impact of overarching excipient properties on drug product quality attributes, *International Journal of Pharmaceutics* 545 (2018) 128–143.
- [43] A. Junnila, H. Wikström, A. Megarry, A. Gholami, F. Papathanasiou, A. Blomberg, J. Ketolainen, P. Tajarobi, Faster to First-time-in-Human: Prediction of the liquid solid ratio for continuous wet granulation, *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 172 (2022) 106151.
- [44] E.I. Keleb, A. Vermeire, C. Vervaet, J.P. Remon, Single-step granulation/tabletting of different grades of lactose: a comparison with high shear granulation and compression, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 58 (2004) 77–82.
- [45] Meggle, Technische Broschüre FlowLac, Wasserburg, 2023.
- [46] Meggle, Technische Broschüre Tablettose, Wasserburg, 2023.
- [47] Meggle, Experts in Excipients: Die ganze Welt der Lactose-Kompetenz, Wasserburg, 2023.
- [48] A.L. Skelbæk-Pedersen, T.K. Vilhelmsen, J. Rantanen, P. Kleinebudde, The relevance of granule fragmentation on reduced tableability of granules from ductile or brittle materials produced by roll compaction/dry granulation, *International Journal of Pharmaceutics* 592 (2021) 120035.
- [49] R.A. Castello, A.M. Mattocks, Discoloration of tablets containing amines and lactose, *Journal of Pharmaceutical Sciences* 51 (1962) 106–108.
- [50] D.D. Wirth, S.W. Baertschi, R.A. Johnson, S.R. Maple, M.S. Miller, D.K. Hallenbeck, S.M. Gregg, Maillard reaction of lactose and fluoxetine hydrochloride, a secondary amine, *Journal of Pharmaceutical Sciences* 87 (1998) 31–39.
- [51] A. Schmidt, H. de Waard, K.-P. Moll, M. Krumme, P. Kleinebudde, Quantitative Assessment of Mass Flow Boundaries in Continuous Twin-screw Granulation, *Chimia* 70 (2016) 604–609.
- [52] N. Willecke, Formulation design for continuous twin screw wet granulation. PhD Thesis, Gent, 2017.
- [53] P. Thapa, J. Tripathi, S.H. Jeong, Recent trends and future perspective of pharmaceutical wet granulation for better process understanding and product development, *Powder Technology* 344 (2019) 864–882.
- [54] P. Denduyver, C. Vervaet, V. Vanhoorne, Studying the API Distribution of Controlled Release Formulations Produced via Continuous Twin-Screw Wet Granulation: Influence of Matrix Former, Filler and Process Parameters, *Pharmaceutics* 16 (2024) 341.
- [55] S.P. Forster, E. Dippold, A. Haser, D. Emanuele, R. Meier, Integrated Continuous Wet Granulation and Drying: Process Evaluation and Comparison with Batch Processing, *Pharmaceutics* 15 (2023) 2317.

Literaturverzeichnis

- [56] K. Matsunami, A. Ryckaert, M. Peeters, S. Badr, H. Sugiyama, I. Nopens, T. de Beer, Analysis of the Effects of Process Parameters on Start-Up Operation in Continuous Wet Granulation, *Processes* 9 (2021) 1502.
- [57] M. Peeters, A.A. Barrera Jiménez, K. Matsunami, M. Ghijs, E. Dos Santos Schultz, M. Roudgar, T. Vigh, F. Stauffer, I. Nopens, T. de Beer, Analysis of the effect of formulation properties and process parameters on granule formation in twin-screw wet granulation, *International Journal of Pharmaceutics* 650 (2024) 123671.
- [58] C. Portier, T. Vigh, G. Di Pretoro, J. Leys, D. Klingeleers, T. de Beer, C. Vervaet, V. Vanhoorne, Continuous twin screw granulation: Impact of microcrystalline cellulose batch-to-batch variability during granulation and drying - A QbD approach, *International Journal of Pharmaceutics: X* 3 (2021) 100077.
- [59] H. Liu, S.C. Galbraith, B. Ricart, C. Stanton, B. Smith-Goettler, L. Verdi, T. O'Connor, S. Lee, S. Yoon, Optimization of critical quality attributes in continuous twin-screw wet granulation via design space validated with pilot scale experimental data, *International Journal of Pharmaceutics* 525 (2017) 249–263.
- [60] H. Liu, B. Ricart, C. Stanton, B. Smith-Goettler, L. Verdi, T. O'Connor, S. Lee, S. Yoon, Design space determination and process optimization in at-scale continuous twin screw wet granulation, *Computers & Chemical Engineering* 125 (2019) 271–286.
- [61] C. Portier, T. Vigh, G. Di Pretoro, T. de Beer, C. Vervaet, V. Vanhoorne, Continuous twin screw granulation: Impact of binder addition method and surfactants on granulation of a high-dosed, poorly soluble API, *International Journal of Pharmaceutics* 577 (2020) 119068.
- [62] C. Portier, C. de Vriendt, T. Vigh, G. Di Pretoro, T. de Beer, C. Vervaet, V. Vanhoorne, Continuous twin screw granulation: Robustness of lactose/MCC-based formulations, *International Journal of Pharmaceutics* 588 (2020) 119756.
- [63] K.E. Rocca, S. Weatherley, P.J. Sheskey, M.R. Thompson, Influence of filler selection on twin screw foam granulation, *Drug Development and Industrial Pharmacy* 41 (2015) 35–42.
- [64] B. van Melkebeke, C. Vervaet, J.P. Remon, Validation of a continuous granulation process using a twin-screw extruder, *International Journal of Pharmaceutics* 356 (2008) 224–230.
- [65] R.M. Dhenge, R.S. Fyles, J.J. Cartwright, D.G. Doughty, M.J. Hounslow, A.D. Salman, Twin screw wet granulation: Granule properties, *Chemical Engineering Journal* 164 (2010) 322–329.
- [66] R.M. Dhenge, J.J. Cartwright, D.G. Doughty, M.J. Hounslow, A.D. Salman, Twin screw wet granulation: Effect of powder feed rate, *Advanced Powder Technology* 22 (2011) 162–166.
- [67] R.M. Dhenge, J.J. Cartwright, M.J. Hounslow, A.D. Salman, Twin screw wet granulation: Effects of properties of granulation liquid, *Powder Technology* 229 (2012) 126–136.
- [68] R.M. Dhenge, K. Washino, J.J. Cartwright, M.J. Hounslow, A.D. Salman, Twin screw granulation using conveying screws: Effects of viscosity of granulation liquids and flow of powders, *Powder Technology* 238 (2013) 77–90.
- [69] A.S. El Hagrasy, J.R. Hennenkamp, M.D. Burke, J.J. Cartwright, J.D. Litster, Twin screw wet granulation: Influence of formulation parameters on granule properties and growth behavior, *Powder Technology* 238 (2013) 108–115.
- [70] A. Ito, P. Kleinebudde, Influence of granulation temperature on particle size distribution of granules in twin-screw granulation (TSG), *Pharmaceutical Development and Technology* 24 (2019) 874–882.
- [71] E.I. Keleb, A. Vermeire, C. Vervaet, J.P. Remon, Twin screw granulation as a simple and efficient tool for continuous wet granulation, *International Journal of Pharmaceutics* 273 (2004) 183–194.
- [72] M.F. Saleh, R.M. Dhenge, J.J. Cartwright, M.J. Hounslow, A.D. Salman, Twin screw wet granulation: Binder delivery, *International Journal of Pharmaceutics* 487 (2015) 124–134.
- [73] J. Vercruyssen, D. Córdoba Díaz, E. Peeters, M. Fonteyne, U. Delaet, I. van Assche, T. de Beer, J.P. Remon, C. Vervaet, Continuous twin screw granulation: influence of process variables on granule and tablet quality, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 82 (2012) 205–211.

Literaturverzeichnis

- [74] O. Zupančič, A. Doğan, R. Martins Fraga, V. Demiri, A. Paudel, J. Khinast, M. Spoerk, S. Sacher, On the influence of raw material attributes on process behaviour and product quality in a continuous WET granulation tableting line, *International Journal of Pharmaceutics* 642 (2023) 123097.
- [75] X. Fu, D. Huck, L. Makein, B. Armstrong, U. Willen, T. Freeman, Effect of particle shape and size on flow properties of lactose powders, *Particuology* 10 (2012) 203–208.
- [76] Y. Roggo, V. Pauli, M. Jelsch, L. Pellegatti, F. Elbaz, S. Ensslin, P. Kleinebudde, M. Krumme, Continuous manufacturing process monitoring of pharmaceutical solid dosage form: A case study, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 179 (2020) 112971.
- [77] C. Portier, C. Vervaet, V. Vanhoorne, Continuous Twin Screw Granulation: A Review of Recent Progress and Opportunities in Formulation and Equipment Design, *Pharmaceutics* 13 (2021) 668.
- [78] M. Fonteyne, A. Correia, S. de Plecker, J. Vercruyssen, I. Ilić, Q. Zhou, C. Vervaet, J.P. Remon, F. Onofre, V. Bulone, T. de Beer, Impact of microcrystalline cellulose material attributes: a case study on continuous twin screw granulation, *International Journal of Pharmaceutics* 478 (2015) 705–717.
- [79] N.O. Sierra-Vega, F.M. Alsharif, T. O'Connor, M. Ashraf, A. Zidan, Characterizing a design space for a twin-screw wet granulation process: A case study of extended-release tablets, *International Journal of Pharmaceutics* 650 (2024) 123681.
- [80] M. Jelsch, Y. Roggo, A. Mohamad, P. Kleinebudde, M. Krumme, Automatic system dynamics characterization of a pharmaceutical continuous production line, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 180 (2022) 137–148.
- [81] L. Vandevivere, P. Denduyver, C. Portier, O. Häusler, T. de Beer, C. Vervaet, V. Vanhoorne, Influence of binder attributes on binder effectiveness in a continuous twin screw wet granulation process via wet and dry binder addition, *International Journal of Pharmaceutics* 585 (2020) 119466.
- [82] N. Willecke, A. Szepes, M. Wunderlich, J.P. Remon, C. Vervaet, T. de Beer, Identifying overarching excipient properties towards an in-depth understanding of process and product performance for continuous twin-screw wet granulation, *International Journal of Pharmaceutics* 522 (2017) 234–247.
- [83] L. Vandevivere, M. Vangampelaere, C. Portier, C. de Backere, O. Häusler, T. de Beer, C. Vervaet, V. Vanhoorne, Identifying Critical Binder Attributes to Facilitate Binder Selection for Efficient Formulation Development in a Continuous Twin Screw Wet Granulation Process, *Pharmaceutics* 13 (2021) 210.
- [84] D. Djuric, B. van Melkebeke, P. Kleinebudde, J.P. Remon, C. Vervaet, Comparison of two twin-screw extruders for continuous granulation, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 71 (2009) 155–160.
- [85] D. Djuric, P. Kleinebudde, Continuous granulation with a twin-screw extruder: impact of material throughput, *Pharmaceutical Development and Technology* 15 (2010) 518–525.
- [86] J. Menth, M. Maus, K.G. Wagner, Continuous twin screw granulation and fluid bed drying: A mechanistic scaling approach focusing optimal tablet properties, *International Journal of Pharmaceutics* 586 (2020) 119509.
- [87] G. Birk, Knüttel, Anja-Nadine, von der Brelie, Almut, Use of Polyvinyl Alcohol as an effective Binder in Continuous Twin-Screw Granulation, Darmstadt, 2024.
- [88] E. Keleb, A. Vermeire, C. Vervaet, J. Remon, Continuous twin screw extrusion for the wet granulation of lactose, *International Journal of Pharmaceutics* 239 (2002) 69–80.
- [89] L. Kotamarthy, R. Ramachandran, Mechanistic understanding of the effects of process and design parameters on the mixing dynamics in continuous twin-screw granulation, *Powder Technology* 390 (2021) 73–85.
- [90] P. Denduyver, G. Birk, A. Ambruosi, C. Vervaet, V. Vanhoorne, Evaluation of Polyvinyl Alcohol as Binder during Continuous Twin Screw Wet Granulation, *Pharmaceutics* 16 (2024) 854.

Literaturverzeichnis

- [91] S.-H. Kim, K.-M. Hwang, C.-H. Cho, T.-T. Nguyen, S.H. Seok, K.-M. Hwang, J.-Y. Kim, C.-W. Park, Y.-S. Rhee, E.-S. Park, Application of continuous twin screw granulation for the metformin hydrochloride extended release formulation, *International Journal of Pharmaceutics* 529 (2017) 410–422.
- [92] V. Vanhoorne, L. Janssens, J. Vercruyse, T. de Beer, J.P. Remon, C. Vervaet, Continuous twin screw granulation of controlled release formulations with various HPMC grades, *International Journal of Pharmaceutics* 511 (2016) 1048–1057.
- [93] Y. Luo, Y. Hong, L. Shen, F. Wu, X. Lin, Multifunctional Role of Polyvinylpyrrolidone in Pharmaceutical Formulations, *AAPS PharmSciTech* 22 (2021) 34.
- [94] A. Chaturbedi, C.K. Bandi, D. Reddy, P. Pandey, A. Narang, D. Bindra, L. Tao, J. Zhao, J. Li, M. Hussain, R. Ramachandran, Compartment based population balance model development of a high shear wet granulation process via dry and wet binder addition, *Chemical Engineering Research and Design* 123 (2017) 187–200.
- [95] C. Köster, Evaluation of binders in continuous twin-screw wet granulation. Diploma thesis, Halle, 2020.
- [96] C. Köster, S. Pohl, P. Kleinebudde, Evaluation of Binders in Twin-Screw Wet Granulation, *Pharmaceutics* 13 (2021) 241.
- [97] N. Ekmekciyan, T. Tuglu, F. El-Saleh, C. Muehlenfeld, E. Stoyanov, J. Quodbach, Competing for water: A new approach to understand disintegrant performance, *International Journal of Pharmaceutics* 548 (2018) 491–499.
- [98] J. Zhao, O. Koo, D. Pan, Y. Wu, D. Morkhade, S. Rana, P. Saha, A. Marin, The Impact of Disintegrant Type, Surfactant, and API Properties on the Processability and Performance of Roller Compacted Formulations of Acetaminophen and Aspirin, *The AAPS Journal* 19 (2017) 1387–1395.
- [99] H.V. van Kamp, G.K. Bolhuis, C.F. Lerk, Improvement by super disintegrants of the properties of tablets containing lactose, prepared by wet granulation, *Pharmaceutisch Weekblad Scientific Edition* 5 (1983) 165–171.
- [100] I. Khattab, A. Menon, A. Sakr, Effect of Mode of Incorporation of Disintegrants on the Characteristics of Fluid-bed Wet-granulated Tablets, *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 45 (1993) 687–691.
- [101] M. Adane, T. Gebre-Mariam, G. Alderborn, G. Frenning, The use of extragranular disintegrants in multiple-unit tablet formulations: effect on compressibility, compactibility and disintegration, *Journal of Drug Delivery Science and Technology* 17 (2007) 279–284.
- [102] P.L. Gould, S.B. Tan, The Effect of Recompression on the Dissolution of Wet Massed Tablets Containing ‘Super’ Disintegrants, *Drug Development and Industrial Pharmacy* 12 (1986) 1929–1945.
- [103] DFE Pharma, Use of primojel and primellose in wet granulation, <https://dfepharma.com/media/0qolxmoi/use-of-primojel-and-primellose-in-wet-granulation.pdf>, zuletzt geprüft am 24.08.2022.
- [104] R. Bala, S. Khanna, P. Pawar, Polymers in fast disintegrating tablets - A review, *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research* 5 (2012) 8–14.
- [105] S. Priyanka, S. Vandana, A review article on: superdisintegrants, *International Journal of Drug Research and Technology* 3 (2013) 76–87.
- [106] D. Markl, J.A. Zeitler, A Review of Disintegration Mechanisms and Measurement Techniques, *Pharmaceutical Research* 34 (2017) 890–917.
- [107] C. Köster, P. Kleinebudde, Evaluation of binders in twin-screw wet granulation - Optimal combination of binder and disintegrant, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 186 (2023) 55–64.
- [108] J. Rojas, S. Guisao, V. Ruge, Functional Assessment of Four Types of Disintegrants and their Effect on the Spironolactone Release Properties, *AAPS PharmSciTech* 13 (2012) 1054-1062.
- [109] B. Yang, C. Wei, Y. Yang, Q. Wang, S. Li, Evaluation about wettability, water absorption or swelling of excipients through various methods and the correlation between these parameters and tablet disintegration, *Drug Development and Industrial Pharmacy* 44 (2018) 1417–1425.

Literaturverzeichnis

- [110] J. Quodbach, P. Kleinebudde, Systematic classification of tablet disintegrants by water uptake and force development kinetics, *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 66 (2014) 1429–1438.
- [111] J. Quodbach, A. Moussavi, R. Tammer, J. Frahm, P. Kleinebudde, Tablet disintegration studied by high-resolution real-time magnetic resonance imaging, *Journal of Pharmaceutical Sciences* 103 (2014) 249–255.
- [112] A. Berardi, L. Bisharat, A. Blaibleh, L. Pavoni, M. Cespi, A Simple and Inexpensive Image Analysis Technique to Study the Effect of Disintegrants Concentration and Diluents Type on Disintegration, *Journal of Pharmaceutical Sciences* 107 (2018) 2643–2652.
- [113] M. Soundaranathan, P. Vivattanaseth, E. Walsh, K. Pitt, B. Johnston, D. Markl, Quantification of swelling characteristics of pharmaceutical particles, *International Journal of Pharmaceutics* 590 (2020) 119903.
- [114] V. Bühler, *Polyvinylpyrrolidone Excipients for Pharmaceuticals: Povidone, Crospovidone and Copovidone*, Springer, Berlin, Heidelberg, 2005.
- [115] S. Schiermeier, P.C. Schmidt, Fast dispersible ibuprofen tablets, *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 15 (2002) 295–305.
- [116] P.M. Desai, C.V. Liew, P.W.S. Heng, Review of Disintegrants and the Disintegration Phenomena, *Journal of Pharmaceutical Sciences* 105 (2016) 2545–2555.
- [117] J. Quodbach, P. Kleinebudde, A critical review on tablet disintegration, *Pharmaceutical Development and Technology* 21 (2016) 763–774.
- [118] J. Quodbach, *About tablet disintegration. Inaugural-Disseratation*, Düsseldorf, 2014.
- [119] P.M. Desai, C.V. Liew, P.W.S. Heng, Understanding disintegrant action by visualization, *Journal of Pharmaceutical Sciences* 101 (2012) 2155–2164.
- [120] R.R. Rao, A. Pandey, A.R. Hegde, V.I. Kulkarni, C. Chincholi, V. Rao, I. Bhushan, S. Mutalik, Metamorphosis of Twin Screw Extruder-Based Granulation Technology: Applications Focusing on Its Impact on Conventional Granulation Technology, *AAPS PharmSciTech* 23 (2021) 24.
- [121] K.M. Kytä, S. Lakio, H. Wikström, A. Sulemanji, M. Fransson, J. Ketolainen, P. Tajarobi, Comparison between twin-screw and high-shear granulation - The effect of filler and active pharmaceutical ingredient on the granule and tablet properties, *Powder Technology* 376 (2020) 187–198.
- [122] O.-R. Arndt, R. Baggio, A.K. Adam, J. Harting, E. Franceschinis, P. Kleinebudde, Impact of Different Dry and Wet Granulation Techniques on Granule and Tablet Properties: A Comparative Study, *Journal of Pharmaceutical Sciences* 107 (2018) 3143–3152.
- [123] K.T. Lee, A. Ingram, N.A. Rowson, Comparison of granule properties produced using Twin Screw Extruder and High Shear Mixer: A step towards understanding the mechanism of twin screw wet granulation, *Powder Technology* 238 (2013) 91–98.
- [124] Y. Miyazaki, V. Lenhart, P. Kleinebudde, Switch of tablet manufacturing from high shear granulation to twin-screw granulation using quality by design approach, *International Journal of Pharmaceutics* 579 (2020) 119139.
- [125] L. Madarász, Á. Köte, B. Hambalkó, K. Csorba, V. Kovács, L. Lengyel, G. Marosi, A. Farkas, Z.K. Nagy, A. Domokos, In-line particle size measurement based on image analysis in a fully continuous granule manufacturing line for rapid process understanding and development, *International Journal of Pharmaceutics* 612 (2022) 121280.
- [126] S. Celikovic, J. Poms, J. Khinast, M. Horn, J. Rehr, Control oriented modeling of twin-screw granulation in the ConsiGmaTM-25 production plant, *International Journal of Pharmaceutics* 641 (2023) 123038.
- [127] I. Wünsch, J.H. Finke, E. John, M. Juhnke, A. Kwade, The influence of particle size on the application of compression and compaction models for tableting, *International Journal of Pharmaceutics* 599 (2021) 120424.
- [128] A.L. Mudozah, J. Yang, C. Omar, O. Mahmah, A.D. Salman, Twin screw granulation: A simpler re-derivation of quantifying fill level, *International Journal of Pharmaceutics* 591 (2020) 119959.

Literaturverzeichnis

- [129] L. Kotamathy, S. Karkala, A. Dan, A.D. Román-Ospino, R. Ramachandran, Investigating the Effects of Mixing Dynamics on Twin-Screw Granule Quality Attributes via the Development of a Physics-Based Process Map, *Pharmaceutics* 16 (2024) 456.
- [130] F.W. Goodhart, J.R. Draper, F.C. Ninger, Design and use of a laboratory extruder for pharmaceutical granulations, *Journal of Pharmaceutical Sciences* 62 (1973) 133–136.
- [131] K. Kirichenko, P. Kleinebudde, Drying behavior of a horizontal vibrated fluidized bed dryer for continuous manufacturing, *Pharmaceutical Development and Technology* 28 (2023) 440–451.
- [132] A. Schmidt, H. de Waard, P. Kleinebudde, M. Krumme, Continuous Single-Step Wet Granulation with Integrated in-Barrel-Drying, *Pharmaceutical Research* 35 (2018) 167.
- [133] S.U. Pradhan, J.W. Bullard, S. Dale, P. Ojakovo, A. Bonnassieux, A scaled down method for identifying the optimum range of L/S ratio in twin screw wet granulation using a regime map approach, *International Journal of Pharmaceutics* 616 (2022) 121542.
- [134] L. Kotamathy, A. Dan, S. Karkala, S. Parvani, A.D. Román-Ospino, R. Ramachandran, Twin-screw granulation: Mechanistic understanding of the effect of material properties on key granule quality attributes through the analysis of mixing dynamics and granulation rate mechanisms, *Advanced Powder Technology* 34 (2023) 104137.
- [135] A. Kumar, J. Dhondt, J. Vercruysee, F. de Leersnyder, V. Vanhoorne, C. Vervaet, J.P. Remon, K.V. Gernaey, T. de Beer, I. Nopens, Development of a process map: A step towards a regime map for steady-state high shear wet twin screw granulation, *Powder Technology* 300 (2016) 73–82.
- [136] R. Sayin, L. Martinez-Marcos, J.G. Osorio, P. Cruise, I. Jones, G.W. Halbert, D.A. Lamprou, J.D. Litster, Investigation of an 11mm diameter twin screw granulator: Screw element performance and in-line monitoring via image analysis, *International Journal of Pharmaceutics* 496 (2015) 24–32.
- [137] S.V. Lute, R.M. Dhenge, A.D. Salman, Twin Screw Granulation: An Investigation of the Effect of Barrel Fill Level, *Pharmaceutics* 10 (2018) 67.
- [138] S. Celikovic, J. Poms, J. Khinast, M. Horn, J. Rehr, Development and Application of Control Concepts for Twin-Screw Wet Granulation in the ConsiGma™-25: Part 2 Granule Size, *International Journal of Pharmaceutics* 657 (2024) 124125.
- [139] M. Peeters, A. Alejandra Barrera Jiménez, K. Matsunami, F. Stauffer, I. Nopens, T. de Beer, Evaluation of the influence of material properties and process parameters on granule porosity in twin-screw wet granulation, *International Journal of Pharmaceutics* 641 (2023) 123010.
- [140] S.V. Lute, R.M. Dhenge, A.D. Salman, Twin Screw Granulation: Effects of Properties of Primary Powders, *Pharmaceutics* 10 (2018) 68.
- [141] A. Kumar, J. Vercruysee, G. Bellandi, K.V. Gernaey, C. Vervaet, J.P. Remon, T. de Beer, I. Nopens, Experimental investigation of granule size and shape dynamics in twin-screw granulation, *International Journal of Pharmaceutics* 475 (2014) 485–495.
- [142] L. Vandevivere, E. van Wijmeersch, O. Häusler, T. de Beer, C. Vervaet, V. Vanhoorne, The effect of screw configuration and formulation variables on liquid requirements and granule quality in a continuous twin screw wet granulation process, *Journal of Drug Delivery Science and Technology* 68 (2022) 103042.
- [143] A. Kumar, M. Alakarjula, V. Vanhoorne, M. Toiviainen, F. de Leersnyder, J. Vercruysee, M. Juuti, J. Ketolainen, C. Vervaet, J.P. Remon, K.V. Gernaey, T. de Beer, I. Nopens, Linking granulation performance with residence time and granulation liquid distributions in twin-screw granulation: An experimental investigation, *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 90 (2016) 25–37.
- [144] M. Fonteyne, J. Vercruysee, D.C. Díaz, D. Gildemyn, C. Vervaet, J.P. Remon, T. de Beer, Real-time assessment of critical quality attributes of a continuous granulation process, *Pharmaceutical Development and Technology* 18 (2013) 85–97.

Literaturverzeichnis

- [145] A. Kumar, J. Vercruyssen, M. Toiviainen, P.-E. Panouillot, M. Juuti, V. Vanhoorne, C. Vervaet, J.P. Remon, K.V. Gernaey, T. de Beer, I. Nopens, Mixing and transport during pharmaceutical twin-screw wet granulation: experimental analysis via chemical imaging, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 87 (2014) 279–289.
- [146] V. Vanhoorne, B. Vanbillemont, J. Vercruyssen, F. de Leersnyder, P. Gomes, T. de Beer, J.P. Remon, C. Vervaet, Development of a controlled release formulation by continuous twin screw granulation: Influence of process and formulation parameters, *International Journal of Pharmaceutics* 505 (2016) 61–68.
- [147] Y. Liu, M.R. Thompson, K.P. O'Donnell, Function of upstream and downstream conveying elements in wet granulation processes within a twin screw extruder, *Powder Technology* 284 (2015) 551–559.
- [148] H. Li, M.R. Thompson, K.P. O'Donnell, Understanding wet granulation in the kneading block of twin screw extruders, *Chemical Engineering Science* 113 (2014) 11–21.
- [149] D. Djuric, P. Kleinebudde, Impact of screw elements on continuous granulation with a twin-screw extruder, *Journal of Pharmaceutical Sciences* 97 (2008) 4934–4942.
- [150] S.V. Lute, R.M. Dhenge, M.J. Hounslow, A.D. Salman, Twin screw granulation: Understanding the mechanism of granule formation along the barrel length, *Chemical Engineering Research and Design* 110 (2016) 43–53.
- [151] A. Zidan, L. Kotamathy, R. Ramachandran, M. Ashraf, T. O'Connor, Optimization of screw design for continuous wet granulation: A case study of metoprolol succinate ER tablets, *International Journal of Pharmaceutics* 623 (2022) 121964.
- [152] J. Vercruyssen, M. Toiviainen, M. Fonteyne, N. Helkimo, J. Ketolainen, M. Juuti, U. Delaet, I. van Assche, J.P. Remon, C. Vervaet, T. de Beer, Visualization and understanding of the granulation liquid mixing and distribution during continuous twin screw granulation using NIR chemical imaging, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 86 (2014) 383–392.
- [153] J. Vercruyssen, A. Burggraef, M. Fonteyne, P. Cappuyns, U. Delaet, I. van Assche, T. de Beer, J.P. Remon, C. Vervaet, Impact of screw configuration on the particle size distribution of granules produced by twin screw granulation, *International Journal of Pharmaceutics* 479 (2015) 171–180.
- [154] A.S. El Hagrasy, J.D. Litster, Granulation rate processes in the kneading elements of a twin screw granulator, *AIChE Journal* 59 (2013) 4100–4115.
- [155] Y. Liu, M.R. Thompson, K.P. O'Donnell, N.S. Grasman, Effect of temperature on the wetting behavior of hydroxypropyl methylcellulose in a twin-screw granulator, *Powder Technology* 302 (2016) 63–74.
- [156] K.P. Hapgood, J.D. Litster, S.R. Biggs, T. Howes, Drop penetration into porous powder beds, *Journal of colloid and interface science* 253 (2002) 353–366.
- [157] M.R. Thompson, K.P. O'Donnell, "Rolling" phenomenon in twin screw granulation with controlled-release excipients, *Drug Development and Industrial Pharmacy* 41 (2015) 482–492.
- [158] M. Peeters, A.A. Barrera Jiménez, K. Matsunami, D. van Hauwermeiren, F. Stauffer, L. Arnfast, T. Vigh, I. Nopens, T. de Beer, Exploring the effect of raw material properties on continuous twin-screw wet granulation manufacturability, *International Journal of Pharmaceutics* 645 (2023) 123391.
- [159] Europäische Arzneibuchkommission, *Europäisches Arzneibuch: Amtliche deutsche Ausgabe*, 11. Auflage, Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart, 2023.
- [160] A.M. Juppo, Change in porosity parameters of lactose, glucose and mannitol granules caused by low compression force, *International Journal of Pharmaceutics* 130 (1996) 149–157.
- [161] M. Fonteyne, H. Wickström, E. Peeters, J. Vercruyssen, H. Ehlers, B.-H. Peters, J.P. Remon, C. Vervaet, J. Ketolainen, N. Sandler, J. Rantanen, K. Naelapää, T. de Beer, Influence of raw material properties upon critical quality attributes of continuously produced granules and tablets, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 87 (2014) 252–263.

Literaturverzeichnis

- [162] E.I. Keleb, A. Vermeire, C. Vervaet, J.P. Remon, Extrusion granulation and high shear granulation of different grades of lactose and highly dosed drugs: a comparative study, *Drug Development and Industrial Pharmacy* 30 (2004) 679–691.
- [163] K.M. Picker-Freyer, T. Dürig, Physical mechanical and tablet formation properties of hydroxypropylcellulose: in pure form and in mixtures, *AAPS PharmSciTech* 8 (2007) 92.
- [164] C. Köster, P. Kleinebudde, Evaluation of binders in twin-screw wet granulation - Optimization of tableability, *International Journal of Pharmaceutics* 659 (2024) 124290.
- [165] D. Desai, F. Rinaldi, S. Kothari, S. Paruchuri, D. Li, M. Lai, S. Fung, D. Both, Effect of hydroxypropyl cellulose (HPC) on dissolution rate of hydrochlorothiazide tablets, *International Journal of Pharmaceutics* 308 (2006) 40–45.
- [166] F. Štěpánek, P. Rajniak, C. Mancinelli, R.T. Chern, R. Ramachandran, Distribution and accessibility of binder in wet granules, *Powder Technology* 189 (2009) 376–384.
- [167] O.-R. Arndt, Einfluss von Trockenbindemitteln auf die Granulierung und Tablettierung. Inaugural-Dissertation, Düsseldorf, 2018.
- [168] P. Vaingankar, P. Amin, Continuous melt granulation to develop high drug loaded sustained release tablet of Metformin HCl: *Asian journal of pharmaceutical sciences*, *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences* 12 (2017) 37–50.
- [169] J.F. Kelleher, A.M. Madi, G.C. Gilvary, Y.W. Tian, S. Li, A. Almajaan, Z.S. Loys, D.S. Jones, G.P. Andrews, A.M. Healy, Metformin Hydrochloride and Sitagliptin Phosphate Fixed-Dose Combination Product Prepared Using Melt Granulation Continuous Processing Technology, *AAPS PharmSciTech* 21 (2019) 23.
- [170] A. Batra, D. Desai, A.T.M. Serajuddin, Investigating the Use of Polymeric Binders in Twin Screw Melt Granulation Process for Improving Compactibility of Drugs, *Journal of Pharmaceutical Sciences* 106 (2017) 140–150.
- [171] R.C. Rowe (Ed.), *Handbook of pharmaceutical excipients*, 6. ed. Auflage, APhA (PhP) Pharmaceutical Press, London, 2009.
- [172] X. Qi, H. Chen, Y. Rui, F. Yang, N. Ma, Z. Wu, Floating tablets for controlled release of ofloxacin via compression coating of hydroxypropyl cellulose combined with effervescent agent, *International Journal of Pharmaceutics* 489 (2015) 210–217.
- [173] E.V. Blynskaya, S.V. Tishkov, V.P. Vinogradov, K.V. Alekseev, A.I. Marakhova, A.A. Vetcher, Polymeric Excipients in the Technology of Floating Drug Delivery Systems, *Pharmaceutics* 14 (2022) 2779.
- [174] P. Diós, T. Pernecker, S. Nagy, S. Pál, A. Dévay, Influence of different types of low substituted hydroxypropyl cellulose on tableting, disintegration, and floating behaviour of floating drug delivery systems, *Saudi Pharmaceutical Journal* 23 (2015) 658–666.
- [175] A.Q. Vo, J. Zhang, D. Nyavanandi, S. Bandari, M.A. Repka, Hot melt extrusion paired fused deposition modeling 3D printing to develop hydroxypropyl cellulose based floating tablets of cinnarizine, *Carbohydrate Polymers* 246 (2020) 116519.
- [176] M.A. Hussain, I. Shad, I. Malik, F. Amjad, T. Kausar, Kamran, M. Sher, M.N. Tahir, N. Ullah, M. Ashraf, S.N.A. Bukhari, Hydroxypropylcellulose-flurbiprofen conjugates: design, characterization, anti-inflammatory activity and enhanced bioavailability, *Saudi Pharmaceutical Journal* 28 (2020) 869–875.
- [177] M.A. Hussain, I. Shad, I. Malik, F. Amjad, M.N. Tahir, N. Ullah, M. Ashraf, M. Sher, Design, characterization and enhanced bioavailability of hydroxypropylcellulose-naproxen conjugates, *Arabian Journal of Chemistry* 13 (2020) 5717–5723.
- [178] S. Figueiredo, J.F. Pinto, F.G. Carvalho, A.I. Fernandes, Selection of a Hydroxypropylcellulose Grade for 3D-Printable Paroxetine Formulations by Fused Deposition Modelling, in: *CiiEM 2023*, MDPI, Basel Switzerland, 2023, 17.
- [179] K. Gill, F. Boersma, Solvent reactivation of hydroxypropyl cellulose (Klucel G[®]) in textile conservation: Recent developments, *The Conservator* 21 (1997) 12–20.

Literaturverzeichnis

- [180] S. Ming, X. Zhang, C.L.C. Chan, Z. Wang, M.M. Bay, R.M. Parker, S. Vignolini, Exploiting the Thermotropic Behavior of Hydroxypropyl Cellulose to Produce Edible Photonic Pigments, *Advanced Sustainable Systems* 7 (2023) 2200469.
- [181] NIPPON SODA CO., Nisso HPC Grades: HPC Grades & Applications, https://www.nissoexcipients.com/hpc-e/medical_general.php, zuletzt geprüft am 24.08.2024.
- [182] H. Mangal, M. Kirsolak, P. Kleinebudde, Roll compaction/dry granulation: Suitability of different binders, *International Journal of Pharmaceutics* 503 (2016) 213–219.
- [183] A. Pradhan, M. Costello, F. Yang, V. Bi, T. Durig, F. Zhang, Using twin-screw melt granulation to co-process mannitol and hydroxypropylcellulose, *Journal of Drug Delivery Science and Technology* 77 (2022) 103880.
- [184] Ashland, Klucel hydroxypropylcellulose. Physical and chemical properties, 2017.
- [185] T. Liu, S. Paul, B.T. Beeson, J. Alexander, F. Yang, V. Bi, T. Durig, C.C. Sun, F. Zhang, Effect of Hydroxypropyl Cellulose Level on Twin-Screw Melt Granulation of Acetaminophen, *AAPS PharmSciTech* 21 (2020) 240.
- [186] A.A. Barrera Jiménez, D. van Hauwermeiren, M. Peeters, T. de Beer, I. Nopens, Improvement of a 1D Population Balance Model for Twin-Screw Wet Granulation by Using Identifiability Analysis, *Pharmaceutics* 13 (2021) 692.
- [187] S.V. Muddu, L. Kotamarthy, R. Ramachandran, A Semi-Mechanistic Prediction of Residence Time Metrics in Twin Screw Granulation, *Pharmaceutics* 13 (2021) 393.
- [188] P.-F. Chavez, F. Stauffer, F. Eeckman, N. Bostijn, D. Didion, C. Schaefer, H. Yang, Y. El Aalamat, X. Lories, M. Warman, B. Mathieu, J. Mantanus, Control strategy definition for a drug product continuous wet granulation process: Industrial case study, *International Journal of Pharmaceutics* 624 (2022) 121970.
- [189] C. Badman, C.L. Cooney, A. Florence, K. Konstantinov, M. Krumme, S. Mascia, M. Nasr, B.L. Trout, Why We Need Continuous Pharmaceutical Manufacturing and How to Make It Happen, *Journal of Pharmaceutical Sciences* 108 (2019) 3521–3523.
- [190] European Medicines Agency, Orkambi, 2024, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/orkambi>, zuletzt geprüft am 24.08.2024.
- [191] Vertex Pharmaceuticals Incorporated, FDA Approves ORKAMBI™ (lumacaftor/ivacaftor) - the First Medicine to Treat the Underlying Cause of Cystic Fibrosis for People Ages 12 and Older with Two Copies of the F508del Mutation, 2015, <https://investors.vrtx.com/news-releases/news-release-details/fda-approves-orkambitm-lumacaftorivacaftor-first-medicine-treat>, zuletzt geprüft am 24.08.2024.
- [192] L. Zhang, S. Mao, Application of quality by design in the current drug development, *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences* 12 (2017) 1–8.
- [193] A.C. Fisher, W. Liu, A. Schick, M. Ramanadham, S. Chatterjee, R. Brykman, S.L. Lee, S. Kozlowski, A.B. Boam, S.C. Tsinontides, M. Kopcha, An audit of pharmaceutical continuous manufacturing regulatory submissions and outcomes in the US, *International Journal of Pharmaceutics* 622 (2022) 121778.
- [194] P. Chen, M.J. Ansari, D. Bokov, W. Suksatan, M.L. Rahman, M.S. Sarjadi, A review on key aspects of wet granulation process for continuous pharmaceutical manufacturing of solid dosage oral formulations, *Arabian Journal of Chemistry* 15 (2022) 103598.
- [195] S. Bandari, D. Nyavanandi, V.R. Kallakunta, K.Y. Janga, S. Sarabu, A. Butreddy, M.A. Repka, Continuous twin screw granulation - An advanced alternative granulation technology for use in the pharmaceutical industry, *International Journal of Pharmaceutics* 580 (2020) 119215.
- [196] J. Vercruyse, U. Delaet, I. van Assche, P. Cappuyns, F. Arata, G. Caporicci, T. de Beer, J.P. Remon, C. Vervaet, Stability and repeatability of a continuous twin screw granulation and drying system, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 85 (2013) 1031–1038.
- [197] H.A. Abdulhussain, M.R. Thompson, Predicting the particle size distribution in twin screw granulation through acoustic emissions, *Powder Technology* 394 (2021) 757–766.

Literaturverzeichnis

- [198] A. Domokos, É. Pusztaí, L. Madarász, B. Nagy, M. Gyürkés, A. Farkas, G. Fülöp, T. Casian, B. Szilágyi, Z.K. Nagy, Combination of PAT and mechanistic modeling tools in a fully continuous powder to granule line: Rapid and deep process understanding, *Powder Technology* 388 (2021) 70–81.
- [199] N. Nicolai, F. de Leersnyder, D. Copot, M. Stock, C.M. Ionescu, K.V. Gernaey, I. Nopens, T. de Beer, Liquid-to-solid ratio control as an advanced process control solution for continuous twin-screw wet granulation, *AIChE Journal* 64 (2018) 2500–2514.
- [200] A.A. Barrera Jiménez, K. Matsunami, M. Ghijs, D. van Hauwermeiren, M. Peeters, F. Stauffer, T. de Beer, I. Nopens, Model development and calibration of two-dimensional population balance model for twin-screw wet granulation based on particle size distribution and porosity, *Powder Technology* 419 (2023) 118334.
- [201] A.A. Barrera Jiménez, K. Matsunami, D. van Hauwermeiren, M. Peeters, F. Stauffer, E. Dos Santos Schultz, A. Kumar, T. de Beer, I. Nopens, Linking material properties to 1D-PBM parameters towards a generic model for twin-screw wet granulation, *Chemical Engineering Research and Design* 193 (2023) 713–724.
- [202] A. Kumar, J. Vercruyse, S.T. Mortier, C. Vervaet, J.P. Remon, K.V. Gernaey, T. de Beer, I. Nopens, Model-based analysis of a twin-screw wet granulation system for continuous solid dosage manufacturing, *Computers & Chemical Engineering* 89 (2016) 62–70.
- [203] A. Kumar, S. Radl, K.V. Gernaey, T. de Beer, I. Nopens, Particle-Scale Modeling to Understand Liquid Distribution in Twin-Screw Wet Granulation, *Pharmaceutics* 13 (2021) 928.
- [204] J.P. Morrissey, K.J. Hanley, J.Y. Ooi, Conceptualisation of an Efficient Particle-Based Simulation of a Twin-Screw Granulator, *Pharmaceutics* 13 (2021) 2136.
- [205] S.V. Muddu, R. Ramachandran, A modeling, control, sensing, and experimental overview of continuous wet granulation, in: *How to Design and Implement Powder-To-Tablet Continuous Manufacturing Systems*, Elsevier, 2022, 119–139.
- [206] T. Plath, C. Korte, R. Sivanesapillai, T. Weinhart, Parametric Study of Residence Time Distributions and Granulation Kinetics as a Basis for Process Modeling of Twin-Screw Wet Granulation, *Pharmaceutics* 13 (2021) 645.
- [207] J. Zhao, G. Tian, H. Qu, Application of I-Optimal Design for Modeling and Optimizing the Operational Parameters of Ibuprofen Granules in Continuous Twin-Screw Wet Granulation, *Biomedicines* 11 (2023) 2030.
- [208] J. Zhao, G. Tian, H. Qu, Pharmaceutical Application of Process Understanding and Optimization Techniques: A Review on the Continuous Twin-Screw Wet Granulation, *Biomedicines* 11 (2023) 1923.
- [209] J.G. Osorio, R. Sayin, A.V. Kalbag, J.D. Litster, L. Martinez-Marcos, D.A. Lamprou, G.W. Halbert, Scaling of continuous twin screw wet granulation, *AIChE Journal* 63 (2017) 921–932.
- [210] J.T. Fell, J.M. Newton, Determination of tablet strength by the diametral-compression test, *Journal of Pharmaceutical Sciences* 59 (1970) 688–691.
- [211] F. Stauffer, V. Vanhoorne, G. Pilcer, P.-F. Chavez, C. Vervaet, T. de Beer, Managing API raw material variability during continuous twin-screw wet granulation, *International Journal of Pharmaceutics* 561 (2019) 265–273.
- [212] F. Stauffer, V. Vanhoorne, G. Pilcer, P.-F. Chavez, C. Vervaet, T. de Beer, Managing API raw material variability in a continuous manufacturing line - Prediction of process robustness, *International Journal of Pharmaceutics* 569 (2019) 118525.
- [213] DFE Pharma, Primojel Produktinformation, <https://dfepharma.com/de/excipients/primojel/>, zuletzt geprüft am 22.04.2024.
- [214] F. Bracher, P. Heisig, P. Langguth, E. Mutschler, T. Schirmeister, G. Scriba, E. Stahl-Biskup, R. Troschütz (Eds.), *Arzneibuch-Kommentar: Wissenschaftliche Erläuterungen zum Arzneibuch*, 73 Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Stuttgart, 2023.

Literaturverzeichnis

- [215] J. Quodbach, P. Kleinebudde, A new apparatus for real-time assessment of the particle size distribution of disintegrating tablets, *Journal of Pharmaceutical Sciences* 103 (2014) 3657–3665.
- [216] E.M. Rudnic, J.M. Lausier, R.N. Chilamkurti, C.T. Rhodes, Studies of the Utility of Cross Linked Polyvinylpyrrolidone as a Tablet Disintegrant, *Drug Development and Industrial Pharmacy* 6 (1980) 291–309.
- [217] M.B. Mackaplow, L.A. Rosen, J.N. Michaels, Effect of primary particle size on granule growth and endpoint determination in high-shear wet granulation, *Powder Technology* 108 (2000) 32–45.
- [218] S.I.F. Badawy, M.A. Hussain, Effect of starting material particle size on its agglomeration behavior in high shear wet granulation, *AAPS PharmSciTech* 5 (2004) 38.
- [219] D. Myers, *Surfactant science and technology*, 4. Auflage, Wiley, Hoboken, NJ, 2020.
- [220] N. Sardar, M.S. Ali, M. Kamil, Kabir-ud-Din, Phase Behavior of Nonionic Polymer Hydroxypropylmethyl Cellulose: Effect of Gemini and Single-Chain Surfactants on the Energetics at the Cloud Point, *Journal of Chemical & Engineering Data* 55 (2010) 4990–4994.
- [221] E.D. Klug, Some properties of water-soluble hydroxyalkyl celluloses and their derivatives, *Journal of Polymer Science Part C: Polymer Symposia* 36 (1971) 491–508.
- [222] R.L. McMullen, S. Ozkan, T. Gillice, Physicochemical Properties of Cellulose Ethers, *Cosmetics* 9 (2022) 52.
- [223] J. Li, L. Tao, M. Dali, D. Buckley, J. Gao, M. Hubert, The effect of the physical states of binders on high-shear wet granulation and granule properties: a mechanistic approach towards understanding high-shear wet granulation process. Part I. Physical characterization of binders, *Journal of Pharmaceutical Sciences* 100 (2011) 164–173.
- [224] T. Mezger, *Das Rheologie Handbuch: Für Anwender von Rotations- und Oszillations-Rheometern*, 5., vollständig überarbeitete Auflage, Vincentz Network, Hannover, 2016, <https://www.degruyter.com/isbn/9783748600121>.
- [225] M. Bercea, P. Navard, Viscosity of hydroxypropylcellulose solutions in non-entangled and entangled states, *Cellulose Chemistry and Technology* (2019).
- [226] S. Ramachandran, S. Chen, F. Etzler, Rheological characterization of hydroxypropylcellulose gels, *Drug Development and Industrial Pharmacy* 25 (1999) 153–161.
- [227] DFE Pharma, Superdisintegrants: introduction to chemistry and performance, <https://dfepharma.com/media/5nigr20b/superdisintegrants-introduction-chemistry-performance-1.pdf>, zuletzt geprüft am 24.08.2022.
- [228] BASF, Insoluble Kollidon grades, 2021, <https://pharma.basf.com/products/kollidon-cl>, zuletzt geprüft am 24.08.2022.
- [229] P. Pandey, C. Levins, S. Pafiakis, B. Zacour, D.S. Bindra, J. Trinh, D. Buckley, S. Gour, S. Sharif, H. Stamato, Enhancing tablet disintegration characteristics of a highly water-soluble high-drug-loading formulation by granulation process, *Pharmaceutical Development and Technology* 23 (2018) 587–595.
- [230] S. van den Ban, D.J. Goodwin, The Impact of Granule Density on Tableting and Pharmaceutical Product Performance, *Pharmaceutical Research* 34 (2017) 1002–1011.
- [231] M.S. Gordon, V.S. Rudraraju, K. Dani, Z.T. Chowhan, Effect of the mode of super disintegrant incorporation on dissolution in wet granulated tablets, *Journal of Pharmaceutical Sciences* 82 (1993) 220–226.
- [232] N. Zhao, L.L. Augsburg, The influence of granulation on super disintegrant performance, *Pharmaceutical Development and Technology* 11 (2006) 47–53.
- [233] A. Gupta, R.L. Hunt, R.B. Shah, V.A. Sayeed, M.A. Khan, Disintegration of highly soluble immediate release tablets: a surrogate for dissolution, *AAPS PharmSciTech* 10 (2009) 495–499.
- [234] J.L. Calahan, S. Paul, E.G. Yanez, D. DeNeve, C.C. Sun, E.J. Munson, The impact of solid-state form, water content and surface area of magnesium stearate on lubrication efficiency, tabletability, and dissolution, *Pharmaceutical Development and Technology* 26 (2021) 150–156.

Literaturverzeichnis

- [235] C. Caramella, P. Colombo, U. Conte, F. Ferrari, A. La Manna, H.V. van Kamp, G.K. Bolhuis, Water Uptake and Disintegrating Force Measurements: Towards a General Understanding of Disintegration Mechanisms, *Drug Development and Industrial Pharmacy* 12 (1986) 1749–1766.
- [236] N. Zhao, L.L. Augsburger, Functionality comparison of 3 classes of superdisintegrants in promoting aspirin tablet disintegration and dissolution, *AAPS PharmSciTech* 6 (2005) 634–640.
- [237] C. Patil, S. Das, Effect of various superdisintegrants on the drug release profile and disintegration time of Lamotrigine orally disintegrating tablets, *African Journal of Pharmacy and Pharmacology* 5 (2011) 76–82.
- [238] J. Quodbach, P. Kleinebudde, Performance of tablet disintegrants: impact of storage conditions and relative tablet density, *Pharmaceutical Development and Technology* 20 (2015) 762–768.
- [239] P.M. Desai, P.X.H. Er, C.V. Liew, P.W.S. Heng, Functionality of disintegrants and their mixtures in enabling fast disintegration of tablets by a quality by design approach, *AAPS PharmSciTech* 15 (2014) 1093–1104.
- [240] S. Cantor, L. Augsburger, A. Gerhardt, Pharmaceutical Granulation Processes, Mechanism, and the Use of Binders, in: S. Hoag, L.L. Augsburger, S.W. Hoag (Eds.), *Pharmaceutical dosage forms: Tablets: Unit operations and mechanical properties*, 3. Auflage, Informa Healthcare USA, New York, 2008, 191–210.
- [241] M.S. Gordon, B. Chatterjee, Z.T. Chowhan, Effect of the Mode of Croscarmellose Sodium Incorporation on Tablet Dissolution and Friability, *Journal of Pharmaceutical Sciences* 79 (1990) 43–47.
- [242] D. Gissing, A. Stamm, A Comparative Evaluation of the Properties of some Tablet Disintegrants, *Drug Development and Industrial Pharmacy* 6 (1980) 511–536.
- [243] S.K. Battu, M.A. Repka, S. Majumdar, R.Y. Madhusudan, Formulation and evaluation of rapidly disintegrating fenoverine tablets: effect of superdisintegrants, *Drug Development and Industrial Pharmacy* 33 (2007) 1225–1232.
- [244] S. Bauhuber, G. Warnke, A. Berardi, Disintegrant Selection in Hydrophobic Tablet Formulations, *Journal of Pharmaceutical Sciences* 110 (2021) 2028–2037.
- [245] G. Bolhuis, K. Zuurman, G. te Wierik, Improvement of dissolution of poorly soluble drugs by solid deposition on a super disintegrant. II. The choice of super disintegrants and effect of granulation, *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 5 (1997) 63–69.
- [246] N. Zhao, L.L. Augsburger, The influence of product brand-to-brand variability on superdisintegrant Performance. A case study with croscarmellose sodium, *Pharmaceutical Development and Technology* 11 (2006) 179–185.
- [247] D. Faroongsarng, G.E. Peck, The Role of Liquid Water Uptake by an Insoluble Tablet Containing a Disintegrant, *Drug Development and Industrial Pharmacy* 20 (1994) 1777–1794.
- [248] P. Barmpalexis, P. Syllignaki, K. Kachrimanis, A study of water uptake by selected superdisintegrants from the sub-molecular to the particulate level, *Pharmaceutical Development and Technology* 23 (2018) 476–487.
- [249] C. Ferrero, N. Muñoz, M.V. Velasco, A. Muñoz-Ruiz, R. Jiménez-Castellanos, Disintegrating efficiency of croscarmellose sodium in a direct compression formulation, *International Journal of Pharmaceutics* 147 (1997) 11–21.
- [250] E.M. Rudnic, J.M. Lausier, C.T. Rhodes, Comparative Aging Studies of Tablets Made with Diabasic Calcium Phosphate Dihydrate and Spray Dried Lactose, *Drug Development and Industrial Pharmacy* 5 (1979) 589–604.
- [251] A.M. Molokhia, M.A. Moustafa, M.W. Gouda, Effect of Storage Conditions on the Hardness, Disintegration and Drug Release from Some Tablet Bases, *Drug Development and Industrial Pharmacy* 8 (1982) 283–292.
- [252] D. Markl, N. Maclean, J. Mann, H. Williams, A. Abbott, H. Mead, I. Khadra, Tablet disintegration performance: Effect of compression pressure and storage conditions on surface liquid absorption and swelling kinetics, *International Journal of Pharmaceutics* 601 (2021) 120382.
- [253] P.L. Gould, S.B. Tan, The Effect of Recompression on the Swelling Kinetics of Wet Massed Tablets, Containing ‘Super’ Disintegrants, *Drug Development and Industrial Pharmacy* 11 (1985) 1819–1836.

Literaturverzeichnis

- [254] O.-R. Arndt, P. Kleinebudde, Influence of binder properties on dry granules and tablets, *Powder Technology* 337 (2018) 68–77.
- [255] N. Maclean, E. Walsh, M. Soundaranathan, I. Khadra, J. Mann, H. Williams, D. Markl, Exploring the performance-controlling tablet disintegration mechanisms for direct compression formulations, *International Journal of Pharmaceutics* 599 (2021) 120221.
- [256] M. Cespi, G. Bonacucina, L. Casettari, S. Ronchi, G.F. Palmieri, Effect of temperature increase during the tableting of pharmaceutical materials, *International Journal of Pharmaceutics* 448 (2013) 320–326.
- [257] J. Ketolainen, J. Ilkka, P. Paronen, Temperature changes during tableting measured using infrared thermoviewer, *International Journal of Pharmaceutics* 92 (1993) 157–166.
- [258] H.D. Grumann, P. Kleinebudde, Effect of tableting temperature on tablet properties and dissolution behavior of heat sensitive formulations, *International Journal of Pharmaceutics* 648 (2023) 123603.
- [259] S.R. Bechard, G.R. Down, Infrared imaging of pharmaceutical materials undergoing compaction, *Pharmaceutical Research* 9 (1992) 521–528.
- [260] A. Zavaliangos, S. Galen, J. Cunningham, D. Winstead, Temperature evolution during compaction of pharmaceutical powders, *Journal of Pharmaceutical Sciences* 97 (2008) 3291–3304.
- [261] K.M. Picker-Freyer, A.G. Schmidt, Does temperature increase induced by tableting contribute to tablet quality?, *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry* 77 (2004) 531–539.
- [262] European Medicines Agency, ICH Topic Q 1 A (R2) Stability Testing of new Drug Substances and Products, 2003, https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-q-1-r2-stability-testing-new-drug-substances-and-products-step-5_en.pdf.
- [263] A. Royce, J. Suryawanshi, U. Shah, K. Vishnupad, Alternative Granulation Technique: Melt Granulation, *Drug Development and Industrial Pharmacy* 22 (1996) 917–924.
- [264] C. Köster, P. Kleinebudde, Evaluation of binders in twin screw wet granulation - Optimization of tabletability, 10th Polish German Symposium on Pharmaceutical Sciences, 22.09.2023, Düsseldorf.
- [265] C.C. Sun, Decoding Powder Tabletability: Roles of Particle Adhesion and Plasticity, *Journal of Adhesion Science and Technology* 25 (2011) 483–499.
- [266] C.K. Tye, C.C. Sun, G.E. Amidon, Evaluation of the effects of tableting speed on the relationships between compaction pressure, tablet tensile strength, and tablet solid fraction, *Journal of Pharmaceutical Sciences* 94 (2005) 465–472.
- [267] H. Leuenberger, The compressibility and compactibility of powder systems, *International Journal of Pharmaceutics* 12 (1982) 41–55.
- [268] Y. Wang, J. Cao, X. Zhao, Z. Liang, Y. Qiao, G. Luo, B. Xu, Using a Material Library to Understand the Change of Tabletability by High Shear Wet Granulation, *Pharmaceutics* 14 (2022) 2631.
- [269] C.C. Sun, M.W. Himmelspach, Reduced tabletability of roller compacted granules as a result of granule size enlargement, *Journal of Pharmaceutical Sciences* 95 (2006) 200–206.
- [270] F. Osei-Yeboah, Y. Feng, C.C. Sun, Evolution of structure and properties of granules containing microcrystalline cellulose and polyvinylpyrrolidone during high-shear wet granulation, *Journal of Pharmaceutical Sciences* 103 (2014) 207–215.
- [271] S.I.F. Badawy, D.B. Gray, M.A. Hussain, A study on the effect of wet granulation on microcrystalline cellulose particle structure and performance, *Pharmaceutical Research* 23 (2006) 634–640.
- [272] J. Nordström, G. Alderborn, The granule porosity controls the loss of compactibility for both dry- and wet-processed cellulose granules but at different rate, *Journal of Pharmaceutical Sciences* 104 (2015) 2029–2039.

Literaturverzeichnis

- [273] J. Tao, P. Pandey, D.S. Bindra, J.Z. Gao, A.S. Narang, Evaluating scale-up rules of a high-shear wet granulation process, *Journal of Pharmaceutical Sciences* 104 (2015) 2323–2333.
- [274] B. Khorsheed, I. Gabbott, G.K. Reynolds, S.C. Taylor, R.J. Roberts, A.D. Salman, Twin-screw granulation: Understanding the mechanical properties from powder to tablets, *Powder Technology* 341 (2019) 104–115.
- [275] V. Vanhoorne, B. Bekaert, E. Peeters, T. de Beer, J.-P. Remon, C. Vervaet, Improved tableability after a polymorphic transition of delta-mannitol during twin screw granulation, *International Journal of Pharmaceutics* 506 (2016) 13–24.
- [276] J. Mosig, P. Kleinebudde, Evaluation of lubrication methods: How to generate a comparable lubrication for dry granules and powder material for tableting processes, *Powder Technology* 266 (2014) 156–166.
- [277] S.K. Joneja, W.W. Harcum, G.W. Skinner, P.E. Barnum, J.H. Guo, Investigating the fundamental effects of binders on pharmaceutical tablet performance, *Drug Development and Industrial Pharmacy* 25 (1999) 1129–1135.
- [278] G.D. D'Alonzo, R.E. O'Connor, J.B. Schwartz, Effect of Binder Concentration and Method of Addition on Granule Growth in a High Intensity Mixer, *Drug Development and Industrial Pharmacy* 16 (1990) 1931–1944.
- [279] G.M. Mahours, D.E.Z. Shaaban, G.A. Shazly, S.H. Auda, The effect of binder concentration and dry mixing time on granules, tablet characteristics and content uniformity of low dose drug in high shear wet granulation, *Journal of Drug Delivery Science and Technology* 39 (2017) 192–199.
- [280] D. Becker, T. Rigassi, A. Bauer-Brandl, Effectiveness of Binders in Wet Granulation: A Comparison Using Model Formulations of Different Tableability, *Drug Development and Industrial Pharmacy* 23 (1997) 791–808.
- [281] J. Li, L. Tao, M. Dali, D. Buckley, J. Gao, M. Hubert, The effect of the physical states of binders on high-shear wet granulation and granule properties: a mechanistic approach toward understanding high-shear wet granulation process. Part II. Granulation and granule properties, *Journal of Pharmaceutical Sciences* 100 (2011) 294–310.
- [282] W.-D. Tu, A. Ingram, J. Seville, Regime map development for continuous twin screw granulation, *Chemical Engineering Science* 87 (2013) 315–326.
- [283] S. Yu, G.K. Reynolds, Z. Huang, M. de Matas, A.D. Salman, Granulation of increasingly hydrophobic formulations using a twin screw granulator, *International Journal of Pharmaceutics* 475 (2014) 82–96.
- [284] A. Ryckaert, F. Stauffer, A. Funke, D. Djuric, V. Vanhoorne, C. Vervaet, T. de Beer, Evaluation of torque as an in-process control for granule size during twin-screw wet granulation, *International Journal of Pharmaceutics* 602 (2021) 120642.
- [285] M. Verstraeten, D. van Hauwermeiren, K. Lee, N. Turnbull, D. Wilsdon, M. Am Ende, P. Doshi, C. Vervaet, D. Brouckaert, S.T.F.C. Mortier, I. Nopens, T. de Beer, In-depth experimental analysis of pharmaceutical twin-screw wet granulation in view of detailed process understanding, *International Journal of Pharmaceutics* 529 (2017) 678–693.
- [286] A. Miwa, T. Yajima, S. Itai, Prediction of suitable amount of water addition for wet granulation, *International Journal of Pharmaceutics* 195 (2000) 81–92.
- [287] S. Kashani Rahimi, S. Paul, C.C. Sun, F. Zhang, The role of the screw profile on granular structure and mixing efficiency of a high-dose hydrophobic drug formulation during twin screw wet granulation, *International Journal of Pharmaceutics* 575 (2020) 118958.
- [288] D. Bika, G.I. Tardos, S. Panmai, L. Farber, J. Michaels, Strength and morphology of solid bridges in dry granules of pharmaceutical powders, *Powder Technology* 150 (2005) 104–116.
- [289] T.H. Nguyen, D.A. Morton, K.P. Hapgood, Predicting Tablet Strength from the Wet Granulation Conditions via the Unified Compaction Curve, *Procedia Engineering* 102 (2015) 517–526.
- [290] F.M. Etzler, T. Bramante, R. Deanne, S. Sienkiewicz, F.J. Chen, Tablet Tensile Strength: An Adhesion Science Perspective, *Journal of Adhesion Science and Technology* 25 (2011) 501–519.
- [291] S. Paul, C.C. Sun, Lubrication with magnesium stearate increases tablet brittleness, *Powder Technology* 309 (2017) 126–132.

Literaturverzeichnis

- [292] L. Shi, Y. Feng, C.C. Sun, Origin of profound changes in powder properties during wetting and nucleation stages of high-shear wet granulation of microcrystalline cellulose, *Powder Technology* 208 (2011) 663–668.
- [293] F. Osei-Yeboah, M. Zhang, Y. Feng, C.C. Sun, A formulation strategy for solving the overgranulation problem in high shear wet granulation, *Journal of Pharmaceutical Sciences* 103 (2014) 2434–2440.
- [294] O. Macho, L. Gabrišová, A. Guštafík, K. Jezso, M. Juriga, J. Kabát, J. Blaško, The Influence of Wet Granulation Parameters on the Compaction Behavior and Tablet Strength of a Hydralazine Powder Mixture, *Pharmaceutics* 15 (2023) 2148.
- [295] L. Shi, Y. Feng, C.C. Sun, Roles of granule size in over-granulation during high shear wet granulation, *Journal of Pharmaceutical Sciences* 99 (2010) 3322–3325.
- [296] C.-Y. Wu, S.M. Best, A.C. Bentham, B.C. Hancock, W. Bonfield, A simple predictive model for the tensile strength of binary tablets, *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 25 (2005) 331–336.
- [297] D. Markl, J. Sauerwein, D.J. Goodwin, S. van den Ban, J.A. Zeitler, Non-destructive Determination of Disintegration Time and Dissolution in Immediate Release Tablets by Terahertz Transmission Measurements, *Pharmaceutical Research* 34 (2017) 1012–1022.
- [298] L. Stubberud, H.G. Arwidsson, V. Hjortsberg, C. Graffner, Water-solid interactions. III. Effect of glass transition temperature, T_g , and processing on tensile strength of compacts of lactose and lactose/polyvinyl pyrrolidone, *Pharmaceutical Development and Technology* 1 (1996) 195–204.
- [299] S. Fitzpatrick, J.F. McCabe, C.R. Petts, S.W. Booth, Effect of moisture on polyvinylpyrrolidone in accelerated stability testing, *International Journal of Pharmaceutics* 246 (2002) 143–151.
- [300] C. Köster, P. Kleinebudde, Influence of binder properties on the performance in twin-screw granulation and tableting, 14th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, 21.03.2024, Wien.
- [301] J.D. Osborne, R.P. Sochon, J.J. Cartwright, D.G. Doughty, M.J. Hounslow, A.D. Salman, Binder addition methods and binder distribution in high shear and fluidised bed granulation, *Chemical Engineering Research and Design* 89 (2011) 553–559.
- [302] M.F. Saleh, R.M. Dhenge, J.J. Cartwright, M.J. Hounslow, A.D. Salman, Twin screw wet granulation: Effect of process and formulation variables on powder caking during production, *International Journal of Pharmaceutics* 496 (2015) 571–582.
- [303] T.M. Chitu, D. Oulahna, M. Hemati, Wet granulation in laboratory scale high shear mixers: Effect of binder properties, *Powder Technology* 206 (2011) 25–33.
- [304] J. Herder, A. Adolfsson, A. Larsson, Initial studies of water granulation of eight grades of hypromellose (HPMC), *International Journal of Pharmaceutics* 313 (2006) 57–65.
- [305] A. Batra, A. Thongsukmak, D. Desai, A.T.M. Serajuddin, The Effect of Process Variables and Binder Concentration on Tableability of Metformin Hydrochloride and Acetaminophen Granules Produced by Twin Screw Melt Granulation with Different Polymeric Binders, *AAPS PharmSciTech* 22 (2021) 154.
- [306] M.G. Herting, K. Klose, P. Kleinebudde, Comparison of different dry binders for roll compaction/dry granulation, *Pharmaceutical Development and Technology* 12 (2007) 525–532.
- [307] E. Stoyanov, B. Ehlig, W. Tanev, Eye on excipients, *Tablets & Capsules* 16 (2018) 33–38.

7 Kurzfassung

Die Zweischnellen-Feuchtgranulierung ist ein aussichtsreiches Herstellungsverfahren, da sie kontinuierliche Herstellungsprozesse ermöglicht und nicht wie andere Verfahren auf chargenweise Prozesse beschränkt ist. Hydroxypropylcellulose (HPC) stellt in ihrer Funktion als Bindemittel eine erfolgreiche Granulierung und die Herstellung von mechanisch stabilen Granulaten und Tabletten sicher. Diese Arbeit untersucht deshalb die Zweischnellen-Feuchtgranulierung und anschließende Tablettierung unter Verwendung verschiedener Formulierungen, die unterschiedliche HPC-Typen enthalten, und trägt somit zur Erweiterung des Wissensstands in der Formulierungs- und Prozessentwicklung bei der kontinuierlichen Herstellung bei.

In einer Studie wurde ein effektives Zerfallhilfsmittel für HPC-Formulierungen gesucht. Durch den Vergleich verschiedener Zerfallhilfsmittel in intragranulärer, geteilter oder extragranulärer Platzierung wurden Einflüsse des Zerfallhilfsmittels auf den Prozess sowie die Granulat- und Tabletteneigenschaften identifiziert. Extragranuläres Crospovidon und intragranuläre Croscarmellose zeigten sich dabei besonders aussichtsreich und bestätigten ihre Eignung in zwei weiteren Formulierungen. In einer weiteren Studie wurde der Einfluss der Temperatur der Granulierflüssigkeit und des Schneckengehäuses bei der Granulierung untersucht. Die Größe der Granulate zeigte sich dabei als unabhängig von der Temperatur. Eine dritte Studie verglich zwei HPCs unterschiedlicher Partikelgröße, die jeweils in drei Konzentrationen verwendet und mit zwei Füllmitteln kombiniert wurden. Der Prozess wurde erfolgreich an die Formulierungen angepasst und es konnten Granulate und Tabletten hergestellt werden, die die angestrebten Eigenschaften zeigten. Sowohl die Bindemittelkonzentration als auch das Füllmittel zeigten sich als einflussreich, wohingegen die Partikelgröße des Bindemittels vernachlässigbar war. Eine weitere Studie verglich sechs verschiedene HPCs in zwei Konzentrationen. Dabei wurde das Bindemittel HPC sowohl in gelöster Form als auch als Teil der Pulvermischung verwendet. Die trockene Zugabe des Bindemittels war aufgrund einer besseren Prozessierbarkeit vorteilhaft. Neben der Konzentration des Bindemittels war ebenfalls sein Molekulargewicht von Bedeutung und wirkte sich auf Granulat- und Tabletteneigenschaften aus. Ein höheres Molekulargewicht reduzierte den Feinanteil und verlangsamte den Tablettenzerfall.

Aufgrund der Ergebnisse der durchgeführten Versuchsreihen unter Verwendung verschiedener Formulierungen wurde HPC als geeignetes Bindemittel für die kontinuierliche Zweischnellen-Feuchtgranulierung und anschließende Tablettierung identifiziert. Alle untersuchten HPC-Typen eigneten sich, um das Partikelwachstum während der Granulierung sicherzustellen und feste, aber trotzdem den Zerfallstest bestehende Tabletten herzustellen.

8 Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei Prof. Dr. Dr. h.c. Peter Kleinebudde für die erneute Aufnahme in seinen Arbeitskreis bedanken, nachdem ich bereits im praktischen Jahr dort Mitglied sein durfte. Seine Tür stand immer offen und selbst an sehr stressigen Tagen hat er sich immer Zeit genommen, wenn Probleme auftraten. Für seine konstruktiven Rückmeldungen und Ratschläge sowie seinen großen Einsatz möchte ich mich herzlich bedanken.

Jun.-Prof. Dr. Michael Hacker möchte ich für die Übernahme des Koreferats danken. Von seinem Fachwissen über Polymere habe ich insbesondere bei den Viskositätsbestimmungen sehr profitiert.

Der Firma Nippon Soda danke ich für die Finanzierung meiner Arbeit. Dr. Edmont Stoyanov danke ich für die große Begeisterung für die Arbeit und die Rückmeldungen zu den Ergebnissen während der Projektbesprechungen. Dr. Berna Ehlig danke ich ebenfalls für ihre Rückmeldungen und ihr Engagement bei der Zusendung der HPCs.

Den Mitarbeitern der Firma L.B. Bohle, insbesondere Dr. Robin Meier und Daniel Emanuele, danke ich für die Unterstützung bei Fragen zur QbCon 1.

Annika Mintert danke ich für die Messung zahlreicher Partikelgrößenverteilungen und die Durchführung vieler Zerfallstests während ihrer Zeit als studentische Hilfskraft. Alexej Stefko und Zakaria Mendjel danke ich für die Unterstützung bei der praktischen Arbeit zur letzten Versuchsreihe im Rahmen ihres WPP.

Allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Instituts danke ich für ihre umfassende Unterstützung. Bei Fragen oder Problemen fand sich immer mindestens ein offenes Ohr, sodass jedes Gerät früher oder später wieder seine Arbeit wie vorgesehen verrichtete.

9 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.

Claudia Köster