

**Croscarmellose-Natrium
und Carmellose-Calcium als neue
Pelletierhilfsstoffe für die Extrusion und
Sphäronisation**

Inaugural-Dissertation

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

vorgelegt von

Finn Julian Siebel
aus Essen

Düsseldorf, Dezember 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. Dres. h.c. Peter Kleinebudde

2. Jun.-Prof. Dr. Michael Hacker

Tag der mündlichen Prüfung: 31.03.2025

Für meine Familie

„Not all those who wander are lost [...]"

J.R.R. Tolkien

The Lord of the Rings: The Fellowship of the Ring

Inhaltsverzeichnis

Publikationen	VII
---------------------	-----

Abkürzungsverzeichnis	IX
-----------------------------	----

1 Einleitung.....	1
1.1 Multipartikuläre Arzneiformen.....	1
1.2 Pharmazeutische Pellets.....	1
1.3 Herstellung pharmazeutischer Pellets.....	2
1.3.1 Übersicht	2
1.3.2 Beschichtungsverfahren.....	3
1.3.3 Direktpelletierung	3
1.3.4 Extrusion und Sphäronisation	3
1.4 Feuchtextrusion und Sphäronisation zur Herstellung pharmazeutischer Pellets	4
1.4.1 Übersicht	4
1.4.2 Anfeuchten/Granulieren	5
1.4.3 Extrusion	5
1.4.3.1 Übersicht	5
1.4.3.2 Kolbenextrusion	5
1.4.3.3 Zweischnellenextrusion	6
1.4.4 Sphäronisation	7
1.4.5 Trocknung	8
1.5 Pelletierhilfsstoffe	8
1.5.1 Aufgaben und Anforderungen eines Pelletierhilfsstoffs.....	8
1.5.2 Funktionsweise von Pelletierhilfsstoffen.....	9
1.5.3 Pelletierhilfsstoffe	10
1.5.3.1 Übersicht.....	10
1.5.3.2 Mikrokristalline Cellulose.....	11
1.5.3.3 κ -Carrageenan	12

1.5.3.4	Crospovidon.....	13
1.5.3.5	Weitere Pelletierhilfsstoffe.....	14
1.6	Croscarmellose-Natrium und Carmellose-Calcium als mögliche neue Pelletierhilfsstoffe.....	14
2	Zielsetzung der Arbeit.....	19
3	Ergebnisse und Diskussion	21
3.1	Eignung von Croscarmellose-Natrium als Pelletierhilfsstoff.....	21
3.1.1	Einleitung	21
3.1.2	Charakterisierung von Croscarmellose-Natrium	22
3.1.2.1	Übersicht.....	22
3.1.2.2	Quellung und Sedimentationsvolumina	22
3.1.2.3	Nachweis kolloidaler Partikel	24
3.1.3	Vergleich verschiedener Sorten Croscarmellose-Natrium für die Pelletierung	24
3.1.3.1	Untersuchung im Messkneter und Extrusion und Sphäronisation	24
3.1.3.2	Pelletgröße und -form	28
3.1.3.3	Druckfestigkeiten und Zerfall.....	31
3.1.4	Einfluss der Prozessparameter auf die Pelletierung von Croscarmellose-Natrium	32
3.1.4.1	Planung des DoE	32
3.1.4.2	Einfluss der Prozessparameter auf die Pelletgröße und -form.....	32
3.1.4.3	Bewertung der Anwendung von statistischer Versuchsplanung bei der ES.....	39
3.1.5	Einfluss des Füllstoffs auf die Pelletierung von Croscarmellose-Natrium	40
3.1.5.1	Übersicht.....	40
3.1.5.2	Untersuchung im Messkneter und Extrusion und Sphäronisation	40
3.1.5.3	Pelletgröße und -form	42
3.1.5.4	Druckfestigkeiten und Zerfall.....	44
3.1.6	Zusammenfassung.....	45

3.2	Einfluss verschiedener Kationen auf die Pelletierung von Croscarmellose-Natrium		47
3.2.1	Einleitung		47
3.2.2	Einfluss der Kationen auf die Eigenschaften von Croscarmellose-Natrium		47
3.2.2.1	Quellung und Sedimentationsvolumina.....		47
3.2.2.2	Zeta-Potential.....		51
3.2.3	Einfluss von Kationen auf die Pelletierung von Croscarmellose-Natrium		52
3.2.3.1	Übersicht.....		52
3.2.3.2	Untersuchung im Messkneteter und Extrusion und Sphäronisation		53
3.2.3.3	Löslichkeit von Lactose und Mannitol unter Einfluss von CaCl_2		57
3.2.3.4	Pelletgröße und -form		58
3.2.3.5	Druckfestigkeiten und Zerfall.....		59
3.2.4	Zusammenfassung.....		61
3.3	Einfluss verschiedener Kationen auf die Wirkstofffreisetzung aus Croscarmellose-Natrium-Pellets		63
3.3.1	Einleitung		63
3.3.2	Herstellung und Charakterisierung der Pellets.....		63
3.3.2.1	Übersicht		63
3.3.2.2	Extrusion und Sphäronisation		64
3.3.2.3	Pelletgröße und -form		65
3.3.2.4	Druckfestigkeiten und Zerfall.....		66
3.3.3	Einfluss der Art und des Anteils verschiedener Kationen auf die Wirkstofffreisetzung.....		67
3.3.3.1	Gehaltsbestimmung und Feuchte der Pellets		67
3.3.3.2	Freisetzungsuntersuchung in 0,1 N HCl		68
3.3.3.3	Freisetzungsuntersuchung in Phosphat-Puffer pH 6,8		70
3.3.3.4	Untersuchung der Freisetzungskinetiken und -mechanismen.....		72
3.3.3.5	Durchfeuchtungstest		76

3.3.4	Zusammenfassung.....	77
3.4	Eignung von Carmellose-Calcium als Pelletierhilfsstoff	79
3.4.1	Einleitung	79
3.4.2	Charakterisierung und Pelletierbarkeit von Carmellose-Calcium und Carmellose	79
3.4.2.1	Quellung.....	79
3.4.2.2	Nachweis kolloidaler Partikel	81
3.4.2.3	Untersuchung im Messknetter und Pelletierbarkeit	81
3.4.3	Vergleich verschiedener binärer Mischungen mit Carmellose-Calcium.....	83
3.4.3.1	Übersicht.....	83
3.4.3.2	Untersuchung im Messknetter und Extrusion und Sphäronisation	84
3.4.3.3	Pelletgröße und -form	86
3.4.3.4	Druckfestigkeiten und Zerfall.....	89
3.4.3.5	Gehaltsbestimmung der wirkstoffhaltigen Pellets	91
3.4.3.6	Freisetzungsuntersuchung.....	91
3.4.3.7	Durchfeuchtungstest	94
3.4.4	Zusammenfassung.....	95
3.5	Herstellung von Pellets auf Basis von Croscarmellose-Natrium und Carmellose-Calcium mittels Zweischneckenextrusion.....	97
3.5.1	Einleitung	97
3.5.2	Extrusion und Sphäronisation	98
3.5.2.1	Croscarmellose-Natrium	98
3.5.2.2	Carmellose-Calcium.....	99
3.5.3	Charakterisierung der Pellets.....	99
3.5.3.1	Pelletgröße und -form	99
3.5.3.2	Druckfestigkeiten und Zerfall.....	101
3.5.4	Zusammenfassung.....	102
3.6	Modellvorstellung: Croscarmellose-Natrium und Carmellose-Calcium als Pelletierhilfsstoffe	105

3.6.1	Einleitung	105
3.6.2	Grundvoraussetzungen für die Anwendung von CCS und CaCMC als Pelletierhilfsstoff.....	105
3.6.3	Die Rolle verschiedener Kationen für die Funktionalität von CCS und CaCMC als Pelletierhilfsstoff.....	106
3.6.3.1	Extrusion und Sphäronisation von CCS ohne Kationen.....	106
3.6.3.2	Extrusion und Sphäronisation von CCS mit ein- oder zweiwertigen Kationen / Extrusion und Sphäronisation von CaCMC	107
3.6.3.3	Extrusion und Sphäronisation von CCS mit dreiwertigen Kationen	109
3.6.4	Zusammenfassung.....	110
4	Zusammenfassung und Ausblick.....	111
5	Experimenteller Teil	117
5.1	Materialien.....	117
5.1.1	Hilfsstoffe.....	117
5.1.2	Modellwirkstoffe.....	119
5.2	Methoden	119
5.2.1	Methoden zur Herstellung von Pellets mittels Kolbenextrusion	119
5.2.1.1	Mischen.....	119
5.2.1.2	Anfeuchten	119
5.2.1.3	Extrusion	120
5.2.1.4	Sphäronisation	120
5.2.1.5	Trocknung	120
5.2.1.6	Statistischer Versuchsplan	120
5.2.2	Methoden zur Herstellung von Pellets mittels Zweischneckenextrusion	122
5.2.2.1	Mischen.....	122
5.2.2.2	Extrusion	122
5.2.2.3	Sphäronisation	122
5.2.2.4	Trocknung	123
5.2.3	Methoden zur Charakterisierung der Pellets.....	123

5.2.3.1	Digitalmikroskopische Aufnahmen	123
5.2.3.2	Dynamische Bildanalyse	123
5.2.3.3	Bestimmung der Druckfestigkeit	124
5.2.3.4	Zerfallstests	124
5.2.3.5	Gehaltsbestimmung	125
5.2.3.6	Freisetzung	125
5.2.3.7	Durchfeuchtungstest (Simulated Wetting Test)	126
5.2.3.8	Bestimmung der Feuchte der Pellets und der Pulvermischungen.....	126
5.2.4	Weitere analytische Methoden	127
5.2.4.1	Untersuchung der Quellung	127
5.2.4.2	Messung der Partikelgrößenverteilung mittels Laserdiffraktometrie	127
5.2.4.3	Sedimentationsvolumen und Redispergierbarkeit	128
5.2.4.4	Nachweis kolloidaler Partikel	128
5.2.4.5	Aufnahme der Drehmomentkurven	128
5.2.4.6	Messung des Zeta-Potentials von Croscarmellose-Natrium-Suspensionen	129
5.2.4.7	Bestimmung der Sättigungskonzentration von Lactose und Mannitol unter dem Einfluss von CaCl_2	129
Anhang.....		131
Literaturverzeichnis.....		139
Danksagung		159
Eidesstattliche Erklärung.....		161

Publikationen

Teile dieser Arbeit wurden bereits in einem Artikel und in Konferenzbeiträgen in Form von Vorträgen und Postern veröffentlicht.

Veröffentlichte Artikel

Siebel F, Kleinebudde P. Croscarmellose Sodium as Pelletization Aid in Extrusion-Spheronization. AAPS PharmSciTech. 2024;25(6):147. doi: 10.1208/s12249-024-02864-0.

- Eigenanteil: Die Studienidee wurde von FS in Zusammenarbeit mit PK entwickelt. Die Planung der Versuche, sowie deren praktische Durchführung und Auswertung erfolgte durch FS. Die Interpretation der Ergebnisse erfolgte durch FS und wurde mit PK diskutiert und erweitert. Der Erstentwurf des Manuskripts, sowie die darin enthaltenen Abbildungen, wurden von FS erstellt und von PK korrigiert.
- Corrigendum: Der Artikel wurde aufgrund einer fehlerhaften Abbildung korrigiert. Die Änderung der Abbildung führte zu keiner Änderung der Interpretation der Ergebnisse. Die Korrektur des Artikels ist unter doi.org/10.1208/s12249-024-02989-2 zu finden.

Konferenzbeiträge

Vorträge

Siebel F., Kleinebudde P. Evaluating the potential of croscarmellose sodium as a pelletization aid for extrusion/spheronization. 16th Annual Meeting of the Pharmaceutical Solid State Research Cluster, Helsinki (2022)

Siebel F., Kleinebudde P. Influence of different process parameters during extrusion-spheronization of croscarmellose sodium pellets. 17th Annual Meeting of the Pharmaceutical Solid State Research Cluster, Cambridge (2023)

Siebel F., Kleinebudde P. Croscarmellose-sodium as pelletization aid – the role of multivalent cations. 14th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, Wien (2024)

Poster

Siebel F., Kleinebudde P. Swelling of insoluble carmellose-based excipients and their interaction with water. 4th European Conference on Pharmaceutics, Marseille (2023)

Siebel F., Kleinebudde P. The influence of calcium ions on the processability of croscarmellose sodium in extrusion/spheronization. 10th International Granulation Workshop, Sheffield (2023)

Siebel F., Kleinebudde P. Carmellose-based excipients as pelletization aids in extrusion/spheronization: A feasibility study. 10th Polish-German Symposium on Pharmaceutical Sciences, Düsseldorf (2023)

Siebel F., Kleinebudde P. Carmellose-calcium as a pelletization aid in extrusion-spheronization, 14th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, Wien (2024)

Abkürzungsverzeichnis

ABC.....	Area between the curves, Fläche zwischen Kurve, Ordinate und Asymptote
ADS.....	Ac-Di-Sol® SD-711
AR	Seitenverhältnis
AR ₅₀	medianes AR
CaCMC	Carmellose-Calcium, Carboxymethylcellulose-Calcium
CCS	Croscarmellose-Natrium, Quervernetzte Carboxymethylcellulose-Natrium
CMC	Carmellose, Carboxymethylcellulose
CPVP	Quervernetztes Polyvinylpyrrolidon
d ₅₀	mediane Partikelgröße
d _{dim}	dimensionsloser Durchmesser
DoE	Statistische Versuchsplanung
DP	Calciumhydrogenphosphat Anhydrat
ES	Extrusion und Sphäronisation
Fe _{max}	maximaler Feret-Durchmesser
FRCs	funktionalitätsbezogene Eigenschaften
HPMC	Hydroxypropylmethylcellulose
L/S.....	Flüssig-Fest-Verhältnis
L/S _{ES} ..	L/S, bei dem die besten Pellets bzgl. Form und Größenverteilung erhalten wurden
L/S _{max}	Flüssig-Fest-Verhältnis, an dem das maximale Drehmoment auftritt
L/S _{opt}	optimales Flüssig-Fest-Verhältnis
Lac	α-Lactose Monohydrat
Man	D-Mannitol
MCC	Mikrokristalline Cellulose
MDT	Mittlere Auflösungszeit
MTR	Drehmomentmesskneteter

NaCMC Carmellose-Natrium, Carboxymethylcellulose-Natrium
PC Pulvercellulose
PCM Paracetamol
Ph. Eur. Europäisches Arzneibuch
PL Primellose®
SA Solutab® A
SE Solutab® EDP
VS Vivasol®

1 Einleitung

1.1 *Multipartikuläre Arzneiformen*

Trotz der zunehmenden Entwicklung biotechnologischer Produkte spielen oral applizierbare Arzneiformen weiterhin eine große Rolle [1]. So wurden bspw. in den Jahren 2013 bis 2019 von der FDA der Großteil neuentwickelter Wirkstoffe als Arzneimittel für die orale Applikation zugelassen [2]. Insbesondere feste Arzneiformen zum Einnehmen sind dabei unter anderem wegen einer hohen Akzeptanz bei Patienten beliebt [3, 4]. Feste Arzneiformen können in monolithische Systeme und multipartikuläre Systeme eingeteilt werden. Monolithische Systeme bestehen aus einer einzigen applizierbaren Einheit, die zumindest bis zum Verlassen des Magens eine Größe von über 2 mm aufweist. Multipartikuläre Systeme hingegen zerfallen nach der Einnahme entweder in Untereinheiten mit einer Größe von unter 2 mm oder bestehen bereits bei der Einnahme aus mehreren Einheiten dieser Größe [5]. Multipartikuläre Arzneiformen bieten gegenüber monolithischen Arzneiformen einige Vorteile. So kann die Einnahme einer monolithischen Arzneiform wie bspw. einer Tablette für Patienten mit Schluckbeschwerden problematisch sein [6, 7]. Es ist dabei nicht immer möglich die Tablette zu teilen oder zu zerkleinern, da es insbesondere bei retardierten Tabletten, die eine verlängerte Wirkstofffreisetzung erzielen sollen, zu einer beschleunigten Wirkstofffreisetzung kommen kann (dose-dumping). Im Falle multipartikulärer Arzneiformen ist es hingegen oft möglich die Einnahme, z.B. durch Öffnen der Kapsel oder Teilen der Tablette zu erleichtern. Da die Retardierung bei multipartikulären Arzneiformen dadurch kaum bzw. nicht beeinträchtigt wird, können diese häufig auch über eine Magensonde appliziert werden [8, 9]. Ein weiterer Vorteil, der multipartikulären Arzneiformen zugeschrieben wird, ist eine geringere Schwankung der Magenverweilzeit, da die Magenpassage unabhängig von der Füllung des Magens erfolgen kann [10]. Arzneiformen, die zu den multipartikulären Arzneiformen zählen sind bspw. Pulver, Granulate, Minitabletten oder Pellets, aber auch Kapseln oder Tabletten, die, wie oben beschrieben, im Magen in kleinere Bestandteile zerfallen.

1.2 *Pharmazeutische Pellets*

Pharmazeutische Pellets sind kugelförmige Agglomerate, die typischerweise einen mittleren Durchmesser von 0,5 bis 2 mm aufweisen [5, 11]. Des Weiteren zeichnen sie sich durch eine enge Größenverteilung und eine meist glatte Oberfläche aus [5]. Pellets werden im Europäischen Arzneibuch (Ph. Eur.) nicht als eigenständige Monografie aufgeführt, sondern zählen zur Monografie der „Granulate“ [12]. Sie haben gegenüber anderen Granulaten den Vorteil, dass sie aufgrund ihrer einheitlichen Größe und glatten

Oberfläche eine gut definierte Oberfläche haben, weshalb sie sich gut zum Überziehen eignen. Das Überziehen von Pellets führt zu heterogenen Pellets, es kann bspw. ein wirkstoffhaltiger Film auf einen Placebokern aufgetragen werden. Wird der Wirkstoff hingegen direkt im Pelletierungsprozess mit eingearbeitet entstehen homogene Pellets [13]. Für die Anwendung können Pellets im Anschluss an die Herstellung bspw. in Kapseln oder Sachets gefüllt werden, oder aber mit weiteren Hilfsstoffen zu Tabletten verpresst werden [5].

1.3 Herstellung pharmazeutischer Pellets

1.3.1 Übersicht

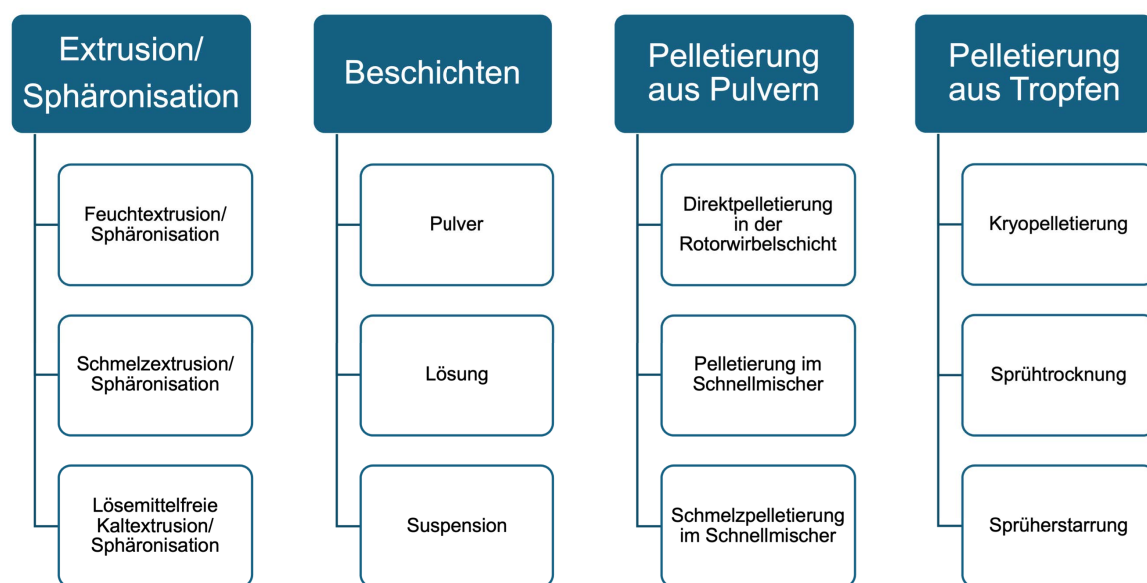


Abbildung 1: Auswahl an Methoden für die Herstellung pharmazeutischer Pellets. Modifiziert nach [14].

Für die Herstellung pharmazeutischer Pellets sind diverse Methoden und Geräte beschrieben. In **Abbildung 1** sind einige dieser Methoden aufgeführt. Neben der oben bereits beschriebenen Beschichtung von Pellets werden häufig Granuliertverfahren, wie die Granulation im Schnellmischer oder in der Wirbelschicht angewendet. Andere Verfahren, wie die Sprühtrocknung, die Sprüherstarrung oder die Kryopelletierung machen sich die Trocknung bzw. Erstarrung sphärischer Tropfen zunutze. Ein weiteres weit verbreitetes Feld ist die Herstellung mittels Extrusion und Sphäronisation (ES) [14]. Prinzipiell kann jede Methode als Pelletierung bezeichnet werden, die zur Bildung sphärischer Agglomerate führt, die der Definition von Pellets entsprechen. So ist es bspw. auch möglich Pellets durch Tropfen von wirkstoffhaltigen Alginatlösungen in eine Lösung

eines Calciumsalzes zu bilden, was zu einer sofortigen Quervernetzung und einem Ausfallen von sphärischen Partikeln führt, die im Anschluss getrocknet werden können [15]. Im Folgenden sollen einige der wichtigsten Herstellungsmethoden beschrieben werden.

1.3.2 Beschichtungsverfahren

Alle Beschichtungsverfahren setzen das Vorhandensein von Kernmaterial voraus, auf das nach und nach Material aufgetragen werden kann. Wird eine Lösung oder eine Suspension aufgesprüht, kommt i.d.R. ein Wirbelschichtgerät zum Einsatz, in dem die Kerne fluidisiert werden und die Lösung bzw. Suspension aufgesprüht wird [16]. Im Falle der Pulverbeschichtung werden die Kerne mit einer Bindemittellösung und mit dem aufzutragenden Pulver besprüht. Dieser Prozess kann in einer Wirbelschichtanlage oder einem Dragierkessel stattfinden [17]. Ein Nachteil von Beschichtungsverfahren ist die limitierte Wirkstoffbeladung im Vergleich zu anderen Verfahren.

1.3.3 Direktpelletierung

Anders als bei den Beschichtungsverfahren startet die Direktpelletierung mit einer Pulvermischung und kommt ohne Starterkerne aus. Hier kommt i.d.R. eine Rotorwirbelschicht zum Einsatz, die anstelle eines Siebeinsatzes eine rotierende Platte beinhaltet. Durch die Zentrifugalkraft und die Prozessluft kommt es zu einer helikalen Bewegung des Pulvers. Über eine Sprühdüse wird ein Lösungsmittel oder eine Polymerlösung eingesprüht, sodass es zu einer kontrollierten Agglomeration des Pulvers kommt. Durch die Bewegung des Guts kommt es zum Ausrunden. Wird anstelle einer Polymerlösung ein geschmolzenes Bindemittel aufgetragen spricht man von Schmelzdirektpelletierung [13, 18, 19].

Eine weitere Möglichkeit der Direktpelletierung ist die Verwendung eines Schnell- bzw. Intensivmischers. Auch hier kann entweder eine Feuchtgranulation unter Verwendung eines Lösungsmittels oder eine Schmelzgranulation durchgeführt werden [20, 21]. Für eine erfolgreiche Pelletierung der Pulver ist die Zugabe eines Pelletierhilfsstoffs notwendig [13].

1.3.4 Extrusion und Sphäronisation

Bei der ES wird eine plastisch verformbare Masse mithilfe eines Extruders durch eine Düse oder eine Düsenplatte mit mehreren Bohrungen definierter Größe gepresst. Das erhaltene Extrudat wird in einen Sphäroniser überführt, in dem es ausgerundet wird. Je nach Art der plastisch verformbaren Masse kann die ES unterschieden werden: bei der

Schmelz-ES wird der Pulvermischung ein hochschmelzendes Polymer zugegeben, was bei hohen Temperaturen im Extruder zu einer Plastifizierung führt. Das erhaltene Extrudat wird zunächst in kleinere Stücke zerschnitten und anschließend ebenfalls unter Temperatureinfluss im Sphäroniser ausgerundet [22]. Wird anstelle eines hochschmelzenden Polymers eine Lipidgrundlage verwendet, kann auf hohe Temperaturen verzichtet werden [23]. Die am weitesten verbreitete Art der ES ist die Feucht-ES. In diesem Fall wird die Pulvermischung vor der Extrusion mit einem Lösungsmittel, i.d.R. Wasser oder einer Polymerlösung angefeuchtet und vermengt, was zu einer Plastifizierung der Masse führt. Aufgrund des hohen Stellenwerts der Feucht-ES für diese Arbeit und für die Herstellung pharmazeutischer Pellets im Allgemeinen, soll diese im folgenden Abschnitt genauer beschrieben werden. Da die Feucht-ES, das einzige in dieser Arbeit verwendete Herstellungsverfahren ist, wird im weiteren Verlauf dieser Arbeit mit dem Begriff ES immer die Feucht-ES gemeint, soweit keine weiteren Angaben gemacht werden.

1.4 Feuchtextrusion und Sphäronisation zur Herstellung pharmazeutischer Pellets

1.4.1 Übersicht

Die ES ist eine der wichtigsten Herstellungsmethoden für pharmazeutische Pellets und wurde bereits Anfang der 1970er Jahre beschrieben [14, 24]. Der Prozess ist in vier Schritte unterteilt (**Abbildung 2**): Ein Anfeuchtungs- bzw. Granulierschritt, die Extrusion der angefeuchteten Masse, das Brechen und Ausrunden der Extrudate und ein anschließender Trocknungsschritt [25]. Je nach Art des Extruders kann der Anfeuchtungs- und Granulierschritt auch im Extruder mit direkt anschließender Extrusion stattfinden [26]. Ein Vorteil der ES ist die Möglichkeit hohe Wirkstoffbeladungen zu erreichen [27].

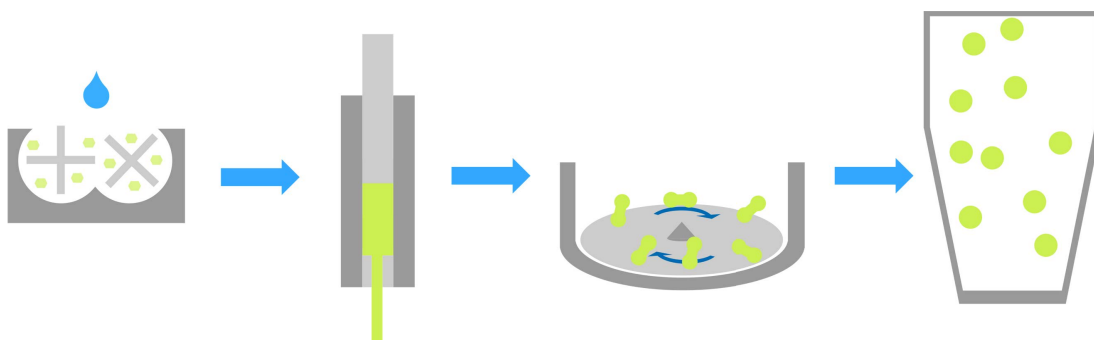


Abbildung 2: Schematische Darstellung der einzelnen Prozessschritte bei der ES. Von links nach rechts: Anfeuchten/Granulieren (hier in einem Messkneteter), Extrusion (hier mittels Kolbenextruder), Sphäronisation, Trocknung (hier in einer Wirbelschichtanlage).

1.4.2 Anfeuchten/Granulieren

Wenn der verwendete Extruder kein Vermischen und Durchkneten erlaubt, muss die Pulvermischung zunächst in einem separaten Schritt mit der Granulierflüssigkeit vermischt werden. Dabei kommen hauptsächlich Planeten-Mischknetter, Intensivmischer oder Sigma-Mischer zum Einsatz [25]. Die Wahl des Mixers kann aufgrund unterschiedlich starker Scherbeanspruchung Einfluss auf die benötigte Flüssigkeitsmenge für eine erfolgreiche ES haben, was wiederum einen Einfluss auf die Pelletqualität haben kann [28]. Neben der Art des Mixers spielt in diesem Schritt insbesondere die verwendete Menge an Flüssigkeit eine Rolle, da diese maßgeblich die rheologischen Eigenschaften der Masse und damit die ES und die Qualität der Pellets beeinflusst [29-32]. Es können Wasser oder andere Lösungsmittel, aber auch Lösungen von Polymeren oder anderen Zusätzen verwendet werden.

1.4.3 Extrusion

1.4.3.1 Übersicht

Das Pressen einer plastisch verformbaren Masse durch eine Öffnung definierter Form und Größe wird als Extrusion bezeichnet. Für die Extrusion stehen verschiedene Extrudertypen zur Verfügung, die sich in ihrem Aufbau unterscheiden, von denen eine Auswahl vorgestellt werden soll. Lochwalzenextruder bestehen aus zwei gegenläufig rotierenden Walzen, von denen mindestens eine perforiert ist. Die angefeuchtete Masse trifft von oben auf die Walzen und wird durch die Löcher in den Walzen gepresst, sodass in deren Inneren das Extrudat gesammelt werden kann [25]. Einem ähnlichen Prinzip folgen Sieb- bzw. Korbextruder, bei denen die angefeuchtete Masse durch rotierende Abstreifer durch einen perforierten Boden bzw. die perforierte Außenwand gestrichen werden [33]. Im Rahmen dieser Arbeit wurde hauptsächlich mit einem Kolbenextruder sowie mit einem Zweischnckenextruder gearbeitet, weshalb diese beiden Typen nachfolgend detaillierter beschrieben werden sollen.

1.4.3.2 Kolbenextrusion

Bei der Kolbenextrusion wird die angefeuchtete Masse in ein zylindrisches Rohr überführt an deren Ende eine Düse angebracht ist. Ein Kolben wird durch das Rohr gefahren, wodurch das Material verdichtet und schließlich durch die Düse extrudiert wird [34]. Dieser Aufbau kann genutzt werden, um Informationen über das rheologische Verhalten von Pasten zu erhalten [35-38]. Ein Phänomen, dass bei der Kolbenextrusion auftritt, ist die Migration von Flüssigkeit durch die angefeuchtete Masse. Durch den Druck bewegt sich die Flüssigkeit durch die Feststoffpartikel was zu einer ungleichen Verteilung der

Flüssigkeit in der Masse und im Extrudat führen kann [39, 40]. Bei dieser Migration spielen zwei Mechanismen eine Rolle: Beim Fließen der Masse durch die Düse kommt es zu einer Ausdehnung des Materials, wodurch die Räume zwischen den Partikeln größer werden. Die Flüssigkeit kann in diese Bereiche gesogen werden. Außerdem kann die Kompression des Materials zu einem Auspressen der Flüssigkeit führen [41]. Im Extremfall stoppt die Extrusion, da die Masse trockener wird und der Druck steigt [40]. Um die Migration der Flüssigkeit zu reduzieren kann ein Extrusionshilfsmittel zugegeben werden [42], das die Verteilung der Flüssigkeit in der Paste kontrolliert. Die Wahl der Granulierflüssigkeit hat ebenfalls einen Einfluss auf die Migration. Im Falle von Pasten auf Basis von Mikrokristalliner Cellulose (MCC) erfolgt bspw. eine ausgeprägte Migration von Flüssigkeit, wenn Ethanol als Granulierflüssigkeit verwendet wird. Wasser und Dimethylsulfoxid eignen sich hingegen für eine erfolgreiche Extrusion der Pasten, da sie teilweise von den MCC-Fasern absorbiert werden und die Verteilung der Flüssigkeit somit kontrolliert wird [43].

1.4.3.3 Zweischnckenextrusion

Bei Schnckenextrudern wird das Material von einer oder zwei Schncken in einem geschlossenen Mantel transportiert. An einer am Ende des Extruders angebrachten Düsenplatte mit mehreren Bohrungen variabler Anzahl und Größe staut sich das Material, bis ein ausreichend hoher Druck für die Extrusion erreicht wird [34]. Beim axialen Typ des Schnckenextruders ist die Platte am Ende der Schncken angebracht, beim radialen Typ ist die Düsenplatte um die Schncken herum angebracht [25]. Der Zweischnckenextruder bietet den Vorteil, dass die angefeuchtete Masse nicht zuvor durch einen Granulierschritt hergestellt werden muss [26]. Durch die separate Zufuhr der Pulvermischung und der Granulierflüssigkeit und durch die gleichläufig rotierenden Schncken kommt es im Extruder zum Vermischen und Kneten der Bestandteile. Somit kann auch im laufenden Prozess die Feuchte des Extrudats angepasst werden. Die Schncken des Extruders können aus verschiedenen modularen Elementen bestehen, darunter Förderelemente, Knetelemente oder distributive Mischelemente. Die Konfiguration der Schncken hat insbesondere einen Einfluss auf die Granulateigenschaften bei der Feuchtgranulierung [44, 45]. Über die Aufnahme der Leistung des Extruders ist es außerdem möglich die optimale Feuchte einer Rezeptur zu ermitteln, um optimale Pellets herzustellen [46]. Im Gegensatz zum Kolbenextruder ist mit dem Zweischnckenextruder eine kontinuierliche Extrudatproduktion möglich.

1.4.4 Sphäronisation

Unabhängig vom gewählten Extrudertyp erfolgt die anschließende Sphäronisation in einer Rundungsmaschine bzw. einem Sphäroniser. Der Sphäroniser besteht aus einem zylindrischen Mantel, der je nach Modell temperiert werden kann und an dessen unterem Ende eine kreisförmige Friktionsscheibe angebracht ist (**Abbildung 2**), die durch einen Motor angetrieben wird. Die Oberfläche der Friktionsscheibe ist meist aus Pyramidenstümpfen aufgebaut [47]. Während der Sphäronisation kommt es zunächst zu einem Brechen der Extrudate in kleinere Zylinder, welche im weiteren Verlauf nach und nach zu Kugeln ausgerundet werden. Für die genauen Vorgänge und die verschiedenen Stadien, die die Extrudatbruchstücke durchlaufen, wurden verschiedene Modelle entwickelt (**Abbildung 3**). Nach Rowe werden die Extrudatbruchstücke plastisch verformt, wobei zunächst ihre Kanten abgerundet werden. Über eine Hantelform und eine elliptische Form entstehen schließlich Kugeln (**Abbildung 3 A**) [25, 48]. Baert und Remon schlugen einen anderen Mechanismus vor. Das Extrudat wird während der Sphäronisation zu einer Art Seil ausgezogen, welches durch Verdrehung in zwei Teile bricht, die dann einzeln zu Kugeln ausgerollt werden (**Abbildung 3 B**) [49]. In beiden Fällen wird die Pelletbildung hauptsächlich durch die plastische Verformung hervorgerufen. Köster und Thommes konnten durch gleichzeitige Sphäronisation verschiedenfarbiger Extrudate zeigen, dass es zu einem Massentransfer zwischen den Extrudaten durch Extrudatabrieb kommt. Der Abrieb lagert sich im Laufe des Prozesses an die Hanteln an, wodurch Ellipsoide und schließlich Kugeln entstehen (**Abbildung 3 C**) [50, 51].

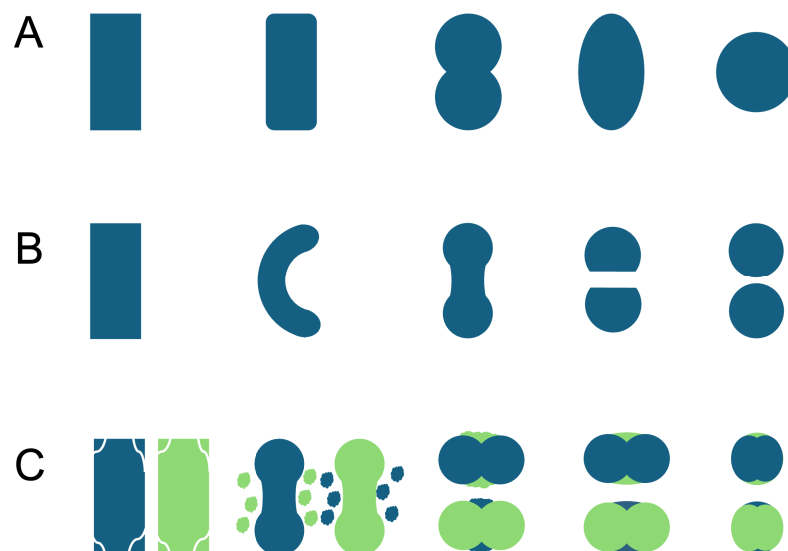


Abbildung 3: Verschiedene Modelle für die Vorgänge während der Sphäronisation: **A:** nach Rowe, **B:** nach Baert und Remon, **C:** nach Köster und Thommes. Modifiziert nach [51].

Neben der Extrudatfeuchte, die die plastische Verformbarkeit der Extrudate maßgeblich beeinflusst, spielt die Sphäronisergeschwindigkeit eine große Rolle, da die Sphärizität der Pellets mit steigender Geschwindigkeit zunimmt [47, 52, 53]. Da die Extrudate während der Ausrundung verschiedene Stadien durchlaufen, hat auch die Dauer der Sphäronisation einen Einfluss auf die Pellets [53].

1.4.5 Trocknung

Nach der Sphäronisation werden die Pellets getrocknet. Dabei kommt typischerweise ein Wirbelschichttrockner zum Einsatz. Die Art der Trocknung und die Trocknungsparameter können die Eigenschaften der Pellets beeinflussen [54-56]. Für Pellets auf Basis von MCC ist je nach Art der Trocknung ein Schrumpfen beschrieben. Die Form der Pellets wird dadurch nicht beeinflusst. Bei der Gefriertrocknung kommt es nicht zu einem Schrumpfen der Pellets, was zu einer höheren Porosität führt [57]. Das Schrumpfen der Pellets wird durch den Kapillardruck erklärt [58].

1.5 Pelletierhilfsstoffe

1.5.1 Aufgaben und Anforderungen eines Pelletierhilfsstoffs

Nicht jede beliebige Pulvermischung kann für die Pelletherstellung mittels ES verwendet werden. Für eine erfolgreiche ES muss die Pulvermischung einen Pelletierhilfsstoff oder eine Kombination an Hilfsstoffen beinhalten, um die rheologischen Anforderungen zu erfüllen, die zum einen für die Extrusion, aber auch für die Sphäronisation relevant sind. Für die Extrusion muss der Pelletierhilfsstoff in der Lage sein, die Migration der Flüssigkeit zu begrenzen und zu kontrollieren [27]. In der Keramikherstellung kann beispielsweise Stärke verwendet werden, um die Migration von Wasser zu begrenzen und eine Extrusion zu ermöglichen [42], allerdings ist eine erfolgreiche Extrusion keine Garantie für das Gelingen der Sphäronisation. So ist die Herstellung von Pellets auf Stärkebasis nur möglich, wenn ein Bindemittel, wie bspw. Dextrin, hinzugegeben wird, da die angefeuchteten Massen ohne diese eine ungeeignete Konsistenz für die ES aufwiesen [59]. Auch die Verwendung einer modifizierten Stärke war in der Sphäronisation nur durch den Zusatz eines Bindemittels möglich, da die Extrudate ansonsten im Sphäroniser zerrieben wurden [60]. Ein Pelletierhilfsstoff muss also ebenfalls in der Lage sein, dem Extrudat die zur Ausrundung notwendigen rheologischen Eigenschaften zu verleihen. Das Extrudat muss zum einen ausreichend spröde sein, damit es im Sphäroniser in kleine Bruchstücke brechen kann, gleichzeitig muss es aber auch ausreichend mechanisch stabil sein, um nicht vollständig zerrieben zu werden. Das Extrudat muss außerdem plastisch verformbar sein, damit die Bruchstücke zu Pellets ausgerundet werden können [27].

1.5.2 Funktionsweise von Pelletierhilfsstoffen

Nur wenige Hilfsstoffe sind in der Lage die rheologischen Eigenschaften einer angefeuchteten Pulvermischung so zu modulieren, dass sie sowohl für die Extrusion als auch für die anschließende Sphäronisation geeignet ist. Der am besten untersuchte und am meisten verwendete Hilfsstoff ist MCC. Die Funktionsweise von MCC als Pelletierhilfsstoff ist nach wie vor nicht vollständig verstanden und ist noch immer Gegenstand aktueller Forschung [61-63]. Für die rationale Suche nach neuen geeigneten Kandidaten oder die gezielte Entwicklung neuer Pelletierhilfsstoffe ist ein Verständnis ihrer Funktionsweise unerlässlich. In den letzten Jahrzehnten wurden daher verschiedene Modelle anhand der Eigenschaften von MCC entwickelt, die deren Sonderstellung als Pelletierhilfsstoff erklären sollen.

Das bereits 1988 erstmals von Fielden et al. erwähnte „molecular sponge“ Modell beruht auf der Fähigkeit von MCC große Mengen an Wasser physikalisch als freies Wasser zu binden, welches jedoch auch leicht wieder abgegeben werden kann [64]. Nach diesem Modell kann das Wasser während der Extrusion durch die Krafteinwirkung im Extruder aus den MCC-Partikeln ausgepresst werden, was das Extrudieren ermöglicht. Nach der Extrusion expandiert die MCC und nimmt das Wasser erneut auf, wodurch das Extrudat seine spröden Eigenschaften erhält. Während der Sphäronisation kann durch die einwirkenden Kräfte erneut eine plastisch verformbare Masse erhalten werden [65]. Das „molecular sponge“ Modell ist jedoch bspw. nicht in der Lage zu erklären, warum die chemisch äquivalente Pulvercellulose (PC) ohne weitere Behandlung oder den Einsatz von Bindemitteln im Gegensatz zu MCC nicht als Pelletierhilfsstoff dienen kann, obwohl erst kürzlich wurde gezeigt, dass auch PC als „molecular sponge“ angesehen werden kann [62].

Das „crystallite gel“ Modell sieht die Sonderstellung der MCC im Aufbau ihrer Partikel begründet. Durch die Herstellung der MCC durch partielle Hydrolyse und anschließende Sprühtrocknung entstehen Aggregate von Mikrokristallen und Kristalliten kolloidaler Größe. Diese Kristallite können während der Granulierung und Extrusion durch Scherkräfte von den Partikeln abgetrennt werden und mit der Granulierflüssigkeit ein Gel bilden, welches der Masse die plastische Verformbarkeit verleiht. Der hohe Feststoffanteil verleiht den Extrudaten die ausreichende Sprödigkeit [58]. Lenhart et al. konnten zeigen, dass eine ES von MCC nur mit Granulierflüssigkeiten möglich war, die auch in der Lage waren kolloidale Partikel der MCC freizugeben. Außerdem konnte gezeigt werden, dass PC nur dann ohne weitere Zusätze zur Pelletierung geeignet war, wenn zuvor durch Hochdruckhomogenisation Partikel im kolloidalen Bereich erzeugt wurden [62]. Außerdem

machte die Zugabe von Natriumlaurylsulfat ab einer gewissen Konzentration eine Pelletierung von MCC durch ES unmöglich, was durch eine Abnahme der Wechselwirkung der Kristallite untereinander begründet wurde [63, 66]. Somit konnten weitere Belege für das „crystallite gel“ Modell erbracht werden. Der Einsatz von quervernetztem Polyvinylpyrrolidon (Crospovidon, CPVP) als Pelletierhilfsstoff konnte jedoch nur unzureichend mit dem „crystallite gel“ Modell erklärt werden, da mit einigen Lösungsmitteln trotz Kolloidabgabe die Extrusion durch Abpressen der Flüssigkeit nicht möglich war [66]. Somit waren beide Modelle nicht alleinig in der Lage die allgemeine Funktionsweise von Pelletierhilfsstoffen zu beschreiben.

Auf Grundlage dieser Erkenntnisse entwickelte Lenhart ein erweitertes Modell, dass die beiden vorherigen Modelle kombinierte und erweiterte und auch zur Beschreibung weiterer unlöslicher Pelletierhilfsstoffe geeignet sein sollte [66]. Dieses „reversible gel“ Modell beschreibt die Pelletierhilfsstoffe als Aggregate von kolloidalen Partikeln mit unlöslichen, quellbaren Partikeln mikroskopischer Größe. Die kolloidalen Partikel können entweder als Bestandteil des Pelletierhilfsstoffs vorliegen oder in Form weiterer Hilfsstoffe (z.B. Bindemittel) zugesetzt werden. Während der Anfeuchtung und Granulierung kann die Flüssigkeit durch Quellung der mikroskopischen Partikel von diesen aufgenommen und gebunden werden. Während der Extrusion kann die Flüssigkeit ausgepresst und umverteilt werden. Die Kolloide bilden dabei ein Netzwerk aus, was die Plastifizierung der Masse ermöglicht und ein vollständiges Auspressen der Flüssigkeit verhindert. Nach der Extrusion wird die Flüssigkeit wieder in den Partikeln gespeichert. Das Extrudat kann demnach je nach Krafteinwirkung zwischen dem sprödebrüchigen und dem plastisch verformbaren Zustand wechseln. Liegt das Wasser im Inneren der Partikel vor nimmt es einen spröden Charakter an. Die Gelbildung durch Krafteinwirkung verleiht der Masse an Plastizität. Während der Sphäronisation kann es so zu einer Ausrundung der Extrudate kommen [66]. Neben der Quellbarkeit und der kolloidalen Komponente muss der Pelletierhilfsstoff nach Lenhart außerdem eine kleine Partikelgröße aufweisen, damit die Gewichtskraft der Partikel keinen negativen Einfluss auf den Zusammenhalt des Extrudats hat [66]. Diese Voraussetzung leitet sich aus den Untersuchungen von Sarkar et al. ab [61, 67].

1.5.3 Pelletierhilfsstoffe

1.5.3.1 Übersicht

In den folgenden Abschnitten sollen neben MCC und dessen Vor- und Nachteile einige in der Literatur vorgestellte und diskutierte alternative Pelletierhilfsstoffe vorgestellt werden. Dabei soll insbesondere Fokus auf die Pelletierhilfsstoffe gelegt werden, die ohne die

Verwendung von Bindemitteln, anderen Granulierflüssigkeiten als Wasser oder sonstigen Zusätzen als Ersatz für MCC auskommen.

1.5.3.2 Mikrokristalline Cellulose

Wie bereits erwähnt ist MCC der am häufigsten verwendete und am besten untersuchte Pelletierhilfsstoff. MCC gilt als „Goldstandard“ da es ohne weitere Zusätze in der Lage ist angefeuchteten Massen die für die ES notwendigen rheologischen Eigenschaften zu verleihen [68]. Mit MCC ist es außerdem möglich Pellets über einen breiten Feuchtebereich herzustellen, was aufgrund der in 1.4.2 erwähnten Empfindlichkeit der ES gegenüber der Extrudatfeuchte besonders wichtig ist [69]. Pellets auf Grundlage von MCC weisen eine hohe mechanische Stabilität auf, was vor allem an der gebildeten wenig porösen Matrix liegt, die durch Schrumpfen der Pellets bei der Trocknung entsteht [55, 57, 58]. Dennoch veranlassen einige Nachteile von MCC-Pellets immer wieder zur Suche nach anderen geeigneten Hilfsstoffen, die ähnlich gut geeignet sind wie MCC, diese Nachteile aber überwinden können. Neben der Inkompatibilität einiger Wirkstoffe mit MCC [70, 71] ist die sehr langsame Wirkstofffreisetzung schwerlöslicher Wirkstoffe einer der größten Nachteile von MCC-Pellets [72]. Durch die Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den Kristalliten der MCC bei der Trocknung bildet sich ein stabiles Gerüst [58]. Dadurch bleibt ein Zerfall von MCC-Pellets i.d.R. aus und die Wirkstofffreisetzung folgt der Kinetik einer inerten Matrix [73]. Um einen Zerfall von MCC-Pellets zu erreichen wurden verschiedene Strategien untersucht. Eine untersuchte Möglichkeit ist die Verwendung von Alkohol-Wasser-Mischungen als Granulierflüssigkeit. Schröder und Kleinebudde untersuchten verschiedene Isopropanol-Wasser-Gemische. Die Zunahme des Isopropanol-Anteils führte zwar zu einer schnelleren Wirkstofffreisetzung aufgrund einer Erhöhung der Porosität der Pellets, jedoch nicht zu einem Zerfall. Der Zerfallstest wurde jedoch nach 15 min abgebrochen, sodass unklar ist, ob ein späterer Zerfall stattgefunden hätte [74]. Millili & Schwartz [75] und Dreu et al. [76] verwendeten Ethanol-Wasser-Mischungen. Auch hier führte die Verwendung von höheren Ethanol-Anteilen zu höheren Porositäten. Ein hoher Anteil Ethanol (95 %) führte bei Millili & Schwartz zu einem schnellen Zerfall der Pellets und einer schnelleren Wirkstofffreisetzung [75]. Dreu et al. gelang die Herstellung von Pellets, die nur aus MCC und wasserfreiem Ethanol bestanden, die einen sofortigen Zerfall zeigten. Mit steigendem Wasseranteil stieg bis zu einem bestimmten Verhältnis mit Ethanol die Zerfallszeit, wobei Pellets, die mit reinem destilliertem Wasser hergestellt wurden, erst nach 5 h als zerfallen galten [76]. Eine weitere untersuchte Möglichkeit ist die Inklusion von Zerfallhilfsmitteln in die Pellets. Die Verwendung verschiedener Zerfallhilfsmittel mit Wasser als

Granulierflüssigkeit führte zwar zu einer geringen Beschleunigung der Wirkstofffreisetzung, jedoch nicht zu einem Zerfall [56, 74, 77]. Erst die Kombination von Carboxymethylstärke-Natrium und einem ausreichend hohen Anteil an Isopropanol führte zu zerfallenden Pellets. Es wurde vermutet, dass es durch den hohen Anteil an Isopropanol während der Herstellung nur zu einer begrenzten Quellung der Carboxymethylstärke-Natrium kam. Dadurch konnte es nach der Trocknung durch Kontakt mit Wasser zu einer weiteren Quellung und somit zu einem Zerfall der Pellets kommen [74]. Auch die Kombination von MCC, Polysorbat 80, Polyethylenglycol 400 und Croscarmellose-Natrium führte zu schnell zerfallenden Pellets [78]. Die Verwendung einer anderen polymorphen Form von MCC, MCC II, kann ebenfalls zu zerfallenden Pellets führen, welche allerdings eine geringere mechanische Stabilität aufweisen. Die Unterschiede konnten nicht allein durch eine höhere Porosität der Pellets erklärt werden und ein Einfluss der unterschiedlichen Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen und der unterschiedlichen Kristallmodifikationen wurde vermutet [79]. Der Pelletzerfall war jedoch stark abhängig von den Lagerungsbedingungen und konnte teilweise irreversibel verloren gehen [80]. Neben MCC wurde auch die bereits erwähnte chemisch äquivalente PC als Pelletierhilfsstoff untersucht [81, 82]. Für eine erfolgreiche ES war es notwendig ein Bindemittel zuzugeben [81], einen stark kohäsiven Wirkstoff zu verwenden [82] oder die PC mittels Hochdruckhomogenisation zu behandeln [62]. Die resultierenden Pellets zeichnen sich durch eine geringere mechanische Stabilität aus [62, 81, 82]. Die Pellets aus PC und Bindemittel zeigten keinen Zerfall und nur eine gering beschleunigte Freisetzung im Vergleich zu MCC-Pellets [81]. Die Pellets, die unter Verwendung des kohäsiven Wirkstoffs hergestellt wurden, zerfielen zwar, zeigten aber insbesondere bei einer höheren Wirkstoffbeladung von 50 % einen hohen Abrieb [82]. Es wird ersichtlich, dass die Nachteile von MCC-Pellets hinsichtlich des Zerfalls teilweise nur durch bestimmte Kombinationen bei der Formulierung und durch Einbußen anderer Eigenschaften, wie der mechanischen Stabilität, beseitigt werden können, was zu einer eingeschränkten Freiheit bei der Formulierungsentwicklung führt. Daraus wird deutlich, dass ein Repertoire verschiedener Pelletierhilfsstoffe notwendig ist, um je nach Anforderung Pellets mit gewünschten Eigenschaften herzustellen.

1.5.3.3 κ -Carrageenan

Ein Hilfsstoff, der neben MCC ebenfalls systematisch auf seine Eignung untersucht wurde, ist κ -Carrageenan. κ -Carrageenan wurde erstmals von Garcia und Ghaly in Kombination mit MCC bei der Herstellung von Pellets getestet [83]. Bornhöft et al. führten κ -Carrageenan als möglichen alternativen Pelletierhilfsstoff für MCC ein [69]. Dabei konnte

gezeigt werden, dass bereits 5 % des Hilfsstoffs ausreichen, um Pellets zu erhalten. Außerdem war der Feuchtebereich, in dem Pellets guter Qualität bezüglich ihrer Form und Größenverteilung erhalten werden konnten, breiter als bei MCC, wobei jedoch der Feuchtebedarf der Mischungen höher war als bei MCC [69]. In einer Reihe von Veröffentlichungen zeigten Thommes und Kleinebudde, dass die Anwendung von κ -Carrageenan für eine große Breite an Rezepturen mit unterschiedlichen Füll- und Wirkstoffen mit verschiedenen Anteilen möglich ist [84, 85]. Der größte Vorteil der Pellets auf κ -Carrageenan-Basis ist die im Vergleich zu MCC-Pellets deutlich beschleunigte Freisetzung, die auf einen Zerfall und ein vollständiges Auflösen der κ -Carrageenan-Pellets zurückzuführen ist [84, 85]. Der größte Nachteil der κ -Carrageenan-Pellets ist jedoch eine deutlich geringere mechanische Stabilität im Gegensatz zu vergleichbaren Pellets auf MCC-Basis [84]. Außerdem kann es durch eine Fragmentierung des κ -Carrageenans bei höheren Trocknungstemperaturen zur Veränderung der Pelleteigenschaften kommen [54]. Im Gegensatz zu MCC ist κ -Carrageenan temperaturabhängig in Wasser löslich [86], weshalb sein Pelletiermechanismus nicht durch die vorgestellten Modelle erklärt werden kann, da diese für unlösliche Pelletierhilfsstoffe entwickelt wurden. Thommes schlug vor, dass die Pelletierbarkeit durch geordnete Strukturen innerhalb des angefeuchteten κ -Carrageenans ermöglicht wird. Bei den geordneten Strukturen handelt es sich um helikale Assoziate der κ -Carrageenan-Ketten, die bei der Anfeuchtung ein Gel bilden. Die Helices sollen untereinander Wechselwirkungen ausbilden können, was dem Extrudat mechanische Stabilität verleiht. Belege für diese Hypothese wurden nicht erbracht [87].

1.5.3.4 Crospovidon

CPVP wurde erstmals von Liew et al. als potenzieller alleiniger Pelletierhilfsstoff vorgeschlagen [88]. Dabei wurden die Pellets zunächst nur anhand ihrer Form und Größe mit MCC-Pellets verglichen. Jedoch war die ES nicht mit CPVP-Sorten möglich, die eine große Partikelgröße aufwiesen [88]. Verheyen et al. bestätigten die Eignung von CPVP als Pelletierhilfsstoff in Kombination mit verschiedenen Wirkstoffen unterschiedlicher Löslichkeiten. Alle Pellets auf CPVP-Basis zeigten einen schnellen Zerfall und somit eine deutlich schnellere Wirkstofffreisetzung als die MCC-Pellets [72]. CPVP scheint somit wie κ -Carrageenan eine gute Alternative für MCC darzustellen, wenn eine schnelle Wirkstofffreisetzung schwerlöslicher Wirkstoffe gewünscht ist. Allerdings wiesen auch diese Pellets eine geringere mechanische Stabilität als MCC-Pellets auf [72]. CPVP ist ebenso wie MCC unlöslich in Wasser und quillt in diesem [89]. Lenhart konnte für eine CPVP-Sorte mit geringer Partikelgröße zeigen, dass die Verwendung von

Granulierflüssigkeiten, in denen CPVP Kolloide abgab, zu einer erfolgreichen ES führte. Wurden in einer Flüssigkeit keine Kolloide abgegeben, war auch die ES nicht möglich. Im Fall einer gröberen Sorte von CPVP war jedoch die Extrusion trotz der Kolloidabgabe für einige Flüssigkeiten nicht möglich. Für die Granulierflüssigkeiten Ethylenglycol und Dimethylsulfoxid wurde dies durch eine geringe Aufnahme in die CPVP-Partikel erklärt, wodurch die Flüssigkeit während der Extrusion abgepresst wurde [66]. Somit lässt sich die Funktionsweise von CPVP als Pelletierhilfsstoff ebenfalls mit dem „reversible gel“ Modell erklären.

1.5.3.5 Weitere Pelletierhilfsstoffe

Weitere Hilfsstoffe, die für ihre Eignung als Pelletierhilfsstoffe untersucht und diskutiert wurden, sind u.a. Pektine [90-94], Chitosan [95-97], verschiedene Stärken [59, 60, 98-100], hochdisperses Siliciumdioxid [101], Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) und Hydroxyethylcellulose [102], Polyethylenglykole [103], Glycerolmonostearat [70] und Derivate der Polymethacrylsäure [104]. Die aufgelisteten Hilfsstoffe haben gemeinsam, dass ihre Verwendung als Pelletierhilfsstoff nicht uneingeschränkt möglich ist. So ist oftmals die Zugabe von Bindemitteln oder anderer Zusätze oder der Austausch der Granulierflüssigkeit notwendig, um Pellets akzeptabler Qualität zu erhalten. Das „reversible gel“ Modell ist dennoch in der Lage die Pelletierbarkeit einiger dieser Hilfsstoffe zu erklären. So führt bspw. die Veränderung der Löslichkeit der Hilfsstoffe oder die Zugabe kolloidal gelöster Bindemittel zur Erfüllung aller Voraussetzungen nach dem „reversible gel“ Modell, wodurch die Pelletierung ermöglicht wird [66].

1.6 *Croscarmellose-Natrium und Carmellose-Calcium als mögliche neue Pelletierhilfsstoffe*

Carboxymethylcellulose (Carmellose, CMC) ist ein Cellulose-Derivat, welches durch eine Veretherung von Cellulose (**Abbildung 4 A**) mit Natriumchloracetat in Natronlauge hergestellt wird [105]. Aufgrund der drei freien Hydroxylgruppen der Cellulose ist theoretisch ein Substitutionsgrad bis 3,0 möglich. Pharmazeutisch wird vor allem das wasserlösliche Natriumsalz der CMC (Carmellose-Natrium, Carboxymethylcellulose-Natrium, NaCMC) (**Abbildung 4 B**) eingesetzt, welches typischerweise einen Substitutionsgrad zwischen 0,7 und 1,2 aufweist und u.a. zur Viskositätserhöhung eingesetzt wird [106]. Die Säureform der CMC ist in Wasser praktisch unlöslich [107].

Bei Croscarmellose-Natrium (CCS) (**Abbildung 4 C**) handelt es sich um das Natriumsalz einer quervernetzten Variante der CMC. Die Herstellung erfolgt zunächst durch

Carboxymethylierung der Cellulose zu CMC. Anschließend führt die Reaktion einiger der eingeführten Carboxylgruppen mit freien Hydroxylgruppen der CMC zu einer Quervernetzung durch Veresterung [108]. CCS wird hauptsächlich als Zerfallhilfsmittel bei der Herstellung von Tabletten eingesetzt [109, 110]. Aufgrund der Quervernetzungen ist CCS im Gegensatz zur NaCMC nahezu unlöslich in Wasser [105]. Durch seine Hydrophilie kann CCS jedoch große Mengen Wasser unter Quellung aufnehmen [111]. Die Quellung ist daher als Hauptmechanismus der zerfallsfördernden Wirkung von CCS beschrieben [112-114]. Bedingt durch die unterschiedlichen Ursprünge der natürlich vorkommenden Cellulose, sowie durch die Herstellung, kann es zwischen CCS-Sorten verschiedener Hersteller Unterschiede geben. Das Ph. Eur. führt für CCS verschiedene funktionalitätsbezogene Eigenschaften (Functional-related characteristics, FRCs) auf, darunter u.a. das Sedimentationsvolumen, den Substitutionsgrad und die Partikelgrößenverteilung, da Unterschiede dieser Eigenschaften Einfluss auf die Funktion des Hilfsstoffs haben können [12]. Weitere Unterschiede, die potenziell Einfluss auf die Funktionalität nehmen können, sind u.a. der Quervernetzungsgrad, der pH-Wert, das Verhältnis basischer zu saurer Substituenten, das Molekulargewicht bzw. die Molekulargewichtsverteilung und daraus resultierende Eigenschaften, wie Viskosität, die Menge wasserlöslicher Substanzen und die Wasseraufnahme [108, 111]. Zhao und Augsburgers untersuchten in einer Studie den Einfluss einiger dieser Eigenschaften auf die Wirksamkeit von CCS als Zerfallhilfsmittel. Die Quellung wurde als bedeutendster Faktor für die zerfallsfördernde Wirkung gefunden und war unter anderem abhängig vom Substitutionsgrad und vom Verhältnis basischer und saurer Substituenten, was mit einer erhöhten Hydrophilie und damit einer erhöhten Wasseraufnahme begründet wurde. Außerdem konnte gezeigt werden, dass die Wasseraufnahme und Quellung im Sauren geringer war als im Neutralen, was auch Auswirkung auf die Zerfallszeiten von Tabletten hatte [111].

Ein weiteres auf CMC basierendes Zerfallhilfsmittel ist das Calciumsalz der CMC (Carmellose-Calcium, Carboxymethylcellulose-Calcium, CaCMC) [115]. Im Gegensatz zu NaCMC ist CaCMC unlöslich, quillt aber wie CCS in Wasser [116]. Im Fall von CaCMC liegt zwar keine kovalente Quervernetzung vor, eine ionische Quervernetzung über die Calcium-Ionen wäre aber denkbar. So bilden CMC-Ketten ab einer bestimmten Konzentration von Ca^{2+} intermolekulare Quervernetzungen [117].

In der ES wurde CCS bereits in Kombination mit MCC eingesetzt, um die Wirkstofffreisetzung zu beschleunigen. Souto et al. zeigten, dass der Wasserbedarf der Mischung mit steigendem Anteil an CCS zunahm, was auf die Wasseraufnahme von CCS

zurückzuführen war. Die Inklusion von CCS hatte keinen negativen Einfluss auf die Pelleteigenschaften, bewirkte jedoch auch keinen Zerfall der Pellets und nur eine geringfügige Erhöhung der Freisetzungsgeschwindigkeit [77]. Durch die Kombination von MCC, CCS und 50 % Isopropanol als Granulierflüssigkeit konnte Kleinebudde Pellets herstellen, die innerhalb von einer Minute zerfielen [5]. Mit Wasser als Granulierflüssigkeit gelang dies nicht, was dadurch begründet wurde, dass die Verwendung von Wasser zu einer vollständigen Quellung und damit einer Inaktivierung der CCS während der ES führt. Wurde die Granulierflüssigkeit durch einen kritischen Anteil Isopropanol ersetzt, kam es bei der ES nur zu einer teilweisen Quellung. Kamen die getrockneten Pellets in Kontakt mit Pellets konnte die CCS vollständig quellen, was zum Zerfall der Pellets führte [5]. Kristensen et al. berichteten außerdem, dass die Zugabe von CCS bei der Direktpelletierung in einer Rotorwirbelschicht den Pelletierungsprozess verbesserte. Da CPVP jedoch zum besseren Ergebnis führte, wurde CCS nicht weiter untersucht [118]. Kanbe et al. testeten sowohl CCS als auch CaCMC zur Herstellung von Mikropellets mittels ES unter Verwendung einer 15 %-igen EthanolLösung, um den Druck bei der Extrusion zu senken. Beide Hilfsstoffe konnten zwar erfolgreich den Druck senken, führten jedoch zu einer unzureichenden Form der Mikropellets [119]. Da keine Optimierung der Herstellungsparameter erfolgte, kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass auch bessere Ergebnisse erzielt werden könnten. Eine systematische Überprüfung von CCS und CaCMC als eigenständige Pelletierhilfsstoffe erfolgte bislang nicht. Nach der „reversible gel“ Hypothese ist es denkbar, dass die beiden Stoffe als Pelletierhilfsstoffe dienen könnten, da sie beide unter Quellung große Mengen Wasser aufnehmen können. Da beide Hilfsstoffe erfolgreich den Druck bei der Extrusion senken konnten, scheinen sie in der Lage zu sein, dass aufgenommene Wasser auspressen zu können und so die Extrusion zu ermöglichen [119]. CCS weist herstellungsbedingt einen gewissen Anteil wasserlöslicher Substanzen auf. Dabei handelt es sich um CMC- bzw. NaCMC-Ketten, die während der Herstellung nicht kovalent quervernetzt wurden. [108]. Bei der Anwendung von CCS als Zerfallhilfsmittel können die freien CMC-Ketten beim Eindringen von Wasser in Tabletten die Viskosität des Mediums erhöhen und somit potenziell Einfluss auf die zerfallsfördernde Wirkung haben [120]. Es wäre denkbar, dass diese CMC-Ketten die kolloidale Komponente nach dem „reversible gel“ Modell einnehmen und ein kohärentes Netzwerk ausbilden könnten, dass den Extrudaten mechanische Stabilität verleiht [66]. Im Falle von PC führte die externe Zugabe von NaCMC zu einer erhöhten Stabilität der Extrudate, was die Sphäronisation überhaupt erst ermöglichte [81]. Es wäre dementsprechend denkbar, dass die unlöslichen CCS-Partikel Wasser während der Granulation aufnehmen und während der Extrusion umverteilen können. Die CMC-Ketten

könnten ein Netzwerk ausbilden, was ein vollständiges Auspressen verhindert und dem Extrudat die notwendige mechanische Stabilität, sowie die plastische Verformbarkeit für die Ausrundung verleiht. Im Falle von CaCMC würde der unlösliche Anteil ebenfalls das Wasser während der Granulation aufnehmen können. Es ist anzunehmen, dass auch in diesem Fall ein Teil der CMC-Ketten gelöst vorliegt. Diese Ketten könnten die kolloidale Komponente nach dem „reversible gel“ Modell einnehmen.

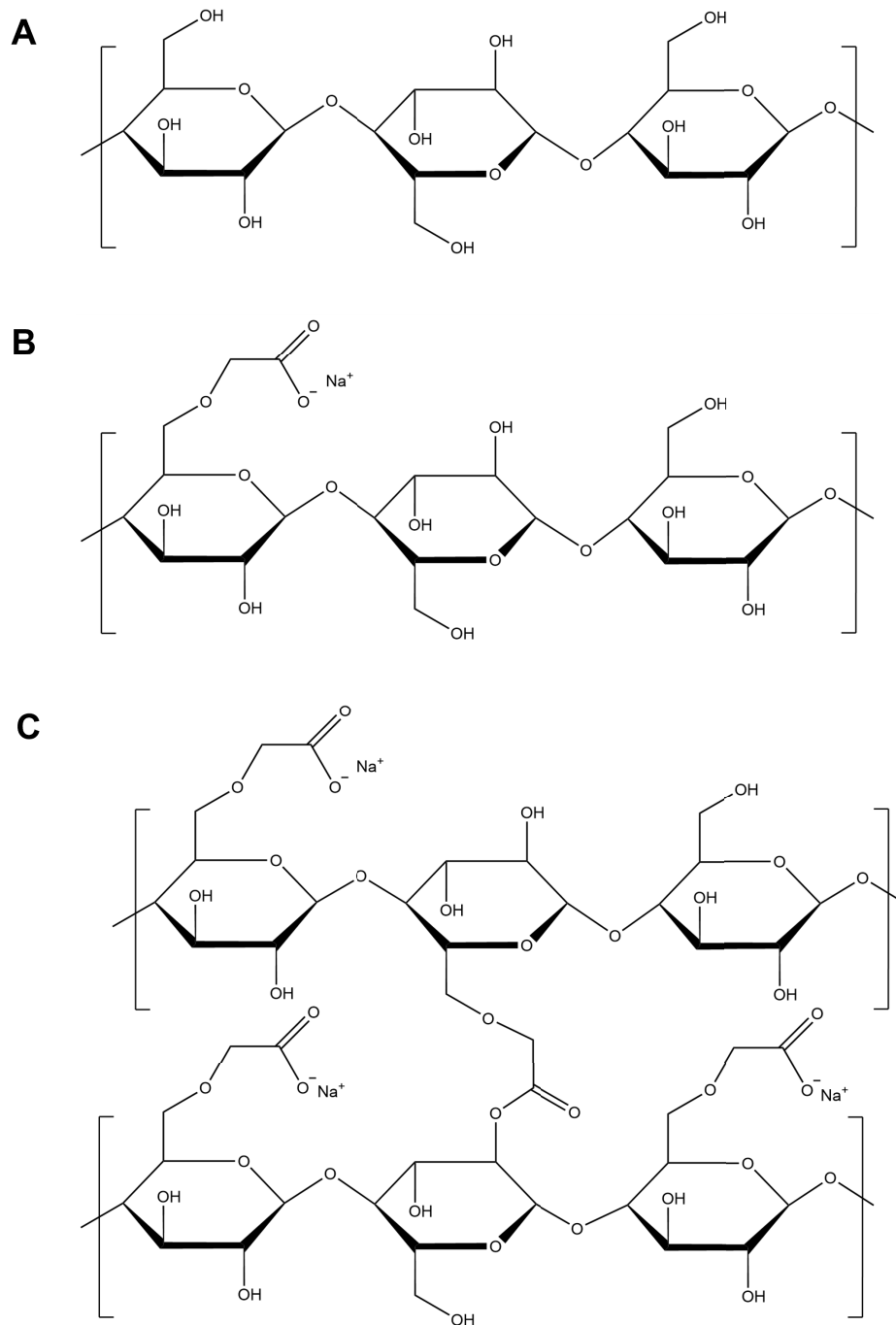


Abbildung 4: Strukturformeln von **A:** Cellulose, **B:** NaCMC und **C:** CCS.

2 Zielsetzung der Arbeit

Aufgrund einiger Nachteile von Pellets auf Basis von MCC wurden verschiedene alternative Pelletierhilfsstoffe vorgeschlagen, die diese Nachteile teilweise überwinden konnten, jedoch in anderen Eigenschaften MCC-Pellets unterlegen waren. Das „reversible gel“ Modell für die Funktionsweise von Pelletierhilfsstoffen könnte als Wegweiser für die Identifizierung neuer potenzieller Pelletierhilfsstoffe dienen.

Ziel dieser Arbeit soll die Überprüfung der Pelletierbarkeit von Hilfsstoffen oder Kombinationen von Hilfsstoffen sein, die zuvor noch nicht als Pelletierhilfsstoffe angewendet bzw. diskutiert wurden, um so mögliche neue Alternativen für MCC zu finden. Die Kandidaten sollen anhand der Anforderungen des „reversible gel“ Modells ausgesucht werden. In dieser Arbeit werden die Ergebnisse zu CCS und CaCMC vorgestellt, da diese in Vorversuchen die vielversprechendsten Ergebnisse zeigten. Weitere Ansätze, wie bspw. die Verwendung von HPMC ohne den Zusatz von gelösten Bindemitteln oder die Verwendung von Calciumalginat führten in Vorversuchen zu nicht vielversprechenden Ergebnissen und wurden daher nicht weiter untersucht. Es sollte untersucht werden, ob CCS und CaCMC die Anforderungen des „reversible gel“ Modells erfüllen und ob sie für die ES geeignet sind. Außerdem sollte überprüft werden, welche materiellen und welche prozeduralen Größen Einfluss auf die Anwendung als Pelletierhilfsstoffe nehmen. Da die langsame Freisetzung eine der größten Nachteile der MCC ist, war es außerdem von großem Interesse zu überprüfen, ob der Zerfall ermöglicht, bzw. die Freisetzung durch die Verwendung der beiden Hilfsstoffe verbessert werden kann.

Das erste Kapitel beschreibt die Untersuchung der durch das Modell vorgegebenen materiellen Voraussetzungen anhand von CCS und beleuchtet die Verwendung von verschiedenen CCS-Sorten als Pelletierhilfsstoffe. Außerdem soll am Beispiel einer dieser Sorten der Einfluss verschiedener kritischer Herstellungsparameter auf die Pelleteigenschaften, sowie der Einfluss verschiedener Füll- bzw. Wirkstoffe auf die Pelletierbarkeit aufgezeigt werden. Das zweite Kapitel soll sich mit dem Einfluss verschiedener Metallkationen auf die Eigenschaften und die Pelletierbarkeit von CCS beschäftigen. Im dritten Kapitel soll weiterhin aufgezeigt werden, wie sich die Einflüsse dieser Kationen auf die Wirkstofffreisetzung aus CCS-Pellets auswirken. Das vierte Kapitel beschreibt die Überprüfung der Eignung von CaCMC als Pelletierhilfsstoff, indem Pellets aus binären Mischungen unterschiedlicher Füll- und Wirkstoffe in verschiedenen Anteilen hergestellt und charakterisiert werden sollen. Um zu überprüfen, ob sich CCS und CaCMC für eine ES im Produktionsmaßstab eignen, wird im fünften Kapitel die Übertragung je einer Mischung mit einem der beiden Hilfsstoffe auf einen Zweischnellenextruder

gezeigt. Im letzten Kapitel soll ein möglicher Mechanismus für die Pelletierung von CCS und CaCMC entwickelt werden und erörtert werden, ob dieser durch das „reversible gel“ Modell erklärt werden kann.

3 Ergebnisse und Diskussion

3.1 *Eignung von Croscarmellose-Natrium als Pelletierhilfsstoff¹*

3.1.1 *Einleitung*

Aufgrund der in 1.5.2 vorgestellten Modelle, die verschiedene Erklärungsansätze für die Funktionalität von Pelletierhilfsstoffen liefern, wurde CCS als möglicher Kandidat ausgewählt. Wie in 1.6 beschrieben ist CCS unlöslich jedoch quellbar in Wasser und enthält herstellungsbedingt wasserlösliche Molekülkolloide in Form kurzkettiger CMC und erfüllt somit in der Theorie die materiellen Voraussetzungen nach dem „reversible gel“ Modell [66].

In diesem Kapitel soll die Eignung von CCS als Pelletierhilfsstoff gezeigt werden. Dazu wurden zunächst die Eigenschaften von verschiedenen CCS-Sorten überprüft, die wie in 1.6 beschrieben einen Einsatz als Pelletierhilfsstoff ermöglichen sollten. Dafür wurde zum einen die Quellung der CCS in Wasser mittels Laserdiffraktometrie und zusätzlich das Sedimentationsvolumen bestimmt. Außerdem wurde das Vorhandensein von kolloidal gelösten Substanzen überprüft. Im darauffolgenden Teil wurden Pellets aus binären Mischungen der CCS-Sorten mit Calciumhydrogenphosphat Anhydrat (DP) als schwerlöslichen Füllstoff hergestellt, charakterisiert und miteinander verglichen, um mögliche Unterschiede in der Eignung der verschiedenen Sorten festzustellen. Im Anschluss wurde der Einfluss verschiedener Prozessparameter auf die ES einer der binären CCS/DP-Mischungen mittels statistischer Versuchsplanung (Design of Experiments, DoE) untersucht. Im letzten Abschnitt wird beleuchtet, ob sich Pellets auf Basis von CCS unabhängig von der Art des verwendeten Füll- bzw. Wirkstoffs herstellen lassen. Dazu wurden binäre Mischungen von CCS mit Füll- bzw. Wirkstoffen unterschiedlicher Löslichkeiten hergestellt und charakterisiert.

¹ Die Ergebnisse dieses Kapitels wurden teilweise bereits im Artikel „Croscarmellose Sodium as Pelletization Aid in Extrusion-Spheronization“ (s. Publikationen) veröffentlicht.

3.1.2 Charakterisierung von Croscarmellose-Natrium

3.1.2.1 Übersicht

Es wurden fünf verschiedene CCS-Sorten verschiedener Hersteller zum Vergleich herangezogen: Primellose® (PL), Ac-Di-Sol® SD-711 (ADS), Solutab® A (SA), Solutab® EDP (SE) und Vivasol® (VS). Da sich verschiedene Sorten der CCS in ihren FRCs [12], wie bspw. ihrem Sedimentationsvolumen oder ihrem Substitutionsgrad, sowie in weiteren Eigenschaften, wie dem Grad der Quervernetzung oder ihrem Anteil wasserlöslicher Substanzen unterscheiden können [108], wurde erwartet, dass dies auch zu Unterschieden bei der ES führen würde. Unterschiede in diesen Eigenschaften führen bspw. auch zu Unterschieden in der Zerfallsförderung von Tabletten [111]. Für die untersuchten Sorten lagen Angaben des Herstellers zu einigen der FRCs, wie dem Sedimentationsvolumen, dem Substitutionsgrad oder dem Anteil der wasserlöslichen Substanzen, vor. Der Grad der Quervernetzung wurde für keine der Sorten angegeben und konnte auch im Rahmen dieser Arbeit nicht bestimmt werden. Die Herstellerangaben wurden den jeweiligen Analysezertifikaten entnommen und sind in **Tabelle A 1** im Anhang aufgeführt.

3.1.2.2 Quellung und Sedimentationsvolumina

Die Untersuchung der Quellung der CCS-Partikel erfolgte, wie in 5.2.4.1 beschrieben. Alle Sorten wiesen eine ähnliche mediane Partikelgröße (d_{50}) im Bereich von 40,6 μm bis 55,7 μm auf (**Abbildung 5** und **Tabelle 1**). Nach dem Suspendieren der Teilchen in Wasser kam es in allen Fällen zu einer Quellung, was an einer Verschiebung der Verteilungskurven zu höheren Partikelgrößen zu erkennen ist. Die d_{50} der gequollenen Partikel lag dabei in einem Bereich von 72,7 μm bis 91,3 μm , was eine relative Erhöhung der medianen Partikelgröße von 57,6 % bis 85,7 % ($\text{SA} < \text{PL} = \text{SE} < \text{VS} < \text{ADS}$) bedeutete. Die Sedimentationsvolumina, die wie in 0 beschrieben bestimmt wurden, lagen zwischen 16,5 ml und 20,0 ml ($\text{VS} < \text{SA} < \text{PL} < \text{ADS} = \text{SE}$) und zeigten demnach einen anderen Trend als die relative Erhöhung der d_{50} . Abweichend dazu war das Sedimentationsvolumen von SE nach den Herstellerangaben höher als das von ADS. Die unterschiedlichen Trends der Partikelgrößen und der Sedimentationsvolumina könnten sich damit erklären lassen, dass das Sedimentationsvolumen nicht nur von der Quellung, sondern auch von anderen Eigenschaften der CCS, wie z.B. den Oberflächeneigenschaften oder der Menge wasserlöslicher Substanzen, abhängt und nur als indirektes Maß für die Quellung angesehen werden kann [111].

Tabelle 1: Mediane Partikelgrößen der trockenen und gequollenen CCS-Partikel ($\bar{x} \pm s$, $n = 3$), die daraus resultierende relative Erhöhung und die Sedimentationsvolumina der verschiedenen CCS-Sorten ($\bar{x} \pm s$, $n = 2$).

CCS-Sorte	d_{50} (trocken) [μm]	d_{50} (gequollen) [μm]	Rel. Erhöhung [%]	Sedimentationsvolumen [ml]
PL	$55,7 \pm 0,57$	$91,3 \pm 1,41$	63,8	$18,5 \pm 0,7$
ADS	$40,6 \pm 0,49$	$75,5 \pm 0,35$	85,7	$20,0 \pm 0,0$
SA	$53,2 \pm 0,39$	$83,8 \pm 0,49$	57,6	$18,0 \pm 0,0$
SE	$44,3 \pm 0,19$	$72,7 \pm 0,46$	64,3	$20,0 \pm 0,0$
VS	$44,2 \pm 0,11$	$80,1 \pm 0,53$	81,3	$16,5 \pm 0,7$

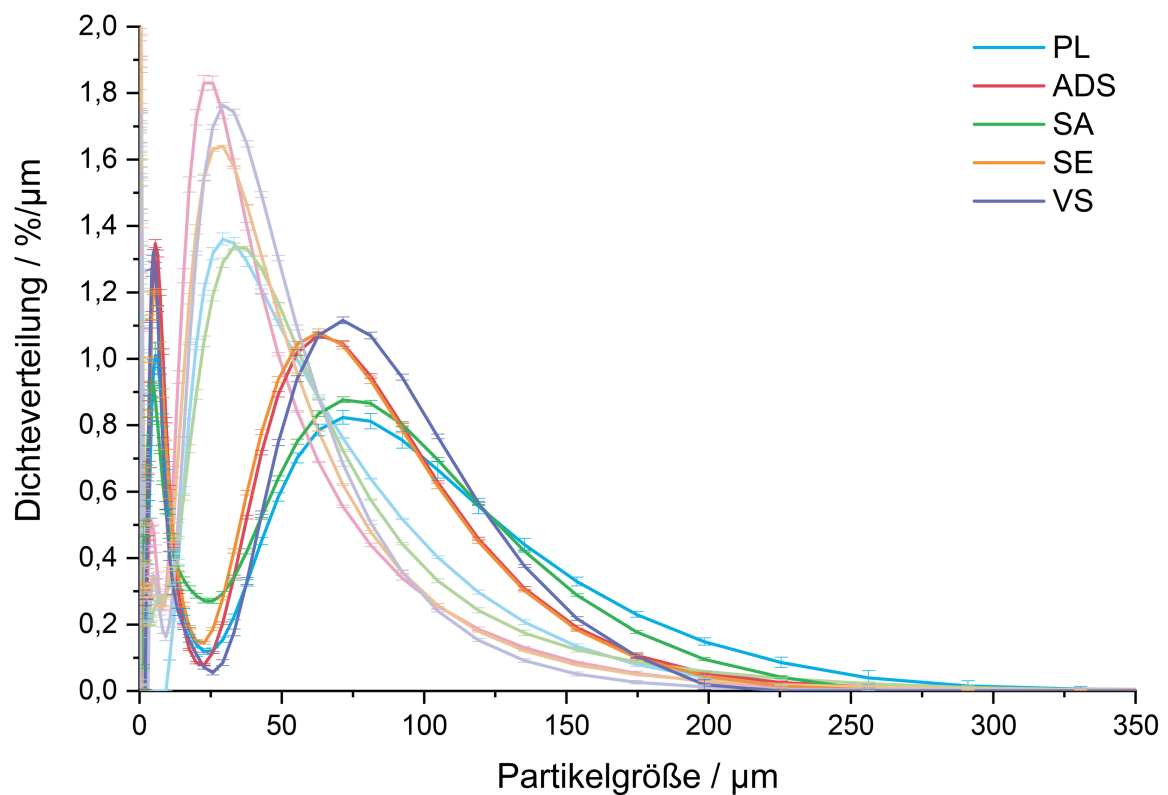


Abbildung 5: Partikelgrößenverteilungen ($\bar{x} \pm s$, $n = 3$) der verschiedenen CCS-Sorten im trockenen (transparente Linien) und im in Wasser gequollenen Zustand.

Die Unterschiede in der Quellung könnten zu unterschiedlichen optimalen Wassermengen für die ES führen. Durch die unterschiedlichen Trends in den Ergebnissen aus Laserdiffraktometrie und Sedimentationsvolumina erscheint eine Vorhersage der optimalen Wassermengen allerdings schwierig. So zeigt VS bspw. den zweithöchsten Anstieg des d_{50} jedoch das geringste Sedimentationsvolumen.

3.1.2.3 Nachweis kolloidalen Partikel

Die Überstände aller CCS-Suspensionen zeigten beim Durchleuchten mit dem Laser (5.2.4.4) einen Tyndall-Effekt (**Abbildung 6**), was für ein Vorhandensein kolloidalen Partikel spricht. Diese spielen nach dem „crystallite gel“ Modell und dem „reversible gel“ Modell eine wichtige Rolle für die Funktionalität eines Pelletierhilfsstoffs [58, 66]. Zusammen mit der aufgezeigten Quellbarkeit der CCS sollten demnach die Grundvoraussetzungen für einen Einsatz als Pelletierhilfsstoff erfüllt sein, sofern die Kolloide in der Lage sind durch Viskositätssteigerung und Aufbau eines kohärenten Netzwerks die rheologischen Eigenschaften und den Zusammenhalt der angefeuchteten Masse während der ES zu modifizieren. Um dies nachzuweisen, wären rheologische Untersuchungen nötig gewesen. Lenhart konnte für MCC und PC zeigen, dass die Cellulosefasern nach Hochdruckhomogenisierung in der Lage waren pseudoplastisch- bzw. plastisch-thixotrope Suspensionen zu bilden. Dadurch war es möglich aus den Suspensionen mechanisch stabile Filme herzustellen [66, 121]. Diese Untersuchungen wurden im Rahmen dieser Arbeit jedoch nicht durchgeführt.

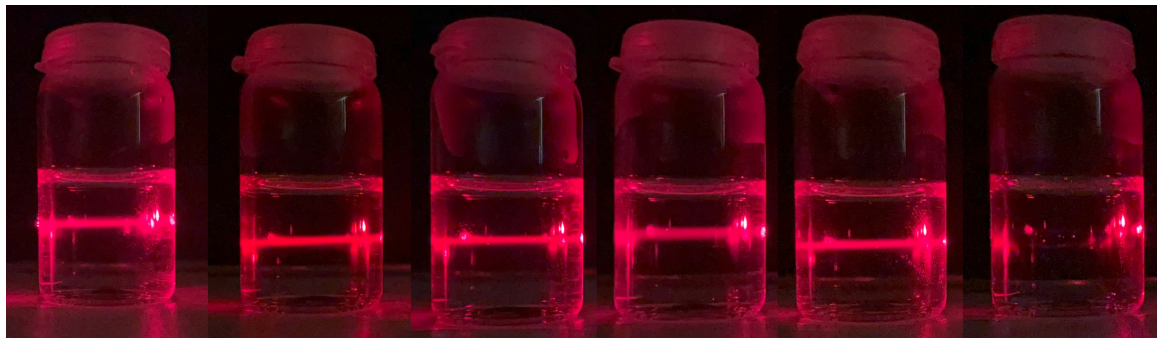


Abbildung 6: Von links nach rechts: mit dem Laser durchleuchtete Überstände der Suspensionen von PL, ADS, SA, SE, VS und demineralisiertes Wasser als Vergleich.

3.1.3 Vergleich verschiedener Sorten Croscarmellose-Natrium für die Pelletierung

3.1.3.1 Untersuchung im Messkneten und Extrusion und Sphäronisation

Aus den in 3.1.2 untersuchten CCS-Sorten wurden jeweils binäre Mischungen (50:50) mit DP hergestellt. Die Zusammensetzungen der Mischungen und die dazugehörigen Chargencodes sind in **Tabelle 2** aufgeführt.

Alle Mischungen wurden wie in 5.2.4.5 beschrieben untersucht. Diese Untersuchungen wurden durchgeführt, um die Interaktion der jeweiligen Mischung mit Wasser zu untersuchen und somit Aufschluss über das optimale Flüssig-Fest-Verhältnis (L/S_{opt}) für

die ES zu erhalten. Dazu wurde das gemessene Drehmoment gegen das Flüssig-Fest-Verhältnis (L/S) aufgetragen (**Abbildung 7 A**). Das L/S ist dabei das Verhältnis der zugegebenen Masse an Wasser und der Masse der Pulvermischung. Dass Untersuchungen der Fest-Flüssig-Interaktion mittels Drehmomentmessknetter (Mixer Torque Rheometer, MTR) eine nützliche Hilfe sind, um L/S_{opt} zu finden, wurde bereits in der Literatur gezeigt [122, 123]. Dementsprechend spielen diese Untersuchungen in dieser Arbeit wiederholt eine Rolle, wenn es um die Verwendung und den Vergleich neuer Mischungen geht. Generell durchläuft eine Pulvermischung bei der Anfeuchtung mit einer benetzenden Flüssigkeit bei zunehmendem L/S mehrere Stadien, die vom Flüssigkeitssättigungsgrad abhängen. Der Flüssigkeitssättigungsgrad beschreibt das Volumen der Flüssigkeit bezogen auf das Volumen der Poren und Zwischenräume zwischen den einzelnen Partikeln [124]. Zunächst kommt es im Brückenstadium zur Ausbildung einiger Flüssigkeitsbrücken. Durch die Zugabe weiterer Flüssigkeit erhöht sich nach und nach der Flüssigkeitssättigungsgrad (Übergangsstadium), was zu einer Zunahme der Kohäsivität der Masse führt. Im MTR ist diese Zunahme der Kohäsivität durch einen Anstieg des Drehmoments erkennbar [125]. Die Drehmomentkurve durchläuft ein Maximum im Kapillarstadium, an dem ein Flüssigkeitssättigungsgrad von 100 % vorliegt. Bei weiterer Flüssigkeitszugabe geht die Mischung in einen Suspensionszustand über, was zu einer Abnahme des Drehmoments führt [125]. Kommt es zu einer Aufnahme von Flüssigkeit in die Partikel, bspw. durch Quellung, sinkt der Flüssigkeitssättigungsgrad und der Flüssigkeitsbedarf der Mischung, um in das Kapillarstadium zu gelangen, steigt [126]. Da die Extrusion angefeuchteter Massen bei einem Flüssigkeitssättigungsgrad von annähernd 100 % stattfindet [126], wurde erwartet, dass L/S_{opt} einen ähnlichen Wert wie das L/S, an dem das maximale Drehmoment auftritt (L/S_{max}) annimmt. Die Werte für L/S_{max} unterschieden sich zwischen den CCS-Sorten und sind in **Tabelle 3** aufgelistet.

Tabelle 2: Zusammensetzung der Pulvermischungen der verschiedenen CCS-Sorten und DP.

	PLDP	ADSDP	SADP	SEDP	VSDP
PL [%]	50				
ADS [%]		50			
SA [%]			50		
SE [%]				50	
VS [%]					50
DP [%]	50	50	50	50	50

Tabelle 3: Charakteristika der verschiedenen CCS/DP-Pellets.

	$L/S_{\max}$	L/S_{ES}	AR_{50}	$AR < 1,2$ [%]	$AR < 1,1$ [%]	d_{50} [mm]	10%-Int. [%]
PLDP	2,48	2,80	1,09	93	53	1,25	69,9
ADSDP	2,50	3,27	1,09	80	57	1,13	38,8
SADP	2,18	2,47	1,14	69	33	1,08	39,9
SEDP	2,36	2,67	1,13	75	37	1,16	55,1
VSDP	2,16	2,47	1,11	86	41	1,27	71,8

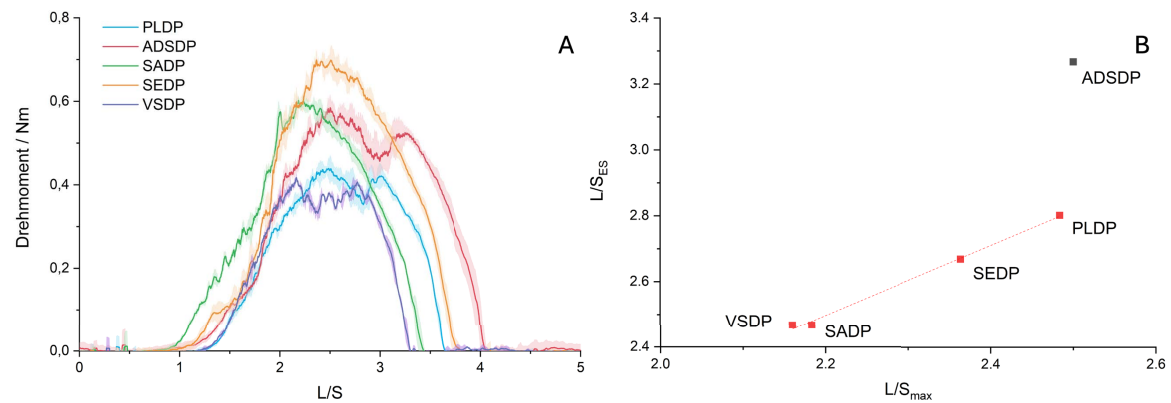


Abbildung 7: **A:** Drehmomentkurven der verschiedenen CCS/DP-Mischungen (gleitende Mittelwerte, $\bar{x} \pm s$, $n = 3$), **B:** Zusammenhang zwischen L/S_{ES} und $L/S_{\max}$ der verschiedenen CCS/DP-Mischungen.

Unabhängig von der CCS-Sorte konnten Pellets wie unter 5.2.1 beschrieben hergestellt werden. Um das L/S_{opt} annäherungsweise zu bestimmen, wurden je nach Charge verschiedene L/S hergestellt. Das L/S , bei dem die besten Ergebnisse bzgl. Form und Größenverteilung erhalten wurde, wird als L/S_{ES} bezeichnet. Die jeweiligen L/S_{ES} wurden unter Orientierung an $L/S_{\max}$ bestimmt und sind in **Tabelle 3** aufgelistet. Es ist auffällig, dass in allen Fällen L/S_{ES} über $L/S_{\max}$ lagen. Das könnte mit der hohen Wasseraufnahme von CCS und dem „molecular sponge“ Modell erklärt werden [65]. Wenn die CCS die maximal mögliche Wassermenge aufgenommen hat und die Partikelzwischenräume vollständig gefüllt sind (Kapillarstadium) wird nach dem Modell des Flüssigkeitssättigungsgrads das maximale Drehmoment erreicht [127]. Durch die höhere Beanspruchung der Mischung im MTR im Vergleich zur Ausrundung im Sphäroniser könnte es zu einem Auspressen von Wasser und somit zu einer weiteren Erhöhung des Flüssigkeitssättigungsgrads und somit einem Abfall des Drehmoments kommen. Zwischen L/S_{ES} und $L/S_{\max}$ bestand ein linearer Zusammenhang, wenn ADSDP

ausgeschlossen wurde (**Abbildung 7 B**). Vergleicht man die Drehmomentverläufe untereinander, fällt auf, dass ADSDP den breitesten Kurvenverlauf aufweist. Um diesen Aspekt der Kurven miteinander zu vergleichen, wurde die Halbwertsbreite der Kurven berechnet. Dazu wurden die maximalen und minimalen Werte für die L/S voneinander abgezogen, bei denen das Drehmoment halb so groß ist wie das maximale Drehmoment. Bei Auftragung von L/S_{ES} gegen diese Halbwertsbreite (**Abbildung 8**) deutete sich ein linearer Zusammenhang auch unter Einschluss von ADSDP an. Es könnte sein, dass ADS in der Lage ist das Wasser über einen breiteren Feuchtebereich zu binden, ohne zu überfeuchten und damit in das Suspensionsstadium überzugehen. Es wurde keine Korrelation zwischen den Herstellerangaben zu den FRCs und L/S_{ES} bzw. L/S_{max} gefunden. Vermutlich ist die optimale Feuchte für die ES von verschiedenen Produkteigenschaften abhängig. So könnte etwa der Anteil der wasserlöslichen Substanzen einerseits durch Unterschiede im Feststoffanteil Einfluss auf das L/S_{ES} nehmen und gleichzeitig die Viskosität der Flüssigkeit beeinflussen, was die Interaktion der Flüssigkeit mit der CCS beeinflussen könnte. Gleichzeitig könnte die Wasseraufnahme in die CCS-Partikel vom Grad der Quervernetzung abhängig sein. Mögliche Gründe und weitere Belege dafür wurden nicht weiter untersucht.

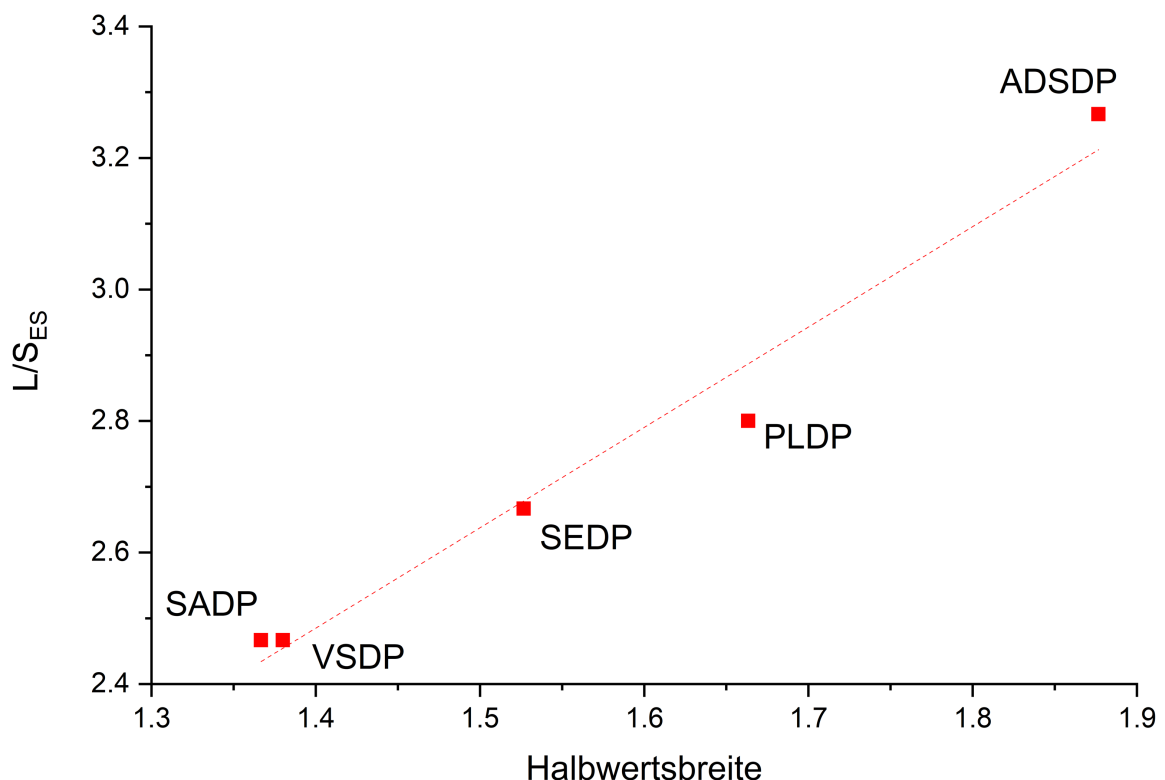


Abbildung 8: Zusammenhang zwischen L/S_{ES} und der Halbwertsbreite der verschiedenen CCS/DP-Mischungen.

3.1.3.2 Pelletgröße und -form

Die Pellets aller Chargen am L/S_{ES} sind in **Abbildung 9** abgebildet. Auffällig ist, dass einige der Pellets Risse an der Oberfläche aufwiesen. Die Risse können damit erklärt werden, dass die Pellets während der Trocknung schrumpfen, wie es auch für Pellets aus MCC beschrieben wurde [57]. Im Fall von CCS werden für eine erfolgreiche ES deutlich höhere Wassermengen benötigt als für MCC. So zeigt bspw. eine Mischung von MCC und DP (in diesem Fall Dihydrat) (50:50) ein L/S_{ES} von etwa 1 bis 1,1 [32, 128] und benötigt damit weniger als halb so viel Wasser wie die CCS/DP-Mischungen. Bei der Trocknung kommt es bei den CCS-Pellets vermutlich zu höheren Spannungen, die zu einem Aufplatzen der Pellets führen können.

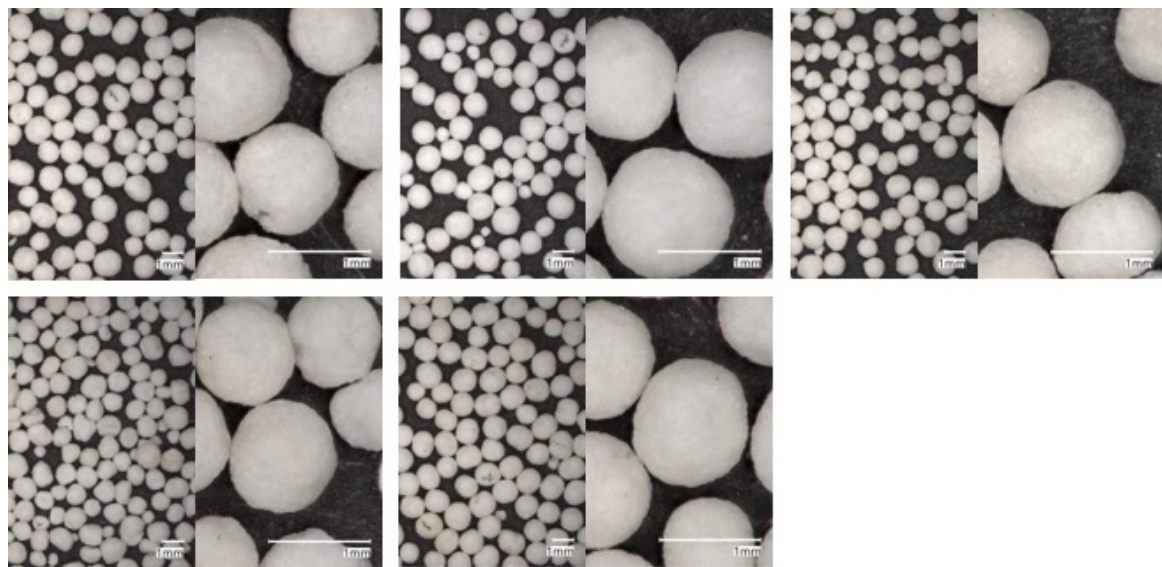


Abbildung 9: Mikroskopische Aufnahmen der CCS/DP-Pellets. Oben: PLDP, ADSDP, SADP (von links nach rechts). Unten: SEDP, VSDP (von links nach rechts).

Der d_{50} der Pellets lag zwischen 1,08 mm und 1,27 mm. Um einen besseren Vergleich der Pellets zu erzielen wurden der dimensionslose Durchmesser (d_{dim}) und das 10 %-Intervall wie in 5.2.3.2 beschrieben berechnet. Nur PLDP, SEDP und VSDP wiesen ein 10 %-Intervall über 50 % auf (**Tabelle 3** und **Abbildung 10 A**) und können nach Thommes und Kleinebudde [84] als „gut“ bewertet werden, was vor allem auf ihre engere Pelletgrößenverteilung und den geringeren Feinanteil im Vergleich zu den anderen Chargen zurückzuführen ist. Keine der Pelletchargen zeigt ein 10 %-Intervall von über 75 %, was einer „exzellenten“ Bewertung entsprechen würde. Allerdings fallen die Auswertungen von Thommes und Kleinebudde zugunsten besserer Werte aus, da in ihrem Fall anstelle des maximalen Feret-Durchmessers ($F_{e_{max}}$) der mittlere Feret-Durchmesser der Pellets als Größendefinition verwendet wurde, was bei

nicht-sphärischen Partikeln generell zu niedrigeren Werten führt [84]. Die Berechnung des d_{dim} über den mittleren Feret-Durchmesser hätte in diesem Fall vermutlich zu besseren Ergebnissen geführt. Um die Form der Pellets zu charakterisieren, wurde das Seitenverhältnis (aspect ratio, AR) der Pellets, wie in 5.2.3.2 definiert, berechnet. Ein AR unter 1,2 wird als „zufriedenstellend“ angesehen. Liegt der AR unter 1,1 spricht man von einem „guten“ Ergebnis [32]. Alle Pellets wiesen ein medianes AR (AR_{50}) von unter 1,2 auf, wobei nur PLDP und ADSDP ein AR_{50} von unter 1,1 erreichten (**Tabelle 3** und **Abbildung 10 B**). Trotz des niedrigen AR_{50} lagen im Vergleich zu PLDP (93 %) nur 80 % der ADSDP-Pellets unter einem AR von 1,2 (**Tabelle 3**), was vermutlich auf eine unvollständige Ausrundung der Extrudate zurückzuführen ist. Die Unterschiede in der Größenverteilung und in der Güte der Pelletform lassen darauf schließen, dass die gewählten Parameter für die ES nicht optimal für jede der Mischung waren. So könnte je nach Charge bspw. eine Optimierung der Pelletgrößenverteilung und des AR durch eine Anpassung der Sphäronisergeschwindigkeit oder -dauer erzielt werden. Zur besseren Vergleichbarkeit des Einflusses der Mischungen wurden die Parameter bei der Sphäronisation gleich gehalten (5.2.1.4). Daher kann hier nicht abschließend gesagt werden, ob eine der untersuchten CCS-Sorten den anderen vorzuziehen wäre.

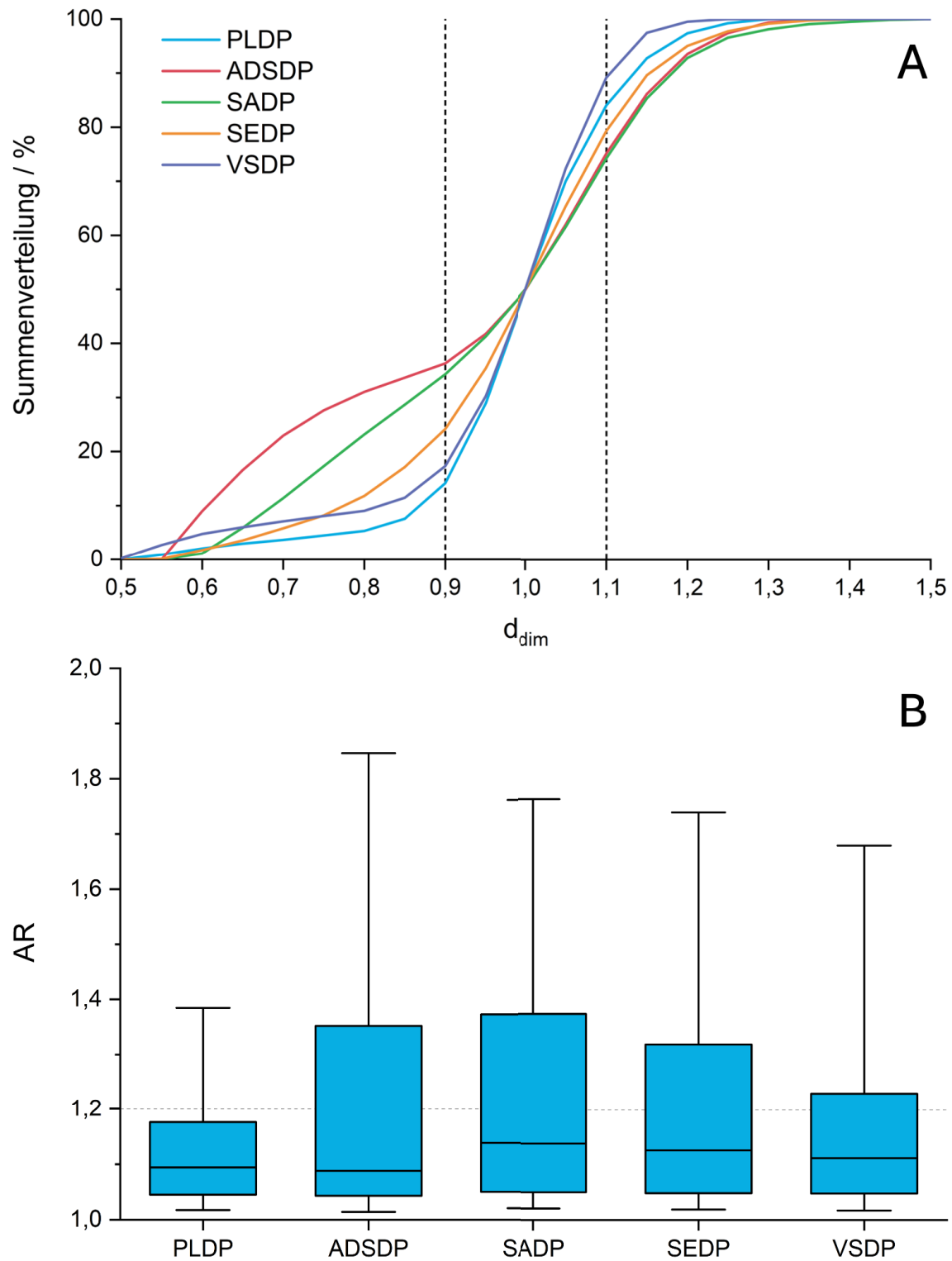


Abbildung 10: **A:** Summenverteilungen (Q0) des d_{dim} der CCS/DP-Pellets ($n = 1$, jeweils komplette Charge) Die gestrichelten Linien markieren das 10%-Intervall. **B:** AR der CCS/DP-Pellets (1%-, 10%-, 50%-, 90%- und 99%-Quantil, $n = 1$, jeweils komplette Charge).

3.1.3.3 Druckfestigkeiten und Zerfall

Die Druckfestigkeit der Pellets wurde wie in 0 beschrieben bestimmt. Alle Chargen zeigten eine Druckfestigkeit im Bereich von 2,8 MPa bis 4,1 MPa (**Abbildung 11**). Damit liegt die Druckfestigkeit unterhalb derer vergleichbarer MCC/DP (Dihydrat) Pellets (ca. 5 MPa) [128], aber oberhalb vergleichbarer κ -Carrageenan-Pellets [84]. Eine Druckfestigkeit von etwa 0,5 MPa bis 1,0 MPa wird als ausreichend hoch für die Weiterverarbeitung angesehen [72, 84]. Die niedrigere Druckfestigkeit im Vergleich zu den MCC-Pellets könnte durch die durch die Trocknung entstandenen Defekte der Pellets zustande kommen.

Der Zerfall der Pellets wurde wie in 5.2.3.4 beschrieben bestimmt. Nach 15 min im Zerfallstester waren die Pellets aller Chargen vollständig intakt und zeigten bis auf eine Volumenvergrößerung durch Quellen keine Veränderung. Dieses Verhalten ist auch für MCC-haltige Pellets bekannt [129].

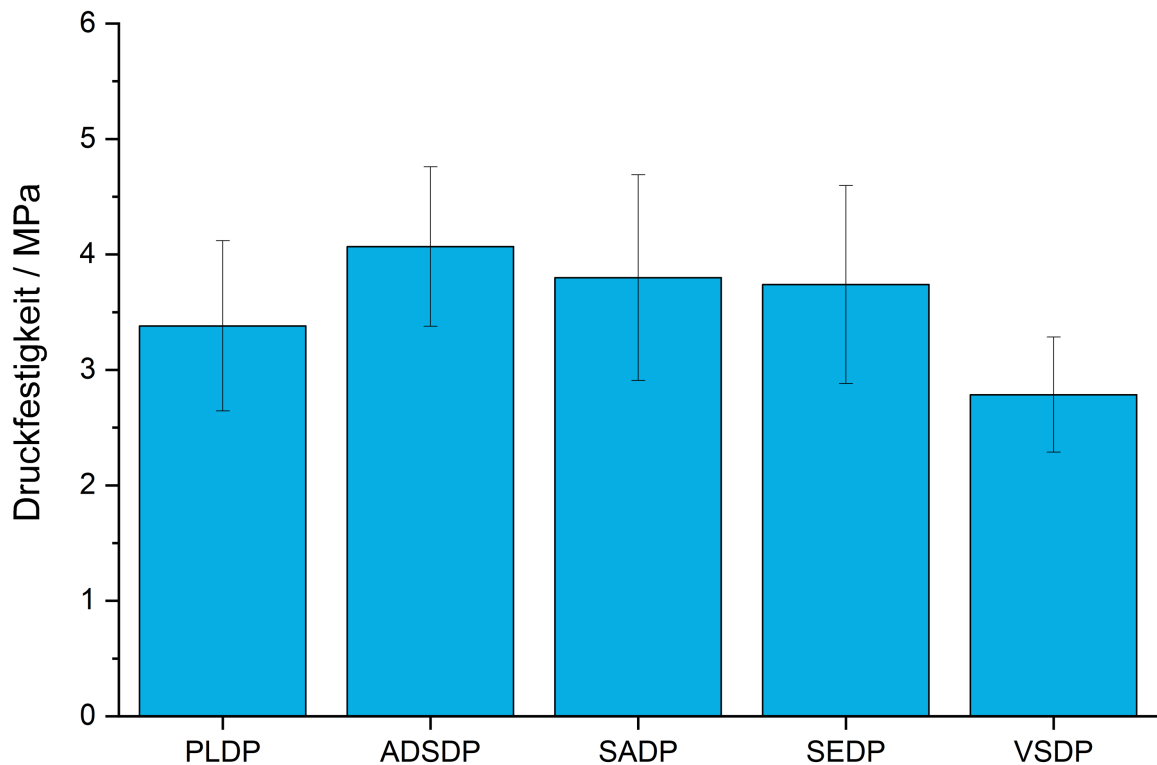


Abbildung 11: Druckfestigkeiten der CCS/DP-Pellets ($\bar{x} \pm s$, $n = 50$).

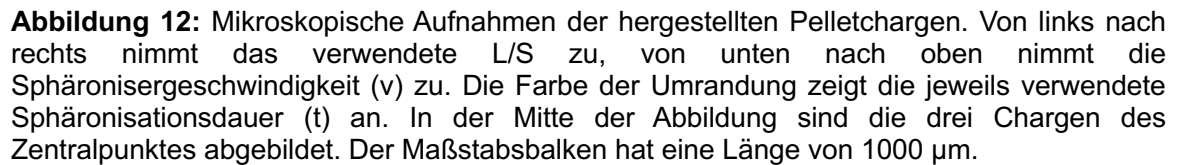
3.1.4 Einfluss der Prozessparameter auf die Pelletierung von Croscarmellose-Natrium

3.1.4.1 Planung des DoE

Aufgrund der in 3.1.3 aufgetretenen Unterschiede in den Pelletgrößenverteilungen und den Pelletformen, die vermutlich auf unterschiedliche optimale Parameter bei der ES zurückzuführen sind, sollte in diesem Teil der Arbeit der Einfluss der wichtigsten Herstellungsgrößen systematisch anhand der Mischung PLDP mithilfe eines DoE überprüft werden. Bedingt durch die benötigte plastische Verformbarkeit und der ausreichenden Stabilität vor allem bei der Sphäronisation ist die richtige Wassermenge und damit das L/S eine der kritischsten Herstellungsgrößen [29-32] bei der ES. Da es beim Überschreiten von L/S_{opt} zu einer unkontrollierten Agglomeration („snowballing“) der Extrudate bzw. Pellets kommt [51], wurde das maximale L/S so gewählt, dass noch Pellets erhalten wurden. Ein weiterer kritischer Parameter ist die Sphäronisergeschwindigkeit (v). Ist die Geschwindigkeit zu niedrig, findet nur eine unvollständige Ausrundung statt [53]. In Vorversuchen zeigte sich, dass eine zu hohe Sphäronisergeschwindigkeit zu einem Zerreißen der Extrudate führte. Die maximale Geschwindigkeit wurde dementsprechend gewählt. Die Dauer der Sphäronisation (t) spielt ebenso eine wichtige Rolle, damit eine ausreichende Ausrundung ermöglicht wird [53]. Der aufgrund dieser Annahmen und auf Grundlage von Vorversuchen gewählte Versuchsraum ist in 5.2.1.6 dargestellt. Die Stufen der Einzelversuche, sowie die Versuchsreihenfolge sind in **Tabelle A 2** zu finden. In den weiteren Versuchsreihen dieser Arbeit wurde exemplarisch PL als CCS-Sorte verwendet und ist dementsprechend gemeint, wenn von CCS gesprochen wird.

3.1.4.2 Einfluss der Prozessparameter auf die Pelletgröße und -form

Abbildung 12 zeigt Aufnahmen der erhaltenen Pellets. Bereits an den Aufnahmen wird der Einfluss der Parameter auf die Form und Größenverteilung der Pellets deutlich. So ist im direkten Vergleich der Versuche, die sich in der Sphäronisationsdauer unterscheiden, aber ansonsten bei gleichen Parametern hergestellt wurden, erkenntlich, dass es in jedem Fall durch eine längere Sphäronisationsdauer zu einer Verkürzung der Extrudatstücke kommt. Ebenso ist zu erkennen, dass bei der kürzeren Sphäronisationsdauer Bruchstücke unterschiedlicher Größen vorliegen und teilweise Abrieb vorhanden ist. Vergleicht man die jeweiligen Versuche unterschiedlicher Sphäronisergeschwindigkeiten bzw. unterschiedlicher L/S bei ansonsten gleichen Parametern zeichnet sich ein ähnliches Bild ab. Auch hier führt eine Erhöhung zu einer kleineren Extrudat- bzw. Pelletgröße.



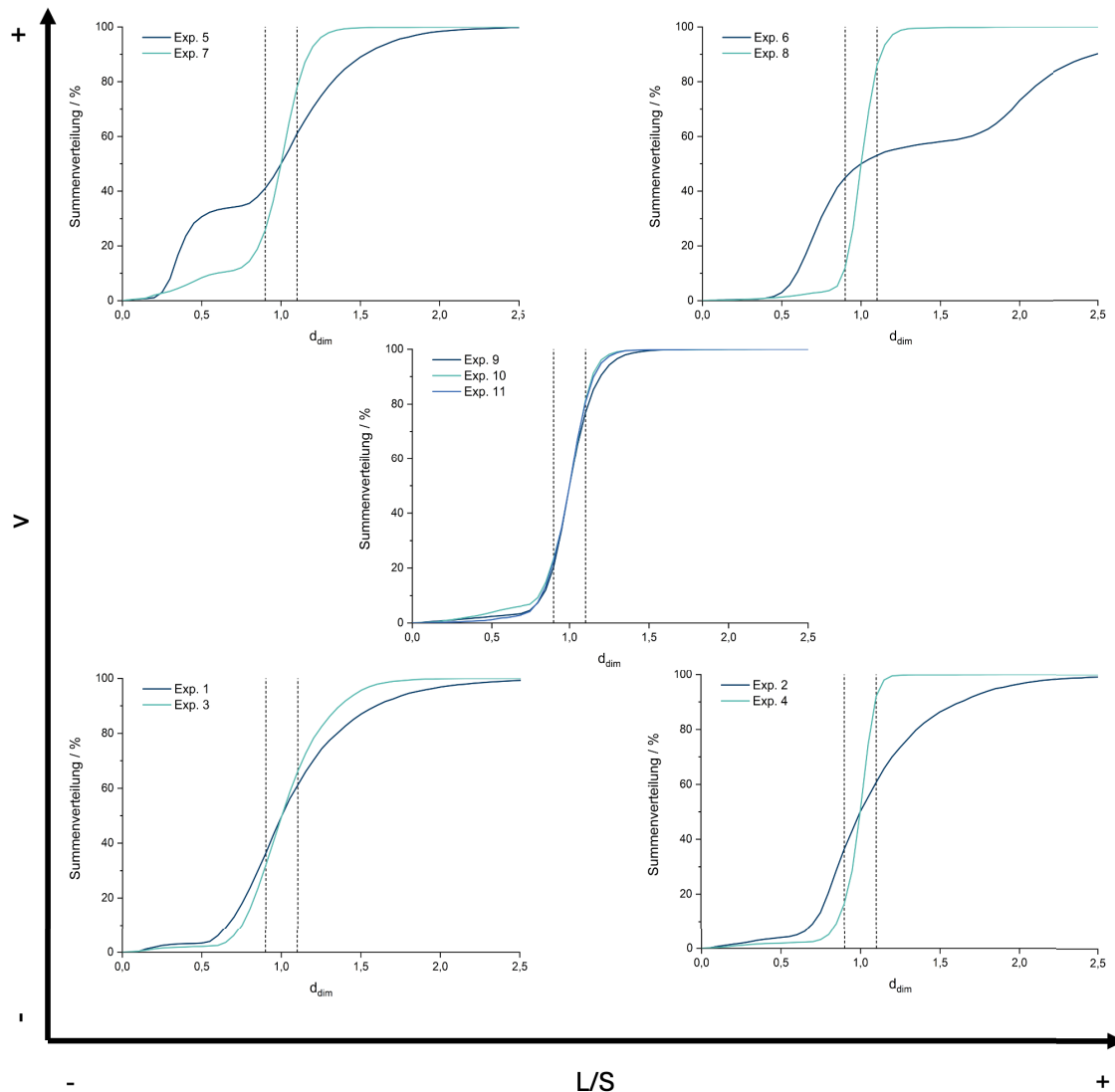


Abbildung 13: Summenverteilungen (Q_0) des d_{dim} der hergestellten Pelletchargen. Von links nach rechts nimmt das verwendete L/S zu, von unten nach oben nimmt die Sphäronisierungsgeschwindigkeit (v) zu. Die Farbe zeigt die jeweils verwendete Sphäronisationsdauer (t) an (s. **Abbildung 12**). In der Mitte der Abbildung sind die drei Chargen des Zentralpunktes abgebildet. Die gestrichelten Linien markieren das 10 %-Intervall.

In **Abbildung A 1** im Anhang sind die Verteilungen zusätzlich gegen den tatsächlichen Durchmesser aufgetragen. Es ist erkennbar, dass der bimodale Verlauf bei der kurzen Sphäronisationsdauer durch einen Anteil kleinerer Bruchstücke bzw. Abrieb zustande kommt, der bei längerer Sphäronisationsdauer wieder verschwindet. Diese Beobachtung deckt sich mit den Ergebnissen von Wan et al. [130] und mit dem Pelletbildungsmechanismus, der durch Köster und Thommes beschrieben wurde [50]. Für die Bildung von Pellets aus den bereits erwähnten Kurzhanteln legen sich kleinere Bruchstücke bzw. Abrieb in die schmalen Regionen der Hanteln, wodurch Ellipsoide und

schließlich Kugeln entstehen. Damit lässt sich auch erklären, warum trotz hohem L/S und langer Sphäronisationsdauer bei Exp. 4 keine Pellets entstanden sind. Die Sphäronisergeschwindigkeit hat hier nicht ausgereicht, um Abrieb zu bilden, der für den finalen Schritt der Pelletbildung notwendig wäre.

Die Werte für die AR folgen einem ähnlichen Trend (**Abbildung 14**). Alle drei der untersuchten Parameter scheinen zu einer Verringerung des AR beizutragen. Interessant ist, dass Exp. 4 ein AR_{50} unter 1,2 aufweist und damit als akzeptabel gilt [32], obwohl die Mikroskopaufnahmen zeigen, dass die Pelletbildung unvollständig ist (**Abbildung 12**). Das kann wie oben bereits durch den fehlenden Abrieb begründet werden. Nur bei hohem L/S, der hohen Sphäronisergeschwindigkeit und der langen Sphäronisationsdauer wurde ein AR unter 1,1 erreicht. Um eine statistische Aussagekraft über die Effekte und die Interaktionen der Parameter zu bekommen wurden wie unter 5.2.1.6 beschrieben Modelle für das AR_{50} , den d_{50} der Anzahlverteilung, sowie das 10 %-Intervall erstellt. Die jeweiligen Ergebnisse der Einzelversuche sind in **Tabelle A 2** gelistet. Die Modellgüten sind in **Abbildung A 3** dargestellt. **Abbildung 15** zeigt die Koeffizienten der Größen, die in die Modelle einfließen. Für AR_{50} zeigten alle untersuchten Parameter einen signifikanten negativen Effekt und es wurden keine Interaktionen berücksichtigt. Es entspricht den Erwartungen, dass alle Parameter zur Ausrundung der Pellets beitragen, sei es durch einen erhöhten Energieeintrag (Sphäronisergeschwindigkeit und längere Sphäronisationsdauer) oder eine Verbesserung der plastischen Verformbarkeit (L/S). Für das 10 %-Intervall wurden das L/S, die Sphäronisationsdauer, sowie eine Interaktion der beiden Größen berücksichtigt. Die Sphäronisationsdauer hat dabei den größten und auch den einzigen statistisch signifikanten Effekt. Das ist damit zu begründen, dass das 10 %-Intervall ein Maß für die Breite der Pellet- bzw. Extrudatgrößenverteilung ist. Es kann demnach unabhängig vom AR und vom d_{50} hohe oder niedrige Werte annehmen. Bei einer ausreichend langen Sphäronisationsdauer würde sich demnach unabhängig von den anderen Parametern eine enge Verteilung ergeben.

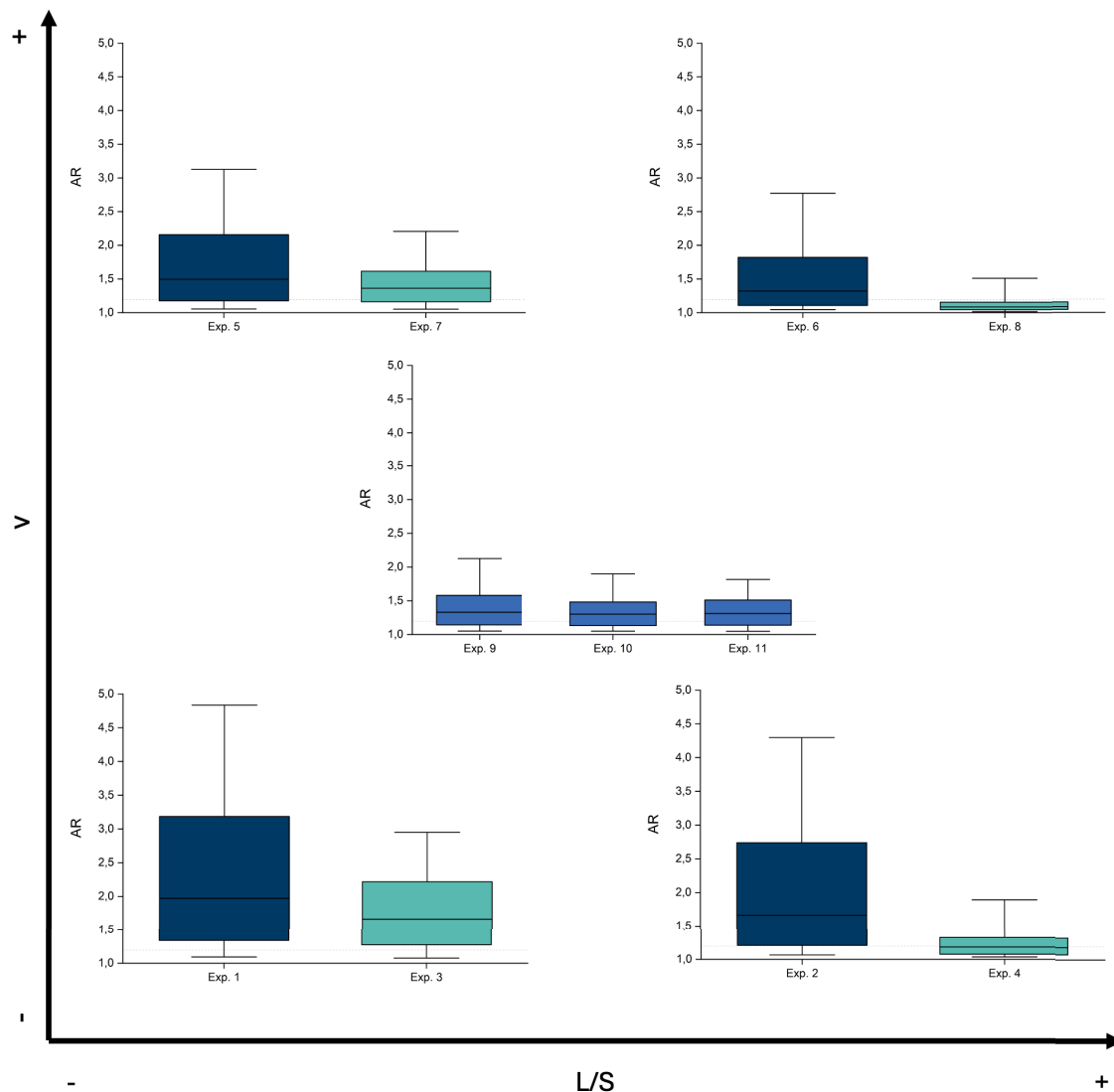


Abbildung 14: AR der hergestellten Pelletchargen (1%-, 10%-, 50%-, 90%- und 99%-Quantil, $n = 1$, jeweils komplette Charge). Von links nach rechts nimmt das verwendete L/S zu, von unten nach oben nimmt die Sphäronisierungsgeschwindigkeit (v) zu. Die Farbe zeigt die jeweils verwendete Sphäronisationsdauer (t) an (s. **Abbildung 12**). In der Mitte der Abbildung sind die drei Chargen des Zentralpunktes abgebildet.

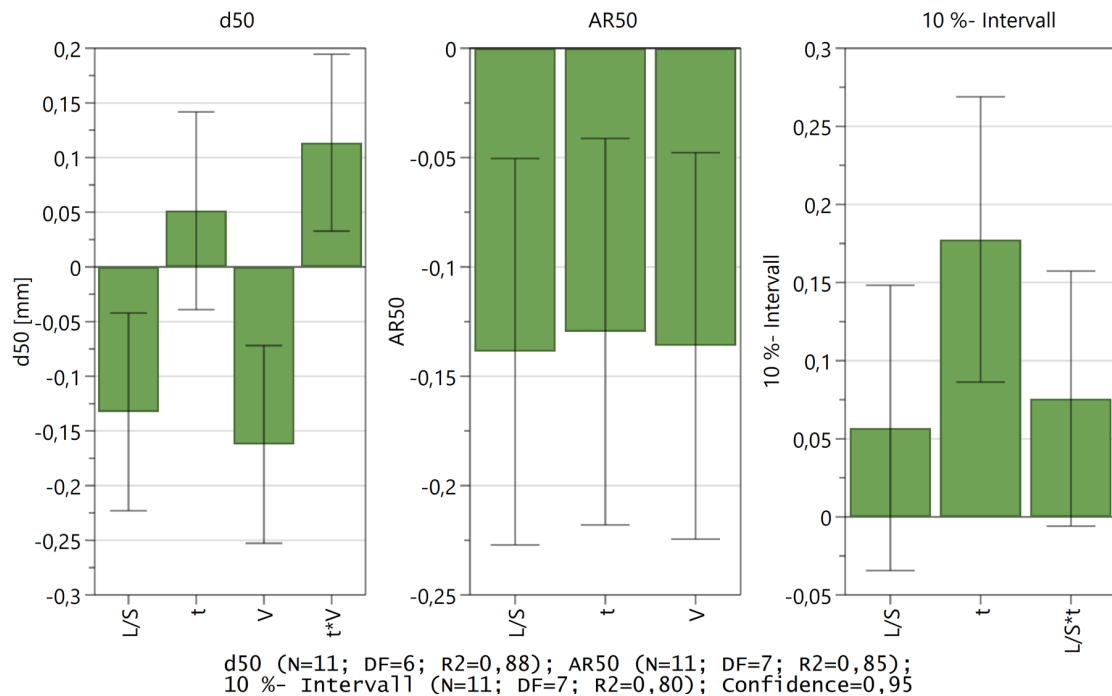


Abbildung 15: Koeffizientenplots für die untersuchten Größen d_{50} , AR_{50} und das 10 %-Intervall (Modde, v.13.1).

Für das L/S wird ein positiver, aber nicht statistisch signifikanter Effekt angedeutet. Eine Verbesserung der plastischen Verformbarkeit könnte das Ausrunden der Extrudate auf eine ähnliche Länge begünstigen. Die positive, nicht statistisch signifikante Interaktion der beiden Parameter deutet darauf hin, dass die beiden Parameter ihren Effekt gegenseitig verstärken könnten. Zur Veranschaulichung ist in **Abbildung 16** der Contourplot der Interaktion dargestellt. Bei einem höheren L/S würde der Effekt der Sphäronisationsdauer zunehmen. Bei einer verbesserten Verformbarkeit würden somit auch kleinere Erhöhungen der Sphäronisationsdauer das 10 %-Intervall erhöhen. Der d_{50} wird statistisch signifikant durch eine Erhöhung des L/S und der Sphäronisergeschwindigkeit gesenkt. Durch eine Erhöhung dieser beiden Parameter erhöht sich, wie bereits beschrieben, die plastische Verformbarkeit, wodurch die Länge der Extrudatbruchstücke durch das Ausrunden abnimmt. Newton et al. konnten außerdem für MCC-Pellets zeigen, dass eine Erhöhung der Sphäronisergeschwindigkeit zu einer Reduktion der Pelletgröße führt. Gleichzeitig nahm die Dichte der Pellets zu [53]. Die Erhöhung der Geschwindigkeit führt somit durch die plastische Verformung zu einer Verdichtung der Pellets, wodurch deren Größe ebenfalls abnimmt. Zusätzlich deutet das Modell einen nicht signifikanten positiven Effekt der Sphäronisationsdauer, sowie eine nicht signifikante Interaktion dieser mit der Sphäronisergeschwindigkeit an. Es erscheint sinnvoll, dass eine Erhöhung des L/S, sowie

eine Erhöhung der Sphäronisergeschwindigkeit die Pellet- bzw. Extrudatgröße durch bessere Verformbarkeit bzw. höheren Energieeintrag verringert.

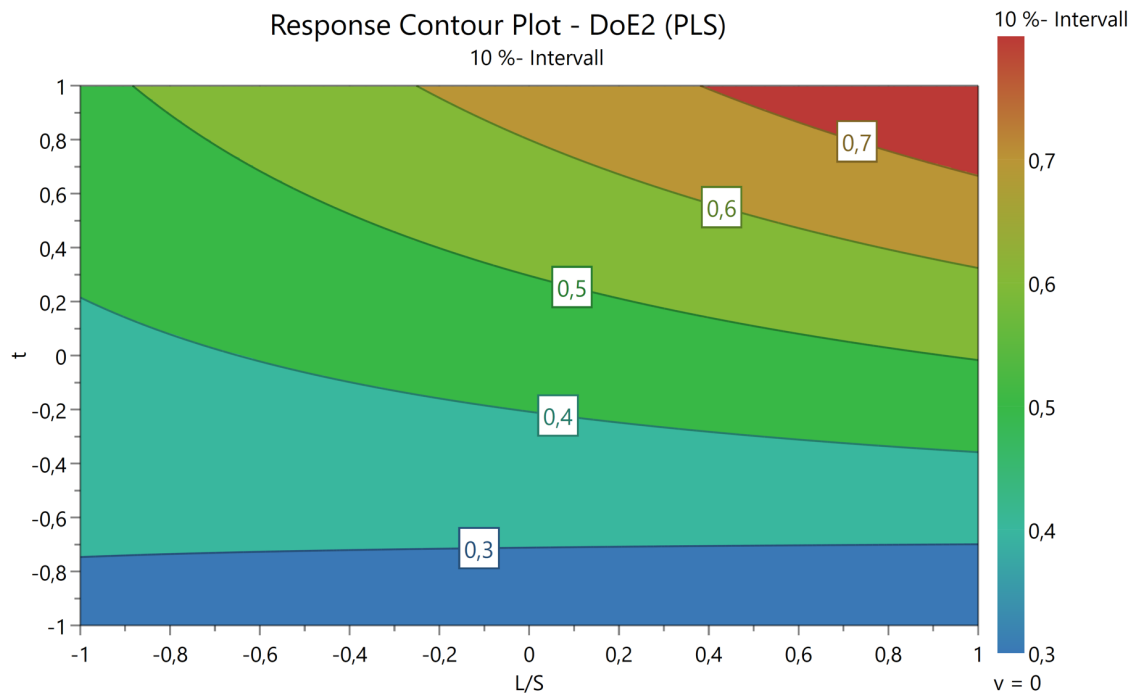


Abbildung 16: Contour-Plot der Interaktion von L/S und der Sphäronisationsdauer (t) (Modde, v.13.1).

Jedoch erscheint eine Vergrößerung des d_{50} durch eine längere Sphäronisationsdauer unwahrscheinlich, da es im untersuchten Versuchsraum nicht zu einer unkontrollierten Agglomeration der Extrudatbruchstücke kam. Ebenso erscheint es unwahrscheinlich, dass es, wie durch die Interaktion angedeutet zu einer Verstärkung des Effekts bei einer höheren Sphäronisergeschwindigkeit kommt. Die Ursache für die unerwarteten Effekte könnten am d_{50} als untersuchten Messwert selbst liegen. Schaut man sich die Größenverteilungen der Einzelversuche an (**Abbildung A 1**) wird deutlich, dass der d_{50} der ursprünglichen Extrudatstücke durch das Entstehen der kleineren Bruchstücke und damit durch die bimodalen Verteilungen in den Versuchen Exp. 5 und Exp. 7 unterschätzt wird. Somit täuscht der d_{50} hier vor, dass eine Verlängerung der Sphäronisationsdauer zu einem Wachstum der Bruchstücke führt. Aus diesem Grund wurde die Auswertung zusätzlich mit dem d_{50} der Volumenverteilung (Q3) (**Abbildung 17**) durchgeführt, da durch diese Auftragung die kleineren Bruchstücke und der Abrieb weniger stark ins Gewicht fallen (**Abbildung A 2**).

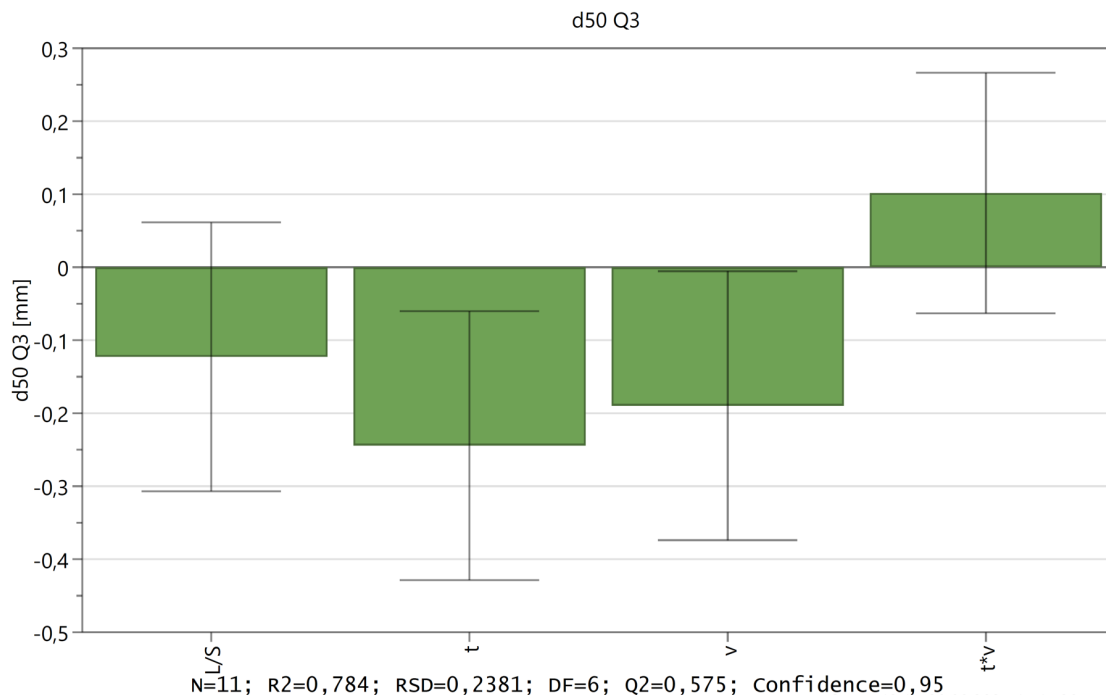


Abbildung 17: Koeffizientenplot für d_{50} (Q3) (Modde, v.13.1).

Für den d_{50} (Q3) zeigten die Sphäronisationsdauer und die Sphäronisergeschwindigkeit einen statistisch signifikanten negativen Effekt. Der negative Effekt des L/S war nicht signifikant. Dennoch entspricht der Effekt der Parameter hier den Erwartungen. Die Interaktion der beiden signifikanten Faktoren war nicht signifikant trug aber zur Verbesserung der Vorhersagbarkeit bei.

3.1.4.3 Bewertung der Anwendung von statistischer Versuchsplanung bei der ES

Bei der Anwendung eines DoE für die Optimierung der Parameter bei der ES bestand das Problem, dass der Versuchsraum bereits vor der Durchführung der Versuche sehr eng eingegrenzt werden musste, sodass einige Eckpunkte des DoE durch empirische Versuche festgelegt werden mussten. Das lag an der Problematik, dass für die Auswertung der Versuche ein messbares Produkt vorhanden sein musste. So führte eine zu hohe Sphäronisergeschwindigkeit zu einem Zerreiben des Extrudats, wohingegen bei einer zu niedrigen Geschwindigkeit das Brechen des Extrudats ausblieb. Ein Überschreiten des optimalen L/S zu höheren Werten hin führte, wie in 3.1.4.1. bereits erläutert, zu einer unkontrollierten Agglomeration oder einem Zerreiben der Agglomerate. Die Spanne für die Sphäronisationsdauer wurde hingegen groß gewählt, um v.a. den Extrudatbruch, der zu Beginn des Sphäronisationsprozess auftritt zu erfassen. Gleichzeitig sollte die vollständige Ausrundung der Extrudate im Versuchsraum berücksichtigt werden. Dieses Problem für die Anwendung eines DoE bei der ES wurde

bereits durch Sousa et al. beschrieben [131]. Des Weiteren muss bei der Auswahl der Messgröße beachtet werden, dass diese repräsentativ für das untersuchte Qualitätsmerkmal ist. In diesem Fall führte die Auswertung des d_{50} der Anzahlverteilung durch Unregelmäßigkeiten in einigen Einzelversuchen zu einer fehlerhaften Interpretation. Dennoch konnten durch die Anwendung dieses DoE einige Schlüsse über die Rolle einiger Parameter der ES für die Pelletierbarkeit von CCS gezogen werden.

3.1.5 Einfluss des Füllstoffs auf die Pelletierung von Croscarmellose-Natrium

3.1.5.1 Übersicht

Da CCS bislang nur in Kombination mit DP erfolgreich extrudiert und sphäronisiert wurde, sollte im nächsten Abschnitt die Verwendung weiterer Füllstoffe in Kombination mit PL untersucht werden. Dazu wurden mit α -Lactose Monohydrat (Lac) und D-Mannitol (Man) zwei gut lösliche Hilfsstoffe gewählt. Außerdem wurden Praziquantel (PZQ) und Hydrochlorothiazid (HCT) als Füllstoffe eingesetzt. Diese beiden Substanzen wurden in diesem Kapitel ausschließlich aufgrund ihrer schlechten Löslichkeit und nicht als Modellwirkstoff eingesetzt, um neben DP schlecht lösliche, nichtionische Füllstoffe zu untersuchen. Die untersuchten binären Mischungen und ihre Zusammensetzungen sind in **Tabelle 4** aufgelistet. Wird in den Abbildungen keine andere Angabe gemacht, ist jeweils die 50:50-Mischung gemeint.

Tabelle 4: Zusammensetzung der Pulvermischungen der verschiedenen PL-Mischungen.

	PLlac	PLMan	PLHCT	PLPZQ (25:75)	PLPZQ (50:50)	PLPZQ (75:25)
PL [%]	50	50	50	25	50	75
Lac [%]	50					
Man [%]		50				
HCT [%]			50			
PZQ [%]				75	50	25

3.1.5.2 Untersuchung im Messkneteter und Extrusion und Sphäronisation

Abbildung 18 A zeigt die Drehmomentkurven der verschiedenen binären Mischungen. Auffällig ist, dass bis auf PLPZQ alle Mischungen einen ähnlichen Verlauf der Drehmomentkurven zeigen, die sich nur in der Höhe des maximalen Drehmoments, in der Breite des Plateaus und im $L/S_{\max}$ unterscheiden. PLPZQ zeigte hingegen einen schlagartigen Anstieg zwischen den L/S 2,0 und 2,5, was auf eine starke Zunahme der

Kohäsivität der angefeuchteten Masse schließen lässt [132]. Aus der Auftragung der Drehmomentkurven aller PLPZQ-Mischungen (**Abbildung 18 B**) wird deutlich, dass der Anstieg des Drehmoments nicht durch eine stärkere Interaktion zwischen den PZQ-Partikeln untereinander hervorgerufen werden kann, da das maximale Drehmoment bei einer Erhöhung des PZQ-Anteils (25:75) abnimmt und bei einer Verringerung des PZQ-Anteils (75:25) zunimmt. Dementsprechend ist davon auszugehen, dass es zu Wechselwirkungen zwischen den CCS- und PZQ-Partikeln kommt, die der angefeuchteten Masse einen höheren Zusammenhalt im Vergleich mit den anderen Mischungen verleiht. Eine Vermutung ist, dass die sehr feinen Partikel des PZQ (s. **Tabelle A 3**) in der Lage sind ein Netzwerk mit der CCS auszubilden, das die Kohäsivität der angefeuchteten Masse erhöht. Alle Mischungen konnten erfolgreich wie unter 5.2.1.3 beschrieben extrudiert werden, jedoch konnten nur die PLPZQ-Mischungen erfolgreich sphäronisiert werden, da die Extrudate der anderen Mischungen keine ausreichende Stabilität aufwiesen und im Sphäroniser zerrieben wurden. Nur anhand der Drehmomentkurven kann also keine Vorhersage getroffen werden, ob eine Mischung extrudiert und sphäronisiert werden kann. Unerwartet war, dass sich mit DP und PZQ zwei der schlecht löslichen Füllstoffe erfolgreich mit PL zu Pellets verarbeiten ließen, das ebenfalls schlechtlösliche HCT und die beiden gut löslichen Füllstoffe jedoch nicht funktionierten. In Vorversuchen war es ebenfalls nicht möglich Pellets aus 100 % CCS herzustellen (Daten nicht gezeigt). Für andere Pelletierhilfsstoffe, wie MCC [58] und CPVP [66] wurde gezeigt, dass eine ES bis zu einem Anteil von 100 % möglich ist. Die Pelletierbarkeit von PLPZQ lässt sich vermutlich durch die stärkeren Wechselwirkungen innerhalb der angefeuchteten Masse erklären. Die verwendete mikronisierte Form des PZQ war stark kohäsiv, was auch eine Vermessung des Pulvers mittels Trockendispergiereinheit des Laserdiffraktometers erschwerte, weshalb die Messung nur einmal durchgeführt wurde (**Tabelle A 3**). Alvarez et al. konnten PC erfolgreich als Pelletierhilfsstoff in einer binären Mischung mit einem kohäsiven, hydrophoben Wirkstoff einsetzen ohne dabei ein Bindemittel zu verwenden, wie es ansonsten für PC notwendig ist [81, 82]. Auch PZQ ist stark hydrophob und weist einen berechneten logP-Wert von 2,7 auf [133]. Die Pelletierbarkeit der CCS/DP-Mischungen lässt sich anhand der Drehmomentkurven nicht erklären. Ein möglicher Einfluss der Calcium-Ionen aus dem DP soll daher im nächsten Kapitel untersucht werden.

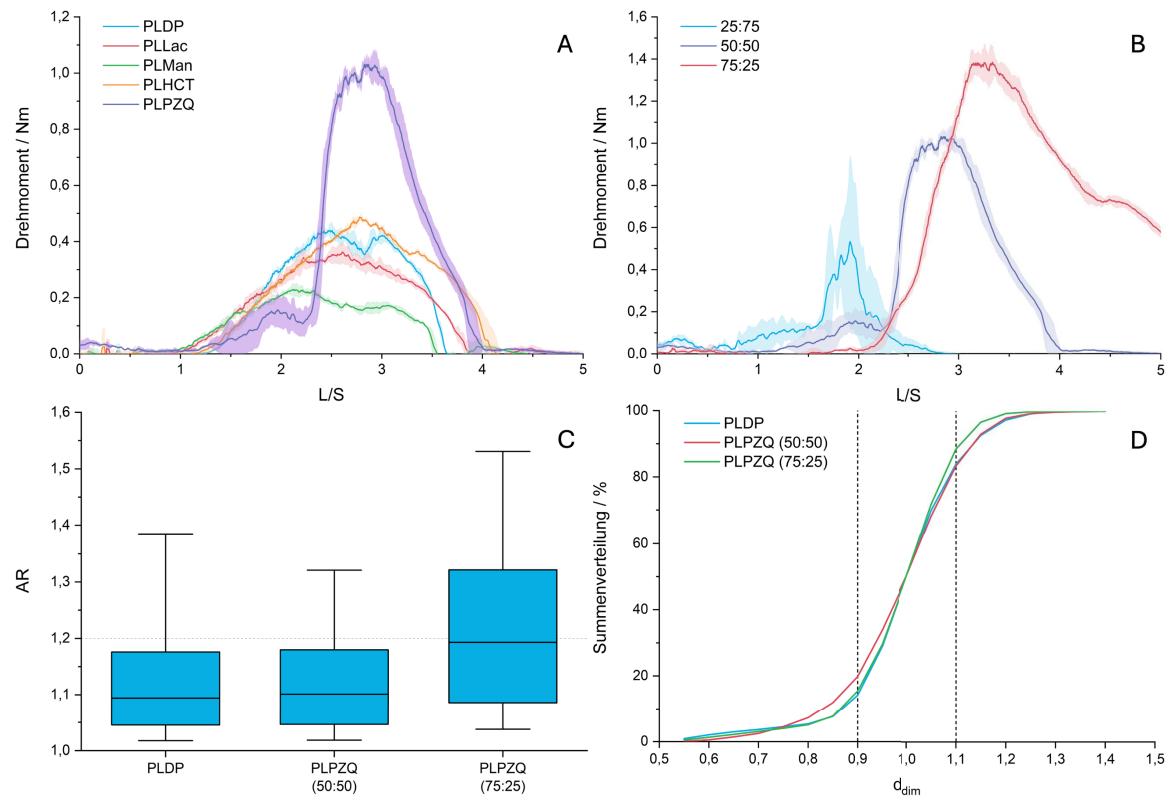


Abbildung 18: **A:** Drehmomentkurven der verschiedenen binären Mischungen (50:50) von PL (gleitende Mittelwerte, $\bar{x} \pm s$, $n = 3$), **B:** Drehmomentkurven der verschiedenen PLPZQ-Mischungen (gleitende Mittelwerte, $\bar{x} \pm s$, $n = 3$), **C:** AR der PLPZQ-Pellets mit PLDP zum Vergleich (1%-, 10%-, 50%-, 90%- und 99%-Quantil, $n = 1$, jeweils komplette Charge), **D:** Summenverteilungen (Q0) des d_{dim} der PLPZQ-Pellets mit PLDP zum Vergleich ($n = 1$, jeweils komplette Charge). Die gestrichelten Linien markieren das 10%-Intervall.

Tabelle 5: Charakteristika der verschiedenen PLPZQ-Pellets.

Verhältnis PL:PZQ	L/S _{ES}	AR ₅₀	AR < 1,2 [%]	AR < 1,1 [%]	d ₅₀ [mm]	10%-Int. [%]
25:75	1,97	-	-	-	-	-
50:50	3,33	1,10	94	49	1,17	63,7
75:25	4,00	1,19	53	14	1,22	73,2

3.1.5.3 Pelletgröße und -form

Anhand der mikroskopischen Aufnahmen der PLPZQ-Pellets (**Abbildung 19**) ist zu erkennen, dass die PLPZQ-Mischung mit dem geringsten CCS-Anteil zwar erfolgreich sphäronisiert werden konnte, die Pellets allerdings von so geringer mechanischer Stabilität waren, dass es während der Trocknung zum Brechen und Zerreißen der Pellets kam. Dementsprechend konnten die Pellets der Charge 25:75 nicht mittels dynamischer

Bildanalyse vermessen werden und die entsprechenden Werte fehlen in **Tabelle 5**. Das bekräftigt noch einmal die Vermutung, dass die starken Wechselwirkungen innerhalb der Mischung nicht nur durch das PZQ, sondern durch die Mischung aus CCS und PZQ begründet sind. Es wäre möglich, dass das Wasser durch das hydrophobe PZQ die Carboxylgruppen der CCS und der CMC schlechter hydratisieren kann und somit die Wechselwirkungen, wie hydrophobe Wechselwirkungen oder Wasserstoffbrückenbindungen innerhalb der Mischung verstärkt werden. Wäre nur die CCS verantwortlich, müssten Pellets aus 100 % CCS möglich sein. Wäre nur das PZQ für die Pelletierbarkeit verantwortlich, sollte die Mischung mit dem höchsten PZQ-Anteil nicht zu Pellets mit einer so geringen mechanischen Stabilität führen. Die PLPZQ-Pellets mit 50 % bzw. 75 % CCS zeigten dieses Problem nicht. Bei 75 % CCS ist erkennbar, dass die Ausrundung nicht vollständig abgeschlossen ist. Das ist auch an dem hohen AR_{50} erkennbar, welches mit 1,19 noch knapp als akzeptabel gilt (**Abbildung 18 C** und **Tabelle 5**). Da auch hier die Parameter bei der Sphäronisation gleich gehalten wurden, könnte es sein, dass bspw. eine erhöhte Sphäronisergeschwindigkeit zu besseren Ergebnissen geführt hätte. Eine andere Möglichkeit wäre, dass das gefundene L/S_{ES} (**Tabelle 5**) nicht das tatsächliche Optimum darstellt, sondern unter dem Optimum liegt. Die Pellets aus 50 % CCS zeigen mit einem Anteil von 94 % unter einem AR von 1,2 und einem Anteil von 49 % unter 1,1 eine sehr gute Sphärizität. Das 10 %-Intervall ist für beide Chargen als „gut“ zu bewerten. Da die Pellets aus 25 % CCS größtenteils nicht intakt waren wurde auf eine Auswertung der Form und Größe verzichtet, da die dynamische Bildanalyse hier nicht zu aussagekräftigen Messergebnissen führte. Ein vorheriges Sieben der Pellets hätte hingegen ein gutes Ergebnis vorgetäuscht. Anhand der Aufnahmen (**Abbildung 19**) lässt sich dennoch erkennen, dass die intakten Pellets eine annähernd sphärische Gestalt aufwiesen.

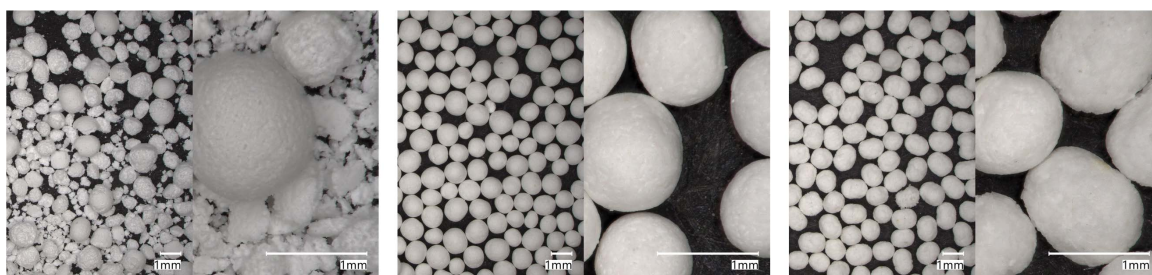


Abbildung 19: Mikroskopische Aufnahmen der PLPZQ-Pellets. Von links nach rechts: 25:75, 50:50 und 75:25 (PL:PZQ).

3.1.5.4 Druckfestigkeiten und Zerfall

Um einen Einfluss des CCS-Anteils auf die mechanische Stabilität zu untersuchen, wurden für die Bestimmung der Druckfestigkeit die PLPZQ-Pellets mit 25 % CCS hinzugezogen. Da für die Bestimmung der Druckfestigkeit eine Siebfraction verwendet wurde (s. 0), waren die vermessenen Pellets größtenteils intakt, wiesen aber teilweise auch Bruchstellen auf. Eine Erhöhung des CCS-Anteils resultierte in einer höheren Druckfestigkeit der Pellets, wobei die Pellets mit dem geringsten CCS-Anteil eine Druckfestigkeit unter 0,5 MPa aufwiesen (**Abbildung 20**), was als nicht ausreichend bewertet werden kann [84]. Der Zusammenhang zwischen dem Anteil des Pelletierhilfsstoffs und der mechanischen Stabilität von Pellets bei Verwendung eines schlecht löslichen Füll- oder Wirkstoffs wurde bereits in anderen Fällen gezeigt [72, 80, 128, 134, 135]. Des Weiteren fällt auf, dass die PLPZQ-Pellets im Vergleich zu den PLDP-Pellets eine geringere Druckfestigkeit bei gleichen CCS-Anteilen aufweisen. Auch ein Anteil von 75 % bei den PLPZQ-Pellets reicht nicht aus, um eine vergleichbar hohe Druckfestigkeit wie bei PLDP zu erreichen. Generell wird mit PZQ als Füllstoff also eine geringere mechanische Stabilität erreicht als mit DP. Das PZQ führte demnach zwar zu einer ausreichend hohen Kohäsivität des Extrudats, sodass eine Sphäronisation ermöglicht wurde, jedoch erreichte das PZQ keine hohe mechanische Stabilität der getrockneten Pellets. Dadurch wird die Vermutung, dass die Calcium-Ionen einen Einfluss auf die Pelletierbarkeit von CCS haben könnten, verstärkt. Die Ergebnisse der Zerfallstests ließen ebenfalls vermuten, dass PZQ zu einer weniger stabilen Pelletmatrix führte als DP. Die Pellets mit 25 % CCS zerfielen innerhalb von 15 min vollständig. Eine Erhöhung des CCS-Anteils sorgte zwar dafür, dass laut Endpunktbestimmung kein vollständiger Zerfall in 30 min stattfand, dennoch war bei 50 % CCS erkennbar, dass die Pellets nicht mehr intakt waren und nur noch größere Bruchstücke vorlagen und dass eine starke Trübung des Prüfmediums stattfand. Auch bei 75 % CCS-Anteil war kein vollständiger Zerfall nach 30 min zu beobachten, aber auch hier kam es zur Trübung und zu einem Auseinanderfallen der Pellets. Die Pellets von Alvarez et al., die 50 % des hydrophoben Wirkstoffs in Kombination mit PC aufwiesen, zerfielen ebenfalls, was bei den bindemittelhaltigen PC-Pellets von Lindner und Kleinebudde nicht der Fall war [81, 82]. Im Vergleich zu den Pellets aus CCS und DP zeigte sich dementsprechend auch hier eine weniger stabile Pelletmatrix. DP scheint demnach in der Lage zu sein, Interaktionen innerhalb der Mischungen und Pellets auszubilden, die zur mechanischen Stabilität beitragen.

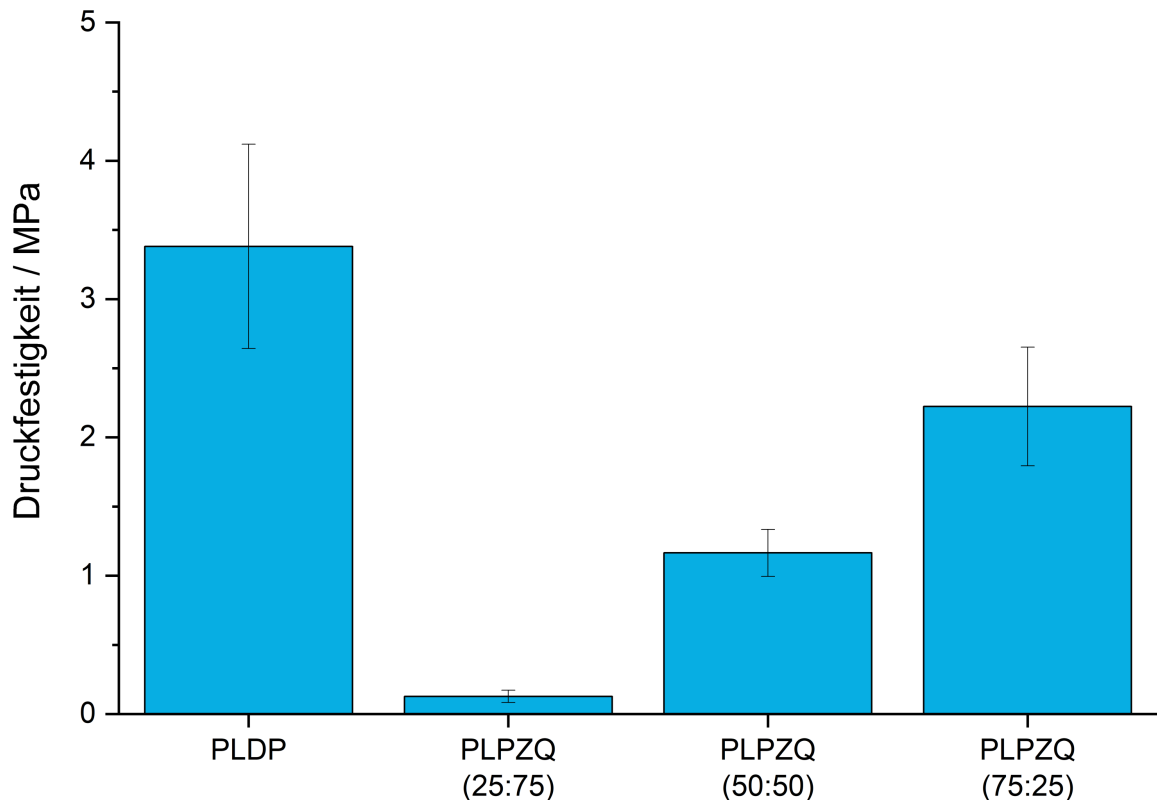


Abbildung 20: Druckfestigkeiten der PLPZQ-Pellets im Vergleich mit den PLDP-Pellets ($\bar{x} \pm s$, $n = 50$).

3.1.6 Zusammenfassung

CCS-Sorten unterschiedlicher Hersteller quollen in wässriger Umgebung und gaben Kolloide in das umgebende wässrige Medium ab und zeigten somit wichtige Voraussetzungen, die für einen Pelletierhilfsstoff postuliert wurden. Es war möglich mit allen CCS-Sorten in Kombination mit DP Pellets mit zufriedenstellender Sphärizität und Größenverteilung herzustellen. Alle CCS/DP-Pellets zeigten eine ausreichende mechanische Festigkeit, aber keinen Zerfall, sondern quollen lediglich in Wasser. Die benötigte Wassermenge, die für eine erfolgreiche ES notwendig war, unterschied sich zwischen den CCS-Sorten und zeigte einen Zusammenhang mit dem $L/S_{\max}$ bzw. der Breite der Drehmomentkurve. Vermutlich liegt dieser Zusammenhang an Unterschieden in der Aufnahme und der Verteilung des Wassers innerhalb der CCS und der Mischung. Eine Korrelation mit der Quellung oder dem Sedimentationsvolumen wurde jedoch nicht gefunden. Für die ES von CCS und DP wurden das L/S , die Sphäronisergeschwindigkeit und die Sphäronisationsdauer allesamt als kritische Prozessparameter identifiziert, wie es auch für andere Pelletierhilfsstoffe beschrieben ist. Zudem ist die richtige Kombination aus diesen Parametern notwendig, um optimale Pellets zu erhalten, was sich teilweise durch

Interaktionen der Faktoren zeigte. Allerdings war die Anwendung eines DoE für die ES nur in einem empirisch ermittelten Versuchsraum möglich, da ein Überschreiten der Grenzen dieses Versuchsraumes zu einem Scheitern der ES führte, was zu keinem charakterisierbaren Produkt führte. Bei der Verwendung von gut löslichen Füllstoffen konnten unter den gewählten Herstellungsparametern keine Pellets erhalten werden, da eine Extrusion zwar möglich war, die Extrudate im Sphäroniser jedoch mechanisch nicht stabil genug waren. Auch das schwer lösliche HCT führte zu einem nicht sphäronisierbaren Extrudat. Neben DP konnten lediglich mit PZQ als Füllstoff Pellets hergestellt werden, diese Mischungen zeigten ebenfalls einen abweichenden sehr hohen Anstieg im Drehmoment bei der Zugabe von Wasser, der auf starke Wechselwirkungen innerhalb der angefeuchteten Mischung deutete. Dennoch waren die CCS/PZQ-Pellets von geringerer Stabilität als die CCS/DP-Pellets und zeigten auch teilweise einen Zerfall, was bei DP nicht der Fall war. DP war der einzige Füllstoff, bei dem es sich um ein Salz handelt. Daher soll im nächsten Kapitel die Sonderstellung von DP näher beleuchtet werden, indem die Interaktionen von CCS mit bestimmten Salzen und deren Einfluss auf die Pelletierbarkeit von CCS untersucht werden.

3.2 Einfluss verschiedener Kationen auf die Pelletierung von Croscarmellose-Natrium²

3.2.1 Einleitung

Um Ursachen für die in 3.1 vermutete Interaktion zwischen CCS und DP zu finden, soll in diesem Kapitel der Einfluss verschiedener ein- und mehrwertiger Metallkationen auf die Eigenschaften von CCS und deren Einsatz als Pelletierhilfsstoff beschrieben werden. Grund dafür ist die Vermutung, dass es trotz der schlechten Löslichkeit des DP zu ionischen Wechselwirkungen zwischen Calcium-Ionen des DP und der CCS sowie den löslichen CMC-Ketten kommt. Für CMC bzw. deren gut lösliches Natriumsalz sind bspw. Interaktionen mit verschiedenen zweiwertigen Ionen bekannt, die bei hoher CMC-Konzentration auch zu ionischen Quervernetzungen führen können [117]. Die ionischen Quervernetzungen könnten ein stabiles Netzwerk zwischen den CCS-Partikeln und den CMC-Ketten bilden, welches dann nach dem „reversible gel“ Modell [66] ein vollständiges Auspressen während der ES verhindert, die plastische Verformbarkeit der angefeuchteten Masse ermöglicht und dem Extrudat ausreichend Stabilität verleihen könnte. Zunächst soll überprüft werden, ob und in welchem Ausmaß sich die Quellung der CCS unter Kationeneinfluss verändert. Zusätzlich wurden Zeta-Potential-Messungen von CCS-Suspensionen in Wasser und verschiedenen Salz-Lösungen durchgeführt. Im Anschluss wurden verschiedene Mischungen von CCS und Lac als nichtionischem Füllstoff unter Zugabe verschiedener Salze hergestellt, extrudiert und sphäronisiert. Dabei sollte überprüft werden, ob eine Pelletierung überhaupt möglich ist und welchen Einfluss die Ionen auf den ES-Prozess und die Eigenschaften der resultierenden Pellets haben.

3.2.2 Einfluss der Kationen auf die Eigenschaften von Croscarmellose-Natrium

3.2.2.1 Quellung und Sedimentationsvolumina

Um den Einfluss der Ionen auf die Quellung der CCS zu untersuchen, wurde diese in äquimolalen Lösungen von Natriumchlorid (NaCl), Calciumchlorid Dihydrat (CaCl_2), Magnesiumchlorid Hexahydrat (MgCl_2) und Aluminiumchlorid Hexahydrat (AlCl_3) suspendiert und wie unter 5.2.4.1 beschrieben vermessen. Zur Vereinfachung wird im restlichen Teil dieser Arbeit das Kristallwasser aus den Summenformeln nicht mit ausgeschrieben. Kommen weitere Salze dazu, wird der Name des Salzes einmalig

² Die Ergebnisse dieses Kapitels wurden teilweise bereits im Artikel „Croscarmellose Sodium as Pelletization Aid in Extrusion-Spheronization“ (s. Publikationen) veröffentlicht.

vollständig ausgeschrieben und danach wird auch dort das Kristallwasser aus der Summenformel weggelassen. Vergleicht man die Partikelgrößenverteilungen (**Abbildung 21**), sowie die d_{50} der gequollenen Partikel (**Tabelle 6**), ist zu erkennen, dass es zu einer Verschiebung der Kurven in Abhängigkeit der verschiedenen Salze kommt. Das einwertige Natrium (Na^+) führte zu keiner bzw. nur einer sehr geringen Verringerung der Quellung. Die zweiwertigen Calcium- (Ca^{2+}) und Magnesium-Ionen (Mg^{2+}) hingegen führten zu einer verringerten Quellung, wobei das Ausmaß der Abnahme für beide ähnlich war. Bei den Aluminium-Ionen (Al^{3+}) veränderte sich der Kurvenverlauf und der d_{50} verschob sich zu höheren Partikelgrößen. Der Schulterbereich über etwa $25\ \mu\text{m}$ ist nur in der AlCl_3 -Lösung zu sehen. Diese Veränderung ist vermutlich nicht auf eine erhöhte Quellung in Anwesenheit von Al^{3+} , sondern auf eine Agglomeration der CCS-Partikel zurückzuführen. Eine Agglomeration war bereits mit dem bloßen Auge erkennbar, als die CCS der AlCl_3 -Lösung zugegeben wurde. Eine Aussage über den Effekt von Al^{3+} auf die Quellung der einzelnen CCS-Partikel ist über die Daten der Laserdiffraktometrie schwierig. Die Sedimentationsvolumina zeigten einen vergleichbaren Trend. Na^+ führte zu keiner Verringerung des Sedimentationsvolumens. Ca^{2+} und Mg^{2+} hingegen führten zu einer Herabsenkung. Auch Al^{3+} verringerte das Sedimentationsvolumen in ähnlichem Umfang wie die zweiwertigen Ionen. Alle Sedimente, bis auf die von CCS in der AlCl_3 -Lösung, ließen sich leicht durch eine Kippbewegung der Zylinder redispergieren. In der AlCl_3 -Lösung war das Sediment durch einfache Kippbewegungen nicht redispergierbar. Diese Beobachtung deutet zusammen mit der Agglomeration, die durch die Laserdiffraktometriedaten gezeigt wurden, auf starke Interaktionen zwischen CCS und Al^{3+} hin. Die Interaktion von CMC mit Kationen unterschiedlicher Wertigkeit wurde bereits in verschiedenen Studien untersucht. In Untersuchungen von Yang und Zhu [136] und Benyounes und Benmounah [137] wurde gezeigt, dass in niedrigkonzentrierten CMC-Lösungen die Zugabe von ein- und zweiwertigen Salzen zu einer Abnahme der Viskosität führte. Dies wurde durch die elektrostatische Abschirmung der Carboxylgruppen erklärt, wodurch es zu einer verminderten Streckung der CMC-Ketten und somit zu weniger Interaktionen zwischen den Ketten kommt [136]. Ueno et al. zeigten zudem, dass es auch zu Aggregation der CMC-Ketten zu globulären Strukturen kommen konnte [138]. Die Viskosität nahm nur bis zu einer bestimmten Salz-Konzentration ab, da irgendwann eine vollständige Abschirmung erreicht war [137]. Lopez et al. fanden heraus, dass die Viskositätssenkung durch NaCl abhängig von der Konzentration der CMC-Lösungen war. Überschreitet die CMC-Konzentration die Konzentration, bei der es zu einer Verschlaufung (entanglement) der Polymerketten kam, spielte die elektrostatische Abschirmung durch Na^+ keine Rolle mehr [139]. Dieses Erkenntnis deckt sich mit den Untersuchungen von

Kulicke et al., da hier die Zugabe von NaCl zu einer CMC-Lösung hoher Konzentration keinen Effekt auf die Viskosität zeigte [140]. In einer Studie von Lopez und Richtering wurde der Einfluss zweiwertiger Kationen auf die Viskosität von CMC-Lösungen über einen weiten Konzentrationsbereich von CMC untersucht. Unterhalb der Verschlaufungskonzentration zeigte sich wie oben bereits beschrieben eine verringerte Viskosität im Vergleich zu einer CMC-Lösung ohne Salzzusatz. Oberhalb der Verschlaufungskonzentration nahm die Viskosität jedoch im Vergleich zur reinen CMC-Lösung zu, was auf eine Quervernetzung zwischen den CMC-Ketten durch zweiwertige Ionen bei hohen CMC-Konzentrationen zurückzuführen ist [117]. Die Zugabe von Al^{3+} zu CMC-Lösungen führte zur Bildung starrer elastischer Gele, was durch Elliot und Ganz durch eine Quervernetzung der CMC-Ketten erklärt wurde [141]. Eine Zunahme der Viskosität einer niedrigkonzentrierten CMC-Lösung wurde auch durch Yang und Zhu berichtet. Hier wurde vermutet, dass die Bildung von $\text{Al}(\text{OH})_3$ -Kolloiden zu einer Zunahme der Viskosität und zu einer Quervernetzung der CMC-Ketten über Wasserstoffbrücken führen würde [136]. Überträgt man diese Erkenntnisse auf die Einflüsse der Kationen auf die Quellung und das Sedimentationsvolumen ist es wahrscheinlich, dass die reduzierte Quellung auf Quervernetzungen innerhalb der CCS-Partikel durch Ca^{2+} bzw. Mg^{2+} , die mit freien Carboxylgruppen interagieren, zurückzuführen ist. Dadurch können die Polymerketten weniger stark auseinandergedrückt werden, die Wasseraufnahmefähigkeit und das Quellungsvolumen nehmen ab. Im Fall von Na^+ können keine Quervernetzungen ausgebildet werden und der Effekt der elektrostatischen Abschirmung zeigt vermutlich innerhalb der Partikel keinen Effekt, da die Ketten durch die kovalente Quervernetzung der CMC-Ketten vermutlich dem Zustand der CMC-Ketten über der Verschlaufungskonzentration ähneln. Im Falle von Aluminium scheinen die Interaktionen mit der CCS so stark zu sein, dass es zusätzlich zur Abnahme der Quellung zu einer Agglomeration der CCS-Partikel untereinander kommt, die sich ohne weiteres nicht redispergieren lässt. Im weiteren Verlauf dieses Kapitels werden Ergebnisse vorgestellt, die den Einfluss der verschiedenen Kationen auf die ES von CCS beschreiben. Es wurde erwartet, dass die verminderte Wasseraufnahme auch einen Effekt auf das L/S_{opt} bei der ES der CCS unter Einfluss der Kationen hat.

Tabelle 6: Mediane Partikelgrößen der gequollenen CCS-Partikel ($\bar{x} \pm s$, $n = 3$) in den verschiedenen Medien, die daraus resultierende relative Erhöhung im Vergleich zur trockenen medianen Partikelgröße (**Tabelle 1**) und die Sedimentationsvolumina der CCS in den verschiedenen Medien ($\bar{x} \pm s$, $n = 2$).

Dispersionsmedium	d_{50} (gequollen) [μm]	Rel. Erhöhung [%]	Sedimentationsvolumen [ml]
Wasser	$91,3 \pm 1,4$	63,8	$18,5 \pm 0,7$
NaCl	$90,6 \pm 0,8$	62,6	$18,5 \pm 0,7$
CaCl_2	$78,6 \pm 1,2$	41,1	$13,0 \pm 0,0$
MgCl_2	$77,8 \pm 4,8$	39,6	$14,0 \pm 1,4$
AlCl_3	$103,1 \pm 3,4$	85,1	$13,0 \pm 0,0$

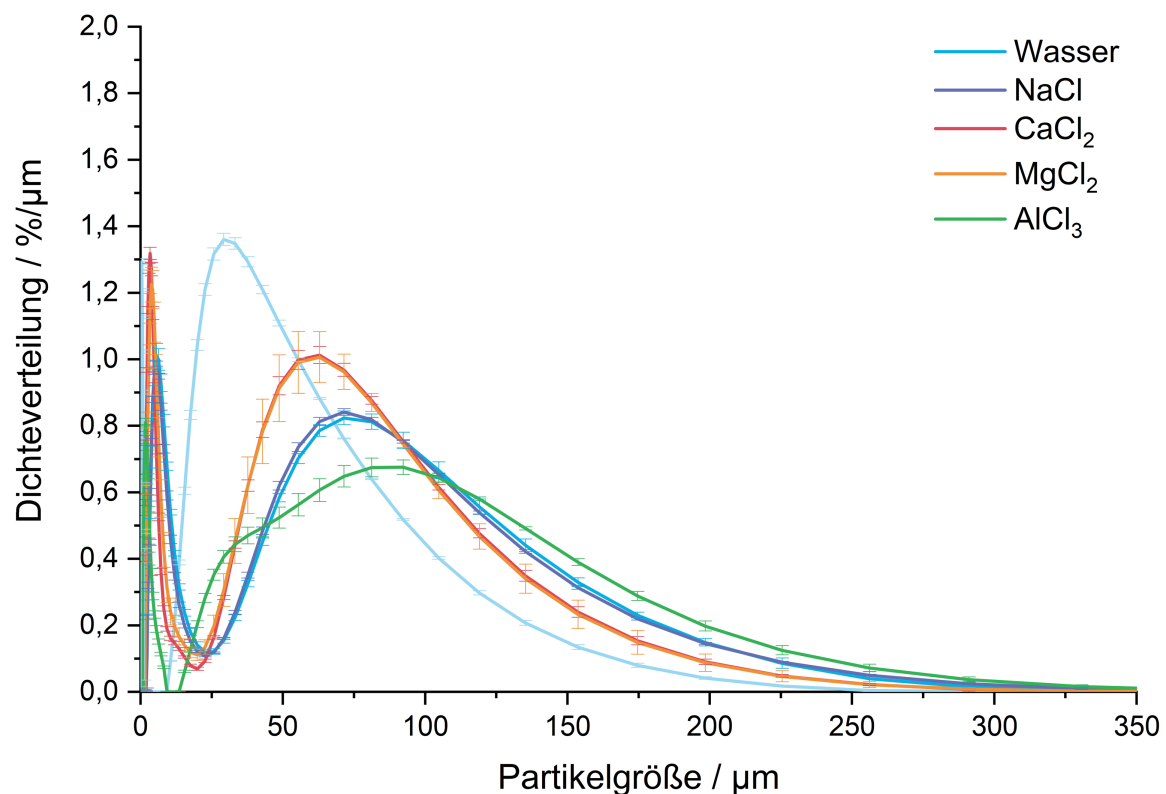


Abbildung 21: Partikelgrößenverteilungen ($\bar{x} \pm s$, $n = 3$) von CCS im trockenen (hellblaue Linie) und nach Dispergierung in Wasser bzw. Lösungen verschiedener Salze.

3.2.2.2 Zeta-Potential

Um weitere Informationen über die Interaktionen von CCS und den untersuchten Salzen zu bekommen, wurde das mittlere Zeta-Potential von suspendierten CCS-Partikeln in äquimolaren Lösungen der Salze und in demineralisiertem Wasser bestimmt (0). Die erhaltenen Werte sind in **Tabelle 7** aufgeführt. CCS zeigte dispergiert in demineralisiertem Wasser ein negatives Zeta-Potential. Im wässrigen Medium kommt es teilweise zu einer Dissoziation der Na-Carboxylgruppen, wodurch die CCS-Partikel eine negative Ladung aufweisen. Da in demineralisiertem Wasser keine Kationen vorliegen, die sich an die Oberfläche anlagern können oder die Ladungen in der diffusen Schicht der Partikel kompensieren können, ergibt sich der negative Wert. Durch die Salzzusätze verändert sich der Wert für das Zeta-Potential. Durch den Zusatz von NaCl verringert sich der Betrag des Zeta-Potentials nur leicht. Die negative Ladung kann in der diffusen Schicht teilweise durch die zusätzlichen Na^+ -Ionen abgeschirmt werden. Ca^{2+} und Mg^{2+} führen zu einer deutlichen Senkung des Betrags des Zeta-Potentials, wobei das Zeta-Potential in der CaCl_2 -Lösung quasi neutral ist und Magnesium einen niedrigen negativen Wert annimmt. Die stärkere Senkung des Zeta-Potentials durch Ca^{2+} im Vergleich zu Na^+ wurde bereits für CMC gezeigt [137]. Da die Bindungsaffinität in der Reihenfolge $\text{Na}^+ < \text{Mg}^{2+} < \text{Ca}^{2+}$ zunehmen [142, 143], kommt es bei Ca^{2+} und Mg^{2+} vermutlich auch bei CCS zu einer spezifischen Bindung an die Carboxylgruppen, was zu einer stärkeren Abschirmung der negativen Ladung der Partikel nach außen führt und es somit zu einer Senkung des Betrags des Zeta-Potentials kommt. Bei AlCl_3 kam es wie auch bei der Messung im Laserdiffraktometer im Vorfeld zu einer Agglomeration der CCS-Partikel, daher wurden hier vermutlich das Zeta-Potential dieser Agglomerate bestimmt. Dieses nahm einen positiven Wert an. Auch für Aluminium wurde eine hohe Affinität an CMC beschrieben [144]. Die starke Bindung der Al^{3+} -Ionen an CCS sorgt dafür, dass es zu einer Umkehr der Ladung nach außen kommt, was in Folge vermutlich zur Agglomeration mit weiteren CCS-Partikeln und CMC-Ketten führt. Wird die Suspension nicht gerührt kommt es wie in 3.2.2.1 beschrieben zu einem festen, schlecht redispergierbaren Sediment. Nachfolgend soll der Einfluss der bisherigen Beobachtungen auf die ES übertragen werden.

Tabelle 7: Mittleres Zeta-Potential von CCS in Wasser und verschiedenen Salzlösungen ($\bar{x} \pm s$, $n = 3$).

Dispersionsmedium	Wasser	NaCl	CaCl_2	MgCl_2	AlCl_3
Mittleres Zeta-Potential [mV]	-20,0 $\pm 1,4$	-17,8 $\pm 1,2$	+0,2 $\pm 0,7$	-3,1 $\pm 0,4$	+6,3 $\pm 0,4$

3.2.3 Einfluss von Kationen auf die Pelletierung von Croscarmellose-Natrium

3.2.3.1 Übersicht

In diesem Abschnitt soll der Einfluss der zuvor verwendeten Salze, sowie von Eisen(II)-sulfat Heptahydrat (FeSO_4) und Eisen(III)-chlorid Hexahydrat (FeCl_3) auf die Pelletierbarkeit von CCS und die Pelleteigenschaften untersucht werden. Dazu wurden Mischungen mit 50 % CCS, Lac als Füllstoff und einem der Salze hergestellt. Die Salzkonzentrationen wurden so gewählt, dass in jeder Mischung die gleiche molale Menge an Salz bzw. Kationen vorlag. Die Menge des Füllstoffs wurde dementsprechend angepasst. Zusätzlich wurde der Einfluss der Salzkonzentration am Beispiel von CaCl_2 und der Einfluss der Summe der positiven Ladungen anhand von NaCl und AlCl_3 getestet. Des Weiteren wurden Man und PZQ ebenfalls als Füllstoffe in Kombination mit CaCl_2 getestet. Die Zusammensetzungen der Mischungen und die zugehörigen Chargencodes sind in **Tabelle 8** und **Tabelle 9** gelistet.

Tabelle 8: Zusammensetzung der Pulvermischungen der verschiedenen PL/Lac-Mischungen mit verschiedenen Salzen in äquimolalen Mengen.

	PLLac Na3	PLLac Ca7	PLLac Mg9	PLLac Fe(II)13	PLLac Al11	PLLac Fe(III)12
PL [%]	50	50	50	50	50	50
Lac [%]	47,4	43,4	40,8	37,5	39,1	37,8
NaCl [%]	2,6					
CaCl_2 [%]		6,6				
MgCl_2 [%]			9,2			
FeSO_4 [%]				12,5		
AlCl_3 [%]					10,9	
FeCl_3 [%]						12,2

Tabelle 9: Zusammensetzung der Pulvermischungen von PL/Lac mit Salzen in unterschiedlichen Konzentrationen und PL mit CaCl_2 und verschiedenen Füllstoffen.

	PLlacCa2	PLlacCa1	PLlacNa5	PLlacAl7	PLManCa7	PLPZQCa7
PL	50	50	50	50	50	50
[%]						
Lac	48	49	44,7	42,7		
[%]						
Man					43,4	
[%]						
PZQ						43,4
[%]						
CaCl_2	2	1			6,6	6,6
[%]						
NaCl			5,3			
[%]						
AlCl_3				7,3		
[%]						

3.2.3.2 Untersuchung im Messknetter und Extrusion und Sphäronisation

Die Zugabe der verschiedenen Salze in äquimolaren Mengen führte in allen Fällen zu einer Verringerung des maximalen Drehmoments, sowie des $L/S_{\max}$ und der Breite der Drehmomentkurven (**Abbildung 22** und **Tabelle 10**). Das Ausmaß der Verringerung war abhängig von der Wertigkeit der Kationen, so zeigten die zweiwertigen Kationen (Ca^{2+} , Mg^{2+} und Fe^{2+}) eine Abnahme im ähnlichen Ausmaß. Im Falle der dreiwertigen Kationen (Al^{3+} , Fe^{3+}) kam es nur zu Beginn der Drehmomentkurve zu einem kleinen Anstieg des Drehmoments. Diese Beobachtungen passen zu den vorherigen Ergebnissen. Durch die Quervernetzung mit zweiwertigen Kationen kommt es zu einer verminderten Quellung und Wasseraufnahme. Nach dem Flüssigkeitssättigungsgrad-Modell erreicht die Drehmomentkurve ihr Maximum im Kapillarstadium, wenn alle Zwischenräume mit Flüssigkeit gefüllt sind [145]. Kommt es zu einer Aufnahme von Flüssigkeit in die Partikel, bspw. durch Quellung, verringert sich der Flüssigkeitssättigungsgrad. Somit wird mehr Flüssigkeit benötigt, um das Kapillarstadium zu erreichen. Dieses Phänomen ist für MCC bereits bekannt [126]. Durch die verminderte Quellung in Anwesenheit der zweiwertigen Kationen wird also bei gleicher Wassermenge ein höherer Flüssigkeitssättigungsgrad erreicht und das Kapillarstadium somit früher erreicht. Unter Einfluss der dreiwertigen Kationen kommt es vermutlich, wie bereits gezeigt, zu einer Agglomeration der

CCS-Partikel, was die Aufnahme von Wasser in den interpartikulären Bereichen erschwert. Somit führt hier bereits eine geringe Wassermenge zu einer Überfeuchtung der Mischung und es kommt nur zu einem geringen Anstieg des Drehmoments. Anders als durch die vorherigen Versuche vermutet kommt es auch durch Na^+ zu einer Abnahme des L/S_{max} . Hier kommt es nicht zu einer Ausbildung ionischer Quervernetzungen. Allerdings könnte es sein, dass es durch die elektrostatische Abschirmung hier zu einer Erhöhung der Wechselwirkungen zwischen und innerhalb der einzelnen Partikeln der CCS und somit zu einer verminderten Wasseraufnahme kommt. In den Quellungs- und Sedimentationsuntersuchungen war dieser Effekt wahrscheinlich deutlich geringer ausgeprägt, da dort verglichen mit den angefeuchteten Mischungen eine geringere Konzentration der Salze vorlag.

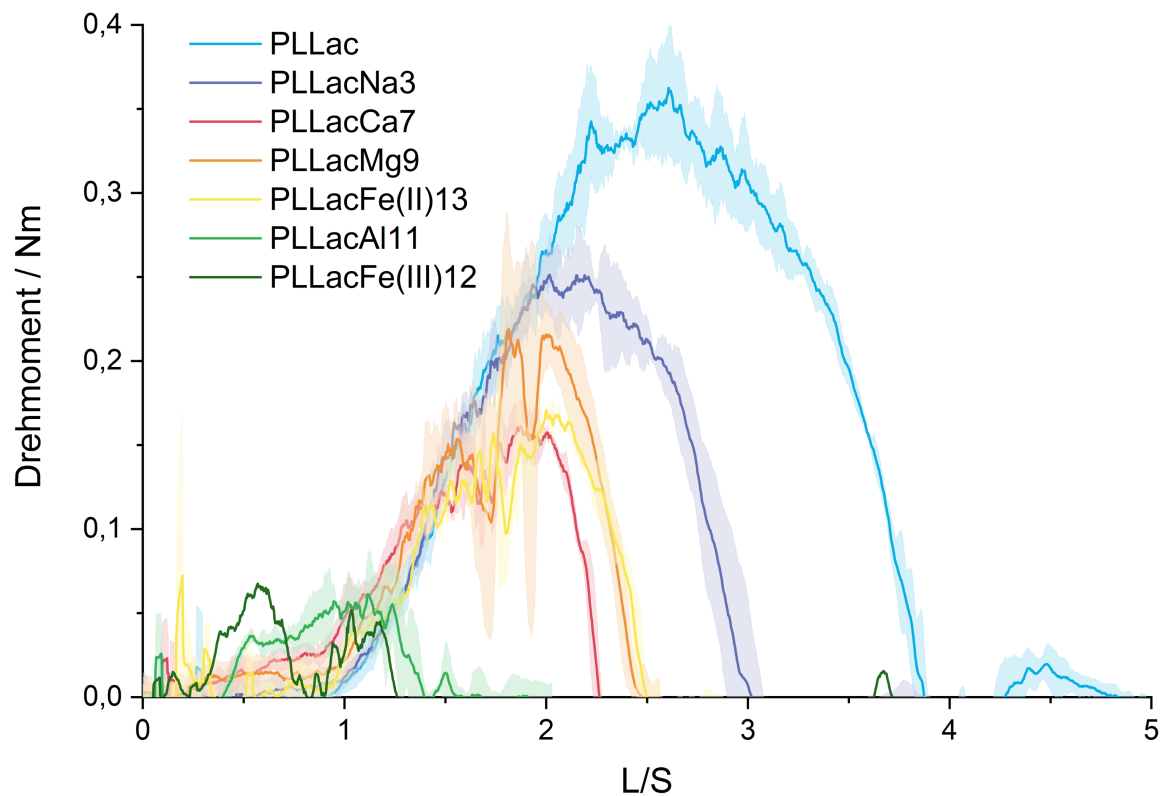


Abbildung 22: Drehmomentkurven der PL/Lac-Mischungen mit äquimolaren Mengen der verschiedenen Salze und PLLac als Vergleich (gleitende Mittelwerte, $\bar{x} \pm s$, $n = 3$, $n = 2$ (PLLacFe(II)13) bzw. $n = 1$ (PLLacFe(III)12)).

Um auszuschließen, dass die Beobachtungen nur aufgrund der Unterschiede in der Summe der positiven Ladungen zustande kamen, wurden ebenfalls Mischungen mit NaCl und AlCl_3 untersucht, in denen die Summe der positiven Ladungen der von PLLacCa7 entsprachen (**Abbildung 23 B**). Würde nur die Gesamtzahl der Ladungen

ausschlaggebend sein, müssten die Drehmomentkurven annähernd deckungsgleich sein, was nicht der Fall war. Allerdings ist zu erkennen, dass die Veränderung der Drehmomentkurven konzentrationsabhängig war (**Abbildung A 4**). Die Aufteilung der Drehmomentkurve von PLLacAl7 in zwei Bereiche liegt vermutlich an dem geringen Volumen der angefeuchteten Masse im MTR, wodurch es zu einem unzureichenden Durchkneten kam. Der Einfluss der Salzkonzentration wurde ebenfalls bei CaCl_2 beobachtet (**Abbildung 23 A**). Durch eine Erhöhung der CaCl_2 -Konzentration kommt es vermutlich zu einer Zunahme der ionischen Quervernetzungen innerhalb der CCS-Partikel.

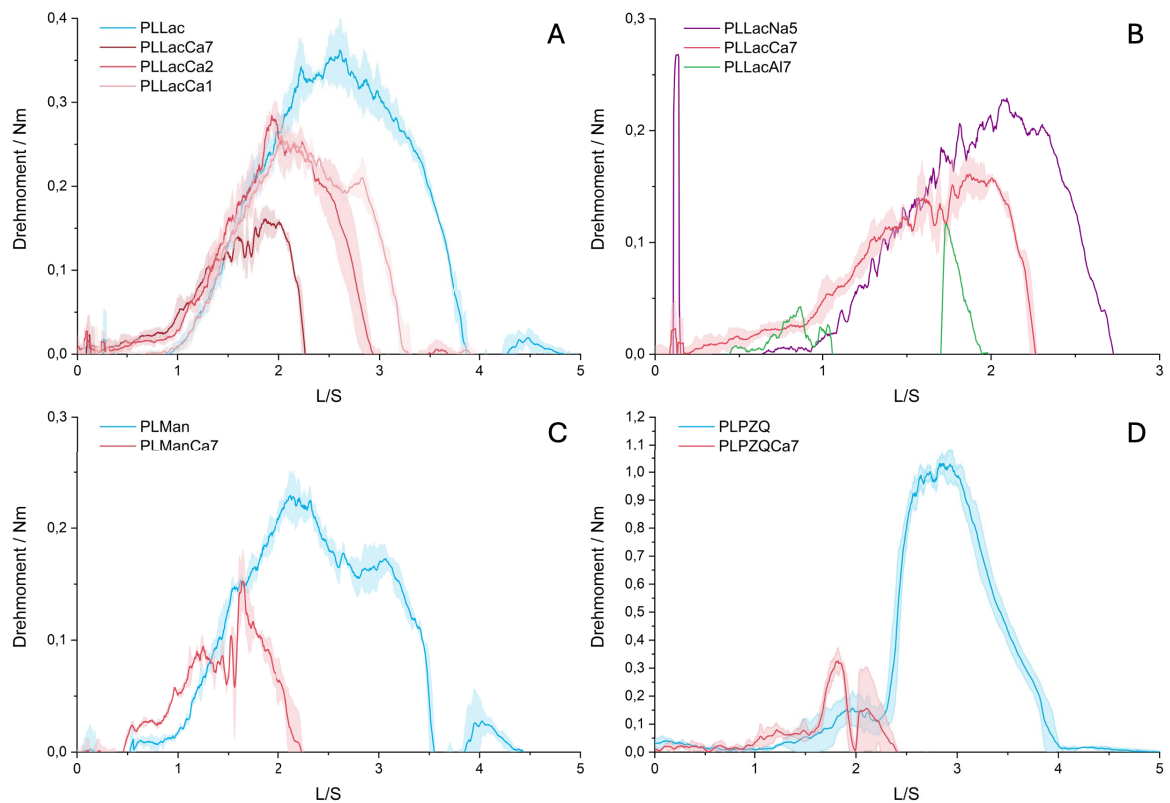


Abbildung 23: **A:** Drehmomentkurven der PL/Lac- Mischungen mit verschiedenen Anteilen CaCl_2 und PLLac als Vergleich, **B:** Drehmomentkurven der PL/Lac-Mischungen mit NaCl, CaCl_2 und AlCl_3 mit gleicher Anzahl an Ladungen), **C:** Drehmomentkurven von PLManCa7 und PLMan, **D:** Drehmomentkurven von PLPZQCa7 und PLPZQ. (gleitende Mittelwerte, $\bar{x} \pm s$, $n = 3$ bzw. $n = 1$ (PLLacNa5, PLLacAl7)).

Bei den Mischungen von CCS und Man führt die Zugabe von CaCl_2 zu ähnlichen Effekten, wie bei Lac (**Abbildung 23 C**). Um zu überprüfen, ob dieser Effekt auch bei Verwendung unlöslicher Füllstoffe auftritt, wurde eine Mischung aus PL, PZQ und CaCl_2 untersucht. Interessant war hierbei, dass der ohne CaCl_2 aufgetretene hohe Anstieg des Drehmoments (**Abbildung 18 A und B**) ausblieb. Das maximale Drehmoment lag zwar

verglichen mit den CaCl_2 -Mischungen von Lac und Man immer noch höher, die Abnahme des maximalen Drehmoments war im Fall von PZQ aber relativ gesehen größer. Es könnte demnach sein, dass die Ca^{2+} -Ionen die hydrophoben Wechselwirkungen von CCS und PZQ herabsenken.

Tabelle 10: Charakteristika der verschiedenen Pellets aus PL, Füllstoff und Salzen.

	L/S_{max}	L/S_{ES}	AR_{50}	$\text{AR} < 1,2$ [%]	$\text{AR} < 1,1$ [%]	d_{50} [mm]	10%-Int. [%]
PLLacNa5	2,09	2,00	1,13	80	33	1,30	62,2
PLLacNa3	2,02	2,25	1,11	82	40	1,27	56,6
PLLacCa7	1,87	1,75	1,08	95	65	1,38	74,1
PLLacCa2	1,93	2,25	1,12	83	38	1,29	59,7
PLLacMg9	1,81	1,75	1,17	55	20	1,38	58,9
PLLacFe(II)13	2,00	1,90	1,11	93	46	1,20	72,5
PLManCa7	1,64	1,63	1,11	89	43	1,37	67,1
PLPZQCa7	1,82	1,95	1,10	87	48	1,24	61,0

Eine Herstellung von Pellets mittels ES nach 5.2.1 war für alle Mischungen außer den Mischungen, die dreiwertige Ionen enthielten, sowie PLLacCa1 möglich. Die jeweiligen L/S_{ES} sind in **Tabelle 10** aufgeführt. Je nach Art und Konzentration des Salzes waren unterschiedliche Wassermengen für die ES notwendig. Im Falle der Mischungen PLLacAl11, PLLacAl7 und PLLacFe(III)12 kam es während der Extrusion zu einem Auspressen der Flüssigkeit, was zu einer Verdichtung der Masse und damit zu einem starken Druckanstieg und schließlich zu einem Blockieren des Extruders führte. Hier war es also nicht möglich das Wasser zwischen den Partikeln zu binden, um ein vollständiges Auspressen zu verhindern und eine plastische Verformbarkeit zu ermöglichen, was auf die starke Agglomeration der CCS-Partikel und den CMC-Ketten in Anwesenheit dreiwertiger Kationen zurückzuführen ist. PLLacCa1 ließ sich zwar extrudieren, die Extrudate waren aber wie bei PLLac von geringer mechanischer Stabilität, sodass sie im Sphäroniser zerrieben wurden. Durch die Zugabe von Salzen mit ein- oder zweiwertigen Kationen war es also möglich Pellets aus CCS und Lac bzw. Man herzustellen, was zuvor nicht möglich war. Eine Mindestmenge an Kationen muss jedoch in der Mischung vorhanden sein, um eine erfolgreiche ES zu ermöglichen. Daraus lässt sich schließen, dass diese Kationen eine wichtige Rolle für den Pelletierungsmechanismus von CCS spielen.

3.2.3.3 Löslichkeit von Lactose und Mannitol unter Einfluss von CaCl_2

Da in 3.1.5 die ES von CCS mit den gut löslichen Füllstoffen Lac und Man nicht möglich war, jedoch mit zwei von drei schwerlöslichen Füllstoffen funktionierte, sollte ausgeschlossen werden, dass der Zusatz der Salze zu einer Verschlechterung der Löslichkeiten von Lac und Man führt und nur dadurch die Pelletierbarkeit begünstigt wurde. Dazu wurde wie unter 5.2.4.7 beschrieben vorgegangen. Die höchste untersuchte Konzentration von CaCl_2 wurde so gewählt, dass sie etwa der Konzentration an CaCl_2 in einer angefeuchteten Mischung von PLLacCa7 bei L/S_{ES} hatte. Die Löslichkeiten von Lac und von Man verschlechterten sich unabhängig von der CaCl_2 -Konzentration kaum bzw. nicht (**Abbildung 24**).

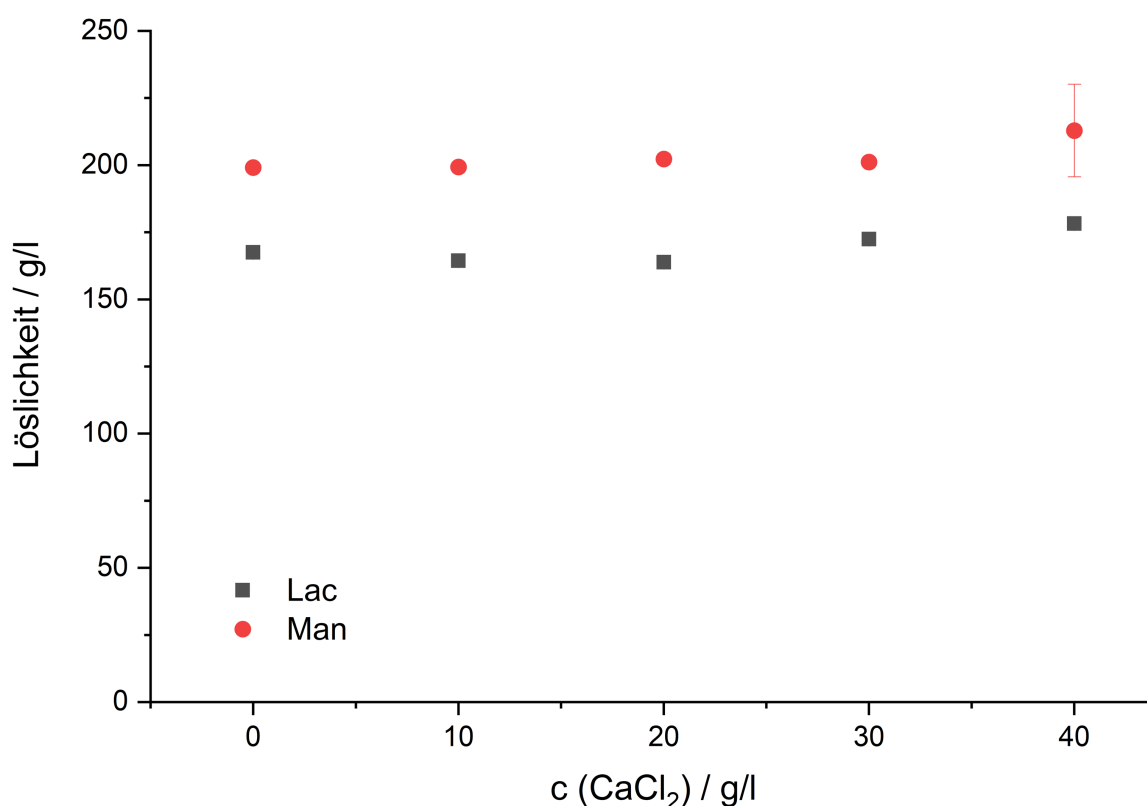


Abbildung 24: Löslichkeiten von Lac und Man in verschiedenen konzentrierten Lösungen von CaCl_2 ($\bar{x} \pm s$, $n = 3$)

Bei der höchsten Konzentration lag die bestimmte Löslichkeit sogar oberhalb derer in demineralisiertem Wasser. Auch in anderen Veröffentlichungen wurde von einer nicht signifikanten Änderung oder einer leichten Erhöhung der Löslichkeit von Lac berichtet [146-148]. Demnach kann ausgeschlossen werden, dass die Pelletierbarkeit bei Zugabe der Salze durch eine verringerte Löslichkeit der Füllstoffe hervorgerufen wurde.

3.2.3.4 Pelletgröße und -form

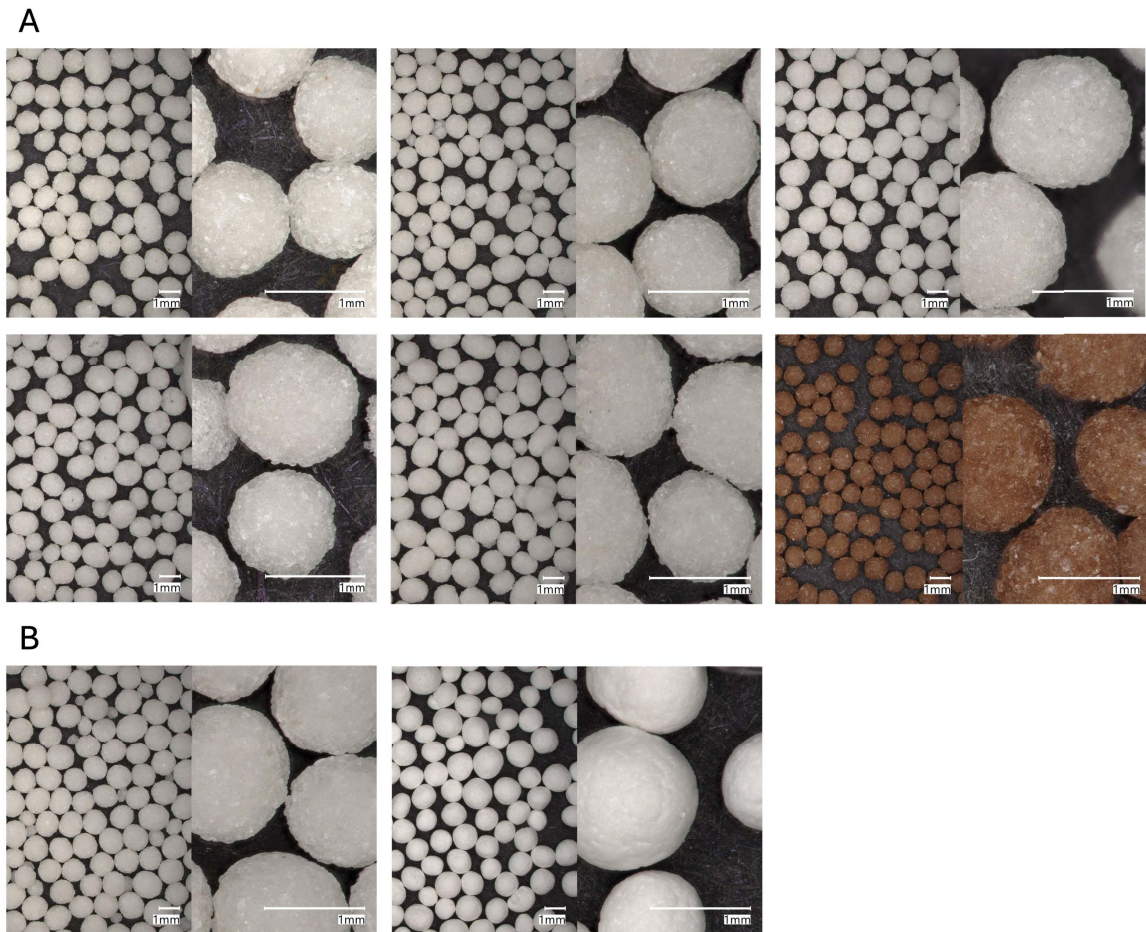


Abbildung 25: **A:** Mikroskopische Aufnahmen der PL/Lac-Pellets mit verschiedenen Salzen. Oben: PLLacNa5, PLLacNa3, PLLacCa7 (von links nach rechts). Unten: PLLacCa2, PLLacMg9, PLLacFe(II)13 (von links nach rechts). **B:** Mikroskopische Aufnahmen von PLManCa7 (links) und PLPZQCa7 (rechts).

Abbildung 25 zeigt mikroskopische Aufnahmen der Pellets. Auffällig ist, dass die Pellets aus PLPZQCa7 eine glatte Oberfläche aufweisen, wohingegen die restlichen Pellets eher eine raue Oberfläche haben. Das könnte u.a. an der geringen Partikelgröße des PZQ liegen (**Tabelle A 3**). Es wurde gezeigt, dass die Ausgangspartikelgröße ein kritischer Faktor für die Oberflächenrauheit von Pellets ist [149]. Im Falle der anderen Pelletchargen kam es vermutlich durch die hohen benötigten Wassermengen zur Lösung eines Großteils von Lac bzw. Man. Bei der Trocknung kristallisierten diese aus, was zur Rauheit der Oberfläche führte. Im Falle von PLLacFe(II)13 führte das zugesetzte FeSO_4 zu einer Braunfärbung der Pellets. Unter den NaCl- und MgCl_2 -haltigen Pelletchargen, sowie bei PLLacCa2 waren einige nicht vollständig ausgerundete Pellets zu sehen. Diese längeren Partikel zeigten sich auch in den Pelletgrößenverteilungen und den AR (**Abbildung 26**

und **Abbildung A 5**). Das deutet daraufhin, dass die gewählten Prozessparameter bei diesen Chargen nicht optimal waren. Durch die geringere Affinität von Na^+ und Mg^{2+} , sowie die geringere Ca^{2+} -Konzentration bei PLLacCa2 könnte es sein, dass nur ein schwächeres Gel-Netzwerk ausgebildet werden konnte, was zu einer schlechteren plastischen Verformbarkeit führte. Alle Pellet-Chargen zeigten ein akzeptables AR_{50} (**Tabelle 10** und **Abbildung 26 B**), wobei nur für PLLacCa7 und PLPZQCa7 ein AR_{50} von 1,1 oder darunter erreicht wurde. Auch das 10 %-Intervall lag für alle Chargen in einem „guten“ Bereich [84]. PLLacNa3 zeigte einen höheren Feinanteil bzw. Anteil kleinerer Bruchstücke (**Abbildung 26 A** und **Abbildung A 5**), was auf eine geringere mechanische Stabilität der Extrudate hindeutet. Die Pellets mit den besten Eigenschaften wurden mit PLLacCa7 erhalten. Aufgrund der Empfindlichkeit von CCS gegenüber den Prozessparametern (s. 3.1.4) erscheint es wahrscheinlich, dass durch eine Optimierung der Parameter auch mit anderen der Mischungen bessere Ergebnisse erzielt werden können.

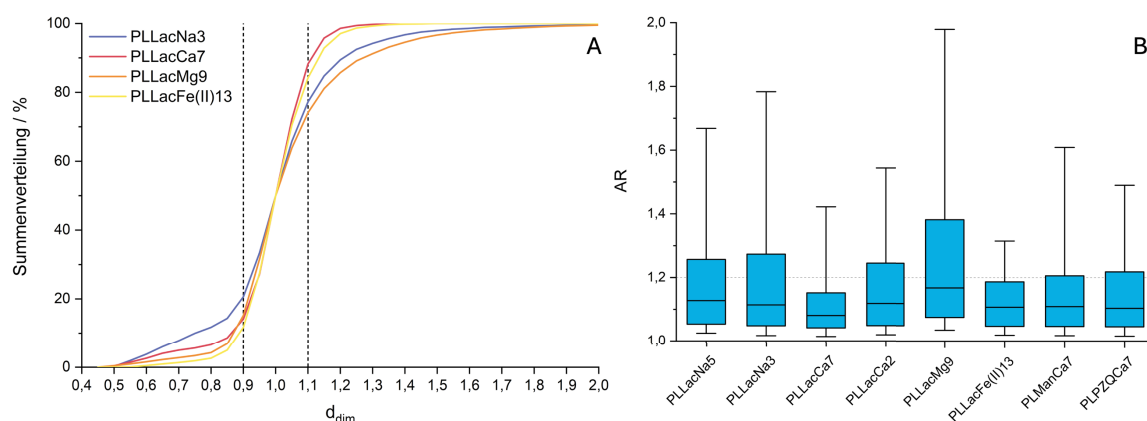


Abbildung 26: A: Summenverteilungen (Q0) des d_{dim} der PL/Lac-Pellets mit verschiedenen Salzen in äquimolaren Mengen ($n = 1$, jeweils komplette Charge). Die gestrichelten Linien markieren das 10%-Intervall, **B:** AR der PL/Lac-Pellets mit verschiedenen Salzen in verschiedenen Anteilen, sowie der Pellets aus PLManCa7 und PLPZQCa7 (1%-, 10%-, 50%-, 90%- und 99%-Quantil, $n = 1$, jeweils komplette Charge).

3.2.3.5 Druckfestigkeiten und Zerfall

Die Pellets aller Chargen zeigten Druckfestigkeiten, die oberhalb von 0,5 MPa lagen und waren demnach ausreichend mechanisch stabil (**Abbildung 27**) [84]. Auffällig war, dass die Druckfestigkeit von PLPZQCa7 deutlich geringer als die der anderen Chargen war. Eine Erhöhung der Druckfestigkeit durch das CaCl_2 wurde im Vergleich zu PLPZQ nicht erreicht (vgl. 3.1.5.4). Es ist kein klarer Trend der Wertigkeiten der Kationen zu erkennen. Die Pellets mit äquimolaren Mengen an NaCl , CaCl_2 und MgCl_2 wiesen ähnliche Druckfestigkeiten auf, die Pellets von PLLacFe(II)13 zeigten eine höhere Druckfestigkeit. Auch der Salz-Anteil zeigte keinen klaren Trend. So lässt sich bei NaCl zwar vermuten,

dass eine Erhöhung des Anteils zu einer Erhöhung der Druckfestigkeit führt, für CaCl_2 zeigte sich dieser Effekt jedoch nicht. Die Pellets, die neben Lac ein Salz eines zweiwertigen Kations enthielten, zeigten innerhalb von 15 min keine Anzeichen eines Zerfalls und zeigten, wie bereits die CCS/DP-Pellets, eine Quellung. Das Gleiche galt für die PLManCa7-Pellets. Die Pellets der Charge PLPZQCa7 zeigten ein ähnliches Verhalten, wie auch schon PLPZQ. Innerhalb von 30 min wurde der Endpunkt des vollständigen Zerfalls nicht erreicht. Dennoch lagen auch hier nach 30 min nur noch einige Bruchstücke vor. Bei PZQ war ein hohes Schüttvolumen zu beobachten. Es könnte sein, dass der hohe Volumenanteil von PZQ in der Mischung dazu führte, dass die CCS mit dem Ca^{2+} kein zusammenhängendes Netzwerk ausbilden konnte, was die geringere Druckfestigkeit und den Zerfall erklären würde. Im Falle von PLLacNa5 und PLLacNa3 kam es innerhalb von 15 min zu einem vollständigen Zerfall der Pellets. Da die Pellets während der Prüfung zunächst durchsichtig wurden, konnte die genaue Zerfallszeit nicht erfasst werden. Da die Na^+ -Ionen nicht in der Lage sind ionische Quervernetzungen zwischen den CCS-Partikeln und dem CMC-Ketten auszubilden, sondern deren Zusammenhalt nur über Abschirmung der elektrostatischen Abstoßungskräfte erhöhen [139], kann das Wasser während des Zerfallstests zwischen die CCS-Partikel dringen und diese auseinanderdrängen, was den Zusammenhalt innerhalb der Pellets schwächt. Durch die ionischen Quervernetzungen der zweiwertigen Kationen wird das vollständige Auseinanderdrängen unterbunden und der Zerfall wird verhindert.

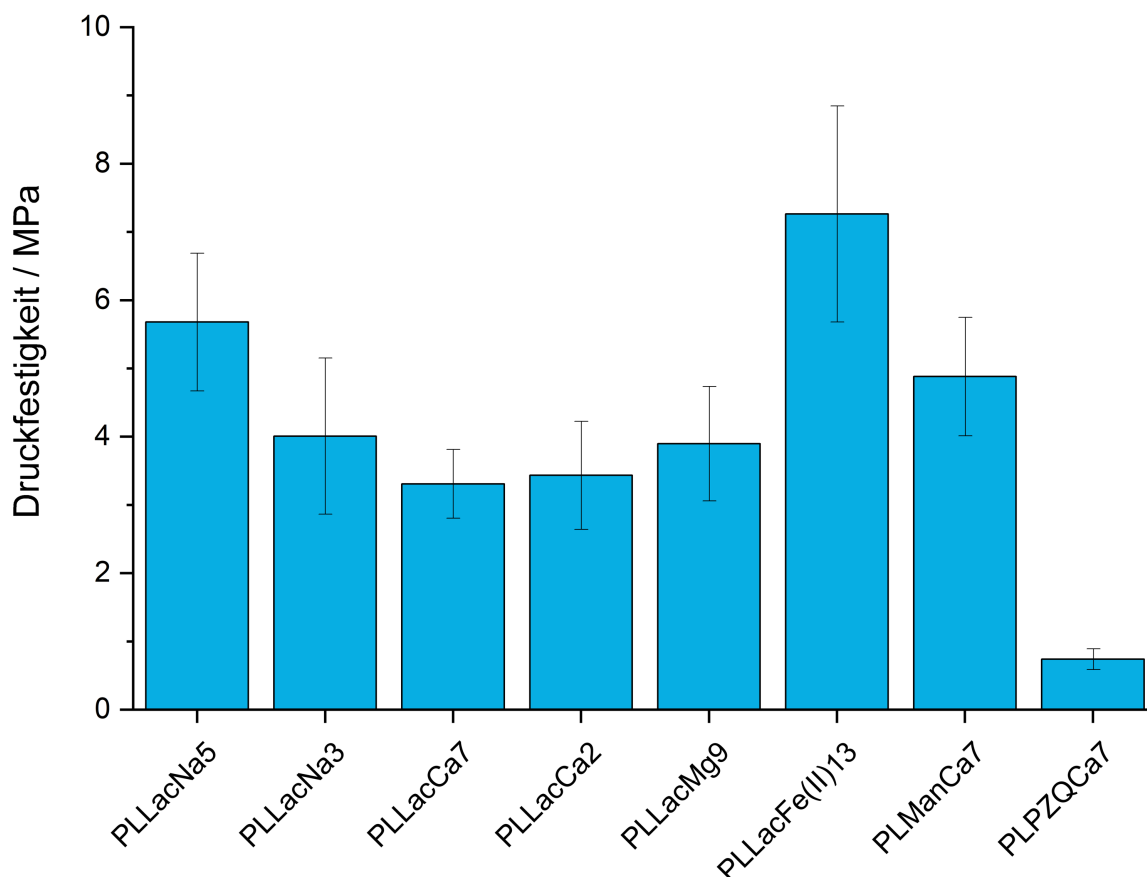


Abbildung 27: Druckfestigkeiten der PL/Lac-Pellets mit verschiedenen Salzen in verschiedenen Anteilen, sowie der Pellets aus PLManCa7 und PLPZQCa7 ($\bar{x} \pm s$, $n = 50$).

3.2.4 Zusammenfassung

In diesem Kapitel wurden die Interaktionen zwischen CCS und verschiedenen Kationen unterschiedlicher Wertigkeiten betrachtet und die Einflüsse dieser Interaktionen auf die Pelletierbarkeit von CCS aufgezeigt. Zweiwertige Ionen verringerten die Quellung von CCS in Wasser, was durch ionische Quervernetzungen erklärt werden konnte. Auch durch die Messung des Zeta-Potentials lässt sich vermuten, dass es zu einer Zunahme der Wechselwirkungen der CCS-Partikel untereinander unter Einfluss der zweiwertigen Ionen kommt. Natrium-Ionen zeigten keine bzw. kaum Verringerung der Quellung. Durch die räumliche Nähe der Ketten durch kovalente Quervernetzungen innerhalb der Partikel spielte die elektrostatische Abschirmung vermutlich wie bei hochkonzentrierten CMC-Lösungen kaum mehr eine Rolle. Dennoch sank der Betrag des Zeta-Potentials leicht, was darauf hindeutet, dass die Abschirmung der Ladungen zwischen den Partikeln dennoch eine Rolle spielt. Dreiwertige Ionen führten zu einer Agglomeration der CCS-Partikel was auf starke Wechselwirkungen zwischen CCS und den dreiwertigen

Ionen spricht. Das positive Zeta-Potential deutet darauf hin, dass die CCS-Aluminium-Agglomerate nach außen positiv geladen vorliegen, wodurch weitere CCS-Partikel angezogen werden und agglomerieren. Die gezeigten Effekte beeinflussten auch die Pelletierung, so war eine Pelletierung mit dreiwertigen Ionen nicht möglich. Die Agglomeration sorgte dafür, dass nur wenig Wasser von der Mischung aufgenommen wurde, die nach dem Auspressen bei der Extrusion auch nicht lokal gebunden werden konnte, was zu einer Verdichtung des Materials führte. Mit allen anderen Salzzusätzen war eine ES und damit die Produktion zufriedenstellender Pellets möglich. Unterschiede zwischen den Pellets zeigten sich insbesondere im Zerfall. Nur die Pellets mit NaCl zeigten einen vollständigen Zerfall, da hier keine ionischen Quervernetzungen zwischen den Partikeln und CMC-Ketten möglich waren und die Integrität der Pellets dadurch durch die Wasseraufnahme gestört wurde und die Pellets zerfielen. Pellets mit Salzen zweiwertiger Kationen blieben bis auf die PLPZQCa7-Pellets im Zerfallstest vollständig intakt. Pellets aus CCS und NaCl bieten demnach eine Möglichkeit, zerfallende Pellets herzustellen.

3.3 Einfluss verschiedener Kationen auf die Wirkstofffreisetzung aus Croscarmellose-Natrium-Pellets

3.3.1 Einleitung

Aus den vorangegangenen Untersuchungen ging hervor, dass verschiedene Kationen unterschiedlicher Wertigkeiten einen Einfluss auf die Pelletierbarkeit von CCS haben. Außerdem wiesen die Pellets Unterschiede in den Druckfestigkeiten auf. Die größten Unterschiede zeigten sich jedoch im Zerfall der Pellets, da Pellets, die NaCl enthielten, trotz ihrer höheren Druckfestigkeit im Vergleich mit CaCl_2 - und MgCl_2 -haltigen Pellets einen Zerfall innerhalb von 15 min zeigten, wohingegen Pellets anderer Salze keine Anzeichen eines Zerfalls zeigten. Einer der Nachteile des Pelletier-Goldstandards MCC ist der ausbleibende Zerfall der Pellets [74, 150], was insbesondere problematisch ist, wenn eine schnelle Freisetzung eines schwerlöslichen Wirkstoffs gewünscht ist. Die Zugabe verschiedener Salze zu CCS-haltigen Pellets könnte demnach eine einfache Möglichkeit sein, das Freisetzungsverhalten und die Freisetzungsgeschwindigkeit zu verändern und ggf. zu steuern. In diesem Kapitel soll daher die Freisetzung eines Wirkstoffs (HCT) aus CCS-Pellets unter dem Einfluss verschiedener Salze beschrieben werden. Um einen konzentrationsabhängigen Effekt zu überprüfen, wurden am Beispiel von CaCl_2 verschiedene Anteile untersucht. Die Pellets wurden zunächst hergestellt und wie bereits zuvor anhand ihrer Größe, Form, Druckfestigkeit und Zerfall charakterisiert. Im Anschluss wurde die Wirkstofffreisetzung in zwei verschiedenen Medien (0,1 N HCl und Phosphat-Puffer pH 6,8) untersucht. Mithilfe verschiedener Auftragungen wurden die Freisetzungskinetiken der Pellets bestimmt. MCC-Pellets zeigen durch ihre inerte Matrix typischerweise eine diffusionskontrollierte Freisetzung und folgen damit einer Wurzel-Zeit-Kinetik [73].

3.3.2 Herstellung und Charakterisierung der Pellets

3.3.2.1 Übersicht

Die Zusammensetzungen der Chargen ist zusammen mit den Chargencodes in **Tabelle 11** gelistet. Damit Unterschiede in den Freisetzungen auf die Art und den Anteil der Salze und nicht auf den Anteil der CCS bzw. des Wirkstoffs in den Pellets zurückzuführen sind, wurde der Anteil an CCS und an HCT für alle Mischungen gleich gehalten. Stattdessen wurde zusätzlich Lac als Füllstoff verwendet, deren Anteil mit der Art und des Anteils des Salzes angepasst wurde. Die Anteile der Salze der Mischungen PLHCTLacNa3, PLHCTLacCa7 und PLHCTLacMg10 wurden so gewählt, dass die Salze in äquimolalen

Mengen enthalten waren. Die übrigen Mischungen dienen der Untersuchung des Einflusses des Salzanteils.

3.3.2.2 Extrusion und Sphäronisation

Alle Mischungen konnten erfolgreich extrudiert und sphäronisiert werden. Die jeweiligen L/S_{ES} sind in **Tabelle 12** aufgeführt und orientierten sich erneut an den Drehmomentkurven (**Abbildung A 6**). Der abweichende Verlauf und der hohe Anstieg der Drehmomentkurve von PLHCTLacCa7 liegt vermutlich an einem unzureichenden Durchkneten. Vermutlich war auch hier der MTR durch die verminderte Quellung zu wenig gefüllt, was zwischenzeitlich zu einem Abfall und dann wieder zu einem Anstieg des Drehmoments geführt hat. Die Drehmomentkurven wurden jeweils nur einmal aufgenommen, sodass keine Aussage über den tatsächlichen Verlauf getroffen werden kann.

Tabelle 11: Zusammensetzung der Pulvermischungen der verschiedenen PL/HCT-Mischungen mit verschiedenen Salzen unterschiedlicher Anteile.

	PLHCT LacNa3	PLHCT LacCa12	PLHCT LacCa7	PLHCT LacCa2	PLHCT LacMg10
PL [%]	50	50	50	50	50
HCT [%]	25	25	25	25	25
Lac [%]	22,2	13	18	23	15,3
NaCl [%]	2,8				
CaCl ₂ [%]		12	7	2	
MgCl ₂ [%]					9,7

Tabelle 12: Charakteristika der verschiedenen PL/HCT-Pellets mit verschiedenen Salzen unterschiedlicher Anteile.

	L/S_{ES}	AR ₅₀	AR < 1,2 [%]	AR < 1,1 [%]	d ₅₀ [mm]	10%-Int. [%]
PLHCTLacNa3	2,25	1,08	95	66	1,25	68,8
PLHCTLacCa12	1,63	1,09	86	54	1,32	67,0
PLHCTLacCa7	1,75	1,08	90	67	1,40	70,9
PLHCTLacCa2	2,13	1,13	78	31	1,33	66,3
PLHCTLacMg10	1,75	1,11	85	39	1,35	73,5

3.3.2.3 Pelletgröße und -form

Abbildung 28 zeigt mikroskopische Aufnahmen der Pelletchargen. Alle Pellets zeigten eine akzeptable Sphärizität mit einem AR_{50} unter 1,2. PLHCTLacNa3, PLHCTLacCa12 und PLHCTLacCa7 erreichten einen Wert unter 1,1 (**Tabelle 12** und **Abbildung 29 C**). Das 10 %-Intervall aller Chargen war mit über 50 % ebenfalls als „gut“ zu bewerten [84]. Unter den $CaCl_2$ -haltigen Pellets zeigte PLHCTLacCa2 einige nicht vollständig ausgerundete Extrudate (**Abbildung 28**), was sich auch in der Summenverteilung des d_{dim} durch einen höheren Anteil größerer Partikel zeigte (**Abbildung 29 B**). PLHCTLacNa3 und PLHCTLacMg10 hatten ebenfalls einen höheren Anteil größerer Pellets als PLHCTLacCa7 (**Abbildung 29 A**). Dafür zeigten die Chargen PLHCTLacCa12 und PLHCTLacCa7 einen höheren Anteil kleinerer Pellets. Durch eine Anpassung der Parameter für jede Charge hätte auch hier vermutlich jede Charge optimiert werden können. Dennoch sind die Unterschiede hier nur gering und alle Pellets zeigen akzeptable Formen- und Größenverteilungen.

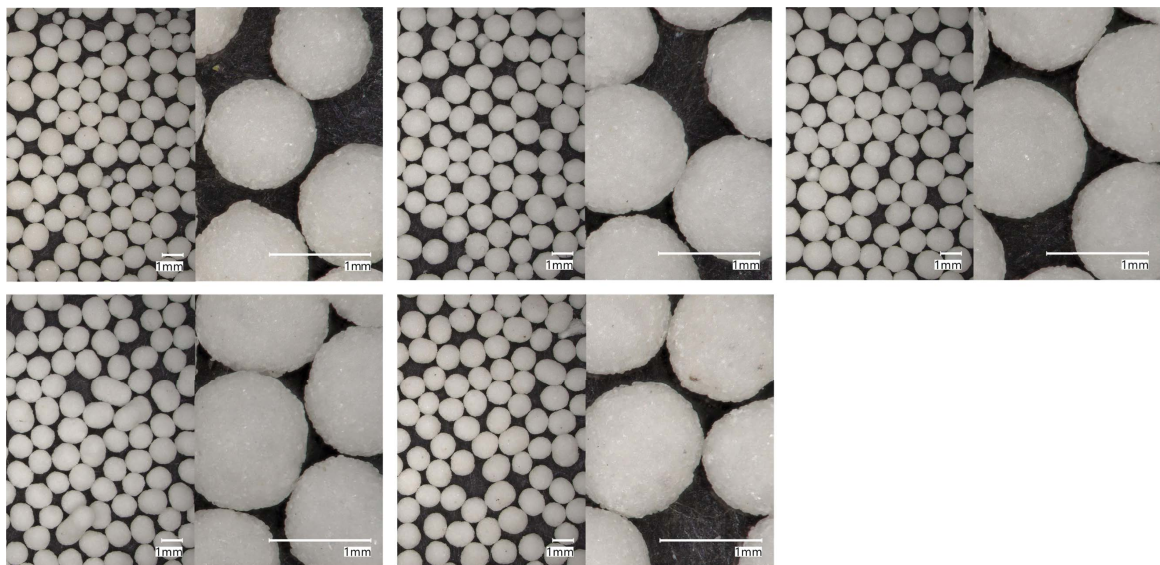


Abbildung 28: Mikroskopische Aufnahmen der CCS/HCT-Pellets. Oben: PLHCTLacNa3, PLHCTLacCa12, PLHCTLacCa7 (von links nach rechts). Unten: PLHCTLacCa2, PLHCTLacMg10 (von links nach rechts).

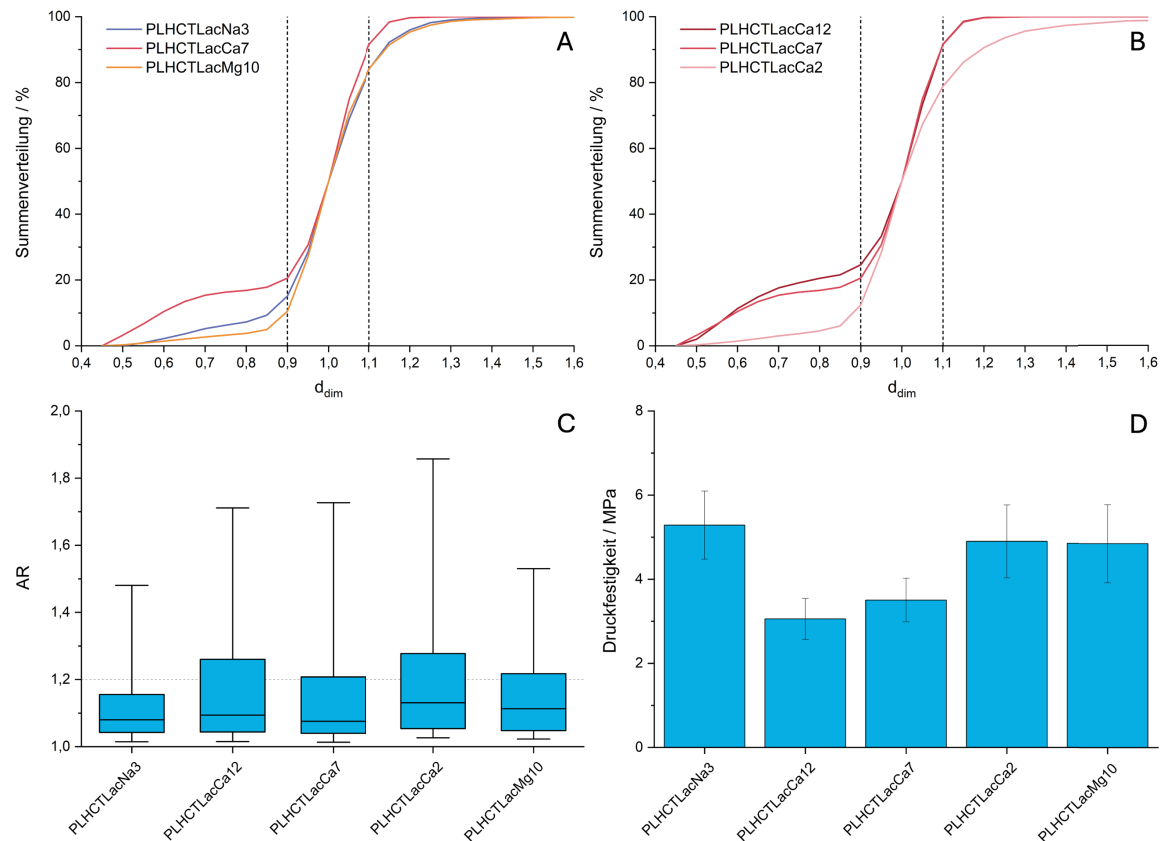


Abbildung 29: **A:** Summenverteilungen (Q0) des d_{dim} der PL/HCT-Pellets mit äquimolaren Mengen verschiedener Salze, **B:** Summenverteilungen (Q0) des d_{dim} der PL/HCT-Pellets mit verschiedenen Anteilen von CaCl_2 ($n = 1$, jeweils komplette Charge). Die gestrichelten Linien markieren das 10%-Intervall. **C:** AR der PL/HCT-Pellets (1%-, 10%-, 50%-, 90%- und 99%-Quantil, $n = 1$, jeweils komplette Charge), **D:** Druckfestigkeiten der PL/HCT-Pellets ($\bar{x} \pm s$, $n = 50$).

3.3.2.4 Druckfestigkeiten und Zerfall

Die Druckfestigkeit aller Chargen lag oberhalb von 0,5 MPa (**Abbildung 29 D**) und war damit ausreichend hoch [84]. Die Druckfestigkeiten von PLHCTLacNa3, PLHCTLacCa2 und PLHCTLacMg10 waren mit $5,3 \pm 0,8$ MPa, $4,9 \pm 0,9$ MPa bzw. $4,85 \pm 0,9$ MPa ähnlich hoch. Mit zunehmendem Anteil an CaCl_2 nahm die Druckfestigkeit der Pellets ab (**Abbildung 29 D**). Es könnte sein, dass durch die geringeren Wassermengen, die für eine erfolgreiche ES notwendig waren, beim Trocknen eine weniger stabile Pelletmatrix entstand, was die geringere Druckfestigkeit erklären würde. Allerdings war dieser Trend in den vorherigen Untersuchungen (3.2.3.5) für die CaCl_2 -haltigen Pellets nicht erkennbar und war für die NaCl-haltigen Pellets sogar gegensätzlich. Daher kann hier kein eindeutiger Schluss gezogen werden und weitere Untersuchungen wären notwendig. Die PLHCTLacMg10- und die PLHCTLacCa12-Pellets zeigten innerhalb von 30 min keine Anzeichen eines Zerfalls. Die PLHCTLacCa7 zerfielen zwar während des Tests in mehrere

Bruchstücke, zeigten aber in 30 min keinen vollständigen Zerfall. Bei PLHCTLacCa2- und den PLHCTLacNa3-Pellets fand innerhalb von 15 min ein vollständiger Zerfall statt. Unerwartet war, dass die PLHCTLacCa7-Pellets zumindest teilweise zerfielen, was bei den Pellets mit äquivalenter Menge MgCl_2 nicht der Fall war, da aufgrund der höheren Affinität von Ca^{2+} zu CMC im Vergleich zu Mg^{2+} erwartet wurde, dass diese zu stärkeren Interaktionen innerhalb der Pellet-Matrix führen würden. Die Art der Kationen und der Anteil dieser in den Pellets hatte demnach unterschiedliche Auswirkungen auf den Pelletzerfall, wodurch auch von Unterschieden bei der Wirkstofffreisetzung ausgegangen wurde.

3.3.3 Einfluss der Art und des Anteils verschiedener Kationen auf die Wirkstofffreisetzung

3.3.3.1 Gehaltsbestimmung und Feuchte der Pellets

Der Wirkstoffgehalt der Pellets wurde wie unter 5.2.3.5 beschrieben bestimmt. Dabei ergab sich für jede Pelletcharge ein Mindergehalt (**Tabelle 13**). Auffällig war, dass die Wirkstoffgehalte aller Chargen bis auf PLHCTLacMg10 in einem engen Bereich (86,9 % - 89,3 %) lagen. Der Gehalt von PLHCTLacMg10 hingegen lag mit 81,9 % deutlich darunter. Als Ursache für den Mindergehalt wurde eine erhöhte Feuchte nach der Trocknung vermutet, weshalb diese für die Pellets sowie für die Pulvermischungen nach 5.2.3.8 bestimmt wurde (**Tabelle 13**). Die Feuchten der Pellets lagen mit Ausnahme PLHCTLacMg10 auch hier in einem engen Bereich (10,8 % - 12,4 %). Die PLHCTLacMg10-Pellets lagen mit 17,0 % etwa 5 %-Punkte darüber. Das kann durch die hohe Hygroskopizität des MgCl_2 erklärt werden [151]. Zwischen dem Wirkstoffgehalt der Pellets und der Feuchte zeigte sich linearer Zusammenhang (**Abbildung A 7**, $R^2 = 0,992$). Da die Feuchten der Pulvermischungen nicht unmittelbar vor der Herstellung, sondern nach längerer Lagerung gemessen wurden, ist deren Aussagekraft eingeschränkt. Die hohe Feuchte der PLHCTLacMg10-Mischung lässt darauf schließen, dass zumindest diese Mischung während der Lagerung Wasser aufgenommen hat. Eine Degradation des HCT erscheint unwahrscheinlich, da bei einem pH-Wert von 2 innerhalb von 48 Stunden keine Hydrolyse festgestellt werden konnte [152]. Auch bei einem pH-Wert von 1 konnte in einer HCT-Lösung bei Raumtemperatur kein Abbau festgestellt werden [153]. Aufgrund der Korrelation zwischen den Wirkstoffgehalten und den Feuchten der Pellets ist demnach davon auszugehen, dass die Mindergehalte durch eine unzureichende Trocknung der Pellets zu erklären ist. Diese konnte im Kleinmaßstab nur bei niedrigen Temperaturen (30 °C – 34 °C) durchgeführt werden (5.2.1.5). Die erhöhte Feuchte der PLHCTLacMg10-Pellets könnte auch erklären, warum diese im Gegensatz zu den

PLHCTLacCa7 nicht in einzelne Bruchstücke zerfielen. Für Tabletten, die verschiedene Zerfallhilfsmittel enthielten, konnte gezeigt werden, dass die Lagerung bei erhöhter Luftfeuchtigkeit zu einer Zunahme der Zerfallszeit führte [154]. Die Freisetzungsdauer von CCS-haltigen Tabletten nahm durch Lagerung bei erhöhter Luftfeuchtigkeit ebenfalls zu [155]. Es wäre denkbar, dass es durch die höhere Feuchte in den Pellets bereits zu einer teilweisen Quellung der CCS kam, wodurch die zerfallsfördernde Wirkung der CCS im Moment des Zerfallstests bereits herabgesenkt war.

Tabelle 13: Wirkstoffgehalt (n = 1), Feuchte der Pellets (n = 3, $\bar{x} \pm s$), Feuchte der Pulvermischungen (n = 1) und die daraus resultierende Feuchtedifferenz der verschiedenen PL/HCT-Chargen.

Charge	Wirkstoffgehalt [%]	Feuchte der Pellets [%]	Feuchte der Pulvermischung [%]	Feuchtedifferenz [%]
PLHCTLacNa3	87,3	12,0 ± 0,7	4,1	7,9
PLHCTLacCa12	87,5	12,0 ± 0,3	5,0	7,0
PLHCTLacCa7	86,9	12,4 ± 0,3	4,8	7,6
PLHCTLacCa2	89,3	10,8 ± 0,6	4,3	6,6
PLHCTLacMg10	81,9	17,0 ± 0,5	7,7	9,3

3.3.3.2 Freisetzungsuntersuchung in 0,1 N HCl

Die Freisetzungsuntersuchung erfolgte wie in 5.2.3.6 beschrieben. Alle Pelletchargen zeigten unabhängig von der Art und dem Anteil der Salze eine verlängerte Wirkstofffreisetzung, welche erst nach 7 - 8 Stunden vollständig abgeschlossen war und den typischen Verlauf einer Freisetzung aus Matrixpellets zeigten [73] (**Abbildung 30**). Zum Vergleich der Freisetzungsgeschwindigkeiten wurde die Mittlere Auflösungszeit (Mean Dissolution Time, MDT) nach **Gleichung 1** berechnet. Die MDT beschreibt die mittlere Zeit, die ein Wirkstoffmolekül benötigt, um aus der Arzneiform freigesetzt zu werden und wird berechnet indem die Fläche zwischen der Kurve, der Ordinate und der Asymptote (Area between the curves, ABC) durch die maximal freigesetzte Wirkstoffmenge geteilt wird [156].

$$MDT = \frac{ABC}{c_{\infty}} = \frac{\sum_{i=0}^{\infty} \left[(c_{i+1} - c_i) * \left(\frac{t_i + t_{i+1}}{2} \right) \right]}{c_{\infty}}$$

Gleichung 1

t ist der Zeitpunkt des Probenzugs, c ist der freigesetzte Anteil zum Zeitpunkt t und c_{∞} ist der maximal freigesetzte Anteil. Die MDT der Chargen mit äquimolaren Mengen der verschiedenen Salze lagen im Mittel zwischen 98,2 min und 103,8 min und unterschieden sich demnach nur geringfügig (**Tabelle 14**). Die Art des Salzes hatte demnach keinen Einfluss auf die MDT. Bei den Pellets mit verschiedenen Anteilen von CaCl_2 lag die MDT zwar zwischen 88,9 min und 104,5 min, es lag allerdings kein Zusammenhang zwischen der MDT und dem Anteil an CaCl_2 vor. Die geringfügigen Unterschiede sind demnach vermutlich eher darauf zurückzuführen, dass die Pelletchargen sich bspw. in ihren Größenverteilungen unterschieden (3.3.2.3). So hatte PLHCTLacCa7 von den CaCl_2 -haltigen Pellets die höchste mediane Partikelgröße und damit ein kleineres Oberfläche-zu-Volumen-Verhältnis, was die höhere MDT im Vergleich zu PLHCTLacCa12 und PLHCTLacCa2 erklären könnte, da die Freisetzungsgeschwindigkeit durch eine Abnahme des Oberfläche-zu-Volumen-Verhältnisses ebenfalls abnehmen würde [157, 158]. Auch Unterschiede in der Form der Pellets würden die Oberfläche und damit die MDT beeinflussen. Aufgrund der Unterschiede in den Zerfallstests (3.3.2.4) wurde erwartet, dass die Pelletchargen auch große Unterschiede in den Freisetzungsforschungen zeigen würden, da ein Zerfall der Arzneiform i.d.R. zu einer schnellen Freisetzung führt [159]. Außerdem wurde erwartet, dass die unterschiedlichen Arten der Kationen und Stärken der Interaktion zwischen den Kationen und der CCS zu unterschiedlichen Quellverhalten der CCS-Partikel führen, was ebenfalls Unterschiede in der Freisetzungsgeschwindigkeit zur Folge hätte. In diesem Fall wurde beobachtet, dass die Pellets nach Abschluss der Freisetzungsforschungen noch intakt und somit nicht zerfallen, sondern lediglich gequollen waren.

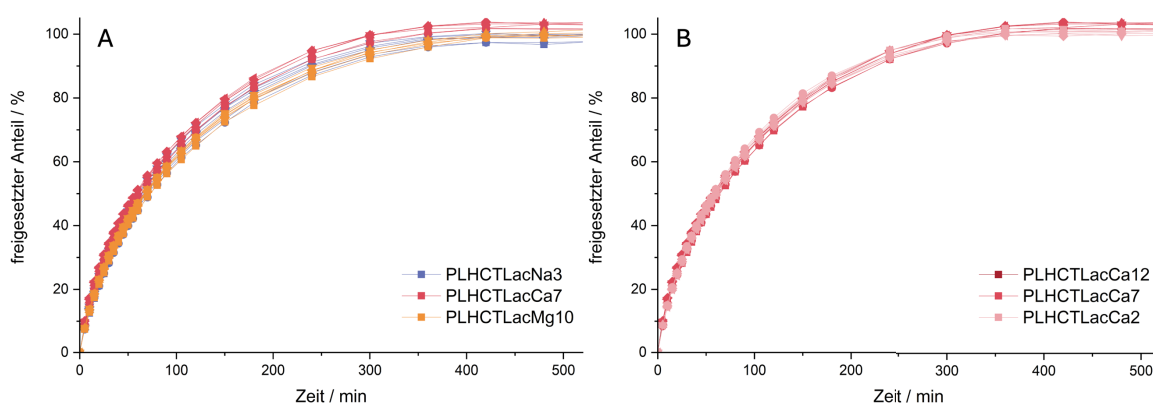


Abbildung 30: **A:** Freisetzungskurven der PL/HCT-Pellets mit verschiedenen Salzen in äquimolaren Mengen in 0,1 N HCl ($n = 6$, Einzelkurven), **B:** Freisetzungskurven der PL/HCT-Pellets mit verschiedenen Anteilen CaCl_2 in 0,1 N HCl ($n = 6$, Einzelkurven). Für die Übersichtlichkeit werden die Kurven nur bis zum Erreichen des Plateaus gezeigt.

Es wurde vermutet, dass diese Diskrepanz zwischen den Zerfallstests und den Freisetzungsuntersuchungen an den unterschiedlichen Untersuchungsmedien und somit den pH-Unterschieden lag. Durch den niedrigen pH-Wert von 1 kam es wahrscheinlich zu einer vollständigen Protonierung der Carboxylgruppen (der pKs-Wert der veretherten Glykolsäure liegt bei etwa 3,8 [160]), wodurch keine Abstoßung der Ketten untereinander stattfand und diese stärker miteinander wechselwirken konnten. Dadurch wurde der Zerfall vermutlich verhindert. Auch bei NaCMC-Lösungen führte eine Senkung des pH-Werts zu einer Zunahme der Wechselwirkungen zwischen den Ketten und damit zu einer Zunahme der Viskosität [161]. Zhao und Augsburgers zeigten außerdem, dass die Wasseraufnahme und die Quellung von CCS im Salzsäuren geringer ist [111]. Durch die vollständige Protonierung der Carboxylgruppen konnten die Kationen keine ionischen Wechselwirkungen mehr mit diesen ausbilden, wodurch hier die Art der Kationen und ihre Konzentration somit keine Rolle spielten.

Tabelle 14: Charakterisierungsparameter der Freisetzen der PL/HCT-Pellets in 0,1 N HCl ($n = 6$, $\bar{x} \pm s$).

Charge	MDT [min]	R^2 (Higuchi)	R^2 (Korsmeyer-Peppas)	n (Korsmeyer-Peppas)
PLHCTLacNa3	98,2 $\pm$ 5,9	0,999 $\pm$ 0,000	0,997 $\pm$ 0,001	0,70 $\pm$ 0,01
PLHCTLacCa12	91,4 $\pm$ 3,9	1,000 $\pm$ 0,000	0,996 $\pm$ 0,002	0,64 $\pm$ 0,02
PLHCTLacCa7	104,5 $\pm$ 3,0	1,000 $\pm$ 0,000	0,997 $\pm$ 0,001	0,65 $\pm$ 0,01
PLHCTLacCa2	88,9 $\pm$ 3,6	1,000 $\pm$ 0,000	0,996 $\pm$ 0,000	0,69 $\pm$ 0,01
PLHCTLacMg10	103,8 $\pm$ 3,6	1,000 $\pm$ 0,000	0,995 $\pm$ 0,000	0,69 $\pm$ 0,01

3.3.3.3 Freisetzungsuntersuchung in Phosphat-Puffer pH 6,8

Die Freisetzung in Phosphat-Puffer pH 6,8 unterschied sich deutlich von der Freisetzung in 0,1 N HCl. Abhängig von der Art der Ionen zeigten die Freisetzungskurven unterschiedliche Verläufe (**Abbildung 31 A**). Der Kurvenverlauf der PLHCTLacMg10-Pellets ähnelte im Verlauf den Freisetzungskurven in 0,1 N HCl, erreichte allerdings bereits nach 4 h ein Plateau. Die PLHCTLacNa3-Pellets zeigten eine hohe Freisetzungsrates zu Beginn der Freisetzung („burst release“), welcher vermutlich auf einen Zerfall der Pellets in mehrere Bruchstücke zurückzuführen ist. Auch die PLHCTLacCa2-Pellets zeigten eine hohe Freisetzungsrates in den ersten fünf Minuten (**Abbildung 31 B**). Das deckt sich mit den Beobachtungen aus den Zerfallstest, da diese beiden Chargen die einzigen waren, die dort vollständig zerfielen. Allerdings scheint die

Freisetzungsgeschwindigkeit nach diesem ersten Anstieg schlagartig abzunehmen und dann den Verlauf einer verlängerten Freisetzung, wie aus Matrix-Pellets, anzunehmen. Vermutlich wurde der vollständige Zerfall in den Zerfallstests durch die stärkere mechanische Belastung der Pellets gefördert und blieb hier zumindest bis zum Ende der Wirkstofffreisetzung aus. Bei PLHCTLacCa7 und PLHCTLacCa12 deutet sich eine gleichmäßige Freisetzung an, die annähernd einer Kinetik 0. Ordnung zu folgen scheint, wobei PLHCTLacCa7 zu Beginn eine langsamere Freisetzung zeigt. Nach Beendigung der Freisetzungsuntersuchungen (nach mindestens fünf Stunden) lagen bei keiner der Pelletchargen noch intakte Pellets vor, sondern nur noch Reste gequollener Bruchstücke.

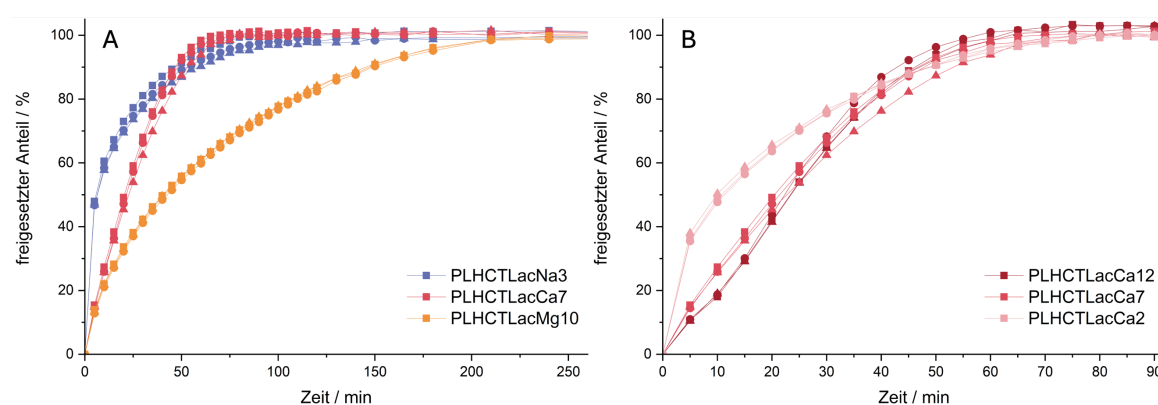


Abbildung 31: **A:** Freisetzungskurven der PL/HCT-Pellets mit verschiedenen Salzen in äquimolaren Mengen in Phosphat-Puffer pH 6,8 ($n = 3$, Einzelkurven), **B:** Freisetzungskurven der PL/HCT-Pellets mit verschiedenen Anteilen CaCl_2 in Phosphat-Puffer pH 6,8 ($n = 3$, Einzelkurven). Für die Übersichtlichkeit werden die Kurven nur bis zum Erreichen des Plateaus gezeigt.

Vergleicht man die MDT der verschiedenen Chargen (**Tabelle 15**), zeigte PLHCTLacNa3 mit 16,1 min die schnellste Freisetzung. PLHCTLacCa2 zeigte mit 18,5 min eine ähnlich schnelle Freisetzung. Die MDT der CaCl_2 -haltigen Pellets stieg mit Erhöhung des CaCl_2 -Anteils, wobei PLHCTLacCa12 und PLHCTLacCa7 eine ähnliche MDT zeigten. PLHCTLacMg10 zeigte die langsamste Freisetzung. Die Freisetzung in Phosphat-Puffer pH 6,8 verlief bei allen Chargen schneller als in 0,1 N HCl, was vermutlich an der geringeren Wasseraufnahme der CCS im Salzsäuren lag [111].

Tabelle 15: Charakterisierungsparameter der Freisetzen der PL/HCT-Pellets in Phosphat-Puffer pH 6,8 ($n = 3$, $\bar{x} \pm s$).

Charge	MDT [min]	R^2 (Higuchi)	R^2 (Korsmeyer-Peppas)	n (Korsmeyer-Peppas)
PLHCTLacNa3	$16,1 \pm 0,3$	$0,999 \pm 0,000$	$0,998 \pm 0,001$	$0,62 \pm 0,01$
PLHCTLacCa12	$25,4 \pm 0,7$	$0,995 \pm 0,001$	$0,999 \pm 0,001$	$1,06 \pm 0,04$
PLHCTLacCa7	$24,4 \pm 1,3$	$0,993 \pm 0,002$	$1,000 \pm 0,000$	$0,83 \pm 0,02$
PLHCTLacCa2	$18,5 \pm 0,5$	$0,999 \pm 0,000$	$0,999 \pm 0,001$	$0,73 \pm 0,02$
PLHCTLacMg10	$57,6 \pm 1,8$	$0,998 \pm 0,000$	$0,998 \pm 0,001$	$0,60 \pm 0,01$

3.3.3.4 Untersuchung der Freisetzungskinetiken und -mechanismen

Da die Kurvenverläufe der Freisetzen bislang nur beschrieben oder anhand ihrer MDT verglichen wurden, sollen in diesem Abschnitt die Freisetzungskinetiken der verschiedenen Pelletchargen in den unterschiedlichen Medien bestimmt werden. Darüber sollte es möglich sein, Informationen über die hauptsächlich dominierenden Freisetzungsmechanismen zu erlangen. Somit könnten auch Rückschlüsse über die Vorgänge innerhalb der Pellets gezogen werden. Da abgesehen von den Zerfallsvorgängen zu Beginn bei PLHCTLacNa3 und PLHCTLacCa2 hauptsächlich von Diffusions- und Quellungsvorgängen ausgegangen wurde, wurden alle Freisetzungskurven nach dem von Korsmeyer und Peppas eingeführten Modell untersucht [162]. Das Modell beschreibt die Freisetzung aus polymerbasierten Arzneiformen auf Grundlage verschiedener Vorgänge, darunter Diffusion, Polymerrelaxation und Quellung [163]. Aus einer einfachen Exponentialfunktion lassen sich dadurch Rückschlüsse auf die dominierende Kinetik und die Freisetzungsmechanismen schließen.

$$\frac{M_t}{M_\infty} = k * t^n$$

Gleichung 2 [162]

M_t/M_∞ ist der freigesetzte Anteil des Wirkstoffs aus der Arzneiform zum Zeitpunkt t . k ist eine Konstante, über die die Geschwindigkeit der Freisetzung beschrieben wird. Der Exponent n gibt Aufschluss über die Freisetzungskinetik und liegt bei der Freisetzung aus planen Arzneiformen zwischen 0,5 und 1, wobei ein Exponent von 0,5 einer Wurzel-Zeit-Kinetik entspricht und damit eine Diffusion als dominierenden Freisetzungsmechanismus anzeigt [162]. Nimmt n den Wert 1 an, ergibt sich eine Kinetik 0. Ordnung, welche durch die Polymerrelaxation als dominierenden Mechanismus

begründet ist. Finden beide Mechanismen ähnlich schnell statt, nimmt n einen Wert dazwischen an und man spricht von einem anomalen Transport [163]. Überträgt man das Modell auf sphärische Arzneiformen, wie Pellets, ergeben sich für n Werte zwischen 0,43 und 1 [164]. Tritt neben der Polymerrelaxation auch eine Quellung der Arzneiform auf, so verschieben sich diese Werte zu 0,43 und 0,85 [165, 166]. Um die vorherrschende Kinetik der Freisetzungsuntersuchungen zu bestimmen, wurden die Daten daher doppellogarithmisch aufgetragen (Korsmeyer-Peppas-Plot) (**Abbildung 32 A und B** und **Abbildung 33 A und B**). Da ein verzögerter Start der Freisetzung, sowie ein „burst release“ die Bestimmung der Kinetik verfälschen würde [167], wurden die Kurven von PLHCTLacNa3 und PLHCTLacCa2 in Phosphat-Puffer pH 6,8 vor dem Logarithmieren mit dem freigesetzten Anteil zum Zeitpunkt 5 min in den Ursprung verschoben. Durch den abweichenden Kurvenverlauf von PLHCTLacCa12 in Phosphat-Puffer pH 6,8 wurde hier das Gleiche mit dem freigesetzten Anteil zum Zeitpunkt 10 min vorgenommen. Da die Gültigkeit der von Korsmeyer und Peppas gefundenen Beziehung nur bis 60 % der freigesetzten Menge gilt [164], wurden nur diese Werte mit einbezogen. Für die verschobenen Kurven wurden dementsprechend die Werte bis 60 % der maximal freigesetzten Menge der verschobenen Werte berücksichtigt. Die Bestimmtheitsmaße, sowie die Werte für die Steigung n bzw. den Exponenten der nichtlogarithmierten Form sind in **Tabelle 14** und **Tabelle 15** zu finden. Zusätzlich wurden die freigesetzten Anteile als Higuchi-Plot gegen die Quadratwurzel der Zeit aufgetragen. Im Falle einer vorliegenden Wurzel-Zeit-Kinetik sollte sich hierbei eine Gerade mit einem hohen Bestimmtheitsmaß ergeben. Der Wurzel-Zeit-Zusammenhang wurde von Higuchi erstmals für suspendierte Wirkstoffpartikel in Salben [168] und später auch für feste Wirkstoffpartikel in einer festen sphärischen Matrix [169] beschrieben. Auch die Freisetzung aus MCC-Pellets folgt einer Wurzel-Zeit-Kinetik [73]. Für den Higuchi-Plot wurden ebenfalls die Werte bis 60 % der Wirkstofffreisetzung berücksichtigt. Für alle Pelletchargen in 0,1 N HCl ließen sich die Auftragungen nach Korsmeyer-Peppas und nach Higuchi gut durch eine Gerade beschreiben (**Abbildung 32**). Für den Higuchi-Plot ergab sich in fast allen Fällen ein Bestimmtheitsmaß von 1,000 (**Tabelle 14**). Das lässt auf einen hauptsächlich diffusionsbasierten Freisetzungsmechanismus schließen, so wie es für Matrixpellets beschrieben wurde, allerdings beschrieben O'Connor und Schwartz für die MCC-Pellets eine Steigung zwischen 0,4 und 0,6 in der doppellogarithmischen Auftragung [73] und nach Ritger und Peppas müsste diese bei einer rein diffusionsbasierten Freisetzung bei 0,43 liegen [164].

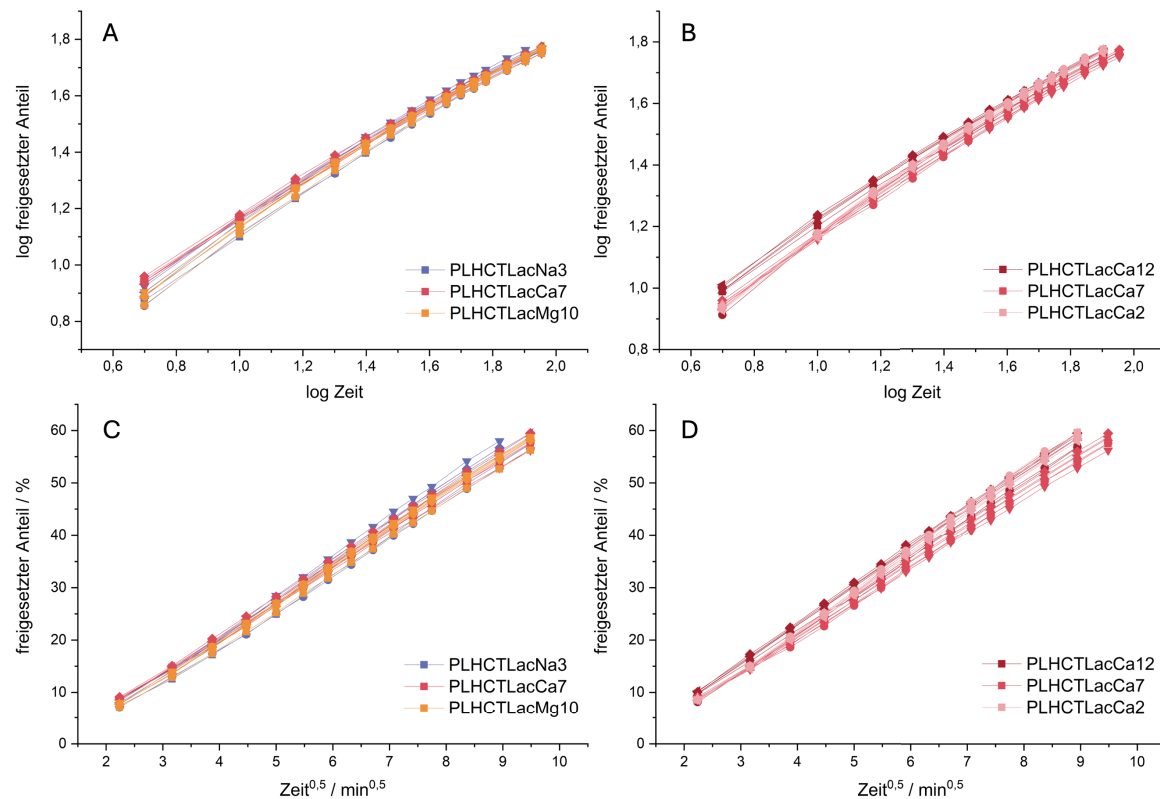


Abbildung 32: **A:** Korsmeyer-Peppas-Plot der PL/HCT-Pellets mit äquimolaren Mengen verschiedener Salze in 0,1 N HCl ($n = 6$, Einzelkurven), **B:** Korsmeyer-Peppas-Plot der PL/HCT-Pellets mit verschiedenen Anteilen von CaCl_2 in 0,1 N HCl ($n = 6$, Einzelkurven), **C:** Higuchi-Plot der PL/HCT-Pellets mit äquimolaren Mengen verschiedener Salze in 0,1 N HCl ($n = 6$, Einzelkurven), **D:** Higuchi-Plot der PL/HCT-Pellets mit verschiedenen Anteilen von CaCl_2 in 0,1 N HCl ($n = 6$, Einzelkurven).

Im Falle der Freisetzung in 0,1 N HCl lagen die Steigungen jedoch oberhalb dieses Bereichs (0,64 – 0,70), weshalb vermutlich die Diffusion nicht der alleinige geschwindigkeitsbestimmende Schritt ist, sondern auch Relaxations- bzw. Quellungsvorgänge eine Rolle spielen. Für die Freisetzungsvorgänge im Phosphat-Puffer pH 6,8 zeichnet sich ein komplexeres Bild ab. PLHCTLacMg10 zeigt im Higuchi-Plot ein hohes Bestimmtheitsmaß (**Tabelle 15**) und folgt einer Geraden (**Abbildung 33 C**). Das Gleiche gilt auch für PLHCTLacCa2 und PLHCTLacNa3 (nach anfänglichem „burst release“) (**Tabelle 15** und **Abbildung 33 C** und **D**). Die Steigung im Korsmeyer-Peppas-Plot liegt in einem ähnlichen Bereich wie die Freisetzen in 0,1 N HCl. Somit ist bei diesen Chargen vermutlich ebenfalls die Diffusion der geschwindigkeitsbestimmende Schritt, jedoch spielt auch die Quellung eine Rolle. Allerdings liegen aufgrund des anfänglichen Zerfalls vermutlich keine Kugelformen der Bruchstücke vor, weshalb die Einordnung der Exponenten nach Korsmeyer-Peppas nur annähernd erfolgen kann.

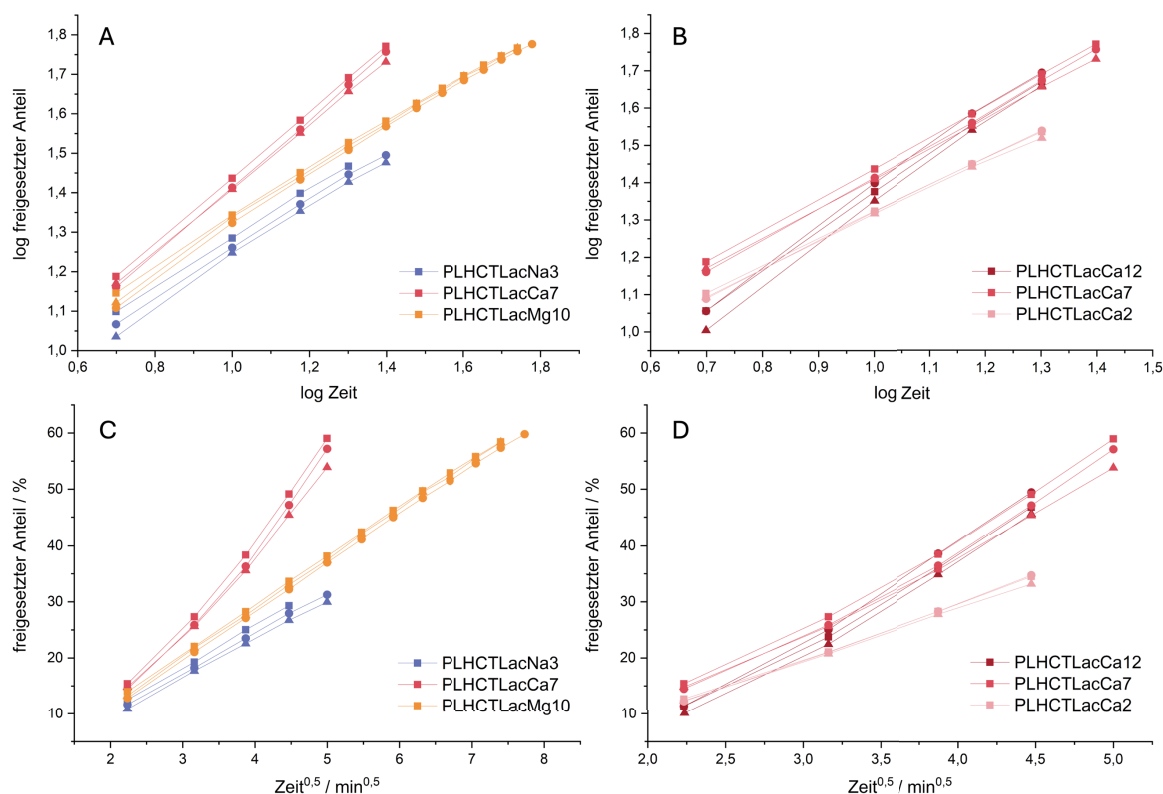


Abbildung 33: **A:** Korsmeyer-Peppas-Plot der PL/HCT-Pellets mit äquimolaren Mengen verschiedener Salze in Phosphat-Puffer pH 6,8 ($n = 6$, Einzelkurven), **B:** Korsmeyer-Peppas-Plot der PL/HCT-Pellets mit verschiedenen Anteilen von CaCl₂ in Phosphat-Puffer pH 6,8 ($n = 6$, Einzelkurven), **C:** Higuchi-Plot der PL/HCT-Pellets mit äquimolaren Mengen verschiedener Salze in Phosphat-Puffer pH 6,8 ($n = 6$, Einzelkurven), **D:** Higuchi-Plot der PL/HCT-Pellets mit verschiedenen Anteilen von CaCl₂ in Phosphat-Puffer pH 6,8 ($n = 6$, Einzelkurven).

Die Geschwindigkeit der Freisetzung verläuft hier jedoch schneller als in 0,1 N HCl, da es hier nicht zu einer Protonierung der Carboxylgruppen kommt und das Wasser durch die erhöhte Hydrophilie besser eindringen kann [111]. Die Chargen PLHCTLacCa12 und PLHCTLacCa7 weichen im Higuchi-Plot vom Geradenverlauf ab (**Abbildung 33 D**) und zeigen auch ein geringeres Bestimmtheitsmaß (**Tabelle 15**). Demnach dominieren hier vermutlich andere Mechanismen, was sich auch durch die Steigungen im Korsmeyer-Peppas-Plot zeigt. Die Steigung nimmt für PLHCTLacCa12 einen Wert von 1,06 und für PLHCTLacCa7 einen Wert von 0,83 an. Damit scheint hier die Polymerrelaxation bzw. Quellung der dominierende Freisetzungsmechanismus zu sein. Auffallend ist, dass der Exponent von PLHCTLacCa12 nahe an 1 und damit dem Wert für nicht-quellende Systeme liegt [164], wohingegen PLHCTLacCa7 nahe an 0,85 und damit dem Wert für quellende Systeme liegt [165, 166]. Durch die höhere Konzentration an CaCl₂ kommt es vermutlich zu mehr ionischen Quervernetzungen, wodurch die Quellung

der CCS verringert wird, wie es auch bei den Drehmomentkurven in **Abbildung 23** zu sehen ist. Die somit zu erwartende Kinetik 0. Ordnung bestätigt sich auch in den Verläufen der Freisetzungskurven (**Abbildung 31 B**). Obwohl bei PLHCTLacCa12 und PLHCTLacCa7 die Polymerrelaxation bzw. die Quellung langsamer abläuft als die Diffusion durch die gequollene Matrix und damit der geschwindigkeitsbestimmende Schritt zu sein scheint, ist die Freisetzungsgeschwindigkeit (nach dem Zerfall von PLHCTLacNa3 und PLHCTLacCa2) schneller als bei den anderen Chargen. Die Diffusion durch die gequollene Pelletmatrix scheint in diesem Fall also schneller abzulaufen als bei den übrigen Chargen, was durch ein geringeres Ausmaß der Quellung erklärt werden könnte.

3.3.3.5 Durchfeuchtungstest

Um die Unterschiede in den Freisetzungskinetiken und -geschwindigkeiten zu erklären, wurde die Durchfeuchtung der Pellets, wie unter 5.2.3.7 beschrieben, untersucht. Über diesen Test könnten Rückschlüsse auf die Wasseraufnahme der Pellets bei der Freisetzung geschlossen werden. Für die Pellets der Charge PLHCTLacCa2 lag die Durchfeuchtungszeit zwischen 8 s und 12 s. PLHCTLacNa3 und PLHCTLacMg10 zeigten eine vergleichbare Durchfeuchtungszeit, die zwischen 1 s und 2 s lag. Die Durchfeuchtungszeit konnte für PLHCTLacCa12 und PLHCTLacCa7 nicht bestimmt werden, da nur eine unvollständige Durchfeuchtung stattfand. Es war jedoch erkennbar, dass die Geschwindigkeit der Durchfeuchtung mit abnehmendem CaCl_2 -Anteil zunahm. Die Quellung der Pellets schien ebenfalls mit abnehmendem Anteil an CaCl_2 zuzunehmen, wurde jedoch nur visuell beurteilt. Eine starke Quellung konnte auch bei PLHCTLacNa3 und PLHCTLacMg10 beobachtet werden. Eine mögliche Erklärung für die Unterschiede in den Freisetzungskinetiken könnte demnach u.a. durch die Wasseraufnahme und Quellung der Pellets begründet werden. Im Falle der beiden Chargen mit 7 % bzw. 12 % CaCl_2 kommt es durch die Ca^{2+} -Kationen vermutlich durch eine verminderte Quellung und damit verlangsamte Wasseraufnahme. Da die Quellungsfront dadurch nur langsam voranschreitet, bestimmt diese die Geschwindigkeit der Wirkstofffreisetzung, wodurch sich annähernd eine Kinetik 0. Ordnung ergibt. Die verminderte Quellung der CCS führt vermutlich zu einer schnelleren Diffusion im Vergleich zu den anderen Chargen, sodass die Freisetzungsgeschwindigkeit (ohne Berücksichtigung des Zerfalls von PLHCTLacNa3 und PLHCTLacCa2) höher ist. Da Na^+ und Mg^{2+} eine geringere Affinität zu den Carboxylgruppen aufweisen [142] und Na^+ keine Quervernetzungen ausbilden kann, kommt es hier zu einer stärkeren Quellung, was die Wasseraufnahme beschleunigt und die Diffusion durch die gequollene Schicht vermutlich verlangsamt.

3.3.4 Zusammenfassung

Der im vorherigen Kapitel bereits festgestellte Einfluss verschiedener Kationen auf die Pelletierbarkeit von CCS und die Pelleteigenschaften wurde in diesem Kapitel mithilfe eines Modellwirkstoffs weiter beleuchtet. In allen Fällen konnten, wie auch zuvor, erfolgreich Pellets mit akzeptabler Qualität hergestellt werden. Die Pellets zeigten abhängig von der Art und der Konzentration des verwendeten Salzes verschiedene Druckfestigkeiten, die aber alle ausreichend hoch waren. Pellets, die NaCl oder nur einen geringen Anteil CaCl_2 enthielten, zerfielen als einzige Chargen vollständig innerhalb von 15 min. Pellets mit dem höchsten Anteil an CaCl_2 , sowie die MgCl_2 -haltigen Pellets zeigten hingegen keine Anzeichen eines Zerfalls. Abhängig vom Freisetzungsmedium zeigten die Pelletchargen unterschiedliche Freisetzungsverläufe, -kinetiken und -mechanismen. Alle Pelletchargen zeigten in 0,1 N HCl eine verlängerte Wirkstofffreisetzung, wobei Art und Anteil des Salzes keinen Einfluss hatten. In 0,1 N HCl zeigte keine Pelletsorte einen Zerfall während der Freisetzung. Die Diffusion war in 0,1 N HCl der geschwindigkeitsbestimmende Schritt, was zu einer Wurzel-Zeit-Kinetik führte. Wurden die Pellets bei einem pH-Wert von 6,8 freigesetzt zeigten sich abhängig von der Art und der Konzentration des Salzes unterschiedliche Verläufe der Freisetzungen. Die verschiedenen Salze und Konzentrationen begünstigten auf unterschiedliche Weise Quellungs- und Diffusionsvorgänge innerhalb der Pellets, was zu unterschiedlichen Kinetiken und Freisetzungsgeschwindigkeiten führte. Durch die Auswahl des Salzes und die Variation dessen Anteils in der Mischung ist es potenziell möglich, die Eigenschaften und das Freisetzungsprofil von CCS-Pellets gezielt zu verändern. Außerdem ist das Freisetzungsverhalten der CCS-Pellets aufgrund der Carboxylgruppen pH-Wert-abhängig.

3.4 Eignung von Carmellose-Calcium als Pelletierhilfsstoff

3.4.1 Einleitung

In den vorangegangenen Abschnitten wurde die Eignung von CCS als Pelletierhilfsstoff beschrieben. Dabei war eine wesentliche Erkenntnis, dass die alleinige Verwendung von CCS in den meisten Fällen nicht ausreichend war. Bei der Kombination von CCS mit Lac, Man und HCT war die zusätzliche Verwendung von Salzen verschiedener ein- oder zweiwertiger Metallkationen notwendig, damit die ES funktionierte. Bei einer Mischung von CCS und PZQ war die Pelletierung ohne Salzzugabe zwar möglich, die Pellets waren aber von geringerer mechanischer Stabilität. Demnach haben Kationen einen wichtigen Stellenwert für den Pelletierungsmechanismus von CCS. Ein weiterer Hilfsstoff auf Basis von CMC ist CaCMC. Im Gegensatz zu CCS handelt es sich hierbei um das Calciumsalz der CMC, welches keine kovalenten Quervernetzungen zwischen den Ketten aufweist. Dennoch kann es durch die Ca^{2+} -Kationen zu ionischen Quervernetzungen kommen, was ebenfalls zu einem quellbaren, aber schwerlöslichen Hilfsstoff führt [116, 117]. In diesem Kapitel soll die Eignung von CaCMC als Pelletierhilfsstoff beschrieben werden. Ein Vorteil könnte hier sein, dass der Stoff selbst bereits Ca^{2+} -Kationen enthält, sodass eine Pelletierung auch ohne externen Salzzusatz möglich sein könnte. Zunächst wurde die Quellbarkeit der CaCMC, sowie die Abgabe kolloidaler Partikel, wie auch schon bei CCS, überprüft. Außerdem wurde äquivalent zu CCS eine binäre Mischung von CaCMC mit DP im Messkneteter untersucht und extrudiert und sphäronisiert. Um zu überprüfen, ob die ES auch ohne Ca^{2+} -Kationen möglich ist, wurden diese Untersuchungen auch mit CMC in ihrer Säureform als Vergleich durchgeführt. CMC ist ebenfalls schwerlöslich, enthält aber keine Kationen für eine ionische Quervernetzung. Im Anschluss wurden binäre Mischungen von CaCMC mit Lac, HCT und Paracetamol (PCM) in verschiedenen Anteilen, sowie CaCMC als Reinsubstanz im MTR untersucht und extrudiert und sphäronisiert. Die erhaltenen Pellets wurden wie zuvor charakterisiert. Im Falle von HCT und PCM wurde ebenfalls die Wirkstofffreisetzung untersucht.

3.4.2 Charakterisierung und Pelletierbarkeit von Carmellose-Calcium und Carmellose

3.4.2.1 Quellung

Die Quellung der CaCMC, sowie der CMC wurde wie zuvor bestimmt (5.2.4.1). Wie auch bereits CCS zeigte CaCMC eine Verschiebung der Partikelgrößenverteilung zu größeren Partikeln (**Abbildung 34**). Es kam zu einer Quellung der Partikel, was zu einer Erhöhung des d_{50} von 54,2 μm auf 84,3 μm führte (**Tabelle 16**). Im Falle von CMC kam es nur zu

einer geringfügigen Verschiebung der Partikelgrößenverteilung. Hier wurde der d_{50} nur in geringem Maße von 52,8 μm auf 56,6 μm erhöht (**Tabelle 16**). Bei CaCMC kann das Wasser zwischen die Ketten eindringen und diese auseinanderdrängen. Aufgrund der Ca^{2+} -Kationen kommt es jedoch nur zu einer begrenzten Quellung, was zu einer Erhöhung der Partikelgröße, nicht aber zu einem vollständigen Lösen führt. In einer Untersuchung des Herstellers zeigten Tabletten mit CaCMC einen hohen Quellungsdruck. Bei Tabletten mit CMC zeigte sich ein geringer Quellungsdruck, aber dennoch eine rasche Wasseraufnahme in die Tabletten, die durch Kapillareffekte begründet wurde [170]. Aufgrund der starken Wechselwirkungen zwischen den CMC-Ketten kann demnach kaum Wasser von den CMC-Partikeln aufgenommen werden. Es ist demnach fraglich, ob CMC in der Lage ist das Wasser während der ES zu binden und umzuverteilen.

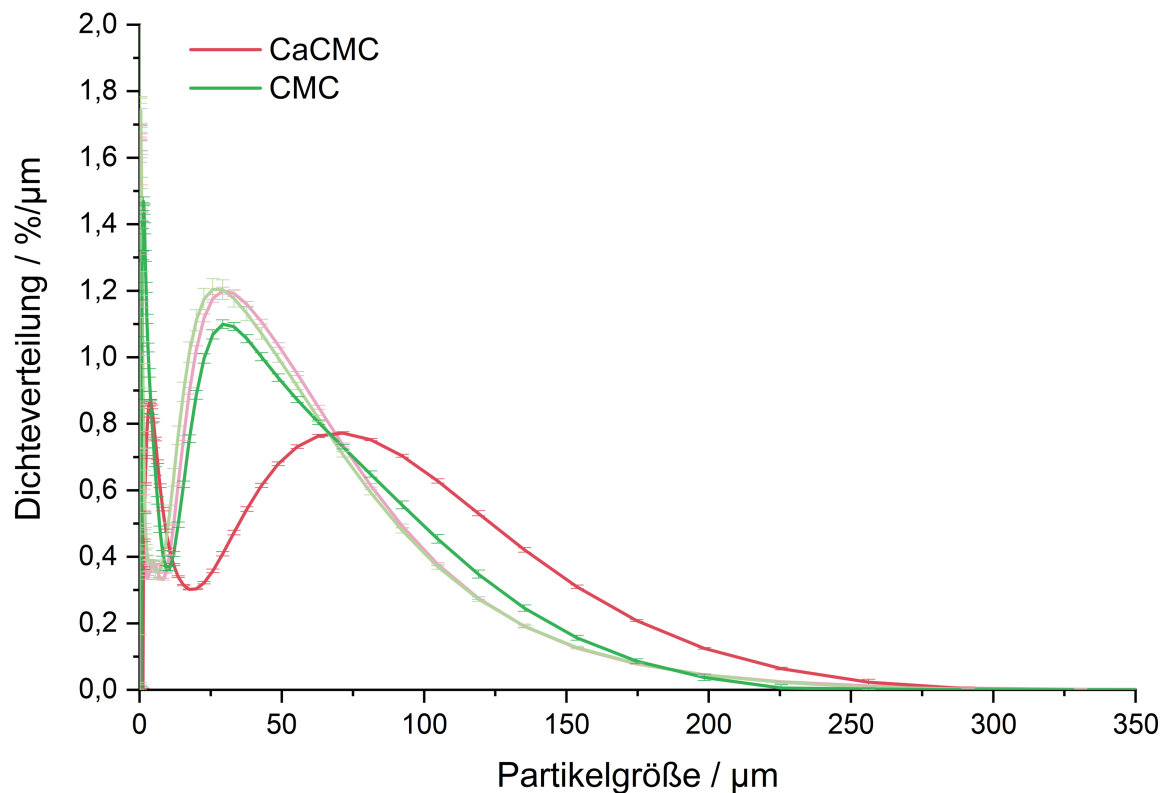


Abbildung 34: Partikelgrößenverteilungen ($\bar{x} \pm s$, $n = 3$) von CaCMC und CMC im trockenen (transparente Linien) und im in Wasser gequollenen Zustand.

Tabelle 16: Mediane Partikelgrößen der trockenen und gequollenen CaCMC- und CMC-Partikel ($\bar{x} \pm s$, $n = 3$), die daraus resultierende relative Erhöhung.

Material	d_{50} (trocken) [μm]	d_{50} (gequollen) [μm]	Rel. Erhöhung [%]
CaCMC	$54,2 \pm 0,39$	$84,3 \pm 0,40$	55,5
CMC	$52,8 \pm 1,35$	$56,6 \pm 0,67$	7,3

3.4.2.2 Nachweis kolloidaler Partikel

Der Nachweis der kolloidalen Partikel erfolgte wie in 5.2.4.4 beschrieben. Beide Materialien zeigten nach der Zentrifugation ihrer Suspensionen einen Tyndall-Effekt in ihren Überständen. Da in beiden Fällen keine kovalenten Quervernetzungen vorliegen, ist es wahrscheinlich, dass ein Teil der CMC-Ketten in Lösung gingen und somit als Molekülkolloide vorliegen. Bei CaCMC könnten diese Ketten mit den ungelösten CaCMC-Partikeln und gelösten Ca^{2+} -Kationen nach dem „reversible gel“-Modell [66] ein Netzwerk aufbauen, das der Masse die notwendige Plastizität bei ausreichend hoher mechanischer Stabilität der Extrudate verleiht.

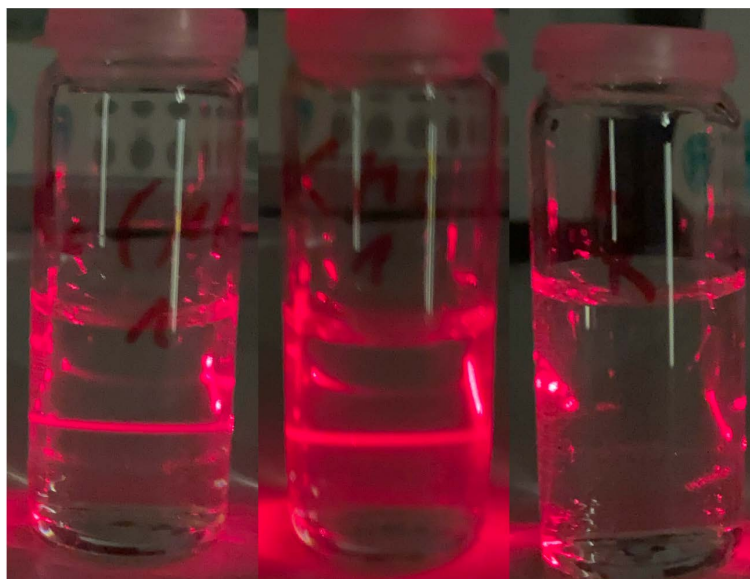


Abbildung 35: Von links nach rechts: mit dem Laser durchleuchtete Überstände der Suspensionen von CaCMC, CMC und demineralisiertes Wasser als Vergleich.

3.4.2.3 Untersuchung im Messknetter und Pelletierbarkeit

Um zu überprüfen, ob Mischungen auf CaCMC- bzw. CMC-Basis grundsätzlich extrudierbar und sphäronisierbar sind, wurden zunächst binäre Mischungen mit DP, welches bereits mit CCS erfolgreich extrudiert und sphäronisiert werden konnte, hergestellt. Die Zusammensetzungen der Mischungen und die dazugehörigen Chargencodes sind in **Tabelle 17** aufgeführt. Die Mischungen wurden wie zuvor im MTR untersucht (**Abbildung 36**). CaCMCDP zeigte einen Anstieg des Drehmoments und ein L/S_{max} bei einem ähnlichen L/S wie PLDP und erreichte ein ähnlich hohes Drehmoment. CMCDP zeigte nur einen geringen Anstieg des Drehmoments bei einem niedrigen L/S. Aufgrund der geringeren Quellbarkeit des CMC kommt es bereits bei geringeren L/S zu einem Flüssigkeitssättigungsgrad von 1. Das niedrige maximale Drehmoment ist

vermutlich ebenfalls durch die geringe Quellbarkeit und damit durch ein geringeres Volumen der angefeuchteten Mischung zu begründen. CaCMCDP konnte erfolgreich extrudiert und sphäronisiert werden (**Abbildung 37**). Da die Herstellung der CaCMCDP Charge im Rahmen von Vorversuchen hergestellt wurde, betrug die Sphäronisationsgeschwindigkeit 12,15 m/s und wich damit von 5.2.1.4 (8,4 m/s) ab. Bei CMCDP lief die Extrusion ähnlich wie bei CCS in Kombination mit den dreiwertigen Kationen ab. Während des Prozesses kam es unter Austreten von Flüssigkeit zu einem Anstieg des Drucks bis der Extruder blockierte. Die CMC war also nicht in der Lage die Migration des Wassers während der Extrusion zu kontrollieren, wodurch das Wasser ausgepresst wurde und der Masse die notwendige Plastizität für die Extrusion fehlte. CMC scheint demnach im Gegensatz zu CaCMC nicht als Pelletierhilfsstoff für die ES geeignet zu sein.

Tabelle 17: Zusammensetzung der Pulvermischungen von CaCMC und CMC mit DP.

	CaCMCDP	CMCDP
CaCMC [%]	50	
CMC [%]		50
DP [%]	50	50

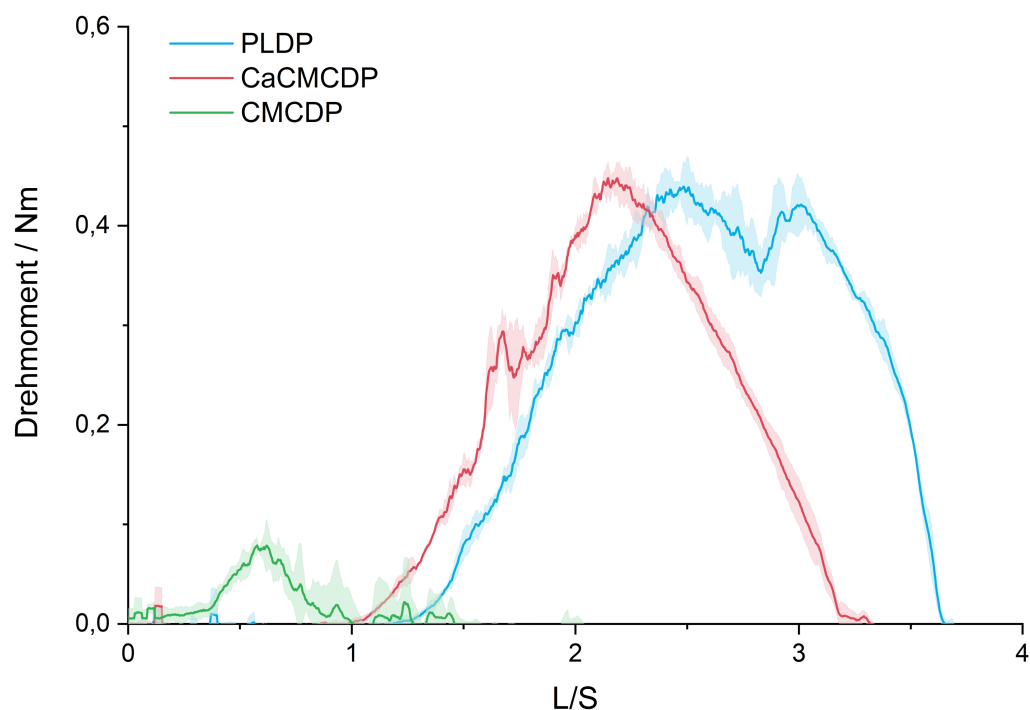


Abbildung 36: Drehmomentkurven der verschiedenen binären Mischungen von CaCMC und CMC mit DP und PLDP als Vergleich (gleitende Mittelwerte, $\bar{x} \pm s$, $n = 3$).

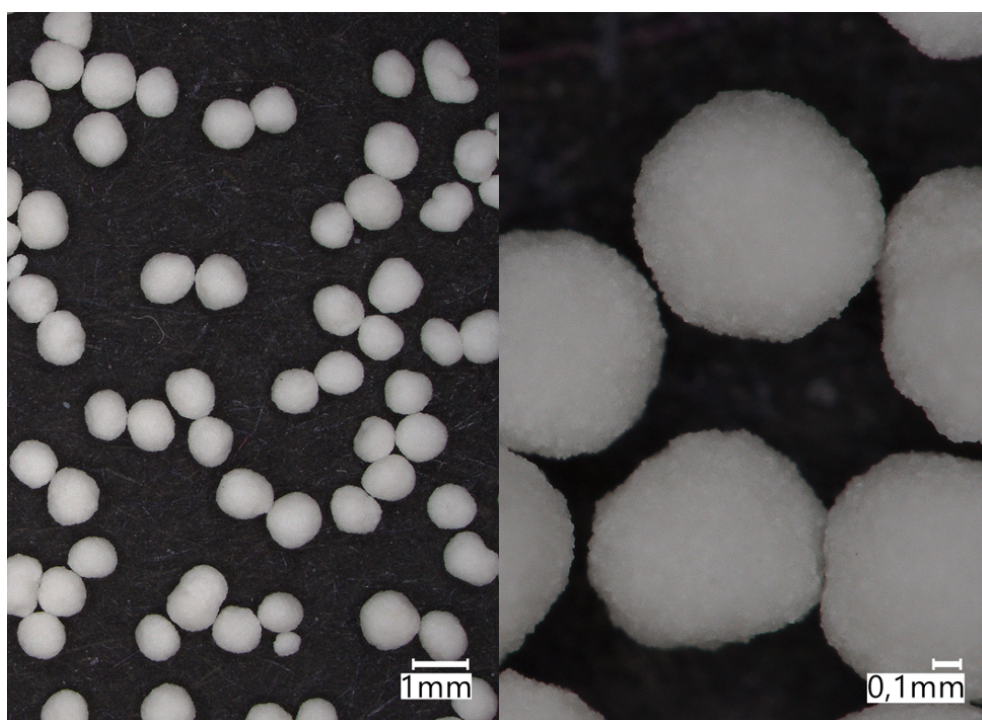


Abbildung 37: Mikroskopische Aufnahmen der CaCMC/DP-Pellets bei einem L/S von 2,38.

3.4.3 Vergleich verschiedener binärer Mischungen mit Carmellose-Calcium

3.4.3.1 Übersicht

Es wurden binäre Mischungen von CaCMC mit drei verschiedenen Füll- bzw. Modellwirkstoffen in verschiedenen Anteilen hergestellt, darunter Lac und HCT, welche bereits zuvor in binären Mischungen mit CCS getestet wurden, sich aber ohne Zusatz bestimmter Salze nicht pelletieren ließen. So sollte überprüft werden, ob im Falle von CaCMC auf den Zusatz der Salze aufgrund der bereits vorhandenen Ca^{2+} -Kationen verzichtet werden könnte. Zusätzlich wurde PCM als Modellwirkstoff mit einer besseren Löslichkeit als HCT ausgewählt (**Tabelle 26**). Es wurde außerdem untersucht, ob sich CaCMC als Reinstoff extrudieren und sphäronisieren lässt, was für CCS nicht der Fall war. Anhand der beiden Modellwirkstoffe sollte die Wirkstofffreisetzung aus den CaCMC-Pellets untersucht werden. Die Zusammensetzung und Chargencodes der untersuchten Mischungen sind in **Tabelle 18** aufgeführt.

3.4.3.2 Untersuchung im Messkneter und Extrusion und Sphäronisation

Sowohl das maximale Drehmoment als auch das $L/S_{\max}$ waren vom Anteil der CaCMC in der Mischung (**Tabelle 19**) abhängig. Aufgrund der starken Quellung der CaCMC und der damit verbundenen hohen Wasseraufnahme kam es unabhängig vom verwendeten Füll- oder Wirkstoff mit steigendem Anteil der CaCMC zu einer Verschiebung der Kurve zu höheren L/S (**Abbildung 38**). In 3.2.3.2 führte eine verminderte Wasseraufnahme der CCS durch Kationeneinfluss zu einer Linksverschiebung der Kurve, da bereits bei geringeren L/S höhere Flüssigkeitssättigungsgrade erreicht wurden. In diesem Fall führt ein verminderter CaCMC-Anteil zu einer weniger stark ausgeprägten Wasseraufnahme durch Quellung, weshalb auch hier bei geringeren L/S eine vollständige Flüssigkeitssättigung erreicht wird. Für MCC ist ebenfalls bekannt, dass mit steigendem Anteil in der Mischung die benötigte Flüssigkeitsmenge und das maximale Drehmoment zunehmen [171, 172]. Zwischen dem $L/S_{\max}$ und dem Anteil der CaCMC lag unabhängig vom Füll- bzw. Wirkstoff ein linearer Zusammenhang vor (**Abbildung A 8 A**). Es wurde vermutet, dass auch der L/S_{opt} der Mischungen eine lineare Beziehung zum Anteil der CaCMC zeigt, da der Feuchtebedarf einer Mischung bei der ES mit dem Anteil des Pelletierhilfsstoffs korreliert [72, 128]. Alle Mischungen ließen sich, wie unter 5.2.1 beschrieben, erfolgreich extrudieren und sphäronisieren. Im Gegensatz zur CCS eignete sich CaCMC auch ohne Salzzusatz als Pelletierhilfsstoff. Die jeweiligen L/S_{ES} sind in **Tabelle 19** aufgeführt. Auffällig ist, dass das L/S_{ES} bei geringeren Anteilen von CaCMC unterhalb von $L/S_{\max}$ liegt, bei höheren Anteilen von CaCMC jedoch höhere Werte annimmt. Dieser Zusammenhang zwischen $L/S_{\max}$ und L/S_{ES} ist auch in **Abbildung A 8 B** dargestellt. Vermutlich kommt es durch die hohe Krafteinwirkung im Messkneter zu einem Auspressen der CaCMC-Partikel, was insbesondere bei hohen Anteilen dieser zu einem starken Anstieg des Flüssigkeitssättigungsgrads führt, wodurch das Suspensionsstadium erreicht wird. Demnach lässt sich das L/S_{opt} nicht genau durch das $L/S_{\max}$ vorhersagen. Jedoch zeigte sich, wie erwartet wurde, ein linearer Zusammenhang zwischen dem L/S_{ES} und dem Anteil an CaCMC (**Abbildung A 8 C**), sodass eine Vorhersage des L/S_{opt} weiterer Mischungen anhand dieses Zusammenhangs möglich sein sollte.

Tabelle 18: Zusammensetzung der Pulvermischungen der verschiedenen CaCMC-Mischungen.

	CaCMC [%]	Lac [%]	HCT [%]	PCM [%]
CaCMCLac (25:75)	25	75		
CaCMCLac (50:50)	50	50		
CaCMCLac (75:25)	75	25		
CaCMCHCT (25:75)	25		75	
CaCMCHCT (50:50)	50		50	
CaCMCHCT (75:25)	75		25	
CaCMCPCM (25:75)	25			75
CaCMCPCM (50:50)	50			50
CaCMCPCM (75:25)	75			25
CaCMC	100			

Tabelle 19: Charakteristika der CaCMC-Pellets aus verschiedenen binären Mischungen.

	L/S _{max}	L/S _{ES}	AR ₅₀	AR < 1,2 [%]	AR < 1,1 [%]	d ₅₀ [mm]	10%- Int. [%]
CaCMCLac (25:75)	1,22	1,10	1,16	67	25	1,50	46,8
CaCMCLac (50:50)	2,07	2,00	1,13	78	32	1,35	60,9
CaCMCLac (75:25)	2,76	2,90	1,12	86	40	1,36	65,4
CaCMCHCT (25:75)	1,43	1,25	1,11	89	47	1,41	65,8
CaCMCHCT (50:50)	2,19	2,00	1,12	86	40	1,26	65,7
CaCMCHCT (75:25)	2,70	3,17	1,12	81	37	1,26	61,7
CaCMCPCM (25:75)	1,54	1,25	1,10	92	54	1,63	61,7
CaCMCPCM (50:50)	2,30	2,20	1,12	74	39	1,35	40,5
CaCMCPCM (75:25)	2,89	3,27	1,12	75	38	1,28	47,5
CaCMC	3,49	4,00	1,13	76	33	1,34	57,4

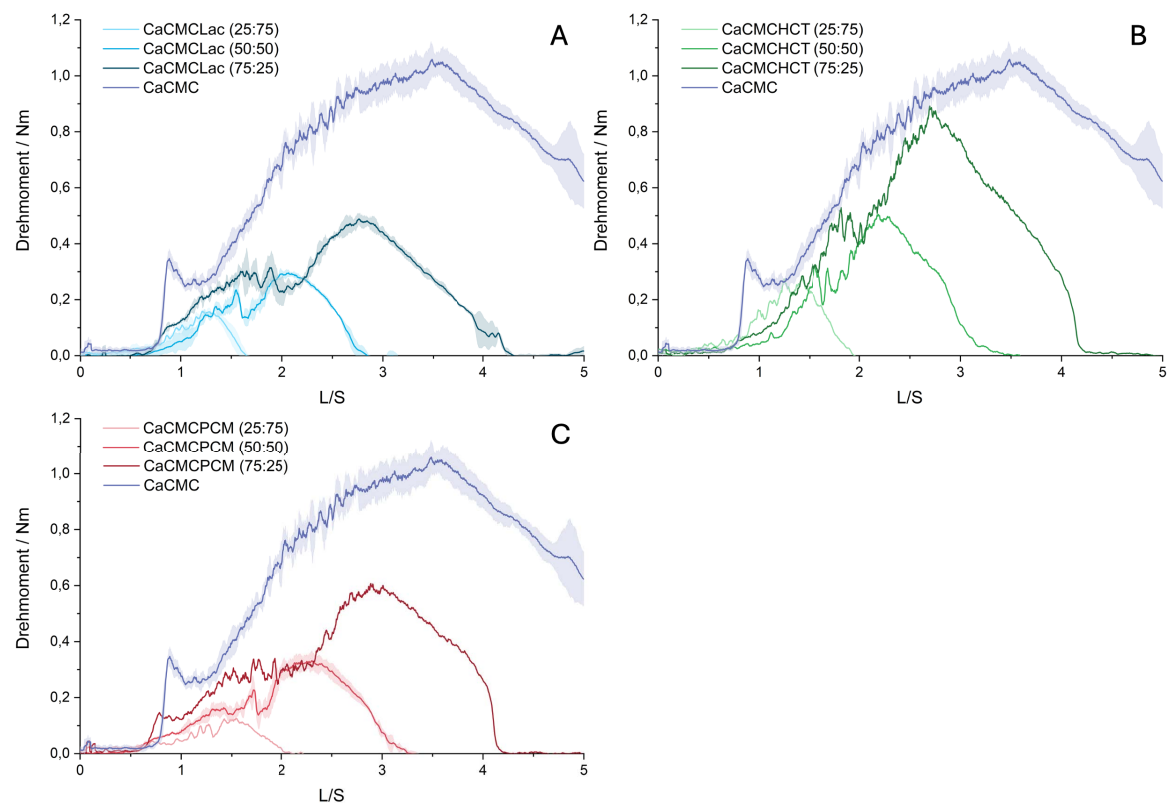


Abbildung 38: **A:** Drehmomentkurven der CaCMC/Lac-Mischungen (gleitende Mittelwerte, $\bar{x} \pm s$, $n = 3$), **B:** Drehmomentkurven der CaCMC/HCT-Mischungen (gleitende Mittelwerte, $n = 1$), **C:** Drehmomentkurven der CaCMC/PCM-Mischungen (gleitende Mittelwerte, $\bar{x} \pm s$, $n = 3$ (50:50) bzw. $n = 1$ (25:75 und 75:25)). Jeweils mit CaCMC (gleitende Mittelwerte, $\bar{x} \pm s$, $n = 3$) als Vergleich.

3.4.3.3 Pelletgröße und -form

In **Abbildung 39** sind mikroskopische Aufnahmen der Pellets aller CaCMC-Chargen zu sehen. Es ist zu erkennen, dass die Pellets sich je nach Charge in ihrer Form unterscheiden. So zeigen bspw. die Pellets der Mischung CaCMCLac (25:75) oftmals noch eine Hantelform, was darauf hindeutet, dass die Ausrundung nicht vollständig war. Das ist auch in **Abbildung 40 A** und **D** zu erkennen, welche die Summenverteilungen, sowie die AR der verschiedenen Pelletchargen zeigt. Hier zeigt CaCMCLac (25:75) eine breite Verteilung des AR, sowie einen höheren Anteil größerer und kleinerer Pellets als die Pellets der anderen CaCMCLac-Mischungen. Bei dieser Mischung hätte vermutlich ein höheres L/S zu besseren Ergebnissen geführt. Alle Pellets zeigen ein akzeptables AR_{50} unter 1,2. Ein AR_{50} unter 1,1 erreichte hingegen nur CaCMCPCM (25:75). CaCMCLac (25:75) zeigt mit 1,16 das höchste AR_{50} und weist ein 10 %-Intervall auf, das mit 46,8 % nicht als gut zu bewerten ist. Auch für CaCMCPCM (50:50) und CaCMCPCM (75:25)

ergaben sich Werte unter 50 % für das 10 %-Intervall (**Tabelle 19**), was an der breiten Verteilung der Pelletgröße liegt (**Abbildung 40 C**). Der AR_{50} , die Breite der Verteilung des AR und das 10 %-Intervall zeigten keinen eindeutigen Trend in Abhängigkeit vom Anteil der CaCMC. Im Falle der CaCMCLac-Pellets deutet sich mit zunehmendem CaCMC-Anteil eine bessere Qualität der Pellets an, für CaCMCPCM zeigt sich ein gegenläufiger Trend. Demnach sind die Unterschiede in den Pelletgüten nicht auf den Anteil an CaCMC zurückzuführen, sondern auf die Herstellungsparameter. Wie in 3.1.4 für CCS gezeigt, sind die Qualitätsmerkmale der Pellets stark vom L/S und den Sphäronisationsparametern abhängig. Für CaCMC ist eine ähnliche Abhängigkeit zu vermuten. Da in dieser Versuchsreihe die Sphäronisationsparameter aus den vorangegangenen CCS-Versuchen übernommen wurden, könnte es sein, dass diese nicht optimal für die verschiedenen CaCMC-Mischungen waren. Außerdem müsste für manche Mischungen vermutlich das L/S optimiert werden.

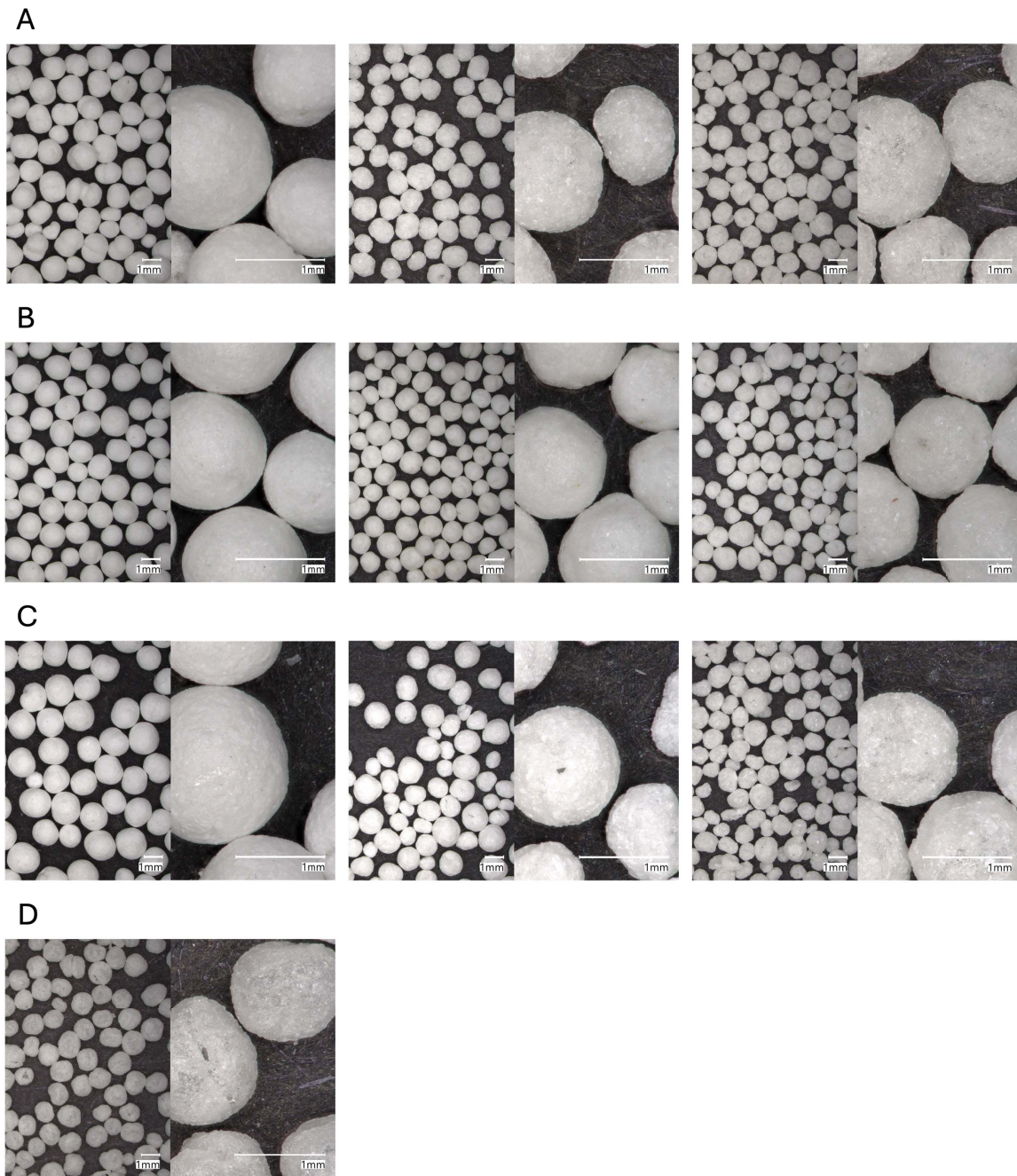


Abbildung 39: Mikroskopische Aufnahmen der verschiedenen CaCMC-Pellets **A:** CaCMCLac (von links nach rechts mit zunehmendem CaCMC-Anteil; **B:** CaCMCHCT (von links nach rechts mit zunehmendem CaCMC-Anteil); **C:** CaCMCPCM (von links nach rechts mit zunehmendem CaCMC-Anteil); **D:** CaCMC.

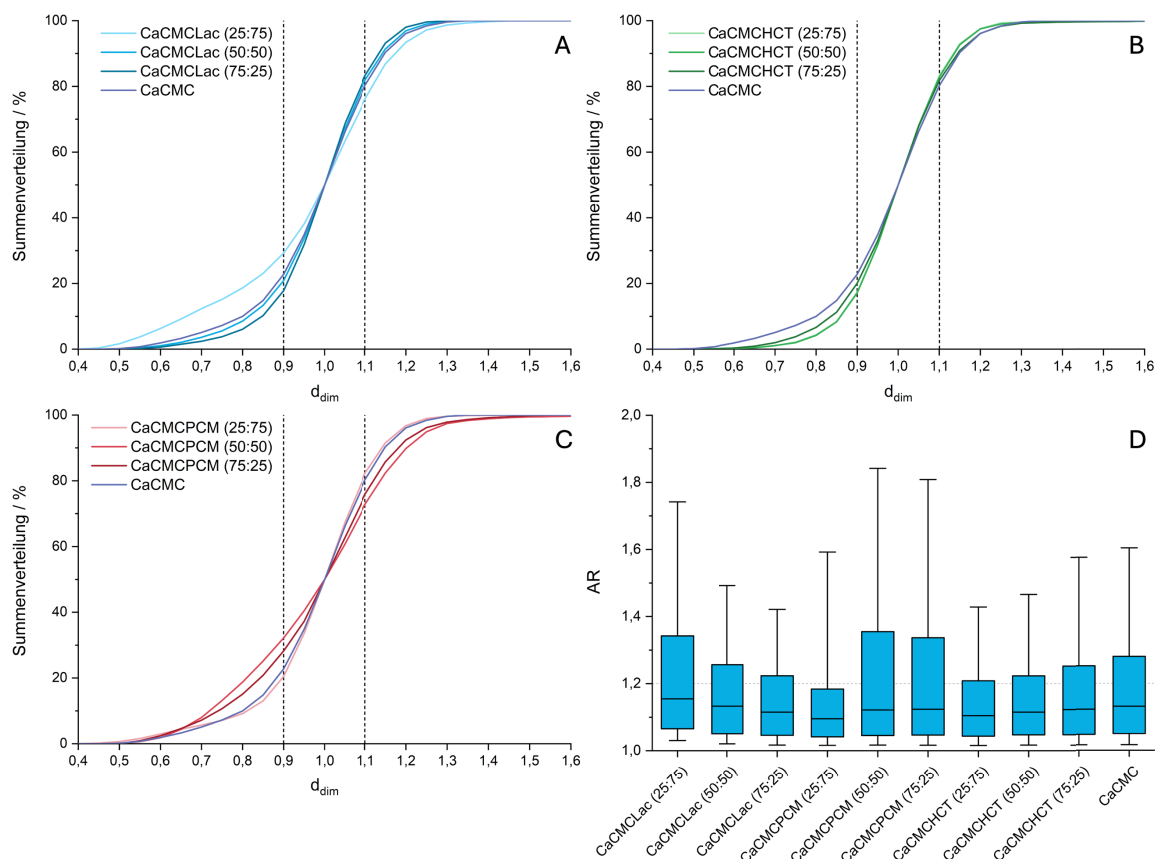


Abbildung 40: **A:** Summenverteilungen (Q0) des d_{dim} der CaCMCLac-Pellets, **B:** Summenverteilungen (Q0) des d_{dim} der CaCMCHCT-Pellets, **C:** Summenverteilungen (Q0) des d_{dim} der CaCMPCM-Pellets ($n = 1$, jeweils komplette Charge). Die gestrichelten Linien markieren das 10%-Intervall, **D:** AR der CaCMC-Pellets aller Mischungen (1%-, 10%-, 50%-, 90%- und 99%-Quantil, $n = 1$, jeweils komplette Charge). Die Pellets aus reiner CaCMC sind jeweils als Vergleich abgebildet.

3.4.3.4 Druckfestigkeiten und Zerfall

Alle Pelletchargen mit einem CaCMC-Anteil von 25 % zeigten eine Druckfestigkeit von unter 1 MPa, wobei die Druckfestigkeit von CaCMPCM (25:75) sogar unter 0,5 MPa lag. Die mechanische Stabilität der Pellets kann nicht als ausreichend bewertet werden, da eine Druckfestigkeit von mindestens 0,5 MPa bis 1 MPa als ausreichend hoch angesehen wird [84]. Unabhängig vom Füll- oder Wirkstoff stieg die Druckfestigkeit mit zunehmendem CaCMC-Anteil, wobei CaCMCLac (50:50) und CaCMCLac (75:25) eine ähnlich hohe Druckfestigkeit zeigten.

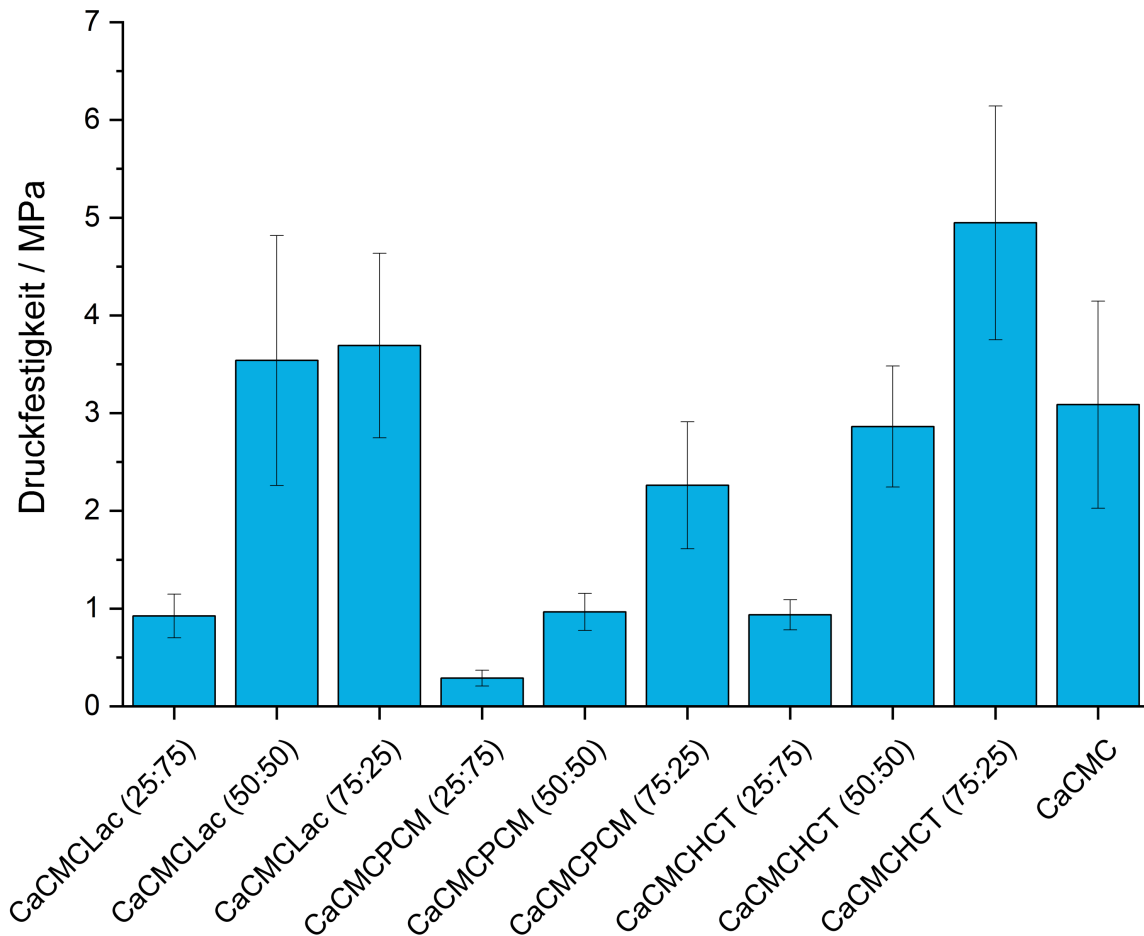


Abbildung 41: Druckfestigkeiten der CaCMC-Pellets der verschiedenen binären Mischungen, sowie der reinen CaCMC-Pellets ($\bar{x} \pm s$, $n = 50$).

Durch die hohe Löslichkeit von Lac ist es denkbar, dass diese bei der Trocknung der Pellets rekristallisierte, was der Pelletmatrix Stabilität verlieh. Für Pellets aus einer polymorphen Form der MCC, der MCC II, wurde ebenfalls vermutet, dass eine Rekristallisation von Lac zu einer stabileren Pelletmatrix führte [80]. Im Fall von CaMCLac (25:75) reichte die Menge an CaCMC vermutlich nicht aus, um eine stabile Pelletmatrix auszubilden, was die deutlich geringere Druckfestigkeit im Vergleich zu CaMCLac (50:50) und CaMCLac (75:25) erklären würde. Ein Zusammenhang zwischen dem Anteil an Pelletierhilfsstoff und der Druckfestigkeit ist auch für andere Pelletierhilfsstoffe, wie bspw. MCC [128] oder Chitosan [135] bekannt. Auffällig ist außerdem, dass die Pellets aus reiner CaCMC trotz dieses Zusammenhangs nicht die höchste Druckfestigkeit aufwiesen. Dies lässt sich vermutlich durch die hohe Wassermenge und damit eine starke Schrumpfung bei der Trocknung erklären. In **Abbildung 39 D** ist erkennbar, dass die CaCMC-Pellets durch die Schrumpfung bedingt

Risse aufwiesen und teilweise aufplatzten. Dadurch wiesen die Pellets eine geringere mechanische Stabilität auf als bspw. die Pellets, die noch etwa 25 % HCT bzw. Lac enthielten. Keine Pelletcharge zeigte innerhalb von 15 min Anzeichen eines Zerfalls und die Pellets waren im Anschluss noch intakt. Es war daher zu erwarten, dass die Freisetzung aus den Pellets hauptsächlich durch Diffusion ablaufen würde.

3.4.3.5 Gehaltsbestimmung der wirkstoffhaltigen Pellets

Die Bestimmung der Wirkstoffgehalte erfolgte nach 5.2.3.5. Alle CaCMC-Pellets zeigten unabhängig vom Wirkstoff einen verminderten Wirkstoffgehalt in vergleichbarem Ausmaß (**Tabelle 20**). Es ist wahrscheinlich, dass der Mindergehalt wie auch schon bei den wirkstoffhaltigen CCS-Pellets auf einen erhöhten Wassergehalt der getrockneten Pellets im Vergleich zur Pulvermischung zurückzuführen ist. In dieser Untersuchung wurde der Wassergehalt der Pellets jedoch nicht bestimmt.

Tabelle 20: Wirkstoffgehalt (n = 1) der verschiedenen CaCMC-Pellets.

Charge	Wirkstoffgehalt [%]
CaCMCHCT (25:75)	93,2
CaCMCHCT (50:50)	91,6
CaCMCHCT (75:25)	87,6
CaCMCPCM (25:75)	92,4
CaCMCPCM (50:50)	89,9
CaCMCPCM (75:25)	88,1

3.4.3.6 Freisetzungsuntersuchung

Wie zuvor wurde die freigesetzte Wirkstoffmenge im Folgenden um den ermittelten Gehalt korrigiert. Die Untersuchung der Wirkstofffreisetzung erfolgte in 0,1 N HCl für die HCT-haltigen Pellets bzw. in Phosphatpuffer pH 5,8 für die PCM-haltigen Pellets, wie in 5.2.3.6 beschrieben. Die vollständige Freisetzung des PCM aus den Pellets erfolgte in allen Fällen in unter 30 min, weshalb man hier nach Definition der Monografie 5.17.1 des Ph. Eur. [12] von einer unmittelbaren Wirkstofffreisetzung sprechen kann (**Abbildung 42 B**). Bei den PCM-haltigen Pellets betrug die MDT, die wie bereits in 3.3.3.2 berechnet wurde, zwischen 2 min und 8 min (**Tabelle 21**). Dennoch ist aufgrund des ausgebliebenen Zerfalls und anhand des Verlaufs der Freisetzungskurve zu vermuten, dass die Wirkstofffreisetzung durch die Diffusion durch die Pelletmatrix erfolgte. Die vollständige Freisetzung von PCM aus zerfallenden Pellets, wie bspw. aus κ -Carrageenan oder CPVP,

erfolgte innerhalb von 5 min [72, 85]. Die schnelle Freisetzung des PCM ist daher mit dessen hoher Löslichkeit (**Tabelle 26**) zu begründen, da nach Higuchi die Freisetzungsgeschwindigkeit mit der Sättigungskonzentration ansteigt [168, 169]. Die Dauer der Wirkstofffreisetzung stieg bei beiden Wirkstoffen mit steigendem Wirkstoffanteil bzw. abnehmenden Anteil von CaCMC. Die CaCMCHCT-Pellets zeigten eine verlängerte Wirkstofffreisetzung (**Abbildung 42 A**). Somit lag die Gesamtdauer der Freisetzung bei den HCT-haltigen Pellets etwa zwischen 6 h und 19 h. Die MDT lag zwischen 74 min und 242 min. Die langsame Freisetzung ist einerseits durch die geringe Löslichkeit des HCT begründet. Es wäre jedoch auch denkbar, dass der pH-Wert des Mediums eine Rolle spielte. Um eine teilweise Dissoziation des HCT zu verhindern, wurde 0,1 N HCl als Freisetzungsmedium verwendet, wie von der USP für HCT-Tabletten vorgegeben [173]. Dadurch könnte die Wasseraufnahme in die Pellets, wie in 3.3.3.2 und 3.3.3.3 beschrieben, verringert worden sein, was ebenfalls die Freisetzungsgeschwindigkeit verringern würde. Die CaCMC-Pellets zeigten somit deutliche Unterschiede in ihrem Freisetzungsverhalten verglichen mit MCC-Pellets aus binären Mischungen mit Wirkstoff. Nach Higuchi ist für eine inerte Matrix der freigesetzte Wirkstoffanteil unabhängig von dem Wirkstoffanteil in der Matrix [169]. Für MCC-Pellets aus binären Mischungen mit Wirkstoff wurde diese Unabhängigkeit gezeigt [73]. Auch die Wirkstofffreisetzung aus Pellets auf Basis eines Gemischs verschiedener Mono- Di- und Triglyceride zeigte eine Freisetzung, die unabhängig vom Wirkstoffanteil in den Pellets war [174]. Die Freisetzung aus den CaCMC-Pellets scheint sich also nicht durch eine inerte Matrix beschreiben lassen, somit ist davon auszugehen, dass der variierende Anteil an CaCMC einen Einfluss auf die Freisetzung hatte. In der Literatur führte eine Erhöhung des HPMC-Anteils bei Matrixtabletten zu einem dichteren gequollenen Polymernetzwerk, was die Diffusion des Wirkstoffs behinderte und somit die Wirkstofffreisetzung verlangsamte [175]. Im Falle der CaCMC-Pellets war jedoch genau das Gegenteil der Fall. Mit steigendem CaCMC-Anteil kam es zu einer Beschleunigung der Freisetzung. Um Aufschluss über die Freisetzungskinetik und damit über die dominierenden Vorgänge bei der Freisetzung zu bekommen, wurden wie bereits in 3.3.3.4 der Korsmeyer-Peppas- und der Higuchi-Plot angewendet (**Abbildung 42 A und B**). **Tabelle 21** zeigt die jeweiligen ermittelten Parameter. Aufgrund der schnellen Freisetzung der CaCMCPCM-Pellets wurden nur wenige Datenpunkte unterhalb von 60 % Wirkstofffreisetzung erhalten, weshalb hier auf eine Auftragung und Auswertung der beiden Plots verzichtet wurde. Alle Chargen der CaCMCHCT-Pellets zeigen eine hohe Anpassungsgüte im Higuchi-Plot und scheinen demnach einer Wurzel-Zeit-Kinetik zu folgen, was die Diffusion als geschwindigkeitsbestimmenden Mechanismus vermuten lässt. Im

Korsmeyer-Peppas-Plot ergaben sich Steigungen, die zwischen 0,68 und 0,71 lagen. Demnach scheint die Freisetzung nicht ausschließlich durch Diffusion stattzufinden. Auch Relaxation- bzw. Quellungsvorgänge scheinen eine Rolle zu spielen. Es lässt sich somit ein ähnlicher Freisetzungsmechanismus vermuten, wie bei den CCS-Pellets in 0,1 N HCl (3.3.3.4). Da kein Zerfall der Pellets stattfand, diffundiert der Wirkstoff durch die Pelletmatrix. Um eine Begründung für den Einfluss des CaCMC-Anteils auf die Freisetzungsgeschwindigkeit zu finden, wurde die Durchfeuchtung der Pellets untersucht.

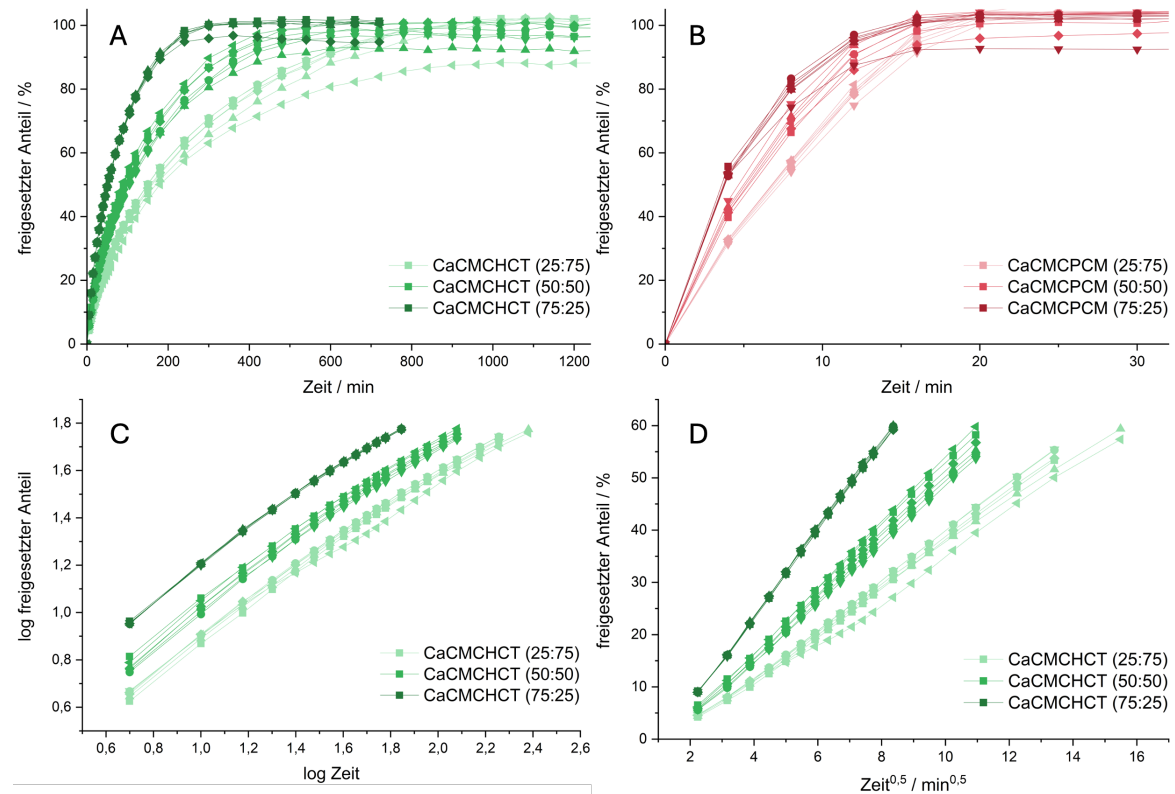


Abbildung 42: **A:** Freisetzungskurven der CaCMCHCT-Pellets mit verschiedenen Anteilen in 0,1 N HCl ($n = 6$, Einzelkurven), **B:** Freisetzungskurven der CaCMCPCM-Pellets mit verschiedenen Anteilen in Phosphatpuffer pH 5,8 ($n = 6$, Einzelkurven). Für die Übersichtlichkeit werden die Kurven nur bis zum Erreichen des Plateaus gezeigt. **C:** Korsmeyer-Peppas-Plot der CaCMCHCT-Pellets mit verschiedenen Anteilen in 0,1 N HCl ($n = 6$, Einzelkurven), **D:** Higuchi-Plot der CaCMCHCT-Pellets mit verschiedenen Anteilen in 0,1 N HCl ($n = 6$, Einzelkurven).

Tabelle 21: Charakterisierungsparameter der Freisetzen der CaCMC-Pellets ($n = 6$, $\bar{x} \pm s$).

Charge	MDT [min]	R^2 (Higuchi)	R^2 (Korsmeyer-Peppas)	n (Korsmeyer-Peppas)
CaCMCHCT (25:75)	$241,7 \pm 14,2$	$0,999 \pm 0,002$	$0,995 \pm 0,002$	$0,68 \pm 0,02$
CaCMCHCT (50:50)	$139,1 \pm 6,6$	$1,000 \pm 0,000$	$0,994 \pm 0,001$	$0,70 \pm 0,01$
CaCMCHCT (75:25)	$73,9 \pm 2,1$	$1,000 \pm 0,000$	$0,995 \pm 0,001$	$0,71 \pm 0,01$
CaCMCPCM (25:75)	$8,0 \pm 0,3$	-	-	-
CaCMCPCM (50:50)	$6,2 \pm 0,2$	-	-	-
CaCMCPCM (75:25)	$2,0 \pm 0,1$	-	-	-

3.4.3.7 Durchfeuchtungstest

Wie auch schon für die CCS-HCT-Pellets wurden die wirkstoffhaltigen CaCMC-Pellets dem Durchfeuchtungstest (5.2.3.7) unterzogen. Dabei zeigten insbesondere die Wirkstoffe einen großen Einfluss auf die Durchfeuchtungszeit. Pellets, die den Wirkstoff PCM enthielten, zeigten eine kurze Durchfeuchtungszeit, die bei einem PCM-Anteil von 50 % und 75 % unter 1 s lag. Bei 25 % PCM-Anteil erhöhte sich die Zeit auf 1 s bis 4 s. Bei den HCT-haltigen Pellets, dauerte die Durchfeuchtung deutlich länger. So lag die Durchfeuchtungszeit bei einem HCT-Anteil von 75 % zwischen 2:58 min und 5:27 min. Bei 25 %- bzw. 50 %-Anteil von HCT fand keine vollständige Durchfeuchtung statt. Dementsprechend kam es zu einer besseren Durchfeuchtung der Pellets, wenn ein höherer Anteil HCT enthalten war. Es war außerdem erkennbar, dass die Quellung mit steigendem CaCMC-Anteil bzw. sinkendem Wirkstoffanteil abzunehmen schien. Es ist wahrscheinlich, dass die Pellets mit steigendem Anteil der CaCMC aufgrund des höheren L/S_{ES} ein stärkeres Schrumpfen bei der Trocknung durchliefen, was zu stärkeren Wechselwirkungen innerhalb der Pelletmatrix führte. Das ist auch daran erkennbar, dass der d_{50} der Pellets mit dem geringsten CaCMC-Anteil am höchsten war (**Tabelle 19**) und dass die Druckfestigkeit der Pellets mit steigendem CaCMC-Anteil zunahm (**Abbildung 41**). Durch die stärkeren Wechselwirkungen kam es vermutlich zu einer verminderten Quellung der Pellets während der Freisetzung, wodurch die Diffusion durch die gequollene

Matrix beschleunigt wurde. Das könnte zum einen an einem kürzeren Diffusionsweg und zum anderen an dem weniger dichten Netzwerk aus gequollener CaCMC liegen. Dadurch lässt sich die zunehmende Freisetzungsgeschwindigkeit durch den zunehmenden CaCMC-Anteil erklären.

3.4.4 Zusammenfassung

In diesem Kapitel wurde die Eignung von CaCMC als Pelletierhilfsstoff aufgezeigt. Im Gegensatz zu CCS war es nicht notwendig ein Salz in die Pulvermischungen zu integrieren, sodass auch Pellets aus binären Mischungen mit Lac und HCT, sowie Pellets, die nur aus CaCMC bestanden, hergestellt werden konnten, was mit CCS nicht möglich war. Die hergestellten Pellets zeigten akzeptable Form und Größenverteilung und zeigten Druckfestigkeiten, die abhängig vom verwendeten Füll- bzw. Wirkstoff und vom Anteil der CaCMC waren. Die Pellets aller Chargen zerfielen nicht und zeigten eine Freisetzung, die hauptsächlich durch Diffusion stattfand und durch eine Wurzel-Zeit-Kinetik beschrieben werden konnte. Im Gegensatz zur Freisetzung aus inerten Matrices war die Freisetzungsgeschwindigkeit jedoch abhängig vom Anteil des Wirkstoffs bzw. der CaCMC in den Pellets, sodass die Freisetzung bei einer höheren Wirkstoffbeladung langsamer stattfand, was vermutlich durch unterschiedliche Quellung der Pelletmatrix begründet ist. Somit könnten CaCMC-Pellets im Gegensatz zu MCC-Pellets eine Möglichkeit bieten durch einfache Variation der Wirkstoffbeladung die Freisetzungsgeschwindigkeit zu beeinflussen.

3.5 Herstellung von Pellets auf Basis von Croscarmellose-Natrium und Carmellose-Calcium mittels Zweischnellenextrusion

3.5.1 Einleitung

In den vorherigen Kapiteln wurde mit CCS und CaCMC die Eignung von zwei bislang nicht für diesen Zweck verwendeten Hilfsstoffen als Pelletierhilfsstoff bestätigt. Da für alle vorherigen Kapitel die Extrusion mit einem Kolbenextruder durchgeführt wurde, welcher einen vorherigen Misch- und Knetschritt voraussetzte und aufgrund seines Aufbaus nicht kontinuierlich betrieben werden kann [26], sollte in diesem Kapitel gezeigt werden, ob es mit diesen beiden Materialien möglich ist, Pellets mit einem Zweischnellenextruder herzustellen. Der Zweischnellenextruder benötigt keine bereits angefeuchtete Masse als Ausgangsmaterial und die Anfeuchtung, Durchmischung und Extrusion können hier in einem Schritt erfolgen [26], was eine kontinuierliche Extrudatproduktion ermöglicht. Für jeden Pelletierhilfsstoff wurde je eine binäre Formulierung gewählt, die zuvor bereits erfolgreich mittels Kolbenextrusion hergestellt wurden. Dabei handelt es sich für CCS um die Mischung PLDP (50:50), welche in 3.1.3 bereits verwendet wurde. Für CaCMC wurde die Mischung CaCMCLac (50:50) aus 3.4.3 verwendet. Da in diesem Kapitel nur die 50:50-Mischung verwendet wurde, wird im Folgenden auf den Zusatz (50:50) verzichtet. Zunächst wurde für jede Mischung empirisch das L/S_{ES} und geeignete Parameter für die Sphäronisation im Kleinmaßstab bestimmt. Im Anschluss wurden größere Mengen des Extrudats gesammelt und im Großmaßstab sphäronisiert. Nach der Trocknung wurden die Pellets anhand ihrer Form und Größe, sowie ihrer Druckfestigkeit und ihrem Zerfall charakterisiert und mit den mittels Kolbenextrusion hergestellten Pellets verglichen.

Tabelle 22: Charakteristika der verschiedenen mittels Zweischnellenextrusion hergestellten Pellets. Die Kennzeichnung Cal120 weist auf die Sphäronisation im Kleinmaßstab (Model 120, Caleva) und die Kennzeichnung RM300 auf die Sphäronisation im Großmaßstab (RM300, Maschinenfabrik H. Schlüter) hin. Die Pelletchargen ohne Kennzeichnung entsprechen denen, die bereits in vorherigen Kapiteln mittels Kolbenextrusion hergestellt wurden und dienen als Vergleich.

	L/S_{ES}	AR_{50}	$AR < 1,2$ [%]	$AR < 1,1$ [%]	d_{50} [mm]	10%-Int. [%]
PLDP (Cal120)	2,80	1,09	91	61	1,09	55,8
PLDP (RM300)	2,80	1,14	74	28	1,03	61,2
PLDP	2,80	1,09	93	53	1,25	69,9
CaCMCLac (Cal120)	1,95	1,13	81	34	1,48	67,1
CaCMCLac (RM300)	1,95	1,16	65	23	1,25	54,6
CaCMCLac	2,00	1,13	78	32	1,35	60,9

3.5.2 Extrusion und Sphäronisation

3.5.2.1 Croscarmellose-Natrium

Die Pellets wurden wie unter 5.2.2 beschrieben hergestellt. Die Chargencodierungen und die Charakteristika der unter als optimal gefundenen Bedingungen hergestellten Pellets sind in **Tabelle 22** aufgeführt. Bei der Extrusion der Mischung PLDP fiel auf, dass die erhaltenen Extrudate trotz der hohen Dicke der Düsenplatte von 10 mm (5.2.2.2) unabhängig von den verwendeten Extrusionsparametern eine sehr geringe mechanische Stabilität aufwiesen. Es wurde erwartet, dass durch die hohe Dicke der Düsenplatte der Zusammenhalt des Extrudats und damit dessen mechanische Stabilität erhöht wird, wie es für Korbextruder beschrieben wurde [176-178]. So führte die in vorherigen Versuchen verwendete Sphäronisergeschwindigkeit von 8,4 m/s im Kleinmaßstab (Model 120, Caleva) in keinem Versuch zu akzeptablen Pellets, da die Extrudate im Sphäroniser teilweise vollständig zerrieben wurden. Es war daher notwendig die Sphäronisergeschwindigkeit auf 7,1 m/s zu senken, um ein Ausrunden zu ermöglichen. Eine Sphäronisation im Großmaßstab (RM300, Maschinenfabrik H. Schlüter) war nur auf der niedrigsten Einstellung des Sphäronisers möglich, was einer Umfangsgeschwindigkeit von ca. 7,7 m/s entsprach. Die Sphäronisationsdauer wurde auf 10 min verlängert, um eine akzeptable Ausrundung zu erreichen. Der Grund für die geringere Stabilität im Vergleich zu den mittels Kolbenextrusion hergestellten PLDP-Extrudate liegt vermutlich an der Abhängigkeit der Pelletierbarkeit der CCS von gelösten Ca^{2+} -Kationen. So war in 3.2.3.2 eine Sphäronisation von CCS und Lac nur dann möglich, wenn eine Mindestmenge an CaCl_2 in der Mischung vorlag. In 3.1.3.1 war die Mischung PLDP nach der Kolbenextrusion auch bei 8,4 m/s sphäronisierbar. Da bei der Zweischnckenextrusion das Anfeuchten und Kneten der Mischung unmittelbar vor der Extrusion stattfindet reichte die Zeit vermutlich nicht für das ausreichende Lösen von DP aus, was zu einer geringeren Menge von gelösten Ca^{2+} -Kationen führte und somit die Extrudate durch weniger ionische Quervernetzungen eine geringere mechanische Stabilität aufwiesen. Ob eine Verlängerung der Verweilzeit der angefeuchteten Mischung oder eine stärkere Verdichtung sich positiv auf die mechanische Stabilität auswirken würde, könnte überprüft werden, indem der Durchsatz gesenkt werden würde oder indem die Schneckendrehzahl gesenkt werden würde. Ersteres war aufgrund der ohnehin schon sehr geringen Pulverdosierate nicht möglich und letzteres führte zu einem Verstopfen des Flüssigdosierports, aufgrund der starken Quellung der CCS. Außerdem wäre es möglich, anstelle des DP ein gut lösliches Calcium-Salz, wie CaCl_2 zu inkludieren, was zu einer höheren Verfügbarkeit von Ca^{2+} -Ionen führen und somit ein stabileres Extrudat bilden müsste.

3.5.2.2 Carmellose-Calcium

Im Falle der CaCMCLac-Mischung war es möglich Pellets im Kleinmaßstab auch bei der zuvor verwendeten Sphäroniser-Geschwindigkeit von 8,4 m/s herzustellen. Die Extrudate wiesen eine höhere mechanische Stabilität auf als die CCSDP-Extrudate, was auch daran zu erkennen war, dass im Großmaßstab eine Erhöhung der Sphäronisergeschwindigkeit auf ca. 11,8 m/s notwendig war, da ansonsten bei gleichem L/S keine ausreichende Ausrundung erzielt wurde.

3.5.3 Charakterisierung der Pellets

3.5.3.1 Pelletgröße und -form

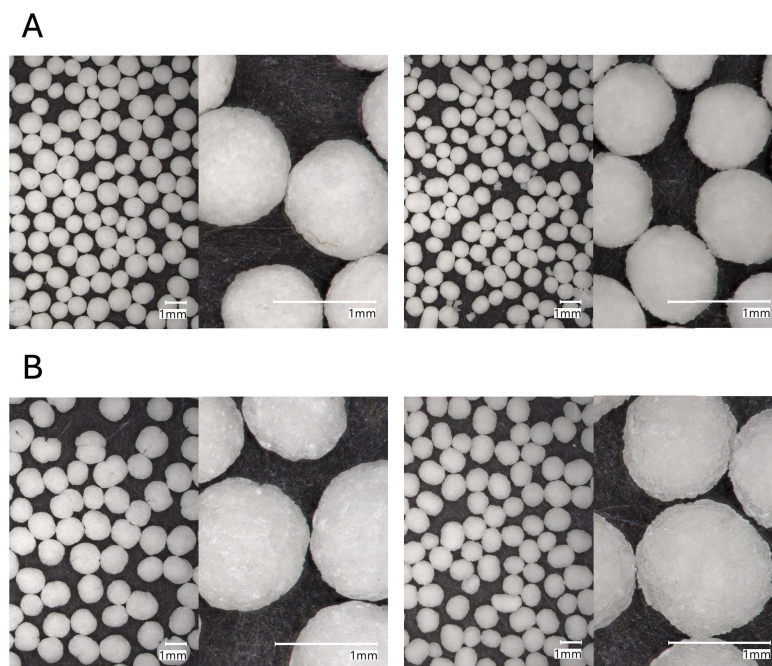


Abbildung 43: Mikroskopische Aufnahmen der mittels Zweischneckenextrusion hergestellten Pellets. **A:** PLDP (Cal120), PLDP (RM300) (von links nach rechts). **B:** CaCMCLac (Cal120), CaCMCLac (RM300) (von links nach rechts).

Die Pellets, die jeweils im Kleinmaßstab und Großmaßstab hergestellt wurden, sind in **Abbildung 43** abgebildet. Alle Pelletchargen zeigten ein AR_{50} unter 1,2 und waren damit von akzeptabler Sphärität. Auch die 10 %-Intervalle aller Chargen können mit „gut“ bewertet werden (**Tabelle 22**). Die Pellets, die im Großmaßstab hergestellt wurden, zeigten teilweise Extrudatstücke, die nur unvollständig ausgerundet wurden (**Abbildung 43 A**). Das ist auch an der Verteilung der AR zu sehen (**Abbildung 44 C und D**). Bei CaCMCLac (RM300) scheinen die gemessenen Partikel mit einem höheren AR jedoch eher in der erhöhten Fraktion kleinerer Bruchstücke begründet zu sein (**Abbildung 44 B**).

Bei den Pellets der Mischung PLDP (RM300) führte die geringere Sphäronisergeschwindigkeit vermutlich dazu, dass einige Extrudatbruchstücke nicht ausreichend brechen konnten, was daran zu erkennen ist, dass ein höherer Anteil größerer Pellets vorliegt (**Abbildung 44 A**). Die Pellets, die im Kleinmaßstab sphäronisiert und getrocknet wurden zeigten eine ähnliche Form und Größenverteilung, wie die Pellets, die mittels Kolbenextrusion hergestellt wurden (**Tabelle 22** und **Abbildung 44**). Es ist dementsprechend möglich Pellets akzeptabler Qualität auf Basis von CCS und CaCMC mittels Zweischnellenextrusion herzustellen.

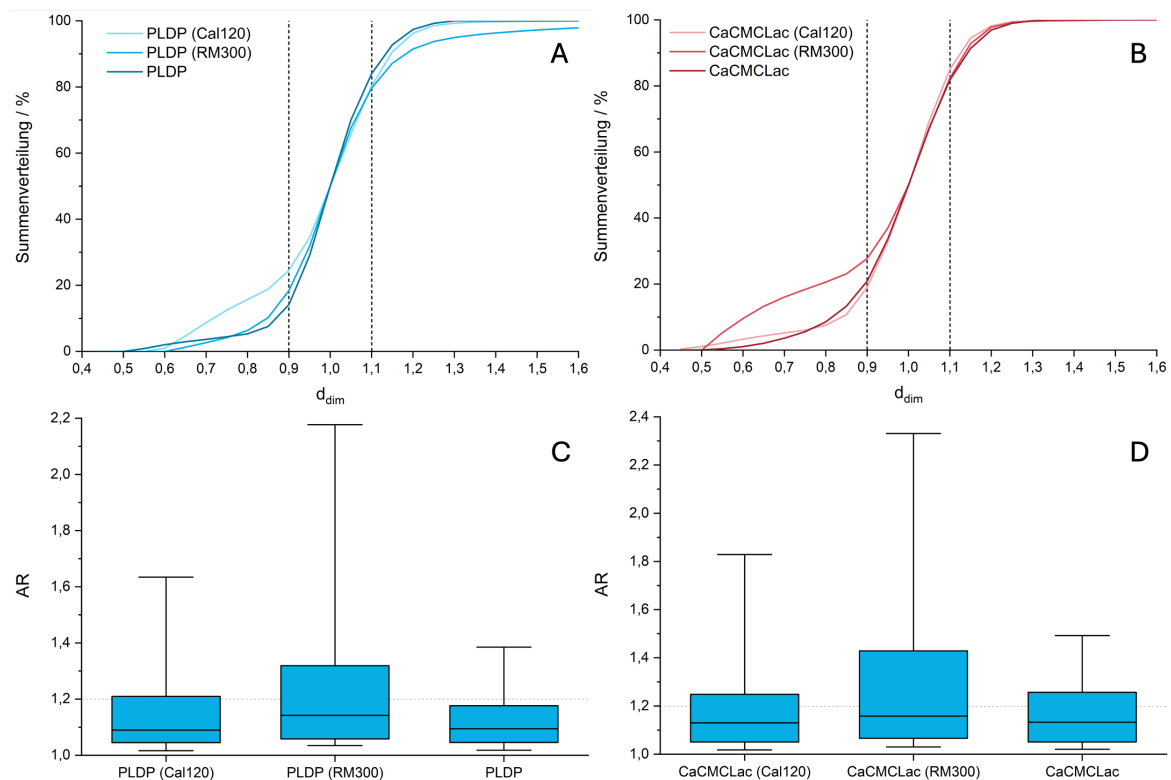


Abbildung 44: **A:** Summenverteilungen (Q0) des d_{dim} der verschiedenen PLDP-Pellets, **B:** Summenverteilungen (Q0) des d_{dim} der verschiedenen CaCMCLac-Pellets, **C:** AR der verschiedenen PLDP-Pellets (1%-, 10%-, 50%-, 90%- und 99%-Quantil, $n = 1$, jeweils komplette Charge), **D:** AR der verschiedenen CaCMCLac-Pellets (1%-, 10%-, 50%-, 90%- und 99%-Quantil, $n = 1$, jeweils komplette Charge).

3.5.3.2 Druckfestigkeiten und Zerfall

Alle Pellets, die mit Zweischnckenextrusion hergestellt wurden, zeigten Druckfestigkeiten, die oberhalb der empfohlenen Grenzwerte von 0,5 – 1,0 MPa lagen [84]. Trotz der beobachteten geringeren mechanischen Stabilität der Extrudate zeigten die PLDP (Cal120) Pellets vergleichbare Druckfestigkeiten, wie die PLDP-Pellets, die mittels Kolbenextrusion hergestellt wurden. Demnach scheint die Trocknung zu einer Zunahme der mechanischen Stabilität zu führen, was daran liegen könnte, dass es beim Trocknen zur Zunahme weiterer Wechselwirkungen zwischen den CCS-Partikeln kommt, wie bspw. Wasserstoffbrückenbindungen. In beiden Fällen zeigten die Pellets, die im Großmaßstab sphäronisiert und getrocknet wurden, eine nahezu doppelt so hohe Druckfestigkeit wie die Pellets, die im Kleinmaßstab hergestellt wurden. Das ist vermutlich auf die erhöhte Temperatur bei der Trocknung im Großmaßstab zurückzuführen. In 3.3.3.1 wurde gezeigt, dass die Pellets, die im Kleinmaßstab getrocknet wurden, einen höheren Wassergehalt aufwiesen als die ursprüngliche Pulvermischungen. Dementsprechend ist zu vermuten, dass es bei einer Erhöhung der Trocknungstemperatur zu einer stärkeren Trocknung und somit zu einer Erhöhung der Druckfestigkeit kommt. Die Pellets aus CaCMCLac zeigten allesamt keine Anzeichen eines Zerfalls und waren nach 15 min noch vollständig intakt. Die mittels Zweischnckenextrusion hergestellten Pellets aus PLDP zerfielen unabhängig von der Art der Trocknung unter Trübung der Prüfflüssigkeit in kleinere Bruchstücke, was bei den Pellets, die mittels Kolbenextrusion hergestellt wurden, nicht der Fall war (3.1.3.3). Ein vollständiger Zerfall konnte jedoch auch nach 30 min nicht detektiert werden. Durch das verminderte Lösen des DP während der Extrusion standen vermutlich weniger Ca^{2+} -Kationen für Quervernetzungen zur Verfügung, weshalb es hier zu einem Zerfall in kleinere Bruchstücke kam.

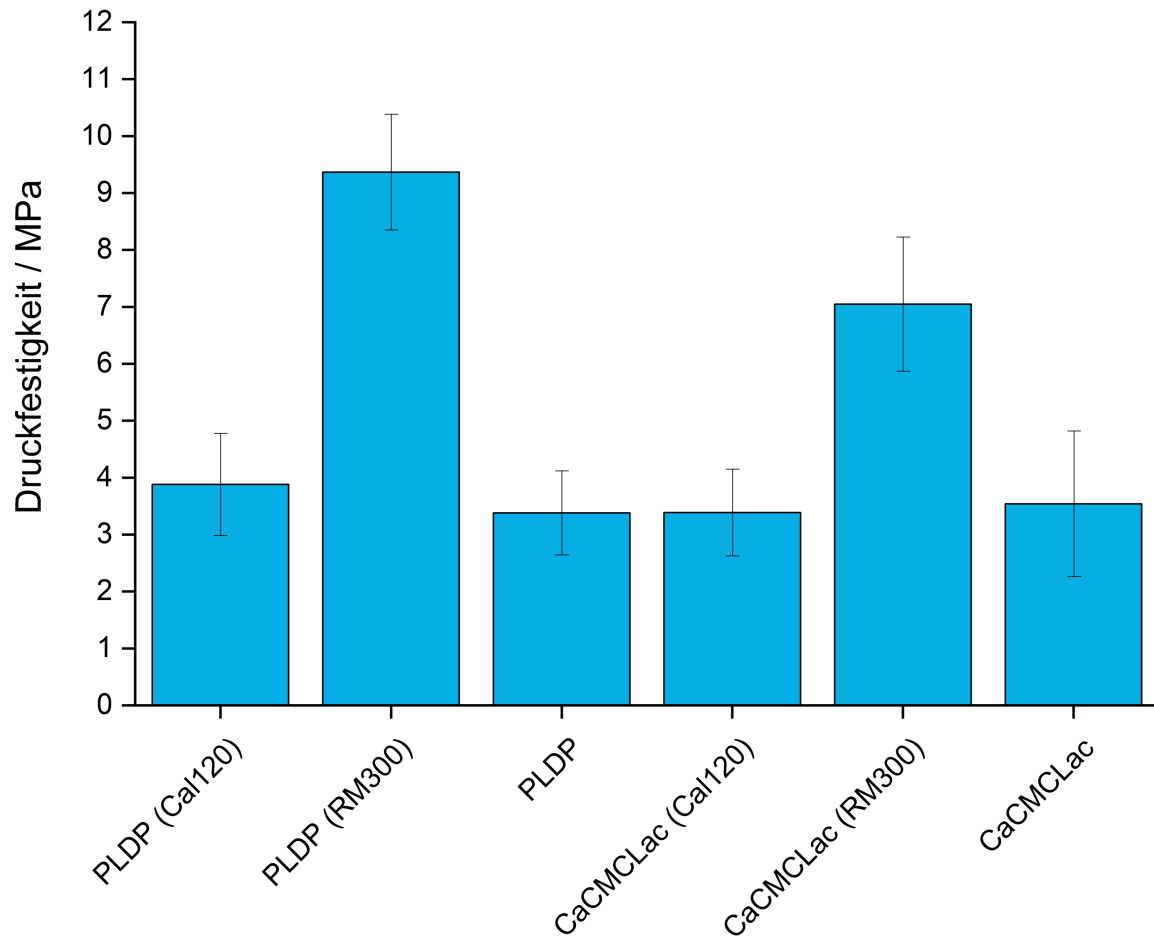


Abbildung 45: Druckfestigkeiten der mittels Zweischnckenextrusion hergestellten Pellets mit den jeweiligen mittels Kolbenextrusion hergestellten Chargen als Vergleich ($\bar{x} \pm s$, $n = 50$).

3.5.4 Zusammenfassung

Es war möglich Pellets auf Grundlage von CCS und CaCMC mittels Zweischnckenextrusion anhand von zwei Modellformulierungen herzustellen. Die CCS-Formulierung erwies sich für die Zweischnckenextrusion als weniger mechanisch stabil als bei der Kolbenextrusion, was mit der verringerten Durchmischungszeit und damit einem verminderten Lösen des DP erklärt wurde. Hier wäre die Untersuchung einer Formulierung, die ein gut lösliches Ca^{2+} -Salz enthält interessant. Die CaCMC-Formulierung zeigte eine deutlich höhere mechanische Stabilität als die CCS-Formulierung und musste demnach bei höheren Sphäronisergeschwindigkeiten verarbeitet werden, was für die CCS-Formulierung nicht möglich war. Wurden die Extrudate im Kleimaßstab weiterverarbeitet, zeigten die Pellets eine vergleichbare Druckfestigkeit wie die Pellets, die mittels Kolbenextrusion hergestellt wurden. Die Pellets, die im Großmaßstab weiterverarbeitet wurden, zeigten eine etwa doppelt so hohe

Druckfestigkeit, was sich durch die erhöhte Trocknungstemperatur und somit durch eine stärkere Trocknung erklären ließ. Die CCS-Pellets zeigten unabhängig vom Sphäroniser und von der Trocknung einen Zerfall in kleinere Bruchstücke, obwohl dies bei den Pellets, die mittels Kolbenextrusion hergestellt wurden, nicht der Fall war. Es konnte gezeigt werden, dass beide Pelletierhilfsstoffe für eine ES mittels Zweischnckenextrusion geeignet sind. Jedoch gibt es Einschränkungen bei der Verwendung von CCS. Daher wäre eine weitere systematische Untersuchung der beiden Stoffe mit dem Zweischnckenextruder notwendig. Es wäre außerdem interessant beide Pelletierhilfsstoffe mit dem gleichen Füllstoff zu verarbeiten und zu vergleichen. In diesem Versuch wurde für beide Pelletierhilfsstoffe je eine Formulierung gewählt, die auch bereits mittels Kolbenextruder hergestellt und charakterisiert wurde, da der Vergleich der beiden Extrusionsprozesse auf die Prozessierbarkeit im Vordergrund stand.

3.6 Modellvorstellung: Croscarmellose-Natrium und Carmellose-Calcium als Pelletierhilfsstoffe³

3.6.1 Einleitung

In den Kapiteln 3.1 - 3.5 zeigte sich, dass Kationen eine besondere Rolle für die Anwendung von CCS und CaCMC zu spielen scheinen. Ein Fehlen bestimmter Kationen oder eine zu geringe Konzentration dieser Kationen kann zu einem Versagen der ES aufgrund verminderter mechanischer Stabilität der Extrudate führen. Das Vorhandensein bestimmter anderer Kationen hingegen kann ebenfalls zum Versagen der ES führen, indem die Wasseraufnahme, -umverteilung und -bindung gestört wird. Auf der Grundlage der erzielten Ergebnisse und den daraus gewonnenen Erkenntnissen soll ein Modell entwickelt werden, dass die Funktionalität von CCS und CaCMC als Pelletierhilfsstoff mit besonderem Fokus auf die Rolle der Kationen erklärt. Dabei soll insbesondere auf die Vorgänge während der ES eingegangen werden. Das Modell soll mit den für die Funktionalität von MCC entwickelten Modellen verglichen werden. Besonders eine Einordnung in das „reversible gel“ Modell [66] spielt dabei eine Rolle, da CCS und CaCMC aufgrund dieses Modells für die Untersuchung der Eignung als Pelletierhilfsstoffe ausgewählt wurden.

3.6.2 Grundvoraussetzungen für die Anwendung von CCS und CaCMC als Pelletierhilfsstoff

Nach dem „reversible gel“ Modell ist eine der Voraussetzungen für einen unlöslichen Pelletierhilfsstoff eine Quellbarkeit in der verwendeten Flüssigkeit [66]. Diese Voraussetzung ergibt sich aus dem „molecular sponge“ Modell [65] und der Fähigkeit von MCC hohe Mengen Wasser physikalisch zu binden [64]. CCS ist unlöslich, quillt aber aufgrund seiner Hydrophilie unter Volumenzunahme in Wasser [179], was in 3.1.2.2 gezeigt wurde. Auch CaCMC ist unlöslich und quellbar in Wasser [116] (3.4.2.1). Damit können CCS und CaCMC große Mengen Wasser aufnehmen, bevor es zu einer Überfeuchtung der Masse kommt. Das Wasser kann während der ES unter Krafteinwirkung ausgepresst werden und anschließend wieder in die Partikel aufgenommen werden. Eine weitere Voraussetzung ist die Immobilisierung des Wassers während der ES, was nach dem „reversible gel“ Modell durch ein Netzwerk aus Kolloiden

³ Die Ergebnisse dieses Kapitels wurden teilweise bereits im Artikel „Croscarmellose Sodium as Pelletization Aid in Extrusion-Spheronization“ veröffentlicht.

geschehen soll [66]. Dieses Konzept entspricht dem „crystallite gel“ Modell, welches auf der Annahme beruht, dass es während der ES zu einem Herunterbrechen der MCC-Partikel zu kolloidalen Kristalliten kommt, welche ein kohärentes Netzwerk ausbilden und die Flüssigkeit immobilisieren [58]. Mittels Tyndall-Effekt konnte die Anwesenheit von Kolloiden in Suspensionen von CCS und CaCMC gezeigt werden (3.1.2.3 und 3.4.2.2). Dabei handelt es sich vermutlich um gelöste CMC-Moleküle, welche als Molekülkolloide vorliegen. Für NaCMC konnte bereits gezeigt werden, dass sie die Pelletierung der ansonsten nicht ausreichend gut pelletierbaren PC ermöglichte [81]. Ohne den Zusatz der NaCMC kam es bei der Extrusion zu Schwankungen in der Leistung aufgrund ungleichmäßiger Feuchten des Extrudats [5]. Die kolloidal vorliegenden CMC-Ketten sollten nach dem „reversible gel“ Modell in der Lage sein durch das Immobilisieren des Wassers eine plastische Verformbarkeit der Masse und eine ausreichende mechanische Stabilität der Extrudate für die Sphäronisation zu ermöglichen.

3.6.3 Die Rolle verschiedener Kationen für die Funktionalität von CCS und CaCMC als Pelletierhilfsstoff

3.6.3.1 Extrusion und Sphäronisation von CCS ohne Kationen

Eine Extrusion verschiedener binärer Mischungen von CCS war in allen gezeigten Fällen möglich, jedoch gelang die Sphäronisation der Extrudate nur in Kombination mit PZQ oder DP als Füll- bzw. Wirkstoff (3.1.3.1. und 3.1.5.2). Auch die Extrusion von CCS mit Lac, Man und HCT führte zu Extrudaten, diese wiesen allerdings eine zu geringe mechanische Stabilität für die Sphäronisation auf. Die CCS und die CMC-Ketten waren somit zwar in der Lage ein vollständiges Auspressen der Flüssigkeit während der Extrusion zu verhindern, konnten jedoch kein ausreichend stabiles Netzwerk ausbilden, das den Extrudaten die notwendige mechanische Stabilität für die Sphäronisation verleiht. Der Grund könnte sein, dass es sich bei den löslichen CMC-Ketten aus der Produktion der CCS vor allem um kurzkettige CMC handelt, welche mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit quervernetzt werden [108]. Diese kurzen CMC-Ketten würden weniger Wechselwirkungen untereinander eingehen können als längere Ketten und somit zu einem weniger stabilen Netzwerk führen. Vermutlich dominieren daher die abstoßenden Kräfte aufgrund der negativen Ladungen der CCS-Partikel und der CMC-Ketten. Die Verwendung von PZQ als Füll- bzw. Wirkstoff könnte aufgrund der kohäsiven Eigenschaften des mikronisierten, hydrophoben Wirkstoffs zu einem Gelingen der ES beigetragen haben. Im Falle der bereits erwähnten PC konnten erfolgreich Pellets ohne Bindemittelzusatz mit dem ebenfalls hydrophoben und kohäsiven Furosemid hergestellt werden [82]. In dieser Studie zerfielen die Pellets während der Freisetzung, was für die

NaCMC-haltigen PC-Pellets nicht der Fall war [81]. Somit könnten hydrophobe, kohäsive Wirkstoffe eine Möglichkeit darstellen, Pellets mit quellbaren Substanzen herzustellen, auch wenn kein kolloidaler Bestandteil vorhanden ist. Es könnte sein, dass die hydrophoben Wirkstoffpartikel in der angefeuchteten Mischung zu einer Zunahme von Wechselwirkungen wie Wasserstoffbrückenbindungen oder hydrophoben Wechselwirkungen führen, wodurch ebenfalls ein Netzwerk ausgebildet wird, dass den Extrudaten Stabilität verleiht. Neben PZQ wurde im Rahmen dieser Arbeit jedoch kein weiterer Wirkstoff mit diesen Eigenschaften untersucht, sodass keine weiteren Belege für diese Vermutung erbracht werden können. Das Gelingen der Sphäronisation mit dem Füllstoff DP soll aufgrund der vorhandenen Ca^{2+} -Kationen im nächsten Abschnitt behandelt werden. CCS ist ohne weitere Zusätze also nicht in der Lage mit allen Füll- und Wirkstoffen erfolgreich Pellets über ES zu bilden und kann somit nur bedingt als Pelletierhilfsstoff angesehen werden. Dieser Fall ist in **Abbildung 46** vereinfacht dargestellt.

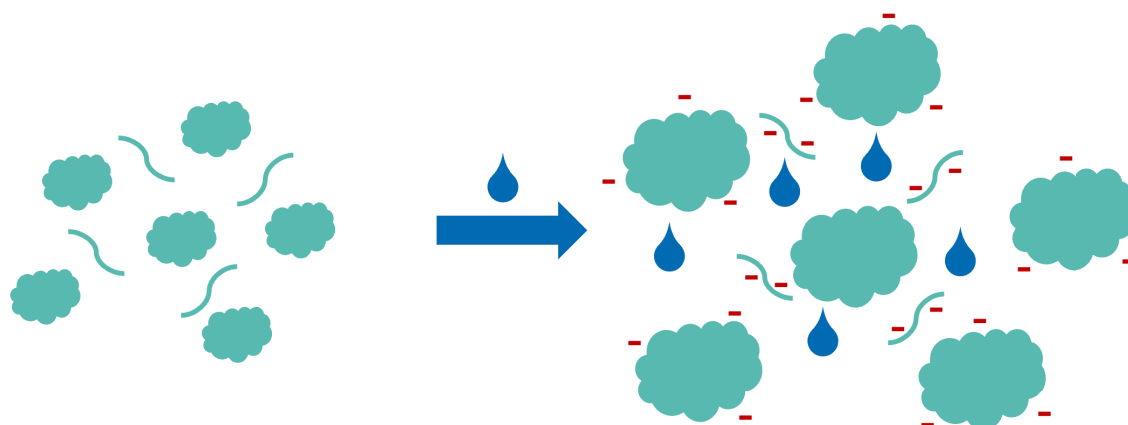


Abbildung 46: Modell für die Interaktionen zwischen den CCS-Partikeln (Wolken), den CMC-Kolloiden (Linien) und Wasser (Tropfen). Die (-)-Symbole stellen negative Ladungen dar. Modifiziert nach [180].

3.6.3.2 Extrusion und Sphäronisation von CCS mit ein- oder zweiwertigen Kationen / Extrusion und Sphäronisation von CaCMC

Da sich mit CCS neben dem hydrophoben und kohäsivem PZQ auch Pellets mit DP als Füllstoff herstellen ließen, wurde die Hypothese aufgestellt, dass bestimmte Kationen den Einsatz von CCS als Pelletierhilfsstoff ermöglichen würden. Durch den Zusatz von Salzen mit zweiwertigen Kationen, sowie durch NaCl war es möglich die zuvor nicht pelletierbaren Mischungen von CCS mit Lac bzw. Man zu Pellets zu verarbeiten (3.2.3.2). Vermutlich

lässt sich der Mechanismus der Funktionalität von CCS als Pelletierhilfsstoff unter der Verwendung zweiwertiger Kationen wie folgt erklären: Die zweiwertigen Ionen führen zusätzlich zur kovalenten Quervernetzung zu einer ionischen Quervernetzung innerhalb der CCS-Partikel [117]. Durch die Zugabe von Wasser während des Anfeuchtens kommt es zur Quellung der CCS-Partikel, welche durch die zusätzlichen Quervernetzungen jedoch in Abhängigkeit der Salzkonzentration reduziert ist (3.2.2.1). Dementsprechend kommt es bereits bei niedrigeren L/S zu einer vollständigen Flüssigkeitssättigung der Masse, wodurch sich verschiedene L/S_{opt} je nach Mischung ergeben. Während der ES kommt es immer wieder zu einem Auspressen des Wassers aus den Partikeln. Durch ionische Quervernetzungen zwischen den CCS-Partikeln und den CMC-Ketten kann ein kohärentes Netzwerk ausgebildet werden, dass das Wasser immobilisiert, der Masse Plastizität und den Extrudaten eine erhöhte mechanische Stabilität verleiht, sodass eine Sphäronisation ermöglicht wird. Zusätzlich spielt vermutlich auch eine geringere elektrostatische Abstoßung zwischen den Partikeln eine Rolle, was durch das Zeta-Potential erklärt werden könnte (3.2.2.2). Im Falle von Na⁺ sind keine ionischen Quervernetzungen möglich, hier kommt es vermutlich zu einer elektrostatischen Abschirmung der negativen Ladungen [139], was zu einer Zunahme von hydrophoben Wechselwirkungen zwischen den CCS-Partikeln und den CMC-Ketten führt. Im Zeta-Potential zeigte sich hier ebenfalls eine Abnahme des Betrags (3.2.2.2). Dadurch kommt es vermutlich zu einer verminderten Wasseraufnahme zwischen den Partikeln, was die Verschiebung der Drehmomentkurve erklärt. Die Vorgänge sind in **Abbildung 47** als Modell dargestellt. Binäre Mischungen mit CaCMC ließen sich auch ohne den Zusatz der Salze erfolgreich extrudieren und sphäronisieren. In diesem Fall liegen die Ca²⁺-Ionen bereits im Hilfsstoff vor. Da ein geringer Teil der CaCMC vermutlich in Lösung geht, können diese CMC-Ketten mit den Ca²⁺-Ionen und den ungelösten CaCMC-Partikeln wie bei der CCS ein Netzwerk ausbilden, was die erfolgreiche ES ermöglicht.

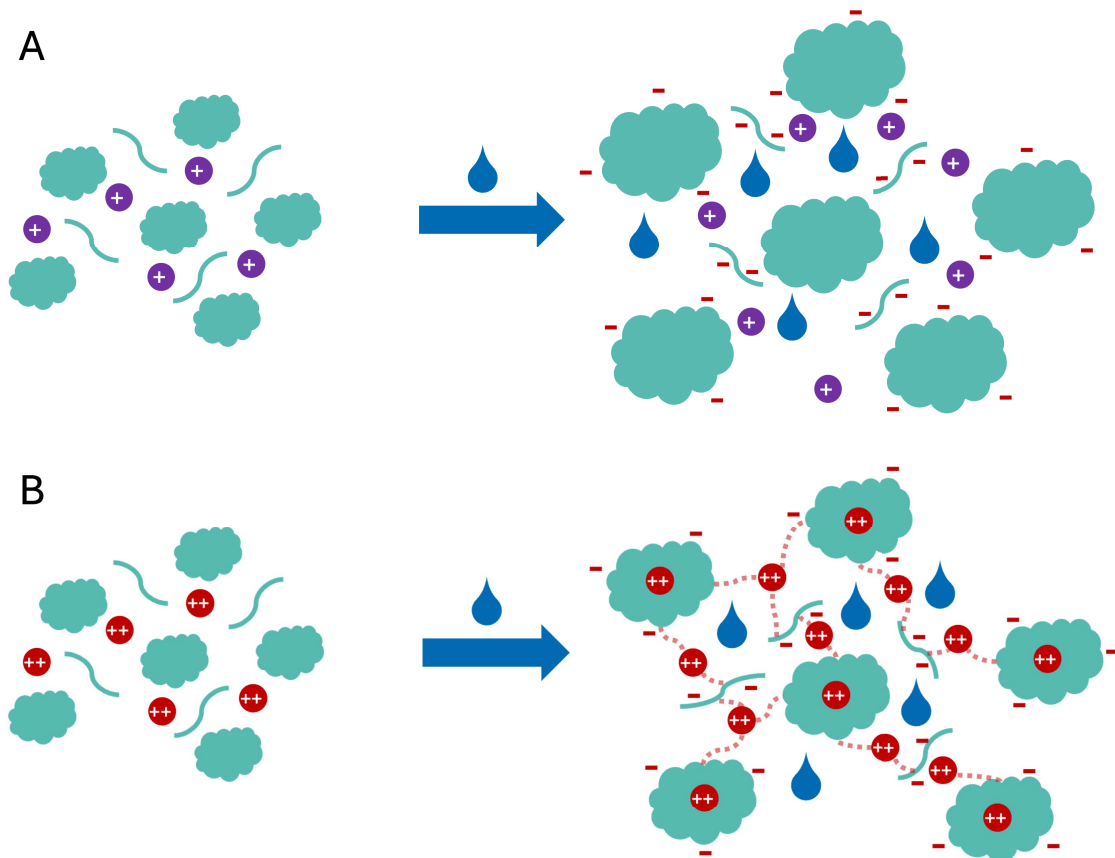


Abbildung 47: Modell für die Interaktionen zwischen den CCS-Partikeln (Wolken), den CMC-Kolloiden (Linien) und Wasser (Tropfen) unter dem Einfluss verschiedener Kationen. Die (-)-Symbole stellen negative Ladungen dar. **A:** Einfluss von Na⁺-Kationen (lilafarbene Kreise), **B:** Einfluss von zweiwertigen Kationen (rote Kreise). Modifiziert nach [180].

3.6.3.3 Extrusion und Sphäronisation von CCS mit dreiwertigen Kationen

Durch den Zusatz von Salzen dreiwertiger Kationen kam es zum Versagen der Extrusion (3.2.3.2). Die dreiwertigen Kationen zeigten vermutlich starke Wechselwirkungen, die eine Agglomeration der CCS-Partikel und der CMC-Ketten verursachte und die das Quellen der Partikel vermutlich größtenteils unterdrückte. Das wurde auch durch die Messung des Zeta-Potentials gezeigt (3.2.2.2), bei der sich ein hoher positiver Wert für die Al³⁺-haltige Suspension ergab. Durch die Agglomeration und die vermutlich stark reduzierte Quellung konnte die Mischung nur wenig Wasser aufnehmen und bereits deutlich niedrigere L/S führten zu einer Überfeuchtung der Mischung. Während der Extrusion wurde das Wasser ausgepresst und konnte weder in die CCS-Partikel aufgenommen noch durch ein Netzwerk immobilisiert werden, was zu einem vollständigen Auspressen des Wassers führte. Diese Vorgänge sind in **Abbildung 48** als Modell dargestellt.

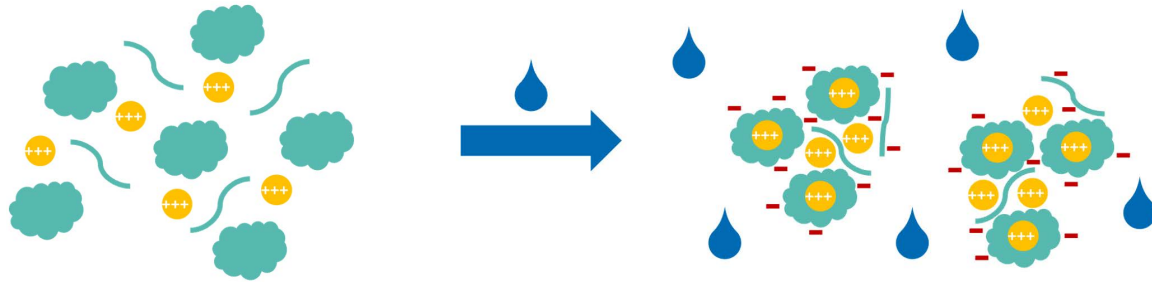


Abbildung 48: Modell für die Interaktionen zwischen den CCS-Partikeln (Wolken), den CMC-Kolloiden (Linien) und Wasser (Tropfen) unter dem Einfluss von dreiwertigen Kationen (gelbe Kreise). Die (-)-Symbole stellen negative Ladungen dar. Modifiziert nach [180].

3.6.4 Zusammenfassung

Auf der Grundlage der Ergebnisse und Beobachtungen konnte ein Modell entwickelt werden, dass die Funktionalität von CCS und CaCMC als Pelletierhilfsstoff im Einklang mit dem „reversible gel“ Modell beschreibt. Die physikalische Bindung von Wasser durch Quellung ist kein ausreichendes Kriterium für ein Gelingen der ES. Es kann zwar eine extrudierbare Masse auf Grundlage von CCS erhalten werden, das resultierende Extrudat weist jedoch eine zu geringe mechanische Stabilität auf, da kein kohärentes kolloidales Netzwerk aufgebaut werden kann. Im Falle von CCS liegen zwar Kolloide vor, diese können jedoch keine ausreichend starken Wechselwirkungen untereinander ausbilden. Somit konnte gezeigt werden, dass das bloße Vorhandensein von Partikeln oder Molekülen im kolloidalen Bereich nicht ausreicht. Erst durch den Zusatz ein- oder zweiwertiger Kationen kann durch Quervernetzungen oder Verstärkung von hydrophoben Wechselwirkungen ein zusammenhängendes Netzwerk ausgebildet werden, dass dem Extrudat ausreichend mechanische Stabilität verleiht, damit es im Sphäroniser ausgerundet werden kann. Werden stattdessen dreiwertige Kationen zugesetzt sind die Wechselwirkungen so stark, dass es zu einer Agglomeration der CCS-Partikel und der CMC-Ketten kommt. Die Mischung kann dann nur wenig Wasser aufnehmen, welches bei der Extrusion abgepresst wird, was diese unmöglich macht.

4 Zusammenfassung und Ausblick

Die Auswahl an Pelletierhilfsstoffen ist aufgrund der spezifischen Anforderungen und der immer noch nicht vollständig verstandenen Funktionsweise bis heute begrenzt. Trotz einiger Nachteile, wie insbesondere der ausbleibende Zerfall und die damit verbundene langsame Wirkstofffreisetzung von schwer löslichen Arzneistoffen, ist MCC nach wie vor der am häufigsten eingesetzte Pelletierhilfsstoff. Über die Jahre wurden verschiedene mechanistische Modelle entwickelt, die zum einen die Sonderstellung von MCC, als auch die Funktionsweise von Pelletierhilfsstoffen im Allgemeinen erklären sollen. Auf der Grundlage dieser Modelle wurden in dieser Arbeit mit CCS und CaCMC zwei Hilfsstoffe, die hauptsächlich als Zerfallhilfsmittel eingesetzt werden, auf ihre Eignung als Pelletierhilfsstoff überprüft.

Im ersten Kapitel (3.1) wurde dazu zunächst die Überprüfung mehrerer Sorten verschiedener Hersteller von CCS auf verschiedene Eigenschaften beschrieben, die in der Literatur als Voraussetzung für einen Pelletierhilfsstoff genannt werden, darunter die Quellung und die Abgabe kolloidaler Bestandteile in der verwendeten Flüssigkeit. Im Anschluss wurden binäre Mischungen dieser CCS-Sorten mit dem schwerlöslichen Füllstoff DP mittels MTR untersucht und anschließend extrudiert und sphäronisiert. Die ES war für alle Sorten der CCS erfolgreich und es konnten Pellets von akzeptabler Qualität gewonnen werden, welche in Wasser keinen Zerfall zeigten. Das L/S_{ES} für eine erfolgreiche ES zeigte bis auf eine Ausnahme einen Zusammenhang mit den L/S_{max} der aufgenommenen MTR-Kurven. Um die Eigenschaften der CCS als Pelletierhilfsstoff weiter zu charakterisieren wurde der Einfluss verschiedener Prozessparameter auf die Form und Größe der Pellets mithilfe eines statistischen Versuchsplans untersucht. Sowohl das L/S als auch die Sphäronisationsdauer und die Sphäronisergeschwindigkeit hatten einen Effekt auf die Form der Pellets. Die Verteilungsbreite der Pelletgröße wurde maßgeblich durch die Sphäronisationsdauer beeinflusst. Die Anwendung des statistischen Versuchsplans für den Prozess der ES unterliegt Limitationen, da unter der Auswahl von Parametern außerhalb des untersuchten Raumes teilweise kein analysierbares Produkt gewonnen werden konnte. Im weiteren Verlauf zeigte sich, dass die ES von CCS nicht unter Verwendung jedes Füll- bzw. Wirkstoffs möglich war. Somit konnte CCS allein nicht für die Pelletierbarkeit der Mischungen verantwortlich sein. Die Verwendung von PZQ als Füll- bzw. Wirkstoff ermöglichte eine ES mit CCS, führte jedoch abhängig vom Anteil zu Pellets mit geringer mechanischer Stabilität, die teilweise zerfielen. Die Hypothese, dass die Hydrophobie und die Kohäsivität des PZQ die Ursache für die Pelletierbarkeit war, wurde jedoch nicht anhand weiterer Wirkstoffe untersucht. Da DP als einer der Füllstoffe,

mit denen eine ES möglich war, zweiwertige Calciumionen enthielt und CCS deprotonierbare Carboxylgruppen aufweist, wurde die Hypothese aufgestellt, dass elektrostatische Wechselwirkungen zur Pelletierbarkeit beigetragen haben könnten.

Im zweiten Kapitel dieser Arbeit (3.2) wurde aufgrund dieser Hypothese die Interaktion der CCS mit verschiedenen Kationen näher beleuchtet. Zweiwertige Kationen führten zu einer verminderten Quellung der CCS. Dreiwertige Kationen führten hingegen zu einer starken Agglomeration der CCS-Partikel. Untersuchungen des Zeta-Potentials zeigten ebenfalls unterschiedliche Interaktionen der Kationen mit den CCS-Partikeln. Diese Einflüsse konnten auch im MTR gesehen werden, so kam es unter Verwendung der zweiwertigen, aber auch der einwertigen Kationen zu einer verminderten Wasseraufnahme der Mischung, wohingegen Mischungen mit dreiwertigen Kationen kaum Wasser aufnehmen konnten und nur einen geringen Anstieg des Drehmoments erreichten. Aufgrund der unterschiedlichen Interaktionen zeigten sich Unterschiede in der Pelletierbarkeit und in den Eigenschaften der Pellets. Es war möglich Pellets herzustellen, wenn die Mischung zweiwertige Kationen oder Natriumionen enthielt. Fehlten diese Kationen, wurden mechanisch instabile Extrudate erhalten, die sich nicht sphäronisieren ließen. Dreiwertige Kationen führten zu einem Versagen der Extrusion durch Auspressen des Wassers. Pellets, die zweiwertige Ionen enthielten zeigten keine Anzeichen eines Zerfalls. Die Pellets, die NaCl enthielten zeigten einen vollständigen Zerfall. Die Zugabe von Calciumionen führte nicht zu einer Änderung der mechanischen Stabilität und des Zerfalls von Pellets aus CCS und PZQ.

Aufgrund der Unterschiede im Zerfall wurde im dritten Kapitel (3.3) der Einfluss verschiedener Kationen auf die Freisetzung des Modellwirkstoffs HCT beschrieben. Dazu wurden verschiedene Mischungen, die einen festen Anteil von CCS und HCT sowie äquimolare Mengen verschiedener Salze und Lac als Füllstoff enthielten, extrudiert und sphäronisiert. Zusätzlich wurde der CaCl_2 -Anteil variiert. Nur die Pellets, die NaCl oder nur eine geringe Menge CaCl_2 enthielten, zerfielen im Zerfallstest vollständig. Die Freisetzung in 0,1 N HCl zeigte für alle Pelletchargen eine verlängerte Freisetzung und einen ähnlichen Verlauf, der hauptsächlich durch Diffusionsvorgänge bestimmt wurde. In Phosphat-Puffer pH 6,8 ergab sich je nach Charge ein anderes Freisetzungsprofil. So zeigten die Pellets, die auch schon im Zerfallstest zerfielen, einen „burst release“, auf den jedoch eine langsame Freisetzung folgte, die hauptsächlich diffusionsbasiert ablief. Pellets mit höherem CaCl_2 -Anteil folgten annähernd einer Kinetik 0. Ordnung. Die Wahl und der Anteil der Kationen stellen somit eine Möglichkeit dar, dass Freisetzungsprofil und die Freisetzungsgeschwindigkeit der CCS-Pellets zu beeinflussen, was durch die

unterschiedlichen Interaktionen und Affinitäten der Kationen zur CCS begründet werden konnte.

Im vierten Kapitel (3.4) wurde die Überprüfung der bereits genannten Voraussetzungen für einen Pelletierhilfsstoff für CaCMC beschrieben. Im Vergleich zu CMC, zeigte CaCMC eine ausgeprägte Quellung in Wasser und ließ sich in einer Mischung mit DP erfolgreich extrudieren und sphäronisieren. Die Mischung von CMC und DP scheiterte im Extrusionsschritt. Darauffolgend wurden binäre Mischungen von CaCMC mit verschiedenen Füll- und Wirkstoffen in unterschiedlichen Anteilen hergestellt und erfolgreich extrudiert und zu Pellets akzeptabler Qualität sphäronisiert. Da CaCMC bereits Ca^{2+} -Kationen enthält, war eine externe Zugabe von Salzen hier nicht notwendig. Abhängig vom Füll- oder Wirkstoff zeigten die hergestellten Pellets unterschiedliche Druckfestigkeiten, die jedoch alle mit steigendem Anteil an CaCMC zunahmen. Keine der CaCMC-Pelletchargen zeigte Anzeichen für einen Zerfall. In der Freisetzungsuntersuchung zeigte sich demnach eine Wirkstofffreisetzung, die hauptsächlich diffusionsbasiert war. Im Gegensatz zu inerten MCC-Pellets zeigten die CaCMC-Pellets unabhängig vom Wirkstoff eine Freisetzung, die abhängig vom Verhältnis aus CaCMC und Wirkstoff war und deren Geschwindigkeit mit zunehmendem CaCMC-Anteil anstieg. CaCMC-Pellets könnten demnach eine einfache Möglichkeit bieten, die Freisetzungsgeschwindigkeit nur anhand des Anteils an CaCMC in der Mischung zu verändern.

Das fünfte Kapitel (3.5) beschrieb die Übertragung je einer binären CCS- und einer CaCMC-Mischung auf einen Zweischnellenextrusionsprozess. Dabei zeigte sich, dass die CCS-haltige Mischung zu Extrudaten führte, die eine geringere mechanische Stabilität aufwiesen als die Extrudate die mittels Kolbenextrusion hergestellt wurden. Dies wurde auf die Verwendung von DP und eine geringere Verweilzeit im Zweischnellenextruder zurückgeführt, was vermutlich zu weniger gelösten Ca^{2+} -Kationen führte. Die CaCMC-Mischung, welche Lac als Füllstoff enthielt, führte zu stabileren Extrudaten, was eine erhöhte Sphäronisergeschwindigkeit erforderte. Im weiteren Verlauf wurden die Extrudate entweder wie zuvor im Kleinmaßstab oder im Großmaßstab sphäronisiert und getrocknet. Unabhängig von der Mischung führte die Weiterverarbeitung im Großmaßstab zu einer höheren Druckfestigkeit der Pellets, was auf die erhöhte Trocknungstemperatur und damit eine vermutlich niedrigere Restfeuchte der Pellets zurückgeführt wurde.

Auf der Grundlage der Kapitel 3.1 bis 3.5 wurde im sechsten Kapitel (3.6) ein Modell entwickelt, dass die Funktionsweise von CCS bzw. CaCMC unter Einfluss der verschiedenen Kationen beschreibt und erklärt. Dabei spielt insbesondere die Ausbildung

eines kohärenten Netzwerks, was entweder durch eine ionische Quervernetzung oder durch die Abschirmung von negativen Ladungen stabilisiert wird, eine Rolle.

Abschließend kann gesagt werden, dass sowohl CCS als auch CaCMC mögliche Alternativen für MCC als Pelletierhilfsstoffe darstellen können. Im Falle von CCS ist zwar die zusätzliche Einarbeitung von Salzen nötig, diese bieten jedoch gleichzeitig die Möglichkeit die Eigenschaften der Pellets, insbesondere das Freisetzungsverhalten zu beeinflussen. Ein Vorteil ist dabei insbesondere, dass diese Pellets abhängig von der Art des Salzes zerfallen können, ohne dabei ihre mechanische Stabilität einzubüßen. Zerfallende Pellets auf Grundlage anderer Pelletierhilfsstoffe, wie κ -Carrageenan, haben hingegen den Nachteil, dass sie eine geringe mechanische Stabilität aufweisen. Nachteile dieser ionischen Wechselwirkungen könnten jedoch Inkompatibilitäten mit ionischen Arzneistoffen sein, welche im Zuge dieser Arbeit jedoch nicht untersucht wurden. Insbesondere kationische Arzneistoffe können an CCS adsorbieren, wodurch ein Interaktionspotential besteht [181]. Ein weiterer Nachteil ist der hohe Wasserbedarf der CCS und CaCMC, der für eine erfolgreiche ES notwendig ist. Dieser ist im Vergleich zu anderen Pelletierhilfsstoffen, wie MCC, κ -Carrageenan oder CPVP erhöht. Es wurde jedoch gezeigt, dass dieser durch einen höheren Anteil an Kationen in der Mischung gesenkt werden konnte. Trotz der hohen Wasseraufnahmekapazität konnte gezeigt werden, dass CCS empfindlich gegenüber einigen Prozessparametern ist und nur ein enger Feuchtebereich zu Pellets guter Qualität führt. Eine Robustheit des Prozesses ist jedoch für einen Herstellungsprozess unerlässlich, da ansonsten bereits kleine Schwankungen der Parameter einen großen Einfluss auf die Produkteigenschaften nehmen können. Aufgrund der beschriebenen Vor- und Nachteile der Verwendung von CCS und CaCMC als Pelletierhilfsstoffe scheint es unwahrscheinlich, dass diese einen vollständigen Ersatz für MCC oder andere Pelletierhilfsstoffe darstellen. Es wird vielmehr deutlich, dass der Pelletierhilfsstoff in Abhängigkeit von den gewünschten Produkteigenschaften gewählt werden sollte. Sind mechanisch stabile Pellets mit einer verlängerten Wirkstofffreisetzung erwünscht, wäre MCC vermutlich die erste Wahl. Werden schnellzerfallende Pellets erwünscht, könnte man auf CPVP oder κ -Carrageenan zurückgreifen. Ist eine Möglichkeit gewünscht die Freisetzung der Pellets gezielt zu verändern, könnten CCS und CaCMC eine Möglichkeit darstellen.

Ein weiterer Aspekt, der im Rahmen dieser Arbeit nicht untersucht wurde, ist der Einfluss der Partikelgröße der CCS bzw. CaCMC auf die Pelletierbarkeit. Für CPVP konnte wiederholt gezeigt werden, dass die erfolgreiche ES nur bei Sorten mit einer kleinen Partikelgröße möglich war [61, 72, 88]. Außerdem hatte eine Reduktion der Partikelgröße

des CPVP eine Erhöhung der Pelletqualität, wie etwa eine höhere Druckfestigkeit oder eine glattere Pelletoberfläche zur Folge [67, 149]. Eine CCS- bzw. CaCMC-Sorte mit einer geringeren Partikelgröße könnte also einen positiven Einfluss auf die Pelletqualität haben und die Empfindlichkeit der Mischungen gegenüber den Prozessparametern reduzieren. Es wäre auch denkbar, dass durch ein Verringern der Partikelgröße der CCS die Notwendigkeit der Salzzusätze wegfallen würde, wenn eine kohäsivere Masse entsteht [67]. Die in dieser Arbeit verwendeten CCS-Qualitäten wiesen alle eine vergleichbare Ausgangspartikelgröße auf und durchgeführte Mahlversuche (nicht gezeigt) führten zu einer Veränderung der Interaktion des Materials mit Wasser, was eine ES unmöglich machte.

5 Experimenteller Teil

5.1 Materialien

5.1.1 Hilfsstoffe

Tabelle 23: Pelletierhilfsstoffe und weitere Bestandteile, die u.a. als Hilfsstoffe für die Herstellung von Pellets verwendet wurden. Praziquantel wird trotz seiner Verwendung als Wirkstoff hier aufgeführt, da es in dieser Arbeit wegen seiner Eigenschaften als Füllstoff und nicht als Wirkstoff zum Einsatz kam.

Hilfsstoff	Handelsprodukt	Hersteller	Chargenbezeichnung
Croscarmellose-Natrium (CCS)	Primellose®	DFE Pharma	1072V7B
	Ac-Di-Sol® SD-711	IFF/DuPont	4573954446
	Solutab® A	Roquette	4F00F
	Solutab® EDP	Roquette	205018049
	Vivasol®	JRS Pharma	3201062074
Carmellose-Calcium (CaCMC)	E.C.G.®-505	Nichirin Chemical Industries	E1K315 / E3G122
Carmellose (CMC)	NS-300®	Nichirin Chemical Industries	NIN396
α -Lactose Monohydrat (Lac)	GranuLac® 200	Meggle	4177443110
Calciumhydrogen- phosphat Anhydrat (DP)	DI-CAFOS® A12	Budenheim	C85722A
D-Mannitol (Man)	Mannitol 35	Caelo	2200172006
Praziquantel (PZQ)	-	Bayer	KP081ZS

Tabelle 24: Substanzen, die eingesetzt wurden, um den Einfluss von Kationen auf CCS als Pelletierhilfsstoff zu untersuchen.

Substanz	Qualität	Hersteller	Chargenbezeichnung
Calciumchlorid Dihydrat (CaCl ₂)	p.a.	AppliChem	27007202
Magnesiumchlorid Hexahydrat (MgCl ₂)	p.a.	Carl Roth	066239269
Aluminiumchlorid Hexahydrat (AlCl ₃)	p.a.	Thermo Scientific	10212097
Natriumchlorid (NaCl)	p.a.	Merck	K52190904041
Eisen(II)-sulfat Heptahydrat (FeSO ₄)	p.a.	Thermo Scientific	A0453050
Eisen(III)-chlorid Hexahydrat (FeCl ₃)	p.a.	Th. Geyer	31.7772402

Tabelle 25: Weitere Substanzen, die für analytische Methoden verwendet wurden.

Substanz	Hersteller	Chargenbezeichnung
Salzsäure (1 mol/l)	VWR Chemicals	22K214010
Natronlauge (1 mol/l)	Fisher Chemical	2218845
Kaliumdihydrogenphosphat	Th. Geyer	30.1580605
Amaranth 85 E123	BASF	22642

Demineralisiertes Wasser wurde der Hausleitung der Heinrich-Heine-Universität frisch vor der Verwendung entnommen.

5.1.2 Modellwirkstoffe

Tabelle 26: Wirkstoffe, die verwendet wurden, um die Wirkstofffreisetzung zu untersuchen. Zusätzlich sind für die Freisetzungsuntersuchung relevante Informationen aufgeführt.

Wirkstoff	Hydrochlorothiazid (HCT)	Paracetamol (PCM)
Hersteller	Boehringer Ingelheim	Atabay
Chargenbezeichnung	001933	2703151
Sättigungslöslichkeit in Wasser (25 °C) [mg/ml]	0,6 [182]	14,5 [183]
Messwellenlänge [nm]	272	243
Kalibriergerade	$y = 63,83 \frac{l}{g} * x \frac{g}{l} - 0,0069$ ($R^2 = 0,9997$)	$y = 65,146 \frac{l}{g} * x \frac{g}{l} + 0,0059$ ($R^2 = 1,0000$)
Freisetzungsmedium	0,1 N HCl (Ph. Eur.) Phosphatpuffer pH 6,8 (Ph. Eur.)	Phosphatpuffer pH 5,8 (Ph. Eur.)

5.2 Methoden

5.2.1 Methoden zur Herstellung von Pellets mittels Kolbenextrusion

5.2.1.1 Mischen

Alle Bestandteile wurden in einem Labormischer (Turbula® T2C, Turbula, W.A. Bachofen AG, Schweiz) für 20 Minuten gemischt. Von jeder Mischung wurden 200 g hergestellt. Die Zusammensetzungen und Bezeichnungen der Mischungen sind den jeweiligen Kapiteln im Abschnitt „Ergebnisse und Diskussion“ zu entnehmen.

5.2.1.2 Anfeuchten

Geeignete Mengen (10 – 20 g) der Pulvermischungen wurden zunächst in einem Drehmomentmessknetter (MTR, Plastograph® EC Plus, Brabender, Deutschland) bei einer Drehzahl von 100 U/min trocken gemischt. Die Einwaagen wurden abhängig von der Mischung so gewählt, dass es nach Zugabe des Wassers nicht zu einer Überfüllung der Knetkammer kam. Nach einer Minute wurde mit einer Spritzenpumpe (Legato 100, KD Scientific, USA) und einer dazugehörigen Glasspritze (SGE Analytical Science, Australien) ein bestimmtes Volumen demineralisiertes Wasser mit einer Durchflussrate von 5 ml/min zugegeben, bis ein vorher definiertes L/S erreicht wurde. Der Mischvorgang wurde nach

der vollständigen Zugabe des Wassers fortgesetzt, bis das gemessene Drehmoment ein Gleichgewicht erreichte. Die Menge der Pulvermischung und L/S_{ES} und damit die Menge des demineralisierten Wassers war von der Zusammensetzung der Pulvermischung abhängig und wurde in Vorversuchen ermittelt. Die Feuchten der Ausgangsmischungen wurden nicht bestimmt. Die angegebenen L/S_{ES} beziehen sich somit auf die Massen der Pulvermischung inklusive Restwasser. Die Werte für L/S_{ES} sind den jeweiligen Kapiteln im Abschnitt „Ergebnisse und Diskussion“ zu entnehmen.

5.2.1.3 Extrusion

Das angefeuchtete Material wurde direkt im Anschluss mit einem Kapillarrheometer (Malvern RH2000, Malvern, Vereinigtes Königreich), das mit einer Düse von 15 mm Länge und 1 mm Durchmesser ausgestattet war, extrudiert. Vor der eigentlichen Extrusion wurde der Kolben mit einer Geschwindigkeit von 50 mm/min vorgeschoben, bis erstes Extrudat aus der Düse trat. Der Kolben wurde gestoppt und im Anschluss mit einer Geschwindigkeit von 200 mm/min vorgeschoben. Sobald der gemessene Druck (nicht aufgezeichnet) einen stabilen Wert anzeigte, wurde das Extrudat in Plastikbeuteln gesammelt. Abhängig von der extrudierten Mischung lag der Druck zwischen 0,8 und 2,6 MPa. Die drei Zonen des Kapillarrheometers wurden bei einer Temperatur von 25 °C gehalten.

5.2.1.4 Sphäronisation

Etwa 20 g Extrudat wurden direkt im Anschluss an die Extrusion in einem Sphäroniser (Model 120, Caleva, Vereinigtes Königreich) auf einer Friktionsscheibe mit Pyramidenstümpfen für 5 min gerundet. Wenn nicht anders angegeben, betrug die Umfangsgeschwindigkeit 8,4 m/s.

5.2.1.5 Trocknung

Die Pellets wurden nach der Sphäronisation in einem Wirbelschichttrockner (TG 1, Retsch, Deutschland) bei einer Temperatur von etwa 30 - 34 °C für 60 Minuten getrocknet. Die Pellets wurden im Anschluss bis zur weiteren Verwendung in Plastikbeuteln verschlossen gelagert. Bei den in Abschnitt 3.4.2.3 beschriebenen Versuchen wurden die Pellets abweichend für 24 h bei 60 °C in einem Trockenschrank (ET 6130, Heraeus, Deutschland) getrocknet.

5.2.1.6 Statistischer Versuchsplan

Um den Einfluss einiger Prozessparameter auf die Pelletierung von CCS zu untersuchen, wurde in dieser Arbeit ein vollfaktorieller statistischer Versuchsplan (2^3) mit einem Zentralpunkt (drei Wiederholungen) durchgeführt. Die Erstellung des Versuchsplans, sowie die Auswertung der Ergebnisse erfolgte mithilfe der Software Modde

(v.13.1, Sartorius Stedim Data Analytics AB, Schweden). Die Versuche wurden in randomisierter Reihenfolge durchgeführt. Das Anfeuchten, die Extrusion und die Trocknung wurden wie unter 5.2.1.2, 5.2.1.3 und 5.2.1.5 durchgeführt. Da die Sphäronisergeschwindigkeit (v) sowie die -dauer (t) als Einflussparameter untersucht wurden, nahmen diese zum Teil andere Werte an als in 5.2.1.4 beschrieben. Zusätzlich zu diesen beiden Faktoren wurde das L/S als Faktor untersucht. Die Faktorstufen sind in **Tabelle 27** dargestellt. Als Zielgrößen wurden das AR_{50} , der d_{50} und das 10 %-Intervall herangezogen (s. 5.2.3.2). Für die Auswertung des Versuchsplans mit Modde wurde zunächst das berechnete Modell optimiert. Dazu wurde die „Auto Tune“-Funktion von Modde verwendet. Hierbei werden von der Software nach und nach einzelne Terme entfernt, bis das Modell mit dem größtmöglichen Vorhersagemaß (Q^2) (**Abbildung A 3**) gefunden wurde. Für die Zielgröße d_{50} ($Q3$) führte die „Auto Tune“-Funktion nicht zu einem Modell mit signifikanten Faktoren. Daher wurden manuell Interaktionen entfernt, was zu einer Verbesserung des Q^2 und zu signifikanten Termen führte. Zur Auswertung wurden sowohl die Ergebnisse der einzelnen Versuche als auch die Koeffizienten- und Contour-Plots herangezogen.

Tabelle 27: Übersicht über die untersuchten Faktoren und die zugehörigen Faktorstufen des statistischen Versuchsplans.

Faktor	Faktorstufe		
	-	0	+
L/S	2,4	2,6	2,8
t [min]	1	5	9
v [m/s]	7,10	7,75	8,40

5.2.2 Methoden zur Herstellung von Pellets mittels Zweischneckenextrusion

5.2.2.1 Mischen

Alle Bestandteile wurden in einem Labormischer (LM 40, L.B. Bohle Maschinen und Verfahren, Deutschland) für 20 min bei 40 U/min gemischt. Die Gesamtmasse der Mischungen betrug jeweils 4 kg.

5.2.2.2 Extrusion

Die Extrusion erfolgte in einem Zweischneckenextruder mit einem Schneckendurchmesser (D) von 16 mm und einer Länge von 40 D (Pharma 16, Thermo Fisher Scientific, USA). Die Schneckenkonfiguration setzte sich aus Förderelementen mit kurzer (SPCE) und langer Ganghöhe (LPCE), sowie 30° (KE3) und 60° (KE6) Knetelementen zusammen. Ausgehend vom Pulvereinlass ergab sich folgende Schneckenkonfiguration: 4D LPCE – 14D SPCE – 1D KE3 – 1D KE6 – 2D LPCE – 8D SPCE – 1D KE3 – 2D KE6 – 7E SPCE. Die Extrusion erfolgte durch eine Düsenplatte mit einer Dicke von 10 mm und 15 Bohrungen mit einem Durchmesser von je 1 mm, welche in zwei Kreisen, um die stumpfen Enden der Schnecken angeordnet waren. Die Gehäusetemperatur des Extruders wurde während des Prozesses in allen Zonen bei 25 °C gehalten. Die Pulvermischungen wurden mit einem gravimetrischen Dosierer (K-Tron K-ML-KT20, Coperion, Deutschland) in die erste Zone des Extruders dosiert. Über eine Schlauchquetschpumpe (IPC-8, Ismatec SA, Schweiz) wurde kontinuierlich Wasser in die zweite Zone des Extruders zudosiert. Die Pumpe wurde vor jeder Benutzung kalibriert, damit die tatsächliche Durchflussrate bestimmt werden konnte. Dazu wurde die Pumpe im Bereich von 20 % bis 100 % in 20 %-Schritten über 3 Minuten betrieben und das gesammelte Wasser gewogen. Die Pulverdosierrate musste je nach Mischung angepasst werden und lag zwischen 6,25 g/min und 10 g/min. Die Schneckendrehzahl betrug für alle Versuche 30 U/min. Die Durchflussrate der Pumpe wurde so gewählt, dass das erhaltende Extrudat ein geeignetes L/S für die Sphäronisation aufwies. Die Feuchten der Ausgangsmischungen wurden nicht bestimmt. Die angegebenen L/S_{ES} beziehen sich somit auf die Massen der Pulvermischung inklusive Restwasser. Sobald die Leistung ein Plateau erreichte, wurde das Extrudat in Plastikbeuteln gesammelt.

5.2.2.3 Sphäronisation

Das gesammelte Extrudat wurde direkt im Anschluss an die Extrusion sphäronisiert. Dabei wurden je ca. 20 g Extrudat im Kleinmaßstab (Model 120, Caleva, Vereinigtes Königreich) für 5 min gerundet. Weitere 300 g des gesammelten Extrudats wurde in einem großen Sphäroniser (RM300, Maschinenfabrik H. Schlüter, Deutschland), der ebenfalls mit einer Friktionsscheibe mit Pyramidenstümpfen ausgestattet war, für 10 min gerundet. Die

gewählte Umfanggeschwindigkeit war jeweils von der Mischung und vom Gerät abhängig und wurde in Vorversuchen ermittelt. Die Werte für die Umfanggeschwindigkeit sind im Abschnitt 3.5.2 aufgeführt.

5.2.2.4 Trocknung

Die Pellets, die im Kleinmaßstab gerundet wurden, wurden wie unter 5.2.1.4 beschrieben getrocknet. Die im großen Sphäroniser gerundeten Pellets wurden vollständig in einen Wirbelschichttrockner (Minilab RC, Diosna, Deutschland) überführt und für 30 min getrocknet. Die Temperatur der Zuluft betrug 60 °C und der Volumenstrom der Zuluft betrug 80 m³/h. Alle Pellets wurden bis zur weiteren Verwendung in verschlossenen Plastikbeuteln gelagert.

5.2.3 Methoden zur Charakterisierung der Pellets

5.2.3.1 Digitalmikroskopische Aufnahmen

Mikroskopische Bilder der Pellets wurden mit einem Digitalmikroskop (VHX-7000, Keyence, Japan) bei verschiedenen (20- und 100-facher) Vergrößerungen aufgenommen.

5.2.3.2 Dynamische Bildanalyse

Die Größe und Form der Pellets wurde mittels dynamischer Bildanalyse (CPA 2-1, Haver & Boecker, Deutschland) analysiert, wobei der maximale Feret-Durchmesser (Fe_{max}) als Größendefinition verwendet wurde. Das AR wurde als das Verhältnis von Fe_{max} und der maximalen Breite (W_{max}) definiert. W_{max} ist die größte Ausdehnung innerhalb der Partikelprojektionsfläche orthogonal zu Fe_{max} . Partikel mit einem Fe_{max} unter 0,63 mm wurden als Feinanteil definiert und durch die Software von der Auswertung ausgeschlossen. Die grobe Fraktion wurde je nach Charge so definiert, dass Agglomerate mehrerer Partikel nicht miterfasst (**Tabelle A 4**) und ebenso wie Partikel mit einem AR über 5 von der Software von der Auswertung ausgeschlossen wurden, um Messartefakte zu entfernen. Für die Auswertung der Versuche, die im Rahmen der statistischen Versuchsplanung durchgeführt wurden (5.2.1.6) wurden alle gemessenen Partikel für die Auswertung eingeschlossen, um die tatsächlichen Effekte der untersuchten Faktoren nicht zu verfälschen. d_{dim} wurde berechnet, indem Fe_{max} der einzelnen Partikel durch den Median von Fe_{max} aller Partikel der Charge geteilt wurde. Das 10 %-Intervall ($0,9 < d_{dim} < 1,1$) wurde verwendet, um die Breite der Verteilung zu charakterisieren [84]. In allen Fällen wurde die gesamte Charge einmal gemessen.

5.2.3.3 Bestimmung der Druckfestigkeit

Die Bestimmung der Bruchkraft der Pellets (Siebfraktion 0,85 mm – 2 mm) erfolgte mit einem Texture Analyser (TA.XT Plus, Stable Micro Systems, Vereinigtes Königreich), der mit einem zylindrischen 5 mm Aluminiumstempel ausgestattet war. Die Startposition des Stempels wurde auf 5 mm eingestellt. Beim Start der Messung fuhr der Stempel zunächst mit einer Geschwindigkeit von 1 mm/s auf das Pellet. Sobald die detektierte Kraft 0,049 N erreichte, begann die Datenaufzeichnung und die Geschwindigkeit des Stempels wurde auf 0,1 mm/s verringert. Sobald ein Bruch, definiert als ein Abfall der Kraft um 0,01 N zwischen zwei Messpunkten (500/s), detektiert wurde, fuhr der Stempel in seine Ausgangsposition zurück und die Messung wurde automatisch gestoppt. Die Bruchkraft wurde als die maximale Kraft vor dem Bruch definiert. In vereinzelt Fällen wurde der Bruch nicht automatisch von der Software erkannt und die maximale Kraft musste manuell markiert werden. Mithilfe der aufgezeichneten Strecke zurück zur Ausgangsposition und der bekannten Startposition des Stempels konnte der Durchmesser des jeweiligen Pellets berechnet werden. Aus der ermittelten Bruchkraft (F) und dem Durchmesser (d) des Pellets wurde die Druckfestigkeit (σ) nach Salako et al. [184] berechnet (**Gleichung 3**). Für die Berechnung wurde von einer Kugelform der Pellets ausgegangen. Von jeder Charge wurden 50 Pellets vermessen.

$$\sigma = \frac{1,6 * F}{\pi * d^2}$$

Gleichung 3 [184]

5.2.3.4 Zerfallstests

Der Zerfall der Pellets (Siebfraktion 0,85 mm - 2 mm) wurde mithilfe eines Tablettenzerfallstesters (DT2, Sotax, Schweiz) unter Verwendung spezieller Einsätze getestet [74]. Die Einsätze bestanden aus einer Probenkammer aus Plexiglas auf deren Ober- und Unterseite Siebe mit einer Maschenweite von 710 μm aufgeschraubt wurden. Etwa 100 mg Pellets wurden in die Probenkammern gefüllt und anschließend in die Teströhrchen der Zerfallsapparatur gegeben. Die Probenkammern wurden zusätzlich mit Metallröhrchen beschwert. Als Prüfmedium wurde demineralisiertes Wasser verwendet, welches bei einer Temperatur von 37 ± 2 °C gehalten wurde. Die Pellets galten als zerfallen, wenn sich keine Bestandteile mehr in der Probenkammer befanden. Die Prüfung wurde für 15 min bzw. maximal 30 min durchgeführt, wenn sich innerhalb der 15 min ein Zerfall andeutete, dieser aber nicht innerhalb dieser Zeit abgeschlossen war. Nach Ablauf der 15 min bzw. 30 min wurden die Probenkammern geöffnet und der Zerfall und der

Zustand der Pellets visuell beurteilt. Da während der Tests teilweise Trübungen auftraten und die Pellets während der Tests häufig transparent wurden, wurde darauf verzichtet absolute Werte für die Zerfallszeit anzugeben. Der Test wurde sechsmal pro Charge durchgeführt.

5.2.3.5 Gehaltsbestimmung

Für die Gehaltsbestimmung der PCM-haltigen Pellets (Siebfraktion 0,85 mm – 2 mm) wurde eine geeignete Einwaage (entsprechend 200 mg PCM) für jede Charge bestimmt, die Pellets eingewogen und mit Phosphatpuffer pH 5,8 nach Ph. Eur (5.17.1) [12] auf 1000,0 ml in einem Messkolben aufgefüllt. Die Proben wurden für ca. 2 h in einem Ultraschallbad (RK 514 BH, Bandelin, Deutschland) behandelt. Im Anschluss wurden 10,0 ml entnommen und in einem Messkolben auf 100,0 ml mit Phosphatpuffer pH 5,8 aufgefüllt. Die so erhaltene Prüflösung wurde mittels UV-Spektrometrie (UV-1800, Shimadzu, Japan) bei einer Wellenlänge von 243 nm vermessen. Die Absorption von Phosphatpuffer pH 5,8 wurde als Blindwert verwendet.

Für die Gehaltsbestimmung der HCT-haltigen Pellets wurden ebenso geeignete Einwaagen (entsprechend 100 mg HCT) bestimmt. Aufgrund der zu erwartenden langsamen Freisetzung des HCT aus den Pellets wurden die Pellets vor ihrer Einwaage gemörsert. Die eingewogenen Pellets wurden mit 0,1 N HCl nach Ph. Eur (5.17.1) [12] in einem Messkolben auf 1000,0 ml aufgefüllt und für 48 h auf einer Magnetrührplatte gerührt. 10,0 ml wurden entnommen und mit 0,1 N HCl auf 100,0 ml in einem Messkolben aufgefüllt. Die Bestimmung der Absorption fand bei einer Wellenlänge von 272 nm statt und wurde gegen 0,1 N HCl als Blindlösung vermessen. Der Gehalt der Pellets wurde mithilfe der in **Tabelle 26** aufgeführten Kalibriergeraden berechnet. Der Gehalt wurde pro Charge einmal bestimmt. Die eingewogenen Pelletmassen betrugen jeweils das 5- bis 10-fache der Einwaagen für die Freisetzung.

5.2.3.6 Freisetzung

Die Freisetzungsuntersuchungen wurden angelehnt an die USP-Monografien „Acetaminophen tablets“ und „Hydrochlorothiazide tablets“ durchgeführt [173]. Alle Freisetzungen wurden in einer Freisetzungsapparatur (DT 720, Erweka, Deutschland) mit Drehkörbchen (Apparatur 1 nach Ph. Eur. [12]) durchgeführt. Die Temperatur des Wasserbads betrug für alle Versuche $37 \pm 0,5$ °C und die Umdrehungsgeschwindigkeit lag bei 50 U/min. Das Medium wurde abhängig vom Wirkstoff gewählt und ist **Tabelle 26** zu entnehmen, wobei das Volumen in allen Fällen 900 ml betrug. Vor der Verwendung wurde das Medium in einem Ultraschallbad (RK 514 BH, Bandelin, Deutschland) entgast. Die Einwaagen der Pellets (Siebfraktion 0,85 mm – 2 mm) wurden so gewählt, dass die

maximal zu erwartende Wirkstoffkonzentration unter 10 % der Sättigungskonzentration des jeweiligen Wirkstoffs lag und somit sink-Bedingungen vorlagen. Während der Freisetzungsuntersuchungen wurde mithilfe einer Kolbenpumpe (PVP 820, Erweka, Deutschland) in definierten Abständen automatisch Medium in Durchflusssküvetten eines UV-Spektrometers (UV-1800, Shimadzu, Japan) gepumpt. Nach dem automatischen Messen der Absorption bei der jeweiligen Wellenlänge (**Tabelle 26**) wurde das Medium zurückgepumpt. Zur Bestimmung der freigesetzten Wirkstoffmassen wurden Kalibriergeraden der Wirkstoffe in den jeweiligen Freisetzungsmedien hergestellt und ebenfalls UV-spektrometrisch vermessen (s. **Tabelle 26**). Die Untersuchungen wurden mindestens bis zu einem Erreichen eines Plateaus der freigesetzten Wirkstoffmasse durchgeführt. Wenn nicht anders angegeben, wurde die Freisetzung jeder Charge sechsfach bestimmt. Die freigesetzten Wirkstoffanteile wurden durch die wie in 5.2.3.5 bestimmten Gehalte korrigiert.

5.2.3.7 Durchfeuchtungstest (Simulated Wetting Test)

Alle Pelletchargen, deren Wirkstofffreisetzung untersucht wurde, wurden einem Durchfeuchtungstest unterzogen. Der sogenannte Simulated Wetting Test wurde erstmals von Park et al. für orodispersible Tabletten entwickelt [185]. Die Durchführung erfolgte modifiziert nach der von Stoltenberg für orodispersible Minitabletten angepassten Methode [186]. Dazu wurde Filterpapier mit einem Durchmesser von 5 mm kreisrund ausgestanzt und in je eine Vertiefung einer 96-Well-Plate gelegt. Das Filterpapier wurde mit 10 µl einer 0,1 %-igen wässrigen Amaranth-Lösung getränkt. Je ein Pellet (Siebfraktion 0,85 mm – 2 mm) wurde direkt im Anschluss mit einer Pinzette auf das durchtränkte Filterpapier gegeben. Die Auswertung erfolgte mittels Digitalmikroskop (VHX-7000, Keyence, Japan). Dazu wurde über maximal 20 min ein Video mit einer Bildfrequenz von 15 Bildern pro Sekunde und einer Auflösung von 800 x 600 bei 10-facher Vergrößerung aufgenommen. Ein Pellet galt als vollständig durchfeuchtet, wenn die Farbstofflösung die komplette Oberfläche des Pellets bedeckte. Wenn möglich wurde daran die Durchfeuchtungszeit bestimmt. Pro Charge wurden je vier Pellets untersucht.

5.2.3.8 Bestimmung der Feuchte der Pellets und der Pulvermischungen

Die Feuchte der CCS/HCT-Pellets wurde bestimmt. Dazu wurden zunächst Petrischalen in einem als Umlufttrockenschrank genutzten Heißluftsterilisator (SF55 plus, Memmert, Deutschland) bei 70 °C für etwa 24 h vorgetrocknet. Das Leergewicht der Petrischalen wurde gewogen. Die Pellets wurden gemörst und anschließend in die Petrischalen eingewogen und für 6 Tage bei 105 °C getrocknet. Im Anschluss wurden die Petrischalen mit den Pellets erneut gewogen. Die Feuchte (w) wurde bezogen auf die Masse der

getrockneten Substanz berechnet. Dazu wurde die Masse des getrockneten Wassers (m_{Wasser}) durch die Masse der Pellets/der Mischung nach der Trocknung (m_{trocken}) geteilt (**Gleichung 4**). Zusätzlich wurde die Feuchte der zugehörigen Mischungen bestimmt. Die Feuchte der Pellets wurde je dreimal bestimmt. Die Feuchte der Mischungen wurde je einmal bestimmt.

$$w = \frac{m_{\text{Wasser}}}{m_{\text{trocken}}}$$

Gleichung 4

5.2.4 Weitere analytische Methoden

5.2.4.1 Untersuchung der Quellung

Die Partikelgrößen der trockenen Materialien (CCS, CaCMC, CMC) wurden mittels Laserdiffraktometrie (Mastersizer 3000, Malvern, Vereinigtes Königreich) unter Verwendung einer Trockendispergiereinheit (Aero S, Malvern Panalytical, Vereinigtes Königreich) untersucht. Die Geschwindigkeit der Rüttelrinne wurde während der Messungen so eingestellt, dass die Abschattung im vom Gerät als optimal vorgegebenen Bereich (0,5 % - 6 %) lag. Es wurde ein Dispergierdruck von 3.2 bar angelegt. Jedes Material wurde dreifach vermessen. Die Partikelgröße im gequollenen Zustand wurde untersucht, indem 1 g der Materialien in 200 g demineralisiertem Wasser suspendiert und 10 Minuten lang bei 500 U/min auf einer Magnetrührplatte gerührt wurde. Die Suspensionen wurden anschließend mit einer Nassdispergiereinheit (Hydro MV, Malvern Panalytical, Vereinigtes Königreich) mit demineralisiertem Wasser als Dispersionsmedium ebenfalls mittels Laserdiffraktometrie analysiert. Die Rührergeschwindigkeit der Dispergiereinheit lag bei 1000 U/min. Aus jeder Suspension wurde eine Dreifachbestimmung durchgeführt. Um den Einfluss von Kationen auf die Quellung von PL zu untersuchen, wurde PL auch in äquimolalen Lösungen (ca. 0,68 mol/kg) von NaCl, CaCl₂, MgCl₂ und AlCl₃ suspendiert, was zu Konzentrationen von 3,98 %, 10 %, 13,84 % bzw. 16,44 % (m/m) führte. Anschließend wurde die Messung wie oben beschrieben durchgeführt.

5.2.4.2 Messung der Partikelgrößenverteilung mittels Laserdiffraktometrie

Die Vermessung der Partikelgrößenverteilungen der Wirkstoffe erfolgte nach der gleichen Methode, wie die Vermessung der trockenen Materialien in 5.2.4.1.

5.2.4.3 Sedimentationsvolumen und Redispergierbarkeit

Die Sedimentationsvolumina der CCS-Sorten wurden modifiziert nach der Monografie von CCS im Ph. Eur. bestimmt [12]. Je 1,5 g CCS wurden in 100 ml demineralisiertem Wasser in 100 ml Messzylindern suspendiert. Die Suspensionen wurden geschüttelt und für 24 h stehen gelassen. Im Anschluss wurden die Sedimentationsvolumina abgelesen. Für PL wurde zusätzlich das Sedimentationsvolumen in verschiedenen Salz-Lösungen, sowie die Redispergierbarkeit bestimmt. Dazu wurden je 1,5 g PL in 100 ml äquimolaren wässrigen Lösungen (ca. 0,68 mol/kg) von NaCl, CaCl₂, MgCl₂ und AlCl₃ wie oben beschrieben suspendiert und stehen gelassen. Die Redispergierbarkeit (sowohl in Wasser als auch in den Salz-Lösungen) wurde überprüft, indem die Messzylinder wiederholt um 90° gekippt wurden, bis die Sedimente vollständig redispergiert wurden. Die Bestimmungen wurden in allen Fällen zweimal durchgeführt.

5.2.4.4 Nachweis kolloidaler Partikel

Der Nachweis kolloidaler Partikel wurde modifiziert nach der von Lenhart et al. [62] etablierten Methode durchgeführt. Dazu wurde das jeweilige Material zu 5 % (m/m) in demineralisiertem Wasser suspendiert. Im Fall der CCS-Sorten wurden die Suspensionen für 30 s bei 3000 U/min mit einem Vortexmischer (Fisherbrand ZX3, Thermo Fisher Scientific, USA) behandelt. Die CaCMC- und CMC-Suspensionen wurden über Nacht bei 500 U/min auf einer Magnetrührplatte gerührt. Unabhängig von ihrer Vorbehandlung wurden die Suspensionen im Anschluss für 2 h bei 1892 g (Multifuge 1L, Heraeus, Deutschland) zentrifugiert. Die Überstände wurden mit Pipetten in Schnappdeckelgläser überführt und mit einem roten Laser (640 – 660 nm) durchleuchtet. Das Auftreten eines Tyndall-Effekts wurde visuell beurteilt.

5.2.4.5 Aufnahme der Drehmomentkurven

Je 10 g der Mischungen wurden im MTR bei 50 U/min trocken gemischt. Nach einer Minute wurde die kontinuierliche Zugabe von demineralisiertem Wasser mit einer Durchflussrate von 1 ml/min gestartet. Die verwendeten Geräte sind Methode 5.2.1.2 zu entnehmen. Die Messungen wurden frühestens nach einem Abfall des Drehmoments auf die Basislinie und maximal nach 51 min und damit einer Zugabe von 50 ml demineralisiertem Wasser beendet. Die Aufnahme des Drehmoments erfolgte mit einer Frequenz von 0,5 Hz. Die Kurven wurden geglättet, indem für jeden Wert der gleitende Mittelwert berechnet wurde. Dazu wurde der jeweilige Wert, sowie die neun vorherigen Werte mit einbezogen. Jede Mischung wurde ein- bis dreimal vermessen.

5.2.4.6 Messung des Zeta-Potentials von Croscarmellose-Natrium-Suspensionen

Zunächst wurden äquimolare Lösungen (ca. 0,68 mol/l) von NaCl, CaCl₂, MgCl₂ und AlCl₃ in demineralisiertem Wasser hergestellt. 0,250 g PL wurden in je 50 ml jeder Lösung suspendiert. Zusätzlich wurde die gleiche Menge PL in 50 ml demineralisiertem Wasser suspendiert. Die Suspensionen wurden über Nacht stehen gelassen. Die AlCl₃-haltige Suspension wurde zusätzlich auf einer Magnetrührplatte gerührt, um einer Bildung von Agglomeraten vorzubeugen. Die Suspensionen wurden vor der Vermessung aufgeschüttelt, um eine möglichst homogene Verteilung der suspendierten Teilchen zu erzielen. Mit einer Spritze wurden die Suspensionen luftblasenfrei in eine Küvette (Omegaküvette, Anton Paar, Österreich) überführt. Die Bestimmung des Zeta-Potentials erfolgte in einem Partikelanalysegerät für dynamische Lichtstreuung (Litesizer 500, Anton Paar, Österreich) mittels elektrophoretischer Lichtstreuung bei 20 °C. Eine Messung bestand aus maximal 1000 Einzelmessungen mit automatischer Endpunktbestimmung. Zum Vergleich der Chargen wurde das gemessene mittlere Zeta-Potential herangezogen. Die Suspensionen wurden je dreifach vermessen.

5.2.4.7 Bestimmung der Sättigungskonzentration von Lactose und Mannitol unter dem Einfluss von CaCl₂

Ausgehend von einer Stammlösung von CaCl₂ in demineralisiertem Wasser (40 g/l) wurde eine äquidistante Verdünnungsreihe von 0 g/l – 40 g/l hergestellt. Für jede Verdünnung wurden gesättigte Lösungen mit Bodensatz sowohl von Lac als auch von Man hergestellt. Dazu wurden 16 g Lac oder 16 g Man in 50 ml Zentrifugenröhrchen gewogen. Den Zentrifugenröhrchen wurden 40,0 ml der jeweiligen Verdünnung zugegeben. Die Zentrifugenröhrchen wurden für 24 h bei 25 °C in einem Inkubationsschüttler (KS 3000 I C, IKA, Deutschland) geschüttelt. Am nächsten Tag wurden die Suspensionen zentrifugiert (Centrifuge 5430, Eppendorf, Deutschland), um den Bodensatz abzutrennen. Je 10 ml der Überstände wurden entnommen und in zuvor bei 60 °C für 24 h vorgetrocknete (SF55 plus, Memmert, Deutschland) Schnappdeckelgläser, deren Leergewichte bekannt waren, gefüllt und gewogen. Aus jeder gesättigten Lösung wurde eine Dreifachbestimmung durchgeführt. Die Proben wurden für 144 h bei 60 °C im Inkubationsschüttler getrocknet. Im Anschluss wurden die Schnappdeckelgläser erneut gewogen. Um die Sättigungskonzentrationen zu berechnen, wurde folgendermaßen vorgegangen. Die zu erwartende Masse an CaCl₂ (Dihydrat) in dem jeweiligen Schnappdeckelglas, berechnet aus jeweiliger Konzentration der Verdünnung und dem eingefüllten Volumen, wurde von der Massedifferenz aus der getrockneten Probe und dem leeren Schnappdeckelglas abgezogen. So wurde die Masse an Lac bzw. Man bestimmt.

Das Teilen dieser Masse durch das eingefüllte Probenvolumen ergab die Sättigungskonzentration.

Anhang

Abbildungen

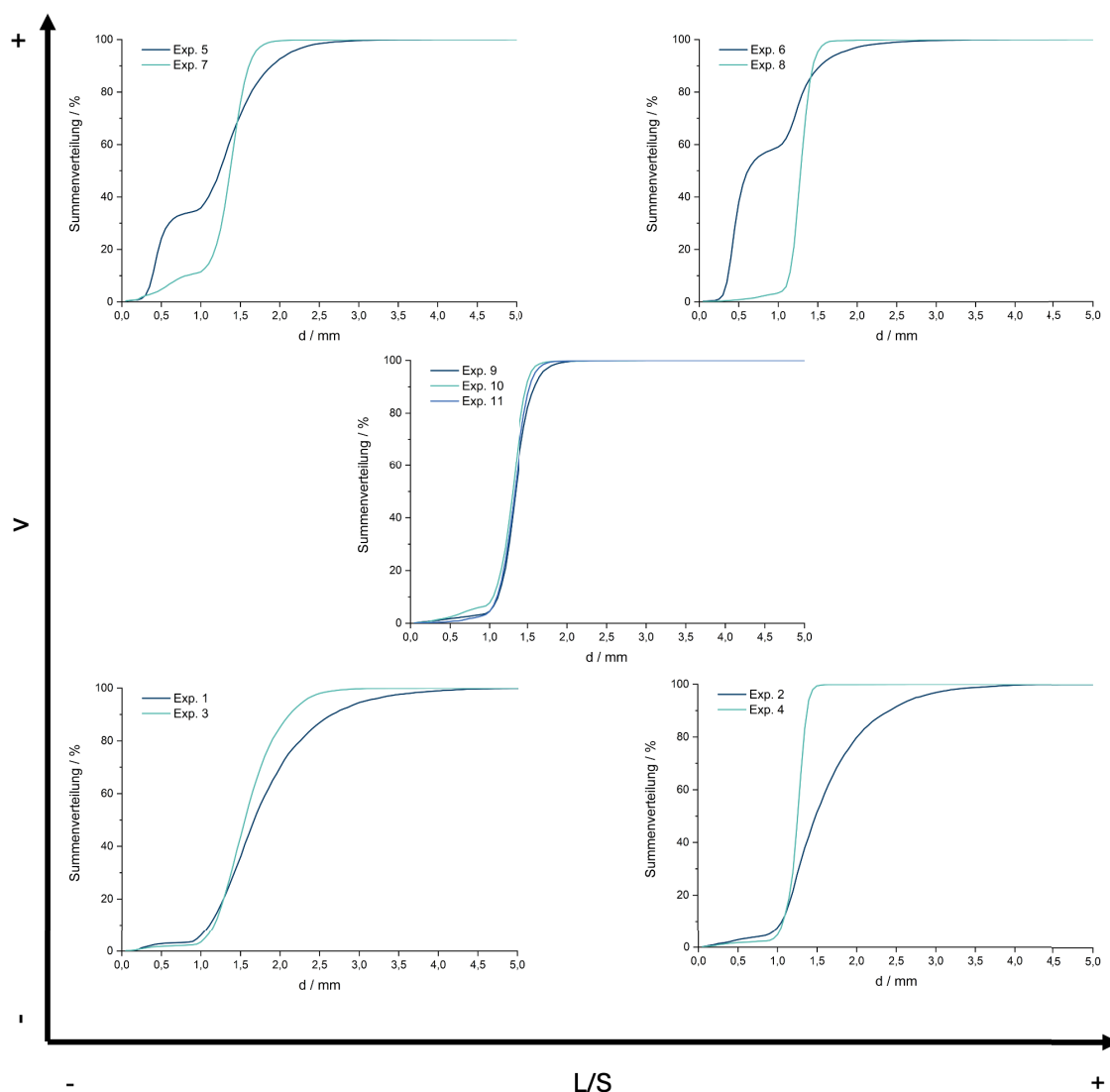


Abbildung A 1: Summenverteilungen (Q_0) des Durchmessers (d) der hergestellten Pelletchargen. Von links nach rechts nimmt das verwendete L/S zu, von unten nach oben nimmt die Sphäronisierungsgeschwindigkeit (v) zu. Die Farbe zeigt die jeweils verwendete Sphäronisationsdauer (t) an (s. **Abbildung 12**). In der Mitte der Abbildung sind die drei Chargen des Zentralpunktes abgebildet.

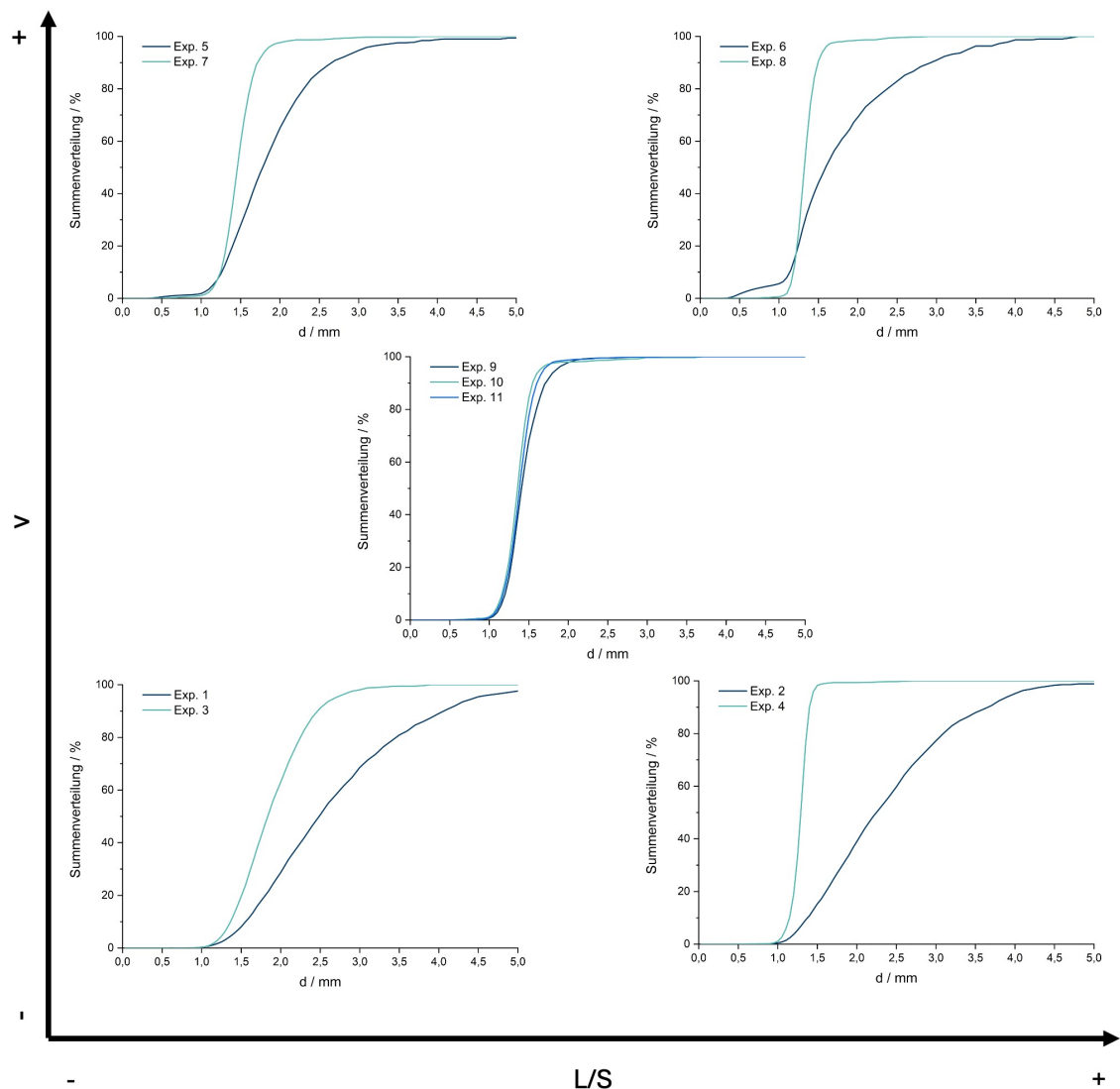


Abbildung A 2: Summenverteilungen (Q3) des Durchmessers (d) der hergestellten Pelletchargen. Von links nach rechts nimmt das verwendete L/S zu, von unten nach oben nimmt die Sphäronisiergeschwindigkeit (v) zu. Die Farbe zeigt die jeweils verwendete Sphäronisationsdauer (t) an (s. **Abbildung 12**). In der Mitte der Abbildung sind die drei Chargen des Zentralpunktes abgebildet.

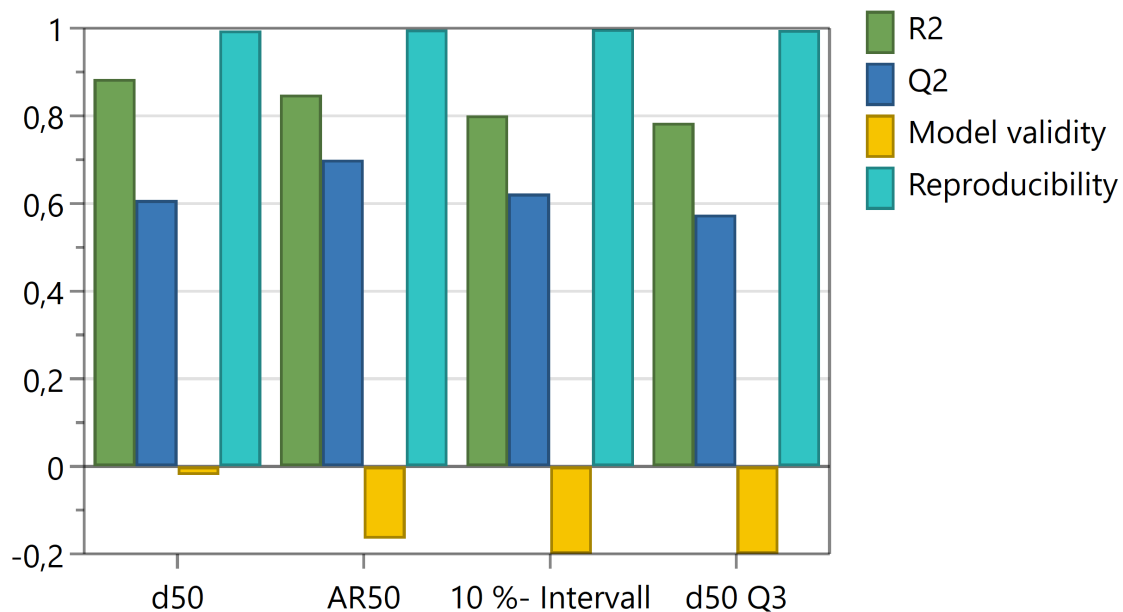


Abbildung A 3: Güte der zugrundeliegenden Modelle für die Auswertung des DoE mit Bestimmtheitsmaß (R^2), Vorhersagemaß (Q^2), Modelvalidität und Reproduzierbarkeit (Modelle, v.13.1).

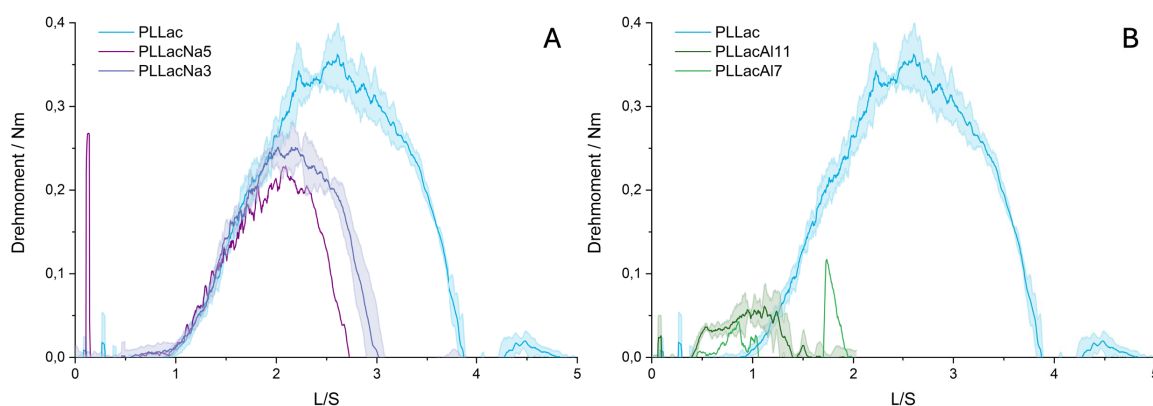


Abbildung A 4: **A:** Drehmomentkurven der PL/Lac- Mischungen mit verschiedenen Anteilen NaCl mit PLLac als Vergleich, **B:** Drehmomentkurven der PL/Lac-Mischungen mit verschiedenen Anteilen $AlCl_3$ mit PLLac als Vergleich (gleitende Mittelwerte, $\bar{x} \pm s$, $n = 3$ bzw. $n = 1$ (PLLacNa5, PLLacAl7)).

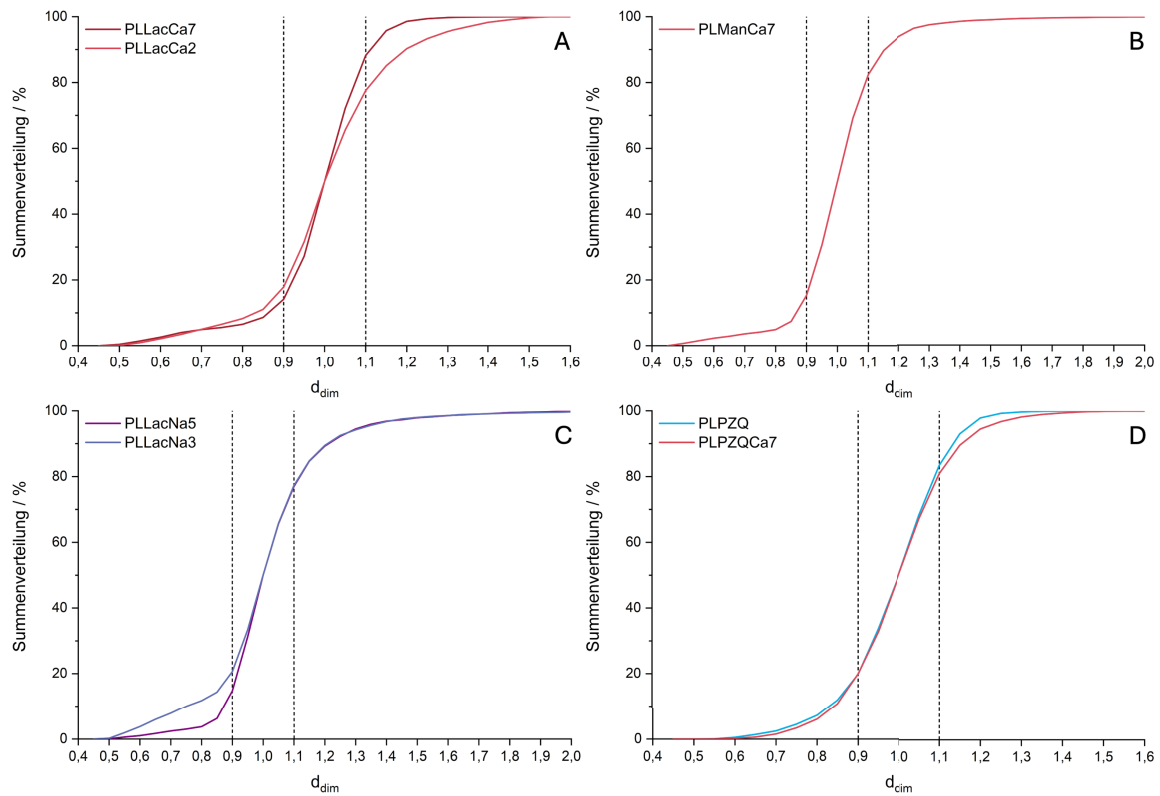


Abbildung A 5: Summenverteilungen (Q0) des d_{dim} verschiedener Pellets: **A:** PL/Lac-Pellets mit verschiedenen Anteilen von CaCl_2 , **B:** PLManCa7, **C:** PL/Lac-Pellets mit verschiedenen Anteilen NaCl, **D:** Vergleich von PLPZQ und PLPZQCa7 ($n = 1$, jeweils komplette Charge). Die gestrichelten Linien markieren das 10%-Intervall.

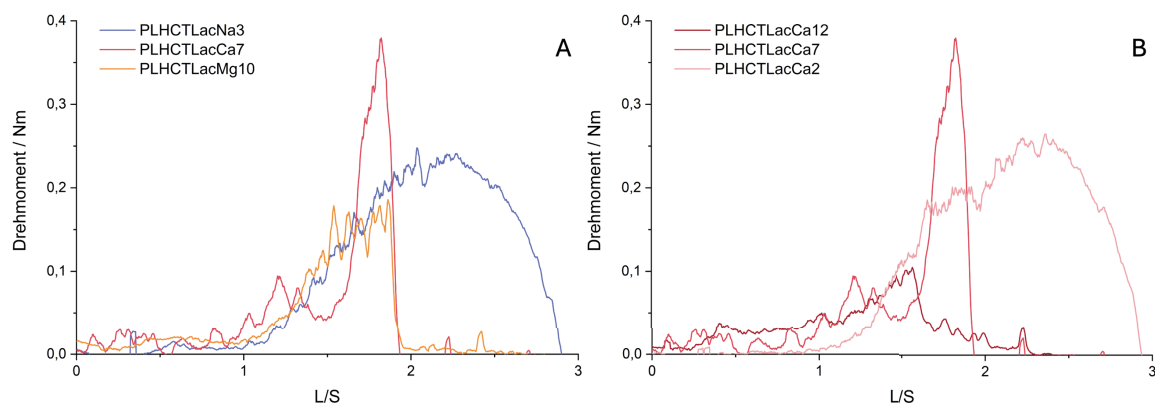


Abbildung A 6: **A:** Drehmomentkurven der PL/HCT- Mischungen mit verschiedenen Salzen in äquimolaren Anteilen, **B:** Drehmomentkurven der PL/HCT-Mischungen mit verschiedenen Anteilen CaCl_2 (gleitende Mittelwerte, $n = 1$).

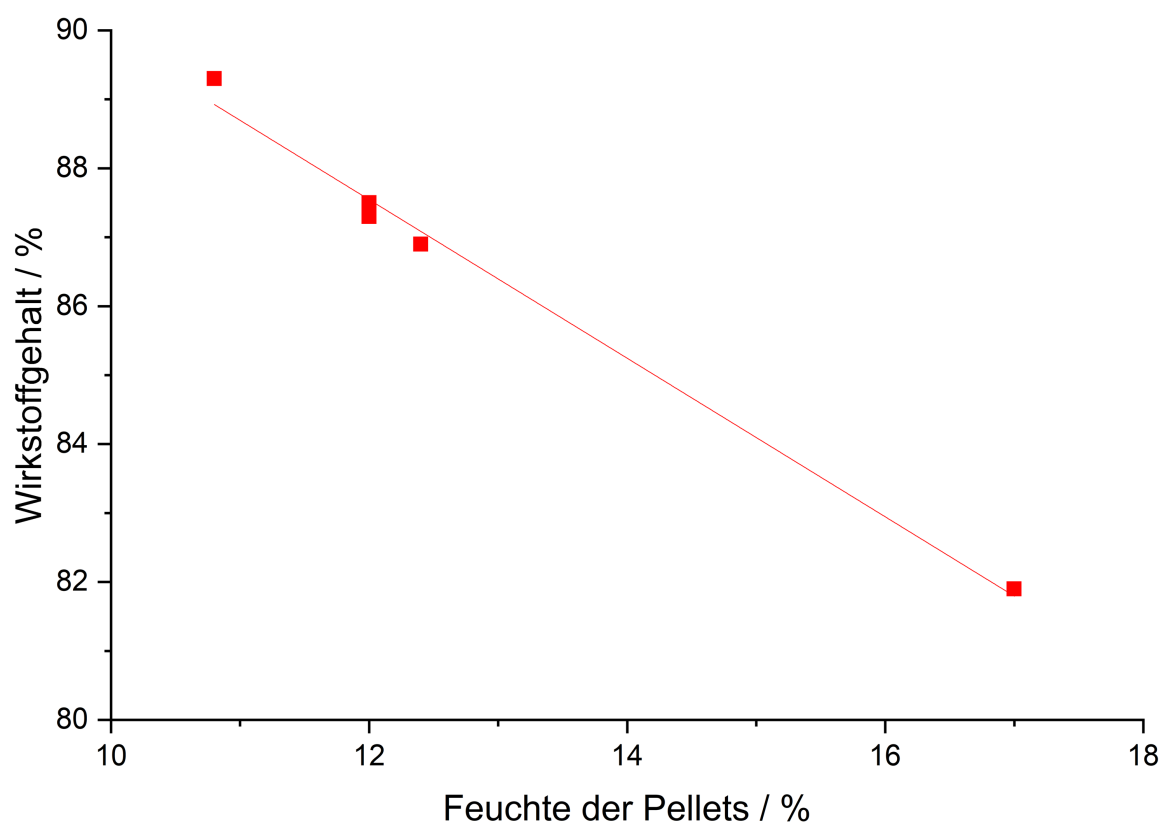


Abbildung A 7: Zusammenhang zwischen Wirkstoffgehalt und der Pelletfeuchte der PL/HCT-Pellets.

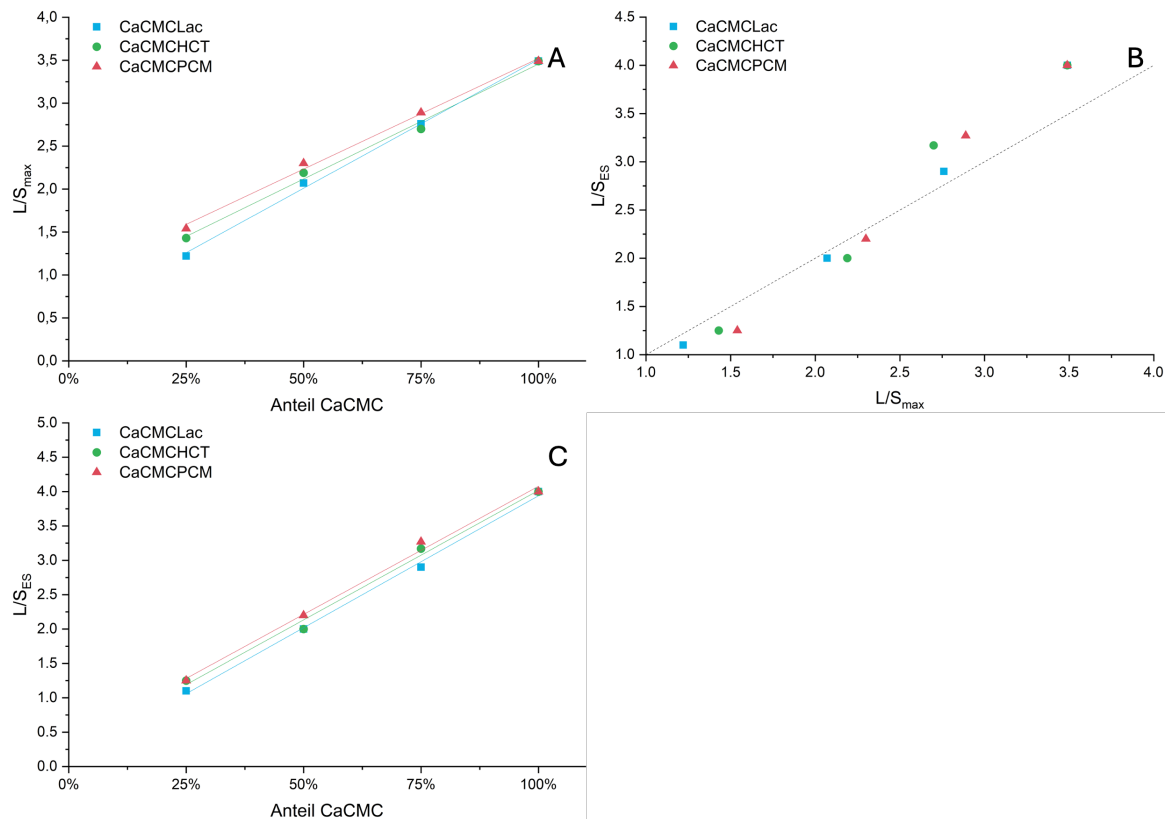


Abbildung A 8: **A:** Zusammenhang zwischen $L/S_{\max}$ und dem Anteil an CaCMC bei den verschiedenen binären Mischungen, **B:** Zusammenhang zwischen L/S_{ES} und $L/S_{\max}$ bei den verschiedenen binären Mischungen (die gestrichelte Linie dient als Referenzlinie und beschreibt $L/S_{ES} = L/S_{\max}$), **C:** Zusammenhang zwischen L/S_{ES} und dem Anteil an CaCMC bei den verschiedenen binären Mischungen.

Tabellen**Tabelle A 1:** Herstellerangaben zu einigen FRCs der verschiedenen CCS-Sorten (entnommen aus den jeweiligen Analysenzertifikaten).

Sorte	Sedimentationsvolumen [ml]	Substitutionsgrad	Anteil wasserlöslicher Substanzen [%]
PL	20,4	0,74	3,1
ADS	21,0	0,73	1,5
SA	20,0	0,67	7,3
SE	23,0	0,70	6,5
VS	17,0	0,79	6,9

Tabelle A 2: Einzelexperimente des DoE mit den jeweiligen Faktorstufenkombinationen und den Einzelergebnissen.

Versuch	Reihenfolge	L/S (Stufe)	v (Stufe)	t (Stufe)	AR ₅₀	10% - Intervall [%]	d ₅₀ [mm]
Exp. 1	1	-	-	-	1,97	24,7	1,67
Exp. 2	11	+	-	-	1,66	24,2	1,48
Exp. 3	3	-	-	+	1,66	34,1	1,55
Exp. 4	5	+	-	+	1,18	75,6	1,26
Exp. 5	4	-	+	-	1,50	20,0	1,24
Exp. 6	7	+	+	-	1,32	8,1	0,62
Exp. 7	9	-	+	+	1,36	52,2	1,37
Exp. 8	6	+	+	+	1,08	74,0	1,28
Exp. 9	10	0	0	0	1,33	56,4	1,33
Exp. 10	2	0	0	0	1,30	58,0	1,30
Exp. 11	8	0	0	0	1,31	58,1	1,32

Tabelle A 3: 10 %-, 25 %-, 50 %-, 75 %- und 90 %-Quantile der Partikelgrößenverteilungen der verwendeten Wirkstoffe ($\bar{x} \pm s$, n = 3 bzw. n = 1 für PZQ).

Wirkstoff	d ₁₀ [µm]	d ₂₅ [µm]	d ₅₀ [µm]	d ₇₅ [µm]	d ₉₀ [µm]
PZQ	0,8	1,5	3,0	7,5	20,3
HCT	5,8 ± 0,0	11,6 ± 0,1	21,5 ± 0,2	36,5 ± 0,5	54,4 ± 1,4
PCM	3,4 ± 0,2	8,7 ± 0,4	23,9 ± 0,9	67,2 ± 1,9	190,7 ± 6,5

Tabelle A 4: Hergestellte Pelletchargen mit jeweiliger Grobfraction, die bei der dynamischen Bildanalyse festgelegt wurden.

Pelletcharge	Grobe Fraktion [mm]	Pelletcharge	Grobe Fraktion [mm]
PLDP	> 1,6	PLHCTLacCa7	> 1,9
ADSDP	> 1,6	PLHCTLacCa2	-
SADP	> 1,6	PLHCTLacMg10	> 2,3
SEDP	> 1,6	CaCMCLac (25:75)	> 2,2
VSDP	> 1,6	CaCMCLac (50:50)	> 1,8
PLPZQ (25:75)	-	CaCMCLac (75:25)	> 1,8
PLPZQ (50:50)	> 1,6	CaCMCHCT (25:75)	> 2
PLPZQ (75:25)	> 1,6	CaCMCHCT (50:50)	> 2
PLLacNa5	> 3	CaCMCHCT (75:25)	> 2,2
PLLacNa3	> 3,5	CaCMCPCM (25:75)	> 2,5
PLLacCa7	> 2	CaCMCPCM (50:50)	> 2,5
PLLacCa2	> 2	CaCMCPCM (75:25)	> 2
PLLacMg9	-	CaCMC	> 1,8
PLLacFe(II)13	> 1,8	PLDP (Cal120)	> 1,8
PLManCa7	> 3	PLDP (RM300)	-
PLPZQCa7	> 1,9	CaCMCLac (Cal120)	> 2,3
PLHCTLacNa3	> 2	CaCMCLac (RM300)	> 1,9
PLHCTLacCa12	> 1,7		

Literaturverzeichnis

1. Rajabi-Siahboomi AR. Overview of Multiparticulate Systems for Oral Drug Delivery. In: Rajabi-Siahboomi A, Hrsg. Multiparticulate Drug Delivery. Advances in Delivery Science and Technology. New York, NY, Vereinigte Staaten: Springer; 2017. S. 1-4.
2. Stegemann S, Moreton C, Svanback S, Box K, Motte G, Paudel A. Trends in oral small-molecule drug discovery and product development based on product launches before and after the Rule of Five. *Drug Discov Today*. 2023;28(2):103344. doi: 10.1016/j.drudis.2022.103344.
3. Chen LH, Doyle PS. Design and Use of a Thermogelling Methylcellulose Nanoemulsion to Formulate Nanocrystalline Oral Dosage Forms. *Adv Mater*. 2021;33(29):e2008618. doi: 10.1002/adma.202008618.
4. Ibrahim IR, Ibrahim MI, Al-Haddad MS. The influence of consumers' preferences and perceptions of oral solid dosage forms on their treatment. *Int J Clin Pharm*. 2012;34(5):728-32. doi: 10.1007/s11096-012-9667-6.
5. Kleinebudde P. Pharmazeutische Pellets durch Extrudieren/Sphäronisieren - Herstellung, Eigenschaften, Modifizierung (Habilitationsschrift). Christian-Albrechts-Universität Kiel. Kiel, Deutschland. 1997
6. Schiele JT, Quinzler R, Klimm HD, Pruszydlo MG, Haefeli WE. Difficulties swallowing solid oral dosage forms in a general practice population: prevalence, causes, and relationship to dosage forms. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013;69(4):937-48. doi: 10.1007/s00228-012-1417-0.
7. Marquis J, Schneider M-P, Payot V, Cordonier A-C, Bugnon O, Hersberger KE, Arnet I. Swallowing difficulties with oral drugs among polypharmacy patients attending community pharmacies. *Int J Clin Pharm*. 2013;35(6):1130-6. doi: 10.1007/s11096-013-9836-2.
8. Karkossa F, Lehmann N, Klein S. A systematic approach for assessing the suitability of enteral feeding tubes for the administration of controlled-release pellet formulations. *Int J Pharm*. 2022;612:121286. doi: 10.1016/j.ijpharm.2021.121286.
9. Wilson S, Farabaugh J, Liu Y, Liu Z, Meyers R, Santangelo M, Thompson K. Oral Drug Product Administration via Enteral Feeding Tubes: In Vitro Testing. *AAPS J*. 2024;26(3):43. doi: 10.1208/s12248-024-00896-9.

10. Davis SS, Hardy JG, Fara JW. Transit of pharmaceutical dosage forms through the small intestine. *Gut*. 1986;27(8):886-92. doi: 10.1136/gut.27.8.886.
11. Ghebre-Selassie I. Pellets: A General Overview. In: Ghebre-Selassie I, Hrsg. *Pharmaceutical Pelletization Technology*. 1. Ausgabe. Boca Raton, FL, Vereinigte Staaten: CRC Press; 1989. S. 1-13.
12. Ph. Eur. Verschiedene Monographien. In: EDQM, Hrsg. *Europäisches Arzneibuch*. 11. Ausgabe. Stuttgart, Deutschland: Deutscher Apotheker Verlag; 2023.
13. Kleinebudde P, Knop K. Direct pelletization of pharmaceutical pellets in fluid-bed processes. In: Salman AD, Hounslow MJ, Seville JPK, Hrsg. *Handbook of Powder Technology*. Amsterdam, Niederlande: Elsevier Science B.V.; 2007. S. 779-811.
14. Colombo G, Politis S, Rossi A. Technologies and Mechanisms for Oral Modified Release by Monolithic and Multiparticulate Delivery Systems. In: Kostewicz ES, Vertzoni M, Benson HAE, Roberts MS, Hrsg. *Oral Drug Delivery for Modified Release Formulations*. Hoboken, NJ, Vereingte Staaten: John Wiley & Sons; 2022. S. 119-36.
15. Rubio MR, Ghaly ES. In-Vitro Release of Acetaminophen from Sodium Alginate Controlled Release Pellets. *Drug Dev Ind Pharm*. 1994;20(7):1239-51. doi: 10.3109/03639049409038364.
16. Kovacevic J, Mladenovic A, Djuris J, Ibric S. Evaluation of powder, solution and suspension layering for the preparation of enteric coated pellets. *Eur J Pharm Sci*. 2016;85:84-93. doi: 10.1016/j.ejps.2016.01.018.
17. Nastruzzi C, Cortesi R, Esposito E, Genovesi A, Spadoni A, Vecchio C, Menegatti E. Influence of formulation and process parameters on pellet production by powder layering technique. *AAPS PharmSciTech*. 2000;1(2):9. doi: 10.1208/pt010209.
18. Gu L, Liew CV, Heng PW. Wet spheronization by rotary processing--a multistage single-pot process for producing spheroids. *Drug Dev Ind Pharm*. 2004;30(2):111-23. doi: 10.1081/ddc-120028706.
19. Kristensen J, Schaefer T, Kleinebudde P. Direct pelletization in a rotary processor controlled by torque measurements. I. Influence of process variables. *Pharm Dev Technol*. 2000;5(2):247-56. doi: 10.1081/pdt-100100539.

20. Vonk P, Guillaume CPF, Ramaker JS, Vromans H, Kossen NWF. Growth mechanisms of high-shear pelletisation. *Int J Pharm.* 1997;157(1):93-102. doi: 10.1016/s0378-5173(97)00232-9.
21. Voinovich D, Moneghini M, Perissutti B, Filipovic-Grcic J, Grabnar I. Preparation in high-shear mixer of sustained-release pellets by melt pelletisation. *Int J Pharm.* 2000;203(1-2):235-44. doi: 10.1016/s0378-5173(00)00455-5.
22. Young CR, Koleng JJ, McGinity JW. Production of spherical pellets by a hot-melt extrusion and spheronization process. *Int J Pharm.* 2002;242(1-2):87-92. doi: 10.1016/s0378-5173(02)00152-7.
23. Reitz C, Kleinebudde P. Spheronization of solid lipid extrudates. *Powder Technol.* 2009;189(2):238-44. doi: 10.1016/j.powtec.2008.04.009.
24. Reynolds A. A new technique for production of spherical particles. *Manuf Chem.* 1970;41(6):40-3.
25. Vervaet C, Baert L, Remon JP. Extrusion-spheronisation A literature review. *Int J Pharm.* 1995;116(2):131-46. doi: 10.1016/0378-5173(94)00311-r.
26. Kleinebudde P, Lindner H. Experiments with an instrumented twin-screw extruder using a single-step granulation/extrusion process. *Int J Pharm.* 1993;94(1-3):49-58. doi: 10.1016/0378-5173(93)90008-4.
27. Newton JM. Extrusion and Extruders. In: Swarbrick J, Hrsg. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. 3. Ausgabe. New York, NY, Vereinigte Staaten: Informa Healthcare USA; 2007. S. 1712-28.
28. Schmidt C, Kleinebudde P. Influence of the Granulation Step on Pellets Prepared by Extrusion/Spheronization. *Chem Pharm Bull.* 1999;47(3):405-12. doi: 10.1248/cpb.47.405.
29. Lövgren K, Lundberg PJ. Determination of Sphericity of Pellets Prepared by Extrusion/Spheronization and the Impact of Some Process Parameters. *Drug Dev Ind Pharm.* 1989;15(14-16):2375-92. doi: 10.3109/03639048909052536.
30. Fielden KE, Newton JM, Rowe RC. The influence of moisture content on spheronization of extrudate processed by a ram extruder. *Int J Pharm.* 1993;97(1-3):79-92. doi: 10.1016/0378-5173(93)90128-3.

31. Otsuka M, Gao J, Matsuda Y. Effect of Amount of Added Water During Extrusion-Spheronization Process on Pharmaceutical Properties of Granules. *Drug Dev Ind Pharm.* 1994;20(19):2977-92. doi: 10.3109/03639049409041962.
32. Kleinebudde P. Use of a power-consumption-controlled extruder in the development of pellet formulations. *J Pharm Sci.* 1995;84(10):1259-64. doi: 10.1002/jps.2600841022.
33. Wilson DI, Rough SL. Extrusion—spheronisation. In: Salman AD, Hounslow MJ, Seville JPK, Hrsg. *Handbook of Powder Technology.* Amsterdam, Niederlande: Elsevier Science B.V.; 2007. S. 189-217.
34. Hicks DC, Freese HL. Extrusion and Spheronization Equipment. In: Ghebre-Selassie I, Hrsg. *Pharmaceutical Pelletization Technology.* 1. Ausgabe. Boca Raton, FL, Vereinigte Staaten: CRC Press; 1989. S. 71-100.
35. Harrison PJ, Newton JM, Rowe RC. The characterization of wet powder masses suitable for extrusion/spheronization. *J Pharm Pharmacol.* 1985;37(10):686-91. doi: 10.1111/j.2042-7158.1985.tb04943.x.
36. Harrison PJ, Newton JM, Rowe RC. The application of capillary rheometry to the extrusion of wet powder masses. *Int J Pharm.* 1987;35(3):235-42. doi: 10.1016/0378-5173(87)90135-9.
37. Luukkonen P, Newton JM, Podczeczek F, Yliruusi J. Use of a capillary rheometer to evaluate the rheological properties of microcrystalline cellulose and silicified microcrystalline cellulose wet masses. *Int J Pharm.* 2001;216(1-2):147-57. doi: 10.1016/s0378-5173(01)00585-3.
38. Benbow JJ, Oxley EW, Bridgwater J. The extrusion mechanics of pastes—the influence of paste formulation on extrusion parameters. *Chem Eng Sci.* 1987;42(9):2151-62. doi: 10.1016/0009-2509(87)85036-4.
39. Rough SL, Bridgwater J, Wilson DI. Effects of liquid phase migration on extrusion of microcrystalline cellulose pastes. *Int J Pharm.* 2000;204(1-2):117-26. doi: 10.1016/s0378-5173(00)00478-6.
40. Yu AB, Bridgwater J, Burbidge AS, Saracevic Z. Liquid maldistribution in particulate paste extrusion. *Powder Technol.* 1999;103(2):103-9. doi: 10.1016/s0032-5910(98)00212-5.

-
41. Mascia S, Patel MJ, Rough SL, Martin PJ, Wilson DI. Liquid phase migration in the extrusion and squeezing of microcrystalline cellulose pastes. *Eur J Pharm Sci.* 2006;29(1):22-34. doi: 10.1016/j.ejps.2006.04.011.
42. Jiang GP, Yang JF, Gao JQ. Effect of starch on extrusion behaviour of ceramic pastes. *Mater Res Innovations.* 2013;13(2):119-23. doi: 10.1179/143307509x435664.
43. Mascia S, Seiler C, Fitzpatrick S, Wilson DI. Extrusion-spheronisation of microcrystalline cellulose pastes using a non-aqueous liquid binder. *Int J Pharm.* 2010;389(1-2):1-9. doi: 10.1016/j.ijpharm.2009.12.058.
44. Djuric D, Kleinebudde P. Impact of screw elements on continuous granulation with a twin-screw extruder. *J Pharm Sci.* 2008;97(11):4934-42. doi: 10.1002/jps.21339.
45. Vercruysse J, Burggraeve A, Fonteyne M, Cappuyns P, Delaet U, Van Assche I, et al. Impact of screw configuration on the particle size distribution of granules produced by twin screw granulation. *Int J Pharm.* 2015;479(1):171-80. doi: 10.1016/j.ijpharm.2014.12.071.
46. Kleinebudde P, Solvberg AJ, Lindner H. The power-consumption-controlled extruder: a tool for pellet production. *J Pharm Pharmacol.* 1994;46(7):542-6. doi: 10.1111/j.2042-7158.1994.tb03853.x.
47. Schmidt C, Kleinebudde P. Comparison between a twin-screw extruder and a rotary ring die press. Part II: influence of process variables. *Eur J Pharm Biopharm.* 1998;45(2):173-9. doi: 10.1016/s0939-6411(97)00076-3.
48. Rowe R. Spheronization: a novel pill-making process. *Pharm Int.* 1985;6(5):119-23.
49. Baert L, Remon JP. Influence of amount of granulation liquid on the drug release rate from pellets made by extrusion spheronisation. *Int J Pharm.* 1993;95(1-3):135-41. doi: 10.1016/0378-5173(93)90400-a.
50. Koester M, Thommes M. New insights into the pelletization mechanism by extrusion/spheronization. *AAPS PharmSciTech.* 2010;11(4):1549-51. doi: 10.1208/s12249-010-9532-7.
51. Koester M, Thommes M. Quantification of mass transfer during spheronisation. *AAPS PharmSciTech.* 2012;13(2):493-7. doi: 10.1208/s12249-012-9770-y.

52. Baert L, Vermeersch H, Remon JP, Smeyers-Verbeke J, Massart DL. Study of parameters important in the spheronisation process. *Int J Pharm.* 1993;96(1-3):225-9. doi: 10.1016/0378-5173(93)90231-4.
53. Newton JM, Chapman SR, Rowe RC. The influence of process variables on the preparation and properties of spherical granules by the process of extrusion and spheronisation. *Int J Pharm.* 1995;120(1):101-9. doi: 10.1016/0378-5173(94)00427-7.
54. Thommes M, Blaschek W, Kleinebudde P. Effect of drying on extruded pellets based on kappa-carrageenan. *Eur J Pharm Sci.* 2007;31(2):112-8. doi: 10.1016/j.ejps.2007.02.010.
55. Bashaiwoldu AB, Podczek F, Newton JM. A study on the effect of drying techniques on the mechanical properties of pellets and compacted pellets. *Eur J Pharm Sci.* 2004;21(2-3):119-29. doi: 10.1016/j.ejps.2003.09.013.
56. Wlosnewski JC, Kumpugdee-Vollrath M, Sriamornsak P. Effect of drying technique and disintegrant on physical properties and drug release behavior of microcrystalline cellulose-based pellets prepared by extrusion/spheronization. *Chem Eng Res Des.* 2010;88(1):100-8. doi: 10.1016/j.cherd.2009.07.001.
57. Kleinebudde P. Shrinking and swelling properties of pellets containing microcrystalline cellulose and low substituted hydroxypropylcellulose: I. Shrinking properties. *Int J Pharm.* 1994;109(3):209-19. doi: 10.1016/0378-5173(94)90383-2.
58. Kleinebudde P. The crystallite-gel-model for microcrystalline cellulose in wet-granulation, extrusion, and spheronization. *Pharm Res.* 1997;14(6):804-9. doi: 10.1023/a:1012166809583.
59. Almeida Prieto S, Blanco Mendez J, Otero Espinar FJ. Starch-dextrin mixtures as base excipients for extrusion-spheronization pellets. *Eur J Pharm Biopharm.* 2005;59(3):511-21. doi: 10.1016/j.ejpb.2004.09.010.
60. Dukic A, Mens R, Adriaenssens P, Foreman P, Gelan J, Remon JP, Vervaet C. Development of starch-based pellets via extrusion/spheronisation. *Eur J Pharm Biopharm.* 2007;66(1):83-94. doi: 10.1016/j.ejpb.2006.08.015.

-
61. Sarkar S, Heng PW, Liew CV. Insights into the functionality of pelletization aid in pelletization by extrusion-spheronization. *Pharm Dev Technol.* 2013;18(1):61-72. doi: 10.3109/10837450.2011.621210.
62. Lenhart V, Quodbach J, Kleinebudde P. Mechanistic understanding regarding the functionality of microcrystalline cellulose and powdered cellulose as pelletization aids in wet-extrusion/spheronization. *Cellulose.* 2019;27(4):2189-210. doi: 10.1007/s10570-019-02895-y.
63. Elsergany RN, Lenhart V, Kleinebudde P. Influence of the surface tension of wet massing liquid on the functionality of microcrystalline cellulose as pelletization aid. *Eur J Pharm Biopharm.* 2020;153:285-96. doi: 10.1016/j.ejpb.2020.06.015.
64. Fielden KE, Newton JM, O'Brien P, Rowe RC. Thermal studies on the interaction of water and microcrystalline cellulose. *J Pharm Pharmacol.* 1988;40(10):674-8. doi: 10.1111/j.2042-7158.1988.tb06993.x.
65. Ek R, Newton JM. Microcrystalline cellulose as a sponge as an alternative concept to the crystallite-gel model for extrusion and spheronization. *Pharm Res.* 1998;15(4):509-12. doi: 10.1023/a:1011905222168.
66. Lenhart V. Mechanistische Untersuchungen zur Funktionalität von unlöslichen Pelletierhilfsstoffen in Extrusions- und Sphäronisationsprozessen (Dissertation). Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät. Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf. Düsseldorf, Deutschland. 2020
67. Sarkar S, Wong TW, Liew CV. Importance of wet packability of component particles in pellet formation. *AAPS PharmSciTech.* 2013;14(3):1267-77. doi: 10.1208/s12249-013-0022-6.
68. Dukic-Ott A, Thommes M, Remon JP, Kleinebudde P, Vervaet C. Production of pellets via extrusion-spheronisation without the incorporation of microcrystalline cellulose: a critical review. *Eur J Pharm Biopharm.* 2009;71(1):38-46. doi: 10.1016/j.ejpb.2008.08.005.
69. Bornhott M, Thommes M, Kleinebudde P. Preliminary assessment of carrageenan as excipient for extrusion/spheronisation. *Eur J Pharm Biopharm.* 2005;59(1):127-31. doi: 10.1016/j.ejpb.2004.05.007.

70. Basit AW, Newton JM, Lacey LF. Formulation of ranitidine pellets by extrusion-spheronization with little or no microcrystalline cellulose. *Pharm Dev Technol.* 1999;4(4):499-505. doi: 10.1081/pdt-100101387.
71. Carstensen JT, Kothari RC. Solid-state decomposition of alkoxyfuroic acids in the presence of microcrystalline cellulose. *J Pharm Sci.* 1983;72(10):1149-54. doi: 10.1002/jps.2600721010.
72. Verheyen P, Steffens KJ, Kleinebudde P. Use of crospovidone as pelletization aid as alternative to microcrystalline cellulose: effects on pellet properties. *Drug Dev Ind Pharm.* 2009;35(11):1325-32. doi: 10.3109/03639040902902401.
73. O'Connor RE, Schwartz JB. Drug release mechanism from a microcrystalline cellulose pellet system. *Pharm Res.* 1993;10(3):356-61. doi: 10.1023/a:1018928003668.
74. Schröder M, Kleinebudde P. Development of Disintegrating Pellets Obtained from Extrusion/Spheronization. *Pharm Pharmacol Commun.* 1995;1(9):415-8. doi: 10.1111/j.2042-7158.1995.tb00454.x.
75. Millili GP, Schwartz JB. The Strength of Microcrystalline Cellulose Pellets: The Effect of Granulating with Water/Ethanol Mixtures. *Drug Dev Ind Pharm.* 1990;16(8):1411-26. doi: 10.3109/03639049009115970.
76. Dreu R, Sirca J, Pintye-Hodi K, Burjan T, Planinsek O, Srcic S. Physicochemical properties of granulating liquids and their influence on microcrystalline cellulose pellets obtained by extrusion-spheronisation technology. *Int J Pharm.* 2005;291(1-2):99-111. doi: 10.1016/j.ijpharm.2004.07.047.
77. Souto C, Rodriguez A, Parajes S, Martinez-Pacheco R. A comparative study of the utility of two superdisintegrants in microcrystalline cellulose pellets prepared by extrusion-spheronization. *Eur J Pharm Biopharm.* 2005;61(1-2):94-9. doi: 10.1016/j.ejpb.2005.04.003.
78. Chamsai B, Sriamornsak P. Novel disintegrating microcrystalline cellulose pellets with improved drug dissolution performance. *Powder Technol.* 2013;233:278-85. doi: 10.1016/j.powtec.2012.08.019.

79. Krüger C, Thommes M, Kleinebudde P. "MCC SANAQ®burst"—A New Type of Cellulose and its Suitability to Prepare Fast Disintegrating Pellets. *J Pharm Innov.* 2010;5(1-2):45-57. doi: 10.1007/s12247-010-9080-4.
80. Krüger C, Thommes M, Kleinebudde P. Influence of MCC II fraction and storage conditions on pellet properties. *Eur J Pharm Biopharm.* 2013;85(3 Pt B):1039-45. doi: 10.1016/j.ejpb.2013.07.001.
81. Lindner H, Kleinebudde P. Use of powdered cellulose for the production of pellets by extrusion/spheronization. *J Pharm Pharmacol.* 1994;46(1):2-7. doi: 10.1111/j.2042-7158.1994.tb03710.x.
82. Alvarez L, Concheiro A, Gómez-Amoza JL, Souto C, Martínez-Pacheco R. Powdered cellulose as excipient for extrusion–spheronization pellets of a cohesive hydrophobic drug. *Eur J Pharm Biopharm.* 2003;55(3):291-5. doi: 10.1016/s0939-6411(03)00032-8.
83. Garcia J, Ghaly ES. Evaluation of bioadhesive glipizide spheres and compacts from spheres prepared by extruder/marumerizer technique. *Pharm Dev Technol.* 2001;6(3):407-17. doi: 10.1081/pdt-100002249.
84. Thommes M, Kleinebudde P. Use of kappa-carrageenan as alternative pelletisation aid to microcrystalline cellulose in extrusion/spheronisation. I. Influence of type and fraction of filler. *Eur J Pharm Biopharm.* 2006;63(1):59-67. doi: 10.1016/j.ejpb.2005.10.002.
85. Thommes M, Kleinebudde P. Use of kappa-carrageenan as alternative pelletisation aid to microcrystalline cellulose in extrusion/spheronisation. II. Influence of drug and filler type. *Eur J Pharm Biopharm.* 2006;63(1):68-75. doi: 10.1016/j.ejpb.2005.10.003.
86. Bornhöft M. κ -Carrageenan: Ein neuer Pelletierhilfsstoff zur Feuchtexttrusion/Sphäronisation (PhD). Mathematisch-Naturwissenschaftlich-Technische Fakultät (mathematisch-naturwissenschaftlicher Bereich). Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg. 2005
87. Thommes M. Systematische Untersuchungen zur Eignung von κ -Carrageenan als Pelletierhilfsstoff in der Feuchtexttrusion/ Sphäronisation (PhD). Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät. Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf. 2006

88. Liew CV, Gu L, Soh JL, Heng PW. Functionality of cross-linked polyvinylpyrrolidone as a spheronization aid: a promising alternative to microcrystalline cellulose. *Pharm Res.* 2005;22(8):1387-98. doi: 10.1007/s11095-005-5279-3.
89. Barabas ES, Adeyeye CM. Crospovidone. In: Brittain HG, Hrsg. *Analytical Profiles of Drug Substances and Excipients*. Cambridge, MA, Vereinigte Staaten: Academic Press; 1996. S. 87-163.
90. Tho T, Kleinebudde P, Sande SA. Extrusion/spheronization of pectin-based formulations. I. Screening of important factors. *AAPS PharmSciTech.* 2001;2(4):26. doi: 10.1208/pt020426.
91. Tho T, Kleinebudde P, Sande SA. Extrusion/spheronization of pectin-based formulations. II. Effect of additive concentration in the granulation liquid. *AAPS PharmSciTech.* 2001;2(4):27. doi: 10.1208/pt020427.
92. Tho I, Sande SA, Kleinebudde P. Pectinic acid, a novel excipient for production of pellets by extrusion/spheronisation: preliminary studies. *Eur J Pharm Biopharm.* 2002;54(1):95-9. doi: 10.1016/s0939-6411(02)00048-6.
93. Tho I, Arne Sande S, Kleinebudde P. Disintegrating pellets from a water-insoluble pectin derivative produced by extrusion/spheronisation. *Eur J Pharm Biopharm.* 2003;56(3):371-80. doi: 10.1016/s0939-6411(03)00071-7.
94. Tho I, Arne Sande S, Kleinebudde P. Cross-linking of amidated low-methoxylated pectin with calcium during extrusion/spheronisation: Effect on particle size and shape. *Chem Eng Sci.* 2005;60(14):3899-907. doi: 10.1016/j.ces.2005.02.023.
95. Steckel H, Mindermann-Nogly F. Production of chitosan pellets by extrusion/spheronization. *Eur J Pharm Biopharm.* 2004;57(1):107-14. doi: 10.1016/s0939-6411(03)00156-5.
96. Steckel H, Jess K. The extrusion and spheronization of chitosan. *Pharm Technol Eur.* 2007;19(7):21-30.
97. Agrawal AM, Howard MA, Neau SH. Extruded and spheronized beads containing no microcrystalline cellulose: influence of formulation and process variables. *Pharm Dev Technol.* 2004;9(2):197-217. doi: 10.1081/pdt-120030250.

98. Dukic-Ott A. Modified Starch as an Excipient for Pellets Prepared by Means of Extrusion/Spheronisation (Dissertation). Laboratory of Pharmaceutical Technology. Ghent University. Ghent, Belgien. 2008
99. Dukic-Ott A, De Beer T, Remon JP, Baeyens W, Foreman P, Vervaet C. In-vitro and in-vivo evaluation of enteric-coated starch-based pellets prepared via extrusion/spheronisation. *Eur J Pharm Biopharm.* 2008;70(1):302-12. doi: 10.1016/j.ejpb.2008.04.019.
100. Dukic-Ott A, Remon JP, Foreman P, Vervaet C. Immediate release of poorly soluble drugs from starch-based pellets prepared via extrusion/spheronisation. *Eur J Pharm Biopharm.* 2007;67(3):715-24. doi: 10.1016/j.ejpb.2007.04.014.
101. Podczeck F. A novel aid for the preparation of pellets by extrusion/spheronization. *Pharm Technol Eur.* 2008;20(12):26-31.
102. Chatlapalli R, Rohera BD. Physical characterization of HPMC and HEC and investigation of their use as pelletization aids. *Int J Pharm.* 1998;161(2):179-93. doi: 10.1016/s0378-5173(97)00350-5.
103. Howard MA, Neau SH, Sack MJ. PEO and MPEG in high drug load extruded and spheronized beads that are devoid of MCC. *Int J Pharm.* 2006;307(1):66-76. doi: 10.1016/j.ijpharm.2005.09.021.
104. Mehta KA, Kislalioglu MS, Phuapradit W, Malick AW, Shah NH. Release performance of a poorly soluble drug from a novel, Eudragit®-based multi-unit erosion matrix. *Int J Pharm.* 2001;213(1-2):7-12. doi: 10.1016/s0378-5173(00)00594-9.
105. Feddersen RL, Stephen NT. Sodium Carboxymethylcellulose. In: Whistler RL, Bemiller JN, Hrsg. *Industrial Gums*. Cambridge, MA, Vereinigte Staaten: Academic Press; 1993. S. 537-78.
106. Hooton JC. Carboxymethylcellulose Sodium. In: Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME, Hrsg. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 6. Ausgabe. London, Vereinigtes Königreich: Pharmaceutical Press; 2009. S. 118-21.
107. Dieckman S, Jarrell J, Voris R. Carboxymethylcellulose in the free acid form. *Ind Eng Chem.* 1953;45(10):2287-90. doi: 10.1021/ie50526a041.

108. Berardi A, Janssen PHM, Dickhoff BHJ. Technical insight into potential functional-related characteristics (FRCs) of sodium starch glycolate, croscarmellose sodium and crospovidone. *J Drug Delivery Sci Technol.* 2022;70:103261. doi: 10.1016/j.jddst.2022.103261.
109. Ferrero C, Muñoz N, Velasco MV, Muñoz-Ruiz A, Jiménez-Castellanos R. Disintegrating efficiency of croscarmellose sodium in a direct compression formulation. *Int J Pharm.* 1997;147(1):11-21. doi: 10.1016/s0378-5173(96)04784-9.
110. Köster C, Kleinebudde P. Evaluation of binders in twin-screw wet granulation - Optimal combination of binder and disintegrant. *Eur J Pharm Biopharm.* 2023;186:55-64. doi: 10.1016/j.ejpb.2023.03.003.
111. Zhao N, Augsburger LL. The influence of product brand-to-brand variability on superdisintegrant Performance. A case study with croscarmellose sodium. *Pharm Dev Technol.* 2006;11(2):179-85. doi: 10.1080/10837450600561281.
112. Quodbach J, Moussavi A, Tammer R, Frahm J, Kleinebudde P. Tablet Disintegration Studied by High-Resolution Real-Time Magnetic Resonance Imaging. *J Pharm Sci.* 2014;103(1):249-55. doi: 10.1002/jps.23789.
113. Desai PM, Liew CV, Heng PWS. Review of Disintegrants and the Disintegration Phenomena. *J Pharm Sci.* 2016;105(9):2545-55. doi: 10.1016/j.xphs.2015.12.019.
114. Barmapalexis P, Syllignaki P, Kachrimanis K. A study of water uptake by selected superdisintegrants from the sub-molecular to the particulate level. *Pharm Dev Technol.* 2018;23(5):476-87. doi: 10.1080/10837450.2017.1280827.
115. Fukami J, Yonemochi E, Yoshihashi Y, Terada K. Evaluation of rapidly disintegrating tablets containing glycine and carboxymethylcellulose. *Int J Pharm.* 2006;310(1-2):101-9. doi: 10.1016/j.ijpharm.2005.11.041.
116. Hooton JC. Carboxymethylcellulose Calcium. In: Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME, Hrsg. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 6. Ausgabe. London, Vereinigtes Königreich: Pharmaceutical Press; 2009. S. 117-8.
117. Lopez CG, Richtering W. Influence of divalent counterions on the solution rheology and supramolecular aggregation of carboxymethyl cellulose. *Cellulose.* 2018;26(3):1517-34. doi: 10.1007/s10570-018-2158-8.

118. Kristensen J, Schaefer T, Kleinebudde P. Development of fast-disintegrating pellets in a rotary processor. *Drug Dev Ind Pharm*. 2002;28(10):1201-12. doi: 10.1081/ddc-120015353.
119. Kanbe H, Hayashi T, Onuki Y, Sonobe T. Manufacture of fine spherical granules by an extrusion/spheronization method. *Int J Pharm*. 2007;337(1-2):56-62. doi: 10.1016/j.ijpharm.2006.12.020.
120. Zarnpi P, Flanagan T, Meehan E, Mann J, Fotaki N. Biopharmaceutical Understanding of Excipient Variability on Drug Apparent Solubility Based on Drug Physicochemical Properties. Case Study: Superdisintegrants. *AAPS J*. 2020;22(2):46. doi: 10.1208/s12248-019-0406-y.
121. Lenhart V, Quodbach J, Kleinebudde P. Fibrillated Cellulose via High Pressure Homogenization: Analysis and Application for Orodispersible Films. *AAPS PharmSciTech*. 2019;21(1):33. doi: 10.1208/s12249-019-1593-7.
122. Ibrahim MA, Zayed GM, Alsharif FM, Abdelhafez WA. Utilizing mixer torque rheometer in the prediction of optimal wet massing parameters for pellet formulation by extrusion/spheronization. *Saudi Pharm J*. 2019;27(2):182-90. doi: 10.1016/j.jsps.2018.10.002.
123. Kuhs M, Moore J, Kollamaram G, Walker G, Croker D. Predicting optimal wet granulation parameters for extrusion-spheronisation of pharmaceutical pellets using a mixer torque rheometer. *Int J Pharm*. 2017;517(1-2):19-24. doi: 10.1016/j.ijpharm.2016.11.057.
124. Kristensen HG. Particle agglomeration. In: Ganderton D, Jones T, McGinity JW, Hrsg. *Advances in Pharmaceutical Sciences*, Band 7. Cambridge, MA, Vereinigte Staaten: Academic Press; 1995. S. 221-72.
125. Rowe R, Sadeghnejad G. The rheology of microcrystalline cellulose powder/water mixes — measurement using a mixer torque rheometer. *Int J Pharm*. 1987;38(1-3):227-9. doi: 10.1016/0378-5173(87)90118-9.
126. Jerwanska E, Alderborn G, Newton JM, Nyström C. The effect of water content on the porosity and liquid saturation of extruded cylinders. *Int J Pharm*. 1995;121(1):65-71. doi: 10.1016/0378-5173(95)00007-6.

127. Hancock BC, York P, Rowe RC. An assessment of substrate-binder interactions in model wet masses. 1: Mixer torque rheometry. *Int J Pharm.* 1994;102(1-3):167-76. doi: 10.1016/0378-5173(94)90052-3.
128. Kleinebudde P, Schröder M, Schultz P, Müller BW, Waaler T, Nymo L. Importance of the fraction of microcrystalline cellulose and spheronization speed on the properties of extruded pellets made from binary mixtures. *Pharm Dev Technol.* 1999;4(3):397-404. doi: 10.1081/pdt-100101375.
129. Kleinebudde P. Shrinking and swelling properties of pellets containing microcrystalline cellulose and low substituted hydroxypropylcellulose: II. Swelling properties. *Int J Pharm.* 1994;109(3):221-7. doi: 10.1016/0378-5173(94)90384-0.
130. Wan LSC, Heng PWS, Liew CV. Spheronization conditions on spheroid shape and size. *Int J Pharm.* 1993;96(1-3):59-65. doi: 10.1016/0378-5173(93)90212-X.
131. Sousa JJ, Sousa A, Podczek F, Newton JM. Factors influencing the physical characteristics of pellets obtained by extrusion-spheronization. *Int J Pharm.* 2002;232(1-2):91-106. doi: 10.1016/S0378-5173(01)00908-5.
132. Chatlapalli R, Rohera BD. Rheological characterization of diltiazem HCl/cellulose wet masses using a mixer torque rheometer. *Int J Pharm.* 1998;175(1):47-59. doi: 10.1016/S0378-5173(98)00244-0.
133. Persson LC, Porter CJ, Charman WN, Bergstrom CA. Computational prediction of drug solubility in lipid based formulation excipients. *Pharm Res.* 2013;30(12):3225-37. doi: 10.1007/s11095-013-1083-7.
134. Sinha VR, Agrawal MK, Kumria R. Influence of formulation and excipient variables on the pellet properties prepared by extrusion spheronization. *Curr Drug Deliv.* 2005;2(1):1-8. doi: 10.2174/1567201052772898.
135. Charoenthai N, Kleinebudde P, Puttipatkhachorn S. Use of chitosan-alginate as alternative pelletization aid to microcrystalline cellulose in extrusion/spheronization. *J Pharm Sci.* 2007;96(9):2469-84. doi: 10.1002/jps.20855.
136. Yang XH, Zhu WL. Viscosity properties of sodium carboxymethylcellulose solutions. *Cellulose.* 2007;14(5):409-17. doi: 10.1007/s10570-007-9137-9.

137. Benyounes K, Benmounah A. Rheological and electrokinetic properties of carboxymethylcellulose-water dispersions in the presence of salts. *Int J Phys Sci.* 2012;7(11):1790-8. doi: 10.5897/ijps11.1779.
138. Ueno T, Yokota S, Kitaoka T, Wariishi H. Conformational changes in single carboxymethylcellulose chains on a highly oriented pyrolytic graphite surface under different salt conditions. *Carbohydr Res.* 2007;342(7):954-60. doi: 10.1016/j.carres.2007.01.017.
139. Lopez CG, Colby RH, Cabral JT. Electrostatic and Hydrophobic Interactions in NaCMC Aqueous Solutions: Effect of Degree of Substitution. *Macromolecules.* 2018;51(8):3165-75. doi: 10.1021/acs.macromol.8b00178.
140. Kulicke W-M, Kull AH, Kull W, Thielking H, Engelhardt J, Pannek J-B. Characterization of aqueous carboxymethylcellulose solutions in terms of their molecular structure and its influence on rheological behaviour. *Polymer.* 1996;37(13):2723-31. doi: 10.1016/0032-3861(96)87634-8.
141. Elliot JH, Ganz AJ. Some rheological properties of sodium carboxymethylcellulose solutions and gels. *Rheol Acta.* 1974;13(4-5):670-4. doi: 10.1007/bf01527058.
142. Ashton WR, Pass G, Phillips GO, Wedlock DJ. Polyanions and their complexes. Binding affinities of inorganic ions to carrageenans and carboxymethylcellulose. *J Chem Soc, Perkin Trans 2.* 1977(10):1229-32. doi: 10.1039/p29770001229.
143. Matsumoto T, Zenkoh H. A new molecular model for complexation between carboxymethylcellulose and alkaline—earth metal ions in aqueous systems. *Food Hydrocolloids.* 1992;6(4):379-86. doi: 10.1016/s0268-005x(09)80005-2.
144. Franco AP, Recio MAL, Szpoganicz B, Delgado AL, Felcman J, Mercê ALR. Complexes of carboxymethylcellulose in water. Part 2. Co²⁺ and Al³⁺ remediation studies of wastewaters with Co²⁺, Al³⁺, Cu²⁺, VO²⁺ and Mo⁶⁺. *Hydrometallurgy.* 2007;87(3-4):178-89. doi: 10.1016/j.hydromet.2006.08.013.
145. Luukkonen P, Schæfer T, Hellén L, Juppo AM, Yliruusi J. Rheological characterization of microcrystalline cellulose and silicified microcrystalline cellulose wet masses using a mixer torque rheometer. *Int J Pharm.* 1999;188(2):181-92. doi: 10.1016/s0378-5173(99)00219-7.

146. Choszcz C, Held C, Eder C, Sadowski G, Briesen H. Measurement and Modeling of Lactose Solubility in Aqueous Electrolyte Solutions. *Ind Eng Chem Res.* 2019;58(45):20797-805. doi: 10.1021/acs.iecr.9b04031.
147. Smart JB, Smith JM. Effect of selected compounds on the rate of α -lactose monohydrate crystallization, crystal yield and quality. *Int Dairy J.* 1992;2(1):41-53. doi: 10.1016/0958-6946(92)90043-I.
148. Herrington BL. Some Physico-Chemical Properties of Lactose. *J Dairy Sci.* 1934;17(12):805-14. doi: 10.3168/jds.S0022-0302(34)93306-3.
149. Sarkar S, Ang BH, Liew CV. Influence of starting material particle size on pellet surface roughness. *AAPS PharmSciTech.* 2014;15(1):131-9. doi: 10.1208/s12249-013-0031-5.
150. O'Connor RE, Schwartz JB. Spheronization II: Drug Release from Drug-Diluent Mixtures. *Drug Dev Ind Pharm.* 1985;11(9-10):1837-57. doi: 10.3109/03639048509057702.
151. Shirazi Z, Kargosha K. Determination of Water Content of Crystalline Pharmaceutical Solids under Different Percentages of Relative Humidity. *Pharm Sci.* 2015;21(3):127-35. doi: 10.15171/ps.2015.27.
152. Deventer K, Baele G, Van Eenoo P, Pozo OJ, Delbeke FT. Stability of selected chlorinated thiazide diuretics. *J Pharm Biomed Anal.* 2009;49(2):519-24. doi: 10.1016/j.jpba.2008.11.001.
153. Sljivic J, Protic A, Otasevic B, Golubovic J, Zecevic M, Krmar J. Multicriteria Optimization Methodology in Stability-Indicating Method Development of Cilazapril and Hydrochlorothiazide. *J Chromatogr Sci.* 2017;55(6):625-37. doi: 10.1093/chromsci/bmx018.
154. Khan KA, Rhodes CT. Water-sorption properties of tablet disintegrants. *J Pharm Sci.* 1975;64(3):447-51. doi: 10.1002/jps.2600640321.
155. Gordon MS, Rudraraju VS, Rhie JK, Chowhan ZT. The effect of aging on the dissolution of wet granulated tablets containing super disintegrants. *Int J Pharm.* 1993;97(1-3):119-31. doi: 10.1016/0378-5173(93)90132-y.

156. Podczek F. Comparison of in vitro dissolution profiles by calculating mean dissolution time (MDT) or mean residence time (MRT). *Int J Pharm.* 1993;97(1-3):93-100. doi: 10.1016/0378-5173(93)90129-4.
157. Reynolds TD, Mitchell SA, Balwinski KM. Investigation of the effect of tablet surface area/volume on drug release from hydroxypropylmethylcellulose controlled-release matrix tablets. *Drug Dev Ind Pharm.* 2002;28(4):457-66. doi: 10.1081/ddc-120003007.
158. Windolf H, Chamberlain R, Quodbach J. Predicting Drug Release from 3D Printed Oral Medicines Based on the Surface Area to Volume Ratio of Tablet Geometry. *Pharmaceutics.* 2021;13(9):1453. doi: 10.3390/pharmaceutics13091453.
159. Markl D, Zeitler JA. A Review of Disintegration Mechanisms and Measurement Techniques. *Pharm Res.* 2017;34(5):890-917. doi: 10.1007/s11095-017-2129-z.
160. Cao R, Liu X, Guo J, Xu Y. Comparison of various organic acids for xylo-oligosaccharide productions in terms of pKa values and combined severity. *Biotechnol Biofuels.* 2021;14(1):69. doi: 10.1186/s13068-021-01919-9.
161. Lopez CG, Richtering W. Oscillatory rheology of carboxymethyl cellulose gels: Influence of concentration and pH. *Carbohydr Polym.* 2021;267:118117. doi: 10.1016/j.carbpol.2021.118117.
162. Korsmeyer RW, Peppas NA. Effect of the morphology of hydrophilic polymeric matrices on the diffusion and release of water soluble drugs. *J Membr Sci.* 1981;9(3):211-27. doi: 10.1016/s0376-7388(00)80265-3.
163. Talevi A, Ruiz ME. Korsmeyer-Peppas, Peppas-Sahlin, and Brazel-Peppas: Models of Drug Release. In: Talevi A, Hrsg. *The ADME Encyclopedia*. Cham, Schweiz: Springer Nature; 2022. S. 613-21.
164. Ritger PL, Peppas NA. A simple equation for description of solute release I. Fickian and non-fickian release from non-swellable devices in the form of slabs, spheres, cylinders or discs. *J Controlled Release.* 1987;5(1):23-36. doi: 10.1016/0168-3659(87)90034-4.
165. Ritger PL, Peppas NA. A simple equation for description of solute release II. Fickian and anomalous release from swellable devices. *J Controlled Release.* 1987;5(1):37-42. doi: 10.1016/0168-3659(87)90035-6.

166. Peppas NA, Sahlin JJ. A simple equation for the description of solute release. III. Coupling of diffusion and relaxation. *Int J Pharm.* 1989;57(2):169-72. doi: 10.1016/0378-5173(89)90306-2.
167. Kim H, Fassihi R. Application of binary polymer system in drug release rate modulation. 2. Influence of formulation variables and hydrodynamic conditions on release kinetics. *J Pharm Sci.* 1997;86(3):323-8. doi: 10.1021/js960307p.
168. Higuchi T. Rate of release of medicaments from ointment bases containing drugs in suspension. *J Pharm Sci.* 1961;50:874-5. doi: 10.1002/jps.2600501018.
169. Higuchi T. Mechanism of Sustained-Action Medication. Theoretical Analysis of Rate of Release of Solid Drugs Dispersed in Solid Matrices. *J Pharm Sci.* 1963;52:1145-9. doi: 10.1002/jps.2600521210.
170. Gotoku Chemical Company LTD.: Mechanism of cellulose derivative disintegrants. https://www.gotoku.co.jp/e_ns-300.html (2001). Zugriff: 30.09.2024.
171. Chitu TM, Oulahna D, Hemati M. Rheology, granule growth and granule strength: Application to the wet granulation of lactose–MCC mixtures. *Powder Technol.* 2011;208(2):441-53. doi: 10.1016/j.powtec.2010.08.041.
172. Kristensen J, Schaefer T, Kleinebudde P. Direct pelletization in a rotary processor controlled by torque measurements. II: effects of changes in the content of microcrystalline cellulose. *AAPS PharmSci.* 2000;2(3):E24. doi: 10.1208/ps020324.
173. USP. Verschiedene Monographien. In: United States Pharmacopeial Convention, Hrsg. United States Pharmacopeia. 41. Ausgabe. North Bethesda, MD, Vereinigte Staaten: United States Pharmacopoeial Convention; 2017.
174. Siepmann F, Muschert S, Flament MP, Leterme P, Gayot A, Siepmann J. Controlled drug release from Gelucire-based matrix pellets: experiment and theory. *Int J Pharm.* 2006;317(2):136-43. doi: 10.1016/j.ijpharm.2006.03.006.
175. Streubel A, Siepmann J, Bodmeier R. Floating matrix tablets based on low density foam powder: effects of formulation and processing parameters on drug release. *Eur J Pharm Sci.* 2003;18(1):37-45. doi: 10.1016/s0928-0987(02)00223-3.

176. Erkoboni DF. Extrusion-Spheronization as a Granulation Technique. In: Parikh DM, Hrsg. Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology. 3. Ausgabe. Boca Raton, FL, Vereinigte Staaten: CRC Press; 2010. S. 409-43.
177. Vervaet C, Baert L, Risha PA, Remon J-P. The influence of the extrusion screen on pellet quality using an instrumented basket extruder. *Int J Pharm.* 1994;107(1):29-39. doi: 10.1016/0378-5173(94)90299-2.
178. Baert L, Remon JP, Elbers JAC, Van Bommel EMG. Comparison between a gravity feed extruder and a twin screw extruder. *Int J Pharm.* 1993;99(1):7-12. doi: 10.1016/0378-5173(93)90316-8.
179. Guest RT. Croscarmellose Sodium. In: Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME, Hrsg. Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6. Ausgabe. London, Vereinigtes Königreich: Pharmaceutical Press; 2009. S. 206-8.
180. Siebel F, Kleinebudde P. Croscarmellose Sodium as Pelletization Aid in Extrusion-Spheronization. *AAPS PharmSciTech.* 2024;25(6):147. doi: 10.1208/s12249-024-02864-0.
181. Fransen N, Morin M, Bjork E, Edsman K. Physicochemical interactions between drugs and superdisintegrants. *J Pharm Pharmacol.* 2008;60(12):1583-9. doi: 10.1211/jpp/60.12.0003.
182. Deppeler HP. Hydrochlorothiazide. In: Florey K, Bishara R, Brewer A, Fairbrother JE, Grady LT, Leemann H-G, et al., Hrsg. Analytical Profiles of Drug Substances. New York, NY, Vereinigte Staaten: Academic Press; 1981. S. 405-41.
183. Fairbrother JE. Acetaminophen. In: Florey K, Hrsg. Analytical Profiles of Drug Substances. New York, NY, Vereinigte Staaten: Academic Press; 1974. S. 1-109.
184. Salako M, Podczek F, Newton JM. Investigations into the deformability and tensile strength of pellets. *Int J Pharm.* 1998;168(1):49-57. doi: 10.1016/s0378-5173(98)00077-5.
185. Park JH, Holman KM, Bish GA, Krieger DG, Ramlose DS, Herman CJ, Wu S. An alternative to the USP disintegration test for orally disintegrating tablets. *Pharm Technol.* 2008;32(8):54-8.

186. Stoltenberg I. Orodispersible Minitabletten - Entwicklung und Charakterisierung einer neuen festen Darreichungsform für die Pädiatrie (Dissertation). Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät. Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf. Düsseldorf, Deutschland. 2012

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt *Prof. Peter Kleinebudde* dafür, dass er mich in seinen Arbeitskreis aufgenommen hat, obwohl er eigentlich geplant hatte vor seinem Ruhestand keine neuen Doktoranden mehr aufzunehmen. Dadurch hatte ich die Möglichkeit mich mit einem spannenden Promotionsthema zu beschäftigen, dass mir sehr viele Freiheiten geboten hat. Ich möchte mich dafür bedanken, dass er sich immer die Zeit für lange Gespräche über Fragestellungen und Probleme jeglicher Art genommen hat, egal wie voll sein Terminkalender auch war. Außerdem schaffte er es immer wieder mich auf einen klaren Weg zu bringen, wenn ich in Gedanken schon an mehreren neuen Baustellen arbeitete. An die gemeinsamen Geburtstagsfeiern und die Arbeitskreis-Weinproben denke ich gerne zurück.

Bei *Prof. Michael Hacker* bedanke ich mich für die Übernahme des Koreferats und für das stetige Interesse an meinem Promotionsthema und an dem Voranschreiten meiner Arbeit. Durch zahlreiche Gespräche gab er mir die Möglichkeit aus einem anderen Blickwinkel und mit anderen Methoden an verschiedene Probleme und Fragestellungen heranzugehen. Für seine Ideen und Anregungen bin ich sehr dankbar.

Prof. Jörg Breitzkreutz danke ich für die Übernahme meiner Mentorenschaft und für viele Vorschläge und Anregungen in den verschiedenen Fokusgruppen.

Prof. Anne Seidlitz möchte ich ebenfalls für ihre Anregungen in den Fokusgruppen danken.

Dorothee Eikeler und *Andrea Michel* möchte ich für die vielen, gerne auch längeren, Gespräche und den Zuspruch danken. Eure Unterstützung und Hilfsbereitschaft haben mir oft geholfen Hürden zu meistern.

Dorothee möchte ich außerdem für ihre großartige Unterstützung bei der Freisetzung, der Extrusion und bei weiteren Versuchen danken.

Andrea danke ich für ihre Hilfe bei langen Tagen am Extruder und für die gemeinsame Zeit auf der „Sterilstation“, bei der ich mich nicht selten schlecht gefühlt habe, weil sie dort so viele Aufgaben übernahm.

Bei *Stefan Stich* möchte ich mich dafür bedanken, dass er mir bei technischen Problemen zur Seite stand und mir oftmals Lösungen für diese geboten hat. In diesem Zuge möchte ich auch der *Feinmechanik* danken.

Simone Mönninghoff-Pützer möchte ich für die Hilfe bei der schnellen Bereitstellung eines neuen Computers für den Messkneter danken, der sich über die Weihnachtsferien dazu entschieden hatte abzurauchen.

Den Postdocs *Dr. Tobias Auel*, *Dr. Sebastian Braun (der Zweite)*, *Dr. Stefan Klinken-Uth* und *Dr. Björn Fischer* möchte ich ebenfalls für ihre Hilfe und ihre Anregungen während und außerhalb der Fokusgruppen, sowie für die gemeinsame Zeit danken.

Meinen WPP-Gruppen *Leonie Kahls* und *Alina Matta*, sowie *Lena Baum* und *Stefanie Pohl* möchte ich für ihre fleißige Arbeit danken.

Lukas Lammerding und *Mariele „Fligge“ Scherer* möchte ich für die gemeinsame Zeit im Büro und dafür danken, dass sie mich zum gemeinsamen Umzug ins 25er Gebäude überredet haben. Die tolle Zeit zusammen mit guten Gesprächen, gemeinsamen Lachen, „Nerf-Gun-Kämpfen“ und weiterem Blödsinn werde ich nie vergessen.

Lee Roy Oldfield möchte ich dafür danken, dass er sich dazu entschieden hat sein Kellerbüro zu verlassen und damit das Loch, das *Mariele* für *Lukas* und mich hinterlassen hat, schnell gefüllt hat. Unsere gemeinsame Zeit und eure Unterstützung in allen Lagen möchte ich nicht missen.

Auch dem „erweiterten Büro“ *Christofer Mentrup* und *Tessa Boralewski* möchte ich für die gemeinsame Zeit danken, die insbesondere durch unsere gemeinsamen Kaffeepausen geprägt wurde. Auch den anderen regelmäßigen Besucher unseres „Cafés“ *Julia Matros*, *Jonathan Reiß*, *Maximilian Schulz* und *Tom Altenhövel* möchte ich für die schöne Zeit danken.

Den „Institut BoYz“ möchte ich für diverse Altstadtabende, die meist länger als geplant gingen, und für die spaßigen Wochenenden in Holland danken.

Auch allen anderen (ehemaligen) Mitgliedern des Instituts, die nicht namentlich genannt wurden, möchte ich für die schöne gemeinsame Zeit am Institut und bei diversen Weihnachts-, Karneval-, Oktoberfest- oder Institutsfeiern bedanken. Auch für die diversen gemeinsamen Konferenzen möchte ich mich bedanken.

Ein besonderer Dank geht außerdem an *Charline Hoffmann* ohne die ich mir die Zeit der Promotion nicht vorstellen könnte. Danke, dass du immer für mich da warst und mich immer wieder aufgemuntert und zum Lachen gebracht hast.

Zu guter Letzt möchte ich meiner Familie für ihre grenzenlose Unterstützung danken. Ohne euch wäre das alles nicht möglich gewesen.

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.

Finn Julian Siebel