

**Systematische Untersuchungen zur Eignung
von κ -Carrageenan als Pelletierhilfsstoff
in der Feuchtextusion/ Sphäronisation**

INAUGURAL - DISSERTATION

zur

Erlangung des Doktorgrades der
Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Markus Thommes
aus Magdeburg

Düsseldorf 2006

Aus dem Institut für Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Gedruckt mit der Genehmigung der Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Referent: Prof. Dr. Peter Kleinebudde

Koreferent: Prof. Dr. Jörg Breitzkreutz
Prof. Dr. Klaus-Jürgen Steffens

Tag der mündlichen Prüfung: 28.06.2006

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	III
Abkürzungsverzeichnis.....	VIII
1 Einleitung	1
1.1 Pharmazeutische Pellets	1
1.2 Multipartikuläre Arzneiformen	1
1.3 Herstellung von Pellets.....	1
1.3.1 Granulieren (Direktpelletieren).....	1
1.3.2 Beschichten	2
1.3.3 Tablettieren.....	2
1.3.4 Extrudieren	2
2 Pelletherstellung mittels Feuchtextrusion/ Sphäronisation	3
2.1 Einführung.....	3
2.2 Extrusion	3
2.2.1 Kolbenextruder.....	3
2.2.2 Lochmantelextruder	4
2.2.3 Schneckenextruder	4
2.3 Sphäronisation.....	5
2.4 Trocknung	6
3 Pelletierhilfsstoffe	7
3.1 Einführung.....	7
3.2 Kombinationen mit MCC.....	7
3.2.1 Neue Ansätze.....	8
3.2.2 Vielversprechende Alternativen.....	9
4 Carrageenan.....	10
4.1 Einführung.....	10
4.2 Gewinnung	10
4.3 Carrageenotypen.....	11
4.4 Gelbildungseigenschaften	11
4.5 Verwendung von Carrageenan.....	13
5 Zielsetzung der Arbeit.....	14
6 Verwendete Zielgrößen	15
6.1 Einleitung	15
6.2 Feuchte	15
6.3 Form	15
6.4 Größe und Größenverteilung.....	16
6.5 Mechanische Stabilität	17

6.6	Arzneistofffreisetzung.....	17
7	Ergebnisse und Diskussion.....	18
7.1	Einfluss des Füllstoffes	18
7.1.1	Einleitung	18
7.1.2	Extrusionsfeuchte	19
7.1.3	Pelletform	20
7.1.4	Pelletgröße und Pelletgrößenverteilung	21
7.1.5	Pelletfestigkeit.....	23
7.1.6	Zerfall und Freisetzungverhalten	24
7.1.6.1	Art des Füllstoffes	24
7.1.6.2	Anteil des Füllstoffes	25
7.1.7	Zusammenfassung.....	28
7.2	Einfluss des Arznei- und Füllstoffes	29
7.2.1	Einleitung	29
7.2.2	Extrudatfeuchte	29
7.2.3	Pelletform	31
7.2.4	Pelletgröße.....	32
7.2.5	Pelletfestigkeit.....	34
7.2.6	Zerfall und Freisetzungverhalten	34
7.2.7	Zusammenfassung.....	38
7.3	Trocknungsbedingungen	39
7.3.1	Einleitung	39
7.3.2	Vorversuche Trocknungsbedingungen.....	39
7.3.3	Formulierung.....	40
7.3.4	Trocknungszeit	42
7.3.5	Trocknungstemperatur	43
7.3.6	Pelletfestigkeit und Pelletfreisetzung.....	44
7.3.7	Ursache für den Einfluss der Trocknungsbedingungen	45
7.3.8	Zusammenfassung.....	47
7.4	Verschiedene Carrageenane	48
7.4.1	Einleitung	48
7.4.2	Pelletierbarkeit der Carrageenane	48
7.4.3	Einfluss der Extrudatfeuchte	50
7.4.3.1	Optimaler Feuchtebereich	50
7.4.3.2	Pelletform	50
7.4.3.3	Pelletgröße.....	51
7.4.3.4	Pelletgrößenverteilung	52
7.4.4	Einfluss der Rezeptur	53
7.4.4.1	Pelletform	53
7.4.4.2	Pelletgröße und Pelletgrößenverteilung	53

7.4.4.3	Pelletfestigkeit.....	55
7.4.4.4	Pelletfreisetzung.....	55
7.4.5	Bewertung der Carrageenane.....	56
7.4.6	Zusammenfassung.....	56
7.5	Prozessparameter und Arzneistoffe.....	58
7.5.1	Einleitung.....	58
7.5.2	Prozessparameter.....	58
7.5.2.1	Vortests.....	58
7.5.2.2	Qualität des Modells.....	60
7.5.2.3	Pelletform und -größe.....	62
7.5.2.4	Pelletfestigkeit und -freisetzung.....	63
7.5.2.5	Pelletgrößenverteilung.....	64
7.5.3	Arzneistoffe.....	64
7.5.3.1	Auswahl der Arzneistoffe.....	64
7.5.3.2	Extrudatfeuchte und 10% Intervall.....	65
7.5.3.3	Pelletform und -größe.....	65
7.5.3.4	Pelletfestigkeit und -freisetzung.....	66
7.5.4	Zusammenfassung.....	68
7.6	Hochbeladene und überzogene Pellets.....	69
7.6.1	Einleitung.....	69
7.6.2	Hochbeladene Pellets.....	69
7.6.2.1	Einleitung.....	69
7.6.2.2	Extrudatfeuchte und Ausbeute.....	69
7.6.2.3	Pelletform.....	70
7.6.2.4	Pelletgröße und -festigkeit.....	71
7.6.2.5	Pelletfreisetzung.....	72
7.6.3	Stabilität des Extrusionsprozesses.....	72
7.6.4	Überzogene Pellets.....	73
7.6.5	Zusammenfassung.....	75
7.7	Pelletbildungsmechanismus.....	76
7.7.1	Einleitung.....	76
7.7.2	Modelle für MCC.....	76
7.7.3	Eigenschaften des κ -Carrageenans.....	77
7.7.4	Molekül ASSOZIATE.....	81
7.7.5	Mögliches Modell für κ -Carrageenan.....	81
7.7.6	Zusammenfassung.....	81
8	Zusammenfassung der Arbeit.....	82
9	Experimenteller Teil.....	83
9.1	Materialien.....	83
9.1.1	Carrageenane.....	83

9.1.2	Arzneistoffe	83
9.1.3	Füllstoffe	85
9.1.4	Weitere Substanzen	85
9.2	Methoden.....	86
9.2.1	Einleitung	86
9.2.2	Pelletherstellung	87
9.2.2.1	Mischen der pulverförmigen Ausgangssubstanzen.....	87
9.2.2.2	Extrusion	87
9.2.2.3	Sphäronisation	88
9.2.2.4	Pelletrocknung.....	89
9.2.3	Befilmen von Pellets	89
9.2.3.1	Ermittlung der benötigten Polymermenge	89
9.2.3.2	Herstellung der Sprühdispersion	90
9.2.3.3	Befilmungsprozess	90
9.2.3.4	Ermittlung des Filmauftrages	90
9.2.4	Bestimmung der Zielgrößen.....	90
9.2.4.1	Feuchte	90
9.2.4.2	Pelletform, Pelletgröße und Pelletgrößenverteilung	91
9.2.4.3	Mechanische Stabilität	91
9.2.4.4	Arzneistofffreisetzung.....	91
9.2.5	Weitere analytische Verfahren	92
9.2.5.1	Wasserretention	92
9.2.5.2	Pelletzerfall.....	93
9.2.5.3	Heliumdichte	93
9.2.5.4	Quecksilberdichte	93
9.2.5.5	Porosität, Porositätsänderung	93
9.2.5.6	Elektronenmikroskopie	94
9.2.5.7	Adsorptionsbestimmung.....	94
9.2.5.8	Partikelgrößen der Ausgangsstoffe	95
9.2.5.9	Rheologie	95
9.2.5.10	Atomabsorptionsspektroskopie	95
9.2.5.11	Thermogravimetrie - Massenspektrometrie	95
9.2.5.12	Molekulargewicht.....	96
9.2.5.13	Bestimmung der reduzierenden Gruppen.....	96
9.2.5.14	Penetrationstest.....	96
9.2.5.15	Oszillationsrheometrie	97
9.2.5.16	Infrarotspektroskopie	97
9.2.5.17	Polarisationsmikroskopie	97
9.2.5.18	Transmissionselektronenmikroskopie.....	97
9.2.5.19	Differential Scanning Calorimetry (DSC).....	98

	9.2.5.20	Asymmetrische-Feld-Fluss-Fluss-Fraktionierung.....	98
10		Literaturverzeichnis.....	99
11		Ich danke... ..	108

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
A	projizierte Fläche
AL	Index: Anzahl der Düsenplattenlöcher
amu	Atomic Mass Unit
b	Koeffizient
c	Konzentration
c_{∞}	Konzentration in Plateauphase der Freisetzung
Ch	Index: Charge
d	Pelletdurchmesser (mittlerer Feret- oder Äquivalentdurchmesser)
DAB	Deutsches Arzneibuch
$d_{\text{äq}}$	Äquivalentdurchmesser
d_d	dimensionsloser Durchmesser
DSC	Methode: Differential Scanning Calorimetry
E	Index: Extrudat
F	Feuchte eines Gutes
FDA	Food and Drug Administration
h	Einheit der Zeit: Stunde
He	Index: Helium
i	Inkrement
kDa	Einheit des Molekulargewichts
m	Masse
MALS	Methode: Mehrwinkellaserlichtstreuung
MCC	Mikrokristalline Cellulose
MDT	mittlere Auflösungszeit
n	Stichprobenumfang
n	Index: nach
N	Anzahl
p	p-Wert der Statistik (Möglichkeitswert)
P	Index: Pellet
p.a.	Chemikalienqualität: zur Analyse
pharma.	Chemikalienqualität: der Hersteller empfiehlt das Produkt für die pharmazeutische Anwendung
PVP	Polyvinylpyrrolidon
Q^2	Qualität der Vorhersage (Kreuzvalidierung)
R^2	Bestimmtheitsmaß
REM	Methode: Rasterelektronenmikroskop
r.F.	relative Feuchte (Luftfeuchtigkeit)

RI	Methode: Lichtbrechung
RT	Raumtemperatur
s	Standardabweichung
SD	Index: Sphäronisierdrehzahl
SE	Schrumpfung des Extrudates
SV	Seitenverhältnis
t	Zeit
U/min	Einheit der Drehzahl: Umdrehungen pro Minute
USP	Amerikanisches Arzneibuch
v	Index: vor
VB	Vertrauensbereich ($\alpha = 0,05$)
VK	Variationskoeffizient
WR	Wasserretention
\bar{x}	arithmetischer Mittelwert
x	Argument
x_{50}, x_{Zahl}	Median, Quantile
y	Funktionswert
ε	Porosität
ρ	Dichte
σ	Druckfestigkeit

1 Einleitung

1.1 Pharmazeutische Pellets

Pharmazeutische Pellets sind isometrische Agglomerate mit einer glatten Oberfläche und einer engen Teilchengrößenverteilung, deren mittlerer Partikeldurchmesser typischerweise zwischen 0,5 und 2mm liegt (Knop K., 1991). Sie sind aufgrund ihrer definierten Oberfläche das ideale Ausgangsmaterial für funktionelle Überzüge (Bauer *et al.*, 1988). Unter anderem deshalb gewannen Pellets in den letzten Jahren immer mehr an Bedeutung in der Entwicklung modifiziert freisetzender Arzneiformen.

1.2 Multipartikuläre Arzneiformen

Pellets zählen wie Pulver und Granulate zu den multipartikulären Arzneiformen, welche im Gegensatz zu den monolithischen Arzneiformen (z. B. magensaftresistente Tabletten) bereits vor oder kurz nach der Applikation in einzelnen Partikeln vorliegen (Kleinebudde, 1997). Im Handel erhältliche Produkte enthalten Pellets in Kapseln, Tabletten oder Sachets. Die Einnahme loser Pellets unter Verwendung einer Dosierhilfe ermöglicht eine individuelle Dosisanpassung, wie sie in der Pädiatrie häufig notwendig ist.

Multipartikuläre Arzneiformen besitzen gegenüber den monolithischen Arzneiformen mehrere Vorteile:

So lassen sich durch ihren Einsatz gleichmäßigere Plasmaspiegel erzielen (Bauer *et al.*, 1988). Die Gefahr einer Intoxikation durch Risse in freisetzungsbestimmenden Filmen von Retardpräparaten („dosedumping“) ist vermindert. Da der Arzneistoff über eine größere Fläche freigesetzt wird, können lokale Irritationen und Nebenwirkungen gesenkt werden. Inkompatible Arzneistoffe lassen sich durch das Mischen unterschiedlicher Pellets in einer Arzneiform verarbeiten. Weiterhin können durch die Kombination von Pellets mit unterschiedlichen Freigabeeigenschaften zusammengesetzte Freisetzungskinetiken erzielt werden.

Die Nachteile multipartikulärer Arzneiformen sind der aufwändige Herstellungsprozess und die geringe Arzneistoffdichte im Bulk, was bei hochdosierten Arzneistoffen zu großvolumigen Arzneiformen führt.

1.3 Herstellung von Pellets

1.3.1 Granulieren (Direktpelletieren)

Die Herstellung von Pellets kann unter Verwendung verschiedener Verfahren erfolgen. Dabei sind das Granulieren, das Beschichten, das Tablettieren und das Extrudieren von besonderer Bedeutung (Ghebre Sellassie, 1989).

Abhängig von der Verwendung einer Granulierflüssigkeit oder eines thermoplastischen Rezepturbestandteils wird bei den Granulierverfahren in Feucht- und Schmelzgranulieren unterschieden. Dabei finden verschiedene Geräte wie Pelletierteller, Schnellmischer (Fekete *et al.*, 1998) oder Rotorwirbelschichtanlagen (Kristensen und Hansen, 2006) Verwendung. Das Granulieren ist ein preiswertes Pelletierverfahren, mit dem sich hohe Durchsätze erzielen lassen. Die dabei erhaltenen Pellets weisen allerdings häufig eine breite Teilchengrößenverteilung oder eine unzureichend runde Pelletform auf.

1.3.2 Beschichten

Beim Beschichten wird auf einen Starterkern eine Lösung, Suspension oder ein Pulver aufgelagert, wodurch ein heterogenes Pellet entsteht. Der Arzneistoff kann bei diesem Verfahren sowohl in der flüssigen als auch in der festen Phase enthalten sein und wird mittels Wirbelschicht, Pelletierteller oder Rotorwirbelschicht auf den Starterkern aufgebracht (Jones, 1989; Goodhard und Jan, 1989). Dieses aufgrund der einfachen Technologie häufig verwendete Verfahren ist jedoch sehr zeitaufwändig.

1.3.3 Tablettieren

Tabletten mit einem Durchmesser von weniger als 2mm (Minitabletten) entsprechen der Definition von Pellets (Kapitel 1.1), obwohl ihre isometrische Form herstellungsbedingt mangelhaft ist. Dieser Nachteil kann durch ihre definierte Form und nahezu monodisperse Größenverteilung kompensiert werden, weshalb Minitabletten zum Überziehen geeignet sind. Ihre Herstellung erfolgt in der Regel unter Verwendung spezieller Vielfachwerkzeuge auf Rundlauftablettenpressen (Ritschel und Bauer-Brandel, 2002). Aufgrund geringer Durchsatzraten und geringer Standzeit der Stempelwerkzeuge ist dies ein teures Verfahren.

1.3.4 Extrudieren

Bei der Extrusion wird ein mit Hilfe von Feuchtigkeit oder Temperatur plastifiziertes Material durch definierte Öffnungen gepresst, so dass in der Regel mehrere zylindrische Extrudatstränge entstehen. Diese können durch Schneiden zu kurzen Zylindern (Case, 2003) oder durch Rundung (Sphäronisation) zu sphärischen Pellets verarbeitet werden (Kapitel 2) (Erkoboni, 1997). Das Extrusionsverfahren benötigt spezielle -in pharmazeutischen Unternehmen wenig verbreitete- Geräte, weshalb sich dieses robuste, billige und leistungsfähige Verfahren erst langsam in der Pharmazie etabliert. Die mittels Extrusion hergestellten Pellets weisen eine enge Teilchengrößenverteilung und eine hohe Dichte auf. Sowohl die durch Schneiden als auch die durch Sphäronisation erhaltenen Pellets besitzen eine definierte Oberfläche. Nur das Sphäronisationsverfahren liefert allerdings die gewünschten runden Pellets (Kapitel 1.1).

2 Pelletherstellung mittels Feuchtextrusion/ Sphäronisation

2.1 Einführung

Die Feuchtextrusion/ Sphäronisation ist ein geeignetes Verfahren zur Pelletherstellung (Kapitel 1.3.4), welches sich in die drei Teilprozesse Extrusion, Sphäronisation und Trocknung gliedert (Abb. 1). Dabei wird eine pulverförmige Substanz befeuchtet und gemischt, so dass man eine angeteigte Masse erhält, welche im Anschluss durch eine zylindrische Öffnung gepresst wird. Im folgenden Sphäronisationsschritt erfolgt die Formung des so erhaltenen zylindrischen Extrudates zu kugelförmigen Pellets, welche danach getrocknet werden.

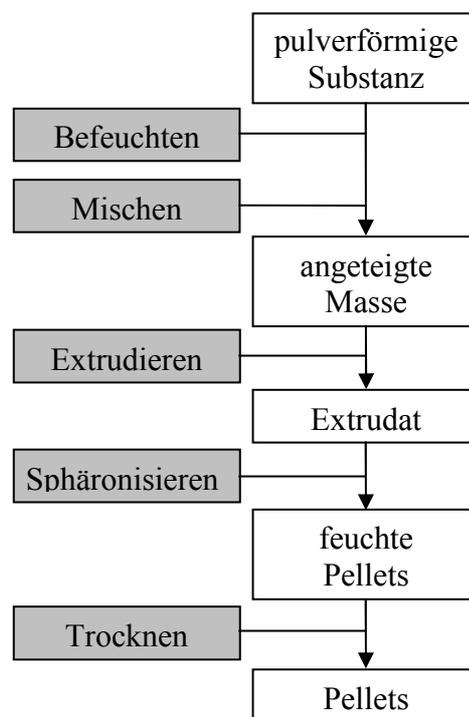


Abb. 1: Fließschema Pelletierung mittels Extrusion/ Sphäronisation

2.2 Extrusion

2.2.1 Kolbenextruder

Die Extrusion (lat. extrudo – herausschieben) ist als Fließen einer plastisch verformbaren Masse durch eine Öffnung definierter Größe unter Aufwendung von Druck definiert (Kleinebudde, 1997). Basierend auf dieser Definition gibt es zahlreiche Maschinentypen wie Kolben-, Lochmantel- und Schneckenextruder.

Der Kolbenextruder verfügt über einen Zylinder, einen beweglichen Kolben und eine Bodenplatte und stellt somit die einfachste Bauweise eines Extruders dar. Während der Extrusion wird die im Zylinder befindliche zu extrudierende Masse mit Hilfe des Kolbens

durch eine zylindrische Öffnung innerhalb der Bodenplatte gepresst, wodurch man das Extrudat erhält. Dieses Verfahren ist aufgrund der einfachen Versuchsanordnung für die Ermittlung rheologischer Parameter und somit für die Entwicklung geeignet (Chohan und Newton, 1996; Götz *et al.*, 1993). Aufgrund geringer Durchsätze und der umständlichen Handhabung kommt dieses Verfahren für eine Pelletproduktion nicht in Frage.

2.2.2 Lochmantelextruder

Die Lochmantelextruder besitzen einen Mantel mit einer Vielzahl an Bohrungen, durch die das Gut auf unterschiedliche Arten gepresst wird. Unterschieden werden hierbei beispielsweise der Nica-Extruder, das Alexanderwerk, die Ringmatrizenpresse und die Kollerkopfpresse (Thoma und Ziegler, 1998). Diese Geräte lassen hohe Durchsatzraten bei einer geringen energetischen Belastung des Gutes zu. Die durch die Bohrungen pulsierende Gutförderung führt bei diesen Extrudertypen zu ungleichmäßigen Extrudateigenschaften, was sich nach der Sphäronisation nachteilig auf die Pelletform und Pelletgrößenverteilung auswirken kann.

2.2.3 Schneckenextruder

In den Schneckenextrudern wird das Gut mit Hilfe von ein oder zwei Schnecken durch eine gegenüber dem Lochmantelextruder geringere Anzahl an Löchern gepresst. Dabei erhält man ein homogenes Extrudat und hohe Durchsatzraten. Der Energieeintrag in das Gut ist bei einem Schnecken- im Vergleich zum Lochmantelextruder erhöht, was sich zum Beispiel durch Modifikationswechsel nachteilig auf die Arzneistoffeigenschaften auswirken kann.

Die preiswerteren **Einschneckenextruder** besitzen ein schlechteres Einzugsverhalten, eine geringere Misch- und Knetwirkung sowie wenig variable Durchsatzraten im Vergleich zum Zweischneckenextruder.

In Abhängigkeit vom Drehsinn der Schnecke werden diese in die gleichläufigen und die gegenläufigen Zweischneckenextruder unterschieden (Mollan, 2003). Während die Geräte mit gegenläufigen Schnecken aufgrund der größeren Knetwirkung und Zwangsförderung vor allem in der Kunststoffindustrie Verwendung finden, werden Geräte mit gleichläufigen Schnecken aufgrund des geringeren Energieeintrags im pharmazeutischen Bereich genutzt.

Bei der Verwendung eines gleichläufigen **Zweischneckenextruders** kann das Mischen der pulverförmigen Ausgangssubstanzen, das Befeuchten sowie das Extrudieren in einem Gerät durchgeführt werden (Abb. 1). Dies ist aufgrund des modularen Aufbaus der Extrusionsschnecken möglich, da sich so unterschiedliche Prozesse in den verschiedenen Abschnitten des Extruders realisieren lassen (Thiele, 2003). Durch die gezielte Kombination von fördernden, verdichtenden, mischenden oder knetenden Schneckenelementen werden die Ausgangssubstanzen in den Einzugsbereich des Extruders dosiert und anschließend gemischt, befeuchtet, geschert und extrudiert (Abb. 2).

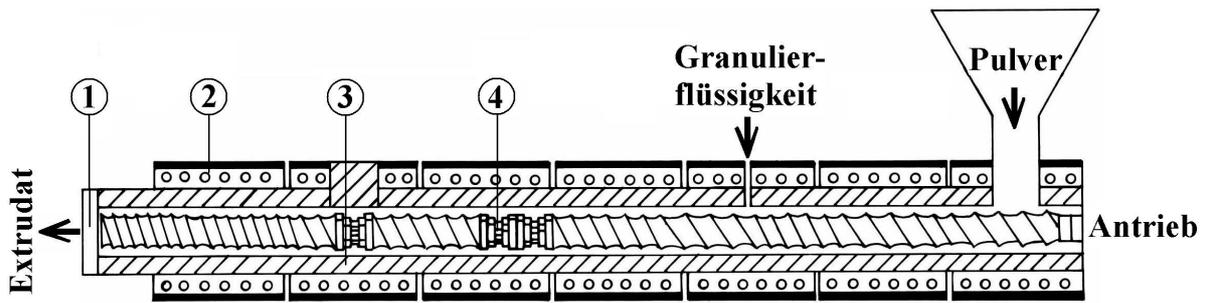


Abb. 2: Aufbau eines Zweisechneckenextruders: 1 Düsenplatte, 2 Temperierung, 3 Zylinder, 4 Schnecke

2.3 Sphäronisation

Bei der Sphäronisation brechen die langen Extrudatstränge in kürzere zylindrische Stücke und werden im Anschluss zu sphärischen Pellets plastisch verformt (Reynolds, 1970; Conine und Hadley, 1970). Die dafür verwendeten Rundungsmaschinen (Sphäroniser) bestehen aus einem statischen Mantel und einer rotierenden Bodenplatte, welche über ein spezielles Profil verfügt (Abb. 3).

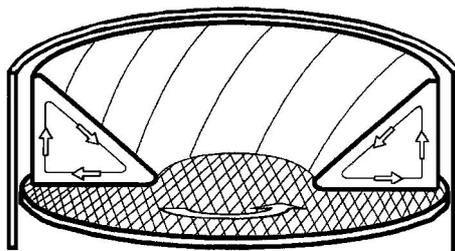


Abb. 3: Aufbau eines Sphäronisers (nach Kleinebudde, 1997)

Das Gut vollzieht während des Prozesses eine charakteristische spiralkranzförmige Bewegung, bei der es durch Kollisionen der Extrudatpartikel untereinander und mit dem Gerät zur plastischen Verformung kommt. Die zylindrischen Extrudatbruchstücke werden dabei über verschiedene Zwischenstufen zur Kugel geformt (Abb. 4).

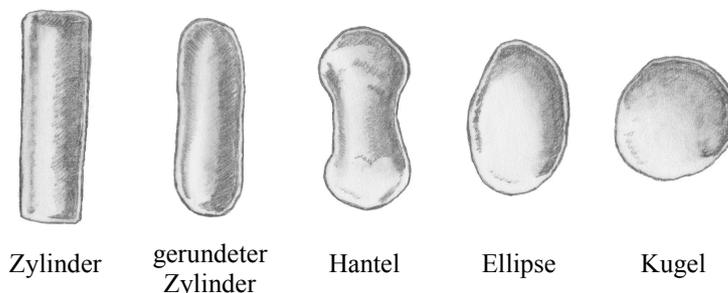


Abb. 4: Verformung des Extrudates über die Rundungszeit (nach Erkoboni, 1997)

Der Sphäronisationsprozess stellt die eigentliche Herausforderung bei der Pelletierung mittels Extrusion/ Sphäronisation dar, da dieser besondere Anforderungen an die Extrudat-

eigenschaften stellt. Ein geeignetes Verhältnis aus sprödem und plastischem Bruchverhalten ist die entscheidende Extrudateigenschaft für eine erfolgreiche Sphäronisation. Sprödes Brechen der feuchten Extrudatstränge in kurze Zylinder zu Beginn der Sphäronisation ist ebenso bedeutsam wie die anschließende plastische Verformung zu sphärischen Pellets (Conine und Hadley, 1970). Des Weiteren sind eine geeignete Rigidität und Kohäsion sowie eine geringe Adhäsion unerlässliche Extrudateigenschaften (Bornhöft, 2005). Die meisten Arzneistoffe und Rezepturen besitzen diese Eigenschaften nicht, weshalb die Verwendung spezieller Pelletierhilfsstoffe notwendig ist.

2.4 Trocknung

Bei der Trocknung nach der Pelletierung wird die für die Extrusion und Sphäronisation benötigte Granulierflüssigkeit abgetrennt, wodurch die Pellets ihre plastischen Eigenschaften verlieren. In der Regel finden hierfür Wirbelschichtprozesse Verwendung, auf die an dieser Stelle nicht näher eingegangen werden soll.

3 Pelletierhilfsstoffe

3.1 Einführung

Pelletierhilfsstoffe verleihen der Rezeptur während der Extrusion/ Sphäronisation spezielle Eigenschaften, die eine Pelletierung ermöglichen (Kapitel 2.3).

Der Standardpelletierhilfsstoff ist Mikrokristalline Cellulose (MCC), welche in geringen Anteilen in der Rezeptur (Conine und Hadley, 1970) die Pelletierung unterschiedlichster Formulierungen ermöglicht. Die mit MCC hergestellten Pellets besitzen Nachteile, welche die Verwendbarkeit von MCC bei der Pelletierung einschränken. Der fehlende Pelletzerfall und die damit verbundene Matrix-Freisetzung (Zimm *et al.*, 1996) bewirken bei schwerlöslichen Arzneistoffen eine langsame Arzneistofffreisetzung (Thommes und Kleinebudde, 2005b). Weiterhin können einige Arzneistoffe an MCC adsorbiert werden (AlNimry *et al.*, 1997; Okada *et al.*, 1987; Rivera und Ghodbane, 1994), wodurch sich die Arzneistofffreisetzung verringert. Andere Arzneistoffe wie Ranitidin hingegen unterliegen im Wässrigen in Gegenwart von MCC einer Zersetzung (Basit *et al.*, 1999). Aus diesen Gründen wird seit Jahren versucht, einen Ersatzstoff für MCC bei der Pelletierung mittels Extrusion/ Sphäronisation zu finden oder deren negative Eigenschaften durch Zusätze weiterer Hilfsstoffe zu kompensieren.

Folgende Anforderungen sind dabei an einen alternativen Pelletierhilfsstoff zu stellen:

- toxikologische Unbedenklichkeit
- chemische Stabilität
- geeignete Extrudateigenschaften bei niedrigem Anteil in der Formulierung (Kapitel 2.3)
- chemisch inertes Verhalten (keine Wechselwirkung mit Arznei- oder Hilfsstoffen)
- Pelletierbarkeit mit Wasser als Granulierflüssigkeit
- Zulassung als pharmazeutischer Hilfsstoff

3.2 Kombinationen mit MCC

Bereits 1993 ermittelte Mesiha den Einfluss zahlreicher Substanzen auf den Extrusions- und Sphäronisationsprozess (Mesiha und Valles, 1993). Dies bildete die Grundlage für zahlreiche weitere Untersuchungen. So gelang Junnila die Reduktion des MCC-Anteils in der Rezeptur durch den Zusatz von Wachsstärke (Junnila *et al.*, 2000). Da die so erhaltenen Pellets noch immer einen hohen MCC-Anteil von über 47% besaßen, scheint dies jedoch keine sinnvolle Alternative zu sein. Conine verwendete bereits 1970 einen Anteil von nur 20% (Conine und Hadley, 1970). Vervaet löste Hydrochlorothiazid in Polyethylenglycol 400 (PEG) und erreichte damit eine schnellere Arzneistofffreisetzung aus MCC-Pellets (Vervaet *et al.*, 1994).

Aufgrund einer geringen Löslichkeit vieler Arzneistoffe in PEG ist dieser Vorschlag kaum universell anwendbar und führt zudem zu weichen Pellets.

Durch die Verwendung von Natriumstärkeglycolat als Sprengmittel in Kombination mit Isopropanol als Granulierflüssigkeit konnte Schröder einen schnellen Pelletzerfall erreichen (Schröder und Kleinebudde, 1995). Da die erhaltenen Pellets eine unzureichende mechanische Festigkeit (Schröder, 1996) besaßen, wurde dieser Ansatz nicht weiter verfolgt.

Millili nutzte demgegenüber Ethanol statt Wasser zur Pelletierung von MCC und stellte dabei eine Abnahme der Pelletfestigkeit fest (Millili und Schwartz, 1990). Durch die Kombination von MCC, Chitosan, PVP und Ethanol gelang es Santos, schnell freisetzende Pellets mit einer geeigneten mechanischen Festigkeit herzustellen (Santos *et al.*, 2002). Bisher wurde die Eignung dieses Ansatzes allerdings nur für einen Arzneistoff in einer Beladung von 10% nachgewiesen, weshalb unklar ist, inwieweit die Verwendung dieser Stoffe eine Alternative zur MCC darstellt.

Im Ergebnis stellt die Kombination von MCC mit anderen Substanzen derzeit keine Alternative in der Pelletierung durch Extrusion/ Sphäronisation dar. Es gibt zwar einige Ansätze, jedoch sind die vorgeschlagenen Lösungen wenig ausgereift.

3.2.1 Neue Ansätze

Neben der Kombination von MCC mit anderen Substanzen werden in der Literatur auch Ersatzstoffe für MCC vorgeschlagen. Die von Alvarez und Lindner verwendete Pulvercellulose (Alvarez *et al.*, 2003; Lindner und Kleinebudde, 1994) ist aufgrund ihres geringen Wasserbindevermögens für die Extrusion schlecht geeignet. Während der Extrusion kommt es deshalb zum Abpressen von Wasser (Fechner *et al.*, 2003), was ungleichmäßige Pelleteigenschaften zur Folge hat. Durch die Verwendung von Celluloseethern wie Hydroxypropylmethylcellulose und Hydroxyethylcellulose lassen sich Placebopellets geeigneter Qualität herstellen (Chatlapalli und Rohera, 1998). Bisher war es jedoch nicht möglich, durch Celluloseether runde Pellets mit höheren Arzneistoffbeladungen zu erhalten (Otsuka *et al.*, 1994).

Seit einigen Jahren wird immer wieder Glycerolmonostearat als alternativer Pelletierhilfsstoff zur MCC vorgeschlagen (Newton *et al.*, 2004; Chatchawalsaisin *et al.*, 2005). Bisher konnte jedoch nicht nachgewiesen werden, dass sich unter Verwendung von Glycerolmonostearat verschiedene Arzneistoffe in höheren Anteilen zu Pellets verarbeiten lassen.

Die Untersuchungen zur Eignung von Crospovidon und Chitosan zur Pelletierung erfolgten bislang lediglich an wenigen arzneistofffreien Rezepturen (Liew *et al.*, 2005; Steckel und Mindermann-Nogly, 2004), weshalb keine Aussage über deren Eignung in der Praxis gemacht werden kann. Die Pelletierung eines flüssigen Arzneistoffes unter Verwendung von Kieselsäure und PVP, wie sie Scheler vorschlägt (Scheler und Nürnberg, 2000), ist als Standardpelletierverfahren ungeeignet, weil die meisten Arzneistoffe nicht in flüssiger Form vorliegen.

3.2.2 Vielversprechende Alternativen

Nach dem Überblick über die neuen Ansätze in der Pelletierung mittels Extrusion/ Sphäronisation sollen nun vielversprechende Alternativen zur MCC ausführlicher diskutiert werden.

Howard verwendet **Polyethylenoxid und Methoxypolyethylenglycol** zur Pelletierung eines basischen Arzneistoffes, wobei der Arzneistoffanteil im Produkt 90% beträgt (Howard *et al.*, 2006). Die erhaltenen Pellets besitzen eine runde Form, jedoch eine geringe mechanische Stabilität und eine breite Teilchengrößenverteilung. Leider werden in diesen Untersuchungen keine Angaben zum Freisetungsverhalten und zur Eignung für andere Arzneistoffe gemacht, weshalb dieser Ansatz schwer zu bewerten ist.

Eine Kombination aus **Chitosan und HPMC** (Hydroxypropylmethylcellulose) dient Agrawal als Pelletierhilfsstoff (Agrawal *et al.*, 2004). Die hergestellten Pellets besitzen eine sphärische Form, eine enge Größenverteilung, eine geringe Friabilität und eine langsamere Arzneistofffreisetzung als MCC. Die geringe Arzneistoffbeladung von bis zu 40% müsste in weiteren Untersuchungen erhöht und zusätzlich weitere Modellarzneistoffe für diese Kombination getestet werden. Ungeachtet dessen scheint die Kombination aus Chitosan und HPMC eine mögliche Alternative zur MCC zu sein.

Tho stellt unter Verwendung von **Pektinsäure** Pellets mit verschiedenen Arzneistoffen in einer Beladung bis zu 80% her (Tho *et al.*, 2003). Diese besitzen eine enge Größenverteilung, geeignete mechanische Festigkeit und eine ausreichend runde Form, welche jedoch stark von der Arzneistoffbeladung abhängt. Die Arzneistofffreisetzung aus Pektinsäurepellets ist schneller als die aus MCC-Pellets. Aufgrund der beobachteten starken Abhängigkeit der Pelletform von Art und Anteil des verwendeten Arzneistoffs ist die Pektinsäure ein schlechterer Pelletierhilfsstoff als MCC. Dennoch stellt sie eine Alternative dar, da sie mit zahlreichen Rezepturen runde Pellets liefert.

Untersuchungen von Bornhöft haben gezeigt, dass **κ -Carrageenan** besondere Eigenschaften in der Pelletierung besitzt (Bornhöft *et al.*, 2005). Es lässt sich in Anteilen zwischen 5 und 98% in der Rezeptur zu runden Pellets verarbeiten. Eine systematische Untersuchung der Pelleteigenschaften und der möglichen Arzneistoffbeladung erfolgte nicht, jedoch wurde gezeigt, dass κ -Carrageenan im Vergleich zu MCC-Rezepturen zwar einen höheren Wasserbedarf, aber eine geringere Empfindlichkeit gegenüber Feuchtigkeitsschwankungen während der Pelletierung besitzt.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass es trotz intensivster Bemühungen zahlreicher Forschungsgruppen bisher nicht möglich war, einen alternativen Pelletierhilfsstoff für die Extrusion/ Sphäronisation zu finden. Die meisten Vorschläge scheitern an den schlechten Pelleteigenschaften, der Übertragbarkeit auf andere Arzneistoffe oder einer ungeeignet niedrigen Arzneistoffbeladung.

4 Carrageenan

4.1 Einführung

Carrageenane sind saure Polysaccharide, die aus den Zellwänden von Rotalgen der Gattung Gigartinales (*Chondrus crispus* und *Gigartina stellerata*) gewonnen werden (Dawes *et al.*, 1977). Sie besitzen gelbildende Eigenschaften und finden deshalb in der Lebensmittelindustrie seit Jahren Verwendung. Zu den Carrageenanen gibt es eine Monographie im Amerikanischen Arzneibuch, auf dessen Grundlage sie pharmazeutisch einsetzbar sind (NF 23, 2005). Auch die Europäische Arzneibuchkommission beschäftigt sich seit einiger Zeit mit der Aufnahme einer Carrageenan-Monographie in das Europäische Arzneibuch (Europäische Arzneibuchkommission, 2005).

Aufgrund der fehlenden Resorption von Carrageenan und des unveränderten restlosen Ausscheidens mit den Fäzes gilt es bei oraler Gabe als toxikologisch unbedenklich (Fiedler, 1996). Deshalb teilte die FDA bereits 1979 mit, dass keine abschätzbaren Risiken bei der regelmäßigen Einnahme von Carrageenan bestehen (FDA, 1979). In Deutschland ist Carrageenan als Lebensmittelzusatzstoff E407 ohne Mengenbeschränkung zugelassen (Bundesministerium für Gesundheit, 2006). Trotzdem verursacht Carrageenan pharmakologische Effekte, es wirkt auf die Blutgerinnung und die Defäkation (Wagner, 1999). Niedermolekulare Carrageenane stehen im Verdacht, Ulzerationen im Gastrointestinaltrakt zu verursachen (Hänsel R. *et al.*, 1999), weshalb während der Gewinnung die enzymatische und hydrolytische Spaltung des Carrageenans vermieden werden muss (Rochas und Heyraud, 1981).

4.2 Gewinnung

Die Algen, die als Rohmaterial für den Gewinnungsprozess dienen, stammen heute in der Regel aus Aquakulturen und nicht mehr aus Wildbeständen (CP Kelco, 2004). So werden die Verunreinigungen durch andere Arten minimiert, wodurch sich die Produktqualität erhöht. Auch lässt sich in einer Aquakultur der optimale Erntezeitpunkt besser ermitteln, was aufgrund der wechselnden Polysaccharidzusammensetzung in Abhängigkeit vom Lebenszyklus der Pflanzen notwendig ist (Amimi *et al.*, 2001).

Die Algen werden nach einer mechanischen Reinigung mit heißem Wasser häufig in Gegenwart von Alkali extrahiert. Nach dem Aufreinigen und Aufkonzentrieren des Extraktes ist es möglich, verschiedene Carrageenanfraktionen durch Alkohol und Kationen zu fällen. Die abgetrennten Carrageenane werden filtriert und mittels Gefrier- oder Trommeltrocknung von Alkohol und Wasser befreit. Die so erhaltenen „Rohchargen“ besitzen aufgrund einer wechselnden Zusammensetzung unterschiedliche Gelbildungseigenschaften. Diese werden durch Mischen verschiedener Carrageenanfraktionen oder Rohchargen auf definierte Geleigenschaften (Penetrationstest) standardisiert (FMC, 1993; Voragen, 2002).

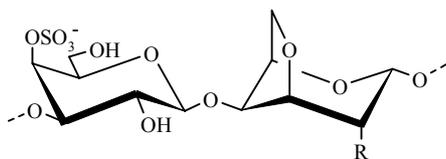
4.3 Carrageenantypen

Drei Carrageenantypen (ι , κ und λ) fallen als Hauptfraktionen bei der Extraktion an (Hänsel R. *et al.*, 1999) und sind kommerziell verfügbar. Sie unterscheiden sich in der Position und dem Anteil der Sulfatgruppen, in der Konformation der Zucker und in der Anhydrogalactosestruktur (Voragen, 2002; Stortz und Cerezo, 2003) (Tab. 1).

Tab. 1: Unterschiede in der Carrageenanstruktur (Herstellerangaben)

Handelsname	Typ	Sulfatanteil [%]	Konformation	Anhydrogalactoseanteil [%]
Gelcarin [®] GP 379 NF	ι	25-34	${}^4C_1-{}^1C_4$	30
Gelcarin [®] GP 911 NF	κ	18-25	${}^4C_1-{}^1C_4$	34
Viscarin [®] GP 109 NF	λ	30-40	${}^4C_1-{}^4C_1$	0

Die chemischen Strukturen basieren auf sich wiederholenden Dimeren (NF 23, 2005), so dass sich unverzweigte Zuckerketten (Voragen, 2002) mit einem Molekulargewicht zwischen 300 und 600kDa ergeben (Mangin *et al.*, 2001) (Abb. 5).



**Abb. 5a: ι -Carrageenan (R = OSO₃⁻) und κ -Carrageenan (R = OH):
 β -D-Galactose-4-sulfate (1,4)
 α -D-anhydrogalactose-(1,**

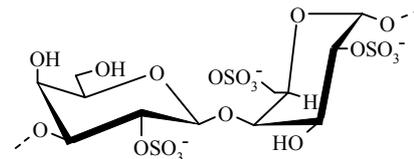


Abb. 5b: Wiederholendes Dimer von λ -carrageenan: β -D-Galactose-2-sulfate (1,4) α -D-galactose-2,6-disulfat-(1,

Abb. 5: Wiederholendes Dimer der verschiedenen Carrageenan-Typen

Durch den Verzicht auf Alkalizusatz bei der Gewinnung von λ -Carrageenan vermeidet man die Abspaltung der Sulfatgruppe in der 6-Position, wodurch bei ι und κ -Carrageenan die Anhydrogalactosestruktur entsteht (Bubnis W.A., 2000).

4.4 Gelbildungseigenschaften

Die verschiedenen Carrageenantypen differieren aufgrund ihrer unterschiedlichen chemischen Struktur in ihrer Gelbildungsfähigkeit (Tab. 2).

Beim κ -Carrageenan verläuft die Gelbildung über die Ausbildung doppelhelikaler Strukturen, die Assoziate bilden (Abb. 6) (Hänsel R. *et al.*, 1999). Grundlage der Helixbildung ist die Konformation des κ -Carrageenanmoleküls (Stortz und Cerezo, 2003), welche durch intramolekulare Wasserstoffbrücken hervorgerufen und stabilisiert wird.

Das beim Abkühlen eines Sols durch Anordnung der Molekülketten erzeugte Gel lässt sich durch Scherung irreversibel zerstören (Rheodestruktion). Die Ursache dafür ist in der

geringen Beweglichkeit der Helices zu sehen, die durch die Viskosität der Lösung und die Größe der Helices verursacht wird.

Tab. 2: Geleigenschaften verschiedener Carrageenantypen

	ι -Carrageenan	κ -Carrageenan	λ -Carrageenan
Geleigenschaften im Wässrigen	klare, elastische Gele Gefrierstabilität, Thixotropie	feste, rigide Gele, Synärese, Opaleszenz, Rheodestruktion	keine Gele –viskose Lösung
Gelbildungsmechanismus	Quervernetzung durch mehrwertige Kationen	Assoziation von Helices über Wasserstoffbrücken	-
Verbesserung der Gelbildung	Calciumionen	Kalium-, Calcium- und Ammoniumionen	-
Verschlechterung der Gelbildung	Natriumionen	Natriumionen	-
Stabilität	Hydrolyse der glycosidischen Bindungen im Sauren pH < 3,8		

Das erhaltene Sol zeigt ein thixotropes Fließverhalten, da es nach der Scherung zur Ausbildung von energetisch ungünstigeren Assoziaten als im Gel kommt. Durch erneutes Erwärmen auf Temperaturen oberhalb des Gel-Sol-Überganges und anschließendem Abkühlen erhält man erneut ein Gel.

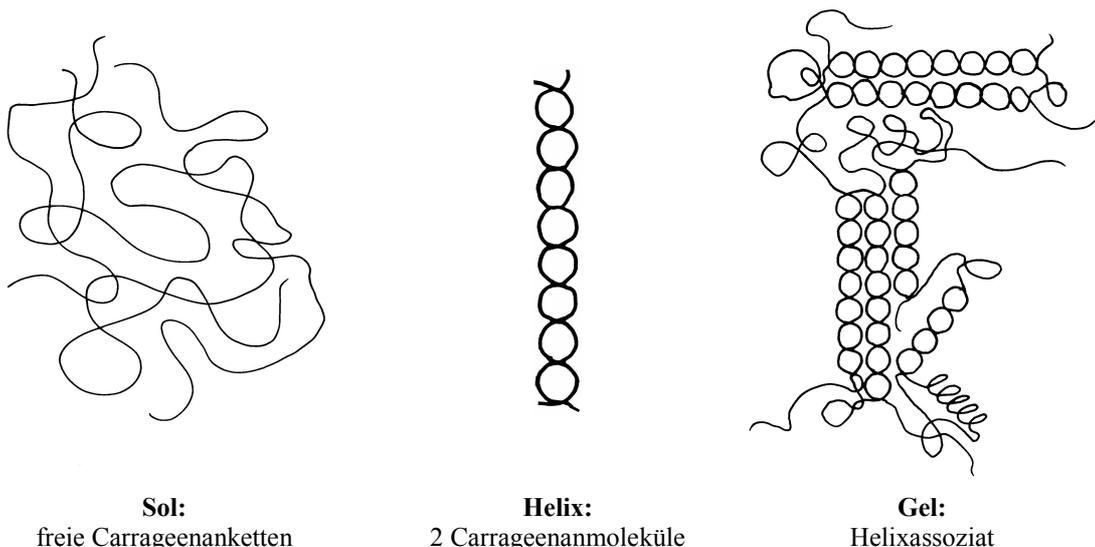


Abb. 6: Molekülstruktur des κ -Carrageenans

Das ι -Carrageenan ist aufgrund einer sterischen Hinderung, deren Ursache die Sulfatgruppe in Position 2 der Anhydrogalactose ist, weniger stark zur Helixbildung befähigt als κ -Carrageenan. Die Gelbildung beim ι -Carrageenan beruht vorrangig auf der ionischen Wechselwirkung zweier Carrageenanmoleküle über das divalente Calciumion, wodurch es zur Ausbildung eines Netzwerkes kommt.

Das λ -Carrageenan bildet keine Gele, da das unregelmäßig geknäulte Molekül nicht zur Assoziation befähigt ist und somit keine Gelstrukturen ausbilden kann.

4.5 Verwendung von Carrageenan

In der Lebensmittelindustrie wird Carrageenan häufig als Konsistenzgeber, Gelbildner und Stabilisator eingesetzt (Voragen, 2002). Aufgrund seiner sauren Sulfatgruppen ist es in der Lage, insbesondere mit Milchprodukten und proteinhaltigen Systemen (Pérez-Mateos M. *et al.*, 2001) feste Gele zu bilden.

Die pharmazeutische Entwicklung beschäftigt sich in den letzten Jahren verstärkt mit dem Carrageenan als Hilfsstoff. So wird es eingesetzt, um polymorphe Umwandlungen bei der Tablettierung zu verringern (Schmidt *et al.*, 2003), retardierende Matrixtabletten aufzubauen (Hariharan *et al.*, 1997; Gupta *et al.*, 2001; Picker, 1999), Filme (Park *et al.*, 2001) oder Gele (Hoffman, 2002) zu bilden und Kapseln herzustellen (Scherer, 2006). Zahlreiche Untersuchungen beschäftigen sich zudem mit der Nutzung einer ionischen Wechselwirkung zwischen Carrageenan und Arzneistoff (Hugerth, 2001; Bonferoni *et al.*, 2000). Carrageenan ist weiterhin in der Lage, die pulmonale Absorption von Inhalativa zu beeinflussen (Yamada *et al.*, 2005), bioadhäsive Arzneiformen zu bilden (Garcia und Ghaly, 2001) und die Lagerstabilität von Enzymen zu erhöhen (Sankalia *et al.*, 2006).

5 Zielsetzung der Arbeit

Die Feuchtextrusion/ Sphäronisation ist ein modernes und kostengünstiges Herstellungsverfahren für pharmazeutische Pellets mit hoher Qualität. Aufgrund der besonderen Anforderungen des Prozesses ist die Verwendung von Mikrokristalliner Cellulose (MCC) bisher unumgänglich. Ziel dieser Arbeit ist es, die Eignung von κ -Carrageenan als alternativen Pelletierhilfsstoff zur MCC in der Feuchtextrusion/ Sphäronisation systematisch zu untersuchen.

Zunächst galt es zu ermitteln, inwieweit κ -Carrageenan mit verschiedenen Arznei- und Füllstoffen pelletierbar ist. Weiterhin sollte herausgefunden werden, welche Substanzen die Prozessführung und die Pelleteigenschaften beeinflussen.

Im Anschluss wurde die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf andere kommerzielle Carrageenanprodukte und Carrageenane anderer Hersteller geprüft.

Die Ermittlung und Optimierung prozeduraler Einflussgrößen war ein weiterer Bestandteil dieser Arbeit, auf deren Grundlage zusätzliche Fragestellungen wie die Stabilität des Herstellungsprozesses und die höchstmögliche Arzneistoffbeladung erörtert werden sollten.

Abschließend musste die besondere Eignung von κ -Carrageenan bei der Pelletierung auf strukturelle Merkmale zurückgeführt werden, um zu erklären, warum andere Hydrokolloidbildner als Pelletierhilfsstoff ungeeignet sind.

6 Verwendete Zielgrößen

6.1 Einleitung

Die systematische Untersuchung der Eignung von Carrageenan als Pelletierhilfsstoff erforderte die Auswahl von Zielgrößen, mit denen der Pelletierungsprozess charakterisiert werden konnte. Von zentraler Bedeutung waren hierbei die Extrudatfeuchte und deren Schwankungen über die Extrusionszeit. Zusätzlich wurden typische Pelleteigenschaften wie Form, Größe, mechanische Stabilität und Freisetzungverhalten untersucht, weil dadurch sowohl der Pelletierungsprozess als auch die entstandenen Pellets beurteilt werden konnten. Zur Interpretation einzelner Versuchsergebnisse war es notwendig, weitere Pelleteigenschaften wie Zerfall und Porosität zu ermitteln, die in diesem Kapitel nicht erörtert werden.

6.2 Feuchte

Die dem Pulver zugeführte Menge an Granulierflüssigkeit hat entscheidenden Einfluss auf die Qualität der entstehenden Pellets (Schmidt und Kleinebudde, 1999), da sie die plastischen Verformungseigenschaften des feuchten Pulvers während der Extrusion und Sphäronisation bestimmt. Die Menge an Granulierflüssigkeit muss auf die Rezeptur und den Prozess angepasst sein und wird häufig mit der Feuchte beschrieben. Die Feuchte (F) ist der Quotient aus den Massenteilen der flüssigen Anteile ($m_{\text{flüssig}}$) und den Massenteilen der festen Anteile (m_{fest}) des befeuchteten Pulvers (Bauer und Frömming, 1999) (Gl. 1).

$$F = \frac{m_{\text{flüssig}}}{m_{\text{fest}}} * 100\% \quad \text{Gl. 1}$$

Schwankungen in der Feuchte während der Extrusion sind unerwünscht. Sie sind ein Charakteristikum für einen schlecht reproduzierbaren Prozess und führen in der Regel zu ungleichmäßigen Produkteigenschaften wie einer breiten Pelletgrößenverteilung.

6.3 Form

Die kugelförmige Gestalt ist eine wichtige Pelleteigenschaft, die mit zahlreichen Parametern beschrieben werden kann (Hellen und Yliruusi, 1993). Der einfachste Parameter ist das Seitenverhältnis, welches häufig Verwendung findet, wenn die Pellets über Extrusion/Sphäronisation hergestellt wurden (Bouwman *et al.*, 2004). Das Seitenverhältnis (SV) berechnet sich als Quotient aus dem maximalen (d_{max}) und dem dazu orthogonalen (d_{90°) Feret-Durchmesser und nimmt somit einen Wert größer 1 an (Gl. 2). Je kleiner dieser Wert

ist, desto kugelförmiger ist das Pellet. Werte unter 1,1 gelten als gut, Werte über 1,2 sind dagegen ungeeignet (Kleinebudde, 1995).

$$SV = \frac{d_{\max}}{d_{90^\circ}} \quad \text{Gl. 2}$$

6.4 Größe und Größenverteilung

Bei der Extrusion wird die Größe der Pellets vor allem durch den Lochdurchmesser der Düsenplatte bestimmt. Dieser ist in Abhängigkeit von der Formulierung über einen Bereich von ca. 0,5 bis 2mm variierbar, so dass die Pelletgröße an die Anforderungen angepasst werden kann. Dabei ist jedoch zu beachten, dass die Pelletgröße zusätzlich durch den Sphäronisations- und Trocknungsprozess bestimmt wird. So kann es durch unterschiedliches Bruchverhalten oder Sekundäragglomeration („snow balling“) zu einer Pelletgrößenveränderung im Sphäroniser oder zur Schrumpfung während der Trocknung kommen.

Die mittlere Größe der hergestellten Pellets stellt man sowohl mit dem mittleren Feret-Durchmesser (Mittelwert von 32 Feret-Durchmessern je Pellet) als auch mit dem Äquivalentdurchmesser ($d_{\text{äq}}$) dar, welcher aufgrund der projizierten Pelletfläche (A) ermittelt wurde (Voigt, 2000) (Gl. 3).

$$d_{\text{äq}} = \sqrt{\frac{4A}{\pi}} \quad \text{Gl. 3}$$

Wichtiger als die mittlere Pelletgröße ist die Pelletgrößenverteilung, da diese schwieriger zu beeinflussen ist. Eine ungeeignete Rezeptur lässt sich kaum durch die Optimierung apparativer Einflussgrößen zu einer Pelletcharge mit einer engen Teilchengrößenverteilung verarbeiten.

Um eine bessere Vergleichbarkeit der unterschiedlichen Verteilungsfunktionen zu erreichen, wurden die einzelnen Pelletdurchmesser (d) auf den Median (d_{50}) der jeweiligen Verteilung normiert, so dass man einen dimensionslosen Durchmesser (d_d) erhielt (Kleinebudde, 1997) (Gl. 4).

$$d_d = \frac{d}{d_{50}} \quad \text{Gl. 4}$$

Der Anteil an Pellets im Bereich $0,9 < d_d < 1,1$, welcher als 10% Intervall bezeichnet wird, ist ein Maß für die Breite der Anzahlverteilung und unabhängig von der mittleren Pelletgröße.

Werte zwischen 50 und 75% gelten als gut, Werte oberhalb von 75% sind hervorragend (Thommes und Kleinebudde, 2005a).

6.5 Mechanische Stabilität

Eine adäquate mechanische Stabilität der Pellets ist die Voraussetzung für weitere Prozessschritte wie Befilmen oder Tablettieren. In der Literatur findet man für die mechanische Charakterisierung von Pellets sowohl Friabilitätstests (Schultz und Kleinebudde, 1995) als auch Bruchbestimmungen (Salako *et al.*, 1998). Die Friabilitätstests schienen für diese Untersuchungen ungeeignet, da über Extrusion/ Sphäronisation hergestellte Pellets als fest und abriebarm gelten. Aus diesem Grund wurde die Bruchkraft (F) bestimmt und diese unter Zuhilfenahme des Pelletdurchmessers (d) auf eine geschätzte Bruchfläche bezogen. So war es möglich, die Druckfestigkeit (σ) unter der Annahme eines kugelförmigen Pellets und eines radialen Bruches zu ermitteln. Des Weiteren enthält die Gleichung den Korrekturfaktor nach Shipway (Shipway und Hutchings, 1993) (Gl. 5).

$$\sigma = \frac{1,6F}{\pi * d^2} \quad \text{Gl. 5}$$

6.6 Arzneistofffreisetzung

Die Arzneistofffreisetzung aus der Arzneiform ist die Grundlage für den pharmakologischen Effekt. Daher ist die Ermittlung des in-vitro-Freisetzungsverhaltens essentiell für die Entwicklung von Arzneiformen. In ersten Untersuchungen fanden Freisetzungsprofile Verwendung, bei denen die freigesetzte Arzneistoffmenge (c) gegen die Zeit (t) aufgetragen wurde. Später wurde aus den Freisetzungsprofilen die mittlere Auflösungszeit (MDT) berechnet, wodurch es möglich war, das Freisetzungsverhalten durch einen konkreten Wert wiederzugeben (Langguth *et al.*, 2004) (Gl. 6). Die Variable c_{∞} ist dabei die Konzentration der Plateauphase der Freisetzung bei 100%.

$$\text{MDT} = \frac{\sum_{i=0}^{\infty} \left[(c_{i+1} - c_i) \left(\frac{t_i + t_{i+1}}{2} \right) \right]}{c_{\infty}} \quad \text{Gl. 6}$$

7 Ergebnisse und Diskussion

7.1 Einfluss des Füllstoffes

7.1.1 Einleitung

Ausgangspunkt für diese Untersuchungen war eine Studie von Bornhöft (Bornhöft *et al.*, 2005), die zeigte, dass κ -Carrageenan besondere Eigenschaften in der Pelletierung mittels Feuchtextrusion/ Sphäronisation besitzt (Kapitel 2.3). Auf dieser Basis sollte geprüft werden, inwieweit das κ -Carrageenan für die Pelletierung unterschiedlicher Rezepturen geeignet ist.

In ersten Untersuchungen fanden vier verschiedene Füllstoffe (Lactose, Mannitol, Stärke und Dicalciumphosphat) in vier Anteilen (0, 20, 40 und 60%) Verwendung. Um die Vergleichbarkeit der Rezepturen zu gewährleisten, blieb der κ -Carrageenan-Anteil bei 20% konstant, wodurch sich ein schwankender Arzneistoffgehalt (20-80% Paracetamol) ergab (Tab. 3). Einige Vergleichsrezepturen enthielten MCC statt κ -Carrageenan. Die Abkürzungen für die Rezepturen aus der ersten Tabellenzeile finden Verwendung im vorliegenden Text.

Die Herstellung der Pellets erfolgte jeweils unter Verwendung von mindestens drei unterschiedlichen Feuchten, um eine geeignete Feuchte für die Rezeptur zu ermitteln. Die Feuchte, die jeweils zu den rundesten Pellets führte, wurde zur Herstellung der Pellets genutzt, die anschließend bezüglich ihrer Eigenschaften charakterisiert wurden.

Alle im Text angegebenen Streuparameter wie Standardabweichung (s) und Vertrauensbereich (VB) ($\alpha = 0,05$) beziehen sich jeweils auf eine Pelletcharge. Auf die wiederholte Herstellung einer Rezeptur wurde verzichtet, da der Extrusions-/ Sphäronisationsprozess als gut reproduzierbar gilt, was sich in eigenen Versuchen bestätigte (Kapitel 7.5.2.2).

Tab. 3: Rezepturen der Pulvermischungen und Ausbeute der Pelletchargen

	Par	ParMCC	ParLac20	ParLac40	ParLac60	ParLacMCC	ParMan20	ParMan40	ParMan60	ParManMCC	ParStä20	ParStä40	ParStä60	ParStäMCC	ParCal20	ParCal40	ParCal60	ParCalMCC
Paracetamol [%]	80	80	60	40	20	40	60	40	20	40	60	40	20	40	60	40	20	40
Lactose [%]			20	40	60	40												
Mannitol [%]							20	40	60	40								
Stärke [%]											20	40	60	40				
Dicalciumphos. [%]															20	40	60	40
Gelcarin® 911 [%]	20		20	20	20		20	20	20		20	20	20		20	20	20	
MCC 102 [%]		20				20				20				20				20
Sieb 1-1,6mm [%]	98	93	94	97	96	86	96	97	97	86	94	94	96	87	96	98	96	57
10% Intervall	66	-	70	63	58	-	64	61	64	-	73	68	61	-	59	67	68	-

7.1.2 Extrusionsfeuchte

Alle κ -carrageenanhaltigen Pelletrezepturen zeigten eine hohe Ausbeute in der Siebfraction 1-1,6mm. Diese war für MCC-Rezepturen aufgrund der geringeren Pelletgröße kleiner (Tab. 3). Im Vergleich zur MCC benötigt κ -Carrageenan eine höhere Extrudatfeuchte, um Pellets mit gleicher Rundheit zu erhalten (Abb. 7). Diese Tatsache wurde bereits von Bornhöft (Bornhöft *et al.*, 2005) für eine spezielle Rezeptur beobachtet. Der erhöhte Wasserbedarf der Pelletierung wird dabei auf die stärkere Wasserbindung des κ -Carrageenans zurückgeführt (Abb. 8). Dieses Wasserbindevermögen wird durch Extrudieren vermindert, da die gelbildenden Strukturen durch Scherung während der Extrusion abgebaut werden (Kapitel 4.4).

Im Vergleich dazu steigt das Wasserbindevermögen der MCC durch Extrusion an (Schmidt und Kleinebudde, 1999), bleibt aber geringer als das des κ -Carrageenans. Der Anstieg ist auf das Freiwerden einzelner Kristallite während der Scherung zurückzuführen. Diese sind zur Gelbildung befähigt und bewirken eine verstärkte Wasserbindung (Kristallit-Gel-Modell, Kapitel 7.7.2).

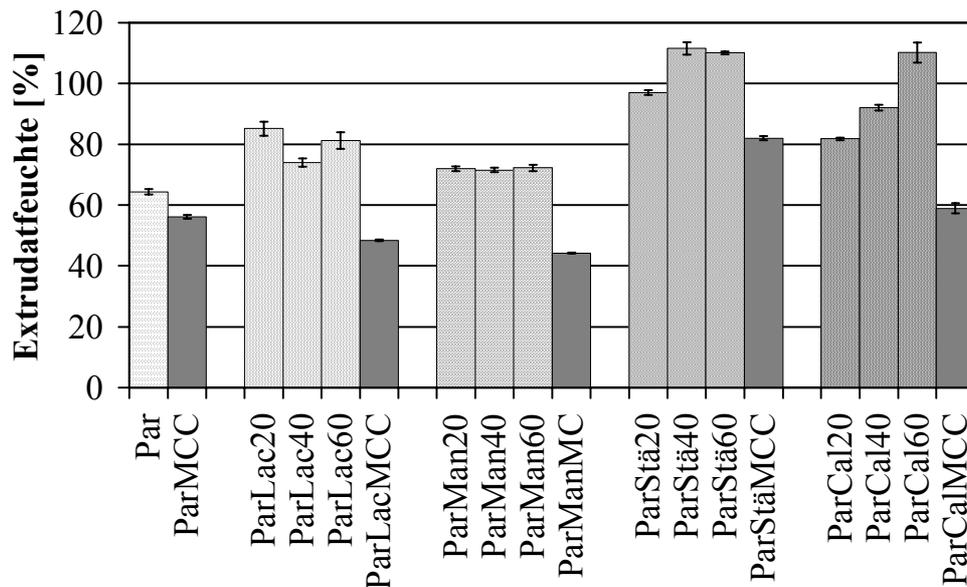


Abb. 7: Extrudatfeuchte der Rezepturen ($\bar{x} \pm s$, $n = 3$)

Für den jeweiligen Pelletierhilfsstoff besitzen die löslichen Füllstoffe (Lactose und Mannitol) vergleichbare Extrudatfeuchten. Die beobachteten geringen Unterschiede innerhalb der Lactoserezepturen sind vermutlich auf eine unzureichende Optimierung der Extrudatfeuchte zurückzuführen. Dicalciumphosphat als unlöslicher Füllstoff bewirkt einen erhöhten Wasserbedarf der Rezeptur, welcher sich mit steigendem Anteil linear erhöht, da unlösliche Substanzen den Wasserbedarf bei der Pelletierung mittels Extrusion/ Sphäronisation steigern (Baert *et al.*, 1991).

Stärke ist ein unlöslicher, aber quellbarer Füllstoff. Die stärkehaltigen Rezepturen benötigen eine höhere Extrudatfeuchte als die Rezepturen mit Dicalciumphosphat, weil sie durch Quellen zusätzlich Wasser binden. Ein linearer Zusammenhang zwischen Stärkeanteil und Feuchtigkeitsbedarf der Rezeptur lässt sich durch diese Versuche nicht finden. Wenn auch die Versuchsergebnisse für ParStä20 und ParStä40 darauf hindeuten, so lässt sich das aufgrund von ParStä60 nicht belegen. Diese Rezeptur besitzt ein hohes Seitenverhältnis, was auf eine zu geringe Extrudatfeuchte hindeutet. Aus diesem Grund wird für das Fehlen des linearen Zusammenhangs eine mangelhafte Feuchteoptimierung von ParStä60 verantwortlich gemacht. Anhand der Feuchtigkeitswerte von ParStä20 und ParStä40 müsste die optimale Extrudatfeuchte für ParStä60 unter der Annahme eines linearen Zusammenhangs bei 127% liegen.

Auf eine experimentelle Überprüfung dieser Hypothese wurde verzichtet, weil davon keine weiteren Erkenntnisse bezüglich der Eignung von κ -Carrageenan erwartet wurden.

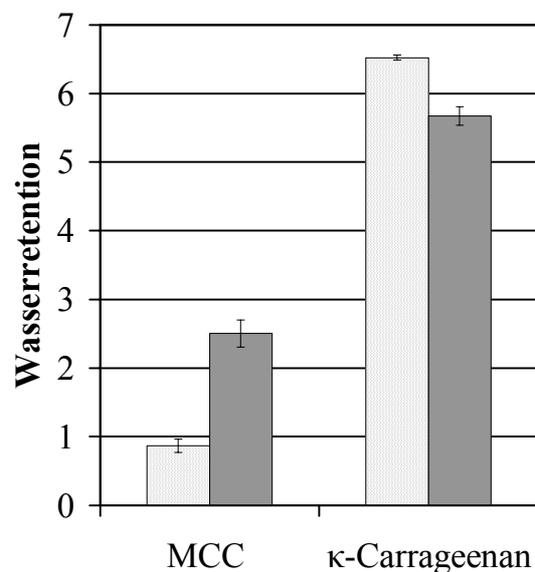


Abb. 8: Wasserbindevermögen: □ vor der Extrusion ■ nach der Extrusion
($\bar{x} \pm s$, n = 3)

7.1.3 Pelletform

Die Pellets der meisten Rezepturen erreichten eine gute Rundheit, da der Median des Seitenverhältnisses unter dem geforderten Wert von 1,1 lag (Abb. 9). Nur drei Pelletchargen (Par, ParLac60 und ParStä60) erreichten kein gutes, aber noch geeignetes Seitenverhältnis unterhalb von 1,2. Durch eine gründlichere Optimierung der Extrudatfeuchte und weiterer Prozessparameter lassen sich vermutlich für Par, ParLac60 und ParStä60 Seitenverhältnisse unter den geforderten 1,1 erreichen.

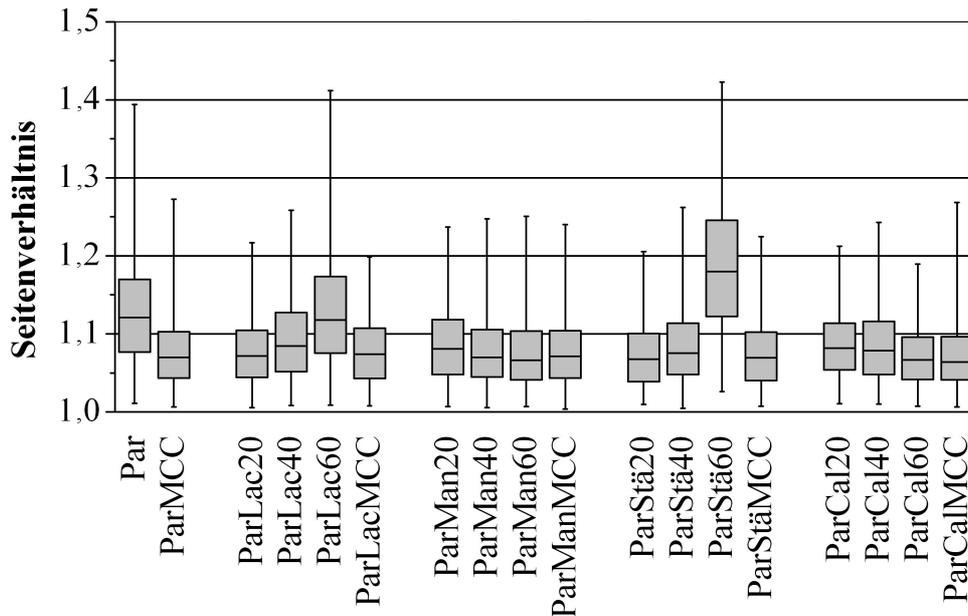


Abb. 9: Pelletform der Rezepturen ($x_1, x_{10}, x_{50}, x_{90}, x_{99}, n = 500$)

7.1.4 Pelletgröße und Pelletgrößenverteilung

Alle Rezepturen führten zu Pelletchargen, bei denen der Mittelwert des mittleren Feret-Durchmessers zwischen 1,1 und 1,5 lag (Abb. 10). Die MCC-Pellets besaßen einen kleineren Durchmesser als die κ -Carrageenanpellets, wofür drei mögliche Gründe in Betracht gezogen wurden: Zum Ersten könnte es beim κ -Carrageenan während der Sphäronisation zu einer unkontrollierten Agglomeration („snow balling“) kommen. Zum Zweiten könnten κ -Carrageenan-Extrudate während der Sphäronisation in längere Zylinder brechen. Zum Dritten könnten κ -Carrageenanpellets geringere Schrumpfungseigenschaften während des Trocknens aufweisen (Kleinebudde, 1994).

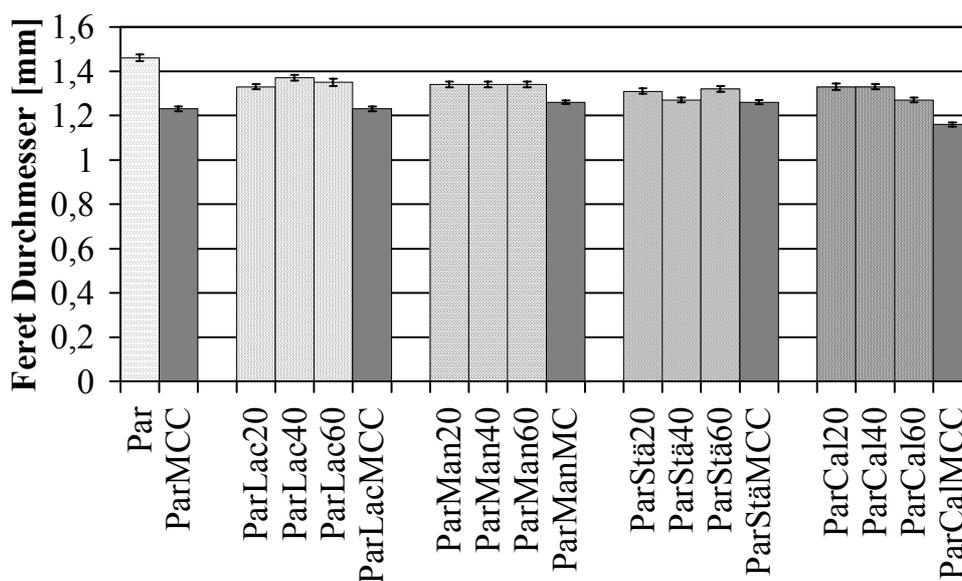


Abb. 10: Pelletdurchmesser der Rezepturen ($\bar{x} \pm VB, n = 500$)

Das „snow balling“ wurde als Ursache ausgeschlossen, da es bei allen Pelletchargen einen geringen Feinanteil gab. Dieser wäre bei einem Auftreten unkontrollierter Agglomeration auf die Pelletoberflächen aufgelagert worden und nach Beendigung der Sphäronisation nicht mehr vorhanden gewesen.

κ -Carrageenan-Extrudate brechen in den ersten Sekunden des Rundungsprozesses in längere Zylinder (Abb. 11). Aufgrund der größeren Länge bei gleichem Durchmesser besitzen die längeren Extrudatzylinder ein größeres Volumen. Dieses führt im Sphäronisationsprozess zu größeren Pellets.

Das Schrumpfungsverhalten der Pellets während der Trocknung wurde mit Hilfe von Porositätsmessungen von gefriergetrockneten Extrudaten und wirbelschichtgetrockneten Pellets der Rezepturen Par und ParMCC untersucht. Die Extrudate wurden sofort nach der Herstellung mittels flüssigen Stickstoffes eingefroren und gefriergetrocknet, wodurch jegliche Schrumpfungsprozesse während der Trocknung unterbunden wurden. Die gefriergetrockneten Extrudate wiesen Porositäten von Par: $46,2 \pm 0,3\%$ und ParMCC: $49,8 \pm 0,4\%$ auf. Während des Sphäronisations- und Trocknungsschrittes reduzierte sich die Porosität der Pellets gegenüber dem Extrudat auf Par $32,9 \pm 0,4\%$ und ParMCC $17,5 \pm 0,8\%$. Aufgrund dessen ergab sich ein Absinken der Porosität um 29% für die κ -Carrageenan- und um 65% für die MCC-Extrudate während der Sphäronisation und Trocknung. Dies bestätigt ein stärkeres Schrumpfen der MCC-Extrudate, was letztendlich auch zu kleineren Pellets führt.



Abb. 11a: Par



Abb. 11b: ParMCC

Abb. 11: Extrudate nach 20 sec Runden

Die Pelletgrößenverteilung auf der Grundlage des dimensionslosen Durchmessers (Abb. 12) wurde nur für die Carrageenanrezepturen ermittelt, da von den MCC-haltigen Pelletchargen vor der bildanalytischen Bestimmung ein erheblicher Feinanteil durch Siebung abgetrennt wurde (Tab. 3) (Kapitel 9.2.1).

Die Verteilungsfunktionen zeigen einen selbstähnlichen Verlauf, was auf den gleichen Pelletierungsmechanismus hindeutet (Leuenberger *et al.*, 1990). Das 10% Intervall als Maß für die Breite der Verteilung liegt für alle Pelletchargen zwischen guten 53 und 73% (Tab. 3). Es gab keinen systematischen Einfluss von Art und Anteil des Füllstoffes auf die Pelletgrößenverteilung.

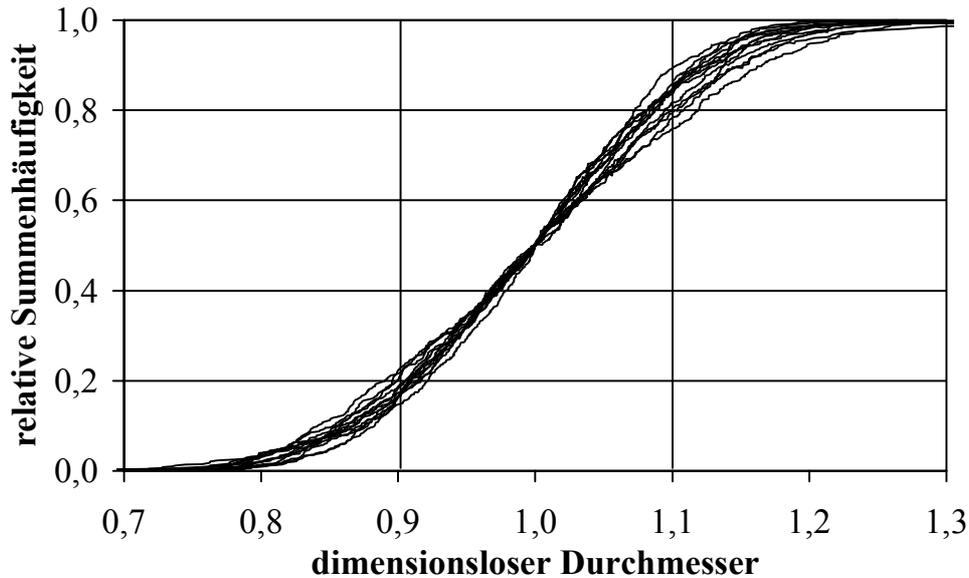


Abb. 12: Pelletgrößenverteilung der Carrageenanrezepturen

7.1.5 Pelletfestigkeit

Die mechanische Festigkeit der Pellets wird stark durch den Pelletierhilfsstoff beeinflusst. Pellets, die MCC enthalten, weisen eine deutlich höhere Druckfestigkeit auf als die κ -Carrageenanpellets (Abb. 13). Ursache hierfür ist vermutlich die geringere Porosität der MCC-Pellets (Kapitel 7.1.4) (Johansson *et al.*, 1995), die durch das Schrumpfen während der Trocknung entsteht.

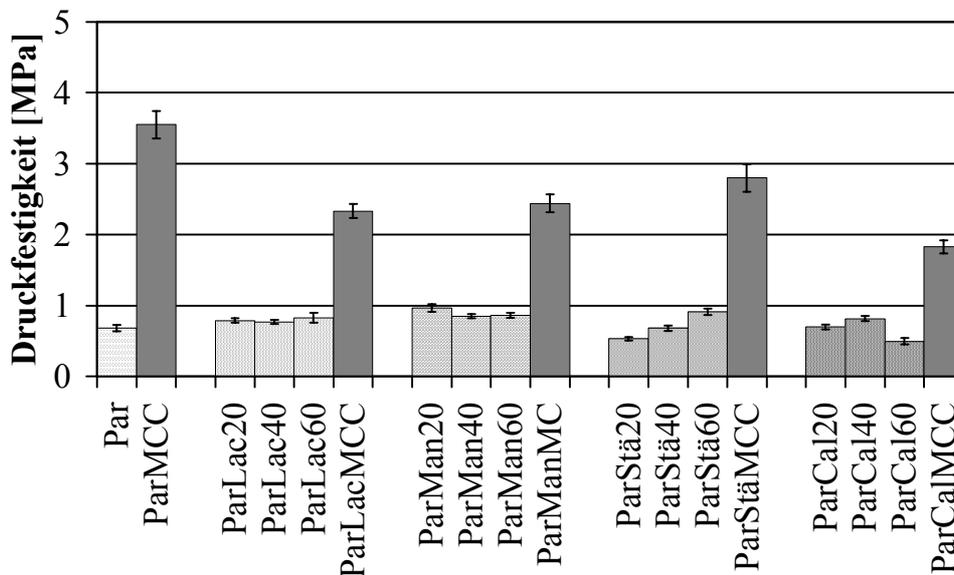


Abb. 13: Pelletfestigkeit der Rezepturen ($\bar{x} \pm \text{VB}$, $n = 50$)

Druckfestigkeiten von 0,5 bis 1,0MPa, wie sie bei den Carrageenanrezepturen erreicht wurden, sollten für die Weiterverarbeitung der Pellets ausreichen (Salako *et al.*, 1998) (Kapitel 7.6.4). In der Literatur lassen sich dafür indes keine konkreten Richtwerte finden. Der Einfluss der Füllstoffe und ihres Anteils auf die Druckfestigkeit ist minimal und soll aus diesem Grund nicht weiter diskutiert werden.

7.1.6 Zerfall und Freisetungsverhalten

7.1.6.1 Art des Füllstoffes

Die κ -Carrageenanpellets zeigten im Gegensatz zu den Pellets aus MCC eine sehr schnelle Freisetzung des enthaltenen Paracetamols (Abb. 14-Abb. 19). Die Ursache dafür ist in dem raschen Zerfall der Pellets im Freisetzungsmedium (USP 28 Phosphatpuffer pH = 5,8) zu sehen. Wegen der schnellen Freisetzung aus Carrageenanpellets und der gut reproduzierbaren ($s < 3\%$) Freisetzung aus MCC-Pellets wurde auf die Darstellung von Streuparametern innerhalb der Freisetzungsdigramme verzichtet.

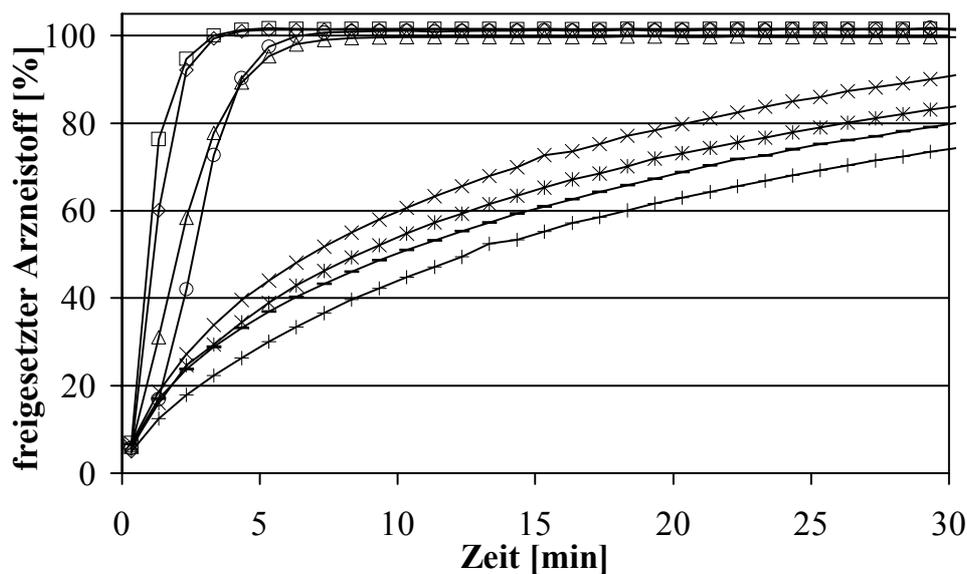


Abb. 14: Freisetzungsp Profile von Pellets mit verschiedenen Füllstoffen: □ParLac40, ◇ParMan40, △ParStä40, ○ParCal40, ×ParLac MCC, *ParManMCC, +ParStäMCC, -ParCalMCC (\bar{x} , n = 6)

Die MCC-Pellets zerfielen nicht innerhalb von 24h in der Freisetzungapparatur, was zu einer langsameren Matrixfreisetzung führte (Zimm *et al.*, 1996; O'Connor und Schwartz, 1993). In der Auftragung nach Higuchi (Abb. 15) ist bis zu einer Arzneistofffreisetzung von 60% ein linearer Zusammenhang zwischen freigesetzter Arzneistoffmenge und der Wurzel der Zeit für Pellets aus MCC zu erkennen.

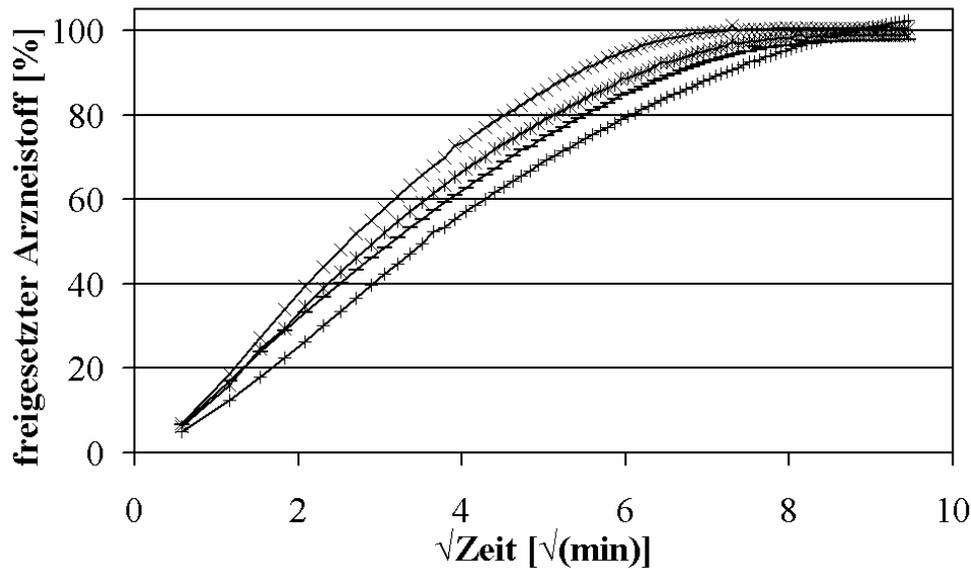


Abb. 15: Freisetzungprofile von MCC-Pellets (Auftragung nach Higuchi):
 ×ParLacMCC, *ParManMCC, +ParStämMCC, -ParCalMCC (\bar{x} , n = 6)

In Abb. 14 sind die Freisetzungprofile der verschiedenen Füllstoffe bei einem Anteil von 40% dargestellt. κ -Carrageenanpellets zeigen ein unterschiedliches Freisetzungsverhalten in Abhängigkeit von der Löslichkeit des Füllstoffes. Während sich die lösliche Lactose und das Mannitol rasch auflösen, behindern die unlösliche Stärke und das Dicalciumphosphat das Eindringen von Wasser in das Pelletinnere, was eine langsamere Freisetzung zur Folge hat. Insgesamt war die Arzneistofffreisetzung aus allen κ -Carrageenanpellets bereits nach 6 Minuten abgeschlossen.

Auch bei den MCC-Pellets gab es eine Abhängigkeit der Freisetzung vom Füllstoff. Die leicht löslichen Füllstoffe Lactose und Mannitol lösten sich rasch aus der MCC-Matrix, so dass eine porösere Matrix erreicht wurde, die zu einer schnelleren Matrixfreisetzung führte (O'Connor und Schwartz, 1993).

Der Einfluss der verschiedenen Füllstoffe auf das Freisetzungsverhalten von κ -Carrageenanpellets war gering, so dass eine gezielte Beeinflussung durch die Wahl des Füllstoffes unmöglich schien.

7.1.6.2 Anteil des Füllstoffes

Nachfolgende Freisetzungsforschungen beschäftigten sich mit dem Einfluss des Füllstoffanteils. Bei der leicht löslichen Lactose (Abb. 16) und dem leicht löslichen Mannitol (Abb. 17) war kein Einfluss des Füllstoffanteils auf das Freisetzungsverhalten der κ -Carrageenanpellets zu beobachten, weil es praktisch keinen Unterschied in den Löslichkeiten von Paracetamol, Mannitol und Lactose (Kapitel 9.1) gab, der den Pelletterfall oder die Arzneistoffdiffusion beeinflussen könnte. Für die Rezepturen mit MCC (ParMCC,

ParLacMCC und ParManMCC) korreliert das Freisetzungsverhalten mit der Löslichkeit (Tab. 20, Tab. 21) der enthaltenen Komponenten aufgrund des fehlenden Zerfalls.

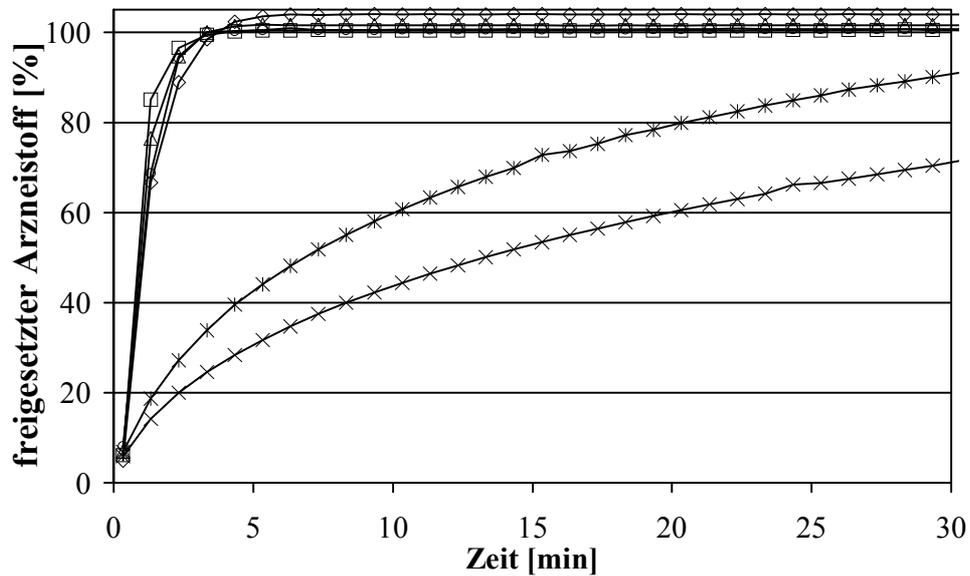


Abb. 16: Freisetzungsprofile von Lactosepellets: \square Par, \times ParMCC \diamond ParLac20, \triangle ParLac40, \circ ParLac60, \ast ParLacMCC (\bar{x} , n = 6)

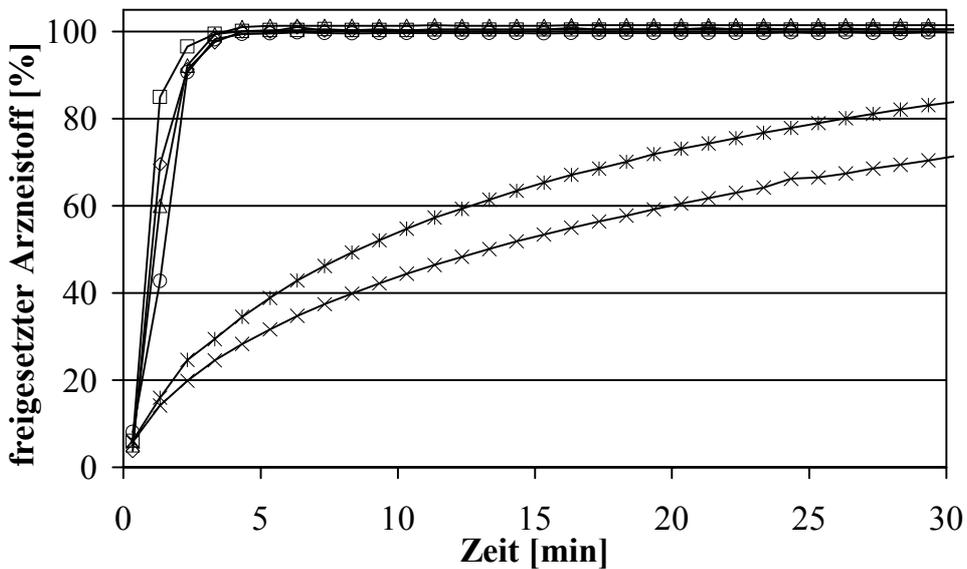


Abb. 17: Freisetzungsprofile von Mannitolpellets: \square Par, \times ParMCC \diamond ParMan20, \triangle ParMan40, \circ ParMan60, \ast ParManMCC (\bar{x} , n = 6)

Die Paracetamolfreisetzung aus stärkehaltigen κ -Carrageenanpellets war beeinflusst durch den Anteil an Stärke in der Formulierung (Abb. 18). Durch die Anwesenheit von Stärke erhöhte sich die Freisetzungszeit, was möglicherweise auf die Wasserbindung und die Quellung der Stärke zurückzuführen ist, da so das Eindringen von Wasser in das Pelletinnere verzögert wird.

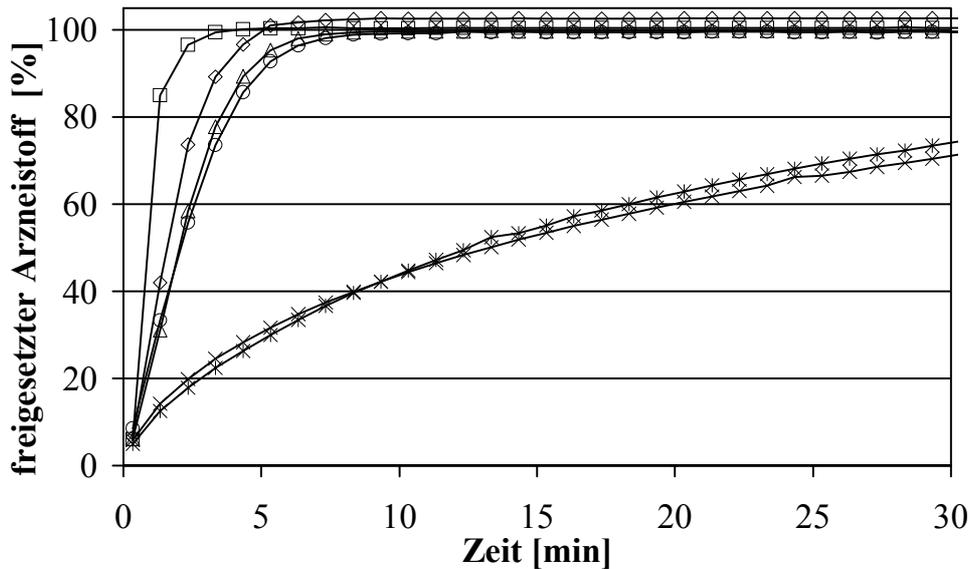


Abb. 18: Freisetzungsprofile von Stärkepелlets: □Par, ×ParMCC ◇ParStä20, △ParStä40, ○ParStä60, *ParStämMCC (\bar{x} , n = 6)

Die Pellets ohne Stärke zerfielen in 8min (Tab. 4) und setzten den Arzneistoff in 3min frei. Der relativ langsame Zerfall im Vergleich zur Arzneistofffreisetzung lässt sich über den Zerfallsmechanismus erklären. Die Pellets bilden während des Zerfalls zunächst ein Gel, welches sich dann allmählich auflöst. Gut lösliche Arzneistoffe wie Paracetamol können durch Diffusion das Gel bereits verlassen haben, bevor sich der gelartige Pellerückstand im Zerfallstest aufgelöst hat. Aus diesem Grund sind die Zerfallszeit und die Freisetzungszeit bei leicht löslichen Arzneistoffen oder Rezepturbestandteilen nicht korrelierbar.

Die Stärke verringert mit steigendem Anteil in der Rezeptur die Zerfallszeit. Ursache hierfür könnte das Quellen der Stärke in Verbindung mit einer starken mechanischen Beanspruchung der Pellets im Zerfallstest sein. So verhindert das Quellen im Freisetzungstest das Eindringen von Auflösungsmedium in das Pellet, während das Quellen im Zerfallstest eher Sprengmittelwirkung zeigt.

Tab. 4: Pelletzerfall ($\bar{x} \pm s$, n = 6)

Füllstoff- anteil [%]	Zerfallszeit [min:s]	
	Stärke	Dicalciumphos.
0	7:53 ± 0:15	
20	5:01 ± 0:25	6:44 ± 0:15
40	4:38 ± 0:17	6:18 ± 0:17
60	3:59 ± 0:06	3:40 ± 0:13

κ-Carrageenanpellets, die Dicalciumphosphat als Füllstoff enthielten, zeigten mit steigendem Füllstoffanteil eine langsamere Freisetzung (Abb. 19). Bei einem Anteil von 60% Dicalciumphosphat in der Rezeptur benötigte die Arzneistofffreisetzung circa 10min. Die hohen Anteile an unlöslichem Füllstoff verhinderten das rasche Eindringen von Wasser und

Quellen der κ -Carrageenan-Matrix, was sich in einer langsameren Arzneistofffreisetzung äußerte. Wie bei den Stärkepellets kam es mit steigendem Füllstoffanteil zu einem Absinken der Zerfallszeit (Tab. 4), was möglicherweise auf die geringere mechanische Stabilität von ParCal60 (Abb. 13) zurückzuführen ist.

Generell zeigten κ -Carrageenanpellets eine schnelle Arzneistofffreisetzung und einen geringen Einfluss des Füllstoffanteils auf das Freisetzungsprofil.

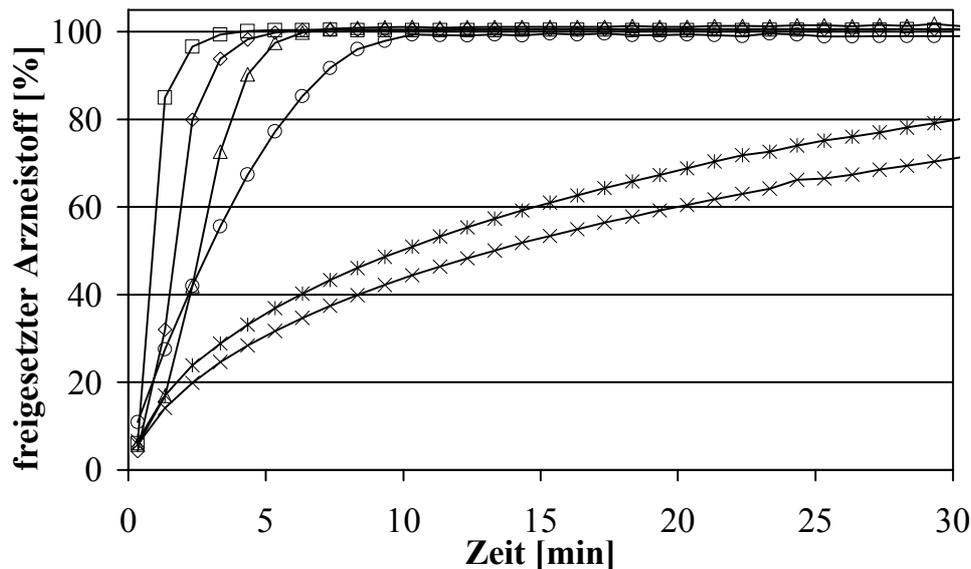


Abb. 19: Freisetzungsprofile von Dicalciumphosphatpellets: \square Par, \times ParMCC
 \diamond ParCal20, \triangle ParCal40, \circ ParCal60, \ast ParCalMCC (\bar{x} , n = 6)

7.1.7 Zusammenfassung

Mit Hilfe von κ -Carrageenan war es möglich, unterschiedlichste Füllstoffe durch Extrusion/Sphäronisation zu Pellets mit geeigneten Eigenschaften zu verarbeiten. Dabei wurde ein höherer Anteil an Granulierflüssigkeit benötigt als bei vergleichbaren Rezepturen mit MCC. Aufgrund einer geringeren Schrumpfung während der Trocknung zeigen κ -Carrageenan- im Vergleich zu MCC-Pellets eine höhere Porosität und eine geringere mechanische Festigkeit. Der größere Durchmesser von κ -Carrageenanpellets konnte neben der geringeren Schrumpfung bei der Trocknung auch auf unterschiedliches Bruchverhalten während der Sphäronisation zurückgeführt werden.

Alle κ -Carrageenanpellets zerfielen unabhängig vom Füllstoff während der Freisetzung und setzten den Arzneistoff sehr schnell frei. Der Einfluss der Füllstoffe auf die Eigenschaften der κ -Carrageenanpellets war gering, was auf eine Robustheit des κ -Carrageenans gegenüber der Formulierung hindeutet.

7.2 Einfluss des Arznei- und Füllstoffes

7.2.1 Einleitung

Nachdem die Eignung von κ -Carrageenan als Pelletierhilfsstoff für die Feuchtextusion/Sphäronisation für mehrere Hilfsstoffe nachgewiesen werden konnte, sollten in diesen Untersuchungen Arzneistoffe unterschiedlicher Löslichkeit zum Einsatz kommen. Zusätzlich wurden diese mit den Füllstoffen der vergangenen Untersuchungen kombiniert. Ziel dieser Versuche war es, die Eignung von κ -Carrageenan als Pelletierhilfsstoff an einer Vielzahl von Rezepturen zu überprüfen.

In den verwendeten Formulierungen war ein konstanter Anteil von 20% Pelletierhilfsstoff (κ -Carrageenan oder MCC) enthalten, um eine bessere Vergleichbarkeit der Rezepturen zu gewährleisten. Vier Arzneistoffe (Paracetamol, Theophyllin, Mesalazin und Hydrochlorothiazid) in Anteilen von 40 und 80% und vier Füllstoffe (Lactose, Mannitol, Stärke und Dicalciumphosphat) im Anteil von 40% fanden zusätzlich Verwendung (Tab. 5). Die Pelletherstellung erfolgte unter der Verwendung von drei unterschiedlichen Mengen an Wasser als Granulierflüssigkeit (Kapitel 7.1.1).

Tab. 5: Rezepturen der Pulvermischungen und Ausbeute der Pelletchargen

	Par	ParMCC	ParLac40	ParMan40	ParStä40	ParCal40	The	TheMCC	TheLac	TheMan	TheStä	TheCal	Mes	MesMCC	MesLac	MesMan	MesStä	MesCal	Hyd	HydMCC	HydLac	HydMan	HydStä	HydCal
Paracetamol [%]	80	80	40	40	40	40																		
Theophyllin [%]							80	80	40	40	40	40												
Mesalazin [%]													80	80	40	40	40	40						
Hydrochloro. [%]																			80	80	40	40	40	40
Lactose [%]			40						40						40						40			
Mannitol [%]				40						40						40						40		
Stärke [%]					40						40						40						40	
Dicalciumph. [%]						40						40						40						40
Gelcarin® 911 [%]	20		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
MCC 102 G [%]		20					20							20						20				
Sieb 1-1,6mm [%]	98	93	97	97	94	98	96	87	96	95	90	94	96	94	97	97	98	91	94	63	89	98	97	92
10% Intervall	66	-	63	61	68	67	66	-	66	67	78	51	58	-	62	65	73	71	64	-	66	62	71	66

7.2.2 Extrudatfeuchte

Die meisten Rezepturen ließen sich mit Ausbeuten von über 90% in der Siebfraction zwischen 1,0 und 1,6mm pelletieren (Tab. 5). Nur HydMCC weist eine deutlich geringere Ausbeute auf, worauf später noch eingegangen wird.

Rezepturen, die κ -Carrageenan enthalten, besitzen einen höheren Wasserbedarf als die Rezepturen mit MCC (Abb. 20). Diese Tatsache trat bereits bei vorhergehenden Untersuchungen auf (Kapitel 7.1.2).

Die Füllstoffe haben ebenfalls einen Einfluss auf den Wasserbedarf bei der Pelletierung. So erfordern die löslichen Füllstoffe Lactose und Mannitol eine geringere Extrudatfeuchte als das Dicalciumphosphat, welches aufgrund seiner geringen Löslichkeit einen erhöhten Wasserbedarf aufwies. Lösliche Substanzen benötigen bei der Pelletierung weniger Wasser, weil sie sich teilweise in der Granulierflüssigkeit lösen, wodurch der Feststoffanteil im Extrudat ab- und die Plastizität des Extrudates zunimmt (Kapitel 7.1.2).

Im Vergleich zu den schwerlöslichen Arzneistoffen war der Feuchtigkeitsbedarf von Dicalciumphosphat erhöht, was vermutlich auf größere Pulverpartikel (Tab. 6) zurückzuführen ist. Bei schwerlöslichen Substanzen wird der Feuchtigkeitsbedarf zusätzlich von der Partikelgröße bestimmt. Haufwerke mit größeren Partikeln benötigen höhere Wasseranteile, um eine Paste gleicher Plastizität zu ergeben, da sie über größere interpartikuläre Zwischenräume verfügen. In diesen kann mehr Wasser während der mechanischen Beanspruchung eingelagert werden. Dadurch steht weniger Wasser an den Kontaktstellen zwischen den Partikeln zur Verfügung, wodurch die plastische Verformbarkeit abnimmt. Erst wenn diese Kontaktstellen durch Wasser unterbrochen werden, nimmt die Plastizität der Paste zu.

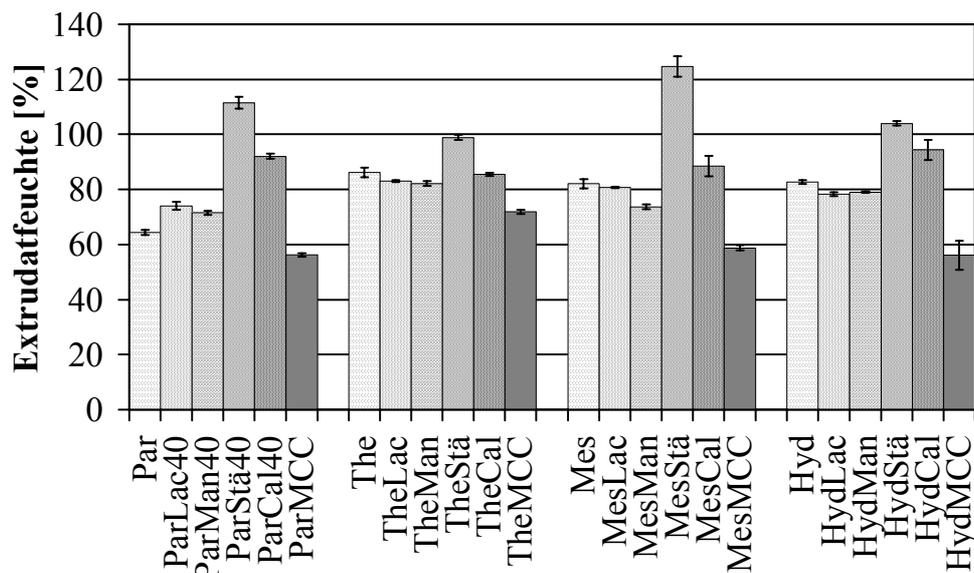


Abb. 20: Extrudatfeuchte der Rezepturen ($\bar{x} \pm s$, n = 3)

Die höchsten Extrudatfeuchten zeigten die stärkehaltigen Rezepturen, da die Stärke durch ihr Quellvermögen in der Lage ist, eine erhebliche Menge an Wasser zu binden.

Die untersuchten Arzneistoffe wiesen bis auf das Paracetamol einen vergleichbaren Wasserbedarf bei der Extrusion auf. Aufgrund der hohen Löslichkeit des Paracetamols war bei dessen Verwendung der Wert der benötigten Extrudatfeuchte erniedrigt. Für die Par, ParLac und ParMan ergaben sich vergleichbare niedrige Werte, da der Anteil der löslichen

Rezepturbestandteile (Arzneistoff und Füllstoff) vergleichbar war. Lösliche Substanzen benötigen, wie bereits erwähnt, weniger Wasser bei der Pelletierung.

Generell lässt sich sagen, dass die benötigte Extrudatfeuchte durch den Pelletierhilfsstoff, den Füllstoff und den Arzneistoff systematisch beeinflusst wird.

Tab. 6: Partikelgrößen von Pulvern
[μm] (\bar{x} , n = 3)

Substanz	x_{50}	$x_{90-x_{10}}$
Paracetamol	16,2	66,5
Theophyllin	11,1	31,8
Mesalazin	11,5	44,3
Hydrochlorothiazid	21,2	46,2
Lactose	26,1	82,5
Mannitol	83,2	239,8
Stärke	15,0	24,4
Dicalciumphosphat	146,4	229,6
Gelcarin [®] 911	57,4	129,9
MCC 102 G	100,6	177,1

7.2.3 Pelletform

Bezüglich der Pelletform gab es keine ungeeigneten Rezepturen, da alle einen Median für das Seitenverhältnis unterhalb von 1,2 besaßen (Abb. 21). Die meisten Rezepturen erreichten einen Wert unterhalb von 1,1 und können damit gemäß der Literatur als „gut“ bezeichnet werden.

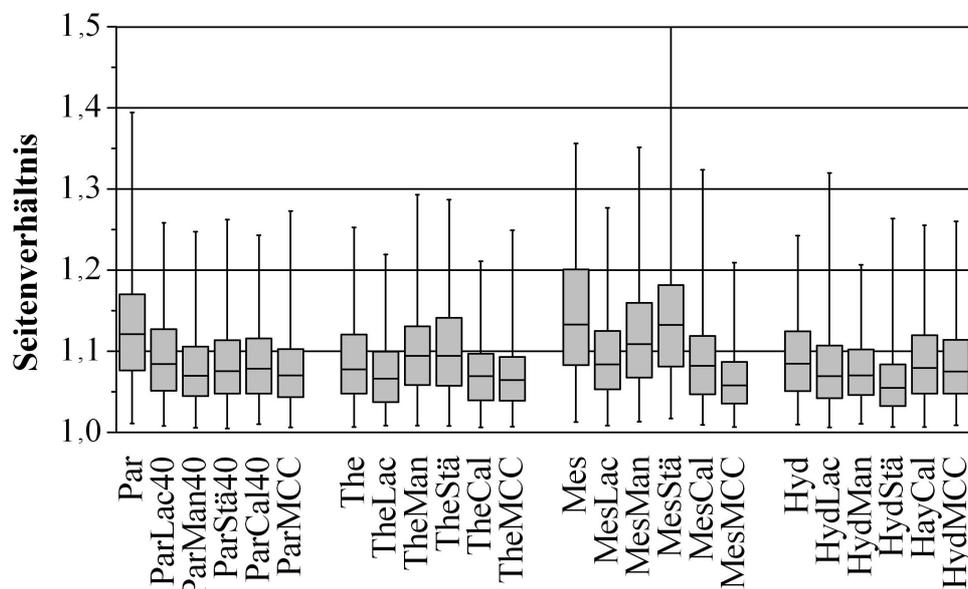


Abb. 21: Pelletform der Rezepturen ($x_1, x_{10}, x_{50}, x_{90}, x_{99}, n = 500$)

Im Vergleich zu den anderen Arzneistoffen war es unter Verwendung von Mesalazin und κ -Carrageenan schwieriger, runde Pellets zu erhalten. Hierfür kann eine fehlende Plastizität des Extrudates im Sphäronisationsprozess verantwortlich gemacht werden, die

möglicherweise auf die nadelförmige Partikelform des Mesalazins zurückgeht (Abb. 22a-d). Nadelförmige Partikel sind gegenüber isometrischen in der Lage, durch Verhaken Assoziate zu bilden, welche im Sphäronisationsprozess eine geringere Plastizität hervorrufen. Eine Erhöhung des κ -Carrageenananteils in der Rezeptur könnte möglicherweise diesen Effekt reduzieren.

Das hohe Seitenverhältnis von Par ist vermutlich auf eine unzureichende Feuchtigkeitsoptimierung zurückzuführen (Kapitel 7.1.3).

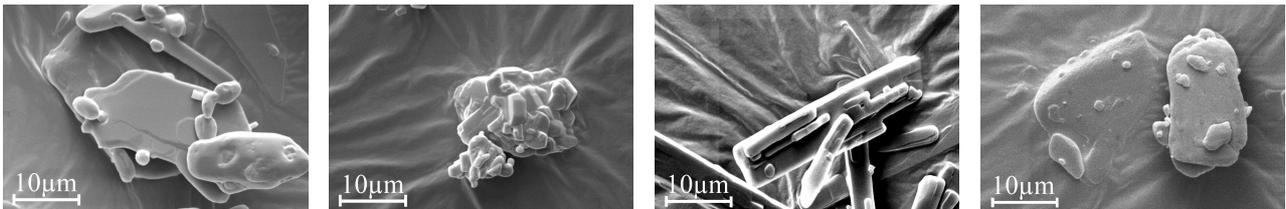


Abb. 22a: Paracetamol

Abb. 22b: Theophyllin

Abb. 22c: Mesalazin

Abb. 22d: Hydrochlorothiazid

Abb. 22: REM-Aufnahmen von Arzneistoffpartikeln

7.2.4 Pelletgröße

κ -Carrageenanpellets sind größer als Pellets aus MCC (Abb. 23), was bereits in vorhergehenden Untersuchungen ermittelt wurde (Kapitel 7.1.4). Die Rezeptur HydMCC, die größere Pellets aufweist als die vergleichbare κ -Carrageenanrezeptur Hyd, weicht davon ab. Diese Tatsache kann mit einer Adsorption von Hydrochlorothiazid an MCC erklärt werden, da eine solche Wechselwirkung die Rundungseigenschaften des Extrudates beeinflussen kann. Die Wechselwirkung von Hydrochlorothiazid und MCC konnte mit Hilfe von Adsorptionsexperimenten nachgewiesen werden; es ergab sich dabei eine Adsorption vom Freundlich-Typ (Abb. 24). Die Parameter $n = 1$ und $k = 0,94$ charakterisieren eine schwache Adsorption (Okada *et al.*, 1987).

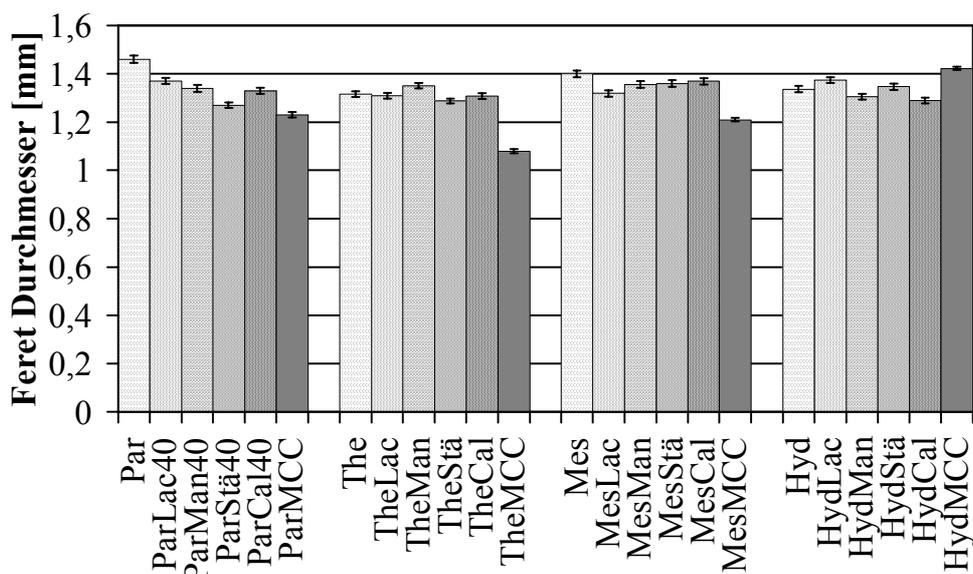


Abb. 23: Pelletdurchmesser der Rezepturen ($\bar{x} \pm VB$, $n = 500$)

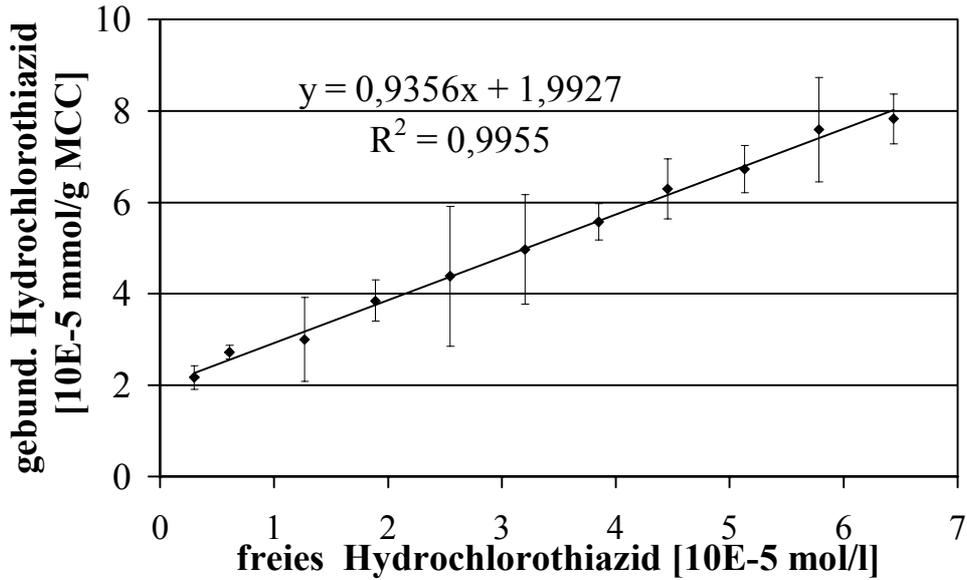


Abb. 24: Adsorption von Hydrochlorothiazid an MCC

Abgesehen davon gab es keinen weiteren systematischen Einfluss von Arzneistoff oder Füllstoff auf die Pelletgröße.

Die Teilchengrößenverteilungen der κ -Carrageenanrezepturen waren erneut selbstähnlich, was auf den gleichen Pelletiermechanismus hindeutet (Kapitel 7.1.4) (Abb. 25). Zur Beurteilung der Verteilungsbreite fand das 10% Intervall Verwendung (Tab. 5). Die Breite der Verteilungen kann für alle Rezepturen als gut bezeichnet werden, da die ermittelten Werte zwischen 51 und 78% liegen. Mit den stärkehaltigen Rezepturen erreichte man generell engere Teilchengrößenverteilungen, was sich am hervorragenden Wert von 78% für die Rezeptur TheStä zeigt.

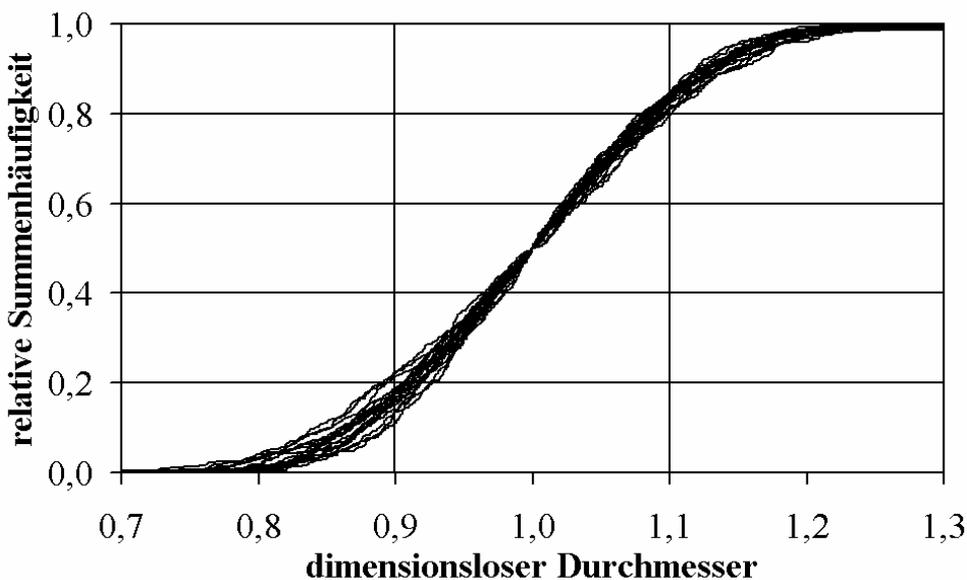


Abb. 25: Pelletgrößenverteilung der Carrageenanrezepturen

7.2.5 Pelletfestigkeit

Die Druckfestigkeit als Parameter für die mechanische Stabilität ist in Abb. 26 in Abhängigkeit von der Rezeptur dargestellt. MCC-Pellets wiesen eine höhere Druckfestigkeit auf als κ -Carrageenpellets (Kapitel 7.1.5). Die Druckfestigkeit der Pellets aus Mesalazin und κ -Carrageenan variierte stark. Da die Ermittlung der Druckfestigkeit mit Hilfe der Gl. 5 auf der Annahme einer sphärischen Pelletform basiert, ist dies vermutlich auf deren Abweichung von der Kugelform zurückzuführen (Abb. 21). Diese Methode ist daher ungeeignet für Pellets mit einem hohen Seitenverhältnis.

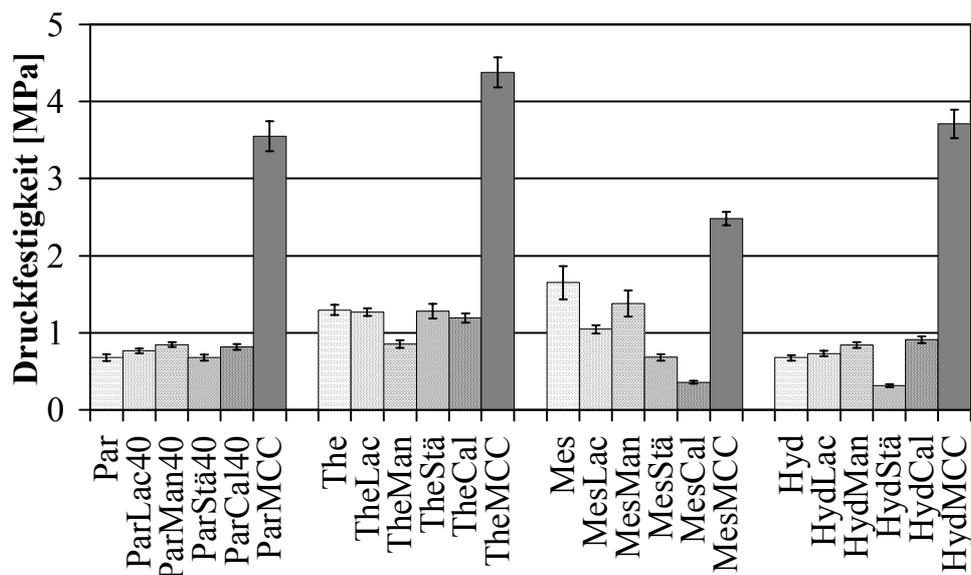


Abb. 26: Pelletfestigkeit der Rezepturen ($\bar{x} \pm VB$, n = 50)

Die geringfügig höhere Druckfestigkeit der theophyllinhaltigen Rezepturen ist möglicherweise auf die kleinere und isometrischere Partikelform des Theophyllins oder dessen plastisches Verformungsverhalten zurückzuführen (Tab. 6, Abb. 22).

Im Allgemeinen besaßen alle κ -Carrageenanpellets eine ähnliche Druckfestigkeit, welche durch den jeweiligen Füllstoff nicht einheitlich beeinflusst wurde.

7.2.6 Zerfall und Freisetzungsverhalten

Das Freisetzungsverhalten in Abhängigkeit vom Arznei- und Pelletierhilfsstoff ist in Abb. 27 dargestellt. Aufgrund des raschen Zerfalls der κ -Carrageenanpellets während des Freisetzungsversuches ergaben sich schnelle Arzneistofffreisetzungen, die nach 20min abgeschlossen waren. Die Arzneistofffreisetzung der Pellets aus MCC war wegen des fehlenden Zerfalls deutlich langsamer. Dabei kam es zu einer diffusionskontrollierten Freisetzung einer nicht erodierbaren Matrix (Kapitel 7.1.6.1) (Abb. 28), die sehr stark von der Löslichkeit des verwendeten Arzneistoffes abhing (Tab. 7). Die sehr langsame Freisetzung

aus HydMCC, die erst nach 48h abgeschlossen war, ist zusätzlich auf die Adsorption des Arzneistoffes an die MCC-Matrix zurückzuführen (Abb. 24).

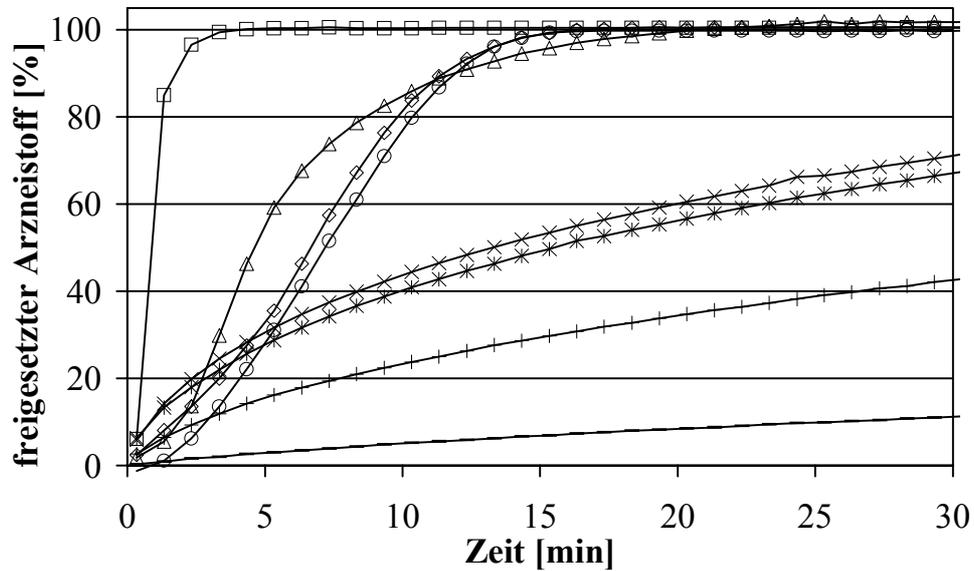


Abb. 27: Freisetzungprofile von Pellets mit verschiedenen Arzneistoffen: \square Par, \diamond The, \triangle Mes, \circ Hyd, \times ParMCC, $*$ TheMCC, $+$ MesMCC, $-$ HydMCC (\bar{x} , n = 6)

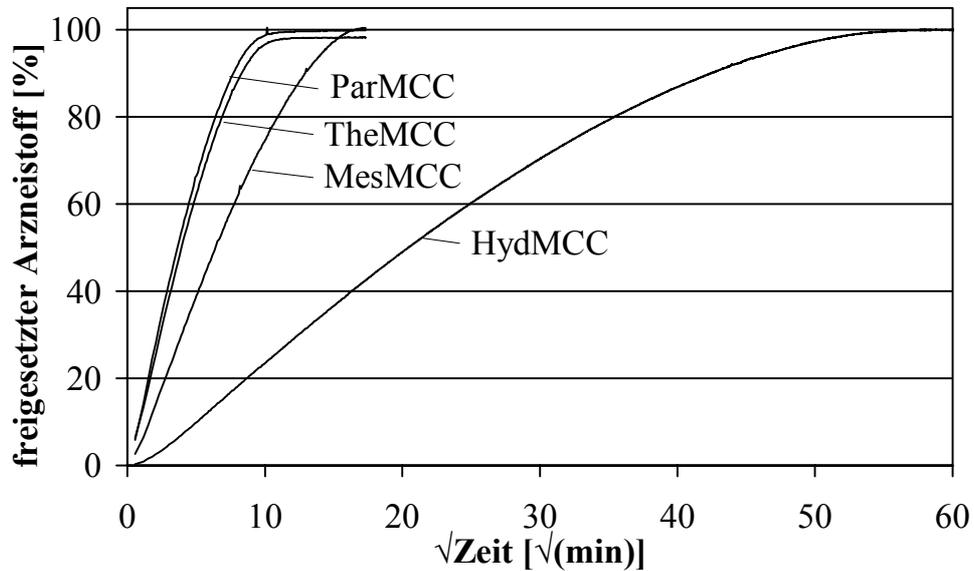


Abb. 28: Freisetzungprofile von MCC-Pellets (Auftragung nach Higuchi) (\bar{x} , n = 6)

Tab. 7: Löslichkeit der Arzneistoffe im Freisetzungsmittel und mittlere Auflösungszeit der MCC Pellets ($\bar{x} \pm s$)

Rezeptur	Löslichkeit [g/100ml]	MDT [min]
ParMCC	16,12 \pm 0,03	22,3 \pm 0,72
TheMCC	7,43 \pm 0,05	24,6 \pm 0,63
MesMCC	1,23 \pm 0,01	65,0 \pm 1,93
HydMCC	0,45 \pm 0,002	672 \pm 33,6

Tab. 8: Pelletzerfallszeit ($\bar{x} \pm s$)

Rezeptur	Zerfallszeit [min:s]
Ace	7:53 \pm 0:15
The	8:27 \pm 0:18
Mes	4:01 \pm 0:05
Hyd	9:49 \pm 0:36

Ein Einfluss der Arzneistofflöslichkeit auf das Freisetzungsverhalten der κ -Carrageenanpellets war nur für das Paracetamol zu erkennen (Abb. 27), welches aufgrund seiner guten Löslichkeit vermutlich in der Lage ist, aus der unzerfallenen Gelmatrix zu diffundieren (Kapitel 7.1.6.2). The, Mes und Hyd besaßen trotz ihrer unterschiedlichen Löslichkeiten ein vergleichbares Freisetzungsverhalten, da vermutlich die Arzneistofffreisetzung durch den Pelletterfall bestimmt wurde. In Zerfallstests besaß Mes geringere Zerfallszeiten als Par, The und Hyd, was eine geringfügig schnellere Freisetzung als The und Hyd erklärt (Tab. 8).

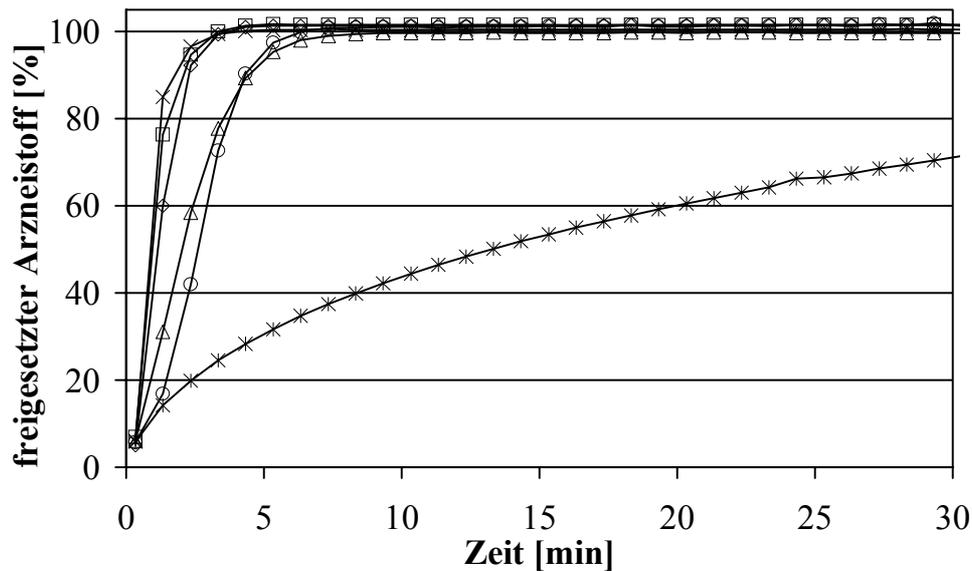


Abb. 29: Freisetzungsprofile von Paracetamolpellets: \times Par, \square ParLac40, \diamond ParMan40, \triangle ParStä40, \circ ParCal40, \ast ParMCC (\bar{x} , n = 6)

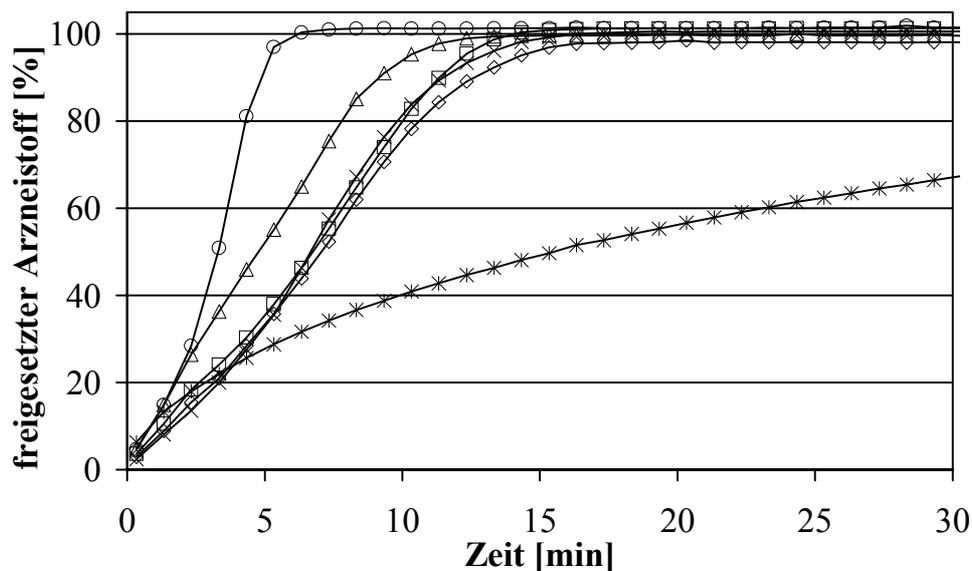


Abb. 30: Freisetzungsprofile von Theophyllinpellets: \times The, \square TheLac, \diamond TheMan, \triangle TheStä, \circ TheCal, \ast TheMCC (\bar{x} , n = 6)

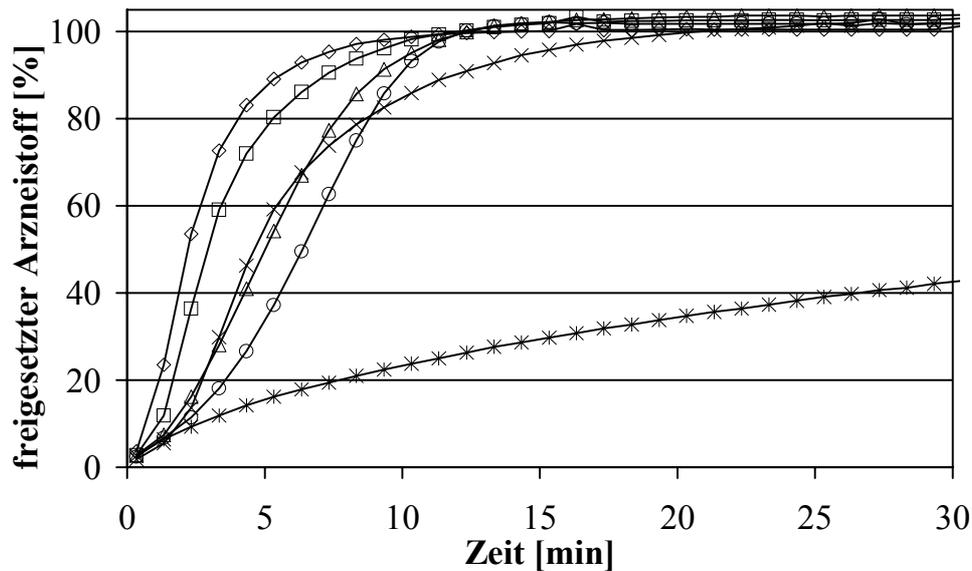


Abb. 31: Freisetzungprofile von Mesalazinpellets: ×Mes, □MesLac, ◇MesMan, △MesStä, ○MesCal, *MesMCC (\bar{x} , n = 6)

In weiteren Freisetzungsforschungen sollte der Einfluss der Füllstoffe auf das Freisetzungverhalten der verschiedenen Arzneistoffe ermittelt werden. Dabei war kein systematischer Effekt der Löslichkeit, der Partikelgröße oder der Partikelform des Füllstoffes auf das Freisetzungverhalten zu ermitteln (Abb. 29-Abb. 32).

Unabhängig vom Füll- und Arzneistoff waren alle Arzneistofffreisetzungen von κ -Carrageenanpellets nach 20min abgeschlossen.

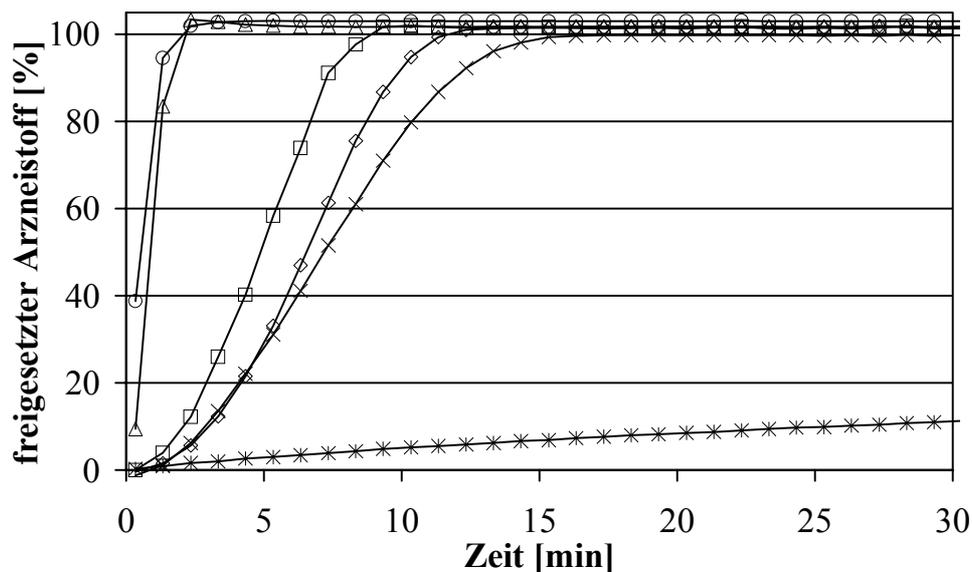


Abb. 32: Freisetzungprofile von Hydrochlorothiazidpellets: ×Hyd, □HydLac, ◇HydMan, △HydStä, ○HydCal, *HydMCC (\bar{x} , n = 6)

κ -Carrageenan ist ein Polysaccharid, welches bei niedrigen pH-Werten hydrolysiert werden kann (Rochas und Heyraud, 1981). Deshalb war es notwendig, die Abhängigkeit der Arzneistofffreisetzung vom pH-Wert zu untersuchen. Die Freisetzung der Rezepturen The, TheMCC, Hyd und HydMCC erfolgte in Wasser und in 0,1N HCl (Abb. 33). Ein Einfluss des Auflösungsmediums auf das Freisetzungsverhalten von κ -Carrageenanpellets war nicht zu bemerken, weil aufgrund der schnellen Freisetzung die Hydrolyse keine Bedeutung besaß. In der Literatur werden zur Carrageenanhydrolyse längere Zeiten und höhere Temperaturen verwendet (Rochas und Heyraud, 1981).

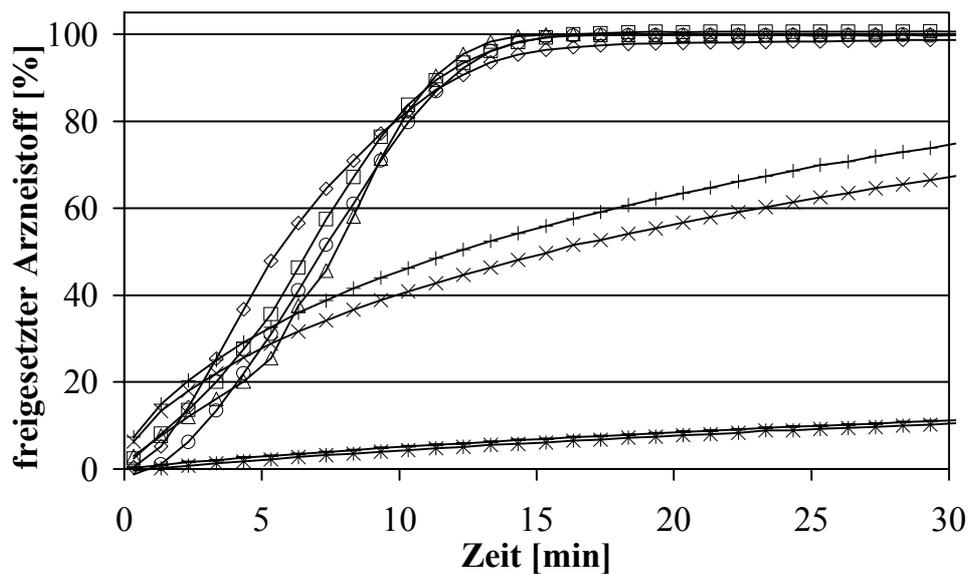


Abb. 33: Freisetzungsprofile in Abhängigkeit vom Freisetzungsmedium: □The in Wasser, ◇Hyd in Wasser, △The in 0,1N HCl, ○Hyd in 0,1N HCl, ×TheMCC in Wasser, *HydMCC in Wasser, +TheMCC in 0,1N HCl, -HydMCC in 0,1N HCl (\bar{x} , n = 6)

7.2.7 Zusammenfassung

Alle 28 bisher getesteten κ -Carrageenanrezepturen ließen sich zu Pellets mit geeigneten Eigenschaften verarbeiten. Diese wiesen im Vergleich zu Pellets aus MCC einen erhöhten Wasserbedarf bei der Pelletierung, eine geringere Druckfestigkeit und eine schnellere Arzneistofffreisetzung auf. Aufgrund des raschen Zerfalls von κ -Carrageenanpellets ließen sich im Gegensatz zur MCC auch unter Verwendung schwerlöslicher Arzneistoffe biopharmazeutisch geeignete Freisetzungsprofile erzielen. Aus diesem Grund war es erstmals sinnvoll, schwerlösliche Arzneistoffe durch wässrige Feuchtextusion/ Sphäronisation zu pelletieren.

7.3 Trocknungsbedingungen

7.3.1 Einleitung

Nachdem die Eignung von κ -Carrageenan als Pelletierhilfsstoff nachgewiesen war, schien es sinnvoll, Einflussgrößen auf den Prozess zu ermitteln. In folgenden Untersuchungen wird gezeigt, welchen Einfluss die Trocknungsbedingungen auf die Pelleteigenschaften besitzen.

Einige der für die vorhergehenden Untersuchungen (Tab. 5) hergestellten Pellets wurden unter verschiedenen Bedingungen (in der Wirbelschicht, im Umluft- und im Vakuumtrockenschrank) getrocknet und erneut bezüglich ihrer mittleren Auflösungszeit, Druckfestigkeit und Zerfallszeit charakterisiert.

κ -Carrageenan ist ein Pelletierhilfsstoff, der sich besonders für schwerlösliche Arzneistoffe eignet (Kapitel 7.2.7). Deshalb fanden in folgenden Untersuchungen vor allem Rezepturen mit schwerlöslichen Inhaltsstoffen (Hydrochlorothiazid und Dicalciumphosphat) Verwendung.

7.3.2 Vorversuche Trocknungsbedingungen

Die in Abb. 34 dargestellten Freisetzungsprofile beruhen auf derselben Pelletrezeptur (HydCal) und unterschiedlichen Trocknungsbedingungen. Bei allen Pellets erfolgte die Trocknung während der Herstellung bei 60°C für 20min in der Wirbelschicht, zusätzliche Trocknungsschritte fanden anschließend statt. Die ausschließlich bei 60°C in der Wirbelschicht getrockneten Pellets zeigten die langsamste Arzneistofffreisetzung. Hierbei waren visuell eine Quell- und Auflösungsphase zu beobachten, die sich in einem zweiphasigen Freisetzungsverlauf niederschlugen. Durch eine Erhöhung der Trocknungstemperatur kam es zum Massenverlust der Pellets, weshalb von einer unvollständigen Trocknung ausgegangen wurde. Die daraufhin unter Arzneibuchbedingungen (105°C, 24h) getrockneten Pellets (DAB, 2000) zeigten im Gegensatz zu den wirbelschichtgetrockneten Pellets eine schnellere Arzneistofffreisetzung ohne Quellphase.

Um zu prüfen, ob der Verlust der Quelleigenschaften reversibel ist, wurden die bei 105°C getrockneten Pellets für 72h bei 60% r.F. gelagert, wodurch es zu einer Wassersorption kam. Die so behandelten Pellets zeigten eine noch schnellere Freisetzung als die 24h bei 105°C getrockneten, weshalb von einer irreversiblen Veränderung der Pelletstruktur während der Trocknung ausgegangen wurde. Aufgrund der thermischen Stabilität von Dicalciumphosphat und Hydrochlorothiazid schien das κ -Carrageenan für diese Veränderung verantwortlich. So fanden in einem nächsten Trocknungsversuch Bedingungen Verwendung in Anlehnung an die Monographie „Carrageenan – loss on drying“ (USP 28, 2005). Die bei 70°C, 24h im Vakuum (<10mbar) getrockneten Pellets unterschieden sich in ihrem Freisetzungsverhalten kaum von den wirbelschichtgetrockneten (60°C, 24h) Pellets. Eine Erhöhung der Trocknungstemperatur

auf 105°C führte erneut zu einer schnelleren Freisetzung. Dies zeigt, dass das Vakuum die Umwandlung reduziert, jedoch nicht verhindern kann.

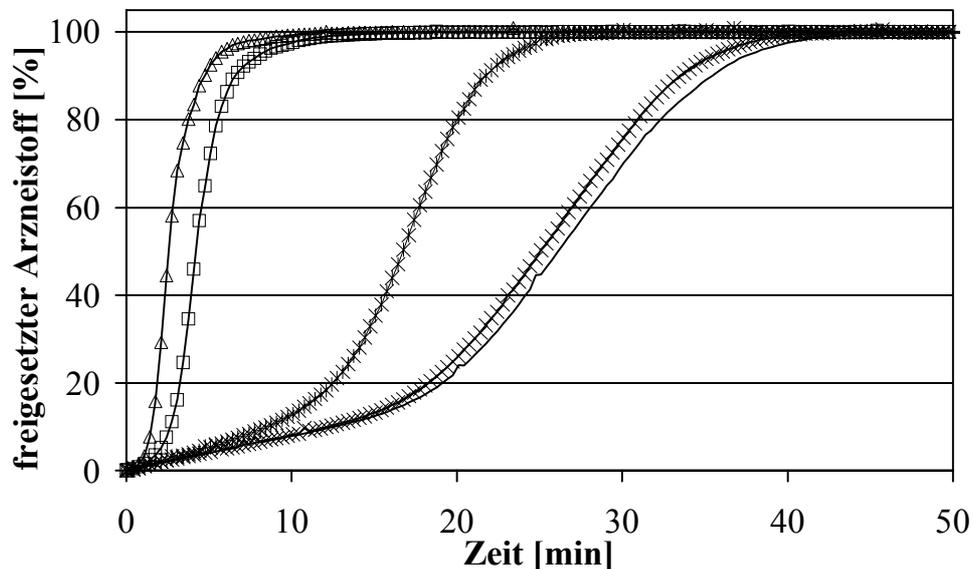


Abb. 34: Freisetzungsprofile unterschiedlich getrockneter Pellets (HydCal):
 — 60°C Wirbelschicht, □ 105°C 24h, △ 105°C 24h + 25°C 72h 60%rF,
 × 70°C 24h Vakuum, * 105°C 24h Vakuum (\bar{x} , n = 6)

7.3.3 Formulierung

In den Vorversuchen wurde nur eine Rezeptur (HydCal) genutzt, die eine ternäre Mischung aus Hydrochlorothiazid, Dicalciumphosphat und κ -Carrageenan darstellt. Um zu ermitteln, welche der enthaltenen Substanzen für die Trocknungsabhängigkeit der Freisetzung verantwortlich ist, war es notwendig, diese systematisch auszutauschen. So wurde Dicalciumphosphat durch Hydrochlorothiazid in Hyd, Hydrochlorothiazid durch Theophyllin in The und κ -Carrageenan durch MCC in TheMCC ersetzt (Tab. 5). Um den Einfluss der Trocknungsbedingungen auf das Freisetzungsverhalten in Abhängigkeit von der Rezeptur zu untersuchen, erfolgte ein Vergleich von Pellets aus dem Umlufttrockenschrank (105°C, 24h) mit wirbelschichtgetrockneten Pellets (60°C, 20min).

Alle Rezepturen, die κ -Carrageenan enthielten, zeigten eine schnellere Arzneistofffreisetzung nach der Trocknung bei 105°C (Abb. 35). Da die Rezeptur ohne κ -Carrageenan dieses Verhalten nicht zeigte, war die Trocknungsabhängigkeit der Freisetzung auf das κ -Carrageenan zurückzuführen.

Die Rezepturen mit Dicalciumphosphat zeigten in diesen Untersuchungen nach der Wirbelschichttrocknung eine langsamere Freisetzung als die füllstofffreien Rezepturen. So ergaben sich verlängerte Auflösungszeiten für TheCal, MesCal und HydCal. Ursache hierfür ist vermutlich eine Wechselwirkung zwischen κ -Carrageenan und Dicalciumphosphat, welche wiederum auf eine ionische Wechselwirkung zwischen κ -Carrageenan und freien Calciumionen zurückzuführen ist.

Calciumionen sind in der Lage, über eine Dehydratisierung und Quervernetzung der κ -Carrageenankette das Gelbildungsvermögen zu erhöhen (Bubnis W.A., 2000), was eine langsamere Arzneistofffreisetzung zur Folge hat. Aufgrund der geringen Löslichkeit von Dicalciumphosphat schien eine solche ionische Wechselwirkung zunächst unwahrscheinlich, weshalb eine genauere Untersuchung des Einflusses von Dicalciumphosphat auf die Gelbildung von κ -Carrageenan stattfand.

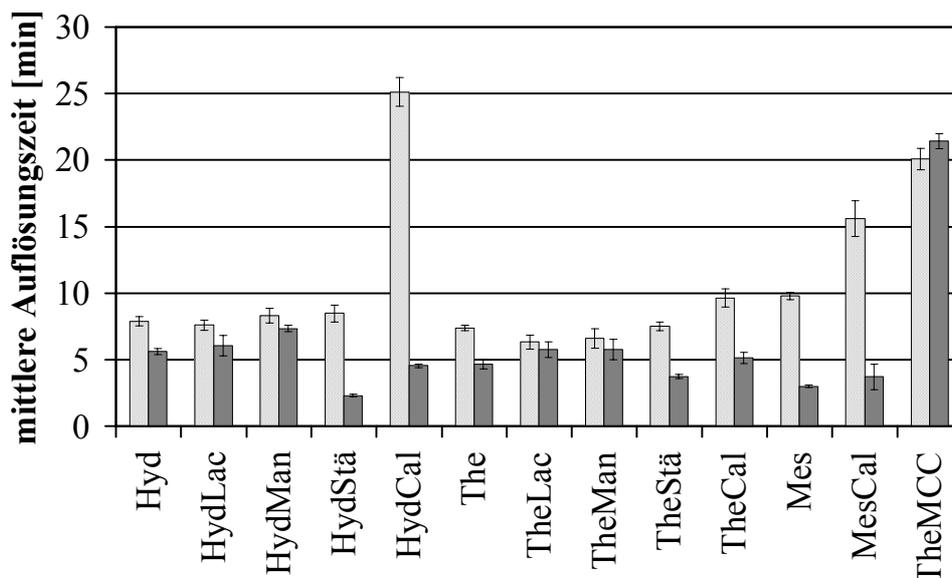


Abb. 35: Arzneistofffreisetzung unterschiedlicher Rezepturen: □Wirbelschicht 60°C 20 min ■Trockenschrank 105°C 24h ($\bar{x} \pm \text{VB}$, n = 6)

1%ige κ -Carrageenansole aus Wasser und gesättigter Dicalciumphosphatlösung zeigten bei der rotationsviskosimetrischen Untersuchung pseudoplastisches Fließverhalten (Abb. 36). Die ermittelten Schubspannungen waren bei dem Sol aus Dicalciumphosphatlösung höher als bei dem rein wässrigen Sol, was den Einfluss der Dicalciumphosphatlösung auf die Gelbildung bestätigt. Mit Hilfe der Atomabsorptionsspektroskopie wurde der Anteil an Kalium und Calcium in der gesättigten Dicalciumphosphatlösung bestimmt ($\text{K}^+ = 1\text{mg/l}$ und $\text{Ca}^{2+} = 5\text{mg/l}$). In einer weiteren rheologischen Messung wurde ein 1%iges wässriges κ -Carrageenansol mit diesen Kationenkonzentrationen untersucht (Abb. 36). Dieses Sol verursachte bei der Messung vergleichbar erhöhte Schubspannungen wie das Sol aus Dicalciumphosphatlösung. Das zeigt, dass die geringen Konzentrationen an Kationen für die Veränderung der Gelbildung verantwortlich sind.

Da das Dicalciumphosphat die Eigenschaften eines κ -Carrageenansols verändert, ist es wahrscheinlich, dass Dicalciumphosphat auch die Pelleteigenschaften beeinflussen kann. Dieses könnte die Ursache für die höhere mittlere Auflösungszeit von TheCal, MesCal und HydCal sein (Abb. 35) (Naim *et al.*, 2004).

Die Arzneistofffreisetzung aus den bei 105°C getrockneten Pellets mit Dicalciumphosphat war mit den Freisetzungen aus anderen bei 105°C getrockneten Pellets vergleichbar. Das ließ die Vermutung einer Störung der Wechselwirkung zwischen Dicalciumphosphat und κ -Carrageenan während der Trocknung aufkommen.

Weitere Untersuchungen dienten der genaueren Bestimmung des Einflusses der Trocknungsbedingungen auf die Arzneistofffreisetzung. Hierfür fanden Hyd als Vertreter der dicalciumphosphatfreien Rezepturen und HydCal als Vertreter der dicalciumphosphathaltigen Rezepturen Verwendung.

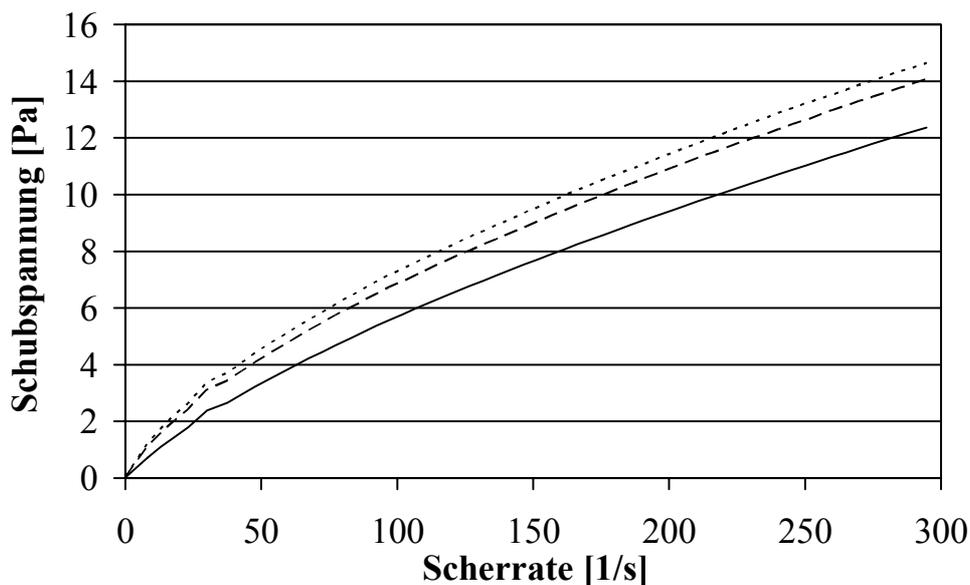


Abb. 36: Rheogramme von 1% κ -Carrageenansolen hergestellt mit: —Wasser, - - gesättigte wässrige Dicalciumphosphatlösung, ····Salzlösung (1mg/l Kaliumionen und 5mg/l Calciumionen)

7.3.4 Trocknungszeit

Bei einer Temperatur von 105°C zeigte sich in den Vorversuchen eine ausgeprägte Beschleunigung der Arzneistofffreisetzung, weshalb sie in nachfolgenden Untersuchungen Verwendung fand. Pellets der Rezepturen Hyd und HydCal wurden dabei für unterschiedliche Zeiten bei 105°C im Umlufttrockenschrank gelagert und im Anschluss die Arzneistofffreisetzung geprüft (Abb. 37).

Hyd zeigte einen linearen Abfall der mittleren Auflösungszeit in Abhängigkeit von der Trocknungszeit, welcher über die untersuchten 48h hinaus anhielt. Die Rezeptur mit Dicalciumphosphat (HydCal) besaß eine zweiphasige Kinetik. Im ersten Teil des Graphen sank die mittlere Auflösungszeit stärker als im zweiten Teil, was auf ein Verschwinden der ionischen Wechselwirkung zwischen κ -Carrageenan und Calcium zurückgeführt wurde. Der Abfall im zweiten Teil des Graphen war vergleichbar mit dem Abfall von Hyd, was auf einen vergleichbaren Prozess ab ca. 20h Trocknungszeit hindeutet.

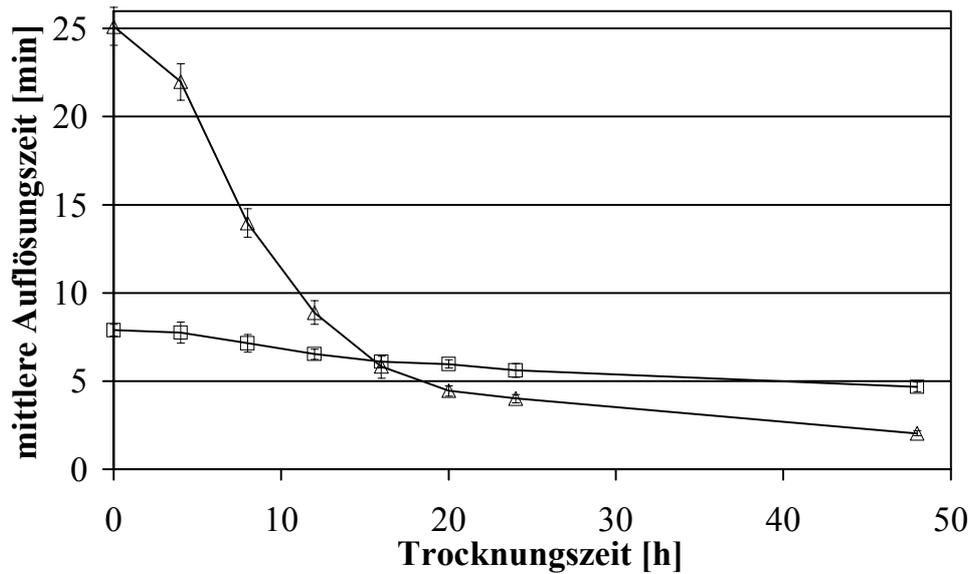


Abb. 37: Arzneistofffreisetzung bei unterschiedlichen Trocknungszeiten: \square Hyd, \triangle HydCal ($\bar{x} \pm \text{VB}$, n = 6)

7.3.5 Trocknungstemperatur

Die Vortests zeigten, dass die Trocknungstemperatur einen Einfluss auf das Freisetzungverhalten hat und daher genauer zu untersuchen war.

Für diese Untersuchungen fanden neu hergestellte Pellets der Rezepturen Hyd und HydCal Verwendung. Die Trocknung bei der Herstellung erfolgte eine Woche bei Raumtemperatur, um den Temperatureinfluss der bisher verwendeten Wirbelschichttrocknung auszuschließen. Vor den Freisetzungsversuchen fand für 24h eine zusätzliche Lagerung bei unterschiedlichen Temperaturen im Umlufttrockenschrank statt.

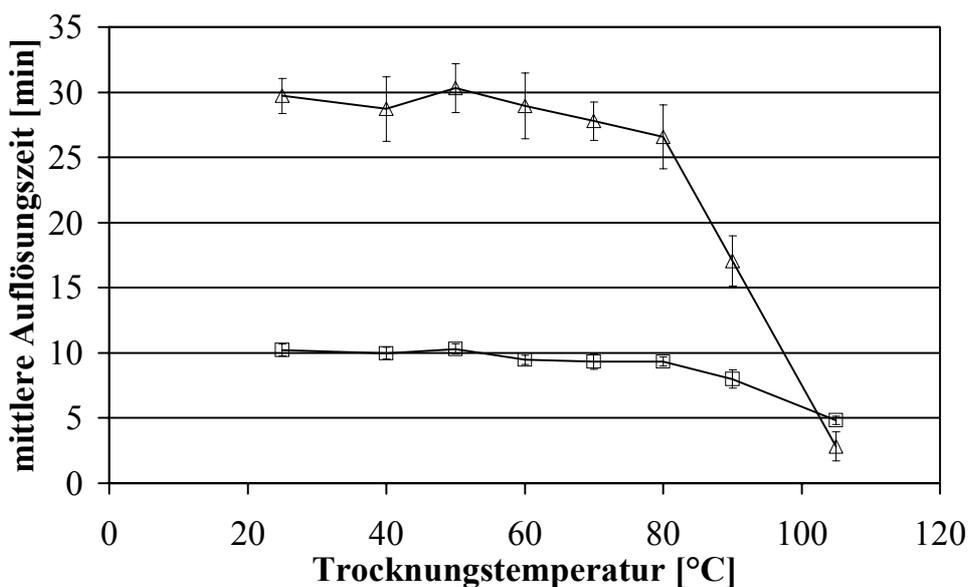


Abb. 38: Arzneistofffreisetzung bei unterschiedlichen Trocknungstemperaturen: \square Hyd, \triangle HydCal ($\bar{x} \pm \text{VB}$, n = 6)

Beide Rezepturen wiesen unterhalb einer Trocknungstemperatur von 70°C keine Erniedrigung der mittleren Verweilzeit auf (Abb. 38). Höhere Temperaturen hatten eine Beschleunigung der Arzneistofffreisetzung zur Folge. Deshalb schien für κ -Carrageenan-pellets eine Wirbelschichttrocknung bei 60°C für 20min während der Herstellung und eine Trocknung unter USP 28 Bedingungen „Carrageenan – loss on drying“ (70°C, 18h, 10mmHg) geeignet.

7.3.6 Pelletfestigkeit und Pelletfreisetzung

Bisher beschäftigten sich alle Versuche mit dem Einfluss der Trocknung auf die Arzneistofffreisetzung, deshalb war die Untersuchung weiterer Pelleteigenschaften wie der Druckfestigkeit und der Zerfallszeit notwendig.

Dazu fanden erneut die Rezepturen Hyd und HydCal getrocknet in der Wirbelschicht (60°C, 20min) und im Umlufttrockenschrank (105°C, 24h) Verwendung. Durch die Erhöhung der Trocknungstemperatur auf 105°C war sowohl ein Absinken der Druckfestigkeit als auch der Zerfallszeit für beide Rezepturen zu bemerken (Abb. 39). Die ausschließlich in der Wirbelschicht getrockneten Pellets mit Dicalciumphosphat besaßen eine höhere Druckfestigkeit und längere Zerfallszeit als die wirbelschichtgetrockneten Pellets ohne Dicalciumphosphat. Dieses ist vermutlich auf dieselbe ionische Wechselwirkung zwischen Dicalciumphosphat und κ -Carrageenan zurückzuführen, die für die Erhöhung der mittleren Auflösungszeit verantwortlich ist. Die Ergebnisse der Druckfestigkeits- und Zerfallstests korrelieren mit den Ergebnissen der Freisetzungsuntersuchungen.

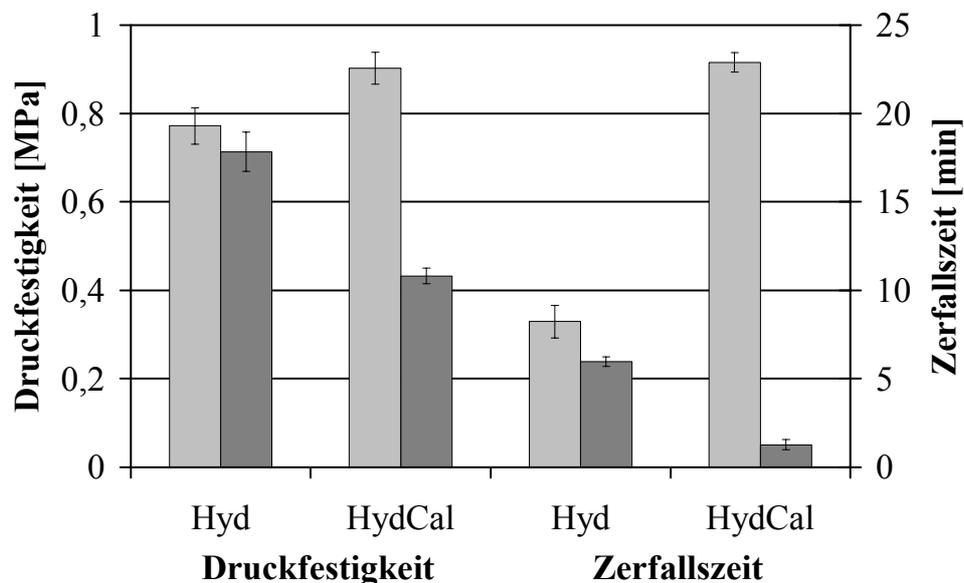


Abb. 39: Mechanische Stabilität ($\bar{x} \pm \text{VB}$, n = 50) und Zerfall ($\bar{x} \pm \text{VB}$, n = 6) unterschiedlich getrockneter Pellets: □Wirbelschicht 60°C 20min ■Trockenschrank 105°C 24h

7.3.7 Ursache für den Einfluss der Trocknungsbedingungen

Als Ursache der thermischen Veränderung des κ -Carrageenans wurde eine Zersetzung vermutet, welche zunächst thermogravimetrisch untersucht werden sollte. Bei der Untersuchung fand zudem ein Massenspektrometer Verwendung, welches die Zusammensetzung der Gasphase über der Probe analysierte (Abb. 40).

Durch die Temperaturerhöhung kam es oberhalb von 50°C zu einer Gewichtsabnahme der Probe und einem Ansteigen des Wasseranteils über der Probe. Die Ursache dafür ist eine Wasserdesorption, d. h. das Trocknen des κ -Carrageenans. Bei ungefähr 130°C zeigte dieser Prozess ein Maximum, da pro Zeiteinheit die größte Wassermenge die Probe verlässt. Die Zersetzung des κ -Carrageenans erfolgte bei 182°C und ging mit einem starken Masseverlust der Probe und einer Abgabe von Kohlendioxid, Schwefeldioxid und Wasser einher.

Aufgrund dieser Untersuchung scheint eine Zersetzung des κ -Carrageenans, wie sie anhand der veränderten Pelleteigenschaften vermutet wurde, bei 105°C unwahrscheinlich. Trotzdem kam es nach einer Lagerung des κ -Carrageenans bei 105°C für drei Tage im Umlufttrockenschrank zu einer Verfärbung der Probe.

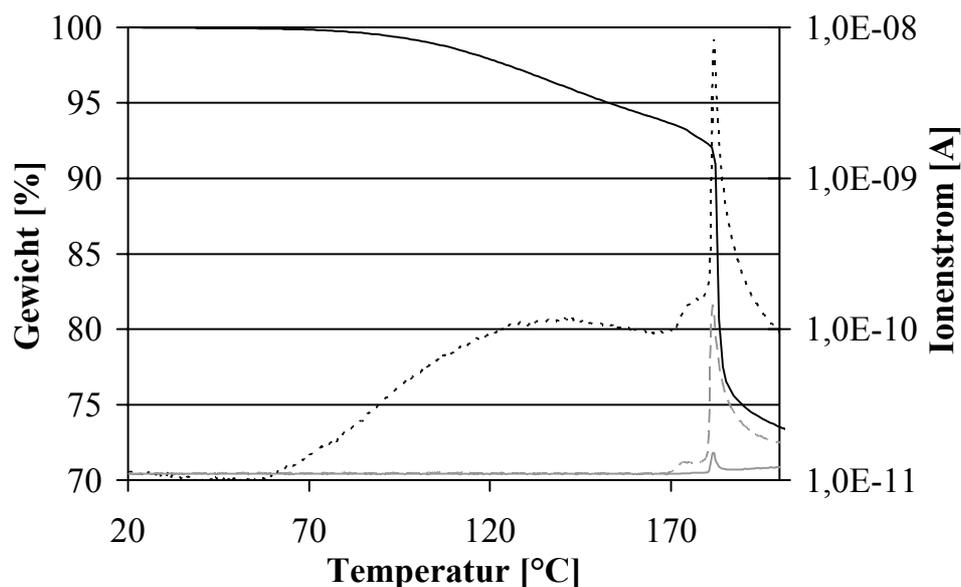


Abb. 40: Thermogravimetrische Analyse gekoppelt mit Massenspektroskopie:

—Gewicht, ···Wasser (amu18), - - Kohlendioxid (amu44),
- - Schwefeldioxid (amu64)

Dieses sollte mit einer Molekulargewichtsuntersuchung genauer analysiert werden. Die Bestimmung des Molekulargewichtes von κ -Carrageenanproben (Gelcarin[®] GP 911 NF) erfolgte mittels Größenausschlusschromatographie nach einer Lagerung im Umlufttrockenschrank (25, 70, 105 und 115°C) für 24h (Abb. 41).

Oberhalb von 70°C kam es zum Absinken des Molekulargewichtes, was auf Brüche innerhalb des κ -Carrageenanmoleküls zurückgeführt wurde. Diese Strangbrüche wurden durch das

Ansteigen der reduzierenden Anteile in der Probe bestätigt, da durch Strangbrüche mehr endständige reduzierende Gruppen entstehen. Zudem kann aufgrund der starken Zunahme an reduzierenden Gruppen von ungleichen Bruchstücken ausgegangen werden, weil gleich große Bruchstücke das Molekulargewicht stark und den Anteil an reduzierenden Gruppen kaum beeinflussen.

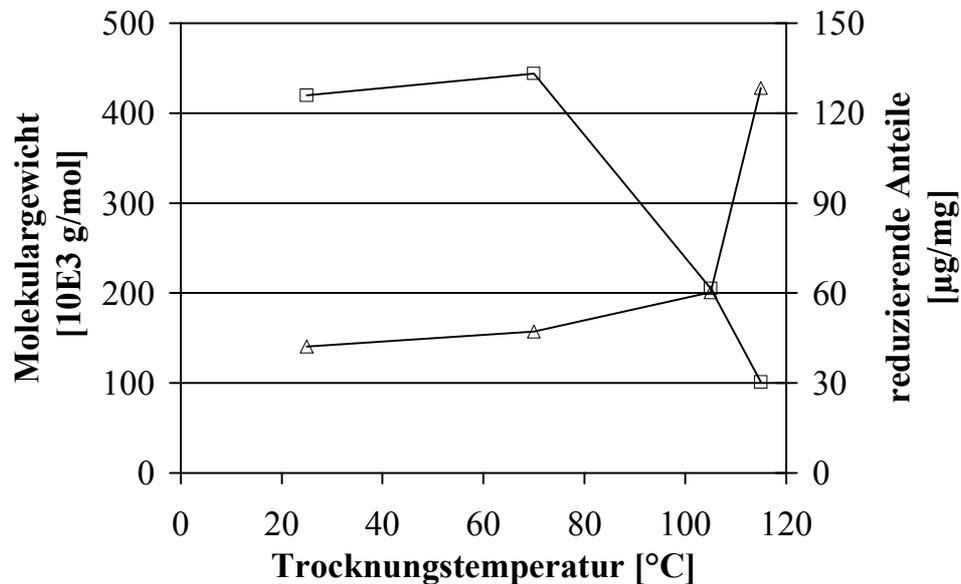


Abb. 41: κ -Carrageenan während der Trocknung (24h): \square Molekulargewicht, \triangle reduzierende Anteile

Das κ -Carrageenan ist ein Makromolekül, welches über saure Sulfatgruppen verfügt. Während der Trocknung nimmt der Wasseranteil innerhalb des κ -Carrageenans ab, wobei der Anteil an Sulfatgruppen konstant bleibt. Durch diese Verschiebung der Verhältnisse kommt es möglicherweise zu einem Abfallen des pH-Wertes innerhalb des Moleküls. Dies ist vermutlich die Ursache für die saure Hydrolyse glycosidischer Bindungen, die eine Verkürzung der Carrageenanketten und einen Anstieg der reduzierenden Gruppen zur Folge hat.

Calcium bewirkt als bivalentes Ion eine Verknüpfung von zwei κ -Carrageenanketten. Dies führt zu einer festeren Struktur innerhalb des Gels und der Pellets. Kommt es durch Strangbrüche zu einer Verkürzung der Carrageenanketten, verknüpft das Calcium nur noch Kettenfragmente. Die Gel- und Pelletstruktur geht auch in Gegenwart von Calcium mit der Zersetzung der Polysaccharidkette verloren.

Daher ist davon auszugehen, dass die Wirkung des Calciums auf die Pelletbildung auf dem Vorhandensein einer intakten Gelstruktur basiert, welche durch das Calcium lediglich verstärkt wird.

Der starke Abfall der mittleren Auflösungszeit, der Druckfestigkeit und der Zerfallszeit durch die Trocknung von dicalciumphosphathaltigen Pellets ist deshalb vermutlich nicht auf eine

Störung der Wechselwirkung zwischen κ -Carrageenan und Calcium, sondern auf eine Zersetzung des Carrageenans selbst zurückzuführen, die die gelverfestigende Wirkung des Calciums nivelliert.

7.3.8 Zusammenfassung

Die Trocknungsbedingungen besitzen einen Einfluss auf die Eigenschaften von κ -Carrageenanpellets. Temperaturen über 70°C senken die Druckfestigkeit, die Zerfalls- und die mittlere Auflösungszeit, da sich das κ -Carrageenanmolekül durch Strangbrüche verkürzt.

Eine ionische Wechselwirkung zwischen κ -Carrageenan und Dicalciumphosphat beeinflusst außerdem die Pelleteigenschaften. So kommt es zu einer Erhöhung von Druckfestigkeit, Zerfalls- und mittlerer Auflösungszeit.

Aufgrund dieser Abhängigkeit der Pelleteigenschaften von den Trocknungsbedingungen war die Trocknung (105°C, 24h) in Kapitel 7.1.6 und 7.2.6 ungeeignet und hat vermutlich die Freisetzungs- und Zerfallszeiten reduziert.

7.4 Verschiedene Carrageenane

7.4.1 Einleitung

Der Begriff Carrageenan bezeichnet keine chemisch eindeutig definierte Substanz, sondern eine Gruppe von Naturprodukten (Kapitel 4.1).

Aus diesem Grund galt es zu prüfen, ob es Unterschiede in der Eignung zwischen den kommerziellen Produkten der verschiedenen Hersteller gibt. Da bisher alle Versuche mit einem κ -Carrageenan eines Herstellers durchgeführt wurden, war es notwendig, weitere kommerzielle Produkte auf ihre Eignung in der Pelletierung zu überprüfen. So fanden ein ι -, fünf κ - und ein λ - Carrageenan Verwendung.

Die Rezepturen enthielten jeweils 20% Carrageenan, weil sich dieser Anteil in vorhergehenden Untersuchungen als geeignet erwiesen hat. Der Füllstoff Dicalciumphosphat und der Arzneistoff Hydrochlorothiazid fanden in den Rezepturen zu gleichen Teilen Verwendung. Die Carrageenane, die in den ersten Versuchen geeignete Pelletiereigenschaften besaßen, wurden anschließend mit 80% Hydrochlorothiazid verarbeitet, um hochbeladene Pellets herzustellen (Tab. 9).

Tab. 9: Rezepturen der Pulvermischungen und Zielgrößen der Pelletchargen (Feuchte $\bar{x} \pm s$, n = 3)

	Car.-Typ	Cal4	Cal27	Cal109	Cal379	Cal812	Cal911	Cal930	Hyd27	Hyd812	Hyd911	Hyd930
Hydrochlorothiazid [%]	-	40	40	40	40	40	40	40	80	80	80	80
Dicalciumphosphat [%]	-	40	40	40	40	40	40	40				
Satiagel [®] ME 4 [%]	κ	20										
Satiagel [®] CT 27 [%]	κ		20						20			
Viscarin [®] GP 109 NF [%]	λ			20								
Gelcarin [®] GP 379 NF [%]	ι				20							
Gelcarin [®] GP 812 NF [%]	κ					20				20		
Gelcarin [®] GP 911 NF [%]	κ						20				20	
Genugel [®] X-930-03 [%]	κ							20				20
Feuchte [%]		71 \pm 3,7	100 \pm 0,5	-	105 \pm 0,6	97 \pm 0,3	102 \pm 1	101 \pm 0,3	89 \pm 2,6	88 \pm 0,3	88 \pm 0,6	90 \pm 1,7
10% Intervall		20	62	-	55	60	65	58	65	70	73	48

7.4.2 Pelletierbarkeit der Carrageenane

Zunächst wurden die unterschiedlichen Carrageenane in den Rezepturen mit Dicalciumphosphat (Tab. 9) unter Verwendung unterschiedlicher Feuchten extrudiert und sphäronisiert. Dabei besaßen vier Rezepturen (Cal27, Cal812, Cal911 und Cal930) geeignete Pelletiereigenschaften, so dass die hierfür verwendeten κ -Carrageenane in weiteren Untersuchungen Verwendung fanden. Drei der untersuchten Rezepturen (Cal4, Cal109 und Cal379) waren ungeeignet für eine Pelletierung: Cal4 zeigte ein Abpressen von Wasser während der Extrusion, was wiederum zum Abbruch des Extrusionsvorganges führte. Eine

Erhöhung der Extrusionsschneckendrehzahl von 100 auf 400U/min konnte diesen Effekt verhindern, was eine Pelletierung von Cal4 ermöglichte.

Die Extrudate der Rezeptur Cal109 waren sehr elastisch, weshalb es keine plastische Verformung der Extrudate während der Sphäronisation gab. Bei höheren Feuchten lagen die Extrudate nach der Rundung unverändert vor, bei geringfügig niedrigeren Feuchten kam es zu Mahlprozessen während der Sphäronisation, wodurch sich ein hoher Feinanteil ergab.

Die Pellets der Rezeptur Cal379 wiesen ein schlechtes Seitenverhältnis oberhalb von 1,1 auf (Abb. 46). Die Pelletierung desselben Carrageenans (Gelcarin[®] GP 379 NF) schlug ohne Dicalciumphosphat fehl, da das Extrudat ebenso wie die Rezeptur Cal109 sehr elastische Eigenschaften besaß.

Die schlechte Pelletierbarkeit der Rezepturen Cal4, Cal109 und Cal379 sollte in weiteren Versuchen direkt mit den Eigenschaften der verwendeten Carrageenane (Satiagel[®] ME 4, Viscarin[®] GP 109 NF und Gelcarin[®] GP 379 NF) korreliert werden (Tuleu und Chaumeil, 1998; Heng *et al.*, 1995). Hierfür erfolgte die Bestimmung der Elastizität, der Fließgrenze und des Wasserbindevermögens dieser Carrageenane.

Das Abpressen von Wasser bei der Extrusion von Cal4 wird durch ein geringes Wasserbindevermögen von Satiagel ME 4 verursacht (Tab. 10). Möglicherweise ist diese Eigenschaft auf eine abweichende chemische Struktur zurückzuführen. So wies dieses κ -Carrageenan abweichende Intensitäten für CH-Schwingungen im IR-Spektrum (Rücker *et al.*, 1992) auf (Abb. 42).

Tab. 10: Eigenschaften von Carrageenangelen (Feuchte 300% (Kapitel 7.7.3)) ($\bar{x} \pm s$, Penetrometer n = 6, Rotationsviskosimeter n = 2 und Wasserretention n = 3)

Carrageenanprodukt	Typ	Penetrometer	Rotationsviskosimeter	Wasserretention
		Elastizität [mm/N]	Fließgrenze [%]	
Satiagel [®] ME 4	κ	*	2,90 ± 0,26	1,92 ± 0,15
Satiagel [®] CT 27	κ	0,31 ± 0,03	4,19 ± 0,13	4,78 ± 0,12
Viscarin [®] GP 109 NF	λ	1,09 ± 0,30	11,75 ± 1,48	9,75 ± 0,11
Gelcarin [®] GP 379 NF	ι	1,63 ± 0,24	8,99 ± 0,59	8,20 ± 0,14
Gelcarin [®] GP 812 NF	κ	0,31 ± 0,11	4,18 ± 0,22	5,27 ± 0,14
Gelcarin [®] GP 911 NF	κ	0,27 ± 0,10	3,16 ± 0,33	6,52 ± 0,04
Genugel [®] X-930-03	κ	*	7,75 ± 0,53	4,10 ± 0,18

* nicht ermittelbar (bei der Probenpräparation kam es zum Abpressen von Wasser)

Viscarin[®] GP 109 NF ergibt aufgrund der geknäuelten Molekülstruktur der λ -Carrageenane mit Feuchten, die bei κ -Carrageenan zu guten Pellets führen, sehr elastische Pasten mit einer hohen Fließgrenze (Tab. 10). Die Struktur der Paste entsteht bei diesen hohen Carrageenan-konzentrationen vermutlich durch ein Verhaken der Molekülknäuel.

Das Gelcarin[®] GP 379 NF ist in seinen Geleigenschaften vergleichbar mit dem Viscarin[®] GP 109 NF (Tab. 10). Unter Verwendung von Dicalciumphosphat (Cal379) lässt es sich jedoch im Gegensatz zu diesem zu Pellets verarbeiten. Die Calciumionen bewirken in der Rezeptur

eine Ordnung der Gelstruktur durch das Verknüpfen von Carrageenanketten. Dadurch entsteht vermutlich eine plastische Gelstruktur, welche den Sphäronisationsprozess ermöglicht. Ein pelletierbares Carrageenan benötigt nach diesen Untersuchungen eine geringe Elastizität, eine mittlere Fließgrenze und ein hohes Wasserbindevermögen.

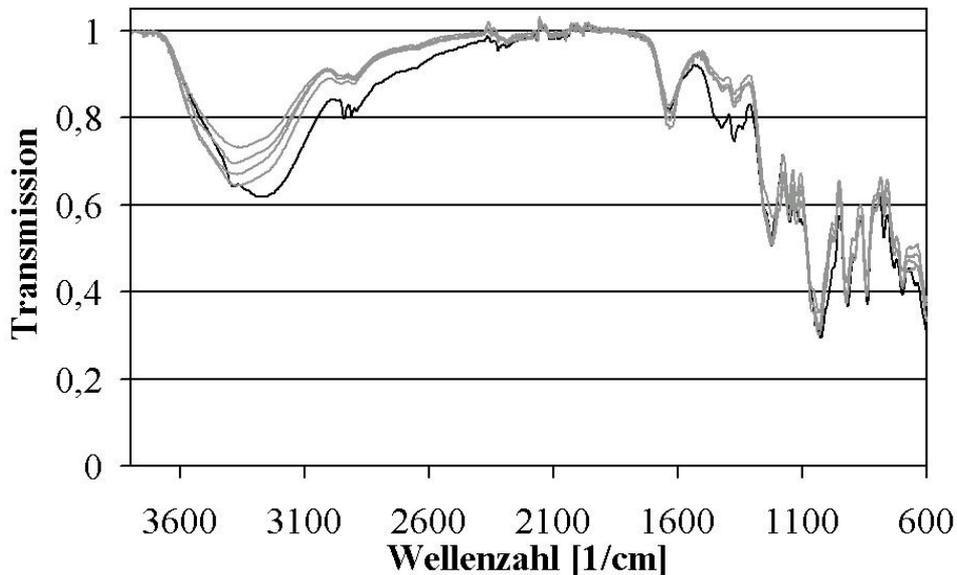


Abb. 42: IR-Spektren von κ -Carrageenananen: — Satiagel[®] ME 4, — Satiagel[®] CT 27, Gelcarin[®] GP 812 NF, Gelcarin[®] GP 911 NF, Genugel[®] X-930-03

7.4.3 Einfluss der Extrudatfeuchte

7.4.3.1 Optimaler Feuchtebereich

Die Extrudatfeuchte beeinflusst Pelleteigenschaften wie Form, Größe und Größenverteilung (Kapitel 6.2). Die Feuchte, welche die höchste Pelletqualität (sphärische Form und enge Teilchengrößenverteilung) hervorbringt, wird als „optimale Feuchte“ bezeichnet. In Abhängigkeit des Pelletierhilfsstoffes, der Rezeptur und des Pelletierverfahrens kann ein Feuchtebereich (optimaler Feuchtebereich) ermittelt werden, in dem die hergestellten Pellets der Spezifikation entsprechen.

7.4.3.2 Pelletform

Die untersuchten Rezepturen ergaben Pellets mit einem Median für das Seitenverhältnis unterhalb des geforderten Wertes von 1,1 (Abb. 43). Die Breite des optimalen Feuchtebereichs, welcher Pellets mit einem Seitenverhältnis unterhalb von 1,1 lieferte, war bei den Rezepturen verschieden. Dies ist auf eine unterschiedliche Eignung der verwendeten Carrageenane als Pelletierhilfsstoff zurückzuführen. So ist Cal911 mit einer Breite des optimalen Feuchtebereichs von 40% robuster gegenüber Feuchteschwankungen als Cal27 mit 18%. Im Vergleich zu anderen Pelletierhilfsstoffen wie MCC ist ein optimaler Feuchtebereich

mit einer Breite von mehr als 10% sehr geeignet. Aus diesem Grund waren die engen Feuchtebereiche von Cal27 und Cal812 aus praktischer Sicht kein Nachteil.

Alle untersuchten Rezepturen waren im Feuchtebereich von 90 bis 105% zu pelletieren (Abb. 43). Unterhalb von 80% Extrudatfeuchte gingen die plastischen Eigenschaften des Extrudates verloren, was elliptische Pellets zur Folge hatte. Sehr feuchte Extrudatstränge neigten zur Adhäsion im Sphäroniser, wodurch eine ungleichmäßigere Gutbewegung zum Ansteigen des Seitenverhältnisses führte.

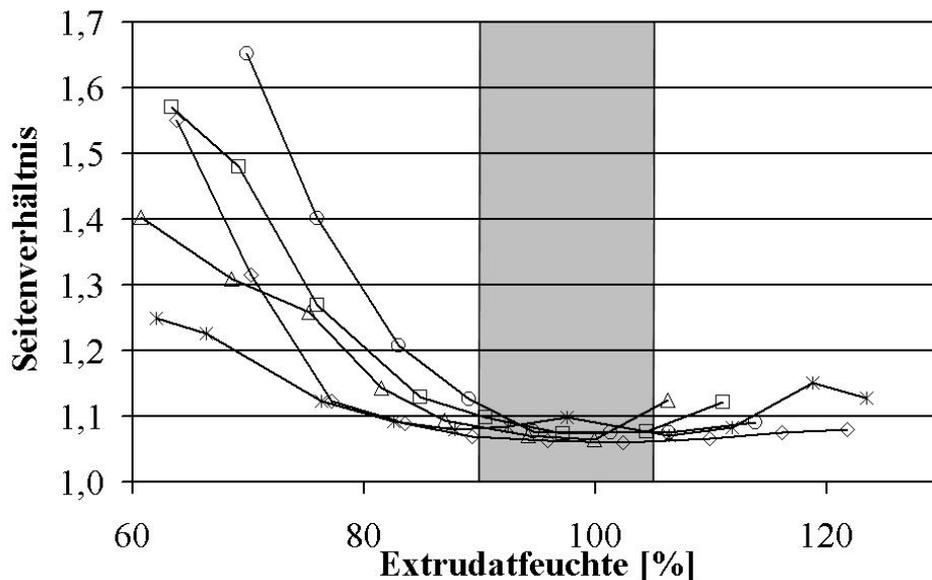


Abb. 43: Einfluss von Extrudatfeuchte auf Pelletform: △Cal27, □Cal812, ◇Cal911, ○Cal930, ×Hyd911 (x_{50} ; $n = 500$)

7.4.3.3 Pelletgröße

Bei der Verwendung von MCC als Pelletierhilfsstoff gibt es häufig einen Einfluss der Extrudatfeuchte auf die Pelletgröße (Kleinebudde *et al.*, 1999). Dieser wurde in Abb. 44 für die κ -Carrageenane untersucht. Unterhalb von 80% Extrudatfeuchte ergab sich ein geringfügig höherer Äquivalentdurchmesser, was auf eine elliptische Pelletform zurückzuführen ist.

Im Feuchtebereich von 90 bis 105%, welcher zu runden Pellets führte, war kein systematischer Einfluss der Extrudatfeuchte auf die Pelletgröße zu beobachten. Hohe Extrudatfeuchten führten zu einer Adhäsion von Extrudat an der Sphäroniserwand, was über eine geringere Rundheit den Äquivalentdurchmesser ansteigen ließ. Eine starke Erhöhung der Pelletgröße oberhalb des optimalen Feuchtebereiches, wie es für MCC-Rezepturen bekannt ist (Kleinebudde *et al.*, 1999), war nicht zu beobachten. Aus diesem Grund kann festgestellt werden, dass κ -Carrageenanpellets nicht zur Sekundäragglomeration („snow balling“) im Sphäroniser neigen.

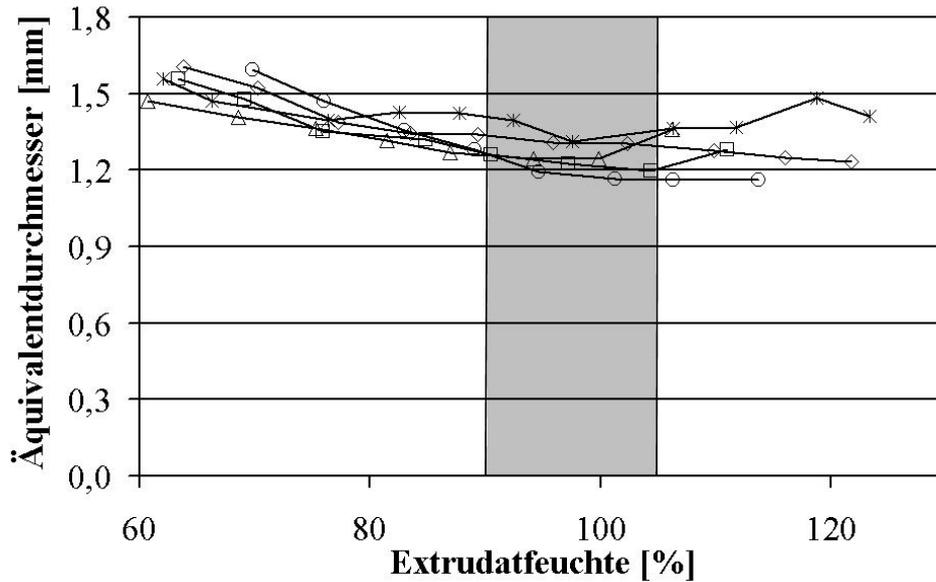


Abb. 44: Einfluss von Extrudatfeuchte auf Pelletgröße: Δ Cal27, \square Cal812, \diamond Cal911, \circ Cal930, $*$ Hyd911 (x_{50} ; $n = 500$)

7.4.3.4 Pelletgrößenverteilung

Die Pelletgrößenverteilung wird charakterisiert mit Hilfe des 10% Intervalls (Kapitel 6.4). Alle Rezepturen erreichten den geforderten Wert von 50% und wiesen somit eine geeignete enge Teilchengrößenverteilung auf. Cal911 besaß mit 67% den höchsten und Cal930 mit 58% den niedrigsten Wert (Abb. 45). Diese Unterschiede sind aus praktischer Sicht ohne Bedeutung. Unterhalb von 80% Extrudatfeuchte nimmt die Breite der Verteilung zu, was auf veränderte Extrudateigenschaften in diesem Feuchtebereich zurückzuführen ist.

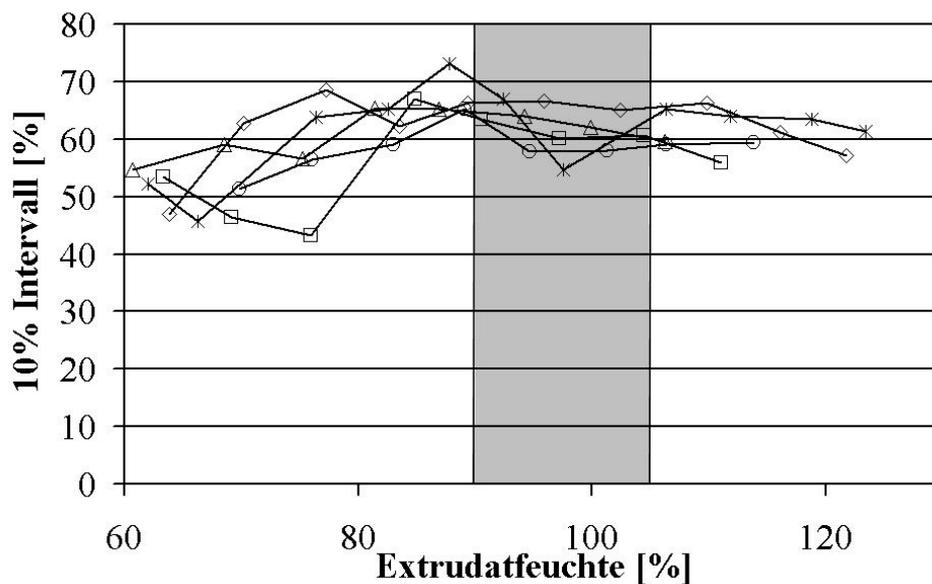


Abb. 45: Einfluss von Extrudatfeuchte auf Pelletgrößenverteilung: Δ Cal27, \square Cal812, \diamond Cal911, \circ Cal930, $*$ Hyd911 ($n = 500$)

Die Rezeptur Hyd911, welche kein Dicalciumphosphat enthielt, wies in den Untersuchungen zur Extrudatfeuchte vergleichbare Eigenschaften auf wie die dicalciumphosphathaltigen Rezepturen (Abb. 43 - Abb. 45). Aus diesem Grund wurde auf die Untersuchung des Einflusses der Extrudatfeuchte auf die Pelletform, Pelletgröße und Pelletgrößenverteilung der Rezepturen Hyd27, Hyd812 und Hyd930 verzichtet.

7.4.4 Einfluss der Rezeptur

7.4.4.1 Pelletform

Nach der Ermittlung des Einflusses der Extrudatfeuchte auf die Pelleteigenschaften standen in folgenden Untersuchungen die Pelleteigenschaften in Abhängigkeit von der Rezeptur bei optimaler Extrudatfeuchte (Tab. 9) im Mittelpunkt.

Der Median des Seitenverhältnisses aller κ -Carrageenanrezepturen war unterhalb des geforderten Wertes von 1,1 (Abb. 46). Kein κ -Carrageenan wies ein besonders hohes oder besonders niedriges Seitenverhältnis auf, was die Vergleichbarkeit der κ -Carrageenane bezüglich der Pelletform zeigte. Lediglich das Genugel[®] X-930-03 zeigte leichte Tendenzen zu elliptischen Pellets in seinen beiden Rezepturen (Cal930, Hyd930) auf.

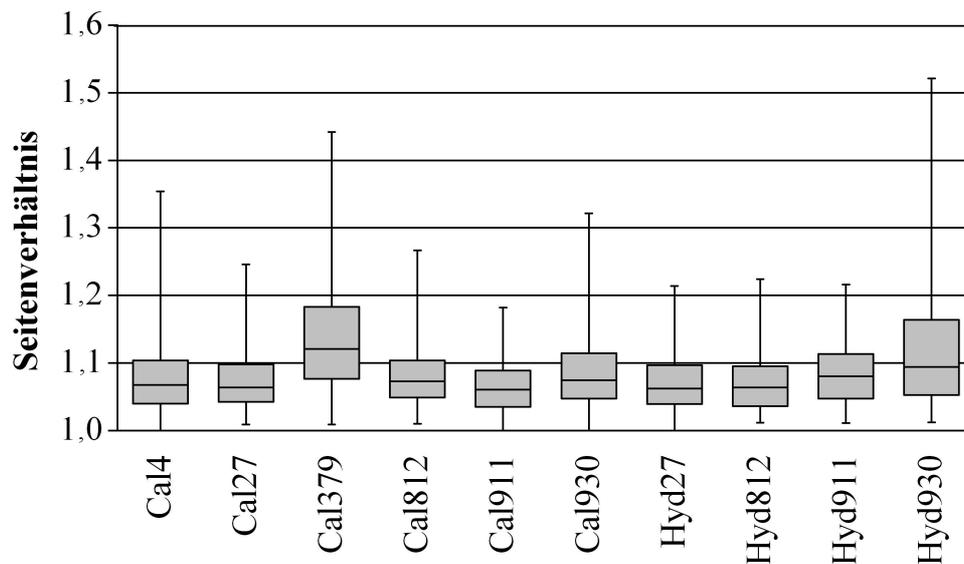


Abb. 46: Pelletform unterschiedlicher Rezepturen: (x₁, x₁₀, x₅₀, x₉₀, x₉₉; n = 500)

7.4.4.2 Pelletgröße und Pelletgrößenverteilung

Alle Rezepturen, abgesehen von Cal4, wiesen eine vergleichbare Pelletgröße auf (Abb. 47), was auf ein ähnliches Verhalten während der Sphäronisation hindeutet.

Aus diesem Grund wurde die Pelletgrößenverteilung untersucht, die für die Rezepturen Cal27, Cal812, Cal911, Hyd27, Hyd812 und Hyd911 selbstähnliche Verteilungen ergab (Abb. 48). Daher konnte von einem kongruierenden Pelletiermechanismus bei Satiagel[®] CT 27, Gelcarin[®] GP 812 NF und Gelcarin[®] GP 911 NF ausgegangen werden (Kapitel 7.1.4).

Satiagel[®] ME 4 (Cal4) besaß eine bimodale Pelletgrößenverteilung, deren Ursache aufgrund der schlechten Verarbeitbarkeit nicht ermittelt wurde. Genugel[®] X-930-03 zeigte in seinen Rezepturen Cal930 und Hyd930 ebenso wie die ι-Carrageenanrezeptur Cal370 einen höheren Feinanteil. Dies könnte beispielsweise auf die hohen Fließgrenzen von Genugel[®] X-930-03 und Gelcarin[®] GP 379 NF (Tab. 10) zurückzuführen sein. Diese führen zu einer ungenügenden plastischen Deformation, was eine Koaleszenz der Partikel bei der Sphäronisation erschwert.

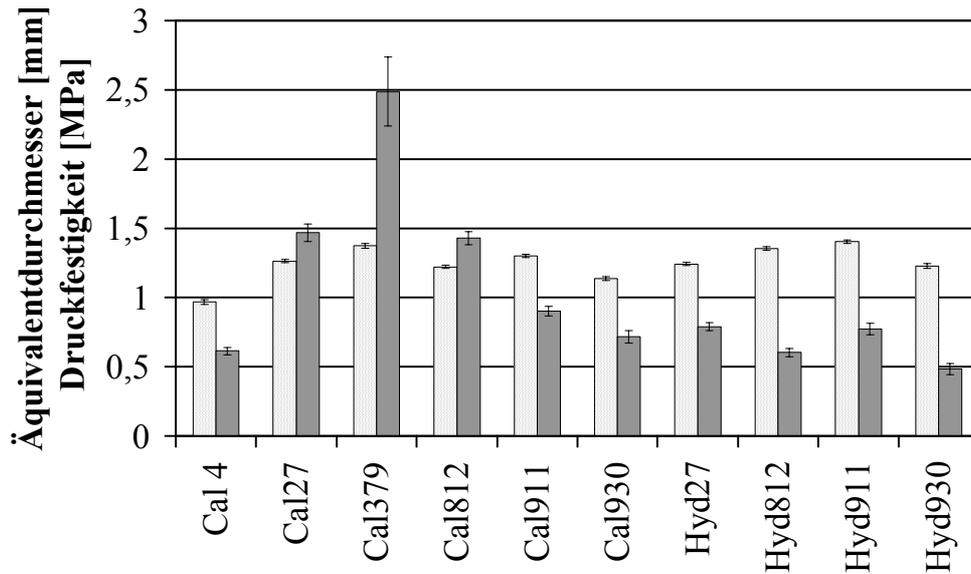


Abb. 47: Pelletgröße und Pelletfestigkeit unterschiedlicher Rezepturen: □Äquivalentdurchmesser ($\bar{x} \pm VB$, n = 500), ■Druckfestigkeit ($\bar{x} \pm VB$, n = 50)

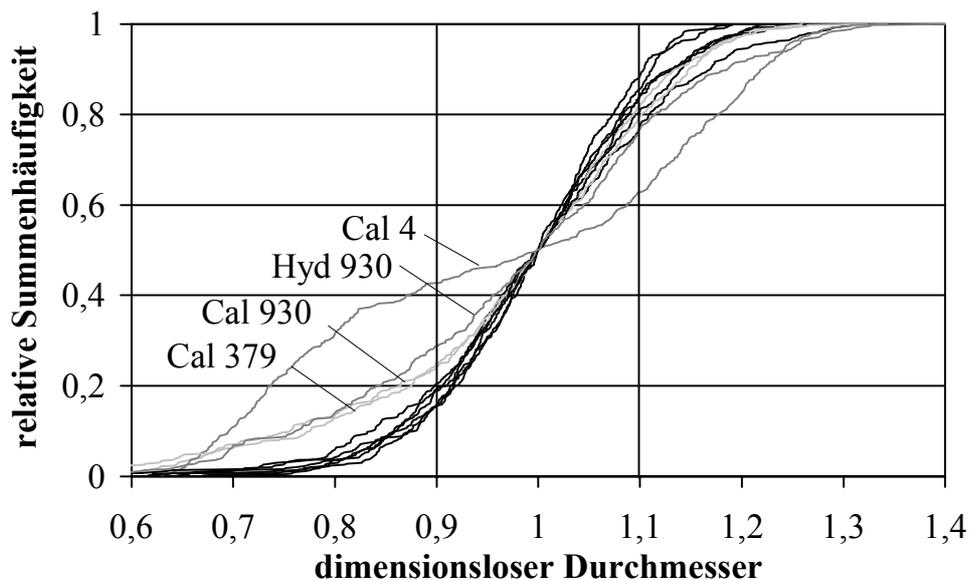


Abb. 48: Pelletgrößenverteilung unterschiedlicher Rezepturen (n = 500)

7.4.4.3 Pelletfestigkeit

Die Druckfestigkeit der meisten Rezepturen lag oberhalb von 0,5MPa, was für die Weiterverarbeitbarkeit der Pellets beim Befilmen oder der Verkapselung ausreichen sollte (Kapitel 7.1.5) (Abb. 47). Pellets, die Dicalciumphosphat als Füllstoff enthielten, besaßen eine höhere Druckfestigkeit als Pellets ohne Dicalciumphosphat. Dieser Effekt ist vermutlich auf die ionische Wechselwirkung zwischen κ -Carrageenan und Calciumionen zurückzuführen (Kapitel 7.3.3). Die hohen Druckfestigkeiten von Cal27, Cal379 und Ca812 beruhen wahrscheinlich auf einer höheren Sensitivität der Carrageenane gegenüber den Calciumionen.

7.4.4.4 Pelletfreisetzung

In Kapitel 7.3 ist der Einfluss der Trocknungsbedingungen auf das Freisetzungverhalten von Pellets beschrieben. Aus diesem Grund stellte sich die Frage, ob alle Carrageenane eine trockenungsabhängige Freisetzung zeigen. Deshalb fanden nunmehr Pellets aus der Wirbelschicht (60°C, 10min) und dem Umlufttrockenschrank (105°C, 24h) in den Freisetzungstudien Verwendung (Abb. 49). Die Pellets aller Rezepturen zeigten unter beiden Trocknungsbedingungen eine schnelle Arzneistofffreisetzung, deren mittlere Auflösungszeit unterhalb von 30min lag.

Trotzdem gab es bedingt durch die unterschiedlichen Rezepturen und Trocknungsbedingungen große Unterschiede zwischen den Pellets. Die wirbelschichtgetrockneten Pellets mit Dicalciumphosphat besaßen eine höhere MDT als die Pellets ohne diesen Füllstoff. Ursache hierfür ist erneut die ionische Wechselwirkung zwischen κ -Carrageenan und Calciumionen.

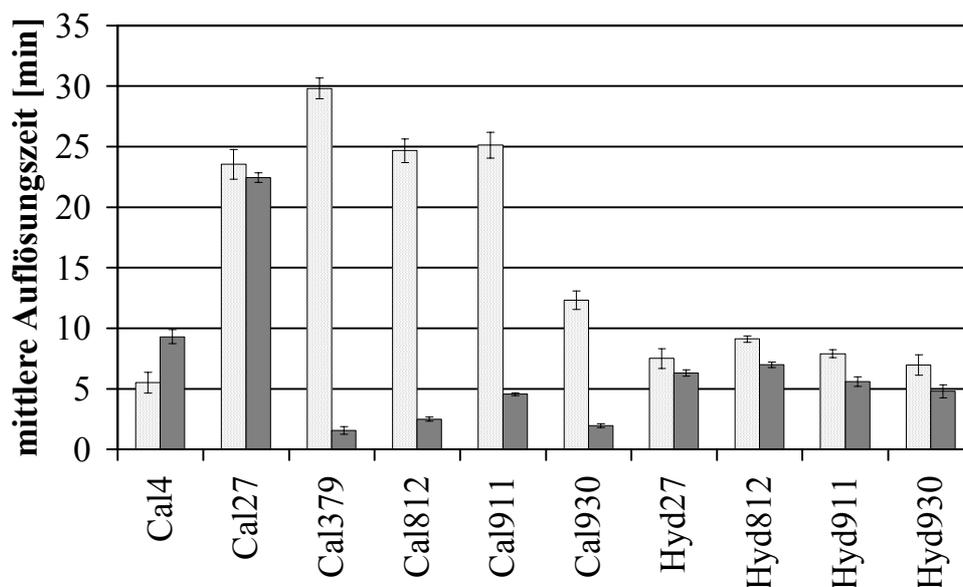


Abb. 49: Arzneistofffreisetzung unterschiedlicher Rezepturen ($\bar{x} \pm VB$, n = 6): □Wirbelschichtgetrocknet 60°C 10min, ■Trockenschrank 105°C 24h

Der starke Abfall der mittleren Auflösungszeit von Cal379, Cal812, Cal911 und Cal930, verursacht durch die Trocknung bei 105°C, ist ebenfalls auf diese Wechselwirkung zurückzuführen. Alle Carrageenane bis auf Satiagel[®] ME 4 und Satiagel[®] CT 27 zeigen eine geringere mittlere Auflösungszeit nach der Trocknung bei 105°C. Das deutet auf Molekülstrangbrüche des κ -Carrageenans hin, wie sie auch für das Gelcarin[®] GP 911 NF nachgewiesen wurden. Die Ursachen des fehlenden Abfalls der mittleren Auflösungszeit bei der Trocknung von Cal4 und Cal27 ist unklar. Beide Rezepturen verwenden unterschiedliche κ -Carrageenane eines Herstellers.

7.4.5 Bewertung der Carrageenane

Das Gelcarin[®] GP 911 NF war der beste Pelletierhilfsstoff der untersuchten Carrageenane (wie schon bei Bornhöft *et al.*, 2005). Es besaß den breitesten optimalen Feuchtebereich und die engste Teilchengrößenverteilung. Das Satiagel[®] CT 27 ließ sich zu Pellets mit einer hohen Druckfestigkeit und trocknungsunabhängigen Freisetzung verarbeiten. Abgesehen von diesen beiden Effekten sind Satiagel[®] CT 27 und Gelcarin[®] GP 812 NF vergleichbar. Das Genugel[®] X-930-03 ist ebenfalls ein geeigneter Pelletierhilfsstoff, jedoch ergab seine Verarbeitung einen höheren Feinanteil und Pellets mit geringerer Rundheit. Die Pelletierung unter Verwendung von Satiagel[®] ME 4 war aufgrund der unzureichenden Wasserbindung schwierig, mit einer höheren Schneckendrehzahl bei der Extrusion aber möglich. Gelcarin[®] GP 379 NF ließ sich nur in Kombination mit Dicalciumphosphat für die Pelletierung nutzen, wohingegen Viscarin[®] GP 109 NF generell ungeeignete elastische Extrudateigenschaften besaß.

Aufgrund dieser Ergebnisse ergibt sich folgende Reihenfolge für die Eignung der Carrageenane als Pelletierhilfsstoffe:

Gelcarin[®] GP 911 NF > Satiagel[®] CT 27 > Gelcarin[®] GP 812 NF > Genugel[®] X-930-30 > Satiagel[®] ME 4 > Gelcarin[®] GP 379 NF > Viscarin[®] GP 109 NF

Wegen fehlender Untersuchungen zur Chargenkonformität ist unsicher, ob dieses Ergebnis auf andere Chargen dieser kommerziellen Produkte übertragbar ist. Trotzdem geben diese Untersuchungen erste Hinweise und können als Ausgangspunkt für weitere Untersuchungen dienen.

7.4.6 Zusammenfassung

Vier der fünf getesteten κ -Carrageenane waren geeignete Pelletierhilfsstoffe für die Feuchtexttrusion/ Sphäronisation. Das ι - und λ -Carrageenan zeigten elastisches Extrudatverhalten, weshalb sie sich für den Sphäronisationsprozess als ungeeignet erwiesen.

Die Extrudatfeuchte bestimmte die Pelletform, Pelletgröße und die Pelletgrößenverteilung. Innerhalb eines breiten optimalen Extrudatfeuchtebereiches waren die Eigenschaften der Pellets aus verschiedenen Carrageenanen vergleichbar.

Aufgrund selbstähnlicher Pelletgrößenverteilungen der Rezepturen mit Satiagel[®] CT 27, Gelcarin[®] GP 812 NF und Gelcarin[®] GP 911 NF wurden gleiche Pelletierungsmechanismen vermutet.

Trotz geringer Unterschiede zwischen den verschiedenen κ -Carrageenanen scheint demnach die Eignung zur Pelletierung eine Eigenschaft des κ -Carrageenans zu sein, die unabhängig vom kommerziellen Produkt und vom Hersteller besteht.

7.5 Prozessparameter und Arzneistoffe

7.5.1 Einleitung

Bei der Pelletierung mittels Feuchtextrusion/ Sphäronisation werden die Eigenschaften der entstehenden Pellets hauptsächlich durch die drei Prozesse Extrusion, Sphäronisation und Trocknung bestimmt. Diese sind wiederum durch zahlreiche Prozessparameter wie Feuchtigkeit während der Extrusion, Verweilzeit im Sphäroniser und Trocknungstemperatur definiert.

Abgesehen von den Trocknungsbedingungen fehlten bisher systematische Untersuchungen zum Einfluss der Prozessparameter auf den Pelletierprozess und die Pelleteigenschaften. Aus diesem Grund wurden zwei Extrusions- und zwei Sphäronisationsparameter in einem vollständigen 2⁴ faktoriellen Versuchsdesign (Tab. 11) variiert, mit drei Versuchen am Zentrumspunkt.

Tab. 11: Faktorstufen

Faktoren	Faktorstufen		
	-1	0	+1
Schneckendrehzahl	50 U/min	125 U/min	200 U/min
Anzahl der Löcher	3	13	23
Sphäronisierdrehzahl	500 U/min	750 U/min	1000 U/min
Sphäronisierstemperatur	15 °C	30 °C	45 °C

In dem Versuchsplan wurde Phenacetin als Modellarzneistoff in der Rezeptur Phe verwendet. Drei weitere Arzneistoffe wurden unter Zentrumspunkt-Bedingungen des Versuchsplanes verarbeitet, um die Eignung von κ -Carrageenan als Pelletierhilfsstoff an weiteren Arzneistoffen zu überprüfen (Tab. 12).

Tab. 12: Rezepturen der Pulvermischungen und Zielgrößen der Pelletchargen ($\bar{x} \pm s$, Feuchte n = 3, Durchmesser n = 500)

	Phe	Chl	Dim	Lid
Phenacetin	80			
Chloramphenicol		80		
Dimenhydrinat			80	
Lidocain				80
Gelcarin® GP 911 NF	20	20	20	20
Feuchte [%]	90,7±0,26	85,5±1,41	102,3±4,81	47,7±0,41
10% Intervall	62,6	69,8	30,2	42,0
Durchmesser [mm]	1,31±0,15	1,31±0,14	1,09±0,25	1,23±0,24

7.5.2 Prozessparameter

7.5.2.1 Vortests

Die Auswahl der Faktoren und ihrer Faktorstufen (Tab. 11) erfolgte aufgrund der Erfahrungen aus den vorangegangenen Versuchen. Ziel war es, den Versuchsraum möglichst groß zu wählen, um deutliche Effekte zu erzielen.

Prozessparameter wie die Extrudatfeuchte und die Sphäronisationsdauer wurden während der Versuche konstant gehalten. In Vortests erfolgte die Ermittlung geeigneter Werte unter Verwendung der Zentrumsunkt-Bedingungen.

Für eine Extrudatfeuchte zwischen 81 und 117% ergaben sich Pellets mit einem Seitenverhältnis unterhalb des geforderten Wertes von 1,1 (Abb. 50). Oberhalb von 95% verschlechterte sich das Seitenverhältnis, da es bei höheren Extrudatfeuchten zur Adhäsion von Extrudat im Sphäroniser kam, was eine ungleichmäßige Gutbewegung zur Folge hatte. Dieser Effekt ließ sich durch das Senken der Sphäronisertemperatur vermindern. Die rundesten Pellets entstanden bei 91% Extrudatfeuchte, was der optimale Wert für einen robusten Herstellungsprozess ist. Für den Versuchsplan fand jedoch eine Extrudatfeuchte von 81% Verwendung, was einem Seitenverhältnis von 1,1 entspricht und eine stärkere Sensitivität bezüglich der variierten Faktoren verursachen sollte.

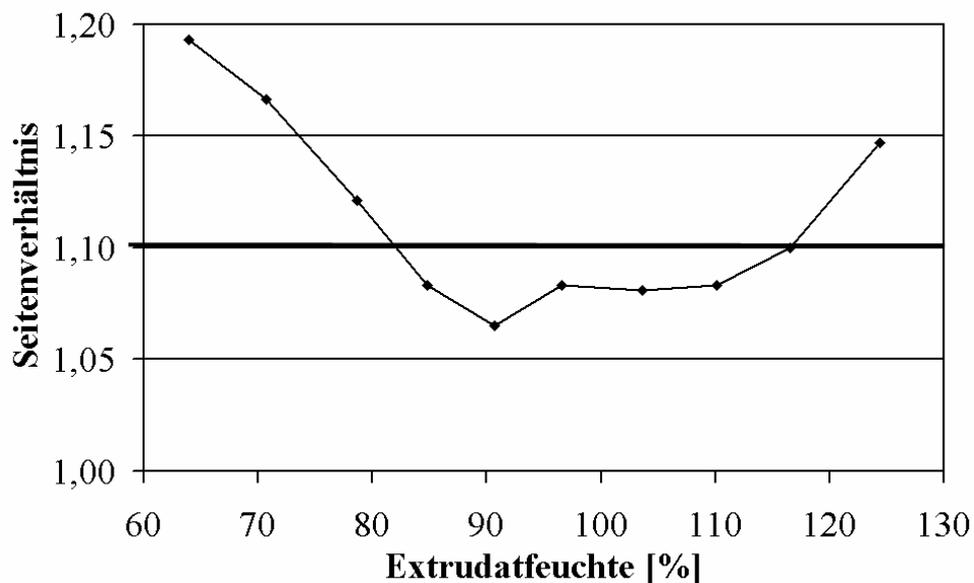


Abb. 50: Einfluss der Extrudatfeuchte auf die Pelletform: (Rezeptur Phe, Feuchte \bar{x} , $n = 3$; SV x_{50} , $n = 500$)

Bei dieser Extrudatfeuchte wurde eine geeignete Sphäronisationsdauer des Extrudates im Sphäroniser ermittelt (Abb. 51). Eine Erhöhung der Sphäronisationsdauer hatte eine Verbesserung des Seitenverhältnisses (SV) zur Folge. Jedoch schien aufgrund der exponentiellen Funktion ein Runden über 5min nicht sinnvoll.

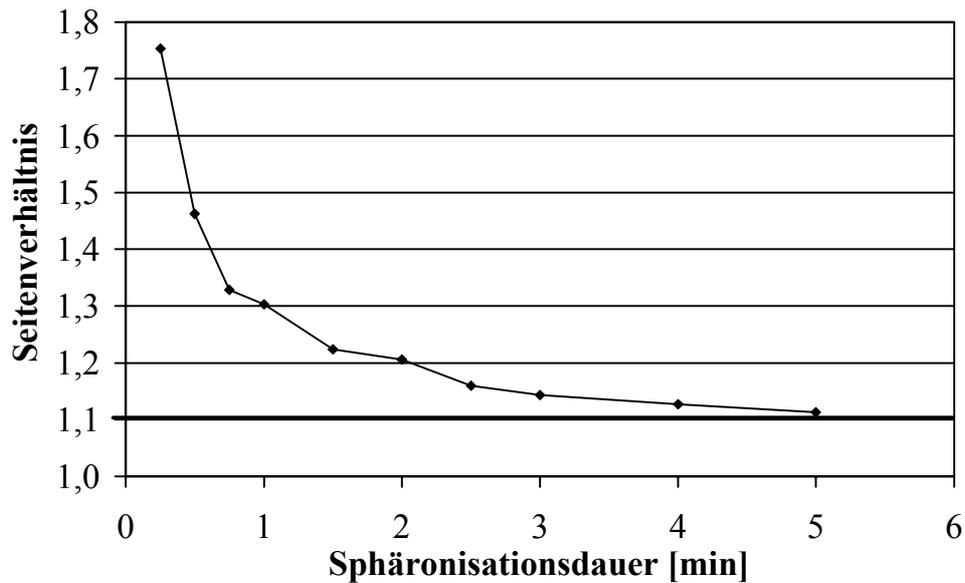


Abb. 51: Einfluss der Sphäronisationszeit auf die Pelletform: (Rezeptur Phe, SV x_{50} , n = 500)

7.5.2.2 Qualität des Modells

Die Qualität des Modells bestimmt die Qualität der Ergebnisse eines Versuchsplanes. Werden die Versuchsergebnisse nur unzureichend durch das verwendete Modell beschrieben, so ist es nicht möglich, die auftretenden Effekte mit den variierten Faktoren zu korrelieren.

Tab. 13: Ergebnisse des Versuchsplanes

Experiment	Extruder-drehzahl	Anzahl der Löcher	Sphäroniser-drehzahl	Sphäroniser-temperatur	SV	Äquivalentdurchmesser [mm]	10% Intervall [%]	Grobanteil [%]	Feinanteil [%]	Druckfestigkeit [MPa]	MDT [min]
N01	50	3	500	15	1,24	1,54	65,6	0,6	5	0,59	7,98
N02	200	3	500	15	1,13	1,51	67,8	1,2	2,6	0,58	7,90
N03	50	23	500	15	1,56	1,47	52,2	9,0	6,4	0,74	6,62
N04	200	23	500	15	1,52	1,47	49,8	7,6	9,0	0,85	6,12
N05	50	3	1000	15	1,07	1,39	57,0	0,4	14,8	0,63	7,66
N06	200	3	1000	15	1,06	1,32	63,6	1,4	8,2	0,62	7,03
N07	50	23	1000	15	1,07	1,22	55,6	4,6	8,4	0,48	6,35
N08	200	23	1000	15	1,08	1,26	63,8	1,4	7,0	0,65	7,60
N09	50	3	500	45	1,24	1,55	63,0	1,8	5,4	0,57	7,45
N10	200	3	500	45	1,09	1,48	65,2	1,4	6,8	0,54	8,05
N11	50	23	500	45	1,54	1,49	50,0	10,8	6,0	0,95	6,76
N12	200	23	500	45	1,52	1,50	46,2	8,8	9,8	0,94	6,48
N13	50	3	1000	45	1,07	1,25	40,2	10,0	19,6	0,56	6,94
N14	200	3	1000	45	1,08	1,24	28,8	9,6	31,8	0,64	6,99
N15	50	23	1000	45	1,06	1,26	54,8	1,6	13,2	0,64	6,75
N16	200	23	1000	45	1,07	1,27	65,2	1,2	5,4	0,66	6,78
N17	125	13	750	30	1,13	1,36	68,2	0,2	4,2	0,54	7,31
N18	125	13	750	30	1,08	1,34	62,0	1,2	8,6	0,58	7,35
N19	125	13	750	30	1,08	1,34	65,6	1,8	6,0	0,55	7,51

Die Auswertungen der Versuchsergebnisse (Tab. 13) beschäftigen sich zunächst mit der Suche nach einem geeigneten Modell. Ausgangspunkt des Versuchsplanes war ein Modell, welches aus vier Hauptfaktoren und aus sechs binären Wechselwirkungen bestand. Dieses konnte aufgrund fehlender Signifikanz ($\alpha = 0,05$) einiger Faktoren auf zwei Hauptfaktoren und eine binäre Wechselwirkung vereinfacht werden („backward regression“), weil nur die Anzahl der Düsenplattenlöcher (AL), die Sphäronisierdrehzahl (SD) und die Wechselwirkung (ALSD) aus beiden einen Einfluss auf die Pelleteigenschaften hatten (Gl. 7).

$$y = b_0 + b_{AL}x_{AL} + b_{SD}x_{SD} + b_{ALSD}x_{AL}x_{SD} \quad \text{Gl. 7}$$

Die Qualität dieses Modells wird durch die in Tab. 14 angegebenen Größen charakterisiert. Das Bestimmtheitsmaß (R^2) kennzeichnet die Qualität der Modellanpassung, während die Qualität der Vorhersage durch Q^2 , einen Parameter der Kreuzvalidierung, charakterisiert ist. Bei der Bestimmung systematischer Anteile am Fehler (lack of fit) wurde derjenige Anteil des Fehlers ermittelt, der nicht mit dem Modell oder zufälliger Streuung erklärt werden kann. Dieser wird als Möglichkeitswert (p) angegeben und soll oberhalb der Irrtumswahrscheinlichkeit ($\alpha = 0,05$) liegen. Der Fehler, der sich durch Wiederholung ergibt, ist als Variationskoeffizient (VK) angegeben.

Tab. 14: Qualität des Modells

	SV	Durchmesser	10% Intervall	Grobanteil	Feinanteil	Druckfestigkeit	MDT
R^2	0,9178	0,8992	0,4359	0,5460	0,5184	0,7249	0,6760
Q^2	0,8857	0,8356	0,0910	0,2722	0,1952	0,5745	0,4618
p	0,146	0,061	0,107	0,067	0,150	0,079	0,074
VK [%]	2,29	0,79	4,77	75,8	35,3	4,17	1,42

Die Qualitätsparameter wurden für jede Pelleteigenschaft ermittelt und bestätigten eine ausreichende Qualität des Modells für das Seitenverhältnis, den Äquivalentdurchmesser und die Druckfestigkeit. Das 10% Intervall und die mittlere Auflösungszeit besaßen eine schlechte Vorhersagbarkeit, da der Q^2 -Wert unterhalb des geforderten Wertes von 0,5 lag (Eriksson *et al.*, 2000). Während ein Wert von 0,46 für die mittlere Auflösungszeit mit Einschränkungen tolerierbar ist, sind 0,091 für das 10% Intervall inakzeptabel. Aus diesem Grund wurden anstelle des 10 % Intervalls der Grobanteil ($(1 - x_{60}) * 100\%$) und der Feinanteil ($x_{40} * 100$) der Pelletchargen untersucht, welche bessere Vorhersagbarkeiten besaßen. Trotzdem geben diese aufgrund ihres geringen Q^2 allenfalls Tendenzen an. Die hohen Variationskoeffizienten dieser beiden Zielgrößen resultieren aus den kleinen Mittelwerten als ein Artefakt der Methode.

Abschließend lässt sich sagen, dass sich die Varianzen aller Pelleteigenschaften durch das Modell erklären lassen und der Prozess gut reproduzierbar ist.

7.5.2.3 Pelletform und -größe

Die Effekte der Anzahl der Löcher und der Sphäronisierdrehzahl sowie deren Wechselwirkung auf die Pelleteigenschaften sind in den Koeffizientendiagrammen zu sehen (Abb. 52, Abb. 54). Der Koeffizient entspricht dem halben Effekt, der sich durch die Veränderung des Prozessparameters von der niedrigen zur hohen Faktorstufe ergibt. Schließen die Vertrauensbereiche die Abszisse ein, so ist der untersuchte Prozessparameter bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% nicht signifikant.

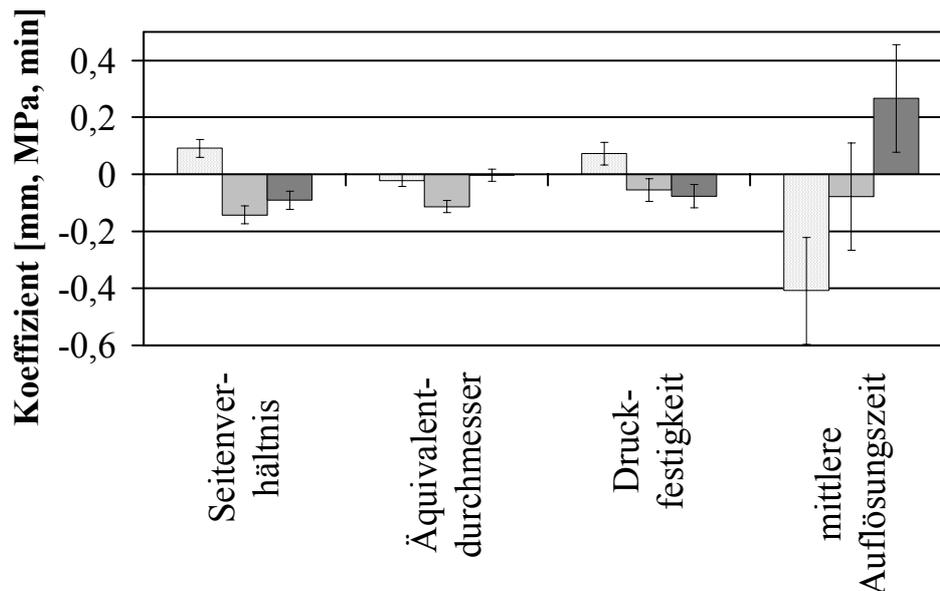


Abb. 52: Pelleteigenschaften in Abhängigkeit von: □Anzahl der Löcher, ■Sphäronisierdrehzahl, ■Wechselwirkung zwischen Anzahl der Löcher und Sphäronisierdrehzahl (Koeffizient \pm VB, n = 19)

Die Anzahl der Düsenplattenlöcher, die Sphäronisierdrehzahl und die Wechselwirkung aus beiden beeinflussen die Pelletform (Seitenverhältnis). Durch das Verringern der Anzahl der Düsenplattenlöcher um 10 sank das Seitenverhältnis um 0,09. Ursache hierfür ist vermutlich die stärkere Scherung während der Extrusion, da eine Reduktion der Lochanzahl eine höhere Strömungsgeschwindigkeit des Extrudates durch die Düse zur Folge hat. Die wasserbindenden und gelbildenden Strukturen im κ -Carrageenan lassen sich durch Scherung abbauen, weshalb κ -Carrageenangele Rheodestruktion (Hänsel R. *et al.*, 1999) zeigen. Durch die Verringerung der Wasserbindung bei der Extrusion (Abb. 8) entsteht mehr freies Wasser innerhalb des Extrudates, was eine bessere plastische Verformbarkeit zur Folge hat. Die Erhöhung der Sphäronisierdrehzahl führte zu runderen Pellets, da der Energieeintrag in das Extrudat mit zunehmender Drehzahl ansteigt und somit eine stärkere plastische Verformung stattfinden kann. Die gleichzeitige Erhöhung der Anzahl der Düsenplattenlöcher und der Sphäronisierdrehzahl führte durch eine Wechselwirkung zu den rundesten Pellets des Versuchsplanes. Offensichtlich wird weniger gesichertes Extrudat bei hoher

Sphäronisierdrehzahl runder als ein stark geschertes Extrudat. Dies lässt sich auch in Abb. 53 erkennen: Eine niedrige Düsenplattenlochanzahl bewirkt eine Robustheit des Prozesses gegenüber der Sphäronisierdrehzahl, jedoch entstehen Pellets mit dem niedrigsten Seitenverhältnis bei einer hohen Düsenplattenlochanzahl und hoher Sphäronisierdrehzahl.

Die Pelletgröße wird durch die Sphäronisierdrehzahl entscheidend beeinflusst, da eine Erhöhung der Drehzahl zu einer Verringerung des Äquivalentdurchmessers führt. Die Ursache hierfür ist vermutlich ein kürzeres Brechen der Extrudatstränge in den ersten Sekunden des Sphäronisationsprozesses. Durch eine höhere Sphäronisierdrehzahl ist der Energieeintrag in das Gut im Sphäronisationsprozess größer, was zu kleineren Extrudatbruchstücken und somit zu kleineren Pellets führt.

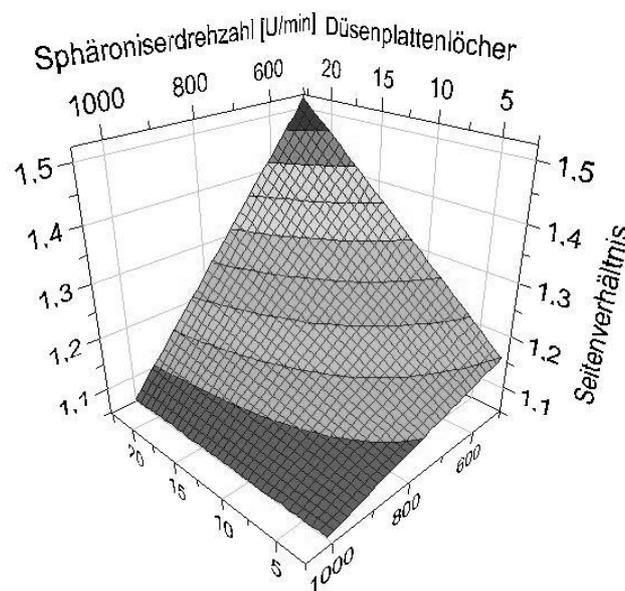


Abb. 53: Vorhergesagter Einfluss der Anzahl der Löcher und der Sphäronisierdrehzahl auf die Pelletform

7.5.2.4 Pelletfestigkeit und -freisetzung

Die untersuchten Faktoren bestimmten die Druckfestigkeit der Pellets auf die gleiche Art und Weise wie das Seitenverhältnis. Da die Berechnung der Druckfestigkeit von einer sphärischen Pelletform ausgeht (Kapitel 6.5), wurde vermutet, dass ein hohes Seitenverhältnis einiger Pelletchargen zu falsch erhöhten Druckfestigkeiten führte. Zur Überprüfung dieser Hypothese erfolgte eine Neuberechnung der Koeffizienten ohne die vier Versuchschargen (Tab. 13 (N03, N04, N11, N12)) mit einem Seitenverhältnis von über 1,5. Für alle drei Faktoren ergaben sich bei dieser Neuberechnung nicht signifikante ($\alpha = 0,05$) Koeffizienten. Somit lassen sich die in Abb. 52 gezeigten Effekte für die Druckfestigkeit allein auf die Pelletform zurückführen.

Die Arzneistofffreisetzung wird beschleunigt durch eine hohe Anzahl an Düsenplattenlöchern und die Wechselwirkung aus niedriger Anzahl an Düsenplattenlöchern und niedriger Sphäronisierdrehzahl (Abb. 52).

Diese Effekte sollen nicht weiter diskutiert werden, da die Unterschiede in den Freisetzungsversuchen gering waren. Aus praktischer Sicht besteht zwischen einer mittleren Auflösungszeit von 6,1 und 8,1min kein Unterschied.

7.5.2.5 Pelletgrößenverteilung

Der Grob- und Feinanteil werden nur unvollständig durch das verwendete Modell beschrieben (Kapitel 7.5.2.2) und können somit nur Tendenzen aufzeigen. Beide Zielparameter werden durch die Wechselwirkung aus hoher Anzahl an Düsenplattenlöchern und hoher Sphäronisierdrehzahl gesenkt. Möglicherweise läuft der Rundungsprozess mit einem weniger gescherten und somit weniger plastischen Extrudat (Kapitel 7.5.2.3) und einer hohen Sphäronisierdrehzahl reproduzierbarer ab. Stark gescherte und somit plastische Extrudate (niedrige Anzahl an Düsenplattenlöchern) können vermutlich bereits bei niedrigerer Sphäronisierdrehzahl in unterschiedlich lange Extrudatstränge brechen, was eine breitere Pelletgrößenverteilung zur Folge hat.

Ein Ansteigen des Feinanteils bei einer Erhöhung der Sphäronisierdrehzahl ist zu erwarten, da durch einen höheren Energieeintrag in das Gut Pellets brechen können und somit kleinere Bruchstücke vorliegen.

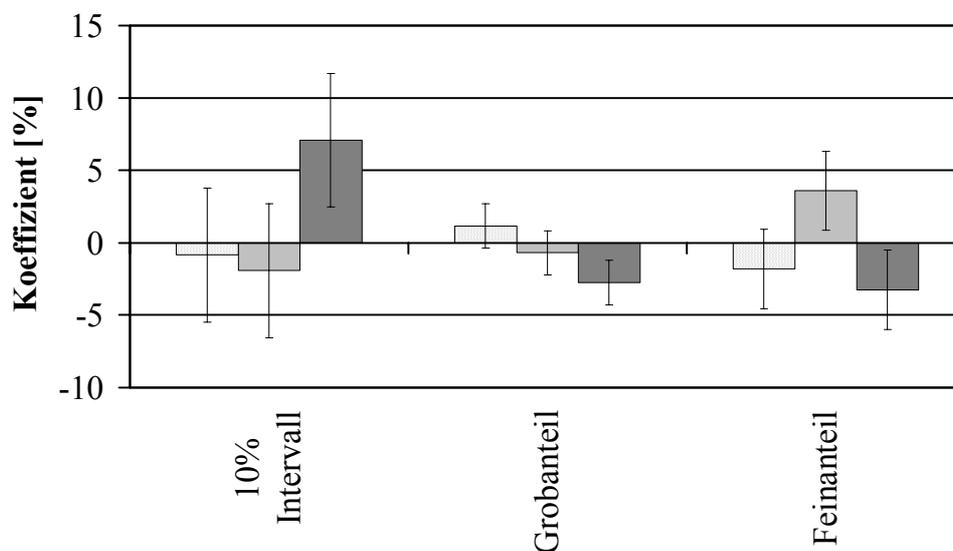


Abb. 54: Pelleteigenschaften in Abhängigkeit von: □Anzahl der Löcher, ■Sphäronisierdrehzahl, ■ Wechselwirkung zwischen Anzahl der Löcher und Sphäronisierdrehzahl (Koeffizient ± VB, n = 19)

7.5.3 Arzneistoffe

7.5.3.1 Auswahl der Arzneistoffe

Im Rahmen des Versuchsplanes wurde lediglich ein Arzneistoff in einer Formulierung eingesetzt, weshalb es sinnvoll erschien, drei weitere Arzneistoffe unter den Zentrumspunkt-Bedingungen des Versuchsplanes zu pelletieren. Das Chloramphenicol fand aufgrund seiner

geringen Löslichkeit, Dimenhydrinat und Lidocain aufgrund ihrer basischen Eigenschaften Verwendung. Um eine ionische Wechselwirkung der basischen Arzneistoffe mit dem sauren κ -Carrageenan zu provozieren, diente wässrige Ameisensäurelösung (pH = 3) als Granulierflüssigkeit in der Pelletierung.

7.5.3.2 Extrudatfeuchte und 10% Intervall

Die Extrudatfeuchte, die zu den Pellets mit dem niedrigsten Seitenverhältnis führte, zeigte eine Abhängigkeit vom verwendeten Arzneistoff (Tab. 12). Für die schwerlöslichen Arzneistoffe Phenacetin und Chloramphenicol ergeben sich vergleichbare Feuchtigkeitswerte wie für Mesalazin und Hydrochlorothiazid (Abb. 20).

Für die basischen Arzneistoffe weicht die benötigte Extrudatfeuchte von den Werten, die für die schwerlöslichen Arzneistoffe gefunden wurden, erheblich ab. So zeigt das Dimenhydrinat einen höheren und das Lidocain einen niedrigeren Wasserbedarf bei der Pelletierung. Zusätzlich weisen die basischen gegenüber den schwerlöslichen Arzneistoffen eine breitere Teilchengrößenverteilung auf. Für Dimenhydrinat und Lidocain ist deshalb das 10% Intervall deutlich unterhalb des geforderten Wertes von 50%.

7.5.3.3 Pelletform und -größe

Die Mediane der Seitenverhältnisse der Rezepturen mit Phenacetin und Chloramphenicol sind deutlich unterhalb von 1,1, deshalb können die Pellets als ausreichend rund bezeichnet werden (Abb. 55). Die Rezepturen mit den basischen Arzneistoffen weisen ein erhöhtes Seitenverhältnis, eine abweichende Pelletgröße und -größenverteilung auf.

Während Phe und Chl selbständig sind und vermutlich nach denselben Mechanismen pelletiert werden, weichen Dim und Lid von diesen deutlich ab und unterscheiden sich zudem noch untereinander (Abb. 56).

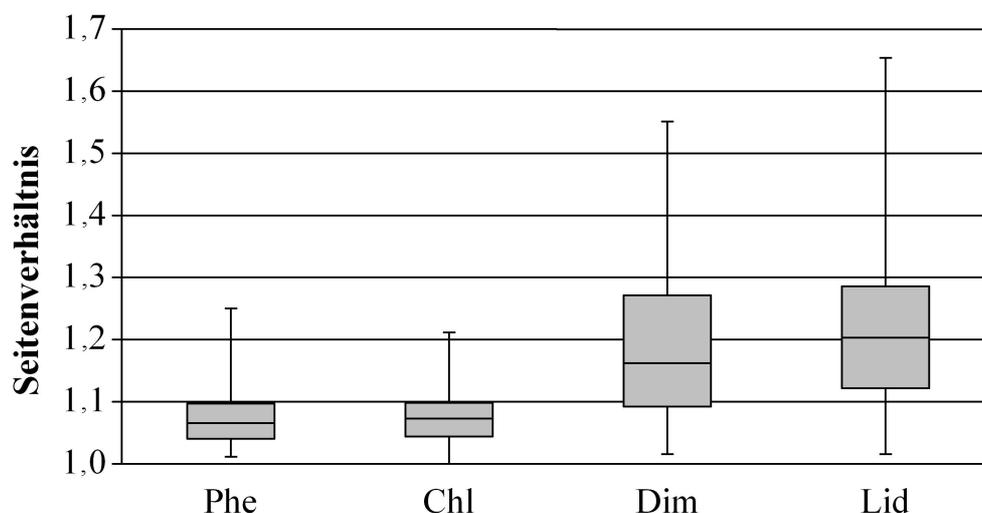


Abb. 55: Pelletform unterschiedlicher Rezepturen: ($x_1, x_{10}, x_{50}, x_{90}, x_{99}, n = 500$)

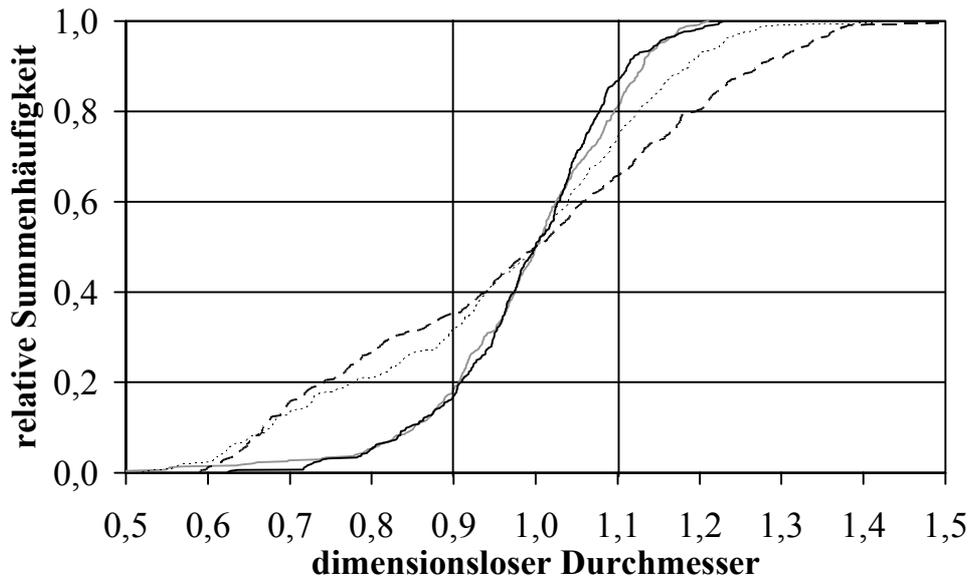


Abb. 56: Pelletgrößenverteilung unterschiedlicher Rezepturen (n = 500): —Phe, —Chl, ---Dim,Lid

Aufgrund dieser Tatsachen wird vermutet, dass die basischen Arzneistoffe in der Lage sind, mit den sauren Sulfatgruppen des κ -Carrageenans während der Pelletierung in ionische Wechselwirkung zu treten. Der unterschiedliche Feuchtigkeitsbedarf und die abweichende Pelletgrößenverteilung von Dim und Lid deuten auf verschiedenartige Mechanismen hin.

7.5.3.4 Pelletfestigkeit und -freisetzung

Die mechanische Festigkeit und Arzneistofffreisetzung von Phe und Chl sind vergleichbar mit den Ergebnissen aus vorhergehenden Untersuchungen (Kapitel 7.2.5, 7.2.6) (Abb. 57).

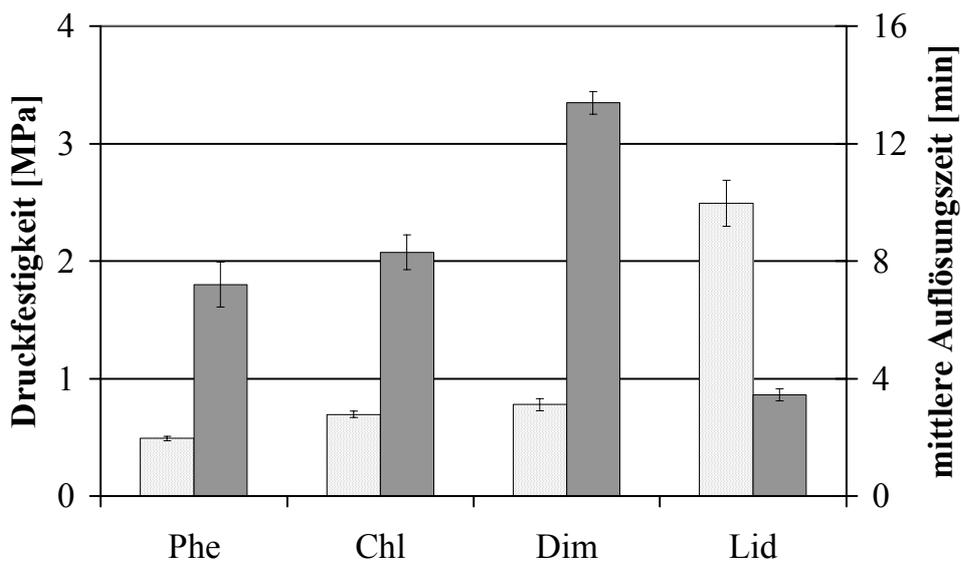


Abb. 57: Pelletfestigkeit und Arzneistofffreisetzung unterschiedlicher Rezepturen: □ Druckfestigkeit ($\bar{x} \pm VB$, n = 50) ■ mittlere Auflösungszeit ($\bar{x} \pm VB$, n = 6)

Die Pellets aus Dimenhydrinat zerfielen nicht im Freisetzungstest und setzten den Arzneistoff im Sinne einer Wurzel-Zeit-Kinetik nach Higuchi langsam frei ($R^2 = 0,997$ bis 60% Freisetzung, $n = 6$). Nach abgeschlossener Freisetzung bestand die poröse Pelletmatrix (Abb. 58) zu mehr als 10% aus Diphenhydramin (UV-Bestimmung), was zeigt, dass ein Teil des Arzneistoffes dauerhaft an die κ -Carrageenan-Matrix gebunden werden konnte. Die Hypothese, dass es eine ionische Wechselwirkung zwischen dem κ -Carrageenan und dem basischen Bestandteil des Dimenhydrinates gibt, wird damit unterstützt.

Lidocain zeigte einen geringeren Feuchtigkeitsbedarf bei der Extrusion als alle anderen Rezepturen. Dieser führt vermutlich aufgrund der geringen Schrumpfungseigenschaften (Kapitel 7.1.4) des κ -Carrageenans zu einer verringerten Porosität und zu Pellets mit höherer Druckfestigkeit (Jerwanska *et al.*, 1997). Das Verhalten des Lidocains bei der Pelletierung ist vergleichbar mit der Pelletierung in Gegenwart von Natriumionen, da in beiden Fällen sehr weiche und klebrige Extrudate entstanden. Natriumionen behindern die Gelbildung des κ -Carrageenans (FMC, 1993), was zu einer schlechteren Wasserbindung und mangelhaften Pelletiereigenschaften führt. Aufgrund des ähnlichen Verhaltens des Lidocains bei der Pelletierung wäre eine vergleichbare Wirkung dieses Arzneistoffes auf das κ -Carrageenan denkbar. Vor diesem Hintergrund lässt sich auch die geringe mittlere Auflösungszeit von Lid erklären. Ist die Gelbildung durch die Präsenz von Lidocain behindert, so wird der Arzneistoff schneller freigesetzt.

Die Untersuchungen haben gezeigt, dass die Pelletierung basischer Arzneistoffe unter Verwendung von κ -Carrageenan problematisch ist. Diese Aussage muss vor dem Hintergrund relativiert werden, dass diese Versuche vorsätzlich unterhalb des pK_s -Wertes durchgeführt wurden, um eine ionische Wechselwirkung zwischen Arzneistoff und Pelletierhilfsstoff zu provozieren. Bei der Verwendung von Wasser oder gar einer basischen Granulierflüssigkeit sollten solche Effekte nicht auftreten. Zur Überprüfung dieser Hypothese wurde die Rezeptur Dim mit wässriger Calciumhydroxidlösung ($pH = 12$) pelletiert. Die erhaltenen Pellets besaßen ein geeignetes Seitenverhältnis von 1,08. Durch diesen Versuch konnte jedoch nicht nachgewiesen werden, ob die Pelletierbarkeit durch den pH-Wert oder durch die Gegenwart von Calciumionen hervorgerufen wurde.

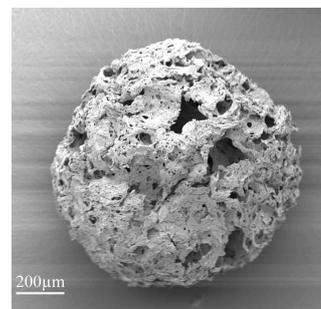
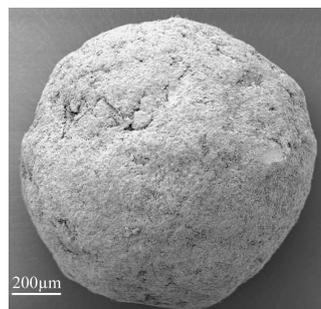


Abb. 58a: vor Freisetzung

Abb. 58b: nach Freisetzung

Abb. 58: REM-Aufnahmen von Pellets aus Dimenhydrinat

7.5.4 Zusammenfassung

Von den vier untersuchten Prozessparametern beeinflussten nur die Anzahl der Düsenplattenlöcher und die Sphäroniserdrehzahl die Pelleteigenschaften. Die rundesten Pellets erhielt man bei einer hohen Anzahl an Düsenplattenlöchern in Kombination mit einer hohen Sphäroniserdrehzahl. Die Reduktion der Düsenplattenlöcher erhöhte die Robustheit des Prozesses gegenüber der Sphäroniserdrehzahl. Die vier untersuchten Prozessparameter hatten praktisch keinen Einfluss auf andere Pelleteigenschaften wie Größe, Größenverteilung, mechanische Stabilität und Arzneistofffreisetzung.

Die schwerlöslichen Arzneistoffe Phenacetin und Chloramphenicol ließen sich zu schnell freisetzenden Pellets mit geeigneten Eigenschaften verarbeiten. Dimenhydrinat und Lidocain als basische Arzneistoffe waren in Gegenwart von wässriger Ameisensäurelösung in der Lage, mit dem κ -Carrageenan während der Pelletierung zu interagieren. Dies beeinflusst die Pelletform, die mechanische Festigkeit und das Freisetzungsverhalten.

7.6 Hochbeladene und überzogene Pellets

7.6.1 Einleitung

In den bisher durchgeführten Untersuchungen wurde gezeigt, dass κ -Carrageenan in zahlreichen Formulierungen ein robuster Pelletierhilfsstoff ist. Dieses Kapitel beschäftigt sich mit Fragestellungen, die für eine großtechnische Verwendung von κ -Carrageenan von Bedeutung sind. So standen die maximale Arzneistoffbeladung, die Stabilität des Extrusionsprozesses und das Freisetzungverhalten überzogener Carrageenanpellets im Mittelpunkt dieser Untersuchungen. Als Vergleich diente erneut der Standardpelletierhilfsstoff MCC.

Die Basis dieser Untersuchungen waren die Ergebnisse des Versuchsplanes (Kapitel 7.5.2) und die Rezeptur Phe (Tab. 12), welche in dieser Versuchsreihe als Phe80 bezeichnet wird (Tab. 15). Alle Versuche nutzten eine Schneckendrehzahl des Extruders von 125U/min, 23 Löcher in der Düsenplatte, eine Sphäronisertemperatur von 25°C und eine Sphäronisierdrehzahl von 1000U/min.

Für das Überziehen der Pellets fanden Siebfraktionen zwischen 1,25 und 1,6mm und eine Arzneistoffbeladung von 90% Verwendung (Tab. 15).

Tab. 15: Rezepturen der Pulvermischungen

	Phe80	Phe90	Phe95	PheMCC	Phe90ü	PheMCCü
Phenacetin	80	90	95	90	90	90
Gelcarin® 911	20	10	5		10	
MCC				10		10
Siebung [mm]	0,63-2	0,63-2	0,63-2	0,63-2	1,25-1,6	1,25-1,6
Überziehen	-	-	-	-	X	X

7.6.2 Hochbeladene Pellets

7.6.2.1 Einleitung

Durch die Verwendung von hochbeladenen Arzneiformen lässt sich einerseits die Arzneistoffdichte in der Arzneiform erhöhen, was deren Größe bei hochdosierten Arzneistoffen vermindert, andererseits lassen sich durch den geringeren Hilfsstoffanteil Kosten sparen. Deshalb wurde der Arzneistoffanteil erhöht, bis sich die Pelleteigenschaften nachteilig veränderten.

7.6.2.2 Extrudatfeuchte und Ausbeute

Rezepturen mit einem Phenacetinanteil von 80, 90 und 95% ließen sich zu Pellets verarbeiten, wobei sich mit steigendem Arzneistoffanteil der Feuchtigkeitsbedarf bei der Extrusion verminderte (Abb. 59). Die Sensitivität des Prozesses auf Feuchtigkeitsschwankungen nahm gleichzeitig zu, was auf den verminderten κ -Carrageenananteil in der Rezeptur

zurückzuführen ist. Durch den damit verbundenen geringeren Wasserbedarf reduzierten sich der Trocknungsaufwand und somit die Herstellungskosten. Bemerkenswert ist, dass sich mit κ -Carrageenan unter den verwendeten Herstellungsbedingungen höhere Beladungen erzielen lassen als mit MCC, wodurch sich für die höchste Arzneistoffbeladung beim κ -Carrageenan (Phe95) geringere Extrudatfeuchten ergaben als bei der MCC (PheMCC). Aus diesem Grund war der Trocknungsaufwand bei den höchstbeladenen κ -Carrageenanpellets niedriger als bei den höchstbeladenen Pellets aus MCC.

Alle drei κ -carrageenanhaltigen Rezepturen weisen ein hohes 10% Intervall und somit eine enge Teilchengrößenverteilung auf. Die Rezeptur mit MCC (PheMCC) zeigt eine breitere Verteilung, welche vermutlich auf eine Empfindlichkeit der Rezeptur auf Feuchtigkeitsschwankungen zurückzuführen ist, wodurch sich kleinere Dosierungsschwankungen auf die Pelletgröße auswirken.

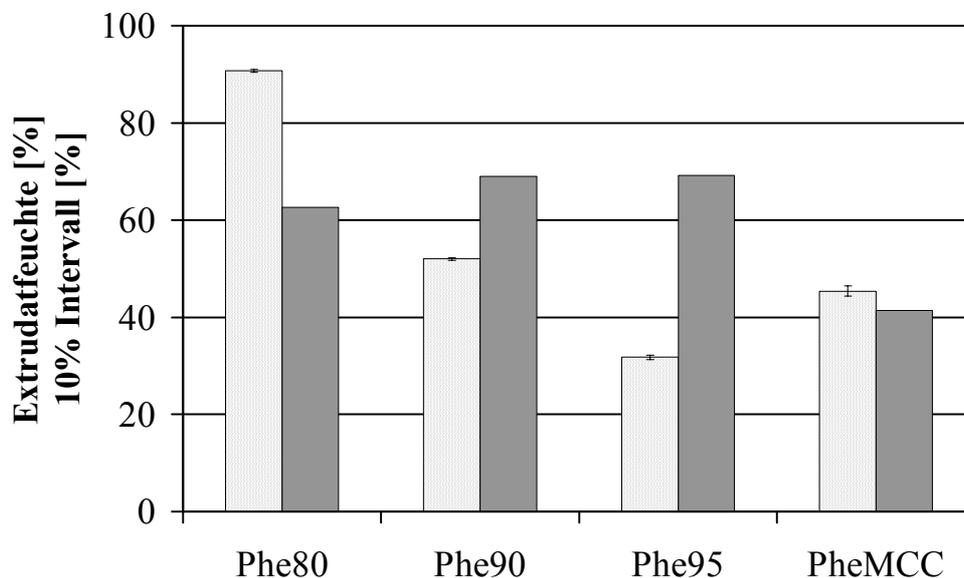


Abb. 59: Extrudatfeuchte und Ausbeute der Rezepturen: □ Extrudatfeuchte ($\bar{x} \pm s$, $n = 3$), ■ 10% Intervall

7.6.2.3 Pelletform

Mit steigender Wirkstoffbeladung verringert sich die Rundheit der Pellets (Abb. 60). Dies ist auf den geringeren Anteil an Pelletierhilfsstoff in der Rezeptur zurückzuführen, da dieser die plastische Verformbarkeit während des Sphäronisationsprozesses bewirkt. Trotzdem ist der Median des Seitenverhältnisses der höchstbeladenen κ -Carrageenanpellets deutlich unterhalb des geforderten Wertes von 1,1. Deshalb kann davon ausgegangen werden, dass sich höhere Wirkstoffbeladungen als 95% realisieren lassen, was jedoch wegen der weiter abnehmenden Robustheit des Prozesses nicht untersucht wurde. Das Seitenverhältnis der Pellets aus MCC (PheMCC) ist vergleichbar mit dem Seitenverhältnis der entsprechenden κ -Carrageenanpellets (Phe90).

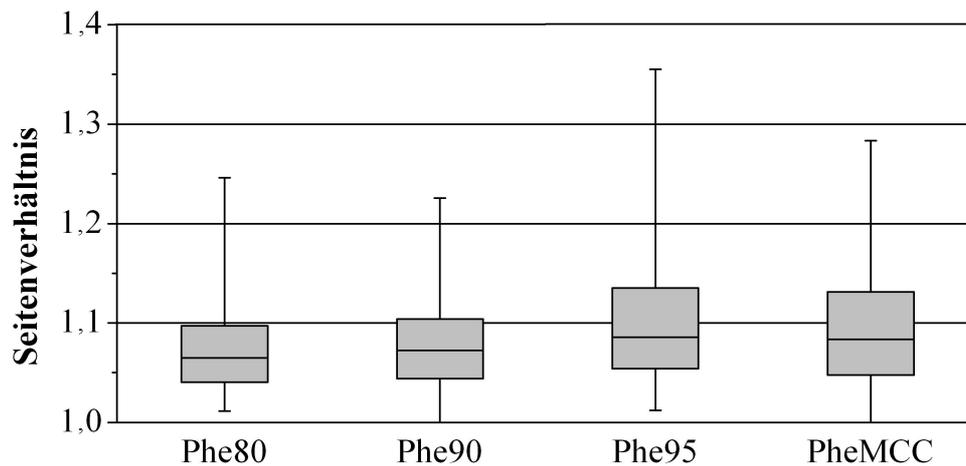


Abb. 60: Pelletform unterschiedlicher Rezepturen (x1, x10, x50, x90, x99, n = 500)

7.6.2.4 Pelletgröße und -festigkeit

Aus praktischer Sicht sind die Äquivalentdurchmesser der angegebenen κ -Carrageenanpellets gleich (Abb. 61), obwohl ein geringfügiges Ansteigen des Äquivalentdurchmessers mit dem Arzneistoffanteil in der Rezeptur zu erkennen ist. PheMCC weist, wie bereits bei anderen MCC-Rezepturen beobachtet, eine geringere Pelletgröße (Kapitel 7.1.4) und höhere Druckfestigkeit (Kapitel 7.1.5) auf. Die mit steigendem Arzneistoffanteil zunehmende Druckfestigkeit der κ -Carrageenanpellets ist vermutlich eine Folge der geringeren Extrudatfeuchte und der daraus resultierenden geringeren Porosität.

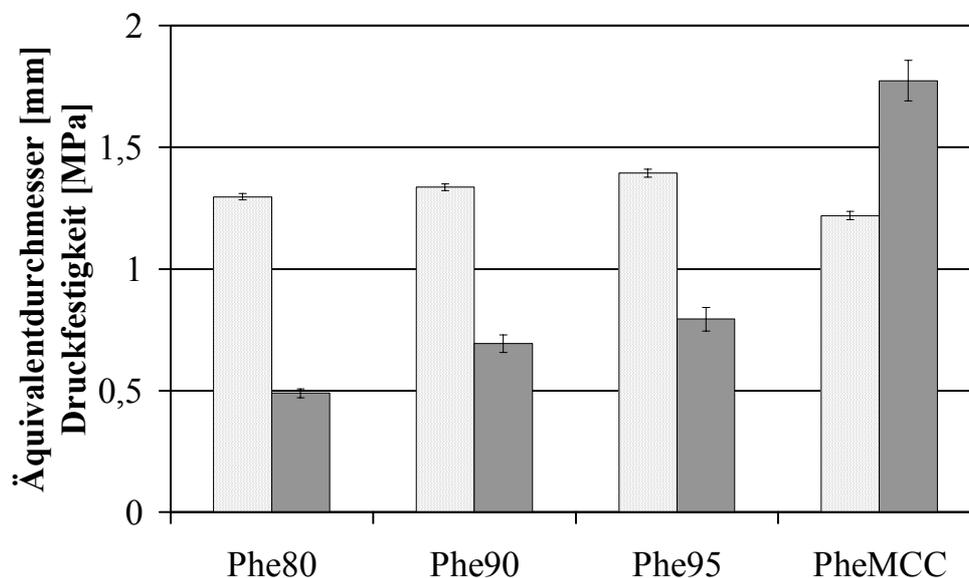


Abb. 61: Pelletgröße und mechanische Stabilität: □Äquivalentdurchmesser ($\bar{x} \pm \text{VB}$, n = 500), ■Druckfestigkeit ($\bar{x} \pm \text{VB}$, n = 50)

7.6.2.5 Pelletfreisetzung

Die Arzneistofffreisetzung aus den κ -Carrageenanpellets erfolgt über rasche Erosion der Pelletoberfläche, während die Pellets aus MCC den Arzneistoff über Diffusion (Wurzel-Zeit über 48h) langsamer freisetzen (Kapitel 7.1.6.1) (Abb. 62). Mit steigendem Anteil an schwerlöslichem Phenacetin verringert sich die Freisetzungsgeschwindigkeit, da die Rezeptur an κ -Carrageenan verarmt. Dieses bestimmt als hydrophile Komponente der Rezeptur die Porosität und das Eindringen von Wasser in die Pellets und somit den Zerfall und die Arzneistofffreisetzung.

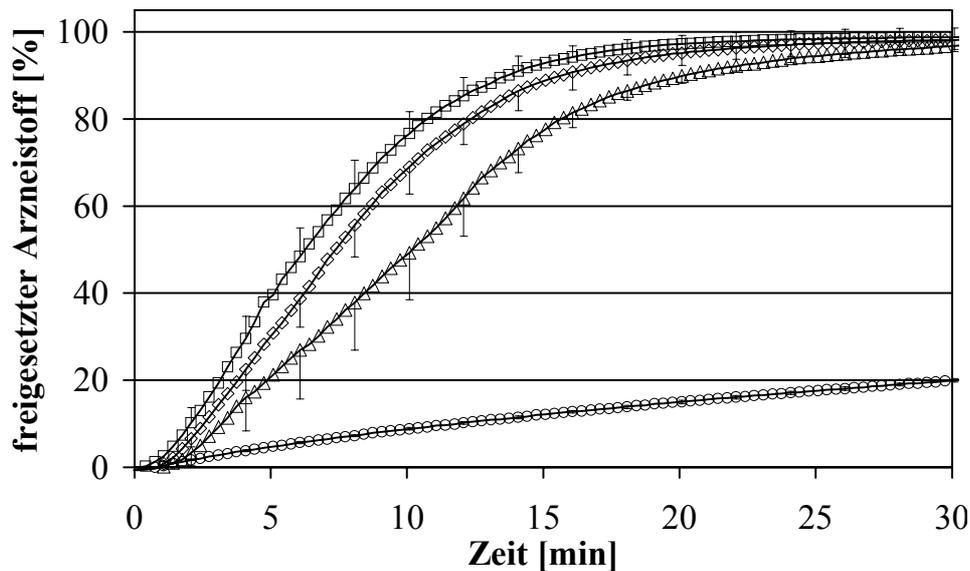


Abb. 62: Freisetzungsprofile unterschiedlicher Arzneistoffbeladung: \square Phe80, \diamond Phe90, \triangle Phe95 und \circ PheMCC ($\bar{x} \pm VB$, n = 6)

7.6.3 Stabilität des Extrusionsprozesses

Die Extrusion mittels eines Schneckenextruders ist ein kontinuierlicher Prozess, bei dem sich nach einigen Minuten für den Füllzustand, den Energieeintrag und die Prozesstemperatur ein dynamisches Gleichgewicht einstellt. Diese Gleichgewichtseinstellung konnte hinsichtlich der Düsenplattentemperatur bei vorherigen Versuchen nicht abgewartet werden, da dieses den Materialaufwand vervielfacht hätte. Aus diesem Grund schien es sinnvoll nachzuweisen, dass der Extrusionsprozess über eine längere Zeit stabil geführt werden kann (Abb. 63). Hierfür fand die Rezeptur Phe90 unter den oben aufgeführten Prozessparametern Verwendung.

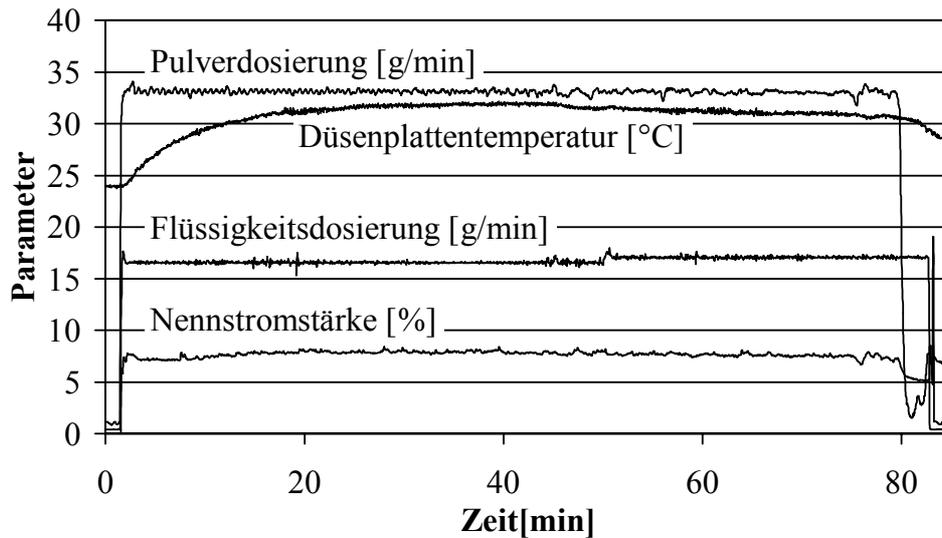


Abb. 63: Prozessparameter der Extrusion

Sofort nach Prozessbeginn konnten aufgrund eines vorhandenen Regelalgorithmus für die Pulver- und die Flüssigkeitsdosierrate konstante Werte erreicht werden. Daraufhin stellte sich für die Stromaufnahme des Antriebes nach wenigen Sekunden ein konstanter Wert ein. Das Erreichen der Gleichgewichtstemperatur an der Düsenplatte benötigte ca. 20min. 80min lang wurden ungefähr alle 6min jeweils 300g Extrudat gerundet, getrocknet und anschließend bildanalytisch charakterisiert. Hierbei war kein Einfluss der Extrusionszeit auf das Seitenverhältnis sowie den Äquivalentdurchmesser festzustellen. Selbst eine Erhöhung der Flüssigkeitsdosierrate um 6% ($t = 50\text{min}$) hatte keine Auswirkung auf Pelletform und -größe.

7.6.4 Überzogene Pellets

Die schnelle Arzneistofffreisetzung bei der Verwendung von κ -Carrageenan ist der entscheidende Vorteil gegenüber der MCC. Dadurch wird es erstmals sinnvoll, schlechtlösliche Arzneistoffe mittels Extrusion/ Sphäronisation zu pelletieren (Kapitel 7.2.7). Pellets sind aufgrund ihrer definierten Oberfläche der ideale Ausgangspunkt für einen funktionellen Überzug. Aus diesen Gründen galt es zu überprüfen, inwieweit die schnellere Arzneistofffreisetzung aus κ -Carrageenanpellets bei Verwendung eines retardierenden Filmüberzuges von Bedeutung ist.

Um eine ionische Wechselwirkung zwischen Überzugsmaterial und Carrageenan auszuschließen, fand Kollicoat[®] SR 30 D (Polyvinylacetat) als ungeladenes Überzugsmaterial Verwendung. Diese Dispersion wird als besonders geeignet zum Befilmen von Pellets beschrieben (Dashevsky *et al.*, 2005; Eriksson *et al.*, 2000). Aufgrund von Veröffentlichungen (Kolter und Ruchatz, 1999; Kolter und Rock, 2000) und eigenen Erfahrungen (Razny, 2001; Thommes, 2002) wurden die Rezeptur der Sprühdispersion (Tab. 16) und die gewählten Prozessparameter angepasst.

Tab. 16: Rezeptur der Polymerdispersion (Thommes, 2002)

Substanz	Anteil
Kollicoat® SR 30 D	50
Glycerolmonostearat	0,75
Propylenglycol	0,75
Farbstoff FD&C Red	0,4
Polysorbat	0,3
Wasser	47,8

Zwei Rezepturen mit 90% Phenacetin und 10% κ -Carrageenan oder MCC (Phe90ü, PheMCCü) wurden zwischen 1,25 und 1,6mm fraktioniert und anschließend befilmt (Tab. 17). Dabei wurden ein Polymerauftrag von 4,71mg/cm² für Phe90ü und 4,69mg/cm² für PheMCCü erreicht.

Tab. 17: Eigenschaften der Pelletchargen

	Phe90ü	PheMCCü
Äquivalentdurchmesser [mm]	1,40 ± 0,10	1,22 ± 0,09
Seitenverhältnis	1,09	1,09
10% Intervall [%]	86	88

Nichtüberzogene und überzogene κ -Carrageenanpellets setzten den Arzneistoff jeweils schneller frei als entsprechende Pellets aus MCC (Abb. 64). Anders als erwartet beeinflusste die MCC-Matrix das Freisetzungverhalten, obwohl der Filmüberzug bereits eine unphysiologisch starke Retardierung besaß. Die erhaltene Freisetzungskinetik 0. Ordnung (über 12 Tage) deutete auf eine filmkontrollierte Freisetzung hin, jedoch war der Einfluss der MCC-Matrix nicht zu vernachlässigen. Deshalb wurde von einer Überlagerung der Film- und der Matrix-Diffusion ausgegangen.

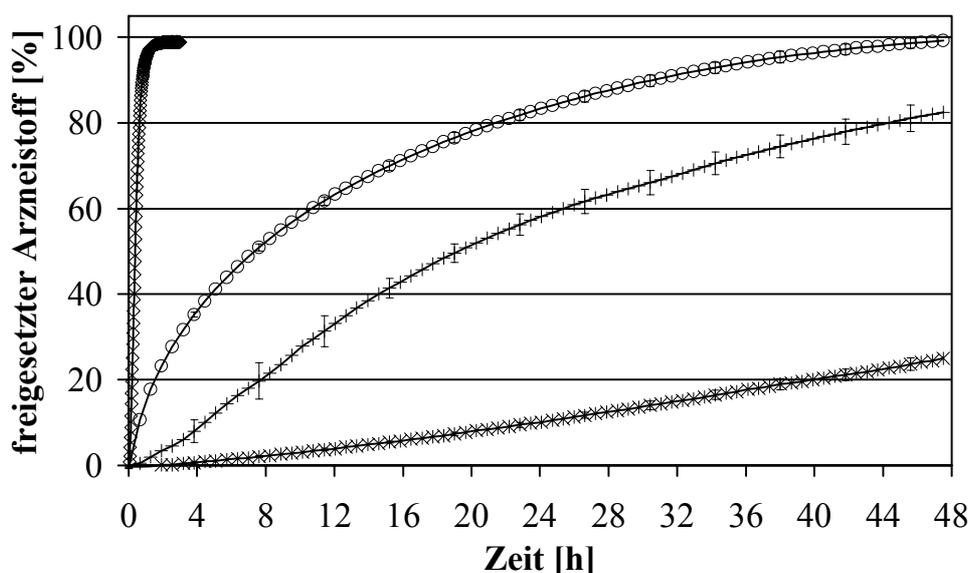


Abb. 64: Freisetzungprofile nicht überzogener und überzogener Pellets: \diamond Phe90, \circ PheMCC, \times Phe90ü, \ast PheMCCü ($\bar{x} \pm \text{VB}$, n = 6)

Die Ursache für den zweiphasigen Freisetzungverlauf von Phe90ü konnte nicht ermittelt werden. Möglicherweise sind Quellprozesse des Pelletkerns oder des Films dafür verantwortlich. Die hohen Vertrauensbereiche sind auf eine unzureichende Gleichförmigkeit des Polymerauftrages und auf die geringen Einwaagen (ca. 20mg) im Freisetzungstest zurückzuführen.

7.6.5 Zusammenfassung

Mit κ -Carrageenan lassen sich Pellets mit einer Beladung von 95% Arzneistoff herstellen. Für das untersuchte Phenacetin liegt dies oberhalb des für MCC gefundenen Wertes. Mit sinkendem κ -Carrageenananteil in der Rezeptur verringert sich die benötigte Extrudatfeuchte, was den Trocknungsbedarf nach dem Runden reduziert. Ein geringerer Anteil an κ -Carrageenan führt zu höheren Druckfestigkeiten, die jedoch unterhalb derer von MCC-Pellets liegen.

Der kontinuierliche Extrusionsprozess verläuft über eine Versuchsdauer von mehr als 60min stabil, ohne dass sich Form und Größe der Pellets ändern.

Die schnellere Arzneistofffreisetzung von κ -Carrageenanpellets im Vergleich zu MCC-Pellets ist nach einem Retardcoating immer noch von Bedeutung.

7.7 Pelletbildungsmechanismus

7.7.1 Einleitung

In einigen der vorherigen Kapitel wurde der neue innovative Pelletierhilfsstoff κ -Carrageenan mit dem Standardhilfsstoff MCC verglichen, wobei sich zahlreiche Unterschiede ergaben.

Tab. 18: Unterschiede von κ -Carrageenan zur MCC bei der Pelletierung

Kapitel	Unterschied (κ -Carrageenan zur MCC)
7.1.2	erhöhter Wasserbedarf bei der Pelletierung
7.1.4	längere Bruchstücke in der Sphäronisation
7.1.4	höhere Porosität nach Trocknung
7.1.6.1	Pelletzerfall während der Freisetzung
7.3.3	Wechselwirkung mit Calciumionen
7.5.2.3	Abbau wasserbindender Strukturen bei Extrusion

Nachfolgende Untersuchungen dienen dazu, diese Diskrepanz auf die unterschiedliche molekulare Struktur der beiden Biopolymere zurückzuführen.

Mit Hilfe des Schwamm- und des Kristallit-Gel-Modells wird versucht, die Pelletiereigenschaften der MCC auf partikulärer und molekularer Ebene zu erklären. Diese Modelle sind auf das κ -Carrageenan nicht übertragbar, da sie zunächst von einem im Wasser suspendierten Pelletierhilfsstoff ausgehen. κ -Carrageenan bildet in Wasser jedoch eine kolloidale Lösung. Deshalb war es notwendig, ein neues Modell zu entwickeln, welches die Eigenschaften des κ -Carrageenans bei der Pelletierung erklärt.

7.7.2 Modelle für MCC

Sowohl das Schwamm- als auch das Kristallit-Gel-Modell dienen seit Jahren zur Erklärung der besonderen Eigenschaften der MCC bei der Pelletierung. Aus diesem Grund waren sie die Grundlage der Modellentwicklung für das κ -Carrageenan.

Das Schwammmodell (Fielden *et al.*, 1988; Ek und Newton, 1998) geht davon aus, dass die MCC-Partikel wie ein Schwamm Wasser binden und immobilisieren können. Unter mechanischer Belastung, beispielsweise beim Extrudieren oder Sphäronisieren, wird ein Teil dieses gebundenen Wassers frei, wodurch sich die plastische Verformbarkeit des Systems erhöht. In Ruhe kann das freie Wasser erneut gebunden werden, was eine Verfestigung zur Folge hat.

Das Kristallit-Gel-Modell dient zur Erklärung einiger Eigenschaften von MCC, die sich mittels des Schwammmodells nicht erklären lassen (Kleinebudde, 1997b), wie zum Beispiel die Erhöhung der Wasserbindung durch Scherung, den Verlust der Kompaktibilität durch Granulierung und die Schrumpfung während der Trocknung. Das Kristallit-Gel-Modell geht davon aus, dass durch Scherung von MCC-Partikeln in Gegenwart von Wasser einzelne Kristallite abgetrennt werden. Diese bestehen aus Celluloseketten, welche im Zentrum des

Kristallits hochgeordnet (kristallin) und in der Peripherie ungeordnet (amorph) vorliegen. Die Wasserbindung soll in den amorphen Bereichen des Moleküls stattfinden. Dort ist auch eine Wechselwirkung der Kristallite untereinander möglich (Abb. 65). Diese Wechselwirkung ist die Ursache für die Ausbildung einer festen Gelstruktur (Battista, 1975).

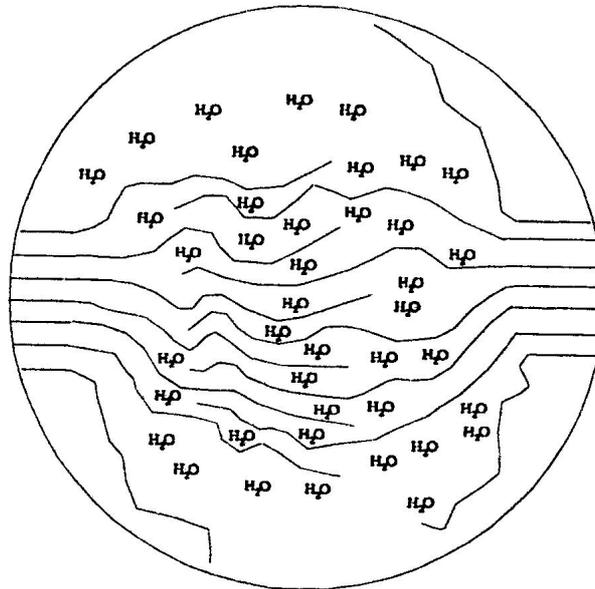


Abb. 65: Wechselwirkung von zwei Kristalliten
(nach Kleinebudde, 1997)

7.7.3 Eigenschaften des κ -Carrageenans

Für die Pelletiereigenschaften der MCC werden nach dem Kristallit-Gel-Modell geordnete Strukturen verantwortlich gemacht. Deshalb schien es sinnvoll zu prüfen, ob ein wässriges κ -Carrageengel solche Strukturen aufweist. Dabei wurde das gleiche κ -Carrageenan-Wasser-Verhältnis wie für die Pelletierung von reinem Carrageenan (300% Feuchte) gewählt.

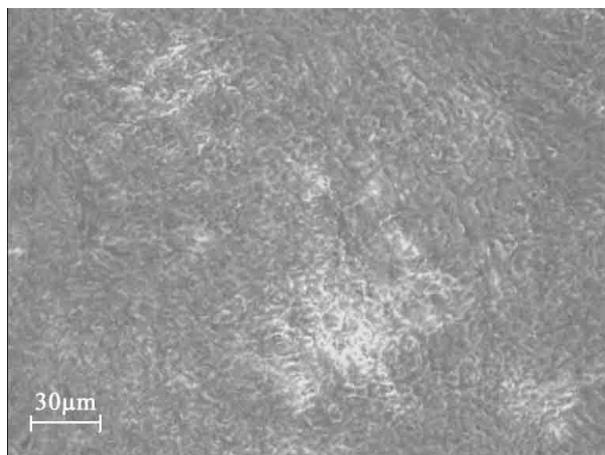


Abb. 66: Polarisationsmikroskop: κ -Carrageenangel (Feuchte 300%)

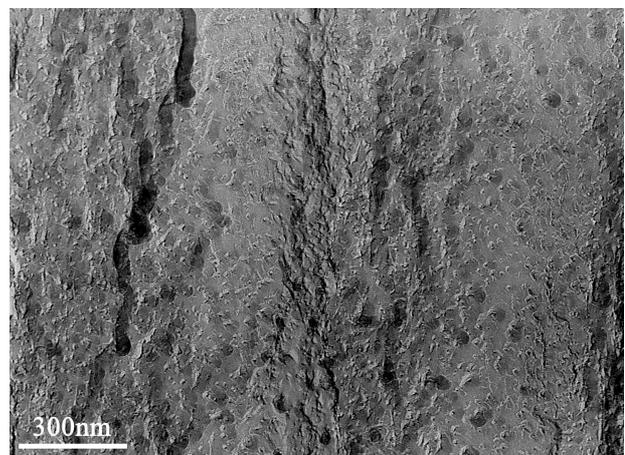


Abb. 67: Transmissionselektronenmikroskop: κ -Carrageenangel (Feuchte 300%)

Wie in der polarisationsmikroskopischen Aufnahme zu erkennen ist (Abb. 66), weist dieses κ -Carrageenangel anisotrope und somit geordnete Strukturen auf. Weiterhin konnte festgestellt werden, dass alle pelletierbaren Carrageenane anisotrope Strukturen besitzen.

Um diese genauer zu charakterisieren, wurde ein Transmissionselektronenmikroskop nach Gefrierbruch–Probenpräparation genutzt. In dieser Aufnahme sind keine Strukturen zu finden, die Auskunft über die Anordnung der Moleküle oder die Art der Wasserbindung geben (Abb. 67). Es lassen sich regelmäßig verteilte, dunkle Kreise auf der Oberfläche finden, die als morphologisches Merkmal bisher nur bei den pelletierbaren und nicht bei den unpelletierbaren Carrageenanen zu finden waren.

Nachdem geordnete Strukturen in den pelletierbaren Carrageenanen zu finden waren, sollte im Folgenden geprüft werden, wie sich diese Strukturen durch Scherung, Temperatur und bestimmte Kationen beeinflussen lassen. Hierfür erfolgte eine polarisationsmikroskopische Untersuchung von κ -Carrageenangelen niedrigerer Konzentration (1-2%).

Durch Scherung des Gels verschwanden die anisotropen Strukturen, weshalb von einem Strukturabbau unter mechanischem Energieeintrag ausgegangen wurde. Mittels rheologischer Untersuchungen konnte dies durch ein thixotropes Fließverhalten bestätigt werden (Abb. 68).

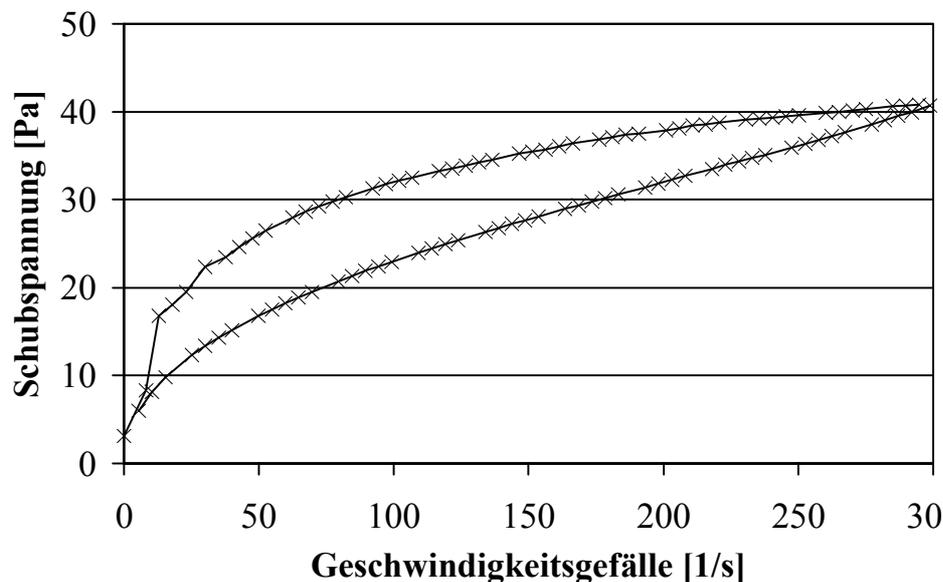


Abb. 68: Rheogramm: 1% (m/m) κ -Carrageenangel

Ein 2%iges Gel zeigte im Mikroskop einen Sol-Gel-Übergang zwischen 35 und 45°C, welcher sich mittels eines endothermen Peaks in der DSC bestätigen ließ (Nishinari, 1997) (Abb. 69). Dies zeigt, dass die Gelstrukturen auch durch thermische Energieeinwirkung abgebaut werden (Viebke und Williams, 2000).

Die Eigenschaften von κ -Carrageenangelen lassen sich durch spezielle Kationen beeinflussen (Kapitel 4.4). Natriumionen (NaCl) ließen genau wie die Scherung und die

Temperaturerhöhung die anisotropen Strukturen im Mikroskop verschwinden, was ebenfalls auf einen Abbau der geordneten Strukturen im Gel zurückgeführt wurde (Thanh *et al.*, 2002).

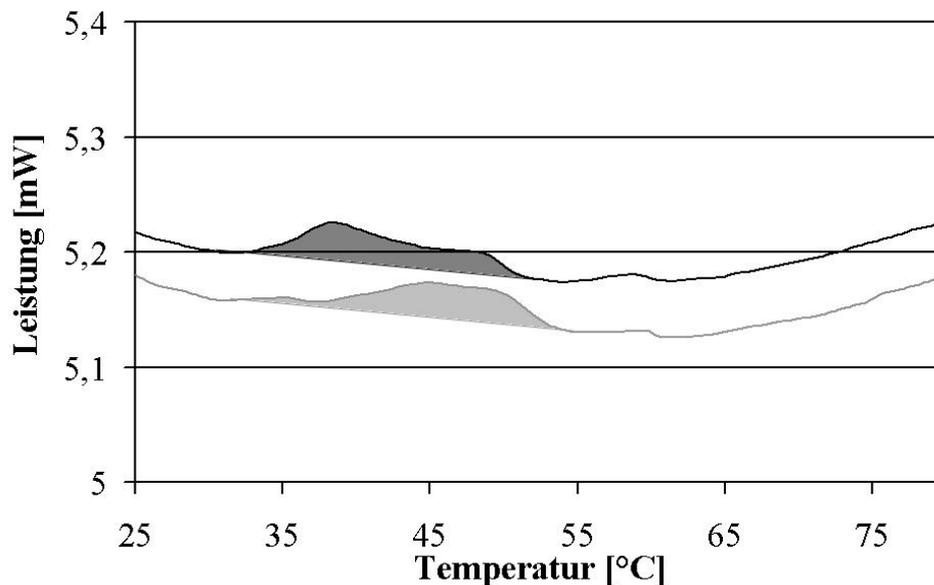


Abb. 69: Thermogramm 2% (m/m) κ -Carrageenangel: -- 1. Aufheizen, -- 2. Aufheizen

Da die geordneten Strukturen, die vermutlich für die Pelletierbarkeit verantwortlich sind, durch Scherung, Temperatur und Kationen abgebaut werden können, war es notwendig, zu überprüfen, ob sich der Pelletierprozess auch durch diese Größen beeinflussen lässt. Sowohl die Scherung als auch die Temperatur ließen sich während der Pelletierung nicht in dem Maße erhöhen, wie es für die Untersuchung nötig gewesen wäre. Aus diesem Grund sollte mit einem Natriumionenzusatz gearbeitet werden.

Eine Rezeptur aus 20% κ -Carrageenan und 80% Natriumbenzoat wurde mit sehr geringer optimaler Feuchte (Kapitel 7.4.3.1) von 42% extrudiert und ergab dabei ein sehr klebriges Extrudat (Kapitel 7.5.3.4), welches sich nur zu Pellets mit einem hohen Seitenverhältnis von 1,3 formen ließ. Der niedrige Wasserbedarf deutet auf eine Zerstörung der wasserbindenden Strukturen hin (Kapitel 7.5.3.4). Im Polarisationsmikroskop konnte ein Verschwinden der anisotropen Strukturen durch den Zusatz von Natriumbenzoat beobachtet werden.

Diese Beobachtungen unterstützen die Hypothese, dass hochgeordnete Strukturen im Carrageenan für die Pelletierbarkeit verantwortlich sind.

In der Literatur (siehe Kapitel 4.4) wird eine Assoziation von κ -Carrageenanketten für die Gelbildung und für die geordneten Strukturen im Gel verantwortlich gemacht. Die Assoziatbildung sollte mittels Molekulargewichtsbestimmung nachgewiesen werden. Hierfür fand die Asymmetrische-Feld-Fluss-Fluss-Fraktionierung Verwendung, da sie besonders für die Bestimmung großer und unlöslicher Moleküle und Assoziate geeignet ist. Für ein wässriges Carrageenangel, welches Assoziate enthalten sollte, konnte ein Molekulargewicht von ca. 2000kDa ermittelt werden (Abb. 70). Dieser Wert liegt weit über dem in der Literatur

für das κ -Carrageenan angegebenen Molekulargewicht von maximal 600kDa (Mangin *et al.*, 2001). Deshalb wird davon ausgegangen, dass es sich dabei um Molekülassoziate handelt. Dies wurde überprüft, indem durch den Zusatz von Natriumionen (NaCl) die Assoziatbildung gestört wurde, woraufhin ein geringeres Molekulargewicht von 264kDa zu messen war (Abb. 71).

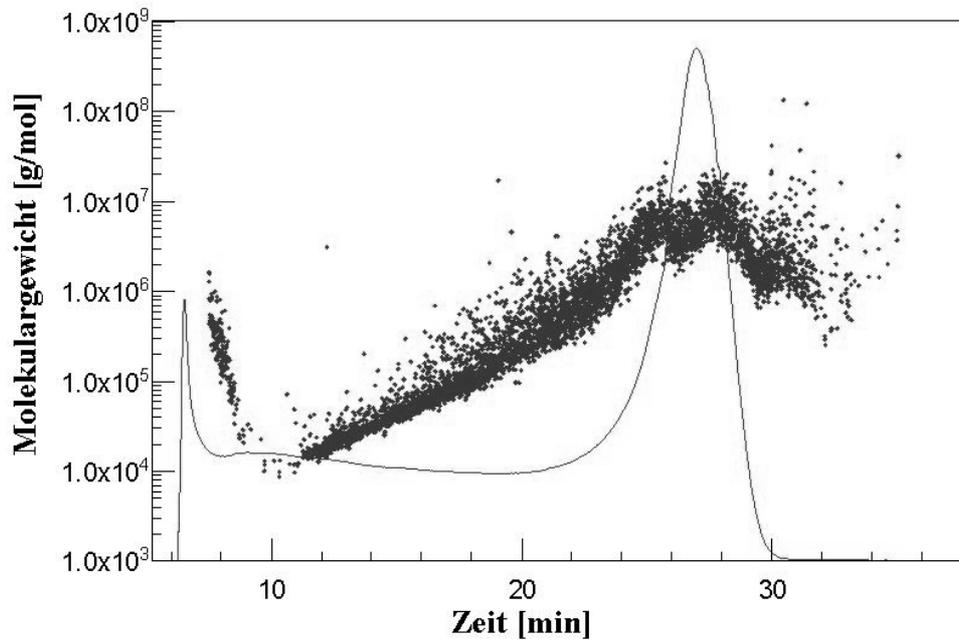


Abb. 70: Eluogram κ -Carrageenan in Wasser: — Polymerkonzentration (RI),
 • Molekulargewicht (MALS)

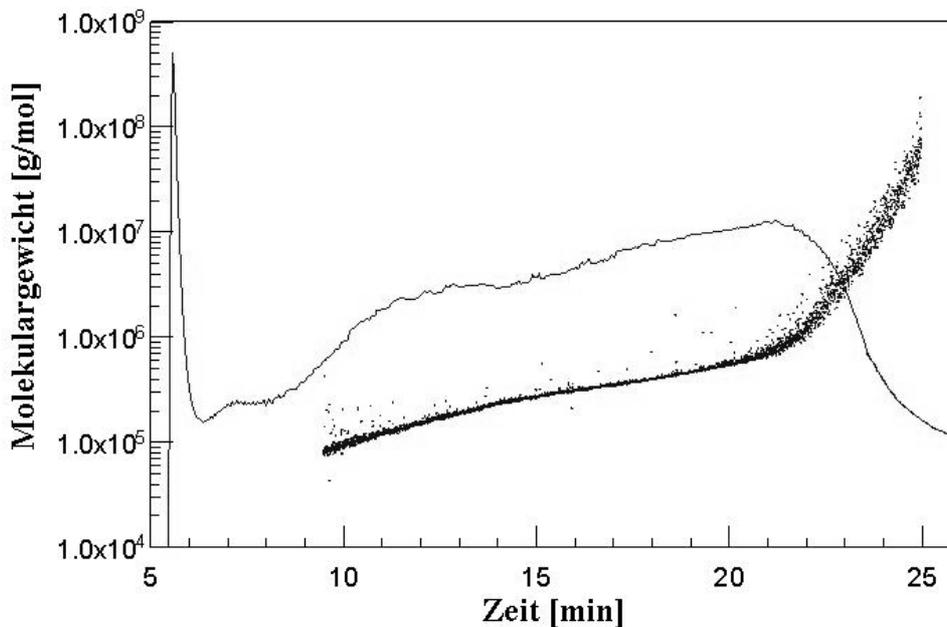


Abb. 71: Eluogram κ -Carrageenan in wässriger 0,1N NaCl: — Polymerkonzentration
 (RI), • Molekulargewicht (MALS)

Die vorangegangenen Untersuchungen deuten darauf hin, dass die Pelletierbarkeit von κ -Carrageenan auf hochgeordnete Molekülassoziate zurückzuführen ist, die auch für die Gelbildung verantwortlich sind. Diese werden durch Scherung, Temperatur und Kationen beeinflusst.

7.7.4 Molekülassoziate

Die Konformation der Zuckerkette im Wässrigen ist die Ursache für die Ausbildung von doppelhelikalen Strukturen, die zur Assoziatbildung befähigen (Kapitel 4.4).

Die Assoziation der Doppelhelices und die Ausbildung eines Gels erfolgen beim κ -Carrageenan durch Abkühlen eines Sols. Das entstandene Gel lässt sich durch Scherung zerstören und baut sich aufgrund einer geringen Beweglichkeit der Helices nicht vollständig wieder auf (Rheodestruktion).

Im Extrudat ist die Beweglichkeit der Helices durch den geringen Wasseranteil noch stärker eingeschränkt. Deshalb stellte sich die Frage, wie es zur Konformationsänderung des Carrageenans, zur Doppelhelixbildung und zur Helixassoziation während der Extrusion kommen kann.

7.7.5 Mögliches Modell für κ -Carrageenan

Bei der Gewinnung des κ -Carrageenans erhält man das kommerziell verfügbare Produkt durch Trocknen eines κ -Carrageenangels, wobei die Helixassoziate aufgrund einer fehlenden Beweglichkeit der Molekülketten vermutlich erhalten bleiben, so dass sie auch im trockenen Pulver vorhanden sind.

Die Durchfeuchtung des κ -Carrageenans während der Extrusion führt zu einer Art Gel, welches noch immer Helixassoziate enthält. Wasserstoffbrücken zwischen den Helices verleihen dem Extrudat seine Festigkeit, sind jedoch durch mechanische Energie trennbar, was eine plastische Verformung zur Folge hat. In einer Ruhephase besteht die Möglichkeit der erneuten Ausbildung dieser Bindungen der Helices.

Das im Extrudat enthaltene Wasser wird vermutlich überwiegend außerhalb der helikalen Bereiche gebunden, da es zwischen oder innerhalb der Helices die thermodynamische Stabilisierung durch Wasserstoffbrücken stören würde.

7.7.6 Zusammenfassung

Ausgehend von den Modellen, die das Verhalten der MCC bei der Pelletierung beschreiben, wurde ein Modell für das κ -Carrageenan entwickelt, bei dem Helixassoziate für die Pelletiereigenschaften des κ -Carrageenans verantwortlich gemacht werden. Aufgrund der vorliegenden Versuchsergebnisse war es nicht möglich, dieses Modell zu beweisen, so dass die aufgestellte Hypothese mit weiteren Verfahren wie einer Röntgenstrukturanalyse überprüft werden muss.

8 Zusammenfassung der Arbeit

Unter Verwendung von κ -Carrageenan ließen sich zahlreiche Rezepturen aus sechs Arzneistoffen und vier Füllstoffen zu Pellets mit geeigneten Eigenschaften verarbeiten. Abweichend von MCC benötigte die Pelletierung von κ -Carrageenan größere Anteile an Wasser, um vergleichbare Pelletiereigenschaften der Extrudate zu erhalten. Die Empfindlichkeit des Prozesses auf Feuchtigkeitsschwankungen im Extrudat ist im Vergleich zur MCC vermindert. κ -Carrageenanpellets besitzen aufgrund einer geringen Schrumpfung während der Trocknung eine höhere Porosität und geringere mechanische Stabilität als Pellets aus MCC.

Die Art und der Anteil der Rezepturbestandteile hatten bei konstantem κ -Carrageenananteil geringen Einfluss auf die Pelleteigenschaften. So wiesen alle Pellets einen raschen Zerfall und eine schnelle Arzneistofffreisetzung auf. Davon ausgenommen sind kationische Substanzen, bei denen es vermutlich zu einer ionischen Wechselwirkung mit dem sauren κ -Carrageenan kam. Sowohl für freie Calciumionen im Dicalciumphosphat als auch für die basischen Arzneistoffe bei der Verarbeitung unterhalb des pK_S -Wertes konnte ein Einfluss auf die Pelleteigenschaften ermittelt werden.

Vier unterschiedliche κ -Carrageenanprodukte verschiedener Hersteller ermöglichten die Pelletierung mittels Extrusion/ Sphäronisation. Die erhaltenen Pellets besaßen trotz geringfügiger Unterschiede zwischen den Carrageenanen vergleichbare Eigenschaften. Zahlreiche Prozessparameter wie die Extrudatfeuchte, die Anzahl der Düsenplattenlöcher, die Sphäroniserdrehzahl, die Verweilzeit im Sphäroniser und die Trocknungstemperatur beeinflussten die Pelleteigenschaften. So führte beispielsweise eine Trocknung oberhalb von 70°C zu einer geringeren mechanischen Festigkeit und einer schnelleren Arzneistofffreisetzung, welche durch Strangbrüche des κ -Carrageenans hervorgerufen werden.

Hohe Arzneistoffbeladungen von 95% sind bei der Verwendung von κ -Carrageenan als Pelletierhilfsstoff realisierbar. Aufgrund der hohen Robustheit des Prozesses gegenüber Extrudatfeuchteschwankungen und der Einstellung eines dynamischen Gleichgewichts bei der Extrusion gibt es keine Einwände für einen großtechnischen Einsatz von κ -Carrageenan als Pelletierhilfsstoff.

Die Eignung von κ -Carrageenan als Pelletierhilfsstoff beruht vermutlich auf der Assoziation von helikalen Strukturen, welche für die besonderen rheologischen Eigenschaften des Extrudates verantwortlich sind.

κ -Carrageenan ist ein alternativer Pelletierhilfsstoff zur MCC. Es erweitert aufgrund des vorhandenen Pelletzerfalls den Einsatzbereich der Pelletierung über Extrusion/ Sphäronisation um die große Gruppe der schwerlöslichen Arzneistoffe.

9 Experimenteller Teil

9.1 Materialien

9.1.1 Carrageenane

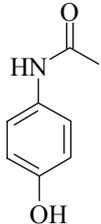
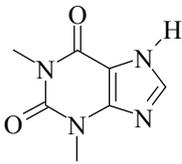
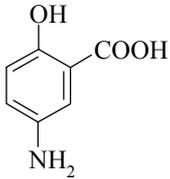
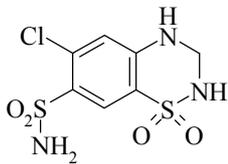
Die in dieser Arbeit verwendeten Carrageenane wurden bereits in Kapitel 4 ausführlich vorgestellt, deshalb erfolgt an dieser Stelle nur eine tabellarische Auflistung (Tab. 19).

Tab. 19: Verwendete Carrageenane

Handelsname	Typ	Ch.-B.	Hersteller
Satiagel [®] ME 4	κ	20042823	Degussa, Hamburg, Deutschland
Satiagel [®] CT 27	κ	20032555	Degussa, Hamburg, Deutschland
Viscarin [®] GP 109 NF	λ	40823000	FMC, Philadelphia, PA, USA
Gelcarin [®] GP 379 NF	ι	20704040	FMC, Philadelphia, PA, USA
Gelcarin [®] GP 812 NF	κ	10704040	FMC, Philadelphia, PA, USA
Gelcarin [®] GP 911 NF	κ	40701170	FMC, Philadelphia, PA, USA
Genugel [®] X-930-03	κ	5180004	CPCelco, Lille Skensvec, Dänemark

9.1.2 Arzneistoffe

Tab. 20a: Verwendete Arzneistoffe (Quellen: ⁽¹⁾AB Kommentar, 2006, ⁽²⁾USP 28, 2005)

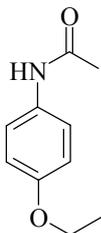
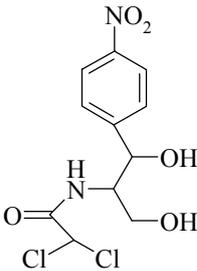
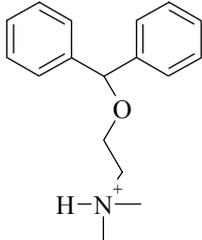
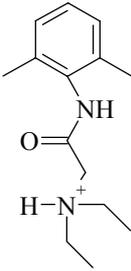
	Paracetamol Ph. Eur./ USP	Theophyllin Ph. Eur./ USP	Mesalazin USP	Hydrochlorothiazid Ph. Eur./ USP
Formel				
Molekülmasse [g/mol]	151,2	180,2	153,1	297,7
pk _s -Wert(e)	9,3 ⁽¹⁾	0,3; 8,6 ⁽¹⁾	3,0; 6,0; 13,9 ⁽¹⁾	8,8; 9,9 ⁽¹⁾
Löslichkeit in Wasser bei RT [g/l]	14,3 ⁽¹⁾	6,7 ⁽¹⁾	0,84 ⁽¹⁾	0,6 ⁽¹⁾
Freisetzungsvorschrift ⁽²⁾	Paracetamol Tabletten	Theophyllin Tabletten	Mesalazin Kapseln	Hydrochlorothiazid Tabletten
Apparatur	Blattrührer	Blattrührer	Blattrührer	Drehkorbchen
Medium	Puffer pH = 5,8	Wasser	Puffer pH = 7,5	0,1N HCl
λ _{max} (Medium) [nm]	243	272	330	272
UV-Kalibrierung (Steigung [l/g])	y = 65,15x+0,009 R ² = 0,9998	y = 56,151x+0,001 R ² = 0,9998	y = 21,27x+0,001 R ² 0,9999	y = 63,54x+0,009 R ² = 1
Indikation	Analgetikum, Antipyretikum	Antiasthmatikum	Antiphlogistikum	Diuretikum
Ch.-B.	AEPP034	001M03AX10	IHR097	150709
Hersteller	BASF, Ludwigshafen, Deutschland	BASF, Ludwigshafen, Deutschland	Syntese, Hvidovre, Dänemark	Midas Pharmach., Ingelheim, Deutschland

Die verwendeten Arzneistoffe waren Modellsubstanzen, die dazu dienten, die Eignung von Carrageenan als Pelletierhilfsstoff zu untersuchen. Daher erfolgte die Auswahl unabhängig von der pharmazeutischen Indikation. Aus diesem Grund wurde beispielsweise das Lidocain als Lokalanästhetikum in einer oralen multipartikulären Arzneiform eingesetzt.

Die Auswahlkriterien für die verwendeten Arzneistoffe waren: gute chemische Stabilität, geringe akute Toxizität und geringes allergenes Potential. Weiterhin sollten sie für analytische Untersuchungen eine starke UV-Absorption besitzen.

Da bekannt war, dass die Löslichkeit den Pelletierprozess und die Pelleteigenschaften beeinflusst (Baert *et al.*, 1993; O'Connor und Schwartz, 1993), wurden für die ersten Versuche (Kapitel 7.2) vier Arzneistoffe mit unterschiedlichen Sättigungslöslichkeiten gesucht (Tab. 20a).

Tab. 20b: Verwendete Arzneistoffe (Quellen: ⁽¹⁾AB Kommentar, 2006), ⁽²⁾USP 28, 2005, ⁽³⁾Stoffliste, 2006, ⁽⁴⁾Merck Index, 1989)

	Phenacetin DAB	Chloramphenicol Ph. Eur./ USP	Dimenhydrinat Ph. Eur./ USP	Lidocain HCl Ph. Eur./ USP
Formel				
Molekülmasse [g/mol]	179,2	323,1	470,0	270,8
pk _s -Wert(e)	2,2 ⁽³⁾	5,5 ⁽³⁾	9,1 ⁽¹⁾	7,8 ⁽¹⁾
Löslichkeit in Wasser bei RT [g/l]	0,8 ⁽⁴⁾	2,5 ⁽⁴⁾	-	-
Freisetzungsvorschrift ⁽²⁾	-	Chloramphenicol Kapseln	Dimenhydrinat Tabletten	-
Apparatur	Drehkorbchen	Drehkorbchen	Drehkorbchen	Drehkorbchen
Medium	Wasser	0,01N HCl	Wasser	0,1N HCl
λ _{max} (Medium) [nm]	245	278	278	262
UV-Kalibrierung (Steigung [l/g])	y = 63,50x+0,001 R ² = 0,9999	y = 29,59x+0,0028 R ² = 1	y = 26,78x+0,0006 R ² = 0,9962	y = 1,60x-0,004 R ² = 0,9999
Indikation	Analgetikum	Antibiotikum	Antiemetikum	Lokalanästhetikum
Ch.-B.	200508031	02061	2005051982	84235
Hersteller	Hubei Zenith Airbeck Pharm., Xiangfan, China	Northeast General Pharm. Factory, Tiexi, China	Recordati, Mailand, Italien	Moehs Catalana, Barcelona, Spanien

Für weitere Versuche wurden zwei schwerlösliche Arzneistoffe (Phenacetin und Chloramphenicol) ausgewählt, da sich das κ -Carrageenan gerade für die schwerlöslichen Arzneistoffe als besonders vorteilhaft erwiesen hatte. Dimenhydrinat und Lidocain fanden aufgrund ihrer basischen Eigenschaften Verwendung. Durch ihren Einsatz sollte die Ausbildung eines Ionenpaares zwischen dem basischen Arzneistoff und dem sauren Carrageenan provoziert werden (Tab. 20b).

Auf die pharmazeutische Bedeutung der Arzneistoffe soll nicht näher eingegangen werden, da sie für die vorliegenden Untersuchungen ohne Belang war.

9.1.3 Füllstoffe

Durch den Einsatz von Füllstoffen sollte der Arzneistoffanteil in den ersten Formulierungen reduziert werden. Gleichzeitig galt es zu untersuchen, inwieweit die Füllstoffeigenschaften die Eigenschaften der entstehenden Pellets beeinflussen. Vier als Hilfsstoffe etablierte Substanzen (Tab. 21) wurden aufgrund ihrer unterschiedlichen Löslichkeiten ausgewählt (Kapitel 9.1.2).

Lactose und Mannitol schienen aufgrund ihrer leichten Löslichkeit für die Entwicklung von zerfallenden und schnell freisetzenden Pellets besonders geeignet. Das Dicalciumphosphat diente wegen seiner geringen Löslichkeit als Vergleich. Maisstärke wird häufig wegen ihrer Quelleigenschaften in der Tablettierung als Sprengmittel eingesetzt. Deshalb sollte überprüft werden, ob sie den Pelletzerfall beeinflussen kann.

Tab. 21: Verwendete Füllstoffe (Quellen: ⁽¹⁾Merck Index, 1989, ⁽²⁾eigene Messungen (AAS))

Bezeichnung	Qualität	Löslichkeit [g/l]	Ch.-B.	Hersteller
α -Lactosemonohydrat (Granulac 200)	Ph. Eur./ USP	200 ⁽¹⁾	L0312A4172 O261S1272	Meggle, Wasserburg, Deutschland
Mannitol 60	Ph. Eur./ USP	180 ⁽¹⁾	E10DC	Roquette, Lestrem, Frankreich
Maisstärke	Ph. Eur.	unlöslich ⁽¹⁾	LEA047	Emslandstärke, Emlichheim, Deutschland
Dicalciumphosphat- dihydrat (C92-14)	Ph. Eur./ USP	0,005 ⁽²⁾	0036997	Chemische Fabrik Budenheim, Deutschland

9.1.4 Weitere Substanzen

Zahlreiche weitere Substanzen (Tab. 22), die nicht im Detail diskutiert werden sollen, fanden in dieser Arbeit Verwendung.

Tab. 22: Verwendete Substanzen

Bezeichnung	Qualität	Ch.-B.	Hersteller
Ameisensäure	p.a.	41890	Riedel-de Haen, Seelze, Deutschland
Calciumchlorid	p.a.	A014483801	Acros, Geel, Belgien
FD&C Red No. 3	pharma	27S4252	BASF, Ludwigshafen, Deutschland
Glycerolmonostearat	Ph. Eur.	CA20920014	Edenor GMS50/2 Cognis, Düsseldorf, Deutschland
Kaliumchlorid	p.a.	A016858801	Acros, Geel, Belgien

Tab. 22 Fortsetzung: Verwendete Substanzen

Bezeichnung	Qualität	Ch.-B.	Hersteller
Kaliumdihydrogenphosphat	p.a.	A436873348	Merck, Darmstadt, Deutschland
Kollicoat® SR 30 D	pharma	09319109T0	Dispersion aus Polyvinylacetat, BASF, Ludwigshafen, Deutschland
Natriumbenzoat	pharma	01/2003	Microsin, Bukarest, Rumänien
Natriumchlorid	p.a.	0529801020	Baker, Deventer, Niederlande
Natriumhydroxid	p.a.	B231098243	Merck, Darmstadt, Deutschland
Polysorbat 80	Ph. Eur.	307E0185	Tween 80, Uniqema, Everberg, Belgien
Propylenglycol 300	Ph. Eur.	105327	Clariant, Sulzbach, Deutschland
Salzsäurelösung 0,1N	p.a.	verschiedene	Merck, Darmstadt, Deutschland
Wasser, gereinigt	Ph. Eur.	-	Gewinnung mittels Umkehrosiose

9.2 Methoden

9.2.1 Einleitung

Die im Folgenden beschriebenen Methoden und Parameter waren die Grundlage für die durchgeführten Untersuchungen. Aufgrund der bearbeiteten Fragestellungen war es jedoch häufig notwendig, von den in diesem Kapitel aufgeführten Methoden abzuweichen, um sie so an die Problemstellung anzupassen. Auf diese Abweichungen von den hier angegebenen Standardmethoden wird im Kapitel 7 bei den Versuchsergebnissen gesondert hingewiesen. Weiterhin war es notwendig, die anfangs gewählten Prozessparameter aufgrund von Ergebnissen und Beobachtungen zu adaptieren (Tab. 23). Dies geschah unabhängig von den Variationen der Prozessparameter, die im Diskussionsteil (Kapitel 7) beschrieben sind.

Tab. 23: Anpassung der Prozessparameter an die Ergebnisse und Beobachtungen

Kapitel	7.1	7.2	7.3	7.4	7.5	7.6
Anzahl der Düsenplattenlöcher	23	23	23	3	3, 13, 23	23
Trocknungsdauer in Wirbelschicht [min]	20	20	20	10	10	10
Bestimmung der Extrudatfeuchte	105°C, 24h	105°C, 24h	105°C, 24h	70°C, 336h, <10mbar	70°C, 336h, <10mbar	70°C, 336h, <10mbar
Siebung vor Bildanalyse [mm]	1,0-1,6	1,0-1,6	-	0,63-1,6	0,63-2	0,63-2
Pelletgröße	mittlerer Feret-Durchmesser	mittlerer Feret-Durchmesser	-	Äquivalentdurchmesser	Äquivalentdurchmesser	Äquivalentdurchmesser
Freisetzungsgang	Blattrührer	Blattrührer	Drehkörbchen	Drehkörbchen	Drehkörbchen	Drehkörbchen
Trocknung vor der Freisetzung	105°C, 24h Umluft	105°C, 24h Umluft	-	Exsikkator	Exsikkator	Exsikkator

Die in Tab. 23 angegebenen Anpassungen der Prozessparameter sollen an dieser Stelle kurz begründet werden. Die Wahl der 23 Düsenplattenlöcher geschah in Anlehnung an Bonhöft (Bornhöft *et al.*, 2005). Während der Versuche zeigte sich, dass die Prozessführung mit nur 3 Düsenplattenlöchern einfacher war, was sich dann auch im Versuchsplan (Kapitel 7.5) bestätigte. Unabhängig davon zeigte der Versuchsplan aber auch, dass die sphärischsten Pellets mit 23 Löchern in der Düsenplatte herzustellen waren, weshalb zu diesem Wert zurückgekehrt wurde.

Aufgrund der fehlenden Kenntnis der zu erwartenden Extrudatfeuchten musste die anfangs mit 20min zu hoch gewählte Trocknungsdauer später angepasst werden. Die Veränderung der Trocknungsbedingungen für die Extrudatfeuchtebestimmung und die Freisetzungsforschungen (Tab. 23) war aufgrund der Ergebnisse des Kapitels 7.3 notwendig.

Für die Siebung vor der bildanalytischen Bestimmung wurden ausgehend von den ersten Carrageenanpelletchargen Siebe von 1,0 und 1,6mm gewählt. Diese stellten sich später als ungeeignet heraus, weil bei einigen Rezepturen ein Pelletanteil von mehr als 10% (m/m) der bildanalytischen Messung entzogen wurde. Um dieses bei weiteren Untersuchungen zu vermeiden, war eine zweimalige Anpassung der Siebgrößen notwendig.

Durch den Wechsel des Bildanalyzesystems konnte der anfangs verwendete mittlere Feret-Durchmesser nicht mehr ermittelt werden, weshalb in folgenden Untersuchungen der Äquivalentdurchmesser Verwendung fand. In den ersten Freisetzungsforschungen schwammen die Pellets einiger Chargen an der Oberfläche des Freisetzungsmediums, was zu schlecht reproduzierbaren Freisetzungsprofilen führte. Deshalb war es notwendig, die Blattrührer- gegen die Drehkorbchenapparatur auszutauschen.

9.2.2 Pelletherstellung

9.2.2.1 Mischen der pulverförmigen Ausgangssubstanzen

Vor dem Einwiegen der pulverförmigen Ausgangssubstanzen war es erforderlich, die an das Pulver adsorbierten Wassermengen durch Feuchtebestimmung (Kapitel 9.2.4.1) zu ermitteln. Auf dieser Grundlage erfolgte die Berechnung der Einwaagen.

Nach dem Abwiegen der pulverförmigen Substanzen wurden diese in einem Labormischer (LM20 oder LM 40, Bohle, Ennigerloh, Deutschland) für 10min bei 25U/min gemischt und anschließend in den gravimetrischen Pulverdosiierer (KT20, K-Tron, Soder, Lenzhard, Schweiz) des Extruders überführt.

9.2.2.2 Extrusion

Der gleichläufige Zweischnckenextruder (Mikro 27GL-28D, Leistritz, Nürnberg, Deutschland) verfügte über stumpfe Schncken und ein Rondenwerkzeug, um den Abstand zwischen Schncken und Düsenplatte zu reduzieren (Kleinebudde, 1997). Drei verschiedene Düsenplatten mit 3, 13 oder 23 zylindrischen Bohrungen (Tab. 23) von jeweils 1mm

Durchmesser und 2,5mm Länge und die von dem Hersteller (Leistritz, 1999) empfohlene Schneckenkonfiguration fanden Verwendung. Die Extrusion wurde mit einer konstanten Schneckendrehzahl von 100U/min, einer Zylindertemperatur von 25°C, einer Pulverdosierrate von 33g/min (Mindestbeladung für einen reproduzierbaren Prozess) und unterschiedlichen Flüssigdosieraten durchgeführt. Gereinigtes Wasser diente dabei als Granulierflüssigkeit. Das Flüssigdosiersystem verfügte über eine Membranpumpe (Cerex EP-31, Bran und Luebbe, Norderstedt, Deutschland) und einen Durchflussmesser (Corimass MFC-081/K, Krohne, Duisburg, Deutschland) für die Pumpenregelung.

Zu Beginn des Extrusionsprozesses war es notwendig, mit einer höheren als der benötigten Extrudatfeuchte zu arbeiten, um lokale Unterfeuchtungen, die das Gerät beschädigen können, während des Anfahrens des Prozesses zu vermeiden. Zur Bestimmung der optimalen Feuchte wurde die Flüssigkeitsdosierrate stufenweise gesenkt, bis sich für das Seitenverhältnis der Pellets ein Minimum ergab.

Durch die Steuerung der Pulverdosierrate über eine Waage und der Flüssigkeitsdosierrate über einen Coriolisdurchflussmesser kam es zur raschen Einregelung beider Größen zu Prozessbeginn. Diese und weitere Prozessgrößen wie die Antriebsleistung, die Schneckendrehzahl, der Düsenplattendruck und die Düsenplattentemperatur wurden mit Hilfe eines Computers in Abhängigkeit von der Zeit aufgezeichnet.

Da die Extrusion mittels eines gleichläufigen Zweischneckenextruders ein kontinuierlicher Prozess ist, stellte sich für den gesamten Prozess ein dynamisches Gleichgewicht ein, welches durch einen konstanten Druck, eine konstante Motorleistung und eine konstante Düsenplattentemperatur charakterisiert war (Abb. 63). Das Auffangen von Extrudat für die Sphäronisation erfolgte erst, nachdem sich die Antriebsleistung und der Düsenplattendruck im Gleichgewicht befanden. Die Gleichgewichtseinstellung der Temperatur wurde nicht abgewartet, da dies den Materialaufwand für die Untersuchungen vervielfacht hätte und die Düsenplattentemperatur bei der Feuchtextusion im Vergleich zur Schmelzextrusion in der Regel von untergeordneter Bedeutung ist.

Das Extrudat wurde für den Sphäronisationsprozess in einer Kunststoffschüssel gesammelt und nach Erreichen einer Masse von ca. 300g (feuchtes Extrudat) in den Sphäroniser überführt. Die Extrusionsdauer hing stark von der verwendeten Flüssigkeitsdosierrate ab und lag in der Regel zwischen 3 und 7min. Gleichmäßig über diesen Zeitraum verteilt wurde jeweils dreimal Extrudat (1-2g) für die Feuchtebestimmung entnommen (Kapitel 9.2.4.1).

9.2.2.3 Sphäronisation

Jeweils ca. 300g feuchtes Extrudat wurden in den ausgeschalteten Sphäroniser (RM300, Schlüter, Neustadt/Rübenberge, Deutschland) überführt und im Anschluss 5min bei 750 U/min und einer Manteltemperatur von 25°C gerundet. Das Gerät verfügte über eine Friktionsscheibe mit Pyramidenstümpfen (Schmidt und Kleinebudde, 1998) von 30cm Durchmesser. Der Spalt zwischen Sphäronisermantel und Friktionsscheibe wurde mittels

Druckluft freigehalten, um ein Blockieren der Friktionsscheibe zu vermeiden. Unmittelbar nach Beendigung des Prozesses erfolgte die Überführung des Gutes in das Wirbelschichtgerät zur Trocknung.

9.2.2.4 Pellettrocknung

Die Trocknung der Pellets erfolgte in der Wirbelschicht (ST2, Aeromatic, Bubendorf, Schweiz oder GPCG 1.1, Glatt, Dresden, Deutschland) bei 60°C für 10 oder 20min (Tab. 23). Der Zuluftvolumenstrom musste in Abhängigkeit von der Rezeptur an die Pelletfeuchte angepasst werden.

Zusätzlich wurden im Kapitel 7.3 weitere Trocknungsbedingungen untersucht, wobei Umlufttrockenschränke (Heraeus UT-6060 oder UT-6120, Kendo, Hanau, Deutschland) und ein Vakuumtrockenschrank (Heraeus VT 6060 M, Kendo, Hanau, Deutschland) Verwendung fanden. Die Lagerung der Pellets erfolgte in Exsikkatoren unter Verwendung von Orangegel.

9.2.3 Befilmen von Pellets

9.2.3.1 Ermittlung der benötigten Polymermenge

Für die Berechnung der benötigten Polymermenge ist es notwendig, die Größe der zu befilmenden Oberfläche zu kennen. Unter Verwendung des mittleren Äquivalentdurchmessers ($d_{\text{äq}}$) der Pelletcharge und unter Annahme einer sphärischen Pelletform ließ sich die Oberfläche (A_p) eines durchschnittlichen Pellets ermitteln (Gl. 8).

$$A_p = \pi * d_{\text{äq}}^2 \quad \text{Gl. 8}$$

Durch das Verhältnis der Masse von 150 Pellets (m_{150}) zur Masse aller (m_{Ch}) zu überziehenden Pellets einer Charge war es möglich, die Anzahl (N) der Pellets in der Charge zu schätzen (Gl. 9). Auf dieser Grundlage konnte unter Verwendung der Oberfläche eines Pellets (A_p) auf die Oberfläche aller Pellets (A_{Ch}) geschlossen werden (Gl. 10).

$$N = \frac{150 * m_{\text{Ch}}}{m_p} \quad \text{Gl. 9}$$

$$A_{\text{Ch}} = N * A_p \quad \text{Gl. 10}$$

Basierend auf der Oberfläche aller Pellets war es unter Berücksichtigung eines Sprühverlustes von 10% möglich, die benötigte Polymermenge für einen Polymerauftrag von 5mg/cm² zu ermitteln.

9.2.3.2 Herstellung der Sprühdispersion

Zur Herstellung der Sprühdispersion wurde die Hälfte des Wassers auf 73°C erwärmt, mit einem Ultra-Turrax das Glycerolmonostearat emulgiert und unter Rühren abgekühlt. Die Zugabe von Farbstoff, Polysorbat, Propylenglycol und weiterem Wasser erfolgte bei 30°C. Die erhaltene Emulsion musste unter Rühren in die vorliegende Dispersion eingearbeitet werden. Im letzten Arbeitsgang wurde die fertige Sprühdispersion durch ein Sieb (125µm) gegeben.

9.2.3.3 Befilmungsprozess

Der Befilmungsprozess fand in einem Wirbelschichtgerät mit Wursterinsatz (GPCG 1.1, Glatt, Dresden, Deutschland) statt. Es wurden die in Tab. 24 aufgeführten Prozessparameter verwendet.

Tab. 24: Befilmungsparameter

Parameter	Wert
Zulufttemperatur	50°C
Aufwärmzeit	10
Sprühluftdruck	1,5bar
Sprühdüsengröße	1mm
gewünschte Filmdicke	5mg/cm ²
Ansatzgröße	500g
Sprühgeschwindigkeit	6-11g/min
Curing	50°C, 10min
Produkttemperatur nach Abkühlen	< 36°C

9.2.3.4 Ermittlung des Filmauftrages

Die aufgetragene Polymermenge wurde über den Massenzuwachs der gesamten Pelletcharge und die im Kapitel 9.2.3.1 ermittelte Fläche aller Pellets berechnet. Die Wiederfindungsraten in den Freisetzungsforschungen bestätigten die Ergebnisse.

9.2.4 Bestimmung der Zielgrößen

9.2.4.1 Feuchte

Die Bestimmung der Extrudatfeuchte (Kapitel 6.2) von jeweils drei Proben einer Charge (Kapitel 9.2.2.2) erfolgte anhand der Ermittlung des Trocknungsverlustes. Die Feuchte (F) berechnete sich dabei aus der Gutmasse vor (m_v) und nach (m_n) der Trocknung (Gl. 11). Für den Trocknungsprozess wurden ein Umlufttrockenschrank (Heraeus UT-6060 oder UT-6120, Kendo, Hanau, Deutschland) mit 105°C für 24h oder ein Vakuumtrockenschrank (Heraeus VT 6060 M, Kendo, Hanau, Deutschland) mit 70°C und weniger als 10mbar für 336h verwendet (Tab. 23).

$$F = \frac{m_v - m_n}{m_n} * 100\%$$

Gl. 11

9.2.4.2 Pelletform, Pelletgröße und Pelletgrößenverteilung

Vor einer bildanalytischen Messung war es notwendig, zu kleine und zu große Pellets durch Siebung abzutrennen, da diese die Messung stören können (Lindner und Kleinebudde, 1993). Hierfür wurden verschiedene Siebe (Tab. 23) der Firma Retsch (Haan, Deutschland) und ein Vibrio (AS 200 Control, Haan, Deutschland) genutzt. Im Anschluss erfolgte die Aufteilung der Charge mittels eines Probenteilers (Retschmühle PT, Retsch, Haan, Deutschland).

Die beiden verwendeten Bildanalysesysteme (Tab. 23) bestanden jeweils aus einem Stereomikroskop (SZX, Qlympus, Hamburg, Deutschland oder Leica MZ 75, Cambridge, UK), einer Kaltlichtquelle (Highlight 3001, Olympus, Hamburg, Deutschland oder Leica KL 1500, Cambridge, UK), einer Digitalkamera (DIGI1300C, Mikromotion, Landshut, Deutschland oder Leica CS 300 F, Cambridge, UK) und einer Bildanalysesoftware (Image C, Imtronic, Berlin, Deutschland oder Qwin, Leica, Cambridge, UK).

Mindestens 500 Pellets einer Charge wurden unter Verwendung einer geeigneten Vergrößerung (Podczek *et al.*, 1999) (1 Pixel = 15,2µm oder 1Pixel = 17,5µm) aufgenommen und in Binärbilder umgewandelt. Die Trennung sich berührender Pellets war in der Regel durch die Verwendung eines Softwarealgorithmus möglich, schlug diese fehl, wurden die nicht getrennten Objekte manuell gelöscht. Die Bildanalysesoftware ermittelte 36 (Olympus) oder 64 (Leica) Feret-Durchmesser pro Pellet sowie die projizierte Fläche. Aus diesen Messwerten erfolgte die Ermittlung der Pelletkenngrößen (Kapitel 6.3, 6.4, Tab. 23).

9.2.4.3 Mechanische Stabilität

Nach einer Lagerung der Pellets bei 20°C und 60% r.F. für mindestens drei Tage erfolgte die Bestimmung der Festigkeit von jeweils 50 Pellets mittels eines Zug-Druck-Prüfgerätes (TA.XT2i, Stable micro systems, Godalming, UK) bei einer Vorschubgeschwindigkeit von 0,1mm/s (Kleinebudde, 1997). Aus dem für jedes Pellet aufgezeichneten Kraft-Weg-Verlauf wurde die Bruchkraft (Kapitel 6.5) als erstes Kraftmaximum bestimmt (Antonyuk *et al.*, 2005). Zusätzlich war es möglich, den Durchmesser jedes einzelnen Pellets in Druckrichtung zu bestimmen, durch den sich mit der Bruchkraft die Druckfestigkeit ermitteln ließ (Kapitel 6.5).

9.2.4.4 Arzneistofffreisetzung

Die Freisetzungsuntersuchungen erfolgten in Anlehnung an die Monographien der USP 28 (Tab. 20a, b). Im Kapitel 7.2 wurde abweichend von der Monographie „Hydrochlorothiazid Tabletten“ für alle Arzneistoffe die Blattrührerapparatur (50U/min) (12-RL-230, Hanson

Research, Northbridge, USA) verwendet, wodurch die Vergleichbarkeit der Ergebnisse zwischen den Arzneistoffen verbessert werden sollte. In anschließenden Untersuchungen (ab Kapitel 7.3) fand ausschließlich die Drehkorbchenapparatur Verwendung (100U/min), weil dadurch ein Aufschwimmen der Pellets vermieden wurde (Tab. 23), was zu reproduzierbaren Ergebnissen führte.

Sechs getrocknete (Tab. 23) Pelletproben einer Charge wurden innerhalb einer Versuchsreihe mit den Pelletproben anderer Chargen des gleichen Arzneistoffes in zufälliger Reihenfolge untersucht, um systematische Fehler zu minimieren. Während des Freisetzungsversuchs wurde permanent das Auflösungsmedium durch eine Durchflussküvette in einem Photometer (Lambda 2, Perkin Elmer, Überlingen, Deutschland) gepumpt (IPC-8, Ismatech, Zürich, Schweiz). Aufgrund der UV-Absorption erfolgte unter Verwendung einer Kalibrierung (9 Konzentrationen, $A = 0,1-1,5$; $n = 3$) (Tab. 20a, b) die Bestimmung der freigesetzten Arzneistoffmenge und des Gehaltes. Alle Freisetzungsversuche wurden bis zum Erreichen der Plateauphase bei ca. 100% durchgeführt und die MDT berechnet (Kapitel 6.6).

9.2.5 Weitere analytische Verfahren

9.2.5.1 Wasserretention

Das Wasserbindevermögen verschiedener Carrageenane wurde als Wasserretention in einem Zentrifugationstest (Zentrifuge 4120, Haereus-Christ, Osterode, Deutschland) bei 2000g nach 15min bestimmt (Höpner *et al.*, 1955). Aufgrund der kolloidalen Eigenschaften der Carrageenangele war es notwendig, die häufig verwendeten Sinterfritten durch spezielle Molekularsiebe (Vivaspin 4, Vivascience, Hannover, Deutschland) (MOCW 10kDa) zu ersetzen.

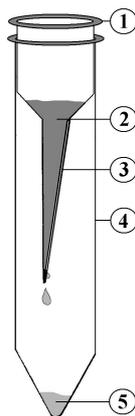


Abb. 72: Versuchsanordnung Wasserretention:

- 1 Filtrationseinheit, 2 Carrageenangel,**
- 3 semipermeable Membran,**
- 4 Zentrifugenglas, 5 Wasser**

Die Probenpräparation erfolgte durch Mischen von einem Teil Carrageenan und zehn Teilen Wasser und einer Lagerung von 24h. Die Berechnung der Wasserretention (WR) war aus der Masse des Gels vor (m_V) und nach (m_N) der Zentrifugation möglich (Gl. 12) (UM 256, 1981).

$$WR = \frac{m_N - \frac{1}{11}m_V}{\frac{1}{11}m_V} \quad \text{Gl. 12}$$

9.2.5.2 Pelletzerfall

Die Bestimmung des Pelletzerfalls fand unter Verwendung eines Tablettenzerfallstesters (DT2, Sotax, Basel, Schweiz) und spezieller transparenter Probenkammern von 10mm Durchmesser und 15mm Länge statt (Kleinebudde, 1997). Siebe von 710 μ m verschlossen die Probenkammer an den Stirnseiten. Nach dem Einfüllen von jeweils 100mg getrockneten Pellets (105°C, 24h) wurden die Probenkammern in den Zerfallstester eingesetzt. Die Bestimmung der Zerfallszeit erfolgte sechs Mal pro Charge in Wasser von 37°C bei 30 Hüben pro Minute. Als zerfallen galten die Pellets, bei denen sich keine sichtbaren Pelletbestandteile innerhalb der Probenkammer befanden.

9.2.5.3 Heliumdichte

Die Heliumdichte (ρ_{He}) trockener Extrudate und Pellets wurde mittels Heliumpyknometrie (AccuPyc 1330, Micromeritics, Mönchengladbach, Deutschland) von jeweils drei Proben à 500mg bestimmt. Bei diesen Messungen betragen -in Anlehnung an die Angaben des Herstellers- die Messtemperatur 25°C, der Fülldruck 134kPa und der Gleichgewichtsdruck 0,0345kPa.

9.2.5.4 Quecksilberdichte

Die Bestimmung der Quecksilberdichte erfolgte mit einem Quecksilberporosimeter (Pascal 140, Thermo Finigan, Mailand, Italien) mit denselben Extrudaten (ρ_E) und Pellets (ρ_P), die zuvor zur Bestimmung der Heliumdichte genutzt wurden. Nach der Evakuierung des Dilatometers und der Befüllung mit Quecksilber erfolgte die Volumenbestimmung vollautomatisch.

9.2.5.5 Porosität, Porositätsänderung

Die Veränderung der Porosität bei der Trocknung wurde anhand von gefriergetrockneten Extrudaten und wirbelschichtgetrockneten Pellets der Rezepturen Par und ParMCC bestimmt (Kleinebudde, 1994). Unter Verwendung der Helium- und der Quecksilberdichten ließen sich die Porositäten für Extrudate (ϵ_E) und Pellets (ϵ_P) ermitteln (Gl. 13, 14).

$$\varepsilon_E = \left(1 - \frac{\rho_E}{\rho_{He}} \right) \quad \text{Gl. 13}$$

$$\varepsilon_P = \left(1 - \frac{\rho_P}{\rho_{He}} \right) \quad \text{Gl. 14}$$

Das Schrumpfen des Extrudates während der Trocknung (SE) wurde aus der Porosität des gefriergetrockneten Extrudates (ε_E) und der Porosität der wirbelschichtgetrockneten Pellets (ε_P) berechnet (Gl. 15).

$$SE = \left(1 - \frac{\varepsilon_P}{\varepsilon_E} \right) * 100\% \quad \text{Gl. 15}$$

9.2.5.6 Elektronenmikroskopie

Die pulverförmigen Ausgangspartikel wurden mittels eines Rasterelektronenmikroskopes (Leo 1430 VP, Leo Elektron Microscopy, Cambridge, UK) bei Arbeitsspannungen zwischen 3 und 10kV visualisiert. Die Probenpräparation erfolgte mittels Gold-Sputterung (Agar Manual Sputter Coater B7340, Agar Scientific, Stansted, UK).

9.2.5.7 Adsorptionsbestimmung

Die Bestimmung der Adsorption von Hydrochlorothiazid an MCC war in Anlehnung an Okada *et al.*, 1987 durch die Zugabe von jeweils 0,4g MCC zu 20g wässrigen Hydrochlorothiazidlösungen verschiedener Konzentrationen möglich (Abb. 24). Nach 24h wurde die Suspension filtriert (0,22 μ m) und der Arzneistoffanteil im Filtrat mittels UV-Photometer (Lambda 2, Perkin Elmer, Überlingen, Deutschland) bestimmt. Aus der Differenz der Arzneistoffkonzentration in der eingesetzten Lösung und der Arzneistoffkonzentration im Filtrat lässt sich der adsorbierte Hydrochlorothiazidanteil berechnen. Durch Auftragung der gebundenen (c_{gebunden}) und der freien (c_{frei}) Arzneistoffkonzentration (nach Freundlich) wurden der n- und k-Wert durch Regression ermittelt (Okada *et al.*, 1987) (Gl. 16).

$$c_{\text{gebunden}} = k c_{\text{frei}}^n \quad \text{Gl. 16}$$

9.2.5.8 Partikelgrößen der Ausgangsstoffe

Die Partikelgrößenbestimmung der pulverförmigen Ausgangssubstanzen erfolgte mittels eines Laserdiffraktometers (Helos/KF-Magic, Sympatec, Clausthal-Zellerfeld, Deutschland) unter Verwendung eines Trockendispergiersystems (Rodos, Sympatec, Clausthal-Zellerfeld, Deutschland) bei einem Atomisierdruck von 3,0bar. Der Median und die beiden Quantile (x_{10} , x_{90}) wurden für jedes Pulver dreifach bestimmt.

9.2.5.9 Rheologie

Die rheologische Untersuchung von 1%igen (m/m) κ -Carrageenangelen und -solen fand im Rotationsviskosimeter (CV 20, Haake, Karlsruhe, Deutschland) mit einem Zylinder-Becher-System (ME 45, Haake, Karlsruhe, Deutschland) in der Anordnung nach Couette bei 25°C statt. Während der Messung wurde die Scherrate von 0 auf 300s⁻¹ in einer Minute erhöht und anschließend von 300 auf 0s⁻¹ erniedrigt.

Drei mit Wasser, gesättigter Dicalciumphosphatlösung und Salzlösung (1,9mg/l KCl und 18,3mg/l CaCl) hergestellte Gele wurden im Kapitel 7.3.3 genutzt. Da κ -Carrageenangele Rheodestruktion (Kapitel 4.4) zeigen, kam es durch das Einfüllen in die Messanordnung zu einem nicht reproduzierbaren Gelabbau. Deshalb wurde das Gel durch 12stündige Scherung mittels eines Magnetührers in ein Sol überführt, welches dann Grundlage der Messung war.

Durch Aufheizen auf 60°C und anschließendes Abkühlen des κ -Carrageenangels im Rotationsviskosimeter bildete sich innerhalb der Messanordnung ein Gel aus (Kapitel 7.7.3), welches keine Rheodestruktion aufwies. Die Messung erfolgte nach einer Lagerung von 12h. Jedes Sol und Gel wurde mindestens dreimal vermessen. In den Abbildungen werden einzelne repräsentative Funktionen gezeigt.

9.2.5.10 Atomabsorptionsspektroskopie

Die Bestimmung des gelösten Kalium- und Calciumanteils im Überstand einer gesättigten, wässrigen Dicalciumphosphatlösung erfolgte mit Atomabsorptionsspektroskopie (AAS-1100-B, Perkin Elmer, Überlingen, Deutschland). Nach der Filtration des Überstandes wurde die Lösung in einer Acetylenflamme ionisiert. Für die Kalibrierungen fanden wässrige Lösungen von Kalium- und Calciumchlorid Verwendung, so dass sich für die Ionen folgende Geradengleichungen ergaben.

$$\text{Kalium:} \quad y = 155,61/\text{g } x - 0,0202 \quad R^2 = 1$$

$$\text{Calcium:} \quad y = 46,211/\text{g } x + 0,092 \quad R^2 = 0,9998$$

9.2.5.11 Thermogravimetrie - Massenspektrometrie

Die Zersetzung des κ -Carrageenan wurde mittels einer Thermowaage durchgeführt (STA 499C, Netzsch, Selb, Deutschland), welche an ein Massenspektrometer gekoppelt war (Thermo Star, Pfeiffer Vakuum, Asslar, Deutschland). Während der Messung wurden 50mg

κ -Carrageenan von 20 auf 220°C mit 5K/min aufgeheizt und die dabei über der Probe entstehenden Gase mittels Stickstoff in das Massenspektrometer überführt.

9.2.5.12 Molekulargewicht

Das Molekulargewicht von κ -Carrageenan wurde durch Größenausschlusschromatographie ermittelt (Sephacryl S-400 HR 1,6x60cm, Pharmacia, Uppsala, Schweden). 0,1N Natriumchloridlösung diente dabei in einer Fließrate von 50ml/h als Elutionsmittel. Die Proben wurden in 0,1N Natriumchloridlösung (2mg/2ml) bei 70°C gelöst. Pullulane (Shodex, Denko, Japan) dienten als Kalibrierstandard. Zur Detektion fanden ein Mehrwinkellaserlichtstreuungsdetektor (miniDawn, Wyatt Technology Corp., Santa Barbara, USA) und ein Lichtbrechungsdetektor (ERC-7515A, Erma CR. Inc., Tokio, Japan) Verwendung. Die Ermittlung der Molekulargewichte aus den Elugrammen erfolgte nach Zimm (Wyatt, 1993).

9.2.5.13 Bestimmung der reduzierenden Gruppen

Der Anteil der reduzierenden Zuckerendgruppen wurde nach Lever (Lever, 1972) mit p-Hydroxybenzoesäurehydrazid photometrisch bestimmt. Galactose diente bei dieser Methode als Kalibrierstandard, weshalb die Ergebnisse in μg Galactose pro mg Probe angegeben werden.

9.2.5.14 Penetrationstest

Die Elastizität von verschiedenen Carrageenangelen mit 300% Feuchte wurde mittels eines Penetrationstestes bestimmt. Die Herstellung der Gele erfolgte durch vorsichtiges Anreiben des Pulvers mit Wasser in einer Fantaschale, in der anschließenden Lagerung für 24h sollte sich das Wasser gleichmäßig im Gel verteilen. Für eine Messung wurden jeweils 1,6g eines Gels in ein IR-KBr-Presswerkzeug gefüllt, 30s evakuiert und anschließend mit 1MPa für 30s verpresst. Die erhaltenen zylindrischen Formlinge (Durchmesser 13mm) verblieben für die folgende Penetrationsmessung im Presswerkzeug, nur der Stempel wurde entfernt (Abb. 73). Mit Hilfe eines Zug-Druck-Prüfgerätes (TA.XT2i, Stable micro systems, Godalming, UK) konnte die Penetration (0,5mm/s) eines zylindrischen Prüfkörpers (Durchmesser 5mm) als Kraft-Weg-Verlauf aufgezeichnet werden. Der lineare Anstieg im ersten Teil der Funktion ist umgekehrt proportional zur Elastizität. Aus diesem Grund wird der reziproke Wert des Regressionskoeffizienten als Kenngröße der Elastizität genutzt. Wird der Penetrationsversuch innerhalb dieses ersten linearen Bereichs abgebrochen und das Penetrationswerkzeug entfernt, kommt es zur vollständigen elastischen Rückdehnung des Gels. Für jedes Carrageenan wurden mindestens acht Gele hergestellt und vermessen.

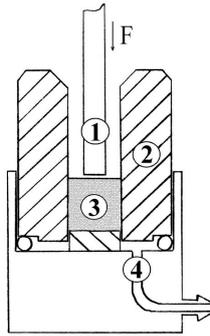


Abb. 73: Versuchsanordnung Penetrationstest:

**1 Penetrationswerkzeug, 2 Matrize,
3 Pressling, 4 Vakuumpumpe**

9.2.5.15 Oszillationsrheometrie

Mit Hilfe der Oszillationsrheometrie ist es möglich, die Fließgrenze von viskoelastischen Systemen präzise zu ermitteln (Schramm, 1995). Für die Messungen fand ein Oszillationsrheometer (Physica MCR501, Anton Paar, Graz, Österreich) mit einer Platte-Platte-Messanordnung (PP25, Anton Paar, Graz, Österreich) Verwendung. Für die Carrageenangele mit 300% Feuchte ergab sich in Vorversuchen eine geeignete Messfrequenz von 1Hz für 25°C. In den Messungen wurde die Amplitude der Oszillation und somit die Deformation von 0,1 auf 1000% variiert. Das verwendete Messsystem bezog dabei die Amplitudenwinkel auf den Öffnungswinkel der Messanordnung, wodurch es zu einer Deformationsangabe in Prozent kam. Die Fließgrenze ist als Schnittpunkt des Speicher- und des Verlustmodus in der Auftragung gegen die Deformation zu ermitteln.

9.2.5.16 Infrarotspektroskopie

Die Untersuchung der chemischen Struktur der κ -Carrageenane erfolgte mittels Infrarotspektroskopie (IFS 28, Bruker, Ettlingen, Deutschland) zwischen 600 und 3800cm^{-1} mittels einer ATR-Messeinrichtung (Golden Gate, Bruker, Billerica, USA). Diese wies aufgrund der Verwendung eines Diamanten als Kristall eine starke Eigenabsorption zwischen 2000 und 2400cm^{-1} auf, weshalb die Spektren in diesem Bereich nicht ausgewertet werden können. Jedes κ -Carrageenan wurde drei Mal mit jeweils 32 Scans vermessen.

9.2.5.17 Polarisationsmikroskopie

Zur Charakterisierung von Carrageenangelen wurde ein Polarisationsmikroskop (Leica DM LB, Cambridge, UK) eingesetzt, mit dem sich im Durchlichtmodus bis zu 800fache Vergrößerungen erzielen lassen.

9.2.5.18 Transmissionselektronenmikroskopie

Für die Transmissionselektronenmikroskopie wurden Carrageenangele von 300% Feuchte in festem Stickstoff gefroren, gebrochen und mit Platin und Kohlenstoff bedampft (Balsers DAF

400 D, Wiesbaden, Deutschland). Die erhaltenen Filme mussten im Anschluss vom Gel befreit und auf ein Trägernetz präpariert werden. Die Visualisierung der Strukturen erfolgte mittels eines Elektronenmikroskopes (EM 300, Philips, Kassel, Deutschland) bei einer Betriebsspannung von 80kV.

9.2.5.19 Differential Scanning Calorimetry (DSC)

Zur Bestimmung der Energieaufnahme während des Erwärmens einer Gelprobe wurde die Differential Scanning Calorimetry (DSC 821e, Mettler-Toledo, Gießen, Deutschland) mit einer Aufheizrate von 5K/min im Temperaturbereich von 20 bis 90°C eingesetzt. Die Probe (ca. 4mg) befand sich während der Messung in einem hermetisch verschlossenen Aluminiumtiegel von 40µl. Die Messung wurde nach einer Abkühlphase wiederholt, als Referenz diente ein leerer Aluminiumtiegel gleicher Bauart.

9.2.5.20 Asymmetrische-Feld-Fluss-Fluss-Fraktionierung

Die Asymmetrische-Feld-Fluss-Fluss-Fraktionierung ist ein Trennverfahren, das sich besonders für die Separierung von Makromolekülen und unlöslichen Substanzen eignet. Deshalb schien es erfolgversprechend, die Assoziatbildung des unlöslichen κ-Carrageenans damit zu untersuchen. Die Trennung erfolgt bei diesem Verfahren durch einen Geschwindigkeitsgradienten in einem Trennkanal (Lechner *et al.*, 2003).

Für die Bestimmung wurde (1mg/ml) κ-Carrageenan in Wasser oder in 0,1N NaCl bei 80°C gelöst und danach 12h bei Raumtemperatur gelagert (Wittgren *et al.*, 1998). Die Auftrennung und Charakterisierung erfolgte mittels Asymmetrischer-Feld-Fluss-Fluss-Fraktionierung (Eclipse F, Wyatt Technology, Santa Babara, USA), eines Lichtbrechungsdetektors (RI-101, Shodex, Denkko, Japan) und eines Lichtstredetektors (Dawn EOS, Wyatt Technology, Santa Babara, USA). Die Flussrate am Detektor betrug bei der Messung 1ml/min bei einem Querstrom von 1-0ml/min. Aus den Elugrammen wurde nach Zimm das Zahlenmittel der Molmassenverteilung bestimmt (Wyatt, 1993).

10 Literaturverzeichnis

- AB Kommentar „Verschiedene Monographien“ in: „Kommentar zum Europäischen Arzneibuch“ Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart 2006.
- Agrawal A.M., Howard M.A. und Neau S.H. „Extruded and Spheronized Beads Containing no Microcrystalline Cellulose: Influence of Formulation and Process Variables“ *Pharmaceutical Development and Technology* 9 (2004) S. 197-217.
- AlNimry S.S., Assaf S.M., Jalal I.M. und Najib N.M. „Adsorption of Ketotifen onto some Pharmaceutical Excipients“ *International Journal of Pharmaceutics* 149 (1997) S. 115-121.
- Alvarez L., Concheiro A., Gomez-Amoza J.L., Souto C. und Martinez-Pacheco R. „Powdered Cellulose as Excipient for Extrusion-Spheronization Pellets of a Cohesive Hydrophobic Drug“ *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 55 (2003) S. 291-295.
- Amimi A., Mouradi A., Givernaud T., Chiadmi N. und Lahaye M. „Structural Analysis of *Gigartina Pistillata* Carrageenans (*Gigartinales*, *Rhodophyta*)“ *Carbohydrate Research* 333 (2001) S. 271-279.
- Antonyuk S., Tomas E., Heinrich S. und Morl L. „Breakage Behaviour of Spherical Granulates by Compression“ *Chemical Engineering Science* 60 (2005) S. 4031-4044.
- Baert L., Fanara D., Debaets P. und Remon J.P. „Instrumentation of a Gravity Feed Extruder and the Influence of the Composition of Binary and Ternary Mixtures on the Extrusion Forces“ *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 43 (1991) S. 745-749.
- Baert L., Vermeersch H., Remon J.P., Smeyersverbeke J. und Massart D.L. „Study of Parameters Important in the Spheronization Process“ *International Journal of Pharmaceutics* 96 (1993) S. 225-229.
- Basit A.W., Newton J.M. und Lacey L.F. „Formulation of Ranitidine Pellets by Extrusion-Spheronization with little or no Microcrystalline Cellulose“ *Pharmaceutical Development and Technology* 4 (1999) S. 499-505.
- Battista O. A. „Microcrystal Polymer Science“ McGraw-Hill Book Company New York 1975; S. 18.
- Bauer H. B. und Frömmering K. H. „Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie“ Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart 1999; S. 119.
- Bauer K. H., Lehmann K., Oserwald P. H. und Rothgang G. „Überzogene Arzneiformen“ Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart 1988.
- Bonferoni M.C., Rossi S., Ferrari F., Bettinetti G.P. und Caramella C. „Characterization of a Diltiazem- λ -Carrageenan Complex“ *International Journal of Pharmaceutics* 200 (2000) S. 207-216.
- Bornhöft, M. „ κ -Carrageenan: Ein neuer Pelletierhilfsstoff zur Feuchtextusion/Sphäronisation“ Promotionsarbeit Martin-Luther-Universität Halle (Saale) 2005.

- Bornhöft M., Thommes M. und Kleinebudde P. „Preliminary Assessment of Carrageenan as Excipient for Extrusion/ Spheronisation“ *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 59 (2005) S. 127-131.
- Bouwman A.M., Bosma J.C., Vonk P., Wesselingh J.H.A. und Frijlink H.W. „Which Shape Factor(s) best describe Granules?“ *Powder Technology* 146 (2004) S. 66-72.
- Bubnis W.A. „Carrageenan“ FMC Corporation Food Ingredients Division Philadelphia, PA 2000; S. 1-34.
- Bundesministerium für Gesundheit „Anlage 4“ Verordnung über die Zulassung von Zusatzstoffen zu Lebensmitteln zu technologischen Zwecken (ZZulV) (2006)
- Case C. C. „Melt Pelletisation“ in: „Pharmaceutical Extrusion Technology“ Marcel Dekker New York 2003.
- Chatchawalsaisin J., Podczek F. und Newton J.M. „The Preparation by Extrusion/ Spheronization and the Properties of Pellets Containing Drugs, Microcrystalline Cellulose and Glyceryl Monostearate“ *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 24 (2005) S. 35-48.
- Chatlapalli R. und Rohera B.D. „Physical Characterization of HPMC and HEC and Investigation of their use as Pelletization Aids“ *International Journal of Pharmaceutics* 161 (1998) S. 179-193.
- Chohan R.K. und Newton J.M. „Analysis of Extrusion of Some Wet Powder Masses Used in Extrusion/Spheronisation“ *International Journal of Pharmaceutics* 131 (1996) S. 201-207.
- Conine J.W. und Hadley H.R. „Preparation of small solid Pharmaceutical Spheres“ *Drug & Cosmetic Industry* 106 (1970) S. 38-41.
- CP Kelco „GENU Carrageenan“ CP Kelco Company Skensved, Denmark 2004.
- DAB „Deutsches Arzneibuch“ Govi Verlag Frankfurt / Eschborn 2000.
- Dashevsky A., Wagner K., Kolter K. und Bodmeier R. „Physicochemical and Release Properties of Pellets Coated With Kollicoat SR 30 D, a New Aqueous Polyvinyl Acetate Dispersion for Extended Release“ *International Journal of Pharmaceutics* 290 (2005) S. 15-23.
- Dawes C.J., Stanley N.F. und Stancioff D.J. „Seasonal and Reproductive Aspects of Plant Chemistry, and ι-Carrageenan From Floridian-Eucheuma (Rhodophyta, Gigartinales)“ *Botanica Marina* 20 (1977) S. 137-147.
- Ek R. und Newton J.M. „Microcrystalline Cellulose as a Sponge as an Alternative Concept to the Crystallite-Gel Model for Extrusion and Spheronization“ *Pharmaceutical Research* 15 (1998) S. 509-511.
- Eriksson L., Johansson E., Kattaneh-Wold N., Wikström C. und Wold S. „Design of Experiments“ Umetrics Umea 2000; S. 87.

- Erkoboni D. F. „Extrusion/ Spheronisation as granulation technique“ in: Parikh D. M. Hrsg.; „Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology“ Marcel Dekker New York 1997.
- Europäische Arzneibuchkommission „Entwurf Monographie Carrageenan“ Unveröffentlichter Entwurf Strassburg 2005.
- FDA. „Federal Registration 44.133.40343“ 1979. Rockville.
- Fechner P.M., Wartewig S., Fütting M., Heilmann A., Neubert R.H.H. und Kleinebudde P. „Properties of Microcrystalline Cellulose and Powder Cellulose after Extrusion/Spheronization as studied by Fourier Transform Raman Spectroscopy and Environmental Scanning Electron Microscopy“ AAPS Pharm. Sci. Tech. 5 (2003) S. 1-13.
- Fekete R., Zelko R., Marton S. und Racz I. „Effect of the Formulation Parameters on the Characteristics of Pellets“ Drug Development and Industrial Pharmacy 24 (1998) S. 1073-1076.
- Fiedler H. P. „Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie und Kosmetik“ EVC-Editio-Cantor-Verlag Aulendorf 1996; S. 312-314.
- Fielden K.E., Newton J.M., O'Brien P. und Rowe R.C. „Thermal Studies on the Interaction of Water and Microcrystalline Cellulose“ Journal of Pharmacy and Pharmacology 40 (1988) S. 674-678.
- FMC Corporation Food Ingredients Division „Marine Colloids: Carrageenan - General Technology“ Product Information Brochure Philadelphia, PA (1993) S. 1-8.
- Garcia J. und Ghaly E.S. „Evaluation of Bioadhesive Glipizide Spheres and Compacts from Spheres prepared by Extruder/ Marumerizer Technique“ Pharmaceutical Development and Technology 6 (2001) S. 407-417.
- Ghebre Sellassie I. „Pellets: A general overview“ in: Ghebre Sellassie I. Hrsg.; „Pharmaceutical Pelletization Technology“ Marcel Dekker New York 1989; S. 1-14.
- Goodhard F. W. und Jan S. „Dry powder layering“ in: Ghebre Sellassie I. Hrsg.; „Pharmaceutical Pelletization Technology“ Marcel Dekker New York 1989; S. 1-14.
- Götz J., Buggisch H. und Peciar M. „NMR Imaging of Pastes in a Ram Extruder“ Journal of Non-Newtonian Fluid Mechanics 49 (1993) S. 251-275.
- Gupta V.K., Hariharan M., Wheatley T.A. und Price J.C. „Controlled-Release Tablets from Carrageenans: Effect of Formulation, Storage and Dissolution Factors“ European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 51 (2001) S. 241-248.
- Hänsel R., Sticher O. und Steinegger E. „Pharmakognosie - Phytopharmazie“ Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1999; S. 378-396.
- Hariharan M., Wheatley T.A. und Price J.C. „Controlled-Release Tablet Matrices from Carrageenans: Compression and Dissolution Studies“ Pharmaceutical Development and Technology 2 (1997) S. 383-393.

- Hellen L. und Yliruusi J. „Process Variables of Instant Granulator and Spheroniser 3. Shape and Shape Distributions of Pellets“ *International Journal of Pharmaceutics* 96 (1993) S. 217-223.
- Heng P.W.S., Wan L.S.C. und Ling B.L. „Assessment of Powder Cohesiveness in Spheronization Studies“ *International Journal of Pharmaceutics* 116 (1995) S. 119-123.
- Hoffman A.S. „Hydrogels for Biomedical Applications“ *Advanced Drug Delivery Reviews* 54 (2002) S. 3-12.
- Höpner T., Jayme G. und Ulrich J.C. „Bestimmung des Wasserrückhaltevermögens (Quellwertes) von Zellstoffen“ *Das Papier* 9 (1955) S. 476-482.
- Howard M.A., Neau S.H. und Sack M.J. „PEO and MPEG in High Drug Load Extruded and Spheronized Beads that are devoid of MCC“ *International Journal of Pharmaceutics* 307 (2006) S. 66-76.
- Hugerth A.M. „Micropolarity and Microviscosity of Amitriptyline and Dextran Sulfate/Carrageenan-Amitriptyline Systems: The Nature of Polyelectrolyte-Drug Complexes“ *Journal of Pharmaceutical Sciences* 90 (2001) S. 1665-1677.
- Jerwanska E., Alderborn G., Borjesson E., Newton J.M. und Nystrom C. „Effect of Water Content on Tensile Fracture Force and Deformability of Ram Extruded Cylinders“ *International Journal of Pharmaceutics* 149 (1997) S. 131-136.
- Johansson B., Wikberg M., Ek R. und Alderborn G. „Compression Behavior and Compactability of Microcrystalline Cellulose Pellets in Relationship to their Pore Structure and Mechanical-Properties“ *International Journal of Pharmaceutics* 117 (1995) S. 57-73.
- Jones D. M. „Solution and suspension layering“ in: Ghebre Sellassie I. Hrsg.; „Pharmaceutical Pelletization Technology“ Marcel Dekker New York 1989; S. 1-14.
- Junnila R., Palviainen P., Heinamaki J., Myllarinen P., Forssell P. und Yliruusi J. „Waxy Corn Starch: A Potent Cofiller in Pellets Produced by Extrusion/ Spheronization“ *Pharmaceutical Development and Technology* 5 (2000) S. 67-76.
- Kleinebudde P. „Shrinking and Swelling Properties of Pellets Containing Microcrystalline Cellulose and Low Substituted Hydroxypropylcellulose: I. Shrinking Properties“ *International Journal of Pharmaceutics* 109 (1994) S. 209-219.
- Kleinebudde P. „Use of a Power-Consumption-Controlled Extruder in the Development of Pellet Formulations“ *Journal of Pharmaceutical Sciences* 84 (1995) S. 1259-1264.
- Kleinebudde P. „Pharmazeutische Pellets durch Extrudieren/ Sphäronisieren“ *Habilitationsarbeit Christian-Albrechts-Universität Kiel* 1997.
- Kleinebudde P. „The Crystallite-Gel-Model for Microcrystalline Cellulose in Wet-Granulation, Extrusion, and Spheronization“ *Pharmaceutical Research* 14 (1997b) S. 804-809.

- Kleinebudde P., Schröder M., Schultz P., Müller B.W., Waaler T. und Nymo L. „Importance of the Fraction of Microcrystalline Cellulose and Spheronization Speed on the Properties of Extruded Pellets Made from binary Mixtures“ *Pharmaceutical Development and Technology* 4 (1999) S. 397-404.
- Knop K. „Pellets“ in: „Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis“ Springer Verlag Berlin 1991.
- Kolter K. und Ruchatz F. „Kollicoat SR 30 D - A New Sustained Release Excipient“ *BASF ExAct* 3 (1999) S. 2-3.
- Kolter K. und Rock T. „Kollicoat SR 30 D - Influence of Additives on Properties of Films and Coated Dosage Forms“ *BASF ExAct* 5 (2000) S. 4-5.
- Kristensen J. und Hansen V.W. „Wet Granulation in Rotary Processor and Fluid Bed: Comparison of Granule and Tablet Properties“ *AAPS Pharm. Sci. Tech.* 7 (2006)
- Langguth P., Fricker G. und Wunderli-Allenspach H. „Biopharmazie“ Wiley-VCH Verlag Weinheim 2004; S. 278.
- Lechner M. D., Gehrke K. und Nordmeier E. H. „Makromolekulare Chemie“ Birkhäuser Verlag Basel 2003.
- Leistriz „Bedienungsanleitung - Mikro 27 GL - 28D“ Leistriz AG Nürnberg 1999.
- Leuenberger H., Luy B. und Studer J. „New Development in the Control of a Moist Agglomeration and Pelletisation Process“ *S. P. T Pharma* 6 (1990) S. 303-309.
- Lever M. „New Reaction for Colorimetric Determination of Carbohydrates“ *Analytical Biochemistry* 47 (1972) S. 273-279.
- Liew C.V., Gu L., Soh J.L.P. und Heng P.W.S. „Functionality of Cross-Linked Polyvinylpyrrolidone as a Spheronization Aid: A Promising Alternative to Microcrystalline Cellulose“ *Pharmaceutical Research* 22 (2005) S. 1387-1398.
- Lindner H. und Kleinebudde P. „Characterization of Pellets by Means of Automatic Image-Analysis“ *Pharmazeutische Industrie* 55 (1993) S. 694-701.
- Lindner H. und Kleinebudde P. „Use of Powdered Cellulose for the Production of Pellets by Extrusion Spheronization“ *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 46 (1994) S. 2-7.
- Mangin C.M., Goodall D.M. und Roberts M.A. „Separation of ι -, κ und λ -Carrageenans by Capillary Electrophoresis“ *Electrophoresis* 22 (2001) S. 1460-1467.
- Merck Index „Different Monographs“ in: „The Merck Index - an Encyclopaedia of Chemicals, Drugs and Biologicals“ Merck & Co Rahway, NJ, USA 1989.
- Mesiha M.S. und Valles J. „A Screening Study of Lubricants in Wet Powder Masses Suitable for Extrusion-Spheronization“ *Drug Development and Industrial Pharmacy* 19 (1993) S. 943-959.

- Millili G.P. und Schwartz J.B. „The Strength of Microcrystalline Cellulose Pellets - the Effect of Granulating with Water Ethanol Mixtures“ *Drug Development and Industrial Pharmacy* 16 (1990) S. 1411-1426.
- Mollan M. „Historical overview“ in: „Pharmaceutical Extrusion Technology“ Marcel Dekker New York 2003.
- Naim S., Samuel B., Chauhan B. und Paradkar A. „Effect of Potassium Chloride and Cationic Drug on Swelling, Erosion and Release From κ -Carrageenan Matrices“ *AAPS Pharm. Sci. Tech.* 5 (2004) S. 25.
- Newton J.M., Boutel S., Chatchawalsaisin J. und Podczek F. „The Preparation of Spherical Granules by Extrusion/Spheronisation without Microcrystalline Cellulose“ *Pharmaceutical Technology Europe* (2004) S. 21-27.
- NF 23 „Monograph: Carrageenan“ in: „United States Pharmacopeia 28“ United States Pharmacopeia Convention Inc. Rockville 2005.
- Nishinari K. „Rheological and DSC Study of Sol-Gel Transition in Aqueous Dispersions of Industrially Important Polymers and Colloids“ *Colloid and Polymer Science* 275 (1997) S. 1093-1107.
- O'Connor R.E. und Schwartz J.B. „Drug Release Mechanism from a Microcrystalline Cellulose Pellet System“ *Pharmaceutical Research* 10 (1993) S. 356-361.
- Okada S., Nakahara H. und Isaka H. „Adsorption of Drugs on Microcrystalline Cellulose Suspended in Aqueous-Solutions“ *Chemical & Pharmaceutical Bulletin* 35 (1987) S. 761-768.
- Otsuka M., Gao J. und Matsuda Y. „Effect of Amount of Added Water during Extrusion-Spheronization Process on Pharmaceutical Properties of Granules“ *Drug Development and Industrial Pharmacy* 20 (1994) S. 2977-2992.
- Park S.Y., Lee B.I., Jung S.T. und Park H.J. „Biopolymer Composite Films based on κ -Carrageenan and Chitosan“ *Materials Research Bulletin* 36 (2001) S. 511-519.
- Pérez-Mateos M., Hurtado J.L., Montero P. und Fernández-Martín F. „Interactions of κ -Carrageenan Plus Other Hydrocolloids in Fish Mycosystem Gels“ *Journal of food science* 66 (2001) S. 838-843.
- Picker K.M. „Matrix Tablets of Carrageenans. II. Release Behaviour and Effect of Added Cations“ *Drug Development and Industrial Pharmacy* 25 (1999) S. 339-346.
- Podczek F., Rahman S.R. und Newton J.M. „Evaluation of a Standardised Procedure to Assess the Shape of Pellets Using Image Analysis“ *International Journal of Pharmaceutics* 192 (1999) S. 123-138.
- Razny, N. „Tablettierung überzogener Pellets: Welche Rolle spielt der Kern“ Diplomarbeit Martin-Luther-Universität Halle (Saale) 2001.
- Reynolds A.D. „A New Technique for Production of Spherical Particles“ *Manufact. Chem. Aerosol News* 41 (1970) S. 40-43.

- Ritschel W. A. und Bauer-Brandl A. „Die Tablette“ Editio Cantor Verlag Aulendorf 2002.
- Rivera S.L. und Ghodbane S. „In-Vitro Adsorption-Desorption of Famotidine on Microcrystalline Cellulose“ International Journal of Pharmaceutics 108 (1994) S. 31-38.
- Rochas C. und Heyraud A. „Acid and Enzymic-Hydrolysis of κ -Carrageenan“ Polymer Bulletin 5 (1981) S. 81-86.
- Rücker G., Neugebauer M. und Williams G. G. „Instrumentelle Analytik“ Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart 1992; S. 126.
- Salako M., Podczek F. und Newton J.M. „Investigations into the Deformability and Tensile Strength of Pellets“ International Journal of Pharmaceutics 168 (1998) S. 49-57.
- Sankalia M.G., Mashru R.C., Sankalia J.A. und Sutariya V.B. „Stability Improvement of α -Amylase Entrapped in κ -Carrageenan Beads: Physicochemical Characterization and Optimization Using Composite Index“ International Journal of Pharmaceutics 312 (2006) S. 1-14.
- Santos H., Veiga F., Pina M., Podczek F. und Sousa J. „Physical Properties of Chitosan Pellets Produced by Extrusion-Spheronisation: Influence of Formulation Variables“ International Journal of Pharmaceutics 246 (2002) S. 153-169.
- Scheler S. und Nürnberg E. „Optimization of a Spheronization Process for Manufacturing Lipase Pellets Using a Factorial Design“ Pharmazeutische Industrie 62 (2000) S. 236-242.
- Scherer, R. P. „Patent: EP1598062“ 2006.
- Schmidt A.G., Wartewig S. und Picker K.M. „Potential of Carrageenans to Protect Drugs from Polymorphic Transformation“ European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 56 (2003) S. 101-110.
- Schmidt C. und Kleinebudde P. „Comparison between a Twin-Screw Extruder and a Rotary Ring Die Press. Part II: Influence of Process Variables“ European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 45 (1998) S. 173-179.
- Schmidt C. und Kleinebudde P. „Influence of the Granulation Step on Pellets prepared by Extrusion/Spheronization“ Chemical & Pharmaceutical Bulletin 47 (1999) S. 405-412.
- Schramm G. „Einführung in die Rheologie and Rheometrie“ Gebrüder Haake Karlsruhe 1995.
- Schröder, M. „Struktur and Eigenschaften schnellfreisetzender extrudierter Pellets“ Promotionsarbeit Christian-Albrechts-Universität Kiel 1996.
- Schröder M. und Kleinebudde P. „Development of Disintegrating Pellets obtained from Extrusion/ Spheronisation“ Pharmaceutical Sciences (1995) S. 415-418.
- Schultz P. und Kleinebudde P. „Determination of Pellet Friability by Use of an Air Stream Apparatus“ Pharmazeutische Industrie 57 (1995) S. 323-328.

- Shipway P.H. und Hutchings I.M. „Fracture of Brittle Spheres under Compression and Impact Loading .1. Elastic Stress Distributions“ *Philosophical Magazine A-Physics of Condensed Matter Structure Defects and Mechanical Properties* 67 (1993) S. 1389-1404.
- Steckel H. und Mindermann-Nogly F. „Production of Chitosan Pellets by Extrusion/ Spheronization“ *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 57 (2004) S. 107-114.
- Stoffliste „Verschiedene Monographien“ in: „Pharmazeutische Stoffliste“ ABDATA Pharma-Daten-Service Eschborn 2006.
- Stortz C.A. und Cerezo A.S. „MM3 Potential Energy Surfaces of Trisaccharides. II. Carrageenan Models Containing 3,6-Anhydro-D-Galactose“ *Biopolymers* 70 (2003) S. 227-239.
- Thanh T.T.T., Yuguchi Y., Mimura M., Yasunaga H., Takano R., Urakawa H. und Kajiwara K. „Molecular Characteristics and Gelling Properties of the Carrageenan Family, 1 - Preparation of Novel Carrageenans and their Dilute Solution Properties“ *Macromolecular Chemistry and Physics* 203 (2002) S. 15-23.
- Thiele W. „Twin-screw extruder and screw design“ in: „Pharmaceutical Extrusion Technology“ Marcel Dekker New York 2003.
- Tho I., Sande S.A. und Kleinebudde P. „Disintegrating Pellets from a Water-Insoluble Pectin Derivative Produced by Extrusion/ Spheronisation“ *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 56 (2003) S. 371-380.
- Thoma K. und Ziegler I. „Investigations on the Influence of the Type of Extruder for Pelletization by Extrusion-Spheronization. II. Sphere Characteristics“ *Drug Development and Industrial Pharmacy* 24 (1998) S. 413-422.
- Thommes, M. „Entwicklung inerter Retardmatrixpellets mit Kollidon SR unter Verwendung von Extrusionsverfahren“ Diplomarbeit Martin-Luther-Universität Halle (Saale) 2002.
- Thommes M. und Kleinebudde P. „Use of κ -Carrageenan as Alternative Pelletisation Aid to Microcrystalline Cellulose in Extrusion/ Spheronisation I. Influence of Type and Fraction of Filler“ *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 63 (2006a) S. 68-75.
- Thommes M. und Kleinebudde P. „Use of κ -Carrageenan as Alternative Pelletisation Aid to Microcrystalline Cellulose in Extrusion/ Spheronisation II. Influence of Drug and Type of Filler“ *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 63 (2006b) S. 59-67.
- Tuleu C. und Chaumeil J.C. „Small-Scale Characterization of Wet Powder Masses Suitable for Extrusion-Spheronization“ *Drug Development and Industrial Pharmacy* 24 (1998) S. 423-429.
- UM 256 „Useful Test Method 1981 - Water Retention Value“ Tappi (1981)
- USP 28 „Verschiedene Monographien“ in: „United States Pharmacopeia“ United States Pharmacopeia Convention Inc. Rockville 2005.

- Vervaeet C., Baert L. und Remon J.P. „Enhancement of In-Vitro Drug-Release by Using Polyethylene-Glycol-400 and PEG-40 Hydrogenated Castor-Oil in Pellets made by Extrusion/Spheronisation“ *International Journal of Pharmaceutics* 108 (1994) S. 207-212.
- Viebke C. und Williams P.A. „Determination of Molecular Mass Distribution of Kappa-Carrageenan and Xanthan Using Asymmetrical Flow Field-Flow Fractionation“ *Food Hydrocolloids* 14 (2000) S. 265-270.
- Voigt R. „Pharmazeutische Technologie“ Deutscher Apotheker Verlag Stuttgart 2000; S. 30.
- Voragen A. C. J. „Carrageenan“ in: Ullmann's encyclopedia of industrial chemistry - electronic release, Wiley, Weinheim 2002.
- Wagner H. „Pharmazeutische Biologie Band 2“ Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart 1999; S. 360-361.
- Wittgren B., Borgstrom J., Piculell L. und Wahlund K.G. „Conformational Change and Aggregation of κ -Carrageenan Studied by Flow Field-Flow Fractionation and Multiangle Light Scattering“ *Biopolymers* 45 (1998) S. 85-96.
- Wyatt P.J. „Light-Scattering and the Absolute Characterization of Macromolecules“ *Analytica Chimica Acta* 272 (1993) S. 1-40.
- Yamada K., Kamada N., Odomi M., Okada N., Nabe T., Fujita T., Kohno S. und Yamamoto A. „Carrageenans can regulate the Pulmonary Absorption of Antiasthmatic Drugs and their Retention in the Rat Lung Tissues Without Any Membrane Damage“ *International Journal of Pharmaceutics* 293 (2005) S. 63-72.
- Zimm K.R., Schwartz J.B. und O'Connor R.E. „Drug Release from a Multiparticulate Pellet System“ *Pharmaceutical Development and Technology* 1 (1996) S. 37-42.

11 Ich danke...

... Prof. Dr. P. Kleinebudde für die Aufnahme in seine Arbeitsgruppe, für die Bereitstellung des interessanten Themas und für die rege Diskussionsbereitschaft.

... Dr. M. Bornhöft für die Einführung in das Extrusions-/ Sphäronisationsverfahren sowie die Bereitstellung seiner Forschungsdaten vor der Veröffentlichung.

... den Mitarbeitern der Institute für Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie der Universitäten Düsseldorf und Halle für die Möglichkeit des Erlernens des wissenschaftlichen Arbeitens, für die Unterstützung bei Versuchsdurchführungen und für die rege Diskussionsbereitschaft.

... Frau K. Matthée vom Institut für Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie der Universität Düsseldorf für ihre zahlreichen thermoanalytischen Untersuchungen.

... Frau M. Lackner vom Institut für Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie der Universität Halle für ihre Unterstützung bei der Extrusion/ Sphäronisation.

... Frau H. Rudolf vom Institut für Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie der Universität Halle für die Aufnahme der IR-Spektren.

... Dipl. pharm. C. Augsten vom Institut für Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie der Universität Halle für die Aufnahme der Elugramme mittels Feld-Fluss-Fluss-Fraktionierung.

... Prof. Dr. W. Blaschek vom Pharmazeutischen Institut der Universität Kiel für die Molekulargewichtsbestimmungen und die Ermittlung der reduzierenden Endgruppen.

... Herrn S. Maurath vom Pharmazeutischen Institut der Universität Tübingen für die oszillationsrheometrischen Messungen der verschiedenen Carrageenangele.

... Herrn T. Peapenmüller und Frau K. Nebelung vom Institut für Pharmazeutische Technologie der Universität Braunschweig für die Anfertigung von transmissionselektronenmikroskopischen Aufnahmen.

... der Werkstatt, Herrn Stich und Herrn Büttgenbach für die schnelle Erledigung anfallender Reparaturen und die Anfertigung spezieller Bauteile.

... den Firmen BASF und Gen Plus für die Bereitstellung der großen Mengen an Arzneistoff die für die systematischen Untersuchungen notwendig waren.

... den Firmen Meggle, Roquette, Chemische Fabrik Budenheim, Pharmatrans Sanaq, FMC, CPCelco, Degussa für die Bereitstellung der Hilfsstoffe.

... den Firmen Leistritz und Schlüter für die umfangreiche Hilfestellung zur Handhabung ihrer Geräte.

... besonders meiner Familie, die mich immer unterstützt hat.