Herstellung von Polysaccharidpellets mittels Schmelzextrusion

Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades (Dr. rer. nat.)

der

Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der

Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

vorgelegt von

Sebastian Bialleck

aus

Bonn

Bonn 2011

Angefertigt mit Genehmigung der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

1. Gutachter: PD. Dr. H. Rein

2. Gutachter: Prof. Dr. K. Steffens

Tag der Promotion: 08.12.2011

Erscheinungsjahr: 2012

Die vorliegende Arbeit entstand auf Anregung und unter Leitung von Herrn Privatdozent Dr. Hubert Rein am Institut für Pharmazeutische Technologie an der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn.

Meinem Doktorvater, Herrn Privatdozent Dr. Hubert Rein, danke ich ganz herzlich für die Vergabe des interessanten Promotionsthemas und die fachliche Betreuung während meiner gesamten Promotionszeit. Vielen Dank für die Anregungen, Diskussionen, und fachlichen Hinweise, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben. Die Zeit in seinem Arbeitskreis hat mir sehr viel Spaß gemacht und Möglichkeiten eröffnet, viel Neues zu erlernen. An die gemeinsamen Tagungen, Kongresse und Dienstreisen, sowie die vielen, über das fachliche weit hinausgehenden, Gespräche, denke ich gerne zurück.

Herrn Professor Steffens danke ich für die Übernahme des Prüfungsbeisitzes, sowie für die exzellenten Forschungsbedingungen, die ich unter seiner Federführung am Institut vorgefunden habe.

Herrn Professor Schweim und Herrn Professor Kunz danke ich für die freundliche Übernahme des Prüfungsbeisitzes.

Bei Herrn G. Feldkeller, J. Hohmann und T. Vidua möchte ich mich für die große Unterstützung bei allen kleineren und größeren technischen und elektronischen Problemen bedanken.

Mein ganz besonderer Dank gilt den Mitarbeitern der Firma Leistritz Extrusionstechnik GmbH, die diese Arbeit erst ermöglicht haben. Insbesondere den Herren S. Fraas, A. Koschmieder, K. Minderlein, S. Schnabel, R. Steiner und H. Weissmann möchte ich ganz herzlich für die tatkräftige Unterstützung danken.

Der Firma Roquette, ausdrücklich Herrn Dr. O. Häusler, möchte ich für die Bereitstellung vieler Materialien, sowie die freundliche Durchführung der Molekularmassenbestimmung danken.

Bei allen Mitarbeitern der pharmazeutischen Technologie der Universität Bonn bedanke ich mich für die gute Zusammenarbeit, die freundliche Atmosphäre und die unvergessliche, gemeinsame Zeit am Institut, bei Arbeitsgruppenfahrten und Exkursionen.

Speziell danken möchte ich meinen Kollegen Sören Eggerstedt, Niklas Huber und Konstantin Kerckfeld für die angenehme Zeit im Büro und meinen Arbeitskreiskollegen Thomas Kipping und Dr. Gabriel Wauer für die vielen fachlichen Diskussionen, guten Ratschläge und stete Hilfsbereitschaft.

Auszüge dieser Arbeit wurden an folgender Stelle vorab veröffentlicht:

"Pharmaceutical Pellets based on Starch",
S. Bialleck, H. Rein
Kurzvorlesung im Rahmen der 59ten internationalen Stärke Tagung, Detmold 2008

"Pellets auf Stärkebasis: Hergestellt durch Extrusion und Direkt-Pelletisierung",
S. Bialleck, H. Rein
Kurzvorlesung im Rahmen der Jahrestagung der Deutschen pharmazeutischen Gesellschaft, Bonn 2008

"Starch-based pellets prepared by hot-melt extrusion and die-face pelletisation",
S. Bialleck, H. Rein
Posterbeitrag im Rahmen der Jahrestagung der deutschen pharmazeutischen Gesellschaft, Braunschweig 2010

"Preparation of starch-based pellets by hot-melt extrusion",
S. Bialleck, H. Rein
Artikel, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 79 (2011) 440-448

"Drug release mechanisms of hot-melt extruded starch-based pellets",
Sebastian Bialleck, Hubert Rein, Artikel, akzeptiert für die Veröffentlichung, Stärke-Starch, (2011)

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung und Zielsetzung 1

2 Theoretischer Teil 3

2.1 Extrusion 3

2.1.1 Einschneckenextruder 5

2.1.2 Zweischneckenextruder 8

2.1.3 Mehrwellenextruder 14

2.1.4 Wellenlose Extruder 15

2.2 Der Extrusionsprozess 16

2.2.1 Schneckenaufbau 16

2.2.2 Materialtransport im Zweischneckenextruder 20

2.2.3 Mischprozesse im Zweischneckenextruder 25

2.2.4 Weitere Einflussgrößen 30

2.2.4.1 Drehzahl 30

2.2.4.2 Energieeintrag 31

2.2.4.3 Durchsatz 33

2.2.4.4 Düsengeometrie 35

2.3 Arten von Polymerextrusion 37

2.3.1 Polymerwerkstoffe 37

2.3.2 Glasübergangsbereich 38

2.3.2.1 Gordon-Taylor-Gleichung 40

2.4 Fließerscheinungen von Polymerschmelzen 42

2.4.1 Arten der Krafteinwirkung 42

2.4.2 Rheologische Grundeigenschaften 44

2.4.3 Viskoses Verhalten 45

2.4.4 Elastische Komponente 47

2.4.4.1 Relaxationszeit 48

2.4.4.2 Normalspannungsdifferenz und Normalspannungskoeffizient 49

2.4.4.3 Einfluss der Molekularmasse 53

2.4.5 Rheometrie 54
2.4.5.1 Haake Minilab Rheomex CTW5 58
2.4.5.2 Materialeigenschaften 63
2.4.6 Molekularmassenbestimmung 65
2.5 Schmelzextrusion in der Pharmazie 69
2.5.1 Polysaccharidextrusion 71
2.5.2 Phasenumwandlung bei der Kochextrusion 72
2.6 Pellets 74
2.6.1 Herstellung 74
2.6.2 Pelleteigenschaften 78
2.7 Modifikation der Wirkstoffabgabe 83
2.7.1 Freisetzungsmechanismen 83
2.7.2 Mathematische Modelle zur Beschreibung der Freisetzungskinetik 89
3 Material und Methoden 101
3.1 Materialien 101
3.1.1 Polysaccharide 101
3.1.1.1 Arabisches Gummi 101
3.1.1.2 Natrium-Alginat 103
3.1.1.3 Pektin 104
3.1.1.4 Stärke 105
3.1.2 Wirkstoffe 107
3.1.2.1 Ibuprofen 107
3.1.2.2 Paracetamol 108
3.1.2.3 Phenazon 109
3.1.2.4 Tramadol-Hydrochlorid 110
3.1.3 Zusätze 111
3.2 Herstellung der Extrudate 114
3.3 Analytische Methoden 123
3.3.1 Thermisches Verhalten der Reinsubstanzen 123
3.3.2 Glasübergangstemperatur der Reinsubstanzen 123
3.3.3 Glasübergangstemperatur der Extrudate 125

3.3.4 Thermogravimetrie 125
3.3.5 Viskosimetrische Untersuchungen der Polysaccharidlösungen 127
3.3.6 Viskosimetrische Untersuchungen der Polysaccharidschmelzen 127
3.3.7 Dichtebestimmungen 129
3.3.8 Porositätsmessungen 130
3.3.9 Partikelgrößenmessungen 131
3.3.10 Bestimmung der spezifischen Oberfläche 132
3.3.11 Freisetzungsuntersuchungen 133
3.3.12 Röntgendiffraktometrie 135
3.3.13 Rasterelektronenmikroskopie 136
3.3.14 Charakterisierung der Wasseraufnahme 136
3.3.15 Bruchfestigkeit 137
3.3.16 Auflichtmikroskopie 138
3.3.17 Tablettierung der Extrudate 140

4 Ergebnisse und Diskussion 141

4.1 Voruntersuchungen 141

4.1.1 Thermoanalyse der Reinsubstanzen 141
4.1.2 Rheologische Untersuchungen 149
4.1.2.1 Fließverhalten der Polysaccharide 151
4.1.2.2 Abschätzung der Materialeigenschaften 154

4.2 Stärkeextrusion 163

4.2.1 Einfluss der Extrusionsparameter 163
4.2.1.1 Einfluss der Schneckenkonfiguration 164
4.2.1.2 Einfluss der Dosierungsgenauigkeit 168
4.2.1.3 Einfluss der Temperatur 171
4.2.2 Einfluss von Zusätzen 193
4.2.3 Einfluss der Stärken und der Wirkstoffe 201
4.2.4 Wirkstoffbeladung 225
4.2.5 Lagerung 233
4.2.6 Diskussion 234

4.3 Freisetzungsverhalten von Stärkepellets 235

4.4 Extrusion anderer Polysaccharide 265

4.4.1 Na-Aginat-NF 265

4.4.2 Pektin-AU202 281

4.4.3 Instantgum-AA 286

4.5 Spezielle Extrudatanalytik 295

4.5.1 Thermoanalytik 295

4.5.2 Messung der spezifischen Oberfläche 305

4.5.3 Wassersorptionsverhalten 308

4.6 Weiterverarbeitung der Pellets 311

5 Ausblick und Zusammenfassung 317

6 Anhang 323

6.1 Extrusionsparameter / Rezepturen 323

6.2 Scheinbare Viskositäten 334

6.3 Physikalische Pelleteigenschaften 336

6.3.1 Röntgendiffraktogramme 336

6.3.2 Pelleteigenschaften 341

6.4 Freisetzungsdaten 348

6.5 Software 359

7 Literaturverzeichnis 361

8 Verwendete Abkürzungen und Symbole 373

1 Einleitung und Zielsetzung

Im April 2000 patentierten Rein und Steffens eine neuartige, mittels Schmelzextrusion hergestellte, wasserunlösliche Retardmatrix auf Stärkebasis [112, 113]. Rein zeigte, dass es möglich ist, verschiedene Wirkstoffe in schmelzextrudierten, amorphen Stärkematrizes einzubetten oder zu lösen. Durch die Kombination von Stärke, Wirkstoff, Wasser und eventuell Zusätzen wie zum Beispiel Magnesiumstearat lässt sich die Freisetzungsgeschwindigkeit des Wirkstoffs kontrollieren [59, 146]. Die erhaltenen Matrizes sind lagerungsstabil und besitzen den Vorteil, dass die verwendeten Ausgangssubstanzen, Wasser und Stärke, eigene Arzneibuchmongraphien besitzen, preisgünstig und GRAS-gelistet sind und weltweit in guter Qualität erworben werden können. Den größten Vorteil stellt aber das einfache und gut reproduzierbare Herstellungsverfahren dar.

Die Zahl der Arzneistoffe, die Löslichkeits- und damit Bioverfügbarkeitsprobleme besitzen ist hoch. Schätzungsweise 40 % der von der World Health Organisation als essentiell eingestuften Arzneistoffe fallen in die BCS Klasse II bzw. IV [76]. Viele neu synthetisierte Arzneistoffe besitzen ebenfalls Löslichkeitsprobleme. Dies ist ein großes Problem für die Verarbeitung dieser Wirkstoffe mit Hilfe konventioneller pharmazeutischer Technologien. Durch Einbettung oder Lösung eines schlechtlöslichen Wirkstoffs in einem geschmolzenen Polymer mittels Extrusion kann die Löslichkeit wesentlich verbessert werden [116]. Des Weiteren bietet die Schmelzextrusion den Vorteil, dass durch sie in nur einem Herstellungsschritt eine Arzneiform mit maßgeschneiderter Wirkstoffabgabe realisiert werden kann [9, 20, 114].

Ziel dieser Arbeit war es, die bisher von Rein, Wauer und Kipping an der Universität Bonn durchgeführte, diskontinuierliche Bearbeitung der Extrudate mittels einer Tischkreissäge bzw. eines Korkbohrers um ein kontinuierliches Heißabschlagsverfahren zu ergänzen, das in der Lage sein sollte ohne Zwischen- oder Nachbearbeitungsschritte sphärische Pellets zu produzieren.
Zusätzlich wurde angestrebt, den von Rein auf einem Einschneckenextruder entwickelten Prozess auf einen leistungsfähigen und an unterschiedliche Material- und Schmelzeigenschaften wesentlich anpassungsfähigeren Zweischneckenextruder zu transferieren.

Ferner sollte überprüft werden, ob auch andere Polysaccharide außer Stärken schmelzextrudierbar sind und wenn ja, ob sie mittels Heißabschlag granuliert werden können. Weiter sollte überprüft werden welche Arten von Wirkstoffen in die Polysaccharidschmelze eingearbeitet werden können und wie gut es möglich ist, die Abgabe unterschiedlichster Wirkstoffe zu beeinflussen.

Der Heißabschlag einer Schmelze ist nur in einem kleinen Scherraten- und Temperaturfenster erfolgreich durchführbar. Es ist daher erforderlich für jede Rezeptur die Schneckenkonfiguration, den Durchsatz und das Temperaturprofil anzupassen. Aus diesem Grund wurden diverse Polysaccharide und Wirkstoffe mittels thermischer Analyseverfahren (DLDK/TGA) untersucht. Die so erhaltenen Einblicke in das Verhalten der Substanzen in Abhängigkeit von der Temperatur ermöglichen eine Abschätzung der für die Schmelzextrusion benötigten Temperaturprofile. Anhand umfassender rheologischer Untersuchungen der verschiedensten Polysaccharid-schmelzen am Rheomex CTW5, einem Microcompounder der Firma Thermo Haake, wurden die Fließeigenschaften und damit das Verhalten der Polysaccharidschmelzen während der Extrusion näher ermittelt.

Die Produktion der Pellets erfolgte mit einem gleichläufigen Zweischneckenextruder (ZSE 18 HP-PH-40D) sowie einem Micropelletizer (LMP 18 PH) der Firma Leistritz Extrusionstechnik GmbH.

Die erhaltenen Extrudate wurden auf ihr in-vitro Freisetzungsverhalten hin untersucht. Das Verhalten der Extrudate im Freisetzungsmedium wurde mikroskopisch erforscht um Rückschlüsse auf den zugrunde liegenden Freisetzungsmechanismus ziehen zu können. Von den erhaltenen Pellets wurde die

- Partikelgröße,
- Dichte und die Porosität,
- spezifische Oberfläche und die
- mechanische Stabilität

gemessen. Die Struktur der Pellets wurde mit Hilfe rasterelektronenmikroskopischer Aufnahmen und Röntgendiffraktometrie analysiert.
Ein weiterer Teil der Arbeit beschäftigt sich mit der umfassenden thermischen Analyse der Extrudate, der Lagerungsstabilität sowie der Weiterverarbeitung der Pellets.

2 Theoretischer Teil

2.1 Extrusion

Die Extrusion stellt eine lange bekannte und weit verbreitete Technologieform dar, die sich im Laufe der letzten Jahrhunderte entwickelt hat und mittlerweile in den verschiedensten Industriezweigen eingesetzt wird. Das Grundprinzip der Extrusion (von lat. „extrudere“ hinauspressen) ist einfach. Das zu verarbeitende Material wird unter kontrollierten Bedingungen durch eine beliebig gestaltbare Düse gepresst, durchläuft hierbei durch die einwirkenden Kräfte eine Umformung und wird somit zum Extrudat. Nach dieser weitgefassten Definition finden sich in den letzten Jahrhunderten viele Beispiele für die verschiedensten Pressen, die nach diesem Prinzip arbeiteten. Bereits Anfang des 19ten Jahrhunderts sind zum Beispiel Extruder in Europa für die Herstellung von Ziegelsteinen und Röhren eingesetzt worden [4]. Auch in den kautschuk- und lebensmittelverarbeitenden Betrieben gab es im gleichen Zeitraum die ersten Extruder, zum Beispiel Strangpressen in der Naturkautschukverarbeitung, Seiherschnecken zur Ölgewinnung oder den klassischen Fleischwolf [141]. Der wirkliche Durchbruch für die Extrusionstechnologie kam jedoch erst Anfang des zwanzigsten Jahrhunderts, als erste Maschinen auf den Markt kamen, die für die Verarbeitung thermoplastischer Materialien und zur kontinuierlichen Herstellung von Nudelprodukten eingesetzt wurden [90]. Seitdem ist die Extrusion aus der Kunststoff- und Lebensmitteltechnologie nicht mehr wegzudenken. In Abbildung 2-2 sind schematisch die vielen Prozessschritte, bei denen Extruder in der Kunststoffindustrie zum Einsatz kommen, dargestellt.

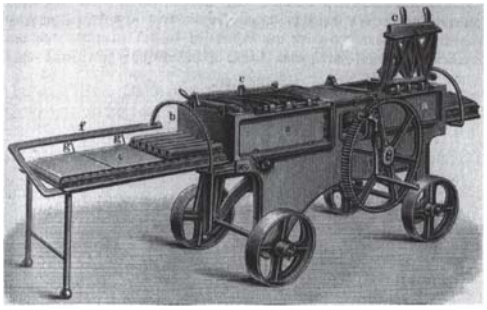


Abb. 2-1 Kolbenextruder zur Röhrenherstellung; Um 1810 [4]

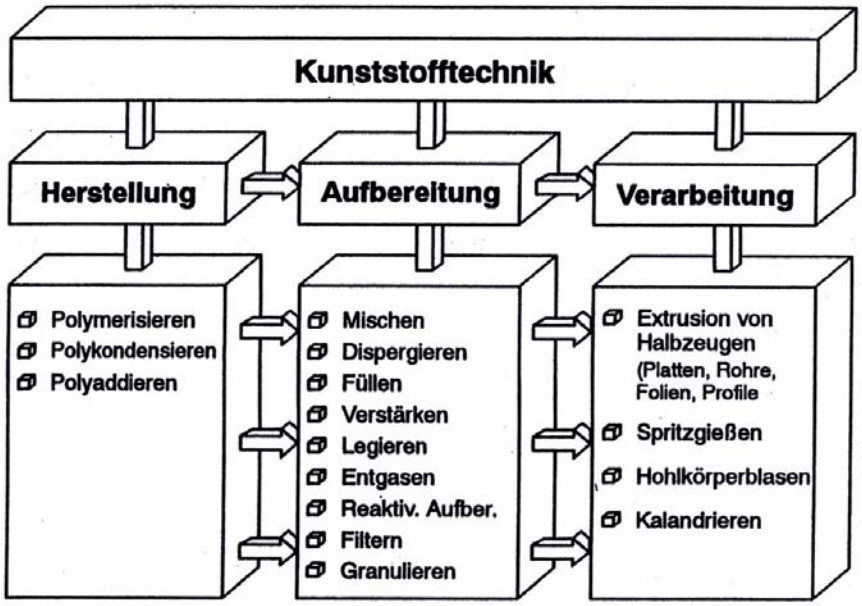


Abb. 2-2 Verfahrensschritte, die in der Kunststoffindustrie mit Extrudern realisiert sind [81]

Auch in der keramikverarbeitenden Industrie spielen die Extruder seit Beginn des 20ten Jahrhunderts eine maßgebliche Rolle. Von den schätzungsweise 550 Millionen Tonnen Keramikprodukten, die jährlich produziert werden, werden ca. 365 Millionen Tonnen in Form von Ziegelsteinen, Dachplatten, Röhren und Formkörpern für Katalysatoren o.ä. kontinuierlich extrudiert [111]. Extrusionsprozesse bei Temperaturen um 1500 °C und Drücken bis zu 700 bar sind Extremfälle, die nicht jeder Keramikextruder leistet, die aber zeigen, bis zu welchen Grenzen die Extrusion bereits vorangebracht wurde [58]. Selbst die Verarbeitung von Metallen stellt heutzutage durch die Verbesserung von Maschinen und verwendeten Materialien ein immer größer werdendes Anwendungsgebiet für Extruder dar. Hierbei kommen vor allem Kolbenextruder (vgl. Kapitel 2.1.3) für die kontinuierliche Herstellung von Metallprofilen aus Aluminium oder anderer leicht formbarer Metalle, wie zum Beispiel Magnesium, Kupfer, Zink aber auch Stahl zum Einsatz [145]. Während Extruder aufgrund ihrer vielfältigen verfahrenstechnischen Vorteile gegenüber anderen Technologien seit langem in der Lebensmittel-, Keramik- und Kunststoffindustrie eingesetzt werden, fand die Extrusion in der pharmazeutischen Technologie bisher weniger Beachtung (s. Kapitel 2.5).

2.1.1 Einschneckenextruder

Der Einschneckenextruder stellt die am weitesten verbreitete Bauform des Extruders dar und wird in den verschiedensten der in Kapitel 2.1 aufgezählten Einsatzgebieten verwendet. In Abbildung 2-3 ist der Aufbau eines Einschneckenextruders zu sehen. Die Ausführung ist mechanisch relativ einfach.

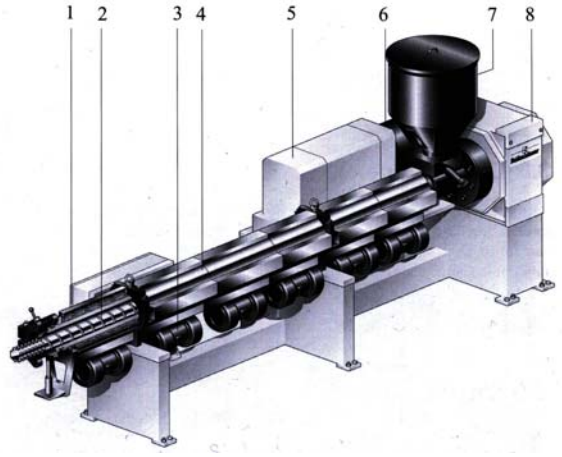


Abb. 2-3 Schematischer Aufbau eines Einschneckenextruders (Bild: Fa. Reifenhäuser)

1 – Zylinder, ***2*** – Schnecke, ***3*** – Kühlung, ***4*** – Heizung, ***5*** – Antrieb, ***6*** – Kupplung, ***7*** – Fülltrichter, ***8*** – Getriebe [42]

Die Schnecke, eine archimedische Spirale, wird von einem Wechsel- oder Gleichstrommotor mit variierbarer Drehzahl angetrieben. Über ein Reduziergetriebe wird diese Drehzahl auf niedrigere Umdrehungszahlen mit höherem Drehmoment übersetzt. Das zugeführte Material wird von der rotierenden Schnecke durch den an mehreren Stellen beheiz- oder kühlbaren Zylinder gefördert, um am Ende unter hohem Gegendruck von mehreren hundert bar [80] durch die Düse gepresst zu werden. Als einfaches Sinnbild für den Materialtransport in einem Einschneckenextruder kann eine Kombination aus Schraube und Mutter herhalten. Hierbei stellt die Schraube die ortsfeste, rotierende Schnecke dar, auf der die Mutter bzw. das Material ebenfalls ortsfest rotiert, da die Reibungskraft Schraube / Mutter bzw. Schnecke / Feststoff größer ist, als die Reibung zwischen Mutter und Luft. Hält man die Mutter bei weiter rotierender Schraube fest, dann erhöht man die Reibung an der Außenseite der Mutter bzw. zwischen Feststoff und Zylinder und die Mutter beginnt axial auf der Schraube zu gleiten. Da das zu verarbeitende Material in einem Einschneckenextruder in der Regel kein undeformierbarer Festkörper ist, sondern ein viskoses Fluid, ist die tatsächliche Förderung komplexer, als in diesem einfachen Beispiel. Die Förderung des Materials

erfolgt im nicht geschmolzenen Zustand durch die Reibungskräfte, die durch das Material an der Zylinderwand und der Schneckenoberfläche entstehen. Im geschmolzenen Zustand ist die Förderrate hauptsächlich von den rheologischen Eigenschaften der Schmelze abhängig. Bei Materialien, die einen niedrigen Reibungskoeffizienten bzw. im geschmolzenen Zustand schlechte Hafteigenschaften relativ zur Zylinderwand besitzen, kann es zu einem Durchdrehen der Schnecke kommen, bei dem dann kein Material mehr gefördert wird. Abhilfe schaffen in diesem Fall Nutbuchsenextruder, die in der Einzugszone des Extruders regelmäßig angeordnete Axialnuten besitzen und so die Reibung an der Zylinderwand erhöhen. Die Durchmischung der durch die Reibungsenergie entstandenen Schmelze findet in einem Einschneckenextruder in der Austrags- oder Meteringzone statt. Die Schleppströmung der Schmelze, die durch die sich relativ zum Zylinder drehende Schnecke entsteht, wirkt in einem konventionellen Einschneckenextruder der Druckströmung entgegen, die durch den Druckgradienten in Richtung der Düse entsteht. Ebenfalls auftretende Leckströmungen des zwischen Stegoberfläche und Zylinderwand fließenden Materials führen zu einer weiteren Durchmischung der Schmelze.

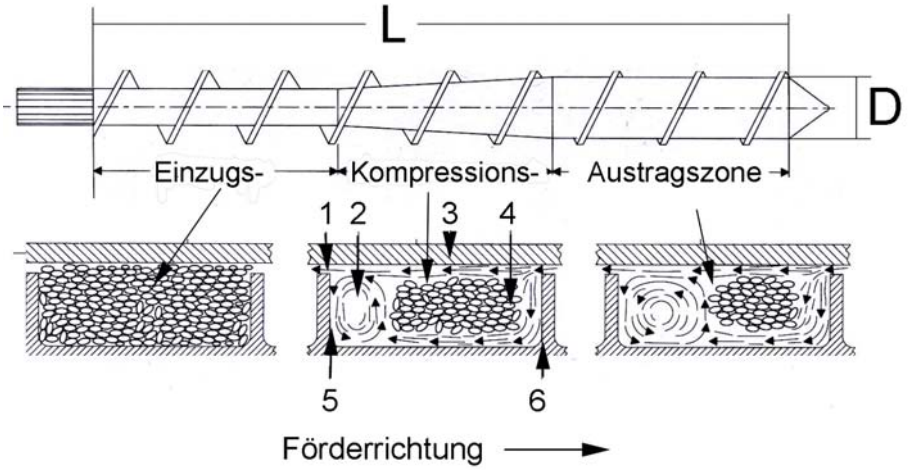


Abb. 2-4 Schematische Darstellung des Aufschmelzvorgangs in den einzelnen Zonen des Schneckenkanals; Modifiziert aus [42]

1 – Leckstrom, ***2*** – Schmelze, ***3*** – Zylinder, ***4*** – Feststoff, ***5*** – aktive Flanke, ***6*** – passive Flanke;
L – Länge der Schnecke [mm]; ***D*** – Durchmesser der Schnecke [mm]

Die Variation der Schnecke und des Zylinders ermöglichen es, die Förderleistung und Durchmischung in einem Einschneckenextruder maßgeblich zu verbessern. Sollte das komplexe Zusammenspiel der verschiedenen Strömungen, die am Ende der Schnecke das Material durchmischen, nicht ausreichend sein, gibt es unter anderem die

Möglichkeit Mixer in der Austragszone zu integrieren, die durch zusätzliche Dehnströmungen zu einer noch stärkeren dispersiven Durchmischung des Materials führen.

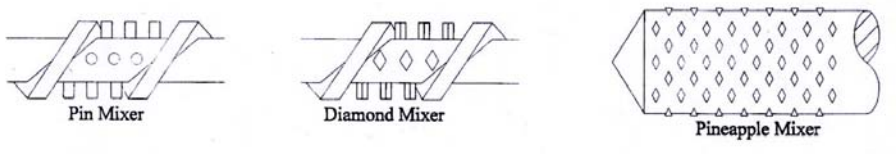


Abb. 2-5 Verschiedene Arten von Mixelementen in der Austragszone [80]

Einschneckenextruder sind in ihrer einfachsten Bauform kontinuierlich arbeitende Hochdruckpumpen, die durch einige Modifikationen am Zylinder, an der Schneckengeometrie oder auch am L/D-Verhältnis für die verschiedensten Materialien verwendet werden können. Vor allem das Verhältnis von Länge der Schnecke zum Durchmesser (L/D-Verhältnis) der Schnecke ist je nach zu verarbeitendem Material und Aufgabenstellung des Extruders eine entscheidende maschinenbauliche Kenngröße. Typischerweise haben Einschneckenextruder ein L/D Verhältnis um die 24/1. Es gibt jedoch auch hier in Abhängigkeit der Anwendung andere Bauformen. So haben zum Beispiel Kaltgummi-Extruder ein kleines L/D Verhältnis von 12/1 bis 16/1, da das Material im Vergleich zu vielen anderen Thermoplasten eine erhöhte Viskosität aufweist und so während der Extrusion eine große Reibungshitze erzeugt wird. Eine Verkürzung des Extruders ist somit ein einfaches Mittel, die entstehende Hitze gering zu halten, ohne den Durchsatz senken zu müssen. Wird die Gummimischung in einem Walzwerk vorgewärmt und von dort mit einer Temperatur von 80 bis 100 °C in den Extruder eingefüttert, kann die Länge des Extruders bis auf ein L/D Verhältnis zwischen 5/1 und 8/1 verkürzt werden, da kaum noch Plastifizierarbeit erforderlich ist [68].

Wesentlich längere Ausführungen mit Längen von bis zu 50 Durchmessern werden hauptsächlich zur Entgasung verwendet, bieten aber auch die Möglichkeit, an den Belüftungsöffnungen andere Substanzen in den Extrusionsprozess einzubringen.

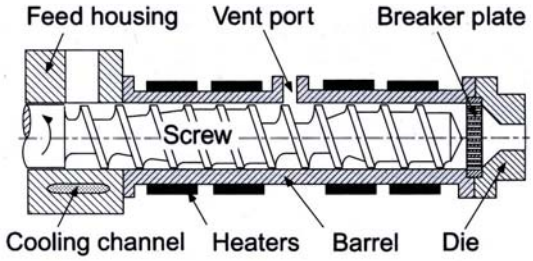


Abb. 2-6 Schematische Darstellung eines belüfteten Einschneckenextruders [103]

Aufgrund ihres einfachen und robusten Aufbaus weisen Einschneckenextruder, trotz ihrer schlechteren Reinigungsmöglichkeit und unterlegenen Mischleistung, im Vergleich zu den nachfolgend vorgestellten Extrusionssystemen, nach wie vor für viele Prozesse ein sehr gutes Produktivitäts-Kosten-Verhältnis auf und werden darum immer noch sehr häufig in der Lebensmittel-, Kunststoff- und Keramikindustrie verwendet [90].

2.1.2 Zweischneckenextruder

Eine Weiterentwicklung des Einschneckenextruders stellt der Zweischneckenextruder dar. Erste Entwicklungen dieses Maschinentypus fanden in den 30er Jahren des zwanzigsten Jahrhunderts in Italien statt [107]. Aber erst der im Jahre 1957 von der Firma Werner & Pfleiderer produzierte Zwei-Schnecken-Kneter (ZSK) war ein Meilenstein in der Extrusionstechnologie. Durch den Einsatz zweier archimedischer Schrauben wurden zwei Hauptprobleme des Einschneckenextruders gelöst. Erstens war nun eine Selbstreinigung der Maschine möglich, da die Schnecken sich gegenseitig „sauber“ fördern und zweitens war der Durchmischungsgrad des Zwei-Schnecken-Kneters dem des Einschneckenextruders weit überlegen.

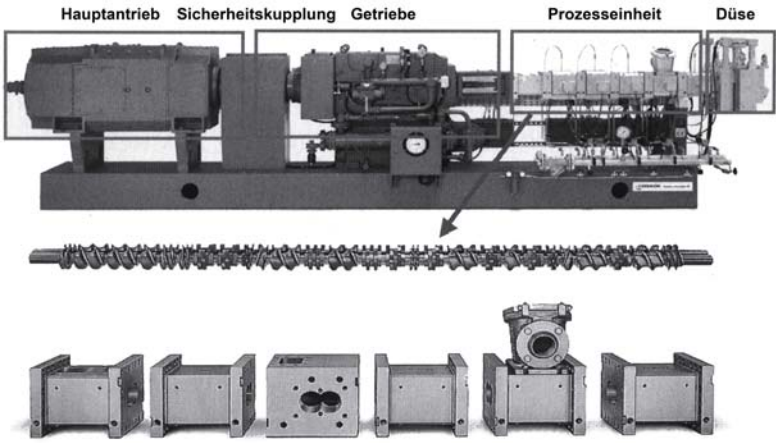


Abb. 2-7 Modular aufgebauter Zweischneckenextruder [148]

Durch die Einführung der zweiten Schnecke veränderte sich die Art des Materialtransports im Extruder grundlegend. Hängt im Einschneckenextruder der Transport noch hauptsächlich von den Charakteristiken des zu bearbeiteten Materials ab, wird das Material im Zweischneckenextruder eher durch Verdrängung zwangsgefördert. Ein mögliches Drehen des Produkts mit der Schnecke aufgrund ungenügender Eigenschaften der Ausgangssubstanzen ist damit unwahrscheinlich. Die zweite Schnecke führt jedoch zu einem wesentlich komplizierterem Geräteaufbau, da zum Beispiel das verwendete Getriebe nun nicht mehr nur ausschließlich als Reduziergetriebe, sondern auch als Verteilgetriebe dient, das in der Lage sein muss, die Drehzahl und das Drehmoment gleichmäßig auf beide Schnecken zu verteilen. Der geringe Achsabstand, gerade bei kleineren Zweischneckenextrudern, macht durch die entstehenden Radialkräfte zusätzlich eine aufwendige Radiallagerung erforderlich. Zweischneckenextruder werden nach dem Drehsinn der Schnecken in zwei Gruppen unterteilt: den gleichläufigen und den gegenläufigen Zweischneckenextrudern (s. Kapitel 2.4.5).

Abb. 2-8 Verschiedene Schneckenkonfigurationen

Dicht kämmend, gleichläufig parallele Schneckenkonfiguration [152]

Dicht kämmend, gegenläufig konische Schneckenkonfiguration [149]

Wie in Abbildung 2-9 dargestellt, können Zweischneckenextruder neben dem Drehsinn auch anhand des Abstands der beiden Schnecken zueinander und dem vorliegenden Materialtransport weiter voneinander unterschieden werden.

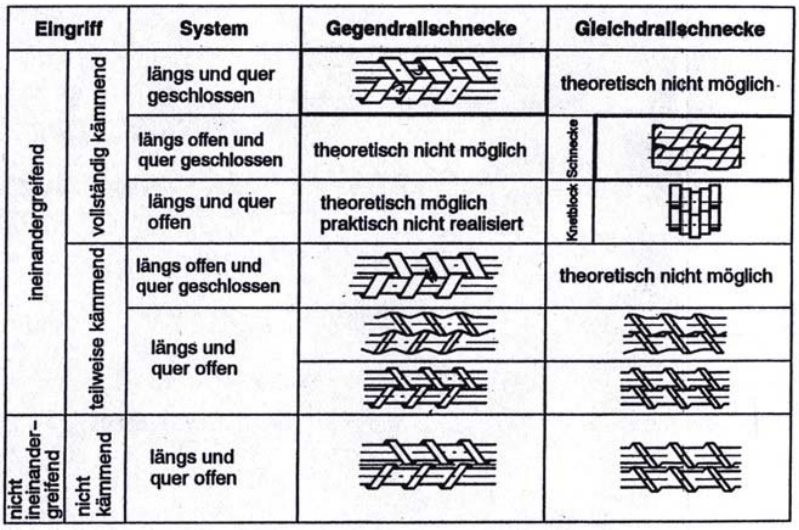


Abb. 2-9 Übersicht der verfügbaren Doppelschneckensysteme [81]

Der Abstand der Schnecken zueinander und der sich somit ergebende Spalt zwischen den Schnecken bestimmt, ob es sich um einen vollständig (auch dicht genannten), teilweise oder nicht kämmenden Extruder handelt. Da der Materialtransport, der durch das vorliegende System charakterisiert ist (vgl. Spalte „System“ in Abbildung 2-9), von verschiedenen Schneckenparametern abhängt, wird auf diese Unterscheidungsmöglichkeit in dem Kapitel 2.2.2 näher eingegangen. Die in der Polymerextrusion verwendeten Systeme sind in der Regel dicht kämmende Gleich- oder Gegenläufer mit paralleler oder konischer Schneckengeometrie (s. Abb. 2-8). Die verschiedenen Arten des Schneckendrehsinns haben großen Einfluss auf den Materialtransport und die Verweilzeit im Extruder. Gegenläufige Extruder werden immer dann bevorzugt eingesetzt, wenn hohe Drücke aufgebaut werden sollen und der Extrusionsprozess *„sowohl unabhängig vom Gegendruck als auch unabhängig von den Reibungskoeffizienten zwischen dem Kunststoff und der Zylinderwand bzw. der Schneckenoberfläche sein sollte“* (Zitat aus [125]). Die Verändeurng des Drehsinns führt zu einer anderen Scherbeanspruchung und Verweilzeitverteilung des Materials im Extruder (s. Kapitel 2.2.4).

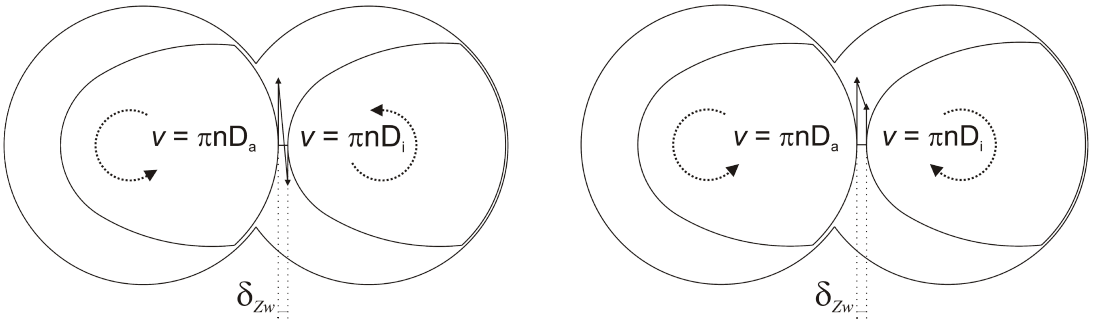


Abb. 2-10 Vergleichende Darstellung des Schergefälles im Zwickelbereich in Abhängigkeit des Schneckendrehsinns; links: Gleichläufer rechts: Gegenläufer

V – Umfangsgeschwindigkeit [mm/s]; ***n*** – Drehzahl [1/s]; $\delta_{zw.}$ – Zwickelspiel [mm]; D_a – Außendurchmesser [mm]; D_i – Innendurchmesser [mm];

Bei identischer Schneckengeometrie ist die Scherbeanspruchung des Materials im Zwickelbereich (s. Kapitel 2.2.2) eines gleichläufigen Extruders (Gl. 2-1) wesentlich größer als in einem gegenläufigen (Gl. 2-2):

$$\dot{\gamma} = \frac{\pi n D_a + \pi n D_i}{\delta_{Zw}} \qquad \textbf{Gl. 2-1}$$

$$\dot{\gamma} = \frac{\pi n D_a - \pi n D_i}{\delta_{Zw}} \qquad \textbf{Gl. 2-2}$$

$\dot{\gamma}$ – Schergefälle [1/s]; ***n*** – Schneckendrehzahl [1/s]; D_a – Außendurchmesser der Schnecke [mm]; D_i – Innendurchmesser der Schnecke [mm]; $\delta_{Zw.}$ – Zwickelspiel [mm]

Durch die im Vergleich zu gleichläufigen Schnecken erweiterten geometrischen Möglichkeiten einer gegenläufigen Schnecke [109] ist es möglich, Schneckenprofile zu konstruieren, durch die ein Rückstau des Materials minimiert wird, so dass sehr kurze Verweilzeiten des Materials im gegenläufigen Extruder möglich sind (Abb. 2-11).

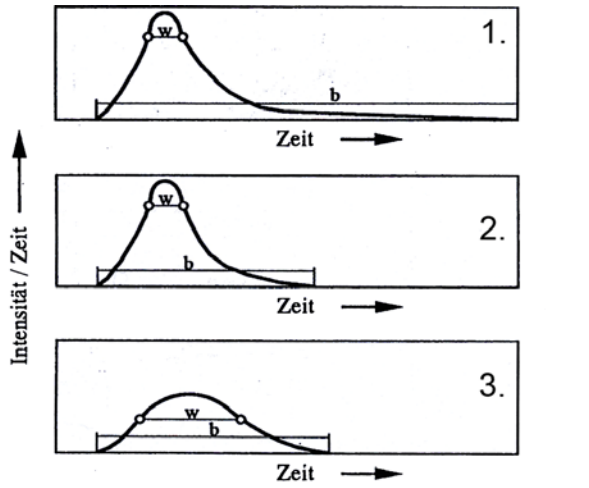


Abb. 2-11 Vergleichende Darstellung der Verweilzeitverteilung in Abhängigkeit des verwendeten Extruders; modifiziert aus [81]

1. – Einschneckenextruder; ***2.*** – Gegenläufer; ***3.*** – Gleichläufer

Gegenläufige Extruder werden daher in Prozessen eingesetzt, bei denen eine präzise Steuerung der Verweilzeit gewünscht ist. Scher- und hitzesensible Materialien, die durch gleichläufige Extruder zerstört werden könnten, sollten ebenfalls eher mit einem gegenläufigen Extruder verarbeitet werden. Durch die eng ineinandergreifenden Förderelemente mit großen Zwickelwiderständen ist es möglich, Material zwangszufördern, das für einen Gleichläufer ungenügende Haft- und Reibungseigenschaften aufweist. Aufgrund der Zwangsförderung bauen Gegenläufer wesentlich höhere und konstantere Drücke auf als Gleichläufer und sind somit prädestiniert für die Verarbeitung von hochviskosen Materialien bzw. für Prozesse, bei denen eine konstante Flussgeschwindigkeit durch die Düse gewünscht ist [62]. Gleichläufige Extruder sind sehr gut für Durchmischungsprozesse geeignet, da das Material intensivere Bewegungen erfährt (s. Kapitel 2.2.3). Da der Druckaufbau bei gleichläufigen Extrudern im Zwickelbereich nicht so groß ist (vgl. Abb. 2-12), ist die Gefahr geringer, dass die Schnecken bei hohen Drehzahlen auseinandergedrückt werden und sich an der Zylinderwand abreiben. Aus diesem Grund können Gleichläufer im Gegensatz zu Gegenläufern mit wesentlich höheren Drehzahlen und damit Durchsätzen betrieben werden.

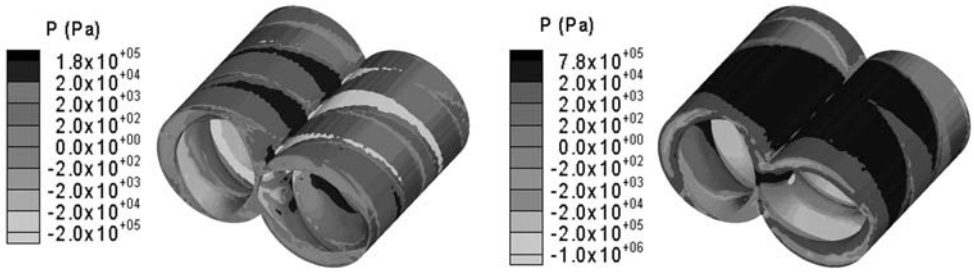


Abb. 2-12 Theoretisch errechneter Druckaufbau in Zweischneckenextrudern bei gleicher Drehzahl und Schneckenkonfiguration; modifiziert aus [129]

Links: Druckaufbau in einem Gleichläufer; rechts: Druckaufbau in einem Gegenläufer,
P – Druck [Pa]; dunkle Flächen = hohe Drücke, helle Flächen = niedrige Drücke

Die nur teilweise kämmenden bzw. nicht kämmenden Systeme finden aufgrund ihrer schlechteren Förderwirkung, aber im Vergleich zu Einschneckensystemen vorteilhaften Durchmischung, häufig Anwendung in Misch-, Entgasungsprozessen und reaktiven Extrusion [108]. Die Komplexität der verfügbaren Zweischneckensysteme wird durch den modularen Charakter des Gehäuses und der Schneckengeometrie noch vergrößert. Die einzelnen Hersteller bieten für ihre Extrusionssysteme die verschiedensten Schneckenelemente an, die eine Vielzahl von Verfahrensaufgaben ermöglichen (s. Kapitel 2.2). Während der Extrusion kann es wichtig sein, an verschiedenen Stellen des Zweischneckenextruders entweder Material zuzuführen oder das Material zu entgasen. Deshalb hat sich analog zu den Schnecken auch bei dem Zylinderaufbau eine Art Baukastensystem bewährt.

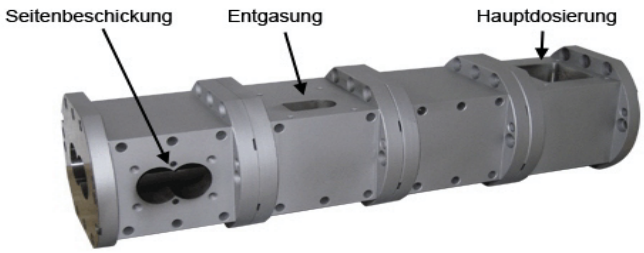


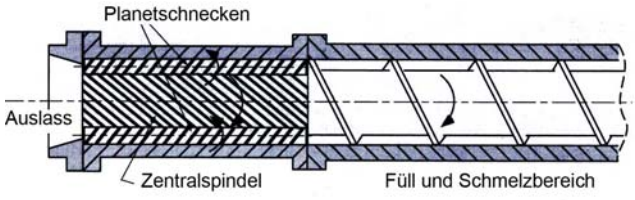
Abb. 2-13 Ausschnitt aus einer Zylinderkonfiguration mit vier Zylinderelementen [154]

Wie in Abbildung 2-13 gezeigt, besteht ein Zylinder aus verschiedenen, beheiz- und kühlbaren Zylinderelementen, die je nach Aufgabenstellung auf einem Gestänge unterschiedlich miteinander kombiniert und am Getriebe angeflanscht werden können. Der variierbare Aufbau von Zylindergehäuse und Schnecken erlaubt im Gegensatz zum

Einschneckenextruder verschiedene L/D Verhältnisse und so flexibel auf eine Vielzahl von Problemstellungen mit einer einzigen Maschine zu reagieren.

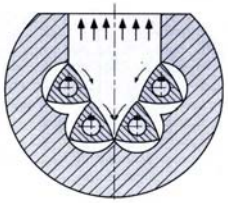
2.1.3 Mehrwellenextruder

Sind in einem Extruder mehr als zwei Wellen verbaut, spricht man im Allgemeinen von Mehrwellenextrudern, die wieder je nach Bauart weiter unterteilt werden können. Ein bekanntes Beispiel ist der Planetwalzenextruder, bei dem mehrere Planetenschnecken sich um die im Inneren drehende Zentralschnecke (Sun screw) drehen. Im ersten Abschnitt funktioniert der Planetwalzenextruder wie ein einfacher Einschneckenextruder. Wenn das plastifizierte Material die Planetwalzen erreicht, wird es durch die massive Durchmischung stark entgast. Die sehr schmalen Abstände zwischen den Planetwalzen, der Zentralschnecke und der Zylinderwand (Spaltabstände ca. 0,25 mm) erlauben eine gute Wärmeübertragung der einzelnen Bauelemente auf das dünn ausgewalzte Polymer. Trotz der hohen Scherkräfte ist so eine sehr schonende Prozessführung möglich, da starke Temperaturschwankungen im Material vermieden werden können. Planetwalzenextruder werden daher bevorzugt bei hitzeempfindlichen Polymeren, wie zum Beispiel bei der PVC-Verarbeitung, eingesetzt oder dann, wenn die Durchmischung in einem anderen Extruder nicht mehr ausreicht [103].



Planetwalzenextruder [103]

Ringextruders, (Quelle Extricom Ringextruder RE® XP)



Vierschneckenextruder [103]

Abb. 2-14 Mehrwellige Extruderarten

Neben dem Prinzip der rotierenden Zentralwelle, gibt es auch die Möglichkeit der statischen Zentralwelle, wie sie zum Beispiel in Ringextrudern realisiert ist. Hierbei rotieren um einen festen Kern mehrere Schnecken in einer ähnlichen Art und Weise wie in einem Zweischneckenextruder. Fehlen dem Mehrwellenextruder sowohl eine rotierende Zentralwelle als auch eine statische Welle im Kern, wie es zum Beispiel im Vierschneckenextruder der Fall ist, eignet er sich sehr gut für die Entfernung von Flüssigkeiten aus Polymerlösungen. Hierbei wird die Polymerlösung unter Druck und bei Temperaturen oberhalb des Siedepunkts des Lösungsmittels in einen „Flash Dome“ schlagartig entspannt. Bei diesem Schritt verdampft ein Großteil des Lösungsmittels. Das entstandene schaumige Material wird von den vier Schnecken weitertransportiert und am Prozessende oft weiter entgast [103].

2.1.4 Wellenlose Extruder

Da es sich bei Extrudern dem Namen nach um Maschinen handelt, die sich von dem lateinischen Wort *extrudere = hinaustreiben, ausstoßen*, ableiten, gibt es parallel zu den Extrudern, die auf archimedischen Spiralen basieren auch wellenlose Extruder. Diese Bautypen lassen sich in Lochscheiben- bzw. Trommel- und Kolbenextruder aufteilen und seien hier nur kurz der Vollständigkeit halber erwähnt.

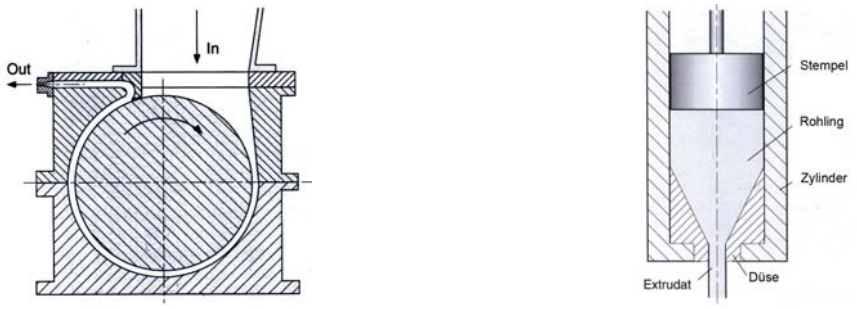


Abb. 2-15 wellenlose Extruderarten; modifiziert aus [103]

Trommelextruder Kolbenextruder

Bisher konnten sie sich in der Polymerverarbeitung aufgrund ungenügender Flexibilität und schlechter Misch- und Entgasungsleistung gegen die schneckenbasierten Extruder nicht durchsetzen. Sie finden häufiger in Prozessen der Keramik- und Metallindustrie Anwendung, bei denen ihre Fähigkeit hohe Drücke aufzubauen vorteilhaft ist [58]. Aus diesem Grund wird im Rahmen dieser Arbeit nicht näher auf ihre Funktionsweise eingegangen.

2.2 Der Extrusionsprozess

2.2.1 Schneckenaufbau

Das wichtigste Bauteil eines Schneckenextruders ist die Schnecke. Durch sie wird das Material gefördert, durchmischt und die Motorleistung in das Material eingebracht (s. S 31ff.). Die Schnecke ist hauptverantwortlich für Plastifizierungs- und Schmelzvorgänge im Extruder. Bei einem Zweischneckenextruder wird die Schnecke durch Kombination verschiedener Schneckenelemente aufgebaut. Die in der Mehrzahl verwendeten gleichläufigen Zweiwellenextruder zeichnen sich dadurch aus, dass „*benachbarte Schneckenelemente identische Geometrie haben, symmetrisch sind und dass sie mit der gleichen Drehzahl angetrieben werden*“ (Zitat aus [63]). Im Rahmen dieser Arbeit wurde die Mehrzahl der Versuche mit einem gleichläufigen, dicht kämmenden Zweischneckenextruder mit paralleler Schneckenkonfiguration durchgeführt. Daher beschränken sich die weiteren Erläuterungen auf diesen Modelltyp. Wie in Kapitel 2.1.2 beschrieben, ist der Schneckenaufbau modular. Auf einen zentralen, komplett durchgängigen Schneckendorn werden je nach Prozess verschiedene Schneckenelemente aufgeschoben.

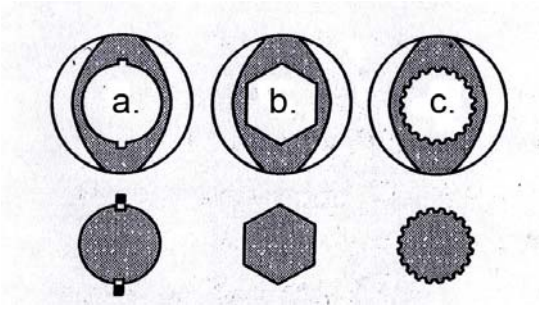


Abb. 2-16 Verschiedene Varianten von Schneckenelement / Schneckendornausführung [127]

a. Runddorn mit eckiger Passfeder b. Sechskantdorn c. Runddorn mit Evolventenverzahnung

Der Schneckendorn ist das drehmomentlimitierende Bauteil eines Zweiwellenextruders. Seine Festigkeit über einen großen Temperaturbereich ist entscheidend für die Leistungsfähigkeit des Extruders [127]. Im Vergleich zu Einschneckenextrudern mit fester Schneckenkonfiguration, bei denen der drehmomentübertragende Schneckenquerschnitt durch den starren Aufbau größer ist, sind die bisher erreichten Drehmomente relativ gering. Dies ist unter anderem ein Grund, weshalb gleichläufige

Zweischneckenextruder anders als Einschneckenextruder zumeist nicht komplett-, sondern nur teilgefüllt betrieben werden [85].

Um eine genaue Aussage über das Förder- und Durchmischungsverhaltens eines Extruders machen zu können, sind Grundkenntnisse über die Schneckengeometrie und den sich daraus ergebenden Einflussmöglichkeiten auf den Extrusionsprozess unerlässlich. Ein dichtkämmendes, selbstreinigendes Schneckenelement erhält man, indem man zuerst nach einfachen geometrischen Regeln einen in Abbildung 2-17 beispielhaft dargestellten Stirnschnitt konstruiert [6].

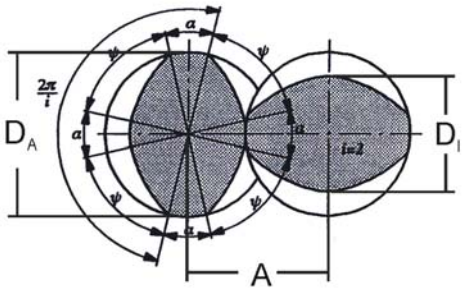


Abb. 2-17 Stirnschnitt zweier dicht kämmender selbstreinigender Schneckenelemente; Modifiziert aus [126]

$\boldsymbol{\alpha}$ – Kamm- bzw. Grundwinkel [°]; $\boldsymbol{D_A}$ – Außendurchmesser [mm]; $\boldsymbol{D_I}$ – Innendurchmesser [mm]; $\boldsymbol{A}$ – Achsabstand [mm]; $\boldsymbol{\psi}$ – Flankenwinkel [°]; $\boldsymbol{i}$ – Gangzahl

Hierbei ist der Außendurchmesser (D_A) des Schneckenelements gleich dem Innendurchmesser des Zylinders. Durch den Achsabstand A ist der Innendurchmesser D_I vorgegeben, es gilt:

$$\frac{D_I}{2} + \frac{D_A}{2} = A \qquad \textbf{Gl. 2-3}$$

$\boldsymbol{D_A}$ – Außendurchmesser [mm]; $\boldsymbol{D_I}$ – Innendurchmesser [mm]; $\boldsymbol{A}$ – Achsabstand [mm]

Neben den Durchmessern ist die Gangzahl eine wichtige Größe für die Beschreibung und Konstruktion von Schneckenelementen.

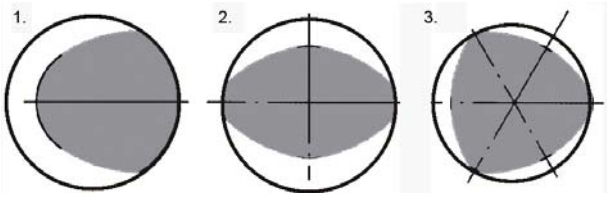


Abb. 2-18 Häufig realisierte Gangzahlen; weisse Flächen entsprechen der freien Querschnittsfläche modifiziert nach [63]

1. – Eingängiges; ***2.*** – Zweigängiges; ***3.*** – Dreigängiges Schneckenprofil

Durch die drei Größen Außendurchmesser (D_A), Achsabstand (A) und Gangzahl (i) sind ebenfalls der Kamm- bzw. Grundwinkel (α) und der Flankenwinkel (ψ) bei einem abschabenden Profil nach folgenden Gleichungen genau definiert [109]:

$$\psi = 2\arccos\left(\frac{A}{D_A}\right) \qquad \textbf{Gl. 2-4}$$

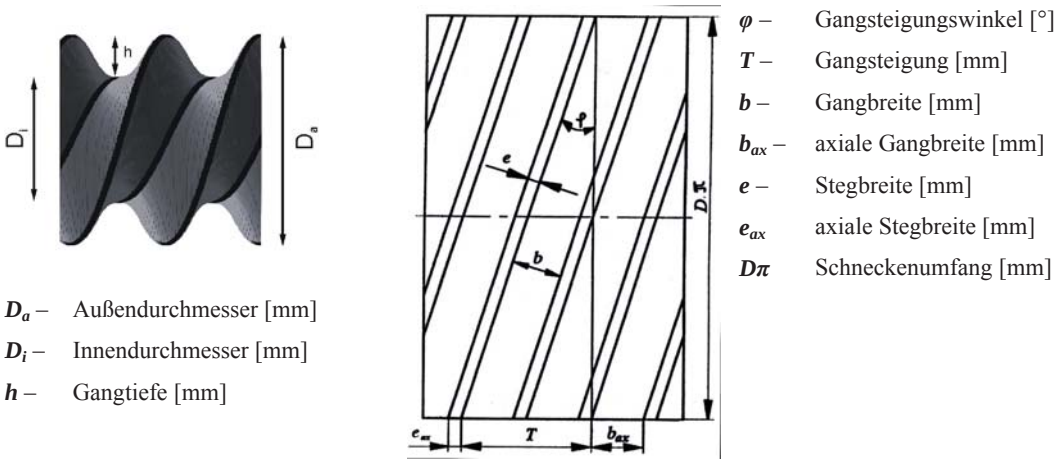
$$\alpha = \frac{180°}{i}\psi \qquad \textbf{Gl. 2-5}$$

$\boldsymbol{\psi}$ – Flankenwinkel [°]; $\boldsymbol{\alpha}$ – Kamm- / Grundwinkel [°]; $\boldsymbol{i}$ – Gangzahl; $\boldsymbol{D_A}$ – Außendurchmesser [mm]; $\boldsymbol{A}$ – Achsabstand [mm]

Das Schneckenelement erhält man, in dem man sich einen Stab vorstellt, der genau diesen Stirnschnitt als Querschnitt hat und der gleichmäßig um seine eigene Achse verdrillt wird [6]. Durch den Kamm- bzw Grundwinkel (α) sind die Form des Stegs und des Grunds und durch den Flankenwinkel (ψ) die Ausformung der Flanken vorgegeben. Das so entstandene Schneckenelement lässt sich durch einige weitere geometrische Größen näher beschreiben.

Wichtige Kenngrößen sind neben dem Außen- (D_A) und dem Innendurchmesser (D_I),

- die sich daraus ergebende Gangtiefe (h),
- die Gangsteigung (T) und Breite (b),
- sowie die Stegbreite (e).



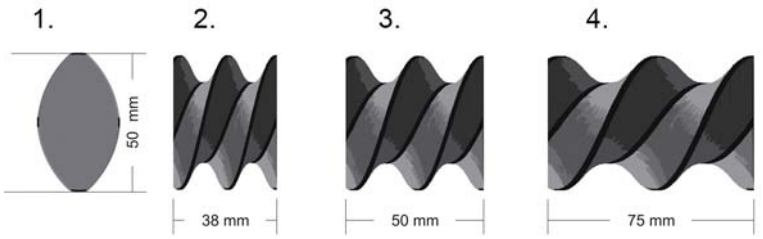
$\boldsymbol{D_a}$ – Außendurchmesser [mm]
$\boldsymbol{D_i}$ – Innendurchmesser [mm]
$\boldsymbol{h}$ – Gangtiefe [mm]

$\boldsymbol{\varphi}$ – Gangsteigungswinkel [°]
$\boldsymbol{T}$ – Gangsteigung [mm]
$\boldsymbol{b}$ – Gangbreite [mm]
$\boldsymbol{b_{ax}}$ – axiale Gangbreite [mm]
$\boldsymbol{e}$ – Stegbreite [mm]
$\boldsymbol{e_{ax}}$ axiale Stegbreite [mm]
$\boldsymbol{D\pi}$ Schneckenumfang [mm]

Abb. 2-19 Aufsichten auf ein Förderelement

links axiale Aufsicht; rechts: abgewickelter Schneckengang aus [126]

Unter der Gangsteigung (T) versteht man die axiale Länge, die für eine vollständige Verschraubung des Elements nötig ist. Übliche Längenangaben sind hier Millimeter oder auch Vielfache des Schneckenaußendurchmessers. Die Gang- und Stegbreite sowie die Gangsteigung hängen ausschließlich von dem Grad der Verdrillung des fiktiven Schneckenstabs um seine eigene Achse ab.



1. D = 50mm
2. Steigung ≈ 0,75 D
3. Steigung = 1 D
4. Steigung = 1,5 D

Abb. 2-20 Verschiedene Förderelemente mit gleichem Stirnschnitt aber unterschiedlichen Steigungen.

In Abhängigkeit der wählbaren Steigung (T) und damit des Steigungswinkels (φ) kann man nach Schuler [126] mit den Gleichungen 2-6 und 2-7 die Stegbreite (*e*) und die Gangbreite (*b*) errechnen:

$$e = \frac{D_A}{2}\alpha \sin\varphi \qquad \textbf{Gl. 2-6}$$

$$b = \frac{D_A}{2}\pi(\alpha + 2\psi)\sin\varphi \qquad \textbf{Gl. 2-7}$$

$\boldsymbol{e}$ – Stegbreite [mm]; $\boldsymbol{b}$ – Gangbreite [mm]; $\boldsymbol{\psi}$ – Flankenwinkel [°]; $\boldsymbol{\alpha}$ – Kamm- / Grundwinkel [°]; $\boldsymbol{i}$ – Gangzahl; $\boldsymbol{D_A}$ – Außendurchmesser [mm]; $\boldsymbol{\varphi}$ – Gangsteigungswinkel [°]

Die Kenntnis der geometrischen Gegebenheiten ermöglicht eine genaue Aussage über das eigentliche Förderverhalten der Schneckenelemente, das von ihnen maximal übertragbare spezifische Drehmoment sowie die in das Material eingebrachte Scherenergie (s. Kapitel 2.2.4).

2.2.2 Materialtransport im Zweischneckenextruder

Die maximale Menge an Substanz, die ein Schneckenelement aufnehmen kann, ist das freie Volumen. Es errechnet sich aus der freien Querschnittsfläche und der Länge des Schneckenelements nach Gleichung 2-8. Die freie Querschnittsfläche ist abhängig von der Schneckenquerschnittsfläche und der Zylinderquerschnittsfläche und ergibt sich nach Gleichung 2-9:

$$V_{Frei} = A_{Frei} \times L \qquad \textbf{Gl. 2-8}$$

$$A_{Frei} = A_{Zyl} - 2 \times A_{Sch} \qquad \textbf{Gl. 2-9}$$

$\boldsymbol{V_{Frei}}$ – freies Volumen [mm³]; $\boldsymbol{A_{Frei}}$ – freie Querschnittsfläche [mm²]; $\boldsymbol{L}$ – Länge des Schneckenelements [mm]; $\boldsymbol{A_{Zyl}}$ – Querschnittsfläche Zylinder [mm²]; $\boldsymbol{A_{Sch}}$ – Querschnittsfläche Schnecke [mm²]

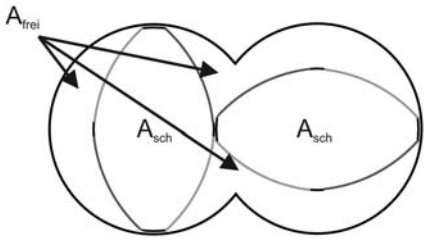


Abb. 2-21 Freie Querschnittsfläche

Die Schneckenquerschnittsfläche kann nach Gleichung 2-10 berechnet werden [126]:

$$A_{Sch} = 2i\left[\frac{D_A D_I}{8}\sin\psi + \frac{(D_A^2 + D_I^2)\alpha}{16} + \frac{A^2}{2}\left(\frac{\psi}{2} - \sin\frac{\psi}{2}\right)\right] \qquad \textbf{Gl. 2-10}$$

$\boldsymbol{A_{Sch}}$ – Schneckenquerschnittsfläche [mm²]; $\boldsymbol{i}$ – Gangzahl; $\boldsymbol{\alpha}$ – Kammwinkel [°]; $\boldsymbol{D_A}$ – Außendurchmesser [mm]; $\boldsymbol{D_I}$ – Innendurchmesser [mm]; $\boldsymbol{A}$ – Achsabstand [mm]; $\boldsymbol{\psi}$ – Flankenwinkel [°]

Es wird deutlich, dass die Querschnittsfläche [A_{Sch}] stark von der gewählten Gangzahl abhängt. Je größer die Gangzahl wird, umso kleiner wird das freie Volumen des Schneckenelements und umso geringer wird die Förderleistung. Neben dem freien

Volumen ist die Steigung des Schneckenelements eine entscheidende geometrische Größe. Die Gangsteigung beeinflusst maßgeblich die Verweilzeit des Materials auf dem Schneckenelement, wohingegen die Gangbreite in Kombination mit der Gangtiefe die geförderte Menge bestimmt. Förderelemente mit kleiner Gangsteigung bewegen das Material mit einer Umdrehung weniger weit, als Förderelemente mit einer großen Gangsteigung. Da Zweischneckenextruder häufiger teilgefüllt betrieben werden (s. S. 33ff), führt dieses unterschiedliche Förderverhalten dazu, dass sich in den Zonen mit kleiner Schneckensteigung das Material sammelt und hohe Drücke entstehen. In Zonen mit größerer Steigung liegt dahingegen wenig Material vor, und es herrschen niedrige Drücke. Aus diesem Grund werden Schneckenelemente mit großer Steigung gerne an den Punkten eingesetzt, wo Material schnell und möglichst drucklos befördert werden muss, wie z.B. in der Materialeinzugs-, in Schmelzeförderungs- oder auch in Entgasungszonen. Schneckenelemente mit kleinen Steigungen werden im Gegensatz dazu immer dort eingesetzt, wo Druck erforderlich ist. Dies sind in der Regel die Plastifizierzone, in der das Material verdichtet und geschmolzen wird, aber auch die Endzone des Extruders, in der genügend Druck aufgebaut werden muss, um das Material durch die Düse zu pressen. Elemente mit kleiner Schneckensteigung kommen bei einer sinnvollen Schneckenauslegung darum immer vor „Druckverbrauchern“ zum Einsatz. Druckverbraucher sind neben der Düse die Schneckenelemente, deren eigene Förderleistung geringer ist, als der Durchsatz der gefördert werden soll. Dies trifft zum Beispiel auf Knetscheiben und Mischelemente zu, die keine große Förderkapazität besitzen. Druckverbraucher können aber auch Förderelemente sein, wenn der Durchsatz an Material zu groß gewählt wurde und so die Elemente vom Material „überfahren“ werden. Den Betriebszustand eines Schneckenelements kann man mit Hilfe des Drosselkoeffizienten beschreiben.

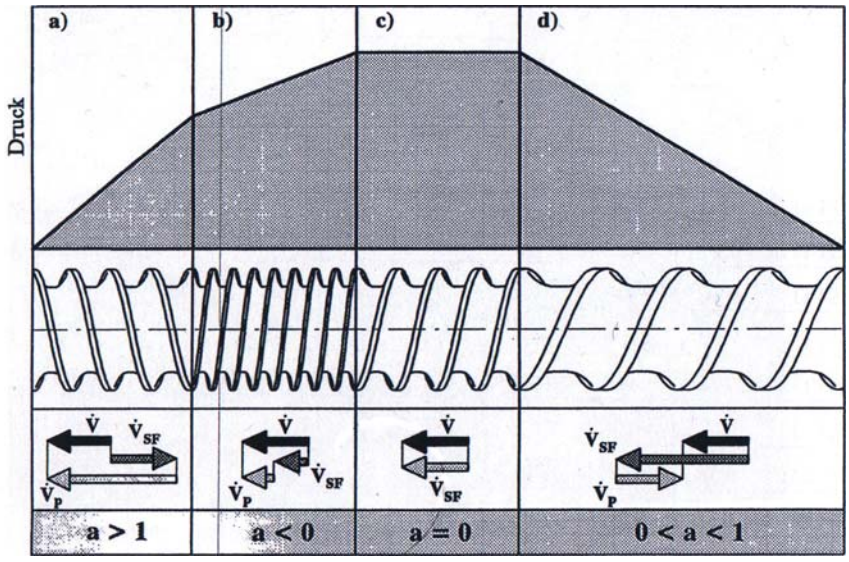


Abb. 2-22 Drosselkoeffizient in Abhängigkeit des Füllgrads und der Förderrichtung. [124]

In Abbildung 2-22 ist eine Schnecke dargestellt, die von rechts nach links fördert. In Segment d) arbeitet die Schnecke gegen einen Druckgradienten an, der durch das vollgefüllte Element c) verursacht wird. Hierdurch entsteht eine rückwärts gerichtete Druckströmung ($\dot{V}_P$), die den tatsächlichen Volumenstrom geringer ausfallen lässt als den theoretischen. Im vollgefüllten Schneckenelement c) existiert kein Druckgradient, so dass das tatsächlich geförderte Volumen mit dem maximal förderbaren Volumen übereinstimmt. In Schneckenabschnitt b) wird das Schneckenelement von dem von hinten anströmenden Volumen „überfahren“, da seine eigene Förderkapazität nicht so groß ist, wie das Volumen, das es aufnehmen sollte. Abschnitt a) schließlich stellt ein Rückförderelement dar, das gegen die ankommende Druckströmung fördert. Der Drosselkoeffizient errechnet sich nach Gleichung 2-11:

$$a = 1 - \frac{\dot{V}}{\dot{V}_{SF}} \qquad \textbf{Gl. 2-11}$$

$\boldsymbol{a}$ – Drosselkoeffizient; $\dot{\boldsymbol{V}}$ – Volumenstrom [mm³/s]; $\dot{\boldsymbol{V}}_{\boldsymbol{SF}}$ – Schmelzförderkapazität des Schneckenelements [mm³/s]

Wie man sieht, nimmt der Drosselkoeffizient Werte kleiner Null an, wenn das Element „überfahren“ wird. Bei druckneutral arbeitenden, vollgefüllten Elementen ist er gleich Null und bei Elementen, die förderaktiv Druck aufbauen, erreicht er Werte zwischen Null und Eins. Das maximal förderbare Volumen, oder auch die Förderkapazität, das ein Schneckenelement theoretisch pro Zeiteinheit fördern kann $\dot{V}_F$, ist abhängig von der

freien Querschnittsfläche A_{Frei} (vgl. Gl. 2-9 und Gl. 2-10), der Steigung T und der Drehzahl n:

$$\dot{V}_F = A_{Frei} \times T \times n \qquad \textbf{Gl. 2-12}$$

$\dot{V}_F$ – Förderkapazität [mm³/s]; A_{Frei} – freie Querschnittsfläche [mm²]; T – Steigung [mm]; n – Drehzahl [1/s] [124]

Um die Förderkapazität weiter zu erhöhen, wurden nicht selbstreinigende Schubkantenelemente entwickelt, die eine noch größere freie Querschnittsfläche aufweisen als selbstreinigende Schneckenelemente mit gleichem Flankenwinkel. Diese Elemente erhöhen den Materialtransport um bis zu 15 % [121].

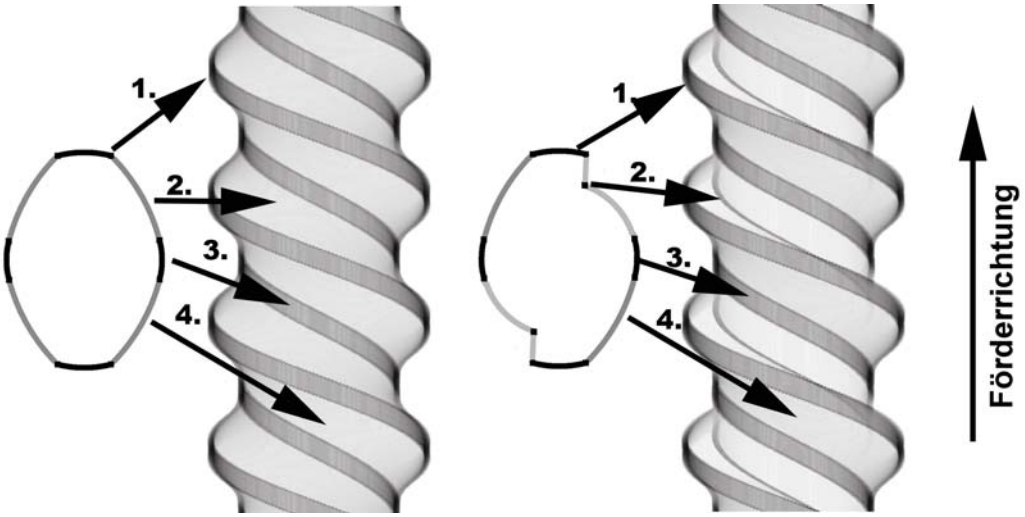


Abb. 2-23 Verschiedene Förderelemente

links: selbstreinigendes Förderelement, rechts: Schubkantenförderelement;
1. – Kamm; ***2.*** – aktive Flanke; ***3.*** – Grund; ***4.*** – passive Flanke

Das tatsächlich geförderte Volumen ist bei längsoffenen Extrudern (Einschnecken bzw. gleichläufigen Zweischneckenextrudern) jedoch nicht nur von der Geometrie, sondern auch von den Materialeigenschaften und hierbei hauptsächlich von den Reibungseigenschaften des Materials abhängig. Um eine hohe Förderleistung bzw. einen hohen Förderwirkungsgrad zu garantieren, sollte die Reibungskraft zwischen Feststoff und Zylinder möglichst groß und zwischen Feststoff und Schnecke möglichst gering sein (vgl. 2.1.1).

Der Förderwirkungsgrad ist der Quotient aus tatsächlich gefördertem Volumen und der maximalen Förderkapazität und liegt damit zwischen $0 < \varphi < 1$.

$$\varphi = \frac{\dot{V}}{\dot{V}_{F.}} \qquad \text{Gl. 2-13}$$

$\boldsymbol{\varphi}$ Förderwirkungsgrad; $\dot{\boldsymbol{V}}$ – tatsächlicher Volumenstrom [mm³/s]; $\boldsymbol{V_{F.}}$ – Förderkapazität [mm³/s]

Je nach verwendetem Extrusionssystem unterscheiden sich die Förderwirkungsgrade. Für gegenläufige Doppelschneckenextruder liegen die Förderwirkungsgrade je nach Schneckengeometrie zwischen 0,8 und 1 und sind in der Regel materialunabhängig [124].

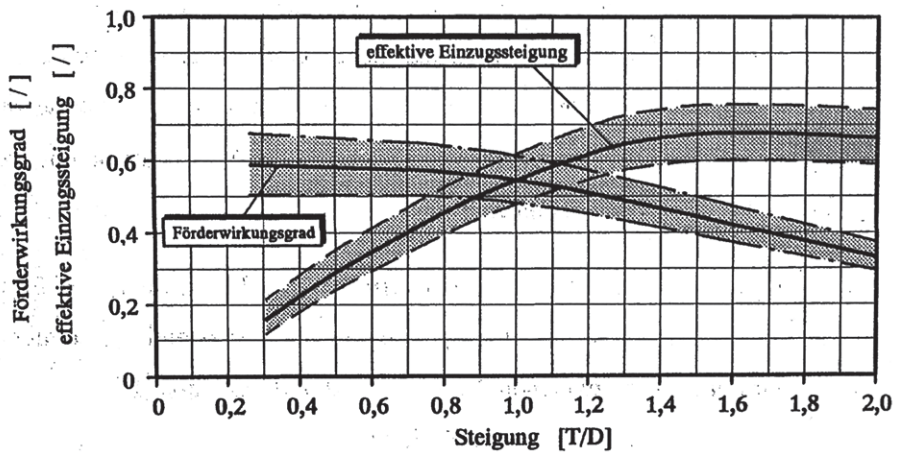


Abb. 2-24 Förderwirkung gleichläufiger Schneckenelemente in Abhängigkeit der Schneckenelementsteigung [124]

Bei gleichläufigen Zweischneckenextrudern ist der Förderwirkungsgrad dagegen materialabhängig. In Abbildung 2-24 ist der Förderwirkungsgrad und die effektive Einzugssteigung, die das Produkt aus Schneckensteigung und Förderwirkungsgrad darstellt, abgebildet. Wie man sieht, wird durch die Verwendung von Schneckenelementen mit kleiner Steigung die Förderwirkung verbessert. Auch die Verwendung von Schneckenelementen mit großen Zwickelwiderständen, wie z.B. eingängigen Elementen, die das Material stärker im Zwickelbereich umlenken, kann die Förderung von Material verbessern.

2.2.3 Mischprozesse im Zweischneckenextruder

Einer der großen Vorteile der Zweischneckenextruder gegenüber anderen Herstellungsverfahren ist, dass sie das Material bei der Förderung sehr gut durchmischen und homogenisieren können. Somit muss kein zusätzlicher Durchmischungsschritt vor der Extrusion erfolgen. Die Durchmischung findet im Extruder an verschiedenen Stellen statt. Ein Bereich, in dem Material besonders intensiv durchmischt wird, ist der sogenannte Zwickelbereich. Als Zwickelbereich wird der Bereich bezeichnet, in dem sich die beiden Schneckenelemente überschneiden. Die aktive Flanke des Schneckenelements fördert das Material so lange vorwärts, bis es im Zwickelbereich gegen die passive Flanke der benachbarten Schnecke gepresst wird. Hierdurch kommt es unter Scherung des Materials zu einer Umlenkung des Stoffstromes auf die benachbarte Schnecke.

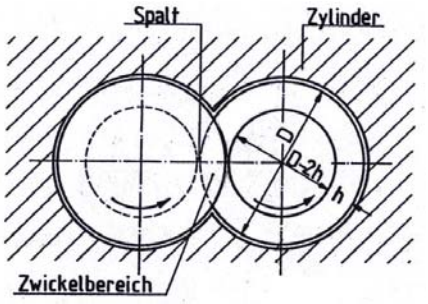


Abb. 2-25 Stirnschnitt bei einem gleichläufigen Doppelschneckenextruder [81]

D – Außendurchmesser der Schnecke [mm]; ***h*** – Gangtiefe [mm]; ***D-2h*** – Innendurchmesser der Schnecke [mm]

In Abhängigkeit der Steg- und Gangbreite und damit des relativen Zwickelwiderstands (Gl. 2-14) wird das Material beim Übergang von der einen Schnecke auf die andere unterschiedlich stark geschert:

$$W_{Zw} = \frac{e}{b} \qquad \textbf{Gl. 2-14}$$

$\boldsymbol{W_{Zw}}$ – Zwickelwiderstand; ***e*** – Stegbreite [mm]; ***b*** – Gangbreite [mm]

Je größer der Zwickelwiderstand, umso größer ist die Umlenkung des Materials bei der Übergabe auf die andere Schnecke, wodurch sich die Scherung erhöht. Ein großer Zwickelwiderstand verbessert auch den Förderwirkungsgrad eines Schneckenelements, da durch die stärkere Umlenkung eine stärkere Reibung auftritt, die den Materialtransport begünstigt.

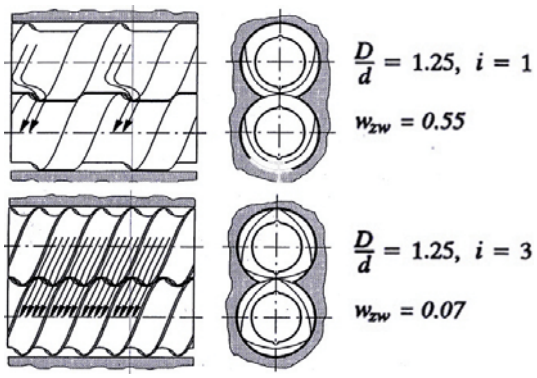


Abb. 2-26 Darstellung des Materialflusses in Abhängigkeit des Zwickelwiderstands [126]

D – Außendurchmesser [mm]; ***d*** – Innendurchmesser [mm]; ***i*** – Gangzahl; W_{zw} – Zwickelwiderstand

Ein Zwickelwiderstand von 1, d.h. Gangbreite = Stegbreite ist bei einem gleichläufigen, dicht kämmenden Zweischneckenextruder aus geometrischen Gründen nicht möglich. Im Zwickelbereich kann deshalb immer Material von der einen Schnecke auf die nächste übergehen, es existiert somit in Längsrichtung ein durchgängiger Kanal vom Einlauf des Extruders bis zum Auslauf [126]. Aus diesem Grund bezeichnet man gleichläufige Zweischneckenextruder auch als längsoffene Systeme (vgl. Abb. 2-9).

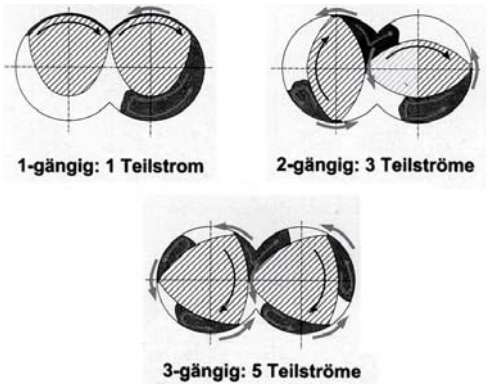


Abb. 2-27 Zahl der Teilströme in einem Doppelschneckenextruder und Vermischung der Teilströme durch „Leckströmung“ über den Kamm und im Zwickel [60]

Abb. 2-28 Schematische Darstellung des in Längsrichtung durchgängigen Kanals [126]

Wie in Abbildung 2-27 gezeigt, bilden sich in Abhängigkeit von der Gangzahl mehrere Teilströme aus.

Die Zahl der sich bildenden Teilströme wird durch Gleichung 2-15 errechenbar zu:

$$Teilströme = 2i - 1 \qquad \textbf{Gl. 2-15}$$

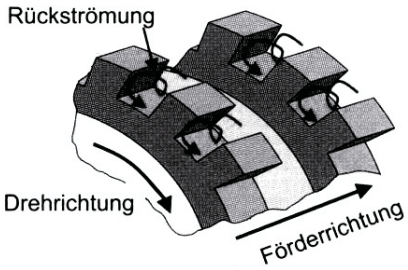
i – Gangzahl des verwendeten Elements

Eine Erhöhung der Gangzahl (*i*) führt zwar zu einer Verringerung der freien Querschnittsfläche (A_{frei}) und damit der Förderrate im Extruder (s. Gl. 2-10), begünstigt aber einen stabileren Extrusionsprozess durch Verteilung des Materials auf mehrere symmetrische Gänge und erhöht die Aufschmelzleistung durch Ausdünnung des Schmelzfilms und Vergrößerung der energieübertragenden Oberfläche [105]. Zusätzlich wird durch mehrgängige Schneckenelemente ein verbesserter Mischwirkungsgrad erreicht. Dies wird aus Abbildung 2-27 ersichtlich. Ist bei einer eingängigen Schnecke nur ein Teilstrom mit der dazugehörigen Leckströmung im Kamm und Zwickelbereich vorhanden, erhöht sich nach Gleichung 2-15 nicht nur die Zahl der Teilströme, sondern analog auch die Anzahl der Leckströme. Durch diese zusätzliche Bewegung im Gut wird eine erhöhte Durchmischung erreicht. Aus diesem Grund werden bei Zweischneckenextrudern, die hauptsächlich für Misch- und Plastifiziervorgänge eingesetzt werden, häufig mehrgängige Schnecken verwendet. Da für viele Prozesse die Durchmischung bei den gewünschten Durchsätzen zu gering ist, wurden spezielle Schneckenelemente entwickelt, die für eine wesentlich stärke Durchmischung sorgen.

Es existieren zwei Haupttypen von Elementen, die für Mischaufgaben verwendet werden:

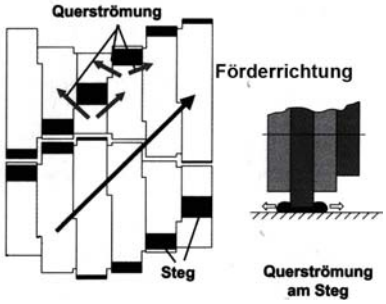
- verschiedenste Arten von Mischelementen
- diverse Knetblöcke

Misch- oder auch Igelelement [154]



a.) Stromteilung durch Rückströme in einem Mischelement [60]

Knetblock mit 90° Versatz der einzelnen Knetscheiben zu einander [154]



b.) Distributives Mischen durch Querströme an den Kämmen der einzelnen Knetscheiben [60]

Abb. 2-29 Funktionsweise der unterschiedlichen Mischelementarten

Beide Schneckenelementarten sorgen für eine Unterbrechung des Stoffstroms in den Kanälen und somit für eine weitere Durchmischung des Materials. Die Art und Weise der Stromunterbrechung unterscheidet sich wesentlich. Bei den Igelelementen kommt es zu einer Rückströmung durch die genuteten Flanken. Bei den Knetblöcken wird das Material durch Verdrängung umverteilt und dabei stark geschert. Da die Mischelemente durch die Quer- und Rückströme in der Regel eine schlechte Förderleistung aufweisen und bei einem Versatz der Knetscheiben von 90° gar keine mehr, sind diese Elemente in der Regel Druckverbraucher. Dies ist bei einer sinnvollen Schneckenkonfiguration zu berücksichtigen.

Als vergleichendes Maß für die sich aus den vorangehenden Betrachtungen ergebende Mischwirkung, hat sich die dimensionslose Förderkennzahl bewährt [60]:

$$\Lambda = \frac{1}{\{\dot{V}_F\}} \times \frac{\dot{V}}{nD_G^3} \qquad \textbf{Gl. 2-16}$$

$\boldsymbol{\Lambda}$ – Förderkennzahl; $\boldsymbol{\{\dot{V}_F\}}$ – Betrag der Förderkapazität; $\boldsymbol{D_G}$ – Gehäusedurchmesser [mm];

$\boldsymbol{\dot{V}}$ – gewählter Durchsatz [mm³/s]; $\boldsymbol{n}$ – Schneckendrehzahl [1/s]

Sie ist abhängig von dem Betrag der Förderkapazität $\{\dot{V}_F\}$, dem gewählten Volumendurchsatz $\dot{V}$, der Schneckendrehzahl n und der dritten Potenz des Gehäusedurchmessers D_G.

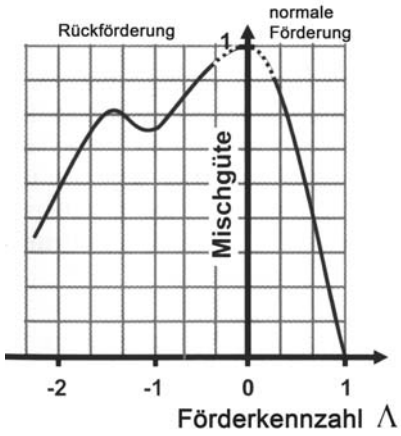


Abb. 2-30 Darstellung der dimensionslosen Förderkennzahl gegen die erzielte Mischgüte am Beispiel von Silikonöl / Eisenpulver modifiziert aus [121]

Wie in Abbildung 2-30 dargestellt, verbessert sich die Durchmischung des Produkts, je kleiner die Förderkennzahl wird. Durch den Einsatz von rückfördernden Schneckenelementen kann die Durchmischung ebenfalls verbessert werden, denn dadurch können Förderkennzahlen $\Lambda < 0$ realisiert werden. Generell lässt sich sagen, dass Extruder mit einem großen Gehäusedurchmesser, die mit hohen Drehzahlen und kleinen Durchsätzen betrieben werden, eine sehr gute Durchmischung bewirken. Kleine Maschinen, die mit zu hohen Durchsätzen gefahren werden, weisen dagegen ein schlechteres Mischverhalten auf.

2.2.4 Weitere Einflussgrößen

Wie in 2.2.1 und 2.2.2 beschrieben, kann das freie Volumen und damit das theoretisch förderbare Volumen anhand der Gangzahl, des Achsabstands, des Innen- und des Aussendurchmessers errechnet werden. Den tatsächlich realisierbaren Durchsatz bestimmt jedoch das maximal durch den Schneckendorn übertragbare Drehmoment (s. Kapitel 2.2.1). Um einen Zweischneckenextruder möglichst wirtschaftlich zu gestalten, sind ein möglichst großes freies Volumen und ein möglichst großes Drehmoment unabdingbar [56]. Um die einzelnen Extruder mit ihren unterschiedlichen Motorleistungen und Schneckengeometrien besser auf ihre Leistung und Wirtschaftlichkeit hin vergleichen zu können, hat sich das spezifische Drehmoment bewährt. Es errechnet sich nach Gleichung 2-17 aus dem übertragbaren Motordrehmoment und der dritten Potenz des Achsabstands:

$$Spezifisches\ Drehmoment = \frac{Md}{A^3} \qquad \text{Gl. 2-17}$$

Md – Motordrehmoment [Nm]; ***A*** – Achsabstand [cm]

Die bisher erreichte maximale Drehmomentdichte liegt bei gleichläufigen Zweischneckenextrudern bei ca. 15 Nm/cm³ bzw. bei Gegenläufern bei 21 Nm/cm³ [153]. Neben der Wirtschaftlichkeit besitzt eine hohe Drehmomentdichte auch für die Produktqualität viele Vorteile. Mit einem höheren Drehmoment können schnellere Drehzahlen und dadurch eine geringere Verweilzeit erreicht werden. Außerdem kann ein größerer Durchsatz mit dementsprechend niedrigeren Energieeinträgen pro Kilogramm und geringerer Scherbeanspruchung gewählt werden.

2.2.4.1 Drehzahl

Der Drehzahl kommt eine entscheidende Rolle in der Extrusion zu. Sie ist hauptverantwortlich für die geförderte Menge (s. Kapitel 2.2.2), die Scherbeanspruchung, die das Material erfährt, und den Energieeintrag in das Material. Die Scherrate wird als Geschwindigkeitsgradient zwischen zwei Ebenen, die sich mit unterschiedlicher Geschwindigkeit bewegen, definiert. Diese Ebenen stellen im Extruder die beiden Schnecken zueinander und die Zylinderwand zu der Schnecke dar. In dem maschinenbaulich notwendigen Spalt, der zwischen den Schnecken und den Schnecken und der Zylinderwand existiert, wird das Material geschert. Dabei kann

vereinfacht angenommen werden, dass die Scherrate im Spalt eine Funktion des Schneckendurchmessers, der Drehzahl und der Spaltbreite ist (s. S. 8ff). In Abhängigkeit von der Scherrate und der Viskosität der Polymerschmelze entstehen im Material Spannungen.

$$\dot{\gamma} = \frac{\pi \times D_A \times n}{\delta_{Sp}} \qquad \textbf{Gl. 2-18}$$

$$\tau = \dot{\gamma} \times \eta \qquad \textbf{Gl. 2-19}$$

$\dot{\boldsymbol{\gamma}}$ – Schergeschwindigkeit [s^{-1}]; $\boldsymbol{D_A}$ – Außendurchmesser der Schnecke [mm] ; $\boldsymbol{n}$ – Drehzahl [s^{-1}]; $\boldsymbol{\delta_{Sp}}$ – Spaltbreite [mm]; $\boldsymbol{\tau}$ – Schubspannung [Pa]; $\boldsymbol{\eta}$ – Viskosität [Pas]

Aus den Gleichungen 2-19 und 2-18 wird ersichtlich, dass die Scherbeanspruchung in einem Extruder immer dann am höchsten ist, wenn die Viskosität und die Drehzahl hoch sind. Die höchsten Schergeschwindigkeiten werden dort erreicht, wo die Spaltbreite am geringsten ist, d.h. im Kammbereich eines Schneckenelements. Die sich tatsächlich im Extruder ergebende Scherbeanspruchung ist jedoch nicht nur abhängig von der Drehzahl und der Spaltbreite, sondern unter anderem auch von der Art des Elements sowie von dem gewählten Durchsatz und damit von dem Füllgrad des Schneckenelements (s. S. 33ff.).

2.2.4.2 Energieeintrag

Während der Extrusion wird dem Material auf zwei Arten Energie zugeführt, die für das Schmelzen des Polymers erforderlich ist. Zum einen von einer externen Temperierung, zum anderen von der Schnecke. Bei der externen Temperierung handelt es sich in der Mehrzahl der Fälle um elektrische Heizsysteme, die in die Zylinderwand eingebaut werden. Die Wärme des Zylinders wird durch Konvektion in das Material eingebracht. Die Effizienz dieser Art der Energieübertragung hängt davon ab, wieviel Material Kontakt zu der Zylinderwand hat und wie gut dessen Wärmeleitfähigkeit ist. Die Energie des Motors hingegen wird gleichmäßig im gesamten Material durch Reibung und viskose Dämpfung in Wärme umgewandelt. Die thermische Energie, die die Schnecke dem System zuführt, macht zwischen 70 % und 90 % von der Gesamtenergie aus. Dies hat verschiedene Gründe. Es ist zwar prinzipiell möglich, Maschinen zu konstruieren, die ausschließlich die Energie über die Schnecke eintragen. Diese sind dann aber immer nur für einige wenige Polymere mit sehr ähnlichen thermischen und

rheologischen Eigenschaften geeignet. Der Prozess würde nur in sehr engen Rahmenbedingungen stabil laufen. Ein höherer Eintrag der Energie über die Zylinderelemente hätte den Nachteil, dass aufgrund der üblicherweise schlechten Wärmeleitfähigkeit der Polymere große Temperaturgradienten zum Schmelzen verwendet werden müssen. Das Material unterliegt an der Zylinderwand einer wesentlich größeren thermischen Belastung als bei der Wärmegenerierung durch Reibung [104]. Aufgrund des hohen Anteils am Gesamtenergieeintrag hat sich daher die spezifisch mechanische Energie als Maß für den Energiebedarf des Extrusionsprozess durchgesetzt. Sie lässt sich aus der Leistungsaufnahme und damit dem benötigten Drehmoment des Motors errechnen und ist damit wesentlich einfacher zu quantifizieren, als die zugeführte thermische Energie. Die Errechnung der spezifischen mechanischen Energie ist nach Gleichung 2-20 wie folgt möglich:

$$SME = \frac{ML_{Max} \times E_G \times Motorauslastung \times \left(\frac{UPM_{Ver.}}{UPM_{Maximal}} \right)}{Durchsatz} \qquad \textbf{Gl. 2-20}$$

$\boldsymbol{SME}$ – Spezifisch mechanische Energie [kWh/kg]; $\boldsymbol{E_G}$ – Getriebeeffizienz; $\boldsymbol{ML_{Max}}$ – Maximale Motorleistung [kW]; $\boldsymbol{UPM_{Ver}}$ – Verwendete Drehzahl [min^{-1}]; $\boldsymbol{UPM_{Maximal}}$ – Maximal mögliche Drehzahl [min^{-1}]; Durchsatz [kg/h]; Motorauslastung [%] [134]

Die maximale Leistung des Motors, die Effizienz des Getriebes und die maximale Drehzahl sind maschinenbauliche Konstanten. Als gute Näherung für die Getriebeeffizienz heutiger Extruder hat sich laut Steiner ein Wert von ≈ 0,954 bewährt [134]. Aus Gleichung 2-20 wird ersichtlich, dass die spezifische mechanische Energie, die in das Material eingebracht wird, hauptsächlich von zwei Größen abhängt: zum einen von der Drehzahl der Schnecken und zum anderen vom Durchsatz. Langsame Drehzahlen bei hohem Durchsatz bedeuten bei gleich bleibender Motorauslastung einen niedrigeren Energieeintrag in das Polymer als hohe Drehzahlen mit geringem Durchsatz. Zusammenfassend lässt sich daher feststellen, dass eine Erhöhung der Drehzahl bei gleichem Durchsatz die Förderrate steigert. Allerdings kommt es zu stärkeren Scher- und thermischen Beanspruchungen des Materials. Eine Erhöhung der Drehzahl kann somit nicht unbegrenzt erfolgen.

2.2.4.3 Durchsatz

Unter dem Durchsatz wird die Menge Material verstanden, die pro Zeiteinheit vom Extruder verarbeitet und gefördert wird. Üblicherweise erfolgt die Angabe in kg/h. Der Durchsatz ist zum einen abhängig von der Größe und dem Drehmoment des verwendeten Extruders und damit dem Volumen, das gefördert werden kann, zum anderen von der Schneckendrehzahl. Megacompounder mit mehreren tausend Newtonmeter Drehmoment pro Welle, Durchmessern weit über 70 mm und maximal möglichen Drehzahlen von 1200 UpM sind in der Lage, mehrere Tonnen pro Stunde zu verarbeiten. Der Durchsatz gibt aber nicht nur die Ausstoßleistung eines Systems an, sondern hat seinerseits einen großen Einfluss auf den Prozess an sich. Aus Gleichung 2-20 geht hervor, dass nicht nur die Drehzahl einen Einfluss auf die spezifische mechanische Energie hat, sondern auch der Durchsatz. So führen steigende Durchsätze zu einem Absinken des spezifischen mechanischen Energiereintrags und damit auch automatisch zu einer geringeren Erwärmung des Materials im Extruder. Einen weiteren Einfluss kann der Durchsatz auf die mittlere Verweilzeit im Extruder haben. Die mittlere Verweilzeit $\bar{t}$ lässt sich aus dem mit Polymer gefüllten Volumen und dem Volumenstrom pro Zeiteinheit errechnen [124]:

$$\bar{t} = \frac{f V_{frei}}{\dot{V}} \qquad \textbf{Gl. 2-21}$$

$$f = \frac{\dot{V}}{\dot{V}_F} \qquad \textbf{Gl. 2-22}$$

$\bar{t}$ – mittlere Verweilzeit [min]; [cm³]; f – volumetrischer Füllgrad; V_{frei} – freies Volumen [cm³];
$\dot{V}$ – Volumenstrom [cm³/min]; $\dot{V}_F$ – Förderkapazität des Schneckenelements [cm³/min]

Das freie Volumen V_{frei}, wie in Abschnitt 2.2 näher erläutert wurde, ist eine rein geometrische Größe und ausschließlich von Gangzahl und Durchmesserverhältnis der Schneckenelemente abhängig. Der Volumenstrom $\dot{V}$ ist der Quotient von Durchsatz und Dichte des geförderten Materials. Der volumetrische Füllgrad f errechnet sich aus dem Volumenstrom und der Förderkapazität des Schneckenelements, wobei die Förderkapazität das Produkt des geometriebedingten Fördervolumens pro Umdrehung und der Drehzahl ist (vgl. Gl. 2-12). Durch Kombination der Gleichungen 2-21 und 2-22 zu Gleichung 2-23 wird offensichtlich, dass bei teilgefüllten Schneckenelementen, bei denen der Quotient von Volumenstrom und maximaler Förderkapazität kleiner 1 ist,

die mittlere Verweilzeit ausschließlich von $\dot{V}_F$, d.h. von geometrischen Gegebenheiten und der Drehzahl abhängt:

$$\bar{t} = \frac{\dot{V}}{\dot{V}_F} \times \frac{V_{frei}}{\dot{V}} \qquad \textbf{Gl. 2-23}$$

$\bar{t}$ – mittlere Verweilzeit [min]; [cm³]; $\boldsymbol{V_{frei}}$ – freies Volumen; $\dot{\boldsymbol{V}}$ – Volumenstrom [cm³/min]; $\dot{V}_F$ – Förderkapazität des Schneckenelements [cm³/min]

Wird der volumetrische Füllgrad *f* jedoch 1, was bei vollgefüllten Schneckenabschnitten der Fall ist, ist die mittlere Verweilzeit ausschließlich von dem Volumenstrom $\dot{V}$ abhängig. Die Verkürzung der Verweilzeit durch vollständige Füllung ist nicht immer von Vorteil. Die Maschine wird hierdurch stark belastet und die Mischwirkung des Extruders reduziert (s. Kapitel 2.2.3). Ebenso können eventuelle Unregelmäßigkeiten in der Dosierung durch schlecht fließfähiges Ausgangsmaterial bei vollgefüllten Extrudern zu stärkeren Druckschwankungen an der Düse als bei teilgefüllten führen. Durch die so entstehenden ungleichmäßigen Flussraten ist eine gleichbleibende Produktqualität nicht immer zu gewährleisten. Neben dem Einfluss auf die Verweilzeit hat der Durchsatz einen entscheidenden Einfluss auf die Schergeschwindigkeiten im Extruder und in der Düse. Nach dem Gesetz von Hagen-Poiseuille (Gl. 2-24) ist die Schergeschwindigkeit, die sich beim Durchströmen einer idealviskosen Lösung in einer Kapillare einstellt (im einfachsten Fall bei einer runden Extruderdüse) abhängig von der Schubspannung, dem Radius und der Länge der Düse, dem Druckgradienten und dem Volumenstrom:

$$\dot{\gamma} = \frac{8 \times \dot{V} \times l \times \tau}{\pi \times \Delta p \times r^4} \qquad \textbf{Gl. 2-24}$$

$\boldsymbol{\tau}$ – Schubspannung [Pa]; $\dot{\boldsymbol{\gamma}}$ – Schergeschwindigkeit [s^{-1}]; $\dot{\boldsymbol{V}}$ – Volumendurchsatz [cm³/s]; $\boldsymbol{\Delta p}$ – Druckdifferenz zwischen Einlass und Auslass der Kapillar [Pa]; $\boldsymbol{r}$ – Radius der Kapillare [cm]; $\boldsymbol{l}$ – Länge der Kapillare [cm]

Eine Erhöhung des Durchsatzes führt also im Düsenbereich zu einer Vergrößerung der Schergeschwindigkeit und damit zu Strömungsphänomenen, auf die in Kapitel 2.4 näher eingegangen wird. Im Extruder sorgt ein höherer Durchsatz für einen gegenteiligen Effekt. Hier sorgt ein erhöhter Durchsatz für niedrigere Scherraten im Kamm- und Zwickelbereich. Erklärt werden kann dieses Phänomen anhand des Rückstromanteils Φ. Der Rückstromanteil gibt an, wie oft ein Fluidelement statistisch

gesehen über den Kamm strömen kann. Nach Kirchhoff [60] errechnet sich der Rückstromanteil aus dem Volumenstrom über den Schneckenkamm und dem Volumenstrom im gesamten Extruder (Gl. 2-25):

$$\Phi = \frac{\dot{V}_K}{\dot{V}} \qquad \textbf{Gl. 2-25}$$

$\boldsymbol{\Phi}$ – Rückstromanteil; $\boldsymbol{\dot{V}_K}$ – Volumenstrom über den Schneckenkamm [mm³/s];

$\boldsymbol{\dot{V}}$ – Volumenstrom im Extruder [mm³/s]

Der Volumenstrom $\dot{V}_K$ ist fast ausschließlich von den geometrischen Gegebenheiten im Extruder und der Drehzahl abhängig (vgl. [60]). Ein größerer Durchsatz verringert bei gleicher Drehzahl also die Rückströmung im Kammbereich. Hierdurch sind die einzelnen Elemente seltener maximalen Scherraten ausgesetzt. Hohe Durchsätze sorgen daher für eine schonende Produktbehandlung im Extruder. Dies geht jedoch mit einer schlechteren Durchmischung, höheren Drücken und unerwünschten Strömungsphänomenen an der Düse einher.

2.2.4.4 Düsengeometrie

Die Hauptaufgabe der Düse besteht darin, dem Extrudat seine endgültige Form zu verleihen. Dies ist eine wesentlich komplexere Aufgabe, als es auf den ersten Blick erscheint. Polymerschmelzen stellen in der Regel kein newtonisches, sondern ein viskoelastisches und strukturviskoses Fluid dar (s. Kapitel 2.4). Je nach Material sind unterschiedliche Düsen erforderlich, da nicht jede Schmelze das gleiche Flussprofil im Düsenkanal und Quellungsverhalten nach Verlassen der Düse besitzt. Die einfachste Variante einer Düse, die auf viele verschiedene Polymere anwendbar ist, ist eine Kapillare. Aber auch hier werden je nach Fließverhalten des Materials unterschiedliche Ansprüche an die Geometrie gestellt.

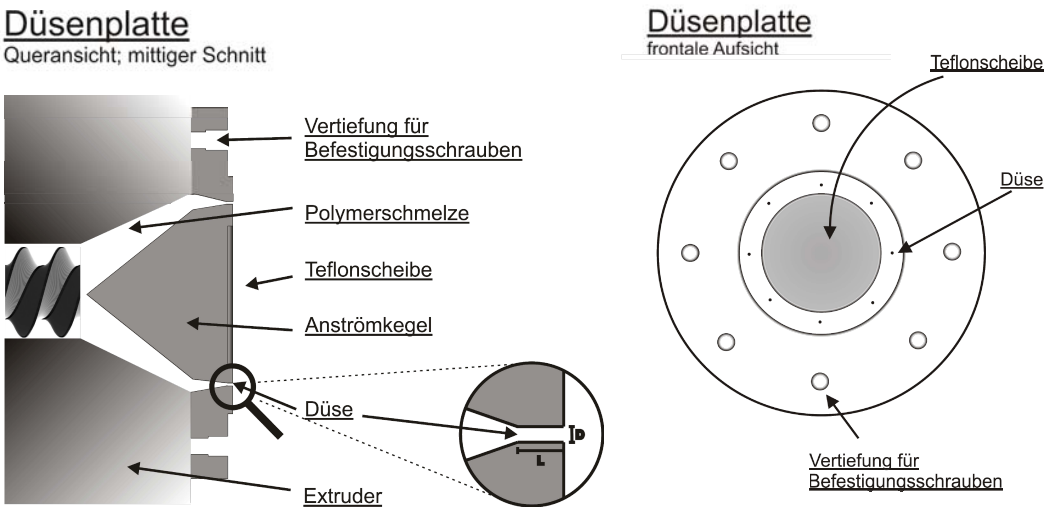


Abb. 2-31 Schematische Darstellung der verwendeten Düse

Für die Versuche in dieser Arbeit wurden Kapillardüsen verwendet. Der Aufbau der Düsenplatte ist schematisch in Abbildung 2-31 dargestellt. Die Polymerschmelze wird von den Schnecken durch den Kanal gegen den Anströmkegel gepresst, umgelenkt und somit gleichmäßig auf mehrere Düsenbohrungen verteilt. Die eigentliche Düse ist eine wenige Millimeter lange, ca. 1 mm dicke Bohrung in der Düsenplatte (s. Kapitel 3.2). Zur näheren Beschreibung der Düse werden sowohl der Durchmesser als auch die Länge der Kapillare verwendet. Die Angabe erfolgt oft analog zu den anderen Komponenten des Extruders, als Verhältnis der Länge der Düse zu ihrem Durchmesser. Sie haben entscheidenden Einfluss auf die Scherbeanspruchung (s. Gl. 2-24) und damit auf das spätere Erscheinungsbild der Extrudate (s. Kapitel 2.4). Ein zu kleiner Durchmesser oder schlagartige Geometrieveränderungen der Düse können zu großen Druckgradienten in der Düse und damit zu einer erhöhten Scherbelastung und Erwärmung des Materials führen. Ein zu großer Durchmesser hingegen kann bei zu kleiner Flussrate ebenfalls Probleme verursachen. In diesem Fall kann Material an den Düsenwänden kleben bleiben ohne ausgetragen zu werden. Generell lässt sich sagen, dass die jeweils verwendbare Düse an die Flussrate des Materials, seine rheologischen Eigenschaften und die später gewünschte Form anzupassen ist.

2.3 Arten von Polymerextrusion

Bei der Polymerextrusion kann im Wesentlichen zwischen zwei gängigen Verfahren der Polymerbearbeitung unterschieden werden, der Feucht- und der Schmelzextrusion. Bei der Feuchtextrusion wird der Extruder als kontinuierlich arbeitender Granulator verwendet. Die Komponenten werden mit Wasser oder anderen Flüssigkeiten angefeuchtet, vom Extruder durchmischt, durch eine Düse gepresst und in der Regel in nachfolgenden Prozessschritten getrocknet und sphäronisiert. Dieses Verfahren ist relativ schonend, da je nach Wasseranteil fast ausschließlich Scher- und Dehnbeanspruchung auf das Material ausgeübt werden und in der Regel bei Raumtemperatur gearbeitet wird. Eine erhöhte thermische Belastung der Komponenten kann so vermieden werden. In der hier vorliegenden Arbeit lag der Schwerpunkt auf der Schmelzextrusion von verschiedenen Polysacchariden. Unter dem Begriff Schmelzextrusion wird generell das Pressen eines Polymers durch eine Düse verstanden, das über seinen Schmelz- bzw. Glasübergangsbereich erhitzt wurde.

2.3.1 Polymerwerkstoffe

Polymere Werkstoffe lassen sich in drei Gruppen untergliedern, die prinzipiell alle in einem Extruder verarbeitet werden können.

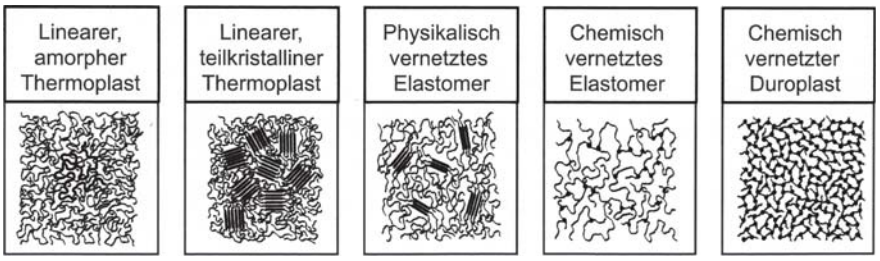


Abb. 2-32 Arten von Polymerwerkstoffen [54]

Thermoplaste

Unter Thermoplasten versteht man physikalisch miteinander vernetzte, lineare oder verzweigte Makromoleküle, die bei Raumtemperatur fest vorliegen und bei Erwärmung erweichen und dann plastisch verformt werden können. Dieser Vorgang ist reversibel. Thermoplaste liegen in der Regel unterhalb der Erweichungstemperatur teilkristallin oder amorph vor.

Duroplaste

Duroplasten entstehen in der Regel bei der Verarbeitung. Anfangs nicht miteinander verknüpfte Mono- oder Oligomere werden durch chemische Reaktionen derart miteinander vernetzt, dass ein harter Polymerwerkstoff entsteht. Nach Ehrenstein [26] können so bis zu 1 Vernetzung auf 20 Atome kommen. Aufgrund der hohen Anzahl an chemischen Verknüpfungen ist nach der Vernetzung durch Erwärmung eine plastische Verformbarkeit nicht mehr möglich.

Elastomere

Elastomere sind ebenfalls chemisch verknüpfte Makromoleküle. Die Zahl der Verknüpfungen ist jedoch wesentlich niedriger als bei Duroplasten. In der Regel liegen Elastomere schon bei Raumtemperatur gummiartig vor. Eine plastische Verformung kann ähnlich den Duroplasten aufgrund der chemischen Vernetzungen in der Regel nicht erreicht werden.

2.3.2 Glasübergangsbereich

Der Temperaturbereich, ab dem ein thermoplastisches Polymer erweicht und damit „schmelzextrudiert“ werden kann, wird als Glasübergangsbereich bezeichnet. Unter dem Glasübergangsbereich oder auch der Glasübergangstemperatur wird ein Temperaturbereich verstanden, bei dem die Materie unterhalb des Temperaturbereichs energieelastisch (glasartig) und oberhalb davon gummi- bzw. entropieelastisch vorliegt. Unter Entropieelastizität versteht man das Bestreben von physikalisch oder chemisch vernetzten Makromolekülen nach einer Belastung, durch die sie in Richtung der Spannung geordnet wurden, wieder in den für sie nach dem 2. Hauptsatz der Thermodynamik energetisch günstigeren Knäuelzustand zurückzukehren und so wieder zu kontrahieren [43]. Die derzeitige Vorstellung ist, dass physikalisch vernetzte Polymere immer dann besonders gut gummiartig erweichen können, wenn im Molekülverbund ein großes freies Volumen existiert, in das sich die Molekülsegmente durch mikrobrownsche Bewegungen bei höherer Temperatur umlagern können [55]. Das freie Volumen ist eine polymerspezifische Größe und ist abhängig von der Temperatur und den sich aus der Molekularstruktur ergebenden Hohlräumen.

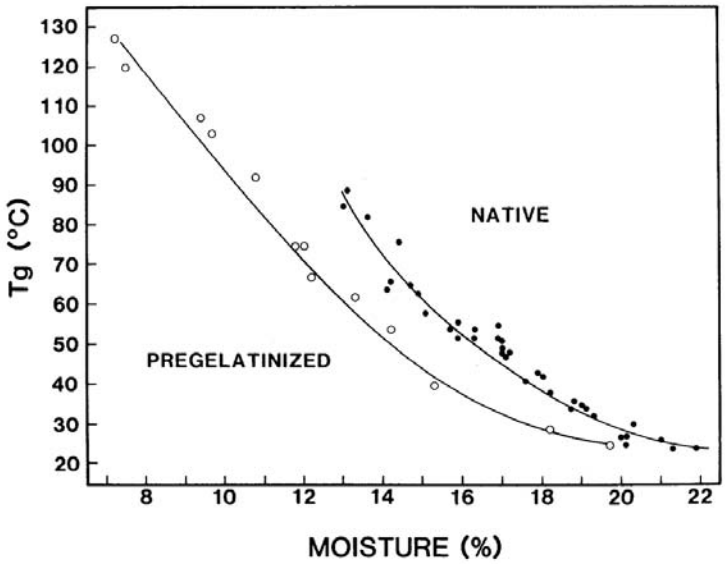


Abb. 2-33 Glasübergangstemperatur nativer und verkleisterter Weizenstärke in Abhängigkeit der Feuchtigkeit aus [157]

Durch die Einarbeitung von Leerstellen in das Polymer vor der Verarbeitung, z.B. durch die Addition von Wasser, in das die Kettensegmente umlagern können, kann man den Glasübergangsbereich eines Polymers demnach stark beeinflussen. In Abbildung 2-33 ist dies für Stärke exemplarisch dargestellt. Je höher der Wasseranteil in der Mischung wird, umso niedriger wird die Glasübergangstemperatur. Je nach Polymer erstrecken sich die Glasübergangsbereiche über mehrere Grad, so dass eine scharf begrenzte Erweichungstemperatur nicht genau benannt werden sollte.

2.3.2.1 Gordon-Taylor-Gleichung

Basierend auf der Vorstellung, dass Glasübergänge vom freien Volumen abhängen, schlugen Gordon und Taylor eine empirische Formel zur Berechnung von Glasübergangstemperaturen vor [40]. Ursprünglich wurde sie entwickelt um das Erweichungsverhalten von binären amorphen Polymer / Weichmacher Mischungen vorhersagen zu können. Unter der Voraussetzung, dass es keine spezifischen Interaktionen zwischen den beiden Komponenten gibt und dass das Volumen der Mischung gleich der Summe der Volumina der Einzelsubstanzen ist, ergibt sich der Glasübergang einer binären Mischung aus der Summe der Volumenfraktionen und der Glasübergangstemperaturen der einzelnen Komponenten:

$$T_{g\,Mischung} = \Phi_1 T_{g\,1} + \Phi_2 T_{g\,2} \qquad \textbf{Gl. 2-26}$$

$\boldsymbol{T_{g\,Mischung}}$ – theoretischer Glasübergang der Mischung [K]; $\boldsymbol{\Phi_i}$ – Volumenfraktion der Komponente i; $\boldsymbol{Tg_i}$ – Glasübergang der Komponente i [K];

Die Volumenfraktion der Einzelkomponenten errechnet sich aus der wahren Dichte, der Massenfraktion und der Veränderung des Wärmeausdehnungskoeffizienten im Glasübergangsbereich:

$$\Phi = \left\{ \Delta\alpha \times w / \rho \right\} \qquad \textbf{Gl. 2-27}$$

$\boldsymbol{\Phi}$ – Volumenfraktion; $\boldsymbol{w}$ – Massenfraktion in der Mischung; $\boldsymbol{\rho}$ – wahre Dichte [g/cm³]; $\boldsymbol{\Delta\alpha}$ – Änderung des Wärmeausdehnungskoeffizienten vor und nach dem Glasübergangsbereich [K^{-1}];

Durch einsetzen dieses Terms anstelle der Volumenfraktion kann die Gordon-Taylor-Gleichung umgestellt werden zu Gleichung 2-28 mit der stoffspezifischen Gordon-Taylor-Konstante k_{GT}:

$$T_{g\,Mischung} = \frac{w_1 T_{g\,1} + w_2 k_{GT} T_{g\,2}}{w_1 + k w_2} \text{ mit} \qquad \textbf{Gl. 2-28}$$

$$k_{GT} = \frac{\Delta\alpha_2 \rho_1}{\Delta\alpha_1 \rho_2}$$

$\boldsymbol{T_{gMischung}}$ – theoretischer Glasübergang der Mischung [K]; $\boldsymbol{T_{gi}}$ – Glasübergang der Komponente i [K]; $\boldsymbol{k_{GT}}$ – stoffspezifische Gordon-Taylor Konstante; $\boldsymbol{\Delta\alpha_i}$ – Änderung des Wärmeausdehnungskoeffizienten vor und nach dem Glasübergangsbereich der Komponente i [K^{-1}]; $\boldsymbol{\rho_i}$ – wahre Dichte der Komponente i [g/cm^3]

Da die Änderung des Wärmeausdehnungskoeffizienten (Δα) vor und nach dem Glasübergangsbereich für viele Substanzen sehr schwierig zu bestimmen ist (z.B. Wasser $T_g \approx 135$ K), wurde nach einfachen Wegen gesucht, dieses Problem zu lösen. Simha und Boyer [132] konnten zeigen, dass die Änderung des Wärmeausdehnungskoeffizienten multipliziert mit der Glasübergangstemperatur scheinbar polymerunabhängig einen relativ konstanten Wert ergibt:

$$\Delta\alpha \times T_g \approx Konst. \qquad \textbf{Gl. 2-29}$$

$\boldsymbol{T_g}$ Glasübergangstemperatur [K]; $\boldsymbol{\Delta\alpha}$ – Änderung des Wärmeausdehnungskoeffizienten vor und nach dem Glasübergangsbereich [K^{-1}]

Ersetzt man nun Δα durch konst./T_g in der Gordon-Taylor-Gleichung, so ergibt sich k aus den Glasübergangstemperaturen der Einzelsubstanzen und wahren Dichte:

$$k_{GT} = \frac{T_{g1}\rho_1}{T_{g2}\rho_2} \qquad \textbf{Gl. 2-30}$$

$\boldsymbol{k_{GT}}$ – stoffspezifische Gordon-Taylor Konstante; $\boldsymbol{T_{gi}}$ – Glasübergang der Komponente i [K]; $\boldsymbol{\rho_i}$ – wahre Dichte der Komponente i [g/cm^3]

Damit vereinfacht sich die Gordon-Taylor-Gleichung und es wird möglich, die Glasübergangstemperatur einer Mischung aus den Massenfraktionen, der Dichte und der Glasübergangstemperatur der Einzelsubstanzen abzuschätzen. Dies setzt jedoch voraus, dass man die Glasübergangstemperaturen der Einzelsubstanzen kennt. Für Polymere, deren Zersetzung unterhalb der Glasübergangstemperatur beginnt, ist dies nicht gegeben. Hier kann der Glasübergang des reinen Polymers nur durch Vermessung binärer Mischungen mit bekannten Mengen an Weichmachern abgeschätzt werden. Je nach Messverfahren unterscheiden sich die extrapolierten Glasübergänge erheblich. So sind zum Beispiel für reine Amylosen, je nach Ansatz, verschiedene Temperaturen geschätzt worden. Es wurden in der Literatur Werte von 500 K [92] bis 590 K [18] beschrieben.

2.4 Fließerscheinungen von Polymerschmelzen

Bei der Schmelzextrusion von Polymeren kommt es zu Strömungsphänomenen, die nicht ausreichend mit der klassischen Hydromechanik erklärt werden und die auf den rheologischen Besonderheiten von Polymerschmelzen im Vergleich zu anderen Fluiden beruhen. Aus diesem Grund ist es ratsam, vor der Verarbeitung im Extruder einige Fließeigenschaften des Materials zu kennen.

2.4.1 Arten der Krafteinwirkung

Materialien können auf verschiedene Arten belastet werden. Die hierbei einwirkenden Kräfte oder auch Spannungen werden als Kraftvektoren an der angegriffenen Fläche dargestellt (vgl. Abb. 2-34).

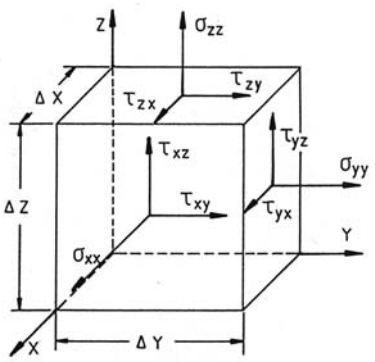


Abb. 2-34 Nomenklatur der Spannungen [143]

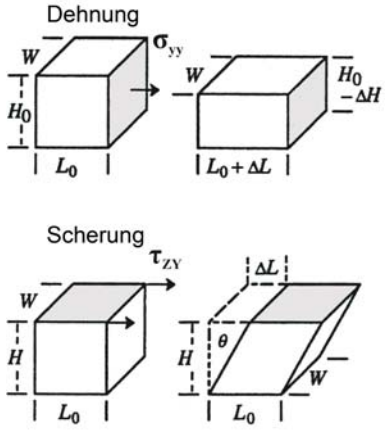


Abb. 2-35 Deformation durch Dehnung und Scherung [28]

Neun Kraftvektoren sind ausreichend, um einen Belastungszustand an einem Punkt zu beschreiben. Die einzelnen Vektoren werden mit Doppelindizes gekennzeichnet. Hierbei gibt der erste Index die Normalrichtung der angegriffenen Fläche, der zweite die Richtung des Kraftvektors an. Die senkrecht zur Fläche anliegenden Spannungen σ_{xx}, σ_{yy}, σ_{zz} werden auch Normalspannungen genannt. Die sechs tangential angreifenden Kräfte τ werden als Schubspannungen bezeichnet und als Kraft pro Fläche [Pa] angegeben. Die in einem Extruder hauptsächlich vorherrschenden Arten der Materialbelastung sind Scher- und Dehnbelastungen [143]. In Abbildung 2-35 sind diese Materialbelastungen dargestellt. Sie gehören zu den einfachen Deformationen, da sie durch einen einzigen Spannungsvektor hinreichend beschrieben werden können.

Bei Dehnungsvorgängen führt die Normal- in diesem Fall auch Zugspannung σ_{yy}, zu einer Verlängerung des Objekts um die Strecke ΔL:

Dehnung $$\varepsilon = \frac{\Delta L}{L_0}$$ **Gl. 2-31**

Dehngeschwindigkeit $$\dot{\varepsilon} = \frac{d\varepsilon}{dt}$$ **Gl. 2-32**

Dehnviskosität $$\eta_\varepsilon = \frac{\sigma}{\dot{\varepsilon}}$$ **Gl. 2-33**

$\boldsymbol{\varepsilon}$ – Dehnung; $\dot{\boldsymbol{\varepsilon}}$ – Dehngeschwindigkeit [s^{-1}]; $\boldsymbol{\eta_\varepsilon}$ – Dehnviskosität [Pas]; $\boldsymbol{\sigma}$ – anliegende Zugspannung [Pa]; $\boldsymbol{\Delta L/L_0}$ – Längenänderung pro Ausgangslänge

Die Dehnung ε eines Materials ist als Quotient der Verlängerung und der Ausgangslänge definiert. Setzt man die Dehnung in Abhängigkeit von der Zeit, erhält man die Dehngeschwindigkeit. Aus der aufgewendeten Zugspannung und der daraus resultierenden Dehngeschwindigkeit ergibt sich die Dehnviskosität. Analog gelten die Gleichungen für die Schergeschwindigkeit und die Scherviskosität, mit dem Unterschied, dass die Scherdeformation durch eine tangential wirkende Schubkraft τ_{zy} hervorgerufen wird und durch den Quotient aus Weg und Höhe gegeben ist:

Scherung $$\gamma = \frac{\Delta L}{H}$$ **Gl. 2-34**

Schergeschwindigkeit $$\dot{\gamma} = \frac{d\gamma}{dt}$$ **Gl. 2-35**

Scherviskosität $$\eta_\gamma = \frac{\tau_{xy}}{\dot{\gamma}}$$ **Gl. 2-36**

$\boldsymbol{\gamma}$ – Scherung; $\dot{\gamma}$ – Schergeschwindigkeit [s^{-1}]; $\boldsymbol{\eta_\varepsilon}$ – Scherviskosität [Pas]; $\boldsymbol{\tau_{xy}}$ – anliegende Schubspannung [Pa]; $\boldsymbol{\Delta L/H}$ – Weg pro Höhe

Die größten Scher- und Dehngeschwindigkeiten treten im Kamm- und Zwickelbereich des Extruders auf. Hier sind je nach Drehzahl, Spaltbreite und Durchsatz Scherraten von mehreren tausend reziproken Sekunden möglich.

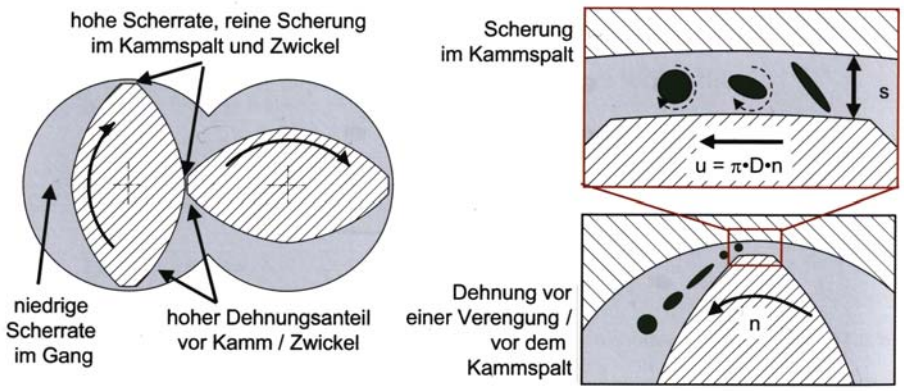


Abb. 2-36 Scher- und Dehnbeanspruchungen in einem zweigängigen Zweischneckenextruder [60]

2.4.2 Rheologische Grundeigenschaften

Durch die Art und Weise, wie Materie auf eine einwirkende Kraft reagiert, kann zwischen den zwei extremen rheologischen Grundeigenschaften unterschieden werden:

- Elastisches
- Viskoses Verhalten

Elastisches Verhalten liegt dann vor, wenn die Deformation der Materie, die durch die einwirkende Kraft hervorgerufen wird, nach Wegfall der Kraft komplett reversibel ist. Die im Material entstehenden Spannungen sind bei idealelastischen Körpern nur abhängig von der angelegten Kraft, nicht aber von der Verformungsgeschwindigkeit. Ein Beispiel für einen solchen idealelastischen Körper, oder auch Hook'schen Körper, wäre z.B. Stahl. Viskoses Verhalten hingegen ist ein typisches Merkmal von Flüssigkeiten. Hier führt eine einwirkende Kraft zu einer irreversiblen Deformation der Materie. Die entstehenden Spannungen sind dabei abhängig von der Deformationsgeschwindigkeit. Je nach Aggregatzustand und Substanz zeigen Materialien eine Mischung aus elastischen und viskosen Eigenschaften, die jedoch sehr unterschiedlich ausgeprägt sein können.

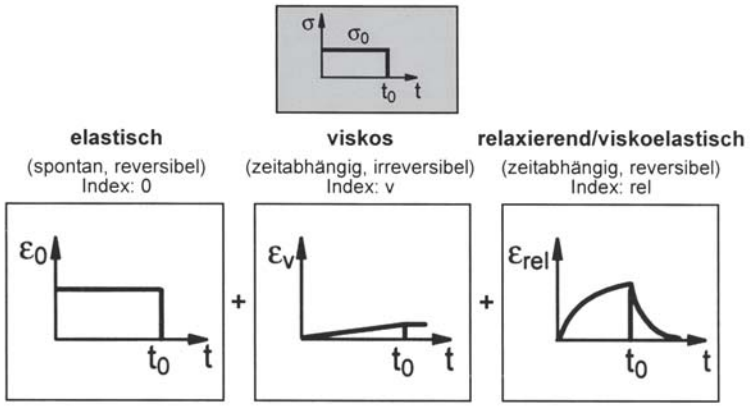


Abb. 2-37 Mögliches Verhalten von Kunststoffen auf eine einwirkende Schubspannung σ_0 über die Zeit t_0 [26]

In Abbildung 2-37 ist schematisch die Reaktion verschiedener Materialien auf die im grau hinterlegten Kästchen dargestellte Krafteinwirkung gezeigt. Auf die drei Körper mit den unterschiedlichen Materialeigenschaften wirkt für eine bestimmte Zeit t_0 eine konstante Zugspannung σ_0. Der elastische Körper reagiert schlagartig mit einer Dehnung (ε), die nach Wegnahme der Kraft sofort reversibel ist. Der viskose Körper reagiert mit einer irreversiblen Deformation, die im Verlauf der Krafteinwirkung immer größer wird. Die Reaktion eines viskoelastischen Formkörpers ist im rechten Bild dargestellt. Die Einwirkung der Kraft führt analog zum viskosen Verhalten zu einer immer größer werdenden Deformation, die aber nach Wegnahme der Krafteinwirkung langsam reversibel ist.

2.4.3 Viskoses Verhalten

Wie bereits in Abschnitt 2.4.2 kurz erwähnt, ist viskoses Verhalten ein typisches rheologisches Charakteristikum von Fluiden, zu denen auch die Polymerschmelzen in einem Extruder gehören. Als Maß für die Zähigkeit eines Fluids dient die Viskosität, wobei zwischen nieder- und hochviskosen Materialien unterschieden wird.

Stoff	Viskosität [Pas]	Konsistenz
Wasser	10^{-3}	Dünnflüssig / idealviskos
Glycerin	10^{1}	Flüssig
Polymerschmelze	10^{2}-10^{6}	Zähflüssig / strukturviskos

Tab. 2-1 Typische Viskositäten bei 20 °C

Ist die Viskosität nur vom Druck und der Temperatur abhängig, so spricht man von idealviskosen oder auch newtonischen Fluiden. Hat jedoch die Schergeschwindigkeit

und die Zeit, während der die Flüssigkeit belastet wird, einen Einfluss auf die Zähigkeit des Materials, werden viskose Medien weiter unterteilt in scherverdünnende bzw. strukturviskose oder scherverdickende bzw. dilatante Systeme.

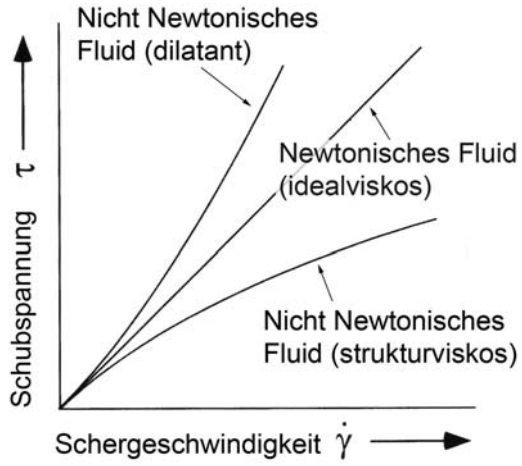


Abb. 2-38 Viskoses Fließverhalten

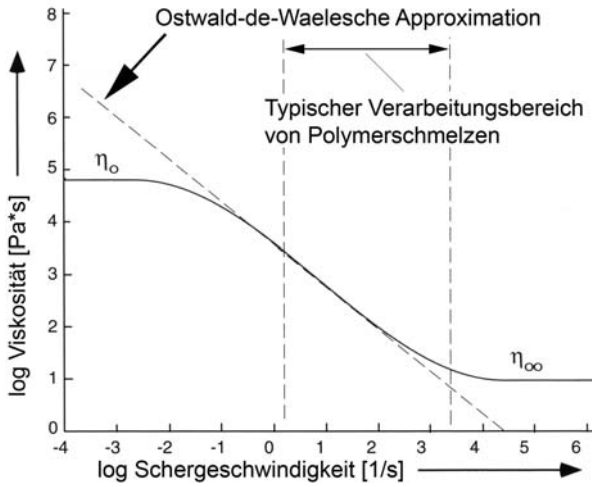


Abb. 2-39 Doppeltlogarithmische Darstellung der Viskosität in Abhängigkeit von der Scherrate. [106]

Polymerschmelzen zeigen in der Mehrzahl strukturviskoses Fließverhalten. Das bedeutet, dass die Viskosität des Systems mit steigender Schergeschwindigkeit sinkt. Zur näherungsweisen Beschreibung haben sich verschiedene mathematische Modelle bewährt. Häufig verwendet wird aufgrund seiner Einfachheit das Ostwald-de-Waelesche Fließgesetz [106]. In Abbildung 2-39 ist ein typisches Viskositäts / Schergeschwindigkeitsdiagramm einer Polymerschmelze dargestellt. Bei sehr niedrigen Scherraten fließen Polymerschmelzen oft idealviskos, d.h. ihre Viskosität [η_0] ist von der Schergeschwindigkeit unabhängig. Bei den für die Extrusion üblichen Scherraten fällt die Viskosität der Schmelze um mehrere Größenordnungen, zeigt also strukturviskoses Verhalten. Ab einer gewissen Schergeschwindigkeit ist eine weitere Verflüssigung der Schmelze über die Grenzviskosität [η_∞] hinaus nicht mehr möglich, so dass man von einer zweiten newtonischen Region strukturviskoser Fluide sprechen kann. Die Ostwald-de-Waele'sche Approximation ermöglicht es, über den für die Extrusion relevanten Teil der Viskositätsfunktion einige Aussagen zu machen.

Der linear abfallende Bereich in der doppellogarithmischen Darstellung lässt sich durch eine Potenzialgleichung genauer beschreiben:

$$\eta = m \times \dot{\gamma}^{(n_o - 1)} \qquad \textbf{Gl. 2-37}$$

$\boldsymbol{\eta}$ – Viskosität [Pas]; $\boldsymbol{m}$ – Konsistenz [Pas^n]; $\dot{\boldsymbol{\gamma}}$ – Schergeschwindigkeit [s^{-1}]; $\boldsymbol{n_o}$ – Fließfähigkeitsexponent

Hierbei ist m die Konsistenz des Fluids und n_o der sogenannte Fließfähigkeitsindex. Ist $n_o > 1$ spricht man von dilatantem, $n_o = 1$ von newtonischem und $n_o < 1$ von strukturviskosem Verhalten. Je näher n_o gegen 0 tendiert, umso mehr weicht ein Fluid von idealviskosem Verhalten ab.

2.4.4 Elastische Komponente

Zusätzlich zu dem strukturviskosen zeigen Polymerschmelzen oft ein ausgeprägtes elastisches Verhalten (vgl. 2.4.2). Bei Belastung der Schmelze setzt ein Fließen ein, das aber durch die materialabhängige, elastische Komponente nach Wegfall der Krafteinwirkung bis zu einem gewissen Grad reversibel ist. Je nach Material, Dauer, Größe und Geschwindigkeit der Beanspruchung fällt diese Rückdehnung unterschiedlich stark aus. Um das rheologische Verhalten von viskoelastischen Materialien besser beschreiben zu können, sind neben der Scher- und Dehnviskosität weitere Größen zu ermitteln. Hierbei sind in der Extrusion besonders die erste Normalspannungsdifferenz [N_1], der sich daraus errechnende erste Normalspannungskoeffizient [Ψ_1] sowie die Relaxationszeit [λ] von Interesse.

2.4.4.1 Relaxationszeit

Die Relaxationszeit eines Kunststoffs lässt sich am Beispiel eines einfachen Dehnversuchs sehr gut beschreiben.

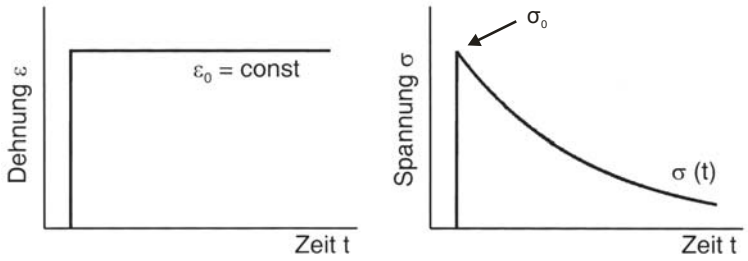


Abb. 2-40 Schematische Darstellung eines Dehnversuchs [43]

Wird ein viskoelastisches Material mit einer konstanten Dehnung ε_0 schlagartig belastet, so entsteht im Material eine Spannung σ_0. Die Spannung im Material klingt mit der Zeit exponentiell ab, was darauf zurückzuführen ist, dass sich mit zunehmender Beanspruchungsdauer mehr und mehr Moleküle in Spannungsrichtung anordnen und somit keine so große Gegenkraft wie zu Beginn der Belastung ausüben. Dabei gehorcht die Abnahme der Spannung in diesem sehr schematischen Experiment folgender Gesetzmäßigkeit [86]:

$$\sigma_t = \sigma_0 \times e^{-\frac{t}{\lambda}} \qquad \textbf{Gl. 2-38}$$

$\boldsymbol{\sigma_t}$ – Spannung zum Zeitpunkt t [Pa], $\boldsymbol{\sigma_0}$ – Spannung zu Beginn der Belastung [Pa]; $\boldsymbol{\lambda}$ – Stoff- und Temperaturabhängige Relaxationszeit [s]; $\boldsymbol{t}$ – Zeit [s]

Dabei ist σ_t die sich zum Zeitpunkt t einstellende Spannung, σ_0 die Spannung zu Beginn der Belastung und λ die Stoff und temperaturabhängige Relaxationszeit. Per Definition ist die Relaxationszeit die Zeit, für die gilt $t = \lambda$. Die Relaxationszeit ist definiert als die Zeit, die vergeht bis die Spannung σ_t auf das e^{-1} fache der Ausgangsspannung σ_0 oder in Zahlen ausgedrückt, wenn die Restspannung in dem zu verarbeitenden Material auf 36,8% der Anfangsspannung zurückgegangen ist. Mit zunehmender Temperatur verkürzt sich die Relaxationszeit, da die Polymere aufgrund ihrer erhöhten Beweglichkeit schneller in der Lage sind in ihren alten, energetisch günstigeren Knäuelzustand zurückzukehren [43]. Die in Gleichung 2-38 dargestellte Gesetzmäßigkeit ist stark vereinfacht, da in der Realität Polymerwerkstoffe aus einer breiteren Molekularmassenverteilung bestehen, die je nach Herstellungsart mehr oder

weniger viele Fehlstellen in ihrer Struktur aufweisen können, so dass viel eher ein diskretes Relaxationszeitspektrum existiert. Die Relaxationszeit hat für die Extrusion von viskoelastischen Materialien entscheidende Bedeutung. Wird eine Polymerschmelze kurzfristig stark beansprucht, wie zum Beispiel bei dem Pressen durch eine Düse, entstehen starke Spannungen im Polymer (vgl. 2.4.4.2).

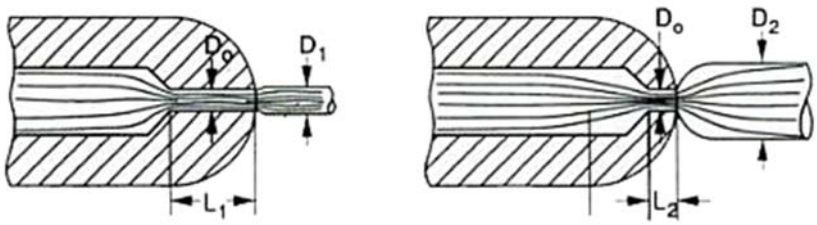


Abb. 2-41 Strangaufweitung in Abhängigkeit von der Düsenlänge [86]

Kann die im Material entstandene Spannung durch einen besonders langsamen Fluss durch eine lange Düse relaxieren (s. Abb. 2-41), führt dies zu einem schwächeren Aufschwellen des Strangs nach Verlassen der Düse.

2.4.4.2 Normalspannungsdifferenz und Normalspannungskoeffizient

Wird eine entropieelastische Schmelze in eine Raumrichtung deformiert, erzeugt dies im Material eine senkrecht dazu stehende Spannung, die einen Druckanstieg der Schmelze orthogonal zur Scherrichtung bewirkt. Das Phänomen der entstehenden Normalspannungen wurde zum ersten Mal von Karl Weissenberg [147] beschrieben. Weissenberg stellte fest, dass viskoelastische Polymerlösungen ein anomales rheologisches Verhalten zeigen. Bei Scherversuchen an einem speziellen Platte-Platte-Rheometer begannen diese mit steigender Schergeschwindigkeit die Platten immer weiter auseinander zu drücken, bzw. bei einem Rotor-Statorversuch, an dem Stator emporzukriechen.

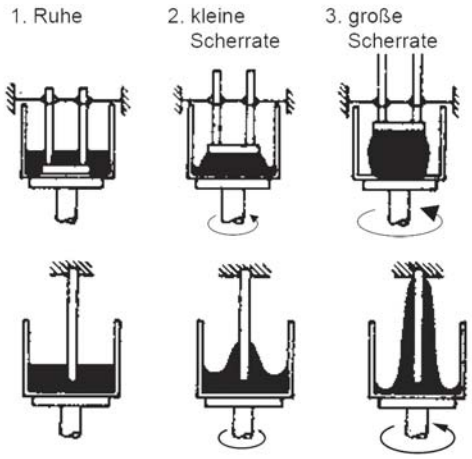


Abb. 2-42 Modifiziert nach [147]

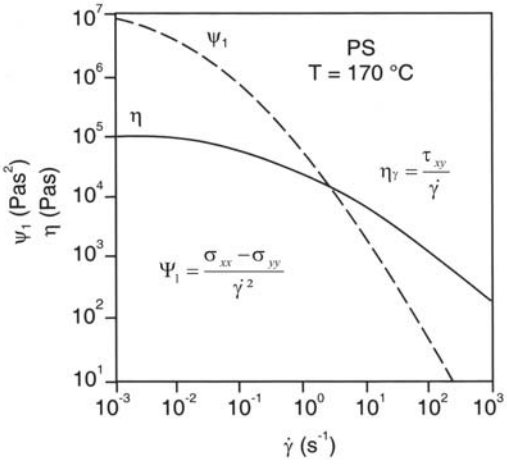


Abb. 2-43 Viskositätsfunktion $\eta(\dot{\gamma})$ und erster Normalspannungskoeffizient $\psi_1(\dot{\gamma})$ von Polystyrol bei 170 °C, Gleichungen eingefügt [43]

Das Ausmaß dieser entstehenden Spannung wird mit Hilfe der Normalspannungsdifferenzen beschrieben:

$$N_1 = \sigma_{xx} - \sigma_{yy} \qquad \textbf{Gl. 2-39}$$

N_1 – erste Normalspannungsdifferenz [Pa]; σ_{xx} – Normalspannung in x-Richtung [Pa]; σ_{yy} – Normalspannung in y-Richtung [Pa]

Bei einer Scherung durch einen Schubtensor τ_{yx} ergibt sich N_1 aus der Differenz der resultierenden Zugspannungen σ_{xx} und σ_{yy}. Das Verhältnis der ersten Normalspannungsdifferenz zum Quadrat der Scherrate ist der erste Normalspannungskoeffizient Ψ_1. Er gibt an, wie stark die Spannungen in der Schmelze durch die Scherrate beeinflusst werden [28]:

$$\Psi_1 = \frac{\sigma_{xx} - \sigma_{yy}}{\dot{\gamma}^2} \qquad \textbf{Gl. 2-40}$$

Ψ_1 – erster Normalspannungskoeffizient [Pas²]; $\dot{\gamma}$ – Schergeschwindigkeit [s^{-1}];
σ_{xx} – Normalspannung in x-Richtung [Pa]; σ_{yy} – Normalspannung in y-Richtung [Pa]

Wie aus Gleichung 2-40 und Abbildung 2-43 ersichtlich, ist der Normalspannungskoeffizient, wie die Viskosität der Schmelze, eine scherratenabhängige Größe. Aus Abbildung 2-43 geht hervor, dass mit steigender Scherrate die Normalspannungskoeffizienten wesentlich stärker als die Viskosität abfallen. Dies bedeutet jedoch nicht, dass mit steigender Schergeschwindigkeit die

Normalspannungen im Material ebenfalls geringer werden. Das Gegenteil ist der Fall (siehe Abb. 2-42). Die stärkere Abnahme der Normalspannungskoeffizienten im Vergleich zu den Viskositäten geht aus den Gleichungen 2-36 und 2-40 hervor. Definitionsgemäß errechnen sich die Normalspannungskoeffizienten aus den im Material vorhandenen Normalspannungsdifferenzen, die von $\dot{\gamma}^2$ und nicht wie bei der Viskosität nur von $\dot{\gamma}$ abhängen.

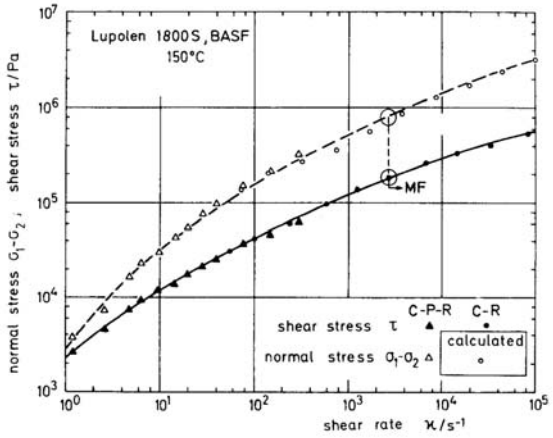


Abb. 2-44 Scherspannung und Normalspannungsdifferenz in Abhängigkeit von der Schergeschwindigkeit [38]

MF **–** Melt fracture bzw. Schmelzbruch

Die tatsächliche Spannungssituation in der Schmelze ist in Abbildung 2-44 dargestellt. Dominieren in der viskoelastischen Polymerschmelze bei sehr kleinen Scherraten noch die Schubspannungen, überwiegen bei den üblichen Scherraten in einem Extruder die Normalspannungen.

Einfluss der Normalspannungen auf den Extrusionsprozess

Die Normalspannungen im Material spielen bei der Verarbeitung von Polymeren im Extruder eine große Rolle. Zum einen zentrieren sie die Welle mit zunehmender Scherrate (vgl. Abb. 2-42), so dass ein Schleifen der Schnecke an der Zylinderwand unterbunden werden kann. Zum anderen führen sie aber auch zu unerwünschten Phänomenen, wie zum Beispiel der Strangaufweitung und zu Strömungsanomalien nach Verlassen der Düse. Wie in Abschnitt 2.4.4.1 bereits erwähnt, ist das Aufquellen des Stranges hauptsächlich auf die im Material existierenden Spannungen zurückzuführen. Es wird vermutet, das die Strangaufweitung durch eine Funktion aus Wandschubspannung und Normalspannungsdifferenz beschrieben werden kann und proportional zur dritten Wurzel der Normalspannungsdifferenz ist [135]. Die Formel ist

experimentell gut belegt, gilt jedoch nur, wenn das Material nach Extrusion getempert wird, so dass alle Spannungen relaxieren können. Wird das Material vor vollständiger Relaxation der Spannungen unter seine Glasübergangs- bzw. Kristallisationstemperatur abgekühlt, wird der Aufquellprozess gestoppt. Das Polymer erstarrt mit den in ihm verbleibenden Spannungen, ohne seine vollständige Rückdehnung erreichen zu können. Einen weiteren wichtigen Einfluss haben die Normalspannungen auf die als Schmelzbruch bezeichneten Strömungsanomalien.

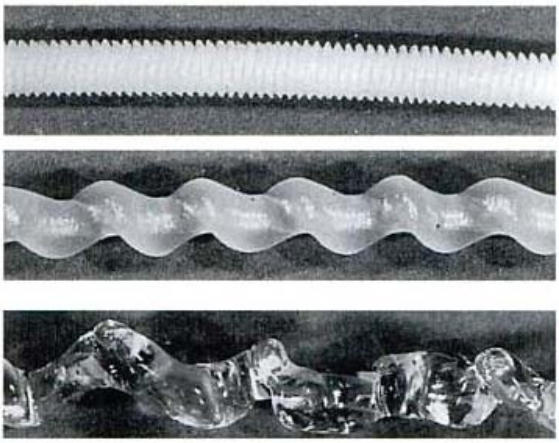


Abb. 2-45 Arten von Schmelzbruch, zunehmende Scherraten von oben nach unten modifiziert aus [86]

Die Normalspannungen verursachen beim Fließen Schwingungen, die bei hohen Schergeschwindigkeiten immer weniger gedämpft werden können. Die derzeitige Vorstellung ist, dass die Schmelzschichten an der Wand durch diese Schwingungen abreißen und elastische Turbulenzen in der Schmelze verursachen, durch die die Oberfläche der Schmelze nach Erstarrung rau und gebrochen erscheint [25, 143]. In Abbildung 2-45 sind die mit zunehmender Scherrate immer heftiger werdenden Strömungsanomalien dargestellt. Bei welchen Schergeschwindigkeiten der Schmelzbruch auftritt, ist von Polymer zu Polymer verschieden. Gleißle fand einen Zusammenhang zwischen der ersten Normalspannungsdifferenz und der im Material vorhandenen Schubspannung, wie in der Abbildung 2-44 mit den Buchstaben MF für Melt Fracture gekennzeichnet ist. Ist der Quotient aus $N_1/\tau \geq 4{,}5$ treten diese Strömungsanomalien mit großer Wahrscheinlichkeit auf [38].

2.4.4.3 Einfluss der Molekularmasse

Wie in den Abschnitten 2.4.3 und 2.4.4 schon erwähnt, sind die Viskosität und die elastische Komponente Stoffeigenschaften, die auf die Gestalt des Polymers zurückzuführen sind. Dies bedeutet für die oben beschriebenen Effekte, dass sie unmittelbar aus der molaren Masse und Struktur resultieren.

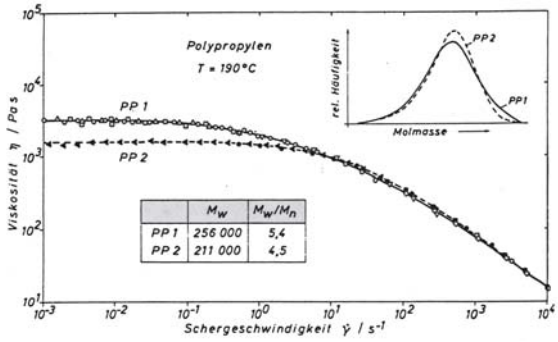


Abb. 2-46 Viskositätsfunktion in Abhängigkeit von des Molekulargewichts [74]

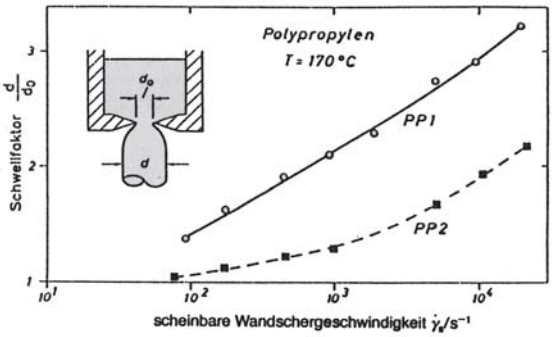


Abb. 2-47 Strangaufweitung in Abhängigkeit von scheinbarer Wandschergeschwindigkeit und Molekulargewicht [75]

In den Abbildungen Abb. 2-46 und Abb. 2-47 sind anhand einer Polypropylenschmelze bei 190 °C exemplarisch die Einflüsse der Molekularmasse und der Molmassenverteilung dargestellt [74]. Beide Polypropylenschmelzen zeigen bei den für den Extrusionsprozess relevanten Schergeschwindigkeiten nahezu identische Viskositätsfunktionen. Der eigentliche Unterschied wird erst in Abbildung Abb. 2-47 ersichtlich, die höhere Molekularmasse und das breitere Molmassenspektrum der mit PP1 gekennzeichneten Schmelze vergrößern die elastischen Eigenschaften und führen damit zu einem wesentlich stärkeren Anschwellen des Stranges [75]. Will man das Aufquellen des Stranges nach der Düse genauer abschätzen, sind Kenntnisse über die rheologischen Kenngrößen und die molekulare Struktur und die daraus resultierenden Eigenschaften der Schmelze unerlässlich.

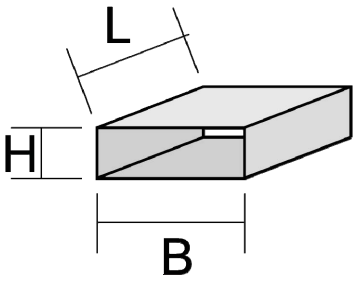
2.4.5 Rheometrie

Zur Bestimmung der rheologischen Kenngrößen werden die verschiedensten Arten von Rotations- und Kapillarviskosimeter verwendet. Für einen umfassenden Überblick über alle gängigen Messsysteme, die zur Charakterisierung von Polymerschmelzen verwendet werden können, sei hier auf weiterführende Literatur, wie zum Beispiel [143], verwiesen. Im Rahmen dieser Arbeit wurden rheologische Untersuchungen mit Hilfe eines Kapillarviskosimeters mit einer Schlitzkapillare durchgeführt. Das Messprinzip beruht auf dem Hagen-Poiseuillschen-Gesetz, das aufgrund der Verwendung einer Schlitzkapillare folgendermaßen abgeändert werden muss [30]:

$$\eta = \frac{\tau}{\dot{\gamma}} = \frac{\Delta P h}{2l} \Big/ \frac{6\dot{V}}{bh^2} = \frac{\Delta P \times h^3 \times b}{12 \times l \times \dot{V}} \qquad \textbf{Gl. 2-41}$$

$\boldsymbol{\eta}$ – Viskosität [Pas]; $\dot{\boldsymbol{\gamma}}$ – Schergeschwindigkeit [s^{-1}]; $\boldsymbol{\tau}$ – Schubspannung [Pa]; $\boldsymbol{\Delta P}$ – Druckverlust zwischen Einlauf- und Auslauf der Kapillare [Pa]; $\boldsymbol{h}$ – Höhe [mm]; $\boldsymbol{b}$ – Breite [mm]; $\boldsymbol{l}$ – Länge [mm]; $\dot{\boldsymbol{V}}$ – Volumenstrom [mm^3/s]

Basierend auf der Annahme, dass ein newtonsches Fluid verarbeitet wird, errechnet sich aus dem Volumenstrom und dem Druckverlust zwischen Einlauf und Auslauf der Kapillare nach Gleichung 2-41 die Schubspannung, Schergeschwindigkeit und die Viskosität. Da Polymerschmelzen jedoch in der Mehrzahl strukturviskose Fluide sind (vgl. 2.4.3) und ein anderes Stömungsprofil in Kapillaren besitzen als idealviskose Fluide, sind die errechneten Werte nicht die wahren Werte und werden daher im Folgenden als „scheinbare“ Messwerte bezeichnet. Abbildung 2-48 veranschaulicht das unterschiedliche Fließverhalten von newtonschen und strukturviskosen Fluiden in einer Kapillare. Bei gleicher Schubspannung stellt sich durch Anhaftung der strukturviskosen Flüssigkeit an der Kapillarwand ein größerer Geschwindigkeitsgradient als bei newtonschen Flüssigkeiten ein. Dadurch ist die Schergeschwindigkeit an der Kapillarwand wesentlich größer und die tatsächliche Viskosität des Fluids niedriger als die scheinbar gemessene. Die Schergeschwindigkeit in der Mitte der Kapillare ist hingegen niedriger als bei Newtonschen Fluiden und tendiert gegen Null.



Schlitzkapillare; ***L*** – Länge [mm]; ***B*** – Breite [mm]; ***H*** – Höhe [mm]

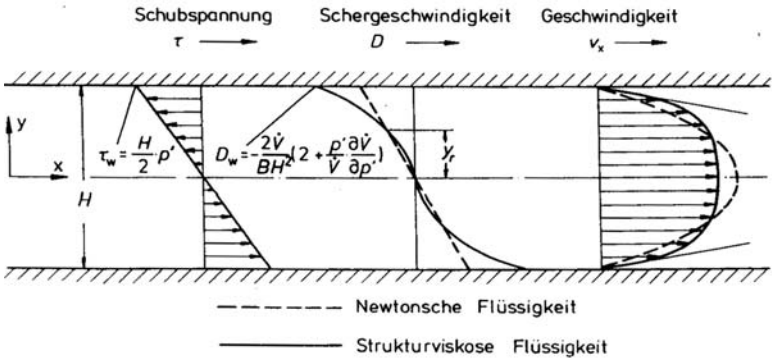


Abb. 2-48 Strömungsprofil einer newtonschen und einer strukturviskosen Flüssigkeit in einer Schlitzkapillare [142]

Die realistischeren bzw. „wahren“ Viskositätswerte erhält man bei diesem Messverfahren nach Durchführung der Weissenberg-Rabinowitsch-Korrektur [142]. Diese Korrektur lässt die Umrechnung der scheinbaren Wandscherrate in die tatsächliche Wandschergeschwindigkeit zu. Da die Schubspannung aus den Druckdifferenzen über den gesamten Kapillarquerschnitt bekannt und der Volumenstrom durch die Schneckendrehzahl und das freie Volumen theoretisch vorgegeben ist, kann aus diesen Messwerten die tatsächliche Scherrate an der Kapillarwand errechnet werden. Hierzu wird in einer doppeltlogarithmischen Darstellung der Volumenstrom gegen die Durckdifferenzen aufgetragen und die Steigung zwischen den einzelnen Messpunkten ermittelt.

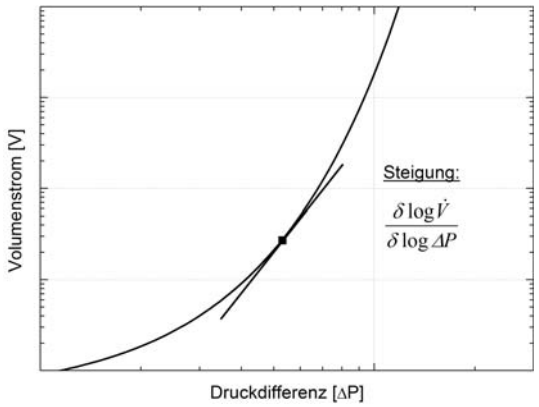


Abb. 2-49 Doppeltlogarithmische Darstellung des Volumenstroms gegen die Druckdifferenz

Der erhaltene Betrag der Steigung kann nun zur Errechnung der wahren Kapillarwand-Schergeschwindigkeit herangezogen werden. Das Fließgesetz, dem das Material gehorcht, spielt bei dieser Art der Berechnung keine Rolle.

Im Falle der Schlitzkapillare ist die Schergeschwindigkeit nach Weissenberg und Rabinowitsch dann:

$$\dot{\gamma}_{Korr.} = \frac{1}{3} \times \dot{\gamma}_{Sch.} \times \left(2 + \left\{ \frac{\delta \log \dot{V}}{\delta \log \Delta P} \right\} \right) \qquad \textbf{Gl. 2-42}$$

$\dot{\gamma}_{Korr.}$ – korrigierte Wandschergeschwindigkeit [s^{-1}]; $\left\{\delta \log \dot{V} / \delta \log \Delta P\right\}$ – Dimensionsloser Betrag der Steigung der logarithmierten Volumenstrom / Druckdifferenzfunktion; $\dot{\gamma}_{Sch}$ – scheinbare Schergeschwindigkeit [s^{-1}]

Strukturviskose Fluide, die mit dem Ostwald-de-Waelschen-Potenzgesetz beschrieben werden können, lassen sich sehr einfach mit Hilfe des Fließfähigkeitsindex n korrigieren. Hierzu wird die scheinbare Viskosität gegen die scheinbare Schergeschwindigkeit dargestellt. Durch Approximation nach Ostwald-de-Waele wird der Fließfähigkeitsindex n ermittelt:

$$\frac{1}{n_o} = \left\{ \frac{\delta \log \dot{V}}{\delta \log \Delta P} \right\} \qquad \textbf{Gl. 2-43}$$

n_o – Fließfähigkeitsindex; $\left\{\delta \log \dot{V} / \delta \log \Delta P\right\}$ – Dimensionsloser Betrag der Steigung der logarithmierten Volumenstrom / Druckdifferenzfunktion

Da in dem linearen Bereich der doppeltlogarithmisch dargestellten Viskositätsfunktion (vgl. 2.4.3) der Fließfähigkeitsindex reziprok zum dimensionslosen Betrag der Steigung der Volumenstrom-Druckdifferenzfunktion ist, kann dieser zur Berechnung der wahren Schergeschwindigkeit und damit der tatsächlichen Viskosität herangezogen werden:

$$\dot{\gamma}_{Korr.} = \frac{1}{3} \times \dot{\gamma}_{Sch} \times \left(2 + \frac{1}{n_o} \right) \qquad \textbf{Gl. 2-44}$$

$\dot{\gamma}_{Korr.}$ – korrigierte Wandschergeschwindigkeit [s^{-1}]; $\dot{\gamma}_{Sch}$ – scheinbare Schergeschwindigkeit [s^{-1}]; n_o – Fließfähigkeitsindex

$$\eta_{Korr.} = \eta_{Sch} \times \left(\frac{3n_o}{2n_o + 1} \right) \qquad \textbf{Gl. 2-45}$$

$\eta_{Korr.}$ – wahre Viskosität [Pas]; n_o – Fließfähigkeitsindex; η_{Sch} – scheinbare Viskosität [Pas]

Für eine Schlitzkapillare ergibt sich dann die korrigierte Schergeschwindigkeit bzw. Viskosität nach Gleichungen 2-44 und 2-45, in denen die Geometrie der Kapillare mit berücksichtigt wird [106].

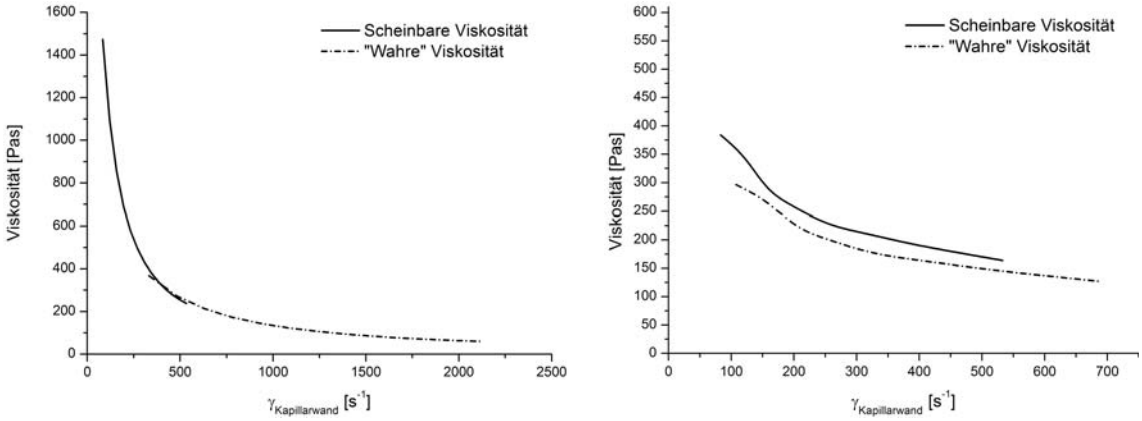


Abb. 2-50 Darstellung der gemessenen scheinbaren Viskosität im Vergleich zur korrigierten Viskosität

Erbsenstärke 80 % Wasser 20 %	Herbapekt SF 50 LV 70 % Wasser 30 %
Fließindex n_o = 0,1; gemessen mit gegenläufiger Schneckenkonfiguration; Extrusionstemperatur 90 °C	Fließindex n_o = 0,53; gemessen mit gegenläufiger Schneckenkonfiguration; Extrusionstemperatur 90 °C

Aus Abbildung 2-50 wird ersichtlich, dass nach der Weissenberg-Rabinowitsch Korrektur der scheinbaren Messwerte die tatsächlichen Scherraten an der Kapillarwand umso höher und daher die Viskositäten während der Messung umso niedriger liegen, je stärker eine Polymerschmelze vom idealviskosen Verhalten abweicht ($n_o << 1$). Die Angabe bzw. Darstellung der Messwerte als scheinbare Viskosität macht daher nur dann Sinn, wenn alle Messwerte mit derselben Kapillargeometrie ermittelt wurden [142] und ausschließlich ein relativer Vergleich der rheologischen Eigenschaften einzelner Polymere zu einander durchgeführt werden soll [106]. Will man die Messungen jedoch mit anderen Kapillar- oder Düsengeometrien vergleichen, ist eine Korrektur der Messungen erforderlich.

2.4.5.1 Haake Minilab Rheomex CTW5

Für rheologische Untersuchungen der verwendeten Polymere und den Einfluss der zugesetzten Wirkstoffe auf das Fließverhalten der Polymerschmelze wurde ein Kapillarviskosimeter / Microcompounder des Typs Minilab Rheomex CTW5 der Firma Thermo Haake verwendet (vgl. Kapitel 3.3.5).

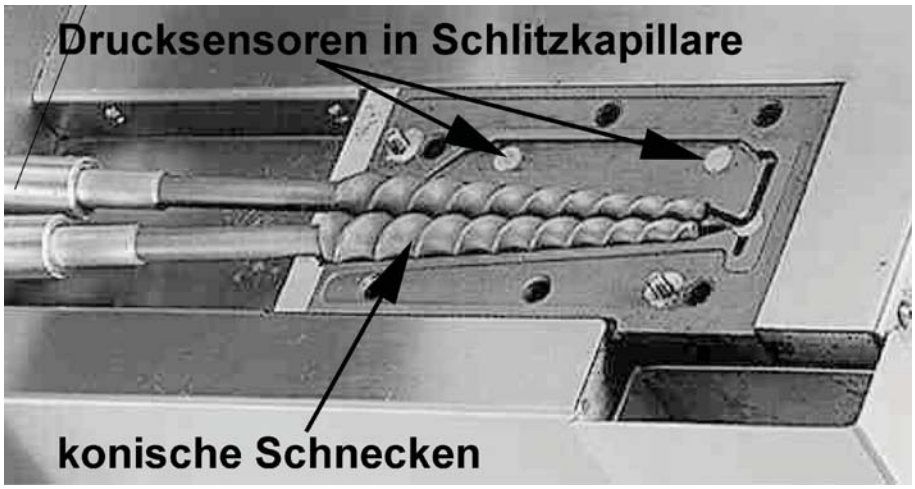


Abb. 2-51 Darstellung des Haake Minilab II Verfahrensteil [137]

In einem als Schlitzkapillare konstruierten Rückflusskanal befinden sich am Einlauf und am Auslauf der Kapillare zwei Drucksensoren. Das zu untersuchende Material wird in einem geschlossenen Kreislauf kontinuierlich durch die Schlitzkapillare gefördert. Hierbei wird die Druckdifferenz ΔP zwischen Einlauf und Auslauf der Schlitzkapillare in Abhängigkeit der Drehzahl und der Zeit registriert. Der Druck ist abhängig von der Viskosität des Materials, der Viskositätsfunktion des jeweiligen Polymers und von dem Volumenstrom durch die Schlitzkapillare:

$$\Delta P = \dot{V} \times \eta \times \frac{12 \times l}{h^3 \times b} \qquad \textbf{Gl. 2-46}$$

$\boldsymbol{\Delta P}$ – Druckverlust zwischen Einlauf- und Auslaufdrucksensor [Pa]; $\boldsymbol{\dot{V}}$ – Volumenstrom [mm³/s]; $\boldsymbol{\eta}$ – Viskosität [Pas]; $\boldsymbol{h}$ – Höhe [mm]; $\boldsymbol{b}$ – Breite [mm]; $\boldsymbol{l}$ – Länge der Schlitzkapillare [mm]

Der Durchsatz, der entscheidend für die Viskositätsberechnung ist, ist nur rechnerisch aus der Schneckengeometrie und der Drehzahl bestimmbar (vgl. Gl. 2-12). Dieser errechnete Volumenstrom muss aber nicht zwingend mit dem tatsächlichen in der Kapillare übereinstimmen. Aufgrund von ungenügenden Reibungseigenschaften des Materials und Rückstauphänomenen, die sich aus dem notwendigen Schneckenspiel, der Schneckengeometrie bzw. zu hohen Gegendrücken am Kapillareinlauf ergeben können,

fällt der wahre Volumenstrom in der Regel geringer aus als der theoretische. Für den Fall, dass das Material sehr gute Haft- und Reibungseigenschaften und der Gegendruck am Kapillareinlauf gering ausfällt, können der wahre Volumenstrom und der theoretische übereinstimmen, es gilt daher:

$$\dot{V}_{wahr} \leq \dot{V}_{theoretisch}$$

$\dot{V}$ – Volumenstrom [mm³/s]

In der Kapillare stellt sich während der Messung eine Druckdifferenz ein, die der Microcompounder, wie in Abbildung 2-52 gezeigt, unter Annahme laminarer Strömung und eines newton'schen Fließverhaltens der Schmelze in eine scheinbare Viskosität nach Gleichung 2-47 umrechnet und gegen die scheinbare Schergeschwindigkeit darstellt.

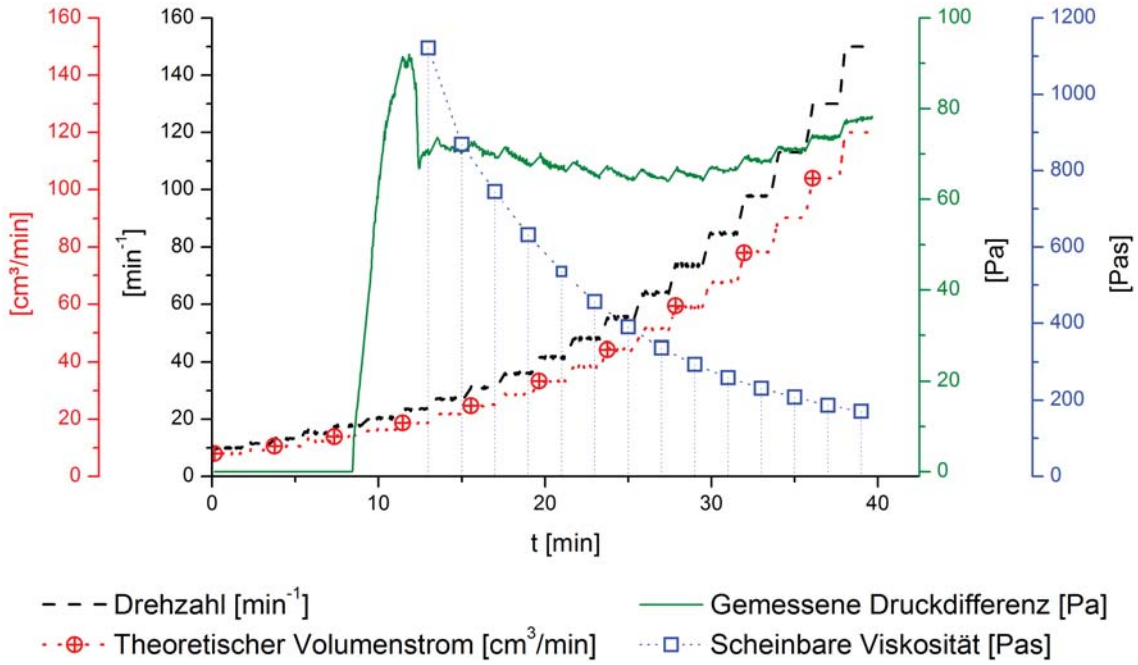


Abb. 2-52 Exemplarische Darstellung einer Haake Minilab Messdatei

Verwendete Mischung: Maisstärke 80 % Wasser 20 % (m|m); gegenläufige Schneckenkonfiguration

Wie bereits erwähnt, ist die scheinbare Schergeschwindigkeit die Schergeschwindigkeit, die sich einstellt, wenn ein idealviskoses Fluid mit dem gleichen Volumenstrom wie die Polymerschmelze durch die Kapillare strömt. Die Scherbeanspruchung, die grafisch dargestellt wird, ist demnach nur die Scherbeanspruchung, die auf das Material beim Durchströmen der Kapillare einwirkt. Die scheinbare Viskosität stimmt nur dann mit

der wahren überein, wenn ein idealviskoses Fluid vermessen wird und der wahre Volumenstrom dem theoretischen entspricht. Die scheinbare Viskosität fällt immer größer aus, je strukturviskoser das Material ist und fällt immer geringer im Vergleich zur wahren Viskosität aus, je stärker der wahre Volumenstrom von dem theoretischen Volumenstrom abweicht (Gl. 2-48):

$$\Delta P = \dot{V}_{wahr} \times \eta_{wahr} \times K_K = \dot{V}_{theor.} \times \eta_{scheinbar} \times K_K \qquad \textbf{Gl. 2-47}$$

$$\eta_{scheinbar} = \frac{\Delta P}{\dot{V}_{theor.} \times K_K} = \eta_{wahr} \times \frac{\dot{V}_{wahr}}{\dot{V}_{theor.}} \qquad \textbf{Gl. 2-48}$$

$\eta_{scheinbar}$ – scheinbare Viskosität [Pas]; ΔP – Druckverlust zwischen Einlauf- und Auslaufdrucksensor [Pa]; $\dot{V}_{theor.}$ – theoretischer Volumenstrom [mm³/s]; K_K – Kapillarkonstante [1/mm³]; η_{wahr} – wahre Viskosität [Pas]; $\dot{V}_{wahr}$ – wahrer Volumenstrom [mm³/s]

In Abbildung 2-53 sind schematisch die Volumenströme in den beiden möglichen Extrusionssystemen des Haake Minilab dargestellt.

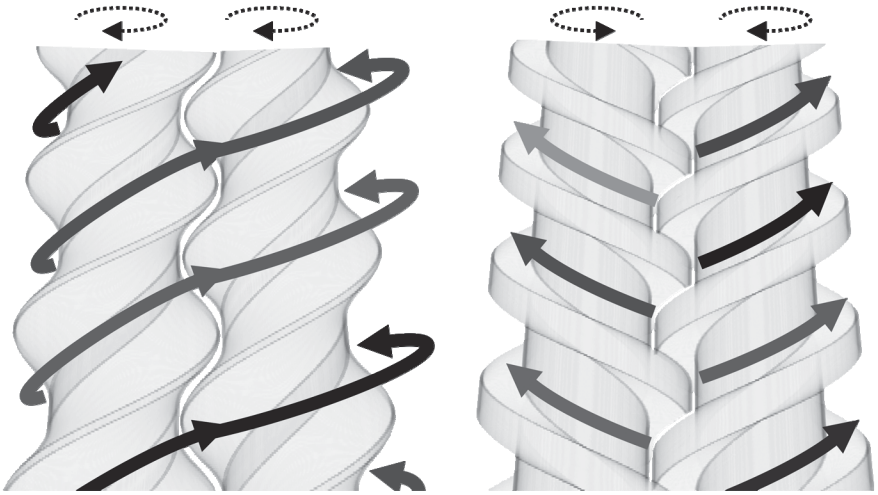


Abb. 2-53 Schematische Darstellung des Volumenstroms im Haake Minilab; Links: Gleichläufige Schneckenkonfiguration; Rechts: Gegenläufige Schneckenkonfiguration

Bei der gleichläufigen, zweigängigen Schneckenkonfiguration handelt es sich um ein längs offenes System. In den sich so ergebenden drei umlaufenden Kanälen (vgl. Kapitel 2.2.3) wird das Material hauptsächlich durch Reibung und Anhaftung transportiert und in geringerem Maße zwangsgefördert. Ist die Schmelze schlüpfrig bzw. der Gegendruck zu hoch, kann das Material zurückgestaut werden und fließt somit langsamer in die Kapillare ein (Förderwirkungsgrad < 1). Die rechts dargestellte,

gegenläufige Schneckenkonfiguration ist ein sogenanntes längs- und quer geschlossenes System. Dies hat zur Folge, dass nicht drei große Teilströme um die Schnecken existieren, sondern, dass das Material in vielen, fast vollständig voneinander getrennten Kammern, zwangsgefördert wird. Rückstau aufgrund von hohen Gegendrücken bzw. Materialeigenschaften spielen bei diesem Extrusionssystem eine untergeordnete Rolle. Der sich ergebende Volumenstrom in der Kapillare stimmt bei der gegenläufigen Schneckenkonfiguration daher wesentlich besser mit dem theoretischen Volumenstrom überein (Förderwirkungsgrad ≈ 1). Die gegenläufigen Schnecken des Haake Minilab sind jedoch so konstruiert, dass keine vollständige Zwangsförderung vorliegt. Aufgrund des notwendigen Spiels zwischen den beiden Schnecken und dem Zylinder, sowie aufgrund der Tatsache, dass an einigen Stellen vom Hersteller Schlitze in die Schnecke gefräst wurden, um eine bessere Durchmischung zu gewährleisten, können sich Rückstauphänomene ergeben. Das bedeutet, dass auch hier der tatsächliche Volumenstrom geringer ausfällt als der wahre. Eine Bestimmung des tatsächlichen Volumenstroms in der Kapillare ist bei der vorhandenen Maschinenkonfiguration unmöglich. Erstens kann das Material nicht exakt zudosiert werden, so dass nie genau bekannt ist, wie hoch die Dosierung pro Zeiteinheit ist. Nur die Masse ist bekannt, die in den Extruder gefüllt wurde. Je nachdem wie stark und schnell das Material in den Extruder gepresst wird, resultieren starke Schwankungen in der Extrusionsgeschwindigkeit. Zum zweiten ist die Auslasskapillare anders gestaltet, als die Zuführung zur Messkapillare. Eine einfache Wiederholung des Experiments unter Umgehung der Schlitzkapillare und direktem Materialaustrag über das Bypassventil führt aufgrund der kleineren Auslasskapillare zu einer möglichen Volumenstromreduktion, da die sich aufbauenden Drücke höher liegen und damit die entgegengerichtete Druckströmung eine andere Größenordnung erreicht.

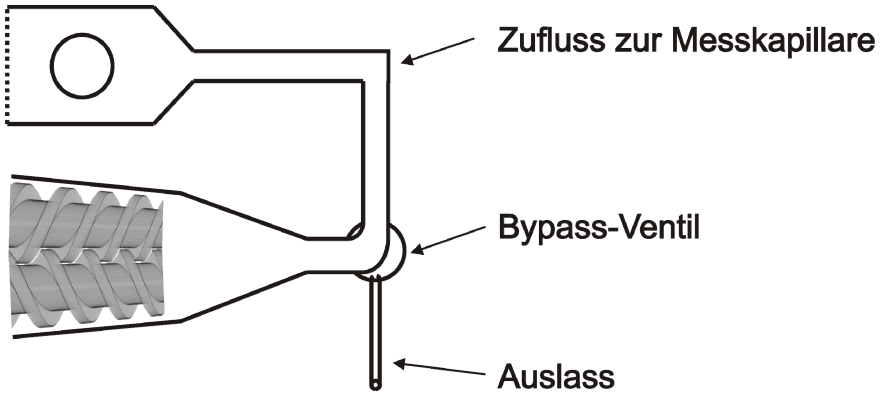


Abb. 2-54 Schematische Darstellung der Auslasskapillare und der Zuführung zur Messkapillare des verwendeten Haake Minilab Rheomex CTW5.

Somit ist eine Bestimmung des tatsächlichen Volumenstroms in der Kapillare nicht möglich und demnach bei keinem der beiden Systeme die Bestimmung einer „wahren" Viskosität. Die mit dem Gegenläufer bestimmte scheinbare Viskosität dürfte aber nach Korrektur der Schergeschwindigkeit der wahren Viskosität des Materials recht nahe kommen. Es bleibt aber zu berücksichtigen, dass die gemessene Viskosität sich aus den Beanspruchungen im Extruder und in der Kapillare ergibt. Wie bereits erwähnt, ist die dargestellte Scherrate aber ausschließlich die scheinbare Scherrate in der Messkapillare. Die insgesamt einwirkende Scherbeanspruchung liegt wesentlich höher. Die dargestellte Scherrate ist daher immer als zu gering zu erachten. Die gemessene Viskositätsfunktion muß also zu höheren Scherraten verschoben werden. Da die genaue Scher- und Dehnbeanspruchung im Prozessraum des Extruders jedoch nur grob aus der Drehzahl, Innen- und Außendurchmesser der Schnecke und der Spaltbreite abgeschätzt werden kann, ist eine Bestimmung der Viskosität zwar möglich, die verursachende Scherbeanspruchung aber unbekannt und damit ebenfalls die zugrunde liegende Viskositätsfunktion. Eine einfache dimensionslose Modellierung des Extrusionsprozesses [96] auf Basis dieser Daten ist daher nicht möglich. Aus diesem Grund sollte das Haake Minilab nur zur Bestimmung einer relativen Viskosität verwendet werden, anhand derer man einzelne Polymere miteinander vergleichen kann.

2.4.5.2 Materialeigenschaften

Stellt sich bei Verarbeitung eines Polymers sowohl mit der gleichläufigen als auch mit der gegenläufigen Schneckenkonfiguration in der Kapillare ein Gleichgewichtsdruck und damit ein kontinuierlicher Fluss ein, sollten Unterschiede im Druck bei sonst gleichen Prozessparametern nur durch unterschiedliche Volumenströme bzw. einer unterschiedlichen Materialbelastung vor Eintritt in die Kapillare bedingt sein. Es sollte daher theoretisch möglich sein, anhand der Messergebnisse drei Fließverhalten zu unterscheiden.

Fall 1:

Das Material fließt unabhängig vom Extrusionssystem gleich gut in die Kapillare ein, besitzt also gute Reibungs- und Hafteigenschaften. In diesem Fall gilt:

$$\dot{V}_{Gleichläufer} = \dot{V}_{Gegenläufer}$$

$$\eta_{scheinbar\ Gleichläufer} = \eta_{scheinbar\ Gegenläufer}$$

$$P_{Einlauf\ Gleichläufer} = P_{Einlauf\ Gegenläufer}$$

η – Viskosität [Pas]; P – Druck [Pa]; $\dot{V}$ – Volumenstrom [mm³/s]

Hierbei ist jedoch eine Besonderheit des Miniextruders zu berücksichtigen. Die Scher- und Dehnbeanspruchung des Materials ist im Zylinder bei den gegenläufigen Schnecken des Haake Minilab größer als bei den gleichläufigen. Da die Schneckengeometrie eine andere ist, ergibt sich ein anderes Strömungsbild im Zwickel- und Kammbereich (s. Abb. 2-34 und Abb. 2-35). Die Veränderung der Schneckenflanke bewirkt eine drastischere Querschnittsänderung durch die das Material stärker vor dem Kammbereich gedehnt wird. Des Weiteren führt die Veränderung der Querschnittsgeometrie zu einer kleineren Gangbreite, einer geringeren Schneckensteigung und zu einem größeren Zwickelwiderstand (vgl. Kapitel 2.2.3) und damit zu einer stärkeren Umlenkung und Dehnung bzw. Scherung des Materials im Zwickelbereich.

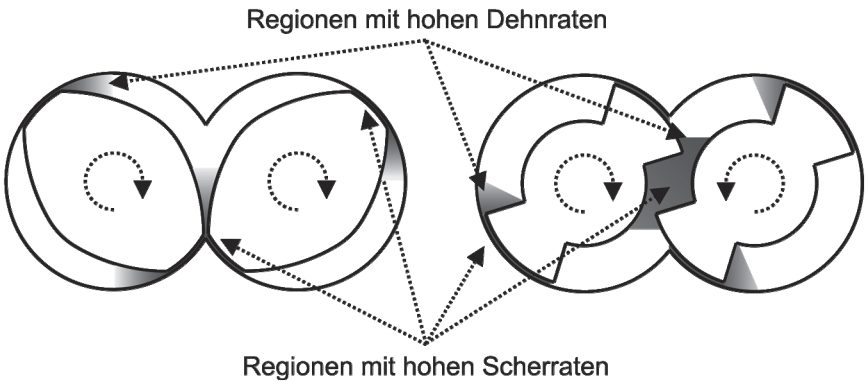


Abb. 2-55 Schematische Darstellung der Scher- und Dehnbeanspruchungen im Haake Minilab

Links: Schneckenquerschnitt des Gleichläufers; rechts: Schneckenquerschnitt des Gegenläufers

Bei nahezu identischen Förderraten hat das Material im Gegenläufer demnach eine größere Belastung erfahren und erreicht mit niedrigerer Ausgangsviskosität die Messkapillare. Es müsste dann gelten:

$$\dot{V}_{Gleichläufer} = \dot{V}_{Gegenläufer}$$

$$\eta_{scheinbar\ Gleichläufer} > \eta_{scheinbar\ Gegenläufer}$$

$$P_{Einlauf\ Gleichläufer} > P_{Einlauf\ Gegenläufer}$$

$\boldsymbol{\eta}$ – Viskosität [Pas]; $\boldsymbol{P}$ – Druck [Pa]; $\dot{\boldsymbol{V}}$ – Volumenstrom [mm³/s]

Fall 2:

Das Material hat passable Reibungs- und Hafteigenschaften, aber aufgrund zu hoher Viskosität und damit zu hohen Gegendrücken am Kapillareinlauf staut es sich zurück:

$$\dot{V}_{Gleichläufer} < \dot{V}_{Gegenläufer}$$

$$\eta_{scheinbar\ Gleichläufer} \leq \eta_{scheinbar\ Gegenläufer}$$

$$P_{Einlauf\ Gleichläufer} \leq P_{Einlauf\ Gegenläufer}$$

$\boldsymbol{\eta}$ – Viskosität [Pas]; $\boldsymbol{P}$ – Druck [Pa]; $\dot{\boldsymbol{V}}$ – Volumenstrom [mm³/s]

Fall 3:

Das Material hat ungenügende Materialeigenschaften, ist sehr schlüpfrig und „steht“ in den Kanälen der gleichläufigen Schnecke, ohne in die Kapillare zu fließen, kann aber von der gegenläufigen Schnecke gut zwangsgefördert werden:

$$\dot{V}_{Gleichläufer} < \dot{V}_{Gegenläufer}$$

$$\eta_{scheinbar\ Gleichläufer} \leq \eta_{scheinbar\ Gegenläufer}$$

$$P_{Einlauf\ Gleichläufer} \leq P_{Einlauf\ Gegenläufer}$$

$\boldsymbol{\eta}$ – Viskosität [Pas]; $\boldsymbol{P}$ – Druck [Pa]; $\dot{\boldsymbol{V}}$ – Volumenstrom [mm³/s]

Eine Unterscheidung zwischen Fall 2 und Fall 3 wird möglich, in dem man die gemittelten Druckwerte am Kapillareinlauf bei den einzelnen Versuchen betrachtet. Hohe Drücke (> 100 bar) bei der gegenläufigen Schnecke und etwas geringere Drücke bei dem Gleichläufer sind ein Hinweis auf das Vorliegen von Fall 2, wohingegen niedrigere Drücke bei beiden Systemen eher für Fall 3 stehen. Eine eindeutige Trennung beider Phänomene ist jedoch nicht möglich, so dass eher von einer Kombination beider Ursachen auszugehen ist. Dennoch kann man durch den einfachen Vergleich: Gegenläufer vs. Gleichläufer interessante Einblicke in die Materialeigenschaften bekommen, die bei späteren Scale-up Versuchen sehr hilfreich sein können.

2.4.6 Molekularmassenbestimmung

Wie in Kapitel 2.4.4 beschrieben, sind die rheologischen Eigenschaften der Polymerschmelze direkt mit der molekularen Masse und Struktur verknüpft. Aus diesem Grund ist es von Interesse, diese Eigenschaften näher zu kennen. Zur Bestimmung der Molekularmasse gibt es zahlreiche Methoden. Es sei an dieser Stelle auf weiterführende Literatur verwiesen z.B. [28]. Im Rahmen dieser Arbeit wurde versucht, die Molekularmasse verschiedener Extrudate mit Hilfe statischer multiangulärer Laserlichtstreuung zu bestimmen. Das Verfahren soll an dieser Stelle nur kurz beschrieben werden, da es umfangreiche Literatur zu diesem Fachgebiet gibt. Bei der statischen Lichtstreuung wird eine Probe, wie zum Beispiel eine Polymerlösung, mit monochromatischem Laserlicht bestrahlt.

Da die Polymermoleküle eine kritische Größe in der Regel überschreiten,

$$D_{krit} > \frac{\lambda}{20}$$

$D_{krit.}$ – kritische Größe des Makromoleküls [nm]; λ – Wellenlänge des eingestrahlten Laserlichts [nm]

erzeugt das eingestrahlte Licht durch sein oszillierendes elektrisches Feld an mehreren Stellen des Makromoleküls ebenfalls oszillierende Dipole. Diese senden ihrerseits Strahlung aus. Die abgestrahlte Intensität hängt zum einen davon ab, wie gut sich das Makromolekül polarisieren lässt. Die Polarisierbarkeit der Probe wird mit Hilfe eines differentiellen Refraktometers ermittelt. Dabei wird der Brechungsindex n in Abhängigkeit von der Konzentration der Moleküle gemessen. Als Maß für die Polarisierbarkeit der Probe gilt die Steigung bzw. das Brechungsindexinkrement ∂n/∂c der so erhaltenen Geraden.

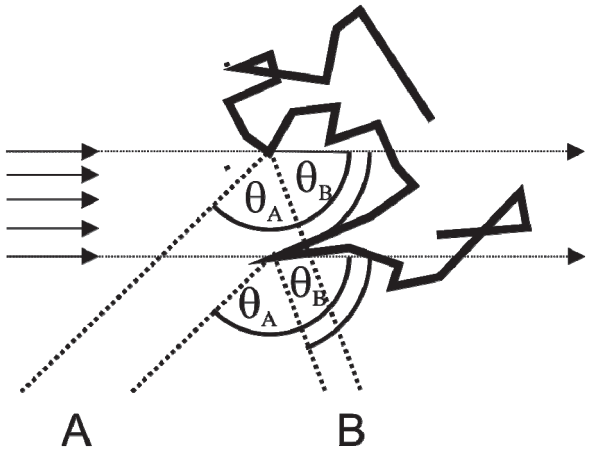


Abb. 2-56 Streuung von linear polarisiertem Laserlicht an einer Polymerkette

Zum anderen hängt die Intensität des abgestrahlten Streulichts vom Beobachtungspunkt und der Entfernung zum Streuzentrum ab. Betrachtet man das emittierte Streulicht, kann man feststellen, dass je nach Beobachtungswinkel ($\theta_A > \theta_B$) unterschiedliche Intensitäten ($I_B > I_A$) gemessen werden können. Dies liegt an den unterschiedlichen Wegstrecken, die das gestreute Licht zurücklegen muss. Hierdurch kommt es zu einem Gangunterschied und damit zu Interferenzen. Je kleiner der Streuwinkel wird, umso geringer werden die Interferenzen. Ist $\theta = 0°$ sind die zurückgelegten Strecken gleich lang und das Streulicht ist in Phase. Die Beobachtung von Streulicht bei $\theta = 0°$ ist jedoch unmöglich. Das eingestrahlte, nicht gestreute Primärlicht trifft ebenfalls bei diesem Winkel auf den Detektor, so dass keine Aussage über die Streuung bei 0°

möglich wird. Anhand der von Zimm entwickelten Formeln und Geräte [158, 159] ist es möglich, eine Aussage über die Beweglichkeit der Moleküle im Medium und über die Molekularmasse zu treffen. Hierzu wird das Rayleigh-Verhältnis der Lösung bei verschiedenen Konzentrationen und unter verschiedenen Beobachtungswinkeln bestimmt. Das Rayleigh-Verhältnis ergibt sich aus der Intensität des eingestrahlten Lichts, des gestreuten Lichts, dem Abstand des Detektors zur Probe und dem Streuvolumen:

$$R(\theta) = \frac{I_S \times r^2}{I_0 \times V} \qquad \textbf{Gl. 2-49}$$

R(θ) – Rayleigh Verhältnis in Abhängigkeit vom Beobachtungswinkel [cm^{-1}]; I_S – Streulichtintensität [W/cm^2]; I_0 – Intensität des eingestrahlten Lichts [W/cm^2]; r^2 – Abstand des Detektors [cm]; ***V*** – Probenvolumen [cm^3]

Da das Lösungsmittel häufig ebenfalls Rayleigh-Streuung zeigt, ergibt sich die Streuintensität der gelösten Makromoleküle erst nach dem das Rayleigh-Verhältnis des reinen Lösungsmittels von dem der Lösung subtrahiert wurde:

$$R(\theta)_{Polymer} = R(\theta)_{Lösung} - R(\theta)_{Lösungsmittel} \qquad \textbf{Gl. 2-50}$$

$$P(\theta) = \frac{R(\theta)_{Polymer}}{R(0°)_{Polymer}} \qquad \textbf{Gl. 2-51}$$

P(θ) – Streufaktor; ***R(θ)*** – Rayleigh Verhältnis in Abhängigkeit vom Beobachtungswinkel [cm^{-1}]; ***R(0°)*** – Rayleigh-Verhältnis bei 0° Beobachtungswinkel [cm^{-1}]

Anhand des Rayleigh-Verhältnisses kann der Streufaktor P des Polymers bestimmt werden. Mit Hilfe des Brechungsindexinkrements wird die optische Konstante des Systems ermittelt:

$$K_o = \frac{4\pi^2 \left(\frac{\partial n}{\partial c}\right)^2 n_0^2}{N_a \lambda_0^4} \qquad \textbf{Gl. 2-52}$$

K_o – optische Konstante des untersuchten Systems [$(ml^2mol)/(g^2cm^4)$]; $\partial n/\partial c$ – Brechungsindexinkrement [ml/g]; n_0 – Brechungsindex des reinen Lösungsmittels; N_a – Avogadro-Zahl [mol^{-1}]; λ_0 – Wellenlänge des eingestrahlten Laserlichts [cm]

Durch Einsetzen dieser drei Größen in die von Zimm gefundene Gleichung 2-53 kann nun die Molekularmasse und der 2te Virialkoeffizient der Osmose (Näheres zu Virialgleichungen s. Lehrbücher der Thermodynamik) ermittelt werden:

$$\frac{K_o \times c}{R(\theta, c)} = \frac{1}{M_W P(\theta)} + 2A_2 c \qquad \textbf{Gl. 2-53}$$

$\boldsymbol{K_o}$ – optische Konstante des untersuchten Systems [ml²mol/g²cm^4]; $\boldsymbol{R(\theta,c)}$ – Rayleigh-Verhältnis in Abhängigkeit von Konzentration und Beobachtungswinkel [cm^{-1}]; $\boldsymbol{M_W}$ – Mittlere Molekularmasse [g/mol]; $\boldsymbol{A_2}$ – Zweiter Virialkoeffizient in der Virialgleichung der Osmose [cm³/mol]; $\boldsymbol{P(\theta)}$ – Streufaktor; $\boldsymbol{c}$ – Konzentration der Lösung [g/ml]

Durch Messung der Streulichtintensität bei unterschiedlichen Winkeln ist eine sehr genaue Errechnung der molekularen Masse möglich. Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, dass Dimere oder größere Komplexe mehrere Makromoleküle von dem Messsystem nicht als solche erkannt werden. Sie werden als ein großes Molekül behandelt und verfälschen damit das Ergebnis. Eine perfekte Lösung der Probe in ausschließlich Monomere ist daher essentiell. Bei der Vermessung von polydispersen Polymeren ist eine Auftrennung der einzelnen Monomere nach ihrer Molekularmasse vor dem Lichtstreuexperiment mit Hilfe von größenausschluss-chromatographischen (SEC) Methoden hilfreich. Würde dies nicht geschehen, könnte man nur die mittlere Molekularmasse bestimmen, ohne eine Aussage über die Breite der Molmassenverteilung treffen zu können.

2.5 Schmelzextrusion in der Pharmazie

Obwohl die Extrusion in vielen Industriezweigen schon seit den 50er Jahren des letzten Jahrhunderts aufgrund ihrer Vielzahl an Möglichkeiten eine herausragende Position einnimmt (s. Kapitel 2.1), ist die Schmelzextrusion in der pharmazeutischen Industrie erst seit einigen Jahren verstärkt in den Fokus des Interesses gerückt. Dies zeigt die Zahl an wissenschaftlichen Veröffentlichungen, Reviews und Patenten.

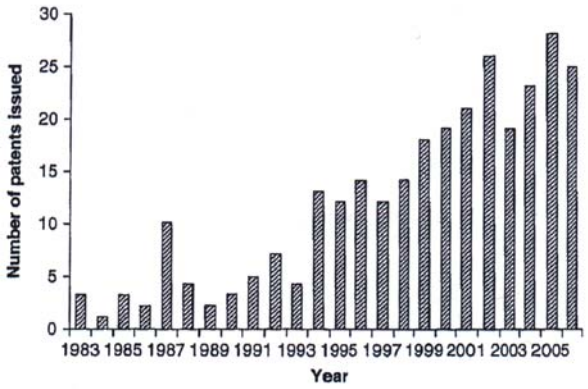


Abb. 2-57 Anzahl der Schmelzextrusionspatente für pharmazeutische Anwendungen von 1983 – 2006 [116]

Vorteile der Schmelzextrusion gegenüber anderen Herstellungsverfahren bestehen darin, dass

- in der Regel weder Wasser noch andere Lösungsmittel zum Einsatz kommen,
- zeitintensive Trocken- und nachfolgende Prozessschritte nicht notwendig sind,
- die Kompressibilität der Ausgangsmaterialien unwichtig ist,
- der Prozess kontinuierlich gestaltet werden kann und gut kontrollierbar ist,
- der Wirkstoff durch die starke Durchmischung extrem fein im Polymer dispergiert oder gelöst werden kann,
- durch die feine Dispergierung eine erhöhte Bioverfügbarkeit erreicht werden kann (vgl. Kapitel 2.6).

Nachteile entstehen durch die thermische und mechanische Belastung der Materialien, wodurch das Einsatzgebiet der Schmelzextrusion bisher auf robuste Wirkstoffe beschränkt ist. Neue Entwicklungen auf dem Gebiet der Polymerchemie ermöglichen jedoch bereits jetzt Schmelzextrusion bei moderateren Temperaturen und Scherraten, so dass das Spektrum der prozessierbaren Wirkstoffe stetig wächst. Eines der interessantesten Einsatzgebiete der Schmelzextrusion stellt die Verbesserung der Löslichkeit und damit der Bioverfügbarkeit vieler Wirkstoffe dar. Von den neu entwickelten Wirkstoffen sind schätzungsweise bis zu 40 % schwerlöslich und

konventionell kaum zu applizieren. Hier stellt die Lösung bzw. molekulardisperse Verteilung des Wirkstoffs in einem polymeren Trägersystem mit Hilfe der Schmelzextrusion eine Option dar. Die Möglichkeit die Wirkstofffreisetzung mit Hilfe der Trägermatix zu steuern, ist ein weiteres Einsatzgebiet für die Schmelzextrusion an dem derzeit intensiver geforscht wird. Je nach verwendetem Polymer sind von der schnell freisetzenden bis hin zur wochen- oder monatelang freisetzenden Arzneiform, die an den verschiedensten Stellen des Körpers zum Einsatz kommen kann, jede Art von Freisetzungskinetik denkbar. Neben der Produktion von peroralen Arzneiformen wird die Schmelzextrusion zur Herstellung transdermaler (z.B. [91]), buccaler Arzneiformen sowie Implantaten verwendet. Selbst die Herstellung von Inserten für die Anwendung am Auge kann bereits durch Extrusion erfolgen [122]. Auf dem Markt sind extrudierte Präparate bisher noch sehr selten. Bekannt wäre hier das schmelzextrudierte und anschließend kalandrierte Virustatikum Kaletra® der Soliqs GmbH (DE-Ludwigshafen). Aber auch Hormonpräparate für die Kontrazeption werden teilweise bereits extrudiert und vermarktet. Beispiele sind hier das Kombinationspräparat NuvaRing® oder das Monopräparat Implanon®, beide in Deutschland vertrieben durch die Essex Pharma GmbH (DE-München). Auch in der Schmerztherapie kommt die Extrusion zum Einsatz. Zum einen in dem Präparat Palexia® PR (prolonged release) der Grünenthal GmbH (DE-Aachen), das den neuartigen μ-Opioidrezeptor-Agonisten Tapentadol enthält. Zum anderen in den sogenannten Tamper Resistance Formulations (TRF), die derzeit unter anderem durch die Grünenthal GmbH entwickelt und vermarktet werden [34, 150]. Bei dieser neuartigen Formulierungstechnik handelt es sich um eine Schmelzeinbettung von häufig missbräuchlich genutzten Wirkstoffen. Die entstehenden extrem festen Arzneiformen (Bruchfestigkeit > 500 N) können mit üblichen Mitteln kaum zerstört werden, so dass eine Extraktion des Wirkstoffs nicht möglich ist.

2.5.1 Polysaccharidextrusion

Als polymere Matrixbildner wurden für die Versuche in dieser Arbeit hauptsächlich Polysaccharide verwendet. Die Extrusion von Polysacchariden bzw. Mischungen davon stellt ein in verschiedenen Technologiezweigen seit langem etabliertes Verfahren dar und kann unterteilt werden in zwei unterschiedliche Arten. Zum einen werden Polysaccharide sehr häufig bei der Feuchtextrusion zum anderen bei der Schmelzextrusion eingesetzt. In der Pharmazie werden beide Arten der Extrusion angewandt. Bei der Feuchtextrusion handelt es sich im Prinzip um ein Granulationsverfahren (vgl. Kapitel 2.6.1). Sehr häufig werden als Polysaccharidkomponente die unterschiedlichsten Varianten mikrokristalliner Cellulose als Trägermaterial verwendet. Aufgrund der großen Oberfläche, hohen interpartikulären Porosität und der guten Wasserbindungskapazität eignet sie sich hervorragend, um uniforme sphärische Pellets zu produzieren. Obwohl mikrokristalline Cellulose im Großteil der feuchtextrudierten Produkte zu finden ist, wurden einige Versuche unternommen, auch andere Polysaccharide als Bindemittel zu verwenden. In der Literatur finden sich Versuche mit verschiedenen Arten von Cellulosen, Stärke-Dextrin Mischungen, Chitosan, κ-Carragenan, verschiedenen Pektinen und Alginaten [140]. Die Schmelzextrusion von Polysacchariden kommt in der Pharmazie seltener zum Einsatz. Beschrieben sind hier unter anderem Extrusionsprozesse auf Stärkebasis [46, 47, 112], Mischungen von Stärken und Pektinen [33], Chitosan-Xanthan Gummi Rezepturen [36] sowie verschiedene Schmelzextrudate auf Cellulosebasis, die entweder pur [84] oder in Mischungen mit anderen Polymeren extrudiert wurden [115]. Dabei sind bei der Schmelzextrusion von Polysacchariden ebenfalls Unterscheidungen zu machen. Je nach molekularer Struktur gibt es zum einen Saccharide wie zum Beispiel Hydroxypropylmethylcellulose, die ohne weitere Vorbehandlung durch einfaches Erhitzen über die Glasübergangstemperatur thermoplastisch verformbar werden, zum anderen müssen manche Materialien erst durch Kochen unter erhöhten Drücken in einen thermoplastisch verformbaren Zustand überführt werden. Das resultierende Gemisch besitzt dann ähnliche Eigenschaften wie eine klassische Polymerschmelze und kann daher „schmelzextrudiert“ werden. Die Schmelz- und Kochextrusion von Polysacchariden findet seit den dreißiger Jahren des letzten Jahrhunderts (vgl. Kapitel 2.1) breite Anwendung in der Lebensmitteltechnologie. Die Palette reicht von der klassischen Pastaproduktion über die Herstellung verschiedenster Arten von

Knabberartikeln, Frühstückscerealien bis hin zu stärkebasierten biologisch abbaubaren Verpackungsmaterialien [110]. Bei der Extrusion in der Lebensmitteltechnologie ist vor allem von Interesse, dass das Material sehr gut in einem Extruder durchmischt wird, die Materialien bei genügend hoher Hitze und Drücken pasteurisiert werden können und dass durch die formgebende Düse die verschiedensten Produkte erzeugt werden können.

2.5.2 Phasenumwandlung bei der Kochextrusion

Bei der thermoplastischen Extrusion von Polysacchariden kann prinzipiell zwischen zwei Arten unterschieden werden. Zum einen kann es je nach molekularer Struktur möglich sein, das reine Polymer durch einfaches Aufheizen über die Glasübergangstemperatur thermoplastisch zu verformen. Zum anderen kann es nötig sein, das Polymer mit Zusätzen zu mischen, bevor eine Extrusion möglich wird. Die Glasübergangstemperatur eines Polymers ist abhängig von dem freien Volumen, in das Molekülsegmente umlagern können. Wie bereits in Kapitel 2.3.2 beschrieben, bewirkt die Addition von Wasser eine starke Absenkung der Glasübergangstemperatur, da hierdurch Räume im Molekülverband geschaffen werden, die eine höhere Beweglichkeit der Moleküle herbeiführen. Der weichmachende Effekt von Wasser ermöglicht so die thermoplastische Extrusion von Polymeren, deren Glasübergangstemperaturen normalerweise oberhalb der Zersetzungstemperatur liegen. Bei einigen Polysacchariden ist zusätzlich der vorherige Aufschluss einer übergeordneten molekularen Struktur notwendig, um eine thermoplastische Extrusion zu ermöglichen. In diesen Fällen erhält das Wasser während des Extrusionsprozess neben seinen weichmachenden Eigenschaften eine zusätzliche Funktion. Im Falle der Stärkeschmelz- oder auch Kochextrusion müssen erst die Stärkegranula verkleistern. Die gängige Vorstellung der Verkleisterung ist, dass die Stärkekörner unter Temperatur- und Wassereinfluss aufquellen und die löslichen Komponenten wie zum Beispiel Amylose aus den Granula diffundieren. Bei weiterer Erhöhung der Temperatur bildet sich eine Amylosematrix um die kollabierten, hauptsächlich aus Amylopektin bestehenden Granula. Hierfür sind in der Regel hohe Wasseranteile um die 63 % notwendig [144]. Bei der Schmelz- und Kochextrusion von Stärke wird jedoch in der Regel wesentlich weniger Wasser für eine erfolgreiche Phasentransformation benötigt (10-20 %). Die starken Scherkräfte zerstören die Stärkegranula. Wasser kann schneller in die Stärkemoleküle eindringen und die Verkleisterung auslösen [13, 87, 139].

Zeitgleich bewirken die eingebrachte mechanische Energie und die erhöhten Temperaturen zwei Dinge. Zum einen kommt es zum Schmelzen der kristallinen Anteile der Stärkegranula, zum anderen zu einer molekularen Degradation [14]. Durch die Extrusion mit Wasser entsteht also im Extruder keine klassische Polymerschmelze, sondern ein thermoplastisch verformbares Gemisch aus verkleisterten, geschmolzenen und fragmentierten Stärkemolekülen. Die geschmolzenen Bereiche der Stärke bewirken, dass sich das Gemisch ähnlich einer Polymerschmelze verhält und ebenfalls eine ausgeprägte Viskoelastizität aufweist [71]. Es wird ersichtlich, dass die Fließeigenschaften einer „Stärkeschmelze“ daher nicht ausschließlich von Temperatur und Scherrate abhängen (s. Kapitel 4.1.2).

2.6 Pellets

Multipartikuläre Arzneiformen, zu denen Minitabletten, Granulate und Pellets gezählt werden, sind in der pharmazeutischen Technologie immer dann von besonderem Interesse, wenn eine kontrollierte bzw. verzögerte Arzneistoffabgabe gewünscht ist. Eine modifizierte Arzneiform ist vor allem dann von Vorteil, wenn durch sie

- über längere Zeit ein konstanter Plasmaspiegel gewährleistet wird,
- Konzentrationsspitzen im Plasma sowie
- eine häufige Arzneimittelgabe, unter der die Patientencompliance leidet, durch seltenere Applikation vermieden wird.

Im Vergleich zu monolithischen Arzneiformen bieten multipartikuläre Arzneiformen darüber hinaus den Vorteil, dass sie

- die Bioverfügbarkeit verbessern können,
- einfacher einzunehmen sind,
- weniger Irritationen im Magen-Darm Trakt auslösen,
- das Dose-Dumping-Risiko verringern,
- eine große Flexibilität bei der applizierten Dosis ermöglichen.

Daher sind multipartikuläre Arzneiformen sehr gut für die Pädiatrie, Geriatrie und in klinischen Studien geeignet. Marktanalysen des Zentrallabors Deutscher Apotheker aus den 90er Jahren des letzten Jahrhunderts kamen zu dem Ergebnis, dass multipartikuläre Arzneiformen zu diesem Zeitpunkt bereits 54 % aller auf dem deutschen Markt erhältlichen „Controlled Release“ Arzneiformen ausmachten [69]. Zurückgeführt wird dies auf immer besser werdende Herstellungsmöglichkeiten sowie auf die oft vorteilhafte Pharmakokinetik von multipartikulären Arzneiformen.

2.6.1 Herstellung

Multipartikuläre Arzneiformen, insbesondere Pellets können, auf die verschiedensten Arten und Weisen hergestellt werden. Unter Pelletierung versteht man im weitesten Sinne einen Agglomerationsprozess, bei dem Pulver oder Granulate in kleine, gut fließfähige sphärische oder nahezu sphärische Einheiten umgewandelt werden, die ihrerseits dann die Pellets darstellen. In der Regel sind Pellets zwischen 0,5 und 2 mm

groß, obwohl auch andere Größen produziert werden, je nach Einsatzgebiet des Produkts [37].

Beschichten von Starterkernen

Ein häufig eingesetztes Verfahren zur Herstellung von Pellets ist die Beschichtung von Starterkernen bzw. sogenannten Nonpareils. Hierbei wird ein inerter Kern mit mehreren Schichten einer Wirkstofflösung oder Suspension überzogen. Hierfür können die verschiedensten Gerätschaften zum Einsatz kommen, wie zum Beispiel Dragierkessel oder Wirbelschichtverfahren. Das Endprodukt ist oft sehr einheitlich in seiner Partikelgrößenverteilung und Oberflächenmorphologie. Zusätzlich von Vorteil ist die Tatsache, dass die verwendeten Geräte im Falle der Dragierkessel relativ preisgünstig sind, auch wenn die Produktion einzelner Chargen relativ lange dauert. Wirbelschichtverfahren erfreuen sich bei dieser Art der Pelletherstellung immer größer werdender Beliebtheit. Sie bieten neben ihrer erhöhten Verdampfungseffizienz im Vergleich zu klassischen Dragierkesseln zusätzlich den Vorteil, einfach und schnell die Pellets durch Wechsel der Sprühlösung direkt mit Abgabe modifizierenden Lösungen weiter zu überziehen [53].

Direktpelletierung

Eines der ältesten Verfahren zur Pelletierung stellt die Direktpelletierung dar. Hierbei wird ebenfalls ein Starterkern in einem Dragierkessel mit Wirkstoff überzogen. Der Unterschied besteht darin, dass der Wirkstoff in mehreren Schichten pulverförmig auf den Starterkern aufgebracht wird. Dieser wurde vorher mit einer klebrigen Lösung benetzt, so dass das Wirkstoffpulver an ihm anhaftet. Unter Verwendung verschiedener Polymerlösungen kann bei diesen beiden Verfahren bereits ein gewisser Grad der Retardierung erreicht werden. Nachteile sind, ähnlich wie bei dem vorangehend beschriebenen Verfahren, die relativ langen Prozesszeiten, die aber durch neuere Gerätschaften immer weiter verkürzt werden konnten. Ein Beispiel für ein solche Weiterentwicklung sind zum Bespiel „Zentrifugal Granulatoren“, ein Wirbelschichtverfahren, bei dem im Prozessraum zusätzlich eine horizontal rotierende Scheibe verbaut ist, die für eine noch schnellere Durchmischung des Produkts in der Wirbelschicht sorgt und damit eine effizientere und schnellere Trocknung des Guts erlaubt [39].

Feuchtextrusion / Sphäronisation

Seit einiger Zeit werden in der pharmazeutischen Industrie Extruder und Sphäronisatoren zur Herstellung von Pellets eingesetzt. Hierzu wird eine Pulvermischung im Extruder mit Lösungsmitteln, in der Regel Wasser, befeuchtet und durch Düsen gepresst. Das Verfahren entspricht klassischen Feuchtgranulationsverfahren. Durch Einsatz eines Extruders ist es nicht möglich, den Endpunkt des Prozesses wie bei anderen Feuchtgranulationsverfahren frei zu bestimmen. Das Material muss immer noch feucht genug sein, um durch die Düsenplatte gepresst zu werden. Das Verfahren bietet aber auch viele Vorteile. Durch den Extruder wird eine weitere Homogenisierung des Materials erreicht und der Partikeldurchmesser ist durch die verwendeten Düsenplatten vorgegeben. Hierdurch besitzt man eine relativ einfache Möglichkeit, Partikel mit der gewünschten Größe zu erhalten. Nachdem die feuchte Masse durch die Düsenbohrungen gepresst wurde, werden die stäbchen- oder spaghettiförmigen Granulate in einem Sphäronisator ausgerundet.

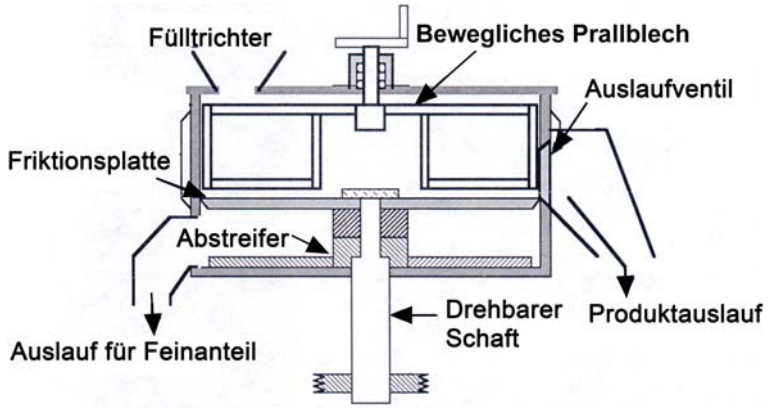


Abb. 2-58 Schematische Darstellung eines Sphäronisators, modifiziert aus [48]

Ein Sphäronisator ist in der Regel ein vertikal angeordneter Zylinder, in dem eine horizontal verbaute Platte rotiert (vgl. Abb. 2-58). Das Extrudat wird chargenweise in den Zylinder gefüllt, durch die schnell rotierende Platte in Bewegung versetzt und durch die Reibung, sowie den Aufprall gegen andere Partikel und die Zylinderwand ausgerundet. Je nach Grad der gewünschten Ausrundung bzw. der Partikelgröße dauert dieses Verfahren unterschiedlich lang.

Schmelzextrusion / Heißabschlag

Im Rahmen dieser Arbeit wurde ein in der Pharmazie neuartiges Granulationsverfahren eingesetzt. Nachdem das geschmolzene Extrudat kontinuierlich durch die Düse gepresst wurde, gibt es je nach Beschaffenheit verschiedene Verfahren, das Produkt zu Pellets weiter zu verarbeiten. Prinzipiell lassen sich die Pelletierprinzipien, die nach einem Schmelzextrusionsprozess zum Einsatz kommen, in zwei große Kategorien einteilen. Das Kaltabschlags- und das Heißabschlagsverfahren.

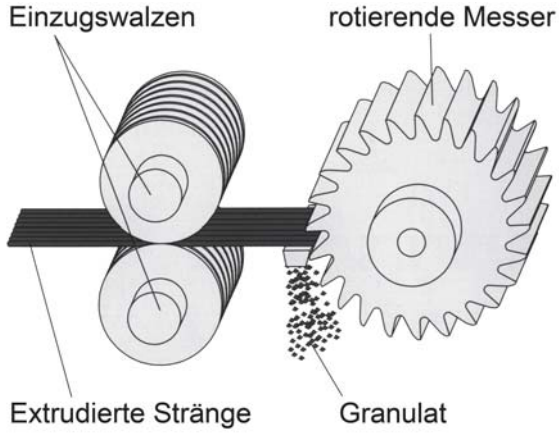


Abb. 2-59 Kaltabschlagverfahren [54]

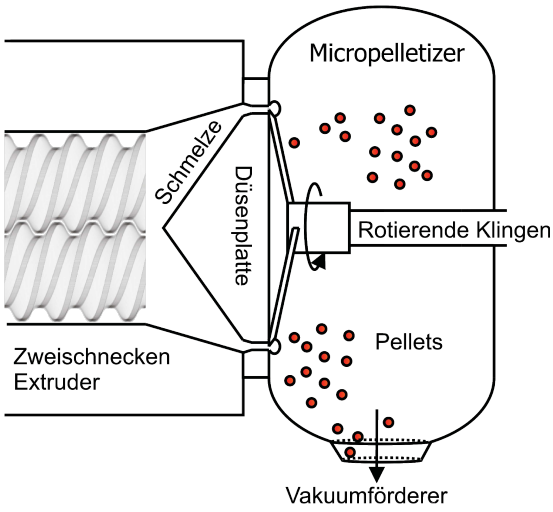


Abb. 2-60 Heißabschlagsverfahren

Bei den Kaltabschlagsverfahren wird das Extrudat von dem Granulator durch ein beliebiges Kühlmedium, wie zum Beispiel Wasser, gezogen und nach Erkalten im Granulator in stäbchenförmige Pellets gebrochen. Soll kein Kühlmedium verwendet werden, wird oft auf Förderbänder zurückgegriffen. Die stäbchenförmigen Pellets werden häufig in nachfolgenden Prozessschritten ausgerundet [155, 156]. Das Heißabschlagsverfahren findet direkt an der Düse statt. Hierbei sorgen rotierende Messer für einen direkten Schnitt an der Düsenplatte. Nachteil dieses Verfahren ist, dass es nicht für alle Polymerschmelzen angewandt werden kann, denn je nach Viskosität und Klebrigkeit des Strangs ist eine problemlose Pelletproduktion nicht möglich. Vorteile hingegen sind, dass das Material, falls der Heißabschlag möglich ist, keinen Kontakt zu einem Kühlmedium hat [15]. Ein zusätzlicher Vorteil des Heißabschlags gegenüber dem Kaltabschlag ist die Tatsache, dass ein Strangbruch, der den Prozess stoppen würde, während der Kühlphase nicht auftreten kann. Der größte Vorteil besteht jedoch darin, dass die Pellets aufgrund ihrer Strangaufweitung nach dem Heißabschlag

noch ausrunden. Hierdurch wird ein diskontinuierlicher Sphäronisationsschritt in der Regel unnötig und eine kontinuierliche Produktion sphärischer Pellets möglich.

2.6.2 Pelleteigenschaften

Je nach physikochemischen Eigenschaften der Pellets gibt es eine Vielzahl an Möglichkeiten, das Produkt weiter zu verarbeiten. Häufig werden die Pellets mit Überzugsmaterialien überzogen, in Kapseln, Sachets oder Trinkhalme abgefüllt und direkt als Arzneimittel weiter verwandt, aber auch eine Tablettierung der Pellets entweder komplett ohne Zusatz anderer Hilfsstoffe oder mit Matrixbildnern, wie zum Beispiel Macrogol, ist möglich.

Bruchfestigkeit / Tensile Strength

Für viele dieser Verfahrensschritte ist die Bruchfestigkeit bzw. die auf den Radius normierte Zugfestigkeit (Tensile Strength) eine wichtige Größe. Nach einer Faustregel gilt eine Zugfestigkeit größer 1 MPa [70] als vorteilhaft für die Weiterverarbeitung. Da die Zugfestigkeit einer zum Beispiel 1 mm großen Kugel schwierig zu bestimmen ist, wird sie näherungsweise aus ihrer diametralen Bruchfestigkeit errechnet. Für spröde Sphären ergibt sich die Tensile Strength σ nach folgender Gleichung [130]:

$$\sigma = \frac{0{,}4 \times F_B}{\pi \times r^2} \qquad \textbf{Gl. 2-54}$$

$\boldsymbol{\sigma}$ – Tensile Strength [Pa]; $\boldsymbol{F_B}$ – Bruchfestigkeit [N]; $\boldsymbol{r}$ – Pelletradius [m]

Der Vorteil der Umrechnung der Bruchfestigkeit in die Tensile Strength besteht darin, dass hierdurch eine bessere Vergleichbarkeit der einzelnen Pellets zu einander möglich ist, da die Pelletdimension, unter der Annahme der perfekten Kugel und Einbeziehung des Pelletradius, nun weniger Einfluss auf das Endergebnis haben sollte.

Partikelgröße

Ein weiteres Qualitätskriterium ist die Partikelgröße. Je nach gewünschtem Anwendungsbereich sind unterschiedliche Partikelgrößen gefordert, die möglichst uniform sein sollten. Zur Beschreibung der Partikelgrößenfunktion können eine Vielzahl von Größen verwendet werden. Ein häufig benutzter Parameter ist der Spannwert oder auch Spanne (vgl. Gl. 2-55). Je stärker die Spanne gegen Null tendiert,

umso enger ist die Partikelgrößenverteilung. Klassische Mahl- und Granulierprozesse liefern häufig breitere Partikelgrößenverteilungen mit Spannen > 1, wohingegen Sprüh- und Vernebelungsschritte tendenziell Verteilungsfunktionen mit Spannwerten < 1 erzeugen:

$$Span = \frac{X_{90} - X_{10}}{X_{50}} \qquad \textbf{Gl. 2-55}$$

$\boldsymbol{X_{90}}$ – 90 % Percentil [µm]; $\boldsymbol{X_{10}}$ – 10 % Percentil [µm]; $\boldsymbol{X_{50}}$ – Median der Partikelgrößenverteilung [µm]

Die Modalität wird durch die Spanne jedoch nicht berücksichtigt, so dass sie alleine nicht ausreichend ist, die Partikelgrößenverteilung zu charakterisieren.

Spezifische Oberfläche

Die spezifische Oberfläche der Pellets ist dann von Interesse wenn zum Beispiel die Freisetzung des Wirkstoffs aus der Matrix diffusionskontrolliert erfolgt und die Oberfläche der Matrix während des Freisetzungsexperiments konstant bleibt (s. Kapitel 2.7.2). Die spezifische Oberfläche einer Probe wird üblicherweise mit Hilfe der Gasadsorption gemessen. Dabei wird die BET-Methode nach Brunauer, Emmett und Teller am häufigsten verwendet:

$$\frac{1}{W\left(\left(P_0/P\right)-1\right)} = \frac{1}{W_m C} + \frac{C-1}{W_m C}\left(\frac{P}{P_0}\right) \qquad \textbf{Gl. 2-56}$$

$\boldsymbol{W}$ – Gewicht des Gases, das bei dem relativen Druck P/P_0 an der Probenoberfläche adsorbierte [g]; $\boldsymbol{W_m}$ – Gewicht des Adsorbats, das einen Monolayer auf der Oberfläche bildet [g]; $\boldsymbol{C}$ – BET Konstante

Die BET-Konstante ist ein Wert, der eine Aussage über die Interaktion zwischen Adsorbens und Adsorbat erlaubt. Sie kann aus der Adsorptionswärme der ersten Gasschicht und der Kondensationswärme der weiteren Gasschichten errechnet werden:

$$C = e^{\left(\frac{E_A - E_K}{RT}\right)} \qquad \textbf{Gl. 2-57}$$

$\boldsymbol{C}$ – BET-Konstante; $\boldsymbol{E_A}$ – Adsorptionswärme der ersten Gasschicht [J/mol]; $\boldsymbol{E_K}$ – Kondensationswärme [J/mol]; $\boldsymbol{R}$ – Allgemeine Gaskonstante [$JK^{-1}mol^{-1}$]; $\boldsymbol{T}$ – Temperatur [K]

Stellt man nun $1/[W(P_0/P)-1]$ gegen P/P_0 dar, erhält man eine Adsorptionsisotherme. Im Bereich von P/P_0 0,05 bis 0,35 ist diese Isotherme für die meisten Feststoffe eine Gerade (vgl. Abb. 2-61).

Durch Kombination der Steigung und des Schnittpunkts kann nun sehr einfach die Masse des Monolayers W_m der auf der Probe haftet errechnet werden:

$$W_m = \frac{1}{s+i} \qquad \textbf{Gl. 2-58}$$

$\boldsymbol{W_m}$ – Masse des Adsorbats, dass einen Monolayer auf der Oberfläche bildet [g];
$\boldsymbol{s}$ – Steigung der BET-Geraden [g]; $\boldsymbol{i}$ – Intercept bzw. Schnittpunkt der BET-Geraden [g]

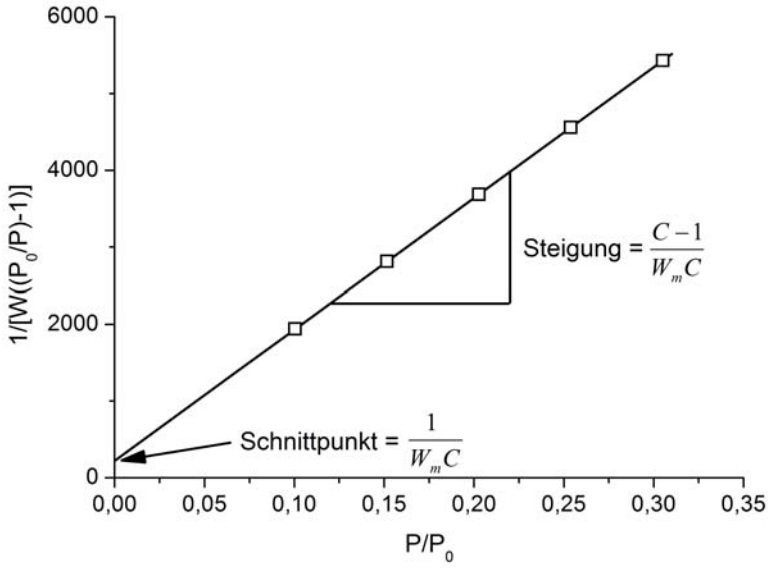


Abb. 2-61 Typische BET Messung mit linearem Verlauf der Isotherme bei niedrigen relativ Drücken

Im zweiten Schritt wird diese anhaftende Gasmasse umgerechnet in eine Oberfläche. Hierzu benötigt man die Fläche, die ein Gasmolekül belegt, sowie die molare Masse des Gases. Für Stickstoff ist die Oberfläche die ein Stickstoffatom belegt 0,16 nm² groß:

$$S_t = \frac{W_m N_a A_{GM}}{M_{GM}} \qquad \textbf{Gl. 2-59}$$

$\boldsymbol{S_t}$ – Belegte Oberfläche [m²]; $\boldsymbol{N_a}$ – Avogadro Zahl [mol^{-1}]; $\boldsymbol{W_m}$ – Gewicht des Adsorbats, dass einen Monolayer auf der Oberfläche bildet [g]; $\boldsymbol{A_{GM}}$ – Querschnittsfläche eines Gasmoleküls [m²]; $\boldsymbol{M_{GM}}$ – Molare Masse des Gases [g/mol]

Die spezifische Oberfläche ergibt sich schließlich durch eine einfache Division der belegten Oberfläche durch die eingesetzte Probenmenge. Die spezifische Oberfläche der Pellets wurde in der hier vorliegenden Arbeit mit einem statischen Messverfahren bestimmt. Hierzu wurde eine NOVA 3000 BET der Firma Quantachrome verwendet (s. Kapitel 3.3.10). Das Gerät führt eine volumetrisch-statische Mehrpunktbestimmung der Oberfläche (**No-V**oid **A**nalysis) durch. Das Messprinzip basiert auf der idealen Gasgleichung. Aus einem genau bekannten Kalibriervolumen leitet das Messgerät bei

Raumtemperatur Gas in die Messzelle. Diese ist zum größten Teil in flüssigem Stickstoff (Siedepunkt 77,4 K) getaucht. Ein Teil des eingeleiteten Gases sammelt sich in dem Teil der Zelle, der nicht gekühlt ist und ein Teil des Gases diffundiert in die kalten Regionen der Messzelle:

$$n_A = n_w + n_k \qquad \textbf{Gl. 2-60}$$

$\boldsymbol{n_A}$ – Aus dem Kalibriervolumen eingeleitete Menge Gas [mol]; $\boldsymbol{n_w}$ – Im „warmen" Bereich der Zelle befindliches Gas [mol]; $\boldsymbol{n_k}$ – Im kalten Bereich der Zelle befindliches Gas [mol]

Unter der Annahme, dass ideale Bedingungen herrschen, gilt Gleichung 2-61:

$$n_A = \frac{\Delta P_{MZ} V_K}{R T_K} + \frac{\Delta P_{MZ} V_W}{R T_W} \qquad \textbf{Gl. 2-61}$$

$\boldsymbol{n_A}$ – Aus dem Kalibriervolumen eingeleitete Menge Gas [mol]; $\boldsymbol{R}$ – Allgemeine Gaskonstante [$Jmol^{-1}K^{-1}$]; $\boldsymbol{\Delta P_{MZ}}$ – Druckveränderung in der Messzelle [Pa]; $\boldsymbol{V_W}$ – Volumen des kalten Bereichs der Messzelle [cm^3]; $\boldsymbol{V_K}$ – Volumen des warmen Bereichs der Messzelle [cm^3]; $\boldsymbol{T_W}$ – Temperatur des warmen Bereichs der Messzelle [K]; $\boldsymbol{T_K}$ – Temperatur des kalten Bereichs der Messzelle [K]

Durch Umstellung und Berücksichtigung der Tatsache, dass Stickstoff sich bei niedrigen Temperaturen nicht wie ein ideales Gas verhält, kommt man zu Gleichung 2-62:

$$n_A = \frac{\Delta P_{MZ}}{R}\left(\frac{V_W}{T_W} + \frac{V_K\left(1+\alpha P\right)}{T_K}\right) \qquad \textbf{Gl. 2-62}$$

$\boldsymbol{n_A}$ – Aus dem Kalibriervolumen eingeleitete Menge Gas [mol]; $\boldsymbol{R}$ – Allgemeine Gaskonstante [$Jmol^{-1}K^{-1}$]; $\boldsymbol{\Delta P_{MZ}}$ – Druckveränderung in der Messzelle [Pa]; $\boldsymbol{V_W}$ – Volumen des kalten Bereichs der Messzelle [cm^3]; $\boldsymbol{V_K}$ – Volumen des warmen Bereichs der Messzelle [cm^3]; $\boldsymbol{T_W}$ – Temperatur des warmen Bereichs der Messzelle [K]; $\boldsymbol{T_K}$ – Temperatur des kalten Bereichs der Messzelle [K]; $\boldsymbol{P}$ – Druck in der Messzelle [Pa]; $\boldsymbol{\alpha}$ – Korrekturfaktor für Stickstoff = $1{,}136^{-8}$ Pa^{-1}

Wird nun eine Probe in den gekühlten Teil der Messzelle V_K eingefüllt, reduziert sich das Kaltvolumen um das Probenvolumen V_P. Die abzugebende Menge Stickstoff n_B, die benötigt wird um einen bestimmten Druck in der Messzelle aufzubauen, reduziert sich somit ebenfalls.

Gleichung, 2-63 basiert auf der Annahme, dass die Probe kein Gas adsorbiert:

$$n_B = \frac{\Delta P_{MZ}}{R}\left(\frac{V_W}{T_W} + \frac{V_K - V_P(1+\alpha P)}{T_K}\right) \qquad \textbf{Gl. 2-63}$$

$\boldsymbol{n_B}$ – Abzugebende Menge Stickstoff [mol]; $\boldsymbol{R}$ – Allgemeine Gaskonstante [Jmol^{-1}K^{-1}]; $\boldsymbol{\Delta P_{MZ}}$ – Druckveränderung in der Messzelle [Pa]; $\boldsymbol{V_W}$ – Volumen des kalten Bereichs der Messzelle [cm³]; $\boldsymbol{V_K}$ – Volumen des warmen Bereichs der Messzelle [cm³]; $\boldsymbol{V_P}$ – Probenvolumen [cm³]; $\boldsymbol{T_W}$ – Temperatur des warmen Bereichs der Messzelle [K]; $\boldsymbol{T_K}$ – Temperatur des kalten Bereichs der Messzelle [K]; $\boldsymbol{P}$ – Druck in der Messzelle [Pa]; $\boldsymbol{\alpha}$ – Korrekturfaktor für Stickstoff = 1,136^{-8} Pa^{-1}

Verrechnet man nun Gleichung 2-63 mit Gleichung 2-62 und formt nach dem Gasvolumen bei Standardbedingungen nach DIN 1343 (Temperatur: 273,15 K; Druck: 101,35 kPa) um, so erhält man Gleichung 2-64:

$$V_B = V_A - \frac{\Delta P_{MZ} V_P (1+\alpha P)}{101{,}35\,\text{kPa}} \frac{273{,}15K}{77{,}4K} \qquad \textbf{Gl. 2-64}$$

$\boldsymbol{V_B}$ – theoretisch benötigtes Gasvolumen um in der, mit nicht adsorbierendem Material befüllten Messzelle einen bestimmten Druck aufzubauen [cm³]; $\boldsymbol{V_A}$ – benötigtes Volumen um in der leeren Messzelle einen bestimmten Druck aufzubauen [cm³]; $\boldsymbol{\Delta P_{MZ}}$ – Druckveränderung in der Messzelle [Pa]; $\boldsymbol{V_P}$ – Probenvolumen [cm³]; $\boldsymbol{P}$ – Druck in der Messzelle [Pa]; $\boldsymbol{\alpha}$ – Korrekturfaktor für Stickstoff = 1,136^{-8} Pa^{-1}

Vor den Messungen wird das Volumen V_A mit Hilfe einer Kalibrierprozedur für 25 Drücke zwischen 0 und 100 Pa bestimmt. Anschließend wird dem Gerät die Probenmasse und die wahre Dichte eingegeben. Hieraus errechnet es V_P. und damit das theoretisch benötigte Gasvolumen V_B, wenn keine Adsorption stattfindet. Die Messzelle wir nun evakuiert. Anschließend werden vollautomatisch in der Messzelle verschiedene Differentialdrücke eingestellt (vgl. Kapitel 3.3.10). Dies wird dadurch erreicht, dass eine bekannte Menge Stickstoff in die Messzelle geleitet wird. Das eingeleitete Gas adsorbiert nun an der Oberfläche der Probe. Die Adsorption ist beendet, wenn der Druck in der Messzelle über längere Zeit konstant ist und kein weiteres Gas eingeleitet werden muss. Das anfangs errechnete Volumen V_B wird von dem tatsächlich benötigten Volumen subtrahiert. Dadurch erhält man nun die Menge Stickstoff, die auf der Probe haften blieb [102].

2.7 Modifikation der Wirkstoffabgabe

Um die Wirkstoffabgabe aus einer Arzneiform zu beeinflussen, können die verschiedensten Prinzipien verwendet werden. Häufig kommen dabei unterschiedliche Überzugsmaterialien bzw. Matrixsysteme zum Einsatz. In der hier vorliegenden Arbeit wurden die Freisetzungsgeschwindigkeiten durch Variation einer Matrix beeinflusst, weshalb im Nachfolgenden näher auf die Arten der Wirkstoffabgabe aus derartigen Arzneiformen eingegangen werden soll.

2.7.1 Freisetzungsmechanismen

Die Mechanismen, nach denen ein Wirkstoff aus einem Arzneimittel gelangen kann, sind vielfältig und von den verschiedensten Parametern abhängig. Für multipartikuläre Matrixarzneiformen sind wichtige physikochemische Einflussparameter unter anderem:

- das Verhalten der Matrix im Freisetzungsmedium,
- die Affinität des Wirkstoffs zur Matrix und zum Freisetzungsmedium,
- die Art der Einbettung des Wirkstoffs in die Matrix,
- die Größe und Form der einzelnen Partikel,
- die Dispersität des Partikelkollektivs,
- die Porosität und damit die Oberfläche des Partikels.

Der Wirkstoff wird, wie in Abbildung 2-62 gezeigt, oft über Diffusion, Auflösung bzw. Erosion, Aufschwellen bzw. Relaxation der Matrix oder eine Kombination dieser Phänomene freigesetzt.

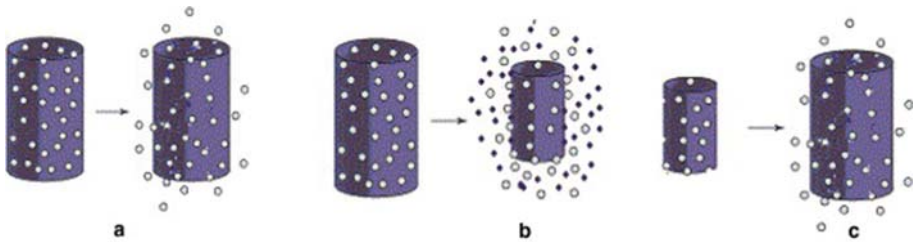


Abb. 2-62 Schematische Darstellung verschiedener Arten der Wirkstofffreisetzung aus Matrixsystemen

a. – Diffusion; ***b.*** – Erosion / Auflösung; ***c.*** – Aufschwellen der Matrix aus [3]

Diffusionsvorgänge, bei denen die Form der Matrix intakt bleibt, lassen sich mit Hilfe des zweiten Fickschen Gesetz beschreiben:

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D\frac{\partial^2 C}{\partial x^2} \qquad \textbf{Gl. 2-65}$$

C – Konzentration [mol/m³]; ***D*** – Diffusionskoeffizient [m²/s]; ***t*** – Zeit [s]; ***x*** – Diffusionstrecke [m]

Das zweite Ficksche Gesetz beschreibt die zeitabhängige Veränderung einer Substanzkonzentration in einem festen Volumen als Summe der Substanzflüsse durch die Grenzflächen des Volumens in das umgebende Medium. Aus Gleichung 2-65 wird ersichtlich, dass die diffusionsgesteuerte Freisetzung aus einer Matrix variiert werden kann, indem z.B.

- die Wirkstoffkonzentration,
- der Diffusionskoeffizient,
- die Länge der Diffusionsstrecke,
- die Porosität und damit die Oberfläche

verändert wird. Bleibt die Matrix während der Freisetzung nicht intakt, wie dies zum Beispiel bei wasserlöslichen Polymeren der Fall sein kann, wird der Wirkstoff ebenfalls durch Diffusion verfügbar. Dabei ist jedoch zu beachten, dass die Diffusion des Wirkstoffs nicht mehr aus einem festen, inerten Volumenkörper erfolgt, sondern durch eine gesättigte Lösung, die diesen umgibt:

$$\frac{\partial M}{\partial t} = \frac{D \times A \times (C_s - C)}{x} \qquad \textbf{Gl. 2-66}$$

∂M/∂t – Diffusionsgeschwindigkeit [mol/s]; ***D*** – Diffusionskoeffizient [m²/s]; ***C*** – Wirkstoffkonzentration im Medium [mol/m³]; ***x*** – Diffusionstrecke [m]; ***A*** – Oberfläche des Feststoffs [m²]; $\boldsymbol{C_s}$ – Sättigungskonzentration des Wirkstoffs in der Diffusionsschicht um den Feststoff [mol/m³]

Noyes und Whitney postulierten in ihren Arbeiten, dass die Geschwindigkeit mit der eine feste Substanz in Lösung geht, abhängig ist von der Diffusion durch eine dünne Schicht gesättigter Lösung, die sich schnell um die Substanz bildet, wenn diese mit dem Freisetzungsmedium in Kontakt kommt [1]. Die Freisetzung eines in einer löslichen Matrix dispergierten Wirkstoffs wird demnach von komplexen Lösungs- und Diffusionsvorgängen bestimmt. Zum einen muss der Wirkstoff durch eine gesättigte Lösung, die sich um die dispergierten Partikel bildet, zum anderen durch eine gesättigte Lösung der Matrixbestandteile diffundieren. Je feiner der Wirkstoff dispergiert ist und

umso kleiner und besser löslich die Matrix ist, umso schneller wird der Wirkstoff freigesetzt. Ein weiterer, häufig anzutreffender Mechanismus der Wirkstoffabgabe ist das Aufschwellen bzw. die Relaxation der Matrix. Durch eindringendes Freisetzungsmedium in die Matrix werden in den durchtränkten Bereichen Spannungen erzeugt, zeitgleich wird die Glasübergangstemperatur der Polymermatrix gesenkt (vgl. Kapitel 2.3.2). Aufgrund der Spannungen und der erhöhten Beweglichkeit der Polymere schwillt die Matrix an und verändert ihre Form [65, 66].

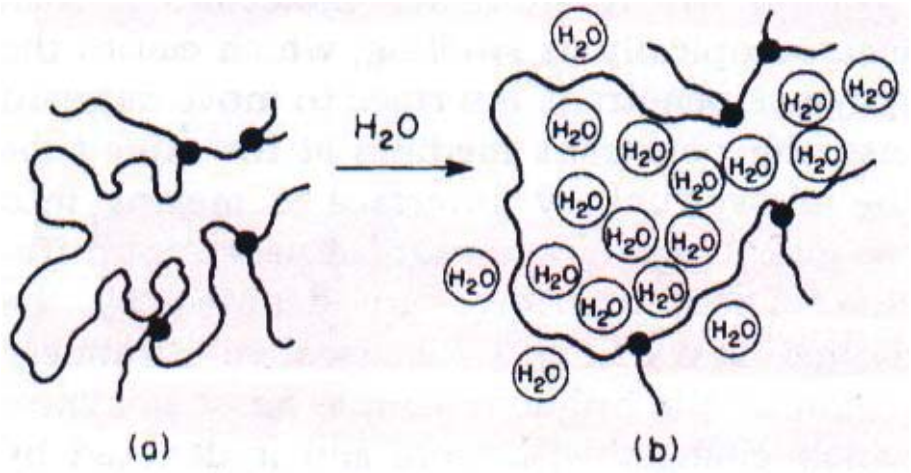


Abb. 2-63 Veränderung der molekular Struktur durch eindringendes Wasser aus [21]

Das eindringende Wasser führt nicht nur zu einer Quellung, sondern auch zur Ausprägung von mindestens zwei Fronten in der Arzneiform, der nach innen wandernden Wasserfront, sowie der nach Außen wandernden Quellungsfront. Die einwärts gerichtete Bewegung des Wassers kann im Idealfall, wie in Abbildung 2-64 gezeigt, direkt optisch ausgemacht werden.

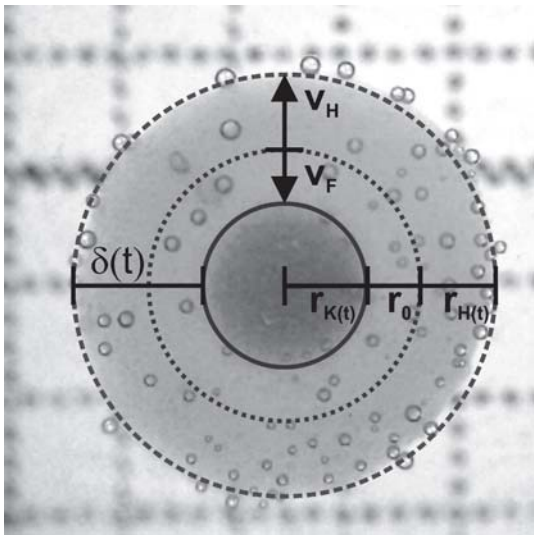


Abb. 2-64 Wandernde Fronten in einem Maisstärke Paracetamol (90|10 % m|m) Pellet

Dies war in dem gezeigten Beispiel möglich, da der dispergierte Wirkstoff eine Eigenfärbung aufwies, so dass der intakte glasige Kern mit Wirkstoff immer gut von der umgebenden gummiartigen Hülle unterschieden werden kann. Ist dies nicht möglich, so kann das eindringende Wasser mit Hilfe von Anfärbungen, aber auch unter dem Polarisationsmikroskop, verfolgt werden, da die Phasengrenze zwischen glasartigem Kern und gummiartiger Gelschicht eine Polarisation des Lichts an dieser bedingt. Das Quellungsverhalten lässt sich mit wenigen Größen genau beschreiben. Im Fall der sphärischen Pellets ergibt sich die Geschwindigkeit, mit der Wasser in den Kern eindringen kann, aus der Differenz der zu unterschiedlichen Zeiten gemessenen Kernradien dividiert durch die dafür benötigte Zeit:

$$v_F = \frac{r_{K(t2)} - r_{K(t1)}}{t_2 - t_1} \qquad \textbf{Gl. 2-67}$$

$\boldsymbol{v_F}$ – Geschwindigkeit der Wasserfront [µm/min]; $\boldsymbol{r_{K(t)}}$ – Radius des Pellets zum Zeitpunkt t [µm]; $\boldsymbol{t}$ – Zeit [min]

Die relative Zunahme des Gesamt oder auch Hüllenradius [$r_{H(t)}$] ist leicht bestimmbar nach Gleichung 2-68:

$$\text{Relative Zunahme des Hüllenradius} = \frac{r_{H(t)} - r_0}{r_0} = \frac{r_{H(t)}}{r_0} - 1 \qquad \textbf{Gl. 2-68}$$

$\boldsymbol{r_{H(t)}/r_0}$ – Radius der Hülle zum Zeitpunkt t dividiert durch den Radius des Pellets zu Beginn der Messung

Schließlich ist die Diffusionsschichtdicke, durch die der Wirkstoff von innen nach außen und das Wasser in entgegen gesetzter Richtung diffundieren muss, aus der Differenz des Hüllen und des Kernradius bestimmbar:

$$\delta(t) = r_{H(t)} - r_{K(t)} \qquad \textbf{Gl. 2-69}$$

$\boldsymbol{\delta(t)}$ – Diffusionsschichtdicke zum Zeitpunkt t [µm]; $\boldsymbol{r_{H(t)}}$ – Radius der Hülle zum Zeitpunkt t [µm]; $\boldsymbol{r_{K(t)}}$ – Radius des Kerns zum Zeitpunkt t [µm]

Die Geschwindigkeit, mit der Wasser in den Kern eindringen kann, ist in quellungskontrolliert freisetzenden Arzneiformen die entscheidende Größe. Sie hängt von der Oberfläche, durch die das Wasser diffundieren kann, und in großem Maße von der molekularen Struktur ab. Engmaschige Polymere, die einen hohen Grad an chemischer und physikalischer Vernetzung aufweisen, sind für Wasser weniger gut permeabel als niedermolekulare, schwach vernetzte Substanzen. Starke Vernetzungen führen neben dem verlangsamten Eindringen von Wasser auch zu einem schwächer ausgeprägten Quellungsverhalten, da die zusammenhaltenden Kräfte zwischen den Molekülen schneller den osmotischen Quellungsdruck des einströmenden Wassers kompensieren können. Das durch das eindringende Wasser entstehende System ist äußerst komplex, da es je nach Ladung des Polymers auch eine ausgeprägte pH-Abhängigkeit zeigen kann [7, 21, 61, 98, 131].

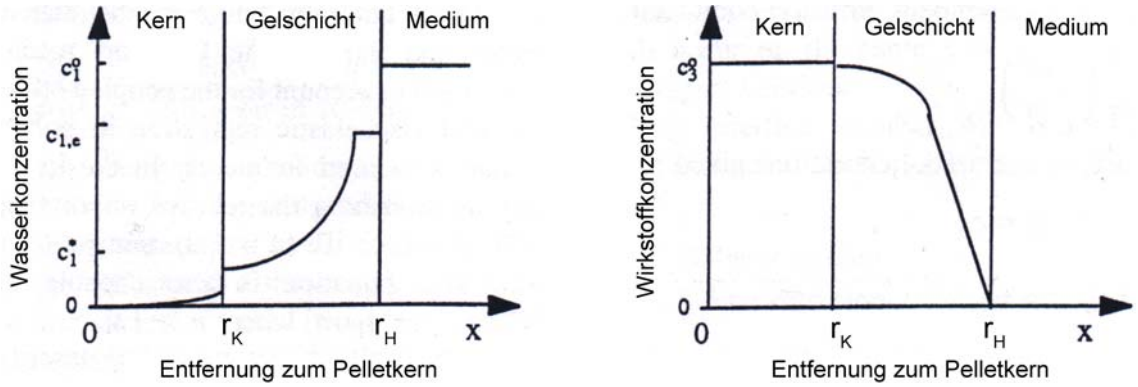


Abb. 2-65 Theoretische Konzentrationsprofile zum Zeitpunkt t in einem gequollenen Pellet, bei dem der glasige Kern und die Gelschicht noch existieren; links: Wasser, rechts: Wirkstoff; modifiziert aus [8]

Die zwei, sich voneinander entfernenden Fronten, die einander entgegen gerichteten Stoffströme sowie die sich einstellenden Konzentrationsgradienten (vgl. Abb. 2-65) und damit die variablen Diffusionsgeschwindigkeiten machen es schwierig, das System mit einer simplen Formel zu beschreiben [19]. Mit quellenden Arzneiformen lassen sich die

verschiedensten Freisetzungskinetiken realisieren. Als wichtigste Varianten lassen sich die Kinetiken nach 0ter und 1ter Ordnung unterscheiden.

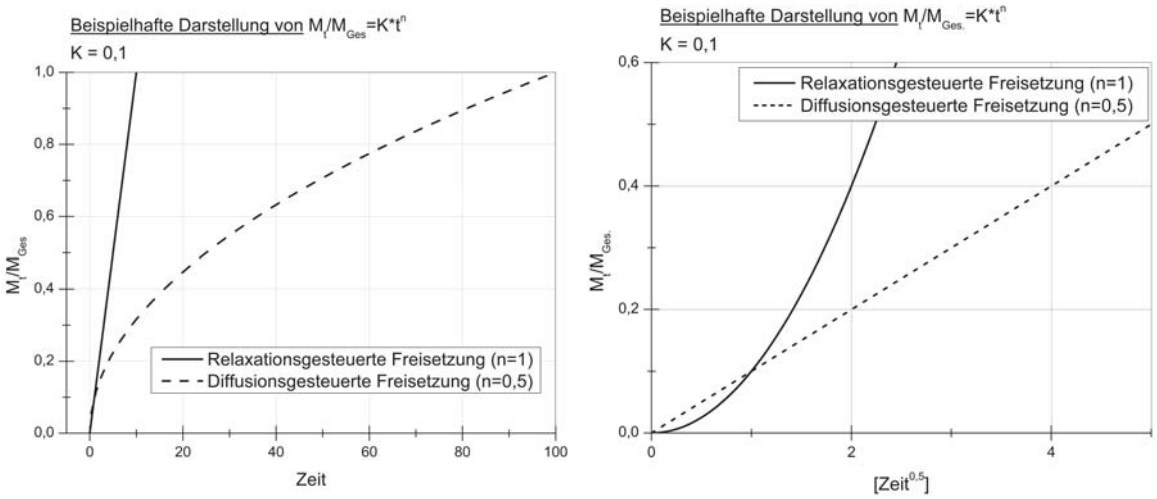


Abb. 2-66 Vergleichende Darstellung der relaxationsgesteuerten Freisetzung gegen diffusionsgesteuerte Freisetzung

Links: X-Achse normal skaliert; rechts: X-Achse $\sqrt{t}$ skaliert

In Abbildungen 2-66 sind exemplarisch diese Freisetzungsmechanismen dargestellt. Bei 0ter Ordnung ist die Freisetzungsgeschwindigkeit unabhängig von der Zeit und immer gleich groß. Bei 1ter Ordnung ist die Freisetzungsgeschwindigkeit eine Variable, die mit der Zeit immer kleiner wird. Die Kinetiken 0ter Ordnung sind oft bei Matrixarzneiformen anzutreffen, bei denen

- der Wirkstoff vollständig in einem glasigen Polymer eingebettet ist,
- nicht aus diesem heraus diffundieren kann und
- erst durch eindringendes Wasser aus dem Polymer gelöst wird (relaxationsgesteuerte Freisetzung).

Freisetzung 1ter Ordnung zeigen zum Beispiel inerte Matrixsysteme, die ihre Form und Oberfläche während der Wirkstoffabgabe nicht verändern. Der Wirkstoff ist in ihnen jedoch beweglich eingebettet und kann damit entsprechend der Fickschen Diffusion aus der Matrix austreten. Die Freisetzung nach 0ter Ordnung ist in der Regel für Depotarzneiformen die bevorzugte Kinetik, da eine zeitunabhängige Wirkstoffabgabe eine länger gleich bleibende Wirkung sicherstellen kann.

2.7.2 Mathematische Modelle zur Beschreibung der Freisetzungskinetik

Bei vielen Arzneiformen können sich die einzelnen Phänomene überlagern, so dass eine genaue Zuordnung zu einem bestimmten Freisetzungsmechanismus nicht immer möglich ist. Um ein besseres Verständnis über den Freisetzungsmechanismus zu erhalten, und um einen quantitativen Vergleich einzelner Arzneiformen zu ermöglichen, wird daher häufig eine mathematische Beschreibung der in-vitro beobachteten Werte als Funktion der Zeit versucht:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = f(t) \qquad \textbf{Gl. 2-70}$$

$\boldsymbol{M_t}$ – Kumulativ freigesetzte Menge Wirkstoff zum Zeitpunkt t [mg]; $\boldsymbol{M_\infty}$ – Kumulativ freigesetzte Wirkstoffmenge zum Zeitpunkt $\boldsymbol{t} \rightarrow \infty$ [mg]

Eine physikalische oder physiologische Grundlage existiert für die vielen verwendeten mathematischen Modelle in der Regel nicht. Dennoch werden sie mittlerweile recht oft in der Arzneimittelentwicklung eingesetzt.

Higuchi Quadratwurzelgesetz

Das wahrscheinlich am häufigsten verwendete mathematische Modell zur Beschreibung von Freisetzungskinetiken aus Matrixsystemen stellt das Quadratwurzelgesetz nach Higuchi dar:

$$\frac{M_t}{A} = \sqrt{D(2c_0 - c_s)c_s t} \quad \text{für} \quad c_o > c_s \qquad \textbf{Gl. 2-71}$$

$\boldsymbol{M_t}$ – kumulative freigesetzte Wirkstoffmenge zum Zeitpunkt t [mg]; $\boldsymbol{A}$ – Oberfläche der Matrix, die Kontakt zum Freisetzungsmedium hat [m²]; $\boldsymbol{D}$ – Diffusivität des Wirkstoffs in der Matrix [m²/s]; $\boldsymbol{c_0}$ – Initiale Wirkstoffkonzentration in der Matrix [mol/m³]; $\boldsymbol{c_s}$ – Löslichkeit des Wirkstoffs in der Matrix [mol/m³]

Higuchi verwendete diese relativ einfache, auf tatsächlichen physikalischen Gegebenheiten der Matrix basierende mathematische Gleichung, um das Freisetzungsverhalten von Suspensionssalben zu charakterisieren [49]. Wie sich aber herausstellte, lassen sich damit auch viele andere Arzneiformen gut beschreiben [23].

Geht man davon aus, dass die systemspezifischen Parameter während der Freisetzung konstant bleiben, so kann die Gleichung stark vereinfacht werden zu:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = k_H \sqrt{t} \qquad \textbf{Gl. 2-72}$$

$\boldsymbol{M_t}$ – kumulativ freigesetzte Wirkstoffmenge zum Zeitpunkt t [mg]; $\boldsymbol{M_\infty}$ – Kumulativ freigesetzte Wirkstoffmenge zum Zeitpunkt $t \rightarrow \infty$ [mg]; $\boldsymbol{k_H}$ – systemspezifische Konstante [$min^{-0,5}$]; t – Zeit [min]

Ist die Oberfläche des Systems bekannt, und bleibt diese ebenfalls über den gesamten Freisetzungszeitraum konstant, kann die Gleichung weiter unterteilt werden zu:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = A \times C_L \times \sqrt{t} \qquad \textbf{Gl. 2-73}$$

$\boldsymbol{M_t}$ – kumulativ freigesetzte Wirkstoffmenge zum Zeitpunkt t [mg]; $\boldsymbol{M_\infty}$ – Kumulativ freigesetzte Wirkstoffmenge zum Zeitpunkt $t \rightarrow \infty$ [mg]; $\boldsymbol{C_L}$ – Lapiduskonstante [$g/m^2min^{0,5}$]; $\boldsymbol{A}$ – Oberfläche der Matrix [m^2/g]; $\boldsymbol{t}$ – Zeit [min]

Die weitere Unterteilung des Parameters K in die Oberflächenkomponente und die Lapiduskonstante ermöglicht eine bessere Bewertung oberflächenunabhängiger Matrixunterschiede [72, 73]. Um den Einfluss steigender Wirkstoffkonzentrationen auf die Freisetzung besser bewerten zu können, kann die Lapiduskonstante zusätzlich umgerechnet werden zur spezifischen Freisetzungskonstante:

$$K_{F\ spez.} = \frac{C_L}{c_{WS}} \qquad \textbf{Gl. 2-74}$$

$\boldsymbol{K_{F\ spez.}}$ – spezifische Freisetzungskonstante [$g/m^2min^{0,5}$]; $\boldsymbol{C_L}$ – Lapiduskonstante [$g/m^2min^{0,5}$]; $\boldsymbol{c_{WS}}$ – Initial im Extrudat vorhandene Wirkstoffkonzentration in [%]

Damit die Higuchi-Gleichung auf andere Matrixsysteme angewandt werden kann, müssen diese einige wesentliche Voraussetzungen erfüllen:

- die anfängliche Wirkstoffkonzentration in der Matrix muss wesentlich höher sein als die Löslichkeit des Wirkstoffs in der Matrix ($c_0 >> c_s$), damit die Pseudo-Steady-State Bedingungen, von denen Higuchi ausging, auch eingehalten werden können,
- Ecken und Kanten der Matrix dürfen keine Rolle spielen, da das Modell eine eindimensionale Wirkstoffdiffusion fordert,
- der Wirkstoff muss sehr fein verteilt vorliegen und die Partikeldurchmesser müssen wesentlich kleiner sein, als die Schichtdicke der Matrix,
- ein nennenswertes Aufquellen oder Auflösen der Matrix im Freisetzungsmedium kann ausgeschlossen werden,
- das Diffusionsvermögen des Wirkstoffs muss über die gesamte Freisetzungszeit gleich sein und
- es müssen Sink-Bedingungen herrschen.

Damit wird klar, dass nicht alle Matrixarzneiformen mit Hilfe des Quadratwurzelgesetzes beschrieben werden können.

Korsmeyer-Peppas Potenzgesetz

Aus diesem Grund wurde nach ebenfalls einfachen Lösungen gesucht, das Freisetzungsverhalten von Matrizes zu beschreiben, die nicht den oben genannten Anforderungen entsprechen:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = k_{KP} t^n \qquad \textbf{Gl. 2-75}$$

$\boldsymbol{M_t}$ – kumulativ freigesetzte Wirkstoffmenge zum Zeitpunkt t [mg]; $\boldsymbol{M_\infty}$ – Kumulativ freigesetzte Wirkstoffmenge zum Zeitpunkt $t \rightarrow \infty$ [mg]; $\boldsymbol{k_{KP}}$ – systemspezifische Konstante [min^{-n}]; $\boldsymbol{t}$ – Zeit [min]; $\boldsymbol{n}$ – Diffusionsexponent

Korsmeyer und Peppas [64, 97] schlugen daher vor, eine semi-empirisch ermittelte Formel zu verwenden, um die ersten 60 % der Wirkstoffabgabe näher zu beschreiben. Gleichung 2-75 stellt eine Erweiterung des Quadratwurzelgesetzes dar. Gehorcht die Freisetzung aus der Matrix dem Fickschen Diffusionsgesetz, so ist n = 0,5. Die Gleichung entspricht damit dem Quadratwurzelgesetz. Ist die Wirkstoffabgabe relaxationsgesteuert, d.h. führt erst das eindringende Freisetzungsmedium zu einer Wirkstofffreisetzung, ist in der Regel der Diffusionsexponent n = 1. Für Werte

zwischen 0,5 und 1 kann eine Mischung aus beiden Phänomenen angenommen werden [118]. Dabei ist zu beachten, dass je nach vorliegender Art der Matrix (monolithisch, multipartikulär), Form der Matrix (Film, Zylinder, Sphären) und Größe und Matrixstruktur, die einfache Aussage, Fick'sche Diffusion bei n = 0,5 und relaxationsgesteuerte Arzneistoffabgabe für n = 1, nicht immer zutrifft. Theoretische Betrachtungen von Ritger und Peppas [118] zeigen auf, dass die Werte für n je nach Form der Matrix kleiner werden können, so dass zum Beispiel eine Ficksche Diffusion bei monodispersen, sphärischen, multipartikulären Arzneiformen bei n ≈ 0,43 und ein relaxationsgesteuerter Freisetzungsprozess bei n ≈ 0,85 angenommen werden können.

Freisetzungsmechanismus	Diffusionsexponent n		
	Film	Zylinder	Kugel
Fick'sche Diffusion	0,50	0,45	0,43
Anormaler Stofftransport	0,50 < n < 1,00	0,45 < n < 0,89	0,43 < n < 0,85
Relaxation	1,00	0,89	0,85

Tab. 2-2 Diffusionsexponent n in Abhängigkeit der Matrixform und Freisetzungsmechanismus [99]

Liegt eine polydisperse Probe vor, verändert sich die Freisetzungsfunktion zusätzlich. Kleine Partikel setzen ihren Wirkstoff schneller frei als große, so dass eine Beschleunigung am Anfang und eine Verzögerung der Wirkstoffabgabe gegen Ende der Freisetzung beobachtet werden kann. Für polydisperse sphärische Partikel, die den Wirkstoff nach dem zweiten Fick'schen Gesetz abgeben, gilt, dass die zu irgendeinem Zeitpunkt t freigesetzte Menge Wirkstoff sich aus den Beiträgen der einzelnen Partikelgrößenfraktionen summiert [117]. Dies bedeutet, dass der genaue Freisetzungsmechanismus für eine polydisperse, sphärische, multipartikuläre Arzneiform nicht einfach aus dem Diffusionsexponenten n abgeleitet werden kann, wie dies für monolithische Arzneiformen der Fall ist. An einem theoretischen Beispiel zeigten Peppas und Ritger, dass der Diffusionsexponent eines polydispersen Systems (Zusammensetzung des Partikelkollektivs: 20 % = 20 µm, 60 % = 100 µm und 20 % = 500 µm) Werte zwischen 0,3 (entspricht reiner Diffusion) und 0,43 (entspricht reiner Relaxation) annimmt [118]. In Abbildung 2-67 ist dieser Sachverhalt noch einmal illustriert. Ein Partikelkollektiv aus 30 % kleinen, 50 % mittleren und 20 % großen Partikeln (links) zeigt anfangs aufgrund der kleinen, schnell freisetzenden Partikel einen recht steilen Kurvenverlauf, der mit zunehmender Freisetzungsdauer immer weiter aufgrund der großen Partikel abflacht.

Für die Darstellung nach Wurzelzeit (rechts) bedeutet dies, dass die Kurve dort diffusionsuntypisch verläuft, obwohl alle Partikel den Wirkstoff diffusionsgesteuert abgeben. Vielmehr tritt in dieser Darstellung noch innerhalb des vom Potenzgesetz geforderten Modellierungsbereichs eine Abflachung des Kurvenverlaufs und damit eine Abweichung von der Linearität auf.

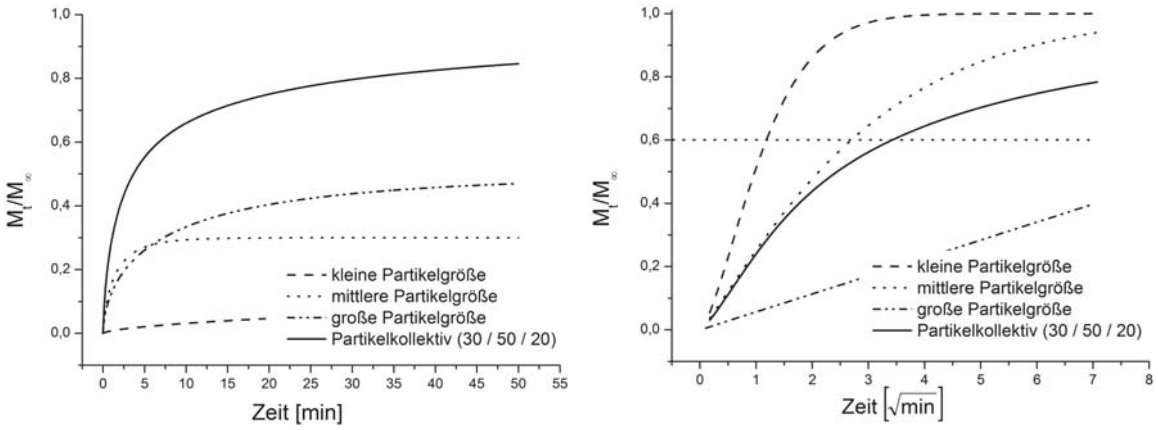


Abb. 2-67 Schematische Darstellung der Wirkstofffreisetzung aus einem Partikelkollektiv der Zusammensetzung: 30 % kleine Partikel, 50 % mittlere Partikel, 20 % große Partikel

Links: kumulierte Wirkstofffreisetzung eines Partikelkollektivs aus den anteiligen Freisetzungen der Einzelkomponenten; rechts: Wurzelzeit-Darstellung der Freisetzungen der Einzelkomponenten und des Kollektivs

Lässt sich daher die Freisetzungskurve eines polydispersen Partikelkollektivs nach dem Gesetz von Korsmeyer Peppas nichtlinear anpassen und ist der Diffusionsexponent der Anpassung n = 0,5, so entspricht der Verlauf der Kurve zwar exakt dem Higuchi-Quadratwurzelgesetz, dennoch muss kein diffusionsgesteuerter Freisetzungsmechanismus zu Grunde liegen. Geht man davon aus, dass eine Arzneiform ihren Wirkstoff sowohl über Quellung bzw. Relaxation der Matrix als auch durch Diffusion abgibt, so wird sich die erhaltene Freisetzungskurve zusammensetzen aus den Einzelbeiträgen der unterschiedlichen Liberationsmechanismen:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = k_1 t^{n_D} + k_2 t^{2n_D} \qquad \textbf{Gl. 2-76}$$

$\boldsymbol{M_t}$ – kumulativ freigesetzte Wirkstoffmenge zum Zeitpunkt t [mg]; $\boldsymbol{M_\infty}$ – Kumulativ freigesetzte Wirkstoffmenge zum Zeitpunkt $t \rightarrow \infty$ [mg]; $\boldsymbol{k_1}$ – systemspezifische Diffusionskonstante [min^{-n}]; $\boldsymbol{k_2}$ – systemspezifische Relaxationskonstante [min^{-2n}]; $\boldsymbol{t}$ – Zeit [min]; $\boldsymbol{n_D}$ – Diffusionsexponent

Für monodisperse sphärische Partikel gilt wie bei dem Potenzgesetz, dass $n_D \approx 0{,}43$ bei Diffusion und das $2n_D \approx 0{,}85$ [99]:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = k_1 t^{0.43} + k_2 t^{0.85} \qquad \textbf{Gl. 2-77}$$

$\boldsymbol{M_t}$ – kumulativ freigesetzte Wirkstoffmenge zum Zeitpunkt t [mg]; $\boldsymbol{M_\infty}$ – Kumulativ freigesetzte Wirkstoffmenge zum Zeitpunkt $t \rightarrow \infty$ [mg]; $\boldsymbol{k_1}$ – systemspezifische Diffusionskonstante [$min^{-0,43}$]; $\boldsymbol{k_2}$ – systemspezifische Relaxationskonstante [$min^{-0,85}$]; $\boldsymbol{t}$ – Zeit [min]

Umformung von Gleichung 2-76 ergibt, dass der diffusionsbedingte Beitrag [F] und der relaxationsbedingte Beitrag [R] zur Freisetzung nach Gleichungen 2-78 und 2-79 errechnet werden können:

$$F = \frac{1}{1 + \frac{k_2}{k_1} t^{0.43}} \qquad \textbf{Gl. 2-78}$$

$$\frac{R}{F} = \frac{k_2}{k_1} t^{0,43} \qquad \textbf{Gl. 2-79}$$

$\boldsymbol{F}$ – Beitrag der diffusionsgesteuerten Wirkstoffabgabe zur Gesamtfreisetzung; $\boldsymbol{R}$ – Beitrag der relaxationsgesteuerten Wirkstoffabgabe zur Gesamtfreisetzung; $\boldsymbol{k_1}$ – systemspezifische Diffusionskonstante [min^{-n}]; $\boldsymbol{k_2}$ – systemspezifische Relaxationskonstante [min^{-2n}]; $\boldsymbol{t}$ – Zeit [min]

Zusätzlich ist zu berücksichtigen, dass Korsmeyer und Peppas genau wie Higuchi einige Eigenschaften der Matrix fordern. Für die korrekte Anwendung des Potenzgesetz muss

- die Diffusivität des Wirkstoffs in der Matrix konstant sein,
- die Matrix relativ konstante Dimensionen während der Freisetzung behalten,
- Sink-Bedingung herrschen,
- die Diffusion eindimensional erfolgen.

Kubikwurzelgesetz

Das Freisetzungsverhalten bioerodierbarer Arzneiformen wird häufig mit Hilfe des von Hixson und Crowell [50] entwickelten Kubikwurzelgesetzes beschrieben:

$$\sqrt[3]{W_0} - \sqrt[3]{W_t} = k_{HC} \times t \qquad \textbf{Gl. 2-80}$$

$\boldsymbol{W_t}$ – In der Arzneiform verbleibender Wirkstoffanteil zum Zeitpunkt t; $\boldsymbol{W_0}$ – Initialer Wirkstoffanteil; $\boldsymbol{k_{HC}}$ – Freisetzungskonstante [min^{-1}]; $\boldsymbol{t}$ – Zeit [min]

Das Kubikwurzelgesetz berücksichtigt die Veränderung der Oberfläche der sich lösenden Substanz in Abhängigkeit der Zeit. Unter der Annahme, dass sich die Form eines sich lösenden sphärischen Partikels nicht verändert, ist die Abnahme der Partikelmasse proportional zu der Kubikwurzel des Partikelvolumens. Für den Fall, dass:

$$\sqrt[3]{W_0} = \sqrt[3]{M_\infty} = 1 \quad \textit{und} \quad W_t = 1 - \frac{M_t}{M_\infty}$$

$\boldsymbol{M_t}$ – kumulativ freigesetzte Wirkstoffmenge zum Zeitpunkt t [mg]; $\boldsymbol{M_\infty}$ – Kumulativ freigesetzte Wirkstoffmenge zum Zeitpunkt $t \rightarrow \infty$ [mg]; $\boldsymbol{W_t}$ – In der Arzneiform verbleibender Wirkstoffanteil zum Zeitpunkt t; $\boldsymbol{W_0}$ – Initialer Wirkstoffanteil

kann Gleichung 2-80 zu Gleichung 2-81 und damit zu Gleichung 2-82 umgeformt werden:

$$\sqrt[3]{1 - \frac{M_t}{M_\infty}} = 1 - k_{HC} \times t \qquad \textbf{Gl. 2-81}$$

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - \left(1 - k_{HC} \times t\right)^3 \qquad \textbf{Gl. 2-82}$$

$\boldsymbol{M_t}$ – kumulativ freigesetzte Wirkstoffmenge zum Zeitpunkt t [mg]; $\boldsymbol{M_\infty}$ – Kumulativ freigesetzte Wirkstoffmenge zum Zeitpunkt $t \rightarrow \infty$ [mg]; $\boldsymbol{k_{HC}}$ – Freisetzungskonstante [min^{-1}]; $\boldsymbol{t}$ – Zeit [min]

Bei der Beschreibung der Freisetzungsdaten mit Hilfe des Kubikwurzelgesetzes ist zu berücksichtigen, dass folgende Grundvoraussetzungen gegeben sind:

- der geschwindigkeitsbestimmende Schritt der Freisetzung stellt ausschließlich die Auflösung bzw. Erosion der Matrix und nicht Diffusion des Wirkstoffs durch die polymere Grundstruktur dar,
- die Oberfläche nimmt proportional mit der Zeit ab,
- die Arzneiform ist idealerweise sphärisch und behält ihre geometrische Form während der Freisetzung.

Damit wird klar, dass das Kubikwurzelgesetz ähnlich wie das Quadratwurzelgesetz von Higuchi zwar auf tatsächlichen physikochemischen Phänomenen während der Freisetzung basiert, jedoch ebenfalls nicht auf alle Arzneiformen angewandt werden kann.

Hopfenberg-Gleichung

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - \left(1 - \frac{k_{Hopf} \times t}{C_0 \times r}\right)^{n_{Geo}} \qquad \textbf{Gl. 2-83}$$

$\boldsymbol{M_t}$ – kumulativ freigesetzte Wirkstoffmenge zum Zeitpunkt t [mg]; $\boldsymbol{M_\infty}$ – Kumulativ freigesetzte Wirkstoffmenge zum Zeitpunkt $t \rightarrow \infty$ [mg]; $\boldsymbol{k_{Hopf}}$ – Freisetzungskonstante [m²mol^{-1}min^{-1}]; $\boldsymbol{t}$ – Zeit [min]; $\boldsymbol{C_0}$ – Initiale Wirkstoffkonzentration im Matrixsystem [mol/m³]; $\boldsymbol{r}$ – Radius der Matrix bzw. halbe Breite [m]; $\boldsymbol{n_{Geo}}$ – geometrischer Faktor

Die Hopfenberg-Gleichung stellt eine Erweiterung des Kubikwurzelgesetzes nach Hixson-Crowell dar [52]. Es beschreibt ebenfalls Erosionsprozesse. Im Gegensatz zum Kubikwurzelgesetz berücksichtigt es jedoch auch andere, nicht sphärische, geometrische Formen, unterschiedliche Größen und den Einfluss unterschiedlicher Wirkstoffkonzentrationen im Matrixsystem auf die insgesamt freigesetzte Arzneistoffmenge. Je nach vorliegender Form ist der Exponent

- n = 1 für eine Scheibe,
- n = 2 für einen Zylinder,
- n = 3 für eine Kugel

Die Konstante k ist damit als Erosionskonstante gut geeignet, unterschiedlich erodierende Matrixgrundsubstanzen unabhängig von ihrer Partikelform, Größe und Wirkstoffbeladung miteinander zu vergleichen.

Weibull-Funktion

Eine weitere mathematische Beziehung, mit der sich sehr viele in-vitro Freisetzungsdaten über den gesamten Bereich (≠ Quadratwurzel- und Potenzgesetz) mathematisch beschreiben lassen, ist die Weibull-Funktion:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - e^{\left(\frac{-(t-T_1)^{b_W}}{a_W}\right)} \qquad \textbf{Gl. 2-84}$$

$\boldsymbol{M_t}$ – kumulativ freigesetzte Wirkstoffmenge zum Zeitpunkt t [mg]; $\boldsymbol{M_\infty}$ – Kumulativ freigesetzte Wirkstoffmenge zum Zeitpunkt t $\rightarrow \infty$ [mg]; $\boldsymbol{a_W}$, $\boldsymbol{b_W}$, $\boldsymbol{T_1}$ – Parameter; $\boldsymbol{t}$ – Zeit [min]

Ihr fehlt im Gegensatz zu den vorangehend vorgestellten Charakterisierungsmethoden jedoch die kinetische Grundlage. Ihre Parameter a_W, b_W und T_1 sind nicht physikalischer sondern rein mathematischer Natur [17]. Dennoch wird die Weibull-Funktion relativ häufig angewandt, da sie Freisetzungsprofile sehr exakt beschreiben kann. Verschiedenste Arbeiten haben sich in letzter Zeit damit beschäftigt, eine Beziehung zwischen der Weibull-Funktion und tatsächlichen Freisetzungsmechanismen zu finden, um ihre bisher empirische Verwendung physikalisch begründen zu können [2, 3, 67, 95]. Es scheint dabei analog zum Potenzgesetz ein Zusammenhang zwischen dem Freisetzungsmechanismus und dem Exponenten b zu bestehen [95] und eine starke Abhängigkeit zwischen der spezifischen Oberfläche und dem Parameter a [67], wobei die gleichen Einschränkungen für dieses Modell gelten, wenn es auf ein polydisperses Partikelkollektiv angewendet wird, wie bereits für das Potenzgesetz aufgezählt.

Nicht-linearer Fit

Um die Kurven nach den vorangehenden mathematischen Modellen zu beschreiben, und um zu überprüfen, welches Modell bzw. welche Freisetzungskinetik vorliegt, wurden die gemessenen Freisetzungskurven nichtlinear angepasst. Ein nichtlineares Modell lässt sich in der Regel mit folgender Gleichung beschreiben:

$$Y = f(X, \theta) + \varepsilon \qquad \textbf{Gl. 2-85}$$

$\boldsymbol{Y}$ – zu modellierende gemessene Daten; $\boldsymbol{X}$ – unabhänigige Variablen, entspricht X der Zeit [min]; $\boldsymbol{\theta}$ – Parameter des Modells; $\boldsymbol{\varepsilon}$ – Residuen bzw. Fehler

Im Fall der Modellierung von Freisetzungsdaten entspricht Y dem kumulativ freigesetzten Wirkstoff und X entspricht der Zeit. Ziel der nichtlinearen Anpassung ist es, abzuschätzen, welcher Parameterwert die gemessenen Daten am besten beschreibt. Üblicherweise wird dazu versucht, den Wert für den Parameter zu finden, bei dem die Residuen am kleinsten sind. Die dazu verwendete Methode wird als Chi-Quadrat-$\left(\chi^2\right)$ Minimierung bezeichnet. Bei einer unabhängigen Variablen ergibt sich Chi-Quadrat nach folgender Gleichung:

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^{n}\left[\frac{Y_i - f\left(X_i;\hat{\theta}\right)}{\sigma_i}\right]^2 \qquad \textbf{Gl. 2-86}$$

$\boldsymbol{\chi^2}$ – Chi-Quadrat, bzw. Summe der Abweichungsquadrate; $\boldsymbol{n}$ – Anzahl der Messpunkte;
$\boldsymbol{Y_i}$ – Gemessene Daten bei Messpunkt i; $\boldsymbol{X_i}$ – unabhängige Variable bei Messpunkt i;
$\hat{\boldsymbol{\theta}}$ – geschätzte Parameter; $\boldsymbol{\sigma_i}$ – Messfehler bzw. Wichtung bei Messpunkt i

Um einen Parameter mit Hilfe der Methode der kleinsten Abweichungsquadrate abschätzen zu können, müssen die Normalgleichungen gelöst werden, z.B. die Gleichungen, die die Residuen minimieren. Dies kann zum Beispiel so geschehen, dass die partielle Ableitung von χ^2 in Bezug auf jeden geschätzten Parameter gleich Null gesetzt wird:

$$\frac{\partial\chi^2}{\partial\hat{\theta}_1} = -2\sum_{i=1}^{n}\frac{1}{\sigma_i^2}\times\left[Y_i - f\left(X_i;\hat{\theta}\right)\right]\times\left[\frac{\partial f\left(X_i;\hat{\theta}\right)}{\partial\hat{\theta}_1}\right] = 0 \qquad \textbf{Gl. 2-87}$$

$\boldsymbol{\chi^2}$ – Chi-Quadrat, bzw. Summe der Abweichungsquadrate; $\hat{\boldsymbol{\theta}}_{\boldsymbol{1}}$ – erster geschätzter Parameter;
$\boldsymbol{n}$ – Anzahl der Messpunkte; $\boldsymbol{Y_i}$ – Gemessene Daten bei Messpunkt i; $\boldsymbol{X_i}$ – unabhängige Variable bei Messpunkt i;
$\hat{\boldsymbol{\theta}}$ – geschätzte Parameter; $\boldsymbol{\sigma_i}$ – Messfehler bzw. Wichtung bei Messpunkt i

Da es keine eindeutige Lösung für diese Normalgleichungen gibt, wird in der Regel ein iterativer Ansatz verfolgt, um die Parameterwerte abzuschätzen. Dabei wird der ganze Prozess bei einem beliebigen Anfangswert θ_{Start} gestartet. Dann wird schrittweise für jeden Parameterwert Chi-Quadrat berechnet. Die Parameterwerte werden so lange angepasst, bis in zwei aufeinander folgenden Schritten die Summe der Abweichungsquadrate kleiner als die Toleranz der Anpassungsprozedur ist [93].

Bewertung der Fit-Güte

Durch die Einführung weiterer Parameter in ein mathematisches Modell erhöht sich in der Regel das Bestimmtheitsmaß. Daher ist bei dem Vergleich von Modellen mit unterschiedlicher Parameteranzahl die Angabe des unkorrigierten Bestimmtheitsmaßes R^2 keine hilfreiche Größe zur Bewertung der Fit-Güte. Aus diesem Grund sollte auf andere Vergleichsmethoden, wie zum Beispiel das korrigierte Bestimmtheitsmaß, zurückgegriffen werden:

$$R^2_{korrigiert} = 1 - \frac{(n-1)}{(n-p)} \times (1 - R^2) \qquad \textbf{Gl. 2-88}$$

$\boldsymbol{R^2_{korrigiert}}$ – Korrigiertes Bestimmtheitsmaß; $\boldsymbol{n}$ – Anzahl der Messpunkte, auf die der mathematische Fit angewandt wurde; $\boldsymbol{p}$ – Anzahl der Parameter im mathematischen Modell; $\boldsymbol{R^2}$ – Bestimmtheitsmaß des Fits

Aus Gleichung 2-88 wird ersichtlich, dass durch eine steigende Anzahl an Parametern das korrigierte Bestimmtheitsmaß sinken kann, das mathematische Modell somit überparametrisiert ist und damit eine Genauigkeit vorgetäuscht wird, die in Wahrheit nicht existiert.

F_2-Test auf Ähnlichkeit des Freisetzungsverhaltens

Um zu überprüfen, ob Arzneiformen mit modifizierter Wirkstoffabgabe ihren Wirkstoff ähnlich abgeben, empfiehlt die EMEA in der „Guideline on the investigation of bioequivalence“ [32] die Durchführung des f2-Tests:

$$f_2 = 50 \times \log\left[\frac{100}{\sqrt{\frac{\sum_{t=1}^{t=n}\left[\overline{R}(t) - \overline{T}(t)\right]^2}{n}}}\right] \qquad \textbf{Gl. 2-89}$$

$\boldsymbol{f_2}$ – Ähnlichkeitsfaktor; $\boldsymbol{R(t)}$ – Mittelwert der durchschnittlich freigesetzten Wirkstoffmenge aus der Referenzarzneiform zum Zeitpunkt t; $\boldsymbol{T(t)}$ – Mittelwert der durchschnittlich freigesetzten Wirkstoffmenge aus der Testarzneiform zum Zeitpunkt t; $\boldsymbol{n}$ – Anzahl der Messpunkte

Der f_2-Test sollte nur dann durchgeführt werden, wenn

- mindestens drei Zeitpunkte (> 0 min) verwendet werden,
- beide Formulierungen zu den gleichen Zeitpunkten getestet wurden,
- 12 Proben pro Formulierung analysiert wurden,
- keiner der verwendeten Messwerte größer 85 % ist,
- die Standardabweichung bzw. der Variationskoeffizient kleiner 20 % für den ersten Messpunkt und kleiner 10 % für alle folgenden ist.

Beträgt der f_2-Wert zwischen 50 und 100 kann Ähnlichkeit der Freisetzung angenommen werden. Wenn innerhalb von 15 min mehr als 85 % des Wirkstoffs freigesetzt sind, ist eine mathematische Evaluierung der Ergebnisse nicht notwendig, da die mittlere Halbwertzeit der Magenentleerung bei nüchternen Menschen zwischen 15 und 20 min liegt. Setzt eine Arzneiform innerhalb von 15 min mehr als 85 % ihres Wirkstoffs frei, verhält sie sich wie eine Lösung und Bioverfügbarkeitsprobleme sind nicht zu erwarten. Die Arzneiform wird dann als schnellfreisetzend bezeichnet [35].

3 Material und Methoden

3.1 Materialien

3.1.1 Polysaccharide

3.1.1.1 Arabisches Gummi

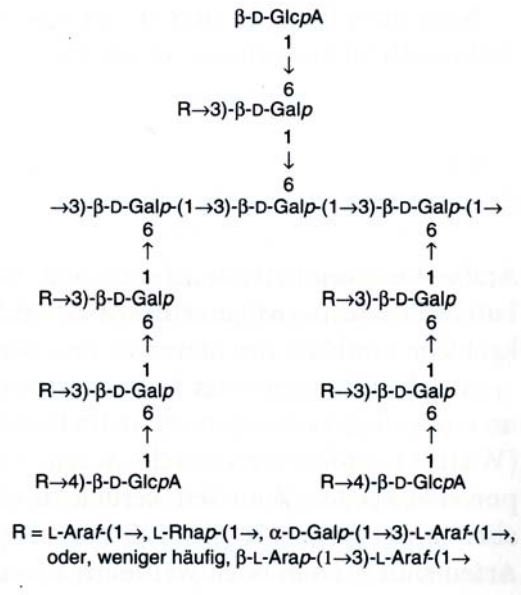


Abb. 3-1 Schematische Darstellung der Gummi Arabicum Grundstruktur / Arabinsäure [45]

Synonyme:	Acacia-Gummi, E414
Handelsname:	Instantgum-AA
Lieferant:	Colloides Naturels International, F-Rouen Cédex
Verwendete Charge:	Instantgum-AA, Ch-Nr.: 8S5067

Herkunft: Arabisches Gummi ist ein an der Luft erhärtetes Exsudat, das verschiedene Akazienarten nach Verletzung des Stammes und der Zweige absondern. Der als Gummosis bezeichnete Prozess findet nur an sehr trockenen Standorten statt. Die Gewinnung von arabischem Gummi erfolgt daher hauptsächlich im Norden Afrikas, mit dem Schwerpunkt im Sudan [45].

Molekularmasse: $2{,}4 \times 10^5$ bis $5{,}8 \times 10^5$ Da

Zusammensetzung: Arabisches Gummi ist ein komplexes Gemisch von verschiedenen Zuckern, Zuckeraggregaten, Proteinen, Hemicellulosen und Salzen. Die Zuckeraggregate bestehen im Inneren hauptsächlich aus einer 1,3 verknüpften

β-D-Galactopyranosylhauptkette, die in 6-Position Seitenketten tragen kann. An die Ketten sind verschiedene Ionen wie zum Beispiel Calcium, Magnesium und Kalium so wie verschiedene Zucker, hauptsächlich L-Arabinose, L-Galactose, D-Glucuronsäure und L-Rhamnose gebunden. Im Schnitt sind fünf solcher Arabinogalactaneinheiten an ein Protein gekoppelt, so dass ein komplexes Proteoglykan den Hauptbestandteil von Arabischem Gummi ausmacht. Je nach Herkunft, Erntezeit und Wachstumsbedingungen können die Zusammensetzungen sehr stark schwanken. Gummi Arabicum ist ein weißes bis gelbliches, fad-schleimig schmeckendes und fast geruchloses Produkt. Es wird in verschiedenen Formen, z.B. Pulver, sprühgetrocknetem Pulver, Granulaten und Gummibrocken gehandelt. In Wasser löst sich Arabisches Gummi sehr langsam, dafür aber auch sehr gut. Konzentrationen von bis zu 50% können erreicht werden. Sprühgetrocknetes Arabisches Gummi (z.B. Instantgum-AA) löst sich sehr viel schneller (Auflösungszeiten um ca. 20 min [120]). Die Lösung ist schwach sauer, mit pH-Werten je nach Konzentration zwischen 4,5 und 5.

Anwendungsgebiete: Arabisches Gummi wird in der Pharmazie hauptsächlich in oralen bzw. topischen Arzneiformen als Emulgator und Verdickungsmittel verwendet. Zusätzlich dazu wird es in Hustenpastillen, Lutschtabletten und als Bindemittel in Tabletten eingesetzt, wo es hauptsächlich wegen seiner auflösungsverzögernden Eigenschaften geschätzt wird. Gummi Arabicum wird in den gleichen Indikationen sehr häufig auch in der Süßwarenindustrie verwendet.

3.1.1.2 Natrium-Alginat

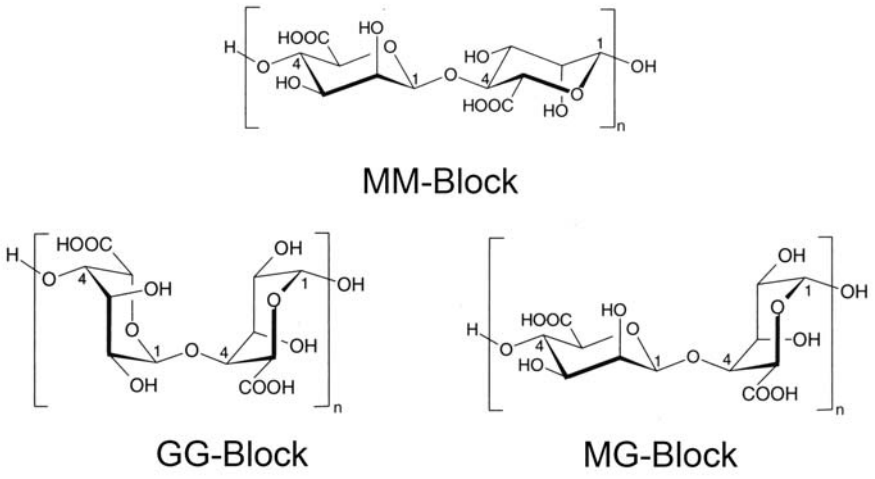


Abb. 3-2 Alginsäure Grundstruktur, modifiziert aus [45]

Synonyme:	Alginsäure, E401
Handelsnamen:	Protanal LF10/60LS; Natrium-Alginat-NF
Lieferant:	FMC BioPolymer; N-Drammen Norwegen
Verwendete Chargen:	Protanal LF10/60LS: Ch.-Nr.: S-18372
	Na-Alginat-NF: Ch.-Nr.: S-17835

Herkunft: Alginate werden üblicherweise aus großen Braunalgen der Gattung Laminariales und Fucales gewonnen. In diesen dienen sie neben anderen Polysacchariden als Gerüstsubstanz und als Ionenaustauscher in der Zellwand [45].

Molekularmasse: $2x10^4$ Da bis $2,4x10^5$ Da

Zusammensetzung: Alginsäure besteht aus einem Gemisch linearer β-(1,4) verknüpfter Polyuronide. Hauptbestandteil sind Mannuron- und Guluronsäure, die zu MM, MG oder GG- Blöcken verknüpft sind. Diese Blöcke sind dann ihrerseits in wechselnder Kombination, je nach Herkunft der Alginsäure miteinander verbunden. Natrium-Alginate sind geruchs- und geschmacklose, weißlich bis gelblich bräunliche Pulver. Sie sind praktisch unlöslich in Ethanol (95 % v|v), Ether, Chloroform sowie in sauren, wässrigen Lösungen mit einem pH-Wert kleiner 3. In Wasser sind sie langsam löslich und bilden eine viskose kolloide Lösung.

Anwendungsgebiete: Natrium-Alginate werden in den verschiedensten oralen und topischen Arzneiformen eingesetzt. Dabei dienen sie oft als Verdickungsmittel und Suspensionsmittel. In Tabletten kann Natrium-Alginat sowohl als Bindemittel als auch

als Sprengmittel eingesetzt werden. Die gute Gelbildungsfähigkeit der Alginate wird in Wundverbänden für stark nässende Wunden ausgenutzt.

3.1.1.3 Pektin

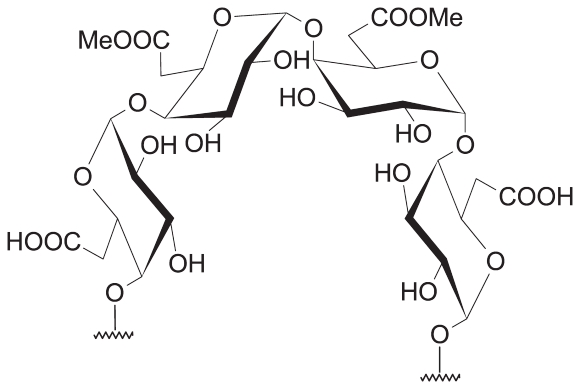


Abb. 3-3 Pektin-Grundstruktur

Synonyme:	Pektinsäure; E440
Handelsnamen:	Pektin-AU202; Herbapekt
Lieferant:	Herbstreith & Fox, D-Neuenbürg
Verwendete Chargen:	Herbapekt SF 50 LV: Ch-Nr.: 30802056;
	Pektin-AU202: Ch-Nr.: 00803006

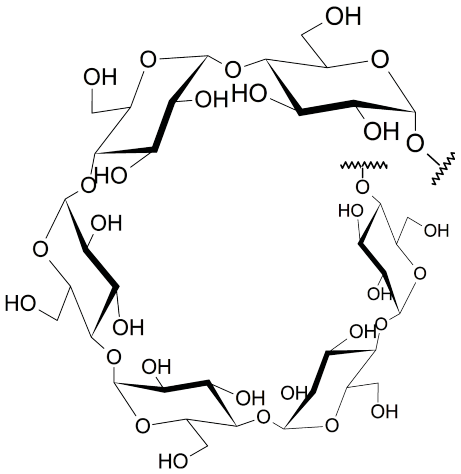
Herkunft: Pektin wird hauptsächlich aus der inneren Schale von Zitrusfürchten oder aus Äpfeln gewonnen und stellt ein wichtiges pflanzliches Gerüstpolysaccharid dar.

Molekularmasse: $3x10^4$ bis 10^5 Da

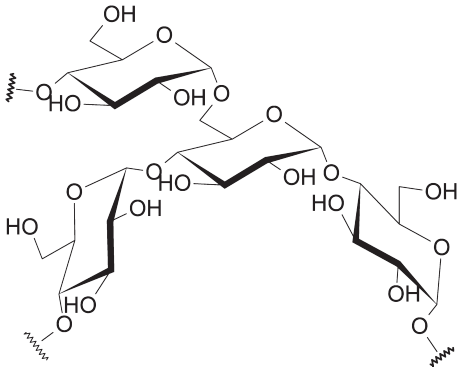
Zusammensetzung: Pektin ist ein komplexes Polysaccharid, das hauptsächlich aus α-(1,4)- verknüpften D-Galacturonsäuren besteht, die je nach Herkunft unterschiedlich mit Methoxygruppen verestert oder acetyliert sind. Der Grad und die Art der Veresterung bestimmt die Gelierfähigkeit des jeweiligen Handelsprodukts. Bei hohen Veresterungsgraden findet die Gelbildung bevorzugt bei niedrigen pH-Werten < 3,5 statt, wohingegen die Gelbildung der niedrig veresterten Pektine in der Regel pH-unabhängig ist. Die Gelierfähigkeit wird durch die Gegenwart zweiwertiger Ionen, wie zum Beispiel Calcium, beeinflusst. Pektin ist ein grobes bis feines, gelblich-weißes bis leicht bräunliches Pulver. Es ist nahezu geruchlos und besitzt einen schleimigen Geschmack. Es ist löslich in Wasser und unlöslich in Ethanol (95 %) und anderen organischen Lösungsmitteln. Die Lösung ist schwach sauer bis neutral, mit pH-Werten je nach Konzentration und Veresterungsgrad zwischen 6,0 und 7,2.

Anwendungsgebiete: Bisher beschrieben sind in der pharmazeutischen Technologie der Einsatz von Pektin als Adsorbens, Emulgator, Gelbildner, Verdickungsmittel, Konservierungsmittel und als Granulierhilfsstoff in der Feuchtextrusion [138].

3.1.1.4 Stärke



Amylose



Amylopektin

Handelsnamen: Amidon de Pois (Erbsenstärke), Feculé de pommes des terres (Kartoffelstärke), Waxilys-200 (Wachsmaisstärke), Amidon de Mais B (Maisstärke), Cleargum PB99 EXP (dünnkochende Kartoffelstärke)

Lieferant: Roquette Freres, F-Lestrem;

Verwendete Chargen:

Cleargum PB 99 EXP:	Ch.-Nr.: E-9263
Erbsenstärke:	Ch.-Nr.: W2605
Kartoffelstärke:	Ch.-Nr.: W4116
Maisstärke:	Ch.Nr.: E1745; E2936; E4885
Waxilys-200:	Ch.-Nr.: S4448

Herkunft: Stärke kann als Reservekohlenhydrat aus den verschiedensten Pflanzen und Pflanzenteilen gewonnen werden. In den Speicherorganen der Pflanzen liegen sie als sogenannte Stärkegranula vor.

Molekularmasse: Bei der Molekularmasse der Stärken herrscht keine einheitliche Meinung. Für die Amylosen sind Molmassen zwischen $5x10^4$ Da und $2x10^5$ Da beschrieben. Die Molekularmasse von Amylopektin wird häufig mit 10^5 bis 10^6 Da

angegeben. Es gibt jedoch auch eine Vielzahl an Veröffentlichungen, die das Molekularmasse mit weit über $25x10^6$ Da für Amylopektin angeben [136].

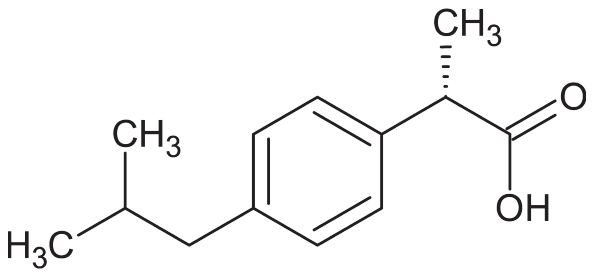
Zusammensetzung: Stärken stellen ein Gemisch von zwei Glucanen dar. Zum einen findet sich in Stärke die Amylose. Diese stellt eine unverzweigte Kette von α-1,4 verknüpften D-Glucopyranosyleinheiten dar, die aufgrund des Bindungswinkels helikal verschraubt ist. Des Weiteren findet sich das Amylopektin. Dieses Glucan ist ebenfalls aus D-Glucopyranosyleinheiten aufgebaut. Neben den α-1,4 Verknüpfungen finden sich aber 4-5 % α-1,6 Verknüpfungen. Hierdurch entsteht eine verzweigte baumartige Struktur. Je nach Varietät unterscheiden sich die Stärken in ihrer Glucanzusammensetzung und Molekularmasse und Struktur. Üblicherweise sind 70-80 % der Glucane Amylopektin und 20-30 % Amylose. Es gibt jedoch auch genetische Mutanten, wie zum Beispiel die Wachsmaisstärken, die fast ausschließlich aus Amylopektin bestehen [136]. Je nach Pflanze und Herkunft und Behandlung bei der Gewinnung finden sich in den Stärkekörnern Eiweiße, Fette, Wasser sowie esterartig verknüpfte Phosphorsäure. Stärke ist ein farb- und geruchloses feines weißes Pulver. Es besteht aus sphärischen oder ovalen Granula. Diese sind in Größe und Form charakteristisch für die botanische Herkunft der Stärke. Die Partikelgrößen liegen für Maisstärke zwischen 2-32 µm, Kartoffelstärke: 10-100 µm, Reisstärke: 2-20 µm, Weizenstärke: 2-45 µm und Erbsenstärke: 25-45 µm. In der Regel weisen Stärken eine schlechte Fließfähigkeit auf. Die Verkleisterungstemperatur der Stärken unterscheidet sich ebenfalls je nach Herkunft: Maisstärke 73 °C, Kartoffelstärke 72 °C, Weizenstärke 68 °C. Stärken sind alle hygroskopisch. Der Wassergehalt bei 25 °C und 50 % rH unterscheidet sich je nach Varietät. Maisstärke ca. 11 %, Kartoffelstärke ca. 18 %, Reisstärke 14 %, Weizenstärke ca. 13 %, Erbsenstärke ca. 12 % [12].

Anwendungsgebiete: Im Europäischen Arzneibuch [31] sind Erbsen-, Kartoffel-, Mais-, Reis- und Weizenstärke monographiert. In der Pharmazie wird Stärke hauptsächlich in festen peroralen Arzneiformen eingesetzt. In Tabletten dient sie als Binde-, Füll- und Zerfallsmittel. In Kapseln kommt sie häufig als Füllmittel zum Einsatz. Frisch hergestellter Stärkekleister wird in der Granulation oft als Bindemittel verwendet. Eines der neueren Anwendungsgebiete stellt die Verwendung der Stärke als Matrix in der Schmelzextrusion dar [113]. Neben seiner Anwendung in festen oralen Arzneiformen wird Stärke auch in topischen Formulierungen benutzt. So kommt sie zum Beispiel aufgrund ihrer großen Wasseraufnahmefähigkeit in pharmazeutischen

Pudern zum Einsatz. Aber auch als Auflockerungsmittel in Pasten und als Verdickungsmittel in Suspensionen und Emulsionen.

3.1.2 Wirkstoffe

3.1.2.1 Ibuprofen



CAS-Nr.:	15687-27-1
BCS-Klasse:	II (schlecht löslich, gut permeabel)
Lieferant:	BASF, IN-Shasun
Verwendete Charge:	Ch.-Nr.: 0308697

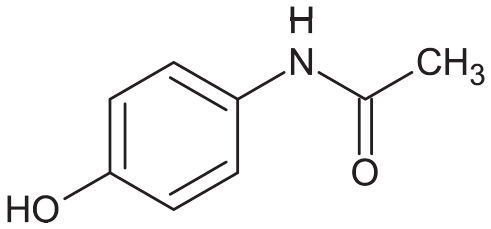
Eigenschaften:

Ibuprofen ist ein weißes bis fast weißes, kristallines Pulver oder besteht aus farblosen Kristallen. Es ist praktisch unlöslich in Wasser, jedoch leicht löslich in Aceton, Dichlormethan und Methanol. Da Ibuprofen eine schwache Säure, darstellt ist es in verdünnten Alkalilösungen löslich.

Pharmakologie:

Ibuprofen gehört zu den sogenannten nicht-steroidalen Antiphlogistika. Als solches wirkt es schmerz- und entzündungshemmend durch Inhibition der Cyclooxygenasen. Cyclooxygenasen sind im Körper dafür verantwortlich, Arachidonsäure zu Eicosanoiden, wie zum Beispiel Prostaglandinen, umzuwandeln. Eicosanoide sind an vielen verschiedenen Vorgängen im Körper beteiligt. Unter anderem in der Schmerzvermittlung. Hier bewirken Prostaglandine eine Sensibilisierung der Schmerzrezeptoren im entzündeten Gebiet. Sie fördern somit die „Impulsentstehung“. Cyclooxygenase-Inhibitoren unterdrücken demnach die Bildung der Eicosanoide und damit unter anderem die Schmerzentstehung [29].

3.1.2.2 Paracetamol



CAS-Nr.:	103-90-2	
BCS-Klasse:	III (löslich, schlecht permeabel)	
Lieferant:	Caelo, D-Hilden;	
	Micron Technologies Ltd., UK-Dartford	
Verwendete Charge:	Caelo:	Ch.-Nr.: 53258476
	Micron:	Ch.-Nr.: 061671RAP0621236

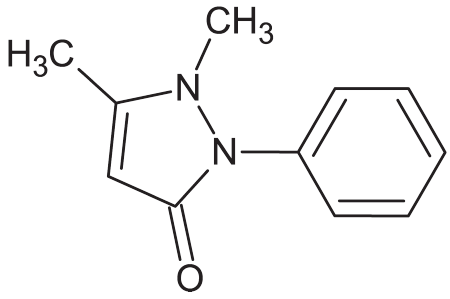
Eigenschaften:

Paracetamol ist ein weißes, bis fast weißes, kristallines Pulver. Es ist wenig löslich in Wasser, löst sich jedoch leicht in Ethanol 96 %.

Pharmakologie:

Paracetamol ist ein nichtopioides Analgetikum mit antipyretischer aber unzureichenden antiphlogistischer Wirkung. Der Wirkmechanismus ist unbekannt. Es scheint im ZNS die durch Schmerzreize vermittelte Prostaglandinfreisetzung zu hemmen. Ob dies auf einer Hemmung der Cyclooxygenasen bzw. Isoformen der Cyclooxygenasen zurückzuführen ist, ist unklar. Paracetamol scheint außerdem einen Einfluss auf das endogene cannabinoide System zu besitzen. Ein Paracetamol Metabolit (AM404), der in-vivo entsteht, inhibiert die Wiederaufnahme des endogenen Cannabinoids Anandamide und verhindert dadurch die Aktivierung des Schmerzrezeptors TRPV1 [51, 94].

3.1.2.3 Phenazon



CAS-Nr.:	60-80-0	
BCS-Klasse:	I (gut löslich, gut permeabel)	
Lieferant:	Caelo, D-Hilden;	
	Fagron, D-Barsbüttel	
Verwendete Charge:	Caelo:	Ch.-Nr.: 71237307 und 80401059;
	Fagron:	0505A049 und 0405A182

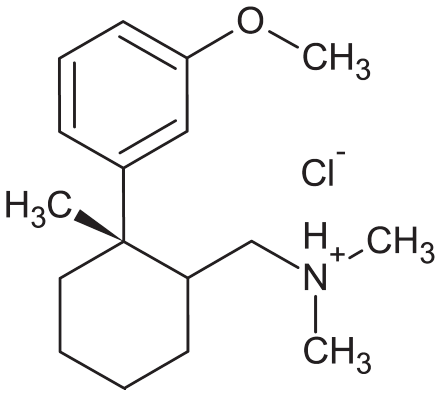
Eigenschaften:

Phenazon ist ein weißes bis fast weißes, kristallines Pulver, ist aber auch farblos kristallin im Handel erhältlich. Phenazon ist sehr leicht in Wasser, Dichlormethan und Ethanol löslich.

Pharmakologie:

Phenazon gehört wie Ibuprofen ebenfalls zu den nicht-steroidalen Antiphlogistika. Es hemmt ebenfalls die Cyclooxygenasen I und II und damit die Reizentstehung. Aufgrund seiner starken Nebenwirkungen (Agranulozytose) ist Phenazon heute weitestgehend obsolet. Es findet noch in Kombination mit Procain im Handelspräparat Otalgan® Anwendung bei Otalgien. Hierbei ist die Wirkung umstritten, da eine Resorption wirksamer Mengen unwahrscheinlich ist.

3.1.2.4 Tramadol-Hydrochlorid



CAS-Nr.:	74195-73-6
BCS-Klasse:	I (gut löslich, gut permeabel)
Lieferant:	Mundipharma, D-Limburg
Verwendete Charge:	Ch.-Nr.: 10028584 und 10041879

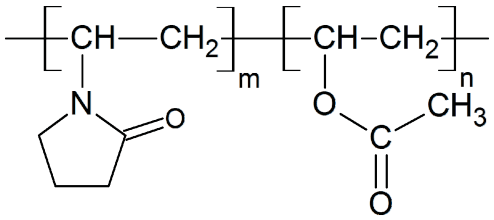
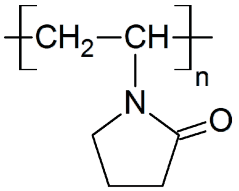
Eigenschaften:

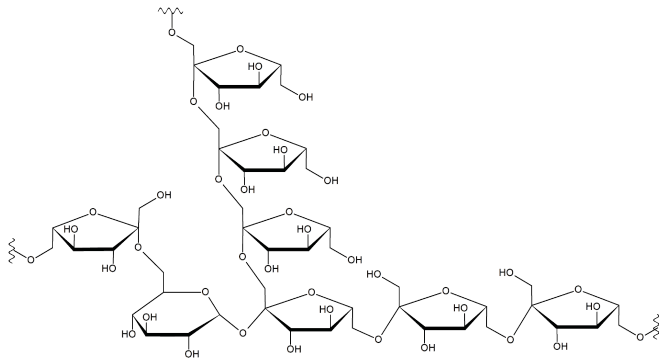
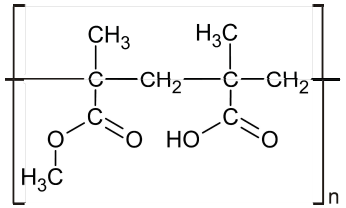
Tramadol-HCl ist ein weißes bis fast weißes, kristallines Pulver, das löslich ist in Wasser und in Ethanol 96 %.

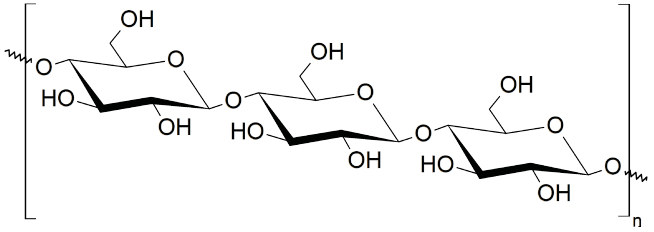
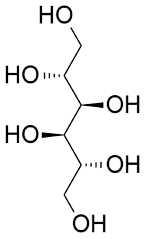
Pharmakologie:

Tramadol-Hydrochlorid besitzt einen anderen Wirkmechanismus als die zuvor beschriebenen Schmerzmittel. Es wirkt direkt agonistisch an μ-Opiatrezeptoren. Hierdurch wird die Schmerzleitung auf Rückenmarksebene unterdrückt. Außerdem hemmt Tramadol-Hydrochlorid die Rückaufnahme von Serotonin im synaptischen Spalt. Aus diesem Grund ist Tramadol-HCl zusätzlich zu seiner analgetischen Wirkung antinozizeptiv.

3.1.3 Zusätze

Name	PVP-VAc-Copolymer	Polyvinylpyrrolidone	
Struktur			
Synonyme Lieferant Verwendete Charge	Kollidon VA 64; Copovidone BASF, D-Ludwigshafen 27613216KO	Kollidon CL-F , Crospovidone BASF, D-Ludwigshafen 01306029UO	Kollidon 90 BASF, D-Ludwigshafen 05999336W0
Herkunft	Chemisch Synthetisiert		
Molekularmasse	4,5-7,0x10^4 Da	Nicht bestimmbar [11]	1,0-1,5x10^6 Da
Zusammensetzung	Copolymer aus Vinylacetat und 1-Vinyl-2-Pyrrolidon. Verhältnis 6:4 bezogen auf die Masse	Homopolymer von 1-Vinyl-2-Pyrrolidon; physikalisch quervernetzt	Homopolymer von 1-Vinyl-2-Pyrrolidon
Anwendungsgebiete	Filmbildner, Bindemittel, Verdickungsmittel, Matrixbildner in der Schmelzextrusion, Sprengmittel		

Name	Agavenfructan	Polyacrylate	
Struktur			
Synonyme	Fructosan	Eudragit L100	Eudragit S100
Lieferant	Prof. W. Praznik; Universität für Bodenkultur, A-Wien	EVONIK, D-Darmstadt	EVONIK, D-Darmstadt
Verwendete Charge	Agavenfructan V	B070803075	B071005090
Herkunft	Reservepolysaccharid aus Agave tequilana	Chemisch synthetisiert	
Molekularmasse	≈ 5,0x10³ Da	1,3-1,4x10^5 Da	
Zusammensetzung	Polymer aus Fructoseeinheiten mit üblicherweise einer Glucoseeinheit pro Molekül. Strukturell ähnlich dem Inulin, aber wahrscheinlich höher verzweigt [79]	Copolymerisat aus Methacrylsäure und Methacrylsäuremethylestern	
		Verhältnis 1:1	Verhältnis 1:2
Anwendungsgebiete	Füllmittel, Bindemittel, Granulationshilfsstoff	Matrixbildner, Überzugsmaterialien für magensaftresistente Filmüberzüge	

Name	Mikrokristalline Cellulose (MCC)		Hochdisperses Siliciumdioxid	Mannitol
Struktur			SiO_2	 D-Mannitol
Synonyme Lieferant Verwendete Charge	ProSolv SMCC 90 JRS, D-Rosenberg P9S4067	Vivapur 12 JRS, D-Rosenberg 6610181106	Aerosil 200 EVONIK, D-Darmstadt 3150062616	Pearlitol 200 Roquette, F-Lestrem E143P
Herkunft	Hergestellt durch Zerkleinerung oder Erhitzen von Zellstoff oder Rohcellulose in verdünnten Mineralsäuren		Flammenhydrolyse von $SiCl_4$	Hydrierung und Sprühtrocknung von Fructose
Molekularmasse	$3{,}4\text{-}5{,}4 \times 10^4$ Da		60,1 g/mol	174 g/mol
Zusammensetzung	β-(1,4) verknüpfte Glucoseeinheiten, Polymerisationsgrad 200-300		7 bis 16 nm große Siliciumdioxidkugeln Oberfläche 200 m²/g	Sechswertiger Zuckeralkohol
	Mischung von MCC und Aerosil	Reines MCC		
Anwendungsgebiete	Trockenbindemittel in der Direkttablettierung; Granulationshilfsstoff in der Feuchtextrusion		Fließregulierungsmittel, Trocknungsmittel, Gerüst- und Gelbildner	Füllstoff in Kapseln, Gerüstbildner in der Gefriertrocknung, Zuckerersatz

3.2 Herstellung der Extrudate

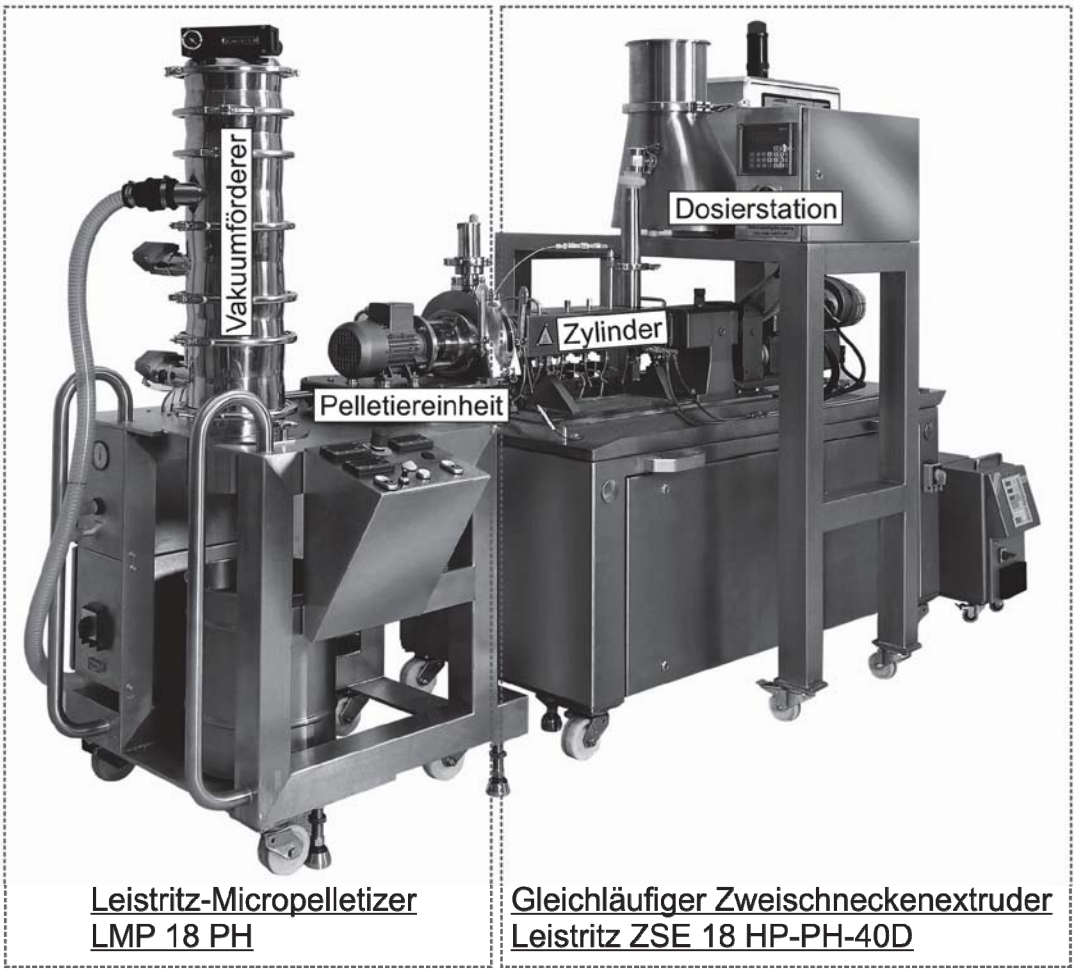


Abb. 3-4 Verwendeter gleichläufiger Zweischneckenextruder und Micropelletizer, modifiziert aus [151]

Geräte:

Gleichläufiger Zweischneckenextruder: ZSE 18 HP-PH-40D, Leistritz Extrusionstechnik GmbH, D-Nürnberg;

Pelletizer: Micropelletizer LMP 18 PH, Leistritz Extrusionstechnik GmbH, D-Nürnberg;

Verwendete Düsenplatten: 12 x 0,5 mm (L/D 2/0,5); 12 x 0,8 mm (L/D 0,8/0,8); 8 x 1,0 mm (L/D 2,5/1); 8 x 1,2 mm (L/D 3/1,2)

Feststoffdosierung: K-Tron KPH-CL24-KT20, K-Tron International Inc., US-Pitman;

Flüssigdosierung: Göhler Dosierstation, Göhler GmbH & Co. KG Anlagentechnik, D-Hösbach; ISMATEC Reglo Analog 100, ISMATEC Laboratoriumstechnik GmbH, D-Wertheim-Mondfeld

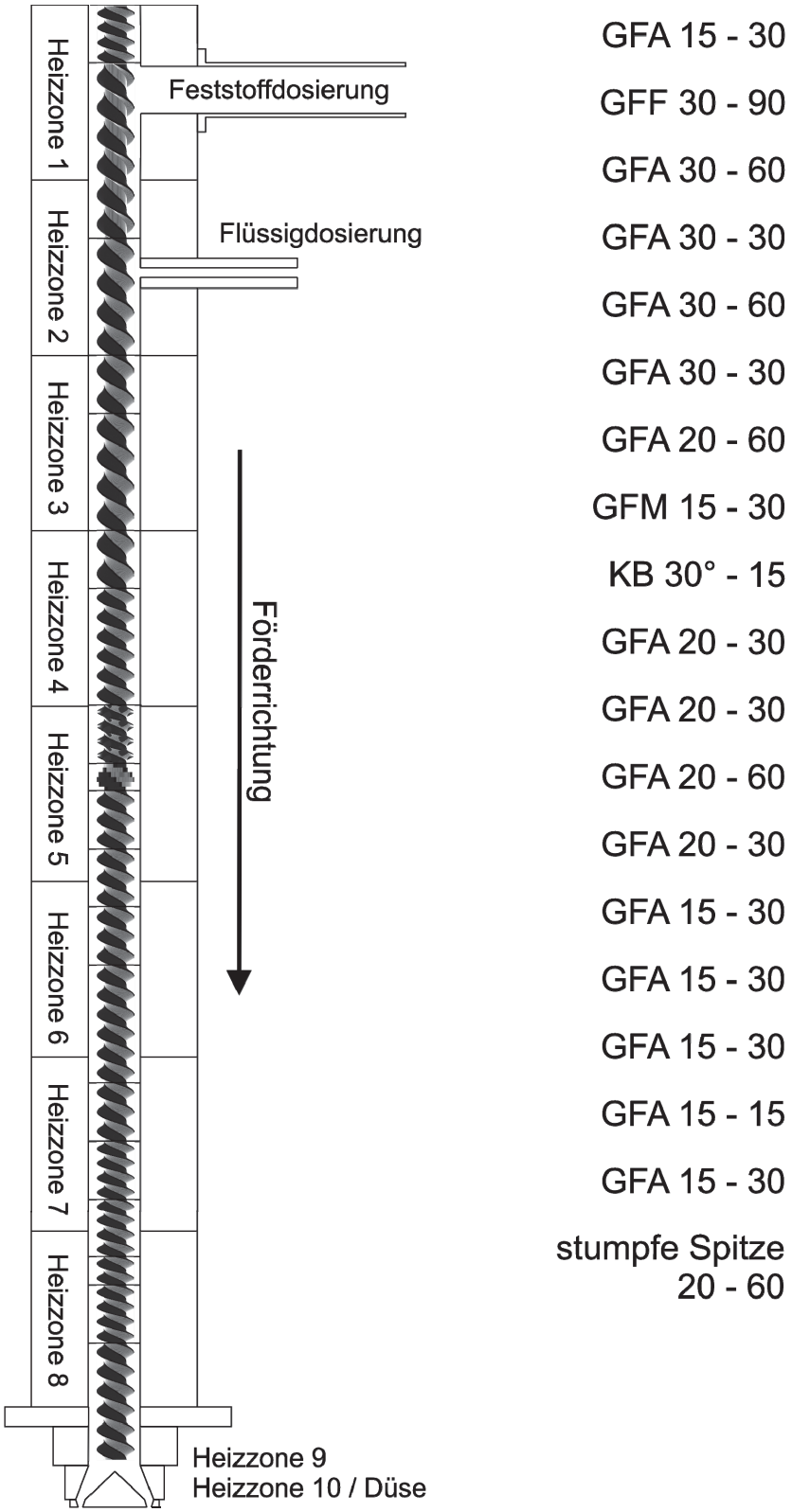
Durchführung:

Die Substanzen werden eingewogen, in einem Freifallmischer für 10 min bei 50 UpM gemischt und in die Feststoffdosierung des Extruders gefüllt (die Pulvermischungen vor Extrusion werden im weiteren Verlauf der Arbeit als „Vormischung“ bezeichnet). Bei Versuchen, die bei der Firma Leistritz Extrusionstechnik GmbH in Nürnberg durchgeführt wurden, wurden die Mischungen durch mehrminütiges Schütteln in großen Plastiktüten hergestellt, da kein Mischer vorhanden war. Die für den jeweiligen Versuch vorgesehene Schnecke wird in den Extruder eingebaut und die Düsenplatte vorgebaut.

Schneckenkonfigurationen:

Für die jeweiligen Polymere muss in Abhängigkeit ihrer rheologischen Eigenschaften die Schneckenkonfiguration angepasst werden. Es werden insgesamt drei verschiedene Schneckenkonfigurationen mit einer unterschiedlichen Anzahl an Förder-, Misch- und Knetelementen verwendet. Es zeigte sich, dass die stumpfe Schneckenspitze, die eigentlich eher in der Feucht- als in der Schmelzextrusion eingesetzt wird, große Vorteile gegenüber konventionellen, spitzen Schneckenspitzen besitzt. Da das Material noch sehr viskos sein muss, um geschnitten zu werden, ist es vorteilhaft, so lange wie möglich Druck aufzubauen. Demgegenüber sind die spitzen Enden um 3 cm kürzer, somit existiert ein größerer Totraum vor der Düsenplatte, in dem das Material aushärten kann. Dies führt zwangsläufig zum Verstopfen der Düse und zu einer Notabschaltung des Extruders.

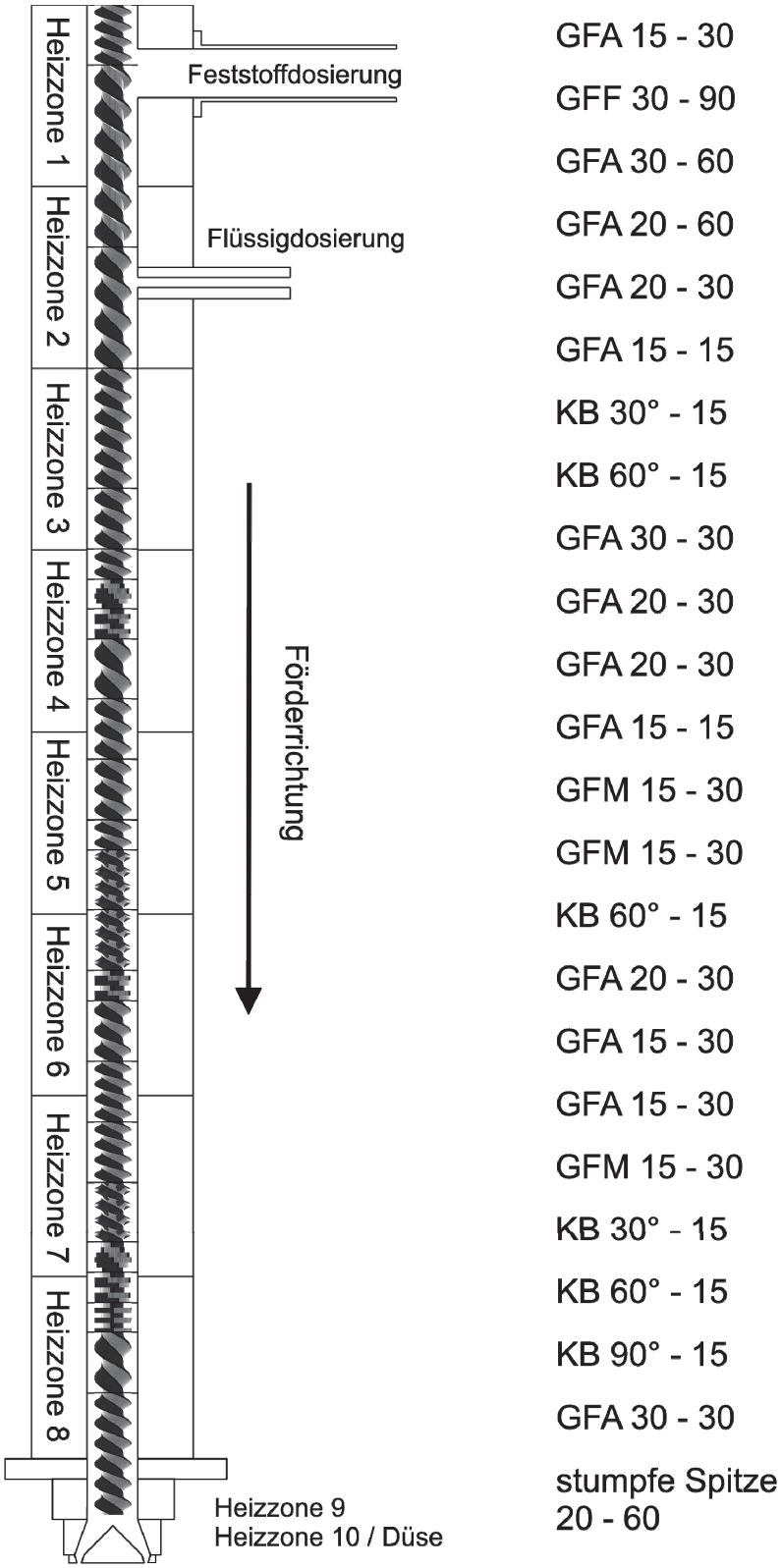
Gummi-Arabicum-Schnecke



Gleichläufiger Zweischneckenextruder: ZSE 18 HP-PH-40D, Leistritz Extrusionstechnik GmbH, D-Nürnberg

GFA – Selbstreinigendes Förderelement; ***GFF*** – Schubkanten-Förderelement; ***KB*** – Knetblock;
GFM – Mischelement; Schneckenelementtyp-Steigung [mm] bzw. bei Knetblöcken Versatz [°]- Elementlänge [mm]

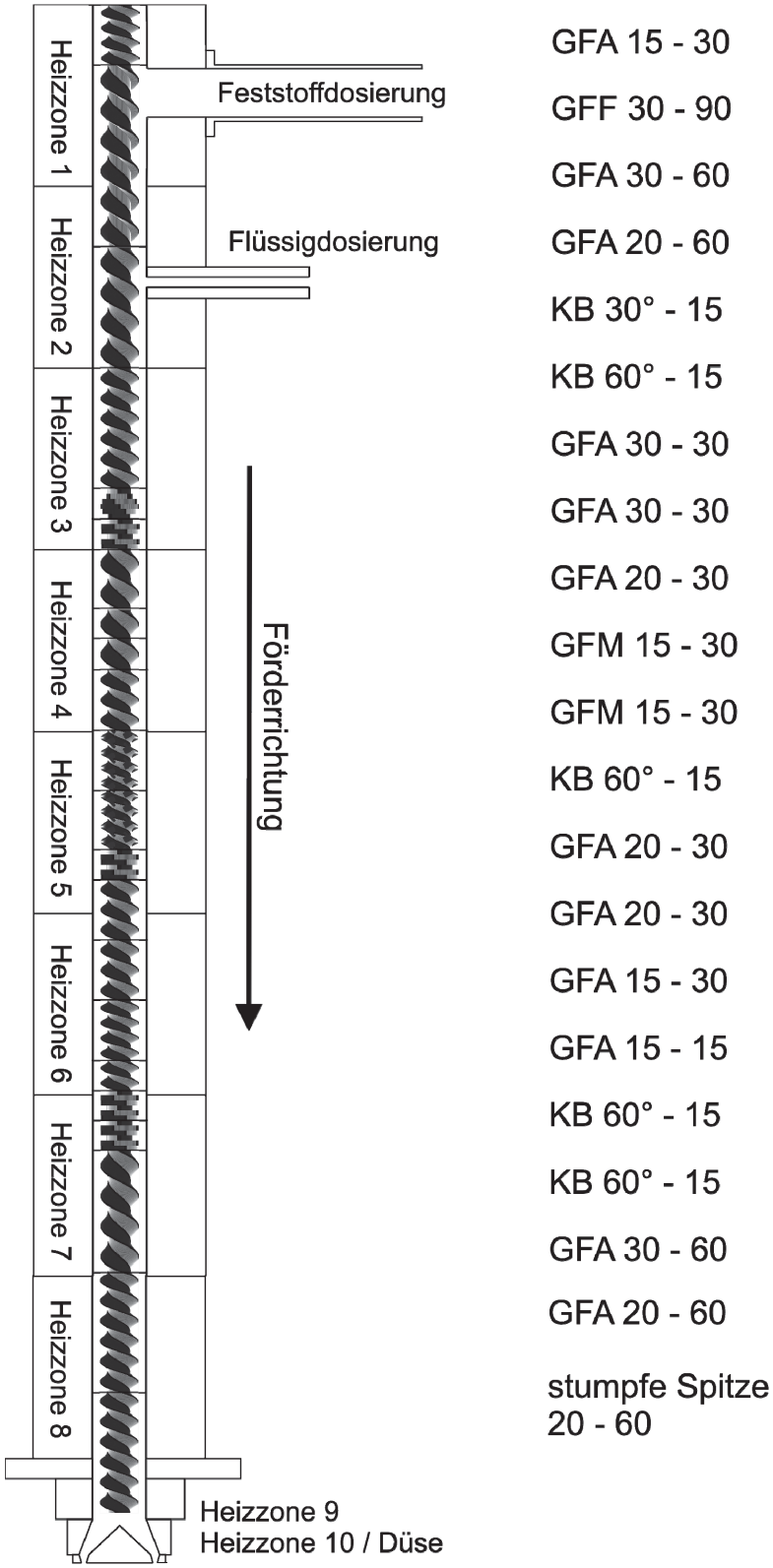
Na-Alginat und Pektin Schnecke



Gleichläufiger Zweischneckenextruder: ZSE 18 HP-PH-40D, Leistritz Extrusionstechnik GmbH, D-Nürnberg

GFA – Selbstreinigendes Förderelement; ***GFF*** – Schubkanten-Förderelement; ***KB*** – Knetblock;
GFM – Mischelement; Schneckenelementtyp-Steigung [mm] bzw. bei Knetblöcken Versatz [°]- Elementlänge [mm]

Stärke-Schnecke



Gleichläufiger Zweischneckenextruder: ZSE 18 HP-PH-40D, Leistritz Extrusionstechnik GmbH, D-Nürnberg

GFA – Selbstreinigendes Förderelement; ***GFF*** – Schubkanten-Förderelement; ***KB*** – Knetblock;
GFM – Mischelement; Schneckenelementtyp-Steigung [mm] bzw. bei Knetblöcken Versatz [°]- Elementlänge [mm]

Vorversuche:

Die Mischungen werden anfangs immer ohne vorgeschraubte Düsenplatte extrudiert, da ihr Verhalten im Extruder nicht vollständig vorhersagbar ist. Bei diesen Versuchen werden die Dosierungen, das Temperaturprofil, die Schneckenkonfiguration und Drehzahl so lange variiert, bis eine Maschineneinstellung gefunden ist, mit der eine gleichförmig fließende, teigartige Masse hergestellt werden kann. Nach erfolgreichem Vorversuch wird der Extruder komplett leergefahren, die jeweilige Düsenplatte vorgeschraubt und die Produktion der Pellets gestartet.

Dosierung:

Der Extruder wird mit der in den Vorversuchen ermittelten Drehzahl gestartet, anschließend wird die Flüssigdosierung auf den für das jeweilige Polymer empirisch ermittelten Wasseranteil eingestellt und aktiviert. Nach einer Minute Vorspülzeit wird die Feststoffdosierung mit einer Dosierrate von 5 g/min angeschaltet. Schrittweise wird jede Minute die Dosierung um 5 g/min erhöht, bis ein Feststoff-Wassergemisch erreicht ist, das eine einheitliche Extrudatproduktion ermöglicht.

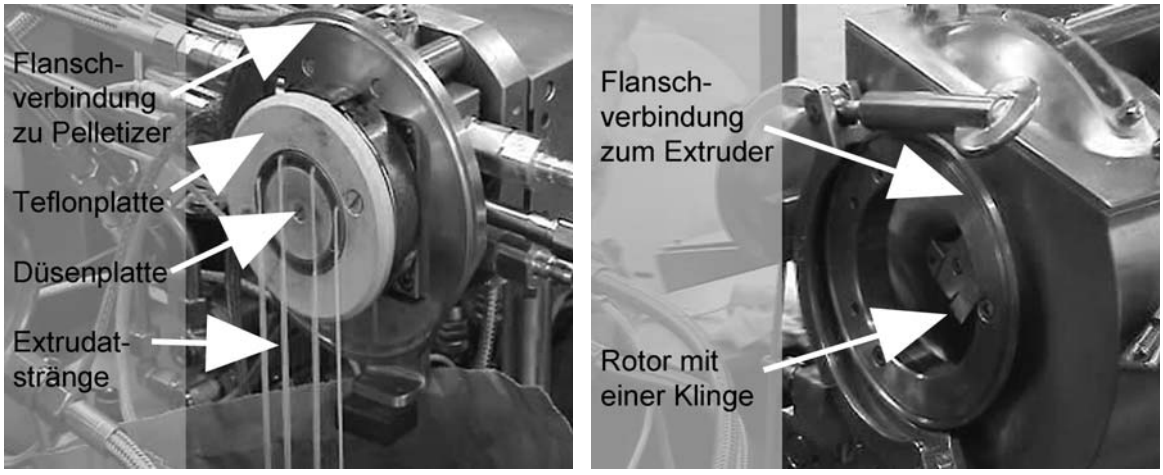


Abb. 3-5 Links: frontale Aufsicht auf die Düsenplatte; Rechts: Blick in den Pelletizer

In Abhängigkeit von der Schnittfestigkeit und der Extrusionsgeschwindigkeit wird der Pelletizer mit einer bzw. mit zwei Klingen ausgestattet, angeschaltet, auf die erforderliche Schnittzahl eingeregelt und an den Extruder angeflanscht. Die Schnittzahl richtet sich nach der Extrusionsgeschwindigkeit.

Es werden sphärische Pellets angestrebt. Die dafür ungefähr notwendige Schnittzahl kann nach Gleichung 3-1 berechnet werden:

$$SZ = N \times n = \frac{v_{Ex}}{D} \qquad \textbf{Gl. 3-1}$$

$\boldsymbol{SZ}$ – Schnittzahl [1/min]; $\boldsymbol{N}$ – Anzahl Klingen; $\boldsymbol{n}$ – Drehzahl Pelletizer [1/min];
$\boldsymbol{v_{Ex}}$ – Extrusionsgeschwindigkeit [mm/min]; $\boldsymbol{D}$ – Durchmesser Düse [mm]

Die Anzahl der Klingen wurde so niedrig wie möglich gehalten, da es vorteilhaft ist, eine hohe Schnittgeschwindigkeit zu haben. Je kürzer die Schnittzeit, desto unwahrscheinlicher ist es, dass Pellets an den Messern festkleben. Ferner kann eine langsame Schnittgeschwindigkeit dazu führen, dass die langsam rotierenden Klingen die Düsenbohrungen zudrücken. Im schlimmsten Fall können dadurch einzelne Bohrungen komplett verstopfen. Dies führt zu unerwünschten Schwankungen des Massedrucks sowie unterschiedlichen Flussgeschwindigkeiten durch einzelne Bohrungen und damit schließlich zu einer uneinheitlichen Produktqualität. Die Pelletproduktion mittels Heißabschlag ist nur in einem recht engen Feststoff-Wasser-Mischungsverhältnis möglich. Bei einem zu großen Wasseranteil ist das Extrudat zu klebrig und weich. Es wird von den rotierenden Klingen des Pelletizers über die Düsenplatte verschmiert. Bei einem zu geringen Wasseranteil, ist das Extrudat zu fest und kann nicht gleichmäßig durch alle Düsenbohrungen gefördert werden. In diesem Fall verstopfen eine oder mehrere Bohrungen und es kommt so zu starken Druck- und Extrusionsgeschwindigkeitsschwankungen. Hierbei ist eine Produktion von einheitlichen Pellets nicht möglich. Die Pelletproduktion wird durch Anflanschen des Pelletizers an den Extruder gestartet.

Temperaturprofil, Durchsatz und Drehzahl:

Das Temperaturprofil wird je nach Aussehen, Druck an der Düse und der Schnittfestigkeit des Extrudats variiert. Es werden schmelzextrudierte Produkte angestrebt, weshalb die Temperatur der extrudierten Masse spätestens an der Düsenplatte oberhalb der gemessenen Glasübergangstemperatur liegen muss. Ist der Druck der Masse zu hoch (P > 100 bar), wird die Temperatur so weit angehoben, dass das Extrudat immer noch schneidbar ist und der Druck in einen besser handhabbaren Bereich absinkt.

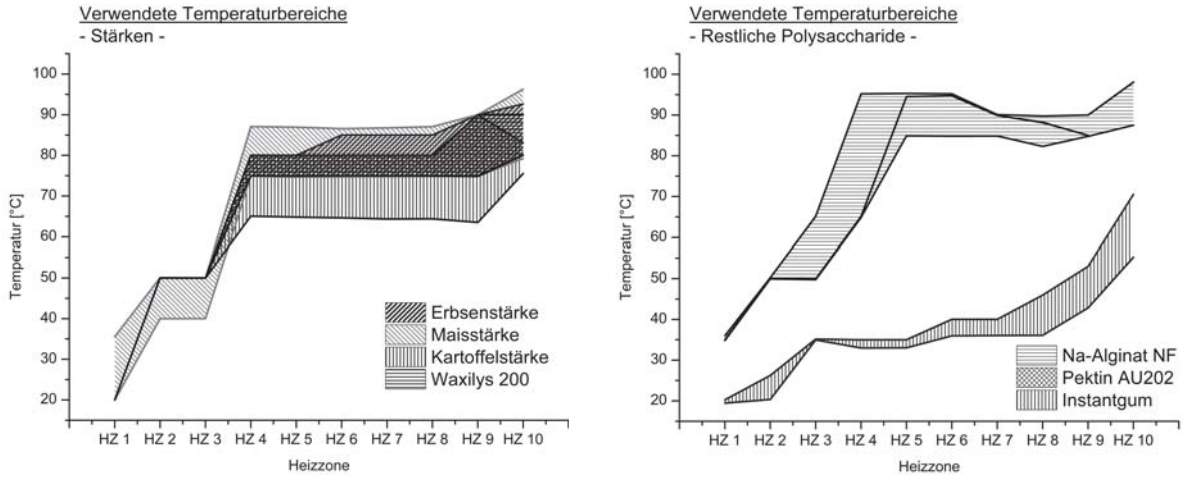


Abb. 3-6 Schematische Darstellung der für die Extrusion der verschiedenen Mischungen verwendeten Temperaturbereiche

Untere Begrenzung der schraffierten Fläche entspricht Minimal-, obere Begrenzung entspricht Maximal-Temperatur

Kann durch Erhöhung der Temperatur die Drucksituation nicht verbessert werden, wird der Durchsatz gesenkt. Hierdurch kann ebenfalls eine Druckreduktion erreicht werden. Die Absenkung des Durchsatzs ist durch die Mindestfördermenge der anfangs verwendeten Wasserpumpe limitiert (minimale Fördermenge 300 g/h). Der Wasseranteil darf für eine ausreichende Schnittfestigkeit nicht zu hoch liegen. Die in den ersten Versuchen verwendeten Durchsätze liegen mit 2 bis 3 kg/h sehr hoch. Die Drehzahl wird dem jeweiligen Aussehen der Extrudate angepasst. Tritt Schmelzbruch auf, wird die Drehzahl so weit gesenkt, bis dieser makroskopisch nicht mehr ausgemacht werden kann. Die Absenkung der Drehzahl zur Reduktion der Strömungsanomalien kann bei dem gegebenen Mindestdurchsatz nur so weit erfolgen, wie es die Auslastung des Extruders zulässt. Eine zu niedrige Drehzahl ist gleichbedeutend mit einem stärker gefüllten Extruder und damit einer erhöhten Motorauslastung. Bei sehr hochviskosen Materialien wurde zur Verbesserung der

Extrudierbarkeit die Drehzahl so weit wie möglich angehoben, um eine ausreichende Fließfähigkeit durch die Düsenbohrungen gewährleisten zu können. Durch die sich so ergebende Verkürzung der Verweilzeit kann es passieren, dass eine Phasentransformation des Polymers nicht stattfindet. In diesem Fall muss das jeweilige Temperaturprofil erneut angepasst werden. Für eine genaue Übersicht über die verwendete Vormischungen, Feststoff- bzw. Wasserdosierraten, Durchsätze, Temperatur- und Drehzahlprofile, Schneckenkonfigurationen, Pelletizer-Einstellungen und die sich ergebenden spezifischen Energieeinträge s. Kapitel 6. Die produzierten Pellets wiesen häufig zu Beginn noch eine recht große Klebrigkeit auf. Es ist deshalb sinnvoll, sie direkt nach der Produktion auf einer Rüttelvorrichtung abkühlen zu lassen. Hierzu wurde bei den Versuchen bei der Firma Leistritz in Nürnberg eine große Rüttelrinne verwendet. Bei Versuchen an der Universität Bonn wurde stattdessen ein großer Pappkarton auf die Rütteleinheit eines Siebturms montiert (Abb. 3-7).

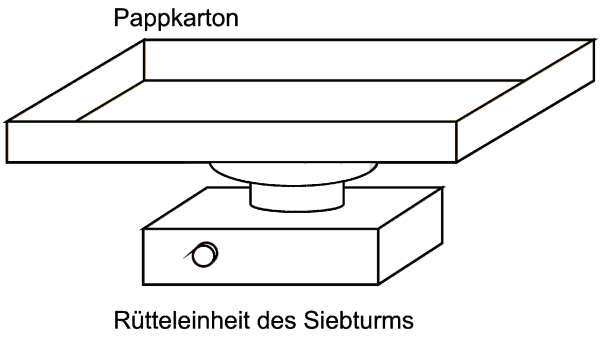


Abb. 3-7 Abkühlvorrichtung für die produzierten Pellets

Nachdem Abkühlen wurden die Pellets für ungefähr einen Tag zur endgültigen Trocknung und Abkühlung auf Horden gelagert. Abschließend wurden die Pellets in durchsichtige 500 ml Einweg PE-Becher gefüllt, mit einem perforierten Deckel verschlossen und in einen Klimaschrank (25 °C; 60 % rH) gelagert.

3.3 Analytische Methoden

3.3.1 Thermisches Verhalten der Reinsubstanzen

Das thermische Verhalten der verwendeten Reinsubstanzen wurde mittels Dynamischer Leistungs- Differenzkalorimetrie (DLDK) untersucht.

Gerät:

DSC Pyris 1, Software: Pyris Thermal Analysis System, Version 3.72, Perkin-Elmer, D-Überlingen; Probentiegel: 50 µl, Typ BO14-3017, Perkin-Elmer, D-Überlingen

Messprogramm:

1. Temperatur für 1 min bei 20 °C halten
2. Heizen von 20 °C bis 250 °C, Heizrate: 20 K/min

Durchführung:

10 mg der zu untersuchenden Substanz werden in den Tiegel eingewogen, mit einem Deckel versehen und mit einer Presse verschlossen. Die so vorbereitete Probe wird in den Probenofen des Geräts überführt und die Messung nach Erreichen der Anfangstemperatur (20 °C) gestartet. Die Proben werden dreifach vermessen.

3.3.2 Glasübergangstemperatur der Reinsubstanzen

Zyklische DSC in Anlehnung an DIN 61006

Die Glasübergangstemperatur der verwendeten Reinsubstanzen wurde mittels DLDK untersucht.

Gerät:

DSC Pyris 1, Software: Pyris Thermal Analysis System, Version 3.72, Perkin-Elmer, D-Überlingen; Probentiegel: 50 µl, Typ BO14-3017, Perkin-Elmer, D-Überlingen

Messprogramm:

1. Kühlen der Probe von Raumtemperatur bis -90 °C
2. Temperatur für 10 min bei -90 °C halten
3. Heizen von -90 °C bis Zielwert, Heizrate: 50 K/min
4. Temperatur für 10 min bei Zielwert halten
5. Kühlen von Zielwert bis -90 °C; Kühlrate: 50 K/min
6. Temperatur für 10 min bei -90 °C halten
7. Heizen von -90 °C bis 250 °C; Heizrate: 50 K/min

Der Zielwert variiert je nach Zersetzungs- bzw. Schmelztemperatur der vermessenen Substanz, die nach 3.3.1 bestimmt worden waren, (vgl. Tab. 3-1).

Substanz	Zielwert erster Heizschritt [°C]
Stärke und Pektine	110
Alginate	100
Instantgum-AA	80
Ibuprofen	100
Paracetamol	180
Phenazon	150
Tramadol-HCl	200

Tab. 3-1 Zielwerte des ersten Heizschritts in Abhängigkeit der Schmelz- bzw. Zersetzungstemperatur der verwendeten Substanzen

Durchführung:

10 bis 20 mg der zu untersuchenden Substanz werden in den Tiegel eingewogen, mit einem Deckel versehen und mit einer Presse verschlossen. Die so vorbereitete Probe wird in den Probenofen des Geräts gestellt und die Messung nach Erreichen der Anfangstemperatur (-90 °C) gestartet. Die Proben werden drei- bis fünfmal vermessen.

Auswertung:

Für die Auswertung wird der letzte Heizschritt (Messprogramm, Punkt 7) herangezogen. Glasübergänge sind im Thermogramm als endotherme, stufenförmige Änderung der spezifischen Wärmekapazität der Probe zu erkennen. Zur Kontrolle wurde in Einzelfällen auf die erste Ableitung des Wärmestroms zurückgegriffen. Hier werden Glasübergänge als Peaks erkennbar. Die Glasübergangstemperatur (T_g) wird als die Temperatur bestimmt, bei der die Hälfte der Änderung der spezifischen Wärmekapazität erreicht ist ($1/2\ \Delta c_p$).

3.3.3 Glasübergangstemperatur der Extrudate

Hyper-DSC

Die Glasübergangstemperatur der Extrudate wurde mittels DLDK untersucht.

Gerät:

DSC Pyris 1, Software: Pyris Thermal Analysis System, Version 3.72, Perkin-Elmer, D-Überlingen; Probentiegel: 50 µl geschlitzt, Typ BO14-3019, Perkin-Elmer, D-Überlingen

Messprogramme:

1. Kühlen der Probe von Raumtemperatur bis -60 °C
2. Temperatur für 5 min bei -60 °C halten
3. Heizen -60 °C bis 250 °C; Heizraten: a. 50 K/min; b. 100 K/min; c. 200 K/min

Durchführung:

5-7 mg der zu untersuchenden Pellets werden in den Tiegel eingewogen, mit einem Deckel versehen und mit einer Presse verschlossen. Die so vorbereitete Probe wird in den Probenofen des Geräts überführt und die Messung nach Erreichen der Anfangstemperatur (-60 °C) gestartet. Je Probe werden pro Heizrate drei Messungen durchgeführt.

Auswertung:

Analog zu 3.3.1 werden die Glasübergangstemperaturen aus dem Wärmestromdiagramm als endotherme, stufenförmige Änderung der spezifischen Wärmekapazität der Probe bestimmt. In Einzelfällen wurde auf die erste Ableitung des Wärmestroms zurückgegriffen. Die Glasübergangstemperatur (T_g) wird als die Temperatur bestimmt, bei der die Hälfte der Änderung der spezifischen Wärmekapazität erreicht ist (1/2 Δc_p).

3.3.4 Thermogravimetrie

Gerät 1:

HB 43 Halogen Moisture Analyzer, Mettler Toledo, D-Gießen

HB 43 Messprogramm (Wassergehalt der Extrudate direkt nach Extrusion):

Schnelltrocknung bei 80 °C, d.h. Überschreitung der Solltemperatur für 3 min um 40 %, anschließend Trocknung bei Sollwert. Abschaltkriterium 3; Automatische Beendung der Messung bei $\Delta g/\Delta t < 0{,}02$ mg/s

Durchführung:

Die hergestellten Pellets werden direkt nach Verlassen des Micropelletizers aufgefangen (vgl. Kapitel 3.2), 4-6 g in die Trocknungsschale der Waage eingewogen und das Messprogramm gestartet. Angegeben ist der Feuchtegehalt in %.

Gerät 2:

Thermogravimetric Analyzer TGA 7, Software: Pyris Thermal Analysis System, Version 3.72, Perkin Elmer, D-Überlingen

Messprogramm 1 (Prüfung auf Zersetzung und Wassergehalt der Reinsubstanzen)

1. Temperatur für 1 min bei 60 °C halten
2. Heizen von 60 °C auf 250 °C, Heizrate 10 °C/min

Messprogramm 2 (Restwassergehalt der Extrudate nach Lagerung bei 25 °C, rH 65 %)

1. Temperatur 1 min bei 60 °C halten
2. Heizen von 60 °C auf 130 °C, Heizrate 10 °C/min
3. Temperatur für 90 min bei 130 °C halten

Durchführung:

Vor Messbeginn wird der Platintiegel ausgeglüht, nach Abkühlung in die Waagenhalterung eingehängt und die Waage tariert. Anschließend werden 5-10 mg Reinsubstanz bzw. Pellets in den Tiegel gefüllt und die Messung gestartet.

Auswertung:

Registriert wird die Veränderung der Masse in Abhängigkeit von der Zeit und der Temperatur.

Messprogramm 1:

Zur Bestimmung der Zersetzungstemperatur wird bei wasserhaltigen Substanzen im differentiellen Masse-Temperatur-Diagramm (mg/min gegen °C) das Maximum nach der ersten Stufe als Beginn der Zersetzungstemperatur ausgewertet. Bei wasserfreien Proben wird als Beginn der Zersetzungstemperatur die Onset-Temperatur des ersten Masseverlusts gewertet. Zur Bestimmung des Wassergehalts der Reinsubstanzen wird die Massendifferenz vom Beginn der Messung bis zu dem eben genannten Maximum bestimmt.

Messprogramm 2:

Zur Bestimmung des Restfeuchtegehalts wird die Differenz der Anfangs- und Endmasse im Masse-Zeit-Diagramm errechnet.

3.3.5 Viskosimetrische Untersuchungen der Polysaccharidlösungen

Gerät:

Rotationsviskosimeter Haake RheoStress 1, Software: RheoWin 3.61.00, Thermo Fisher Scientific Inc., US-Waltham, Massachusetts.

Messsensor:

Doppelspalt Zylinder-Becher-Einrichtung, Rotor DG 43 DIN 53544 Ti, Messbecher DG 42 RO (Doppelspalt), Gebr. Haake GmbH, D-Karlsruhe

Messprogramm:

Probenmenge: 11,5 ml, Messmodus: Controlled Rate Time Curve,

1. vollautomatisches Anfahren der Messposition,
2. Äquilibrierzeit 120 s, Messtemperatur 20 ± 1,0 °C,
3. automatischer Start des Rotors mit einer Schergeschwindigkeit von 100 s^{-1}, Messdauer: 120 s, Aufzeichnung von 100 Messpunkten.

Durchführung:

Ein Gramm des reinen Polysaccharids wird in 100 ml deionisiertem Wasser unter Rühren gelöst bzw. dispergiert (Magnetrührer 900 UpM). Von den erhaltenen Lösungen / Dispersionen werden mit Hilfe einer Vollpipette 11,5 ml in den Doppelspaltzylinder eingefüllt und die Messung gestartet. Die Lösungen werden dreimal vermessen, die 300 erhaltenen Messpunkte gemittelt und die Standardabweichung berechnet.

3.3.6 Viskosimetrische Untersuchungen der Polysaccharidschmelzen

Gerät:

Haake Minilab Rheomex CTW5, Software: Polylab Kapillarauswertung CAAPP, Ver. 4.14, Thermo Haake (International), D-Karlsruhe, OriginPro 8.1G, Originlab Corp., US-Northhampton

Verwendete Schnecken:

konisch gleich- und gegenläufige Schneckengeometrie; Durchmesser: 5/14 mm; Schneckenlänge: 109,5 mm; Abmessungen Schlitzkapillare: Höhe: 1,5 mm, Breite: 10 mm, Länge: 75 mm

Messprogramm 1 (Instantgum-AA / Instantgum Wirkstoff Mischungen):

Messmethode: „Cap-Messung“; Modus: vollautomatisch; Temperatur 70 °C; Drehzahlrampe 10 UpM bis 150 UpM; 20 logarithmisch verteilte Drehzahlstufen; 100 s pro Stufe, 50 Messpunkte pro Stufe; Drehzahlstufen [UpM]: 10, 12, 14, 16, 18, 20, 24, 27, 31, 36, 42, 48, 55, 64, 74, 85, 98, 113, 130, 150

Messprogramm 2 (restliche Polysaccharide / Polysaccharid Wirkstoff Mischungen):

Messmethode: „Cap-Messung“; Modus: vollautomatisch; Temperatur 90 °C; Drehzahlrampe 10 UpM bis 150 UpM; 20 logarithmisch verteilte Drehzahlstufen; 100 s pro Stufe; 50 Messpunkte pro Stufe; Drehzahlstufen [UpM]: 10, 12, 14, 16, 18, 20, 24, 27, 31, 36, 42, 48, 55, 65, 75, 85, 100, 115, 130, 150

Durchführung:

Es werden 6-8 g Mischung hergestellt und innerhalb von 5-6 min (10-18 UpM) über einen Trichter in den Extruder eingefüllt (max. Füllvolumen Extruder: 7 cm^3). Da die angebaute Stopfvorrichtung nicht geeignet ist, klebrige und festere Pulvermassen in den Extruder zu befördern, wurde das Pulver manuell mit einem Stößel in den Extruder gedrückt. Nachdem das gesamte Pulver in den Extruder gefüllt ist, wird der Extruder mit der dafür vorgesehenen pneumatischen Stempelvorrichtung verschlossen. Die eingefüllte Menge des Pulvers (ideal sind 8 g) ist abhängig von der Dichte des Materials und damit vom Füllgrad der Messkapillare und der Motorauslastung. Die Kapillare wird als vollständig befüllt betrachtet, wenn sowohl am Einlauf- als auch am Auslaufdrucksensor der Kapillare ein Druck > 1 bar registriert und damit ein geschlossener Kreislauf des zu untersuchenden Materials als gegeben angenommen werden kann. Die vollständige Füllung der Kapillare ist in der Regel ab einer Drehzahl von 24 UpM bzw. einer scheinbaren Schergeschwindigkeit von ca. 83 s^{-1} erreicht, so dass die errechnete scheinbare Viskosität des Materials von diesem Punkt an ausgewertet wurde. Nachdem die erforderliche Probenmenge in Testläufen ermittelt wurde, werden je untersuchter Mischung drei Einzelmessungen durchgeführt. Sämtliche Mischungen werden mit gleichläufiger Schneckenkonfiguration untersucht. Die reinen Polysaccharide, sowie exemplarisch Maisstärke-Wirkstoffmischungen, werden ebenfalls mit gegenläufiger Schneckenkonfiguration vermessen.

Auswertung:

Die scheinbare Viskosität wird automatisch von der Software aus der mittleren Druckdifferenz je Drehzahlstufe und dem mittleren theoretischen Volumenstrom errechnet. Die drei Einzelmessungen wurden mit Hilfe der Software (OriginPro 8.1G) im Bereich von 24 UpM bis 150 UpM (≈ 83 s^{-1} bis 533 s^{-1}) gemittelt. Methode: Durchschnitt; Anzahl Punkte: 13. Zum Vergleich der Viskosität wird der gemittelte scheinbare Viskositätswert inkl. Standardabweichung bei 31 UpM (≈ 100 s^{-1}) tabelliert (s. Kapitel 6.2). Für einen relativen Vergleich der Fließeigenschaften wurden die mittleren Viskositätsfunktionen, die mit der gegenläufigen Schneckenkonfiguration bestimmt wurden, nach Ostwald-de-Waele modelliert und der Konsistenzwert sowie der Fließfähigkeitsindex miteinander verglichen. Um eine Aussage über die Reibungs- und Hafteigenschaften der reinen Polysaccharide machen zu können, werden die gemittelten scheinbaren Viskositäten und die sich einstellenden gemittelten Drücke bei 31 UpM (≈ 100 s^{-1}) in Abhängigkeit des Schneckendrehsinns miteinander verglichen. Der spezifisch mechanische Energieeintrag, der in das Material eingetragen wurde, wird aus dem bei 31 UpM registrierten Drehmoment und der eingesetzten Probenmasse errechnet:

$$SME = \frac{\sum_{i=1}^{n}\left(\frac{Nm}{M}\right)}{n} \qquad \text{Gl. 3-2}$$

SME – spezifische mechanischer Energieeintrag [Nm/kg]; ***M*** – eingesetzte Probenmasse [kg];
Nm – zum Zeitpunkt i registriertes Drehmoment bei 31 UpM; ***n*** **–** Anzahl Messpunkte (n = 50)

3.3.7 Dichtebestimmungen

Gerät:

Ultrapycnometer 1000T, Quantachrome, D-Odelzhausen

Messprogramm:

Druck: 16 Psi; Temperatur 20 °C; Pulse-Modus: 20 Pulse; Äquilibrierzeit: 60 s; maximale Anzahl an Einzelmessungen: 20; geforderte Standardabweichung der letzten drei Einzelmessungen für automatischen Abbruch der Messung: ≤ 0,005 %; als Messergebnis verwendet: Mittelwert der letzten drei Einzelmessungen.

Durchführung:

Eine Probenmenge von ungefähr 50-70 g wird in die große Messzelle des Pyknometers eingewogen. Je verwendeter Reinsubstanz und hergestelltem Extrudat werden jeweils zwei Messungen durchgeführt. Die Ergebnisse der letzten drei Einzelmessungen der zwei Messzyklen (n = 6) werden gemittelt und auf die dritte Nachkommastelle gerundet.

3.3.8 Porositätsmessungen

Gerät:

Pascal 140, Software Pascal 140/ 240/ 440 Ver. 1.03, Thermo Fisher Scientific Inc. US-Waltham, Massachusetts, Vertrieb: Porotec GmbH, D-Hofheim/Ts..

Durchführung:

Die mit 2-3 g Pellets befüllte Messzelle wird bei einem Druck von maximal 70 hPa mit Quecksilber bis zu einem Füllvolumen von ungefähr 450 mm³ aufgefüllt, belüftet und gewogen. Die ermittelte Masse dient zur Berechnung des Volumens $V_{Hg\ Messung}$. Durch das bekannte Quecksilbervolumen im unbefüllten Zustand $V_{Hg\ Leermessung}$ und dem Quecksilbervolumen im befüllten Zustand $V_{Hg\ Messung}$ kann mit Hilfe der Masse der Probe die Bulk-Dichte bzw. Quecksilber-Dichte der Probe bestimmt werden:

$$\rho_{Hg\ Probe} = \frac{m_{Probe}}{V_{Hg\ Leermessung} - V_{Hg\ Messung}} \qquad \textbf{Gl. 3-3}$$

$\boldsymbol{\rho}$ – Dichte [g/cm³]; $\boldsymbol{V}$ – Volumen [cm³]; $\boldsymbol{m}$ – Masse [g]

Anhand der Washburn-Gleichung (Gl. 3-4) kann der Porenradius, in den Quecksilber bei verschiedenen atmosphärischen und hydrostatischen Drücken eindringt, errechnet werden:

$$r = \frac{-2\gamma \times \cos\theta}{P} \qquad \textbf{Gl. 3-4}$$

$\boldsymbol{r}$ – Porenradius [µm]; $\boldsymbol{\gamma}$ – Oberflächenspannung [N/m]; $\boldsymbol{\theta}$ – Benetzungswinkel [°]; $\boldsymbol{P}$ – herrschender Druck [Pa]

Aufgrund seiner hohen Oberflächenspannung (ca. 480 mNm^{-1} bei 20 °C) werden sehr viele Materialien von Quecksilber kaum benetzt (Benetzungswinkel auf Glas: 141° bei 20 °C). Quecksilber kann somit bei dem angelegten Vakuum und dem gegebenen hydrostatischen Druck der Quecksilbersäule über der Probe nur in Poren eindringen,

die größer sind als ca. 58 µm. Die relative Dichte, und damit die Porosität der Probe, wird durch Division der Quecksilberdichte durch die heliumpyknometrische Dichte errechnet:

$$RD = \frac{\rho_{Hg}}{\rho_{He}} \qquad \text{Gl. 3-5}$$

$$P = 1 - RD \times 100 \qquad \text{Gl. 3-6}$$

$\boldsymbol{RD}$ – Relative Dichte; $\boldsymbol{\rho_{Hg}}$ - Quecksilberdichte [g/cm³]; $\boldsymbol{\rho_{He}}$ - heliumpyknometrische Dichte [g/cm³]; $\boldsymbol{P}$ - Porosität [%]

3.3.9 Partikelgrößenmessungen

Gerät:

Laserdiffraktometer HELOS, Software WINDOX 3.4, Sympatec GmbH, D-Clausthal-Zellerfeld

Messbedingungen:

Brennweite: 2000 mm; Auswertemethode: HRLD (beruhend auf Fraunhofer-Berechnung); Dispergiermethode: Gradis

Durchführung:

Es werden ca. 5 bis 10 g Produkt in die Dispergiereinheit gefüllt und vermessen. Je Pelletcharge wird eine Fünffachbestimmung durchgeführt

Auswertung:

Errechnung der Spannwerte nach Gl. 2-55 sowie der rechnerischen Oberfläche. Die rechnerische Oberfläche eines Gramms idealer Kugeln mit dem gleichen Durchmesser wie dem Median der Pelletgrößenverteilung und identischer Dichte ergibt sich nach Gleichung 3-7, die zu Gleichung 3-8 zusammengefasst werden kann:

$$A_{rechn} = \left(\underbrace{\pi \cdot X_{50}{}^{2}}_{Oberfläche\ Kugel} \right) \Bigg/ \left(\underbrace{\frac{1}{6}\pi \cdot X_{50}{}^{3}}_{Volumen\ Kugel} \right) \times \frac{1}{\rho} \qquad \text{Gl. 3-7}$$

$$A_{rechn} = \frac{6}{X_{50}} \times \frac{1}{\rho} \qquad \text{Gl. 3-8}$$

$\boldsymbol{A_{rechn}}$ – Rechnerische Oberfläche eines Gramm Pellets [cm²/g]; $\boldsymbol{X_{50}}$ – Median der Partikelgrößenverteilung [cm]; $\boldsymbol{\rho}$ – Dichte der Pelletcharge [g/cm³]

3.3.10 Bestimmung der spezifischen Oberfläche

Gerät:

Nova 3000-Series BET, Quantachrome Corporation, D-Odelzhausen; Probenzelle: Spezialanfertigung Glasbläserei, Chemisches Institut Universität Bonn, D-Bonn

Messprogramm:

5-Punkt BET [P/P_0]: 0,1, 0,15, 0,2, 0,25, 0,3; Probenvolumen errechnet; Adsorptionsmodus; Adsorbat: Stickstoff (trocken); Thermische Ausgleichzeit vor Messbeginn: 20 min; Geforderte Zeit für Druckkonstanz: 4 min; Toleranz: 6,67 Pa.; Maximale Verweilzeit pro Messstufe: 90 min

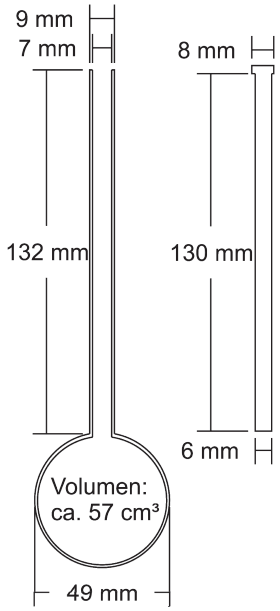


Abb. 3-8 Konstruktionszeichnung Messzelle Nova 3000 BET inkl. Messstab

Die Spezialmesszelle (Abb. 3-8) wurde konstruiert und verwendet, da ein anderes Prüfgas als Stickstoff nicht zur Verfügung stand. Mit den konventionellen Messzellen kann die vom EuAB 6, 2.9.26 [31] geforderte, minimale Gesamtprobenoberfläche von ≥ 1 m² nicht erreicht werden. Das Gerät sowie die konstruierten Messzellen, wurden mit SiO_2, nominelle Oberfläche 0,177 ± 0,004 m²/g und Al_2O_3, nominelle Oberfläche 5,22 ± 0,21 m²/g kalibriert (vgl. Kapitel 4.5.2).

Durchführung:

40-50 g Probe werden in die Spezialmesszellen eingewogen. Die Probe wird im Vakuum für 24 h an dem dafür vorgesehenen Geräteanschluss entgast. Anschließend wird die befüllte Messzelle in die Messstation des Geräts eingehängt und die Messung gestartet. Zur Errechnung des Probenvolumens wird die heliumpyknometrische Dichte (vgl. Kapitel 3.3.7) am selben Tag wie die BET Messung bestimmt und verwendet. Die evakuierte Probe taucht für 20 min in flüssigen Stickstoff, um vollständig auf -196 °C abgekühlt zu werden. Anschließend beginnt das Gerät mit dem Aufbau eines Stickstoffdrucks in der Messzelle durch Einleitung von gasförmigem, trockenem N_2. Kann der erforderliche Druck ohne weitere Einleitung von Stickstoff für mindestens 4 min mit einer Genauigkeit von ± 6,67 Pa aufrechterhalten werden, wird automatisch der nächste Druckpunkt angesteuert. Kann der Druck innerhalb von 90 min nicht in den geforderten Grenzen konstant gehalten werden, wird automatisch

auf die nächste Druckstufe umgeschaltet. Je Charge werden zwei Einzelmessungen durchgeführt. Die Messung wird in Übereinstimmung mit EuAB 6, 2.9.26 [31] als korrekt angenommen, wenn der Korrelationskoeffezient [R^2] der linearen Regression der fünf Messpunkte größer als 0,995 ist. Von den Einzelmessungen wird das arithmetische Mittel errechnet und mit Fehlerbalken dargestellt, wobei der untere Fehlerbalken den Minimal- und der obere den Maximalwert darstellt.

3.3.11 Freisetzungsuntersuchungen

Gerät:

UV-Messgerät: Perkin-Elmer Lambda 12, Firmware L12 1.31,

Software: Disslab Version 1.0, D-Überlingen; OriginPro 8.1G, Originlab Corp. US-Northhampton; Freisetzungstester: PTW S, Pharmatest, D-Hainburg, Blattrührer 50 UpM, 37 °C, Vollautomatischer Probenzug: Pumpe Ismatec Ecoline VC-MS/CA 8-6, verwendete Schläuche Ismatec Tygon LFL, ID: 2,62 mm; AD: 4,8 mm, D-Wertheim-Mondfeld

Pumpprogramm:

Je Messpunkt: 40 s ansaugen, 20 s Pause, Vermessung der Proben, 10 s zurückspülen, Pumpstufe 15.

Durchführung:

In je drei Vessel werden 900 ml Freisetzungsmedium a bzw. b gefüllt und auf 37 °C temperiert. Freisetzungsmedien:

a. 0,1N HCl,
b. Phosphatpuffer pH 6,8.

600 mg Pellets werden nach Erreichen der geforderten Temperatur in die Vessel gegeben. Die Messung wird zeitgleich gestartet. Die Freisetzung wird durchgeführt bis 100 % des Wirkstoffs freigesetzt sind (in der Regel nach 2-3 h) bzw. für einige langsamfreisetzende Chargen für maximal 24 h. Je Charge werden drei Messungen in 0,1N HCl und drei Messungen in Phosphatpuffer pH 6,8 durchgeführt. Der Probenzug erfolgt vollautomatisch bei Minute: 0, 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 90 und 120. Setzen die Pellets ihren Wirkstoff länger frei, wird von Minute 120 bis 420 in Stundenintervallen und ab Minute 420 jede zweite Stunde eine Probe gezogen, bis die Freisetzung beendet bzw. eine Freisetzungszeit von 24 h erreicht ist.

Je nach Wirkstoff werden die Küvettendicke und die Wellenlänge angepasst (siehe Tab. 3-2):

Wirkstoff	Wellenlänge [nm]	Küvettendicke [mm]
Ibuprofen	226	1,0
Paracetamol	240	0,1
Phenazon	230	0,1
Tramadol-HCl	273	1,0

Tab. 3-2 Verwendete Durchflussküvetten und Wellenlängen für die UV-spektroskopische Bestimmung der Wirkstoffe

Übersteigt die Paracetamolkonzentration 300 mg/L werden mit den verwendeten Einstellungen Absorptionen > 2 gemessen. Aus diesem Grund wurde für Pellets mit einem Paracetamolgehalt ≥ 50 % (m|m) die eingesetzte Pelletmenge auf 300 mg reduziert, damit eine reproduzierbare Detektion mittels UV-Spektroskopie möglich blieb. Für ibuprofenhaltige Pellets wurde aufgrund der extrem schlechten Löslichkeit des Wirkstoffs in 0,1N Salzsäure die eingesetzte Pelletmenge auf 200 mg bzw. 22,2 mg/L Ibuprofen reduziert.

Mathematische Modellierung:

Die Auswertung der kumulativen Freisetzungsdaten erfolgt durch eine nicht-lineare Anpassung der gemittelten Freisetzungsdaten nach Korsmeyer-Peppas, Higuchi und einer empirisch gefundenen Exponentialfunktion (s. Kapitel 4.3), sowie die grafische Darstellung als Funktion der Zeit bzw. der Wurzel der Zeit.

Schnellzerfallende bzw. -lösliche Pellets (Auflösezeit / Zerfallszeit < 15 min):

Bei Pellets, die nach 15 min mehr als 85 % des Wirkstoffs freisetzen, wird auf eine mathematische Modellierung verzichtet, da zu wenige Messpunkte (N < 5) vorhanden sind. Der Freisetzungsmechanismus basiert mit größter Wahrscheinlichkeit auf der Auflösung bzw. dem Zerfall der Matrix, die Arzneiform kann mit einer Lösung gleichgesetzt werden [32]. Die mathematischen Modelle werden alle auf den von Korsmeyer und Peppas empfohlenen Bereich von M_t/M_∞ 0-0,6 angewandt. Die nichtlineare Anpassung mit der Exponentialfunktion erfolgt über den gesamten Bereich $t = 0$ bis $t \rightarrow \infty$. Für die nicht erodierenden Extrudate, für die nach der Modellierung ein diffusionsgesteuerter Freisetzungsmechanismus angenommen werden konnte, werden die nach Higuchi ermittelten Werte für K durch die

gemessenen spezifischen Oberflächen (vgl. 3.3.10) sowie die rechnerische Oberfläche (vgl. Gl. 3-7 bzw. Gl. 3-8) dividiert. Die so errechneten Lapiduskonstanten werden für eine genauere Aussage über Einflüsse der Matrix verwendet. Für Extrudate mit verschiedenen Wirkstoffkonzentrationen wird zusätzlich die spezifische Freisetzungskonstante errechnet [112]. Exemplarisch wird für einige fast sphärische, nahezu monodisperse Maisstärke-Paracetamol-Pellets der Beitrag der Diffusion und der Relaxation zur Gesamtfreisetzung in Abhängigkeit von der Freisetzungszeit nach der von Peppas und Sahlin empfohlenen Methode [99] bestimmt und graphisch dargestellt. Zum Vergleich der Güte des Fits wird das korrigierte Bestimmtheitsmaß errechnet und bewertet (vgl. Kapitel 2.7.2).

3.3.12 Röntgendiffraktometrie

Gerät:

Philips Expert MPD Pro Röntgendiffraktometer, Philips N.V., NL-Eindhoven, Geräte-Software: DC 2.2F TDS 1.9d; Auswertesoftware: X'Pert HighScore Plus, Version 2.2c, PANalytical B.V., NL-Almelo

Messbedingungen:

1. Scan-Achse:	Gonio	*10. Art der Divergenzblende:*	Automatisch
2. Startposition [°2Th.]:	5,008	*11. Bestrahlte Länge [mm]:*	20
3. Endposition [°2Th.]:	34,979	*12. Probenlänge [mm]:*	10
4. Schrittweite [°2Th.]:	0,017	*13. Temperatur der Messung [°C]:*	25
5. Schrittzeit [s]:	29,845	*14. Anodenmaterial:*	Cu
6. Scan Modus:	Continuous	*15. Generatoreinstellung:*	35 kV, 30 mA
7. OED Betriebsart:	Scanning	*16. Goniometer Radius [mm]:*	240
8. OED Länge [°2Th.]:	2,12	*17. Abstand Focus-Div.blende [mm]:*	100
9. Offset [°2Th.]:	0,00		

Tab. 3-3 Parameter der röntgendiffraktometrischen Messungen

Durchführung:

Die Reinsubstanzen bzw. die Pellets werden möglichst dicht gepackt in die dafür vorgesehenen Standardprobenhalter eingefüllt. Dabei wird darauf geachtet, dass eine möglichst glatte Oberfläche vorhanden ist. Die Probenteller werden in das Gerät eingesetzt, die Messung vollautomatisch gestartet und die Diffraktogramme anschließend mit Hilfe der Software ausgewertet.

3.3.13 Rasterelektronenmikroskopie

Geräte:

Rasterelektronmikroskop: Hitachi S-2460 N, Hitachi Ltd., J-Tokyo; Detektor: Robinson BSE Detektor, ETP SEMRA Pty. Ltd., AUS-Sydney; Sputter. Polaron SC 7640 Sputter Coater, Quorum Technologies Ltd., UK-East Grinstead

Probenvorbereitung:

Fragmentierung: Ca. 2 g Pellets werden in einem Metallmörser mit flüssigem Stickstoff schockgefroren und mit einem Pistill zerstoßen. Die erhaltenen Bruchstücke werden fixiert.

Probenfixierung: Die Proben werden mit doppelseitigen Klebeetiketten (Zweckform GmbH, D-Holzkirchen) auf Aluminiumnieten befestigt. Anschließend wird ein Tropfen einer Ethylacetat-Leitsilbermischung an die Kanten der Etiketten gepinselt, so dass ein Kontakt zwischen Etikett und Aluminiumniete hergestellt ist.

Vergoldung: Arbeitsgas: Argon, Sputtern 25 mA, Dauer 3 x 4 min, zwischen jedem Coatingschritt wird ungefähr eine halbe Minute gewartet.

REM-Messbedingungen:

Arbeitsvakuum: $< 1 \times 10^{-5}$ mbar; Beschleunigungsspannung: 15 kV

Durchführung:

Die Proben werden in das Rasterelektronenmikroskop in den dafür vorgesehenen Probenhalter gestellt. Das Mikroskop wird auf das Arbeitsvakuum evakuiert und die Proben untersucht. Es werden je untersuchter Charge mindestens zwei Aufnahmen zwischen 30- und 1000facher Vergrößerung von dem intakten Produkt und dem Gefrierbruch angefertigt.

3.3.14 Charakterisierung der Wasseraufnahme

Gerät:

Dynamic Vapour Sorption DVS-1, Software: DVS Win 2.18 und DVS Standard Analysis Suite 4.3, Surface Measurement Systems, UK-Alperton, Middlesex

Messbedingungen:

Temperatur 25 °C; Stickstofffluss 200 ml/min

Messprogramm:

Einstellen der relativen Feuchte auf 0 % rH; Sorption: stufenweise Steigerung der relativen Feuchtigkeit um 10 % rH auf 98 % rH; Beginn der Folgestufe, wenn die

Massenänderung (∂m/∂t) kleiner 0,002 %/min ist, oder nach 360 min wenn keine Massekonstanz erreicht wurde; Desorption: stufenweise Absenkung der relativen Luftfeuchtigkeit von 98 % rH auf 0 % rH, Beginn der Folgestufe analog zur Sorption.

Durchführung:

Die Waage wird tariert, 50-60 mg Pellets werden in den dafür vorgesehenen Probenhalter eingewogen, an der Wägevorrichtung eingehängt und das Gerät verschlossen. Nach ungefähr 5 min Wartezeit, bis die Waage keine Pendelbewegungen mehr zeigt, wird die Probenmasse bei 0 % rH registriert und die Messung gestartet.

3.3.15 Bruchfestigkeit

Gerät:

Texture Analyzer TA.HDi, Software: Texture Expert Exceed 2.52 Stable Micro Systems Ltd., UK-Godalming

Messeinrichtung:

Messzelle 500 N (50 kg), Auflösung ± 0,01 N (1 g), Stempeldurchmesser: 10 mm

Messprogramm:	Verwendetes Auswertemakro
Messe Kraft in Druckrichtung	Gehe zu min. Zeit
Einfacher Test	Setze Anker
Starthöhe: 10 mm	Gehe zu max Zeit
Vor-Geschw.: 2 mm/s	Setze Anker
Test-Geschw.: 0,5 mm/s	(Berechne) Weg
Rück-Geschw.: 2 mm/s	(Zähle Peaks) Maximalkraft 20 Werte
Weg: 50 %	Gehe zu min Zeit
Auslösekraft: 0,5 N	Anker setzen
Stop: Zielwert	(Suche Änderung der Steigung)
Erkennung Bruch: Aus	Messwertverschiebung: 0.01 mm
Einstellungen: Kraft [N]	Markiere Wert (Kraft)
Weg [% Strain]	

Tab. 3-4 Messprogramm und Auswertemakro für die Bruchfestigkeitsmessungen

Durchführung:

Ein einzelnes Pellet wird mittig unter die Messeinrichtung des Texture Analyzers gelegt. Dabei wird darauf geachtet, dass zylindrische Pellets immer auf ihrer

Seitenfläche liegend vermessen werden. Der Start der Messung erfolgt automatisch. Je Charge werden 10 Pellets auf ihre Bruchfestigkeit hin untersucht.

Auswertung:

Mit Hilfe der Software wird der Radius der vermessenen Pellets, sowie der erste Peak im Kraft-Weg Diagramm als Bruchpeak bestimmt. Ist kein eindeutiger Bruchpeak erkennbar, sucht die Software automatisch den Punkt im Kraft-Weg Diagramm, an dem eine sprunghafte Änderung der Steigung erfolgt. Diese wird dann als erstes Versagen der Matrix und damit als Bruch gewertet.

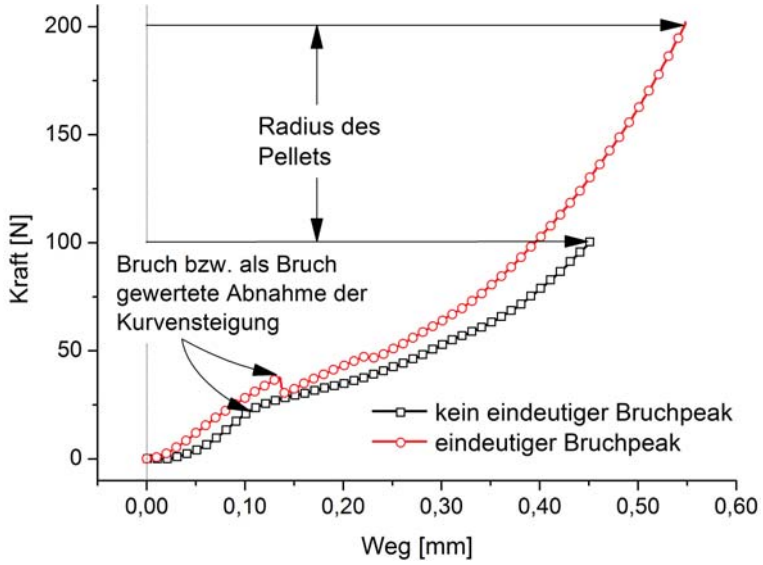


Abb. 3-9 Vergleichende Darstellung von zwei Kraft - Weg Diagrammen bei eindeutigem bzw. nicht vorhandenem Bruchpeak

Anhand des Radius und der gemessenen Bruchfestigkeit wird die Tensile Strength nach Gleichung 2-54 für jedes einzelne Pellet errechnet und die so erhaltenen zehn Einzelwerte je Charge gemittelt.

3.3.16 Auflichtmikroskopie

Gerät:

Digital-Mikroskop DigiMicro 1.3; Software: MicroCapture, Version 2.0; Drahtlose Nachrichtentechnik GmbH, D-Dietzenbach; Able Image Analyser; KeySender Version 1.0, Nilsson, P.

Durchführung:

In eine Petrischale mit 25 °C warmen Freisetzungsmedium werden genau zwölf Pellets gelegt und mit dem Digitalmikroskop vollautomatisch alle 5 min fotografiert.

Als Untergrund wird eine dunkelblaue, laminierte Pappe verwendet. Hierdurch wird ein maximaler Kontrast auf den Fotos erreicht. Die automatische Beleuchtung des Mikroskops wird deaktiviert, da sonst störende Lichtpunkte der vier Mikroskop-Dioden zu sehen sind. Die Petrischale wird seitlich mit einer handelsüblichen Schreibtischlampe beleuchtet. Um eine tageszeitunabhängige, immer gleich bleibende Beleuchtung sicherzustellen, befindet sich die gesamte Konstruktion in einem großen, geschlossenen Pappkarton.

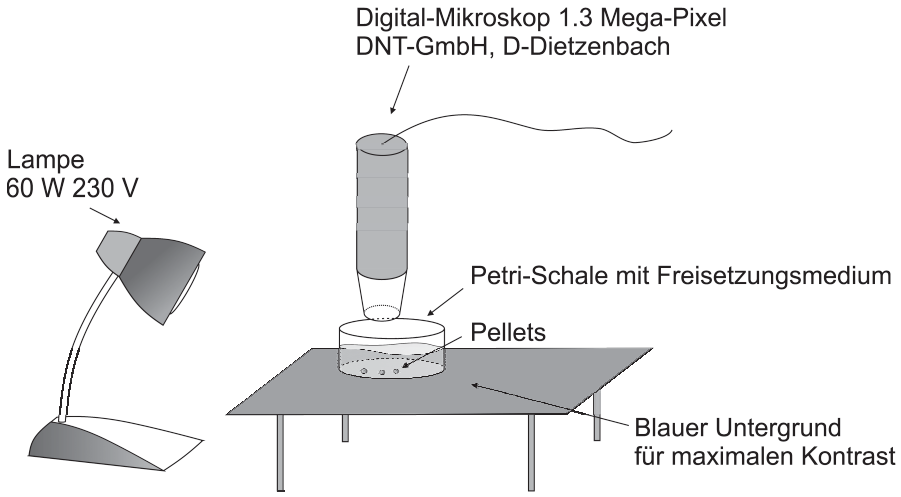


Abb. 3-10 Schematische Darstellung der Durchführung

Die erhaltenen Fotografien werden mit Hilfe der Software Able Image Analyser ausgewertet. Die Pelletfläche wird in Pixel bestimmt. Aus dieser Fläche wird der Durchmesser eines flächengleichen Kreises errechnet. Der so erhaltene Durchmesser in Pixel wird für die Berechnung der Oberfläche und des Volumens einer idealen Kugel verwendet. Die Mittelwerte der Durchmesser zum Zeitpunkt t = 0 in Pixel wird zur Vereinfachung mit dem Median der Partikelgrößenverteilung gleichgesetzt, um eine Aussage über die Veränderung in µm machen zu können:

$$\overline{D}_0 = f \times X_{50} \qquad \textbf{Gl. 3-9}$$

$\bar{D}_0$ – Mittlerer Pelletdurchmesser zum Zeitpunkt 0 [Pixel]; X_{50} – Median der Partikelgrößenverteilung [µm]; f – Umrechnungsfaktor [Pixel/µm]

3.3.17 Tablettierung der Extrudate

Geräte:

Flexitab; Pneumo-hydraulische Tablettenpresse; Roeltgen GmbH & Co. KG, D-Solingen; Stempel: biplan, Durchmesser 10 mm

Beckman 16 Ton Press, Model: P16; manuelle hydraulische Presse; Beckman, UK-Glenrothes Fife, Stempel: biplan, Durchmesser: 10 mm

Durchführung:

In die Matrize der jeweiligen Presse werden 600 mg Pellets eingefüllt und der Pressvorgang gestartet.

Pressprogramm Flexitab: 25 kN Presskraft (318 MPa Pressdruck); Druckhaltezeit 1000 ms.

Manuelle Presse: Durch Pumpen wird ein Öldruck von 40 bar (4 MPa) aufgebaut (Pumpzeit: ca. 10 bis 15 s). Da die Pumpe auf dem Pascalschen Gesetz beruht, wird der im Öl herrschende Druck in alle Raumrichtung gleich- und theoretisch verlustfrei übertragen. Bei einer druckübertragenden Kolbenfläche mit einem Durchmesser von 10 cm (≈ 0,007854 m²) und einem Öldruck von 40 bar wird eine Kraft von 31,416 kN übertragen. Diese Kraft sollte direkt am Unterstempel, dessen Fläche exakt 100mal kleiner ist als die Kolbenfläche, anliegen. Dies entspricht einem Pressdruck von ungefähr 400 MPa.

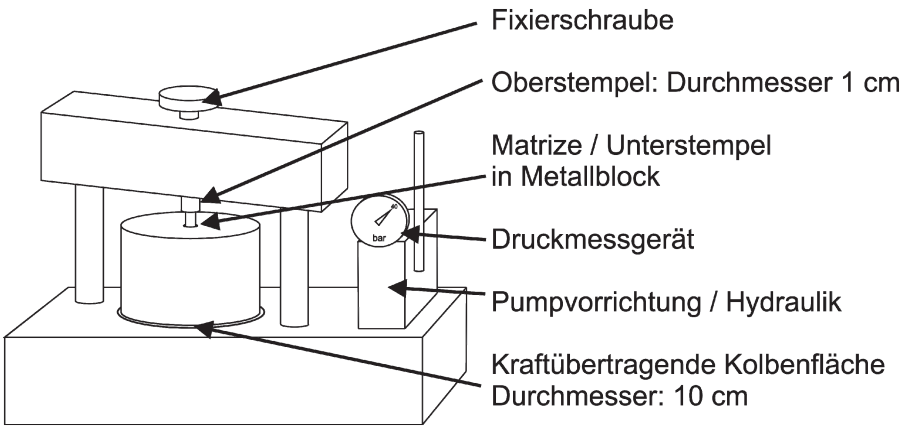


Abb. 3-11 Schematische Darstellung der Beckman P 16 hydraulischen Presse

Der Öldruck von 40 bar wird für 10 s gehalten und dann abgelassen. Insgesamt stehen die Pellets 25-30 s unter hohem Druck.

4 Ergebnisse und Diskussion

4.1 Voruntersuchungen

Ein erfolgreicher Schmelzextrusionsprozess ist ohne Vorkenntnisse über die thermischen und rheologischen Eigenschaften des Materials nur schwer empirisch zu entwickeln. Der für die Pelletproduktion verwendete gleichläufige Zweischneckenextruder ist mit 18 mm Schneckendurchmesser eines der kleinsten Modelle der Firma Leistritz. Je nach Materialeigenschaften können mit diesem Extruder geringe Durchsätze von einigen hundert g bis zu mehreren kg/h verarbeitet werden. Trotz des für einen Zweischneckenextruder sehr geringen Materialbedarfs werden durch ein empirisches „Herantasten“ an die optimalen Extrusionseinstellungen mehrere Kilogramm pro Substanz verbraucht. Gerade bei teueren Polymeren und Wirkstoffen ist dies keine ökonomische Herangehensweise. Aus diesem Grund bieten sich thermoanalytische Methoden an, um die thermische Stabilität und das zu erwartende Temperaturprofil näher einzugrenzen. Die Fließeigenschaften des Polymers bzw. der Polymer-Wirkstoff-Mischung besitzen einen großen Einfluss auf

- den Druckaufbau in einzelnen Zonen des Zweischneckenextruders (vgl. Kapitel 2.2.2),
- den Druck an der Düse (vgl. Kapitel 2.4.5) und
- die Schnittfestigkeit direkt hinter der Düse.

Die Fließeigenschaft ist eine der entscheidenden Materialeigenschaften, die für eine sinnvolle Abschätzung der wahrscheinlich benötigten Schneckendrehzahl, die Schneckenkonfiguration und realisierbare Durchsätze bekannt sein muss.

4.1.1 Thermoanalyse der Reinsubstanzen

Das thermische Verhalten der Wirkstoffe und der Polymere wurde mit Hilfe der dynamischen Leistungs-Differenzkalorimetrie und der Thermogravimetrie untersucht. Für eine erfolgreiche Schmelzextrusion sollte das Polymer idealerweise einen klaren Schmelzpunkt, oder zumindest den für eine thermoplastische Verformung notwendigen Glasübergang aufweisen. Wie bereits in Kapitel 2.3.2 ausgeführt, ist die Glasübergangstemperatur der Temperaturbereich, bei dem das Polymer die Phasentransformation vom sprödbrüchigen zum gummielastischen Zustand durchläuft.

Die Glasübergangstemperatur ist stark von dem freien Volumen im Molekülverband abhängig. Je größer dieses Volumen ist, umso leichter können sich Polymerketten umlagern und umso niedriger ist die Glasübergangstemperatur. Das Verhalten der Polysaccharide wurde in einer einfachen DSC-Messung vorab bestimmt (vgl. Kapitel 3.3.2). Die verwendeten Polysaccharide besitzen alle keine Glasübergangstemperatur unterhalb ihrer Zersetzungstemperatur. Aus diesem Grund müssen starke Weichmacher, wie zum Beispiel Wasser, eingesetzt werden. Diese vergrößern das freie Volumen. Damit wird eine thermoplastische Verformung des Materials unterhalb der Zersetzungstemperatur möglich. Die Bestimmung der Glasübergangstemperatur erfolgte mit binären Polysaccharid-Wasser-Mischungen. Die Saccharide werden hierzu in einen Mörser eingewogen, mit einer definierten Menge deionisiertem Wasser versetzt und gut durchmischt. Von dieser Polysaccharid-Wasser-Mischung werden ungefähr 10 mg in einen DSC-Tiegel 50 µl eingewogen und fest verschlossen. Das Messprogramm, das für die Messung der Reinsubstanzen entwickelt wurde, lehnte sich an DIN 61006 an. In einem ersten Heizschritt wird das befeuchtete Material erhitzt bis eine Temperatur nahe 100 °C erreicht ist. Die Zieltemperatur des ersten Heizschritts wurde so gewählt, dass keine Zersetzungsreaktionen der Substanz zu erwarten ist. Die Probe wird 10 min bei erhöhten Temperaturen gehalten. Der gespannte Wasserdampf im Tiegel und die hohen Temperaturen sollten theoretisch zu einer teilweisen Amorphisierung des Materials führen. Gerade die Stärken sollten durch diese Behandlung teilweise verkleistern. Hierbei ist jedoch zu beachten, dass, bei einer zu großen Einwaage und einem zu hohen Anteil Wasser im Tiegel, der entstehende Dampf dazu führt, dass die Tiegel sich aufblähen und platzen können. Die Wassermenge im Tiegel soll daher 3 mg nicht überschreiten. In einem zweiten Schritt wurde das erhitzte Polysaccharid schlagartig abgekühlt. Dieses schnelle Abkühlen bewirkt ein glasiges Erstarren des gummiartigen amorphen Anteils ohne eventuelle Kristallisationen. In diesem Kühlschritt kann daher auch ein Glasübergang als endothermes Ereignis sichtbar sein. In einem zweiten Aufheizschritt zeigt sich dann der Glasübergang als endothermes Signal.

Die Heiz- und Kühlraten wurden mit 50 K/min höher gewählt als in der DIN Norm gefordert (30 K/min), da

- das Messsystem in der Lage ist, reproduzierbar bei hohen Heizraten zu messen (vgl. Kapitel 4.5.1),
- eine gesteigerte Heizrate die Messsignale vergrößert und damit die Bestimmung der Glasübergangstemperatur vereinfacht,
- das schnellere Abkühlen einen größeren amorphen Anteil bedingt.

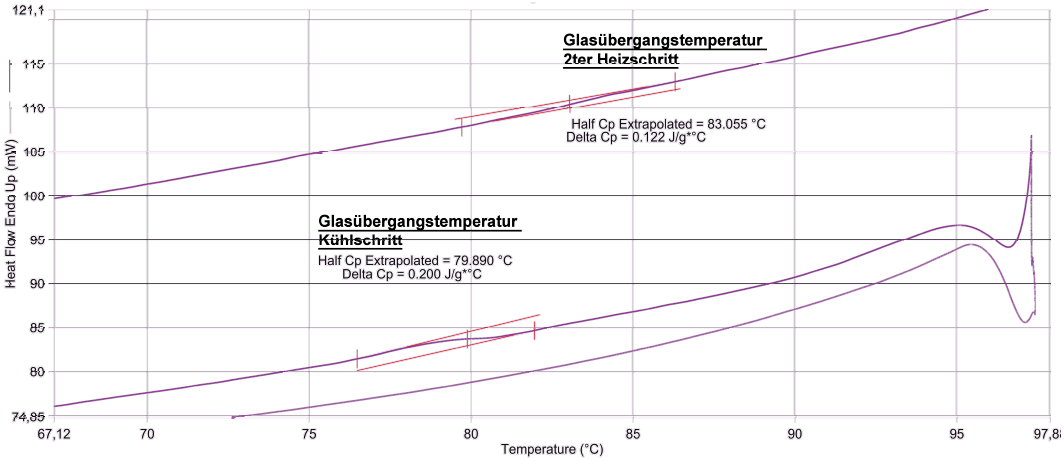


Abb. 4-1 Glasübergänge im Kühl- und Heizschritt bei einer Mischung Na-Alginat 70 % Wasser 30 %; Einwaage 9,2 mg

Wie man in Abbildung 4-1 sehen kann, sind die bestimmten Glasübergangsbereiche im Kühl- und im Heizschritt voneinander verschieden. Dabei ist die Temperatur, die im Kühlschritt bestimmt wurde, immer niedriger, als die Temperatur, die im zweiten Heizschritt ermittelt wurde. Dies ist nicht weiter verwunderlich, da die auf der Abszisse dargestellte Temperatur nicht die Temperatur der Probe, sondern die Temperatur des Messfühlers ist. Die Kühl- bzw. Heizraten sind sehr hoch (50 K/min) und führen dazu, dass die Probe die gemessene Temperatur erst später erreicht, und es damit zu einer Verschiebung kommt. Der Glasübergang ist im Kühlschritt nicht immer so eindeutig zu bestimmen wie in dem dargestellten Beispiel. Oft ist der Einschwingpeak, der sich aus dem Wechsel vom isothermalen Schritt zum Temperaturscan ergibt, sehr stark ausgeprägt. Dadurch werden Signale im Bereich von 50 °C bis 90 °C vollständig überlagert. Aus diesem Grund wurde für die Bestimmung der Glasübergangstemperatur nur der Glasübergang, der im zweiten Heizschritt bestimmt werden konnte, ausgewertet. Dieser Glasübergang war jedoch nicht immer eindeutig und erstreckte sich oft über mehrere Grad (vgl. Abb. 4-2).

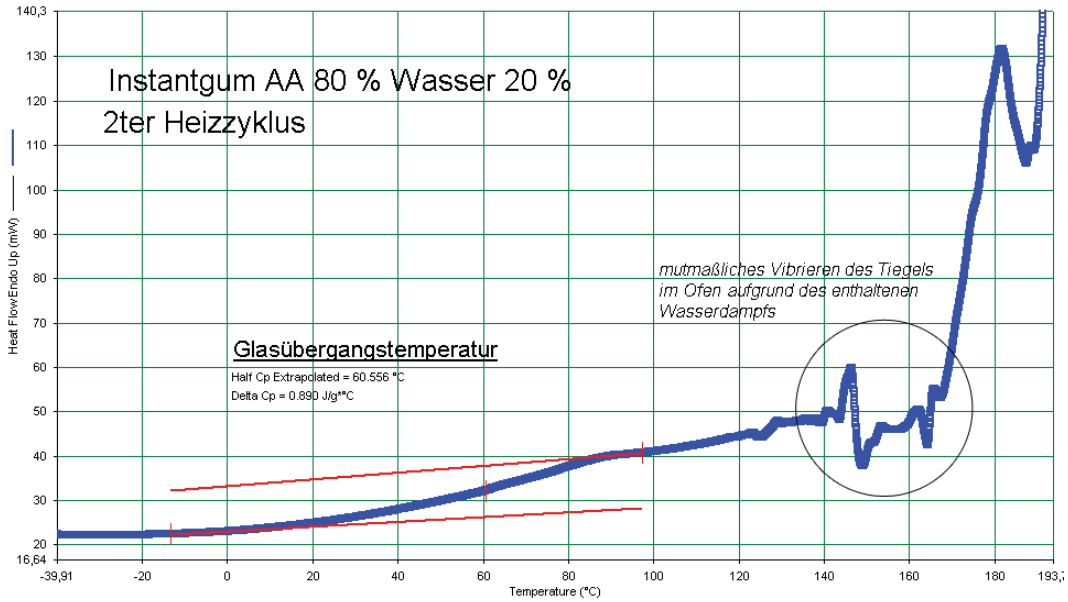


Abb. 4-2 Glasübergangstemperatur Instantgum-AA 80 % Wasser 20 %; Einwaage 15,6 mg

Dies ist nicht verwunderlich, da die vermessenen Substanzen aus Molekülen unterschiedlicher Molekularmasse aufgebaut sind. Diese besitzen alle eine unterschiedliche Glasübergangstemperatur. Des Weiteren handelt es sich um Substanzgemische aus Proteinen, Salzen und Sacchariden. Dies führt dazu, dass das Thermogramm schwer auswertbar wird, da sich die einzelnen Substanzen zu unterschiedlichen Zeiten zersetzen und verändern, und damit alle einen Einfluss auf den Verlauf der Kurve haben. Gerade bei den semikristallinen Stärken ist eine genaue Bestimmung der Glasübergangstemperatur der Stärke-Wasser-Mischung schwierig bis unmöglich. Es konnten zwar Veränderungen in der spezifischen Wärmekapazität registriert werden, diese sind aber gering und nicht immer so stark und deutlich ausgeprägt wie im Falle des amorphen Instantgum-AA (vgl. Kapitel 6.3).

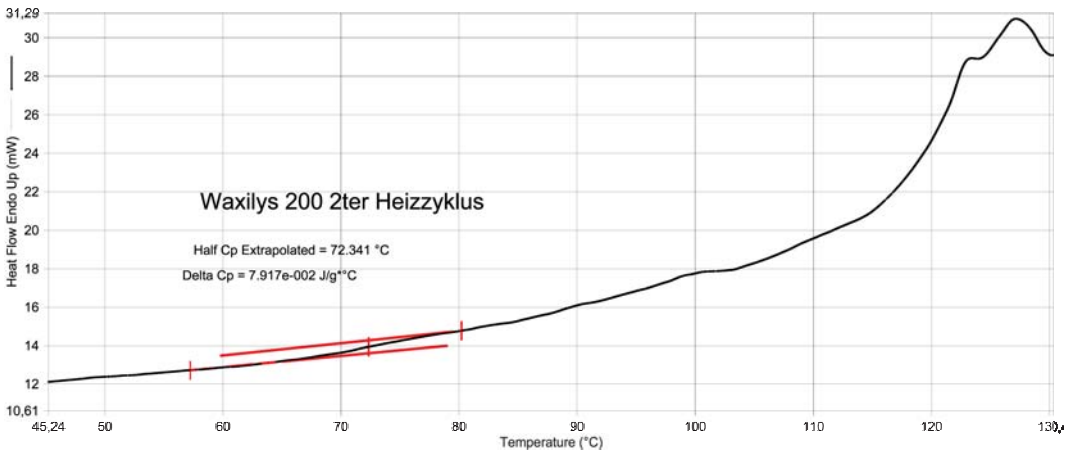


Abb. 4-3 Glasübergangstemperatur Waxilys-200 80 % Wasser 20 %; Einwaage: 10,2 mg

Alle untersuchten Polysaccharid-Wasser-Mischungen weisen bei dieser Messmethode im zweiten Heizzyklus ein thermisches Ereignis zwischen 60 und 90 °C (1/2 Δc_p) auf, das als Glasübergangstemperatur gewertet werden kann. Der Glasübergangsbereich erstreckt sich dabei oft über mehrere Grad. Im Falle des Instantgum-AA erfolgt die Erweichung von 20 °C bis 80 °C. Dies bedeutet, dass nach vollständiger Erweichung eine thermoplastische Verformung theoretisch möglich sein sollte. Durch die Bestimmung der Glasübergangstemperatur kann so die theoretische Temperaturuntergrenze ermittelt werden, die die Masse beim Passieren der Extruderdüse haben muß. Um eine ungefähre Vorstellung davon zu bekommen, wie heiß das Material maximal verarbeitet werden darf, wurde neben der Erweichungs- auch die Zersetzungstemperatur ermittelt. Hierzu wurden die Reinsubstanzen thermogravimetrisch analysiert. Zur Bestimmung der Zersetzungstemperatur wurde bei den Polysacchariden die erste Ableitung des Masse-Temperatur-Diagramms verwendet (vgl. Kapitel 3.3.4).

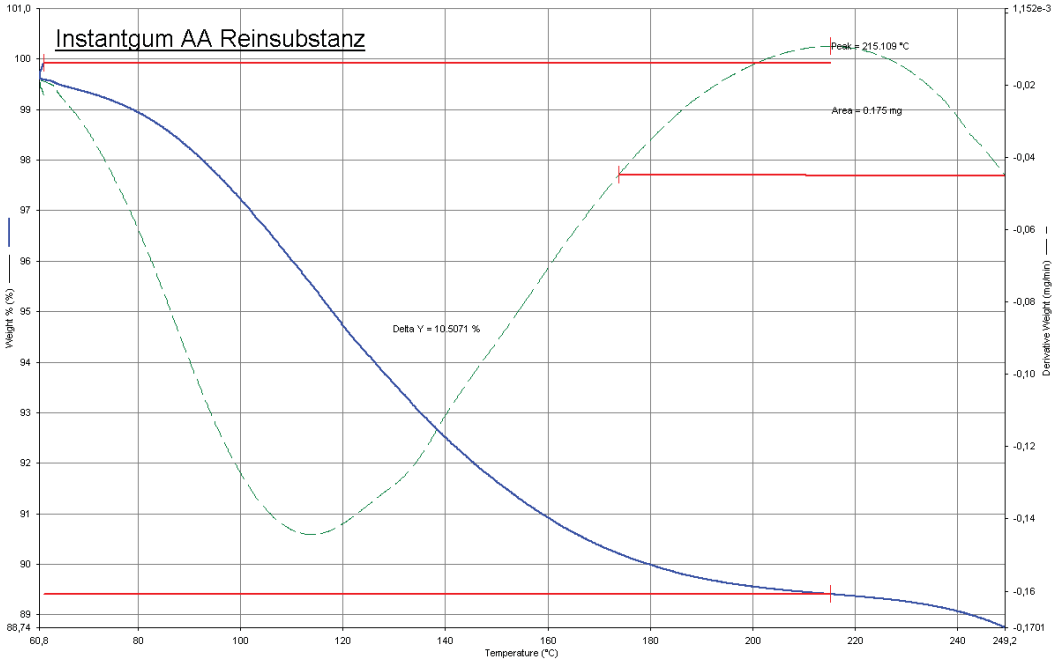


Abb. 4-4 Bestimmung der Zersetzungstemperatur aus den TGA-Thermogrammen; Instantgum-AA; durchgezogene Linie: Masseverlust in %, gestrichelte Linie: 1te Ableitung

In Tabelle 4-1 sind zum einen die Messergebnisse der DSC Messungen der Polysaccharid Wasser Mischungen tabelliert (T_G) und zum anderen die TGA-Messergebnisse der reinen Polysaccharide (Wassergehalt und Zersetzungstemperatur). Die Zersetzungstemperaturen liegen für die Polysaccharide in der Regel über 200 °C.

Die Zersetzungstemperaturen der Stärken wurden nicht genau bestimmt, da diese offensichtlich größer sind als 250 °C.

Ergebnisse DSC	Ergebnisse TGA	
T_G (1/2 Δc_p)	$T_{Zersetzung}$	Wassergehalt
[°C]	[°C]	[%]
86 [1)]	> 250	9,2
64 [1)]	> 250	14,4
85 [1)]	> 250	9,9
72 [1)]	> 250	10,2
83 [2)]	235	14,2
63 [2)]	172	12,5
61 [1)]	215	10,5

Tab. 4-1 Thermoanalyse-Ergebnisse der Polysaccharide

[1)] – Zusammensetzung binäre Mischung für DSC: Polysaccharid 80 %, Wasser 20 % (m|m);

[2)] – Zusammensetzung binäre Mischung für DSC: Polysaccharid 70 %, Wasser 30 % (m|m);

T_G (1/2 Δc_p) – Glasübergangstemperatur gemessen im 2ten Heizschritt [°C]; $T_{Zersetzung}$ – Zersetzungstemperatur [°C]

Die theoretische Breite des Temperaturprofils ergibt sich dann aus der gemessenen Glasübergangstemperatur der binären Mischung und der Zersetzungstemperatur des Polymers bzw. des eingearbeiteten Wirkstoffs. Liegen die Zersetzungstemperaturen, wie im Fall der Polysaccharide oberhalb von 100 °C, ist das Temperaturprofil durch das verdampfende Wasser limitiert. Ab der Verdampfungstemperatur poppen die Extrudate, wie von Rein beschrieben, auf [112] und das Produkt ist nicht mehr pelletierbar. Ein interessanter Ansatz wäre in diesem Fall die Extrusion der Polysaccharide mit anderen Weichmachern, wie zum Beispiel Glycerol [22]. Hierdurch ist eine heißere Schmelzextrusion möglich, die zu andersartigen Wirkstofffreisetzungen führen könnte. Die untere Grenze des Temperaturprofils ist ebenfalls veränderbar. Der Zusatz von niedermolekularen Verbindungen, wie zum Beispiel Wirkstoffen, verändert ebenfalls die Glasübergangstemperatur (vgl. Kapitel 2.3.2). Aus diesem Grund wurden ebenfalls mit zyklischer DLDK die Glasübergangstemperaturen der einzelnen Wirkstoffe bestimmt. Hier funktioniert diese Messmethode exzellent. Die erhaltenen Messergebnisse sind eindeutig und gut auswertbar. Im ersten Heizschritt ist zumeist nur der Schmelzpunkt bestimmbar. Durch das schnelle Abkühlen (50 K/min) im darauf folgenden Kühlschritt erstarrt der geschmolzene Wirkstoff glasartig. Hierdurch zeigt sich dann im zweiten Aufheizschritt die Glasübergangstemperatur.

Im Fall des Phenazon liegt diese bei -20 °C. Nachdem der glasige Wirkstoff erweichen konnte, zeigt sich bei 38 °C eine Rekristallisation und anschließend ebenfalls wieder der gleiche Schmelzpunkt bei 120 °C (vgl. Abb. 4-5).

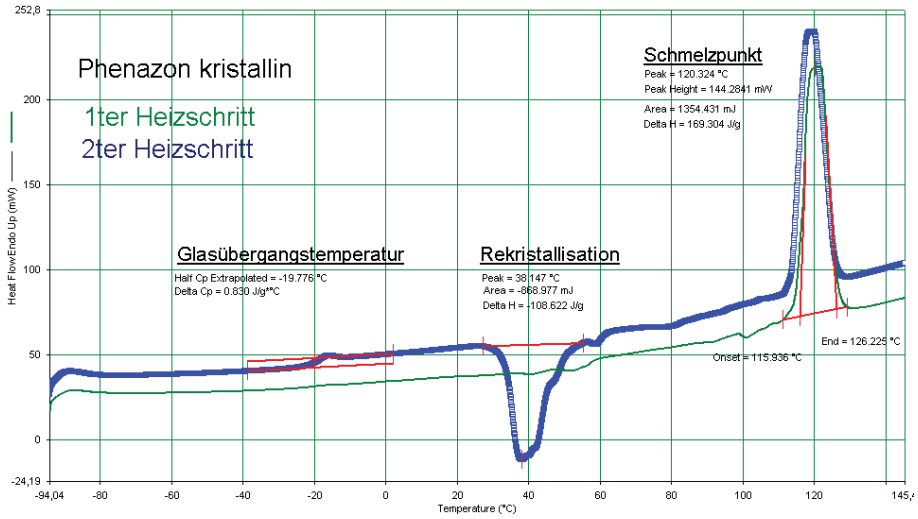


Abb. 4-5 Bestimmung des Glasübergangs von Phenazon, 1ter und 2ter Heizschritt; Einwaage 8 mg

In Tabelle 4-2 sind die gemessenen Schmelz-, Glasübergangs- und Zersetzungstemperaturen der verwendeten Wirkstoffe aufgelistet:

Wirkstoff	T_G (1/2 Δc_p) [°C]	$T_{Sch.P.}$ HS 1 [°C]	$T_{Sch.P.}$ HS 2 [°C]	$T_{Zersetzung}$ [°C]	Wasseranteil [%]
Ibuprofen	-37	88,7	n.b.	120	wasserfrei
Paracetamol	+31	168,4	177,6	186	wasserfrei
Phenazon	-20	120	120	181	wasserfrei
Tramadol-HCl	+70	192,7	n.b.	177	wasserfrei

Tab. 4-2 Thermoanalyse-Ergebnisse der Wirkstoffe

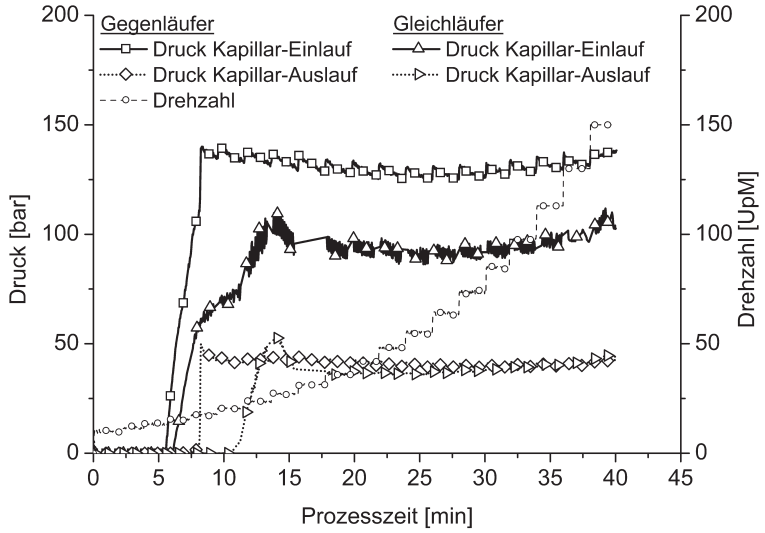
T_G (1/2 Δc_p) – Glasübergang im 2ten Heizschritt [°C]; ***$T_{Sch.P.}$ HS 1*** – Schmelzpunkt im ersten Heizschritt [°C]; ***$T_{Sch.P.}$ HS 2*** – Schmelzpunkt im zweiten Heizschritt [°C]; ***$T_{Zersetzung}$*** – Zersetzungstemperatur (TGA) [°C]; ***n.b.*** – nicht bestimmbar

Die Ergebnisse sind interessant. Zum einen bildet sich scheinbar eine polymorphe Wirkform bei Erhitzen von amorphem Paracetamol. Hervorzuheben ist hierbei, dass die Rekristallisation des Materials sehr schnell erfolgen muss. Wäre dies nicht der Fall, dürfte es in dem zweiten Heizschritt keinen Schmelzpeak geben, wie es bei Ibuprofen und Tramadol-HCl auch der Fall ist. Zum anderen müsste Tramadol-HCl nach der Gordon-Taylor-Gleichung im Vergleich mit den drei anderen Wirkstoffen, der schlechteste Weichmacher sein (vgl. Kapitel 2.3.2).

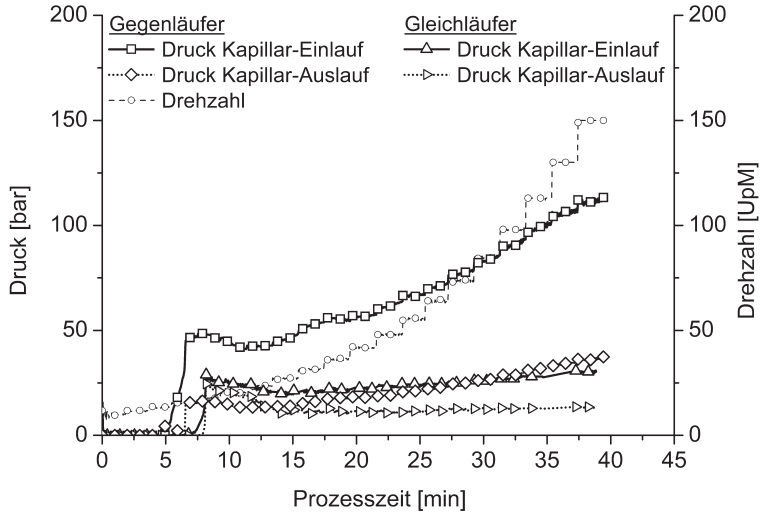
Die rheologischen Untersuchungen zeigen jedoch, dass Paracetamol ein schlechterer Weichmacher als Tramadol-HCl ist (vgl. 4.1.2). Dies kann bedeuten, dass Paracetamol spezifisch mit der Schmelze interagiert und damit einen anderen Einfluss auf die Rheologie der Schmelze besitzt. Des Weiteren ist interessant, dass die mittels TGA bestimmte Zersetzungstemperatur im Fall des Tramadol-HCl niedriger liegt, als das Maximum des mit der DLDK gemessenen Schmelzpeaks. Dies kann bedeuten, dass bereits vor dem Schmelzen erste Zersetzungsreaktionen auftreten, die von dem Schmelzpeak nicht differenzierbar sind. Daraus folgt, dass die zyklische DLDK in diesem Fall kritisch zu bewerten ist. Bei dieser Art der Amorphisierung beginnt sich das Material bereits in geringem Maße zu zersetzen. Bei der Messung der Glasübergangstemperatur der Polysaccharide sollte die Messmethode ebenfalls überdacht werden. Der entscheidende Schritt, die Amorphisierung des Materials, erfolgt offensichtlich während der zyklischen DLDK nicht vollständig. Trotz der schlagartigen Abkühlung und der vorherigen Behandlung mit Wasserdampf ist der detektierbare amorphe Anteil immer noch sehr klein. Die Messungen sollten darum eventuell dahingehend verändert werden, dass man dem Material mehr Zeit gibt, mit dem beigemischten Wasser eine gelige, amorphe Konsistenz zu bilden. Eine weitere Möglichkeit besteht darin, das Material schon vor Einfüllen in den Aluminiumtiegel mit einem geeigneten Verfahren zu amorphisieren. Bei den Stärken würde sich zum Beispiel eine Verkleisterung in einer niedrig konzentrierten Lösung anbieten, die dann auf den gewünschten Feuchtigkeitsgrad eingetrocknet wird. Es könnte ebenfalls eine Sprühtrocknung versucht werden, da dies auch zu amorphem Produkt führen kann. Es bleibt jedoch zu bedenken, dass die Glasübergangstemperatur nur einen Anhaltspunkt auf das einzustellende Temperaturprofil liefert. Erstens wird die Mischung von den Scherkräften im Extruder ganz anders beeinflusst, als es das einfache Kochen im DLDK-Tiegel vermag. Hierdurch wird die molekulare Struktur verändert und der Glasübergang gesenkt. Zweitens wird der Großteil der Energie, die zum Plastifizieren benötigt wird, nicht über die Zylindertemperatur, sondern über die Schnecken in das Material eingebracht (vgl. Kapitel 2.2.4). Das bedeutet, dass man durch die Kombination von Schneckenkonfiguration, Drehzahl und Zylindertemperatur die Masse in den Temperaturbereich bringen muss, den man vorab mittels DLDK und TGA eingegrenzt hat. Zu wissen, ab wann eine Substanz erweicht bzw. verbrennt, bedeutet jedoch noch nicht, dass man sie direkt extrudieren kann.

4.1.2 Rheologische Untersuchungen

Um die Möglichkeit der Verarbeitung der unterschiedlichen Polysaccharide im Extruder besser abzuschätzen sowie eine relative Aussage über die Materialeigenschaften und das Fließverhalten machen zu können, wurden Untersuchungen mit Hilfe des Haake Minilab Rheomex CTW 5 durchgeführt (vgl. Kapitel 3.3.5). Die Energieeinträge und die Druckverläufe in der Messkapillare in Abhängigkeit des zu untersuchenden Polymers, der Schneckendrehzahl und des Schneckendrehsinns liefern interessante Erkenntnisse über das Material und seine Extrudierbarkeit (vgl. Kapitel 2.4.5.2).



a.) Maisstärke 80 % Wasser 20 % (m\|m)



b.) Herbapekt SF 50 LV 70 % Wasser 30 % (m\|m)

Abb. 4-6 Druckverlauf in der Messkapillare des Haake Minilab CTW5 in Abhängigkeit des verwendeten Extrusionssystems und der extrudierten Mischung

In Abbildung 4-6 a.) und b.) sind beispielhaft Druckverläufe in der Messkapillare in Abhängigkeit der Drehzahl und des Extrusionssystems dargestellt. Es ist deutlich zu sehen, dass in beiden Fällen der Druckaufbau in der Kapillare bei Verwendung des Gleichläufers langsamer als beim Gegenläufer erfolgt, und der sich final ergebende Druck niedriger ist. Die Verzögerung des Druckaufbaus ist auf eine verlängerte Verweilzeit des Materials im Zylinder zurückzuführen. Der Zylinder ist stärker gefüllt, wodurch der Volumenstrom und der Enddruck in der Kapillare niedriger ausfallen. Ebenfalls auffällig ist der bei gleichläufiger Schneckenkonfiguration schwankende Druck am Kapillareinlauf. Diese Druckschwankungen sind typisch für gleichläufige Extruder und führen im Vergleich zu Gegenläufern zu schwankenden Extrusionsgeschwindigkeiten. Das rheologische Verhalten der Maisstärke-Schmelze weist eine ausgeprägte Strukturviskosität auf, da der Druck mit Steigerung der Drehzahl konstant bleibt und nicht, wie für idealviskose Fluide üblich, proportional zur Drehzahl und damit zum Volumenstrom ansteigt. Bei der Mischung eines schwach veresterten Pektin mit Wasser (Abb. 4-6 b.) kommt es insgesamt zu einem geringeren Druckaufbau. Das Fließverhalten der Mischung ist, bei Betrachtung des Drucks in Abhängigkeit der Drehzahl, nicht so stark strukturviskos wie bei der Stärkeschmelze, was bedeutet, dass die Viskosität nicht so stark mit steigender Scherbeanspruchung abfällt.

4.1.2.1 Fließverhalten der Polysaccharide

Der Einfluss der Scherbeanspruchung auf die Viskosität kann aus der Viskositätsfunktion ermittelt werden.

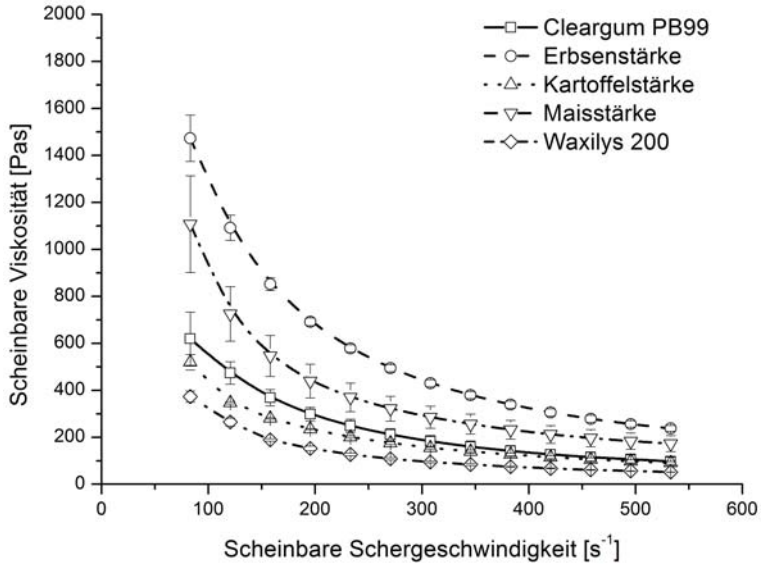


Abb. 4-7 Scheinbare Viskositäten verschiedener Stärkeschmelzen

Zusammensetzung Vormischung: 80 % Stärke + 20 % Wasser (m|m); Haake Minilab CTW5; Extrusionstemperatur 90 °C, gemessen mit gegenläufigem Schneckendrehsinn; mittlere Viskositätsfunktion (n = 3)

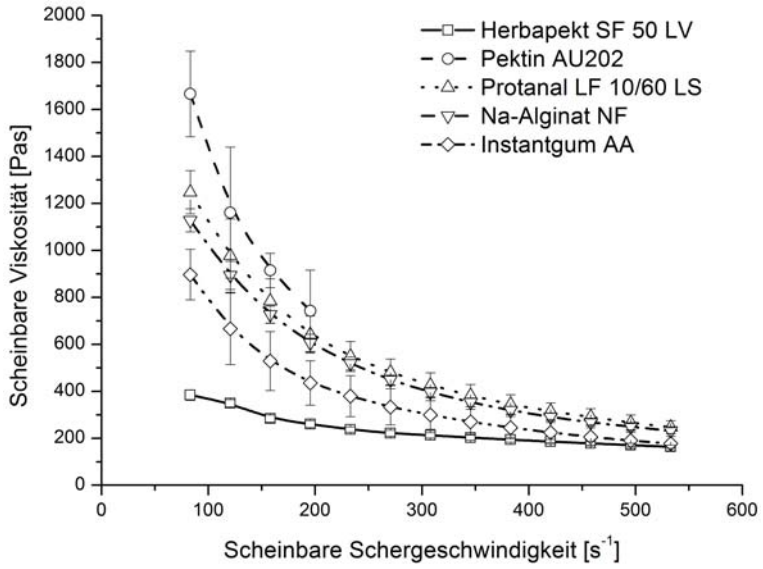


Abb. 4-8 Scheinbare Viskositäten verschiedener Polysaccharidschmelzen

Zusammensetzung Vormischung Instantgum-AA: 80 % Instantgum-AA + 20 % Wasser, Extrusionstemperatur 70 °C;
Zusammenstzung Vormischung restliche Polysaccharide: 70 % Polysaccharid + 30 % Wasser (m|m);
Extrusionstemperatur 90 °C; gemessen mit gegenläufigem Schneckendrehsinn;
Haake Minilab CTW5; mittlere Viskositätsfunktion (n = 3)

Unter der Annahme, dass der tatsächliche Volumenstrom in dem Gegenläufer dem theoretischen sehr nahe kommt, wurden die mit diesem Drehsinn gemessenen scheinbaren Viskositätsfunktionen nach Ostwald-de-Waele modelliert, um einen besseren Überblick über Konsistenz und Strukturviskosität zu erhalten (vgl. Kapitel 2.4.2).

Polysaccharidanteil		Wasseranteil	Extrusions-Temperatur	$\eta = m \times \dot{\gamma}^{(n-1)}$		
[%] (m|m)		[%] (m|m)	[°C]	m [Pas^n]	n	$R^2_{korr.}$
Cleargum PB99	80	20	90	31826	0,11	0,981
Erbsenstärke	80	20	90	77534	0,10	0,991
Kartoffelstärke	80	20	90	28445	0,09	0,998
Maisstärke	80	20	90	75965	0,03	0,999
Waxilys-200	80	20	90	39676	0,01	0,998
Herbapekt SF 50 LV	70	30	90	3184	0,53	0,994
Pektin-AU202	70	30	90	120296	0,04	0,997
Na-Alginat-NF	70	30	90	48358	0,18	0,996
Protanal LF 10/60 LS	70	30	90	32997	0,23	0,984
Instantgum-AA	80	20	70	36892	0,16	0,998

Tab. 4-3 Nach Ostwald-de-Waele modellierte Konsistenzwerte [*m*] und Fließfähigkeitsindizes [*n*] für die einzelnen Polysaccharid-Wasser Mischungen

m – Konsistenz [Pas^n]; ***n*** – Fließfähigkeitsexponent; für Modellierung verwendet: gemittelte Viskositätsfunktion von 83 1/s bis 533 1/s bzw. Pektin-AU202 83 1/s – 200 1/s (n = 3)

Wie bereits aus Abbildung 4-8 ersichtlich, zeigen die einzelnen Polysaccharide variierende Konsistenzen und eine unterschiedlich stark ausgeprägte Strukturviskosität. Die höchste Konsistenz weisen relativ zueinander das stark veresterte Pektin-AU202 sowie die Erbsen- und Maisstärkeschmelze auf. Die niedrigste Konsistenz scheint das schwach veresterte Herbapekt SF 50 LV zu besitzen. Für Pektin-AU202 konnten die Messungen nicht über den kompletten Drehzahlenbereich durchgeführt werden, da der Druck in der Messkapillare ab einer Drehzahl von 56 UpM 200 bar übersteigt und das Messsystem automatisch abschaltet, um Beschädigungen der Drucksensoren zu vermeiden. Bis auf Herbapekt SF 50 LV weisen alle Polysaccharide eine ausgesprochene Strukturviskosität auf, die sich in den niedrigen Fließfähigkeitsindizes widerspiegelt (n < 0,2). Interessant ist, dass bei dem Vergleich der Dispersions- bzw.

Lösungsviskositäten molekular ähnlicher Polysaccharide (Pektin-AU202 gegen Herbapekt SF 50 LV, Na-Alginat-NF gegen Protanal LF 10/60 LS) mit ihren Schmelzviskositäten, deutlich wird, dass die Polysaccharide, die in wässriger Lösung / Dispersion eine niedrigere Viskosität aufweisen, ebenfalls eine niedrigere Schmelzviskosität besitzen (vgl. Tab. 4-4).

Polysaccharid	Viskosität wässrige Lösung / Dispersion [mPas]	Scheinbare Viskosität Schmelze [Pas]
Herbapekt SF 50 LV	2,79 ± 0,06	359 ± 23
Pektin-AU202	18,97 ± 0,28	1375 ± 167
Protanal LF 10/60 LS	31,82 ± 0,19	952 ± 71
Na-Alginat-NF	37,92 ± 1,29	1030 ± 149

Tab. 4-4 Vergleichende Darstellung der Viskosität einer wässrigen Lösung gegen die scheinbare Viskosität der Polysaccharid-Schmelze

Wässrige Lösung / Dispersion: 1 % Polysaccharid (m|m), Bestimmung der Viskosität bei 20 °C, 100 s^{-1};
Schmelze: 70 % Polysaccharid 30 % Wasser, Bestimmung der Viskosität bei 90 °C, 31 UpM, Gegenläufer

Dies ist nicht verwunderlich, da sowohl die Viskosität der wässrigen Lösung als auch die Viskosität der Polymerschmelze direkt auf die molekulare Grundstruktur zurück zu führen sind. Aus dieser Beobachtung folgt, dass Surrogatparameter, die Aufschluss über die molekulare Struktur geben, eine mögliche Entscheidungshilfe darstellen, welches Polymer je nach Fragestellung extrudiert werden kann. Dabei gilt: Je niedriger der Surrogatparameter, wie zum Beispiel die Viskosität in wässriger Lösung, umso geringer ist die Viskosität der schmelzextrudierten Masse. Für die Stärken gilt dieser einfache Zusammenhang nicht. Hier ist bei niedrigen Konzentrationen die Dispersionsviskosität der stark quellenden Kartoffelstärke wesentlich höher, als die Dispersionsviskosität der schwächer quellenden Stärken. Das Bild dreht sich jedoch bei höheren Konzentrationen vollständig um. Bei hohen Konzentrationen ist die Viskosität der schwach quellenden Getreidestärke-Dispersionen höher als die der stark quellenden Kartoffelstärke. Dieses Ereignis ist aus der Literatur als „Cross-over Phänomen“ bekannt [5]. Steeneken vermutet, dass die Viskosität in der niedrig konzentrierten Suspension von der Volumenfraktion der gequollenen Stärkegranula und in der hochkonzentrierten Paste von der Steifheit der Stärkepartikel abhängt [133]. Da schwach quellende Granula schlechter deformiert werden können als stark quellende, kommt es ab einer gewissen Konzentration zu einem „Wechsel“ der Dispersionsviskosität. Betrachtet man die

Stärkeschmelzen als hochkonzentriertes, erhitztes Stärkegel dieser unterschiedlich festen Granula, können die Unterschiede in den Viskositäten erklärt werden.

4.1.2.2 Abschätzung der Materialeigenschaften

Stärken

Um den Einfluss des Gegendrucks und der Materialeigenschaften auf den Extrusionsprozess besser beurteilen zu können, wurden die scheinbaren Viskositäten sowie die Drücke am Kapillareinlauf bei einer Schneckendrehzahl von 31 UpM miteinander verglichen. Die alleinige Betrachtung der scheinbaren Viskosität ist irreführend, da es sich hierbei nur um die gemessene Druckdifferenz handelt, die von der Software mit zwei Konstanten verrechnet wurde (Gl. 2-48). Sie sagt somit nichts über die sich absolut in der Kapillare einstellenden Drücke aus. Eine niedrige, scheinbare Viskosität ist daher nicht gleichbedeutend mit einem niedrigen Druck in der Kapillare, sondern nur mit einer geringen Druckdifferenz, die von einer niedrigen Viskosität und / oder einem niedrigen Volumenstrom herrühren kann (Gl. 2-47).

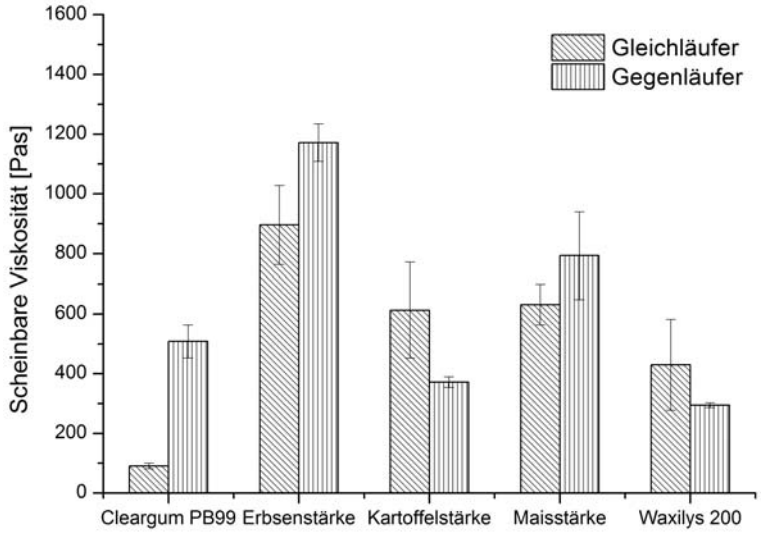


Abb. 4-9 Mittlere scheinbare Viskositäten verschiedener Stärken in Abhängigkeit der verwendeten Schnecke

Zusammensetzung Vormischung: 80 % Stärke + 20 % Wasser (m|m); Haake Minilab CTW5;
Extrusionstemperatur 90 °C; Drehzahl: 31 UpM ≈ 100 s^{-1}, (n = 3)

In Abbildung 4-9 sind die scheinbaren Viskositäten der Stärken bei 31 UpM dargestellt. Je nach Förderprinzip unterscheiden sich die Ergebnisse erheblich. Bei den Experimenten mit dem Gegenläufer wurden für Cleargum PB99, Erbsen- und Maisstärke immer größere Druckdifferenzen (= größere scheinbare Viskositäten) als bei

Experimenten mit dem Gleichläufer gemessen. Dies kann zwei Ursachen haben: entweder ist die Viskosität stärker durch den Gleichläufer als durch den Gegenläufer beeinflusst oder aber, das Material steht aus verschiedenen Gründen im Gleichläufer und fließt nur langsam unter geringerem Druckaufbau in die Kapillare.

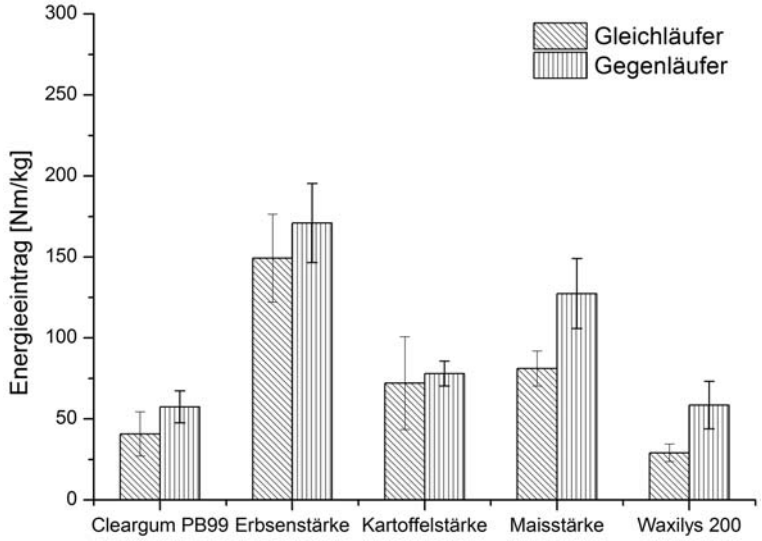


Abb. 4-10 Mittlerer Ernergieeintrag in verschiedene Stärken

Zusammensetzung Vormischung: 80 % Stärke + 20 % Wasser (m|m); Haake Minilab CTW5; Extrusionstemperatur 90 °C; Drehzahl: 31 UpM ≈ 100 s^{-1}; 3 Messungen, a 50 Messpunkte (n = 150)

In Abbildung 4-10 ist das während der Messungen registrierte Drehmoment dividiert durch die eingesetzte Probenmenge dargestellt. Dieses ist bei Verwendung der gegenläufigen Schnecken immer größer als bei den Gleichläufigen. Dies kann zum einen darauf zurückgeführt werden, dass der Extruder bei den hochviskosen Stärken gegen höhere Drücke arbeiten muss, zum anderen, dass die intensiveren Materialumlenkungen und Scherbeanspruchungen im Zwickelbereich aufgrund der anderen Schneckengeometrie (vgl. Kapitel 2.2.3) nur mit einem höheren Energieaufwand erreicht werden können. Die gegenläufigen Schnecken geben somit mehr Energie an das Material ab. Hierdurch erwärmt sich das Material stärker als beim Gleichläufer und die Viskosität wird hierdurch zusätzlich zur erhöhten Scherung weiter gesenkt. Da der Schereintrag und die Aufheizung des Materials im Gegenläufer größer sind, als bei dem Gleichläufer (vgl. Abb. 4-10), wird demnach eher ein verringerter Volumendurchsatz beim Gleichläufer die Ursache für die Unterschiede sein. Bei Kartoffelstärke und Waxilys-200 werden bei dem gleichläufigen größere Druckdifferenzen als bei dem gegenläufigen Drehsinn registriert. Die tatsächlichen

Volumenströme dieser beiden Stärken müssen also bei dem Gleichläufer im direkten Vergleich der Systeme größer sein als bei dem Gegenläufer oder sich zumindest stark ähneln. Ein größerer Volumenstrom ist unwahrscheinlich, da bei dem Gegenläufer von Zwangsförderung ausgegangen werden kann und der Durchsatz dort immer sehr nah am theoretischen Maximalwert liegt. Die niedrigere, scheinbare Viskosität des Gemischs, das mit dem Gegenläufer extrudiert wird, ist eher durch die stärkere Scherbeanspruchung (vgl. Abb. 4-10) der gegenläufigen Schnecken zu erklären, so dass das Material fließfähiger ist und geringere Drücke aufbaut. Die Betrachtung der absoluten Druckwerte am Kapillareinlauf bestätigt dies. In Abbildung 4-11 sind die gemittelten Drücke der Stärken am Kapillareinlauf dargestellt.

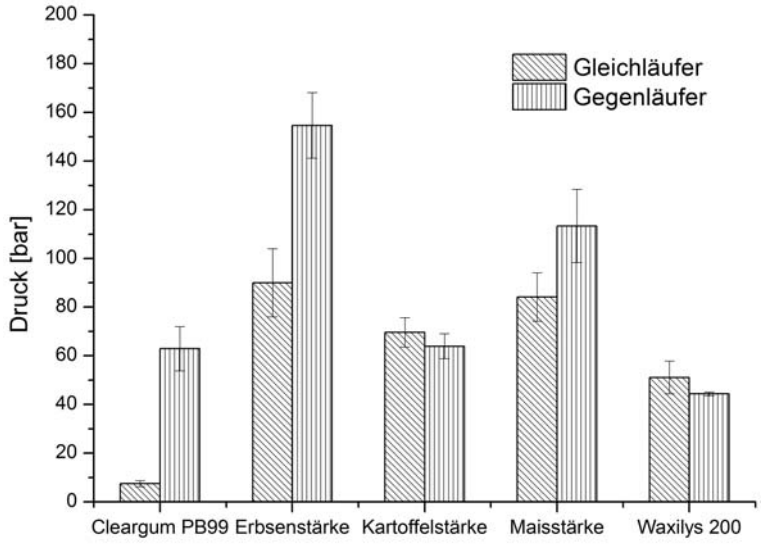


Abb. 4-11 Mittlerer Druck verschiedener Stärken am Kapillareinlauf in Abhängigkeit der verwendeten Schnecke

Zusammensetzung Vormischung: 80 % Stärke + 20 % Wasser (m|m); Haake Minilab CTW5; Extrusionstemperatur 90 °C; Drehzahl: 31 UpM ≈ 100 s^{-1}; 3 Messungen, a 50 Messpunkte (n = 150)

Wie man sehen kann, unterscheiden sich die Drücke je nach Schneckendrehsinn erheblich. Auffällig ist, dass die Drücke, die mit dem Gleichläufer erreicht wurden, 100 bar nicht überschreiten. Dies ist ein Anhaltspunkt dafür, dass bei Erbsen- und Maisstärke die wahre Viskosität des Materials so hoch ist, dass der sich aufbauende Gegendruck den Druck, den die gleichläufigen Schnecken aufbauen übersteigt, das Material somit im Extruder gestaut wird und langsamer in die Kapillare einfließt. Zu beachten ist, dass mit der gleichläufigen Schneckenkonfiguration ein recht hoher Druck aufgebaut werden kann. Dies ist ein Indiz dafür, dass das Material gut an den Schnecken anhaftet bzw. eine hohe Reibung an der Zylinderwand besitzt. Es kann somit effizient

durch Schleppströmungen nach vorne gefördert werden. Bei niedrigerer Viskosität und somit moderaten Gegendrücken um die 50 bar gelingt es mit beiden Schneckenkonfigurationen, Kartoffelstärke und Waxilys-200 gleich gut in die Kapillare zu fördern. Die Ausnahme bildet bei den untersuchten Stärken die niedermolekulare Variante Cleargum PB99. Die Viskosität dieses Materials ist niedrig und der sich aufbauende Druck liegt mit 60 bar bei den Versuchen mit dem Gegenläufer ebenfalls für Extrusionsprozesse vergleichsweise niedrig. Der große Unterschied in den scheinbaren Viskositäten lässt sich daher nicht auf zu hohe Gegendrücke, sondern auf schlechte Materialeigenschaften zurückführen. Das Material scheint für eine haft- und reibungsbasierte Extrusion eher ungeeignet. Für die Extrusion der hier untersuchten Stärken bedeutet dies, dass Erbsen-, Kartoffel-, Maisstärke und Waxilys-200 mit verschiedensten Extrusionssystemen extrudiert werden können, da von guten Haft- und Reibungseigenschaften ausgegangen werden kann. Es bedeutet aber auch, dass, wenn alle Stärken mit den gleichen Parametern extrudiert werden sollen, unterschiedliche Extrusionsgeschwindigkeiten resultieren. Dies steht in Einklang mit Beobachtungen von Kipping [59].

Stärkeart	Anteil [%] (m|m)	Wasser [%] (m|m)	Extrusionsgeschwindigkeit [cm/min]
Erbsenstärke	90	10	16,0
Kartoffelstärke	90	10	26,3
Maisstärke	90	10	12,8
Waxilys-200	90	10	25,0

Tab. 4-5 Extrusionsgeschwindigkeiten verschiedener Stärkearten; aus [59]

Extruder: Brabender Single Screw Type 811201; Temperaturprofil: Einzug: 66 °C; Zylinder: 85 °C; Düse: 98 °C; Drehzahl: 100 UpM; Schlitzdüse: Breite: 8 mm, Länge: 3 mm, Höhe: 2,5 mm

Die höhere Viskosität der Erbsen- und Maisstärke führte bei gleichen Extrusionsbedingungen für alle Stärken zu einem höheren Gegendruck und zu einer längeren Verweilzeit, die sich in einer niedrigeren Extrusionsgeschwindigkeit widerspiegelt. Ist eine gleiche Extrusionsgeschwindigkeit bzw. eine ähnliche Verweilzeit im Extruder gewünscht, sollte bei einem Zweischneckenextruder die Schneckenkonfiguration für Erbsen- und Maisstärke dahingehend verändert werden, dass mehr druckaufbauende Förderelemente im Düsenbereich verbaut werden, um den hohen Gegendruck zu überwinden. Eine andere Möglichkeit ist die Viskosität durch ein

höheres Temperaturprofil bzw. durch eine höhere Scherrate so weit zu senken, dass der Gegendruck geringer und damit eine schnellere Extrusion ermöglicht wird. Für die Extrusion von Cleargum PB99 empfiehlt sich eine Extrusion mittels Zwangsförderung. Da die Versuche zeigen, dass das Material recht glitschig ist und lange im Extruder verweilt, sollte bei einem gleichläufigen Zweischneckenextruder auf Schneckenelemente verzichtet werden, an denen sich das Material staut. Stattdessen erscheint es bei diesem Polymer sinnvoll, wesentlich mehr Förderelemente mit hohem Förderwirkungsgrad zu verbauen. Der mutmaßlich langen Verweilzeit kann auch durch eine erhöhte Drehzahl / Durchsatz begegnet werden. Diese Stärkeart scheint trotz der vielen Einstellmöglichkeiten von gleichläufigen Extrudern eher für die Extrusion mit einem Gegenläufer geeignet.

Diverse Polysaccharide

Analog zu den Stärken wurden auch andere Materialien auf ihre Extrudierbarkeit hin untersucht. Wie bei den Stärkearten war der Energieeintrag durch die gegenläufigen Schnecken in das Material wesentlich höher (vgl. Abb. 4-12).

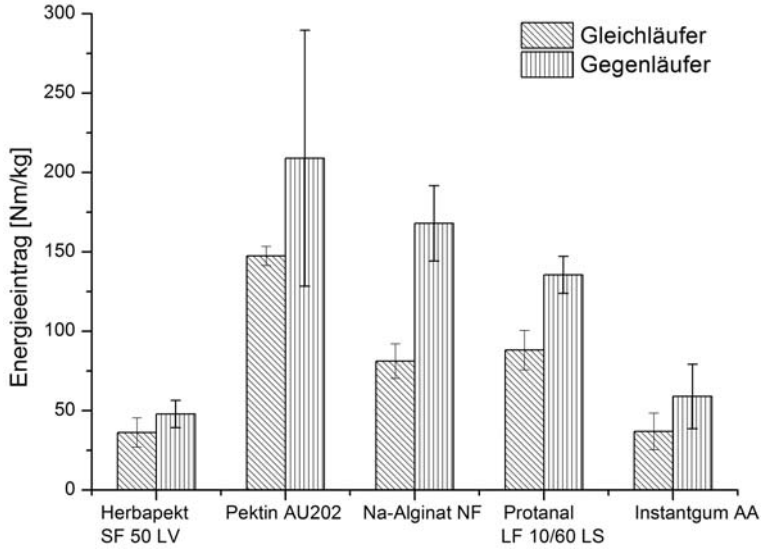


Abb. 4-12 Energieeintrag in verschiedene Polysaccharide

Zusammensetzung Vormischung: 80 % Instantgum-AA + 20 % Wasser, Extrusionstemperatur 70 °C; Zusammenstzung Vormischung restliche Polysaccharide: 70 % Polysaccharid + 30 % Wasser (m|m), Haake Minilab CTW5; Extrusionstemperatur 90 °C; Drehzahl: 31 UpM ≈ 100 s^{-1} (n = 3)

Es zeigte sich, dass im gleichläufigen Betrieb der Volumenstrom in der Kapillare nie die Größenordnungen des Gegenläufers erreicht. In Abbildung 4-13 sind die mittleren Drücke am Kapillareinlauf dargestellt. Für die Pektin-AU202-Mischung wurden bei

gegenläufiger Schneckenkonfiguration sehr hohe Drücke in der Kapillare registriert, was auf eine sehr hohe Viskosität hinweist. Wie bei Erbsen- und Maisstärke werden bei gleichläufiger Schneckenkonfiguration keine Drücke > 100 bar gemessen. Die Natrium-Alginat-Mischungen von Protanal LF 10/60 LS und Na-Alginat-NF scheinen aufgrund des hohen Drucks bei gegenläufiger Schneckenkonfiguration ebenfalls hoch viskos zu sein. Die Extrusionseigenschaften sind eher schlecht, bei gleichläufiger Schneckenkonfiguration werden nur geringe Drücke am Kapillareinlauf aufgebaut. Das niedrig veresterte Pektin Herbapekt SF 50 LV und das sprühgetrocknete arabische Gummi Instantgum-AA zeigen ein ähnliches Fließverhalten im gleichläufigen Extruder wie Cleargum PB99.

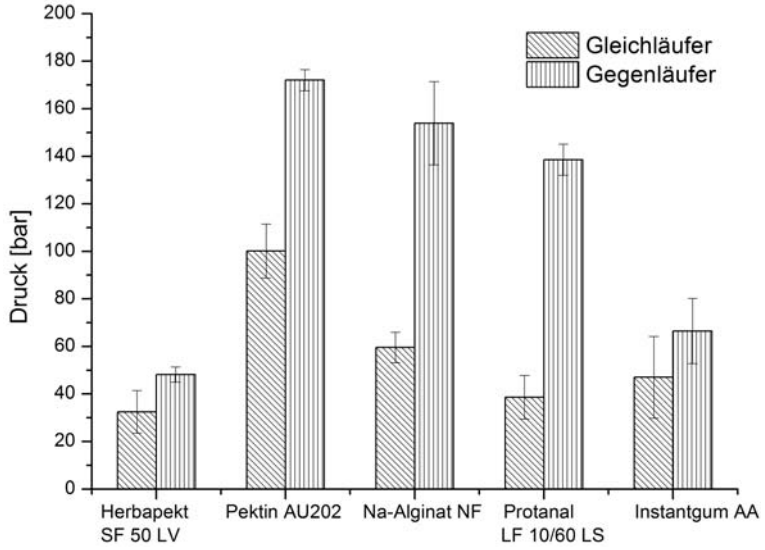


Abb. 4-13 Mittlerer Druck verschiedener Polysaccharide am Kapillareinlauf in Abhängigkeit der verwendeten Schnecke

Zusammensetzung Vormischung: 80 % Instantgum-AA + 20 % Wasser, Extrusionstemperatur 70 °C; Zusammensetzung Vormischung restliche Polysaccharide: 70 % Polysaccharid + 30 % Wasser (m|m), Haake Minilab CTW5; Extrusionstemperatur 90 °C; Drehzahl: 31 UpM ≈ 100 s^{-1}, 3 Messungen, a 50 Messpunkte (n = 150)

Für die Extrusion mit einem größeren Zweischneckenextruder lassen diese Untersuchungen daher den Schluss zu, dass die hochviskosen Alginate und Pektine idealerweise bei höheren Temperaturen extrudiert werden sollten, um die Viskosität zu senken. Den ungenügenden Materialeigenschaften und der daraus resultierenden langen Verweilzeit der Alginate im Extruder kann durch eine erhöhte Drehzahl begegnet werden. Der Zusatz von Weichmachern kann die Extrusion der hochviskosen Polysaccharide ebenfalls wesentlich erleichtern. Für die niedrigviskosen Polymerschmelzen von Instantgum-AA und Herbapekt sollte auf intensive Scherung

durch Scher- und Mischelemente und hohe Drehzahlen verzichtet werden. Für alle hier gezeigten Polysaccharide bietet sich bei Verwendung eines Gleichläufers eine Schneckenkonfiguration an, die hauptsächlich auf eine stärkere Zwangsförderung des Materials insbesondere vor Druckverbrauchern ausgelegt ist.

Einfluss der Wirkstoffe

Um den Einfluss der Wirkstoffe auf den Extrusionsprozess besser abschätzen zu können, wurden exemplarisch Mischungen von Maisstärke mit Wirkstoffen und gegenläufiger Schneckenkonfiguration untersucht (Tab. 4-6).

Maisstärke [%] (m|m)	Wirkstoff	[%] (m|m)	Wasseranteil [%] (m|m)
80	Ohne Zusatz	-	20
70	Ibuprofen	13,33	16,67
70	Paracetamol	13,33	16,67
70	Phenazon	13,33	16,67
70	Tramadol-HCl	13,33	16,67

Tab. 4-6 Verwendete Mischungen; Extrusionstemperatur 90 °C

Wie erwartet zeigte sich, dass die Wirkstoffe Weichmacher sind und die scheinbare Viskosität der Schmelze stark herabsetzen (Abb. 4-14). Betrachtet man den sich einstellenden Druck bei 31 UpM, so kann man feststellen, dass Paracetamol offensichtlich ein schlechterer Weichmacher ist, als die anderen Wirkstoffe. Nach den Ergebnissen der Thermoanalytik von Paracetamol (vgl. Kapitel 4.1.1) war dies so nicht zu erwarten. Paracetamol weist eine niedrigere Glasübergangstemperatur als zum Beispiel Tramadol auf. Nach der Gordon-Taylor-Gleichung (vgl. Kapitel 2.3.2) müsste es also ein besserer Weichmacher als dieser Wirkstoff sein. Der schwächere Weichmachereffekt kann nur darauf zurück zu führen sein, dass Paracetamol spezifisch mit der Schmelze interagiert und die Gordon-Tayler-Gleichung nicht geeignet ist, Glasübergangstemperaturen von Maisstärke-Paracetamol- Schmelzen vorherzusagen.

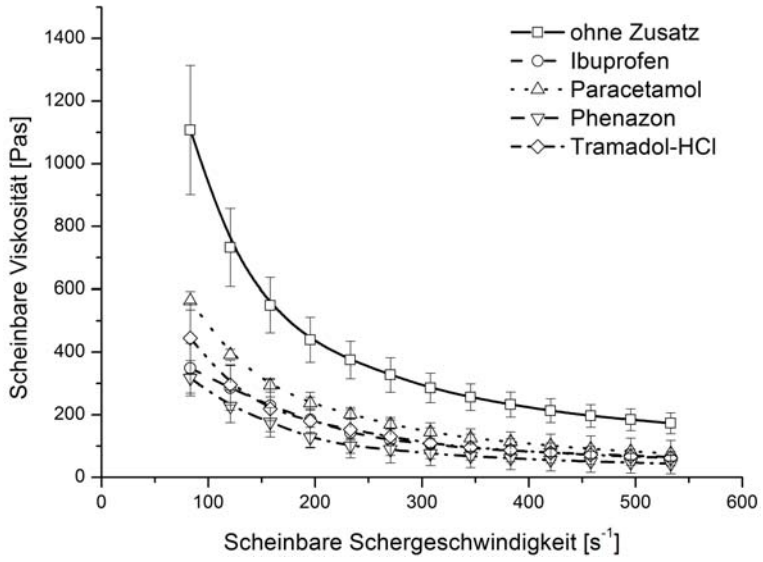


Abb. 4-14 Scheinbare Viskositäten verschiedener Maisstärke Wirkstoff Mischungen

Zusammensetzung Vormischung und Extrusionsbedingungen s. Tabelle 4-6; Haake Minilab CTW5; gegenläufige Schneckenkonfiguration; mittlere Viskositätsfunktion (n = 3)

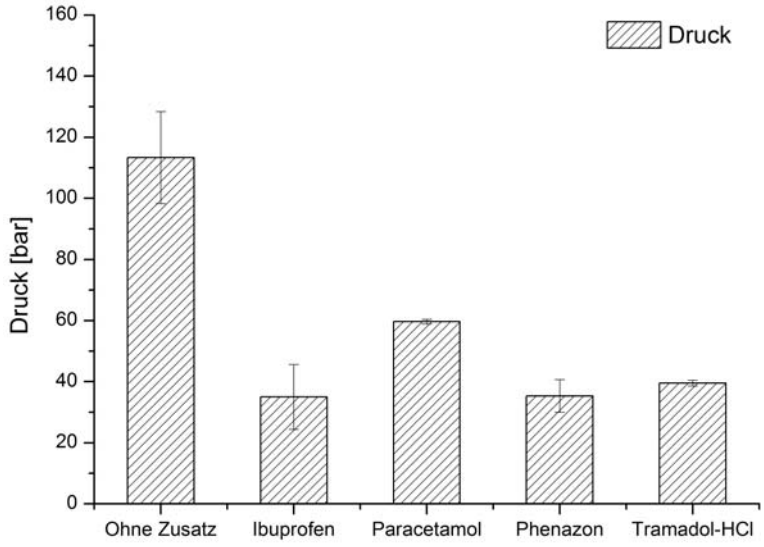


Abb. 4-15 Mittlerer Druck verschiedener Maisstärke / Wirkstoffmischungen am Kapillareinlauf

Zusammensetzung Vormischung und Extrusionsbedingungen s. Tabelle 4-6; Haake Minilab CTW5; gegenläufige Schneckenkonfiguration; Drehzahl 31 UpM (≈ 100 s^{-1}), 3 Messungen, a 50 Messpunkte (n = 150)

Wie anfangs ausführlich erläutert (vgl. Kapitel 2.4.5), sagt die scheinbare Viskosität recht wenig über die wahre Viskosität aus. Vielmehr spiegelt dieser Messwert ausschließlich Druckdifferenzen in einer Kapillare, bei nicht genau bekanntem Volumenstrom und ausschließlich abschätzbarer Scher- und Dehnbeanspruchung des Materials vor Eintritt in die Kapillare wider. Um Einflüsse von Zusätzen abzuschätzen, empfiehlt es sich, die Versuche ausschließlich im gegenläufigen Betrieb durchzuführen.

Nur hier ist es gewährleistet, dass bei gleichem Materialeinsatz der Füllgrad der Schnecken und der Volumenstrom durch die Kapillare nahezu identisch sind. Nur dann kann eine verlässliche Aussage über den Energieeintrag und über die Rheologie des Materials getroffen werden. Werden die Messungen mit der gleichläufigen Schneckenkonfiguration durchgeführt, kann es sein, dass die zu vergleichenden Materialien aufgrund unterschiedlicher Materialeigenschaften unterschiedliche Verweilzeiten besitzen und mehr oder weniger stark in die Kapillare einfließen. Die erhaltenen Daten sind somit schwer interpretierbar. Ein weiteres Problem der Viskositätsbestimmung von Polysaccharid-Wassergemischen ist, dass der Druckaufbau in der Kapillare bei der Kochextrusion nicht ausschließlich von der Viskosität, Temperatur und Scherrate abhängt, wie es in der klassischen Schmelzextrusion der Fall ist, sondern auch von der thermischen Vorgeschichte, das heißt den physikalischen und chemischen Veränderungen des Materials während der Extrusion. Verkleisterung der Stärke, eventuell entstehende Quervernetzungen, molekulare Degradation, physikalische Verschlaufungen der Moleküle sowie Verdampfung von Wasser während der Verarbeitung im Extruder verändern jeweils die Viskosität des Materials, die erreichten Drücke in der Kapillare und die scheinbaren Viskositäten. Die Wahrscheinlichkeit, dass solche Phänomene auftreten, ist, wenn man die Dauer der Experimente (40 min) bedenkt, sehr hoch. Die erhaltenen scheinbaren Viskositätsfunktionen spiegeln daher nie die tatsächliche Viskositätsfunktion wider und sollten aus diesem Grund nur für einen relativen Vergleich der einzelnen Materialien zu einander verwendet werden. Weitere Modellierungen des Extrusionsprozesses, die mit der tatsächlichen Viskositätsfunktion eventuell möglich würden, sollten aus diesem Grund nicht durchgeführt werden. Da das zu vermessende Material jedoch im Fall der Kochextrusion erst unter Scher-, Temperatur- und Druckbelastung entsteht (vgl. Kapitel 2.5), ist es schwierig, die Viskosität mit einem genaueren Verfahren zu bestimmen. Trotz aller Ungenauigkeiten ermöglichten die rheologischen Untersuchungen mit dem Haake Minilab zwar keinen absoluten, dennoch aber einen wertvollen Einblick in die Eigenschaften der Schmelze. Durch die Kenntnis der wahrscheinlichen Fließeigenschaften des Materials im Extruder lassen sich leichter sinnvolle Schneckenkonfigurationen für das Scale-Up entwickeln. Außerdem kann der sich im Extruder aufbauende Druck, gerade im Düsenbereich und damit die verwendbaren Düsendurchmesser, besser eingeschätzt werden.

4.2 Stärkeextrusion

Die Stärkeextrusion ist ein in der Lebensmitteltechnologie seit langem etabliertes Verfahren. Die Einarbeitung von Wirkstoffen in eine hochviskose Stärkeschmelze ist jedoch relativ neu [46, 59, 112, 113]. Rein führte viele der Versuche hauptsächlich mit einem sehr leistungsstarken Einschneckenextruder durch. Dieser ist jedoch im Vergleich zu einem gleichläufigen Zweischneckenextruder nicht so anpassungsfähig und besitzt eine geringere Mischleistung (vgl. Kapitel 2.1.1). Aus diesem Grund wurde im Rahmen dieser Arbeit ausschließlich mit einem leistungsfähigeren Zweischneckenextruder der Firma Leistritz Extrusionstechnik GmbH (ZSE 18 HP-PH-40D) gearbeitet. Die Schmelzextrusion verschiedener Stärken kann nur dann gelingen, wenn die Glasübergangstemperatur durch Weichmacher so weit gesenkt wird, dass diese unterhalb der Zersetzungstemperatur liegt. Dies geschieht, wie bereits ausgeführt, mit Hilfe von Wasser oder Glycerol. Nachdem die Stärke mit 10 bis 20 % (m|m) Wasser befeuchtet wurde, muss das Gemisch im Extruder über die Verkleisterungstemperatur erwärmt werden. Dies kann zum einen durch die Temperierung des Zylinders, aber auch durch die einwirkenden mechanischen Kräfte der Schnecken erfolgen.

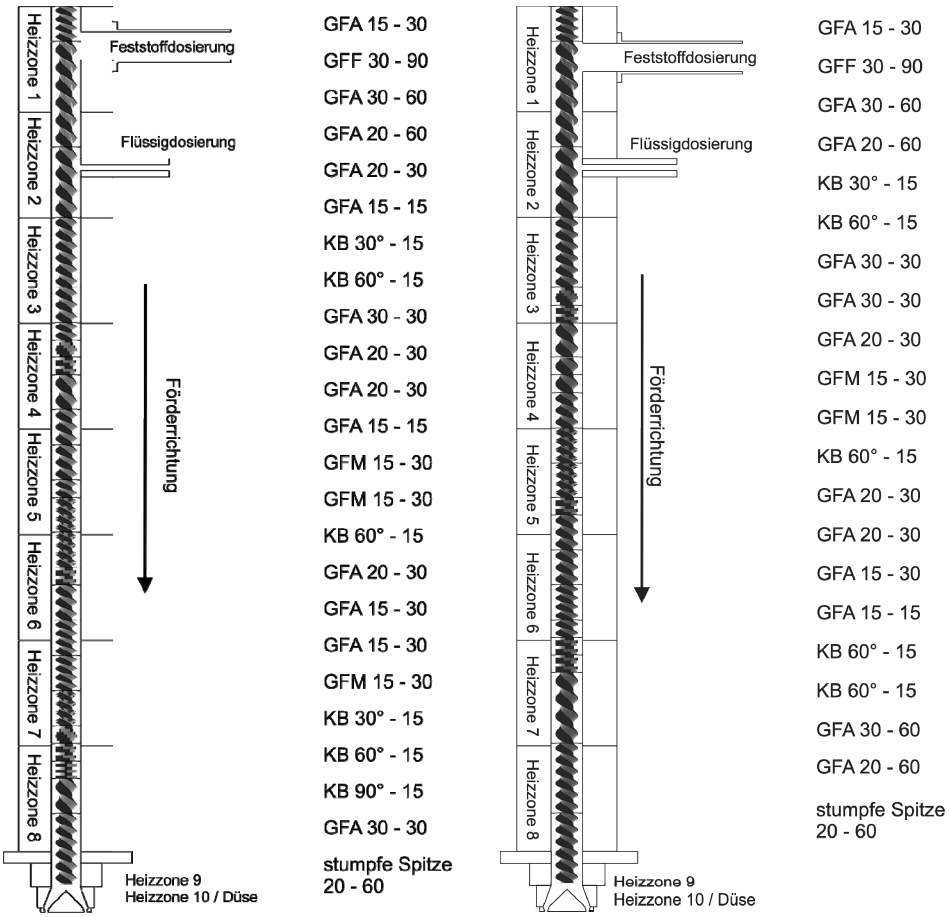
4.2.1 Einfluss der Extrusionsparameter

Da Stärkeschmelzen gute Materialeigenschaften für die Extrusion besitzen (vgl. Kapitel 4.1.2), schien es prinzipiell möglich, verschiedene Schneckenkonfigurationen und Temperaturprofile zu verwenden. Die Ausgangsmischung (Stärke-Wirkstoff) stellt ein schlecht fließfähiges Pulver dar. Es wurde daher vermutet, dass die sich daraus ergebenden Schwankungen der gravimetrischen Dosierung einen Einfluss auf die Stabilität des Extrusionsprozesses haben. Im Folgenden werden die Ergebnisse im Hinblick auf verschiedene Extrusionsparameter beschrieben. Dazu zählen:

- Einfluss der Schneckenkonfiguration,
- Einfluss der Dosierungsgenauigkeit,
- Einfluss des Temperaturprofils

4.2.1.1 Einfluss der Schneckenkonfiguration

Die sinnvolle Schneckenkonfiguration ist essentiell für einen stabilen Extrusionsprozess. Gerade bei steigenden Durchsätzen pumpen gleichläufige Doppelschneckenextruder bei nicht optimaler Schneckenauslegung das Material je nach Materialeigenschaften immer unregelmäßiger durch die Düse. Dies hat Auswirkungen auf den Druckaufbau an der Düsenplatte sowie auf die resultierenden Pellets, die dementsprechend uneinheitlicher in ihren Abmessungen werden können. In zwei Versuchsreihen wurde der Einfluss der Zylindertemperatur und der Schneckenkonfiguration auf die Extrudier- und Pelletierbarkeit einer Stärke-Wirkstoff-Mischung sowie die erhaltenen Pellets untersucht. Hierzu wurden zwei Rezepturen mit zwei Schneckenkonfigurationen und vier Temperaturprofilen extrudiert.



a.) Alginat – Schnecke ***b.) Stärke Schnecke***

Abb. 4-16 Für die Stärkeextrusion verwendete Schneckenkonfigurationen

Verwendeter Extruder – ZSE 18 HP-PH-40D, Leistritz Extrusionstechnik GmbH;
GFA – Selbstreinigendes Förderelement; ***GFF*** – Schubkanten-Förderelement; ***KB*** – Knetblock;
GFM – Mischelement; Schneckenelementtyp-Steigung [mm] bzw. bei Knetblöcken Versatz [°]- Elementlänge [mm]

Wie aus Abbildung 4-16 ersichtlich, unterscheiden sich die verwendeten Konfigurationen erheblich. Die „Stärke-Schnecke“ stellt eine Standardschneckenkonfiguration der Firma Leistritz dar. Sie weist eine ausgewogene Menge an Förder-, Misch- und Knetelementen auf. Vor der Düsenplatte gibt es einen längeren Abschnitt aus Förderelementen, deren Steigung immer geringer wird. Hierdurch ist der Druckaufbau an der Düsenplatte einheitlicher. Die oben dargestellte „Alginat-Schnecke“ ist wesentlich scherintensiver. Es sind mehr Misch- und Knetelemente verbaut. Kurz vor der Düsenplatte sind in Heizzone 8 noch einmal ein Misch- und drei Knetelemente verbaut. Darunter befindet sich auch ein 90° Knetblock, der keine Fördereigenschaften besitzt und das Material somit als Druckverbraucher zurückstaut (vgl. Kapitel 2.2.2). Gerade diese Konfiguration am Ende der Schnecke führt zu Flussinstabilitäten, da das Material zunächst die Knetblöcke überwinden muss, bevor es an der Düsenplatte Druck aufbauen kann. Dennoch besitzt die „Alginat-Schnecke“ den Vorteil, dass das Material durch die vielen verbauten Mischelemente besser durchmischt wird und die Wirkstoffe feiner ins Material eingearbeitet werden. Die verwendeten Prozessparameter sind in Tabelle 4-7 zusammengefasst.

	Maisstärke [%]	Aerosil 200 [%]	Paracetamol [%]
Rezeptur 1	90	-	10
Rezeptur 2	89,5	0,5	10

Extrusionsparameter	
Feststoffdosierung:	1,8 kg/h
Flüssigdosierung:	0,4 kg/h
Schneckendrehzahl:	250 UpM
Verwendete Düsenplatte:	8 x 1,2 mm / L/D: 2,5
Schneckenkonfiguration 1	Stärke
Schneckenkonfiguration 2	Alginat

Temp.-Profil	Temperatur Heizzone [°C]									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
A	20	50	50	75	75	75	75	75	75	85
B	20	50	50	77	77	77	77	77	77	87
C	20	50	50	79	79	79	79	79	79	89
D	20	50	50	87	87	87	87	87	87	97

Tab. 4-7 Zusammensetzung der Vormischung und Extrusionsparameter

In Abbildung 4-17 sind der Druckaufbau und die Auslastung des Extruders in Abhängigkeit von der Prozesszeit dargestellt. Wie man sieht schwankt die Auslastung des Motors nicht nennenswert um 45 %, der Prozess verläuft stabil. Der Druck an der Düsenplatte ist mit 80-110 bar recht hoch, was zum einen auf die hohe Viskosität der Maisstärke (vgl. Kapitel 4.1.2) und zum anderen auf den recht hohen Durchsatz von 2,2 kg/h zurückzuführen ist.

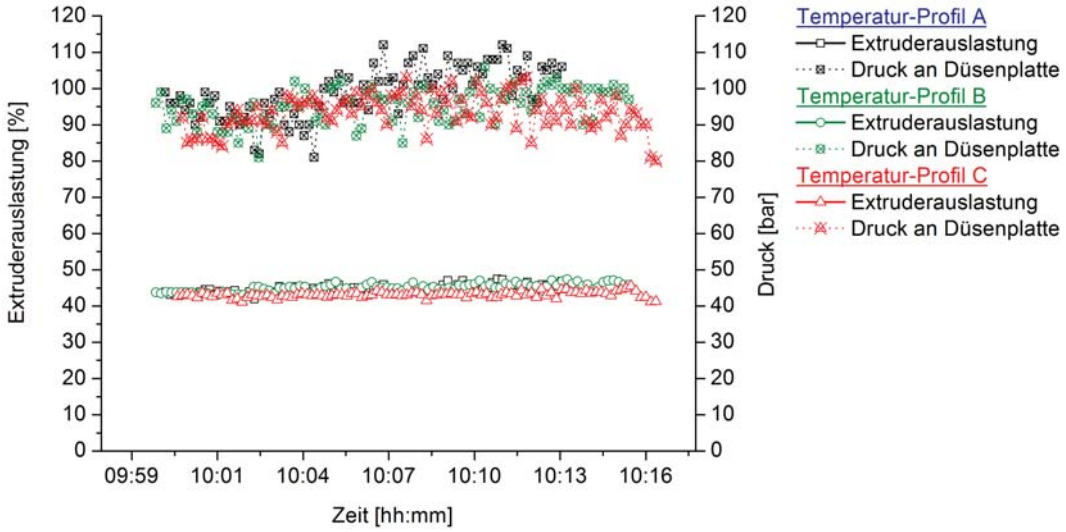


Abb. 4-17 Darstellung der Auslastung und des Druckaufbaus in Abhängigkeit von der Zeit; Rezeptur 2; verwendete Schnecke: „Stärke“

Dieses Bild verändert sich bei Verwendung der Alginatschnecke. Hier kommt es offensichtlich zu größeren Druckschwankungen an der Düsenplatte. Die Auslastung des Motors ist aber nach wie vor relativ konstant um 45 % (vgl. Abb. 4-18).

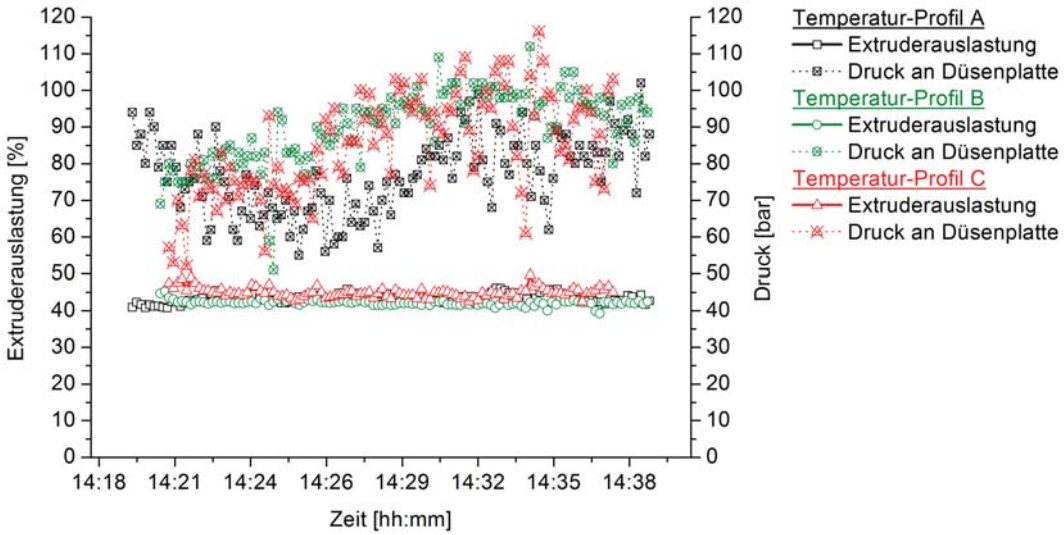


Abb. 4-18 Darstellung der Auslastung und des Druckaufbaus in Abhängigkeit von der Zeit; Rezeptur 2; verwendete Schnecke: „Alginat“

Wie aus den Tabellen 4-8 und 4-9 hervorgeht, konnten nicht alle Rezepturen mit allen Temperaturprofilen extrudiert werden:

„Stärke Schnecke“					
Temp.-Profil	Ch.-Nr.	V_{ex} [mm/min]	SME ± SD $\left[\frac{kWh}{kg}\right]$	Temp. Düsenplatte [°C]	Druck ± SD [bar]
A	120209A	≈ 1600	0,22 ± 0,01	85 ± 4	76 ± 8
B	120209B	≈ 1300	0,21 ± 0,02	87 ± 4	75 ± 10
C	120209C	≈ 1200	0,22 ± 0,01	90 ± 2	72 ± 6
D	*Masse zu klebrig, keine Pelletproduktion möglich*				
„Alginat-Schnecke“					
A	*Massedruck schwankt zu stark, Not-Stopp der Pelletproduktion*				
B	130209A	≈ 1200	0,24 ± 0,03	88 ± 3	78 ± 10
C	130209B	≈ 1200	0,26 ± 0,01	89 ± 4	66 ± 11
D	130209C*	≈ 1000	0,25 ± 0,02	96 ± 2	83 ± 26

Tab. 4-8 Mittelwerte und Standardabweichungen einiger Extrusionskenngrößen, Rezeptur 1

***** – Masse ebenfalls sehr klebrig, starke Druckschwankungen, aber wider erwartend Pelletproduktion möglich; $\boldsymbol{V_{EX}}$ – Extrusionsgeschwindigkeit vor Anflanschen des Pelletizers [mm/min]; ***SME*** – spezifisch mechanischer Energieeintrag [kWh/kg]; 20 min, 6 Messwerten pro Minute (n = 120)

„Stärke-Schnecke“					
Temp.-Profil	Ch.-Nr.	V_{ex} [mm/min]	SME ± SD $\left[\frac{kWh}{kg}\right]$	Temp. Düsenplatte [°C]	Druck ± SD [bar]
A	190209A	≈ 1200	0,25 ± 0,01	82 ± 2	99 ± 7
B	190209B	≈ 1200	0,25 ± 0,02	85 ± 2	95 ± 5
C	190209C	≈ 1300	0,24 ± 0,02	86 ± 2	93 ± 5
D	*Masse zu klebrig, keine Pelletproduktion möglich*				
„Alginat-Schnecke“					
A	250209A	≈ 1300	0,26 ± 0,01	83 ± 3	87 ± 12
B	250209B	≈ 1200	0,23 ± 0,01	85 ± 2	91 ± 9
C	250209C	≈ 1200	0,24 ± 0,01	89 ± 4	77 ± 11
D	*Masse zu klebrig, keine Pelletproduktion möglich*				

Tab. 4-9 Mittelwerte und Standardabweichungen einiger Extrusionskenngrößen, Rezeptur 2

$\boldsymbol{V_{EX}}$ – Extrusionsgeschwindigkeit vor Anflanschen des Pelletizers [mm/min]; ***SME*** – spezifisch mechanischer Energieeintrag [kWh/kg]; 20 min, 6 Messwerten pro Minute (n = 120)

Gerade bei Verwendung der Alginatschnecke wurden vom Massedrucksensor häufig Druckspitzen um die 110 bar registriert. Der Extruder verfügt über eine automatische Abschaltung. Sie soll verhindern, dass die Düsenplatte zu hohen Drücken ausgesetzt wird. Bei zu niedrigen Temperaturen und ungleichmäßigem Fließverhalten kommt es häufig zu einem Not-Stopp der Maschine, mit der Folge, dass die produzierten Pellets aufgrund der schlechten Reproduzierbarkeit nicht verwendet werden können. Entgegen den Erwartungen führt die verwendete Alginatschnecke zu keinen größeren Schwankungen in der Extrusionsgeschwindigkeit. Es scheint, als würde die Extrusion eventuell ein bisschen langsamer vonstatten gehen. Dies kann aber auch auf die Ungenauigkeit der Messung zurückzuführen sein. Für die Bestimmung der Extrusionsgeschwindigkeit wurden dreimal für 30 s die Extrudatstränge am Extruder abgerissen und vermessen. Dabei konnte nicht immer gewährleistet werden, dass die Stränge gedehnt, verwickelt und gewellt wurden. Eine perfekte Längenbestimmung war so nicht möglich. Ab Düsenplattentemperaturen über 90 °C war das Material meistens sehr gut extrudierbar und der Wirkstoff Paracetamol offensichtlich in der Matrix gelöst bzw. in den Amylose-Helizes der Maisstärke komplexiert, was man an der glasigen Erscheinung der Extrudate erkennt. Ein Schneiden direkt an der Düsenplatte ist jedoch aufgrund der Klebrigkeit der Masse nicht möglich. Eine Reduktion des Wasseranteils führt bei hohen Temperaturen (> 90 °C) nicht immer zu der gewünschten Pelletierbarkeit, da dann der Druck an der Düse wieder unerwünscht hoch wird. Die Kombination von stark gesenktem Durchsatz und verringertem Wasseranteil kann dieses Problem lösen. Für die im weiteren Verlauf besprochenen Ergebnisse wurden nur solche Pellets der Temperatur-Schneckenkonfiguration Kombinationen untersucht und besprochen, die problemlos, ohne den Pelletizer zu verkleben, produziert werden können.

4.2.1.2 Einfluss der Dosierungsgenauigkeit

Zusätzlich zur Schneckenkonfiguration spielt die Genauigkeit der Dosierung eine große Rolle während des Extrusionsprozesses. Gerade dann, wenn die gewählten Durchsätze im oberen Bereich der noch stabil zu verarbeitenden Mengen liegen, führen Schwankungen in der Dosierung automatisch zu Problemen. Variierende Auslastungen und schwankende Massedrücke sind die Folge. Diese bedingen, je nach Ausmaß, unterschiedliche Energieeinträge in das Produkt bzw. Flussraten durch die Düse bis hin zur automatischen Notabschaltung. Ein weiteres Problem der hohen Durchsätze stellt,

bei schlecht fließfähigen Ausgangsmaterialien, die Gefahr der Pulverbrückenbildung im Einfülltrichter des Extruders dar. Eine möglichst exakte Pulverzudosierung ist somit auch bei der Extrusion ein die Qualität stark beeinflussender Faktor.

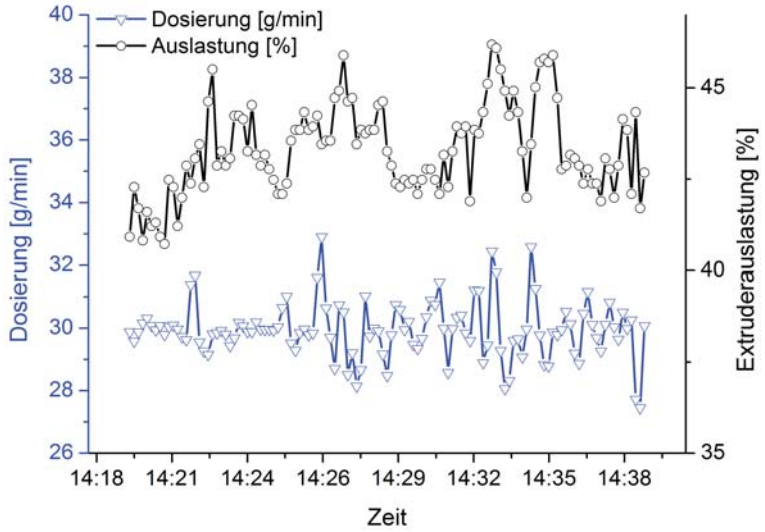


Abb. 4-19 Beispielhafte Darstellung der Dosierungsgenauigkeit in [g/min] und der daraus resultierenden Auslastung des Extruders

Verwendete Dosierung: K-Tron KPH-CL24-KT20, K-Tron International Inc. Rezeptur C, Temperaturprofil C

Da es sich bei Maisstärke-Paracetamol-Mischungen um schlecht fließfähige Ausgangsmaterialien handelt, kann davon ausgegangen werden, dass es zu größeren Dosierungsschwankungen im Laufe des Prozesses mit den anfangs genannten Problemen kommt. In Abbildung 4-19 ist exemplarisch die registrierte Motorauslastung sowie die zeitgleich von der gravimetrischen Dosierung abgegebene Pulvermenge dargestellt. Wie man sehen kann, folgt auf jede Schwankung in der Dosierung häufig auch eine stärker ausgeprägte Schwankung in der Motorauslastung. Aus diesem Grund wurde durch den Zusatz eines Fließregulierungsmittels (Aerosil 200 0,5 %) versucht, die Dosierungsgenauigkeit zu verbessern. Durch den Vergleich zu den aerosilfreien Rezepturen sollte überprüft werden, ob die verbesserte Pulverdosierung eine präzisere Prozessführung ermöglicht und in wie weit sich die veränderte Rezeptur auf die Produktqualität auswirkt. Wie man aus Tabelle 4-10 entnehmen kann führt Aerosil zu einer Verbesserung der Dosierungsgenauigkeit. Auf dem Niveau von 0,05 unterscheiden sich die Varianzen der beiden Proben signifikant.

Es wurde erwartet, dass durch den Einsatz dieses Fließregulierungsmittels die Schwankungen in der Auslastung und die Gefahr der Pulverbrückenbildung im Einfülltrichter vermindert werden.

Rezeptur	[N]	Mittelwert [g/min]	Relative SD [%]	SD [g/min]	Varianz [g²/min²]	Spannweite [g/min]
1	734	29,97	3,42	1,02	1,05	11,76
2	687	29,96	3,15	0,94	0,89	6,86

Tab. 4-10 Genauigkeit der Dosierung in Abhängigkeit der verwendeten Rezeptur

F-Wert	Numer. FG	Nenner FG	Wahrscheinl. > F
1,17631	733	686	0,03103

Tab. 4-11 Test auf Gleichheit der Varianzen

FG – Freiheitsgrade; Ohne Zusatz von Aerosil, 6 Messpunkte pro Minute (n = 734);
mit Zusatz von Aerosil, 6 Messpunkte pro Minute (n = 687);

Diese Erwartungen wurden nur zum Teil bestätigt. Die Dosierungsschwankungen sind zwar quantifizierbar (vgl. Abb. 4-19) und statistisch signifikant (vgl. Tab. 4-10), führen aber bei den hier durchgeführten Versuchen zu keiner auffälligen Veränderung in den SME-Schwankungen.

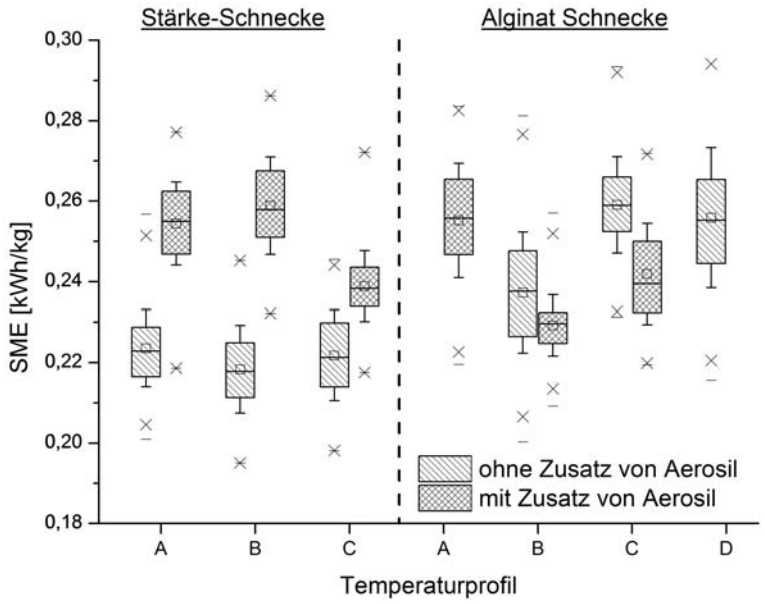


Abb. 4-20 Spezifisch mechanischer Energieeintrag in Abhängigkeit von der verwendeten Schnecke / Rezeptur und des Temperaturprofils

Box – 25 / 50 / 75 % Percentil; ***Whisker*** – Standardabweichung; ***Quadrat*** – Mittelwert; ***Kreuz*** 1 bzw. 99 % Percentil; ***Strich*** – Minimal bzw. Maximalwert; 20 min, 6 Messwerte pro Minute (n = 120)

Viel eher fällt auf, dass der Energieeintrag bei Rezepturen, die mit Aerosil 200 extrudiert wurden, immer etwas höher liegt als ohne Zusatz. Die Auslastung eines Extruders ist von verschiedenen Parametern abhängig: vom Füllgrad des Extruders und den Fließeigenschaften des Materials. Sie können zu unterschiedlichen Drücken in den einzelnen Zonen des Extruders führen und damit die Auslastung erhöhen, da andere Druckgradienten zu überwinden sind (vgl. Kapitel 2.2.2). Die Betrachtung einiger Messgrößen (Tab. 4-8 und 4-9), die während des Prozesses registriert wurden, macht deutlich, dass die Unterschiede im Energieeintrag sehr wahrscheinlich eine Folge der veränderten Drucksituation im Extruder sind. Eine Verbesserung wurde jedoch bei der Pulverbrückenbildung beobachtet. Gerade an Tagen mit hoher Luftfeuchtigkeit trat diese, bei Rezepturen, die Aerosil 200 enthielten, seltener auf.

4.2.1.3 Einfluss der Temperatur

Wie bereits in Kapitel 2.4.5 erwähnt, ist der Druck in einem Extruder hauptsächlich von zwei Größen abhängig: vom Volumenstrom und der Temperatur, und damit den rheologischen Eigenschaften des Materials. Die Veränderung des Drucks an der Düse bei Verwendung der Rezeptur mit Aerosil kann also von diesen beiden Größen herrühren. Betrachtet man die Temperatur an der Düsenplatte, stellt man fest, dass sie stark schwankt.

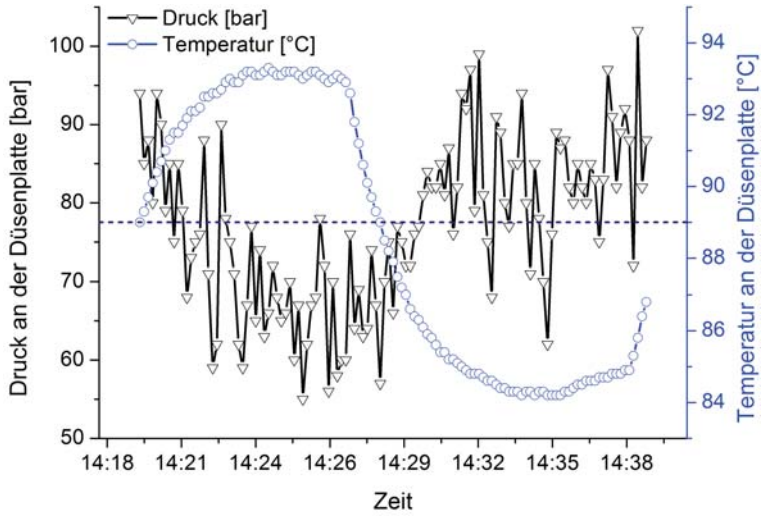
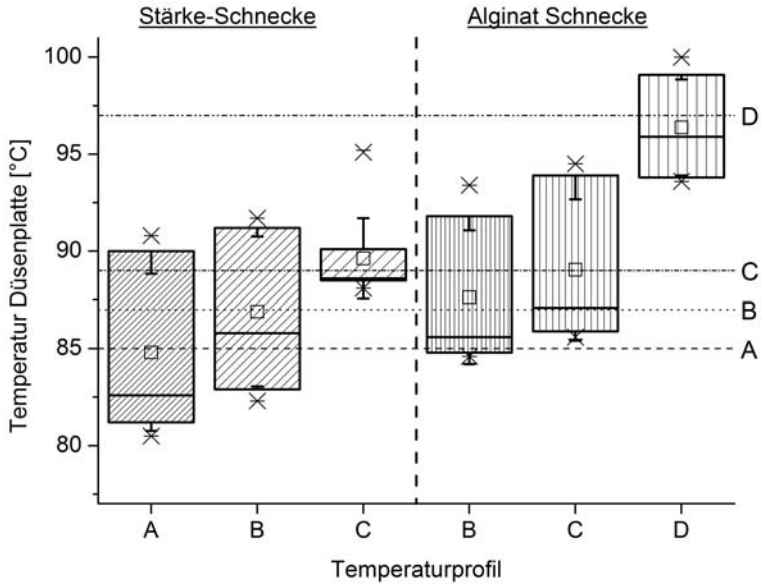


Abb. 4-21 Beispielhafte Darstellung der Düsentemperatur und des Materialdrucks an der Düsenplatte

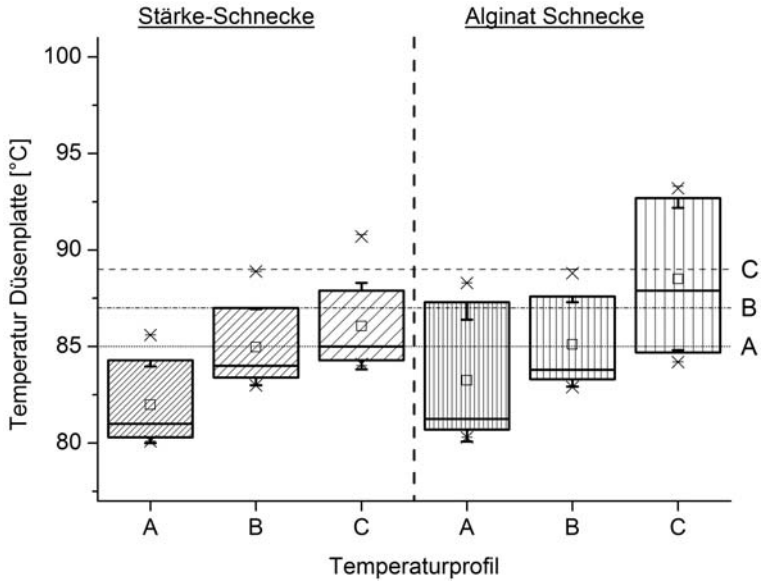
Rezeptur 2, Temperaturprofil C; gestrichelte Linie entspricht Solltemperatur

In Abbildung 4-21 ist ein typischer Temperatur-Druckverlauf an der Düsenplatte dargestellt. Die Temperatur ist an der Düsenplatte in dem betrachteten

Versuchszeitraum von 20 min nicht zufällig standardnormalverteilt, sondern folgt einem eindeutigen Schwingungsmuster. Dies hat mehrere Ursachen. Zum einen verfügt die Düsenplatte über keine aktive Kühlung, sondern wird ausschließlich passiv über die Umgebungsluft gekühlt (vgl. Kapitel 4.2.2). Überschreitet die Temperatur der Düsenplatte den Sollwert, wird das Heizband automatisch deaktiviert und die Düsenplatte kühlt langsam ab. Zum anderen sind die gewählten Durchsätze mit 2,2 kg/h für den ZSE 18 Extruder schon recht hoch. Je höher der Durchsatz und je größer damit die Reibung in der Düse wird, umso größer werden die Temperaturschwankungen. Die Temperaturschwankungen haben dann Auswirkungen auf die Viskosität des Materials und damit auf den Druckaufbau, der dann je nach Ausmaß der Schwankungen ebenfalls stark schwanken kann. In Abbildung 4-22 sind die an der Düsenplatte registrierten Temperaturen dargestellt. Wie man sehen kann, unterscheiden sich die tatsächlich eingestellten Temperaturen von den gemessenen erheblich. Des Weiteren wird offensichtlich, dass zwar der Mittelwert der Düsentemperatur in einigen Fällen mit der Solltemperatur übereinstimmt, der Median jedoch immer niedriger liegt. Wie bereits erwähnt (vgl. Abb. 4-21) ist die Temperatur an der Düsenplatte nicht standardnormalverteilt. Die hohen Mittelwerte im Vergleich zum Median haben ihre Ursache darin, dass die automatische Temperaturkontrolle die Düse wesentlich schneller und stärker überheizt, als abkühlen lässt. Darum ist die Betrachtung des Sollwerts bzw. des Mittelwerts als vermeintliche Temperatur an der Düsenplatte nicht sinnvoll. Ebenfalls wird deutlich, dass die eigentlich geplante statistische Untersuchung der einzelnen Extrusionsparameter bei diesem Versuchsaufbau, im Hinblick auf das resultierende Endprodukt, wenig Sinn macht. Die geringen Variationsmöglichkeiten und die großen Schwankungen der Temperatur an der Düsenplatte führen zu starken Überschneidungen zwischen den einzelnen Temperaturprofilen. Eine statistisch eindeutige Aussage über den Effekt der Temperatur erscheint nicht sinnvoll. Wesentlich geringere Durchsätze und eine aktiv kühlbare Düsenplatte dürften das Problem der stark schwankenden Temperaturen an der Düsenplatte lösen.



a.) Rezeptur 1



b.) Rezeptur 2

Abb. 4-22 Registrierte Temperatur an der Düsenplatte in Abhängigkeit von der verwendeten Schneckenkonfiguration, Temperaturprofil und Rezeptur

Box – 25 / 50 / 75 % Percentil; ***Whisker*** – Standardabweichung; ***Quadrat*** – Mittelwert; ***Kreuz*** 1 bzw. 99 % Percentil; ***Strich*** – Minimal bzw. Maximalwert; 20 min, 6 Messwerte pro Minute (n = 120)
Gestrichelte horizontale Linien – eingestellte Solltemperatur für die Temperaturprofile A, B, C und D

Um zu klären, warum der Druck an der Düsenplatte bei aerosilhaltigen Rezepturen höher ist, wurde der Druckaufbau an der Düsenplatte in Abhängigkeit des Medians der Düsenplattentemperatur, der Schnecke und der verwendeten Rezeptur dargestellt (vgl. Abb. 4-23). Bei Verwendung von Aerosil 200 werden, ähnlich wie bei der Verwendung

von Magnesiumstearat (vgl. Kapitel 4.2.2), höhere Drücke an der Düsenplatte registriert. Dies ist wahrscheinlich darauf zurück zu führen, dass beide Materialien die Fließfähigkeit des Pulvers vor Verkleisterung und der Stärkeschmelze nach Verkleisterung verbessern. Es kommt mehr Material pro Zeiteinheit an der Düsenplatte an, der Druck steigt. Ebenfalls ist auffällig, dass die „Alginat-Schnecke“ mit den zusätzlich eingebauten Scher- und Mischelementen zu größeren Druckschwankungen führt, als die Stärkeschnecke. Dies entspricht auch den Erwartungen. Bei falschen Durchsätzen und mangelhafter Schneckenkonfiguration kommt es in der Regel zu schwankenden Strömungs- und Druckverhältnissen an der Düsenplatte.

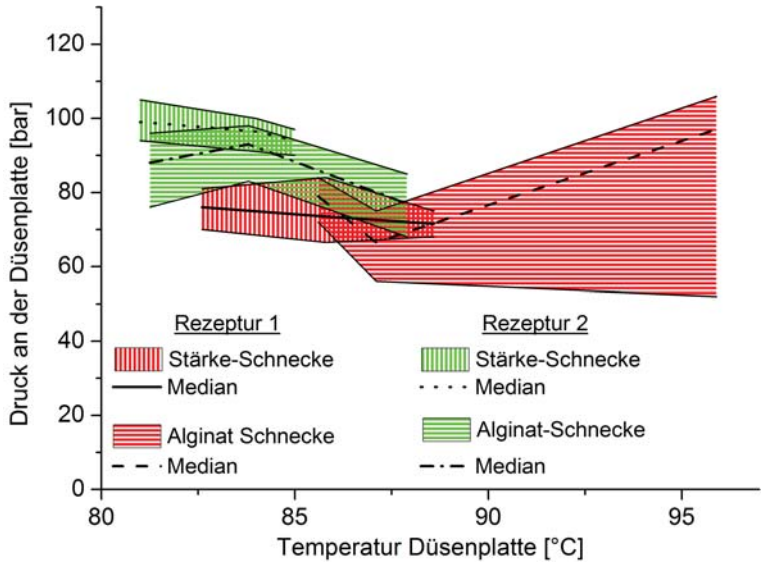


Abb. 4-23 Druck an der Düsenplatte in Abhängigkeit der Temperatur und der verwendeten Temperatur

Schraffierte Fläche 25 / 75 % Percentil, ***Linie*** – Median

Physikochemische Eigenschaften der resultierenden Pellets

Die unterschiedlichen Extrusionsbedingungen sollten, neben den Einflüssen auf den Energieeintrag und den Druck an der Düse, auch Auswirkungen auf das Produkt haben. Darum wurden von den produzierten Pellets unter anderem

- die Partikelgröße,
- die spezifische Oberfläche,
- die mechanische Stabilität,
- die kristalline und molekulare Struktur sowie
- das Freisetzungsverhalten

untersucht.

Partikelgrößenverteilung

Die Größe der Pellets sollte idealerweise immer gleich sein, da die Schnittgeschwindigkeit des Pelletizers der jeweiligen Extrusionsgeschwindigkeit angepasst ist (vgl. Gl. 3-1).

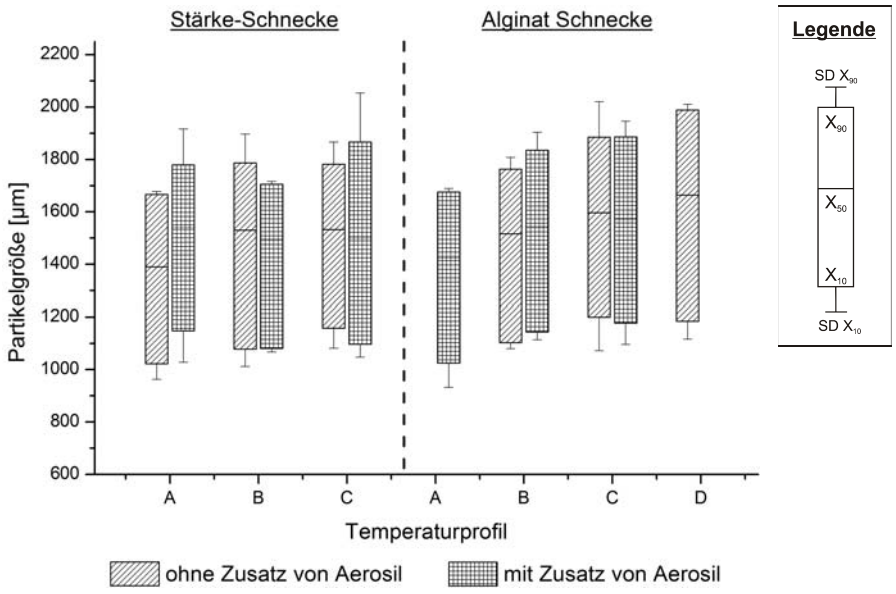


Abb. 4-24 Partikelgröße von Maisstärke-Paracetamol-Pellets in Abhängigkeit der Rezeptur, des verwendeten Temperatur-Profils und der verwendeten Schneckenkonfiguration (n = 5)

Wie man Abbildung 4-24 entnehmen kann, unterscheidet sie sich jedoch. Die Pellets, die heißer extrudiert wurden, sind in der Regel größer, als kälter extrudierte Pellets. Dieses Phänomen lässt sich recht gut mit den unterschiedlich langen Relaxationszeiten der Polymerschmelze erklären. Je wärmer das Material den Extruder verlässt, umso länger dauert es, bis es unter seine Glasübergangstemperatur abgekühlt ist. Die Spannungsrelaxation, die Ausdruck der viskoelastischen Materialeigenschaften ist und direkt nach Verlassen des Extruders einsetzt, kann daher länger anhalten. Die Pellets quellen somit stärker. Rein theoretisch müssen die unterschiedlichen Drücke an der Düsenplatte und die schwankenden Flussraten, die sich aus der „falschen" Schneckenkonfiguration ergeben, ebenfalls einen Einfluss auf die Partikelgröße haben. Die erhöhten Drücke sollten analog zur Temperatur eine stärkere Strangaufweitung und damit größere Pellets bewirken.

Das „Pumpen“ des Extruders bei falscher Schnecke kann eine breitere Partikelgrößenverteilung bedingen.

Rezeptur 1		Rezeptur 2	
Ch.-Nr.	Span ± SD (n = 5)	Ch.-Nr.	Span ± SD (n = 5)
120209A	0,465 ± 0,046	190209A	0,410 ± 0,012
120209B	0,462 ± 0,048	190209B	0,417 ± 0,008
120209C	0,407 ± 0,028	190209C	0,511 ± 0,086
130209A	0,436 ± 0,013	250209A	0,459 ± 0,073
130209B	0,431 ± 0,061	250209B	0,448 ± 0,021
130209C	0,484 ± 0,042	250209C	0,451 ± 0,062

Tab. 4-12 Breite der Partikelgrößenverteilung in Abhängigkeit der verwendeten Schneckenkonfiguration / Rezeptur und des Temperaturprofils

Bei Betrachtung der Spanwerte fällt dieses theoretisch erwartete Phänomen nicht auf. Die Partikelgrößenverteilungen sind alle sehr eng und können als nahezu monodispers bezeichnet werden.

Spezifische Oberfläche

Extrudiert man eine Polymerschmelze unter hohem Druck durch eine Düse, so entstehen im Material mehr Spannungen, als bei Extrusion der Schmelze unter niedrigerem Druck (vgl. Kapitel 2.4.4). Die stärkeren Schub- und Normalspannungen führen eher zu Strömungsanomalien und einer veränderten Oberflächenstruktur. Da Pellets mit Aerosil-Zusatz aus Extrudaten bestehen, die unter höherem Druck extrudiert wurden, als die vergleichbaren, zusatzfreien Extrudate, sollte dieses als Schmelzbruch bekannte Phänomen anhand der spezifischen Oberfläche nachweisbar sein.

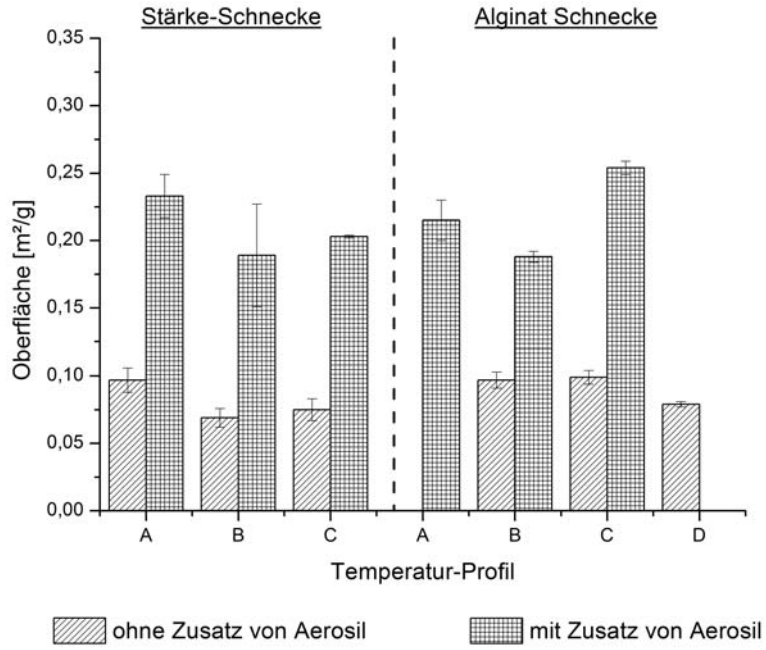


Abb. 4-25 Spezifische Oberfläche in Abhängigkeit der verwendeten Rezeptur und Schneckenkonfiguration

(n = 2; Fehlerbalken entspricht halbem Range)

In der Tat zeigt sich, wie man Abbildung 4-25 entnehmen kann, eine Vergrößerung der spezifischen Oberfläche. Bei Betrachtung der rasterelektronenmikroskopischen Aufnahmen, von denen in Abbildung 4-26 exemplarisch Pellets der Chargen 120209B und 190209B dargestellt sind, fällt auf, dass bei allen Maisstärke-Paracetamol-Pellets eine faltige Oberflächenstruktur auszumachen ist. Dabei scheint der Grad der Auffaltung und die Feinheit der Struktur bei den Pellets mit Aerosil größer zu sein, als bei den Pellets ohne Zusatz. Dieser visuelle Eindruck ist eine indirekte Bestätigung der BET-Messergebnisse, da die gemessenen Oberflächen der aerosilhaltigen Pellets in der Tat größer ist. Des Weiteren erklären die REM-Bilder auch, warum die gemessenen Oberflächen von den rechnerischen Oberflächen um das 30 bis 100 fache abweichen können.

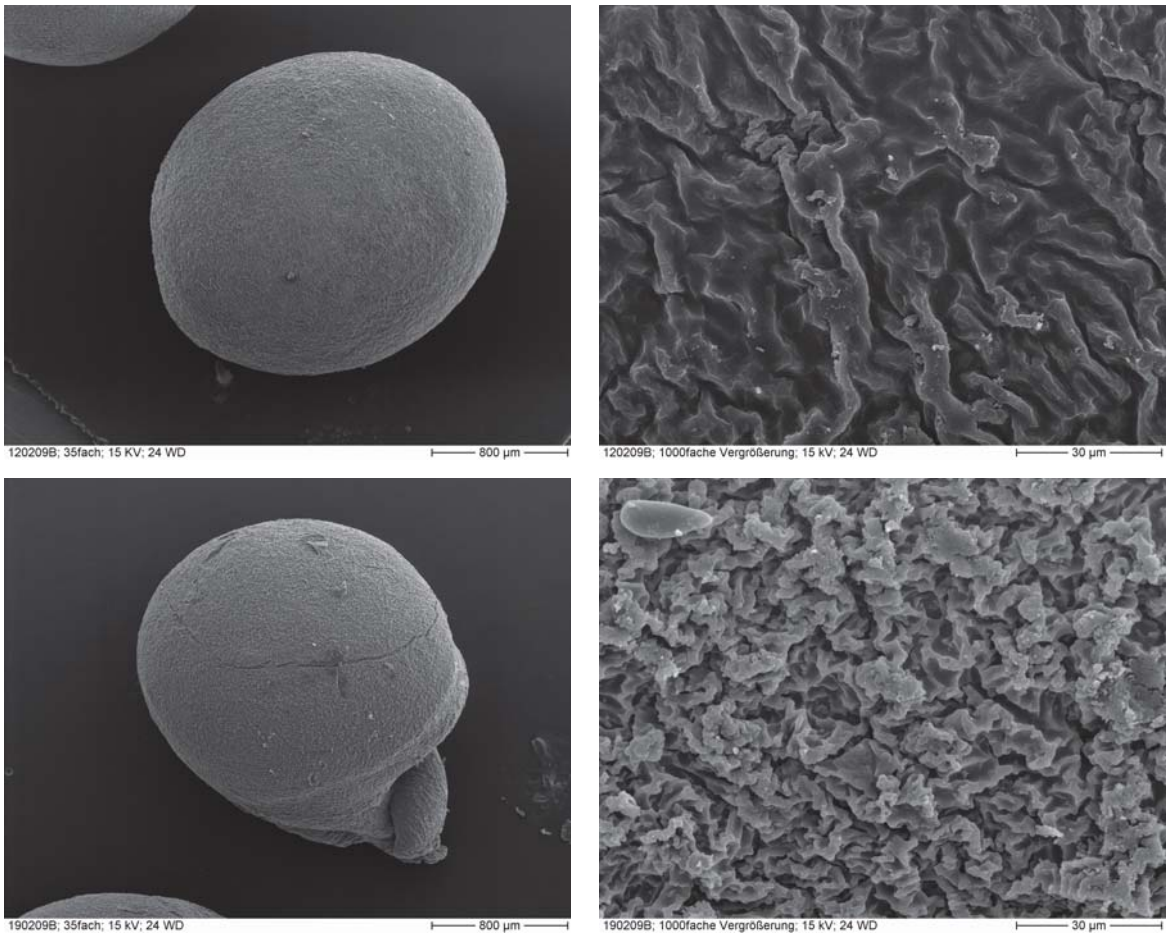


Abb. 4-26 Oberfläche der Maisstärke-Paracetamol-Extrudate mit und ohne Zusatz von Aerosil 200

Oben: ohne Zusatz von Aerosil 200 (Ch.-Nr.: 120209B); unten: mit Zusatz von Aerosil 200 0,5 % (m|m) (Ch.-Nr.: 190209B; links: 35 fache Vergrößerung; rechts: 1000fache Vergrößerung; 15 kV, 24 WD

Es ist zu berücksichtigen, dass die erhaltenen BET-Messwerte in allen Fällen sehr gering sind und damit an der unteren Grenze des Messbereichs liegen.

Oberfläche	A_{rechn} [m²/g]	A_{spez} [m²/g]
Minimum	0,0024	0,0692
Maximum	0,0030	0,2544

Tab. 4-13 Minima und Maxima der gemessenen und errechneten Oberflächen aller nach Tab. 4-7 hergestellten Maisstärke-Paracetamol-Pellets

Die Messung so kleiner Oberflächen wurde erst durch eine eigens konstruierte Messzelle reproduzierbar durchführbar (vgl. Kapitel 3.3.10). Eine noch präzisere Aussage über die spezifische Oberfläche ist durch Messungen mit anderen

Adsorbentien, wie zum Beispiel Argon oder Krypton möglich, die jedoch aufgrund des hohen Preises nicht zur Verfügung standen.

Mechanische Stabilität

Die unterschiedlichen Temperaturen und die veränderte Drucksituation an der Düse müssten eine veränderte Spannungssituation in der Schmelze bewirken. Da die Spannungen nach Verlassen des Extruders nicht vollständig relaxieren können, dürften Extrudate mit höheren inneren Spannungen, d.h. Pellets, die unter höherem Druck hergestellt wurden, mechanisch nicht so stabil sein, wie Pellets mit geringeren Spannungen. Pellets, die heißer hergestellt wurden, müssten hingegen fester sein, da bei diesen aufgrund der längeren Abkühldauer eine größere Spannungsrelaxation stattfinden kann. Aus diesem Grund wurde mit Hilfe des Texture Analyzers die Bruchfestigkeit der Pellets bestimmt (vgl. Kapitel 2.6.2 und 3.3.15).

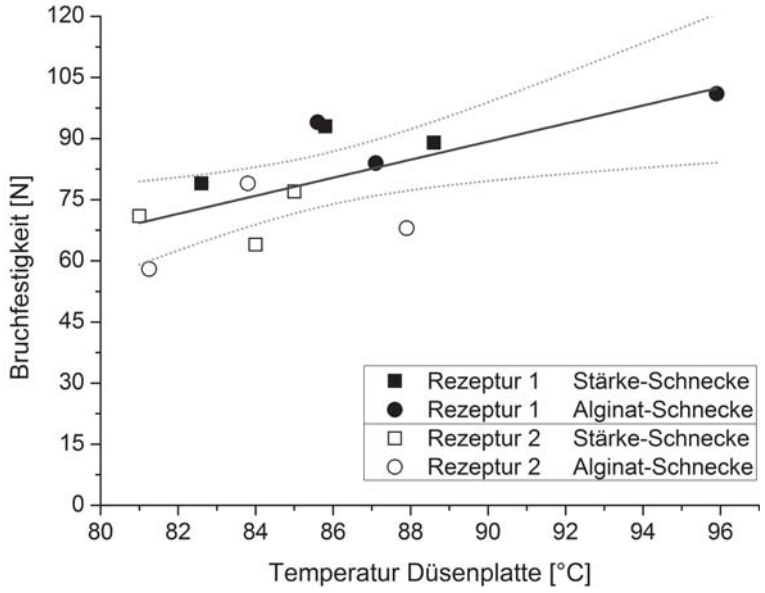


Abb. 4-27 Mittlere Bruchfestigkeit (n = 10) der produzierten Pellets in Abhängigkeit des Medians der Düsenplattentemperatur (n = 120), der Rezeptur und des Schneckenprofils

Durchgezogene Linie – lineare Anpassung; ***gepunktete Hüllkurven –*** 95 % Konfidenzintervall der Anpassung; r = 0,682 (Korrelation ist bei einem Niveau von 0,05 statistisch signifikant)

Die graphische Darstellung der mechanischen Stabilität scheint die Vermutungen teilweise zu belegen (vgl. Abb. 4-27). Die gemessene Bruchfestigkeit ist für die Rezepturen mit Aerosil etwas niedriger, für die heiß extrudierten Chargen etwas höher. Dies kann neben den unterschiedlichen Spannungen im Material auch auf die unterschiedliche Partikelgröße zurückzuführen sein. Aus diesem Grund wurden die

gemessenen Bruchfestigkeiten nach der von Shipway [130] empfohlenen Methode in die Tensile Strength umgerechnet.

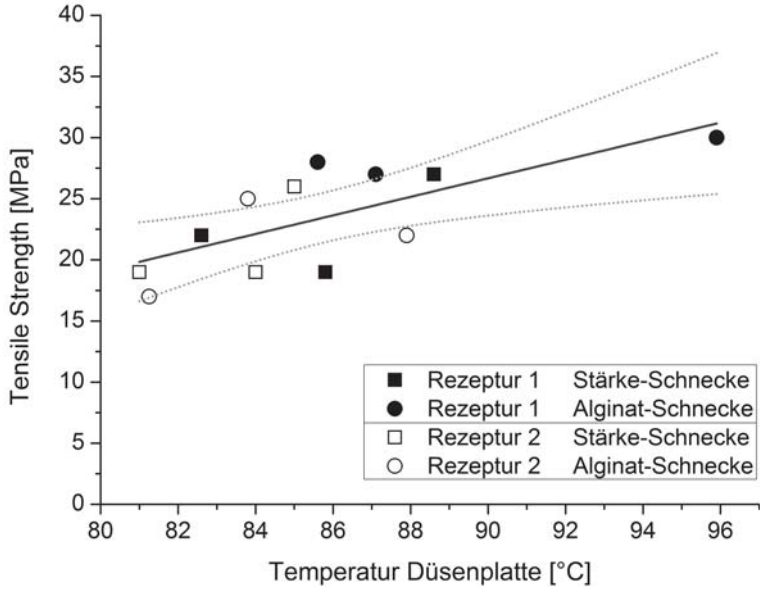


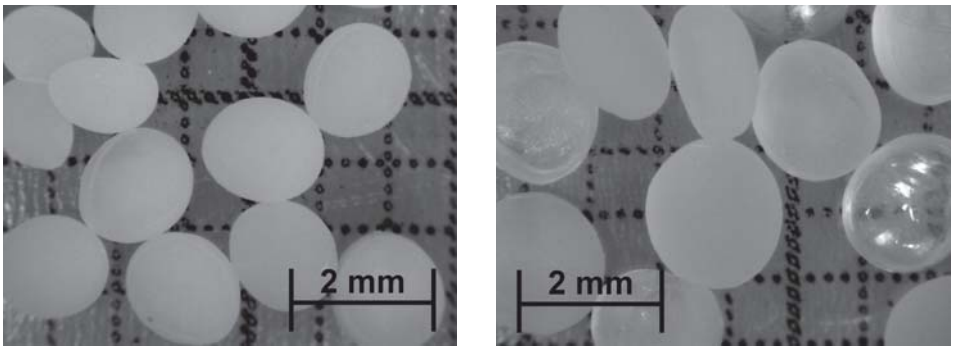
Abb. 4-28 Mittlere Tensile Strength (n = 10) der produzierten Pellets in Abhängigkeit des Medians der Düsenplattentemperatur (n = 120), der Rezeptur und des Schneckenprofils

Durchgezogene Linie – lineare Anpassung; ***gepunktete Hüllkurven –*** 95 % Konfidenzintervall der Anpassung; r = 0,710 (Korrelation ist bei einem Niveau von 0,05 statistisch signifikant)

Alle vermessenen Pellets haben eine sehr hohe Bruchfestigkeit und damit eine hohe Tensile Strength von nahezu 15 bis 35 MPa (vgl. Abb. 4-28.). Die verwendete Schnecke und die Rezeptur scheinen keinen Einfluss auf die mechanische Stabilität zu besitzen. Es besteht jedoch ein statistisch signifikanter Einfluss der Temperatur auf die Festigkeit der Pellets. Dies entspricht den Erwartungen. Der anfangs aus den Bruchfestigkeiten angenomme Einfluss von Aerosil auf die Festigkeit der Pellets relativiert sich nach Normierung auf den Pelletradius. Es könnte zwar einen Einfluss von Aerosil auf die mechanische Stabilität geben, dieser konnte jedoch nicht eindeutig geklärt werden. Eine Vergrößerung des Stichprobenumfangs (n > 10) und eine präzisere Temperaturführung an der Düsenplatte ist bei diesen Messungen sinnvoll, um geringfügigere Einflüsse auf die mechanische Stabilität besser deutlich werden zu lassen. Abschließend lässt sich sagen, dass die erhöhten Drücke an der Düse zwar zu einer geringfügig größeren (ca. 0,1 m²/g) Oberfläche führen, die Pellets mit und ohne Aerosilzusatz sich in ihrer mechanischen Stabilität jedoch nicht unterscheiden.

Aussehen und kristalline Struktur

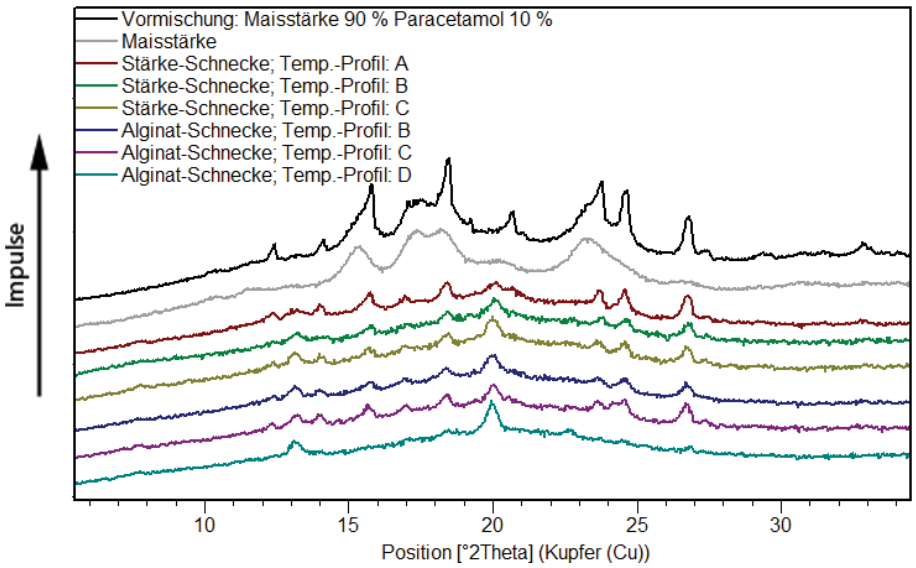
Es ist zu erwarten, dass die Veränderung des Temperaturprofils und des spezifisch mechanischen Energieeintrags neben den beschriebenen Veränderungen der Oberfläche und der mechanischen Stabilität ebenfalls Auswirkungen auf das Aussehen der Pellets haben müsste.



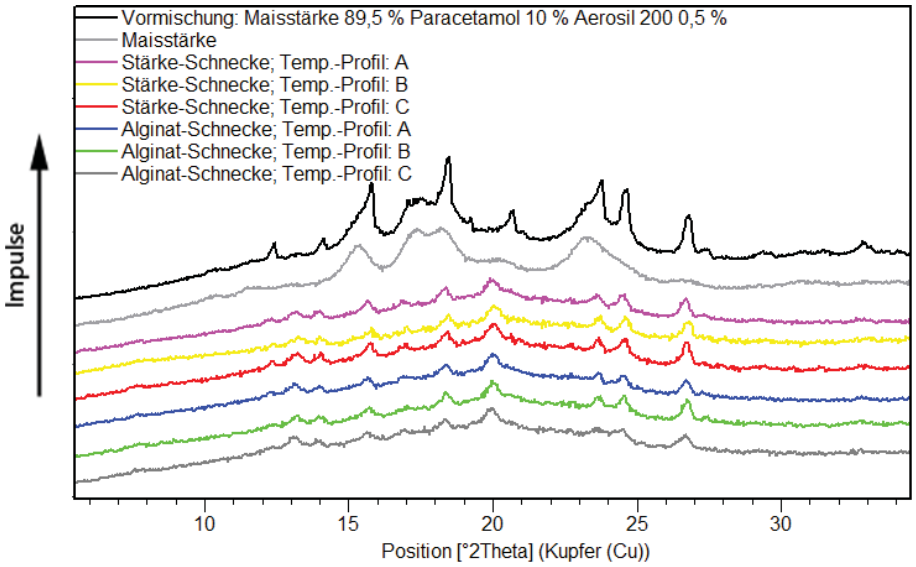
Temp.-Profil A Stärke-Schnecke (120209A) Temp.-Profil D Alginat-Schnecke (130209C)

Abb. 4-29 Aufsicht auf Maisstärke-Paracetamol-Pellets (Rezeptur 1); hergestellt bei unterschiedlichen Temperaturen und mit unterschiedlichen Schneckenkonfigurationen

In der Tat lassen sich Unterschiede im Erscheinungsbild der Pellets feststellen. Je heißer die Pellets hergestellt werden, umso seltener neigen sie nach der Produktion zu einer Eintrübung. Es war auffällig, dass zuvor glasige Pellets während der Abkühlungsphase innerhalb weniger Minuten eintrübten. Dies kann zwei Gründe haben. Einerseits könnte die Stärke retrogradieren, andererseits könnte der lipophile Wirkstoff wieder ausfallen und damit zur Eintrübung führen. Diese Vermutung ließe sich damit begründen, dass eventuell nicht gelöste Wirkstoffpartikel als Kristallisationskeim dienen. In Abbildung 4-30 a.) und b.) sind die Röntgendiffraktogramme der Pellets dargestellt.



a.) Rezeptur 1



b.) Rezeptur 2

Abb. 4-30 Röntgendiffraktogramme der Maisstärke-Paracetamol-Pellets in Abhängigkeit des verwendeten Temperatur- und Schneckenprofils und der verwendeten Rezeptur

Reihenfolge der Diffraktogramme von oben nach unten s. Legende

Wie man sehen kann, ist die Stärke immer vollständig amorphisiert. Der Wirkstoff liegt jedoch in den beiden Pellet-Chargen unterschiedlich in der Matrix eingebettet vor. In allen Chargen kann die kristalline Form des Wirkstoffs detektiert werden, so dass das hier vorliegende System eine feste Dispersion darstellt. Der Anteil des kristallin eingebetteten Wirkstoffs unterscheidet sich jedoch. Bei Extrusionstemperaturen unter 90 °C ist der Wirkstoff in wesentlich größerem Maße kristallin in den Pellets enthalten

als bei den Chargen, deren Herstellungstemperatur an der Düsenplatte 97 °C betrug. Je heißer der Extrusionsprozess wird und je mehr Scherelemente verwendet werden, umso geringer wird der kristallin dispergierte Anteil des Wirkstoffs in der Matrix. Statt dessen bilden sich bei höherer Scher- und Temperaturbelastung scheinbar mehr Wirkstoff-Amylose-Komplexe [16, 160], in denen der Wirkstoff gelöst vorliegt. Die unterschiedliche Trübung der einzelnen Pellets ist demnach auf unterschiedliche Mengen kristallin vorliegenden Wirkstoffs und nicht retrogradierende Stärke zurückzuführen.

Molekulare Struktur

Zusätzlich zu den bisher besprochenen Einflüssen haben variierende Extrusionsbedingungen Auswirkungen auf die molekulare Struktur. Aus diesem Grund wurde von der Firma Roquette, F-Lestrem, für diese Arbeit exemplarisch mit Hilfe der statischen multiangulären Laserlichstreuung die Molekularmasse der „Rezeptur 1"-Pellets untersucht (vgl. Kapitel 2.4.6), da diese Messmethode am Institut nicht zur Verfügung stand.

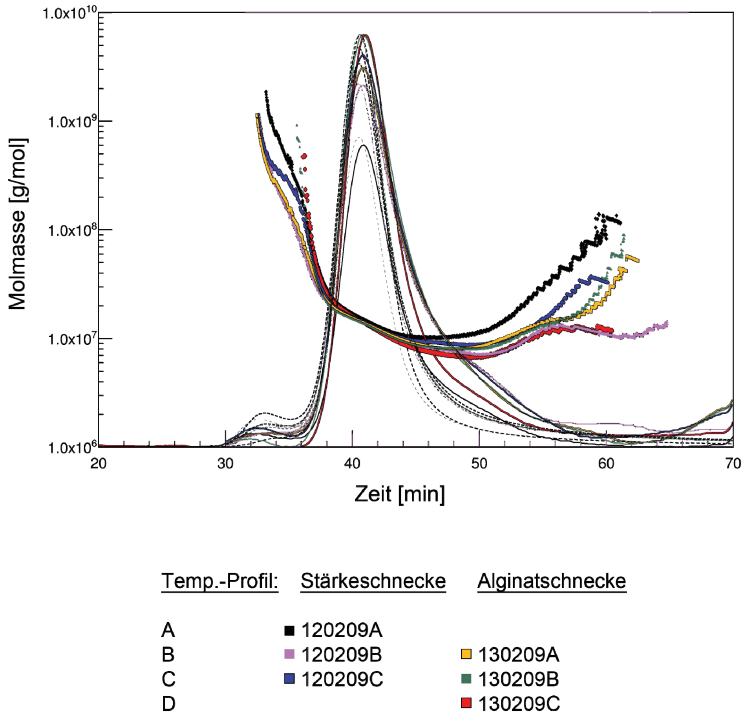


Abb. 4-31 MALLS Ergebnisse für Rezeptur 1-Pellets

Es zeigte sich, dass die Molekularmasse sehr groß ist und an der Obergrenze des Messsystems liegt. Dies war für Stärken zu erwarten, da diese aufgrund des hohen Verzweigungsgrads des Amylopektins große Molmassen besitzen (vgl. Kapitel 3.1.1). Darüber hinaus lässt sich ein gewisser Trend feststellen. Die mittlere Molekularmasse nimmt mit zunehmendem Scher- und Temperatureintrag ab.

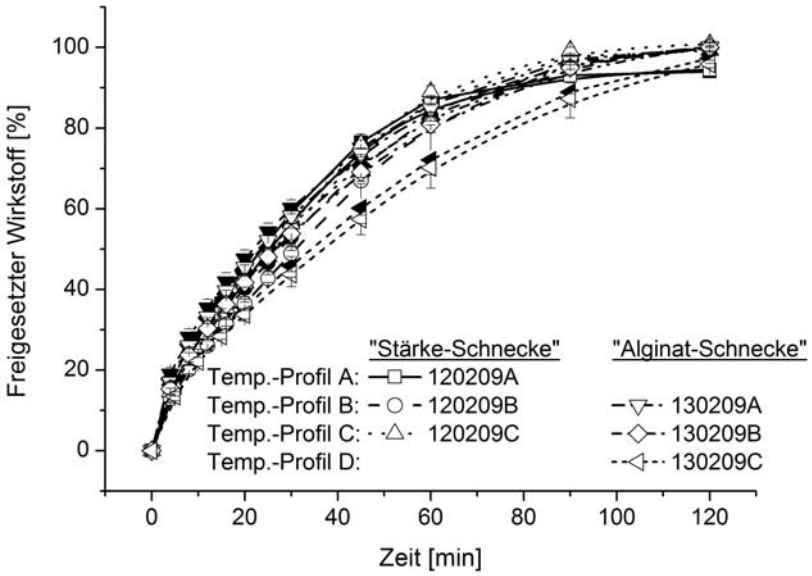
Temperatur-Profil	Stärke-Schnecke	Alginat-Schnecke
A	$\overline{M}_W > 20 \times 10^6$ Da	-
B	$\overline{M}_W > 15 \times 10^6$ Da	$\overline{M}_W > 15 \times 10^6$ Da
C	$\overline{M}_W > 15 \times 10^6$ Da	$\overline{M}_W \approx 13 \times 10^6$ Da
D	-	$\overline{M}_W \approx 13 \times 10^6$ Da

Tab. 4-14 Mittlere Molekularmasse der Maisstärkepellets / Rezeptur 1

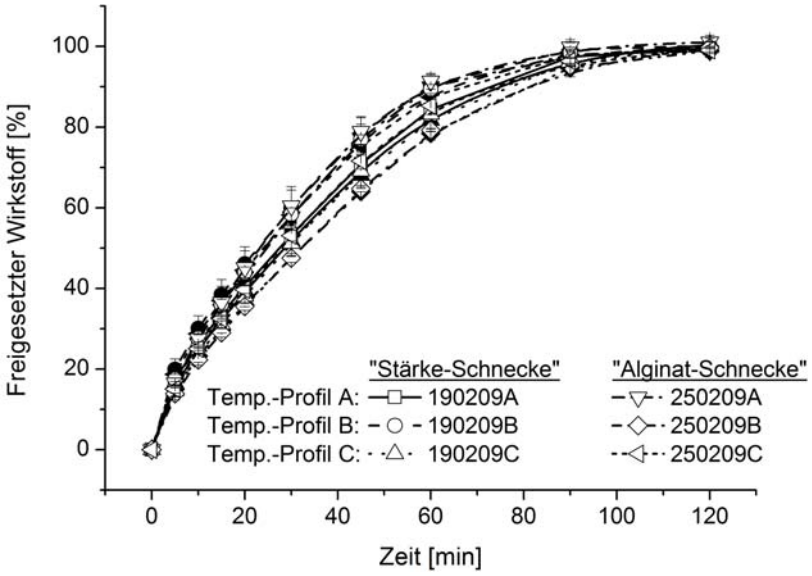
Dies stimmt mit der Erwartungen und Beobachtungen anderer Forschungsgruppen [10, 14] überein und kann je nach Molekularmasse zu einem unterschiedlichen Verhalten der Pellets im Freisetzungsmedium führen.

Freisetzungsverhalten

Die unterschiedlichen Extrusionsbedingungen und die daraus folgenden unterschiedlichen physikochemischen Eigenschaften der Pellets sollten einen Einfluss auf die in-vitro Freisetzungsprofile haben.



a.) Rezeptur 1



b.) Rezeptur 2

Abb. 4-32 Freisetzung von Paracetamol aus Maisstärkepellets hergestellt mit unterschiedlichen Extrusionsbedingungen und Rezepturen

Geschlossene Symbole – Freisetzungsmedium 0,1N HCl (n = 3);
offene Symbole – Freisetzungsmedium Phosphatpuffer pH 6,8 (n = 3)

In Abbildung 4-32 a.) und b.) sind die Freisetzungskurven der einzelnen Pellets dargestellt. Die unterschiedlichen Extrusionsbedingungen scheinen keinen nennenswerten Einfluss auf den Verlauf der Freisetzung zu besitzen. Dabei sollte vor allem die mehr als doppelt so große Oberfläche der mit Aerosil-Zusatz hergestellten Pellets eine Beschleunigung der Freisetzung bewirken. Nur die Charge Nummer 130209C, die als einzige bei nahezu 95 – 100 °C Düsentemperatur hergestellt werden konnte, weist eine langsamere Wirkstoffabgabe als die übrigen Chargen auf. Die Betrachtung einiger Kenngrößen, mit deren Hilfe die Freisetzung näher beschrieben werden kann, verdeutlicht dies zusätzlich. Der Wirkstoff wird aus den heiß extrudierten Pellets etwa eine Viertelstunde langsamer freigesetzt als aus den übrigen Chargen.

Ch.-Nr.	T_{20} [min]	T_{50} [min]	T_{80} [min]	$C_L\,(A_{Spez.})$ $\left[\frac{g}{\min^{0,5}\,m^2}\right]$	$C_L\,(A_{rechn.})$ $\left[\frac{g}{\min^{0,5}\,m^2}\right]$
Rezeptur 1					
120209A	7	25	51	1,052	34,78
120209B	8	30	58	1,217	31,61
120209C	6	26	51	1,213	34,39
130209A	5	23	53	1,052	37,97
130209B	6	26	58	0,949	36,52
130209C	9	36	76	1,025	33,23
Rezeptur 2					
190209A	7	28	56	0,408	35,49
190209B	6	24	48	0,561	38,71
190209C	8	29	58	0,453	33,75
250209A	7	24	47	0,484	35,18
250209B	9	32	62	0,457	32,03
250209C	7	26	53	0,390	36,92

Tab. 4-15 Kenngrößen der Freisetzungskurven aus Abb. 4-32

$\boldsymbol{T_{20}\text{-}T_{80}}$ – Charakteristische Zeiten nach denen 20, 50 bzw. 80 % des Wirkstoffs freigesetzt sind [min];
$\boldsymbol{C_L\,(A_{Spez.})}$ – Lapiduskonstante errechnet aus der gemessenen Oberfläche [$gmin^{-0,5}m^2$];
$\boldsymbol{C_L\,(A_{rechn.})}$ – Lapiduskonstante errechnet aus der rechnerischen Oberfläche (vgl. Gl. 3-8) [$gmin^{-0,5}m^2$]

Dies bedeutet aber auch, dass die gemessenen Unterschiede in den spezifischen Oberflächen keinen nennenswerten Einfluss auf die Freisetzungsgeschwindigkeit haben. Dies entspricht nicht den Erwartungen, da Diffusionsvorgänge bei doppelt so großer

Oberfläche, aber ansonsten gleichlanger Diffusionsstrecke und mutmaßlich gleicher Diffusivität des Wirkstoffs in der Matrix wesentlich schneller vonstatten gehen sollten. Aus diesem Grund wurde die Lapiduskonstante errechnet, die geeignet ist, oberflächenunabhängige Unterschiede im Freisetzungsverhalten der Matrix und der Diffusivität des Wirkstoffs zu bewerten. Große Lapiduskonstanten stehen für eine gute Diffusivität des Wirkstoffs, niedrigere für eine langsamere Diffusion des Wirkstoffs in der Matrix.

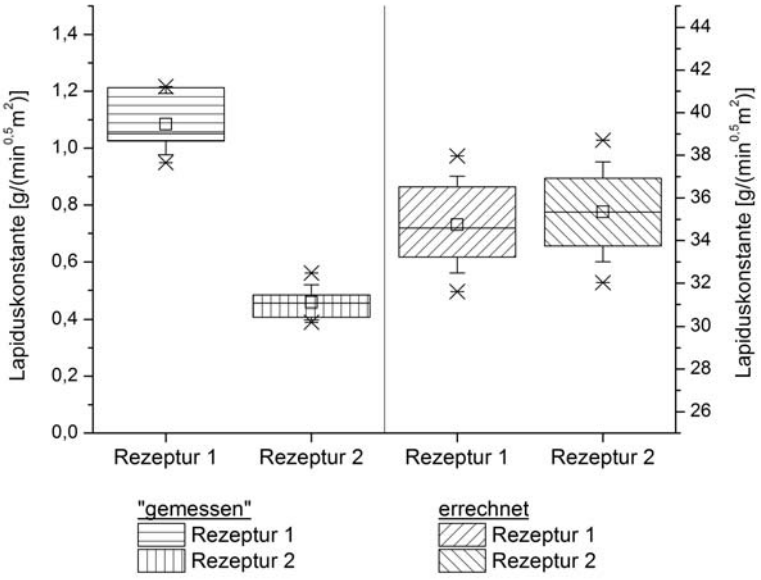
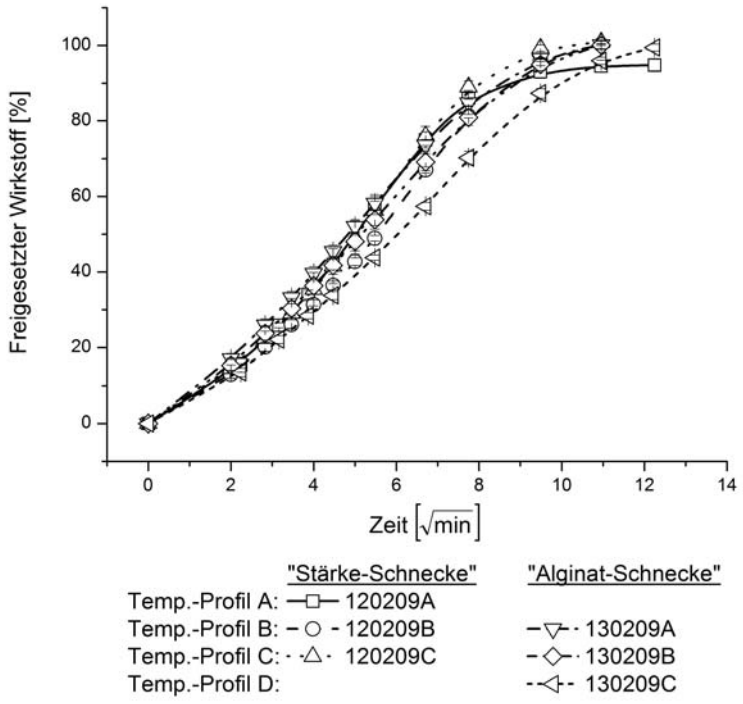


Abb. 4-33 Lapiduskonstanten

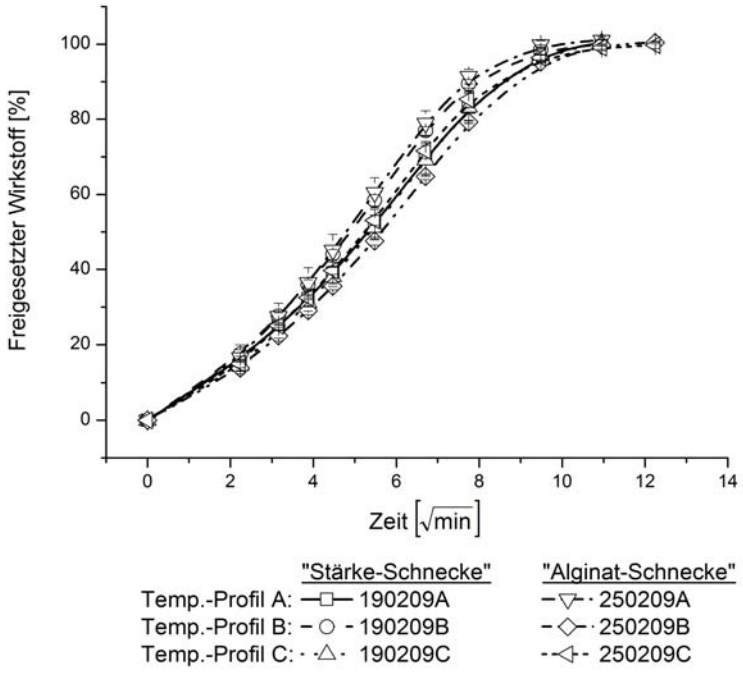
Links: errechnet aus den gemessenen Oberflächen; rechts: errechnet aus den theoretischen Oberflächen.

Bei Betrachtung der Lapiduskonstante (Abb. 4-33), die sich aus dem Faktor k der nichtlinearen Anpassung nach Higuchi und der Oberfläche errechnet (vgl. Kapitel 2.7.2), zeigen sich bei Verwendung der gemessenen Oberfläche zur Berechnung große Unterschiede. Dies würde bedeuten, dass der Zusatz von Aerosil die Diffusivität des Wirkstoffs in der Matrix ungefähr um den Faktor 3 herabsetzt. Dies erscheint sehr fraglich. Verwendet man jedoch die Oberfläche, die sich aus der Partikelgröße und der Dichte der Pellets unter der Annahme der idealen, glatten Kugelform errechnet (Gl. 3-8), zeigen sich keine signifikanten Unterschiede in der Lapiduskonstante und damit keine Unterschiede in der Diffusivität des Wirkstoffs in der Matrix. Da es sehr unwahrscheinlich erscheint, dass die Diffusivität durch den Zusatz von Aerosil wesentlich verschlechtert wird, muss es andere Ursachen dafür geben, dass

die Freisetzungsgeschwindigkeiten gleich sind. Möglicherweise hängt die Freisetzung nicht von der gemessenen Oberfläche, sondern von anderen Faktoren ab.



a.) Rezeptur 1, Freisetzungsmedium Phosphatpuffer pH 6,8 (n = 3)



b.) Rezeptur 2, Freisetzungsmedium Phosphatpuffer pH 6,8 (n = 3)

Abb. 4-34 Freisetzung von Paracetamol aus Maisstärkepellets hergestellt mit unterschiedlichen Extrusionsbedingungen, dargestellt gegen die Wurzel der Zeit

Verändert sich die Matrix und damit die gemessene spezifische Oberfläche während der Freisetzung nicht, gehorcht die Freisetzung der klassischen Fickschen Diffusion. In diesem Fall zeigen die Freisetzungskurven bei der Darstellung gegen die Wurzel der Zeit bis zur Abgabe von ungefähr 60 % des Wirkstoffs einen linearen Verlauf (vgl. Kapitel 2.7.2). Dies ist, wie man in Abbildung 4-34 a.) und b.) sehen kann, nicht der Fall. Viel eher ist ein leicht sigmoider Verlauf der Freisetzungskurven zu erkennen. Dies würde bedeuten, dass der Freisetzungsmechanismus nicht der klassischen Fickschen Diffusion entspricht, sondern, dass sich die Matrix während der Freisetzung hinsichtlich ihrer physikochemischen Eigenschaften verändert. Nicht-lineare Anpassungen der Freisetzungskurven verstärken diese Annahme.

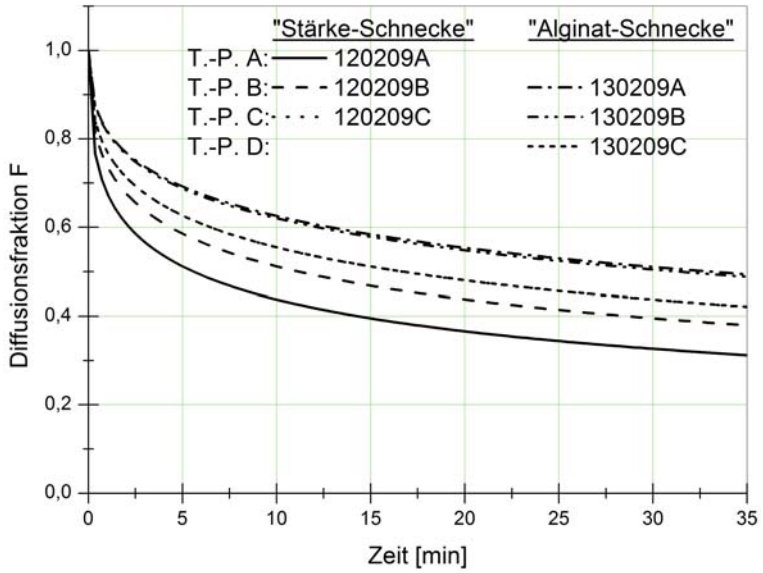
Die Kurven lassen sich immer wesentlich besser mit den von Korsmeyer-Peppas [99] empfohlenen mathematischen Näherungen beschreiben als mit der klassischen Modellierung nach Higuchi.

	Mathematisches Modell							
	$\left[\frac{M_t}{M_\infty} = K \times \sqrt{t}\right]$		$\left[\frac{M_t}{M_\infty} = K \times t^n\right]$			$\left[\frac{M_t}{M_\infty} = K_1 t^{0,43} + K_2 t^{0,85}\right]$		
Rezeptur 1								
Ch.-Nr.	K [$min^{-0,5}$]	$R^2_{korr.}$	K [min^{-n}]	n	$R^2_{korr.}$	K_1 [$min^{-0,43}$]	K_2 [$min^{-0,85}$]	$R^2_{korr.}$
120209A	0,102	0,961	0,054	0,694	1,000	0,044	0,021	0,999
120209B	0,084	0,983	0,057	0,639	1,000	0,048	0,017	1,000
120209C	0,091	0,987	0,065	0,621	1,000	0,057	0,017	1,000
130209A	0,102	0,992	0,079	0,593	1,000	0,072	0,016	1,000
130209B	0,094	0,992	0,072	0,595	1,000	0,066	0,015	1,000
130209C	0,081	0,977	0,051	0,643	1,000	0,047	0,014	1,000
Rezeptur 2								
Ch.-Nr.	K [$min^{-0,5}$]	$R^2_{korr.}$	K [min^{-n}]	n	$R^2_{korr.}$	K_1 [$min^{-0,43}$]	K_2 [$min^{-0,85}$]	$R^2_{korr.}$
190209A	0,095	0,968	0,054	0,672	0,999	0,047	0,018	1,000
190209B	0,106	0,972	0,063	0,659	1,000	0,057	0,019	1,000
190209C	0,092	0,963	0,050	0,687	1,000	0,042	0,018	1,000
250209A	0,104	0,956	0,053	0,709	1,000	0,041	0,023	1,000
250209B	0,086	0,959	0,045	0,698	0,999	0,036	0,018	1,000
250209C	0,099	0,967	0,056	0,674	1,000	0,049	0,019	1,000

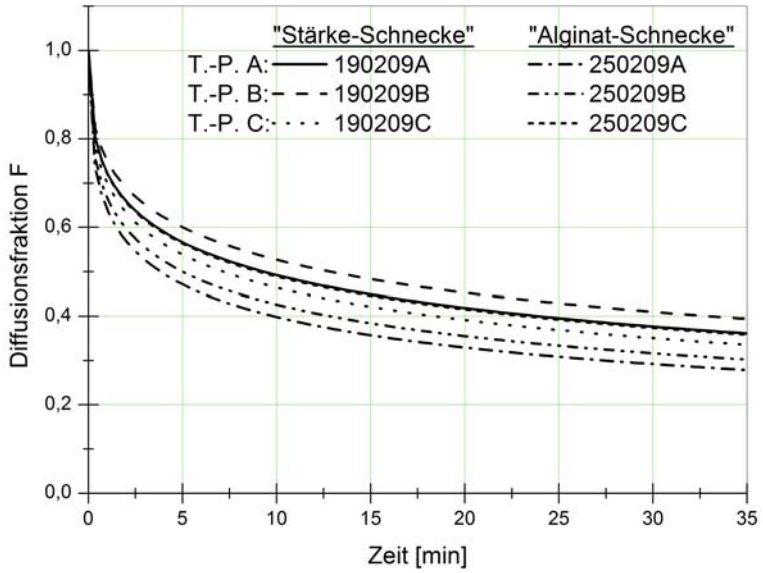
Tab. 4-16 Parameter der nichtlinearen Anpassungen, nach Korsmeyer-Peppas und Higuchi

In Tabelle 4-16 sind die Parameter der nicht linearen Anpassungen der Freisetzungskurven tabelliert. Der Bereich der Freisetzungskurven von 0 bis 60 % kumulativ abgegebenem Wirkstoff kann annähernd mit reiner Diffusion beschrieben werden ($R^2_{korr.}$ 0,956 bis 0,992). Die Anwendung des Potenzgesetzes führt immer zu sehr genauen Beschreibungen des Kurvenverlaufs ($R^2_{korr.}$ = 0,999 bis 1,000). Der beschreibende Freisetzungsexponent n ist immer größer als 0,43 (vgl. Kapitel 2.7.2). Es scheint daher zusätzlich zur Diffusion noch andere Phänomene während der Freisetzung zu geben, die diese mit beeinflussen. Aus diesem Grund wurden die Freisetzungskurven

zusätzlich, wie von Korsmeyer und Peppas empfohlen, in einen Diffusions- und einen Relaxationsanteil unterteilt [99]. Die so erhaltenen Diffusions- und Relaxationsgeschwindigkeitskonstanten wurden zur Errechnung der Diffusionsfraktion, d.h. der Wirkstofffraktion, die durch Diffusion verfügbar wird herangezogen (vgl. Kapitel 2.7.2).



a.) Rezeptur 1



b.) Rezeptur 2

Abb. 4-35 Diffusionsfraktion von Maisstärke-Paracetamol-Pellets

Diffusionsfraktion berechnet für die mittlere, kumulative Freisetzung im Bereich von 0 ~ 0,6 M_t/M_∞;
Freisetzungsmedium: Phosphatpuffer pH 6,8 (n = 3); ***T.-P.*** – Temperaturprofil

In Abbildung 4-35 a.) und b.) ist die berechnete Diffusionsfraktion dargestellt. Diese theoretische Unterteilung der nichtlinearen Anpassung in einen Diffusions- und einen Relaxationsanteil zeigt, dass sich der Verlauf der Freisetzungskurve mathematisch gut erklären lässt, wenn Diffusionsvorgänge die Freisetzung in den ersten Minuten dominieren würden (F ≈ 1). Hinzu kommt, dass Quellungs- und Relaxationsphänomene der Matrix nach einer kurzen Zeit das Freisetzungsgeschehen zu ca. 50 % mitbestimmen. Dies erklärt, warum die gemessene Oberfläche kein geeigneter Parameter ist, um die Freisetzung vorherzusagen. Denn die Oberfläche unterliegt bei Quellungs- und Relaxationsphänomenen einer ständigen Änderung und hat nur in den ersten Sekunden nach Kontakt mit dem Freisetzungsmedium die zuvor bestimmte Größenordnung.

Fazit

Die durchgeführten Versuche zeigen, dass eine falsche Schneckenkonfiguration und schwankende Temperaturen den eigentlichen Extrusionsprozess und auch das Produkt beeinflussen. Diese Einflüsse scheinen aber so gering, dass Unterschiede in der Freisetzungsgeschwindigkeit, der pharmazeutischen interessantesten Eigenschaft, sehr gering ausfallen. Für die Extrusion von Maisstärke-Paracetamol-Mischungen bedeutet dies, dass eine problemlose Extrusion und Direktpelletierung in dem Bereich von 80-90 °C Düsenplattentemperatur, einem spezifischem mechanischem Energieeintrag von 0,19 bis 0,26 kWh/kg, Drücken an der Düsenplatte zwischen 60 und 100 bar und mit verschiedenen Schneckenkonfigurationen möglich ist. Dabei ist für die Stärkeextrusion die „Stärke-Schnecke“ vorzuziehen, da hierbei die Druckschwankungen nicht so stark ausfallen wie bei der „Alginat-Schnecke“ Das Verfahren ist in dem hier betrachteten Fall sehr robust. Erst Temperaturen der Düse über 90 °C führen zu einer anderen Einbettung des Wirkstoffs in der Matrix, sowie einer stärkeren molekularen Degradation und damit zu einer leichten Veränderung der Freisetzungseigenschaften. Der Zusatz von Aerosil 200 bringt den Vorteil, dass das schlecht fließfähige Ausgangspulver genauer und ohne Pulverbrücken in den Extruder dosiert werden kann. Dies bedeutet jedoch nicht, dass der Prozess stabiler läuft. Die Schwankungen in Auslastung und Druck bleiben vergleichbar mit den Versuchen, bei denen kein Fließverbesserer zugesetzt wird.

4.2.2 Einfluss von Zusätzen

Zusätze können den Extrusionsprozess und damit das Endprodukt maßgeblich beeinflussen. Exemplarisch wird an dieser Stelle näher auf den Zusatz von Magnesium-Stearat zu einer Maisstärke-Phenazon Mischung eingegangen.

Verwendete Vormischungen / Prozentangaben in (m|m)										
	Maisstärke [%]		Magnesiumstearat [%]		Phenazon [%]					
Rezeptur 1	90		-		10					
Rezeptur 2	89		1		10					
Extrusionsparameter										
Feststoffdosierung:	1,8 kg/h									
Flüssigdosierung:	0,4 kg/h									
Verwendete Schnecke	„Stärke-Schnecke“									
Schneckendrehzahl:	250 UpM									
Verwendete Düsenplatte:	8 x 1,2 mm / L/D: 2,5									
Temperaturprofil / Temperatur Heizzone [°C]										
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
20	50	50	75	75	75	75	75	75	80	

Tab. 4-17 Extrusionsparameter Maisstärke-Phenazon-Pellets

Während des laufenden Extrusionsprozesses wurde in die Feststoffdosierung, die mit Rezeptur 1 befüllt war, Magnesium-Stearat eingefüllt. Die resultierende Mischung in der Dosierung hatte die Zusammensetzung von Rezeptur 2 (vgl. Tab. 4-17).

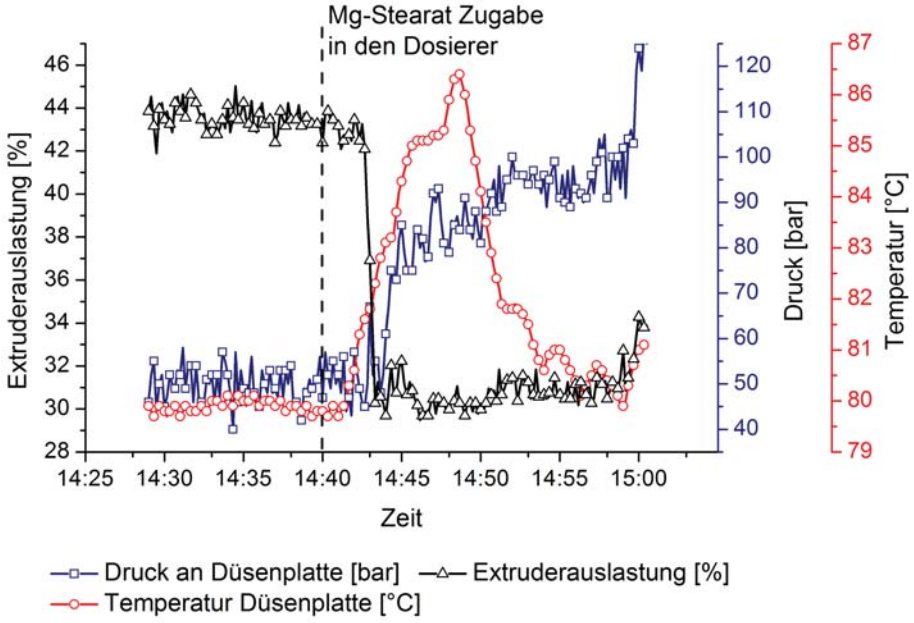


Abb. 4-36 Einfluss von Magnesium-Stearat auf den laufenden Maisstärke-Phenazon Extrusionsprozess

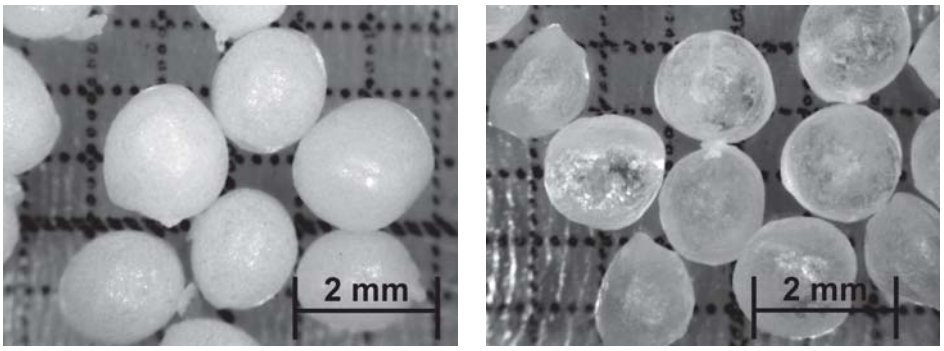
In Abbildung 4-36 sind entscheidende Prozessgrößen um den Zeitpunkt der Magnesium-Stearat Zugabe (gestrichelte Linie) dargestellt. Bereits nach einer kurzen Zeit, in der der Zusatz von den Rührflügeln des Feststoffdosierers im Pulver untergemischt wird, kommt es zu einem dramatischen Abfall der Motorauslastung, einem sprunghaften Anstieg des Drucks und einer Erhöhung der Temperatur an der Düsenplatte. Dies kann auf eine wesentliche Verbesserung der Fließfähigkeit des Pulvers zurückgeführt werden. Ähnlich wie bei der klassischen Anwendung in der Tablettierung agiert Magnesium-Stearat als Schmiermittel. Durch die besseren Fließeigenschaften des Pulvers, kommt es zu einer Verkürzung der Verweilzeit, was man an der gesteigerten Extrusionsgeschwindigkeit v_{ex} (vgl. Tab. 4-18) sehen kann.

Zusatz [%] (m|m)	Druck ± SD [bar]	Relative SD [%]	SME ± SD $\left[\frac{kWh}{kg}\right]$	Relative SD [%]	$v_{Ex.}$ $\left[\frac{mm}{\min}\right]$
Ohne	49 ± 4	8	0,244 ± 0,010	4	1000
1 % Mg-Stearat	91 ± 12	13	0,123 ± 0,011	9	1200

Tab. 4-18 Wichtige Kenngrößen des Extrusionsprozesses

Die Verbesserung der Fließfähigkeit hat zur Folge, dass mehr Material pro Zeiteinheit durch die Bohrungen der Düse gepresst wird. Der größere Durchsatz führt zu einem höheren Druckaufbau und, durch die stärkere Reibung des Materials, zu einem

Temperaturanstieg an der Düse. Die Temperatur der Düsenplatte ist nicht exakt regelbar. Wird die Düse während des Prozesses zu heiß, kann sie nicht wie bei den anderen Segmenten des Extruders aktiv gekühlt werden. Die Kühlung erfolgt passiv durch die Umgebungsluft. Aus diesem Grund liegt die Temperatur für 15-20 min über dem Sollwert. Nachdem die Düse wieder auf 80 °C abgekühlt ist, kommt es durch die dadurch steigende Viskosität der Schmelze zu einem noch höheren Druck an der Düse, der aus Sicherheitsgründen zum Abbruch des Experiments führte. Die unterschiedlichen Temperaturen, Verweilzeiten und Drücke haben deutlich sichtbare Auswirkungen auf das Extrudat.



Ohne Zusatz 1 % Mg-Stearat

Abb. 4-37 Aufsicht auf Maisstärke-Phenazon-Pellets mit und ohne Zusatz von Mg-Stearat

In Abbildung 4-37 sind mikroskopische Aufnahmen der erhaltenen Pellets dargestellt. Die Pellets ohne Zusatz wirken in der Aufsicht milchig trüb, wohingegen die Pellets mit Zusatz glasartig erscheinen. Die Trübung bei den Extrudaten ohne Zusatz könnte verschiedene Gründe haben. Zum einen kann es durch die im Vergleich niedrigen Temperaturen und Drücke zu einer unvollständigen Verglasung der Stärke bzw. zu einer stärker ausgeprägten Retrogradation gekommen sein. Zum anderen könnte aus den gleichen Gründen, die Stärke zwar verglast, der Wirkstoff aber nicht in der Matrix gelöst, sondern nur dispergiert sein.

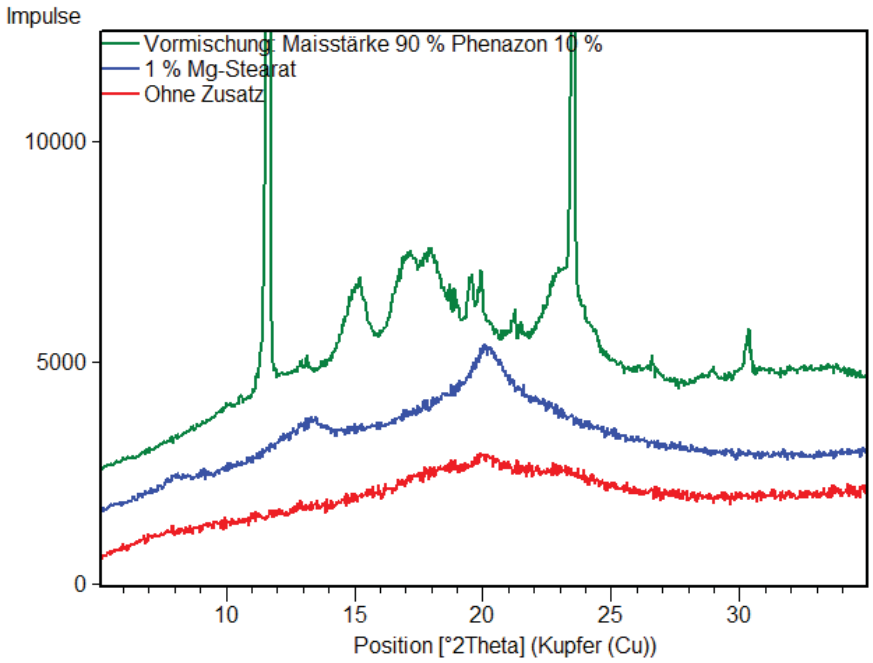
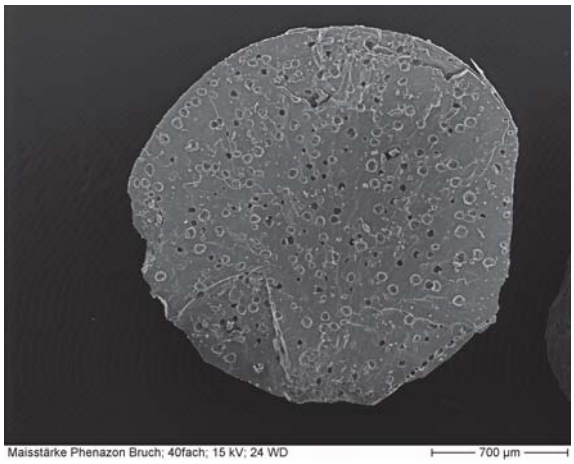


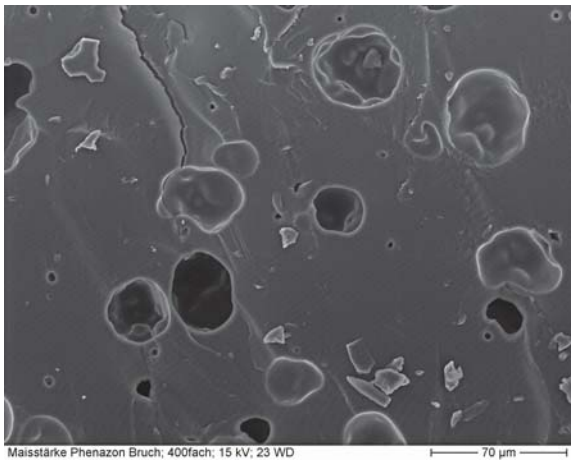
Abb. 4-38 Röntgendiffraktogramme der Maisstärke-Phenazon-Pellets mit und ohne Zusatz von Mg-Stearat

Reihenfolge der Diffraktogramme von oben nach unten s. Legende

Die Betrachtung der Röntgendiffraktogramme zeigt jedoch, dass in beiden Chargen die Stärke nahezu vollständig amorphisiert ist, und der Wirkstoff Phenazon in beiden Matrizes komplett gelöst vorliegt. Es wird ebenfalls aus den Messungen ersichtlich, dass der Zusatz von Magnesiumstearat zu den typischen Amylose-Lipidkomplexen führt, die anhand der Maxima bei 7 bis 8; 12 bis 13 und 18 bis 20°2θ identifiziert werden können [16] und die auch bei dem lipophilen Wirkstoff Paracetamol ausgemacht wurden (vgl. Kapitel 4.2.1.1). Die Trübung der Extrudate ohne Zusatz muss daher eine andere Ursache haben, da keine kristalline Struktur für die Lichtbrechung ersichtlich ist.



Bruch: 40 fache Vergrößerung



Bruch: 400 fache Vergrößerung

Bruch: 45 fache Vergrößerung

Bruch: 400 fache Vergrößerung

Abb. 4-39 Bruchfläche der Maisstärke-Phenazon-Extrudate mit und ohne Zusatz von Mg-Stearat

Oben: ohne Zusatz von Magnesium – Stearat; unten: Mit Zusatz von 1 % (m|m) Magnesium – Stearat

Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen der Gefrierbruchflächen offenbaren, dass die hohen Drücke an der Düse bei Zusatz von Magnesiumstearat dazu führen, dass trotz der gesteigerten Temperaturen wesentlich weniger Poren im Extrudat durch verkochendes Wasser entstehen. Die größere Anzahl intrapartikulärer Poren führt zu einer stärken Brechung des Lichts und damit zu einer Trübung, die fälschlich auf eine Kristallinität der Probe zurückgeführt werden könnte. Aber nicht nur im Aussehen unterscheiden sich die Produkte. Wie man aus Tabelle 4-19 entnehmen kann, weisen die Partikel ohne Zusatz eine geringere Dichte, höhere Porosität und größere Oberfläche auf. Ein geringer Einfluss zeigt sich ebenfalls auf die Glasübergangstemperaturen. Möglich ist, dass der Zusatz als Weichmacher die Glasübergangstemperatur senkt. Der Unterschied könnte aber auch darauf basieren, dass in der DSC immer ganze Pellets

vermessen wurden (vgl. Kapitel 3.3.3 und 4.5.1). Der Unterschied in den gemessenen Glasübergangstemperaturen könnte auch auf die unterschiedliche Wärmeleitfähigkeit der Extrudate aufgrund der Porosität in den Pellets zurück zu führen sein. Auffällig ist, dass sich die Bruchfestigkeit und Tensile Strength stärker unterscheiden. Die Pellets mit Magnesiumstearat sind weicher als die Pellets ohne Zusatz.

Zusatz	Partikelgröße [µm] (n = 5)				Dichte
	X_{10} ± SD	X_{50} ± SD	X_{90} ± SD	Span ± SD	[g/cm³]
o.Z.	1259 ± 20	1635 ± 9	1963 ± 6	0,43 ± 0,01	1,296
Mg-St.	1127 ± 64	1531 ± 30	1737 ± 87	0,40 ± 0,02	1,417
	Tg ± SD (n = 3) [°C]	P [%]	$A_{Spez.}$ ± R/2 (n = 2) [m²/g]	F_B ± SD (n = 10) [N]	TS ± SD (n = 10) [MPa]
o.Z.	67 ± 1	1,4	0,168 ± 0,01	52 ± 7	9 ± 1
Mg-St.	65 ± 1	0,4	0,107 ± 0,03	37 ± 7	8 ± 2

Tab. 4-19 Produktcharakteristika der Maisstärke-Phenazon-Pellets mit und ohne Zusatz von 1 % (m|m) Mg-Stearat

o.Z. – ohne Zusatz; ***Mg.-St.*** – Magnesium Stearat; ***SD*** – Standardabweichung; ***P*** – Porosität; T_g – Glasübergangstemperatur; DSC-Heizrate 50 K/min; $A_{Spez.} \pm R/2$ – spezifische Oberfläche ± halber Range; F_B – Bruchkraft; ***TS*** – Tensile Strength

Die Pellets unterscheiden sich nicht nur hinsichtlich ihrer physikochemischen Eigenschaften sondern auch hinsichtlich ihrer Freisetzungscharakteristika.

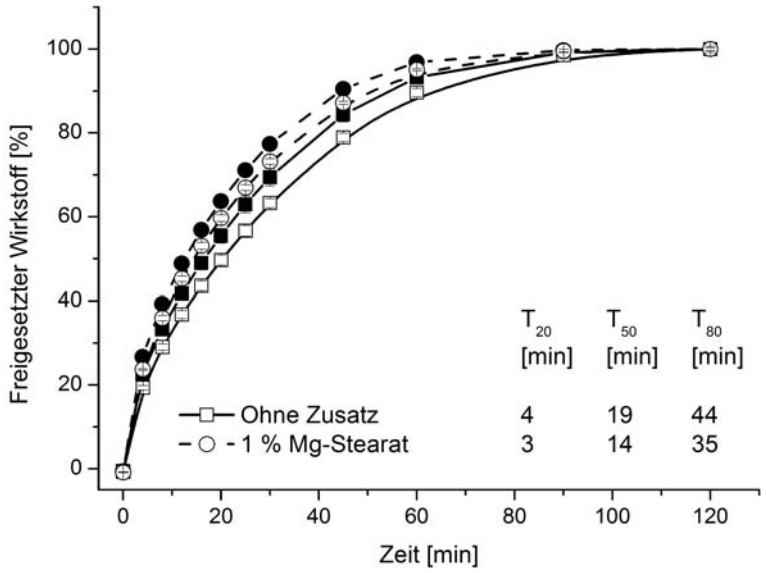


Abb. 4-40 Freisetzung von Phenazon aus Maisstärkepellets mit und ohne Zusatz von 1 % (m|m) Mg-Stearat; Freisetzungsmedium Phosphatpuffer pH 6,8 (n = 3)

Offene Symbole – Freisetzungsmedium Phosphatpuffer pH 6,8 (n = 3);
Geschlossene Symbole – Freisetzungsmedium 0,1N HCl (n = 3)

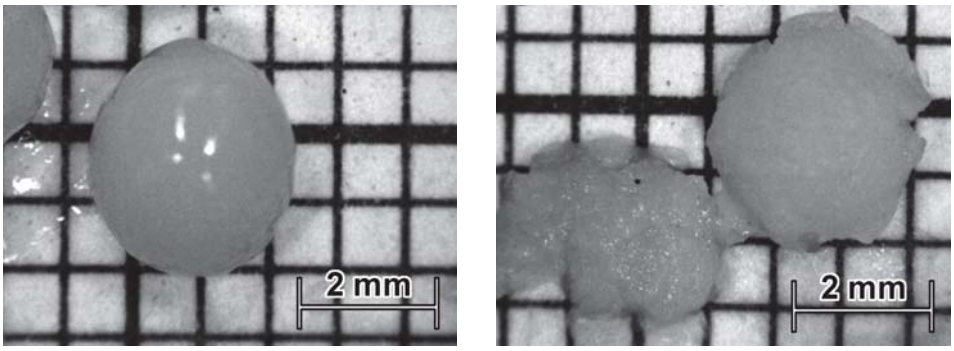
Die mathematische Beschreibung der Messwerte im Bereich von 0-60 % kumulativer Wirkstoffabgabe zeigt, dass die Freisetzung von Phenazon aus der Maisstärke-Matrix überwiegend einer Wurzelzeitkinetik gehorcht. Die nach Korsmeyer-Peppas bestimmten Freisetzungsexponenten weisen darauf hin, dass zusätzliche Phänomene für eine Beschleunigung der Freisetzung sorgen, wie z.B. Erosions- oder Quellungsphänomene der Stärkematrix (vgl. Kapitel 4.3) oder Matrixrupturen und Porenbildung aufgrund des eindringenden Wassers, durch die der Wirkstoff schneller freigesetzt wird.

	Mathematisches Modell						
	$\left[\frac{M_t}{M_\infty} = \begin{cases} K \times \sqrt{t} \\ A \times C_L \times \sqrt{t} \end{cases}\right]$				$\left[\frac{M_t}{M_\infty} = K \times t^n\right]$		
Zusatz	K $[min^{-0,5}]$	C_L ($A_{spez.}$) $\left[\frac{g}{min^{0,5}\, m^2}\right]$	C_L ($A_{rechn.}$) $\left[\frac{g}{min^{0,5}\, m^2}\right]$	$R^2_{korr.}$	K $[min^{-n}]$	n	$R^2_{korr.}$
o.Z.	0,116	0,691	40,989	0,995	0,095	0,572	1,000
Mg-St.	0,137	1,276	49,458	0,998	0,122	0,542	1,000

Tab. 4-20 Vergleichende Darstellung der Fit-Parameter und der Lapiduskonstante

C_L ($A_{Spez.}$) – Lapiduskonstante errechnet aus der gemessenen Oberfläche [$gmin^{-0,5}m^2$];
C_L ($A_{rechn.}$) – Lapiduskonstante errechnet aus der rechnerischen Oberfläche (vgl. **Gl. 3-8**) [$gmin^{-0,5}m^2$]

Betrachtet man nur die Werte für T_{20} bis T_{80}, wird der Einfluss von Magnesium-Stearat auf die Freisetzung ersichtlich. Abweichungen von maximal 8-9 min konnten gemessen werden. In Abbildung 4-41 sind die Pellets nach einer Stunde im Freisetzungsmedium bei 37 °C 50 UpM dargestellt. Wie man sehen kann, quellen die Maisstärkepellets von einem anfänglichen Durchmesser von ungefähr 1,5 bis 2,0 mm auf nahezu 3 mm Durchmesser auf (vgl. Kapitel 4.3).



Ohne Zusatz 1 % Mg-Stearat

Abb. 4-41 Aufsicht auf Maisstärke-Phenazon-Pellets nach 60 min Freisetzung

Links: ohne Zusatz; rechts: mit Zusatz von Magnesium Stearat; Medium: Phosphatpuffer pH 6,8; 37 °C; 50 UpM

Wie bereits von Rein [112] zutreffend beschrieben wurde, bewirkt Magnesium-Stearat eine Erosion der Matrix im Freisetzungsmedium. Es bilden sich Risse in den Pellets und einzelne Schichten lösen sich von der Oberfläche. Es kommt so zu einer Vergrößerung der anfangs kleineren Oberfläche. Wie man aus diesen Resultaten entnehmen kann, führen geringe Zusätze von Magnesiumstearat nicht nur zu veränderten Extrusionsbedingungen, sondern damit auch zu Produkten, die sich in ihren morphologischen und pharmazeutisch relevanteren Eigenschaften wie der Freisetzungsgeschwindigkeit unterscheiden. Aus dem beschrieben Beispiel wird ersichtlich, dass jede Änderung der Rezeptur eine Anpassung des Extrusionsprozess erforderlich macht, will man ein akzeptables Produkt durch direkten Schnitt an der Düsenplatte erhalten. Im beschriebenen Fall wäre zum Beispiel eine Anhebung der Düsentemperatur um mindestens 10 °C oder eine Absenkung des Volumendurchsatzes durch die Düsenbohrungen erforderlich, um auf die veränderte Drucksituation angemessen zu reagieren.

4.2.3 Einfluss der Stärken und der Wirkstoffe

Neben der Schneckenkonfiguration und den verwendeten Zusätzen haben auch das verwendete Polymer und die verwendeten Wirkstoffe einen erheblichen Einfluss auf den Extrusionsprozess. Ziel der Arbeit ist es, die Schmelze direkt an der Düsenplatte zu pelletieren. Aufgrund der unterschiedlichen Rheologie der einzelnen Schmelzen (vgl. 4.1.2) müssen für einen stabilen Prozess der Durchsatz, das Temperaturprofil, die Schneckendrehzahl und Konfiguration sowie der Wasseranteil für jedes Polymer und jede Polymer-Wirkstoffmischung neu optimiert werden (vgl. Kapitel 3.2). An dieser Stelle werden exemplarisch nur die vier verwendeten Stärken (Erbsenstärke, Kartoffelstärke, Maisstärke und Waxilys-200) miteinander verglichen, die mit 10 % (m|m) Wirkstoff (Ibuprofen, Paracetamol, Phenazon und Tramadol-HCl) in der Vormischung extrudiert wurden. Die Extrusionsprofile der Stärken unterscheiden sich nicht so gravierend wie zum Beispiel die Extrusionseinstellungen von Na-Alginat-NF und Instantgum-AA, so dass hier noch vergleichende Aussagen möglich sind.

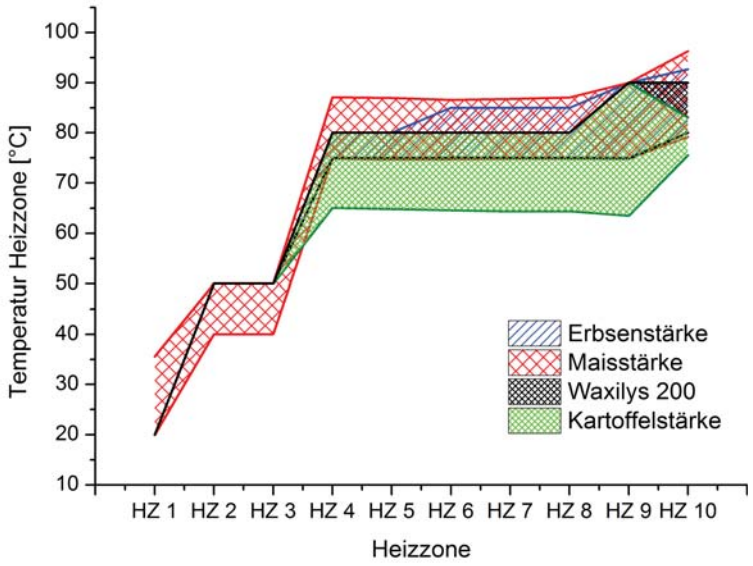
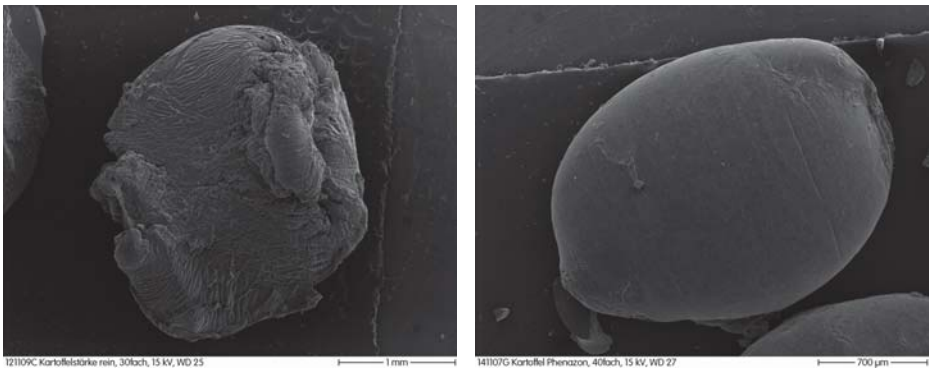


Abb. 4-42 Eingestellter Temperaturbereich für die Stärke-Wirkstoff Extrusion

Obere Linie – heißestes Temperaturprofil; ***untere Linie*** – kältestes Temperaturprofil; Zusammensetzung Vormischung: Stärke 90 % Wirkstoff 10 % (m|m); exakte Übersicht über die Temperaturprofile s. Kapitel 6.1

Die verschiedenen Stärke-Wirkstoff-Mischungen können alle bei relativ ähnlichen Temperaturen erfolgreich extrudiert und pelletiert werden. Eine Ausnahme bildet die Kartoffelstärke. Die Schmelze der Kartoffelstärke zeigte eine starke Strangaufweitung und ist in der Regel sehr klebrig. Hierdurch war ein direkter Schnitt an der Düsenplatte

problematisch. Die zugesetzten Wirkstoffe verbesserten dies. Die Extrusionsgeschwindigkeit wurde einheitlicher und das Extrudat besser schneidbar. Die Extrusion von reiner Kartoffelstärke mit anschließender Direktpelletierung führte zu eher mäßigen Pellets.



Kartoffelstärke-Placebo-Pellet; 30fach

Kartoffelstärke 90 % Paracetamol 10 %-Pellet; 40fach

Abb. 4-43 Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen verschiedener Kartoffelstärkepellets

Zusätzlich zum Temperaturprofil müssen auch die Durchsätze sowie die Schnecken- und Pelletizerdrehzahlen an die veränderten Mischungen angepasst werden. Eine Übersicht über einige Einstellungen ist in Tabelle 4-21 dargestellt. Die Pellets können mit recht ähnlichen Einstellungen produziert werden. Eine Ausnahme stellten die Pellets dar, die Ibuprofen als Wirkstoff beinhalten. Da der Schmelzpunkt von Ibuprofen unterhalb der gewählten Extrusionstemperatur liegt, führte dies zu starken Veränderungen der Schmelze. Es hatte den Anschein, als würde Ibuprofen eine Verkleisterung der Stärke behindern. Aus diesem Grund wurde versucht, die Verweilzeit des Materials im Extruder zu verlängern. Dies wurde zum einen durch niedrigere Drehzahlen aber auch durch niedrigere Durchsätze erreicht.

Stärke	Zusatz	Dosierung [kg/h]		Drehzahl [UpM]	
		Feststoff	Flüssig	Schnecke	Pelletizer / Anzahl Klingen
Erbsenstärke	Kein Zusatz	1,8	0,4	250	3000 / 1
	Ibuprofen	0,9	0,4	200	1650 / 1
	Paracetamol	1,9	0,3	250	2700 / 1
	Phenazon	1,9	0,3	250	2700 / 1
	Tramadol-HCl	1,9	0,4	250	1200 / 1
Kartoffelstärke	Kein Zusatz	0,96	0,22	250	3600 / 1
	Ibuprofen	0,9	0,3	200	600 / 2
	Paracetamol	1,9	0,3	200	2700 / 1
	Phenazon	1,9	0,3	250	2700 / 1
	Tramadol-HCl	1,9	0,3	250	2700 / 1
Maisstärke	Kein Zusatz	1,8	0,4	250	2700 / 1
	Ibuprofen	1,9	0,3	250	2000 / 1
	Paracetamol	1,9	0,3	250	2700 / 1
	Phenazon	1,8	0,4	250	500 / 2
	Tramadol-HCl	1,9	0,3	200	2700 / 1
Waxilys-200	Kein Zusatz	1,8	0,4	250	2700 / 1
	Ibuprofen	1,08	0,32	100	1430 / 2
	Paracetamol	1,9	0,3	250	2700 / 1
	Phenazon	1,9	0,3	250	2700 / 1
	Tramadol-HCl	1,9	0,3	200	2700 / 1

Tab. 4-21 Dosierung und Extrusionsparameter für die Stärke-Wirkstoff Extrusion

Zusammensetzung Vormischung: Stärke 90 % Wirkstoff 10 % (m|m)

Aus den Messdaten des Extruders geht hervor, dass die Wirkstoffe, wie bereits ausführlich in Kapitel 4.1.2 beschrieben, eine weichmachende Eigenschaft besitzen. Dabei ist auffällig, dass für die Verarbeitung der ibuprofenhaltigen Schmelzen die niedrigsten Motorleistungen (vgl. Tab. 4-22) benötigt werden.

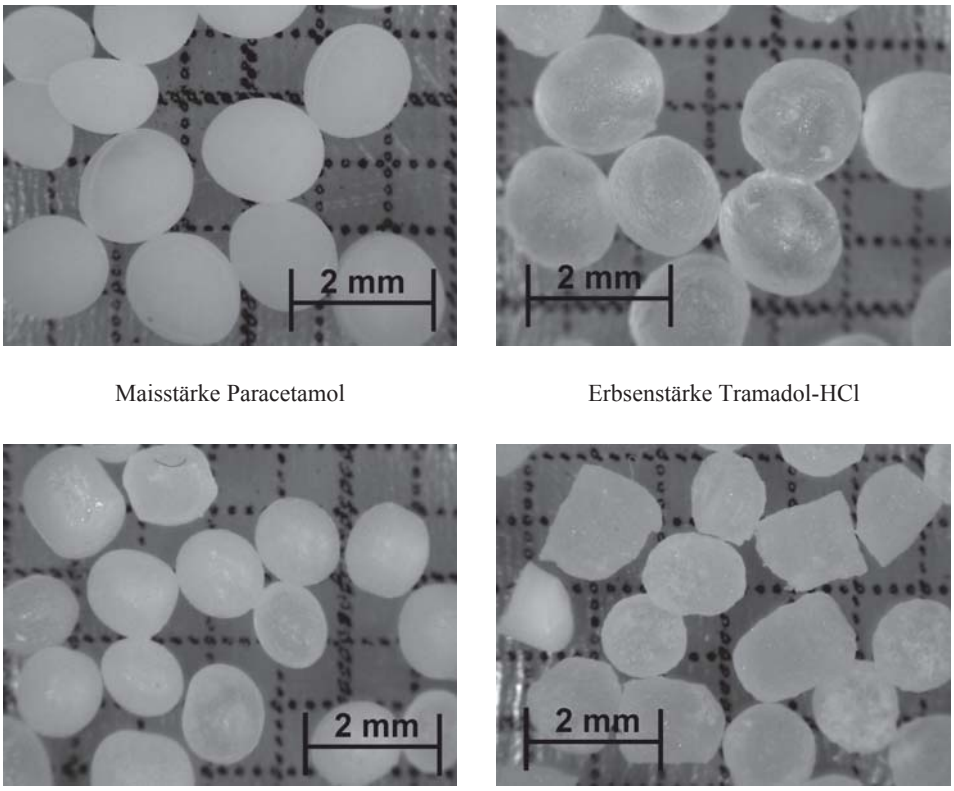
Da die Extrusionsbedingungen ähnlich aber nicht identisch sind (vgl. Tab. 4-21), und die SME von vielen Faktoren abhängt (vgl. Kapitel 4.2.1.1) ist eine eindeutige Zuordnung dieses Effekts unmöglich.

	Erbsenstärke [kWh/kg]	Kartoffelstärke [kWh/kg]	Maisstärke [kWh/kg]	Waxilys-200 [kWh/kg]
Placebo	0,445	0,499	0,455	0,398
Ibuprofen	0,105	0,120	0,091	0,084
Paracetamol	0,398	0,318	0,256	0,331
Phenazon	0,379	0,369	0,244	0,256
Tramadol-HCl	0,219	0,379	0,189	0,250

Tab. 4-22 Mittlerer spezifischer mechanischer Energieeintrag [kWh/kg] in Abhängigkeit von der verwendeten Stärke-Wirkstoffkombination

Zusammensetzung Vormischung: 90 % Stärke 10 % Wirkstoff (m|m); (Extrusionsbedingungen s. Anhang)

Je nach verwendeter Stärke und nach verwendetem Wirkstoff unterscheidet sich nicht nur die spezifische mechanische Energie, die in das Material eingebracht wird, sondern auch die Eigenschaften der resultierenden Pellets. In Abbildung 4-44 sind exemplarisch einige Stärkepellets dargestellt. In Abhängigkeit von der Strangaufweitung, die von der Elastizität der Schmelze und den Scherbeanspruchungen abhängt, haben die erhaltenen Pellets unterschiedliche Formen und Partikelgrößenverteilungen. Je stärker der Einfluss des Weichmachers, umso geringer fiel die Strangaufweitung aus. Aus diesem Grund waren einige Pellets nicht sphärisch, sondern eher zylindrisch. Die Extrudatstränge wurden durch die schneidenden Klingen oft leicht deformiert. Ferner verlangsamte sich die Extrusionsgeschwindigkeit durch das Anflanschen des Pelletizers. Beide Phänomene führten dazu, dass die erhaltenen Pellets häufig eher eine ellipsoide Form hatten. Wie man sehen kann, sind die Pellets meist milchig trüb. Einige Chargen sind jedoch auch durchsichtig. Die Ibuprofen-Pellets sind eher zylindrisch. Dies kann auf die guten weichmachenden Eigenschaften von Ibuprofen zurückgeführt werden (vgl. Kapitel 4.1.1 und 4.1.2).



Maisstärke Paracetamol | Erbsenstärke Tramadol-HCl

Waxilys-200 Phenazon | Kartoffelstärke Ibuprofen

Abb. 4-44 Aussehen verschiedener Stärkepellets

Die Röntgendiffraktogramme der Pellets belegen, dass die Trübung der Extrudate durch die unterschiedliche Einbettung des Wirkstoffs in die Matrix bzw. durch die Kristallinität der Stärke bedingt wird.

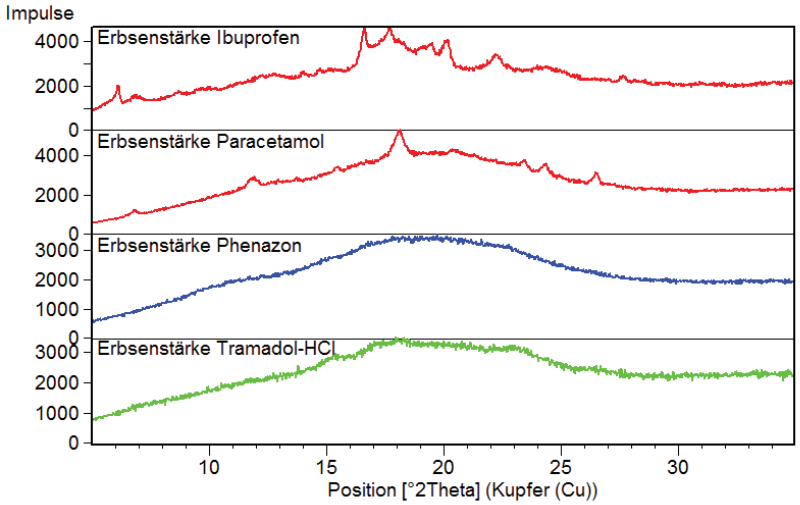


Abb. 4-45 Röntgendiffraktogramme von Erbsenstärke-Wirkstoff-Pellets (90 %|10 % m|m)

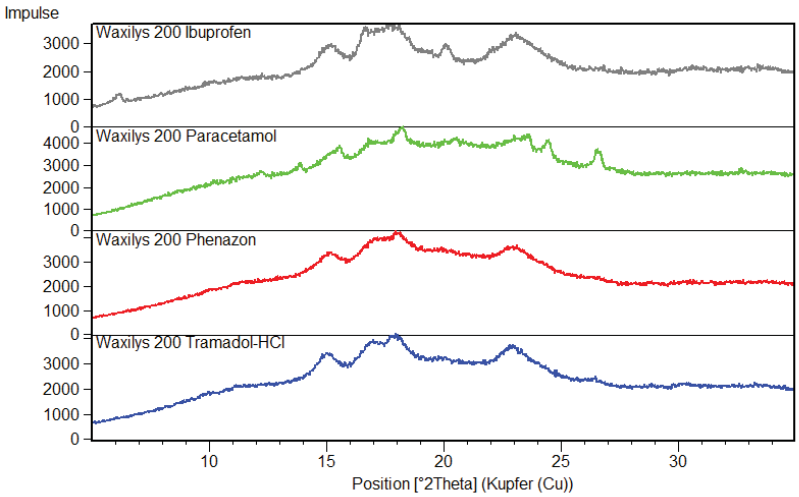


Abb. 4-46 Röntgendiffraktogramme von Waxilys-200-Wirkstoff-Pellets (90 %|10 % m|m)

Die hydrophilen Substanzen liegen vollständig in der Matrix gelöst vor. Es kann kein kristalliner Wirkstoff mehr detektiert werden. Die lipophilen Substanzen werden hingegen in den Stärken dispergiert. Hier sind immer noch kristalline Strukturen des Wirkstoffs nachweisbar. Bei den Matrizes lässt sich feststellen, dass die Extrusionsbedingungen Mais-, Erbsen- und Kartoffelstärke vollständig amorphisieren. Waxilys-200 hingegen lässt sich immer nur dann pelletieren, wenn die Schmelze noch teilkristallin ist. Auch bei den Waxilys-200 Chargen liegen die hydrophilen Wirkstoffe in der Matrix gelöst und die lipophilen Bestandteile dispergiert vor.

Die Pellets unterscheiden sich nicht nur in ihrer Form und kristallinen Struktur, sondern auch in anderen Eigenschaften, wie zum Beispiel der Partikelgröße, der spezifischen Oberfläche, der relativen Dichte und der mechanischen Stabilität. Die Partikelgröße wird verständlicherweise von

- der Strangaufweitung und damit
  - der Viskoelastizität der Schmelze und
  - den Scherbeanspruchungen in der Düse,
- dem Düsenquerschnitt und
- der Schnittfrequenz des Pelletizers

beeinflusst.

Stärke	Wirkstoff	X_{10} [µm]	X_{50} [µm]	X_{90} [µm]	Spanne
Erbsenstärke	Placebo	1205	1609	1946	0,46
	Ibuprofen	914	1146	1384	0,41
	Paracetamol	902	1415	2089	0,83
	Phenazon	933	1343	1654	0,54
	Tramadol-HCl	1120	1534	1754	0,41
Kartoffelstärke	Placebo	1593	2007	2367	0,39
	Ibuprofen	944	1257	1434	0,39
	Paracetamol	906	1441	1720	0,57
	Phenazon	857	1586	1972	0,71
	Tramadol-HCl	1796	2168	2605	0,38
Maisstärke	Placebo	992	1317	1634	0,49
	Ibuprofen	986	1334	1617	0,47
	Paracetamol	1001	1442	1859	0,59
	Phenazon	1259	1635	1963	0,43
	Tramadol-HCl	1030	1294	1572	0,42
Waxilys 200	Placebo	942	1302	1648	0,54
	Ibuprofen	814	1109	1362	0,49
	Paracetamol	989	1211	1413	0,35
	Phenazon	1052	1299	1567	0,40
	Tramadol-HCl	1033	1280	1582	0,43

Tab. 4-23 Mittlere charakteristische Partikelgrößen verschiedener Stärke-Wirkstoff-Pellets (n = 5)

X_{10}, X_{50}, X_{90} **–** 10, 50 und 90 % Percentil der Partikelgrößenverteilung [µm]
Zusammensetzung Vormischung: Stärke 90 % Wirkstoff 10 % (m|m)

Die Pellets weisen eine sehr enge Partikelgrößenverteilung auf. Dabei ist auffällig, dass die Kartoffelstärkepellets aufgrund der großen Strangaufweitung zu den größten Pellets zählen.

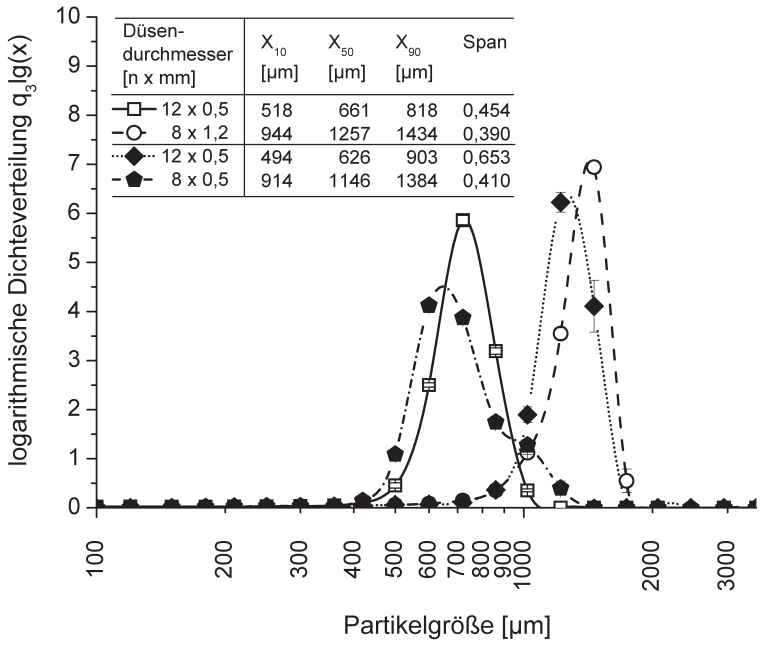


Abb. 4-47 Partikelgrößenverteilung verschiedener Stärke-Ibuprofen-Pellets (n = 5); logarithmische Dichteverteilung ($q_3lg(x)$)

Zusammensetzung Vormischung: Stärke 90 % Ibuprofen 10 % (m|m); Extrusionsbedingungen und Pelleteigenschaften s. Kapitel 6.1 und 6.3.2

Offene Symbole – Kartoffelstärke; ***Geschlossene Symbole*** – Erbsenstärke;
Angabe Düsendurchmesser – Anzahl Bohrungen x Bohrungsdurchmesser [mm]

Ebenfalls beachtenswert ist, dass je nach verwendeter Düse Partikelgrößen bis in den Mikrometerbereich möglich sind. Neben der einheitlichen gut durch die Düse kontrollierbaren Partikelgröße besitzen die Pellets eine kleine spezifische Oberfläche und eine hohe relative Dichte (ρ_{Hg}/ρ_{He}) (vgl. Abb. 4-48 und Abb. 4-49). Dabei besitzt der Großteil der hergestellten Pellets eine relative Dichte (ρ_{Hg}/ρ_{He}) zwischen 97-99 % und eine spezifische Oberfläche zwischen 0,168-0,402 m²/g (vgl. Tab. 4-24). Ein eindeutiger Einfluss des Wirkstoffs und der Stärke auf die Porosität und die spezifische Oberfläche ist nicht erkennbar.

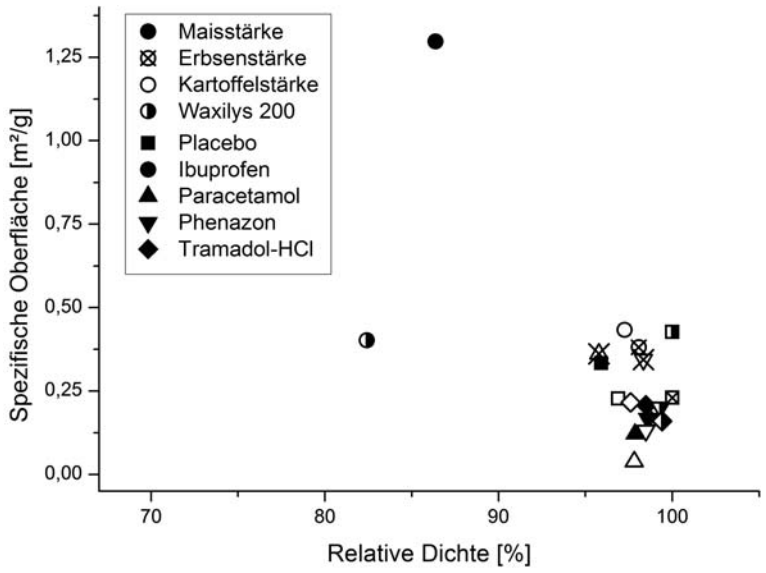


Abb. 4-48 Spezifische Oberfläche [m²/g] vs. Relative Dichte (ρ_{Hg}/ρ_{He}) [%] der Stärke 90 % Wirkstoff 10 % (m|m) Pellets

Muster der Symbole – Stärkeart; ***Form der Symbole*** – Wirkstoff;
X-Fehlerbalken – Standardabweichung des X_{50} (n = 5); ***Y-Fehlerbalken*** – Range/2 der spezifischen Oberfläche

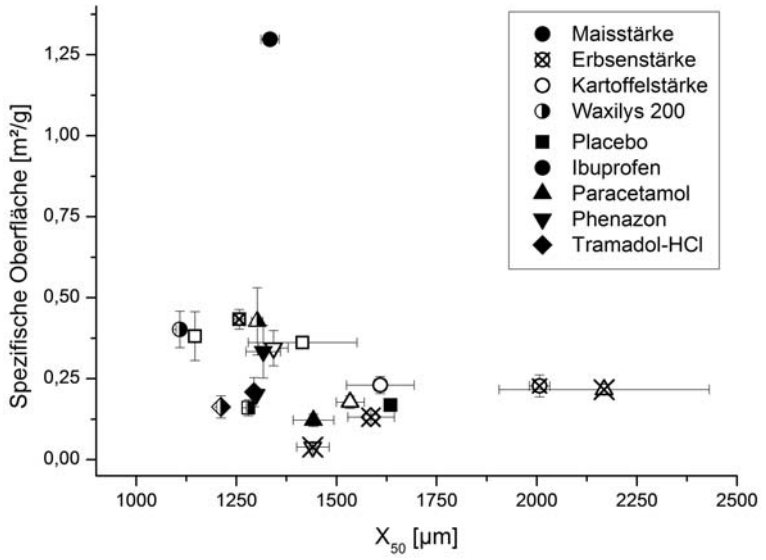


Abb. 4-49 Spezifische Oberfläche [m²/g] vs. X50 [µm] der Stärke 90 % Wirkstoff 10 % (m|m) Pellets

Muster der Symbole – Stärkeart; ***Form der Symbole*** – Wirkstoff;
X-Fehlerbalken – Standardabweichung des X_{50} (n = 5); ***Y-Fehlerbalken*** – Range/2 der spezifischen Oberfläche

	Minimum	Q_{25}	Median	Q_{75}	Maximum
$A_{Spez.}$ [m²/g]	0,039	0,168	0,229	0,402	1,298
RD [%]	82	97	98	99	100

Tab. 4-24 Spezifische Oberfläche und Relative Dichte (ρ_{Hg}/ρ_{He}) der Stärke 90 % Wirkstoff 10 % (m|m) Pellets

Quantile der Mittelwerte (n = 20); ***$A_{Spez.}$*** – Spezifische Oberfläche [m²/g]; ***RD*** – Relative Dichte (ρ_{Hg}/ρ_{He}) [%]

Es scheint jedoch, als wären die Extrusionsbedingungen bei den ibuprofenhaltigen Maisstärke- und Waxilys-200-Pellets nicht optimal. Die Stärke ist zwar amorphisiert, die Porosität jedoch im Gegensatz zu den anderen Chargen sehr hoch. Es fällt ebenfalls auf, dass sich die kristalline Struktur des Ibuprofens während des Extrusionsprozesses verändert. Das Diffraktogramm der binären Mischung vor der Extrusion und des Extrudats unterscheiden sich deutlich (vollständige Übersicht über die Pelleteigenschaften s. Kapitel 6.3.2).

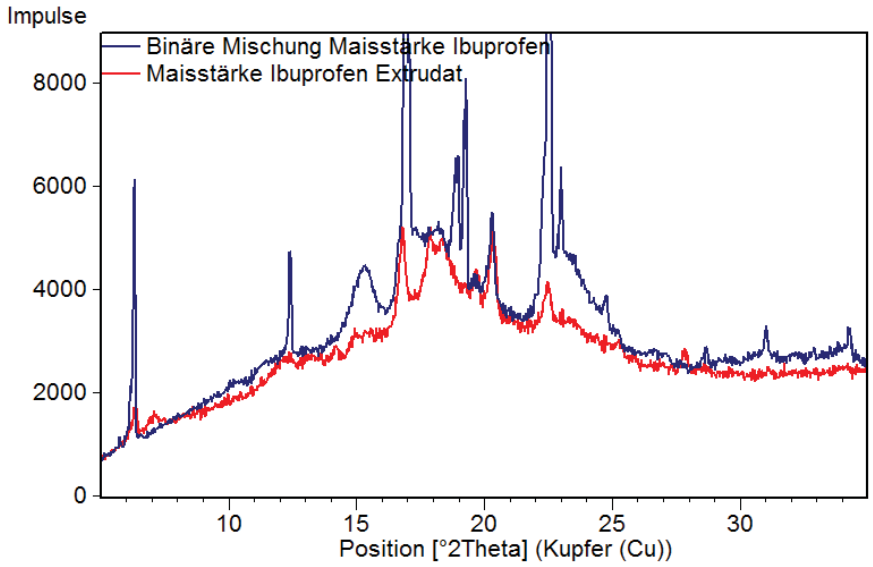
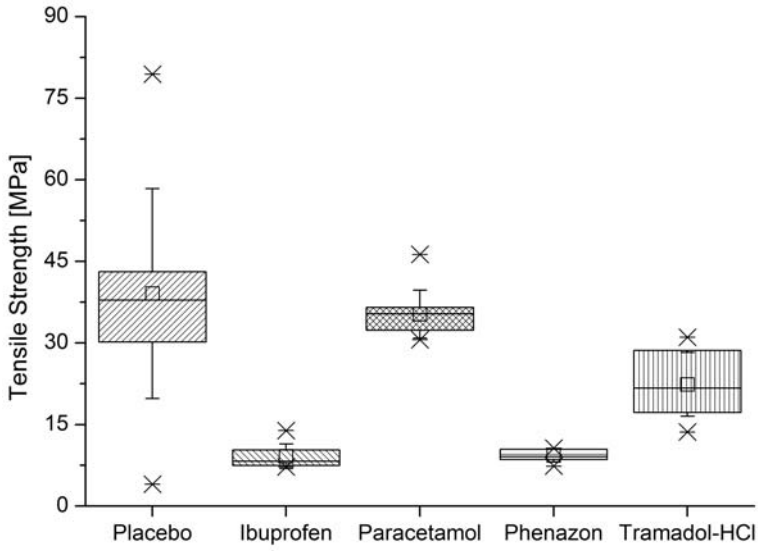


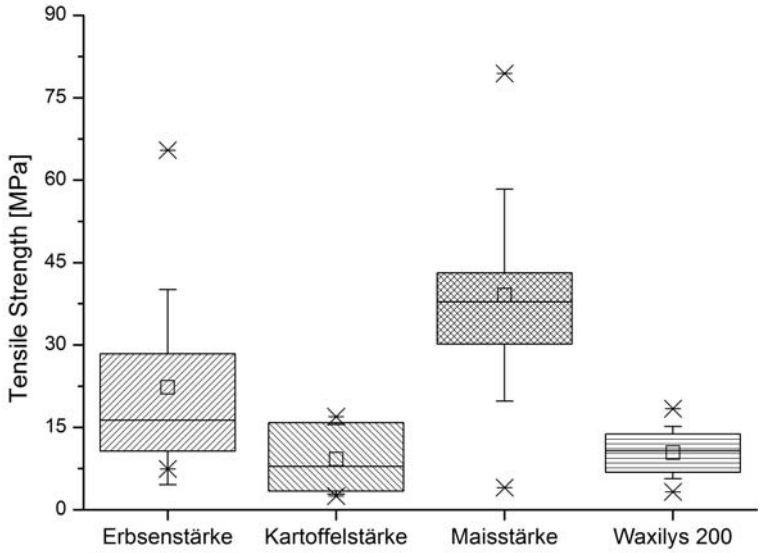
Abb. 4-50 Röntgendiffraktogramm von Maisstärke 90 % Ibuprofen 10 %; Extrudat vs. binäre Mischung

Dass Ibuprofen eine veränderte kristalline Struktur nach der Extrusion besitzt, ist nicht verwunderlich. Die Extrusionstemperatur lag immer oberhalb des Schmelzpunkts von Ibuprofen. Die einwirkenden Scherkräfte können ebenfalls zu einer Veränderung des Wirkstoffs führen. Ob der Wirkstoff degradiert oder ob sich während der Extrusion eine polymorphe Form des Wirkstoffs bildet, ist ungeklärt.

Die verschiedenen Pellets besitzen außerdem eine unterschiedliche mechanische Stabilität. Dabei zeigt sich, dass wirkstoffhaltigen Pellets weicher sind, als die wirkstofffreien Extrudate. Die gewählte Stärke hat ebenfalls Einfluss auf die Festigkeit. Kartoffelstärke- und Waxilys-200-Pellets waren in den durchgeführten Versuchen, die Pellets, die unter der geringsten Krafteinwirkung brachen (Abb. 4-51).



a.) Tensile Strength von Maisstärkepellets in Abhängigkeit des zugesetzten Wirkstoffs



b.) Tensile Strength in Abhängigkeit der verwendeten Stärke; Beispiel Placebo-Extrudate

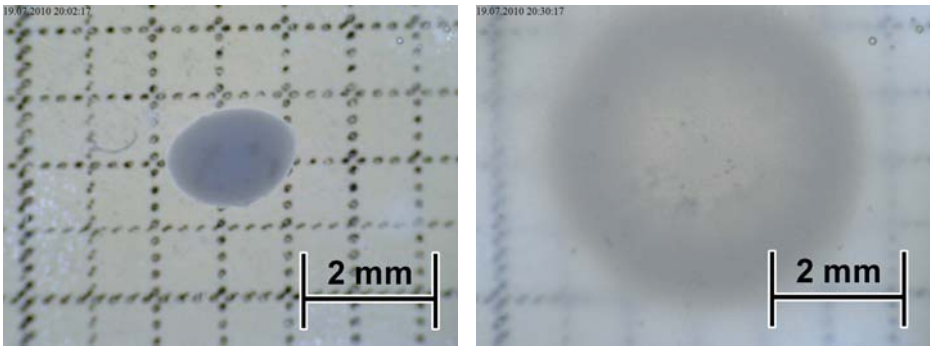
Abb. 4-51 Mechanische Festigkeit verschiedener Stärkepellets

Box – 25 / 50 / 75 % Percentil; ***Whisker*** – Standardabweichung; ***Quadrat*** – Mittelwert; ***Kreuz*** – 1 bzw. 99 % Percentil; ***Strich*** – Minimal bzw. Maximalwert; (n = 10)

Es ist zu bedenken, dass die Festigkeit der Pellets generell sehr groß ist. Die mittlere, auf den Radius normierte Bruchfestigkeit liegt zwischen 9 und 39 MPa. Da die Bruchfestigkeit neben der molekularen Struktur und den Zusätzen auch von der Zeit abhängt, die die Pellets zum Relaxieren hatten (s. S. 179), ist die Messung der Bruchfestigkeit lediglich eine Momentaufnahme. Für eine genaue Untersuchung des Einflusses der Wirkstoffe auf die Bruchfestigkeit sollten die Pellets längere Zeit im

Trockenschrank getempert werden, um alle Restspannungen im Material zu beseitigen (vgl. Kapitel 2.4.4.1). Um eine genauere Aussage über die Bruchfestigkeit machen zu können, sollte die Anzahl an Messungen erhöht werden.

Die mit verschiedenen Stärken hergestellten Pellets unterscheiden sich nicht nur in ihren physikalischen Eigenschaften, sondern auch in ihrem Freisetzungsverhalten. Fast alle Stärkepellets geben ihren Wirkstoff diffusions- bzw. quellungsorientiert frei. Nur die Waxilys-200-Pellets zeigen ein davon abweichendes Freisetzungsverhalten. Wie man in Abbildung 4-52 sehen kann, erodieren die Waxilys-Pellets. Der Hintergrund ist durch die dadurch verursachte Trübung nicht mehr sichtbar.

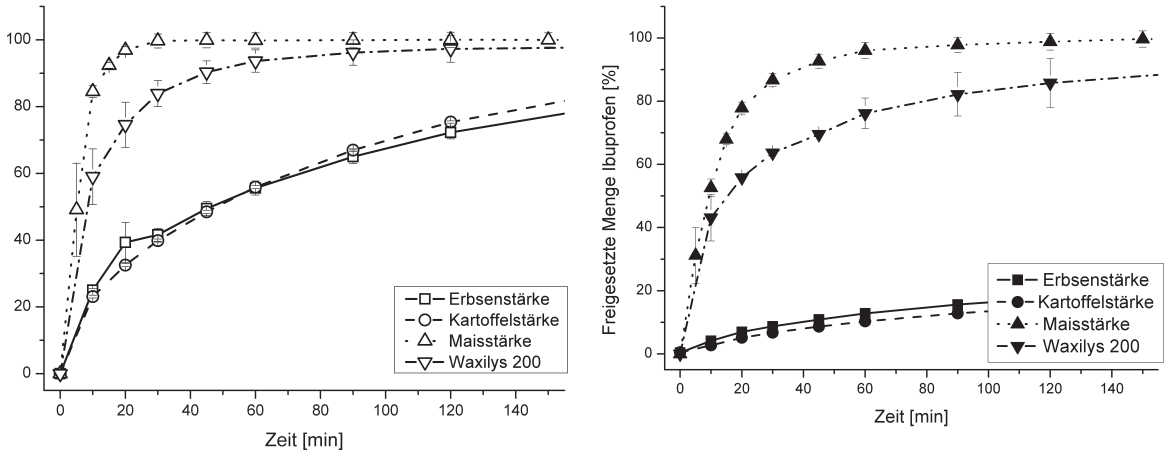


Minute 0 Minute 30

Abb. 4-52 Verhalten von Waxilys-200 90 % Paracetamol 10 % (m|m) in Phosphatpuffer pH 6,8

Durch die entstehende Trübung wird auch die photometrische Detektion der Wirkstoffe erschwert. Die dispergierten Partikel verstopfen die Filterfritten des automatischen Probenzugs, so dass Luftblasen, die durch den Unterdruck hinter den Fritten von außen eingezogen werden, die Messung stören. Zusätzlich dazu kann der Tyndall-Effekt, den die kolloidale Lösung zeigt, die Messung empfindlich stören. Aus diesem Grund empfiehlt es sich, bei der Freisetzung von Waxilyspellets die Ansauggeschwindigkeit so gering wie möglich zu halten, um möglichst wenige Luftblasen entstehen zu lassen. Eine seltenere Probenentnahme, gerade zum Ende der Freisetzung, reduziert die Luftblasenbildung. Eine längere Pause zwischen Ansaugschritt und Vermessung der Lösung ist ebenfalls hilfreich, da sich die Strömungen in der Durchflussküvette beruhigen und eventuell vorhandene Luftblasen noch aus den Küvetten strömen können. Dieses unterschiedliche Verhalten im Freisetzungsmedium kann auf das Fehlen von Amylose zurückgeführt werden. Wachsmaisstärke besteht nahezu ausschließlich aus Amylopektin. Aufgrund seiner hohen Molekularmasse und seiner verästelten Struktur ist Amylopektin äußerst quellfähig und eignet sich gut als Sprengmittel. Diese

Eigenschaft des Amylopektins dürfte für den Zerfall der Waxilyspellets verantwortlich sein. Schließlich ist festzustellen, dass neben all den verschiedenartigen physikochemischen Eigenschaften auch die Freisetzungsgeschwindigkeit des Wirkstoffs aus den verschiedenen Stärke-Wirkstoff-Pellets unterschiedlich schnell ist. Für den Wirkstoff Ibuprofen zeigt sich neben der ausgeprägten pH-Abhängigkeit der Freisetzung auch ein großer Unterschied zwischen den einzelnen Stärken. Aus Maisstärke und Waxilys-200-Pellets wird der Wirkstoff wesentlich schneller freigesetzt als aus Erbsenstärke- und Kartoffelstärkepellets. Die extremen Unterschiede in der pH-abhängigen Ibuprofenfreisetzung sind auf die schlechte Löslichkeit des leicht sauren Wirkstoffs in 0,1N HCl zurück zu führen. Für diesen Wirkstoff konnten leider keine EuAB-konformen Sink-Bedingungen mit der Blattrührerapparatur sichergestellt werden. Hier würde sich der Einsatz einer Durchflusszelle oder einer bessere Detektionsmethode mit niedrigerer Bestimmungsgrenze anbieten.



Ibuprofen-Freisetzung in Phosphatpuffer pH 6,8

Ibuprofen-Freisetzung in 0,1N HCl

Abb. 4-53 Freisetzung von Ibuprofen aus verschiedenen Stärkepellets

Die schnelle Ibuprofenfreisetzung aus den Maisstärke und Waxilys-Pellets ist auf die hohe Porosität, die niedrige Stabilität und den schnellen Zerfall zurückzuführen.

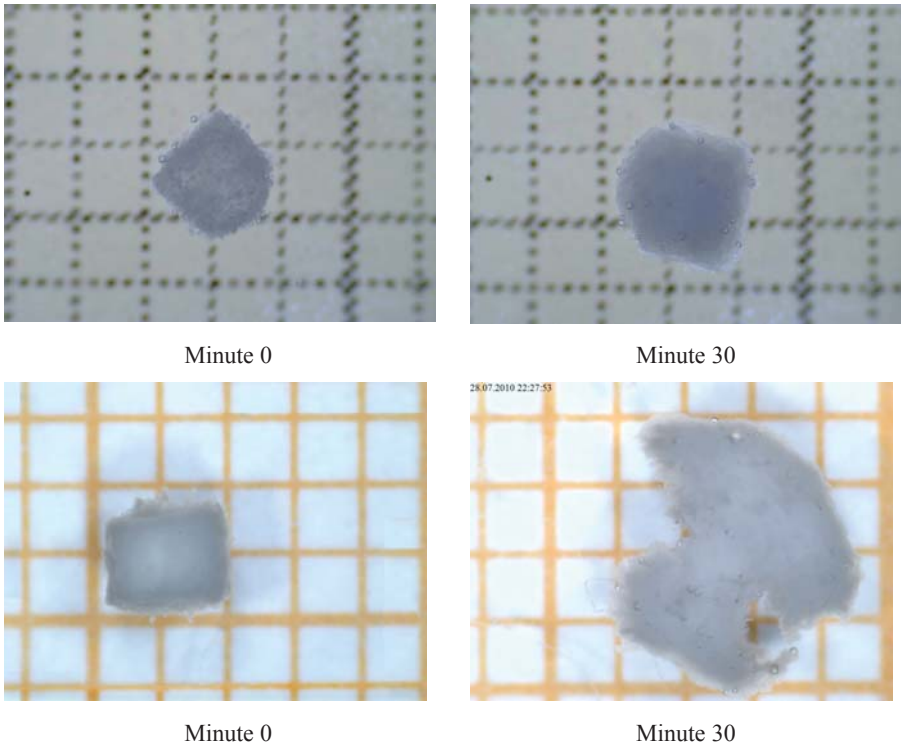
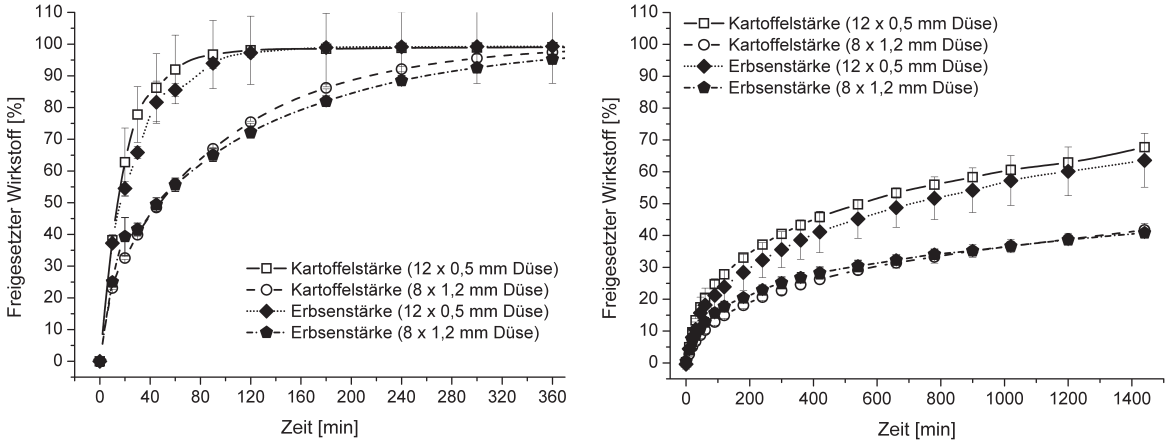


Abb. 4-54 Vergleichende Darstellung des Verhaltens von Stärke-Ibuprofen-Pellets in Phosphatpuffer

Obere Reihe: Kartoffelstärke; Untere Reihe: Maisstärke; Pellets aufgenommen auf Millimeterpapier

Die Ibuprofenfreisetzung kann neben dem unterschiedlichen Verhalten im Freisetzungsmedium auch über die Partikelgröße gesteuert werden. Die in Abbildung 4-47 dargestellten Kartoffelstärke- bzw. Erbsenstärke-Ibuprofen-Pellets, die mit unterschiedlichen Düsenplatten aber sonst identischen Extrudereinstellungen hergestellt wurden, zeigen eine Beschleunigung der Freisetzung in Abhängigkeit von der Partikelgröße.



Ibuprofen-Freisetzung in Phosphatpuffer pH 6,8 | Ibuprofen-Freisetzung in 0,1N HCl

Abb. 4-55 Freisetzung von Ibuprofen aus Kartoffelstärke- bzw. Erbsenstärkepellets in Abhängigkeit von der Partikelgröße (beachte unterschiedliche Skalierung der X-Achse)

Für die Pellets, die die Wirkstoffe Paracetamol, Phenazon und Tramadol-HCl beinhalten, zeigt sich eine recht einheitliche Freisetzungsgeschwindigkeit, die scheinbar pH-unabhängig aber eventuell abhängig von der verwendeten Stärke erfolgt. Dabei scheint die Freisetzung aus Kartoffelstärkepellets etwas langsamer zu sein als bei den anderen Stärken.

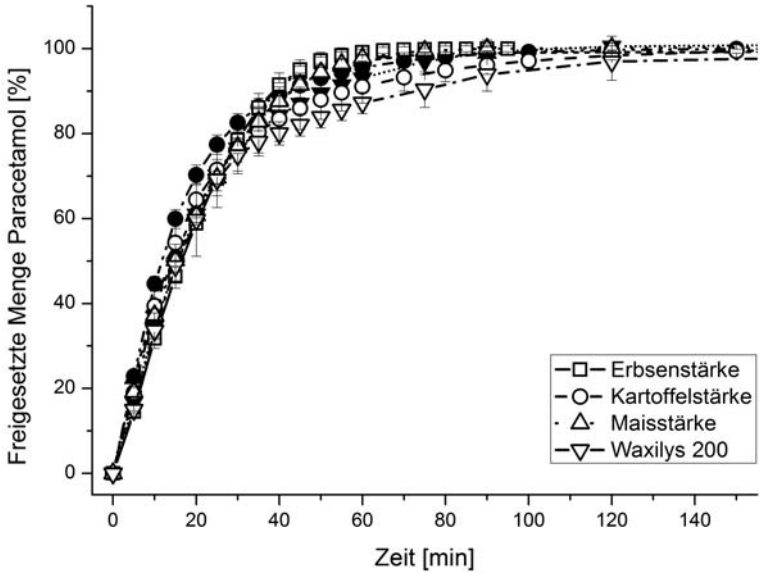


Abb. 4-56 Freisetzung von Paracetamol aus verschiedenen Stärkepellets

Offene Symbole – Freisetzungsmedium Phosphatpuffer pH 6,8 (n = 3);
Geschlossene Symbole – Freisetzungsmedium 0,1N HCl (n = 3)

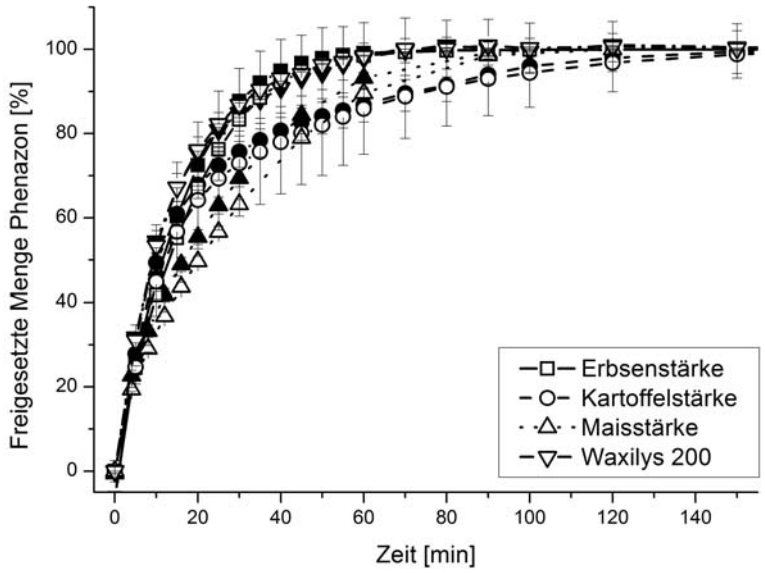


Abb. 4-57 Freisetzung von Phenazon aus verschiedenen Stärkepellets

Offene Symbole – Freisetzungsmedium Phosphatpuffer pH 6,8 (n = 3);
Geschlossene Symbole – Freisetzungsmedium 0,1N HCl (n = 3)

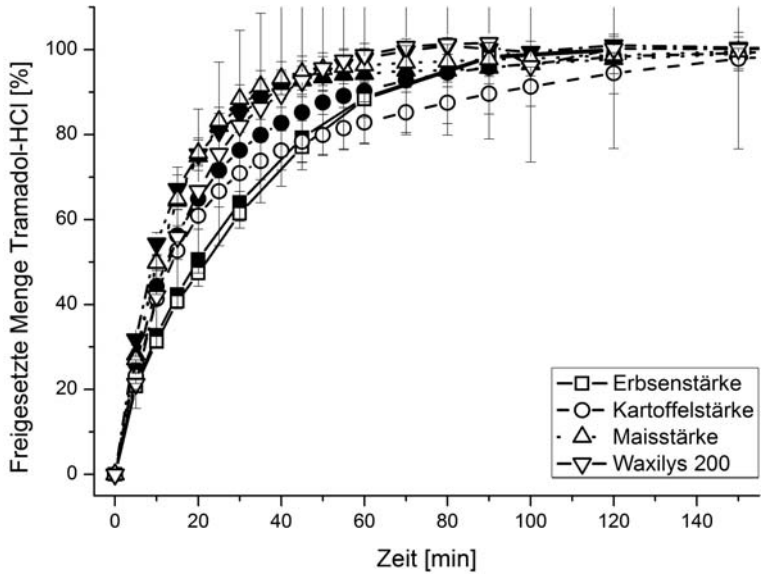


Abb. 4-58 Freisetzung von Tramadol-HCl aus verschiedenen Stärkepellets

Offene Symbole – Freisetzungsmedium Phosphatpuffer pH 6,8 (n = 3);
Geschlossene Symbole – Freisetzungsmedium 0,1N HCl (n = 3)

Um zu überprüfen, ob die Freisetzung aus den Stärkepellets pH-unabhängig erfolgt, wurde der von der EMA [32] empfohlene f2-Test durchgeführt (s. Kapitel 2.7.2). Hierzu wurden die erhaltenen Messwerte in 0,1N HCl mit den erhaltenen Messwerten in Phosphatpuffer pH 6,8 verglichen. Die Freisetzung der miteinander verglichenen Präparate gilt als äquivalent, wenn der erhaltene f2-Wert größer als 50 und kleiner als

100 ist. Dabei ist die Obergrenze des f2-Werts von 100 fragwürdig. Bei genauer Betrachtung der zur Berechnung zu verwendenden Gleichung:

$$f_2 = 50 \times \log\left[\frac{100}{\sqrt{\frac{\sum_{t=1}^{t=n}\left[\overline{R}(t)-\overline{T}(t)\right]^2}{n}}}\right] \qquad \textbf{Gl. 4-1}$$

f₂ – Ähnlichkeitsfaktor; ***R(t)*** – Mittelwert der durchschnittlich freigesetzten Wirkstoffmenge aus der Referenzarzneiform zum Zeitpunkt t [%]; ***T(t)*** – Mittelwert der durchschnittlich freigesetzten Wirkstoffmenge aus der Testarzneiform zum Zeitpunkt t [%]; ***n*** – Anzahl der Messpunkte

stellt man fest, dass der Term $100 \Big/ \sqrt{\frac{\sum_{t=1}^{t=n}\left[\overline{R}(t)-\overline{T}(t)\right]^2}{n}}$ unendlich groß wird, wenn die Unterschiede zwischen Referenz und Testpräparat unendlich klein werden. Bei identischem Freisetzungsverhalten, bedeutet dies, dass der f_2-Wert größer als 100 werden kann. Aus diesem Grund wurde abweichend von der EMA-Guideline eine identische Freisetzung angenommen, wenn der f_2-Wert größer 50 war.

Wirkstoff \ Stärke	Erbsenstärke	Kartoffelstärke	Maisstärke	Waxilys-200
Ibuprofen	-64	-63	-41	-26
Paracetamol	***50***	25	***77***	***52***
Phenazon	35	***51***	28	***106***
Tramadol-HCl	***71***	30	***108***	***53***

Tab. 4-25 f_2-Wert der verschiedenen Stärke-Wirkstoff-Pellets; Vergleich 0,1N HCl vs Phosphatpuffer pH 6,8

Die Freisetzung von Ibuprofen erfolgt bei keiner der Chargen pH-unabhängig. Die Freisetzungsprofile sind sich nicht ähnlich. Ebenfalls nicht ähnlich sind all die Kombinationen, deren f_2-Wert kleiner als 50 ist. In diesem Fall wäre das Erbsenstärke-Phenazon, Kartoffelstärke-Paracetamol und Tramadol-HCl sowie Maisstärke-Phenazon. Um zu prüfen, in welchem Freisetzungsmedium die vier nicht ibuprofenhaltigen Chargen, die nicht den Anforderungen der EMA genügten, den Wirkstoff schneller abgeben, wurden die gemittelten Freisetzungskurven in Abhängigkeit von dem verwendeten Medium näher untersucht. Um eventuelle Unterschiede feststellen zu

können, schien es angebracht, das Freisetzungsverhalten genau zu quantifizieren. Die Verwendung des T_{80}-Werts als beschreibende Größe für das Freisetzungsverhalten der Matrizes erschien ungenau, da hierbei der tatsächliche Verlauf der Freisetzungskurve nicht mit berücksichtigt wird. Die Werte für K und n, die durch nichtlineare Anpassung nach Higuchi und Korsmeyer-Peppas erhalten wurden, wurden ebenfalls nur als bedingt brauchbar eingestuft, da sich mit ihnen nur die ersten 60 % des kumulativ freigesetzten Wirkstoffs darstellen lassen.

Daher wurde nach einer einparametrigen mathematischen Formel gesucht, mit der sich die Freisetzung aus den Pellets über den gesamten Zeitraum beschreiben lässt. Wie sich zeigte (vgl. Abb. 4-59 a. und b.), lassen sich die Freisetzungskurven von Polysaccharidpellets über den gesamten Bereich in der Regel gut mit einer sehr einfachen Exponentialfunktion erster Ordnung (Gl. 4-2) beschreiben:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - e^{-k_F t} \qquad \textbf{Gl. 4-2}$$

$\boldsymbol{M_t/M_\infty}$ – kumulativ freigesetzter Wirkstoff; $\boldsymbol{k_F}$ – Freisetzungsexponent [min^{-1}]; $\boldsymbol{t}$ – Zeit [min]

Die Bestimmung der Freisetzungsgeschwindigkeit zu einem bestimmten Zeitpunkt t ist aus ihrer Ableitung möglich (Gl. 4-3):

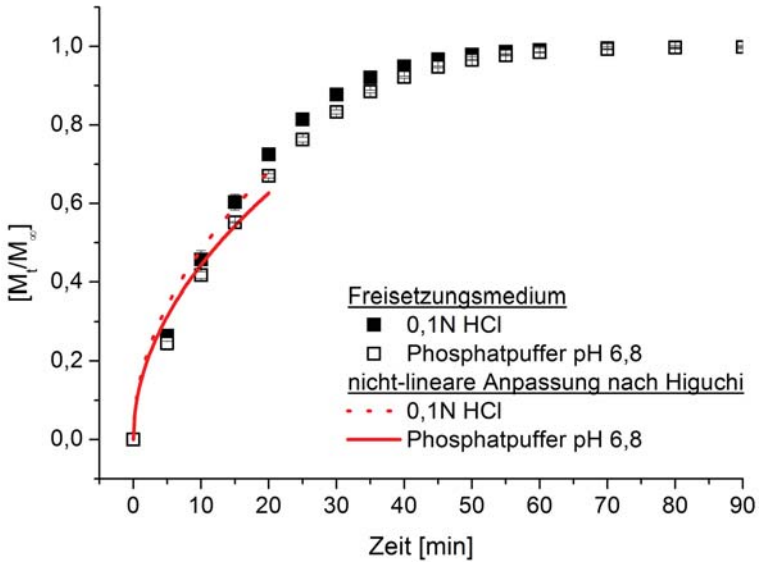
$$\frac{\partial\left(\frac{M_t}{M_\infty}\right)}{\partial t} = k_F - e^{-k_F t} \qquad \textbf{Gl. 4-3}$$

$\boldsymbol{M_t/M_\infty}$ – kumulativ freigesetzter Wirkstoff; $\boldsymbol{k_F}$ – Freisetzungsexponent [min^{-1}]; $\boldsymbol{t}$ – Zeit [min]

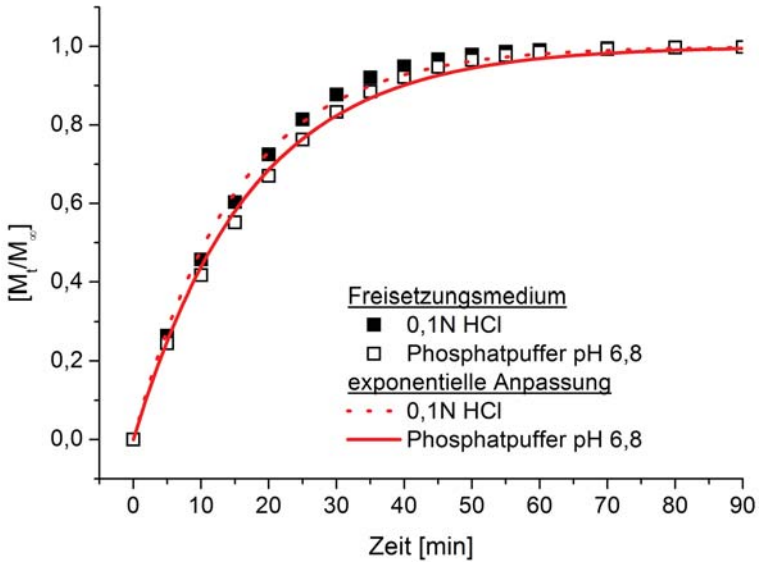
Des Weiteren kann sehr einfach die Zeit (t_X) ermittelt werden, die benötigt wird um eine bestimmten Wirkstoffanteil (X) freizusetzen:

$$t_X = \frac{\ln(1-X)}{-k_F} \text{ z.B.: } t_{0,5} = \frac{0{,}693}{k_F} \qquad \textbf{Gl. 4-4}$$

$\boldsymbol{k_F}$ – Freisetzungsexponent [min^{-1}]; $\boldsymbol{t_X}$ – Zeit, die benötigt wird einen definierten Wirkstoffanteil freizusetzen [min]



a.) nichtlineare Anpassung nach Higuchi



b.) exponentielle Anpassung

Abb. 4-59 Freisetzungskurve von Erbsenstärke-Phenazon-Pellets und nichtlineare Anpassung

Geschlossene Symbole – Freisetzungsmedium 0,1N HCl (n = 3);
Offene Symbole – Freisetzungsmedium Phosphatpuffer pH 6,8 (n = 3)

Um zu klären, ob die Freisetzung aus den Stärkepellets pH-abhängig erfolgt und wenn ja, in welchem Milieu die Freisetzung schneller verläuft, wurden die Freisetzungskurven nichtlinear mit der Exponentialgleichung angepasst. Eine große Freisetzungskonstante bedeutet eine schnelle Freisetzung.

Die so erhaltenen Freisetzungskonstanten $k_{F(0,1N\ HCl)}$ und $k_{F(pH\ 6,8)}$ wurden anschließend miteinander verglichen. Bei identischer Freisetzung sollte gelten:

$$k_{F(0.1N\ HCl)} - k_{F(pH\,6.8)} = 0 \qquad \textbf{Gl. 4-5}$$

$\boldsymbol{k_{F(0,1N\ HCl)}}$ – Freisetzungskonstante der Freisetzung in 0,1N HCl [min^{-1}];
$\boldsymbol{k_{F(pH\ 6,8)}}$ – Freisetzungskonstante der Freisetzung in Phosphatpuffer pH 6,8 [min^{-1}]

Ist das Ergebnis größer Null, ist demnach die Freisetzung in 0,1N HCl schneller. Ist das Ergebnis kleiner Null ist die Freisetzung in Phosphatpuffer pH 6,8 schneller. In Abbildung 4-60 sind die Residuen zwischen den einzelnen Freisetzungskonstanten, die nach Gleichung 4-5 errechnet wurden dargestellt. Wie man sehen kann, gibt es eine recht eindeutige Abweichung.

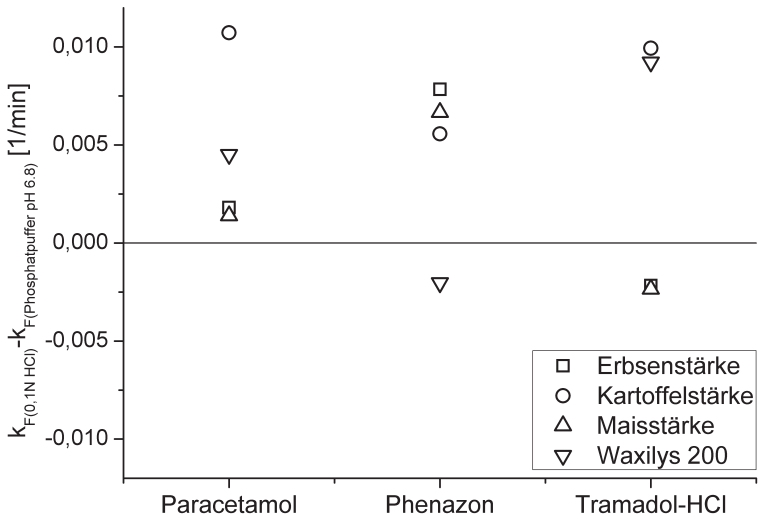


Abb. 4-60 Residuen der Freisetzungskonstanten

Es scheint so, als würden die Stärkechargen ihren Wirkstoff schneller in 0,1N Salzsäure abgeben. Theoretisch macht diese Beobachtung durchaus Sinn. In Stärkemolekülen sind Phosphatgruppen vorhanden. Diese werden in Salzsäure protoniert, wodurch das Molekül apolarer wird und die Quellung geringfügig schwächer ausfällt (vgl. Kapitel 4.4.1 und 4.4.2). Dies hat einen kürzeren Diffusionsweg für Wasser in den Kern und für Wirkstoff aus dem Kern zur Folge. Der Mittelwert der Abweichungen der Freisetzungskonstanten beträgt 0,0043 ± 0,0048 min^{-1} (n = 12). Bei einer durchschnittlichen Freisetzungskonstante k_F = 0,0514 ± 0,0118 min^{-1} bedeutet dies eine Abweichung der T_{80} von 2 min. Dieser Unterschied ist als äußerst gering zu betrachten. Zur Vereinfachung kann angenommen werden, dass die Freisetzung aus Stärkepellets in

der Regel pH-unabhängig erfolgt. Da die Freisetzungsgeschwindigkeit außer von dem Medium auch von der Partikelgröße, der Dichte und Partikeloberfläche beeinflusst wird, werden matrixspezifische Unterschiede von diesen Einflüssen überlagert. Aus diesem Grund wurde der Freisetzungsexponent k_f mit Hilfe der Exponentialfunktion (vgl. Gl. 4-2) bestimmt und auf die rechnerische Oberfläche (Partikelgröße / Dichte) und die spezifische Oberfläche normiert. Zum Vergleich wurde ebenfalls die Lapiduskonstante aus der Anpassung nach Higuchi und der rechnerischen Oberfläche (vgl. Gl. 3-8) sowie der spezifischen Oberfläche ermittelt:

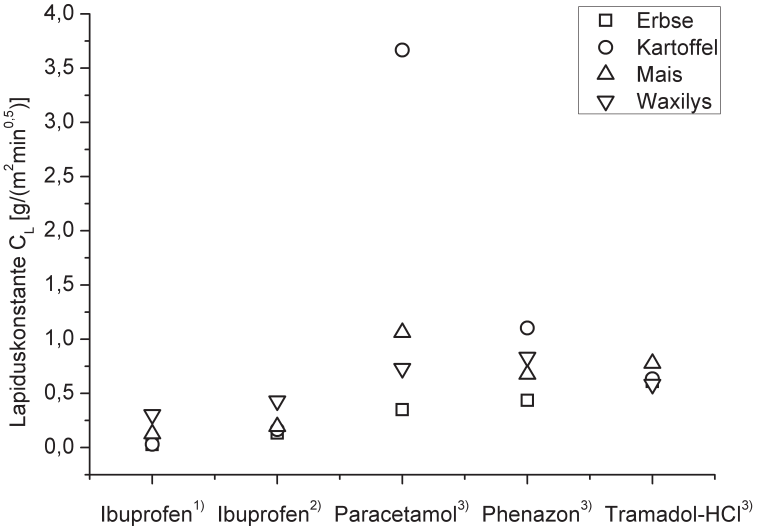
$$\frac{M_t}{M_\infty} = k \times \sqrt{t} \quad mit \quad k = C_L \times A$$

bzw.

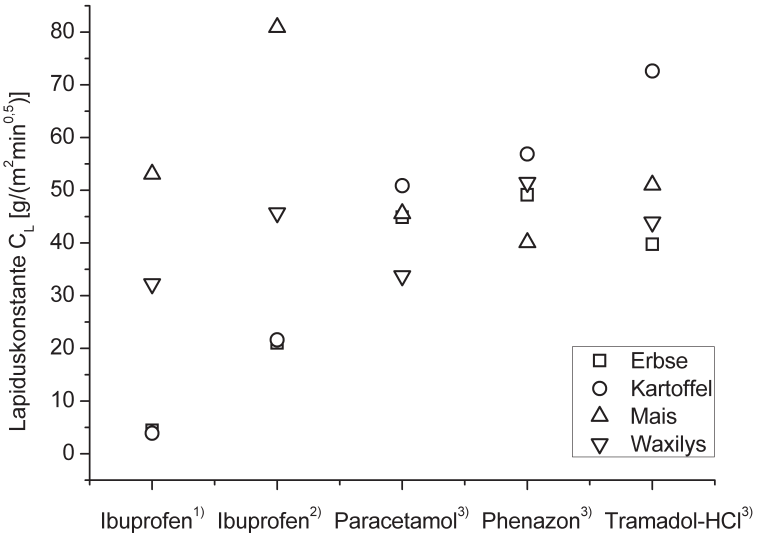
$$\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - e^{-k_F t} \quad mit \quad k_F = C_{Exp.} \times A$$

$\boldsymbol{M_t/M_\infty}$ – kumulativ freigesetzte Wirkstoffmenge zum Zeitpunkt t; $\boldsymbol{k_F}$ – Freisetzungsexponent; $\boldsymbol{k}$ – Freisetzungskonstante; $\boldsymbol{C_{Exp.}}$ – Freisetzungskonstante [g/(m²min)]; $\boldsymbol{A}$ – Oberfläche (rechnerische oder spezifische) [m²/g]; $\boldsymbol{C_L}$ – Lapiduskonstante [g/(m²min)]; $\boldsymbol{t}$ – Zeit [min]

Hierzu wurden im Fall der pH-abhängigen Freisetzung von Ibuprofen sowohl die Freisetzungskonstanten der nichtlinearen Anpassung in 0,1N HCl und Phosphatpuffer verwendet (n = 3) und für die pH-unabhängige Freisetzung der Wirkstoffe Paracetamol, Phenazon und Tramadol-HCl die gemittelte Freisetzungskonstante (n = 6) (vgl. Kapitel 3.3.11). In den Abbildungen 4-61 und 4-62 sind die erhaltenen Konstanten graphisch dargestellt (Parameter der nichtlinearen Anpassung s. Kapitel 6.4).



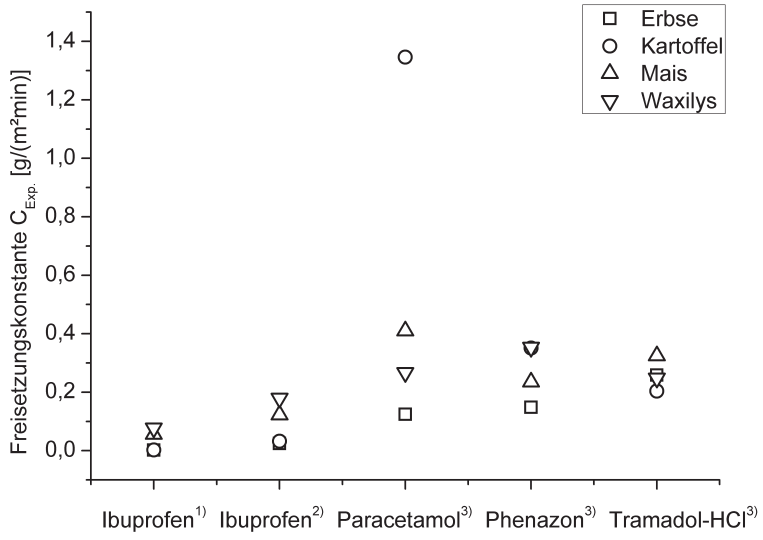
a.) Normierung auf die gemessene Oberfläche



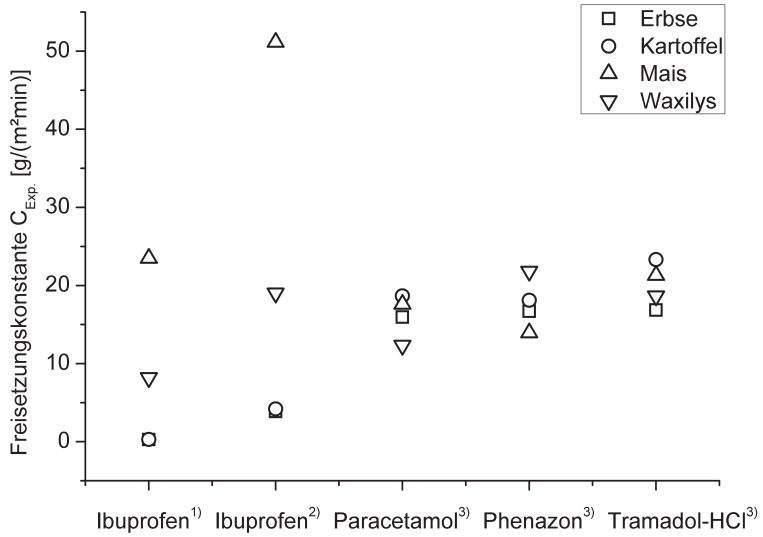
b.) Normierung auf die rechnerische Oberfläche

Abb. 4-61 Lapiduskonstanten der verschiedenen Stärke-Wirkstoff-Pellets

1) – Freisetzungsmedium 0,1N HCl; *2)* – Freisetzungsmedium Phosphatpuffer pH 6,8;
3) – pH-unabhängige Freisetzung



a.) Normierung auf die gemessene Oberfläche



b.) Normierung auf die rechnerische Oberfläche

Abb. 4-62 Freisetzungskonstanten ($C_{Exp.}$) der verschiedenen Stärke-Wirkstoff-Pellets

1) – Freisetzungsmedium 0,1N HCl; *2)* – Freisetzungsmedium Phosphatpuffer pH 6,8;
3) – pH-unabhängige Freisetzung

Wie man sehen kann, ergibt sich ein recht uneinheitliches Bild. Die mit Hilfe der rechnerischen Oberfläche bestimmten Konstanten für ibuprofenhaltige Pellets variieren stark. Dies ist zum einen bedingt durch die schlechte Löslichkeit des Wirkstoffs. Zum anderen kann dies auf die großen Unterschiede in den Porositäten (vgl. Abb. 4-49) und damit auf das unterschiedliche Verhalten der Pellets im Freisetzungsmedium zurückgeführt werden. Bei Berechnung der Oberfläche wird die Porosität nicht beachtet.

Es wird von einer idealen, glatten Kugel ausgegangen. Bei Normierung auf die gemessene Oberfläche, die die großen Porositätsunterschiede mit berücksichtigt, fällt der Unterschied zwischen den einzelnen Konstanten wesentlich geringer aus. Für die anderen Wirkstoffe ist das Bild etwas einheitlicher. Es wird ersichtlich, dass die Lapiduskonstanten der einzelnen Stärkepellets bei Normierung auf die rechnerische Oberfläche größere Unterschiede aufweisen als bei der Freisetzungskonstante ($C_{Exp.}$), die mit Hilfe der Exponentialgleichung errechnet wurden. Hierbei scheint es so, als würde die Diffusion des Wirkstoffs aus Kartoffelstärkepellets am schnellsten erfolgen. Dies war aus den Freisetzungskurven nicht zu erwarten. Bei Betrachtung der Freisetzungskonstante ($C_{Exp.}$) scheint es so, als hätte der verwendete Wirkstoff keinen bzw. nur einen geringen Einfluss auf die partikelgrößen- bzw. oberflächennormierte Freisetzung. Des Weiteren legten die berechneten Freisetzungskonstanten ($C_{Exp.}$) die Vermutung nahe, dass die verwendete Stärke ebenfalls kaum Einfluss auf die Freisetzungsrate aus Pellets besitzt. Dies entspricht nicht den Erwartungen. Aus Arbeiten von Rein und Wauer, die die Freisetzung aus zylindrischen Stärkeextrudaten (Durchmesser ca. 6 mm, Höhe ca. 3 mm) untersucht haben, ist bekannt, dass die einzelnen Stärken durchaus einen Einfluss auf die Freisetzungsgeschwindigkeit haben. Sie fanden auch, dass die Freisetzung aus Kartoffelstärkematrizes in der Regel am langsamsten erfolgt. Dass diese Unterschiede nicht genauer festgestellt werden konnten, liegt mit großer Wahrscheinlichkeit daran, dass:

- die Matrix im Vergleich zu den Extrudetten [112] sehr klein ist und damit Rupturen und Quellungsvorgänge einen größeren Effekt auf die Freisetzung haben,
- die Freisetzung sehr schnell erfolgt und Unterschiede nicht so deutlich sichtbar werden können,
- die Konstanten bei Normierung auf die Partikelgröße unter der vereinfachten Annahme errechnet wurden, dass die Pellets immer sphärisch sind.

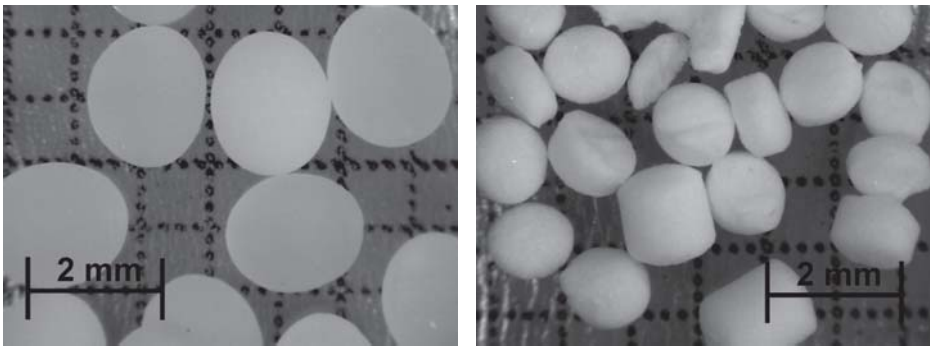
4.2.4 Wirkstoffbeladung

In den bisher beschriebenen Beispielen wurden die Pellets immer mit 10 % Wirkstoff (m|m) in der Vormischung hergestellt. Um zu testen, mit wieviel Wirkstoff die Pellets beladen werden können, wurde exemplarisch eine Konzentrationsreihe aus Maisstärke-Paracetamol-Mischungen hergestellt (Herstellungsbedingungen s. Kapitel 6.1). Da die Mischungen mit steigendem Paracetamolanteil schlechter fließfähig werden, wurden 0,2 % Aerosil 200 (m|m) als Fließregulierungsmittel zugesetzt. Es zeigte sich, dass Stärkeschmelzen mit bis zu 80 % Wirkstoffbeladung extrudiert und pelletiert werden können. Wie zu erwarten war, führt der steigende Wirkstoffanteil zu einer Veränderung der spezifischen mechanischen Energie und des Druckes an der Düsenplatte.

Paracetamol [%] (m|m)	SME ± SD [kWh/kg]	Druck ± SD [bar]
10	0,282 ± 0,017	59 ± 7
20	0,191 ± 0,017	54 ± 9
30	0,199 ± 0,019	62 ± 9
40	0,224 ± 0,049	51 ± 11
50	0,176 ± 0,032	41 ± 9
60	0,189 ± 0,028	37 ± 8
70	0,227 ± 0,016	61 ± 14
80	0,101 ± 0,021	29 ± 9

Tab. 4-26 Einige Kenngrößen des Extrusionsprozesses; Maisstärke-Paracetamol-Mischungen mit steigendem Anteil Paracetamol

Der Extrusionsprozess ist für die einzelnen Mischungen recht stabil. Die Druck- und Auslastungsschwankungen fallen moderat aus. Es ist aber auch bei diesen Extrudaten zu berücksichtigen, dass die Prozessparameter für eine erfolgreiche Pelletherstellung direkt an der Düsenplatte immer wieder für jede Rezeptur angepasst werden müssen. Die erhaltenen Messwerte für Druck und Auslastung werden mithin von mehreren Faktoren beeinflusst, eine genaue Zuordnung zu dem steigenden Wirkstoffanteil war nicht möglich.



10 % Paracetamol 80 % Paracetamol

Abb. 4-63 Form der Maisstärke-Paracetamol-Pellets mit steigendem Paracetamolanteil

Zusammensetzung Vormischung: Maisstärke: 99,8 – X %, Aerosil 200: 0,2 %, Paracetamol: X % (m|m)

Die erhaltenen Pellets werden mit steigendem Wirkstoffanteil immer zylindrischer und die Partikelgrößen immer kleiner. Da die viskoelastische Komponente in der Mischung abnimmt, entspricht dies den Erwartungen.

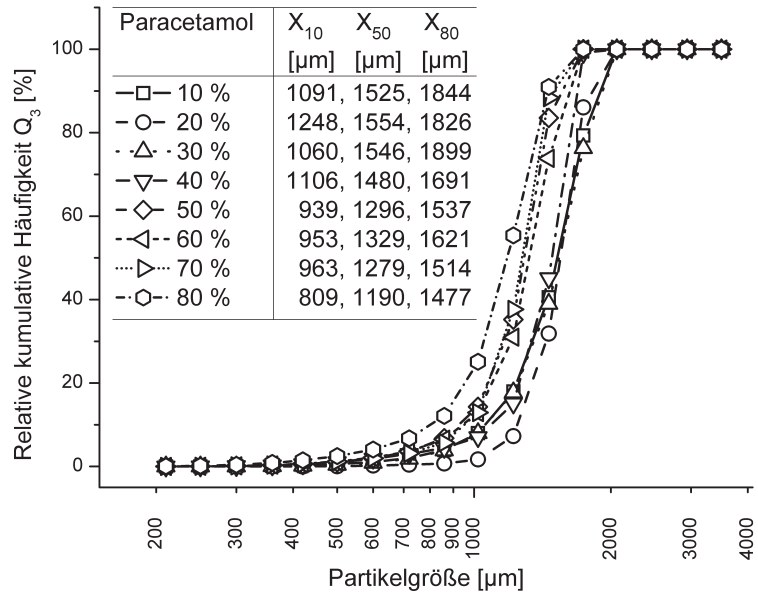


Abb. 4-64 Partikelgrößenverteilung der Maisstärke-Paracetamol-Pellets mit steigendem Paracetamolanteil

Zusammensetzung Vormischung: Maisstärke: 99,8 – X %, Aerosil 200: 0,2 %, Paracetamol: X % (m|m)

In Tabelle 4-27 sind die physikochemischen Eigenschaften der erhaltenen Pellets aufgelistet. Es fällt dabei auf, dass mit steigendem Wirkstoffanteil die Dichte, die Restfeuchte und die mechanische Stabilität sinken. Zeitgleich werden die spezifische Oberfläche und die Porosität größer.

Paracetamol	Dichte	RD	$A_{Spez.} \pm R/2$	$F_B \pm SD$ (n = 10)	TS ± SD (n = 10)	RF	$T_G \pm SD$ (n = 3)
[%] (m|m)	[g/cm³]	[%]	[m²/g]	[N]	[MPa]	[%]	[°C]
10	1,478	98,2	0,065 ± 0,009	65 ± 9	27 ± 5	3,45	76 ± 5
20	1,451	98,8	0,157 ± 0,058	77 ± 8	25 ± 4	3,11	77 ± 1
30	1,430	98,6	0,162 ± 0,020	63 ± 9	9 ± 1	2,65	67 ± 3
40	1,397	98,5	0,157 ± 0,049	49 ± 7	10 ± 2	2,43	80 ± 5
50	1,242	98,9	0,285 ± 0,095	35 ± 5	10 ± 1	2,36	76 ± 2
60	1,212	98,4	0,196 ± 0,012	37 ± 6	9 ± 1	2,01	75 ± 1
70	1,220	97,4	1,064 ± 0,052	22 ± 5	7 ± 1	1,51	74 ± 1
80	1,103	96,2	1,061 ± 0,431	13 ± 4	7 ± 2	1,71	72 ± 5

Tab. 4-27 Physikochemische Eigenschaften von Maisstärke-Paracetamol-Pellets mit steigendem Paracetamolanteil

Zusammensetzung Vormischung: Maisstärke: 99,8 – X %, Aerosil 200: 0,2 %, Paracetamol: X % (m|m);

RD – Relative Dichte (ρ_{Hg}/ρ_{He}); $\boldsymbol{A_{Spez.} \pm R/2}$ – Spezifische Oberfläche ± halber Range; $\boldsymbol{F_B}$ – Bruchfestigkeit; ***TS*** – Tensile Strength; ***RF*** – Restfeuchte nach 2 Monaten Lagerung; $\boldsymbol{T_G}$ – Glasübergang, DSC-Heizrate 50 K/min

Interessanterweise scheint der steigende Anteil Paracetamol kaum Auswirkungen auf die Glasübergangstemperaturen der Extrudate zu besitzen. Würde sich Paracetamol in der Schmelze lösen und eine perfekte amorphe Mischung entstehen, müsste die Glasübergangstemperatur sinken (vgl. Kapitel 2.3.2). Die Röntgendiffraktogramme bestätigen dies. In allen Fällen ist zwar die verwendete Stärke nach der Extrusion vollständig amorphisiert, der Wirkstoff in der Matrix jedoch dispergiert (Abb. 4-65). Bei den gemessenen Glasübergangstemperaturen handelt es sich also ausschließlich um die der amorphen Stärke und nicht die einer Mischung.

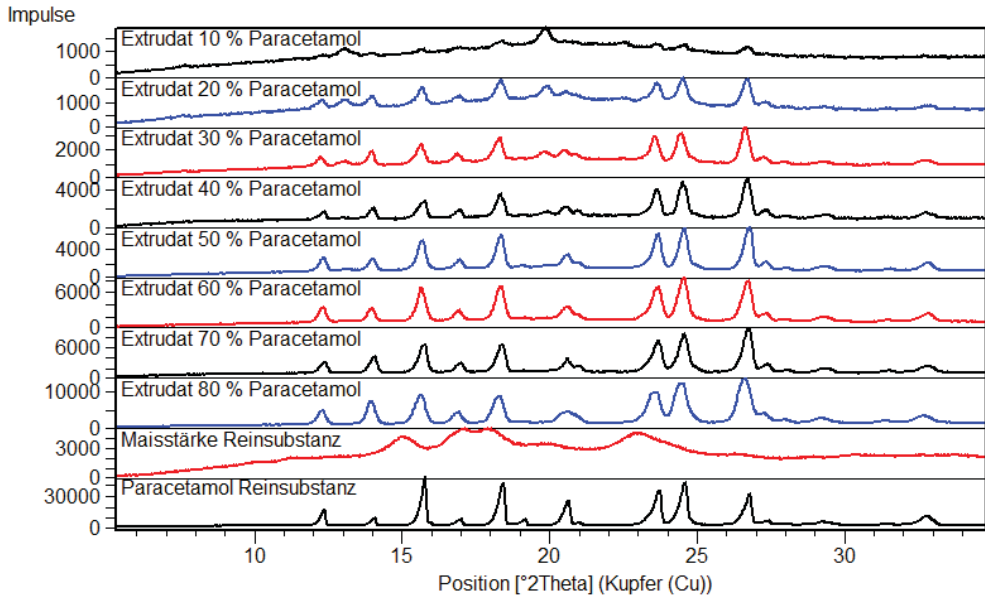
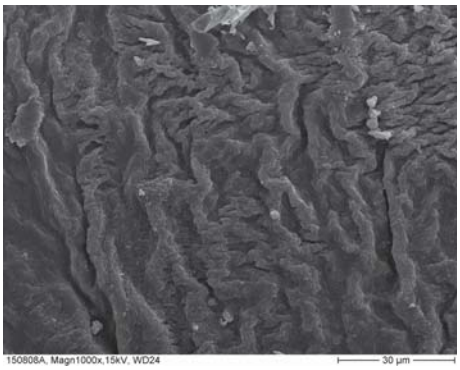


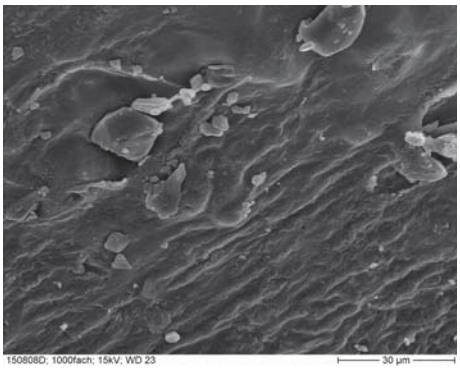
Abb. 4-65 Röntgendiffraktogramme von Maisstärkepellets mit steigendem Paracetamolanteil

Zusammensetzung Vormischung: Maisstärke: 99,8 – X %, Aerosil 200: 0,2 %, Paracetamol: X % (m|m)

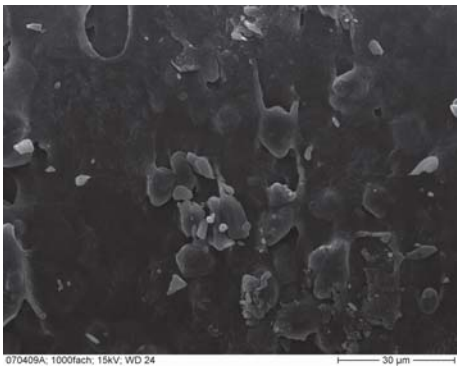
In den Diffraktogrammen zeigen sich neben den Paracetamol-Peaks zusätzlich bis zu einer Wirkstoffbeladung von 40 % die für Amylose-Lipidkomplexe charakteristischen Peaks bei 7 bis 8; 12 bis 13 und 18 bis 20°2θ [16] (vgl. S. 193 ff.). Bei größer werdender Wirkstoffbeladung sind diese Reflexe nicht mehr detektierbar. Offensichtlich ist die Stärke nicht mehr in der Lage, den Wirkstoff in die Amylose-Helizes aufzunehmen. Dies könnte bedeuten, dass die verkleisterte Stärke ab Wirkstoffkonzentrationen > 40 % nicht mehr als umschließend zusammenhängende Matrix betrachtet werden kann. Es ist durchaus vorstellbar, dass sie bei großen Wirkstoffkonzentrationen eher als „Granulierhilfsstoff“ agiert. Die rasterelektronenmikroskopischen Aufnahmen scheinen dies zu bestätigen. Bei niedrigen Wirkstoffmengen ist noch eine recht einheitliche Oberfläche auszumachen. Bei hohen Konzentrationen (60-80 %) zeigen sich aber auf der Oberfläche Strukturen, die dem reinen Wirkstoff sehr ähnlich sehen.



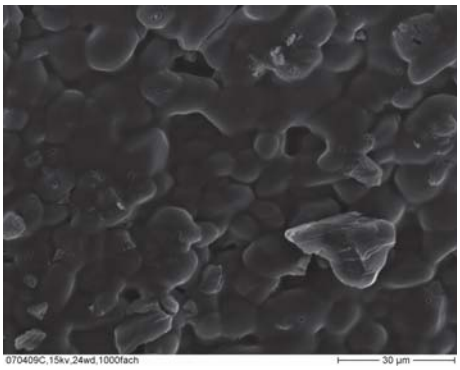
10 % Paracetamol; 1000fache Vergrößerung



40 % Paracetamol; 1000fache Vergrößerung

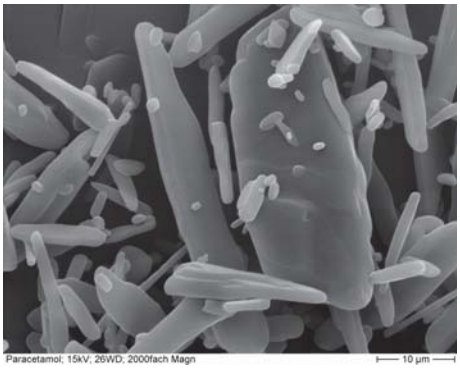


50 % Paracetamol; 1000fache Vergrößerung



70 % Paracetamol; 1000fache Vergrößerung

80 % Paracetamol; 1000fache Vergrößerung

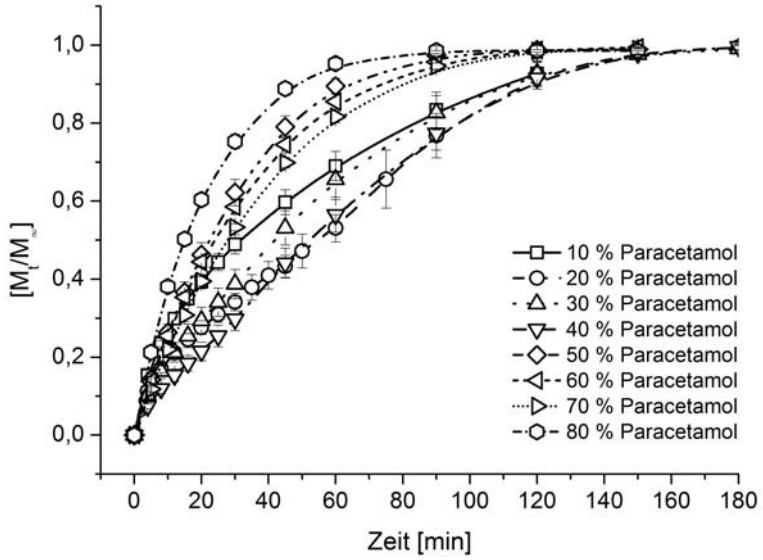


100 % Paracetamol; 2000fache Vergrößerung

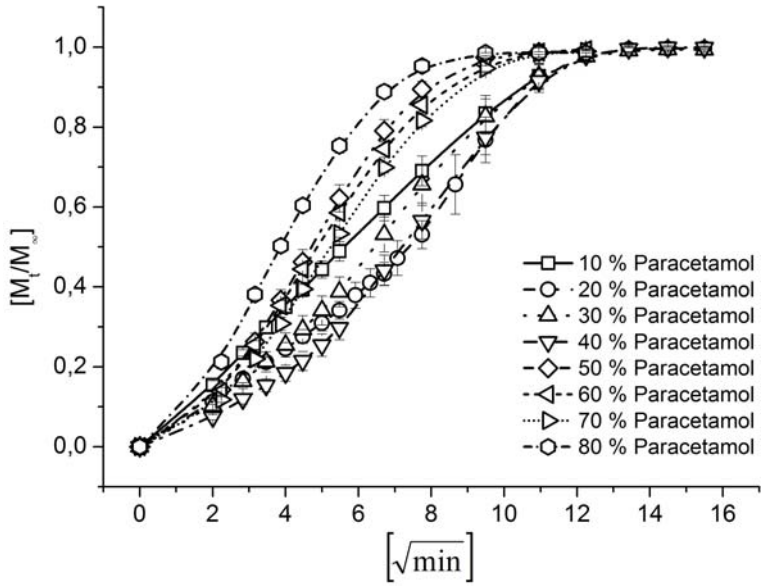
Abb. 4-66 Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen verschiedener Maisstärke-Paracetamol-Pelletoberflächen sowie der Reinsubstanz (rechts unten)

Dies würde auch den sprunghaften Anstieg der spezifischen Oberfläche bei 70-80 % Wirkstoffbeladung von 0,065-0,285 m²/g auf ungefähr 1,06 m²/g (vgl. Tab. 4-27) erklären.

Die hergestellten Pellets setzen ihren Wirkstoff mit steigender Wirkstoffkonzentration immer schneller frei.



a.) Dargestellt gegen die Zeit



b.) Dargestellt gegen die Wurzel der Zeit

Abb. 4-67 Kumulative Wirkstofffreisetzung aus Maisstärke-Paracetamol-Pellets mit steigendem Paracetamolanteil

Zusammensetzung Vormischung: Maisstärke: 99,8 – X %, Aerosil 200: 0,2 %, Paracetamol: X % (m|m); Freisetzungsmedium 3 Vessel 0,1N HCl und 3 Vessel Phosphatpuffer pH 6,8; Messwerte gepoolt (n = 6)

In der Darstellung der kumulativ freigesetzten Wirkstoffmenge gegen die Wurzel der Zeit zeigt sich, wie bereits zuvor, eine Abweichung von der Linearität. Auch mit steigendem Wirkstoffgehalt lässt sich die Freisetzung aus Stärkepellets sehr gut mit einem Wurzelzeitgesetz beschreiben ($R^2_{korr.}$ 0,931 bis 0,995). Eine noch genauere Beschreibung gelingt mit dem Potenzgesetz nach Korsmeyer und Peppas, sowie mit dem gefundenen exponentiellen Zusammenhang.

				Mathematisches Modell						
				$\left[\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - e^{-k_F t}\right]$		$\left[\frac{M_t}{M_\infty} = K \times t^n\right]$			$\left[\frac{M_t}{M_\infty} = K \times \sqrt{t}\right]$	
Anteil [%]	T_{20} [min]	T_{50} [min]	T_{80} [min]	k_F [min^{-1}]	$R^2_{korr.}$	K [min^{-n}]	n	$R^2_{korr.}$	K [$min^{-0,5}$]	$R^2_{korr.}$
10	6	32	85	0,023	0,970	0,077	0,543	1,000	0,087	0,995
20	12	58	102	0,014	0,979	0,052	0,552	1,000	0,059	0,998
30	13	45	91	0,017	0,994	0,039	0,657	1,000	0,059	0,984
40	18	53	97	0,015	0,984	0,029	0,675	0,999	0,046	0,983
50	8	22	46	0,033	0,996	0,050	0,732	0,996	0,103	0,938
60	8	25	54	0,029	0,998	0,048	0,723	0,996	0,097	0,945
70	9	28	59	0,027	0,997	0,040	0,759	0,998	0,089	0,931
80	5	15	35	0,047	0,999	0,100	0,589	0,990	0,131	0,975

Tab. 4-28 Maisstärke-Paracetamol-Pellets; steigender Anteil Paracetamol

Zusammensetzung Vormischung (m|m) Maisstärke (99,8 – X) % + Paracetamol X % + Aerosil 200 0,2%;

Vergleichende Darstellung der Fit-Parameter, $R^2_{korr.}$

Da die unterschiedlichen Freisetzungsgeschwindigkeiten auch auf die unterschiedlichen Partikelgrößen, Partikeloberflächen und Wirkstoffbeladungen zurückgeführt werden können, wurde für die erhaltenen Freisetzungsprofile die spezifische Freisetzungskonstante bestimmt (vgl. Kapitel 3.3.11).

Hierzu wurde zum einen die Lapiduskonstante, zum anderen die Freisetzungskonstante $C_{Exp.}$ aus der exponentiellen Anpassung bestimmt (vgl. 4.2.3) und auf den Wirkstoffgehalt normiert.

Paracetamol [% (m|m)]	C_L [g/(m²min^{0,5})]	$KF_{spez.}$ [g/(m²min^{0,5})]	$C_{Exp.}$ [g/(m²min)]	$KF_{SpezExp.}$ [g/(m²min)]
10	1,338	1,34 x 10^{-01}	0,354	3,54 x 10^{-02}
20	0,376	1,88 x 10^{-02}	0,089	4,46 x 10^{-03}
30	0,364	1,21 x 10^{-02}	0,105	3,50 x 10^{-03}
40	0,293	7,32 x 10^{-03}	0,096	2,39 x 10^{-03}
50	0,361	7,23 x 10^{-03}	0,116	2,32 x 10^{-03}
60	0,495	8,25 x 10^{-03}	0,148	2,47 x 10^{-03}
70	0,084	1,19 x 10^{-03}	0,025	3,63 x 10^{-04}
80	0,123	1,54 x 10^{-03}	0,044	5,54 x 10^{-04}

Tab. 4-29 Lapidus- und spezifische Freisetzungskonstante; Normierung auf spezifische Oberfläche

C_L **–** Lapiduskonstante [g/(m²min^{0,5})]; ***$KF_{spez.}$*** **–** Auf den Wirkstoffgehalt in % normierte Lapiduskonstante [g/(m²min^{0,5})]; ***$C_{Exp.}$*** **–** Freisetzungskonstante aus exponentieller Anpassung [g/(m²min)] (vgl. S. 221); ***$KF_{SpezExp.}$*** **–** Auf den Wirkstoffgehalt in % normierte Lapiduskonstante [g/(m²min^{0,5})]

Paracetamol [% (m|m)]	C_L [g/(m²min^{0,5})]	$KF_{spez.}$ [g/(m²min^{0,5})]	$C_{Exp.}$ [g/(m²min)]	$KF_{SpezExp..}$ [g/(m²min)]
10	22,113	2,211	8,640	0,864
20	15,281	0,764	5,261	0,263
30	15,202	0,507	6,264	0,209
40	11,347	0,284	5,169	0,129
50	22,248	0,445	8,853	0,177
60	21,486	0,358	7,785	0,130
70	18,972	0,271	7,022	0,100
80	25,982	0,325	10,282	0,129

Tab. 4-30 Lapidus- und spezifische Freisetzungskonstante; Normierung auf rechnerische Oberfläche

C_L **–** Lapiduskonstante [g/(m²min^{0,5})]; ***$KF_{spez.}$*** **–** Auf den Wirkstoffgehalt in % normierte Lapiduskonstante [g/(m²min^{0,5})]; ***$C_{Exp.}$*** **–** Freisetzungskonstante aus exponentieller Anpassung [g/(m²min)] (vgl. S. 221); ***$KF_{SpezExp.}$*** **–** Auf den Wirkstoffgehalt in % normierte Lapiduskonstante [g/(m²min^{0,5})]

Betrachtet man die errechneten Werte, so kann man den Eindruck gewinnen, dass die auf Wirkstoffgehalt und die Partikeloberfläche (Tab. 4-29) bzw. Partikelgröße (Tab. 4-30) normierte spezifische Freisetzungskonstante anfangs abnimmt, um sich

dann auf einem konstanten Wert ab 30 bis 40 % Wirkstoffbeladung einzupendeln. Dies würde bedeuten, dass der Wirkstoff mit steigender Konzentration immer langsamer aus der Matrix in Lösung geht, bis er ab einer bestimmten Beladung eine minimale Freisetzungsgeschwindigkeit erreicht hat. Die kleiner werdenden spezifischen Freisetzungskonstanten könnten auf eine gesättigte Paracetamol-Lösung um die Pellets hindeuten (maximale Löslichkeit Paracetamol bei 20 °C: 14 g/L). Es ist vorstellbar, dass bei steigender Wirkstoffbeladung die Freisetzung des Wirkstoffs in unmittelbarer Nähe zur Pelletoberfläche unter Non-Sink-Bedingungen stattfindet. Dass die spezifische Freisetzungskonstante ab einer gewissen Wirkstoffbeladung gleich bleibt, könnte daran liegen, dass die Pellets bei hohen Paracetamolkonzentrationen keine klassische Matrixarzneiform mehr darstellen (vgl. Abb. 4-65).

4.2.5 Lagerung

Exemplarisch sei an dieser Stelle kurz die Lagerungsstabilität erwähnt. Die Pellets zeigen, wie bereits von Wauer anschaulich für die Extrudetten dargelegt, keine Veränderung der Röntgendiffraktogramme (vgl. Kapitel 6.3.1).

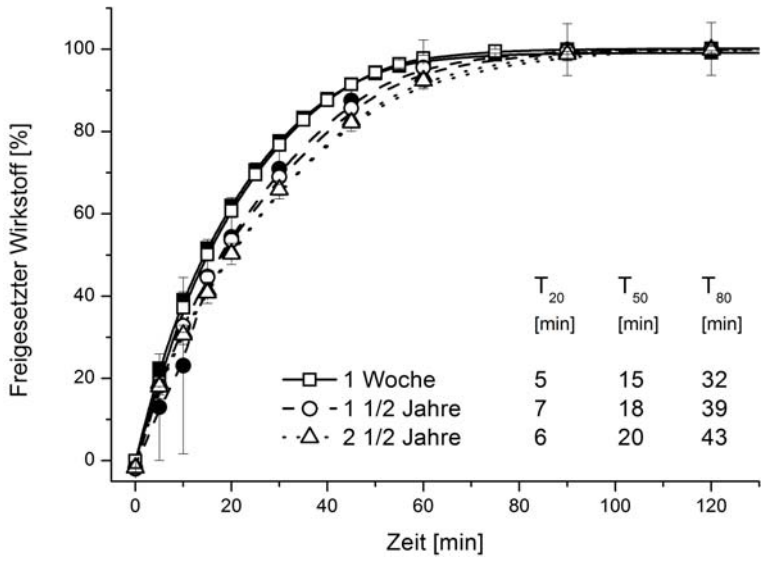


Abb. 4-68 Maisstärke-Paracetamol Lagerung

Offene Symbole – Freisetzungsmedium Phosphatpuffer pH 6,8 (n=3);
Geschlossene Symbole – Freisetzungsmedium 0,1N HCl (n = 3)

Es ist jedoch im Gegensatz zu den Erkenntnissen von Wauer [146], der eine gleich bleibende Freisetzung ermittelte, eine geringfügige Verlangsamung der Freisetzung um 10 min bzw. 25 % (T_{80}) festzustellen. Da die erste Freisetzung eine Woche nach

Herstellung erfolgte, könnte diese Verlangsamung auf die von Kipping [59] gefundene Aushärtung der Stärkematrix in den ersten 14 Tagen nach Herstellung zurückzuführen sein.

4.2.6 Diskussion

Abschließend lässt sich feststellen, dass der Micropelletizer in der Lage ist, die untersuchten Stärken zu pelletieren, und dass verschiedenste Wirkstoffe in die Pellets eingearbeitet werden können. Die Extrusion von Stärkeschmelzen mit hohen Wirkstoffanteilen ist prinzipiell möglich. Ob eine höhere Beladung mit anderen Wirkstoffen durchführbar wäre, ist hierdurch nicht beantwortet. Es ist aber durchaus vorstellbar. Wirkstoffe, die das Fließverhalten der Schmelze stärker als Paracetamol beeinflussen, sollten aufgrund der ungeheueren Anpassungsfähigkeit eines Zweischneckenextruders durchaus verarbeitbar sein.
Das Hauptproblem stellt bei dieser Art der Schmelzgranulation die Schnittfestigkeit der Extrudate dar. Es ist zwar möglich, eine Stärkeschmelze auf die verschiedensten Arten herzustellen (vgl. Kapitel 4.2.1.1), dies bedeutet aber noch lange nicht, dass das Material direkt an der Düse geschnitten werden kann. Aus diesem Grund mussten die Extrusionsbedingungen für jede Mischung etwas variiert werden, um eine Pelletproduktion zu ermöglichen. Eine eindeutige Zuordnung der einzelnen Parameter zu den gefunden Pelleteigenschaften ist daher sehr schwierig. Die Freisetzung erfolgt schnell, so dass die verwendete Stärke sich nicht deutlich auf das Freisetzungsverhalten auswirkt. Für eine genauere Analyse des Freisetzungsverhaltens verschiedener Stärkearten wäre es sinnvoll, die Freisetzungsversuche mit Siebfraktionen durchzuführen und sicherzustellen, dass die Pellets immer die gleiche Größe aufweisen. Damit wird eine Normierung der Messwerte auf die rechnerische Pelletoberfläche unnötig.

4.3 Freisetzungsverhalten von Stärkepellets

Die durchgeführten mathematischen Beschreibungen legen den Verdacht nahe, dass der Freisetzungsmechanismus aus Stärkematrizes nicht ausschließlich diffusionsgesteuert erfolgt. Aus diesem Grund wurden die nicht erodierenden Stärkepellets
(≠ Waxilys-200-Pellets und Maisstärke-Ibuprofen-Pellets), die

- mit unterschiedlichen Extrusionsbedingungen (4.2.1.1),
- mit unterschiedlichen Düsenplatten, damit unterschiedlichen Partikelgrößen,
- mit unterschiedlichen Wirkstoffen sowie
- aus unterschiedlichen Stärken

hergestellt worden waren, hinsichtlich ihres Verhaltens im Freisetzungsmedium näher untersucht.

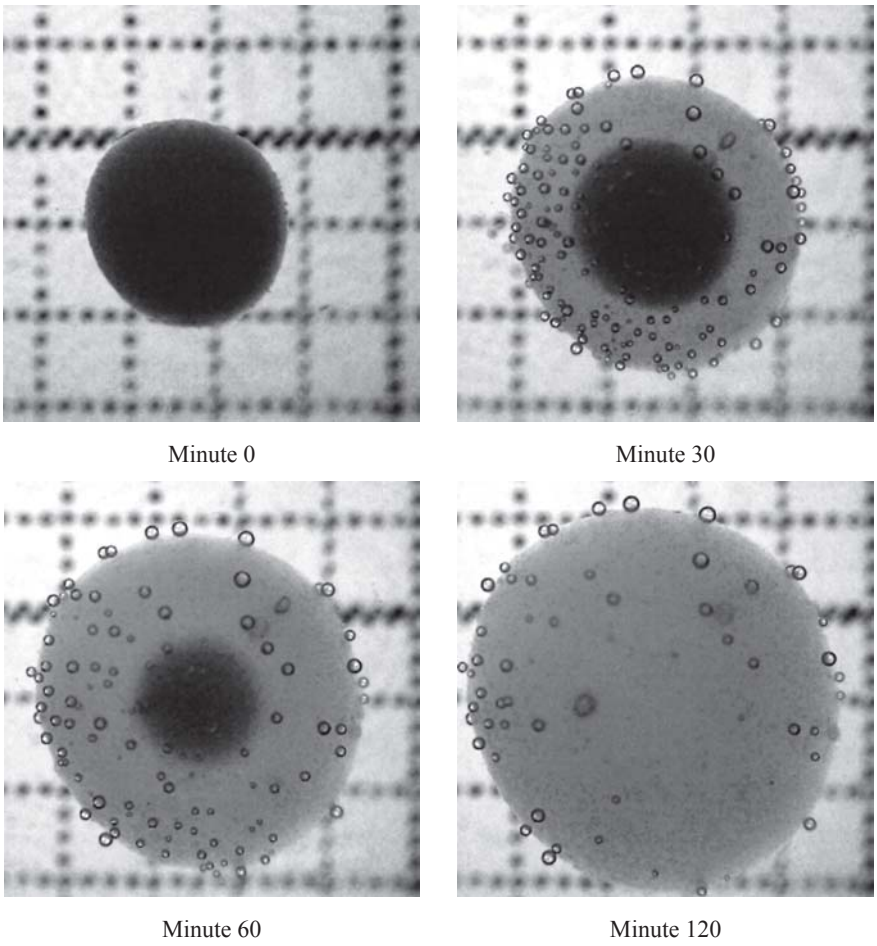


Abb. 4-69 Verhalten von Maisstärke-Paracetamol-Pellets in Phosphatpuffer bei 37 °C

In Abbildung 4-69 ist das Verhalten von Maisstärke-Paracetamol-Pellets in Phosphatpuffer dargestellt. Die Pellets quellen stark auf.

Einfluss der Partikelgröße auf das Quellverhalten

Um herauszufinden, welchen Einfluss die Partikelgröße auf das Quellverhalten hat, wurden Maisstärke-Paracetamol-Pellets unterschiedlicher Partikelgröße mittels Bildanalyse (vgl. Kapitel 3.3.16), auf ihr Quellverhalten hin untersucht (genaue Extrusionsbedingungen s. Kapitel 6.1).

Chargen-Nummer	Düse	X_{50} [µm]	Span ± SD (n = 5)
090209A	12*0,5 mm (L/D 4)	877 ± 13	0,753 ± 0,387
090209B	12*0,8 mm (L/D 1)	1280 ± 22	0,455 ± 0,048
090209C	8*1,0 mm (L/D 2,5)	1322 ± 40	0,531 ± 0,034
120209B	8*1,2 mm (L/D 2,5)	1530 ± 44	0,462 ± 0,048

Tab. 4-31 Abmessungen der unterschiedlichen Pellets (Physikochemische Eigenschaften s. Anhang)

Aus Abbildung 4-70 wird deutlich, dass die Geschwindigkeit, mit der Wasser in den Kern eindringt, über die Zeit fast konstant bleibt, die Quellung mit der Zeit jedoch langsamer wird und sich die Pelletgröße asymptotisch einer maximalen Ausdehnung anzunähern scheint.

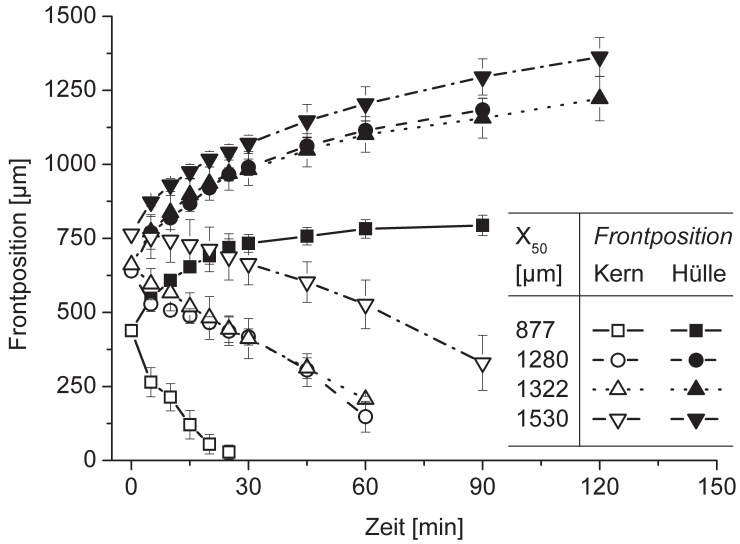


Abb. 4-70 Einfluss der Partikelgröße auf das Quellungsverhalten der Maisstärke-Paracetamol-Pellets Entfernung der gequollenen Hülle bzw. der Front des eindringenden Wassers bezogen auf den Pelletkern [µm]

Geschlossene Symbole – Position der Gelhülle; ***Offene Symbole*** – Position der Glas / Gummifront (n = 12); X_{50} – Median der Partikelgrößenverteilung

Um eine bessere Vergleichbarkeit zwischen den einzelnen Pelletgrößen zu ermöglichen, wurden die gemessenen Größen auf den mittleren Radius der Pellets nach Gleichung 4-6 normiert:

$$r_{rel.Hülle}(t) = \frac{r_{H(t)}}{r_0} \text{ bzw. } r_{rel.Kern}(t) = \frac{r_{K(t)}}{r_0} \qquad \textbf{Gl. 4-6}$$

$r_{rel.\,Hülle}(t)$ – Relative Zunahme des Hüllenradius zum Zeitpunkt t; $r_{H(t)}$ – Hüllenradius zum Zeitpunkt t [µm];
$r_{rel.\,Kern}(t)$ – Relative Abnahme des Kernradius zum Zeitpunkt t; $r_{K(t)}$ – Kernradius zum Zeitpunkt t [µm];
r_0 – Radius des Pellets zum Zeitpunkt 0 [µm]

Durch die Normierung wird offensichtlich, dass bei kleinen Pellets der glasige Kern durch eindringendes Wassers schneller verschwindet und das gesamte Pellet schneller aufquillt.

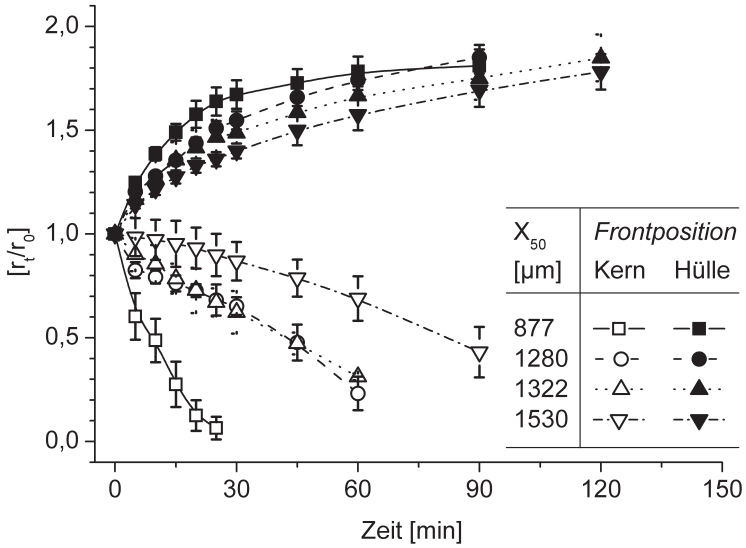
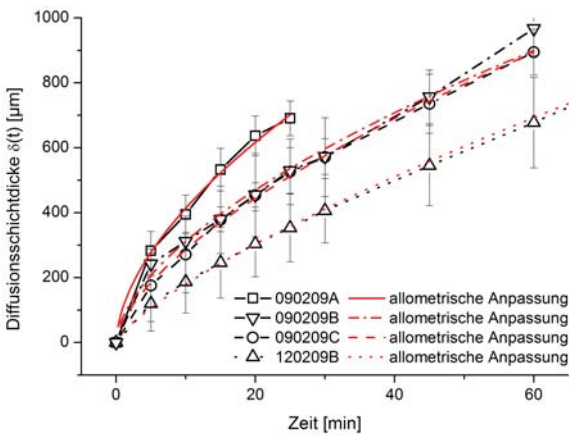


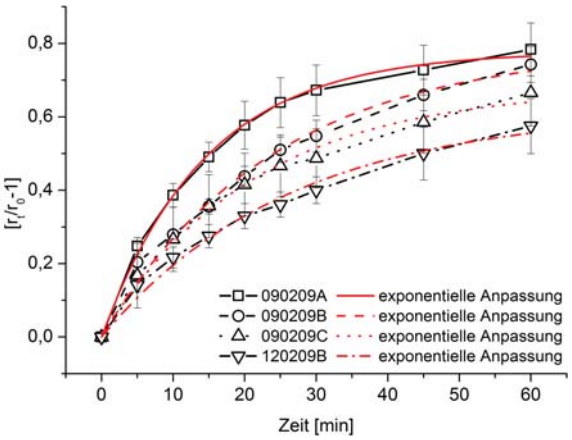
Abb. 4-71 Einfluss der Partikelgröße auf das Quellungsverhalten der Maisstärke-Paracetamol-Pellets; Relatives Quellungsverhalten

[r_t/r_0] – Radius der Hülle bzw. des Kerns dividiert durch den Radius des Pellets zum Beginn der Messung;
Geschlossene Symbole – Position der Gelhülle; ***offene Symbole*** – Position der Glas / Gummifront (n = 12)

Es wird ebenfalls ersichtlich, dass die Pellets ungefähr auf den 1,8 fachen Radius anschwellen, was gleichbedeutend mit einer Volumenzunahme um den Faktor 5,8 ist (vgl. Abb. 4-71). Berechnet man die Dicke der sich einstellenden Diffusionsschicht, die sich aus der Differenz des Hüllenradius und des Kernradius ergibt (vgl. Kapitel 2.7.1), so fällt auf, dass die Diffusionsschicht ebenfalls je nach Partikelgröße unterschiedlich schnell anwächst.



Diffusionsschichtdicke in Abhängigkeit von der Zeit und allometrische Anpassung



Relative Quellung in Abhängigkeit von der Zeit und exponentielle Anpassung

Abb. 4-72 Einfluss der Partikelgröße auf die Bildungsgeschwindigkeit der Diffusionsschicht und die Quellung (n = 12)

In Abbildung 4-72 ist die Dicke der Diffusionsschicht, die Quellung in Abhängigkeit von Zeit und Partikelgröße, sowie die nichtlineare allometrische bzw. exponentielle Anpassung des Quellungsverhaltens dargestellt. Für den Bereich, in dem noch ein glasiger Kern im Inneren des Pellets auszumachen ist, lässt sich die Vergrößerung der Diffusionsschicht mit einer einfachen allometrischen Gleichung (Gl. 4-7) sehr gut beschreiben:

$$\delta(t) = a \times t^{b} \qquad \text{Gl. 4-7}$$

δ(t) – Diffusionsschichtdicke [µm]; ***a*** – [µm/min^{b}]; ***t*** – Zeit [min]

Die relative Zunahme des Pelletradius (vgl. Kapitel 2.7.1) lässt sich bis zum Verschwinden des Kerns ebenfalls mit derselben Gleichung beschreiben. Über den Verlauf der gesamten Quellung, die länger andauert, als der Kern zum Verschwinden benötigt, ist die Quellungsfunktion jedoch besser mit einer einfachen Exponentialgleichung (Gl. 4-8) darstellbar:

$$\frac{r_{H(t)}}{r_0} - 1 = C - C \times e^{-k_Q t} \text{ mit } C = \frac{r_{H(t\to\infty)}}{r_0} - 1 \qquad \text{Gl. 4-8}$$

$r_{H(t)}/r_0$ – Radius der Hülle zum Zeitpunkt t dividiert durch den Radius des Pellets zu Beginn der Messung; k_Q – Quellungsexponent [min^{-1}]; ***C*** – maximale Ausdehnung der Hülle

Die Konstante C ist dabei die maximale Ausdehnung, die sich nach unendlich langer Quellungszeit einzustellen scheint (Ergebnisse der nichtlinearen Anpassungen s. Tab. 4-34). Die unterschiedlichen Partikelgrößen und das unterschiedliche Quellungsverhalten spiegeln sich auch im Freisetzungsverhalten der Pellets wider.

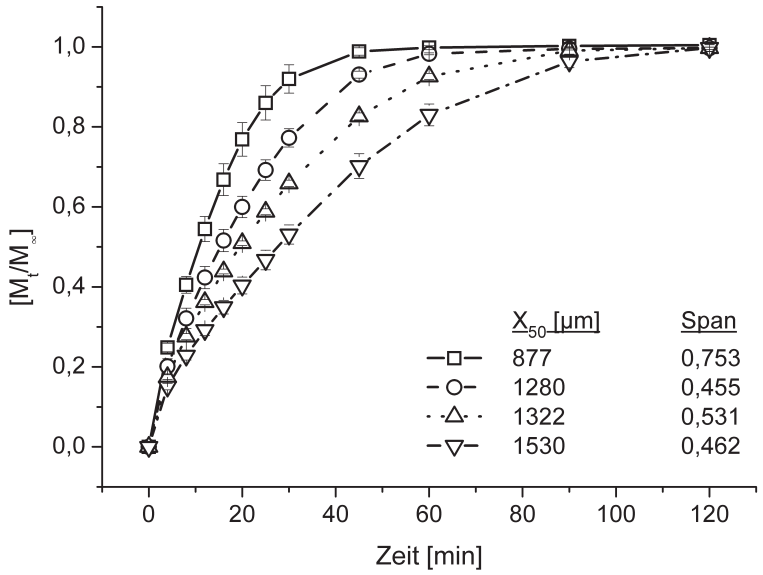


Abb. 4-73 Freisetzungsverhalten in Abhängigkeit von der Partikelgröße

In Tabelle 4-32 sind die Zeiten zu denen 20, 50, 80 % des Wirkstoffs aus den Pellets freigesetzt wurden dargestellt.

Chargen-Nummer	Düse	X50 [µm]	T_{20} [min]	T_{50} [min]	T_{80} [min]
090209A	12 x 0,5 mm (L/D 4)	877	4	12	23
090209B	12 x 0,8 mm (L/D 1)	1280	4	16	34
090209C	8 x 1,0 mm (L/D 2,5)	1322	6	20	43
120209B	8 x 1,2 mm (L/D 2,5)	1530	8	30	58

Tab. 4-32 Charakteristische Freisetzungszeiten der verschieden großen mit „Rezeptur 1“ hergestellten Maisstärke-Paracetamol-Pellets

Diese Zeiten unterscheiden sich erheblich. Bei genauerer Betrachtung der ersten 60 % der Freisetzungskurve fällt auf, dass auch die unterschiedlichen Partikelgrößen nichts an der Tatsache ändern, dass der Freisetzungsmechanismus nicht allein auf der Diffusion des Wirkstoffs aus der Matrix beruht, sondern von der Wurzelzeitkinetik abweicht. Aus Tabelle 4-33 geht hervor, dass die Verwendung der theoretischen Oberfläche zur Errechnung der Lapiduskonstante zu sehr ähnlichen Ergebnissen wie in Tabelle 4-15

führt. Dies macht Sinn, da es sich in allen Fällen um Maisstärke-Paracetamol-Pellets mit identischer Wirkstoffkonzentration handelt, die alle die gleichen Freisetzungsmechanismen besitzen sollten.

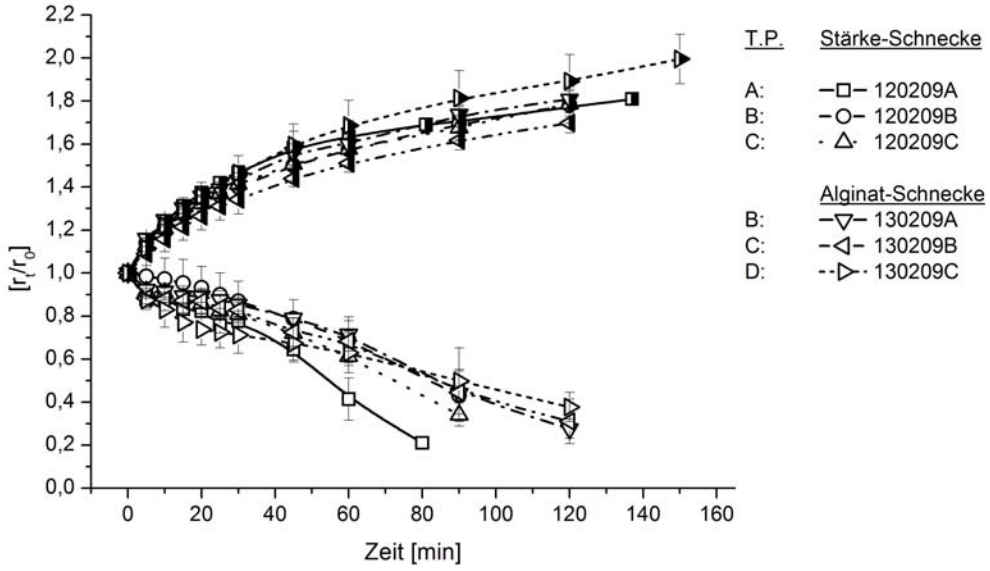
	Mathematisches Modell						
	$\left[\frac{M_t}{M_\infty} = \begin{cases} K \times \sqrt{t} \\ A \times C_L \times \sqrt{t} \end{cases}\right]$				$\left[\frac{M_t}{M_\infty} = K \times t^n\right]$		
Chargen-Nummer	K [$min^{-0,5}$]	$R^2_{korr.}$	C_L ($A_{spez.}$) $\left[\frac{g}{min^{0,5}\, m^2}\right]$	C_L ($A_{rechn.}$) $\left[\frac{g}{min^{0,5}\, m^2}\right]$	K [min^{-n}]	n	$R^2_{korr.}$
090209A	0,152	0,973	0,561	32,26	0,083	0,734	1,000
090209B	0,123	0,978	0,783	38,38	0,078	0,676	1,000
090209C	0,103	0,980	0,868	32,83	0,065	0,685	1,000
120209B	0,084	0,983	1,217	31,61	0,057	0,639	1,000

Tab. 4-33 Parameter der mathematischen Beschreibung nach Korsmeyer-Peppas und Higuchi

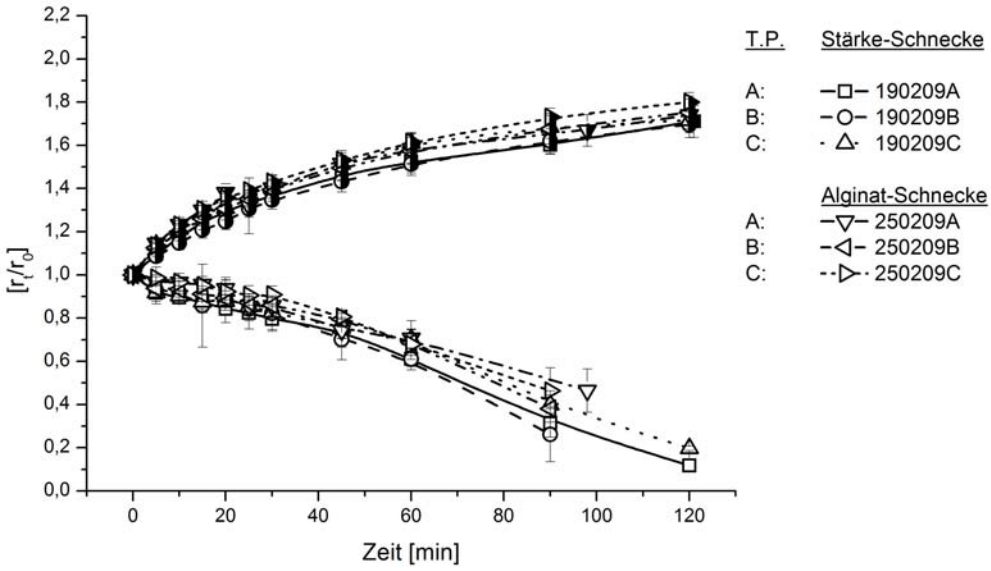
C_L ($A_{spez.}$) – Lapiduskonstante errechnet aus gemessener Oberfläche;
C_L ($A_{rechn.}$) – Lapiduskonstante errechnet aus der rechnerischen Oberfläche

Einfluss der Extrusionsparameter auf das Quellverhalten

In Abbildung 4-74 a.) und b.) ist das Verhalten von Maisstärke-Paracetamol-Pellets in Phosphatpuffer pH 6,8 dargestellt, die mit verschiedenen Schnecken- und Temperaturprofilen extrudiert wurden (Herstellungsbedingungen siehe Kapitel 4.2.1.1).



a.) Rezeptur 1



b.) Rezeptur 2

Abb. 4-74 Quellungsverhalten von Maisstärke-Paracetamol-Pellets (Rezeptur 2) in des verwendeten Schnecken- und Temperaturprofils

T.P. – Temperaturprofil; ***[r_t/r_0]*** – Radius der Hülle bzw. des Kerns dividiert durch den Radius des Pellets zum Beginn der Messung; ***halbierte Symbole*** – Position der Gelhülle; ***offene Symbole*** – Position der Glas / Gummifront (n = 12)

Das relative Quellungsverhalten sowie die relative Geschwindigkeit, mit der Wasser in den Kern eindringt, sind recht ähnlich. Pellets ohne Zusatz von Aerosil 200 zeigen ein etwas uneinheitlicheres Quellungsverhalten. Die nichtlineare Anpassung der Kurvenverläufe verdeutlicht diesen Eindruck. In Tabelle 4-34 sind die Parameter der Anpassungen aufgelistet. Wie man sehen kann, ist die maximale Vergrößerung des Anfangsradius für nahezu alle Pellets identisch. Eine Ausnahme bilden die Pellets der Charge 130209C, die mit Temperaturen an der Düse um die 95-100 °C produziert wurden. Diese quellen länger auf einen 20 % größeren Endradius $\left(r_{H(t\to\infty)}/r_0 - 1\right)$. Die Quellungsgeschwindigkeit, die durch den Quellungsexponenten k_Q näher beschrieben wird, scheint unter anderem von der Partikelgröße abhängig zu sein. Die kleinen Partikel der Chargen 090209A bis C zeigen anfangs eine schnellere Quellung als die größeren Pellets und damit einen etwas größeren Quellungsexponenten. Es wird ebenfalls deutlich, dass die Geschwindigkeit mit der Wasser in den Kern eindringt, variiert. Die durchschnittliche Geschwindigkeit liegt bei 5,86 ± 2,98 µm/min, kann aber je nach Größe der Pellets schneller bzw. langsamer werden und verläuft nicht immer genau linear. Das Ausmaß, mit der sich die Diffusionsschicht bei den heißer extrudierten Pellets (130209C) bildet, weicht von allen ähnlich großen Pellets ab und entspricht eher den sehr kleinen Pellets aus Charge 090209A.

	Quellungsverhalten			V_F		Schichtdicke δ(t)		
Ch.-Nr.:	$\left(\frac{r_{H(t\to\infty)}}{r_0}-1\right)$	k_Q [1/min]	$R^2_{korr.}$	$\left[\frac{\mu m}{\min}\right]$	$R^2_{korr.}$	a $\left[\frac{\mu m}{\min^b}\right]$	b	$R^2_{korr.}$
Rezeptur 1								
120209A	0,767	0,032	0,989	6,25	0,965	49	0,691	0,991
120209B	0,783	0,025	0,981	4,59	0,968	31	0,765	0,998
120209C	0,777	0,026	0,985	5,36	0,979	46	0,684	0,996
130209A	0,798	0,028	0,978	4,55	0,973	48	0,664	0,990
130209B	0,735	0,021	0,995	3,99	0,975	42	0,681	0,995
130209C	0,992	0,021	0,994	3,33	0,910	108	0,531	0,987
Rezeptur 2								
190209A	0,705	0,025	0,989	5,39	0,982	38	0,726	0,996
190209B	0,748	0,020	0,997	5,99	0,956	24	0,831	0,991
190209C	0,734	0,029	0,990	4,50	0,969	45	0,676	0,994
250209A	0,719	0,030	0,966	4,27	0,983	43	0,656	0,995
250209B	0,765	0,025	0,991	4,63	0,942	33	0,747	0,990
250209C	0,798	0,028	0,986	4,72	0,975	35	0,738	0,996
Rezeptur 1; Temperatur-Profil A; verschiedene Düsenplatten								
090209A	0,793	0,065	0,997	15,840	0,923	110	0,579	0,988
090209B	0,854	0,036	0,988	7,144	0,958	70	0,632	0,985
090209C	0,804	0,034	0,979	7,334	0,993	66	0,636	0,998

Tab. 4-34 Tabellarische Darstellung der nichtlinearen Anpassung der δ(t), des Quellungsverhaltens und der linearen Anpassung der Wasserpenetrationsgeschwindigkeit unterschiedlicher Maisstärke-Paracetamol-Pellets

Zusammenhang zwischen Quellverhalten und Freisetzung

Durch die Quellung wächst der Pelletradius um 80-100 %, damit ist ein Einfluss der Quellung auf die Freisetzung zu vermuten. In der Tat zeigt sich in der Darstellung der relativen Veränderung des Pelletradius zum Zeitpunkt t gegen den zum gleichen Zeitpunkt kumulativ freigesetzten Wirkstoff ein linearer Zusammenhang.

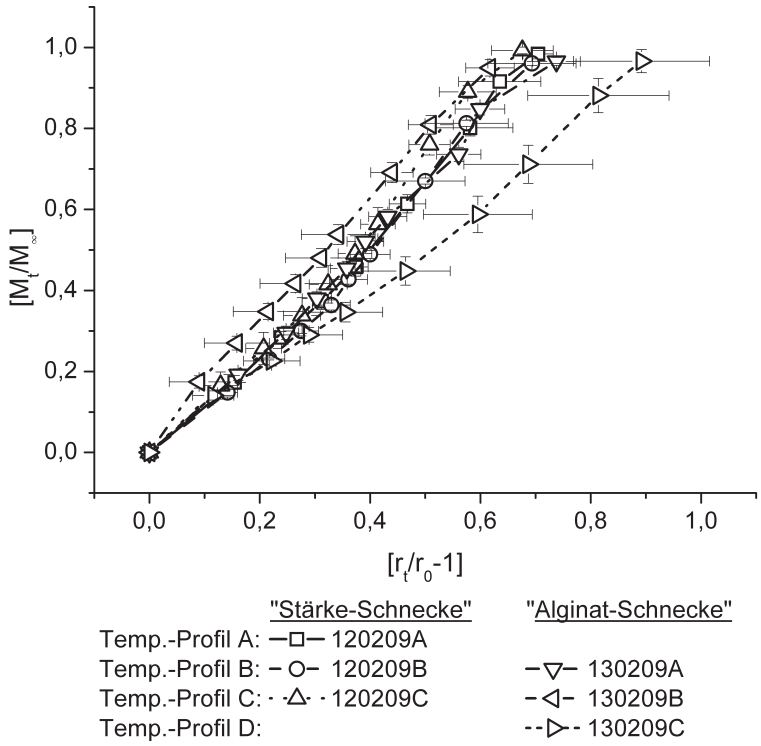


Abb. 4-75 Relative Veränderung des Pelletradius [(r_t/r_0)-1] gegen kumulativ freigesetzten Wirkstoff [M_t/M_∞]; Rezeptur 1

In Abbildung 4-75 ist dies für die Maisstärke-Paracetamol-Chargen dargestellt, die ohne Aerosil extrudiert wurden. Wie man sehen kann, ist für den Großteil der Chargen die Veränderung des Radius und der zum gleichen Zeitpunkt freigesetzte Wirkstoff nahezu gleich. Nur die Pellets, die heißer extrudiert wurden, quellen bis zur vollständigen Abgabe des Wirkstoffs auf einen größeren Endradius.

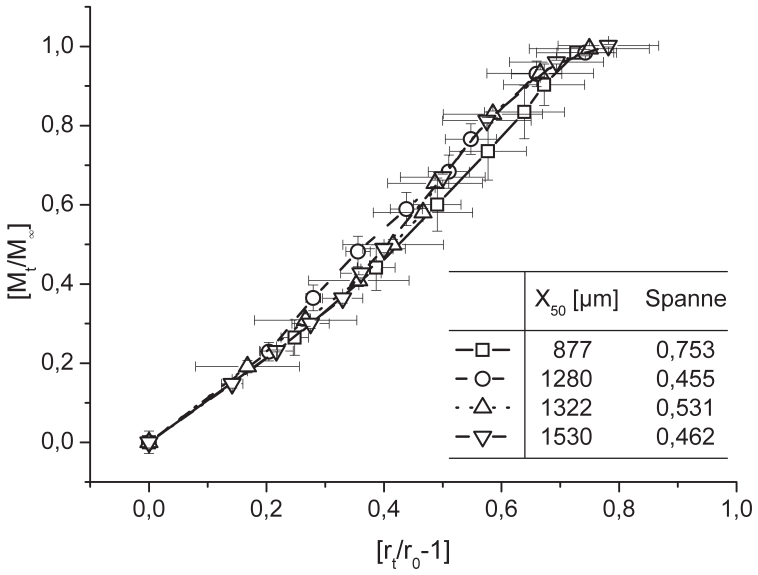


Abb. 4-76 Relative Veränderung des Pelletradius [(r_t/r_0)-1] gegen kumulativ freigesetzten Wirkstoff [M_t/M_∞]; Rezeptur 1, verschiedene Partikelgrößen

Im Fall der Pellets mit unterschiedlichen Partikelgrößen zeigt sich, dass dieser Zusammenhang scheinbar partikelgrößenunabhängig ist. Pellets, deren Radius sich um 50 % vergrößert hat, haben zu diesem Zeitpunkt ungefähr 60 % des Wirkstoffs Paracetamol abgegeben.

Einfluss des Wirkstoffs auf das Quellverhalten

Die Diffusivität des verwendeten Wirkstoffs in der Gelschicht beeinflusst die Freisetzungsgeschwindigkeit ebenfalls. Aus diesem Grund wurden Quellungsversuche mit Pellets durchgeführt, die unterschiedliche Wirkstoffe beinhalteten.

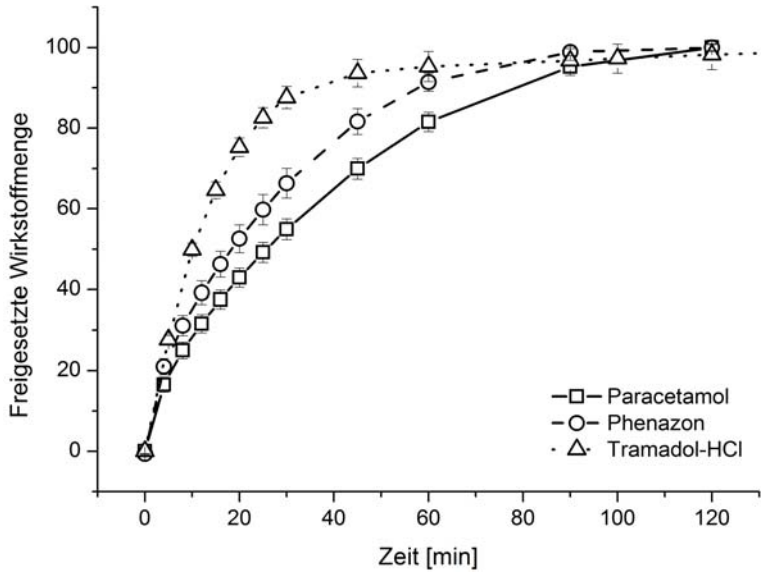


Abb. 4-77 Freisetzungsverhalten von Maisstärke-Wirkstoff-Pellets

Zusammensetzung Vormischung: 90 % Maisstärke, 10 % Wirkstoff (m|m); Freisetzungsmedium HCl und Phosphatpuffer (n = 6); Extrusionsbedingungen s. Kapitel 6.1

Wie man sehen kann, setzen Maisstärkepellets unterschiedliche Wirkstoffe verschieden schnell frei. Dies könnte an den Partikelgrößen, aber auch an unterschiedlichen Diffusionsgeschwindigkeiten liegen. In Tabelle 4-35 sind die Partikelgrößen und charakteristische Freisetzungszeiten der in Abbildung 4-77 dargestellten Pellets aufgelistet. Die Pellets unterscheiden sich durchaus in ihrer mittleren Größe.

Dabei fällt auf, dass die kleinsten Pellets ihren Wirkstoff am schnellsten, die größten Pellets aber nicht am langsamsten freisetzen.

Wirkstoff	Ch-Nr.	$X_{50} \pm SD$ (n = 5) [µm]	T_{20} [min]	T_{50} [min]	T_{80} [min]	$C_L\,(A_{Spez.})$ $\left[\frac{g}{\min^{0,5}\,m^2}\right]$	$C_L\,(A_{rechn.})$ $\left[\frac{g}{\min^{0,5}\,m^2}\right]$
Paracetamol	130209B	1516 ± 21	6	26	58	0,949	36,52
Phenazon	140409A	1635 ± 9	4	19	44	0,1135	40,07
Tramadol-HCl	151107B	1294 ± 11	4	10	24	0,1626	49,70

Tab. 4-35 Partikelgröße und charakteristische Freisetzungszeiten verschiedener Maisstärkepellets

T_{20}, T_{50}, T_{80} – Charakteristische Zeit nach der 20, 50 bzw 80 % des Wirkstoffs freigesetzt sind [min]; ***$C_L\,(A_{spez.})$*** – Lapiduskonstante errechnet aus gemessener Oberfläche; ***$C_L\,(A_{rechn.})$*** – Lapiduskonstante errechnet aus der rechnerischen Oberfläche

Die errechnete Lapiduskonstante bestätigt dies zusätzlich. Nach der Normierung auf die Pelletoberfläche ergibt sich, dass Tramadol-HCl am schnellsten und Paracetamol am langsamsten aus der Matrix diffundiert. Dies entspricht den theoretischen Erwartungen, da die Hydrophilie der Wirkstoffe in der gleichen Reihenfolge abnimmt (vgl. Kapitel 3.1.2). Sehr gut wasserlösliche Wirkstoff diffundieren schneller aus der Matrix als lipophile.

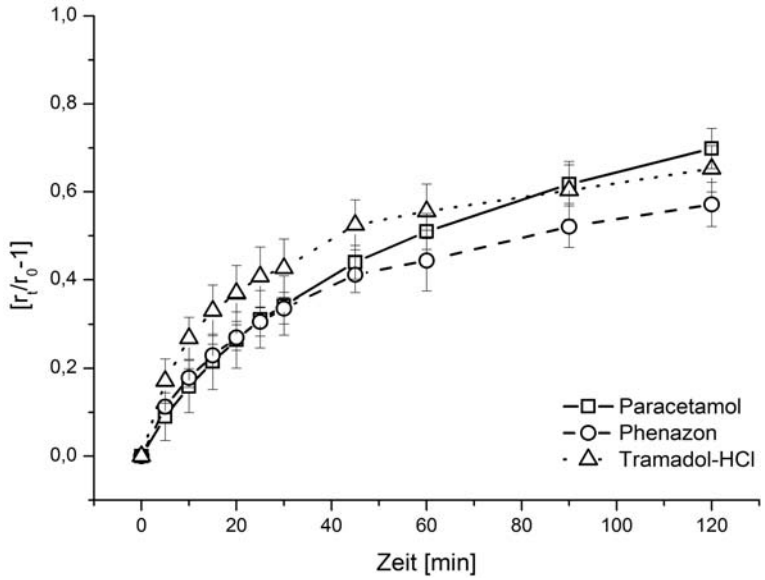


Abb. 4-78 Relatives Quellungsverhalten von Maisstärke-Wirkstoff-Pellets

Zusammensetzung Vormischung: 90 % Maisstärke, 10 % Wirkstoff (m|m); (n = 12);
Extrusionsbedingungen s. Kapitel 6.1

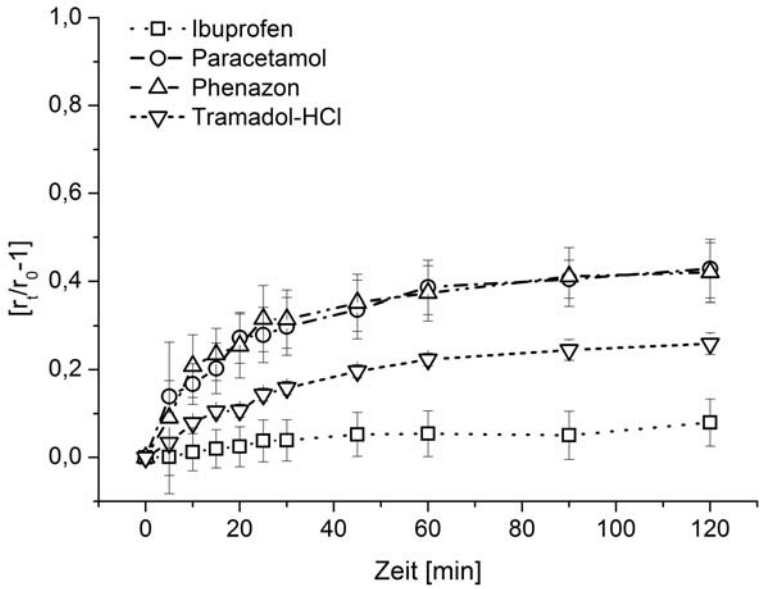


Abb. 4-79 Relatives Quellungsverhalten von Erbsenstärke-Wirkstoff-Pellets

Zusammensetzung Vormischung: 90 % Erbsenstärke, 10 % Wirkstoff (m|m); (n = 12);
Extrusionsbedingungen s. Kapitel 6.1

Betrachtet man das Quellungsverhalten, so kann man feststellen, dass die Quellung ähnlich, aber nicht identisch ist. Die exponentielle Anpassung verdeutlicht dies (vgl. Tab. 4-36). Je nach Stärke-Wirkstoffkombination kann eine andere Quellungsgeschwindigkeit k_Q und ein anderer maximal erreichter Radius $r_{H(t)}/r_0$-1 gemessen werden. Auffällig ist hierbei, dass die ibuprofenhaltigen Pellets die schwächste Quellung zeigen. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass Ibuprofen ein extrem lipophiler Wirkstoff ist, der die Benetzbarket der Pellets verschlechtert. Das wässrige Freisetzungsmedium kommt somit nicht so schnell und so stark in Kontakt mit dem Extrudat. Eine weitere Ursache für die schwache Quellung könnte der starke Weichmachereffekt des Ibuprofens sein. Für die Herstellung der ibuprofenhaltigen Pellets wurde die niedrigste spezifische mechanische Energie benötigt. Die molekulare Struktur der Stärken dürfte also nicht so stark beeinträchtigt sein. Dies würde einen stärkeren Zusammenhalt der Moleküle und damit eine reduzierte Quellung bedingen. Die Abweichungen dürften neben den unterschiedlichen Weichmachereffekten auch auf die verschiedenen Herstellungsbedingungen zurückzuführen sein. Es war für jede Stärke-Wirkstoffkombination notwendig, die Extrusionsbedingungen an die unterschiedlichen Fließeigenschaften anzupassen (vgl. Kapitel 4.2.3).

Diese bewirken dann eine unterschiedlich starke Beeinflussung der molekularen Struktur (s. S. 183 ff.).

Stärke	Wirkstoff	$\left(\frac{r_{H(t\to\infty)}}{r_0}-1\right)$	k_Q [1/min]	$R^2_{korr.}$
Erbsenstärke	Ibuprofen	0,076	0,022	0,922
	Paracetamol	0,408	0,031	0,970
	Phenazon	0,402	0,056	0,981
	Tramadol-HCl	0,264	0,049	0,994
Kartoffelstärke	Ibuprofen	0,302	0,035	0,954
	Paracetamol	0,599	0,052	0,962
	Phenazon	0,648	0,076	0,976
	Tramadol-HCl	0,725	0,037	0,993
Maisstärke	Paracetamol	0,735	0,021	0,995
	Phenazon	0,583	0,029	0,982
	Tramadol-HCl	0,613	0,047	0,977

Tab. 4-36 Quellungseigenschaften der wirkstoffhaltigen Pellets

Die Ergebnisse bestätigen die Beobachtungen von Wauer [146]. Er fand, dass Stärkematrizes während der Freisetzung eine Massenzunahme von 150 bis 200 % zeigen. Die hier beobachtete Volumenzunahme um den Faktor ≈ 4 unterstützt diese Beobachtung.

Auch für die unterschiedlichen Wirkstoffe ist die kumulativ freigesetzte Wirkstoffmenge proportional zur relativen Veränderung des Pelletradius.

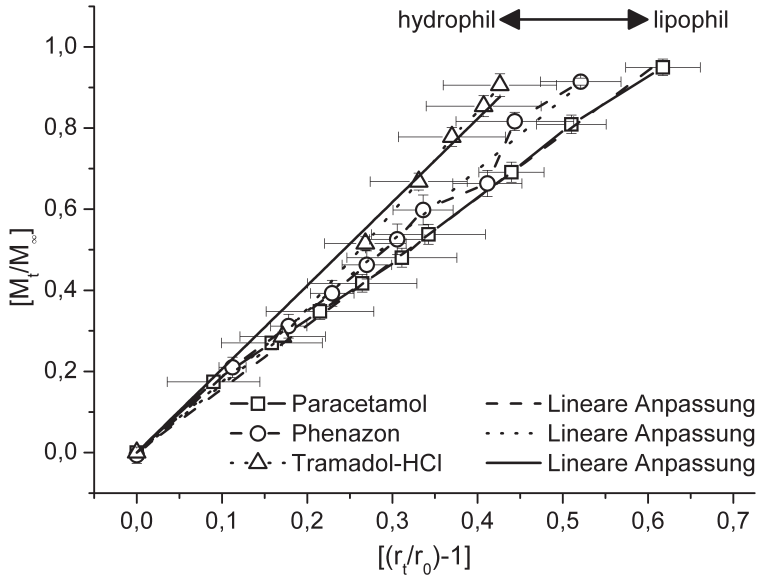


Abb. 4-80 Relative Veränderung des Pelletradius $[(r_t/r_0)-1]$ gegen kumulativ freigesetzten Wirkstoff $[M_t/M_\infty]$

Zusammensetzung Vormischung: 90 % Maisstärke, 10 % Wirkstoff (m|m); Extrusionsbedingungen s. Kapitel 6.1

Die unterschiedlichen Steigungen der Geraden könnten zwei Ursachen haben. Zum einen könnte die größere Geradensteigung bei den hydrophilen Wirkstoffen ein Anhaltspunkt für eine größere Diffusionsgeschwindigkeit sein. Zum anderen kann diese Beobachtung einfach auf dem veränderten Quellverhalten der Pellets beruhen. Da die beiden Effekte bei dieser Darstellung nicht eindeutig voneinander zu trennen sind, kann an dieser Stelle keine eindeutige Aussage getroffen werden. Aufgrund der unterschiedlichen Lapiduskonstanten (vgl. Tab. 4-35) kann aber davon ausgegangen werden, dass die größere Steigung auch von der Beweglichkeit des Wirkstoffs im Gel abhängt.

In Tabelle 4-37 sind die Steigungen der einzelnen Anpassungsgeraden tabelliert. Der kumulativ freigesetzte Wirkstoff ist immer proportionl zur relativen Quellung der Pellets.

Rezeptur 1; Wirkstoff Paracetamol			Rezeptur 2; Wirkstoff Paracetamol		
Ch.-Nr.:	Steigung	$R^2_{korr.}$	Ch.-Nr.:	Steigung	$R^2_{korr.}$
120209A	1,358	0,996	190209A	1,502	0,996
120209B	1,305	0,991	190209B	1,775	0,999
120209C	1,432	0,995	190209C	1,292	0,996
130209A	1,324	0,998	250209A	1,418	0,985
130209B	1,569	0,999	250209B	1,317	0,994
130209C	1,046	0,998	250209C	1,321	0,994
Rezeptur 1; Temperatur-Profil A; verschiedene Düsenplatten; Wirkstoff Paracetamol			Maisstärkepellets; verschiedene Wirkstoffe		
Ch.-Nr.:	Steigung	$R^2_{korr.}$	Wirkstoff	Steigung	$R^2_{korr.}$
090209A	1,293	0,997	Paracetamol[3)]	1,569	0,999
090209B	1,356	0,998	Phenazon[3)]	1,743	0,998
090209C	1,321	0,995	Tramadol-HCl[3)]	2,058	0,997
Kartoffelstärkepellets; verschiedene Wirkstoffe			Erbsenstärkepellets; verschiedene Wirkstoffe		
Ch.-Nr.:	Steigung	$R^2_{korr.}$	Wirkstoff	Steigung	$R^2_{korr.}$
Ibuprofen[1)]	2,246	0,995	Ibuprofen[1)]	10,374	0,962
Ibuprofen[2)]	0,414	0,977	Ibuprofen[2)]	2,383	0,976
Paracetamol[3)]	1,596	0,990	Paracetamol[3)]	2,505	0,987
Phenazon[3)]	1,334	0,995	Phenazon[3)]	2,548	0,994
Tramadol-HCl[3)]	1,330	0,997	Tramadol-HCl[3)]	3,954	0,998

Tab. 4-37 Geradensteigung und Korrelationskoeffizient; Freigesetzter Wirkstoff vs. Relative Quellung

1) – Freisetzungsmedium Phosphatpuffer pH 6,8; *2)* – Freisetzungsmedium 0,1N HCl;
3) – Freisetzungs pH-unabhängig

Der lineare Zusammenhang mag auf den ersten Blick überraschen. Betrachtet man jedoch den zugrunde liegenden Mechanismus, wird die Beziehung von Quellung und Freisetzung offensichtlich. Der in den glasigen, ungequollenen Stärkematrizes fixierte Wirkstoff kann erst dann nennenswert in das Medium diffundieren, wenn Wasser

eingedrungen ist. Dieses eindringende Wasser bewirkt zeitgleich einen osmotischen Druck und damit eine Quellung. Beide Phänomene, Quellung und Wirkstoffabgabe, sind also direkt von ein und demselben Ereignis abhängig. Dem Eindringen des Wassers in die Matrix. Sie sollten demnach die gleiche Kinetik besitzen und sind damit zueinander proportional.

Wirkstoffffluss durch die Hüllenoberfläche

Die Darstellung der linearen Beziehung zwischen der relativen Veränderung der Pelletoberfläche und dem kumulativ freigesetzten Wirkstoff sagt trotz der eindeutigen Beziehung nichts über die Beweglichkeit unterschiedlicher Wirkstoffe in der Matrix aus. Durch das Entfernen der Zeit aus der Darstellung kann nichts über die Geschwindigkeit des Prozesses ausgesagt werden. Der lineare Zusammenhang belegt lediglich, dass Quellung und Wirkstofffreisetzung zu einander proportional sind. Aus diesem Grund wurde die mittlere Freisetzungsgeschwindigkeit zum Zeitpunkt t durch die rechnerische Oberfläche (vgl. Gl. 3-8) zum gleichen Zeitpunkt dividiert, um einen Vergleich des Wirkstoffflusses in Abhängigkeit des Wirkstoffs und der Zeit treffen zu können. Die mittlere Freisetzungsgeschwindigkeit in Milligramm pro Minute errechnet sich nach Gleichung 4-9:

$$\frac{\partial(M_t)}{\partial t} = \frac{M_{t2} - M_{t1}}{t_2 - t_1} \qquad \textbf{Gl. 4-9}$$

$\boldsymbol{M_{t2}}$ – Zum Zeitpunkt t_2 kumulativ freigesetzte Wirkstoffmenge [mg]; $\boldsymbol{M_{t1}}$ – Zum Zeitpunkt t_1 kumulativ freigesetzte Wirkstoffmenge [mg]; $\boldsymbol{t}$ – Zeit [min]

Der Wirkstofffluss durch die Oberfläche kann dann unter der Annahme, dass die Freisetzung aus 1 g idealer, gleichgroßer Kugeln, mit derselben Dichte und gleichen Wirkstoffbeladung (z.B. 10 % m|m = 100 mg Wirkstoff) wie die Pellets erfolgt, einfach nach Gleichung 4-10 bestimmt werden:

$$Flux = \frac{\partial(M_t)/\partial(t)}{A_{rechn.} \times \left(r_{H(t)}^2 / r_0^2\right)} \qquad \textbf{Gl. 4-10}$$

$\boldsymbol{Flux}$ – Wirkstofffluss pro Oberfläche in Abhängigkeit von der Zeit [$mgmin^{-1}cm^{-2}$]; $\boldsymbol{A_{rechn.}}$ – rechnerische Oberfläche eines Gramm Pellets (vgl. Gl. 3-8) [cm^2]; $\boldsymbol{(r_{H(t)}^2/r_0^2)}$ – mittlere, relative Veränderung der Oberfläche in Abhängigkeit von der Zeit (n = 12); $\boldsymbol{\partial(M_t)/\partial(t)}$ – Mittlere Freisetzungsgeschwindigkeit zum Zeitpunkt t [mg/min] (n = 6)

Spielt die Diffusion durch die sich bildende Gelschicht eine nennenswerte Rolle, so müssten sich je nach Wirkstoff die Flussraten pro Zeiteinheit unterscheiden. Sehr gut

diffundierende Wirkstoffe müssten einen kürzer und stärker ausgeprägten Fluss aus der Matrix besitzen, als Wirkstoffe, die schlecht die Gelschicht passieren können. Aus den zuvor bestimmten Lapiduskonstanten und den theoretischen Überlegungen zu der stärkeren Einbettung des Wirkstoffs in der Amylosehelix würde das bedeuten, dass Tramadol-Hydrochlorid und Phenazon einen großen Wirkstoffffluss besitzen, und dass die Charge 130209C den niedrigsten Wirkstoffffluss pro Zeiteinheit und Oberfläche aufweisen sollte. In Abbildung 4-81 ist der Wirkstoffffluss von Paracetamol aus unterschiedlich großen Pellets dargestellt.

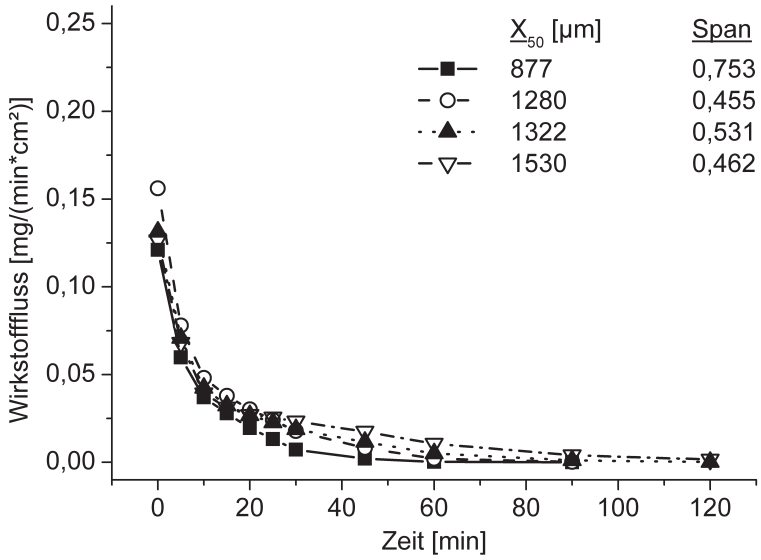


Abb. 4-81 Wirkstoffffluss in Abhängigkeit von der Partikelgröße

***X*$_{50}$ –** Median der Partikelgrößenverteilung; ***Span* –** Spanne der Partikelgrößenverteilung

Der Wirkstoffffluss unterscheidet sich erst ab der dreißigsten Minute. Dies liegt daran, dass dann bereits der Wirkstoff aus den kleinen Pellets komplett freigesetzt wurde und damit die Freisetzungsgeschwindigkeit gleich Null ist. Es verwundert nicht, dass der Wirkstoffffluss durch die Oberfläche bei unterschiedlich großen, aber ansonsten identischen Pellets gleich stark ausgeprägt ist.

Was jedoch nicht erwartet wurde, sind die in Abbildung 4-82 und 4-83 dargestellten Flußraten:

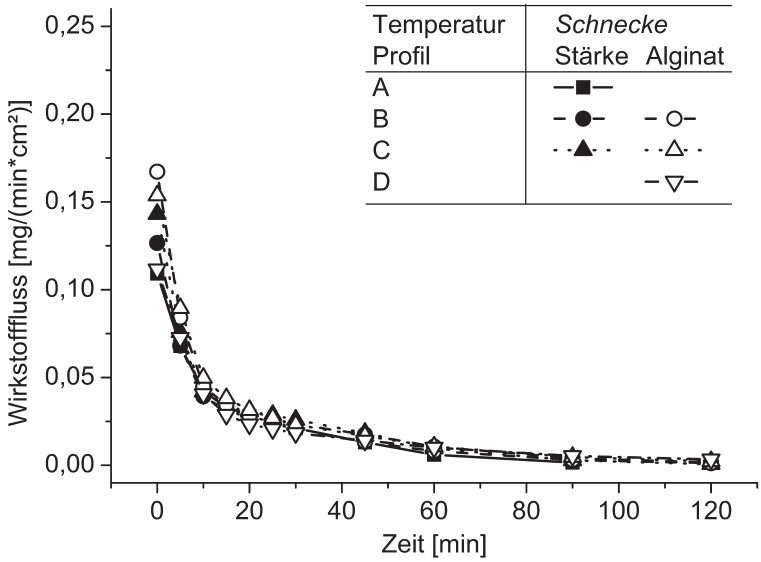


Abb. 4-82 Wirkstofffluss in Abhängigkeit von den Herstellungsbedingungen; Rezeptur 1

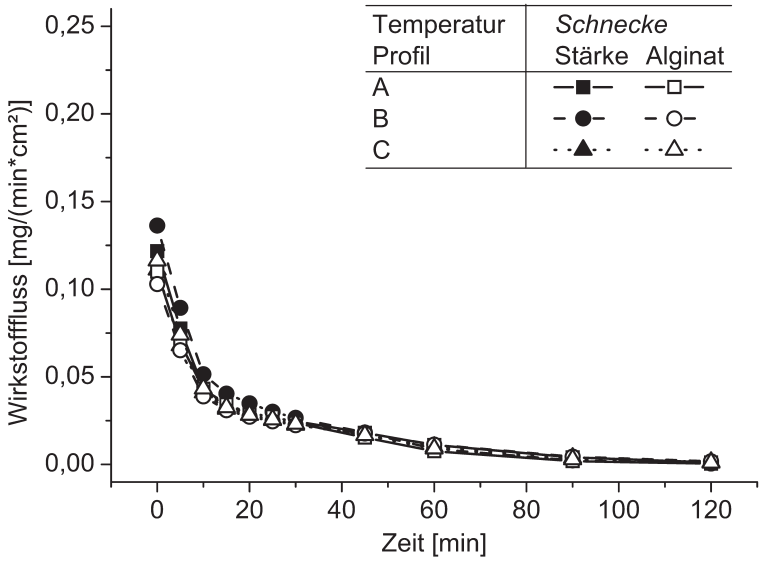


Abb. 4-83 Wirkstofffluss in Abhängigkeit von den Herstellungsbedingungen; Rezeptur 2

Die unterschiedlichen Extrusionsbedingungen haben zwar einen Einfluss auf das Quellverhalten, aber die Menge an Wirkstoff, die pro Minute durch einen Quadratzentimeter quellender Pelletoberfläche austritt, scheint in allen Fällen nahezu gleich zu sein. Die Flussrate scheint im Falle der Maisstärke-Wirkstoff-Pellets auch unabhängig von den verwendeten Wirkstoffen zu sein, wie man Abbildung 4-84 entnehmen kann.

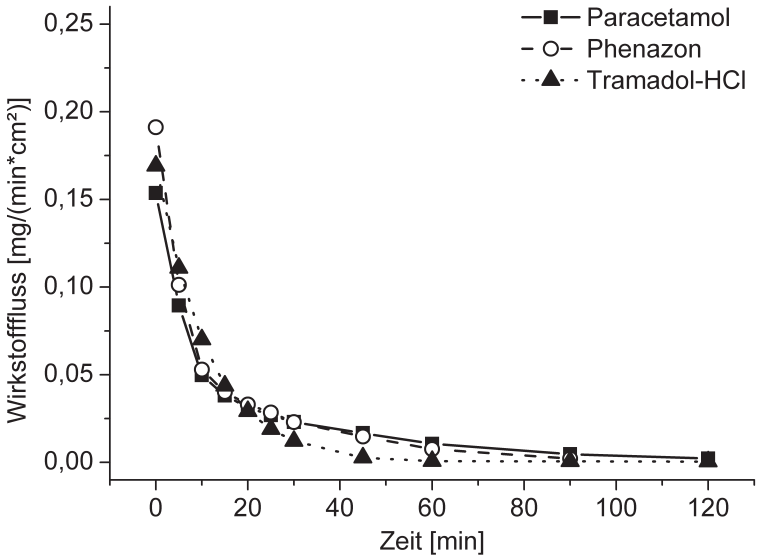
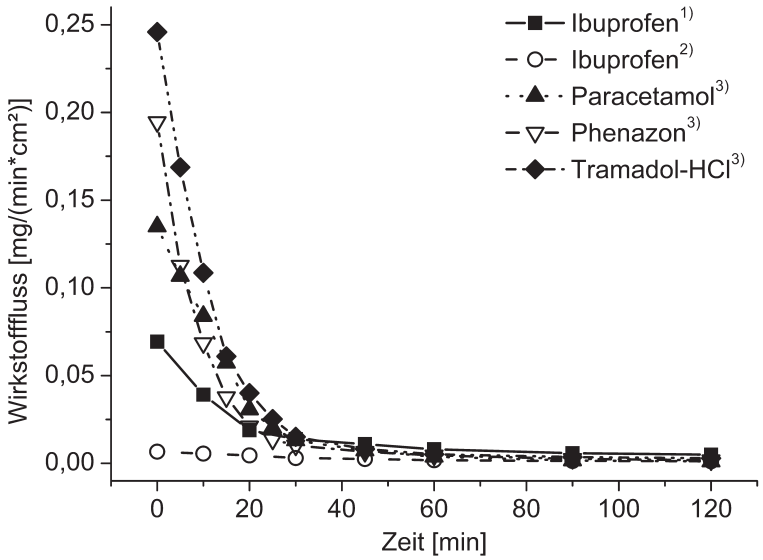
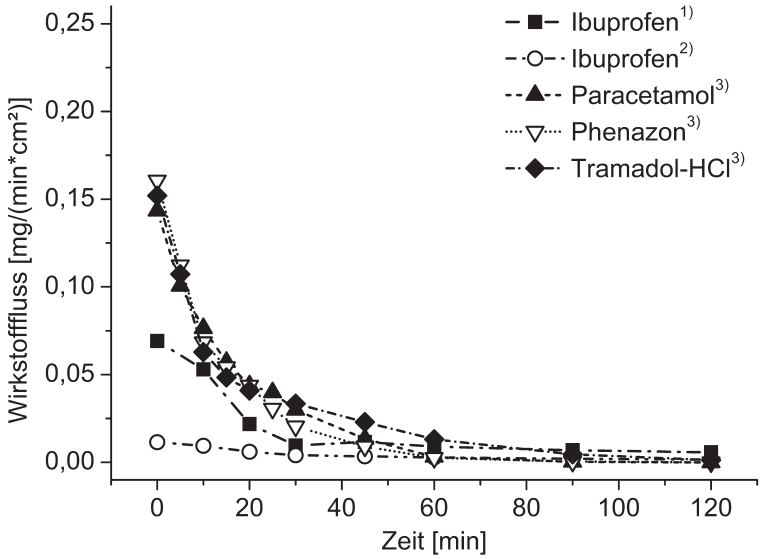


Abb. 4-84 Wirkstoffffluss in Abhängigkeit von dem freigesetzten Wirkstoff; Maisstärkepellets

Es sind anfangs zwar Unterschiede in dem Wirkstoffffluss feststellbar, diese variieren aber im Bereich von 0,02 bis 0,03 mg/(mincm^2). Es ist fraglich, ob diese Unterschiede signifikant sind. Dies würde bedeuten, dass die Freisetzung der Wirkstoffe Paracetamol, Phenazon und Tramadol-Hydrochlorid aus Maisstärke-Matrizes, nicht durch ihre großen Löslichkeitsunterschiede und damit mutmaßlich verschiedenen Diffusionsgeschwindigkeiten in der Gelschicht beeinflusst wird. Somit ist die Diffusion des Wirkstoffs in dem hier betrachteten Fall womöglich nicht der geschwindigkeitsbestimmende Schritt. Anders sieht es wiederum aus, wenn man den Wirkstoffffluss bei Kartoffelstärkepellets betrachtet. Hier ist eine eindeutige Abhängigkeit der Wirkstoffeigenschaften auf die Flussgeschwindigkeit festzustellen.



a.) Kartoffelstärkepellets



b.) Erbsenstärkepellets

Abb. 4-85 Wirkstofffluss aus Stärkepellets in Abhängigkeit von dem freigesetzten Wirkstoff;

1) – Wirkstofffluss in Phosphatpuffer pH 6,8; *2)* – Wirkstofffluss in 0,1N HCl; *3)* – Wirkstofffluss pH-unabhängig

Die Flussgeschwindigkeiten nehmen in Abhängigkeit der Lipophilie ab. Der hydrophile Wirkstoff Tramadol-HCl zeigt die schnellste Flussgeschwindigkeit, der stark lipophile Wirkstoff Ibuprofen eine sehr geringe Flussgeschwindigkeit aus der Kartoffelstärkematrix. Diese wird erwartungsgemäß noch geringer bei Verwendung von 0,1N HCl als Freisetzungsmedium. Bei Kartoffelstärkepellets scheint also die Diffusionsgeschwindigkeit des Wirkstoffs durch die gequollene Gelschicht eine

entscheidende Rolle zu spielen. Auch bei Erbsenstärkepellets ist eine gewisse Abhängigkeit von der Lipophilie zu beobachten. Ibuprofen zeigt erwartungsgemäß die niedrigste Flussrate aus der Erbsenstärke-Matrix. Die anderen Wirkstoffe diffundieren jedoch analog zu Maisstärke-Matrizes, unabhängig von ihren Löslichkeiten, gleich schnell aus der Gelschicht in das Freisetzungsmedium.

Wirkstoffffluss durch die Kernoberfläche

Wenn bei Maisstärkepellets die Diffusion des Wirkstoffs aus der Gelschicht die Freisetzungsgeschwindigkeit nur geringfügig beeinflusst, kann diese nur noch von der Geschwindigkeit abhängen, mit der Wasser in den Kern diffundiert. Aus diesem Grund wurde für Maisstärke-Chargen die Freisetzungsgeschwindigkeit ebenfalls durch die Oberfläche des glasigen Kerns dividiert. Dies war nur bei den Paracetamol-Pellets möglich. Bei den anderen, vollständig verglasten Pellets war eine eindeutige Bestimmung der Kernoberfläche mit Hilfe der Auflichtmikroskopie nicht einwandfrei durchführbar.

Wie man anhand der Abbildung 4-86 und 4-87 sehen kann, bleibt die pro Quadratzentimeter Kernoberfläche abgegebene Wirkstoffmenge ab der zehnten bis fünfzehnten Minute mit 0,066 ± 0,013 mg/(mincm²) relativ konstant.

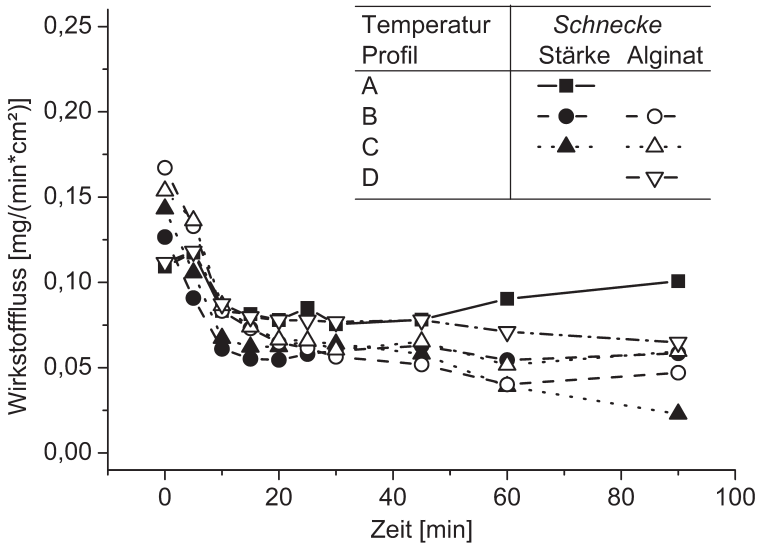


Abb. 4-86 Wirkstoffffluss durch die Kernoberfläche; Rezeptur 1

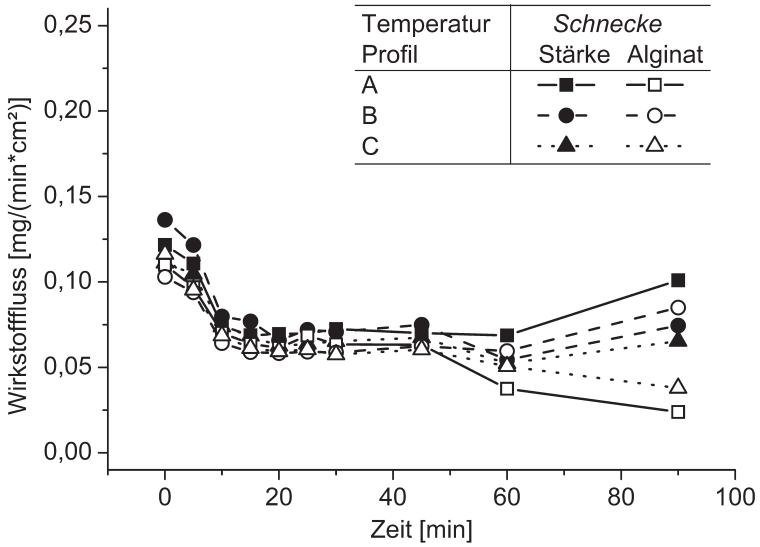


Abb. 4-87 Wirkstoffffluss durch die Kernoberfläche; Rezeptur 2

Dies bedeutet, dass die Freisetzungsgeschwindigkeit, in dem hier betrachteten Fall, nach einer initialen Burstphase über einen längeren Zeitraum proportional zur kleiner werdenden Kernoberfläche ist. Unter der Annahme, dass die Diffusion des Wirkstoffs aus dem glasigen Kern in die umgebende Gelschicht vernachlässigbar klein ist, kann aufgrund der vorherigen Betrachtungen davon ausgegangen werden, dass die Freisetzung von Paracetamol aus Maisstärkepellets ausschließlich von der Diffusion des Wassers in den Kern abhängt.

Einfluss von Matrixeigenschaften auf Quellverhalten und Freisetzung

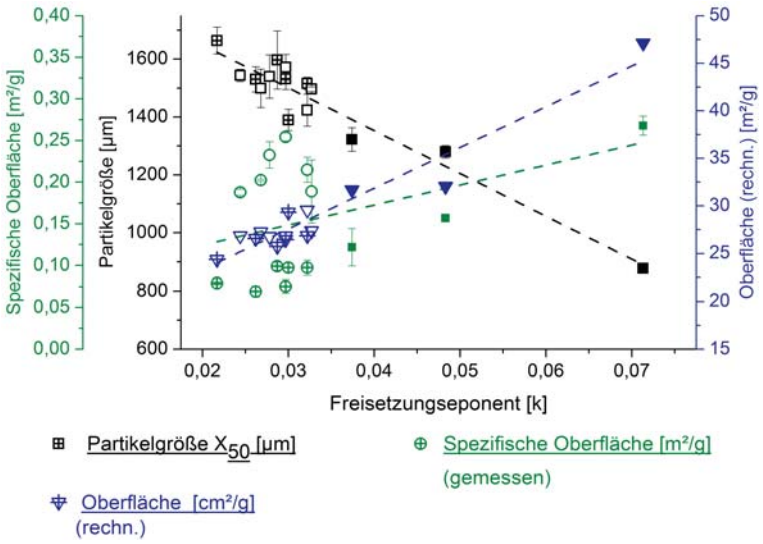
Da sich mit der Zeit die Position der zwei wandernden Grenzflächen, die Oberfläche der Matrix und die Diffusivität der Gelschicht für Wasser und auch für Wirkstoffe verändert, ist das hier vorliegende Freisetzungssystem mathematisch schwer zu beschreiben [19]. Dennoch sollte eine relativ simple Vorhersage über Quellungs- und damit freisetzungsbeeinflussende Matrixeigenschaften gemacht werden können. Aus diesem Grund wurde exemplarisch für alle hergestellten Maisstärke-Paracetamol-Pellets (Herstellungsbedingungen s. Kapitel 4.2.1.1 bzw. S. 331), die in Kapitel 4.2.3 beschriebene Exponentialfunktion zur Beschreibung der Freisetzungskurven verwendet.

Rezeptur 1			Rezeptur 2			Rezeptur 1; Temperatur Profil A; verschiedene Düsen		
Ch-Nr.	k_F [1/min]	$R^2_{korr.}$	Ch-Nr.	k_F [1/min]	$R^2_{korr.}$	Ch-Nr.	k_F [1/min]	$R^2_{korr.}$
120209A	0,030	0,995	190209A	0,028	0,991	090209A	0,071	0,996
120209B	0,026	0,990	190209B	0,033	0,993	090209B	0,048	0,996
120209C	0,030	0,989	190209C	0,027	0,992	090209C	0,037	0,996
130209A	0,032	0,992	250209A	0,032	0,993			
130209B	0,029	0,991	250209B	0,024	0,991			
130209C	0,022	0,993	250209C	0,030	0,995			

Tab. 4-38 Freisetzungsexponenten verschiedener Maisstärke-Paracetamol-Pellets

k_F – Parameter der nichtlinearen Anpassung nach Gl. 4-2 [1/min]

In Tabelle 4-38 sind die Freisetzungsexponenten und die korrigierten Korrelationskoeffizienten dargestellt. Langsam freisetzende Pellets haben kleine k_F-Werte, schnell freisetzende dementsprechend größere. Die so erhaltenen Parameter für die Quellungs- (vgl. Tab. 4-34) und die Freisetzungsfunktion wurden anschließend mit den physikochemischen Eigenschaften der Pellets auf mögliche einfache lineare Korrelationen hin untersucht.



gefüllte Symbole – ohne Zusatz von Aerosil;

offene Symbole – mit Zusatz von Aerosil;

durchkreuzte Symbole – ohne Zusatz von Aerosil; Temp.-Profil: A, verschiedene Düsenplatten

gestrichelte Linie – lineare Anpassung

Abb. 4-88 Exemplarische Darstellung der linearen Anpassung zwischen den Freisetzungsexponenten der Maisstärke-Paracetamol-Pellets und einigen Pelleteigenschaften

In Tabelle 4-39 sind die Ergebnisse der Korrelationsanalyse aufgelistet. Es zeigt sich, dass eine statistisch signifikante Korrelation zwischen dem Quellungsexponenten k_Q und der Geschwindigkeit V_F, mit der Wasser in den Kern eindringen kann, besteht. Weiterhin besteht eine signifikante Korrelation zwischen der mittleren Partikelgröße $X_{50,}$ der durchschnittlichen Pelletmasse sowie der rechnerischen Partikeloberfläche und der Porosität. Die Geschwindigkeit mit der Wasser in den Kern eindringen kann, ist ebenfalls mit Partikelgröße, Pelletmasse und Oberfläche korreliert. Die Geschwindigkeit, mit der die Diffusionsschicht breiter wird und der maximale Radius nach unendlich langer Quellung (Faktoren a und C aus Gl. 4-7 und Gl. 4-8) sind statistisch signifikant mit der Glasübergangstemperatur korreliert. Der Freisetzungsexponent k_F ist statistisch signifikant mit dem

- Quellungsexponenten [k_Q] und der
- Geschwindigkeit mit der Wasser in den Kern penetrieren kann [V_F]

und damit mit den Pelleteigenschaften:

- Größe,
- Masse,
- rechnerische Oberfläche und
- Porosität

korreliert.

		k_F	k_Q	C	a	b	V_F	T_G	X_{50}	Masse	A_{rechn}	$A_{spez.}$
k_Q	r	**0,930****										
	Sig	**0,000**										
C	r	0,028	0,022									
	Sig	0,921	0,938									
a	r	*0,564**	*0,612**	**0,698****								
	Sig	*0,029*	*0,015*	**0,004**								
b	r	-0,373	-0,464	*-0,620***	**-0,904****							
	Sig	0,171	0,082	*0,014*	**0,000**							
V_F	r	**-0,936****	**-0,941****	-0,003	*-0,576***	0,323						
	Sig	**0,000**	**0,000**	0,991	*0,025*	0,240						
T_G	r	0,454	0,276	**-0,846****	**-0,733****	0,474	-0,319					
	Sig	0,138	0,386	**0,001**	**0,007**	0,120	0,311					
X_{50}	r	**-0,956****	**-0,960****	0,051	*-0,531**	0,357	**0,946****	-0,459				
	Sig	**0,000**	**0,000**	0,856	*0,041*	0,192	**0,000**	0,133				
M	r	**-0,918****	**-0,883****	0,052	-0,510	0,380	**0,865****	*-0,619**	**0,934****			
	Sig	**0,000**	**0,000**	0,854	0,052	0,163	**0,000**	*0,032*	**0,000**			
$A_{rechn.}$	r	**0,961****	**0,977****	-0,018	*0,585**	-0,390	**-0,971****	0,491	**-0,982****	**-0,902****		
	Sig	**0,000**	**0,000**	0,950	*0,022*	0,151	**0,000**	0,105	**0,000**	**0,000**		
A_{spez}	r	0,424	0,442	-0,369	-0,004	0,123	-0,417	0,285	-0,408	-0,480	0,465	
	Sig	0,115	0,099	0,176	0,988	0,663	0,122	0,370	0,131	0,070	0,081	
P	r	**0,715****	**0,675****	0,135	*0,579**	-0,393	**-0,759****	-0,383	**-0,699****	*-0,521**	**0,717***	0,041
	Sig	**0,003**	**0,006**	0,631	*0,024*	0,147	**0,001**	0,219	**0,004**	*0,046*	**0,003**	0,886

* – Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 2-seitig signifikant

** – Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 2-seitig signifikant.

r – Pearson-R

Sig – Signifikanz

k_F – Freisetzungsexponent [min^{-1}]

k_Q – Quellungsexponent [min^{-1}]

C – Maximale Quellung (Gl. 4-8)

a [µm/min^b] und ***b*** – Schichtdicke (vgl. Gl. 4-7)

V_F – Frontgeschwindigkeit [µm/min]

Tg – Glasübergangstemperatur, Heizrate 50 K/min [°C]

X_{50} – Median der Partikelgrößenverteilung [µm]

M – Masse Pellet [mg]

$A_{rechn.}$ – rechnerische Oberfläche (**Gl. 3-8**) [m²/g]

$A_{spez.}$ – gemessene Oberfläche [m²/g]

P – Porosität [%]

Tab. 4-39 lineare Korrelation zwischen den einzelnen Variablen der unterschiedlichen Maisstärke-Paracetamol-Pellets (n = 15)

Dies war zu erwarten. Interessant ist, dass die gemessene spezifische Oberfläche mit keiner der Größen, die die Freisetzung und Quellung charakterisieren, zusammenzuhängen scheint. Dies ist verständlich, wenn man bedenkt, dass sich die Pellets sofort bei Kontakt mit Freisetzungsmedium verändern. Dass die rechnerische Oberfläche eine so gute Korrelation zeigt, ist darauf zurückzuführen, dass es sich hierbei lediglich um einen Größen- bzw. Formfaktor handelt.

Diskussion

Ein Fehler der Untersuchung besteht darin, dass für die Pellets zunächst ideale Sphäronizität angenommen wird. Diese ist aber nicht immer gewährleistet. Viel häufiger haben die Pellets eine leicht ellipsoide Form. Aus diesem Grund kann auch die Partikelgröße mit Hilfe der Laserbeugung nicht genau bestimmt werden. Ein weiteres Problem stellt die Partikelgrößenverteilung dar. Für die Errechnung der Oberfläche wurde der X_{50} Wert verwendet, dies kann ebenfalls zu Abweichungen führen. Da das Partikelkollektiv aber nahezu monodispers ist, dürfte sich dieser Fehler in Grenzen halten. Die Datenlage ist bei den Messungen der molekularen Masse auch kritisch zu bewerten, da die molekulare Struktur und die mutmaßlich sehr hohe Molekularmasse der Stärke eine eindeutige Bestimmung der molekularen Masse sehr erschweren. Eine letzte Ungenauigkeit stellt der Vergleich Quellung-Freisetzung dar. Die Quellungsversuche wurden in unbewegtem, 25 °C warmen Freisetzungsmedium durchgeführt. Die Freisetzung erfolgte bei 37 °C und kontinuierlicher Durchmischung durch die Blattrührerapparatur. Dies führt dazu, dass die Quellung im wärmeren Wasser etwas stärker ausfällt, aber die Gelschicht durch die Bewegung auch etwas stärker erodiert und damit Wasser schneller in den Kern diffundieren kann. Die Erosion dieser Schicht dürfte aber nicht besonders stark ausfallen. Die in Abbildung 4-41 gezeigten Maisstärke-Phenazon-Pellets stammen direkt aus 37 °C warmem, mit 50 UpM durchmischtem Freisetzungsmedium. Festzustellen ist, dass auch hier immer noch eine breite Gelhülle um die Pellets existiert. Abschließend lässt sich sagen, dass die Form der Freisetzungs- und Quellungskurve scheinbar stark durch das Oberflächen-Volumenverhältnis der einzelnen Pellets bestimmt wird. Das Ausmaß und die Geschwindigkeit mit dem die Diffusionsschicht wächst, kann durch die molekulare Struktur abgeschätzt werden. Dabei scheint zu gelten, dass eine niedrige molekulare Masse mit einer starken Quellung einhergeht. Hierdurch wird die Diffusionsschicht, durch die der Wirkstoff und Wasser diffundieren muss, breiter. Dies hat dann eine

Verzögerung der Freisetzung zur Folge. Eine exakte Zuordnung der einzelnen Effekte ist nicht möglich, da durch die höheren Temperaturen zusätzlich zu dem pelletspezifischen Quellverhalten eine unterschiedliche Einbettung des Wirkstoffs in die Matrix erzielt wird (vgl. S. 181). Die Komplexierung des lipophilen Wirkstoffs Paracetamol in den Amylosehelizes des Extrudats wird ebenfalls eine Verzögerung der Wirkstoffabgabe zur Folge haben, da der Wirkstoff zunächst aus dem Komplex gelöst werden muss, bevor er verfügbar werden kann. Das bedeutet, dass eine klassische Diffusion basierend auf dem zweiten Fick'schen Gesetz (vgl. Kapitel 2.7.1), nicht geeignet ist, um die Freisetzung aus Stärkematrizes zu beschreiben. Das Fick'sche Gesetz setzt voraus, dass die Matrix ihre Form behält und sich die Oberfläche, durch die der Wirkstoff diffundieren kann, während des gesamten Prozess nicht verändert. Zum anderen bedeutet es, dass die mit der BET gemessene Oberfläche die Freisetzung nie korrekt vorhersagen kann, da sich die Pellets sofort mit einer wachsenden Gelschicht umgeben, die aus energetischen Gründen wahrscheinlich eher eine glatten Kugel entspricht als einer stark gefalteten Oberfläche.

Die Freisetzung wird vielmehr von verschiedenen Faktoren geprägt. Zum einen von der veränderlichen Diffusivität des Wirkstoffs

- in dem glasigen Kern und
- der gummiartigen Gelschicht,

zum anderen von der Geschwindigkeit mit der Wasser in das Pellet eindringen kann. Diese ist ebenfalls von mehreren Faktoren abhängig:

- von der molekularen Struktur der Polymermatrix,
- den Weichmachern in der Matrix,
- der Form und dem Oberflächen-Volumenverhältnis und schließlich
- von der Quellungsgeschwindigkeit der Gelschicht, die wiederum abhängig ist von der molekularen Struktur.

Eine eindeutige mathematische Beschreibung dieses komplexen Systems ist schwierig. Scheinbar zufällig auftretende Rupturen der Pellets im Freisetzungsmedium erschweren das Ganze zusätzlich. Eine mathematische Modellierung nach Higuchi bzw. nach Korsmeyer Peppas ist daher in jedem Fall kritisch zu bewerten. Da sich der Radius um 50 bis 100 % verändert, wächst das Volumen um den Faktor 4 bis 8. Sollte sich durch diese Formeln das Freisetzungsverhalten beschreiben lassen, so wird hierdurch ein genau definierter Mechanismus vorgetäuscht, der so jedoch nur scheinbar existiert. Die Berechnung der Lapiduskonstante ist im Fall der Freisetzung aus Pellets nur bedingt

hilfreich. Wie bereits bei Rein [112]ausgeführt, beinhaltet die Lapiduskonstante sowohl die Quellung als auch die Diffusionskoeffizienten einer Matrixarzneiform. Wie hier gezeigt, sind sowohl die Oberfläche der Matrix, als auch die Diffusionskoeffizienten für Wasser und Wirkstoff Funktionen der Zeit, die abhängig sind von

- den Eigenschaften des Wirkstoffs,
- des Polymers und
- den Extrusionsbedingungen.

Durch ausschließliche Normierung der Freisetzungskonstante auf die Anfangsgröße der Pellets, ist eine klare Zuordnung der einzelnen Effekte auf die Freisetzungsgeschwindigkeit daher unmöglich. Erst die zusätzliche Untersuchung des Quellungsverhaltens der Matrix bzw. der Diffusivität des Wirkstoffs in der Gelschicht z.B. mit Hilfe der Deborah-Zahl oder dem Swelling Interface Index (näheres dazu s. [21, 61, 98]) ermöglicht einen besseren Vergleich. Dennoch ist eine Beschreibung der Freisetzung mit Hilfe mathematischer Formeln hilfreich, da so einfacher nach Zusammenhängen zwischen Matrixeigenschaften und Freisetzungsgeschwindigkeit gesucht werden kann.

4.4 Extrusion anderer Polysaccharide

Neben der bereits etablierten Stärkeextrusion sollte im Rahmen dieser Arbeit versucht werden, auch andere Polysaccharide zu schmelzextrudieren und das Extrudat direkt zu pelletieren. Als Modellsubstanzen wurden ein Natrium-Alginat, ein Pektin und ein sprühgetrocknetes arabisches Gummi verwendet (vgl. Kapitel 3.1.1). Wie in Kapitel 4.1.2 bereits gezeigt, besitzen verschiedene Polysaccharid-Schmelzen unterschiedliche Fließeigenschaften. Das bedeutet, dass der Extrusionsprozess für andere Polymere neu angepasst werden muss. Die Extrusionsbedingungen unterscheiden sich dabei erheblich von denen der bereits beschriebenen Stärkeextrusion.

4.4.1 Na-Aginat-NF

Extrusionsprozess

Auf Grund der hohen Schmelzviskosität (vgl. Kapitel 4.1.2) muss den Natrium-Alginat-Mischungen für eine erfolgreiche Extrusion Weichmacher zugesetzt werden. Der gewählte Weichmacher war auch in diesem Fall Wasser. Wasser besitzt jedoch den Nachteil, dass die Extrusionstemperatur nach oben begrenzt wird. Temperaturen über 100 °C führen zu einem schlagartigen Verdampfen des Wassers nach Verlassen der Düse und damit zu sehr porösen, gepoppten Extrudaten. Der Wasseranteil muss also so gewählt werden, dass die Produktion eines Extrudats unter 100 °C möglich wird. Die hohen Wasseranteile (je nach Rezeptur zwischen 21 % und 48 % (m|m)) lassen zuerst vermuten, dass die Extrudate feuchtextrudiert wurden. Bedenkt man jedoch, dass Schmelzextrusion so definiert ist, dass ein Polymer oberhalb seiner Schmelz- bzw. Glasübergangstemperatur durch eine Düse gepresst wird, wird verständlich, dass auch die Alginatextrudate theoretisch unter diese Definition fallen. Durch das zudosierte Wasser wird die Glasübergangstemperatur so stark gesenkt (vgl. Kapitel 4.1.1), dass die Feststoff-Wasser-Mischung bei den eingestellten Extruderparametern oberhalb dieser Temperatur verarbeitet werden konnten. Des Weiteren ist es erforderlich, die Alginatschmelze stärker zu scheren, um verwertbare Extrudate zu erhalten.

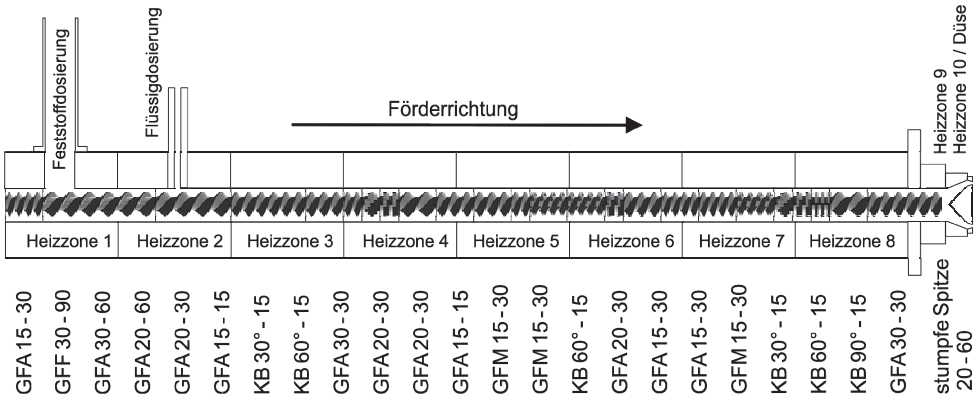


Abb. 4-89 Na-Alginat-NF / Pektin-AU202 Schneckenkonfiguration; verwendeter Extruder: gleichläufiger Zweischneckenextruder: ZSE 18 HP-PH-40D, Leistritz Extrusionstechnik GmbH, D-Nürnberg

GFA – Selbstreinigendes Förderelement; ***GFF*** – Schubkanten-Förderelement; ***KB*** – Knetblock; ***GFM*** – Mischelement; Schneckenelementtyp-Steigung [mm] bzw. bei Knetblöcken Versatz [°]- Elementlänge [mm]

Die vielen Scherelemente in der Schneckenkonfiguration führen zu einem verringerten Förderwirkungsgrad (vgl. Kapitel 2.2.2), dem durch hohe Durchsätze und Drehzahlen begegnet werden kann. Verschiedene Natrium-Alginat-Mischungen mit verschiedenen Wirkstoffen und Zusätzen können so extrudiert und pelletiert werden (vollständige Übersicht s. Kapitel 6.1). Exemplarisch sei an dieser Stelle der Extrusionsprozess für Natrium-Alginat-Extrudate beschrieben, deren Vormischungen sich aus 90 % Na-Alginat-NF und 10 % Wirkstoff (m|m) zusammensetzten. Wie bereits beschrieben (vgl. Kapitel 3.2), wurden alle Alginatextrudate mit der „Alginat-Schneckenkonfiguration“ hergestellt. Als Düsenplatte wurde eine Düse mit acht Bohrungen, 1,0 mm Durchmesser und 2,5 mm Kanallänge verwendet (Düsenplatte 65).

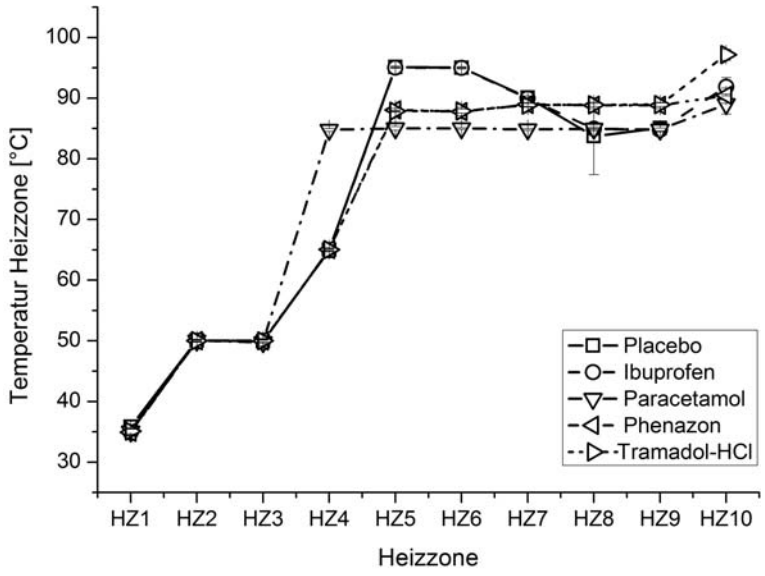


Abb. 4-90 Eingestellte Temperaturprofile für die Na-Alginat Wirkstoff Extrusion

Zusammensetzung Vormischung: Na-Alginat-NF 90 % Wirkstoff 10 % (m|m)

Die Zylindertemperaturen unterscheiden sich nicht besonders deutlich. Da bei einem Zweischneckenextruder jedoch noch wesentlich mehr Einstellungsmöglichkeiten existieren, sind in Tabelle 4-40 die gewählten Durchsätze für Fest- und Flüssigdosierung sowie die Schnecken- und Pelletizerdrehzahl aufgelistet.

Zusatz	Dosierung [kg/h]		Drehzahl [UpM]	
	Feststoff	Flüssig	Schnecke	Pelletizer / Anzahl Klingen
Kein Zusatz	1,5	1,0	400	2960 / 2
Ibuprofen	0,96	0,3	100	2440 / 2
Paracetamol	1,5	1,4	200	2700 / 2
Phenazon	1,26	1,2	400	2350 / 2
Tramadol-HCl	1,5	1,1	400	2100 / 2

Tab. 4-40 Dosierung und Extrusionsparameter für die Na-Alginat Wirkstoff Extrusion

Zusammensetzung Vormischung: Na-Alginat-NF 90 % Wirkstoff 10 % (m|m)

Die anderen Extrusionsparameter unterscheiden sich erheblich. Eine einheitliche Extrudereinstellung konnte nicht gefunden werden. Es ist daher nahezu unmöglich, Pelleteigenschaften mit einem bestimmten Einflussfaktor zu verknüpfen. Die Betrachtung der spezifischen Energieeinträge zeigt, dass der Extruder bei der Extrusion

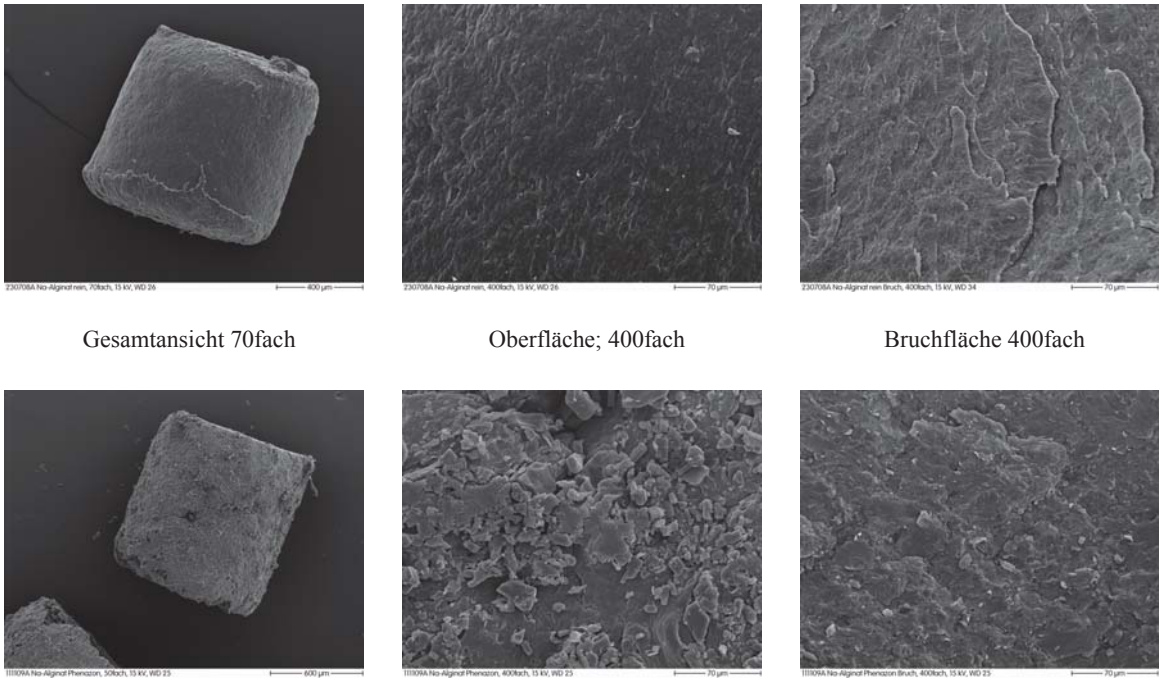
wirkstoffhaltiger Mischungen weniger ausgelastet ist. Dies ist nachvollziehbar, da Wirkstoffe, wie schon oft gezeigt, Weichmachereigenschaften besitzen.

Zusatz	SME ± SD [kWh/kg]	Relative SD [%]	Druck ± SD [bar]	Relative SD [%]
Placebo	0,277 ± 0,031	11	41 ± 14	34
Ibuprofen	0,096 ± 0,009	9	61 ± 10	16
Paracetamol	0,104 ± 0,004	4	27 ± 4	15
Phenazon	0,078 ± 0,017	22	20 ± 5	25
Tramadol-HCl	0,139 ± 0,022	16	52 ± 13	25

Tab. 4-41 Prozesskenngrößen der Na-Alginat Wirkstoff Extrusion

Zusammensetzung Vormischung: Na-Alginat-NF 90 % Wirkstoff 10 % (m|m); 6 Messpunkte pro Minute (n = 120);
SD **–** Standardabweichung

Allen Alginatpellets ist jedoch gemeinsam, dass sie aufgrund der fehlenden Strangaufweitung zylindrisch sind (Abb. 4-91). Ein Grund dafür ist wahrscheinlich der hohe Wasseranteil. Eventuell existierende elastische Eigenschaften des Gemischs dürften hierdurch stark verringert werden.



Gesamtansicht 70fach | Oberfläche; 400fach | Bruchfläche 400fach

Gesamtansicht 50fach | Oberfläche; 400fach | Bruchfläche 400fach

Abb. 4-91 Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen von Alginatpellets

Obere Reihe: Na-Alginat-NF-Placebo-Pellet; untere Reihe: Na-Alginat 90 % Phenazon 10 % (m|m) Pellet

Physikochemische Eigenschaften der Extrudate

Die unterschiedlichen Einstellungen des Extruders und die verschiedenen Wirkstoffe führen zu unterschiedlichen Pelleteigenschaften. In vielen Fällen konnte eine einheitliche Partikelgrößenverteilung erreicht werden (Abb. 4-92). Eine Ausnahme bildeten die phenazonhaltigen Pellets, die einen hohen Abrieb an der Oberfläche bei Verlassen der Düse zeigten.

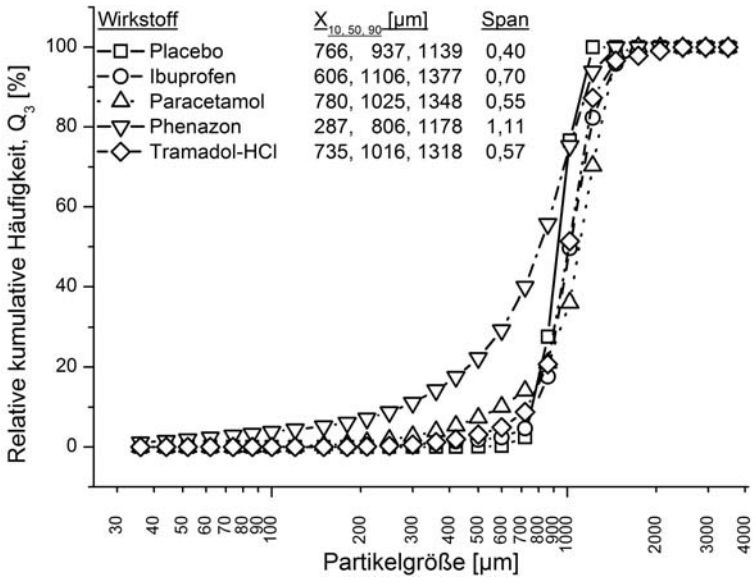


Abb. 4-92 Partikelgrößenverteilung der Na-Alginat-NF-Wirkstoff-Pellets

Zusammensetzung Vormischung: Na-Alginat-NF 90 % Wirkstoff 10 % (m|m)

In Tabelle 4-42 sind die gemessenen physikochemischen Eigenschaften der verschiedenen Alginatpellets dargestellt.

Wirkstoff	Dichte	RD	$A_{Spez.}$ ± R/2	F_B ± SD (n = 10)	TS ± SD (n = 10)	RF	T_G ± SD (n = 3)
	[g/cm³]	[%]	[m²/g]	[N]	[MPa]	[%]	[°C]
Placebo	1,625	100	0,84 ± 0,13	35 ± 10	17 ± 5	19,4	71 ± 1
Ibuprofen	1,608	78,9	0,86 ± 0,2	8 ± 4	3 ± 2	19,1	61 ± 2
Paracetamol	1,614	98,6	0,8 ± 0,11	33 ± 6	19 ± 3	14,6	68 ± 2
Phenazon	1,559	91,6	1,32 ± 0,09	44 ± 14	23 ± 8	14,9	78 ± 1
Tramadol-HCl	1,615	97,2	0,84 ± 0,03	66 ± 25	38 ± 14	15,9	63 ± 1

Tab. 4-42 Physikochemische Eigenschaften von Na-Alginat-NF-Wirkstoff-Pellets

RD – Relative Dichte (ρ_{Hg}/ρ_{He}); $\boldsymbol{A_{Spez.} \pm R/2}$ – Spezifische Oberfläche ± halber Range; $\boldsymbol{F_B}$ – Bruchfestigkeit; ***TS*** – Tensile Strength; ***RF*** – Restfeuchte nach 2 Monaten Lagerung; $\boldsymbol{T_G}$ – Glasübergang bei Heizrate 50 K/min; Zusammensetzung Vormischung: Na-Alginat 90 %, Wirkstoff 10 % (m|m)

Wie man sehen kann, unterscheiden die physikochemischen Eigenschaften sich erheblich. Die Pellets mit den Wirkstoffen Ibuprofen und Phenazon besitzen hohe Porositäten. Es ist ebenfalls auffällig, dass sich die spezifischen Oberflächen leicht unterscheiden. Die Phenazon-Pellets, die aufgrund des starken Abriebs einen großen Feinanteil aufweisen, besitzen eine größere Oberfläche. Trotz der unterschiedlichen und vergleichsweise hohen Wasseranteile während der Extrusion, pendelt sich der Wassergehalt nach zwei Monaten Lagerung auf Werte ein, die der Reinsubstanz Natrium-Alginat-NF entsprechen (Tab. 4-27).

Freisetzungsmechanismus

Aufgrund ihres sauren Charakters zeigen Natrium-Alginat-Extrudate ein ausgesprochen pH-Wert-abhängiges Freisetzungsverhalten. Bei niedrigen pH-Werten liegen die Säurefunktionen der Galacturon- und Mannuronsäuren protoniert vor, wodurch das gesamte Molekül unpolarer wird und sich somit in wässrigen Medien schwerer löst. Bei höheren pH-Werten ist das Molekül deprotoniert, damit negativ geladen und somit löslich.

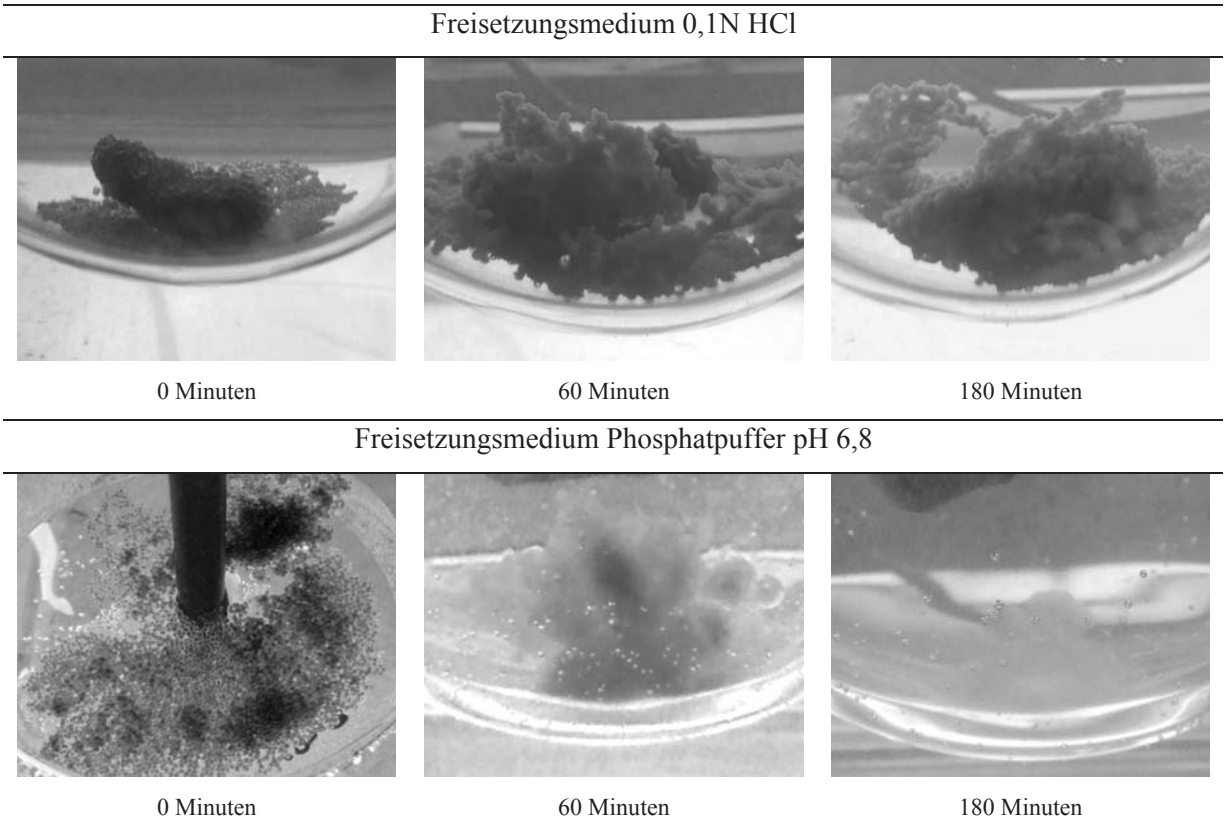
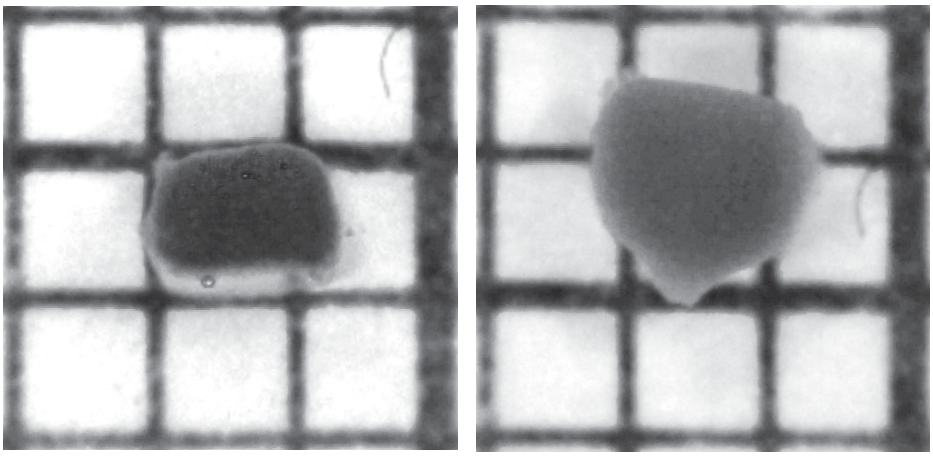


Abb. 4-93 Lösungsverhalten von Na-Alginat-NF-Placebo-Pellets in Abhängigkeit des verwendeten Freisetzungsmediums; 37 °C; Paddel-Apparatur: 50 UpM

Das unterschiedliche Lösungsverhalten von Alginatpellets in Abhängigkeit des pH-Werts ist in Abbildung 4-93 dargestellt. In 0,1N HCl lösen sich die Pellets fast nicht, sondern verkleben ausschließlich an ihren Rändern und bilden ein zusammenhängendes Pelletagglomerat. In Phosphatpuffer hingegen lösen sich die Pellets, verlieren dabei ihre ursprünglich zylindrische Gestalt und sind noch über mehrere Stunden hinweg als gelartiges Gebilde am Boden der Freisetzungsvessel sichtbar. Genau wie Stärkepellets quellen Alginatpellets in 0,1N HCl stark auf.



Minute 0 Minute 120

Abb. 4-94 Quellungsverhalten von Na-Alginat-NF-Placebo-Pellets in 0,1N HCl

Für die Freisetzung bedeutet dies, dass sich die Freisetzungsgeschwindigkeiten pH-abhängig unterscheiden. Der Wirkstofffreisetzung liegt wie bei den Stärkeextrudaten ein komplexer Mechanismus zugrunde.

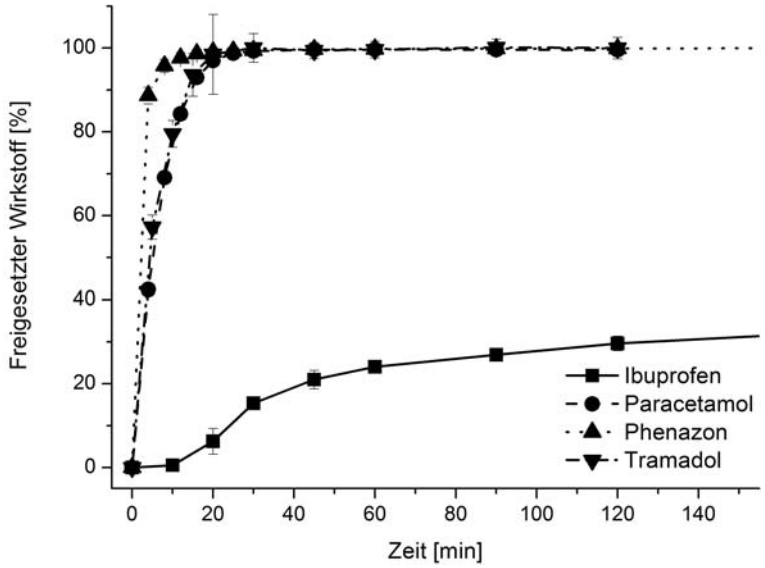


Abb. 4-95 Wirkstofffreisetzung aus Alginatpellets in 0,1N HCl

Zusammensetzung Vormischung: Na-Alginat 90 %, Wirkstoff 10 % (m|m) (n = 3)

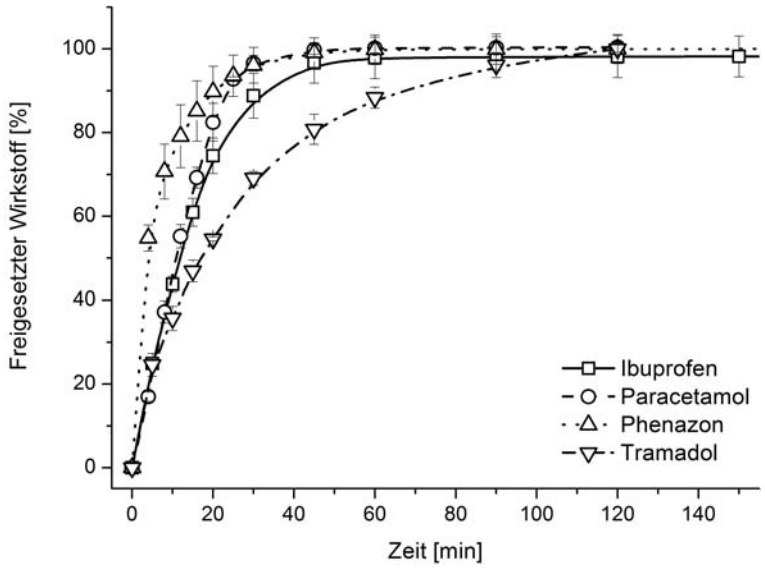


Abb. 4-96 Wirkstofffreisetzung aus Alginatpellets in Phosphatpuffer pH 6,8

Zusammensetzung Vormischung: Na-Alginat 90 %, Wirkstoff 10 % (m|m) (n = 3)

Die Freisetzung verlangsamt sich in Phosphatpuffer pH 6,8. Dies liegt mit großer Wahrscheinlichkeit an dem gezeigten stärkeren Quellungs- und dem Lösungsverhalten der Alginatpellets in neutralem Medium. Die hierdurch größer werdende Diffusionsbarriere verzögert die Freisetzung. Es wird ebenfalls offensichtlich, dass auch hier die Freisetzung von Ibuprofen in 0,1N HCl nicht bei Sinkbedingungen erfolgte. Die schlechte Löslichkeit des Ibuprofens in saurem Medium führt zu einer starken Verzögerung der Freisetzung.

	Freisetzungsmedium 0,1N HCl			Freisetzungsmedium Phosphatpuffer pH 6,8		
Wirkstoff	T_{20} [min]	T_{50} [min]	T_{80} [min]	T_{20} [min]	T_{50} [min]	T_{80} [min]
Ibuprofen	4	12	24	42	441	> 1440
Paracetamol	5	11	19	2	5	11
Phenazon	1	4	13	1	2	4
Tramadol-HCl	4	17	44	2	4	10

Tab. 4-43 Charakteristische Freisetzungszeiten der Alginatpellets

T_{20}, T_{50}, T_{80} **–** Zeit bei der 20, 50 bzw 80 % des Wirkstoffs freigesetzt sind [min];
Zusammensetzung Vormischung: Na-Alginat 90 %, Wirkstoff 10 % (m|m)

Die nichtlineare Anpassung der Freisetzungsdaten bestätigt, dass die Freisetzung nicht nur einem Mechanismus zugeordnet werden kann. Für die Anpassung nach Korsmeyer und Peppas bzw. nach Higuchi wurden die Messwerte zwischen M_t/M_∞ 0 bis 0,6 verwendet (vgl. Kapitel 2.7.2 und 3.3.11). Für die exponentielle Anpassung konnten alle erhaltenen Messwerte verwendet werden. Die Ergebnisse der nichtlinearen Anpassungen sind in Tabelle 4-44 aufgelistet.

	Mathematisches Modell						
	$\left[\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - e^{-k_F t}\right]$		$\left[\frac{M_t}{M_\infty} = K \times t^n\right]$			$\left[\frac{M_t}{M_\infty} = K \times \sqrt{t}\right]$	
Freisetzungsmedium 0,1N HCl							
Wirkstoff	k_F [min^{-1}]	$R^2_{korr.}$	K [min^{-n}]	n	$R^2_{korr.}$	K [min$^{-0,5}$]	$R^2_{korr.}$
Ibuprofen	0,001	0,624	0,0001	2,356	0,995	0,019	0,611
Paracetamol	0,150	0,998	0,188	0,609	0,997	0,238	0,992
Phenazon	0,528	0,998	Keine Modellierung (n < 4)				
Tramadol-HCl	0,169	0,998	0,282	0,445	1,000	0,247	0,998
Freisetzungsmedium Phosphatpuffer pH 6,8							
Wirkstoff	k_F [min^{-1}]	$R^2_{korr.}$	K [min^{-n}]	n	$R^2_{korr.}$	K [min$^{-0,5}$]	$R^2_{korr.}$
Ibuprofen	0,064	0,996	0,072	0,781	0,999	0,153	0,958
Paracetamol	0,075	0,978	0,05	0,953	0,997	0,152	0,907
Phenazon	0,148	0,979	0,362	0,312	0,999	0,231	0,967
Tramadol-HCl	0,04	0,993	0,095	0,586	0,999	0,119	0,994

Tab. 4-44 Ergebnisse der nichtlinearen Anpassung der Freisetzungskurven

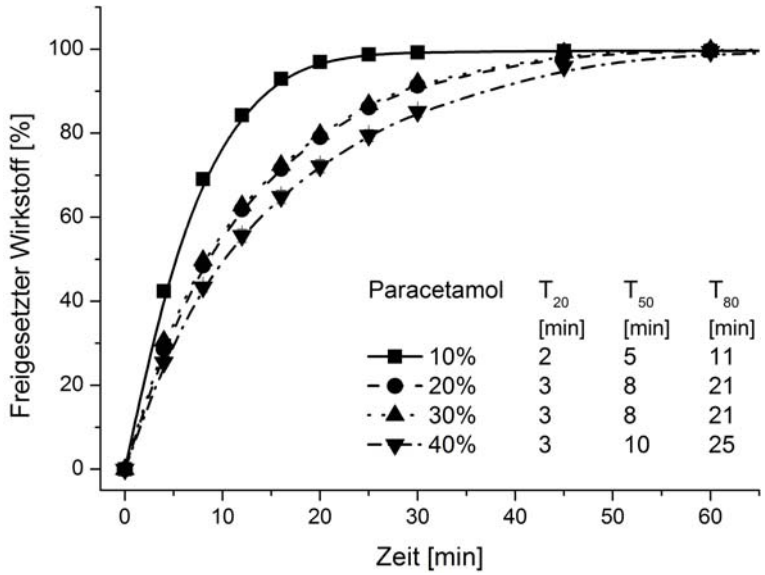
Zusammensetzung Vormischung: Na-Alginat-NF 90 % Wirkstoff 10 % (m|m)

Es wird offensichtlich, dass es sich, genau wie bei den Stärkepellets, um ein sehr komplexes Freisetzungsgeschehen handelt, das mit dem Potenzgesetz von Korsmeyer und Peppas gut beschrieben werden kann. In 0,1N HCl werden die beiden Wirkstoffe Paracetamol und Tramadol-HCl eher durch Diffusion freigesetzt (n ≈ 0,5). In Phosphatpuffer ergibt sich ein anderes Bild. Hier hat es den Anschein, als würden die hydrophilen Wirkstoffe Phenazon und Tramadol-HCl eher diffusionsgesteuert und die lipophilen Wirkstoffe Ibuprofen und Paracetamol eher relaxationsgesteuert freigesetzt.

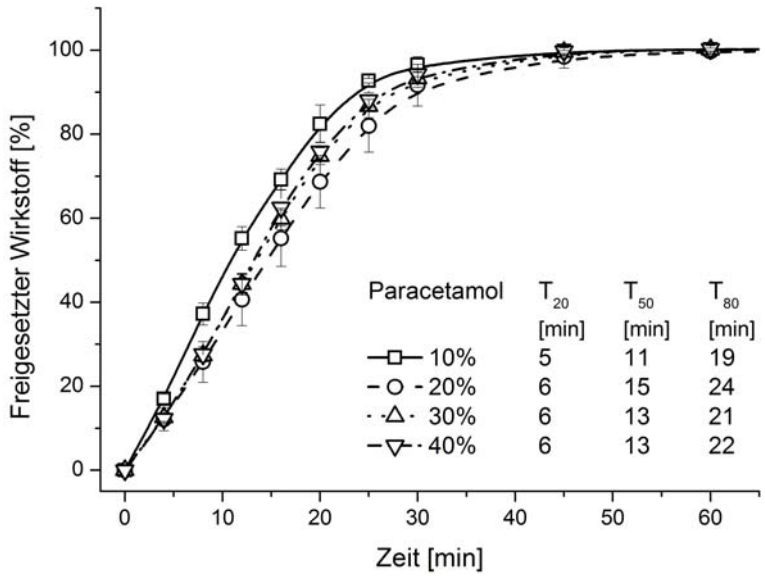
Ein Nachteil der Modellierung nach Korsmeyer und Peppas ist, dass es sich um eine zweiparametrige Gleichung handelt, die nur in der Lage ist, den Anfang der Freisetzungskurve zu beschreiben. Außerdem quillt die Matrix um mehr als 25 %, so dass das Potenzgesetz eigentlich nicht angewandt werden sollte [118]. Die einfache Exponentialfunktion beschreibt den Kurvenverlauf nicht so genau wie das Potenzgesetz, bietet aber den großen Vorteil, dass sie die gesamte Kurve recht gut nachbilden kann, und der erhaltene Parameter (k_F) mit den verschiedensten Matrixeigenschaften korreliert werden kann. Es wird außerdem deutlich, dass sich die erhaltenen Messwerte der Ibuprofenfreisetzung in 0,1N HCl mit keinem mathematischen Modell sinnvoll beschreiben lassen. Dies liegt mit großer Sicherheit an der schlechten Löslichkeit des Wirkstoffs.

Wirkstoffbeladung

Ähnlich wie bei den Stärkepellets wurde auch bei den Alginatpellets versucht eine höhere Wirkstoffbeladung zu erzielen. Als Modellsubstanz wurde Paracetamol verwendet. Eine vollständige Übersicht über die Extrusionsparameter und die physikochemischen Eigenschaften findet sich in Kapitel 6.1 und 6.3. In Abbildung 4-97 sind die kumulativen Freisetzungsverläufe für die verschiedenen Pellets dargestellt.



a.) 0,1N HCl



b.) Phosphatpuffer pH 6,8

Abb. 4-97 Kumulativ freigesetzter Wirkstoff in Abhängigkeit von der Beladung

Zusammensetzung Vormischung: Na-Alginat-NF 100 – X %, Paracetamol X % (m|m)

Die Na-Alginat-NF-Paracetamol-Pellets zeigen erwartungsgemäß eine unterschiedliche Freisetzungskinetik in Abhängigkeit von dem verwendeten Medium.

	Mathematisches Modell						
	$\left[\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - e^{-k_F t}\right]$		$\left[\frac{M_t}{M_\infty} = K \times t^n\right]$			$\left[\frac{M_t}{M_\infty} = K \times \sqrt{t}\right]$	
Freisetzungsmedium 0,1N HCl							
Anteil Paracetamol	k_F [min^{-1}]	$R^2_{korr.}$	K [min^{-n}]	n	$R^2_{korr.}$	K [min$^{-0,5}$]	$R^2_{korr.}$
10 %	0,150	0,998	0,217	0,535	0,992	0,236	0,993
20 %	0,081	0,999	0,126	0,633	0,997	0,174	0,986
30 %	0,083	0,999	0,139	0,601	0,998	0,177	0,992
40 %	0,066	0,998	0,109	0,647	0,997	0,156	0,984
Freisetzungsmedium Phosphatpuffer pH 6,8							
Anteil Paracetamol	k_F [min^{-1}]	$R^2_{korr.}$	K [min^{-n}]	n	$R^2_{korr.}$	K [min$^{-0,5}$]	$R^2_{korr.}$
10 %	0,075	0,978	0,056	0,901	0,996	0,163	0,913
20 %	0,055	0,970	0,029	1,062	1,000	0,128	0,868
30 %	0,061	0,967	0,029	1,084	0,999	0,138	0,860
40 %	0,062	0,964	0,029	1,100	0,998	0,141	0,854

Tab. 4-45 Ergebnisse der nichtlinearen Anpassung der Freisetzungskurven

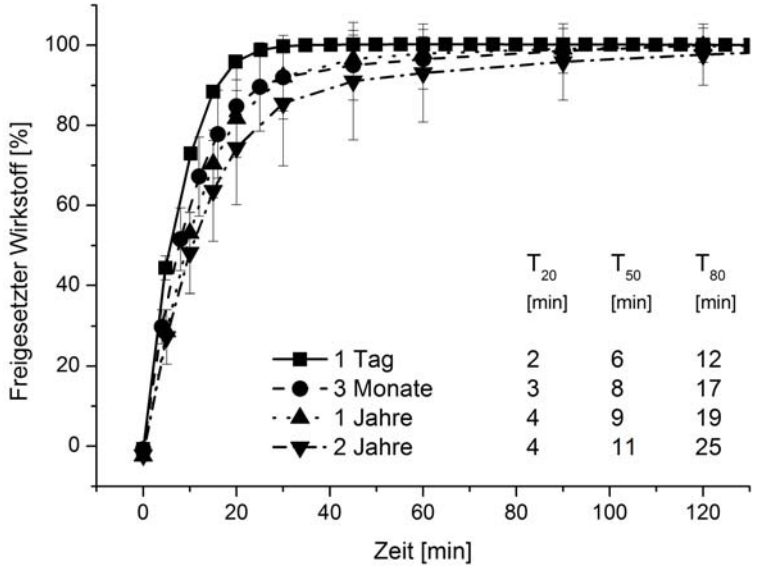
Zusammensetzung Vormischung: Na-Alginat-NF 100 – X %, Paracetamol X % (m|m)

Der Wirkstoff Paracetamol aus den Alginatpellets in 0,1N HCl annähernd nach einer Wurzelzeitkinetik freigesetzt. Die Freisetzung erfolgt in Phosphatpuffer nahezu unabhängig von der Zeit und gehorcht somit einer Kinetik 0ter Ordnung. Die mathematische Modellierung belegt dies (Tab. 4-45). Für das Freisetzungsmedium 0,1N HCl ist die Anpassung nach Higuchi sehr gut geeignet ($R^2_{korr.}$: 0,984-0,993). Die für dieses Medium nach Korsmeyer Peppas erhaltenen Freisetzungsexponenten sind größer als 0,45 (vgl. Kapitel 2.7.2). Für die zylindrischen Pellets ist dies ein Hinweis auf einen anomalen Stofftransport, der eine Mischung aus Diffusion und Relaxation darstellt. Betrachtet man im Vergleich dazu die nichtlinearen Anpassungen für Phosphatpuffer, so kann man feststellen, dass die Anpassung nach Wurzelzeit nicht zu einem positiven Ergebnis führt ($R^2_{korr.}$: 0,854 -0,913). Es zeigt sich auch die logische Schwäche der

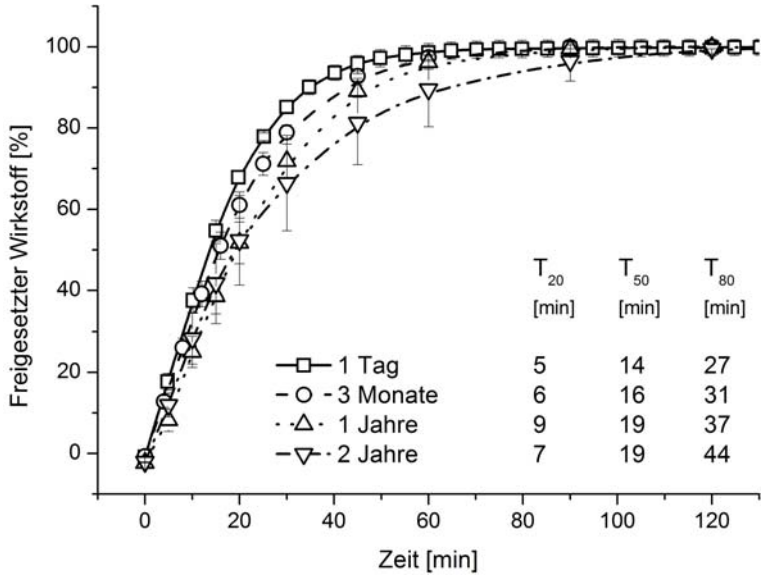
exponentiellen Beschreibung. Weicht die Freisetzung von einer einfachen Kinetik erster Ordnung ab, wie es bei nahezu konstanter Freisetzungsgeschwindigkeit der Fall ist, wird die exponentielle Beschreibung ungenau ($R^2_{korr.}$: 0,964 -0,978). Nur die Anpassung nach dem Potenzgesetz liefert eine sehr gute Beschreibung der Freisetzungskurve. Die Freisetzungsexponenten liegen in der Nähe von 1 (n: 0,9-1,1). Der graphische Eindruck bestätigt sich also. Der lipophile Wirkstoff Paracetamol wird aus Alginatpellets in neutralem Medium zeitunabhängig freigesetzt.

Lagerung

Wie man aus Abbildung 4-98 a.) und b.) entnehmen kann, verlangsamt sich die Freisetzungsgeschwindigkeit mit der Lagerungsdauer.



a.) 0,1N HCl



b.) Phosphatpuffer pH 6,8

Abb. 4-98 Na-Alginat-NF-Paracetamol Lagerung

Zusammensetzung Vormischung: Na-Alginat-NF 90 % Paracetamol 10 % (m|m)

In den Röntgendiffraktogrammen war keine Veränderung auszumachen (vgl. Kapitel 6.3.1). Das bedeutet, dass sich die Struktur der Extrudate nicht verändert hat. Aus Arbeiten von Kipping ist bekannt [59], dass Stärkematrizes mit der Zeit fester

werden. Es könnte sein, dass sich Alginatpellets ähnlich verhalten. Die Verfestigung könnte dazu führen, dass eventuell Wasser langsamer in die Pellets eindringt und dadurch die Freisetzung zeitlich verzögert wird.

Diskussion

Ein großes Problem der Na-Alginat-Extrusion stellen Strömungsphänomene dar. Die Extrudate neigen aufgrund der hohen Flussrate durch die Düse zu einer ausgeprägten sogenannten Haifischhaut. Aufgrund des hohen Wasseranteils war es ebenfalls nicht möglich, die Extrudate höherer Temperatur herzustellen. Dies wäre aber gerade bei den hochviskosen Alginaten von großem Vorteil gewesen. So wurde versucht, eine Phasentransformation unterhalb 100 °C herbeizuführen. Einige der Alginatpellets sind vermutlich nicht schmelzextrudiert, sondern eher sehr warm feuchtextrudiert worden. Der Einsatz eines anderen Weichmachers kann hier sehr sinnvoll sein um eine Schmelzextrusion zu ermöglichen. Aus der Stärkeextrusion ist seit langem bekannt, dass Glycerol ausgezeichnete Weichmachereigenschaften besitzt. Der hohe Siedepunkt (290 °C) ermöglicht es, ganz andere Temperaturbereiche für die Extrusion zu verwenden. Eine weitere Möglichkeit ist, die Extrudate mit Wasser wesentlich heißer zu extrudieren und den entstehenden Wasserdampf an einem Zylinderelement vor der Düse mit Hilfe einer Vakuumpumpe zu entfernen. Dies bedingt aber eine nicht unerhebliche Veränderung der Schnecke und des Zylinders. An der Stelle, an der der Dampf aus dem Prozess entfernt wird, sollten möglichst niedrige Schmelzedrücke herrschen, um zu verhindern, dass Material mit ausgetragen wird.
Die erhaltenen Extrudate sind dennoch sehr interessant. Neben der pH-abhängigen Freisetzung kann bei bestimmten Na-Alginat-NF-Wirkstoff-Kombinationen in Phosphatpuffer eine Freisetzungskinetik nullter Ordnung beobachtet werden. Dies macht Na-Alginat-NF zu einer interessanten Matrix für Retardarzneiformen, bei denen eine zeitunabhängige Freisetzungsgeschwindigkeit von großem Vorteil ist.

4.4.2 Pektin-AU202

Neben Natrium-Alginat wurde auch eine Schmelzextrusion von Pektin durchgeführt. Hiervon stand leider nur sehr wenig Substanz zur Verfügung, so dass ausschließlich Placeboextrudate und Paracetamolextrudate mit dem Leistritz-Extruder hergestellt werden konnten. Das verwendete Extrusionsprofil ist dem der Alginate sehr ähnlich. Da beide Substanzen in den rheologischen Untersuchungen mit dem Haake Minilab ein ähnliches Fließverhalten zeigten, entspricht dies den Erwartungen.

Extrusionsprozess

Die verwendete Schneckenkonfiguration entspricht der „Alginat-Schnecke“. Das Temperaturprofil entspricht in diesem Versuch dem Temperaturprofil von Na-Alginat-NF-Placebo-Extrudaten (vollständige Übersicht s. Kapitel 6.1). Nur die verwendeten Durchsätze unterschieden sich. Es war möglich, Pektin-AU202 mit einem niedrigeren relativen Wasseranteil zu extrudieren. Hierdurch wurden die Extrudate schnittfester.

Zusatz	Dosierung [kg/h]		Drehzahl [UpM]	
	Feststoff	Flüssig	Schnecke	Pelletizer / Anzahl Klingen
Kein Zusatz	2,1	1,4	400	4500 / 1
Paracetamol	2,1	1,4	400	4500 / 1

Tab. 4-46 Dosierung und Extrusionsparameter für die Pektin-AU202 Wirkstoff Extrusion

Zusammensetzung Vormischung: Pektin-AU202 90 % Wirkstoff 10 % (m|m)

Die vom Extruder aufgezeichneten Messwerte belegen erneut, dass Wirkstoffe als Weichmacher wirken. Der Prozess ist trotz der hohen Durchsätze von 3,5 kg/h relativ stabil. Aufgrund des hohen Wassergehalts sind der Druck und die Auslastung des Motors trotz des hohen Durchsatzes niedrig.

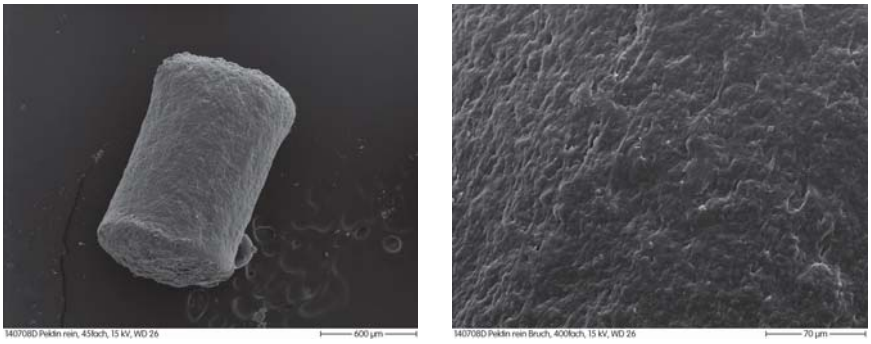
Zusatz	SME ± SD [kWh/kg]	Relative SD [%]	Druck ± SD [bar]	Relative SD [%]
Placebo	0,213 ± 0,02	9	39 ± 10	26
Paracetamol	0,155 ± 0,02	13	29 ± 5	17

Tab. 4-47 Prozesskenngrößen der Pektin-AU202 Wirkstoff Extrusion

Zusammensetzung Vormischung: Pektin-AU202 90 % Wirkstoff 10 % (m|m); 6 Messpunkte pro Minute (n = 120)

Physikochemische Eigenschaften der Extrudate

Genau wie die Alginatpellets, sind auch die Pektinpellets eher zylindrisch als rund.



45 fache Vergrößerung 400 fache Vergrößerung

Abb. 4-99 Pektin-AU202 Placebo-Pellet

Da für die Versuche nur wenig Substanz (2,5 kg) zur Verfügung stand, gelang es nicht, einen stabilen Extrusionsprozess zu entwickeln.

Wirkstoff	X_{10} ± SD [µm]	X_{50} ± SD [µm]	X_{90} ± SD [µm]	Span-Wert
Placebo	783 ± 17	1011 ± 17	1390 ± 30	0,60 ± 0,01
Paracetamol	797 ± 5	1075 ± 25	1605 ± 128	0,75 ± 0,10

Tab. 4-48 Partikelgrößenverteilung von Pektinpellets (n = 5)

Zusammensetzung Vormischung; Pektin-AU202 90 %, Paracetamol 10 % (m|m)

Die Pellets sind daher nicht nur zylindrisch, sondern aufgrund unterschiedlicher Flussgeschwindigkeiten teilweise stäbchenförmig. Dies spiegelt sich auch in den recht hohen Span-Werten wieder.

Wirkstoff	Dichte [g/cm³]	RD [%]	$A_{Spez.}$ ± R/2 [m²/g]	F_B ± SD (n = 10) [N]	TS ± SD (n = 10) [MPa]	RF [%]	T_G ± SD (n = 3) [°C]
Placebo	1,536	96,4	0,31 ± 0,01	47 ± 16	27 ± 9	7,3	66 ± 1
Paracetamol	1,486	97,7	0,10 ± 0,01	33 ± 7	19 ± 3	8,5	66 ± 1

Tab. 4-49 Physikochemische Eigenschaften von Pektin-AU202-Paracetamol-Pellets

RD – Relative Dichte (ρ_{Hg}/ρ_{He}); $\boldsymbol{A_{Spez.} \pm R/2}$ – Spezifische Oberfläche ± halber Range; $\boldsymbol{F_B}$ – Bruchfestigkeit; ***TS*** – Tensile Strength ; ***RF*** – Restfeuchte nach 2 Monaten Lagerung; $\boldsymbol{T_G}$ – Glasübergang bei Heizrate 50 K/min.
Zusammensetzung Vormischung: Pektin-AU202 90 %, Paracetamol 10 % (m|m)

Die Pektinpellets haben eine niedrige Porosität und eine sehr kleine spezifische Oberfläche. Die Bruchfestigkeit ist mit 33-47 N vergleichsweise groß.

Freisetzungsmechanismus

Wie die aus Stärken und Na-Alginat-NF hergestellten Pellets zeigen auch die Pektinpellets ein stark ausgeprägtes Quellungsverhalten im Freisetzungsmedium. Im Unterschied zum Natrium-Alginat lösen sich die Pellets aber nicht in Phosphatpuffer auf. Es ist jedoch eine wesentlich stärkere Quellung in Phosphatpuffer pH 6,8 als in 0,1N HCl zu beobachten. Genau wie bei Na-Alginat-NF liegen die Säurefunktionen (vgl. Kapitel 3.1.1) in dem Polymer in 0,1N Salzsäure protoniert vor. Die Matrix ist demnach weniger polar. Hierdurch kann Wasser schlechter eindringen.
Der durch das eindringende Wasser im Pellet entstehende Quelldruck fällt geringer aus (vgl. Kapitel 2.7.1).

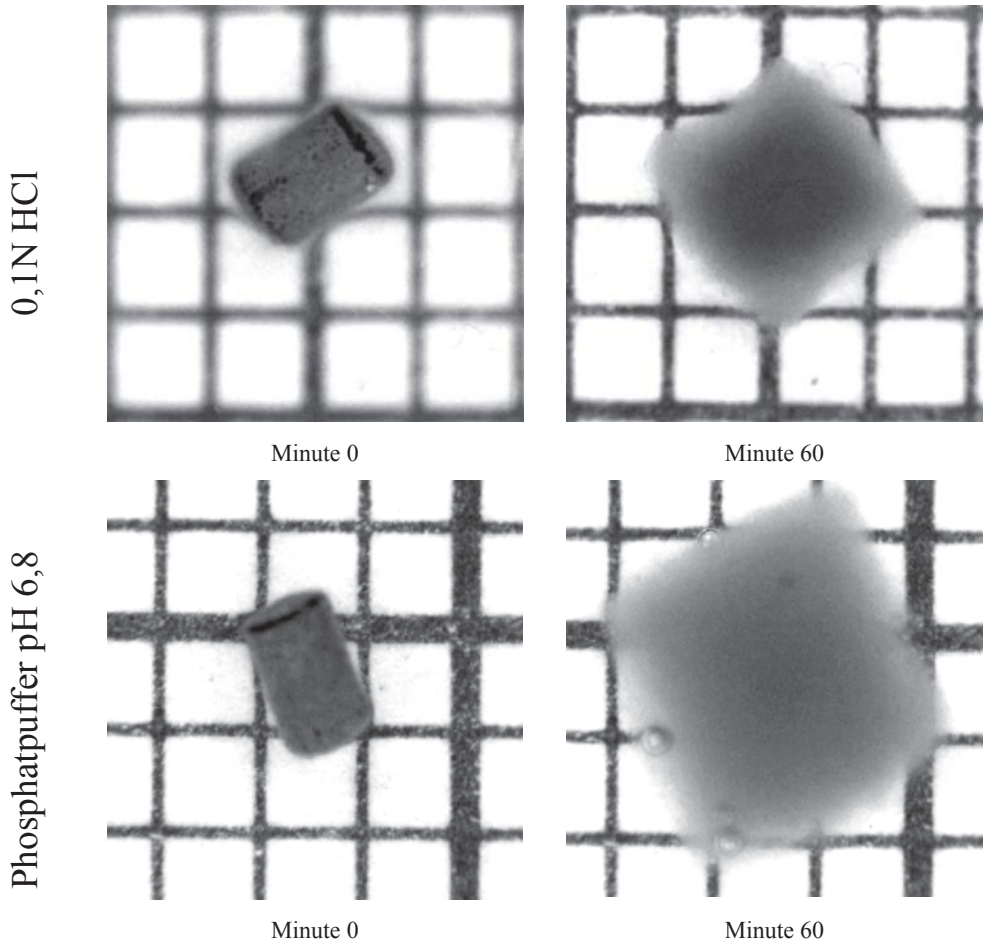
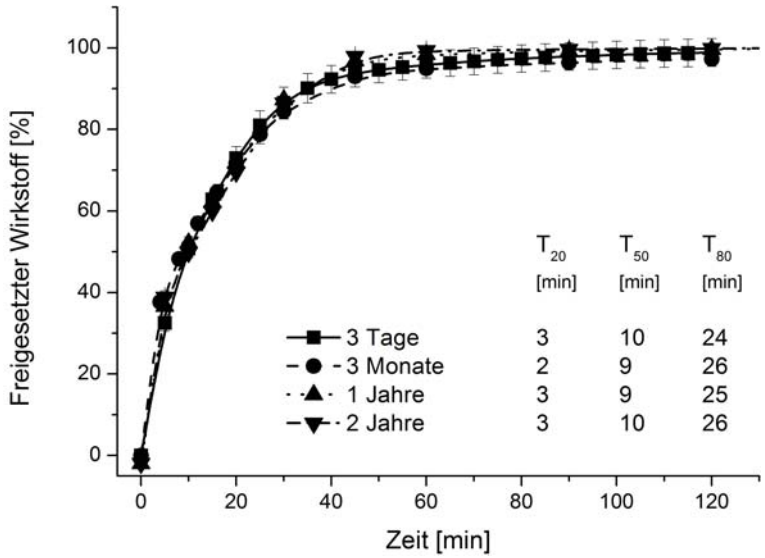
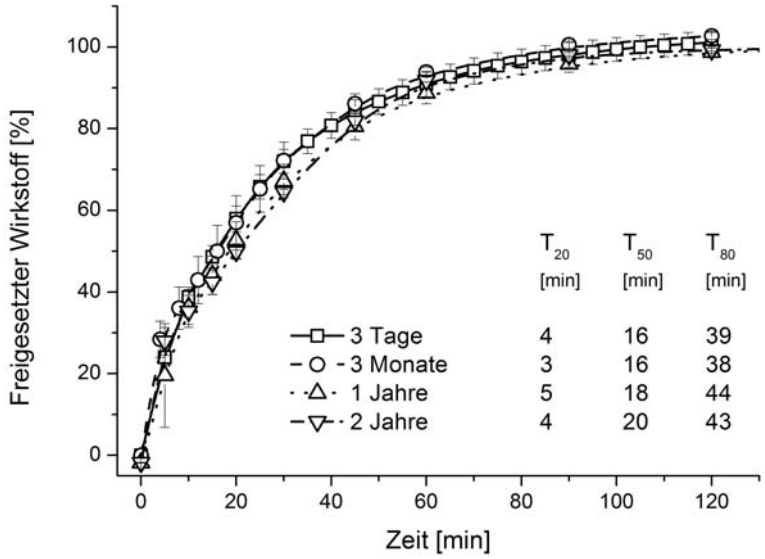


Abb. 4-100 Quellungsverhalten von Pektin-AU202 Placebo-Pellet in Abhängigkeit des verwendeten Freisetzungsmediums; 37 °C; Paddel-Apparatur: 50 UpM; Kantenlänge entspricht 1 mm

In Phosphatpuffer führt die stärkere Quellung zu einer verlängerten Diffusionsstrecke, so dass der lipophile Wirkstoff (Paracetamol) später verfügbar wird. Dies spiegelt sich selbstverständlich auch in dem Freisetzungsverhalten wider. In Phosphatpuffer verlangsamt sich die Freisetzung aufgrund dieses Verhaltens deutlich.



a.) Freisetzungsmedium: 0,1N HCl



b.) Freisetzungsmedium: Phosphatpuffer pH 6,8

Abb. 4-101 Paracetamol Freisetzung aus Pektinpellets in Abhängigkeit von der Lagerungsdauer

Zusammensetzung Vormischung: Pektin-AU202 90 %, Paracetamol 10 % (m|m)

Für die Pektinpellets wurde eine nichtlineare Anpassung der Freisetzungskurven durchgeführt. Es zeigt sich, dass der Freisetzungsmechanismus einer Wurzelzeitkinetik gehorcht. Auch im Fall der Pektinpellets ist die exponentielle Anpassung der Freisetzungskurven möglich.

	Mathematisches Modell						
	$\left[\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - e^{-k_F t}\right]$		$\left[\frac{M_t}{M_\infty} = K \times t^n\right]$			$\left[\frac{M_t}{M_\infty} = K \times \sqrt{t}\right]$	
Freisetzungsmedium	k_F [min^{-1}]	$R^2_{korr.}$	K [min^{-n}]	n	$R^2_{korr.}$	K [min$^{-0,5}$]	$R^2_{korr.}$
0,1N HCl	0,067	0,995	0,151	0,521	0,997	0,160	0,997
Phosphatpuffer pH 6,8	0,043	0,996	0,097	0,592	0,999	0,128	0,992

Tab. 4-50 Ergebnisse der nichtlinearen Anpassung der Freisetzungskurven

Zusammensetzung Vormischung: Pektin-AU202 90 % Paracetamol 10 % (m|m)

Im Gegensatz zu den zuvor beschriebenen Alginat- und Maisstärkepellets zeigt sich keine Verlangsamung der Freisetzungsgeschwindigkeit in Abhängigkeit von der Lagerungsdauer. Veränderungen in der kristallinen Struktur sind mittels Röntgendiffraktometrie nicht nachweisbar (vgl. Kapitel 6.3.1).

4.4.3 Instantgum-AA

Bei dem verwendeten Instantgum-AA handelt es sich um ein sprühgetrocknetes Gummi Arabicum, das schnell in Wasser löslich ist (vgl. Kapitel 3.1.1).

Extrusionsprozess

Die Extrusion des Materials gestaltete sich äußerst schwierig. Die niedrige Viskosität und die hohe Klebrigkeit des Materials (vgl. Kapitel 4.1.2) machen eine komplett neue Schneckenkonfiguration und ein anderes Temperaturprofil erforderlich. Vor Misch- und Scherelementen sammelte sich das Material und führte oft zu einem Not-Stopp des Extruders, da die Motorkraft nicht ausreichte, diese Materialpfropfen zu fördern. In Abbildung 4-102 ist die verwendete Schneckenkonfiguration dargestellt. Nur in der Mitte (Heizzone 5) ist ein schwaches Scher- und Mischelement verbaut.

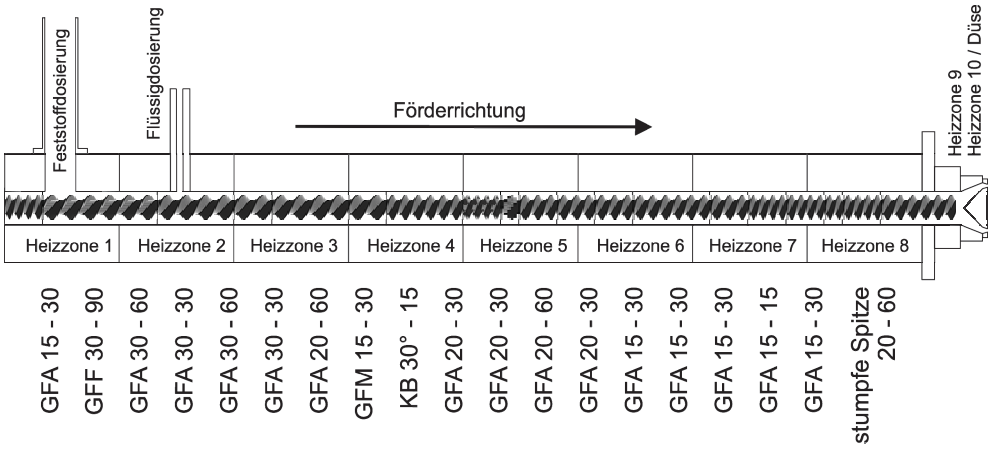


Abb. 4-102 Instantgum-AA Schneckenkonfiguration; verwendeter Extruder: gleichläufiger Zweischneckenextruder: ZSE 18 HP-PH-40D, Leistritz Extrusionstechnik GmbH, D-Nürnberg

GFA – Selbstreinigendes Förderelement; ***GFF*** – Schubkanten-Förderelement; ***KB*** – Knetblock; ***GFM*** – Mischelement; Schneckenelementtyp-Steigung [mm] bzw. bei Knetblöcken Versatz [°]- Elementlänge [mm]

Aufgrund seiner Klebrigkeit ist es außerdem schwierig, das Material zu pelletieren. Das gewählte Temperaturprofil ist bei diesem Polymer und der gewählten Schneckenkonfiguration von entscheidender Bedeutung.

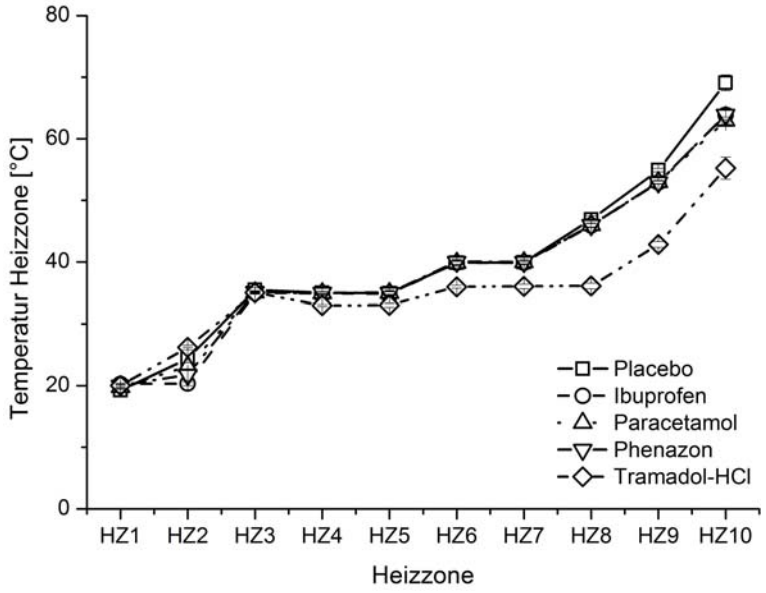


Abb. 4-103 Temperaturprofile für die Instantgum-AA Wirkstoffextrusion

Zusammensetzung Vormischung: Instantgum-AA 90 %, Wirkstoff 10 % (m|m); gemessene Temperaturen über 20 min Prozesszeit (n = 120)

In Abbildung 4-103 sind die für die Extrusion verwendeten Temperaturen dargestellt. Das Material wird wesentlich kälter extrudiert als die Stärken, Na-Alginat-NF und Pektin-AU202. Dies hat mehrere Gründe. Zum einen ist die Viskosität der Schmelze niedriger und das Material bei erhöhten Temperaturen zu klebrig zum Pelletieren. Zum anderen zeigte sich, dass das Material über die gesamte Strecke eine große Reibungshitze erzeugt. Die entstehende Reibungshitze reicht bereits aus, das Material zu schmelzen. Die verwendete Schnecke wurde mit vergleichsweise niedrigen Drehzahlen betrieben, um das Material nicht zu stark zu scheren, und um zu vermeiden, dass es in dem Extruder verbrennt. Der Durchsatz wurde ebenfalls recht niedrig gewählt (vgl. Tab. 4-51). Da die Förderwirkung der Schnecke durch die vielen Förderelemente gut ist, ist es nicht erforderlich, den Materialfluss durch hohe Durchsätze zu unterstützen. Hohe Durchsätze bedeuten einen höheren Druck an der Düsenplatte und damit einen weiteren Risikofaktor.

Zusatz	Dosierung [kg/h]		Drehzahl [UpM]	
	Feststoff	Flüssig	Schnecke	Pelletizer / Anzahl Klingen
Kein Zusatz	1,0	0,3	130	1800 / 1
Ibuprofen	1,44	0,4	100	1960 / 1
Paracetamol	1,5	0,3	150	1700 / 1
Phenazon	1,5	0,3	150	1430 / 1
Tramadol-HCl	1,44	0,4	150	1480 / 1

Tab. 4-51 Dosierung und Extrusionsparameter für die Instantgum AA Wirkstoff Extrusion

Zusammensetzung Vormischung: Instantgum AA 90 % Wirkstoff 10 % (m|m)

Die schlechten Materialeigenschaften (Klebrigkeit, Thermosensitivität) führen zu einem instabilen Extrusionprozess. Gerade die starken Druckschwankungen machen die Extrusion des Instantgum AA mit dem gleichläufigen Extruder sehr schwierig.

Zusatz	SME ± SD [kWh/kg]	Relative SD [%]	Druck ± SD [bar]	Relative SD [%]
Placebo	0,315 ± 0,073	23	47 ± 24	51
Ibuprofen	0,202 ± 0,045	22	55 ± 17	31
Paracetamol	0,304 ± 0,035	12	65 ± 18	28
Phenazon	0,213 ± 0,063	30	59 ± 17	29
Tramadol-HCl	0,236 ± 0,027	11	47 ± 17	36

Tab. 4-52 Prozesskenngrößen der Instantgum AA Wirkstoff Extrusion

Zusammensetzung Vormischung: Instantgum AA 90 % Wirkstoff 10 % (m|m); 6 Messpunkte pro Minute (n = 120)

Es ist daher sinnvoll, dieses Material mit einem wesentlich kürzeren L/D Verhältnis zu extrudieren. Hierdurch wird die eingebrachte mechanische Energie geringer und das Material mechanisch und thermisch weniger belastet. Die Materialeigenschaften spielen dabei eine etwas geringere Rolle, da die Strecke, auf der Material sich stauen kann, kürzer ist. Die Verringerung der Stauungsphänomene ermöglicht einen einheitlicheren Fluss der Schmelze und damit einen konstanteren Druckaufbau an der Düse. Durch die Verkürzung des L/D-Verhältnisses verschlechtert sich aber die Mischwirkung. Eine weitere Option ist die Verarbeitung dieses Materials mit einem Gegenläufer. Bei Verwendung gleicher Schneckenelemente ist die Scherrate in einem Gegenläufer

niedriger. Materialeigenschaften spielen kaum noch eine Rolle (vgl. Kapitel 2.1.2). Ein Gegenläufer hätte auch den Vorteil, dass es nicht zu den Druckschwankungen kommt, wie sie von Gleichläufern und schlecht förderbaren Materialien bekannt sind.

Physikochemische Eigenschaften der Extrudate

Trotz der geschilderten Probleme ist es möglich, mit dem gleichläufigen Extruder und dem Micropelletizer Instantgum AA-Pellets mit einer sehr engen Partikelgrößenverteilung zu produzieren. Anders als bei den Na-Alginat- und Pektinpellets kann der Anteil an Wasser für die Schmelzextrusion des Instantgums stark reduziert werden. Durch die viskoelastischen Eigenschaften des Polymers quellen die Extrudate nach Passieren der Düse stark auf. Somit sind die erhaltenen mittleren Partikelgrößen eher mit den Stärken, als mit den nicht quellenden Polymeren Pektin-AU202 und Na-Alginat-NF zu vergleichen.

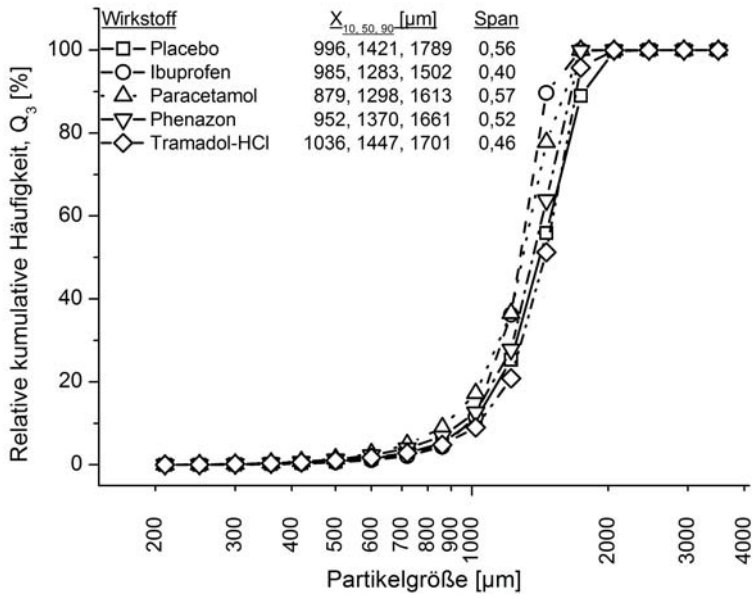


Abb. 4-104 Partikelgrößenverteilung der Na-Alginat-NF-Wirkstoff-Pellets

Zusammensetzung Vormischung: Na-Alginat-NF 90 % Wirkstoff 10 % (m|m)

Die erhaltenen Pellets wurden umfassend hinsichtlich ihrer physikochemischen Eigenschaften untersucht (vgl. Tab. 4-53). Es fällt auf, dass die Bruchfestigkeit der Pellets niedrig ist. Dies liegt daran, dass das Material besonders spröde ist und bei angelegter Kraft sofort in viele kleine Stücke zersplittert. Die Untersuchung der Gefrierbruchfläche im REM bestätigt diese Beobachtung (Abb. 4-105).

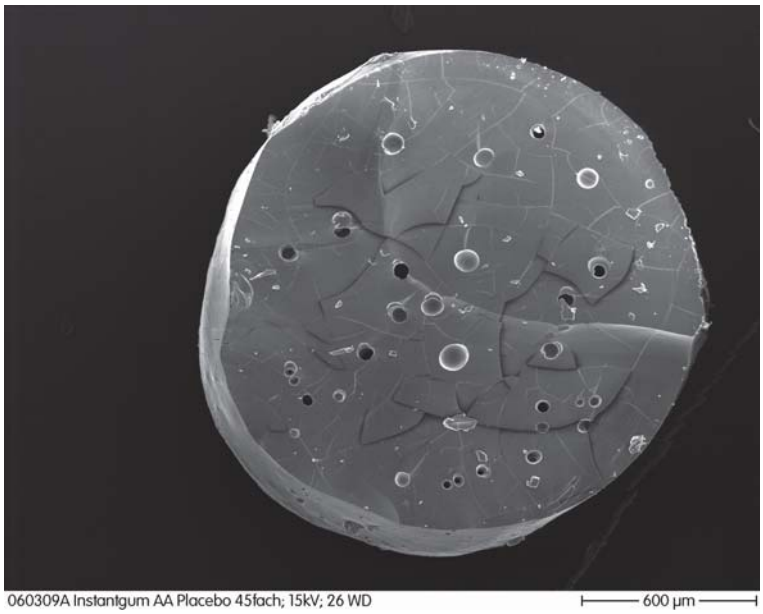


Abb. 4-105 Instantgum-AA – Placebo-Pellet; 45fache Vergrößerung der Gefrierbruchfläche.

Wie in der Abbildung 4-105 erkennbar durchziehen viele feine Risse das Material. Instantgum-AA kann nur knapp oberhalb der gemessenen Glasübergangstemperatur (vgl. Kapitel 4.1.1) extrudiert werden. Nach Verlassen der Düse wurden die Pellets in dem Micropelletizer rasch auf Raumtemperatur gekühlt. Hierdurch können vermutlich nicht alle Spannungen relaxieren (vgl. Kapitel 2.4.4.1). Bei einer von außen einwirkenden mechanischen Belastung, können diese sich schlagartig entladen und zu einem Sprödbruch des Materials führen.

Wirkstoff	Dichte	RD	$A_{Spez.} \pm R/2$	$F_B \pm SD$ (n = 10)	TS ± SD (n = 10)	RF	$T_G \pm SD$ (n = 3)
	[g/cm³]	[%]	[m²/g]	[N]	[MPa]	[%]	[°C]
Placebo	1,452	98,2	0,565 ± 0,01	26 ± 4	5 ± 1	10,4	64 ± 1
Ibuprofen	1,397	97,9	0,587 ± 0,02	13 ± 4	4 ± 1	3,8	66 ± 1
Paracetamol	1,454	99,8	0,761 ± 0,01	17 ± 10	4 ± 2	5,8	68 ± 2
Phenazon	1,430	98,2	0,389 ± 0,05	20 ± 9	4 ± 2	10,1	65 ± 1
Tramadol-HCl	1,414	98,9	0,653 ± 0,14	15 ± 5	3 ± 1	10,5	55 ± 2

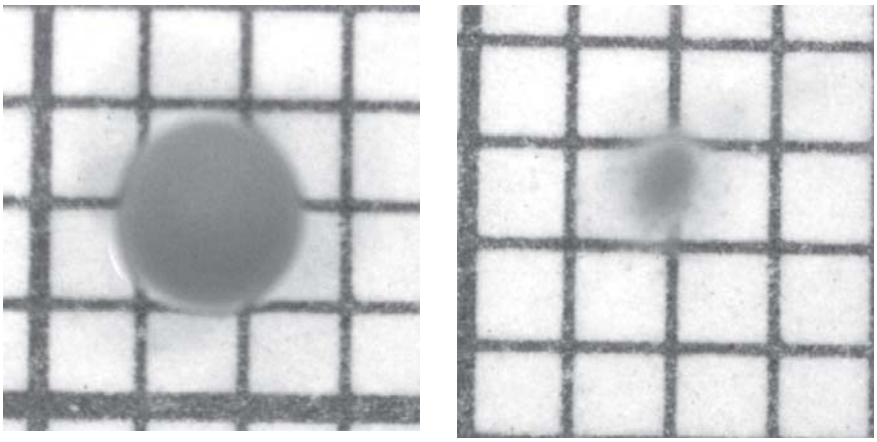
Tab. 4-53 Physikochemische Eigenschaften von Instantgum-AA-Wirkstoff-Pellets

RD – Relative Dichte (ρ_{Hg}/ρ_{He}); $\boldsymbol{A_{Spez.} \pm R/2}$ – Spezifische Oberfläche ± halber Range; $\boldsymbol{F_B}$ – Bruchfestigkeit; ***TS*** – Tensile Strength; ***RF*** – Restfeuchte nach 2 Monaten Lagerung; $\boldsymbol{T_G}$ – Glasübergang bei Heizrate 50 K/min. Zusammensetzung Vormischung: Instantgum-AA 90 %, Wirkstoff 10 % (m|m)

Instantgum-AA-Pellets besitzen eine kleine spezifische Oberfläche und Porosität. Die Restfeuchte in den Pellets pendelt sich nach zweimonatiger Lagerung auf die Werte der Reinsubstanz ein. Dabei fällt auf, dass die Pellets, in die die lipophileren Wirkstoffe Ibuprofen und Paracetamol eingearbeitet wurden, eine niedrigere Restfeuchte aufweisen.

Freisetzungsmechanismus

Der Freisetzungsmechanismus aus Instantgum-AA-Pellets unterscheidet sich von den anderen Polysacchariden grundlegend. Pellets aus sprühgetrocknetem Gummi Arabicum sind pH-unabhängig sehr gut löslich. Nach ungefähr 15 min sind sie vollständig gelöst.



Minute 0 Minute 15

Abb. 4-106 Lösungsverhalten von Instantgum-AA-Pellets in Phosphatpuffer pH 6,8

Kantenlänge entspricht 1 mm

Auch die Freisetzung ist nach 15 min abgeschlossen. Die einzige Ausnahme bildet hierbei die Ibuprofen Freisetzung in 0,1N HCl. Da hier keine Sink-Bedingungen herrschten, verlangsamt sich die Freisetzung des Wirkstoffs.

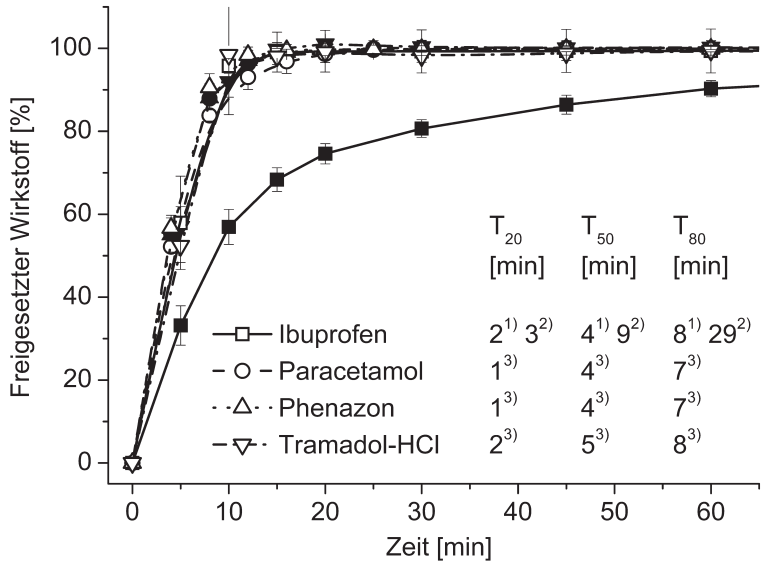
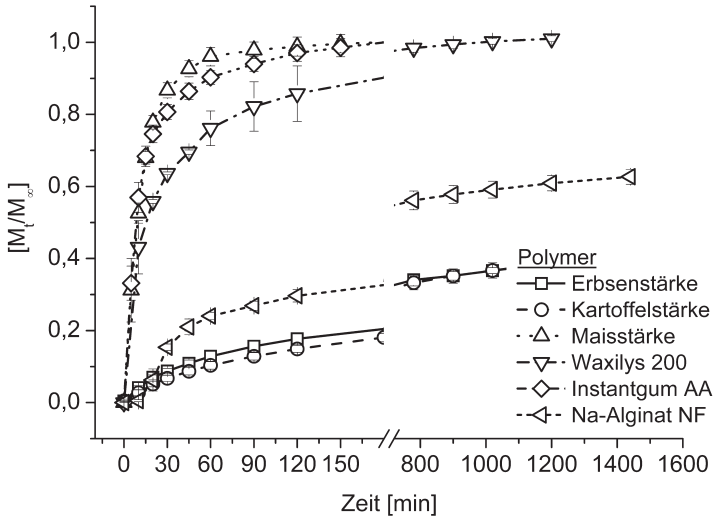


Abb. 4-107 Kumulative Wirkstofffreisetzung aus Instantgum-AA-Wirkstoff-Pellets

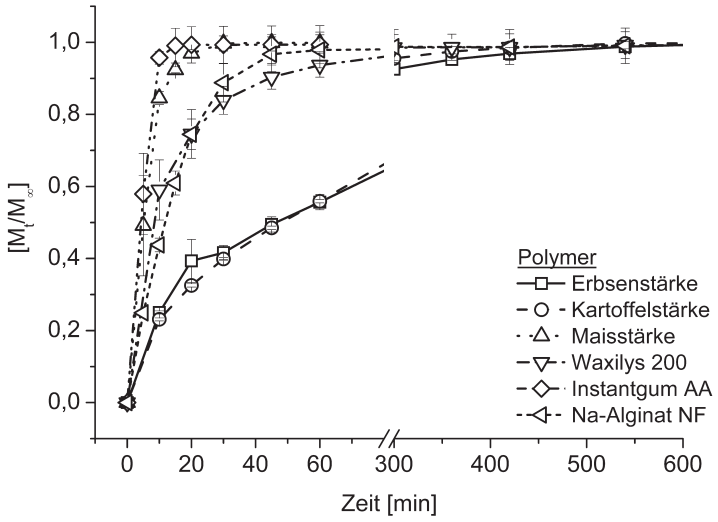
Offene Symbole – Freisetzungsmedium Phosphatpuffer pH 6,8 (n = 3);
Geschlossene Symbole - Freisetzungsmedium 0,1N HCl (n = 3); ***1)*** - Freisetzungsmedium Phosphatpuffer pH 6,8;
2) – Freisetzungsmedium 0,1N HCl; ***3)*** – pH unabhängige Freisetzung (n = 6).
Zusammensetzung Vormischung (m|m) Instantgum-AA 90 % Wirkstoff 10 %

Auf eine nichtlineare Anpassung der Freisetzungsdaten wurde aufgrund des offensichtlichen Freisetzungsmechanismus verzichtet. Außerdem standen in dem bisher verwendeten Bereich M_t/M_∞ = 0-0.6 immer nur zwei Datenpunkte zur Verfügung. Eine mathematische Modellierung ist daher nicht sinnvoll. Instantgum-AA-Pellets können aufgrund ihrer schnellen Auflösung und Freisetzung mit einer Lösung gleichgesetzt werden [32].

Dieser Vorteil der Instantgum-AA-Pellets wird besonders deutlich, wenn man die stark pH-abhängige Freisetzung des extrem schlechtlöslichen Wirkstoff Ibuprofen in Abhängigkeit des verwendeten Polymers betrachtet. Nur die extrem porösen und schnell erodierenden Maisstärkepellets (vgl. Kapitel 4.2.3), bei denen die Extrusionsparameter nicht geeignet waren, ein kompaktes Extrudat zu produzieren, setzen den Wirkstoff annähernd gleich schnell frei.



a.) Freisetzungsmedium 0,1N HCl (n = 3)



b.) Freisetzungsmedium Phosphatpuffer pH 6,8 (n = 3)

Abb. 4-108 Kumulative Ibuprofen Freisetzung aus verschiedenen Polysaccharidpellets;

Zusammensetzung Vormischung (m|m): 90 % Polysaccharid 10 % Ibuprofen

Diskussion

Die hier beschriebenen Extrusionsbedingungen sind für das Material nicht ideal. Eine Verkürzung des L/D Verhältnisses auf Größenordnungen, wie man sie aus der Kautschukextrusion kennt (LD 10-15 [68]), erscheint sinnvoll. Die Verweilzeit im Extruder kann hierdurch reduziert werden. Die mechanische Aufheizung fällt geringer aus, die für die Extrusion schlechten Materialeigenschaften spielen eine geringere Rolle, da weniger Strecke gefördert und damit die Gefahr der Pfropfbildung reduziert wird. Außerdem sollte auf Misch- und Scherelemente in der mit Schmelze gefüllten Zone verzichtet werden. Soll ein Wirkstoff eingearbeitet werden, empfiehlt es sich, alles trocken im Extruder zu mischen und erst danach (ca. 10-15 D) vor der Düse das Wasser einzudosieren und die Mischung zu erhitzen. Den starken Druckschwankungen kann man durch Verwendung eines Gegenläufers begegnen.

Instantgum-AA stellt dennoch eine sehr interessante Substanz für die Schmelzextrusion dar. Zwar sind mehr Probleme zu überwinden als bei der bereits gut etablierten Stärkeextrusion, die erhaltenen Matrizes sind jedoch überaus interessant. Die schnelle, wirkstoffunabhängige Freisetzung stellt einen großen Vorteil dar. Die bisher publizierten und auf dem Markt erhältlichen schmelzextrudierten Arzneiformen zeigen alle einen ausgeprägten Retardeffekt. Dies ist bei den schnell freisetzenden Instantgum-AA Extrudaten nicht der Fall. Das in dieser Arbeit gefundene Polymer schließt damit eine Lücke. Die maßgeschneiderte Freisetzungsrate verschiedenster Wirkstoffe, egal ob gut- oder schlechtlöslich, auf Basis ausschließlich schmelzextrudierter Arzneiformen scheint realisierbar.

4.5 Spezielle Extrudatanalytik

Ein Großteil der Arbeit bestand nicht in der Herstellung der Extrudate, sondern in ihrer physikochemischen Analytik. In den vorangehenden Teilen wurden einige Ergebnisse bereits vorweggenommen. An dieser Stelle soll etwas näher auf drei der angewandten Analysemethoden eingegangen werden. Die Extrudate wurden umfassend thermoanalytisch untersucht. Hierbei steht besonders die dynamische Leistungs-Differenzkalorimetrie im Vordergrund. Des Weiteren wurde versucht, die sehr kleine spezifische Oberfläche der Extrudate genau zu vermessen. Ferner wurde die Wasserdampfsorption der Extrudate bei verschiedenen relativen Feuchten charakterisiert.

4.5.1 Thermoanalytik

Die Thermoanalytik der Extrudate wurde durchgeführt, da in der Regel ein Teil der hergestellten Pellets amorph vorliegt. Entweder die verwendete Matrix und / oder der Wirkstoff werden durch den Extrusionsprozess amorphisiert. Nicht kristalline Systeme können mit der Zeit kristallisieren, je nachdem welcher Zustand energetisch für das betreffende Molekül günstiger ist. In der Regel ist dies die Kristallform. Aus diesem Grund ist es wichtig, die Glasübergangstemperatur des Systems möglichst genau zu kennen. Liegt diese ungefähr 50 K über der Lagerungstemperatur, so ist das Glas mit großer Wahrscheinlichkeit lagerungsstabil und eine Auskristallisation ist unwahrscheinlich [44]. Liegt der Glasübergang zu nah an der Lagerungstemperatur, führt dies dazu, dass die Polymerketten bereits eine erhöhte Beweglichkeit besitzen und eventuell gelöste Wirkstoffe auskristallisieren können. Glasübergangstemperaturen werden üblicherweise entweder mit dynamisch mechanischer Analyse oder kalorimetrischen Verfahren bestimmt. Die dynamisch mechanische Analyse bietet hierbei den Vorteil, dass man sehr gut erkennen kann, ab wann das Material weich wird. Der Nachteil besteht jedoch unter anderem darin, dass die verwendeten Heizraten von üblicherweise 1-2 K/min sehr langsam sind. Hierdurch dauert nicht nur die Messung recht lange, sondern die Probe hat viel Zeit sich zu verändern. Im Fall der Polysaccharidextrudate bedeutet dies, dass Wasser, das im Extrudat vorhanden war, verdampft und so der Glasübergang zu höheren Temperaturen verschoben wird. Ein weiterer Nachteil der DMA ist, dass je nach Probenhalter verschiedene Anforderungen

an die Probengeometrie gestellt werden. Bei dem an der Universität Bonn vorhandenen Gerät sind biplane Tabletten oder perfekt runde Stränge die Probengeometrie der Wahl. Da eine unempfindliche 150 N Kraftmesszelle in dem Gerät verbaut ist, müssen die Proben auch eine gewisse mechanische Stabilität aufweisen. Dies ist bei den erhaltenen ca. 1 mm dünnen Extrudatsträngen bzw. sphäroiden Pellets nicht der Fall. Aus diesem Grund wurde die dynamische Leistungs- Differenzkalorimetrie (DLDK) bzw. High-Performance DSC (Hyper-DSC) als Methode zu Bestimmung der Glasübergangstemperaturen gewählt [41, 57, 82, 83, 123]. Bei der Hyper-DSC wird eine Veränderung in der spezifischen Wärmekapazität als Glasübergang ausgewertet. Diese Veränderung ist als stufenförmiges, endothermes Signal im Temperatur-Leistungsdiagramm sichtbar. Das erhaltene Messsignal ist proportional zu der verwendeten Heizrate. Dabei gilt, dass eine hohe Heizrate auch ein großes Messsignal bedingt. Dies hat den Vorteil, dass die oft sehr schwach ausgeprägten Glasübergänge, die im Grundrauschen des Geräts bei niedrigen Heizraten (5 bis 10 K/min) untergehen können, bei erhöhten Heizraten (20 bis 300 K/min) immer besser sichtbar werden. Ein weiterer Vorteil ist, dass sich die Probe aufgrund der schnellen Heizrate nicht nennenswert in ihrer Zusammensetzung verändert. Eingeschlossenes Wasser kann in der Kürze der Messzeit nicht aus der Probe verdampfen (Messzeit in der Regel < 5 min). Der Nachteil der hohen Heizraten ist, dass, bedingt durch die nicht ideale Wärmeleitfähigkeit der Probe, das Messsignal zu höheren Temperaturen verschoben wird und damit ebenfalls eine „falsche“ Temperatur als Glasübergang angenommen wird. Ein weiterer Nachteil hoher Heizraten wird aus Abbildung 4-109 ersichtlich. Hier sind drei Messungen von paracetamolhaltigen Erbsenstärkepellets dargestellt. Bei den „langsamen“ Heizraten von 50 und 100 K/min sind deutlich zwei Glasübergänge und ein Schmelzpeak bei 140 bis 146 °C auszumachen. Es scheint so, als würde sich mit Paracetamol und Stärken ein mehrphasiges System bilden. Dabei scheint eine Phase zu existieren, in der viel Wirkstoff eingebettet ist (niedrige Glasübergangstemperatur) und eine Phase mit einem geringen Anteil an Wirkstoff (hohe Glasübergangstemperatur). Die Phase mit dem hohen Wirkstoffanteil überwiegt jedoch prozentual, da der zweite Glasübergang zwischen 105 und 125 °C sehr schwach ausgeprägt ist. Außerdem scheint es, als würde Paracetamol in diesen Pellets auch in einer, bei niedrigen Temperaturen schmelzenden polymorphen Form (Schmelzpeak bei 140 °C) vorliegen (vgl. Kapitel 4.1.1). Die hohe Heizrate von 200 K/min „überfährt“ diesen Peak, und man bekommt den Eindruck, es handele sich um einen dritten Glasübergang, der in Wahrheit jedoch

nicht existiert. Dass Paracetamol in einer amorphen Matrix ein mehrphasiges System bilden kann, ist ein bekanntes Phänomen in der pharmazeutischen Forschung [101]. Craig et al. beschreiben ebenfalls, dass Paracetamol in mehreren Modifikationen in einer schmelzextrudierten Eudragit® E-Matrix vorkommt. Außerdem konnten sie nachweisen, dass Paracetamol je nach thermischer Vorgeschichte ein unterschiedliches thermisches Verhalten zeigt [100]. In der Literatur sind drei kristalline Formen und eine instabile amorphe Form, die ihre Glasübergangstemperatur bei ca. 25-30 °C (vgl. Kapitel 4.1.1) besitzt, beschrieben [24, 119]. Es ist durchaus vorstellbar, dass sich während der Stärke-Paracetamol-Extrusion eine, oder eventuell alle, der bisher beschriebenen Formen bilden, die nun, bei Erweichung der Matrix, für die teilweise schwer auswertbaren Thermogramme verantwortlich sind.

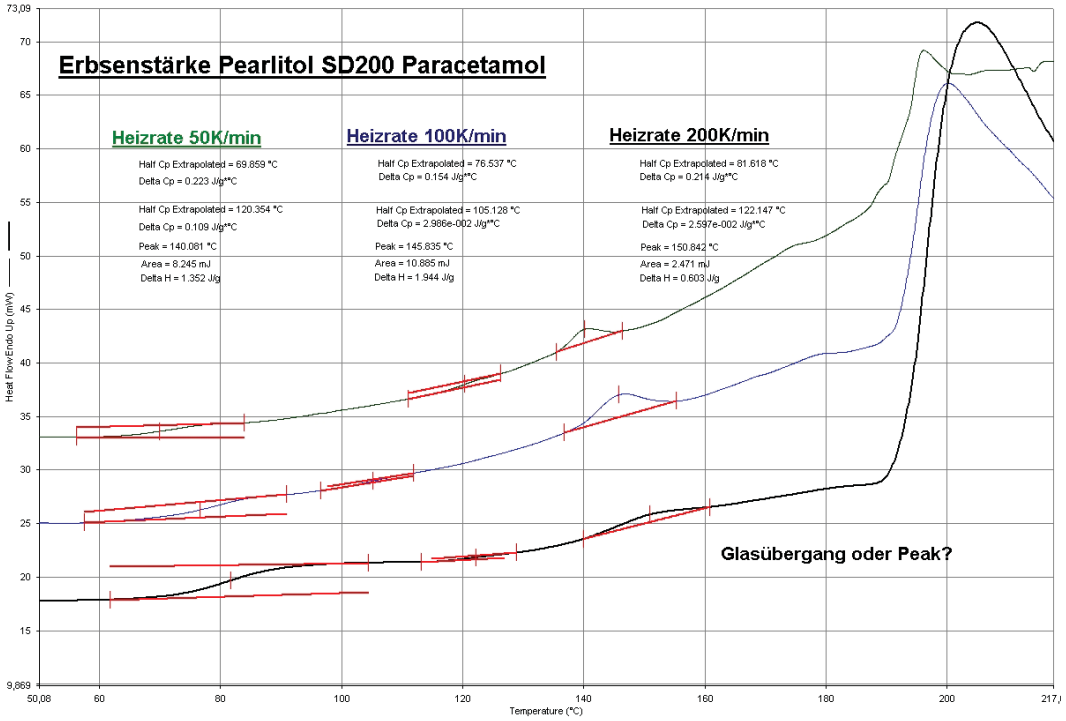


Abb. 4-109 Thermogramme von Erbsenstärke-Pearlitol SD200-Paracetamol-Pellets; verschiedene Heizraten

oberes Thermogramm: 50 K/min; mittleres Thermogramm: 100 K/min; unteres Thermogramm 200 K/min. Zusammensetzung Mischung, Extrusionsbedingungen und physikochemische Eigenschaften s. Anhang

Für die kalorimetrischen Messungen ist es wichtig, dass für eine Vergleichbarkeit immer die gleiche Probenmenge verwendet wird. Des Weiteren muss der Tiegel idealerweise immer identisch befüllt werden, um eine gleich große Kontaktfläche zu belegen. Dies bedeutet, dass man am besten pulverisierte Extrudate vermisst. Es zeigte sich, dass sich die hergestellten Pellets aufgrund ihrer hohen Festigkeit nur in einer

Hammerschlagmühle mahlen lassen. Hierbei werden sie jedoch sehr warm und die Probe verändert sich. Ein Gefrierbruch der Pellets führte ebenfalls nicht zu dem gewünschten Ergebnis, da sich dabei sofort Kondenswasser aus der Luft auf den Pellets abschied und somit die Messung störte. Aus diesen Gründen wurden die Pellets komplett ohne vorherige Behandlung vermessen. Es wurde darauf geachtet, immer möglichst gleich große Pellets mit einer Masse zwischen 5 bis 6 mg zu vermessen. Die so gewählten Pellets wurden in einen geschlitzten Aluminiumtiegel gelegt, ausgewogen und der Tiegel verschlossen (vgl. Kapitel 3.3.3). In hermetisch verschlossenen Tiegeln führt das in den Pellets enthaltene Wasser dazu, dass sich der Tiegel bei hohen Temperaturen (> 120 °C) aufbläht und so die Messung stört. Während der Versuche zeigte sich, dass sich die Glasübergangstemperaturen bei erhöhten Heizraten (50-200 K/min) sehr gut detektieren lassen. Durch die hohen Heizraten und die kleine Kontaktfläche (aufliegendes Pellet auf Aluboden) kommt es jedoch zu einer starken Verschiebung der Glasübergangstemperatur zu höheren Temperaturen. Aus diesem Grund wurde eine Korrektur der Ergebnisse vorgenommen. Es wurden jeweils drei Messungen bei drei Heizraten pro Charge durchgeführt. Die so erhaltenen Messwerte, die auf einer Geraden liegen sollten, wurden auf eine virtuelle Heizrate von 0 K/min extrapoliert.

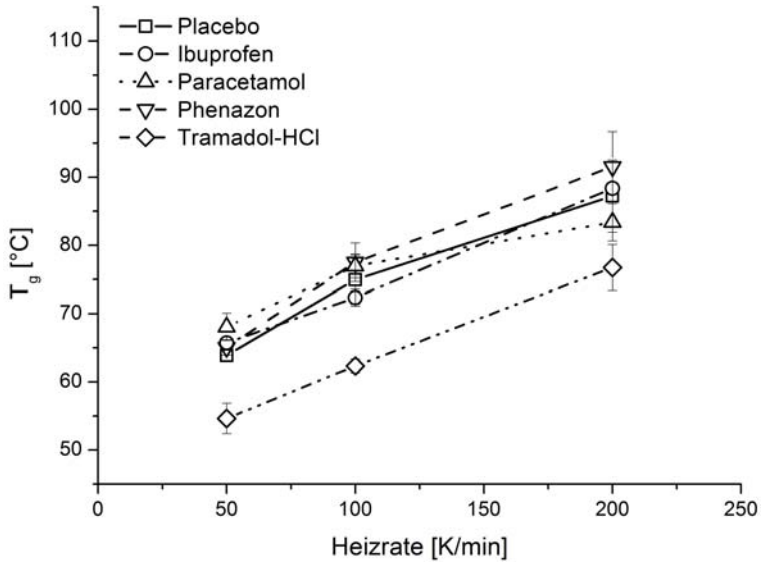


Abb. 4-110 Glasübergangstemperaturen verschiedener Instantgum-AA-Pellets bei unterschiedlichen Heizraten

Zusammensetzung Vormischung: Instantgum-AA 90 % Wirkstoff 10 % (m|m); (je Messpunkt n=3)

Polysaccharid	Wirkstoff	$T_{g\ 50}$ [°C]	$T_{g\ 100}$ [°C]	$T_{g\ 200}$ [°C]	$T_{g\ Ex.}$ [°C]	R^2
Kartoffelstärke	Ohne	81 ± 3	92 ± 15	128 ± 10	63 ± 5	0,986
	Ibuprofen	78 ± 1	81 ± 1	93 ± 2	72 ± 2	0,984
	Paracetamol	70 ± 1	77 ± 4	86 ± 5	65 ± 1	0,992
	Phenazon	68 ± 3	80 ± 6	105 ± 2	54 ± 0,67	1,000
	Tramadol-HCl	84 ± 11	93 ± 10	112 ± 7	74 ± 0,05	1,000
Erbsenstärke	Ohne	67 ± 7	74 ± 3	120 ± 11	44 ± 10	0,961
	Ibuprofen	62 ± 1	64 ± 1	88 ± 2	50 ± 7	0,917
	Paracetamol	69 ± 5	74 ± 4	78 ± 5	67 ± 2	0,931
	Phenazon	71 ± 3	81 ± 1	86 ± 1	69 ± 5	0,879
	Tramadol-HCl	75 ± 2	84 ± 2	102 ± 10	66 ± 0,27	1,000
Maisstärke	Ohne	70 ± 1	80 ± 1	85 ± 1	68 ± 5	0,875
	Ibuprofen	n.b.	81 ± 1	91 ± 5	n.b.	n.b.
	Paracetamol	70 ± 16	77 ± 1	100 ± 11	59 ± 2	0,992
	Phenazon	67 ± 1	77 ± 3	88 ± 5	61 ± 2	0,985
	Tramadol-HCl	73 ± 7	84 ± 6	85 ± 3	72 ± 7	0,686
Waxilys-200	Ohne	66 ± 7	72 ± 1	95 ± 3	54 ± 3	0,986
	Ibuprofen	62 ± 2	68 ± 1	84 ± 2	54 ± 2	0,989
	Paracetamol	73 ± 1	84 ± 5	82 ± 2	74 ± 8	0,413
	Phenazon	70 ± 3	81 ± 3	101 ± 2	60 ± 0,12	1,000
	Tramadol-HCl	71 ± 2	84 ± 2	87 ± 3	69 ± 7	0,773

Tab. 4-54 Gemessene und extrapolierte Glasübergangstemperaturen verschiedener Stärke-Wirkstoff-Pellets

$T_{g\ 50}$ – Glasübergang bei Heizrate 50 K/min [°C]; $T_{g\ 100}$ – Glasübergang bei Heizrate 100 K/min [°C]; $T_{g\ 200}$ – Glasübergang bei Heizrate 200 K/min [°C]; $T_{g\ Ex.}$ – Schnittpunkt der linearen Anpassung mit Y-Achse [°C]; Messergebnisse ± Standardabweichung; Y-Achsen Schnittpunkt ± Standardfehler; ***n.b.*** – nicht bestimmbar. Zusammensetzung Vormischung: Polysaccharid 90 % Wirkstoff 10 % (m|m)

Polysaccharid	Wirkstoff	$T_{g\ 50}$ [°C]	$T_{g\ 100}$ [°C]	$T_{g\ 200}$ [°C]	$T_{g\ Ex.}$ [°C]	R^2
Instantgum-AA	Ohne	64 ± 1	75 ± 4	87 ± 5	58 ± 3	0,974
	Ibuprofen	66 ± 1	72 ± 1	88 ± 3	58 ± 1	0,998
	Paracetamol	68 ± 2	77 ± 2	83 ± 3	65 ± 4	0,921
	Phenazon	65 ± 1	78 ± 3	92 ± 5	58 ± 4	0,976
	Tramadol-HCl	55 ± 2	62 ± 1	77 ± 3	47 ± 0,34	1,000
Na-Alginat-NF	Ohne	71 ± 1	81 ± 2	91 ± 4	66 ± 3	0,977
	Ibuprofen	61 ± 2	70 ± 4	77 ± 3	57 ± 4	0,938
	Paracetamol	68 ± 1	77 ± 1	85 ± 1	64 ± 4	0,945
	Phenazon	78 ± 1	86 ± 3	94 ± 5	74 ± 3	0,955
	Tramadol-HCl	63 ± 1	71 ± 2	83 ± 5	57 ± 1	0,998
Pektin-AU202	Ohne	66 ± 1	72 ± 1	89 ± 5	58 ± 2	0,995
	Paracetamol	66 ± 1	79 ± 3	87 ± 1	62 ± 6	0,883

Tab. 4-55 Gemessene und extrapolierte Glasübergangstemperaturen verschiedener Polysaccharid-Wirkstoff-Pellets

$T_{g\ 50}$ – Glasübergang bei Heizrate 50 K/min [°C]; $T_{g\ 100}$ – Glasübergang bei Heizrate 100 K/min [°C]; $T_{g\ 200}$ – Glasübergang bei Heizrate 200 K/min [°C]; $T_{g\ Ex.}$ – Schnittpunkt der linearen Anpassung mit Y-Achse [°C]; Messergebnisse ± Standardabweichung; Y-Achsen Schnittpunkt ± Standardfehler; ***n.b.*** – nicht bestimmbar. Zusammensetzung Vormischung: Polysaccharid 90 % Wirkstoff 10 % (m|m)

Die Ergebnisse sind enttäuschend. Die hohen Heizraten und die unterschiedlichen Kontaktflächen der Pellets bewirken eine große Streuung der Messergebnisse. Dies kann man auch an den Abweichungen von der Linearität erkennen. Bei gleich bleibenden Probeneigenschaften sollten die gemessenen Glasübergangstemperaturen proportional zu den verschiedenen Heizraten linear ansteigen. Nur 25 % der linearen Anpassungen weisen jedoch einen Korrelationskoeffizienten größer 0,995 auf.

N	Minimum	Q_{25}	Median	Q_{75}	Maximum
31	0,413	0,9215	0,977	0,995	1,000

Tab. 4-56 Quantile der korrigierten Korrelationskoeffizienten der linearen Anpassung

Mit größer werdender Heizrate steigt auch die Abweichung vom Mittelwert. In Tabelle 4-57 sind die alle Standardabweichungen der Messergebnisse in Abhängigkeit der verwendeten Heizrate zusammengefasst. Bei einer Heizrate von 50 K/min ist die Standardabweichung bei 75 % der Messergebnisse nicht größer als 3 °C. Die

Vervierfachung der Heizrate auf 200 K/min führt dazu, dass nun nur noch für die Hälfte der Ergebnisse eine Standardabweichung ≤ 3 °C erhalten wird.

Heizrate [K/min]	N	Minimum	Q_{25}	Median	Q_{75}	Maximum
50	31	1	1	2	3	16
100	32	1	1	2	4	15
200	32	1	2	3	5	11

Tab. 4-57 Quantile der Standardabweichungen vom Mittelwert

Die Streuung der Messergebnisse ist so groß, dass eine eindeutige Aussage über die weichmachenden Eigenschaften der einzelnen Wirkstoffe schwer möglich ist.
Dennoch lässt sich feststellen, dass die vermessenen Pellets eine Glasübergangstemperatur zwischen 60 und 70 °C aufweisen. Die anfangs beschriebene Regel „Lagerungsstabilität wenn die Glasübergangstemperatur der Matrix 50 K über der Lagerungstemperatur liegt“ erfüllen damit nahezu alle Pellets nicht, wenn als Lagerungsbedingungen 25 °C und 60 % rH gewählt werden.

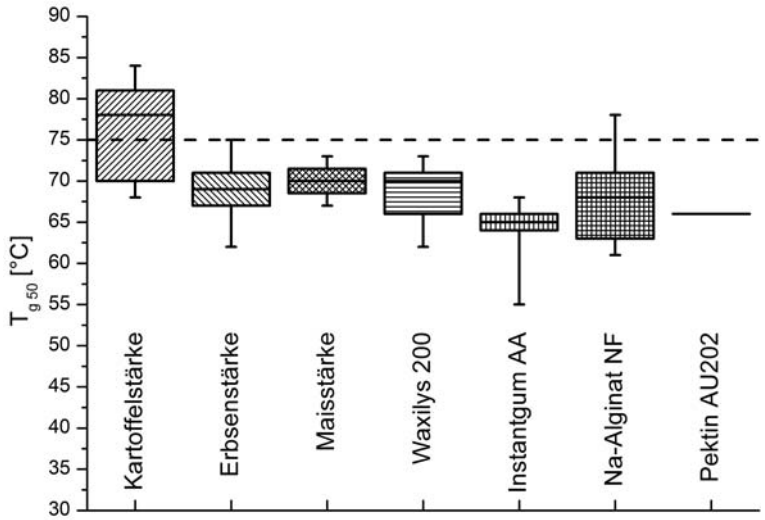


Abb. 4-111 Glasübergangstemperaturen der verschiedenen Polysaccharidpellets

Heizrate: 50 K/min; Box-Plot der Mittelwerte (n = 5 bzw. n = 2 im Fall von Pektin-AU202);
Box – 25 / 50 / 75 % Percentil; ***Whisker*** – Minimal bzw. Maximalwert; ***gestrichelte Linie*** – Temperatur, die T_G aufweisen sollte für wahrscheinliche Lagerungsstabilität

Das bedeutet, dass mit der Zeit durchaus Umlagerungsphänomene auftreten können. Dies könnte die verlangsamten Freisetzungen (vgl. S. 233ff. und S. 279ff.) erklären. Abschließend lässt sich sagen, dass die Bestimmung der Glasübergangstemperatur mit

der verwendeten Methode nicht perfekt durchführbar ist. Es könnte daran liegen, dass das Gerät nicht zuverlässig bei den hohen Heizraten arbeitet. Dies war jedoch nicht der Fall. Das Gerät wurde mit dem am Institut vorhanden Indiumstandard kalibriert (vgl. Abb. 4-112). Wie man sieht können selbst bei hohen Heizraten von 300 K/min zuverlässige Messergebnisse erhalten werden.

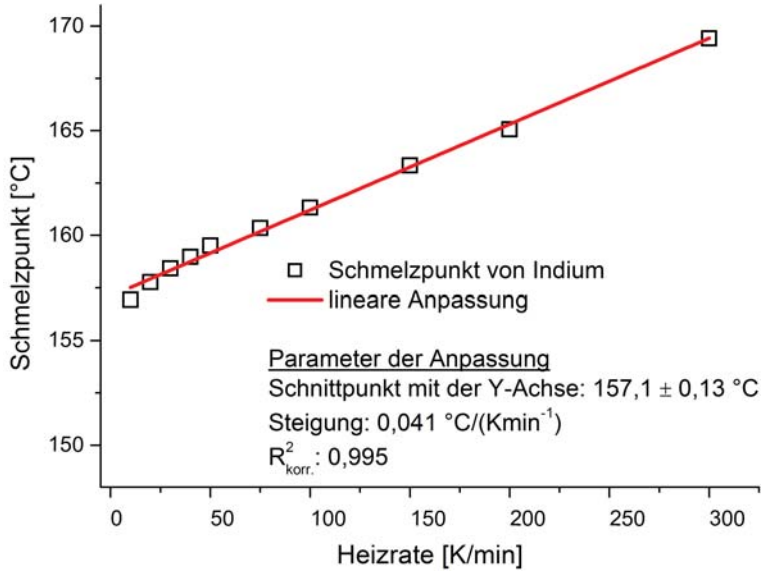


Abb. 4-112 DSC-Kalibrierung mit Indium-Standard

Die Abweichungen von der Linearität müssen daher andere Ursachen haben. Zum einen werden die unterschiedlichen Kontaktflächen einen großen Einfluss auf das Ergebnis haben. Ein weiteres Problem ist die Inhomogenität der Proben. Bei paracetamolhaltigen Pellets zeigten die Pellets schon bei visueller Betrachtung Unterschiede im Trübungsgrad. Es kann nicht genau gesagt werden, warum einzelne Pellets stärker getrübt sind als andere. Es ist vorstellbar, dass Paracetamol in einzelnen Pellets nicht so stark auskristallisiert. Die Pellets wurden nach der Produktion auf einem Einweg-Alugrillblech, das mit Backpapier ausgelegt war, zum Abkühlen gelagert (vgl. Kapitel 3.2). Hier zeigte sich, dass die Pellets, die im Inneren der Pelletschüttung lagen, wesentlich häufiger zur Trübung

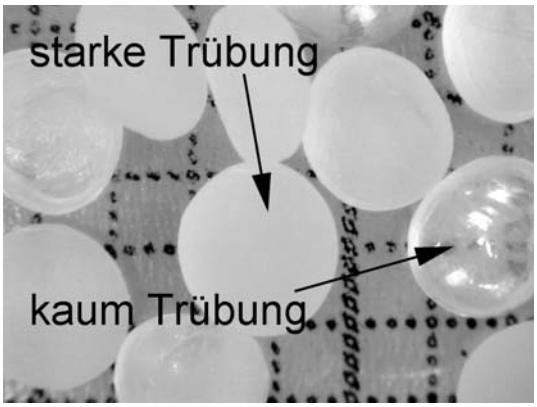


Abb. 4-113 Unterschiedliches Aussehen verschiedener Maisstärke-Paracetamol-Pellets; Zusammensetzung Vormischung: Maisstärke 90 % Paracetamol 10 % (m|m)

neigten, als Pellets, die an der Oberfläche abkühlten. Die Pellets im Inneren der Schüttung kühlen langsamer ab, so dass bei diesen über einen längeren Zeitraum Umlagerungs- / Kristallisationsphänomene stattfinden können. Es war nicht möglich, dieses Verhalten im Röntgendiffraktometer festzustellen. Werden die Pellets direkt nach der Herstellung in den Probenhalter des Diffraktometers verbracht, trüben sie nicht mehr ein. Durch die nicht ideal plane Oberfläche ist auch kein Unterschied in der Kristallinität zwischen ungetrübten und getrübten Pellets auszumachen. Aufgrund der vermuteten Unterschiede des Kristallinitätsgrades der Extrudate sollte eine bessere Probenvorbereitung für die DSC-Messungen versucht werden. Eine Probenteilung und anschließende schonende Vermahlung eines repräsentativen Pelletkollektivs scheint dem direkten Vermessen einzelner, unbehandelter Pellets überlegen. Die bisher verwendeten Vermahlmethoden (Hammerschlagmühle, Gefrierbruch in flüssigem N_2) haben den Nachteil, dass sie das Material sehr stark erhitzen, bzw. im Fall des Gefrierbruchs Kondenswasser aus der Luft anziehen. Hierdurch wird immer die Struktur bzw. der Wassergehalt der Extrudate beeinflusst.

Neben den unterschiedlichen Kontaktflächen und der Inhomogenität einiger Paracetamol-Pellet Chargen führt letztlich die Auswertung der Glasübergänge zu einem weiteren Fehler. Es ist sehr anwenderspezifisch, wie genau man die Tangenten zur Auswertung der Glasübergangsstufe an das Thermogramm anlegt. Kleine Unterschiede führen zu deutlichen Abweichungen im Messergebnis. Dennoch kann die Untersuchung einer Probe mit mehreren Heizraten nach wie vor interessant sein. Die Verschiebung der Messergebnisse zu höheren Temperaturen kann so eventuell korrigiert werden. Drei Messungen pro Heizrate sind zu gering und sollten auf fünf bis zehn Messungen erhöht werden, wie es zum Beispiel Ehrenstein empfiehlt [27]. Die Vermessung der Probe mit der kleinstmöglichen Heizrate, bei der man einen amorphen Anteil noch gut detektieren kann, erscheint darum sinnvoller. Diese lag bei den durchgeführten Versuchen bei 50 K/min. Ferner lässt sich feststellen, dass die bei einer Heizrate von 50 K/min gemessenen Glasübergangstemperaturen in nahezu identische Bereiche fallen wie bereits publizierte. Wauer detektierte mit der DMA Glasübergangstemperaturen für Stärkeextrudate mit und ohne Wirkstoff zwischen 60 °C und 80 °C [146]. Weiter sind sie nahezu deckungsgleich mit den von Liu für getrocknete Stärkefilme mittels Hyper-DSC gemessenen Glasübergangstemperaturen [77, 78]. Liu fand ebenfalls, dass sich Glasübergangstemperaturen von Stärkefilmen erst ab einer Heizrate von 50 K/min reproduzierbar bestimmen lassen. Auch er vermaß die Stärkefilme mit verschiedenen

Heizraten, um die erhaltenen Messergebnisse durch Extrapolation auf die virtuelle Heizrate von 0 K/min besser miteinander vergleichen zu können (vgl. Tab. 4-58 und Tab. 4-59).

Maisstärken mit variierendem Amylose / Amylopektinverhältnis	Wassergehalt [%]	$T_{g\,Ex.}$ [°C]	R^2
80	9,3	73,5	0,985
	11,5	69,1	0,958
	13,3	60,4	0,912
50	9,1	70,2	0,971
	11,8	63	0,956
	13,4	60,7	0,978
23	8,7	67,3	0,960
	11,6	61,4	0,991
	13,3	57,4	0,957
0	8,7	59,6	0,953
	11,2	57,2	0,993
	13,2	53,9	0,923

Tab. 4-58 Extrapolierte Glasübergangstemperaturen von Maisstärkefilmen mit verschiedenen Wasser- und Amyloseanteilen, Messdaten entnommen aus [78]

Liu bewertet die teilweise mäßigen Korrelationen zwischen der Heizrate und seinen Messergebnis nicht als kritisch. Die Abweichungen von der Linearität begründet er mit den vielen Phasenübergängen, die Stärke beim Erhitzen durchlaufen kann, sowie der Instabilität des Wassers, das beim Erwärmen laut Liu trotz der schnellen Heizraten immer noch verdampfen kann.

N	Minimum	Q_{25}	Median	Q_{75}	Maximum
12	0,912	0,954	0,959	0,981	0,993

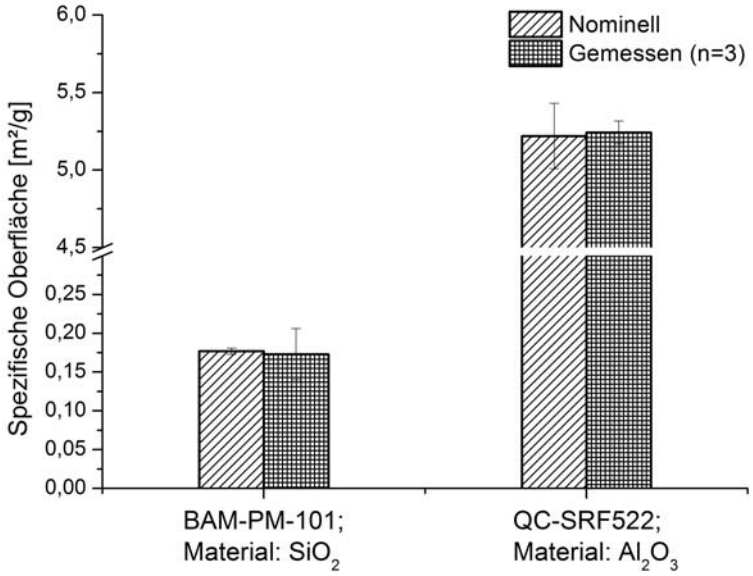
Tab. 4-59 Quantile der Korrelationskoeffizienten der linearen Anpassung aus [78]

4.5.2 Messung der spezifischen Oberfläche

Im Rahmen dieser Arbeit wurde intensiv an einer Methode zur Bestimmung der spezifischen Oberfläche der Pellets gearbeitet. Anfangs wurde vermutet, der Freisetzungsmechanismus wäre ein klassischer Fall der Freisetzung nach Higuchi (vgl. Kapitel 2.7.2). Bei Higuchi ist die Oberfläche eine Konstante und die Freisetzungsgeschwindigkeit wird über diese und den Diffusionskoeffizienten bestimmt. Aus diesem Grund sollte es bei Kenntnis der Oberfläche A und der Sättigungs- und Initialenwirkstoffkonzentration c_S und c_0 möglich sein, eine Aussage über die Diffusivität des Wirkstoffs in der Matrix zu machen.

Die Messungen wurden mit einer NOVA 3000 BET durchgeführt. Das Messverfahren stellt eine No Void Analysis dar (Theorie s. Kapitel 2.6.2, Durchführung der Versuche s. Kapitel 3.3.10). Für eine genaue Messung der Oberfläche ist es zwingend notwendig, gerade bei sehr kleinen Oberflächen, dass die Probe lange ausgegast wird, um anhaftende Gase und Wasser zu entfernen. Im Fall der Pellets zeigte sich in Vorversuchen, dass die optimale Ausgaszeit bei mindestens 24 h lag. Das Messgerät arbeitet bei einer Gesamtprobenoberfläche zwischen 4 m² und 50 m² in der Messzelle sehr genau. Das größte von der Firma Quantachrome vertriebene Messzellvolumen beträgt ungefähr 10 ml. Das bedeutet, dass man in diese Messzellen nicht viel mehr als 10 g Pellets einfüllen kann. Bei sehr kleinen Oberflächen (0,1 m²/g) bedeutet dies, dass man mit dem volumetrischen Messverfahren keine sinnvollen Messungen durchführen kann, da man nie mehr als 1 m² Oberfläche in der Messzelle hat. In Zusammenarbeit mit der Glasbläserei des Chemischen Instituts der Universität Bonn wurde deshalb ein einfacher 50 ml Rundkolben mit einer Originalmesszelle verbunden (s. Kapitel 3.3.10). Es ist nun möglich, eine wesentlich größerer Probenmenge (40 bis 60 g) und damit eine wesentlich größere Gesamtoberfläche zu bestimmen.

In Abbildung 4-114 sind die Vermessungen der Standards, mit denen das Gerät und die neukonstruierten Messzellen kalibriert wurde, dargestellt. Wie man sieht, konnte mit Hilfe der großen Messzelle selbst der Standard mit der sehr kleinen Oberfläche von 0,177 m²/g sehr genau vermessen werden.



Standard	Nominelle Oberfläche [m²/g]	Sorptiv	Gemessene Oberfläche [m²/g] (n = 3)	Sorptiv
BAM-PM-101; Material: SiO_2	0,177 ± 0,004	Krypton	0,173 ± 0,033	Stickstoff
QC-SRF522; Material: Al_2O_3;	5,22 ± 0,21	Stickstoff	5,243 ± 0,073	Stickstoff

Abb. 4-114 NOVA 3000 BET Kalibrierung

Dies ist in der Tat beachtlich, da die Bundesanstalt für Materialforschung und -Prüfung bei diesem Standard ausdrücklich darauf hinweist, dass man ihn besser mit Krypton als Sorptiv vermessen sollte. Die gemessenen Oberflächen der Pellets sind allesamt recht klein. Es zeigt sich kein deutlicher Zusammenhang zwischen dem Median der Partikelgrößenverteilung X_{50} und der relativen Dichte. Dies liegt daran, dass die Oberflächen der Pellets auch von Strömungsphänomenen bei Austritt aus dem Extruder beeinflusst werden (vgl. Kapitel 2.4.4.2). Diese führen zu feinen, faltigen Strukturen, die die sehr einfach durchgeführte Porositätsmessung nicht erfasst (vgl. Kapitel 3.3.8). Wie bereits gezeigt, fallen die Strömungsphänomene je nach Druck, Rezeptur und

Temperatur unterschiedlich aus und damit natürlich auch die Faltungen und Strukturen auf der Oberfläche.

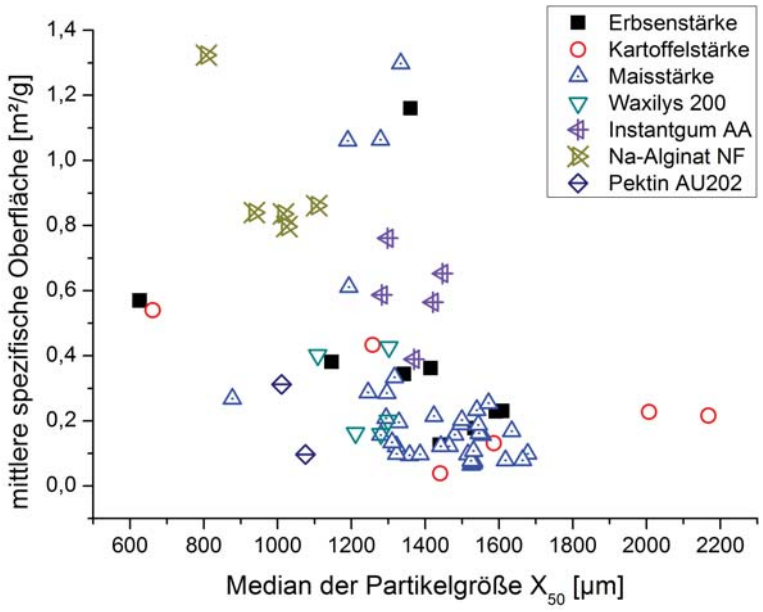


Abb. 4-115 Mittlere spezifische Oberfläche gegen den Median der Partikelgrößenverteilung

Auffällig ist, dass die Oberflächen bei den Alginatpellets recht groß sind. Dies kann darauf zurückzuführen sein, dass es sich hierbei hauptsächlich um zylindrische Proben handelt, die eine größere Oberfläche besitzen als eine volumengleiche Kugel. Ein weiterer Grund kann die bei manchen Chargen etwas breitere Partikelgrößenverteilung sein (s. S. 269). Der größere Feinanteil vergrößert verständlicherweise auch die Oberfläche.

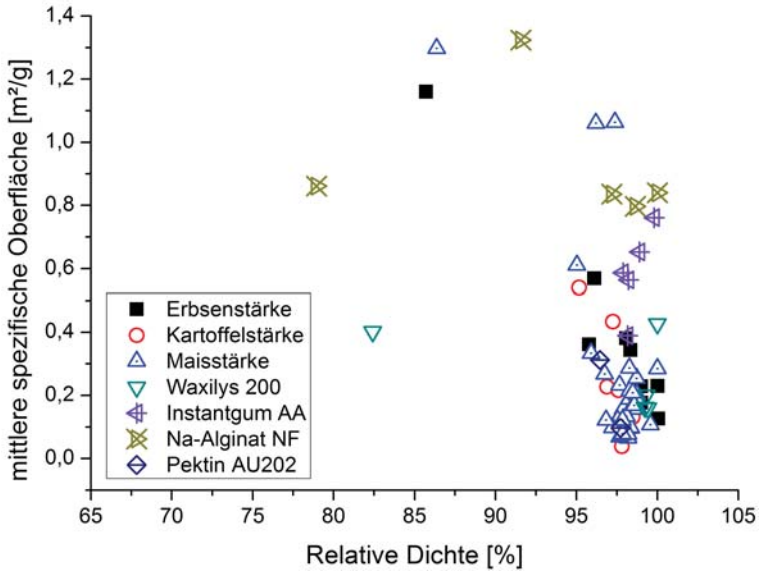


Abb. 4-116 Mittlere spezifische Oberfläche gegen relative Dichte (ρ_{Hg}/ρ_{He})

Bei den durchgeführten Versuchen wurden die Proben im Vakuum ausgegast. Es gibt jedoch auch die Möglichkeit, die Proben im Stickstoffffluss schonend zu entgasen. Dies wurde nicht versucht, da sich mit dieser Methode die Ausgaszeit verlängert. Die Proben werden hierbei jedoch nicht so stark belastet und die Wahrscheinlichkeit, dass durch ausdampfendes Wasser im Vakuum vermehrt Risse und Poren entstehen, die die Messung verfälschen, sinkt. Das eigentliche Ziel, die Freisetzungsgeschwindigkeit anhand der spezifischen Oberfläche vorhersagen zu können, wurde nicht erreicht (vgl. Kapitel 4.3).

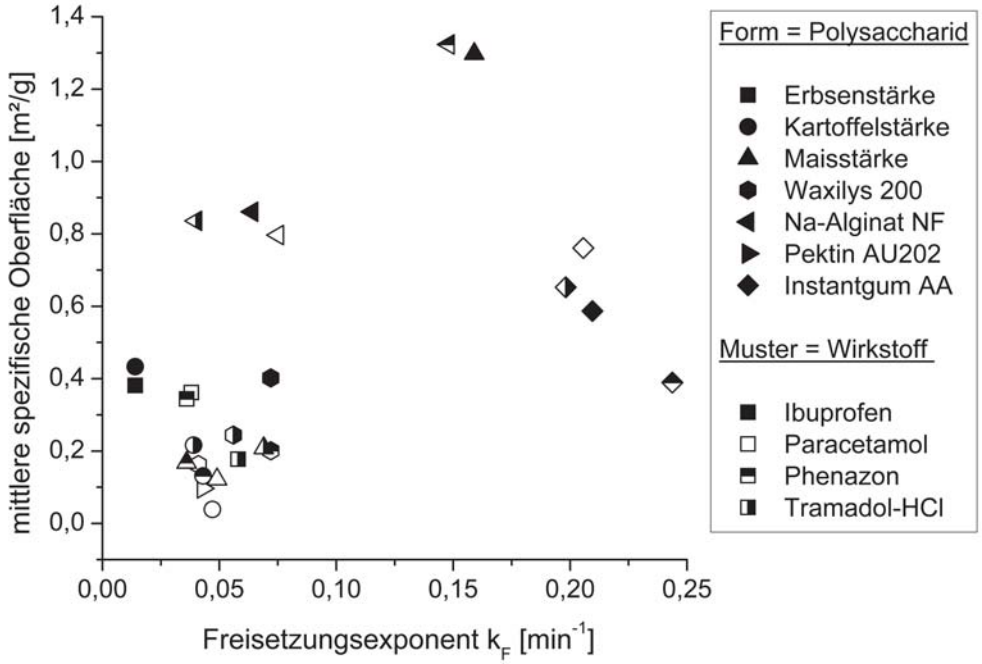


Abb. 4-117 Mittlere spezifische Oberfläche gegen Freisetzungsexponent

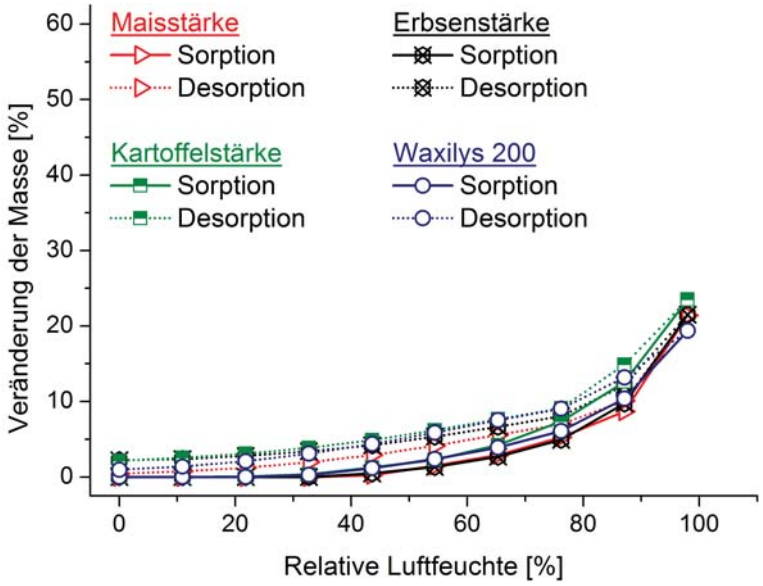
Freisetzungsexponent [k_F]: bestimmt mittels nichtlinearer Anpassung der kumulativen Freisetzungsdaten in Phosphatpuffer nach Gleichung 4-2

Wie sich im Laufe der Arbeit zeigte, verändert sich die Oberfläche für alle hergestellten Polysaccharidextrudate während der Freisetzung. Sie ist somit nicht, wie bei Higuchi gefordert, eine Konstante, sondern eine extrudat- und freisetzungsmediumspezifische Funktion der Zeit (vgl. Kapitel 4.3).

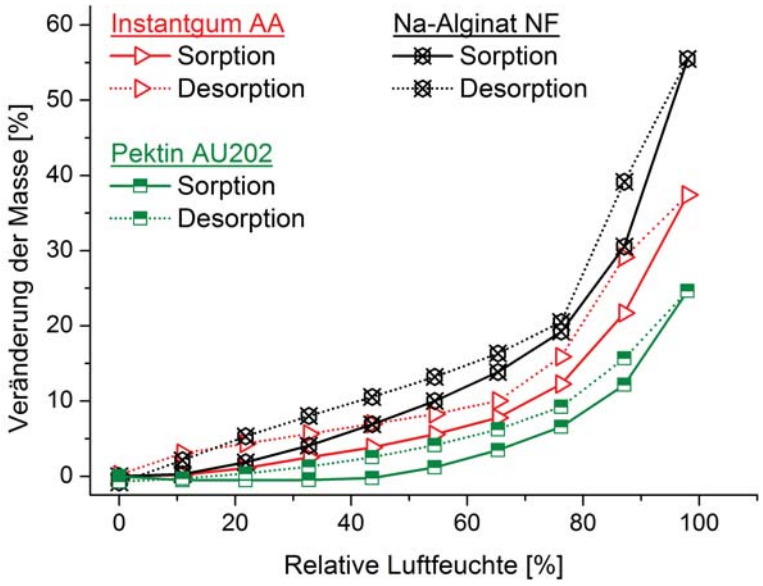
4.5.3 Wassersorptionsverhalten

An dieser Stelle soll auch kurz auf das Sorptionsverhalten der Polysaccharid-Extrudate eingegangen werden. Dieses ist für die Lagerungsstabilität von entscheidender Bedeutung. Lagert die Probe schon bei moderaten Luftfeuchtigkeiten nennenswerte

Mengen Wasser ein, können Umlagerungsphänomene auftreten. Bei Polysacchariden kann es außerdem zu einem mikrobiellen Befall der Proben kommen. Aus diesem Grund wurde mit Hilfe der DVS überprüft (vgl. Kapitel 3.3.11), in wie weit die Proben Wasser aufnehmen. Exemplarisch sind in Abbildung 4-118 a.) und b.) das Sorptions- und Desorptionsverhalten paracetamolhaltiger Polysaccharid-Extrudate dargestellt.



a.) Stärken



b.) restliche Polysaccharide

Abb. 4-118 Sorptionsverhalten der Polysaccharid-Extrudate

Zusammensetzung Vormischung: Polysaccharid 90 %, Paracetamol 10 % (m|m)

Wie man sehen kann, nehmen Stärkeextrudate erst ab hohen relativen Luftfeuchtigkeiten von 80 % rH größere Mengen Wasser auf. Eine Massenzunahme von maximal 20 % kann beobachtet werden. Das Wasser scheint jedoch nur an der Oberfläche anzuhaften, da die Hysterese-Fläche zwischen Sorption und Desorption nicht sehr stark ausgeprägt ist. Pektinpellets nehmen, ähnlich wie die Stärken, wenig Wasser aus der Luft auf. Ganz anders sieht die Wasseraufnahme bei den Na-Alginat- bzw. Instantgum-AA-Extrudaten aus. Instantgum-AA-Extrudate nehmen ab einer Luftfeuchtigkeit von 70 % rH bis zu 35 % ihrer Ausgangsmasse an Luftfeuchtigkeit auf. Noch dramatischer ist der Einfluß der Luftfeuchtigkeit auf Na-Alginat-NF-Extrudate. Diese nehmen ab 50 % rH mehr als 10 % und bis 98 % rH mehr als 56 %, ihrer Ursprungsmasse an Wasser auf. Es scheint, dass das Wasser nicht nur an der Oberfläche anhaftet, sondern in die Extrudate eindringt, da die Hysterese-Fläche größer ist und die Desorption langsamer verläuft als die Sorption. Bei diesen beiden Extrudaten ist demnach damit zu rechnen, dass sie aufgrund der hohen Wasseraufnahmekapazität anfällig für Umstrukturierungen und Lagerungsprobleme, wie zum Beispiel mikrobiellen Befall sind.

4.6 Weiterverarbeitung der Pellets

Da Pellets vor der Applikation am Patienten üblicherweise in nachfolgenden Prozessschritten weiterverarbeitet werden müssen, wurde überprüft, in wie weit die schmelzextrudierten Polysaccharidpellets hierfür geeignet sind. Naheliegend war, die Pellets in Kapseln abzufüllen. Hierdurch kommt es zu einer leichten Verlangsamung der Freisetzung. In Abbildung 4-119 sind exemplarisch das Freisetzungsverhalten der Pellets gegen das Freisetzungsverhalten der Kapseln (Hartgelatine Kapseln, farblos, Kapselgröße 0) dargestellt.

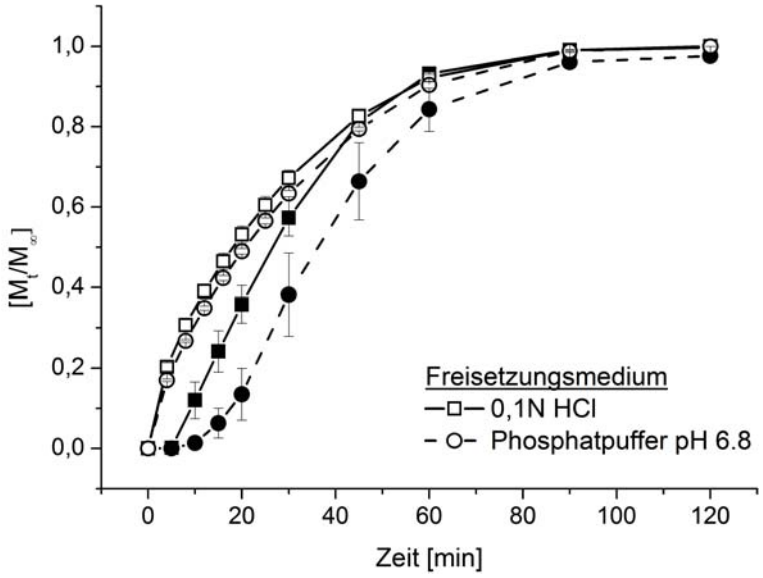


Abb. 4-119 Freisetzungsverhalten aus Kapseln

Zusammensetzung Vormischung: Maisstärke 90 % Paracetamol 10 % (m|m); Eingesetzte Menge: 300 mg;
Offene Symbole – Pellets; ***Geschlossene Symbole*** – Kapsel; Je Kurve n=3;
M_t/M_∞ – kumulativ freigesetzte Wirkstoffmenge zum Zeitpunkt t

Die Herstellung von Kapseln ist recht teuer. Daher ist diese einfachste Art der Pelletweiterverarbeitung nur für solche Produkte geeignet, die ein gewisses Marktvolumen besitzen bzw. entsprechend hochpreisig sind. Aus diesem Grund wurde ebenfalls versucht, die Pellets zu tablettieren. Hierzu wurden die frisch hergestellten Pellets direkt in die Matrize einer pneumohydraulischen Einzelhubpresse sowie einer hydraulischen Handpresse gefüllt und verpresst (vgl. Kapitel 3.3.17). Es zeigte sich sehr schnell, dass es prinzipiell möglich ist, die noch warmen Pellets zu einem Pressling zu verarbeiten. Hierzu sind jedoch hohe Drücke und extrem lange Druckhaltezeiten erforderlich. Auf der Flexitab konnten Druckhaltezeiten größer 1000 ms nicht

eingestellt werden. Die erhaltenen Pellets besitzen in dem Pressling immer noch eine große Rückdehnung. Man erhält also selten optisch ansprechende biplane Formkörper. Im schlimmsten Fall reichte der hohe Pressdruck von 318 MPa nicht aus, eine formschlüssige Verbindung zwischen den einzelnen Pellets zu erreichen.

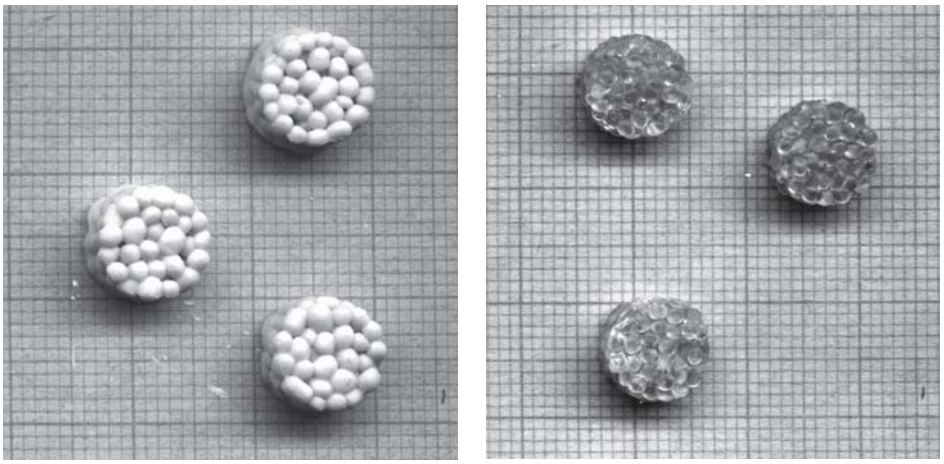


Abb. 4-120 Presslinge hergestellt mit Flexitab

Pressdruck: 318 MPa; Druckhaltezeit: 1,0 s; Presslinge hergestellt aus: links: Maisstärke 70 %-Vivapur 12 20 %-Paracetamol 10 % Pellets; rechts: Maisstärke 95 %-Natriumhydrogencarbonat 5 % Pellets (m|m)

Wesentlich ansprechendere Ergebnisse konnten mit der handbetriebenen hydraulischen Presse erreicht werden. Hier wurden hohe Drücke (≈ 400 MPa) aufgebaut und für über 10 s gehalten (vgl. Kapitel 3.1.16). Dies ist in der konventionellen Tablettenproduktion jedoch absolut unrealistisch.

Das Erscheinungsbild der erhaltenen Presslinge ähnelt eher dem einer Tablette als das der auf der automatischen Einzelhubpresse hergestellten Presslinge.

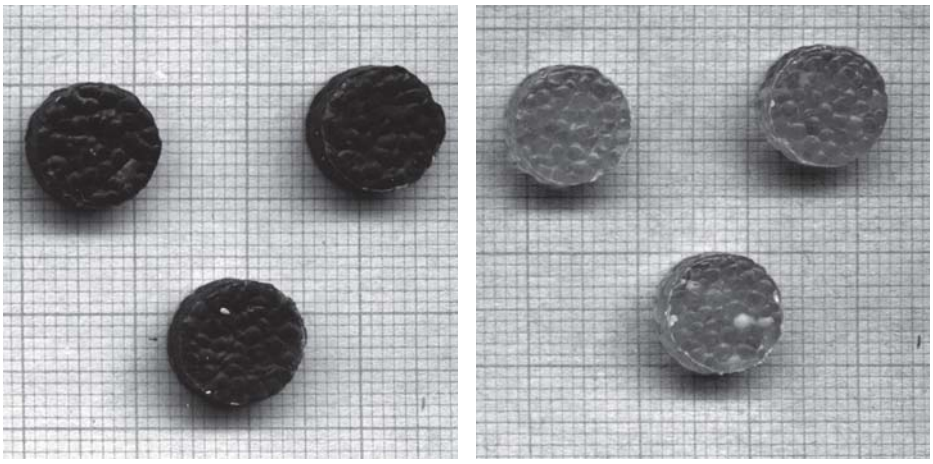


Abb. 4-121 Presslinge hergestellt mit manueller Presse

Öldruck: 40 bar; Druckhaltezeit: 10 s; Presslinge hergestellt aus: links: Maisstärke 88 %-Magnetit 2 %-Paracetamol 10 % Pellets; rechts: Maisstärke 96 %-Pearlitol SD 200 4 % Pellets (m|m)

Das Freisetzungsverhalten der Presslinge im Vergleich zu dem der Pellets ist sehr unterschiedlich. Bleibt der Formkörper über den ganzen Zeitraum der Freisetzung intakt, ähneln die erhaltenen Freisetzungskurven denen, der von Wauer und Rein hergestellten Extrudetten [112, 146].

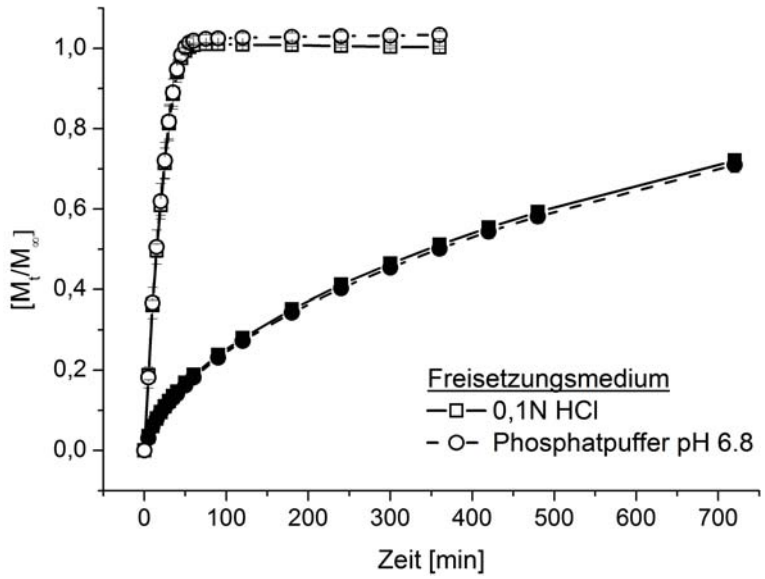


Abb. 4-122 Freisetzungsverhalten aus nicht zerfallenden Presslingen

Zusammensetzung Vormischung: Erbsenstärke 86 % Pearlitol SD200 4 % Paracetamol 10 % (m|m); Eingesetzte Menge: 600 mg; ***Offene Symbole*** – Pellets; ***Geschlossene Symbole*** – Tablette; Je Kurve n=3;
Presse: manuell; Öldruck: 40 bar; Druckhaltezeit: 10s

Löst sich die Bindung zwischen den Pellets während der Freisetzung jedoch auf, und die Presslinge zerfallen, können interessante Freisetzungskurven erhalten werden. Diese zeigen dann zum Zeitpunkt des Matrixzerfalls einen Burst in der Wirkstofffreisetzung.

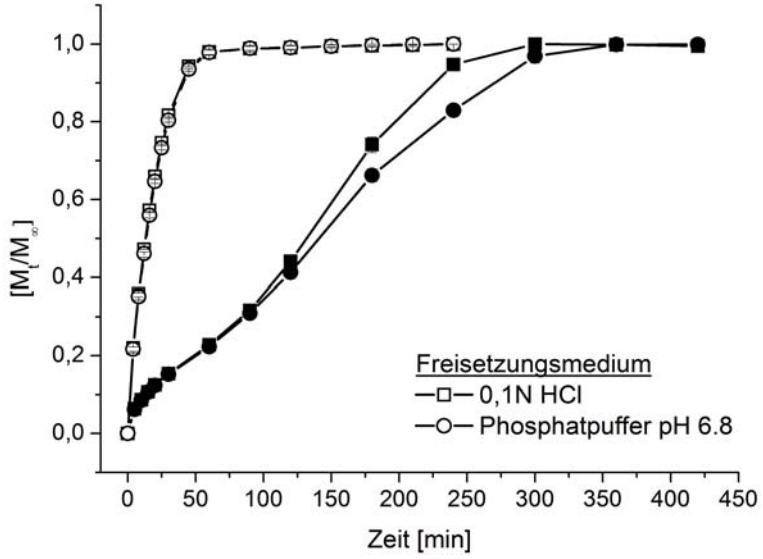
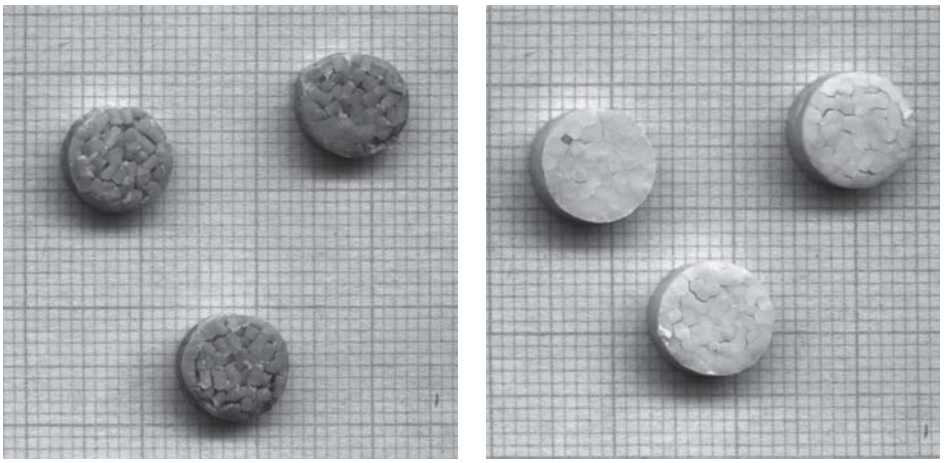


Abb. 4-123 Freisetzungsverhalten aus zerfallenden Presslingen

Zusammensetzung Vormischung: Maisstärke 40 % Vivapur 12 50 % Paracetamol 10 % (m|m); Eingesetzte Menge: 600 mg; ***Offene Symbole*** – Pellets; ***Geschlossene Symbole*** – Tablette; Je Kurve n=3;
Presse: Flexitab; Pressdruck: 318 MPa; Druckhaltezeit: 1,0 s

Die Tablettierbarkeit der Polysaccharidpellets kann als sehr schlecht bezeichnet werden. Wartet man zu lange mit der Verpressung der Pellets, ist das Material in der Regel so spröde, dass eine Verpressung nicht mehr möglich ist. Ist das Material hingegen zu warm und zu feucht, quillt es bei zu schnellem Druckaufbau auf der automatischen Presse aus der Matrize. Es wird vermutet, dass es ein ideales Temperatur- und Feuchtigkeitsfenster gibt, bei dem die Pellets noch weich genug sind für eine Direkttablettierung mit Hilfe einer automatischen Presse und realistischen Druckhaltezeiten. Dieses Fenster konnte bei den hier durchgeführten Versuchen jedoch nicht gefunden werden. Zusätze zum Extrudat, die eine Tablettenproduktion ermöglichen, konnten ebenfalls nicht gefunden werden. Die Pellets ließen sich allerdings etwas besser verpressen, wenn steigende Anteile mikrokristalline Cellulose in der zu extrudierenden Mischung enthalten sind. Hierdurch sinkt die Tendenz zur ausgeprägten Rückdehnung. Dennoch ist auch dann das Endprodukt immer noch rissig und optisch nicht besonders ansprechend.



Ohne Zusatz von Vivapur 12 80 % Zusatz von Vivapur 12

Abb. 4-124 Na-Alginat-NF Paracetamol Presslinge mit und ohne Zusatz von mikrokristalliner Cellulose

Presse: Flexitab; Pressdruck: 318 MPa; Druckhaltezeit: 1,0 s; Presslinge hergestellt aus: links: Na-Alginat-NF 80 %-Paracetamol 20 % (m|m) Pellets; rechts: Na-Alginat-NF 20 %-Vivapur 12 70 %-Paracetamol 10 % (m|m) Pellets

Es scheint daher realistischer, dass die Pellets erst durch Einbetten in Hilfsstoffe, wie zum Beispiel Macrogole, tablettierbar werden. Hierdurch wird jedoch zusätzlich ein diskontinuierlicher Mischschritt notwendig.

5 Ausblick und Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde gezeigt, dass mit einem gleichläufigen Zweischneckenextruder die verschiedensten Polysaccharide schmelzextrudiert und mittels Heißabschlag pelletiert werden können.
Verwendet wurden hierzu Mischungen von Erbsen-, Kartoffel-, Mais- und Wachsmaisstärke sowie Na-Alginat, Pektin und Arabisches Gummi mit den Wirkstoffen Ibuprofen, Paracetamol, Phenazon und Tramadol-HCl und verschiedenen Zusätzen um die Freisetzung zu modifizieren.
Die unterschiedlichen Polymere, Zusätze und Wirkstoffe führen zu einer Veränderung des Extrusionsprozesses. Eine Anpassung des Prozesses ist daher für jede Rezeptur erforderlich, will man das Extrudat direkt an der Düsenplatte schneiden.

Besitzt die Polymerschmelze für die Extrusion vorteilhafte Materialeigenschaften, ist die Extrusion und Heißabschlagsgranulation der Schmelze in einem größeren Temperatur- und Scherratenfenster möglich. Die erhaltenen Pellets zeigen ein vergleichbares Verhalten hinsichtlich ihrer Freisetzungseigenschaften (vgl. Kapitel 4.2.1.1). Aufgrund unterschiedlicher rheologischer Eigenschaften und unterschiedlicher Verarbeitung besitzt jede Rezeptur eine unterschiedlich große Strangaufweitung im Extruder. Hierdurch sind die erhaltenen Pellets nicht immer sphäroid sondern teilweise auch zylindrisch bzw. bei zu hoher Schnittgeschwindigkeit ellipsoid.

Das Anflanschen des Leistritz Micropelletizers LMP 18 PH kann bei niedrigen Massedrücken an der Düsenplatte (< 20 bis 30 bar) das Fließverhalten der Schmelze scheinbar verändern. Die Extrusionsgeschwindigkeit wird in der Regel langsamer. Man muss die Schnittfrequenz nachregulieren um immer noch Pellets mit annährend identischer Länge, Breite und Höhe zu erhalten. Bei niedrigem Massedruck kann das Anflanschen auch häufiger zum Verschluss einzelner Düsenbohrungen führen. Dadurch kommt es zu Problemen, da die Flussgeschwindigkeit durch die verschiedenen Bohrungen dann stärker schwankt und eine uneinheitliche Pelletgrößenverteilung bedingt. Im schlimmsten Fall kann durch den Verschluss einzelner Bohrungen der Druck an der Düsenplatte so stark ansteigen, dass das Sicherheitssystem den Extruder automatisch abschaltet.

Wie sich im Lauf der Versuche zeigte, ist die verwendete Zahnradpumpe der Firma Göhler für die Extrusion von Polysacchariden mit dem ZSE 18 HP-PH-40D Extruder der Firma Leistritz überdimensioniert. Die minimale Wassermenge, die diese Pumpe abgeben kann, liegt bei 300 g/h. Da oft nicht soviel Wasser im Prozess benötigt wird, muss die Feststoffdosierung dementsprechend nach oben reguliert werden. Hierdurch steigt die Gefahr der Pulverbrückenbildung in dem Einfüllrohr des Extruders oder es kann zu Drücken nahe 100 bar kommen. Diese Drücke machen eine sehr stabile Prozessführung erforderlich, da die üblicherweise registrierten Druckschwankungen von 10 bis 15 bar sehr schnell dazu führen, dass der Extruder aus Sicherheitsgründen automatisch abschaltet (Not-Stopp bei Druck ≥ 115 bar).

Wie in Kapitel 4.2.1.1 gezeigt, schwankt die Temperatur an der Düsenplatte. Es wurden Temperaturschwankungen von bis zu ± 5 °C registriert. Hierdurch kann es zu Schwankungen im Druckaufbau und damit zu schwankenden Extrusionsgeschwindigkeiten kommen. Dieses Problem konnte im Verlauf der Arbeit nicht gelöst werden. Eine konstante Temperatur und damit ein stabiler Druck kann erreicht werden, wenn eine Düsenplatte verwendet wird, die über eine aktive, schnell gesteuerte Kühlung verfügt.

Die hochviskosen Polysaccharide Pektin-AU202 und Na-Alginat-NF bereiteten Probleme bei der Extrusion, da durch den Weichmacher Wasser das Temperaturprofil nach oben hin limitiert ist. Es müssen große Mengen Wasser zugesetzt werden, um die Viskosität des Materials so weit zu senken, dass ein Fluss durch die Düsenbohrungen möglich ist. Durch den hohen Wasseranteil ist eine deutliche und für jedermann verständliche Abgrenzung zu der Feuchtextrusion nicht immer möglich. Da das Gemisch jedoch über die zuvor bestimmte Glasübergangstemperatur erhitzt wurde, handelt es sich per Definition um eine Schmelzextrusion, auch wenn einige Pelletchargen in ihren Eigenschaften nicht einer klassischen erstarrten Schmelze entsprechen und eine untypisch hohe Porosität aufweisen. Für die Schmelzextrusion von Na-Alginat-NF und Pektin-AU202 sollte der Austausch von Wasser durch den in der Stärkeextrusion bekannten Weichmacher Glycerol [22] ausprobiert werden. Dies hat zur Folge, dass höhere Temperaturen > 100 °C verwendet werden können. Hierdurch sollten auch extrem hochviskose Polysaccharidschmelzen wie zum Beispiel Alginat- oder Pektinschmelzen besser verarbeitbar werden.

Die hergestellten Na-Alginat-NF und Pektinpellets weisen jedoch interessante Eigenschaften auf. Aufgrund ihrer molekularen Struktur erfolgt die Freisetzung pH-abhängig. Diese kann unter Umständen sogar eine Kinetik 0ter Ordnung aufweisen (vgl. S. 276ff.).

Die sprühgetrocknete Gummi Arabicum Art Instantgum-AA stellt eine für die Schmelzextrusion überaus interessante Substanz dar. In der Literatur sind bisher keine Extrusionsexperimente mit Gummi Arabicum beschrieben. Es finden sich jedoch Forschungsberichte mit anderen Gummiarten wie zum Beispiel Xanthan Gummi, ein aus dem Bakterium Xanthomonas campestris gewonnenes Polysaccharid [36, 45, 88, 89, 128]. Zwar wurde der hier durchgeführte Extrusionsprozess noch nicht optimal gestaltet, es konnte aber gezeigt werden, dass die Herstellung schmelzextrudierter Matrizes auf Gummi Arabicum Basis möglich ist. Die hergestellten Pellets stellen je nach Wirkstoff entweder eine feste Lösung oder eine feste Dispersion dar. Das Freisetzungsverhalten erfolgt unabhängig vom Wirkstoff und wird ausschließlich durch die Auflösungsgeschwindigkeit der Matrix bestimmt. Diese ist vergleichsweise groß, so dass immer 85 % des Wirkstoffs innerhalb von 15 min freigesetzt werden. Die Arzneiform ist damit einer Lösung äquivalent [32]. Es wurde also im Rahmen dieser Arbeit ein Polymer gefunden, dass bei, für die Schmelzextrusion sehr niedrigen, Temperaturen von 60 °C verarbeitet werden kann. In die resultierenden Matrizes können sehr schlechtlösliche Wirkstoffe wie zum Beispiel Ibuprofen eingearbeitet werden, die dann aufgrund der schnellen Auflösung sehr schnell bioverfügbar sind.

Die Messungen der rheologischen Eigenschaften der Polymere kann mit dem an der Universität vorhandenen Haake Minilab CTW5 nur relativ zu einander durchgeführt werden, gibt jedoch wertvolle Einblicke in die Materialeigenschaften. Aus den erhaltenen Messwerten kann das Fließverhalten der Schmelze im Extruder abgeschätzt werden. Dies kann für die schnellere Entwicklung sinnvoller Schneckenkonfigurationen äußerst hilfreich sein. Die relativen Viskositäten ermöglichen es, den Effekt gewisser Zusätze im Kleinstmaßstab auszuprobieren. Mit nur 5 bis 8 g Substanzeinsatz kann überprüft werden, ob und wie ein unbekanntes Polymergemisch extrudiert werden kann. Ein Ziel der Versuche, die tatsächliche Viskositätsfunktion der Polymerschmelzen zu ermitteln, konnte nicht erreicht werden. Eine genauere Modellierung der Drucksituation

in einzelnen Bereichen des Extruders zum Beispiel nach Pawlowski [96] ist daher nicht möglich.

Die durchgeführten Bruchfestigkeitstests zeigen, dass die hergestellten Polysaccharidmatrizes äußerst stabil sind. Tensile Strength Werte weit über 1 MPa wurden üblicherweise gemessen. Dies bedeutet, dass Polysaccharidpellets durchaus auch zu den Tamper Resistance Arzneiformen gezählt werden können, wie sie derzeit von den verschiedenen Firmen entwickelt und auf dem Markt angeboten werden [34, 150]. Sie stellen also eine interessante Arzneiform für missbräuchlich genutzte Wirkstoffe dar. Ein weiterer Vorteil der hohen mechanischen Festigkeit besteht darin, dass die erhaltenen Pellets fest genug für nachfolgende Coatingschritte sind. Hierdurch kann zum einen eine weitere Modifikation der Wirkstoffabgabe erzielt werden, zum anderen ist es vorstellbar, dass schmelzextrudierte Pellets auf Polysaccharidbasis eine interessante Alternative zu den häufig bei Coatingprozessen verwendeten Zucker bzw. Stärkenonpareils darstellen könnten.

Die Messungen der Glasübergangstemperaturen legen den Verdacht nahe, dass die Proben zu Lagerungsinstabilität neigen könnten, wenn man sie über 20 °C lagert [44]. Versuche von Wauer haben jedoch gezeigt, dass Stärkeextrudetten über einen Zeitraum von zwei Jahren bei 25 °C und 60 % rH lagerungsstabil sind. Bei den wesentlich kleineren Pellets mit größerer Oberfläche zeigte sich jedoch eine Verlangsamung der Freisetzung in Abhängigkeit von der Lagerungsdauer zwischen 25 und 50 %.

Die Freisetzungsgeschwindigkeit des Wirkstoffs ist abhängig von der verwendeten Matrix. Im Fall der amylosehaltigen Stärken ist die Freisetzung ein quellungs- und diffusionsbasierter Vorgang. Die ausschließlich aus Amylopektin bestehende Wachsmaisstärke zeigt einen erosionsbasierten Freisetzungsmechanismus.

Für die Freisetzungsdaten wurde im Rahmen dieser Arbeit gefunden, dass sie sich sehr gut mit einer einfachen Exponentialfunktion erster Ordnung beschreiben lassen (Gl. 4-2). Der erhaltene Parameter k_F spiegelt den gesamten Kurvenverlauf und die Freisetzungsgeschwindigkeit wider. Die Werte, die durch nichtlineare Anpassung nach Wurzelzeit und Korsmeyer-Peppas erhalten werden, können hingegen nur die ersten 60 % der kumulativen Wirkstofffreisetzung abbilden [99, 117, 118]. Ein weiterer

Vorteil dieser einparametrigen Gleichung besteht darin, dass verschiedenste physikochemische Eigenschaften mit dem erhaltenen Parameter k_F korreliert werden können.

Es ergab sich, dass die größten Einflussfaktoren auf die Freisetzungsgeschwindigkeit das eindringende Wasser in die Matrix, das Quellverhalten des Polymers in Abhängigkeit des pH-Werts und die Größe und Dichte der Matrix, die sich in der rechnerischen Oberfläche widerspiegelt, darstellt. Durch das Polymer, den verwendeten Wirkstoff und verschiedene Zusätze kann die Freisetzung gesteuert werden.
Ein Nachteil der mathematischen Beschreibung mit Hilfe der Exponentialgleichung ist, dass die Gleichung Kinetiken 0ter Ordnung im Gegensatz zum Potenzgesetz nicht mehr richtig wiedergibt (s. S. 271ff). Es bietet sich daher an, die Freisetzungsdaten sowohl nach dem Potenzgesetz als auch einer passenden einparametrigen Formel nichtlinear anzupassen. Man erhält so Einblicke in die Kinetik und kann gezielt Einflussgrößen auf den Freisetzungsmechanismus suchen.

Abschließend lässt sich feststellen, dass unterschiedlichste Polysaccharide schmelzextrudiert und direkt an der Düsenplatte geschnitten werden werden können. Die Polysaccharidschmelzen können mit bis zu 80 % Wirkstoff beladen werden. Die erhaltene Partikelgrößenverteilung ist bei einem stabilen Extrusionsprozess in der Regel sehr eng und weist durchschnittliche Span-Werte um 0,5 auf. Je nach verwendeter Düsenplatte und Rezeptur können mittels Heißabschlag kontinuierlich sphärische Pellets selbst im Mikrometerbereich hergestellt werden. Es ist damit in dieser Arbeit gelungen, ein in der pharmazeutischen Technologie neues und vielversprechendes Verfahren zur kontinuierlichen Pelletproduktion erfolgreich anzuwenden.

Die Erkenntnisse, die im Rahmen dieser Arbeit gewonnen wurden, bieten viele Möglichkeiten für weitere Projekte. Wenn der Schnitt an der Düse möglich ist, muss er auch in einiger Entfernung erfolgen können. Kalander oder Bonbonpressen, wie sie in anderen Industriezweigen zum Einsatz kommen, sind ebenfalls geeignet, um das Material zu verarbeiten. Hierdurch eröffnen sich unzählige Formen und Variationen schmelzextrudierter Arzneiformen auf Polysaccharidbasis.

6 Anhang

6.1 Extrusionsparameter / Rezepturen

Verwendete Schnecken

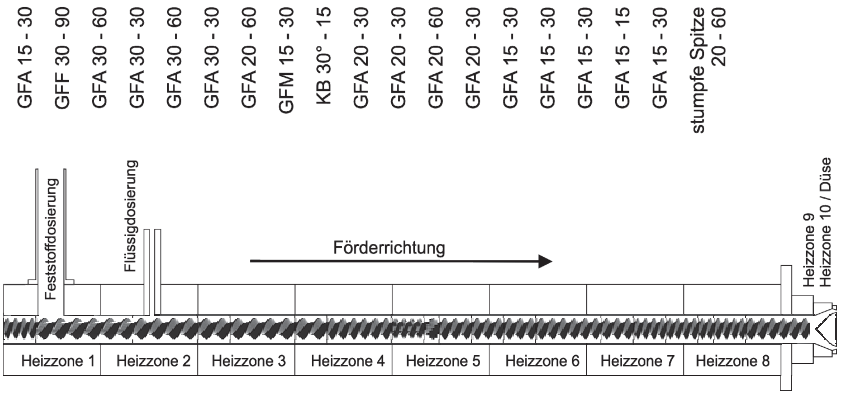


Abb. 6-1 Gummi Arabicum – Schnecke; im Anhang verwendete Abkürzung „G“; verwendeter Extruder: gleichläufiger Zweischneckenextruder: ZSE 18 HP-PH-40D, Leistritz Extrusionstechnik GmbH, D-Nürnberg

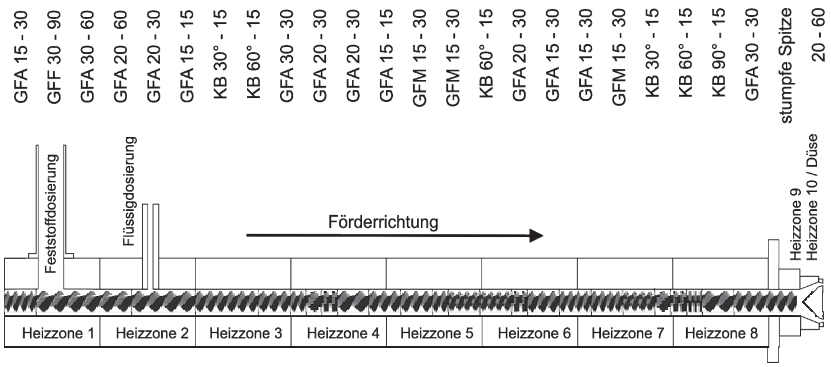


Abb. 6-2 Alginat – Schnecke; im Anhang verwendete Abkürzung „A“; verwendeter Extruder: gleichläufiger Zweischneckenextruder: ZSE 18 HP-PH-40D, Leistritz Extrusionstechnik GmbH, D-Nürnberg

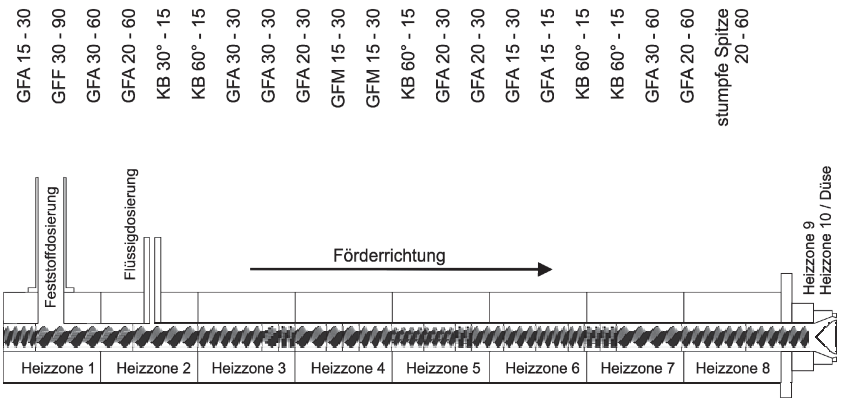


Abb. 6-3 Stärke-Schnecke; im Anhang verwendete Abkürzung „S“; verwendeter Extruder: gleichläufiger Zweischneckenextruder: ZSE 18 HP-PH-40D, Leistritz Extrusionstechnik GmbH, D-Nürnberg

Erbsenstärke; verschiedene Wirkstoffe

Wirkstoff Anteil in der Vormischung [% (m|m)]		Dosierung [kg/h] Fest	Dosierung [kg/h] Flüssig	Durchsatz [kg/h]	Drehzahl [UpM]	$\overline{SME}$ [kWh/kg]	Temperatur Heizzone [°C] 1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Schnecke	Pelletizer Drehzahl / Klingen [UpM / n]	Verwendete Düsenplatte [n x Ø mm; L/D]
Kein		1,8	0,4	2,2	250	0,445	20	50	50	80	80	80	80	80	80	90	S	3000 / 1	8 x 1,0; 2,5
Ibuprofen	10	0,9	0,4	1,3	150	0,105	20	50	50	75	75	85	85	85	85	93	S	3500 / 2	12 x 0,5; 2
Ibuprofen	10	0,9	0,4	1,3	200	0,102	20	50	50	75	75	85	85	85	85	93	S	1650 / 1	8 x 1,2; 2,5
Paracetamol	10	1,9	0,3	2,2	250	0,398	20	50	50	75	75	75	75	75	75	80	S	2700 / 1	8 x 1,0; 2,5
Phenazon	10	1,9	0,3	2,2	250	0,379	20	50	50	80	80	80	80	80	80	90	S	2700 / 1	8 x 1,0; 2,5
Tramadol-HCl	10	1,9	0,4	2,3	250	0,218	20	50	50	77	77	77	77	77	77	86	S	1200 / 1	8 x 1,2; 2,5

Erbsenstärke Tramadol-HCl; verschiedene Zusätze

Hilfsstoff Anteil in der Vormischung [% (m|m)]		Dosierung [kg/h] Fest	Dosierung [kg/h] Flüssig	Durchsatz [kg/h]	Drehzahl [UpM]	$\overline{SME}$ [kWh/kg]	Temperatur Heizzone [°C] 1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Schnecke	Pelletizer Drehzahl / Klingen [UpM / n]	Verwendete Düsenplatte [n x Ø mm; L/D]
Aerosil 200	0,5	1,9	0,4	2,3	250	0,235	20	50	50	77	77	77	77	77	77	86	S	1200 / 1	8 x 1,2; 2,5
Kollidon VA 64	10	1,9	0,3	2,2	250	0,117	20	50	50	77	77	77	77	77	77	86	S	2620 / 1	8 x 1,2; 2,5
Eudragit L100	10	1,8	0,4	2,2	250	0,297	20	50	50	75	75	75	75	75	85	92	S	2880 / 1	8 x 1,2; 2,5

Erbsenstärke; verschiedene Saccharidzusätze

Anteil in der Vormischung [% (m|m)]				Dosierung [kg/h]		Durchsatz [kg/h]	Drehzahl [UpM]	$\overline{SME}$ [kWh/kg]	Temperatur Heizzone [°C]										Schnecke	Pelletizer Drehzahl / Klingen [UpM / n]	Verwendete Düsenplatte [n x Ø mm; L/D]
Wirkstoff		Hilfsstoff		Fest	Flüssig				1	2	3	4	5	6	7	8	9	10			
Paracetamol	10	Agaven-Fructan	4	1,9	0,3	2,2	250	0,180	20	50	50	75	75	75	75	75	75	85	S	2700 / 1	8 x 1,0; 2,5
Kein		Agaven-Fructan	4	1,8	0,4	2,2	250	0,208	20	50	50	75	75	75	75	75	75	80	S	2700 / 1	8 x 1,0; 2,5
Paracetamol	10	Pearlitol SD 200	4	1,9	0,3	2,2	250	0,379	20	50	50	75	75	75	75	75	75	80	S	2700 / 1	8 x 1,0; 2,5
Kein		Pearlitol SD 200	4	1,8	0,4	2,2	250	0,369	20	50	50	75	75	75	75	75	75	80	S	2700 / 1	8 x 1,0; 2,5

Kartoffelstärke; verschiedene Wirkstoffe

Wirkstoff		Dosierung [kg/h]		Durchsatz [kg/h]	Drehzahl [UpM]	$\overline{SME}$ [kWh/kg]	Temperatur Heizzone [°C]										Schnecke	Pelletizer Drehzahl / Klingen [UpM / n]	Verwendete Düsenplatte [n x Ø mm; L/D]
Anteil in der Vormischung [% (m|m)]		Fest	Flüssig				1	2	3	4	5	6	7	8	9	10			
Kein		0,96	0,22	1,18	250	0,499	20	50	50	62	62	62	62	62	62	69	S	3600 / 1	8 x 1,2; 2,5
Ibuprofen	10	0,9	0,3	1,2	150	0,104	20	50	50	75	75	75	75	75	75	83	S	3500 / 2	12 x 0,5; 2
Ibuprofen	10	0,9	0,3	1,2	200	0,120	20	50	50	75	75	75	75	75	75	83	S	600 / 2	8 x 1,2; 2,5
Paracetamol	10	1,9	0,3	2,2	200	0,318	20	50	50	75	75	75	75	75	75	80	S	2700 / 1	8 x 1,0; 2,5
Phenazon	10	1,9	0,3	2,2	250	0,369	20	50	50	80	80	80	80	80	80	90	S	2700 / 1	8 x 1,0; 2,5
Tramadol-HCl	10	1,9	0,3	2,2	250	0,379	20	50	50	80	80	80	80	80	80	90	S	2700 / 1	8 x 1,0; 2,5

Waxilys-200; verschiedene Wirkstoffe

Wirkstoff Anteil in der Vormischung [% (m|m)]		Dosierung [kg/h] Fest	 Flüssig	Durchsatz [kg/h]	Drehzahl [UpM]	$\overline{SME}$ [kWh/kg]	Temperatur Heizzone [°C] 1	 2	 3	 4	 5	 6	 7	 8	 9	 10	Schnecke	Pelletizer Drehzahl / Klingen [UpM / n]	Verwendete Düsenplatte [n x Ø mm; L/D]
Kein		1,8	0,4	2,2	250	0,398	20	50	50	80	80	80	80	80	80	90	S	2700 / 1	8 x 1,0; 2,5
Ibuprofen	10	1,08	0,32	1,4	100	0,084	20	50	50	75	75	75	75	75	75	83	S	1430 / 2	8 x 1,2; 2,5
Paracetamol	10	1,9	0,3	2,2	250	0,331	20	50	50	80	80	80	80	80	80	90	S	2700 / 1	8 x 1,0; 2,5
Phenazon	10	1,9	0,3	2,2	250	0,256	20	50	50	80	80	80	80	80	80	90	S	2700 / 1	8 x 1,0; 2,5
Tramadol-HCl	10	1,9	0,3	2,2	200	0,250	20	50	50	75	75	75	75	75	75	80	S	2700 / 1	8 x 1,0; 2,5

Instantgum-AA; verschiedene Wirkstoffe

Wirkstoff Anteil in der Vormischung [% (m|m)]		Dosierung [kg/h] Fest	 Flüssig	Durchsatz [kg/h]	Drehzahl [UpM]	$\overline{SME}$ [kWh/kg]	Temperatur Heizzone [°C] 1	 2	 3	 4	 5	 6	 7	 8	 9	 10	Schnecke	Pelletizer Drehzahl / Klingen [UpM / n]	Verwendete Düsenplatte [n x Ø mm; L/D]
Kein		1,0	0,3	1,3	130	0,315	19	24	35	35	35	40	40	47	55	69	G	1800 / 1	8 x 1,2; 2,5
Ibuprofen	10	1,44	0,4	1,84	100	0,202	20	20	35	35	35	40	40	46	53	64	G	1960 / 1	8 x 1,2; 2,5
Paracetamol	10	1,5	0,3	1,8	150	0,304	20	23	35	35	35	40	40	46	53	63	G	1700 / 1	8 x 1,2; 2,5
Phenazon	10	1,5	0,3	1,8	150	0,213	20	22	35	35	35	40	40	46	53	64	G	1430 / 1	8 x 1,2; 2,5
Tramadol-HCl	10	1,44	0,4	1,84	150	0,236	20	26	35	35	35	36	36	36	43	55	G	1480 / 1	8 x 1,2; 2,5

Na-Alginat-NF; verschiedene Wirkstoffe

Wirkstoff Anteil in der Vormischung [% (m|m)]		Dosierung [kg/h] Fest	Dosierung [kg/h] Flüssig	Durchsatz [kg/h]	Drehzahl [UpM]	$\overline{SME}$ [kWh/kg]	Temperatur Heizzone [°C] 1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Schnecke	Pelletizer Drehzahl / Klingen [UpM / n]	Verwendete Düsenplatte [n x Ø mm; L/D]
Kein		1,5	1,0	2,5	400	0,277	36	50	50	65	95	95	90	84	85	-	AP	2960 / 2	8 x 1,0; 2,5
Ibuprofen	10	0,96	0,3	1,26	100	0,096	35	50	50	65	95	95	90	85	85	92	AP	2440 / 2	8 x 1,2; 2,5
Paracetamol	10	1,5	1,4	2,9	200	0,104	27	35	50	50	85	85	85	85	85	90	AP	2700 / 2	8 x 1,0; 2,5
Phenazon	10	1,26	1,2	2,46	400	0,078	35	50	50	65	88	88	89	89	89	90	AP	2350 / 2	8 x 1,2; 2,5
Tramadol-HCl	10	1,5	1,1	2,6	400	0,139	35	50	50	65	88	88	89	89	89	97	AP	4205 / 1	8 x 1,2; 2,5

Na-Alginat-NF Paracetamol; steigender Anteil Paracetamol

Wirkstoff Anteil in der Vormischung [% (m|m)]		Dosierung [kg/h] Fest	Dosierung [kg/h] Flüssig	Durchsatz [kg/h]	Drehzahl [UpM]	$\overline{SME}$ [kWh/kg]	Temperatur Heizzone [°C] 1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Schnecke	Pelletizer Drehzahl / Klingen [UpM / n]	Verwendete Düsenplatte [n x Ø mm; L/D]
Paracetamol	10	1,5	1,4	2,9	200	0,104	27	35	50	50	85	85	85	85	85	90	AP	2700 / 2	8 x 1,0; 2,5
Paracetamol	20	1,5	1,4	2,9	200	0,124	27	35	50	50	85	85	85	85	85	90	AP	2700 / 2	8 x 1,0; 2,5
Paracetamol	30	1,5	1,4	2,9	200	0,105	27	35	50	50	85	85	85	85	85	90	AP	2700 / 2	8 x 1,0; 2,5
Paracetamol	40	1,5	1,4	2,9	200	0,088	27	35	50	50	85	85	85	85	85	90	AP	2700 / 2	8 x 1,0; 2,5

Na-Alginat-NF Tramadol-HCl; verschiedene Zusätze

Zusatz		Dosierung [kg/h]		Durchsatz [kg/h]	Drehzahl [UpM]	$\overline{SME}$ [kWh/kg]	Temperatur Heizzone [°C]										Schnecke	Pelletizer Drehzahl / Klingen [UpM / n]	Verwendete Düsenplatte [n x Ø mm; L/D]
Anteil in der Vormischung [% (m|m)]		Fest	Flüssig				1	2	3	4	5	6	7	8	9	10			
Kein	-	1,5	1,1	2,6	400	0,139	35	50	50	65	88	88	89	89	89	97	AP	4205 / 1	8 x 1,2; 2,5
Aerosil 200	0,5	1,5	1,2	2,7	400	0,163	35	50	50	65	95	95	90	85	85	95	AP	4216 / 1	8 x 1,2; 2,5
Kollidon VA64	10	1,5	0,4	1,9	400	0,177	35	50	50	65	95	95	90	85	85	97	AP	2456 / 1	8 x 1,2; 2,5
Eudragit L100	10	1,5	1,3	2,8	400	0,136	35	50	50	65	95	95	90	85	85	94	AP	3964 / 1	8 x 1,2; 2,5

Na-Alginat-NF Paracetamol; steigender Anteil Vivapur 12

Zusatz		Dosierung [kg/h]		Durchsatz [kg/h]	Drehzahl [UpM]	$\overline{SME}$ [kWh/kg]	Temperatur Heizzone [°C]										Schnecke	Pelletizer Drehzahl / Klingen [UpM / n]	Verwendete Düsenplatte [n x Ø mm; L/D]
Anteil in der Vormischung [% (m|m)]		Fest	Flüssig				1	2	3	4	5	6	7	8	9	10			
Vivapur 12	10	1,5	1,4	2,9	400	0,115	35	50	50	65	95	95	90	85	85	-	AP	4500 / 1	8 x 1,0; 2,5
Vivapur 12	20	1,5	1,4	2,9	400	0,126	35	50	50	65	95	95	90	85	85	-	AP	4200 / 1	8 x 1,0; 2,5
Vivapur 12	30	1,5	0,73	2,23	400	0,211	35	50	50	65	95	95	90	85	85	-	AP	3000 / 2	8 x 1,0; 2,5
Vivapur 12	40	1,5	0,46	1,96	400	0,330	35	50	50	65	95	95	90	85	85	-	AP	2980 / 2	8 x 1,0; 2,5
Vivapur 12	50	1,5	0,73	2,23	400	0,200	35	50	65	95	95	90	90	85	85	87	AP	3100 / 2	8 x 1,0; 2,5
Vivapur 12	60	1,5	0,46	1,96	400	0,336	35	50	50	65	95	95	90	85	85	-	AP	2960 / 2	8 x 1,0; 2,5
Vivapur 12	70	1,5	0,73	2,23	400	0,303	35	50	50	65	95	95	90	85	85	98	AP	2500 / 2	8 x 1,0; 2,5

Pektin-AU202

Wirkstoff		Dosierung [kg/h]		Durchsatz [kg/h]	Drehzahl [UpM]	$\overline{SME}$ [kWh/kg]	Temperatur Heizzone [°C]										Schnecke	Pelletizer Drehzahl / Klingen [UpM / n]	Verwendete Düsenplatte [n x Ø mm; L/D]
Anteil in der Vormischung [% (m|m)]		Fest	Flüssig				1	2	3	4	5	6	7	8	9	10			
Kein		2,1	1,4	3,5	400	0,213	35	50	50	66	95	95	90	88	85	-	AP	4500 / 1	8 x 1,0; 2,5
Paracetamol	10	2,1	1,4	3,5	400	0,155	35	50	50	65	95	95	90	88	85	-	AP	4500 / 1	8 x 1,0; 2,5

Maisstärke Paracetamol; verschiedene Zusätze

Zusatz		Dosierung [kg/h]		Durchsatz [kg/h]	Drehzahl [UpM]	$\overline{SME}$ [kWh/kg]	Temperatur Heizzone [°C]										Schnecke	Pelletizer Drehzahl / Klingen [UpM / n]	Verwendete Düsenplatte [n x Ø mm; L/D]
Anteil in der Vormischung [% (m|m)]		Fest	Flüssig				1	2	3	4	5	6	7	8	9	10			
Ohne Zusatz	-	1,9	0,3	2,2	250	0,256	20	50	50	75	75	75	75	75	75	80	S	2700 / 1	8 x 1,0; 2,5
Aerosil 200	0,5	1,92	0,39	2,31	400	0,274	20	50	50	75	75	75	75	75	75	80	AP	1350 / 1	8 x 1,0; 2,5
Eudragit L100	10	1,92	0,32	2,24	400	0,498	35	50	65	70	70	70	70	70	71	78	AP	1600 / 2	8 x 1,0; 2,5
Kollidon CL-F	10	1,8	0,4	2,2	200	0,206	20	50	50	70	70	70	70	70	70	79	S	2700 / 1	8 x 1,0; 2,5
Kollidon VA64	10	1,92	0,12	2,04	400	0,212	35	50	65	95	95	90	90	85	85	91	AP	2500 / 2	8 x 1,0; 2,5
Na-HCO_3	10	1,9	0,3	2,2	250	0,229	20	40	40	70	70	70	70	70	70	81	S	900 / 1	8 x 1,2; 2,5
Povidon 90	10	1,92	0,18	2,1	400	0,346	36	50	65	95	95	90	90	85	85	88	AP	1800 / 2	8 x 1,0; 2,5
ProSolv SMCC	10	1,9	0,3	2,2	200	0,255	20	50	50	70	70	70	70	70	70	78	S	2700 / 1	8 x 1,0; 2,5

Maisstärke Aerosil 200 0,2 %; steigender Anteil Paracetamol

Zusatz		Dosierung [kg/h]		Durchsatz [kg/h]	Drehzahl [UpM]	$\overline{SME}$ [kWh/kg]	Temperatur Heizzone [°C]										Schnecke	Pelletizer Drehzahl / Klingen [UpM / n]	Verwendete Düsenplatte [n x Ø mm; L/D]
Anteil in der Vormischung [% (m|m)]		Fest	Flüssig				1	2	3	4	5	6	7	8	9	10			
Paracetamol	10	1,92	0,39	2,31	400	0,282	35	50	50	75	75	75	75	75	75	80	AP	1350 / 1	8 x 1,0; 2,5
Paracetamol	20	1,92	0,32	2,24	400	0,191	35	50	50	75	75	75	75	75	75	80	AP	1350 / 1	8 x 1,0; 2,5
Paracetamol	30	1,92	0,25	2,17	400	0,199	35	50	50	75	75	75	75	75	75	80	AP	1350 / 1	8 x 1,0; 2,5
Paracetamol	40	1,92	0,25	2,17	400	0,224	35	50	50	75	75	75	75	75	75	80	AP	1350 / 1	8 x 1,0; 2,5
Paracetamol	50	1,9	0,3	2,2	250	0,176	20	50	50	75	75	75	75	75	75	80	AP	1200 / 2	8 x 1,2; 2,5
Paracetamol	60	2,04	0,3	2,34	250	0,189	20	50	50	75	75	75	75	75	75	80	AP	1200 / 2	8 x 1,2; 2,5
Paracetamol	70	1,9	0,24	2,14	250	0,227	20	50	50	75	75	75	75	75	75	80	AP	1400 / 2	8 x 1,2; 2,5
Paracetamol	80	1,9	0,29	2,19	250	0,101	20	50	50	75	75	75	75	75	75	80	AP	2400 / 2	8 x 1,2; 2,5

Maisstärke Phenazon; Mg-Stearat Zusatz

Zusatz		Dosierung [kg/h]		Durchsatz [kg/h]	Drehzahl [UpM]	$\overline{SME}$ [kWh/kg]	Temperatur Heizzone [°C]										Schnecke	Pelletizer Drehzahl / Klingen [UpM / n]	Verwendete Düsenplatte [n x Ø mm; L/D]
Anteil in der Vormischung [% (m|m)]		Fest	Flüssig				1	2	3	4	5	6	7	8	9	10			
Ohne Zusatz	-	1,8	0,4	2,2	250	0,244	20	50	50	75	75	75	75	75	75	80	S	500 / 2	8 x 1,2; 2,5
Mg-Stearat	1	1,8	0,4	2,2	250	0,123	20	50	50	75	75	75	75	75	75	80	S	600 / 2	8 x 1,2; 2,5

Maisstärke Paracetamol; verschiedene Düsenabmessungen

Chargen-Nr.	Dosierung [kg/h]		Durchsatz [kg/h]	Drehzahl [UpM]	$\overline{SME}$ [kWh/kg]	Temperatur Heizzone [°C]										Schnecke	Pelletizer Drehzahl / Klingen [UpM / n]	Verwendete Düsenplatte [n x Ø mm; L/D]
	Fest	Flüssig				1	2	3	4	5	6	7	8	9	10			
090209 A	1,8	0,4	2,2	250	0,267	20	50	50	75	75	75	75	75	75	85	S	2700 / 2	12 x 0,5; 2
090209 B	1,8	0,4	2,2	250	0,240	20	50	50	75	75	75	75	75	75	85	S	1800 / 1	12 x 0,8; 1
090209 C	1,8	0,4	2,2	250	0,244	20	50	50	75	75	75	75	75	75	85	S	1800 / 1	8 x 1; 2,5
090209 D	1,8	0,4	2,2	250	0,233	20	50	50	75	75	75	75	75	75	85	S	1800 / 1	8 x 1,2; 2,5

Maisstärke; verschiedene Saccharid Zusätze

Anteil in der Vormischung [% (m|m)]				Dosierung [kg/h]		Durchsatz [kg/h]	Drehzahl [UpM]	$\overline{SME}$ [kWh/kg]	Temperatur Heizzone [°C]										Schnecke	Pelletizer Drehzahl / Klingen [UpM / n]	Verwendete Düsenplatte [n x Ø mm; L/D]
Wirkstoff		Hilfsstoff		Fest	Flüssig				1	2	3	4	5	6	7	8	9	10			
Paracetamol	10	Agaven-Fructan	4	1,9	0,3	2,2	250	0,161	20	50	50	75	75	75	75	75	75	80	S	2700 / 1	8 x 1,0; 2,5
Kein		Agaven-Fructan	4	1,9	0,3	2,2	250	0,208	20	50	50	75	75	75	75	75	75	80	S	2700 / 1	8 x 1,0; 2,5
Paracetamol	10	Pearlitol SD 200	4	1,9	0,3	2,2	250	0,303	20	50	50	75	75	75	75	75	75	80	S	2700 / 1	8 x 1,0; 2,5
Kein		Pearlitol SD 200	4	1,9	0,3	2,2	250	0,341	20	50	50	75	75	75	75	75	75	80	S	2700 / 1	8 x 1,0; 2,5

Maisstärke; verschiedene Wirkstoffe

Wirkstoff		Dosierung [kg/h]		Durchsatz [kg/h]	Drehzahl [UpM]	$\overline{SME}$ [kWh/kg]	Temperatur Heizzone [°C]										Schnecke	Pelletizer Drehzahl / Klingen [UpM / n]	Verwendete Düsenplatte [n x Ø mm; L/D]
Anteil in der Vormischung [% (m|m)]		Fest	Flüssig				1	2	3	4	5	6	7	8	9	10			
Kein	-	1,8	0,4	2,2	250	0,455	20	50	50	80	80	80	80	80	80	90	S	2700 / 1	8 x 1,0; 2,5
Ibuprofen	10	1,9	0,3	2,2	250	0,091	20	40	40	75	75	75	75	75	75	85	S	2000 / 1	8 x 1,2; 2,5
Paracetamol	10	1,9	0,3	2,2	250	0,256	20	50	50	75	75	75	75	75	75	80	S	2700 / 1	8 x 1,0; 2,5
Phenazon	10	1,8	0,4	2,2	250	0,244	20	50	50	75	75	75	75	75	75	80	S	500 / 2	8 x 1,2; 2,5
Tramadol-HCl	10	1,9	0,3	2,2	200	0,189	20	50	50	75	75	75	75	75	75	85	S	2700 / 1	

Maisstärke Paracetamol; steigender Anteil Vivapur 12

Zusatz		Dosierung [kg/h]		Durchsatz [kg/h]	Drehzahl [UpM]	$\overline{SME}$ [kWh/kg]	Temperatur Heizzone [°C]										Schnecke	Pelletizer Drehzahl / Klingen [UpM / n]	Verwendete Düsenplatte [n x Ø mm; L/D]
Anteil in der Vormischung [% (m|m)]		Fest	Flüssig				1	2	3	4	5	6	7	8	9	10			
Vivapur 12	10	1,92	0,39	2,31	400	0,513	35	50	50	75	75	75	75	75	75	80	AP	1350 / 1	8 x 1,0; 2,5
Vivapur 12	20	1,92	0,39	2,31	400	0,509	35	50	50	75	75	75	75	75	75	80	AP	1800 / 1	8 x 1,0; 2,5
Vivapur 12	30	1,92	0,39	2,31	400	0,297	35	50	50	75	75	75	75	75	75	80	AP	2000 / 1	8 x 1,0; 2,5
Vivapur 12	40	1,92	0,39	2,31	400	0,303	35	50	50	75	75	75	75	75	75	80	AP	2500 / 1	8 x 1,0; 2,5
Vivapur 12	50	1,92	0,39	2,31	400	0,313	35	50	50	75	75	75	75	75	75	80	AP	3000 / 1	8 x 1,0; 2,5
Vivapur 12	60	1,92	0,39	2,31	300	0,446	35	50	50	75	75	75	75	75	75	85	AP	1700 / 2	8 x 1,0; 2,5

Maisstärke Paracetamol; verschiedene Temperaturprofile und Schneckenkonfigurationen

Zusatz Anteil in der Vormischung [% (m|m)]	Dosierung [kg/h]		Durchsatz [kg/h]	Drehzahl [UpM]	$\overline{SME}$ [kWh/kg]	Temperatur Heizzone [°C]										Schnecke	Pelletizer Drehzahl / Klingen [UpM / n]	Verwendete Düsenplatte [n x Ø mm; L/D]
	Fest	Flüssig				1	2	3	4	5	6	7	8	9	10			
120209 A	1,8	0,4	2,2	250	0,222	20	50	50	75	75	75	75	75	75	85	S	1600 / 1	8 x 1,2; 2,5
120209 B	1,8	0,4	2,2	250	0,213	20	50	50	77	77	77	77	77	77	87	S	1300 / 1	8 x 1,2; 2,5
120209 C	1,8	0,4	2,2	250	0,223	20	50	50	79	79	79	79	79	79	89	S	1200 / 1	8 x 1,2; 2,5
130209 A	1,8	0,4	2,2	250	0,238	20	50	50	77	77	77	77	77	77	87	AP	1200 / 1	8 x 1,2; 2,5
130209 B	1,8	0,4	2,2	250	0,259	20	50	50	79	79	79	79	79	79	89	AP	1200 / 1	8 x 1,2; 2,5
130209 C	1,8	0,4	2,2	250	0,254	20	50	50	87	87	87	87	87	87	97	AP	1000 / 1	8 x 1,2; 2,5

Maisstärke Aerosil 200 Paracetamol; verschiedene Temperaturprofile und Schneckenkonfigurationen

Zusatz Anteil in der Vormischung [% (m|m)]	Dosierung [kg/h]		Durchsatz [kg/h]	Drehzahl [UpM]	$\overline{SME}$ [kWh/kg]	Temperatur Heizzone [°C]										Schnecke	Pelletizer Drehzahl / Klingen [UpM / n]	Verwendete Düsenplatte [n x Ø mm; L/D]
	Fest	Flüssig				1	2	3	4	5	6	7	8	9	10			
190209 A	1,8	0,4	2,2	250	0,249	20	50	50	75	75	75	75	75	75	85	S	1200 / 1	8 x 1,2; 2,5
190209 B	1,8	0,4	2,2	250	0,252	20	50	50	77	77	77	77	77	77	87	S	1200 / 1	8 x 1,2; 2,5
190209 C	1,8	0,4	2,2	250	0,238	20	50	50	79	79	79	79	79	79	89	S	1300 / 1	8 x 1,2; 2,5
250209 A	1,8	0,4	2,2	250	0,257	20	50	50	75	75	75	75	75	75	85	AP	1300 / 1	8 x 1,2; 2,5
250209 B	1,8	0,4	2,2	250	0,231	20	50	50	77	77	77	77	77	77	87	AP	1200 / 1	8 x 1,2; 2,5
250209 C	1,8	0,4	2,2	250	0,240	20	50	50	79	79	79	79	79	79	89	AP	1200 / 1	8 x 1,2; 2,5

6.2 Scheinbare Viskositäten

Temperatur	Polysaccharid		Wasseranteil	Scheinbare Viskosität bei 31 UpM [Pas]	
[°C]		[%] (m|m)	[%] (m|m)	Gleichläufer	Gegenläufer
90	Cleargum PB99	80	20	91 ± 9	508 ± 55
90	Erbsenstärke	80	20	896 ± 132	1172 ± 63
90	Kartoffelstärke	80	20	612 ± 160	372 ± 18
90	Maisstärke	80	20	631 ± 68	794 ± 146
90	Waxilys-200	80	20	430 ± 152	295 ± 8
90	Herbapekt SF 50 LV	70	30	139 ± 51	359 ± 23
90	Pektin-AU202	70	30	863 ± 29	1375 ± 167
90	Na-Alginat-NF	70	30	479 ± 47	1030 ± 149
90	Protanal	70	30	344 ± 20	952 ± 71
70	Instantgum-AA	80	20	363 ± 129	710 ± 150

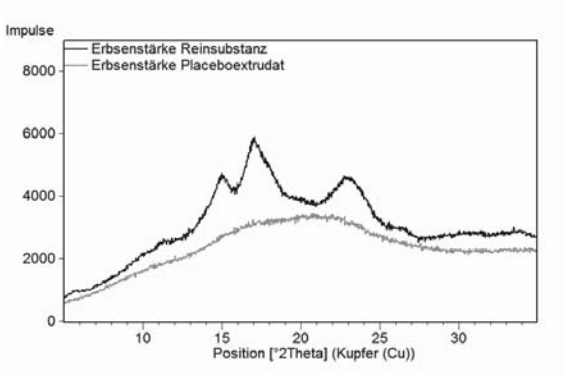
Temperatur	Polysaccharid		Wirkstoff		Wasseranteil	Scheinbare Viskosität bei 31 UpM [Pas]
[°C]		[%] (m|m)		[%] (m|m)	[%] (m|m)	Gleichläufer
90	Erbsenstärke	70	Ibuprofen	13,33	16,67	248 ± 28
90	Erbsenstärke	70	Paracetamol	13,33	16,67	287 ± 83
90	Erbsenstärke	70	Phenazon	13,33	16,67	282 ± 37
90	Erbsenstärke	70	Tramadol	13,33	16,67	405 ± 67
90	Erbsenstärke	70	Kein	-	30	342 ± 91
90	Kartoffelstärke	70	Ibuprofen	13,33	16,67	166 ± 69
90	Kartoffelstärke	70	Paracetamol	13,33	16,67	112 ± 3
90	Kartoffelstärke	70	Phenazon	13,33	16,67	89 ± 16
90	Kartoffelstärke	70	Tramadol	13,33	16,67	200 ± 25
90	Kartoffelstärke	70	Kein	-	30	125 ± 45
90	Waxilys-200	70	Ibuprofen	13,33	16,67	83 ± 11
90	Waxilys-200	70	Paracetamol	13,33	16,67	94 ± 4
90	Waxilys-200	70	Phenazon	13,33	16,67	109 ± 8
90	Waxilys-200	70	Tramadol	13,33	16,67	167 ± 31

Temperatur [°C]	Polysaccharid	[%] (m|m)	Wirkstoff	Anteil [%] (m|m)	Wasseranteil [%] (m|m)	Scheinbare Viskosität bei 31 UpM [Pas] Gleichläufer
90	Na-Alginat-NF	63	Ibuprofen	7	30	242 ± 9
90	Na-Alginat-NF	63	Paracetamol	7	30	511 ± 12
90	Na-Alginat-NF	63	Phenazon	7	30	227 ± 46
90	Na-Alginat-NF	63	Tramadol-HCl	7	30	282 ± 1
70	Instantgum-AA	70	Ibuprofen	13,33	16,67	232 ± 41
70	Instantgum-AA	70	Paracetamol	13,33	16,67	532 ± 42
70	Instantgum-AA	70	Phenazon	13,33	16,67	278 ± 10
70	Instantgum-AA	70	Tramadol-HCl	13,33	16,67	521 ± 79

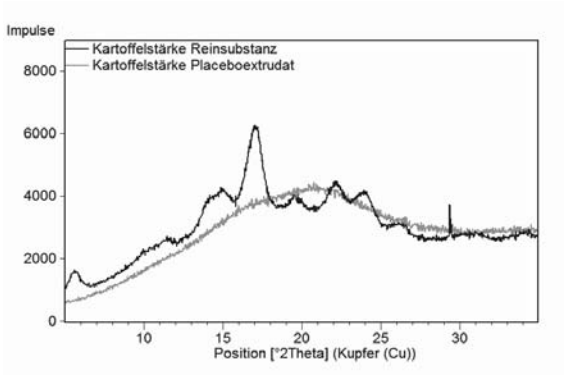
6.3 Physikalische Pelleteigenschaften

6.3.1 Röntgendiffraktogramme

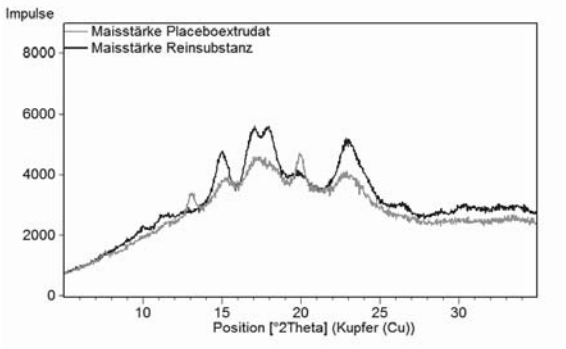
Placeboextrudate



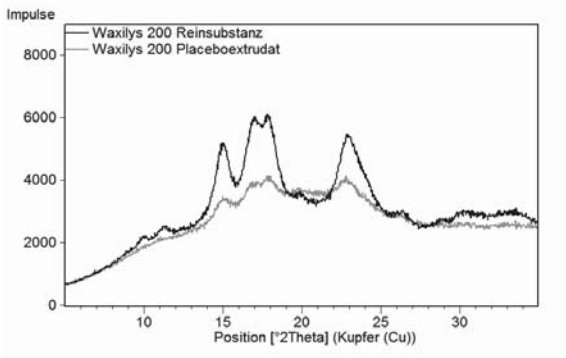
Erbsenstärke



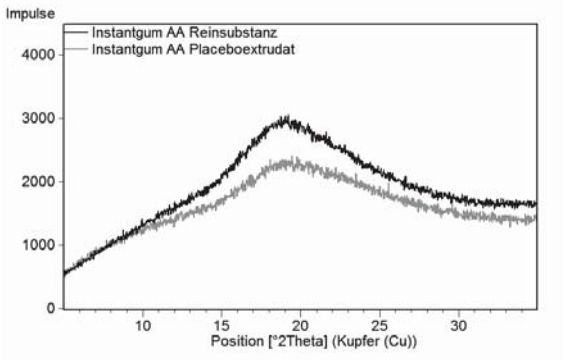
Kartoffelstärke



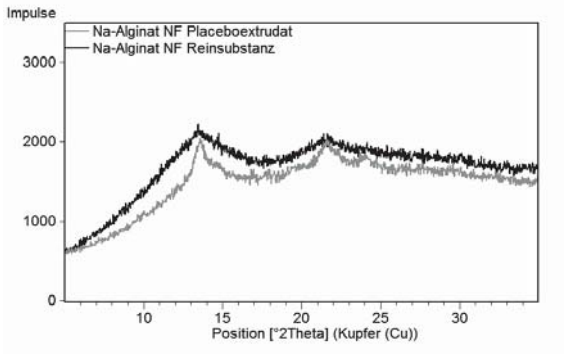
Maisstärke



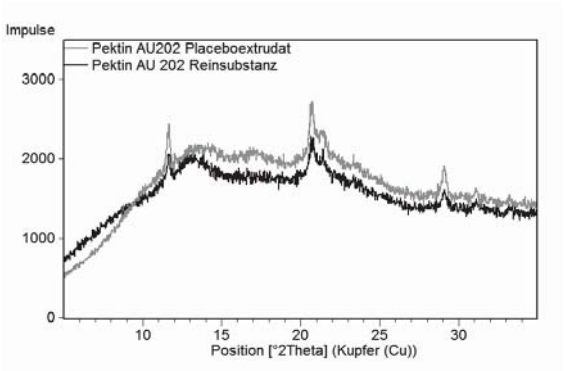
Waxilys-200



Instantgum-AA



Na-Alginat-NF

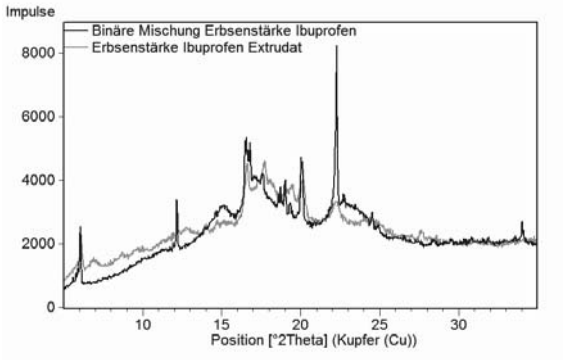


Pektin-AU202

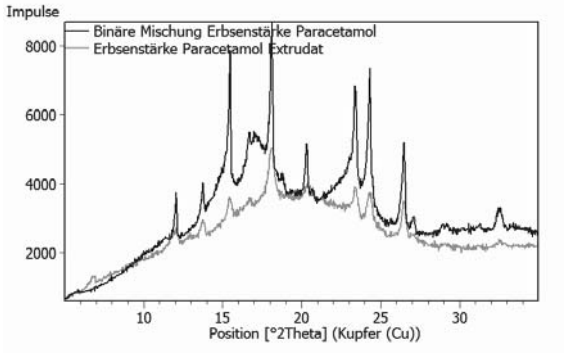
Polysaccharid –Wirkstoff Extrudate

Zusammensetzung Vormischung: Polysaccharid 90 % Wirkstoff 10 % (m|m); Extrusionsbedingungen s. Kapitel 6.1

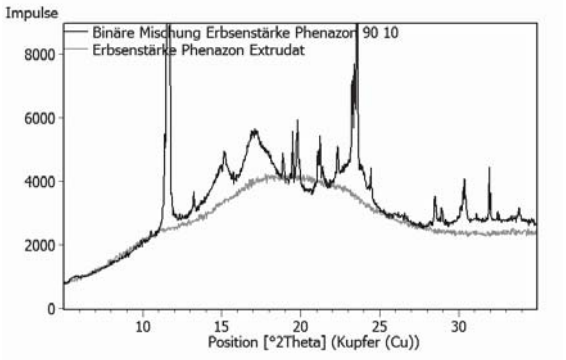
Erbsenstärke



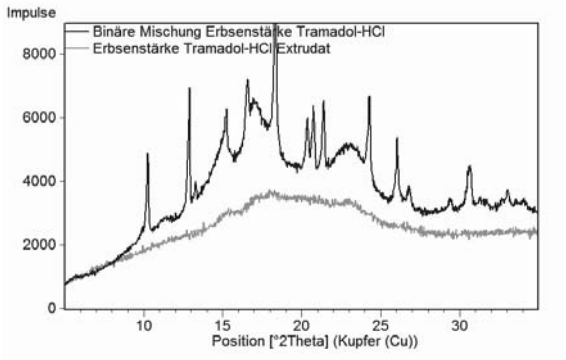
Ibuprofen



Paracetamol

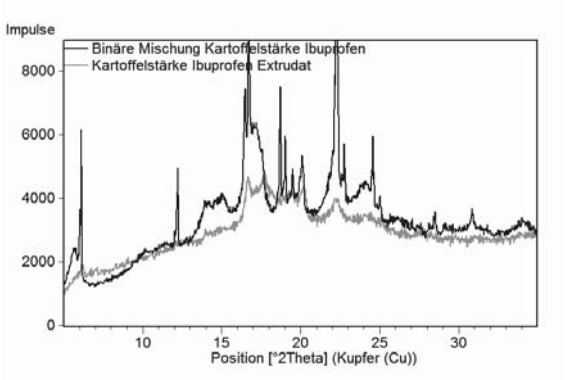


Phenazon

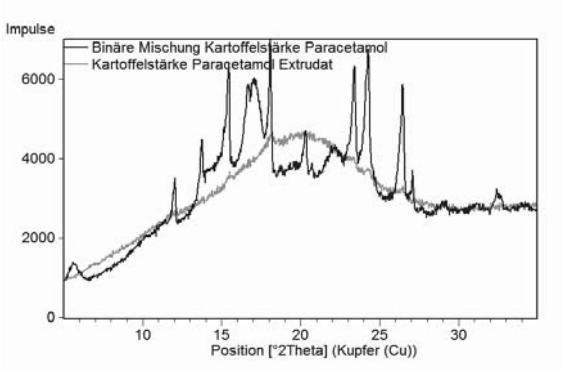


Tramadol-HCl

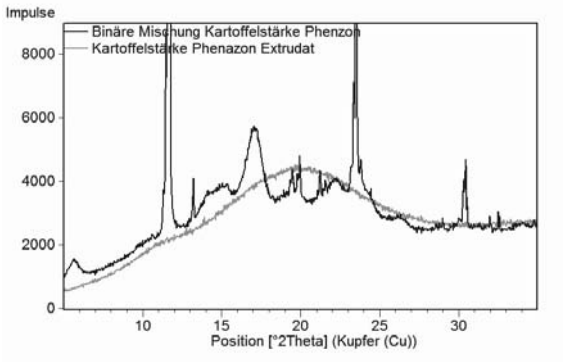
Kartoffelstärke



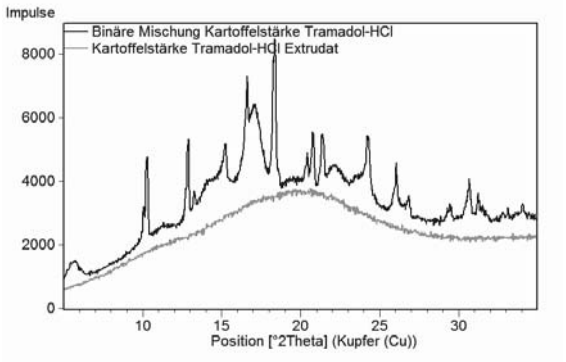
Ibuprofen



Paracetamol

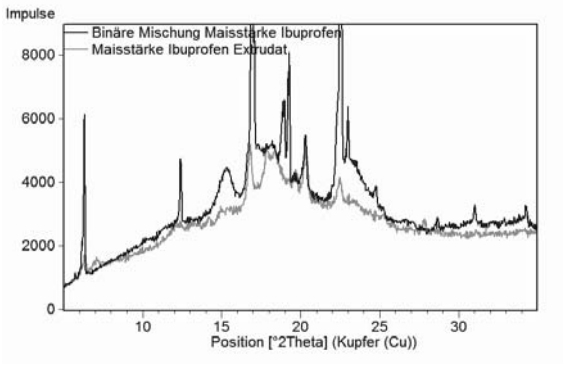


Phenazon

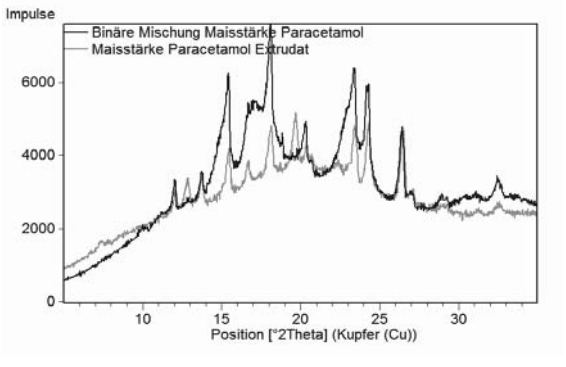


Tramadol-HCl

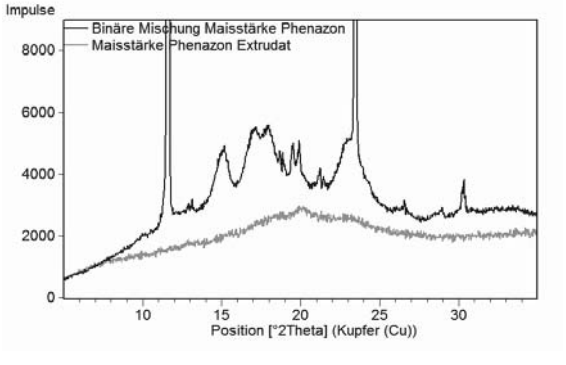
Maisstärke



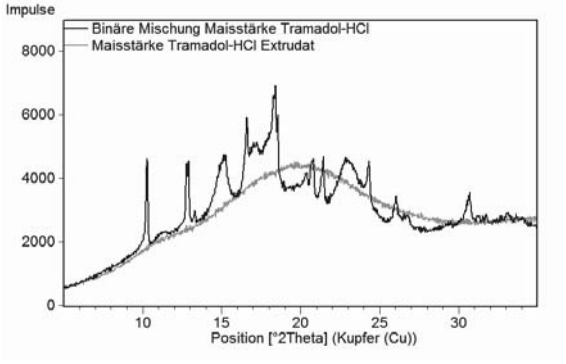
Ibuprofen



Paracetamol

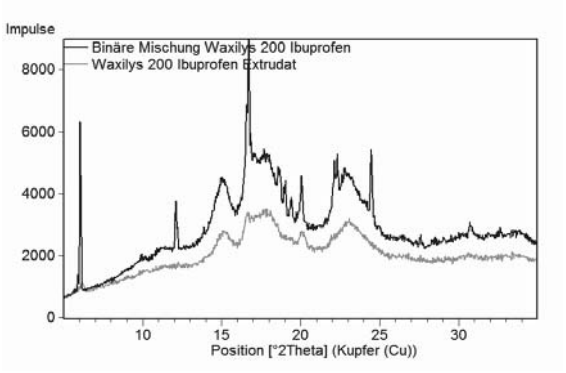


Phenazon

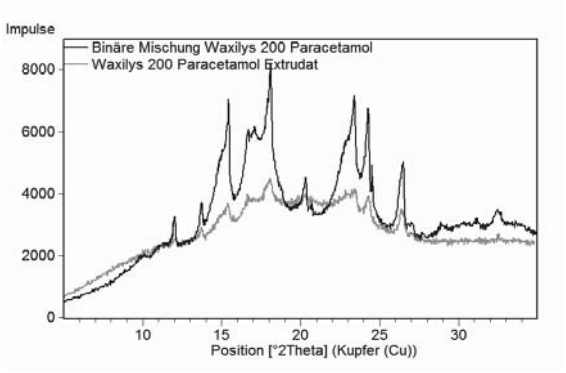


Tramadol-HCl

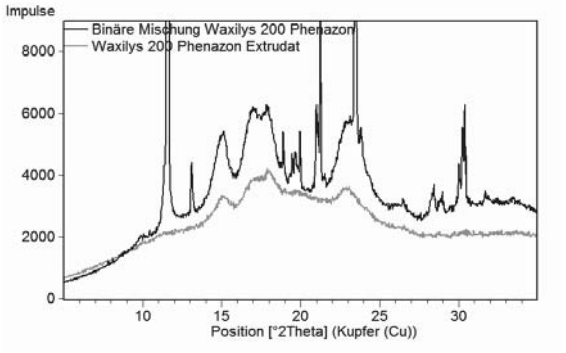
Waxilys-200



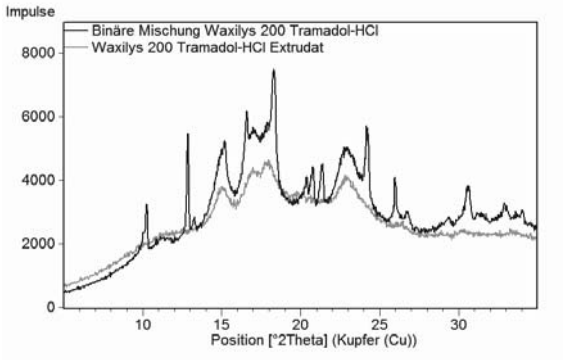
Ibuprofen



Paracetamol

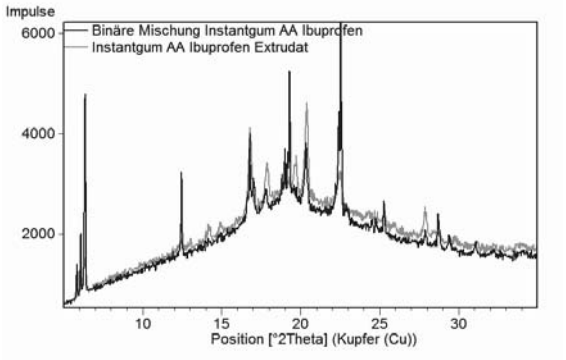


Phenazon

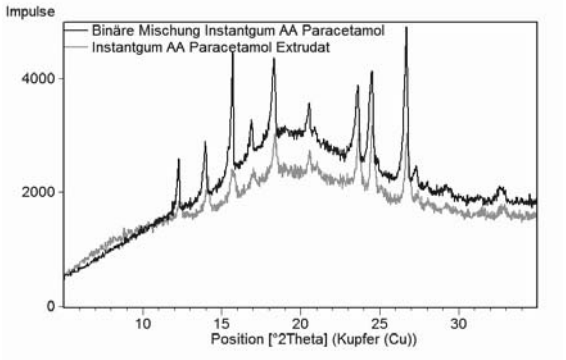


Tramadol-HCl

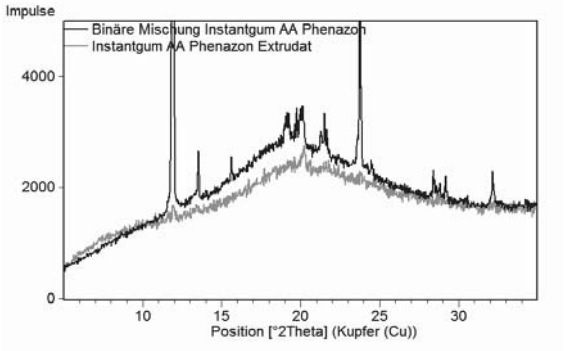
Instantgum-AA



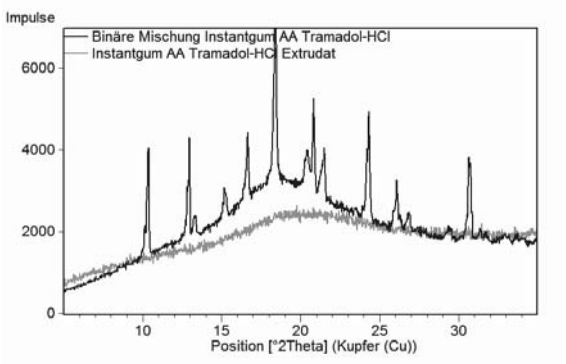
Ibuprofen



Paracetamol

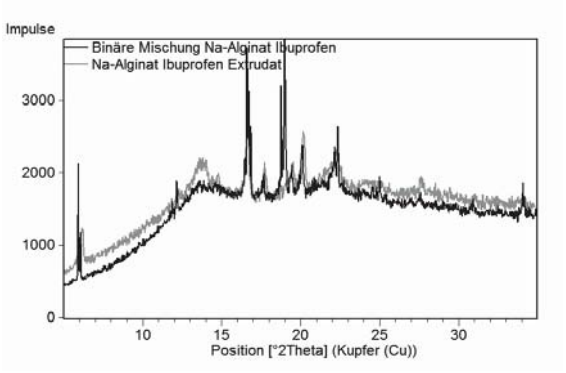


Phenazon

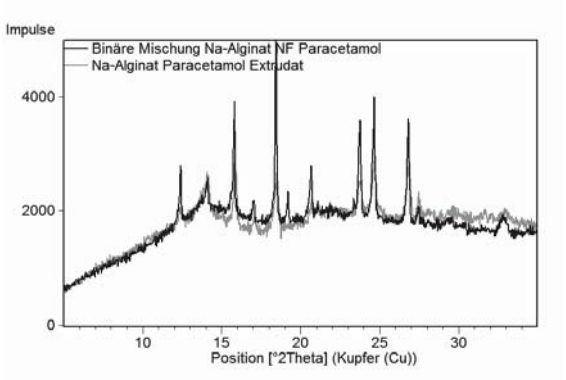


Tramadol-HCl

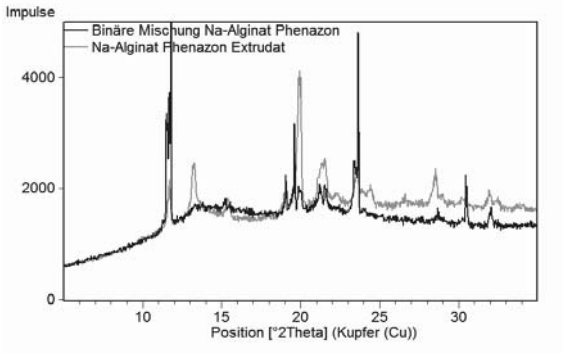
Na-Alginat-NF



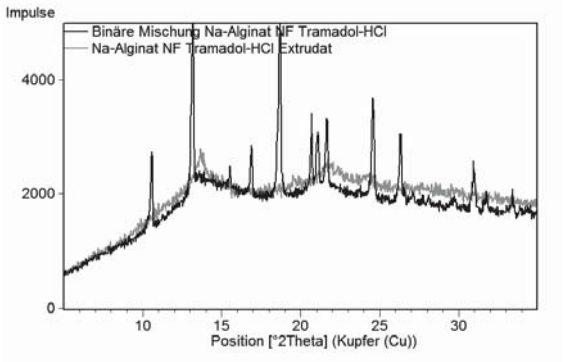
Ibuprofen



Paracetamol

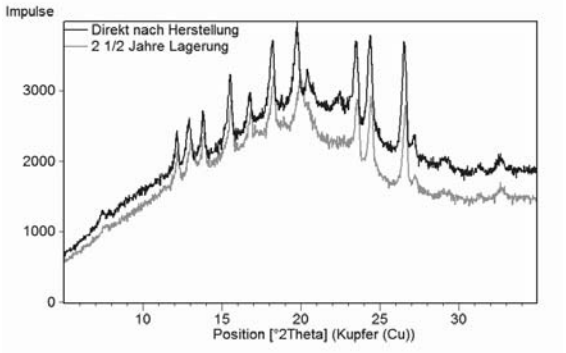


Phenazon

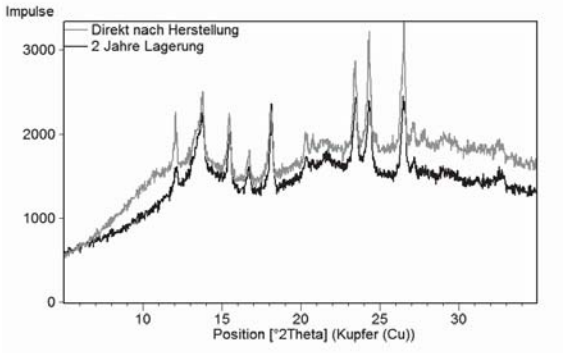


Tramadol-HCl

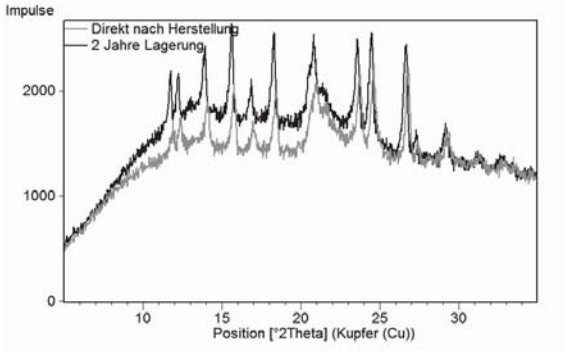
Lagerung



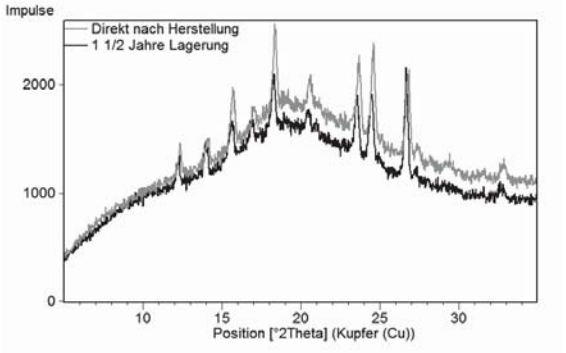
Maisstärke Paracetamol



Na-Alginat-NF Paracetamol



Pektin-AU202 Paracetamol



Instantgum-AA Paracetamol

6.3.2 Pelleteigenschaften

Erbsenstärke; verschiedene Wirkstoffe

Wirkstoff	Anteil an Vormischung [%] (m|m)	Partikelgröße [µm] (n = 5) X_{10} ± SD	X_{50} ± SD	X_{90} ± SD	Span ± SD	Dichte [g/cm³]	Porosität [%]	Spez. OF [m²/g]	F_B ± SD (n = 10) [N]	TS ± SD (n = 10) [MPa]	Restfeuchte [%]
Kein	-	1205 ± 75	1609 ± 84	1946 ± 53	0,46 ± 0,04	1,602	0,0	0,230 ± 0,019	55 ± 27	22 ± 18	12,5
Ibuprofen 8 x 1,2 mm Düse	10	914 ± 20	1146 ± 15	1384 ± 10	0,41 ± 0,01	1,448	1,9	0,570 ± 0,032	32 ± 4	16 ± 4	11,7
Ibuprofen 12 x 0,5 mm Düse	10	494 ± 8	626 ± 6	903 ± 18	0,65 ± 0,03	1,436	3,9	0,381 ± 0,044	12 ± 5	18 ± 7	n.b.
Paracetamol	10	902 ± 109	1415 ± 136	2089 ± 461	0,83 ± 0,27	1,504	4,2	0,362 ± 0,013	56 ± 13	32 ± 5	10,0
Phenazon	10	933 ± 37	1343 ± 36	1654 ± 24	0,54 ± 0,02	1,463	1,7	0,344 ± 0,038	64 ± 18	44 ± 17	10,5
Tramadol-HCl	10	1120 ± 76	1534 ± 35	1754 ± 98	0,41 ± 0,02	1,433	1,0	0,178 ± 0,013	53 ± 9	13 ± 3	6,0

X_{10}, X_{50}, X_{90} – 10, 50 und 90 % Percentil der Partikelgrößenverteilung [µm]; ***Span*** – Spanwert; ***Spez. OF*** – sepzifische Oberfläche [m²/g]; ***F_B*** – Bruchfestigkeit [N]; ***TS*** – Tensile Strength [MPa]; ***SD*** – Standardabweichung

Kartoffelstärke; verschiedene Wirkstoffe

Wirkstoff	Anteil an Vormischung [%] (m|m)	Partikelgröße [µm] (n = 5) X_{10} ± SD	X_{50} ± SD	X_{90} ± SD	Span ± SD	Dichte [g/cm³]	Porosität [%]	Spez. OF [m²/g]	F_B ± SD (n = 10) [N]	TS ± SD (n = 10) [MPa]	Restfeuchte [%]
Kein	-	1593 ± 24	2007 ± 25	2367 ± 8	0,39 ± 0,01	1,483	3,1	0,227 ± 0,034	70 ± 50	9 ± 6	
Ibuprofen 8 x 1,2 mm Düse	10	944 ± 6	1257 ± 5	1434 ± 8	0,39 ± 0,01	1,433	2,7	0,433 ± 0,030	47 ± 16	12 ± 4	14,7
Ibuprofen 12 x 0,5 mm Düse	10	518 ± 4	661 ± 2	818 ± 1	0,45 ± 0,01	1,434	4,8	0,540 ± 0,020	11 ± 4	13 ± 5	n.b.
Paracetamol	10	906 ± 71	1441 ± 40	1720 ± 7	0,57 ± 0,07	1,481	2,2	0,039 ± 0,002	14 ± 8	20 ± 12	9,3
Phenazon	10	857 ± 143	1586 ± 58	1972 ± 15	0,71 ± 0,10	1,489	1,5	0,131 ± 0,008	11 ± 6	8 ± 5	12,1
Tramadol-HCl	10	1796 ± 351	2168 ± 263	2605 ± 278	0,38 ± 0,09	1,467	2,4	0,216 ± 0,016	16 ± 10	4 ± 3	13,0

X_{10}, X_{50}, X_{90} – 10, 50 und 90 % Percentil der Partikelgrößenverteilung [µm]; ***Span*** – Spanwert; ***Spez. OF*** – sepzifische Oberfläche [m²/g]; ***F_B*** – Bruchfestigkeit [N]; ***TS*** – Tensile Strength [MPa]; ***SD*** – Standardabweichung

Maisstärke; verschiedene Wirkstoffe

Wirkstoff	Anteil an Vormischung [%] (m|m)	Partikelgröße [µm] (n = 5) X_{10} ± SD	X_{50} ± SD	X_{90} ± SD	Span ± SD	Dichte [g/cm³]	Porosität [%]	Spez. OF [m²/g]	F_B ± SD (n = 10) [N]	TS ± SD (n = 10) [MPa]	Restfeuchte [%]
Kein	-	992 ± 36	1317 ± 43	1634 ± 49	0,49 ± 0,02	1,544	4,1	0,334 ± 0,081	57 ± 25	39 ± 19	9,7
Ibuprofen 8 x 1,2 mm Düse	10	986 ± 38	1334 ± 23	1617 ± 36	0,47 ± 0,01	1,447	13,6	1,298 ± 0,015	34 ± 10	9 ± 2	11,7
Paracetamol	10	1001 ± 40	1442 ± 51	1859 ± 224	0,59 ± 0,12	1,465	2,2	0,122 ± 0,018	40 ± 4	35 ± 4	9,9
Phenazon	10	1259 ± 20	1635 ± 9	1963 ± 6	0,43 ± 0,01	1,296	1,4	0,168 ± 0,000	52 ± 7	9 ± 1	7,8
Tramadol-HCl	10	1030 ± 7	1294 ± 11	1572 ± 33	0,42 ± 0,02	1,464	1,5	0,208 ± 0,045	42 ± 7	22 ± 6	10,7

X_{10}, X_{50}, X_{90} – 10, 50 und 90 % Percentil der Partikelgrößenverteilung [µm]; ***Span*** – Spanwert; ***Spez. OF*** – sepzifische Oberfläche [m²/g]; ***F_B*** – Bruchfestigkeit [N]; ***TS*** – Tensile Strength [MPa]; ***SD*** – Standardabweichung

Waxilys-200; verschiedene Wirkstoffe

Wirkstoff	Anteil an Vormischung [%] (m|m)	Partikelgröße [µm] (n = 5) X_{10} ± SD	X_{50} ± SD	X_{90} ± SD	Span ± SD	Dichte [g/cm³]	Porosität [%]	Spez. OF [m²/g]	F_B ± SD (n = 10) [N]	TS ± SD (n = 10) [MPa]	Restfeuchte [%]
Kein	-	942 ± 15	1302 ± 14	1648 ± 16	0,54 ± 0,01	1,484	0,0	0,427 ± 0,052	50 ± 15	18 ± 7	10,4
Ibuprofen 8 x 1,2 mm Düse	10	814 ± 26	1109 ± 10	1362 ± 12	0,49 ± 0,02	1,429	17,6	0,402 ± 0,056	23 ± 10	10 ± 5	13,6
Paracetamol	10	989 ± 28	1211 ± 10	1413 ± 7	0,35 ± 0,02	1,405	0,8	0,163 ± 0,034	30 ± 3	11 ± 1	10,1
Phenazon	10	1052 ± 5	1299 ± 4	1567 ± 29	0,40 ± 0,02	1,419	0,7	0,201 ± 0,003	24 ± 6	5 ± 1	8,4
Tramadol-HCl	10	1033 ± 3	1280 ± 5	1582 ± 11	0,43 ± 0,01	1,445	0,6	0,244 ± 0,052	23 ± 11	10 ± 5	8,8

X_{10}, X_{50}, X_{90} – 10, 50 und 90 % Percentil der Partikelgrößenverteilung [µm]; ***Span*** – Spanwert; ***Spez. OF*** – sepzifische Oberfläche [m²/g]; ***F_B*** – Bruchfestigkeit [N]; ***TS*** – Tensile Strength [MPa]; ***SD*** – Standardabweichung

Maisstärke Paracetamol (90/10); verschiedene Düsendurchmesser

Düsenplatte	Partikelgröße [µm] (n = 5)				Dichte	Porosität	Spez. OF	F_B ± SD (n = 10)	TS ± SD (n = 10)
	X_{10} ± SD	X_{50} ± SD	X_{90} ± SD	Span ± SD	[g/cm³]	[%]	[m²/g]	[N]	[MPa]
12*0,5 mm (L/D 2/0,5)	606 ± 25	877 ± 13	1264 ± 312	0,75 ± 0,39	1,452	0,967	0,268 ± 0,011	25 ± 5	34 ± 9
12*0,8 mm (L/D 0,8/0,8)	960 ± 42	1280 ± 22	1542 ± 64	0,46 ± 0,05	1,463	0,979	0,157 ± 0,002	57 ± 4	33 ± 5
8*1,0 mm (L/D 2,5/1)	930 ± 48	1322 ± 40	1631 ± 24	0,53 ± 0,03	1,432	0,975	0,122 ± 0,022	63 ± 18	25 ± 6
8*1,2 mm (L/D 3/1,2)	897 ± 27	1358 ± 57	1680 ± 45	0,58 ± 0,01	1,383	0,981	0,095 ± 0,003	73 ± 15	29 ± 4

X_{10}, X_{50}, X_{90} – 10, 50 und 90 % Percentil der Partikelgrößenverteilung [µm]; ***Span*** – Spanwert; ***Spez. OF*** – sepzifische Oberfläche [m²/g]; ***F_B*** – Bruchfestigkeit [N]; ***TS*** – Tensile Strength [MPa]; ***SD*** – Standardabweichung

Maisstärke Paracetamol; verschiedene Zusätze

Wirkstoff	Anteil an Vormischung [%] (m|m)	Partikelgröße [µm] (n = 5)				Dichte	Porosität	Spez. OF	F_B ± SD (n = 10)	TS ± SD (n = 10)	Restfeuchte
		X_{10} ± SD	X_{50} ± SD	X_{90} ± SD	Span ± SD	[g/cm³]	[%]	[m²/g]	[N]	[MPa]	[%]
ProSolv SMCC 90	10	980 ± 17	1310 ± 6	1621 ± 9	0,49 ± 0,02	1,381	1,9	0,134 ± 0,003	46 ± 4	33 ± 6	8,6
Kollidon CL-F	10	1033 ± 2	1323 ± 10	1811 ± 328	0,59 ± 0,24	1,379	3,8	0,098 ± 0,002	48 ± 5	23 ± 4	10,5
Kollidon VA64	10	953 ± 9	1193 ± 8	1415 ± 4	0,39 ± 0,01	1,434	5,0	0,611 ± 0,100	10 ± 6	6 ± 2	8,3
PVP90	10	901 ± 31	1245 ± 48	1611 ± 64	0,57 ± 0,02	1,442	1,7	0,287 ± 0,032	60 ± 17	14 ± 3	5,7
Eudragit L100	10	1032 ± 7	1465 ± 24	1817 ± 31	0,54 ± 0,01	1,436	3,2	0,122 ± 0,001	31 ± 14	18 ± 6	7,0
Eudragit S100	10	849 ± 37	1255 ± 38	1561 ± 84	0,57 ± 0,02	1,311	2,3	n.b.	55 ± 13	15 ± 4	4,5
Aerosil 200	1,0	1001 ± 57	1454 ± 40	1767 ± 57	0,53 ± 0,04	1,476	1,6	n.b.	42 ± 12	26 ± 9	7,5
Na-HCO_3	10	1277 ± 46	1618 ± 40	1937 ± 47	0,41 ± 0,01	1,638	2,2	0,079 ± 0,007	57 ± 5	13 ± 2	2,7

X_{10}, X_{50}, X_{90} – 10, 50 und 90 % Percentil der Partikelgrößenverteilung [µm]; ***Span*** – Spanwert; ***Spez. OF*** – sepzifische Oberfläche [m²/g]; ***F_B*** – Bruchfestigkeit [N]; ***TS*** – Tensile Strength [MPa]; ***SD*** – Standardabweichung; ***n.b.*** – nicht bestimmt

Erbsenstärke Tramadol-HCl; verschiedene Zusätze

Wirkstoff	Anteil an Vormischung [%] (m|m)	Partikelgröße [µm] (n = 5) X_{10} ± SD	X_{50} ± SD	X_{90} ± SD	Span ± SD	Dichte [g/cm³]	Porosität [%]	Spez. OF [m²/g]	F_B ± SD (n = 10) [N]	TS ± SD (n = 10) [MPa]	Restfeuchte [%]
Aerosil 200	0,5	1236 ± 49	1592 ± 47	1889 ± 108	0,41 ± 0,03	1,424	0,990	0,229 ± 0,017	54 ± 16	10 ± 2	6,1
Kollidon VA64	10	1067 ± 83	1360 ± 48	1634 ± 93	0,42 ± 0,02	1,346	0,857	1,160 ± 0,182	27 ± 6	9 ± 2	11,5
Eudragit L100	10	1016 ± 94	1440 ± 106	1768 ± 147	0,52 ± 0,02	1,401	1,001	0,127 ± 0,004	50 ± 11	16 ± 4	6,6

X_{10}, X_{50}, X_{90} – 10, 50 und 90 % Percentil der Partikelgrößenverteilung [µm]; ***Span*** – Spanwert; ***Spez. OF*** – sepzifische Oberfläche [m²/g]; ***F_B*** – Bruchfestigkeit [N]; ***TS*** – Tensile Strength [MPa]; ***SD*** – Standardabweichung

Maisstärke Paracetamol; steigender Anteil Vivapur 12

Vivapur 12 in Vormischung [%] (m|m)	Partikelgröße [µm] (n = 5) X_{10} ± SD	X_{50} ± SD	X_{90} ± SD	Span ± SD	Dichte [g/cm³]	Porosität [%]	F_B ± SD (n = 10) [N]	TS ± SD (n = 10) [MPa]
10	1297 ± 28	1605 ± 29	1913 ± 59	0,38 ± 0,01	1,425	0,0	70 ± 10	15 ± 2
20	941 ± 36	1324 ± 27	1621 ± 28	0,51 ± 0,02	1,374	0,0	63 ± 9	15 ± 2
30	1173 ± 27	1413 ± 17	1671 ± 7	0,35 ± 0,02	1,452	0,0	60 ± 9	17 ± 1
40	980 ± 113	1264 ± 84	1526 ± 121	0,43 ± 0,05	1,354	0,0	42 ± 6	17 ± 2
50	966 ± 19	1211 ± 31	1471 ± 73	0,42 ± 0,04	1,387	0,0	35 ± 6	12 ± 2
60	932 ± 9	1193 ± 21	1571 ± 66	0,54 ± 0,04	1,488	1,8	34 ± 7	17 ± 4

X_{10}, X_{50}, X_{90} – 10, 50 und 90 % Percentil der Partikelgrößenverteilung [µm]; ***Span*** – Spanwert; ***F_B*** – Bruchfestigkeit [N]; ***TS*** – Tensile Strength [MPa]; ***SD*** – Standardabweichung

Maisstärkpellets, verschiedene Saccharid Zusätze

Zusatz	Anteil an Vormischung [%] (m|m)	Partikelgröße [µm] (n = 5) X_{10} ± SD	X_{50} ± SD	X_{90} ± SD	Span ± SD	Dichte [g/cm³]	Porosität [%]	F_B ± SD (n = 10) [N]	TS ± SD (n = 10) [MPa]	Restfeuchte [%]
Agaven-Fructan	4	932 ± 19	1292 ± 10	1610 ± 12	0,52 ± 0,01	1,502	1,3	39 ± 2	16 ± 3	9,8
Agaven-Fructan / Paracetamol	4 / 10	915 ± 30	1306 ± 31	1617 ± 41	0,54 ± 0,00	1,466	1,3	45 ± 8	46 ± 13	10,2
Pearlitol SD200	4	966 ± 38	1317 ± 32	1630 ± 26	0,50 ± 0,02	1,500	0,4	46 ± 3	29 ± 7	9,6
Pearlitol SD200 / Paracetamol	4 / 10	962 ± 37	1320 ± 43	1628 ± 42	0,50 ± 0,01	1,466	3,7	35 ± 4	21 ± 5	15,6

X_{10}, X_{50}, X_{90} – 10, 50 und 90 % Percentil der Partikelgrößenverteilung [µm]; ***Span*** – Spanwert; ***F_B*** – Bruchfestigkeit [N]; ***TS*** – Tensile Strength [MPa]; ***SD*** – Standardabweichung

Erbsenstärkepellets, verschiedene Saccharid Zusätze

Wirkstoff	Anteil an Vormischung [%] (m|m)	Partikelgröße [µm] (n = 5) X_{10} ± SD	X_{50} ± SD	X_{90} ± SD	Span ± SD	Dichte [g/cm³]	Porosität [%]	F_B ± SD (n = 10) [N]	TS ± SD (n = 10) [MPa]	Restfeuchte [%]
Agaven-Fructan	4	959 ± 14	1305 ± 18	1621 ± 19	0,51 ± 0,00	1,498	1,6	41 ± 3	19 ± 3	9,4
Agaven-Fructan / Paracetamol	4 / 10	948 ± 22	1371 ± 22	1666 ± 9	0,52 ± 0,02	1,473	3,0	46 ± 5	35 ± 7	14,9
Pearlitol SD200	4	941 ± 24	1263 ± 14	1561 ± 43	0,49 ± 0,01	1,510	2,3	45 ± 12	30 ± 8	10,7
Pearlitol SD200 / Paracetamol	4 / 10	973 ± 55	1354 ± 50	1689 ± 60	0,53 ± 0,02	1,485	3,0	49 ± 6	29 ± 4	9,8

X_{10}, X_{50}, X_{90} – 10, 50 und 90 % Percentil der Partikelgrößenverteilung [µm]; ***Span*** – Spanwert; ***F_B*** – Bruchfestigkeit [N]; ***TS*** – Tensile Strength [MPa]; ***SD*** – Standardabweichung

Na- Alginat-NF-Tramadol-HCl, verschiedene Zusätze

Wirkstoff	Anteil an Vormischung [%] (m|m)	Partikelgröße [µm] (n = 5) X_{10} ± SD	X_{50} ± SD	X_{90} ± SD	Span ± SD	Dichte [g/cm³]	Porosität [%]	F_B ± SD (n = 10) [N]	TS ± SD (n = 10) [MPa]	Restfeuchte [%]
Aerosil 200	0,5	721 ± 33	980 ± 18	1193 ± 21	0,48 ± 0,02	1,617	3,8	58 ± 10	37 ± 7	14,4
Kollidon VA64	10	863 ± 47	1216 ± 26	1422 ± 20	0,46 ± 0,04	1,563	14,4	23 ± 10	7 ± 3	17,8
Eudragit L100	10	752 ± 12	1012 ± 19	1284 ± 63	0,52 ± 0,04	1,561	0,3	49 ± 14	35 ± 16	10,1

X_{10}, X_{50}, X_{90} – 10, 50 und 90 % Percentil der Partikelgrößenverteilung [µm]; ***Span*** – Spanwert; ***F_B*** – Bruchfestigkeit [N]; ***TS*** – Tensile Strength [MPa]; ***SD*** – Standardabweichung

Na-Alginat-NF, steigender Anteil Paracetamol

Paracetamol in Vormischung [%] (m|m)	Partikelgröße [µm] (n = 5) X_{10} ± SD	X_{50} ± SD	X_{90} ± SD	Span ± SD	Dichte [g/cm³]	Porosität [%]	F_B ± SD (n = 10) [N]	TS ± SD (n = 10) [MPa]	Restfeuchte [%]
10	780 ± 26	1025 ± 27	1348 ± 62	0,55 ± 0,03	1,614	1,4	33 ± 6	19 ± 3	14,6
20	841 ± 56	1142 ± 44	1563 ± 39	0,63 ± 0,07	1,576	1,1	47 ± 14	23 ± 7	n.b.
30	816 ± 23	1063 ± 15	1408 ± 19	0,56 ± 0,03	1,516	1,0	35 ± 8	19 ± 5	10,2
40	780 ± 17	1017 ± 24	1470 ± 41	0,68 ± 0,05	1,507	1,2	26 ± 5	15 ± 3	11,9

X_{10}, X_{50}, X_{90} – 10, 50 und 90 % Percentil der Partikelgrößenverteilung [µm]; ***Span*** – Spanwert; ***F_B*** – Bruchfestigkeit [N]; ***TS*** – Tensile Strength [MPa]; ***SD*** – Standardabweichung; ***n.b.*** – nicht bestimmt

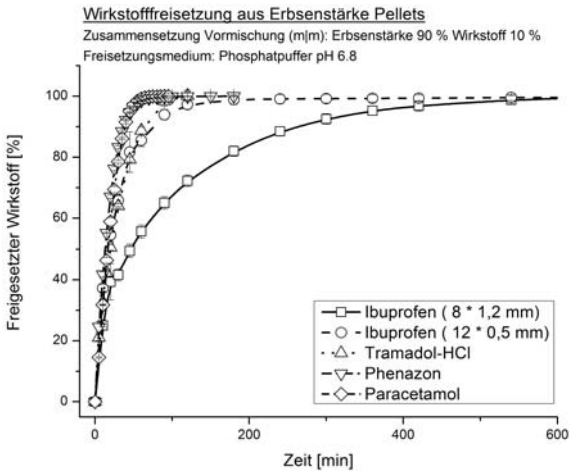
Na-Alginat-NF-Paracetamol, steigender Anteil Vivapur 12

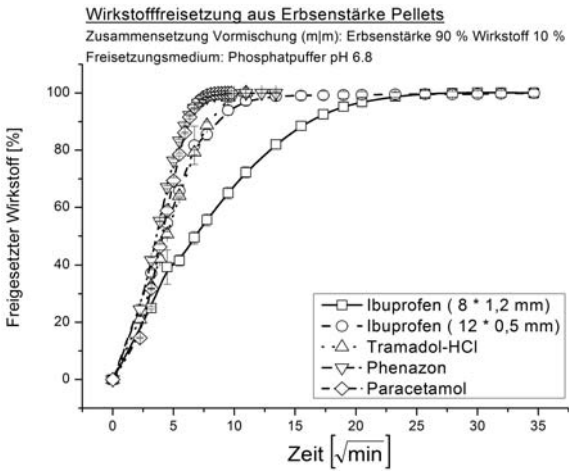
Vivapur 12 in Vormischung [%] (m|m)	Partikelgröße [µm] (n = 5)				Dichte	Porosität	F_B ± SD (n = 10)	TS ± SD (n = 10)	Restfeuchte
	X_{10} ± SD	X_{50} ± SD	X_{90} ± SD	Span ± SD	[g/cm³]	[%]	[N]	[MPa]	[%]
10	754 ± 21	1013 ± 46	1580 ± 40	0,82 ± 0,06	1,625	0,8	44 ± 9	25 ± 5	15,6
20	784 ± 11	1026 ± 35	1467 ± 89	0,66 ± 0,06	1,536	0,0	49 ± 7	23 ± 3	n.b.
30	763 ± 24	990 ± 13	1288 ± 38	0,53 ± 0,06	1,583	3,5	29 ± 5	13 ± 2	13,7
40	799 ± 41	1017 ± 34	1285 ± 108	0,48 ± 0,07	1,573	2,7	29 ± 7	13 ± 3	11,5
50	765 ± 16	960 ± 15	1176 ± 23	0,43 ± 0,00	1,576	2,4	24 ± 3	10 ± 2	17,2
60	813 ± 8	984 ± 11	1182 ± 16	0,37 ± 0,01	1,551	2,6	24 ± 5	10 ± 2	7,0
70	778 ± 45	1022 ± 42	1294 ± 103	0,50 ± 0,04	1,543	0,1	42 ± 10	25 ± 6	n.b.

X_{10}, X_{50}, X_{90} – 10, 50 und 90 % Percentil der Partikelgrößenverteilung [µm]; ***Span*** – Spanwert; ***F_B*** – Bruchfestigkeit [N]; ***TS*** – Tensile Strength [MPa]; ***SD*** – Standardabweichung; ***n.b.*** – nicht bestimmt

6.4 Freisetzungsdaten

Erbsenstärkepellets; verschiedene Wirkstoffe





Mathematisches Modell		
$\left[\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - e^{-k_F t}\right]$	$\left[\frac{M_t}{M_\infty} = K \times t^n\right]$	$\left[\frac{M_t}{M_\infty} = K \times \sqrt{t}\right]$

Freisetzungsmedium 0,1N HCl

Parameter	T_{20} [min]	T_{50} [min]	T_{80} [min]	k_F [min^{-1}]	$R^2_{korr.}$	K [min^{-n}]	n	$R^2_{korr.}$	K [$min^{-0,5}$]	$R^2_{korr.}$
Ibuprofen (8 * 1,2 mm)	171	> 1440	> 1440	0,001	0,537	0,011	0,592	0,998	0,016	0,990
Ibuprofen (12 * 0,5 mm)	78	711	> 1440	0,001	0,794	0,008	0,776	0,994	0,021	0,941
Tramadol-HCl	5	22	49	0,034	0,995	0,078	0,607	1,000	0,106	0,989
Phenazon	4	11	24	0,066	0,998	0,097	0,668	0,997	0,156	0,978
Paracetamol	5	15	31	0,052	0,990	0,067	0,731	0,998	0,130	0,964

Freisetzungsmedium Phosphatpuffer pH 6,8

Parameter	T_{20} [min]	T_{50} [min]	T_{80} [min]	k_F [min^{-1}]	$R^2_{korr.}$	K [min^{-n}]	n	$R^2_{korr.}$	K [$min^{-0,5}$]	$R^2_{korr.}$
Ibuprofen (8 * 1,2 mm)	8	46	168	0,014	0,954	0,108	0,401	0,990	0,076	0,979
Ibuprofen (12 * 0,5 mm)	5	17	43	0,050	0,981	0,139	0,453	0,993	0,117	0,991
Tramadol-HCl	5	20	46	0,058	0,997	0,080	0,614	1,000	0,111	0,988
Phenazon	4	13	28	0,036	0,996	0,085	0,684	0,999	0,144	0,975
Paracetamol	7	16	31	0,038	0,995	0,040	0,892	0,996	0,123	0,916

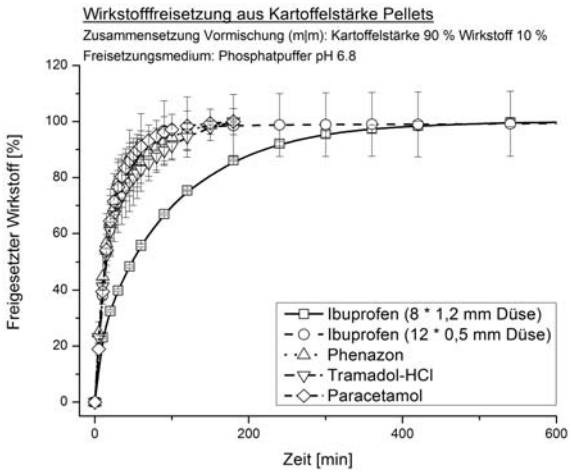
Tab. 6-1 Erbsenstärke-Wirkstoff-Pellets; Vergleichende Darstellung der Fit-Parameter

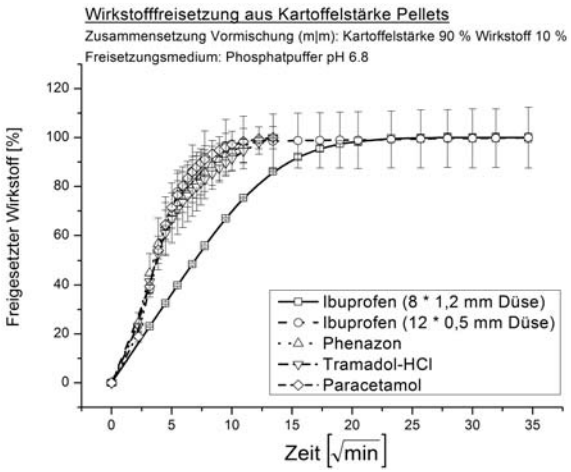
Zusammensetzung Vormischung (m|m): Erbsenstärke 90 % + Wirkstoff 10 %;

T_{20}, T_{50}, T_{80} – Zeit bis 20, 50 bzw. 80 % des Wirkstoffs freigesetzt sind [min]; ***k_F*** – Freisetzungskonstante exponentielle Anpassung [min^{-1}]; ***K*** – Freisetzungskonstante nach Korsmeyer Peppas [min^{-n}]; ***n*** – Freisetzungsexponent;

K – Freisetzungskonstante nach Higuchi [$min^{-0,5}$]; $R^2_{korr.}$ – korrigierter Korrelationskoeffizient

Kartoffelstärkepellets; verschiedene Wirkstoffe





Mathematisches Modell		
$\left[\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - e^{-k_F t}\right]$	$\left[\frac{M_t}{M_\infty} = K \times t^n\right]$	$\left[\frac{M_t}{M_\infty} = K \times \sqrt{t}\right]$

Freisetzungsmedium 0,1N HCl

	T_{20} [min]	T_{50} [min]	T_{80} [min]	k_F [min^{-1}]	$R^2_{korr.}$	K [min^{-n}]	n	$R^2_{korr.}$	K [$min^{-0,5}$]	$R^2_{korr.}$
Ibuprofen (8 * 1,2 mm Düse)	225	> 1440	> 1440	0,001	0,729	0,006	0,681	0,991	0,013	0,963
Ibuprofen (12 * 0,5 mm Düse)	58	548	> 1440	0,001	0,750	0,011	0,721	0,993	0,025	0,956
Phenazon	4	10	38	0,049	0,947	0,138	0,528	0,984	0,149	0,987
Tramadol-HCl	4	12	35	0,049	0,985	0,111	0,586	0,995	0,142	0,990
Paracetamol	4	12	28	0,058	0,998	0,090	0,679	0,989	0,150	0,968

Freisetzungsmedium Phosphatpuffer pH 6,8

	T_{20} [min]	T_{50} [min]	T_{80} [min]	k_F [min^{-1}]	$R^2_{korr.}$	K [min^{-n}]	n	$R^2_{korr.}$	K [$min^{-0,5}$]	$R^2_{korr.}$
Ibuprofen (8 * 1,2 mm Düse)	9	48	146	0,014	0,982	0,075	0,492	1,000	0,072	1,000
Ibuprofen (12 * 0,5 mm Düse)	5	15	34	0,048	0,998	0,166	0,429	0,978	0,128	0,976
Phenazon	4	12	45	0,043	0,955	0,114	0,573	0,987	0,140	0,985
Tramadol-HCl	4	14	50	0,039	0,946	0,100	0,600	0,992	0,132	0,985
Paracetamol	5	14	34	0,047	0,994	0,071	0,728	0,988	0,136	0,955

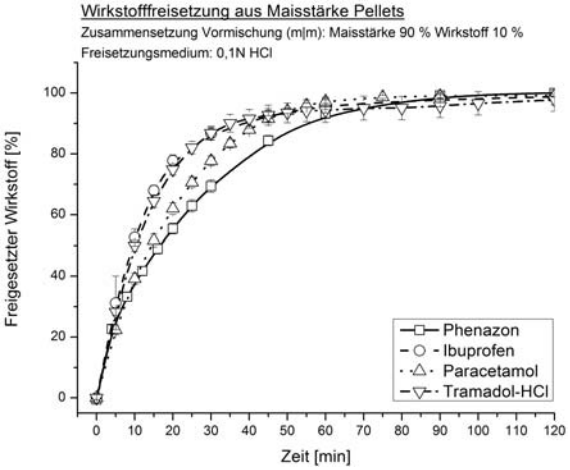
Tab. 6-2 Kartoffelstärke-Wirkstoff-Pellets; Vergleichende Darstellung der Fit-Parameter

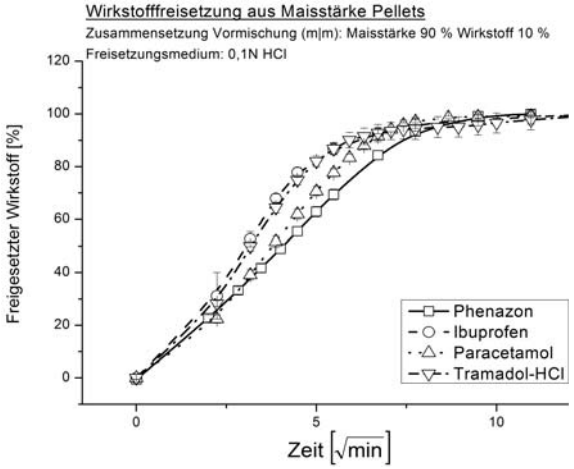
Zusammensetzung Vormischung (m|m) Kartoffelstärke 90 % + Wirkstoff 10 %;

T_{20}, T_{50}, T_{80} – Zeit bis 20, 50 bzw. 80 % des Wirkstoffs freigesetzt sind [min]; ***k_F*** – Freisetzungskonstante exponentielle Anpassung [min^{-1}]; ***K*** – Freisetzungskonstante nach Korsmeyer Peppas [min^{-n}]; ***n*** – Freisetzungsexponent;

K – Freisetzungskonstante nach Higuchi [$min^{-0,5}$]; $R^2_{korr.}$ – korrigierter Korrelationskoeffizient

Maisstärkepellets; verschiedene Wirkstoffe





	Mathematisches Modell		
	$\left[\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - e^{-k_F t}\right]$	$\left[\frac{M_t}{M_\infty} = K \times t^n\right]$	$\left[\frac{M_t}{M_\infty} = K \times \sqrt{t}\right]$

Freisetzungsmedium 0,1N HCl

Parameter	T_{20} [min]	T_{50} [min]	T_{80} [min]	k_F [min^{-1}]	$R^2_{korr.}$	K [min^{-n}]	n	$R^2_{korr.}$	K [$min^{-0,5}$]	$R^2_{korr.}$
Phenazon	4	17	41	0,043	0,992	0,105	0,557	1,000	0,121	0,997
Ibuprofen	3	9	22	0,073	0,997	0,160	0,512	0,982	0,165	0,985
Paracetamol	4	14	32	0,051	0,998	0,080	0,681	0,998	0,134	0,975
Tramadol-HCl	4	10	24	0,066	0,991	0,118	0,611	0,993	0,162	0,984

Freisetzungsmedium Phosphatpuffer pH 6,8

Parameter	T_{20} [min]	T_{50} [min]	T_{80} [min]	k_F [min^{-1}]	$R^2_{korr.}$	K [min^{-n}]	n	$R^2_{korr.}$	K [$min^{-0,5}$]	$R^2_{korr.}$
Phenazon	4	20	46	0,036	0,993	0,086	0,585	0,999	0,106	0,995
Ibuprofen	2	5	9	0,159	0,994	0,279	0,432	0,968	0,251	0,979
Paracetamol	5	15	33	0,049	0,996	0,059	0,784	0,996	0,125	0,954
Tramadol-HCl	4	10	23	0,069	0,997	0,096	0,695	0,995	0,161	0,973

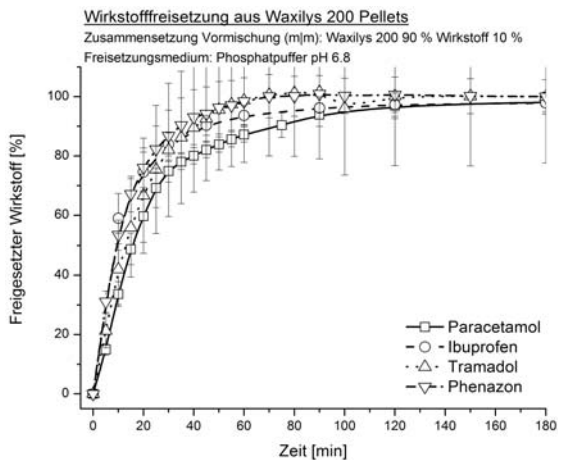
Tab. 6-3 Maisstärke-Wirkstoff-Pellets; Vergleichende Darstellung der Fit-Parameter

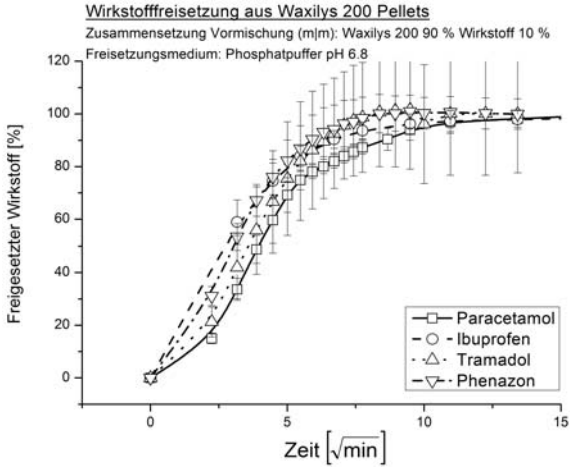
Zusammensetzung Vormischung (m|m): Maisstärke 90 % + Wirkstoff 10 %;

T_{20}, T_{50}, T_{80} – Zeit bis 20, 50 bzw. 80 % des Wirkstoffs freigesetzt sind [min]; ***k_F*** – Freisetzungskonstante exponentielle Anpassung [min^{-1}]; ***K*** – Freisetzungskonstante nach Korsmeyer Peppas [min^{-n}]; ***n*** – Freisetzungsexponent;

K – Freisetzungskonstante nach Higuchi [$min^{-0,5}$]; $R^2_{korr.}$ – korrigierter Korrelationskoeffizient

Waxilys-200-Pellets; verschiedene Wirkstoffe





Mathematisches Modell		
$\left[\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - e^{-k_F t}\right]$	$\left[\frac{M_t}{M_\infty} = K \times t^n\right]$	$\left[\frac{M_t}{M_\infty} = K \times \sqrt{t}\right]$

Freisetzungsmedium 0,1N HCl

Parameter	T_{20} [min]	T_{50} [min]	T_{80} [min]	k_F [min^{-1}]	$R^2_{korr.}$	K [min^{-n}]	n	$R^2_{korr.}$	K [min$^{-0,5}$]	$R^2_{korr.}$
Paracetamol	5	11	30	0,046	0,998	0,038	0,941	0,998	0,112	0,927
Ibuprofen	5	15	79	0,031	0,924	0,192	0,353	1,000	0,122	0,987
Tramadol	4	12	24	0,065	0,989	0,065	0,823	0,997	0,142	0,955
Phenazon	3	9	24	0,070	0,994	0,114	0,661	0,996	0,168	0,985

Freisetzungsmedium Phosphatpuffer pH 6,8

Parameter	T_{20} [min]	T_{50} [min]	T_{80} [min]	k_F [min^{-1}]	$R^2_{korr.}$	K [min^{-n}]	n	$R^2_{korr.}$	K [min$^{-0,5}$]	$R^2_{korr.}$
Paracetamol	5	11	30	0,041	0,989	0,047	0,844	0,992	0,126	0,926
Ibuprofen	3	8	26	0,072	0,983	0,271	0,337	1,000	0,173	0,991
Tramadol	5	12	26	0,056	0,997	0,078	0,712	0,993	0,143	0,964
Phenazon	3	9	23	0,072	0,998	0,143	0,553	0,990	0,167	0,990

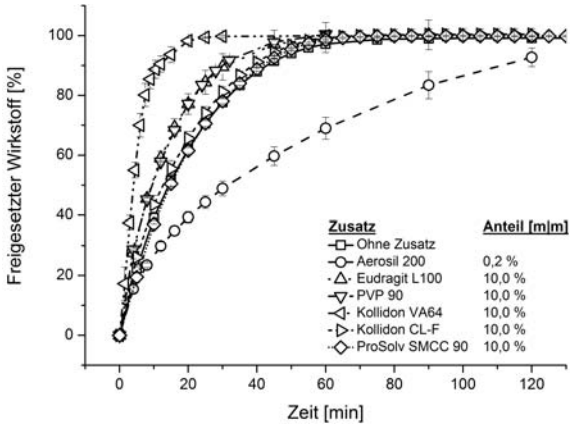
Tab. 6-4 Waxilys-200-Wirkstoff-Pellets; Vergleichende Darstellung der Fit-Parameter

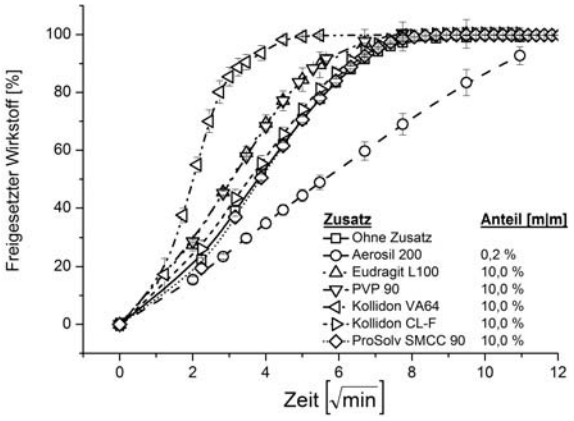
Zusammensetzung Vormischung (m|m): Waxilys-200 90 % + Wirkstoff 10 %;

T_{20}, T_{50}, T_{80} – Zeit bis 20, 50 bzw. 80 % des Wirkstoffs freisgesetzt sind [min]; ***k_F*** – Freisetzungskonstante exponentielle Anpassung [min^{-1}]; ***K*** – Freisetzungskonstante nach Korsmeyer Peppas [min^{-n}]; ***n*** – Freisetzungsexponent;

K – Freisetzungskonstante nach Higuchi [min$^{-0,5}$]; $R^2_{korr.}$ – korrigierter Korrelationskoeffizient

Maisstärke-Paracetamol-Pellets; verschiedene Zusätze





Mathematisches Modell

$\left[\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - e^{-k_F t}\right]$ $\left[\frac{M_t}{M_\infty} = K \times t^n\right]$ $\left[\frac{M_t}{M_\infty} = K \times \sqrt{t}\right]$

Freisetzungsmedium 0,1N HCl

Parameter	Anteil [%]	T_{20} [min]	T_{50} [min]	T_{80} [min]	k_F [min^{-1}]	$R^2_{korr.}$	K [min^{-n}]	n	$R^2_{korr.}$	K [min$^{-0,5}$]	$R^2_{korr.}$
Kein Zusatz	-	4	14	32	0,051	0,998	0,093	0,625	0,996	0,137	0,982
Aerosil 200	1,0	6	32	83	0,023	0,974	0,074	0,558	1,000	0,087	0,996
Eudragit L100	10	3	9	22	0,075	1,000	0,152	0,533	0,992	0,167	0,992
PVP 90	10	3	10	22	0,075	0,998	0,144	0,552	0,997	0,168	0,994
Kollidon VA64	10	2	4	7	0,189	0,990	Keine Modellierung, da zu wenige Messpunkte im erforderlichen Bereich (n < 4)				
Kollidon Cl	10	4	12	29	0,057	0,997	0,114	0,578	0,997	0,145	0,991
ProSolv SMCC	10	5	15	32	0,051	0,995	0,078	0,676	0,994	0,136	0,968
Na-HCO_3	10	5	16	32	0,058	0,935	0,049	0,855	0,990	0,151	0,915

Freisetzungsmedium Phosphatpuffer pH 6,8

Parameter	Anteil [%]	T_{20} [min]	T_{50} [min]	T_{80} [min]	k_F [min^{-1}]	$R^2_{korr.}$	K [min^{-n}]	n	$R^2_{korr.}$	K [min$^{-0,5}$]	$R^2_{korr.}$
Kein Zusatz	-	5	15	33	0,049	0,996	0,079	0,668	0,994	0,130	0,959
Aerosil 200	1,0	6	32	86	0,022	0,965	0,082	0,522	1,000	0,087	0,999
Eudragit L100	10	3	11	27	0,062	0,999	0,120	0,579	0,995	0,150	0,983
PVP 90	10	3	10	22	0,072	0,998	0,131	0,578	0,998	0,162	0,989
Kollidon VA64	10	2	4	8	0,177	0,988	Keine Modellierung, da zu wenige Messpunkte im erforderlichen Bereich (n < 4)				
Kollidon Cl	10	5	16	32	0,049	0,994	0,068	0,714	0,996	0,127	0,950
ProSolv SMCC	10	6	15	32	0,050	0,992	0,070	0,710	0,992	0,129	0,943
Na-HCO_3	10	7	26	48	0,042	0,886	0,015	1,152	0,981	0,094	0,913

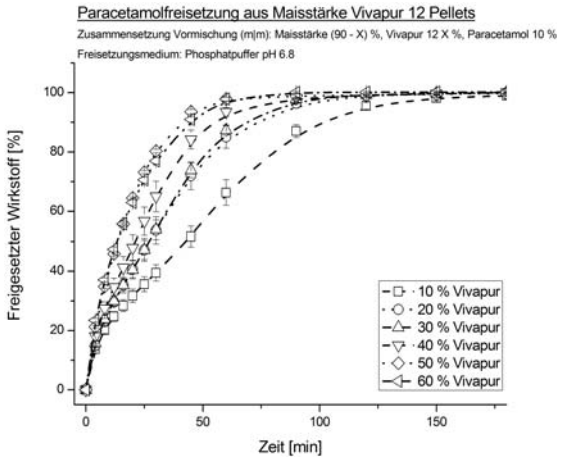
Tab. 6-5 Maisstärke-Paracetamol-Pellets; verschiedene Zusätze / Partikelgrößenverteilungen; Vergleichende Darstellung der Fit-Parameter

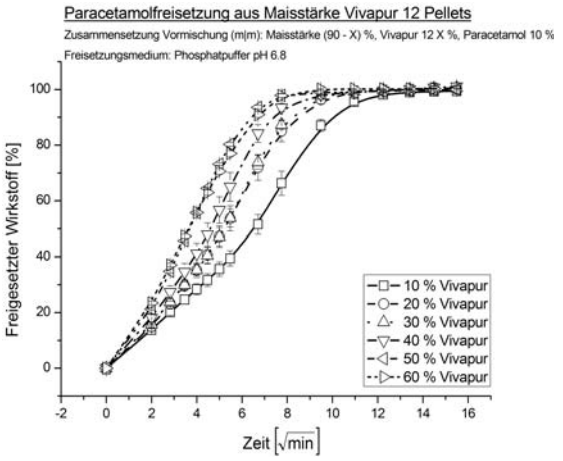
Zusammensetzung Vormischung (m|m) Maisstärke (90 – X) % + Paracetamol 10 % + X % Zusatz;

T_{20}, T_{50}, T_{80} – Zeit bis 20, 50 bzw. 80 % des Wirkstoffs freigesetzt sind [min]; ***k_F*** – Freisetzungskonstante exponentielle Anpassung [min^{-1}]; ***K*** – Freisetzungskonstante nach Korsmeyer Peppas [min^{-n}]; ***n*** – Freisetzungsexponent;

K – Freisetzungskonstante nach Higuchi [min$^{-0,5}$]; $R^2_{korr.}$ – korrigierter Korrelationskoeffizient

Maisstärke-Paracetamol-Pellets; steigender Anteil Vivapur 12





Mathematisches Modell		
$\left[\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - e^{-k_F t}\right]$	$\left[\frac{M_t}{M_\infty} = K \times t^n\right]$	$\left[\frac{M_t}{M_\infty} = K \times \sqrt{t}\right]$

pH-Wert unabhängige Freisetzung

Parameter	T_{20} [min]	T_{50} [min]	T_{80} [min]	k_F [min^{-1}]	$R^2_{korr.}$	K [min^{-n}]	n	$R^2_{korr.}$	K [$min^{-0,5}$]	$R^2_{korr.}$
10 % Vivapur	8	42	77	0,019	0,988	0,069	0,518	1,000	0,073	0,999
20 % Vivapur	6	28	55	0,028	0,995	0,066	0,604	0,999	0,089	0,993
30 % Vivapur	6	27	52	0,029	0,992	0,069	0,591	0,999	0,090	0,992
40 % Vivapur	5	21	41	0,036	0,994	0,075	0,629	0,998	0,108	0,985
50 % Vivapur	4	14	30	0,053	0,999	0,089	0,661	0,999	0,140	0,978
60 % Vivapur	3	13	32	0,052	0,997	0,115	0,574	0,999	0,142	0,995

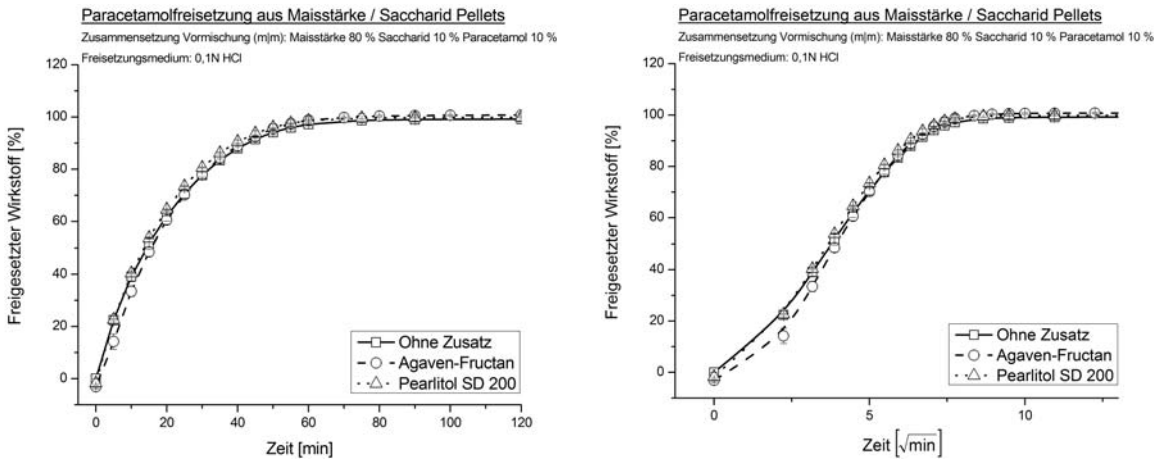
Tab. 6-6 Maisstärke-Paracetamol-Pellets steigender Anteil Vivapur 12; Vergleichende Darstellung der Fit-Parameter

Zusammensetzung Vormischung (m|m) Maisstärke 90 X % + Paracetamol 10 % + Vivapur 12 X %;

T_{20}, T_{50}, T_{80} – Zeit bis 20, 50 bzw. 80 % des Wirkstoffs freigesetzt sind [min]; ***k_F*** – Freisetzungskonstante exponentielle Anpassung [min^{-1}]; ***K*** – Freisetzungskonstante nach Korsmeyer Peppas [min^{-n}]; ***n*** – Freisetzungsexponent;

K – Freisetzungskonstante nach Higuchi [$min^{-0,5}$]; $R^2_{korr.}$ – korrigierter Korrelationskoeffizient

Maisstärke-Paracetamol-Pellets; verschiedene Saccharid Zusätze



Mathematisches Modell		
$\left[\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - e^{-k_F t}\right]$	$\left[\frac{M_t}{M_\infty} = K \times t^n\right]$	$\left[\frac{M_t}{M_\infty} = K \times \sqrt{t}\right]$

pH-Wert unabhängige Freisetzung

	T_{20} [min]	T_{50} [min]	T_{80} [min]	k_F [min^{-1}]	$R^2_{korr.}$	K [min^{-n}]	n	$R^2_{korr.}$	K [$min^{-0,5}$]	$R^2_{korr.}$
Ohne Zusatz	5	15	33	0,050	0,997	0,073	0,710	0,998	0,132	0,975
Agaven-Fructan	7	16	29	0,051	0,989	0,051	0,831	0,989	0,130	0,920
Pearlitol SD 200	5	15	32	0,051	0,996	0,069	0,731	0,997	0,132	0,972

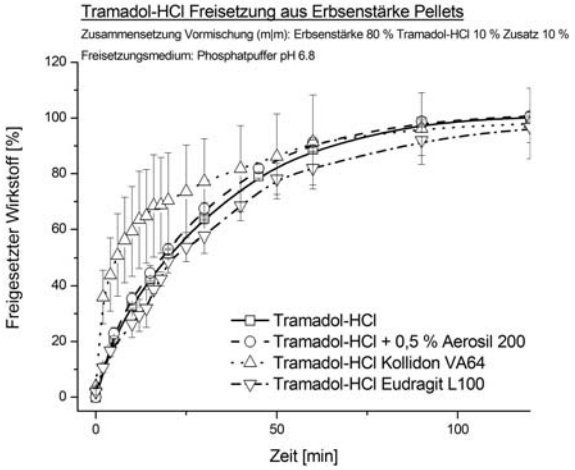
Tab. 6-7 Maisstärke-Paracetamol-Pellets mit verschiedenen Saccharid Zusätzen; Vergleichende Darstellung der Fit-Parameter

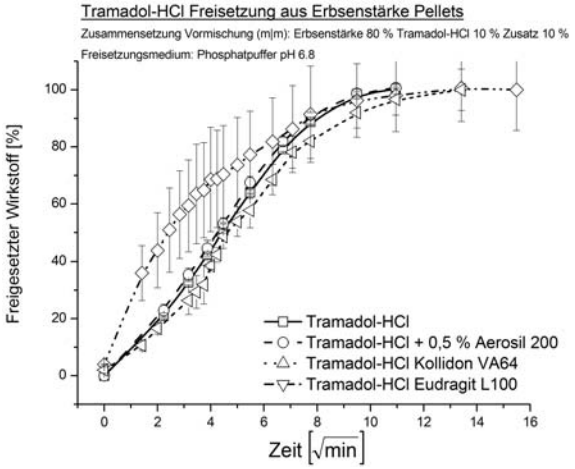
Zusammensetzung Vormischung (m|m) Maisstärke 86 % + Paracetamol 10 % + Saccharid 4 %;

T_{20}, ***T_{50}***, ***T_{80}*** – Zeit bis 20, 50 bzw. 80 % des Wirkstoffs freisgesetzt sind [min]; ***k_F*** – Freisetzungskonstante exponentielle Anpassung [min^{-1}]; ***K*** – Freisetzungskonstante nach Korsmeyer Peppas [min^{-n}]; ***n*** – Freisetzungsexponent;

K – Freisetzungskonstante nach Higuchi [$min^{-0,5}$]; $R^2_{korr.}$ – korrigierter Korrelationskoeffizient

Erbsenstärke-Tramadol-HCl-Pellets; verschiedene Zusätze





Mathematisches Modell

$\left[\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - e^{-k_F t}\right]$ $\left[\frac{M_t}{M_\infty} = K \times t^n\right]$ $\left[\frac{M_t}{M_\infty} = K \times \sqrt{t}\right]$

Freisetzungsmedium 0,1N HCl

Parameter	T_{20} [min]	T_{50} [min]	T_{80} [min]	k_F [min^{-1}]	$R^2_{korr.}$	K [min^{-n}]	n	$R^2_{korr.}$	K [$min^{-0,5}$]	$R^2_{korr.}$
Tramadol-HCl	5	22	49	0,034	0,995	0,080	0,596	1,000	0,109	0,988
Aerosil 200	4	18	43	0,040	0,992	0,103	0,545	0,999	0,119	0,997
Kollidon VA64	3	8	24	0,120	0,914	0,220	0,520	0,993	0,230	0,994
Eudragit L100	5	18	43	0,042	0,988	0,111	0,521	1,000	0,115	0,999

Freisetzungsmedium Phosphatpuffer pH 6,8

Parameter	T_{20} [min]	T_{50} [min]	T_{80} [min]	k_F [min^{-1}]	$R^2_{korr.}$	K [min^{-n}]	n	$R^2_{korr.}$	K [$min^{-0,5}$]	$R^2_{korr.}$
Tramadol-HCl	5	20	46	0,036	0,996	0,086	0,587	0,999	0,114	0,990
Aerosil 200	4	18	43	0,040	0,996	0,096	0,566	0,999	0,119	0,993
Kollidon VA64	3	8	45	0,079	0,826	0,285	0,322	0,992	0,198	0,944
Eudragit L100	7	25	73	0,030	0,994	0,068	0,604	0,982	0,087	0,976

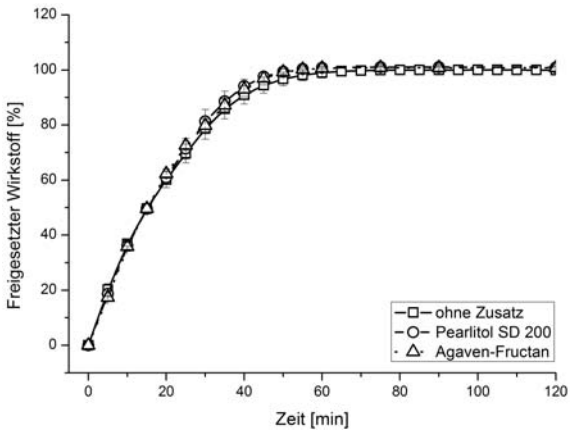
Tab. 6-8 Maisstärke-Wirkstoff-Pellets; Vergleichende Darstellung der Fit-Parameter

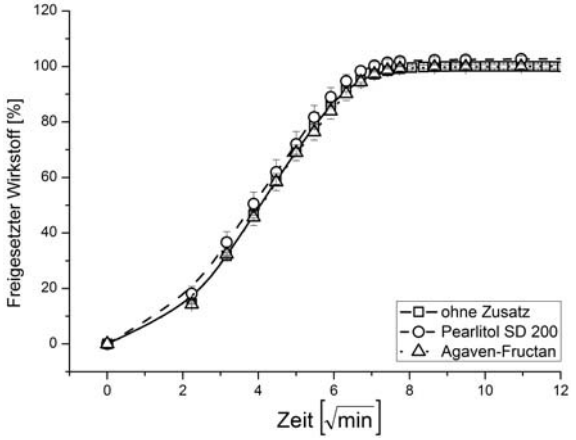
Zusammensetzung Vormischung (m|m): Maisstärke 90 % + Wirkstoff 10 %;

T_{20}, T_{50}, T_{80} – Zeit bis 20, 50 bzw. 80 % des Wirkstoffs freisgesetzt sind [min]; ***k_F*** – Freisetzungskonstante exponentielle Anpassung [min^{-1}]; ***K*** – Freisetzungskonstante nach Korsmeyer Peppas [min^{-n}]; ***n*** – Freisetzungsexponent;

K – Freisetzungskonstante nach Higuchi [$min^{-0,5}$]; $R^2_{korr.}$ – korrigierter Korrelationskoeffizient

Erbsenstärke-Paracetamol-Pellets; verschiedene Saccharid Zusätze





Mathematisches Modell		
$\left[\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - e^{-k_F t}\right]$	$\left[\frac{M_t}{M_\infty} = K \times t^n\right]$	$\left[\frac{M_t}{M_\infty} = K \times \sqrt{t}\right]$

pH-Wert unabhängige Freisetzung

	T_{20} [min]	T_{50} [min]	T_{80} [min]	k_F [min^{-1}]	$R^2_{korr.}$	K [min^{-n}]	n	$R^2_{korr.}$	K [$min^{-0,5}$]	$R^2_{korr.}$
Ohne Zusatz	5	16	31	0,051	0,990	0,045	0,845	0,995	0,129	0,923
Agaven-Fructan	5	16	31	0,054	0,981	0,062	0,763	0,997	0,137	0,949
Pearlitol SD 200	5	15	30	0,051	0,985	0,047	0,827	0,994	0,127	0,927

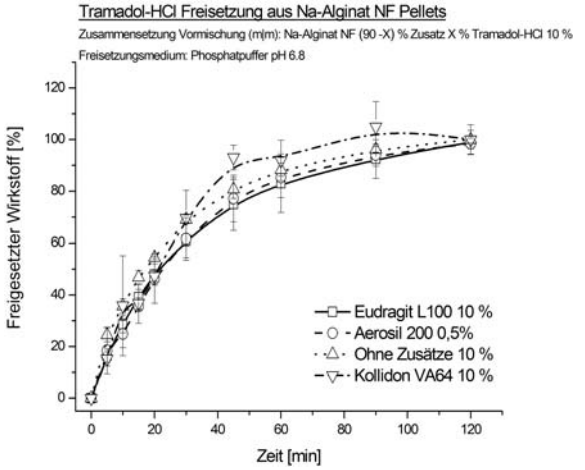
Tab. 6-9 Erbsenstärke-Paracetamol-Pellets mit verschiedenen Saccharid Zusätzen; Vergleichende Darstellung der Fit-Parameter

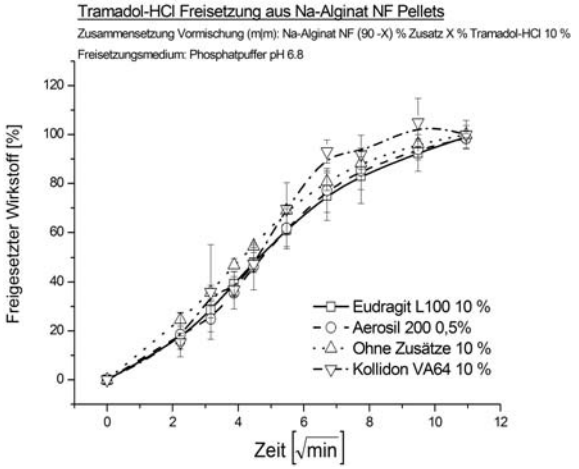
Zusammensetzung Vormischung (m|m) Erbsenstärke 86 % + Paracetamol 10 % + Saccharid 4 %;

T_{20}, T_{50}, T_{80} – Zeit bis 20, 50 bzw. 80 % des Wirkstoffs freigesetzt sind [min]; ***k_F*** – Freisetzungskonstante exponentielle Anpassung [min^{-1}]; ***K*** – Freisetzungskonstante nach Korsmeyer Peppas [min^{-n}]; ***n*** – Freisetzungsexponent;

K – Freisetzungskonstante nach Higuchi [$min^{-0,5}$]; $R^2_{korr.}$ – korrigierter Korrelationskoeffizient

Na-Alginat-NF-Tramadol-HCl-Pellets; verschiedene Zusätze





Mathematisches Modell		
$\left[\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - e^{-k_F t}\right]$	$\left[\frac{M_t}{M_\infty} = K \times t^n\right]$	$\left[\frac{M_t}{M_\infty} = K \times \sqrt{t}\right]$

Freisetzungsmedium 0,1N HCl

Parameter	T_{20} [min]	T_{50} [min]	T_{80} [min]	k_F [min^{-1}]	$R^2_{korr.}$	K [min^{-n}]	n	$R^2_{korr.}$	K [$min^{-0,5}$]	$R^2_{korr.}$
Eudragit L100	2	6	15	0,112	0,999	0,164	0,613	1,000	0,208	0,996
Aerosil 200 0,5%	2	5	11	0,142	0,999	0,184	0,619	1,000	0,236	0,996
Kollidon VA64	2	6	15	0,111	0,997	0,190	0,547	1,000	0,210	0,999
Ohne Zusatz	2	4	10	0,169	0,999	0,267	0,445	1,000	0,247	0,998

Freisetzungsmedium Phosphatpuffer pH 6,8

Parameter	T_{20} [min]	T_{50} [min]	T_{80} [min]	k_F [min^{-1}]	$R^2_{korr.}$	K [min^{-n}]	n	$R^2_{korr.}$	K [$min^{-0,5}$]	$R^2_{korr.}$
Eudragit L100	6	22	54	0,032	0,998	0,058	0,698	0,998	0,104	0,966
Aerosil 200 0,5%	6	22	50	0,032	0,997	0,048	0,748	0,994	0,100	0,949
Kollidon VA64	6	21	37	0,039	0,977	0,051	0,763	0,972	0,110	0,928
Ohne Zusatz	4	17	44	0,040	0,993	0,095	0,586	0,999	0,119	0,994

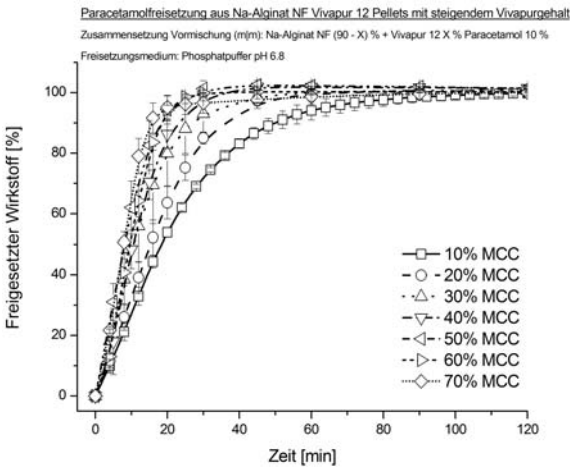
Tab. 6-10 Na-Alginat-NF-Tramadol-HCl-Pellets; Vergleichende Darstellung der Fit-Parameter

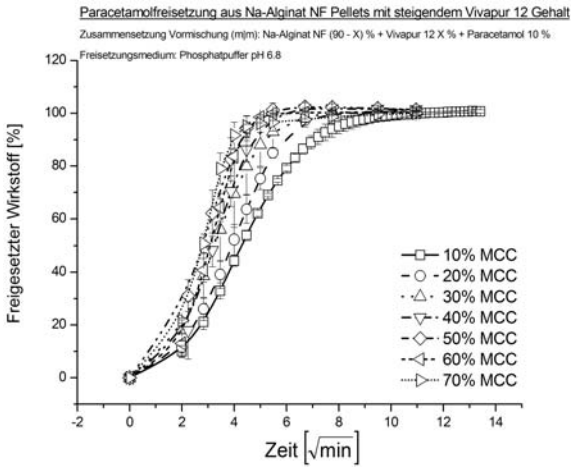
Zusammensetzung Vormischung (m|m): Na-Alginat-NF (90-X) % + Zusatz X % + Tramadol-HCl 10 %;

T_{20}, T_{50}, T_{80} – Zeit bis 20, 50 bzw. 80 % des Wirkstoffs freigesetzt sind [min]; ***k_F*** – Freisetzungskonstante exponentielle Anpassung [min^{-1}]; ***K*** – Freisetzungskonstante nach Korsmeyer Peppas [min^{-n}]; ***n*** – Freisetzungsexponent;

K – Freisetzungskonstante nach Higuchi [$min^{-0,5}$]; $R^2_{korr.}$ – korrigierter Korrelationskoeffizient

Na-Alginat-NF-Paracetamol-Pellets; steigender Anteil Vivapur 12





Mathematisches Modell		
$\left[\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - e^{-k_F t}\right]$	$\left[\frac{M_t}{M_\infty} = K \times t^n\right]$	$\left[\frac{M_t}{M_\infty} = K \times \sqrt{t}\right]$

Freisetzungsmedium 0,1N HCl

Parameter	T_{20} [min]	T_{50} [min]	T_{80} [min]	k_F [min^{-1}]	$R^2_{korr.}$	K [min^{-n}]	n	$R^2_{korr.}$	K [$min^{-0,5}$]	$R^2_{korr.}$
10 % Vivapur 12	3	8	16	0,097	0,996	0,111	0,720	0,997	0,189	0,969
20 % Vivapur 12	3	8	17	0,096	0,998	0,123	0,676	0,997	0,189	0,978
30 % Vivapur 12	2	6	13	0,125	1,000	0,204	0,528	0,994	0,218	0,995
40 % Vivapur 12	2	7	15	0,106	0,999	0,197	0,506	0,995	0,200	0,996
50 % Vivapur 12	2	6	13	0,125	0,999	0,232	0,469	0,989	0,214	0,991
60 % Vivapur 12	2	7	15	0,110	0,999	0,152	0,623	0,992	0,205	0,984
70 % Vivapur 12	3	10	29	0,062	0,993	0,122	0,598	0,998	0,155	0,992

Freisetzungsmedium Phosphatpuffer pH 6,8

Parameter	T_{20} [min]	T_{50} [min]	T_{80} [min]	k_F [min^{-1}]	$R^2_{korr.}$	K [min^{-n}]	n	$R^2_{korr.}$	K [$min^{-0,5}$]	$R^2_{korr.}$
10 % Vivapur 12	8	18	37	0,041	0,993	0,023	1,064	1,000	0,093	0,879
20 % Vivapur 12	6	15	27	0,050	0,978	0,029	1,043	0,999	0,110	0,884
30 % Vivapur 12	4	11	20	0,073	0,989	0,056	0,912	0,997	0,154	0,919
40 % Vivapur 12	5	10	18	0,078	0,969	0,048	0,976	0,986	0,170	0,891
50 % Vivapur 12	3	8	14	0,104	0,982	0,109	0,731	0,988	0,202	0,960
60 % Vivapur 12	5	10	15	0,091	0,952	0,036	1,148	0,990	0,175	0,843
70 % Vivapur 12	4	8	12	0,110	0,968	0,071	0,938	0,984	0,207	0,901

Tab. 6-11 Na-Alginat-NF-Paracetamol-Pellets; steigender Anteil Paracetamol; Vergleichende Darstellung der Fit-Parameter

Zusammensetzung Vormischung (m|m): Na-Alginat-NF (100-X) % + Paracetamol X %;

T_{20}, T_{50}, T_{80} – Zeit bis 20, 50 bzw. 80 % des Wirkstoffs freigesetzt sind [min]; ***k_F*** – Freisetzungskonstante exponentielle Anpassung [min^{-1}]; ***K*** – Freisetzungskonstante nach Korsmeyer Peppas [min^{-n}]; ***n*** – Freisetzungsexponent;

K – Freisetzungskonstante nach Higuchi [$min^{-0,5}$]; $R^2_{korr.}$ – korrigierter Korrelationskoeffizient

6.5 Software

ACD/Chemsketch	Chemische Strukturen Advanced Chemistry Development Inc., CA-Toronto
Adobe Photoshop CS4 Extended	Graphische Darstellungen Adobe Systems Inc., US-San Jose
CorelDraw Graphics Suite X4	Graphische Darstellungen Corel Corp., CA-Ottawa
Microsoft Word 2002	Textverarbeitung Microsoft Corp., US-Redmond
OriginPro 8.1G	Statistik, Graphische Darstellungen, Datenaufbereitung, Tabellenkalkulation Originlab Corp., US-Northhampton

7 Literaturverzeichnis

[1] U. V. Banakar, *"Pharmaceutical Dissolution Testing"*, Marcel Dekker, Inc., New York, 1992.

[2] A. Barat, H. J. Ruskin, M. Crane, *"Probabilistic methods for drug dissolution. Part 2. Modelling a soluble binary drug delivery system dissolving in vitro"*, Simulation Modelling Practice and Theory 14 (2006) 857-873.

[3] A. Barat, H. J. Ruskin, M. Crane, *"Probabilistic models for drug dissolution. Part 1. Review of Monte Carlo and stochastic cellular automata approaches"*, Simulation Modelling Practice and Theory 14 (2006) 843-856.

[4] W. Bender, H. H. Böger, *"A Short History of the Extruder in Ceramics"*, in: F. Händle (Hrsg.), Extrusion in Ceramics, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, Berlin, 2007, pp. 91-137.

[5] C. G. Biliaderis, *"Structural transitions and related physical properties of starches"*, in: J. N. BeMiller, R. L. Whistler (Hrsg.), Starch: chemistry and technology, Academic Press, New York, 2009, pp. 293-372.

[6] M. L. Booy, *"Geometry of Fully Wiped Twin-Screw Equipment"*, Polymer Engineering and Science 18 (1978) 973-984.

[7] L. Brannonpeppas, N. A. Peppas, *"Solute and Penetrant Diffusion in Swellable Polymers .9. the Mechanisms of Drug Release from Ph-Sensitive Swelling-Controlled Systems"*, Journal of Controlled Release 8 (1989) 267-274.

[8] C. S. Brazel, N. A. Peppas, *"Modeling of drug release from swellable polymers"*, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 49 (2000) 47-58.

[9] J. Breitenbach, *"Melt extrusion: from process to drug delivery technology"*, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 54 (2002) 107-117.

[10] T. Brümmer, "Charakterisierung molekularer Strukturparameter kochextrudierter Maisstärken und Ermittlung von Struktur-Eigenschaftsbeziehungen", Institut für Lebensmitteltechnologie II, TU Berlin, Berlin, 1999.

[11] V. Bühler, *"Kollidon"*, 9th revised edition, BASF SE Pharma Ingredients & Services, Ludwigshafen, 2008.

[12] W. Burchard, *"Polysaccharide, Eigenschaften und Nutzung, Eine Einführung"*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, Berlin; Heidelberg; New York; Tokyo, 1985.

[13] W. Cai, L. L. Diosady, *"Model for Gelatinization of Wheat-Starch in A Twin-Screw Extruder"*, Journal of Food Science 58 (1993) 872-&.

[14] W. Cai, L. L. Diosady, L. J. Rubin, *"Degradation of Wheat-Starch in A Twin-Screw Extruder"*, Journal of Food Engineering 26 (1995) 289-300.

[15] C. C. Case, *"Melt Pelletization"*, in: I. Ghebre-Sellassie, C. Martin (Hrsg.), Pharmaceutical Extrusion Technology, Marcel Dekker, Inc., 2003, pp. 171-181.

[16] P. Colonna, C. Mercier, *"Starch and starchy products"*, in: C. Mercier, P. Linko, J. M. Harper (Hrsg.), Extrusion cooking, American association of cereal chemists, US-Minnesota, 1989, pp. 247-320.

[17] P. Costa, J. Manuel, S. Lobo, *"Modeling and comparison of dissolution profiles"*, European Journal of Pharmaceutical Sciences 13 (2001) 123-133.

[18] J. M. G. Cowie, TOPOROWS.PM, COSTASCH.F, *"Studies on Amylose and Its Derivatives .7. Melting and Glass Transition Temperatures of Amylose Esters"*, Makromolekulare Chemie 121 (1969) 51-&.

[19] J. Crank, *"The mathematics of diffusion"*, 2nd Edition, Ofxord University Press, 1979.

[20] M. M. Crowley, F. Zhang, M. A. Repka, S. Thumma, S. B. Upadhye, S. K. Battu, J. W. McGinity, C. Martin, *"Pharmaceutical applications of hot-melt extrusion: Part I"*, Drug Development and Industrial Pharmacy 33 (2007) 909-926.

[21] G. W. R. Davidson III, N. A. Peppas, *"Solute and Penetrant Diffusion in Swellable Polymers: VI. The Deborah and swelling interface numbers as indicators of the order of biomolecular release"*, Journal of Controlled Release 3 (1986) 259-271.

[22] R. A. de Graaf, A. P. Karman, L. P. B. M. Janssen, *"Material properties and glass transition temperatures of different thermoplastic starches after extrusion processing"*, Starch-Starke 55 (2003) 80-86.

[23] S. J. Desai, A. P. Simonelli, W. I. Higuchi, *"Investigation of Factors Influencing Release of Solid Drug Dispersed in Inert Matrices"*, Journal of Pharmaceutical Sciences 54 (1965) 1459-1464.

[24] P. Di Martino, A. M. Guyot-Hermann, P. Conflant, M. Drache, J. C. Guyot, *"A new pure paracetamol for direct compression: The orthorhombic form"*, International Journal of Pharmaceutics 128 (1996) 1-8.

[25] W. Dietz, D. C. Bogue, *"Isothermic and Nonisothermic Stress Relaxation Following Steady Shear-Flow"*, Rheologica Acta 17 (1978) 595-605.

[26] G. W. Ehrenstein, *"Polymer-Werkstoffe"*, 2te völlig überarbeitete Auflage, Carl Hanser Verlag, München Wien, 1999.

[27] G. W. Ehrenstein, G. Riedel, P. Trawiel, *"Praxis der Thermischen Analyse von Kunststoffen"*, 2., völlig überarbeitete Auflage, Carl Hanser Verlag, München, 2003.

[28] H.-G. Elias, *"Makromoleküle"*, 6te vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage, Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim, 2001.

[29] E. Ernst Mutschler, G. Gerd Geisslinger, H. K. Kroemer, P. Ruth, M. Schäfer-Korting, *"Mutschler Arzneimittelwirkungen: Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie"*, 9te überarbeitete Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 2008.

[30] R. Eswaran, H. Janeschitz-Kriegl, J. Schijf, *"A slit viscometer for polymer melts"*, Rheologica Acta 3 (1963) 83-91.

[31] Europäisches Direktorat für die Qualität von Arzneimitteln, *"Europäisches Arzneibuch 6.0"*, 6.0, F-Strasbourg, 2008.

[32] European Medicines Agency, C. f. M. P. f. H. U., "Guideline on the investigation of bioequivalence", (2010)

[33] M. L. Fishman, D. R. Coffin, R. P. Konstance, C. I. Onwulata, *"Extrusion of pectin/starch blends plasticized with glycerol"*, Carbohydrate Polymers 41 (2000) 317-325.

[34] W. L. C. S. S. Fleischer, "*Tamper resitant dosage Forms*", Patent: 20090169626, EURO-CELTIQUE S.A., United States, 02.07.2009

[35] Food and Drug Administration, C. f. D. E. a. R., "Guidance for Industry; Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms", (1997)

[36] M. Fukuda, N. A. Peppas, J. W. McGinity, *"Properties of sustained release hot-melt extruded tablets containing chitosan and xanthan gum"*, International Journal of Pharmaceutics 310 (2006) 90-100.

[37] I. Ghebre-Sellassie, *"Pellets: A General Overview"*, in: I. Ghebre-Sellassie (Hrsg.), Pharmaceutical Pelletization Technology, Marcel Dekker, New York, 1989, pp. 1-14.

[38] W. Gleissle, *"Stresses in Polymer Melts at the Beginning of Flow Instabilities (Melt Fracture) in Cylindrical Capillaries"*, Rheologica Acta 21 (1982) 484-487.

[39] F. W. Goodhart, S. Jan, *"Dry Powder Layering"*, in: I. Ghebre-Sellassie (Hrsg.), Pharmaceutical Pelletization Technology, Marcel Dekker, New York, 1989, pp. 165-186.

[40] M. Gordon, J. S. Taylor, *"Ideal Copolymers and the 2Nd-Order Transitions of Synthetic Rubbers .1. Non-Crystalline Copolymers"*, Journal of Applied Chemistry 2 (1952) 493-500.

[41] D. Gramaglia, B. R. Conway, V. L. Kett, R. K. Malcolm, H. K. Batchelor, *"High speed DSC (hyper-DSC) as a tool to measure the solubility of a drug within a solid or semi-solid matrix"*, International Journal of Pharmaceutics 301 (2005) 1-5.

[42] H. Greif, A. Limper, G. Fattmann, S. Seibel, *"Technologie der Extrusion, Lern- und Arbeitsbuch für die Aus- und Weiterbildung"*, Carl Hanser Verlag München Wien, München, 2004.

[43] W. Grellmann, S. Seidler, *"Kunststoffprüfung"*, Carl Hanser Verlag, München Wien, 2005.

[44] B. C. Hancock, S. L. Shamblin, G. Zografi, *"Molecular Mobility of Amorphous Pharmaceutical Solids Below Their Glass-Transition Temperatures"*, Pharmaceutical Research 12 (1995) 799-806.

[45] R. Hänsel, O. Sticher, *"Pharmakognosie, Phythopharmazie"*, 7te Auflage, Springer Verlag GmbH, Berlin Heidelberg New York, 2004.

[46] D. Henrist, R. A. Lefebvre, J. P. Remon, *"Bioavailability of starch based hot stage extrusion formulations"*, International Journal of Pharmaceutics 187 (1999) 185-191.

[47] D. Henrist, L. Van Bortel, R. A. Lefebvre, J. P. Remon, *"In vitro and in vivo evaluation of starch-based hot stage extruded double matrix systems"*, Journal of Controlled Release 75 (2001) 391-400.

[48] D. C. Hicks, H. L. Freese, *"Extrusion and Spheronizing Equipment"*, in: I. Ghebre-Sellassie (Hrsg.), Pharmaceutical Pelletization Technology, Marcel Dekker, New York, 1989, pp. 71-100.

[49] T. Higuchi, *"Rate of Release of Medicaments from Ointment Bases Containing Drugs in Suspension"*, Journal of Pharmaceutical Sciences 50 (1961) 874-875.

[50] A. W. Hixson, J. H. Crowell, *"Dependence of Reaction Velocity upon surface and Agitation"*, Industrial & Engineering Chemistry 23 (1931) 923-931.

[51] E. D. Hogestatt, B. A. G. Jonsson, A. Ermund, D. A. Andersson, H. Bjork, J. P. Alexander, B. F. Cravatt, A. I. Basbaum, P. M. Zygmunt, *"Conversion of acetaminophen to the bioactive N-acylphenolamine AM404 via fatty acid amide hydrolase-dependent arachidonic acid conjugation in the nervous system"*, Journal of Biological Chemistry 280 (2005) 31405-31412.

[52] H. B. Hopfenberg, *"Controlled Release from Erodible Slabs, Cylinders, and Spheres"*, Abstracts of Papers of the American Chemical Society 1976) 62-62.

[53] D. M. Jones, *"Solution and Suspension Layering"*, in: I. Ghebre-Sellassie (Hrsg.), Pharmaceutical Pelletization Technology, Marcel Dekker, New York, 1989, pp. 145-164.

[54] W. Kaiser, *"Kunststoffchemie für Ingineure, Von der Synthese bis zur Anwendung"*, 2. Auflage, Carl Hanser Verlag, München, 2007.

[55] G. Kanig, *"Das freie Volumen und die Änderung des Ausdehnungskoeffizienten und der Molwärme bei der Glasübergangstemperatur von Hochpolymeren"*, Kolloid-Zeitschrift & Zeitschrift für Polymere 233 (1969) 829-845.

[56] K. Kapfer, *"Neue Entwicklungen und Auslegungskriterien gleichsinnig drehender Doppelschneckenextruder"*, in: V.-G. K. Verein Deutscher Ingineure (Hrsg.), Der Doppelschneckenextruder: Grundlagen- und Anwendungsgebiete, VDI-Verlag GmbH, Düsseldorf, 1998, pp. 503-522.

[57] D. S. Katayama, J. F. Carpenter, M. C. Manning, T. W. Randolph, P. Setlow, K. P. Menard, *"Characterization of amorphous solids with weak glass transitions using high ramp rate differential scanning calorimetry"*, Journal of Pharmaceutical Sciences 97 (2008) 1013-1024.

[58] B. J. Kellett, *"High-Temperature Extrusion Behavior of Fine-Grain Zro2"*, Journal of Materials Research 5 (1990) 2165-2171.

[59] T. Kipping, "Orale Zubereitungen auf Stärkebasis; Diplomarbeit", Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät, Pharmazeutische Technologie, Rheinische Friedrich Wilhelms Universität Bonn, 2009.

[60] J. Kirchhoff, *"Mischen und Dispergieren: Grundlagen"*, in: K. Kohlgrüber (Hrsg.), Der gleichläufige Doppelschneckenextruder; Grundlagen, Technologie, Anwendungen, Carl Hanser Verlag, München, 2007, pp. 169-190.

[61] J. Klier, N. A. Peppas, *"Solute and Penetrant Diffusion in Swellable Polymers .8. Influence of the Swelling Interface Number on Solute Concentration Profiles and Release"*, Journal of Controlled Release 7 (1988) 61-68.

[62] M. Knights, W. Thiele, *"Which twin-screw compounder is for you?"*, Plastics technology 01.04.1995 (1995) 75-77.

[63] T. König, *"Geometrie der Gleichläufer: Förder- und Knetelemente"*, in: K. Kohlgrüber (Hrsg.), Der gleichläufige Doppelschneckenextruder; Grundlagen, Technologie, Anwendungen, Carl Hanser Verlag, München, 2007, pp. 95-109.

[64] R. W. Korsmeyer, R. Gurny, E. Doelker, P. Buri, N. A. Peppas, *"Mechanisms of Solute Release from Porous Hydrophilic Polymers"*, International Journal of Pharmaceutics 15 (1983) 25-35.

[65] R. W. Korsmeyer, S. R. Lustig, N. A. Peppas, *"Solute and Penetrant Diffusion in Swellable Polymers .1. Mathematical-Modeling"*, Journal of Polymer Science Part B-Polymer Physics 24 (1986) 395-408.

[66] R. W. Korsmeyer, E. Vonmeerwall, N. A. Peppas, *"Solute and Penetrant Diffusion in Swellable Polymers .2. Verification of Theoretical-Models"*, Journal of Polymer Science Part B-Polymer Physics 24 (1986) 409-434.

[67] K. Kosmidis, P. Argyrakis, P. Macheras, *"A reappraisal of drug release laws using Monte Carlo simulations: The prevalence of the Weibull function"*, Pharmaceutical Research 20 (2003) 988-995.

[68] L. Köster, H. Perz, G. Tsiwikis, *"Praxis der Kautschukextrusion"*, Carl Hanser Verlag München, München, 2007.

[69] J. Krämer, H. Blume, *"Biopharmaceutical Aspects of Multiparticulates"*, in: J. Swarbrick (Hrsg.), Multiparticulate Oral Drug Delivery, Marcel Dekker, New York, 1994, pp. 307-332.

[70] H. Kranz, K. Jurgens, M. Pinier, J. Siepmann, *"Drug release from MCC- and carrageenan-based pellets: Experiment and theory"*, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 73 (2009) 302-309.

[71] L. S. Lai, J. L. Kokini, *"Physicochemical Changes and Rheological Properties of Starch During Extrusion"*, Biotechnology Progress 7 (1991) 251-266.

[72] H. Lapidus, N. G. Lordi, *"Some Factors Affecting Release of A Water-Soluble Drug from A Compressed Hydrophilic Matrix"*, Journal of Pharmaceutical Sciences 55 (1966) 840-843.

[73] H. Lapidus, N. G. Lordi, *"Drug Release from Compressed Hydrophilic Matrices"*, Journal of Pharmaceutical Sciences 57 (1968) 1292-1301.

[74] H. M. Laun, *"Orientation of macromolecules and elastic deformations in polymer melts. Influence of molecular structure on the reptation of molecules"*, Progress in colloid polymer science 75 (1987) 111-136.

[75] H. M. Laun, *"Rheology of Polymer Melts Having Different Molecular-Structures"*, Kautschuk Gummi Kunststoffe 40 (1987) 554-562.

[76] M. Lindenberg, S. Kopp, J. B. Dressman, *"Classification of orally administered drugs on the World Health Organization Model list of Essential Medicines according to the biopharmaceutics classification system"*, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 58 (2004) 265-278.

[77] P. Liu, L. Yu, H. S. Liu, L. Chen, L. Li, *"Glass transition temperature of starch studied by a high-speed DSC"*, Carbohydrate Polymers 77 (2009) 250-253.

[78] P. Liu, L. Yu, X. Y. Wang, D. Li, L. Chen, X. X. Li, *"Glass transition temperature of starches with different amylose/amylopectin ratios"*, Journal of Cereal Science 51 (2010) 388-391.

[79] M. G. Lopez, N. A. Mancilla-Margalli, G. Mendoza-Diaz, *"Molecular structures of fructans from Agave tequilana Weber var. azul"*, Journal of Agricultural and Food Chemistry 51 (2003) 7835-7840.

[80] K. Luker, *"Single-Screw Extrusion and Screw Design"*, in: I. Ghebre-Sellassie, C. Martin (Hrsg.), Pharmaceutical Extrusion Technology, Marcel Dekker, Inc., 2003, pp. 39-68.

[81] G. A. Martin, *"Übersicht über die Bauformen von Doppelschneckenextrudern"*, in: V.-G. K. Verein Deutscher Ingineure (Hrsg.), Der Doppelschneckenextruder: Grundlagen- und Anwendungsgebiete, VDI-Verlag GmbH, Düsseldorf, 1998, pp. 3-11.

[82] C. McGregor, E. Bines, *"The use of high-speed differential scanning calorimetry (Hyper-DSC (TM)) in the study of pharmaceutical polymorphs"*, International Journal of Pharmaceutics 350 (2008) 48-52.

[83] C. McGregor, M. H. Saunders, G. Buckton, R. D. Saklatvala, *"The use of high-speed differential scanning calorimetry (hyper-DSCTM) to study the thermal properties of carbamazepine polymorphs"*, Thermochimica Acta 417 (2004) 231-237.

[84] E. Mehuys, C. Vervaet, J. P. Remon, *"Hot-melt extruded ethylcellulose cylinders containing a HPMC-gelucire((R)) core for sustained drug delivery"*, Journal of Controlled Release 94 (2004) 273-280.

[85] H. E. H. Meijer, P. H. M. Elemans, *"The Modeling of Continuous Mixers .1. the Corotating Twin-Screw Extruder"*, Polymer Engineering and Science 28 (1988) 275-290.

[86] G. Menges, *"Werkstoffkunde Kunststoffe"*, 5., völlig überarbeitete Auflage, Hanser Verlag, München [u.a], 2002.

[87] F. Meuser, B. Vanlengerich, H. Reimers, *"Extrusion Cooking of Starches - Comparison of Experimental Results Derived from Laboratory Extruder and Full Scale Extruders by Means of System-Analysis"*, Stärke 36 (1984) 194-199.

[88] V. D. Miladinov, M. A. Hanna, *"Apparent viscosity of starch and xanthan gum extruded with crosslinking agents"*, Industrial Crops and Products 4 (1995) 261-271.

[89] V. D. Miladinov, M. A. Hanna, *"Apparent viscosity of co-extruded starch and xanthan gum"*, Industrial Crops and Products 5 (1996) 183-188.

[90] M. Mollan, *"Historical Overview"*, in: I. Ghebre-Sellassie, C. Martin (Hrsg.), Pharmaceutical Extrusion Technology, Marcel Dekker, Inc., 2003, pp. 1-18.

[91] J. Nierle, T. Zwiener, "*Pflastersystem zur Verabreichung von Antihistaminika*", Patent: EP 1557162A1, Europa, 27.05.2005

[92] P. D. Orford, R. Parker, S. G. Ring, A. C. Smith, *"Effect of Water As A Diluent on the Glass-Transition Behavior of Malto-Oligosaccharides, Amylose and Amylopectin"*, International Journal of Biological Macromolecules 11 (1989) 91-96.

[93] Originlab Corp., *"OrginPro 8.1G Handbuch"*, US-Northhampton, 2010.

[94] A. Ottani, S. Leone, M. Sandrini, A. Ferrari, A. Bertolini, *"The analgesic activity of paracetamol is prevented by the blockade of cannabinoid CB1 receptors"*, European Journal of Pharmacology 531 (2006) 280-281.

[95] V. Papadopoulou, K. Kosmidis, M. Vlachou, P. Macheras, *"On the use of the Weibull function for the discernment of drug release mechanisms"*, International Journal of Pharmaceutics 309 (2006) 44-50.

[96] J. Pawlowski, *"Veränderliche Stoffgrößen in der Ähnlichkeitstheorie"*, Saale, Frankfurt a. M., 1997.

[97] N. A. Peppas, *"Analysis of Fickian and Non-Fickian Drug Release from Polymers"*, Pharmaceutica Acta Helvetiae 60 (1985) 110-111.

[98] N. A. Peppas, N. M. Franson, *"The Swelling Interface Number As A Criterion for Prediction of Diffusional Solute Release Mechanisms in Swellable Polymers"*, Journal of Polymer Science Part B-Polymer Physics 21 (1983) 983-997.

[99] N. A. Peppas, J. J. Sahlin, *"A Simple Equation for the Description of Solute Release .3. Coupling of Diffusion and Relaxation"*, International Journal of Pharmaceutics 57 (1989) 169-172.

[100] S. Qi, P. Avalle, R. Saklatvala, D. Q. M. Craig, *"An investigation into the effects of thermal history on the crystallisation behaviour of amorphous paracetamol"*, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 69 (2008) 364-371.

[101] S. Qi, A. Gryczke, P. Belton, D. Q. M. Craig, *"Characterisation of solid dispersions of paracetamol and EUDRAGIT (R) E prepared by hot-melt extrusion using thermal, microthermal and spectroscopic analysis"*, International Journal of Pharmaceutics 354 (2008) 158-167.

[102] Quantachrome Corp., *"NOVA 3200 Gas sorption analyzer, Manual"*, Version 5.01, Quantachrome Corp., 1998.

[103] C. Rauwendaal, *"Different Types of Extruders"*, in: Polymer Extrusion, Carl Hanser Verlag, München, 2001, pp. 11-35.

[104] C. Rauwendaal, *"Extruder Hardware"*, in: Polymer Extrusion, Carl Hanser Verlag, München, 2001, pp. 36-64.

[105] C. Rauwendaal, *"Extruder Screw Design"*, in: Polymer Extrusion, Carl Hanser Verlag, München, 2001, pp. 425-538.

[106] C. Rauwendaal, *"Important Polymer Properties"*, in: Polymer Extrusion, Carl Hanser Verlag, München, 2001, pp. 155-209.

[107] C. Rauwendaal, *"Introduction"*, in: Polymer Extrusion, Carl Hanser Verlag, München, 2001, pp. 1-8.

[108] C. Rauwendaal, *"Twin Screw Extruders"*, in: Polymer Extrusion, Carl Hanser Verlag, München, 2001, pp. 576-633.

[109] C. Rauwendaal, *"The geometry of self-cleaning twin screw extruders"*, Advances in Polymer Technology 15 (1996) 127-133.

[110] F. Reckert, *"Biologically degradable plastics - a market with potential?"*, Kunststoffe-Plast Europe 92 (2002) 78-79.

[111] H. Reh, *"Current Classification of Ceramic Materials"*, in: F. Händle (Hrsg.), Extrusion in Ceramics, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, Berlin, 2007, pp. 39-62.

[112] H. Rein, "Extrudierte orale Arzneiformen auf Stärkebasis; Habilitationsschrift", Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät, Pharmazeutische Technologie, Rheinische Friedrich Wilhelms Universität Bonn, 2003.

[113] H. Rein, K. Steffens, "*Verfahren zur Herstellung einer wasserunlöslichen Retardmatrix*", Patent: EP1171101B1, Europe, 20.04.2000

[114] M. A. Repka, S. K. Battu, S. B. Upadhye, S. Thumma, M. M. Crowley, F. Zhang, C. Martin, J. W. McGinity, *"Pharmaceutical applications of hot-melt extrusion: Part II"*, Drug Development and Industrial Pharmacy 33 (2007) 1043-1057.

[115] M. A. Repka, K. Gutta, S. Prodduturi, M. Munjal, S. P. Stodghill, *"Characterization of cellulosic hot-melt extruded films containing lidocaine"*, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 59 (2005) 189-196.

[116] M. A. Repka, S. Majumdar, S. K. Battu, R. Srirangam, S. B. Upadhye, *"Applications of hot-melt extrusion for drug delivery"*, Expert Opinion on Drug Delivery 5 (2008) 1357-1376.

[117] P. L. Ritger, N. A. Peppas, *" A simple equation for description of solute release I. Fickian and non-fickian release from non-swellable devices in the form of slabs, spheres, cylinders or discs"*, Journal of Controlled Release 5 (1987) 23-36.

[118] P. L. Ritger, N. A. Peppas, *"A Simple equation for description of solute release II. Fickian and anomalous release from swellable devices"*, Journal of Controlled Release 5 (1987) 37-42.

[119] A. Rossi, A. Savioli, M. Bini, D. Capsoni, V. Massarotti, R. Bettini, A. Gazzaniga, M. E. Sangalli, F. Giordano, *"Solid-state characterization of paracetamol metastable polymorphs formed in binary mixtures with hydroxypropylmethylcellulose"*, Thermochimica Acta 406 (2003) 55-67.

[120] R. C. Rowe, P. J. Sheskey, S. C. Owen, *"Handbook of Pharmaceutical Excipients"*, 5th Edition, Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association, London; Washington, 2006.

[121] R. Rudolf, *"Compoundieren Gesamtübersicht"*, in: K. Kohlgrüber (Hrsg.), Der gleichläufige Doppelschneckenextruder; Grundlagen, Technologie, Anwendungen, Carl Hanser Verlag, München, 2007, pp. 59-93.

[122] M. F. Saettone, M. T. Torracca, A. Pagano, B. Giannaccini, L. Rodriguez, M. Cini, *"Controlled Release of Pilocarpine from Coated Polymeric Ophthalmic Inserts Prepared by Extrusion"*, International Journal of Pharmaceutics 86 (1992) 159-166.

[123] M. Saunders, K. Podluii, S. Shergill, G. Buckton, P. Royall, *"The potential of high speed DSC (Hyper-DSC) for the detection and quantification of small amounts of amorphous content in predominantly crystalline samples"*, International Journal of Pharmaceutics 274 (2004) 35-40.

[124] W. Schuler, *"Auslegung und Ausführung der Verfahrenszonen"*, in: V.-G. K. Verein Deutscher Ingineure (Hrsg.), Der Doppelschneckenextruder: Grundlagen- und Anwendungsgebiete, VDI-Verlag GmbH, Düsseldorf, 1998, pp. 71-169.

[125] W. Schuler, *"Auslegung von gegenläufigen Doppelschneckenextrudern"*, in: V.-G. K. Verein Deutscher Ingineure (Hrsg.), Der Doppelschneckenextruder: Grundlagen- und Anwendungsgebiete, VDI-Verlag GmbH, Düsseldorf, 1998, pp. 291-338.

[126] W. Schuler, *"Kinematische und geometrische Grundlagen sowie ausgeführte Schneckengeometrien und Fördercharakteristik"*, in: V.-G. K. Verein Deutscher Ingineure (Hrsg.), Der Doppelschneckenextruder: Grundlagen- und Anwendungsgebiete, VDI-Verlag GmbH, Düsseldorf, 1998, pp. 13-35.

[127] W. Schuler, *"Konstruktiver Aufbau"*, in: V.-G. K. Verein Deutscher Ingineure (Hrsg.), Der Doppelschneckenextruder: Grundlagen- und Anwendungsgebiete, VDI-Verlag GmbH, Düsseldorf, 1998, pp. 37-69.

[128] N. M. Sereno, S. E. Hill, J. R. Mitchell, *"Impact of the extrusion process on xanthan gum behaviour"*, Carbohydrate Research 342 (2007) 1333-1342.

[129] A. Shah, M. Gupta, *"Comparison of the flow in co-rotating and counter-rotating twin-screw extruders"*, in: ANTEC 2004 Plastics: Annual Technical Conference, Volume 1: Processing, Society of Plastics Engineers, Newton-US, 2004, pp. 443-447.

[130] P. H. Shipway, I. M. Hutchings, *"Fracture of Brittle Spheres Under Compression and Impact Loading .1. Elastic Stress Distributions"*, Philosophical Magazine A-Physics of Condensed Matter Structure Defects and Mechanical Properties 67 (1993) 1389-1404.

[131] J. Siepmann, N. A. Peppas, *"Modeling of drug release from delivery systems based on hydroxypropyl methylcellulose (HPMC)"*, Advanced Drug Delivery Reviews 48 (2001) 139-157.

[132] R. Simha, *"On A General Relation Involving Glass Temperature and Coefficients of Expansion of Polymers"*, Journal of Chemical Physics 37 (1962) 1003-1008.

[133] P. A. M. Steeneken, *"Rheological Properties of Aqueous Suspensions of Swollen Starch Granules"*, Carbohydrate Polymers 11 (1989) 23-42.

[134] R. Steiner, *"Extruder Design"*, in: I. Ghebre-Sellassie, C. Martin (Hrsg.), Pharmaceutical Extrusion Technology, Marcel Dekker, Inc., 2003, pp. 19-37.

[135] R. I. Tanner, *"A theory of die-swell revisited"*, Journal of Non-Newtonian Fluid Mechanics 129 (2005) 85-87.

[136] G. Tegge, *"Stärke und Stärkederivate"*, 3., vollständig überarbeitete Auflage, B. Behr's Verlag GmbH & Co. KG, Hamburg, 2004.

[137] Thermo Haake International D-Karlsruhe, "Thermo Scientific Haake Minilab II"

[138] I. Tho, S. A. Sande, P. Kleinebudde, *"Pectinic acid, a novel excipient for production of pellets by extrusion/spheronisation: preliminary studies"*, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 54 (2002) 95-99.

[139] V. B. Tolstoguzov, *"Thermoplastic Extrusion - the Mechanism of the Formation of Extrudate Structure and Properties"*, Journal of the American Oil Chemists Society 70 (1993) 417-424.

[140] N. R. Trivedi, M. G. Rajan, J. R. Johnson, A. J. Shukla, *"Pharmaceutical approaches to preparing pelletized dosage forms using the extrusion-spheronization process"*, Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems 24 (2007) 1-40.

[141] M. Ullrich, *"Historische Entwicklung der Gleichdrall-Doppelschnecken"*, in: K. Kohlgrüber (Hrsg.), Der gleichläufige Doppelschneckenextruder; Grundlagen, Technologie, Anwendungen, Carl Hanser Verlag, München, 2007, pp. 9-35.

[142] V.-G. K. Verein Deutscher Ingineure, *"Darstellung von Fließ- und Viskositätskurven und von Einlaufdruckverlusten"*, in: V.-G. K. Verein Deutscher Ingineure (Hrsg.), VDI Richtline 2546, Düsseldorf, 1977, pp.

[143] V.-G. K. Verein Deutscher Ingineure, *"Praktische Rheologie der Kunststoffe und Elastomere"*, 4., überarbeitete Auflage, VDI-Verlag GmbH, Düsseldorf, 1995.

[144] S. S. Wang, W. C. Chiang, B. Zhao, X. G. Zheng, I. H. Kim, *"Experimental-Analysis and Computer-Simulation of Starch-Water Interactions During Phase-Transition"*, Journal of Food Science 56 (1991) 121-124.

[145] T. F. Waters, *"Plastic Deformation of Metals"*, in: Fundamentals of manufacturing for engineers, UCL Press, London, 1996, pp. 43-83.

[146] G. Wauer, "Feste Lösungen aus amorpher Stärke", Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät, Pharmazeutische Technologie, Rheinische Friedrich Wilhelms Universität Bonn, 2010.

[147] K. Weissenberg, *"A Continuum Theory of Rheological Phenomena"*, Nature 159 (1947) 310-311.

[148] W. Wiedmann, M. Hölzel, *"Twin-screw Extruders in Ceramic Extrusion"*, in: F. Händle (Hrsg.), Extrusion in Ceramics, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, Berlin, 2007, pp. 265-287.

[149] www.apx-extrusion.de, "Gegenläufige Schneckenkonfiguration", http://www.apx-extrusion.de/media/Unbenannt.JPG, Zugriffsdatum: 20.2.2010

[150] www.grunenthal.de, "Tamper Resistance Formulation", http://www.grunenthal.de/grt-web/Grunenthal_GmbH_Deutschland/Forschung_und_Entwicklung/Praeklinische_Forschung_und_Entwicklung/Neue_Arzneimittelabgabesysteme/TRF/136701515.jsp, Zugriffsdatum: 28.10.2010

[151] www.leistritz.com, "Leistritz ZSE18 HP-PH-40D mit Micropelletizer LMP 18 PH", http://www.leistritz.com/extrusion/de/00_pdf/LMP_D.zip, Zugriffsdatum: 26.2.2011

[152] www.plastics-technology.com, "gleichläufige Schneckenkonfiguration", http://www.plastics-technology.com/contractor_images/flytech_engineering/twin screw extruder.jpg, Zugriffsdatum: 20.2.2010

[153] www.wikipedia.de, "Extrudergetriebe", http://de.wikipedia.org/wiki/Extrudergetriebe, Zugriffsdatum: 12.4.2010

[154] www.zenix.com.tw, "Extruderzubehör", http://www.zenix.com.tw/tech3-05.htm, Zugriffsdatum: 20.2.2010

[155] C. R. Young, J. J. Koleng, J. W. McGinity, *"Production of spherical pellets by a hot-melt extrusion and spheronization process"*, International Journal of Pharmaceutics 242 (2002) 87-92.

[156] C. R. Young, J. J. Koleng, J. W. McGinity, *"Properties of drug-containing spherical pellets produced by a hot-melt extrusion and spheronization process"*, Journal of Microencapsulation 20 (2003) 613-625.

[157] K. J. Zeleznak, R. C. Hoseney, *"The Glass-Transition in Starch"*, Cereal Chemistry 64 (1987) 121-124.

[158] B. H. Zimm, *"Apparatus and Methods for Measurement and Interpretation of the Angular Variation of Light Scattering - Preliminary Results on Polystyrene Solutions"*, Journal of Chemical Physics 16 (1948) 1099-1116.

[159] B. H. Zimm, *"The Scattering of Light and the Radial Distribution Function of High Polymer Solutions"*, Journal of Chemical Physics 16 (1948) 1093-1099.

[160] H. F. Zobel, *"Starch Crystal Transformations and Their Industrial Importance"*, Stärke 40 (1988) 1-7.

8 Verwendete Abkürzungen und Symbole

A	Achsabstand [mm]
A	Drosselkoeffizient
A	Parameter der allometrischen Anpassung der Diffusionsschichtdicke [µm/min^b]
A_2	Zweiter Virialkoeffizient in der Virialgleichung der Osmose [cm³/mol]
Abb.	Abbildung
A_{Frei}	Freie Querschnittsfläche eines Schneckenelements [mm²]
A_{GM}	Querschnittsfläche eines Gasmoleküls [m²]
A_{rechn}	Rechnerische Oberfläche eines Gramm perfekter Kugeln [cm²/g]
$A_{rel.}(t)$	Relative Veränderung der Pelletoberfläche zum Zeitpunkt t
A_{Sch}	Querschnittsfläche der Schnecke [mm²]
$A_{spez.}$	Spezifische Oberfläche (BET) [m²/g]
a_W	Parameter der Weibullfunktion
A_{Zyl}	Querschnittsfläche des Extruderzylinders [mm²]
b	Gangbreite eines Schneckenelements [mm]
b	Parameter der allometrischen Anpassung der Diffusionsschichtdicke
b_{ax}	Axiale Gangbreite eine Schneckenelements [mm]
BCS	Biopharmaceutical Classification System
BET	Brunnauer, Emmett Teller
b_W	Parameter der Weibullfunktion
c	Konzentration [g/ml]
C	BET Konstante
C	Konzentration [mol/m³]
C	Maximale Zunahme des Pelletradius durch Quellung $\left(r_{H(t\to\infty)}/r_0 - 1\right)$
°C	Grad Celsius
1/2 Δc_p	Hälfte der Änderung der spezifischen Wärmekapazität [Jg^{-1}K^{-1}]
CAS-Nr.:	Chemical abstracts services-Nummer
Ch.-Nr.:	Chargen Nummer
C_L	Lapiduskonstante [g/m²min^{0,5}]
C_L ($A_{rechn.}$)	Lapiduskonstante errechnet aus der rechnerischen Oberfläche eines perfekten Kugelkollektivs mit gleicher Dichte und Durchmesser wie die Pellets [gmin$^{-0,5}$m^2]
C_L ($A_{Spez.}$)	Lapiduskonstante errechnet aus der gemessenen Oberfläche [gmin$^{-0,5}$m^2]
cm	Zentimeter
C_s	Sättigungskonzentration des Wirkstoffs in der Diffusionsschicht um den Feststoff [mol/m³]
D	Durchmesser (außen) eines Schneckenelements [mm]
$\bar{D}_0$	Mittlerer Pelletdurchmesser zum Zeitpunkt 0 [Pixel]
D	Diffusionskoeffizient [m²/s]
D_a	Außendurchmesser der Schnecke [mm]

Da	Dalton	I	Gangzahl eines Schneckenelements
DF	Freiheitsgrade (Degree of Freedom)	I	Intercept bzw. Schnittpunkt der BET-Geraden [g]
D_G	Gehäusedurchmesser [mm]	I_0	Intensität des eingestrahlten Lichts [W/cm^2]
D_i	Innendurchmesser der Schnecke [mm]	I_i	Bei Beobachtungswinkel i registrierte Intensität des gestreuten Lichts [W/cm²]
DIN	Deutsche Industrie Norm	I_S	Streulichtintensität [W/cm^2]
DLDK	Dynamische Leistungs-Differenz Kalorimetrie	K	Kelvin
DMA	Dynamisch mechanische Analyse	k_1	systemspezifische Diffusionskonstante [min^{-n}];
DSC	Differential scanning calorimetry	k_2	systemspezifische Relaxationskonstante [min^{-2n}]
DVS	Dynamic vapour sorption	KB	Knetblock
e	Stegbreite eines Schneckenelements [mm]	k_F	Freisetzungsexponent [min^{-1}]
e	Euler'sche Zahl	$K_{F\ spez.}$	spezifische Freisetzungskonstante, errechnet aus k_H [g/m²min^{0,5}]
E_A	Adsorptionswärme der ersten Gasschicht [J/mol]	$KF_{SpezExp..}$	Spezifische Freisetzungskonstante, errechnet aus k_F [g/(m^{2}min)]
e_{ax}	Axiale Stegbreite eines Schneckenelements [mm]	Kg	Kilogramm
E_G	Getriebeeffizienz	k_{GT}	Gordon-Taylor Konstante
E_K	Kondensationswärme [J/mol]	k_H	Freisetzungskonstante nach Higuchi [min$^{-0,5}$]
EMA	European medicines agency	k_{HC}	Freisetzungskonstante nach Hixson Crowell [min^{-1}]
EuAB	Europäisches Arzneibuch	k_{Hopf}	Freisetzungskonstante nach Hopfenberg [m²mol^{-1}min^{-1}]
F	Volumetrischer Füllgrad	K_K	Kapillarkonstante [1/mm³]
F	Umrechnungsfaktor [Pixel/µm]	k_{KP}	Freisetzungskonstante nach Korsmeyer-Peppas [min^{-n}]
F:	Diffusionsfraktion	K_o	optische Konstante des untersuchten Systems [(ml²mol)/(g²cm^4)]
f_2	f_2-Wert / Ähnlichkeitsfaktor [32]		
F_B	Bruchfestigkeit [N]		
GFA	Selbstreinigendes Förderelement		
GFF	Schubkanten-Förderelement		
GFM	Mischelement		
Gl.	Gleichung		
H	Gangtiefe des Schneckenelements		
H	Höhe [mm]		
HCl	Hydrochlorid		
HCO_3^-	Hydrogencarbonat		
HRLD	High resolution laser diffraction		

k_Q	Quellungsexponent
L	Länge eines Schneckenelements [mm]
L	Länge der Kapillare [mm]
L/D	Länge/Durchmesser Verhältnis
LMP	Leistritz Micropelletizer
M	Meter
M	Konsistenz [Pas^n]
M	Masse [g]
M_∞	Kumulativ freigesetzte Wirkstoffmenge zum Zeitpunkt t $\rightarrow \infty$ [mg]
m|m	Masse pro Masse
MALLS	Multi angle laser light scattering
Md	Motordrehmoment [Nm]
MF	Schmelzbruch (Melt fracture)
Mg	Magnesium
M_{GM}	Molare Masse des Gases [g/mol]
Min	Minute
ML_{Max}	Maximale Motorleistung
mm	Millimeter
M_t	Kumulativ freigesetzte Menge Wirkstoff zum Zeitpunkt t [mg]
M_t/M_∞	Kumulative Wirkstofffreisetzung
M_W	Mittlere Molmasse [g/mol]
N	Drehzahl der Schnecke [s^{-1}]
N	Newton
N	Freisetzungsexponent nach Peppas
N	Anzahl Moleküle [mol]
n.b.	nicht bestimmbar
n_0	Brechungsindex des reinen Lösungsmittels
N_1	Erste Normalspannungsdifferenz [Pa]
N_a	Avogadro-Zahl [mol^{-1}]
Na	Natrium
n_D	Diffusionsexponent
n_{Geo}	geometrischer Faktor
n_o	Fließfähigkeitsexponent nach Ostwald-de-Waele
P	Porosität [%]
P(θ)	Streufaktor
Pa	Druck
PR	Prolonged release
PVC	Polyvinylchlorid
Q_{25}	25 % Percentil
Q_3	Mittlere relative kumulative Häufigkeit bezogen auf das Partikelvolumen
Q_{75}	75 % Percentil
R	Radius der Kapillare [mm]
R	Allgemeine Gaskonstante [$JK^{-1}mol^{-1}$]
r	Pearson-R
R	Relaxationsfraktion
R(θ)	Rayleigh Verhältnis in Abhängigkeit vom Beobachtungswinkel [cm^{-1}]
R/2	Halber Range
r_0	Radius des Pellets zum Zeitpunkt 0 [µm]
r^2	Abstand des Detektors vom Streuzentrum [cm]
R^2	Bestimmtheitsmaß der Anpassung
RD	Relative Dichte (ρ_{Hg}/ρ_{He})
RF	Restfeuchte [%]
rH	Relative Feuchte [%]
$r_{H(t)}$	Radius der Hülle zum Zeitpunkt t [µm]
$r_{H(t)}$	Radius des Pellets zum Zeitpunkt t [µm]
$r_{H(t)}$	Radius der Gelhülle zum Zeitpunkt t [µm]

$r_{H(t)\to\infty}$	Radius des Pellets zum Zeitpunkt $t\to\infty$ [µm]
$r_{K(t)}$	Radius des Pellets zum Zeitpunkt t [µm]
$r_{K(t)}$	Radius des glasigen Kerns zum Zeitpunkt t [µm]
s	Sekunde
s	Steigung der BET-Geraden [g]
SD	Standard deviation
SME	Spezifisch mechanische Energie [kWh/kg]
S_t	Belegte Oberfläche [m²]
SZ	Schnittzahl [1/min]
T	Gangsteigung eines Schneckenelements [mm]
t	Zeit [min]
T	Temperatur [K]
T_1	Parameter der Weibullfunktion
T_{20}; T_{50}; T_{80}	Charakteristische Zeiten nach denen 20, 50 bzw 80 % des Wirkstoffs freigesetzt sind [min]
Tab.	Tabelle
T_g	Glasübergangstemperatur [°C]
$T_{g\ 100}$	Glasübergangstemperatur bei Heizrate 100 K/min [°C]
$T_{g\ 200}$	Glasübergangstemperatur bei Heizrate 200 K/min [°C]
$T_{g\ 50}$	Glasübergangstemperatur bei Heizrate 50 K/min [°C]
$T_{g\ Ex.}$	Extrapolierte Glasübergangstemperatur [°C];
TGA	Thermogravimetrische Analyse
$\dot{V}_{theor.}$	theoretischer Volumenstrom [mm³/s]
TRF	Tamper resistance formulation
TS	Tensile Strength [MPa]
$T_{Sch.P.}$ HS1	Schmelzpunkt im ersten DLDK Heizschritt [°C]
$T_{Sch.P.}$ HS2	Schmelzpunkt im zweiten DLDK Heizschritt [°C]
$T_{Zersetzung}$	Zersetzungstemperatur bestimmt mittels TGA [°C]
UPM_{Max}	Maximale Drehzahl der Schnecke [min^{-1}]
UPM_{Ver}	Verwendete Drehzahl der Schnecke [min^{-1}]
v	Umfangsgeschwindigkeit [mm/s]
V	Probenvolumen [cm³]
v_{Ex}	Extrusionsgeschwindigkeit [mm/min]
V_F	Geschwindigkeit der Wasserfront im Pellet [µm/min]
V_{Frei}	Freies Volumen eines Schneckenelements [mm³]
v_H	Quellungsgeschwindigkeit [µm/min]
W	Watt
W:	Gewicht des Gases, das bei dem relativen Druck P/P_0 an der Probenoberfläche adsorbierte [g]
W_0	Initialer Wirkstoffanteil;
$\dot{V}_{wahr}$	wahrer Volumenstrom [mm³/s]
w_i	Gewichtsfraktion der Komponente i in der Mischung
W_m	Gewicht des Adsorbats, dass einen Monolayer auf der Oberfläche bildet [g]
W_t	In der Arzneiform verbleibender Wirkstoffanteil zum Zeitpunkt t
W_{Zw}	Zwickelwiderstand
x	Diffusionstrecke [m]
X	Unabhängige Variable

X_{10}	10 % Percentil einer Partikelgrößenverteilung [µm]
X_{50}	Median einer Partikelgrößenverteilung [µm]
X_{90}	90 % Percentil einer Partikelgrößenverteilung [µm]
ZSE	Zweischneckenextruder
ZSK	Zweischneckenkneter
α	Kamm- bzw. Grundwinkel eines Schneckenelements[°]
α	Korrekturfaktor für Stickstoff bei niedrigen Temperaturen ($1{,}136^{-8}$ Pa^{-1})
γ	Oberflächenspannung [N/m]
Δp	Druckdifferenz [Pa]
Δα	Änderung des Wärmeausdehnungskoeffizienten vor und nach dem Glasübergangsbereich [K^{-1}]
η	Viskosität [Pas]
η_γ	Scherviskosität [Pas]
η_∞	Grenzviskosität bei unendlich großer Scherrate [Pas]
η_0	Grenzviskosität bei unendlicher kleiner Scherrate [Pas]
$\eta_{scheinbar}$	scheinbare Viskosität [Pas]
η_{wahr}	wahre Viskosität [Pas]
η_ε	Dehnviskosität [Pas]
θ	Benetzungswinkel [°]
θ_i	Beobachtungswinkel bei Beobachtungsposition i [°]
λ_0	Wellenlänge des eingestrahlten Laserlichts [cm]
σ	Normalspannung [Pa]
σ	Standardabweichung
σ^2	Varianz
σ	Tensile Strength [MPa]
τ	Schubspannung [Pa]
τ	Schubspannung [Pa]
φ	Gangsteigungswinkel eines Schneckenelements [°]
ψ	Flankenwinkel eines Schneckenelements [°]
Λ	Förderkennzahl
$\dot{\gamma}$	Schergefälle [s^{-1}]
$\dot{V}$	Volumenstrom [mm^3/s]
$\dot{V}_{SF}$	Schmelzförderkapazität eines Schneckenelements [mm^3/s]
$\dot{V}_P$	Druckströmung [mm^3/s]
$\dot{V}_F$	Theoretisch mögliche Förderkapazität eines Schneckenelements [mm^3/s]
$\bar{t}$	Mittlere Verweilzeit [min]
$\overline{SME}$	Mittlere spezifisch mechanische Energie [kWh/kg]
$\dot{V}_K$	Volumenstrom über den Kamm des Schneckenelements [mm^3/s]
ε	Dehnung
$\dot{\varepsilon}$	Dehngeschwindigkeit [s^{-1}]
γ	Scherung
Ψ_1	Erster Normalspannungskoeffizient [Pas^2]
$\dot{\gamma}_{Korr}$	Nach Weissenberg und Rabinowitsch korrigierte Wandschergeschwindigkeit [s^{-1}]
$\dot{\gamma}_{Sch}$	Scheinbare Wandschergeschwindigkeit in einer Kapillare [s^{-1}]
R^2_{korr}	Korrigiertes Bestimmtheitsmaß
φ	Förderwirkungsgrad
Φ	Rückstömanteil über den Schneckenkamm

ρ	Wahre Dichte [g/cm³]
λ	Relaxationszeit [s]
θ	Parameter der nichtlinearen Anpassung
ε	Residuen der Anpassung
$\partial(M_t/M_\infty)/\partial t$	Freisetzungsgeschwindigkeit [min^{-1}]
$\delta(t)$	Diffusionsschichtdicke zum Zeitpunkt t [µm]
χ^2	Chi-Quadrat
ρ_{He}	Heliumpyknometrische Dichte [g/cm³]
ρ_{Hg}	Quecksilberporosimetrische Dichte [g/cm³]
Φ_i	Volumenfraktion der Komponente i
$\partial M/\partial t$	Diffusionsgeschwindigkeit [mol/s]
$\partial m/\partial t$	Relative Massenänderung [mg/min]
$\partial n/\partial c$	Brechungsindexinkrement [ml/g]
$\delta_{Sp.}$	Spaltbreite zwischen Schnecke und Zylinder [mm]
$\delta_{Zw.}$	Spaltbreite im Zwickelbereich [mm]
°	Winkel