

# INHALTSVERZEICHNIS

<b>A</b>	<b>EINLEITUNG .....</b>	<b>1</b>
<b>B</b>	<b>EINFÜHRUNG IN DIE HERSTELLUNG VON AGGLOMERATEN MIT SCHMELZVERFAHREN .....</b>	<b>3</b>
<b>1.</b>	<b>ALLGEMEINES.....</b>	<b>3</b>
<b>2.</b>	<b>HERSTELLUNGSVERFAHREN .....</b>	<b>5</b>
2.1.	Mischeragglomeration .....	5
2.2.	Wirbelschichtagglomeration .....	8
2.2.1.	Allgemeines .....	8
2.2.2.	Einflussparameter.....	11
2.2.2.1.	Geräteparameter .....	11
2.2.2.2.	Prozessparameter .....	11
2.2.2.3.	Produktparameter.....	13
2.3.	Sprüherstarrung.....	17
2.4.	Schmelzextrusion .....	18
2.5.	Weitere Verfahren .....	20
2.6.	Zusammenfassung .....	21
<b>3.</b>	<b>BINDEMITTEL .....</b>	<b>22</b>
<b>4.</b>	<b>ANWENDUNGSGEBIETE .....</b>	<b>24</b>
4.1.	Hydrophile Bindemittel.....	24
4.2.	Lipophile Bindemittel .....	26
<b>5.</b>	<b>KORNBILDUNGSMECHANISMEN .....</b>	<b>29</b>
5.1.	Allgemeines .....	29
5.2.	Keimbildung.....	29
5.3.	Kornwachstum.....	33
5.4.	Agglomerateigenschaften in Abhängigkeit vom Kornbildungsmechanismus .....	36
<b>6.</b>	<b>ZIEL DER ARBEIT .....</b>	<b>38</b>

<b>C</b>	<b>UNTERSUCHUNGEN UND ERGEBNISSE .....</b>	<b>39</b>
<b>1.</b>	<b>VORVERSUCHE ZUR AUSWAHL DES BINDEMITTELS IM WIRBELSCHICHTGERÄT AEROMATIC STREA-1 .....</b>	<b>39</b>
1.1.	Auswahl der Substanzen .....	39
1.1.1.	Bindemittel.....	39
1.1.2.	Lactose als Modell für einen Arzneistoff .....	41
1.2.	Ergebnisse und Diskussion .....	42
1.2.1.	Flowlac 100® mit feingepulverten Bindemitteln.....	42
1.2.2.	Flowlac 100® mit mittelfeinen Bindemitteln .....	42
1.2.3.	Flowlac 100® mit grobgepulverten Bindemitteln .....	44
1.2.4.	Granulac 200® mit feingepulverten Bindemitteln .....	45
1.2.5.	Granulac 200® mit grobgepulverten Bindemitteln .....	46
1.3.	Zusammenfassung .....	48
<b>2.</b>	<b>VORVERSUCHE MIT THEOPHYLLIN ALS MODELLARZNEISTOFF IM GLATT POWDER COATER GRANULATOR 1 (GPCG-1).....</b>	<b>49</b>
2.1.	Verwendete Substanzen .....	49
2.1.1.	Modellarzneistoff Theophyllin .....	49
2.1.2.	Bindemittel Hartparaffin .....	51
2.1.3.	Talkum als Matrixbildner.....	53
2.2.	Prozessführung .....	55
2.3.	Ergebnisse und Diskussion .....	57
2.3.1.	Bindemittelgehalt .....	57
2.3.2.	Abhängigkeit der Freisetzung vom FreisetzungsmEDIUM .....	58
2.3.3.	Korngröße des Theophyllins.....	64
2.3.4.	Wirkstoffgehalt in Abhängigkeit von der Pelletgröße .....	67
2.4.	Zusammenfassung .....	69
<b>3.</b>	<b>UNTERSUCHUNG VON PRODUKTPARAMETERN MIT HILFE EINES FAKTORIELLEN VERSUCHSPLANS .....</b>	<b>71</b>
3.1.	Auswahl der Faktoren und Zielgrößen.....	71
3.2.	Durchführung.....	74

3.3.	Ergebnisse und Diskussion .....	75
3.3.1.	Korngröße und Korngrößenverteilung .....	75
3.3.1.1.	Korngröße .....	76
3.3.1.2.	Korngrößenverteilung .....	79
3.3.2.	Freisetzung.....	82
3.3.2.1.	Freisetzungsgeschwindigkeit.....	82
3.3.2.2.	Freisetzungskinetik.....	83
3.3.3.	Pelletbruchfestigkeit .....	87
3.3.4.	Schütt- und Stampfdichten, Hausner-Faktoren .....	90
3.3.5.	Rundheit .....	93
3.3.6.	Ausbeute .....	94
3.4.	Zusammenfassung .....	95
<b>4.</b>	<b>ÜBERTRAGBARKEIT AUF ANDERE ARZNEISTOFFE .....</b>	<b>98</b>
4.1.	Auswahl der Arzneistoffe.....	98
4.2.	Durchführung.....	101
4.3.	Ergebnisse und Diskussion .....	101
4.4.	Zusammenfassung .....	104
<b>5.</b>	<b>THEORETISCHES MODELL ZUR BESCHREIBUNG DER KORNBILDUNG.....</b>	<b>105</b>
5.1.	Einführung .....	105
5.2.	Hypothesen .....	110
5.3.	Diskussion der Hypothesen.....	111
5.4.	Berechnungen .....	114
5.5.	Überprüfung der theoretischen Berechnung anhand von Versuchsdaten .....	117
5.6.	Theoretische Berechnung unter Berücksichtigung von in den Pellets enthaltener Luft .....	120
5.6.1.	Grundlagen.....	120
5.6.2.	Messung des Luftgehalts der Pellethülle .....	121
5.6.3.	Ergebnisse und Diskussion .....	125
5.7.	Weitere Einflüsse auf die theoretische Berechnung .....	130
5.8.	Vorhersage von Korngrößenverteilungen durch das Modell.....	132

5.9.	Zusammenfassung .....	135
<b>6.</b>	<b>TABLETTIERUNG DER PELLETS.....</b>	<b>137</b>
6.1.	Allgemeines .....	137
6.2.	Tablettenformulierung.....	139
6.3.	Ergebnisse und Diskussion .....	141
6.3.1.	Presskraft .....	141
6.3.2.	Pelletanteil .....	144
6.4.	Zusammenfassung .....	149
<b>D</b>	<b>EXPERIMENTELLER TEIL .....</b>	<b>150</b>
<b>1.</b>	<b>Vorversuche im Wirbelschichtgerät Strea-1 .....</b>	<b>150</b>
1.1.	Vermahlung von Cetylalkohol .....	150
1.2.	Granulierung.....	150
<b>2.</b>	<b>Pelletierung im Glatt Particle Coater Granulator 1 (GPCG-1) ..</b>	<b>152</b>
2.1.	Präparatives Sieben des Hartparaffins .....	152
2.2.	Mikronisieren des Nicotinamids .....	152
2.3.	Pelletierung .....	153
<b>3.</b>	<b>Charakterisierung der Pellets.....</b>	<b>155</b>
3.1.	Pelletbruchfestigkeit .....	155
3.2.	Bulk-Dichten und Hausner-Faktor .....	156
3.3.	Bildanalyse .....	156
<b>4.</b>	<b>Freisetzung und MDT<sub>80</sub> .....</b>	<b>157</b>
4.1.	Pelletkollektive.....	157
4.2.	Einzelpellets und Bruchstücke.....	159
<b>5.</b>	<b>Löslichkeit.....</b>	<b>161</b>
<b>6.</b>	<b>Theophyllinanteil der Pellets .....</b>	<b>162</b>
<b>7.</b>	<b>Oberflächenspannung .....</b>	<b>162</b>
<b>8.</b>	<b>Kontaktwinkel (Sessile-Drop-Technik) .....</b>	<b>163</b>
<b>9.</b>	<b>Differential Scanning Calorimetry (DSC).....</b>	<b>164</b>
<b>10.</b>	<b>Pyknometrische Verfahren .....</b>	<b>165</b>

10.1.	He-Pyknometrie.....	165
10.2.	Quecksilberpyknometrie.....	165
<b>11.</b>	<b>Volumenkontraktion des Hartparaffins .....</b>	<b>166</b>
<b>12.</b>	<b>Tablettierung.....</b>	<b>167</b>
12.1.	Rezepturen.....	167
12.2.	Mischen.....	167
12.3.	Verpressen.....	168
<b>13.</b>	<b>Charakterisierung der Tabletten .....</b>	<b>169</b>
13.1.	Höhe.....	169
13.2.	Bruchfestigkeit.....	169
13.3.	Zerfall .....	169
13.4.	Friabilität.....	170
<b>14.</b>	<b>Partikelgrößenbestimmung .....</b>	<b>171</b>
14.1.1.	Siebanalyse und Quantile.....	171
14.1.1.1.	Pellets.....	171
14.1.1.2.	Hartparaffin.....	172
14.1.2.	Laserlichtbeugung .....	172
<b>15.</b>	<b>Rasterelektronenmikroskopische (REM) Aufnahmen .....</b>	<b>174</b>
<b>16.</b>	<b>Environmental scanning electron microscopy (ESEM) .....</b>	<b>174</b>
<b>17.</b>	<b>Mikroskopische Aufnahmen.....</b>	<b>175</b>
<b>18.</b>	<b>Bezugsquellennachweis .....</b>	<b>176</b>
<b>19.</b>	<b>Abkürzungen .....</b>	<b>178</b>
<b>E</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>180</b>
<b>F</b>	<b>LITERATUR.....</b>	<b>185</b>