

# Inaugural-Dissertation

zur  
Erlangung der Doktorwürde  
der  
Naturwissenschaftlich-mathematischen Gesamtfakultät  
der  
Ruprecht-Karls-Universität  
Heidelberg

vorgelegt von  
Apotheker Christoph Andreas Groebel  
aus Heidelberg

Tag der mündlichen Prüfung: 15. Juli 2004



Herstellung von Pellets  
durch Extrusion und Spheronisation  
-  
Systematische Rezepturentwicklung  
als Grundlage für ein wissensbasiertes  
System

Gutachter:  
Prof. Dr. Herbert Stricker  
Prof. Dr. Gert Fricker



Gewidmet  
meinem Vater Dr. Hans-Joachim Groebel  
und  
meinen Söhnen Vincent und Jonathan

Wir müssen alles infrage stellen, denn wir wissen um die Begrenztheit unserer Vernunft, auch wenn wir vielleicht den Grenzverlauf nicht immer kennen.

Perfektion ist ein erstrebenswertes Ideal. Aber je mehr man in seine Nähe gerät, desto mehr ist Vorsicht angeraten.

Um das Perfekte perfekt zu erhalten, darf sich nichts mehr daran verändern.

Perfektion ist zum Stillstand verurteilt.

Aber das Leben ist das genaue Gegenteil von Stillstand. Und daher ist es niemals perfekt.

aus: Pia Biundo, Alle Zeit der Welt



Die vorliegende Arbeit wurde am Institut für pharmazeutische Technologie und Biopharmazie der Ruprecht-Karls-Universität angefertigt.

Herrn Prof. Dr. Herbert Stricker, dem Betreuer meiner Arbeit, möchte ich für die Überlassung des interessanten Themas und die Aufnahme in seinen Arbeitskreis, seine intensive wissenschaftliche Betreuung, stete Ansprechbarkeit und Unterstützung und nicht zuletzt für seine Geduld danken.

Frau Dr. Ruth Dillmann-Marschner – meiner „Doktormutter“ - möchte ich für ihre stete Sorge um „ihren“ Doktoranden danken, im universitären wie auch im privaten Bereich. Ohne ihre Hilfe bei der Organisation und Beschaffung von Geräten und Substanzen, aber auch ohne manches lange Gespräch, wäre meine Arbeit nicht möglich gewesen.

Herrn Prof. Dr. Gert Fricker danke ich für die Übernahme des Korreferats, die Unterstützung, die ich als „Arbeitskreisfremder“ erfahren habe und dafür, dass ich seine Bookmarks retten durfte

Weiterhin schulde ich folgenden Personen einen Dank:

Dr. Martin „Linkskurve“ Bultmann, meinem langjährigen Zellengenossen, nicht nur dafür, dass ich bei ihm den Umgang mit Lötkolben, Schaltungen und Messwerterfassungen gelernt habe, sondern vor allem für seine große Unterstützung beim Verfassen dieser Arbeit und dem Auffinden von Weltformeln, für die er viel Zeit geopfert hat. Zudem möchte ich ihm meine Anerkennung aussprechen für den Mut, sich von mir das Snowboarden beibringen zu lassen (natürlich auf einem selbstgelöteten Board!).

Dr. Stephanie „Mutti Beimer“ Nobmann für ihr ausgleichendes Wesen, ihre tatkräftige Unterstützung bei diversen Versuchen, die nette Zeit als Bürogenossin und vor allem ihre unzähligen großen und kleinen Hilfen bei der Fertigstellung dieser Arbeit.

Dr. Frank „Gauloise“ Lintz für nette Tanzabende, gemeinsame Feindbilder und nicht zuletzt für den Beweis, dass man die von mir produzierten „Taubeneier“ doch noch weiterverwenden kann.

Dr. Tilman „Super-DAU“ Rock für sein tiefgehendes Verständnis von Computer-Hardware.

Dem Rest des AK „GSH“ (Dr. Stefan „Li-La-Launebär“ Wiegel, Dr. Stefan Fuchs, Dr. Veit „Latinum“ Schmelmer, Dr. Reinhold Rößler, Dr. Jürgen „Tischvorlage“ Frank) für die herzliche Aufnahme und Unterstützung.

Dr. Katrin „Zoni“ Kälkert für den Beweis, dass Osis gar nicht so sind ....

Dr. Christopher Lucas für zahlreiche Gespräche, gewollt oder ungewollt.

Allen, die mir in meiner Zeit am Institut noch so über den Weg gelaufen sind: Dr. Georg Böck, Dr. Günter van Almsick, Dr. Sven Schreder, Dr. Marc Thöle, Dr. Susanne Hoffmann-Ruoff (Saarland rules!), Dr. Björn Bauer, Claudia Graeff und dem ganzen Rest. Jeder von ihnen hat sein Stück dazu beigetragen, dass ich die Zeit in Heidelberg nicht vergessen werde!

Ein ganz besonderer Dank geht an meine Frau Kirsten und an meine Mutter für ihre riesige Unterstützung, ihren unermesslichen Einsatz für das Gelingen dieser Arbeit und ihre unendliche Geduld. Danke Euch beiden! Ich wäre niemals so weit gekommen, wenn Ihr mir nicht den Rücken freigehalten hättet!

Danke auch an meinen Freund Dr. Ulrich „Diplom-Bauer“ Dahm dafür, dass ich an seiner Arbeit das Formatieren üben durfte und dass wir so manches Tal gemeinsam durchschritten haben.

In diesem Zusammenhang natürlich auch ein großes Dankeschön an Herrn und Frau Dahm für das Ermöglichen meines „Arbeitsexils“ auf dem Hof und die herzliche Aufnahme.

Nicht zuletzt möchte ich den Firmen danken, die mich durch Überlassung von Geräten und Substanzen unterstützt haben:

Fa. Gabler Maschinenbau, Ettlingen, besonders Herrn Gabler und Herrn Schmidt (Extruder u. Spheronizer)

Fa. Boehringer Mannheim, vor allem Herrn Dr. Gabel und Herrn Dr. von Büren (Substanzen)

Fa. Boehringer Ingelheim, insbesondere Herrn Dr. Walz (Nica – System)

Fa. Astra-Zeneca (Substanzen)

Fa. Winopal Forschungsbedarf, hier besonders Herrn Winopal (Bruchfestigkeitstester)

Fa. FMC und Fa. Meggle (Substanzen)



## **Zusammenfassung:**

Christoph Groebel, Apotheker, Tag der mündlichen Prüfung 15.07.2004

### **Herstellung von Pellets durch Extrusion und Spheronisation – Systematische Rezepturentwicklung als Grundlage für ein wissenschaftliches System**

Referent: Prof. Dr. Herbert Stricker

Koreferent: Prof. Dr. Gert Fricker

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Herstellung von Pellets mittels Extrusion und Spheronisation. Variablen der Rezepturzusammensetzung und der Verfahrensbedingungen sollten im Hinblick auf ihren Einfluss auf charakteristische Kenngrößen der hergestellten Pellets untersucht werden. Ziel dieser Untersuchungen war es, Möglichkeiten der Prognose für bestimmte Pelleteigenschaften zu entwickeln

Es konnte gezeigt werden, dass der Nutzanteil einer Pelletcharge vom zugesetzten Wasseranteil abhängt. Für binäre Mischungen aus einem Arzneistoff und dem Extrudierhilfsmittel mikrokristalline Cellulose konnten lineare Abhängigkeiten für den optimalen Wasseranteil festgestellt werden. Über substanzspezifische Konstanten für den Wasseranteil konnte eine Möglichkeit zur Berechnung der benötigten Wassermenge entwickelt werden.

Auch der Pelletdurchmesser ist von der Rezepturzusammensetzung abhängig. Als Hauptkomponente wurden Avicel- und Wasseranteil identifiziert. Drei mathematische Modelle zur Prognose des mittleren Pelletdurchmessers wurden entwickelt und verglichen. Das beste Modell basiert auf der experimentellen Bestimmung einiger Stoffkonstanten.

Die Rundheit der Pellets wird ebenfalls durch den Wasseranteil beeinflusst und lag bei optimalem Wasseranteil (der über den Nutzanteil definiert wird) immer im geforderten Bereich.

Für die Pellet-Schüttdichte konnten keine eindeutigen Abhängigkeiten gefunden werden, bei der Pellet-Bruchfestigkeit erschwerten stark streuende Messergebnisse die Auswertung; jedoch konnte eine Prognosegleichung für die Bruchfestigkeit aufgestellt werden, die im Rahmen der Messgenauigkeit eine gute Berechnung ermöglicht.

Es zeigte sich, dass die Freigabe aus diesen Matrixarzneiformen maßgeblich durch Eigenschaften des Arzneistoffs bestimmt wird. Anhand der verwendeten Substanzen wurden drei Gruppen definiert, die sich im Hinblick auf die Freisetzung unterschiedlich verhalten.

Beim Vergleich der Verfahren wurde deutlich, dass zwar mit allen untersuchten Gerätekombinationen Pellets hergestellt werden können, die Anforderungen an die Rezepturzusammensetzung und die Eigenschaften der erhaltenen Pellets jedoch unterschiedlich sind. Diese Unterschiede konnten über verfahrensspezifische Korrekturfaktoren ausgeglichen werden.

Die Spheronisation wurde getrennt vom Gesamtverfahren betrachtet. Hier ging es vornehmlich um die Festlegung optimaler Verfahrensparameter.

Ebenso wurden zwei Trocknungsverfahren einander gegenübergestellt. Dabei zeigte sich, dass die Hordentrocknung und die Wirbelschichttrocknung in den untersuchten Fällen vergleichbare Ergebnisse bringen und daher austauschbar sind.

## **Abstract:**

Christoph Groebel, Pharmacist, oral Examination 15.07.2004

### **Production of Pellets by Extrusion and Spheronisation – systematic development of formulations as a basis of a knowledge-based system**

Supervisor: Prof. Dr. Herbert Stricker

Co-Supervisor: Prof. Dr. Gert Fricker

The present work deals with the production of pellets by extrusion and spheronisation. The effects of formulation and process parameters and their influence on pellets characteristics were investigated. The aim of these investigations was to obtain formula to predict the pellet properties in advance.

The yield of a pellet batch was found to be dependent on the amount of added water. For binary mixtures of a model drug and microcrystalline cellulose (MCC), a linear relationship between the optimum water content and the fraction of MCC was found. With the aid of substance-specific constants the optimum water content of a mixture could be calculated.

The pellet diameter depends on the formulation as well. The main influence results from the fraction of MCC in the mixture and the related water content. Three mathematical models for the prediction of the pellet diameter were compared. The model showing the best correspondence was based on the experimental determination of substance-specific factors.

The roundness of pellets was influenced by the amount of added water. At an optimum water content (defined by the yield of pellets), the roundness was always in an optimum range, too.

No clear dependency could be found for the bulk density of the pellets and values for the pellets' tensile strength showed a wide variation, which made it difficult to evaluate the results. Nevertheless, a formula to predict the tensile strength could be set up and works well with regard to the accuracy of the measurements.

Drug release rate from these matrix formulations was mainly influenced by physical characteristics of the drug. For the three model drugs used in this work, three different groups of drug release properties could be defined. By classifying a substance to one of these groups, the drug release behavior could be predicted.

Several combinations of equipment were used to produce pellets in this work. The comparison of these methods showed that pellets can be obtained with all investigated combinations, but each method had different requirements on the formulation, and pellets showed some differences in their properties. These differences can be compensated by using method-specific factors, for example for optimum water content, diameter and tensile strength.

The Spheronisation step was investigated separately from the complete process to determine the optimum process conditions.

Two drying methods for the pellets were also compared regarding their interchangeability in the manufacturing process. It could be shown that tray- and fluidized-bed drying led to the same results.

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG</b>	<b>1</b>
1.1	Die Arzneiform Pellets	1
1.2	Aufbau von Pellets	4
1.3	Herstellung in Kesseln oder in der Wirbelschicht	6
1.4	Herstellung durch Extrusion und Spheronisation	7
1.5	Weitere Herstellungsverfahren	11
1.6	Optimierungsstrategien in der galenischen Entwicklung	12
1.7	Wissensbasierte Systeme und das Galenische Entwicklungssystem Heidelberg	13
1.8	Ziel der Arbeit	15
1.9	Allgemeine und arzneiformspezifische Termini (Glossar)	16
1.10	Symbole und Abkürzungen	18
<b>2</b>	<b>ALLGEMEINER TEIL</b>	<b>21</b>
2.1	Substanzen	21
2.2	Geräte und Verfahren	23
2.2.1	Versuchsplanung	24
2.2.2	Mischer	25
2.2.3	Extruder	28
2.2.4	Spheronizer	34
2.2.5	Trockner	39
2.3	Testmethoden	41
2.3.1	Geometrische Parameter der Pellets	41
2.3.2	Bruchfestigkeit	44
2.3.3	Schüttdichte	45
2.3.4	Freigabe	48
2.3.5	Bestimmung der Wasserbindung und Wassersättigung von Substanzen	49
2.3.6	Bestimmung der Sättigungslöslichkeit von Substanzen in Wasser	49
2.3.7	Porosität der Pellets	49
2.4	Chargen- und Versuchsübersicht	51

---

<b>3</b>	<b>EXPERIMENTELLER TEIL .....</b>	<b>55</b>
<b>3.1</b>	<b>Abhängigkeiten des Nutzanteils und des optimalen Wasseranteils .....</b>	<b>55</b>
3.1.1	Einleitung .....	55
3.1.2	Definition des Nutzanteils .....	60
3.1.3	Der Faktor Wasseranteil .....	60
3.1.4	Der optimale Wasseranteil .....	62
3.1.5	Abhängigkeiten des optimalen Wasseranteils .....	62
3.1.6	Berechnung des optimalen Wasseranteils .....	68
3.1.7	Der Faktor Verfahrenstyp .....	69
3.1.8	Fazit .....	72
<b>3.2</b>	<b>Abhängigkeiten des Pelletdurchmessers .....</b>	<b>73</b>
3.2.1	Einleitung .....	73
3.2.2	Der Faktor Wasseranteil .....	76
3.2.3	Der Faktor Avicelanteil .....	78
3.2.4	Berechnung der Menge an Extrudiermittel .....	80
3.2.5	Der Faktor Matrizenöffnungen .....	80
3.2.6	Prognose des mittleren Durchmessers .....	81
3.2.7	Der Faktor Verfahrenstyp .....	83
3.2.8	Fazit .....	86
<b>3.3</b>	<b>Abhängigkeiten der Rundheit und ihrer Verteilung .....</b>	<b>87</b>
3.3.1	Einleitung .....	87
3.3.2	Der Faktor Wasseranteil .....	92
3.3.3	Der Faktor Avicelanteil und Arzneistofftyp .....	94
3.3.4	Der Faktor Verfahrenstyp .....	94
3.3.5	Fazit .....	96
<b>3.4</b>	<b>Abhängigkeiten der Pellet-Schüttdichte .....</b>	<b>97</b>
3.4.1	Einleitung .....	97
3.4.2	Der Faktor Avicel-Anteil und Arzneistofftyp .....	97
3.4.3	Der Faktor Matrizenöffnung .....	98
3.4.4	Der Faktor Verfahrenstyp .....	99
3.4.5	Fazit .....	100

---

<b>3.5</b>	<b>Abhängigkeiten der Pellet-Bruchfestigkeit.....</b>	<b>100</b>
3.5.1	Einleitung .....	100
3.5.2	Der Faktor Avicel-Anteil und Arzneistofftyp .....	102
3.5.3	Der Faktor Matrizenöffnung .....	104
3.5.4	Der Faktor Verfahrenstyp.....	105
3.5.5	Fazit.....	106
<b>3.6</b>	<b>Abhängigkeiten der Arzneistofffreigabegeschwindigkeit .....</b>	<b>106</b>
3.6.1	Einleitung .....	106
3.6.2	Arzneistoff Atenolol.....	109
3.6.3	Arzneistoff Paracetamol .....	111
3.6.4	Arzneistoff Substanz B.....	112
3.6.5	Prognose der Freigabegeschwindigkeit.....	113
3.6.6	Fazit.....	114
<b>3.7</b>	<b>Spheronisationsverfahren und Prozessbedingungen.....</b>	<b>115</b>
3.7.1	Einleitung .....	115
3.7.2	Rundheit der Pellets .....	117
3.7.3	Nutzanteil der Pellets .....	119
3.7.4	Mittlerer Durchmesser der Pellets.....	120
3.7.5	Fazit.....	122
<b>3.8</b>	<b>Verfahrensvergleich und Prozessbedingungen .....</b>	<b>122</b>
3.8.1	Einleitung .....	122
3.8.2	Trocknungsverfahren .....	126
3.8.3	Misch-/Befeuchtungsverfahren .....	128
3.8.4	Gesamtverfahren (Pelletierverfahren).....	132
3.8.5	Fazit.....	132
<b>4</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG.....</b>	<b>134</b>
<b>5</b>	<b>ANHANG.....</b>	<b>137</b>
5.1	Zuordnung der Chargen zu den Abbildungen.....	137
5.2	Messwerte der verwendeten Chargen.....	139
<b>6</b>	<b>LITERATUR.....</b>	<b>143</b>



# 1 EINLEITUNG

## 1.1 Die Arzneiform Pellets

Im Vergleich zu den klassischen festen Arzneiformen Tabletten und Kapseln sind Pellets zumindest auf pharmazeutischem Gebiet eine relativ neue Arzneiform, deren Vorzüge erst seit einigen Jahren weitergehend genutzt werden. Zwar arbeitet die Homöopathie schon seit jeher mit Globuli, diese unterscheiden sich jedoch herstellungstechnisch und in den verwendeten Hilfsstoffen deutlich von den modernen Pellets – gemeinsam sind nur die Form und die Funktion als „Arzneistoffträger“.

Schon vor dem Einzug in die Pharmazie wurden Pelletisierungsverfahren in der Lebensmittelindustrie, der Düngemittelherstellung, der Kunststoffverarbeitung und in der Schwerindustrie beim Hochofenprozess verwendet. In den fünfziger Jahren wurden dann die ersten pharmazeutischen Pellets hergestellt, wobei das Verfahren im Pelletierteller aus der Süßwarenindustrie übernommen wurde. Die Herstellung wurde in einer Art Dragierverfahren mit Starterkernen vorgenommen, dadurch war sie sehr kompliziert und zeitaufwändig. Erst in den siebziger Jahren fanden Pellets durch die Herstellung mittels Extrusions-Spheronisations-Verfahren weitere Verbreitung in der Pharmazie. Seitdem wurden weitere Möglichkeiten der Herstellung entwickelt, beispielsweise mit Rotoprosessoren oder CF-Granulatoren. Eine umfangreiche Übersicht von Geräten zur Pelletherstellung findet sich in [1].

Als Pellets werden im pharmazeutischen Bereich gemeinhin isometrische, in der Regel nahezu kugelförmige, Agglomerate aus Arzneisubstanz und Hilfsstoffen bezeichnet. Die üblichen Durchmesser liegen zwischen 300 und 1500  $\mu\text{m}$ , die Oberfläche ist gleichmäßig und eben, die Porosität schwankt je nach Herstellungsverfahren, ist jedoch im Vergleich zu Granulaten wesentlich geringer. Die Form bedingt zum einen eine sehr gute Fließfähigkeit, andererseits zusätzlich eine im Verhältnis zum Volumen maximale Oberfläche und damit eine sehr gleichmäßige Abgabe des enthaltenen Arzneistoffs. Durch eine Optimierung des Herstellungsverfahrens ist eine sehr enge Verteilung der Pelletgrößen erreichbar, dadurch wird der nutzbare Anteil einer Charge erhöht und die nachfolgende Verarbeitung, beispielsweise das Coating, erleichtert.

Die Arzneiform Pellet an sich ist im europäischen Arzneibuch nicht erwähnt. Man könnte sie eventuell noch unter den nahe verwandten Granulaten einordnen, wobei an diese gestellte Anforderungen nicht in jedem Falle auf Pellets übertragen werden können. In der Literatur finden sich darüber hinaus Artikel, bei denen entweder Pellets unter dem Begriff der Granulate behandelt werden [2, 3, 4] und Geräte zur Pelletherstellung in Übersichten zur Granulatherstellung beschrieben werden [5, 6] oder in Umkehrung mehr oder weniger runde Granulate als Pellets bezeichnet werden [7, 8]. Die Grenzen zwischen den beiden Formen sind fließend, und viele Erkenntnisse über Abhängigkeiten bei den Granulaten sind bei der Herstellung von Pellets anwendbar.

Biopharmazeutisch interessante Eigenschaften der Pellets, die mit ihrer geringen Größe zusammenhängen, sind ihre schnelle Magenpassage und schnelle gleichmäßige Verteilung über weite Abschnitte des Darms, in der sie sich deutlich von den monolithischen

Arzneiformen wie zum Beispiel Tabletten unterscheiden. [9] beschäftigt sich mit diesen biopharmazeutischen und pharmakokinetischen Aspekten.

Aus galenischer Sicht ist für die weitere Verarbeitung neben dem guten Fließverhalten ebenfalls interessant, dass sich Pellets durch ihre gleichmäßige Form und Oberfläche sehr gut zum Überziehen mit funktionellen Filmen eignen. Dadurch lässt sich sehr gezielt auf die Arzneistofffreigabe Einfluss nehmen.

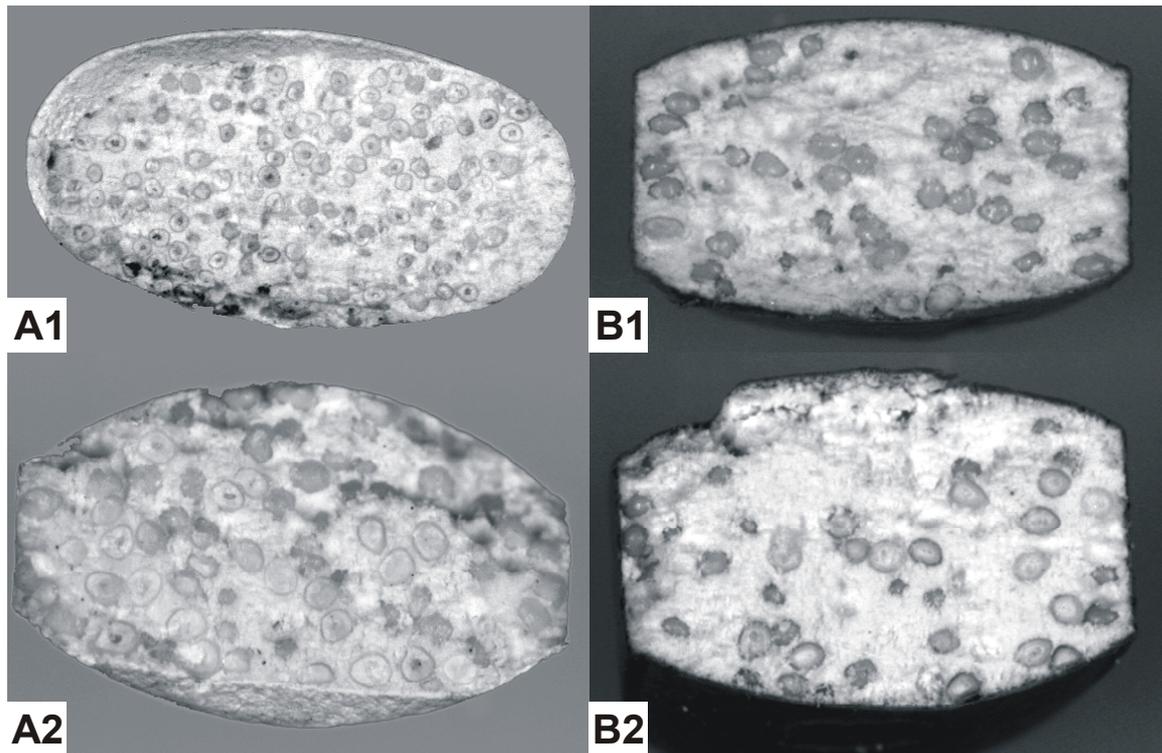
Über lange Zeit wurden Pellets fast ausschließlich zur Abfüllung in Kapseln als Alternative zu Granulaten eingesetzt, wobei sie gegenüber diesen den Nachteil einer aufwendigeren und teureren Herstellung haben. Im Zuge der Entwicklung neuer Multiple-Unit-Single-Dose-Arzneiformen kommen Pellets mittlerweile verstärkt zum Einsatz. Wie aus dem Namen zu ersehen wird bei diesen Arzneiformen die Wirkstoffdosis auf mehrere Untereinheiten verteilt, die jedoch wiederum als eine Einheit appliziert werden (klassisches Beispiel ist die pelletgefüllte Hartgelatine kapsel). Mit der Entwicklung von solchen multipartikulären Systemen und den Anforderungen, die an sie zu stellen sind, beschäftigen sich einige Artikel in der Literatur [10, 11, 12, 13, 14]. Diese Art der Formulierung bietet besonders bei retardierten Arzneiformen mehrere Vorteile gegenüber den monolithischen Arzneiformen. Tab. 1 gibt eine beispielhafte Übersicht auf dem Markt befindlicher Präparate.

**Tab. 1: Beispiele pelletgefüllter Hartkapseln**

Präparat	Kapselfüllung
Afonilum <sup>®</sup> retard forte	Retardpellets
Bronchoretard <sup>®</sup>	Retardpellets
Cronasma <sup>®</sup>	Retardpellets
Ferro Sanol <sup>®</sup> duodenal	magensaftresistente Pellets
Kaliner <sup>®</sup> retard	Retardpellets
Kreon <sup>®</sup>	magensaftresistente Pellets
Pulmo-Timelets <sup>®</sup>	Retardpellets

Die kleineren Untereinheiten verteilen sich wie bereits erwähnt wesentlich schneller im Gastro-Intestinaltrakt und sorgen so für eine verbesserte Aufnahme des Wirkstoffs, zudem vergrößert sich die Oberfläche der Arzneiform, die für die Freigabe zur Verfügung steht. Durch Mischung von Pellets, die mit unterschiedlichen Filmüberzügen versehen sind, lassen sich quasi Freigabepprofile erstellen, die zur Anpassung an unterschiedliche Absorptionsbedingungen in verschiedenen Darmabschnitten oder zur Steuerung von Blutspiegeln genutzt werden können, z.B. eine Mischung von schnellfreisetzenden oder magensaftresistent überzogenen Pellets als Initialdosis und retardierend überzogenen Pellets als Erhaltungsdosis. Weiterhin besteht nicht mehr die Gefahr des sog. „Dose-Dumpings“, d.h. der ungewollten Freigabe der kompletten Dosis einer retardierend überzogenen monolithischen Arzneiform bei Beschädigung der Filmhülle.

Um die gegenüber den Tabletten niedrigere Patientencompliance der üblicherweise für solche Multiple-Unit-Single-Dose-Systeme verwendeten Hartgelatine kapseln zu umgehen, wurden als neuestes Produkt die MUPS<sup>1</sup> (Multi Unit Particular Systems) entwickelt. Hier werden überzogene Pellets mit zusätzlichen Hilfsstoffen zu schnell zerfallenden Tabletten verpresst. Man behält so den Vorteil der vielen Untereinheiten (sobald die Tablette im Magen zerfallen ist), kombiniert diesen aber mit einer leicht anwendbaren Tablettenformulierung mit hoher Compliance.



**Abb. 1:** Schnittaufnahmen von MUPS<sup>®</sup>-Systemen (A: Beloc<sup>®</sup> ZOK<sup>®</sup>, B: Nexium<sup>®</sup> MUPS<sup>®</sup>, beide Astra-Zeneca)

Abb. 1 zeigt Nahaufnahmen solcher MUPS<sup>®</sup>-Systeme, bei denen die eingebetteten Pellets zu erkennen sind. In den stärkeren Vergrößerungen (jeweils Ziffer 2) wird auch ihre Struktur deutlich. In beiden Fällen sind ein Kern, eine Wirkstoffschicht und eine umschließende Hülle sichtbar.

In der Literatur wird vielfach das Verhalten von Pellets bei der Verpressung und mögliche Einflussfaktoren untersucht [15, 16, 17, 18, 19, 20]. Hierbei wird deutlich, dass Pellets im Vergleich zu den entsprechenden Pulvermischungen erheblich schlechter zu kompaktieren sind [21]. Das Verhalten verbessert sich mit zunehmender Porosität [22, 23] und damit in Abhängigkeit von der Rezepturzusammensetzung [24, 25, 26] oder dem Verfahren [27].

Darüber hinaus ist es in galenischer Hinsicht schwierig, Filmüberzugsmaterialien zu finden, die sich für eine Verpressung der überzogenen Pellets eignen. Wie in [28, 29] beschrieben, kommt es dabei häufig zum Reißen der Filmüberzüge, so dass die gewünschte modifizierte Freigabe verloren geht. Es ist also notwendig, die Filmüberzugsmaterialien entsprechend

<sup>1</sup> z.B. Beloc ZOK<sup>®</sup>, Nexium MUPS<sup>®</sup> oder Antra MUPS<sup>®</sup>, alle Fa. Astra-Zeneca

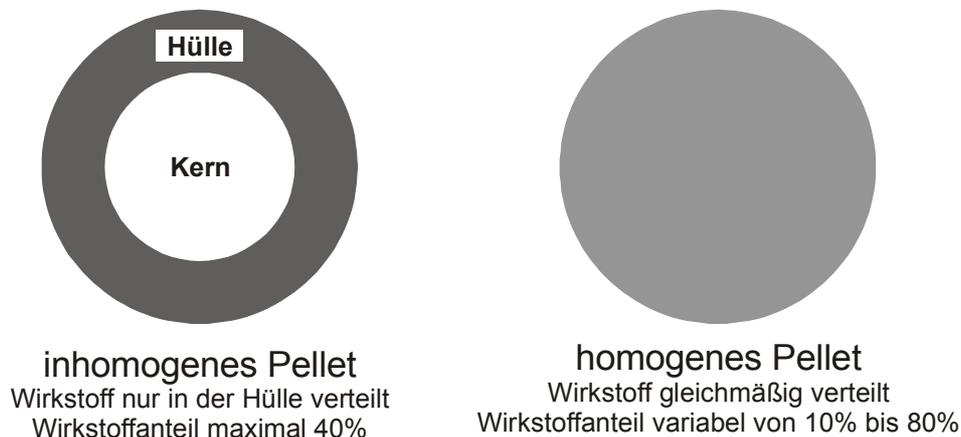
auszuwählen, den Pressdruck entsprechend gering zu wählen oder die Belastung der Pellets durch Zugabe einer „äußeren Phase“ beim Tablettieren zu verringern. Dieser Zusatz kann entweder pulverförmig sein oder aus wirkstofffreien Füllpellets bestehen [23, 30]. Mit diesen Erkenntnissen lässt sich auch der in Abb. 1-B1 erkennbare, auffällig geringe Anteil der Pellets an der gesamten Tablette erklären.

## 1.2 Aufbau von Pellets

Man unterscheidet nach ihrem Aufbau und ihrer Herstellung zwischen homogenen und inhomogenen Pellets (Abb. 2). Inhomogene Pellets zeigen im Querschnitt eine deutlich sichtbare Teilung in einen Kern und eine Hülle<sup>2</sup>. Der Kern ist meistens ein Starterkern aus Saccharose, ein sog. Nonpareil, auf den der Mantel aufgetragen wird. Der Wirkstoff ist bei dieser Form der Pellets nur im Mantel verteilt, der Kern ist in der Regel wirkstofffrei. Im Gegensatz dazu ist bei den homogenen Pellets keine Unterscheidung in Kern und Mantel möglich<sup>2</sup>; der Arzneistoff liegt hier idealerweise gleichmäßig verteilt im gesamten Pellet vor.

Durch den unterschiedlichen Aufbau unterscheidet sich auch die maximal mögliche Wirkstoffbeladung von homogenen und inhomogenen Pellets. Sie liegt bei inhomogenen Pellets bei ca. 40% bezogen auf das Pelletgesamtgewicht, bedingt durch den Anteil des wirkstofffreien Kerns, die Begrenzung der Schichtdicke des Auftrags durch die verwendeten Verfahren und der Einschränkung des maximalen Anteils von Wirkstoff in der Hüllenformulierung.

Beim homogenen Pellet sind je nach Herstellungsverfahren und den Eigenschaften des verwendeten Arzneistoffs Beladungsgrade von bis zu 80% möglich.<sup>3</sup>



**Abb. 2: Aufbau und Wirkstoffverteilung von inhomogenen und homogenen Pellets (schematisch)**

Neben dem unterschiedlichen Aufbau sind bei den Pellets Unterschiede im Freigabeverhalten festzustellen. Durch den Anteil der als Extrusionshilfsmittel verwendeten mikrokristallinen Cellulose bildet sich bei den homogenen Pellets in der Regel eine unlösliche, quellbare Matrix, aus der die Freigabe des Arzneistoffs erfolgt. Die Freigabegeschwindigkeit hängt dabei neben der Höhe des Anteils an mikrokristalliner Cellulose und den weiteren

<sup>2</sup> ausgehend von nicht überzogenen Pellets

<sup>3</sup> im Zuge der Versuche zu dieser Arbeit wurden z.B. mehrere Chargen mit 80% Beladungsgrad verschiedener Wirkstoffe hergestellt

verwendeten Hilfsstoffen auch von den Prozessbedingungen bei der Herstellung ab. Nur mit einem erhöhten Aufwand ist es möglich, einen Zerfall der Pellets über entsprechende zerfallsbeschleunigende Hilfsstoffe zu erreichen (siehe Kapitel 3.6.1).

Bei inhomogenen Pellets findet dagegen in der Regel keine Ausbildung einer Matrix statt, da entsprechende Hilfsstoffe, die - wie beispielsweise die mikrokristalline Cellulose - ein unlösliches Gerüst bilden, für die Herstellung nicht zwingend benötigt werden. Es erfolgt hier also eine rasche Freigabe des Wirkstoffs. Die Möglichkeiten zur Beeinflussung der Freigabe bestehen hier in einem zusätzlichen Filmüberzug oder in der Beigabe freigabemodifizierender Hilfsstoffe direkt zur wirkstoffhaltigen Schicht.

Abb. 3 fasst die Möglichkeiten der Herstellung sowie der Weiterverarbeitung von Pellets zusammen.

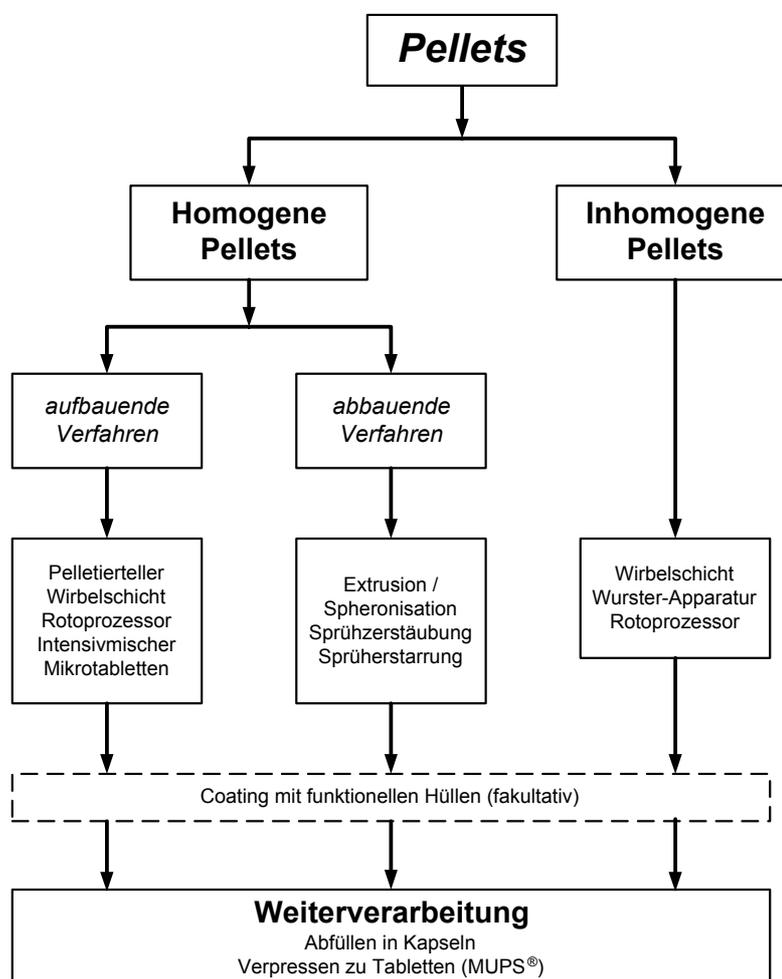


Abb. 3: Übersicht über Verfahren zur Herstellung und Verarbeitung von Pellets

Im Folgenden soll auf eine Auswahl an Herstellungsverfahren eingegangen werden, wobei der Schwerpunkt auf der Extrusion und Spheronisation liegen wird, mit der sich diese Arbeit beschäftigt.

### 1.3 Herstellung in Kesseln oder in der Wirbelschicht

Die Erzeugung von inhomogenen Pellets war die zuerst verwendete Herstellungsvariante für pharmazeutische Pellets. Da das Verfahren denen des Filmüberziehens oder Dragierens stark ähnelt, können alle Geräte, die normalerweise für diese Prozesse benutzt werden, wie Dragierkessel, Trommelcoater oder Wirbelschichtgeräte, Verwendung finden. Ausgehend von den Starterkernen wird der Wirkstoff entweder in der Überzugsformulierung gelöst oder suspendiert und aufgesprüht. Eine dritte Möglichkeit bietet das sog. Powder Layering. Dabei wird eine Bindemittellösung auf die Kerne aufgesprüht und gleichzeitig eine Wirkstoff-Hilfsstoff-Mischung in Pulverform zugegeben. Je nach Art des zugesetzten Filmbildners oder Bindemittels kann die Freigabe des Wirkstoffs beeinflusst werden.

Alternativ ist auch ein abschließendes Coating der Pellets mit einer funktionellen Hülle möglich, welches zur Herstellung von überzogenen Pellets führt. Diese Variante wurde bereits im Rahmen einer anderen Dissertation [31] erörtert.

Bei den Wirbelschichtgeräten empfiehlt sich die Verwendung von Wurster-Coatern oder Kugelcoatern zum Auftrag der Wirkstofflösung oder –suspension. Ein Powder-Layering ist in diesen Geräten jedoch nicht möglich. Um diesen Nachteil zu beseitigen, wurden die Wirbelschichtgeräte modifiziert und es entstand das Konzept der „Centrifugal Fluidized Bed“-Granulatoren<sup>4</sup>. Diese basieren auf Elementen von Wirbelschichtgranulatoren, Spheronizern und Kugelcoatern (Abb. 4).

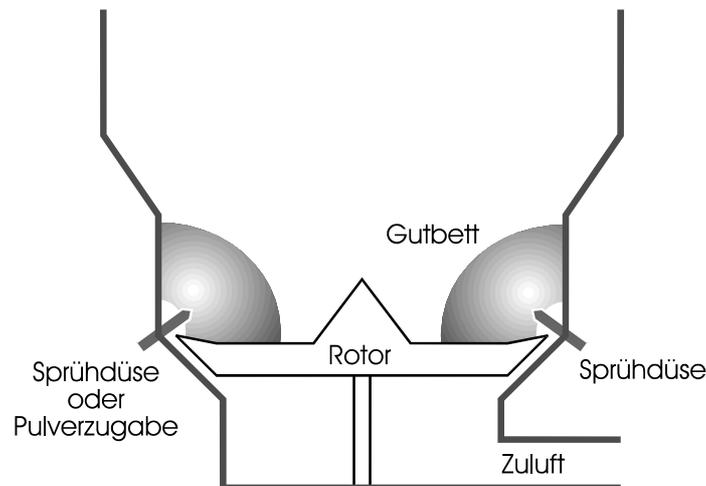


Abb. 4: Schematische Zeichnung eines Rotorgranulators (Glatt)

Zentrales Element ist die rotierende Bodenplatte (analog zum Spheronizer), auf der sich das Granulationsgut oder die Starterkerne befinden. Sie ist entweder glatt oder kann eine Oberflächenstruktur aufweisen. In letzterem Falle kommen beispielsweise Rillmuster oder auch tropfenförmige Erhebungen [32] zum Einsatz. Ziel ist es in jedem Fall, den Energieeintrag in das Gut zu erhöhen, um bessere Ausrundung und Verdichtung der Agglomerate zu erreichen. Die Platte wird seitlich von der Trocknungsluft umströmt (ein Element des Wirbelschichtbereichs). Durch das Zusammenspiel von Rotation, Zentrifugalkraft und der aufwärtsgerichteten Luftströmung entsteht eine charakteristische

<sup>4</sup> z.B. Freund CF-Granulator®, Glatt Rotorgranulator®, Aeromatic Roto-Prozessor®

Gutbewegung mit intensiver Durchmischung. Sprühflüssigkeit und/oder Pulverbestandteile werden je nach Hersteller entweder seitlich direkt (diese Positionierung stammt vom Kugelcoater) oder von oberhalb in das Gutbett eingebracht<sup>5</sup>.

Der Glatt Rotorgranulator besitzt noch den für Wirbelschichtgeräte typischen großen Expansionsraum für das Produkt, der beim Freund CF-Granulator nicht mehr vorhanden ist. Das Glatt-Gerät ist damit variabler und wegen der modularen Bauweise auch als konventioneller Wirbelschichtgranulator oder –coater nutzbar.

Alle diese Geräte stellen eine universelle Lösung dar, da hier sowohl die Herstellung von inhomogenen Pellets ausgehend von Starterkernen möglich ist, als auch die Herstellung von homogenen Pellets ausgehend von einer Pulvermischung, die im Gerät mit Bindemittellösung granuliert wird [33, 34, 35, 36]. Durch die rotierende Bewegung runden die Granulatpartikel ab, gleichzeitig tritt durch die zentrifugal wirkenden Kräfte auch eine gewisse Verfestigung der Agglomerate ein. Zwar wird in der Literatur auch die Herstellung von homogenen „Pellets“ in der konventionellen Wirbelschicht beschrieben [7, 8], jedoch sind diese Partikel aufgrund ihrer hohen Porosität eher Granulate von mehr oder weniger runder Gestalt, die nur sehr weit gefasst unter die Definition der Pellets gezählt werden können.

Ein weiterer Vorteil dieser Geräteklasse besteht darin, dass sofort nach der eigentlichen Herstellung der Pellets ein zusätzlicher Filmüberzug aufgebracht werden kann, ohne die Notwendigkeit, zusätzliches Equipment zu benutzen.

In der Literatur werden einige Versuche unter Verwendung „konventioneller“ Wirbelschichtgeräte beschrieben, was durch die weite Verbreitung diese Gerätetyps bedingt ist [7, 8, 37, 38, 39, 40]. Oft beschäftigen sich diese Artikel mit der Beeinflussung der Freigabe der Pellets [41, 42, 43, 44].

Die Zahl der Literaturstellen zur Verwendung von „Centrifugal-Fluidized-Bed“-Equipment nehmen aber in jüngster Zeit mehr und mehr zu. Neben den bereits oben aufgeführten Artikeln sind hier beispielsweise [45, 46, 47] mit Schwerpunkt Rotoprozessor / Rotorgranulator zu nennen. Speziell mit dem Nica Rotoprozessor beschäftigen sich [3, 48, 49, 50, 51] und [52] bietet einen Verfahrensvergleich zwischen der Pelletherstellung im Rotoprozessor und durch Extrusion-Spheronisation. Seltener finden sich Literaturstellen zum Freund CF-Granulator und Geräten ähnlicher Bauweise [53, 54, 55, 56].

## 1.4 Herstellung durch Extrusion und Spheronisation

Die Extrusion befeuchteter Pulvermassen ist ein schon länger genutztes Verfahren zur Herstellung von Granulaten. Aber erst durch die Einführung des Spheronizers gibt es die Möglichkeit, mit dieser Kombination homogene Pellets herzustellen.

Im Extruder wird die befeuchtete Pulvermischung durch eine Matrize mit im Regelfall runden Bohrungen zu strangförmigen Agglomeraten verdichtet. Der dazu notwendige Druck wird je nach Extrudertyp unterschiedlich erzeugt. Am einfachsten aufgebaut ist der häufig für Forschungszwecke verwendete Kolbenextruder / Ram-Extruder, der vom Prinzip her eine hydraulische Presse mit Matrize ist. Das Extrusionsgut wird in den Zylinder eingefüllt, durch

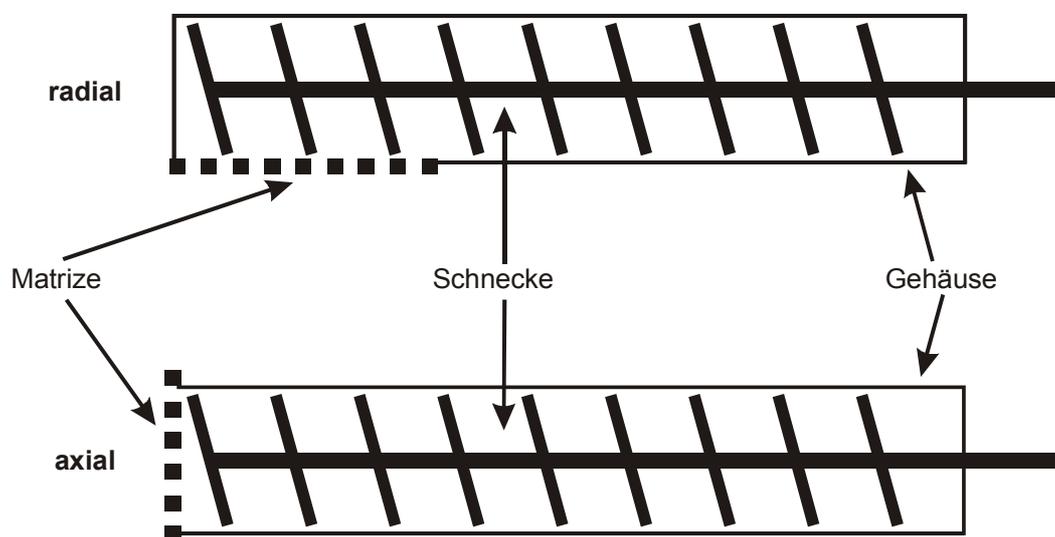
---

<sup>5</sup> Glatt: beides innerhalb des Gutbetts, Freund: beides oberhalb des Gutbetts, Nica: Pulver oberhalb, Sprühflüssigkeit innerhalb des Gutbetts

den beweglichen Kolben verdichtet und durch die Matrize gepresst, die in den meisten Fällen nur eine Bohrung besitzt. Durch diese einfache Bauweise mit nur wenigen Teilen und die dadurch bedingte gute Eignung zur Instrumentierung dient dieser Typ meistens zu experimentellen Zwecken, um Abhängigkeiten zwischen den einzelnen Einflussgrößen Kraft, Druckaufbau, rheologischen Eigenschaften der feuchten Pulvermasse, Extrusionsgeschwindigkeit und den Matrizenparametern wie Durchmesser der Bohrung oder Dicke der Matrize zu untersuchen [57, 58, 59, 60, 61, 62, 63]. Auch ein konzentrisches Modell mit zwei Extrusionskammern zur Co-Extrusion von zwei verschiedenen Pulvermischungen oder der Herstellung von hohlen Extrudaten wird in der Literatur beschrieben [64]. Durch die mit diesen Geräten gewonnenen Ergebnisse versucht man, grundlegende Erkenntnisse über die Vorgänge während der Extrusion zu erhalten, die dann möglicherweise auch auf andere Extrudertypen übertragbar sind. Nachteilig sind konstruktionsbedingt die geringe Kapazität der Geräte und das Fehlen der Möglichkeit, kontinuierliche Prozesse zu realisieren.

Der am häufigsten verwendete Extrudertyp ist sicherlich der Schneckenextruder (Screw Extruder). Der Transport des Extrusionsgutes und der Druckaufbau wird bei diesem Typ durch die namensgebende Schnecke bewerkstelligt, die nach dem Prinzip der archimedischen Schraube funktioniert. Je nach Aufbau unterscheidet man verschiedene Varianten der Schneckenextruder. Der einfachste Fall ist der Einschneckenextruder (Single Screw Extruder), daneben gibt es auch den Zweisneckenextruder (Twin Screw Extruder), von dem Varianten mit co-rotierenden oder gegenrotierenden Schnecken vorkommen.

Weiterhin sind Unterscheidungen nach der Position der Matrize möglich, die sich axial oder (seltener) radial am Ende der Schnecke befinden kann (Abb. 5).



**Abb. 5: Radiale und axiale Positionierung der Matrize (schematisch)**

Der Druckaufbau und die thermische Belastung des Extrusionsgutes sind bei axialer Matrize höher als bei der radialen Form, die aber dafür Nachteile bei der Gleichmäßigkeit des Druckaufbaus und damit der Extrusion über die Länge der Matrize hat. [65] beschäftigt sich mit dem Vergleich eines Extruders mit axialer gegenüber einem Gerät mit radialer Matrizenposition.

Einschneckenextruder sind meist mit Problemen beim Einzug der feuchten Pulvermasse behaftet. Dadurch kommt es über die Länge der Schnecke zu unterschiedlichen Befüllungsgraden, die sich an der Matrize in einem höheren (bei hoher Befüllung) oder niedrigeren Extrusionsdruck (bei niedriger Befüllung) niederschlagen. Diese Unregelmäßigkeiten beeinflussen die Qualität des Extrudats und vor allem seine Oberflächenbeschaffenheit, die sich wiederum auf geometrische Eigenschaften der fertigen Pellets wie die Partikelgröße und ihre Verteilung auswirkt.

Zweischneckenextruder dagegen haben ein sehr gutes Einzugsverhalten, wobei hier die co-rotierende Variante leicht besser abschneidet als die gegenrotierende Form. Der entscheidende Vorteil der Bauweise mit zwei Schnecken ist allerdings die Fähigkeit zu Materialmischungen im Extruder. Dadurch wird es möglich, den Granulationsschritt, der bei Einschneckenengeräten immer extern erfolgen muss, im Extruder selbst durchzuführen und so einen Prozessschritt einzusparen. Man führt also in diesem Falle dem Extruder die trockene Pulvermischung zu (das bringt wiederum Vorteile mit sich, da trockene Pulver wesentlich leichter zu fördern und zu dosieren sind als feuchte Granulatmassen), die dann im Gerät über eine Flüssigkeitszufuhr mit dem Granulationsmittel versetzt und befeuchtet werden. Anschließend findet dann sofort die Extrusion dieser feuchten Masse statt. Dieses Vorgehen empfiehlt sich besonders bei der Verwendung flüchtiger, nichtwässriger Granulationsflüssigkeiten oder deren Mischungen mit Wasser, da bei diesem Verfahren Verdunstungs- oder Verdampfungsverluste im Extrusionsschritt minimiert werden. Durch Ausgestaltung der Schnecken mit speziell geformten Misch- und Knetzonen kann dieser Granulationsprozess weiter optimiert werden. Der gesamte Komplex Granulation und Extrusion kann auf diesem Wege auch sehr viel besser kontrolliert werden, indem die Leistungsaufnahme des Extruders gemessen und anhand dieser die Flüssigkeits- und Pulverzufuhr entsprechend gesteuert wird. Dieses Konzept wurde von Kleinebudde et al. in mehreren Veröffentlichungen beschrieben [66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74].

Aber auch ohne die Möglichkeit der Granulation und Extrusion in diesem Single-Step-Process zu nutzen, lässt sich der Ablauf auch bei Zuführung vorgranulierter Mischungen besser steuern als beim Einschneckenextruder. Da Zweischneckenextruder nicht wie Einschneckenextruder zwangsbefüllt werden müssen und auch „unterfüttert“ werden können (d.h. während des Prozesses ist der Extruder nie vollständig gefüllt), tritt hier eine Entkoppelung von Leistung und Extrusionsdruck auf, die bei Einschneckenengeräten nicht möglich ist<sup>6</sup>. Über die gleichmäßige Füllung der Schnecken und die bessere Beeinflussbarkeit des Füllungsgrades kann also ein konstanter Extrusionsdruck aufrechterhalten werden. Diese Faktoren wirken sich positiv auf die Qualität und Oberflächengüte des Extrudats und damit natürlich auch auf die entstehenden Pellets aus.

Eine weitere Bauart der Extruder, die ebenfalls häufig Verwendung findet, sind die Radial- oder Korbextruder (Basket Extruder), wie auch der in dieser Arbeit verwendete und beschriebene Nica-Extruder. Das Extrusionsgut wird hierbei nicht über eine Schnecke

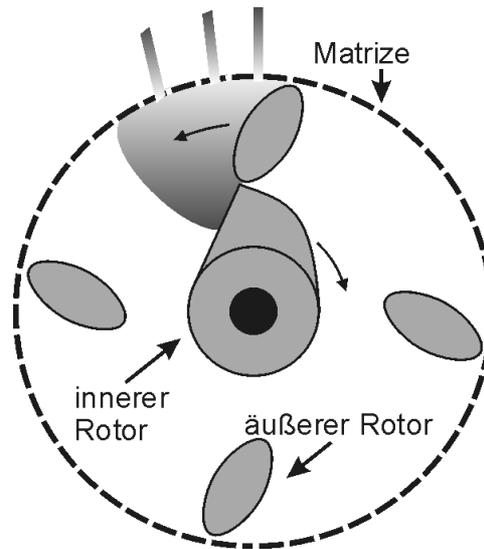
---

<sup>6</sup> Beispiel:

Zweischneckenextruder (unterfüttert): Verringerung der Drehzahl führt zu Erhöhung des Füllgrades und damit zur Erhöhung des Extrusionsdrucks

Einschneckenextruder (zwangsbefüllt): Erhöhung der Drehzahl führt zu Erhöhung des Extrusionsdrucks (der Füllgrad bleibt gleich)

befördert, sondern über einen oder zwei Impeller (auch als Rotor bezeichnet) von innen durch eine horizontale, ringförmige Matrize gepresst (Abb. 6).



**Abb. 6:** schematische Darstellung eines Radialextruders (Aufsicht), in diesem Fall eines Nica-Extruders

Der Vorteil dieser Bauweise besteht im kurzen Förderweg und in der geringen Belastung des Extrusionsgutes durch die kurze Druckaufbau- und Extrusionszeit. Eine problematische Veränderung der Wasserverteilung in der feuchten Granulatmasse, wie sie bei Schneckenextrudern durch den hohen Druckaufbau vorkommen kann, ist dadurch ebenfalls ausgeschlossen. Eine Möglichkeit zur Kühlung des Geräts, um thermischen Belastungen des Extrusionsgutes zu vermeiden, ist ebenfalls nicht notwendig. Darüber hinaus ist die Zuführung des Granulats wesentlich einfacher zu gestalten, da bauartbedingt größere Vorratsbehälter realisierbar sind und das Gut durch die Schwerkraft nach unten zu den Rotoren befördert wird. Dadurch entfallen aufwändige Befüllungs- oder Dosiersysteme, wie sie bei den Schneckenextrudern benötigt werden.

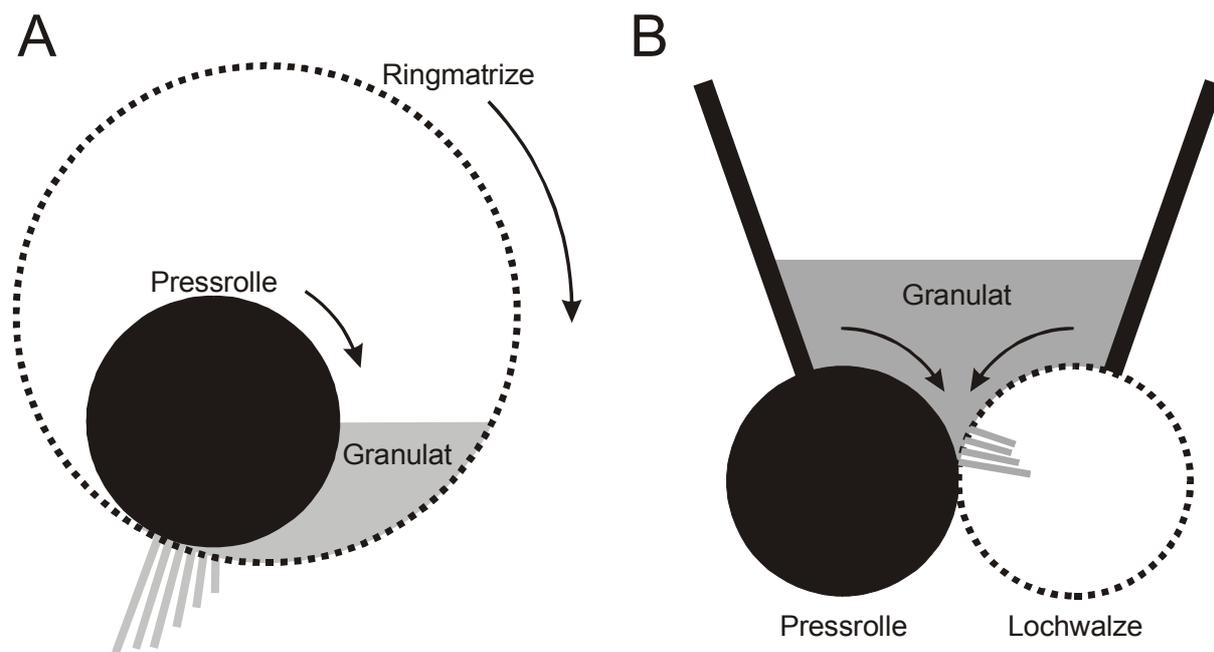
Der oben genannte Vorteil der schonenden Extrusion geht allerdings auch einher mit dem größten Nachteil dieses Extrudertyps: dem geringen Extrusionsdruck. Extrusionsgüter, die nur mit einem relativ hohen Druck plastisch verformbar und damit zu Extrudatsträngen zu verdichten sind, ergeben hier zwangsläufig Probleme. In einem solchen Fall ist die Verwendung eines Schneckenextruders zu empfehlen, der prinzipbedingt einen höheren Druck aufbauen kann.

Ein weiterer kritischer Punkt ist die Qualität der Matrizenbohrungen. Diese ist zwar bei jedem Extruder, egal welcher Bauweise, entscheidend, fällt aber bei den Radialextrudern wegen der Größe und der Kreisform der Matrizen mehr ins Gewicht. Im Idealfall sollten die Matrizenöffnungen erst nach dem Biegen der Matrize hergestellt werden, damit sie gleichmäßig zylindrisch sind. Da dies aber technisch schwierig ist, werden die Matrizen meistens aus bereits mit Bohrungen versehenen Stahlbändern gebogen. Dabei verformen sich die Öffnungen und werden konisch. Durch diese Form entsteht bei der Extrusion ein rascher Druckabfall innerhalb der Matrizenbohrung, welcher die Oberflächenqualität des Extrudats verschlechtert. Bei zylindrischen Öffnungen, wie im ersten Fall beschrieben, wird der Extrusionsdruck länger aufrecht erhalten und sorgt für eine gleichmäßigere Verdichtung und bessere Extrudatoberflächen. Mit diesen Faktoren beschäftigen sich [75] und [76] eingehend.

Die Erfassung von Messwerten gestaltet sich bei diesem Extrudertyp – mit Ausnahme einer Leistungsmessung – schwierig, um beispielsweise eine Temperatur- oder Druckmessung vorzunehmen ist ein höherer Aufwand als bei den bisher genannten Extruderbauweisen nötig.

Abschließend sollen als letzte Typen von Extrudern noch die Ringmatrizenpressen und Lochwalzenextruder genannt werden, die allerdings weniger verbreitet sind als die zuvor aufgeführten Varianten. In der Literatur werden sie meist unter dem Begriff Gravity Feed Extruder geführt.

Bei ihnen ist die Matrize beweglich und ring- bzw. walzenförmig. Die befeuchtete Granulatmasse wird über Pressrollen durch die Matrize gedrückt. Die beiden Typen unterscheiden sich durch die Positionierung dieser Rollen. Bei der Ringmatrizenpresse befindet sie sich innerhalb der Matrize, die Granulatmasse wird also in das Innere der Matrize gefördert und nach außen gepresst (Abb. 7 A), Matrize und Pressrolle bewegen sich in die gleiche Richtung. Beim Lochwalzenextruder sitzt die Pressrolle außerhalb der Matrize, das Extrusionsgut wird in den Zwischenraum gefördert und von außen in die Lochwalze hinein extrudiert (Abb. 7 B), wobei in diesem Fall die Bewegung von Matrize und Pressrolle gegenläufig ist.



**Abb. 7:** Schematische Darstellung einer Ringmatrizenpresse (A) und eines Lochwalzenextruders (B)

In der Literatur finden sich einige Artikel, in denen Extruder dieses Typs Verwendung finden [77, 78, 79, 80, 81, 82, 83], darunter viele, die sich mit dem Vergleich verschiedener Extrudervarianten beschäftigen [84, 85, 86, 72, 73, 87, 88, 89].

## 1.5 Weitere Herstellungsverfahren

Neben den genannten „klassischen“ Herstellungsverfahren in der Wirbelschicht oder durch Extrusion und Spheronisation trifft man in der Literatur noch auf weitere Möglichkeiten der Pelletherstellung.

Am interessantesten dürfte dabei die Pelletisierung in Intensivmischern („High Shear (Mixer) Granulator“) sein, ein gängiges Verfahren zur Granulatherstellung [90, 5, 91]. Durch das schnelldrehende Mischwerkzeug dieser Geräte wird das Granulat auch bei diesen Geräten in eine Rotationsbewegung gebracht. Die dabei auftretenden Kräfte und die Rollbewegung der Partikel führen ähnlich wie bei einem Spheronizer zu einer Ausrundung der Granulate. Bei entsprechender Prozessführung können hierbei ebenfalls runde Pellets mit enger Korngrößenverteilung erzeugt werden. Man findet einige Artikel, die sich mit den Einflussgrößen und der Optimierung dieser Herstellung befassen [92, 93, 94, 165, 95, 96, 97, 98, 99]. In engem Zusammenhang dazu steht die sog. „Melt Pelletisation“, die Schmelzpelletierung [100, 101]. Die verwendeten Geräte sind vom Prinzip her gleich, nur wird keine Granulationsflüssigkeit verwendet, sondern feste, schmelzbare Binder wie Wachse, Polyäthylenglycole oder andere Polymere. Während der Herstellung wird die Pulvermischung erwärmt, so dass diese Bindemittel schmelzen und ein Granulat entsteht. Auch hier können Pellets erhalten werden, bevorzugt freigabeverzögerte Matrixformen.

Darüber hinaus werden in der Literatur noch weitere Verfahren beschrieben, die aber lediglich eine Randposition einnehmen dürften. Dazu gehören ein Verfahren, das auf einer Gefriererstarung von Tropfen einer Schmelze mit anschließender Gefriertrocknung der erhaltenen Partikel beruht („Freeze Congealing“) [102] und eine Feuchtpelletisierung in einer Flüssigkeit [103].

## **1.6 Optimierungsstrategien in der galenischen Entwicklung**

In der galenischen Entwicklung von Arzneimitteln ist heute mehr denn je Effizienz gefragt, sei es, um einen neuen Wirkstoff möglichst schnell in einer geeigneten Formulierung auf den Markt zu bringen, oder um bestehende Formulierungen mit bekannten Arzneistoffen zu optimieren. Gerade in der Frühphase einer Entwicklung, wenn der Wirkstoff möglicherweise erst in geringen Mengen zur Verfügung steht, müssen Versuche nach der Methode „Trial and Error“ vermieden werden, um Kosten und Zeit einzusparen.

Ziel einer Versuchsplanung muss also in jedem Fall sein, mit möglichst wenig Versuchen möglichst viele Informationen zu erzeugen, aus denen wiederum weitergehende Schlüsse gezogen werden können. Zur Anlage und Auswertung solcher Versuche sind in der Literatur zahlreiche Denkmodelle und statistische Auswertungsmöglichkeiten sowie Möglichkeiten der Optimierung beschrieben [104, 105, 92, 106, 107, 108, 96, 46], wobei sich die hier genannten Artikel direkt auf die Pelletherstellung beziehen. Solche Verfahren setzen allerdings ein profundes mathematisches Grundwissen voraus und sind am besten mit Hilfe eines Computers und der entsprechenden Software einzusetzen.

Auf der anderen Seite muss immer auch ein weiterer wichtiger Faktor Beachtung finden: die menschliche Erfahrung. Über die Zeit hat sich in der galenischen Entwicklung ein enormes Potential an Wissen angesammelt, das ebenfalls Möglichkeiten bietet, es für neue Projekte einzusetzen. Dieses Wissen hat jedoch prinzipielle Nachteile. Es ist stets fragmentiert, d.h. nicht kompakt und zusammengefasst verfügbar und zum einfachen Abruf bereit, da es im Normalfall auch personengebunden ist. In der Weitergabe dieses personengebundenen Wissens an andere liegt auch ein weiterer Problembereich. Menschliche Ressourcen sind beweglich, und beim Ausscheiden eines Mitarbeiters geht meistens auch dessen Erfahrung

verloren. Daher wurde immer wieder nach Möglichkeiten gesucht, dieses Wissen strukturiert, abrufbereit und nicht-personengebunden zu konservieren. Die Fortschritte der letzten Jahrzehnte in der Computertechnologie haben die Voraussetzungen in dieser Hinsicht wesentlich verbessert.

## **1.7 Wissensbasierte Systeme und das Galenische Entwicklungssystem Heidelberg**

Es entstand der Begriff des wissensbasierten Systems oder auch Expertensystems [109]. Man versteht darunter eine Datenbank, in der erworbenes Wissen in Form von Formeln, Regeln und Abhängigkeiten gespeichert werden kann. Die gefundenen Zusammenhänge müssen also in Modelle übertragen werden, damit sie in diese Datenbank aufgenommen werden können. In [110, 111, 112, 113] ist ein solcher Weg von den Ausgangsdaten über die mathematische Modellierung bis hin zur Optimierung beschrieben. Weiterhin finden sich Beschreibungen von kompletten Expertensystemen für bestimmte Arzneiformen, beispielsweise Kapseln [114], Parenteralia [115] und feste Arzneiformen [116].

Eine andere Variante solcher Programme beruht auf der Verwendung von „Artificial Neural Networks“, d.h. Programmen, die von der Struktur her einem neuronalen Netz wie im Gehirn des Menschen ähnlich sind [117, 118, 119, 120, 121]. Das Besondere an solchen Systemen ist, dass sie in gewissem Maße lernfähig sind und ihre Entscheidungen selbständig anpassen können.

Viele Expertensysteme sind jedoch weit mehr als nur ein „Container“ für die Aufbewahrung von Daten oder eine Suchmaschine zum Nachschlagen, denn sie sind in der Lage, das strukturierte Wissen eigenständig zu nutzen. Dazu stellen sie dem Benutzer eine Schnittstelle zur Verfügung, über die er dem System einerseits Daten, die in der Wissensbank nicht vorhanden sind, eingeben, andererseits auch ein Anforderungsprofil definieren kann.

Das Galenische Entwicklungssystem Heidelberg (GSH) gehört ebenfalls zu dieser Gruppe. Es ist ein auf einer Datenbank basierendes Expertensystem, im Unterschied zu anderen Programmen aber speziell auf den Einsatz in der Galenik hin entwickelt und angepasst worden [122]. So wurde im Gegensatz zu den oben aufgeführten Expertensystemen auch die so genannte Schale, d.h. der Unterbau des Programms mit Ein- und Ausgabeteil und Datenbankverwaltung nicht mittels einer kommerziell erhältlichen Software (wie beispielsweise dem Programm PFES) realisiert, sondern eigens für das GSH programmiert.

Das GSH gliedert sich grob in drei Bereiche. Zum einen in die Wissensbank, in welcher das durch Formeln und Regeln repräsentierte Wissen enthalten ist. Dieser Bereich kann durch den sog. Wissensverwalter gepflegt, ergänzt und verändert werden, um neue Erkenntnisse hinzuzufügen und Korrekturen zu ermöglichen. Dem gegenüber steht mit der Benutzerschnittstelle der Bereich, der dem Anwender zur Verfügung steht. Hier werden die Abfragen der Wissensbank formuliert und die Ergebnisse dieser Abfragen ausgegeben. Für die Verbindung der beiden Bereiche sorgt die sog. Inferenz. Sie übernimmt die Benutzeranfragen, sucht mit Hilfe der in der Wissensbank vorhandenen Daten nach Lösungen für die entsprechenden Entwicklungsprobleme und gibt diese in dokumentierter Form zurück an den Benutzer.

Im typischen Ablauf wird zunächst vom Benutzer ein Produktprofil vorgegeben, das die gewünschten Eigenschaften der herzustellenden Arzneiform und natürlich Daten zu dem zu verwendenden Arzneistoff enthält. Zusätzlich benötigt das System Kenndaten zum vorhandenen Equipment sowie den möglichen Hilfsstoffen. Diese Daten müssen zuvor vom Wissensverwalter in die Datenbank eingegeben worden sein. Anhand dieses gespeicherten Wissens versucht nun das Expertensystem, eine Rezeptur zu entwickeln, die dem geforderten Produktprofil soweit wie möglich entspricht. Das Ergebnis wird inklusive der prognostizierten Produkteigenschaften ausgegeben. Sollte das Programm nicht in der Lage sein, ein solches Ergebnis zu ermitteln, beispielsweise wenn keine passende Maßnahme zur Lösung eines Entwicklungsproblems gefunden wird, so wird ebenfalls ein Protokoll erzeugt, das eventuelle Möglichkeiten zur Umgehung dieses Problems anbietet.

Es bieten sich mehrere Möglichkeiten, das GSH in der Entwicklung zu nutzen. Zum einen können Versuche eingespart werden, indem man sich durch das System eine Basisrezeptur erstellen lässt, die nach der Prognose bereits weitgehend den Anforderungen entspricht. Ausgehend von dieser Rezeptur kann dann eine Optimierung vorgenommen werden.

Auf der anderen Seite lassen sich durch das GSH „virtuelle“ Versuche durchführen, indem Testläufe mit veränderten Parametern durchgeführt werden oder manuell in die Maßnahmenauswahl eingegriffen wird. Aus dem Vergleich der Ergebnisse lassen sich dann Rückschlüsse auf den Einfluss der veränderten Parameter ziehen, ohne dass dazu praktische Versuche durchgeführt werden müssen.

## 1.8 Ziel der Arbeit

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Herstellung von homogenen Pellets mittels Extrusion und Spheronisation sowie ihre Eigenschaften zu untersuchen. Die gewonnenen Erkenntnisse sollen als Basis für die Wissensbank „Extrusionspellets“ des Galenischen Entwicklungssystems Heidelberg dienen.

In der ausgewerteten Literatur finden sich vielfach nur Beschreibungen qualitativer Zusammenhänge. Zudem sind viele Parameter und Abhängigkeiten gerätespezifisch und somit nicht ohne weiteres übertragbar. Um quantifizierbare Beziehungen zwischen Zielgrößen und geräte- sowie rezepturspezifischen Variablen zu erhalten, wurden Versuche mit verschiedenen Gerätekombinationen zur Mischung, Granulation, Extrusion und Spheronisation sowie unterschiedlichen Arzneisubstanzen und Modellstoffen durchgeführt. Mit diesen Versuchen sollte das in der Literatur vorhandene Wissen ergänzt werden.

Die gefundenen Zusammenhänge wurden schließlich in der Wissensbank „Extrusionspellets“ zusammengefasst.

Die informatische Umsetzung des Expertensystems und grundsätzliche Überlegungen zur Wissensstrukturierung und –repräsentation in solchen Systemen waren nicht Gegenstand dieser Dissertation. Sie wurden bereits im Rahmen mehrerer Arbeiten am Institut für medizinische Biometrie und Informatik und dem Institut für pharmazeutische Technologie und Biopharmazie umfassend behandelt [123, 124, 125, 126, 127, 128].

## 1.9 Allgemeine und arzneiformspezifische Termini (Glossar)

Anteil (X): Menge einer Mischungskomponente im Bezug zur Gesamtmenge der Mischung

$$X_k = \frac{m_k}{m_{\text{gesamt}}} \text{ [g/g]}$$

Anteil, prozentualer (A): wie  $\rightarrow$  Anteil, nur ausgedrückt in Prozent,  $A = X \cdot 100$  [%]

Bestimmtheitsmaß (B): Maß für die Güte einer Regression; bei linearer Regression gilt als Zusammenhang zwischen Bestimmtheitsmaß und  $\rightarrow$ Korrelationskoeffizient:  $B = r^2$

Grenzwert, oberer (OG): zur Bestimmung des Nutzanteils, festgelegt als  $1,2 \cdot D_p$

Grenzwert, unterer (UG): zur Bestimmung des Nutzanteils, festgelegt als  $0,8 \cdot D_p$

Korrelationskoeffizient (r): Grad der Abhängigkeit zwischen x- und y-Werten; in der Arbeit wird der Pearson'sche Korrelationskoeffizient verwendet, der Quotient aus der Kovarianz  $s_{xy}$  und dem Produkt der Standardabweichungen  $s_x$  und  $s_y$

Nutzanteil (N):  $\rightarrow$ prozentualer Anteil von Pellets einer Charge, deren Größe innerhalb des Bereichs von  $\rightarrow$ unterem Grenzwert bis  $\rightarrow$ oberen Grenzwert der Pelletgröße liegt

Residuen, Wurzel der gemittelten Quadratsumme der (Root Mean Square Error, RMSE):

$$\text{RMSE} = \sqrt{\frac{1}{n} \cdot \sum_{i=1}^n (y_i^{\text{theor.}} - y_i^{\text{exper.}})^2}$$

Wurzel aus der durch die Anzahl der Werte dividierten Summe der Quadrate der vertikalen Abweichungen (Residuen) der Werte zu einer Ausgleichsgerade. Die Quadratsumme der Residuen kann zur Anpassung von Modellgleichungen verwendet werden (Least Square Method). Die RMSE lässt sich aber auch in Umkehrung dazu nutzen, die Übereinstimmung von gemessenen und berechneten Werten beim Vergleich verschiedener Modellgleichungen zu beurteilen. Je niedriger die RMSE von berechneten und gemessenen Werten ist, desto besser ist die Anpassung des Modells.

Rundheit (R):  $\rightarrow$ prozentualer Anteil an Pellets einer Charge, deren  $\rightarrow$ Rundheitsgrad mindestens 0,92 beträgt

Rundheitsgrad (RG): individueller Formfaktor eines Pellets, berechnet durch Bildmessverfahren nach Gl. 3, Idealwert für runde Pellets ist 1

Umfangsgeschwindigkeit (U): Geschwindigkeit, mit der sich ein Punkt auf dem äußeren Rand einer Spheronizerplatte bewegt

$$U = \pi \cdot d \cdot n \text{ [m/s]} \quad (d=\text{Plattendurchmesser [m], } n=\text{Drehzahl [s}^{-1}\text{)})$$

Die Umfangsgeschwindigkeit kann anstelle der Drehzahl verwendet werden, um bei Geräten mit unterschiedlicher Plattengröße gleiche Krafteinwirkung auf das Spheronisationsgut zu erzeugen.

Verfahren: feste Kombination von Geräten und dazugehörigen Parametern zur Herstellung von Pellets (siehe Tab. 8)

Wasseranteil (H): Wassermenge bezogen auf trockene Pulvermasse (= Quotient),

$$H = \frac{m_{\text{H}_2\text{O}}}{m_{\text{Pulver}}} [\text{g/g}]$$

Wasseranteil, optimaler ( $H^{\text{opt}}$ ): der niedrigste mögliche  $\rightarrow$ Wasseranteil einer Pulvermischung, der zum Erreichen eines  $\rightarrow$ Nutzanteils von mindestens 85% ausreicht

Wasserbindung ( $S_2^{\text{H}_2\text{O}}$ ), Wassersättigung ( $S_5^{\text{H}_2\text{O}}$ ): Kenngrößen von Arznei- und Hilfsstoffen, welche die Interaktion dieser Substanzen mit Wasser beschreiben. Die Werte können über Messkneterversuche ermittelt werden (2.3.5) und sind dimensionslose Quotienten

$$S_{2/5} = \frac{m_{\text{H}_2\text{O}}}{m_{\text{Pulver}}} [\text{g/g}]$$

## 1.10 Symbole und Abkürzungen

A	Atenolol bzw. Anteil [%]
B	Substanz B bzw. Bestimmtheitsmaß der Regression
$B^0_{\text{Subst}}$	Bruchfestigkeitskonstante einer Substanz
BFK	Bruchfestigkeit [ $\text{N}/\text{mm}^2$ ]
$d_0$	mittlere Teilchengröße einer Substanz [ $\mu\text{m}$ ]
$D_0^A$	Durchmesserkonstante der reinen Substanz [ $\mu\text{m}$ ]
$D_0^E$	Durchmesserkonstante des reinen Extrusionshilfsmittels [ $\mu\text{m}$ ]
$D_M$	Bohrungsdurchmesser der Matrize [ $\mu\text{m}$ ]
$D_P$	mittlerer Pelletdurchmesser [ $\mu\text{m}$ ]
$E^{1\%}$	Extinktionskoeffizient einer 1% Lösung
$f_M$	Anpassungsfaktor für die Matrizenbohrungsgröße bei der Pelletgrößenberechnung
G 140	GranuLac 140
H	Wasseranteil (Quotient), bezogen auf trockene Pulvermasse [g/g]
$H_A^{\text{opt}}$	optimaler Wasseranteil des Arzneistoffs [g/g]
$H_E^{\text{opt}}$	optimaler Wasseranteil des Extrusionsmittels [g/g]
$H_F^{\text{opt}}$	optimaler Wasseranteil des Füllmittels [g/g]
$H^{\text{opt}}$	optimaler Wasseranteil der Mischung [g/g]
$K_B$	Verfahrenskonstante für die Bruchfestigkeit
$K_D$	Verfahrenskonstante für den Pelletdurchmesser
$k_D^A$	substanzspezifische Abweichungskonstante für den Pelletdurchmesser
$K_W$	Verfahrenskonstante für den optimalen Wasseranteil
L	Lactose, Granulac G140 <sup>®</sup>
$m_A$	Masse Arzneistoff [mg]
MCC	Mikrokristalline Cellulose, Avicel <sup>®</sup>
$m_E$	Masse Extrusionsmittel [mg]
$m_F$	Masse Füllmittel [mg]
$m_{\text{H}_2\text{O}}$	Wassermasse [g]
$m_P$	Masse eines Pellets [mg]
N	Nutzanteil [%]
n	Anzahl
OG	obere Grenze des Nutzanteils [ $\mu\text{m}$ ], $\text{OG} = 1,2 \cdot D_P$
P	Paracetamol

---

PH 101	Avicel PH 101 <sup>®</sup>
R	Rundheit [%]
RG	Rundheitsgrad [0..1]
r	Pearson'scher Korrelationskoeffizient
$S_{(pH)}$	Sättigungslöslichkeit bei pH [mg/ml]
$S_{rel}$	relative Standardabweichung [%]
RMSE	Root mean square error (siehe 1.9)
$S_2^{H_2O}$	Wasserbindung [g/g]
$S_5^{H_2O}$	Wassersättigung [g/g]
$t_{50\%}$	Freigabe- bzw. Auflösehalbwertszeit [min]
UG	untere Grenze des Nutzanteils [ $\mu\text{m}$ ], $UG = 0,8 \cdot D_p$
V1 bis V7	Verfahren 1 bis 7, siehe Tab. 8
$V_K$	Kapselfüllvolumen [ $\text{cm}^3$ ]
$V_P$	Pelletvolumen [ $\text{cm}^3$ ]
$X_A$	Anteil Arzneistoff [0..1]
$X_E$	Anteil an Extrusionsmittel [0..1]
$X_F$	Anteil an Füllmittel [0..1]
$\varepsilon_i$	intrapartikuläre Porosität
$\rho_s$	scheinbare Dichte [ $\text{g}/\text{cm}^3$ ]
$\rho_{Schütt}$	Schüttdichte [ $\text{g}/\text{cm}^3$ ]
$\rho_w$	wahre Dichte [ $\text{g}/\text{cm}^3$ ]



## 2 ALLGEMEINER TEIL

### 2.1 Substanzen

Substanzen und Handelsprodukte, die in dieser Arbeit zur Herstellung von Pellets verwendet wurden, sind in Tab. 2 aufgelistet.

**Tab. 2: Verwendete Substanzen**

Funktion	Substanz	Typ / Handelsname	Hersteller / Lieferant
Extrudiermittel	Mikrokristalline Cellulose	Avicel® PH 101	FMC
Füllstoff	$\alpha$ -Lactose · 1 H <sub>2</sub> O	GranuLac® 140	Meggle, Wasserburg
Granulationsflüssigkeit	Wasser	gereinigtes Wasser EuAB	-
Arzneistoffe	Atenolol	Atenolol	Zeneca, Plankstadt
	Substanz B	Substanz B	Boehringer, Mannheim
	Paracetamol	Paracetamol DAB Qualität	--
	Natriumchlorid	Siedesalz pulverfein	Saline Bad Friedrichshall

In den folgenden Tabellen werden spezifische Eigenschaften der verwendeten Arzneistoffe und Hilfsstoffe näher beschrieben.

**Tab. 3: Eigenschaften von  $\alpha$ -Lactose · 1 H<sub>2</sub>O (Granulac® 140)**

Eigenschaft	Wert, Bezeichnung	Quelle
d <sub>0</sub> [ $\mu$ m]	70	
Feinanteil (< 0,25·d <sub>0</sub> ) [%]	10	Herstellerangaben
Grobanteil (> 0,08 mm) [%]	12	Herstellerangaben
Böschungswinkel [°]	37	
wahre Dichte [g/ml]	1,53	
Schüttdichte [g/ml]	0,65	Herstellerangaben
Löslichkeit, 25 °C in H <sub>2</sub> O [mg/ml]	177	
Wasserbindung (S <sub>2</sub> <sup>H<sub>2</sub>O</sup> )	0,03	
Wassersättigung (S <sub>5</sub> <sup>H<sub>2</sub>O</sup> )	0,23	
physiologische Verträglichkeit	gut bis sehr gut	

**Tab. 4: Eigenschaften von mikrokristalliner Cellulose (Avicel® PH101)**

Eigenschaft	Wert, Bezeichnung	Quelle
$d_0$ [ $\mu\text{m}$ ]	50	Herstellerangaben
Feinanteil ( $< 0,25 \cdot d_0$ ) [%]	0	
Grobanteil ( $> 0,08 \text{ mm}$ ) [%]	35	
Teilchenform	Quader z.T. Nadeln	mikroskop. Bild
Böschungswinkel [ $^\circ$ ]	38	
wahre Dichte [g/ml]	1,55	
Schüttdichte [g/ml]	0,327	
Stampfdichte [g/ml]	0,449	
Löslichkeit, 25 $^\circ\text{C}$ , $\text{H}_2\text{O}$ [mg/ml]	0	
Wasserbindung ( $S_2^{\text{H}_2\text{O}}$ )	0,16	
Wassersättigung ( $S_5^{\text{H}_2\text{O}}$ )	1,15	
physiologische Verträglichkeit	sehr gut	

**Tab. 5: Eigenschaften von Atenolol**

Eigenschaft	Wert, Bezeichnung	Quelle
$d_0$ [ $\mu\text{m}$ ]	20	Mikroskop
Teilchenform	rhomboedrisch	Mikroskop
Löslichkeit $S_{(\text{pH } 1)}$ bei 37 $^\circ\text{C}$ [mg/ml]	52	Eigenversuch
Löslichkeit $S_{(\text{pH } 6,8)}$ bei 37 $^\circ\text{C}$ [mg/ml]	37	Eigenversuch
Löslichkeit $S_{(\text{H}_2\text{O})}$ bei 37 $^\circ\text{C}$ [mg/ml]	17	Eigenversuch
Auflösehalbwertzeit $t_{50\%}$ (pH 1) [min]	23	Eigenversuch
Auflösehalbwertzeit $t_{50\%}$ (pH 6,8) [min]	32	Eigenversuch
Wasserbindung ( $S_2^{\text{H}_2\text{O}}$ )	0,10	Eigenversuch
Wassersättigung ( $S_5^{\text{H}_2\text{O}}$ )	0,79	Eigenversuch
$E^{1\%}$ bei $\lambda_{\text{max}}$ (pH 1)	47,529 (272nm)	Eigenversuch
$E^{1\%}$ bei $\lambda_{\text{max}}$ (pH 6,8)	48,87 (273nm)	Eigenversuch
$E^{1\%}$ bei $\lambda_{\text{max}}$ ( $\text{H}_2\text{O}$ )	47,15 (273nm)	Eigenversuch

**Tab. 6: Eigenschaften von Substanz B**

Eigenschaft	Wert, Bezeichnung	Quelle
$d_0$ [ $\mu\text{m}$ ]	4	Lasersizer
Löslichkeit $S_{(\text{pH } 6,8)}$ bei 37°C [mg/ml]	0,04	Eigenversuch
Löslichkeit $S_{(\text{H}_2\text{O})}$ bei 37°C [mg/ml]	0,04	Eigenversuch
Auflösehalbzeit $t_{50\%}$ (pH 6,8) [min]	100	Eigenversuch
Wasserbindung ( $S_2^{\text{H}_2\text{O}}$ )	0,071	Eigenversuch
Wassersättigung ( $S_5^{\text{H}_2\text{O}}$ )	0,43	Eigenversuch
$E^{1\%}$ bei $\lambda_{\text{max}}$ (pH 6,8)	522,2 (226nm)	Eigenversuch
$E^{1\%}$ bei $\lambda_{\text{max}}$ ( $\text{H}_2\text{O}$ )	458,3 (226nm)	Eigenversuch

Tab. 7: Eigenschaften von Paracetamol

Eigenschaft	Wert, Bezeichnung	Quelle
Mittlere Teilchengröße [ $\mu\text{m}$ ]	34	Mikroskop
Teilchenform	nadelförmig	Mikroskop
Löslichkeit $S_{(\text{pH } 1)}$ bei 37°C [mg/ml]	17	Eigenversuch
Löslichkeit $S_{(\text{pH } 6,8)}$ bei 37°C [mg/ml]	15	Eigenversuch
Löslichkeit $S_{(\text{H}_2\text{O})}$ bei 37°C [mg/ml]	15	Eigenversuch
Auflösehalbzeit $t_{50\%}$ (pH 1) [min]	< 1	Eigenversuch
Auflösehalbzeit $t_{50\%}$ (pH 6,8) [min]	< 1	Eigenversuch
Wasserbindung ( $S_2^{\text{H}_2\text{O}}$ )	0,05	Eigenversuch
Wassersättigung ( $S_5^{\text{H}_2\text{O}}$ )	0,35	Eigenversuch
$E^{1\%}$ bei $\lambda_{\text{max}}$ (pH 1)	659,73 (242nm)	Eigenversuch
$E^{1\%}$ bei $\lambda_{\text{max}}$ (pH 6,8)	652,94 (242nm)	Eigenversuch
$E^{1\%}$ bei $\lambda_{\text{max}}$ ( $\text{H}_2\text{O}$ )	633,04 (242nm)	Eigenversuch

## 2.2 Geräte und Verfahren

Wie in der Einleitung beschrieben, können zur Herstellung von Pellets durch Extrusion und Spheronisation unterschiedliche Geräte und Herstellungsverfahren genutzt werden.

In dieser Arbeit wurden sieben Verfahren verwendet, die sich durch die Kombination verschiedener Geräte in den Arbeitsschritten Mischung / Granulation, Extrusion und Spheronisation ergeben. Eine Übersicht über diese Verfahren gibt Tab. 8.

Tab. 8: Übersicht über die Herstellungsverfahren

Typ	Geräte Hersteller/Bezeichnung	Verfahren						
		V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7
Mischer	Lödige MGT 30	+	+					
	Diosna V 10			+	+			
	Colette MP 20					+	+	+
Extruder	Gabler Pharmex T35	+	+	+	+			
	Nica E 140					+	+	+
Matrize	Matrize LP2 (1200µm)(Abb. 10)	+						
	Matrize LP3 (1200µm)(Abb. 11)		+	+	+			
	Matrize Nica 1000µm					+		
	Matrize Nica 800µm						+	
	Matrize Nica 1200µm							+
Spheronizer	Gabler Spheronizer 602	+	+	+	+			
	Nica S 450					+	+	+
Trockner	Heraeus Hordentrockner TU 60/60	+	+	+				
	Glatt Wirbelschichttrockner TR 2				+	+	+	+

### 2.2.1 Versuchsplanung

Aufgrund der großen Ansatzmenge pro Charge und dem daraus folgenden hohen Bedarf an Arzneistoffen, die jedoch nur begrenzt zur Verfügung standen, wurden die Versuche nicht entsprechend einem klassischen Versuchsplan durchgeführt, sondern nur partiell. Ausgangspunkt war bei jeder Mischung ein Wasseranteil, der entweder bei bereits untersuchten Pulvermischungen von vorherigen Versuchen mit einem anderen Verfahren übernommen wurde oder bei einer bisher noch nicht verwendeten Mischung in Anlehnung an [90] über folgende Gleichung (Gl. 1) näherungsweise berechnet wurde:

$$H = H_1 \cdot X_1 + H_2 \cdot X_2 + 0,9 \cdot X_1 \cdot X_2 \cdot |H_1 - H_2| \quad \text{Gl. 1}$$

Zur Berechnung der Werte  $H_n$  wurde (Gl. 2) genutzt:

$$H_n = S_2^n + \pi \cdot (S_5^n - S_2^n) \quad \text{Gl. 2}$$

Die Werte  $S_2^{H_2O}$  und  $S_5^{H_2O}$  der Substanzen lassen sich im Messkneteter nach der Testmethode Kap. 2.3.5 bestimmen.

Im Gegensatz zur Granulation, bei der normalerweise von  $\pi=0,3$  ausgegangen wird, wurde für die Wasseranteilsberechnung bei der Extrusion ein Faktor  $\pi$  im Bereich von 0,7-1 verwendet.

Die erste Charge wurde mit diesem Wasseranteil hergestellt, wie es unter den jeweiligen Abschnitten für das verwendete Verfahren angegeben ist.

Ausgehend von dieser ersten Charge wurde nun der Wasseranteil nach unten und oben solange variiert, bis die typischen Anzeichen einer zu trockenen Granulatmasse (unvollständige Ausrundung, Stäbchenbildung, Staubbildung) und einer zu feuchten Granulatmasse (Größenwachstum, Snowballing) erkennbar waren. Auf diese Weise sollte der komplette Bereich des Wasseranteils ausgelotet werden, innerhalb dessen eine Gewinnung von Pellets aus der entsprechenden Pulvermischung mit dem gewählten Verfahren möglich ist.

Die oben beschriebenen Veränderungen des Endprodukts bei Überschreiten des unteren bzw. oberen Grenzwerts des Wasseranteils sind schon während dem Herstellungsprozess gut zu erkennen, so dass es zunächst nicht nötig ist, die Charge nach kompletter Fertigstellung mit anderen Testmethoden, wie z.B. der Bildanalyse, zu begutachten.

## 2.2.2 Mischer

Für die Versuche wurden Mischer mit verschiedener Wirkungsweise verwendet. Während der Lödige MGT 30 und der Diosna V 10 zur Gruppe der Schnell- bzw. Intensivmischer gehören, ist der Colette MP 20 ein Vertreter der Gruppe der Planetenmischer. Bedingt durch diese komplette Unterschiedlichkeit in der Gutbehandlung differieren auch die Standardbedingungen, unter denen die Geräte betrieben wurden.

### 2.2.2.1 Lödige MGT 30 und Diosna V 10:

Nähere Erläuterungen zu den bauartbedingten Unterschieden der Geräte sind in [90] und in den Tabellen Tab. 9 und Tab. 10 aufgeführt.

Die Einwaage der Pulvermischung betrug bei beiden Geräten jeweils 3 kg, was beim Diosna eine normale Befüllung bedingte, beim wesentlich größeren Lödige-Gerät allerdings an der unteren Grenze der Kapazität lag. Größere Ansätze wären aber hier nicht sinnvoll gewesen, da sie die Kapazität des in diesem Verfahren verwendeten Einschneckenextruders überschritten hätten.

Nach Einwaage erfolgte eine Vormischung über 120 s bei einer Rührerdrehzahl von 300 U/min und einer Zerhackerdrehzahl von 1500 U/min.

Anschließend erfolgte die Befeuchtung der Pulvermischung, wobei hier die komplette Menge des Wassers auf einmal zugegeben wurde. Diese Maßnahme war notwendig, da es bei Vorversuchen mit kontinuierlicher Zugabe über eine Pumpe beim Lödige-Mischer mehrmals zu einem unerwünschten Festfressen des Mischwerkzeugs an der Behälterwand kam, welches durch die Komplettzugabe vermieden werden konnte. Beim Diosna-Mischer wurde dieses Verfahren beibehalten, um die Vergleichbarkeit zu gewährleisten. Die Homogenität der Granulation wurde hierdurch nicht verschlechtert.

Nach der Wasserzugabe folgte eine fünfminütige Nachmischzeit. Die Drehzahlen für Hauptrotor und Zerhacker betragen ebenso wie bei der Vormischung 300 U/min bzw. 1500 U/min.

Während der Nachmischzeit wurde besonders beim Lödige-Gerät darauf geachtet, dass die Guttemperatur nicht über 35°C anstieg, um einen zu hohen Wasserverlust durch Verdunstung zu vermeiden. Da das Gerät über keine Möglichkeit einer Kühlung verfügt, wurde sobald die Guttemperaturanzeige über 35°C stieg die Nachmischung abgebrochen.

Das erhaltene Granulat aller Versuche mit den Schnellmischern wurde anschließend komplett extrudiert.

**Tab. 9: Charakteristika des Schnellmischers Lödige MGT 30**

Eigenschaft	Wert, Bezeichnung	SF	Quelle
Hersteller	Lödige, Paderborn	-	-
Gerätetyp	MGT 30	-	Herstellerangaben
Baujahr	1989	1,0	Herstellerangaben
Ex-Schutz	Ja	1,0	Herstellerangaben
Eignung für organische, brennbare Flüssigkeiten	ja (wenn Siedepunkt >80°C)		Herstellerangaben
Ansatzgröße	20-30 l	1,0	Herstellerangaben
Rührer, Drehzahlbereich	100-490 U/min	1,0	Herstellerangaben
Zerhacker, Drehzahlbereich	1500 / 3000 U/min	1,0	Herstellerangaben
Kühlung möglich	nein	1,0	Herstellerangaben
Niedrigste Guttemperatur realisierbar	35°C	1,0	
Aufwand Beschickung Reinigung	gering gering		

**Tab. 10: Charakteristika des Schnellmischers Diosna V 10**

Eigenschaft	Wert, Bezeichnung	SF	Quelle
Hersteller	Fa. Dierks u. Söhne, Osnabrück	-	-
Gerätetyp	Diosna V 10	-	Herstellerangaben
Baujahr	1994	1,0	Herstellerangaben
Ex-Schutz	nein	1,0	Herstellerangaben
Eignung für organische, brennbare	nein		Herstellerangaben

Eigenschaft	Wert, Bezeichnung	SF	Quelle
Flüssigkeiten			
Ansatzgröße	5-10 l	1,0	Herstellerangaben
Rührer, Drehzahlbereich	0-300 U/min	1,0	Herstellerangaben
Zerhacker, Drehzahlbereich	0-3000 U/min	1,0	Herstellerangaben
Kühlung möglich	nein	1,0	Herstellerangaben
Niedrigste Guttemperatur realisierbar	35°C	1,0	
Aufwand			
Beschickung	gering		
Reinigung	gering		

### 2.2.2.2 Colette MP 20:

Der Colette-Mischer besitzt einen 20 Liter fassenden Mischbehälter aus Edelstahl. In diesem rotieren ein in sich tordiertes Mischerwerkzeug aus Edelstahl (Abb. 8) sowie ein an der Behälterwand laufender Abstreifer aus Teflon.



**Abb. 8: Mischerwerkzeug Colette MP 20**

Das Gerät besitzt ein Getriebe, das die Einstellung von vier verschiedenen Drehzahlen erlaubt (siehe Gerätecharakteristika Tab. 11).

Es wurden für die Versuche 2 kg Pulvermischung eingewogen und über 2 Minuten bei Stufe 4 (entspricht 208/468 U/min) vorgemischt.

Dann erfolgte die Zugabe der benötigten Wassermenge über eine Schlauchpumpe (Typ 52224, Fa. Heidolph) mit einer Geschwindigkeit von ca. 300 g/min.

Im Anschluss an die Wasserzugabe wurde 10 Minuten bei Stufe 3 (entspricht 119/268 U/min) nachgemischt. Diese Nachmischzeit wurde in zwei Blöcke zu 5 Minuten geteilt, dazwischen

wurde jeweils anhaftendes Granulationsgut von Mischwerkzeug und Behälterwand manuell entfernt, wofür ca. eine Minute benötigt wurde.

Auch hier wurde das erhaltene Feuchtgranulat komplett zur Extrusion verwendet.

**Tab. 11: Charakteristika des Planetenmischers Colette MP 20**

Eigenschaft	Wert, Bezeichnung	SF	Quelle
Hersteller	Machines Colette, Antwerpen	-	-
Gerätetyp	Colette MP 20	-	Herstellerangaben
Ex-Schutz	ja	1,0	Herstellerangaben
Eignung für organische, brennbare Flüssigkeiten	ja		Herstellerangaben
Ansatzgröße	1-10 l	0,5	
Mischer, Drehzahlbereich <sup>7</sup>	99 / 173 / 268 / 468 U/min	1,0	Herstellerangaben
Abstreifer, Drehzahlbereich <sup>7</sup>	44 / 77 / 119 / 208 U/min	1,0	Herstellerangaben
Kühlung möglich	nein	1,0	Herstellerangaben
Niedrigste Guttemperatur realisierbar	25°C	1,0	
Aufwand			
Beschickung	gering		
Reinigung	gering		

## 2.2.3 Extruder

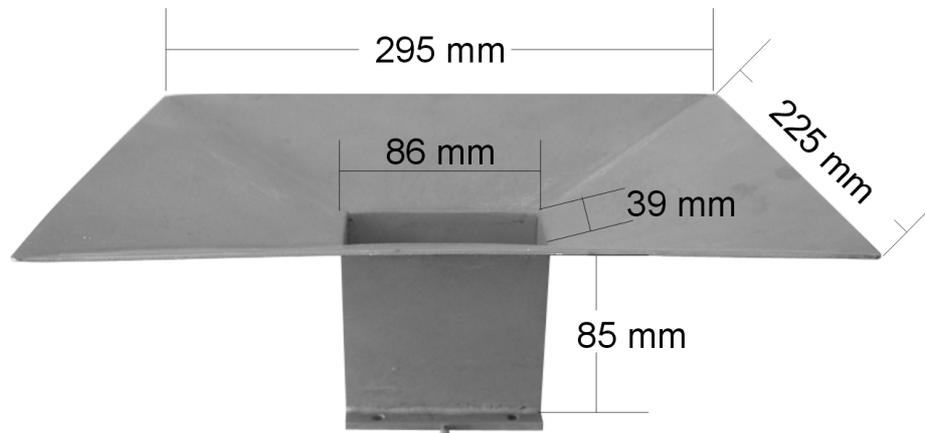
### 2.2.3.1 Einschneckenextruder Gabler Pharmex 35 T

Der Pharmex 35 T der Fa. Gabler Maschinenbau, Ettlingen, ist ein für Labor und Versuchsmaßstäbe ausgelegtes Gerät. In der Literatur finden sich vier Artikel, in denen das hier verwendete Gerät eingesetzt wird [129, 130, 131, 132]. Die Förderschnecke besitzt eine durchgehend gleich bleibende Steigung, ohne besondere Bereiche zur Verdichtung oder sonstiger Konditionierung des Fördergutes. Als Einschneckenextruder ist er daher, wie bereits in der Einleitung beschrieben, nur zur Extrusion bereits vorgranulierter Güter verwendbar, eine Möglichkeit der Granulation im Gerät ist nicht gegeben.

Die Förderleistung und das Einzugsverhalten sind nicht optimal, gerade der letztgenannte Punkt zählt allerdings grundsätzlich zu den Schwächen der Einschneckenextruder. Der mit dem Gerät gelieferte Einfülltrichter war relativ klein und zudem nach unten hin verjüngt, so dass er die Zufuhr von Extrusionsgut noch weiter behinderte. Aus diesem Grunde wurde er gegen einen in der Feinmechanikwerkstatt der Universität Heidelberg gefertigten

<sup>7</sup> Die Drehzahlen von Mischer und Abstreifer sind nicht getrennt einstellbar. Die unterschiedlichen Drehzahlen ergeben sich daraus, dass das Rührwerk pro Umdrehung des Abstreifers  $2\frac{1}{4}$  Umdrehungen durchführt.

Eigenentwurf ausgetauscht, der einerseits eine größere Auskragung im Einfüllbereich bietet, andererseits nach unten hin gerade ausläuft und so den Gutfluss nicht noch zusätzlich behindert (siehe Abb. 9).



**Abb. 9: modifizierter Einfülltrichter zum Extruder Pharmex T 35**

Der Extruder ist in der uns zur Verfügung stehenden Version auf manuelle Befüllung ausgerichtet. Vorversuche mit einer automatischen Zuführung (externes Zweischnecken-Pulverdosiergerät Fa. K-Tron-Soder) scheiterten an der mangelnden Förderbarkeit der feuchten Granulatmassen. Da das Dosiergerät eigentlich nur für die Förderung trockener Pulver und nicht für feuchte Massen ausgelegt ist, war es nicht in der Lage, die benötigten Mengen für eine ausreichende Befüllung des Extruders zu transportieren. Somit blieb als einzige Möglichkeit die Zufuhr von Hand mit der daraus resultierenden Schwankungsbreite. Bei allen Versuchen wurde über die Extrusionsdauer eine möglichst gleich bleibend vollständige Befüllung der Schnecke aufrechterhalten. Einen großen Einfluss in dieser Hinsicht hat auch die Beschaffenheit des zugeführten Granulats, die das Einzugsverhalten entscheidend mitbestimmt. Da keine Vorkonditionierung des Granulats stattfand (z.B. durch Zerkleinerung oder Siebung) hatte auch dieser Faktor Einfluss auf die Gutförderung.

Über ein mechanisches Getriebe wird am Gerät die Schneckendrehzahl eingestellt, deren Wert auf einem Display ablesbar ist. Der Extruder wurde bei allen Versuchen mit einer Drehzahl von 100 U/min betrieben.

Das Extrudergehäuse und der Extruderkopf, der die Matrize aufnimmt, sind doppelwandig und können dadurch gekühlt oder bei Bedarf auch erwärmt werden. In den Versuchen wurde durch eine Wasserkühlung die Temperatur bei 20 °C gehalten, um thermische Belastungen des Extrusionsgutes und Wasserverluste durch Verdunstung / Verdampfung zu vermeiden. Letzteres wurde in Vorversuchen überprüft und nur ein sehr geringer der Abnahme des Feuchtegehalts in den Schritten Mischung / Granulation und Extrusion festgestellt.

Die auswechselbare Matrize sitzt axial am Ende der Schnecke im Extruderkopf. Zwischen der Schnecke und der Matrize befindet sich ein Zwischenraum von ca. 2 mm. Mitgeliefert wurden mehrere Matrizen mit verschiedenen Bohrungsgrößen. Bei näherer Untersuchung zeigte sich jedoch, dass es sich um einfache Abschnitte von Lochblechen mit verschiedener Bohrungsgröße handelte. Im Verlauf der ersten Vorversuche war auffällig, dass das Extrudat

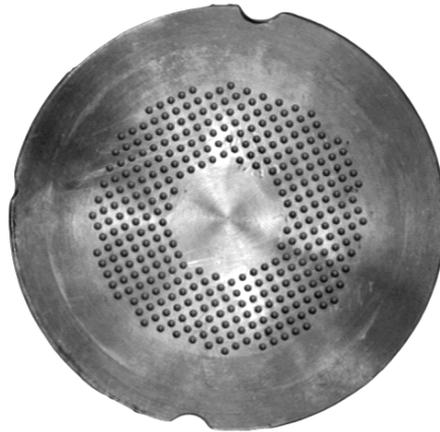
eine sehr raue, eingerissene Oberfläche zeigte. Dieses Phänomen wird in der Literatur als „Sharkskinning“ bezeichnet [133, 59, 76], dort finden sich auch Abbildungen, die dieses typische Erscheinungsbild verdeutlichen. Hervorgerufen wird dieser Effekt unter anderem durch qualitativ schlechte Matrizenbohrungen, die noch Grate oder sonstige Unregelmäßigkeiten aufweisen. Im normalen Verlauf der Extrusion und Spheronisation wird diskutiert [77, 134], dass die Extrudatstränge im Spheronizer initial in Stücke brechen, deren Länge ungefähr ihrem Durchmesser entspricht. Bei starkem Sharkskinning brechen die Stränge hingegen wahllos an den Einrisstellen, wodurch eine breitere Verteilung in der Länge der Bruchstücke mit Tendenz zu kleineren Teilchen resultiert. Dies könnte im Endeffekt Auswirkung auf die Breite der Pelletgrößenverteilung haben, was sich in einem Anstieg der Untergrößen ( $d < 0,8 \cdot \bar{d}$ ) zeigt.

Um das zu vermeiden wurde zunächst in der Feinmechanikwerkstatt eine neue Matrize aus Edelstahl hergestellt, deren Bohrungen qualitativ besser waren als die einfachen Stanzungen des Lochblechs der ursprünglichen Matrize (Abb. 10).



**Abb. 10: modifizierte Matrize für Pharmex T35 (LP 2)**

Diese Matrize war darüber hinaus etwas dicker als das mitgelieferte Modell (0,97mm gegenüber 0,5mm). Nach Literatur [135, 59, 61] sollte dies ebenfalls einen positiven Effekt auf die Qualität des Extrudats gerade im Hinblick auf die Oberflächenbeschaffenheit bringen, da diskutiert wird, dass durch die Verlängerung des Extrusionskanals eine längere Druckhaltezeit resultiert, die sich günstig auf die Formung des Extrudats auswirkt. Mit dieser neuen Ausführung verbesserte sich das Sharkskinning wesentlich, allerdings war es trotzdem nicht komplett zu beheben. Außerdem fiel auf, dass sich in der Mitte der Matrize, also genau hinter dem Kern der Schnecke eine Zone befand, in der zum einen nur sehr wenig Extrudat gefördert wurde, und dieses zum anderen auch wesentlich stärkeres Sharkskinning aufwies als das Extrudat aus den äußeren Bereichen der Matrize. Aufgrund dieser Tatsache wurde die Matrize erneut dahingehend modifiziert, dass der Bereich im Zentrum der Schnecke ohne Bohrungen belassen wurde und nur in den Außenbereichen der Schnecke Bohrungen vorhanden waren (zur Veranschaulichung siehe Abb. 11). Durch diese Maßnahmen wurde der Anteil an Extrudat mit schlechter Oberflächenbeschaffenheit weiter verringert. Das Sharkskinning konnte aber nicht vollständig verhindert werden. Die Durchmesser der Bohrungen betragen bei beiden Matrizen 1200µm.



**Abb. 11: Matrize für Pharmex T35, zweite Modifikation (LP 3)**

Leider konnten am Extruder keinerlei Leistungsdaten abgenommen werden, da ab Werk keine Messeinrichtungen vorhanden waren und ein nachträglicher Einbau einen zu großen Aufwand bedeutet hätte. Gerade eine Messung von Leistungsdaten wäre aber sehr interessant im Hinblick auf eine genauere Bestimmung der optimalen Prozess- und Formulierungsparameter gewesen, wie es zum Beispiel in [66, 68] beschrieben wird.

So musste zur Bestimmung der optimalen Rezepturen der indirekte Weg über abgeleitete Parameter wie Größe, Größenverteilung und Rundheit gewählt werden.

Bei allen Versuchen mit diesem Extruder wurde der komplette Ansatz der Granulation extrudiert und anschließend spheronisiert.

**Tab. 12: Charakteristika des Extruders Pharmex T 35**

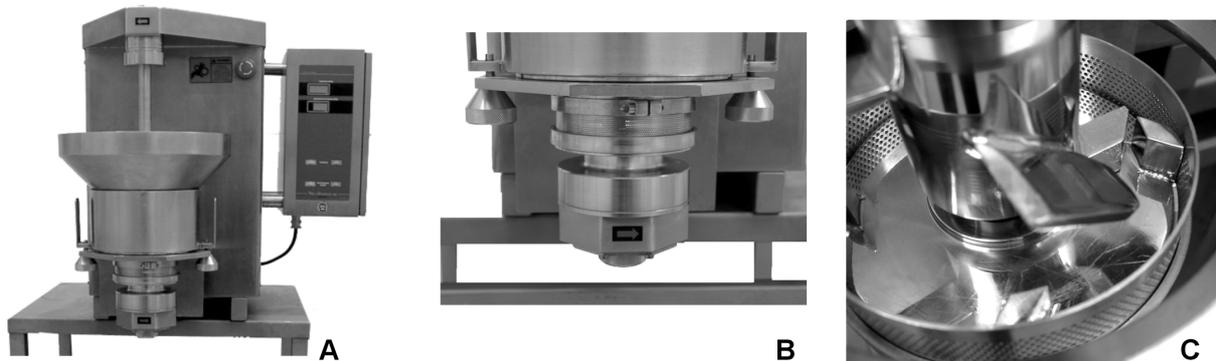
Eigenschaft	Wert, Bezeichnung	SF	Quelle
Hersteller	Gabler Maschinenbau, Ettlingen	-	-
Gerätetyp	Pharmex T35	-	Herstellerangaben
Ex-Schutz	nein	1,0	"
Eignung für organische, brennbare Flüssigkeiten	nein		"
Extrudertyp	Einschneckenextruder, axial	1,0	
Drehzahlbereich der Schnecke	0-150 U/min	0,5	"
Kühlung möglich	ja	1,0	"
Niedrigste Guttemperatur realisierbar	25°C	0,8	
Verfügbare Matrizen	LP 2 <sup>8</sup> LP 3 <sup>8</sup>		
Gutzufuhr	manuell	1,0	"

<sup>8</sup> siehe Abb. 10 und Abb. 11

Eigenschaft	Wert, Bezeichnung	SF	Quelle
Totvolumen	100 g	0,5	
Aufwand			
Beschickung	mittel		
Reinigung	hoch		

### 2.2.3.2 Radialextruder Nica E 140

Der Nica E 140 ist ein Radialextruder für den Labormaßstab oder kleinere Produktionen. Besonderes Merkmal aller Nica Extruder sind zwei konzentrische, gegenläufige Rotoren im Gerät (Abb. 12 C). Der innere Rotor hat die Funktion eines Zuführwerks, um den Nachtransport des befeuchteten Extrusionsgutes zu sichern. Der äußere Rotor bewirkt die eigentliche Extrusion des Granulats durch die umgebende Ringmatrize. Dieses System funktioniert hinreichend zuverlässig, ein manuelles Nachfüllen oder Nachschieben des feuchten Granulats ist fast nicht notwendig, der im Gerät verbleibende Restanteil an unextrudiertem Material ist gering. Da das Gerät über einen ausreichend großen Gutbehälter verfügt, konnte jeweils der komplette Ansatz der Granulation auf einmal in den Extruder eingefüllt werden.



**Abb. 12: Nica Extruder E 140, A: komplettes Gerät, B: Ausschnitt Extrusionsbereich, C: Detailansicht innerer und äußerer Rotor mit Matrize, Gutbehälter entfernt**

Die Umdrehungsgeschwindigkeit der Rotoren wird am Gerät mechanisch über Getriebe eingestellt und kann durch eine Anzeige kontrolliert werden. Die Geschwindigkeit ist für Zuführwerk und Extruder getrennt einstellbar. Nica empfiehlt in der Betriebsanweisung zum Gerät eine Einstellung von 70 U/min für die Zuführung und 55 U/min für den Extruder. Diese Einstellungen wurden bei allen Versuchen verwendet.

Mit dem Extruder wurden drei Ringmatrizen aus Edelstahl mit Bohrungen von 800µm, 1000µm und 1200µm mitgeliefert. Die Durchmesser sind Angabe des Herstellers, sie wurden nicht nachgemessen. Man muss in diesem Zusammenhang unterscheiden, ob die Öffnungen in die bereits ringförmig gebogene, fertige Matrize gebohrt wurden, oder ob die Matrize im „offenen“ Zustand gebohrt und anschließend erst ringförmig gebogen und verschweißt wurde. In letzterem Fall verändert sich der Bohrungsdurchmesser noch durch das Biegen der Matrize

und es ergibt sich eine konische Lochstruktur. Die Materialdicke ist bei den drei Matrizen unterschiedlich, sie beträgt 0,844mm (800µm), 1,032mm (1000µm) und 1,073mm (1200µm).



**Abb. 13: Drei Ringmatrizen unterschiedlicher Bohrungsgröße zum Nica E 140**

Auch bei dem Nica Extruder ließ sich Sharkskinning beim Extrudat beobachten. Zurückführen lässt sich das wohl auch bei diesem Gerät wie beim Gabler-Extruder auf die Qualität der Bohrungen sowie eventuell auf einen geringeren Druckaufbau bei der Extrusion, der aber im Prinzip der Radialextruder begründet liegt. Das Ausmaß des Sharkskinings lag aber im selben Bereich wie beim Gabler-Extruder mit modifizierter Matrize, so dass auf einen aufwendigen Eigennachbau der Matrizen, der wahrscheinlich keine Verbesserung ergeben hätte, verzichtet wurde.

Der Nica Extruder verfügt zwar über ein analoges Anzeigergerät für den Strom in Ampere, allerdings ergab sich keine akzeptable Möglichkeit, die Daten automatisiert über eine Messwerterfassung zu registrieren. Kontrollen im Verlauf der einzelnen Versuche zeigten allerdings, dass die Stromaufnahme immer im Bereich zwischen 1,2 und 1,5 Ampere lag. Eine genauere Aufnahme der Werte „von Hand“ scheiterte an der ungenügend aufgelösten Anzeige des Messgeräts in diesem Bereich. So konnten auch hier keine verwertbaren Daten zur Leistungsaufnahme des Geräts bei verschiedenen Versuchen gewonnen werden, es wurde wiederum die Qualität der entstandenen Pellets als indirektes Maß zur Beurteilung einer Rezeptur herangezogen.

Bei allen Versuchen mit dem Nica Extruder wurde ebenfalls der komplette Granulationsansatz extrudiert, im Gegensatz zu den Versuchen mit dem Gabler-Extruder aber nach der Extrusion 2000g fertiges Extrudat abgewogen, da der zugehörige Spheronizer von Nica nur über ein Fassungsvermögen von 2500g verfügt (siehe auch 2.2.4.2).

**Tab. 13: Charakteristika des Extruders Nica E140**

Eigenschaft	Wert, Bezeichnung	SF	Quelle
Hersteller	Nica Systems AB, Schweden	-	-
Gerätetyp	E 140	-	Herstellerangaben
Ex-Schutz	nein	1,0	"
Eignung für organische, brennbare	nein		"

Eigenschaft	Wert, Bezeichnung	SF	Quelle
Flüssigkeiten			
Extrudertyp	Radialextruder mit gegenläufigem Zuführwerk	1,0	
Durchsatz	3-4 l/min		
Drehzahlbereich Extruder	25-150 U/min	1,0	"
Drehzahlbereich Zuführwerk	35-200 U/min	1,0	"
Kühlung möglich	nein	1,0	"
Niedrigste Guttemperatur realisierbar	25°C	0,8	
Verfügbare Matrizen	Ringmatrize 800µm Ringmatrize 1000µm Ringmatrize 1200µm	1,0	
Gutzufuhr	Gutbehälter, 10 l Inhalt	1,0	"
Totvolumen	<50g	1,0	"
Aufwand			
Beschickung	gering		
Reinigung	hoch		

## 2.2.4 Spheronizer

### 2.2.4.1 Gabler Spheronizer 602

Der Spheronizer 602 der Firma Gabler, Ettlingen, ist ein für den Produktionsmaßstab ausgelegtes Gerät. Die Chargengrößen werden vom Hersteller mit bis zu 20 kg angegeben, damit lagen die Versuchschargen mit ihren 2 bis 4 kg (je nach Pulvermischung und Wasseranteil) an der unteren sinnvollen Grenze der Beladung.

Der Durchmesser der Spheronizerplatte beträgt 600 mm, die Riffelung besteht aus flachen, quadratischen Pyramidenstümpfen von ca. 1,5 mm Höhe (sog. „cross-hatched“-Muster, ähnlich Abb. 16).

An dem Spalt zwischen der Platte und der Gehäusewand wird bei diesem Gerät durch eine pneumatische Dichtung ein Eindringen und Festklemmen von Pulverpartikeln verhindert. Gleichzeitig soll dieser nach oben gerichtete Luftstrom die Umwälzung und Durchmischung des Gutbetts verbessern. Die Dichtung wird über einen separaten Anschluss mit normaler, unkonditionierter Druckluft (6 bar) versorgt. Über diese Druckluft wird gleichzeitig auch die Pneumatik zum Heben und Senken der Spheronizerplatte sowie der angebrachte Kran zum Ausheben der Platte aus dem Spheronizer zu Reinigungszwecken versorgt.

Die Umdrehungszahl wird elektronisch programmiert und angezeigt. Das Gerät bietet die Möglichkeit, Programme mit bis zu 3 verschiedenen Umdrehungszahlen und Zeiten zu definieren, um ein Spheronisationsprofil zu erstellen. Von dieser Programmierung wurde zum Erhalt der Vergleichbarkeit allerdings kein Gebrauch gemacht, die Drehzahl wurde für alle Versuche (ausgenommen der Spheronisierungsversuche, die in Kap. 3.7 beschrieben sind) bei 300 U/min (entspricht einer Umfangsgeschwindigkeit von 9,42 m/s) konstant eingestellt. Die Umfangsgeschwindigkeit eignet sich nach [136] am besten zum Vergleich von zwei Spheronisierern bei unterschiedlichem Plattendurchmesser.

Bei allen Versuchen mit dem Gabler Spheronizer wurde das Extrudat bereits eingefüllt bevor das Programm gestartet wurde.

Das Gerät besitzt einen Deckel zur Abdeckung des Spheronisationsraumes, der jedoch bei allen Versuchen nicht aufgesetzt wurde, um eine Probenentnahme zu ermöglichen. Bei dieser Konstellation ist allerdings der Verlust von Feuchtigkeit durch Verdunstung / Verdampfen aus dem Spheronisationsgut möglich, besonders aufgrund der bereits durch die Extrusion erhöhten Temperatur des Extrudats, die unter anderem von seiner Zusammensetzung abhängt (siehe auch unter 2.2.3.1).

Die fertigen Pellets werden durch Absenken der Spheronizerplatte über eine seitliche Öffnung aus dem Gerät durch Zentrifugalkraft herausgefördert. Um eine problemlose Entladung der Pellets zu gewährleisten wurde in dieser Phase die Umdrehungszahl auf 450 U/min erhöht.

Zur Ermittlung der nötigen Spheronisationsdauer wurde ein Versuch durchgeführt (weitere Angaben hierzu in 3.7), dessen Ergebnis in Abb. 14 dargestellt ist.

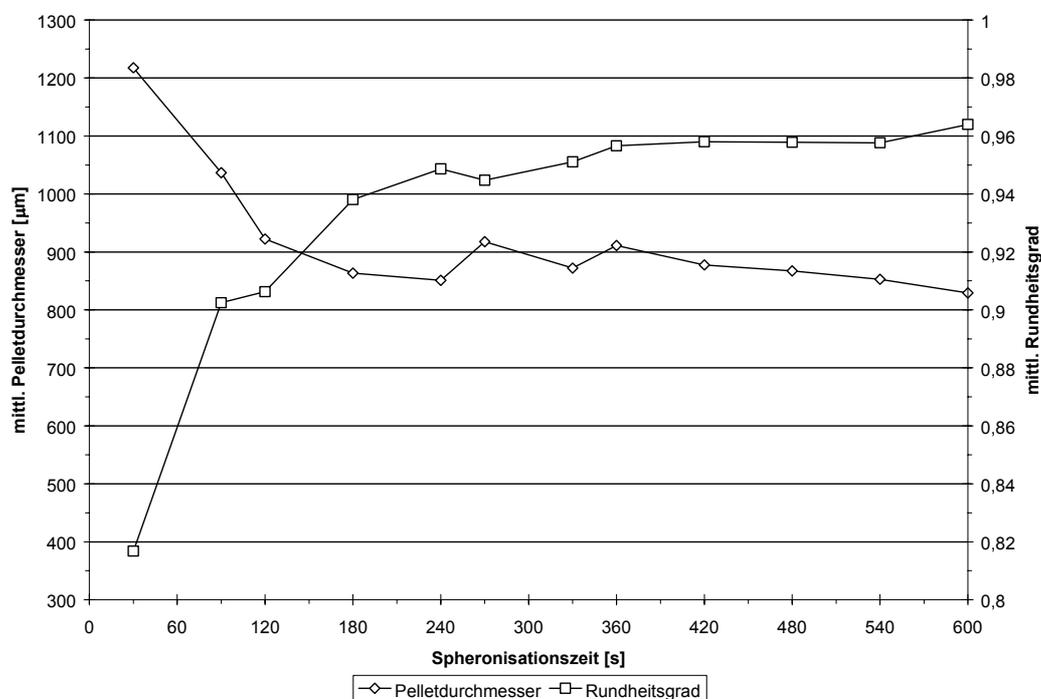


Abb. 14: Veränderung des Pelletdurchmessers und des Rundheitsgrades über die Spheronisationszeit, Avicel / Lactose 30/70, Wasseranteil 45%, V1

Aus der Abbildung ist ersichtlich, dass sich die Werte ab einer Spheronisationsdauer von 300s nur noch in geringem Maße verändern. Um trotzdem eine Sicherheitsreserve zu behalten, wurde die Spheronisationszeit für alle Versuche auf 600s festgelegt.

Die ausgerundeten Pellets wurden anschließend in verschiedenen Geräten getrocknet (siehe Tab. 8)

**Tab. 14: Charakteristika des Spheronizers Gabler Spheronizer 602**

Eigenschaft	Wert, Bezeichnung	SF	Quelle
Hersteller	Gabler Maschinenbau, Ettlingen	-	-
Gerätetyp	Spheronizer Typ 602	-	Herstellerangaben
Ex-Schutz	nein	1,0	"
Eignung für organische, brennbare Flüssigkeiten	nein		"
Riffelscheibendurchmesser	600 mm	1,0	"
Beladungsgrad	1-10kg	1,0	"
Drehzahlbereich	200-1200 U/min	1,0	"
Rundungszeit	1-2100 s	1,0	"
Entleerung	automatisch, bis 999 s	1,0	"
Kühlung möglich	nein	1,0	"
Dichtung Platte / Behälter	Druckluft-Spaltdichtung	1,0	"
Aufwand			
Beschickung	gering		
Reinigung	hoch		

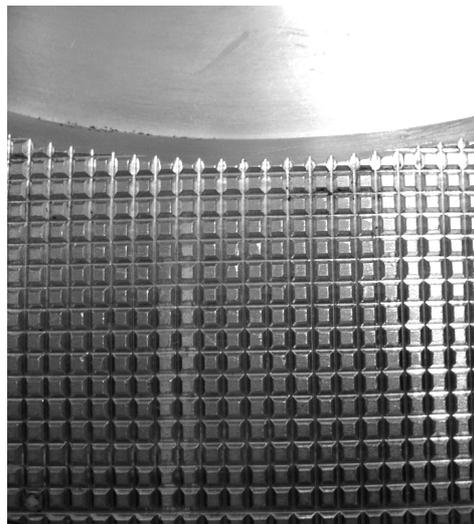
#### 2.2.4.2 Nica S 450

Der Nica S 450 Spheronizer ist im Gegensatz zum Gerät von Gabler im Forschungs- und Technikumsmaßstab gehalten; seine maximale Beladung beträgt 2,5kg.



**Abb. 15: Nica Spheronizer S 450**

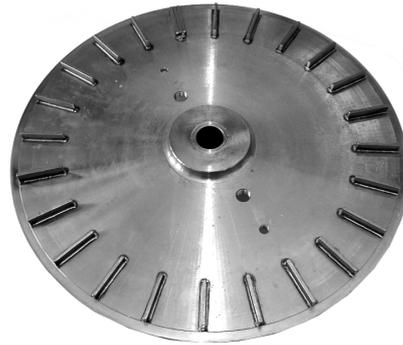
Der Plattendurchmesser beträgt 450mm (also Faktor 0,75 zum Gabler Spheronizer), die Plattenoberfläche besitzt wie beim anderen Gerät eine „cross-hatched“ Oberfläche mit quadratischen Pyramidenstümpfen<sup>9</sup> (Abb. 16).



**Abb. 16: „Cross-hatched“-Oberfläche der Spheronizerplatte des Nica S 450**

Zusätzlich ist der äußere Rand der Platte zur Gehäusewand hin ansteigend geformt um eine Aufwärtsbewegung der Pellets und damit eine gute Durchmischung des Pelletbetts zu bewirken. Dazu trägt auch die hier ebenfalls vorhandene pneumatische Abdichtung des Spalts zwischen Platte und Gehäuse bei, die über einen Druckluftanschluss versorgt wird. Weiterhin sind auf der Plattenunterseite radiale Leitbleche angebracht, die durch die Rotation für einen „Ventilatoreffekt“ sorgen sollen (Abb. 17).

<sup>9</sup> Grundfläche 3,35x3,35mm, obere Fläche 1,85x1,85mm, Höhe 0,7mm



**Abb. 17: Unterseite der Spheronizerplatte des Nica S450 (deutlich erkennbar sind die radialen Luftleitbleche)**

Die Einstellung der Drehzahl erfolgt über ein stufenloses mechanisches Getriebe und kann über ein Display kontrolliert werden. Allerdings kommt es bei Belastung des Spheronizers zu einem Abfall der Drehzahl, so dass nach Gutzugabe nachreguliert werden muss. Eine stärkere Motorisierung oder eine elektronische Regelung der Drehzahl (wie sie beispielsweise das Gerät von Gabler bietet) wäre daher anzuraten. Das Spheronisationsgut wurde bei diesem Gerät bei bereits rotierender Platte durch eine Öffnung im Deckel eingefüllt, der während des Betriebes geschlossen bleiben musste, da bei der vorhandenen achtzigprozentigen Beladung des Geräts sonst das Spheronisationsgut herausgeschleudert werden würde. Die Probenentnahme war aber dennoch dank der Deckelöffnung problemlos möglich.

Um die Rundungsbedingungen möglichst gleich zu gestalten, wurde die Umdrehungszahl auf 400 U/min erhöht, das entspricht bei dem kleineren Durchmesser des Nica Spheronizers genau der Umlaufgeschwindigkeit des größeren Gabler Geräts bei 300 U/min von 9,42m/s.

Die Spheronisationszeit wurde mit 600s ebenso beibehalten.

Der Auswurf der fertigen Pellets geschieht auch hier mit Hilfe der Zentrifugalkraft durch eine seitlich in der Gehäusewand befindliche Öffnung, die über einen Schieber geöffnet werden kann.

**Tab. 15: Charakteristika des Spheronizers Nica S450**

Eigenschaft	Wert, Bezeichnung	SF	Quelle
Hersteller	Nica Systems AB, Schweden	-	-
Gerätetyp	S 450	-	Herstellerangaben
Ex-Schutz	nein	1,0	"
Eignung für organische, brennbare Flüssigkeiten	nein		"
Riffelscheibendurchmesser	450 mm	1,0	"
Beladungsgrad	100-2500 g	1,0	"
Drehzahlbereich	100-900 U/min	1,0	"
Rundungszeit	1-∞ s	1,0	"

Eigenschaft	Wert, Bezeichnung	SF	Quelle
Entleerung	manuell	1,0	"
Kühlung möglich	nein	1,0	"
Dichtung Platte / Behälter	Druckluft-Spaltdichtung	1,0	"
Aufwand			
Beschickung	gering		
Reinigung	hoch		

### 2.2.5 Trockner

Zur Trocknung der Chargen wurde zunächst ein Hordentrockenschrank Typ Heraeus TU 60/60 verwendet. Die fertigen Pellets wurden auf mit Filterpapier bedeckten Blechen gleichmäßig ausgebreitet und anschließend über 24 Stunden bei 35°C Trocknungstemperatur mit durchströmender Luft getrocknet. Danach erfolgte eine ebenfalls 24 Stunden dauernde Nachkonditionierung durch offenes Stehen lassen im Raum.

Gelagert wurden die fertigen Pellets in jeweils 1,5 kg fassenden Plastikbehältern mit dichtem Verschluss.

Bei dieser Art der Trocknung kommt es besonders bei Chargen, die einen zu hohen Wasseranteil haben, zur Bildung von Agglomeraten aus mehreren Pellets, die nur schwer zu trennen sind. Diese Agglomerate verringern natürlich den nutzbaren Anteil einer Charge, zusätzlich erschweren sie die weiteren Prüfungen, insbesondere die Vermessung der Pellets, so dass sie durch Siebung vor den Messungen entfernt werden müssen.

Aus diesem Grund sollte verglichen werden, ob ein anderes Trocknungsverfahren in der Wirbelschicht zum selben Ergebnis kommt. Dazu wurden die fertigen Pelletchargen ab Charge CGP42 in zwei gleiche Teile geteilt und jeweils ein Teil wie bisher im Trockenschrank, der andere Teil in der Wirbelschicht getrocknet. Dazu wurde ein Wirbelschichttrockner Typ Glatt TR 2 genutzt. Das Gerät besitzt einen zylindrischen Trocknungsbehälter mit Siebboden, der ca. 3500ml Gutvolumen fasst. Die Trocknungstemperatur wurde auf 45°C eingestellt, allerdings ergaben sich durch die langsame Ansteuerung des Thermostaten Schwankungen im Bereich von 40-50°C. Die Durchluftmenge ist nur mechanisch über eine Klappe regulierbar. Zu Beginn der Trocknung, als die Pellets noch schwer und feucht waren, wurde die Klappe deshalb komplett geöffnet, im Verlauf des Prozesses mit abnehmender Masse und höherer Beweglichkeit der Partikel wurde dann soweit herunterreguliert, dass eine gleichmäßige Wirbelschicht entstand, soweit dies bei der ungenügenden Luftverteilung des Geräts über die Bodenfläche möglich war. Bei Kanalbildung im Pelletbett, besonders zu Beginn der Trocknung, die zu ungleichmäßigen Trocknungsergebnissen und schlechter Ausnutzung der Trockenluft führt, wurde durch manuelle Durchmischung eine gleichmäßige Durchströmung des Gutes wiederhergestellt. Dazu wurde die Trocknung unterbrochen und die Pellets im Gutbehälter von Hand

durchgemischt. Partikel, die sich an der Behälterwandung festgesetzt hatten wurden abgelöst sowie im Fangsack befindliche Pellets zurück in den Gutbehälter gegeben.

Die Trocknungszeit in der Wirbelschicht betrug 30 Minuten, danach wurden auch diese Pellets vor dem Verpacken 24 Stunden bei Raumtemperatur nachkonditioniert.

**Tab. 16: Charakteristika des Hordentrockenschrank TU 60/60**

Eigenschaft	Wert, Bezeichnung	SF	Quelle
Hersteller	Fa. Heraeus, Hanau	-	-
Gerätetyp	TU 60/60	-	Herstellerangaben
Baujahr	1978	1,0	"
Ex-Schutz	nein	1,0	"
Eignung für organische, brennbare Flüssigkeiten	nein		"
Maximale Zulufttemperatur	350°C	1,0	"
Fassungsvolumen (Trocknungsgut)	10kg	1,0	"
Umluft / Zuluft	beliebig	1,0	"
Aufwand			
Beschickung	gering		
Reinigung	mittel		

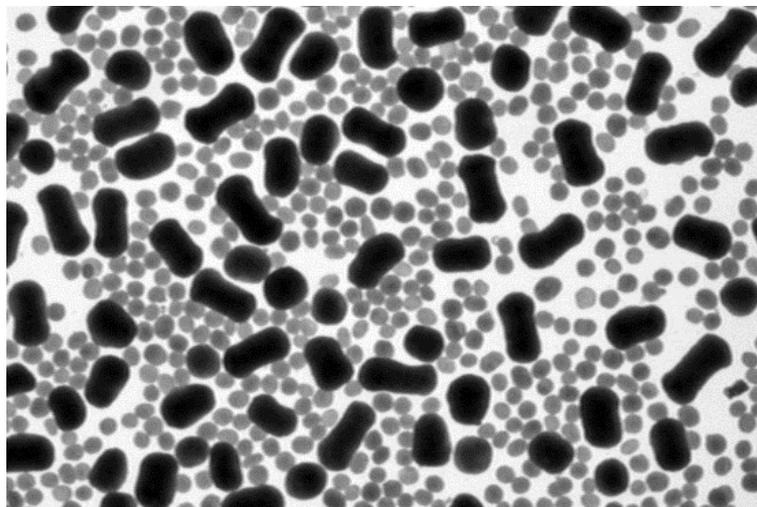
**Tab. 17: Charakteristika des Wirbelschichttrockners Glatt TR 2**

Eigenschaft	Wert, Bezeichnung	SF	Quelle
Hersteller	Fa. Glatt, Binzen	-	-
Gerätetyp	TR 2	-	Herstellerangaben
Ex-Schutz	nein	1,0	"
Eignung für organische, brennbare Flüssigkeiten	nein		"
Maximale Zulufttemperatur	70°C	1,0	"
Zuluftmenge	n.b.	-	-
Fassungsvolumen (Trocknungsgut)	3500 ml	0,5	"
Aufwand			
Beschickung	gering		
Reinigung	mittel		

## 2.3 Testmethoden

### 2.3.1 Geometrische Parameter der Pellets

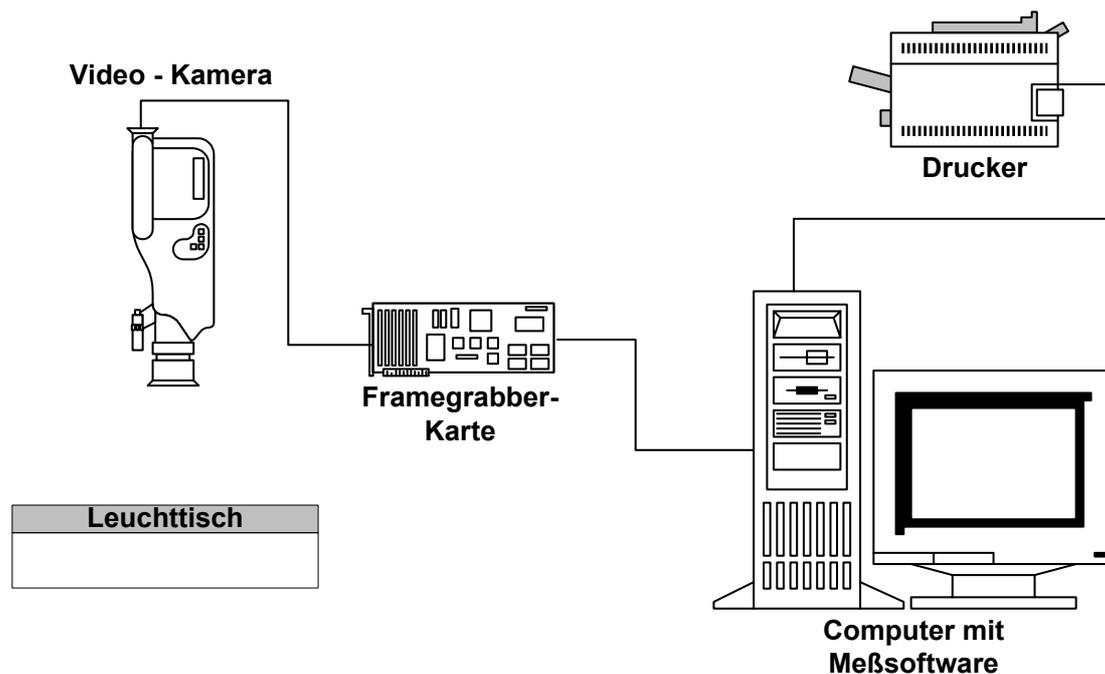
Zur Bestimmung geometrischer Parameter bei Pellets, wie z.B. Größe, Größenverteilung und Rundheit, stehen prinzipiell mehrere Verfahren zur Verfügung. Standardverfahren bei Pulvern und Granulaten ist die Siebung, die zu einer Massenverteilung führt. Vorteil dieses Verfahrens ist eine einfache und robuste Durchführung. Es hat jedoch gerade bei Pellets entscheidende Nachteile, die zu Messfehlern führen können. Ein häufig vorkommendes Bild bei Pelletchargen, besonders wenn der Ansatz zu wenig Wasser enthielt, sind stäbchenförmige Partikel (deutlich zu sehen in Abb. 18), die durch ungenügende Ausrundung entstehen. Bei diesen Partikeln kommt es zu Fehlmessungen bei der Siebung, da sie mit ihrer schmalen Seite durch die Sieböffnungen fallen und somit mit einem kleineren Durchmesser registriert werden, als sie eigentlich besitzen.



**Abb. 18:** Typisches Erscheinungsbild einer Pelletcharge mit zu niedrigem Wassergehalt: viele große, stäbchenförmige Partikel, die nicht vollständig ausgerundet sind, wenige runde Partikel und ein sehr hoher Anteil kleiner Partikel, die unter  $300\mu\text{m}$  groß sind

Zudem werden Siebe auch von den Pellets sehr schnell zugesetzt (sog. Klemmkorn) und bieten nur eine unzureichende Trennschärfe durch die großen Stufen in ihren Maschenweiten. Eine Bestimmung anderer Parameter, wie z.B. der Rundheit ist mit dieser Methode nicht möglich.

Aus diesem Grunde wird oftmals ein computergestütztes Bildanalyseverfahren zur Vermessung der geometrischen Parameter eingesetzt [137, 138, 139, 140, 141, 142]. Auch in der vorliegenden Arbeit kommt ein solches Video-Mess- und Analysesystem zur Anwendung.

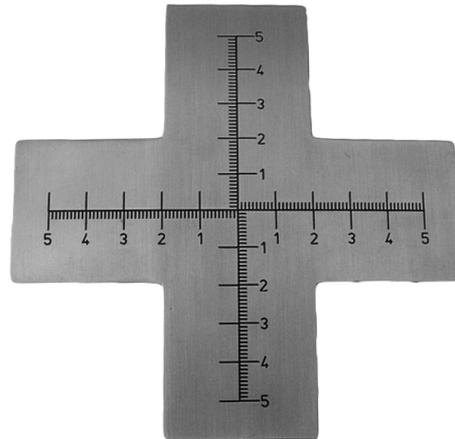


**Abb. 19: Videomesssystem, schematische Darstellung**

Das System besteht aus einer hochauflösenden s/w-Videokamera (Fa. Cohu, San Diego) mit einem Makroobjektiv (Micro-Nikkor,  $f = 60\text{mm}$ , D 2,8, Fa. Nikon, Düsseldorf), die an einem Durchlicht-Makrostativ (Fa. AMS) befestigt ist, sowie einem handelsüblichen Pentium-I-Rechner, ausgestattet mit einer Video-Framegrabberkarte (Matrox Comet, Fa. Matrox Electronic Systems, Unterhaching) und der entsprechenden Bildaufzeichnungs- und Mess-Software (Lucia G V 3.52, Nikon, Düsseldorf).

Da Agglomerate von Pellets, wie sie bei jeder Charge während der Trocknung entstehen, die Messung stören, werden sie vor Beginn abgesiebt. Hierbei wurde darauf geachtet, dass wirklich nur verklebte Partikel entfernt wurden und keine einzelnen großen Pellets der Charge. Die Messung wurde mit der kompletten restlichen Charge durchgeführt. Diese wurde homogen gemischt und Proben von jeweils ca. 10g von verschiedenen Stellen entnommen. Die Proben wurden in einer Petrischale ausgebreitet, so dass die Pellets in einer lockeren Monoschicht liegen (die Pellets dürfen nicht übereinander liegen). Die Pellets wurden im Durchlicht vermessen, da so Verfälschungen durch Beleuchtungseffekte minimiert werden. Zunächst wurde die Kamera in der Höhe entsprechend eingestellt, dass mit einer Messung zwischen 50 und 250 Partikel erfasst wurden (Probemessung). Mit dieser Kameraeinstellung wird das System mittels eines geeigneten Maßstabs (z.B. Schieblehren, Kalibrierkreuz (Abb. 20) geeicht. Anschließend wird der gewählte Ausschnitt der Petrischale scharfgestellt<sup>10</sup> und das Bild in den Computer übernommen.

<sup>10</sup> Um Unschärfen zu vermeiden wurde das Objektiv auf Blende 11 abgeblendet, um eine möglichst große Tiefenschärfe zu erhalten.



**Abb. 20: Kalibrierkreuz für das Mess-System**

Das „eingefrorene“ Bild wurde nun mehreren Bearbeitungsschritten unterworfen. Zunächst wurde eine Anpassung des Bildkontrastes vorgenommen, um eine deutlichere Trennung der (im Durchlicht) dunklen Partikel vom hellen Hintergrund zu erhalten. Danach musste ein sog. „Messlayer“ über das Bild gelegt werden, um der Software mitzuteilen, welche Bildpunkte des digitalisierten Bildes zu einem Partikel gehören und welche nicht. Die Definition dieses Layers geschieht über die Einstellung eines Schwellenwerts, der als Grenzwert der Graustufe anzusehen ist, die als zu einem Partikel gehörend definiert werden kann. Die Software digitalisiert die Bilder mit einem Grauwertumfang von 8 Bit, das entspricht  $2^8 = 256$  Graustufen (zwischen 0 = schwarz und 255 = weiß). Der Schwellenwert wurde bei 127 festgelegt, d.h. das Programm definiert alle Bildpunkte (Pixel) die dunkler als dieser Wert sind als Teile eines Partikels bzw. alle helleren Punkte als Teile des Hintergrundes. Diese Zuordnung wird vom Programm durch eine Färbung dieser Pixel sichtbar gemacht, so dass das Ergebnis kontrolliert und eventuell korrigiert werden kann. Anschließend folgte als ein weiterer wichtiger Schritt die Trennung zusammenliegender Partikel. Ohne diese Trennung würden zwei sich berührende runde Pellets vom Programm als ein hantelförmiges Partikel vermessen, was dann natürlich zu falschen Ergebnissen führt. Die Trennung beruht auf mathematischen Verfahren, welche die Umgebung eines Bildpunkts untersuchen und von den Partikeln quasi Schichten dieser Punkte erodieren, bis sie getrennt sind. Anschließend werden die abgetragenen Schichten wieder zu den Partikel hinzugerechnet, die Trennung jedoch beibehalten. Auch dies wird von der Software durch farbige Umrandung sichtbar gemacht. Vor dem eigentlichen Messen wurden nochmals manuell Fehler beseitigt, wie z.B. falsch und gar nicht getrennte oder unvollständig erfasste Partikel.

Bei der eigentlichen Messung bestimmte das Programm nun von allen erkannten Partikeln des Messlayers verschiedene auswählbare Parameter. In diesem Falle wurden der größte und der kleinste Feret'sche Durchmesser<sup>11</sup>, die Fläche und der Rundheitsgrad der Pellets bestimmt. Letzteren berechnet das Programm nach folgender Formel:

---

<sup>11</sup> Das Programm bestimmt den Feret'schen Durchmesser eines Partikels unter acht verschiedenen Winkeln. Die genannten Werte sind jeweils der kleinste beziehungsweise der größte dieser Werte

$$\text{Rundheitsgrad} = \frac{4 \cdot \pi \cdot \text{Fläche}}{\text{Umfang}^2} \quad \text{Gl. 3}$$

Die Messung wurde an jeweils neuen Proben so lange wiederholt, bis mindestens 1000 Partikel vermessen wurden. Bis auf die wenigen Punkte, an denen eine manuelle Kontrolle notwendig ist, wurden diese Schritte über ein Makro automatisch abgearbeitet. So ließen sich die benötigten Mengen Pellets in kurzer Zeit vermessen.

Die erhaltenen Daten lassen sich in einem Format speichern, das die Übernahme und Weiterverarbeitung in einem anderen Programm ermöglicht (in diesem Falle Microsoft® Excel®). Hier wurden die Daten formatiert und mittels Histogrammfunktion eine Verteilungskurve der Pelletdurchmesser sowie der Rundheitsgrade erzeugt. Weiterhin wurden die Mittelwerte und Streuungen der einzelnen Parameter sowie der Nutzanteil der Charge<sup>12</sup>, einschließlich der Grenzen des Nutzanteilsbereichs in  $\mu\text{m}$ , und der Rundheit<sup>13</sup> berechnet. Diese Werte finden sich tabellarisch zusammengefasst im Anhang 5.2.

### 2.3.2 Bruchfestigkeit

Die Bestimmung der Bruchfestigkeit bereitet in zweierlei Hinsicht Probleme. Zum einen muss das Prüfgerät für diese kleinen Partikel geeignet sein und die auftretenden Kräfte detektieren können. So ist es zwar möglich, Pellets in einem handelsüblichen Tabletten-Bruchfestigkeitstestgerät (Erweka TBH 30) einzulegen und zu zerbrechen, allerdings reichte der unterste am Gerät einstellbare Schwellenwert nicht aus, um den Zeitpunkt des Brechens und die dazugehörige Kraft sicher und reproduzierbar zu messen. Ein weiteres Problem ist die einfache und schnelle Messung ausreichender Mengen an Pellets, da hier der Probenumfang höher sein muss als beispielsweise bei Tabletten.

Die Messungen wurden mit einem Texture-Analyser TA XT 2 (Fa. Stable Micro Systems, GB-Godalming) und der dazugehörigen Auswertungssoftware Texture Expert Exceed (ebenfalls Stable Micro Systems) durchgeführt. Ein Texture-Analyser ist vom Prinzip her eine Kraftmesszelle an einem motorisch beweglichen Schlitten. Die Messzelle kann mit verschiedenen Messkörpern versehen werden und wird dann computergesteuert bewegt. Diese Geräte sind universell einsetzbar wenn es um die Messung von Kraft / Weg- oder Kraft / Zeit-Zusammenhängen geht, beispielsweise zur Messung von Reißfestigkeiten, Haftkräften rheologischen Parametern oder wie hier Bruchfestigkeiten oder Härten.

Der Texture-Analyser war für die Messungen mit einem zylindrischen Messkörper von 4 mm Durchmesser und einer Kraftmesszelle für den Bereich von 0,5 bis 50 N ausgerüstet, als Unterlage für die Pellets diente eine Glasplatte. Zur Vorbereitung wurde der jeweilige Nutzanteil der Chargen wie im Folgenden beschrieben ausgesiebt. Aus dem mittleren Pelletdurchmesser werden die obere ( $1,2 \cdot \bar{d}$ ) und die untere Grenze ( $0,8 \cdot \bar{d}$ ) des Nutzanteils berechnet. Anschließend wird der Nutzanteil der Charge ausgesiebt. Zur Verfügung stehen

<sup>12</sup> definiert als der Anteil der Charge in Prozent, der innerhalb des Bereich  $0,8 \cdot \bar{d}$  bis  $1,2 \cdot \bar{d}$  liegt

<sup>13</sup> definiert als Anteil der Charge in Prozent, dessen Rundheitsgrad  $>0,92$  ist

Siebe der folgenden Maschenweiten (in  $\mu\text{m}$ ): 500, 630, 710, 800, 900, 1000, 1250, 1400, 1600, 2000. Zur Aussiebung des Nutzteils werden zwei aus diesen Sieben ausgewählt für deren Maschenweite gilt:  $UG^{14} < \text{Sieb1} < \text{Sieb2} < OG^{15}$ . Die Siebung erfolgt mit Hilfe einer Retsch Analysette über 30 Minuten bei einer Amplitude von ca. 2mm.

Die zu vermessenden Pellets wurden auf der Glasplatte mit ausreichendem Abstand verteilt. Der Texture Analyser wurde so eingerichtet, dass der Messkörper in seiner Ausgangsposition exakt 5 mm über der Glasplatte stand, wobei er zu dieser Position nach der Messung automatisch wieder zurückkehrt.

Zur Durchführung wurde der Messkörper über einem Pellet ausgerichtet und anschließend mit einer konstanten Geschwindigkeit von 0,5 mm/s auf die Glasplatte zu bewegt. Sobald die gemessene Kraft eine Schwelle von 0,5N überschritt, wurde von der Software automatisch mit der Aufzeichnung einer Kraft-Zeit-Kurve begonnen. Gleichzeitig dient diese Schwelle der Bestimmung der Partikelhöhe ausgehend von der festgelegten Ausgangsposition. Die Messung wurde bei Erreichen einer 50-prozentigen Kompression des Partikels abgebrochen, der Messkörper in die Ausgangsposition zurückgefahren und die gemessene Kurve gespeichert. Auf gleiche Weise wurden von jeder Charge 50 Partikel gemessen.

Die Auswertung erfolgt über ein Makro im zugehörigen Programm. Beim Brechen eines Partikels ist in der Kraft-Zeit-Kurve ein deutlicher Peak festzustellen. Dieser erste Peak in der Kurve wird vom Programm automatisch gesucht und die gemessene Kraft an diesem Punkt registriert. Genauso wird mit den anderen Kurven dieser Charge verfahren, zusätzlich wird zu jedem Partikel die Höhe miterfasst und die Bruchkraft in  $\text{N}/\text{mm}^2$  nach Gl. 4 berechnet.

$$\text{Bruchfestigkeit} = \frac{\text{Bruchkraft } F_B}{\text{Bruchfläche } A} \quad [\text{N}/\text{mm}^2] \quad \text{Gl. 4}$$

bei Annahme kugelförmiger Partikel ergibt sich daraus

$$\text{BFK} = \frac{4 \cdot F_B}{\pi \cdot d^2} \quad [\text{N}/\text{mm}^2] \quad \text{Gl. 5}$$

Die Daten können dann exportiert und in Excel<sup>®</sup> statistisch ausgewertet werden.

Das Messverfahren funktionierte meist sehr gut, lediglich bei Pellets unter 500 $\mu\text{m}$  kam es aufgrund der Messgrenzen des Kraftaufnehmers und der kleinsten möglichen Schrittweite für die Bewegung des Meßsystems, die beide gerätespezifisch sind, öfters zu Fehlmessungen. Die doch recht hohe Streuung der Messwerte ist wohl ein grundsätzliches Problem bei der Messung von Pellets [68, 74].

### 2.3.3 Schüttdichte

Das Schüttvolumen der Pellets wird in einem Messzylinder nach DIN 53912 (Schütt- und Rütteldichte von Pulvern und Granulaten) bestimmt. Dazu wird wie bei 2.3.2 zunächst der

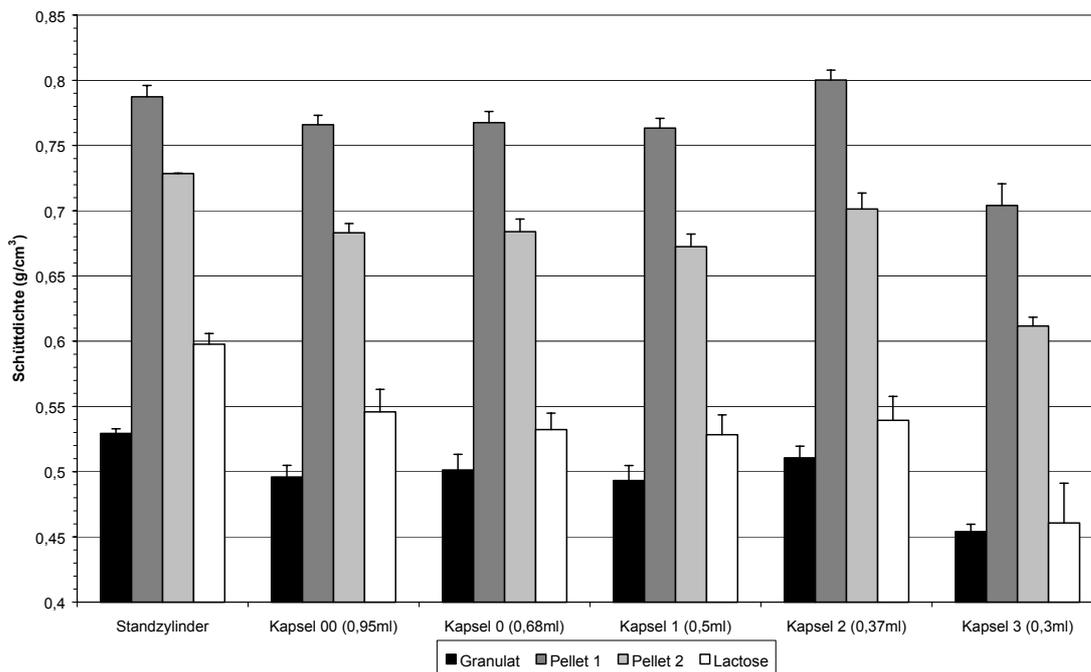
<sup>14</sup> untere Grenze des Nutzteils

<sup>15</sup> obere Grenze des Nutzteils

Nutzanteil einer Charge ausgesiebt. 100g dieser Pellets werden genau abgewogen, über einen Pulvertrichter in den Messzylinder eingefüllt und das Volumen abgelesen. Diese Messung wird insgesamt drei mal mit neuen Pellets durchgeführt, die Ergebnisse gemittelt und daraus die Schüttdichte berechnet.

Im Folgenden soll noch auf die Frage eingegangen werden, wie sich die gemessene Schüttdichte gegenüber den Werten des Standardverfahrens (Standzylinder) verändert, wenn es um die Befüllung kleinerer Gefäße, wie z.B. Kapseln, geht. Bei Pellets, die in einem normalen Größenbereich von  $500\mu\text{m}$  bis  $1000\mu\text{m}$  liegen und damit im Verhältnis beispielsweise zur verwendeten Kapsel relativ groß sind, ist ein Einfluss der Behältnisgröße und damit die Notwendigkeit zur Einführung eines Korrekturwertes gegenüber der Standardmessung zu erwarten.

Aus diesem Grunde wurden für 4 verschiedene Formulierungen - Lactose als Pulver, ein Granulat und zwei verschiedene Pelletchargen mit unterschiedlichem Durchmesser (Pellet 1:  $900-1250\mu\text{m}$ , Pellet 2:  $630-800\mu\text{m}$ ) - neben der Standardmethode im Standzylinder die Schüttdichten in 5 verschiedenen Kapselgrößen (00-3) ermittelt. Dazu wurden jeweils 10 Kapseln der entsprechenden Größe von Hand mit dem zu prüfenden Produkt befüllt, ohne dabei durch Erschütterung oder Kraftanwendung die Werte zu beeinflussen. Anschließend wurde die Schüttdichte bestimmt und eine Auswertung erstellt. In Abb. 21 sind zunächst die Werte getrennt nach den verschiedenen Behältnissen aufgetragen.



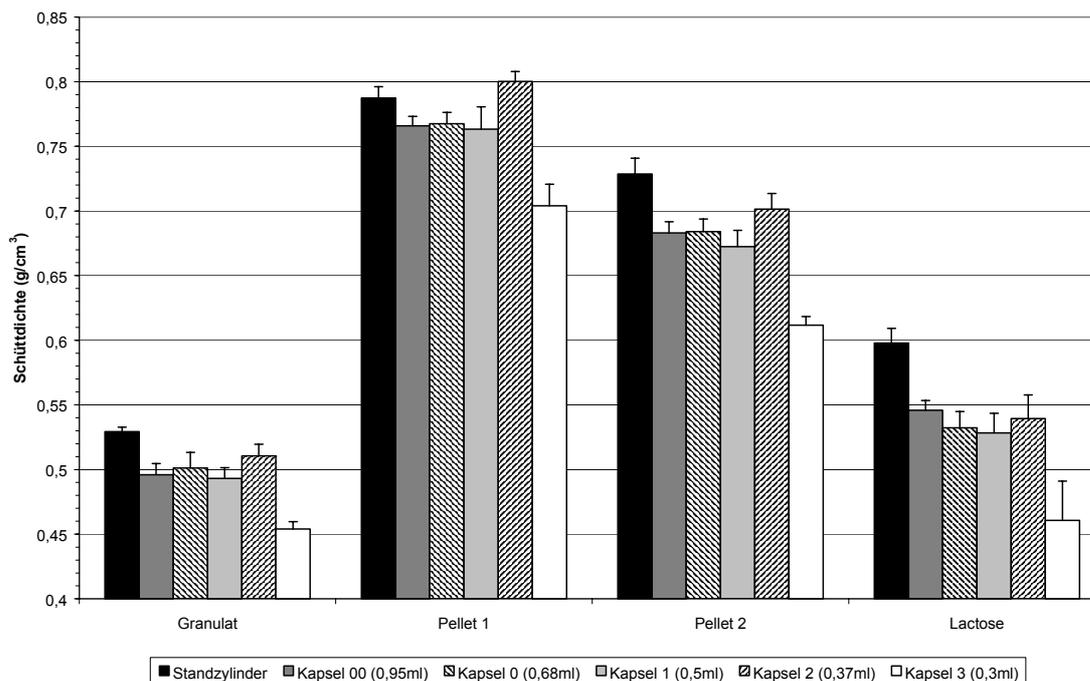
**Abb. 21: Schüttdichten verschiedener Formulierungen in Abhängigkeit vom verwendeten Gefäß (Vergleich der Formulierungen)**

Unterschiedliche Arzneiformen und Substanzen weisen wie zu erwarten in einem bestimmten Gefäß gemessen unterschiedliche Schüttdichten auf. Im Vergleich der Formulierungen wird sichtbar, dass das Granulat die niedrigste Schüttdichte besitzt, da es die höchste Porosität aufweist. Die höchsten Schüttdichten werden bei den Pelletchargen gemessen, die durch die Verdichtung während des Herstellungsprozesses eine geringere Porosität aufweisen als die

Granulate. Zudem bilden die Pellets bedingt durch ihre Form annähernd die dichteste Kugelpackung aus. Die Unterschiede zwischen den beiden Chargen ergeben sich durch die unterschiedlichen Pelletdurchmesser und Rezepturzusammensetzungen.

Die pulverförmige Lactose besitzt im Vergleich zum Granulat keine intrapartikuläre Porosität, dadurch ist die Gesamtporosität (inter- und intrapartikulär) selbst bei gleicher Partikelform geringer und die Schüttdichte höher; sie liegt daher zwischen den Granulaten und den Pellets.

Vergleicht man nun die Werte für eine Formulierung nach den unterschiedlichen Behältnissen, so erhält man das in Abb. 22 dargestellte Resultat.



**Abb. 22: Schüttdichten verschiedener Formulierungen in Abhängigkeit vom verwendeten Gefäß (Vergleich der Behältnisse)**

Man erkennt deutlich bei den Kapseln eine Abnahme der Schüttdichten gegenüber den Werten aus dem Standzylinder. Die Kapselgrößen 00 bis 1 liegen dabei auf annähernd gleichem Niveau, bei Granulat und Lactose auch noch die Kapselgröße 2. Der Anstieg der Werte für diese Kapselgröße bei den Pelletchargen lässt sich nur durch ein günstiges Verhältnis von Kapseldurchmesser zu Pelletdurchmesser erklären, durch die eine höhere Befüllung speziell dieser Kapsel möglich wird. Die Schüttdichte in Kapselgröße 3 ist dann aber bei allen Formulierungen im Vergleich zu den anderen Kapselgrößen deutlich geringer.

Berechnet man die prozentualen Werte für die beiden Pelletchargen P1 und P2 und lässt dabei die Größe 2 außer Betracht, berücksichtigt also nur die Größen 00-1, so weicht die Schüttdichte um ca. 3% respektive ca. 7% vom Messwert der Standardmethode ab. Nimmt man die Kapselgröße 2 dazu, ergeben sich 2% und 6% Abweichung. Für die Kapselgröße 3 allein ergeben sich Werte von 11% bzw. 17%.

Bei allen untersuchten Behältnissen und Formulierungen liegt der Grund für die Abnahme der Schüttdichte in der Zunahme von Randeffekten bei abnehmenden Behälterdimensionen.

Bei der Lactose kommt hinzu, dass es durch die große Oberfläche und das vergleichsweise schlechte Fließverhalten beim Kapselfüllen zum Einschluss von Luft kommt. Das erklärt die

stärkere Abnahme der Schüttdichte bei Lactose, obwohl hier Randeffekte eine geringere Rolle spielen sollten als bei den anderen Formen, da der Korndurchmesser bei der Lactose im Verhältnis zur Behältnisgröße vernachlässigbar ist.

Die Untersuchung des Verhaltens der Schüttdichte in unterschiedlichen Behältnisgrößen hat gezeigt, dass es unerlässlich ist, einen Korrekturfaktor für diesen Wert gegenüber der Standardmethode in die Wissensbank einzuführen. Am leichtesten dürfte das über einen Sicherheitswert zu regeln sein, der die Unterfüllung einer Kapsel im Verhältnis zu ihrer Größe angibt. Da die Schüttdichte wie beobachtet abnimmt - das Schüttvolumen also größer wird - verhindert dieser Ausgleich, dass vom System eine zu große Menge Pellets vorberechnet wird, die real nicht in die Kapsel passen würde. Angesichts der prozentualen Werte, die über die Versuche ermittelt wurden, wird als Grenzwert für die Wissensbank eine 80%-Befüllung des Kapselnennvolumens festgelegt.

### 2.3.4 Freigabe

Die Freigabe der arzneistoffhaltigen Pellets wurde in der Freigabeapparatur nach EuAB (Rotating Basket, 50 U/min, 900ml Prüfmedium) durchgeführt (siehe auch [143]). Die Proben wurden dem ausgesiebten Nutzanteil einer Charge entnommen und auf der Analysenwaage abgewogen. Die Einwaage wurde so berechnet, dass die Freigabe über den ganzen Versuch unter sink-Bedingungen stattfand ( $c_t < 0,1 \cdot c_s$ ). Als Prüfmedien wurden verwendet:

**Tab. 18: Übersicht über die Prüfmedien**

Medium	Zusammensetzung
künstlicher Magensaft pH 1	0,1 N HCl
künstlicher Darmsaft pH 6,8	Natriumdihydrogenphosphat · 12H <sub>2</sub> O 55,3g Citronensäure wasserfrei 4,75g gereinigtes Wasser ad 1000,0g

Die Probenentnahmezeiten waren wie folgt:

**Tab. 19: Probenentnahmezeiten**

Arzneistoff	Proben nach .. Minuten
Atenolol / Paracetamol	5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 90, 120, 180, 240, 24h, 48h
Substanz B	5, 10, 20, 30, 60, 120, 180, 240, 360, 24h, 48h

Bei der Prüfung wurden zu den angegebenen Zeiten 5ml Proben entnommen, gegebenenfalls verdünnt und die Arzneistoffkonzentration bestimmt. Das entnommene Volumen wurde nicht ergänzt und stattdessen die Volumenkorrektur rechnerisch durchgeführt. Die Messung erfolgte photometrisch an einem Beckmann DU 640 Spektralphotometer bei  $\lambda_{\max}$  der betreffenden Substanz. Angaben dazu finden sich in Tab. 5 bis Tab. 7.

### 2.3.5 Bestimmung der Wasserbindung und Wassersättigung von Substanzen

Die Messungen wurden in einem instrumentierten Messknetter Typ Ikavisc MKD 0,6 Meßknetter H 60 (Fa. IKA, Staufen) nach [90, 144] durchgeführt. Dieses Verfahren wird häufig zur Bestimmung rheologischer Parameter bei Pulvern und feuchten Granulatmassen eingesetzt [145, 146, 147, 148, 149]. 250 ml Pulver werden in den Laborknetter eingegeben und mit Granulierflüssigkeit gleichmäßig befeuchtet (Zugabegeschwindigkeit ca. 10 g/min). Für die einzelnen Substanzen werden aus dem Drehmoment-Flüssigkeitsanteil-Profil (Abb. 23), die Punkte  $S_2^{H_2O}$  (Wasserbindung) und  $S_5^{H_2O}$  (Wassersättigung) abgelesen.

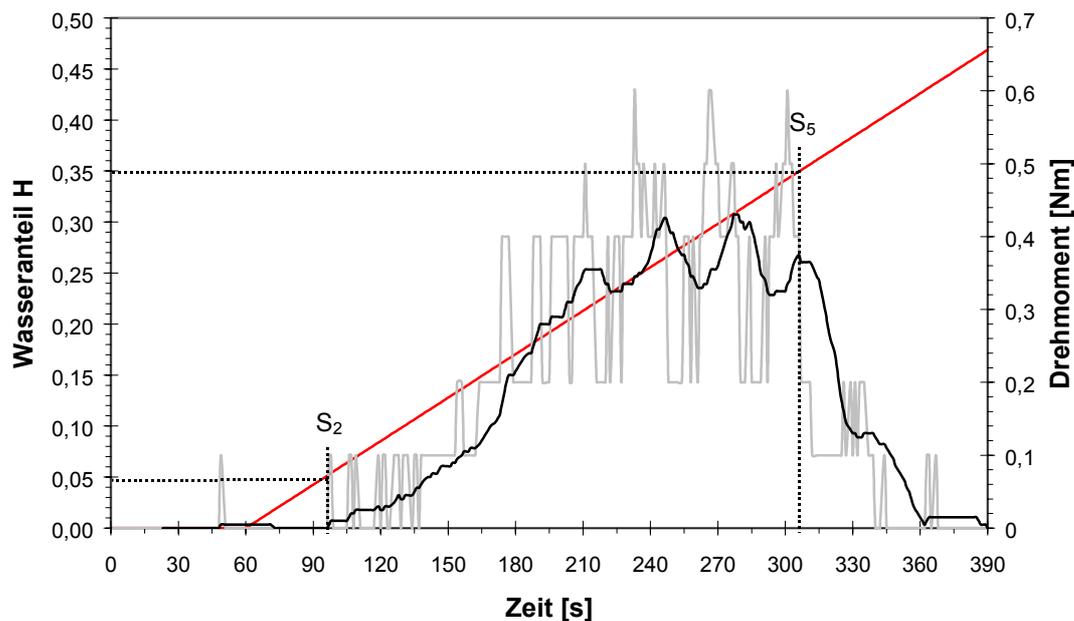


Abb. 23: Leistungsaufnahme-Flüssigkeitsanteil-Profil am Beispiel Paracetamol, eingetragen die Punkte  $S_2$  und  $S_5$  (zur besseren Verdeutlichung wurde eine Durchschnittskurve über 20 Werte über die Messkurve der Drehmomente gelegt)

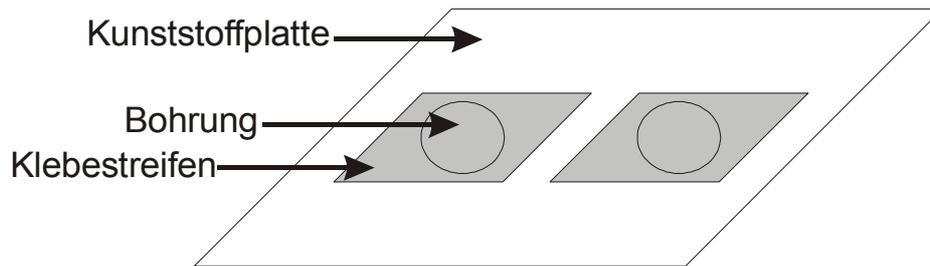
### 2.3.6 Bestimmung der Sättigungslöslichkeit von Substanzen in Wasser

In einem Schliffkolben wurden 100 ml destilliertes Wasser in einem Wasserbad mit Magnetrührer auf 20°C temperiert. Die zu prüfende Substanz wurde im Überschuss zugegeben. Nach 48 und 96 Stunden wurden Proben gezogen und wie in 2.3.4 beschrieben die Konzentration der Substanz bestimmt. Zersetzungen traten hierbei nicht auf.

### 2.3.7 Porosität der Pellets

Die Pellets werden in einer Monoschicht in die Bohrungen einer Kunststoffplatte nach Abbildung 1 eingebracht. Dort werden sie durch den Klebestreifen fixiert.

Es ist darauf zu achten, dass sich die Pellets möglichst wenig berühren und auf keinen Fall überlappen.



**Abb. 24: Haltevorrichtung für Pellets**

Durch Differenzwägung auf einer Analysenwaage wird das Gewicht der aufgebracht Pellets bestimmt.

Anschließend werden die Pellets mit Hilfe einer Bildanalyse vermessen (siehe 2.3.1) und die Anzahl der Pellets sowie ihr mittlerer Äquivalentdurchmesser  $\bar{d}_{eq}$ <sup>16</sup> bestimmt.

Aus dem Gesamtgewicht der Pellets und ihrer Anzahl lässt sich das durchschnittliche Gewicht eines einzelnen Pellets berechnen:

$$m_p = \frac{m_{ges}}{n} \text{ [g]} \quad \text{Gl. 6}$$

Aus dem mittleren Äquivalentdurchmesser berechnet sich (unter Annahme einer idealen Kugelform) das Volumen der einzelnen Pellets nach

$$V_p = \frac{1}{6} \cdot \pi \cdot \bar{d}_{eq}^3 \text{ [cm}^3\text{]} \quad \text{Gl. 7}$$

Aus diesen beiden Größen berechnet sich die scheinbare Dichte eines Pellets nach

$$\rho_s = \frac{m_p}{V_p} \text{ [g/cm}^3\text{]} \quad \text{Gl. 8}$$

Die gesuchte Porosität der Pellets berechnet sich nun unter Berücksichtigung (oder Schätzung) der wahren Dichte nach folgender Formel

$$\varepsilon_i = 1 - \frac{\rho_s}{\rho} \quad \text{Gl. 9}$$

Da alle Werte mit Mittelwerten der gemessenen Pellets berechnet werden, erhält man so die mittlere Porosität der Partikel.

<sup>16</sup> Durchmesser des flächengleichen Kreises

## 2.4 Chargen- und Versuchsübersicht

In den nachfolgenden Tabellen sind die durchgeführten Versuche zusammengefasst. Eine Übersicht über die verwendeten Abkürzungen findet sich in Abschnitt 1.10. Die angegebene Wassermenge bezieht sich auf die Masse der trockenen Pulvermischung.

**Tab. 20: Chargenübersicht: Verfahren 1 (Lödige/Gabler/verschiedene Matrizen)**

Charge CGP	Stoff 1	Anteil	Stoff 2	Anteil	H <sub>2</sub> O (%)	Verfahren
26	PH 101	0,1	G 140	0,9	28	V 2
27	PH 101	0,1	G 140	0,9	30	V 2
25	PH 101	0,1	G 140	0,9	31	V 2
23	PH 101	0,3	G 140	0,7	42	V 1
20	PH 101	0,3	G 140	0,7	45	V 1
21	PH 101	0,3	G 140	0,7	48	V 1
22	PH 101	0,3	G 140	0,7	50	V 1
24	PH 101	0,3	G 140	0,7	52	V 2
28	PH 101	0,5	G 140	0,5	63	V 2
29	PH 101	0,5	G 140	0,5	66	V 2
30	PH 101	0,5	G 140	0,5	69	V 2
31	PH 101	0,7	G 140	0,3	73	V 2
32	PH 101	0,7	G 140	0,3	77	V 2
33	PH 101	0,7	G 140	0,3	81	V 2
34	PH 101	0,7	G 140	0,3	85	V 2

**Tab. 21: Chargenübersicht: Verfahren 3/ 4 (Diosna/Gabler/Hordentrockner-Wirbelschichttrockner)**

Charge CGP	Stoff 1	Anteil	Stoff 2	Anteil	H <sub>2</sub> O (%)	Verfahren
42	PH 101	0,5	G 140	0,5	69	V 3/4
48	PH 101	0,5	G 140	0,5	72	V 4
43	PH 101	0,5	G 140	0,5	75	V 3/4
49	PH 101	0,7	G 140	0,3	85	V 4
50	PH 101	0,7	G 140	0,3	88	V 3/4
51	PH 101	0,7	G 140	0,3	91	V 3/4
47	PH 101	1	-	0	140	V 4

**Tab. 22: Chargenübersicht: Verfahren 5 (Colette/Nica/Wirbelschichttrockner)**

Charge CGP	Stoff 1	Anteil	Stoff 2	Anteil	H <sub>2</sub> O (%)	Verfahren
61	PH 101	0,3	G 140	0,7	46	V 5
60	PH 101	0,3	G 140	0,7	48	V 5
52	PH 101	0,3	G 140	0,7	50	V 5
58	PH 101	0,5	G 140	0,5	60	V 5
55	PH 101	0,5	G 140	0,5	63	V 5
54	PH 101	0,5	G 140	0,5	66	V 5
53	PH 101	0,5	G 140	0,5	69	V 5
64	PH 101	0,7	G 140	0,3	85	V 5
63	PH 101	0,7	G 140	0,3	88	V 5
62	PH 101	0,7	G 140	0,3	91	V 5
67	PH 101	0,9	G 140	0,1	100	V 5
66	PH 101	0,9	G 140	0,1	105	V 5
65	PH 101	0,9	G 140	0,1	110	V 5
105	PH 101	1	-	0	120	V 5
106	PH 101	1	-	0	130	V 5

**Tab. 23: Chargenübersicht: Arzneistoffchargen (Verfahren 5)**

Charge CGP	Stoff 1	Anteil	Stoff 2	Anteil	H <sub>2</sub> O (%)	Verfahren
85	PH 101	0,2	A	0,8	62	V 5
84	PH 101	0,2	A	0,8	65	V 5
83	PH 101	0,2	A	0,8	70	V 5
81	PH 101	0,2	P	0,8	49	V 5
80	PH 101	0,2	P	0,8	53	V 5
79	PH 101	0,2	P	0,8	57	V 5
87	PH 101	0,2	B	0,8	50	V 5
88	PH 101	0,2	B	0,8	55	V 5
86	PH 101	0,2	B	0,8	60	V 5
74	PH 101	0,5	A	0,5	85	V 5
73	PH 101	0,5	A	0,5	89	V 5
72	PH 101	0,5	A	0,5	92	V 5
71	PH 101	0,5	A	0,5	95	V 5
70	PH 101	0,5	A	0,5	100	V 5
68	PH 101	0,5	P	0,5	73	V 5
69	PH 101	0,5	P	0,5	75	V 5
116	PH 101	0,5	P	0,5	78	V 5
77	PH 101	0,5	B	0,5	84	V 5
76	PH 101	0,5	B	0,5	87	V 5
75	PH 101	0,5	B	0,5	90	V 5

Charge CGP	Stoff 1	Anteil	Stoff 2	Anteil	H <sub>2</sub> O (%)	Verfahren
78	PH 101	0,5	B	0,5	93	V 5
98	PH 101	0,7	A	0,3	93	V 5
96	PH 101	0,7	A	0,3	98	V 5
97	PH 101	0,7	A	0,3	103	V 5
103	PH 101	0,7	P	0,3	87	V 5
100	PH 101	0,7	P	0,3	92	V 5
101	PH 101	0,7	P	0,3	97	V 5
102	PH 101	0,7	P	0,3	102	V 5
119	PH 101	0,7	B	0,3	94	V 5
117	PH 101	0,7	B	0,3	97	V 5
118	PH 101	0,7	B	0,3	100	V 5
120	PH 101	0,7	B	0,3	103	V 5
121	PH 101	0,7	B	0,3	106	V 5
122	PH 101	0,7	B	0,3	110	V 5

Tab. 24: Chargenübersicht: unterschiedliche Matrizenbohrungen (Verfahren 6/7)

Charge CGP	Stoff 1	Anteil	Stoff 2	Anteil	H <sub>2</sub> O (%)	Verfahren
113	PH 101	0,3	G 140	0,7	50	V 5
111	PH 101	0,3	G 140	0,7	48	V 6
112	PH 101	0,3	G 140	0,7	50	V 6
114	PH 101	0,3	G 140	0,7	50	V 7
109	PH 101	0,5	G 140	0,5	67	V 6
110	PH 101	0,5	G 140	0,5	67	V 7
115	PH 101	0,7	G 140	0,3	88	V 6
127	PH 101	0,7	G 140	0,3	85	V 6
128	PH 101	0,7	G 140	0,3	85	V 7



## 3 EXPERIMENTELLER TEIL

### 3.1 Abhängigkeiten des Nutzanteils und des optimalen Wasseranteils

#### 3.1.1 Einleitung

Ein wichtiges Ziel bei der Herstellung von Pellets ist ein maximaler Ertrag mit den gewünschten Eigenschaften, wie sie im Rahmen der Produkthanforderung definiert sind (Nutzanteil). Durch Optimierung der Rezeptur einerseits und der Herstellungsbedingungen andererseits wird versucht, dieses Ziel zu erreichen.

Aus diesem Grund liegt im weiteren Verlauf der Arbeit ein besonderes Augenmerk auf dem Nutzanteil einer Charge und seinen Abhängigkeiten von Parametern der Herstellung und der Zusammensetzung der Rezeptur. Nach dem Nutzanteil werden auch anhand bestimmter Vorgaben die jeweils besten Chargen einer Versuchsreihe ausgewählt, andere Eigenschaften des fertigen Produkts wie beispielsweise Korngröße, Schüttdichte und Bruchfestigkeit werden dagegen als nachgeordnete Größen angesehen.

Im Folgenden soll aufgezeigt werden, dass der Nutzanteil bei einem vorgegebenen Herstellungsverfahren und einer definierten Pulvermischung vom Wasseranteil der Rezeptur abhängt. Des Weiteren werden Methoden vorgestellt, anhand derer der optimale Wasseranteil, welcher zum Erreichen des optimalen Nutzanteils gemäß der Definition führt, durch wenige Versuche ermittelt bzw. aus stoffspezifischen Konstanten der eingesetzten Rezeptursubstanzen mit hinreichend guter Genauigkeit berechnet werden kann.

Da der Wasseranteil einer Rezeptur maßgebend ist für die Plastizität der Granulatmasse, hängen davon weitere Eigenschaften sowohl der feuchten Pulvermasse als auch der fertigen Pellets ab, wie z.B. die Extrudierbarkeit und Spheronisierbarkeit der Masse, die Schrumpfung der Pellets beim Trocknen, die Pelletgröße und Pelletgrößenverteilung, ihre Schüttdichte und ihre Rundheit. Der Wasseranteil wird also auch noch in den weiteren Kapiteln eine entscheidende Rolle spielen.

##### 3.1.1.1 Literatur

In der Literatur finden sich zwar einige Artikel, in denen der Nutzanteil bestimmt wird, aber nur in wenigen Fällen ist er entscheidendes Kriterium zur Beurteilung einer Pelletcharge. Meistens wird die Qualität der Pellets anhand ihrer Größe oder Rundheit festgelegt. Zudem erfolgt die Festlegung der Pelletdurchmesser, welche die Grenzen des Nutzanteils einer Charge definieren, in den meisten Fällen über fest vorgegebene Werte. Diese orientieren sich beispielsweise an der verwendeten Matrizenbohrungsgröße oder an verwendeten Siebgrößen. Eine quasi „dynamische“ Anpassung der oberen und unteren Grenze in Abhängigkeit vom mittleren Pelletdurchmesser der Charge (3.1.2), wie sie in der vorliegenden Arbeit verwendet wird, ist in der Literatur bisher nicht zu finden.

Die meisten Artikel zum Thema Nutzanteil beschäftigen sich mit dessen Abhängigkeit von der zugesetzten Wassermenge, meistens in Kombination mit anderen Faktoren wie Verfahrensparametern bei Extrusion und Spheronisation [105, 150, 151], Einfluss unterschiedlicher Hilfsstoffe [80, 152, 153], dem Anteil an Extrudiermittel [130, 154] oder

der Löslichkeit der verwendeten Arzneisubstanzen und Füllmittel [151, 130, 155, 156]. Gerade bei den letztgenannten wird der Nutzanteil, wie auch in dieser Arbeit, zur Festlegung der optimalen Wassermenge herangezogen. Allerdings sind die Erkenntnisse über die Abhängigkeiten des Nutzanteils vom Wasseranteil in allen genannten Literaturstellen nur eingeschränkt verwendbar, da meistens im Rahmen eines (häufig verwendeten) faktoriellen Versuchsplanes nur zwei oder drei unterschiedliche Wasseranteile untersucht wurden. Lediglich in [155] wird die Wassermenge in einem größeren Bereich variiert, der von zu trockenen Mischungen, die nicht extrudierbar sind oder nur ungenügende Pellets ergeben, bis zu überfeuchteten Chargen reicht.

Wenn man über die Betrachtung der Produkteigenschaft Nutzanteil hinaus geht, finden sich in der Literatur noch wesentlich mehr Untersuchungen, die sich mit dem Einfluss des Wasseranteils auf den Herstellungsprozess und die Eigenschaften der Pellets beschäftigen, und auch in der umgekehrten Blickrichtung die Beeinflussung der notwendigen Wassermenge durch Veränderungen in Rezepturzusammensetzung oder Verfahrensbedingungen betrachten. Vielfach ist das Ziel solcher Arbeiten das Erkennen von qualitativen Zusammenhängen und Abhängigkeiten der verschiedenen Parameter, in einigen Fällen aber auch der Versuch, quantitative Beziehungen herauszuarbeiten, mit deren Hilfe Prognosen der Endprodukteigenschaften, Berechnungen der Mengen von Rezepturkomponenten oder Bestimmung von Geräteparametern möglich werden.

Wie jedoch bereits beschrieben, werden auch bei den Untersuchungen zu Abhängigkeiten diverser Pelleteigenschaften von der zugesetzten Wassermenge meist nur wenige Niveaus für diesen Parameter im Rahmen des Versuchsplanes verwendet (beispielsweise zwei in [132, 157, 158, 159] oder drei in [104, 160, 287]). In den meisten Fällen wird hierbei der Pelletdurchmesser als Beurteilungskriterium herangezogen, wobei immer ein Anstieg des Durchmessers bei steigendem Wasseranteil beobachtet werden kann. Daneben können auch Beziehungen zu anderen Pelleteigenschaften wie Form oder Schüttdichte hergestellt werden.

Über die reine Feststellung qualitativer Zusammenhänge hinausgehende Untersuchungen, die auch auf die Ermittlung einer optimalen Wassermenge für verschiedene Rezepturen und die Möglichkeit einer Prognose hinzielen, basieren allerdings auf Versuchsreihen mit vier oder mehr verschiedenen Wasseranteilen. Es wird nach Parametern gesucht, welche die Wassermenge, die zur Produktion „guter“ Pellets notwendig ist, beeinflussen.

Ein Faktor, der hierbei oftmals auftaucht, ist die Löslichkeit der Rezepturbestandteile. Die Ergebnisse sind hier allerdings uneinheitlich. Während [57] keine Abhängigkeit nachweisen konnte, finden sich in [155, 156, 161] Beziehungen zwischen Löslichkeit und optimalem Wasseranteil einer Rezeptur.

In [58] und [162] werden ebenfalls Abhängigkeiten von Extrusions- respektive Spheronisationseigenschaften verschiedener Mischungen in Abhängigkeit von verwendeten Modellsubstanzen festgestellt. Typ und Anteil der Modellsubstanzen sind dabei neben dem Wasseranteil hauptsächliche Einflussfaktoren für die Extrusionskraft beziehungsweise die resultierende Pelletgröße und den Nutzanteil. Durch welche Eigenschaft der verwendeten Substanzen sich dieser Einfluss begründet wird in diesen Literaturstellen allerdings nicht untersucht.

Einige Versuche finden sich in der Literatur zum Einfluss der verwendeten Hilfsstoffe und Verfahren. Gerade im Hinblick auf eine spätere Produktion der Pellets und eventuell notwendigen Austausch von Hilfsstoffen sind Erkenntnisse in dieser Richtung von großer Wichtigkeit. Es zeigt sich nämlich, dass schon der Austausch von zwei verschiedenen Typen mikrokristalliner Cellulose, wie in [79] beschrieben, die Eigenschaften der Pellets und den notwendigen Wasseranteil beeinflusst. Auch eine andere Teilchengröße der verwendeten Hilfsstoffe verändert die Eigenschaften einer Rezeptur [63]. [163] beschäftigt sich mit der Verwendung von Pulvercellulose anstatt mikrokristalliner Cellulose.

Vielfach untersucht wird auch die Verwendung von Extrusionshilfsmitteln oder Bindern und ihr Einfluss auf den Wasserbedarf einer Rezeptur, besonders im Hinblick auf eine Verbesserung der Produkteigenschaften oder einer Vereinfachung der Prozessführung. Zu ersteren zählen vor allem Cellulosederivate wie Hydroxypropylcellulose (HPC) und Natrium-Carboxymethylcellulose (NaCMC). Sie verbessern die Extrudierbarkeit einer Granulatmasse durch eine Schmierwirkung in der Matrice und erweitern den Bereich der zuzusetzenden Wassermenge. Versuche hierzu finden sich in [87, 81, 70, 164]. Aber auch andere Substanzen, beispielsweise oberflächenaktive Stoffe, können Einfluss auf die Pelleteigenschaften nehmen [165].

Einen Einfluss auf die benötigte Wassermenge haben ebenfalls die zur Herstellung verwendeten Geräte, insbesondere die verschiedenen Extruder. Da der Gerätevergleich in anderen Kapiteln noch weitergehend betrachtet wird, soll an dieser Stelle nur beispielhaft auf die Artikel [84] (Vergleich eines Kolbenextruders und einer Ringmatrizenpresse) und [89] (Vergleich einer Ringmatrizenpresse, eines Schnecken- und eines Radialextruders) hingewiesen werden.

Im Zusammenhang mit den verwendeten Geräten steht auch der Ansatz, die benötigte Wassermenge mit Hilfe der Messung der Leistungsaufnahme des Extruders zu steuern und einzustellen. Wie beispielsweise in [133] und [151] beschrieben, wurde bei Versuchen oftmals ein Zusammenhang zwischen Leistungsaufnahme bzw. Extrusionskraft und dem Wassergehalt der Extrusionsmischung festgestellt. [151] beschreibt die Korrelation zwischen einem bestimmten Bereich der Extrusionskraft und dem Erhalt von Pellets mit den gewünschten Eigenschaften. Um in diesem Bereich zu extrudieren, ist ein für die jeweilige Mischung spezifischer Wasseranteil notwendig. Diese Tatsache lässt sich nun zur Steuerung des Extrusionsprozesses nutzen, indem man für das verwendete Gerät diese Extrusionskraft, oder – da leichter zu bestimmen – die Leistungsaufnahme ermittelt, bei der normalerweise Pellets mit den gewünschten Eigenschaften erhalten werden und dann bei allen weiteren Rezepturen die Wassermenge soweit anpasst, dass diese Leistungsaufnahme erreicht wird.

Besonders intensiv hat sich mit dieser Prozesssteuerung die Arbeitsgruppe um Kleinebudde befasst. Die Veröffentlichungen decken den Bereich von den Grundlagen und der Etablierung eines solchen Steuerkreises für einen Zweischnellenextruder [66, 67, 68, 69, 74] bis zu Screeningversuchen für verschiedene Füllstoffe [71, 70] ab.

In den bisher genannten Literaturstellen liegt der Schwerpunkt darauf, Zusammenhänge zwischen Variablen in der Rezeptur oder dem Verfahren und bestimmten Eigenschaften des Endprodukts herzustellen. Der dazu benötigte experimentelle Aufwand ist relativ hoch, da jede Veränderung eines Parameters in Versuchen entweder mit der kompletten

Verfahrenskette aus Mischer, Extruder und Spheronizer oder mit Einzelkomponenten dieser Kette zu wiederholen ist. Vielfach bleibt dabei auch im Dunkeln, nach welchem Mechanismus eine bestimmte Variable das Gesamtverfahren beeinflusst. Ebenso wenig sind Erkenntnisse von einem Verfahren auf ein anderes übertragbar.

Es finden sich daher einige Artikel, in denen versucht wird, die theoretischen Grundlagen, insbesondere die der Extrusion, aufzuklären. Ist das Verhalten von Pulvermischungen schon sehr schwierig zu beschreiben, sind die rheologischen Zusammenhänge bei der Extrusion einer feuchten Pulvermasse durch eine Matrize nochmals komplexer. Die Versuche auf diesem Gebiet dienen aber nicht nur der reinen Grundlagenforschung, sondern auch der Entwicklung von Testmethoden, mit denen sich das Verhalten bestimmter Stoffe bei der Extrusion vorhersagen lässt. Diese Methoden können dazu beitragen, aufwändige Versuche mit größeren Geräten soweit wie möglich einzusparen und damit Entwicklungen schneller und kostengünstiger zu machen.

Am häufigsten werden bei den Versuchen zwei Gerätetypen verwendet: der Kolbenextruder (Ram-Extruder) und der Messkneteter (Mixer torque rheometer). Der Kolbenextruder ist durch seine einfache Bauweise sehr gut zu instrumentieren und lässt sich gut zur Untersuchung rheologischer Vorgänge bei der Extrusion verwenden. Über die Aufzeichnung von Kraft/Weg- oder Kraft/Zeit-Kurven lassen sich Konstanten berechnen und ihre Reaktion auf Veränderungen der Rezeptur oder der Prozessbedingungen beobachten, wie beispielsweise in [166, 167, 168, 169]. Andere Versuche beschäftigen sich mit der Bewegung und Umverteilung des zugesetzten Wassers in der Granulatmasse unter den Druckbedingungen der Extrusion [170, 171, 172]. Da das Wasser unter anderem als „Schmiermittel“ an der Matrize dient, ist dieser Punkt von großer Bedeutung.

Während sich mit dem Kolbenextruder die Vorgänge bei der Extrusion sehr gut untersuchen lassen, liegt beim Messkneteter der Schwerpunkt eher auf dem Interaktionsverhalten von Pulvern und Pulvermischungen bei Zusatz von Wasser oder anderen Granulationsflüssigkeiten. Direkte Verdichtung und plastische Verformung kommen bei dieser Testmethode nicht vor. Der Messkneteter wird vielfach im Bereich der Granulation als Testinstrument eingesetzt [90]. [147, 148, 145] beschäftigen sich mit grundlegenden Einflussfaktoren dieser Methode, wie der Art der Mischwerkzeuge, der Mischgeschwindigkeit und Beladung und der Mischkinetik. Weitere Artikel widmen sich dem Vergleich verschiedener Substanzen und ihrem Verhalten bei Zugabe von Wasser [146, 149]. Den Brückenschlag zur Nutzung von Messkneteterdaten für die Extrusion und Spheronisation findet sich in [144]. Dort wird eine einfache Testmethode beschrieben, welche die Berechnung optimaler Wassermengen zu Pelletherstellung mit Hilfe von Messkneteterversuchen ermöglicht. Neben diesen beiden häufig angewandten Verfahren werden in der Literatur noch zahlreiche weitere Testmethoden zu rheologischen Eigenschaften von Granulatmassen beschrieben, angefangen von auf anderen Gebieten gebräuchlichen Verfahren wie Penetrometrie [173], Rotationsviskosimetern [174], Scherzellen [175, 176] oder einem kolbenextruder-ähnlichen Gerät [177], bis zu „Eigenentwicklungen“ wie in [178, 179].

Schließlich existieren noch zahlreiche Untersuchungen zur Interaktion der für die Extrusion unabdingbaren mikrokristallinen Cellulose mit Wasser, wie beispielsweise [180].

### 3.1.1.2 Zusatz von Füllmitteln

Bei sehr niedrig dosierten Arzneistoffen ist es sinnvoll, ein zusätzliches Füllmittel (z.B. Lactose) einzusetzen anstatt zu hohe Anteile an Extrudiermittel (MCC) zu verwenden. Dies ergibt sich aus den praktischen Erfahrungen bei der Herstellung von Pellets mit niedrig dosierten Arzneistoffen. Wie in folgenden Kapiteln gezeigt wird, lassen sich Pellets mit den gewünschten Eigenschaften am besten gewinnen, wenn der Anteil an Extrudiermittel im Bereich von 30% bis 70% liegt.

Es ergibt sich also folgende Bedingung für einen Füllmittelzusatz:

$$m_A \leq 0,3 \cdot m_p \text{ [mg]} \quad \text{Gl. 10}$$

wobei  $m_A$  die Masse an Arzneistoff,  $m_p$  die Masse eines Pellets bedeutet.

Da die Masse *einzelner* Pellets umständlich zu bestimmen ist, wählt man eine Berechnung über die mittlere Schüttdichte  $\rho_{\text{Schütt}}$  und das Pelletvolumen  $V_p$ .

$$m_A \leq 0,3 \cdot \overline{\rho_{\text{Schütt}}} \cdot V_p \text{ [mg]} \quad \text{Gl. 11}$$

Die Menge des zuzusetzenden Füllmittels berechnet sich dann, ausgehend von Gl. 11 nach folgender Formel:

$$m_F = 0,3 \cdot \overline{\rho_{\text{Schütt}}} \cdot V_p - m_A \text{ [mg]} \quad \text{Gl. 12}$$

Theoretisch gesehen verändert man durch diesen Zusatz eines Füllmittels das System von einer binären zu einer ternären Mischung. Ob das Verhalten solcher ternären Mischungen, insbesondere bezüglich der optimalen Wassermenge und ihrer Berechnung mit dem Verhalten der binären Mischungen übereinstimmt, wurde im Rahmen dieser Arbeit nicht untersucht.

In der Praxis ergeben sich bei einem sehr niedrigen Wirkstoffgehalt zwei mögliche Vorgehensweisen. Die erste Möglichkeit ist, den Arzneistoffanteil in den Pellets über die kritische Grenze von 30% anzuheben, so dass kein zusätzliches Füllmittel mehr benötigt wird. In der Folge sinkt natürlich die Menge an Pellets, welche die Dosis des Wirkstoffs enthält, und es müssen andere Parameter wie z.B. die Kapselgröße angepasst werden. Sollte dieser Weg aus technologischen Gründen nicht gangbar sein, z.B. wegen Inkompatibilitäten, Stabilitätsgründen oder anderen herstellungsbezogenen Problemen, so muss auf einen Füllmittelzusatz zurückgegriffen werden. In diesem Fall wird der Extrudiermittelanteil auf 70% festgesetzt und die notwendige Menge an Füllmittel je nach Arzneistoffanteil zugesetzt. Für das Modell der Wissensbank wären die Extreme mit nur sehr geringem Arzneistoff- oder Füllmittelanteil trotz dritter Mischungskomponente als „quasi-binäre“ Mischungen anzusehen, da davon ausgegangen werden kann, dass der Einfluss der jeweils in geringem Anteil vorliegenden Komponente gegenüber dem des im Überschuss vorhandenen anderen Bestandteils soweit zurücktritt, dass er vernachlässigbar wird.

Für Mischungen aus etwa gleichen Teilen des Arznei- und Füllstoffs sind allerdings Abweichungen bei prognostizierten Werten zu erwarten, da die Formeln, die zur Berechnung

zur Verfügung stehen, nur auf den in der Arbeit untersuchten binären Mischungen gründen und ein abweichendes Verhalten bei drei Komponenten nicht berücksichtigt wird.

### 3.1.2 Definition des Nutzanteils

Der Nutzanteil  $N$  einer Charge definiert sich aus der Pelletgrößenverteilung. Aus dieser Verteilung wird der mittlere Pelletdurchmesser  $D_p$  rechnerisch bestimmt. Die Grenzdurchmesser des Nutzanteils der Charge berechnen sich dann nach der folgenden Gleichung:

$$\begin{aligned} \text{untere Grenze: } UG &= 0,8 \cdot D_p [\mu\text{m}] \\ \text{obere Grenze: } OG &= 1,2 \cdot D_p [\mu\text{m}] \end{aligned} \quad \text{Gl. 13}$$

Mit diesem oberen und unteren Grenzwert wird nun der prozentuale Anteil der Charge bestimmt, der unterhalb des unteren Grenzwerts ( $A_{<UG}$ ) resp. oberhalb des oberen Grenzwerts ( $A_{>OG}$ ) liegt. Dies kann auf rechnerischem oder graphischem Wege (Abb. 25) aus den Daten erfolgen, die man mit Hilfe der Bildanalyse (siehe 2.3.1) gewonnen hat.

Der Nutzanteil  $N$  der Charge in Prozent ergibt sich nun nach

$$N = 100 - A_{<UG} - A_{>OG} [\%] \quad \text{Gl. 14}$$

Der Sollwert des Nutzanteils wird bei (mindestens) 85% festgesetzt. Er wird vor allem zur Bestimmung des optimalen Wasseranteils (3.1.4) einer Pulvermischung herangezogen.

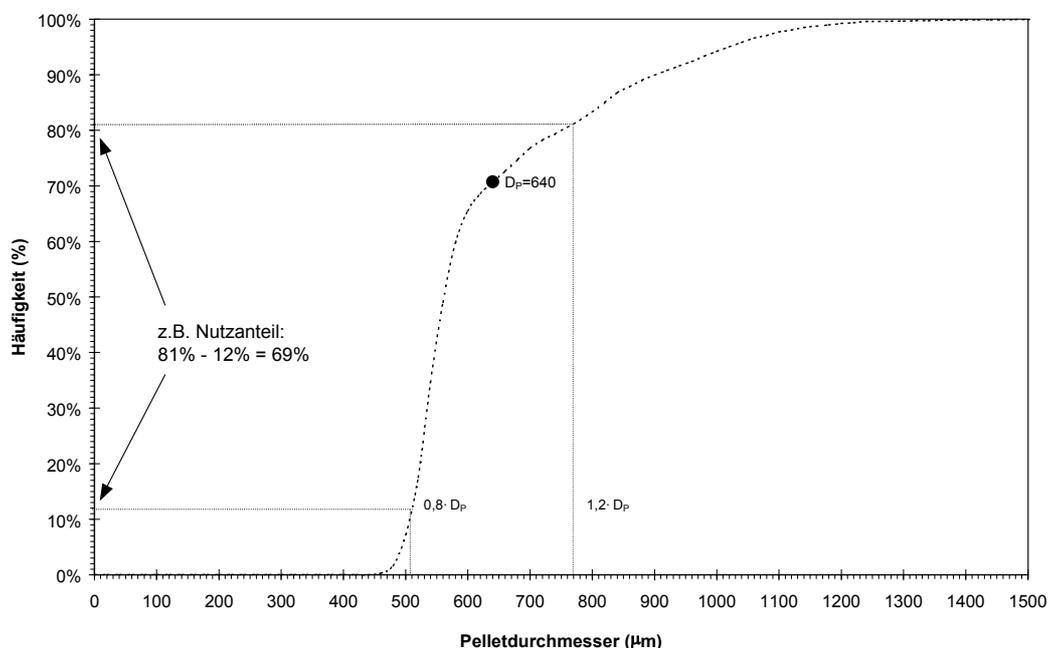


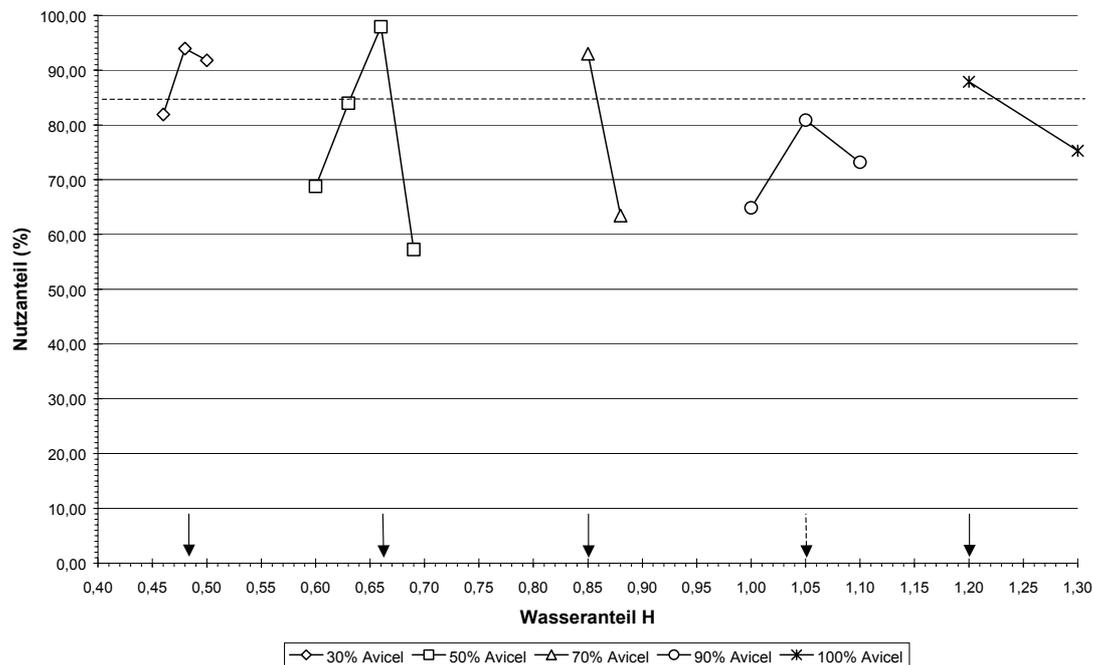
Abb. 25: Graphische Bestimmung des Nutzanteils einer Charge

### 3.1.3 Der Faktor Wasseranteil

Während im Normalfall das Mischungsverhältnis der Pulverkomponenten in einer Rezeptur von den Produktanforderungen wie zum Beispiel der Dosis vorbestimmt wird, ist der Anteil

an Granulationsflüssigkeit (in diesem Falle Wasser) ein variabler Faktor. Er ist mitbestimmend dafür, ob eine Extrusion und Spheronisation überhaupt möglich ist, da er die Plastizität der feuchten Granulatmasse beeinflusst. Die zu klärende Frage ist nun, welche Zusammenhänge zwischen der zugesetzten Wassermenge und wesentlichen Parametern wie dem Nutzanteil einer Charge bestehen, um über diese Beziehungen eine Vorausberechnung des benötigten Wasseranteils vornehmen zu können.

Es wurden verschiedene Mischungen aus Avicel und Lactose bzw. Avicel und Arzneistoffen hergestellt. Diese Mischungen wurden mit unterschiedlichen Wasseranteilen verarbeitet und der Nutzanteil der erhaltenen Pellets nach obiger Definition ermittelt. Die Ergebnisse in Abhängigkeit vom Wasseranteil zeigen Abb. 26 und Abb. 27.



**Abb. 26: Nutzanteil von Pellets aus Avicel-Lactose-Mischungen in Abhängigkeit vom zugesetzten Wasseranteil (Verfahren V5)**

Aus Abb. 26 wird ersichtlich, dass jede der Avicel-Lactose-Mischungen eine starke Abhängigkeit des Nutzanteils vom Wasseranteil aufweist. Bei fast allen Mischungen ist die Ausbildung eines mehr oder weniger ausgeprägten Optimums zu beobachten. Gleiches gilt auch für die in Abb. 27 dargestellten Mischungen aus Avicel und verschiedenen Arzneistoffen.

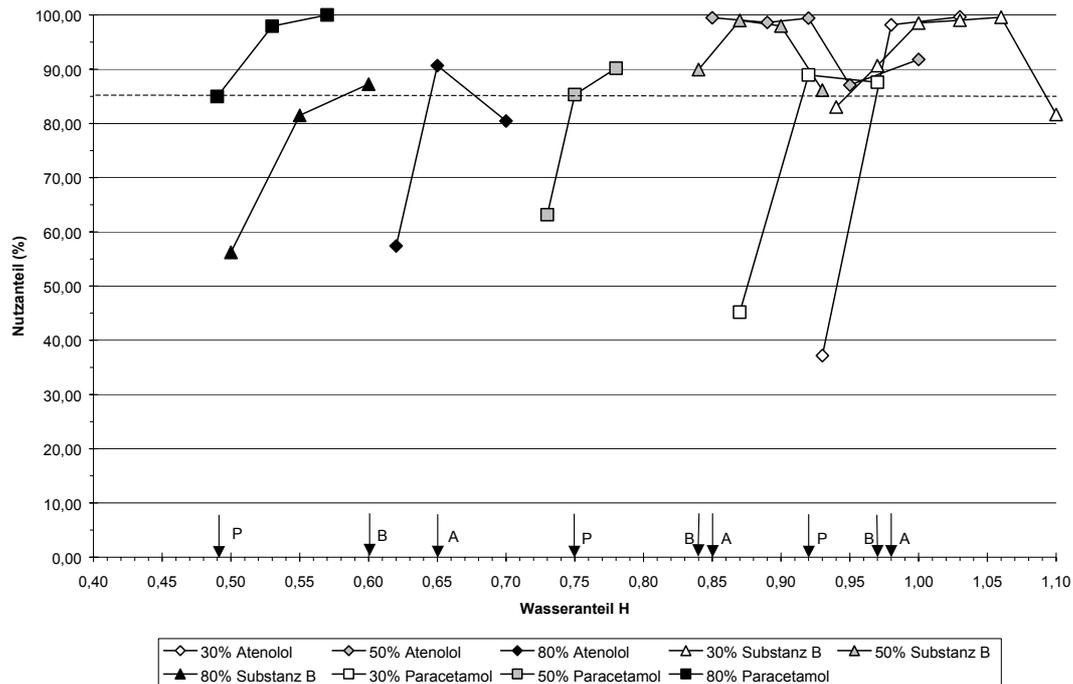


Abb. 27: Nutzanteil von Pellets aus Avicel-Arzneistoff-Mischungen in Abhängigkeit vom zugesetzten Wasseranteil (Verfahren V5)

### 3.1.4 Der optimale Wasseranteil

Der optimale Wasseranteil  $H^{\text{opt}}$  ergibt sich in der Hauptsache aus dem geforderten Nutzanteil, folgt aber auch Gesichtspunkten der praktischen Herstellung der Pellets. Die zugesetzte Wassermenge sollte - sowohl aus Gründen der Zeit- und Energieersparnis bei der anschließenden Trocknung, als auch zur Vermeidung hydrolytischer Instabilitäten - so niedrig wie möglich sein. Andererseits muss sie groß genug gewählt werden, damit ein möglichst großer Nutzanteil erzielt wird.

Als Kompromiss wird der optimale Wasseranteil  $H^{\text{opt}}$  definiert als die niedrigste mögliche, auf die Pulvertrockenmasse bezogene Wassermenge, die zur Erreichung von mindestens 85% Nutzanteil erforderlich ist.

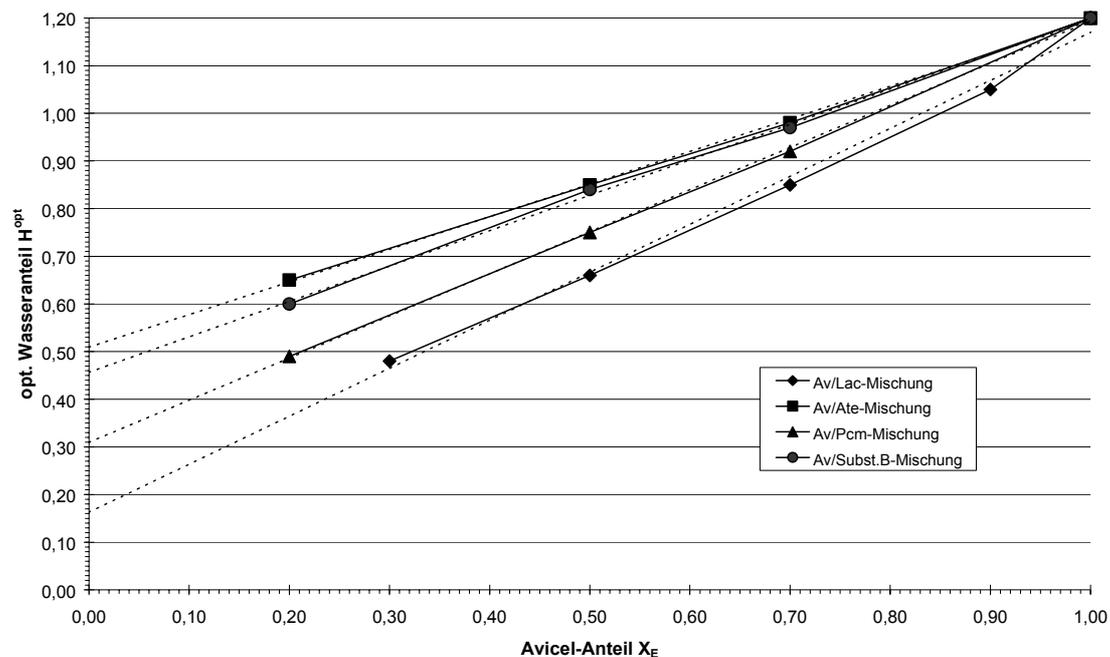
### 3.1.5 Abhängigkeiten des optimalen Wasseranteils

Im Folgenden ist zu klären, von welchen Faktoren der optimale Wasseranteil abhängt. Eine weitere wichtige Fragestellung in diesem Zusammenhang ist, ob es Möglichkeiten gibt, die zuzusetzende Wassermenge aus Eigenschaften der Mischungskomponenten zu berechnen – idealerweise mit einem möglichst geringen Aufwand an Vorversuchen. Dazu werden Parameter der verwendeten Substanzen auf eine erkennbare Beziehung zum optimalen Wassergehalt einer Mischung untersucht.

#### 3.1.5.1 Faktor Anteil mikrokristalline Cellulose

Der mikrokristallinen Cellulose kommt als Extrudiermittel im Herstellungsprozess eine besondere Bedeutung zu, da sie in den meisten Fällen für die Entstehung einer plastisch verformbaren Granulatmasse maßgeblich ist.

Den Zusammenhang zwischen Anteil an mikrokristalliner Cellulose und dem Wasseranteil, der zur Erreichung eines optimalen Nutzanteils gemäß der Definition notwendig ist, zeigt Abb. 28. Es wurden die jeweils experimentell ermittelten optimalen Wasseranteile über dem Avicel-Anteil aufgetragen und für jede der untersuchten Mischungen eine lineare Regression durchgeführt. Der optimale Wasseranteil für einen Avicelanteil von 100% ist dabei für alle Mischungen gleich.



**Abb. 28:** optimaler Wasseranteil in Abhängigkeit vom Avicel-Anteil der Mischung für alle verwendeten Arzneistoffe / Modellsubstanzen (Verfahren 5)

Die Regressionsgeraden für die einzelnen Substanzen lauten:

Substanz	Gleichung	Bestimmtheitsmass (B)
Lactose	$y = 1,0085x + 0,162$	0,995
Atenolol	$y = 0,6853x + 0,509$	0,999
Substanz B	$y = 0,7441x + 0,456$	0,999
Paracetamol	$y = 0,8853x + 0,309$	0,999

Wie aus der Abbildung deutlich ersichtlich ist und auch durch die Regressionen bestätigt wird, ergibt sich für jede Mischung von Avicel mit einer zweiten Komponente eine lineare Abhängigkeit des optimalen Wasseranteils vom Avicel-Anteil der Rezeptur. Die Steigungen der Geraden und damit auch die Achsenabschnitte sind je nach zugesetzter Substanz unterschiedlich. Aus letzteren ergeben sich nach Umrechnung die Wasseranteile  $H_A^{opt}$  für die einzelnen Substanzen:

Arzneistoff bzw. Modellsubstanz	$H_A^{opt}$
Lactose	0,16
Atenolol	0,51
Substanz B	0,46
Paracetamol	0,31
Avicel <sup>17</sup> (mikrokristalline Cellulose)	1,20

Dieser theoretische Wert entspricht dem Wasseranteil, die der jeweils reinen Substanz zugesetzt werden müsste, um Pellets mit dem geforderten Nutzanteil herzustellen.

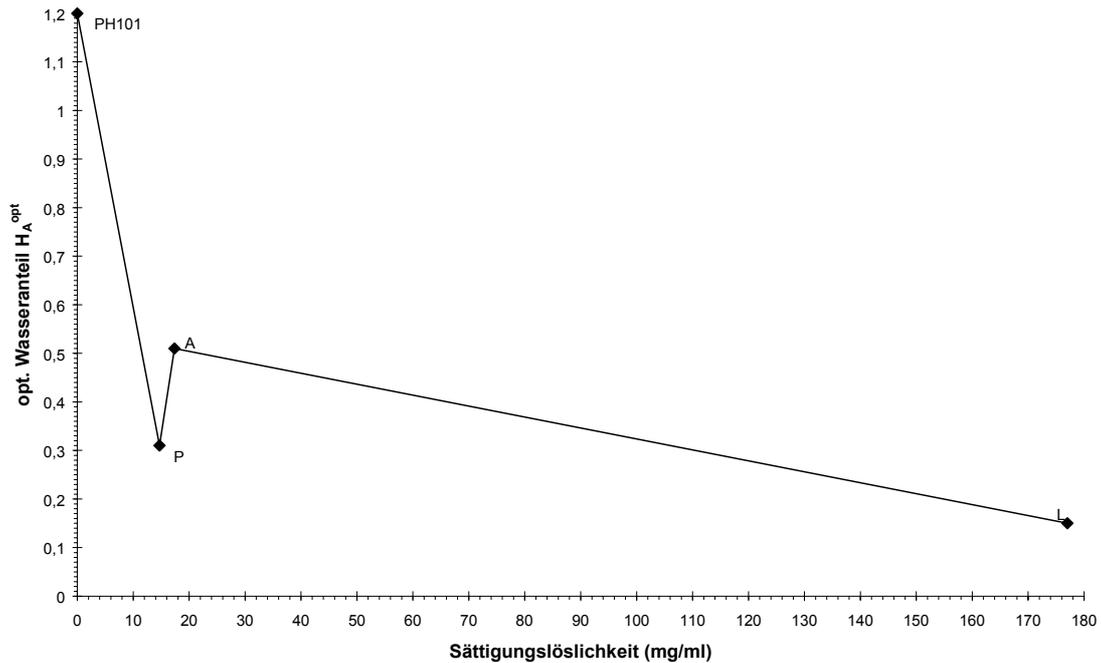
Die oben angeführten Konstanten wurden für Verfahren 5 (Tab. 8) ermittelt. Bei Verwendung anderer Geräte ist es notwendig, entsprechende Korrekturfaktoren zu ermitteln. Es ist allerdings unwahrscheinlich, dass bei Anwendung anderer Verfahren die lineare Beziehung zwischen Avicel-Anteil und optimalem Wasseranteil nicht gilt – lediglich die Steigung der Geraden ist dann unterschiedlich. Ausgehend von dieser Feststellung genügt es also bei Einführung eines neuen Herstellungsverfahrens, zunächst durch Versuche den optimalen Wasseranteil  $H_E^{opt}$  für reine mikrokristalline Cellulose zu bestimmen. Für jede weitere verwendete Substanz ist dann nur noch die Bestimmung des optimalen Wasseranteils für eine Mischung mit mikrokristalliner Cellulose (zum Beispiel 50+50) nötig. Aus diesen zwei Werten lässt sich dann die Gerade und damit  $H_A^{opt}$  der Substanz berechnen. Allein dadurch kann der Aufwand an Vorversuchen gesenkt werden.

Im Folgenden sollte untersucht werden, ob sich der optimale Wasseranteil  $H_A^{opt}$  der Substanzen möglicherweise direkt aus einer substanzspezifischen Größe in ausreichender Genauigkeit vorausberechnen lässt. Es wurden hierzu die Parameter Löslichkeit, Korngröße und die Granulationsparameter Wasserbindung ( $S_2^{H_2O}$ ) und Wassersättigung ( $S_5^{H_2O}$ ) herangezogen.

### 3.1.5.2 Faktor Arzneistofflöslichkeit

Abb. 29 zeigt eine Auftragung der extrapolierten optimalen Wasseranteile verschiedener Mischungskomponenten gegen ihre Sättigungslöslichkeiten in Wasser.

<sup>17</sup> Dieser Wert stammt nicht aus einer Regression, sondern wurde experimentell bestimmt.

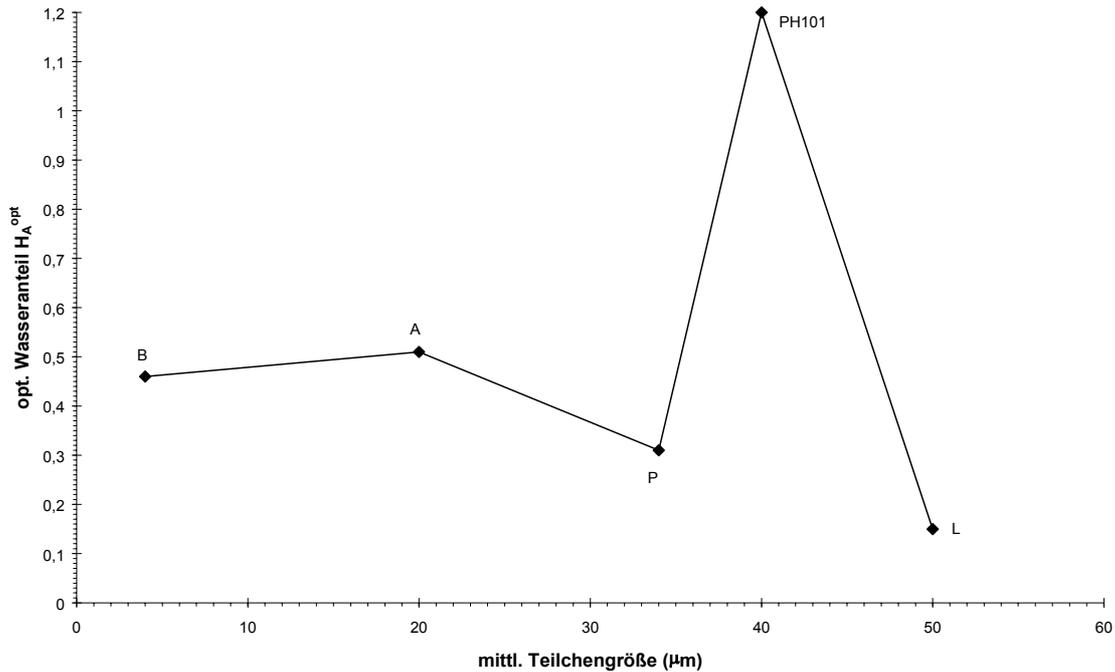


**Abb. 29:** Auftragung der extrapolierten optimalen Wasseranteile verschiedener Substanzen über ihren Sättigungslöslichkeiten

Der Kurvenverlauf lässt keine verwertbare Beziehung des optimalen Wasseranteils  $H_A^{\text{opt}}$  von der Sättigungslöslichkeit einer Substanz erkennen. Diese Stoffeigenschaft scheidet also als Berechnungsgrundlage aus.

### 3.1.5.3 Faktor Teilchengröße des Arzneistoffs

Als weitere Möglichkeit käme eine Abhängigkeit des optimalen Wasseranteils  $H_A^{\text{opt}}$  von der Teilchengröße der verwendeten Substanzen in Frage. Zur Überprüfung werden die entsprechenden Werte gegeneinander aufgetragen (Abb. 30).



**Abb. 30:** Auftragung der extrapolierten optimalen Wasseranteile verschiedener Substanzen über ihrer mittleren Teilchengröße

Auch in diesem Fall ist keine offensichtliche Beziehung erkennbar. Der Faktor Teilchengröße scheidet somit ebenfalls als Berechnungsgrundlage aus.

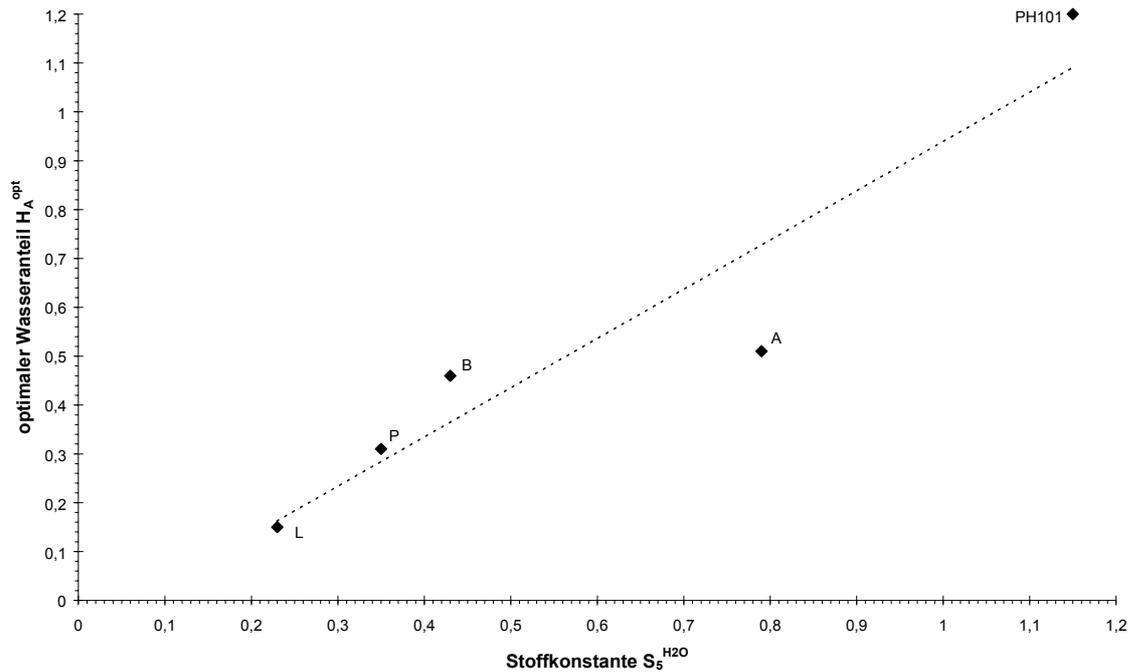
#### 3.1.5.4 Faktor Wasseraufnahmeverhalten des Arzneistoffs

Das Wasseraufnahmeverhalten von Substanzen hat bereits bei der Granulation einen wichtigen Einfluss auf den Herstellungsprozess und die Eigenschaften des Endprodukts gezeigt (siehe hierzu 90, 144 und 181 sowie 2.3.5). Hierbei werden besonders zwei substanzspezifische Werte berücksichtigt, die sich aus der Leistungsaufnahmekurve einer Granulation (2.3.5) ermitteln lassen: der Punkt  $S_2^{H_2O}$  (Wasserbindung) und der Punkt  $S_5^{H_2O}$  (Wassersättigung). Mit Hilfe dieser beiden Werte lässt sich der Flüssigkeitsbedarf bei einer Granulation bzw. Pelletisierung bestimmen.

Zuerst soll nun untersucht werden, ob sich eine Beziehung zwischen den Werten  $S_2^{H_2O}$  und  $S_5^{H_2O}$  und den optimalen Wasseranteilen der Substanzen  $H_A^{opt}$  herstellen lässt.

Dazu werden die entsprechenden Werte  $S_5^{H_2O}$  aufgetragen (Abb. 31) und eine lineare Regression durchgeführt, die folgende Geradengleichung ergibt:

$$H_A^{opt} = S_5^{H_2O} - 0,1167 \text{ [g/g]} \quad (B = 0,91) \quad \text{Gl. 15}$$



**Abb. 31: Optimale Wasseranteile in Abhängigkeit von den Stoffkonstanten  $S_5^{\text{H}_2\text{O}}$  versch. Substanzen (Wassersättigung)**

Die Abbildung zeigt, dass sich bei der Konstante  $S_5^{\text{H}_2\text{O}}$  ein ausreichend guter linearer Zusammenhang erkennen lässt.

Auf die Untersuchung einer direkten Abhängigkeit zu  $S_2^{\text{H}_2\text{O}}$  wurde verzichtet, da dieser Wert im Vergleich zu  $S_5^{\text{H}_2\text{O}}$  bei der Bestimmung über eine Granulationskurve schwieriger zu erkennen ist. Darunter leidet die Genauigkeit der Wertbestimmung, was bei den per se schon niedrigen Werten für  $S_2^{\text{H}_2\text{O}}$  kritischer ist als bei den höheren Werten von  $S_5^{\text{H}_2\text{O}}$ . Anstelle dessen wird als Alternative eine Berechnung von  $H_A^{\text{opt}}$  über die bereits in Kapitel 2.2.1 aufgeführte Gleichung (Gl. 16)

$$H = \pi \cdot (S_5^{\text{H}_2\text{O}} - S_2^{\text{H}_2\text{O}}) + S_2^{\text{H}_2\text{O}} \text{ [g/g]} \quad \text{Gl. 16}$$

in der umgeformten Variante (Gl. 17)

$$H_A^{\text{opt}} = a \cdot S_5^{\text{H}_2\text{O}} + b \cdot S_2^{\text{H}_2\text{O}} \text{ [g/g]} \quad (a+b=1) \quad \text{Gl. 17}$$

mit der direkten Auftragung verglichen.

Für die Konstanten a und b wurden über eine mathematische Anpassung die Werte 0,9 resp. 0,1 bestimmt, so dass sich Gl. 18 ergibt.

$$H_A^{\text{opt}} = 0,9 \cdot S_5^{\text{H}_2\text{O}} + 0,1 \cdot S_2^{\text{H}_2\text{O}} \text{ [g/g]} \quad (B=0,91) \quad \text{Gl. 18}$$

In dieser Formel ist zwar auch  $S_2^{\text{H}_2\text{O}}$  als Faktor enthalten, durch den geringen Anteil am Gesamtwert fallen aber die oben genannten Messfehler nicht übermäßig ins Gewicht.

Die angegebenen Gleichungen beziehen sich allerdings in diesem Falle nur auf ein Verfahren (Verfahren 5), so dass bei Verwendung anderer Verfahren ein spezifischer Korrekturfaktor eingefügt werden muss (siehe 3.1.7).

### 3.1.6 Berechnung des optimalen Wasseranteils

Nach den im letzten Abschnitt gewonnenen Erkenntnissen ergeben sich zusammengefasst drei Möglichkeiten die extrapolierten optimalen Wasseranteile von Substanzen zu ermitteln:

1. die experimentelle Bestimmung des optimalen Wasseranteils von Mischungen der Substanz mit mikrokristalliner Cellulose in verschiedenen Mischungsverhältnissen (wobei der Wert für 100% mikrokristalline Cellulose und mindestens ein weiterer Wert einer Mischung bestimmt werden müssen) mit anschließender Aufstellung der Geradengleichung und Extrapolation auf den optimalen Wasseranteil der Substanz
2. die Berechnung nach Gl. 15 aus der Stoffkonstanten  $S_5^{H_2O}$ , bestimmbar nach Testmethode 2.3.5
3. die Berechnung nach Gl. 18, angelehnt an [90, 144] aus  $S_2^{H_2O}$  und  $S_5^{H_2O}$

Die Gleichungen zu Punkt 2 und 3 wurden über die lineare Regression aus den Werten nach Abb. 31 erhalten. Sie gilt damit, wie bereits erwähnt, nur für das Verfahren mit dem diese Werte ermittelt wurden (Verfahren 5).

Sind die Werte für  $H_A^{opt}$  der Substanzen bekannt, lässt sich aus ihnen der optimale Wasseranteil  $H^{opt}$  jeder beliebigen Mischung aus Arzneistoff, Extrudiermittel und eventuell benötigtem Füllmittel nach Gl. 19 berechnen.

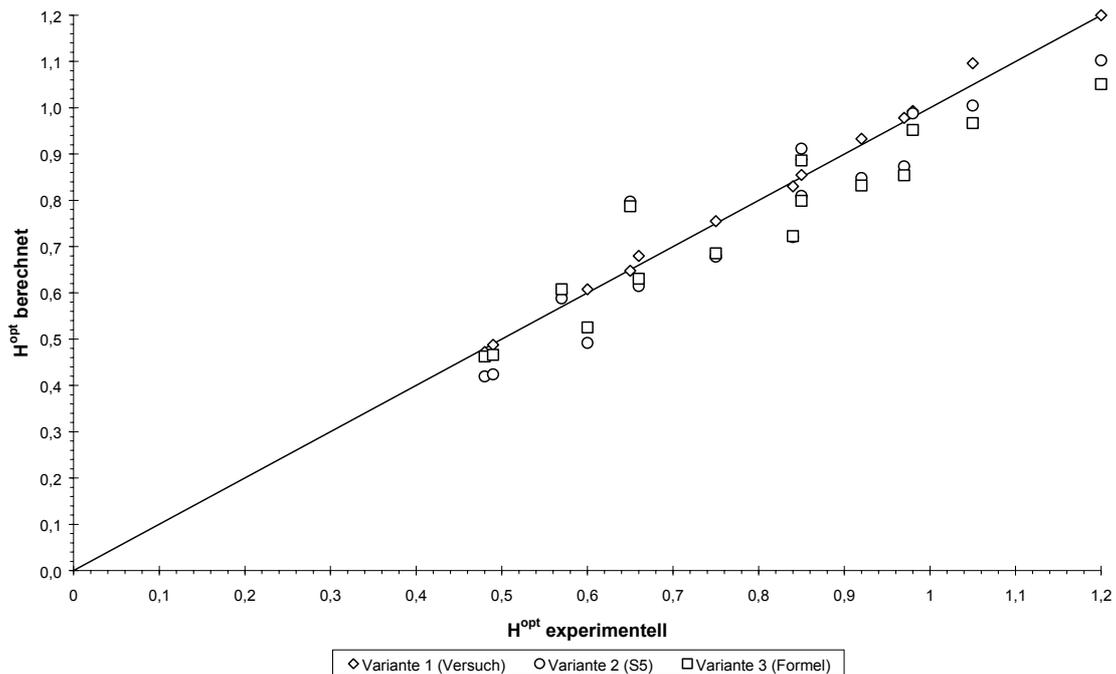
$$H^{opt} = H_A^{opt} \cdot X_A + H_E^{opt} \cdot X_E + H_F^{opt} \cdot X_F \quad \text{Gl. 19}$$

Aus diesem H-Wert berechnet sich die benötigte Menge Wasser über folgende Gleichung:

$$m_{H_2O} = H^{opt} \cdot (m_A + m_F + m_E) \text{ [g]} \quad \text{Gl. 20}$$

In der vorliegenden Arbeit wurden ausschließlich binäre Mischungen aus mikrokristalliner Cellulose und einer weiteren Substanz verwendet. Daher ist Gl. 19 in diesem Falle nur für diese Mischungen durch Versuche bestätigt. Es liegt jedoch nahe anzunehmen, dass sie zumindest auch für ternäre Mischungen anwendbar ist, insbesondere dann, wenn der Anteil einer Komponente gegenüber dem der anderen beiden Komponenten sehr klein ist. Zu dieser Theorie wurden jedoch, wie bereits erwähnt, keine Versuche durchgeführt.

Stellt man nun die experimentell ermittelten optimalen Wasseranteile (H-Werte) für verschiedene Pulvermischungen den Werten gegenüber, die nach den oben genannten Möglichkeiten berechnet wurden, so ergibt sich das Bild von Abb. 32.



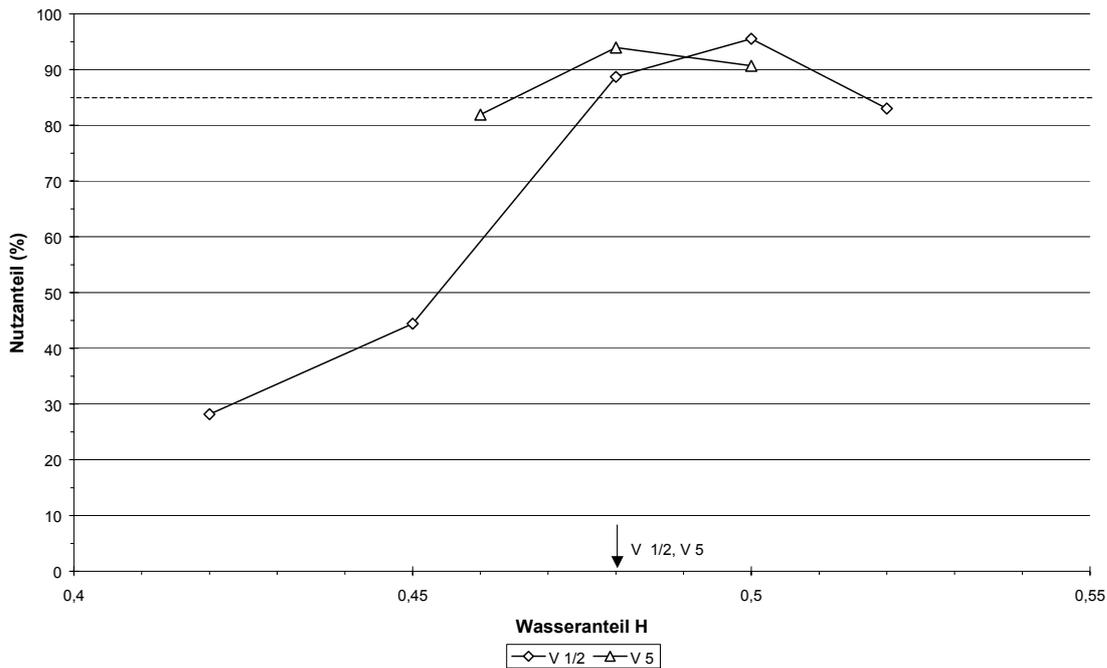
**Abb. 32: Gegenüberstellung der experimentellen und berechneten Werte des optimalen Wasseranteils verschiedener Mischungen (Verfahren 5)**

Aus der Abbildung wird sichtbar, dass mit allen drei Methoden Werte berechnet werden können, die eine gute Korrelation mit den experimentellen Daten zeigen. Alle drei Varianten sind also zur Prognose des optimalen Wasseranteils von Pulvermischungen in der Wissensbank verwendbar, wobei die Übereinstimmung bei der Berechnung aus extrapolierten Werten ( $S^2 = 0,006$ ) größer ist als bei Berechnung über  $S_5^{\text{H}_2\text{O}}$  ( $S^2 = 0,095$ ) respektive über Gl. 18 ( $S^2 = 0,101$ ). Allerdings besitzen die beiden letztgenannten Varianten den Vorteil, ohne weitere Versuche nutzbar zu sein, da hier nur Vorversuche zur Bestimmung der Stoffkonstanten notwendig werden.

### 3.1.7 Der Faktor Verfahrenstyp

Der Nutzanteil und der über ihn definierte optimale Wasseranteil sind beim Vergleich der Verfahren wesentliche Größen. Abb. 33 bis Abb. 35 zeigen zunächst für die einzelnen Verfahren die Nutzanteile der Chargen in Abhängigkeit vom zugesetzten Wasseranteil. Jede Abbildung steht dabei für eine bestimmte Avicel-Lactose-Mischung mit Avicel-Anteilen von 30%, 50% und 70%.

Wie bereits zuvor gezeigt (3.1.3) hängt der Nutzanteil der Chargen vom Wassergehalt ab, wobei im Normalfall ein Optimum zu erkennen ist. Die Lage dieses Optimums variiert jedoch je nach eingesetztem Verfahren.

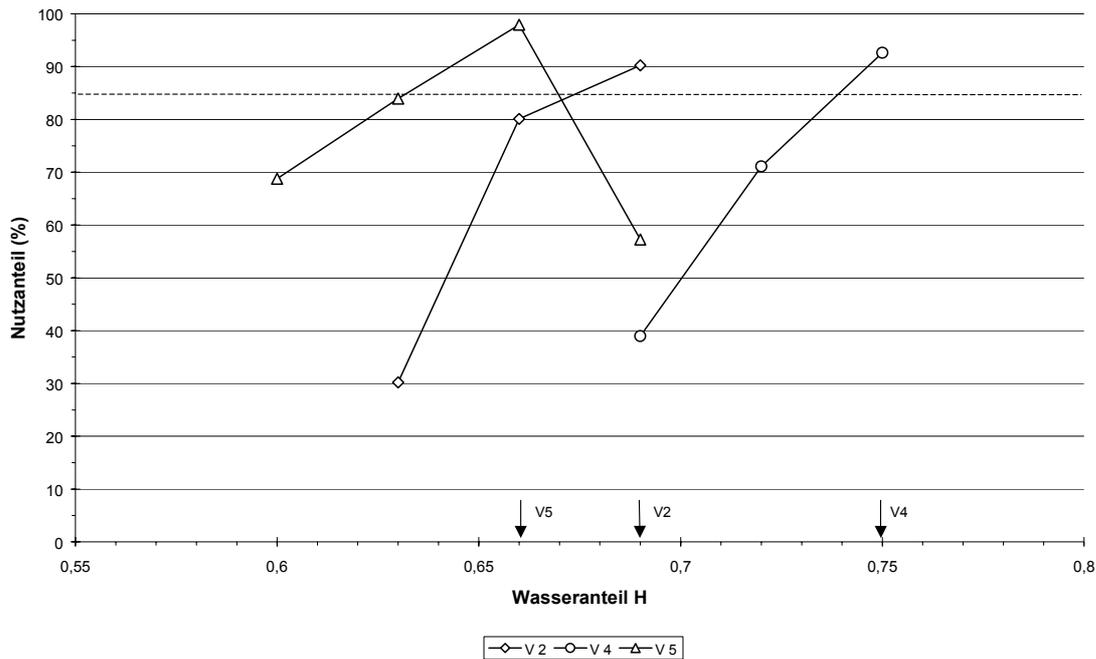


**Abb. 33: Verfahrensvergleich: Nutzanteil in Abhängigkeit vom Wasseranteil für Avicel-Lactose-Mischung 30/70, optimale Wasseranteile mit Pfeil gekennzeichnet**

Mit den beiden<sup>18</sup> Verfahren V 1/2 und V 5 sind für die Mischung mit 30% Avicel-Anteil Chargen im gewünschten Bereich des Nutzanteils größer 85% herstellbar, wobei sich die optimalen Wasseranteile nach der Definition (3.1.4) nicht unterscheiden und in beiden Fällen 0,48 betragen.

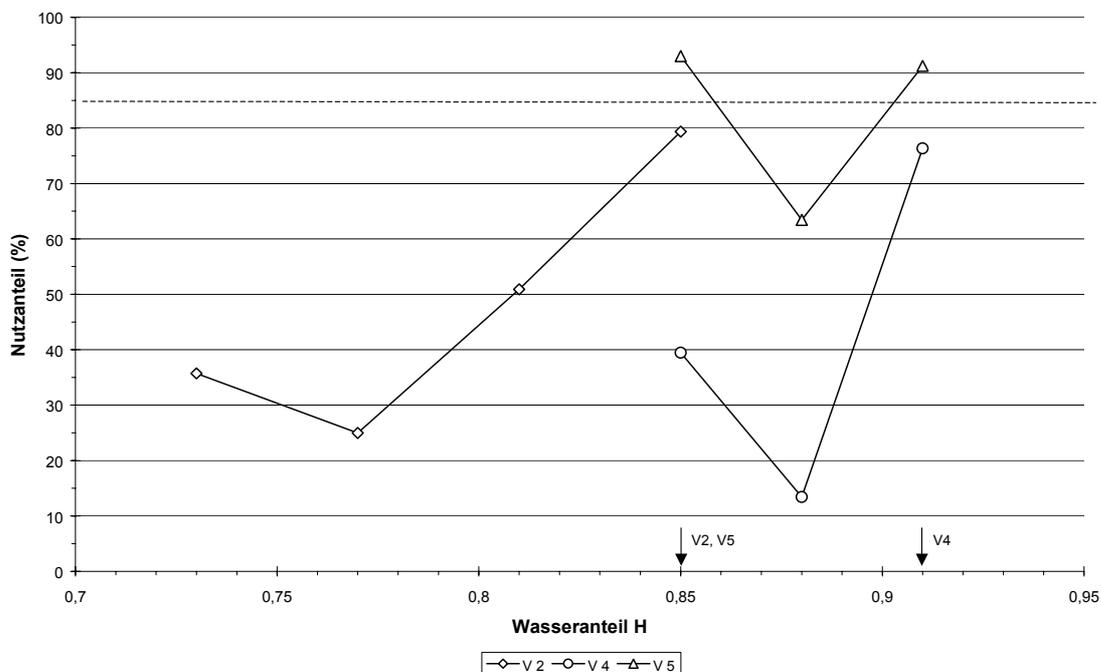
Ebenso sind die Nutzanteile von Mischungen aus Avicel/Lactose 50/50 stark vom angewandten Verfahren abhängig. Aber auch hier können mit allen drei Varianten Chargen im gewünschten Nutzanteilsbereich hergestellt werden, der dazu nötige Wasseranteil unterscheidet sich in diesem Fall allerdings für die einzelnen Verfahren. Die Differenz zwischen den Verfahren 2 und 5 ist gering (0,69 zu 0,66), der Unterschied zu Verfahren 4 (0,74) dagegen deutlich größer.

<sup>18</sup> wie in 3.8.3 beschrieben, war eine Herstellung von Chargen dieser Mischung mit V 3/4 nicht möglich



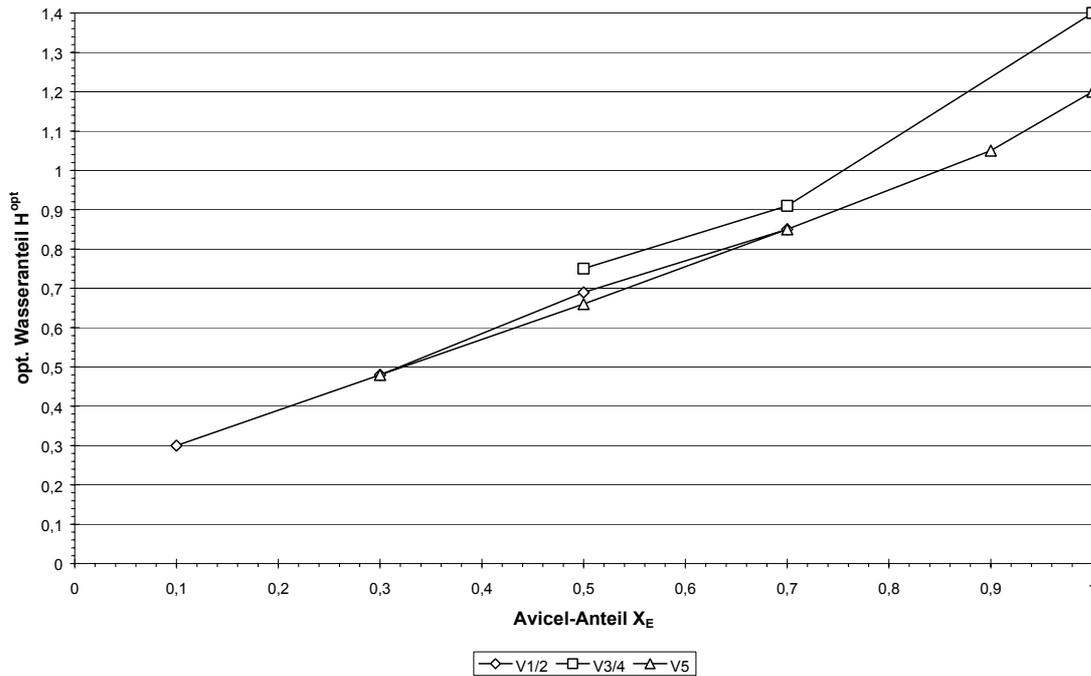
**Abb. 34: Verfahrensvergleich: Nutzanteil in Abhängigkeit vom Wasseranteil für Avicel-Lactose-Mischung 50/50, optimale Wasseranteile mit Pfeil gekennzeichnet**

Obwohl bei der Mischung mit 70% Avicel-Anteil nur mit Verfahren 5 ein Nutzanteil oberhalb der geforderten 85% erreicht wurde, lässt sich auch hier erkennen, dass eine Abhängigkeit vom Wasseranteil besteht. Es zeigt sich hier keine wesentliche Differenz zwischen den Verfahren 2 und 5, deren optimaler Wasseranteil bei 0,85 liegt, der Unterschied zu Verfahren 4 mit 0,91 ist allerdings auch hier sehr deutlich.



**Abb. 35: Verfahrensvergleich: Nutzanteil in Abhängigkeit vom Wasseranteil für Avicel-Lactose-Mischung 70/30, optimale Wasseranteile mit Pfeil gekennzeichnet**

Trägt man nur die optimalen Wasseranteile für die jeweiligen Verfahren über dem Avicel-Anteil der Mischung auf, so ergibt sich Abb. 36. Deutlich erkennbar auch hier die lineare und stetige Beziehung zwischen den beiden Parametern. Im direkten Vergleich der Verfahren zeigt sich, dass Verfahren 2 und 5 annähernd dieselben optimalen Wasseranteile bedingen und damit gut vergleichbar und auch austauschbar sind. Dagegen liegen die Werte von Verfahren 4 immer höher als die der anderen beiden Verfahren. Hier wäre bei einem Wechsel des Verfahrens die Berücksichtigung eines Korrekturfaktors (3.8.5) notwendig, um die optimalen Wasseranteile übertragen zu können.



**Abb. 36: optimaler Wasseranteil für verschiedene Avicel-Lactose-Mischungen im direkten Vergleich**

### 3.1.8 Fazit

Der Nutzanteil einer Pelletcharge ist bei vorgegebenem Verfahren vom verwendeten Wasseranteil abhängig. Es ist möglich, für jede Pulvermischung einen optimalen Wasseranteil zu bestimmen, bei dem der Nutzanteil die definierte Grenze von 85% erreicht.

Des Weiteren wurden mehrere Möglichkeiten gefunden, den optimalen Wasseranteil einer vorgegebenen Rezeptur zu prognostizieren. Dazu wird für die verwendeten Mischungsbestandteile (Arzneistoff und Extrusionsmittel) der extrapolierte optimale Wasseranteil  $H_A^{opt}$  bzw.  $H_E^{opt}$ , eine substanzspezifische Kenngröße, ermittelt, mit deren Hilfe dann die benötigte Wassermenge berechnet wird. Dieser Parameter ist entweder über wenige Vorversuche bestimmbar oder kann direkt aus den Kenngrößen  $S_2^{H_2O}$  (Wasserbindung) oder  $S_5^{H_2O}$  (Wassersättigung) einer Substanz berechnet werden.

Die gute Korrelation zwischen berechneten und experimentell ermittelten Werten (Abb. 32) bestätigt, dass eine zuverlässige Prognose möglich ist.

## 3.2 Abhängigkeiten des Pelletdurchmessers

### 3.2.1 Einleitung

Vor der Entwicklung einer neuen Arzneiform wird mit Festlegung der Dosis meist auch schon eine gewünschte „Verpackung“ definiert, im Falle von Pellets meistens eine Kapsel. Das Endprodukt wird aber nicht nur nach rein technologischen Gesichtspunkten entworfen, sondern es spielen auch anwendungsbezogene Aspekte eine Rolle, wie z.B. die Patientencompliance. Darum wird man vor diesem Hintergrund bestrebt sein, eine möglichst kleine Kapsel zu wählen. Andererseits muss die Größe der Kapsel ein problemloses Greifen durch den Patienten zulassen. In der Praxis haben sich daher die Kapselgrößen 0 und 1 bewährt.

Der optimale Bereich des Pelletdurchmessers wird für diese Untersuchungen mit 500-1000 $\mu\text{m}$  definiert. In diesem Größenbereich sind die Pellets groß genug, um in der Herstellung und vor allem der Weiterverarbeitung ein gutes Handling zu gewährleisten. Gerade im Hinblick auf ein anschließendes Coating sind zu kleine Partikel zu vermeiden, da in diesem Fall die Oberfläche stark zunimmt, was die Prozesszeiten erheblich verlängert. Des Weiteren besitzen kleine Teilchen eher eine Tendenz zu elektrostatischen Wechselwirkungen und zu Verklumpungen. Größere Partikel im Bereich deutlich über 1000 $\mu\text{m}$  sind bei der Herstellung schwieriger zu handhaben, was die Einstellbarkeit der Pelletgröße über den Wasseranteil angeht, und darüber hinaus im Hinblick auf die Dosierungsgenauigkeit bei der Abfüllung kritischer. Somit sind die oben als optimal definierten Grenzwerte als gute Anhaltswerte in der Praxis anzusehen.

Betrachtet man das Herstellungsverfahren im Detail, so ist anzunehmen, dass alle Verfahrensschritte bis zur Extrusion für die spätere Pelletgröße und deren Verteilung eine eher untergeordnete Bedeutung haben. Selbst der eigentliche Typ des Extrusionsverfahrens (z.B. Schnecken- oder Radialextrusion) fällt im Hinblick auf die Pelletgröße kaum ins Gewicht. Wesentlichen Einfluss dagegen hat die Art und Qualität der Matrizenöffnungen auf die Pelletgröße. Von der Größe der Matrizenbohrungen hängt in Annäherung schon der Durchmesser der fertigen Pellets ab, wobei hier, wie in Kapitel 3.2.5 gezeigt wird, noch andere Parameter mit hineinspielen. Die Qualität der Matrizenöffnungen wirkt sich über den schon mehrfach erwähnten Effekt des Sharkskinings (stark aufgeraute, eingerissene Oberfläche des Extrudats, ähnlich einer „Haifischhaut“) auf die Breite der Pelletgrößenverteilung aus, welche wiederum für den Nutzanteil einer Charge entscheidend ist (siehe in Kapitel 3.1.2). Da sich über den Nutzanteil auch der optimale Wasseranteil einer Rezepturmischung definiert, ist dieser Qualitätsaspekt der Matrizenöffnungen mitbestimmend für die Rezepturfindung.

Die auf die Extrusion folgende Spheronisation, bei der die eigentlichen Pellets durch Zerkleinerungs- und Ausrundungsvorgänge des Extrudats erst gebildet werden, hat ebenfalls einen sehr großen Einfluss auf den Durchmesser des Endprodukts und seine Verteilung. Hier sind der Zeitfaktor und die einwirkende mechanische Belastung die wichtigen Parameter. Ihr Anteil an den Eigenschaften des Endprodukts soll in Kapitel 3.7 näher beleuchtet werden.

Auch die als letzter Schritt folgende Trocknung nimmt Einfluss auf den Durchmesser der fertigen Pellets, da sich hier durch den Wasserverlust Schrumpfungsprozesse abspielen. Diese

basieren auf dem Verhalten der als Extrudiermittel eingesetzten mikrokristallinen Cellulose, das weiter unten ausführlicher besprochen wird. Entscheidend ist in diesem Schritt, wie viel Wasser den Pellets letztendlich entzogen wird.

Die bisher genannten Verfahrensparameter sind bei der Herstellung relativ frei wählbar und können den Bedürfnissen der jeweiligen Rezeptur sehr gut angepasst werden. Anders ist das bei den rezepturspezifischen Parametern wie Zusammensetzung der Mischung und Wasseranteil, die entweder vorgegeben sind, oder durch andere Faktoren beeinflusst werden und damit nicht so einfach zu verändern sind. Sie besitzen allerdings ebenfalls eine große Bedeutung für den Durchmesser des späteren Endprodukts. Beispielhaft hierfür ist der oben bereits im Zusammenhang erwähnte Avicelanteil einer Rezeptur.

Avicel ist in den meisten Fällen nötig für plastische Verformung, es wird daher als Extrudiermittel eingesetzt und ermöglicht erst die Bildung der Pellets. Es nimmt bei der Granulation Wasser unter Quellung auf, wird dann in dieser gequollenen Form extrudiert und spheronisiert und verliert bei der anschließenden Trocknung das aufgenommene Wasser unter Schrumpfung [182]. Mit zunehmendem Avicelanteil wird mehr Wasser aufgenommen, dadurch nimmt die Schrumpfung bei Verlust dieses Wassers zu, der Durchmesser damit ab.

Wasserverluste die während der Mischung, Extrusion und Spheronisation auftreten sind vernachlässigbar. Vorversuche zeigten, dass bei den beiden erstgenannten Verfahrensschritten kaum Wasserverluste auftreten<sup>19</sup>, eine Wasserverdunstung bei der Spheronisation durch die intensive Durchmischung und den Luftkontakt zwar nachweisbar, aber im Vergleich zum Wasserverlust bei der anschließenden Trocknung sehr gering ist, so dass ein größerer Einfluss ausgeschlossen werden kann.

Ein entgegengesetzter Effekt, der bei der Extrusion beobachtet werden kann, ist die Aufweitung des Extrudatstranges nach Verlassen der Matrizenöffnung, verursacht durch eine gewisse elastische Rückverformung der feuchten Granulatmasse bei nachlassendem Druck. Diese „Quellung“ des Extrudats kann teilweise die anschließende Schrumpfung bei der Trocknung kompensieren. Dieser Effekt dürfte umso ausgeprägter sein, je weniger Bestandteile, die eine plastische Verformung fördern (wie die mikrokristalline Cellulose) in der Rezeptur enthalten sind, da dann ein vorhandenes elastisches Verhalten der übrigen Bestandteile größere Auswirkung hat. Es wäre sogar denkbar, dass dieser Effekt die Schrumpfung vollständig ausgleichen oder überkompensieren könnte.

Der Avicelanteil einer Rezeptur steht selbstverständlich in engem Zusammenhang mit dem Wasseranteil. Je mehr Wasser zu einer Pulvermischung gegeben wird, desto höher wird die Quellung, und desto größer fällt infolgedessen die Schrumpfung beim Trocknen aus.

Allerdings ist die Veränderung des Wasseranteils nur innerhalb gewisser Grenzen möglich, denn zu hoher Wasseranteil führt zu rapidem Größenwuchs der feuchten Pellets im Spheronizer, dem so genannten Snowballing. Bei diesem Vorgang agglomerieren zunächst mehrere kleine Pellets, dieses große Partikel wird durch die im Spheronizer wirkenden Kräfte ausgerundet. Vom Erscheinungsbild ergibt sich dadurch nicht das Aussehen eines Agglomerats mit entsprechend unregelmäßiger Oberfläche, sondern ein kugelförmiges Partikel mit geschlossener, gleichmäßiger Oberfläche wie ein Pellet, allerdings erheblich

---

<sup>19</sup> sofern bei der Extrusion zu hohe Temperaturen durch eventuelle Kühlung vermieden werden

größer. Ein zu geringer Wasseranteil führt dagegen zu dem bereits in Kapitel 2.3.1 beschriebenen Bild, dass die Chargen eine Mischung vieler kleiner Partikel und weniger großer, nicht ausgerundeter Stäbchen darstellen.

Zur Beeinflussung des Pelletdurchmessers ist neben der Größe der Matrizenöffnung (3.2.5) der Avicelanteil einer Mischung zu nutzen, der zuzugebende Wasseranteil orientiert sich dann am optimalen Nutzanteil der Charge.

### 3.2.1.1 Literatur

In vielen Literaturstellen, die bereits in Kapitel 3.1.1.1 genannt wurden, spielt die Pelletgröße und ihre Verteilung eine bestimmende Rolle. Anhand der Verteilungsbreite beziehungsweise des Anteils einer bestimmten Größenfraktion (= Nutzanteil) wird, zum Beispiel in [158] und [155], die Bestimmung des optimalen Wasseranteils für eine Rezeptur durchgeführt. Aber es gibt noch weitere Untersuchungen zur Interaktion des Wasseranteils und des Pelletdurchmessers. [183, 157, 132, 162, 57, 160, 159] zeigen, dass eine Zunahme der zugesetzten Wassermenge eine Zunahme des mittleren Pelletdurchmessers bedingt. [160], [57] und [155] zeigen ähnlich wie Abb. 37 und Abb. 38, dass das Größenwachstum zunächst langsam und stetig, beim Überschreiten einer bestimmten Schwelle allerdings sprunghaft ansteigt (Einsetzen des Snowballings). [72] beschreibt im Gegensatz dazu eine Abnahme des Pelletdurchmessers mit steigendem Wasseranteil, was durch die zunehmende Schrumpfung begründet wird.

Doch auch die Zusammensetzung der Rezeptur, die verwendeten Hilfsstoffe und ihre physikalischen Eigenschaften wirken sich auf die Pelletgröße aus. [63] und [184] widmen sich beispielsweise dem Einfluss der Partikelgröße der benutzten Lactose auf den Pelletdurchmesser. Dieser Effekt wird allerdings in [63] auf eine Veränderung der Wasserverteilung und der Beweglichkeit des freien Wassers innerhalb der Granulatmasse durch die veränderte Teilchengröße des Hilfsstoffs zurückgeführt.

[129] und [163] beschäftigen sich mit dem Austausch von Rezepturkomponenten, wie beispielsweise verschiedener Typen mikrokristalliner Cellulose, und dadurch bedingte Änderungen des Pelletdurchmessers.

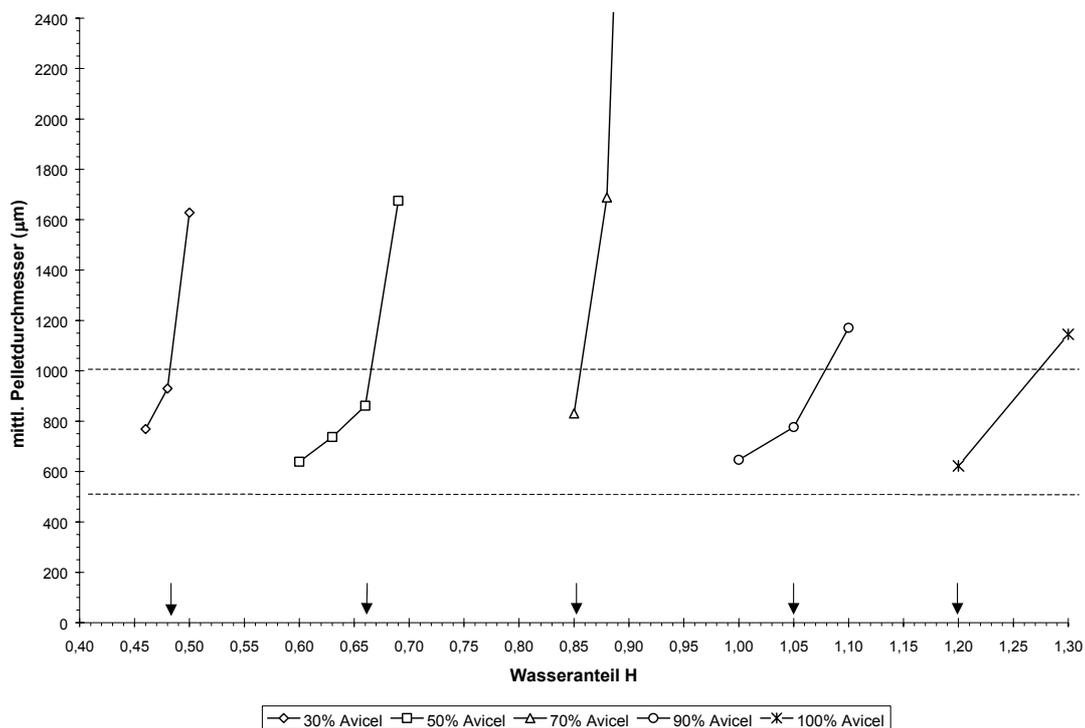
Neben dem Austausch von Hilfsstoffen oder der Verwendung gleicher Substanzen mit unterschiedlichen physikalischen Eigenschaften ergibt sich als dritter Punkt noch der Zusatz weiterer Hilfsstoffe zur Rezeptur, beispielsweise zur Verbesserung der Extrudierbarkeit oder als Bindemittel [164]. Auch diese Zusätze beeinflussen in unterschiedlichem Ausmaß die Größe der erhaltenen Pellets.

Einen erheblichen Anteil am Pelletdurchmesser hat natürlich das Herstellungsverfahren und die angewandten Verfahrensparameter. Der Herstellungsschritt der Spheronisation wird hierbei in der Literatur ausführlich betrachtet. Da sich Kapitel 3.7 separat mit diesem Prozessteil befasst, soll hier nur kurz die dazugehörige Literatur aufgeführt werden. Am häufigsten wird der Einfluss von drei Prozessparametern untersucht: Spheronisationsgeschwindigkeit [158, 185, 183, 157, 132, 186], Verweildauer im Spheronizer [158, 185, 63, 26, 183, 164, 186] und Beladungsgrad des Spheronizers [185, 186].

Weiterhin ist der Trocknungsschritt ein wichtiger Faktor bezüglich der Pelletgröße. Mit diesem Thema beschäftigen sich [187] sowie die Artikel von Kleinebudde zu Schrumpfungsprozessen bei der Trocknung [182] und Quellungsvorgängen bei erneutem Kontakt mit Flüssigkeit [188].

### 3.2.2 Der Faktor Wasseranteil

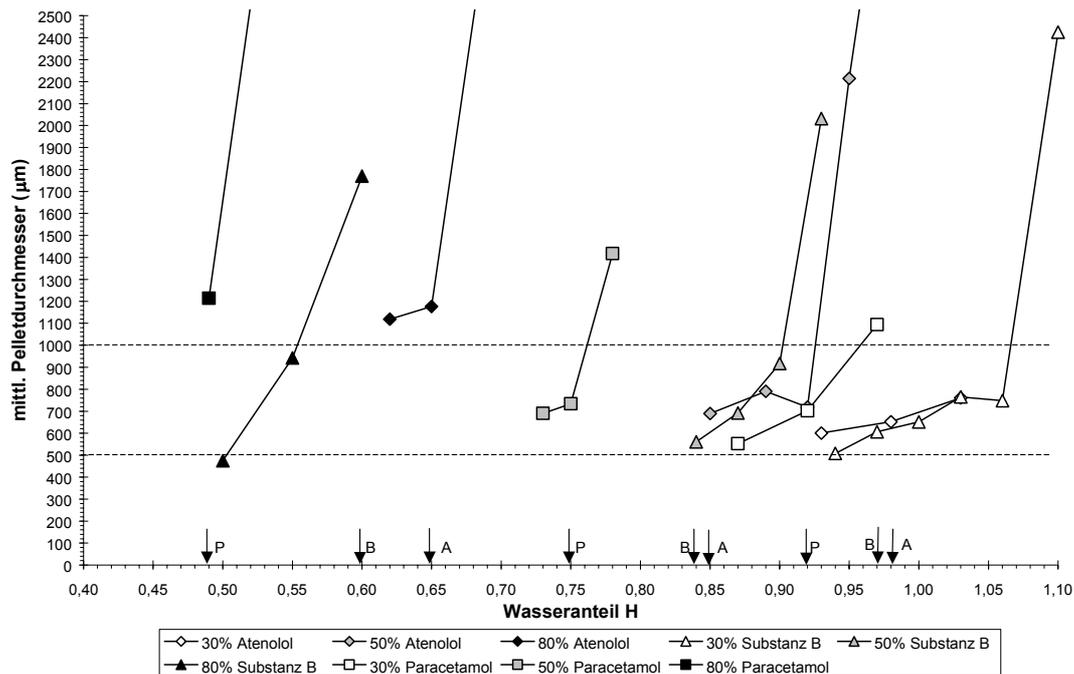
Verschiedene binäre Mischungen aus Avicel und Lactose bzw. Avicel und Arzneistoff wurden nach Verfahren 5 unter Standardbedingungen mit unterschiedlichen Wasseranteilen hergestellt. Die extrudierten und spheronisierten Mischungen wurden getrocknet und anschließend die mittleren Pelletdurchmesser mittels Bildanalyse bestimmt (2.3.1).



**Abb. 37: Mittlerer Pelletdurchmesser in Abhängigkeit des Wasseranteils verschiedener Mischungen aus Avicel und Lactose (Verfahren 5)**

Abb. 37 zeigt zunächst die Daten für die Mischungen aus Avicel und Lactose. Wie dort ersichtlich steigt für eine gegebene Mischung der Durchmesser der Pellets mit zunehmendem Wasseranteil zunächst langsam an. Bei Überschreiten eines mischungsspezifischen Grenzwerts kommt es zum oben beschriebenen Snowballing und damit zum sprunghaften Anstieg des Durchmessers, der deutlich erkennbar ist.

Weiterhin ist der zur Erreichung des optimalen Pelletdurchmessers notwendige Wasseranteil abhängig vom Avicel-Anteil der Pulvermischung, wobei steigende Avicel-Anteile mit einer Erhöhung des notwendigen Wasseranteils einhergehen, wie schon in Kapitel 3.1.5.1 beschrieben. In den Abbildungen Abb. 37 und Abb. 38 sind die anhand des Nutzanteils bestimmten optimalen Wasseranteile zur Verdeutlichung mit einem Pfeil markiert.



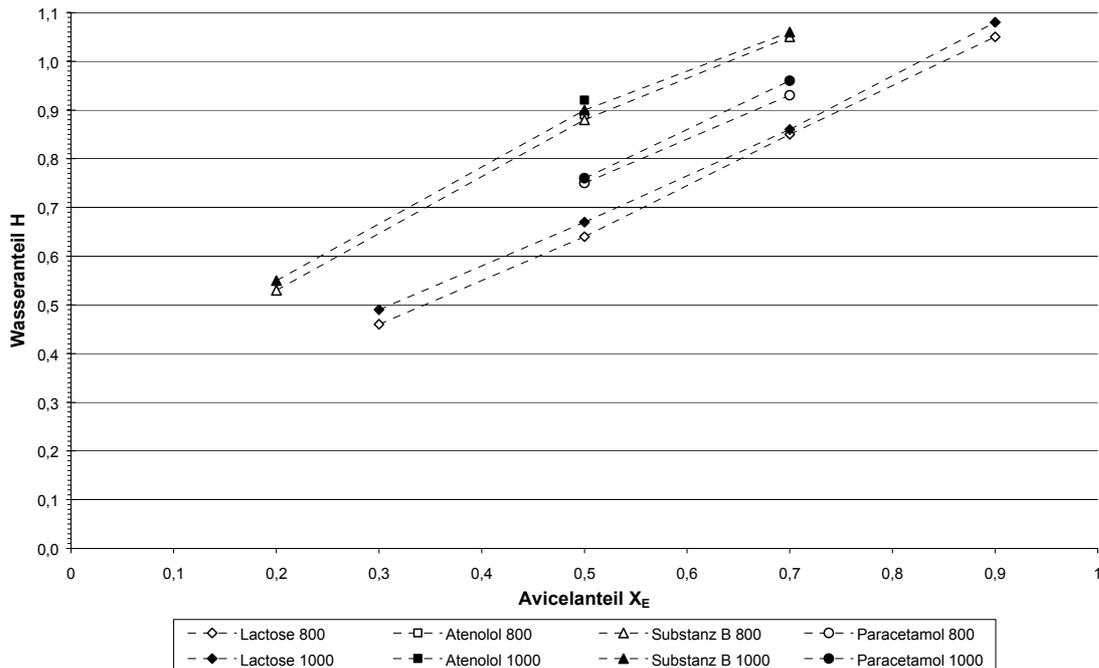
**Abb. 38: Mittlerer Pelletdurchmesser in Abhängigkeit des Wasseranteils verschiedener Mischungen aus Avicel und Arzneistoffen (Verfahren 5, Matrizenöffnung 1000µm)**

Auch bei Mischungen aus Avicel und verschiedenen Arzneistoffen steigt wie vorher mit zunehmendem Wassergehalt der Pelletdurchmesser zunächst gering an, bis bei weiterer Erhöhung des Wasseranteils über die Mischungsspezifische Grenze Snowballing einsetzt (Abb. 38). Auffällig ist, dass die Mischungen mit 80% Arzneistoffanteil bei optimalem Wasseranteil bereits oberhalb des gewünschten Größenbereichs liegen und schon geringe Erhöhungen des Wasseranteils schnell zu starkem Größenwachstum führen. Mit Blick auf dieses Verhalten erscheint es sinnvoll, den Anteil an Arzneistoff auf maximal 70% zu begrenzen.

Ebenso wie bei den Avicel/Lactose-Mischungen ist auch bei denen aus Avicel und Arzneistoff mit zunehmendem Avicelanteil der Wasseranteil zu vergrößern, um Pelletdurchmesser im gewünschten Bereich zu erhalten. Auch hier können lineare Abhängigkeiten gefunden werden wie beim Nutzanteil (3.1.5.1).

In Abb. 39 soll verdeutlicht werden, wie schmal das „Fenster“ der zuzusetzenden Wassermenge ist, wenn Pellets einer bestimmten Größe erzeugt werden sollen. Dazu wurden aus den Abbildungen Abb. 36 und Abb. 37 die extrapolierten Werte für den Wasseranteil H und den Avicel-Anteil entnommen, bei denen Pellets von 800µm bzw. 1000µm erhalten werden<sup>20</sup>. Diese Werte wurden dann gegeneinander aufgetragen.

<sup>20</sup> Bei mehreren Substanzen bzw. Mischungsverhältnissen wurden keine Pellets im gewünschten Größenbereich erhalten. Diese Werte entfallen daher in Abb. 38



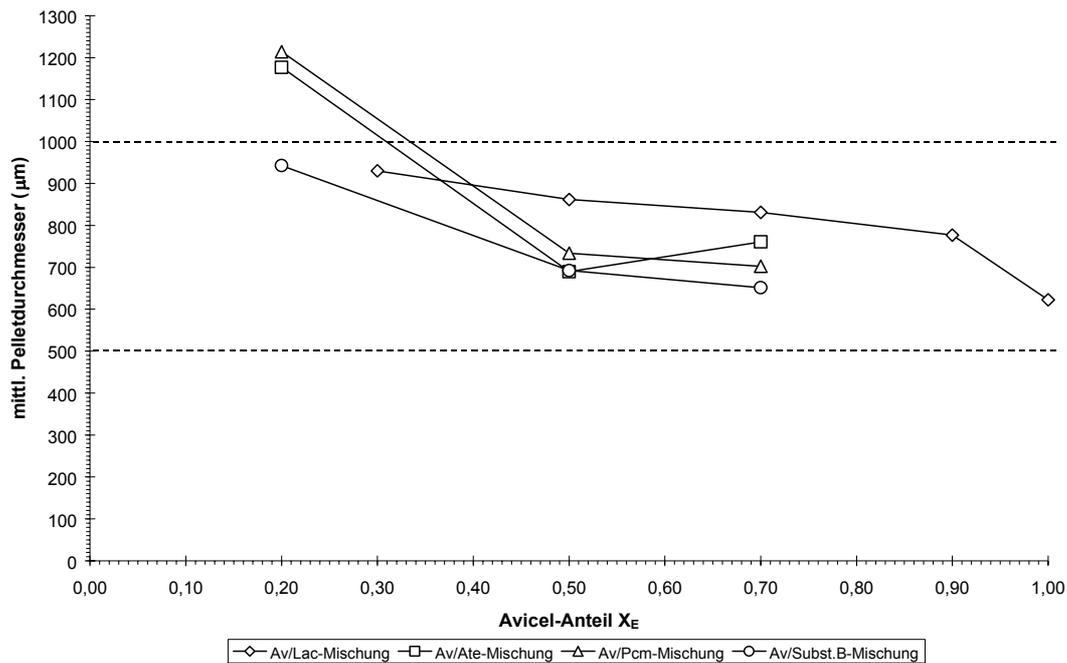
**Abb. 39: Auftragung von Wasser- und Avicel-Anteilen, die bestimmte Pelletdurchmesser (800 $\mu$ m bzw. 1000 $\mu$ m) erzeugen, Verfahren 5**

Es ist erkennbar, dass für die jeweiligen Mischungen die Variationsbreite für den Wasseranteil, der zu Pellets im gewünschten Größenbereich führt, äußerst gering ist. Weiterhin ist dieser Bereich vom verwendeten Mischungspartner abhängig. Es dürfte daher in der Praxis kaum möglich sein, den zum Erhalt von Pellets mit einem bestimmten mittleren Durchmesser nötigen Wasseranteil mit genügender Genauigkeit zu berechnen. Es ist allenfalls möglich, für einen vorgegebenen Wassergehalt eine Prognose des mittleren Pelletdurchmessers abzugeben. (siehe 3.2.6)

### 3.2.3 Der Faktor Avicelanteil

Stellt man bei dem optimalen Wasseranteil einer Mischung (bestimmt über den Nutzanteil) aus Avicel und Hilfs- oder Arzneistoff den mittleren Durchmesser der erhaltenen Pellets dem Avicel-Anteil gegenüber, so ergibt sich Abb. 40.

Es zeigt sich, dass der mittlere Durchmesser der Pellets unabhängig vom hier verwendeten Füll- oder Arzneistoff mit steigendem Avicel-Anteil abnimmt. Begründet werden kann dies dadurch, dass eine Erhöhung des Avicel-Anteils auch eine Erhöhung des optimalen Wasseranteils bedingt. Dieser gesteigerte Wassergehalt hat bei der Trocknung eine erhöhte Schrumpfung zur Folge. Der Einfluss des Wasseranteils und die bei der Trocknung stattfindende Abnahme des Durchmessers konnten experimentell in [182] verdeutlicht werden, indem die erhaltenen Pellets nach der Spheronisation einer Gefriertrocknung unterzogen wurden. Dabei fand keine Schrumpfung der Pellets statt.



**Abb. 40: Mittlerer Pelletdurchmesser in Abhängigkeit des Avicel-Anteils verschiedener Pulvermischungen bei jeweils optimalem Wasseranteil (Verfahren 5), Matrizenöffnung 1000µm**

Die absolute Lage des mittleren Durchmessers ist hingegen sehr wohl vom verwendeten Mischungspartner abhängig. Allerdings lässt sich verallgemeinernd sagen, dass bei einem Avicel-Anteil zwischen 30 und 70% mittlere Pelletdurchmesser erhalten werden, die im gewünschten optimalen Bereich von 500 bis 1000 µm liegen. Mit der quantitativen Abhängigkeit der Pelletgröße von der Rezepturzusammensetzung beschäftigt sich Kapitel 3.2.6.

Auffällig ist in Abb. 40 auch, dass sich die mittleren Pelletdurchmesser bei abnehmendem Avicel-Anteil immer mehr dem theoretischen Wert von 1000µm (Matrizenbohrungsgröße) annähern, ihn sogar überschreiten. Hier bieten sich zwei Erklärungsmöglichkeiten an. Zum einen könnte es der Einfluss der bereits in der Einleitung beschriebenen Aufweitung des Extrudatstranges durch elastische Rückdehnung beim Verlassen der Matrize sein, der hier die – bedingt durch den niedrigen Avicel-Anteil ohnehin schon geringe – Schrumpfung der Pellets aufhebt bzw. sogar übertrifft. Andererseits reagieren die verschiedenen Pulvermischungen grundsätzlich mit abnehmendem Anteil an Extrudiermittel empfindlicher mit Größenwachstum auf geringe Erhöhungen im Wasseranteil. In Abb. 37 sieht man deutlich, dass die Kurven für Mischungen mit geringem Avicel-Anteil steiler sind und keine oder nur geringe Plateaus ausbilden. Die oben genannte Erhöhung der Durchmesser bis über den theoretischen Wert könnte also auch durch ein beginnendes Snowballing entstehen, bei dem kleinere Partikel teilweise mit größeren agglomerieren. Durch den geringen Anteil an wasserbindenden Mischungskomponenten (wie mikrokristalline Cellulose) ist außerdem der Anteil an „freiem“, interpartikulärem Wasser erhöht, was diesen Agglomerationsprozess zusätzlich fördert.

Letztendlich stellt der Anstieg des Größenwachstums wohl eine Überlagerung von beiden Einflüssen dar.

### 3.2.4 Berechnung der Menge an Extrudiermittel

Die Menge  $m_E$  des Extrudiermittels lässt sich nach folgender Gleichung berechnen:

$$m_E = 0,8 \cdot \bar{\rho}_S \cdot V_K - m_A - m_F \text{ [mg]} \quad \text{Gl. 21}$$

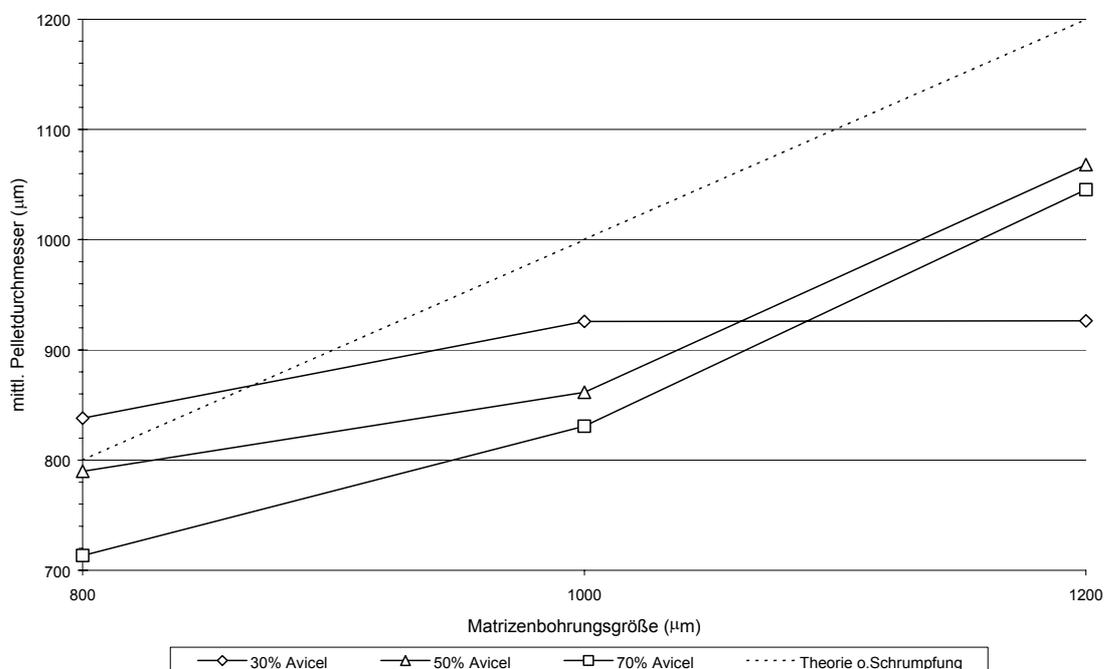
In dieser Formel wird berücksichtigt, dass das Füllvolumen einer Kapsel nur zu 80% ausgenutzt werden sollte. Der Anteil an Extrudiermittel sollte im Bereich 30 bis 70% der Pelletmasse liegen, oder anders ausgedrückt:  $0,3 \cdot \rho_S \cdot V_P \leq m_E \leq 0,7 \cdot \rho_S \cdot V_P$

### 3.2.5 Der Faktor Matrizenöffnungen

Mischungen von Avicel und Lactose in drei verschiedenen Mischungsverhältnissen (Avicelanteil 30%, 50% und 70%) wurden durch Matrizen mit unterschiedlichen Bohrungsdurchmessern (800 $\mu\text{m}$ , 1000 $\mu\text{m}$  und 1200 $\mu\text{m}$ ) extrudiert, anschließend spheronisiert, getrocknet und der mittlere Pelletdurchmesser bestimmt.

Der Wasseranteil für ein bestimmtes Mischungsverhältnis wurde konstant gehalten und entsprach dem optimalen Wasseranteil bei Verwendung der 1000 $\mu\text{m}$ -Matrize (siehe 3.1.5.1), da diese Chargen schon zur Bestimmung des optimalen Wasseranteils herangezogen wurden. Mit dieser Wassermenge konnten bei allen drei Matrizen gute Chargen erzeugt werden.

Die erhaltenen Werte sind in Abb. 41 dargestellt. Zum Vergleich ist in der Abbildung zusätzlich eine Gerade eingefügt, die den theoretischen Verlauf der Größe ohne Berücksichtigung der Schrumpfung der Pellets bei der Trocknung zeigt.



**Abb. 41:** Abhängigkeit des mittleren Pelletdurchmessers bei Avicel-Lactose Mischungen von der Matrizenbohrungsgröße (Verfahren 5, 6 und 7)

Der mittlere Pelletdurchmesser steigt bei allen Mischungen mit Zunahme des Matrizenbohrungsdurchmessers an. Er erreicht jedoch, bedingt durch die schon erwähnte

Schrumpfung der Pellets bei der Trocknung nicht den theoretischen Wert, der dem Durchmesser der Matrizenbohrung entspricht. Der erheblich abweichende Wert der Mischung mit 30% Avicel-Anteil bei der 1200 $\mu\text{m}$ -Matrize lässt sich allerdings nicht erklären. Da keine Versuchswiederholungen durchgeführt werden konnten, kann nicht geklärt werden, ob es sich um einen Fehler oder ein reguläres Verhalten dieser Mischung handelt. Da alle übrigen Werte aber eine deutlich andere Tendenz aufzeigen, ist die erste Annahme wahrscheinlicher.

Zusätzlich erkennt man auch in Abb. 41, dass sich bei Verwendung der gleichen Matrize wieder das bereits bekannte Verhalten zeigt, dass die Pellets bei zunehmendem Avicel-Anteil aufgrund der höheren Schrumpfung einen abnehmenden mittleren Durchmesser haben.

### 3.2.6 Prognose des mittleren Durchmessers

Um den Pelletdurchmesser zu prognostizieren, musste ein Modell gesucht werden, das die gemessenen Werte möglichst gut wiedergibt. Es wurden zunächst für die Matrizengröße 1000 $\mu\text{m}$  drei Modellgleichungen geprüft, bei denen die vorkommenden Konstanten durch einen mathematischen Fit (Least Square Method) an die realen Werte angepasst wurden. Um die Modelle zu vergleichen, wird der RMSE (siehe 1.10) verwendet.

Als Modellgleichungen dienen:

1. eine lineare Gleichung mit Abhängigkeit vom optimalen Wasseranteil  $H^{\text{opt}}$ :

$$D_P = D_M \cdot (D_0 - k_D \cdot H^{\text{opt}}) [\mu\text{m}] \quad \text{Gl. 22}$$

2. eine lineare Gleichung mit Abhängigkeit vom Extrusionsmittelanteil  $X_E$ :

$$D_P = D_M \cdot (D_0 - k_D \cdot X_E) [\mu\text{m}] \quad \text{Gl. 23}$$

3. eine Gleichung mit Abhängigkeit von den Anteilen an Extrusionsmittel und Arzneistoff und zusätzlichem positiven oder negativen Interaktionseffekt, dessen Ausmaß von der Differenz der Konstanten von Arzneistoff und Extrusionsmittel und einem Proportionalitätsfaktor abhängt:

$$D_P = D_0^A \cdot X_A + D_0^E \cdot X_E + k_D^A \cdot X_A \cdot X_E \cdot |D_0^A - D_0^E| [\mu\text{m}] \quad \text{Gl. 24}$$

Bei Gl. 22 und Gl. 23 sind die Konstanten  $D_0$  und  $k_D$  für alle Substanzen gleich. Dagegen wird bei Gl. 24 davon ausgegangen, dass jede Substanz individuelle, experimentell zu bestimmende Konstanten  $k_D^A$  und  $D_0^A$  besitzt, der Wert für  $D_0^E$  jedoch konstant sein muss.

Für die Konstanten ergeben sich nach mathematischer Anpassung die folgenden Werte:

**Tab. 25: Konstanten für Gl. 22 ( $B = 0,67$ )**

Konstante	Wert
$D_0$	1
$k_D$	0,27

**Tab. 26: Konstanten für Gl. 23 (B = 0,66)**

Konstante	Wert
$D_0$	1
$k_D$	0,25

**Tab. 27: substanzspezifische Konstanten zu Gl. 24**

Substanz	$k_D^A$	$D_0^A$ [ $\mu\text{m}$ ]
Lactose	58,052	636,08
Atenolol	-1,312	1507,88
Substanz B	-1,476	1168,38
Paracetamol	-1,388	1608,48

**Tab. 28: Allgemeine Konstante zu Gl. 24**

Konstante	Wert
$D_0^E$ [ $\mu\text{m}$ ]	639,85

Um die Güte der Anpassung des jeweiligen Modells zu beurteilen, bietet sich der Vergleich der RMSE an. Je niedriger dieser Wert ist, desto besser werden die Versuchswerte durch die jeweilige Gleichung wiedergegeben.

**Tab. 29: RMSE für die Modellgleichungen**

Substanz	Modell 1 ( $H^{\text{opt}}$ )	Modell 2 (XE)	Modell 3 (Interaktion)
Lactose	55	58	46
Atenolol	159	163	72
Substanz B	83	141	15
Paracetamol	198	174	40

Die bessere Anpassung ergibt sich also bei Modell 3, daher wird diese Gleichung (Gl. 24) für die weiteren Berechnungen verwendet.

Als nächster Punkt ist der Einfluss des Matrizenbohrungsdurchmessers zu berücksichtigen. Daher wird Gl. 24 um einen Einflusstern erweitert, der den Matrizenbohrungsdurchmesser  $D_M$  sowie einen Faktor  $f_M$  enthält (Gl. 25). Der Faktor  $f_M$  ist verfahrensspezifisch und für alle Substanzen gleich groß.

$$D_P = f_M \cdot D_M \cdot (D_0^A \cdot X_A + D_0^E \cdot X_E + k_D^A \cdot X_A \cdot X_E \cdot |D_0^A - D_0^E|) [\mu\text{m}] \quad \text{Gl. 25}$$

Führt man einen mathematischen Fit der gemessenen Werte mit Gl. 25 durch, so erhält man für  $f_M$  den folgenden Wert:

Tab. 30: Konstante  $f_M$  zu Gl. 25

Konstante	Wert
$f_M$	$1 \cdot 10^{-3}$

Abb. 42 zeigt die gute Korrelation zwischen berechneten und gemessenen Pelletgrößen bei Verwendung von Gl. 25 und den errechneten Konstanten nach Tab. 27, Tab. 28 und Tab. 30. Zum Vergleich sind die berechneten Werte nach Modell 1 und 2 ebenfalls in der Abbildung aufgetragen.

Die Prognose des mittleren Pelletdurchmessers ist also anhand Gl. 25 bei Kenntnis der entsprechenden Konstanten mit guter Genauigkeit möglich. Der Nachteil dieser Methode besteht allenfalls darin, dass zur Bestimmung der Konstanten mindestens zwei Versuche (einmal reines Extrudiermittel und eine Mischung, z.B. 50/50) notwendig sind.

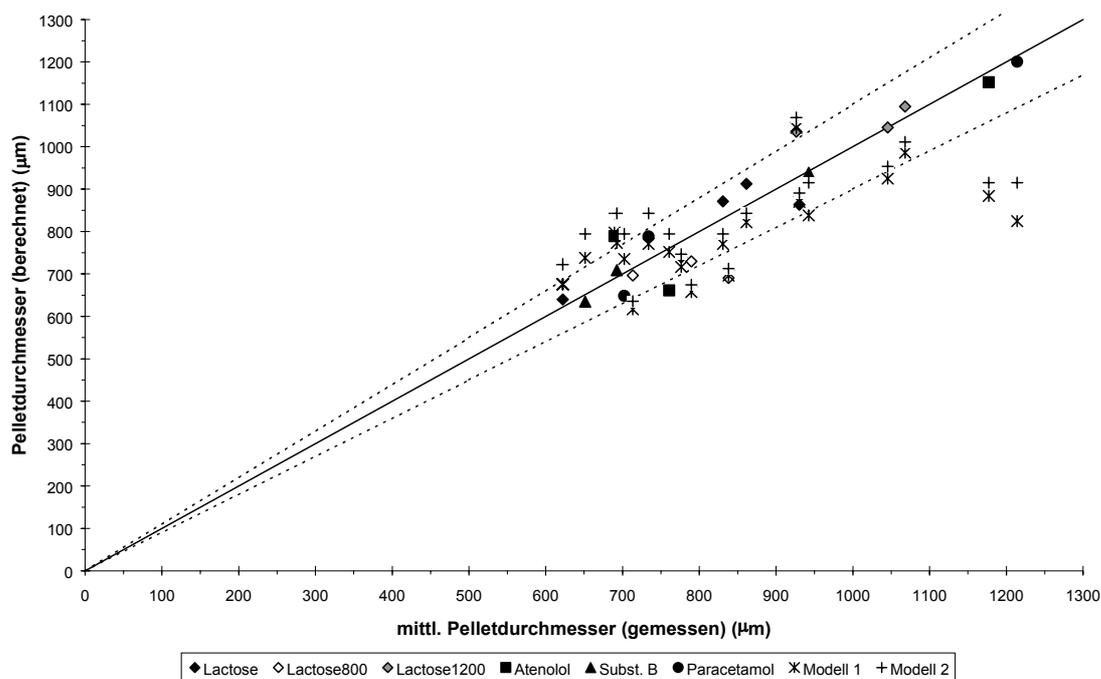


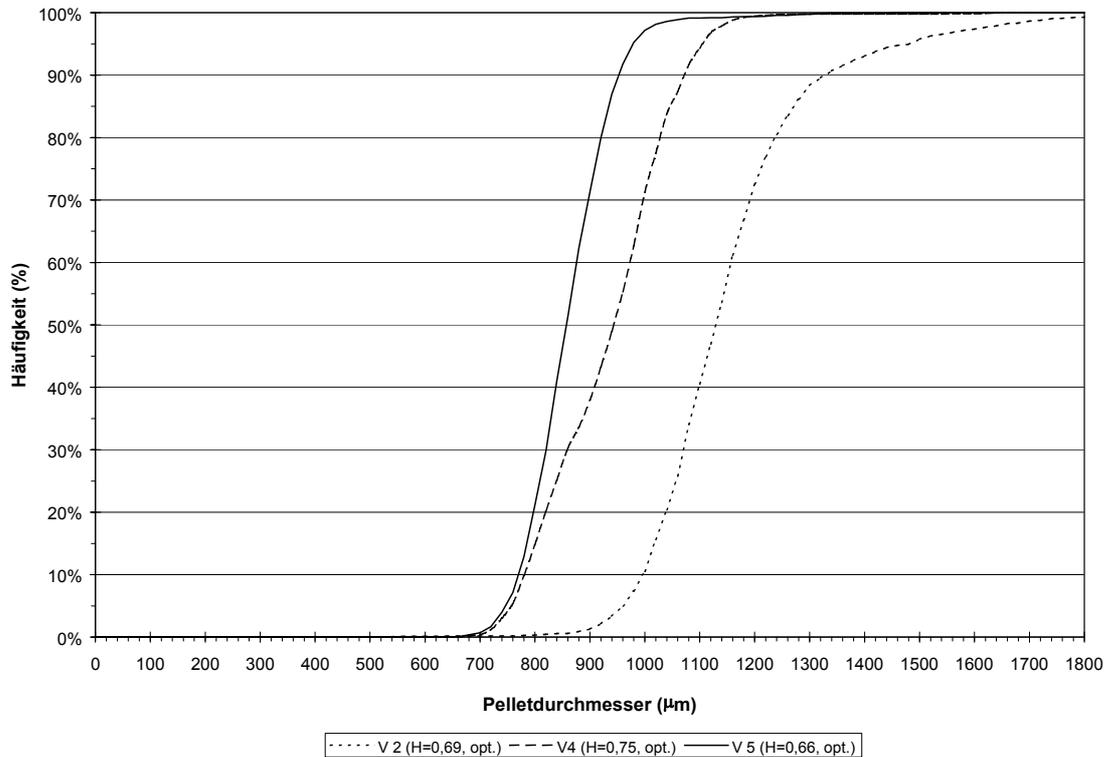
Abb. 42: Vergleich gemessene und berechnete Pelletdurchmesser bei verschiedenen Substanzen und Matrizenbohrungsdurchmessern (Verfahren 5, 6, 7), zusätzlich 10% Abweichungsgrenzen eingezeichnet

### 3.2.7 Der Faktor Verfahrenstyp

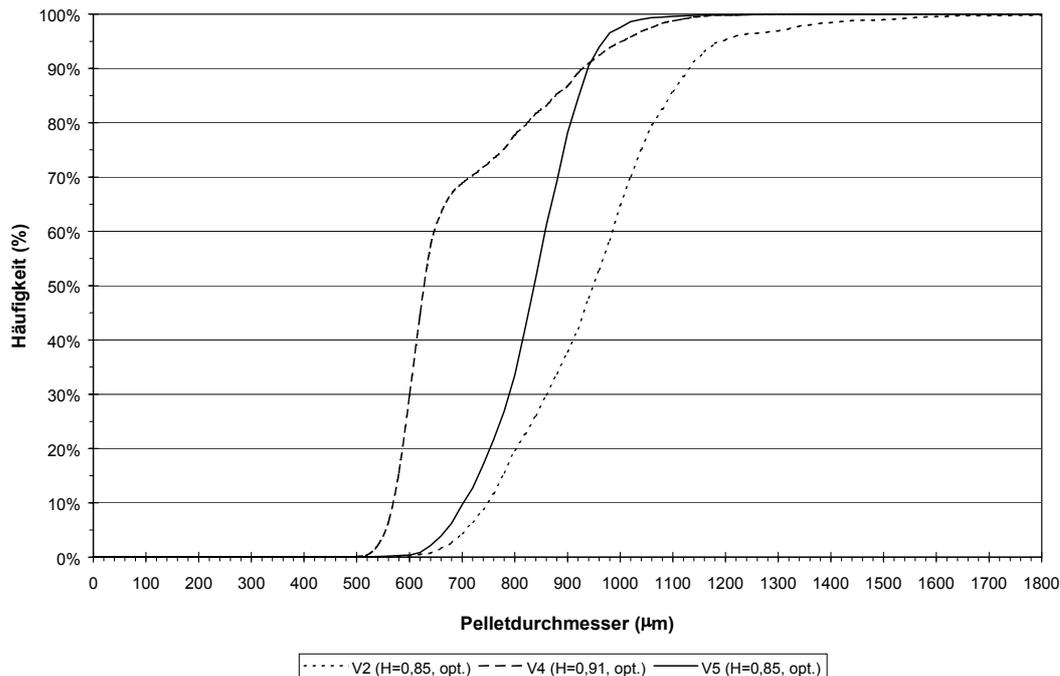
Im folgenden sollte untersucht werden, in welchem Maße die einzelnen Verfahren die Pelletgröße beeinflussen. In Kapitel 3.8.3 wird bereits ein Unterschied zwischen den Verfahren 1/2 und 3/4 deutlich, obwohl diese sich nur im Mischer unterscheiden. Dieser Vergleich wird nun um die Werte von Verfahren 5 erweitert. Dabei dürfte zusätzlich von Bedeutung sein, dass die Standardmatrizen für die Verfahren 1 bis 4 einen größeren Durchmesser der Matrizenbohrungen (1200µm) aufweisen. Verfahren 5 nutzt als Standard eine Matrice mit 1000µm Bohrungsdurchmesser. Dass die Matrice allerdings nicht alleine den

Pelletdurchmesser bestimmt, wird ebenfalls im Mischervergleich deutlich. Dort wurde derselbe Extruder mit denselben Matrizen verwendet und dennoch zeigten sich Unterschiede in den Pelletgrößen.

Zunächst werden die Verteilungskurven der Pelletgrößen für die Verfahren verglichen, Abb. 43 zeigt diese für Mischungen mit 50% Avicel-Anteil, Abb. 44 für die Mischungen mit 70% Avicel-Anteil.



**Abb. 43: Verteilung der Durchmesser von Pellets aus Avicel/Lactose 50/50 für die Verfahren 2, 4 und 5 bei jeweils optimalem Wasseranteil (Matrizenöffnung 1200µm (V2, V4) bzw. 1000µm (V5))**



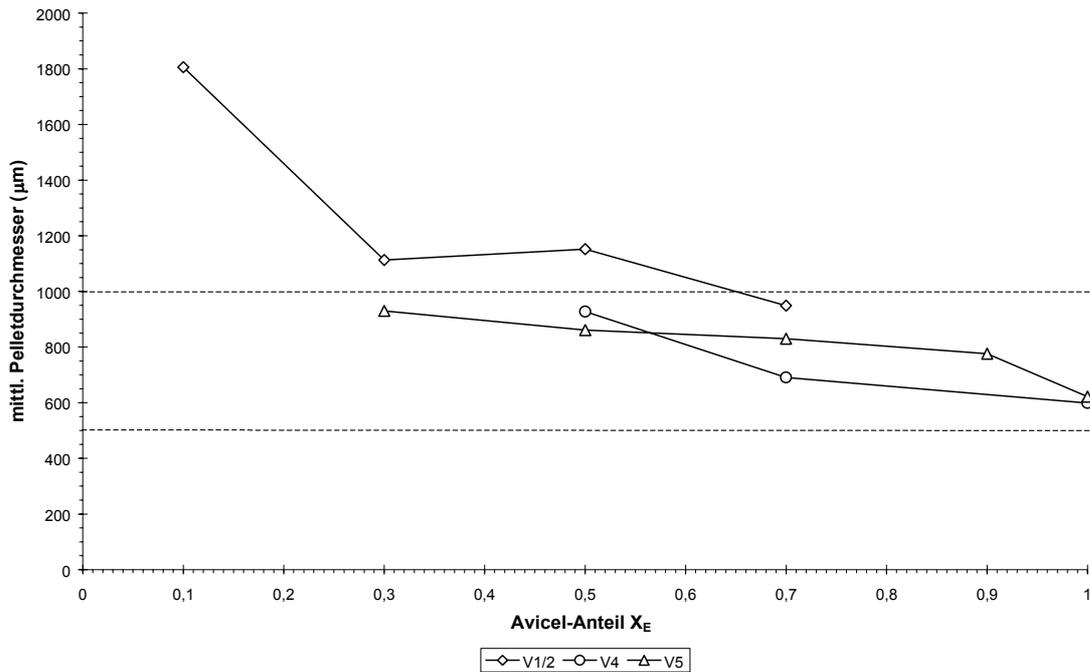
**Abb. 44:** Verteilung der Durchmesser von Pellets aus Avicel/Lactose 70/30 für die Verfahren 2, 4 und 5 bei jeweils optimalem Wasseranteil (Matrizenöffnung 1200µm (V2, V4) bzw. 1000µm (V5))

Es zeigt sich, dass in beiden Fällen Verfahren 5 die engsten Korngrößenverteilungen erzeugt und dass die Verfahren etwas unterschiedliche mittlere Pelletgrößen liefern, auch wenn die unterschiedlichen Matrizenöffnungen bei den verschiedenen Verfahren berücksichtigt werden.

Auffällig ist auch, dass Verfahren 2 im Vergleich mit den anderen Verfahren stets Pellets mit einem größeren mittleren Durchmesser ergibt. Dieser Effekt ist besonders bei der Mischung aus gleichen Teilen Avicel und Lactose ausgeprägt. Gegenüber Verfahren 4 ist der Unterschied auf die höhere optimale Wassermenge und die damit verbundene stärkere Schrumpfung der Pellets zurückzuführen. Außerdem besitzt der in Verfahren 4 verwendete Diosna-Mischer einen zusätzlichen Einfluss über sein Mischverhalten. Ein unterschiedlicher optimaler Wasseranteil kann allerdings nicht die Begründung für die Größendifferenz zu Verfahren 5 sein, da hier die Werte annähernd gleich sind. Hier dürfte sich der Einfluss der um 200µm größeren Matrizenöffnungen bei Verfahren 2 auswirken.

Während Verfahren 4 und 5 bei der Avicel-Lactose-Mischung 50/50 noch eine annähernd gleiche Verteilung der Pelletdurchmesser zeigen (mit einem erhöhten Anteil größerer Partikel bei Verfahren 4), sind die Verteilungskurven bei einem Avicel-Anteil von 70% deutlich unterschiedlich. Zum einen zeigen die Pellets aus Verfahren 4 nun einen sichtbar kleineren Durchmesser sowie eine deutliche bimodale Verteilung.

Abb. 45 fasst die Werte nochmals zusammen und zeigt die mittleren Pelletdurchmesser aller untersuchten Mischungen bei optimalem Wasseranteil.



**Abb. 45: Mittlerer Pelletdurchmesser in Abhängigkeit vom Avicel-Anteil der Rezeptur, jeweils bei optimalem Wasseranteil; Verfahrensvergleich**

Mit den Verfahren 4 und 5 lassen sich bei allen Mischungsverhältnissen Pellets im geforderten Größenbereich von 500µm bis 1000µm herstellen. Verfahren 2 liefert etwas größere Pellets, abgesehen von der Mischung mit 70% Avicel-Anteil, die innerhalb der Grenze liegt.

### 3.2.8 Fazit

Bei einem Avicelanteil der Pulvermischung zwischen 30 und 70 Prozent und entsprechendem optimalen Wasseranteil ergeben sich für alle untersuchten Mischungen Pellets im Größenbereich zwischen 500µm und 1000µm (bei Verwendung einer 1000µm Matrize).

Der Bereich der Pelletgröße lässt sich über die Auswahl einer entsprechenden Matrizenöffnung verschieben, wobei die Pellets im Normalfall bei optimalem Wasseranteil kleiner sind als die Bohrung der Matrize. Es gelten folgende Richtwerte (Tab. 31):

**Tab. 31: Richtwerte für die Pelletgrößen bei verschiedenen Matrizen**

Matrizenöffnung	Pelletdurchmesser
0,8 mm	0,5 – 0,8 mm
1,0 mm	0,7 – 1,0 mm
1,2 mm	0,9 – 1,2 mm

Es konnte beobachtet werden, dass bei der Verwendung unterschiedlicher Matrizen keine weitere Anpassung des optimale Wasseranteil notwendig war.

Ein steigender Avicelanteil führt zu Abnahme des Pelletdurchmessers wegen der Schrumpfung durch den Wasserverlust bei der Trocknung. Abhängig von den Eigenschaften

des Mischungspartners im Bezug auf dessen Interaktion mit Wasser (Quellung, Löslichkeit) ergeben sich unterschiedliche Ausprägungen dieser Schrumpfung, so dass die Werte der Pelletgröße für unterschiedliche Mischungen bei gleichem Avicel-Anteil nicht gleich sind.

Innerhalb bestimmter, mischungsabhängiger Grenzen zeigen sich bei Veränderung des Wasseranteils nur geringe Effekte. Das Verlassen dieses Bereichs führt jedoch zu deutlichen Veränderungen im Erscheinungsbild der Pellets. Ein Unterschreiten der Grenze führt zu den bereits beschriebenen unbrauchbaren, nicht ausgerundeten Stäbchen und hohem Feinanteil. Das Überschreiten der Grenze äußert sich in rapider Größenzunahme (Snowballing)

### **3.3 Abhängigkeiten der Rundheit und ihrer Verteilung**

#### **3.3.1 Einleitung**

Pellets sollten nach der Definition in 1.1 isometrische Partikel sein, d.h. die Kantenlängen eines Partikels in den drei Raumrichtungen sollten annähernd gleich sein. Dies bedeutet allerdings nicht unbedingt nur eine Kugelform, sondern deckt theoretisch auch zylindrische (oder sogar würfel- bzw. quaderförmige) Teilchen ab. In der Praxis ist man aber in jedem Falle bestrebt, möglichst gleichmäßige, kugelförmige Partikel mit einer engen Größenverteilung zu erhalten, da diese bei der weiteren Verarbeitung bessere Eigenschaften haben.

In den meisten Fällen schließt sich an die Herstellung der Pellets ein Coating mit einer funktionellen Hülle an. Gerade hierbei bietet die gleichmäßige, runde Form und die enge Teilchengrößenverteilung Vorteile. Zum einen lässt sich die Gesamtoberfläche einer Charge und damit die nötige Menge an Filmbildner leichter bestimmen als bei geometrisch „aufwändigeren“ Formen. Des weiteren fehlen bei sphärischen Teilchen Übergänge und Kanten, wie sie z.B. bei biplanen und gewölbten Tabletten vorkommen. Besonders an solchen Stellen kann es jedoch beim Überzugsprozess dadurch Probleme geben, dass an ihnen entweder zu wenig Filmbildner aufgetragen wird und damit der Überzug dort Schwachstellen bekommt, oder aber sich durch übermäßige Anlagerung von Überzugsmaterial dort Wulste bilden, an denen der Film zu dick wird. Bei kugelförmigen Pellets sind zudem noch die Kontaktflächen zwischen den einzelnen Partikeln sehr klein, so dass die Tendenz zur Agglomeratbildung sehr gering ist.

Weiterhin beeinflusst die Rundheit der Pellets ihr Fließverhalten, welches bei der Förderung und noch mehr bei der Dosierung von Bedeutung ist. In den meisten Fällen erfolgt eine Abfüllung des fertigen Produkts in Hartgelatine kapseln, bei denen ein gutes Fließverhalten wesentlich zur Gleichförmigkeit der Dosierung beiträgt. Ein weiterer hierbei zu berücksichtigender Faktor ist die Schüttdichte der Pellets. Durch die Kugelform und das gute Fließverhalten wird eine gleichmäßige Schüttdichte erreicht, die ebenfalls zur guten Dosierbarkeit beiträgt.

Auch bei der Freigabe der enthaltenen Arzneistoffe bieten sphärische Partikel durch ihre gleichmäßige und im Verhältnis zum Volumen maximale Oberfläche Vorteile.

Die Rundheit der Pellets bietet eine weitere Möglichkeit zur Beurteilung einer Rezepturzusammensetzung mit Hinblick auf die optimale Wassermenge, da von dieser

entscheidend die Plastizität des Extrudats abhängt. Nur bei einer ausreichenden plastischen Verformbarkeit kann während der Spheronisation die Umwandlung der zunächst zylindrischen Bruchstücke über mehrere Zwischenstufen in kugelförmige Partikel (nach [134]) erfolgen. Es hat sich im Verlauf der Versuche zu dieser Arbeit immer wieder gezeigt, dass die Ausrundung der Prozessabschnitt bei der Herstellung der Pellets ist, der am sensibelsten auf Unterschiede im Wassergehalt reagiert. Obwohl auch zur Extrusion eine plastische Verformbarkeit der feuchten Granulatmasse unabdingbar ist, gab es bei diesem Schritt eigentlich keine Probleme, und bis auf insgesamt drei Versuchsansätze waren alle Mischungen extrudierbar. Aber bei weitem nicht jede der extrudierten Chargen ergab dann auch bei der Spheronisation Pellets mit einem den Anforderungen entsprechenden Rundheitsgrad oder Nutzanteil.

Natürlich spielt hier auch die Auswahl der Verfahrensparameter, besonders beim Ausrunden, eine große Rolle. Wichtig sind hierbei neben den baulichen Vorgaben des Geräts wie der Oberflächengestaltung der Spheronizerplatte besonders die Umdrehungsgeschwindigkeit und die Verweildauer der Pellets im Gerät. Auf diese Parameter wird gesondert eingegangen (3.7). Zu beachten ist noch, dass die Rundheit der Pellets je nach Messverfahren die Teilchengrößenbestimmung beeinflussen kann. Gerade bei Anwendung des klassischen Siebverfahrens zur Bestimmung der Pelletgrößen und ihrer Verteilung kommt es bei nicht runden Partikeln zu Fehlmessungen, indem nicht isometrische (z.B. stäbchenförmige) Partikel mit ihrer „schmalen“ Seite die Siebe passieren und so zu einem fälschlich zu hohen Anteil kleinerer Partikel führen. Aus diesem Grund wird an vielen Stellen in der Literatur und in dieser Arbeit der Bildanalyse als Messverfahren der Vorrang gegeben, die für diese Fehler weniger anfällig ist und gleichzeitig die Möglichkeit bietet, mehrere Parameter in einem Durchgang zu bestimmen. Die Messung der Rundheit der einzelnen Partikel ist in einfacher Form nur über die Bildanalyse zu bewerkstelligen.

#### 3.3.1.1 Literatur

Die Bestimmung der „Rundheit“ von Partikeln birgt immer Schwierigkeiten bei der Auswahl der Messmethode in sich. In den meisten Fällen wird die Form der Pellets über bildgebende Verfahren mit manueller oder automatisierter Auswertung bestimmt. Dabei kann natürlich nicht die räumliche Gestalt vermessen werden, sondern es wird eine Projektion auf ein zweidimensionales Abbild des Partikels verwendet. Bei der Vermessung dieses Abbilds gibt es nun eine Vielzahl möglicher Messmethoden und Parameter, die bestimmbar sind. In der Literatur finden sich Artikel, die auf einzelne Parameter eingehen und ihre Eignung zur Beurteilung einer Charge beziehungsweise zum Vergleich mehrerer Chargen untersuchen [189], eigene Messmethoden etablieren [190] und diese mit anderen Messverfahren (auch mit dreidimensionalen Modellen) vergleichen [225].

Beim Vergleich von Beobachtungen in verschiedenen Literaturstellen muss wegen der Vielzahl der Möglichkeiten zur Beschreibung der Form eines Partikels immer darauf geachtet werden, welche Messgröße im jeweiligen Artikel Verwendung findet. So würden

beispielsweise bei Angabe der Aspect Ratio die Messwerte mit zunehmender Rundheit der Pellets abnehmen<sup>21</sup>, bei Angabe der Circularity hingegen steigen<sup>22</sup>.

Bei der Beurteilung der Qualität einer Pelletcharge wird häufig neben der Größenverteilung auch die Rundheit herangezogen, da es ja gerade dieser Parameter ist, der die Pellets von anderen Produkten - wie zum Beispiel Granulaten – abgrenzt. Wie bereits erwähnt, wird häufig die Abhängigkeit der Größenverteilung von der zugesetzten Wassermenge untersucht. Und ebenso gibt es Literaturstellen, die sich auch mit dem Einfluss dieser Variablen auf die Rundheit der Pellets beschäftigen [159, 104, 57]. [71] nutzt die Rundheit der Pellets als Zielgröße im Rahmen einer Leistungsregelung für die Extrusion und zeigt eine deutliche Abhängigkeit vom Wassergehalt der Rezeptur auf. In [155] finden sich Auftragungen der Rundheit über der zugesetzten Wassermenge, die ein ähnliches Bild wie die Ergebnisse der in dieser Arbeit vorgestellten Versuche zeigen. Die Rundheitswerte bilden dabei ein mehr oder weniger deutlich ausgeprägtes Optimum oder Plateau, das bei zu geringem ebenso wie bei zu hohem Wasseranteil wieder abfällt. Eine weitere wichtige Folgerung findet sich in [162]: dort wird festgestellt, dass sich bei allen untersuchten Chargen, die über die Größenverteilung als optimal definiert wurden, auch die Rundheit in einem optimalen Bereich einstellt.

Neben der Rezepturzusammensetzung hat natürlich auch das Herstellungsverfahren – und hier im Besonderen die Spheronisation – einen maßgeblichen Einfluss auf die Form der Pellets. Die Hauptfaktoren, welche in der Literatur untersucht werden, sind - wie bereits bei der Pelletgröße beschrieben - auch bei der Ausrundung die Verweildauer im Spheronizer, die Umdrehungsgeschwindigkeit und die Beladung des Gerätes. Mit zunehmender Ausrundungszeit nimmt die Rundheit der Pellets zu [138, 150, 63, 184, 26, 183], wobei allerdings zu beachten ist, dass die Prozesszeiten nicht beliebig ausgedehnt werden können, da es sonst infolge zunehmender Austrocknung der Pellets wieder zu gegenteiligen Effekten wie Erosion und Bruch der Partikel kommt.

Eine Erhöhung der Umdrehungsgeschwindigkeit<sup>23</sup> wirkt sich ebenfalls positiv auf die Rundheit der Pellets aus [138, 150, 183]. Nach [138] ist die Angabe der Umfangsgeschwindigkeit besser als die Verwendung reiner Drehzahlangaben, da sie Geräte mit unterschiedlichen Durchmessern vergleichbar macht.

Ebenfalls in [138] wird der Einfluss des Beladungsgrades auf die Rundheit der Pellets betrachtet. Bei der Spheronisation werden die Extrudatstränge unter Energieaufwand plastisch verformt. Die dazu notwendige Verformungsenergie wird durch die rotierende Platte auf die Partikel übertragen. Steigt die Beladung, und damit die Anzahl der Partikel, so ist der Energiebetrag pro Partikel kleiner und dadurch die Ausrundung nicht ideal. Der beobachtete Effekt ist allerdings sehr gering.

Als letzter Punkt bleibt noch der Einfluss verschiedener Hilfsstoffe auf die Rundheit der Pellets. Auch hierzu gibt es – wenn auch wenige – Untersuchungen in der Literatur.

[79] findet beispielsweise Unterschiede in der Form bei Verwendung zweier verschiedener Typen von mikrokristalliner Cellulose. [152] beschäftigt sich mit dem Einfluss zugesetzter

---

<sup>21</sup> Idealwert wäre hier 1, nicht isometrische Partikel haben Werte >1

<sup>22</sup> zwar wäre auch hier das Optimum bei 1, bei unrunder Partikeln tendieren die Werte allerdings gegen 0

<sup>23</sup> Die Umdrehungsgeschwindigkeit soll hier als allgemeiner Oberbegriff verstanden werden, der die je nach Literaturstelle verwendete Angabe der Drehzahl des Spheronizers (U/min) oder der Umfangsgeschwindigkeit (m/s) beinhaltet

Hilfsstoffe wie PVP, Natriumlaurylsulfat oder Natrium-Carboxymethylcellulose und beobachtet eine Verbesserung der Rundheit bei Zusatz dieser Substanzen, die wahrscheinlich mit einer Veränderung der Wasserverteilung und Wassermobilität innerhalb der Rezeptur zusammenhängt.

### 3.3.1.2 Definition

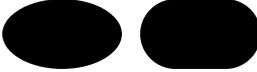
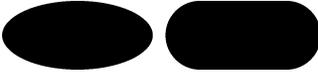
Der Rundheitsgrad der Pellets wird über das in 2.3.1 beschriebene Bildanalysesystem parallel zur Partikelgröße gemessen. Es werden in der Literatur mehrere Berechnungsmöglichkeiten für den Rundheitsgrad von Partikeln aufgeführt, deren Werte untereinander nicht direkt vergleichbar sind, da unterschiedliche Messgrößen der Pellets einfließen. Als Beispiel sei die sog. Aspect Ratio oder das Seitenverhältnis genannt, wie es z.B. von Kleinebudde [66, 137] verwendet wird. Es handelt sich dabei um das Verhältnis aus Länge (längster gemessener Feret'scher Durchmesser) und Breite (Feret'scher Durchmesser in 90° zur Länge).

Der in dieser Arbeit verwendete Rundheitsgrad wird direkt vom Bildmessprogramm nach Gl. 26 errechnet. Bei dem Messverfahren handelt es sich nicht um eine dreidimensionale Messung, daher sind die Messwerte Projektionswerte der Partikel. Da bei der Herstellung aber keine scheibenförmigen Partikel entstehen und durch die Durchführung der Messung gesichert ist, dass eventuelle zylindrische Partikel nicht aufrecht stehend vermessen werden können, sind bei dieser Vorgehensweise Messfehler nicht zu erwarten.

$$\text{Rundheitsgrad} = \frac{4 \cdot \pi \cdot \text{Fläche}}{\text{Umfang}^2} \quad \text{Gl. 26}$$

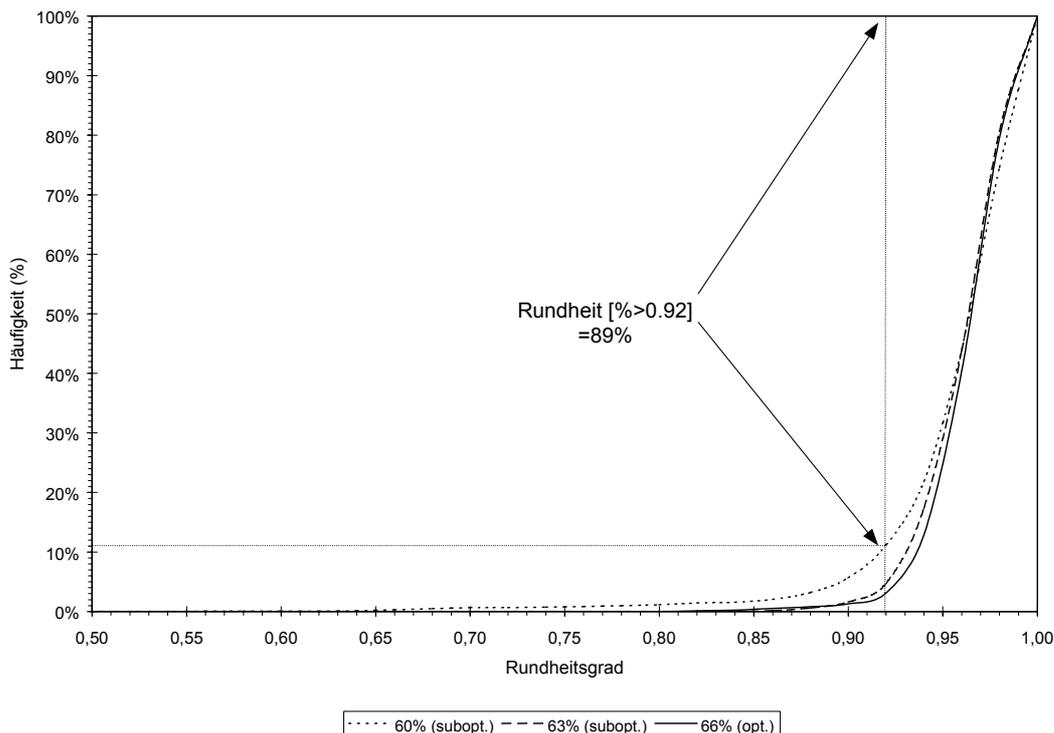
Ideale Partikel haben einen Rundheitsgrad von 1, abnehmende Werte kleiner als 1 beschreiben eine immer weitere Entfernung von der Kugelform. Zur Verdeutlichung werden in Tab. 32 Formbeispiele für Partikel, wie sie in einer Pelletcharge zu finden sind, mit verschiedenen Rundheitsgraden gezeigt.

**Tab. 32: Formbeispiele für verschiedene Rundheitsgrade (jeweils elliptisch und stäbchenförmig mit abgerundeten Spitzen)**

Rundheitsgrad	Beispiel
1	
0,99	
0,95	
0,92	
0,90	
0,80	
0,50	

Um die Beurteilung einer Charge bezüglich der Rundheit zu ermöglichen, muss wie bei Nutzanteil und Pelletgröße ein optimaler Bereich definiert werden. In dieser Arbeit wird dazu der prozentuale Anteil an Pellets einer Gesamtcharge mit einem Rundheitsgrad größer 0,92 herangezogen, der im folgenden als Rundheit bezeichnet und in Prozent angegeben wird (im Gegensatz zum Rundheitsgrad eines Pellets, der eine dimensionslose Größe zwischen 0 und 1 ist).

Als optimal werden Chargen angesehen, bei denen die Rundheit über 90% beträgt. Der prozentuale Anteil lässt sich entweder direkt aus den in der Bildanalyse gewonnenen Daten berechnen oder wird aus einer graphischen Summenkurve des Rundheitsgrades wie in Abb. 46 ermittelt.



**Abb. 46: Summenkurve der Rundheitsgrade von 3 Pelletchargen aus einer Avicel/Lactose-Mischung (50/50) mit verschiedenen Wasseranteilen (Verfahren 5).**

Im folgenden werden verschiedene Rezeptur- und Verfahrensparameter bezüglich ihres Einflusses auf die Rundheit untersucht.

### 3.3.2 Der Faktor Wasseranteil

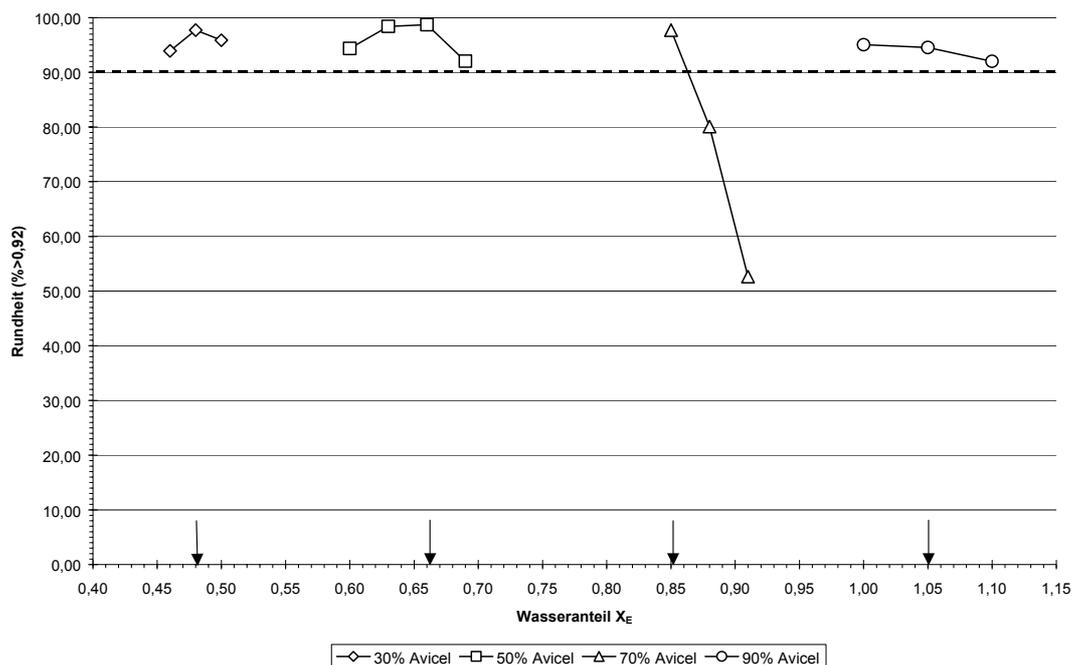
Bei den Produkteigenschaften Nutzanteil und Größe wurde immer ein deutlicher Einfluss des Wasseranteils beobachtet. Der Rundheitsgrad hängt aufgrund seiner bereits in der Einleitung geschilderten Abhängigkeit von der Plastizität der zu spheronisierenden Extrudate besonders von der zugegebenen Wassermenge ab.

In Abb. 47 und Abb. 48 sind die Rundheitswerte für Avicel-Lactose- bzw. Avicel-Arzneistoffmischungen in Abhängigkeit des Wasseranteils dargestellt.

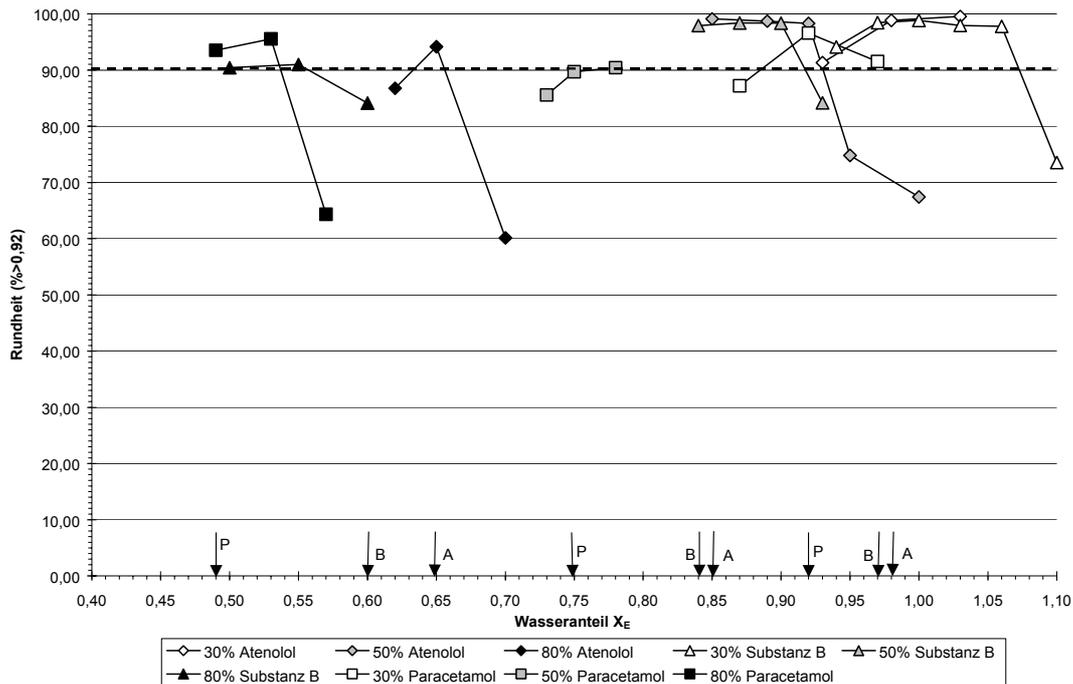
Wie Nutzanteil und Größe zeigt auch die Rundheit aller untersuchten Mischungen eine ausgeprägte Abhängigkeit vom Wasseranteil. Innerhalb einer bestimmten Mischung ergibt sich eine Veränderung der Rundheit in Abhängigkeit vom Wasseranteil, bei der, analog zum Nutzanteil, in vielen Fällen die Ausbildung eines Optimums festzustellen ist. Begründbar wird dieses Ergebnis mit dem bereits mehrfach geschilderten Verhalten von Pelletrezepturen bei Verlassen des optimalen Bereichs des Wasseranteils sowohl in Richtung einer zu trockenen als auch einer zu feuchten Pulvermischung. Das sich in solchen Fällen automatisch auch der Rundheitsgrad der Pellets verschlechtert, wird besonders bei dem Erscheinungsbild einer zu trockenen Charge mit dem massiven Auftreten „unrunder“, zylindrischer Partikel offensichtlich. Allerdings ist es in diesem Punkt anzumerken, dass gerade bei solchen Fällen ein vermehrtes Augenmerk auf die Auswahl der zu vermessenden Partikel in der Bildanalyse

zu richten ist. In solchen Chargen treten nämlich als Feinanteil in großer Menge sehr kleine, runde Partikel auf, welche die großen, stäbchenförmigen Partikel natürlich an Anzahl weit übertreffen. Da die Bildanalyse eine Anzahlverteilung liefert, muss darauf geachtet werden, genügend große Partikel zu vermessen, da sonst in der Summenverteilung ein verzerrtes Bild der Charge mit falsch erhöhten Rundheitswerten erzeugt wird.

Bei überfeuchteten Mischungen ist die Abnahme der Rundheit nicht so offensichtlich zu sehen wie bei zu trockenen Mischungen, aber auch hier weichen die Pellets bedingt durch die unkontrollierte Größenzunahme und Agglomerationen mehr und mehr von der idealen Kugelform ab.



**Abb. 47: Rundheitswerte von Pellets aus verschiedenen Avicel-Lactose-Mischungen mit unterschiedlichen Wasseranteilen (Verfahren 5). Optimale Wasseranteile bezüglich Nutzanteil sind durch Pfeile verdeutlicht.**



**Abb. 48: Rundheitswerte von Pellets aus verschiedenen Avicel-Arzneistoff-Mischungen mit unterschiedlichen Wasseranteilen (Verfahren 5). Optimale Wasseranteile bezüglich Nutzanteil durch Pfeile markiert**

Betrachtet man die Rundheitswerte der Chargen bei dem jeweils optimalen Wassergehalt, der über den Nutzanteil festgelegt ist (in den Abbildungen mit Pfeilen markiert), so ist bei allen Mischungen erkennbar, dass die Anteile von Pellets mit einem Rundheitsgrad größer 0,92 immer im definierten optimalen Bereich von über 90% liegen.

### 3.3.3 Der Faktor Avicelanteil und Arzneistofftyp

Wie aus den Abbildungen Abb. 47 und Abb. 48 außerdem ersichtlich ist, beeinflussen auch das Mischungsverhältnis der Pulverkomponenten und die Art des Arzneistoffs für optimal runde Pellets notwendigen Wasseranteil.

Der immer wieder zu beobachtende Zusammenhang macht deutlich, dass mit steigendem Avicel-Anteil einer Mischung auch der Wasseranteil erhöht werden muss, um entsprechende Rundheitswerte zu erzielen. Desweiteren ist bei gleichem Avicel-Anteil auch hier wieder eine Abhängigkeit des Wasseranteils vom Mischungspartner auszumachen.

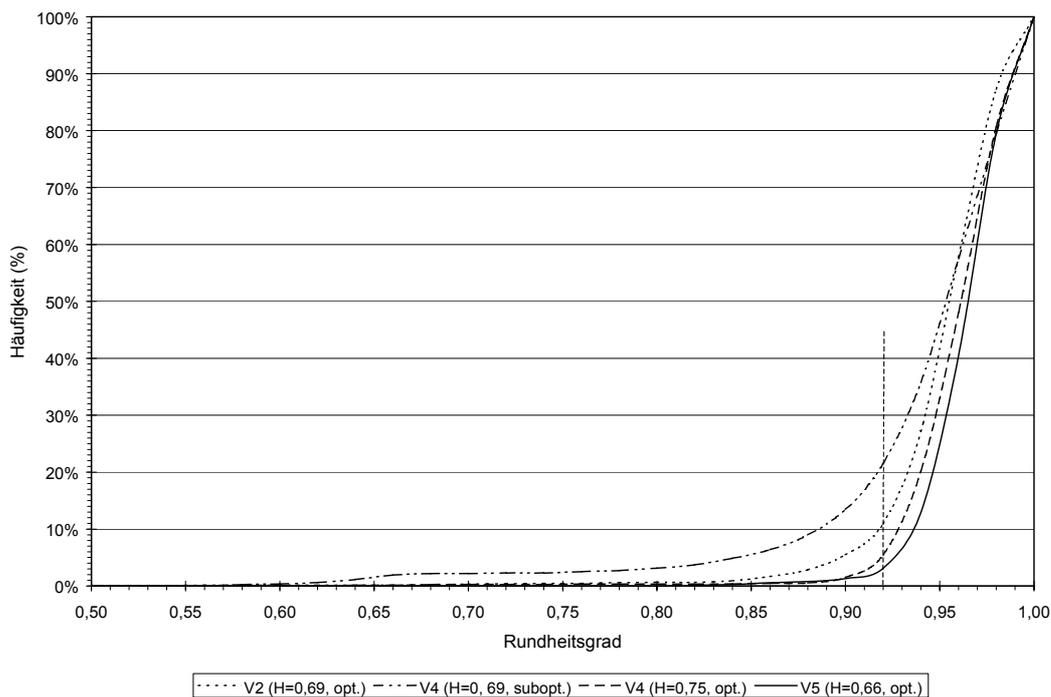
### 3.3.4 Der Faktor Verfahrenstyp

In den vorausgegangenen Abschnitten wurde für das Verfahren 5 beschrieben, dass die Rundheit immer im geforderten Bereich von über 90% liegt, wenn Chargen mit optimalem Wasseranteil hergestellt wurden. Wie sich die anderen Verfahren in dieser Hinsicht verhalten, soll nun untersucht werden.

Um die einzelnen Verfahren einander gegenüberzustellen, werden die jeweiligen Verteilungskurven der Rundheitsgrade miteinander verglichen. Sie sind in Abb. 49 beispielhaft für eine Avicel-Lactose-Mischung 50/50 dargestellt. Die Kurven beziehen sich

auf Chargen mit optimalem Wasseranteil, zum Vergleich ist zusätzlich für das Verfahren 4 eine Charge mit suboptimaler Wassermenge aufgetragen.

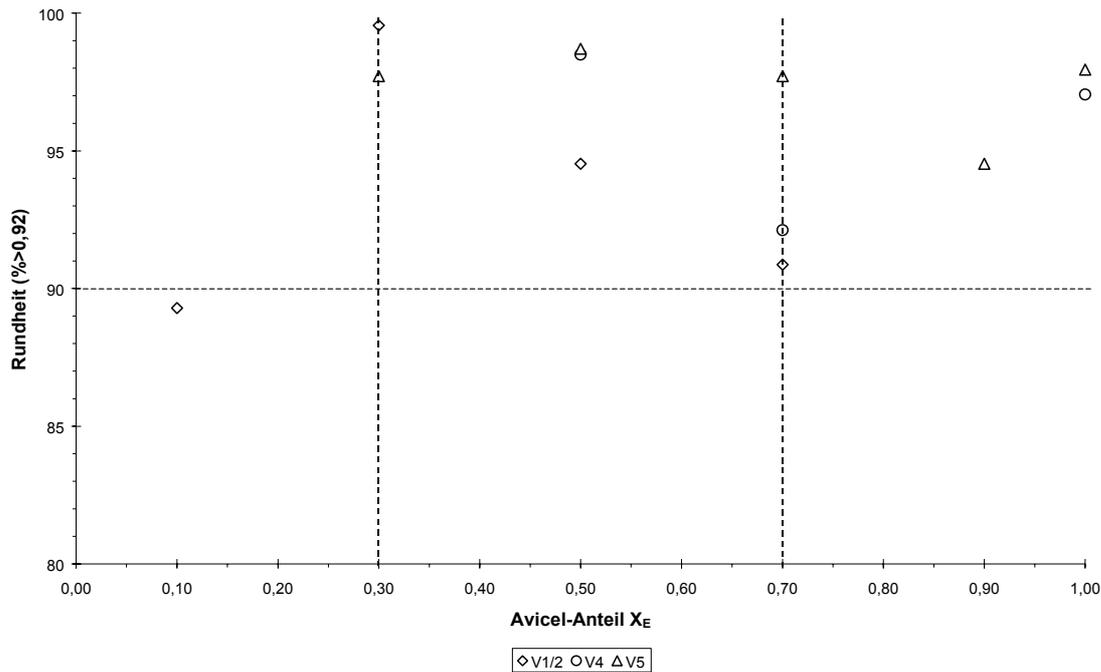
Es ist erkennbar, dass unterschiedliche Verfahren unterschiedliche Rundheitsgrade liefern, jedoch alle Werte im geforderten Bereich von über 90% Anteil an Pellets mit Rundheitsgrad größer 0,92 liegen, sofern ein optimaler Wasseranteil gewählt wurde. Letzteres wird durch die Kurve des Versuchs mit suboptimaler Wassermenge verdeutlicht, da diese nicht den geforderten Anteil von 90% erreicht.



**Abb. 49: Verteilungskurven der Rundheitsgrade für die verschiedenen Verfahren, hier für eine Avicel-Lactose-Mischung 50/50 mit optimalem Wasseranteil. (Zur Verdeutlichung wurde auch eine Charge mit subopt. Wasseranteil zusätzlich aufgetragen)**

Das beste Ergebnis liefert in diesem Vergleich Verfahren 5, gefolgt von Verfahren 4. Verfahren 2 liegt bei optimalem Wassergehalt gerade an der Akzeptanzgrenze der Rundheit ( $90\% > 0,92$ ).

Nach diesem Vergleich bei einer definierten Mischung zeigt Abb. 50 die Werte für alle untersuchten Chargen aus Avicel und Lactose in verschiedenen Mischungsverhältnissen. Alle dargestellten Werte beziehen sich auf den jeweils optimalen Wasseranteil der Chargen, ermittelt über den Nutzanteil. Auch hier zeigt sich, dass die Rundheit stark vom Verfahren geprägt wird.



**Abb. 50: Rundheitswerte aller hergestellten Avicel-Lactose-Mischungen bei jeweils optimalem Wassergehalt zum Vergleich der Verfahren**

Es ist bei allen Werten deutlich erkennbar, dass sich die Rundheit bei Zugabe der optimalen Wassermenge bis auf eine Ausnahme (Verfahren 1/2, 10% Avicel-Anteil) immer im geforderten Bereich über 90% befindet. Schränkt man den Bereich des Extrudiermittelanteils zusätzlich im Bereich von 30% bis 70% ein, so fällt der eine suboptimale Wert nicht mehr ins Gewicht.

### 3.3.5 Fazit

Bei optimalem Wasseranteil liegt die Rundheit im optimalen Bereich von >90%. Es ist also ausreichend, den optimalen Wasseranteil wie in 3.1.4 definiert über den Nutzanteil zu bestimmen. Auf eine separate Messung der Rundheit zur Überprüfung kann dann verzichtet werden.

Der optimale Wasseranteil ist abhängig von den verwendeten Substanzen und deren Anteil an der Gesamtmischung, daher werden Pellets im optimalen Rundheitsbereich rezepturabhängig bei unterschiedlichen Wasseranteilen gefunden.

Da die Rundheit in ihrer Relation zur zugesetzten Wassermenge ein analoges Verhalten zum Nutzanteil zeigt, wäre eine Bestimmung des optimalen Wasseranteils alternativ auch über die Messung der Rundheit der Pellets möglich.

Bei Verwendung der verschiedenen Verfahren werden unterschiedliche Rundheitswerte der Pellets erhalten, wobei alle untersuchten Verfahren zufriedenstellende Resultate lieferten, sofern der optimale Wasseranteil zur Anwendung kam.

Ein deutlicher Nachteil eines Verfahrens gegenüber den anderen ist in Bezug auf die Rundheit nicht zu erkennen, einzig die Tendenz, dass Verfahren 5 die besten Werte liefert.

## 3.4 Abhängigkeiten der Pellet-Schüttdichte

### 3.4.1 Einleitung

Im Rahmen einer wissensbasierten Entwicklung, ist die Prognose der Pellet-Schüttdichte ein wichtiger Punkt. In der Planung einer auf Pellets basierenden Arzneiform wird immer die Dosis des zu verarbeitenden Arzneistoffs vorgegeben sein, zusätzlich häufig noch die Größe der angestrebten „inneren Verpackung“ meistens in Form einer Kapsel. Deren Volumen wiederum bestimmt die Schüttdichte des erhaltenen Endprodukts, da die für die Dosis benötigte Menge an Pellets auch in diese Kapsel passen muss.

Die Schüttdichte von Pellets hängt unter anderem von der Pelletgröße und ihrer Verteilung, der Form und ihrer intrapartikulären Porosität ab. Letztere wiederum wird beeinflusst durch Parameter des Verfahrens, wie der Verdichtung der Granulatmasse während Extrusion und Spheronisation und durch die Art und Zusammensetzung der Rezeptur.

Im folgenden wird versucht, Faktoren zu erkennen, welche die Pellet-Schüttdichte beeinflussen, um eine Prognose dieser Eigenschaft zu ermöglichen. Geprüft werden die Faktoren Avicelanteil, Arzneistofftyp, Matrizenbohrungsgröße und Verfahrenstyp. Zu den Einflussgrößen Substanzlöslichkeit und Pelletdurchmesser konnte keine verwertbare beziehungsweise signifikante Beziehung gefunden werden.

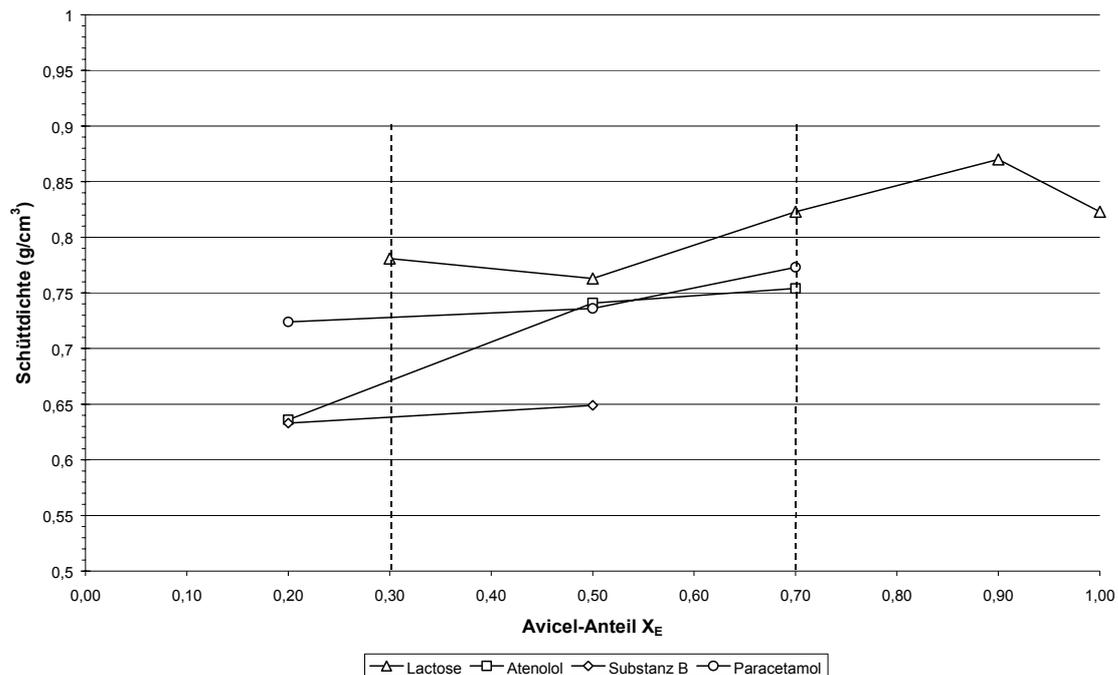
#### 3.4.1.1 Literatur

Im Gegensatz zu Parametern wie der scheinbaren und wahren Dichte der Pellets oder ihrer Porosität, die in einigen Artikeln untersucht werden [191, 77, 4, 192, 193, 132, 187, 194, 156], finden sich zur Schüttdichte und ihren Abhängigkeiten nur relativ wenige Literaturstellen. Wie auch bei den nachfolgend vorgestellten Experimenten dieser Arbeit ergeben sich meistens keine oder nur sehr geringe Veränderungen dieses Parameters bei Veränderung von Rezeptur- oder Prozessvariablen.

[164] beschreibt eine Abnahme der Schüttdichte bei zunehmendem Wasseranteil, aber keine signifikante Abhängigkeit von Spheronisationsparametern oder zugesetzten Hilfsstoffen (Binder). Nach [157] dagegen nimmt die Schüttdichte bei Erhöhung des Wasseranteils, der Ausrundungszeit oder der Umdrehungsgeschwindigkeit des Spheronizers zu. Parameter des Extrusionsschritts scheinen dagegen nach [135] keinen Einfluss auf die Schüttdichte auszuüben. Eine geringe Abhängigkeit von der Art der verwendeten mikrokristallinen Cellulose beziehungsweise von weiteren zugesetzten Extrusionshilfsmitteln wie HPMC oder HEC stellen die Artikel [129] und [195] fest.

### 3.4.2 Der Faktor Avicel-Anteil und Arzneistofftyp

Abb. 51 zeigt eine Auftragung der Schüttdichten verschiedener Mischungen aus Avicel und einem zweiten Stoff gegen den Avicel-Anteil der Pulvermischung.



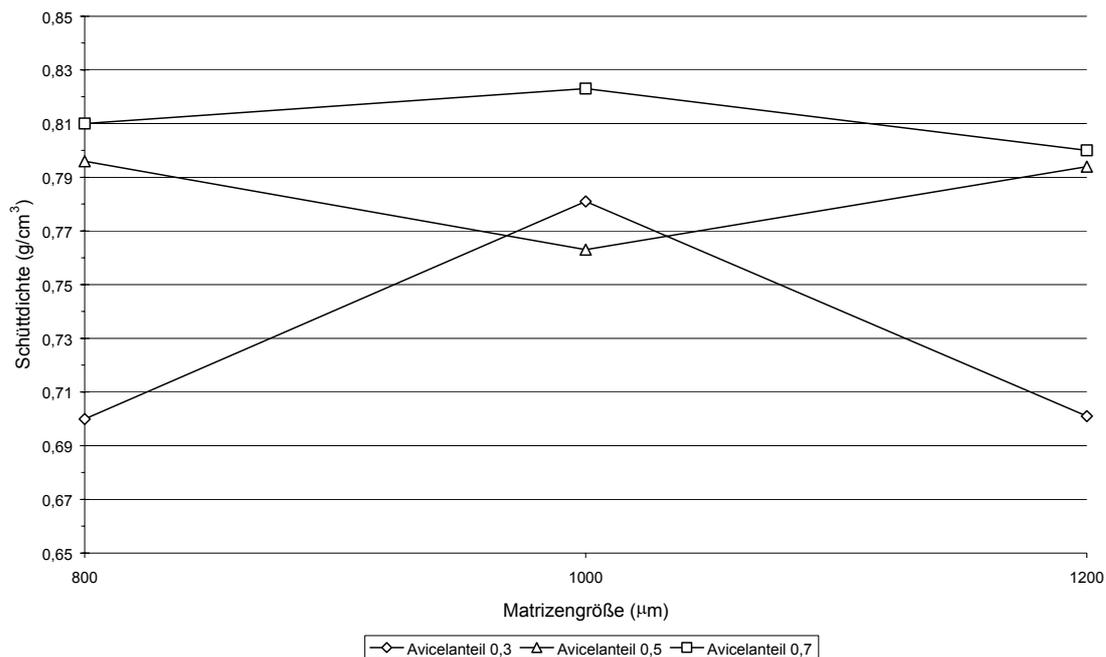
**Abb. 51:** Schüttdichte von Pellets aus verschiedenen Pulvermischungen in Abhängigkeit vom Avicel-Anteil (Verfahren 5) bei optimalem Wasseranteil

Bei den untersuchten Substanzen ist zwischen  $0,3 \leq X_E \leq 0,7$  im Mittel ein geringfügiger Anstieg der Pellet-Schüttdichte mit steigendem Avicel-Anteil zu erkennen. Dies ist mit einer stärkeren Schrumpfung der Pellets mit steigendem Avicel- beziehungsweise Wasser-Anteil zu erklären (siehe 3.2.3). Infolgedessen sinkt bei diesen Pellets die Porosität während des Trocknens und eine Erhöhung der Dichte ist die Folge.

Zusammenfassend ergeben alle untersuchten Füll- bzw. Arzneistoffe Schüttdichten im Bereich zwischen  $0,63$  und  $0,83 \text{ g/cm}^3$ , wenn in der Rezeptur der Avicel-Anteil zwischen 30 und 70% liegt. Dieser Bereich wurde bereits in vorhergehenden Kapiteln als optimaler Bereich des Extrudiermittelanteils festgestellt (3.2 sowie 3.3).

### 3.4.3 Der Faktor Matrizenöffnung

Abb. 52 zeigt die Messwerte der Schüttdichten verschiedener Avicel-Lactose-Mischungen, die mit unterschiedlichen Matrizenbohrungsgrößen hergestellt wurden.



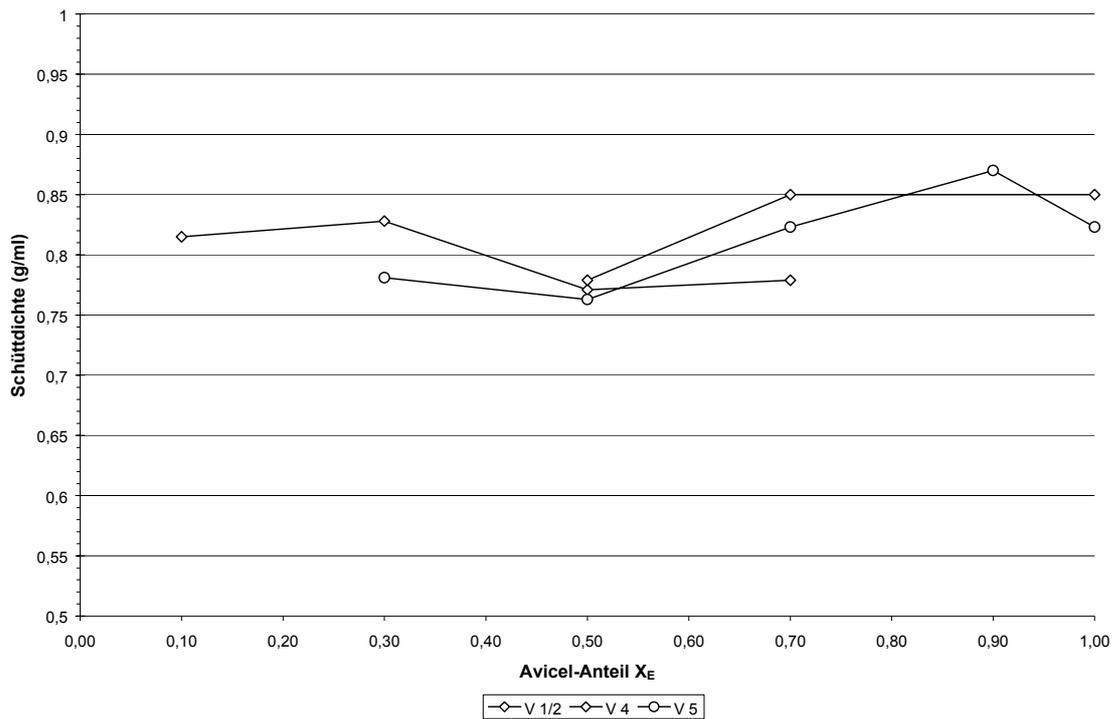
**Abb. 52: Schüttdichte verschiedener Avicel-Lactose-Mischungen bei unterschiedlicher Matrizenbohrungsgröße**

Die Schüttdichten der untersuchten Pellets liegen unabhängig vom Bohrungsdurchmesser der verwendeten Matrizen und der sich daraus ergebenden Pelletdurchmesser zwischen 0,70 und 0,83 g/ml. Der zu hohe Wert der Pellets mit 30% Avicel-Anteil, erhalten mit 1000µm Matrizenbohrungsdurchmesser, ist eine unerklärliche Abweichung. Bedingt durch das Fehlen von Versuchswiederholungen lässt sich leider keine weitere Aussage über den Grund dieser - im Vergleich mit den übrigen Werten viel zu hohen - Schüttdichte machen.

### 3.4.4 Der Faktor Verfahrenstyp

Die Schüttdichte der Pellets spielt eine große Rolle im Rahmen einer Rezepturenentwicklung. Im Rahmen der Produkthanforderung wird ein Volumen an Pellets vorgegeben, in dem die definierte Dosis des Wirkstoffs enthalten sein soll.

Betrachtet man die Schüttdichten von Pellets aus Avicel und Lactose in verschiedenen Mischungsverhältnissen, die nach den Verfahren V2, V4 und V5 hergestellt wurden, so ergibt sich das in Abb. 53 dargestellte Ergebnis. Die Werte stehen jeweils für Chargen mit optimalem Wasseranteil.



**Abb. 53:** Experimentelle Werte der Pellet-Schüttdichten von verschiedenen Avicel-Lactose Mischungen bei optimalem Wassergehalt; Vergleich der Verfahren (Matrizenbohrungsgröße 1200 $\mu\text{m}$  bei V1 und V4, 1000 $\mu\text{m}$  bei V5)

Die Schüttdichten zeigen keine signifikante Abhängigkeit von Verfahrenstyp und Avicel-Anteil. Die untersuchten Pellets weisen unabhängig Avicel-Anteil Schüttdichten im Bereich zwischen 0,76g/cm<sup>3</sup> und 0,87 g/cm<sup>3</sup> auf.

### 3.4.5 Fazit

Die Schüttdichte zeigt kaum Abhängigkeit von Avicelanteil, Arzneistoffanteil bzw. -typ.

Sie liegt bei den untersuchten Mischungen im Bereich zwischen 0,63 und 0,83 g/ml. Eine genauere Prognose der Pellet-Schüttdichten (0,73  $\pm$  0,1 g/cm<sup>3</sup>) ist anhand der bisherigen Erkenntnisse leider nicht möglich.

## 3.5 Abhängigkeiten der Pellet-Bruchfestigkeit

### 3.5.1 Einleitung

Die Bruchfestigkeit kann als Maß der mechanischen Stabilität der Pellets angesehen werden. Gerade beim Coating mit funktionellen Überzügen sowie bei Transport und Abfüllung der Pellets ist eine Widerstandsfähigkeit gegen mechanische Belastungen unabdingbar, da es sonst zu Abrieb oder Bruch der Partikel kommt. Bei den häufig zum Überziehen von Pellets genutzten Wirbelschichtverfahren beispielsweise wirken durch die typische Gutbewegung in diesen Geräten hohe Kräfte durch Stöße auf die Pellets ein.

Die endgültige Festigkeit erreichen die Pellets nach der Trocknung bzw. dem Erreichen einer Gleichgewichtsrestfeuchte nach dem Trocknen. Die Messung der Bruchfestigkeit sollte also

auf jeden Fall an vollständig trockenen und einige Zeit zur Einstellung der Gleichgewichtsfeuchte gelagerten Pellets durchgeführt werden. Schwankungen in der Feuchtigkeit, sei es durch nicht genügende Trocknung oder Lagerung unter erhöhtem Feuchtegehalt der Umgebungsluft, verändern die Bruchfestigkeit und führen zu erhöhten Schwankungen der Messwerte.

Dennoch sind bei dem angewendeten Messverfahren immer noch starke Streuungen von bis zu 30% festzustellen. Diese werden auch in der Literatur beschrieben und auf die geringe Größe der Pellets sowie deren Verteilungsbreite zurückgeführt.

Nicht zuletzt liegen weitere Probleme in der Messapparatur begründet, denn durch die eingebaute Kraftmesszelle und ihre Auflösung und Sensitivität ergeben sich Grenzen, welche die Detektion des Messbeginns und des Bruchereignisses betreffen. Auch die Schrittweite des Vorschubmotors für den Messkörper ist nicht beliebig fein einstellbar. Alle diese Einflüsse führen zu Schwankungen der Werte, die umso größer werden, je kleiner die vermessenen Pellets sind. Für die verwendete Apparatur liegt die untere Grenze, bis zu der sinnvolle Messwerte erfasst werden können, nach den Erfahrungen bei etwa 500µm. Um diesen Effekt zu minimieren wurde zur Messung nur eine dem Nutzanteil entsprechende Siebfraktion verwendet.

Die Bruchfestigkeit hängt von Art und Anteil der Mischungskomponenten der Rezeptur ab, wobei hier - wie später gezeigt wird - substanzspezifische Werte gefunden werden. Weiterhin wäre denkbar, dass Verfahrensparameter, die eine Veränderung der Verdichtung der feuchten Granulatmasse während der Herstellung hervorrufen, wie beispielsweise der Durchmesser der Matrizenöffnungen (je kleiner der Durchmesser, umso höher der Extrusionsdruck), die Bruchfestigkeit beeinflussen. Es ist anzunehmen, dass mit einer solchen Verdichtung auch eine Erhöhung der späteren Bruchfestigkeit einhergeht.

#### 3.5.1.1 Literatur

Ähnlich wie bei der Schüttdichte finden sich in der Literatur nur recht wenige Artikel, die sich mit der Bruchfestigkeit von Pellets beschäftigen. Ursachen hierfür dürften unter anderem das apparativ aufwändige Messverfahren und die Probenvorbereitung sein.

In den meisten Fällen wird in der Literatur eine Veränderung der Bruchfestigkeit durch Variation der Rezepturzusammensetzung beschrieben, seltener eine Beeinflussung durch das Herstellungsverfahren selbst. So beschreibt [160] eine Abhängigkeit der Bruchfestigkeit vom Wasseranteil der Rezeptur, [69] eine Beziehung zum Avicel-Anteil der Pulvermischung. Gerade diese beiden Parameter dürften über ihren Einfluss auf die Schrumpfung der Pellets bei der Trocknung (siehe 3.2.1) wesentlich für eine Verdichtung der Pellets verantwortlich sein. Bestärkt wird diese Vermutung durch die Artikel [25] und [196], die sich mit der Veränderung der Bruchfestigkeit bei Verwendung von anteilig nichtwässrigen Granulationsflüssigkeiten (Isopropanol-Wasser-Gemische) beschäftigen. Isopropanol führt nicht zur Quellung und verstärkt dadurch nicht die Schrumpfung während der Trocknung. Beide Literaturstellen berichten übereinstimmend, dass bei steigendem Anteil der nichtwässrigen Komponente in der Granulationsflüssigkeit die Bruchfestigkeit abnimmt.

[192] beschäftigt sich mit der Aufklärung grundlegender Mechanismen der Beeinflussung von physikalischen Pelleteigenschaften und untersucht den Zusammenhang zwischen

Oberflächenenergien der Pulver und der dadurch verursachten Adhäsion beziehungsweise Kohäsion der Pulverpartikel und ihrem Einfluss auf die Pelletfestigkeit.

### 3.5.2 Der Faktor Avicel-Anteil und Arzneistofftyp

Trägt man die Pellet-Bruchfestigkeiten verschiedener Chargen in Abhängigkeit vom Avicel-Anteil der Mischung auf, so ergibt sich ein uneinheitliches Bild und es lässt sich keine klare Abhängigkeit feststellen. Trägt man dieselben Daten jedoch halblogarithmisch auf, ergibt sich ein Bild, in dem eine Beziehung zwischen der Bruchfestigkeit und dem Avicel-Anteil schwach erkennbar wird (Abb. 54).

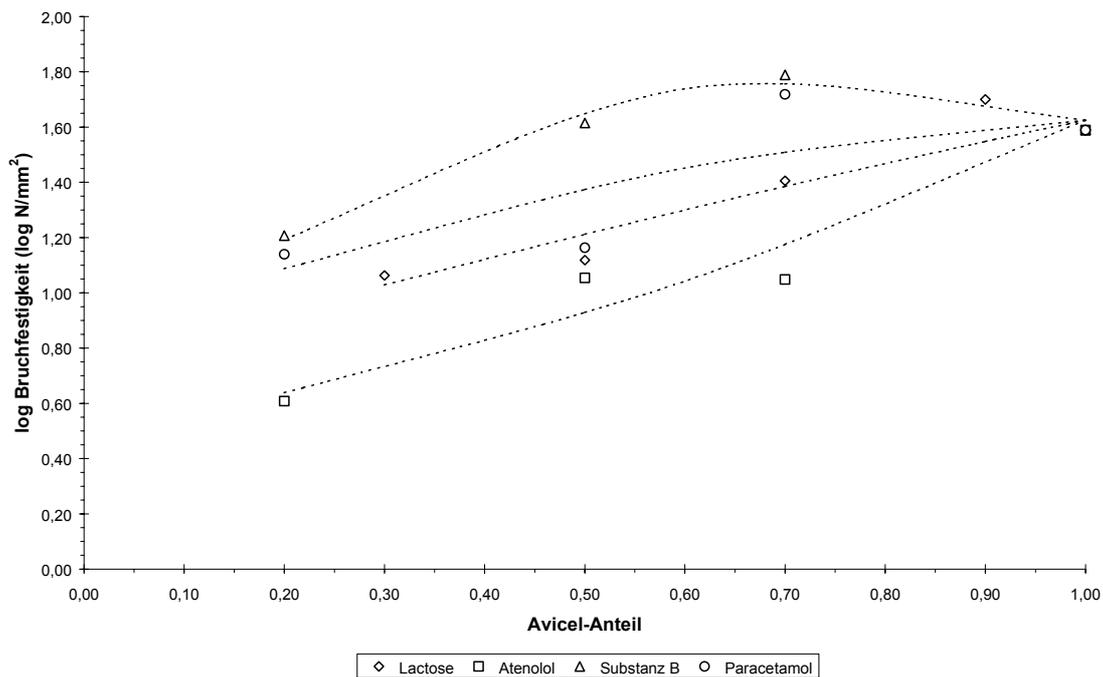


Abb. 54: Bruchfestigkeit von Pellets mit verschiedenen Rezepturen in Abhängigkeit vom Avicel-Anteil, halblogarithmische Darstellung (Verfahren 5)

Es scheint, dass die Abhängigkeit der beiden Größen mittels einer Gleichung ähnlicher Art berechnet werden kann, wie sie bereits bei der Pelletgröße gefunden wurde.

$$\log BFK = B_0^A \cdot X_A + B_0^E \cdot X_E + k_B^A \cdot X_A \cdot X_E \cdot |B_0^A - B_0^E| [\log \text{N/mm}^2] \quad \text{Gl. 27}$$

Danach hängt der Logarithmus der Bruchfestigkeit von den substanz- bzw. extrudiermittelspezifischen Konstanten  $B_0^A$  bzw.  $B_0^E$  und den entsprechenden Anteilen der Substanzen an der Pulvermischung sowie von einem Interaktionsterm, der die Differenz der genannten Bruchfestigkeitskonstanten und einen arzneistoffspezifischen Proportionalitätsfaktor  $k_B^A$  enthält, ab.

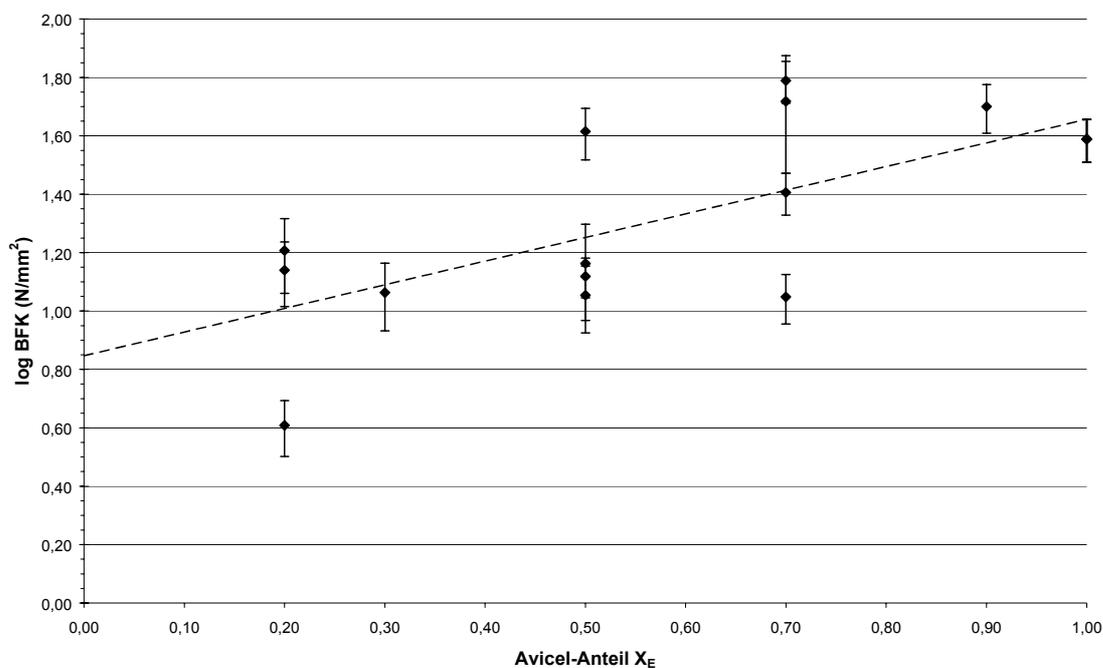
Passt man für diese Modellgleichung anhand der Messwerte die Konstanten mathematisch an (Least Square Method), so ergeben sich folgende Werte:

Tab. 33: Konstanten zu Gl. 27

Substanz	$B_0^A$	$k_B^A$	Korrelation (r)
Lactose	0,73	0,15	0,95
Atenolol	0,50	-0,47	0,97
Substanz B	0,69	2,10	0,99
Paracetamol	0,84	0,72	0,80
	$B_0^E$		
Avicel	1,63		

Der Korrelationskoeffizient über alle Werte ist 0,95.

Zum Vergleich dient hier ein lineares Modell, in dem die Bruchfestigkeit nur vom Anteil an Extrudiermittel  $X_E$  abhängt.

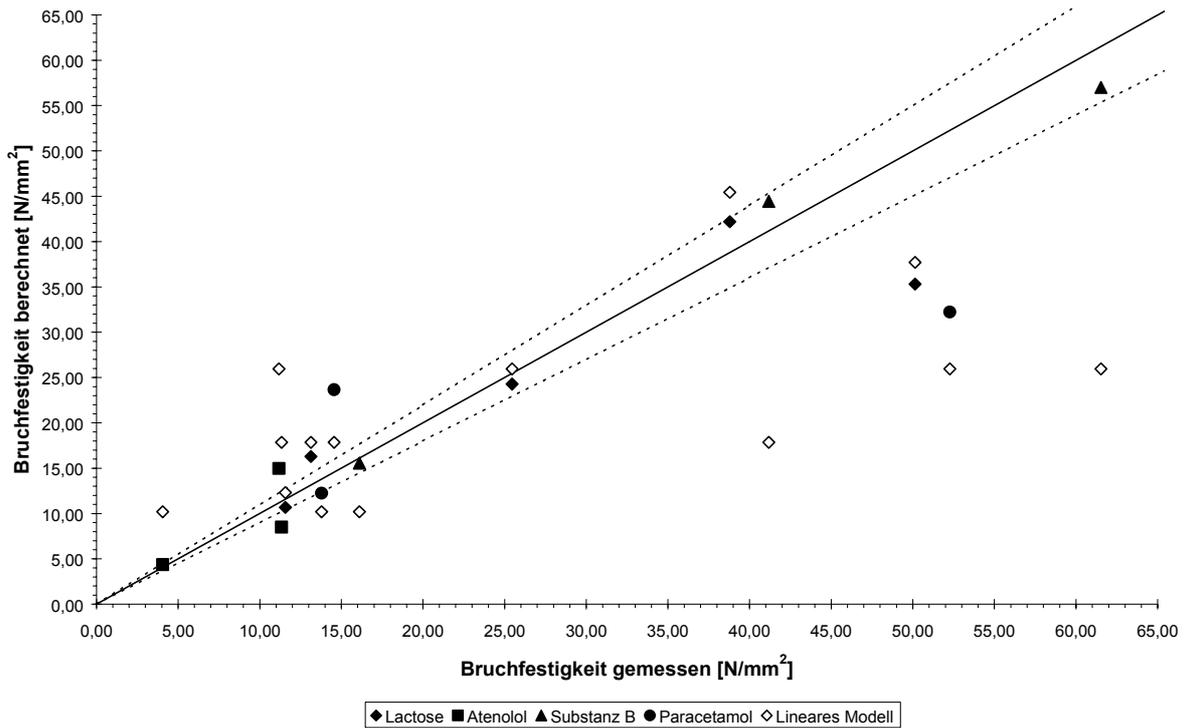


**Abb. 55: Bruchfestigkeit von Pellets in Abhängigkeit vom Avicel-Anteil, halblogarithmische Darstellung, lineares Modell (Verfahren 5)**

Die lineare Regression ergibt folgende Geradengleichung:

$$\log \text{BFK} = 0,81 \cdot X_E + 0,84 \text{ [log N/mm}^2\text{]} \quad (B=0,52) \quad \text{Gl. 28}$$

Die Korrelation von berechneten und experimentellen Werten zur Überprüfung der Modellanpassung zeigt Abb. 56. Bei Gl. 27 zeigt sich eine bessere Übereinstimmung der Werte als bei der linearen Variante Gl. 28, die nur eine schlechte Korrelation liefert.

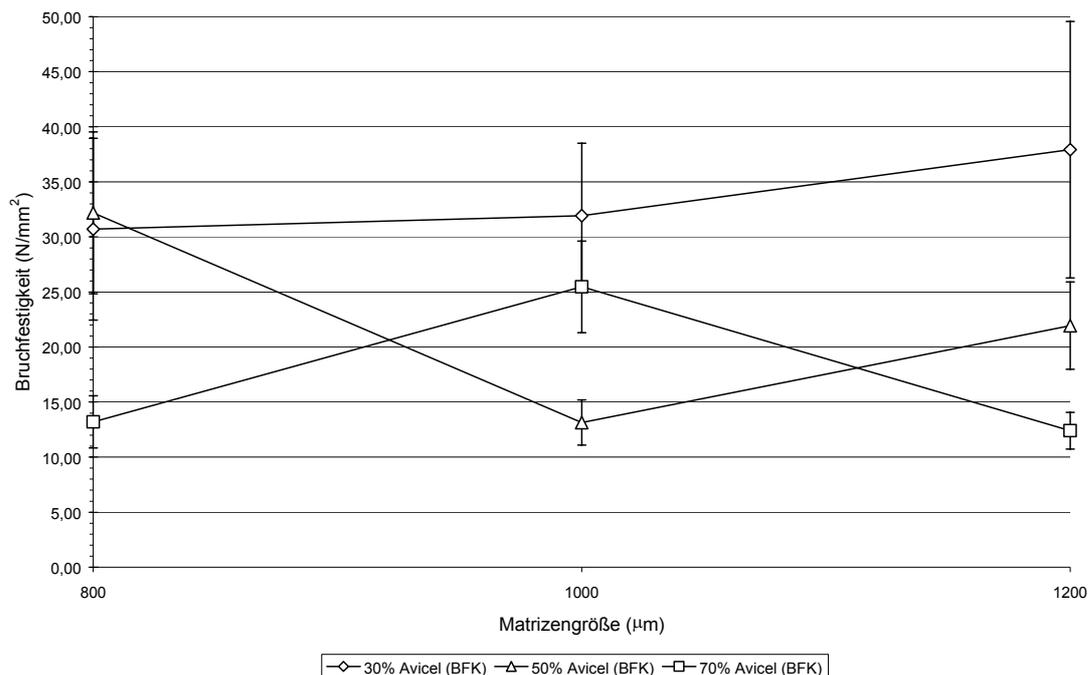


**Abb. 56** Korrelation der berechneten gegen die gemessenen Bruchfestigkeiten für beide Berechnungsmodelle, zusätzlich 10%-Abweichungs-Grenzen eingezeichnet

Die angegebenen Werte beziehen sich auf das Verfahren 5, bei anderen Verfahren sind Abweichungen zu erwarten. Das Modell mit Interaktionsterm bietet deutlich bessere Prognosewerte ( $RMSE = 7,48$ ) als das rein lineare Modell ( $RMSE = 14,84$ ), hat aber, wie schon bei den Modellgleichungen für den optimalen Wasseranteil und den Pelletdurchmesser, den Nachteil, dass mehrere Versuche durchzuführen sind. Je nach gewünschter Genauigkeit der Prognose (und im Hinblick auf die durch das Messverfahren stark streuenden Messwerte) kann auch auf die lineare Gleichung (Gl. 28) zurückgegriffen werden.

### 3.5.3 Der Faktor Matrizenöffnung

Wie bereits in der Einleitung dargelegt, wird die Bruchfestigkeit vom Extrusionsdruck und damit der Verdichtung der feuchten Pulvermasse mitbestimmt. Die Bohrungsgröße der Matrizen ist der einzige in dieser Arbeit variierte Parameter mit Bezug zum Extrusionsdruck, da andere maschinenspezifische Werte wie beispielsweise Extrusionsgeschwindigkeit nicht verändert wurden. Die Resultate entsprechender Versuche zeigt Abb. 57.



**Abb. 57: Bruchfestigkeiten von Pellets in Abhängigkeit vom Bohrungsdurchmessers der Matrice**

Auch hier ist, wie bei der Abhängigkeit vom Avicel-Anteil, eine starke Streuung der Bruchfestigkeitswerte festzustellen. In Anbetracht der Streuung ist kein Einfluss der Matrizenbohrungsgröße auf die Bruchfestigkeit definierbar.

### 3.5.4 Der Faktor Verfahrenstyp

Die Bruchfestigkeit der Pellets wird durch die Verdichtung der feuchten Granulatmasse während der Herstellung und die von der zugesetzten Wassermenge abhängende Schrumpfung während der Trocknung maßgeblich beeinflusst.

Um festzustellen, inwieweit verschiedene Verfahren die Pelletbruchfestigkeit beeinflussen, werden die Werte von Chargen aus zwei Avicel-Lactose-Mischungen (50/50 bzw. 70/30, optimaler Wasseranteil), die mit den drei Verfahren V2, V4 und V5 hergestellt wurden, verglichen (Tab. 34)

**Tab. 34: Bruchfestigkeitswerte für Pellets aus unterschiedlichen Herstellungsverfahren**

Avicel / Lactose	Verfahren	Bruchfestigkeit	
		Wert (N/mm <sup>2</sup> )	Standardabweichung
50 / 50	V2	27	3,55
	V4	23	3,56
	V5	13	2,05
70 / 30	V2	39	4,11
	V4	47	8,47
	V5	25	4,16

Während zwischen den Verfahren 2 und 4 nur geringer Unterschied zu erkennen ist, liefert Verfahren 5 Bruchfestigkeiten, die gegenüber den beiden anderen circa um den Faktor 2 niedriger ausfallen. Dies könnte durch die geringere Verdichtung erklärt werden, der die Masse während des Extrusionsprozesses unterliegt. Hier wirken sich prinzipielle konstruktionsbedingte Unterschiede im Druckaufbau während der Extrusion bei Radial- und Schneckenextrudern aus. Es ist zusätzlich anzunehmen, dass der für die verschiedenen Verfahren unterschiedliche optimale Wasseranteil auch andere Bruchfestigkeitswerte zur Folge hat.

### 3.5.5 Fazit

Die Pellet-Bruchfestigkeit nimmt mit steigendem Avicel-Anteil zu. Die Höhe der Werte hängt außerdem von den anderen Mischungskomponenten ab. Die hohe Streuung der Werte schließt eine diesbezügliche Wertung aus (siehe dazu 5.2).

Die gefundene Gleichung (Gl. 27) erlaubt im Rahmen der Messgenauigkeit der angewendeten Testmethode eine gute Bruchfestigkeitsprognose. Alternativ steht Gl. 28 zur Verfügung, die bei geringerer Prognosegenauigkeit den Vorteil weniger Vorversuche bietet.

Zum Faktor der Matrizenöffnungsgröße lassen sich anhand der Messwerte keine genauen Aussagen machen.

Zwischen den Verfahren sind allerdings unterschiedliche Einflüsse auf die Bruchfestigkeit zu erkennen, die sich mit verfahrensspezifischen Korrekturfaktoren markieren ließen.

## 3.6 Abhängigkeiten der Arzneistofffreigabegeschwindigkeit

### 3.6.1 Einleitung

Betrachtet man die in dieser Arbeit beschriebenen Pellets hinsichtlich der Freigabe des inkorporierten Arzneistoffs, so sind sie formal in die Kategorie der Matrixarzneiformen einzuordnen. Die wasserunlösliche mikrokristalline Cellulose bildet eine Matrix aus, in die der Arzneistoff eingelagert und aus der er freigegeben wird. Legt man zur genaueren Klassifikation das System aus [197] zu Grunde, auch um ein mathematisches Modell der Freigabe zu finden, so entsprechen Pellets am ehesten dem dort aufgeführten Typ C, einer nicht abbaubaren, aber porösen Matrix, in welcher der Arzneistoff eingebettet vorliegt.

Im Rahmen dieser Arbeit sollten jedoch nur schnellfreisetzende Pellets entwickelt und untersucht werden, die keine oder nur eine sehr geringe Beeinflussung der Freigabe durch die Matrix zeigen. Die eigentliche Steuerung der Freigabe sollte in nachfolgenden Arbeiten durch funktionelle Überzüge erreicht werden.

In vorhergehenden Kapiteln wurde darauf eingegangen, dass aus verschiedenen Gründen der Anteil des Extrusionsmittels (in diesem Fall der mikrokristallinen Cellulose) in einem Bereich zwischen minimal 30% und maximal 70% der Rezeptur gehalten werden sollte. Dieser Bereich spielt auch bei der Freigabe aus Pellets eine sehr große Rolle. Nach der Perkolations-theorie gibt es im Zusammenhang mit Matrixformen eine kritische Konzentration

(die so genannte Perkolationsschwelle), oberhalb derer die in der Matrix dispergierten Teilchen des Arzneistoffs ein zusammenhängendes Netzwerk ausbilden können, das die gesamte Matrix durchdringt. Nur wenn das der Fall ist, kann eine gleichmäßige und vollständige Freigabe erreicht werden. Unterhalb der Perkolationsschwelle wird der oberflächlich in der Matrix befindliche Arzneistoff schnell herausgelöst, da aber kein zusammenhängendes System gebildet wurde, kann tiefer liegende Substanz nicht oder nur durch erschwerte Diffusionsvorgänge freigegeben werden. In verschiedenen Versuchen wurden diese kritischen Konzentrationen für Modellsysteme bestimmt, und es zeigte sich, dass sie im Bereich von 25% bis 30% Arzneistoffanteil liegen. Auch aus diesem Grunde sollte der Anteil des Extrusionsmittels nicht über 70% hinaus erhöht werden. Ein eventueller Zusatz von Füllmittel bei zu geringem Arzneistoffanteil, wie er in 3.1.1.2 beschrieben ist, dürfte keinen negativen Einfluss haben, sofern es sich um einen leicht löslichen Füllstoff handelt, der mit zur Bildung des durchgehenden Netzwerks aus Arzneisubstanz und Füllmittel beiträgt.

Eine weitere Möglichkeit, um eine schnelle Freisetzung des Arzneistoffs zu gewährleisten, ist der von Tabletten und Granulaten bekannte Zusatz von Zerfallsbeschleunigern (Sprengmittel). Pellets, die wie in dieser Untersuchung nur aus binären Mischungen von Extrusionsmittel und Arznei- oder Modellsubstanz hergestellt werden, zeigen normalerweise keinen Zerfall. Sie quellen unter Wasseraufnahme auf die Größe auf, die sie nach der Spheronisation im feuchten Zustand hatten, verändern sich dann aber in der Regel nicht mehr. Ein Zusatz von Sprengmitteln wäre also sinnvoll. Allerdings spielt hier ein Nebeneffekt des Herstellungsverfahrens mit hinein. Denn durch die Verarbeitung der feuchten Granulatmasse im gequollenen Zustand und die bereits im Kapitel 3.2 geschilderte Abnahme des Durchmessers durch den Wasserverlust bei der Trocknung werden Sprengmittel bei Anwendung von reinem Wasser als Granulationsmittel wirkungslos, da sie während der Granulation und Extrusion bereits quellen wie die mikrokristalline Cellulose. Bei der Trocknung verlieren sie dieses Wasser, was eine zusätzliche Schrumpfung der Pellets bewirkt. Kommen diese nun erneut mit Wasser in Berührung, quellen sie wieder auf und erreichen die selbe Größe wie direkt nach der Spheronisation (vor der Trocknung). Für eine Sprengwirkung wäre aber eine Erhöhung des Volumens über diese Größe hinaus nötig – die gewünschte Zerfallsförderung stellt sich also nicht ein. Die einzige Möglichkeit, dieses Problem zu umgehen, liegt in der Verwendung nicht- oder nur teilweise wässriger Granulationsmittel (wie beispielsweise Isopropanol oder Isopropanol/Wasser-Gemische), die zu keiner oder zumindest zu keiner vollständigen Ausquellung der verwendeten Sprengmittel führen.

#### 3.6.1.1 Literatur

Wie in der Einleitung beschrieben, stellen Pellets im Sonderfall eine Matrixarzneiform dar. Die Freigabe aus solchen Matrices folgt in der Regel der Higuchi-Gleichung („Square root of time equation“). Die Artikel [198] und [12] untersuchen, wie exakt sich der Freigabevorgang aus Pellets mit dieser Gleichung beschreiben lässt. In [12] wird zusätzlich noch eine andere Variante der Higuchi-Gleichung verwendet die „Higuchi cubic equation“. Diese ist für Pellets besser zur Beschreibung der Freigabe geeignet, da sie die Partikelgröße mit einbezieht.

Oftmals wird zur Beschreibung von Matrixformen auch auf die Theorien der fraktalen Geometrie und der Perkolationstheorie zurückgegriffen. Zur Einführung in diese Thematik und ihre Anwendung sei an dieser Stelle auf die Artikel [199, 200, 201, 202, 203, 204] verwiesen, ohne auf dieses Modell weiter einzugehen.

[205] beschäftigt sich mit der Verteilung des Arzneistoffs innerhalb des Pellets im Verlauf der Freisetzung und nutzt dazu bildgebende Verfahren.

Während bei den bisher betrachteten Pelleteigenschaften wie Größe, Rundheit und Bruchfestigkeit das Hauptaugenmerk meistens auf Rezepturvariablen wie dem Wasseranteil oder Verfahrensparametern lag, spielen diese bei den in der Literatur beschriebenen Untersuchungen zum Freigabeverhalten von Pellets eine eher untergeordnete Rolle. Viele Artikel beschäftigen sich dagegen mit dem Einfluss der verwendeten Füll- und Extrudierhilfsstoffe. Weiterhin werden Möglichkeiten gesucht, die Freisetzung des Arzneistoffs durch Zugabe weiterer Hilfsstoffe zu modifizieren. [81, 206, 207, 208] beispielsweise ersetzen die normalerweise verwendete mikrokristalline Cellulose (meist Avicel<sup>®</sup> PH 101) durch andere Typen wie Avicel RC oder CL, die einen festen Zusatz von Natrium-Carboxymethylcellulose enthalten. Durch diesen Gelbildner wird die Freigabe verzögert.

Ebenfalls häufig beschrieben ist der Zusatz von Hydroxypropylcellulose (HPC), die als Extrusionshilfsmittel oder als zusätzlicher Binder dient (wie zum Beispiel in [209]; dort wird Pulvercellulose statt mikrokristalliner Cellulose verwendet, dadurch wird der Zusatz eines Binders nötig). Durch die Verwendung von HPC wird die Freigabe beschleunigt [188, 70].

Weitere Literaturstellen, in denen Hilfsstoffe beschrieben und auf eine Beeinflussung der Freisetzung hin untersucht wurden sind [82, 152] (PVP), [152, 82, 80] (Natriumlaurylsulfat), [152] (Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC), HPC, Natrium-Carboxymethylcellulose (NaCMC)), [210] (Polyacrylsäure, NaCMC, HPC, PVP, Methylcellulose (MC), pregelatinisierte Stärke). Ebenso werden verschiedene Füllstoffe unter diesem Gesichtspunkt untersucht [211, 212].

Bei allen genannten Substanzen handelt es sich um Hilfsstoffe, die zur Verbesserung der Verarbeitung von Pulvermischungen zu Pellets durch Extrusion und Spheronisation eingesetzt werden oder eine solche Verarbeitung in manchen Fällen erst ermöglichen. Eine Modifikation der Freigabe ist beim Zusatz dieser Stoffe also nicht das primäre Ziel. Bei den im folgenden genannten Artikeln liegt jedoch der Schwerpunkt gerade bei einer solchen Veränderung des Freisetzungsverhaltens der Pellets. Dazu werden teilweise aus dem Überzugsbereich bekannte Substanzen wie Eudragite eingesetzt [213, 214, 215], aber auch Polyethylenglycole und Emulgatoren [216], oder spezielle Polyacrylatpolymere [217, 218]. Eine weitere Möglichkeit besteht im Zusatz von Stoffen, die den pH-Wert im Pellet verändern und damit bei Arzneistoffen mit pH-abhängiger Löslichkeit zu einer schnelleren Freigabe führen können [219]. [220] schließlich untersucht den Weg über eine physikalische Modifikation des Arzneistoffs in Form einer Solid Dispersion.

Doch nicht nur die festen Rezepturbestandteile können eine Veränderung der Freisetzung hervorrufen, auch die verwendete Granulationsflüssigkeit ist von Bedeutung. In [221] und [196] wird das normalerweise verwendete Wasser durch Mischungen aus Wasser und Isopropanol mit unterschiedlicher Zusammensetzung bis zum reinen Isopropanol ersetzt. Die

Freigabe wird dadurch beschleunigt. Dies kommt über eine Abnahme der Quellung der mikrokristallinen Cellulose während der Herstellung mit steigendem Isopropanol-Anteil und einer damit verbundenen Veränderung der Porosität der entstehenden Pellets zustande. Bei Überschreiten einer bestimmten Isopropanol-Konzentration kommt es zusätzlich zu einem Zerfall der Pellets, da jetzt, wie in der Einleitung schon beschrieben, durch Aufquellen im reinen wässrigen Freigabemedium ein Sprengeneffekt möglich ist.

Über denselben Mechanismus, nämlich eine Änderung der Porosität der Pellets, nimmt auch bei reinem wässrigem Granulationsmedium die Menge des zugegebenen Wassers einen Einfluss auf die Freigabe aus den Pellets. [222, 77, 160, 223] zeigen auf, dass bei zunehmendem Wasseranteil eine negative Beeinflussung des Freigabeverhaltens auftritt, die auf eine verringerte Porosität der entstandenen Pellets zurückzuführen ist.

Wie bereits erwähnt finden sich sehr wenige Literaturstellen, die sich mit dem Einfluss des Herstellungsverfahrens auf die Freigabe beschäftigen. Dabei wird auch nicht die Veränderung einzelner Verfahrensparameter im Hinblick auf Verbesserung oder Verschlechterung der Arzneistofffreigabe untersucht, sondern es findet wie in [224] und [225] ein Vergleich mehrerer Gesamtverfahren statt. Auch dabei zeigt sich wieder die Bedeutung der Pelletporosität. Führt ein Herstellungsverfahren zu Pellets mit (im Vergleich) geringerer Porosität, wie es beispielsweise bei der Extrusion / Spheronisation der Fall ist, bei der die Granulatmasse verdichtet wird, so besitzen diese eine langsamere Freigabe als Pellets, die zum Beispiel im Pelletierteller oder der Wirbelschicht hergestellt wurden und damit eine größere Porosität aufweisen.

### 3.6.2 Arzneistoff Atenolol

Für die Freigabebestimmung wurden Chargen mit unterschiedlichem Atenololgehalt verwendet, die mit dem jeweils optimalen Wasseranteil hergestellt waren. Die Prüfung erfolgte in einer Basket-Apparatur nach EuAB jeweils in künstlichem Magensaft (pH 1) und künstlichem Darmsaft (pH 6,8). Die Ergebnisse sind in Abb. 58 dargestellt.

Atenolol zeigt eine pH-abhängige Freigabe aus den Pellets, die bei pH 1 etwas schneller erfolgt als bei pH 6,8. Der Effekt ist allerdings nicht sehr stark ausgeprägt. Die pH-Abhängigkeit ist auf die unterschiedliche Löslichkeit und Lösegeschwindigkeit der Substanz Atenolol in saurem bzw. neutralem Medium (siehe Kapitel 2.1, Tab. 5) zurückzuführen

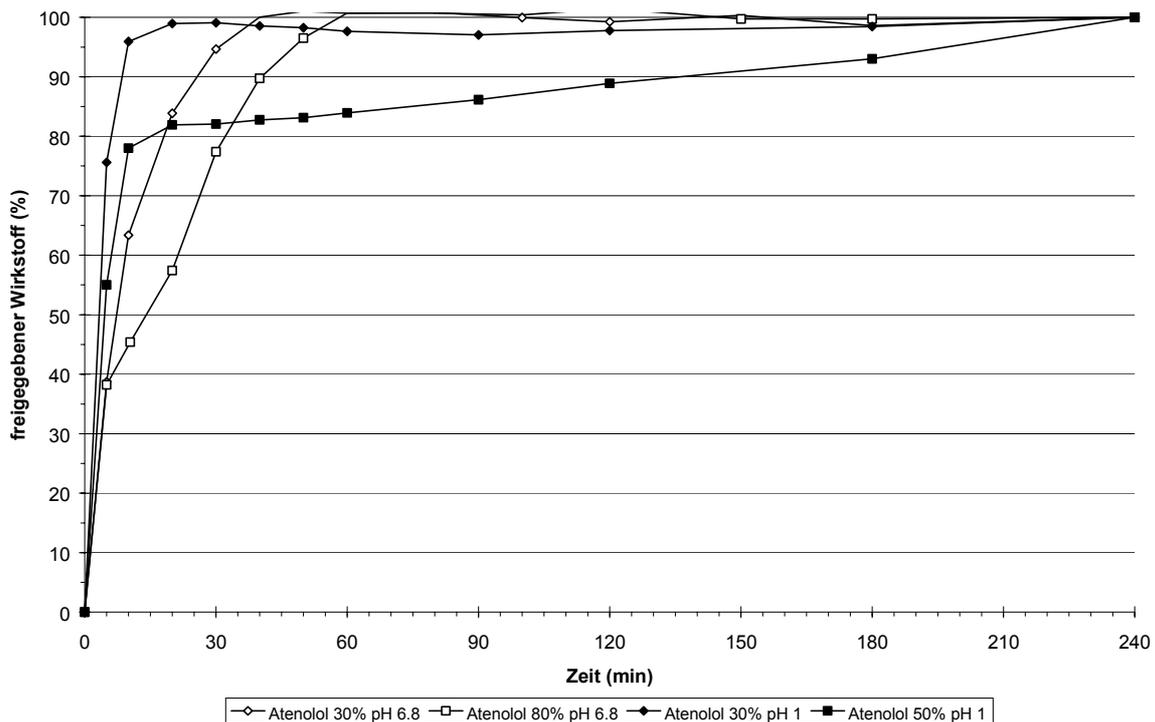


Abb. 58: Wirkstofffreisetzung aus Atenolol-Pellets mit unterschiedlichem Arzneistoffanteil bei pH 1 und pH 6,8<sup>24</sup>

Ein bemerkenswerter Effekt zeigt sich bei der Betrachtung der Kurven für Pellets mit unterschiedlichen Anteilen an Atenolol. Die Charge mit geringem Wirkstoffanteil zeigt bei beiden pH-Werten die schnellere Freigabe. Zur Begründung kämen lokale Sättigungseffekte an der Oberfläche der Pellets oder innerhalb des Baskets in Betracht, da die Durchmischung bei dieser Apparatur bei der geringen verwendeten Umdrehungszahl von  $50 \text{ min}^{-1}$  relativ schlecht ist. Nach Noyes-Whitney nimmt die Lösegeschwindigkeit mit zunehmender Annäherung an die Sättigungskonzentration ab, was die verlangsamte Freigabe erklären könnte. Eine Annäherung an die Sättigungskonzentration auf der Oberfläche der Pellets wird eher bei Chargen mit höheren Arzneistoffanteilen zu finden sein. Da die Freigabehalbwertszeit  $t_{50\%}$  aber in jedem Fall unter 20 Minuten bleibt und die Freigabe damit ausreichend schnell erfolgt, soll dieses Phänomen an dieser Stelle nicht weiter untersucht werden.

<sup>24</sup> absolute Einwaagen zu Abb. 58:

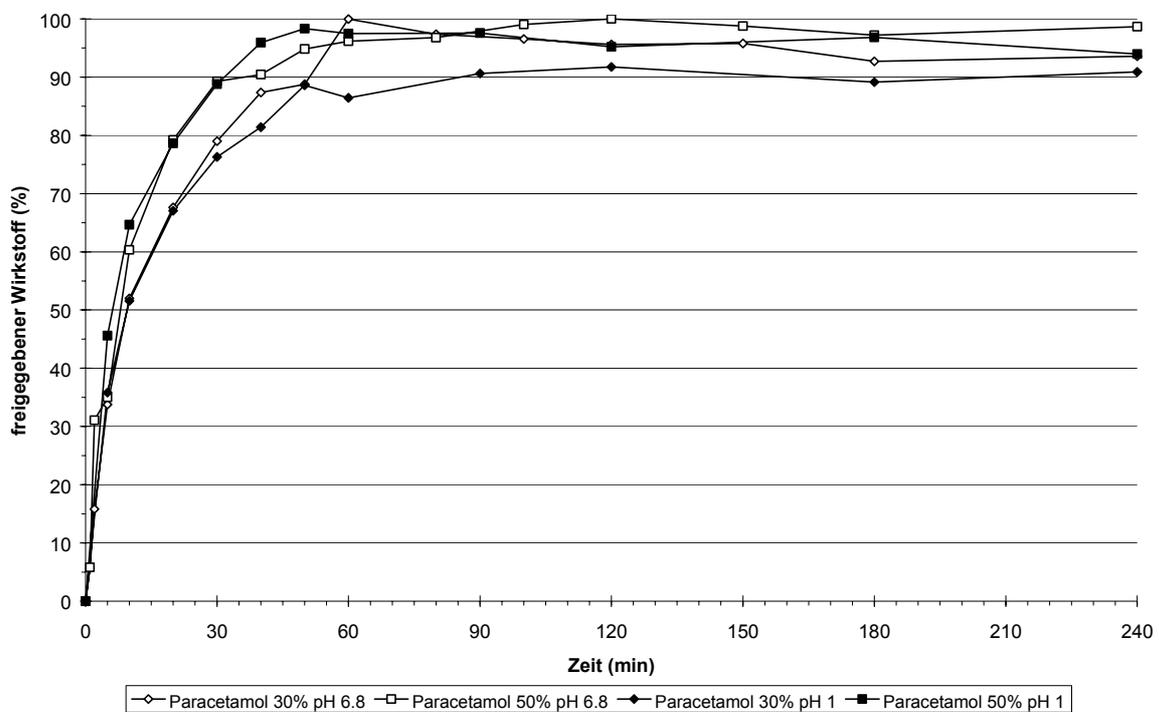
	Einwaage Pellets [mg]	Arzneistoff-Anteil [mg]
Atenolol 30%, pH 6,8	1036	293,60
Atenolol 80%, pH 6,8	495	365,27
Atenolol 30%, pH 1	479	142,64
Atenolol 50%, pH 6,8	346	212,97

**Tab. 35: Auflösehalbwertszeiten  $t_{50\%}$  für Atenolol bei verschiedenen Formen und pH-Werten**

	Auflösehalbwertszeit $t_{50\%}$ [min]		Form
	pH 1	pH 6,8	
Atenolol	23	32	Pulver (siehe Tab. 5)
	5	8	Pellets (30% Atenolol)
	5	-	Pellets (50% Atenolol)
	-	15	Pellets (80% Atenolol)

### 3.6.3 Arzneistoff Paracetamol

Analog zum Atenolol wurden die Versuche mit paracetamolhaltigen Chargen durchgeführt.



**Abb. 59: Wirkstofffreigabe aus Paracetamol-Pellets mit unterschiedlichem Gehalt bei pH 1 und pH 6,8<sup>25</sup>**

Abb. 59 zeigt, dass die Lösegeschwindigkeit von Paracetamol im Vergleich mit Atenolol kaum pH-abhängig ist. Die Formulierungen mit entsprechend gleicher Wirkstoffkonzentration zeigen sowohl im sauren als auch im neutralen Medium annähernd gleiche

<sup>25</sup> absolute Einwaagen zu Abb. 59:

	Einwaage Pellets [mg]	Arzneistoff-Anteil [mg]
Paracetamol 30%, pH 6,8	492	153,13
Paracetamol 50%, pH 6,8	523	263,48
Paracetamol 30%, pH 1	350	109,03
Paracetamol 50%, pH 1	353	177,63

Freisetzungskurven. Auch zeigt sich bei diesen Chargen das zu erwartende Bild, dass die Pellets mit höherem Paracetamolgehalt (50%) den Wirkstoff schneller freisetzen als die niedriger dosierten (30%). Solange sich der enthaltene Wirkstoff an der Oberfläche oder in den direkt darunter liegenden Schichten der Pellets lösen kann, liegen beide Chargen annähernd gleich auf. Eine leichte Verzögerung wird erst nach der Freigabe von knapp 50% des Wirkstoffs deutlich.

Es handelt sich aber auch bei diesen Chargen in jedem Falle um eine schnelle Freigabe, da der  $t_{50\%}$ -Wert bei allen untersuchten Proben unter 20 Minuten liegt.

**Tab. 36: Auflösehalbwertszeiten  $t_{50\%}$  für Paracetamol bei verschiedenen Formen und pH-Werten**

	Auflösehalbwertszeit $t_{50\%}$ [min]		Form
	pH 1	pH 6,8	
Paracetamol	< 1	< 1	Pulver (siehe Tab. 7)
	9	9	Pellets (30% Paracetamol)
	7	8	Pellets (50% Paracetamol)

### 3.6.4 Arzneistoff Substanz B

Abb. 60 zeigt die Freigabe von Substanz B aus einer Charge mit 50% Wirkstoffgehalt in künstlichem Darmsaft pH 6,8, sowie die Auflösung reiner Substanz B im selben Medium.

Im Gegensatz zu den anderen untersuchten Arzneistoffen ist bei Substanz B die Freigabehalbwertszeit  $t_{50\%}$  relativ groß, sodass nicht mehr von einer schnellen Freigabe gesprochen werden kann. Diese Verzögerung liegt aber nicht an der Formulierung der Pellets, sondern an der Substanz selber, wie die Kurven verdeutlichen. In Voruntersuchungen zeigte sich, dass Substanz B extrem schlecht benetzbar ist und dadurch die Lösegeschwindigkeit äußerst gering ausfällt.

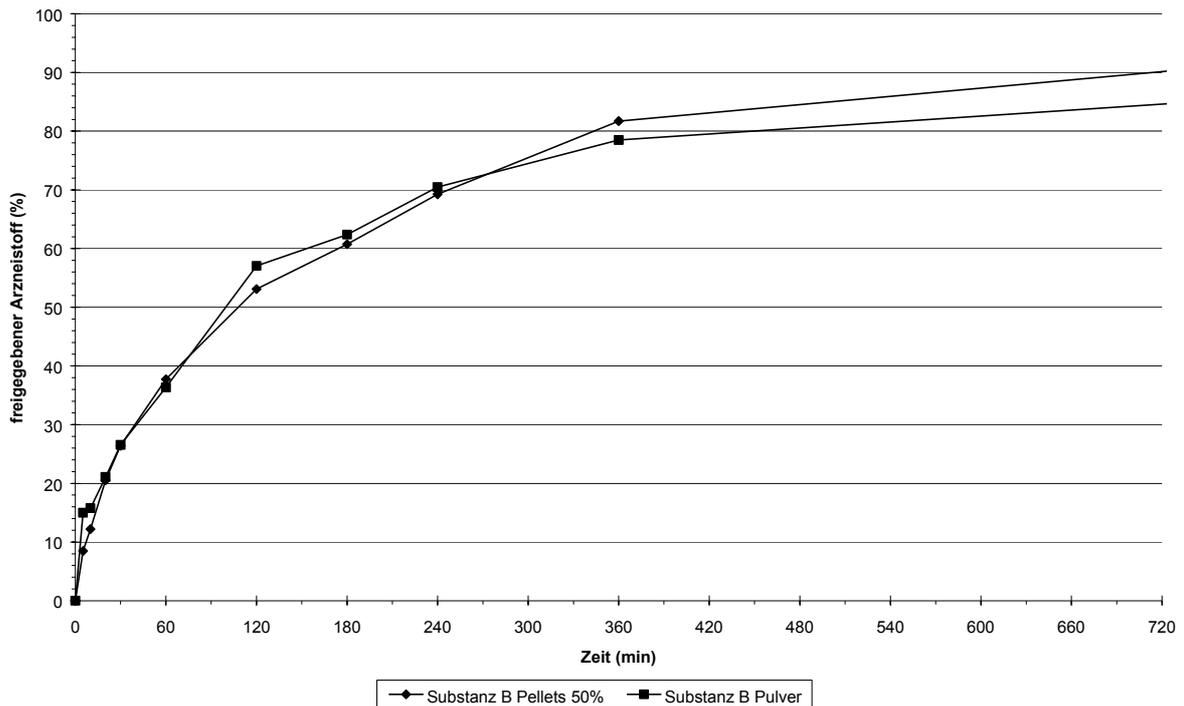


Abb. 60: Wirkstofffreigabe aus Pellets bzw. Auflösung von Substanz B in Darmsaft pH 6,8<sup>26</sup>

Betrachtet man im Handel befindliche Zubereitungen von Substanz B hinsichtlich ihrer Zusammensetzung (Rote Liste), so fällt auf, dass sie alle Netzmittel enthalten, vermutlich um diese substanzspezifische Eigenschaft auszugleichen. Diese Methode ist aber bei einer Freigabeuntersuchung in diesem Rahmen nicht möglich, daher wurde auf weitere Versuche mit Substanz B hinsichtlich der Arzneistoffabgabe aus Pellets verzichtet.

Tab. 37: Auflösehalbwertszeiten  $t_{50\%}$  für Substanz B bei verschiedenen Formen und pH-Werten

	Auflösehalbwertszeit $t_{50\%}$ [min]		Form
	pH 1	pH 6,8	
Substanz B	-	105	Pulver (siehe Tab. 7)
	-	100	Pellets (50% Substanz B)

### 3.6.5 Prognose der Freigabegeschwindigkeit

Die drei untersuchten Arzneistoffe zeigen ein unterschiedliches Freigabeverhalten aus den Pellets. Nach ihrem Löse- und Benetzungsverhalten wäre eine Unterteilung in drei Gruppen

<sup>26</sup> absolute Einwaagen zu Abb. 60:

	Einwaage Pellets [mg]	Arzneistoff-Anteil [mg]
Substanz B 50%, pH 6,8	420	207,98
Substanz B Pulver	-	150

sinnvoll, für die jeweils eine gesonderte Prognose der Freigabegeschwindigkeit vorgenommen werden kann.

Stoffe der Gruppe 1, für die Paracetamol als Modell dienen kann, sind als Pulver gut benetzbar, haben eine gute Löslichkeit und zeigen eine schnelle Auflösung. Bei dieser Gruppe wird die Auflösung beziehungsweise Freigabe durch die Verarbeitung zu Pellets leicht verlangsamt, da die Arzneistoffe erst durch die Pelletmatrix hindurchdiffundieren müssen.

In der Gruppe 2 mit der Beispielsubstanz Atenolol befinden sich Substanzen, die zwar eine gute Gesamtlöslichkeit aufweisen, deren Lösegeschwindigkeit jedoch durch eine sehr schlechte Benetzung stark verlangsamt ist. Bei Inkorporation solcher Arzneistoffe in eine Pelletmatrix scheint sich die Benetzung durch die gute Wasseraufnahme der verwendeten mikrokristallinen Cellulose zu verbessern<sup>27</sup>, wodurch die Lösegeschwindigkeit zunimmt. So ließe sich erklären, dass Atenolol aus den Pellets schneller freigesetzt wird, als sich die reine Substanz auflöst.

Substanz B ist der Vertreter der dritten Gruppe. Die dazugehörigen Arzneistoffe zeichnen sich durch eine geringe Löslichkeit, sehr schlechte Benetzbarkeit und damit sehr geringe Lösegeschwindigkeit aus. Geschwindigkeitsbestimmend für die Freigabe ist in diesem Falle die Auflösung des Arzneistoffs, nicht die Diffusion durch die Matrix, sodass sich die  $t_{50\%}$ -Zeiten der Pellets und der Reinsubstanz nur minimal unterscheiden.

Ausgehend von den Beobachtungen aus den durchgeführten Versuchen und der Einteilung in diese Klassen könnten die Prognoseformeln für die  $t_{50\%}$  der Freisetzung aus den Pellets folgendermaßen formuliert werden:

**Tab. 38: Prognoseformeln für die Freigabehalbwertszeit  $t_{50\%}$  aus Pellets**

Substanzgruppe	Formel	
Gruppe 1	$t_{50\%}^{\text{Pellet}} \approx t_{50\%}^{\text{Substanz}} + 10 \text{ [min]}$	(Gl. 29)
Gruppe 2	$t_{50\%}^{\text{Pellet}} \approx t_{50\%}^{\text{Substanz}} - 15 \text{ [min]}$	(Gl. 30)
Gruppe 3	$t_{50\%}^{\text{Pellet}} \approx t_{50\%}^{\text{Substanz}} \text{ [min]}$	(Gl. 31)

Diese Formeln basieren auf den Werten der untersuchten Arzneistoffe und sind deshalb natürlich nicht ohne weitere Versuche auf andere Substanzen auszuweiten. Aber sie bieten die Möglichkeit einer groben Abschätzung der Freigabegeschwindigkeit aus den Pellets.

Im Falle schlecht benetzbarer Substanzen ist bei der Pellet-Formulierung ein Netzmittelzusatz zu diskutieren.

### 3.6.6 Fazit

Die Pellets stellen Matrixarzneiformen dar, bei denen die mikrokristalline Cellulose als unlöslicher, aber quellender Gerüstbildner fungiert. Sie zerfallen in der Regel nicht in Wasser, sondern verbleiben in ihrer Form, aus welcher der Arzneistoff herausgelöst wird.

<sup>27</sup> „Dochteffekt“

Da der Arzneistoffanteil nach den bereits mehrmals genannten Vorgaben immer im Bereich größer 30% liegen sollte, kann unter Rückgriff auf die Erkenntnisse der Perkolationstheorie davon ausgegangen werden, dass in jedem Fall eine porenhaltige Matrix vorliegt, in der durch den eingelagerten Arzneistoff ein zusammenhängendes, die gesamte Arzneiform durchziehendes Netzwerk ausgebildet wird, wodurch eine komplette Freigabe des Wirkstoffs gewährleistet sein sollte.

Diese Pellets erlauben dennoch eine schnelle Freigabe des Wirkstoffs, soweit die verwendete Substanz es zulässt. In vielen Fällen ist die Formulierung der Pellets nicht der geschwindigkeitsbestimmende Faktor bei der Freigabe, sondern die Auflösengeschwindigkeit des Arzneistoffs, wie am Beispiel von Substanz B deutlich erkennbar ist. Ansonsten tritt bei den untersuchten Substanzen eine geringe Veränderung der Freigabehalbwertszeit  $t_{50\%}$  gegenüber der reinen Substanz auf, die jedoch wenig ins Gewicht fällt. Sie lässt sich über die Formeln in Kapitel 3.6.5 unter Berücksichtigung der dort ausgeführten Einschränkungen prognostizieren.

Die in der Einleitung getroffene Definition einer ausreichend schnellen Freisetzung für Pellets, die einer  $t_{50\%}$  von maximal zwanzig Minuten entspricht, ist somit immer nur im Bezug zur Lösegeschwindigkeit des Arzneistoffs zu sehen. Arzneistoffe der Gruppe 3 beispielsweise, die nur sehr schwer und langsam löslich sind, können von sich aus schon eine Erhöhung der  $t_{50\%}$  über diesen Zeitraum hinaus bewirken. Unkritisch sind hingegen Substanzen, die eine hohe Lösegeschwindigkeit besitzen.

Ebenfalls zu beachten ist in Zusammenhang mit der Lösegeschwindigkeit des Arzneistoffs, ob eine Abhängigkeit vom pH-Wert des Lösungsmittels vorhanden ist, die ebenfalls zu Verschiebungen bei der Freigabe führen kann.

## **3.7 Spheronisationsverfahren und Prozessbedingungen**

### **3.7.1 Einleitung**

Wie bei der Betrachtung des Gesamtverfahrens bereits erwähnt, kommt der Spheronisation im gesamten Herstellungsablauf eine besondere Rolle zu, da dieser Schritt bei der Entstehung des angestrebten Produkts entscheidend ist. Hier erfolgt die Umwandlung des strangförmigen Extrudats zu isometrischen (idealerweise kugelförmigen) Partikeln mit einer angestrebten möglichst engen Verteilungsbreite.

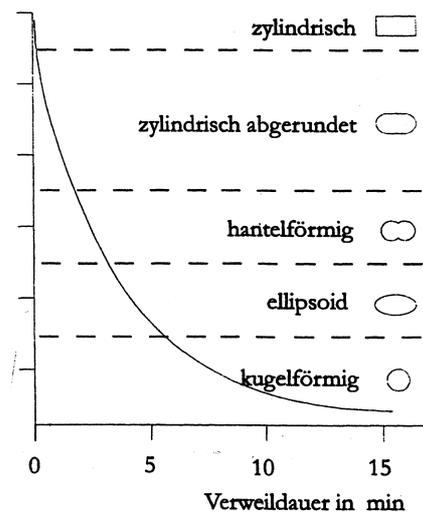
Die Spheronisation bietet, vom Einsatz unterschiedlicher Geräte abgesehen, im wesentlichen nur drei gerätespezifische Parameter, die variiert werden können: die Umdrehungsgeschwindigkeit<sup>23</sup>, die Verweildauer der feuchten Pellets im Spheronizer und den Beladungsgrad des Gerätes. Die Umfangsgeschwindigkeit sollte in jedem Falle anstelle der Angabe der reinen Drehzahl gebraucht werden, um auch Geräte mit unterschiedlichem Plattendurchmesser vergleichen zu können. Die Zentrifugalkraft, die neben einer direkten Krafteinwirkung durch die der geriffelte Plattenoberfläche an den Pellets angreift, bleibt auf diese Weise konstant. Auch die beiden in dieser Arbeit verwendeten Spheronizer wurden bei gleicher Umfangsgeschwindigkeit betrieben, daraus resultierte beim größeren Gabler-Gerät eine niedrigere Drehzahl als beim Nica-Spheronizer ( $300\text{min}^{-1}$  gegenüber  $400\text{min}^{-1}$ ).

Neben diesen gerätespezifischen Größen beeinflusst auch die Zusammensetzung der Rezeptur die Ausrundung der Pellets. Bereits mehrfach wurde in dieser Arbeit auf die Notwendigkeit einer plastischen Verformbarkeit des Extrudats hingewiesen, ohne die eine Umformung der stäbchenförmigen Extrudate in kugelförmige Pellets nicht möglich ist. Besonders zu berücksichtigen sind in diesem Zusammenhang der Avicel-Anteil der Mischung und die zugesetzte Wassermenge. Nur bei optimalem Zusammenspiel dieser Rezepturparameter kann eine Ausrundung stattfinden.

Von den Ausrundungsbedingungen abhängige Produktgrößen sind hauptsächlich die Teilchengröße und ihre Verteilung sowie der Rundheitsgrad der Partikel und seine Verteilung bzw. die Rundheit. Ein möglicher Einfluss auf Bruchfestigkeit und Schüttdichte, der durch auftretende Verdichtungsprozesse verursacht werden könnte, wurde in diesem Zusammenhang nicht näher untersucht.

### 3.7.1.1 Literatur

Nach Rowe [134] durchläuft das Extrudat während der Ausrundung mehrere Stadien in denen der Durchmesser ab- und die Rundheit der Partikel zunimmt (Abb. 61)



**Abb. 61: Ausrundungsstadien nach Rowe [134]**

In der Abbildung ist bereits ein wesentlicher Faktor bei der Spheronisation beschrieben: die Verweildauer des Extrudats im Spheronizer. Daneben sind als weitere Einflussgrößen die Umdrehungsgeschwindigkeit, die Beladung des Geräts und die Oberflächenbeschaffenheit der Spheronizerplatte zu nennen. Auf die besondere Bedeutung der Verwendung von Umfangsgeschwindigkeiten anstatt der Angabe reiner Drehzahlwerte geht [136] ein. Hier wird ein Scale-up-Prozess von einem Laborgerät (23 cm Plattendurchmesser, max. 1kg Beladung) bis zu einem Produktionsspheronizer (66 cm Durchmesser, 25kg Beladung) beschrieben, bei dem, wie auch bei den Versuchen im Rahmen dieser Arbeit, die Drehzahlen angepasst wurden um gleiche Umdrehungsgeschwindigkeiten zu erreichen.

In der Literatur werden verschiedene Eigenschaften der Pellets und ihre Veränderung durch Variation der oben genannten Geräteparameter untersucht. [157, 65, 183, 132, 4, 226] beschreiben den Einfluss von Spheronisationszeit und Umdrehungsgeschwindigkeit auf den

mittleren Pelletdurchmesser. Bei [158, 185, 227, 4] wird zusätzlich noch die Beladung und in [4] auch die Oberflächenstruktur der Spheronizerplatte variiert. Zu dem letztgenannten Parameter wird allerdings nur ein sehr geringer Effekt festgestellt.

Der Nutzanteil der Chargen beziehungsweise die Anteile von gewünschten Größenfraktionen in einer Charge werden in ähnlicher Weise untersucht, auch hier sind die Hauptfaktoren Zeit und Geschwindigkeit [131, 65, 79, 150, 226], Beladung [138, 186] und Oberfläche der Platte [83].

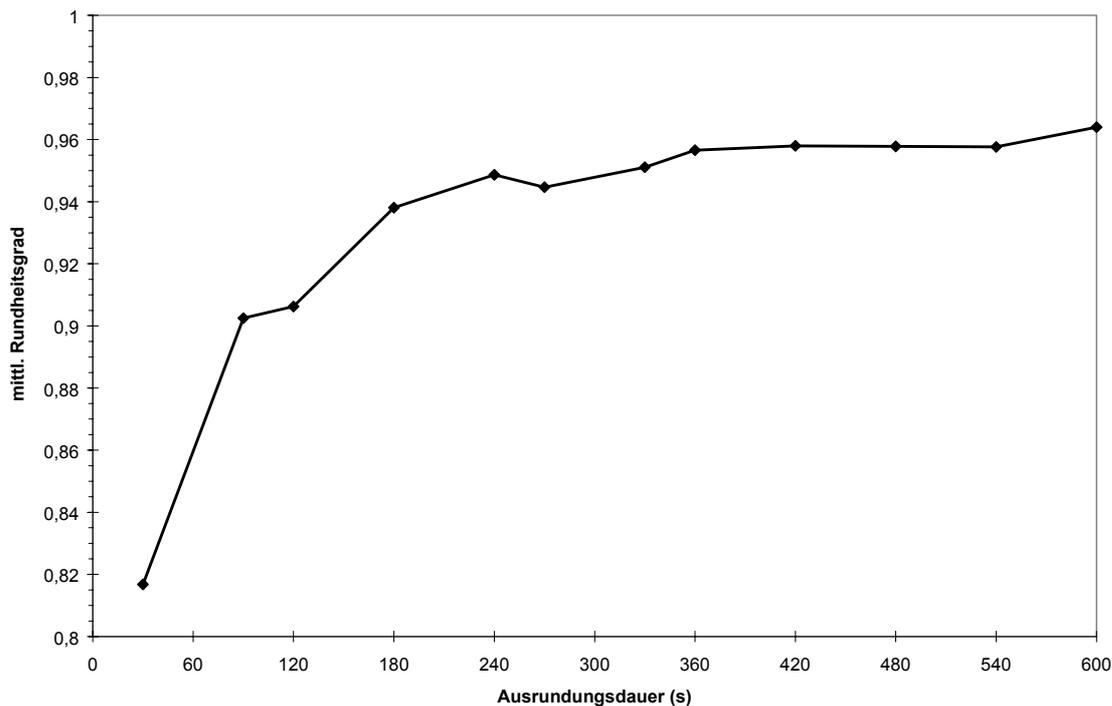
Die dritte wichtige Pelleteigenschaft, die durch die Spheronisation maßgeblich beeinflusst wird, ist die Rundheit. Auch hier bietet die Literatur einige Artikel, die sich mit den Auswirkungen von Veränderungen der genannten Verfahrensparameter beschäftigen. Zu nennen wären hier [65, 184, 189, 150] (Verweildauer und Geschwindigkeit), [138, 227] (zusätzlich Beladung) und [83, 4] (zusätzlich Plattenoberfläche).

Die drei Werte Pelletdurchmesser, Nutzanteil und Rundheit sind am häufigsten Zielgrößen der Untersuchungen. Darüber hinaus finden sich noch weitere Pelleteigenschaften, für die eine Beeinflussung durch die Spheronisationsbedingungen beschrieben wird, beispielsweise die Dichte [132, 4], die Porosität [228], die Schütt- und Stampfdichte [157, 191] sowie die Bruchfestigkeit [227].

Die Spheronisation darf jedoch nicht isoliert von den restlichen Verfahrensschritten betrachtet werden. [4] und [65] beschreiben beispielsweise, dass das Spheronisationsverhalten einer Rezeptur immer auch vom verwendeten Extruder und dessen Prozessparametern abhängt.

### **3.7.2 Rundheit der Pellets**

In Abb. 62 ist der zeitliche Verlauf des mittleren Rundheitsgrades während der Spheronisation dargestellt.

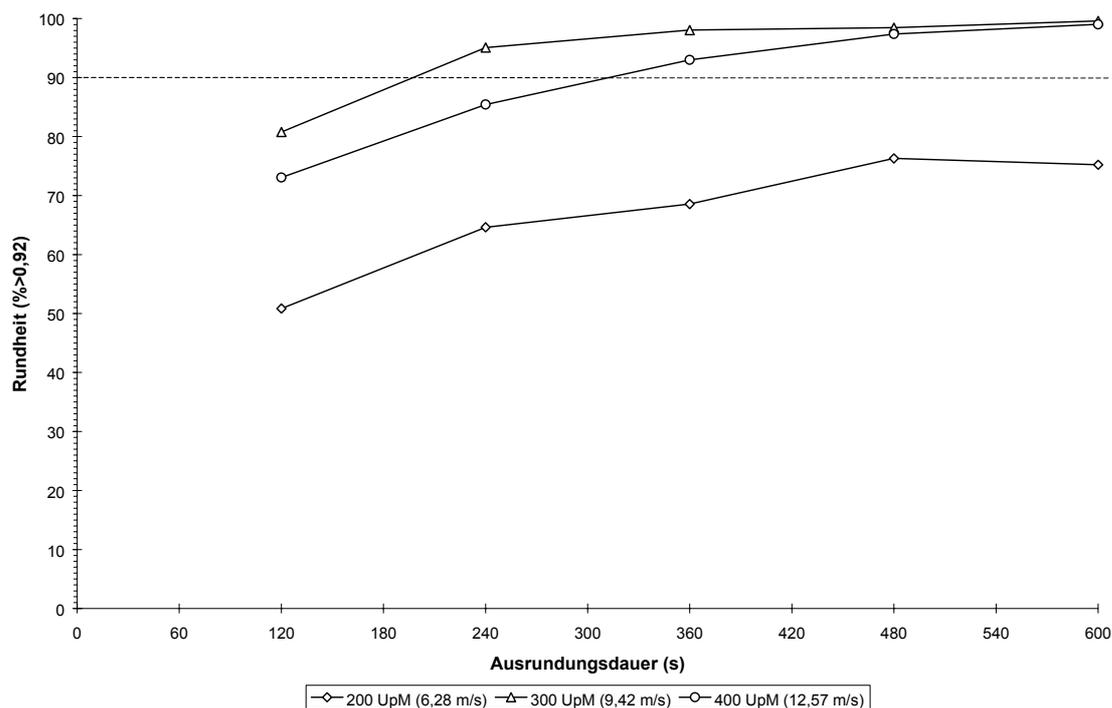


**Abb. 62: mittlerer Rundheitsgrad der Pellets im Verlauf der Ausrundungszeit, Avicel-Lactose-Mischung 30/70, opt. Wasseranteil, Verfahren 1, 300 Umin<sup>-1</sup> (9,42 m/s)**

Die Kurve zeigt einen charakteristischen Verlauf. Sie beginnt bei den niedrigen Rundheitsgraden der gerade zerbrochenen Extrudatstränge, steigt im Verlauf mit fortschreitender Ausrundung schnell an und geht dann in ein Plateau über, in dem sich die Rundheitsgrade nur noch leicht verändern.

Der Beginn des Plateaus liegt bei einer Ausrundungsdauer von 300s bis 360s. Ab diesem Zeitpunkt könnte man also die Spheronisation beenden und erhält Pellets, die schon die endgültige Rundheit aufweisen. Dennoch wurde bei den Versuchen stets eine Ausrundungsdauer von 600s eingehalten, um einen großen Sicherheitsbereich zu gewähren. Dies ist auch problemlos möglich, da sich die Eigenschaften der Pellets im Verlauf des Plateaus nicht wieder verschlechtern.

In der folgenden Abbildung (Abb. 63) werden nun drei Niveaus der Umdrehungsgeschwindigkeit bzw. der Drehzahl auf ihren Einfluss auf die Rundheit der Pellets untersucht.



**Abb. 63:** zeitlicher Verlauf der Rundheit bei verschiedenen Umfangsgeschwindigkeiten, Avicel-Lactose-Mischung 30/70, opt. Wasseranteil, Verfahren 1

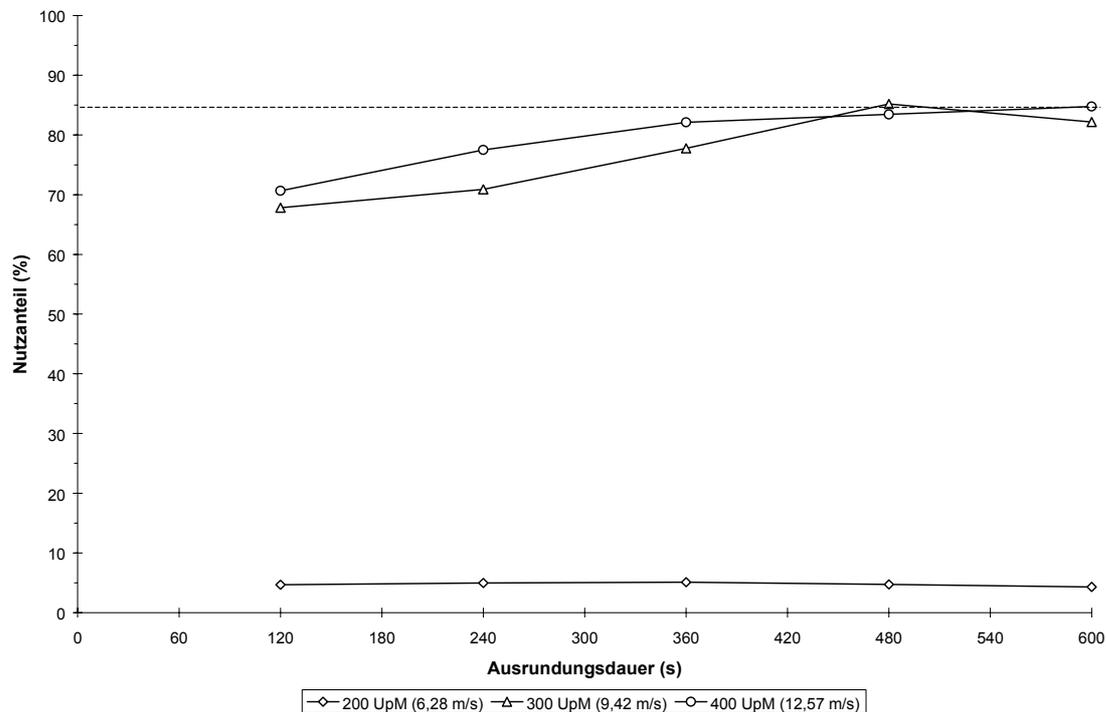
Bei allen Kurven findet sich wieder ein mehr oder weniger ausgeprägtes Plateau, wobei sich dessen Lage hinsichtlich der Rundheitswerte sowie der Zeit, die jeweils zu seiner Einstellung benötigt wird, bei den drei verwendeten Umfangsgeschwindigkeiten unterscheidet. Es zeigt sich auch hier, dass sich die Werte nach Erreichen dieses Plateaus bis zum Ende der Versuchsdauer nicht wieder verschlechtern, sodass davon ausgegangen werden kann, dass in einem begrenzten Bereich ein zu langes Spheronisieren den Eigenschaften der erhaltenen Pellets nicht nennenswert schadet.

Bei  $200 \text{ Umin}^{-1}$  (Umfangsgeschwindigkeit  $6,28 \text{ m/s}$ ) werden auch bei der maximalen verwendeten Ausrundungszeit von  $600 \text{ s}$  keine akzeptablen Pellets erhalten, der Anteil an Pellets mit einem Rundheitsgrad größer  $0,92$  liegt mit ca.  $75\%$  weit unter der geforderten Grenze von  $90\%$ . Bei den Versuchen mit  $300 \text{ Umin}^{-1}$  ( $9,42 \text{ m/s}$ ) bzw.  $400 \text{ Umin}^{-1}$  ( $12,57 \text{ m/s}$ ) wird diese Grenze bereits bei  $300 \text{ s}$ , respektive bei  $200 \text{ s}$  überschritten, sodass davon ausgegangen werden kann, dass bei einer standardmäßigen Ausrundungsdauer von  $600 \text{ s}$  bei  $300 \text{ Umin}^{-1}$  (oder vergleichbaren Umfangsgeschwindigkeiten auf anderen Geräten) alle Versuchschargen (sofern sie komplett spheronisierbar sind) die angestrebte Grenze von  $90\%$  erreicht haben.

### 3.7.3 Nutzanteil der Pellets

Auch der Nutzanteil einer Pelletcharge verändert sich im Verlauf der Ausrundungszeit. Mit zunehmender Dauer und fortschreitender Ausrundung wird auch die Pelletgrößenverteilung, aus der sich der Nutzanteil ableitet, schärfer, so dass der Nutzanteil steigt. Betrachtet man den

zeitlichen Zusammenhang wiederum für drei Umfangsgeschwindigkeiten oder Drehzahlen, so ergibt sich Abb. 64.



**Abb. 64:** zeitlicher Verlauf des Nutzanteils bei verschiedenen Umfangsgeschwindigkeiten, Avicel-Lactose-Mischung 30/70, opt. Wasseranteil, Verfahren 1

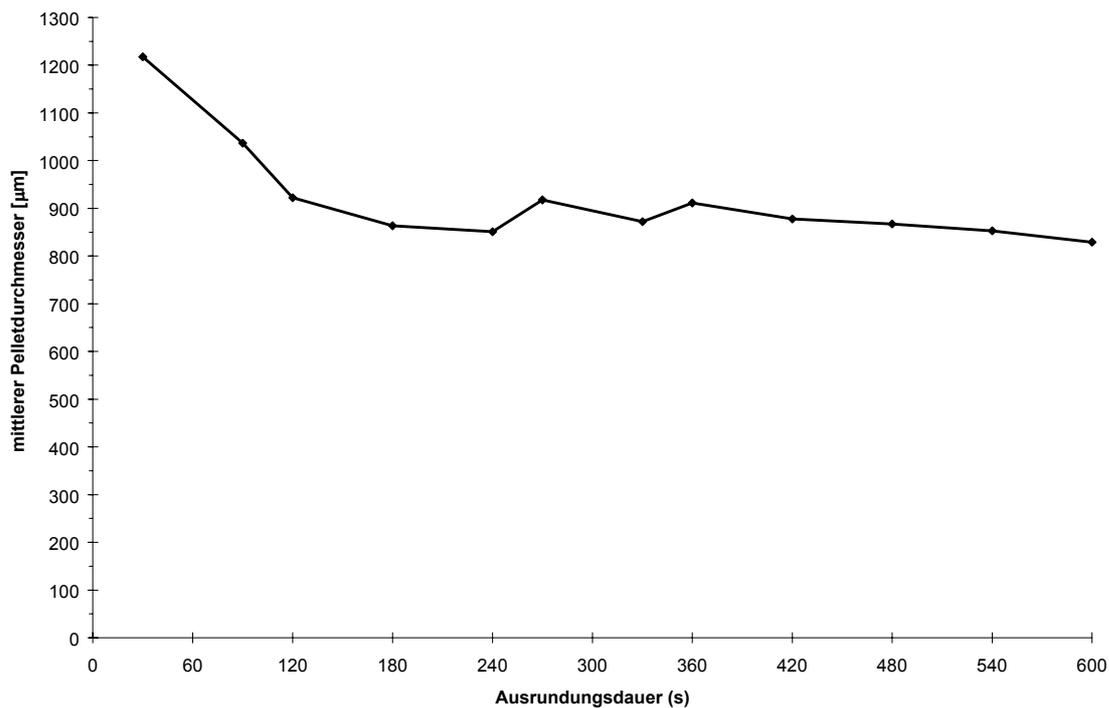
Der Verlauf des Nutzanteils über die Ausrundungsdauer zeigt ein analoges Bild zu den vorherigen Abbildungen, die den Verlauf der Rundheit wiedergeben, allerdings ist die Ausbildung des Plateaus hier nicht so deutlich abzugrenzen.

Auch hier ist offensichtlich, dass die Ausrundung bei  $200 \text{ Umin}^{-1}$  den Anforderungen mit einem Nutzanteil von unter 10% in keinem Fall genügt. Die Versuchsergebnisse der Chargen, die bei  $300 \text{ Umin}^{-1}$  bzw. bei  $400 \text{ Umin}^{-1}$  spheronisiert wurden, liegen erheblich höher, erreichen allerdings im Falle der hier betrachteten Mischung nur knapp die angestrebte Grenze von 85%.

Eine Ausrundungsdauer von 600s ist also auch im Bezug auf die Erreichung des optimalen Nutzanteils ausreichend groß gewählt.

### 3.7.4 Mittlerer Durchmesser der Pellets

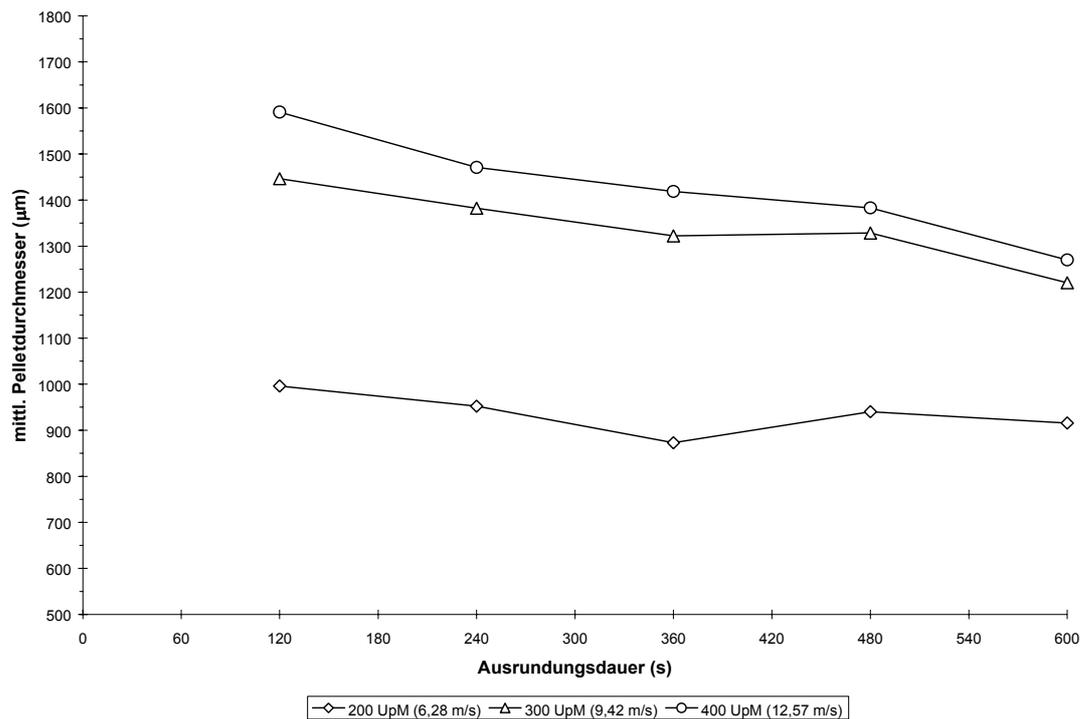
Nach der Literatur (3.7.1.1) sollte der Durchmesser der unfertigen Pellets mit zunehmender Verweildauer im Spheronizer abnehmen. Abb. 65 bestätigt diese Aussage.



**Abb. 65:** Zeitlicher Verlauf der Pelletdurchmessers, Avicel-Lactose-Mischung 30/70, opt. Wasseranteil, Verfahren 1,  $300 \text{ Umin}^{-1}$

Die Größe nimmt auch hier zunächst rasch ab, pendelt sich dann aber auf einem Niveau ein und bleibt ab ungefähr 300s relativ konstant.

Ein ähnliches Bild zeigt sich auch hier beim Vergleich der Umfangsgeschwindigkeiten (Abb. 66). Die Abnahme der Pelletgröße ist stetig, das Plateau allerdings sehr schwer auszumachen. Erstaunlich ist, dass die langsamste Umdrehungsgeschwindigkeit die kleinsten Pellets ergibt und der Durchmesser mit steigender Drehzahl ebenfalls ansteigt. Dies kann nur dadurch erklärt werden, dass es bei höheren Geschwindigkeiten, die mit einer Zunahme der Kräfte, die auf die Pellets wirken, einhergehen, zur Fusion mehrerer kleiner „Primärpellets“ zu größeren Agglomeraten kommt, die dann allerdings trotzdem ausgerundet werden. Der Größenunterschied zwischen langsamster und schnellster Umfangsgeschwindigkeit liegt bei ungefähr Faktor 2, also der doppelten Größe.



**Abb. 66:** Zeitlicher Verlauf des Pelletdurchmessers bei verschiedenen Umfangsgeschwindigkeiten, Avicel-Lactose-Mischung 30/70, opt. Wasseranteil, Verfahren 2

### 3.7.5 Fazit

Spheronisation ist ein alles-oder-nichts Kriterium – entweder die Mischung ist ausrundbar, oder sie ist es nicht. Im letzteren Fall bringt auch eine Anpassung der Parameter bei diesem Produktionsschritt keine Verbesserung der Ergebnisse.

Nicht jede gut extrudierbare Rezeptur ergibt auch gute Pellets, der Einfluss der Wassermenge im Zusammenhang mit den Pulverkomponenten ist bei der Spheronisation wesentlich kritischer als bei der Extrusion.

Ist die Mischung jedoch spheronisierbar, so muss lediglich darauf geachtet werden, die Bedingungen so zu wählen, dass man sich sicher im Bereich des Plateaus, das alle untersuchten Parameter bei Auftragung aufweisen, bewegt.

Aufgrund dieser Erkenntnisse wurde die Extrusionsdauer bei allen Verfahren auf 600s und die Umfangsgeschwindigkeit des Spheronizers auf 9,42 m/s (entspricht 300  $U_{\text{min}}^{-1}$  beim Gabler-Spheronizer und 400  $U_{\text{min}}^{-1}$  beim Nica-Spheronizer) festgelegt.

## 3.8 Verfahrensvergleich und Prozessbedingungen

### 3.8.1 Einleitung

Je mehr unterschiedliche Prozessschritte zur Herstellung einer Arzneiform nötig sind, umso größer wird die Zahl der möglichen Variationen der Geräte zu jedem einzelnen Arbeitsschritt. Hier liegt ein Nachteil der Herstellung von Pellets mittels Extrusion und Spheronisation, da sich dieses Verfahren in mindestens vier Abschnitte gliedert: Mischung / Granulation,

Extrusion, Spheronisation, Trocknung. In diesem Punkt liegt diese Herstellungsvariante, besonders was den notwendigen apparativen Aufwand betrifft, hinter den „Eintopfverfahren“ wie beispielsweise dem Rotoprocessor und ähnlichen Geräten (1.3) zurück. In bestimmten Fällen lassen sich die Schritte Granulation und Extrusion zusammenfassen, da es möglich ist, die Granulation direkt im Extruder durchzuführen, allerdings eignen sich dafür nur ganz bestimmte Extrudertypen und der Prozess wird schwieriger zu kontrollieren.

Alle in dieser Arbeit verwendeten Verfahren sind in Tab. 39 nochmals als Übersicht dargestellt.

**Tab. 39: Verfahrensübersicht**

Typ	Geräte	Verfahren						
	Hersteller/Bezeichnung	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7
Mischer	Lödige MGT 30	+	+					
	Diosna V 10			+	+			
	Colette MP 20					+	+	+
Extruder	Gabler Pharmex T35	+	+	+	+			
	Nica E 140					+	+	+
Matrize	Matrize LP2 (Abb. 10)	+						
	Matrize LP3 (Abb. 11)		+	+	+			
	Matrize Nica 1000µm					+		
	Matrize Nica 800µm						+	
	Matrize Nica 1200µm							+
Spheronizer	Gabler Spheronizer 602	+	+	+	+			
	Nica S 450					+	+	+
Trockner	Heraeus Hordentrockner TU 60/60	+	+	+				
	Glatt Wirbelschichttrockner TR 2				+	+	+	+

Zusätzlich besteht nun in jedem der Prozessschritte nicht nur die Möglichkeit, den Gerätetyp zu variieren, z.B. indem man Schnellmischer anstatt Planetenmischer oder Radialextruder anstelle von Schneckenextrudern verwendet (wobei es selbst innerhalb einer „Gerätefamilie“ - beim Wechsel auf eine andere Größe beispielsweise - zu Unterschieden kommen kann), sondern es gibt jeweils auch eine Fülle von gerätespezifischen Parametern, die variabel sind. Eine Übersicht bietet dazu Tab. 40.

**Tab. 40: Übersicht über variable Prozessparameter**

Gerät	Parameter
Mischer	Mischdauer Mischerdrehzahl Wasserszugabegeschwindigkeit
Extruder	Füllgrad Extruderdrehzahl / Extrusionsdruck Matrize (Öffnungsfläche, Durchmesser, Anordnung)
Spheronizer	Umdrehungsgeschwindigkeit Füllgrad Verweildauer
Trockner	Trocknungstemperatur Trocknungsdauer Zuluftmenge

Bei der Mischung und Granulation liegt das Hauptaugenmerk auf der Erzielung einer homogenen Durchmischung der Pulverbestandteile und der Granulationsflüssigkeit. In dieser Hinsicht ist die Auswahl des Gerätes und der Verfahrensbedingungen von untergeordneter Bedeutung, solange dieses Ziel erreicht wird. Allerdings beeinflussen verschiedene Mischer die feuchte Pulvermischung noch darüber hinaus in unterschiedlicher Weise, z.B. durch eine gewisse Vorverdichtung des Granulats. Das kann bei dem nachfolgenden Extrusionsprozess durchaus von Bedeutung sein. So war es im Verlauf der Versuche zu dieser Arbeit beispielsweise nicht möglich, mit dem Diosna-Mischer eine befeuchtete Pulvermischung aus Avicel und Lactose 30/70 herzustellen, die im Schneckenextruder der Fa. Gabler extrudierbar gewesen wäre. Andere Mischungsverhältnisse waren problemlos zu verarbeiten und auch alle Granulate, die mit dem Lödige-Mischer hergestellt worden waren, zeigten keine Probleme. Neben rein rezepturspezifischen Parametern wie dem Wassergehalt, welche die Plastizität der feuchten Masse und damit auch ihre Extrudierbarkeit bestimmen, haben an diesem Punkt also auch die Mischungs- und Granulationsbedingungen einen Einfluss.

Die anschließende Extrusion liefert das Ausgangsmaterial für die Ausrundung und bestimmt in großem Maße die Eigenschaften des Endprodukts hinsichtlich der Pelletgröße, ihrer Verteilungsbreite, dem daraus abgeleiteten Nutzanteil und der Rundheit mit. In den durchgeführten Versuchen waren bis auf oben geschilderte Ausnahmen alle Ansätze gut extrudierbar. Es zeigten sich allerdings in der Qualität der Extrudate große Unterschiede, die auch zu Beeinträchtigung der Qualität der fertigen Pellets führten. Ziel der Extrusion ist es, die Granulatmasse zu verdichten und plastisch zu verformen, sodass idealerweise runde, gleichmäßige Stränge mit glatter Oberfläche entstehen. Unter den Extrusionsbedingungen muss ein genügend hoher Extrusionsdruck gewährleistet werden, um diese plastische Verformung zu bewerkstelligen. Dazu kommt der Einfluss der Matrize, die einerseits zum

Druckaufbau und der Druckhaltezeit bei der Extrusion beiträgt, andererseits durch die Qualität der Matrizenbohrungen die Oberflächenbeschaffenheit des Extrudats entscheidend mitbestimmt. Gerade in dieser Hinsicht gab es bei den ersten Versuchen Probleme mit den Matrizen, die in 2.2.3.1 geschildert wurden und zu unzureichenden Pelletgrößenverteilungen führten.

Der kritischste Schritt im Herstellungsverfahren ist die Spheronisation, da hier die Umformung der Extrudatstränge in kugelförmige Partikel mit enger Größenverteilung erfolgen soll. Die Extrusion einer ausreichend feuchten Masse bereitet wie erwähnt im allgemeinen keine Probleme; allerdings ergeben nicht alle diese Extrudate bei Ausrundung auch die gewünschten Pellets mit den angestrebten Eigenschaften wie Rundheit, mittleren Durchmesser im gewünschten Bereich von 500 bis 1000  $\mu\text{m}$  bei möglichst enger Verteilung (um einen hohen Nutzanteil zu gewährleisten).

Letzter Schritt der Herstellung ist die Trocknung der feuchten Pellets nach der Spheronisation. Einige Eigenschaften des Endprodukts wie Teilchengröße, Bruchfestigkeit und Schüttdichte hängen von der Restfeuchte der Pellets ab. Ein geeignetes Trocknungsverfahren muss natürlich vor allem das Erreichen dieser gewünschten Restfeuchte gewährleisten können. Zusätzlich soll noch die Bildung von Agglomeraten durch Verkleben einzelner Pellets möglichst verhindert werden, da diese ansonsten durch Siebung aus der Charge entfernt werden müssen, was wiederum den Ertrag bzw. den nutzbaren Anteil an Pellets vermindert. (Alternativ könnten die Agglomerate auch in einer geeigneten Weise zerstört werden, was aber das Risiko von Beschädigung der Pellets mit sich bringt.)

#### 3.8.1.1 Literatur

Artikel, die sich mit dem Vergleich mehrerer Verfahren beschäftigen, finden sich in der Literatur recht selten. Meistens steht die Abhängigkeit der Produktkenngößen von spezifischen Rezepturparametern oder Variablen eines verwendeten Verfahrens im Vordergrund. Dabei wäre es gerade im Hinblick auf die Produktion im industriellen Maßstab sehr interessant, wenn bei einem notwendigen oder zwangsweisen Wechsel von Verfahrensschritten eine einfache Methode zur Verfügung stehen würde, um bereits gefundene Daten und Rezepturen von einem Gerät auf ein anderes übertragen zu können.

Und auch die wenigen beschriebenen Versuche beschränken sich auf den Austausch einzelner Geräte im Verfahrensablauf, nicht auf den Vergleich von Gesamtverfahren mit unterschiedlichen Arbeitsschritten.

Die einfachste Variante hierbei ist es, bei der Extrusion und Spheronisation als Herstellungsmethode zu bleiben und nur verschiedene Extrudertypen einander gegenüberzustellen, so wie das in [72, 73, 85] für Rollenextruder und Schneckenextruder, in [88, 89] für Rollenextruder, Schneckenextruder und Radialextruder, in [84, 86] für Rollenextruder und Kolbenextruder und in [65] für zwei verschiedene Typen von Schneckenextrudern (radial und axial) beschrieben wird. Es zeigt sich dabei, dass die Schneckenextruder am empfindlichsten auf Veränderungen in der Rezeptur und besonders beim Wasseranteil reagieren, wogegen Rollen- und Radialextruder ein vergleichsweise breites „Extrusionsfenster“ bieten. Im allgemeinen ist bei Schneckenextrudern ein höherer Wasseranteil als bei den anderen Extrudertypen erforderlich.

Darüber hinaus gibt es Artikel, die sich dem Vergleich der Extrusion / Spheronisation mit anderen Herstellungsverfahren widmen. Zu nennen wären hier beispielsweise die neueren Wirbelschichtverfahren wie Rotoprozessor [52] oder CF-Granulator [55]. Die Extrusion / Spheronisation bietet hierbei den Vorteil, engere Teilchengrößenverteilungen und damit höhere Nutzanteile zu erzeugen, und auch die Bruchfestigkeit der Pellets ist aufgrund der Verdichtung höher. Wirbelschichtverfahren erreichen dagegen bessere Werte bei der Rundheit und durch die höhere Porosität auch eine schnellere Freigabe. Auch mit seltener verwendeten Herstellungsmethoden wie dem Peletierteller [225] oder dem Intensivmischer / Granulator [229] wurden Verfahrensvergleiche durchgeführt.

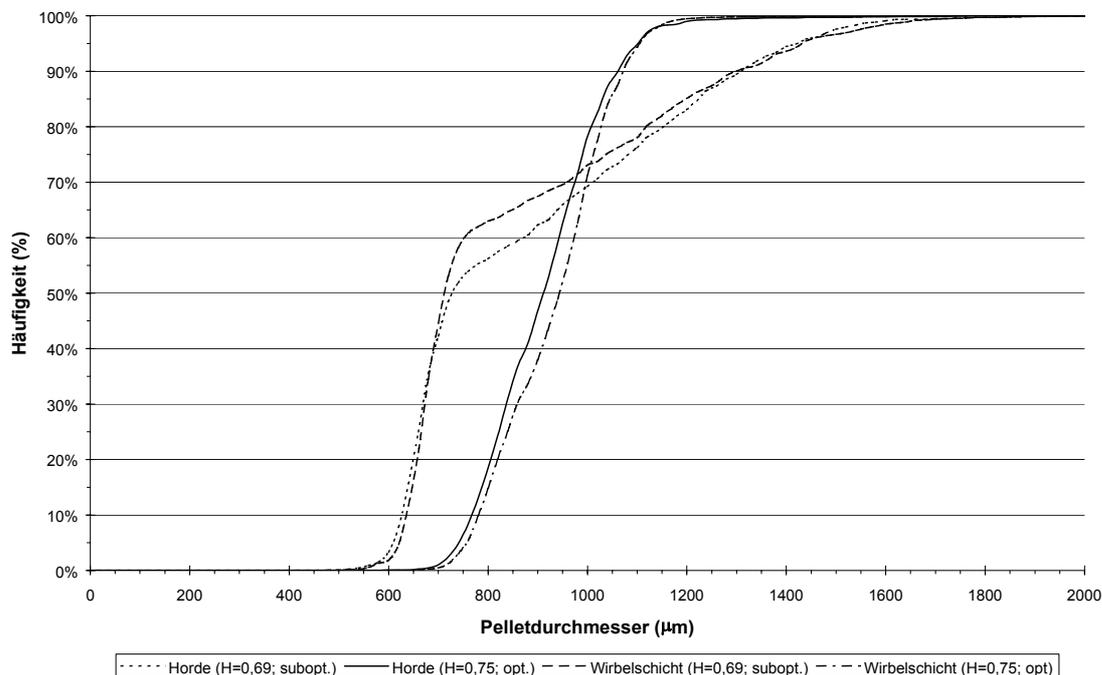
Ein Verfahrensschritt soll an dieser Stelle noch aus dem Gesamtverfahren herausgelöst werden, da er in dieser Arbeit im folgenden Kapitel ebenfalls getrennt betrachtet wird: die Trocknung der Pellets. Wie bereits in einigen Kapiteln vorher beschrieben, findet während der Trocknung ein Schrumpfungsprozess statt, der eigentlich alle maßgeblichen Pelleteigenschaften - angefangen von den geometrischen Parametern wie Größe und Rundheit über Dichte und Bruchfestigkeit bis hin zur Freigabe - entscheidend beeinflusst. Verschiedene Autoren beschäftigen sich daher mit den Trocknungsverfahren für Pellets und Veränderungen der Pelleteigenschaften bei Variation von Verfahrensparametern [182, 230, 187, 27]. Die Trocknungsrate scheint dabei der entscheidende Faktor zu sein. Wird den Pellets sehr schnell die Feuchtigkeit entzogen, beispielsweise durch Mikrowellentrocknung oder hohe Temperaturen, so entstehen Partikel mit einer hohen Porosität. Den gleichen Effekt erzielt die Gefriertrocknung, da das Einfrieren der Pellets eine Schrumpfung verhindert. Je langsamer der Wasserentzug geschieht, desto größer ist die Schrumpfung der Pellets und damit verbunden die Abnahme der Porosität. Form und Oberfläche der Pellets werden durch die Trocknungsrate nicht beeinflusst. Nur im Vergleich von Wirbelschichttrocknung zu „ruhenden“ Trocknungsverfahren (Hordentrocknung) sind hier Unterschiede zu beobachten, die sich durch die unterschiedliche mechanische Beanspruchung der Partikel beim jeweiligen Verfahren erklären lassen.

### 3.8.2 Trocknungsverfahren

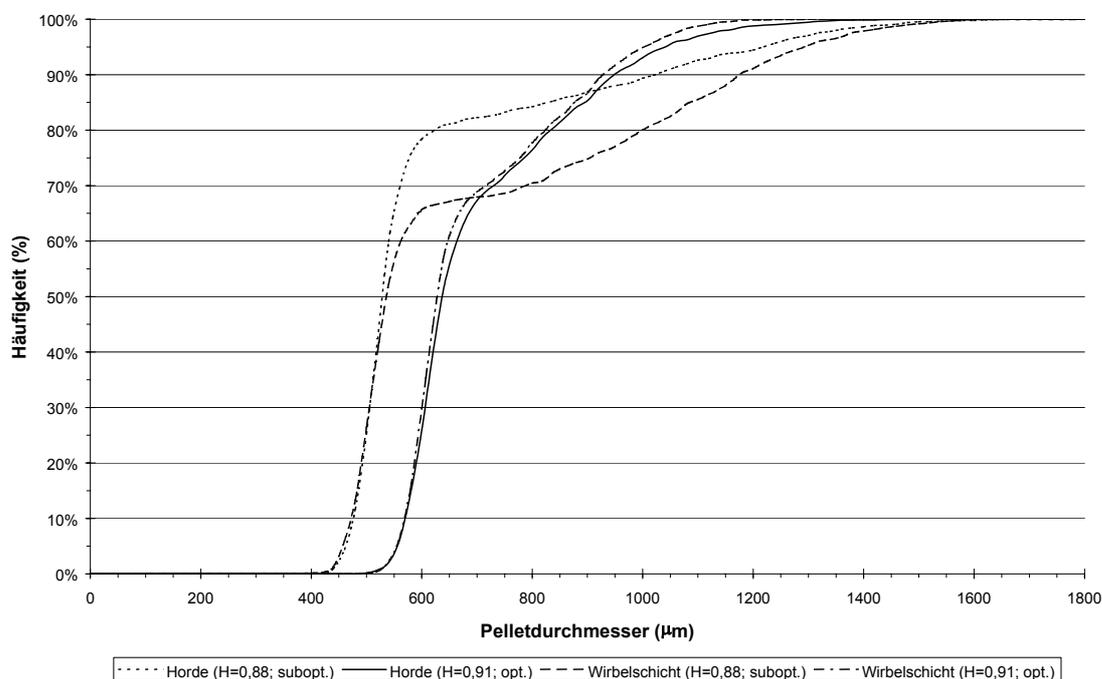
Obwohl die Trocknung im Herstellungsprozess den letzten Arbeitsschritt darstellt, soll der Vergleich der beiden verwendeten Trocknungsmethoden an erster Stelle besprochen werden, da in den nachfolgenden Kapiteln für den Vergleich der Mischer sowohl hordentrocknete als auch wirbelschichtgetrocknete Pellets ausgewertet werden. Es soll daher zuerst gezeigt werden, dass die beiden Trocknungsverfahren äquivalent sind und somit diese Chargen direkt verglichen werden können.

Zwei unterschiedliche Avicel-Lactose-Mischungen mit 50% und 70% Avicel-Anteil und zwei unterschiedlichen Wasseranteilen wurden gemischt, extrudiert und spheronisiert, wobei der Diosna-Mischer, der Gabler Einschneckenextruder und der Gabler Spheronizer verwendet wurden. Anschließend wurden die Chargen geteilt und auf zwei verschiedene Arten getrocknet. Als Trocknungsverfahren kamen hierbei einmal eine Wirbelschichttrocknung bei 45°C Zulufttemperatur über 30 Minuten und zum anderen eine 24-stündige Trocknung bei 35°C im Hordentrockenschrank mit Durchluft zur Anwendung. Anschließend wurde die Größenverteilung der erhaltenen Pellets bestimmt.

In Abb. 67 und Abb. 68 sind die jeweiligen Verteilungskurven für die verschiedenen Chargen dargestellt.



**Abb. 67: Summenkurven des Trocknervergleichs, Chargen mit 50% Avicel-Anteil**



**Abb. 68: Summenkurven des Trocknervergleichs, Chargen mit 70% Avicel-Anteil**

Die Abbildungen zeigen, dass der Unterschied zwischen den beiden Trocknungsverfahren nur gering ausfällt, wenn man die Werte bei jeweils optimalem Wasseranteil vergleicht. Bei suboptimalem - in diesem Falle zu niedrigem - Wasseranteil ist deutlich zu sehen, wie sich die Güte der Größenverteilung verschlechtert und Differenzen zwischen den beiden Trocknungsverfahren auftreten.

### 3.8.2.1 Fazit:

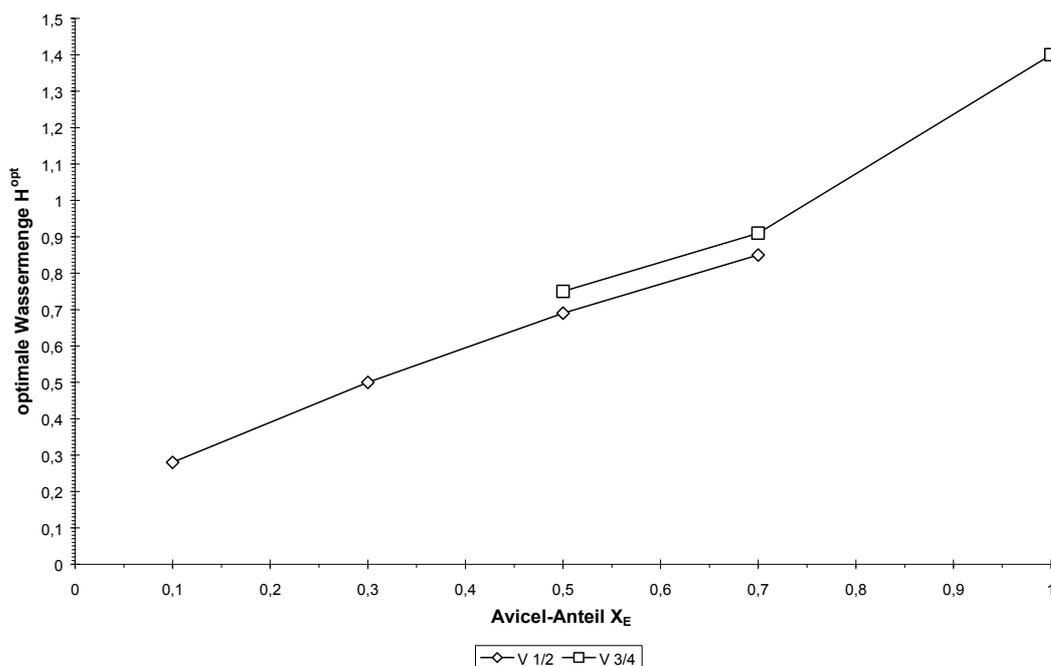
Da bei dem folgenden Mischervergleich die Chargen mit optimalem Wasseranteil verglichen werden, ist aufgrund der oben getroffenen Aussage ein direkter Vergleich horden- und wirbelschichtgetrockneter Pellets möglich.

### 3.8.3 Misch-/Befeuchtungsverfahren

Im folgenden werden der Lödige- und der Diosna-Mischer hinsichtlich ihrer Vergleichbarkeit und Austauschbarkeit im Herstellungsverfahren untersucht. Bei den Versuchen mit diesen Mixern wurden die weiteren Verarbeitungsschritte des Granulats, Extrusion und Spheronisation, jeweils in den gleichen Geräten durchgeführt, sodass sich eine Vergleichsmöglichkeit ergibt.

#### 3.8.3.1 Optimaler Wasseranteil und Nutzanteil

In Abb. 69 ist der optimale Wasseranteil von Avicel-Lactose-Mischungen in unterschiedlichen Verhältnissen für die beiden untersuchten Mischer aufgetragen.

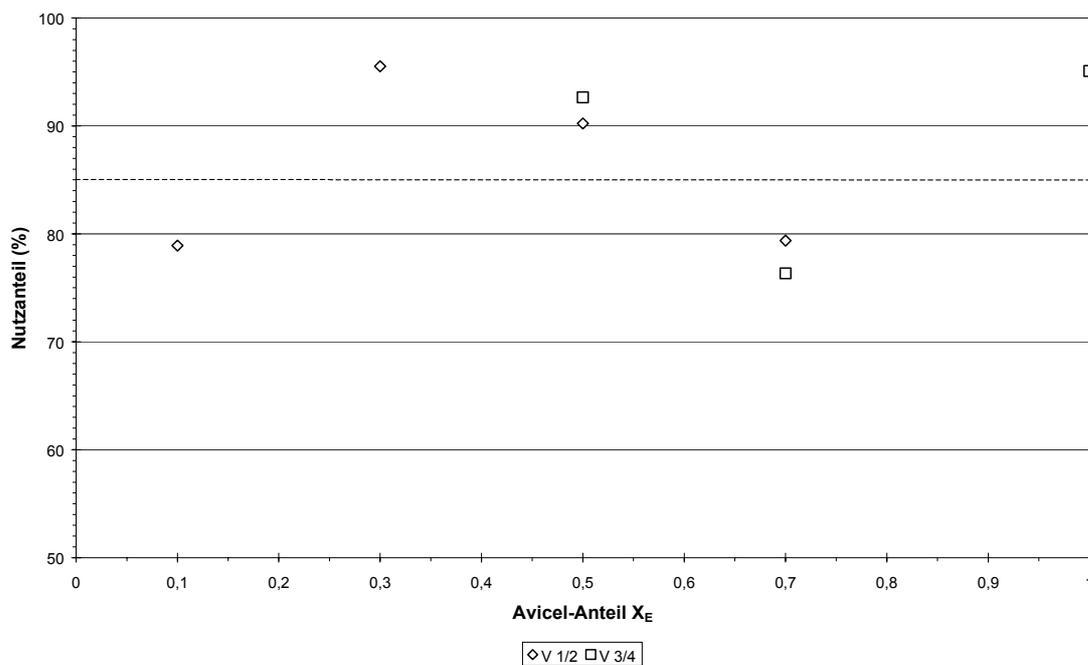


**Abb. 69:** Vergleich des optimalen Wasseranteils bei verschiedenen Avicel-Anteilen für die verwendeten Mischer (Avicel-Lactose-Mischungen)

Es besteht eine stetige, lineare Beziehung zwischen dem Avicel-Anteil der Mischung und dem optimalen Wasseranteil, wie sie bereits im Kapitel 3.1.5.1 für das Verfahren 5 festgestellt werden konnte. Diese Abhängigkeit gilt bei beiden Geräten. Erkennbar ist weiterhin, dass die optimalen Wasseranteile für die beiden verglichenen Mischer im Bereich der Überschneidung nur leicht differieren. Bei gleichem Avicel-Anteil liegt die optimale Wassermenge beim Diosna-Mischer 6% höher als beim Lödige. Für den Lödige-Mischer wurden keine Mischungen mit höherem Avicel-Anteil als 70% untersucht und beim Diosna-Mischer ließ

sich die Mischung mit 30% Avicel-Anteil, wie bereits einleitend erwähnt, nicht extrudieren<sup>28</sup>. Im festgelegten günstigen Bereich des Avicel-Anteils von 30 bis 70% (siehe Kapitel 3.2) sind beide Verfahren als vergleichbar anzusehen, wobei bei geringen Avicel-Anteilen dem Lödige-Mischer der Vorzug zu geben ist. Zusätzlich kann ein Korrekturfaktor eingeführt werden (3.8.5).

Übereinstimmung zwischen den beiden Geräten bezüglich Nutzanteil und Avicel-Anteil verschiedener Chargen ist nur bedingt gegeben (Abb. 70).



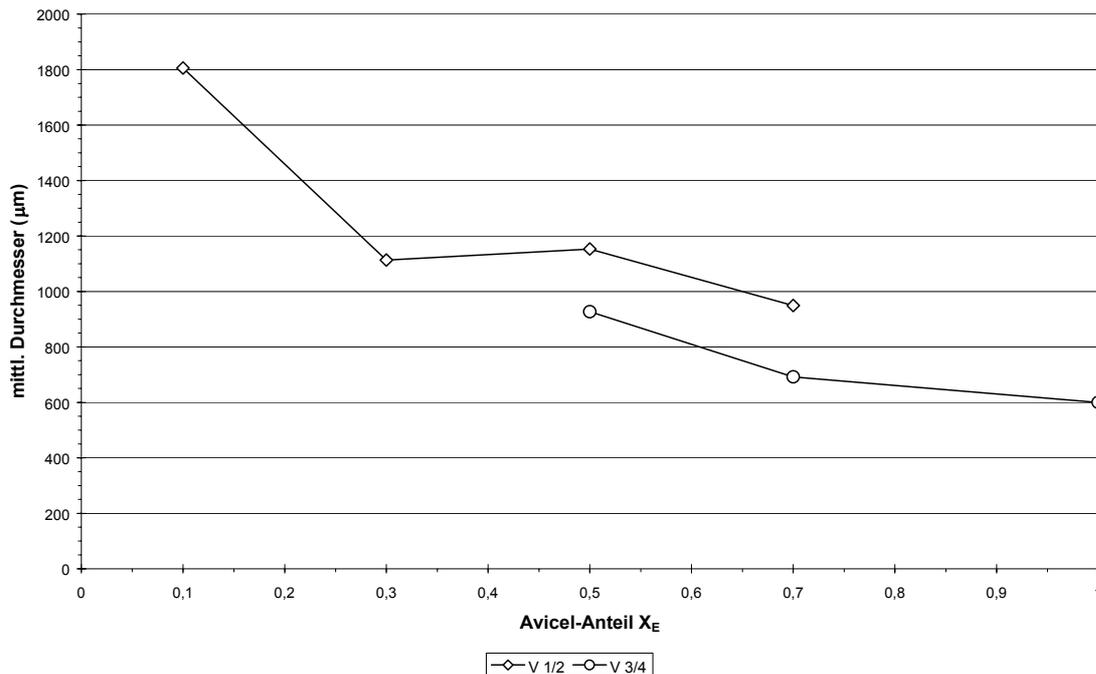
**Abb. 70: Nutzanteil verschiedener Avicel-Lactose Mischungen bei optimalem Wasseranteil im Vergleich der beiden Mischer**

Ein optimaler Nutzanteil von mehr als 85% wird aber nicht bei allen untersuchten Rezepturen erreicht, allerdings liegen die abweichenden Werte nahe dieser Grenze.

### 3.8.3.2 Mittlerer Pelletdurchmesser

Der mittlere Pelletdurchmesser von Chargen mit unterschiedlichem Avicel-Anteil bei jeweils optimalem Wasseranteil wird auf einen möglichen Einfluss des verwendeten Mischers hin untersucht, die Werte zeigt Abb. 71.

<sup>28</sup> Verstopfen des Großteils der Matrizenöffnungen und damit erhöhter Extrusionsdruck, verbunden mit sehr starker Erwärmung des Extrudates und hohem Verdampfungsverlust (starke Wasserdampfentwicklung) trotz Kühlung, daher vorzeitiger Versuchsabbruch



**Abb. 71: mittlerer Pelletdurchmesser von Avicel-Lactose-Mischungen bei optimaler Wassermenge, Vergleich der Mischer**

Zu erwarten wäre, dass die Mischer keinen oder nur einen sehr geringen Einfluss auf den mittleren Pelletdurchmesser haben, da dieser von den nachfolgenden Prozessschritten Extrusion und Spheronisation maßgeblich mitbestimmt wird. Die Abbildung zeigt allerdings neben einer bereits bekannten Abhängigkeit des mittleren Pelletdurchmessers vom Avicel-Anteil (wobei der Durchmesser mit steigendem Avicelgehalt abnimmt), dass die Pellets des Verfahrens mit dem Diosna-Mischer bei gleichem Avicel-Anteil stets etwas kleiner sind als die des Verfahrens mit dem Lödige-Mischer.

Eine mögliche Begründung dafür liegt in der Tatsache, dass der optimale Wasseranteil der jeweiligen Chargen, wie bereits in 3.8.3.1 festgestellt, für den Diosna stets höher liegt als beim Lödige. Durch die höhere Wassermenge nimmt auch die Schrumpfung bei der Trocknung zu, so dass insgesamt kleinere Pellets resultieren. Bemerkenswert ist dabei, dass die Änderung des Wasseranteils von 6% eine Reduktion des Durchmessers von circa  $250\mu\text{m}$  zur Folge hat.

Um diesen Punkt näher zu untersuchen, sind in Abb. 72 und Abb. 73 die mittleren Pelletdurchmesser in Abhängigkeit vom Wasseranteil bei Mischungen mit 50% respektive 70% Avicel-Anteil für die beiden Geräte dargestellt. Bei gleicher Wassermenge sind die Pellets der beiden Verfahren wiederum unterschiedlich im Durchmesser, wobei die Differenz noch größer ist, als beim Vergleich der Chargen mit optimalem Wasseranteil. Umgekehrt betrachtet ist zur Erzeugung von Chargen mit gleichem Durchmesser ein unterschiedlicher Wasserzusatz notwendig, wobei der Unterschied hier circa 10% beträgt. Vor dem Hintergrund der bisherigen Ergebnisse und im Vergleich zu den optimalen Wassermengen ist dann allerdings davon auszugehen, dass es sich in jedem Fall um Pellets mit ungenügender Größenverteilung und geringem Nutzanteil handelt, da sie in allen Fällen das typische Erscheinungsbild zu trockener Chargen zeigen.

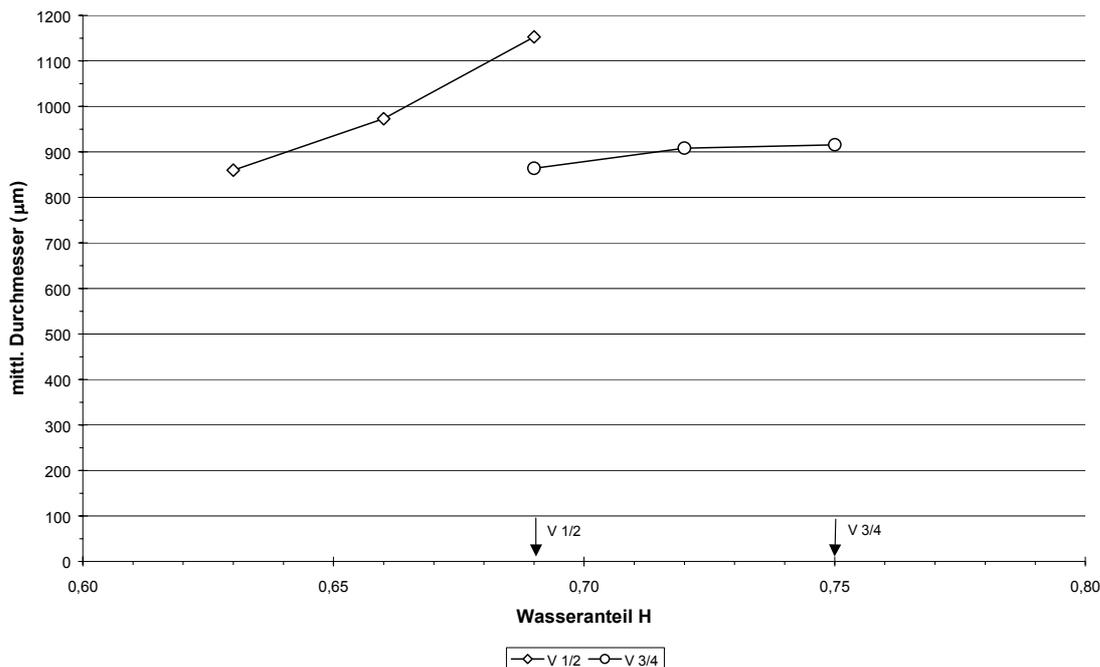


Abb. 72: mittlerer Pelletdurchmesser in Abhängigkeit vom Wasseranteil für eine Avicel-Lactose-Mischung 50/50, Vergleich der Mischer. Optimaler Wasseranteil jeweils mit Pfeil markiert

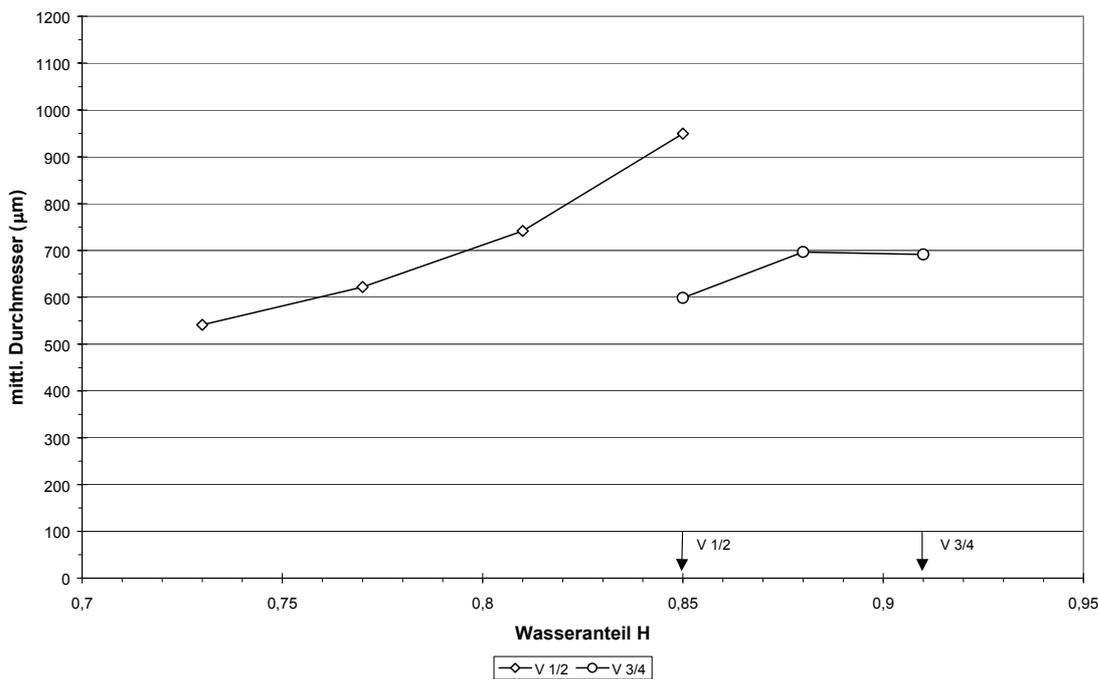


Abb. 73: mittlerer Pelletdurchmesser in Abhängigkeit vom Wasseranteil für eine Avicel-Lactose-Mischung 70/30, Vergleich der Mischer. Optimaler Wasseranteil jeweils mit Pfeil markiert

Offenbar ist also die durch die höhere Wassermenge begründete größere Schrumpfung nur teilweise der Grund für die unterschiedlichen Teilchengrößen, die mit den beiden Verfahren erzielt werden. Möglicherweise spielen noch unterschiedliche Verdichtungsprozesse während der Mischung oder Differenzen in der lokalen Verteilung des enthaltenen Wassers in den verschiedenen Granulaten eine Rolle.

Man darf allerdings nicht außer Acht lassen, dass die alleinige Betrachtung des Pelletdurchmessers ein falsches Bild liefert, da der Durchmesser neben Rundheit und insbesondere dem stark gewichteten Nutzanteil nur eines von mehreren Kriterien bei der Bewertung der Güte einer Charge darstellt.

### 3.8.3.3 Rundheit der Pellets

Da bei diesem Punkt ein Einfluss des Mischverfahrens unwahrscheinlich erscheint, sei an dieser Stelle auf das folgende Kapitel 3.8.4 verwiesen, in dem die Gesamtverfahren verglichen werden.

## 3.8.4 Gesamtverfahren (Pelletierverfahren)

Im Vordergrund stehen hier die Extrusion der Pellets und die dazugehörigen Geräte, d.h. der Gabler Einschneckenextruder (V1 bis 4) und der Nica Radialextruder (V 5 bis 7). In den vorherigen Abschnitten waren nur zwei unterschiedliche Mischer verwendet worden, Extruder und Spheronizer blieben jedoch gleich. Nun kommt ein System mit einem anderen Grundkonzept hinzu, bei dem ein Planeten- statt eines Intensivmischers und ein Radialextruder statt eines Schneckenextruders zugrunde liegt. Diese drei verschiedenen Verfahren wurden bereits in vorausgegangenen Kapitel miteinander verglichen:

- bezüglich des Optimalen Wasseranteils und Nutzanteils siehe Kapitel 3.1.7
- bezüglich des mittleren Durchmessers siehe Kapitel 3.2.7
- bezüglich der Rundheit der Pellets siehe Kapitel 3.3.4
- bezüglich der Schüttdichte der Pellets siehe Kapitel 3.4.4
- bezüglich der Bruchfestigkeit der Pellets siehe Kapitel 3.5.4

## 3.8.5 Fazit

Alle Verfahren sind prinzipiell zur Herstellung vom Pellets geeignet, die den zu Anfang festgelegten Produktanforderungen genügen. Lediglich Verfahren 4 ist mit einer Einschränkung zu versehen, da hier nur Pellets mit einem Avicel-Anteil ab 50% herstellbar waren.

Zu beachten ist allerdings, dass die Verfahren nicht einfach gegeneinander ausgetauscht werden dürfen, ohne gleichzeitig Verfahrens- bzw. Rezepturparameter anzupassen. Zu diesem Zweck müssen Korrekturfaktoren eingeführt werden, um die Unterschiede zwischen den Verfahren zu beschreiben.

Die Differenzen zwischen den Herstellungsvarianten machen sich besonders bei den Parametern optimaler Wasseranteil, Pelletgröße und Bruchfestigkeit bemerkbar. Daher werden für diese Größen anhand der Versuchswerte die Korrekturfaktoren  $K_W$  (optimaler Wasseranteil),  $K_D$  (Pelletdurchmesser) und  $K_B$  (Bruchfestigkeit) definiert.

Für das Verfahren 5 als Bezug werden alle drei Faktoren gleich 1 gesetzt:

$$K_W = K_D = K_B = 1$$

Gl. 32

Vergleicht man die Verfahren hinsichtlich des optimalen Wasseranteils, so zeigt sich, dass die Werte für die Verfahren 1/2 und 5 nur geringe Unterschiede zeigen, wohingegen die Werte für Verfahren 4 grundsätzlich höher liegen. In Anbetracht der nur geringen Differenzen werden Verfahren 1/2 und Verfahren 5 als gleichwertig betrachtet. Der Korrekturwert für Verfahren 4 kann anhand der Versuchswerte berechnet werden.

Im Vergleich der Pelletgrößen zeigen die verwendeten Verfahren ebenfalls deutliche Unterschiede. Den „Referenzwert“ liefert wiederum Verfahren 5. Die Pelletdurchmesser liegen bei Verfahren 2 deutlich über, bei Verfahren 4 unterhalb dieser Werte, was in den Korrekturwerten seinen Ausdruck findet.

Bei der Bruchfestigkeit zeigten die Verfahren 2 und 4 ähnliche Werte, die angesichts der hohen Streuung als gleich betrachtet werden können. Diese beiden Verfahren unterscheiden sich zudem nur in der Verwendung von Mischern unterschiedlicher Hersteller, aber gleichen Mischerprinzips. Bei Verfahren 5 hingegen war die Bruchfestigkeit erheblich geringer. In diesem Fall werden die Verfahren 2 und 4 als äquivalent angesehen, und ein entsprechender Korrekturfaktor für beide berechnet.

Tab. 41 zeigt alle Korrekturfaktoren in einer Übersicht:

**Tab. 41: Übersicht über die Korrekturfaktoren**

Korrekturfaktor	Verfahren 1/2	Verfahren 3/4	Verfahren 5
opt. Wasseranteil	$K_W = 1$	$K_W = 1,3$	$K_W = 1$
Pelletdurchmesser	$K_D = 1,2$	$K_D = 0,88$	$K_D = 1$
Bruchfestigkeit	$K_B = 1,8$	$K_B = 1,8$	$K_B = 1$

Bei den ebenfalls betrachteten Messgrößen Rundheit und Schüttdichte ist ein Korrekturfaktor für die einzelnen Verfahren nicht notwendig.

Für die Rundheit konnte gezeigt werden, dass sich die Werte bei Verwendung des optimalen Wassergehalts für jedes Verfahren immer im geforderten Bereich von über 90% befinden.

Für die Schüttdichte ergibt sich aus den experimentellen Daten keine Vorhersagbarkeit der Werte oder eine klare Abhängigkeit vom angewandten Verfahren. Die Werte liegen jedoch alle in einem relativ engen Bereich von  $0,76\text{g/cm}^3$  bis  $0,87\text{g/cm}^3$ , was zur Zeit die einzige Möglichkeit einer Prognose ist.

Bei den Trocknungsverfahren konnte durch den Vergleich der verschiedenen Pellets eine Austauschbarkeit von Horden- und Wirbelschichttrocknung aufgezeigt werden. Da die Wirbelschichttrocknung hinsichtlich der Vermeidung von Agglomeratbildungen und im Bezug auf die Trocknungsdauer der Hordentrocknung überlegen ist, sollte diesem Trocknungsverfahren der Vorzug gegeben werden, solange nicht andere Aspekte dagegen sprechen.

## 4 ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Herstellung von Pellets mittels Extrusion und Spheronisation. Variablen der Rezepturzusammensetzung und der Verfahrensbedingungen sollten im Hinblick auf ihren Einfluss auf charakteristische Kenngrößen der hergestellten Pellets untersucht werden. Ziel dieser Untersuchungen war es, Möglichkeiten der Prognose für bestimmte Pelleteigenschaften zu entwickeln, mit deren Hilfe anhand von Daten der verwendeten Arznei- und Hilfsstoffe, sowie unter Einbeziehung weiterer Rezeptur- und Verfahrensparameter eine Vorausberechnung bestimmter Kenngrößen der Pellets vorgenommen werden kann.

Zunächst wurde die dazu vorhandene Literatur gesammelt und ausgewertet. Es zeigte sich, dass es nur sehr wenige Aussagen zu quantitativen Zusammenhängen auf dem Gebiet der Pelletisierung durch Extrusion und Spheronisation gibt. Daher war es nötig, eigene Versuche durchzuführen, um solche Abhängigkeiten darzustellen. Diese Versuche bilden den Schwerpunkt der Arbeit.

Als Kenngrößen wurden der Nutzanteil der Chargen, der Pelletdurchmesser, die Rundheit, die Schüttdichte, die Bruchfestigkeit und die Freigabe der Pellets festgelegt. Zusätzlich wurde ein Verfahrens- und Gerätevergleich mit verschiedenen Extrudern, Spheronizern und Trocknern durchgeführt.

Zur Auswertung der Versuche wurden einige Testmethoden definiert, unter anderem ein Video-Messsystem zur Bestimmung der geometrischen Parameter der Pellets.

Es konnte gezeigt werden, dass der Nutzanteil einer Pelletcharge vom zugesetzten Wasseranteil abhängt. Davon ausgehend wurde der Begriff des optimalen Wasseranteils  $H^{opt}$  definiert und Faktoren untersucht, die diesen Wert beeinflussen. Für binäre Mischungen aus einem Arzneistoff und dem Extrudierhilfsmittel mikrokristalline Cellulose konnten lineare Abhängigkeiten für  $H^{opt}$  festgestellt werden. Über substanzspezifische Konstanten für den Wasseranteil konnte eine Möglichkeit zur Berechnung der benötigten Wassermenge entwickelt werden. Um diese Konstanten nicht für jede Substanz über Extrusions-/Spheronisationsversuche ermitteln zu müssen, wurde eine Methode zu ihrer Bestimmung aus anderen Stoffkonstanten gesucht. Das Wasseraufnahmeverhalten eines Stoffes wurde als geeignet identifiziert und eine entsprechende Gleichung aufgestellt.

Auch der Pelletdurchmesser ist von der Zusammensetzung der Rezeptur abhängig. Als Hauptkomponente wurde der Avicel-Anteil und der damit zusammenhängende Wasseranteil identifiziert. Über Quellungs- und Schrumpfungsprozesse während der Herstellung beeinflussen sie die Größe der hergestellten Pellets. Anhand der Versuchsergebnisse wurde der Extrudiermittelanteil auf 30% bis 70% begrenzt, da in diesem Bereich mit Matrizenbohrungen von 1000 bis 1200 $\mu$ m Pellets in der gewünschten Größe von 500-1000 $\mu$ m erhalten wurden. Der Durchmesser der Pellets lässt sich über die Auswahl eines geeigneten Matrizenbohrungsdurchmessers verändern. Es wurden drei mathematische Modelle zur Prognose des mittleren Pelletdurchmessers entwickelt und verglichen. Das beste Modell ist allerdings auf die experimentelle Bestimmung einiger Stoffkonstanten angewiesen. Die einfacheren Gleichungen basierend auf Wasser- beziehungsweise Extrudiermittelanteil liefern

stärker abweichende Ergebnisse, sind aber in der Praxis einfacher zu handhaben, da Vorversuche mit den Substanzen entfallen.

Die Rundheit der Pellets wird ebenfalls durch den zugesetzten Wasseranteil beeinflusst und zeigt eine vergleichbare Abhängigkeit wie der Nutzanteil der Chargen. Es konnte gezeigt werden, dass die Rundheit der Pellets bei optimalem Wasseranteil (der über den Nutzanteil definiert wird) immer im geforderten Bereich von > 90% Pellets mit einem Rundheitsgrad über 0,92 lag.

Für die Pellet-Schüttdichte konnten keine eindeutigen Abhängigkeiten gefunden werden. Sie liegt für alle untersuchten Mischungen im Bereich zwischen 0,63 und 0,83 g/ml. Eine genauere Prognose ist anhand der Versuchsergebnisse nicht möglich.

Bei der Pellet-Bruchfestigkeit erschwerten stark streuende Messergebnisse die Auswertung. Es besteht eine Abhängigkeit der Bruchfestigkeit vom Avicel-Anteil der Rezeptur, wahrscheinlich begründet in der zunehmenden Schrumpfung der Pellets bei steigendem Extrudiermittelanteil. Es konnte eine Prognosegleichung für die Bruchfestigkeit aufgestellt werden, die im Rahmen der Messgenauigkeit eine gute Berechnung ermöglicht.

Im Bezug auf die Freigabe des Arzneistoffs zählen die untersuchten Pellets zu den Matrixarzneiformen. Die als Extrudiermittel eingesetzte mikrokristalline Cellulose bildet hierbei eine unlösliche, aber quellbare Matrix, aus welcher der Arzneistoff durch Diffusion freigesetzt wird. Die durchgeführten Versuche betätigen diese Freigabeform. Vorgabe für diese Arbeit war die Herstellung schnellfreisetzender Pellets. Daher war es nötig, die Beeinflussung der Freisetzungsgeschwindigkeiten der Arzneistoffe durch die Verarbeitung zu Pellets zu untersuchen. Es zeigte sich, dass die Freigabe maßgeblich durch Eigenschaften des Arzneistoffs bestimmt wird. Anhand der verwendeten Substanzen wurden drei Gruppen definiert, die im Hinblick auf die Freisetzung unterschiedlich verhalten. Bei Substanzen der Gruppe 1 verlangsamt sich die Freisetzung gegenüber dem reinen Arzneistoff, bei Gruppe 2 erfolgt die Freisetzung dagegen schneller und Substanzen der Gruppe 3 zeigen keine oder nur sehr geringe Beeinflussung der Freigabehalbwertszeit. Bis auf die letztgenannte Gruppe ergaben die Pellets die geforderte schnelle Freigabe ( $t_{50\%} < 20$  Minuten).

Beim Vergleich der Verfahren wurde deutlich, dass zwar mit allen untersuchten Gerätekombinationen Pellets hergestellt werden können, die Anforderungen an die Rezepturzusammensetzung und die Eigenschaften der erhaltenen Pellets jedoch unterschiedlich sind. So verschiebt sich beispielsweise der optimale Wasseranteil  $H^{opt}$  beim Wechsel bestimmter Verfahren, die Pellets unterscheiden sich auch in ihrem mittleren Durchmesser und der Bruchfestigkeit. Diese Unterschiede konnten über verfahrensspezifische Korrekturfaktoren quantifiziert werden.

Die Spheronisation wurde getrennt vom Gesamtverfahren betrachtet. Hier ging es vornehmlich um die Festlegung optimaler Verfahrensparameter.

Ebenso wurden zwei Trocknungsverfahren einander gegenübergestellt. Dabei zeigte sich, dass die Hordentrocknung und die Wirbelschichttrocknung in den untersuchten Fällen vergleichbare Ergebnisse bringen und daher austauschbar sind



## 5 ANHANG

### 5.1 Zuordnung der Chargen zu den Abbildungen

Abbildung	Seite	Chargen CGP
Abb. 14	35	11
Abb. 21	46	110, 127
Abb. 22	47	110, 127
Abb. 26	61	52, 60, 61 (30%) / 53, 54, 55, 58 (50%) / 63, 64 (70%) / 65, 66, 67 (90%) / 105, 106 (100%)
Abb. 27	62	A: 96, 97, 98 (30%) / 70, 71, 72, 73, 74 (50%) / 83, 84, 85 (80%) B: 117, 118, 119, 120, 121, 122 (30%) / 75, 76, 77, 78 (50%) / 86,87,88 (80%) P: 100, 101, 103 (30%) / 68, 69, 116 (50%) / 79, 80, 81 (80%)
Abb. 28	63	L: 54, 60, 64, 66, 105 / A: 96, 74, 84 / B: 117, 77, 86 / P: 100, 69, 81 / N: 126
Abb. 32	69	L: 54, 60, 64, 66, 105 / A: 96, 74, 84 / B: 117, 77, 86 / P: 100, 69, 81 / N: 126
Abb. 33	70	V1: 20, 21, 22, 23, 24 / V5: 52, 60, 61
Abb. 34	71	V2: 28, 29, 30 / V4: 42, 43, 48 / V5: 53, 54, 55, 58
Abb. 35	71	V2: 31, 32, 33, 34 / V4: 49, 50, 51 / V5: 62, 63, 64
Abb. 36	72	V1/2: 27, 21, 30, 34 / V3/4: 43, 51, 47 / V5: 60, 54, 64, 66, 105
Abb. 37	76	52, 60, 61 (30%) / 53, 54, 55, 58 (50%) / 63, 64 (70%) / 65, 66, 67 (90%) / 105, 106 (100%)
Abb. 38	77	A: 96, 97, 98 (30%) / 70, 71, 72, 73, 74 (50%) / 83, 84, 85 (80%) B: 117, 118, 119, 120, 121, 122 (30%) / 75, 76, 77, 78 (50%) / 86,87,88 (80%) P: 100, 101, 103 (30%) / 68, 69, 116 (50%) / 79, 80, 81 (80%)
Abb. 40	79	L: 54, 60, 64, 66, 105 / A: 96, 74, 84 / B: 117, 77, 86 / P: 100, 69, 81 / N: 126
Abb. 41	80	V5: 113, 54, 64 / V6: 112, 109, 127 / V7: 114, 110, 128
Abb. 42	83	L: 54, 60, 64, 66, 105 / L800: 112, 109, 127 / L1200: 114, 110, 128 A: 96, 74, 84 / B: 117, 77, 86 / P: 100, 69, 81 / N: 126
Abb. 43	84	30, 43, 54
Abb. 44	85	34, 51, 64
Abb. 45	86	V1/2: 27, 21, 30, 34 / V3/4: 43, 51, 47 / V5: 60, 54, 64, 66, 105
Abb. 46	92	58, 55, 54

Abbildung	Seite	Chargen CGP
Abb. 47	93	52, 60, 61 (30%) / 53, 54, 55, 58 (50%) / 63, 64, 62 (70%) / 65, 66, 67 (90%) / 105, 106 (100%)
Abb. 48	94	A: 96, 97, 98 (30%) / 70, 71, 72, 73, 74 (50%) / 83, 84, 85 (80%) B: 117, 118, 119, 120, 121, 122 (30%) / 75, 76, 77, 78 (50%) / 86,87,88 (80%) P: 100, 101, 103 (30%) / 68, 69, 116 (50%) / 79, 80, 81 (80%)
Abb. 49	95	30, 42, 43, 54
Abb. 50	96	V1/2: 27, 21, 30, 34 / V3/4: 43, 51, 47 / V5: 60, 54, 64, 66, 105
Abb. 51	98	L: 54, 60, 64, 66, 105 / A: 96, 74, 84 / B: 77, 86 / P: 100, 69, 81
Abb. 52	99	V5: 113, 54, 64 / V6: 112, 109, 127 / V7: 114, 110, 128
Abb. 53	100	V1/2: 27, 21, 30, 34 / V3/4: 43, 51 / V5: 60, 54, 64, 66, 105
Abb. 54	102	L: 54, 60, 64, 66, 105 / A: 96, 74, 84 / B: 117, 77, 86 / P: 100, 69, 81
Abb. 55	103	L: 54, 60, 64, 66, 105 / A: 96, 74, 84 / B: 117, 77, 86 / P: 100, 69, 81
Abb. 56	104	L: 54, 60, 64, 66, 105 / A: 96, 74, 84 / B: 117, 77, 86 / P: 100, 69, 81 / N: 126
Abb. 57	105	V5: 113, 54, 64 / V6: 112, 109, 127 / V7: 114, 110, 128
Abb. 58	110	84, 96
Abb. 59	111	69, 100
Abb. 60	113	77
Abb. 62	118	11
Abb. 63	119	14, 16, 35
Abb. 64	120	14, 16, 35
Abb. 65	121	11
Abb. 66	122	14, 16, 35
Abb. 67	127	42, 43
Abb. 68	127	50, 51
Abb. 69	128	V1/2: 27, 21, 30, 34 / V3/4: 43, 51, 47
Abb. 70	129	V1/2: 27, 21, 30, 34 / V3/4: 43, 51, 47
Abb. 71	130	V1/2: 27, 21, 30, 34 / V3/4: 43, 51, 47
Abb. 72	131	V 2: 28, 29, 30 / V4: 42, 48, 43
Abb. 73	131	V2: 31, 32, 33, 34 / V4: 49, 50, 51

## 5.2 Messwerte der verwendeten Chargen

Charge CGP	Verfahren	H	D <sub>p</sub> [μm]	RG	R [%]	<UG [%]	>OG [%]	N [%]	BFK [N/mm <sup>2</sup> ]	s <sub>rel</sub> BKF [%]	ρ <sub>Schütt</sub> [g/cm <sup>3</sup> ]
11	V1	0,45	829,18	0,964	95,55	29,67	22,71	47,62			
14	V1	0,45	1220,19	0,976	99,60	10,40	7,42	82,19			
16	V1	0,45	915,62	0,918	75,23	64,89	30,80	4,30			
20	V1	0,45	1137,48	0,956	89,36	30,13	25,46	44,41			
21	V1	0,48	1113,94	0,975	99,55	5,84	5,45	88,72			0,828
22	V1	0,50	1233,73	0,964	97,59	0,29	4,18	95,52			
23	V1	0,42	1097,11	0,934	77,78	37,57	34,26	28,18			
24	V1	0,52	1952,67	0,940	89,72	2,66	14,32	83,03			
25	V2	0,31	2145,68	0,947	95,76	3,57	10,16	86,27			
26	V2	0,28	1521,24	0,953	93,97	6,43	14,66	78,92			
27	V2	0,30	1806,28	0,938	89,29	3,20	11,00	85,81			0,815
28	V2	0,63	859,86	0,957	95,19	41,14	28,63	30,23			
29	V2	0,66	973,13	0,966	98,68	10,40	9,50	80,10			
30	V2	0,69	1152,96	0,951	94,53	2,25	7,53	90,22	26,98	13,14	0,771
31	V2	0,73	541,15	0,898	70,84	49,65	14,62	35,73			
32	V2	0,77	621,87	0,900	69,51	53,94	21,11	24,95			
33	V2	0,81	741,82	0,935	88,09	24,90	24,19	50,92			
34	V2	0,85	949,37	0,943	90,87	11,69	8,92	79,38	38,69	10,61	0,779
35	V1	0,45	1269,83	0,966	99,04	9,62	5,62	84,76			
42	V3	0,69	875,50	0,940	86,65	42,06	26,96	30,99			
42	V4	0,69	864,10	0,942	86,53	35,82	25,20	38,98			
43	V3	0,75	915,75	0,956	98,26	3,61	5,62	90,77			
43	V4	0,75	927,11	0,958	98,50	3,42	3,94	92,64	22,85	15,60	0,779
47	V4	1,40	599,66	0,958	97,05	0,05	4,88	95,07			0,850
48	V4	0,72	908,30	0,949	97,41	13,68	15,22	71,10			
49	V4	0,85	598,79	0,929	80,34	41,02	19,52	39,47			

Charge CGP	Verfahren	H	D <sub>p</sub> [μm]	RG	R [%]	<UG [%]	>OG [%]	N [%]	BFK [N/mm <sup>2</sup> ]	S <sub>rel</sub> BFK [%]	ρ <sub>Schütt</sub> [g/cm <sup>3</sup> ]
50	V3	0,88	622,39	0,924	81,42	24,20	17,34	58,46			
50	V4	0,88	696,87	0,924	80,94	58,53	28,06	13,41			
51	V3	0,91	703,32	0,934	86,71	7,29	18,90	73,81			
51	V4	0,91	691,46	0,944	92,12	4,67	19,00	76,33	47,10	17,97	0,850
52	V5	0,50	987,02	0,958	95,86	0,18	8,03	91,79			
53	V5	0,69	1674,60	0,942	92,05	20,45	22,30	57,24			
54	V5	0,66	861,51	0,962	98,71	0,49	1,60	97,91	13,14	15,56	0,763
55	V5	0,63	737,19	0,962	98,38	4,56	11,49	83,95			
58	V5	0,60	638,62	0,957	94,35	11,47	19,78	68,75			
60	V5	0,48	930,21	0,959	97,71	0,06	6,01	93,93	11,57	26,05	0,781
61	V5	0,46	768,36	0,949	93,93	3,13	14,98	81,90			
62	V5	0,91	5404,71	0,849	52,63	0,88	7,89	91,23			
63	V5	0,88	1688,60	0,919	80,05	18,60	17,97	63,43			
64	V5	0,85	830,77	0,956	97,71	4,53	2,47	92,99	25,46	16,33	0,823
65	V5	1,10	1170,56	0,948	91,98	9,65	17,18	73,17			
66	V5	1,05	776,50	0,953	94,53	12,25	6,87	80,88	50,15	18,97	0,870
67	V5	1,00	646,43	0,959	95,05	14,28	20,88	64,84			
68	V5	0,73	690,36	0,931	85,55	18,17	18,66	63,17			
69	V5	0,75	733,80	0,941	89,69	2,05	12,65	85,30	14,55	36,20	0,736
70	V5	1,00	4351,50	0,901	67,44	2,31	5,90	91,79			
71	V5	0,95	2213,92	0,913	74,80	3,88	9,05	87,08			
72	V5	0,92	718,83	0,959	98,30	0,09	0,51	99,40	11,10	19,94	0,716
73	V5	0,89	790,90	0,961	98,71	0,27	1,12	98,61			
74	V5	0,85	689,50	0,963	99,11	0,00	0,51	99,49	11,33	25,97	0,741
75	V5	0,90	916,93	0,957	98,35	0,48	1,55	97,98			
76	V5	0,87	692,42	0,958	98,37	0,00	1,00	99,00	41,18	20,04	0,649
77	V5	0,84	561,01	0,963	97,90	0,08	10,00	89,92			
78	V5	0,93	2031,47	0,931	84,17	4,20	9,66	86,13			

Charge CGP	Verfahren	H	D <sub>p</sub> [μm]	RG	R [%]	<UG [%]	>OG [%]	N [%]	BFK [N/mm <sup>2</sup> ]	S <sub>rel</sub> BFK [%]	ρ <sub>Schütt</sub> [g/cm <sup>3</sup> ]
79	V5	0,57	7333,12	0,887	64,34	0,00	0,00	100,00			
80	V5	0,53	2998,88	0,945	95,53	0,00	2,06	97,94			
81	V5	0,49	1214,13	0,950	93,50	1,27	13,78	84,95	13,79	24,99	0,724
83	V5	0,70	3353,76	0,894	60,14	8,63	10,94	80,43			
84	V5	0,65	1177,02	0,950	94,15	2,61	6,74	90,65	4,06	21,71	0,636
85	V5	0,62	1119,00	0,934	86,77	24,12	18,46	57,42			
86	V5	0,60	1769,72	0,926	84,14	3,23	9,54	87,23			
87	V5	0,50	475,42	0,940	90,40	27,80	15,96	56,24			
88	V5	0,55	942,49	0,940	90,97	7,94	10,58	81,48	16,11	28,61	0,633
96	V5	0,98	652,52	0,964	98,85	0,16	1,68	98,16	10,54	17,62	0,754
97	V5	1,03	760,78	0,967	99,55	0,16	0,20	99,64	11,18	19,28	0,746
98	V5	0,93	600,23	0,949	91,30	38,70	24,13	37,17			
100	V5	0,92	702,27	0,957	96,57	3,72	7,36	88,92	52,27	33,34	0,773
101	V5	0,97	1094,70	0,945	91,50	2,74	9,68	87,57			
103	V5	0,87	552,01	0,944	87,81	33,92	20,89	45,18			
105	V5	1,20	622,30	0,960	97,95	0,40	11,75	87,85	38,79	16,72	0,823
106	V5	1,30	1145,27	0,935	85,18	8,56	16,16	75,28			
109	V6	0,67	789,78	0,956	97,66	1,28	3,20	95,52			0,796
110	V7	0,67	1068,14	0,958	98,75	0,60	0,98	98,42			0,794
112	V6	0,50	838,06	0,955	96,78	0,17	6,53	93,30			0,700
113	V5	0,50	925,82	0,952	95,89	0,09	6,67	93,24			0,701
114	V7	0,50	926,34	0,955	97,88	0,13	9,16	90,71			0,701
116	V5	0,78	1417,72	0,940	90,42	0,55	9,27	90,18			
117	V5	0,97	606,21	0,960	98,45	0,08	9,28	90,64			
118	V5	1,00	651,24	0,958	98,83	0,04	1,45	98,51	61,52	16,38	
119	V5	0,94	508,38	0,957	94,11	2,53	14,45	83,02			
120	V5	1,03	764,80	0,955	97,93	0,25	0,74	99,02	42,11	29,96	
121	V5	1,06	747,95	0,954	97,76	0,14	0,28	99,58			

Charge CGP	Verfahren	H	D <sub>p</sub> [μm]	RG	R [%]	<UG [%]	>OG [%]	N [%]	BFK [N/mm <sup>2</sup> ]	S <sub>rel</sub> BFK [%]	ρ <sub>Schütt</sub> [g/cm <sup>3</sup> ]
122	V5	1,10	2425,26	0,908	73,56	6,83	11,51	81,65			
126	V5	0,57	959,75	0,944	92,31	3,29	3,55	93,16	29,07	36,72	
127	V6	0,85	713,40	0,958	98,17	2,24	3,08	94,68			0,810
128	V7	0,85	1045,33	0,955	97,45	2,92	1,68	95,40			0,800

## 6 LITERATUR

- 1 **Ghebre-Sellassie I.**  
Pharmaceutical Pelletisation Technology  
1. Aufl., Marcel Dekker (1989), S. 1ff
- 2 **Bains, D.; Boutell, S.L.; Newton, J.M.**  
The influence of moisture content on the preparation of spherical granules of barium sulphate and microcrystalline cellulose  
*Int. J. Pharm.* 69 (1991), S. 233-237
- 3 **Wan, L.S.C.; Heng, P.W.S.; Liew, C.V.**  
The role of moisture and gap air pressure in the formation of spherical granules by rotary processing  
*Drug Dev. Ind. Pharm.* 20 (1994), Nr. 16, S. 2551-2561
- 4 **Newton, J.M.; Chapman, S.R.; Rowe, R.C.**  
The influence of process variables on the preparation and properties of spherical granules by the process of extrusion and spheronisation  
*Int. J. Pharm.* 120 (1995), S. 101-109
- 5 **Kristensen, H.G.; Schaefer, T.**  
Granulation - A review on pharmaceutical wet-granulation  
*Drug Dev. Ind. Pharm.* 13 (1987), Nr. 4+5, S. 803-872
- 6 **Appelgren, C.**  
Recent advances in granulation technology and equipment  
*Drug Dev. Ind. Pharm.* 11 (1985), Nr. 2+3, S. 725-741
- 7 **Knop, K.; Lippold, B.C.**  
Pelletherstellung in der Wirbelschicht am Beispiel der gut löslichen Arzneistoffe Ascorbinsäure und Etofyllin  
*Pharm. Ind.* 53 (1991), Nr. 11, S. 1065
- 8 **Knop, K.; Lippold, B.C.**  
Die Wirbelschichtgranulation als Herstellungsmethode für Pellets  
*Pharm. Ind.* 51 (1989), Nr. 3, S. 302-309
- 9 **Stanislaus, F.**  
Biopharmazeutische und pharmakokinetische Betrachtungen der Anwendung von Pellets  
*APV Kurs* (1987),
- 10 **Lippold, B.C.**  
Anforderungen, Möglichkeiten und Probleme von Multiple-Units-Arzneiformen  
*APV Kurs* (1987),

- 11 **Gonzalez, M.A.; Golub, A.L.**  
Theo-Dur and Theo-Dur Sprinkle:  
Controlled-release delivery systems for theophylline  
*Drug Dev. Ind. Pharm.* 9 (1983), Nr. 7, S. 1379-1396
- 12 **Zimm, K.R.; Schwartz, J.B.; O'Connor, R.E.**  
Drug release from a multiparticulate pellet system  
*Pharm. Dev. Tech.* 1 (1996), Nr. 1, S. 37-42
- 13 **Schmidt, C.; Bodmeier, R.**  
A multiparticulate drug-delivery system based on pellets incorporated into congealable polyethylene glycol carrier materials  
*Int. J. Pharm.* 216 (2001), S. 9-16
- 14 **Yuen, K.H.; Deshmukh, A.A.; Newton, J.M.**  
Development and in-vitro evaluation of a multiparticulate sustained release theophylline formulation  
*Drug Dev. Ind. Pharm.* 19 (1993), Nr. 8, S. 855-874
- 15 **Wang, C.; Zhang, G.; Shah, N.H.; Infeld, M.H.; Malick, A.W.; McGinity, J.W.**  
Compaction properties of spheronized binary granular mixtures  
*Drug Dev. Ind. Pharm.* 21 (1995), Nr. 7, S. 753-779
- 16 **Bodmeier, R.**  
Tableting of coated pellets  
*Eur. J. Pharm. Biopharm.* 43 (1997), S. 1-8
- 17 **Schmidt, P.C.**  
Tableting of pellets: Present status and trends  
*Vortrag* (1997),
- 18 **Johansson, B.; Nicklasson, F.; Alderborn, G.**  
Effect of pellet size on degree of deformation and densification during compression and on compactability of microcrystalline cellulose pellets  
*Int. J. Pharm.* 163 (1998), S. 35-48
- 19 **Salako, M.; Podczek, F.; Newton, J.M.**  
Investigation into the deformability and tensile strength of pellets  
*Int. J. Pharm.* 168 (1998), S. 49-57
- 20 **Wagner, K.G.; Krumme, M.; Schmidt, P.C.**  
Investigation of the pellet-distribution in single tablets via image analysis  
*Eur. J. Pharm. Biopharm.* 47 (1999), S. 79-85
- 21 **Maganti, L.; Celik, M.**  
Compaction studies on Pellets - I) Uncoated pellets  
*Int. J. Pharm.* 95 (1993), S. 29-42

- 22 **Johansson, B.; Wikberg, M.; Ek, R.; Alderborn, G.**  
Compression behavior and compactibility of microcrystalline cellulose pellets in relationship to their pore structure and mechanical properties  
*Int. J. Pharm.* 117 (1995), S. 57-73
- 23 **Tunon, A.; Alderborn, G.**  
Granule deformation and densification during compression of binary mixtures of granules  
*Int. J. Pharm.* 222 (2001), S. 65-76
- 24 **Schwartz, J.B.; Nguyen, N.H.; Schnaare, R.L.**  
Compaction studies on beads: Compression and consolidation parameters  
*Drug Dev. Ind. Pharm.* 20 (1994), Nr. 20, S. 3105-3129
- 25 **Millili, G.P.; Schwartz, J.B.**  
The strength of microcrystalline cellulose pellets: the effect of granulating with water/ethanol mixtures  
*Drug Dev. Ind. Pharm.* 16 (1990), Nr. 8, S. 1411-1426
- 26 **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.* 20 (1994), Nr. 19, S. 2977-2992
- 27 **Berggren, J.; Alderborn, G.**  
Effect of drying rate on the porosity and tableting behaviour of cellulose pellets  
*Int. J. Pharm.* 227 (2001), S. 81-96
- 28 **Celik, M.; Maganti, L.**  
Formulation and compaction of microspheres  
*Drug Dev. Ind. Pharm.* 20 (1994), Nr. 19, S. 3151-3173
- 29 **Heinämäki, J.T.; Ojantakanen, S.S.; Hellén, L.; Yliruusi, J.**  
Formulation and Evaluation of Multiple-unit Compacts of Sustained-release Resin-coated Pellets  
*Pharm. Ind.* 57 (1995), Nr. 1, S. 68-71
- 30 **Habib, Y.S.; Augsburger, L.L.; Shangraw, R.F.**  
Production of inert cushioning beads: effect of excipients on the physicomachanical properties of freeze-dried beads containing microcrystalline cellulose produced by extrusion-spheronization  
*Int. J. Pharm.* 233 (2002), S. 67-83
- 31 **Lintz, F.C.**  
Systematik der Rezepturenentwicklung von überzogenen Tabletten und Pellets als Grundlage für ein wissenschaftliches System  
Dissertation, Heidelberg (1999)

- 32 **Heng, P.W.S.; Liew, C.V.; Gu, L.**  
Influence of teardrop studs on rotating frictional base plate on spheroid quality in rotary spheronization  
*Int. J. Pharm.* 241 (2002), S. 173-184
- 33 **Vecchio, C.; Bruni, G.; Gazzangia, A.**  
Preparation of Indobufen pellets by using centrifugal rotary fluidized bed equipment without starting seeds  
*Drug Dev. Ind. Pharm.* 20 (1994), Nr. 12, S. 1943-1956
- 34 **Vertommen, J.; Kinget, R.**  
The influence of five selected processing and formulation variables on the production of pellets using a rotary processor  
*Proc. 40th. Annual Conress APV/ Europ. Journ. of Pharm. and Biopharm.* 40Spec. (1994), S. 29S
- 35 **Vertommen, J.; Kinget, R.**  
The influence of five selected processing and formulation variables on the release of riboflavin from pellets produced in a rotary processor  
*Proc. 1. World Meeting APGI/APV Budapest* (1995),
- 36 **Delmas, P.; André, F.; Lewis, G.A.; Montel, J.; Wouessidjewe, D.**  
Process study and optimization of pellet manufacture by rotary granulation  
*Proc. 1. World Meeting APGI/APV Budapest* (1995), S. 363-364
- 37 **Olsen, K.W.; Smith, R.A.; Geppert, P.**  
Batch fluidized bed processing equipment - the specification process  
*Pharm. Eng.* (1988), Nr. Juli/Aug,
- 38 **Knop, K.**  
Herstellung von Pellets in einer durch Druckluft rotierenden Wirbelschicht, Vergleich mit der konventionellen Wirbelschichtgranulation  
Dissertation, Düsseldorf (1988)
- 39 **Gottschalk, A.**  
A process for continuous production of spherical granules with high density  
*Powder Handling and Processing* (1993), Nr. 3,
- 40 **Beten, D.B.; Amighi, K.; Moes, A.J.**  
Dipyridamole coated pellets prepared by fluidised bed coating  
*Proc. 1. World Meeting APGI/APV Budapest* (1995), S. 347-348
- 41 **Nesbitt, R.U.**  
Effect of formulation components on drug release from multiparticulates  
*Drug Dev. Ind. Pharm.* 20 (1994), S. 3207-3236
- 42 **Scott, D.C.; Hollenbeck, R.G.**  
Design and Manufacture of a Zero-Order Sustained-Release Pellet Dosage Form Through Nonuniform Drug Distribution in a Diffusional Matrix  
*Pharm. Res.* 8 (1991), Nr. 2, S. 156

- 43 **Li, S.P.; Feld, K.M.; Kowarski, C.R.**  
Preparation of a controlled release drug delivery system of indomethacin: effect of process equipment, particle size of indomethacin and size of the nonpareil seeds  
*Drug Dev. Ind. Pharm.* 15 (1989), Nr. 8, S. 1137-1159
- 44 **Li, S.P.; Feld, K.M.; Kowarski, C.R.**  
Preparation of a controlled release drug delivery system of indomethacin  
*Drug Dev. Ind. Pharm.* 20 (1994), Nr. 7, S. 1121-1145
- 45 **Mehta, A.M.; Valazza, M.J.; Abele, S.E.**  
Evaluation of fluid-bed processing for enteric coating systems  
*Pharm. Tech.* (1986), Nr. 4,
- 46 **Heng, P.W.S.; Wan, L.S.C.; Tan, Y.T.F.**  
Optimization of spheroid production by centrifugal rotary processing  
*Int. J. Pharm.* 143 (1996), S. 107-112
- 47 **Vertommen, J.; Rombaut, P.; Kinget, R.**  
Shape and surface smoothness of pellets made in a rotary processor  
*Int. J. Pharm.* 146 (1997), S. 21-29
- 48 **Holm, P.; Bonde, M.; Wigmore, T.**  
Pelletization by granulation in a Roto-Processor RP-2 - Part I: Effect of process and product variables on granule growth  
*Pharm. Tech. Eur.* 8 (1996), Nr. 8, S. 22-36
- 49 **Holm, P.**  
Pelletization by granulation in a Roto-Processor RP-2 - Part II: Effects of process and product variables on agglomerates' shape and porosity  
*Pharm. Tech. Eur.* 8 (1996), Nr. 9, S. 38-45
- 50 **Holm, P.**  
Pelletization by granulation in a Roto-Processor RP-2 - Part III: Methods of process control and the effect of microcrystalline cellulose on wet granulation  
*Pharm. Tech. Eur.* 8 (1996), Nr. 10, S. 36-46
- 51 **Vetchy, D.; Rabiskova, M.**  
Some Variables influencing rotoagglomeration in the multiprocessor MP-1  
*Int. J. Pharm.* 242 (2002), S. 353-356
- 52 **Robinson, R.L.; Hollenbeck, R.G.**  
Manufacture of spherical acetaminophen pellets: Comparison of rotary processing with multiple-step extrusion and spheronization  
*Pharm. Tech.* (1991), Nr. 5, S. 48-56
- 53 **Bothmann, V.; Schmidt, W.; Mehnert, W.; Frömmering, K.H.**  
Herstellung von Pellets in einem Labor-Rotorgranulator  
*Pharm. Ind.* 56 (1994), Nr. 6, S. 570-573

- 54 **Ghebre-Sellassie, I.; Gordon, R.H.; Fawzi, M.B.; Nesbitt, R.U.**  
Evaluation of a high-speed pelletization process and equipment  
*Drug Dev. Ind. Pharm.* 11 (1985), Nr. 8, S. 1523-1541
- 55 **Tabata, T.; Makino, T.; Kikuta, J.; Hirai, S.; Kitamori, N.**  
Manufacturing method of stable enteric granules of a new antiulcer drug  
(Lansoprazole)  
*Drug Dev. Ind. Pharm.* 20 (1994), Nr. 9, S. 1661-1672
- 56 **Rashid, H.A.; Heinämäki, J.; Antikainen, O.; Yliruusi, J.**  
Influence of the centrifugal granulating process on the properties of layered pellets  
*Eur. J. Pharm. Biopharm.* 51 (2001), S. 227-234
- 57 **Jover, I.; Podczeczek, F.; Newton, J.M.**  
Evaluation, by a statistically designed experiment, of an experimental grade of microcrystalline cellulose, Avicel 955, as a technology to aid the production of pellets with high drug loading  
*J. Pharm. Sci.* 85 (1996), Nr. 7, S. 700-705
- 58 **Tomer, G.; Podczeczek, F.; Newton, J.M.**  
The influence of type and quantity of model drug on the extrusion / spheronization of mixtures with microcrystalline cellulose: I. Extrusion parameters  
*Int. J. Pharm.* 217 (2001), S. 237-248
- 59 **Harrison, P.J.; Newton, J.M.; Rowe, R.C.**  
Flow defects in wet powder mass extrusion  
*J. Pharm. Pharmacol.* 37 (1985), S. 81-83
- 60 **Harrison, P.J.; Newton, J.M.; Rowe, R.C.**  
Convergent flow analysis in the extrusion of wet powder masses  
*J. Pharm. Pharmacol.* 36 (1984), S. 796-798
- 61 **Harrison, P.J.; Newton, J.M.; Rowe, R.C.**  
The characterisation of wet powder masses suitable for extrusion/ spheronisation  
*J. Pharm. Pharmacol.* 37 (1985), S. 686-691
- 62 **Fielden, K.E.; Newton, J.M.; Rowe, R.C.**  
The effect of lactose particle size on the extrusion properties of microcrystalline cellulose-lactose mixtures  
*J. Pharm. Pharmacol.* 41 (1989), S. 217-221
- 63 **Fielden, K.E.; Newton, J.M.; Rowe, R.C.**  
The influence of moisture content on spheronization of extrudates processed by a ram extruder  
*Int. J. Pharm.* 97 (1993), S. 79-92
- 64 **Pinto, J.F.; Lameiro, M.H.; Martins, P.**  
Investigation on the co-extrudability and spheronization properties of wet masses  
*Int. J. Pharm.* 227 (2001), S. 71-80

- 65 **Le Doeuff, E.; Vanhoeve, M.; Gayot, A.T.; Becourt, P.**  
Comparison of two extruders by means of experimental design  
*Proc. 1. World Meeting APGI/APV Budapest (1995)*, S. 375-376
- 66 **Kleinebudde, P.; Lindner, H.**  
Experiments with an instrumented twin-screw extruder using a single step granulation/extrusion process  
*Int. J. Pharm.* 94 (1993), S. 49-58
- 67 **Kleinebudde, P.; Solvberg, A.J.; Lindner, H.**  
The Power-consumption-controlled Extruder: A Tool for Pellet Production  
*J. Pharm. Pharmacol.* 46 (1994), S. 542-546
- 68 **Lindner, H.**  
Entwicklung eines leistungsgeregelten Zweischneckenextruders zur Herstellung pharmazeutischer Pellets  
Dissertation, Kiel (1993)
- 69 **Nymo, L.; Schröder, M.; Schultz, P.; Müller, B.W.; Waaler, T.; Kleinebudde, P.**  
Properties of extruded pellets made from binary mixtures  
*Proc. 1. World Meeting APGI/APV Budapest (1995)*, S. 367-368
- 70 **Kleinebudde, P.**  
Application of low substituted hydroxypropylcellulose (L-HPC) in the production of pellets using extrusion/spheronisation  
*Int. J. Pharm.* 96 (1993), S. 119-128
- 71 **Kleinebudde, P.**  
Use of a power-consumption-controlled extruder in the development of pellet formulations  
*J. Pharm. Sci.* 84 (1995), Nr. 10,
- 72 **Schmidt, C.; Lindner, H.; Kleinebudde, P.**  
Comparison between a twin-screw extruder and a rotary ring die press - I. Influence of formulation variables  
*Eur. J. Pharm. Biopharm.* 44 (1997), S. 169-176
- 73 **Schmidt, C.; Kleinebudde, P.**  
Comparison between a twin-screw extruder and a rotary ring die press - II. Influence of process variables  
*Eur. J. Pharm. Biopharm.* 45 (1998), S. 173-179
- 74 **Kleinebudde, P.**  
Pharmazeutische Pellets durch Extrudieren / Sphäronisieren - Herstellung, Eigenschaften, Modifizierung  
Habilitationsschrift, Kiel (1997)
- 75 **Vervaet, C.; Remon, J.P.**  
The influence of impeller design, the method of screen perforation and the perforation geometry on pellet quality made by extrusion-spheronisation  
*Int. J. Pharm.* 133 (1996), S. 29-37

- 76 **Vervaet, C.; Baert, L.; Risha, P.A.; Remon, J.P.**  
The influence of the extrusion screen on pellet quality using an instrumented basket extruder  
*Int. J. Pharm.* 107 (1994), S. 29-39
- 77 **Baert, L.; Remon, J.P.**  
Influence of amount of granulation liquid on the drug release rate from pellets made by extrusion/spheronisation  
*Int. J. Pharm.* 95 (1993), S. 135-141
- 78 **Baert, L.; Fanara, D.; De Baets, P.; Remon, J.P.**  
Instrumentation of a Gravity Feed Extruder and the Influence of the Composition of Binary and Ternary Mixtures on the Extrusion Forces  
*J. Pharm. Pharmacol.* 43 (1991), S. 745-749
- 79 **Law, M.F.L.; Deasy, P.B.; McLaughlin, J.P.; Gabriel, S.**  
Comparison of two commercial brands of microcrystalline cellulose for extrusion-spheronization  
*J. Microencapsulation* 14 (1997), Nr. 6, S. 713-723
- 80 **Levis, S.R.; Deasy, P.B.**  
Pharmaceutical applications of size reduced grades of surfactant co-processed microcrystalline cellulose  
*Int. J. Pharm.* 230 (2001), S. 25-33
- 81 **Gouldson, M.P.; Deasy, P.B.**  
Use of cellulose ether containing excipients with microcrystalline cellulose for the production of pellets containing metformin hydrochloride by the process of extrusion-spheronization  
*J. Microencapsulation* 14 (1997), Nr. 2, S. 137-153
- 82 **Deasy, P.B.; Law, M.F.L.**  
Use of extrusion-spheronization to develop an improved oral dosage form of indomethacin  
*Int. J. Pharm.* 148 (1997), S. 201-209
- 83 **Scheler, S.; Nürnberg, E.**  
Optimierung eines Sphäronisationsprozesses für die Herstellung Lipase-haltiger Extrusionspellets mittels faktorieller Versuchsplanung  
*Pharm. Ind.* 62 (2000), Nr. 3, S. 236-242
- 84 **Baert, L.; Remon, J.P.; Knight, P.; Newton, J.M.**  
A comparison between the Extrusion forces and sphere quality of a gravity feed extruder and a ram extruder  
*Int. J. Pharm.* 86 (1992), S. 187-192
- 85 **Baert, L.; Remon, J.P.; Elbers, J.A.C.; Van Bommel, E.M.G.**  
Comparison between a gravity feed extruder and a twin screw extruder  
*Int. J. Pharm.* 99 (1993), S. 7-12

- 86 **Fielden, K.E.; Newton, J.M.; Rowe, R.C.**  
A comparison of the extrusion and spheronisation behaviour of wet powder masses processed by a ram extruder and a cylinder extruder  
*Int. J. Pharm.* 81 (1992), S. 225-233
- 87 **Newton, J.M.; Chow, A.K.; Jeewa, K.B.**  
The effect of excipient source on spherical granules made by extrusion / spheronization  
*Pharm. Tech.* (1993), Nr. 3, S. 166-174
- 88 **Thoma, K.; Ziegler, I.**  
Investigations on the influence of the type of extruder for pelletization by extrusion-spheronization. I. Extrusion behaviour of formulations  
*Drug Dev. Ind. Pharm.* 24 (1998), Nr. 5, S. 401-411
- 89 **Thoma, K.; Ziegler, I.**  
Investigations on the influence of the type of extruder for pelletization by extrusion-spheronization. II. Sphere characteristics  
*Drug Dev. Ind. Pharm.* 24 (1998), Nr. 5, S. 413-422
- 90 **Bultmann, M.**  
Wissensbasierte Entwicklung von Tabletten aus Granulaten  
Dissertation, Heidelberg (1998)
- 91 **Kristensen, H.G.; Schaefer, T.**  
Granulations
- 92 **Wehrlé, P.; Palmieri, G.F.; Stamm, A.**  
The Taguchi's performance statistic to optimize theophylline beads production in a high-speed granulator  
*Drug Dev. Ind. Pharm.* 20 (1994), Nr. 18, S. 2832-2843
- 93 **Vojnovic, D.; Moneghini, M.; Rubessa, F.**  
Optimization of granulates in a high shear mixer by mixture design  
*Drug Dev. Ind. Pharm.* 20 (1994), Nr. 6, S. 1035-1047
- 94 **Christensen, L.H.; Johansen, H.E.; Schaefer, T.**  
Moisture-activated dry granulation in a high shear mixer  
*Drug Dev. Ind. Pharm.* 20 (1994), Nr. 14, S. 2195-2213
- 95 **Ritala, M.; Jungersen, O.; Holm, P.; Schaefer, T.; Kristensen, H.G.**  
A comparison between binders in the wet phase of granulation in a high shear mixer  
*Drug Dev. Ind. Pharm.* 12 (1986), Nr. 11-13, S. 1685-1700
- 96 **Palmieri, G.F.; Wehrlé, P.**  
Evaluation of Ethylcellulose-coated pellets optimized using the approach of Taguchi  
*Drug Dev. Ind. Pharm.* 23 (1997), Nr. 11, S. 1069-1077
- 97 **Vonk, P.; Guillaume, C.P.F.; Ramaker, J.S.; Vromans, H.; Kossen, N.W.F.**  
Growth mechanisms of high-shear pelletisation  
*Int. J. Pharm.* 157 (1997), S. 93-102

- 98 **Maggi, L.; Bonfanti, A.; Santi, P.; Massimo, G.; Catellani, P.L.; Belotti, A.; Colombo, P.; Zanchetta, A.**  
The suitability of a small scale high-shear mixer for powder pelletization  
*Pharm. Tech. Eur.* 10 (1996), S. 82-90
- 99 **Fekete, R.; Zelkó, R.; Marton, S.; Rácz, I.**  
Effect of the formulation parameters on the characteristics of pellets  
*Drug Dev. Ind. Pharm.* 24 (1998), Nr. 11, S. 1073-1076
- 100 **Zhou, F.; Vervaet, C.; Remon, J.P.**  
Matrix pellets based on the combination of waxes, starches and maltodextrins  
*Int. J. Pharm.* 133 (1996), S. 155-160
- 101 **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.* 203 (2000), S. 235-244
- 102 **Knoch, A.**  
Freeze congealing pelletization technology  
*Vortrag* (1997),
- 103 **Kim, C-K.; Yoon, Y-S.**  
The preparation of ascorbic acid pellets using the wet pelletization process in liquid media  
*Drug Dev. Ind. Pharm.* 17 (1991), S. 581-591
- 104 **Hileman, G.A.; Goskonda, S.R.; Spalitto, A.J.; Upadrashta, S.M.**  
Response surface optimization of high dose pellets by extrusion and spheronisation  
*Int. J. Pharm.* 100 (1993), S. 71-79
- 105 **Ku, C.C.; Joshi, Y.M.; Bergum, J.S.; Jain, N.B.**  
Bead manufacture by Extrusion/Spheronisation - a statistical design for process optimization  
*Drug Dev. Ind. Pharm.* 19 (1993), S. 1505-1519
- 106 **Lindberg, N.O.; Lundstedt, T.**  
Application of multivariate analysis in pharmaceutical development work  
*Drug Dev. Ind. Pharm.* 21 (1995), Nr. 9, S. 987-1007
- 107 **Vojnovic, D.; Moneghini, M.; Rubessa, F.**  
Experimental design for a granulation process with a priori criterias  
*Drug Dev. Ind. Pharm.* 21 (1995), Nr. 7, S. 823-831
- 108 **Chariot, M.; Lewis, G.A.; Mathieu, D.; Phan Tan Luu, R.**  
Experimental design for pharmaceutical process characterisation and optimisation using an exchange algorithm  
*Drug Dev. Ind. Pharm.* 14 (1988), Nr. 15-17, S. 2535-2556
- 109 **Fischer, R.** in:  
PC-Expertensysteme  
Markt&Technik (1989)

- 110 **Podczeck, F.; Wenzel, U.**  
Entwicklung fester peroraler Arzneiformen mit Hilfe multivariater mathematischer Verfahren - Teil 1: Softwaresystem zur rechnergestützten Arzneiformenentwicklung  
*Pharm. Ind.* 52 (1990), Nr. 2, S. 230-233
- 111 **Podczeck, F.; Wenzel, U.**  
Entwicklung fester peroraler Arzneiformen mit Hilfe multivariater mathematischer Verfahren - Teil 2: Datenanalyse; Aufdeckung von Zusammenhängen zwischen Einfluß- und Zielgrößen  
*Pharm. Ind.* 52 (1990), Nr. 2, S. 348-351
- 112 **Podczeck, F.; Wenzel, U.**  
Entwicklung fester peroraler Arzneiformen mit Hilfe multivariater mathematischer Verfahren - Teil 3: Die Modellierung eines Rezepturproblems  
*Pharm. Ind.* 52 (1990), Nr. 2, S. 496-500
- 113 **Podczeck, F.; Wenzel, U.**  
Entwicklung fester peroraler Arzneiformen mit Hilfe multivariater mathematischer Verfahren - Teil 4: Rezepturoptimierung mit einer Lagrange-Funktion und der Vektoroptimierung  
*Pharm. Ind.* 52 (1990), Nr. 2, S. 627-630
- 114 **Lai, S.; Podczeck, F.; Newton, J.M.; Daumesnil, R.**  
An expert system to aid the development of capsule formulations  
*Pharm. Tech. Eur.* 8 (1996), Nr. 9, S. 60-68
- 115 **Rowe, R.C.; Wakerly, M.G.; Roberts, R.J.; Grundy, R.U.; Upjohn, N.G.**  
Expert systems for parenteral development  
*J. Pharm. Sci. Tech.* 49 (1995), Nr. 5, S. 257-261
- 116 **Rowe, R.C.**  
Expert systems in solid dosage development  
*Pharm. Ind.* 55 (1993), Nr. 11, S. 1040-1045
- 117 **Kesavan, J.G.; Peck, G.E.**  
Pharmaceutical Formulation using neural networks  
*PTC Barcelona* (1995), S. 413-431
- 118 **Achanta, A.S.; Kowalski, J.G.; Rhodes, C.T.**  
Artificial neural networks: Implications for pharmaceutical sciences  
*Drug Dev. Ind. Pharm.* 21 (1995), Nr. 1, S. 119-155
- 119 **Moreno, C.W.**  
Self-learning optimizing systems  
*Drug Dev. Ind. Pharm.* 13 (1987), Nr. 4+5, S. 729-738
- 120 **Colbourn, E.A.; Rowe, R.C.**  
Modelling and optimization of a tablet formulation using neural networks and genetic algorithms  
*Pharm. Tech. Eur.* 8 (1996), Nr. 9, S. 46-55

- 121 **Vaithiyalingam, S.; Zaghoul, A.A.; Reddy, I.K.; Khan, M.A.**  
Artificial neural network and simplex optimization for mixing of aqueous-coated beads to obtain controlled-release formulations  
*Pharm. Tech.* (2000), Nr. 6, S. 60-72
- 122 **Stricker, H.; Fuchs, S.; Haux, R.; Rößler, R.; Rupprecht, B.; Schmelmer, V.; Wiegel, S.**  
Das galenische Entwicklungssystem Heidelberg  
*Pharm. Ind.* 56 (1994), S. 641ff
- 123 **Seidel, I.**  
Entwurf und Realisierung eines Wissensverwaltersystems am Beispiel des galenischen Entwicklungssystems Heidelberg (GSH)  
Diplomarbeit, Heidelberg-Fachhochschule Heilbronn, Studiengang Medizinische Informatik (1992)
- 124 **Rupprecht, B.**  
Entwurf und Realisierung der Inferenzkomponente eines wissensbasierten Systems am Beispiel des galenischen Entwicklungs-Systems Heidelberg (GSH)  
Diplomarbeit, Heidelberg -Fachhochschule Heilbronn, Studiengang Medizinische Informatik (1992)
- 125 **Rupprecht, B.**  
Konzeption und Realisierung eines wissensbasierten Systems für die galenische Produktformulierung am Beispiel des galenischen Entwicklungs-Systems Heidelberg  
Dissertation, Heidelberg, Institut für medizinische Biometrie und Informatik (1995)
- 126 **Frank, J.**  
Sensitivitätsanalyse in wissensbasierten Konstruktionssystemen  
Dissertation, Heidelberg, Institut für medizinische Biometrie und Informatik (1998)
- 127 **Fuchs, S.**  
Systematik der Rezepturentwicklung von i.v.-, i.m.- und s.c.-Injektionslösungen auf wässriger Basis als Grundlage für ein wissensbasiertes System  
Dissertation, Heidelberg (1995)
- 128 **Schmelmer, V.**  
Systematik der Entwicklung von Pulvermischungen in Hartgelatine kapseln als Grundlage für ein wissensbasiertes System  
Dissertation, Heidelberg (1995)
- 129 **Sonaglio, D.; Bataille, B.; Terol, A.; Jacob, M.; Pauvert, B.; Cassanas, G.**  
Physical characterization of two types of microcrystalline cellulose and feasibility of microspheres by extrusion/spheronisation  
*Drug Dev. Ind. Pharm.* 21 (1995), Nr. 5, S. 537-547
- 130 **Sirca, J.; Kerc, J.; Srcic, S.; Kofler, B.**  
Preparation of neutral and ketoprofen pellets by extrusion/spheronisation technology  
*Proc. 1. World Meeting APGI/APV Budapest* (1995), S. 369-370

- 131 **Bataille, B.; Amourdedieu, A.; Sonaglio, D.; Terol, A.; Cassanas, G.; Jacob, M.; Puech, A.**  
Preformulation in Extrusion-Spheronisation: Study of the behaviour of two cellulose derivatives  
*PTC Barcelona* (1995), S. 185-193
- 132 **Sonaglio, D.; Bataille, B.; Ortigosa, C.; Jacob, M.**  
Factorial design in the feasibility of producing Microcel MC 101 pellets by extrusion/spheronization  
*Int. J. Pharm.* 115 (1995), S. 53-60
- 133 **Gamlen, M.J.; Eardley, C.**  
Continuous extrusion using a Baker Perkins MP 50 (Multipurpose) extruder  
*Drug Dev. Ind. Pharm.* 12 (1986), S. 1701-1713
- 134 **Rowe, R.C.**  
Spheronization: an novel pill-making process?  
*Pharm. Int.* (1985), Nr. 5, S. 119-123
- 135 **Dietrich, R.; Brausse, R.**  
Erste Erfahrungen und Validierungsversuche an einem neu entwickelten GMP-gerechten und instrumentierten Pharma-Extruder  
*Pharm. Ind.* 50 (1988), Nr. 10, S. 1179-1186
- 136 **Newton, J.M.; Chapman, S.R.; Rowe, R.C.**  
The assessment of the scale-up performance of the extrusion/ spheronistaion process  
*Int. J. Pharm.* 120 (1995), S. 95-99
- 137 **Lindner, H.; Kleinebudde, P.**  
Anwendung der automatischen Bildanalyse zur Charakterisierung von Pellets  
*Pharm. Ind.* 55 (1993), Nr. 7, S. 694-701
- 138 **Lövgren, K.; Lundberg, P.J.**  
Determination of Sphericity of Pellets prepared by Extrusion/Spheronisation and the Impact of some Process Parameters  
*Drug Dev. Ind. Pharm.* 15 (1989), Nr. 14-16, S. 2375-2392
- 139 **Zingerman, J.P.; Mehta, S.C.; Salter, J.M.; Radebaugh, G.W.**  
Validation of a computerized image analysis system for particle size determination - Pharmaceutical applications  
*Int. J. Pharm.* 88 (1992), S. 303-312
- 140 **Prasad, K.P.P.; Wan, L.S.C.**  
Measurement of the particle size of tablet excipients with the aid of video recording  
*Pharm. Res.* 4 (1987), Nr. 6, S. 504-508
- 141 **Eriksson, M.; Alderborn, G.; Nyström, C.; Podczeck, F.; Newton, J.M.**  
Comparison between and evaluation of some methods for the assessment of the sphericity of pellets  
*Int. J. Pharm.* (1997), Nr. 148, S. 149-154

- 142 **Podczeck, F.; Rahman, S.R.; Newton, J.M.**  
Evaluation of a standardised procedure to assess the shape of pellets using image analysis  
*Int. J. Pharm.* 192 (1999), S. 122-138
- 143 **Önay-Basaran, S.; Olsen, J.L.**  
Comparison of the dissolution characteristics of long-acting quinacrine hydrochloride pellets using basket, paddle and continuous flow methods III  
*Drug Dev. Ind. Pharm.* 12 (1986), Nr. 3, S. 431-441
- 144 **Nürnberg, E.; Wunderlich, J.**  
Vereinfachung der Rezepturoptimierung für Extrusionsprozesse bei der Pelletherstellung  
*Pharm. Ind.* 58 (1996), Nr. 7, S. 653-658
- 145 **Landin, M.; Rowe, R.C.; York, P.**  
Characterization of wet powder masses with a mixer torque rheometer: 3. Nonlinear effects of shaft speed and sample weight  
*J. Pharm. Sci.* 84 (1995), Nr. 5, S. 557-560
- 146 **Rowe, R.C.; Sadeghnejad, G.R.**  
The rheology of microcrystalline cellulose powder / water mixes - measurement using a mixer torque rheometer  
*Int. J. Pharm.* 38 (1987), S. 227-229
- 147 **Hancock, B.C.; York, P.; Rowe, R.C.; Parker, M.D.**  
Characterization of wet masses using a mixer torque rheometer: 1. Effect of instrument geometry  
*Int. J. Pharm.* 76 (1991), S. 239-245
- 148 **Hancock, B.C.; York, P.; Rowe, R.C.**  
Characterization of wet masses using a mixer torque rheometer: 2. Mixing kinetics  
*Int. J. Pharm.* 83 (1992), S. 147-153
- 149 **Luukkonen, P.; Schaefer, T.; Hellén, L.; Juppo, A.M.; Yliruusi, J.**  
Rheological characterization of microcrystalline cellulose and silicified microcrystalline cellulose wet masses using a mixer torque rheometer  
*Int. J. Pharm.* 188 (1999), S. 181-192
- 150 **Baert, L.; Vermeersch, H.; Remon, J.P.; Smeyers-Verbeke, J.; Massart, D.L.**  
Study of parameters important in the spheronisation process  
*Int. J. Pharm.* 96 (1993), S. 225-229
- 151 **Baert, L.; Fanara, D.; Remon, J.P.; Massart, D.L.**  
Correlation of extrusion forces, raw materials and sphere characteristics  
*J. Pharm. Pharmacol.* 44 (1992), S. 676-678
- 152 **Law, M.F.L.; Deasy, P.B.**  
Use of canonical and other analyses for the optimization of an extrusion-spheronization process for indomethacin  
*Int. J. Pharm.* (1997), Nr. 146, S. 1-9

- 153 **Law, M.F.L.; Deasy, P.B.**  
Use of hydrophilic polymers with microcrystalline cellulose to improve extrusion-spheronization  
*Eur. J. Pharm. Biopharm.* 45 (1998), S. 57-65
- 154 **Gazzangia, A.; Sangalli, M.E.; Bruni, G.; Zema, L.; Vecchio, C.; Giordano, F.**  
The use of  $\beta$ -Cyclodextrin as a pelletization agent in the extrusion/spheronization process  
*Drug Dev. Ind. Pharm.* 24 (1998), Nr. 9, S. 869-873
- 155 **Lustig-Gustafsson, C.; Kaur Johal, H.; Podczek, F.; Newton, J.M.**  
The influence of water content and drug solubility on the formulation of pellets by extrusion and spheronisation  
*Eur. J. Pharm. Sci* 8 (1999), S. 147-152
- 156 **Sousa, J.J.; Sousa, A.; Podczek, F.; Newton, J.M.**  
Factors influencing the physical characteristics of pellets obtained by extrusion-spheronization  
*Int. J. Pharm.* 232 (2002), S. 91-106
- 157 **Malinowski, H.J.; Smith, W.E.**  
Use of factorial design to evaluate granulations prepared by spheronisation  
*J. Pharm. Sci.* 64 (1975), Nr. 10, S. 1688-1692
- 158 **Hasznos, L.; Langer, I.; Gyarmathy, M.**  
Some factors influencing pellet characteristics made by an extrusion/ spheronisation process-Part I) Effects on size characteristics and moisture content decrease of pellets  
*Drug Dev. Ind. Pharm.* 18 (1992), Nr. 4, S. 409-437
- 159 **Pinto, J.F.; Buckton, G.; Newton, J.M.**  
The influence of four selected processing and formulation factors on the production of Spheres by extrusion and spheronisation  
*Int. J. Pharm.* 83 (1992), S. 187-196
- 160 **Sousa, J.J.; Sousa, A.; Podczek, F.; Newton, J.M.**  
Influence of process conditions on drug release from pellet  
*Int. J. Pharm.* 144 (1996), S. 159-169
- 161 **Lustig, Ch.; Podczek, F.; Newton, J.M.**  
The influence of the properties of drug on the preparation of spherical pellets by extrusion/spheronisation  
*Proc. 1. World Meeting APGI/APV Budapest* (1995), S. 349-350
- 162 **Tomer, G.; Podczek, F.; Newton, J.M.**  
The influence of type and quantity of model drug on the extrusion / spheronization of mixtures with microcrystalline cellulose: II. Spheronization parameters  
*Int. J. Pharm.* 231 (2002), S. 107-119
- 163 **Lindner, H.; Kleinebudde, P.**  
Use of Powdered Cellulose for the Production of Pellets by Extrusion/Spheronisation  
*J. Pharm. Pharmacol.* 46 (1994), S. 2-7

- 164 **Umprayn, K.; Chitropas, P.; Amarekajorn, S.**  
Influence of process variables on physical properties of the pellets using extruder and spheronizer  
*Drug Dev. Ind. Pharm.* 25 (1999), Nr. 1, S. 45-61
- 165 **Boutell, S.; Newton, J.M.; Bloor, J.R.; Hayes, G.**  
The influence of liquid binder on the liquid mobility and preparation of spherical granules by the process of extrusion / spheronization  
*Int. J. Pharm.* 238 (2002), S. 61-76
- 166 **Harrison, P.J.; Newton, J.M.; Rowe, R.C.**  
The application of capillary rheometry to the extrusion of wet powder masses  
*Int. J. Pharm.* 35 (1987), S. 235-242
- 167 **Chohan, R.K.; Newton, J.M.**  
Analysis of extrusion of some wet powder masses used in extrusion / spheronisation  
*Int. J. Pharm.* 131 (1996), S. 201-207
- 168 **Delalonde, M.; Bataille, B.; Baylac, G.; Maurice, J.; Sabatier, R.**  
Definition of indices for the mechanical design of wet powders: Application to the study of a natural polymer, microcrystalline cellulose  
*Int. J. Pharm.* (1997), Nr. 146, S. 159-165
- 169 **Luukkonen, P.; Newton, J.M.; Podczec, 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.* 216 (2001), S. 147-157
- 170 **Tomer, G.; Newton, J.M.**  
Water movement evaluation during extrusion of wet powder masses by collecting extrudate fractions  
*Int. J. Pharm.* 182 (1999), S. 71-77
- 171 **Rough, S.L.; Bridgwater, J.; Wilson, D.I.**  
Effects of liquid phase migration on extrusion of microcrystalline cellulose pastes  
*Int. J. Pharm.* 204 (2000), S. 117-126
- 172 **Tomer, G.; Mantle, M.D.; Gladden, L.F.; Newton, J.M.**  
Measuring water distribution in extrudates using magnetic resonance imaging (MRI)  
*Int. J. Pharm.* 189 (1999), S. 19-28
- 173 **Heng, P.W.S.; Wan, L.S.C.; Ling, B.L.**  
Assessment of powder cohesiveness in spheronisation studies  
*Int. J. Pharm.* 116 (1995), S. 119-123
- 174 **Shah, R.D.; Kabadi, M.; Pope, D.G.; Augsburger, L.L.**  
Physico-Mechanical Characterisation of the Extrusion-Spheronisation Process - 2)  
Rheological Determinants for Successful Extrusion and Spheronisation  
*Pharm. Res.* 12 (1995), Nr. 4, S. 496-507

- 175 **Heng, P.W.S.; Staniforth, J.N.**  
The effect of moisture on the cohesive properties of microcrystalline cellulose  
*J. Pharm. Pharmacol.* 40 (1988), S. 360-362
- 176 **Staniforth, J.N.; Baichwal, A.R.; Hart, J.P.; Heng, P.W.S.**  
Effect of addition of water on the rheological and mechanical properties of microcrystalline celluloses  
*Int. J. Pharm.* 41 (1988), S. 231-236
- 177 **Tuleu, C.; Chaumeil, J.C.**  
Small-scale characterization of wet powder masses suitable for extrusion-spheronization  
*Drug Dev. Ind. Pharm.* 24 (1998), Nr. 5, S. 423-429
- 178 **Elbers, J.A.C.; Bakkenes, H.W.; Fokkens, J.G.**  
Effect of amount and composition of granulation liquid on mixing, extrusion and spheronisation  
*Drug Dev. Ind. Pharm.* 18 (1992), Nr. 5, S. 501-517
- 179 **Li, J.X.; Zhou, Y.; Yu, X.; Odidi, I.; Odidi, A.**  
Characterization of wet masses of pharmaceutical powders by triaxial compression  
*J. Pharm. Sci.* 89 (2000), Nr. 2, S. 178-190
- 180 **Fielden, K.E.; Newton, J.M.; O'Brien, P.; Rowe, R.C.**  
Thermal Studies on the Interaction of Water and Microcrystalline Cellulose  
*J. Pharm. Pharmacol.* 40 (1988), S. 674-678
- 181 **Leuenberger, H.** in: Martin - Physikalische Pharmazie  
Die Befeuchtung von Pulverhaufwerken zur Granulatherstellung  
4. Aufl., Wiss. Verlagsgesellschaft (2002), S. 656-662
- 182 **Kleinebudde, P.**  
Shrinking and swelling properties of pellets containing microcrystalline cellulose and low substituted hydroxypropylcellulose: I) Shrinking properties  
*Int. J. Pharm.* 109 (1994), S. 209-219
- 183 **Wan, L.S.C.; Heng, P.W.S.; Liew, C.V.**  
Spheronisation conditions on spheroid shape and size  
*Int. J. Pharm.* 96 (1993), S. 59-65
- 184 **Fielden, K.E.; Newton, J.M.; Rowe, R.C.**  
The influence of lactose particle size on spheronization of extrudate processed by a ram extruder  
*Int. J. Pharm.* 81 (1992), S. 205-224
- 185 **Hellén, L.; Yliruusi, J.; Kristofferson, E.**  
Process variables of instant granulator and spheroniser: - II) Size and size distribution of pellets  
*Int. J. Pharm.* 96 (1993), S. 205-216

- 186 **Chariot, M.; Francès, J.; Lewis, G.A.; Mathieu, D.; Phan Tan Luu, R.; Stevens, H.N.E.**  
A factorial approach to process variables of extrusion-spheronisation of wet powder masses  
*Drug Dev. Ind. Pharm.* 13 (1987), Nr. 9-11, S. 1639-1649
- 187 **Perez, J.P.; Rabiskova, M.**  
Influence of the drying technique on theophylline pellets prepared by extrusion-spheronization  
*Int. J. Pharm.* 242 (2002), S. 349-351
- 188 **Kleinebudde, P.**  
Shrinking and swelling properties of pellets containing microcrystalline cellulose and low substituted hydroxypropylcellulose: II) Swelling properties  
*Int. J. Pharm.* 109 (1994), S. 221-227
- 189 **Hellén, L.; Yliruusi, J.**  
Process variables of instant granulator and spheroniser - III) Shape and shape distribution of pellets  
*Int. J. Pharm.* 96 (1993), S. 217-223
- 190 **Chapman, S.R.; Rowe, R.C.; Newton, J.M.**  
Characterisation of the sphericity of particles by the one plane critical stability  
*J. Pharm. Pharmacol.* 40 (1988), S. 503-505
- 191 **Hellén, L.; Yliruusi, J.; Merkkü, P.; Kristofferson, E.**  
Process variables of instant granulator and spheroniser: - I) Physical properties of granules, extrudates and pellets  
*Int. J. Pharm.* 96 (1993), S. 197-204
- 192 **Pinto, J.F.; Buckton, G.; Newton, J.M.**  
A relationship between surface free energy and polarity data and some physical properties of spheroids  
*Int. J. Pharm.* 118 (1995), S. 95-101
- 193 **FMC**  
Production of Avicel MCC Spheres  
*Firmenprospekt* (1995),
- 194 **Santos, H.; Veiga, F.; Pina, M.; Podczek, F.; Sousa, J.J.**  
Physical properties of chitosan pellets produced by extrusion-spheronization: influence of formulation variables  
*Int. J. Pharm.* 246 (2002), S. 153-169
- 195 **Chatlapalli, R.; Rohera, B.D.**  
Physical characterization of HPMC and HEC and investigation of their use as pelletization aids  
*Int. J. Pharm.* 161 (1998), S. 179-193

- 196 **Schröder, M.; Kleinebudde, P.**  
Structure of disintegrating pellets with regard to fractal geometry  
*Pharm. Res.* 11 (1995), Nr. 12, S. 1694-1700
- 197 **Leuenberger, H.** in: Martin - Physikalische Pharmazie  
Freigabe aus Matrices  
4. Aufl., Wiss. Verlagsgesellschaft (2002), S. 390-396
- 198 **O'Connor, R.E.; Schwartz, J.B.**  
Drug release mechanism from a microcrystalline cellulose pellet system  
*Pharm. Res.* 10 (1993), Nr. 3, S. 356-361
- 199 **Bonny, J.D.; Leuenberger, H.**  
Determination of fractal dimensions of matrix-type solid dosage forms and their relation with drug dissolution kinetics  
*Eur. J. Pharm. Biopharm.* 39 (1993), Nr. 1, S. 31-37
- 200 **Leuenberger, H.; Leu, R.; Bonny, J.D.**  
Application of percolation theory and fractal geometry to tablet compaction  
*Drug Dev. Ind. Pharm.* 18 (1992), Nr. 6+7, S. 723-766
- 201 **Carstensen, J.T.; Franchini, M.**  
The use of fractal geometry in pharmaceutical systems  
*Drug Dev. Ind. Pharm.* 19 (1993), Nr. 1+2, S. 85-100
- 202 **Thibert, R.; Akbarieh, M.; Tawashi, R.**  
Application of fractal dimension to the study of the surface ruggedness of granular solids and excipients  
*J. Pharm. Sci.* 77 (1988), Nr. 8, S. 724-726
- 203 **Holgado, M.A.; Fernandez-Hervaz, M.J.; Fernandez-Arevalo, M.; Rabasco, A.M.**  
Use of fractal dimensions in the study of excipients: application to the characterization of modified lactoses  
*Int. J. Pharm.* 121 (1995), S. 187-193
- 204 **Fernandez-Hervaz, M.J.; Holgado, M.A.; Rabasco, A.M.; Fini, A.**  
Use of fractal geometry on the characterization of particles morphology: application to the diclofenac hydroxyethylpyrrolidone salt  
*Int. J. Pharm.* 108 (1994), S. 187-194
- 205 **Melia, C.D.; Wilding, I.R.; Khan, K.A.**  
Changes in drug distribution and internal structure of oral pellet systems during in vitro dissolution: Cryogenic scanning electron microscopy and X-ray microanalysis  
*Pharm. Tech.* (1992), Nr. 3, S. 56-64
- 206 **Ghali, E.S.; Klinger, G.H.; Schwartz, J.B.**  
Modified drug release from beads prepared with combinations of two grades of microcrystalline cellulose  
*Drug Dev. Ind. Pharm.* 15 (1989), Nr. 9, S. 1455-1473

- 207 **O'Connor, R.E.; Schwartz, J.B.**  
Spheronization II: Drug release from drug-diluent mixtures  
*Drug Dev. Ind. Pharm.* 11 (1985), Nr. 9-10, S. 1837-1857
- 208 **Herman, J.; Remon, J.P.; Lefebvre, R.; Bogaert, M.; Klinger, G.H.; Schwartz, J.B.**  
The Dissolution Rate and Bioavailability of Hydrochlorothiazide in Pellet Formulations  
*J. Pharm. Pharmacol.* 40 (1988), S. 157-160
- 209 **Schröder, M.; Kleinebudde, P.**  
Influence of formulation parameters on dissolution of propyphenazone pellets  
*Eur. J. Pharm. Biopharm.* 41 (1995), Nr. 6, S. 382-387
- 210 **Funck, J.A.B.; Schwartz, J.B.; Reilly, W.J.; Ghali, E.S.**  
Binder effectiveness for beads with high drug levels  
*Drug Dev. Ind. Pharm.* 17 (1991), Nr. 9, S. 1143-1156
- 211 **Eerikäinen, S.; Lindqvist, A.S.**  
The behaviour of various fillers in spheronized uncoated and film-coated granules containing slightly water-soluble indomethacin  
*Int. J. Pharm.* 75 (1991), S. 181-192
- 212 **Sousa, J.J.; Sousa, A.; Moura, M.J.; Podczeck, F.; Newton, J.M.**  
The influence of core materials and film coating on the drug release from coated pellets  
*Int. J. Pharm.* 233 (2002), S. 111-122
- 213 **Mehta, K.A.; Kislalioglu, M.S.; Phuapradit, W.; Malick, A.W.; Shah, N.H.**  
Release performance of a poorly soluble drug from a novel, Eudragit-based multi-unit erosion matrix  
*Int. J. Pharm.* 213 (2001), S. 7-12
- 214 **Goskonda, S.R.; Hileman, G.A.; Upadrashta, S.M.**  
Controlled release pellets by extrusion-spheronisation  
*Int. J. Pharm.* 111 (1994), S. 89-97
- 215 **Krogars, K.; Heinämäki, J.; Vesalahti, J.; Marvola, M.; Antikainen, O.; Yliruusi, J.**  
Extrusion-spheronization of pH-sensitive polymeric matrix pellets for possible colonic drug delivery  
*Int. J. Pharm.* 199 (2000), S. 187-194
- 216 **Vervaet, C.; Baert, L.; Remon, J.P.**  
Enhancement of in vitro drug release by using polyethylene glycol 400 and PEG-40 hydrogenated castor oil in pellets made by extrusion/spheronisation  
*Int. J. Pharm.* 108 (1994), S. 207-212

- 217 **Neau, S.H.; Chow, M.Y.; Durrani, M.J.**  
Fabrication and characterization of extruded and spheronized beads containing Carbopol 974P, NF resin  
*Int. J. Pharm.* 131 (1996), S. 47-55
- 218 **Neau, S.H.; Chow, M.Y.; Hileman, G.A.; Durrani, M.J.; Gheyas, F.; Evans, B.A.**  
Formulation and process considerations for beads containing Carbopol 974P, NF resin made by extrusion-spheronization  
*Int. J. Pharm.* 199 (2000), S. 129-140
- 219 **Bianchini, R.; Bruni, G.; Gazzangia, A.; Vecchio, C.**  
Influence of extrusion-spheronisation processing on the physical properties of d-Indobufen pellets containing pH-adjusters  
*Drug Dev. Ind. Pharm.* 18 (1992), Nr. 14, S. 1485-1503
- 220 **Jachowicz, R.; Nürnberg, E.; Pieszczek, B.; Kluczykowska, B.; Maciejewska, A.**  
Solid dispersion of ketoprofen in pellets  
*Int. J. Pharm.* 206 (2000), S. 13-21
- 221 **Schröder, M.; Kleinebudde, P.**  
Structure and pharmaceutical properties of pellets, effect of the granulation liquid  
*Proc. 1. World Meeting APGI/APV Budapest* (1995), S. 341-342
- 222 **Hellén, L.; Bohm, K.; Merkkü, P.; Yliruusi, J.**  
Pelletisation of water insoluble ibuprofen: effect of particle size of ibuprofen and amount of granulation liquid on the properties of pellets  
*PTC Barcelona* (1995), S. 604-608
- 223 **Hellén, L.; Yliruusi, J.; Mannermaa, J.P.; Merkkü, P.**  
Effect of the amount of granulation liquid and particle size on the properties of ibuprofen pellets made in a Nica Pelletizer  
*Pharm. Res.* 12 (1995), Nr. 9, S. 189
- 224 **Chopra, R.; Alderborn, G.; Podczek, F.; Newton, J.M.**  
The influence of pellet shape and surface properties on the drug release from uncoated and coated pellets  
*Int. J. Pharm.* 239 (2002), S. 171-178
- 225 **Zhang, G.; Schwartz, J.B.; Schnaare, R.L.**  
Effects of spheronisation technique on drug release from uncoated beads  
*Drug Dev. Ind. Pharm.* 16 (1990), Nr. 7, S. 1171-1184
- 226 **Bug, J.**  
Prozeßsteuerung bei Pelletherstellung und Coating  
*APV Seminar* (1994),
- 227 **Barrau, J.P.; Bataille, B.; Jacob, M.**  
The Influence of Spheronizer Load in Extrusion/Spheronisation  
*Pharm. Techn. Intern.* 9 (1993), S. 66-70

- 
- 228 **Juppo, A.M.; Hellén, L.; Pullinen-Strander, V.; Kalsta, K.; Yliruusi, J.; Kristoffersson, E.**  
Application of mercury porosimetry in evaluation of extrusion-spheronisation process  
*Eur. J. Pharm. Biopharm.* 44 (1997), S. 205-214
- 229 **Kleinebudde, P.; Nymo, L.**  
Homogeneous pellets of binary mixtures, comparison between extruder/spheronizer and high-shear mixer  
*Proc. 1. World Meeting APGI/APV Budapest* (1995), S. 343-344
- 230 **Dyer, A.M.; Khan, K.A.; Aulton, M.E.**  
Effect of the drying method on the mechanical and drug release properties of pellets prepared by extrusion-spheronisation  
*Drug Dev. Ind. Pharm.* 20 (1994), Nr. 20, S. 3045-3068