

# 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 <sub>2</sub> 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 Schrumpfungindex .....	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