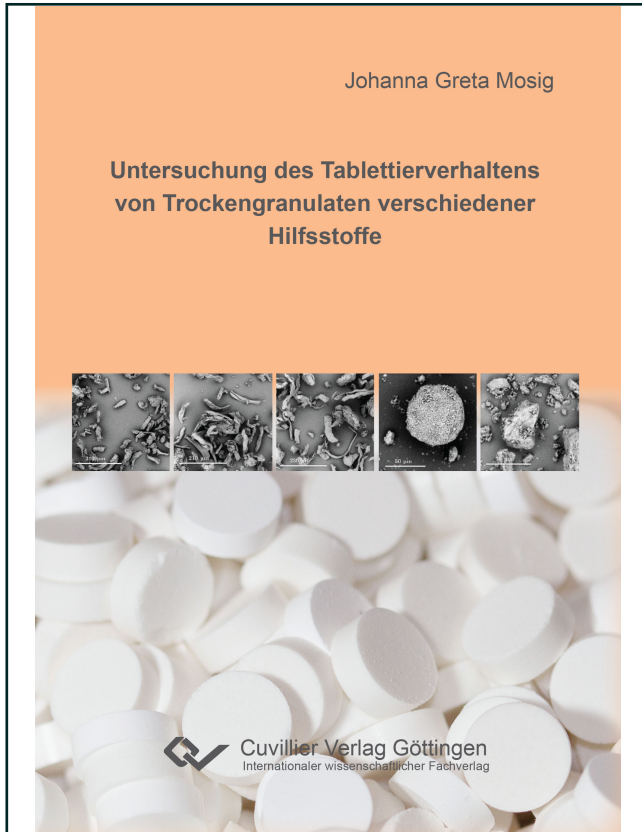




Johanna Mosig (Autor)
**Untersuchung des Tablettierverhaltens von
Trockengranulaten verschiedener Hilfsstoffe**



<https://cuvillier.de/de/shop/publications/7061>

Copyright:
Cuvillier Verlag, Inhaberin Annette Jentsch-Cuvillier, Nonnenstieg 8, 37075 Göttingen,
Germany
Telefon: +49 (0)551 54724-0, E-Mail: info@cuvillier.de, Website: <https://cuvillier.de>

1 Einleitung

1.1 Granulierung

1.1.1 Allgemeines

Bei der Granulierung werden aus feinem Pulver gröbere Agglomerate erzeugt. Es handelt sich somit um einen Prozess der Korngrößenvergrößerung, wobei die Partikel durch physikalische Kräfte untereinander oder durch Bindemittelbrücken zusammengehalten werden. Granulate können bereits die eigentliche Darreichungsform darstellen, in der Regel dienen sie aber als Zwischenprodukte bei der Herstellung anderer Darreichungsformen, wie Tabletten und Kapseln. Weisen die Pulver nicht die für eine Weiterverarbeitung nötigen Eigenschaften auf, so können diese durch die Granulierung verändert werden.

Ein wichtiger Aspekt ist die Verbesserung der Fließfähigkeit (von Eggelkraut-Gottanka et al., 2002). Durch die höhere Masse der Partikel erhöht sich die Gewichtskraft und fließbehindernde Haftkräfte können überwunden werden. Des Weiteren wird durch die Überführung des feinen Ausgangsmaterials in größere Partikel die Staubneigung des Materials verringert und so, in Abhängigkeit vom verwendeten Granulierverfahren, staubfreies bzw. staubarmes Granulat hergestellt (Rumpf, 1958). Im pharmazeutischen Bereich ist dies bei Verwendung hochaktiver Arzneistoffe ein wichtiger Punkt, da das toxikologische Gefahrenpotential bei der Handhabung dieser Materialien verringert wird. Gegenüber den Ausgangsmaterialien weisen Granulate eine höhere Schüttdichte auf (Rumpf, 1958), was das Lagervolumen verringert und durch geringere Lufteinschlüsse den Tablettierprozess erleichtern kann (Serno et al., 2007). Durch die Erzeugung permanenter Agglomerate aus Arznei- und Hilfsstoffen wird zudem die Segregationstendenz reduziert (Kristensen und Schaefer, 1987), so dass sich die Verteilung der Bestandteile während Lagerung, Transport und Weiterverarbeitung nicht verändert und für weitere Prozessschritte idealerweise homogene Mischungen vorliegen. Dadurch kann auch für niedrig dosierte Arzneistoffe eine akzeptable Gleichförmigkeit des Gehaltes erhalten werden (Hausman, 2004).

Insgesamt wird so durch Granulierung die Handhabung von Schüttgütern verbessert. Darüber hinaus wird in Abhängigkeit vom Granulierverfahren die Verpressbarkeit der Materialien erhöht, was die Weiterverarbeitung in Tabletten ermöglicht und vereinfacht (Juppo et al., 1995).

Bei der Herstellung von Granulaten können drei wesentliche Methoden unterschieden werden: Feucht-, Schmelz- und Trockengranulierung. Je nach verwendetem Verfahren

unterscheiden sich die Haftmechanismen der Agglomeration und die Eigenschaften der Granulate. Die Feuchtgranulierung stellt dabei die am häufigsten verwendete Methode dar (Augsburger und Vuppala, 1997). Hierbei werden entweder Lösungsmittel oder Bindemittellösungen als Granulierflüssigkeit verwendet, die die Agglomeration bewirken. Die Befeuchtung der Granulate kann in verschiedenen Geräten erfolgen, wobei häufig Schnellmischer oder Wirbelschichtgeräte verwendet werden (Faure et al., 2001). Bei der Verwendung von Schnellmischern erfolgt die Befeuchtung des Materials und anschließende Trocknung der Granulate in unterschiedlichen Geräten. Im Schnellmischer kommt es durch rotierende Mischwerkzeuge zu einer permanenten Bewegung des Materials, auf welches die Granulierflüssigkeit aufgesprüht wird. Durch die Rotation verdichten sich die bereits agglomerierten, feuchten Partikel. Hierbei kann Flüssigkeit austreten und eine weitere Agglomeration, auch ohne erneute Flüssigkeitszugabe, bewirken. Im Anschluss an die Granulierung erfolgt vor der Trocknung häufig noch eine Feuchtsiebung, um Granulate gewünschter Partikelgröße zu erhalten. Im Anschluss daran wird die Flüssigkeit weitgehend entfernt, wobei die Trocknung häufig in Wirbelschichtgeräten erfolgt. Neben der Trocknung von feuchten Granulaten können Wirbelschichtgeräte auch allein zur Herstellung von Granulaten verwendet werden. Dabei wird die Granulierflüssigkeit in das fluidisierte Pulverbett eingesprüht und ein Teil der Trocknung findet simultan während der Granulierung statt. Die Haupttrocknung erfolgt nach dem Sprühstopp direkt im Anschluss im Gerät. Durch die Verwendung von Flüssigkeiten für die Agglomeration von Partikeln kann es allerdings zu Arzneistoffzersetzungen, zum Beispiel durch Hydrolyse, kommen (Jørgensen et al., 2002; Gift et al., 2009).

Bei der Schmelzgranulierung dienen solche Materialien als Binder, die bei relativ geringen Temperaturen schmelzen oder erweichen und sich bei Abkühlung auf Raumtemperatur verfestigen. Polyethylenglykole, Wachse oder Stearinsäure werden hierfür häufig als Binder eingesetzt (Schaefer et al., 1990). Ebenso wie bei der Feuchtgranulierung werden hier Schnellmischer verwendet, wobei die Binder entweder in geschmolzener Form aufgesprüht werden oder direkt im Prozess, durch Reibungs- oder extern zugeführte Wärme, schmelzen bzw. erweichen und zur Agglomeration der Partikel führen. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur und der Verfestigung der Binder entstehen feste Granulate.

Im Gegensatz zu den beiden anderen Verfahren wird bei der Trockengranulierung ohne flüssige bzw. erweichte Bestandteile gearbeitet und die Haftkräfte durch auf das Material angewendeten Druck erzeugt. Im folgenden Abschnitt wird näher auf diesen Prozess eingegangen.

1.1.2 Trockengranulierung

Trockengranulierung wird in der Lebensmittel-, Chemie-, Agrar- und Stahlindustrie angewendet. Auch in der Pharmaindustrie wird die Trockengranulierung seit den späten 40er Jahren des letzten Jahrhunderts verwendet, wobei das Interesse an diesem Agglomerationsprozess in den letzten Jahren deutlich gewachsen ist (Miller, 2005). Der Anstieg der Entwicklung von Arzneistoffen, die chemische Instabilitäten zeigen, führt dazu, dass Feuchtgranulierung häufig nicht problemlos durchführbar ist. Durch die Abwesenheit von Wasser und Lösungsmitteln und das Entfallen von Trocknungsschritten ermöglicht die Trockengranulierung die Agglomeration von feuchtigkeitsempfindlichen und thermolabilen Stoffen (Kleinebudde, 2004). Der entfallende Trocknungsschritt bedingt, dass das Verfahren zeit-, energie- und damit auch kostensparend ist.

Die Herstellung von Trockengranulaten kann auf zwei unterschiedlichen Wegen erfolgen: *slugging* oder Walzenkompaktierung. Beim sogenannten *slugging* werden aus dem pulverförmigen Material durch Verpressen große Tablettenrohlinge, sogenannte *slugs*, produziert, welche in einem weiteren Schritt zu Granulaten gewünschter Partikelgröße vermahlen werden. Im deutschsprachigen Raum wird dieser Prozess häufig auch als Brikettierung bezeichnet und die Tablettenrohlinge entsprechend als Briketts benannt. Der Prozess beinhaltet jedoch zahlreiche Nachteile. Die Herstellung erfolgt chargenweise, der Durchsatz pro Stunde ist gering, die Prozesskontrolle ist schwierig und für die Herstellung und Lagerung wird viel Fläche benötigt (Miller, 2005). Dies führte dazu, dass nach den 1970er Jahren diese Herstellung von Trockengranulaten an Bedeutung verloren hat und die Walzenkompaktierung heute das am häufigsten verwendete Verfahren für die Trockengranulierung ist und für die Neuentwicklung von Formulierungen verwendet wird.

Bei der Walzenkompaktierung handelt es sich um einen kontinuierlichen Prozess. Durch kontinuierliche Granulierung können Produktionskosten gesenkt und die Prozesseffektivität erhöht sowie die Flexibilität der Produktionskapazitäten verbessert werden, so dass das Interesse für derartige Prozesse in der Pharmaindustrie ansteigt (Vervaet und Remon, 2005). Während der Walzenkompaktierung wird das Material, entweder durch Schwerkraft oder mit Hilfe von Schnecken, in einen zwischen zwei gegenläufig rotierenden Walzen befindlichen Spalt transportiert. In diesem kommt es durch die von den Walzen übertragene Kraft zur Verdichtung des Materials und das pulverförmige Ausgangsmaterial wird zu einem Presskörper kompaktiert. In Abhängigkeit von der Walzenoberfläche können unterschiedliche Komprimat erzeugt werden. Profilwalzen führen zu Briketts, während grandierte oder glatte Walzen ein bandförmiges Komprimat, die sogenannte Schülpe, erzeugen. Diese Komprimat werden anschließend in einem weiteren Schritt durch ein Sieb trockengranuliert. Die Übersetzung von *slugs* mit dem deutschen Wort Briketts ist

im Fall der Trockengranulierung unglücklich gewählt, da auch, wie oben beschrieben, durch Walzenkompaktierung Briketts erzeugt werden können.

Der Prozess der Walzenkompaktierung lässt sich in drei Bereiche unterteilen: Materialförderung, Kompaktierung und Granulierung (Shlieout et al., 2000). Diese drei Schritte sind prinzipiell bei allen Walzenkompaktoren vorzufinden, jedoch unterscheidet sich die Anordnung der Bauteile bei den verschiedenen Herstellern. Zum Beispiel kann die Granulierung auch separat, in einer nicht direkt im Kompaktor integrierten Granuliereinheit, erfolgen. Abbildung 1.1 zeigt den schematischen Aufbau des innerhalb dieser Arbeit verwendeten Walzenkompaktors, an dessen Beispiel der Prozess näher erläutert wird.

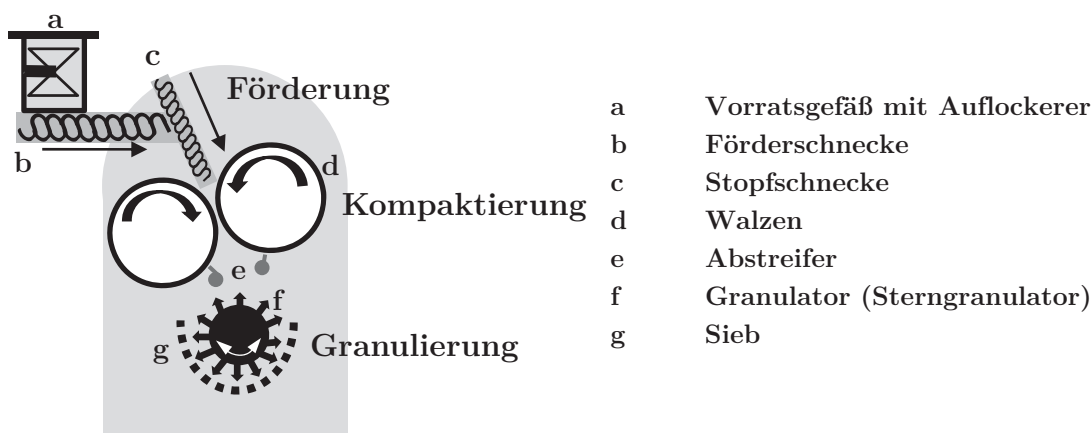


Abbildung 1.1: Aufbau des verwendeten Walzenkompaktors (Mini-Pactor 250/50, Firma Gerteis).

Das Pulver wird aus dem Vorratsgefäß mittels einer Förderschnecke Richtung Spalt transportiert. Im Vorratsgefäß befindet sich ein Auflockerer, welcher die Ausbildung von Pulverbrücken verhindert und so eine konstante Materialzufuhr ermöglicht. Der Transport durch Schnecken ermöglicht auch bei schlechtfließenden Materialien eine gleichmäßige Förderung. Eine schräg ausgerichtete Schnecke, die Stopfschnecke, befördert das Material anschließend in den Spalt zwischen den gegenläufigen Kompaktierwalzen. Dabei wird das Pulver vorverdichtet und entlüftet (Hervieu et al., 1994), wobei für eine bessere Entfernung der Luft zusätzlich noch ein Vakuum angelegt werden kann (Shlieout et al., 2000).

Reibungskräfte zwischen dem Material und der Oberfläche der Walzen sind für den Transport in den Walzenspalt verantwortlich. Mittels hydraulischer Maschinenbauteile kann die Kompaktierkraft, mit der das Material verdichtet wird, variiert werden. Diese wird meist als spezifische Kompaktierkraft pro Walzenbreite angegeben. Johanson (Johanson, 1965) entwickelte ein Modell, um das Einzugsverhalten des Materials in den Spalt und den dort auf das Material übertragenen Druck in Abhängigkeit von den Fließeigenschaften des Materials, Walzengröße, Walzenoberfläche, Spaltbreite und Förderdruck zu berechnen. Seitdem



wird das Verdichtungsverhalten des Materials im Spalt zwischen den Walzen untersucht und versucht das von Johanson aufgestellte Modell zu verbessern, um Aussagen über die auf das Material übertragenen Drücke zu treffen (Bindhumadhavan et al., 2005; Bi et al., 2014). Dabei wurden mittels instrumentierter Walzen Kompaktierdrücke bestimmt und mit denen, die durch das Modell berechnet wurden, verglichen. Dies zeigte, dass das Modell zu zu hohen Drücken führte und Korrekturen im Modell nötig sind (Bi et al., 2014). Neben dem Modell von Johanson gibt es solche, die auf der Finiten-Elemente-Methode (FEM) oder der Plattenmethode beruhen. Eine Übersicht dazu ist bei Dec et al. zu finden (Dec et al., 2003). Darüber hinaus wird auch durch Experimente an Tablettenpressen versucht Vorhersagen über die Vorgänge bei der Walzenkompaktierung und den übertragenen Druck zu treffen (Zinchuk et al., 2004; Patel et al., 2010; Peter et al., 2010).

Generell kann der Raum zwischen den Walzen in drei Zonen eingeteilt werden. In der Gleitzzone ist der auf das Material übertragene Druck gering (weniger als 0,1 MPa) und die Partikel ordnen sich um, wodurch sich das Material gering verdichtet. Nach Überschreiten des Einzugswinkels α wird das Material in der Verdichtungszone durch die von den Walzen übertragenen Kräfte verdichtet. Dadurch kommt es zu einem plastischen Verformen der Partikel bzw. zum Bruch. Innerhalb der Verdichtungszone nimmt die übertragene Kraft zu, bis sie am Neutralwinkel ihr Maximum erreicht. In der dritten Zone, der Extrusionszone, wird das Komprimat aus dem Spalt ausgetragen (Guigon und Simon, 2003). Dabei kann es zu einer elastischen Rückdehnung kommen, wodurch die Dicke der Schülpfen zunimmt.

Die Anordnung der Walzen im Kompaktor kann sich unterscheiden. Einige Maschinen weisen eine horizontale Anordnung auf, andere eine vertikale. Bei den Walzenkompaktoren der Firma Gerteis befinden sich die Walzen in einer 30° Position, so dass sowohl der Fluss von unkompaktiertem Material durch den Spalt reduziert ist als auch die Verweilzeiten des Materials im Spalt gleichmäßig verteilt sind (Shlieout et al., 2000). Das Durchrieseln von unkompaktiertem Material kann darüber hinaus durch die Verwendung von Abdichtungsvorrichtungen verringert werden. Eine Vielzahl der heutzutage verwendeten Walzenkompaktoren weisen eine bewegliche und eine feste Walze auf. Dadurch kommt es auch bei Schwankungen in der Materialzufuhr zu einer konstanten Kompaktierkraft. Allerdings kann auch die Änderung der Spaltbreite zu Veränderung der Schülpeneigenschaften, insbesondere der Porosität, führen. Um neben der Kompaktierkraft auch einen konstanten Spalt zu erhalten, muss das Material gleichmäßig in den Spalt befördert werden. Dafür können automatische Regelmechanismen, Spaltregler, verwendet werden (Shlieout et al., 2002). Hierbei wird die Spaltbreite gemessen und mit dem hinterlegten Sollwert abgeglichen. In Abhängigkeit vom Ergebnis wird die Umdrehungsgeschwindigkeit der Förderschnecke angepasst, so dass deren Geschwindigkeit bei zu großem Spalt reduziert, bei zu kleinem Spalt erhöht wird.

Durch die Verwendung von Abstreifern können die Schülpen, falls dies nicht spontan geschieht, von den Walzen gelöst und im Anschluss mit Hilfe eines Granulators zum Trockengranulat zerkleinert werden.

Unterschiedliche Prozesseinstellungen können die Walzenkompaktierung beeinflussen. Inghelbrecht et al. (Inghelbrecht et al., 1997) untersuchten den Einfluss der Walzenumdrehungsgeschwindigkeit, der Kompaktierkraft sowie der Umdrehungsgeschwindigkeiten der Förder- und Stopfschnecke auf die Friabilität und Partikelgrößenverteilung der Granulate. Dabei beeinflussten die Geschwindigkeit der Förderschnecke sowie die Kompaktierkraft die Granulateigenschaften am stärksten. In einer weiteren Studie fanden sie heraus, dass die Kompaktierkraft den größten Einfluss ausübt (Inghelbrecht und Remon, 1998a). Diese Beobachtung wurde von Wagner et al. (Wagner et al., 2013) bestätigt. Die Fließeigenschaften von Trockengranulaten aus Mannitol wurden am stärksten durch die spezifische Kompaktierkraft verändert, wobei auch ein geringer Einfluss der Spaltbreite gefunden wurde. Sheskey und Hendren fanden heraus, dass bei geringen Umdrehungsgeschwindigkeiten der Förderschnecke die Kompaktierkraft die Granulatausbeute signifikant beeinflusste (Sheskey und Hendren, 1999). Da verschiedene Umdrehungsgeschwindigkeiten der Schnecken und der Walzen zu unterschiedlichen Spaltbreiten führen, folgerten Shlieout et al., dass der Einfluss dieser Faktoren auf die Granulateigenschaften auf der Veränderung der Spaltbreite und damit der Schülpenporosität beruht (Shlieout et al., 2002). Bei konstantem Spalt wird daher die spezifische Kompaktierkraft die Eigenschaften der Trockengranulate am stärksten beeinflussen. Durch Unterschiede im Aufbau der Kompaktoren können aber die Einflüsse von z.B. Umdrehungsgeschwindigkeiten der Schnecken und Walzen, der Kompaktierkraft oder der Spaltbreite variieren.

Einige Vorteile der Trockengranulierung, insbesondere der Walzenkompaktierung, wurden bereits im Laufe dieses Kapitels erläutert. Die Walzenkompaktierung ermöglicht darüber hinaus noch eine einfache Maßstabsvergrößerung (*scale-up*). Durch längere Laufzeiten können entsprechend anderer kontinuierlicher Granulierverfahren die Produktionsmengen gesteigert werden. Darüber hinaus können die Walzenbreiten variiert werden, so dass bei gleichbleibendem Walzendurchmesser mit geringen Problemen beim *scale-up* zu rechnen ist.

Neben diesen zahlreichen Vorteilen weist die Trockengranulierung allerdings auch einige Nachteile auf. Der Prozess führt, je nach Prozesseinstellungen, zu einem hohen Feinanteil, der häufig als Partikel $< 100 \mu\text{m}$ definiert ist. Funakoshi et al. beschrieben, dass auch Feinanteile von bis zu 30 % erhalten werden (Funakoshi et al., 1977). Der Feinanteil führt dann wiederum zu einer unerwünschten Verschlechterung der Fließeigenschaften (Gamble et al., 2010). Für den Feinanteil kann zum einen das Durchrieseln von unkompaktiertem Material verantwortlich sein, zum anderen aber auch der Mahlvorgang der Schülpen und hierbei auftretende Brüche. Mögliche

Lösungsoptionen stellen das Absieben der feinen Partikel oder die Rückführung dieser zum Kompaktierprozess dar. Bei beiden Möglichkeiten müssen aber Schwierigkeiten bedacht werden. Die Zusammensetzung des Feianteils kann sich von der des Restmaterials unterscheiden, so dass sich der Wirkstoffgehalt verändern kann (Sheskey et al., 1994). Die Rückführung und erneute Kompaktierung verringert zwar den Feianteil und verbessert damit die Fließeigenschaften des Granulatmaterials, allerdings vermindert sich mit ansteigender Anzahl an Kompaktierschritten die Druckfestigkeit der aus den Granulaten hergestellten Tabletten (Bultmann, 2002).

Die reduzierte Kompaktibilität bei der Wiederverpressung der Granulate ist der wohl bedeutendste Nachteil der Trockengranulierung. Malkowska und Khan zeigten erstmals im pharmazeutischen Bereich, dass Tabletten aus Trockengranulaten eine geringere Festigkeit aufweisen als solche, die aus dem Ausgangsmaterial hergestellt wurden (Malkowska und Khan, 1983). Dieses Phänomen wurde durch eine Druckverfestigung des Materials erklärt und als *work-hardening* bezeichnet. Es ist definiert als der Widerstand gegenüber permanenter Deformation, welcher mit zunehmender Verformung ansteigt. Erklärt werden kann dies durch die ansteigende Schwierigkeit weitere Dislokationen in der Kristallstruktur zu erzeugen. Malkowska und Khan beobachteten dieses Phänomen sowohl für die plastisch verformbare mikrokristalline Cellulose (MCC) und Stärke, als auch für das sprödebrüchige Dicalciumphosphat. Die reduzierte Kompaktibilität von Trockengranulaten wird seitdem in der Literatur häufig auf das *work-hardening* des Materials bezogen. In der Literatur wird es dabei besonders für plastisch verformbare Materialien beschrieben, wobei es auch für sprödebrüchige Materialien zu finden ist (Kleinebudde, 2004). Ein direkter Nachweis der Druckverfestigung des Materials ist allerdings schwierig, so dass häufig die Fließspannung (*mean yield pressure*), berechnet mit Hilfe der Heckel-Gleichung (vgl. 1.2.4), als Surrogatparameter für das *work-hardening* verwendet wird (Kochhar et al., 1994, 1995; He et al., 2007; Herting und Kleinebudde, 2008). Ein Anstieg der Fließspannung wird dabei mit der Druckverfestigung des Materials in Verbindung gebracht.

Im Gegensatz dazu führten Sun und Himmelpach die reduzierte Kompaktibilität von Trockengranulaten primär auf die Partikelgrößenvergrößerung durch den Granulierschritt zurück (Sun und Himmelpach, 2006). In der Literatur wurde der Zusammenhang zwischen der Partikelgröße und der Tablettenfestigkeit bereits unabhängig von der Trockengranulierung beschrieben (McKenna und McCafferty, 1982; Khan und Pilpel, 1986; Vromans et al., 1987b). Die Verwendung kleinerer Partikelgrößen bei der Direkttablettierung korreliert mit höheren Druckfestigkeiten der Tabletten. Nyström et al. erklärten dies über die größere spezifische Oberfläche, welche in Zusammenhang mit der Bindungsoberfläche steht (Nyström et al., 1993). Das Ausmaß der Bindungsfläche und die Bindungsstärke sind für die erhaltenen Festigkeiten bei Komprimaten verantwortlich. Auch Busignies et al. bringen die Zunahme von intrapartikulären Bindungen, und damit die Festigkeit des

Komprimats, mit der Oberfläche in Verbindung (Busignies et al., 2011). In der Studie von Sun und Himmelpach wurden zwei verschiedene Siebfraktionen verschiedener MCC Typen tablettiert, wobei gleiche Magnesiumstearatmengen für das pulverförmige Ausgangsmaterial und die Granulate verwendet wurden. Sie postulierten, dass die Abnahme der Tablettenfestigkeit lediglich durch die Zunahme der Granulatgröße zustande kommt und unabhängig von der Anzahl der Kompaktierschritte ist, wie es zuvor von Bultmann beschrieben wurde (Bultmann, 2002). Auch Dumarey et al. folgerten aus Versuchen mit verschiedenen MCC Typen, dass die Partikelgrößenvergrößerung maßgeblich für die Abnahme der Tablettenfestigkeit nach Trockengranulierung verantwortlich ist (Dumarey et al., 2011). Auch hier wurden, wie bei Sun und Himmelpach, pauschale Mengen an Schmiermittel zugesetzt.

Herting und Kleinebudde konstatierten, dass eine Kombination aus der Druckverfestigung und Partikelgrößenvergrößerung für die Abnahme der Kompaktibilität verantwortlich ist. Sie verwendeten ebenfalls verschiedene MCC Typen, im Gegensatz zu Sun und Himmelpach wurde aber nicht das Granulat, sondern das Tablettierwerkzeug geschmiert. Der Einfluss der Partikelgröße von Trockengranulaten sprödebrüchiger Materialien wurde von Wu und Sun näher untersucht (Wu und Sun, 2007). Dabei stellten sie eine Unabhängigkeit der Kompaktibilität von der Granulatgröße fest und erklärten dies durch die ausgeprägte Fragmentierung der Materialien während der Kompression. Dadurch werden initiale Unterschiede in der Granulatgröße minimiert. In der Studie wurden nur geringe Kompaktierkräfte bei der Herstellung der Trockengranulate verwendet und kein Vergleich zur Direkttablettierung durchgeführt. Dadurch konnten keine Untersuchungen zur reduzierten Kompaktibilität vorgenommen werden. Von anderen Autoren wurde allerdings, wie bereits erwähnt, auch für sprödebrüchige Materialien eine Abnahme der Tablettenfestigkeit nach Trockengranulierung beobachtet (Malkowska und Khan, 1983; Kochhar et al., 1994, 1995), so dass die von Sun und Himmelpach aufgestellte Hypothese der Partikelgrößenvergrößerung als primäre Ursache fraglich ist.

Eine von He et al. durchgeführte Studie legt nahe, dass auch Schmiermitteleffekte zu dem Verlust der Kompaktibilität nach Trockengranulierung führen können (He et al., 2007). Sie beobachteten einen mäßigen Anstieg der dynamischen Härte und der Fließspannung von ungeschmierter MCC nach Trockengranulierung, was mit der Druckverfestigung des Materials in Verbindung gebracht wurde. Bei der Schmierung des Materials vor der Walzenkompaktierung wurde die Druckverfestigung durch eine Überschmierung überlagert. Auf die Schmierung während des Tablettierprozesses wird in Abschnitt 1.2.3 näher eingegangen.

Insgesamt ist das Phänomen der reduzierten Kompaktibilität von Trockengranulaten im Vergleich zum Ausgangsmaterial in der Literatur häufig beschrieben, bisher wird



es allerdings meist auf ein *work-hardening* zurückgeführt und nicht im Detail untersucht. Die oben aufgeführte Literatur deutet allerdings darauf hin, dass mehrere Effekte für das Phänomen verantwortlich sein können und auch Schmiermitteleffekte dabei eine Rolle spielen können.

1.2 Tabletten

1.2.1 Allgemeines

Tabletten sind feste Arzneizubereitungen, die meist durch Verpressen eines konstanten Volumens von Teilchen hergestellt werden, und sind die am häufigsten verwendete Arzneiform. Nach Schätzungen der Arbeitsgemeinschaft für pharmazeutische Verfahrenstechnik sind derzeit 80 % der produzierten Arzneimittel der Stückzahl nach feste Darreichungsformen wie Tabletten und Kapseln (Bauer-Brandl und Ritschel, 2012). Im Gegensatz zu anderen Arzneiformen können Tabletten in großen Stückzahlen schnell und kostengünstig hergestellt werden und weisen eine hohe Akzeptanz bei Patienten auf. 1843 wurde von Brockedon die erste manuelle Tablettenpresse entwickelt (Brockedon, 1843) und am Ende des 19. Jahrhunderts begann die Tablettenproduktion im industriellen Maßstab (Bauer-Brandl und Ritschel, 2012). Durch die industrielle Weiterentwicklung ist es heute möglich eine Ausstoßzahl von knapp zwei Millionen Tabletten pro Stunde zu erreichen. Die Verwendung von unterschiedlichen Hilfsstoffen ermöglicht eine Verarbeitung der Mehrheit von Arzneistoffen zu Tabletten und bietet die Möglichkeit Tabletten mit vielfältigen Einsatzgebieten herzustellen. Dadurch ist das Interesse an der Entwicklung von Tabletten nach wie vor hoch. In den Jahren 1999 bis 2006 wurden von der FDA (United States Food and Drug Administration) insgesamt über 10.000 Tablettenpräparate zugelassen, wodurch die Zulassung von Tabletten die Kapselzulassung im gleichen Zeitraum über das dreieinhalbfache übersteigt (Bauer-Brandl und Ritschel, 2012).

1.2.2 Tablettierung

Während der Tablettierung kommt es durch Anwendung maschinellen Druckes auf ein Haufwerk zur Entstehung fester Komprimat. Tabletten können einerseits direkt aus Mischungen von Arzneistoffen mit geeigneten Hilfsstoffen hergestellt werden, andererseits aus Granulaten, die aus den Arzneistoffen allein oder aus Arznei- und Hilfsstoffen bestehen. Ersteres wird als Direkttablettierung bezeichnet und stellt den Produktionsprozess mit dem geringsten Arbeitsaufwand dar. Es werden weniger Maschinen benötigt, die Laborkosten sowie der Energieaufwand sind geringer, und die Produktionszeiten kürzer (Bolhuis und Chowhan, 1996). Durch das Fehlen von Befeuchtungs- und Trocknungsprozessen bei Zwischenschritten ist sie besonders für

die Anwendung bei feuchtigkeitsempfindlichen und thermolabilen Stoffen geeignet (Jivraj et al., 2000). Allerdings ist die Direkttablettierung häufig mit Schwierigkeiten verbunden. Viele Ausgangsstoffe weisen ungenügende Fließeigenschaften auf, so dass eine gleichmäßige Füllung der Matrizen nicht gewährleistet ist und es zu Dosierungenauigkeiten kommen kann. Darüber hinaus kann es durch unterschiedliche Partikelgrößenverteilungen zwischen den verwendeten Hilfs- und Arzneistoffen zu Entmischungserscheinungen kommen, welche zu Problemen in der Gleichförmigkeit des Gehaltes führen (Bolhuis und Chowhan, 1996). Bei der Direkttablettierung müssen daher häufig teure, direkttablettierbare Hilfs- und Wirkstoffe verwendet werden (Bauer-Brandl und Ritschel, 2012) und der Arzneistoffanteil ist zumeist auf 30 % begrenzt (Jivraj et al., 2000).

Die aufgeführten Probleme der Direkttablettierung können durch das Verpressen von Granulaten umgangen werden. Die größeren Agglomerate weisen bessere Fließeigenschaften auf und führen zu einer einheitlicheren Dosierung (vgl. 1.1.1). Insbesondere für hochpotente Arzneistoffe stellt der durch die Agglomeratbildung reduzierte Staubanteil einen weiteren Vorteil dar.

1.2.3 Schmierung

Die Tablettierung von Stoffen ist in der Regel ohne einen Zusatz von geringen Mengen an Schmiermittel nicht durchführbar. Dieses reduziert die Wandreibung während des Verpressens und des Ausstoßes der Tablette aus der Matrize und unterbindet das Kleben von Material am Tablettierwerkzeug. Die Schmierung kann dabei auf unterschiedliche Weise erfolgen. Vielfach wird das Schmiermittel in festgesetzten Anteilen vor der Tablettierung dem zu verpressenden Material untergemischt. Diese Vorgehensweise wird als interne Schmierung bezeichnet. Des Weiteren kann das Schmiermittel auch nur an den Stellen verwendet werden, an denen es für die Tablettierung vonnöten ist (Gruber et al., 1991). Dafür können die Presskammern mit dem Schmiermittel beschichtet werden (Jahn und Steffens, 2005). Dies kann über Schmiermittellösungen aus schnellverdampfenden Lösungsmitteln oder durch Pulverbestäubung geschehen, oder auch durch das Verpressen des reinen Schmiermittels vor der eigentlichen Tablettierung. Alle diese Verfahren führen dazu, dass kein Schmiermittel innerhalb der Tablette vorhanden ist. Daher werden sie als externe Schmierung bezeichnet.

Darüber hinaus kann bei der Tablettierung von Agglomeraten noch unterschieden werden, ob das Schmiermittel bereits mit granuliert wurde und damit innerhalb der Granulatpartikel vorhanden ist, oder nachträglich vor der Tablettierung untergemischt wurde. Ersteres wird als intragranuläre Schmierung bezeichnet, der zweite Fall als extragranulärer Schmiermittelzusatz.