

**Komprimierungsverhalten von
Produkten aus dem
Concentrated Powder Form Verfahren (CPF)**

Den Naturwissenschaftlichen Fakultäten
Der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg
zur
Erlangung des Doktorgrades

vorgelegt von
Henning Friedrich Ludolf Wegner
aus Berlin

Als Dissertation genehmigt von den Naturwissenschaftlichen Fakultäten
Erlangen-Nürnberg

Tag der mündlichen Prüfung: 19.06.2006

Vorsitzender der
Promotionskommission: Prof. Dr. D.-P. Häder

Erstberichterstatter: Prof. Dr. G. Lee

Zweitberichterstatter: Prof. Dr. J. B. Mielck

Monographs in Pharmaceutics

Band 6

Henning Friedrich Ludolf Wegner

**Komprimierungsverhalten von Produkten aus
dem Concentrated Powder Form Verfahren**

D 29 (Diss. Universität Erlangen-Nürnberg)

Shaker Verlag
Aachen 2006

Bibliografische Information der Deutschen Bibliothek

Die Deutsche Bibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.ddb.de> abrufbar.

Zugl.: Erlangen-Nürnberg, Univ., Diss., 2006

Copyright Shaker Verlag 2006

Alle Rechte, auch das des auszugsweisen Nachdruckes, der auszugsweisen oder vollständigen Wiedergabe, der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen und der Übersetzung, vorbehalten.

Printed in Germany.

ISBN-10: 3-8322-5335-1

ISBN-13: 978-3-8322-5335-6

ISSN 1861-0382

Shaker Verlag GmbH • Postfach 101818 • 52018 Aachen

Telefon: 02407 / 95 96 - 0 • Telefax: 02407 / 95 96 - 9

Internet: www.shaker.de • E-Mail: info@shaker.de

Danksagung

Die vorliegende Arbeit wurde von Mai 2003 bis April 2006 unter Leitung von Prof. Dr. G. Lee am Lehrstuhl für Pharmazeutische Technologie der Universität Erlangen-Nürnberg in Kooperation mit der Raps GmbH & Co KG in Kulmbach angefertigt.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Geoffrey Lee für die wissenschaftliche Betreuung dieser Arbeit, die motivierende Unterstützung, das große Vertrauen, dass er mir während der gesamten Zeit entgegenbrachte und die Möglichkeit zur freien Entfaltung in dem von ihm gestellten Thema.

An dieser Stelle danke ich Herrn Prof. Dr. Jobst B. Mielck ebenfalls sehr herzlich für die kurzfristige Übernahme des Zweitgutachtens.

Den Herren Prof. Dr. Wolfgang Kreis und PD Dr. Andreas Pahl danke ich herzlich für die Übernahme des Amtes als Vorsitzender bzw. Prüfer des Nebenfaches der mündlichen Prüfung.

Mein spezieller Dank gilt der Firma Raps GmbH & Co KG und der Adalbert-Raps-Stiftung in Kulmbach, die diese Arbeit materiell und finanziell unterstützten. Insbesondere Frau Dr. Sabine Grüner, Herrn Dr. Weinreich und Malte Päs gilt mein besonderer Dank für die freundliche, sehr konstruktive und unkomplizierte Zusammenarbeit. Die schnelle Erfüllung all meiner Wünsche und Nachfragen ersparte mir unnötige Wartezeiten bei der Durchführung der praktischen Versuche.

Besonders möchte ich auch Herrn Dr. Henning Gieseler danken, der das Projekt initiierte und vorantrieb. Er erleichterte mir damit den Start und stand als Ansprechpartner für Fragen und Diskussionen immer bereit.

Herrn Dr. Gerhard Simon und Herrn Dr. Stefan Seyferth danke ich herzlich für die prompte Unterstützung bei organisatorischen und elektronischen Problemen.

Ein ganz großes Dankeschön geht an Winfried Bauer und Josef Hubert, ohne deren handwerkliches Geschick diverse Reparaturen und Installationen nicht möglich gewesen wären, an Luise Schedl für die Sammlungen an rasterelektronenmikroskopischen Bildern der Pulver, an Petra Neubarth und Waltraut Klenk für alle administrativen Tätigkeiten und an Petra speziell für die Mithilfe beim Erstellen von Praktikumsplänen und der Klausuren, an Christiane Blaha für die Bestellungen großer Mengen an Tablettierhilfsstoffen und an Prof. Dr. Eberhardt Nürnberg für interessante Einblicke in die Erlanger Pharmazie vor unserer Zeit.

Für die besondere Zeit möchte ich mich bei Dr. Alexander Maurer, Andreas Ziegler, Jürgen Bögelein, Heiko Schiffter, Peter Lassner, Dr. Stefan Seyferth, Dr. Christian Rochelle, Dr. Michael Maury und Dr. Christian Führling sehr bedanken. Ich möchte die Zeit mit Euch nicht missen. Die Praktikumszeiten, die psychologischen Thesen und die Diskussionen, genauso wie die Kinoabende und die gemeinsam organisierten Abende, ebenso die zahlreichen Fußball- und Kickerspiele werden mir in Erinnerung bleiben. Ich hoffe, wir werden uns oft wieder sehen und unsere Freundschaften werden fürs Leben sein. Jeder von Euch ist bei uns immer herzlich willkommen.

Danke auch an meine weiteren Kolleginnen und Kollegen, Joanna Sawiec, Eva Meister, Silja von Graberg, Eva Schmidt, Anke Czerwinski, Dr. Doris Köpper, Harald Pudritz und Dr. Marc Fitzner für die gemeinsamen Stunden im Praktikum und manche nette Unterhaltung.

Zu guter letzt gilt mein größter Dank aber meiner Familie. Für Ihre Unterstützung, ihre Motivation und das in mich gesetzte Vertrauen bin ich sehr dankbar. Meiner Freundin Anja danke ich dabei ganz besonders für ihr Verständnis, ihre Hilfe bei der Korrektur und für die vielen Aufmunterungen trotz Ihrer Schwangerschaft bzw. trotz all der Arbeit mit Paula, unserer Tochter. Ganz besonders möchte ich mich auch bei Paula Johanna bedanken, die mich trotz Ihres jungen Alters (2Wochen) nicht am Schlafen hinderte.

INHALTSVERZEICHNIS

1. Einleitung	1
1.1. Vorwort.....	1
1.2. Problemstellung	2
2. Partikelherstellung mittels Lösungsverfahren	4
2.1. Überkritische Fluide	4
2.1.1. Physikalische Eigenschaften überkritischer Fluide	4
2.1.2. Einsatz überkritischer Fluide	6
2.1.2.1.Extraktion.....	6
2.1.2.2.RESS-Verfahren bei löslichen Substanzen	8
2.1.2.3.GAS/PCA-Verfahren bei unlöslichen Verfahren.....	9
2.1.2.4.PGSS-Verfahren bei löslichen Substanzen	11
2.2. Granulation	12
2.2.1. Sprühtrocknung.....	12
2.2.2. Feuchtgranulation	13
3. Concentrated Powder Form: CPF-Technology	16
3.1. Allgemeines	16
3.2. Verfahrensprinzip	16
3.3. Vergleich Verfahren zur Herstellung von Partikeln	13
4. Theoretische Grundlagen	25
4.1. Partikel	25
4.1.1. Partikelgröße und Partikelform.....	25
4.1.2. Oberfläche und Porosität.....	26
4.1.3. Schüttdichte, Stampfdichte, wahre Dichte.....	28
4.1.4. Fließfähigkeit	30
4.2. Flüssigkeiten	31
4.2.1. Eigenschaften von Flüssigkeiten.....	31
4.2.1.1.Viskosität	31

4.2.1.2. Oberflächenspannung	32
4.2.1.3. Benetzbarkeit	33
4.3. Bindungsmechanismen	34
4.3.1. Bindungsmechanismen im porösen Partikelkorn	34
4.3.2. Bindungsmechanismen in Agglomeraten	36
4.3.2.1. Partikelhaftung mit stofflicher Bindung	37
4.3.2.1.1. Festkörperbrücken	37
4.3.2.1.2. Nicht frei bewegliche Flüssigkeitsbrücken	37
4.3.2.1.3. Frei bewegliche Flüssigkeitsbrücken	38
4.3.2.2. Partikelhaftung ohne stoffliche Bindung	40
4.3.2.2.1. Anziehungskräfte	40
4.3.2.2.2. Formschlüssige Bindung	41
4.3.3. Bindungsmechanismen bei der Komprimierung	41
4.3.3.1. Elastisches Verhalten	43
4.3.3.2. Plastisches Fließen	44
4.3.3.3. Viskoelastisches Verhalten	45
5. Material und Methoden	46
5.1. Beladungssubstanzen	46
5.1.1. Rapsöl	46
5.1.2. Rosmarinextrakt	46
5.2. Röntgendiffraktometer	47
5.3. Karl-Fischer-Titration	48
5.4. Partikelgrößenverteilung	48
5.5. Texture Analyzer	49
5.6. Absorption	50
5.7. Screening	51
5.7.1. Wirkstoffgehalt	51
5.7.2. Schüttdichte/Stampfdichte	51
5.7.3. Böschungswinkel	52
5.7.4. Raster-Elektronen-Mikroskopie	52
5.7.5. Beurteilung der Tablettierbarkeit	53

5.7.6. Bruchfestigkeit.....	53
5.7.7. Zerfall.....	53
5.7.8. Qualitative Einstufung	54
6. Ergebnisse und Diskussion.....	55
6.1. Röntgendiffraktometer.....	55
6.2. Karl-Fischer-Titration.....	58
6.3. Absorption.....	59
6.4. Texture Analyzer	60
6.5. Partikelgrößenverteilung.....	64
6.6. Schüttdichte.....	67
6.7. Hilfsstoffe	70
6.6.1 Lactosen	70
6.6.1.1 Pharmatose DCL11	70
6.6.1.2 Pharmatose DCL15.....	73
6.6.1.3 Pharmatose DCL21	76
6.6.2 Zuckeralkohole	79
6.6.2.1 Finlac.....	79
6.6.2.2 Pearlitol.....	82
6.6.2.3 Xylitab.....	85
6.6.3 Mikrokristalline Cellulose	88
6.6.3.1 Avicel PH 101.....	88
6.6.3.2 Avicel PH 102.....	91
6.6.3.3 Vivapur 101	94
6.6.3.4 Vivapur 105	97
6.6.4 Compound-Hilfsstoffe	99
6.6.4.1 Pharmatose DCL40.....	99
6.6.4.2 StarLac	102
6.6.4.3 Cellactose 80.....	105
6.6.4.4 Microcelac 100.....	108
6.6.4.5 Ludipress.....	111
6.6.5 Fällungskieselsäuren.....	114

6.6.5.1 Sipernat 50S	114
6.6.5.2 Sipernat 22	117
6.6.5.3 Sipernat 2200	120
6.6.6 Anorganische Verbindungen	123
6.6.6.1 Emcompress	123
6.6.6.2 Dicafos	126
6.6.6.3 Tricafos	129
6.6.6.4 Hombitan Anatas	132
6.6.7 Stärken	135
6.6.7.1 Starch 1500	135
6.6.7.2 Aero-Myl 33	138
6.6.7.3 Aero-Myl 115	140
6.6.7.4 C*Stabitex	143
6.6.8 Maltodextrine	145
6.6.8.1 N-Zorbit M	145
6.6.8.2 C*Pur 7362	148
6.6.8.3 C*Dry MD 01958	150
6.6.8.4 C*de Light MD 01970	152
6.6.9 Cellulose / -derivate	154
6.6.9.1 Methocel E15	154
6.6.9.2 Vitacel WF 101	157
6.6.9.3 Orangenfaser	159
6.6.9.4 Tomatenfaser	161
6.6.9.5 Fibregum	163
6.6.9.6 Chitosan	165
6.6.10 Proteine	168
6.6.9.7 Vitaprot LP60	168
7. Zusammenfassung	170
8. Conclusion	173
9. Literaturverzeichnis	176
10. Abkürzungsverzeichnis	192
Lebenslauf	194