

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
1.1.	Multipartikuläre Arzneiformen.....	1
1.2.	Pellets.....	1
1.3.	Herstellung von Pellets mittels Feuchtextrusion/Sphäronisation.....	2
1.3.1.	Einleitung	2
1.3.2.	Extrusion	2
1.3.3.	Sphäronisation	4
1.3.4.	Trocknung.....	5
1.4.	Pelletierhilfsstoffe	5
1.5.	Zerfall von Arzneiformen.....	8
1.6.	Mikrokristalline Cellulose II.....	10
1.7.	Theophyllin.....	13
2.	Ziele der Arbeit.....	17
3.	Ergebnisse und Diskussion.....	18
3.1.	Pellets mit MCC II als Pelletierhilfsstoff.....	18
3.1.1.	Eignung von MCC II als Pelletierhilfsstoff	18
3.1.1.1.	Einleitung	18
3.1.1.2.	Geräteparameter und Zielgrößen	18
3.1.1.3.	Extrusion/Sphäronisation.....	19
3.1.1.4.	Pelleteigenschaften.....	20
3.1.1.5.	Reproduzierbarkeit.....	21
3.1.1.6.	Zusammenfassung.....	21
3.1.2.	Einfluss des MCC II-Anteils auf die Pelleteigenschaften.....	21
3.1.2.1.	Einleitung	21
3.1.2.2.	Extrusion/Sphäronisation.....	22
3.1.2.3.	Extrudatfeuchte	22
3.1.2.4.	Pelleteigenschaften.....	23
3.1.2.5.	Zerfallseigenschaften	28
3.1.2.6.	Wirkstofffreisetzung	31
3.1.2.7.	Zusammenfassung	32
3.1.3.	Vergleich zwischen den Pelletierhilfsstoffen MCC I und MCC II.....	33
3.1.3.1.	Einleitung	33
3.1.3.2.	Festphaseneigenschaften.....	34
3.1.3.3.	Extrusionsfeuchte	35
3.1.3.4.	Pelleteigenschaften	38
3.1.3.5.	Druckfestigkeit	43
3.1.3.6.	Zerfalls- und Freisetzungseigenschaften	44

3.1.3.7. Zusammenfassung	49
3.2. Sphäronisationsmechanismus MCC II-basierter Pellets	50
3.2.1. Einleitung	50
3.2.2. Design of Experiment	50
3.2.2.1. Prozessparameter	50
3.2.2.2. Modellqualität	51
3.2.2.3. Ergebnisse des DOE	53
3.2.3. Sphäronisations-Zeit-Versuche	57
3.2.3.1. Prozessablauf	57
3.2.3.2. Sphäronisations-Zeit-Versuch 1	58
3.2.3.3. Sphäronisations-Zeit-Versuch 2	64
3.2.3.4. Sphäronisations-Zeit-Versuch 3	68
3.2.3.5. Sphäronisations-Zeit-Versuch 4	69
3.2.3.6. Sphäronisations-Zeit-Versuch 5	70
3.2.4. Vergleich der Ergebnisse vom DOE und den SZV	71
3.2.5. Nutzung der Ergebnisse zur optimierten Herstellung	72
3.2.6. Zusammenfassung	73
3.3. MCC II-basierte Tabletten aus extrudiertem Granulat	74
3.3.1. Einleitung	74
3.3.2. Kompressibilität/Kompaktibilität	75
3.3.3. Arzneistoffverteilung	79
3.3.4. Wechselwirkung mit Wasser	80
3.3.5. Wirkstofffreisetzung	84
3.3.6. Übertragung auf Pellets	85
3.3.7. Zusammenfassung	86
3.4. Einfluss der Lagerungsbedingungen auf MCC II-basierte Pellets und Tabletten	87
3.4.1. Einleitung	87
3.4.2. Pellets	87
3.4.2.1. Einfluss der Lagerung bei unterschiedlichen relativen Feuchten	87
3.4.2.2. Umlagerung	91
3.4.3. Tabletten	92
3.4.3.1. Einfluss der Lagerung sowie Umlagerung bei verschiedenen relativen Feuchten	92
3.4.3.2. Übertragung der Ergebnisse auf Pellets	102
3.4.4. Zusammenfassung:	103
3.5. Einfluss der Lagerungsbedingungen auf MCC II-basierte Pellets und Tabletten: Theophyllin-H ₂ O als Wirkstoff	104
3.5.1. Einleitung	104
3.5.2. Pellets	105

3.5.2.1.	Einfluss der Lagerung bei unterschiedlichen relativen Feuchten	105
3.5.2.2.	Umlagerung	115
3.5.3.	Tabletten	116
3.5.3.1.	Einfluss der Lagerung bei unterschiedlichen relativen Feuchten	116
3.5.3.2.	Umlagerung	124
3.5.4.	Zusammenfassung	125
4.	Zusammenfassung	126
5.	Summary	128
6.	Experimenteller Teil	130
6.1.	Materialien	130
6.2.	Methoden	131
6.2.1.	Herstellungsmethoden	131
6.2.1.1.	Pellets	131
6.2.1.2.	Tabletten	132
6.2.2.	Lagerungsversuche	133
6.2.3.	Sphäronisations-Zeit-Versuche (SZV)	134
6.2.4.	Statistische Auswertung des DOE	135
6.2.5.	Analytische Methoden	135
6.2.5.1.	Extrudatfeuchte	135
6.2.5.2.	Pelletform, Pelletgröße sowie Pelletgrößenverteilung	135
6.2.5.3.	Pelletmasse	137
6.2.5.4.	Druckfestigkeit/Bruchkraft	138
6.2.5.5.	Zerfall	138
6.2.5.6.	Arzneistofffreisetzung, mittlere Auflösungszeit (MDT)	140
6.2.5.7.	Wasserretention	141
6.2.5.8.	Quellung/Sedimentationsvolumen	142
6.2.5.9.	Porosität, Schrumpfung und Schrumpfungsindex	142
6.2.5.10.	Dynamische Wasserdampfsorption/-desorption	143
6.2.5.11.	Bestimmung der spezifischen Oberfläche	143
6.2.5.12.	Elektronenmikroskopie	144
6.2.5.13.	Röntgendiffraktometrie	144
6.2.5.14.	Partikelgrößenverteilung Ausgangsstoff	144
6.2.5.15.	Wasseraufnahme sowie Wasseraufnahmegeschwindigkeit von Tabletten	145
6.2.5.16.	Bildgebende Nahinfrarot-Spektroskopie (NIR-CI)	145
7.	Literatur	147
8.	Danksagung	157