

# Isomalt als neuer Träger schmelzextrudierter Produkte



Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der mathematisch –  
naturwissenschaftlichen Fakultät der Christian - Albrechts - Universität zu Kiel

vorgelegt von

**Katharina Paulsen**

Kiel 2013



Erster Gutachter: Prof. Dr. Hartwig Steckel

Zweiter Gutachter: Prof. Dr. Thomas Rades

Tag der mündlichen Prüfung: 22.08.2013

Zum Druck genehmigt: 22.08.2013

gez. Prof. Dr. Wolfgang J. Duschl

Teile dieser Arbeit sind bereits veröffentlicht in:

K. Paulsen und H. Steckel: Hot melt extrusion of Isomalt as hydrophilic carrier for poorly soluble substances; DPhG annual meeting, Braunschweig (2010)

K. Paulsen und H. Steckel: Influences of additives on the glass transition temperature of melt extruded Isomalt; 6<sup>th</sup> Polish-German symposium, Düsseldorf (2011)

K. Paulsen und H. Steckel: Influence of extrusion temperature on glass transition temperature of amorphous Isomalt extrudates; 8<sup>th</sup> world meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology (APV), Istanbul (2012)

Mit dem Altwerden ist es wie mit Auf-einen-Berg-Steigen: Je höher man steigt, desto mehr schwinden die Kräfte – aber umso weiter sieht man.

Ingmar Bergman

Das Fehlen einer besonderen Kennzeichnung oder eines entsprechenden Hinweises auf ein Warenzeichen, ein Gebrauchsmuster oder einen Patentschutz lässt nicht den Schluss zu, dass über die in dieser Arbeit angegebenen Dinge frei verfügt werden kann.

## **Vorwort**

Kurz nachdem ich das Thema meiner Doktorarbeit erfahren habe, bin ich zu der Hot Melt Extrusion Master Class des APV gefahren. Am Ende dieser Veranstaltung fragte die Leiterin des Workshops, Dr. Iris Ziegler, wer aus dem Auditorium glaube, dass die Schmelzextrusion ein wichtiges Werkzeug in der zukünftigen Formulierungsentwicklung werden würde. Fast alle Arme schnellten nach oben. Ihre zweite Frage war, ob wir denn glaubten, dass es genügend Träger für die Schmelzextrusion gäbe. Das daraufhin folgende Schweigen zeigte mir, dass die Charakterisierung neuer möglicher Träger eine essentielle Grundlage für den Fortschritt der Schmelzextrusion in der pharmazeutischen Formulierungsentwicklung ist.





# Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung und Zielsetzung dieser Arbeit .....	1
2	Die Schmelzextrusion in der Arzneiformenentwicklung .....	3
2.1	Bioverfügbarkeit von Arzneistoffen und deren Verbesserung..... durch pharmazeutische Verfahren .....	3
2.1.1	Einleitung.....	3
2.1.2	Löslichkeitsverbesserung von Arzneistoffen.....	4
2.1.3	Feste Dispersionen .....	7
2.2	Grundlagen der pharmazeutischen Schmelzextrusion .....	9
2.2.1	Einleitung.....	9
2.2.2	Abgrenzung der unterschiedlichen Extrusionsverfahren.....	10
2.2.3	Vorteile der Schmelzextrusion .....	11
2.2.4	Zweischneckenextruder und prozessrelevante Parameter .....	12
2.2.5	Weichmacher als Zusatzstoffe in der Schmelzextrusion.....	13
2.2.6	Isomalt in der Schmelzextrusion .....	14
2.3	Isomalt .....	17
3	Material und Methoden.....	19
3.1	Zweischneckenextruder.....	19
3.1.1	DE - 40 .....	19
3.1.2	ZSK 18 MEGAlab .....	20
3.1.3	Miniextruder ZE 9.....	21
3.1.4	MiniLab.....	22
3.1.5	Pharma 11 .....	23
3.2	Thermoanalyse .....	25
3.2.1	Dynamische Differenzkalorimetrie (Differential Scanning Calorimetry - DSC)..	25

3.2.2	Thermogravimetrische Analyse (TGA) .....	29
3.3	Rheologische Bestimmung der Glasübergangstemperatur .....	30
3.4	Schmelzverhalten auf der Heizbank nach KOFLER .....	31
3.5	Digitales Lichtmikroskop.....	32
3.6	Dynamische Wasserdampfsorption (Dynamic vapor sorption – DVS).....	32
3.7	Röntgendiffraktometrie (x-ray powder diffraction - XRPD) .....	34
3.8	Lagerstabilität .....	36
3.9	Herstellung von Isomalttabletten.....	36
3.9.1	Flexible Silikonform für das Schmelzgießverfahren .....	37
3.9.2	Zweischichtige Teflonform für das Schmelzgießverfahren .....	38
3.10	Freisetzung von Aprepitant und dessen Gehaltsbestimmung .....	39
4	Praktischer Teil .....	40
4.1	Einfluss des Isomalt Stereoisomerenverhältnisses auf den .....	
	Schmelzextrusionsprozess und die Kristallinität der erhaltenen Extrudate .....	40
4.1.1	Einleitung.....	40
4.1.2	Untersuchung der Mindestprozesstemperatur zur Herstellung .....	
	amorpher Extrudate aus galenIQ™ 720 und galenIQ™ 721 .....	43
4.1.3	Einfluss der galenIQ™ Qualität auf die Lagerstabilität der Extrudate .....	48
4.1.4	Zusammenfassung und Diskussion .....	52
4.2	Einfluss der Prozesstemperatur auf die Extrudate aus galenIQ™ 720 .....	53
4.2.1	Einleitung.....	53
4.2.2	Einfluss der Prozesstemperatur auf die Glasübergangstemperatur .....	
	der Extrudate aus galenIQ™ 720 bei dem Einsatz .....	
	verschiedener Zweischneckenextruder .....	54
4.2.3	Bestimmung des Einflusses der Abkühlgeschwindigkeit .....	
	auf die Glasübergangstemperatur mittels rheologischer Messungen .....	64
4.2.4	Einfluss der Prozesstemperatur auf die Lagerstabilität der Extrudate .....	66

4.2.5	Zusammenfassung und Diskussion .....	69
4.3	Einfluss von Additiven auf das physikochemische Verhalten der Extrudate aus Isomalt .....	72
4.3.1	Einleitung.....	72
4.3.2	Selektion von potentiellen Additiven.....	73
4.3.3	Einfluss von Lactitol Monohydrat auf das physikochemische Verhalten der Extrudate.....	80
4.3.4	Einfluss von Trehalose Dihydrat auf das physikochemische Verhalten der Extrudate.....	84
4.3.5	Einfluss von Eudragit® E auf das physikochemische Verhalten der Extrudate ..	87
4.3.6	Lagerstabilität der Extrudate mit Additiven.....	88
4.3.7	Vergleich und Bewertung der verschiedenen Additive .....	90
4.4	Einfluss der Prozessparameter auf die Lage des Glasübergangs der entstehenden Extrudate.....	91
4.4.1	Einleitung.....	91
4.4.2	Schneckenaufbau und -drehzahl.....	91
4.4.3	Durchsatz und spezifischer Füllgrad.....	94
4.4.4	Atmosphärische Entgasung.....	96
4.4.5	Postextrusionseinflüsse.....	97
4.4.6	Zusammenfassung und Diskussion .....	98
4.5	Einfluss von Wasser auf die Extrudate .....	99
4.5.1	Wassergehalt der Extrudate.....	99
4.5.2	Verhalten der Extrudate gegenüber Wasserdampf.....	102
4.6	Praktische Anwendungsbeispiele von Isomalt als Träger schmelzextrudierter Produkte.....	110
4.6.1	Herstellung von Isomalttabletten und Tabletten mit Coffein als Modellarzneistoff .....	110

4.6.2	Beispielformulierung mit Aprepitant .....	112
4.6.3	Heterogene Rekristallisationseffekte von amorphen Extrudaten aus..... Isomalt mit und ohne Additive .....	115
4.6.4	Zusammenfassung der praktischen Anwendung .....	120
5	Zusammenfassung.....	122
6	Abstract .....	125
7	Literaturverzeichnis.....	128
8	Anhang.....	133
8.1	Abkürzungsverzeichnis .....	133
8.2	Verwendete Substanzen und Materialien.....	135
8.2.1	Träger und Additive .....	135
8.2.2	Wirkstoffe .....	135
8.2.3	Sonstige Hilfsstoffe .....	135
8.2.4	Verwendete Materialien .....	136

## 1 Einleitung und Zielsetzung dieser Arbeit

Aus der Arzneistoffentwicklung kommen zunehmend schlecht wasserlösliche Arzneistoffe in die Labore der pharmazeutischen Formulierungsentwicklung. Die Bioverfügbarkeit dieser schlecht löslichen Arzneistoffe kann zum Beispiel mittels fester Dispersionen verbessert werden. Dabei wird der Arzneistoff in einem Träger dispergiert. Ein Verfahren zur Herstellung fester Dispersionen ist unter anderem die Schmelzextrusion. Die möglichen Arzneistoffträger für die Schmelzextrusion sind noch sehr begrenzt. Bisher werden in erster Linie Polymere eingesetzt, die meist hydrophile Eigenschaften haben, damit die Formulierung schnell im Gastro-Intestinaltrakt (GIT) in Lösung geht. Ziel dieser Arbeit soll es sein, den Zuckeralkohol Isomalt als neuen Träger schmelzextrudierter Produkte zu charakterisieren. Einerseits muss ein Träger von schmelzextrudierten Produkten die Voraussetzungen für den Prozess erfüllen, wie z.B. geeignete thermoplastische Eigenschaften und ausreichende thermische Stabilität. Auf der anderen Seite muss der Träger die notwendigen Lösungseigenschaften für die gewünschte Freisetzung haben, eine akzeptable Glasübergangstemperatur ( $T_g$ ) besitzen und muss desweiteren gute toxikologische Eigenschaften aufweisen (Mäder und Weidenauer 2010). Dabei sind in den letzten Jahren schon weitere Träger charakterisiert worden und es wurde sogar ein neues Polymer, Soluplus<sup>®</sup>, speziell für die Schmelzextrusion entwickelt (Kolter et al. 2012). Der Blick geht zunehmend auch auf atypische Träger, so wurden Fette als Grundlagen charakterisiert (Reitz und Kleinebudde 2007) und auch mit Zuckeralkoholen gearbeitet, wobei diese Arbeiten neben Sorbitol und Mannitol (Thommes et al. 2011) auch den Zuckeralkohol Isomalt betrachten (Langer 2003), (Ndindayino et al. 2002). Extrudate aus einem hydrophilen Träger wie Isomalt können die Benetzbarkeit von kristallin dispergierten, mikronisierten Partikeln verbessern (Leuenberger 2002).

Isomalt weist im Vergleich zu den üblichen Trägern der Schmelzextrusion, den Polymeren, einen ganz wesentlichen Unterschied auf: Während Polymere bei ihrer Glasübergangstemperatur ( $T_g$ ) erweichen, hat Isomalt als Zuckeralkohol einen Schmelzpunkt. Dieser liegt, im Vergleich zu der  $T_g$  der üblicherweise verwendeten Polymere, zum einen mit ungefähr 145 °C recht hoch, zum anderen liegt dieser Hilfsstoff oberhalb dieser Temperatur

nicht erweicht, sondern sehr niederviskos, geschmolzen vor. Dementsprechend wird sich die Verarbeitung nach der Düse, also die sogenannte Postextrusion, auch anders verhalten.

In der Vergangenheit konnte gezeigt werden, dass Isomalt geeignet ist, als Träger fester Lösungen zu dienen (Langer et al. 2003). Durch das monomolekulare Verteilen eines Arzneistoffs in einem Träger kann die Löslichkeit deutlich verbessert werden (Leuner und Dressman 2000). Amorphe Systeme sind jedoch thermodynamisch instabil und tendieren daher zur Rekristallisation (Aaltonen et al. 2009). So fanden sowohl Langer, als auch Ndindayino heraus, dass Isomalt amorphes extrudierbar ist, aber über die Lagerzeit dazu neigt, Wasser zu adsorbieren und zu rekristallisieren. Dieser Effekt ist so ausgeprägt, dass Langer von einem Fließen seiner Tabletten berichtet. Langer hat sich in erster Linie mit einem Schmelzgießverfahren beschäftigt (Langer 2003). Ndindayino nutzte die Extrusion mit Isomalt als Zwischenschritt, um verbesserte Tablettiereigenschaften zu erreichen (Ndindayino et al. 2002).

Um also nicht nur ein wissenschaftlich interessantes amorphes System, sondern auch einen industriell nutzbaren Träger zu entwickeln, muss das Herstellungsverfahren so optimiert werden, dass ein Extrudat erzeugt wird, welches möglichst auch bei Raumtemperatur eine akzeptable Lagerstabilität aufweist.

Ziel dieser Arbeit ist es daher, Isomalt als hydrophilen, amorphen Träger schmelzextrudierter Produkte physikochemisch zu charakterisieren. Es sollen die Einflüsse der Isomaltqualitäten auf den Extrusionsprozess, die physikochemische Form des Extrudates und die Lagerstabilität untersucht werden. Ebenso sollen die Einflüsse des Extrusionsprozesses und der verschiedenen Prozessparameter auf die amorphen Extrudate betrachtet werden. Ziel ist es, den Extrusionsprozess so zu optimieren, dass bei möglichst niedriger thermischer Belastung ein stabiles, amorphes Extrudat erzeugt wird. Des Weiteren soll untersucht werden, ob ein geeigneter Hilfsstoff gefunden werden kann, der die Prozesstemperatur senkt und aus Stabilitätsgründen die Glasübergangstemperatur erhöht. Es wird bei diesen Untersuchungen mit verschiedenen Zweiseckenextrudern gearbeitet, um den Einfluss der Geräteparameter auf die physikochemischen Eigenschaften des Extrudates bestimmen zu können und somit einen Eindruck von der Robustheit des Isomalts im Extrusionsprozess zu erhalten.

## **2 Die Schmelzextrusion in der Arzneiformenentwicklung**

Mit dem Verfahren der Schmelzextrusion ist ein weiterer Bereich an Arzneistofffreisetzung zu erreichen und viele verschiedene Applikationsarten sind möglich. Dass der Extrusionsprozess in der pharmazeutischen Entwicklung von so ausgeprägtem Interesse ist, liegt aber in erster Linie daran, dass mit diesem Prozess die Löslichkeit von schwer löslichen Wirkstoffen verbessert werden kann. Die Löslichkeit eines Arzneistoffs hat einen wesentlichen Einfluss auf seine Bioverfügbarkeit und stellt deshalb, soweit diese Eigenschaft nicht verbessert werden kann, ein Ausschlusskriterium in der Weiterentwicklung zu einem Marktprodukt dar.

### **2.1 Bioverfügbarkeit von Arzneistoffen und deren Verbesserung durch pharmazeutische Verfahren**

#### **2.1.1 Einleitung**

Von einem neuen Wirkstoff, kommend aus der pharmazeutischen Arzneistoffentwicklung, bis zu einer fertigen Arzneiform ist es ein langer Weg. Voraussetzung für die Bioverfügbarkeit ist, dass der Arzneistoff aus der Formulierung freigesetzt wird. Damit ein Wirkstoff aus einer oral applizierten Arzneiform absorbiert werden kann, muss er sich zudem im Gastro - Intestinaltrakt lösen, denn Voraussetzung für die Arzneistoffabsorption ist, dass der Arzneistoff gelöst vorliegt (Leuenberger 2002). Da in den letzten Jahren in der Arzneistoffentwicklung durch neue Verfahren, wie das High Throughput Screening (HTS) und Target Modelling zunehmend komplexe und oft schlecht wasserlösliche Arzneistoffe in die Laboratorien der Formulierungsentwicklung fluten, wird es immer wichtiger, sich mit dem Thema der Löslichkeitsverbesserung zu befassen (Kerns 2001, Langguth 2004). Neben der Löslichkeit spielt für die Bioverfügbarkeit die Permeabilität durch die Biomembranen eine zentrale Rolle. Das Biopharmazeutische Klassifizierungssystem (Biopharmaceutical Classification System (BCS), Abbildung 2.1.1.1) teilt Arzneistoffe dementsprechend in gut und schlecht löslich, sowie in gut und schlecht permeabel ein (Bauer et al. 2012).

	<b>gute Löslichkeit</b>	<b>schlechte Löslichkeit</b>
<b>hohe Permeabilität</b>	Klasse I	Klasse II
<b>niedrige Permeabilität</b>	Klasse III	Klasse IV

Abbildung 2.1.1.1: Das Biopharmazeutische Klassifizierungsmodell (BCS) teilt die Wirkstoffe in vier Klassen

Die eben erwähnten schlecht löslichen Arzneistoffe aus der Arzneistoffforschung fallen nach diesem System in die Klassen II und IV, das heißt, dass sie eine schlechte Löslichkeit im wässrigen Medium des GIT aufweisen. Wenn sie dann allerdings, wie die Arzneistoffe der BCS-Klasse IV zusätzlich zur schlechten Löslichkeit noch eine schlechte intestinale Permeabilität aufweisen, dann ist eine erfolgreiche Formulierungsentwicklung mit ausreichender oraler Bioverfügbarkeit extrem erschwert. Die Substanzen aus BCS-Klasse II hingegen lassen sich in der Regel durch die Art der Formulierung zu ausreichender Löslichkeit und damit zu einer guten Bioverfügbarkeit verbessern (Leuner und Dressman 2000).

### 2.1.2 Löslichkeitsverbesserung von Arzneistoffen

Die Löslichkeit von Wirkstoffen kann auf unterschiedliche Weisen verbessert werden. Chemische Modifikationen in Form von Prodrugs sind in einigen Fällen gleich während der Wirkstoffentwicklung möglich. Des Weiteren können auch Formulierungsansätze mit Zusatz von Cosolventien oder oberflächenaktiven Substanzen zu einer verbesserten Löslichkeit führen. Der Arzneistoff kann auch in Liposomen oder Cyclodextrinen eingeschlossen werden. Diese Maßnahmen sind allerdings den flüssigen Arzneiformen vorbehalten. Zu den physikalischen Modifikationen zählen die Herstellung von Mikro- und Nanopartikeln oder der Einsatz unterschiedlicher polymorpher Formen (Langguth 2004, Kolter et al. 2012). Unterschiedliche Kristallformen zeigen unterschiedliche Lösungsgeschwindigkeiten und Löslichkeit (Leuenberger 2002). Eine weit verbreitete Methode, die Löslichkeit zu verbessern, besteht darin, nichtkristalline Stoffe einzusetzen. Diese amorphen Körper zeigen keinen geordneten Aufbau und keine ebene Begrenzungsfläche. Bei amorphen Stoffen muss keine Gitterenergie zum Lösen überwunden werden und damit sind sowohl die



Lösungsgeschwindigkeit als auch die Löslichkeit erhöht (Bauer et al. 2012, Ahlneck und Zografi 1990). Es muss jedoch beachtet werden, dass diese gut lösliche Form eine geringere Stabilität zeigt (Aaltonen et al. 2009).

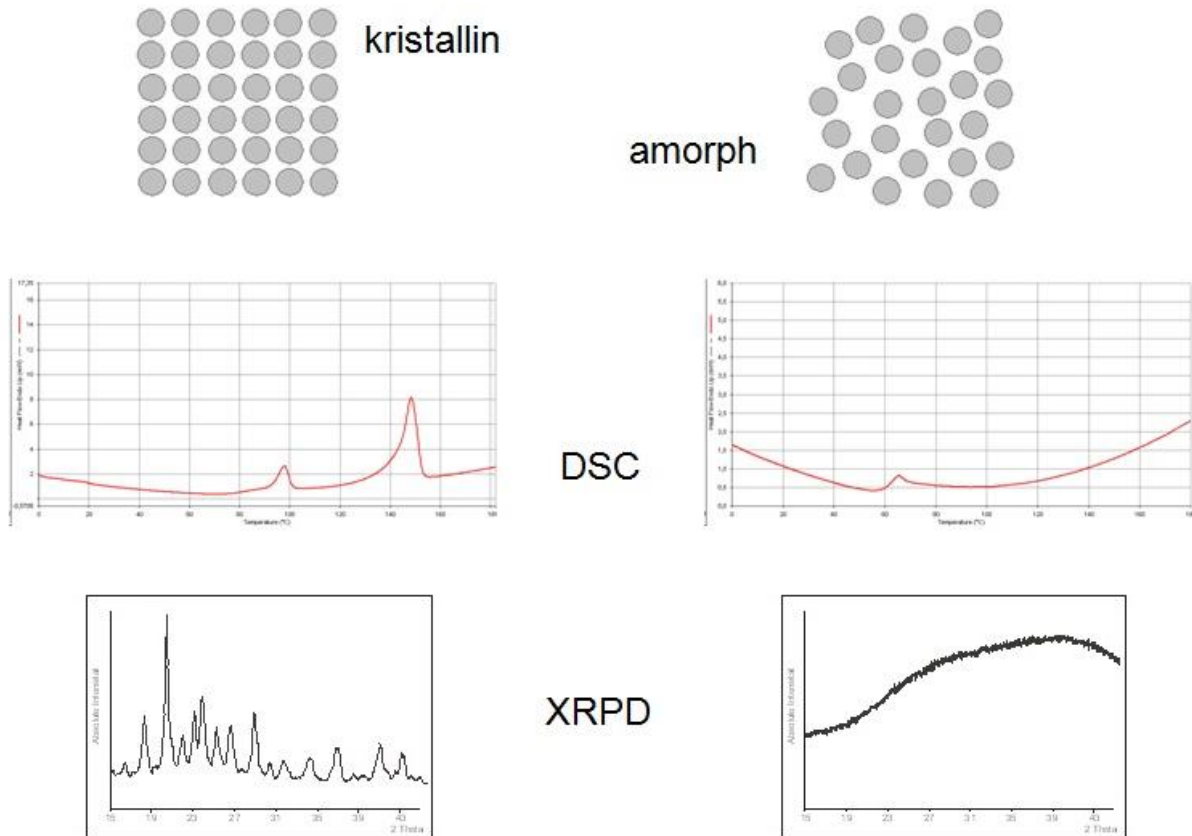
Die Löslichkeit und die Lösungsgeschwindigkeit sind dicht miteinander verknüpft (Langguth 2004). Die Lösungsgeschwindigkeit von Arzneistoffen kann auf vereinfachte Art mit der Noyes - Whitney - Gleichung beschrieben werden:

$$-\frac{dM}{dt} = \frac{D}{h} \times A \times (c_s - c)$$

Dabei beschreibt  $\frac{dM}{dt}$  die Lösungsgeschwindigkeit (M = Masse an ungelöster Substanz zum Zeitpunkt t), D steht für den Diffusionskoeffizienten, h beschreibt die Dicke der Diffusionsschicht und A die Größe der Feststoffoberfläche,  $c_s$  die Sättigungslöslichkeit und c ist die Konzentration im Solvens zum Zeitpunkt t (Leuenberger 2002). So ist offensichtlich, dass mit einer Vergrößerung der Substanzoberfläche A die Lösungsgeschwindigkeit zunehmen sollte. Eine andere Möglichkeit den Wert  $\frac{dM}{dt}$  zu erhöhen ist, den Minuend  $c_s$ , also die Löslichkeit des Arzneistoffs, zu erhöhen. Eine ausreichende Lösungsgeschwindigkeit ist wichtig, damit während der Passage des GIT ausreichend Zeit für die Absorption des Arzneistoffs zur Verfügung steht. Somit ist auch die Lösungsgeschwindigkeit ein kritischer Parameter für die Bioverfügbarkeit eines Arzneistoffs.

Die Gleichung zeigt, dass eine Zerkleinerung der Partikel zu einer schnelleren Auflösung führt, deshalb werden schlecht lösliche Substanzen oft mikronisiert, um die Partikeloberfläche zu erhöhen. Damit wird aber auch die Benetzung dieser Partikel immer schwieriger. Dispergierung von Arzneistoffen in hydrophilen Trägern, wie zum Beispiel in einem Isomaltextrudat, hat den Vorteil einer guten Deagglomeration der Wirkstoffpartikel und einer guten Benetzung der Partikeloberflächen (Chiou und Riegelman 1971).

In der Feststoffcharakterisierung unterscheidet man zwischen kristallinen und amorphen Formen (Abbildung 2.1.2.1).



**Abbildung 2.1.2.1: Charakterisierungsmöglichkeiten von kristallinen (Darstellung links) und amorphen Substanzen (Darstellung rechts) am Beispiel von Isomalt, Oben: schematische Darstellung der Molekulanordnung, Mitte: DSC-Messung und Unten: XRPD-Messung**

Systeme, die Eigenschaften beider Formen aufweisen, nennt man teilkristallin. Der kristalline Zustand zeichnet sich durch einen hohen Ordnungsgrad aus, es existiert ein geordnetes Kristallgitter, dessen Energie beim Schmelz- oder Lösungsvorgang überwunden werden muss. Der amorphe Zustand dagegen zeigt keine Struktur in der Molekulanordnung, beim Aufheizen tritt eine Erweichung vom glasartigen in den gummielastischen Zustand ein. Auf Grund dieser Eigenschaften kann man mit Untersuchungsverfahren wie der Thermoanalyse und der Pulverdiffraktometrie (Abbildung 2.1.2.1), zwischen dem amorphen und dem kristallinen Zustand unterscheiden. Auf der linken Seite der Abbildung ist jeweils der kristalline Zustand, auf der rechten Seite der amorphe Zustand dargestellt. Die oberste Reihe der Abbildung zeigt schematisch die Molekulanordnung, im Falle des kristallinen Zustandes ein hoch geordnetes Kristallgitter; bei dem amorphen Zustand liegt keine Fernordnung der Moleküle vor (Voigt 2006). In der Mitte ist eine Dynamische Differenzkalorimetrie (DSC), darunter eine Röntgendiffraktometrische (XRPD) Messung am Beispiel von Isomalt

dargestellt. Die kristalline Form (1. Aufheizkurve) zeigt in der thermischen Analyse neben dem Hydrat- auch einen scharfen Schmelzpeak. Diese Vorgänge sind endotherm, da die Kristallgitterenergie überwunden werden muss. Nach dem Aufheizen des kristallinen Isomalts über den Schmelzpunkt hinweg liegt es amorph vor. Deshalb zeigt die zweite Aufheizkurve, auf der rechten Seite der Abbildung, amorphes Isomalt, in dem man ein flaches, stufenartiges Event erkennt, an dem die Substanz von dem spröden, glasartigen in den gummielastischen Zustand übergeht, den sogenannten Glasübergang. Unten in der Abbildung 2.1.2.1 ist eine Röntgendiffraktometrische Messung von Isomalt gezeigt: Die Kristallgitter haben regelmäßige Abstände zwischen den Molekülen und zeigen dementsprechend ein charakteristisches Beugungsmuster, wenn der Röntgenstrahl an einer kristallinen Struktur gebeugt wird. Im Falle einer amorphen Probe trifft der Röntgenstrahl auf eine ungeordnete Molekülanordnung und wird in alle Richtungen diffus gestreut. Dies ist nur als Rauschen erkennbar, und es entsteht der sogenannte Halo (Debye und Scherrer 1915, Keck und Müller 2009).

Amorphe Stoffe zeigen eine verbesserte Löslichkeit, da keine Gitterenergie überwunden werden muss (Bauer et al. 2012). Um eine Rekristallisation des amorphen Zustands zu vermeiden, werden die Arzneistoffe in der Regel als feste Dispersion in einen Trägerstoff eingebettet.

### **2.1.3 Feste Dispersionen**

Feste Dispersionen lassen sich mit verschiedenen Verfahren herstellen. Neben der hier im Fokus stehenden Schmelzextrusion können diese Systeme unter anderem auch mit Sprüh- oder Gefriertrocknung hergestellt werden. „Feste Dispersionen“ ist der Sammelbegriff für disperse Systeme, die aus zwei oder mehr Komponenten bestehen und umfasst somit die festen Lösungen und die festen Suspensionen.

In der pharmazeutischen Formulierungsentwicklung handelt es sich dabei meist um einen hydrophilen Träger und einen hydrophoben Wirkstoff, der in seiner Löslichkeit verbessert werden soll. Es kann aber mit der Schmelzextrusion auch ein System hergestellt werden, welches einen hydrophilen, gut wasserlöslichen Arzneistoff in einem z.B. quellbaren Polymer einbettet, um so eine verzögerte Auflösung zu erreichen.

Im Falle fester Suspensionen können beide Komponenten in diesem System sowohl amorph als auch kristallin vorliegen. Bei den festen Lösungen kommt es zu einer molekularen Verteilung des Wirkstoffes im amorphen oder kristallinen Träger (Abbildung 2.1.3.1).

feste Dispersionen				
	feste Lösung		feste Suspension	
	glasartige feste Lösung	feste Lösung	glasartige Suspension	amorphe Präzipitation
Phasen	1	1	2	2
Wirkstoff	molekular dispergiert	molekular dispergiert	kristallin	Amorph
Träger	Amorph	kristallin	amorph	kristallin oder amorph

Abbildung 2.1.3.1: Die wichtigsten Zustandsoptionen fester Dispersionen (modifiziert nach Dhirendra et al. 2009)

Die Zustände unterscheiden sich in erster Linie in der Anzahl ihrer Phasen. So spricht man bei einphasigen Systemen, in denen der Arzneistoff gelöst vorliegt, von festen Lösungen. Dabei liegt der Arzneistoff molekular dispergiert in dem amorphen oder kristallinen Träger vor. Im Grunde stellen die festen Lösungen eine maximale Reduktion der Partikelgröße dar. Die Lösungsgeschwindigkeit dieser Systeme ist nur von der Lösungsgeschwindigkeit des Trägers abhängig, da der Wirkstoff, sobald die ihn umgebenden Trägermoleküle gelöst sind, direkt molekular im Medium dispergiert und somit gelöst vorliegt. Dabei kann es zu einer Übersättigung des Mediums kommen, so dass ein Teil des Arzneistoffes spontan rekristallisiert (Leuner und Dressman 2000). Feste Lösungen können also die Löslichkeit und somit die Bioverfügbarkeit schwer löslicher Arzneistoffe erhöhen (Swarbrick 2007). Glasartige feste Lösungen weisen nur einen gemeinsamen Glasübergang auf, dieser kann mit Hilfe der Gordon-Taylor Gleichung beschrieben werden (Baird und Taylor 2012). Deshalb

verhält sich ein gelöster Arzneistoff auch häufig als Weichmacher (Leuner und Dressman 2000).

Die festen Suspensionen sind zweiphasige Systeme. Wenn der Arzneistoff in Form von amorphen Agglomeraten im Träger suspendiert ist, hat das den Vorteil, dass auch hier keine Kristallgitterenergie überwunden werden muss (Leuner und Dressman 2000) und somit die Löslichkeit erhöht ist. Allerdings ist diese amorphe Präzipitation nur kinetisch stabilisiert und neigt zur Rekristallisation. Durch Molekularbewegung kommt es zur Entstehung von Kristallisationskeimen, die die Rekristallisation fördern. Um das zu verhindern, soll die Molekularbewegung verringert werden. Deshalb ist in der Literatur zu finden, dass amorphe Systeme 50 K unterhalb ihrer Glasübergangstemperatur gelagert werden sollen. Die dadurch resultierende Verringerung der molekularen Beweglichkeit soll die Bildung von Kristallkeimen und die Rekristallisation verhindern (Hancock und Zografi 1997, Breitenbach 2002, Baird und Taylor 2012).

## **2.2 Grundlagen der pharmazeutischen Schmelzextrusion**

### **2.2.1 Einleitung**

Die Schmelzextrusion ist auf Grund des großen Spektrums an Applikationsmöglichkeiten und Freisetzungskinetiken ein wachsendes Feld in der pharmazeutischen Formulierungsentwicklung. Nachdem dieses Verfahren seit den 30er Jahren in der Kunststoff- und der Lebensmitteltechnologie eingesetzt wird, hat es in den 80er Jahren auch den Weg in die pharmazeutischen Entwicklungslabore gefunden (Kohlgrüber 2007, Kolter et al. 2012, Crowley et al. 2007). Extrudierte Produkte sind in unserem täglichen Leben, wenn auch häufig unbewusst, allgegenwärtig und in allen Bereichen, von der Einwegflasche bis hin zur Stromkabelummantelung, zu finden. Das Wort „extrudieren“ leitet sich von dem lateinischen Wort „extrudere“ ab und bedeutet herausstoßen. Es bezeichnet einen Prozess, bei dem ein Druck auf eine Masse ausgeübt wird, bis diese durch eine Öffnung fließt.

## 2.2.2 Abgrenzung der unterschiedlichen Extrusionsverfahren

Die Extrusion gliedert sich in drei große Bereiche: die Feuchtexttrusion, die Festfettextrusion und die Schmelzextrusion. Diese Verfahren unterscheiden sich im Wesentlichen in ihren Prozesstemperaturen sowie in der Art der Strangverfestigung (vergleiche Abbildung 2.2.2.1).

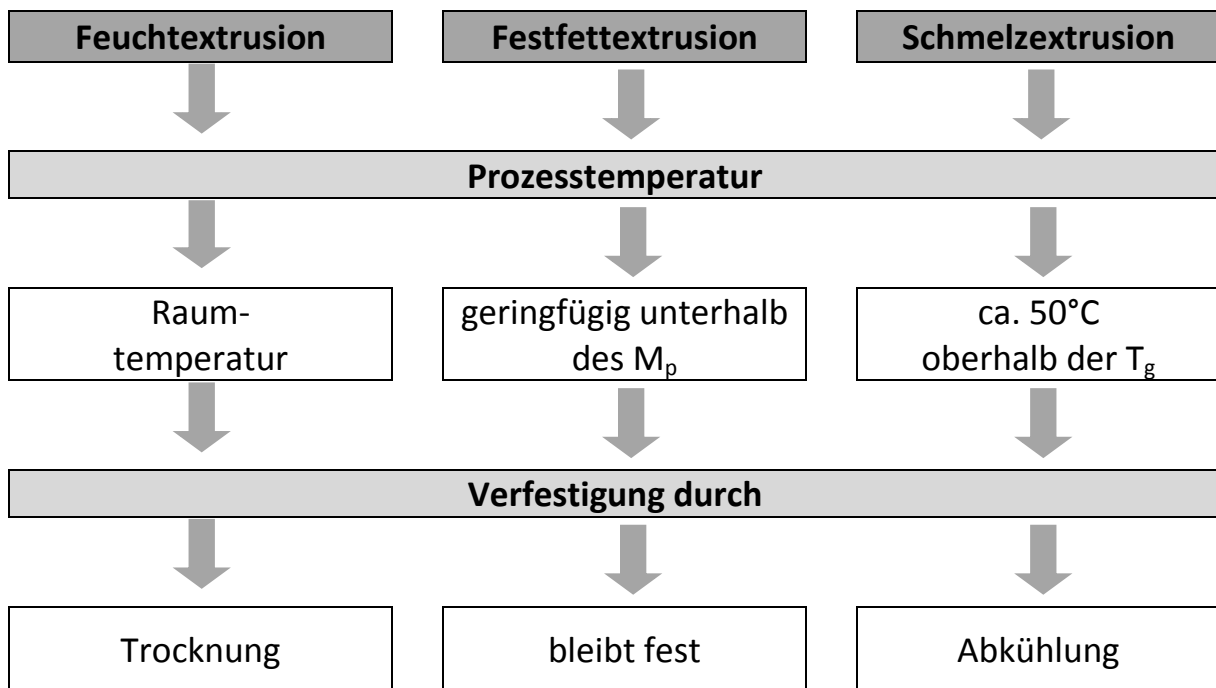


Abbildung 2.2.2.1: Übersicht über die verschiedenen Extrusionsverfahren

Bei der Feuchtexttrusion wird Flüssigkeit eingesetzt, um eine plastische Verformbarkeit der Pulvermasse zu erreichen; diese kann Wasser, Alkohol oder auch eine Polymerlösung sein. Die Masse wird bei Raumtemperatur oder leicht erhöhten Temperaturen verarbeitet und um eine Verfestigung des Produktes zu erzielen, wird das Extrudat getrocknet. Oft schließt sich an den Feuchtexttrusionsprozess eine Sphäronisierung der Extrudatstränge zu runden Pellets an.

Die Festfettextrusion ist das jüngste Verfahren und zeichnet sich dadurch aus, dass bei Temperaturen einige Kelvin unterhalb des Schmelzpunktes des verwendeten Lipids gearbeitet wird. Es kommt hierbei zu einer thermo-mechanischen Plastifizierung des Trägers.

Die Schmelzextrusion wird meistens mit Polymeren durchgeführt. Diese werden deutlich oberhalb ihrer Glasübergangstemperatur verarbeitet, um eine geeignete Plastifizierung des

Trägers zu erreichen. Die Verfestigung des Extrudats tritt durch einen anschließenden Kühlprozess ein.

### **2.2.3 Vorteile der Schmelzextrusion**

Die Schmelzextrusion bietet viele Vorteile: es handelt sich hierbei um ein kontinuierliches Verfahren, bei dem häufig auf Prozessschritte, wie zum Beispiel Mischprozesse, verzichtet und somit Herstellungskosten reduziert werden können. Der Prozess bedarf keiner Lösemittel, die aufwändig zurückgewonnen werden müssen, und es ist ein wasserfreies Verfahren und somit auch für Hydrolyse-empfindliche Stoffe geeignet, außerdem ist keine energie- und zeitaufwändige Trocknung erforderlich. In den Extrusionsprozess lassen sich Inprozesskontrollen (Process Analytical Technologies, PAT) integrieren, zum Beispiel können mittels einer NIR - oder Raman - Sonde Prozessstabilität und Arzneistoffgehalt detektiert werden (Saerens et al. 2011, Saerens et al. 2012).

Der Schmelzextrusionsprozess eignet sich zur Herstellung von Arzneiformen direkt aus der Schmelze. Die hohe Dichte dieser erstarrten Schmelzen verzögert jedoch die Zeit der Arzneiformauflösung. Deshalb ist es für schnellfreisetzende Arzneiformen wichtig, dass der Träger eine sehr hohe Auflösungsgeschwindigkeit hat, damit die Formulierung schnell in Lösung gehen kann.

Die Schmelzextrusion bietet der pharmazeutischen Formulierungsentwicklung die Möglichkeit, ein breites Spektrum der Arzneistofffreisetzung mit diesem Prozess abzudecken. Eine kontrollierte Freisetzung ist mit Hilfe von langsam quellenden oder biologisch abbaubaren Trägern möglich. Bei Verwendung eines gut löslichen Trägers kommt es zu einer schnellen Freisetzung und es kann sogar eine verbesserte Löslichkeit des Wirkstoffs erzielt werden (Leuenberger 2002). Es können also sowohl Extrudate mit einer sehr schnellen Freisetzung formuliert werden, die gelöste Wirkstoffe beinhalten, als auch z.B. Implantate, die über Jahre hinweg freisetzen. Das Freisetzungsverhalten wird vor allem, aber nicht ausschließlich, durch den verwendeten Träger beeinflusst. Auch die verwendeten Hilfsstoffe, der physikalisch-chemische Zustand und die Applikationsart bzw. der -ort üben einen Einfluss aus. Mit der Schmelzextrusion können sehr unterschiedliche Arzneiformen hergestellt werden. Neben den typischen festen oralen Arzneiformen, wie Tabletten,

Kapseln und Granulaten, finden sich auch orale Filme, transdermale Pflaster und unterschiedlichste zum Teil bioabbaubare Implantate (subkutan, intraokular, u.v.m.). Alle diese derart unterschiedlichen Produkte sind mit dem gleichen Prozess der Schmelzextrusion hergestellt und befinden sich bereits am Markt: Kaletra®, Zoladex® und Implanon® seien als Beispiele genannt (Rote Liste 2012, Breitenbach 2002).

### **2.2.4 Zweischneckenextruder und prozessrelevante Parameter**

Der Ursprung der Schneckenförderung geht auf Archimedes († 212 v. Chr.) zurück, der die Einschnecke für die Wasserförderung über Höhendifferenzen genutzt hat. Seit der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts wurde die Einschneckenförderung industriell genutzt und Mitte des 20. Jahrhunderts zu den Zweischneckenextrudern, die sich durch eine exzellente Mischwirkung auszeichnen, weiterentwickelt. Bei Bayer wurden die ersten dicht kämmenden Gleichdrallschnecken verwendet, diese wurden bei chemischen Reaktionen eingesetzt. Die dicht kämmenden Schnecken haben eine selbstreinigende Wirkung (Kohlgrüber 2007), außerdem zeigen sie im Gegensatz zu den Einschneckenextrudern eine leichtere Materialaufgabe und eine sehr gute Mischwirkung (Swarbrick 2007). Der Extrusionsprozess ist vor allem in der Kunststoff- und Lebensmittelindustrie etabliert, er ist aber auch in der pharmazeutischen Technologie nicht neu, er wird seit Jahrzehnten für die Herstellung von Pellets mittels Feuchtextrusion verwendet (Mäder und Weidenauer 2010). Das Verfahren der Schmelzextrusion wurde aber erst viel später in der pharmazeutischen Formulierungsentwicklung verwendet. Die Zweischneckenextruder, die für Extrusionsverfahren eingesetzt werden, können auch für die kontinuierliche Granulation, die sogenannte Zweischneckengranulation eingesetzt werden (Djuric 2008).

Für die Schmelzextrusion gibt es zwar nur eine limitierte Anzahl an zugelassenen Trägersubstanzen, dafür aber eine sehr hohe Komplexität der Gerätschaften und somit viele Möglichkeiten, den Prozess zu optimieren. Dabei kann man den Prozess in unabhängige und abhängige Variable einteilen. Die unabhängigen Variablen können vorgegeben werden, sie umfassen unter anderem die Schneckendrehzahl, den Durchsatz und die Prozesstemperatur. Durch das Setzen der unabhängigen Größen ändern sich die abhängigen Variablen. So erhöhen sich mit steigender Schneckendrehzahl die Scherenergie und somit auch die Schmelztemperatur als abhängige Größe. Der Durchsatz und die Prozesstemperatur des



Extruderrohre können als unabhängige Größen gesetzt werden, sie haben aber Auswirkungen auf die abhängigen Größen. So hat der Durchsatz einen wesentlichen Einfluss auf die Verweilzeit, sowie den spezifischen Energieeintrag und, wie auch die Prozesstemperatur, einen direkten Einfluss auf den thermischen Stress, der auf das Material wirkt, und somit auch auf die Entstehung von Abbauprodukten. Zu den unabhängigen Prozessgrößen gehören des Weiteren das Design der Schnecke, des Extruderrohres und der Düse. Diese Parameter bestimmen dabei die abhängigen Größen, wie die Verweilzeit, das Drehmoment und den Druck als auch die Schmelztemperatur. Eine zusätzliche Knetzone im Schneckenauflauf hat beispielsweise multiple Einflüsse auf den Prozess: Zum einen wird die Scherung und somit die Schmelztemperatur erhöht, gleichzeitig aber auch die Verweilzeit des Produktes im Extruder verlängert. Eine Erhöhung der Schneckendrehzahl bei sonst gleichbleibenden Bedingungen führt zu einem höheren spezifischen Energieeintrag, einer höheren Schmelztemperatur und einer nur unwesentlich kürzeren Verweilzeit und deutlich niedrigerem Drehmoment. Eine Erhöhung des Durchsatzes verkürzt deutlich die Verweilzeit und hat einen deutlich niedrigeren spezifischen Energieeintrag (Douroumis 2012). Die Veränderung des Extruderrohres durch Integration einer atmosphärischen Entgasung sorgt unter anderem für einen geringeren Wassergehalt, da Wasserdampf aus der Schmelze entweichen kann (Kohlgrüber 2007). Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass bei einem Extrusionsprozess viele Parameter die produktspezifischen Eigenschaften des erhaltenen Extrudates beeinflussen.

### **2.2.5 Weichmacher als Zusatzstoffe in der Schmelzextrusion**

Formulierungen schmelzextrudierter Produkte enthalten in der Regel neben dem Träger und dem Arzneistoff noch weitere Zusatzstoffe. Oft wird ein Weichmacher zugesetzt, um die Glasübergangstemperatur und somit auch die Extrusionstemperatur zu senken und damit den thermischen Stress zu reduzieren. Unterschieden wird zwischen sogenannten externen und internen Weichmachern. Externe Weichmacher werden einem Polymer zugesetzt während als interne Weichmacher chemische Veränderungen des Polymers selbst, durch Einführen weiterer Strukturen, bezeichnet werden (Wilson 1996). Die in der Schmelzextrusion verwendeten Weichmacher werden also überwiegend externe Weichmacher sein. Diese sind in der Regel niedermolekulare Substanzen, die sich zwischen

die Polymerketten legen und somit die Interaktion zwischen den Ketten verringern, sodass diese leichter aneinander gleiten können. Die  $T_g$  sinkt, da die intermolekulare Beweglichkeit der Polymere erhöht wird (Douroumis 2012, Siepmann et al. 2006). Es gibt aber auch langkettige Strukturen die Weichmachereigenschaften aufweisen, ein klassisches Beispiel dafür ist Poloxamer oder auch Polyethylenglykol (Siepmann et al. 2006, Kolter et al. 2012).

Durch den Zusatz von Weichmachern wird die Viskosität der Schmelze deutlich verringert, so dass weniger Scherenergie eingebracht werden muss, um eine ausreichende Plastifizierung zu erreichen. Damit einhergehend sinkt das Drehmoment, und die Verweilzeit im Extruder verkürzt sich. Es sorgen neben den reduzierten Verfahrenstemperaturen also auch andere Prozessparameter für einen geringeren Stress des eingesetzten Arzneistoffs und auch des verwendeten Polymers. Die Wahrscheinlichkeit, dass Abbauprodukte während des Prozesses auftreten sinkt (Swarbrick 2007, Crowley et al. 2007, Douroumis 2012). Weichmacher können auch eingesetzt werden, um die physikalisch-mechanischen Eigenschaften des Endprodukts zu beeinflussen. Außerdem können sie einen starken Einfluss auf das Freisetzungsverhalten des Arzneistoffs haben. Vor allem dann ist es wichtig, dass der Weichmacher während der Lagerung nicht evaporiert oder an Verpackungsmaterialien abgegeben wird (Crowley et al. 2007).

Von vielen Arzneistoffen ist in Kombination mit verschiedenen Polymeren bekannt, dass sie, wenn sie monomolekular gelöst vorliegen, eine Weichmachereigenschaft auf den polymeren Träger haben. In dem Fall wird der Arzneistoff als „nichtklassischer Weichmacher“ bezeichnet (Douroumis 2012, Siepmann et al. 2006).

### **2.2.6 Isomalt in der Schmelzextrusion**

Im Falle von Isomalt als Träger für die Schmelzextrusion liegt eine völlig andere Ausgangssituation vor als bei der Verwendung von einem Polymer als Träger. Der Schmelzpunkt von Isomalt liegt mit ca. 150 °C viel höher als der Glasübergang der verwendeten Polymere, dargestellt in Tabelle 2.2.6.1.

**Tabelle 2.2.6.1: Übersicht über Glasübergangstemperaturen, teils mit Weichmacherzusatz, gängiger Träger schmelzextrudierter Produkte (Kolter et al. 2012, Skalsky 2009, und Gosau 2010)**

Polymer	Glasübergangstemperatur in °C
Kollidon® VA 64	101
Kollidon® VA 64 mit 10% w/w PEG 1500	54
Soluplus®	70
Soluplus® mit 10% w/w PEG 1500	42
Eudragit® E	48
Poly(D,L-laktid)	38-52
Poly(D,L-laktid-co-glycolid)	42-50

Es wird deutlich, dass die Glasübergangstemperaturen der Polymere nur zwischen ca. 50 °C und 100 °C liegen. Bei den Polymeren muss jedoch deutlich oberhalb der  $T_g$  gearbeitet werden, um eine geeignete Viskosität im Extruder zu erreichen (Crowley et al. 2007, Swarbrick 2007, Douroumis 2012). Da es sich bei Isomalt aber um einen kristallinen Ausgangsstoff handelt, gibt es statt einer Erweichung am Glassübergang einen Schmelzpunkt. Oberhalb dieser Temperatur liegt es sehr niedrig viskos vor, so dass eher das Problem zu flüssiger Schmelzen entsteht. Diese lassen sich nach der Extrusion auf dem gängigen Postextrusionsequipment nicht oder nur erschwert weiterverarbeiten. Nach Überschreitung des Schmelzpunktes liegt Isomalt im amorphen Zustand vor und hat somit auch einen Glasübergang, dieser liegt aber mit ca. 60 °C in einem Bereich, in dem er nicht weiter gesenkt werden muss. Die  $T_g$  liegt zwar in dem Bereich der in Tabelle 2.2.6.1 aufgeführten Polymere, aber diese neigen im Gegensatz zu Isomalt nicht zur Rekristallisation. In der Literatur wird beschrieben, dass amorphe Produkte in der Regel eine bessere Lagerstabilität zeigen, wenn sie ca. 50 K unterhalb ihrer  $T_g$  gelagert werden (Hancock und Zografi 1997, Baird und Taylor 2012, Laitinen et al. 2012). Deshalb sollte aus Stabilitätsgründen die  $T_g$  des amorphen Isomalt erhöht werden, um die Rekristallisation in den thermodynamisch stabileren kristallinen Zustand zu verhindern. Die Erhöhung der  $T_g$  ist vor allem in Anbetracht der Tatsache wichtig, dass ein später verwendeter Arzneistoff noch eine weichmachende Wirkung auf das System ausüben könnte (Siepmann et al. 2006).

Gesucht wird im Rahmen dieser Arbeit also kein Weichmacher, sondern ein Additiv, welches andere Eigenschaften aufweist. Es soll zwar wie ein Weichmacher die Prozesstemperatur,

aber dennoch nicht die  $T_g$  des resultierenden Extrudats, senken. Zusätzlich würde es von Vorteil sein, wenn es die Stabilität von Isomalt im amorphen Zustand erhöhen würde. Deshalb soll das Additiv nicht, wie es bei den Weichmachern üblich ist, die molekulare Beweglichkeit erhöhen, da das zur Nukleation und somit zur Rekristallisation führen kann (Langer 2003, Aaltonen et al. 2009). Da bekannt ist, dass die feste Lösung das thermostabilste System der festen Dispersionen darstellt, sollte das Additiv mit dem Isomalt im geschmolzenen Zustand mischbar sein. In dem Fall hätte das System eine gemeinsame  $T_g$ , diese liegt bei völliger Mischbarkeit der Komponenten vor (Laitinen et al. 2012). Sind diese Voraussetzungen erfüllt, dann lässt sich dieser Zusammenhang mit der Gordon - Taylor Gleichung darstellen, die besagt, dass die resultierende  $T_g$  proportional mit dem Massenanteil der Komponente steigt, die den höheren  $T_g$  aufweist (Baird und Taylor 2012). Gesucht wird also ein Additiv, welches eine möglichst hohe  $T_g$  aufweist oder durch Interaktion mit dem Isomalt die molekulare Beweglichkeit reduziert und so die  $T_g$  zu höheren Temperaturen hin verschiebt. Letztlich aber soll das Additiv die Stabilität des amorphen Isomalts erhöhen.

Die Arbeit von Langer befasst sich mit der Löslichkeit verschiedener Arzneistoffe in Zuckeralkoholen; auch Isomalt wurde als amorpher Träger in verschiedenen Prozessen zur Herstellung fester Dispersionen untersucht. Er zeigt Vorteile von Isomalt auf, nur war sein Standardverfahren ein Gießverfahren, wobei er die Komponenten in einem Glastiegel im Ölbad bei 180 °C - 205 °C aufgeschmolzen und nach 20 - 25 min als Tablette ausgegossen hat. Langer stellte jedoch fest, dass die Proben des Gießverfahrens sich erheblich von schmelzextrudierten Proben unterschieden (Langer 2003). Bekannt ist bereits aus der Arbeit von Ndindayino, dass Isomalt grundsätzlich für das Verfahren der Schmelzextrusion geeignet ist. Sein Schwerpunkt lag allerdings in der Verbesserung der Tablettiereigenschaften mit extrudiertem Isomalt. Er stellte dabei fest, dass Isomalt nicht nur im amorphen, sondern prozesstemperaturbedingt, auch deutlich unterhalb der Schmelztemperatur, also im kristallinen Zustand, extrudierbar ist. Nur auf Grund der Scherung in dem Extruder schmelzen die Oberflächen der Partikel an und ein zusammenhängendes, teilkristallines Extrudat von einheitlich weißer Farbe entsteht (Ndindayino et al. 2002).

## 2.3 Isomalt

Isomalt ist ein Zuckeralkohol, welcher einige für die Verwendung als pharmazeutischer Hilfsstoff positive Eigenschaften aufweist. Neben sehr guten Fließeigenschaften der verschiedenen Qualitäten zeigt die kristalline Substanz eine niedrige Hygroskopizität und eine hohe Löslichkeit in Wasser (O'Brien-Nabors 2011).

Die in dieser Arbeit verwendete Isomaltqualität, galenIQ™ (BENEO-Palatinit, Mannheim) wird aus Saccharose in einem zweistufigen Prozess hergestellt. Im ersten Schritt wird die Saccharose enzymatisch zu Isomaltulose umgesetzt. In einem zweiten Schritt wird diese hydriert und es entsteht ein Gemisch aus gleichen Anteilen des Stereoisomers 6-O- $\alpha$ -D-glucopyranosyl-D-sorbitol (GPS) und 1-O- $\alpha$ -D-glucopyranosyl-D-mannitol Dihydrat (GPM). Durch einen speziellen Kristallisationsprozess kann der Anteil des Stereoisomers GPS erhöht werden, was zu einer höheren Löslichkeit in Wasser führt. So lösen sich von der 1:1-Qualität 25 g in 100 ml Wasser, bei Verwendung der 3:1-Qualität sogar 42 g pro 100 ml Wasser (O'Brien-Nabors 2011). Es werden unterschiedliche Qualitäten an Isomalt für den pharmazeutischen Markt angeboten. Im Wesentlichen unterscheiden sich diese Qualitäten im Enantiomerenverhältnis. Die verschiedenen galenIQ™ Qualitäten werden anhand einer dreistelligen Kennzahl unterschieden. Die Isomalt Qualitäten, die einen erhöhten Anteil an dem Stereoisomer 1,6-GPS aufweisen, haben als letzte Ziffer eine „1“ (Verhältnis 3:1), während die Qualitäten mit den gleichen Anteilen an beiden Stereoisomeren auf „0“ enden. Die erste Ziffer weist auf das Herstellungsverfahren hin: die „7“ steht für agglomerierte, die „8“ für gemahlene Qualitäten und die „9“ für gesiebte (BENEO-Palatinit 2013).

Isomalt besitzt eine sehr stabile glykosidische Bindung und enthält keine reduzierende funktionellen Gruppen, die eine Reaktion mit Aminogruppen eingehen könnten. Auf Grund dieser beiden Aspekte ist Isomalt chemisch sehr stabil (Belitz et al. 2008), und es sind bisher auch keine Interaktionen mit Arzneistoffen bekannt (BENEO-Palatinit 2013).

Isomalt ist im Europäischen, Britischen und US-Amerikanischen Arzneibuch und auch in der Hilfsstoffliste der FDA (Food and Drug Administration) gelistet (Europäisches Arzneibuch 2011, FDA inactive Ingredient List 2013, BENEO-Palatinit 2013).

Isomalt kann in Formulierungen unterschiedlichster Arzneiformen und in vielen verschiedenen Prozessen zugesetzt werden, wie zum Beispiel bei der Direkttablettierung und der Dragierung, als Kapselfüllmaterial oder zur Feuchtgranulation (BENEO-Palatinit 2013). Da Isomalt in der kristallinen Form nicht hygroskopisch ist (Belitz et al. 2008), könnte es den zu verwendenden Wirkstoff vor Wasseraufnahme und Rekristallisation schützen. Liegt Isomalt dagegen im amorphen Zustand vor, zeigt es hygroskopische Eigenschaften (Zielasko 1997). Desweiteren könnte Isomalt in einer Formulierung auch wegen seiner geschmacksmaskierenden Eigenschaften eingesetzt werden (O'Brien-Nabors 2011).

In der Lebensmittelindustrie wird Isomalt schon lange als Zuckeraustauschstoff eingesetzt. Es hat eine Süßkraft von ungefähr 50 - 60 % der Saccharose. Isomalt ist nicht kariogen, da es von den Plaquebakterien der Mundflora nicht fermentiert wird und somit keine nennenswerten Anteile an organischen Säuren entstehen, welche den Zahnschmelz angreifen würden. Isomalt ist auch für Diabetiker geeignet, denn die glykosidische Bindung zwischen der Glukose und dem Mannitol bzw. Sorbitol ist so stabil, dass keine Hydrolyse im Dünndarm stattfindet. Es hat daher keinen signifikanten Einfluss auf den Blutglukoselevel (Belitz et al. 2008).

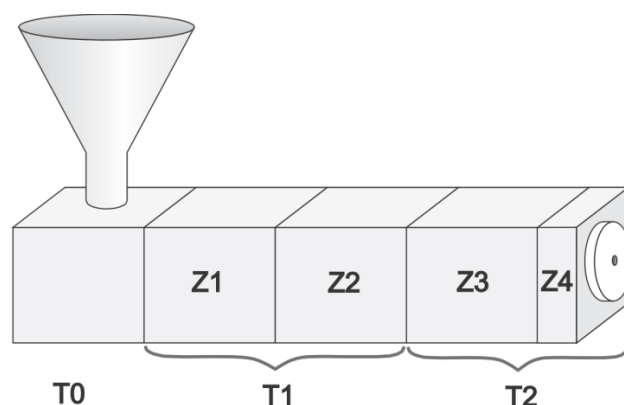
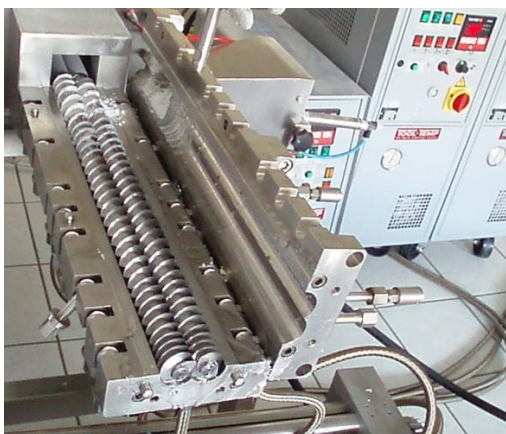
### 3 Material und Methoden

#### 3.1 Zweischneckenextruder

Im Rahmen dieser Arbeit werden gleichläufige Zweischneckenextruder verschiedener Hersteller eingesetzt. Im praktischen Teil der Arbeit ist aufgeführt, welches Gerät für die jeweils beschriebenen Versuchsreihen verwendet wurde.

##### 3.1.1 DE - 40

Der Extruder DE - 40 der Firma Gabler GmbH & Co. KG (Ettlingen, Deutschland) hat einen Schneckendurchmesser von 40 mm und ein horizontal geteiltes Extruderrohr (Abbildung 3.1.1.1). Der Vorteil dieses Designs ist neben einer einfachen Reinigung, dass im Anschluss an die Herstellung eines Extrudats die Option besteht, im geöffneten Zustand Proben an unterschiedlichen Stellen des Prozesses zu entnehmen oder direkt den Schmelzvorgang zu visualisieren, um zu verfolgen, in welcher Zone das Material beispielsweise schmilzt oder rekristallisiert. Der modulare Schnecken Aufbau besteht für diese Versuche ausschließlich aus Förderelementen. Das Extruderrohr ist in vier Zonen und eine beheizbare Düse eingeteilt (Abbildung 3.1.1.1).



**Abbildung 3.1.1.1:** Das linke Bild zeigt den Extruder DE - 40 geöffnet mit dem Schnecken Aufbau des Versuchs, die rechte Abbildung zeigt den schematischen Aufbau des Extruders DE - 40, die Heizzonen werden in zwei Temperaturzonen T1 und T2 unterteilt.

Die Einzugszone (T0) wird nicht geheizt, um einer Erweichung des Materials und somit einem Verkleben im Einzugsbereich vorzubeugen. Die Heizzonen werden in nur zwei verschiedene Temperaturbereiche zusammengefasst. Dazu werden entweder alle Zonen auf eine Temperatur gesetzt ( $T_1 = T_2$ ) oder es wird mit zwei unterschiedlichen Temperaturen gearbeitet, wobei jeweils Zone eins und zwei (Temperaturzone T1), sowie Zone drei und die beheizbare Düse (Z4) zu einer Temperaturzone (T2) zusammengefasst werden. Das Extruderrohr weist keine atmosphärische Entgasung zur Abgabe von Wasserdampf auf. Die Düse hat einen Durchmesser von 2,5 mm und ist um  $30^\circ$  nach unten geneigt. Die niedrigviskose Isomaltschmelze, die vor allem bei hohen Prozesstemperaturen durch enthaltenes Wasser sehr dazu neigt, aus der Düsenöffnung zu spritzen, lässt sich durch diese Neigung besser auffangen und die Verbrennungsgefahr für den Anwender wird verringert. Dieses Gerät zeichnet keine Schmelztemperatur auf. Nach dem Erkalten werden die Proben direkt in ein Polyethylengefäß mit Trockenmitteldeckel überführt.

Dosiert wird mit einem volumetrischen Pulverdosiierer, dessen Förderleistung vor den Versuchen per Wägung ermittelt wird. Dennoch schwankt die Förderleistung über die Versuchsreihen hinweg, da die Förderleistung eines volumetrischen Dosierers stark mit dessen Füllhöhe korreliert (Griemens 2012). Wenn nicht anders angegeben, wird eine Förderrate von 2,6 kg / h verwendet. Die Schmelze wird auf einem Metallblech oder einer Silikonmatte aufgefangen. Da diese Versuche in dem nicht klimatisierten Technikum der Firma Gabler GmbH & Co. KG durchgeführt wurden, konnte keine konstante Raumtemperatur gewährleistet werden. Die Raumtemperatur schwankte während der Versuche zwischen ca.  $18^\circ\text{C}$  und  $28^\circ\text{C}$ .

### **3.1.2 ZSK 18 MEGAlab**

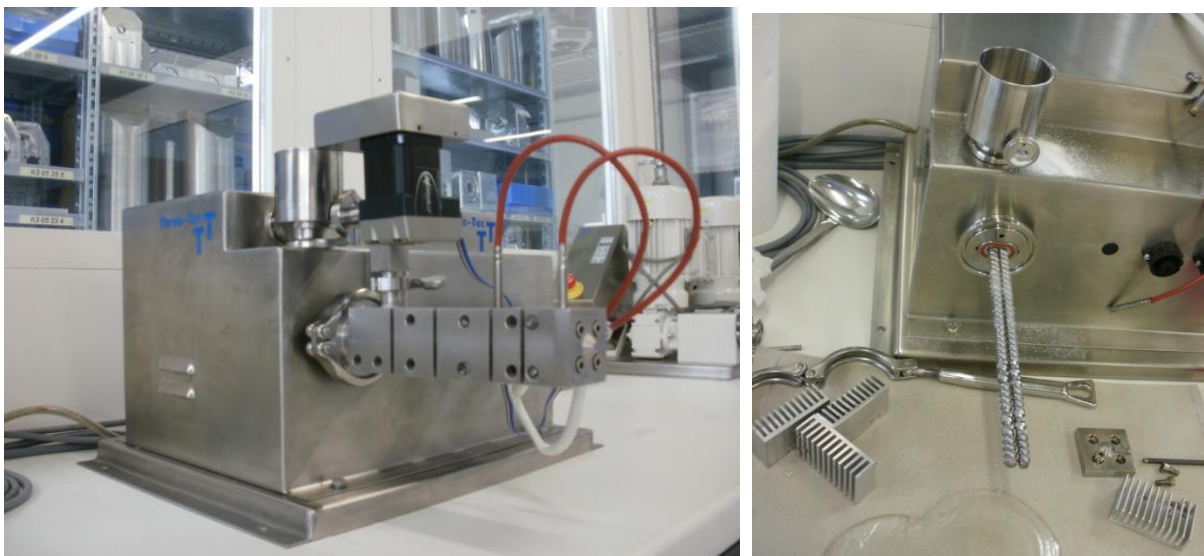
Der Extruder ZSK 18 MEGAlab der Firma Coperion GmbH (Stuttgart, Deutschland) hat einen Schneckendurchmesser von 18 mm. In dem modularen Schnecken Aufbau sind zwei Misch- und Knetzonen eingebaut (der Aufbau ist Firmenwissen von Coperion GmbH und kann deshalb an dieser Stelle nicht abgebildet werden). Der Extruder verfügt über acht verschiedene Heizzonen mit einer Wasserkühlung, um eine konstante Temperatur zu gewährleisten. Die erste der acht Temperaturzonen wird nicht beheizt, die zweite Zone wird auf  $100^\circ\text{C}$  eingestellt. T1 wird aus Zone 3 und 4 gebildet und für T2 werden Zone 5 bis 8



zusammengefasst. Kurz vor Austritt der Schmelze aus dem Extruderrohr ist dieses mit einer atmosphärischen Entgasung versehen, damit Wasserdampf entweichen kann. Es wird eine Schlitzdüse von  $1 \times 3$  mm verwendet. Ein gravimetrischer Colortronic Einschneckendosierer (Motan GmbH, Isny, Deutschland) mit einer Förderrate von 2 - 4 kg / h. Die Proben werden auf einem Metallblech aufgefangen und danach in einem Polyethylengefäß mit Trockenmitteldeckel gelagert.

### 3.1.3 Miniextruder ZE 9

Der Miniextruder ZE 9 der Firma Three-Tec GmbH (Seon, Schweiz) hat einen Schnecken-durchmesser von 9 mm und ein komplett geschlossenes Extruderrohr, ohne die Möglichkeit einer atmosphärischen Entgasung (Abbildung 3.1.3.1).



**Abbildung 3.1.3.1:** links: Aufbau des Extruders ZE 9, hier mit Stopfschnecke; rechts: Ansicht mit demontiertem Extruderrohr, zu sehen ist der variable Schneckenaufbau mit dem Aufbau der Versuche, links und rechts im Bild sind die verwendeten Kühlrippen zu sehen

Im modularen Schneckenaufbau sind zwei kurze Misch- und Knetzonen in der zweiten Hälfte der Schnecke integriert. Es werden Versuche mit einem Zwangsdosierer (Three-Tec GmbH, Seon, Schweiz) durchgeführt (in der Abbildung links zu sehen), sowie mit dem Selbsteinzug des Extruders. Dazu wird das Pulver in den Trichter gegeben und von den Schnecken eingezogen. Der genaue Durchsatz wird dabei nicht ermittelt. Der spezifische Füllgrad, also

das Volumen der Schmelze bezogen auf das freie Volumen im Extruder wird aber im Vergleich zu den sonst durchgeführten Versuchen deutlich erhöht sein.

Dieses Gerät verfügt über zwei Heizzonen, die somit direkt T1 und T2 bilden. Es gibt keine aktive Kühlung. Da dadurch die Temperatur in der Einzugszone durch Konvektion über die Versuchszeit stark aufheizt wird, werden Kühlrippen verwendet (dargestellt in der Abbildung 3.1.3.1 rechts) um diesen Effekt zu minimieren. Es wird eine Düsenplatte von 0,8 mm verwendet. Die Proben werden auf einer Silikonmatte aufgefangen und nach dem Erkalten in ein Polyethylengefäß mit Trockenmitteldeckel überführt.

### 3.1.4 MiniLab

Der MiniLab (Thermo Fisher Scientific, Karlsruhe, Deutschland) ist für sehr kleine Ansätze von ca. 5 g vorgesehen. Dieses Gerät hat einen fixen, konischen Schnecken Aufbau, nur eine Heizzone und einen Bypass mit einer Rücklauffunktion (Abbildung 3.1.4.1).

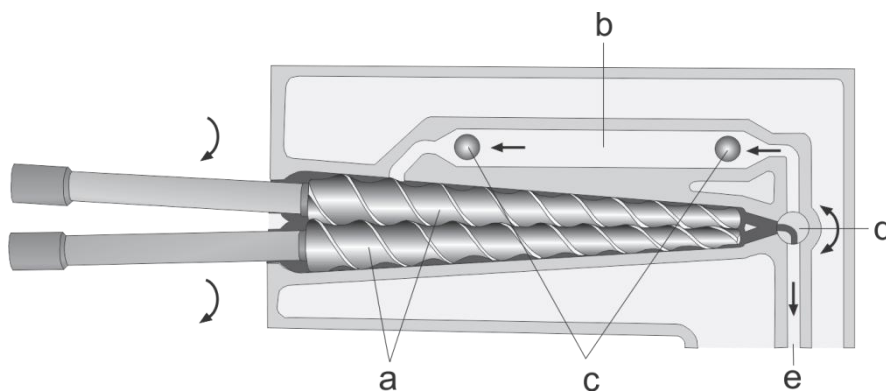


Abbildung 3.1.4.1: Schematischer Aufbau des Minilab: a) Schnecken, b) Rückflusskanal, c) Drucksensoren, d) Zweiwegekanal, e) Austragsöffnung

Das Extruderrohr ist horizontal geteilt und es ist keine atmosphärische Entgasung vorgesehen. Das Pulver wird manuell in den Trichter des Geräts aufgegeben und mit einem Stempel in den Extrusionskanal überführt. In dieser Zeit ist das Gerät auf Rückfluss eingestellt, so dass kein Material das Gerät verlassen kann. So kommt es von Charge zu Charge zu einer unterschiedlichen Verweilzeit des Materials im Extruder. Die Besonderheit in diesem Gerät ist, dass die Extrudate im Batchverfahren hergestellt werden, während alle anderen untersuchten Geräte ein kontinuierliches Verfahren darstellen. Unterschiedliche

Verweilzeiten sind bei einem kontinuierlich arbeitenden Gerät, abhängig von Füllgrad und Schneckendrehzahl, aber ebenfalls vorhanden.

Es wird bei diesem Aufbau keine Düsenplatte verwendet, da der Ausgang des Geräts eine Öffnung von 1 × 2 mm aufweist, die mit der Größe einer Düsenplatte vergleichbar ist. Die Schmelze wird über ein zum Gerät gehöriges Förderband (Thermo Fisher Scientific, Karlsruhe, Deutschland) geführt, so dass sie dort abkühlen und erstarren kann. Die Proben werden direkt im Anschluss vermessen.

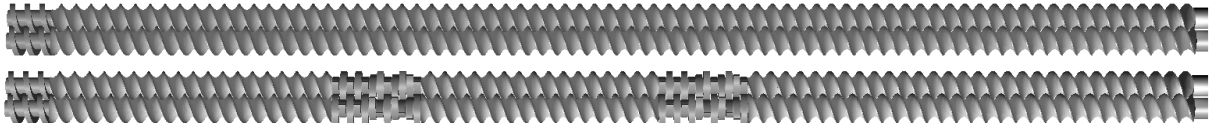
### 3.1.5 Pharma 11

Der Pharma 11 (Thermo Fisher Scientific, Karlsruhe, Deutschland) hat einen Schneckendurchmesser von 11 mm und ein horizontal geteiltes Extruderrohr (Abbildung 3.1.5.1).



**Abbildung 3.1.5.1: Pharma 11 Zweischnckenextruder (Quelle: Thermo Fisher Scientific)**

Der modulare Schnecken Aufbau wird in zwei unterschiedlichen Aufbauten verwendet. Zum einen mit zwei eingebauten Misch- und Knetzonen und zum anderen eine Schnecke, die sich nur aus Förderelementen zusammensetzt Abbildung 3.1.5.2.



**Abbildung 3.1.5.2: Oben Aufbau Förderschnecke und unten Schnecken Aufbau mit zwei Misch- und Knetzonen, jeweils mit einem Austragselement am Ende (entnommen aus Screw Configuration Software Thermo Fisher Scientific)**

Das Extruderrohr ist in einen gekühlten Einzugsbereich, sieben Heizzonen und eine beheizbare Düse unterteilt. Jedes Extruderrohr-Segment ist zusätzlich mit einer kontrollierten Kühlung verbunden, die eine stabile Temperatur gewährleistet. Die Temperatureinstellungen der einzelnen Zonen ist in Tabelle 3.1.5.1 dargestellt.

**Tabelle 3.1.5.1: Übersicht über die Temperatureinstellungen in den verschiedenen Zonen des Extruders bei den beiden am häufigsten verwendeten Temperaturprogrammen**

Prozesstemperatur	Zone 1	Zone 2	Zone 3	Zone 4	Zone 5	Zone 6	Zone 7	Zone 8	Düse
T1 = T2 = 180 °C	gekühlt	40 °C	100 °C	180 °C	180 °C	180 °C	180 °C	180 °C	180 °C
T1 = 150 °C / T2 = 140 °C	gekühlt	40 °C	100 °C	150 °C	150 °C	150 °C	140 °C	140 °C	140 °C

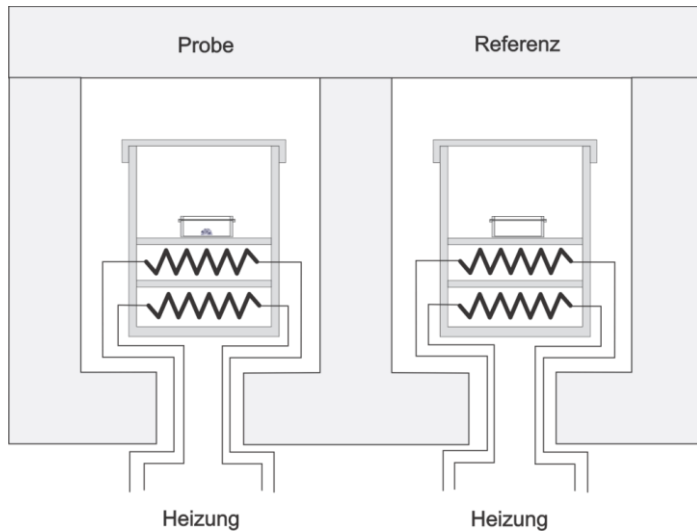
Nach einem langsamen Aufheizen der Probe bilden Zone 4 bis 6 den Abschnitt T1 und Zone 7 und 8 sowie die Düse bilden T2. Die letzte Öffnung des Extruderrohrs wird in einigen Versuchen mit einer atmosphärischen Entgasung versehen. Die Splitdüse hat einen Durchmesser von 2 mm. Als Dosiersystem wird ein gravimetrischer Zweischneckendosierer MiniTwin (Brabender Technologie KG, Duisburg, Deutschland) verwendet, der wenn nicht anders angegeben, eine Förderrate von 0,4 kg / h leistet. Die Proben werden auf einer Silikonmatte oder auf einem Prototypen des Pharma 11 Kühlbandes aufgefangen (Thermo Fisher Scientific, Karlsruhe, Deutschland). Nach dem Erkalten werden die Proben in einem Polyethylengefäß mit Trockenmitteldeckel gelagert.

## 3.2 Thermoanalyse

Unter dem Oberbegriff der Thermoanalyse werden die Messprinzipien zusammengefasst, bei denen die Proben einem Temperaturprogramm unterworfen werden. Die dabei auftretenden Prozesse, wie Schmelzen oder Rekristallisieren, werden über die Zeit oder über die Temperatur aufgezeichnet. Die Thermoanalyse wird zur Bestimmung von polymorphen Formen, Hydraten und Reinheitsmessungen verwendet und eignet sich auch zur Charakterisierung von Extrudaten. Es können thermische Ereignisse wie Erstarrung, Erweichung und Schmelzen, sowie Zersetzungen detektiert werden. Auf Grund dieser Eigenschaften kann mittels Thermoanalyse auch eine Feststoffcharakterisierung vorgenommen werden, so dass eine Aussage hinsichtlich des amorphen, teilkristallinen oder kristallinen Zustands getroffen werden kann (Keck und Müller 2009, Rucker et al. 2001).

### 3.2.1 Dynamische Differenzkalorimetrie (Differential Scanning Calorimetry - DSC)

Bei der Dynamischen Differenzkalorimetrie werden während eines Temperaturprogramms Wärmeflussdifferenzen zwischen einer Probe und einer Referenz erfasst. Man unterscheidet zwischen zwei verschiedenen Messmethoden, der Dynamischen Wärmestrom Differenzkalorimetrie und der Dynamischen Leistungskompensations Differenzkalorimetrie. Die verwendete DSC-Anlage, eine Diamond DSC von Perkin Elmer (Norwalk, USA) mit Intercooler, arbeitet nach der zweiten Methode. Dabei wird die Probe in einem Tiegel gegen einen leeren Referenztiegel in zwei voneinander getrennten Öfen aufgeheizt und die elektrische Leistung gemessen, die benötigt wird, um in beiden Tiegeln die gleiche Temperatur zu erzielen (Abbildung 3.2.1.1).



**Abbildung 3.2.1.1: Schematische Darstellung des Aufbaues einer DSC**

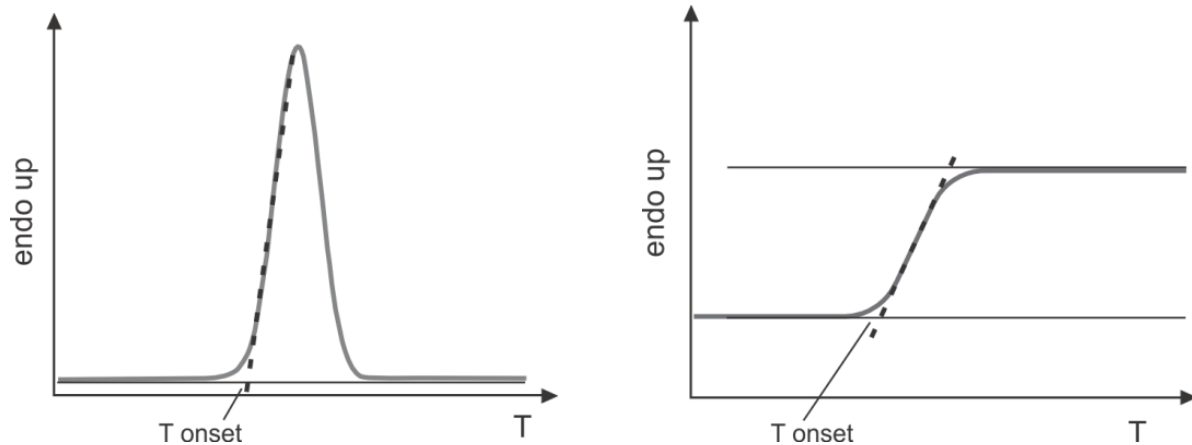
Dazu werden in einen Aluminiumtiegel 5 - 8 mg Probe eingewogen und der Tiegel mit einem Aluminiumdeckel kaltverschweißt. Bei der verwendeten, sogenannten „pierced pan“-Methode wird ein kleines Loch in die Oberseite des Aluminiumträgers gestochen. So ist ein Druckausgleich gewährleistet und z.B. Kristallwasser kann den Tiegel während der Messung verlassen. Der Probenraum wird mit 5 ml / min Stickstoff begast, um eine inerte Atmosphäre zu gewährleisten und oxidative Prozesse zu vermeiden. Die DSC wird gegen einen Indiumstandard kalibriert. Das verwendete Temperaturprogramm ist in Tabelle 3.2.1.1 dargestellt. Die Heiz- und Kühlraten betragen 10 K / min und wenn nicht anderweitig gekennzeichnet, wird die erste Heizkurve ausgewertet.

**Tabelle 3.2.1.1: Übersicht über das verwendete DSC-Temperaturprogramm**

Programmschritt	Temperaturprogramm
Temperieren	Isotherm 1 min bei -15°C
1. Aufheizen	Temperaturrampe von -15°C bis 200°C
Abkühlen	Temperaturrampe von 200°C bis -15°C
2. Aufheizen	Temperaturrampe von -15°C bis 200°C

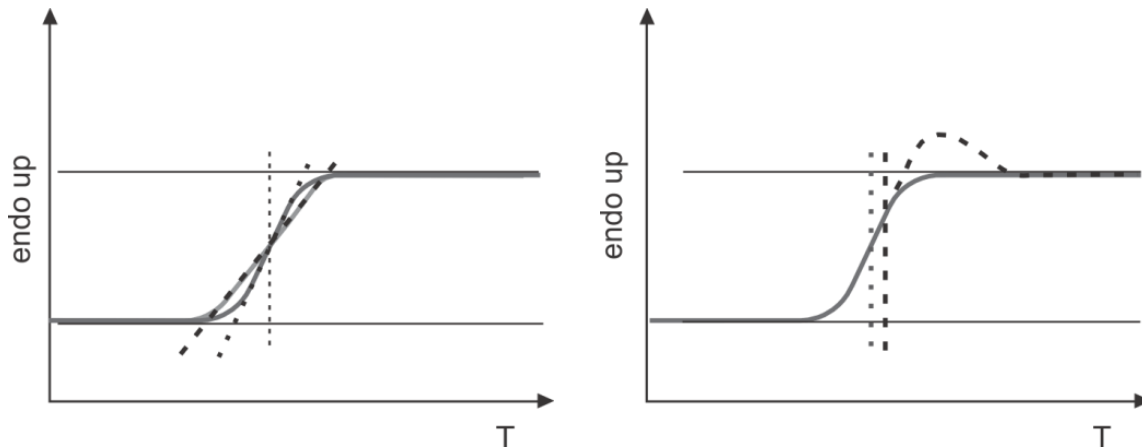
Zur Auswertung der thermischen Ereignisse wird die Software Pyris (Version 9.0.2, Perkin Elmer) verwendet. In Abbildung 3.2.1.2 ist die Auswertung des Onset, also die Bestimmung

des Anfangs des thermischen Ereignisses, für einen Schmelzpeak und einen Glasübergang dargestellt.



**Abbildung 3.2.1.2: Schematische Darstellung der Auswertung des Onsets mit Hilfe der Pyris Software: links anhand eines Schmelzpeaks und rechts für einen Glasübergang**

Bei der Berechnung des Onsets wird der Wendepunkt der Kurve mit Hilfe der ersten Ableitung ermittelt. Durch diesen wird eine Tangente gelegt und auf die Basislinie verlängert. Die Temperatur an dieser Stelle wird als Wert angegeben. Im Falle eines Glasübergangs müssen erst Tangenten an die Basislinie gelegt werden: eine an den unteren Teil der Basislinie, bevor die Kurve einen Anstieg zeigt, und eine, an den Teil der Basislinie nach dem Glasübergang und diese das erhöhte Enthalpieniveau erreicht hat. Zwischen den Tangenten wird der Wendepunkt der Kurve mit Hilfe des Maximums der ersten Ableitung ermittelt. Durch diesen Wendepunkt legt die Software eine neue Tangente und ermittelt den Schnittpunkt mit der Basislinie vor dem Glasübergang. Abbildung 3.2.1.3 zeigt den Einfluss des Kurvenverlaufs auf die Lage des Onsets.



**Abbildung 3.2.1.3: Einfluss des Kurvenverlaufes des Glasübergangs (links) und von Relaxationseffekten (rechts) auf die Lage des Onsets**

Die Kurven in der linken Grafik zeigen den Wendepunkt an derselben Stelle, vergleichen aber einen steileren mit einem flacheren Kurvenverlauf. Im Falle des flacheren Kurvenverlaufs liegt der ermittelte Onset bei einer niedrigeren Temperatur. Die rechte Grafik zeigt ein typisches Verhalten von amorphen Stoffen, die Relaxationseffekte zeigen. Relaxationseffekte beschreiben einen Effekt des physikalischen Alterns amorpher Substanzen. Dieser Effekt entsteht durch eine Restbeweglichkeit der Moleküle in festen Gläsern, so kommt es zu einer Relaxierung ins Gleichgewicht und einer Enthalpieänderung des Systems (Höhne et al. 2003). Dieses Verhalten sorgt für ein Überschießen der Kurve, bevor sie das neue Enthalpiefniveau erreicht. In diesem Fall liegt der Wendepunkt dieser Kurve etwas höher und der Wert des Onsets verschiebt sich ebenfalls hin zu höheren Temperaturen. Diese Relaxationseffekte sind der Grund, warum normalerweise Glasübergänge mit der zweiten Aufheizkurve dargestellt werden. Dadurch ist der Glasübergang als schärfere, klarere Stufe zu detektieren, da Relaxationseffekte ausgeschlossen werden (Höhne et al. 2003).

In dieser Arbeit sollen Extrudate mit Isomalt als Hauptbestandteil charakterisiert und auf ihre Stabilität im amorphen Zustand untersucht werden. Dafür ist es erforderlich den Verlauf der ersten Aufheizkurve zu betrachten, denn zur Charakterisierung des kristallinen Anteils mittels der DSC-Messung müssen die Proben bis oberhalb ihrer Schmelztemperatur aufgeheizt werden. Die zweite Aufheizkurve hätte demnach keine Aussagekraft, da die Proben hier immer amorph vorliegen. Die  $T_g$ 's der 2. Aufheizkurven der Extrudate unterschieden sich auch kaum mehr voneinander.



Im Rahmen dieser Arbeit wird der halbstufen - Schritt ( $\frac{1}{2} C_p$ ) als Glasübergangstemperatur angegeben, da dieser unabhängig von der oft sehr stark ausgeprägten Relaxation ist und bezüglich der Breite des Events keinen Nachteil darstellt. Die halbe Stufe des Glasübergangs ( $\frac{1}{2} C_p$ ) wird ausgewertet, indem der Mittelpunkt der Winkelhalbierenden der angelegten Tangenten (unter- und oberhalb der Basislinie) ermittelt wird, und der Wert, an dem die Kurve diesen mittleren Abstand erreicht, wird als Temperaturwert angegeben (Abbildung 3.2.1.4).

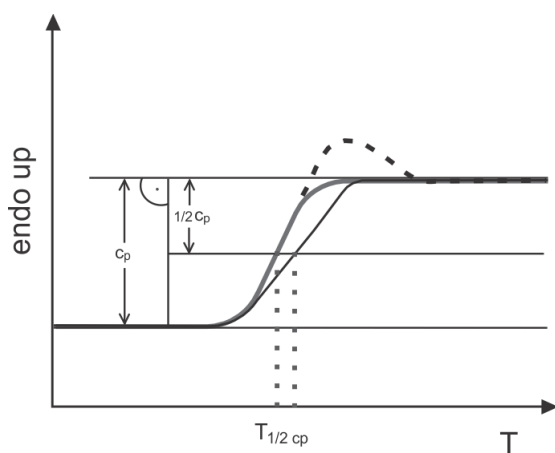


Abbildung 3.2.1.4: Ermittlung des halbstufen - Schritts eines Glasübergangs

Der  $\frac{1}{2} C_p$  Wert beschreibt also, bei welcher Temperatur die Hälfte der Enthalpieänderung stattgefunden hat. Relaxationseffekten haben so keinen Einfluss auf die Lage des Events, da diese Effekte beim Setzen der Tangenten an die Basislinie nicht berücksichtigt werden. Die Steilheit des Kurvenverlaufs hat wie auch zuvor bei der Ermittlung des Onsets einen Einfluss.

### 3.2.2 Thermogravimetrische Analyse (TGA)

Die Thermogravimetrie misst die Masseänderung in Abhängigkeit von der Temperatur und der Zeit. Eine thermogravimetrische Messung von Isomalt wird durchgeführt, um die Stabilität zu bestimmen. Es wird eine STA 600 von Perkin Elmer (Norwalk, USA) mit Keramiktiegel verwendet. Die Auswertung wird mit Hilfe der Software Pyris (Version 9.0.2, Perkin Elmer) durchgeführt. Wie auch in der DSC wird ein Stickstofffluss verwendet, um oxidative Reaktionen der Probe zu unterdrücken.

### 3.3 Rheologische Bestimmung der Glasübergangstemperatur

Die Glasübergangstemperatur, also die Erweichung und somit die Änderung der Viskosität, kann neben der thermischen Analyse auch mit rheologischen Messungen untersucht werden (Soergel et al. 2013). Dazu wird ein HAAKE MARS III (Thermo Fisher Scientific, Karlsruhe, Deutschland) verwendet (Abbildung 3.2.2.1).



**Abbildung 3.2.2.1: Ansicht des verwendeten HAAKE MARS III mit elektrischer Heizhaube**

Es wird eine Platte - Platte Geometrie mit einem Durchmesser von 35 mm verwendet. Das System wird auf 30 °C temperiert und das kristalline galenIQ™ 720 gleichmäßig auf die untere Platte aufgebracht. Dazu wird eine Menge verwendet, die nach einer Komprimierung mit einer Normalkraft von 40 N in einer Spaltbreite von ca. 1,2 mm resultiert. Danach wird mit 10 K/min auf 180 °C aufgeheizt. Durch den Übergang des Pulvers in eine Schmelze kommt es zu einer Unterfüllung des Spalts der Messgeometrie. Deshalb wird nach Erreichen von 180 °C der Spalt soweit geschlossen, dass er mit dem geschmolzenen Isomalt komplett gefüllt ist. Dabei entsteht eine Spaltbreite von ca. 0,6 mm. Danach wird die Probe unter oszillatorischer Messung mit zwei Geschwindigkeiten auf 30 °C abgekühlt, entweder mit 1 K/min um ein langsames Abkühlen oder mit 10 K/min um ein schnelles Abkühlen eines

Extrudats zu simulieren. In einer zweiten Aufheizmessung auf 180 °C mit 10 K / min wird die  $T_g$  als Maximum des Verlustmoduls  $G''$  bestimmt ( $n = 3$ ). Es wird eine sogenannte Thermogap - Einstellung verwendet, die bei der Messung über einen so weiten Temperaturbereich die Längenausdehnung der Messgeometrie berücksichtigt und somit für einen gleichbleibenden Spaltabstand über die Messung sorgt. Es wird mit einer konstanten Deformation von 5 % im Verhältnis zum Spalt gearbeitet. Da es aber während der Messung von Isomalt zu einer starken Veränderung der Eigenschaften kommt, wird das Drehmoment auf 70 mNm begrenzt, um ein Abreißen der Messgeometrie von der im glasartigen Zustand sehr spröden Probe zu verhindern.

### 3.4 Schmelzverhalten auf der Heizbank nach KOFLER

An dem Heizbank - System KOFLER (Reichert, Österreich) liegt ein Temperaturgradient von 50 °C bis 260 °C an (Abbildung 3.2.2.1).

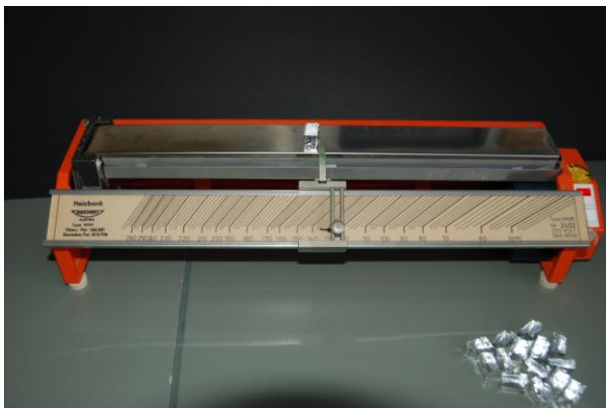


Abbildung 3.2.2.1: Heizbank nach Kofler

Die Heizbank wird in dieser Arbeit eingesetzt, um das Verhalten verschiedener Substanzen oder Mischungen im Extruder abzuschätzen. Zur Untersuchung der Schmelzeigenschaften von Pulvermischungen werden diese in einem Achatmörser vorgemischt. Danach wird die Mischung in ein Aluminiumschälchen gefüllt und auf der Heizbank immer weiter in Richtung

steigender Temperaturen verschoben, bis die Pulvermischung erweicht. Es wird sowohl die Temperatur des Erweichens beobachtet, als auch das Aussehen der Probe, beispielsweise, ob sie nach dem Erweichen klar oder opak ist. Im erkalteten Zustand wird subjektiv bewertet, ob das mögliche Extrudat elastische, spröde oder klebrige Eigenschaften hätte und vor allem, ob es zu Verfärbungen und somit zu Abbauprodukten der Mischung bei den typischen Prozesstemperaturen kommen wird.

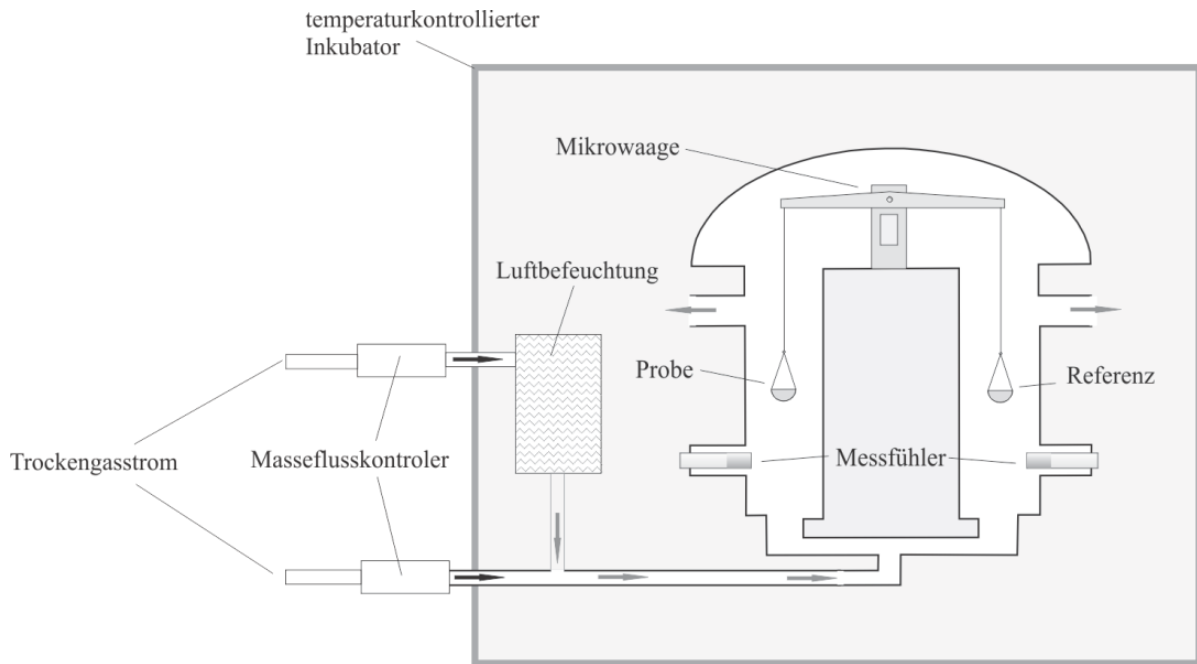
### **3.5 Digitales Lichtmikroskop**

Aussehen und die Veränderungen der Extrudate über die Zeit werden mit einem digitalen Lichtmikroskop VHX 500 K (Keyence Deutschland GmbH, Neu-Isenburg, Deutschland) in Form von Bildaufnahmen dokumentiert.

### **3.6 Dynamische Wasserdampfsorption (Dynamic vapor sorption – DVS)**

Die dynamische Wasserdampfsorption wird eingesetzt, um das Verhalten einer Probe in Abhängigkeit von der relativen Luftfeuchte zu erfassen. Dabei werden ein Glasprobenträger mit der Probe von ca. 35 mg und ein Referenzglasschälchen an einer Präzisionswaage (Cahn - Waage; Genauigkeit 0,1 µg) befestigt. Die DVS1 (Surface measurement systems Ltd., London, Großbritannien) ist in einem Inkubator platziert, der eine konstante Temperatur von 25 °C gewährleistet.

Beide Schälchen werden mit einem Stickstoffstrom mit eingestellter Feuchte umspült (Abbildung 3.2.2.1).



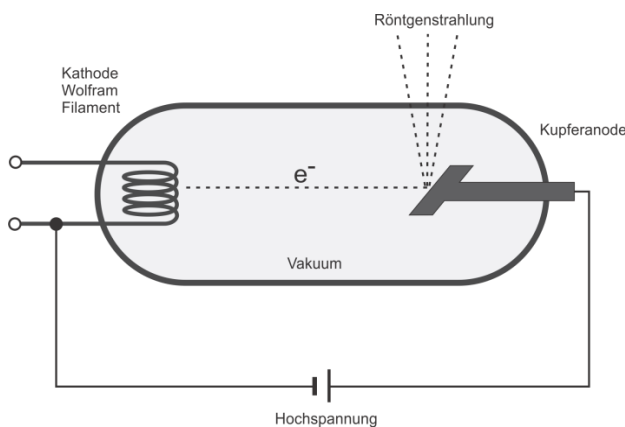
**Abbildung 3.2.2.1: Schematische Darstellung der DVS Anlage**

Dazu wird der Stickstoff (Qualität 5.0) durch Aqua bidestillata geleitet. Die Waage registriert Änderungen der Masse, so dass Absorptions- und Adsorptionsvorgänge sowie Rekristallisation und Hydratbildung in Abhängigkeit von der Umgebungsfeuchte charakterisiert werden können.

Es werden zwei unterschiedliche Messprogramme verwendet, mit je zwei Sorptions- und Desorptionszyklen gemessen. Ein Programm hebt die Feuchte des Stickstoffstroms in 10 % Schritten von 0 % auf 90 % an, danach erfolgt die Desorption bei der die Schritte in umgekehrter Reihenfolge wiederholt werden. Jede Stufe wird bis zur Gewichtskonstanz der Probe (definiert als  $dm/dt < 0,0005 \%$ ), jedoch max. 120 min gehalten. Das zweite Programm unterscheidet sich lediglich in den Stufen. So wird die Feuchte nicht in 10 % Schritten angepasst, sondern in 30 % Schritten, also 0 %, 30 %, 60 % und 90% und dann im Desorptionszyklus in umgekehrter Reihenfolge zurück. Die jeweils nächste Feuchtigkeitsstufe wird nach 360 min oder nach Erreichen der Massekonstanz eingestellt.

### 3.7 Röntgendiffraktometrie (x-ray powder diffraction - XRPD)

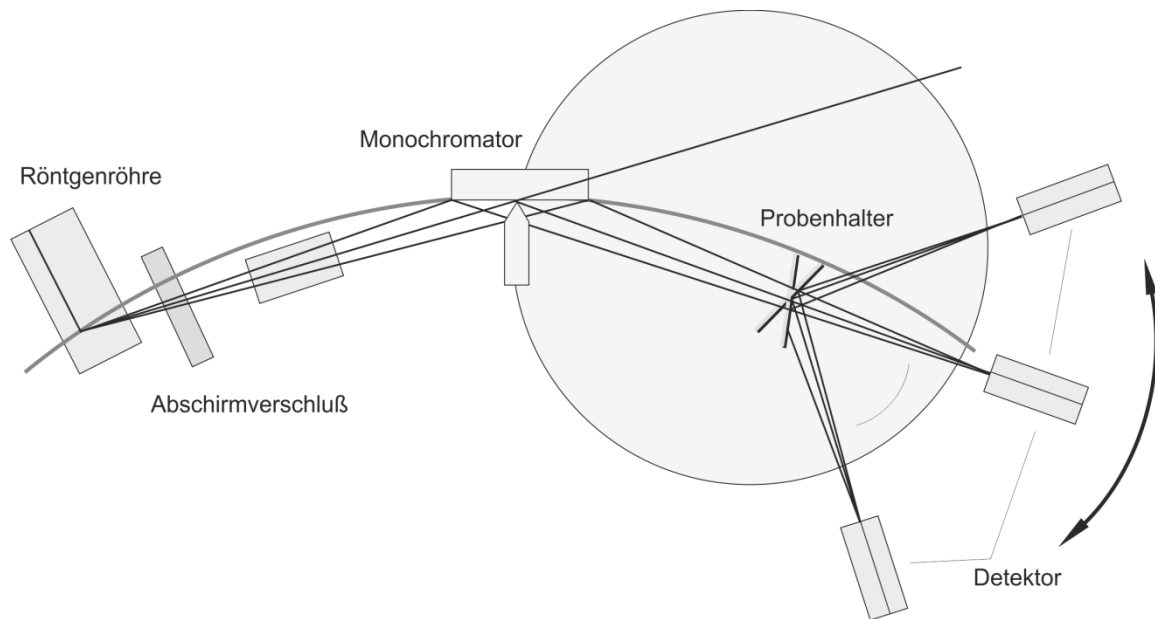
Grundsätzlich wird die Röntgendiffraktometrie zur Ermittlung von Kristallstrukturen, polymorphen Formen und Kristalldefekten eingesetzt. Kristalline Substanzen zeigen charakteristische Beugungsintensitätsmaxima, amorphe Stoffe dagegen beugen die Strahlung nicht und zeigen daher nur ein diffuses Rauschen, den sogenannten „Halo“ (Keck und Müller 2009). Zur Bestimmung des kristallinen oder amorphen Zustands der Ausgangsstoffe und der Extrudate kommt ein Röntgendiffraktometer Stadi P (Stoe & Cie GmbH, Darmstadt, Deutschland) zum Einsatz. Die stationäre Röntgenröhre (Long fine focus Cu) emittiert elektromagnetische Strahlung (Abbildung 3.2.2.1).



**Abbildung 3.2.2.1: Schematische Darstellung einer Röntgenröhre (modifiziert nach Keck)**

Diese wird durch einen Elektronenübergang erzeugt, der entsteht, wenn ein Elektronenstrahl von der Kathode kommend auf die Kupferanode auftrifft und dadurch in den Kupferatomen Elektronen aus der K - Schale herausgeschlagen werden. Diese Lücken werden mit Elektronen z.B. aus der L - Schale ersetzt (Keck und Müller 2009). Zur Erzeugung der Röntgenstrahlung werden 40kV bei 30mA an die Kathode mit Wolframfilament angelegt (Leistung 1200W).

Die von der Röhre emittierte elektromagnetische Strahlung wird monochromatisiert (Abbildung 3.2.2.2).



**Abbildung 3.2.2.2: Schematischer Aufbau eines Röntgendiffraktometers**

Für die Messungen werden die  $\text{CuK}\alpha_1$  Linie, bzw. die  $\text{CuK}\alpha_1$  und  $\text{CuK}\alpha_2$  Linie verwendet. Die Wellenlänge des Röntgenstrahls liegt zwischen 0,1 - 0,3 nm und somit im Bereich eines Atom- bzw. Molekülabstandes im Kristallgitter. Ein Teil der Röntgenstrahlung wird deshalb durch Reflexion an den Gitterebenen des Kristalls gebeugt, so dass detektierbare Reflexe an diskreten Orten im Raum entstehen. Dieses Verhalten hat Bragg für Einzelkristalle beschrieben und es wurde von Debye und Scherrer (Debye und Scherrer 1915) für Pulver erweitert, da in einem Pulver die Kristallanordnung in alle Richtungen gleich wahrscheinlich ist. Es werden, wenn nicht anders beschrieben, Transmissionsmessungen durchgeführt, dazu wird die Probe zwischen zwei Mylar® Folien (flexible Folie aus Polyethylenterephthalat - PET) auf einem rotierenden Probenteller befestigt. Die Sekundärstrahlung wird von einem ortsempfindlichen Proportionalzähler erfasst, dieser wird regelmäßig mit Silizium kalibriert. Reflexion ( $\text{CuK}\alpha_1$  und  $\text{CuK}\alpha_2$  Strahlen) wird eingesetzt, um feuchteabhängige (VGI system, Surface Measurement Systems) oder temperaturabhängige (HTC-Zelle von Anton Paar) Messungen durchzuführen. Die Auswertung erfolgt mittels der Software Win X<sup>POW</sup> (Version 2.06, Stoe & Cie GmbH).

### 3.8 Lagerstabilität

Um die Stabilität der Extrudate zu untersuchen und herauszufinden, unter welchen Bedingungen die Extrudate gelagert werden müssen, damit sie über eine angemessene Laufzeit stabil bleiben, werden die Extrudate zum einen in einem Glasgefäß mit lose aufgelegtem Deckel gelagert, damit ein Kontakt zu der Umgebungsfeuchte gewährleistet ist, und zum anderen werden sie in einem Polyethylenfläschchen, mit integriertem Trockenmittel im Deckel, gelagert (Abbildung 3.2.2.1). Diese Proben werden dann drei verschiedenen Konditionen ausgesetzt: 2 °C bei 70 % rLF (Kühlraum, Küba SHBE 25, Kühlerfabrik Heinrich W. Schmitz GmbH, Baierbrunn, Deutschland), 25 °C bei 60 % rLF (Klimakammer 300 SB, Weiss Technik GmbH, Reiskirchen-Lindenstruth, Deutschland) und 40 °C bei 75 % relativer Luftfeuchte (Klimakammer SB 111<sup>300</sup>, Weiss Technik GmbH). Die Proben werden direkt nach der Herstellung und nach den Zeitpunkten 1, 2, 4, 8 Wochen, 3, 6 und 12 Monate vermessen (einige Proben werden zusätzlich auch nach 20 Monaten untersucht).



**Abbildung 3.2.2.1:** Links ist ein Deckel mit herausgenommener Trockenmittelkapsel zu sehen, vorne der Deckel mit der integrierten Kapsel, hinten rechts sind die Gefäße abgebildet, wie sie auch eingelagert werden (Polyethylenfläschchen mit fest geschlossenem Deckel und Glasfläschchen mit lose aufgelegtem Deckel).

### 3.9 Herstellung von Isomaltabletten

Aus der Schmelze, die den Zweischnellenextruder verlässt, muss in einem weiteren Prozess eine Arzneiform entstehen. Dies kann mittels unterschiedlicher Verfahren erfolgen. Eine



Möglichkeit ist, die Schmelze direkt in eine geeignete Form zu überführen, indem sie direkt in eine Tablettenform gegossen wird. Dies hat den Vorteil, dass weitere energiereiche Prozessschritte vermieden werden und zudem die Oberfläche, an der Wasserdampf zur Rekristallisation führen könnte, minimiert wird.

### 3.9.1 Flexible Silikonform für das Schmelzgießverfahren

Zur Herstellung der Silikonform für Tabletten wird ein Zweikomponentensilikon verwendet. Dieser wird nach dem Mischen der Komponenten in eine Negativform gegeben, die eine rechteckige Vertiefung mit eingelassenen Stiften aufweist. Der Durchmesser der Stifte und die Erhebung der Stifte ergeben die Größe der späteren Tabletten, beziehungsweise der Vertiefungen in der entstehenden Silikonform. Diese Negativform wird mit dem noch flüssigen Silikon gefüllt und zum Vernetzen unter Vakuum in einen Exsikkator gestellt. Die resultierende Silikonform enthält Vertiefungen definierter Größe zum Gießen der Tabletten  
Abbildung 3.9.1.1.

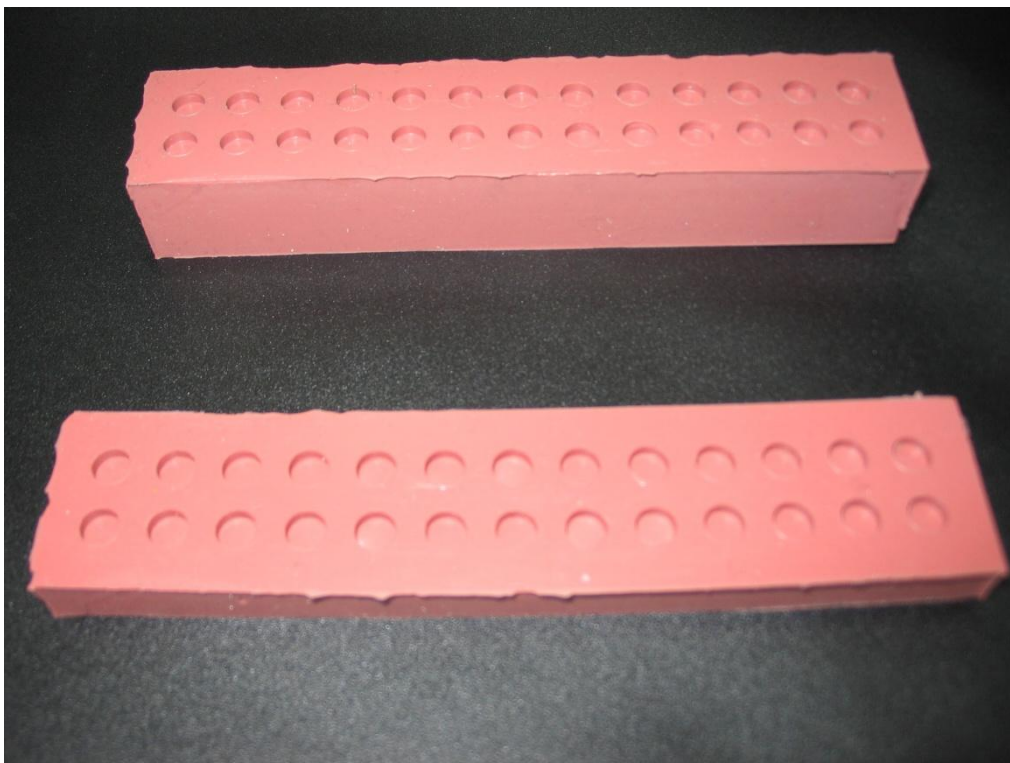


Abbildung 3.9.1.1: Silikonform mit unterschiedlichen Dicken für die Herstellung von jeweils 26 Tabletten

Es werden zwei Formen mit unterschiedlicher Dicke hergestellt. Die abgekühlten Tabletten können, abhängig von der Dicke und somit der Flexibilität der Form, leicht aus den Vertiefungen gedrückt werden.

### 3.9.2 Zweischichtige Teflonform für das Schmelzgießverfahren

Zur Herstellung der Tabletten werden zwei Teflonplatten aufeinandergelegt, wobei die obere Platte Löcher aufweist, die im Durchmesser die Größe der entstehenden Tabletten beschreibt. Die Dicke dieser Teflonplatte gibt die Dicke der Tabletten vor. Die beiden Teflonplatten werden mittels eines Metallgestells so aufeinandergedrückt, dass beim Füllen der Form keine Schmelze zwischen die Platten fließt. Es werden ebenfalls aus Teflon hergestellte Spatel benutzt, um die überschüssige Masse an Schmelze zu entfernen und die Oberfläche zu glätten. Die erkalteten Formlinge werden mit Hilfe eines Stempels aus den Platten gedrückt (Abbildung 3.9.2.1).



Abbildung 3.9.2.1: Teflonform mit Metallhalterung zur Herstellung von jeweils 26 Tabletten, links im Bild: Stempel zum Herausdrücken der Tabletten aus der Form

### 3.10 Freisetzung von Aprepitant und dessen Gehaltsbestimmung

Zur Freisetzungsuntersuchung und Quantifizierung von Aprepitant werden die Methoden von Schneider übernommen (Schneider 2009). Die genaue Probenentnahme und -aufarbeitung ist dort nachzulesen.

Der Distek Dissolution Test Premiere 5100 (North Brunswick, New Jersey, USA) mit Drehkörbchen-Einsätzen (100 U / min) wird mit 900 ml 0,1 N HCl als FreisetzungsmEDIUM verwendet und auf 37 °C temperiert (n = 3). Es werden bei jedem Probenzug 5 ml entnommen. Schneider fand heraus, dass vor der Gehaltsbestimmung eine Aufarbeitung der Proben stattfinden muss. Ein Filtrations- und Zentrifugationsschritt ist notwendig, um alle nichtgelösten Partikel von der gezogenen Probe abzutrennen (Schneider 2009).

Mit der Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC) werden die Freisetzungsprouben quantifiziert. Das HPLC System besteht aus einer Pumpe (Kontron System 522) einem Probeninjektor (Kontron HPLC-Autosampler 360) der jeweils 100 µl in das System einspritzt (n = 2) und einem Detektor (Kontron Diode Array HPLC-Detector 540), der bei 210 nm die Probe vermisst (alles Kontron Instruments, Milano, Italien). Als stationäre Phase wird eine Symmetry Shield™ RP8 Säule (Waters Corporation, Milford, Massachusetts, USA) und als mobile Phase wird eine Mischung aus 50 % Acetonitril und einem Puffer pH 3,4 verwendet (0,02 M Phosphorsäure und 0,001 M Tetrabutylammoniumhydrogensulfat in Aqua bidestillata) (Schneider 2009).

## 4 Praktischer Teil

### 4.1 Einfluss des Isomalt Stereoisomerenverhältnisses auf den Schmelzextrusionsprozess und die Kristallinität der erhaltenen Extrudate

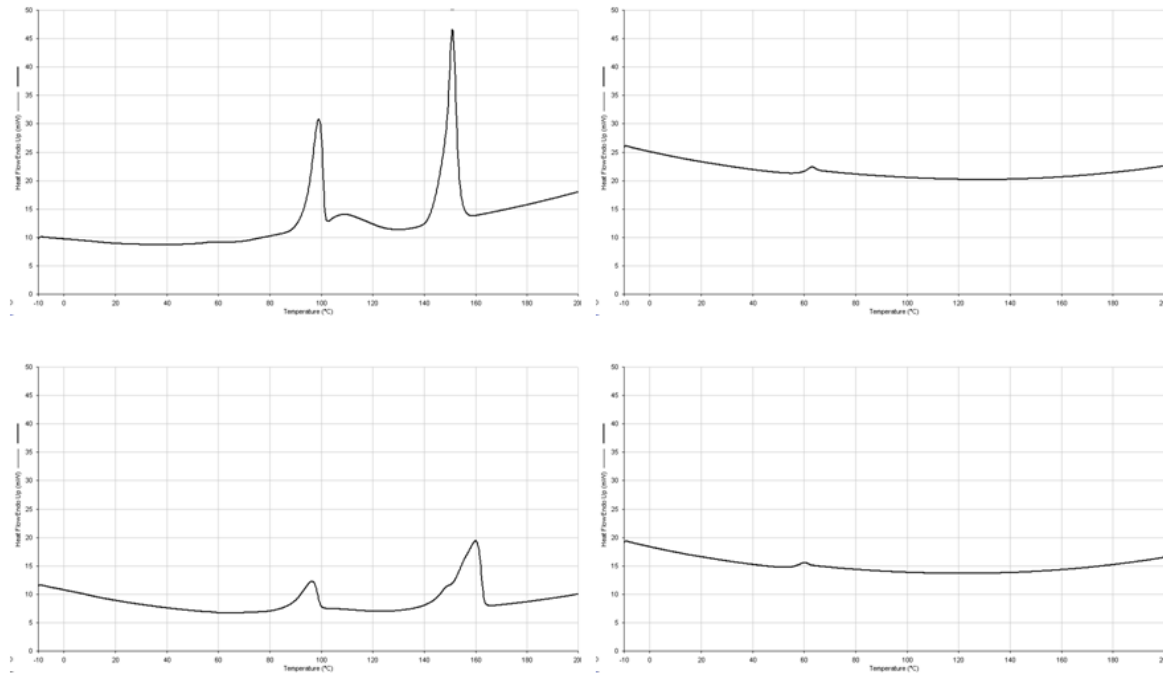
#### 4.1.1 Einleitung

Es sind unterschiedliche Qualitäten von Isomalt auf dem Markt erhältlich. Diese unterscheiden sich zum einen in der Herstellung und Partikelgrößenverteilung, zum anderen im Stereoisomerenverhältnis, näher erläutert in Kapitel 2.3. Da die Partikelgrößenverteilung einen, wenn überhaupt, nur untergeordneten Effekt auf den Schmelzextrusionsprozess haben wird, werden an dieser Stelle die Einflüsse der verschiedenen Stereoisomerenverhältnisse auf die Prozessierbarkeit untersucht. Es werden die Qualitäten galenIQ™ 720 und 721 miteinander verglichen. galenIQ™ 720 besteht aus gleichen Anteilen der beiden Stereoisomeren: GPM Dihydrat, bei dem Mannitol an dem Glucopyranosyl gebunden ist und GPS, bei dem Sorbitol die glykosidische Bindung eingeht. Die Qualität galenIQ™ 721 zeichnet sich durch einen höheren Anteil an besser wasserlöslichem GPS aus, so dass es dementsprechend eine bessere Wasserlöslichkeit besitzt als das galenIQ™ 720.

Isomalt soll in dieser Arbeit als Träger schnellfreisetzender Arzneiformen charakterisiert werden. Damit der dispergierte oder gelöste Arzneistoff schnell aus der Formulierung freigesetzt wird, muss der Träger eine gute und schnelle Löslichkeit im wässrigen Medium des Gastrointestinaltrakts zeigen (Mäder und Weidenauer 2010, Derendorf et al. 2011). Auf Grund seiner besseren Wasserlöslichkeit wird im Vorfeld dieser Versuchsreihe galenIQ™ 721 als Träger favorisiert. Der Arzneistoff soll während des Verfahrens einem möglichst geringen thermischen Stress ausgesetzt werden, um die Entstehung von Zersetzungsprodukten zu vermeiden. Neben einer schnellen und ausreichenden Freisetzung des Arzneistoffs aus dem Endprodukt, ist es jedoch wichtig, dass der Träger bei möglichst niedrigen Prozesstemperaturen in den amorphen, schnell wasserlöslichen Zustand übergeht und eine ausreichende Lagerstabilität zeigt.

Um einen Eindruck zu bekommen, bei welchen Temperaturen Isomalt extrudierbar sein könnte, werden beide Qualitäten in der DSC vermessen (Abbildung 4.1.1.1).

## Einfluss des Isomalt Stereoisomerenverhältnisses auf den Schmelzextrusionsprozess und die Kristallinität der erhaltenen Extrudate



**Abbildung 4.1.1.1:** DSC-Kurven von galenIQ™ 720 (oben) und galenIQ™ 721 (unten), dargestellt sind jeweils links die erste Aufheizkurve und rechts die zweite Aufheizkurve

Die DSC - Kurven beider Qualitäten zeigen neben einem Peak bei ca. 100 °C, der die Abgabe von Hydratwasser darstellt (O'Brien-Nabors 2011), den Schmelzpeak mit einem Onset von ca. 147 °C. Der Schmelzpeak von galenIQ™ 721 zeigt einen breiteren Verlauf als der von galenIQ™ 720. Deshalb liegt das Maximum des Peaks von galenIQ™ 721 mit 160 °C um 9 °C höher als der Wert für galenIQ™ 720. Da beide Kurven mit der gleichen Aufheizgeschwindigkeit und der annähernd gleichen Masse gemessen wurden, ist dies ein Indiz für ein langsames Schmelzen des galenIQ™ 721. Die 2. Aufheizkurve zeigt, dass Isomalt nach dem Abkühlen völlig amorph vorliegt und eine Glasübergangstemperatur von ca. 61 °C im Falle von galenIQ™ 720 und von nur ca. 56 °C im Falle von galenIQ™ 721 aufweist.

Die höhere  $T_g$  im Falle des galenIQ™ 720 könnte sich als Vorteil gegenüber dem galenIQ™ 721 hinsichtlich der Lagerstabilität der Extrudate herausstellen. Wie bereits im Kapitel 2.2.6 erwähnt, wird in der Literatur postuliert, dass amorphe Dispersionen 50 K unterhalb des Glasübergangs gelagert werden sollen, um eine ausreichende Immobilisierung

der Moleküle zu erreichen und somit eine Rekristallisation zu verhindern. Ein niedriger Glasübergang der späteren Extrudate und somit eine Erweichung des Materials bei niedrigeren Temperaturen ist außerdem für die weitere Prozessierbarkeit des Extrudates hinderlich, wie z.B. bei einem anschließenden Mahlprozess.

Normalerweise werden als Träger in der Schmelzextrusion Polymere verwendet. Diese zeigen ein deutlich anderes thermisches Verhalten als das kristalline Isomalt. Während Polymere über einen breiten Bereich des Glasübergangs erweichen, zeigen kristalline Substanzen einen scharfen Schmelzpunkt, oberhalb dessen die Schmelze niedrig viskos vorliegt. Der Schmelzpunkt des Isomalts liegt deutlich höher, als der Glasübergang der typischerweise für die Extrusion eingesetzten Polymere. Jedoch muss bei Polymeren auf Grund des breiten Erweichungsbereiches ca. 50 K oberhalb der Glasübergangstemperatur gearbeitet werden (Swarbrick 2007), damit eine geeignete Viskosität des Polymers gegeben ist. Der Vorteil von Isomalt gegenüber den klassischen Trägern ist jedoch, dass die Schmelze noch deutlich unterhalb des Schmelzpunkts im niedrigviskosen gummi - elastischen Zustand vorliegt, bevor sie als unterkühlte Schmelze im glasartig amorphen Zustand erstarrt.

Um die thermische Gesamtbelastung für einen potentiellen Arzneistoff bei der Verwendung von Isomalt als Träger zu minimieren, könnte die Prozesstemperatur nur kurzzeitig oberhalb der Schmelztemperatur gewählt werden und in den folgenden Abschnitten des Extruderrohres deutlich niedriger liegen. Dabei muss zwar eine Temperaturspitze akzeptiert werden, in der der Wirkstoff thermisch stabil sein muss, die thermische Gesamtbelastung wäre dennoch gesenkt. Das Absenken der Temperatur der Schmelze im zweiten Prozessabschnitt würde bei einem Polymer zu einer starken Viskositätserhöhung und somit zu einem hohen Drehmoment im Extruder führen, das ist bei der Isomaltschmelze nicht der Fall. Um diese Temperaturspitze zu umgehen, könnte der Arzneistoff auch in ein späteres, kühleres Segment des Extruderrohres mit Hilfe einer Seitenbeschickung in die Schmelze dosiert werden. Auf Grund der guten Mischeigenschaften von Zweischnckenextrudern wäre eine ausreichende Mischung der Ingredienzien gewährleistet und die resultierende Verringerung der Verweilzeit des Arzneistoffs im Extruder würde die thermische Gesamtbelastung weiter senken.

#### **4.1.2 Untersuchung der Mindestprozess Temperatur zur Herstellung amorpher Extrudate aus galenIQ™ 720 und galenIQ™ 721**

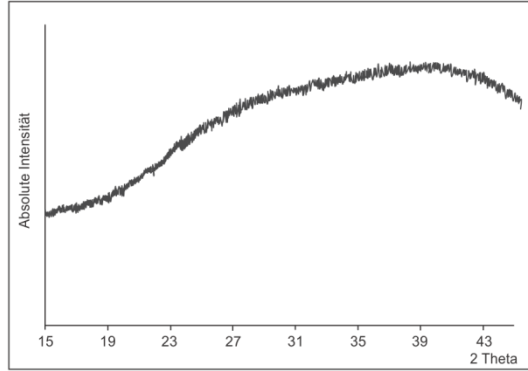
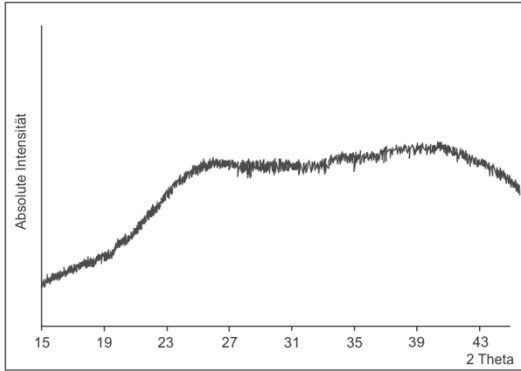
Für diesen Ansatz werden Extrudate auf einem Extruder DE - 40 hergestellt. Es soll neben der Qualitätsauswahl auch die jeweilige Prozessgrenze ermittelt werden, unterhalb derer kein amorphes sondern ein teilkristallines Extrudat der jeweiligen Isomaltqualität erhalten wird. Dazu wird mit einer Prozess Temperatur weit oberhalb der Schmelztemperatur von Isomalt begonnen, um sicherzustellen, dass ein völlig amorphes Extrudat entsteht. Die Temperatur des Extruderrohres wird dann, bei sonst konstanten Einstellungen, so lange abgesenkt, bis kristalline Anteile im Extrudat der jeweiligen Qualitäten zu erkennen sind. Des Weiteren wird auch untersucht, ob die Temperatur im hinteren Teil des Extruderrohres gesenkt werden kann, ohne dass es einen Einfluss auf die Kristallinität bzw. den amorphen Zustand der Extrudate hat. Es wird bei diesen Versuchen eine Förderschnecke ohne Knetelemente benutzt, um eine lokale Erwärmung durch partiell stärkere Scherung in den Knetzonen auszuschließen.

Zur Beurteilung der kristallinen Anteile in den Extrudaten werden sowohl XRPD- als auch DSC- Messungen durchgeführt. Einige der Röntgendiffraktogramme sind in Abbildung 4.1.2.1 dargestellt. Links sind die Diffraktogramme von galenIQ™ 720 und rechts von 721 gezeigt. Von oben nach unten sinken die Verfahrenstemperaturen im Extruderrohr.

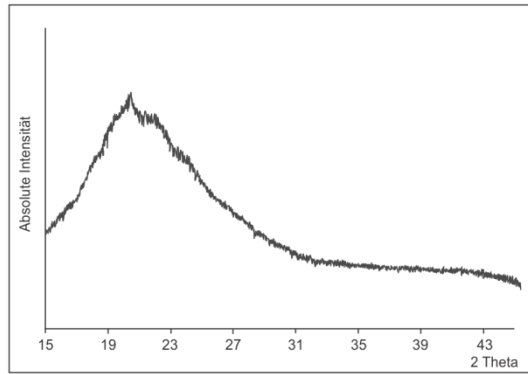
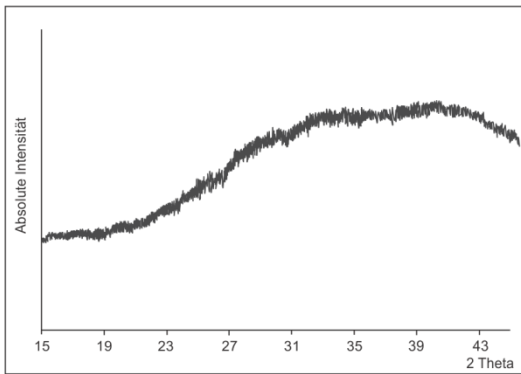
galenIQ 720

galenIQ 721

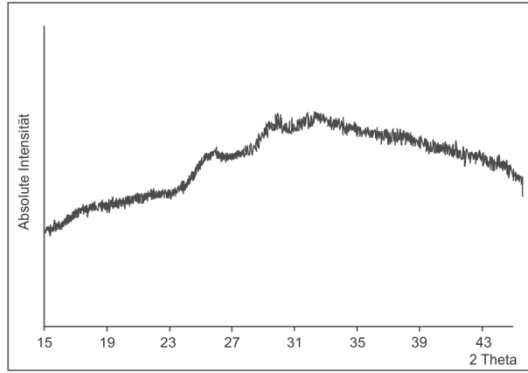
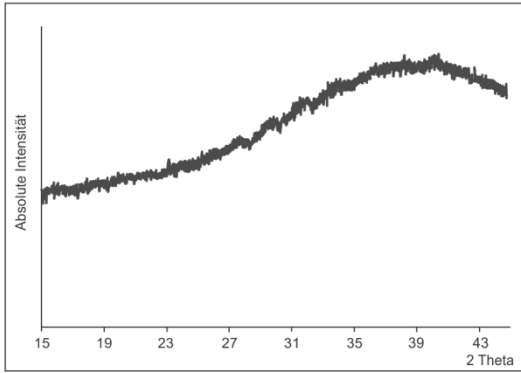
T1: 180°C, T2: 180°C



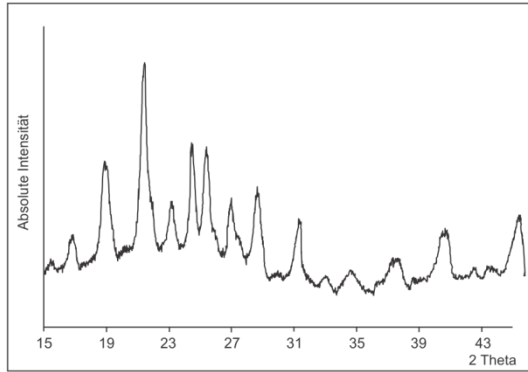
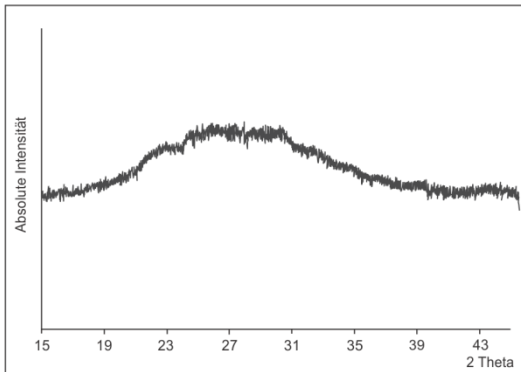
T1: 180°C, T2: 160°C



T1: 160°C, T2: 160°C



T1: 150°C, T2: 150°C





Einfluss des Isomalt Stereoisomerenverhältnisses auf den Schmelzextrusionsprozess und die Kristallinität der erhaltenen Extrudate

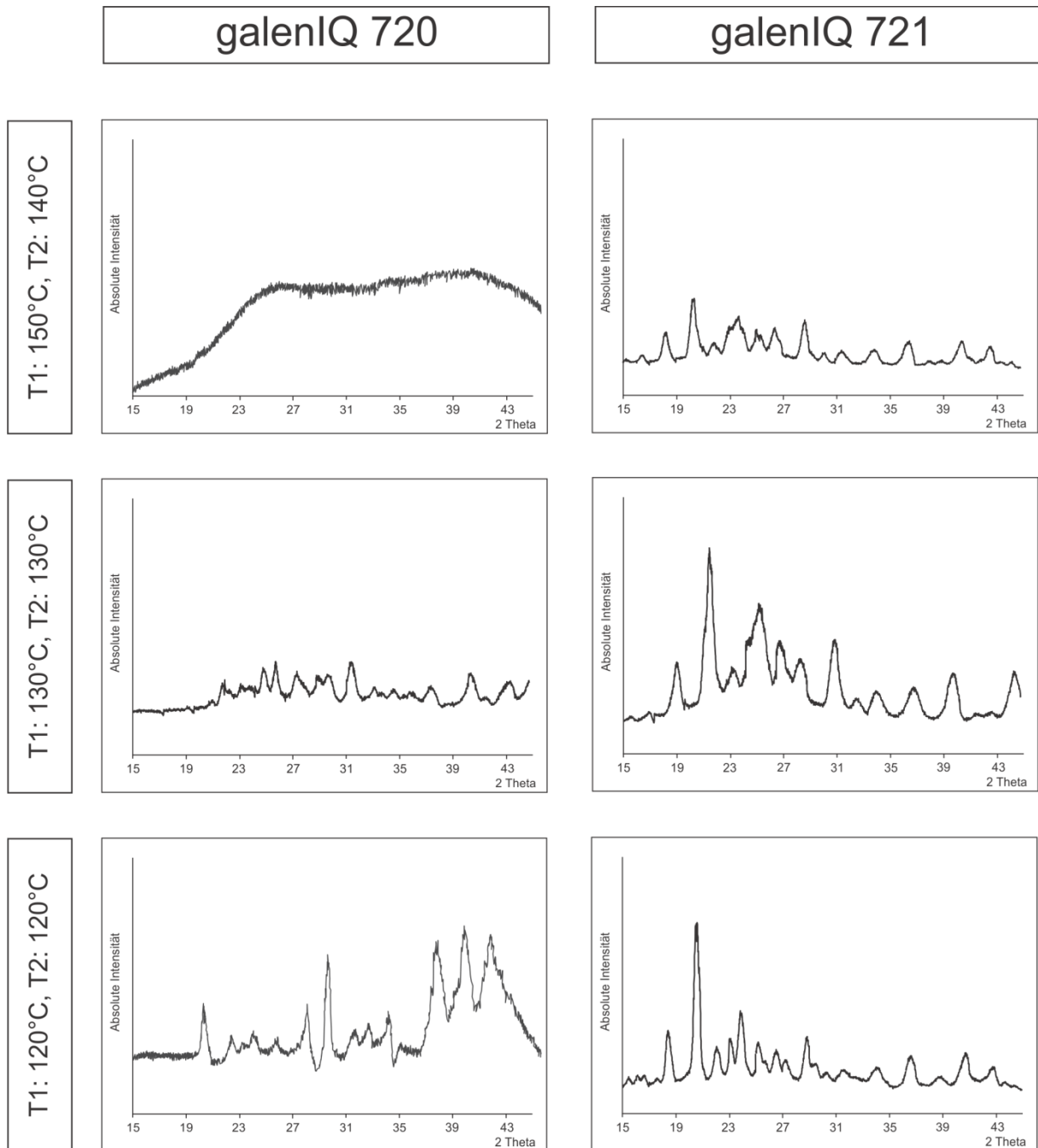
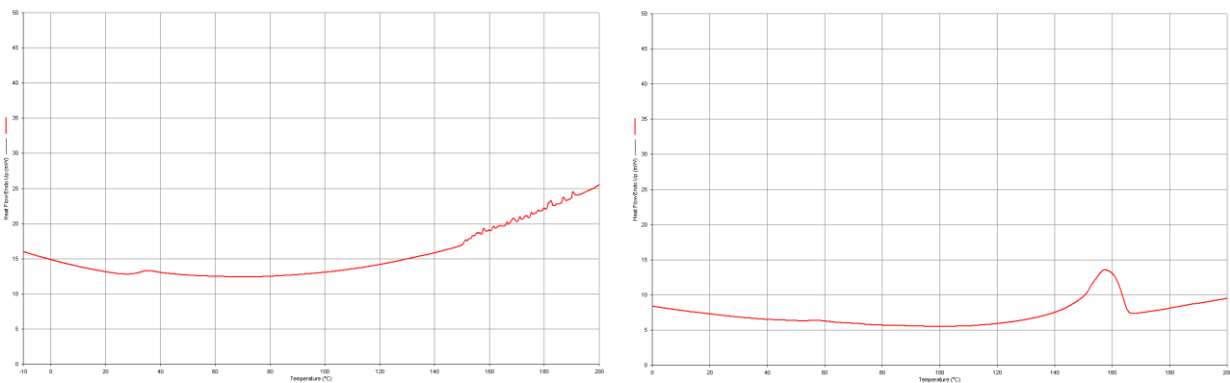


Abbildung 4.1.2.1: Übersicht der Röntgendiffraktogramme von Extrudaten aus reinem galenIQ™ bei unterschiedlichen Prozesstemperaturen: links ist die Qualität 720, rechts die Qualität 721 dargestellt

Den Diffraktogrammen ist zu entnehmen, dass man bei einer Prozesstemperatur von 180 °C bis herunter auf 160 °C im gesamten Extruderrohr, unabhängig von der Isomaltqualität, einen Halo als Messergebnis und somit ein vollständig amorphes Extrudat erhält. Die Extrudate sind von hoher Transparenz und zeigen einen stark ausgeprägten Glanz.

Die Prozesstemperatur von  $T_1 = T_2 = 160\text{ °C}$  führt zu einem amorphem Extrudat, obwohl diese nicht oberhalb des Schmelzpunkts des galenIQ™ 721 liegt (vergleiche Abbildung 4.1.1.1), sondern genau die Temperatur des Schmelzpeaks darstellt. Wenn die Temperatur in der zweiten Prozesshälfte ( $T_2$ ) jedoch von  $160\text{ °C}$  auf  $140\text{ °C}$  gesenkt wird, dann sind kristalline Anteile in den galenIQ™ 721 - Extrudaten erkennbar, während die Extrudate aus galenIQ™ 720 noch völlig amorph sind.

Die DSC - Kurven in Abbildung 4.1.2.2 zeigen auf der rechten Seite die Messung eines Extrudats, hergestellt aus galenIQ™ 721 mit einer Prozesstemperatur von  $T_1 = 160\text{ °C}$  und  $T_2 = 140\text{ °C}$  im teilkristallinen Zustand und in der Abbildung links die Messung eines amorphen Extrudats hergestellt aus galenIQ™ 720 mit einer Prozesstemperatur von nur  $T_1 = T_2 = 140\text{ °C}$ .



**Abbildung 4.1.2.2:** Links: DSC-Kurve eines amorphen, schmelzextrudierten galenIQ™ 720 Extrudats ( $T_1 = T_2 = 140\text{ °C}$ ); Rechts: DSC-Kurve eines teilkristallinen, schmelzextrudierten galenIQ™ 721 Extrudats ( $T_1 = 160\text{ °C}$  und  $T_2 = 140\text{ °C}$ );

galenIQ™ 721 zeigt rückblickend auf die DSC - Kurven des Ausgangsmaterials einen langsameren Schmelzvorgang gegenüber dem des galenIQ™ 720. Bei  $160\text{ °C}$  in allen Zonen des Extruderrohrs schmilzt das galenIQ™ 721 komplett auf, denn es entsteht ein amorphes Extrudat. Wird nur die Zone  $T_1$  auf  $160\text{ °C}$  gesetzt und nur  $T_2$  auf  $140\text{ °C}$ , ist bereits ein kristalliner Anteil vorhanden. Dieser Anteil liegt als Anhydrat vor, da das Hydratwasser bereits bei einer Temperatur von  $100\text{ °C}$  abgegeben wird. Die weiter vorne aufgestellte These, dass nach dem Schmelzen die Prozesstemperatur gesenkt werden kann, ohne dass dies einen Einfluss auf die Kristallinität hat, muss an dieser Stelle dennoch nicht gleich

verworfen werden. Vielmehr kann es sein, dass auf Grund des langsamen Schmelzvorgangs von galenIQ™ 721 die Verweilzeit in der ersten Zone des Extruderrohres nicht ausreichend ist, um es vollständig und frei von Kristallkeimen durchzuschmelzen. Diese kristallinen Anteile werden in Zone T2, die unterhalb der Schmelztemperatur liegt, nicht mehr geschmolzen.

Dem Verlauf der Diffraktogramme aus Abbildung 4.1.2.1 weiter folgend, ist bei allen fallenden Prozesstemperaturen der Unterschied zwischen beiden Qualitäten offensichtlich. Bei einer Prozesstemperatur von 150 °C in T1 und T2 und bei Temperaturen von 150 °C in T1 und 140 °C in T2 entstehen amorphe galenIQ™ 720 Extrudate. Mit 140 °C in T1 und T2 ist die niedrigste hier untersuchte Verfahrenstemperatur erreicht, bei der ein vollständig amorphes Extrudat erhalten wird, verdeutlicht in der DSC - Kurve in Abbildung 4.1.2.2 rechts. Es findet sich neben dem Glasübergang kein Schmelzpeak des Isomalts. Die ab einer Temperatur von ca. 150 °C in der DSC auftretenden Effekte zeigen alle Kurven der amorphen Extrudate und weisen auf die Abgabe anhaftenden Wassers hin. Dieses wird zwar normalerweise schon bei deutlich niedrigen Temperaturen abgegeben, interagiert aber vermutlich stark mit dem hydrophilen Isomalt. Interessant ist, dass galenIQ™ 720 einen Schmelzpunkt von 147 °C aufweist, aber noch bei deutlich darunterliegenden Prozesstemperaturen ein amorphes Extrudat entsteht, während die Qualität 721 ab einer Prozesstemperatur, die der Schmelztemperatur entspricht, nach dem Prozess amorph vorliegt.

Beide Isomaltqualitäten lassen sich auch bis weit unterhalb der Schmelztemperatur extrudieren. Die entstehenden teilkristallinen Extrudate sind erst opak bis milchig weiß glänzend, dann, mit sinkender Prozesstemperatur, von weißer Farbe mit gleichmäßiger Färbung und glatter, matter Oberfläche. Bei Prozesstemperaturen deutlich unterhalb von 100 °C ist zunehmend eine raue Oberflächenbeschaffenheit des Extrudats zu erkennen, selbst wenn die Düsenplatte wieder auf 130 °C beheizt wird, um diesen Effekt und ein Verstopfen der Düse zu vermeiden.

Rückblickend auf Abbildung 4.1.2.1 ist festzuhalten, dass bei vorhandener Teilkristallinität in Extrudaten, die bei gleicher Prozesstemperatur aus den beiden Isomaltqualitäten hergestellt wurden, der kristalline Anteil in den Extrudaten aus galenIQ™ 721 immer deutlich stärker ausgeprägt ist als der in den Extrudaten aus galenIQ™ 720. Alle diese Extrudate zeigen immer auch noch geringe amorphe Anteile.

Wichtig für eine gute Lagerstabilität ist eine möglichst hohe  $T_g$  der Extrudate. Vergleicht man die Werte der amorphen Extrudate beider Qualitäten, dann fällt auf, dass die  $T_g$  der galenIQ™ 721 - Extrudate ca. 10 °C höher liegt als die der Extrudate bestehend aus galenIQ™ 720. So weist ein Extrudat aus galenIQ™ 721, hergestellt bei  $T_1 = T_2 = 160$  °C auf einem DE - 40 Extruder einen  $T_g$  von 42 °C auf. Ein Extrudat, welches bei gleichen Bedingungen auf mit galenIQ™ 720 hergestellt wurde zeigt aber einen  $T_g$  von nur 31 °C. Dieses Ergebnis überrascht gleich zweifach, wenn man es mit den Werten der  $T_g$  aus Abbildung 4.1.1.1 vergleicht. Zum einen war bei der Messung der Ausgangsstoffe die  $T_g$  der Qualität galenIQ™ 720 deutlich höher als die der 721er Qualität und zum andern liegen die  $T_g$ 's beider Extrudate deutlich unter denen der Ausgangsstoffe in der zweiten Aufheizkurve. Vermutlich ist die Ursache dafür, dass in der DSC unter Stickstoffatmosphäre gearbeitet wird. In der verwendeten Bestimmungsmethode wird mit einem offenen Probengefäß gearbeitet, so dass Wasserdampf aus der Probe austreten kann, abtransportiert wird und so die  $T_g$  nicht beeinflusst. Bei der Extrusion hingegen wurde nicht unter konditionierten Bedingungen gearbeitet, so dass vermutlich weniger Wasserdampf entweichen kann.

Abschließend ist festzuhalten, dass eingangs in Hinblick auf eine möglichst hohe Wasserlöslichkeit der Extrudate zwar galenIQ™ 721 favorisiert wurde, sich nun aber gezeigt hat, dass diese Qualität höhere Prozesstemperaturen erfordert, um ein amorphes Extrudat zu erzeugen. Dies ist jedoch für eine schnelle Löslichkeit des Trägers erforderlich. Hinsichtlich der thermischen Belastung für einen potentiellen Arzneistoff ist daher galenIQ™ 720 für den Schmelzextrusionsprozess besser geeignet. Entscheidender als eine geringe Verfahrenstemperatur ist allerdings eine ausreichende Lagerstabilität, also auch eines möglichst hohen  $T_g$  - Werts. An dieser Stelle weist galenIQ™ 721 einen Vorteil auf, da dessen Extrudate eine höhere  $T_g$  aufweisen als die Extrudate aus galenIQ™ 720.

### **4.1.3 Einfluss der galenIQ™ Qualität auf die Lagerstabilität der Extrudate**

Die Extrudate aus galenIQ™ 720 und 721 werden für Stabilitätsuntersuchungen unter drei verschiedenen Bedingungen gelagert. Erstens bei 40 °C und 75 % relative Luftfeuchtigkeit (rF), dies simuliert eine Stressatmosphäre, um schneller zwischen stabileren und weniger stabilen Proben unterscheiden zu können. Die Proben werden des Weiteren unter Standardbedingungen (25 °C und 60 % rF für den mitteleuropäischen Raum) gelagert und

außerdem gekühlt bei 2 °C und 70 % rF. Zusätzlich soll untersucht werden, ob die Temperatur oder die Feuchtigkeit der kritische Parameter für die Rekristallisation der Proben darstellt. Deshalb werden die Proben einerseits offen gelagert, um einen Kontakt mit der Umgebungsluftfeuchte sicherzustellen, und andererseits in einem Polyethylengefäß mit Trockenmittel, um ausschließlich den Einfluss der Temperatur zu beobachten. Gleichzeitig kann beobachtet werden, ob eine ausreichende Lagerstabilität sichergestellt werden kann, wenn die spätere Arzneiform mit Trockenmittel gelagert wird. Es werden DSC - Messungen durchgeführt und die Zeit bestimmt, nach der in der DSC - Kurve kristalline Anteile zu detektieren sind.

Beispielhaft sind die DSC - Kurven der ersten Stabilitätspunkte dieser bei 180 °C hergestellten Proben beider Qualitäten in Abbildung 4.1.3.1 und Abbildung 4.1.3.2 gezeigt.

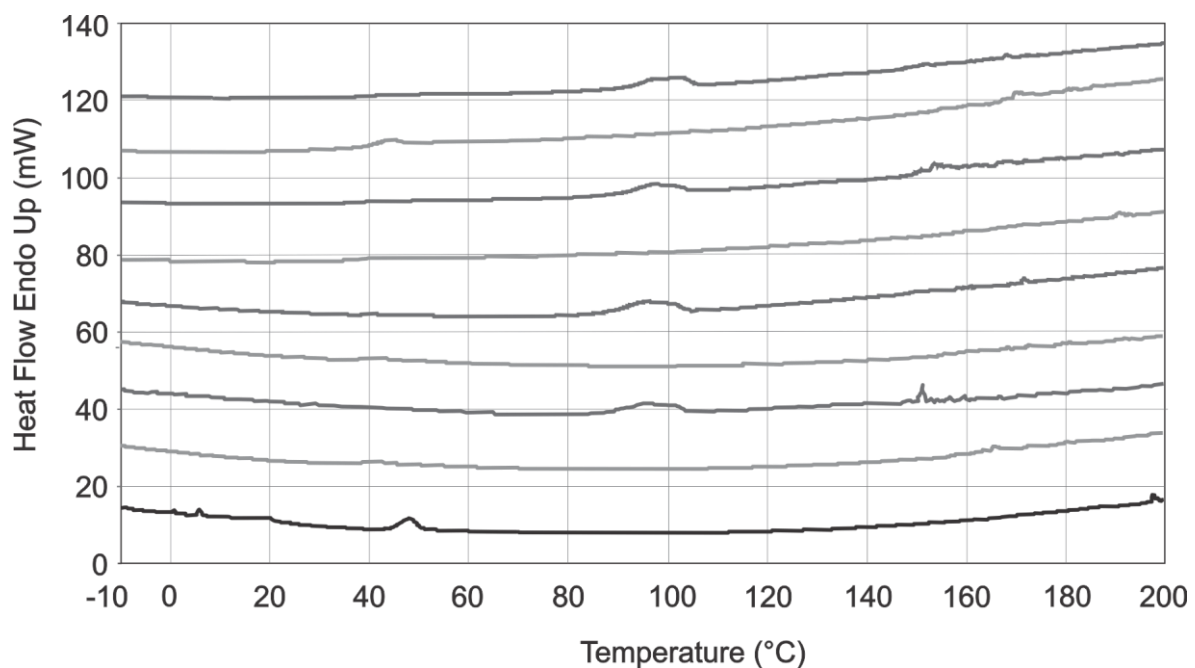
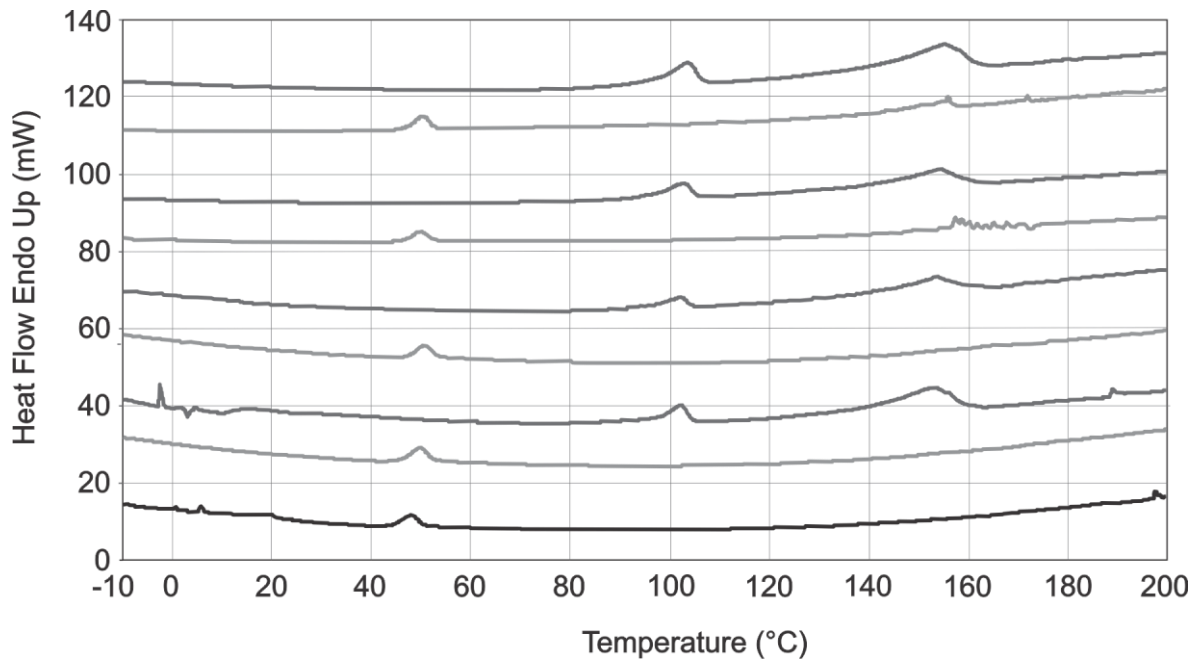


Abbildung 4.1.3.1: Übersicht über die Stabilität von galenIQ™ 720 anhand von DSC Kurven, hergestellt mit  $T_1 = T_2 = 180 \text{ °C}$ . Gezeigt werden die ersten 8 Wochen (schwarz: Kurve direkt nach der Produktion), die hellgraue Kurve beschreibt das Extrudat mit Trockenmittel, die dunkelgraue Kurve die Lagerung im offenen Glasgefäß bei 25 °C und 60 % rF, nach oben ansteigend verlängert sich die Lagerzeit (1. Woche, 2. Woche, 4. Woche, 8. Woche)



**Abbildung 4.1.3.2: Übersicht über die Stabilität von galenIQ™ 721 anhand von DSC Kurven, hergestellt mit  $T_1 = T_2 = 180\text{ °C}$ . Gezeigt werden die ersten 8 Wochen (schwarz: Kurve direkt nach der Produktion), die hellgraue Kurve beschreibt das Extrudat mit Trockenmittel, die dunkelgraue Kurve die Lagerung im offenen Glasgefäß bei  $25\text{ °C}$  und  $60\text{ % rF}$ , nach oben ansteigend verlängert sich die Lagerzeit (1. Woche, 2. Woche, 4. Woche, 8. Woche)**

Deutlich zu erkennen ist die schnelle Rekristallisation der Proben in den offen gelagerten Gefäßen (jeweils dunkelgraue Kurve). Der Kontakt der Proben mit dem umgebenden Wasserdampf sorgt für eine schnelle Rekristallisation der Proben. Im Falle von galenIQ™ 721 (Abbildung 4.1.3.2) ist der kristalline Anteil viel stärker ausgeprägt als im Falle des galenIQ™ 720 (Abbildung 4.1.3.1). Bei galenIQ™ 720 ist nur der Hydratpeak als Zeichen beginnender Rekristallisation erkennbar. Die mit Trockenmittel gelagerten Proben zeigen keine Anzeichen für Rekristallisation und gelten somit zunächst als stabil.

Tabelle 4.1.3.1 zeigt die Zeitpunkte, an denen das erste Mal kristalline Anteile in dem Extrudat detektierbar sind.

Einfluss des Isomalt Stereoisomerenverhältnisses auf den Schmelzextrusionsprozess und die Kristallinität der erhaltenen Extrudate

---

**Tabelle 4.1.3.1: Übersicht über die Stabilität der Extrudate aus den unterschiedlichen Isomaltqualitäten: galenIQ™ 720 bzw. 721 unter verschiedenen Lagerbedingungen. Die Extrudate wurden auf dem DE - 40 Extruder mit einer Prozesstemperatur vom T1 = T2 = 180 °C hergestellt.**

Lagerbedingung	PE Gefäß mit Trockenmittel		offenes Glasgefäß	
	galenIQ™ 720	galenIQ™ 721	galenIQ™ 720	galenIQ™ 721
40 °C / 75 % rF	2 Wochen	1 Woche	1 Woche	1 Woche
25 °C / 60 % rF	> 20 Monate	6 Monate *	1 Woche	1 Woche
2 °C / 70 % rF	> 20 Monate	> 20 Monate	4 Wochen	4 Wochen

\* Rekristallisierte und amorphe Anteile liegen nebeneinander vor. Dieser Effekt besteht noch nach mehr als 20 Monaten und wird in Kapitel 4.6.3 näher betrachtet.

In den Fällen, in denen die Proben in einem offenen Glasgefäß gelagert und so der Luftfeuchte ausgesetzt sind, zeigen sich keine Unterschiede in der Lagerstabilität zwischen den beiden Isomaltqualitäten. Sowohl unter Stressbedingungen als auch unter Standardbedingungen zeigen die Proben beider Qualitäten innerhalb von nur einer Woche detektierbare kristalline Anteile. Um doch Unterschiede zwischen den beiden Qualitäten detektieren zu können, müsste man kürzere Zeitabstände für die Messung wählen. Selbst bei einer Lagerung im Kühlschrank sind schon nach nur vier Wochen kristalline Anteile bei den Extrudaten beider Qualitäten detektierbar. Werden die Proben jedoch vor der Luftfeuchte geschützt, wie hier durch eine Trockenmittelkapsel im Gefäß, dann zeigt sich eine deutlich höhere Stabilität. So lässt sich auch ein Unterschied in der Lagerstabilität der beiden Qualitäten feststellen. Wie in Tabelle 4.1.3.1 dargestellt, zeigt die Qualität galenIQ™ 721 nach kürzerer Lagerdauer einen Teilübergang in den kristallinen, energieärmeren Zustand. Unter Stressbedingungen zeigt galenIQ™ 720 nach einer Woche noch eine völlig amorphe Struktur, während galenIQ™ 721 schon deutliche rekristallisierte Anteile zeigt. Nach zwei Wochen finden sich dann auch bei den Extrudaten aus galenIQ™ 720 kristalline Anteile. Bei Raumbedingungen zeigt sich, dass die Extrudate aus galenIQ™ 720 nach 20 Monaten noch vollständig amorph vorliegen, während die Extrudate aus der galenIQ™ 721 nach 6 Monaten schon deutliche rekristallisierte Anteile aufweisen. Dabei zeigen diese Proben nicht das typische Rekristallisationsverhalten, welches über eine Teilkristallinität in einen immer

höheren Kristallinitätsgrad übergeht, sondern zeigen ein ambivalentes, gespaltenes Rekristallisationsverhalten. Dabei rekristallisieren Teile zu Abschnitten mit einer sehr hohen Kristallinität, während andere Teile des gleichen Extrudatstücks, mit einer klaren Abgrenzung, völlig amorph bleiben (vergleiche Abbildung 4.6.3.5). Dieses Verhalten und das ähnlicher Rekristallisationseffekte wird in Kapitel 4.6.3 näher betrachtet. Einige Anteile dieser Proben zeigen nach 20 Monaten noch keine detektierbaren Anteile an Kristallinität. Werden die Proben mit Trockenmittel und im Kühlschrank gelagert, dann zeigen beide Qualitäten keine detektierbaren kristallinen Anteile. Nach 20 Monaten wurde die Stabilitätsstudie beendet.

Diese Stabilitätsuntersuchung hat ergeben, dass hinsichtlich der Lagerstabilität galenIQ™ 720 die besseren Eigenschaften aufweist. Auch wenn bei der Lagerung im offenen Gefäß keine Unterschiede zu erkennen sind, zeigt sich bei einer Lagerung mit Trockenmittel eine längere Stabilität der Extrudate in der amorphen Form. Die höhere  $T_g$  der Extrudate aus galenIQ™ 721 haben hier also keinen positiven Effekt auf die Rekristallisationseigenschaften. Das könnte damit begründet sein, dass der hohe  $T_g$  als Maß für die molekulare Beweglichkeit angenommen wird. Auch unterhalb der  $T_g$  ist eine Beweglichkeit der Moleküle gegeben. Es kann vermutet werden, dass durch das ungleiche Verhältnis der Stereoisomere die molekulare Beweglichkeit in den galenIQ™ 721 - Extrudaten erhöht ist und es somit schneller zur Nukleation und Rekristallisation kommt.

#### **4.1.4 Zusammenfassung und Diskussion**

Im Vergleich der Isomaltqualitäten unterschiedlicher Isomerenverhältnisse ist festzustellen, dass sich die Qualität galenIQ™ 720, mit gleichen Anteilen der Stereoisomere, deutlich besser für das Verfahren der Schmelzextrusion eignet. Die Qualität galenIQ™ 721, mit einem Verhältnis von 3:1 der Stereoisomere, zeigt zwar eine höhere Wasserlöslichkeit und eine höhere  $T_g$  der Extrudate, wenn es aber darum geht, den Prozess für die Produktion eines amorphen Extrudats zu optimieren, dann überwiegen die Argumente für galenIQ™ 720 deutlich: die Prozesstemperatur zur Herstellung eines amorphen Extrudats kann deutlich verringert werden, was gleichzeitig den thermischen Stress reduziert und auch die Lagerstabilität der Extrudate aus galenIQ™ 720 ist deutlich höher. Im weiteren Verlauf dieser Arbeit wird deshalb die 1:1 Qualität verwendet.

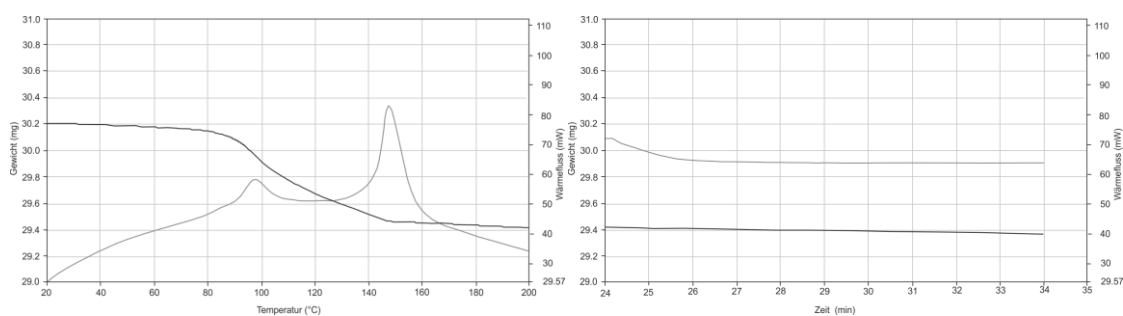


## 4.2 Einfluss der Prozesstemperatur auf die Extrudate aus galenIQ™ 720

### 4.2.1 Einleitung

In dem Kapitel 4.1.2 wurde der Einfluss der Prozesstemperatur hinsichtlich der Entstehung eines amorphen oder teilkristallinen Extrudats bewertet. In einer weiteren Versuchsreihe wird der Einfluss der Prozesstemperatur auf die Glasübergangstemperatur und die Lagerstabilität auf unterschiedlichen Extrudern näher betrachtet. Wie bereits in Kapitel 4.1.1 beschrieben, soll während des Extrusionsverfahrens die Prozesstemperatur so gering wie möglich gehalten werden, um den inkludierten Arzneistoff einer möglichst geringen thermischen Belastung auszusetzen. Es soll aber in jedem Fall amorphes Extrudat hergestellt werden, wofür eine Mindesttemperatur erforderlich ist (vergleiche Kapitel 4.1.2). Auch sollen keine Kristallkeime im Extrudat vorliegen, die ein vorzeitiges Rekrystallisieren initiieren können. Diese Nuklei könnten unter Umständen mit den hier verwendeten analytischen Methoden der DSC und XRPD nicht detektiert werden und erst während der Lagerung zur Rekrystallisation der Extrudate führen. Deshalb werden die Extrudatproben zur Stabilitätsuntersuchung bei unterschiedlichen Bedingungen eingelagert.

In einem Vorversuch wird die Stabilität von Isomalt in der TGA ermittelt (Abbildung 4.2.1.1).



**Abbildung 4.2.1.1:** TGA Messung von Isomalt (galenIQ™ 720), links: Gravimetrische Untersuchung in Abhängigkeit von der Temperatur (mit paralleler DTA - Messung in grau); rechts: Gravimetrische Messung isotherm bei 200 °C über 10 min nach dem Aufheizen.

In der linken Abbildung ist die Gewichtsabnahme durch die Abgabe an Hydratwasser zu erkennen. Rechts ist die daran anschließende isotherme Messung bei 200 °C dargestellt. Das Wärmeflussignal zeigt nach einem initialen Abfall, der durch die Änderung von einem

Temperaturgradienten auf die Isotherme entsteht, einen konstanten Verlauf. Das spricht in Kombination mit der annähernden Gewichtskonstanz dafür, dass über den untersuchten Zeitraum von 10 min keine Zersetzung auftritt. Die Verweilzeit in einem Zweischnckenextruder ist stark von verschiedenen Parametern wie Schneckendrehzahl, Extruderlänge, Durchsatz und Schneckenaufrbau abhängig (Douroumis 2012) und liegt für die hier untersuchten Konfigurationen im Mittel bei ca. 1 - 3 min. Deshalb sollte Isomalt in dem Prozess mit 200 °C Verfahrenstemperatur stabil sein. Dabei muss jedoch berücksichtigt werden, dass das zu verarbeitende Material neben dem thermischen Stress zusätzlich dem Scherstress der rotierenden Schnecken ausgesetzt ist. Um eine lokale Temperaturerhöhung durch Hitzespots und Scherung auf über 200 °C auszuschließen, wird als maximale Prozess-temperatur 180 °C gewählt. Beginnend mit dieser maximalen Ausgangstemperatur wird die Verfahrenstemperatur nun schrittweise reduziert, bis die Schmelze nicht mehr klar ist und so sichtbar kristalline Anteile aufweist oder gar keine Schmelze mehr aus der Düse austritt.

#### **4.2.2 Einfluss der Prozesstemperatur auf die Glasübergangstemperatur der Extrudate aus galenIQ™ 720 bei dem Einsatz verschiedener Zweischnckenextruder**

Aus galenIQ™ 720 werden auf verschiedenen Zweischnckenextrudern Extrudate mit unterschiedlichen Prozesstemperaturen hergestellt und auf Grund der Lage der Glasübergangstemperatur bewertet. Dabei ist eine hohe Glasübergangstemperatur wünschenswert (vergleiche auch Kapitel 4.1.1).

Die Heizzonen des Extruderrohres der Zweischnckenextruder werden, wie in Kapitel 3.1.1 beschrieben, in zwei verschiedene Temperaturzonen, T1 und T2, unterteilt. Es wird zum einen die gleiche Temperatur in beiden Zonen verwendet, zum anderen wird die Temperatur der zweiten Zone etwas niedriger gehalten, damit die thermische Belastung reduziert wird, die Schmelze schneller abkühlt und die Viskosität nicht zu gering für den weiteren Postextrusionsprozess ist.

In Abbildung 4.2.2.1 sind die DSC - Kurven von Extrudaten mit von oben nach unten steigender Prozesstemperatur bei sonst gleichen Bedingungen dargestellt.

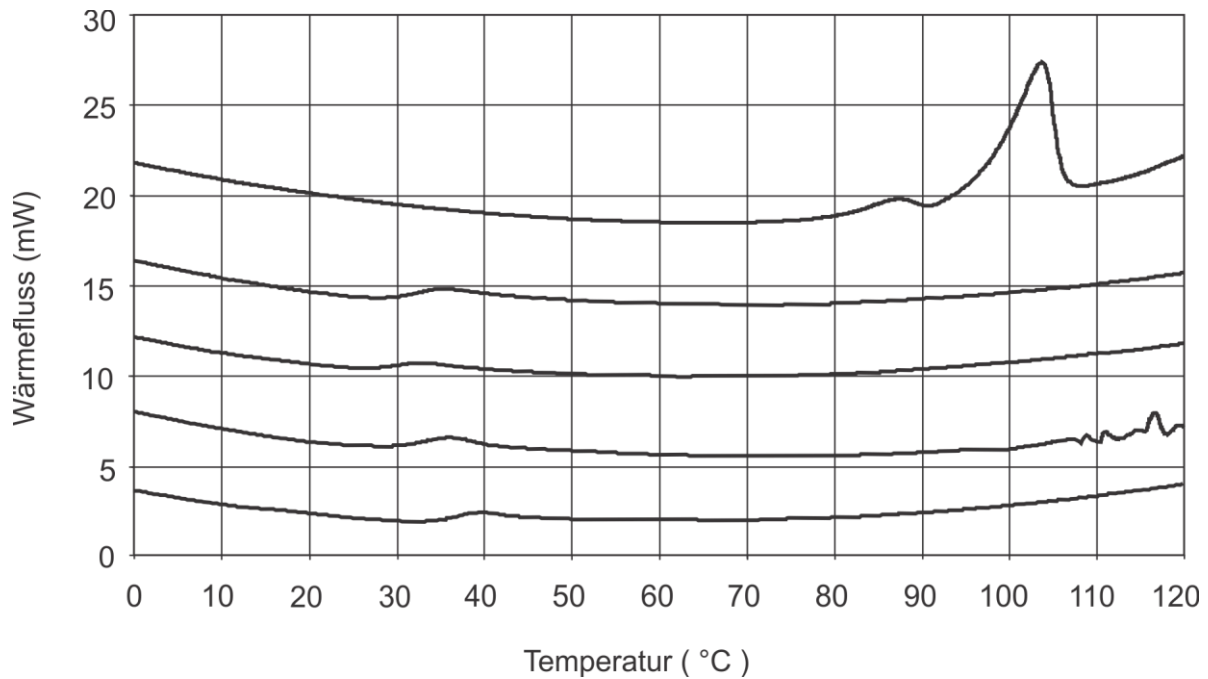
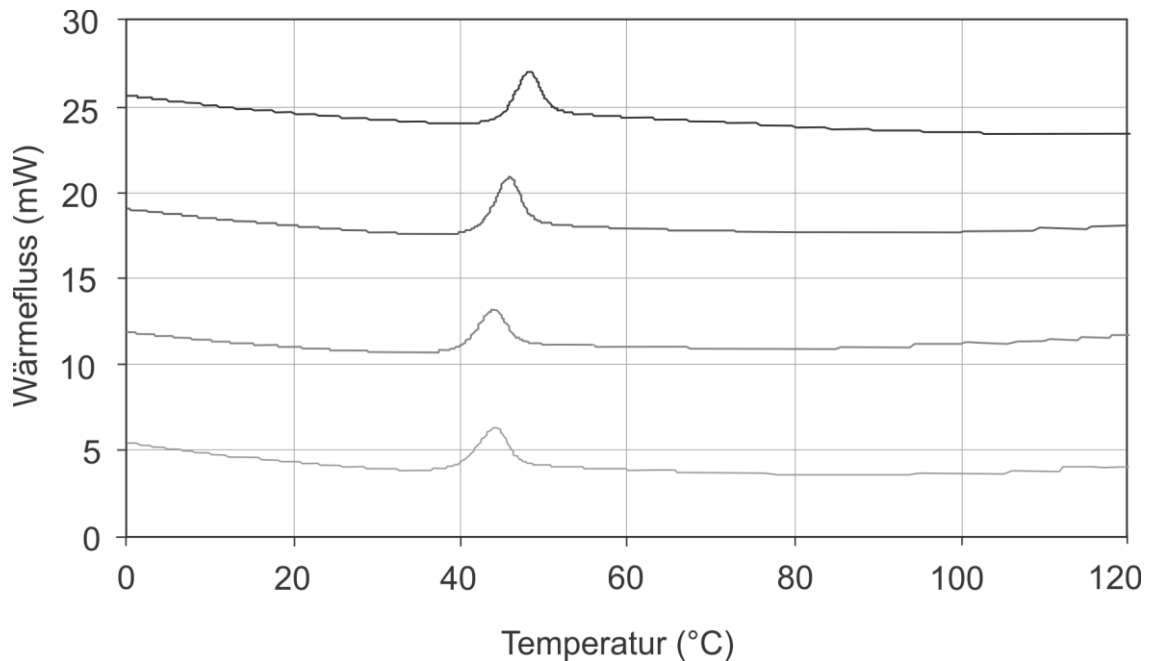


Abbildung 4.2.2.1: Übersicht der DSC Kurven von Extrudaten aus galenIQ™ 720, hergestellt auf einem DE - 40 Extruder mit von oben nach unten aufsteigender Prozesstemperatur ( $T_1 = T_2$ ); 130 °C, 140 °C, 150 °C, 160 °C und 180 °C

Bei einer Verfahrenstemperatur von 130 °C zeigt der Hydratpeak des Isomalts in der DSC - Kurve, dass kristalline Anteile im Extrudat vorliegen. Sieht man von dem bei 140 °C hergestellten Extrudat ab, welches eine stagnierend bis minimal rechtsverschobene  $T_g$  hat, dann steigt mit steigender Prozesstemperatur die  $T_g$  der Extrudate an. Die DSC - Kurve des bei der höchsten Prozesstemperatur von 180 °C hergestellten Extrudats zeigt die höchste Glasübergangstemperatur.

Da einerseits eine hohe Glasübergangstemperatur mit einer guten Lagerstabilität assoziiert wird, andererseits aber der thermische Stress minimiert werden soll, wird die Prozesstemperatur, die zu der höchsten  $T_g$  geführt hat, im ersten Segment des Extruders verwendet und im zweiten Segment abgesenkt. Durch die Zuführung des später verwendeten Arzneistoffs in ein weiter hinten liegendes Segment kann der thermische Stress gleich in zweifacher Hinsicht reduziert werden: Der Arzneistoff wird erst nach der Temperaturspitze, also in die Zone mit einer geringeren Temperatur eingegeben und zum anderen ist die Verweilzeit im Extruder und somit der Zeitraum der Temperaturbelastung deutlich verkürzt.

In Abbildung 4.2.2.2 sind die DSC - Kurven der Extrudate dargestellt, die im ersten Abschnitt T1 eine Verfahrenstemperatur von 180 °C aufweisen und im zweiten Segment T2 bei schrittweise niedrigeren Temperaturen extrudiert werden (von oben nach unten fallende Temperatur in T2: 180 °C, 160 °C, 140 °C und 120 °C).

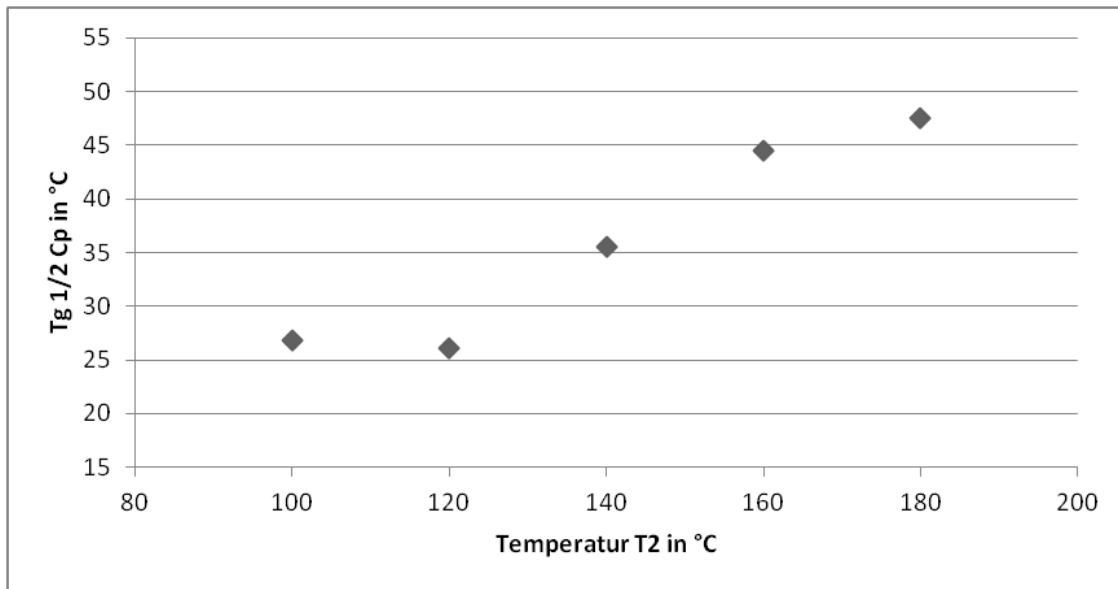


**Abbildung 4.2.2.2: Übersicht der DSC Kurven von Extrudaten, hergestellt auf einem DE - 40 Extruder aus galenIQ™ 720 bei verschiedenen Verfahrenstemperaturen (T1 ist konstant bei 180 °C und T2 von oben nach unten: 180 °C, 160 °C, 140 °C, 120 °C)**

Obwohl nur die Temperatur im zweiten Segment reduziert und die Initialtemperatur beibehalten wird, führt dies offensichtlich dazu, dass mit sinkenden Prozesstemperaturen in T2 auch wieder die  $T_g$  abnimmt. Bei gleichbleibenden Bedingungen und lediglich einer Abnahme der Prozesstemperatur im zweiten Extrudersegment von 180 °C auf 120 °C, verschiebt sich die  $T_g$  um ca. 6 °C von knapp 45 °C auf nur noch 39 °C. Offensichtlich hat die Temperatur des zweiten Segments einen wesentlichen Einfluss auf die Glasübergangstemperatur des Extrudates.

Um diese auf dem Extruder DE - 40 beobachteten Effekte zu evaluieren, werden der Zusammenhang zwischen Prozesstemperatur und Glasübergangstemperatur auf dem Miniextruder ZK 9 überprüft. Dazu wird galenIQ™ 720 bei unterschiedlichen Prozess-

temperaturen verarbeitet. Abbildung 4.2.2.3 zeigt die Abhängigkeit der Glasübergangstemperatur der Isomaltextrudate von der Temperatur im zweiten Abschnitt des Extruderrohres (T2).



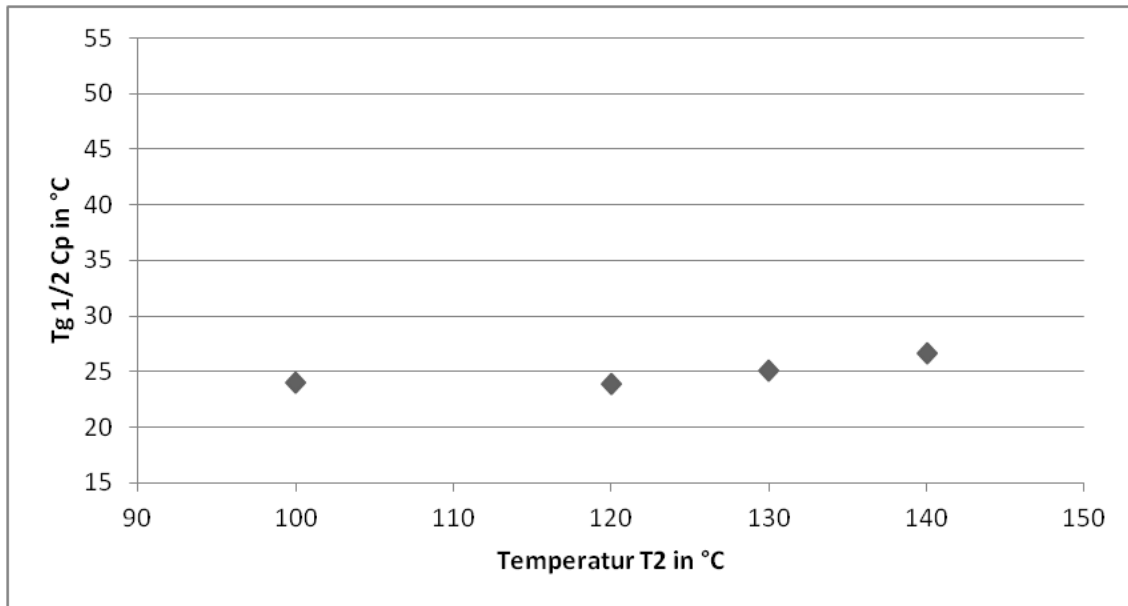
**Abbildung 4.2.2.3: Abhängigkeit zwischen der Temperatur T2 des Extruderrohres eines ZK 9 Miniextruder und der Glasübergangstemperatur der Extrudate. Die Temperatur in T1 ist gleich 180 °C.**

Wie zuvor auf dem Extruder DE - 40 wird auch auf dem ZK 9 die Temperatur im ersten Abschnitt des Extruderrohres T1 auf 180 °C eingestellt und T2 wird von 180 °C in Schritten von 20 K bis auf 100 °C abgesenkt. Die  $T_g$  der erhaltenen Extrudate sinkt mit Abnahme der Verfahrenstemperatur in T2 ab. Interessanterweise zeigt die Kurve einen sigmoidalen Verlauf, sodass das die Reduzierung von T2 von 180 °C auf 160 °C die  $T_g$  um nur ca. 3 °C beeinflusst. Die beiden darauffolgenden Verringerungen der Prozesstemperatur in Abschnitt T2 um wieder jeweils 20 K senken die  $T_g$  hingegen um 9 °C, bzw. 9,5 °C. Das weitere Absenken von T2 auf 160 °C bis hinunter auf 120 °C hat einen fast linearen Einfluss auf die resultierende  $T_g$  und verläuft mit einem starken Abfall der  $T_g$  - Werte. Ein weiteres Absenken von T2 auf 100 °C hat dann einen stagnierenden Effekt auf die  $T_g$ . Vermutet wird, dass die Temperaturänderungen der  $T_g$  auf den unterschiedlichen Wassergehalt der Extrudate nach dem Extrusionsverfahren zurückzuführen ist. Wasser ist ein klassischer Weichmacher und senkt somit die  $T_g$ . Bei hohen Verfahrenstemperaturen kann mehr Wasser aus dem Extruder

durch die Düse, entgegen der Prozessrichtung durch den Einfülltrichter oder, wenn vorhanden, vor allem durch eine atmosphärische Entgasung entweichen. Deshalb ist an diesen Extruderöffnungen entweichender Wasserdampf häufig zu beobachten. Nach Austritt der heißen Schmelze aus der Düse kann während der Abkühlung der Schmelze ebenfalls Wasserdampf entweichen, bis zu dem Moment, an dem die Viskosität der Schmelze zu hoch wird. Da die Schmelzen auf einer Silikonmatte aufgefangen und nicht aktiv gekühlt werden, kühlen sie nur langsam ab. Es wird umso mehr Wasserdampf aus der Schmelze entweichen, je höher die Temperatur der Isomaltschmelze beim Austritt aus dem Extruder ist, da sich dadurch die Abkühlzeit verlängert und somit auch die Zeit der Wasserdampfabgabe. Außerdem wird die Viskosität der Schmelze mit zunehmender Temperatur geringer, so dass der Wasserdampf leichter entweichen kann. So sinkt mit steigender Temperatur in T2 der Wassergehalt und es steigt die resultierende  $T_g$  der Extrudate an. Im oberen Temperaturbereich flacht die Kurve ab, da die lange Abkühlzeit ausreichend ist, um das Gleichgewicht der Wasserdampfabgabe mit der Umgebungsluft zu erreichen. Auch zeigt die Schmelze lange niedrige Viskosität. Eine weitere Erhöhung der Temperatur in T2 und somit der Schmelzetemperatur hat deshalb weniger Einfluss auf die Lage der  $T_g$  des Extrudats. Bei kürzerer Abkühlzeit der Schmelze und dadurch schnellerer Viskositätszunahme entweicht entsprechend weniger Wasserdampf aus der Schmelze. Dieser Effekt endet praktisch in dem Moment, wo durch die geringe Temperatur in T2 kaum Wasserdampf mehr abgegeben wird und die Verfestigung sehr schnell eintritt. Zudem wird unterhalb von 100 °C kaum noch Wasserdampf entweichen. Somit sinkt auch der Einfluss auf die  $T_g$  des Extrudats und der Kurvenverlauf flacht zu niedrigeren Temperaturen in T2 hin ab.

Zur weiteren Verminderung der thermischen Belastung soll auch für die Temperatur  $T_1 = 150$  °C der Einfluss des weiteren Absenkens der Prozesstemperatur in T2 untersucht werden. Bei einer Verfahrenstemperatur von  $T_1 = 150$  °C und  $T_2 = 140$  °C wurde auf allen Extrudertypen ein amorphes Extrudat gebildet. Bei dieser Prozesstemperatur liegt die  $T_g$  auf Grund des eben beschriebenen Einflusses der Wasserdampfabgabe deutlich niedriger. Auch wenn das eventuell zu Lagerstabilitätsproblemen führen könnte, ist diese Prozesstemperatur interessant, da der thermische Stress im Vergleich zu  $T_1 = 180$  °C deutlich reduziert ist.

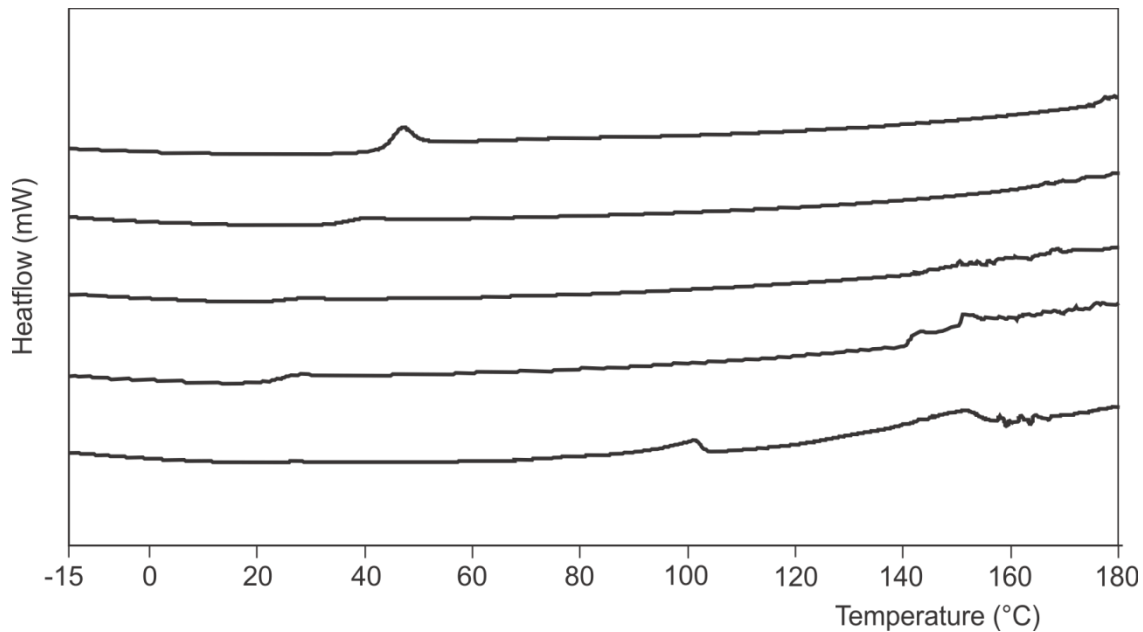
In Abbildung 4.2.2.4 ist die  $T_g$  in Abhängigkeit von der Verfahrenstemperatur T2 abzulesen, wenn die Temperatur in T1 auf 150 °C eingestellt ist.



**Abbildung 4.2.2.4:** Zusammenhang der Temperatur T2 des Extruderrohrs eines ZK 9 Miniextruders und der Glasübergangstemperatur der Extrudate. Die Temperatur in T1 ist gleich 150 °C.

Sogar bei einer Prozesstemperatur in T2 von nur 100 °C entsteht ein amorphes Extrudat, wenn auch mit einer sehr niedrigen  $T_g$ , denn auch in diesem Versuch sinkt die  $T_g$  des Extrudats mit abnehmenden Temperaturen in Zone T2 noch leicht ab. Der Kurvenverlauf ist im Vergleich zu  $T_1 = 180$  °C deutlich flacher. Die Erklärung ist genau wie bei dem unteren Abflachen der Kurve in Abbildung 4.2.2.3 in einer niedrigen Schmelztemperatur beim Austritt aus der Düse und einer hohen Viskosität der Schmelze zu sehen.

Grundsätzlich findet sich dieser Zusammenhang zwischen der Prozesstemperatur und der Glasübergangstemperatur bei allen Proben, unabhängig von dem jeweils verwendeten Zweischnckenextruder, beispielhaft dargestellt in Abbildung 4.2.2.5 für den Pharma 11.



**Abbildung 4.2.2.5: DSC - Kurven von galenIQ™ 720 produziert auf einem Pharma 11 Extruder, mit von oben nach unten fallender Prozesstemperatur: T1 = T2 = 130 °C; T1 = 150 °C und T2 = 120 °C; T1 = 150 °C und T2 = 140 °C; T1 = 180 °C und T2 = 160 °C und T1 = T2 = 180 °C**

Auch auf dem Pharma 11 Extruder zeigt die Probe, die bei T1 und T2 = 130 °C extrudiert wurde, einen kristallinen Anteil. Danach verschiebt sich die  $T_g$  mit zunehmender Prozesstemperatur hin zu höheren Temperaturen. Wie zuvor ist der Einfluss von T2 minimal, wenn T1 nur 150 °C hat. Zwischen der Probe T1 = 150 °C und T2 = 140 °C und der deutlich heißeren Verfahrenstemperatur T1 = 180 °C und T2 = 160 °C steigt die  $T_g$  um 12 °C an. Eine weitere geringe Erhöhung der Verfahrenstemperatur auf T1 und T2 = 180 °C verschiebt die  $T_g$  um weitere 7 °C.

Vergleicht man die  $T_g$  eines Extrudats hergestellt bei T1 und T2 = 180 °C und eines Extrudats produziert mit T1 = 150 °C und T2 = 140 °C, dann unterscheiden sich diese bei Herstellung auf dem ZK 9 Miniextruder um mehr als 20 °C. Bei der Herstellung der Extrudate auf einem Extruder DE - 40 bei denselben Prozesstemperaturen verschiebt sich die  $T_g$  sogar um 22 °C.

Der Anstieg der  $T_g$  mit steigender Prozesstemperatur ist auch bei der in Kapitel 4.1 untersuchten Isomaltqualität galenIQ™ 721 feststellbar.

Obwohl sich offensichtlich immer die gleichen Effekte der Verfahrenstemperatur auf die  $T_g$  zeigen, unterscheiden sich die absoluten Messwerte und vor allem das Ausmaß der Verschiebung der  $T_g$  immens. Vergleicht man dazu, wie in Abbildung 4.2.2.6 dargestellt, die



Zweischneckenextruder mit dem größten ( $\varnothing$  40 mm des DE - 40) und dem kleinsten ( $\varnothing$  9 mm des ZK 9) Schneckendurchmesser, erkennt man einen deutlich steileren Anstieg der Kurve beim ZK 9 Miniextruder, so dass der Einfluss im zweiten Segment auf die  $T_g$  der Probe hier offensichtlich viel stärker ausgeprägt ist als beim DE - 40.

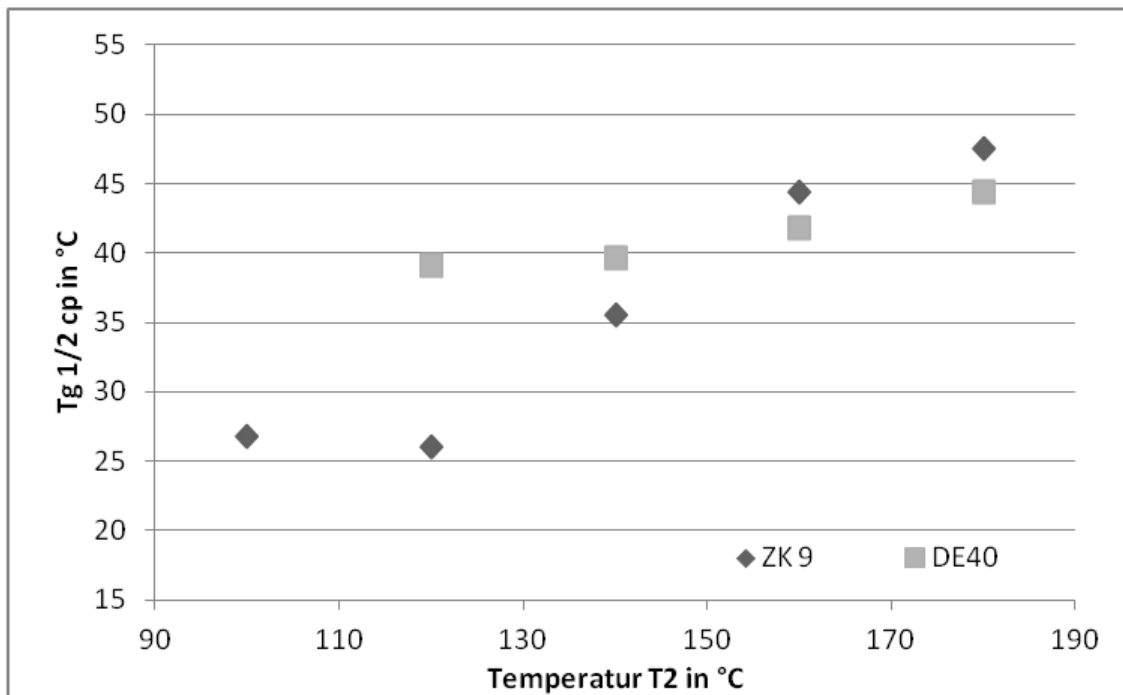


Abbildung 4.2.2.6 Vergleich der Korrelation zwischen Prozesstemperatur in T2 und der  $T_g$  auf verschiedenen Zweischneckenextrudern ( $T_1 = 180$  °C)

Nach den bisherigen Erkenntnissen liegen die Verschiebungen in der  $T_g$  an den unterschiedlichen Temperaturen der aus der Düse austretenden Schmelze. Es besteht bei beiden Extrudern leider keine Möglichkeit, die Schmelzetemperatur als wesentlichen Prozessparameter zu monitoren. Die Prozesstemperatur in den jeweiligen Extruderrohr - Segmenten der beiden hier verwendeten Zweischneckenextruder ist jedoch die gleiche. Deshalb ist dieses Ergebnis zunächst überraschend.

Die verwendeten Extruder zeigen aber auch deutliche Unterschiede in ihrem Aufbau und in wesentlichen Parametern, wie dem Durchsatz, dem spezifischen Energieeintrag, der Verweilzeit, sowie im Füllgrad. Auch das Verhältnis aus Extruderoberfläche und Schmelzevolumen hat einen Einfluss auf die resultierende Schmelzetemperatur. So ist bei

kleinen Geräten die Extruderrohroberfläche im Verhältnis zu dem freien Volumen größer, so dass mehr Oberfläche pro Volumeneinheit für die Übertragung thermischer Energie zur Verfügung steht.

Eine aktive Kühlung, wie sie im Falle des DE - 40 Extruders vorliegt, führt zu einem effizienten Abkühlen der Schmelze in T2 und sollte somit eigentlich zu einem stärker ausgeprägten Effekt von T2 auf die resultierende Schmelztemperatur beim Austritt aus der Düse führen. Im Falle des Miniextruders kann die Wärme, die in T1 in das Material eingetragen wird, nur durch thermische Konvektion in T2 an den Gehäusestahl abgegeben werden. In der Schnecke des Miniextruders sind allerdings zwei Knetzonen in dem Segment T2 eingebaut. Das verursacht eine längere Verweilzeit der Schmelze in diesem kühleren Segment (Douroumis 2012) und somit eine längere Zeit die thermische Energie durch Konvektion an das Gehäuse abzugeben. Auf der anderen Seite kann es durch erhöhte Scherung in den Knetzonen auch zu einer Temperaturerhöhung der Schmelze kommen.

Ein Erklärungsansatz für dieses überraschende Ergebnis ist, dass in allen Fällen die Extruder mit einem sehr geringen spezifischen Füllgrad gefahren wurden. Dies gilt insbesondere für den DE - 40 Extruder, der von den verwendeten Extrudern das größte freie Volumen aufweist. Nur im Falle des Miniextruders wurde die selbsteinziehende Wirkung der zwei Schnecken verwendet, so dass dieser mit einem deutlich höheren spezifischen Füllgrad gelaufen ist. Durch den hohen Füllgrad kann der Wasserdampf schwerer aus dem Extruderrohr und entgegen der Prozessrichtung, also in Richtung des Trichters für die Pulverzufuhr, entweichen. Da auch keine atmosphärische Entgasung vorhanden ist, kann der Wasserdampf erst nach austreten aus dem Extruder aus der Schmelze entweichen. So ist zu erklären, dass die Temperatur in T2 bzw. die Temperatur der Schmelze einen so deutlich ausgeprägten Einfluss hat, denn sie bestimmt, wie viel Wasserdampf entweichen kann, bevor die Verfestigung eintritt.

Der hohe spezifische Füllgrad führt zudem zu einem schnelleren Aufschmelzen durch stärkere Scherung. Dies und die im Verhältnis zum Volumen große Oberfläche erklären auch, warum auf dem Miniextruder bei 130 °C in T1 und T2 noch amorphes Extrudat entsteht, während das Extrudat, welches auf allen anderen Extrudertypen produziert wurde teilkristallin ist.

Besonders häufig wurde bei den Versuchen die Verfahrenstemperatur von  $T_1 = 150\text{ °C}$  und  $T_2 = 140\text{ °C}$  verwendet, dadurch war einerseits eine niedrige Temperaturbelastung gegeben und andererseits gab es mit Sicherheit und unabhängig von den hier eingesetzten Zweischnckenextrudern immer ein völlig amorphes Produkt. Als maximale Prozesstemperatur ist auf allen Geräten mit  $180\text{ °C}$  in  $T_1$  und  $T_2$  gearbeitet worden. Die  $T_g$  der Extrudate bei diesen beiden Verfahrenstemperaturen, hergestellt auf den unterschiedlichen Extrudern, zeigen sich in stark unterschiedlichen Verteilungen (Abbildung 4.2.2.7).

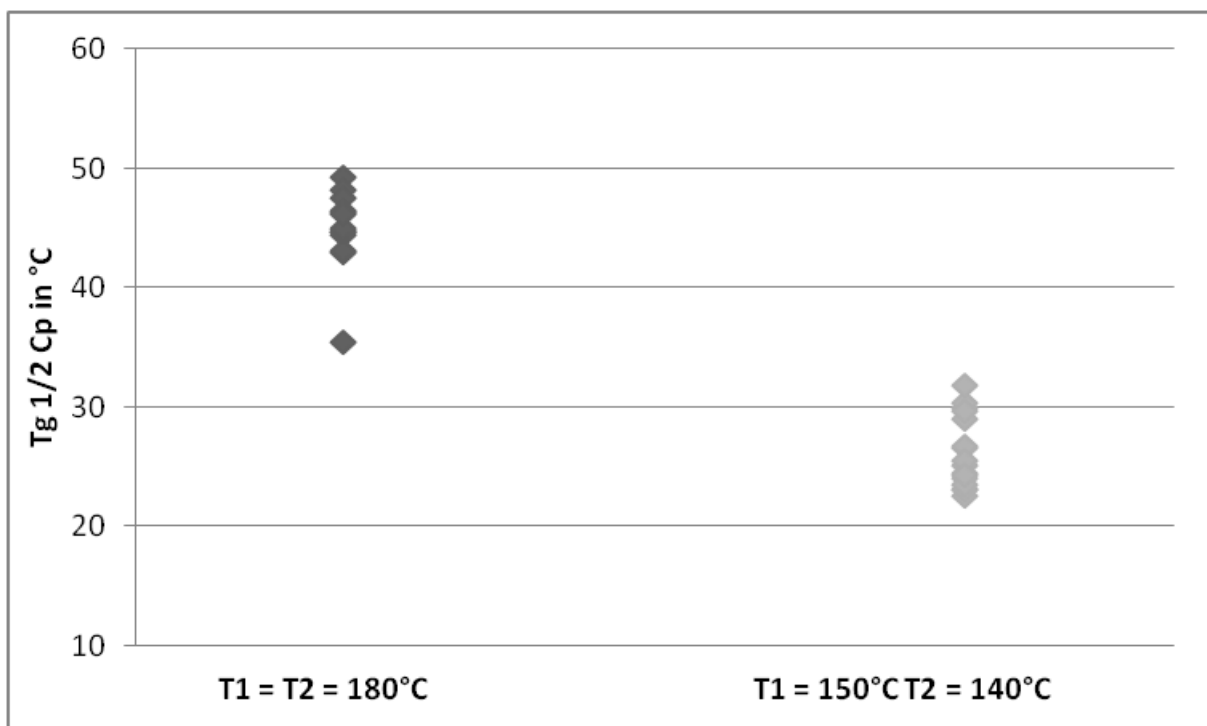


Abbildung 4.2.2.7: Glasübergangstemperatur der Extrudate mit den am häufigsten verwendeten Prozesstemperaturen  $T_1 = T_2 = 180\text{ °C}$  und  $T_1 = 150\text{ °C}$  und  $T_2 = 140\text{ °C}$  auf unterschiedlichen Extrudertypen und gleichen Typen mit unterschiedlichen Prozessparametern, wie Drehzahl und Durchsatz

In jedem Fall wird ersichtlich, dass, so stark sich die ermittelten Werte für die  $T_g$  bei gleicher Prozesstemperatur auf verschiedenen Geräten auch unterschieden, der Unterschied zwischen den zwei hier betrachteten Prozesstemperaturen unabhängig vom Extrudertyp und Variation aller sonstigen Parameter (Durchsatz, Schneckendrehzahl, spezifischer Füllgrad etc.) zu finden ist. Bei einer Prozesstemperatur  $T_1 = T_2 = 180\text{ °C}$  wird als Mittelwert aller

Messungen eine  $T_g$  der Extrudate von ca. 45 °C ermittelt, bei der geringeren Prozesstemperatur von nur  $T_1 = 150$  °C und  $T_2 = 140$  °C liegt die mittlere  $T_g$  bei nur 26 °C.

Abschließend ist festzuhalten, dass die Extrusionstemperatur offensichtlich einen wesentlichen Einfluss auf den Glasübergang der amorphen Extrudate hat. Selbst wenn lediglich die Extrusionstemperatur im zweiten Teil des Extruderrohres reduziert wird, reduzieren sich ebenfalls die Werte der  $T_g$ . Dieser Zusammenhang ist bei allen Extrudern, selbst bei dem diskontinuierlichen MiniLab und unabhängig von Durchsatz und Schneckendesign, zu beobachten. Die Vermutung liegt nahe, dass sich die  $T_g$  mit steigender Prozesstemperatur deshalb zu steigenden Werten hin verschiebt, weil der Wassergehalt des Extrudats abnimmt. Diese Vermutung lässt sich durch die Bestimmung des Wassergehalts bestätigen (Vergleiche Kapitel 4.5.1). Die Tatsache, dass mit steigender Prozesstemperatur auch die  $T_g$  des Extrudats steigt, steht im Gegensatz zu dem Ausgangswunsch hinsichtlich einer guten Lagerstabilität, ein Extrudat mit möglichst hoher  $T_g$  bei möglichst niedrigem thermischen Stress zu produzieren.

### **4.2.3 Bestimmung des Einflusses der Abkühlgeschwindigkeit auf die Glasübergangstemperatur mittels rheologischer Messungen**

In Kapitel 4.2.2 wird vermutet, dass die Glasübergangstemperatur durch die Abkühlzeit beeinflusst wird, da unterschiedliche Abkühlzeiten zu einer unterschiedlich starken Abgabe an Wasserdampf führen, bis das Extrudat erstarrt. Um das zu bestätigen, wird ein Versuch mit einem Rheometer durchgeführt. Dabei wird das Isomalt auf 180 °C aufgeheizt. Das entspricht der Prozesstemperatur, bei der der größte Einfluss der Abkühlgeschwindigkeit auf die  $T_g$  beobachtet wurde. Dann wird die Probe mit 10 K / min abgekühlt, um ein schnelles Abkühlen des Extrudats zu simulieren. Im Vergleich dazu wird eine weitere Probe mit 1 K / min abgekühlt, um ein langsames Abkühlen des Extrudats zu simulieren. In einer zweiten Temperaturrampe wird die  $T_g$  bestimmt.

In Abbildung 4.2.3.1 und Abbildung 4.2.3.2 sind die zweiten Aufheizkurven der beiden Messungen dargestellt. Die Temperatur, an der der Verlustmodul  $G''$  ein Maximum zeigt, entspricht der Glasübergangstemperatur.

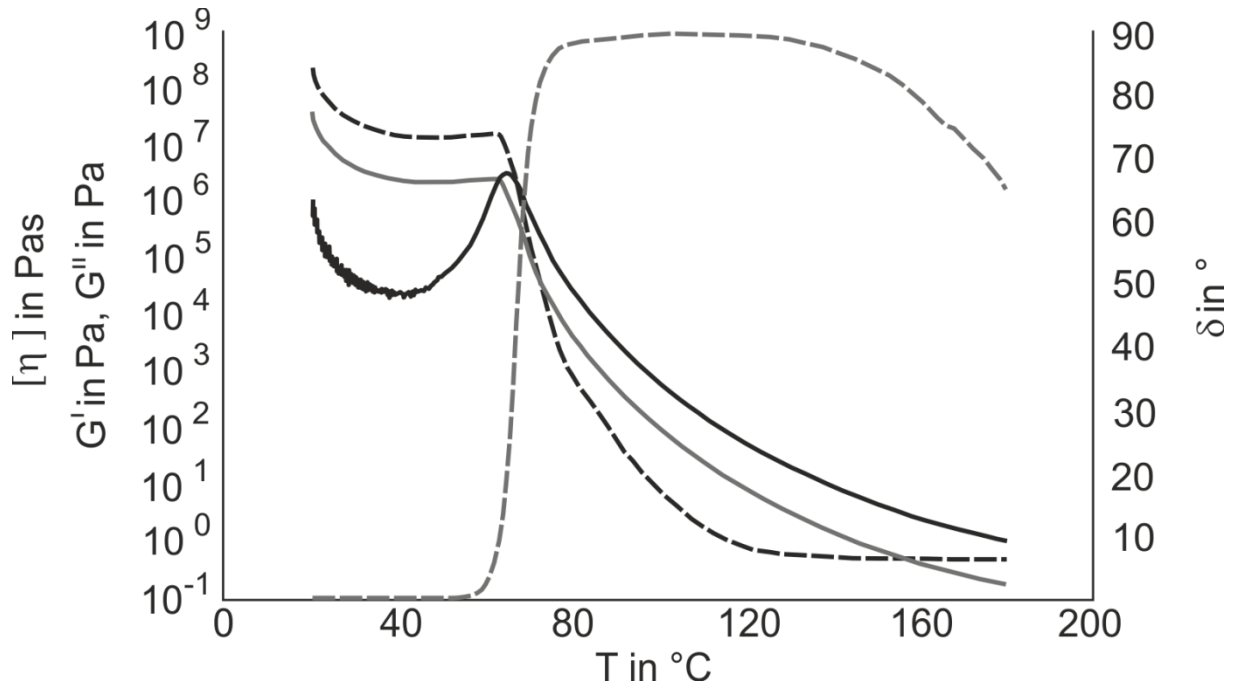


Abbildung 4.2.3.1: Messung der Glasübergangstemperatur mittels Rheologie. Dargestellt ist die Messung der Aufheizkurve. Die Heizrate beträgt wie auch in der DSC – Messung 10 K / min nach einem schnellen Abkühlen der Probe mit einer Kühlrate von 10 K / min. (Darstellung der Kurven:  $G'$ : schwarz gestrichelt;  $G''$ : schwarz;  $\delta$ : grau gestrichelt;  $\eta^*$ : grau)

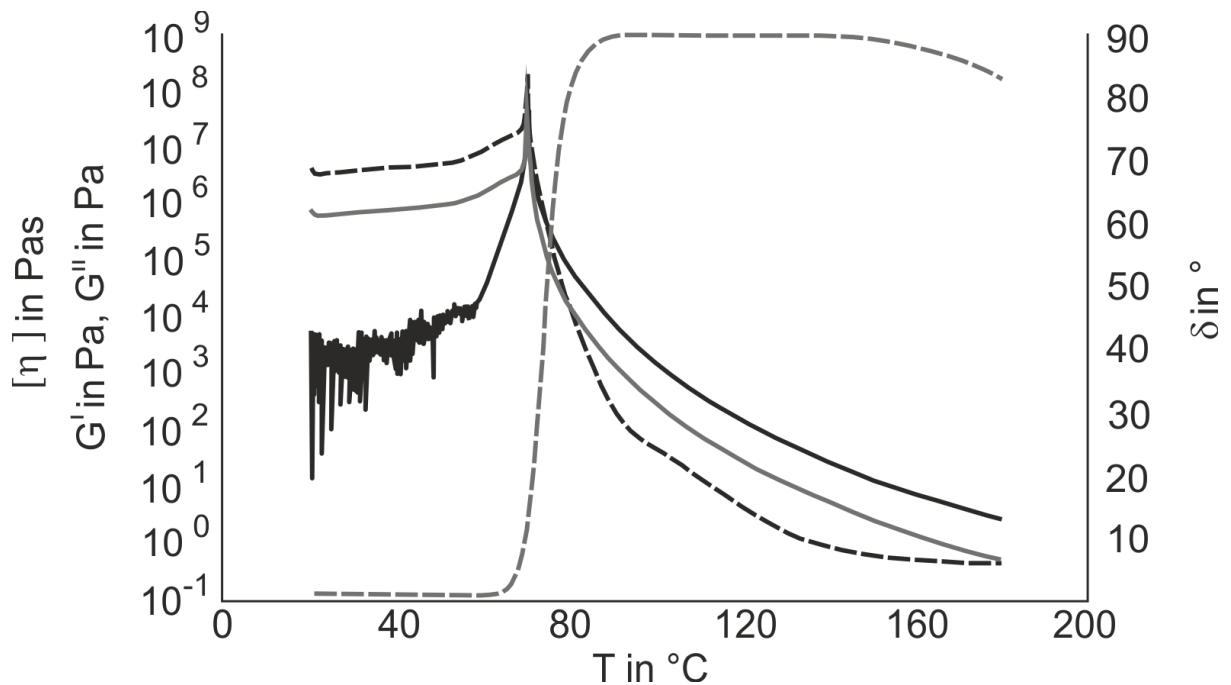


Abbildung 4.2.3.2: Messung der Glasübergangstemperatur mittels Rheologie. Dargestellt ist die Messung der Aufheizkurve. Die Heizrate beträgt 10 K / min nach einem langsamen Abkühlen der Probe mit einer Kühlrate von 1 K / min. (Darstellung der Kurven:  $G'$ : schwarz gestrichelt;  $G''$ : schwarz;  $\delta$ : grau gestrichelt;  $\eta^*$ : grau)

Die Temperaturen, an denen  $G''$  das Maximum zeigt sind in Tabelle 4.2.3.1 dargestellt.

**Tabelle 4.2.3.1: Glasübergangstemperatur ermittelt auf dem Rheometer mit Hilfe von  $G''$  nach verschiedenen Abkühlgeschwindigkeiten der Isomaltschmelze**

Temperatur am Maximum von $G''$ ermittelt nach einer Abkühlgeschwindigkeit von 10 K / min	Abkühlgeschwindigkeit von 1 K / min
64,4 °C	70,0 °C
64,5 °C	68,6 °C
nicht auswertbar	68,8 °C

Die angegebenen Temperaturen sind die ermittelten Werte der  $T_g$ , dargestellt in Abhängigkeit von der Abkühlrate der Schmelze. Die absoluten Werte sind, wie bei unterschiedlichen Messmethoden üblich, nicht direkt mit den in der DSC ermittelten Werte vergleichbar. Dennoch zeigt diese Messung, dass, wie auch vermutet, eine schnelle Abkühlung der Schmelze zu einer niedrigeren Glasübergangstemperatur im Vergleich zu einer langsamen Abkühlung führt. Während der schnellen Abkühlung ist nur ein kurzes Zeitfenster vorhanden, in dem Wasser aus der Isomaltschmelze entweichen kann. Das Wasser, welches nicht rechtzeitig entweicht, wird in der erkalteten Schmelze fixiert. Bei einer langsamen Abkühlung hat die Probe mehr Zeit, enthaltenes Wasser per Diffusion an die Umgebung abzugeben. Offensichtlich ist auch der kleine Spalt zwischen den Platten für diese Diffusion ausreichend.

#### 4.2.4 Einfluss der Prozesstemperatur auf die Lagerstabilität der Extrudate

Wie in Kapitel 2.1.3 beschrieben, wird in der Literatur für amorphe Stoffe empfohlen, die Lagertemperatur 50 K unterhalb des Glasübergangs zu halten. Damit sollen intermolekulare Bewegungen unterdrückt und die Bildung von Kristallkeimen verhindert werden (Hancock und Zografi 1997, Karmwar et al. 2011). Ein späteres Marktprodukt sollte aus ökonomischen Gründen und erleichternden, apothekenspezifischen Abläufen nicht der Kühlkettenpflicht unterliegen. Eine Lagerung sollte deshalb bei Raumtemperatur möglich sein, das entspricht 25 °C und 60 % rF.

Da die Prozesstemperatur so niedrig wie möglich, die  $T_g$  aber so hoch wie möglich sein sollte, besteht auf Grund der erzielten Ergebnisse, dargestellt in Kapitel 4.2.2, ein Interessenkonflikt. Es soll die Auswirkung dieser Beobachtung im konkreten Fall auf die Lagerstabilität des Isomaltextrudats untersucht werden. Dazu werden abermals, wie in Kapitel 3.8 beschrieben, Proben unter verschiedenen Bedingungen eingelagert. Dabei wird erwartet, dass die Proben mit niedrigen  $T_g$  früher kristallisieren, als die Proben, die bei einer höheren Prozesstemperatur extrudiert wurden und somit eine höhere  $T_g$  aufweisen.

Wie in Kapitel 4.1.3 bereits festgestellt, führt die Lagerung im Austausch mit der Umgebungsfeuchte zu einer schnelleren Rekristallisation, als die Lagerung mit Trockenmittel. Eine gekühlte Lagerung der Proben bei 2 °C und 70 % rF kann die Lagerstabilität zusätzlich verbessern.

Nach einem Jahr sind alle gekühlten, mit Trockenmittel gelagerten Proben, die zu Beginn der Untersuchung amorph waren, noch immer im amorphen Zustand. Die Proben, die jedoch bei 25 °C und 60 % relativer Luftfeuchte gelagert werden, zeigen einen Unterschied in der Stabilität. Die Proben, die bei 180 °C in T1 und T2 180 °C, 160 °C, 140 °C oder 120 °C extrudiert wurden, zeigen alle noch eine amorphe Struktur. Die Probe, die jedoch bei T1 von 150 °C und T2 von 140 °C extrudiert wurde, ist bei diesen Standardbedingungen bereits rekristallisiert. Die Probe, die ebenfalls bei T1 von 150 °C aber in T2 von nur 120 °C extrudiert wurde ist aber auch nach einem Jahr bei 25 °C und 60 % rF noch amorph.

In Abbildung 4.2.4.1 sind die DSC - Kurven der auf einem Extruder DE - 40 hergestellten Proben nach 20 monatiger Lagerung mit Trockenmittel bei 25 °C und 60 % rF dargestellt.

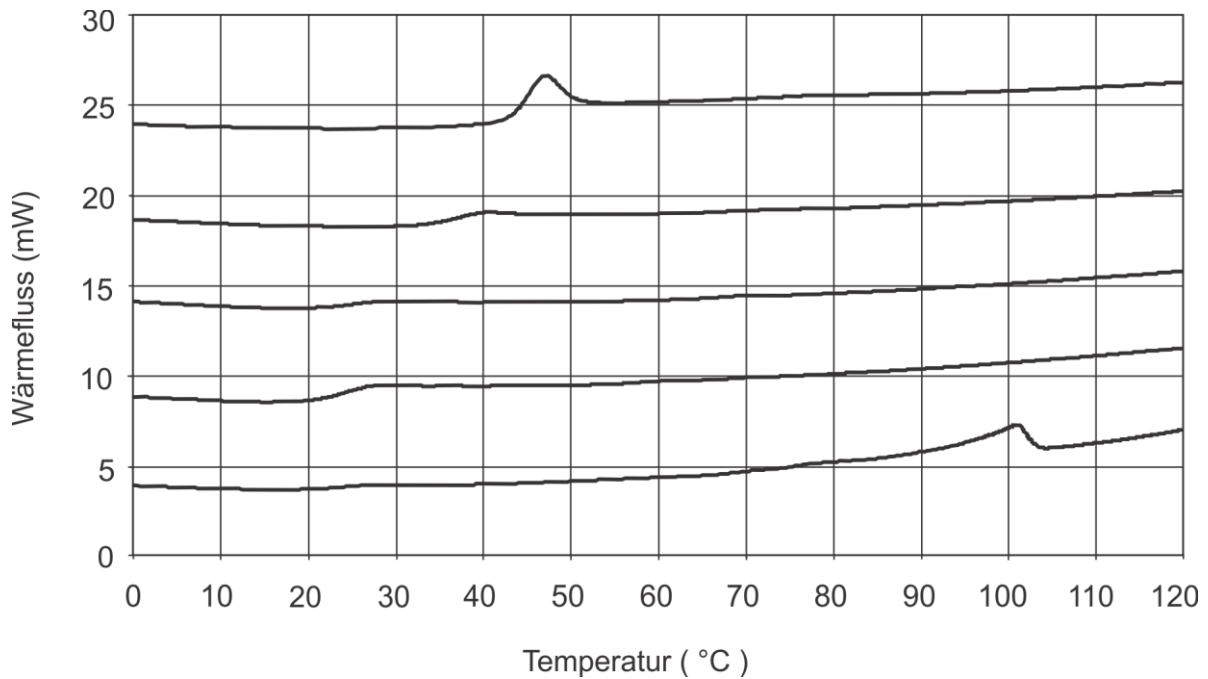


Abbildung 4.2.4.1: DSC Kurven hergestellt auf einem DE - 40 Extruder, hergestellt mit unterschiedlichen Prozesstemperaturen nach 20 Monaten Lagerung in einem Polyethylengefäß mit Trockenmitteldeckel bei 25 °C und 60 % rF. Von oben nach unten: T1 = T2 = 180 °C, T1 = 180 °C und T2 = 160 °C, T1 = 180 °C und T2 = 140 °C, T1 = 180 °C und T2 = 120 °C und mit einem erkennbaren kristallisierten Anteil T1 = T2 = 150 °C.

Von oben nach unten sinkt dabei die verwendete Prozesstemperatur. Die oberen Kurven zeigen T1 = 180 °C und eine Temperatur in T2 von 180 °C und dann in 20 K Schritten fallend auf T2 = 120 °C. Die unterste Kurve zeigt die DSC - Kurve der Probe, die bei einer Prozesstemperatur von T1 = T2 = 150 °C produziert wurde. Diese Probe, die den geringsten Wert der Glasübergangstemperatur hatte, zeigt schon deutlich kristalline Anteile. Auffällig ist, dass während der Lagerzeit die T<sub>g</sub> der Extrudate deutlich gesunken sind (vergleiche Tabelle 4.2.4.1).

Tabelle 4.2.4.1: Übersicht über die Glasübergangstemperaturen direkt nach der Herstellung und nach der Lagerung über 20 Monate mit Trockenmittel

T1 / T2 (in °C)	Tg 1/2 Cp (in °C)		Differenz (in °C)
	0. Woche	20 Monate	
180 / 180	44,4	42,9	1,5
180 / 160	41,8	35,8	6,0
180 / 140	39,6	24,6	15,0
180 / 120	39,1	23,4	15,7



Möglicherweise nimmt das Extrudat während der Lagerung trotz oder nach Sättigung des Trockenmittels Wasser auf, welches die  $T_g$  zu niedrigeren Temperaturen hin sinken lässt. Das erklärt aber nicht, warum die Extrudate mit einem höheren Ausgangswassergehalt und einem geringeren Ausgangswert der  $T_g$  stärker beeinflusst werden.

Dieser Zusammenhang ist ein weiteres Indiz dafür, dass der Zeitraum bis zur Rekristallisation der Extrudate erheblich von der  $T_g$  und somit der verwendeten Prozesstemperatur abhängt. In wenigen Fällen scheinen auch andere Faktoren einen Einfluss zu haben, so ist bei den Lagerstabilitäten mit Proben, die auf einem ZSK 18 hergestellt wurden, kein Zusammenhang mit der  $T_g$  zu finden. Die Proben mit der höchsten und die mit der niedrigsten untersuchten  $T_g$  und Prozesstemperatur sind vor den dazwischen liegenden Proben auskristallisiert.

Die Proben, die auf einem ZK 9 Extruder hergestellt wurden sind über die untersuchte Lagerzeit alle noch stabil. Nur eine Probe zeigt nach einem Jahr zum Teil kristallisierte Anteile (vergleiche Kapitel 4.6.3). Das ist wieder die Probe mit der geringsten untersuchten Prozesstemperatur ( $T_1 = 150\text{ °C}$  und  $T_2 = 100\text{ °C}$ ) und somit dem niedrigsten Wert für die  $T_g$ .

Wie vermutet hat die Prozesstemperatur und somit die Lage der Glasübergangstemperatur des Extrudats einen Einfluss auf die Lagerstabilität.

### 4.2.5 Zusammenfassung und Diskussion

Die Glasübergangstemperaturen der Extrudatproben unterscheiden sich bei gleicher Prozesstemperatur in Abhängigkeit von dem verwendeten Extruderaufbau deutlich. Das kann sehr viele Gründe haben. Die Verweilzeit und der spezifische Füllgrad variierten bei den verschiedenen Versuchsaufbauten erheblich. Auch wurden unterschiedliche Schnecken-designs verwendet. Das kann einen Einfluss auf die  $T_g$  der Extrudate haben (Kapitel 4.4).

Unterschiedliche Verfahrenstemperaturen haben aber, unabhängig vom verwendeten Extrusionsaufbau, einen signifikanten Einfluss auf die Glasübergangstemperatur des entstehenden Extrudats. Bei höheren Prozesstemperaturen liegen auch höhere Schmelztemperaturen vor. Diese Schmelzen haben eine niedrigere Viskosität und zudem eine längere Abkühlzeit, bis sie schließlich glasartig erstarren. Daher kann Wasserdampf bei diesen Proben besser entweichen. Diese Hypothese wird des Weiteren durch die

rheologischen Messungen bestätigt, in denen unter gleichen Ausgangsbedingungen das Maximum in  $G''$ , als vergleichbarer Wert für die  $T_g$ , einer schnell und einer langsam abgekühlten Probe miteinander verglichen wurden. In Kapitel 4.5.1 wird der Wassergehalt der Extrudate genauer betrachtet, und das Ergebnis stützt die hier angeführte Annahme, dass die Abkühlgeschwindigkeit einen direkten Einfluss auf die  $T_g$  und auch den Wassergehalt hat.

Die Extrudate, die mit einer höheren Extrusionstemperatur hergestellt wurden, zeigen eine bessere Lagerstabilität, was auf Grund der Lage der  $T_g$  schon zu vermuten war. Die Proben, die gekühlt gelagert werden, zeigen aber auch bei der reduzierten Verfahrenstemperatur von nur  $T_1 = 150\text{ °C}$  und  $T_2 = 140\text{ °C}$ , also mit einer geringen resultierenden  $T_g$  eine Stabilität in der amorphen Form von mehr als einem Jahr. Positiv zu vermerken ist, dass die Extrusionstemperatur nach initialen  $180\text{ °C}$  in Abschnitt T1 im hinteren Bereich des Extruderrohres deutlich reduziert werden kann, ohne einen negativen Effekt im Hinblick auf die Extrudatsqualität bezüglich der Lagerstabilität zu erzielen. So kann nach einer initialen Temperaturspitze der thermische Stress für einen potentiellen Wirkstoff deutlich reduziert werden.

Interessant ist die Abweichung der  $T_g$  der Extrudate von der  $T_g$ , die in der DSC - Messung als zweite Aufheizkurve des Ausgangsmaterials gemessen wurde. Dieser Wert von ca.  $61\text{ °C}$  (vergleiche Kapitel 4.1.1) wurde mit keinen Versuchsparametern erreicht. Auch hier ist der Wassergehalt die vermutete Ursache. Im offenen System der DSC kann Wasser aus der Probe entweichen, was durch den Stickstofffluss noch gefördert wird. Es kann auch sein, dass minimale, analytisch nicht detektierbare Anteile an Zersetzungsprodukten in den Extrudaten einen Einfluss auf die Glasübergangstemperatur der Extrudate haben, da diese z.B. einen Weichmachereffekt auf das amorphe Isomalt haben könnten. In der Stickstoffatmosphäre der DSC wurden oxidative Prozesse unterdrückt, der Extruder stellt hingegen ein offenes System dar, in dem es somit eher zu Abbaureaktionen kommen kann. Dafür spräche auch, dass Sorbitol, ein möglicherweise entstehendes Abbauprodukt von Isomalt, die  $T_g$  des Isomalts senkt, wie bei der Untersuchung in Kapitel 4.3.2 festgestellt wird.

Interessant ist auch, dass in der Literatur für amorphe Substanzen beschrieben wird, dass ein schnelles Abkühlen zu einer höheren  $T_g$  und stabileren Proben führt (Karmwar et al. 2011).

Bei den hier untersuchten Isomaltproben zeigt sich ein genau gegensätzliches Verhalten, das in Kapitel 4.2.3 genauer diskutiert wird.

## **4.3 Einfluss von Additiven auf das physikochemische Verhalten der Extrudate aus Isomalt**

### **4.3.1 Einleitung**

Durch den Einsatz von Additiven sollen die Eigenschaften von Isomalt bezüglich seiner Eignung als Träger schmelzextrudierter Produkte verbessert werden. Die bisherigen Ergebnisse aus Kapitel 4.2.2 und 4.2.4 führen zu einem Interessenkonflikt. Das Ziel, den thermischen Stress für einen potentiellen Arzneistoff durch Reduzierung der Prozesstemperatur zu senken, geht leider mit einer niedrigeren  $T_g$  und auch mit einer kürzeren Lagerstabilität einher. Deshalb soll durch den Zusatz von Additiven auf der einen Seite versucht werden, die Prozesstemperatur zu senken und dennoch ein stabiles, amorphes Extrudat zu erzeugen, zum anderen soll die Glasübergangstemperatur des resultierenden Extrudates erhöht werden, um eine bessere Lagerstabilität zu erreichen. Die intramolekulare Beweglichkeit soll minimiert werden, da diese als Auslöser für den Rekristallisationsprozess vermutet wird (Chiou und Riegelman 1971, Langer 2003). Dazu sollen sowohl die Wasseraufnahme und der Wassergehalt gering gehalten und auch die  $T_g$  erhöht werden.

Es sollen Additive gefunden werden, welche die physikochemischen Eigenschaften von Isomalt als Träger für schmelzextrudierte Produkte verbessern. Dazu werden verschiedene Arten an möglichen Zusatzstoffen getestet.

Die klassischen Weichmacher könnten die Prozesstemperatur erniedrigen aber auch zu einer Verschiebung der  $T_g$  hin zu niedrigeren Temperaturen führen und somit zu einem kürzeren Stabilitätszeitraum.

Polymere werden untersucht, da diese auf Grund ihrer langkettigen Struktur eventuell die intermolekulare Beweglichkeit verringern könnten. So hat Langer herausgefunden, dass Polyvinylpyrrolidon (PVP) einen positiven Einfluss auf die Stabilität von amorphem Isomalt hat, nicht aber, wenn es durch Schmelzextrusion in die amorphe Form überführt wurde (Langer 2003). Eventuell eignen sich aber andere Polymere, den stabilitätsverbessernden Effekt auch im Falle der Schmelzextrusion zu entfalten.

Weiterhin werden Moleküle untersucht, die sich auf Grund ihrer Ähnlichkeit in der Molekülstruktur im Isomalt lösen und somit eine feste Lösung bilden können (Forster et al. 2001). Diese haben den Vorteil, dass sie unterhalb der Sättigungskonzentration thermodynamisch stabile Systeme darstellen. Durch den Zusatz dieser Substanzen könnte die Prozesstemperatur verringert oder auch die  $T_g$  zu höheren Temperaturen verschoben werden.

### 4.3.2 Selektion von potentiellen Additiven

#### 4.3.2.1 DSC - Kurvenauswertung und visuelle Beurteilung des Schmelzverhaltens

Die Mischungen aus Isomalt und den potentiellen Additiven werden mit zwei unterschiedlichen Verfahren untersucht, um eine Vorhersage machen zu können, ob das Additiv sich positiv auf den Extrusionsprozess auswirken wird.

Die thermische Analyse soll simulieren, was passiert, wenn die Komponenten im Extruder aufgeschmolzen werden. Deshalb wird die DSC - Kurve der zweiten Aufheizrampe verwendet, die nach einem gemeinsamen Aufheizen und Abkühlen, so wie es im Extruder auch stattfinden würde, in einer weiteren Aufheizkurve zeigt, ob die Komponenten der Mischung sich ineinander lösen und somit nach dem Abkühlen eine feste Lösung gebildet haben. Folglich soll also in der zweiten Aufheizkurve nur ein Glasübergang vorliegen und dieser für eine gute Stabilität nach Möglichkeit sogar zu höheren Temperaturen verschoben sein, verglichen mit der  $T_g$  des reinen Isomalts. Dabei muss natürlich beachtet werden, dass das System beim Aufschmelzen im Extruder noch intensiver Scherung unterworfen wird.

Um einen Eindruck vom Aussehen eines späteren Extrudates zu bekommen, werden alle Proben auch auf der Heizbank nach Kofler beobachtet und visuell bewertet. Der subjektive Eindruck des Schmelzverhaltens auf der Kofler Bank trägt dazu bei, die Extrudierbarkeit im Hinblick auf Viskosität der Schmelze, der Mischbarkeit und vor allem dem Zustand der erkalteten Schmelze, z.B. klebrig oder spröde, visuell zu beurteilen.

Es werden die unterschiedlichsten Stoffe auf ihre Eignung als Zusatz untersucht: Wie bereits erwähnt, soll aus Stabilitätsgründen eine feste Lösung erzeugt werden. Dazu muss sich das Additiv in dem Isomalt lösen. Nach der Faustregel „*similia similibus solventur*“ werden

dementsprechend unter anderem Substanzen untersucht, die einen strukturell ähnlichen und hydrophilen Molekülaufbau aufweisen. Deshalb wird ein besonderer Fokus auf die Zuckeralkohole, Di- und Polysaccharide gelegt. Dextrane sollen antihygroscopisch wirken und wie auch Erythritol und Trehalose eine hohe  $T_g$  aufweisen. Obwohl zu vermuten ist, dass die hydrophilen Substanzen eher zum gewünschten Effekt führen, werden auch andere Hilfsstoffe untersucht. Polymere Strukturen könnten die molekulare Beweglichkeit herabsetzen und so die Stabilität erhöhen (Laitinen et al. 2012). Sie könnten auch zu einer höheren Viskosität der Schmelze führen, was den Postextrusionsprozess vereinfachen würde. Deshalb werden neben dem gut wasserlöslichen Polyethylenglycol die klassischerweise für die Schmelzextrusion verwendeten Polymere, wie die Methacrylate, als Additive getestet. Ein lipophiles Additiv wird getestet, da sich in diesem lipophile Arzneistoffe gut lösen können. Die Frage ist allerdings, ob sich das Cetylpalmitat dann in dem Isomalt homogen verteilen lässt, so dass ein stabiles System erreicht wird. Auch klassische Weichmacher werden untersucht.

Die Tabelle 4.3.2.1 zeigt eine Übersicht über die untersuchten potentiellen Additive und das Ergebnis des Vortests.

Tabelle 4.3.2.1: Voruntersuchungen verschiedener Substanzen hinsichtlich ihrer Eignung als Additiv zur Schmelzextrusion von Isomalt; Fett: die Additive mit zwei positiven Ergebnissen; „✓“: positives Resultat; „X“: unerwünschtes Resultat

Potentielles Additiv	Ergebnis	
	DSC	Kofler
<b>Lactitol Monohydrat</b>	✓	✓
<b>Maltitol</b>	✓	✓
Erythritol	X	✓
Sorbitol	X	✓
Mannitol	X	✓
Xylit	✓	X
<b>Saccharose</b>	✓	✓
<b>Maltose Monohydrat</b>	✓	✓
<b>Trehalose Dihydrat</b>	✓	✓
Dextran und Maltodextrin		X
Kartoffelstärke		X
Ammoniumalginat		X
Calciumalginat	✓	X
Xanthan Gummi		X
Polyethylenglycol 1500	X	
Poloxamer 188	X	
Poloxamer 407	X	
<b>Eudragit® E PO</b>	✓	✓
Eudragit L 100-55		X
Cetylpalmitat		X
Triethylcitrat		X
Acetyltriethylcitrat		X

Für die DSC - Messung ist ein positives Ergebnis definiert als ein gemeinsamer, zu höheren Temperaturen verschobener Glasübergang in der zweiten Aufheizkurve, die das Verhalten der Probe nach dem Extrusionsprozess simulieren soll. Dabei vernachlässigt dieses Modell das intensive Mischen, welches im Extruder stattfindet. Ein unerwünschtes Ergebnis ist definiert als zwei getrennte  $T_g$  oder eine  $T_g$  und ein Schmelzpeak, sowie eine  $T_g$ , die unterhalb der des reinen Isomalts liegt.

Bei der Untersuchung des Schmelzverhaltens auf der Kofler Bank wird ein positives Ergebnis definiert als eine klare, einphasige Schmelze, die nach dem Abkühlen ein klares, festes Äußeres zeigt. Jegliche Art der Verfärbung weist auf Abbauprodukte hin und führen zum Ausschluss des jeweiligen Additivs. Auch visuell schon als zweiphasig erkennbare Systeme werden ausgeschlossen. Ebenfalls ausgeschlossen werden Mischungen, die nach dem Erkalten keine zusammenhängende feste Probe bilden.

Beispiele für eine negative Bewertung anhand der Vorversuche:

- a) Die Vormischung mit Calciumalginat zeigt in der DSC eine hohe  $T_g$ , das würde gut zur Stabilität beitragen. Leider zeigt sich auf der Koflerbank schon bei moderaten Temperaturen starke Braunfärbung und somit offensichtliche Zersetzung.
- b) Die Mischung aus Erythritol und Isomalt dagegen zeigt auf der Kofler Bank eine klare Schmelze und nach dem Erkalten eine klare, feste, nichtklebrige und zusammenhängende Probe. Leider ist die  $T_g$  in der DSC weit abgesenkt, so dass zu vermuten ist, dass diese Probe während der Lagerung schnell rekristallisieren wird.

Da ein Ausschlusskriterium ausreichend ist, wird in einigen Fällen auf die zweite Messung verzichtet. Für diesen Vorversuch werden 25 %ige Mischungen verwendet, damit ein Einfluss deutlich wird und auch die  $T_g$ 's klar erkennbar sind.

Mit dem MiniLab werden im kleinen Maßstab Chargen der favorisierten Mischungen hergestellt. Zur Überprüfung des Ergebnisses werden diese Proben erneut mit der DSC vermessen und visuell inspiziert.

Die positiv bewerteten potentiellen Additive werden in verschiedenen Konzentrationen und Prozesstemperaturen mit dem MiniLab extrudiert. Im Anschluss daran erfolgen eine weitere visuelle Prüfung der Extrudate und eine DSC - Messung. Da hier der Extrusionsprozess schon



stattgefunden hat, wird von den Extrudaten die erste Aufheizkurve zur Charakterisierung verwendet.

### 4.3.2.2 Extrusion mit dem MiniLab

Sowohl die DSC - Messung, als auch die Bewertung des Schmelzverhaltens auf der Koflerbank sind statische Verfahren, welche die Mischwirkung der Extrusion nicht widerspiegeln. Deshalb wird der Ansatz mit Sorbitol beispielhaft auf dem MiniLab hergestellt, um herauszufinden, ob ein einzelnes „X“ als Ausschlusskriterium wirklich ausreichend ist. In der zweiten Aufheizkurve der DSC - Messung zeigt sich auch bei hohen Konzentrationen an Sorbitol eine gemeinsame  $T_g$ . Die auf der Kofler Bank untersuchte Probe bildete jedoch nach dem Erkalten kein zusammenhängendes, festes Äußeres, sondern eine viskose halbfeste Masse. Bei der Herstellung auf dem MiniLab entsteht ebenfalls unabhängig von den Prozessbedingungen und den untersuchten Sorbitolkonzentrationen von 5 % und 10 % ein inakzeptables Extrudat. Neben der erwarteten höheren Hygroskopizität entsteht kein fester, sondern ein halbfester, elastischer Strang, der sich nicht zur Weiterverarbeitung eignet.

Auch wenn das Ergebnis dieses Einzelfalls nicht für alle Mischungen im gleichen Maße zutreffen wird, werden die favorisierten Mischungen genauer untersucht, die in beiden Vortests zu einem positiven Ergebnis geführt haben. Dementsprechend werden Mischungen von Isomalt mit Lactitol Monohydrat, Maltitol, Saccharose, Maltose Monohydrat, Trehalose Dihydrat und Eudragit® E auf dem MiniLab verarbeitet.

Das MiniLab arbeitet, wie in Kapitel 3.1.4 beschrieben, in einem diskontinuierlichen Verfahren, bei dem die Pulverdosisierung und auch der Extrusionsprozess aus der Düse manuell geschehen. Dadurch sind der spezifische Füllgrad und die Verweilzeit in dem Gerät nicht reproduzierbar. Es ist nur eine Prozesstemperatur einstellbar, diese wird von 180 °C an in 10 K Schritten herabgesetzt. Durch das spezielle Design mit den langen Fließkanälen und der Zweiwegefunktion des MiniLab kann man mit diesem Gerät keine kristallinen Extrudate von Isomalt herstellen. Für das reine Isomalt liegt die Prozessgrenze deshalb oberhalb von 130 °C. Ab einer Prozesstemperatur von 130° C kristallisiert das Isomalt in den Fließkanälen

des MiniLab aus, sodass der Zweiwegekanal blockiert wird und kein Materialaustrag mehr möglich ist (Abbildung 4.3.2.1).



**Abbildung 4.3.2.1: galenIQ™ im MiniLab bei 130 °C, auf den Schnecken und Teilen des Rückflusskanals ist die transparente Schmelze zu erkennen, in den Fließkanälen zum Rückfluss und auch in Richtung des Auslasses ist in weißer Farbe das kristalline Isomalt zu sehen.**

Der Zusatz von Saccharose zeigt in dem MiniLab bei allen untersuchten Prozesstemperaturen eine deutliche Braunfärbung und somit Oxidationsprozesse. Damit wird Saccharose als potentiell Additiv von den weiteren Untersuchungen ausgeschlossen.

Maltose Monohydrat eignet sich offensichtlich ebenfalls nicht als Additiv. Auch wenn die Viskosität in einem Bereich liegt, in dem ein Abtransport der Schmelze gut möglich ist, ist das entstehende Extrudat auch nach dem Erkalten sehr klebrig und eignet sich daher nicht für die weitere Verarbeitung. Mit dem Zusatz lässt sich zwar die Prozesstemperatur auf 130 °C senken, allerdings entstehen dennoch schwarze Punktverfärbungen in dem sonst klaren Extrudat, was auf Abbauprodukte hinweist. Die DSC - Messung zeigt, dass es auch keinen nennenswerten Einfluss auf den  $T_g$  gibt. Deshalb wird auch Maltose Monohydrat von den weiteren Untersuchungen ausgeschlossen.

Der Zusatz von Maltitol zeigt keine Verfärbungen und auch sonst keine negativen Effekte, die zum Beispiel die Postextrusion negativ beeinflussen würden. Es zeigt allerdings schon bei 140 °C kristalline Anteile. Das stellt einen Nachteil gegenüber dem reinen Isomalt dar, das nach dem Extrusionsprozess mit dem MiniLab bei 140 °C noch amorph vorliegt. Dieses

Ergebnis spiegelt sich auch in der DSC - Messung wider. Erst oberhalb von 160 °C wird ein Extrudat erzeugt, welches nur noch eine  $T_g$  mit nicht signifikant veränderter Lage zeigt. Der Schmelzpunkt von Maltitol liegt bei etwa 150 °C. Offensichtlich löst sich das Maltitol nicht in dem geschmolzenen Isomalt, sondern muss oberhalb seines Schmelzpunktes vorliegen. Da bei einem Zusatz von Maltitol die Prozesstemperatur, welche benötigt wird, um ein amorphes Extrudat zu erhalten, sogar erhöht werden muss, wird auch dieser Zusatzstoff nicht weiter untersucht.

Lactitol Monohydrat zeigt über den gesamten getesteten Temperaturbereich ein komplett transparentes Extrudat. Auch bei einer Prozesstemperatur von nur 130 °C ist die Viskosität der Schmelze mit Lactitol Monohydrat immer noch sehr gering, was Postextrusionsprozesse erschwert. Dennoch sind trotz der niedrigen Prozesstemperatur keine kristallinen Anteile in dem Extrudat zu detektieren. Neben einer Möglichkeit mit einer geringeren Prozesstemperatur ein amorphes Extrudat zu produzieren, hat der Zusatz von Lactitol Monohydrat auch den Vorteil, die  $T_g$  des Extrudats zu höheren Temperaturen hin zu beeinflussen.

Trehalose Dihydrat eignet sich offensichtlich sehr gut als Additiv, den es zeigt über den gesamten untersuchten Temperaturverlauf klare, transparente Extrudate ohne jegliche Verfärbungen. Des Weiteren kann die Extrusionstemperatur auch auf 130 °C gesenkt werden, und es entsteht dennoch ein amorphes Extrudat. Dieses erfolgversprechende Ergebnis wird noch von einer Verschiebung der  $T_g$  hin zu höheren Temperaturen unterstützt.

Eudragit® E PO als Zusatz erkaltet bei einer Prozesstemperatur von 180 °C in ein klares, festes, wenn auch leicht gelbstichiges Extrudat. Ab einer Prozesstemperatur von 160 °C wird das Extrudat trübe. Eudragit® E sorgt aber durch eine deutliche Erhöhung der Viskosität beim Austritt aus dem Extruder für einen einfacheren Postextrusionsprozess und eine stabile Strangform. Auch der Wert der  $T_g$  ist hin zu höheren Temperaturen verschoben. Der leichte Gelbstich der Extrudate ist auch auf Abbildungen des Hilfsstoffherstellers erkennbar (Evonik Röhm GmbH 2010). Es ist eine Eigenschaft dieses Polymers und stellt kein Zeichen einer beginnenden Zersetzung oder einer Interaktion zwischen Isomalt und dem Eudragit® E dar. Auch wenn Eudragit® E keinen positiven Einfluss auf die mögliche Prozesstemperatur hat wird es weiter als Additiv untersucht.

Durch die Vortests mit Hilfe des MiniLabs werden Lactitol Monohydrat, Trehalose Dihydrat und Eudragit® E als favorisierte Hilfsstoffe identifiziert. Der Einfluss dieser Zusätze wird im Folgenden tiefergehend untersucht.

#### 4.3.3 Einfluss von Lactitol Monohydrat auf das physikochemische Verhalten der Extrudate

Lactitol Monohydrat wird dem Isomalt mit einem Anteil von 5 % und 10 % zugesetzt und auf dem Extruder ZSK 18 MEGALab sowie auf dem Pharma 11 verarbeitet. Als Prozesstemperaturen werden die beiden Temperaturprofile  $T_1 = T_2 = 180\text{ °C}$  und  $T_1 = 150\text{ °C}$  und  $T_2 = 140\text{ °C}$  verwendet. Zusätzlich wird nach und nach die Prozesstemperatur abgesenkt, bis kristalline Anteile im Extrudat detektierbar werden, um die Prozessgrenze für ein amorphes Extrudat zu bestimmen.

Auch wenn die absoluten Werte der Glasübergangstemperaturen sich je nach verwendetem Prozessgerät unterscheiden, finden sich unabhängig von dem verwendeten Extruder grundsätzlich ähnliche Effekte, dargestellt in Abbildung 4.3.3.1.

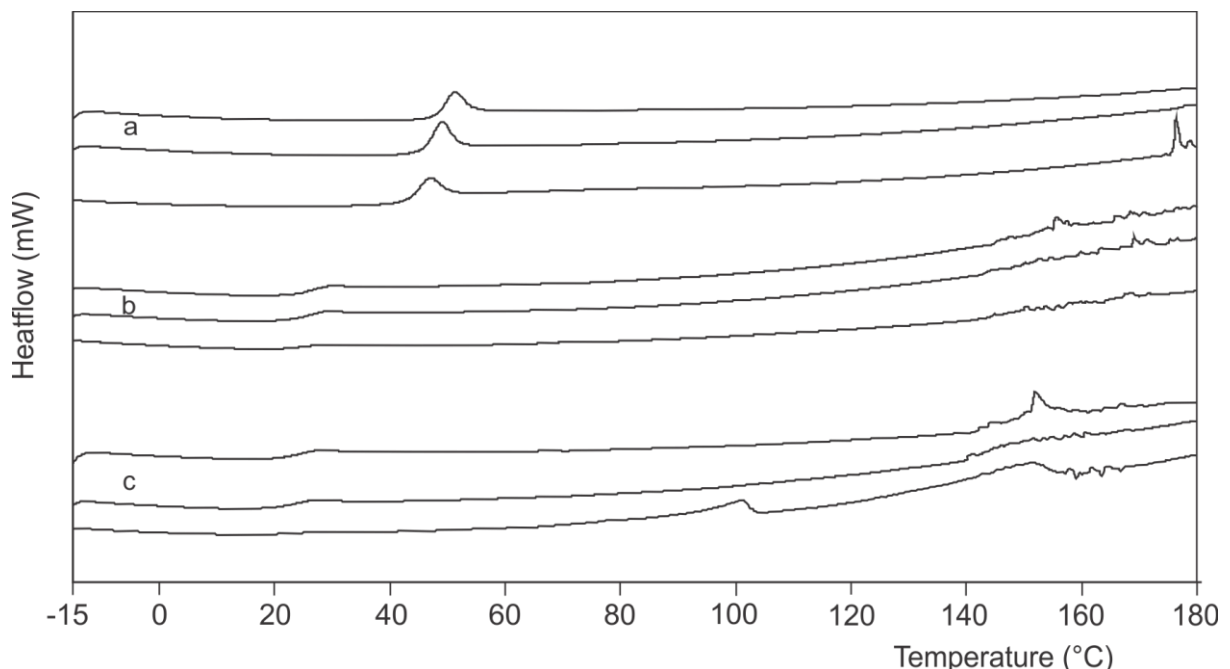


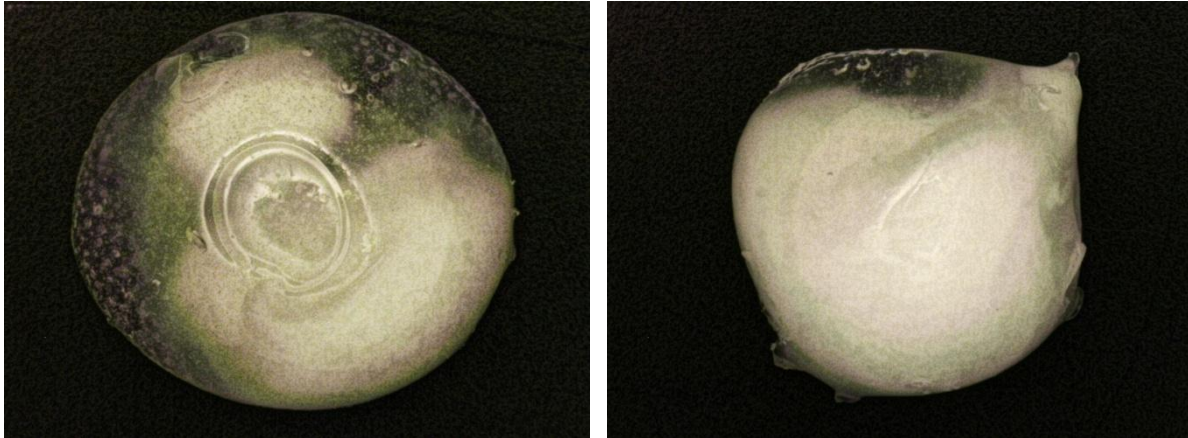
Abbildung 4.3.3.1: DSC - Kurven von galenIQ™ 720 mit Lactitol Monohydrat in verschiedenen Konzentrationen und mit unterschiedlichen Prozesstemperaturen auf einem Extruder Pharma 11 hergestellt: die Kurven a mit  $T_1 = T_2 = 180\text{ °C}$ , die Kurven b mit  $T_1 = 150\text{ °C}$  und  $T_2 = 140\text{ °C}$ , die Kurven c mit  $T_1 = T_2 = 130\text{ °C}$ , in jedem Block stellt die untere Kurve reines Isomalt, die darüber liegende einen 5%igen und die oberste einen Zusatz von 10 % Lactitol Monohydrat dar.

Die DSC - Kurven stellen von Block a bis zu Block c hin die Ergebnisse der Extrudate mit jeweils geringerer Prozesstemperatur dar. Innerhalb dieser Blöcke steigt die Konzentration von Lactitol Monohydrat von unten nach oben, von 0 % über 5 % bis auf 10 %, an.

Vergleicht man die Blöcke a - c in ihrer Gesamtheit, dann fällt unabhängig von der Lactitol - Konzentration auf, dass sich mit steigender Prozesstemperatur die Glasübergangstemperatur zu höheren Werten hin verschiebt. Dieser Effekt ist für reines galenIQ™ 720 in Kapitel 4.2.2 beschrieben. Der Zusatz von Lactitol Monohydrat ändert diesen Effekt offensichtlich nicht.

Betrachtet man den Einfluss des Zusatzes von Lactitol Monohydrat auf die  $T_g$  der Extrudate, dann wird innerhalb der Blöcke a, b und c ersichtlich, dass mit steigender Konzentration auch der Wert der Glasübergangstemperatur zu höheren Temperaturen hin verschoben wird. Das könnte sich positiv auf die Lagerstabilität auswirken (vergleiche Kapitel 4.2.4).

Mit beiden verwendeten Zweischnckenextrudern ist es zudem möglich, schon bei einem Zusatz von nur 5 % Lactitol Monohydrat die Verfahrenstemperatur auf 130 °C abzusenken und dennoch ein völlig amorphes Extrudat zu erhalten. Dies ist im Falle des reinen Isomalts nicht möglich und stellt einen großen Vorteil für die Verarbeitung temperatursensitiver Arzneistoffe dar. Bei einer Absenkung der Verfahrenstemperatur um nur 5 °C auf 125 °C entstehen aber schon Extrudate mit sehr inhomogener Erscheinung. Auch eine Erhöhung der Drehzahl um mehr als das 6 fache, mit dem Ziel, die Schmelztemperatur durch Scherung zu erhöhen, führt nicht zu einem rein amorphen Extrudat. Beispielhaft sind in Abbildung 4.3.3.2 Proben gezeigt, die mit einer Prozesstemperatur von  $T_1 = T_2 = 125 \text{ °C}$  und einer Schneckendrehzahl von 75 U / min bzw. 200 U / min produziert wurden.



**Abbildung 4.3.3.2:** Extrudate aus Isomalt mit Zusatz von 10 % Lactitol Monohydrat bei  $T_1 = T_2 = 125\text{ °C}$  Verfahrenstemperatur, hergestellt auf einem Pharma 11; Schneckendrehzahl: links 75 U / min und rechts 200 U / min

Obwohl durch die zunehmende Scherung die Temperatur zumindest in den Knetzonen deutlich erhöht sein wird, stellt eine Erhöhung der Schneckendrehzahl aber keine Möglichkeit dar, ein amorphes Extrudat zu erhalten. Eine zunehmende Scherrung führt nicht nur zu einer höheren Schmelztemperatur sondern erhöht gleichzeitig auch den spezifischen Energieeintrag. Das begünstigt eher die Entstehung eines teilkristallinen Extrudats.

Betrachtet man die Werte der Glasübergangstemperaturen genauer, dann stellt man zwischen den Proben, die auf dem Pharma 11 und denen, die auf dem ZSK 18 hergestellt wurden, auch Unterschiede fest. Dazu sind in Tabelle 4.3.3.1 die Werte der  $T_g$  von Extrudaten dargestellt, die bei verschiedenen Prozesstemperaturen hergestellt wurden.

**Tabelle 4.3.3.1:** Glasübergangstemperaturen von Extrudaten aus Isomalt, mit und ohne Zusatz von Lactitol Monohydrat. hergestellt auf unterschiedlichen Extrudern und mit unterschiedlichen Prozesstemperaturen. Die  $T_g$  der teilkristallinen (tk) Proben ist nicht dargestellt.

Zusatz an Lactitol Monohydrat	Prozesstemperatur T1 / T2 Pharma 11			Prozesstemperatur T1 / T2 ZSK 18		
	180 / 180	150 / 140	130 / 130	180 / 180	150 / 140	130 / 130
0 %	43,0	24,1	tk	48,2	27,4	tk
5 %	45,5	25,2	22,5	49,6	28,6	-
10 %	47,9	25,5	23,0	47,9	34,1	-

Beim Pharma 11 ist der positive Effekt auf die  $T_g$  mit steigender Konzentration an Lactitol Monohydrat, unabhängig von der Prozesstemperatur, zu finden. Das Ausmaß dieses Effekts, also die Verschiebung der  $T_g$  zu höheren Temperaturen, ist mit steigender Prozesstemperatur stärker ausgeprägt. Bei einer Prozesstemperatur von 180 °C in allen Temperaturzonen wird durch den Zusatz von 10 % Lactitol Monohydrat ein Anstieg der  $T_g$  von 5 °C im Vergleich zum Extrudat aus reinem Isomalt erreicht. Bei  $T_1 = 150$  °C und  $T_2 = 140$  °C steigt die  $T_g$  bei einem Zusatz von 10 % Lactitol Monohydrat nur um ca. 1,5 °C, im Vergleich mit dem reinen Isomaltextrudat an. Bei einer Prozesstemperatur von  $T_1 = T_2 = 130$  °C steigt die  $T_g$  bei einer Erhöhung des Lactitol Monohydratzusatzes von 5 % auf 10 % nur um 0,5 °C an. Hier kann nicht mit dem reinen Isomaltextrudat verglichen werden, da dieses teilkristallin vorliegt.

Bei dem ZSK 18 - Extruder sieht dieser Teilaspekt des Ergebnisses etwas anders aus. Auch hier steigt zwar mit steigender Prozesstemperatur, wie auch mit steigender Konzentration an Lactitol Monohydrat, der Wert für die  $T_g$  grundsätzlich an, die Verschiebung der  $T_g$  zu höheren Temperaturen ist allerdings bei niedrigeren Prozesstemperaturen deutlich stärker ausgeprägt. Bei hohen Prozesstemperaturen steigt die  $T_g$  bei Zusatz von 5 % Lactitol Monohydrat zunächst um ca. 1,5 °C an. Eine weitere Konzentrationserhöhung hat aber keinen positiven Einfluss auf die Lage der  $T_g$ . Im Falle der gewünschten Prozesstemperatur von  $T_1 = 150$  °C und  $T_2 = 140$  °C steigt die  $T_g$  bei 5 % Zusatz an Lactitol Monohydrat zunächst nur um 1,2 °C an. Bei einem Zusatz von 10 % an Lactitol Monohydrat wird die  $T_g$  um weitere 5,5 °C, im Vergleich zu dem Extrudat aus reinem Isomalt also um 6,7 °C zu höheren Temperaturen hin verschoben. Dieses, auf dem ZSK 18 erhaltene Ergebnis, ist deutlich positiver hinsichtlich der Optimierung des Prozesses. Die  $T_g$  steigt, unabhängig vom Extrudertyp und verwendeten Parametern, mit steigender Prozesstemperatur so stark an (vergleiche Kapitel 4.2.2), dass ein Zusatz ohnehin nicht notwendig ist. Bei den erwünschten niedrigen Prozesstemperaturen hingegen ist eine deutliche Erhöhung der  $T_g$  notwendig, um die Lagerstabilität zu verbessern.

Die Frage ist nun, warum dieser Effekt so konträr aufgetreten ist. Dabei fällt auf, dass bei diesen Versuchen mit dem Pharma 11 keine atmosphärische Entgasung vorhanden war, im ZSK 18 war diese während des Versuchs integriert. Da die Lage der Glasübergangstemperatur, wie in Kapitel 4.5.1 beschrieben, auf den Wassergehalt der

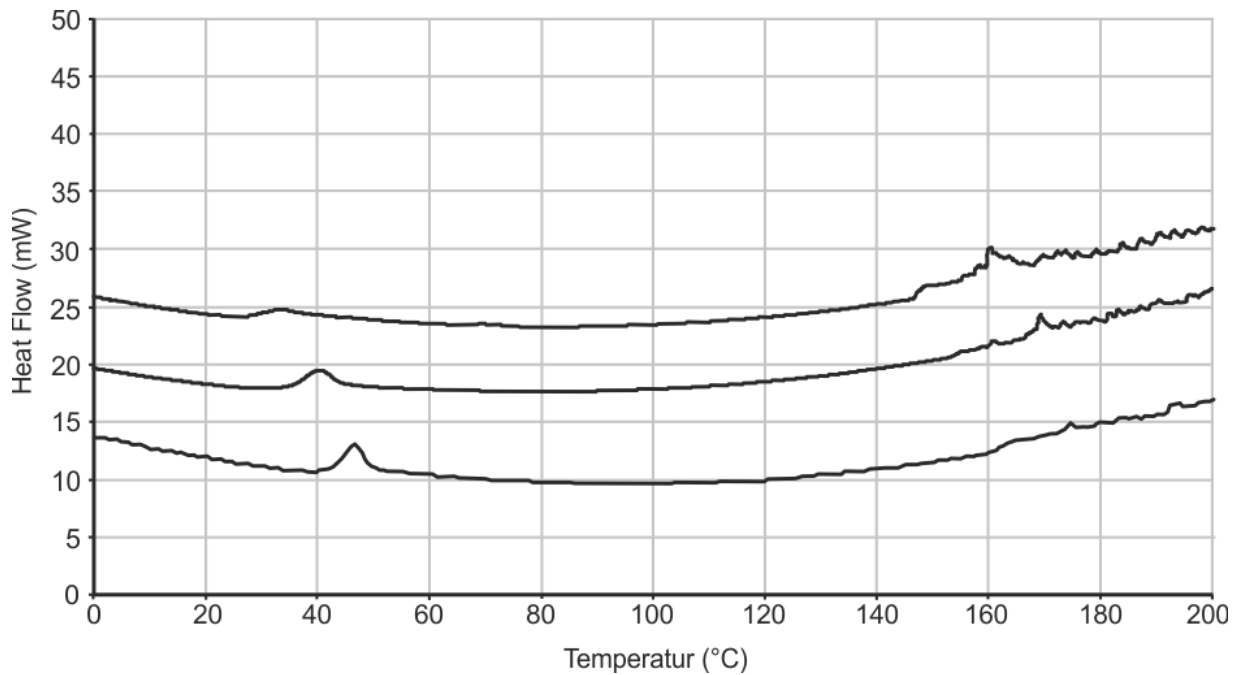
Extrudate zurückzuführen ist, führt das zu der Annahme, dass die atmosphärische Entgasung bei den niedrigen Prozesstemperaturen, im Vergleich zum Pharma 11, zu einer stärkeren Wasserabgabe führt, aber dennoch der Effekt des Additives ersichtlich ist. Bei dem Pharma 11 hingegen kann erst nach Austritt der Schmelze aus der Düse Wasserdampf abgegeben werden, bevor das Extrudat erhärtet. Dieses kurze Zeitfenster reicht offensichtlich nicht aus, um einen Unterschied in der  $T_g$  zwischen den Extrudaten mit und ohne Additivzusatz zu erreichen. Im Falle der hohen Prozesstemperaturen wird auf dem ZSK 18 über die atmosphärische Entgasung die maximal mögliche Menge an Wasserdampf abgegeben, so dass das Additiv keinen signifikanten Einfluss auf die  $T_g$  hat. Im Falle des Pharma 11, wo die Wasserdampfabgabe erst nach Austritt der Schmelze aus der Düse stattfindet, hat das Additiv die Möglichkeit seine Wirkung während der Zeit bis zum Erhärten zu entfalten.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass Lactitol Monohydrat als Additiv zwei klare Vorteile zeigt. Zum einen kann die Prozesstemperatur auf 130 °C gesenkt werden und es entsteht dennoch ein amorphes Extrudat. Zum anderen kann der Zusatz von Lactitol Monohydrat die  $T_g$  der auf Isomalt basierenden Extrudate erhöhen. Das Ausmaß der Verschiebung der  $T_g$  korreliert mit dem Anteil an zugesetztem Lactitol Monohydrat.

#### **4.3.4 Einfluss von Trehalose Dihydrat auf das physikochemische Verhalten der Extrudate**

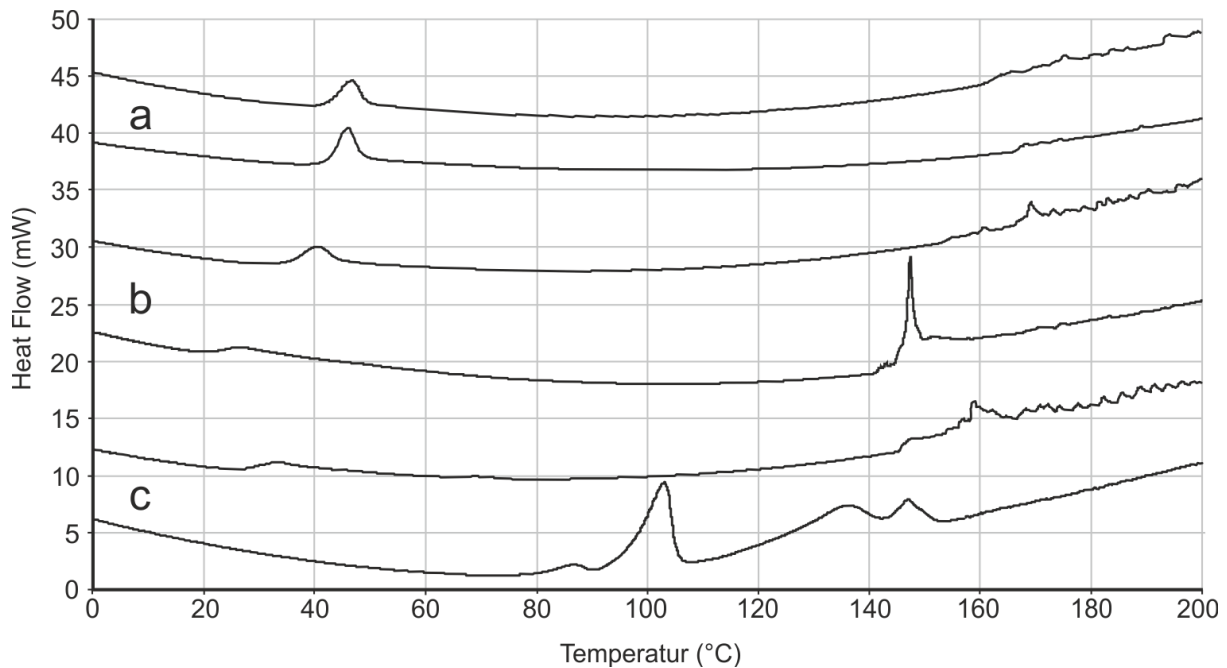
Trehalose Dihydrat gehört ebenfalls zu den favorisierten Additiven in den Vorversuchen. Es wird mit 10 % dem Isomalt zugesetzt und auf dem Extruder DE - 40 bei verschiedenen Prozesstemperaturen extrudiert. Die DSC - Kurven bei den Prozesstemperaturen von  $T_1 = T_2 = 130$  °C,  $T_1 = 150$  °C und  $T_2 = 140$  °C bis hin zu  $T_1 = T_2 = 180$  °C sind in Abbildung 4.3.4.1 dargestellt.





**Abbildung 4.3.4.1: Übersicht der DSC - Kurven von Extrudaten aus Isomalt und 10 % Trehalose Dihydrat, hergestellt auf einem Extruder DE - 40 bei verschiedenen Verfahrenstemperaturen. Von oben nach unten: T1 = T2 = 130 °C, T1 = 150 °C + T2 = 140 °C und T1 = T2 = 180 °C**

Der Einfluss der steigenden Prozesstemperatur auf die Lage der  $T_g$ , wie in Kapitel 4.2.2 beschrieben, ist auch bei Zusatz von Trehalose Dihydrat eindeutig festzustellen. Positiv ist, dass auch Trehalose Dihydrat bei einer Prozesstemperatur von nur 130 °C ein völlig amorphes Extrudat bildet und somit die Mindestprozesstemperatur im Vergleich zu der Verwendung reinen Isomalts gesenkt werden kann. Vergleicht man die DSC - Kurven der Extrudate mit Trehalose Dihydrat als Additiv mit denen des reinen Isomalts bei den gleichen Temperaturprogrammen im Extruder, wie in Abbildung 4.3.4.2 dargestellt, dann ist ein weiterer Vorteil zu erkennen.



**Abbildung 4.3.4.2: Übersicht der DSC - Kurven von Extrudaten aus Isomalt mit 10 % Trehalose Dihydrat (jeweils die obere Kurve) im Vergleich zu den reinen Isomaltextrudaten, hergestellt auf einem Extruder DE - 40 bei verschiedenen Verfahrenstemperaturen: a mit  $T_1 = T_2 = 180\text{ °C}$ ; b mit  $T_1 = 150\text{ °C} + T_2 = 140\text{ °C}$  und c mit  $T_1 = T_2 = 130\text{ °C}$ ; Durchsatz bei Verwendung von reinem Isomalt 10 kg / h und bei Zusatz von Trehalose Dihydrat 5 kg / h**

Von oben nach unten sind die Kurven bei abnehmender Prozesstemperatur dargestellt. In den Abschnitten a - c ist jeweils oben die DSC - Kurve mit dem Zusatz an Trehalose Dihydrat dargestellt und darunter die Kurven ohne Zusatz. Bei den beiden in a dargestellten Kurven wurde mit  $T_1 = T_2 = 180\text{ °C}$  gearbeitet, ist kaum ein Unterschied in den  $T_g$  zu erkennen. Bei den favorisierten, niedrigen Prozesstemperaturen ist der positive Einfluss der Trehalose Dihydrat auf die  $T_g$  dahingegen stark ausgeprägt. So kann bei einer Prozesstemperatur von  $T_1 = 150\text{ °C}$  und  $T_2 = 140\text{ °C}$  durch den Zusatz von Trehalose Dihydrat eine Verschiebung der  $T_g$  von über  $13\text{ °C}$  hin zu höheren Temperaturen gemessen werden. Selbst die  $T_g$  der Extrudate, die bei  $T_1 = T_2 = 130\text{ °C}$  mit Trehalose Dihydrat Zusatz hergestellt wurden, liegt noch immer  $7\text{ °C}$  höher, als der Wert, der bei reinem Isomalt bei der nächsthöheren untersuchten Prozesstemperatur gemessen wurde. Mit dem Zusatz von Trehalose Dihydrat kann nicht nur die Prozesstemperatur auf  $T_1 = T_2 = 130\text{ °C}$  abgesenkt und somit der thermische Stress reduziert werden, sondern es wird auch die  $T_g$  zu deutlich höheren Temperaturen hin verschoben. Daraus könnte man schließen, dass die Extrudate mit diesem Zusatz, trotz der niedrigeren Prozesstemperatur von nur  $130\text{ °C}$ , eine bessere Lagerstabilität

haben könnten, als die Extrudate aus reinem Isomalt, die bei  $T_1 = 150\text{ °C}$  und  $T_2 = 140\text{ °C}$  hergestellt wurden.

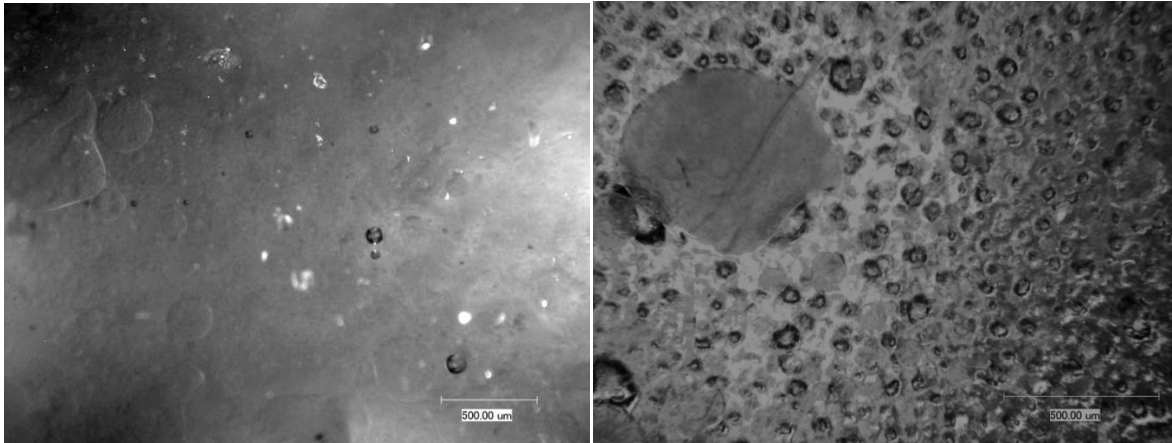
Bei der Bewertung dieser Daten muss allerdings berücksichtigt werden, dass hier Ergebnisse verglichen werden, die mit zwei verschiedenen Durchsätzen produziert wurden: das reine Isomalt mit  $10\text{ kg/h}$  und die Isomaltmischung mit  $10\%$  Trehalose Dihydrat, auf Grund der geringeren Verfügbarkeit, mit nur  $5\text{ kg/h}$ . Im weiteren Verlauf dieser Arbeit (Kapitel 4.4.3) wird aufgezeigt, dass der Durchsatz einen Einfluss auf die Schmelztemperatur und damit auch die  $T_g$  haben könnte. Bei dem DE 40 - Extruder führen beide Durchsätze aber zu einem geringen spezifischen Füllgrad und daher dürfte hier die Auswirkung auf die  $T_g$  gering sein.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass der Zusatz von Trehalose Dihydrat sowohl die Mindestprozesstemperatur absenken, als auch die  $T_g$  bei den mit niedriger Prozess-temperatur hergestellten Extrudaten deutlich erhöhen kann. Der Einfluss von Trehalose Dihydrat auf die Lage der Glasübergangstemperatur ist sehr ausgeprägt.

### **4.3.5 Einfluss von Eudragit® E auf das physikochemische Verhalten der Extrudate**

Das positive Ergebnis von Eudragit® E im Vorversuch ist sehr vielversprechend. Eudragit® E könnte auf Grund seiner polymeren Struktur die Rekristallisation des Isomalts während der Lagerung der Extrudate verhindern bzw. verzögern, wenn es die molekulare Beweglichkeit reduzieren kann.

Alle Extrudate mit Zusatz an Eudragit® E werden auf dem DE - 40 Extruder hergestellt. Die Extrudate, die mit einem Zusatz von  $10\%$  Eudragit® E verarbeitet wurden, werden ausschließlich bei den favorisierten Temperaturen verarbeitet. Die Extrudate wirken optisch so, als würden sie Schlieren beinhalten. Es kann erneut eine Abhängigkeit der  $T_g$  von der verwendeten Prozesstemperatur beobachtet werden. Eudragit® E kann bei  $10\%$ igem Zusatz die  $T_g$  um nur  $2 - 3\text{ °C}$  zu höheren Temperaturen hin verschieben. Das stellt nur einen minimalen Vorteil da. Während der Lagerung der Proben scheinen diese nicht stabil. Dieser Verdacht bestätigt sich nach nur zweiwöchiger Lagerung im Kühlschrank. Die Extrudate zeigten im mikroskopischen Bild eine zweiphasige Struktur, dargestellt in Abbildung 4.3.5.1.



**Abbildung 4.3.5.1: Mikroskopisches Bild von Extrudaten aus Isomalt mit 10 % Eudragit® E nach zwei Wochen Lagerung im Kühlschrank.**

Die Schnecken des DE - 40, die ohne Knetzonen aufgebaut sind, können die dispergierte Phase nicht homogen verteilen. Deshalb sind in der Abbildung Tröpfchen unterschiedlichster Größen zu erkennen. Aus den Ergebnissen der DSC - Messungen der Pulvermischung während der Vorversuche war die Bildung eines Zweiphasigen Systems nicht ersichtlich.

Um einen deutlicheren Effekt des Eudragit® E - Zusatzes beobachten zu können, wird die Konzentration auf 50 % erhöht. Dabei entsteht kein homogenes Extrudat mehr, sondern eines mit einer unebenen Oberfläche und einem inhomogenen Aussehen. Die DSC - Kurven dieser Proben zeigen eine wellenartige Struktur von drei oder mehr überlagerten Effekten, die sich nicht auswerten lassen. Diese beiden Punkte lassen darauf schließen, dass sich das Polymer und der Zuckeralkohol in diesen Konzentrationen nicht miteinander mischen. Nach den Ergebnissen der 10 %igen Eudragit® E - Extrudate im Rahmen der Lagerung war dieses Ergebnis allerdings zu erwarten.

#### **4.3.6 Lagerstabilität der Extrudate mit Additiven**

Bei allen Extrudaten ist das wichtigste Qualitätskriterium, dass sie neben der Prozessstabilität auch eine ausreichende Lagerstabilität zeigen. Für diese Untersuchung werden auch die binären Mischungen unter den gleichen Bedingungen gelagert wie die Extrudate aus reinem Isomalt.

Kristallines Isomalt zeichnet sich durch eine geringe Hygroskopizität und eine exzellente Stabilität aus. Leider zeigt das amorphe Extrudat aus reinem Isomalt nur unter trockenen Bedingungen bei Raumtemperatur oder gekühlt eine ausreichende Lagerstabilität (vergleiche Kapitel 4.2.4). Es soll die Prozesstemperatur gesenkt werden, ohne allerdings dabei die Glasübergangstemperatur noch weiter zu senken, damit eine gute Stabilität gegeben ist.

Untersucht wurden die Zusätze Lactitol Monohydrat und Trehalose Dihydrat. Der Zusatz Eudragit® E war schon nach einer Lagerzeit von nur zwei Wochen instabil (vergleiche Kapitel 4.3.5), so dass diese Proben nicht weiter untersucht wurden.

Der Zusatz von Lactitol Monohydrat zeigt während der Lagerung einen deutlichen Vorteil für die Stabilität der Extrudate. So sind die Proben aus reinem Isomalt, hergestellt auf dem ZSK 18 bei der Lagerung unter Standardbedingungen nach dem Beobachtungszeitraum bereits auskristallisiert, während die Proben mit 10 % Lactitol Monohydrat auch bei 25 °C und 60 % rF noch amorph vorliegen. Im Falle des 5 %igen Zusatzes an Lactitol Monohydrat ist auch noch eine Probe bei Standardbedingungen amorph. Diese Probe wurde mit der höchsten Prozesstemperatur  $T_1 = T_2 = 180 \text{ °C}$  hergestellt und weist den höchsten Wert der  $T_g$  auf. Die Proben, die bei  $T_1 = T_2 = 130 \text{ °C}$  hergestellt wurden, sind bei einem Zusatz von 5 % Lactitol Monohydrat bei gekühlter Lagerung stabil. Bei einem Zusatz von 10 % Lactitol Monohydrat sind diese bei niedrigen Prozesstemperaturen hergestellten Proben sogar unter Standardbedingungen stabil. Neben dem Einfluss der Prozesstemperatur bzw. der  $T_g$  auf die Stabilität der Extrudate kann im Falle des Zusatzes von Lactitol Monohydrats auch beobachtet werden, dass mit zunehmender Lactitol Monohydratkonzentration die Stabilität günstig beeinflusst werden kann.

Auch der Zusatz von Trehalose Dihydrat kann die Lagerstabilität verglichen mit den reinen Isomaltextrudaten verbessern. So zeigt die Probe aus reinem Isomalt, die bei  $T_1$  von 150 °C und  $T_2$  von 140 °C hergestellt wurde, nach einer Lagerung von 12 Monaten bei Standardbedingungen deutlich kristalline Anteile. Die Probe, die bei gleicher Prozesstemperatur mit dem Zusatz von 10 % Trehalose Dihydrat hergestellt wurde, ist auch nach derselben Zeit bei gleichen Lagerbedingungen völlig amorph. Sogar die Probe, die mit der favorisierten Prozesstemperatur von nur  $T_1 = T_2 = 130 \text{ °C}$  hergestellt wurde, ist über den untersuchten Zeitraum auch bei Standardbedingungen völlig amorph.

Mit einem Zusatz von 10 % Lactitol Monohydrat oder Trehalose Dihydrat wird eine gute Lagerstabilität unter Standardbedingungen selbst der Proben erreicht, die bei nur  $T_1 = T_2 = 130 \text{ °C}$  hergestellt wurden.

### **4.3.7 Vergleich und Bewertung der verschiedenen Additive**

In den Kapiteln 4.3.3 bis 4.3.5 wurden die drei in den Vorversuchen favorisierten Additive näher beleuchtet. Alle drei untersuchten Additive konnten die  $T_g$  der Extrudate hin zu höheren Temperaturen verschieben. Der Zusatz von Lactitol Monohydrat als auch von Trehalose Dihydrat ermöglicht ein Absenken der Prozesstemperatur und führt dennoch zu einem stabilen Extrudat.

Bei der Untersuchung der Lagerstabilität stellte sich Eudragit® E allerdings als ungeeigneter Zusatzstoff heraus. Sowohl der Zusatz von Lactitol Monohydrat als auch der von Trehalose wirkten sich dahingegen positiv auf die Stabilität der amorphen Extrudate aus. Sogar eine Lagerung unter Standardbedingungen, wenn auch unter Verwendung eines Trockenmittels, ist möglich.

Wissenschaftlich interessant könnte es auch sein, mit Lactitol Monohydrat oder Trehalose Dihydrat in reiner Form zu extrudieren. Industriell ist dies nicht relevant, da es auf Grund des hohen Preis dieser Hilfsstoffe unökonomisch wäre.

## **4.4 Einfluss der Prozessparameter auf die Lage des Glasübergangs der entstehenden Extrudate**

### **4.4.1 Einleitung**

Im Rahmen dieser Arbeit wurden eine Reihe verschiedener Extruder verwendet. Dabei haben sich diese Geräte nicht nur im Schneckendurchmesser und in der Geometrie unterschieden, wie z.B. der Spaltbreite zwischen der Schnecke und dem Extruderrohr, sondern auch in Hinblick auf die Prozessparameter, wie beispielsweise Schneckendrehzahl und Durchsatz. Auch die resultierenden Verweilzeiten des Materials in den Extrudern sind sehr unterschiedlich.

An vielen Stellen dieser Arbeit konnte festgestellt werden, dass Einflüsse, wie zum Beispiel die Prozesstemperatur, unabhängig vom Extrudertyp und dessen Parametereinstellungen zu finden sind. Die absoluten Werte der Glasübergangstemperaturen, wie auch die Lagerstabilität der Extrudate unterscheiden sich jedoch teils erheblich.

Um einen Eindruck zu bekommen, welchen Einfluss diese unterschiedlichen Parameter der jeweiligen Extruder haben, werden variierende Parameter an ein und demselben Gerät verwendet. Bei den Prozessparametern ist zwischen den variablen Parametern, die gesetzt werden können, und den resultierenden Parametern, die lediglich indirekt, durch Veränderung der variablen Parameter beeinflussbar sind, zu unterscheiden. Die Versuche werden im Folgenden nach unterschiedlichen Gesichtspunkten ausgewertet und der Einfluss der untersuchten Parameter auf die  $T_g$  beurteilt.

### **4.4.2 Schneckenaufbau und -drehzahl**

Die Schneckendrehzahl hat einen wesentlichen Einfluss auf die Schmelzetemperatur. Selbst wenn das Extruderrohr über eine aktive Kühlung verfügt, kann diese im Falle hoher Schneckendrehzahlen in Kombination mit ausgeprägten Knetzonen nicht ausreichend sein, um ein Überhitzen der Schmelze zu verhindern. Wie bereits in Kapitel 4.2.2 diskutiert, hat die Temperatur der Schmelze beim Austritt aus dem Extruder offensichtlich einen ganz wesentlichen Einfluss auf die Glasübergangstemperatur der Extrudate. Außerdem sorgt ein

Schnecken Aufbau mit Knetzonen für einen größeren Scherstress. Der Schnecken Aufbau war bei den Geräten der verschiedenen Hersteller ebenfalls sehr unterschiedlich. Damit der Einfluss der Schnecke auf die Extrudat - Charakteristik beurteilt werden kann, werden in einem Extruder, dem Pharma 11, zwei verschiedene Schneckenkonfigurationen getestet. Eine reine Förderschnecke ohne Knetelemente, wie sie beispielsweise bei dem DE - 40 eingesetzt wurde, sowie eine Schnecke mit zwei Knetzonen, um die Aufbauten im Miniextruder ZK 9 und dem MEGA Lab ZSK 18 zu simulieren.

Vermutet wird, dass mit Integration von Knetzonen in den Schnecken Aufbau die Schmelztemperatur lokal trotz der aktiven Kühlung des Pharma 11 ansteigt und somit einen Einfluss auf die  $T_g$  hat. Bei den Extrudern ohne aktive Kühlung wird eine deutliche Erhöhung der Schmelztemperatur erwartet. Verändert sich die Schmelztemperatur, wird auf jeden Fall auch ein Unterschied in der  $T_g$  der Extrudate erwartet. Auch wenn Knetzonen für eine ausreichende Dispergierung des Arzneistoffs im Träger notwendig sein könnten, sollte aus Gründen der Stabilität dieser zusätzliche Scherstress möglichst gering gehalten werden. In Tabelle 4.4.2.1 sind die  $T_g$  in Abhängigkeit von Schnecken aufbauten mit und ohne integrierte Knetzonen dargestellt.

**Tabelle 4.4.2.1: Übersicht über die Glasübergangstemperaturen der Extrudate in Abhängigkeit von dem Schneckendesign, die Reihen mit der Integration von zwei Knetzonen im Aufbau sind fett gedruckt. Es werden unterschiedliche Prozesstemperaturen und Schneckendrehzahlen verwendet, sowie mit und ohne atmosphärische Entgasung gearbeitet. Die Förderleistung beträgt 0,4 kg / h und die Proben werden auf einer Silikonmatte aufgefangen.**

T1 / T2 (in °C)	Drehzahl (U / min)	Entgasung	Knetzonen	$T_{g\ 1/2cp}$ (in °C)
180 / 180	75	geschlossen	nein	46,2
<b>180 / 180</b>	<b>75</b>	<b>geschlossen</b>	<b>ja</b>	<b>43,1</b>
180 / 180	200	Offen	nein	44,8
<b>180 / 180</b>	<b>200</b>	<b>Offen</b>	<b>ja</b>	<b>46,5</b>
150 / 140	75	Offen	nein	25,6
<b>150 / 140</b>	<b>75</b>	<b>Offen</b>	<b>ja</b>	<b>26,7</b>
150 / 140	200	Offen	nein	29,7
<b>150 / 140</b>	<b>200</b>	<b>Offen</b>	<b>ja</b>	<b>31,9</b>



Die  $T_g$  der Extrudate, die mit einer reinen Förderschnecke hergestellt wurden, liegt geringfügig niedriger, als die  $T_g$  der Extrudaten die mit Knetzonen hergestellt wurden. Nur im Falle der geschlossenen Entgasung ist das Ergebnis genau entgegengesetzt zu beobachten. Dennoch scheint es einen Trend zu höheren  $T_g$  zu geben, wenn in der Schnecke Knetelemente integriert sind.

Die Drehzahl ist ein während des Prozesses zu veränderbarer Parameter, der durch die Erhöhung der Scherung auch einen Effekt auf die Schmelzetemperatur ( $T_m$ ) hat. Wie sich die Erhöhung der Drehzahl auf die  $T_g$  auswirkt, ist in Tabelle 4.4.2.2 zusammengefasst.

**Tabelle 4.4.2.2: Übersicht über die Glasübergangstemperaturen in Abhängigkeit von der Schneckendrehzahl. Es werden unterschiedliche Prozesstemperaturen und Schneckenbauten verwendet, sowie mit und ohne atmosphärische Entgasung gearbeitet. Die Förderleistung beträgt 0,4 kg / h und die Proben werden auf einer Silikonmatte aufgefangen. Die Reihen mit hoher Schneckendrehzahl sind fett gedruckt.**

T1 / T2 (in °C)	Entgasung	Knetzonen	$T_m$ (in °C)	Drehzahl (U / min)	$T_{g\ 1/2cp}$ (in °C)
180 / 180	offen	ja	-	75	44,7
<b>180 / 180</b>	<b>offen</b>	<b>ja</b>	-	<b>200</b>	<b>46,5</b>
180 / 180	geschlossen	Nein	185	75	46,2
<b>180 / 180</b>	<b>geschlossen</b>	<b>Nein</b>	<b>184</b>	<b>200</b>	<b>45,0</b>
150 / 140	offen	Ja	143	75	26,7
<b>150 / 140</b>	<b>offen</b>	<b>Ja</b>	<b>148</b>	<b>200</b>	<b>31,9</b>
150 / 140	offen	Ja	142	75	25,6
<b>150 / 140</b>	<b>offen</b>	<b>Ja</b>	<b>143</b>	<b>200</b>	<b>29,7</b>
150 / 140	geschlossen	Ja	142	75	22,3
<b>150 / 140</b>	<b>geschlossen</b>	<b>Ja</b>	<b>143</b>	<b>200</b>	<b>26,8</b>

Mit steigender Schneckendrehzahl steigt der Wert der  $T_g$  je nach sonstigen Parametern an. Bei der hohen Prozesstemperatur von  $T_1 = T_2 = 180\text{ °C}$  ist dieser Einfluss nicht so stark ausgeprägt, wie es bei der niedrigen Prozesstemperatur der Fall ist. Bei  $T_1 = 150\text{ °C}$  und  $T_2 = 140\text{ °C}$  steigt die  $T_g$  um ca. 4–5 °C an. Betrachtet man auch die Werte der Schmelzetemperatur, dann fällt auf, dass diese mit steigender Drehzahl ansteigt. Die einzige Messung, bei der  $T_m$  minimal abfällt, ist auch ein negativer Effekt auf die  $T_g$  zu erkennen.

Auch auf dem ZSK 18 und dem Miniextruder wurden Untersuchungen zum Einfluss der Schneckendrehzahl durchgeführt. Dazu wurde, bei sonst konstanten Parametern, die Schneckendrehzahl von 120 U/min auf 400 U/min erhöht. Die Werte der Glasübergangstemperatur änderten sich aber in den untersuchten Fällen nur minimal, maximal um 1,5 °C.

Interessant ist, dass die Schneckendrehzahl im Falle des Pharma 11 einen deutlichen Einfluss auf die Schmelztemperatur und somit auch auf die Werte der Glasübergangstemperatur hat. Bei den anderen beiden Extrudern ist dieser Einfluss kaum erkennbar. Das ist überraschend, da auf Grund der veränderten Schmelztemperatur, die bei den Geräten nicht auszulesen war, auch ein deutlicher Anstieg in der  $T_g$  erwartet wurde.

### **4.4.3 Durchsatz und spezifischer Füllgrad**

Die verwendeten Extruder unterschieden sich deutlich hinsichtlich der Größe des Schnecken-durchmessers und der verwendeten Durchsätze. Selbst bei gleichem Durchsatz können die Ergebnisse der verschiedenen Extruder nicht verglichen werden, da der spezifische Füllgrad, also der Volumenstrom, bezogen auf das freie Volumen, im Extruder variiert. Wie aber von der Verfahrenstechnik bekannt, hat der Durchsatz einen signifikanten Einfluss auf die Verweilzeitverteilung und somit auf den thermischen Stress, dem das Material ausgesetzt wird (Douroumis 2012). Außerdem hat der spezifische Füllgrad einen Einfluss auf die Übertragung der Heizkapazität auf das zu verarbeitende Material, da bei unterschiedlichem Füllgrad das Verhältnis von Extruderrohroberfläche zu Durchsatzvolumen ändert.

Um den Einfluss unterschiedlicher Füllgrade auf die  $T_g$  der Extrudate zu quantifizieren, wird bei sonst gleichen Bedingungen der Durchsatz auf dem Pharma 11 variiert (Tabelle 4.4.3.1).

Tabelle 4.4.3.1: Übersicht über die Glasübergangstemperaturen in Abhängigkeit von dem Durchsatz. Es wird keine Entgasung und ein Schneckendesign mit Knetzonen verwendet. Die Prozesstemperatur beträgt  $T_1 = 150\text{ °C}$  und  $T_2 = 140\text{ °C}$ . Neben dem Durchsatz werden die Drehzahl und die verwendete Postextrusion variiert. Die Reihen mit hohem Durchsatz sind fett gedruckt.

Drehzahl (U / min)	$T_m$ (in °C)	Postextrusion	Durchsatz (in kg / h)	$T_{g, 1/2c_p}$ (in °C)
75	142	Silikonmatte	0,4	22,3
<b>75</b>	<b>143</b>	<b>Silikonmatte</b>	<b>0,8</b>	<b>23,8</b>
75	142	Abzug ohne Luft	0,4	24,4
<b>75</b>	<b>143</b>	<b>Abzug ohne Luft</b>	<b>0,8</b>	<b>21,3</b>
75	142	Abzug mit Luftkühlung	0,4	23,5
<b>75</b>	<b>143</b>	<b>Abzug mit Luftkühlung</b>	<b>0,8</b>	<b>22,1</b>
200	143	Silikonmatte	0,4	26,8
<b>200</b>	<b>143</b>	<b>Silikonmatte</b>	<b>0,8</b>	<b>n.a</b>
200	143	Abzug ohne Luft	0,4	20,8
<b>200</b>	<b>143</b>	<b>Abzug ohne Luft</b>	<b>0,8</b>	<b>n.a</b>
200	143	Abzug mit Luftkühlung	0,4	n.a
<b>200</b>	<b>143</b>	<b>Abzug mit Luftkühlung</b>	<b>0,8</b>	<b>n.a</b>

Es ist leider kein Zusammenhang zwischen der  $T_g$  und den unterschiedlichen Durchsätzen zu erkennen. Es können allerdings einige DSC - Kurven nicht ausgewertet (n.a.) werden, da der Glasübergang nicht als klares Event auftritt sondern eine Wellenform aufweist, an die keine Tangenten angelegt werden können.

Was aber bei der Betrachtung der Werte auffällig ist, ist, dass mit steigendem Durchsatz die Schmelzetemperatur geringfügig ansteigt, da es auf Grund der höheren Füllung zu mehr Reibung im Extruder kommt. Somit ist anzunehmen, dass die Tendenz auch zu erhöhten Werten der  $T_g$  geht.

#### 4.4.4 Atmosphärische Entgasung

Es wurde bei den Versuchen auf dem ZSK 18 und teils bei denen auf dem Pharma 11 eine atmosphärische Entgasung verwendet. Diese wird empfohlen, wenn kleine Moleküle, wie Wasser, einen Einfluss auf das Produkt haben, und um ein Extrudat zu erreichen, welches frei von Luftblasen ist (Kohlgrüber 2007). Deshalb wird vermutet, dass mit einer atmosphärischen Entgasung ein geringerer Wassergehalt und damit eine höhere  $T_g$  erzielt werden kann.

Auf dem Pharma 11 werden dazu bei verschiedenen Einstellungen jeweils eine Charge mit und eine ohne den Einsatz der atmosphärischen Entgasung hergestellt und die Werte der  $T_g$  verglichen, wie in Tabelle 4.4.4.1 dargestellt.

**Tabelle 4.4.4.1: Übersicht über die Glasübergangstemperaturen in Abhängigkeit von einer atmosphärischen Entgasung. Es werden unterschiedliche Prozesstemperaturen, Schneckendrehzahlen und -aufbauten verwendet. Die Förderleistung beträgt 0,4 kg / h und die Proben werden auf einer Silikonmatte aufgefangen. Die Reihen mit der Integration einer atmosphärischen Entgasung sind fett gedruckt.**

T1 / T2 (in °C)	Drehzahl (U / min)	Knetzonen	Entgasung	$T_{g\ 1/2cp}$ (in °C)
<b>180 / 180</b>	<b>75</b>	<b>ja</b>	<b>offen</b>	<b>44,7</b>
180 / 180	75	ja	geschlossen	43,1
<b>180 / 180</b>	<b>200</b>	<b>nein</b>	<b>offen</b>	<b>44,8</b>
180 / 180	200	nein	geschlossen	45,0
<b>150 / 140</b>	<b>75</b>	<b>ja</b>	<b>offen</b>	<b>26,7</b>
150 / 140	75	ja	geschlossen	22,3
<b>150 / 140</b>	<b>200</b>	<b>ja</b>	<b>offen</b>	<b>31,9</b>
150 / 140	200	ja	geschlossen	26,8

Wie erwartet ist grundsätzlich zu beobachten, dass die Werte für die  $T_g$  bei Integration einer atmosphärischen Entgasung zu höheren Temperaturen hin verschoben sind. Der Effekt scheint bei den niedrigen Prozesstemperaturen deutlich ausgeprägter aufzutreten. Da gerade dort der Wassergehalt einen entscheidenden Einfluss auf die Stabilität hat, ist dies ein sehr positives Ergebnis. Dieses ließe sich eventuell durch die Integration einer Vakuumentgasung noch weiter optimieren, da diese eine deutlich höhere Effektivität aufweist.

#### 4.4.5 Postextrusionseinflüsse

Nach Austreten der Schmelze aus der Düse muss diese abgekühlt und gesammelt werden, damit sie weiteren Verfahren zugeführt werden kann. Es ist aus der Literatur bekannt, dass die Abkühlgeschwindigkeit einen Einfluss auf die Lage der Glasübergangstemperatur und die Stabilität des amorphen Zustands haben kann. So schreibt (Karmwar et al. 2011), dass mit steigender Kühlrate die  $T_g$  zu höheren Werten hin verschoben wird. Eine langsame Abkühlung verlängert die Zeit der molekularen Beweglichkeit und es bilden sich somit mehr Nuklei, die wiederum eine schnellere Rekristallisation verursachen. Auf Grund der beobachteten Ergebnisse in Kapitel 4.2.2 ist aber zu vermuten, dass eine erhöhte Abkühlgeschwindigkeit zu einer kürzeren Wasserevaporationsphase führt und daher die  $T_g$  dieser Extrudate zu niedrigeren Temperaturen hin verschoben sein wird.

Es werden von fünf verschiedenen Prozesseinstellungen die Schmelzen mit verschiedenen Postextrusionsverfahren aufgefangen und die  $T_g$  wird ermittelt, dargestellt in Tabelle 4.4.5.1.

**Tabelle 4.4.5.1: Übersicht über die Glasübergangstemperaturen bei fünf verschiedenen Prozesseinstellungen. Die Prozesstemperatur ist konstant bei  $T_1 = 150\text{ °C}$  und  $T_2 = 140\text{ °C}$ . Die Schmelzen werden mit unterschiedlichen Verfahren abgekühlt.**

Postextrusion	$T_{g\ 1/2\ cp}$ (in °C)	$T_{g\ 1/2\ cp}$ (in °C)	$T_{g\ 1/2\ cp}$ (in °C)	$T_{g\ 1/2\ cp}$ (in °C)	$T_{g\ 1/2\ cp}$ (in °C)
Silikonmatte	22,3	23,8	26,8	24,7	25,6
Abzugsband ohne Luftfluss	24,4	21,3	20,8	23,9	23,5
Abzugsband mit Luftfluss	23,5	22,1	24,8	23,7	24,3

Die Schmelzen werden zum einen auf einer Silikonmatte aufgefangen, zum anderen mit einem klassischen Abzugsband gekühlt. Um einen Eindruck von dem Einfluss der Kühlrate zu bekommen, wird die Schmelze in einem Fall einfach gefördert, in dem anderen Fall zusätzlich mit Druckluft gekühlt, um eine schnellere Abkühlung zu erzielen. Vergleicht man die Werte der Spalten miteinander lässt sich kein Einfluss ablesen. Es scheint, als würde das Auffangen der Schmelze mittels der Silikonmatte eine Tendenz zu höheren Werten der  $T_g$  zeigen. Das Absenken der  $T_g$  durch die schnellere Kühlung mittels Druckluft ist ohne weitere Untersuchungen nicht eindeutig zu klären.

#### 4.4.6 Zusammenfassung und Diskussion

Das Zusammenspiel der verschiedenen Parameter und deren Einflüsse auf die Extrudatsqualität sind komplex. Es lassen sich daher mit diesen Untersuchungen der Chargen, die auf unterschiedlichen Maschinen hergestellt worden sind, keine direkten Vergleiche der Extrudate erreichen, dennoch wird deutlich, warum einige Absolutwerte so erheblich voneinander abweichen, obwohl der Prozess auf den ersten Blick fast gleich wirkt.

Abhängig von den verschiedenen Prozessparametern konnten aber viele Trends oder Einflüsse auf die  $T_g$  der Extrudate gefunden werden. Am deutlichsten hat sich der Einfluss der atmosphärischen Entgasung auf die Lage der  $T_g$  ausgewirkt. Auch bei Verwendung von Knetzonen im Schnecken Aufbau werden höhere Werte der  $T_g$  gefunden, als es bei der Verwendung einer reinen Förderschnecke der Fall ist. Der Einfluss der Drehzahl ist vor allem bei den niedrigen Prozesstemperaturen deutlich geworden. Auch mit steigendem Durchsatz steigt die Schmelztemperatur an. Bei der Verwendung verschiedener Post-extrusionsprozesse konnten dahingegen keine Zusammenhänge beobachtet werden.

## 4.5 Einfluss von Wasser auf die Extrudate

### 4.5.1 Wassergehalt der Extrudate

In Kapiteln 4.2 und 4.3 wurden auf unterschiedlichen Extrudern Extrudate mit unterschiedlichen Glasübergangstemperaturen produziert. Auch die verwendete Prozesstemperatur und der Zusatz verschiedener Additive beeinflussen die Lage der Glasübergangstemperaturen der Extrudate. Da Wasser als klassischer Weichmacher gilt (Baird und Taylor 2012), wird vermutet, dass diese Effekte auf unterschiedliche Wassergehalte zurückzuführen sind. Deshalb soll der Wassergehalt ausgewählter Proben vermessen werden, um zu erkennen, ob der Wassergehalt mit der Änderung der Glasübergangstemperatur korreliert.

In Tabelle 4.5.1.1 ist beispielhaft der Wassergehalt verschiedener Extrudate gezeigt, welche sowohl mit dem DE - 40 als auch mit dem ZSK 18 hergestellt wurden.

**Tabelle 4.5.1.1: Übersicht über den Wassergehalt und die Glasübergangstemperatur verschiedener Extrudate auf Isomaltbasis**

Extruder	T1/T2 in °C	Zusatz an Additiv	Wassergehalt in %	T <sub>g 1/2 cp</sub> in °C
DE - 40	180/180	-	2,6	44,4
DE - 40	150/140	-	5,6	22,6
ZSK 18	180/180	-	1,9	48,1
ZSK 18	150/140	-	4,6	29,0
ZSK 18	150/140	10% Lactitol Monohydrat	4,0	33,6
DE - 40	150/140	10% Trehalose Dihydrat	4,2	35,7
DE - 40	150/140	10% Eudragit® E	5,2	25,9

Der Einfluss der Prozesstemperatur auf den Wassergehalt ist in beiden Fällen offensichtlich. So zeigt sich bei den Proben, hergestellt auf dem DE - 40, bei einer Verfahrenstemperatur von nur 150 °C in T1 und 140 °C in T2 ein mehr als doppelt so hoher Wassergehalt als bei den Proben, bei denen 180 °C in T1 und T2 als Prozesstemperatur verwendet wurde. Im Falle der Proben, welche auf dem ZSK 18 hergestellt wurden, steigt der Wassergehalt bei der niedrigeren Prozesstemperatur sogar um fast das 2,5fache an. Die Vermutung aus Kapitel

4.2, dass eine hohe Verfahrenstemperatur zu einem geringeren Wassergehalt führen könnte, wird durch dieses Ergebnis bestätigt. Auch die Extrudate, hergestellt auf unterschiedlichen Prozessmaschinen bei gleicher Prozesstemperatur zeigten unterschiedliche Glasübergangstemperaturen. Auch wenn dabei weitere Parameter, wie Schneckenkonfiguration, spezifischer Füllgrad und andere anlagenspezifische Parameter einen Effekt haben könnten, so kann dennoch festgehalten werden, dass die Extrudate auf jeden Fall auch in ihrem Wassergehalt variieren. Offensichtlich kann also bei den unterschiedlichen Prozessmaschinen unterschiedlich viel Wasserdampf entweichen. Beispielsweise hat das Extrudat, das bei 180 °C auf dem DE - 40 produziert wurde, einen Wassergehalt von 2,6 %. Das bei gleicher Verfahrenstemperatur auf dem ZSK 18 produzierte Extrudat hat einen Wassergehalt von nur 1,9 %.

Die  $T_g$ -erhöhenden Einflüsse der in der Tabelle aufgeführten Additive lassen sich ebenfalls auf einen verminderten Wassergehalt dieser Extrudate zurückführen. 10 % Lactitol Monohydrat kann den Wassergehalt im Vergleich mit dem reinen Isomaltextrudat von 4,6 % auf 4,0 % verringern. 10 % Trehalose Dihydrat bewirkt sogar, den 5,6 %igen Wassergehalt ohne Zusatz auf nur 4,2 % zu senken. Eudragit® E senkt den Wassergehalt des Extrudats hingegen nur von 5,6 % auf 5,2 %. Der Wassergehalt der Ausgangsstoffe hat keinen Einfluss auf das spätere Ergebnis (vergleiche Tabelle 4.5.1.2).

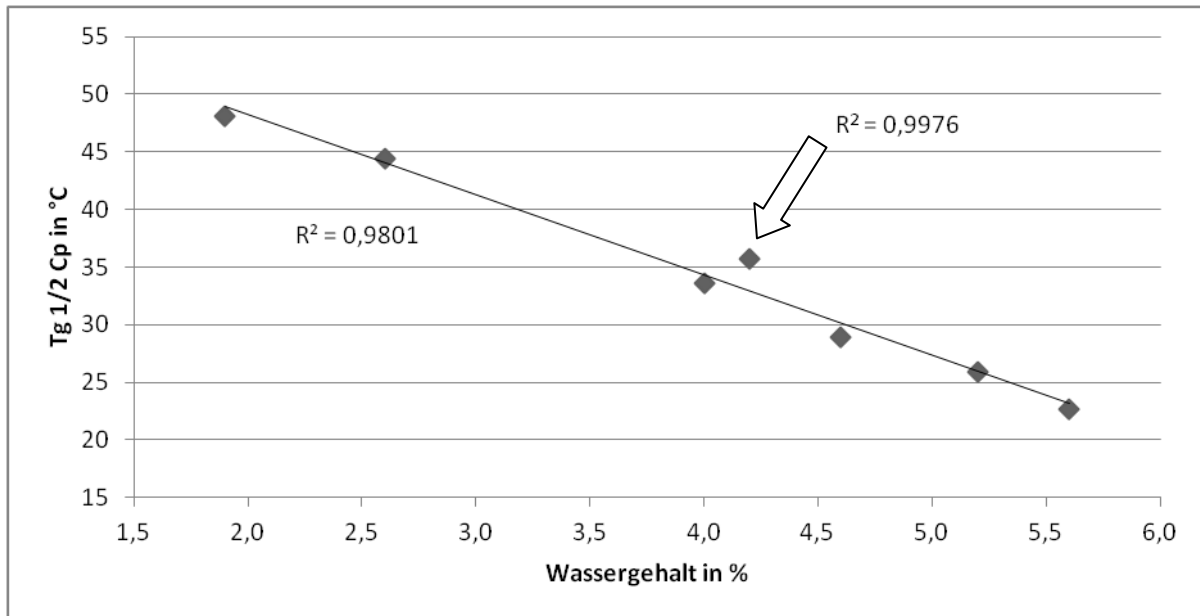
**Tabelle 4.5.1.2: Wassergehalt der verwendeten Ausgangssubstanzen**

Ausgangssubstanz	Wassergehalt in %
galenIQ™ 720	5,4
Lactitol Monohydrat	5,1
Trehalose Dihydrat	9,7
Eudragit® E	0,6

Der Wassergehalt der Extrudate wird mit allen hier aufgeführten Additiven reduziert. Obwohl der Wassergehalt von reinem Trehalose Dihydrat sogar deutlich höher ist als von Isomalt, kann es am stärksten den Wassergehalt der Extrudate verringern. Eudragit® E hat den niedrigsten Ausgangsgehalt an Wasser, verringert den Wassergehalt im Extrudat aber nur geringfügig.



Korreliert man den Wassergehalt dieser Extrudate mit und ohne Hilfsstoffzusatz mit deren Glasübergangstemperaturen, dann ist ein annähernd linearer Zusammenhang zu erkennen (Abbildung 4.5.1.1).



**Abbildung 4.5.1.1: Korrelation zwischen Wassergehalt und der Glasübergangstemperatur der Extrudate mit und ohne Zusatz an Additiven. Wird der mit dem Pfeil markierte Punkt nicht mit in die Berechnung einbezogen, dann ergibt sich das danebenstehende Bestimmtheitsmaß von 0,9976.**

Die Werte der Extrudate mit Zusatz von 10 % Lactitol Monohydrat bzw. 10 % Eudragit® E fügen sich gut in diese Korrelation ein. Das Extrudat, welches den Zusatz von Trehalose Dihydrat enthält, hat einen im Vergleich zu den anderen Extrudaten höheren Glasübergang. Berücksichtigt man diesen Wert nicht in der Korrelation, dann steigt der Wert für das Bestimmtheitsmaß von 0,9801 auf 0,9976. Die  $T_g$  des Extrudats ist also höher als der Wassergehalt es vermuten lässt. Das ist ein Hinweis darauf, dass Trehalose Dihydrat eine Wechselwirkung mit dem Isomalt eingeht, die zusätzlich zu dem geringeren Wassergehalt die  $T_g$  beeinflusst.

Alle in diesem Kapitel untersuchten Proben wurden auch auf Abbauprodukte hin untersucht. Dabei waren keine nennenswerten Unterschiede zu den Ausgangsstoffen zu detektieren. Damit ist belegt, dass für die verwendeten Substanzen sowohl eine thermische Stabilität, als auch eine Prozessstabilität gegeben ist.

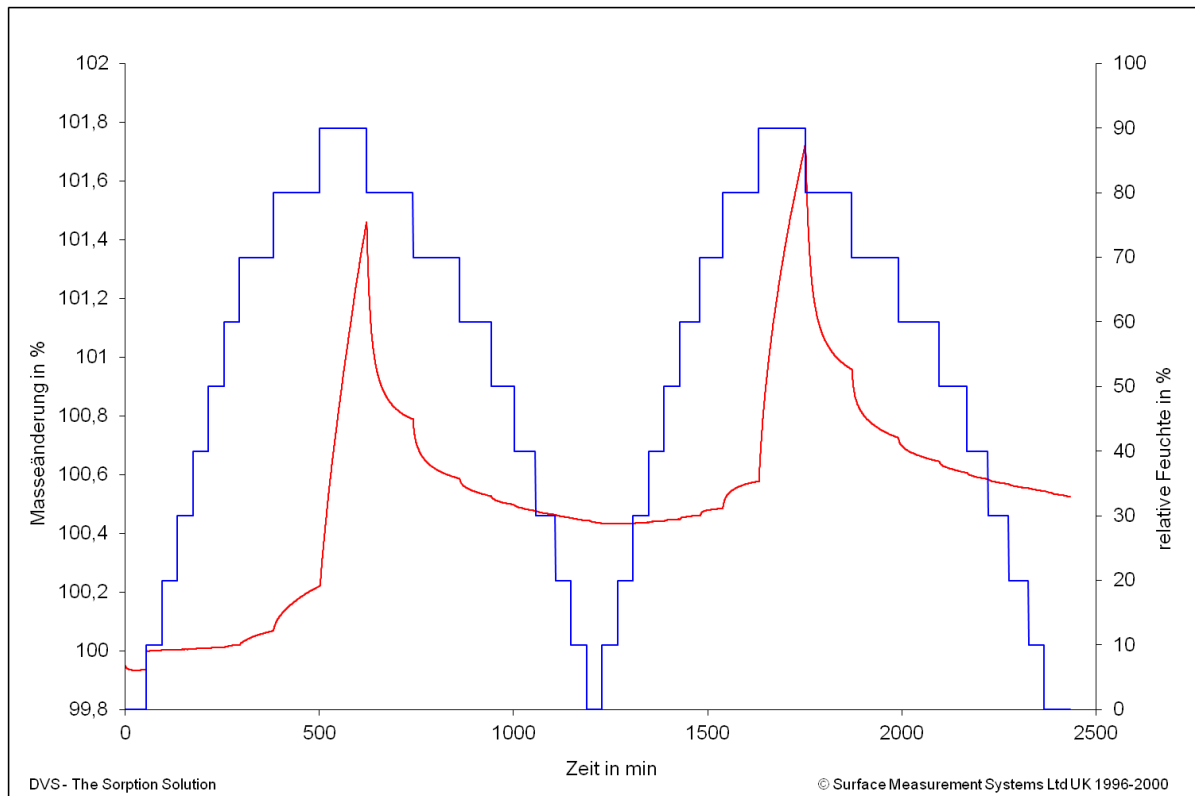
#### **4.5.2 Verhalten der Extrudate gegenüber Wasserdampf**

Je nach Verpackung der späteren Arzneiform, könnten die Extrudate, beziehungsweise die daraus produzierten Arzneiformen, Wasserdampf ausgesetzt sein. In der Stabilitätsuntersuchung ist eindeutig zu erkennen (vergleiche 4.1.3), dass die Exposition mit Wasserdampf eine Rekristallisation der Proben begünstigt.

Es soll mit Hilfe der Dynamischen Wasserdampf Sorptionsmessung (DVS) untersucht werden, in wie weit sich die hergestellten Extrudate in Hinblick auf die Sensibilität gegenüber Wasserdampf unterscheiden.

Kristallines Isomalt nimmt nur eine geringe Menge an Wasserdampf auf. Die spätere Arzneiform wird sich aber deutlich von dem kristallinen, pulverförmigen Ausgangsmaterial unterscheiden. So soll das Extrudat amorph vorliegen und wird somit deutlich größere Mengen an Wasserdampf adsorbieren. Zum anderen soll nach dem Extrusionsprozess die Arzneiform direkt aus der Schmelze entstehen. Die für die Wasserdampfsorption zur Verfügung stehende Oberfläche ist also im Vergleich zu dem kristallinen Pulver deutlich verkleinert. Deshalb werden an dieser Stelle Extrudatstücke möglichst gleicher Abmessungen miteinander verglichen.

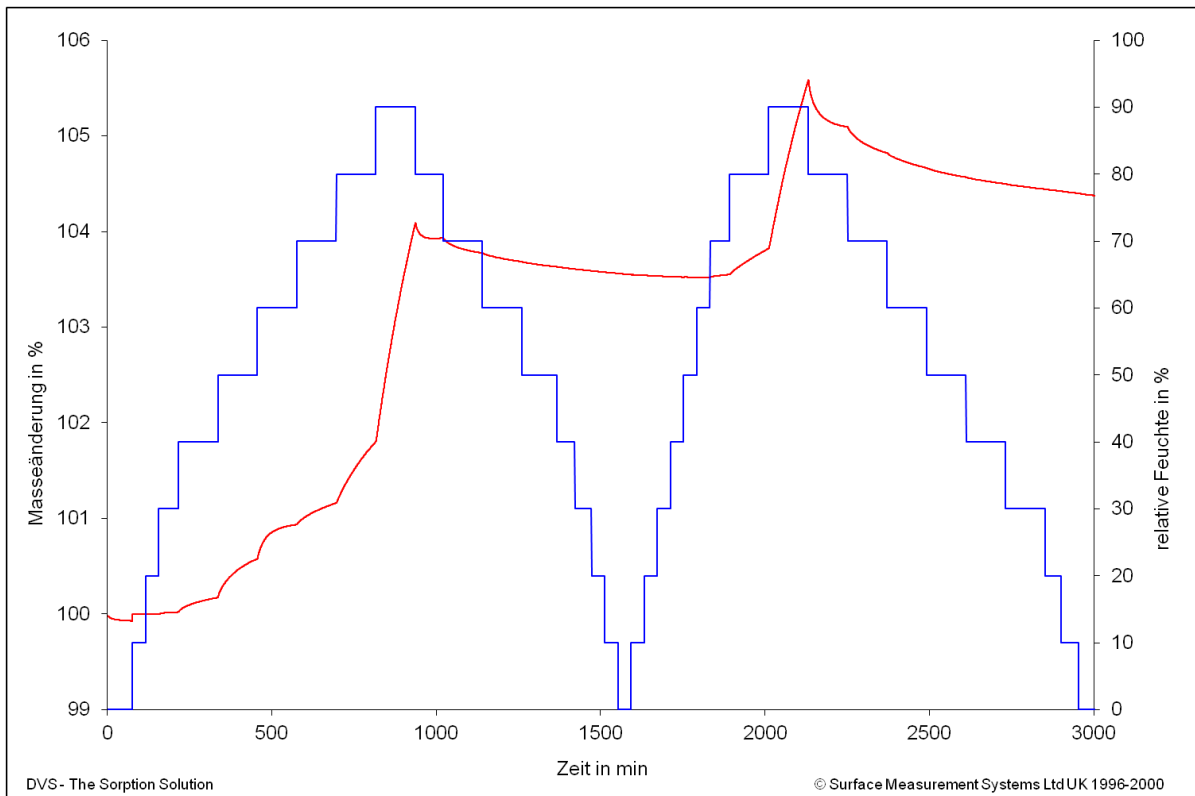
Zum Vergleich der amorphen Extrudate mit dem kristallinen Isomalt wird deshalb zusätzlich Extrudat mit möglichst hoher Kristallinität verwendet. Im Extrusionsprozess entstehen immer teilkristalline Extrudate, auch wenn der amorphe Anteil sehr klein ist, wird während des Prozesses zumindest die Oberfläche der Isomalt Partikel geschmolzen. Um aber möglichst einen hohen Anteil an Kristallinität zum Vergleich heranzuziehen, wird ein Extrudat verwendet, welches bei der niedrigsten Prozesstemperatur hergestellt wurde (DE - 40, Prozesstemperatur 90 °C, Düsenplatte 130 °C). Die DVS - Messung ist dargestellt in Abbildung 4.5.2.1.



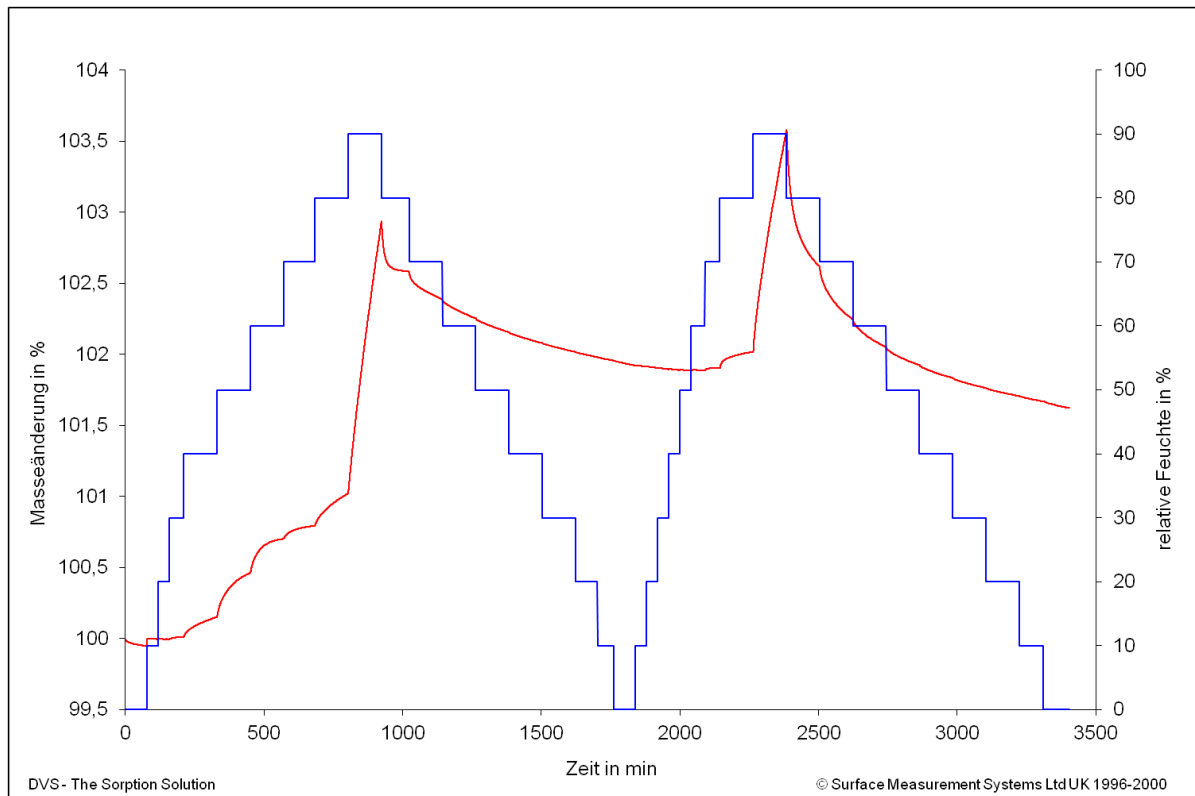
**Abbildung 4.5.2.1: DVS - Messung von einem Extrudatstück aus Isomalt mit hohem kristallinen Anteil hergestellt bei 90 °C und 130 °C an der Düsenplatte**

Obwohl nur sehr kleine Mengen an Wasserdampf adsorbiert werden, reicht die maximale Equilibrierungszeit von 120 min pro Stufe nicht aus, um Gewichtskonstanz zu erreichen. Vermutlich verzögert die praktisch porenfreie, glatte Oberfläche ein Eindringen des Wasserdampfs und so kann nur eine Anlagerung an die sehr kleine Oberfläche erfolgen. Ein Teil der Probe rekristallisiert, so ist auch nach dem Trocknen mit 0 % rF noch eine Massenzunahme von 0,5 % im Extrudat vorhanden. Verglichen mit dem pulverisierten Ausgangsstoff galenIQ™ 720 nimmt dieses Extrudat mit weniger als 2 % viel weniger Wasserdampf auf, da es eine wesentlich kleinere Oberfläche als das Pulver hat. Dieses adsorbiert bei 90 % rF ca. 5 % der eigenen Masse an Wasserdampf. Darüber hinaus zeigt der zweite Sorptionszyklus erneut eine nicht ins Gleichgewicht gelangte Wassersorption bei hoher Luftfeuchte, was ebenfalls als Indiz dafür zu werten ist, dass der amorphe Anteil nicht komplett im ersten Zyklus rekristallisiert ist und die Sorption durch die verringerte Oberfläche und oberflächliche Kristallisation verzögert ist.

Im weiteren Verlauf werden Extrudate aus amorphem Isomalt untersucht. Hier soll zum Vergleich neben dem galenIQ™ 720 auch wieder das in Kapitel 4.1 beschriebene galenIQ™ 721 vermessen werden. In Abbildung 4.5.2.2 und Abbildung 4.5.2.3 ist das Verhalten der beiden Isomaltqualitäten in der DVS dargestellt.



**Abbildung 4.5.2.2: DVS Messung von einem Extrudat hergestellt aus galenIQ™ 720 bei T1 = T2 = 180 °C auf einem DE - 40 Extruder**



**Abbildung 4.5.2.3: DVS Messung von einem Extrudat hergestellt aus galenIQ™ 721 bei T1 = T2 = 180 °C auf einem DE - 40 Extruder**

Das Extrudat aus galenIQ™ 720 hat bereits bei 60 % rF knapp 1% des Eigengewichts an Wasserdampf aufgenommen, anstatt wie das galenIQ™ 721 erst bei ca. 80 % rF. Außerdem wird im 1. Zyklus mit 4 % Massenänderung eine größere Menge an Wasserdampf adsorbiert, die in den Trocknungsschritten kaum wieder desorbiert werden kann. In dem 2. Zyklus werden insgesamt mehr als 5 % adsorbiert. Auch dieses Wasser kann in den Desorptionsschritten kaum wieder entfernt werden, so dass selbst beim letzten Trocknungsschritt 4,5 % Massenzunahme durch Wasserdampfadsorption zu verzeichnen ist.

Das Extrudat aus galenIQ™ 721 nimmt im 1. Zyklus knapp 3 % Wasserdampf auf, welches in der anschließenden Desorption kaum wieder abgegeben werden kann. Im 2. Zyklus werden im Maximum dieser Messung 3,5 % adsorbiert. Nach den folgenden Desorptionsschritten verbleiben 1,5 % in dem Extrudat.

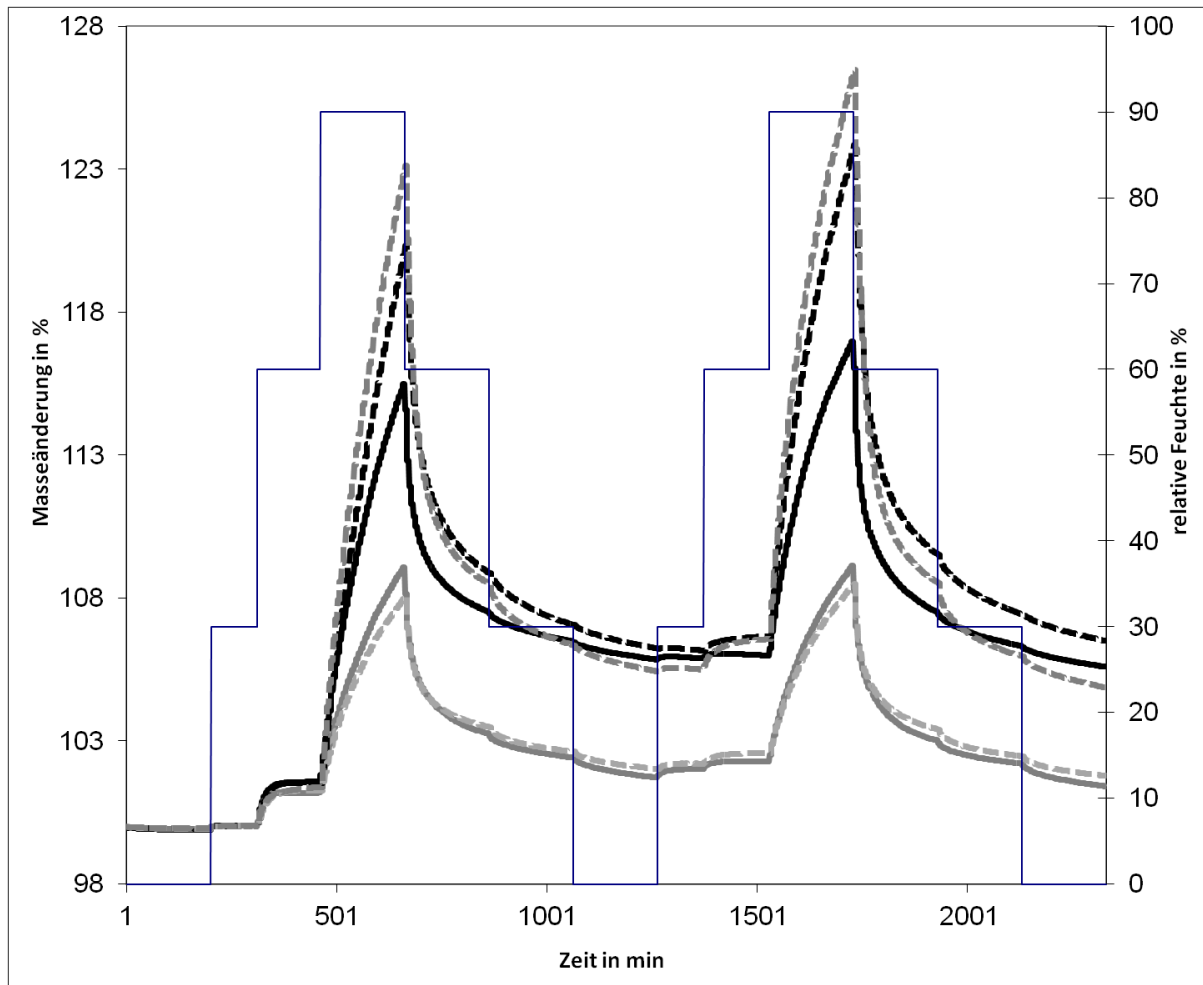
Das Extrudat aus galenIQ™ 721 adsorbiert verglichen mit dem Extrudat aus galenIQ™ 720 eine geringere Menge an Wasserdampf. Dennoch reicht bei beiden Messungen die Equilibrierungszeit von 120 min nicht aus, um ein Massegleichgewicht zu erreichen. Zudem

zeigen beide Proben nach dem Entfernen aus dem Probenträger sichtbare Rekristallisation an den Außenflächen des Extrudats, während der innere Kern transparent, amorph bleibt (dieses Aussehen entspricht dem z.B. in Abbildung 4.6.3.2 gezeigtem Bild). Nach der Messung bleibt in der Probe aus galenIQ™ 720 mehr Wasser zurück. Das könnte daran liegen, dass galenIQ™ 720 aus gleichen Teilen GPM Dihydrat und GPS besteht (vergleiche Kapitel 2.3) und somit mehr Wasser zum Rekristallisieren braucht, als das galenIQ™ 721, welches im Verhältnis 3:1 aus GPS und GPM Dihydrat vorliegt und somit einen geringeren Dihydratanteil hat.

Überraschend ist die Tatsache, dass die Proben trotz der Rekristallisation an den Oberflächen im zweiten Zyklus sogar mehr Wasser aufnehmen als im ersten Zyklus. Das entstehende kristalline Isomalt an der Oberfläche des amorphen Extrudats sollte weniger dazu neigen Wasser anzulagern, vielleicht findet aber eine weitere Kristallisation ins Innere der Extrudate statt. Dagegen spricht wiederum, dass das Innere der Extrudate auch bei nicht konditionierter Lagerung nach Jahren noch amorph ist. Es scheint also eine maximale Dicke der Rekristallisationsschicht zu geben. Würde man diese Messung mit weiteren Zyklen durchführen sollte also im Verlauf ein Punkt eintreten, an dem kein weiteres Wasser mehr adsorbiert wird.

Der Einfluss der Prozesstemperatur und der Additive auf die Wasserdampfaufnahme des Produkts ist ein interessanter Parameter, denn neben der Verschiebung der Glasübergangstemperatur hin zu höheren Temperaturen ist eine geringere Wasserdampfadsorption der Extrudate positiv, um dadurch möglicherweise auch eine geringere Rekristallisation zu erreichen.

Dazu werden Stücke unterschiedlicher Extrudate in der DVS vermessen. Die Ergebnisse sind in Abbildung 4.5.2.4 dargestellt.



**Abbildung 4.5.2.4: Übersicht über das Verhalten verschiedener Extrudate in der DVS. Die durchgezogenen Linien sind Extrudate aus reinem Isomalt hergestellt bei  $T_1 = T_2 = 180\text{ °C}$  in schwarz und  $T_1 = 150\text{ °C}$  und  $T_2 = 140\text{ °C}$  in dunkelgrau; die gestrichelten Linien sind die Proben mit Zusätzen: Trehalose Dihydrat schwarz, Lactitol Monohydrat dunkelgrau und Eudragit® E hellgrau, alle hergestellt bei  $T_1 = 150\text{ °C}$  und  $T_2 = 140\text{ °C}$ .**

Betrachtet man den Einfluss der Prozesstemperatur des Extruders auf das Verhalten der Extrudate gegenüber Wasserdampf, dann fallen Unterschiede auf. Die Extrudate, die bei hohen Prozesstemperaturen produziert wurden, adsorbieren deutlich mehr Wasserdampf und es bleibt auch nach dem Desorptionszyklus mehr Wasserdampf in den Extrudaten zurück als es bei denen der Fall ist, die mit einer geringeren Prozesstemperatur hergestellt wurden. Dieses Ergebnis ist zunächst überraschend, wurde doch vermutet, dass eine geringe Wasserdampfadsorption mit einer guten Stabilität korreliert. Vergleicht man es aber mit den bereits bestehenden Wassergehalten, dann wird klar, dass die Probe, die bei  $T_1 = 150\text{ °C}$  und  $T_2 = 140\text{ °C}$  extrudiert wurde, einen deutlich höheren Wassergehalt besitzt und somit weniger Wasserdampf aus der Umgebung aufnehmen muss, um zu rekristallisieren. Ebenso

verhält es sich mit den Proben, denen ein Additiv zugesetzt wurde. Alle diese Proben haben durch den Additivzusatz einen geringeren Ausgangswassergehalt und haben so in der DVS die Möglichkeit, mehr Wasser zu adsorbieren. Die einzige Ausnahme macht in dieser Untersuchung der Zusatz von Eudragit® E. Es hat einen geringeren Wassergehalt als Extrudate, die bei  $T_1 = 150\text{ °C}$  und  $T_2 = 140\text{ °C}$  extrudiert wurden, dennoch verhält es sich wie eben dieses Extrudat. Eudragit® E hat aber als Polymer auch eine deutlich andere Struktur und stark abweichende physikochemische Eigenschaften als die untersuchten Zucker. Mit dem Zusatz von Eudragit® E entsteht jedoch kein einphasiges System, sondern eine amorphe Dispersion des Polymers in dem Zuckeralkohol.

Optisch ist z.B. bei den mit dem MiniLab hergestellten Proben ab  $190\text{ °C}$  eine leichte Braunfärbung zu erkennen. Eine Änderung des Gehalts kann mittels HPLC jedoch noch nicht detektiert werden. Um einen Eindruck zu bekommen, inwieweit Abbauprodukte einen Einfluss auf das Extrudat und deren Wasseraufnahme haben, wird Isomalt auf der Kofler Bank so lange bei  $200\text{ °C}$  positioniert, bis eine deutliche Braunfärbung zu erkennen ist. Wie in Abbildung 4.5.2.5 zu sehen, ist die Wasseraufnahme und vor allem das nach dem Trocknen in der Probe verbleibende Wasser deutlich höher als im Vergleich zu den optisch völlig klaren und farblosen Proben.

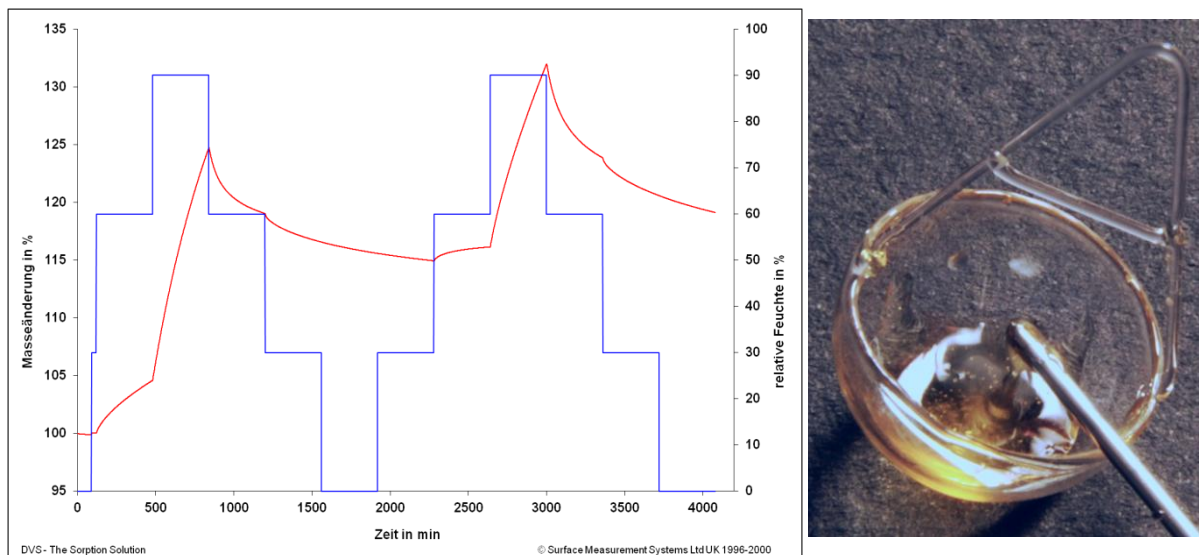


Abbildung 4.5.2.5: DVS Messung von degradiertem Isomalt und die viskose Masse in der Messgeometrie nach der Messung in der DVS



Die Probe nimmt im zweiten Zyklus mehr als 30 % ihres Eigengewichtes an Wasserdampf auf und scheint während der Messung so viel Wasser zu adsorbieren, dass im Probenträger kein Extrudatstück gefunden wird, sondern nur eine hochviskose Lösung. Diesen Effekt sieht man auch, wenn man die karamellisierten Proben an der Raumluft lagert. Die optisch klaren, nicht zersetzten Proben bekommen nach kurzer Zeit eine Kristallisationsschicht an der Oberfläche, während die bräunlich verfärbten Proben an der Luft so viel Feuchtigkeit aufnehmen und klebrig werden, bis sie in eine hochviskose Lösung übergehen. Dieser Effekt könnte auf den Einfluss von dem hygroskopischen Sorbitol zurückzuführen sein, das neben dem Mannitol entsteht, wenn im Isomalt die glykosidische Bindung gespalten wird.

## 4.6 Praktische Anwendungsbeispiele von Isomalt als Träger schmelzextrudierter Produkte

### 4.6.1 Herstellung von Isomalttabletten und Tabletten mit Coffein als Modellarzneistoff

Die Isomaltschmelze hat eine sehr geringe Viskosität beim Austreten aus der Düse. Das erschwert klassische Postextrusionsverfahren. Aus der Isomaltschmelze sollen deshalb direkt Tabletten mittels Giessverfahrens hergestellt werden. Das ist ein Verfahren, welches industriell in Form von Spritzguss genutzt werden könnte und eine Minimierung an Prozessschritten mit sich bringt. Für die Vorversuche werden Tablettenformen gebaut, die für ein Gießverfahren geeignet sind. Für das Tablettengießverfahren werden zwei unterschiedliche Formen angefertigt.

Die Herstellung erfolgt zunächst mit reinem galenIQ™ 720 und einer Form aus Zweikomponentensilikon. Die Tablettenform muss eine geringe Dicke und somit eine hohe Flexibilität aufweisen, damit die Tabletten unbeschädigt aus dem Formstück gedrückt werden können.

Die Form wird direkt mit der Schmelze befüllt, die aus dem Extruder austritt. Dabei kann beobachtet werden, dass die Tabletten auf Grund der Grenzflächenspannung bzw. der ungenügenden Benetzung des Silikons durch die Isomaltschmelze, eine ungleichmäßige Form erhalten. Die zum Tablettenforminneren gerichtete Seite der Tablette nimmt eine konkave Gestalt an. Es bildet sich oft eine Luftblase zwischen Schmelze und Formvertiefung, die zu sehr heterogenen Tablettenoberflächen und zu stark schwankenden Tablettenmassen führt. Auch die gegenüberliegende Seite der Tablette ist von eher konkaver Gestalt, da die überschüssige Schmelze auf Grund der hohen Flexibilität der Form nicht abgestrichen werden kann und durch die Oberflächenspannung die Schmelze eine tropfenartige Gestalt annimmt.

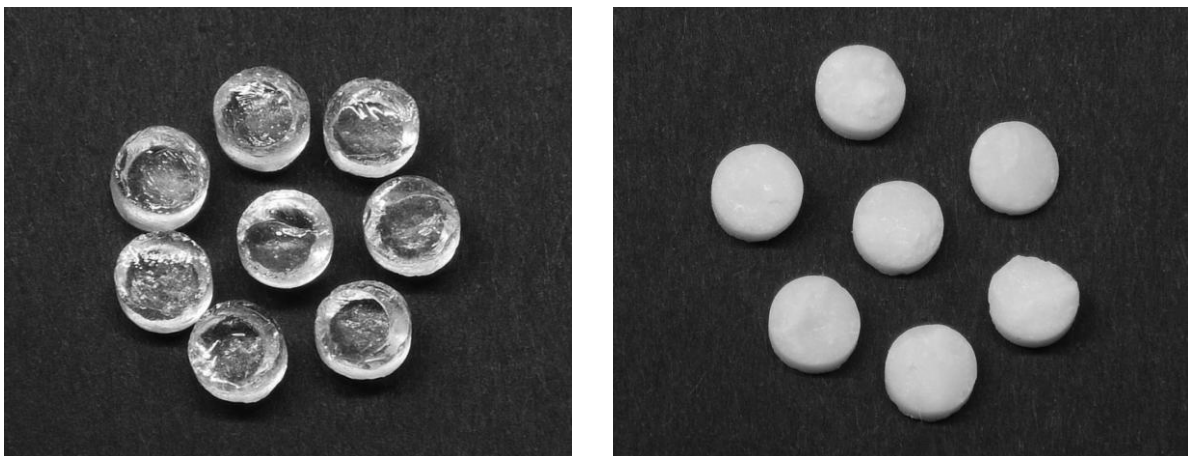
Um die äußere Form der Tabletten zu verbessern, wird eine weitere Gießform aus Teflon und Metall verwendet. Bei dieser Methode wird nach dem Befüllen der Form mit der Schmelze, die Oberfläche mit einem Spatel geglättet. Durch den minimalen Spalt zwischen den beiden Teflonplatten kann die verdrängte Luft entweichen und so zeigen beide Seiten der Tablette eine sehr homogene glatte Oberfläche und ein sehr gut reproduzierbares

Gewicht. Dieses beträgt für reines, amorphes Isomalt 130 mg pro Tablette mit einer Abweichung von weniger als 5 %.

In der Produktbeschreibung des Herstellers Beneo Palatinit wird Isomalt neben der Eignung als Hilfsstoff zur Schmelzextrusion, auch eine geschmacksmaskierende Wirkung zugeschrieben. Diese Eigenschaft soll mit Hilfe eines bitter schmeckenden Modellarzneistoffs, Coffein, getestet werden. Dazu werden Tabletten mit dem Modellarzneistoff Coffein hergestellt.

Da die Tabletten einer organoleptischen Prüfung unterzogen werden sollen, soll eine therapeutische Dosis verwendet werden. Ausgehend von einem Tablettengewicht von 130 mg und einer Dosis von 50 mg pro Tablette wird eine Pulvermischung aus 38,46 % Coffein in Isomalt (Durchsatz 0,4 kg/h und Schneckendrehzahl 75 U/min) zu einer Schmelze verarbeitet, aus der dann direkt an der Düse die Tabletten gegossen werden. Hergestellt wird die Schmelze auf dem Pharma 11 bei den Temperaturprogrammen  $T_1 = T_2 = 180\text{ °C}$  und  $T_1 = 150\text{ °C}$  und  $T_2 = 140\text{ °C}$ .

Die Tabletten aus reinem Isomalt und die Coffeintabletten sind in Abbildung 4.6.1.1 dargestellt.



**Abbildung 4.6.1.1:** Aus der Schmelze gegossene Tabletten (hergestellt mit einer Teflonform), links: reines Isomalt, rechts: Coffeintabletten

Die Tabletten aus reinem Isomalt, links dargestellt, sind klar und haben ein gleichmäßiges Äußeres. Die Coffeintabletten stellen eine feste Dispersion da, dabei ist der kristalline Wirkstoff in dem amorphen Isomalt suspendiert. Durch den hohen Anteil an kristallinem Feststoff in der Schmelze lässt diese sich nicht mehr gleichmäßig in die Form bringen, sodass die Tabletten keine zylindrische Form mehr aufweisen, sondern an einigen Seiten Fehlstellen haben. Das Gewicht der Tabletten, trotz gleicher Abmaße beträgt jetzt nur noch knapp 100 mg. Dementsprechend beträgt der Coffeingehalt nur 38.5 mg pro Tablette. Die Massen schwanken auf Grund der ungleichmäßigen Formen stärker als die des reinen Isomalts.

Die organoleptische Prüfung der Lutschtablette führt zu dem Ergebnis, dass zumindest eine so hohe Konzentration an bitterem Coffein nicht durch die Schmelzextrusion mit Isomalt kaschiert werden kann. Eine Untersuchung der zerkleinerten Schmelzeinbettung könnte hier eine leichte Verbesserung bringen, wurde aber im Rahmen dieser Arbeit nicht näher untersucht.

### **4.6.2 Beispielformulierung mit Aprepitant**

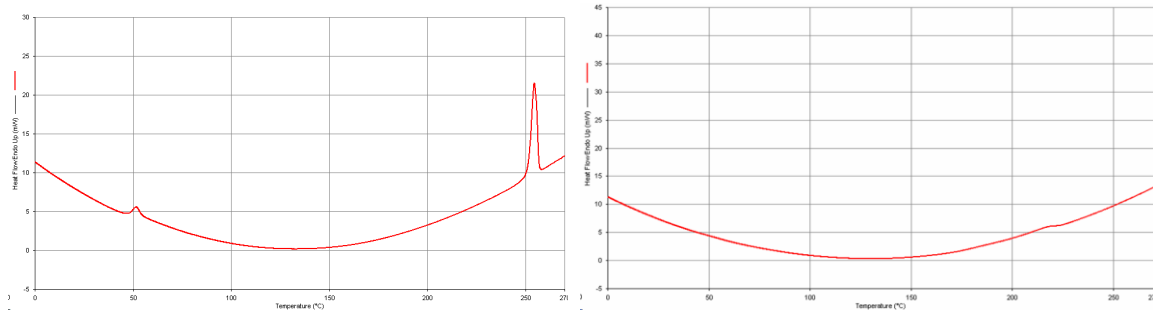
Aprepitant ist ein Antiemetikum welches in der Therapie chemotherapeutisch induzierter Übelkeit eingesetzt wird. Aprepitant zeigt eine sehr schlechte Löslichkeit in Wasser. Zur Verbesserung der Löslichkeit wird im Falle des Originalproduktes EMEND® eine patentierte Nano Crystal™ Technologie verwendet. Dabei wird der nassvermahlene Arzneistoff auf Starterpellets aus mikrokristalliner Cellulose aufgesprüht (Schneider 2009).

Es soll untersucht werden, ob dieser schlecht wasserlösliche Arzneistoff auch in Form einer festen Dispersion in einer Freisetzungsuntersuchung überzeugen kann. Als Träger dieser Dispersion soll zum einen Isomalt untersucht werden, zum anderen soll ein klassischer Träger untersucht werden, der also eine polymere, hydrophile Struktur ausweist. In diesem Fall wird der neue, extra für die Schmelzextrusion entwickelte Träger Soluplus® untersucht.

#### *4.6.2.1 Herstellung von festen Dispersionen mit Isomalt und Soluplus®*

Auf dem MiniLab werden Extrudate mit einer Wirkstoffbeladung von 30 % hergestellt. Die Mischung mit Soluplus® als Träger wird bei 150 °C und die Mischung mit Isomalt als Träger

bei 160 °C extrudiert (Schneckendrehzahl 50 U / min). Die DSC - Kurven in Abbildung 4.6.2.1 zeigen die erste Aufheizkurve der Extrudate direkt nach der Herstellung.



**Abbildung 4.6.2.1: DSC - Kurven der Extrudate mit 30 % Aprepitant, dargestellt ist die erste Aufheizkurve. Links ist das Extrudat mit Isomalt und rechts mit Soluplus® als Träger abgebildet. In der rechten Kurve ist kein Schmelzpeak des Aprepitants zu erkennen.**

Aprepitant hat einen Schmelzpunkt von mehr als 250 °C. Da die Prozesstemperaturen deutlich niedriger sind kann der Arzneistoff während des Prozesses nicht schmelzen, sondern muss sich in dem geschmolzenen Träger auflösen. Im Falle des Isomalts als Träger liegt der Arzneistoff nur kristallin suspendiert vor. Isomalt selbst liegt dabei amorph vor, wie an dem Glasübergang ersichtlich. Auch wenn durch die Suspendierung in dem hydrophilen Isomalt die Benetzung der Arzneistoffoberfläche verbessert wird, wird nur eine geringe Verbesserung der Freisetzung erwartet.

In dem Extrudat mit Soluplus® als Träger ist kein Schmelzpeak des Aprepitants zu finden. Es liegt also amorph dispergiert oder monomolekular dispergiert vor. Da nur ein  $T_g$  zu detektieren ist handelt es sich vermutlich um eine feste Lösung. Das könnte sich sehr positiv auf das Freisetzungsverhalten auswirken.

### 4.6.2.2 Freisetzung gegen den Originator EMEND®

Es werden neben den EMEND® Kapseln, die als Vergleich dienen sollen, die Extrudate als Strang freigesetzt und überprüft, ob eine Änderung der Freisetzung durch die Schmelzextrusion vorliegt. Dazu werden Stücke des Extrudatstrangs abgeschnitten, die einem Wirkstoffgehalt von 125 mg entsprechen. Die resultierende Freisetzungskurve ist in Abbildung 4.6.2.2 dargestellt.

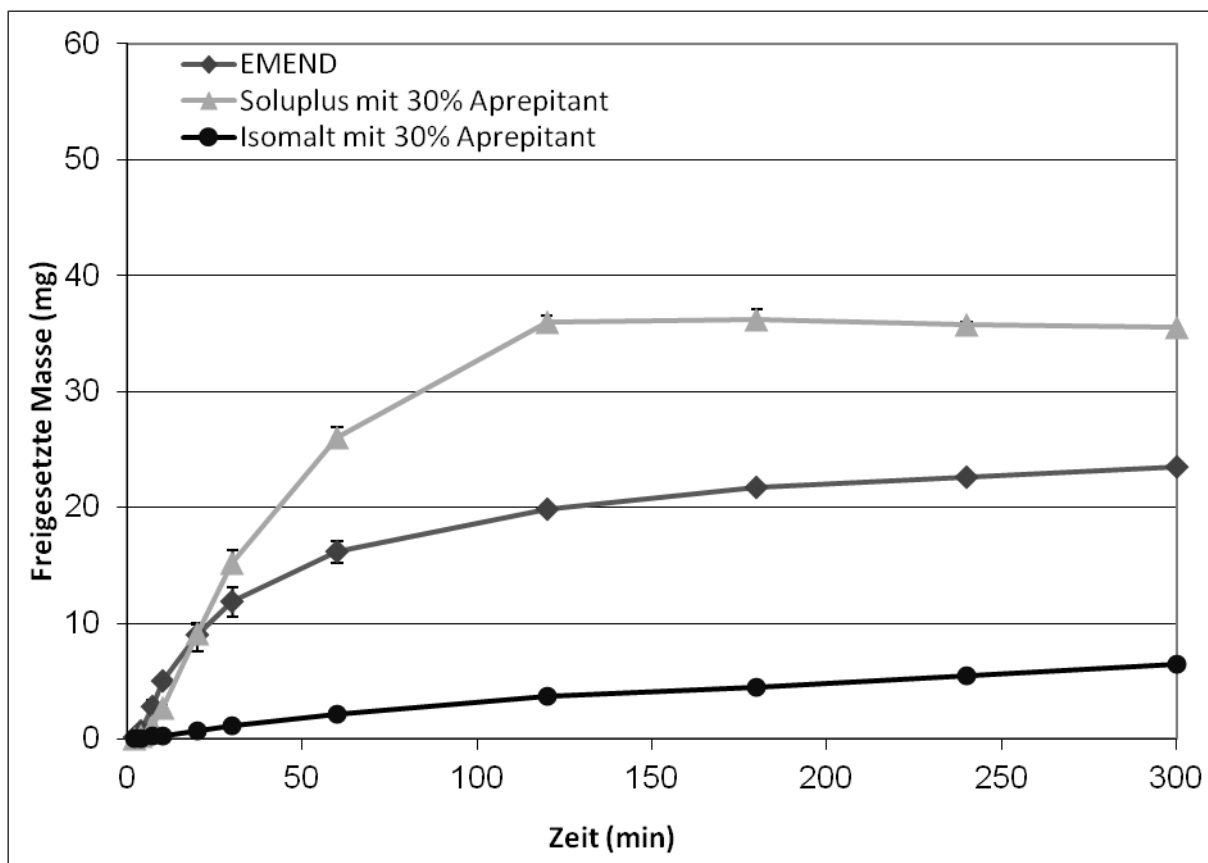


Abbildung 4.6.2.2: Freisetzungskurve von Aprepitant in 0,1 N HCl aus der Originalformulierung EMEND® und aus Extrudaten mit Isomalt bzw. Soluplus® als Träger (unzerkleinert).

Wie bereits vermutet setzt die kristalline Suspension von Aprepitant in Isomalt wenig und nur sehr langsam frei. Die Schmelzextrusion mit Soluplus® führt dagegen sogar zu einer schnelleren und höheren Freisetzung als der des Originalproduktes. Die Auflösungs-geschwindigkeit des Strangs findet aber in beiden Fällen über mehrere Minuten verzögert statt. Vermutlich ist dies auf die hohe Dichte der Extrudate zurückzuführen. Dennoch werden in dem hier verwendeten FreisetzungsmEDIUM von 900 ml 0,1 N HCl in keinem Fall die eingesetzten 125 mg freigesetzt. Zur Vergrößerung der Oberfläche und somit zur schnelleren Auflösung werden beide Extrudate gemahlen, in Kapseln gefüllt und erneut freigesetzt, dargestellt in Abbildung 4.6.2.3.

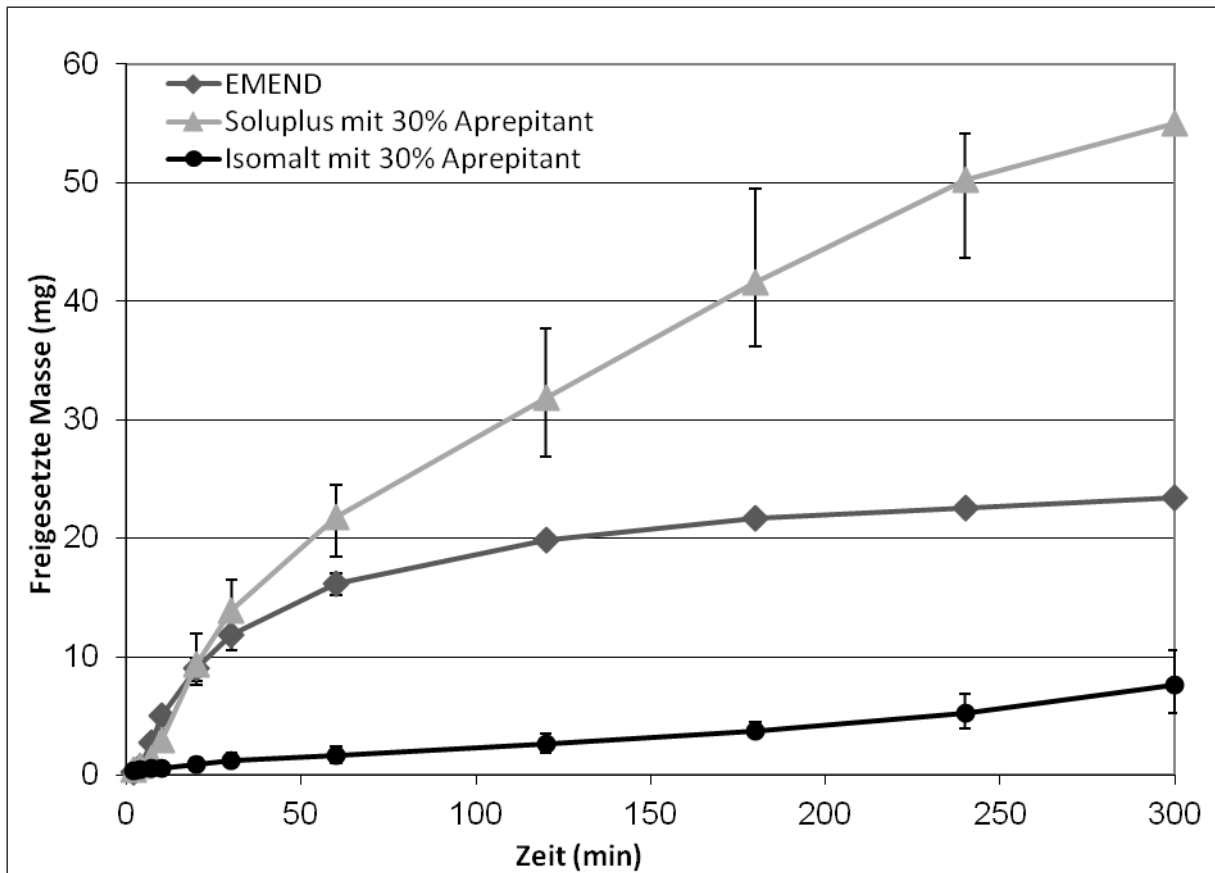


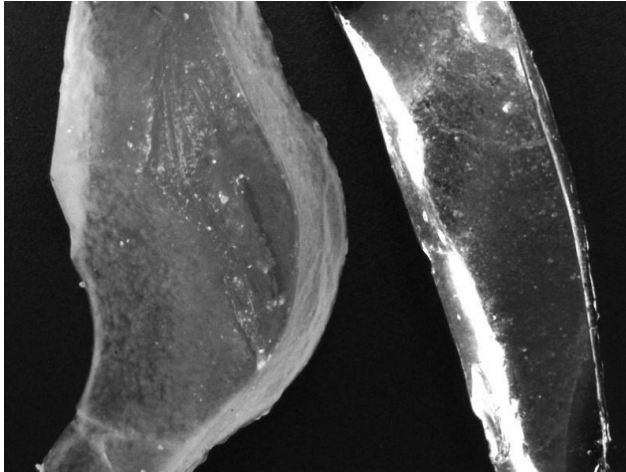
Abbildung 4.6.2.3: Freisetzungskurve von Aprepitant in 0,1 N HCl aus der Originalformulierung EMEND® und aus Extrudaten mit Isomalt bzw. Soluplus® als Träger (zerkleinert in Gelatinekapseln).

Die Auflösungs geschwindigkeit des Trägers beider extrudierten Produkte ist deutlich schneller als zuvor. Im Falle der Formulierung mit Soluplus® als Träger kann eine Verbesserung der Freisetzung erzielt werden. Im Falle des Isomalts zeigt sich dahingegen nur eine minimale Verbesserung im Vergleich zum unzerkleinerten Extrudat.

Zusammenfassend ist die Extrusion mit Isomalt als Träger zu mindestens zur Verbesserung der Löslichkeit dieses Arzneistoffs nicht geeignet. Der Träger Soluplus® übertrifft hinsichtlich der Freisetzung sogar die Marktformulierung.

#### 4.6.3 Heterogene Rekristallisationseffekte von amorphen Extrudaten aus Isomalt mit und ohne Additive

Ein frisch hergestelltes amorphes Extrudat hat ein glänzendes Aussehen. Nach nur kurzer Lagerzeit offen an der Luft, zeigt es ein mattes Äußeres, dargestellt in Abbildung 4.6.3.1.



**Abbildung 4.6.3.1: Beispiel von Extrudaten mit und ohne oberflächliche Trübung: rechts frisch und links nach zweiwöchiger Lagerung bei 25 °C und 60 % rF (hergestellt bei  $T_1 = T_2 = 180$  °C auf dem DE - 40)**

Die Schnittfläche des matten Extrudats ist glänzend. Diese leichte Mattheit, die auf einen Rekristallisationsbeginn hinweist, ist weder mit der DSC - noch mit der XRPD - Messung als kristalliner Anteil zu detektieren. Die glänzende Oberfläche bleibt bei Proben, die unter optimalen Bedingungen gelagert werden über den gesamten Beobachtungszeitraum, also mehr als 20 Monate, erhalten.

Wenn die Proben weiter der Luftfeuchte ausgesetzt werden, dann rekristallisieren sie nicht sofort durch, sondern bilden eine zunehmend dicker werdende kristalline Schicht, die auch in der DSC - und in der XRPD - Messung zu detektieren ist. Dabei können die Phasen mit einem Skalpell getrennt und separat vermessen werden, so dass eindeutig geklärt werden kann, dass die innere Schicht noch röntgenamorph ist. In Abbildung 4.6.3.2 ist zu erkennen, wie die von außen einsetzende Rekristallisation über die Zeit nach innen wächst.





Abbildung 4.6.3.2: Querschnitt durch gelagerte Extrudate mit Rekristallisationsschicht und innerem amorphem Kern (Beispielhaft gezeigt sind Lactitol Monohydrathaltige Extrudate, hergestellt auf einem ZSK 18: links nach vierwöchiger Lagerung und rechts nach achtwöchiger Lagerung, beides im offenen Glasgefäß und bei 25 °C und 60 % rF)

Wie in Kapitel 4.1.3 beschrieben, setzt bei den Proben, die ohne Trockenmittel gelagert werden, deutlich schneller eine Rekristallisation ein. Deshalb ist das normalerweise von außen einsetzende Rekristallisieren der Extrudate so zu erklären, dass an den Oberflächen Interaktionen mit der Luftfeuchtigkeit stattfinden und somit dort auch die Rekristallisation einsetzt.

In einigen Fällen aber tritt genau das gegensätzliche Verhalten ein, denn die Rekristallisation beginnt von innen (Abbildung 4.6.3.3).

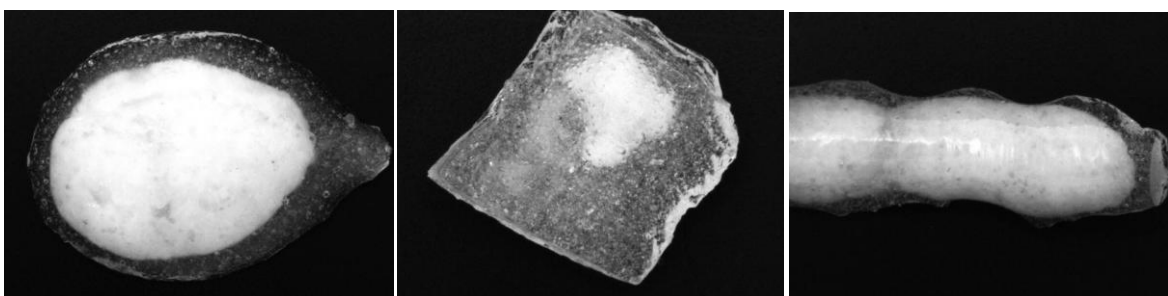
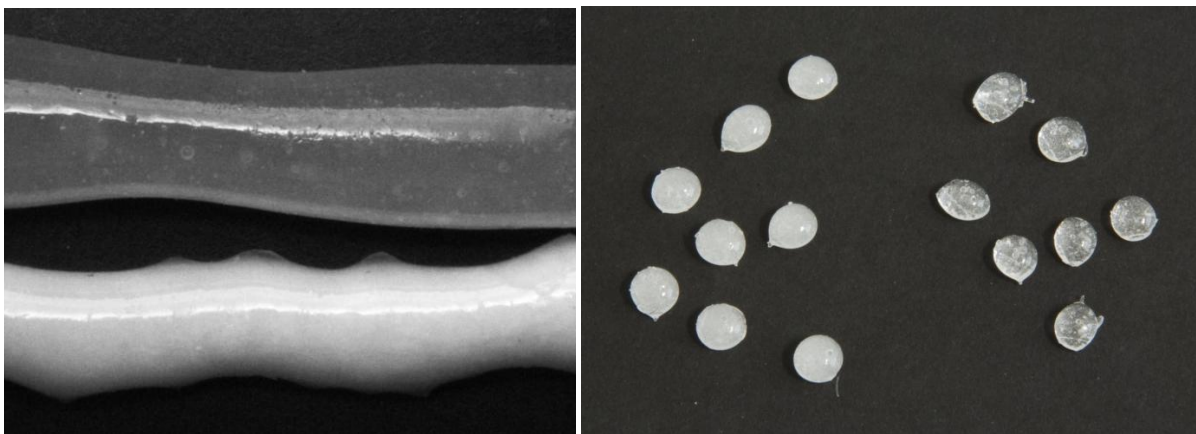


Abbildung 4.6.3.3: Aufsicht auf gelagerte Extrudate mit kristallinem innerem Kern und amorpher Hülle (gezeigt sind Isomalt - Extrudate, hergestellt auf einem DE – 40 mit T1 = 150 °C und T2 = 120 °C, jeweils nach dreimonatiger Lagerzeit bei 40 °C und 75 % rF, hergestellt mit unterschiedlichen Prozesstemperaturen)

Da am Rekristallisationsprozess Wasser beteiligt ist, ist dieses Verhalten schwer zu erklären. Es ist unwahrscheinlich, dass Wasserdampf, ohne eine Rekristallisation im äußeren Bereich auszulösen, ins Innere der Extrudate diffundiert ist. Möglicherweise ist Wasserdampf in Luftblasen eingeschlossen. Diese sind aber nicht in größerer Menge als bei anderen untersuchten Extrudaten erkennbar. Alle Extrudate enthalten allerdings auch in Abhängigkeit von der Prozesstemperatur unterschiedliche Anteile an Wasser (vergleiche Kapitel 4.5.1). Da dieses Verhalten nur bei sehr geringen Prozesstemperaturen aufgetreten ist, und kann es sein, dass der in diesen Extrudaten hohe Wassergehalt zu einer Rekristallisation ausreicht.

In einigen Fällen rekristallisieren in demselben Vorratsgefäß unter gleichen Lagerbedingungen einige Extrudatstränge und andere nicht (Abbildung 4.6.3.4 links). Bei niedrigen Prozesstemperaturen, nahe der Prozessgrenze, entstehen einige völlig amorphe Extrudate neben teilkristallinen (Abbildung 4.6.3.4 rechts).

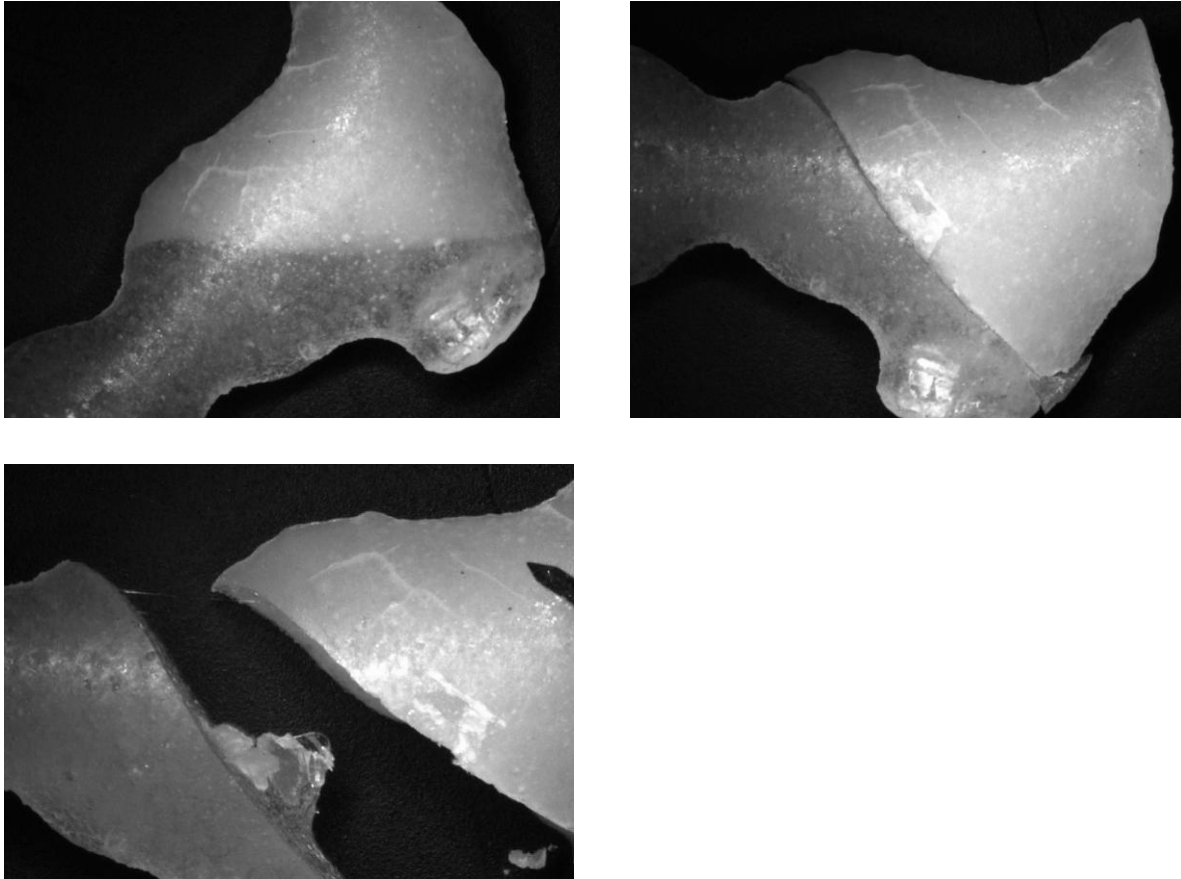


**Abbildung 4.6.3.4:** links: Isomaltextrudate nach 16-wöchiger Lagerung, 25 °C und 60 % rF ohne Trockenmittel, hergestellt auf dem DE - 40; rechts: Isomaltextrudate hergestellt bei einer Prozesstemperatur von 130 °C auf dem Pharma 11

Deshalb werden bei der Stabilitätsbetrachtung immer alle eingelagerten Extrudate neben der thermoanalytischen Messung noch visuell beurteilt.

Es wurde über die Lagerzeit neben dieser „Standardrekristallisation“ von außen und den eben beschriebenen Effekten noch ein weiteres Rekristallisationsverhalten beobachtet. Ein

Beispiel ist in Kapitel 4.1.3 erwähnt. Nach einer Lagerung von sechs Monaten zeigen einige der Extrudate, die mit 180 °C und galenIQ™ 721 hergestellt wurden, ein ambivalentes Kristallisationsverhalten, welches in Abbildung 4.6.3.5 dargestellt ist.



**Abbildung 4.6.3.5:** Extrudat aus galenIQ™ 721 nach sechsmonatiger Lagerung bei 25 °C und 60 % rF, mit klarer Trennung zwischen amorphem und kristallinem Anteil, zwischen diesen beiden Phasen kommt es schnell zum Bruch, an dieser Bruchkante ist eine hochviskose Flüssigkeit zu erkennen

Innerhalb nur eines Extrudates herrschen stark kristalline Bereiche und amorphe Bereiche nebeneinander vor. Zwischen diesen beiden Phasen ist eine klare Trennung zu sehen und die Trennfläche ist sehr instabil, so dass an dieser Stelle eine glatte Bruchstelle vorliegt. An der Bruchstelle ist eine hochviskose Flüssigkeit zu erkennen, so dass sich offensichtlich Wasser zwischen den beiden Schichten angelagert hat.

Dieses Verhalten ist sehr überraschend. Es wird vermutet, dass die Verpackung aus Polyethylen nicht an allen Stellen gleich dick ist und so die Extrudate, je nach ihrer Lage im

Gefäß, trotz des Trockenmittels mit Wasserdampf in Berührung kommen. Deshalb wurden die Packungen mittels Methylenblau auf Dichtigkeit gegenüber Wasserdampf untersucht. Es konnten keine Undichtigkeiten detektiert werden. Die Qualität 721 enthält einen höheren Anteil an dem Stereoisomer GPS. Über die Lagerung kommt es eventuell zur Hydrolyse und freies Sorbitol sorgt mit seinem hygroskopischen Charakter für eine Wasserzunahme in diesen Bereichen und somit zu einer Rekristallisation, die auch das Trockenmittel nicht verhindern kann.

Zusammenfassend kann also festgehalten werden, dass die Rekristallisation in der Regel von außen beginnt und sich dann eine immer dicker werdende kristalline Schicht ausbildet, während das Innere der Proben davor unberührt im amorphen Zustand bleibt. An der Grenze zwischen der Prozesstemperatur, die zu einem amorphen und der, die zu einem homogenen teilkristallinen Extrudat führt, kann es zu zwei unterschiedlichen Effekten kommen: entweder es entstehen teilkristalline neben amorphen Extrudaten, so wie in Abbildung 4.6.3.4 rechts oder es entstehen in einem Extrudat teilkristalline und amorphe Bereiche nebeneinander (Abbildung 4.3.3.2).

Während der Lagerung sind andere Rekristallisationseffekte als die Rekristallisation von außen nur bei reinem Isomalt und nicht bei den Extrudaten mit Zusatz von Lactitol Monohydrat und Trehalose Dihydrat aufgetreten. Diese ungewöhnlichen Effekte waren aber sehr selten und konnten vielleicht bei den Extrudaten mit Additivzusatz nicht beobachtet werden, weil eine deutlich geringere Anzahl an Proben eingelagert und untersucht wurde.

#### **4.6.4 Zusammenfassung der praktischen Anwendung**

Coffein konnte als feste kristalline Suspension extrudiert und direkt zu Tabletten geformt werden. Der angenehme Geschmack von Isomalt, der bei anderen Arzneistoffen, zu einer Geschmacksüberdeckung ausreichen mag, kann im Falle des Modellarzneistoffs Coffein nicht den bitteren Geschmack maskieren. In einer niedrigeren Konzentration an bitteren Arzneistoff könnte die Geschmacksmaskierung ausreichend sein. Der Geschmack von Isomalt selbst ist sehr angenehm und könnte von daher mit anderen Arzneistoffen einen möglichen Träger für eine extrudierte Lutschtablette darstellen.

Auch für den schwer-wasserlöslichen Wirkstoff Aprepitant konnte mittels der Schmelzextrusion eine feste Dispersion erzeugt werden. Im Gegensatz zu einer festen Lösung, die mit dem Hilfsstoff Soluplus® erreicht wurde, hatte dies jedoch keinen positiven Effekt auf die Lösungsgeschwindigkeit. Vermutlich kann durch den Einsatz des zerkleinerten Extrudats jedoch im Vergleich zum pulverförmigen Aprepitant eine bessere Benetzung der Wirkstoffpartikel durch den Extrusionsprozess mit dem hydrophilen Isomalt erreicht werden. Die Löslichkeit des Aprepitants konnte durch die Schmelzextrusion mit dem Träger Soluplus® verglichen mit dem Marktprodukt EMEND® sogar deutlich erhöht werden. Die Freisetzung der schmelzextrudierten Probe mit Isomalt als Träger zeigte eine Löslichkeit deutlich unterhalb der des Marktprodukts.

Isomalt zeigt als kristallines Extrudat eine deutlich langsamere Auflösung im Vergleich zu einem amorphen Extrudat. Aber auch das amorphe Extrudat braucht noch einige Minuten bis es sich vollends aufgelöst hat. Im zerkleinerten Zustand lässt sich hingegen die Lösungsgeschwindigkeit deutlich verbessern. Mittels XRPD - Messungen konnte auch gezeigt werden, dass die Proben auf unterschiedlichen Arten gemahlen werden können, ohne dass es zur Rekristallisation kommt.

Leider wurden aber auch nicht reproduzierbare und zudem sehr viele unterschiedliche Arten der Rekristallisation der Isomaltextrudate, sowie der Extrudate mit Additivzusatz beobachtet. Diese unkontrollierbare und nicht vorhersagbare Instabilität ist für eine spätere Arzneiform ein kritischer Parameter und bedarf entsprechender Beachtung in der Produktentwicklung.

### 5 Zusammenfassung

Die Schmelzextrusion ist ein Verfahren, welches in der pharmazeutischen Arzneiformenentwicklung für die Formulierung schlecht löslicher Arzneistoffe eine interessante Alternative zu anderen galenischen Maßnahmen der Löslichkeitsverbesserung darstellt. Neben weiteren Vorteilen zeichnet sich die Schmelzextrusion dadurch aus, dass die Löslichkeit und somit auch die Bioverfügbarkeit schlecht wasserlöslicher Arzneistoffe verbessert werden kann. Bisher ist nur eine begrenzte Anzahl an für die Schmelzextrusion geeigneten pharmazeutisch zugelassenen Hilfsstoffen auf dem Markt erhältlich. Deshalb wird in dieser Arbeit der Zuckeralkohol Isomalt als Träger schmelzextrudierter Arzneiformen charakterisiert. Als kleines, hydrophiles Molekül weist es eine sehr gute Wasserlöslichkeit auf und liegt nach der Schmelzextrusion als amorphes oder teilkristallines Extrudat vor. In dieser Arbeit werden die amorphen Extrudate charakterisiert, da eine schnelle Dissolution der späteren Arzneiform erreicht werden soll.

Isomalt ist ein Stereoisomer, bestehend aus 1-O- $\alpha$ -D-glucopyranosyl-D-mannitol Dihydrat (GPM) und 6-O- $\alpha$ -D-glucopyranosyl-D-sorbitol (GPS), welches in zwei unterschiedlichen Verhältnissen an GPM und GPS auf dem Markt angeboten wird: im Verhältnis 1:1 und mit einem höheren Gehalt an GPS, im Verhältnis 3:1, was zu einer besseren Wasserlöslichkeit führt.

Im ersten Teil dieser Arbeit wird untersucht, welche der beiden Isomerenverhältnisse besser für die Schmelzextrusion geeignet ist. Es zeigt sich, dass die 1:1 - Qualität bei niedrigeren Prozesstemperaturen zu einem amorphen Extrudat führt als die 3:1 - Qualität. Außerdem sind diese Extrudate auch in der Lagerstabilität überlegen, obwohl sie eine geringere Glasübergangstemperatur ( $T_g$ ) aufweisen, als die Extrudate, die aus der 3:1 - Qualität hergestellt wurden.

Im weiteren Verlauf der Arbeit wird der Einfluss der Prozesstemperatur auf die Extrudateigenschaften untersucht. Dabei werden unterschiedliche Zweischnellenextruder für die Herstellung der Extrudate verwendet. Auch wenn bei den Extrudaten, die bei gleicher Prozesstemperatur auf unterschiedlichen Extrudern hergestellt wurden, klare Unterschiede

in den absoluten Werten der  $T_g$  festgestellt wurden, hat sich dennoch immer eine Abhängigkeit der Prozesstemperatur auf die  $T_g$  der Extrudate und auf deren Lagerstabilität gezeigt. Geringere Prozesstemperaturen, die zu einer höheren Stabilität eines später zugesetzten Arzneistoffs führen, bewirken gleichzeitig, dass die  $T_g$  der Extrudate hin zu niedrigen Temperaturen verschoben wird. Dieser Effekt ergibt sich auch, wenn die Prozesstemperatur nur in der zweiten Hälfte des Extruderrohrs abgesenkt wird. Es kann gezeigt werden, dass die  $T_g$  mit dem Wassergehalt der Extrudate korreliert. Je nach Prozesstemperatur variiert die Schmelzetemperatur beim Austritt aus dem Extruder. Aus einer geringen Prozesstemperatur resultiert auch eine geringe Schmelzetemperatur und somit verkürzt sich die Abkühlzeit und die Zeit, bis sich das Extrudat verfestigt. In der kurzen Zeit bis zum Erstarren kann weniger Wasserdampf aus der Schmelze entweichen, so dass durch den Weichmachereffekt des Wassers die  $T_g$  zu niedrigen Werten hin verschoben ist. Die Extrudate, die auf Grund der niedrigen Prozesstemperatur geringe Werte der  $T_g$  aufweisen, zeigen in einigen Fällen eine kürzere Lagerstabilität der amorphen Phase.

Neben der Charakterisierung der Isomalt Extrudate soll auch ein Additiv gefunden werden, welches sich positiv auf die Trägereigenschaften von Isomalt auswirken kann. Das Additiv sollte die Prozesstemperatur, die benötigt wird, um ein amorphes Extrudat zu erzielen, absenken und die Lagerstabilität der amorphen Extrudate verbessern. Es wurden eine Reihe strukturell ähnlicher Substanzen und auch Polymere getestet, wobei Trehalose Dihydrat und Lactitol Monohydrat sich als geeignete Additive herausstellten. Bei sonst gleichen Prozessbedingungen können beide die  $T_g$  des Extrudates zu höheren Temperaturen hin verschieben und somit die Lagerstabilität deutlich verbessern. Auch bei Zusatz von diesen beiden Additiven, ist der Zusammenhang zwischen Prozesstemperatur und Glasübergangstemperatur zu finden. Beide Additive verringern bei gleichen Prozesstemperaturen im Vergleich mit den reinen Isomaltextrudaten den Wassergehalt der Extrudate. Ein weiterer Vorteil des Zusatzes dieser Additiven ist, dass die Prozesstemperatur, die notwendig ist, um ein vollständig amorphes Extrudat zu erhalten, deutlich gesenkt werden kann.

Es konnte im Rahmen dieser Arbeit gezeigt werden, dass bei ausreichend hohen Prozesstemperaturen mit reinem Isomalt und bei Zusatz von Additiven sogar schon bei geringen Prozesstemperaturen, eine angemessene Lagerstabilität (mit Trockenmittel) –



selbst bei Standardbedingungen – erreicht werden kann, in der keine mit DSC - und XRPD - Messungen detektierbare Rekristallisation stattfindet.

Weil der Einfluss der Prozesstemperatur sich signifikant auf die Lage der  $T_g$  der Extrudate auswirkt, wurden auch andere Prozessparameter untersucht. Bei den Parametern, die die Schmelztemperatur beeinflussen, wie der Schnecken Aufbau und die Drehzahl, ist ein Effekt auf die  $T_g$  der Extrudate zu beobachten. Der Durchsatz und das Postextrusionsequipment haben dahingegen keinen wesentlichen Einfluss auf die Lage der  $T_g$ . Durch den Einsatz einer atmosphärischen Entgasung wird erreicht, dass Wasserdampf schon während des Prozesses aus der Schmelze entweichen kann, so dass diese Extrudate eine deutlich höhere  $T_g$  aufweisen.

Isomalt ist aufgrund der Prozesstemperaturen und der Lagerstabilität, vor allem bei Zusatz der beschriebenen Additive, als Träger schmelzextrudierter Produkte geeignet. Entscheidend für eine Verwendung von Isomalt in der Formulierungsentwicklung schmelzextrudierter Produkte ist aber, dass es auch praktische Anwendungsmöglichkeiten gibt, in denen es den polymeren Trägern überlegen ist. Isomalt hat eine niedrige Schmelzeviskosität, so dass direkt aus der Schmelze die fertige Arzneiform mittels eines Gießverfahrens hergestellt werden kann. So können homogene Tabletten mit reproduzierbarer Masse hergestellt werden. Auf Grund des guten Geschmacks und des Mundgefühls ist Isomalt geeignet, als Träger für schmelzextrudierte Lutschtabletten in Betracht zu kommen. Die Auflösungsgeschwindigkeit von wenigen Minuten ist hier als Vorteil anzusehen. Eine geschmacksmaskierende Wirkung im schmelzextrudierten Zustand mit dem hier untersuchten bitteren Modellarzneistoff Coffein konnte nicht gezeigt werden. In einem weiteren Versuch wird Isomalt als Träger eines schlecht wasserlöslichen Modellwirkstoffs, Aprepitant, getestet. Als zweiter Träger wird Soluplus® untersucht, ein neues Polymer für die Schmelzextrusion. Das Extrudat mit Isomalt als amorphem Träger zeigt sich hinsichtlich der Löslichkeitsverbesserung des schlechtlöslichen Modellarzneistoffs dem zur Schmelzextrusion empfohlenen Polymer Soluplus® unterlegen.

Zusätzlich sind teils unvorhergesehene Rekristallisationseffekte aufgetreten, diese haben sich zwar nur bei den Extrudaten aus reinem Isomalt gezeigt, können aber auch durch Hinzusetzen von einem der beiden positiv bewerteten Additive nicht ganz ausgeschlossen werden.



## 6 Abstract

Melt extrusion is a process for increasing the solubility, and therefore the bioavailability, of a poorly soluble active pharmaceutical ingredient (API). Because more and more of the API's which are coming into pharmaceutical development are poorly soluble, this process has gained increasing interests over the last few years. At the moment the limitation is that there are only a small number of polymers available for hot melt extrusion (HME). The aim of this work is to characterize the sugar alcohol Isomalt as a potential new carrier for HME.

Isomalt is a stereoisomer consisting of 1-O- $\alpha$ -D-glucopyranosyl-D-mannitol dihydrate (GPM) and 6-O- $\alpha$ -D-glucopyranosyl-D-sorbitol (GPS). There are grades with two different ratios of GPM and GPS available at the market, 1:1 and 3:1. A higher content of GPS, like in the 3:1 - grade results in a higher solubility in water.

As a very small and hydrophilic molecule Isomalt is highly soluble in water. After the extrusion process it can be either fully amorphous or semicrystalline. The intention of this work is to investigate the amorphous extrudates, because these will have a higher dissolution rate and therefore the API will be released faster.

Both grades have been characterized with respect to the process temperature needed to produce a fully amorphous extrudate. Also the influence of the grade on the storage stability was investigated. It could be shown that the 1:1 - grade requires lower process temperatures to produce a fully amorphous extrudate compared with the 3:1 - grade. Furthermore, during the storage the extrudates, produced of the 1:1 - grade, show a longer stability in the amorphous form. Additionally these extrudates have a lower glass transition temperature ( $T_g$ ) than the extrudates made of the 3:1 - grade.

The influence of the process temperature on the behavior of the extrudates was investigated with different twin screw extruders. Using the same process temperature on the different twin screw extruders the absolute values of the  $T_g$  show clear differences. However the process temperature shows a significant influence on the  $T_g$ , and the storage stability, with all the investigated twin screw extruders.

To make sure that an API will not be degraded during the process, it would be preferable to use as low as possible process temperatures. Unfortunately, it was determined that a low process temperature leads to a low  $T_g$ . This effect was also observed when the temperature was lowered only in the last section of the extruder. This effect is due to a higher water content in those extrudates, which acts as a plasticizer. Using a lower process temperature, the temperature of the melt is lower as well. This leads to a shorter time period until the extrudates solidifies and therefore a shorter timeframe in which the water can evaporate out of the Isomalt melt. The lower  $T_g$  correlates with a shorter storage stability of the amorphous phase. Nevertheless even with low process temperatures no recrystallisation was observed over a long time period by DSC and XRPD when the extrudates are stored under cooled and dry conditions with desiccant.

In addition to the characterization of the pure Isomalt extrudates, the effect of different kinds of additives on the extrudate behavior was also determined. Ideally the additive should lead to a fully amorphous extrudate, even when using lower process temperatures than for the pure Isomalt itself, and it should increase the  $T_g$  of the resulting extrudate with the intention of increasing the storage stability. Different additives were tested including the typical polymers, plasticizers and sugar analogues. Trehalose dihydrate and Lactitol monohydrate turned out as the most favorable additives. Both can increase the  $T_g$  of the extrudates compared to pure Isomalt extrudates when using consistent process parameters. By determining the water content of the extrudates this effect could be correlated with a lower water content in the extrudates with the additive. The influence of the process temperature on the  $T_g$  of the extrudates is still present. Another big advantage of Trehalose dihydrate and Lactitol monohydrate is that by adding a small amount as an additive the process temperature which is needed to produce a fully amorphous extrudate can be lowered. Therefore the thermal stress for an API is lower as well.

Because the process temperature showing a high impact on the  $T_g$  and the storage stability of the extrudates, other process parameters were also investigated. Those parameters which influence the melt temperature, like the screw set up and the screw speed, influence the  $T_g$ , while the throughput and the post extrusion show no significant influence. By introducing an atmospheric degassing stage the water vapor can evaporate already during the process itself so that these extrudates have a higher  $T_g$ .

In general Isomalt could be used as a carrier for HME thanks to its process temperature and the storage stability of the resulting extrudates, especially when adding Trehalose dihydrate or Lactitol monohydrate. But to use Isomalt as a carrier for HME in the formulation development it needs to have an advantage compared with the common carriers.

Isomalt shows a very low melt viscosity. Therefore tablets can be produced easily by casting directly out of the melt. The resulting tablets are very homogenous in appearance and mass. Isomalt has a very good taste and mouth feeling. Together with its dissolution time of a few minutes, it is possible to use it for melt extruded lozenges. For taste masking it was not feasible to cover the bitter taste of the model API caffeine.

Isomalt was further investigated as a carrier for a poorly soluble API and the model API Aprepitant was used. As a comparison, Aprepitant was dispersed in Soluplus®, a new polymer for HME. Although the wettability of the Aprepitant might increase by dispersing it in Isomalt, the released amount was much lower compared with the originator EMEND®. In case of Soluplus® the release was even higher than the release of the originator.

Additionally in some cases uncontrolled and non predictable recrystallisation effects were observed with the extrudates using pure Isomalt. Although this behavior was not found in case of the extrudate with the additives Trehalose dihydrate and Lactitol monohydrate, it cannot be completely guaranteed that this kind of recrystallisation will not also happen with these additives.

## 7 Literaturverzeichnis

Aaltonen, Jaakko; Allesø, Morten; Mirza, Sabiruddin; Koradia, Vishal; Gordon, Keith C.; Rantanen, Jukka (2009): Solid form screening – A review. In: *Special Issue: Solid State and Solid Dosage Forms* 71 (1), S. 23–37.

Ahlneck, Claes; Zografi, George (1990): The molecular basis of moisture effects on the physical and chemical stability of drugs in the solid state. In: *International Journal of Pharmaceutics* 62 (2–3), S. 87–95.

Baird, Jared A.; Taylor, Lynne S. (2012): Evaluation of amorphous solid dispersion properties using thermal analysis techniques. The role of thermal analysis and calorimetry in pharmaceutical design and development. In: *Advanced Drug Delivery Reviews* 64 (5), S. 396–421.

Bauer, Kurt H.; Frömming, Karl-Heinz; Führer, Claus (2012): Pharmazeutische Technologie. Mit Einführung in die Biopharmazie. Unter Mitarbeit von Bernhard C. Lippold, Christel Müller-Goymann und Rolf Schubert. 9. Aufl. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.

Belitz, Hans-Dieter; Grosch, Werner; Schieberle, Peter (2008): Lehrbuch der Lebensmittelchemie. Berlin, Heidelberg (Springer-Lehrbuch).

BENEO-Palatinit GmbH. Online verfügbar unter [http://www.beneo-palatinit.com/en/Pharma\\_Excipients/galenIQ/](http://www.beneo-palatinit.com/en/Pharma_Excipients/galenIQ/), zuletzt geprüft am 03.05.2013.

Breitenbach, Jörg (2002): Melt extrusion: from process to drug delivery technology. In: *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 54 (2), S. 107–117.

Chiou, Win Loun; Riegelman, Sidney (1971): Pharmaceutical applications of solid dispersion systems. In: *J. Pharm. Sci.* 60 (9), S. 1281–1302.

Crowley, Michael M.; Zhang, Feng; Repka, Michael A.; Thumma, Sridhar; Upadhye, Sampada B.; Kumar Battu, Sunil et al. (2007): Pharmaceutical Applications of Hot-Melt Extrusion: Part I. Drug Development and Industrial Pharmacy. In: *Drug Development and Industrial Pharmacy* 33 (9), S. 909–926.

Debye, P.; Scherrer, P.: Interferenzen an regellos orientierten Teilchen im Röntgenlicht. I. In: *Nachrichten von der Gesellschaft der Wissenschaften zu Göttingen* 1915.

Derendorf, Hartmut; Gramatté, Thomas; Schäfer, Günter; Staab, Alexander (2011): *Pharmakokinetik kompakt. Grundlagen und Praxisrelevanz ; mit 29 Tabellen.* 3. Aufl. Stuttgart: Wiss. Verl.-Ges.

Dhirendra, K.; Lewis, S.; Udupa, N.; Atin, K. (2009): Solid dispersions: a review. In: *Pak J Pharm Sci* 22 (2), S. 234-246.

Djuric, Dejan (2008): Continuous granulation with a twin-screw extruder. Inaugural Dissertation. Düsseldorf.

Douroumis, Dionysios (2012): Hot-melt extrusion. Pharmaceutical applications. Chichester, West Sussex: Wiley.

Europäisches Arzneibuch 7.0 (2011), Grundwerk, Amtliche Deutsche Ausgabe

Evonik Röhm GmbH (2010): Pharma Polymers News. Der Newsletter des Geschäftsgebiets Pharma Polymers von Evonik.

FDA Inactive Ingredient for Approved Drug Products, <http://www.accessdata.fda.gov/>; Update 04.2013

Forster, A.; Hempenstall, J.; Tucker, I.; Rades, T. (2001): Selection of excipients for melt extrusion with two poorly water-soluble drugs by solubility parameter calculation and thermal analysis. In: *International Journal of Pharmaceutics* 226 (1–2), S. 147–161.

Gosau, Marieke (2010): Bioabbaubare Antibiotikaträgersysteme zur lokalen Behandlung der chronischen Osteomyelitis.

Griemens, Ralf (2012): Feeding, Weighing, Discharge. International Customer Training. Thermo Fisher Scientific. Karlsruhe, 28.11.2012.

Hancock, Bruno C.; Zografi, George (1997): Characteristics and significance of the amorphous state in pharmaceutical systems. In: *J. Pharm. Sci.* 86 (1), S. 1–12.

Höhne, G.; Hemminger, W.; Flammersheim, H.-J (2003): Differential scanning calorimetry. An introduction for practitioners. 2. Aufl. Berlin,, New York: Springer.

Karmwar, P.; Boetker, J. P.; Graeser, K. A.; Strachan, C. J.; Rantanen, J.; Rades, T. (2011): Investigations on the effect of different cooling rates on the stability of amorphous indomethacin. In: *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 44 (3), S. 341–350.

Keck, Cornelia M.; Müller, Rainer H. (2009): *Moderne Pharmazeutische Technologie. Lehrbuch für Studierende & Nachschalgewerk für Apothker in Officin und Forsschung*. Unter Mitarbeit von Lothar Schwabe, zuletzt aktualisiert am <http://pharmazie-lehrbuch.de/Moderne%20Pharmazeutische%20Technologie.pdf>, zuletzt geprüft am 15.06.12.

Kerns, Edward H. (2001): High throughput physicochemical profiling for drug discovery. In: *Journal of Pharmaceutical Sciences* Volume 90, Issue 11, 2001, S. pages 1838–1858.

Kohlgrüber, Klemens (Hg.) (2007): *Der gleichläufige Doppelschneckenextruder. Grundlagen, Technologie, Anwendungen*. München: Carl Hanser Verlag.

Kolter, K.; Karl, M.; Gryczke, A. (2012): *Hot melt extrusion with BASF Pharma Polymers. Extrusion compendium*. 2. Aufl.

Laitinen, Riikka; Löbmann, Korbinian; Strachan, Clare J.; Grohgan, Holger; Rades, Thomas: Emerging trends in the stabilization of amorphous drugs. accepted manuscript in press. In: *International Journal of Pharmaceutics* (2012).

Langer, M.; Höltje, M.; Urbanetz, N. A.; Brandt, B.; Höltje, H.-D; Lippold, B. C. (2003): Investigations on the predictability of the formation of glassy solid solutions of drugs in sugar alcohols. In: *International Journal of Pharmaceutics* 252 (1–2), S. 167–179.

Langer, Martin (2003): *Glasartige feste Lösungen schwerlöslicher Arzneistoffe in Zuckeralkoholen*. Inaugural Dissertation. Düsseldorf.

Langguth, Peter (2004): *Biopharmazie*. Weinheim: Wiley-VCH.

Leuenberger, H. (Hg.) (2002): *Physikalische Pharmazie. Pharmazeutisch angewandte physikalisch-chemische Grundlagen*. Unter Mitarbeit von O. Eichhorst und M. Lanz. 4., völlig neu bearbeitete und erweiterte Auflage 2002. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH.

Leuner, Christian; Dressman, Jennifer (2000): Improving drug solubility for oral delivery using solid dispersions. In: *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 50 (1), S. 47–60.

Mäder, K.; Weidenauer, U. (Hg.) (2010): Innovative Arzneiformen. Ein Lehrbuch für Studium und Praxis. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH.

Ndindayino, F.; Henrist, D.; Kiekens, F.; van den Mooter, G.; Vervaet, C.; Remon, J. P. (2002): Direct compression properties of melt-extruded isomalt. In: *International Journal of Pharmaceutics* 235 (1–2), S. 149–157.

O’Brien-Nabors, Lyn (Hg.) (2011): Alternative Sweeteners. 4. Aufl.: CRC Press, Taylor Francis Group.

Reitz, Claudia; Kleinebudde, Peter (2007): Solid lipid extrusion of sustained release dosage forms. In: *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 67 (2), S. 440–448.

Rote Liste 2012, [www.rote-liste.de](http://www.rote-liste.de), online Version; Stand 12.20012

Rücker, G.; Neugebauer, M.; Willems G. (Hg.) (2001): Instrumentelle Pharmazeutische Analytik. Lehrbuch zu spektroskopischen, elektrochemischen und thermischen Analysemethoden. 3. Auflage. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH.

Saerens, L.; Dierickx, L.; Lenain, B.; Vervaet, C.; Remon, J. P.; Beer, T. De (2011): Raman spectroscopy for the in-line polymer–drug quantification and solid state characterization during a pharmaceutical hot-melt extrusion process. In: *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 77 (1), S. 158–163.

Saerens, Lien; Dierickx, Lien; Quinten, Thomas; Adriaensens, Peter; Carleer, Robert; Vervaet, Chris et al. (2012): In-line NIR spectroscopy for the understanding of polymer–drug interaction during pharmaceutical hot-melt extrusion. In: *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 81 (1), S. 230–237.

Schneider, Tino (2009): ENTWICKLUNG UND OPTIMIERUNG EINER SCHNELLFREISETZENDEN APREPITANTFORMULIERUNG.

Siepmann, F.; Le Brun, V.; Siepmann, J. (2006): Drugs acting as plasticizers in polymeric systems: A quantitative treatment. In: *Journal of Controlled Release* 115 (3), S. 298–306.

Skalsky, Brigitte (2009): Eudragit® Application Guidelines. Evonik Industries AG. 11th Edition, Engelhardt und Bauer Druck – und Verlagsgesellschaft mbH, Karlsruhe.

Soergel, F.; Hauch, D.; Jaehrling, M.; Paulsen, K.; Weber-Kleemann, A.; Chech, T. et al. (2013): Investigation of Pharmaceutical Hot-Melts via Simultaneous Rheometry and Polarization Microscopy.

Swarbrick, James (Hg.) (2007): Encyclopedia of pharmaceutical technology. 3. ed. New York: Informa Healthcare (Volume 3).

Thommes, Markus; Ely, David R.; Carvajal, M. Teresa; Pinal, Rodolfo (2011): Improvement of the Dissolution Rate of Poorly Soluble Drugs by Solid Crystal Suspensions. In: *Mol. Pharmaceutics* 8 (3), S. 727–735.

Voigt R. (Hg.) (2006): Pharmazeutische Technologie. Für Studium und Beruf. Unter Mitarbeit von Alfred Fahr. 10. Auflage. Stuttgart: Deutscher Apotheker Verlag.

Wilson, A.S (1996): Plasticisers: Selection, Applications and Implications: Rapra Technology Limited. Online verfügbar unter <http://books.google.de/books?id=4DfVJvqmZisC>.

Zielasko, B. (1997): Ermittlung physikalisch chemischer Daten von Isomalt und seinen Komponenten. Dissertation. Technische Universität Carolo-Wilhelmina, Braunschweig. Institut für Physikalische und Theoretische Chemie.



## 8 Anhang

### 8.1 Abkürzungsverzeichnis

°C	Temperatur in Celsius
$C_p$	Wärmekapazität
$\delta$	Phasenwinkel
DSC	Dynamische Differenzkalorimetrie
$\eta^*$	komplexe Viskosität
$G'$	Speichermodul
$G''$	Verlustmodul
GIT	Gastro – Intestinaltrakt
GPM	1-O- $\alpha$ -D-glucopyranosyl-D-mannitol Dihydrat
GPS	6-O- $\alpha$ -D-glucopyranosyl-D-sorbitol
K	Temperatur in Kelvin
K / min	Kelvin pro Minute
$\mu\text{g}$	Mikrogramm
n.a.	nicht auswertbar
rF	relative Luftfeuchte
T1	Temperaturabschnitt 1 des Extruders
T2	Temperaturabschnitt 2 des Extruders
$T_g$	Glasübergangstemperatur
$T_m$	Schmelztemperatur
tk	Teilkristallin

U / min      Umdrehung pro Minute

XRPD        Röntgendiffraktometrie

## 8.2 Verwendete Substanzen und Materialien

### 8.2.1 Träger und Additive

Isomalt	galenIQ™, BENEOPalatin GmbH, Mannheim, Deutschland
Lactitol Monohydrat	MC, Danisco INC, USA
Trehalose Dihydrat	AppliChem GmbH, Darmstadt, Deutschland
Eudragit® E	kationisches Co-polymer, bestehend aus Dimethylaminoethyl Methacrylat, Butyl Methacrylat und Methyl Methacrylat, Evonik Röhm GmbH, Darmstadt, Deutschland
Soluplus®	Copolymer aus Polyvinylcaprolactam, Polyvinylacetat und Polyethylenglycol; BASF, Ludwigshafen, Deutschland

### 8.2.2 Wirkstoffe

Aprepitant	Glenmarck Pharmaceuticals Ltd., Bharuch, Indien
EMEND® 125	Hartkapseln, MSD SHARP & DOHME GmbH
Coffein	Merck, Darmstadt, Deutschland

### 8.2.3 Sonstige Hilfsstoffe

Acetyltriethylcitrat	Merck, Darmstadt, Deutschland
Ammoniumalginat	Keine Herstellerangaben möglich
Aqua Bidestillata	Hauseigene Anlage: FinnAqua 75-E-4, Helsinki, Finnland
Calciumalginat	Keine Herstellerangaben möglich
Cetylpalmitat	Cutina® CPPH, Cognis, Düsseldorf Deutschland
Dextran	Fluka Chemie AG, St. Gallen, Schweiz
Erithritol	C*Eridex, Cargill Inc, Divison Cerestar, Castelmassa Italy

## Anhang

---

Eudragit® L 100-55	anionisches Copolymer basierend auf Methacrylsäure und Ethylacrylat, Evonik Röhm GmbH, Darmstadt, Deutschland
Kartoffelstärke	Caesar & Loretz GmbH, Hilden, Deutschland
Macrogol 1500	Polyglycol 1500, Clariant, Muttenz, Schweiz
Maltitol	C* Maltidex, Cargill Inc., Minneapolis, USA
Maltodextrin	Maltrin® M040, Grain Processing Corporation, Muscatine, USA
Maltose Monohydrat	Merck, Darmstadt, Deutschland
Mannitol	Pearlitol 200 SD Roquette, Lestrem, Frankreich
Poloxamer 188	BASF, Ludwigshafen, Deutschland
Poloxamer 407	BASF, Ludwigshafen, Deutschland
Povidon K 90	BASF, Ludwigshafen, Deutschland
Saccharose	Merck, Darmstadt, Deutschland
Sorbitol	Sigma Aldrich, Steinheim, Deutschland
Stickstoff 5.0	Airliquide, Düsseldorf, Deutschland
Triethylcitrat	Merck, Darmstadt, Deutschland
Xantangummi	TER Hell & Co. GmbH, Hamburg, Deutschland
Xylit	Fluka Chemie AG, Buchs Schweiz

### 8.2.4 Verwendete Materialien

Silikonmatte	Flexi® Light Backmatte, Lurch AG, Hildesheim, Germany
Braun Einmal Skalpell	Aesculap AG, Tuttlingen, Deutschland
Polyethylen Gefäß	Duma® Twist-Off Q, 40 ml, HDPE, Deckel: PP mit Trockenmittel; Gerresheimer AG, Düsseldorf, Deutschland

Filteraufsatz für Spritzen      Minisart RC, Satorius Stedim Biotech GmbH, Göttingen, Deutschland; Membran aus regenerierter Cellulose RC mit Porengröße 0,45 µm und für EMEND® 0,20 µm



## Danksagung

An erster Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. Hartwig Steckel danken, dass er mich in seinen Arbeitskreis aufgenommen hat und mich mit dem interessanten Thema der Extrusion betraut hat. Schon während meiner Diplomarbeit fühlte ich mich sehr gut betreut und habe mich dementsprechend auch gefreut, Dich als Doktorvater zu haben. Hardy, Dir danke ich vor allem dafür, dass Du immer ein offenes Ohr für Probleme hast und dass Du bei meiner doch manchmal etwas quirligen Art diese unglaubliche Ruhe bewahrst.

Bei Herrn Prof. Dr. Thomas Rades möchte ich mich für die Übernahme des zweiten Gutachtens bedanken. Danke, dass Du mich bei meinen ersten Schritten in die Welt des „Solid state“ während meines Aufenthaltes in Neuseeland begleitest hast.

Ein besonderer Dank gilt natürlich auch meinen Industriellen Unterstützern, allen voran der Harro Höfliger Verpackungsmaschinen GmbH, die meine Stelle finanziert hat. Dabei danke ich Herrn Dr. Karlheinz Seyfang vor allem für die interessanten Proben und die netten Gespräche. Der BENEOPalatinit GmbH danke ich für die Spende des galenIQ<sup>TM</sup> und die Messungen des Wassergehalts der Extrudate. Herrn Oliver Luhn danke ich für ein immer offenes Ohr und einer kritischen Auseinandersetzung mit meiner Arbeit. Den Firmen Gabler GmbH + Co.KG und Three-Tec GmbH danke ich für die Versuche an Ihren Extrudern und die freundliche Aufnahme, ebenso danke ich der Coperion GmbH für die Versuche, die ich bei ihnen durchführen durfte. Thermo Fisher Scientific danke ich dafür, dass ich als Mitarbeiterin in Ihrem Unternehmen die Möglichkeit bekommen habe, neben der Arbeit meine Promotion abzuschließen und dafür auch das Extrusionsequipment verwenden durfte.

Rüdi, Dir könnte ich an dieser Stelle so viel schreiben, dass das ein eigenständiges Kapitel werden könnte. Um das zu vermeiden: einfach nur danke! Danke, dass Du immer da warst, wenn ich mich wie ein „Pinguin“ über Messergebnisse gefreut habe, ich in Deiner Tür sitzend mit Dir über Umberto Ecco und die „offenen Systeme“ diskutiert habe. Ich danke Dir dafür, dass Du den Strahlemann (XRPD) so oft für mich beschäftigt hast und für die ganzen Stunden in denen wir gelacht haben!

Dem „alten Arbeitskreis“ möchte ich für die nette Aufnahme danken. Besonders Thorsten, der mir seine Aufgaben übergeben hat, und Marieke, die am Extruder meine Vorgängerin war und mir somit auch ihr Büro vererbt hat. Des Weiteren möchte ich meinen

Laborkollegen Thorben, Janine und Kirsten für die gute Zusammenarbeit und die tollen Stunden im gemeinsamen Büro danken. Julia, Susanne und Christian, Ihr habt mich immer wieder zum Lachen gebracht und mich aufgebaut, wenn es mal wieder nicht so geklappt hat, wie ich es mir gewünscht hätte. Zu dieser Runde gehört auch Alex! Dein Lachen hat echt gefehlt! Aber Dir muss ich noch ganz besonders für die vielen, schönen Sunden danken, die wir außerhalb des Instituts verbracht haben und sicher weiter verbringen werden.

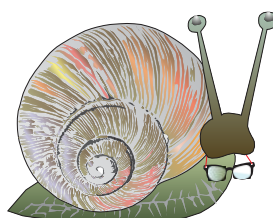
Jan und Kirsten haben schon im Studium im Labor neben mir gestanden und mit mir gelacht und gewerkelt. Es war schön, Euch als Kollegen wieder an meiner Seite zu wissen.

Danke auch an den „neuen“ Arbeitskreis, der schnell und stetig gewachsen ist. Schön, dass Ihr so viel frischen Wind hier rein gebracht habt! Aber bitte vergesst dabei die schönen Traditionen dieses Arbeitskreises nicht. Mohamed, Dir danke ich für die interessanten Gespräche und Diskussionen in unserer gemeinsamen Zeit in meinem alten und Deinem neuen Labor.

Den Mädels aus dem 2. Stock möchte ich vor allem für Ihre gute Laune danken, Ihr habt einem nicht nur viel Arbeit abgenommen, sondern auch immer dafür gesorgt, dass alles zusammen hält. Anna, dir möchte ich dafür danken, dass Du Wirbelwind mich bei den Projektarbeiten so fleißig unterstützt hast und dafür, dass wir viel zusammen gelacht haben.

Den Korrekturlesern, Kirsten und meinem Papa, möchte ich ganz herzlich danken! Vielen Dank für Eure Zeit, die Ihr Euch für ein besonders kritisches Lesen und viele interessante Anmerkungen genommen habt.

Nicht weniger unterstützt haben mich bei dieser Arbeit meine Familie und meine Freunde, die mich in Zeiten des Tiefs aufgebaut und in Zeiten des Hochs sich mit mir gefreut haben, dabei denke ich ganz besonders an meine Eltern und meinen Freund Basti. Leider erlebt meine Oma Eila die Fertigstellung dieser Arbeit nicht mehr, aber auch ihr bin ich aus tiefsten Herzen dankbar, dass ich immer zu ihr kommen konnte.





# **Lebenslauf**

## **Persönliche Daten:**

Name: Katharina Paulsen

Geburtsdatum: 02.07.1981

Geburtsort: Hannover

Staatsangehörigkeit: deutsch

## **Schulbildung:**

06/2001 Abitur an der Marie Curie Schule Ronnenberg

## **Akademische Ausbildung:**

10/2001-05/2007 Studium der Pharmazie an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

08/2004 1. Staatsexamen

05/2007 2. Staatsexamen

08/2008 Diplom

08/2008 3. Staatsexamen, Approbation

## **Praktisches Jahr:**

07/2007-12/2007 Diplomarbeit: „Rheologische Untersuchung eines thermoreversiblen Gels“

Intendis GmbH, Berlin

01/2008-06/2008 Central Apotheke, Kiel

## **Berufliche Tätigkeiten:**

09/2008-10/2008 Forschungsaufenthalt an der Universität von Otago (Neuseeland)

seit 11/2008 Doktorandin

Pharmazeutisches Institut für Technologie und Biotechnologie der  
Christian Albrechts Universität zu Kiel

seit 01/2012 Applikationsspezialist Pharma

Thermo Fisher Scientific, Karlsruhe

## **Erklärung**

Hiermit erkläre ich gemäß § 8 der Promotionsordnung der Mathematisch - Naturwissenschaftlichen Fakultät der Christian - Albrechts - Universität zu Kiel, dass ich die vorliegende Arbeit, abgesehen von der Beratung durch meinen Betreuer, selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe. Ich habe keine anderen als die angegebenen Quellen oder Hilfsmittel verwendet und die den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht. Die vorliegende Arbeit ist unter Einhaltung der Regeln guter wissenschaftlicher Praxis entstanden und wurde bisher bei keiner anderen Universität zur Begutachtung eingereicht.

Katharina Paulsen