

Herstellung von Retardmatrixpellets durch Schmelzagglomeration in der Wirbelschicht

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

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

vorgelegt von

Anette Pauli

aus Köln

Düsseldorf 2005

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

Referent: Prof. Dr. B. C. Lippold
Korreferent: Prof. Dr. P. Kleinebudde

Tag der mündlichen Prüfung: 30.06.2005

Die vorliegende Doktorarbeit ist am Institut für Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf unter der Leitung von *Prof. Dr. B. C. Lippold* entstanden. Ihm danke ich ganz herzlich für die Motivation zu dieser Arbeit, seine Diskussionsbereitschaft und für die Gastfreundlichkeit während der Fahrten nach Berchtesgaden.

Weiterhin danke ich ganz herzlich *Herrn Dr. K. Knop*. Er war ein hervorragender Ansprechpartner, sowohl für die Kniffe bei der Durchführung der praktischen Arbeit, als auch für theoretische Fragestellungen. Außerdem danke ich für die gründliche Durchsicht der Arbeit.

Herrn *Prof. Dr. Kleinebudde* danke ich für die Übernahme des Korreferats und für die Unterstützung, die mir zuteil geworden ist.

Der *Glatt GmbH* danke ich für die Bereitstellung des Glatt Powder Coater Granulator (GPCG-1).

Frau *Karin Matthée* und Frau *Susanne Ernst* danke ich für die Unterstützung bei der praktischen Durchführung von Versuchen.

Weiterhin möchte ich Frau *Viola Kürten* (Hautklinik des Uniklinikums Düsseldorf) für die kreative Hilfe bei der kalten Besputterung meiner Pelletproben danken.

Meinem Freund *Alexander*, der immer eine große Hilfe bei Computerproblemen war, gilt ein besonderer Dank. Sein Ansporn hat mir geholfen, die Arbeit motiviert anzugehen.

Ganz herzlich bedanke ich mich bei allen meinen Kollegen und Kolleginnen, die zum Gelingen meiner Arbeit beigetragen haben und für den Spaß an der Arbeit und die gute Stimmung im Arbeitskreis gesorgt haben, so dass ich meine Zeit am Institut immer in bester Erinnerung behalten werde.

INHALTSVERZEICHNIS

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

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

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

5.9.	Zusammenfassung	135
6.	TABLETTIERUNG DER PELLETS.....	137
6.1.	Allgemeines	137
6.2.	Tablettenformulierung.....	139
6.3.	Ergebnisse und Diskussion	141
6.3.1.	Presskraft	141
6.3.2.	Pelletanteil	144
6.4.	Zusammenfassung	149
D	EXPERIMENTELLER TEIL	150
1.	Vorversuche im Wirbelschichtgerät Strea-1	150
1.1.	Vermahlung von Cetylalkohol	150
1.2.	Granulierung.....	150
2.	Pelletierung im Glatt Particle Coater Granulator 1 (GPCG-1) ..	152
2.1.	Präparatives Sieben des Hartparaffins	152
2.2.	Mikronisieren des Nicotinamids	152
2.3.	Pelletierung	153
3.	Charakterisierung der Pellets.....	155
3.1.	Pelletbruchfestigkeit	155
3.2.	Bulk-Dichten und Hausner-Faktor	156
3.3.	Bildanalyse	156
4.	Freisetzung und MDT₈₀	157
4.1.	Pelletkollektive.....	157
4.2.	Einzelpellets und Bruchstücke.....	159
5.	Löslichkeit.....	161
6.	Theophyllinanteil der Pellets	162
7.	Oberflächenspannung	162
8.	Kontaktwinkel (Sessile-Drop-Technik)	163
9.	Differential Scanning Calorimetry (DSC).....	164
10.	Pyknometrische Verfahren	165

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

A EINLEITUNG

Retardarzneiformen können sowohl als monolithische („single units“) oder als multipartikuläre Arzneiformen („multiple units“) konzipiert werden. Während monolithische Arzneiformen bei der Magen-Darm-Passage ihre äußere Form beibehalten oder nur langsam verlieren, zerfallen multipartikuläre Arzneiformen vor der Applikation oder im Magen in funktionelle Untereinheiten. Damit sind die multipartikulären Retardarzneiformen in mehrfacher Hinsicht den monolithischen überlegen: Durch die gleichmäßige Verteilung im Gastrointestinaltrakt sind geringere intra- und interindividuelle Unterschiede in der Pharmakokinetik und weniger lokale Schleimhautirritationen durch hohe Arzneistoffkonzentrationen zu erwarten. Von besonderer Bedeutung ist, dass die Untereinheiten den Magen zusammen mit Nahrungsbrei verlassen können, so dass die Abhängigkeit der Arzneistoffresorption von der Nahrungsaufnahme verhältnismäßig gering ist. Daneben wird geschätzt, dass die Gefahr des Dose-dumpings stark verringert ist, die Arzneiform teilbar ist und dass Arzneistoffe, die nicht miteinander kompatibel sind, gemischt werden können. Die vielfältigen Vorteile haben den multipartikulären Retardarzneiformen zu zunehmender Bedeutung verholfen. Allerdings ist die Herstellung von multipartikulären Darreichungsformen erheblich aufwändiger und anspruchsvoller als die Herstellung von monolithischen Formen.

Die Untereinheiten von multipartikulären Arzneiformen sind in der Regel Pellets. Gängige industrielle Herstellungsverfahren für Pellets sind u. a. Extrusion/Sphäronisation und das Aufsprühen arzneistoffhaltiger Zubereitungen auf Neutralpellets. Im weitesten Sinne kann auch die Herstellung von Minitabletten hinzugezählt werden. In der Regel müssen die Pellets zur Retardierung der Wirkstofffreisetzung mit einem Filmüberzug versehen werden. Alle genannten Methoden sind zeitlich und apparativ aufwändig und umfassen etliche Prozessschritte (z. B. Extrusion – Sphäronisation – Trocknung – Überziehen).

Eine interessante Alternative bietet die einstufige Schmelzpelletierung in der Wirbelschicht. Da die Agglomeration durch ein schmelzendes Bindemittel erzielt

wird, können die lang andauernden und das Produkt belastenden Trocknungsvorgänge vermieden werden. Wählt man ein lipophiles, nicht wasserlösliches Bindemittel, kann dieses gleichzeitig als Matrixbildner dienen. Die Einbettung eines Arzneistoffes in eine lipophile Matrix als Retardierungsprinzip ist schon seit den 1970er Jahren bekannt und gut untersucht [52, 88, 111]. Wirbelschichtgeräte sind pharmazeutisch häufig eingesetzte Geräte und sind für Schmelzagglomerationsverfahren besonders gut geeignet, da sich die Produkttemperatur über die Zulufttemperatur sehr gut steuern lässt. Erfahrungen bestehen bereits mit der Herstellung von Granulaten mit hydrophilen [2] oder lipophilen Bindemitteln. Granulate aus lipophilen Bindemitteln können zu Retardtabletten verpresst werden [56]. Die *Pelletherstellung* mit Schmelzverfahren ist bisher nur für die Rotorwirbelschicht beschrieben [126].

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wird ein Verfahren entwickelt und untersucht, welches es ermöglicht, in der Wirbelschicht einfach, schnell und in einem Schritt Retardmatrixpellets herzustellen und deren Eigenschaften gezielt zu verändern sowie diese zu multipartikulären Darreichungsformen zu verarbeiten.

B EINFÜHRUNG IN DIE HERSTELLUNG VON AGGLOMERATEN MIT SCHMELZVERFAHREN

1. ALLGEMEINES

Die Schmelzagglomeration ist ein Verfahren, bei dem die Agglomeration der Primärpartikel durch die Zugabe eines Bindemittels erzielt wird, welches bei Raumtemperatur fest ist und bei erhöhten Temperaturen erweicht oder schmilzt. Dabei wird das Bindemittel entweder als Festsubstanz zugegeben, die dann im Laufe des Agglomerationsprozesses schmilzt, oder das Bindemittel wird zunächst geschmolzen und anschließend als Schmelze der Granulermischung zudosiert. Während des anschließenden Abkühlprozesses bildet das erstarrende Bindemittel Festkörperbrücken zwischen den Primärpartikeln aus. Dabei entfällt im Vergleich zur Feuchtgranulierung der zeitaufwändige, energieintensive und das Produkt belastende Trocknungsschritt. In vielen Fällen bieten Schmelzverfahren eine gute Alternative zum Einsatz von organischen Lösungsmitteln, wenn Verfahren, die mit Hilfe von Wasser oder wässrigen Lösungen agglomerieren, nicht in Frage kommen.

Bei dem Endprodukt kann es sich entweder um ein **Granulat** oder um **Pellets** handeln.

Granulate sind unregelmäßig geformte Agglomerate mit einer breiten Teilchengrößenverteilung. Granulate sind im Vergleich zu Pulvern und Pulvermischungen gut fließend, stauben wenig, entmischen sich nicht und sind im Allgemeinen sehr gut tablettierbar.

Bei *Pellets* handelt es sich im pharmazeutischen Sprachgebrauch um „runde, arzneistoffhaltige Granulate im Korngrößenbereich von ca. 0,5 bis 2mm Durchmesser, wobei eine enge Korngrößenverteilung angestrebt wird“ [65]; sie stellen also einen Sonderfall der Granulate dar.

Pellets werden als multipartikuläre Arzneiformen appliziert („multiple unit dosage forms“), bei denen die Arzneiform bereits im Magen zerfällt und die wirkstoffhaltigen Untereinheiten freigibt. Als Arzneiform kommen Kapseln und Tabletten in Frage. Auch die Einnahme loser Pellets z. B. mit Hilfe eines Löffels ist denkbar. Die wirkstoffhaltigen Untereinheiten können eine spezielle Funktion erfüllen, wie zum Beispiel Magensaftresistenz oder verlangsamte Freisetzung des Wirkstoffs

(Retardierung) zu gewährleisten. Im Gegensatz zu monolithischen Arzneiformen, also solchen, die im Magen und evtl. auch in den späteren Darmabschnitten als Ganzes erhalten bleiben, können Pellets den Pylorus passieren, auch wenn er geschlossen ist. Dadurch ist die Arzneistoffresorption weniger abhängig vom Zeitpunkt der Nahrungsaufnahme [72]. Weitere Vorteile multipartikulärer Arzneiformen wie die Teilbarkeit, problemloses Schlucken, fehlendes Dose-dumping und geringe lokale Reizung im Darm durch gleichmäßige Verteilung machen diese interessant. Die Anforderungen an Pellets hängen mit deren Einsatz zusammen. Bei Abfüllung in Hartgelatine kapseln spielen gutes Fließverhalten und hohe Dichte eine wesentliche Rolle. Zum Überziehen von Pellets sind niedriger Abrieb sowie ausreichende Festigkeit und glatte Oberfläche von Bedeutung. Weiterhin sollten enge Partikelgrößenverteilung, niedrige Porosität und einheitlich runde Form gegeben sein.

2. HERSTELLUNGSVERFAHREN

2.1 Mischeragglomeration

Für die Mischeragglomeration mit Schmelzen ist prinzipiell jeder Mischgranulierer geeignet. Besonders vorteilhaft ist wegen der schnellen und homogenen Verteilung der Schmelze der Schnellmischer. Dabei handelt es sich um einen Mischgranulierer, dessen Rührer (Impeller) sich mit sehr hoher Geschwindigkeit bewegen kann (bis ca. $1500 \text{ U} \cdot \text{min}^{-1}$ [98, 103]). Dabei werden hohe Scherkräfte ausgeübt. Zusätzlich sind Schnellmischer mit einem Zerhacker ausgerüstet, der sich mit noch höheren Drehgeschwindigkeiten bewegt. Er ist aber bei der Schmelzgranulierung eher von Nachteil [98] und wird daher meist entfernt.

Wird das Bindemittel als *feste Substanz* zur Granulierung hinzugegeben, muss es über seinen Schmelzpunkt erwärmt werden. Dies geschieht durch die Reibungswärme [98], die bei der schnellen Rührgeschwindigkeit entsteht. Bei kleinen Schnellmischern, die im Verhältnis zum Volumen eine große Oberfläche haben, reicht die Reibungswärme nicht aus, um das Bindemittel zu schmelzen. Daher müssen solche Schnellmischer mit einem Temperiermantel versehen werden [36, 101]. Auch die Zugabe von *geschmolzenem Bindemittel* ist in der Literatur beschrieben [49, 50, 63, 84].

Eine *Pelletierung* ist mit dem Schnellmischer nicht nur als Feuchtpelletierung mit einer wässrigen Bindemittellösung [58], sondern auch als Schmelzpelletierung mit geschmolzenem Bindemittel [98] möglich. In beiden Fällen handelt es sich um einen einfachen und schnellen Prozess. Da die Pelletherstellung nahe an der Überfeuchtung, sei es mit Bindemittellösung oder –schmelze, durchgeführt werden muss, ist sie allerdings anfällig gegen Änderungen der Geräte-, Produkt- und Prozessparameter [58, 98].

Schaefer [98] unterscheidet 3 Prozessphasen der Mischeragglomeration:

- a) die Anheiz- und Mischphase; das Bindemittel ist noch nicht geschmolzen.
- b) die Granulierphase („massing time“); sie beginnt, wenn das Bindemittel geschmolzen oder erweicht ist. Es verhält sich nun wie eine viskose Flüssigkeit. In dieser Phase erfolgen Granulat Korn- bzw. Pelletaufbau und Ausrundung.
- c) die Abkühlphase; das Abkühlen erfolgt meist in dünner Schicht auf Horde.

Bogaerts und Vaerenbergh [10] berichten von einer Verkürzung der Prozesszeiten durch den Einsatz von Mikrowellen zum Erhitzen der Mischung und durch aktive Kühlung. Schaefer [99] hingegen hält eine aktive Kühlung für nachteilig, da sie zu einer vermehrten Klumpenbildung führt.

In einer Reihe von Arbeiten mit verschiedenen Polyethylenglykolen (PEGs) als Bindemittel und inerten Hilfsstoffen (Lactose, Calciumcarbonat oder Dicalciumphosphat) als Arzneistoffmodell wurde untersucht, welche Parameter die Entstehung von Pellets beeinflussen. Eine Übersicht hierüber findet sich in Tabelle 1.

Geeignete Bindemittelmengen sind ca. 23% der Granulier-/Pelletiermischung [101, 103]. Dabei verteilt sich PEG 3000 mit seiner im Vergleich zu höhermolekularen PEGs niedrigen Viskosität besonders gut in der Mischung und eignet sich deswegen sehr gut zur Pelletierung. Hohe Rührgeschwindigkeiten (ca. $1500 \text{ U} \cdot \text{min}^{-1}$) und damit verbunden ein hoher Energieeintrag sind notwendig, um ausreichend große Pellets zu erhalten und eine möglichst enge Korngrößenverteilung zu erzielen [98]. Die Granulierphase dauert etwa 15-20 Minuten.

Tab. 1: Parameter, die die Schmelzpelletierung im Schnellmischer beeinflussen

Geräteparameter	Produktparameter	Prozessparameter
<p>Rührbehälter: Größe [104] Geometrie [104]</p> <p>Zerhacker: [101]</p> <p>Rührblätter: Form [104]</p>	<p>Bindemittel: Menge [98, 101] Viskosität der Schmelze [59, 60, 96, 102] Form des Pulvers (fein/grob/Flocken) [96, 98]</p> <p>Granulier-/Pelletiergut: Korngröße [59, 100, 102] Korngrößenverteilung [60] Spezifische Oberfläche [60]</p>	<p>Granulier-/Pelletierdauer: [98, 101, 103]</p> <p>Rührgeschwindigkeit: [98, 101, 103]</p> <p>Aktive Kühlung: [99]</p> <p>Beladungsgrad: [103]</p>

2.2 Wirbelschichtagglomeration

2.2.1 Allgemeines

Ein Wirbelschichtgranulator mit Sprüheinrichtung ist schematisch in Abbildung 1 dargestellt. Bei der konventionellen *Feuchtgranulation in der Wirbelschicht* erfolgt die Granulierung durch Einsprühen einer Bindemittellösung über eine Sprühdüse. Bei der *Schmelzgranulation in der Wirbelschicht* bestehen zwei Möglichkeiten der Zugabe des Bindemittels:

a) Zusprühen als Schmelze:

Wirkstoff und eventuell Hilfsstoffe werden in einen Wirbelschichtgranulator gegeben. Durch die Zuluft werden sie fluidisiert und erwärmt. Wenn die gewünschte Temperatur erreicht ist, beginnt die Sprühphase. Dabei wird die Bindemittelschmelze über einen isolierten Schlauch der beheizten Düse zugeführt, die die Schmelze mit Hilfe von angewärmter Druckluft zu feinen Tropfen zerstäubt. Diese dienen als Bindemittel und die Granulatkörner werden gebildet. Dabei ist die Produkttemperatur meist so hoch, dass das Bindemittel noch nicht erstarrt. Erst nachdem der Sprühprozess beendet ist, wird die Zulufttemperatur verringert und das Granulat gekühlt. Hier besteht ein wesentlicher Unter-

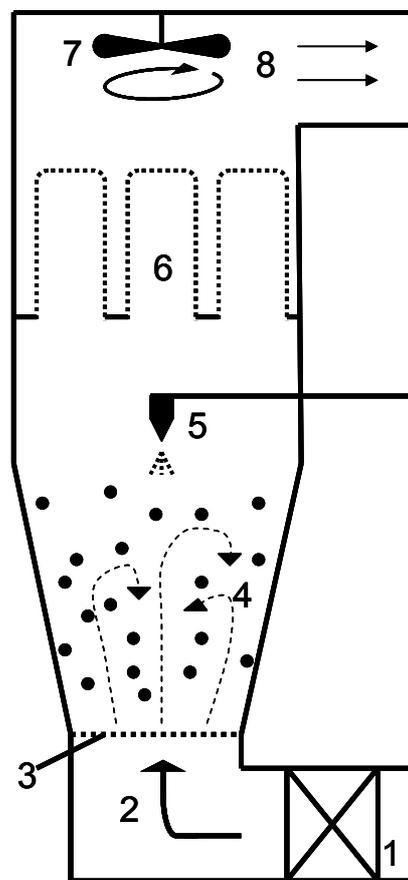


Abb. 1: Schematische Darstellung eines Wirbelschichtgeräts: (1) Zuluftheizung, (2) Zuluft, (3) Siebboden, (4) Wirbelbett, (5) Zweistoff-Sprühdüse, (6) Abluftfilter, (7) Ventilator, (8) Abluft

schied zur Granulation mit Lösungen oder Lösungsmitteln, bei der ja Sprüh- und Trocknungsprozesse teilweise gleichzeitig ablaufen.

b) Zugabe als festes Pulver

Das Bindemittel wird als pulverförmiger Feststoff von Anfang an zu der Arzneistoff-Hilfsstoff-Mischung hinzugegeben und über die Zuluft erwärmt. Wenn der Schmelzpunkt des Bindemittels erreicht ist, schmilzt das gesamte Bindemittel auf ein Mal. Durch Zusammenstöße von Bindemitteltropfen und Arznei- bzw. Hilfsstoffpartikeln bilden sich Granulatkörner während einer sehr kurz dauernden Granulierphase. Anschließend kann die Zuluftheizung ausgeschaltet und damit die Körner abgekühlt werden. Eine Sprühdüse muss für diese Art der Agglomerierung nicht montiert sein. Der apparative Aufwand ist hier also besonders gering.

Zum ersten Mal beschrieben wurde eine Schmelzgranulation in der Wirbelschicht in einem Patent von Heinemann und Rothe Anfang der 1970er Jahre [56]. Durch Zugabe von Polyethylenglykol oder eines Wachses in die Wirbelschicht konnten sie eine einfache Granulation durchführen und erhielten ein Produkt mit einheitlicher Korngröße. Dieser Befund war für die Autoren unerwartet, da sie aufgrund ihrer Erfahrung mit feuchter Granulation davon ausgingen, dass es beim plötzlichen Schmelzen des Bindemittels zu einer Verklumpung der gesamten Mischung und einem Zusammenbruch des Wirbelbettes kommt, wie es beim zu schnellen Einsprühen einer wässrigen Bindemittellösung passieren kann.

Im Vergleich zur Schmelzgranulation im Schnellmischer lässt sich die Produkttemperatur in der Wirbelschicht über die Zuluft sehr gut kontrollieren. Dadurch ist es möglich, Aufheizen und Abkühlen in ein und demselben Gerät zu vollziehen. Da das Produkt während des Abkühlens noch bewegt wird, reduziert sich die Bildung von Sekundäragglomeraten [123]. Die Kühlung kann dadurch beschleunigt werden, dass die Zuluft während des Kühlvorgangs über ein die Heizung umgehendes Ventil angesaugt wird [108, 126]. Der Einfluss eines solchen Vorgehens auf das Produkt ist jedoch nicht untersucht worden.

Wie bei der Feuchtgranulation in der Wirbelschicht [48, 66, 67] besteht auch bei der Schmelzgranulation die Möglichkeit, in besonderen Fällen Pellets zu

erhalten. Allerdings wirken in der Wirbelschicht nahezu keine Scherkräfte, wodurch es relativ schwierig ist, die Partikel so zu verdichten und auszurunden, dass man Pellets erhält [108]. Durch Einsatz eines Rotorwirbelschichtgeräts (Abb. 2), in dem das Gut durch die Rotation der Bodenplatte zu einer spiralkranzförmigen Bewegung gebracht wird, ist es Vilhelmsen [126] gelungen, Pellets aus Lactose und PEG herzustellen, wobei PEG als festes Pulver hinzugegeben wurde.

Eine Mischform aus Pelletierung und Coating ist die Herstellung von Pellets aus Nonpareils, wie sie Maejima [76] unter dem Namen „Tumbling Melt Granulation“ beschreibt. Hier wurden Nonpareils (Zuckerpellets) in einem Rotorwirbelschichtgerät erwärmt und dann nach und nach eine Pulvermischung aus festem, schmelzbarem Bindemittel und Lactose bzw. Arzneistoff hinzudosiert. Die Methode ist unkompliziert, wenn die Korngröße des Überzugsmaterials ein Sechstel der Größe des Starterkorns nicht überschreitet. Die Bindemittelmenge in der Pulvermischung kann nur in einem relativ engen Bereich variiert werden, da sonst entweder zu viele Zwillinge entstehen oder eine große Menge Feinanteil überbleibt. Selbst mit würfelförmigen Zuckerkristallen als Starterkorn lassen sich sphärische Pellets erhalten. Für 4 Arzneistoffe wurde die Durchführbarkeit des Verfahrens untersucht.

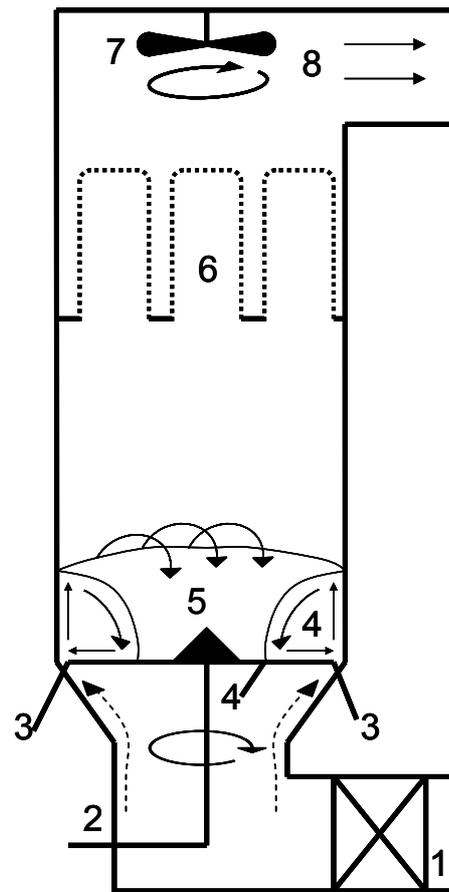


Abb. 2: Schematische Darstellung eines Schnitts durch ein Rotorwirbelschichtgerät: (1) Zuluftheizung, (2) Rotorantrieb, (3) Zuluftschlitz, (4) Wirbelbett (Querschnitt), (5) Wirbelbett (Aufsicht), (6) Abluftfilter, (7) Ventilator, (8) Abluft

2.2.2 Einflussparameter

2.2.2.1 Geräteparameter

a) *Rotorwirbelschichtgerät:*

Wie bereits oben erwähnt, werden in einem Rotorwirbelschichtgerät im Vergleich zur konventionellen Wirbelschicht mehr Scherkräfte ausgeübt, womit Verdichtung und Ausrundung der Partikel im Vergleich zur konventionellen Wirbelschicht erleichtert werden [126].

b) *Struktur der Bodenplatte im Rotorwirbelschichtgerät:*

Die Bodenplatte kann eine glatte Oberfläche haben, längs oder längs und quer geriffelt sein. Raue Bodenplatten können die Scherkräfte besser auf das Gut übertragen, so dass die Größe und Rundheit der Agglomerate in der Reigenfolge glatt, längs geriffelt und quer und längs geriffelt ansteigen. Zusätzlich wird auch die Korngrößenverteilung der Agglomerate beeinflusst: je rauer die Platte, desto enger die Korngrößenverteilung. Anhand von REM-Aufnahmen konnte Vilhemsen anschaulich zeigen, dass die Pelletoberfläche bei rauer Bodenplatte besonders glatt ist. Allerdings vermindern raue Platten durch vermehrte Adhäsion die Ausbeute [126].

2.2.2.2 Prozessparameter

a) *Zulufttemperatur*

Die Zulufttemperatur ist einer der wichtigsten Parameter bei der Schmelzagglomeration in der Wirbelschicht, da durch sie die Produkttemperatur bestimmt wird, die wiederum einen starken Einfluss auf den Agglomerationsprozess hat. Die Produkttemperatur muss mindestens so hoch sein, dass das Bindemittel erweicht oder schmilzt. Dabei muss die Zulufttemperatur höher liegen als die gewünschte Produkttemperatur, da noch Wärme an die Umgebung verloren geht. Dieser Verlust ist allerdings kleiner als bei der Feuchtagglomeration, weil keine Flüssigkeiten verdampfen. Seo et al. [108] haben auch Versuche durchgeführt, bei der Bindemittel eingesprüht wurde und die Zulufttemperatur so gewählt war,

dass eine Produkttemperatur unterhalb der Schmelztemperatur des Bindemittels resultierte. Das Bindemittel erstarrte also schon während des Sprühvorgangs. Dies war somit analog zur Feuchtgranulierung, wo ja während des Sprühens ein Teil der Flüssigkeit aus der Bindemittellösung verdunstet. Damit stand das erstarrte Bindemittel nicht mehr für das Granulatwachstum zur Verfügung, so dass wesentlich kleinere Granulatkörner resultierten.

Wenn sich die Produkttemperatur über dem Schmelzpunkt des Bindemittels befindet, ist der Einfluss der Zulufttemperatur gering, und zwar bei beiden Arten der Bindemittelzugabe [1, 108].

b) Zuluftmenge:

Die Zuluftmenge kann nur innerhalb bestimmter Grenzen variiert werden. Eine bestimmte Luftmenge ist notwendig, um überhaupt das Pulverbett zu fluidisieren. Bei höheren Luftmengen steigt dann die Gefahr der Filterverstopfung. Bei Vilhelmsen [126] hatte die Zuluftmenge bei der Pelletierung in der Rotorwirbelschicht keine signifikanten Auswirkungen auf die Pelleteigenschaften.

c) Prozessdauer:

Vom Schnellmischer ist bekannt, dass die Dauer der Granulier-/Pelletierphase, also der Zeit, in der die Produkttemperatur über der Schmelztemperatur des Bindemittels liegt, einen maßgeblichen Einfluss auf die Größe der Agglomerate hat [98, 101, 103]. Je länger das Bindemittel geschmolzen vorliegt, desto mehr Zeit steht für das Granulatkornwachstum zur Verfügung. Voraussetzung ist, dass durch die Scherkräfte immer neues Bindemittel an die Oberfläche der Agglomerate gedrängt wird. Für die Rotorwirbelschicht konnte dieser Befund ebenfalls bestätigt werden [126], während in der konventionellen Wirbelschicht ein solcher Effekt nicht beobachtet werden konnte [108, 133], was wohl auf die geringen Scherkräfte zurückzuführen ist.

d) *Rotordrehgeschwindigkeit*

Die Zentrifugalkraft, die durch die drehende Rotorscheiben aufgebracht wird, ist zusammen mit der aus der Zuluft resultierenden Kraft und der Schwerkraft verantwortlich für die Gutbewegung. Je höher die Drehgeschwindigkeit ist, desto stärker ist die Gutbewegung und damit die Scherkräfte. Dadurch entstehen größere Agglomerate. Nachteilig ist, dass durch hohe Drehgeschwindigkeiten auch eine hohe Adhäsion des Agglomerierguts an der Rotorscheibe bedingt wird.

e) *Art der Bindemittelzugabe*

Die Art der Bindemittelzugabe, also ob das Bindemittel zugesprüht wird oder als festes Pulver zugegeben wird, hat einen wesentlichen Einfluss auf Kornbildungsmechanismen, wodurch auch die Granulat-/Pelleteigenschaften gravierend verändert werden können. Auf diesen Effekt soll später noch eingegangen werden (Kap. B 5.4).

2.2.2.3 Produktparameter

a) *Bindemittelmenge*

Die Bindemittelmenge kann nur innerhalb bestimmter Grenzen variiert werden. Wird zu wenig Bindemittel verwendet, verbleibt ein höherer Feinanteil, und das Risiko wächst, dass die Abluffilter verstopfen. Die Abhängigkeit des Feinanteils von der Bindemittelmenge kann man den Daten von Abberger entnehmen [2], die in Abbildung 3 dargestellt sind. Setzt man zu viel Bindemittel ein, bricht das Wirbelbett zusammen [1].

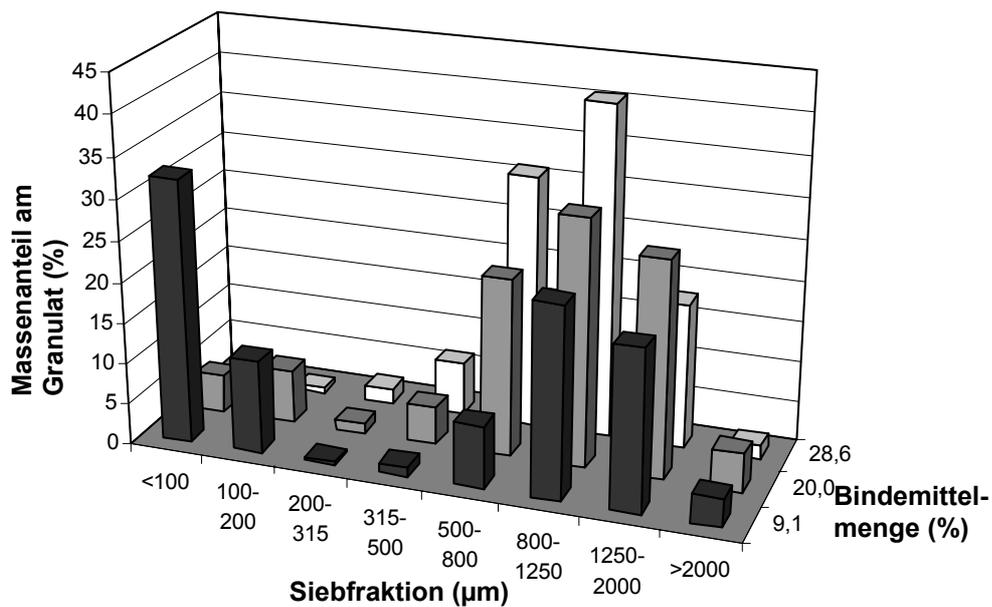


Abb. 3 Korngrößenverteilung von in der Wirbelschicht hergestellten Schmelzgranulaten aus Lactose und PEG 4000 bei verschiedenen Mengen an PEG (Daten aus [2])

Die maximale Bindemittelmenge, die die Agglomerate aufnehmen können, hängt von den intragranulären Hohlräumen ab und ist damit der Verdichtung der Agglomerate gegenläufig. Für eine Pulvermischung aus ca. 40µm-Lactose und PEG 3000 nimmt die maximale Bindemittelmenge vom Schnellmischer (22%, [100]) über den Rotorwirbelschichtgranulator (28%, [126]) zum konventionellen Wirbelschichtgranulator (30%, [108]) zu. Auch wenn diese Zahlen aus verschiedenen Versuchsreihen stammen, verdeutlichen sie doch anschaulich die Unterschiede zwischen den drei Geräten. In den meisten Fällen führt eine erhöhte Bindemittelmenge auch zu größeren Agglomeraten, da mehr Bindemittelbrücken ausgebildet werden können. Das gilt für die Bindemittelzugabe als Festsubstanz [126, 133] und für das Zusprühen [1, 3, 108].

b) *Größe der Bindemittelpartikel*

Wenn das Bindemittel als festes Pulver zugegeben wird, beeinflusst die Größe des Bindemittels die der entstehenden Agglomerate. Dabei verursachen größere Bindemittelpartikel auch größere Agglomerate. Dies kann auf den Kornbildungsmechanismus (siehe Kap. B 5.2 und 5.3) zurückgeführt werden.

c) *Größe der Sprühtröpfchen*

Die Größe der Sprühtröpfchen, die beim Sprühen mit einer Zweistoffdüse entstehen, ist vor allem ein Resultat von Sprühluftdruck, Zuführungsrate und Viskosität des Bindemittels. Seo et al. [108] fanden, dass je nach Bindemittel die Tröpfchengröße die Agglomeratgröße entweder verkleinert oder vergrößert. Die Agglomeratgröße scheint also auch wesentlich von anderen Faktoren wie z. B. Viskosität und Benetzung abzuhängen. Abberger [3] fand, dass besonders große Sprühtröpfchen von 90µm die Bildung von sehr dichten Strukturen begünstigen. Allerdings war die Reproduzierbarkeit bei dieser Tröpfchengröße sehr schlecht.

d) *Verhältnis der Korn-/Tröpfchengröße des Bindemittels zum Granuliertgut*

Generell ist das Größenverhältnis zwischen Bindemitteltropfen und den Partikeln des Granuliertguts wichtig für den Kornbildungsmechanismus. Damit können sich die Agglomerateigenschaften ganz entscheidend ändern (siehe Kap. B 5.4).

e) *Viskosität des Bindemittels*

Was den Einfluss der Viskosität des Bindemittels auf das Kornwachstum angeht, finden sich widersprüchliche Angaben in der Literatur. Seo et al. (aufsprühend, [108]) und Kidokoro (Zugabe als Pulver, [61]) kommen zu dem Schluss, dass sich das Bindemittel bei niedriger Viskosität gut auf dem Granuliertgut verteilen kann, für eine ausreichende Verformbarkeit der Agglomerate sorgt und damit das Kornwachstum fördert, so dass große Agglomerate resultieren. Steigende Viskositäten (zum Beispiel durch

geringere Temperatur) führen dazu, dass das Kornwachstum immer mehr behindert wird, bis es bei erstarrendem Bindemittel vollständig abbricht. Abberger [1] hingegen findet in einer Versuchsreihe mit aufgesprühtem PEG 3000, 4000 und 6000 (die bei gleicher Temperatur steigende Viskositäten aufweisen) das entgegengesetzte Ergebnis, nämlich steigende Granulatkorngrößen. Es muss also davon ausgegangen werden, dass die Viskosität für die Granulatkorngröße nicht alleine entscheidend ist, sondern noch andere Einflussgrößen hinzukommen bzw. wechselwirken.

f) *Kristallisationsverhalten des Bindemittels*

Kidokoro [62] untersuchte das Kristallisationsverhalten verschiedener PEGs bei der Schmelzgranulation in der Wirbelschicht mit Zugabe des Bindemittels als festes Pulver und stieß auf zwei verschiedene Kristallisationsmechanismen des PEGs, wobei einer langsam war und einer schnell. Für die Granulatbildung waren langsam kristallisierende PEGs von Vorteil, da dabei weniger Feinanteil entsteht. Offensichtlich waren schnell kristallisierende PEGs nicht in der Lage, ausreichend klebrig zu sein, um Partikel an der Oberfläche der Agglomerate festzukleben.

2.3 Sprüherstarrung

Die Herstellung von Pellets durch Sprüherstarrung erfolgt ähnlich einer Sprühtrocknung. Über eine geeignete Düse wird eine Schmelze, in der der Arzneistoff dispergiert ist, in einen Kühlturm gesprüht bzw. vertropft. Wird die Reynoldszahl nicht überschritten, fallen die Tröpfchen in Kugelform und erstarren auch als solche durch die im Gegenstrom strömende Kühlluft. Die Pellets werden über eine Schleuse ausgetragen und nachgekühlt, da während des Sprüherstarrungsprozesses nur die Schmelzenthalpie entzogen wird. Geeignet sind schmelzende Substanzen, die einen engen Schmelzbereich haben und deren Schmelzpunkt nicht zu niedrig ist, so dass Luft von Raumtemperatur oder leicht gekühlte Luft ausreicht, um die Pellets während der kurzen Fallzeit erstarren zu lassen [11]. Die mit diesem Verfahren hergestellten Pellets sind besonders rund und haben, wenn man geeignete Düsen verwendet, eine ausgesprochen enge Korngrößenverteilung. Die Pelletgröße lässt sich durch die Auswahl der Düsen- bzw. Sprühparameter beeinflussen, hat allerdings eine Obergrenze in Abhängigkeit von der Höhe des Sprühturms, der Temperatur der Kühlluft, der Leistung der Anlage und stoffabhängigen Parametern der Schmelze. Bei hohem Durchsatz können für Pellets leicht Anlagen notwendig sein, die gewöhnliche Produktionsgebäude überragen.

Der Wirkstoffgehalt von auf diese Art hergestellten Pellets ist begrenzt, da die Dispersion des Arzneistoffs in der Schmelze eine gewisse Viskosität nicht überschreiten darf, damit sie sich noch versprühen lässt [31]. Aufgrund dessen und wegen des hohen apparativen Aufwands hat sich das Verfahren in der pharmazeutischen Industrie nicht durchgesetzt.

2.4 Schmelzextrusion

Unter Extrudieren versteht man die Anwendung von Druck auf eine Masse, bis diese durch Öffnungen definierter Größe fließt. Zwei Dimensionen des entstehenden Agglomerates sind definiert, nur die Länge ist variabel [64]. Verschiedene Maschinentypen stehen zur Verfügung:

Der **Kolbenextruder** ist der einfachste Typ. Er besteht aus einem Zylinder, an dessen Ende sich eine Bodenplatte mit zylindrischen Öffnungen befindet, durch die mit Hilfe eines beweglichen Kolbens die zu extrudierende Masse gedrückt wird. Der Durchsatz ist jedoch gering, so dass er sich nicht für die industrielle Produktion eignet.

Bei einem **Lochmantelextruder** handelt es sich um ein Gerät, bei dem sich die Öffnungen auf einem gebogenen Lochmantel befinden. Die Zuführung des Materials zu den Öffnungen kann auf unterschiedliche Weise erfolgen.

Im **Schneckenextruder** wird das Gut mit Hilfe von meist einer oder zwei Schnecken zu den Öffnungen transportiert, wobei während des Transports Mischung und Verdichtung erfolgen.

Die zu extrudierende Masse muss plastisch verformbar sein, was durch Mischung von festen und flüssigen Bestandteilen erreicht werden kann. Handelt es sich bei den flüssigen Bestandteilen um eine Schmelze oder erweichte feste Substanz, die im Anschluss an den Extrusionsvorgang wieder erstarrt, spricht man von Schmelzextrusion. Dabei muss der Schmelzpunkt des Bindemittels nicht notwendigerweise überschritten werden. Durch den hohen Druck kann die Mischung auch plastisch verformt werden [105]. Das erhaltene Produkt ist strangförmig und wird in einem weiteren Schritt zu einem Granulat oder zu Pellets verarbeitet. Granulate erhält man durch Vermahlung [105], Pressen durch ein Sieb [74] oder durch Schneiden [37]. Pellets werden erhalten, wenn man ein Ausrundungsgerät (Sphäronizer) verwendet [16]. Extrudierte Pellets haben, da ihre Dimensionen ja durch die Größe der Öffnungen des Extruders bestimmt werden, im Vergleich zu Schnellmischer- und Wirbelschichtprodukten eine sehr viel engere Teilchengrößenverteilung.

Herstellungsbedingt weisen die Produkte eine geringe Porosität und eine hohe Festigkeit auf. Ein großer Vorteil der Methode ist die kontinuierliche Arbeitsweise.

2.5 Weitere Verfahren

Granulate mit hohem Bindemittelgehalt lassen sich mit einem besonders einfachen Verfahren herstellen: Das Schmelzbindemittel wird aufgeschmolzen, Wirkstoff und eventuell Hilfsstoffe hinzugegeben und die entstandene Suspension bzw. Paste gekühlt. Wenn sie noch nicht ganz fest ist, kann sie zum Zerkleinern durch ein Sieb gegeben werden [82]. Sonst entsteht ein fester Block, der gemahlen [90] oder gemörsert [134] werden muss, um ein Granulat zu erhalten. Das Verfahren eignet sich allerdings nur für kleine Mengen.

Eine Methode, *Retardtabletten* auf Basis einer Wachsmatrix herzustellen, ist, das Bindemittel als Pulver zusammen mit Wirkstoff und weiteren Hilfsstoffen einer Direkttablettierung zuzuführen. Durch anschließendes Tempern bildet sich eine Retardmatrix aus [134].

Pallagi et al. [83] berichten von der Vertropfung einer Schmelze mit suspendiertem Arzneistoff auf eine gekühlte Oberfläche. Während man üblicherweise ein pastillenförmiges Produkt erwarten würde, kann man durch Einsatz von besonderen Oberflächen Pellets erzeugen.

Appelgren und Eskilson beschreiben eine neue kontinuierliche Methode, genannt „Continuous Multi-Purpose Melt Technology“ [6]. Dabei wird eine Schmelze durch eine schnell rotierende Scheibe in feine Tröpfchen zerstäubt, während gleichzeitig über die andere Seite der rotierenden Scheibe Pulver zudosiert wird. Bei richtiger Wahl der Prozessparameter sind die Tröpfchen in der Lage, das Pulver zu granulieren.

2.6 Zusammenfassung

Alle gängigen pharmazeutischen Agglomerationsverfahren, die mit Hilfe von Bindemittel*lösungen* Granulate oder Pellets ergeben, lassen sich auch unter bestimmten Bedingungen auf die Agglomeration mit *Schmelzen* übertragen. Statt eines Trocknungsschrittes, wie er bei feuchten Verfahren vonnöten ist, erfolgt ein Kühschritt, wodurch das geschmolzene Bindemittel erstarrt. Dabei müssen die Geräte für die feuchte Agglomeration häufig nicht verändert werden (Schnellmischer, Extruder, Wirbelschichtgranulator/feste Bindemittelzugabe). In einigen Fällen sind Umbauten notwendig (Sprühverfahren in der Wirbelschicht: Einbau einer beheizbaren Düse für Bindemittelschmelze) oder es kommen gesonderte Geräte zum Einsatz (Sprüherstarrung).

Im Schnellmischer lassen sich Granulate und, bei sorgfältiger Kontrolle aller Parameter, auch Pellets herstellen. Das Verfahren ist schnell und einfach.

Wirbelschichtgeräte sind ebenfalls geeignet für Schmelzverfahren. In der konventionellen Wirbelschicht entstehen eher Granulate, während die Rotor-Wirbelschicht vorteilhaft ist für die Herstellung von Pellets.

Bei der Sprüherstarrung entstehen besonders runde Pellets mit enger Korngrößenverteilung. Nachteilig ist, dass der Arzneistoffgehalt gering ist und dass es sich bei Sprüherstarrungsgeräten um eine Spezialausrüstung handelt. Die Schmelzextrusion ist ein Verfahren, mit dem man besonders dichte Pellets mit enger Korngrößenverteilung herstellen kann.

3. BINDEMITTEL

Als Bindemittel eignen sich Substanzen, die einen Schmelzbereich zwischen etwa 45 und 100°C haben. Bei niedrigeren Schmelzpunkten sind Stabilitätsprobleme zu erwarten. In Retardpräparaten, bei denen das Bindemittel eine unlösliche Matrix darstellt, würde diese zudem ihre Funktion verlieren, wenn das Bindemittel bei Körpertemperatur erweicht oder schmilzt. In einigen Fällen kann eine niedrige Schmelztemperatur aber auch erwünscht sein, zum Beispiel für Schmelztabletten [4]. Hohe Schmelztemperaturen des Bindemittels erhöhen durch lange Anheizphasen die Prozessdauer und steigern Produktbelastung und Energiekosten.

Neben der Schmelztemperatur spielen weitere Eigenschaften eine Rolle. Die Bindemittel sollten möglichst chemisch inert und toxikologisch unbedenklich sein. Für einige Verfahren ist es auch wichtig, in welcher Form die Substanzen verfügbar sind (z. B. als Block, Pastillen, Flocken oder Pulver).

Es können hydrophile, amphiphile und lipophile Bindemittel unterschieden werden. Als hydrophile Bindemittel werden am häufigsten Polyethylenglykole unterschiedlicher Molekülmassen eingesetzt [2, 56, 63, 98, 126]. Amphiphile Bindemittel können zum Beispiel Partialglyceride [32, 61, 68, 105, 117], Fettsäuren und -alkohole [11, 27, 28, 46, 50, 51, 76, 93, 120, 127, 128], Blockcopolymer aus Ethylenglykol und Propylenglykol wie Poloxamer 188 [84], PEG-Fettsäureester [4] oder eine Mischung aus Mono-, Di- und Triglyceriden mit PEG-Fettsäureestern (Gelucire®) [107, 108] sein. Als lipophile Schmelzbindemittel eignen sich Hartparaffin [78, 119-121, 125, 135], tierische und pflanzliche Wachse [120], Triglyceride [105] sowie gehärtete pflanzliche Öle [32, 57, 68, 75, 76, 78, 117]. Arzneistoffe mit niedrigem Schmelzpunkt können ebenfalls als Bindemittel dienen [20, 91]. Ein Großteil der genannten Bindemittel sind Stoffgemische und haben keinen definierten Schmelzpunkt, sondern einen Schmelzbereich.

Für die Granulierung im Schnellmischer sind die meisten der oben genannten Bindemittel geeignet. Bei der Pelletierung muss die Auswahl sorgfältiger getroffen werden. Während mit PEG kaum Probleme auftreten, begünstigen lipophilere Bindemittel die elektrostatische Aufladung, wodurch es zu erhöhter Adhäsion des Granulierguts an der Mischerwand kommt. Dadurch wird nicht nur die Ausbeute vermindert, sondern auch das gleichmäßige Fließen der Masse im Mischer gestört, welches für die Pelletbildung eine zentrale Bedeutung hat [104]. Die elektrostatische Aufladung kann vermindert werden durch eine Antihafbeschichtung des Schnellmischers mit Polytetrafluorethylen [103, 121] oder Fluorethylenpropylen [114, 115]. Da die elektrostatische Aufladung auch entscheidend vom elektrischen Widerstand des verwendeten Bindemittels [27] abhängig ist, unterscheiden sich die verschiedenen Bindemittel stark in ihrer Eignung zur Pelletierung. Thomsen et al. [120] beschreiben, dass amphiphile Substanzen wie Glycerolmonostearat oder Precirol® (Glycerol-distearat Typ I Ph. Eur.) zur Pelletierung geeignet sind, während stark lipophile Substanzen wie z. B. Bienenwachs oder Hartparaffin nur durch Mischung mit Glycerolmonostearat in der Lage waren, Pellets zu bilden [120].

Für die Extrusion kommen zusätzlich zu den genannten noch weitere Substanzen in Betracht. Dies sind Polymere, die teilweise vom Filmcoating bekannt sind, wie z. B. Hydroxypropylmethylcellulose, Ethylcellulose oder Polymethacrylate [37, 47]. Sie werden während des Extrusionsprozesses über ihre Glasübergangstemperatur erwärmt, so dass sie verformbar werden.

Bei der Sprüherstarrung sind vor allem Bindemittel geeignet, die einen sehr engen Schmelzbereich haben [11].

4. ANWENDUNGSGEBIETE

Alle Schmelzverfahren eignen sich für lösungsmittelfreie Verarbeitung von feuchtigkeitsempfindlichen Wirkstoffen. Daneben sind eine Reihe weiterer Anwendungsgebiete untersucht worden, die im Folgenden beschrieben werden sollen.

4.1 Hydrophile Bindemittel

Mit hydrophilen schmelzenden Bindemitteln hergestellte Granulate können sehr vielfältig angewendet werden. Der wasserfreie Prozess ermöglicht es, Zerfallshilfsstoffe intragranulär einzuarbeiten, ohne dass deren Quellbarkeit verloren geht. Aus solchen Granulaten lassen sich besonders **schnell zerfallende Tabletten** pressen [85]. Abdelbary et al. [4] beschreiben die Herstellung von schon im Mund zerfallenden Tabletten. Sie sind geeignet für Patienten mit Schluckbeschwerden, wie z. B. Ältere und Kinder, aber auch für Erwachsene, die eine bequeme und diskrete Tabletteneinnahme wünschen. Solche Tabletten sind aber meist brüchig und haben eine hohe Friabilität. Durch Schmelzgranulierung mit PEG-300-stearat als Bindemittel, vom Autor als hydrophil eingestuft, ist es gelungen, Tabletten herzustellen, die durch den geringen Schmelzpunkt des Bindemittels (33-37°C) schnell im Mund schmelzen, gleichzeitig aber auch eine gute mechanische Stabilität aufweisen [4].

Ein weiteres Einsatzgebiet der Schmelzgranulierung ist die Herstellung von **festen Dispersionen** [14, 38, 63, 84, 107]. Dabei handelt es sich um feste Systeme, bei denen der oder die Arzneistoffe in einem inerten Träger verteilt sind. Diese Verteilung kann molekulardispers (feste Lösungen) oder feinpartikulär (feste Suspensionen) sein. Ziel ist es, die Lösungsgeschwindigkeit und teilweise auch die Löslichkeit langsam löslicher bzw. schwerlöslicher Arzneistoffe zu erhöhen, um damit die Bioverfügbarkeit zu verbessern. Dies erfolgt bei festen Suspensionen durch extrem große Oberfläche und bessere

Benetzung des in einen hydrophilen Träger eingebetteten Arzneistoffs. Bei festen Lösungen, in denen der Arzneistoff amorph vorliegt, muss keine Gitterenergie überwunden werden, um den Arzneistoff in Lösung zu bringen. Dadurch hat er außerdem eine größere Löslichkeit, so dass vorübergehend übersättigte Lösungen entstehen können. Obwohl die festen Dispersionen seit vielen Jahren gut erforscht sind, ist ihr kommerzieller Einsatz bisher stark begrenzt geblieben, was wohl vor allem auf Probleme bei der industriellen Herstellung, der Reproduzierbarkeit, dem Scale-Up und der Stabilität zurückzuführen ist [110]. Die Herstellung von festen Dispersionen erfolgt durch Schmelzeinbettung, Kopräzipitation aus einer Lösung oder mit einer Kombination der beiden Methoden [110]. Die Schmelzeinbettung wird in der Regel in kleinem Maßstab durchgeführt, und zwar durch Schmelzen des Trägers, Dispergieren/Lösen des Arzneistoffs, Erstarren lassen, Zermahlen und Sieben. Dieses Vorgehen ist für die industrielle Produktion wenig geeignet. Die Schmelzgranulierung im Schnellmischer ermöglicht hier neben der Schmelzextrusion eine praxisorientierte Herstellmethode.

Für die Herstellung im Schnellmischer wird der Arzneistoff in geschmolzenem Bindemittel gelöst und diese Lösung als Bindemittel für ein Granulat verwendet [38, 63]. Für Diazepam konnten Seo et al. [107] zeigen, dass sogar ein einfacheres Herstellungsverfahren angewandt werden kann: Granulate, die unter Zugabe von festem Bindemittel zur Arzneistoff-Hilfsstoff-Mischung hergestellt wurden, zeigten im Vergleich zu mit in der Schmelze gelöstem Arzneistoff granulierten Hilfsstoffen ähnliche Freisetzungsprofile.

Im Extruder erfolgt die Bildung fester Lösungen während der Extrusion.

Geeignete Bindemittel zur Herstellung fester Dispersionen sind PEG [38, 63, 107], Poloxamer 188 [84], Gelucire® (eine Mischung aus Mono-, Di- und Triglyceriden und PEG-Fettsäureestern) [107] und Polyvinylpyrrolidon [13].

Tokita und Murakami [123] beschreiben die Schmelzgranulierung mit PEG 6000 als besonders geeignete Methode, um Granulate herzustellen, die **ätherische Öle** enthalten. Bei feucht hergestellten Mischergranulaten gingen im Verlauf der anschließenden Wirbelschichttrocknung etwa 40% der Ausgangsmenge an

ätherischem Öl verloren. Dies liegt zum einen an der lang andauernden Wärmebelastung, andererseits an der großen Luftmenge, der das ätherische Öl ausgesetzt ist. Im Gegensatz dazu betrug der Gehalt an ätherischem Öl bei Schmelzgranulierung je nach Kühlmethode zwischen ca. 92 und 99% der Ausgangsmenge. Selbst bei Wirbelschichtkühlung verfliegen keine großen Mengen Öl, was die Autoren auf einen Einschluss der ätherischen Öle in PEG zurückführen.

Die **Tablettierbarkeit** von Schmelzgranulaten ist gegeben [1, 2, 61, 133]. Abberger [2] beschreibt, dass Tabletten, die aus Granulaten gepresst waren, die durch Aufsprühen des Bindemittels hergestellt wurden, nicht zerfielen, sondern langsam erodierten. Er begründet dies damit, dass bedingt durch den Kornbildungsmechanismus (siehe Kapitel B 5.2) das Bindemittel die anderen Substanzen umhüllt und beim Verpressen eine Matrix bildet, deren Auflösung den Zerfall steuert.

Yanze et al. [133] beschreiben die Granulierung einer Brausemischung aus Natriumhydrogencarbonat und Zitronensäure mit Hilfe von pulverförmigem PEG. Das erhaltene Granulat ließ sich einfach zu **Brausetabletten** verpressen.

4.2 Lipophile Bindemittel

Da bei einer Schmelzgranulierung im Gegensatz zu Feuchtverfahren kein Wasser verdunstet, welches Poren zurücklässt, sind die Produkte besonders wenig porös [6]. Das ist für die Anwendung als Retardmatrix ideal. Das Prinzip des Einbettens eines Arzneistoffs und eventuell zusätzlicher Porenbildner in eine nicht wasserlösliche, wachsartige Matrix wird in der Literatur seit den 1970er Jahren beschrieben [88, 111]. Die industrielle Herstellung solcher Arzneiformen kann im Schnellmischer, in der Wirbelschicht, im Extruder oder durch Sprüherstarrung erfolgen. Dabei kann das erhaltene Granulat zu einer Retardtablette verpresst werden [36, 51, 56, 68] oder aber man erhält Granulate oder Pellets, die ausreichende Retardierung aufweisen, um sie zu

multipartikulären Darreichungsformen weiterverarbeiten zu können [14, 46, 74, 78, 105, 119, 121, 125, 127, 128, 135]. Die Bindemittelmenge bewegt sich meist prozessbedingt in engen Grenzen. Um die Freisetzungsrates anzupassen, kann man geeignete Hilfsstoffe einsetzen. Zur Beschleunigung der Freisetzung wird meist Lactose verwendet [46, 127, 128]. Um sie zu verlangsamen, benötigt man inerte, nicht wasserlösliche Hilfsstoffe wie zum Beispiel Calciumphosphat-Dihydrat [119] oder Stärkederivate [135]. Eine andere Möglichkeit ist, zwei Schmelzbindemittel mit verschiedenen Schmelzpunkten zu verwenden, bei denen nur der Schmelzpunkt des einen erreicht wird [54].

Nicht nur die Menge, auch die Art des Bindemittels ist wichtig für die Freisetzungsrates [120], siehe Kap. C 2.3.2).

Arzneistoffe mit wachsähnlichen Eigenschaften, wie zum Beispiel Propranolololeat, lassen sich sehr schlecht zu Arzneiformen verarbeiten. Crowley et al. [20] beschreiben, wie durch eine Schmelzgranulierung im Schnellmischer mit dem Arzneistoff als Bindemittel dieses Problem gelöst werden konnte.

Die Verwendung eines lipophilen Bindemittels kann auch genutzt werden zur Herstellung von Granulaten und Tabletten, die den Wirkstoff **schnell freisetzen**; hierzu genügt die intragranuläre Zugabe von Zerfallshilfsstoffen [93].

Die Verarbeitung von **hygroskopischen Arzneistoffen** wird ebenfalls in der Literatur beschrieben [15, 16, 115-117].

Kidokoro et al. [62] erwähnen im Zusammenhang mit Schmelzverfahren die **Geschmacksmaskierung** als mögliches Einsatzgebiet, ohne jedoch gezielte Untersuchungen hierzu aufzuführen.

Eine Übersicht über die genannten Anwendungsmöglichkeiten findet sich in Tabelle 2.

Tab. 2: Übersicht über die Anwendungsgebiete von Schmelzagglomerierverfahren

Anwendungsgebiet	Gerät	Literatur
Retardtabletten	Schnellmischer	[36]
	Wirbelschicht	[51, 56, 68]
	Extruder	[74]
multipartikuläre Retardarzneiformen	Schnellmischer	[46, 78, 119, 121, 125, 127, 128, 135]
	Extruder	[37]
schnell zerfallende Tabletten	Schnellmischer	[85]
	Mischgranulierer	[4]
feste Dispersionen	Schnellmischer	[63, 84, 107]
	Mischgranulierer	[38]
	Extruder	[14]
Verarbeitung hygroskopischer Arzneistoffe	Schnellmischer	[115-117]
	Extruder	[15, 16]
Verarbeitung von Arzneistoffen mit wachsartigen Eigenschaften	Schnellmischer	[20]
Herstellung von Brausetabletten	Wirbelschicht	[133]
Verarbeitung von ätherisch-ölbaltigen Drogen	Schnellmischer	[123]

5. KORNBILDUNGSMECHANISMEN

5.1 Allgemeines

Kornbildung und –wachstum bei Agglomerationsprozessen in der Wirbelschicht erfolgen durch Zusammenstöße von Teilchen und Tröpfchen. Diese Zusammenstöße zwischen Teilchen und Tröpfchen führen dann zum Aneinanderhaften, wenn die Haftkräfte zwischen ihnen die Trennkräfte abfangen können. Vereinfachend kann man sagen, dass die Haftkräfte durch die Bildung einer Kapillarbrücke zwischen zwei Partikeln zustande kommen. Trennkraft ist die relative kinetische Energie zweier Teilchen [30]. Zunächst werden Keime (Nuklei) gebildet, in dem sich Primärteilchen aneinanderlagern. In einem zweiten Schritt findet das Kornwachstum statt, indem entweder weitere Primärteilchen angelagert werden oder Nuklei aneinander haften.

5.2 Keimbildung

Schaefer und Mathiesen [96] haben für die Schmelzagglomeration im Schnellmischer zwei Arten der Keimbildung beschrieben, die, wie spätere Untersuchungen an der Wirbelschicht gezeigt haben, in ähnlicher Form dort ebenfalls auftreten [1-3, 108]. Dabei handelt es sich um

- a) Verteilung (Distribution) mit anschließender Koaleszenz
- b) Auflagerung (Immersion).

Bei der Verteilung (Abb. 4) lagern sich die Bindemitteltröpfchen auf den Feststoffpartikeln auf und verteilen sich dort zu einer mehr oder weniger zusammenhängenden Schicht. In einem zweiten Schritt koaleszieren befeuchtete Partikel.

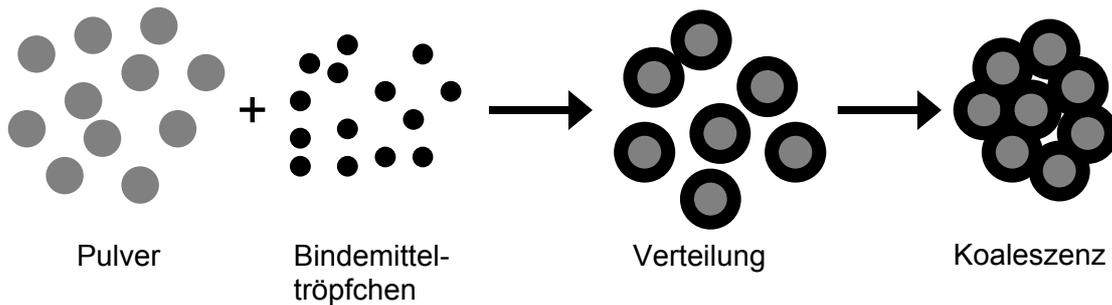


Abb. 4: Keimbildung durch Verteilung (Distribution) und Koaleszenz, nach [96] verändert

Bei der Auflagerung (Immersion, Abb. 5) kleben Feststoffpartikel auf der Oberfläche von Bindemitteltröpfchen fest.

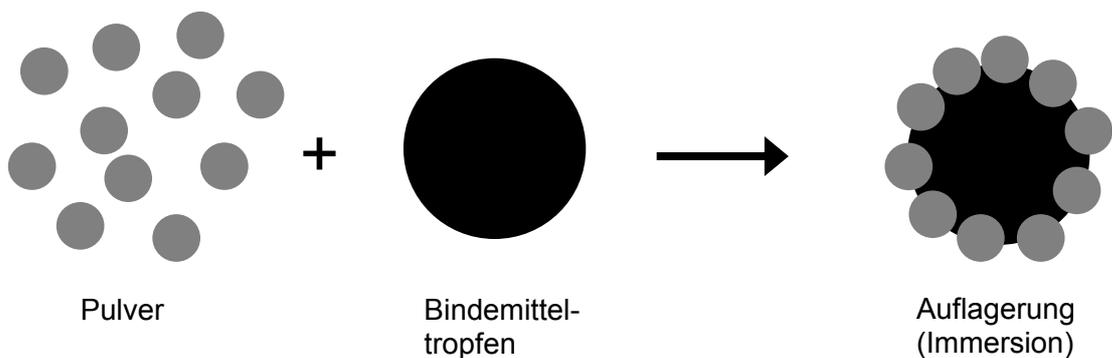


Abb. 5: Keimbildung durch Auflagerung (Immersion), verändert nach [96]

In der **Wirbelschicht**, in der kaum Scherkräfte zur Wirkung kommen, ist der wichtigste Faktor für das Vorliegen des einen oder des anderen Keimbildungsmechanismus das Größenverhältnis zwischen Feststoffpartikeln und Bindemitteltröpfchen. Sind die Bindemitteltröpfchen größer als die Feststoffpartikel, ist die Immersion der vorherrschende Kornbildungsmechanismus; sind die Bindemitteltröpfchen kleiner, herrscht Koaleszenz vor. Beide Mechanismen können auch parallel ablaufen [3]. Dabei ergibt sich die Größe der Bindemitteltröpfchen aus der Größe der Sprühtröpfchen bzw. aus der Korngröße des als Pulver zugegebenen Bindemittels. Die Art der Zugabe des Bindemittels zum Granuliertgut hat offensichtlich keinen Einfluss. In der Literatur sind beide Keimbildungsmechanismen für je beide Arten der Zugabe des

Bindemittels beschrieben worden (Zugabe als Pulver: Immersion [1], Koaleszenz [1]; Aufsprühen der Schmelze: Immersion [3, 108]; Koaleszenz [108]). Unterschiede, die auf die Art der Bindemittelzugabe zurückgehen, treten bei den Mechanismen des *Kornwachstums* (Kap. B 5.3) auf.

Im **Schnellmischer**, wo starke Scherkräfte wirken, werden Tröpfchen und Agglomerate viel stärker deformiert. Deshalb entscheidet neben den Größen der Feststoffpartikel und Bindemitteltropfen auch das Zusammenspiel zwischen Scherkräften und Viskosität des Bindemittels, welcher Keimbildungsmechanismus überwiegt. Hohe Bindemittelviskosität und geringe Scherkräfte (durch geringe Rührerdrehgeschwindigkeit) führen dazu, dass die Bindemitteltropfen weitgehend intakt bleiben und somit die Immersion begünstigt wird. Sind die Scherkräfte stark und das Bindemittel niedrig viskos, lässt es sich gut auf der Oberfläche der Feststoffpartikel verteilen, was Koaleszenz begünstigt. Je höher die Scherkräfte sind, desto höher muss auch die Viskosität des Bindemittels sein, damit Immersion stattfindet. Umgekehrt gilt, dass, je geringer die Scherkräfte sind, desto niedriger auch die Viskosität des Bindemittels sein muss, damit Koaleszenz auftritt [97].

Eine graphische Übersicht der Einflussparameter auf die Keimbildungsmechanismen findet sich in Tabelle 3.

Tab. 3: Einfluss der wichtigsten Parameter auf den Keimbildungsmechanismus; die Dreiecke deuten den wahrscheinlicheren Mechanismus der Keimbildung an.

Zunahme des Einflussparameters	Koaleszenz 	Immersion 
Partikelgrößenquotient Bindemittel/Feststoff		
Viskosität der Bindemittelschmelze		
Scherkräfte		

5.3 Kornwachstum

Nach der Keimbildung erfolgt das Kornwachstum, welches ebenfalls nach verschiedenen Mechanismen verlaufen kann.

Alle Arbeiten, die **Wirbelschichtverfahren** in Bezug auf Kornbildungsmechanismen untersuchen, beschreiben für diejenigen Fälle, in denen die Keimbildung durch Koaleszenz erfolgt ist, das Kornwachstum durch weitere Koaleszenz [1, 3, 108]. Bei der Immersion hingegen gibt es in Abhängigkeit von der Art der Bindemittelzugabe und der Viskosität der Schmelze verschiedene Möglichkeiten.

Wird das Bindemittel als festes Pulver zugegeben und sind die Bindemittelpartikel größer als die Primärpartikel, so ist ein anschließendes Layering wahrscheinlich (Abb. 6).

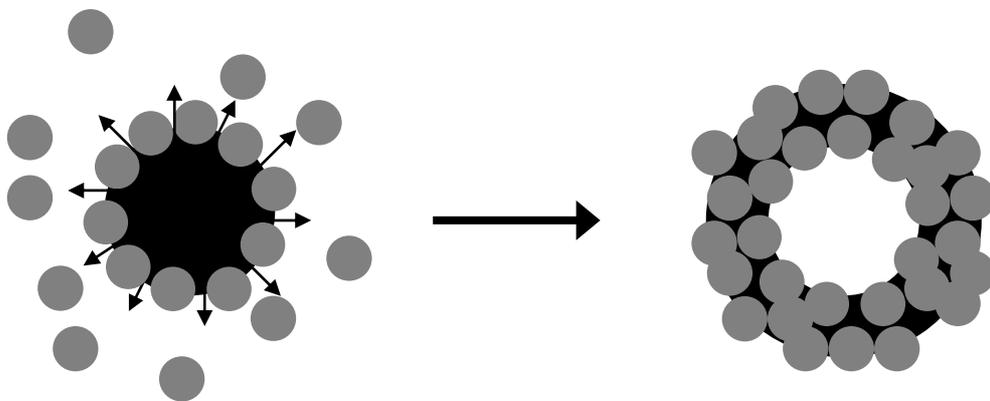


Abb. 6: Layering-Mechanismus (■: Bindemittel, ■: Primärpartikel)

Dabei wird das Bindemittel durch Kapillarkräfte durch die Zwischenräume zwischen den aufgelagerten Primärpartikeln nach außen gesogen. Dadurch wird die äußere Oberfläche des Nukleus wieder klebrig und es können weitere Primärpartikel anhaften. Nach und nach verarmt die Mitte des Agglomerats an Bindemittel, und ein charakteristischer Hohlraum entsteht. REM-Aufnahmen solcher hohlen Agglomerate finden sich in der Literatur [1, 55].

Eine detaillierte, sehr allgemein gefasste modellhafte Beschreibung von Agglomeratwachstumsvorgängen, die durch die von Kapillarkräften verursachte Wanderung des Bindemittels bedingt sind, findet sich bei Schaafsma et al. [95] (vgl. Kap. C 5.1). Dabei geht der Autor von einem Nukleus mit vollständiger Flüssigkeitssättigung aus. Unter dem Ausmaß der Flüssigkeitssättigung versteht man den Anteil der intrapartikulären Hohlräume, der während des Agglomerationsvorgangs mit Flüssigkeit gefüllt ist. Bei einer Flüssigkeitssättigung von 1 sind alle intrapartikulären Hohlräume vollständig mit Flüssigkeit gefüllt. Am Rand eines solchen Nukleus befinden sich zwischen den Primärpartikeln Poren, die so stark flüssigkeitsgesättigt sind, dass ein auf die Porenöffnung auftreffendes Primärpartikel dort haften bleibt. Dadurch bilden sich neue Kapillaren, in die die Flüssigkeit einwandern kann. Dabei sinkt die Flüssigkeitssättigung des Agglomerats stetig, bis sie einen Wert erreicht hat, der so niedrig ist, dass auftreffende Primärpartikel nicht mehr an der Oberfläche von Kapillaren haften bleiben, so dass das Agglomeratwachstum zum Stillstand kommt. Wie Schaafsma experimentell zeigen konnte, erfolgt das Wandern des Bindemittels durch die Kapillaren relativ langsam, und zwar in der Größenordnung von einigen Minuten.

Für Verfahren, in denen das Bindemittel aufgesprüht wird, kann das Kornwachstum nicht vollständig durch Layering beschrieben werden. Im Unterschied zur Zugabe als festes Pulver, das ja auf einmal schmilzt, wird beim Aufsprühen auch dann noch frisches Bindemittel eingebracht, wenn die Immersion bereits erfolgt ist. Das Kornwachstum erfolgt hier überwiegend durch Koaleszenz (Abb. 7) der Nuklei und frischer Bindemitteltröpfchen [3, 108].

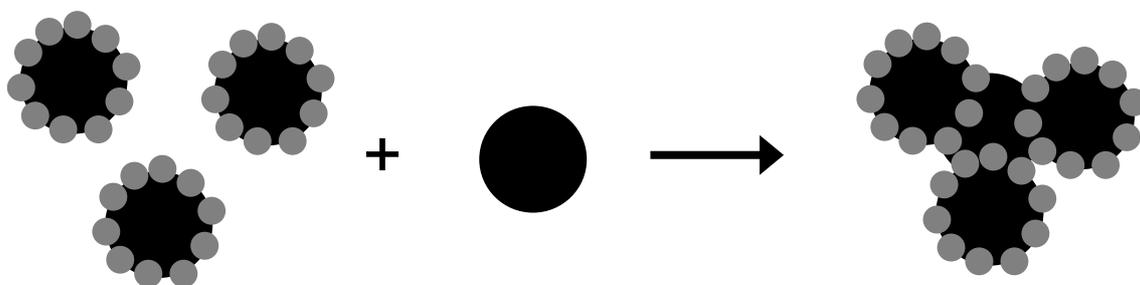


Abb. 7: Koaleszenz von durch Immersion gebildeten Nuklei, nach [108]
(■: Bindemittel, ■: Primärpartikel)

Für den Fall, dass die Viskosität des Bindemittels gering ist, beschreibt Seo [108] noch eine weitere Möglichkeit des Kornwachstums: Zunächst erfolgt ein Layering, also weitere Auflagerung von Primärpartikeln, bevor die Koaleszenz entsprechend Abb. 7 stattfindet.

Im **Schnellmischer** gilt, dass das Kornwachstum durch Koaleszenz erfolgt, wenn das Bindemittel ausreichende Viskosität aufweist, so dass Agglomerate bei den gegebenen Scherkräften nicht zerstört werden [28, 29]. Dabei kommen hohe Scherkräfte der Kornwachstumsrate zugute, weil durch die Verdichtung der Agglomerate die Flüssigkeitssättigung zunimmt und damit das Bindemittel nach außen gedrückt wird, wodurch weitere Primärpartikel gebunden werden können. Reicht die Viskosität des Bindemittels nicht aus, den Scherkräften entgegenzuwirken, findet ein komplexeres Kornwachstum statt, bei dem Koaleszenzvorgänge und Brüche parallel vorkommen. Gebrochene Agglomerate können ihrerseits wieder koaleszieren oder auf andere Agglomerate aufgelagert werden [97].

5.4 Agglomerateigenschaften in Abhängigkeit vom Kornbildungsmechanismus

Je nachdem, wie die Granulatkörner bzw. Pellets entstehen, weisen sie unterschiedliche Eigenschaften auf. Die in der Literatur gezeigten REM-Aufnahmen zeigen, dass die durch Koaleszenz gebildeten Agglomerate eine mehr oder minder stark ausgeprägte Himbeerform aufweisen, vor allem, wenn sie in der Wirbelschicht hergestellt wurden, wo keine Scherkräfte die Abrundung bewirken. Durch Immersion gebildete Agglomerate sind überwiegend sphärisch und haben eine relativ glatte Oberfläche [1, 3, 108]. Damit geht einher, dass die durch Koaleszenz gebildeten Agglomerate auch eine wesentlich höhere Porosität und eine offenere Struktur aufweisen als solche, die durch Immersion gebildet wurden [3].

Abberger [2] konnte für verschiedene, jeweils identische Rezepturen zeigen, dass sich über den Koaleszenzmechanismus, den er in der Wirbelschicht durch Aufsprühen feiner Tröpfchen erzielte, wesentlich kleinere Agglomerate bildeten als bei der Immersion, die durch Zugabe von grobem Bindemittelpulver erfolgte. Die verwendbare Bindemittelmenge, die eingesetzt werden kann, bevor Überfeuchtung eintritt, ist bei der Immersion größer [109], wobei sie auch stark von den Scherkräften abhängig ist. Je höher die Scherkräfte sind, desto stärker ist die Verdichtung der Agglomerate, und damit kann weniger Bindemittel eingesetzt werden.

Um bei Pellets eine möglichst starke Retardierung der Arzneistofffreisetzung zu erzielen, müssen die Pellets möglichst groß sein und eine glatte Oberfläche haben. Außerdem sollten sie wenig porös sein und möglichst viel Bindemittel (=Matrixbildner) enthalten. Unter diesen Gesichtspunkten erscheint die Kornbildung über den Immersionsmechanismus für Retardpellets besonders geeignet.

Seo und Schaefer [109] haben versucht, im Schnellmischer Pellets mit einem möglichst hohen Bindemittelgehalt herzustellen. Dabei stellte sich heraus, dass in die Agglomerate zwar durch niedrige Rührergeschwindigkeiten und

hochviskoses Bindemittel sehr viel Bindemittel eingearbeitet werden konnte; allerdings reichten die Scherkräfte nicht aus, um die Agglomerate auszurunden und die Korngrößenverteilung zu verschmälern, so dass es sich bei dem Produkt eher um Granulate handelte.

Eine Zusammenfassung der Agglomerateigenschaften in Abhängigkeit vom Kornbildungsmechanismus findet sich in Tabelle 4.

Tab. 4: Agglomerateigenschaften in Abhängigkeit vom Kornbildungsmechanismus

Agglomerat-eigenschaft	Koaleszenz 	Immersion 
Porosität		
Rundheit		
Agglomeratgröße		
Maximal einarbeitbare Bindemittelmenge		

6. ZIEL DER ARBEIT

Ziel dieser Arbeit ist es, ein Verfahren zu entwickeln, das es ermöglicht, Retardmatrixpellets mit einem Schmelzverfahren in der Wirbelschicht ohne Verwendung von Wasser oder Lösungsmitteln herzustellen. Dabei sollen schmelzende Bindemittel eingesetzt werden, die aufgrund ihrer lipophilen Eigenschaften in der Lage sind, eine wasserunlösliche Matrix auszubilden. Geeignete Bindemittel und weitere Hilfsstoffe sind zu identifizieren. Von besonderem Interesse ist der Einfluss von Parametern wie Korngröße des Bindemittels, Bindemittelmenge und Arzneistoffmenge auf Pelleteigenschaften wie Größe, Rundheit, Bruchfestigkeit und Freisetzung. Zur Untersuchung dieser Zusammenhänge soll ein faktorielles Versuchsdesign herangezogen werden. Weiterhin soll das Verfahren mit unterschiedlichen Arzneistoffen auf seine universelle Einsetzbarkeit überprüft werden.

Besonderes Augenmerk soll auf die bei der Pelletentstehung wirksamen Kornbildungsmechanismen gelegt werden. Dabei können einerseits experimentelle Befunde, z. B. rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen, Siebdaten sowie helium- und quecksilberpyknometrische Bestimmungen über die Kornbildungsmechanismen Aufschluss geben; andererseits sollen theoretische Überlegungen zu einem Modell führen, das die Kornbildung beschreibt und Vorhersagen ermöglicht.

Zur Weiterverarbeitung der Pellets ist es schließlich interessant, ob und unter welchen Bedingungen sich die Pellets tablettieren lassen.

C UNTERSUCHUNGEN UND ERGEBNISSE

1. VORVERSUCHE ZUR AUSWAHL DES BINDEMITTELS IM WIRBELSCHICHTGERÄT AEROMATIC STREA-1

Da das Zusprühen einer Bindemittelschmelze aufgrund der auftretenden Kornbildungs- und Wachstumsmechanismen laut Literatur in den meisten Fällen zu wenig runden Agglomeraten mit offener Struktur führt [3, 108], wurde eine Versuchsreihe durchgeführt, bei der das Bindemittel als Pulver zudosiert wurde. Ziel war es, diejenige Kombination aus Bindemittel und Feststoff zu identifizieren, die in den dichtesten, rundesten und größten Agglomeraten resultiert und damit am ehesten für die Pelletherstellung geeignet ist. Die Substanzen wurden in das Strea-1-Wirbelschichtgerät gegeben, dort mit Hilfe der Zuluft verwirbelt und auf eine Temperatur 5°C über die Schmelztemperatur des Bindemittels erhitzt und wieder abkühlen gelassen (siehe Kap. D 1.2).

1.1 Auswahl der Substanzen

1.1.1 Bindemittel

Wie der Literatur zu entnehmen ist, besitzt für die Granulatform und -dichte vor allem die Korngröße der Bindemittelpartikel im Vergleich zur Korngröße des Feststoffs Bedeutung [2, 3]. Die in Frage kommenden lipophilen Bindemittel werden als Block, Pastillen (getropft), Plättchen oder als Sprüherstarrungsprodukte (Pulver unterschiedlicher Korngröße) angeboten. Blöcke, Plättchen und Pastillen sind aufgrund ihrer Größe ungeeignet. Die Zerkleinerung der wachsartigen Substanzen ist wegen mangelnder Sprödheit schwierig und zudem schlecht reproduzierbar, so dass hauptsächlich auf die Sprüherstarrungsprodukte zurückgegriffen wurde. Alle bislang publizierten Arbeiten über Wirbelschichtschmelzagglomeration arbeiten mit PEG als Bindemittel. Da der Einfluss der chemischen Beschaffenheit der Bindemittel

zunächst im Vergleich zur Korngröße als unbedeutend eingestuft werden kann, werden sie nur entsprechend ihrer Korngröße klassifiziert bzw. ausgewählt. Dabei kamen prinzipiell alle in Kap. B 3 genannten Bindemittel in Frage. Die eingesetzten Bindemittel finden sich in Tabelle 5.

Tab. 5: Eingesetzte Bindemittel, geordnet nach steigender Korngröße

Bindemittel	Handelsname	Schmelzpunkt (°C)¹⁾	Median der Korngröße (µm)
I Feingepulverte Substanzen			
Stearinsäuretriglycerid	Dynasan 118 [®]	72,7	25 ²⁾
Glyceroldistearat Typ I	Precirol ATO5 [®]	56,0	47 ²⁾
Glyceroldibehenat	Compritrol 888 ATO [®]	73,0	42 ²⁾
II Mittelfeine Substanzen			
PEG 4000		61,3	207 ³⁾
Cetylalkohol, Mahlprodukt	Lanette 16 [®]	49,8	<400
III Grobgepulverte Substanzen			
Glycerolmonostearat, 55-65% Monoester	Tegin M [®]	62,3	414 ⁴⁾
Glycerolmonostearat, ≥ 90% Monoester	Tegin 90 [®]	71,0	514 ⁴⁾
Hartparaffin	TerHell 5603 [®]	58,0	655 ⁴⁾

1) Peak-Temperatur des Hauptschmelzpeaks der DSC

2) Laserlichtbeugung, Dispergierung in 0,1%iger Natriumlaurylsulfatlösung

3) Laserlichtbeugung, Trockendispergierung

4) Siebanalyse

1.1.2 Lactose als Modell für einen Arzneistoff

Als feste, zu granulierende Substanz wurde Lactose ausgewählt. Dabei wurden zwei Qualitäten von α -Lactose-Monohydrat eingesetzt (siehe Tab. 6), wobei vor allem auf eine stark unterschiedliche Korngröße Wert gelegt wurde. Dabei fiel die Wahl einerseits auf Granulac 200[®], ein feines Pulver, und andererseits auf Flowlac 100[®], eine sehr grobe Lactose.

Tab. 6: Messwerte der Partikelgröße (Volumenverteilung) zweier Lactosequalitäten, Laserlichtbeugung, Trockendispergierung, $\bar{x} \pm SD$ (n=3)

Produktname	Korngewinnung	x_{10} (μm)	x_{50} (μm)	x_{90} (μm)
Granulac 200 [®]	Mahlung	4,3 $\pm 0,14$	20,8 $\pm 0,07$	51,1 $\pm 0,02$
Flowlac100 [®]	Sprühtrocknung	47,4 $\pm 0,53$	135,8 $\pm 1,15$	237,0 $\pm 3,51$

1.2 Ergebnisse und Diskussion

Aus den Kombinationen der verschiedenen Bindemittel mit den verschiedenen Lactosen ergaben sich unterschiedliche Arten von Granulatkörnern. Sie wurden mit Hilfe verschiedener Verfahren untersucht.

1.2.1 Flowlac 100[®] mit feingepulverten Bindemitteln

Bei dem Versuch, Flowlac 100[®] mit feinkörnigen Bindemitteln zu granulieren, entmischte sich in allen drei Fällen (Stearinsäuretriglycerid, Glyceroldistearat Typ I, Glyceroldibehenat) die Rezeptur. Die Bindemittel klebten überwiegend am Filter, so dass sie beim Erreichen des Schmelzpunkts nicht in der Lage waren, die Lactose zu granulieren.

1.2.2 Flowlac 100[®] mit mittelfeinen Bindemitteln

Die Granulation von Flowlac 100[®] mit mittelfeinen Bindemitteln (PEG, Cetylalkohol) führte zu Granulaten mit sehr offenen Strukturen (Abb. 8 und 9), bei denen die sprühgetrocknete Lactose als die runden Strukturen an der Granulatoberfläche zu erkennen ist. Die Verteilung des Bindemittels im Granulatkorn wurde an den Cetylalkoholgranulaten mit Hilfe eines einfachen Versuchs näher untersucht. Das Granulat wird in Wasser gegeben und gerührt. Die Lactose löst sich auf und es verbleibt das Bindemittel. An seiner Form kann man bei wasserunlöslichen Bindemitteln sehen, welche Form es im Granulatkorn eingenommen hat. Für das Cetylalkoholgranulatkorn ergibt sich, dass das Bindemittel offensichtlich keine kohärente Struktur ausgebildet hat, da es durch das Rühren wieder in Partikel zerfällt, die wesentlich kleiner sind als das Granulatkorn (Abb. 10). Daraus lässt sich schließen, dass das Bindemittel die Primärpartikel (Lactose) an einzelnen Klebestellen zusammenklebt. Solche Granulate eignen sich aufgrund ihrer porösen Struktur nicht für die Herstellung von Retardgranulaten.

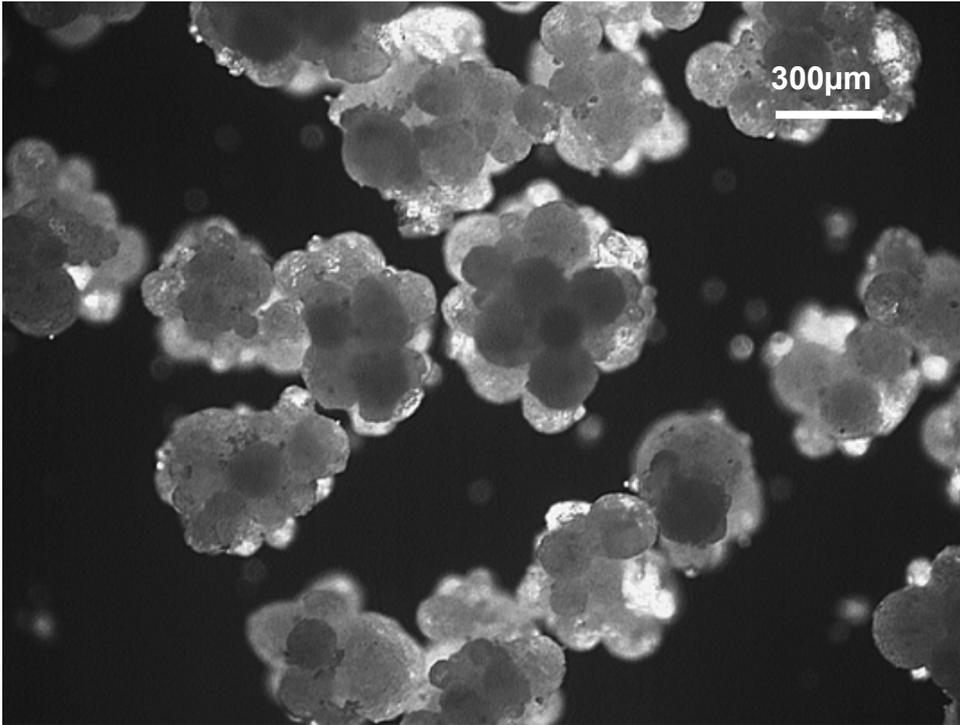


Abb. 8: Mikroskopische Aufnahme eines Granulats aus Cetylalkohol und Flowlac 100®

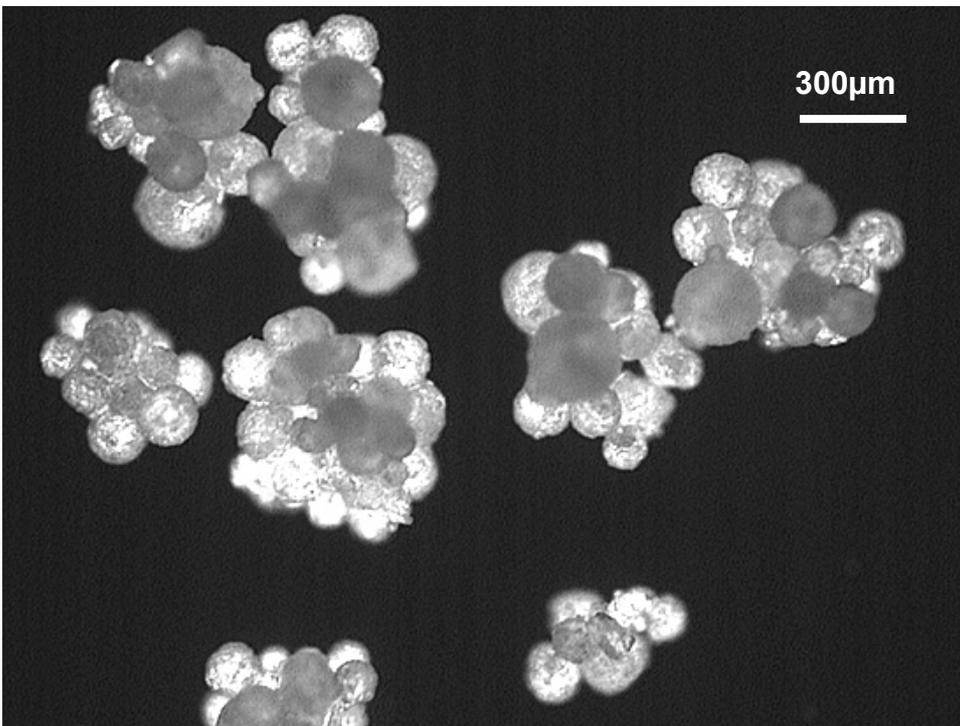


Abb. 9: Mikroskopische Aufnahme eines Granulats aus PEG 4000 und Flowlac 100®

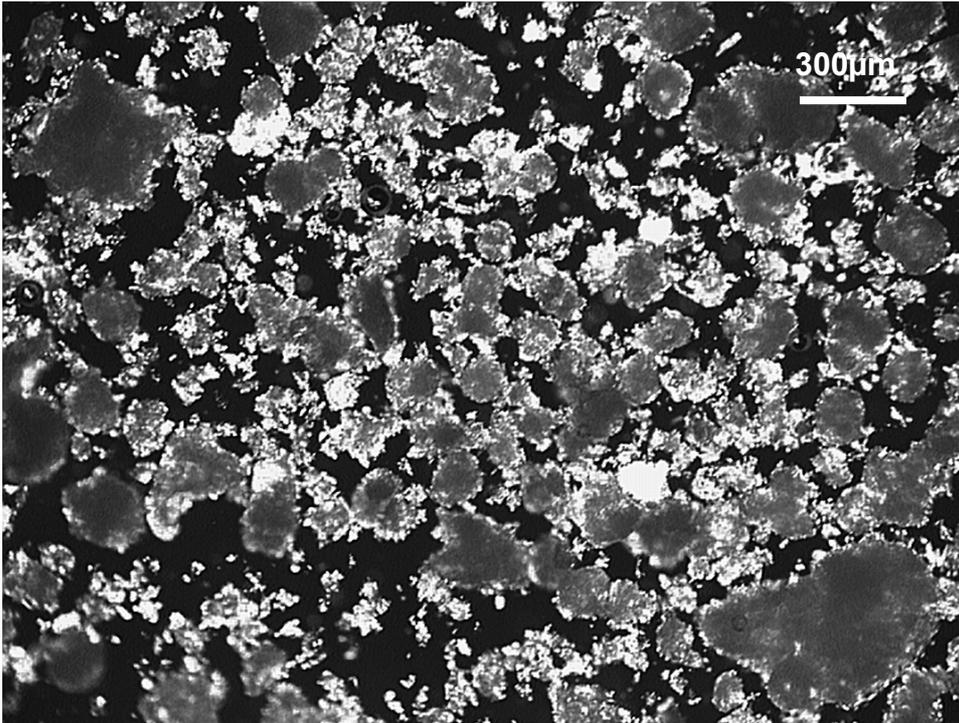


Abb. 10: Cetylalkoholgranulat nach halbstündigem Rühren in Wasser

1.2.3 Flowlac 100[®] mit grobepulverten Bindemitteln

Die Granulation von zwei verschiedenen Glycerolmonostearaten (Tegin M[®] und Tegin 90[®]) mit Flowlac 100[®] resultierte ebenfalls in himbeerförmigen Agglomeraten (Abb. 11), die nur wenig größer waren als ihre Ausgangspartikel (Abb. 12). Wie sich jedoch nach Auflösen der Lactose zeigte, verblieb ein relativ großer, zusammenhängender Bindemittelkörper (Abb. 13), der wiederum eine ähnliche Größe aufwies wie zuvor die Granulatkörner. Daher liegt es nahe, dass sich die Granulatkörner durch Immersion der Lactosepartikel in die geschmolzenen Glycerolmonostearatpartikel ohne weiteres Kornwachstum gebildet haben. Eine solche Granulatstruktur ist ebenfalls nicht geeignet, um die Arzneistofffreisetzung zu verlangsamen, da die Feststoffpartikel an der Außenseite des Agglomerats sitzen.

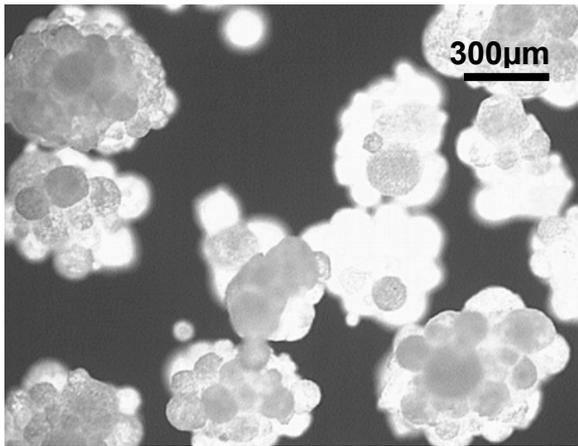


Abb. 11: Mikroskopische Aufnahme eines Granulats aus Tegin M[®] und Flowlac 100[®]

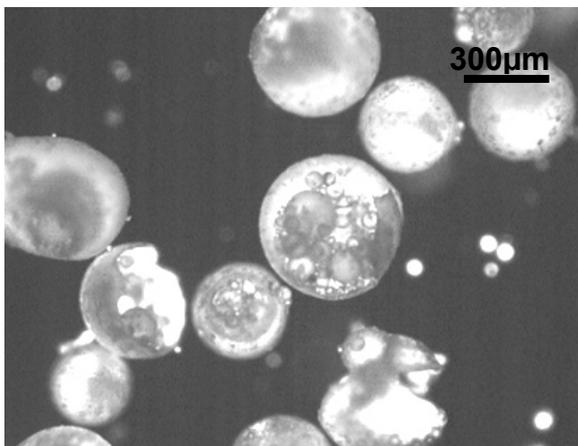


Abb. 12: Mikroskopische Aufnahme von Tegin M[®]

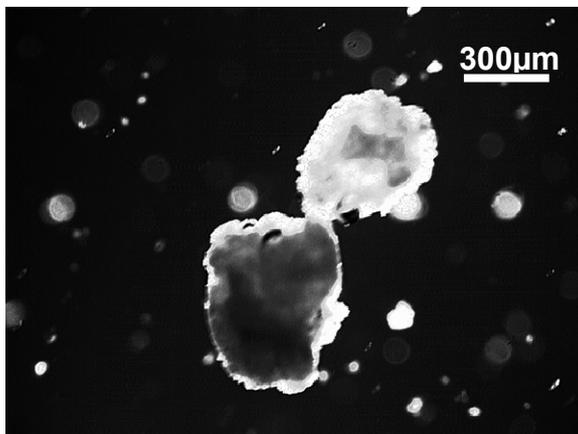


Abb. 13: Mikroskopische Aufnahme eines Tegin M[®]-Granulats nach halbstündigem Rühren in Wasser

1.2.4 Granulac 200[®] mit feingepulverten Bindemitteln

Der Versuch, Granulac 200[®] mit feinkörnigen Bindemitteln zu granulieren, scheiterte in allen drei Fällen (Stearinsäuretriglycerid, Glyceroldistearat Typ I, Glyceroldibehenat) an Filterverstopfung.

1.2.5 Granulac 200[®] mit grobgepulverten Bindemitteln

Die Granulierung von Granulac 200[®] mit Glycerolmonostearat (Tegin M[®]) führte zu sehr runden Agglomeraten mit glatter Oberfläche (Abb. 14). Um deren innere Struktur zu beurteilen, wurden sie mit flüssigem Stickstoff schockgefroren, so dass sie brüchig wurden, und dann durch leichtes Antippen mit einem Stift zerbrochen. Bei der anschließend aufgenommenen ESEM-Aufnahme (Abb. 15) sieht man, dass die Agglomerate hohl sind. Hier hat also offensichtlich das in Kapitel B 5.3 beschriebene Layering stattgefunden. Die den zentralen Hohlraum umgebende Hülle scheint einen sehr dichten Aufbau zu haben und ist somit womöglich als Retardmatrix geeignet. Die Größe der erzielten Agglomerate ist allerdings noch recht gering für Retardpellets. Verwendet man als Bindemittel das gröbere Hartparaffin, entstehen entsprechend größere Agglomerate, die im Hinblick auf Größe und Dichte als Retardpellets geeignet scheinen.

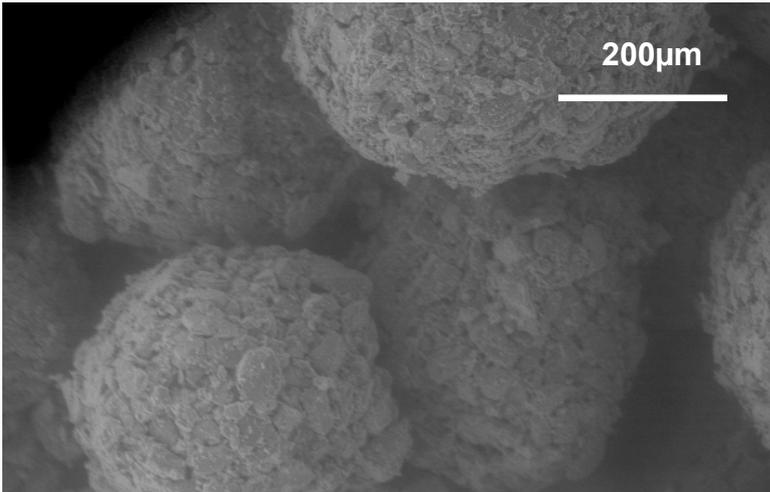


Abb. 14: ESEM-Aufnahme von Agglomeraten aus Granulac 200[®] und Tegin M[®]

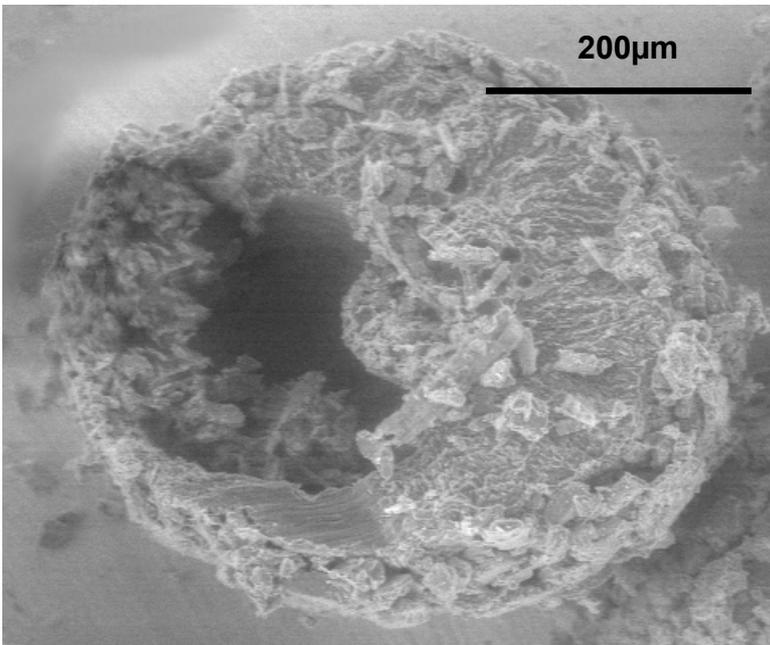


Abb. 15: ESEM-Aufnahme eines Granulatkorns aus Granulac 200[®] und Tegin M[®] nach Bruch

1.3 Zusammenfassung

Erwartungsgemäß waren die beobachteten Kornbildungs- und Wachstumsmechanismen in Abhängigkeit von der Korngröße des Bindemittels und des Feststoffs extrem unterschiedlich. Für die Herstellung von Retardpellets scheint die **Kombination von grobkörnigem Bindemittel mit feinem Feststoff** besonders geeignet zu sein. Die Kornbildung erfolgt dann durch Immersion, das Kornwachstum durch Layering. Die aufgelagerten Schichten bilden eine dichte Matrix aus, die als Diffusionsmatrix dienen soll. Die erzeugten Agglomerate sind sphärisch und haben eine glatte Oberfläche.

2. VORVERSUCHE MIT THEOPHYLLIN ALS MODELLARZNEISTOFF IM GLATT POWDER COATER GRANULATOR 1 (GPCG-1)

2.1 Verwendete Substanzen

2.1.1 Modellarzneistoff Theophyllin

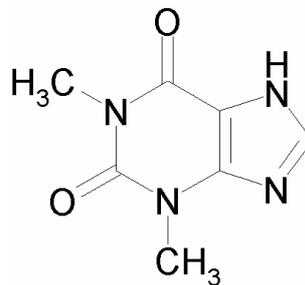
Um die Fähigkeit der Pellets, den Arzneistoff verlangsamt freizusetzen, zu überprüfen, wurde die in den ersten Vorversuchen verwendete Lactose durch Theophyllin ersetzt. Dabei handelt es sich um einen Arzneistoff, der vor allem bronchodilatatorische und mastzellstabilisierende Eigenschaften aufweist. Theophyllin kommt sowohl bei akuten Atemnotzuständen als auch bei chronisch persistierenden Krankheiten wie Asthma bronchiale und chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen zum Einsatz. Wegen seiner geringen therapeutischen Breite ist die Anwendung von Theophyllin jedoch nicht uneingeschränkt empfehlenswert. Perorale Retardpräparate leisten dabei einen Beitrag zur Sicherheit dieses Arzneistoffes. In vielen Fällen wird auch ein therapeutisches Drug-Monitoring (TDM) empfohlen [80].

Die wichtigsten physikalisch-chemischen Parameter des Methylxanthins Theophyllin finden sich in Tabelle 7. Die Substanz weist eine sehr geringe Basizität (pK_s der protonierten Form = 0,3) und eine schwache Acidität ($pK_s = 8,6$) auf. Daher liegt Theophyllin im gesamten pH-Bereich des Gastrointestinaltrakts (pH-Werte von etwa 1 bis 8) weitgehend undissoziiert vor. Die Löslichkeit des Theophyllins innerhalb dieser Spanne ändert sich kaum. Erst unterhalb und oberhalb des genannten Bereiches steigt die Löslichkeit sprunghaft an, da dann mit der protonierten Form (niedrige pH-Werte) oder der deprotonierten Form (hohe pH-Werte) geladene Verbindungen vorliegen [39]. In dem bei den Freisetzungsforschungen eingesetzten Medium (0,1N-HCl + 0,2% Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC), $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$) liegt die Löslichkeit bei $1,81\text{g} \cdot 100\text{ml}^{-1}$.

Tab. 7: Substanzeigenschaften von Theophyllin

Theophyllin

C₇H₈N₄O₂



Molekülmasse	180,17	[19]
Schmelzbereich	270-274°C	[19]
pK _{s2} (Säure)	8,6	[25]
pK _{s1} (Base)	0,3	[25]
Löslichkeit in Wasser (RT)	0,83g·100ml ⁻¹	1)
Löslichkeit in 0,1N-HCl (37°C)	1,56g·100ml ⁻¹	[42]
Löslichkeit in 0,1N-HCl + 0,2% HPMC (37°C)	1,81g·100ml ⁻¹ ± 0,05	2)
λ _{min} in 0,1N-HCl	243nm	[22]
λ _{max} in 0,1N-HCl	270nm	[22]
Partikelgröße (Volumenverteilung):		
x ₁₀ (µm)	1,3 ± 0,02	3)
x ₅₀ (µm)	4,6 ± 0,14	
x ₉₀ (µm)	11,7 ± 0,80	
verwendete Qualität	Theophyllin wasserfrei	

1) umgerechnet aus [25]

2) eigene Untersuchung, $\bar{x} \pm SD$ (n=3)

3) Laserlichtbeugung (Trockendispergierung), $\bar{x} \pm SD$, (n=3)

2.1.2 Bindemittel Hartparaffin

Als Bindemittel wurde Hartparaffin eingesetzt, das sich bereits in den Vorversuchen bewährt hatte (Kap. C 1.2.5). Es handelt sich um eine weiße oder weißliche, geruchlose, bei Raumtemperatur feste Substanz, die ausgeprägt plastisch und leicht formbar ist.

Chemisch bestehen Hartparaffine überwiegend aus n-Paraffinen. Weitere Bestandteile können je nach Raffinationsgrad iso-Paraffine, Naphthene und Alkylaromaten sein. Die Molekülmassen der Bestandteile betragen ungefähr 225 bis 450. Hartparaffine sind in Wasser unlöslich. Besser löslich, besonders in der Wärme, sind sie in Ketonen, Benzol, Benzin, flüssigem Paraffin etc. Je höher die Molekülmasse ist, desto höher ist der Erstarrungspunkt und desto schlechter die Löslichkeit in den genannten Lösungsmitteln.

Hartparaffine werden aus Erdöl gewonnen. Infolge der hohen Molekülmassen und damit der sehr hohen Siedelage und schlechten Löslichkeit sind sie entweder in den Rückstandsölen der Vakuumdestillation zur Schmierölgewinnung angereichert (Rückstandswachse) oder sie scheiden sich beim Fördern, Transportieren und Lagern von Rohölen aus (Ausscheidungsparaffine). Anschließend durchlaufen sie verschiedene Schritte wie Entparaffinierung, Entölung, Bleichung und/oder Raffination, bis man das gewünschte Endprodukt erhält [43].

In der Pharmazie und Kosmetik werden Hartparaffine zur Verfestigung von Salbengrundlagen und Cremes verwendet [34]. Außerhalb der Pharmazie werden sie unter anderem für die Herstellung von Kerzen und Wachswaren, Imprägnierungs- und Beschichtungswachsen sowie Schmelzklebstoffen eingesetzt.

Bei der Verwendung zur Herstellung, Konservierung und Verpackung von Lebens- und Genussmitteln, Kosmetika und pharmazeutischen Produkten kommen vollraffinierte Qualitäten zum Einsatz. Sie sind frei von höherkondensierten Alkylaromaten, Naphthenen, Olefinen sowie Schwefel- und Stickstoffverbindungen [43]. Das europäische Arzneibuch lässt im Rahmen der

Prüfung auf Reinheit auf die hochcancerogenen polycyclischen Aromaten prüfen [106].

Die Siebdaten der verwendeten Paraffincharge finden sich in Tab. 8.

Tab. 8: Siebdaten der verwendeten Paraffincharge, $\bar{x} \pm SD$ (n=3)

$x_{10} (\mu m)$	$x_{50} (\mu m)$	$x_{90} (\mu m)$
239 $\pm 7,1$	452 $\pm 9,9$	729 $\pm 5,1$

Wachsartige Substanzen haben in der Regel keinen definierten Schmelzpunkt, sondern einen Schmelzbereich, was darauf zurückzuführen ist, dass es sich vornehmlich um Stoffgemische und keine chemisch reinen Substanzen handelt. Wie aus den DSC-Messungen (Abb. 16) hervorgeht, liegt die Peaktemperatur des Hauptschmelzpeaks bei 58°C, er beginnt jedoch schon knapp über 45°C. Der Hersteller gibt den Erstarrungspunkt nach DIN ISO 2207 mit 56,0-58,0°C an.

Hartparaffin ist bei Raumtemperatur meist kristallin [77]. Je mehr iso- und je weniger n-Paraffine es enthält, desto mikrokristalliner ist es [43].

Änderungen in der Kristallinität, wie das Einnehmen einer metastabilen Modifikation nach dem Aufschmelzen, können die Eigenschaften einer wachsartigen Substanz stark beeinflussen und gerade bei pharmazeutischen Zubereitungen in Bezug auf die Stabilität problematisch sein. Das verwendete Hartparaffin ändert seine Eigenschaften nur geringfügig (Abb. 16). Schon etwa eine Woche nach dem Aufschmelzen ist die ursprüngliche Form nahezu wieder hergestellt.

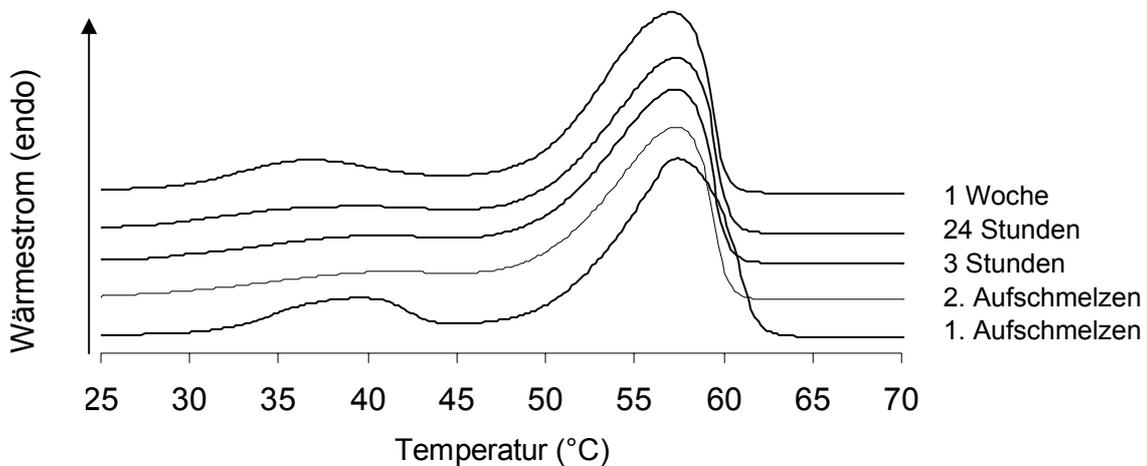


Abb. 16: DSC-Thermogramm der verwendeten Hartparaffinqualität; 1. Aufschmelzen mit Ware wie geliefert, dann in verschiedenen Zeitabständen. Wärmestrom in relativer Darstellung.

2.1.3 Talkum als Matrixbildner

In der Literatur wird beschrieben, dass prozessbedingt Bindemittelanteile von maximal etwa 30% möglich sind, bevor das Wirbelbett zusammenbricht [2]. Dies ist, um eine Retardmatrix zu erzielen, wenig. Daher wird ein weiterer Matrixbildner nötig, der während der Pelletherstellung nicht schmilzt. Außerdem darf er nicht wasser- oder magensaftlöslich sein und muss, wie sich in den Vorversuchen (Kap. C 1.2) gezeigt hat, eine geringe Teilchengröße aufweisen, damit er sich gut pelletieren lässt. Thomsen et al. [119-121] setzen zu diesem Zweck Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat ein, welches den Nachteil hat, in Säuren löslich zu sein. Talkum hingegen ist unlöslich in Wasser und Säuren. Chemisch handelt es sich um ein Magnesiumpolysilikat mit 3-Schicht-Struktur (Speckstein). Die Reinheiten können stark unterschiedlich sein, so dass Talkum für den pharmazeutischen Gebrauch speziell ausgewählt werden muss. Talkum ist ein sich fettig anführendes Pulver, ohne fettig zu sein. Es wird z. B. als Gleitpulver für Handschuhe, als Schmiermittel bei der Tablettierung und für kosmetische Puder [34] eingesetzt.

Die Korngrößendaten der verwendeten Talkumcharge finden sich in Tab. 9.

Tab. 9: Partikelgröße (Volumenverteilung) der verwendeten Talkumcharge, Laserlichtbeugung, Trockendispergierung, $\bar{x} \pm SD$ (n=3)

x_{10} (μm)	x_{50} (μm)	x_{90} (μm)
2,4 $\pm 0,22$	9,5 $\pm 0,07$	19,9 $\pm 0,60$

2.2 Prozessführung

Im Gegensatz zu den Vorversuchen mit Lactose wurden die Versuche mit Theophyllin in einem Glatt Powder Coater Granulator im Technikumsmaßstab (GPCG-1) durchgeführt.

Bei Vorversuchen zur Findung optimaler Prozessparameter bestätigten sich die in der Literatur beschriebenen Befunde (siehe Kap. B 2.2.2.2), dass sich die Prozessparameter (z. B. Zuluftmenge, Zulufttemperatur) nahezu nicht auf die Eigenschaften des Produktes auswirken, solange das Bindemittel ausreichend geschmolzen und die gesamte Mischung ausreichend fluidisiert wird. Geringe Unterschiede in der Freisetzung ergaben sich, wenn der Prozess nur bis zu einer Produkttemperatur von 57°C (statt 62°C oder 60°C) geführt wurde, bevor mit dem Abkühlen begonnen wurde. Vermutlich ist bei dieser Temperatur das Bindemittel nicht vollständig geschmolzen. Eine verringerte Zuluftmenge zu Beginn des Prozesses, um die Filterverstopfung zu verringern, war wegen des großen Abstands zu den Filtersäcken und/oder des effizienten Filterabrüttelungssystems nicht notwendig.

Es kann eine Anheiz-, eine Pelletier- und eine Abkühlphase unterschieden werden. Während der Anheizphase werden die Substanzen gemischt und erwärmt. Die Anheizphase geht mit dem ersten Erweichen des Bindemittels in die Pelletierungsphase über. Die Pelletbildung erfolgt schnell. Erreicht die Produkttemperatur 60°C, beginnt man die Abkühlphase durch Ausschalten der Zuluftheizung. Bei einer Produkttemperatur von 50°C ist der Prozess beendet und das Gerät kann nach maximal 15 Minuten ausgeschaltet werden. Der Verlauf wichtiger Verfahrensparameter ist aus Abbildung 17 ersichtlich.

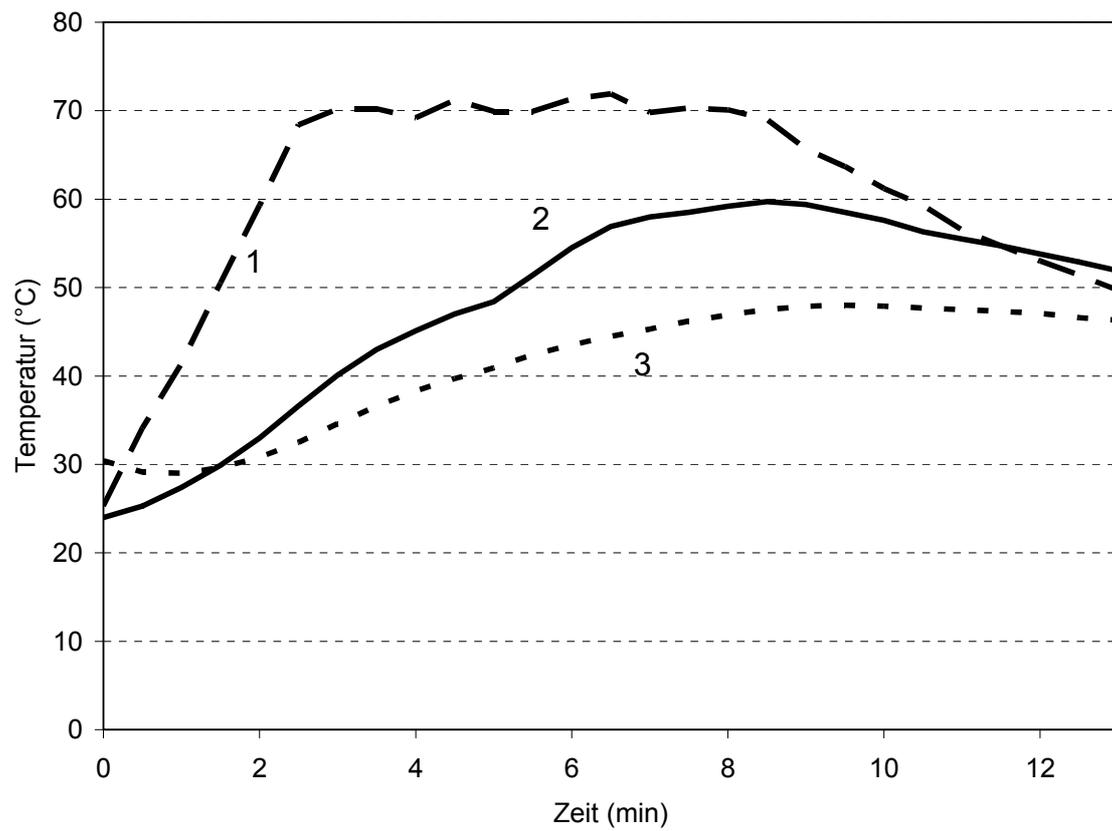


Abb. 17: Verlauf einer Pelletierung im GPCG-1, 1 Zulufttemperatur, 2 Produkttemperatur, 3 Ablufttemperatur

2.3 Ergebnisse und Diskussion

Mit dem beschriebenen Verfahren lassen sich sphärische bis leicht ovale Pellets herstellen (Abb. 18).

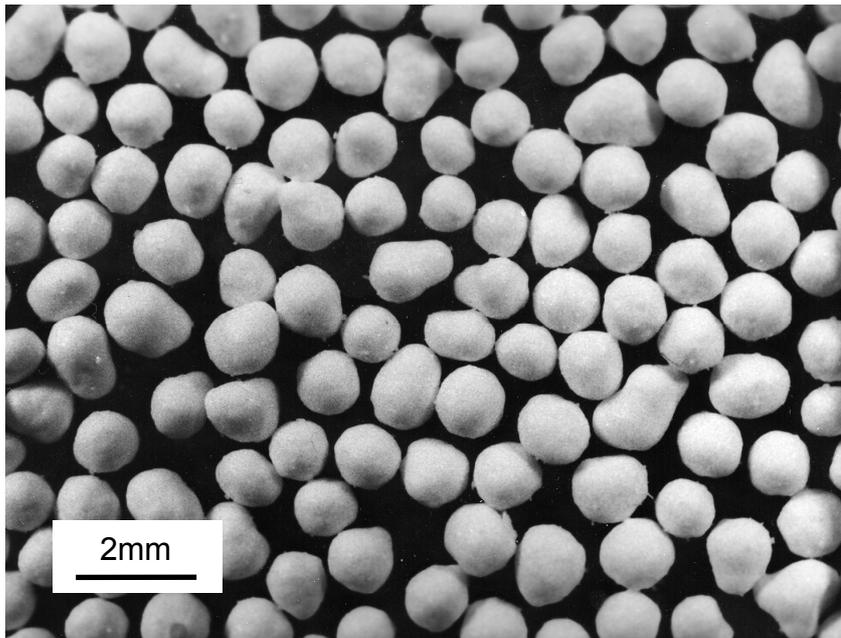


Abb. 18: Foto von Pellets, Siebfraktion 1000-1250 μ m (Zusammensetzung: 16% Hartparaffin, 42% Theophyllin, 42% Talkum)

Dabei resultieren in Abhängigkeit von den Produktparametern (Bindemittelmenge, Talkum- bzw. Theophyllinmenge) stark unterschiedliche Eigenschaften in Bezug auf Pelletgröße und Freisetzung. Diese werden in einem späteren Teil dieser Arbeit (Kap. C 3) systematisch untersucht.

2.3.1 Bindemittelgehalt

Der Bindemittelgehalt konnte in einem relativ weiten Spektrum variiert werden. Es handelt sich also dahingehend um ein sehr robustes Verfahren. Je weniger Bindemittel jedoch verwendet wird, desto mehr ungranulierter Feinanteil bleibt am Ende übrig, so dass eine Mindestbindemittelmenge von ca. 12% notwendig zu sein scheint. Wird zu viel Bindemittel eingesetzt, bilden sich viele

Ablagerungen an Behälterwand und -boden. Teilweise tropft auch geschmolzenes Bindemittel durch das Bodensieb hindurch. Die Obergrenze für eine Pelletierung ohne starken Bindemittelüberschuss liegt bei ca. 28% der Gesamtmenge für eine Rezeptur, die neben dem Bindemittel eine Mischung aus 65% Talkum und 35% Theophyllin enthält.

2.3.2 Abhängigkeit der Freisetzung vom Freisetzungsmedium

Die gewünschte Retardierung der Wirkstofffreisetzung aus den Pellets konnte erzielt werden. Während der Freisetzung bleiben die Pellets optisch intakt, was darauf schließen lässt, dass eine Matrix aus den unlöslichen Bestandteilen Talkum und Hartparaffin bestehen bleibt, aus der sich während der Freisetzung keine oder nur wenige Talkumpartikel ablösen.

Während der Freisetzung aus einer hydrophoben Matrix werden zunächst Arzneistoffpartikel von der Oberfläche und später aus tieferen Bereichen der Matrix aufgelöst. Auf diese Weise entstehen nach und nach Porengänge, die zusammen mit Porengängen, die durch in der Matrix enthaltene Luft bestehen, benetzt werden müssen. Für hydrophobe Matrices gilt, dass, je besser die Matrix benetzt wird, desto schneller sich der Arzneistoff aus der Matrix herauslöst, so dass eine höhere Freisetzungsrates resultiert [21]. Dies konnte von Prapaitrakul [87] an einer homologen Reihe von pegylierten Partialglyceriden mit steigendem HLB-Wert gezeigt werden. Ein zusätzlicher Effekt ist, dass, je besser die Benetzung ist, desto kleinere Porengänge benetzt werden [44, 45]. In hydrophilen oder gut benetzbaren Matrices bewirkt der Kapillardruck ein rasches Eindringen des Lösungsmittels in die Matrix [44].

Da Talkum und Hartparaffin sehr hydrophob und schlecht benetzbar sind, erfolgt die Freisetzung in einem Medium ohne oberflächenaktive Zusätze nach einem initialen Burst extrem langsam (Abb. 21). Daher wurden dem Freisetzungsmedium verschiedene oberflächenaktive Substanzen zugesetzt. Dies bedeutet auch eine Annäherung an In-vivo-Bedingungen, bei denen der erste Kontakt der Arzneiform mit dem Magensaft erfolgt, der im Vergleich zu Salzsäurelösungen eine erniedrigte Oberflächenspannung von ca. $40\text{mN}\cdot\text{m}^{-1}$ aufweist [35].

Die Konzentration des Tensids befand sich im submizellaren Konzentrationsbereich, um Solubilisierungseffekte auszuschließen [18, 24]. Dabei ergab sich für Natriumlaurylsulfat (SDS) eine sehr starke Abhängigkeit der Freisetzung von der Konzentration des Tensids (Abb. 19), während sich die Freisetzungsrate unter Zugabe verschiedener Konzentrationen HPMC nicht so stark änderte (Abb. 20).

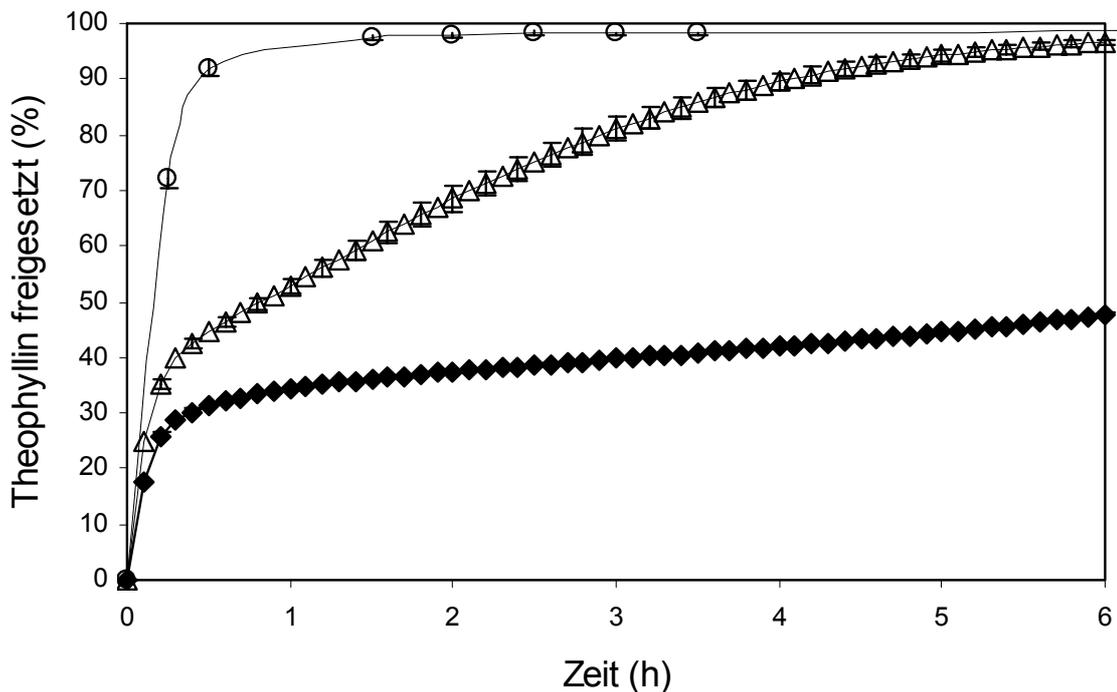


Abb. 19: Theophyllinfreisetzung aus Pellets in Abhängigkeit von der SDS-Konzentration im FreisetzungsmEDIUM, Siebfraktion 1000-1250 μ m; $\bar{x} \pm SD$ (Symbole zum Teil größer als SD, n=3)
 ○ 0,1N-HCl + 0,020% (m/V) SDS
 △ 0,1N-HCl + 0,008% (m/V) SDS
 ◆ 0,1N-HCl + 0,003% (m/V) SDS

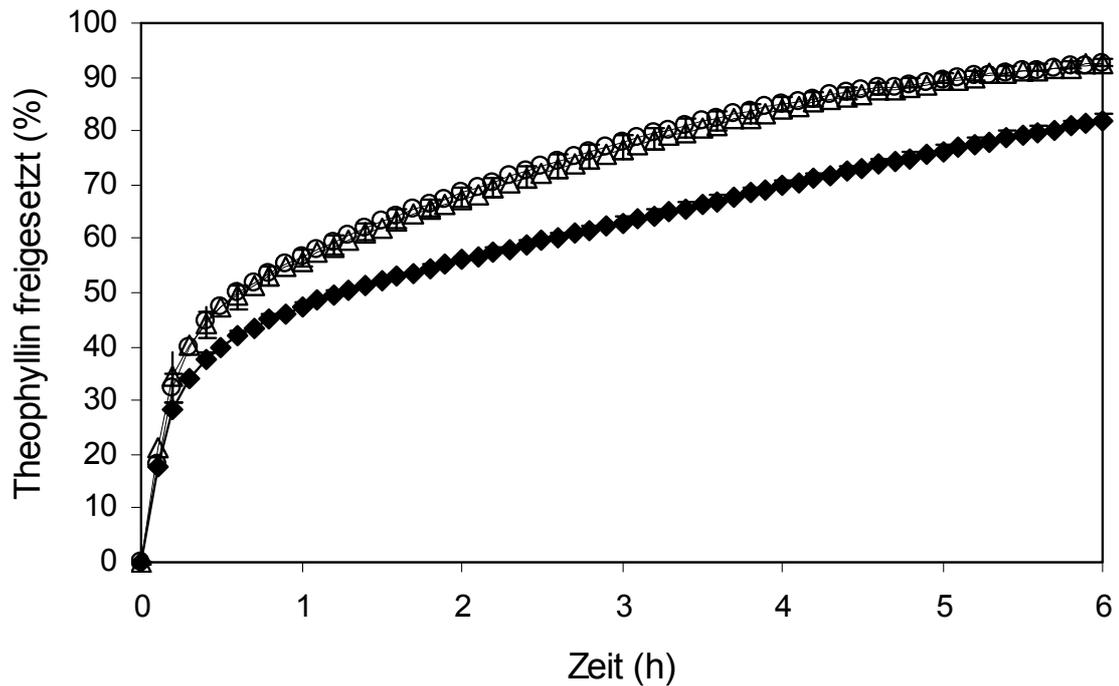


Abb. 20: Theophyllinfreisetzung von Pellets in Abhängigkeit von der HPMC-Konzentration im Freisetzungsmedium, Siebfraktion 1000-1250 μ m; $\bar{x} \pm SD$ (Symbole zum Teil größer als SD, n=3)

- 0,1N-HCl + 0,4% (m/V) HPMC
- △ 0,1N-HCl + 0,2% (m/V) HPMC
- ◆ 0,1N-HCl + 0,1% (m/V) HPMC

Dies hängt damit zusammen, dass die Oberflächenspannung der verwendeten Medien mit steigenden Konzentrationen SDS stark absinkt (submizellare Konzentration), während sie bei HPMC einen nahezu konstanten Wert annimmt [81]. Allerdings ist die Freisetzungsrates nicht allein von der Oberflächenspannung abhängig. Dies zeigt sich, wenn man die Tensidkonzentrationen so wählt, dass man mit verschiedenen oberflächenaktiven Substanzen eine nahezu gleiche Oberflächenspannung erzielt (Tab. 10). Die Freisetzung ist in 0,2% HPMC wesentlich schneller als in 0,003% SDS. Die Freisetzung in 0,003% SDS unterscheidet sich kaum von der Freisetzung in reiner 0,1N-HCl.

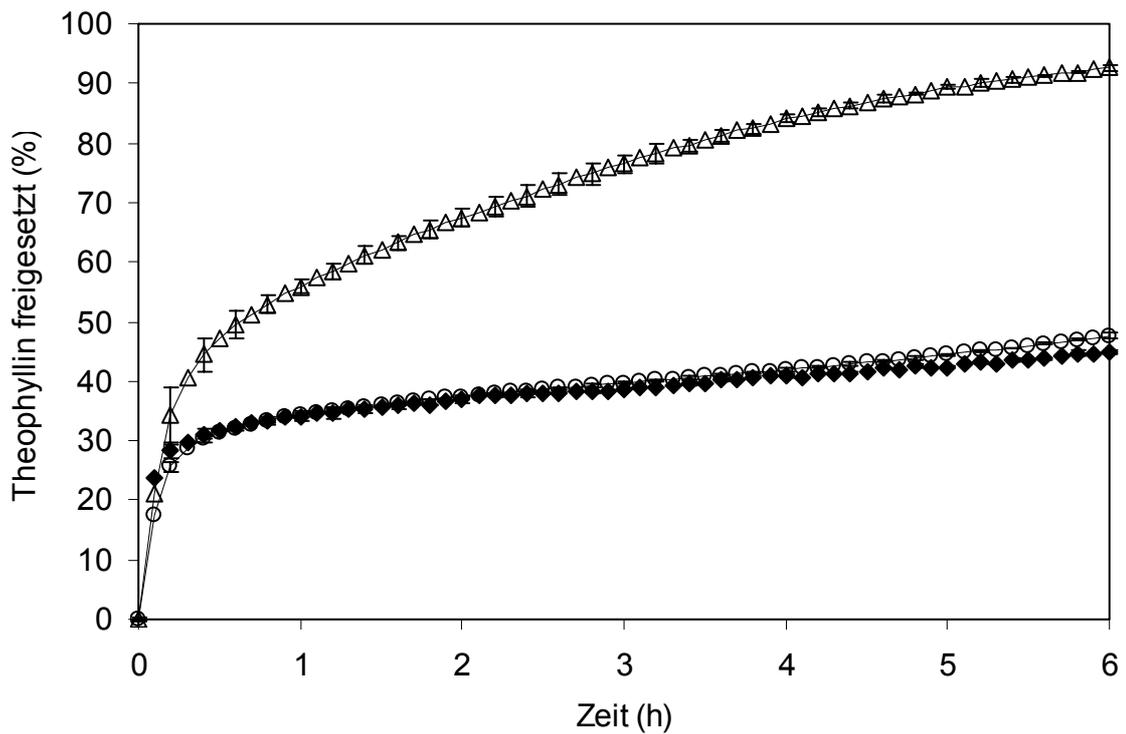


Abb. 21: Theophyllinfreisetzung von Pellets in Abhängigkeit vom Freisetzungsmittel, Siebfraktion 1000-1250 μ m; $\bar{x} \pm SD$ (Symbole zum Teil größer als SD, n=3)

- △ 0,2% (m/V) HPMC in 0,1N HCl
- 0,003% (m/V) SDS in 0,1N HCl
- ◆ 0,1N HCl

Tab. 10: Oberflächenspannungen der verschiedenen Freisetzungsmethoden, $\bar{x} \pm SD$ (n=3) und Magensaft

Tensid	Kritische Mizellbildungskonzentration (cmc) (% m/V)	Konzentration im Freisetzungsmedium (% m/V)	Oberflächenspannung in 0,1N-HCl bei 37°C (mN·m⁻¹)
HPMC	-- ¹⁾	0,2	43,2±0,49
SDS	0,2 ²⁾	0,003	44,0±0,73
ohne	--	--	70,4±0,64
Magensaft			35-50³⁾

1) bildet keine Mizellen aus

2) [73]; gemessen bei 20±1°C

3) [35]

Zusätzlich muss die Fähigkeit der Flüssigkeit, den Feststoff zu benetzen, berücksichtigt werden. Ein Maß hierfür ist der Kontaktwinkel, der den Winkel beschreibt, der sich zwischen Flüssigkeit und Feststoff ausbildet. Er kann Werte zwischen 0° (vollständige Benetzung) oder 180° (keine Benetzung) annehmen. Entsprechend der Youngschen Gleichung (Gl. 1) beeinflusst nicht nur die Oberflächenspannung der Flüssigkeit den Kontaktwinkel. Vielmehr gehen auch die Oberflächenspannung des Feststoffs und die Grenzflächenspannung zwischen Feststoff und Flüssigkeit in die Gleichung ein.

$$\cos\theta = \frac{\gamma_s - \gamma_{sl}}{\gamma_l} \quad (\text{Gl. 1})$$

θ Kontaktwinkel (°)

γ_s Oberflächenspannung des Feststoffs (mN·m⁻¹)

γ_{sl} Grenzflächenspannung zwischen Flüssigkeit und Feststoff (mN·m⁻¹)

γ_l Oberflächenspannung der Flüssigkeit (mN·m⁻¹)

Im beschriebenen Fall sind zwar Oberflächenspannungen von Flüssigkeit und Feststoff gleich, die Grenzflächenspannungen jedoch in Abhängigkeit von der Fähigkeit der unterschiedlichen Moleküle, mit dem Feststoff wechselzuwirken, unterschiedlich.

Die Oberflächenspannung des Feststoffs sowie die Grenzflächenspannung zwischen Feststoff und Flüssigkeit sind experimentell schwer zugänglich. Der Kontaktwinkel lässt sich jedoch relativ einfach mit Hilfe der sessile-drop-Technik ermitteln. Ihr wesentlicher Nachteil ist die Abhängigkeit der Messung von Oberflächenrauigkeiten, da der Feststoff meist in Form eines Presslings vermessen wird [17]. Daher erfolgte hier die Messung gegen eine glatte, gegossene Oberfläche von Hartparaffin, die die Oberflächeneigenschaften der Matrix repräsentieren soll. Dabei ergab sich, dass tatsächlich der Kontaktwinkel zwischen einer 0,003% SDS-Lösung und Hartparaffin größer ist als zwischen einer 0,2% HPMC-Lösung und Hartparaffin (Abb. 22), dass also die SDS-Lösung das Hartparaffin schlechter benetzt.

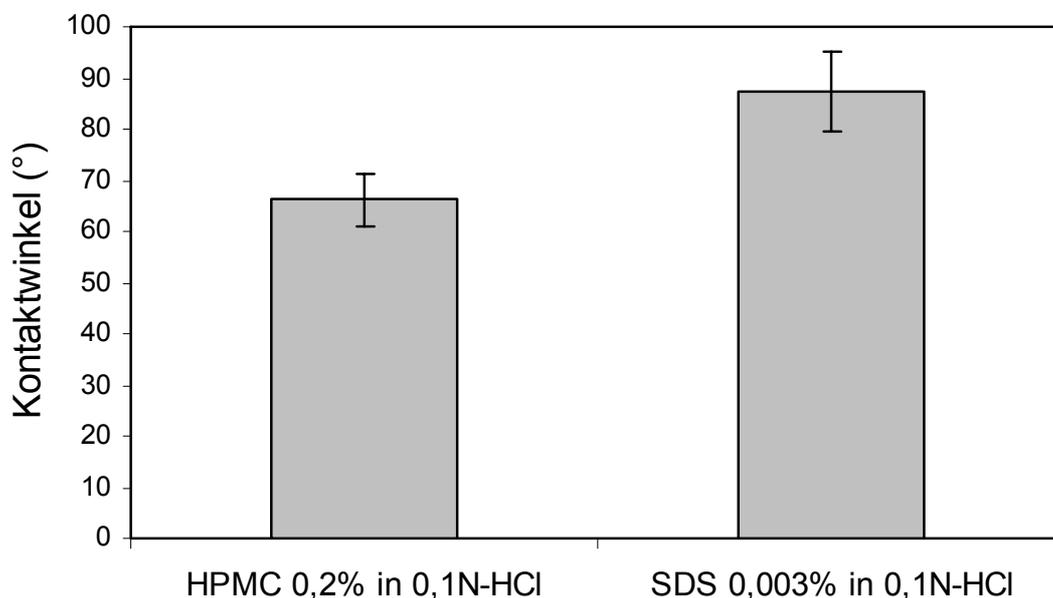


Abb. 22: Kontaktwinkel zweier Lösungen zu Hartparaffin, $\bar{x} \pm SD$ (n=15)

Die wesentlichen oberflächenaktiven Komponenten des Magensaftes, mit dem eine Arzneiform in vivo zunächst in Kontakt kommt, sind Mucine (Schleimstoffe) [81]. Dabei handelt es sich um Glykoproteine [113]. Es ist zu vermuten, dass Polymere wie HPMC den Mucinen stärker ähneln als Tenside wie SDS. Im Duodenum kommen mit den Gallensalzen Tenside zur Arzneiform, so dass es möglich ist, dass sich hier die Benetzung verbessert und damit die Freisetzung schneller wird. Ungeachtet dessen wird im Folgenden für die Freisetzung immer die 0,2%ige HPMC-Lösung verwendet werden.

2.3.3 Korngröße des Theophyllins

Es wurde Theophyllin zweier verschiedener Korngrößen eingesetzt (Tab. 11).

Tab. 11: Messwerte der Partikelgröße (Volumenverteilung) zweier Theophyllinqualitäten, Laserlichtbeugung, Trockendispergierung, $\bar{x} \pm SD$ (n=3)

	$x_{10} (\mu m)$	$x_{50} (\mu m)$	$x_{90} (\mu m)$
Theophyllin grob	5,6 $\pm 0,32$	81,0 $\pm 2,17$	283,6 $\pm 7,42$
Theophyllin fein	1,3 $\pm 0,02$	4,6 $\pm 0,14$	11,7 $\pm 0,80$

Während sich das feine Theophyllin sehr gut pelletieren ließ, blieb bei der Pelletierung mit grobem Theophyllin (je n=2) eine große Menge Feinanteil zurück. Dabei entstanden nur zu einem kleinen Teil Pellets. Dies ist vermutlich darauf zurückzuführen, dass das Korngrößenverhältnis zwischen Bindemittelpartikeln und Wirkstoffpartikeln nicht ausreichend war (vgl. Kap. C 1.2). Will man eine hohe Ausbeute erzielen, ist es also wichtig, dass sich die Korngrößen von Bindemittel und weiteren Bestandteilen deutlich unterscheiden. Rasterelektronenmikroskopisch lässt sich die rauere Oberfläche der Pellets mit grobem Theophyllin erkennen (Abb. 23).

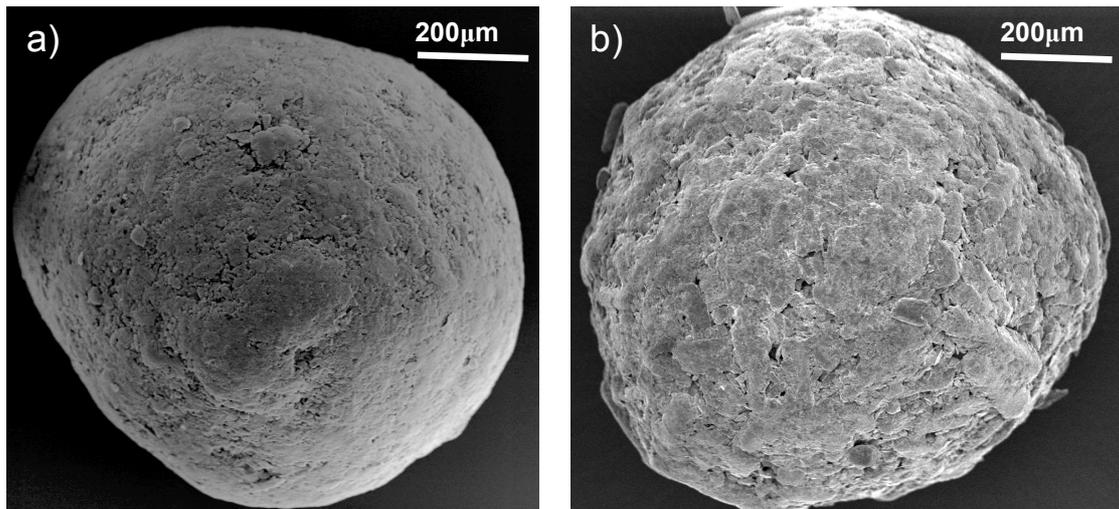


Abb. 23: REM-Aufnahmen von Pellets a) pelletiert mit feinem Theophyllin
b) pelletiert mit grobem Theophyllin

Auch was die Freisetzungsprofile angeht, unterscheiden sich Pellets aus Theophyllin unterschiedlicher Korngröße deutlich (Abb. 24). Bei Pellets aus größerem Theophyllin zeigt sich am Anfang ein stärkerer Burst-Effekt, während die anschließende Freisetzung langsamer ist als bei Pellets aus feinem Theophyllin. Der Unterschied der Burst-Effekte könnte auf die rauere Oberfläche zurückzuführen sein, durch die eine größere Arzneistoffmenge zum Freisetzungsmedium hin exponiert ist.

Wenn sich die Korngröße des verwendeten Arzneistoffs ändert, ändern sich etliche die Freisetzung beeinflussende Faktoren: Durchmesser und Tortuosität der Poren, Kontaktfläche der Theophyllin-Kristalle mit dem Freisetzungsmedium und damit die Lösungsgeschwindigkeit. Die Poren, die durch kleine Arzneistoffpartikel entstehen und folglich geringe Durchmesser aufweisen, werden schlecht benetzt, wenn es sich um eine hydrophobe Matrix handelt. Auch die Tortuosität steigt, wenn die Porengänge enger sind. Andererseits steigt die Lösungsgeschwindigkeit und in geringem Ausmaß auch die Löslichkeit mit abnehmender Partikelgröße, so dass sich die Freisetzungsraten erhöhen könnten. Allerdings dürfte bei einer retardierten Freisetzung die Lösungsgeschwindigkeit relativ groß im Verhältnis zur Freisetzungsgeschwindigkeit sein. Eine Verkleinerung der Partikelgröße des Arzneistoffs dürfte also in erster Linie eine

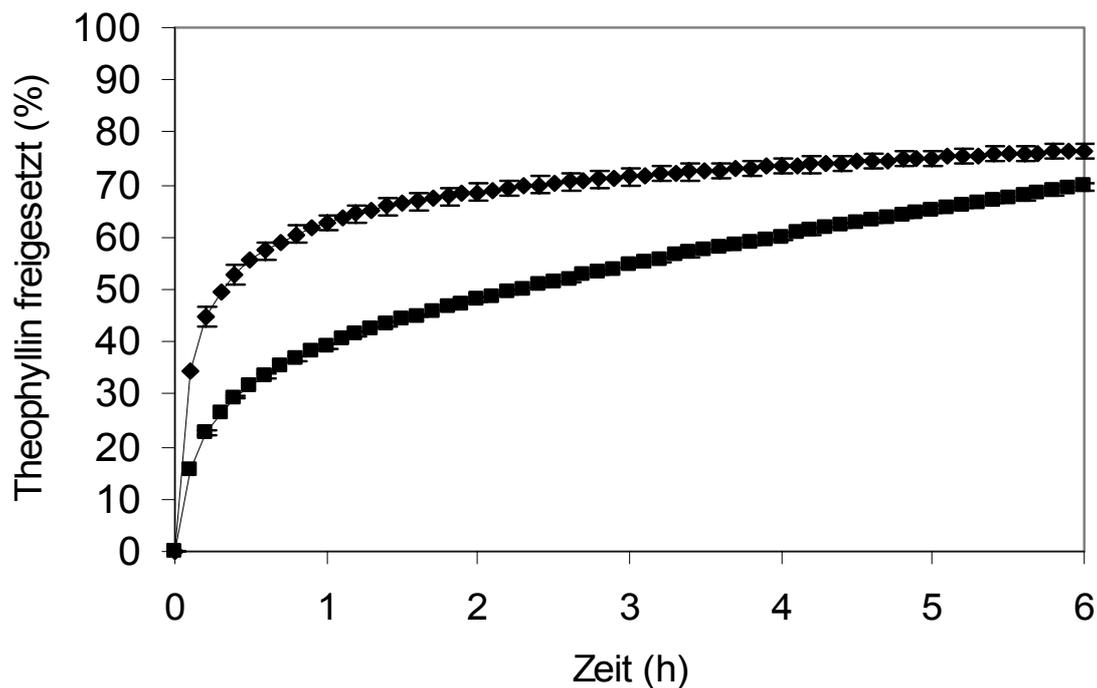


Abb. 24: Freisetzungsprofil der Pellets aus Theophyllin unterschiedlicher Korngröße; Rezeptur: 100g Hartparaffin, 230g Talkum, 170g Theophyllin; $\bar{x} \pm SD$ (Symbole zum Teil größer als SD, n=6)
 ■ feines Theophyllin ◆ grobes Theophyllin

Verlangsamung der Freisetzung bedeuten, vorausgesetzt, die Matrixbildung ist vergleichbar und eine ausreichende Benetzung ist gegeben.

Haleblian et al. [53] fanden allerdings, dass kleine Partikel aus einer Silikonmatrix schneller herausgelöst werden als große und begründen dies mit der größeren Oberfläche und damit der höheren Lösungsgeschwindigkeit. Das Gegenteil beobachten Lazarus et al. [69] an einer Matrix aus gehärtetem Rizinusöl und Stearylalkohol, aus der sich kleinere Partikel langsamer herauslösen. Dies wird auf eine bei größeren Arzneistoffpartikeln stärkere Matrixerosion zurückgeführt. Foster und Parrott [40, 41] können hingegen keinen einheitlichen Trend feststellen.

Ritger und Peppas [92] fanden, dass Matrices, die heterodisperse Arzneistoffpartikel enthalten, im Vergleich zu solchen mit annähernd monodispersen Arzneistoffen initial sehr schnell und später sehr langsam freisetzen.

Dies könnte auch hier der Grund für die unterschiedlichen Freisetzungprofile sein, da das gröbere Theophyllin eine wesentlich breitere Korngrößenverteilung aufweist als das feine Theophyllin.

Um eine möglichst gleichmäßige Freisetzung ohne ausgeprägten Burst-Effekt zu erzielen, ist es daher zu empfehlen, mikronisierte Arzneistoffe mit einer engen Teilchengrößenverteilung für die Pelletherstellung zu verwenden.

2.3.4 Wirkstoffgehalt in Abhängigkeit von der Pelletgröße

Pellets einer Charge, die sich in ihrer Größe unterscheiden, haben unterschiedliche Wirkstoffgehalte. Kleinere Pellets enthalten prozentual weniger, größere Pellets mehr Wirkstoff. Diese Unterschiede sind klein, aber signifikant (Abb. 25). Solche Inhomogenitäten sind auch von Prozessen im Mischgranulierer und Schnellmischer bekannt (Feuchtgranulierung [26, 124, 129], Schmelzgranulierung [102]). Sie werden meist darauf zurückgeführt, dass die kleinsten Teilchen in der Lage sind, die stärksten Bindungen auszubilden oder sich bevorzugt auf der Oberfläche von existierenden Granulatkörnern aufzulagern [112]. Diese Befunde sind allerdings im Schnellmischer gewonnen worden, wo durch die Scherkräfte auch häufig ein Bruch von Granulatkörnern stattfindet. Auch in der Wirbelschicht scheint es ähnliche Phänomene zu geben, die im Rahmen dieser Arbeit jedoch nicht näher untersucht werden.

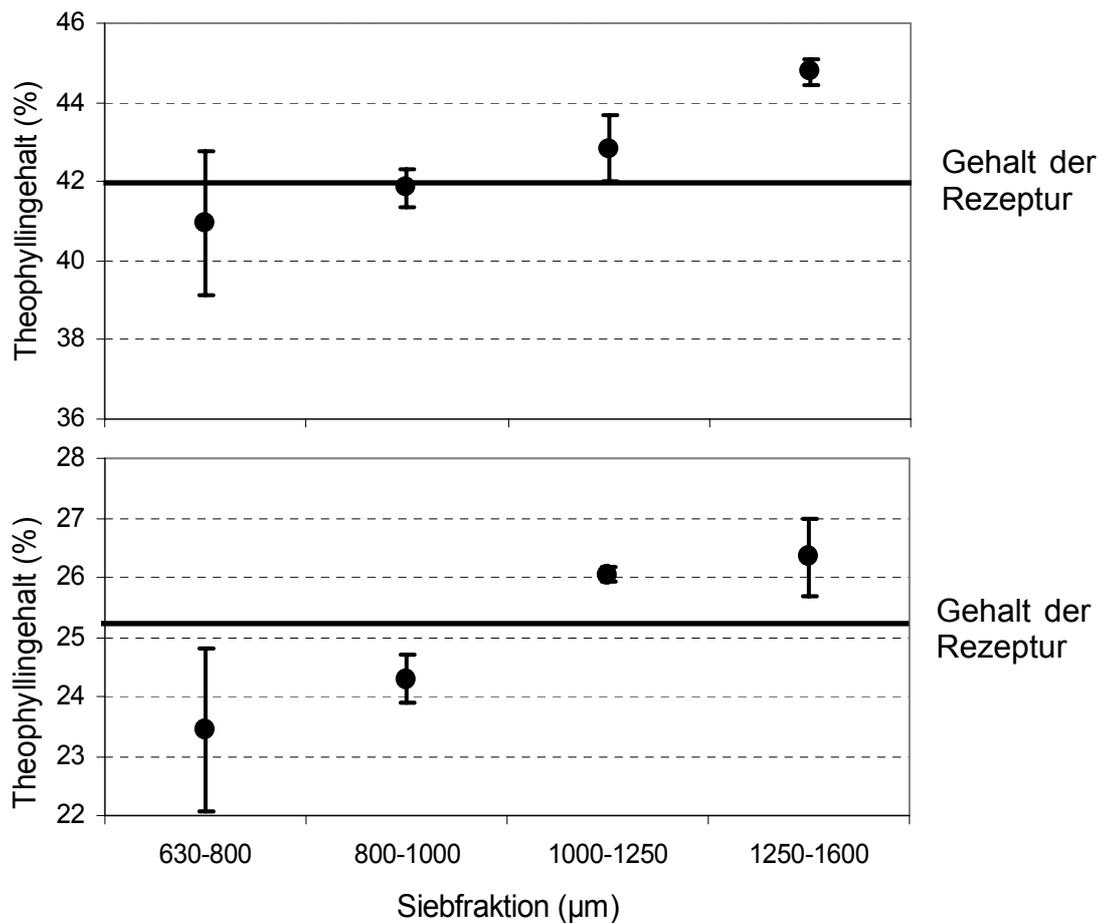


Abb. 25: Wirkstoffgehalt von Theophyllinpellets in Abhängigkeit von ihrer Größe bei zwei verschiedenen Produkten. Die Rezepturen enthielten 42% (oben) bzw. 25,2% (unten) Theophyllin; außerdem 16% Hartparaffin bzw. 28% Hartparaffin, der Rest bestand aus Talkum. $\bar{x} \pm SD$, n=3

2.4 Zusammenfassung

Zur Herstellung von Retardmatrixpellets wird ein lipophiles Bindemittel eingesetzt, welches gleichzeitig als Matrixbildner dient. Der Bindemittelgehalt der Pellets ist prozessbedingt laut Literatur auf ca. 30% begrenzt. Dies ist häufig für eine Retardierung nicht ausreichend, so dass ein zusätzlicher, inerter, wasser- und säureunlöslicher matrixbildender Hilfsstoff nötig ist. Für diesen Zweck wurde Talkum ausgewählt.

Der **Bindemittelgehalt** konnte in einem weiten Spektrum zwischen ca. 12 und 28% variiert werden. Es handelt sich also dahingehend um ein sehr robustes Verfahren. Weniger als 12% Bindemittel lässt eine große Pulvermenge ungranuliert zurück. Setzt man mehr als 28% Bindemittel ein, bilden sich vermehrt Klumpen und Ablagerungen an der Granulierbehälterwand und am Bodensieb.

Die beiden matrixbildenden Substanzen Hartparaffin und Talkum sind ausgesprochen lipophil und damit schlecht benetzbar. Dies wirkt sich auf die **Freisetzung** aus. Ohne Zusatz von oberflächenaktiven Substanzen zum Freisetzungsmedium ist die Freisetzung nach einem initialen Burst extrem langsam, da das Medium insbesondere in enge Porengänge schlecht eindringen kann. Um eine Annäherung an In-vivo-Bedingungen zu erzielen, sind oberflächenaktive Zusätze zum Freisetzungsmedium unerlässlich. Hierfür stehen einerseits Polymere, die den im Magensaft enthaltenen Mucinen ähneln, und andererseits Tenside, also amphiphile Substanzen, die z. B. den Gallensalzen ähneln, zur Verfügung. Untersuchungen mit dem Polymer Hydroxypropylmethylcellulose zeigen, dass sich die Oberflächenspannung und damit die Freisetzung in Abhängigkeit von der Konzentration nur in relativ geringem Maße ändert. Das untersuchte Tensid Natriumlaurylsulfat ist hingegen in der Lage, die Oberflächenspannung eines wässrigen Mediums erheblich herabzusetzen, wodurch die Freisetzung konzentrationsabhängig

sehr viel schneller wird. Als Maß für die Benetzung dient der Kontaktwinkel. Er hängt entsprechend der Youngschen Gleichung bei gleichem benetztem Feststoff von der Oberflächenspannung der benetzenden Flüssigkeit und von der Grenzflächenspannung zwischen Flüssigkeit und Feststoff ab. Letztere ist ein Ausdruck dafür, wie gut die verschiedenen Phasen miteinander wechselwirken können. Wie Kontaktwinkelmessungen zeigen konnten, ist Hydroxypropylmethylcelluloselösung bei gleicher Oberflächenspannung besser in der Lage, Hartparaffin zu benetzen als Natriumlaurylsulfatlösung. Entsprechend ist die Freisetzung in HPMC-Lösung schneller als in Natriumlaurylsulfatlösung, wenn die Konzentrationen so gewählt werden, dass die Oberflächenspannungen gleich sind.

Die **Korngröße des eingesetzten Theophyllins** beeinflusst die Pelletierung. Im Vergleich zu feingemahlenem Theophyllin (ca. 20µm) lässt sich gröberes Theophyllin (ca. 80µm) schlechter pelletieren. Die Pelletierung verläuft nicht vollständig und es verbleibt ein großer Feinanteil. Die Freisetzung ist bei Pellets mit gröberem Theophyllin initial schneller (Burst-Effekt) und im Anschluss daran langsamer als bei Pelletierung mit feingemahlenem Theophyllin. Eine Rolle dabei spielen u. a. Durchmesser und Tortuosität der Poren, Kontaktfläche der Theophyllin-Kristalle mit dem Freisetzungsmedium (→ Lösungsgeschwindigkeit) sowie die Breite der Korngrößenverteilung des Theophyllins.

Innerhalb eines Produkts lässt sich eine **interpartikuläre Entmischung** beobachten, die sich darin zeigt, dass kleinere Pellets etwas weniger und große Pellets etwas mehr Wirkstoff enthalten. Der Effekt ist klein, aber signifikant. Die Ursache konnte nicht geklärt werden.

3. UNTERSUCHUNG VON PRODUKTPARAMETERN MIT HILFE EINES FAKTORIELLEN VERSUCHSPLANS

3.1 Auswahl der Faktoren und Zielgrößen

Die systematische Untersuchung des Schmelzpelletierungsverfahrens erfolgte mit Hilfe eines faktoriellen Versuchsplans. Dieses Vorgehen ermöglicht es, mit Hilfe von relativ wenig Versuchen einen guten Überblick über das Verfahren zu gewinnen. Dabei sollen vorrangig diejenigen Einflussgrößen (Faktoren) untersucht werden, bei denen mit dem stärksten Einfluss auf die Pelleteigenschaften (Zielgrößen) gerechnet werden kann. Viele Parameter sind im Rahmen der Vorversuche bereits festgelegt worden. Die *Geräteparameter* ergeben sich aus dem einfachen Versuchsaufbau: Granulierzylinder, keine Sprühdüse. Die *Prozessparameter* haben nur geringen Einfluss auf die Pelleteigenschaften (siehe Kap. C 2.2). Dabei muss gesichert sein, dass das Bindemittel vollständig geschmolzen und das Pulver ausreichend fluidisiert wird. Einige *Produktparameter* ergeben sich ebenfalls aus den Vorversuchen: Art des Bindemittels, Wahl des Arzneistoffs und zusätzlicher Matrixbildner. Alle genannten Parameter wurden während des Versuchsplans konstant gehalten. Aufgrund von theoretischen Überlegungen anhand des Modells der Immersion und Auflagerung liegt es auf der Hand, dass die **Korngröße des Bindemittels** sowie dessen Korngrößenverteilung einen erheblichen Einfluss auf die Pelleteigenschaften hat. Der Einfluss anderer Produktparameter wie **Bindemittelmenge** und **Arzneistoffmenge** spielen ebenfalls eine große Rolle. Daher wurden die Faktoren, wie sie in Tab. 12 aufgeführt sind, ausgewählt. Für jeden Faktor wurde ein unteres Niveau (-), ein Zentrumspunkt (0) und ein oberes Niveau (+) festgelegt. Unteres bzw. oberes Niveau stellen die Unter- bzw. Obergrenze des Bereiches dar, der untersucht wird. Der Zentrumspunkt dient der Schätzung der Versuchsvarianz und der Überprüfung der Linearität und liegt für jeden Faktor genau in der Mitte zwischen den beiden Niveaus.

Tab. 12: Im Versuchsplan untersuchte Einflussgrößen (Faktoren) und deren Niveaus

Faktor	unteres Niveau (-)	Zentrums- punkt (0)	oberes Niveau (+)
A = Korngröße Hartparaffin	<500µm	Gemisch aus beiden Fraktionen	>500µm
B = Theophyllinmenge in der Pulvermischung*	20%	42,5%	65%
C = Menge Hartparaffin	15%	20%	25%

* die Pulvermischung ist das Gemisch aus Talkum und Theophyllin; die Menge Talkum beträgt 100% - B

Um unterschiedliche Größenfraktionen des Hartparaffins zu erhalten, wurde eine Charge mit einer medianen Korngröße von 444µm durch ein 500µm-Sieb gesiebt. Da es schmierig und klebrig ist, war es jedoch nicht möglich, die beiden Fraktionen quantitativ zu trennen. Deshalb enthält jede der beiden Fraktionen geringe Mengen der jeweils anderen Fraktion (Abb. 26).

Weiterhin geht aus der Abbildung hervor, dass die Korngrößenverteilung der Bindemittelfraktionen unterschiedlich ist. Dies zeigt sich in der Steilheit der Durchgangssummenkurven. Während die Kurven für beide Fraktionen, sowohl kleiner als auch größer als 500µm, relativ steil sind, und damit das Bindemittel eine enge Korngrößenverteilung aufweist, ist diese im Zentrumspunkt wesentlich breiter, da ja hierfür die beiden anderen Fraktionen gemischt wurden. Dies ist bei der Auswertung zu berücksichtigen.

Die wichtigsten Zielgrößen sind die Pelletkorngröße, die Größenverteilung und die Freisetzungseigenschaften. Hinzu kommen als weitere Pelleteigenschaften die Bruchfestigkeit, die Bulkdichten und der Hausner-Faktor.

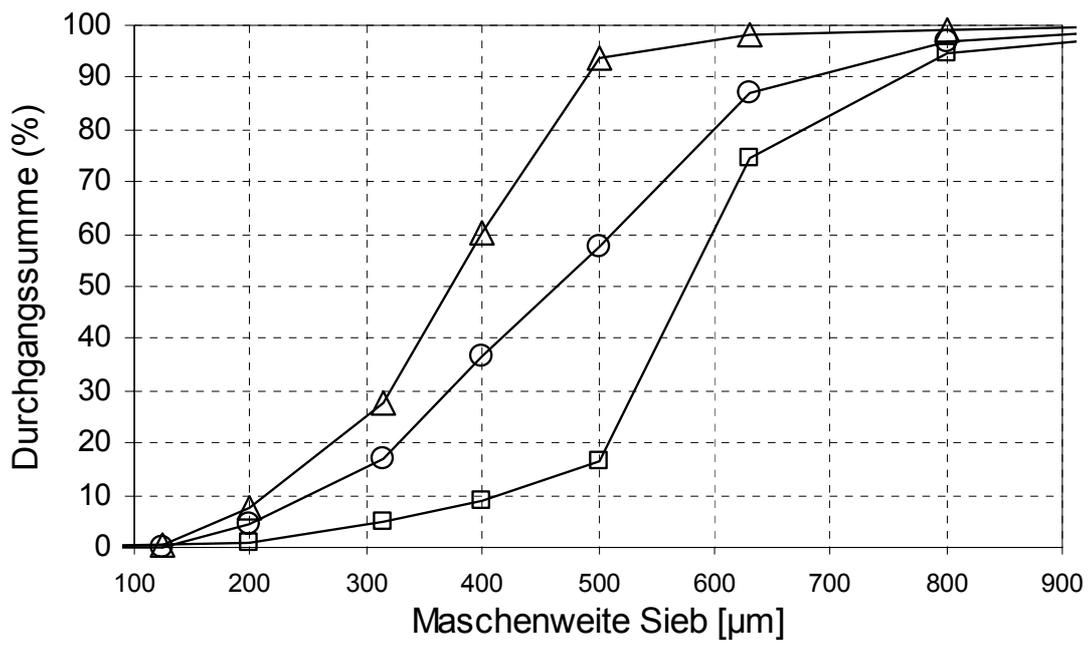


Abb. 26: Siebdaten der Hartparaffinfraktionen, \bar{x} (n=3)
 △ Fraktion <500µm (-)
 ○ Gemisch der beiden Fraktionen (0)
 □ Fraktion >500µm (+)

3.2 Durchführung

Bei 3 Faktoren ergeben sich $2^3=8$ Faktorstufenkombinationen. Zusätzlich wurde der Zentrumsversuch dreimal durchgeführt. Die Versuchsreihenfolge wurde randomisiert. An jedem Versuchstag wurde ein Zentrumsversuch durchgeführt. Die Versuchsauswertung erfolgt mit Hilfe von UMetrics Modde 7.0 (Software for Design of Experiments and Optimization, UMetrics, Umeå, Schweden). Die Software errechnet für jeden der Faktoren einen Effekt für jede Zielgröße. Dieser Effekt stellt den Unterschied der Zielgröße dar, wenn der Faktor von seinem unteren Niveau (-) auf das mittlere Niveau (0) oder vom mittleren Niveau auf das obere Niveau (+) angehoben wird. Zusätzlich werden Wechselwirkungen zwischen Faktoren berechnet. Besteht zwischen zwei Faktoren eine signifikante Wechselwirkung, dann folgt daraus, dass der Effekt des einen Faktors davon abhängig ist, welches Niveau der andere Faktor annimmt.

Mit Hilfe der Varianz des mehrmals durchgeführten Zentrumsversuchs wird die Varianz des Gesamtversuchsplans geschätzt. Anschließend werden alle Effekte der Faktoren und Wechselwirkungen statistisch auf Signifikanz geprüft. Als Maß für die Signifikanz dient der p-Wert. Er ist der kleinste Wert α (Signifikanzniveau), mit dem der Effekt als signifikant größer als die Versuchsstreuung bezeichnet werden kann. Der p-Wert ist also ein beschreibendes Signifikanzniveau. Für Werte von $p > 0,05$ gilt ein Effekt als nicht signifikant. Für Werte von $0,05 \geq p > 0,01$ gilt der Effekt als signifikant (*), im Bereich von $0,01 \geq p > 0,001$ als hochsignifikant (**), und bei $p \leq 0,001$ als höchstsignifikant (***)

Aus der Gesamtheit der Effekte ergibt sich ein Modell, anhand dessen Versuchsergebnisse für neue Faktorstufenkombinationen vorhergesagt werden können. Ein Maß für die Qualität dieses Modells ist r^2 . Diese Größe beschreibt den Anteil der Streuung der Zielgröße, der durch das Modell bedingt ist. Für ein Modell, das genau den Versuchsdaten entspricht, nimmt r^2 den Wert 1 an.

3.3 Ergebnisse und Diskussion

3.3.1 Korngröße und Korngrößenverteilung

Als Parameter für die Korngröße wurde der Median x_{50} als gewählt. Als verteilungsunabhängiges Streuungsmaß dient der Interquartilbereich I_{50} , bezogen auf den Median x_{50} (Gl. 2). Der Interquartilbereich I_{50} ist der Korngrößenbereich, der die mittleren 50% der beobachteten Korngrößen enthält.

$$\frac{I_{50}}{x_{50}} = \frac{x_{75} - x_{25}}{x_{50}} \quad (\text{Gl. 2})$$

x_{75} : 75. Perzentil = oberes Quartil

x_{25} : 25. Perzentil = unteres Quartil

In Tabelle 13 sind die Ergebnisse aller Versuche für x_{50} und I_{50}/x_{50} aufgeführt.

Tab. 13: Ergebnisse für die mediane Korngröße x_{50} , den Interquartilbereich I_{50} und den Quotient I_{50}/x_{50} ; (jeweils \bar{x} , $n=3$)

Lauf Nr.	Versuch	Niveau der Faktoren			x_{50} (μm)	I_{50} (μm)	I_{50}/x_{50}
		A	B	C			
2	(1)	-	-	-	625	249	0,399
8	a	+	-	-	989	296	0,299
10	b	-	+	-	675	276	0,409
6	ab	+	+	-	1143	314	0,275
1	c	-	-	+	522	165	0,317
9	ac	+	-	+	872	229	0,263
5	bc	-	+	+	560	205	0,365
3	abc	+	+	+	895	180	0,201
4	0_1	0	0	0	766	381	0,498
7	0_2	0	0	0	792	366	0,463
11	0_3	0	0	0	790	371	0,470

3.3.1.1 Korngröße

Die Korngröße von Pellets sollte im Allgemeinen zwischen ca. 0,5 und 2mm liegen [65]. Dies war bei allen Versuchen der Fall. Für Retardpellets gilt, dass der gewünschte Retardierungseffekt umso leichter zu erzielen ist, je größer die Pellets sind, da sie so eine geringe Oberfläche pro Arzneistoffmenge aufweisen. Für die Abfüllung in Kapseln dürfen die Pellets allerdings auch nicht zu groß sein.

Der Einfluss der verschiedenen Faktoren auf die Pelletkorngröße ist aus Tabelle 14 ersichtlich.

Tab. 14: Effekte und Wechselwirkungen auf die Zielgröße Median x_{50} (\bar{x} ; n=3)

Faktoren und Wechselwirkungen	x_{50} (μm) ($r^2 = 0,994$)	
	Effekt	p
A = Korngröße Hartparaffin	189,6	$2,2 \cdot 10^{-5***}$
B = Theophyllin in der Pulvermischung	33,1	0,0162*
C = Menge Hartparaffin	-72,9	0,0009***
AB	11,1	0,2510
AC	-18,4	0,0911
BC	-17,9	0,0975
Mittelwert	784,5	

* signifikant

*** höchst signifikant

Für die Interpretation der Ergebnisse ist es erforderlich, die Pelletbildungs- und Pelletwachstumsmechanismen zu berücksichtigen. Wie in den Vorversuchen (Kap. C 2.3) erfolgte auch hier die Pelletbildung durch den Immersions-/Auflagerungsmechanismus. REM-Aufnahmen (Abb. 27) zeigen die typischen Hohlkugeln.

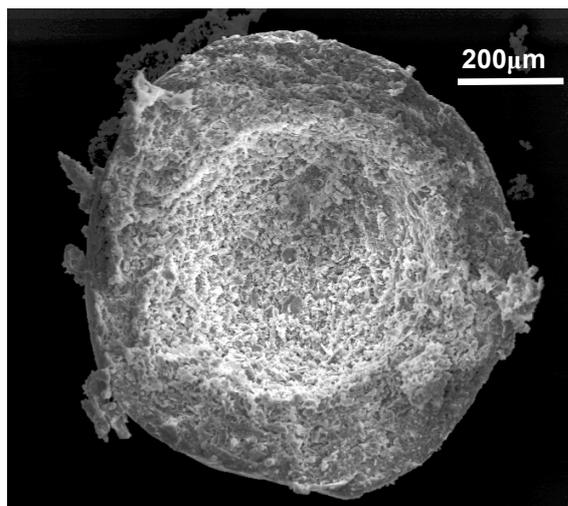


Abb. 27: REM-Aufnahme eines Pelletbruchstücks (Versuch abc)

Wenn man die **Korngröße des Bindemittels (A)** erhöht, steigt auch höchst signifikant die Korngröße der resultierenden Pellets. Wenn die Auflagerung auf kleinen Ausgangspartikeln beginnt, resultiert ein kleines Pellet. Wenn größere Ausgangspartikel zur Verfügung stehen, entstehen größere Pellets. Dabei ist es wahrscheinlich, dass aus einem Bindemittelkorn genau ein Pellet entsteht. Die Erhöhung der Korngröße des Bindemittels um einen bestimmten Betrag verursacht eine Erhöhung der Pelletkorngröße, die etwa doppelt so groß ist. So führt die Erhöhung der Bindemittelkorngröße von $x_{50}=373\mu\text{m}$ (Fraktion $<500\mu\text{m}$; (-)) auf $x_{50}=575\mu\text{m}$ (Fraktion $>500\mu\text{m}$; (+)), also um ca. $200\mu\text{m}$, zu einer Erhöhung des Pelletdurchmessers um $2 \cdot 196,4\mu\text{m} = 392,8\mu\text{m}$.

Eine Erhöhung der **Theophyllinmenge (B)** führt zu einer signifikanten Erhöhung der Pelletgröße. Dies lässt sich erklären, wenn man die Volumina der beteiligten Substanzen berücksichtigt. Theophyllin hat eine im Vergleich zu Talkum geringe Dichte und somit bei gleicher Masse ein größeres Volumen. Daraus folgt, dass eine Erhöhung der Theophyllinmenge (Masse), die ja zu Lasten des Talkums geht, ein insgesamt größeres Pulvervolumen verursacht. Dieses Pulver steht zum Auflagern auf die Bindemittelpartikel zur Verfügung und bildet eine dickere Auflagerungsschicht aus, so dass die Pellets größer werden.

Eine Erhöhung der **Bindemittelmenge (C)** führt zu einer höchst signifikanten Verringerung der Pelletkorngröße. Wenn man die Bindemittelmenge erhöht, verringert sich bei konstanter Gesamtmenge die Menge an Theophyllin und Talkum. Dadurch stehen pro Bindemittelpartikel weniger Pulverpartikel zur Auflagerung zur Verfügung. Die Dicke der aufgelagerten Schicht ist geringer und die Pellets sind somit kleiner.

3.3.1.2 Korngrößenverteilung

Für Pellets wird im Sinne einer reproduzierbaren Freisetzung und einer komplikationslosen Weiterverarbeitung eine möglichst enge Korngrößenverteilung angestrebt.

Am Zentrumspunkt ist die Korngrößenverteilung des *Bindemittels* breiter als an den acht anderen Punkten. Dabei ist es interessant, ob die Streuung der *Pelletgröße* ebenfalls am Zentrumspunkt größer ist als an den anderen Punkten. Dazu werden die Mittelwerte und Standardabweichungen von I_{50}/X_{50} einmal für den Zentrumspunkt ($0,475 \pm 0,020$; $n=3$) und einmal für die anderen Punkte ($0,316 \pm 0,072$; $n=8$) ermittelt. Die weitaus niedrigere Standardabweichung am Zentrumspunkt kommt dadurch zustande, dass es sich um Versuchswiederholungen handelt, während bei den anderen Versuchen ja die verschiedenen Faktoren verändert wurden. Es lässt sich erkennen, dass I_{50}/X_{50} am Zentrumspunkt deutlich größer ist als an den anderen Punkten, in denen jeweils Bindemittelfraktionen mit relativ enger Korngrößenverteilung zum Einsatz kamen. Dies ist auch aus den Siebdaten der *Pellets* ersichtlich (Abb. 28), die ein ähnliches Bild zeigen wie die Siebdaten des *Bindemittels* (Abb. 26, Kap. C 3.1).

Im Sinne einer engen Korngrößenverteilung der Pellets ist es somit empfehlenswert, ein Bindemittel mit enger Korngrößenverteilung einzusetzen.

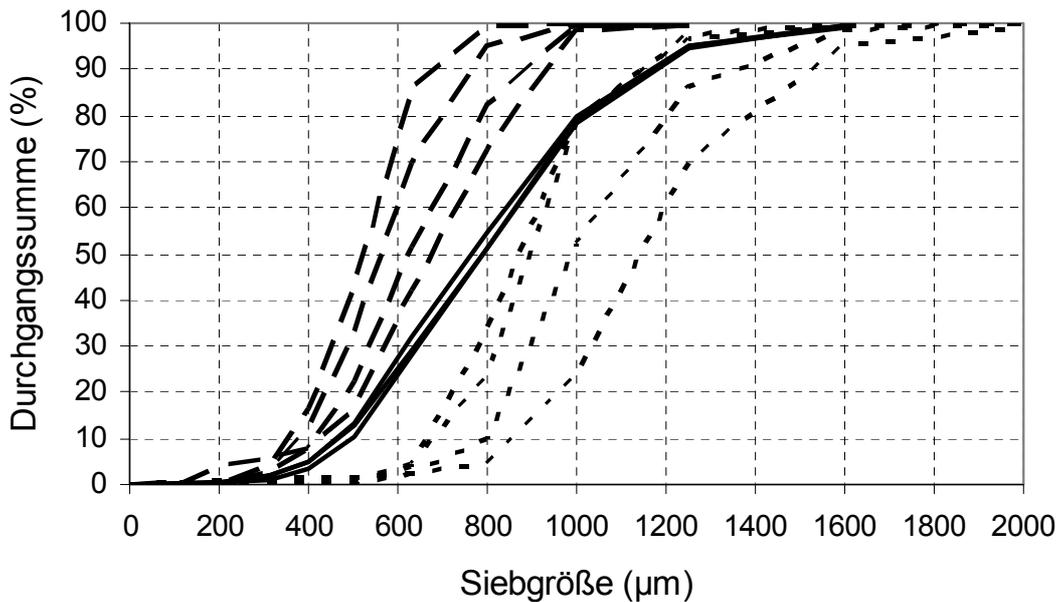


Abb. 28: Siebdaten der Pellets des faktoriellen Versuchsplans (\bar{x} ; $n=3$)
gestrichelte Linien v. l. n. r.: c, bc, (1) und b (vgl. Tab. 13, Kap. 3.3.1)
durchgezogene Linien: Zentrumspunktversuche
gepunktete Linien v. l. n. r.: ac, abc, a, ab (vgl. Tab. 13, Kap. 3.3.1)

Da sich für die Zielgröße Interquartilbereich/Median (I_{50}/x_{50}) der Zentrumspunkt stark von den weiteren Versuchen abhebt, ist dieser nicht zur Schätzung der Versuchsvarianz geeignet. Deshalb erfolgt die Auswertung ohne Berücksichtigung des Zentrumspunkts (Tab. 15). Obwohl damit kein Maß für die Signifikanz zur Verfügung steht, legt die gute Reproduzierbarkeit des Zentrumspunktversuchs (Tab. 13, Kap. 3.3.1) nahe, dass sich die die Versuchsstreuung in der Größenordnung von wenigen Prozent befindet.

Es erscheint plausibel, dass eine Erhöhung der **Korngröße des Bindemittels (A)** in einer engeren Korngrößenverteilung der Pellets resultiert. Dies ist darauf zurückzuführen, dass die beiden Bindemittelfractionen ebenfalls eine unterschiedliche Korngrößenverteilung aufweisen. So beträgt I_{50}/x_{50} für das feine Bindemittel (-) 0,388 und für das grobkörnige Bindemittel (+) 0,202.

Tab. 15: Effekte und Wechselwirkungen auf die Zielgröße I_{50}/x_{50} ohne Berücksichtigung des Zentrums

Faktoren und Wechselwirkungen	I_{50}/x_{50} (μm) ($r^2 = 0,980$)
	Effekt
A = Korngröße Hartparaffin	-0,0563
B = Theophyllin in der Pulvermischung	-0,0034
C = Menge Hartparaffin	-0,0294
AB	-0,0181
AC	0,0020
BC	0,0001
<i>Mittelwert</i>	0,3160

Die Veränderung der Pelletgrößenstreuung mit der Menge **Theophyllin in der Pulvermischung (B)** ist gering und befindet sich in der gleichen Größenordnung wie die Wechselwirkungen. Damit ist es unwahrscheinlich, dass dieser Effekt signifikant ist.

Die Erhöhung der **Bindemittelmenge (C)** scheint eine engere Korngrößenverteilung der Pellets zu verursachen, was sich auch aus den Pelletsiebdaten ersehen lässt (Abb. 29). Dies lässt sich mit dem Luftgehalt der Pellets begründen: Je mehr Bindemittel verwendet wird, desto weniger Luft ist in der Matrix enthalten. Luft erhöht das Volumen der Pellets und führt zu einer Aufweitung der Pelletgrößenverteilung. Eine genaue Erklärung des Sachverhalts erfolgt in Kap. C 5.6.

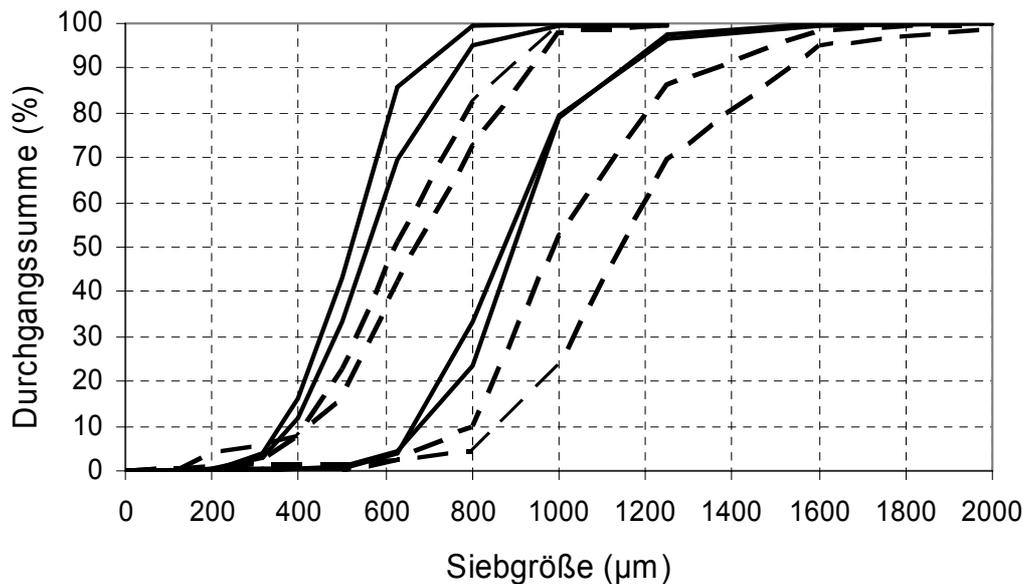


Abb. 29: Siebdaten der Pellets des faktoriellen Versuchsplans (\bar{x} ; $n=3$) in Abhängigkeit von Faktor C
 durchgezogene Linien v. l. n. r.: c, bc, ac, abc (C: Niveau (+))
 gestrichelte Linien v. l. n. r.: (1), b, a, ab (C: Niveau (-))

3.3.2 Freisetzung

3.3.2.1 Freisetzungsgeschwindigkeit

Zur Untersuchung der Freisetzung wird die MDT_{80} (Mean Dissolution Time 80%, mittlere Freisetzungszeit von 80% des Wirkstoffs) als kinetikinabhängiger Parameter herangezogen. Die Effekte aller Faktoren auf die MDT_{80} finden sich in Tabelle 16.

Die mittleren Freisetzungzeiten haben mit Zeiten zwischen 31,5 und 363,7min eine sehr große Spannbreite. Einflussgrößen sind die **Theophyllinmenge in der Pulvermischung (B)** und die Menge **Hartparaffin (C)**. Beide Befunde sind wenig überraschend, da entweder die Arzneistoffmenge zu Lasten des zweiten Matrixbildners Talkum erhöht wird, was zu einer schnelleren Freisetzung führt, oder aber die Menge des Bindemittels (= Matrixbildners) erhöht wird, was zu einer verlangsamten Freisetzung führt.

Die **Korngröße des Bindemittels (A)** hat keinen Einfluss auf die mittlere Freisetzungzeit, da sich die prozentuale Zusammensetzung der Matrix nicht ändert.

Tab. 16: Ergebnisse für die MDT_{80} ($\bar{x} \pm SD$; $n=6$) und Effekte/Wechselwirkungen auf die Zielgröße MDT_{80}

Versuch (vgl. Tab. 13)	MDT_{80} (min)	MDT_{80} (min) ($r^2 = 0,957$)		
		Faktoren und Wechselwirkungen	Effekt	p
(1)	217,6 ± 21,66			
a	137,2 ± 9,98	A = Korngröße Hartparaffin	-4,5	0,7418
b	31,5 ± 1,22			
ab	17,5 ± 0,72	B = Theophyllin in der Pulvermischung	-101,5	0,0013**
c	310,7 ± 45,21	C = Menge Hartparaffin	54,8	0,0125*
ac	363,7 ± 34,62			
bc	81,2 ± 5,73	AB	2,4	0,8596
abc	86,8 ± 5,77	AC	19,1	0,2067
0 ₁	114,9 ± 10,13	BC	-25,1	0,1194
0 ₂	103,4 ± 1,65	<i>Mittelwert</i>	146,4	
0 ₃	145,7 ± 8,72			

* signifikant

** hoch signifikant

3.3.2.2 Freisetzungskinetik

Alle Pelletprodukte zeigen einen initialen Burst-Effekt, bevor eine relativ langsame zweite Freisetzungsphase einsetzt. Bei einigen Produkten tritt eine deutlich zweiphasige Freisetzung auf (Abb. 30), bei anderen nicht (Abb. 31). Alle Produkte mit zweiphasiger Freisetzung enthielten wenig Bindemittel (Faktor C). Die Betrachtung des Zentrums punkts (Abb. 32) lässt allerdings darauf

schließen, dass es sich dabei um einen Zufall handelt. Obwohl die Rezeptur nicht verändert wurde, ist die Freisetzung in zwei Fällen zweiphasig und in einem einphasig. Bei zwei zusätzlichen Versuchen ist die Freisetzung wiederum einphasig. Sie unterscheiden sich nur darin, dass sie nicht mit einem Gemisch der beiden Fraktionen, sondern mit dem ungesiebten Hartparaffin hergestellt wurden, so dass die Korngrößenverteilung des Bindemittels geringfügig anders war.

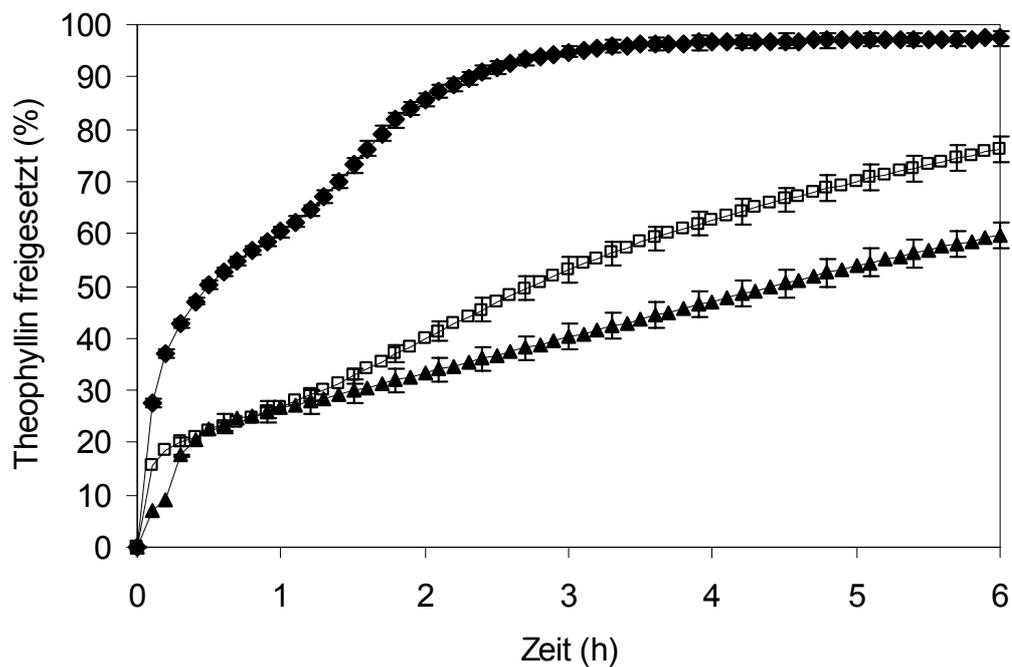


Abb. 30: Freisetzungskurven derjenigen Pellets, die eine zweiphasige Freisetzung aufweisen; Siebfraction 800-1000 μ m; $\bar{x} \pm SD$, n=6
 ▲: (1) □: a ◆: b

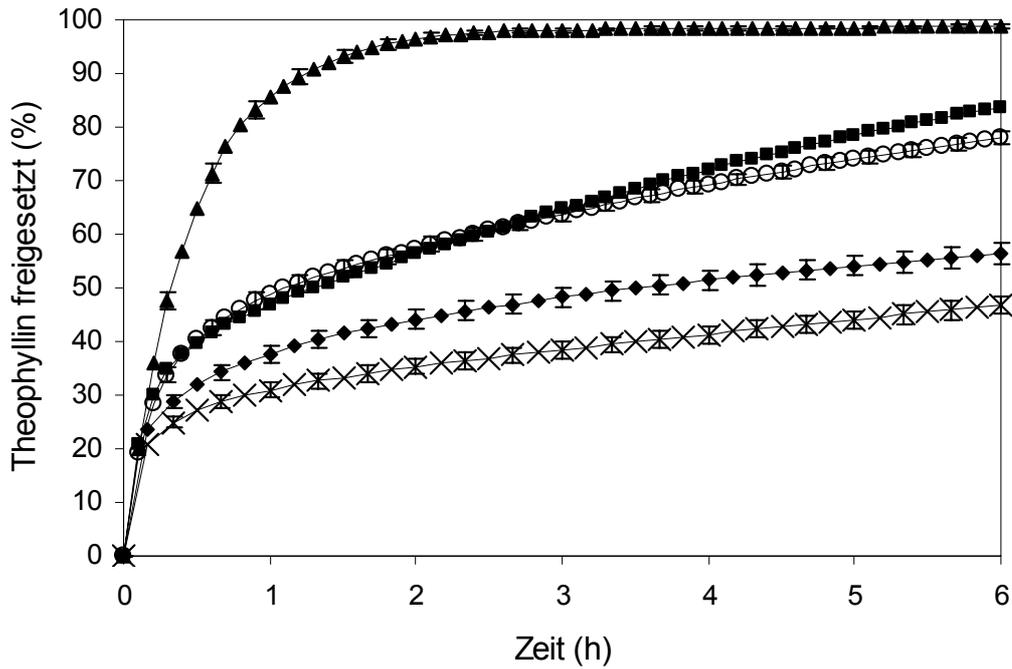


Abb. 31: Freisetzungskurven derjenigen Pellets, die eine einphasige Freisetzung aufweisen; Siebfraction 800-1000 μ m; $\bar{x} \pm SD$ (n=6)
 ▲: ab ◆: c X: ac ■: bc ○: abc

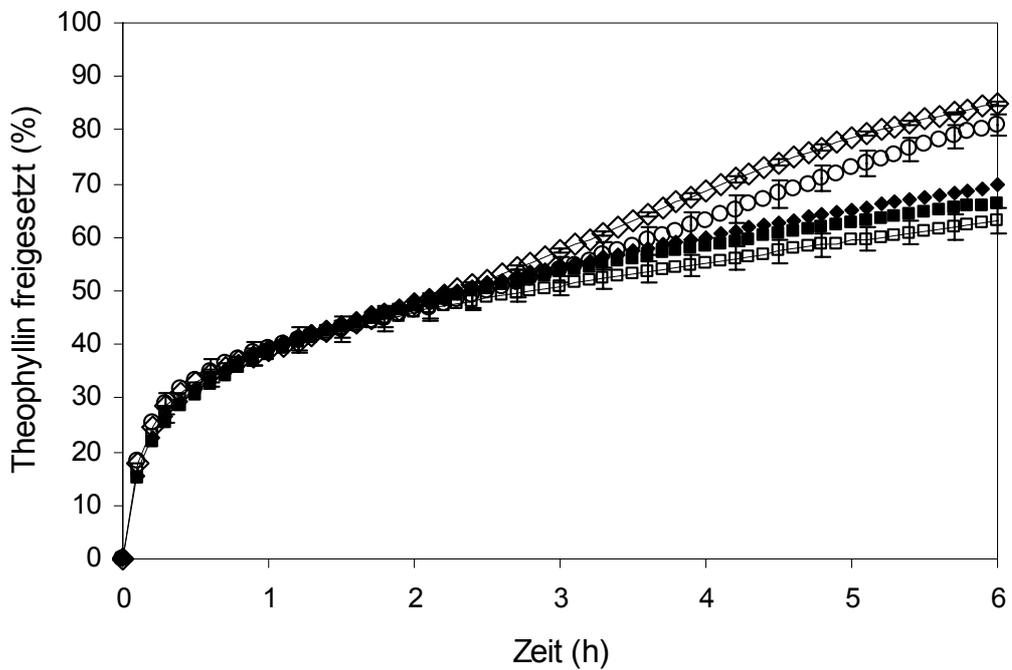


Abb. 32: Freisetzungskurven der Pellets des Zentrums; Siebfraction 800-1000 μ m (leere Symbole) sowie zweier zusätzlicher Chargen der gleichen Rezeptur (volle Symbole); $\bar{x} \pm SD$ (n=6)

Da für eine Freisetzung mehrere hundert Pellets verwendet werden, besteht die Möglichkeit, dass die Zweiphasigkeit durch Überlagerung unterschiedlicher Freisetzungsprofile einzelner Pellets zustande kommt. Um dies zu überprüfen, wurden Pellets des Versuchs b, die eine deutliche Zweiphasigkeit aufweisen, einzeln freigesetzt (Abb. 33).

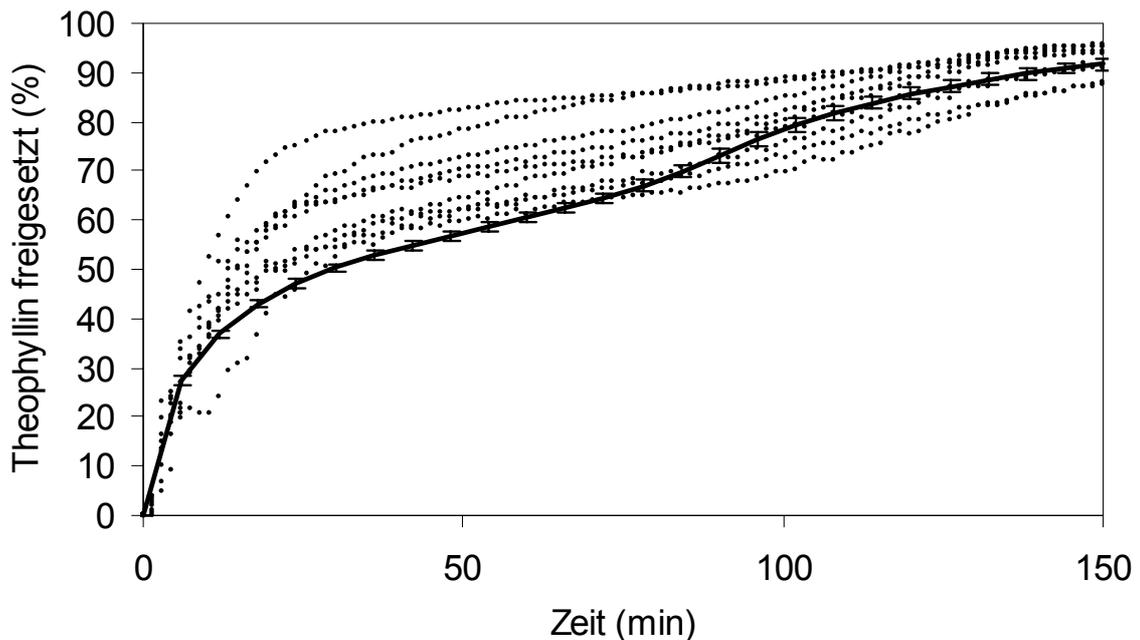


Abb. 33: Freisetzung von einzelnen Pellets (gepunktete Linien) und einem Pelletkollektiv (durchgezogene Linie, $\bar{x} \pm SD$, $n=6$); alles Versuch b, Siebfraktion 800-1000 μ m

Es zeigte sich, dass auch einzelne Pellets eine, wenn auch unterschiedlich stark ausgeprägte, zweiphasige Freisetzung haben.

In einem weiteren Versuch wurde überprüft, ob die Zweiphasigkeit auf den Hohlraum in der Mitte des Pellets zurückzuführen ist. Zu diesem Zweck wurden halbierte Pellets einzeln freigesetzt, so dass das Freisetzungsmedium sowohl von der Außenseite des Pellets als auch von der dem Hohlraum zugewandten Seite Theophyllin aus der Matrix herauslösen kann (Abb. 34).

Auch diese Bruchstücke weisen zum Teil eine zweiphasige Freisetzung auf. Die Ursache für die zweiphasige Freisetzung konnte somit nicht geklärt werden.

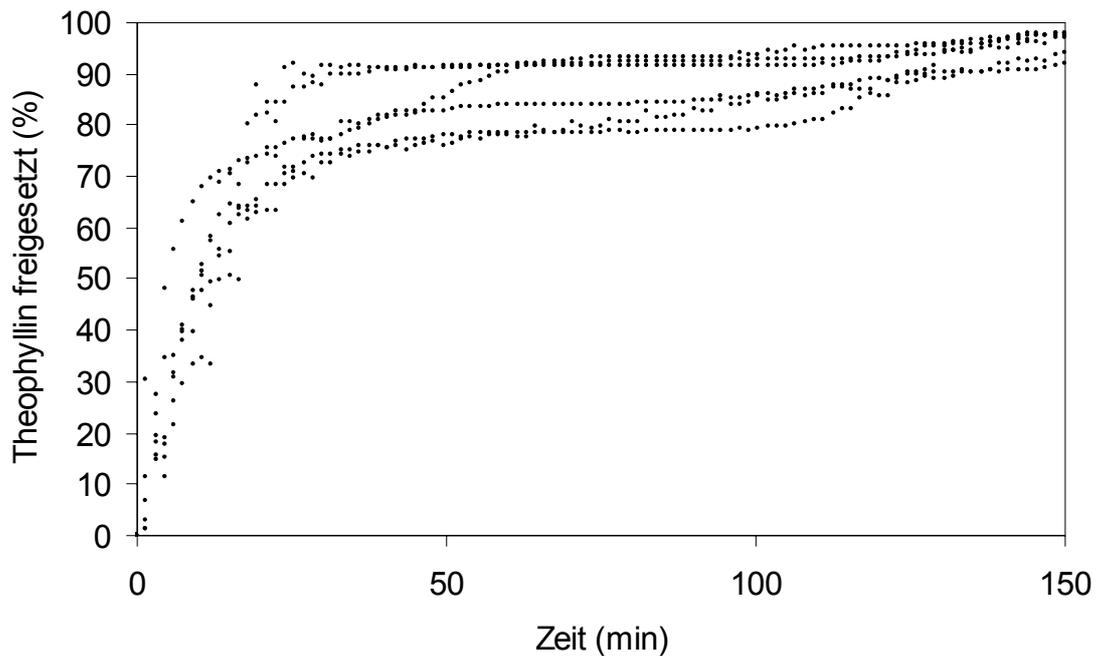


Abb. 34: Freisetzung von einzelnen Pelletbruchstücken des Versuchs b, Siebfraction 800-1000 μ m

3.3.3 Pelletbruchfestigkeit

Die Pelletbruchfestigkeit ist für die Weiterverarbeitung von Bedeutung. Pellets werden in der Regel in Kapseln oder Sachets abgefüllt oder in selteneren Fällen zu Tabletten verpresst. Eine hohe mechanische Festigkeit ist hierfür von Vorteil. Die Pelletbruchfestigkeit ist die Kraft, die aufgewendet werden muss, um ein Pellet zu zerbrechen. Sie beträgt zwischen 0,16 und 0,53N. Diese niedrigen Werte sind durch den Hohlraum in der Mitte der Pellets bedingt. Eine Aufstellung der Ergebnisse, Effekte und Wechselwirkungen bietet Tabelle 17.

Tab. 17: Ergebnisse für die Pelletbruchfestigkeit, $\bar{x} \pm SD$ (n=20) und Effekte/-Wechselwirkungen auf die Zielgröße Pelletbruchfestigkeit

Versuch (vgl. Tab. 13)	Bruch- festigkeit (N)	Faktoren und Wechselwirkungen	Bruchfestigkeit (N) ($r^2 = 0,957$)	
			Effekt	p
(1)	0,23 ± 0,032			
a	0,29 ± 0,064	A = Korngröße Hartparaffin	0,08	0,0008***
b	0,16 ± 0,024			
ab	0,24 ± 0,063	B = Theophyllin in der Pulvermischung	-0,03	0,0308*
c	0,37 ± 0,030			
ac	0,63 ± 0,075	C = Menge Hartparaffin	0,12	0,0002***
bc	0,32 ± 0,042	AB	0,00	0,8137
abc	0,57 ± 0,098	AC	0,05	0,0069**
0 ₁	0,33 ± 0,064	BC	0,00	0,8107
0 ₂	0,34 ± 0,050			
0 ₃	0,30 ± 0,037	<i>Mittelwert</i>	0,34	

* signifikant

** hoch signifikant

*** höchst signifikant

Die Bruchfestigkeit der Pellets hängt von der Stabilität der Matrix ab. Hat man einen hohen **Anteil Bindemittel (C)**, ist sie gut ausgebildet und stabil, so dass die Bruchfestigkeit relativ hoch ist. Dies gilt, obwohl die Dicke der aufgelagerten Schicht bei hohem Bindemittelanteil geringer ist (Kap. C 5). Die Struktur und Stabilität der Matrix sind also offensichtlich bedeutsamer für die Bruchfestigkeit als die Dicke der Auflagerungsschicht.

Einen analogen Effekt kann man sich auch für die Erhöhung der **Theophyllinmenge (B)** herleiten. Je mehr Theophyllin in der Rezeptur vorhanden ist, desto größer wird das Volumen der Matrix, da ja mehr Theophyllin (relativ geringe Dichte) statt Talkum (relativ hohe Dichte) vorhanden ist. Die gleiche Menge Bindemittel muss also ein größeres Volumen Pulver

zusammenhalten. Dadurch ist die Matrix weniger dicht und weniger stabil. Wie bei Faktor C spielt die Dicke der Auflagerungsschicht eine untergeordnete Rolle: je mehr Theophyllin, desto dicker ist die Schicht. Trotzdem sinkt die Bruchfestigkeit der Pellets.

Erhöht man die **Korngröße des Paraffins (A)**, erhöht sich die Bruchfestigkeit der Pellets. Die Zusammensetzung der Matrix verändert sich allerdings theoretisch nicht. Eine mögliche Erklärung ist, dass bei kleineren Bindemittelpartikeln (-) auch die auf diese aufgelagerte Schicht dünner ist. Dies erscheint aus der Tatsache, dass das vorhandene Material (Theophyllin und Talkum) insgesamt auf eine größere Bindemitteloberfläche aufgelagert werden muss, plausibel. Voraussetzung dafür wäre aber, dass die Dicke der aufgelagerten Schicht bei jedem Primärpartikel gleich ist. Theoretische Modellbetrachtungen, die mit den Siebdaten der Pellets abgeglichen wurden (Kap. C 5.5), legen allerdings eher nahe, dass die Schichtdicke von der Korngröße des ursprünglichen Bindemittelpartikels abhängt. Folgt man dieser Vorstellung, müssen die Pellets der gleichen Siebfraction, die ja für die Bruchfestigkeitsuntersuchungen verglichen wurden, auch gleich zusammengesetzt sein, und zwar unabhängig von der mittleren Korngröße des Bindemittels.

Eine andere Erklärungsmöglichkeit beruht darauf, dass jeweils die kleinsten Bindemittelpartikel nicht selbst als Saatkorn für ein Pellet dienen, sondern auf ein solches aufgelagert werden. Diese relativ gesehen kleinsten Bindemittelpartikel sind bei der Fraktion $>500\mu\text{m}$ (+) natürlich größer als bei der Fraktion $<500\mu\text{m}$ (-). Womöglich können die größeren Bindemittelpartikel, die zusätzlich in der Matrix enthalten sind, diese besser stabilisieren als die kleinen Bindemittelpartikel. Diese Erklärung ist vor allem insofern wahrscheinlich, als der Effekt umso stärker ausgeprägt ist, je mehr Bindemittel vorhanden ist (**Wechselwirkung AC**). Dies verdeutlicht auch Abb. 35, die anhand einer gekrümmten Oberfläche (response surface) die Bruchfestigkeit in Abhängigkeit von den Faktoren Korngröße Paraffin (A) und Paraffinmenge (C) modelliert. Es lässt sich deutlich erkennen, dass die jeweiligen Wirkungen der Faktoren, wenn der andere Faktor sich auf dem unteren Niveau befindet, niedrig sind (Steigung

der beiden Vorderkanten der Oberfläche), während sich viel größere Effekte abzeichnen, wenn der jeweils andere Effekt auch auf hohem Niveau ist (Hinterkanten der Oberfläche).

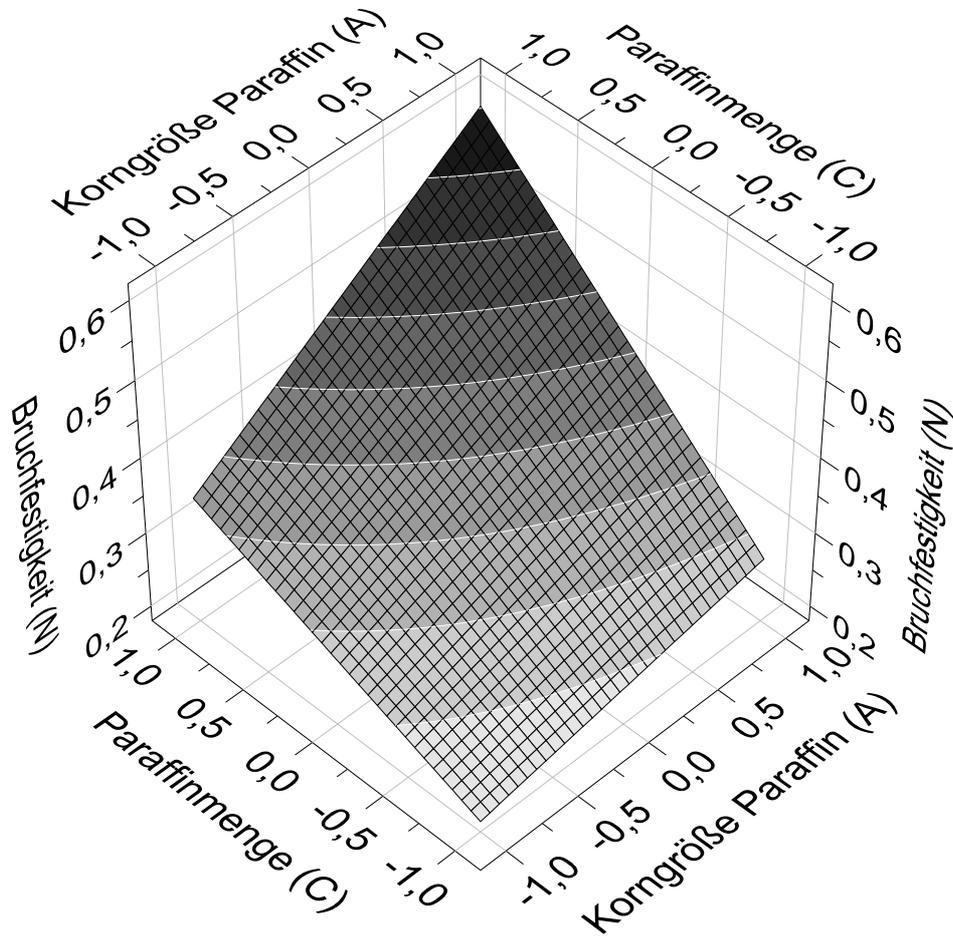


Abb. 35: Response surface plot für die Faktoren Korngröße Paraffin (A) und Paraffinmenge (C) sowie die Zielgröße Bruchfestigkeit; die Theophyllinmenge geht mit ihrem Zentrumspunktwert ein. Die Linien auf der Oberfläche sind Bereiche gleicher Bruchfestigkeit

3.3.4 Schütt- und Stampfdichten, Hausner-Faktoren

Die gemessenen Schütt- und Stampfdichten sowie Hausner-Faktoren sind aus Tabelle 18, die Effekte aus Tabelle 19 ersichtlich.

Tab. 18: Ergebnisse für Schüttdichte, Stampfdichte und Hausner-Faktor $\bar{x} \pm SD$ (n=3)

Versuch (vgl. Tab. 13)	Schüttdichte (g·ml ⁻¹)	Stampfdichte (g·ml ⁻¹)	Hausner-Faktor
(1)	0,588 ± 0,0059	0,656 ± 0,0027	1,116
a	0,548 ± 0,0019	0,611 ± 0,0060	1,114
b	0,470 ± 0,0033	0,538 ± 0,0001	1,143
ab	0,473 ± 0,0054	0,535 ± 0,0108	1,130
c	0,728 ± 0,0081	0,805 ± 0,0038	1,105
ac	0,628 ± 0,0043	0,688 ± 0,0031	1,096
bc	0,548 ± 0,0047	0,607 ± 0,0041	1,107
abc	0,839 ± 0,0018	0,598 ± 0,0118	1,110
0 ₁	0,565 ± 0,0083	0,619 ± 0,0079	1,095
0 ₂	0,556 ± 0,0006	0,610 ± 0,0078	1,098
0 ₃	0,562 ± 0,0056	0,607 ± 0,0109	1,081

Dabei nehmen sowohl Schütt- als auch Stampfdichte mit steigender **Korngröße des Bindemittels (A)** ab. Die Pellets weisen prinzipiell die gleiche Zusammensetzung auf, haben aber auf dem oberen Niveau (+) eine höhere Korngröße und eine engere Korngrößenverteilung als auf dem unteren Niveau (-). Vermutlich besteht bei den Pellets mit breiter Korngrößenverteilung die Möglichkeit zu einer dichteren Schüttung, da die kleinen Pellets Zwischenräume zwischen den großen Pellets ausfüllen können.

Auch mit steigender **Theophyllinmenge (B)** nehmen Schütt- und Stampfdichte ab. Hier ist die Begründung jedoch bei der Zusammensetzung der Pellets zu suchen. Je mehr Theophyllin die Pellets enthalten (und damit weniger Talkum), desto geringer ist die Pelletdichte, da Primärpartikel mit geringerer Dichte in größerem Ausmaß vertreten sind. Dadurch wird offensichtlich der Effekt der dickeren Auflagerungsschicht überkompensiert.

Tab. 19: Effekte und Wechselwirkungen auf die Zielgrößen Schüttdichte, Stampfdichte und Hausner-Faktor (\bar{x} ; n=3)

Faktoren und Wechselwirkungen	Schüttdichte (g·ml⁻¹) r²=0,992		Stampfdichte (g·ml⁻¹) r²=0,977		Hausner-Faktor r²=0,508	
	Effekt	p	Effekt	p	Effekt	p
A = Korngröße Hartparaffin	-0,018	0,0059**	-0,022	0,0263*	-0,0026	0,7183
B = Theophyllin in der Pulvermischung	-0,058	7,31·10 ⁻⁵ ***	-0,060	0,0007***	0,0074	0,3331
C = Menge Hartparaffin	0,045	0,0002***	0,045	0,0021**	-0,0107	0,1897
AB	0,017	0,0083**	0,019	0,0417*	-0,0001	0,9888
AC	-0,009	0,0562	-0,010	0,2015	0,0012	0,8694
BC	-0,010	0,0513	-0,012	0,1412	-0,0034	0,6437
<i>Mittelwert</i>	0,564		0,625		1,109	
* signifikant	** hoch signifikant		*** höchst signifikant			

Schütt- und Stampfdichte steigen mit zunehmender **Bindemittelmenge (C)**, obwohl das Bindemittel von allen Komponenten die geringste wahre Dichte aufweist. Allerdings enthalten die Pellets mit viel Bindemittel am wenigsten Luft (Kap. C 5.6.2), sind also am wenigsten porös und haben damit auch eine höhere Dichte.

Der Hausner-Faktor ist ein Maß für die Kompressibilität eines Haufwerks. Dabei ist es interessant, dass er für den Zentrumspunkt relativ niedrige Werte annimmt. Die deutliche Abweichung von der Linearität lässt sich auch in dem niedrigen r^2 -Wert ersehen. Am Zentrumspunkt ist die Korngrößenverteilung breit. Womöglich lagern sich bereits während der Schüttung die kleineren Partikel zwischen die größeren, so dass nur wenig weitere Verdichtung möglich ist. Bei den anderen Versuchen, bei denen die Verteilung enger ist, kann während der Stampfung eine dichtere Packung entstehen.

Keiner der drei Faktoren hat signifikante Effekte auf den Hausner-Faktor.

3.3.5 Rundheit

Pellets sollten im Sinne einer guten Fließfähigkeit und einer reproduzierbaren Freisetzung annähernd sphärisch (kugelförmig) sein. Dies wurde anhand eines Formfaktors überprüft (Abb. 36), der sich als Quotient des maximalen Feretdurchmessers eines Pellets und dem dazu in rechtem Winkel befindlichen Feretdurchmesser errechnet. Er beträgt bei einer perfekten Kugel genau 1. Je höher der Wert ist, den der Formfaktor annimmt, desto stärker ist die Abweichung von der Kugel.

Die gemessenen medianen Formfaktoren betragen zwischen 1,06 und 1,10. Die Pellets sind also annähernd sphärisch (siehe auch Abb. 18, Kap. C 2.3). Die Faktoren haben keine signifikanten Einflüsse auf die Rundheit.

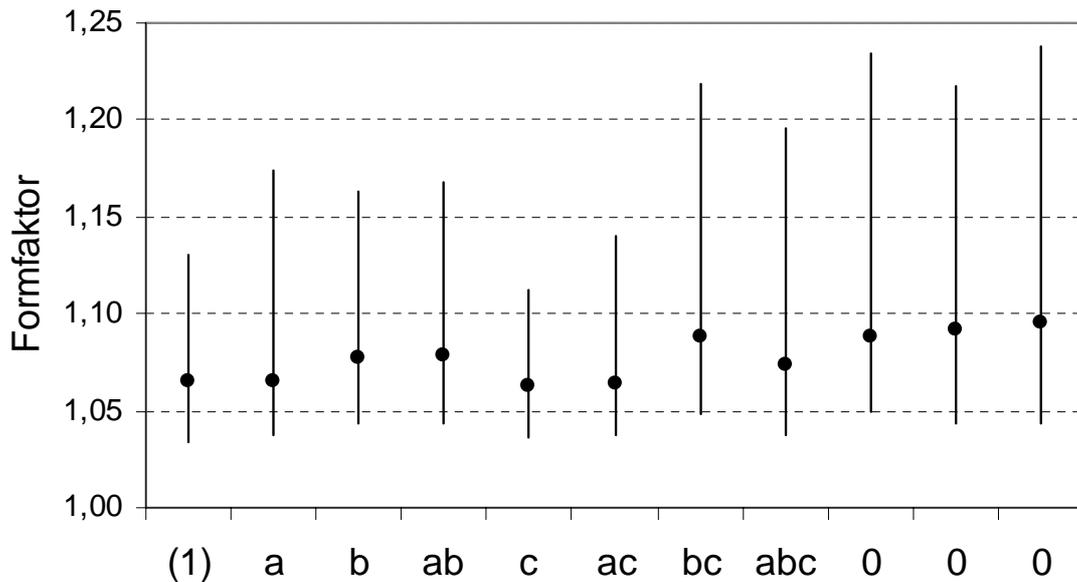


Abb. 36: Formfaktoren der verschiedenen Pellets; x_{50} ;
Fehlerbalken: Interquartilbereich (n=500)

3.3.6 Ausbeute

Die Ausbeute, also der Teil der Einwaage, der nicht an Behälterwandung, in den Filtern oder am Bodensieb verbleibt, betrug zwischen 70 und 91%. Es ließ sich kein Zusammenhang mit den Faktoren herstellen. Es ist davon auszugehen, dass bei Übertragung des Prozesses in ein größeres Gerät die Ausbeute zunimmt, da ja pro Volumeneinheit des Granulierbehälters weniger Oberfläche und Filterfläche vorhanden ist, an der sich Ablagerungen bilden können.

Die Ausbeute wird vermindert, wenn Grob- und Feinkorn abgetrennt werden, um eine möglichst enge Pelletgrößenverteilung zu erzielen. Um hier möglichst wenig Verlust zu haben, sollten die Pellets eine enge Korngrößenverteilung aufweisen und in sich in dem gewünschten Korngrößenbereich befinden. Wählt man beispielsweise die Fraktionen 630-1000µm, so sind bei Versuch ac 77,7% der Ausbeute auch im gewünschten Korngrößenbereich. Ein Bindemittel mit enger Korngrößenverteilung und eine hohe Bindemittelmenge sind die wichtigsten Faktoren, um eine enge Korngrößenverteilung der Pellets zu erzielen (vgl. Kap. C 3.3.1).

3.4 Zusammenfassung

Mit Hilfe eines statistischen Versuchsplans (2^3 Factorial design mit Zentrums-
punkt) wurden die folgenden Produktparameter untersucht:

- A Korngröße des Bindemittels Hartparaffin
- B Menge des Theophyllins
- C Menge des Bindemittels

Die Zielgrößen waren die Korngröße und -größenverteilung der Pellets, die Freisetzungzeiten, die Bruchfestigkeit, die Bulkdichten und der Hausner-Faktor.

Durch REM-Aufnahmen konnte belegt werden, dass die Pelletentstehung nach dem Immersions-/Auflagerungsmechanismus erfolgt.

Die **Pelletkorngröße** ist in erster Linie von der *Korngröße des Bindemittels* abhängig. Aus kleinen Bindemittelkörnern entstehen kleine Pellets, aus großen Bindemittelkörnern große Pellets. Eine Erhöhung der *Theophyllinmenge* verursacht eine Vergrößerung der Pellets, da das Volumen des aufgelagerten Pulvers sich erhöht. Dies beruht auf der gleichzeitigen Erniedrigung des Anteils an Talkum, da dieses eine vergleichsweise hohe Dichte aufweist. Durch Erhöhung der *Bindemittelmenge* resultieren kleinere Pellets, da für jedes Saatkorn nur eine geringere Menge an Auflagerungsmaterial zur Verfügung steht und somit nur eine dünnere Schicht aufgelagert wird.

Die **Korngrößenverteilung** der Pellets wird vor allen Dingen von der *Korngrößenverteilung des Bindemittels* beeinflusst. Dies folgt aus dem Vergleich der 3 Niveaus der Korngrößenverteilung des Bindemittels. Die Korngrößenverteilung des Bindemittels ist am Zentrumspunkt am weitesten, da hier das Bindemittel aus der Mischung der beiden anderen Fraktionen besteht. Beim unteren Niveau der Bindemittel-Korngröße ist die Streuung der Korngröße größer als beim oberen Niveau. Analog ist die Korngrößenverteilung der Pellets

am Zentrumspunkt am breitesten, gefolgt vom unteren Niveau und dann vom oberen Niveau der Korngröße. Auch die *Bindemittelmenge* beeinflusst die Breite der Korngrößenverteilung. Je weniger Bindemittel eine Rezeptur enthält, desto mehr Hohlräume enthält die resultierende Matrix, da das Bindemittel nicht mehr ausreicht, alle interpartikulären Bereiche auszufüllen. Da die Hohlräume anteilig entstehen, erfolgt eine Aufweitung der Korngrößenverteilung (vgl. Kap. C 5.6.3).

Bei der **Freisetzung** erfolgt bei allen Produkten ein initialer Burst, bevor die restliche Arzneistoffmenge relativ langsam freigesetzt wird. Bei einigen Produkten erfolgt die Freisetzung zweiphasig. Der Grund dafür konnte jedoch nicht gefunden werden.

Die **Freisetzungsgeschwindigkeit** variiert in Abhängigkeit von den untersuchten Faktoren sehr stark. Im Rahmen des statistischen Versuchsplans wurden MDT_{80} -Werte zwischen 32 und 364 Minuten erzielt. Schnelle Freisetzung kann durch hohen *Theophyllinanteil* erzielt werden. Eine Erhöhung des *Anteils an matrixbildenden Substanzen* (Hartparaffin und Talkum) verursacht lange Freisetzungzeiten. Die Korngröße des Bindemittels hat keinen Einfluss auf die Freisetzungsgeschwindigkeit, da die Zusammensetzung der Matrix bei verschiedenen Korngrößen gleich ist.

Die **Pelletbruchfestigkeit** ist wegen des zentralen Hohlraums der Pellets niedrig. Unterschiede in der Bruchfestigkeit ergeben sich aus der Zusammensetzung der Pellethülle, während ihre Dicke für die Bruchfestigkeit nur eine untergeordnete Bedeutung spielt. Die Stabilität der Pellethülle ist besonders dann hoch, wenn die *Bindemittelmenge* hoch ist. Eine Erhöhung der *Theophyllinmenge* führt zu einem verringerten Volumenanteil des Bindemittels an der Matrix, wodurch die Bruchfestigkeit sinkt. Steigende Bruchfestigkeiten können zudem beobachtet werden, wenn die Korngröße des Bindemittels erhöht wird. Dies ist vermutlich auf die relativ kleinsten Bindemittelpartikel zurückzuführen, die nicht selbst als Saatkorn dienen, sondern mit Talkum und

Theophyllin zusammen auf die Saatkörner aufgelagert werden. Diese Bindemittelpartikel sind mit steigender Größe offenbar in der Lage, die Matrix besser zu stabilisieren.

Die **Bulkdichten** der Pellets sind einerseits von der Pelletzusammensetzung, andererseits von der Schüttung abhängig. Erhöht man die *Korngröße des Paraffins*, erhält man bei gleicher Pelletzusammensetzung eine weniger dichte Schüttung. Dies dürfte mit der engeren Korngrößenverteilung der Pellets zu begründen sein. Kleinere Pellets können sich dann nicht so gut in die Zwischenräume größerer Pellets setzen. Erhöht man die *Theophyllinmenge*, erhält man eine weniger dichte Pellets, was sich ebenfalls in erniedrigten Bulkdichten zeigt. Mit einer Erhöhung der *Bindemittelmenge* geht eine Erhöhung der Bulkdichten einher. Dies dürfte an der verminderten Porosität von Produkten mit hoher Bindemittelmenge liegen. Der Hausner-Faktor (die Kompressibilität des Haufwerks) wird durch keinen der Faktoren verändert.

Der **Formfaktor**, definiert als Quotient aus maximalem Feret-Durchmesser und dem dazu rechtwinklig liegenden Feret-Durchmesser, nimmt für die untersuchten Produkte Werte zwischen 1,11 und 1,16 an. Eine Abhängigkeit von den Faktoren konnte nicht nachgewiesen werden.

Die **Ausbeute** beträgt zwischen 70 und 91%. Dabei muss man berücksichtigen, dass die Ansatzgröße mit 500g recht niedrig war. Bei größeren Ansätzen ist damit zu rechnen, dass die Ausbeute steigt.

Trennt man, um eine enge Partikelgrößenverteilung zu erzielen, Grob- und Feinkorn ab, vermindert sich die Ausbeute weiter. Um möglichst wenig Verlust an Grob- und Feinkorn zu haben, sollten die Pellets eine enge Korngrößenverteilung aufweisen und sich in dem gewünschten Korngrößenbereich befinden. Hierzu muss ein Bindemittel mit einer engen Korngrößenverteilung gewählt werden. Auch eine hohe Bindemittelmenge führt zu einer engen Korngrößenverteilung, da die Verteilung nicht durch zusätzlich in den Pellets vorhandene Hohlräume aufgeweitet wird.

4. ÜBERTRAGBARKEIT AUF ANDERE ARZNEISTOFFE

Da das untersuchte Verfahren sehr speziell ist, soll die Anwendbarkeit auch für andere Arzneistoffe als Theophyllin untersucht werden.

4.1 Auswahl der Arzneistoffe

Um die Universalität des Verfahrens herauszustellen, müssen Arzneistoffe ausgewählt werden, die sich stark unterscheiden. Dabei steht vor allem die Löslichkeit der Arzneistoffe im Vordergrund. Als besonders gut in Wasser löslicher Arzneistoff wurde Nicotinamid (Tab. 20) ausgewählt. Als schlecht wasserlöslicher Arzneistoff kam Hydrochlorothiazid (Tab. 21) zum Einsatz. Theophyllin befindet sich, was die Löslichkeit angeht, zwischen den beiden Arzneistoffen. Weitere Unterschiede zwischen den verschiedenen Arzneistoffen bestehen neben den chemischen Eigenschaften wie Azidität/Basizität und Löslichkeit auch bei den physikalischen Eigenschaften wie Korngröße und -größenverteilung, Partikelform und Benetzbarkeit. Die Korngröße des Arzneistoffs muss wesentlich geringer sein als die des Bindemittels Hartparaffin (Kap. C 1 und C 2.3.3). So sind Partikel von 4,6µm (Theophyllin, Kap. C 2.1.1), 9,5µm (Talkum, Kap. C 2.1.3) und 20,8µm (Lactose, Kap. C 1.1.2) geeignet, um mit Hartparaffin (etwa 440µm Korngröße) durch den Immersions-/Auflagerungsmechanismus Pellets zu bilden, während dies bei Partikelgrößen von 81µm (Theophyllin, Kap. C 2.3.3) und 136µm (Lactose, Kap. C 1.1.2) nicht oder nur bedingt funktioniert. Die gelieferte Qualität von Nicotinamid war mit ca. 140µm zu grob und wurde daher vor Verwendung mit einer Luftstrahlmühle mikronisiert, wobei eine Korngröße von 2,8µm erzielt wurde. Die Korngröße des Hydrochlorothiazids betrug 21,2µm und war damit ohne weitere Zerkleinerung zur Pelletierung geeignet.

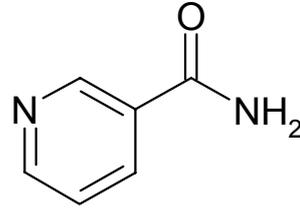
Tab. 20: Substanzeigenschaften von Nicotinamid

Nicotinamid

Nicotinsäureamid, Niacinamid

Vitamin (B-Gruppe)

C₆H₆N₂O



Molekülmasse	122,12	[19]
Schmelzbereich	234-240°C	[25]
pK _s (Säure)	3,35	[25]
Löslichkeit in Wasser (RT)	ca. 1g in 1ml	[19]
Löslichkeit in 0,1N-HCl + 0,2% HPMC (37°C)	57,23g·100ml ⁻¹ ± 0,527 (n=3)	1)
λ _{min} in 0,1N-HCl	236nm	[22]
λ _{max} in 0,1N-HCl	260nm	[22]
Partikelgröße nach Mikronisierung (Volumenverteilung):		
x ₁₀ (µm)	0,9 ± 0,06	2)
x ₅₀ (µm)	2,8 ± 0,07	
x ₉₀ (µm)	5,5 ± 0,28	

1) eigene Untersuchung, $\bar{x} \pm SD$ (n=3)

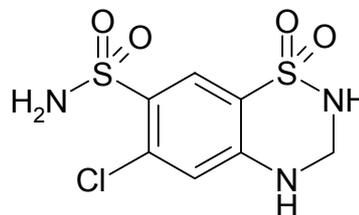
2) Laserlichtbeugung (Trockendispergierung), $\bar{x} \pm SD$ (n=3)

Tab. 21: Substanzeigenschaften von Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid

Diuretikum

C₇H₈ClN₃O₄S₂



Molekülmasse	297,72	[19]
Schmelzbereich	273-275°C	[19]
pK _{s1}	8,8-9,5	[25]
pK _{s2}	9,9-11,3	[25]
Löslichkeit in Wasser (RT)	0,06g·100ml ⁻¹	Ph. Eur. Kommentar
Löslichkeit in 0,1N-HCl + 0,2% HPMC (37°C)	0,048g·100ml ⁻¹ ± 0,002 (n=3)	1)
λ _{min} in 0,1N-HCl	241nm 296nm	[22]
λ _{max} in 0,1N-HCl	315nm 271nm	[22]
Partikelgröße (Volumenverteilung):		
x ₁₀ (µm)	5,4 ± 0,11	2)
x ₅₀ (µm)	21,2 ± 0,28	
x ₉₀ (µm)	51,6 ± 0,34	

¹⁾ eigene Untersuchung, $\bar{x} \pm SD$ (n=3)

²⁾ Laserlichtbeugung (Trockendispergierung), $\bar{x} \pm SD$ (n=3)

4.2 Durchführung

Für alle drei Arzneistoffe wurde die Pelletierung mit der Rezeptur des Zentrums durchgeföhrt. Das Bindemittel wurde wie geliefert verwendet. Die Prozessparameter wurden nicht verändert. Jeder Versuch wurde doppelt durchgeföhrt.

4.3 Ergebnisse und Diskussion

Die Pelletierung mit Hydrochlorothiazid und Nicotinamid verlief problemlos. In allen Fallen entstanden Pellets, die optisch denen mit Theophyllin ähnelten. Die Siebdaten der entstandenen Pelletchargen finden sich in Tabelle 22.

Tab. 22: Siebdaten der Pellets aus Nicotinamid, Theophyllin und Hydrochlorothiazid, $\bar{x} \pm SD$, (n=3)

Arzneistoff		x_{50} (μm)	I_{50} (μm)	I_{50}/x_{50}
Nicotinamid	Charge 1	704 $\pm 57,8$	385	0,55
	Charge 2	701 $\pm 66,5$	381	0,54
Theophyllin	Charge 1	780 $\pm 33,8$	364	0,47
	Charge 2	759 $\pm 16,9$	339	0,45
Hydrochlorothiazid	Charge 1	664 $\pm 12,0$	385	0,58
	Charge 2	646 $\pm 30,4$	381	0,59

Die mittleren Pelletgrößen befinden sich je nach Arzneistoff zwischen etwa 650 und 780 μm .

Bei der Wiederholung der Versuche liegt die Abweichung der Mediane und Interquartilsbereiche in der Größenordnung von wenigen Prozent, d. h. die Pelletgrößenverteilung ist sehr gut reproduzierbar.

Die Freisetzungprofile der 3 Produkte à 2 Chargen sind aus Abb. 37 zu ersehen.

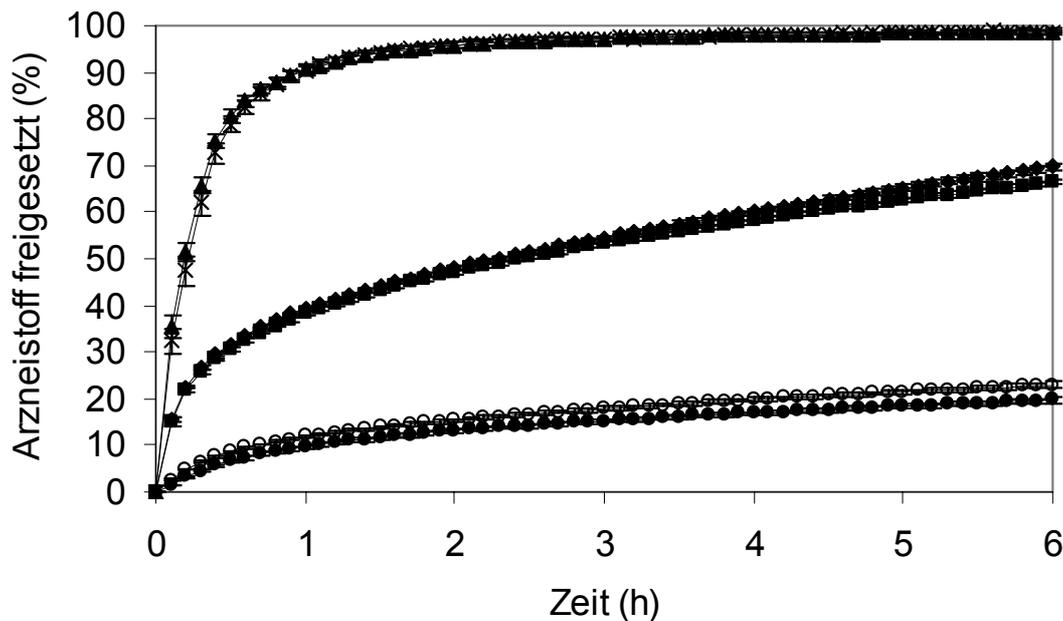


Abb. 37: Freisetzungskurven der Pellets aus verschiedenen Arzneistoffen; Siebfraktion 800-1000 μ m; $\bar{x} \pm SD$ (n=6)
X und ▲: Pellets mit Nicotinamid
◆ und ■: Pellets mit Theophyllin
● und ○: Pellets mit Hydrochlorothiazid

Erwartungsgemäß unterscheiden sich die Freisetzungsgeschwindigkeiten je nach Löslichkeit des Arzneistoffs (Abb. 38). Einerseits kann sich innerhalb der Matrix durch ihre hohe Sättigungskonzentration ein starkes Konzentrationsgefälle bis zum Matrixrand, an dem sink-Bedingungen herrschen, einstellen. Dadurch geht die Diffusion durch die Matrix schneller vonstatten. Andererseits lösen sich besser lösliche Arzneistoffe schneller. Auch die unterschiedlichen Partikelgrößen (Kap. C 2.3.3) und die unterschiedliche Benetzbarkeit (Kap. C 2.3.2) können die Freisetzung beeinflussen.

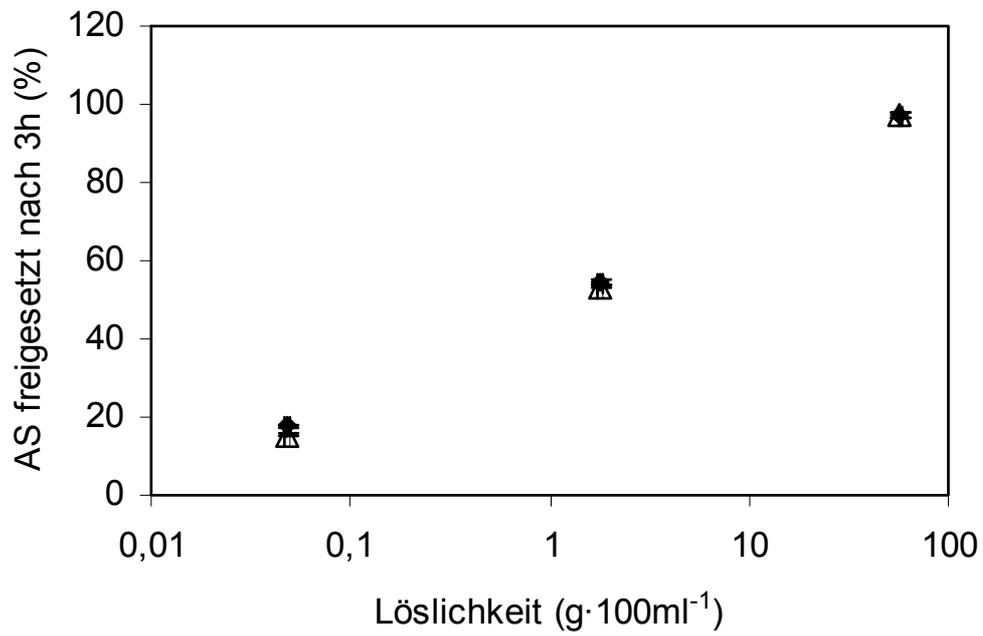


Abb. 38: Nach 3h freigesetzte Arzneistoffmenge für Nicotinamid, Theophyllin und Hydrochlorothiazid, $\bar{x} \pm SD$ (n=6), gegen Löslichkeit der Arzneistoffe, $\bar{x} \pm SD$ (n=3), Symbole zum Teil größer als SD

4.4 Zusammenfassung

Das Schmelzpelletierungsverfahren ist neben Theophyllin auch mit anderen Arzneistoffen, nämlich Nicotinamid und Hydrochlorothiazid, problemlos durchführbar. Diese Arzneistoffe decken einen weiten Löslichkeitsbereich ab. Die medianen Korngrößen der untersuchten Arzneistoffe reichen von 2,8µm bis 21,2µm. Die hergestellten Pellets gleichen sich optisch und haben ähnliche Korngrößen von etwa 700µm. Der Interquartilbereich befindet sich zwischen 350 und 400µm; auf den Median bezogen zwischen 0,45 und 0,59.

In Abhängigkeit von der Löslichkeit des Arzneistoffs findet eine schnelle oder langsame Freisetzung statt. Nach 3 Stunden sind in vitro zwischen 15 und 97% der Gesamtmenge freigesetzt.

5. THEORETISCHES MODELL ZUR BESCHREIBUNG DER KORNILDUNG

5.1 Einführung

Der Immersions-/Auflagerungsmechanismus, mit einer Bindemittelschmelze in der Wirbelschicht durchgeführt, ist ein Prozess, der in mehrfacher Hinsicht äußerst einfach zu beschreiben ist:

- Es handelt sich um ein Einstufenverfahren.
- Im Vergleich zu Verfahren, bei denen mit Hilfe von Wasser oder wässrigen Lösungen agglomeriert wird, kann davon ausgegangen werden, dass sich höchstens geringe Anteile von Arzneistoff oder Hilfsstoffen im Bindemittel lösen. Außerdem entfallen Trocknungsprozesse, die schwer zu beschreiben sind und häufig inhomogene [124, 129] und poröse Strukturen hinterlassen.
- In der Wirbelschicht treten wenig Scherkräfte auf. Somit werden die Agglomerate nicht oder nur geringfügig verdichtet oder gebrochen.

Ein Modell, welches mit Hilfe einfacher Gleichungen den Kornbildungsmechanismus beschreibt, kann dazu dienen, anhand weniger Substanzeigenschaften Vorhersagen über einen Pelletierungsprozess zu machen. Damit lässt sich die Formulierungsfindung erleichtern. Auch sind die Effekte, die sich durch Veränderungen verschiedener Variablen ergeben, leichter zu verstehen, wenn man detaillierte Vorstellungen von der Kornentstehung hat.

Ein solches Modell wurde für die Schmelzgranulierung von Lactose mit PEG bereits von Abberger erstellt [2]. Er geht von folgenden Hypothesen aus:

- Bindemittelflocken von einer Mindestgröße dienen als Saatkorn, auf welche die Auflagerung der Pulverpartikel in mehreren Schichten erfolgt.

- Diejenigen Bindemittelkörner, welche zu klein sind, um als Saatkorn zu dienen, entfalten klebende Wirkung im Hohlraumanteil der aufgelagerten Pulverschicht.
- Nur ein Teil der Oberfläche der wachsenden Körner ist so klebrig, dass Lactoseteilchen daran haften.
- Die Dicke der aufgelagerten Schicht ist unabhängig von der Korngröße der Saatkörner.
- Die aufgelagerten Partikel sind würfelförmig.

Das daraufhin aufgestellte Modell liefert eine Beschreibung der Wachstums- kinetik der Granulate und bietet eine gute Übereinstimmung mit den gefundenen Siebdaten. Zur Vorhersage der Agglomerateigenschaften und zur Erklärung der Einflüsse verschiedener Parameter eignet es sich indes aus verschiedenen Gründen nur bedingt:

- Es werden sehr viele Parameter benötigt, um die Berechnung durchzuführen (Anteil der klebrigen Oberfläche an der Gesamtoberfläche, Anzahl der Saatkörner, Ansatzmengen, Anzahlverteilung der Saatkörner, Korngröße des Auflagerungsmaterials, dessen Kornform, wahre Dichten, scheinbare Dichte der Granulatkörner, kritische Korngröße des Bindemittels, ab der es als Saatkorn dienen kann). Da die meisten dieser Parameter schwer zugänglich sind und geschätzt werden müssen, gehen viele Ungenauigkeiten in die Rechnung ein.
- Die Anpassung an die gefundenen Siebdaten des Granulats erfolgt mit Hilfe zweier Konstanten, die aus dieser Anpassung gewonnen werden. Eine Vorhersage von Granulatkorngrößen ist also nicht möglich.
- Es müssen verschiedene Annahmen gemacht werden, die nur eine grobe Näherung an die Verhältnisse darstellen (würfelförmige Auflagerungs- partikel, Bindemittel fungiert als Saatkorn ab 200µm Korngröße).
- Die Hypothese, dass die Dicke der aufgelagerten Schicht unabhängig von der Korngröße der Saatkörner ist, konnte bei den Versuchen mit Hartparaffin, Theophyllin und Talkum nicht bestätigt werden. Wenn die

Schichtdicke immer gleich wäre, würden die Korngrößen­daten des Bindemittels nur eine Parallelverschiebung erfahren, um dann in die Korngrößen­daten der Agglomerate überzugehen. Anhand der Pelletsiebdaten lässt sich jedoch eine eindeutige Aufweitung der Korngrößen­verteilung erkennen, da die Durchgangssummenkurve der Pellets deutlich flacher ist als die Durchgangssummenkurve des Bindemittels. Abb. 39 zeigt dies beispielhaft an den Produkten, die aus Paraffin >500µm hergestellt wurden. Das Gleiche lässt sich auch am Zentrumspunkt und bei Produkten aus Paraffin <500µm beobachten.

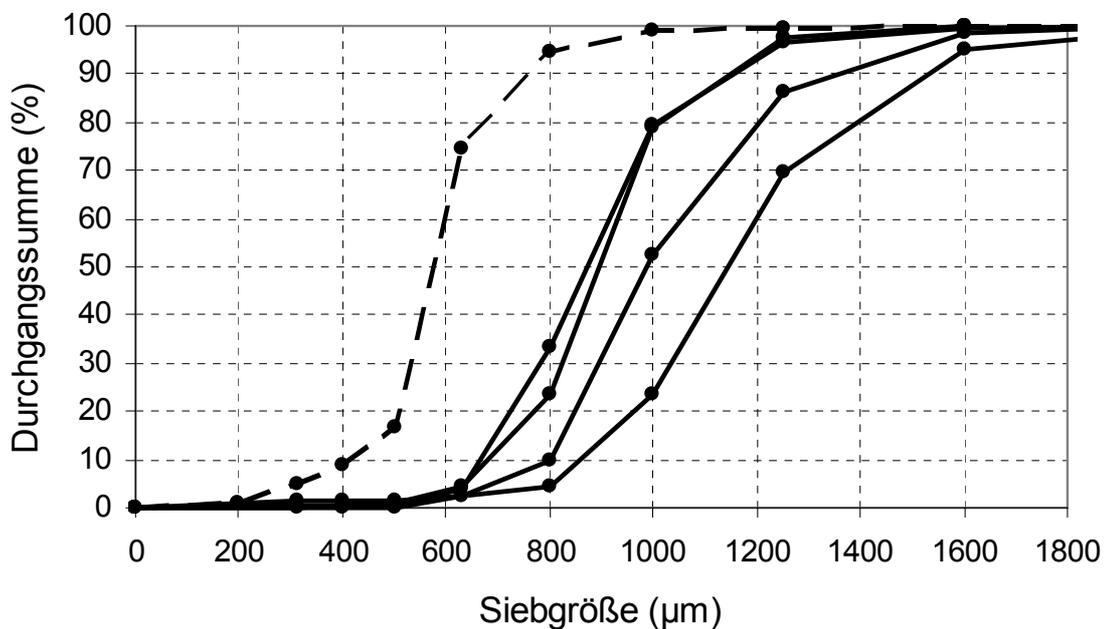


Abb. 39: Siebdaten des Hartparaffins >500µm (gestrichelte Linie) und der daraus hergestellten Pellets (durchgezogene Linien: v. l. n. r.: ac, abc, a, ab, vgl. Tab. 12), \bar{x} (n=3)

Auch der Befund, dass größere Agglomerate mehr Wirkstoff enthalten (Kap. C 2.3.4), spricht gegen eine gleiche Schichtdicke bei allen Agglomeraten. Sie würde dazu führen, dass aus kleinen Saatkörnern entstandene Agglomerate prozentual wenig Bindemittel enthalten, da das Verhältnis zwischen Volumen des Saatkorns und Volumen der aufgelagerten Schicht klein ist, während bei großen Saatkörnern das Verhältnis größer ist. Dies würde sich in einer deutlichen Veränderung des Wirkstoffgehalts zeigen. Geht man davon aus, dass Talkum und Theophyllin (= das

Auflagerungsmaterial) sich nicht entmischen, müssten also kleine Agglomerate prozentual deutlich mehr Theophyllin enthalten als große. Tatsächlich ist es umgekehrt. Zudem sind die Unterschiede gering (Kap. C 2.3.4).

Auch aufgrund von theoretischen Überlegungen erscheint die Unabhängigkeit der Schichtdicke von der Saatkorngröße wenig wahrscheinlich: Schaafsma [95] beschreibt, dass das Ende des Agglomeratwachstums dann eintritt, wenn die Flüssigkeitserfüllung des Agglomerats einen bestimmten, kritischen Wert unterschreitet (Abb. 40). Je weiter die Agglomeration fortschreitet, desto dünner sind diejenigen interpartikulären Kapillaren, die noch flüssigkeitserfüllt sind. Unterhalb des kritischen Wertes sind nur noch Kapillaren flüssigkeitserfüllt, die für ein auftreffendes Primärpartikel nicht zugänglich sind.

Je größer das Saatkorn ist, desto mehr Bindemittelvolumen steht zur Verfügung, um die Zwischenräume zwischen den Auflagerungspartikeln auszufüllen. Die Unterschreitung des kritischen Werts für die Flüssigkeitserfüllung dürfte hier also erst nach Auflagerung einer dickeren Schicht eintreten.

Selbst wenn insgesamt nicht genügend Auflagerungsmaterial zur Verfügung steht, um diesen Endpunkt zu erreichen, ist es wahrscheinlich, dass die Auflagerungspartikel sich jeweils auf den klebrigsten Agglomeraten auflagern und daher so verteilen, dass die aufgelagerte Schicht auf größeren Saatkörnern dicker ist als auf kleinen Saatkörnern.

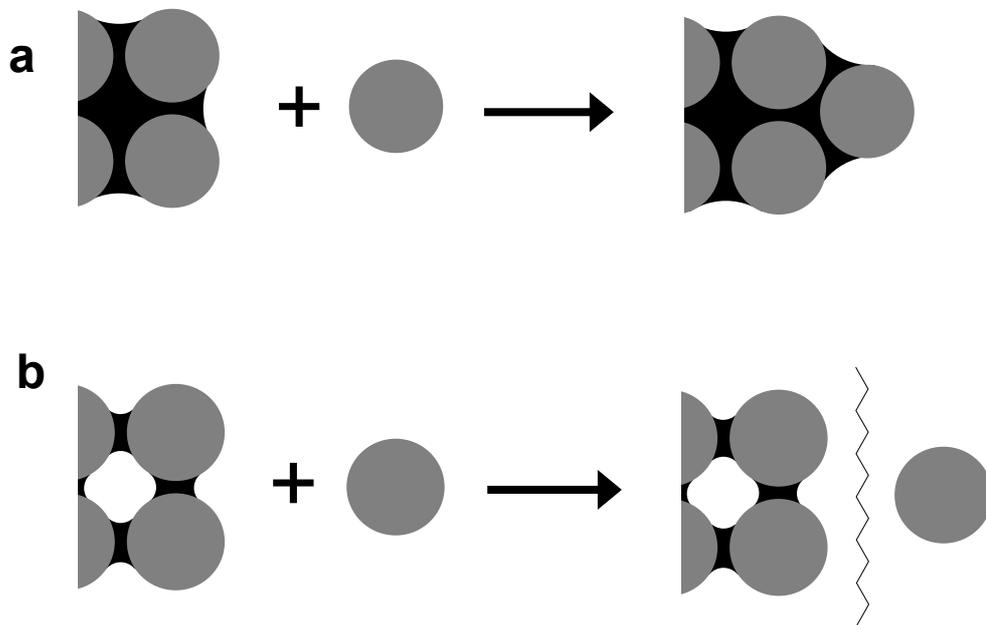


Abb. 40 Ende des Agglomeratwachstums; a: hohe Flüssigkeitserfüllung; das Kornwachstum wird fortgesetzt; b: niedrige Flüssigkeitserfüllung; es erfolgt kein weiteres Kornwachstum (■: Bindemittel, ■: Primärpartikel), nach [95]

Im Folgenden soll ein Modell erstellt werden, welches die unterschiedliche Dicke der aufgelagerten Schichten berücksichtigt und darüber hinaus möglichst wenig Parameter benötigt.

5.2 Hypothesen

Es werden folgende Hypothesen aufgestellt:

1. Das geschmolzene Bindemittel nimmt die Form einer Kugel an.
2. Das durch Auflagerung von Pulverpartikeln entstandene Pellet nimmt ebenfalls die Form einer Kugel an.
3. Der Hohlraum in der Mitte eines Agglomeratkorns ist so groß wie das ursprüngliche Bindemittelpartikel.
4. Es entsteht eine homogene und bei allen Agglomeratkörnern eines Produkts gleiche Matrix. Daraus folgt, dass die Dicke der aufgelagerten Schicht abhängig von der Größe des Saatkorns ist, da das Auflagerungsmaterial anteilmäßig aufgelagert wird.
5. Die Zusammensetzung der Matrix entspricht derjenigen der Gesamt-rezeptur.
6. Die Matrix ist nicht porös.
7. Es entstehen keine Zwillinge.

Im Gegensatz zu dem Modell von Abberger [2] wird auf Einführung der Mindestgröße, ab der ein Bindemittelpartikel als Saatkorn dienen kann, vereinfachend verzichtet. Außerdem lässt sich diese Mindestgröße nur grob schätzen.

5.3 Diskussion der Hypothesen

zu 2.

Dies ist eine Näherung. Der durchschnittliche Formfaktor der Pellets, die im Rahmen des statistischen Versuchsplans hergestellt wurden, beträgt 1,14 (siehe Kap. C 3.3.5).

zu 3.

Diese Hypothese geht davon aus, dass keine Verdichtung in der Wirbelschicht geschieht, die zu einer Verkleinerung des Hohlraums führen würde. Da nur wenig Scherkräfte auftreten, ist dies in erster Näherung richtig. Es muss allerdings bedacht werden, dass durch Zusammenstöße eventuell eine geringe Verdichtung erfolgen kann.

zu 4.

Untersuchungen zum Wirkstoffgehalt von Pellets (Kap. C 2.3.4) zeigen zwar in Abhängigkeit von der Agglomeratgröße steigende Wirkstoffanteile, welche als Indiz für eine größenabhängige Entmischung dienen. Dieser Effekt ist jedoch so gering ausgeprägt, dass er hier vernachlässigt wird.

zu 5.

Eine heliumpyknometrische Untersuchung stützt diese Hypothese. Es wurden die wahren Dichten der Ausgangssubstanzen und der Pellets ermittelt. Aus den wahren Dichten der Ausgangssubstanzen kann mit Hilfe der Rezepturformulierung eine theoretische Dichte der Pellets berechnet werden, die mit der wahren Pellettdichte übereinstimmt, wenn keine Entmischung stattfindet. Die Ergebnisse zeigen eine sehr gute Übereinstimmung von theoretischen und praktischen Werten (Abb. 41).

Da drei Komponenten beteiligt sind, ist es denkbar, dass eine stattgefundenene Entmischung sich nicht in unterschiedlichen Dichten bemerkbar macht. Dies ist aber unwahrscheinlich, da eher mit einer Verschiebung zwischen Bindemittel

einerseits und Auflagerungsmaterial andererseits gerechnet werden muss, die sich aufgrund der niedrigen Dichte des Hartparaffins im Vergleich zu den Dichten von Theophyllin und Talkum deutlich in den Ergebnissen gezeigt hätte.

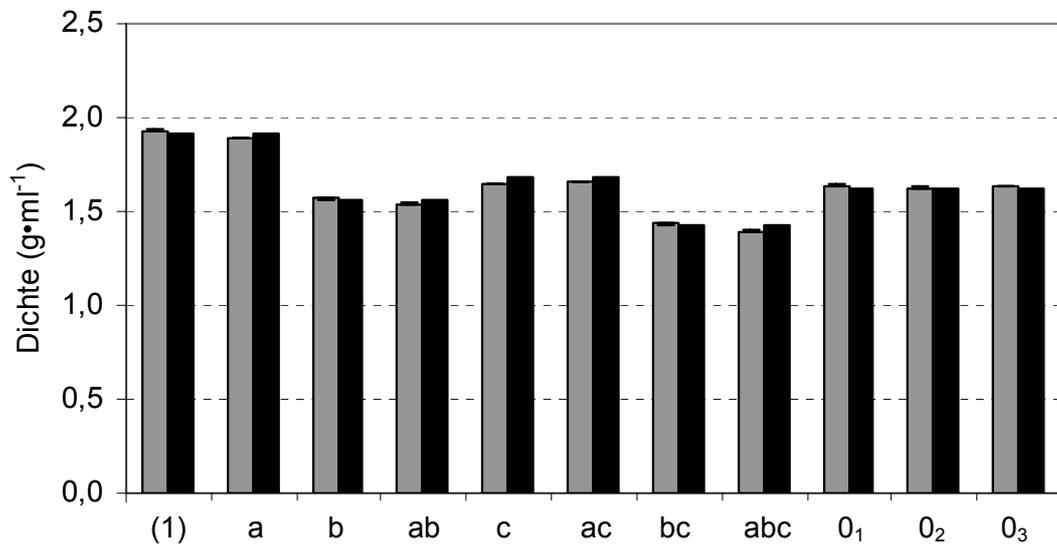


Abb. 41: wahre Dichte der Pellets (Produktbezeichnungen siehe Tab. 12)
 ■: Messwerte aus Heliumpyknometrie; $\bar{x} \pm SD$ (n=3)
 ■: errechnete Werte aus den wahren Dichten der Bestandteile und ihren Rezepturanteilen
 wahre Dichten: 1,4987 g·ml⁻¹ für Theophyllin, 2,8457g·ml⁻¹ für Talkum und 0,8841 g·ml⁻¹ für Hartparaffin

Für Rezepturen, die sehr viel weniger oder sehr viel mehr Bindemittel enthalten, wird eine Entmischung allerdings zu erwarten sein, da das Bindemittel entweder nicht in der Lage ist, das gesamte Auflagerungsmaterial zu binden, oder aber Überfeuchtung auftritt.

zu 6.

Diese Hypothese wird zunächst vereinfachend aufgestellt, um Volumina einfach berechnen zu können.

Zu 7.

Zwillingsbildung ist zwar nicht vollständig auszuschließen. Mikroskopische (Kap. C 2.3) und rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen (Kap. C 2.3.3 und C 3.3.1.1) legen jedoch nahe, dass sie vernachlässigt werden kann. In keinem einzigen Fall ist es gelungen, ein Pellet mit zwei oder mehr Hohlräumen zu entdecken. Die Bildung von Zwillingen findet also, wenn überhaupt, nur durch Kollision zweier Paraffinpartikel, auf die noch nichts aufgelagert wurde, statt. Da die Anzahl der Auflagerungspartikel viel größer ist als die der Hartparaffinpartikel, ist die Auftreffwahrscheinlichkeit gering.

5.4 Berechnungen

Der Radius des Bindemittelpartikels aus Hartparaffin sei r_1 , der Radius der Pellets sei r_2 (Abb. 42). Das Volumen eines Bindemittelpartikels ist V_1 , das des Pellets inklusive des Hohlraums in der Mitte V_2 .

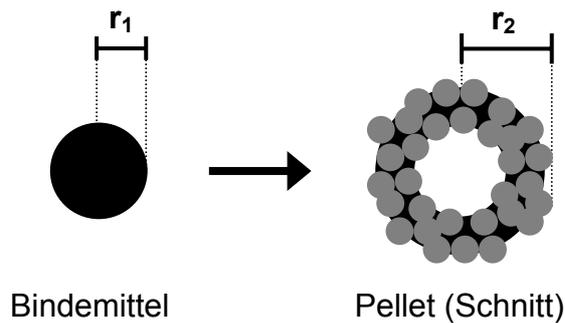


Abb. 42: Definition von r_1 und r_2 ; ■: Bindemittel, ■: Auflagerungsmaterial

Das Volumen der aufgelagerten Schicht entspricht der Differenz aus Pelletvolumen und Hohlraumvolumen und beträgt ein Vielfaches des Bindemittelvolumens (=Hohlraumvolumens), da die Volumina von Talkum und Theophyllin hinzukommen. Der Faktor f , um den sich das Bindemittelvolumen erhöht, ist für jede Rezeptur eine Konstante, da ja von einer homogenen und für alle Pellets gleichen Matrix ausgegangen wird.

$$V_2 - V_1 = f \cdot V_1 \quad (\text{Gl. 3})$$

V_1 : Volumen eines Bindemittelpartikels

V_2 : Volumen eines Pellets

f : Volumenexpansionsfaktor

Durch Auflösen nach V_2 und Ausdrücken der Kugelvolumina mit Hilfe ihrer jeweiligen Radien ergibt sich:

$$r_2 = r_1 \cdot \sqrt[3]{f + 1} \quad (\text{Gl. 4})$$

Da es sich bei f um einen Volumenexpansionsfaktor handelt, kann er aus den Volumina der beteiligten Substanzen gewonnen werden:

$$f = \frac{V_{\text{Bindemittel}} + \sum V_{\text{Auflagerungsmaterial}}}{V_{\text{Bindemittel}}} \quad (\text{Gl. 5})$$

Die Volumina jeder einzelnen Substanz ergeben sich aus ihrer wahren Dichte und der Masse, die in der Formulierung eingesetzt wird:

$$V_{\text{Substanz}} = \frac{m_{\text{Substanz}}}{\rho_{\text{Substanz}}} \quad (\text{Gl. 6})$$

Es sind also nur folgende Parameter für die Berechnung notwendig: Korngrößenverteilungsdaten des Bindemittels, Pelletrezeptur und wahre Dichten der beteiligten Ausgangssubstanzen.

Dabei werden die Siebdaten des Bindemittels (Saatkörner) als Partikeldurchmesser aufgefasst. Aus Gl. 4 errechnen sich dann theoretische Siebmaschenweiten, die für die daraus entstandenen Agglomerate gelten. Ihnen werden aufgrund der postulierten homogenen Verteilung aller beteiligten Substanzen die Durchgangssummen zugeordnet, die zuvor für die Saatkörner ermittelt wurden (Tab. 23).

Tab. 23: Rechenbeispiel

Siebmaschenweite (μm)	Durchgangssumme Saatkörner (%)	Theoretische Siebmaschenweite Agglomerate (μm)
200	4,81	306,1
315	19,96	482,1
...	Siebmaschenweite $\cdot \sqrt[3]{f+1}$...

5.5 Überprüfung der theoretischen Berechnung anhand von Versuchsdaten

Der Vergleich der mit Hilfe des Modells errechneten Pelletgrößen mit den Siebdaten der Pellets zeigt eine sehr gute Übereinstimmung von Modell und Messdaten für die Produkte, in denen viel Bindemittel (25%) enthalten ist (Abb. 43).

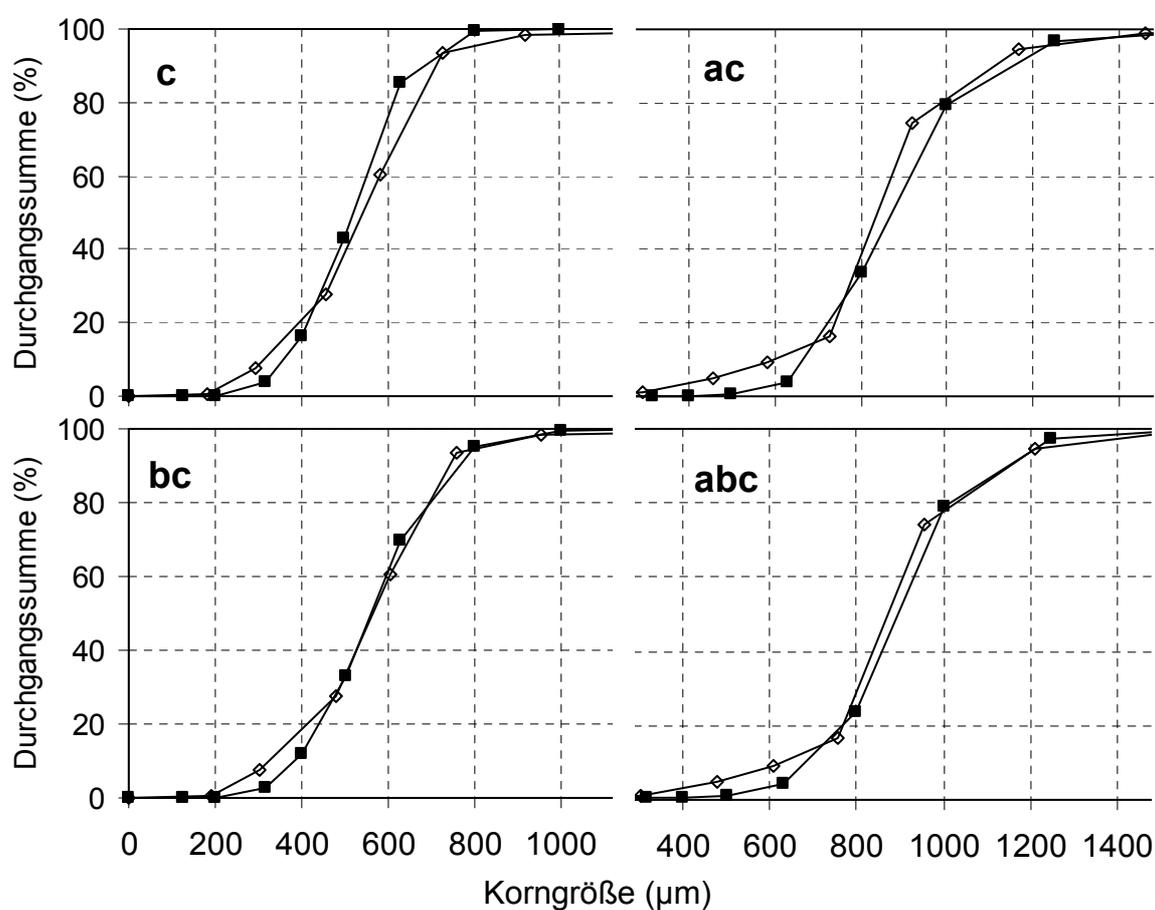


Abb. 43: Siebdaten der Pellets mit 25% Bindemittel (\bar{x} ; $n=3$), Ausschnitt, und Berechnung
 ■ Siebdaten ◇ Berechnung

Für die Produkte mit weniger Bindemittel (15% Bindemittel, Abb. 44) und für den Zentrumpunkt (20% Bindemittel, Abb. 45) ergeben sich Diskrepanzen zwischen berechneten Werten und Siebdaten. In allen diesen Fällen ist die

durch das Modell berechnete Korngröße geringer als die tatsächlich gemessene, besonders ausgeprägt bei 15% Bindemittel.

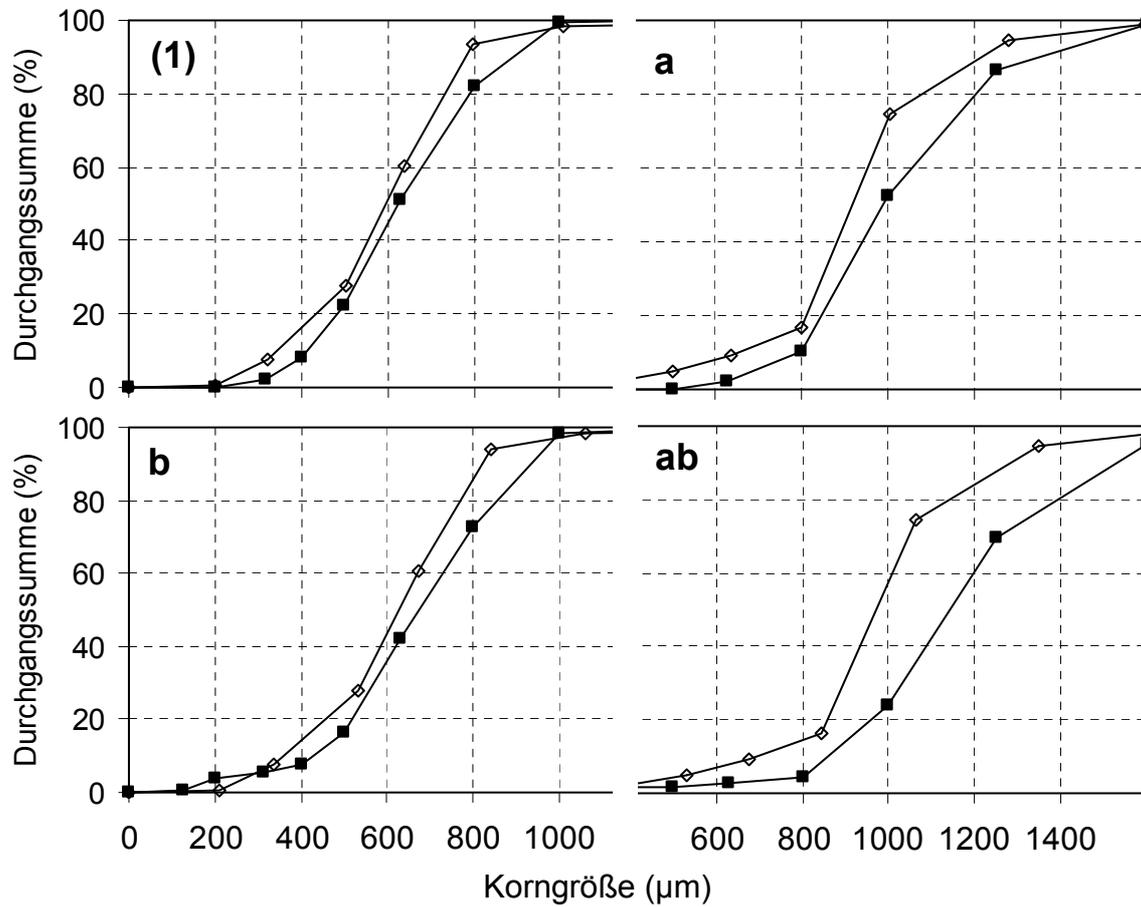


Abb. 44: Siebdaten von Pellets mit 15% Bindemittel (\bar{x} ; n=3), Ausschnitt, und Berechnung
 ■ Siebdaten ◇ Berechnung

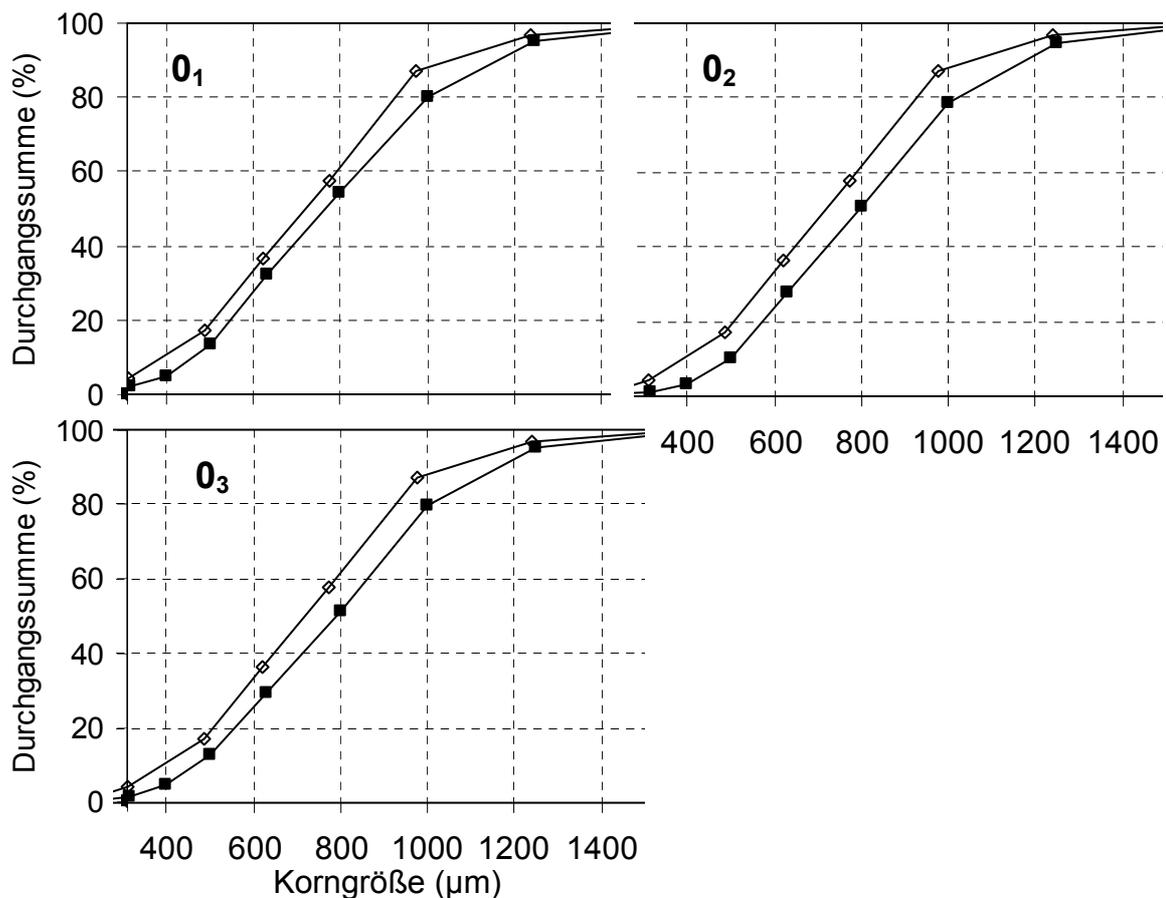


Abb. 45: Siebdaten von Pellets mit 20% Bindemittel (Zentrumspunkt) (\bar{x} ; $n=3$), Ausschnitt, und Berechnung
 ■ Siebdaten ◇ Berechnung

Die Unterschiede zwischen berechneten Werten und Siebdaten betragen zwischen etwa 50 und etwa 200µm. Es gibt also eine das Volumen bestimmende Komponente, die im Modell nicht berücksichtigt wird.

Anhand der Überlegungen, wie es zum Kornwachstum kommt, scheint es plausibel, dass in der Matrix zusätzlich Luft enthalten ist, da sich das Bindemittel durch die Kapillarkräfte während der Auflagerung bevorzugt in den engsten Kapillaren befindet, während die weiteren Kapillaren hohl sind, also Luft enthalten.

5.6 Theoretische Berechnung unter Berücksichtigung von in den Pellets enthaltener Luft

5.6.1 Grundlagen

Die Messung des Luftgehalts der Pellets erfolgt mit Hilfe der Quecksilber-Porosimetrie. Sie beruht auf der Eigenschaft des Quecksilbers, die meisten Feststoffe nicht zu benetzen (Kontaktwinkel $>90^\circ$). Daraus folgt, dass Quecksilber sich im Gegensatz zu den meisten anderen Flüssigkeiten in Kapillaren zurückzieht. Nur durch den Einfluss eines erhöhten Drucks kann es gezwungen werden, in eine Kapillare (Pore) einzudringen. Der Radius der Poren, in die das Quecksilber bei einem bestimmten Druck gerade noch eindringt, ist zu diesem umgekehrt proportional. Der Zusammenhang wird durch die Washburn-Gleichung beschrieben [70]:

$$r = -\frac{2 \cdot \sigma \cdot \cos \theta}{p} = k \cdot \frac{1}{p} \quad (\text{Gl. 7})$$

- r Porenradius einer zylindrischen Pore
- σ Oberflächenspannung des Quecksilbers (ca. $480\text{mN}\cdot\text{m}^{-1}$)
- θ Kontaktwinkel zwischen Quecksilber und Pore
- p angewendeter Absolutdruck
- k Konstante

Die Gleichung leitet sich aus der Gleichsetzung zweier Kräfte her: zum einen die Kraft, die durch den auf die Kontaktfläche angewandten äußeren Druck zustande kommt, zum anderen die Kraft, die das Quecksilber durch die schlechte Benetzung aus der Pore herausdrückt.

Obwohl in der Realität nahezu nie zylindrische Poren vorkommen, wird die Gleichung allgemein zur Berechnung der Porengrößen-Verteilung aus den durch Quecksilber-Porosimetrie erhaltenen Daten benutzt. In der Praxis sind die Poren meist auch quervernetzt, was aber nur zu geringen Fehlern führt,

solange jede Pore eines Radius r über eine Pore mit Radius $\geq r$ zugänglich ist [70].

Der Benetzungswinkel hängt von der Natur der Probe ab. Die an einer großen Zahl von Proben gemessenen Benetzungswinkel von Quecksilber liegen zwischen 125° und 160° . Meist wird der Benetzungswinkel mit ca. 140° geschätzt und auch im Folgenden zugrunde gelegt.

5.6.2 Messung des Luftgehalts der Pellethülle

Der Luftgehalt der Pellethülle ist insofern nicht problemlos zugänglich, als dass er von der Luft, die sich als Hohlraum in der Mitte des Pellets befindet, unterschieden werden muss. Die Messung von Pelletbruchstücken, die den zentralen Hohlraum freilegen, ist hierfür nicht geeignet, da die Pelletbruchstücke eine so enge Schüttung aufweisen, dass die intra- von den interpartikulären Hohlräumen nicht unterschieden werden können (Abb. 46).

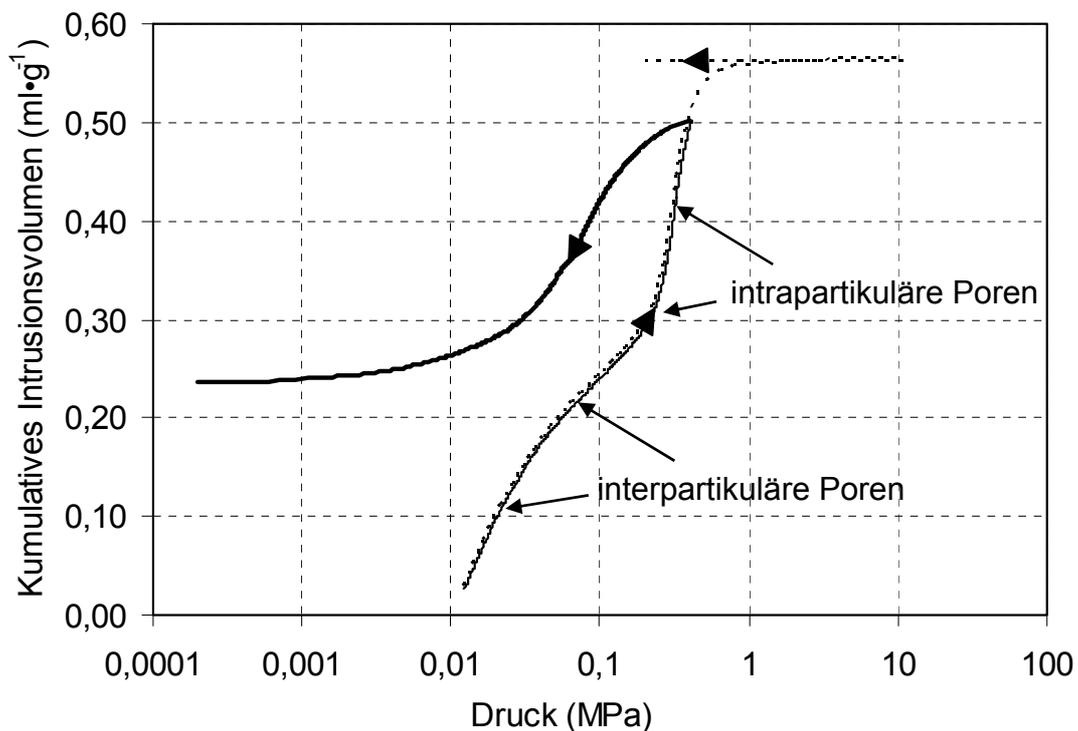


Abb. 46: Quecksilberintrusion an Pelletbruchstücken (0_1 , vgl. Tab. 13)
 ——— Niederdruckmessung (pneumatisch)
 - - - - - Hochdruckmessung (hydraulisch)

Der Übergang zwischen dem Bereich, der die Intrusion in die *interpartikulären* Poren darstellt und dem Bereich, in dem die Intrusion in die *intrapartikulären* Poren erfolgt, ist nicht deutlich voneinander abgegrenzt. Es muss davon ausgegangen werden, dass sich bereits intrapartikuläre Poren mit Quecksilber füllen, bevor die interpartikulären vollständig gefüllt sind.

Bei der Vermessung von Pelletbruchstücken besteht außerdem die Gefahr, dass beim Zerschneiden Artefakte entstehen, zum Beispiel stark verformte oder gequetschte Pellets. Hinzu kommt, dass das Zerschneiden der Pellets sehr aufwändig ist, da jedes Pellet einzeln zerbrochen werden muss und für eine Messung mehrere hundert Pellets benötigt werden, um reproduzierbare Werte zu erzielen.

Die Bestimmung kann jedoch erfolgen, indem man die *Extrusionskurven* auswertet. An zwei sehr einfach aufgebauten Poren soll das Messprinzip erläutert werden (Abb. 47). Im Fall einer sich verjüngenden Pore dringt das Quecksilber zunächst in den breiteren Teil der Pore ein. Durch Erhöhen des Drucks erfüllt es in einem zweiten Schritt auch den engeren Teil der Pore. Bei der Extrusion verläuft der Prozess genau umgekehrt: Erst zieht sich das Quecksilber aus dem engen Teil der Pore zurück, dann aus dem weiteren. Dabei ist fast immer eine Hysterese zu beobachten, ausführlich diskutiert von Léon y Léon [70]. Erweitert sich jedoch die Pore („ink-bottle“-Pore), sieht der Fall anders aus: Wird der Druck erreicht, bei dem sich der enge Porenteil mit Quecksilber füllt, wird anschließend sofort die gesamte Pore gefüllt. Eine Unterscheidung der verschiedenen Volumina ist anhand der *Intrusionskurve* also nicht möglich. Das gesamte Porenvolumen wird dem Radius des Poreneingangs zugeordnet. Anhand der Extrusionskurve ergeben sich jedoch Unterschiede: Wird der dem Porenhalsradius entsprechende Druck wieder unterschritten, zieht sich das Quecksilber nur aus dem Porenhals zurück. Selbst nach Unterschreiten des für den inneren Teil der Pore bestimmten Radius zieht sich das dort vorhandene Quecksilber meist nicht mehr zurück, da das Quecksilber häufig bei niederen Drücken nicht mehr durch die engeren

Poreneingänge nach außen dringen kann. Der weitere Teil der Pore bleibt quecksilbergefüllt.

Dieses Messprinzip konnte von Thommes [118] zur Bestimmung der Porenstruktur von Dragees angewandt werden, wo die dünnen Poren der Drageehülle von den vergleichsweise dickeren Poren des Drageekerns anhand der Extrusionskurven unterschieden werden konnten.

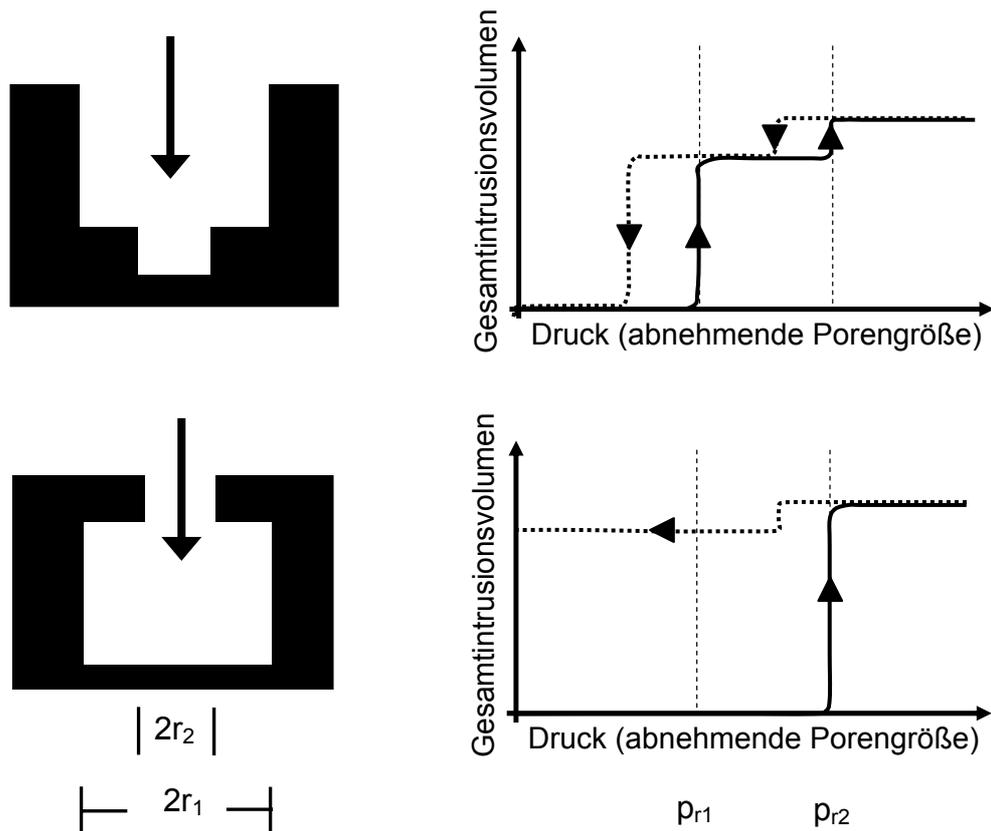


Abb. 47: Schematische Darstellung von Intrusions- (durchgezogene Linien) und Extrusionskurven (gepunktete Linien) einer sich verjüngenden Pore (oben) und einer sich erweiternden Pore („ink bottle“, unten).

Die Hohlpellets ähneln der sich erweiternden Pore. Der einzige Unterschied besteht darin, dass es nicht nur einen Porenhals gibt, sondern dass ein verzweigtes System von in der Pelletmatrix enthaltener Luft besteht, welches als Porenhals dient. Typische In- und Extrusionskurven, wie sie durch die Vermessung der Hohlpellets auftreten, finden sich in Abb. 48.

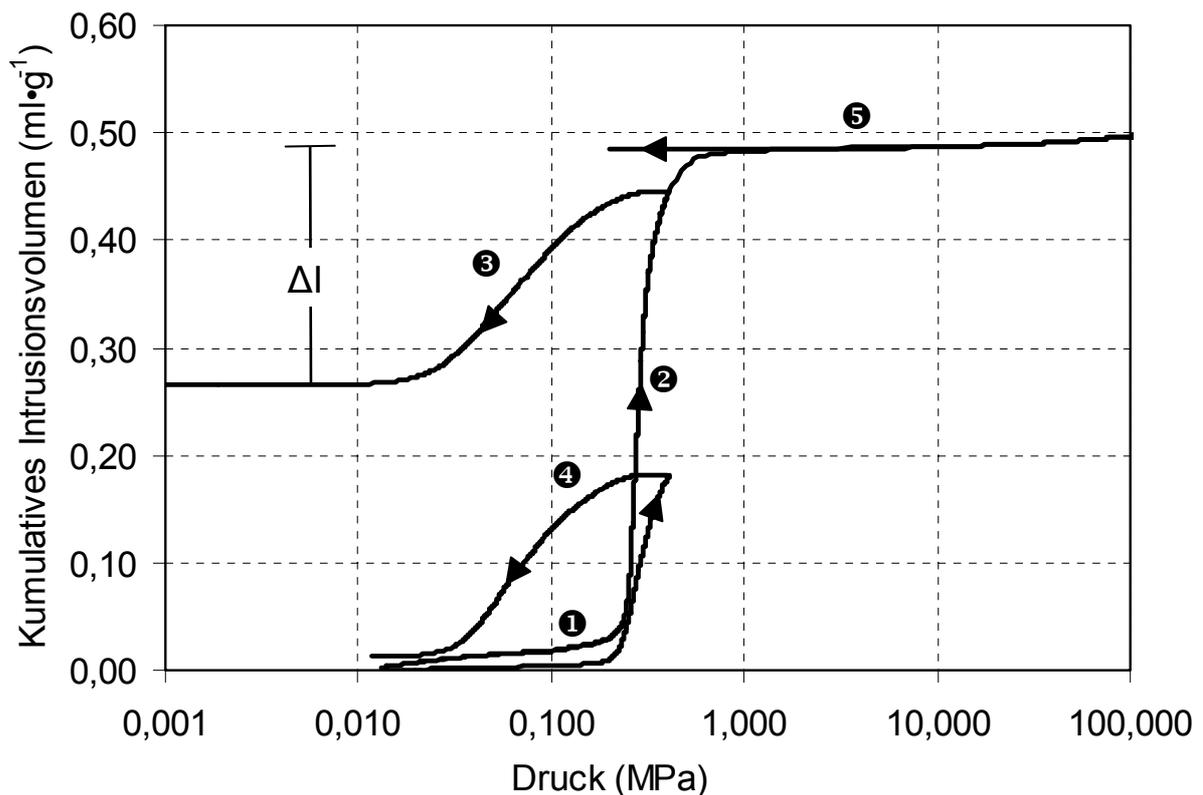


Abb. 48: In- und Extrusionskurven, gemessen am Zentrumspunkt (O_3)

- ①, ②, ③ Erste Messung im Niederdruckbereich
- ④ Zweite Messung im Niederdruckbereich
- ⑤ Messung im Hochdruckbereich

Die Intrusion beginnt langsam (①) und füllt zunächst denjenigen (geringen) Anteil der interpartikulären Poren aus, der durch den hydrostatischen Quecksilberdruck beim Befüllen noch nicht ausgefüllt werden konnte. Bei einem Druck von ca. 0,3MPa (3bar), was etwa einem Porenradius von 2,5 μ m entspricht, kommt es zu einem abrupten Anstieg der Intrusion (②). Hier werden zunächst die Poren der Pellethülle gefüllt. Sobald die erste durchgängige Verbindung zum inneren Hohlraum besteht, füllt sich dieser vollständig mit Quecksilber. Anschließend werden kleinere Poren, die sich in der Pellethülle befinden, gefüllt. Bei der Extrusion zieht sich das Quecksilber wieder aus den Poren der Pellethülle zurück, während der zentrale Hohlraum so groß ist, dass das Quecksilber dort verbleibt (⑤). Schließt man eine zweite Messung an (④), sind die interpartikulären Poren bereits ausgefüllt. Es füllen sich dann nur noch die Poren der Pellethülle. Daraus folgt, dass die Extrusionskurve des ersten Laufs nur die intrapartikulären Porenvolumina beschreibt. Das Intrusions-

volumen des zweiten Laufs ist genauso groß wie das Extrusionsvolumen des ersten Laufs. Bei der Hochdruckmessung (⑤) werden schließlich auch die kleinsten Poren der Pellethülle gefüllt, die bei der Niederdruckmessung noch nicht erfasst worden sind. Bei ganz hohen Drücken erfährt die Probe eine elastische, reversible Verformung (Drücke höher als 1MPa). Ausgewertet wird die Differenz zwischen dem maximalen Intrusionsvolumen ohne elastische Verformung und dem Volumen, welches nach der Extrusion (Niederdruck) in der Probe verbleibt (ΔI). Diese Differenz entspricht dem Volumen der Poren in der Pellethülle.

5.6.3 Ergebnisse und Diskussion

Die für die verschiedenen Produkte ermittelten Porositäten der Pellethülle, also ohne Berücksichtigung des zentralen Hohlraums, und der Einfluss der verschiedenen Faktoren auf diese findet sich in Tabelle 24.

Diejenigen Produkte, für die die Abweichung der theoretischen Berechnung von den Siebdaten groß ist (15% Bindemittel, Zentrumspunkt), weisen auch eine hohe Porosität auf.

Der Effekt der **Menge Hartparaffin (C)** ist höchst signifikant: ein hoher Anteil Hartparaffin bedeutet eine geringe Porosität, da die Poren weitestgehend mit Bindemittel ausgefüllt sind. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit dem Modell von Schaafsma, nach dem die Porosität durch Binden von größeren Mengen Primärpartikel pro Bindemittel steigt.

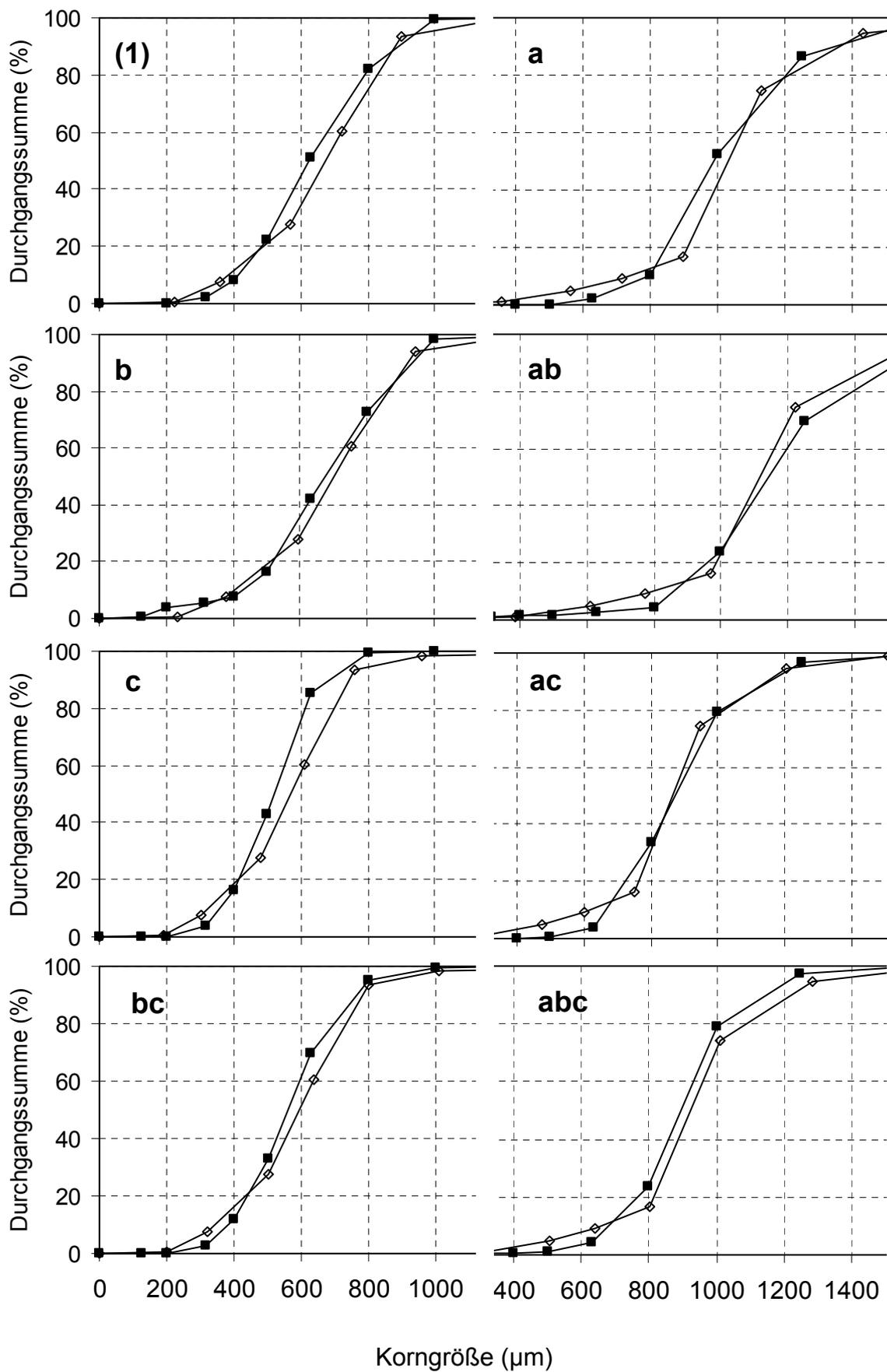
Die **Menge Theophyllin in der Pulvermischung (B)** erhöht ebenfalls die Porosität, da es eine geringere Dichte als Talkum hat und damit mehr aufgelagertes Volumen verursacht.

Tab. 24: Versuchsergebnisse Porosität ($\bar{x} \pm SD$; n=2) und Effekte/Wechselwirkungen auf die Zielgröße Porosität

Ver-such	Binde-mittel (%)	Porosität der Pellet-hülle (%)	Faktoren und Wechselwirkungen	Porosität (%) ($r^2 = 0,995$)	
				Effekt	p
(1)	15	37,0 ± 1,49			
a	15	35,1 ± 0,03	A = Korngröße Hartparaffin	0,33	0,4478
b	15	38,8 ± 0,38	B = Theophyllin in der Pulvermischung	1,92	0,0081**
ab	15	39,4 ± 0,13	C = Menge Hartparaffin	-10,36	1,2·10 ^{-5***}
c	25	16,5 ± 0,32			
ac	25	12,6 ± 1,16	AB	0,64	0,1803
bc	25	19,8 ± 0,03	AC	0,47	0,2958
abc	25	20,5 ± 0,36	BC	0,89	0,0869
0 ₁	20	26,2 ± 0,05	<i>Mittelwert</i>	27,41	
0 ₂	20	26,6 ± 0,01			
0 ₃	20	27,1 ± 0,76			

** hoch signifikant *** höchst signifikant

Durch Einrechnung der in den Pellets enthaltenen Luft kann die Modellrechnung angepasst werden. Dadurch erhöht sich der Volumenerweiterungsfaktor f , er wird zu f_{ges} , da im Zähler zu den Volumina der Substanzen das Volumen der Luft addiert wird. Die dadurch erzielten Ergebnisse sind in Abbildung 49 dargestellt.



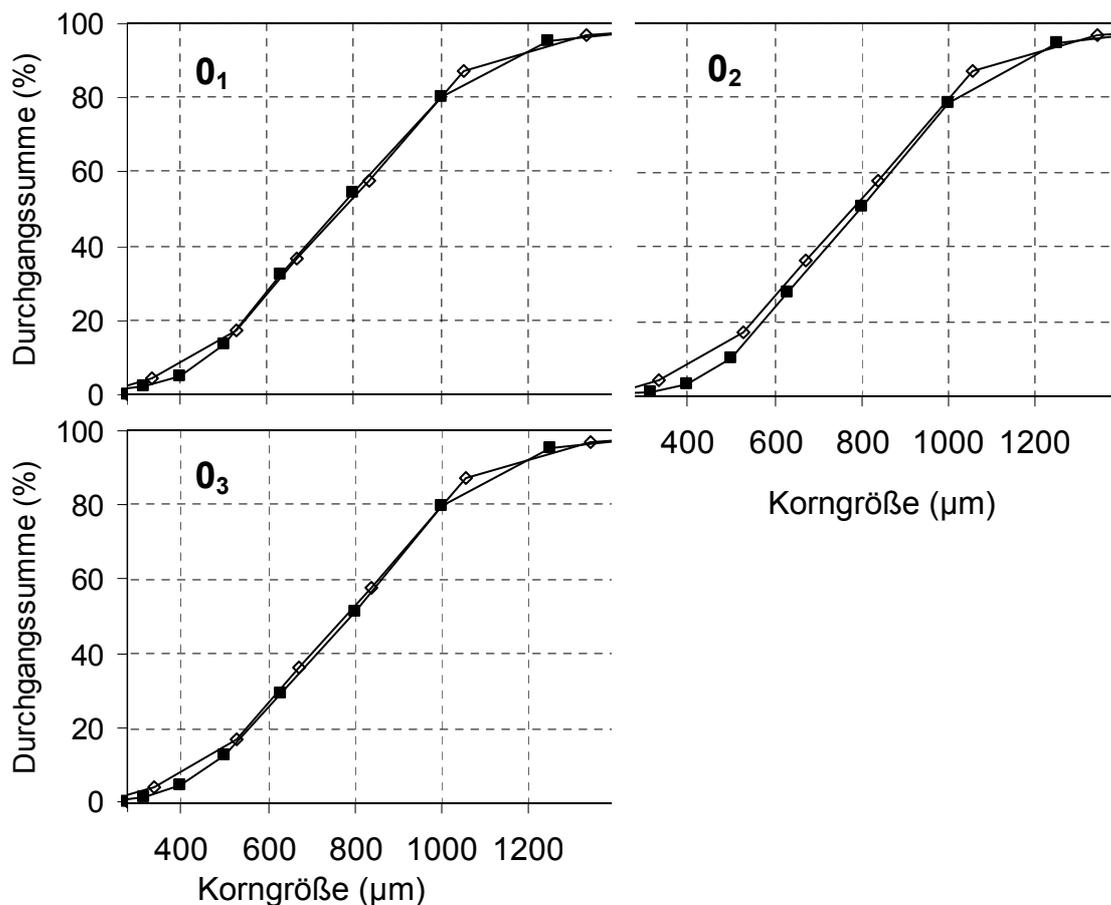


Abb. 49: Siebdaten (\bar{x} ; $n=3$) und Berechnung
 ■ Siebdaten ◇ Berechnung

Es lässt sich erkennen, dass die Übereinstimmung von berechneten Werten und Siebdaten durch die Einbeziehung von in der Pellethülle enthaltener Luft deutlich besser wird. Die Beschreibung der Kornbildung kann somit anhand des vorgestellten Modells erfolgen. Das Modell erklärt auch, warum Pellets, die viel Luft enthalten (z. B. durch eine geringe Bindemittelmenge), eine breitere Streuung der Korngrößen aufweisen als solche mit wenig Luft. Durch die Luft erhöht sich der Faktor, um den sich das Volumen des Bindemittels vermehrt. Dies resultiert in einer breiteren Korngrößenverteilung.

Innerhalb der Verteilungen lässt sich für kleine Pelletkorngrößen eine systematische Abweichung der berechneten Werte von den Messwerten erkennen. Es werden kleine Pellets errechnet, die in der Realität nicht

vorhanden sind. Hierfür sind zwei Gründe möglich. Es könnte darauf zurückzuführen sein, dass sich die kleinen Korngrößen bevorzugt in den Ablagerungen, die im Granulierbehälter verbleiben, ablagern. Oder die kleinsten Partikel sind tatsächlich nicht in der Lage, als Saatkörner zu dienen und werden deshalb zu Auflagerungsmaterial. Auffällig ist, dass dieser Effekt auch bei denjenigen Produkten auftritt, bei denen die Saatkörner ohnehin relativ groß sind (ac, abc). Es scheint sich also um die relativ gesehen kleinsten Körner zu handeln, nicht die absolut kleinsten. Dies lässt sich auch bei den Berechnungen ohne Berücksichtigung von Luft erkennen (Abb. 43-45, Kap. C 5.5).

5.7 Weitere Einflüsse auf die theoretische Berechnung

Im Rahmen des Rechenmodells wurden viele Einflüsse aus Gründen der Einfachheit vernachlässigt.

Die im Folgenden genannten Einflussgrößen würden, wenn sie in der theoretischen Berechnung berücksichtigt wären, höhere Pelletgrößen vorher-sagen:

- Zwillingsbildung: wenn sich Zwillinge bilden, entstehen größere Pellets. Dieser Effekt kann jedoch als gering eingeschätzt werden (vgl. Kap. C 5.3).
- Auflagerung derjenigen Bindemittelpartikel, die zu klein sind, um selbst als Saatkorn zu dienen. Dass dies stattfindet, ist durch den Vergleich von Siebdaten und berechneten Werten plausibel (vgl. Kap. C 5.6.3).
- Volumenkontraktion des Hartparaffins: Das Hartparaffin erfährt beim Erstarren eine Volumenkontraktion. Umgekehrt vergrößert es sein Volumen beim Schmelzen. Die experimentell bestimmte Volumenkontraktion beträgt $13,5 \pm 1,29\%$, bezogen auf das Volumen des geschmolzenen Paraffins. Dadurch ist der Radius eines geschmolzenen Tropfens gegenüber dem entsprechenden festen Teilchen um 5,2% erhöht. Da die Auflagerung auf einem Paraffintropfen geschieht, müsste die Pelletgröße entsprechend höher sein.

Dem stehen zwei Punkte gegenüber, die eine Reduktion der Pelletgrößen gegenüber der Berechnung entsprechend Modell bedeuten würden:

- Pelletform: Die Pellets, die nur annähernd rund sind, werden bei der Siebanalyse nicht entsprechend eines mittleren Durchmessers klassiert. Setzt man ellipsoide Pellets voraus, dürfte der durch Siebanalyse gemessene Durchmesser kleiner sein als der mittlere Durchmesser, da die Pellets die Siebmaschen längs passieren können.
- Auch in der Wirbelschicht findet durch Zusammenstöße eine geringe Verdichtung statt.

Da für das System Hartparaffin-Talkum-Theophyllin eine sehr gute Übereinstimmung zwischen experimentellen und berechneten Daten und Rechnung besteht, ist zu vermuten, dass die nicht berücksichtigten Einflüsse nur eine untergeordnete Rolle spielen bzw. sie sich etwa ausgleichen.

5.8 Vorhersage von Korngrößenverteilungen durch das Modell

Die Fähigkeit des Rechenmodells, Korngrößenverteilungen vorherzusagen, wird an den Pelletierungen mit Nicotinamid und Hydrochlorothiazid anstatt Theophyllin überprüft. Dabei wird zunächst der an den Pellets aus Nicotinamid gemessene Luftgehalt (Porosität) mit einbezogen. Bei den Pellets aus Hydrochlorothiazid war die Messung des Luftgehalts nicht möglich, da die Poren in der Pellethülle so eng sind, dass das Eindringen des Quecksilbers in den Hohlraum erst im Hochdruckgerät (hydraulisch) erfolgt, in dessen Messbereich das Quecksilber bei der Extrusion die Pellets nicht wieder verlässt. Womöglich sind die Poren deshalb so eng, weil sich Teile des Hydrochlorothiazids im Bindemittel lösen und eine besonders gut vernetzte Matrix ausbilden.

Die Vorhersage des Luftgehalts der Pellets ist zwar nicht möglich, aber es kann eine Abschätzung vorgenommen werden (s. u.).

Abb. 50 und 51 zeigen den Vergleich von berechneten Werten und Siebdaten für die Pellets aus Nicotinamid und Hydrochlorothiazid.

Es zeigt sich, dass die Übereinstimmung zwischen Vorhersage und Siebdaten recht gut ist. Das Rechenmodell ist somit geeignet, die Kornbildung auch für andere Arzneistoffe zu beschreiben.

Zur groben Abschätzung von der in der Matrix enthaltenen Luftmenge kann Abb. 52 dienen, die zeigt, dass die Porosität der Matrix (Pellethülle) umso höher ausfällt, je größer der Volumenexpansionsfaktor f ist. Für die Pellets aus Hydrochlorothiazid beträgt der Faktor 2,58. Der Luftgehalt kann also als relativ gering eingeschätzt werden.

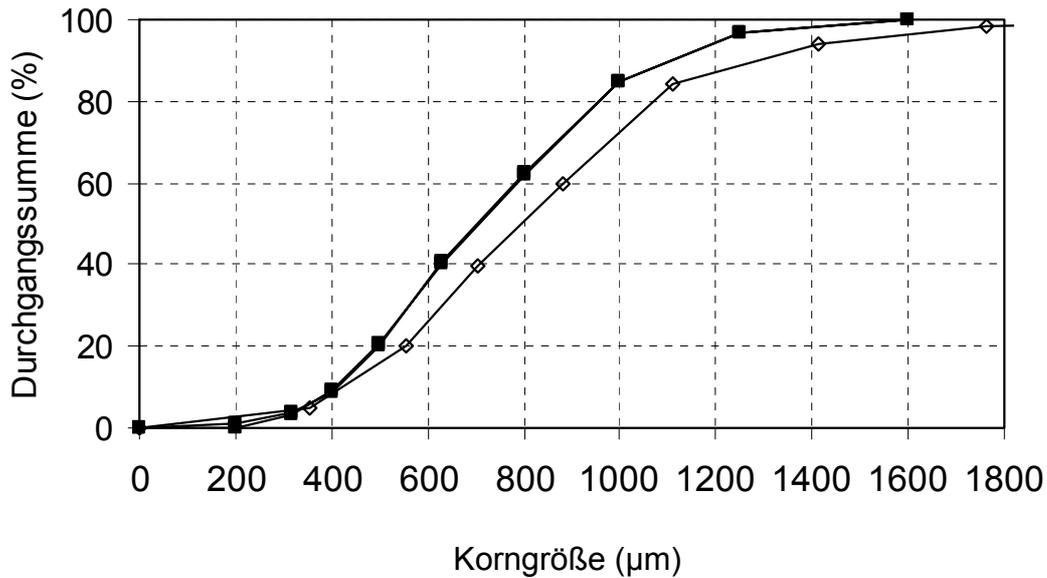


Abb. 50: Siebdaten (\bar{x} ; n=3) und theoretische Berechnung für Pellets mit Wirkstoff Nicotinamid unter Berücksichtigung von in der Matrix enthaltener Luft
 Rezeptur: 20% Hartparaffin, 34% Nicotinamid, 46% Talkum (entspricht dem Zentrumspunkt)
 ■ Siebdaten (2 Chargen, Kurven übereinanderliegend)
 ◇ Berechnung

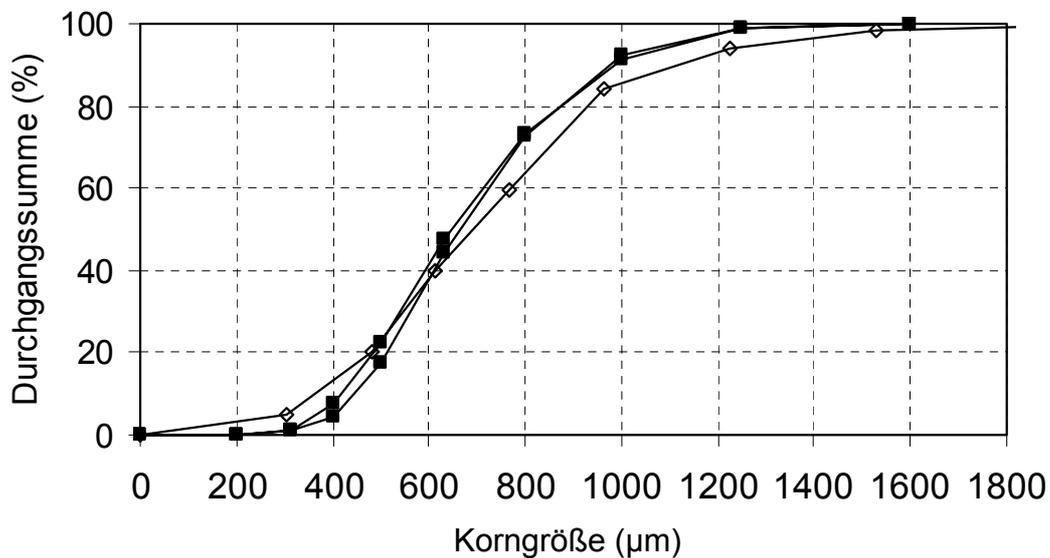


Abb. 51: Siebdaten (\bar{x} ; n=3) und theoretische Berechnung für Pellets mit Wirkstoff Hydrochlorothiazid, ohne Berücksichtigung von in der Matrix enthaltener Luft
 ■ Siebdaten (2 Chargen, Kurven übereinanderliegend)
 ◇ Berechnung

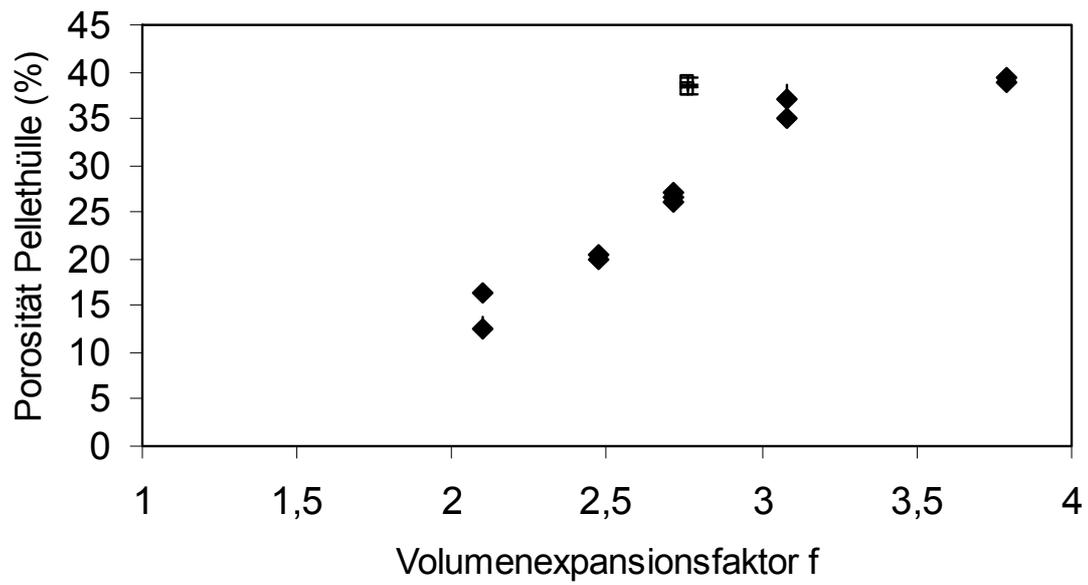


Abb. 52: Porosität der Pellethülle; $\bar{x} \pm SD$ (n=2; Symbole zum Teil größer als SD) in Abhängigkeit vom Volumenexpansionsfaktor f (ohne Berücksichtigung von Luft)

- ◆ Pellets mit Wirkstoff Theophyllin
- Pellets mit Wirkstoff Nicotinamid

5.9 Zusammenfassung

Die Pelletbildung nach dem Immersions-/Auflagerungsmechanismus ist ein Prozess, der sich mit Hilfe einfacher Gleichungen beschreiben lässt. Diese beruhen auf den Volumina der beteiligten Substanzen, die sich aus ihrer wahren Dichte und der Einwaage errechnen lassen. Auf die Saatkörner wird eine Schicht aufgelagert, die aus Auflagerungsmaterial und Bindemittel besteht. Dort, wo ursprünglich das Saatkorn war, entsteht ein Hohlraum von gleicher Größe. Das Volumen der aufgelagerten Schicht entspricht dem Volumen des Saatkorns, multipliziert mit einem Faktor f_{ges} , der die Volumina des Auflagerungsmaterials und in der Schicht bestehende Hohlräume mit einbezieht. Dieser Faktor ist unabhängig von der Saatkorngröße. Daraus folgt, dass die Dicke der aufgelagerten Schicht umso größer ausfällt, je größer das Saatkorn ist. Der Radius eines Agglomerats (r_2) errechnet sich aus dem Radius des Saatkorns (r_1) nach folgender Formel:

$$r_2 = r_1 \cdot \sqrt[3]{f_{\text{ges}} + 1} \quad (\text{Gl. 4})$$

r_1 und r_2 sind folglich zueinander direkt proportional. Eine sehr gute Übereinstimmung dieses Modells mit Siebdaten von Pellets konnte gezeigt werden. Aufgrund von weiteren Überlegungen lässt sich plausibel machen, dass in der Wirbelschicht lediglich eine geringe Verdichtung erfolgt. Obwohl die Verdichtung im Rechenmodell nicht berücksichtigt wird, ergibt sich dennoch eine gute Näherung.

Für die Vorhersage der Korngrößenverteilung von Agglomeraten sind nur die Korngrößenverteilung der Saatkörner, die Rezeptur, die wahren Dichten der Rezepturbestandteile und die erwartete Porosität der Pellethülle nötig. Die Porosität der Pellethülle kann abgeschätzt werden. Je höher der Volumenanteil des Auflagerungsmaterials am Gesamtvolumen der in der Rezeptur enthaltenen Bestandteile ist, desto höher ist die Porosität der Pellethülle. Im untersuchten Bereich beträgt die Porosität der Pellethülle ca. 12,6 bzw. 16,5%, wenn der

Faktor f 2,1 beträgt, also für den Fall, dass das Volumen des Bindemittels etwa die Hälfte des Gesamtvolumens der Rezeptur ausmacht. Bei Faktoren von 3,8, wenn also das Bindemittel gut ein Viertel des Gesamtvolumens der Rezeptur ausmacht, finden sich Porositäten von 38,8 bzw. 39,4%.

Das Kornbildungsmodell wurde anhand der Pelletierungsversuche mit Nicotinamid und Hydrochlorothiazid überprüft und ergab auch dort gute Übereinstimmung mit den experimentellen Daten.

6. TABLETTIERUNG DER PELLETS

6.1 Allgemeines

Retardpellets sind funktionelle Untereinheiten, die für die perorale Applikation in der Regel durch eine formgebende Umhüllung zusammengehalten werden. Diese zerfällt im Magen, um die Untereinheiten freizugeben. Die übliche Trägerarzneiform für Pellets ist die Hartgelatine kapsel. Aufgrund der guten Fließfähigkeit ist die Abfüllung von Pellets in Kapseln einfach zu realisieren. Zusätzliche Hilfsstoffe sind nicht notwendig. Die Pellets behalten ihr Freisetzungprofil bei, solange sie bei der Abfüllung nicht beschädigt werden. Dies ist bei massiven Matrixpellets in der Regel unproblematisch [86]. Bei der Abfüllung von mit Filmüberzügen versehenen Pellets können mitunter Probleme auftreten, da die empfindlichen Filmüberzüge nicht beschädigt werden dürfen. Die hohlen Matrixpellets mit Bruchfestigkeiten zwischen 0,16 und 0,53N sind ebenfalls empfindlich, wenn mechanische Belastungen ausgeübt werden, so dass deren maschinelle Abfüllung problematisch sein könnte.

Eine Alternative bietet das Verarbeiten zu schnell in die Untereinheiten zerfallenden Tabletten. Die Tablettierung kann schnell und kostengünstig erfolgen. Pellethaltige Tabletten sind außerdem im Gegensatz zu Kapseln teilbar.

Auch bei der Tablettierung ist eine Deformation und damit eine Veränderung des Freisetzungprofils der Hohlpellets zu erwarten. Da jedoch durch die Tablettenpresse eine reproduzierbare Kraft ausgeübt wird, kann die Deformation kontrolliert werden.

Eine wesentliche Schwierigkeit besteht darin, Massen- und Gehaltseinheitlichkeit der Tabletten zu erzielen, da sich die Tablettiermischung aufgrund der heterogenen Korngrößen leicht entmischt. Auch das Erzielen von hohen Tablettenbruchfestigkeiten kann schwierig sein. Viele Untersuchungen zur Tablettierung von Pellets beschäftigen sich mit den Schäden, die Filmüberzüge von gecoateten Pellets bei der Tablettierung erfahren. Um diese

zu minimieren, spielen Produktparameter (unter anderem Pelletgröße, Anteil der Pellets in der Formulierung und Art des Füllmittels), Geräteparameter (Art der Tablettenpresse) und Prozessparameter (Pressgeschwindigkeit, Produktzuführung, Presskraft) eine entscheidende Rolle [12, 131, 132]. Die Erkenntnisse, die aus diesen Untersuchungen gewonnen wurden, können auch für Matrixpellets von Nutzen sein. Bodmeier stuft die Tablettierung von Matrixpellets als weitaus weniger problematisch ein als die Tablettierung von Pellets mit Filmüberzug [9].

6.2 Tablettenformulierung

Neben den Pellets muss die Formulierung ein Füllmittel, einen Zerfallshilfsstoff und ein Schmiermittel enthalten.

Als Füllmittel werden in der Literatur meist feinkörnige pulverförmige Hilfsstoffe vorgeschlagen, da diese die Pellets gut umschließen und so auf Abstand zueinander halten können. Adhäsionen zwischen Pellets können so vermieden werden. Der schnelle Zerfall in Untereinheiten ist dadurch gegeben [12, 132]. Durch Einsatz von Placebo-Pellets oder grobkörnigen Füllgütern lässt sich zwar die Entmischung der Tablettiermischung verringern und damit die Massen- und Gehaltsgleichförmigkeit der Tabletten verbessern, allerdings müssen dann geringere Bruchfestigkeiten und stärkere mechanische Belastungen der Pellets in Kauf genommen werden [7, 130].

Die meisten Autoren halten Avicel PH 101 (mikrokristalline Cellulose, mittlere Korngröße 53µm [5]) für besonders geeignet. Mit Avicel PH 101 als Füllstoff erhält man eine gleichmäßige Verteilung der Pellets in der Tablette und beobachtet eine verhältnismäßig geringe Pelletdeformation [12, 122, 131, 132]. Der Pelletanteil spielt bei der Formulierung eine besondere Rolle. Vor allem bei hoch dosierten Arzneistoffen wird man bestrebt sein, einen besonders hohen Pelletanteil zu wählen, um ein nicht zu großes Tablettenformat zu erhalten. Mit zunehmendem Pelletanteil vermindert sich jedoch die Schutzwirkung des eingesetzten Füllstoffs, der verhindert, dass die einzelnen Pellets Kontakt zueinander bekommen. Bei befilmten Pellets führt dies dazu, dass der Zerfall in die Einzelpellets nicht mehr erfolgt, da sich ein zusammenhängendes Netz von Pellets bildet. Ähnliches kann bei Matrixpellets auch gelten, wenn diese Bestandteile enthalten, die dazu neigen, miteinander zusammenzukleben. Eine weitere Schwierigkeit bei Tabletten mit hohem Pelletgehalt ist, ausreichende mechanische Festigkeiten zu erzielen.

Allerdings darf der Pelletgehalt auch nicht zu niedrig sein, da dies zu Entmischungseffekten führt [8]. Erst ab einem Pelletanteil von etwa 50% bilden sich zusammen mit pulverförmigen Hilfsstoffen homogene Mischungen aus.

Insgesamt wird ein Pelletgehalt von ca. 50-70% empfohlen [12, 130]. Dabei geben die meisten Autoren die Pelletanteile in Massenprozent an. Theoretische Überlegungen zeigen allerdings, dass nicht die Masse, sondern vielmehr das Volumen für den idealen Pelletgehalt relevant ist. Da die Hohlpellets insgesamt eine niedrige Packungsdichte aufweisen, haben sie ein im Vergleich zu massiven Pellets großes Volumen. Der ideale Pelletanteil dürfte also bei Hohlpellets niedriger liegen als in der Literatur angegeben.

Kollidon CL (quervernetztes Polyvinylpyrrolidon) dient, als 6%iger Zusatz in der Mischung enthalten, als Zerfallshilfsstoff. Als Schmiermittel wird 0,5% Magnesiumstearat eingesetzt. Eine Zusammenstellung der Tablettenrezepturen findet sich in Tab. 37 (Kap. D 12.1). Das Tablettensollgewicht betrug 710mg. Die Tablettierung erfolgte mit 12mm-Stempeln für biplane Tabletten.

6.3 Ergebnisse und Diskussion

6.3.1 Presskraft

Bei der Tablettierung erfahren die Pellets erwartungsgemäß eine starke Deformation. Blickt man auf den Steg einer solchen Tablette, sind die einzelnen Pellets abgesetzt vom Rest der Tablettiermischung als ovale Formen erkennbar (Abb. 53 a). Wenn die Tablette zerfällt, verbleiben neben den pulvrigen Tablettenbestandteilen die Pellets als flache Formlinge (Abb. 53 b).

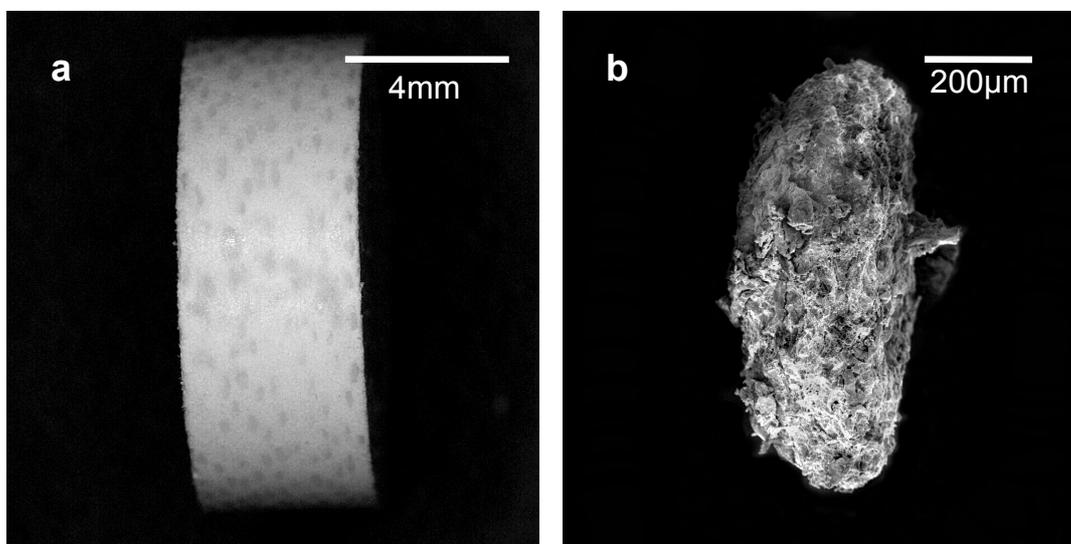


Abb. 53: Deformation der Pellets beim Tablettieren
a Queransicht einer pellethaltigen Tablette
b REM-Aufnahme eines nach dem Tablettenzerfall verbliebenen Pellets

An den Freisetzungsdaten lässt sich erkennen, dass sich die Freisetzung durch die Deformation beschleunigt. Die Deformation und damit die Beschleunigung der Freisetzung ist abhängig von der Presskraft (Abb. 54).

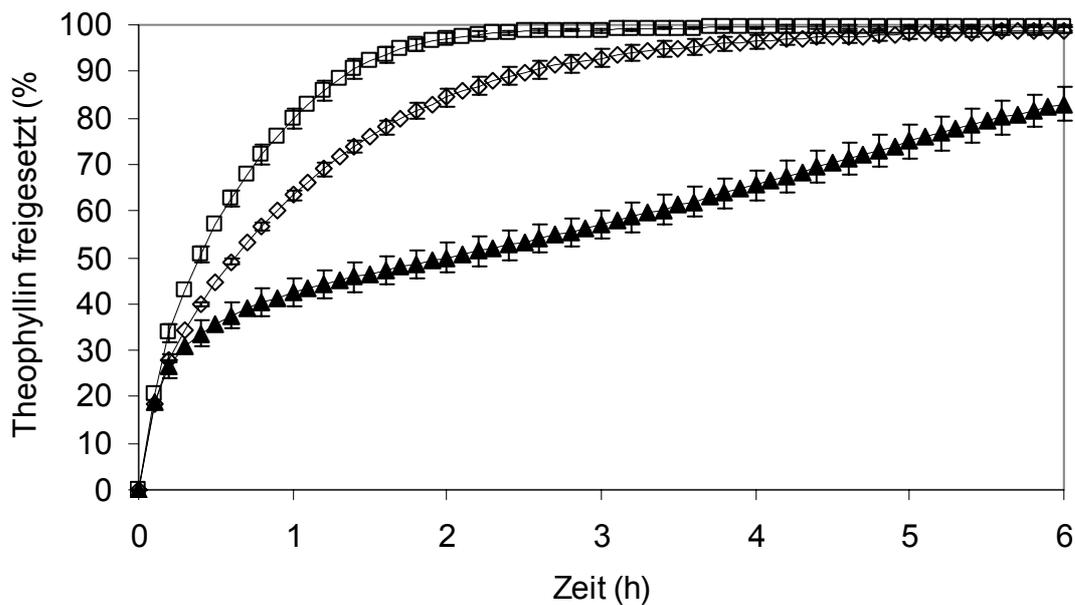


Abb. 54: Freisetzungskurven von Tabletten aus Pellets (0₁, vgl. Tab. 13, Kap. C 3.3.1) der Siebfraktion 630-1000µm; Pelletanteil 45%; $\bar{x} \pm SD$, (Symbole zum Teil größer als SD, n=6)
 □ mittlere Presskraft: 8,6kN
 ◇ mittlere Presskraft: 5,0kN
 ▲ unverpresste Pellets zum Vergleich

Je höher die Presskraft ist, desto schneller ist auch die Freisetzung. Dies dürfte auf die Vergrößerung der Oberfläche und auf kürzere Diffusionswege innerhalb des flachen Formlings zurückzuführen sein.

Der Pelletanteil der Tabletten wurde mit 45% niedrig gewählt, da die hohlen Pellets ein großes Volumen aufweisen. Da jedoch das Pelletvolumen während der Tablettierung durch die Deformation stark abnimmt, ist damit zu rechnen, dass eine Erhöhung des Pelletanteils ohne Probleme möglich ist.

Eine Zusammenstellung der weiteren Charakteristika von bei unterschiedlichen Presskräften hergestellten Tabletten gibt Tab. 25.

Tab. 25: Eigenschaften von Tabletten aus Pellets (0₁, vgl. Tab. 13, Kap. C 3.3.1), Pelletanteil: 45%

Presskraft	5,0kN	8,6kN
Bruchfestigkeit (N, n=10)	50,9 ± 5,5	111,5 ± 4,0
Druckfestigkeit (N·mm ⁻²)	0,487	1,195
Tablettenhöhe (mm, n=20)	5,55 ± 0,11	4,95 ± 0,09
Zerfall (s, n=6)	< 10	< 10
Abrieb (% , 10 Tabletten)	7,23	1,01
rel. Standardabweichung der Tablettenmasse (aus n=20) (%)	2,03	1,79

Auch Bruch- und Druckfestigkeit steigen erwartungsgemäß mit der Presskraft und erreichen bei einer durchschnittlichen Presskraft von 8,6kN Werte von etwa 110N bzw. 1,195N·mm⁻². Die Zerfallszeit beträgt bei allen Tabletten weniger als 10s. Die geringere mechanische Festigkeit der Tabletten, die mit einer Presskraft von 5kN gepresst wurden, äußert sich auch in einem hohen Abrieb von ca. 7%. Dabei muss berücksichtigt werden, dass die Tabletten deshalb recht abriebempfindlich sind, da sie keinen Facettenrand aufweisen. Der Abrieb erfolgt folglich auch hauptsächlich an den scharfen Tablettenkanten.

Mit relativen Standardabweichungen der Tablettenmassen von etwa 2% erfüllen beide Tablettenarten die Anforderungen des Europäischen Arzneibuchs an die Gleichförmigkeit der Masse, in der gefordert wird, dass von 20 geprüften Tabletten höchstens zwei um mehr als 5% und keine um mehr als 10% vom Mittelwert der Massen abweichen.

Da die Pellets eine weitaus geringere Dichte haben als die restliche Tablettiermischungen, müssten sich Entmischungen bei der Prüfung auf Gleichförmigkeit des Gehalts bemerkbar machen. Die Tablettiermischung scheint sich also folglich nicht zu entmischen. Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, dass es sich mit 50g Mischung um eine sehr geringe Menge

handelt. Bei Tablettierungen in Großmaßstäben ist die Entmischung möglicherweise stärker.

6.3.2 Pelletanteil

Im Interesse eines für den Patienten akzeptablen Einnahmeverhaltens ist es insbesondere bei hochdosierten Arzneistoffen wichtig, einen möglichst hohen Pelletanteil in die Tabletten einzuarbeiten. Es muss allerdings gewährleistet sein, dass die Pellets nicht zusammenkleben, sondern die Tablette schnell in ihre Untereinheiten zerfällt. Dabei müssen die mechanischen Eigenschaften der Tablette gewahrt bleiben. Von Bedeutung ist außerdem, welche Veränderungen sich im Freisetzungsprofil ergeben, wenn der Pelletanteil erhöht wird.

Tabelle 26 zeigt die Tabletteneigenschaften in Abhängigkeit vom Pelletanteil.

Tab. 26: Eigenschaften von Tabletten aus Pellets in Abhängigkeit vom Pelletanteil bei 45% (O₁) und 55-75% (O₂, vgl. Tab. 13, Kap. C 3.3.1), Presskräfte jeweils ca. 8,6kN

Pelletanteil (%)	45	55	65	75
Bruchfestigkeit (N, n=10)	111,5 ± 4,0	74,0 ± 2,2	73,8 ± 2,9	63,1 ± 3,6
Druckfestigkeit (N·mm ⁻²)	1,195	0,835	0,875	0,770
Tablettenhöhe (mm, n=20)	4,95 ± 0,09	4,70 ± 0,03	4,47 ± 0,04	4,35 ± 0,05
Zerfall (s, n=6)	< 10	< 10	< 10	< 10
Abrieb (%, n=10 Tabletten)	1,01	0,89	1,11	2,71
rel. Standardabweichung der Tablettenmasse (aus n=20) (%)	1,79	0,74	0,93	0,91

Tabletten, die einen hohen Pelletanteil besitzen, weisen geringere Bruch und Druckfestigkeiten auf. Dies kann sicherlich darauf zurückgeführt werden, dass

der Anteil an Avicel, welches eine hervorragende plastische Verformbarkeit aufweist, geringer ist. Die Pellets verteilen sich gleichmäßig in der Tablette (Abb. 55). Beim Zerfall kleben sie auch bei hohen Pelletgehalten nicht zusammen.

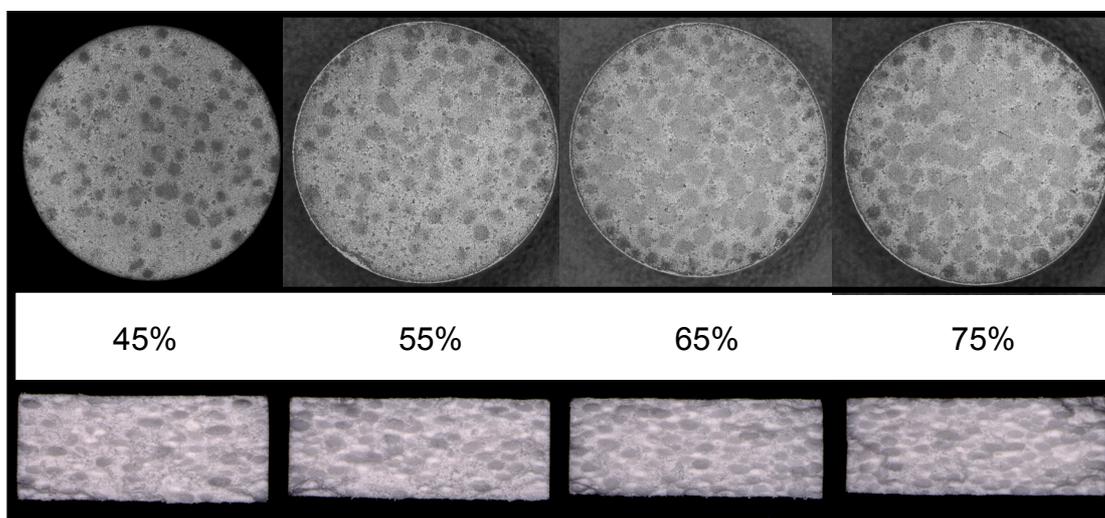


Abb. 55: Aufsicht auf Tabletten mit Pellets (oben) und Bruchstücke (unten) in Abhängigkeit vom Pelletgehalt

Bezüglich Freisetzung (Abb. 56) zeigt sich mit steigendem Pelletanteil keine Veränderung. Eventuell vorhandene Wechselwirkungen zwischen den Pellets wirken sich also nicht aus.

Da sich die Freisetzung durch den Pressvorgang im Vergleich zu den unverpressten Pellets stark beschleunigt hat, weisen die Tabletten der Pellets aus den Zentrumspunktversuchen nur noch eine geringfügig retardierte Freisetzung auf. Es ist daher von Interesse, welches Freisetzungsprofil sich ergibt, wenn Pellets tablettiert werden, die eine extrem langsame Freisetzung zeigen.

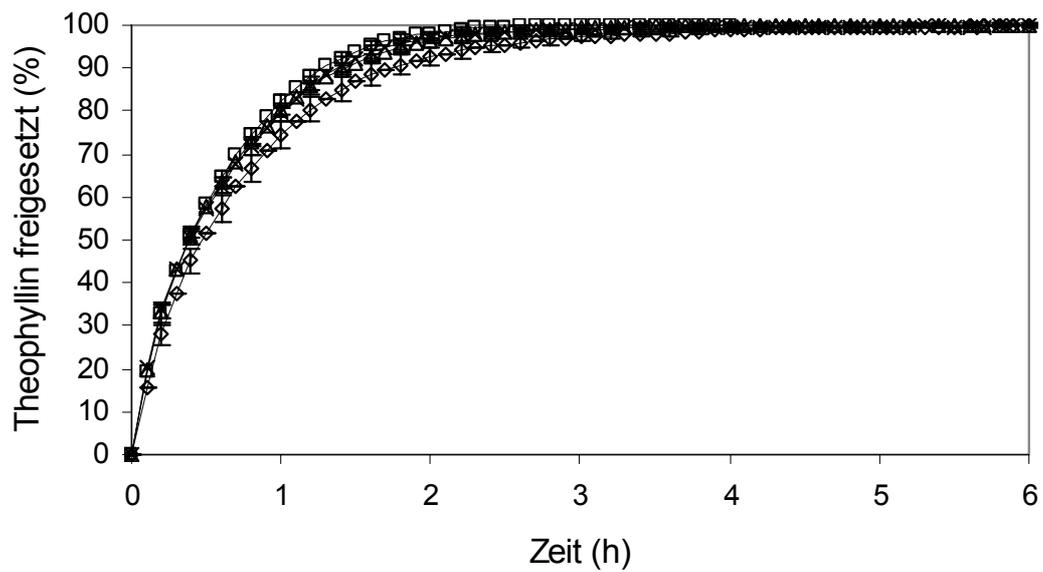


Abb. 56: Freisetzungskurven von Tabletten mit Pellets, Siebfraktion 630-1000 μ m, $\bar{x} \pm SD$, (Symbole zum Teil größer als SD, n=6)
 × Pelletanteil 45% (O_1 , vgl. Tab. 13, Kap. C 3.3.1)
 Δ Pelletanteil 55% (O_2)
 ◇ Pelletanteil 65% (O_2)
 □ Pelletanteil 75% (O_2)

Durch Freisetzung von Tabletten aus Pellets des Versuchs ac erhält man die in Abb. 57 gezeigte Freisetzungskarakteristik.

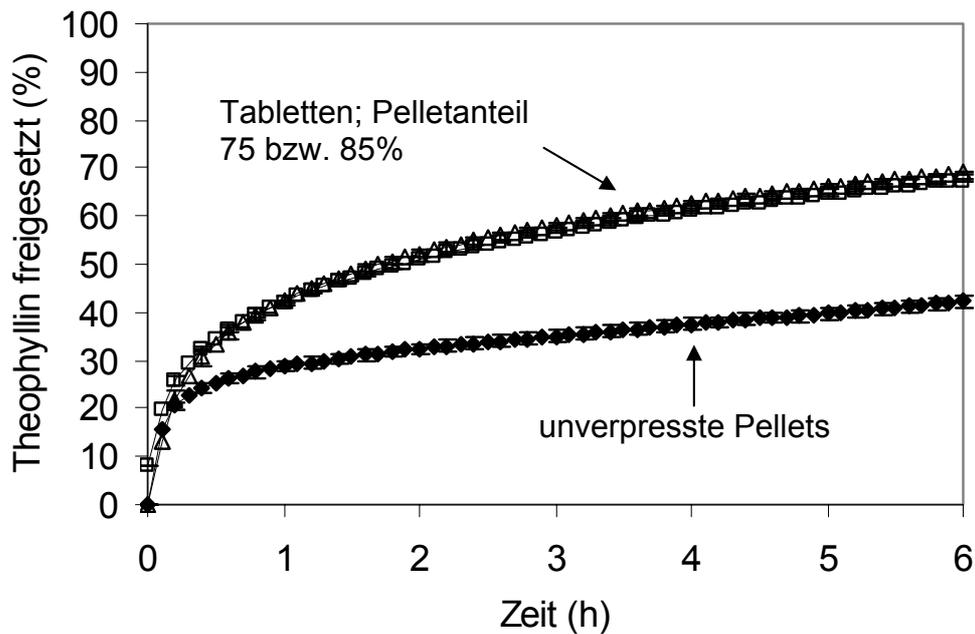


Abb. 57: Freisetzungskurven von Tabletten aus Pellets (ac, vgl. Tab. 13, Kap. C 3.3.1) der Siebfraction 630-1000 μ m, $\bar{x} \pm SD$, (Symbole zum Teil größer als SD, n=6)

- Pelletanteil 75%
- △ Pelletanteil 85%
- ◇ unverpresste Pellets zum Vergleich

Damit zeigt sich, dass beim Einsatz von Pellets mit langsamer Freisetzung auch nach dem Tablettieren langsame Freisetzung resultiert.

Selbst bei einem Pelletanteil von 85% kleben die Pellets nicht zusammen, sondern zerfallen innerhalb von kürzester Zeit in Untereinheiten, die in ihrer Freisetzung nicht von Tabletten mit 75% Pellets abweichen. Auch die Gleichförmigkeit der Masse befindet sich in einem ähnlichen Bereich wie bei Tabletten mit weniger Pellets.

Was die mechanischen Eigenschaften angeht, ergeben sich deutliche Unterschiede zu Tabletten mit Pellets der Zentrumspunktversuche (Tab. 27). Die Bruchfestigkeit ist deutlich verringert, der Abrieb stark erhöht. Durch den hohen Paraffin- und Talkumgehalt der Pellets des Versuchs ac (25% Paraffin, 60% Talkum gegenüber 20% Paraffin, 46% Talkum) bekommen die Tabletten

schmierige Eigenschaften und können keine mechanische Stabilität ausbilden. Trotz der starken Hydrophobisierung ist die Zerfallszeit allerdings nicht erhöht.

Tab. 27: Eigenschaften von Tabletten aus Pellets (ac, vgl. Tab. 13, Kap. C 3.3.1) mit Pelletanteil 75 bzw. 85%, Presskräfte jeweils ca. 8,6kN

Pelletanteil (%)	75	85
Bruchfestigkeit (N, n=10)	25,2 ± 1,6	26,0 ± 2,4
Druckfestigkeit (N·mm ⁻²)	0,291	0,321
Tablettenhöhe (mm, n=20)	4,60 ± 0,04	4,29 ± 0,03
Zerfall (s, n=6)	< 10	< 10
Abrieb (%, 10 Tabletten)	4,2	3,0
rel. Standardabweichung der Tablettenmasse (aus n=20) (%)	0,70	0,57

Bemerkenswert ist die Volumenverringerng durch das Verpressen: Die unverpressten Pellets weisen eine Stampfdichte von 0,69g·ml⁻¹ auf. Dies entspricht ungefähr der Dichte, die die Pellets bei Abfüllen in Kapseln annehmen können. Durch Verpressen kann die Dichte der verpressten Pellets in der Tablette auf 1,36g·ml⁻¹ (75% Pellets) bzw. 1,46 g·ml⁻¹ (85% Pellets) erhöht werden. Dies entspricht ungefähr einer Halbierung des Einnahmenvolumens.

6.4 Zusammenfassung

Die Tablettierung der durch Schmelzpelletierung hergestellten Pellets ist ohne größere Probleme möglich. Dabei ist eine Tablettiermischung aus Avicel PH 101 als Trägermatrix und Zusätzen von Kollidon CL (quervernetztes PVP) als Zerfallshilfsmittel sowie Magnesiumstearat als Schmiermittel geeignet. Während der Tablettierung erfahren die Pellets eine **Abplattung zu ellipsoiden Körpern**. Je höher die Presskraft ist, desto stärker ist die Deformation. Durch die Deformation beschleunigt sich die Freisetzung. Daher ist es wichtig, die Presskraft genau zu kontrollieren, um die gewünschte Freisetzungskinetik zu erreichen. Das Freisetzungsprofil wird vom Pelletanteil in der Tablette nicht beeinflusst.

Je höher die **Presskraft**, desto besser ist die mechanische Festigkeit der Tabletten.

Selbst wenn man den **Pelletgehalt** auf 85% erhöht, zerfallen die Tabletten in weniger als 10 Sekunden in die Untereinheiten.

Bei der Tablettierung von Pellets, die viel Paraffin und viel Talkum enthalten, tritt eine starke Hydrophobisierung der Tablette ein. Die mechanischen Eigenschaften (Bruchfestigkeit, Abrieb) verschlechtern sich.

Die Masseneinheitlichkeit ist für alle untersuchten Mischungen gegeben, wobei jeweils 50g Mischung tablettiert wurden.

Das **Einnahmenvolumen** kann bei gleicher Dosierung durch die volumenverringende Deformation der Pellets im Vergleich zum Stampfvolumen etwa halbiert werden. Dies ist vor allem für hochdosierte Arzneistoffe interessant.

D EXPERIMENTELLER TEIL

1. VORVERSUCHE IM WIRBELSCHICHTGERÄT STREA-1

1.1 Vermahlung von Cetylalkohol

Der in Plättchenform vorliegende Cetylalkohol wird mit flüssigem Stickstoff schockgefroren, um eine für das Vermahlen ausreichende Sprödigkeit zu erzielen. Anschließend wird er in eine Analysenmühle (A10, IKA-Werk Janke und Kunkel KG, Staufen i. Br.) überführt und dort ca. 30s lang vermahlen. Durch ein 400µm-Sieb wird das Grobkorn abgetrennt, welches erneut dem Mahlprozess zugeführt wird.

1.2 Granulierung

Die Granulate werden in einem Wirbelschichtgerät Strea-1 (Aeromatic AG, CH-Muttenz) mit Granulierbehälter ohne Sprüheinrichtung hergestellt. Die Produkttemperatur wird mit Hilfe eines Thermofühlers (Tauchfühler GTF 900, testo, Lenzkirch) erfasst, dessen Temperaturdaten in einem Datenlogger (testo 435, ebenfalls testo) aufgezeichnet werden. Die Granulatrezeptur findet sich in Tab. 28. Das Bindemittel wird mit einem geeigneten Sieb desagglomeriert und zusammen mit der Lactose in den Wirbelschichtgranulator gegeben.

Tab. 28: Granulatrezeptur

	<i>Menge (g)</i>	<i>Menge (%)</i>
Bindemittel	120	23,1
Lactose	400	76,9
gesamt	520	100

Produkt- und Prozesstemperatur werden ähnlich den in der Literatur beschriebenen Verfahren gewählt [2]: Der Sollwert der Zulufttemperatur wird 5°C über dem Schmelzpunkt (Peak in der DSC) des Bindemittels eingestellt. Die Abluftklappe ist halb geöffnet. Dadurch bleibt der Luftstrom gering und es setzen sich nur wenige Partikel in den Abluftfiltern ab. Etwa 10°C unterhalb des Schmelzpunkts wird die Abluftklappe vollständig geöffnet. Die Zuluftheizung wird ausgeschaltet, wenn die Produkttemperatur die Schmelztemperatur des Bindemittels erreicht hat. Das Gerät wird ausgeschaltet, wenn die Produkttemperatur auf 40°C abgesunken ist. Im Anschluss wird das Granulat zum Kühlen ausgebreitet.

2. PELLETIERUNG IM GLATT PARTICLE COATER GRANULATOR 1 (GPCG-1)

2.1 Präparatives Sieben des Hartparaffins

Das Sieben erfolgt mit einer Siebmaschine (AS 200 control, Retsch, Haan) und einem 500µm-Sieb (Siebhöhe 50mm, Durchmesser 200mm, ebenfalls Retsch). Die Siebmaschine wird in einem Kühlraum (5°C) aufgestellt. Die Proben werden im Tiefkühlschrank (-18°C) vortemperiert. Jeweils ca. 15g werden 4 Minuten lang bei einer Amplitude von 1,5mm gesiebt und Durchgänge und Rückstände getrennt gesammelt. Die beiden Fraktionen gleicher Partikelgrößen werden in einem Rhönradmischer (Mini RR, J. Engelmann AG, Ludwigshafen) bei Stufe 5, 1h, ebenfalls im Kühlraum, zu einer einheitlichen Mischung vereinigt. Der Mischbehälter wird ohne Erschütterungen in einen Raum normaler Temperatur gebracht und das Bindemittel nach dem Erwärmen entnommen.

Die Bindemittelmischung für den Zentrumspunkt erhält man aus beiden Fraktionen zu gleichen Teilen, ebenfalls wie oben beschrieben im Rhönradmischer.

2.2 Mikronisieren des Nicotinamids

Die Mikronisierung des Nicotinamids erfolgt durch Luftstrahlvermahlung in einer Spiralstrahlmühle vom Typ 50 AS (Hosokawa Alpine Aktiengesellschaft & Co OHG, Augsburg) mit einem Mahldruck von 5 bar und einer Zufuhr rate von etwa $2\text{g}\cdot\text{min}^{-1}$. Das erhaltene Pulver wird hinsichtlich seiner Partikelgröße mit Hilfe der Laserbeugung charakterisiert. Die mediane Korngröße beträgt ca. $2,8\mu\text{m}$.

2.3 Pelletierung

Die Pelletierung erfolgt in einem GPCG-1 (Glatt, Binzen) mit einem Granulierbehälter ohne Sprühdüse. Es werden 500g Pelletiermischung eingesetzt. Das Hartparaffin wird zum Desagglomerieren durch ein 1000µm-Sieb gegeben, Theophyllin durch ein 315µm-Sieb. Zusammen mit Talkum werden die Substanzen (Rezepturen siehe Tab. 29) in den Granulierbehälter gegeben und die Pelletierung entsprechend der Prozessparameter in Tab. 30 durchgeführt. Im Anschluss an die Pelletierung werden die Pellets zum weiteren Abkühlen auf Tablett ausgebreitet.

Tab. 29: Pelletrezepturen des faktoriellen Versuchsplans

Versuch	(1)	a	b	ab	c	ac	bc	abc	0
Hartparaffin <500µm (g)	75	--	75	--	125	--	125	--	50
Hartparaffin >500µm (g)	--	75	--	75	--	125	--	125	50
Talkum (g)	340	340	149	149	300	300	131	131	230
Theophyllin (g)	85	85	276	276	75	75	244	244	170
gesamt (g)	jeweils 500								

Tab. 29: Prozessparameter bei der Pelletierung im GPCG-1

<i>Parameter</i>	<i>Sollwert</i>
<i>Luftdurchsatz</i>	70m ³ ·h ⁻¹
<i>Zulufttemperatur</i>	
Aufheizphase	70°C
Pelletierphase	70°C
Abkühlphase	Raumtemperatur
<i>Produkttemperatur</i>	
Aufheizphase	60°C
Pelletierphase	60°C
Abkühlphase	50°C
<i>Abluftfilter</i>	
Rüttelintervall	10s
Rüttelpause	10s
Rüttelmodus	alternierend

3. CHARAKTERISIERUNG DER PELLETS

3.1 Pelletbruchfestigkeit

Die Pellets werden in einem Hygrostaten (gesättigte Lösung aus $MgNO_3$, entspricht 53% r. F. bei $24^\circ C$) $\geq 24h$ vorkonditioniert. Anschließend werden sie mit einem Texture Analyzer (TA-XT2i, Stable Micro Systems, GB-Haslemere) entsprechend der Parameter aus Tabelle 31 auf ihre Bruchfestigkeit geprüft. Dabei wird ein Messwerkzeug mit planer Oberfläche mit konstanter Geschwindigkeit auf das zu untersuchende Pellet gefahren. Es wird kontinuierlich die auftretende Kraft gemessen und von einem Rechner aufgezeichnet. Die Kraftkalibrierung des Geräts erfolgt durch Auflegen eines 2kg-Gewichts auf eine über dem Messkörper angebrachte Plattform.

Tab. 31: Parameter bei der Bruchfestigkeitsmessung mit dem Texture Analyzer

<i>Parameter</i>	<i>Einstellung</i>
Geschwindigkeit vor dem Test	$1,0mm \cdot s^{-1}$
Pelleterkennungsschwelle	$F=0,005N$
Testgeschwindigkeit	$0,3mm \cdot s^{-1}$
Vorstößweite	50% der Pellethöhe
Geschwindigkeit beim Zurückfahren des Stempels	$2,0mm \cdot s^{-1}$

Das Kraft-Zeit-Profil wird von der Software Texture Expert for Windows (ebenfalls Stable Micro Systems) aufgezeichnet und die Maximalkraft des ersten Peaks ermittelt. Pro Produkt werden $n=20$ Pellets der Siebfraktion 800-1000 μm untersucht, die relative Standardabweichung beträgt zwischen 8,1 und 22,3 %.

3.2 Bulk-Dichten und Hausner-Faktor

Die Bestimmung von Schütt- und Stampfdichte erfolgt nach Ph. Eur. 2. 9. 15 (Schütt- und Stampfvolumen) mit Hilfe eines Stampfvolumeters (Engelmann, Ludwigshafen). Es kommen jeweils 100g Pellets, genau gewogen, zum Einsatz. Für jedes Produkt wird die Messung dreimal durchgeführt (mittlere $SD_{rel} = 0,80\%$). Aus den abgelesenen Volumina und der Einwaage errechnet man die Schütt- bzw. Stampfdichte in $g \cdot ml^{-1}$. Der Hausner-Faktor ist der Quotient aus Schütt- und Stampfvolumen.

3.3 Bildanalyse

Es werden Pellets der Siebfraktion 800-1000 μm untersucht. Die Durchführung der Analyse erfolgt mit einem System aus einer Kaltlichtlampe (Leica KL1500LDC, Leica Mikrosysteme Vertrieb GmbH, Bensheim), einem Stereomikroskop (MZ 75, ebenfalls Leica) und einer Digitalkamera (DC300F, ebenfalls Leica). Die Bilder werden in einen PC übertragen und dort mit Hilfe einer Bildanalysesoftware (Leica QWin Standard Y2.8, Leica Microsystems Imaging Solutions Ltd, Cambridge, Großbritannien) untersucht. Bilder von mindestens 500 Pellets je Produkt werden mit einer geeigneten Vergrößerung (1 Pixel = 11,1 μm) eingezogen und in ein Binärbild umgewandelt. Mit Hilfe eines Softwarealgorithmus werden Pellets erkannt und benachbarte Pellets getrennt. Nicht automatisch getrennte Pellets werden manuell gelöscht. Für jedes Pellet werden 64 Feret-Durchmesser ermittelt. Der maximale Feret-Durchmesser wird als die Länge eines Pellets definiert. Derjenige Feret-Durchmesser, der sich im rechten Winkel zur Länge befindet, wird als Breite bezeichnet. Der Formfaktor ist der Quotient aus Länge und Breite.

4. FREISETZUNG UND MDT₈₀

4.1 Pelletkollektive

Die Freisetzung der Arzneistoffe aus den Pellets wird nach Ph. Eur. 4.04 2.3.9. (Wirkstofffreisetzung aus festen Arzneiformen) mit einer 6-fach Blattrührerapparatur (Typ DT6R, Erweka Apparatebau GmbH, Heusenstamm) durchgeführt. Abweichend von den Anforderungen des Arzneibuchs sinken die Pellets nicht auf den Grund der Gefäße, sondern schwimmen an der Oberfläche des Mediums. Da im Freisetzungsmedium gelöste Gase die Freisetzung beeinflussen können [79], wird das Medium wie folgt entgast [23, 89]: im Endgefäß (Vessel) wird das Medium zunächst einer fünfminütigen Ultraschallbehandlung bei 60%iger Leistung des Geräts (Branson Sonifier, Gerhard Heinemann GmbH, Schwäbisch Gmünd) im alternierenden Modus ausgesetzt. Im Anschluss werden sie eine Stunde in einem Vakuumtrockenschrank (vacuotherm, Kendro, Hanau) mit einer Membran-Vakuumpumpe (Typ MD4C, Vacuubrand GmbH & Co KG, Wertheim) bei $p \leq 10\text{mbar}$ weiter entgast. Das Temperieren in der Freisetzungsapparatur erfolgt ohne Rühren. Die Probennahme erfolgt über Reagent-Filter (Bran-Lübbe GmbH, Norderstedt), um das Ansaugen ungelöster Partikel zu verhindern. Mit Hilfe einer Kolbenpumpe PVP80 (Erweka Apparatebau GmbH) werden die Proben durch Teflonschläuche (VWR International GmbH, Darmstadt) durch ein Zweistrahl-UV/VIS-Spektralphotometer Lambda 2 mit Küvettenwechsler (Perkin Elmer & Co GmbH, Überlingen) und Suprasil-Quarz-Durchflussküvetten 1cm (Hellma GmbH & Co. KG, Mühlheim/Baden) gepumpt. Die Absorptionsdaten werden durch einen an das UV/VIS-Gerät angeschlossenen PC erfasst. Die Prozessparameter sind aus Tabelle 32 ersichtlich. Die Pelleteinwaage wird so gewählt, dass eine Endabsorption von etwa 1,6 resultiert. Sink-Bedingungen ($c_{\text{max}} < 0,1c_s$) werden gewahrt. Es kommen Pellets der Siebfraction 800-1000 μm zum Einsatz. Die Linearität der Absorption für den Bereich bis 1,6 wurde überprüft und ist gegeben. Durch die Messung im Absorptionsminimum kann

die Einwaage erhöht werden, so dass individuelle Unterschiede zwischen den Pellets nicht so stark ins Gewicht fallen.

Da die Pellets sehr lipophile, schlecht benetzbare Bestandteile enthalten, wird dem Freisetzungsmedium 0,2% Hydroxypropylmethylcellulose (Pharmacoat 606, Synthapharm GmbH, Mühlheim) zugesetzt [73]. Das Aufschwimmen der Pellets wird dadurch nicht wesentlich beeinflusst. Bei konstanter Endabsorption (länger als 30min) liegt 100%ige Freisetzung vor. Sehr stark retardierende Pellets setzen den Arzneistoff terminal nur sehr langsam frei. Durch mechanisches Zerstören mittels Ultra Turrax (Ika, Staufen) wird die vollständige Wirkstofffreisetzung erzwungen, um den 100%-Wert berechnen zu können.

Tab. 32: Prozessparameter für die Pelletfreisetzung

<i>Parameter</i>	<i>Einstellung</i>
Freisetzungsmedium	0,1N-HCl + 0,2% HPMC
Volumen	1000ml
Anzahl der Messungen/Produkt	6
Umdrehungen Blattrührer	50U·min ⁻¹
Durchflussrate Pumpe	7ml·min ⁻¹
Messwellenlänge	243nm (Theophyllin) 260nm (Nicotinamid) 271nm (Hydrochlorothiazid)
Pumpzeit vor UV-spektroskopischer Bestimmung	120s
Pumpenstillstand vor UV-spektroskopischer Bestimmung	10s
Messintervall	6min

Die Berechnung der MDT_{80} erfolgt entsprechend der Trapezregel nach Gleichung 8 [71]:

$$MDT_{80} = \frac{\sum_{i=1}^n \bar{t}_i \cdot \bar{Q}_i}{Q_{80}} \quad (\text{Gl. 8})$$

\bar{t}_i : mittlerer Freisetzungzeitpunkt der Teilmenge \bar{Q}_i

\bar{Q}_i : der im Zeitabschnitt Δt_i in Lösung gegangene Mengenanteil

Q_{80} : Mengenanteil bei 80%iger Freisetzung

4.2 Einzelpellets und Bruchstücke

Die Freisetzungsuntersuchung der Einzelpellets bzw. Bruchstücke erfolgt mit Hilfe eines Photometers (SPEKOL 1200, Analytik Jena AG, Jena) mit temperierbarem Küvettenhalter. Das Pellet bzw. Bruchstück wird in der Küvette freigesetzt. Das Freisetzungsmedium wird mit einem an der Spitze flachgedrückten Glasstab, der in einem Rührer (IKA-Rührer Typ RW18, IKA-Werk Janke und Kunkel KG, Staufen i. Br.) befestigt wird, gerührt (Abb. 58). Um Verdunstung zu vermeiden, wird die Küvette mit Aluminiumfolie abgedeckt. Die Software des Photometers (Spekol S Labor, Version 4.1.D, ebenfalls Analytik Jena AG) nimmt regelmäßig Messwerte auf. Die Parameter der Messung sind in Tabelle 33 zusammengestellt.



Abb. 58: Foto Einzelpellettfreisetzung

Tab. 33: Parameter der Freisetzung von Einzelpellets bzw. Bruchstücken

<i>Parameter</i>	<i>Einstellung</i>
Freisetzungsmedium	0,1N-HCl + 0,2% HPMC
Volumen	3,0ml
Rührgeschwindigkeit	ca. 40U·min ⁻¹
Temperatur	37±0,5°C
Messwellenlänge	270nm
Messintervall	90s

5. LÖSLICHKEIT

In drei Iodzahlkolben werden je ca. 100ml Freisetzungsmedium gegeben. Der jeweilige Arzneistoff wird im Überschuss hinzugegeben und die Suspension in einem Wasserbad 24h bei $37\pm 0,5^{\circ}\text{C}$ (Thermostat: Julabo MP, Juchheim Labortechnik, Seelbach) mit einem Magnetrührer (ES 5, IKA-Werk Janke und Kunkel KG, Staufen i. Br.) gerührt. Das Sediment wird mit einem auf 37°C temperierten, geeigneten Filter (Theophyllin, Hydrochlorothiazid: $8\mu\text{m}$ -Cellulosenitratfilter, Durchmesser 2,5cm, Sartorius AG, Göttingen; Nicotinamid: Papier-Rundfilter, Durchmesser 12,5cm, Schleicher & Schüll GmbH, Dassel) abfiltriert und das Filtrat in einem ebenfalls temperierten Erlenmeyerkolben aufgefangen. Mit einer temperierten Vollpipette werden sofort 5,0ml entnommen. Die Proben mit Theophyllin und Hydrochlorothiazid werden mit Freisetzungsmedium verdünnt. In einem Photometer (SPEKOL 1200, Analytik Jena AG, Jena) erfolgt die UV-photometrisch Vermessung der Proben gegen Freisetzungsmedium (Quarzküvetten). Die Messbedingungen sind aus Tab. 34 ersichtlich.

Tab. 34: Messbedingungen bei der Bestimmung der Löslichkeit

	λ (nm)	Verdünnung
Theophyllin	270	1:1000
Hydrochlorothiazid	271	1:100

Die Bestimmung von Nicotinamid erfolgt gravimetrisch. 5,0ml der gesättigten Lösung werden in eine gewogene Petrischale überführt. Die Probe wird in einem Trockenschrank (Kelvitron[®] t ET 6130, Heraeus, Hanau) bei 40°C bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Im Kristallisat enthaltenes HPMC und gebundenes Chlorid werden von der Auswaage abgezogen.

Für jeden Arzneistoff erfolgt die Bestimmung dreimal.

6. THEOPHYLLINANTEIL DER PELLETS

Pellets der entsprechenden Siebfraction werden gemörsert und ca. 50mg (Produkt mit 42% Theophyllin) bzw. ca. 100mg (Produkt mit 25,2% Theophyllin), genau gewogen, in einen 100ml-Messkolben gegeben (n=3) und mit 0,1N-HCl bis zum Eichstrich aufgefüllt. Diese Proben werden für ≥ 72 h auf einer Schüttelmaschine (SM 25, Edmund Bühler Laborgerätebau, Tübingen) geschüttelt. Anschließend werden sie durch einen Filter (Papier-Rundfilter, Durchmesser 12,5cm, Schleicher & Schüll GmbH, Dassel) filtriert und nach geeigneter Verdünnung spektralphotometrisch vermessen (Spekol 1200, Analytik Jena GmbH, Jena).

7. OBERFLÄCHENSPIGUNG

Die Messungen erfolgen mit einem Krüss-Digital-Tensiometer (Processor Tensiometer K 100, Krüss GmbH, Hamburg) nach der Wilhelmy-Methode. Die Messgefäße aus Glas werden mit Isopropanol vor- und mit demineralisiertem Wasser nachgespült. Anschließend werden sie an der Luft getrocknet. Die auf $37\pm 0,5^\circ\text{C}$ vortemperierte Messlösung wird eingefüllt und über einen externen Thermostaten (Thermo Haake K10/DC10, Thermo Haake GmbH, Karlsruhe) auf $37\pm 0,5^\circ\text{C}$ weiter temperiert. Der Spalt zwischen Temperiermantel und Messgefäß wird mit Wasser gefüllt, um einen schnellen Wärmeaustausch zu gewährleisten. Die Wilhelmy-Platte aus Platin (19,9mm x 10mm x 0,2mm) wird bis zur Rotglut ausgeglüht und in das Messgerät eingehängt. Der Probentisch wird manuell hochgefahren, bis zwischen Wilhelmy-Platte und Flüssigkeit ein Spalt von ca. 2mm verbleibt. Die Steuerung der Messung erfolgt über einen PC mit Hilfe der Software Krüss Laboratory Desktop, Version 3.0.5.2518 (Krüss). Die Prozessparameter der Messung finden sich in Tab. 35.

Tab. 35: Prozessparameter der Oberflächenspannungsmessung nach der Wilhelmy-Methode

<i>Parameter</i>	<i>Einstellung</i>
Geschwindigkeit Oberflächendetektion	6mm·min ⁻¹
Empfindlichkeit Oberflächendetektion	0,01g
Messintervall	10s
Abbruchbedingung	SD der letzten 5 Werte ≤ 0,02mN·m ⁻¹

Da Tenside (Natriumlaurylsulfat) Zeit brauchen, um in die zu Messbeginn neu gebildete Oberfläche zu diffundieren, driftet die gemessene Oberflächenspannung mit der Zeit nach unten. Die Messung wird abgebrochen, wenn die Standardabweichung der letzten 5 Werte 0,02mN·m⁻¹ unterschreitet; der letzte gemessene Wert ist der Messwert.

8. KONTAKTWINKEL (SESSILE-DROP-TECHNIK)

Hartparaffin wird auf dem Wasserbad aufgeschmolzen und ausgegossen. Dabei entsteht eine Paraffinplatte, die oben eine glatte und homogene Oberfläche hat. Sie wird in kleine Stücke geschnitten. Die Messung erfolgt mit einem Kontaktwinkelmessgerät (Lorentzen und Wettres, S-Maskimaffär, Stockholm), welches in einem Trockenschrank (Kelvitron® t ET 6130, Heraeus, Hanau) auf 37°C temperiert ist. Mit Hilfe einer Kanüle wird ein Tropfen einer auf 37°C temperierten Lösung auf ein temperiertes Hartparaffinstück gegeben. Die Kanüle wird aus dem Tropfen zurückgezogen. Die Messung erfolgt ca. 5-10s später. Dazu wird der Tropfen mit Hilfe eines optischen Verfahrens auf einen Schirm projiziert, wo Breite und Höhe des Tropfens vermessen werden. Der Kontaktwinkel θ errechnet sich aus Tropfenbreite und -höhe nach Gleichung 9 [81].

$$\theta = 2 \cdot \arctan \frac{2 \cdot h}{a} \quad (\text{Gl. 9})$$

- θ Kontaktwinkel (°)
 h Tropfenhöhe (mm)
 a Tropfenbreite (mm)

Jede Lösung wird 15-mal vermessen.

9. DIFFERENTIAL SCANNING CALORIMETRY (DSC)

Die thermoanalytische Untersuchung der Bindemittel-Proben erfolgt mit einer DSC 821e (Mettler-Toledo GmbH, Gießen). Als Referenz dient ein leerer Proben Tiegel. Die Kalibrierung für Temperatur- und Enthalpiemessungen erfolgt routinemäßig mit Indium. Als Tiegel werden verschließbare 40µl Standard-aluminiumtiegel verwendet, deren Oberseite vor dem Verschließen mit einer 350µm-Nadel (ebenfalls Mettler-Toledo) gelocht wird. Die Spülung der Messzelle erfolgt durch Stickstoff mit einer Durchflussrate von 50ml·min⁻¹. Zur Auswertung der Ergebnisse wird die Gerätesoftware STAR^e Version 6.01 (ebenfalls Mettler-Toledo) verwendet. Die Messparameter lassen sich aus Tab. 36 ersehen.

Hartparaffin wird mehrfach vermessen. Nach zweimaliger Messung direkt hintereinander wird die Probe 3h, 24h und eine Woche gelagert und jeweils erneut vermessen.

Tab. 36: Messparameter der thermoanalytischen Charakterisierung von Hartparaffin

<i>Parameter</i>	<i>Einstellung</i>
Einwaage	ca. 2,5-3,5mg
gemessener Temperaturbereich	20°-90°C
Aufheizrate	10K·min ⁻¹
Abkühlrate	-20K·min ⁻¹

10. PYKNOMETRISCHE VERFAHREN

10.1 He-Pyknometrie

Mit Hilfe des Helium-Pyknometers AccuPyk™ 1330 (micromeritics, USA-Norcross) wird je dreimal die wahre Dichte bestimmt. Dabei erfolgt eine Temperierung auf $25 \pm 0,1^\circ\text{C}$. Die Probe wird in ein 3,5ml-Probengefäß so eingewogen, dass dieses zu etwa zwei Dritteln gefüllt ist. Es werden 10 Spülzyklen mit Helium durchgeführt. Die wahre Dichte ist der Mittelwert aus 5 Einzelmessungen. Vor der Messung wird das System mit einer Metallkugel kalibriert.

10.2 Quecksilberpyknometrie

Die Untersuchungen erfolgen in einem PASCAL 140 bzw. 440 Quecksilberpyknometer (Thermo Finnigan Italia S. p. A., Rodano, Italien). Eine der erwarteten Intrusion angepasste Probeneinwaage (ca. 0,5g) werden in ein Dilatometer vom Typ CD3P (ebenfalls Thermo Finnigan) eingewogen und 15 Minuten lang im PASCAL 140 evakuiert. Das Dilatometer wird mit Quecksilber (Suprapur, Merck KGaA, Darmstadt) gefüllt und der Druck mit der Geschwindigkeitsstufe 5p bis auf 400kPa erhöht und anschließend wieder bis zum Vakuum reduziert (ebenfalls 5p). Das Dilatometer wird in das Gerät PASCAL 440 transferiert und dort die Intrusions- und Extrusionskurven von 0,1 bis 400MPa aufgenommen (ebenfalls 5p). Die Auswertung der Messdaten erfolgt mit Hilfe der Software Pascal 140/240/440 (ebenfalls Thermo Finnigan). Die Messung wird für jedes Produkt zunächst dreifach, später doppelt ausgeführt. Die Porosität der Pellethülle errechnet sich aus Gl. 10:

$$\varepsilon(\%) = \frac{\Delta l}{\frac{1g}{\rho_{\text{wahr}}} + \Delta l} \cdot 100 = \frac{\Delta l}{V_{\text{scheinbar}}} \cdot 100 \quad (\text{Gl. 10})$$

ε Porosität (%)

Δl Intrusionsvolumen Pellethülle (= Volumen der in der Hülle enthaltenen Luft) ($\text{ml} \cdot \text{g}^{-1}$)

ρ_{wahr} wahre Dichte ($\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$)

$V_{\text{scheinbar}}$ scheinbares Volumen der Pellethülle ($\text{ml} \cdot \text{g}^{-1}$)

11. VOLUMENKONTRAKTION DES HARTPARAFFINS

Eine Menge Hartparaffin (ca. 5g, genau gewogen) wird in einen 10ml-Enghals-Messzylinder gegeben und auf einem Wasserbad geschmolzen. Das Volumen wird abgelesen. Die Volumenkontraktion errechnet sich zu

$$\text{Volumenkontraktion}(\%) = \frac{V_{\text{geschmolzen}} - \frac{E}{\rho_{\text{fest}}}}{V_{\text{geschmolzen}}} \cdot 100 \quad (\text{Gl. 11})$$

$V_{\text{geschmolzen}}$ Volumen des geschmolzenen Hartparaffins (ml)

E Einwaage Hartparaffin (g)

ρ_{fest} Wahre Dichte des Hartparaffins ($\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$)

Die Bestimmung erfolgt dreifach.

12. TABLETTIERUNG

12.1 Rezepturen

Tab. 37: Rezepturen der Tablettiermischungen

Pelletgehalt (%)	45	55	65	75	85
Bestandteile					
			Einwaage (g)		
Pellets, gesiebt 630-1000µm	22,50	27,50	32,50	37,50	42,50
Avicel PH 101	24,25	19,25	14,25	9,25	4,25
Kollidon CL	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00
Magnesium- stearat	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25
Summe (g)			jeweils 50,0		

12.2 Mischen

Die Pellets werden mit Hilfe eines 630µm- und eines 1000µm-Siebs von Grob- und Feinkorn getrennt. Avicel PH 101 und Kollidon CL werden abgewogen, durch ein 300µm-Sieb gegeben und zusammen mit den Pellets in einem Rhönradmischer (Mini RR, J. Engelmann AG, Ludwigshafen) bei Stufe 5 10 Minuten gemischt. Nach Aufsieben von Magnesiumstearat durch ein 300µm-Sieb wird nochmals 5 Minuten gemischt.

12.3 Verpressen

Die Tablettierung erfolgt mit der einstempeligen pneumohydraulischen Tablettenpresse FlexiTab™ (Röntgen GmbH und Co KG, Solingen). Als Presswerkzeug dienen plane 12mm-Stempel. Da zumindest bei mit Filmüberzügen versehenen Pellets hauptsächlich diejenigen Pellets beim Tablettieren Schaden nehmen, die sich an der Oberfläche der Tabletten befinden [132], wird der Unterstempel so eingestellt, dass ein hohes Sollgewicht von 710mg resultiert. Auf diese Art und Weise wird ein nicht zu hohes Oberflächenvolumenverhältnis gewährleistet.

Die Presse ist an Ober- und Unterstempel mit rosettenförmigen Kraftaufnehmern instrumentiert, die Kräfte von ca. 2-100kN registrieren können. Die Presskräfte werden von der Software DAQ4XP-Messdatenerfassung für Exzenterpressen (Hucke Software, Solingen) aufgezeichnet. Die Presskraft wird durch die Einstellung eines bei der Tablettierung zu erreichenden Maximaldrucks, von der die Eintauchtiefe des Oberstempels abhängt, festgelegt. Die mittlere Standardabweichung der Presskräfte beträgt etwa 1,5%. Die Tablettierung erfolgt bei einer Geschwindigkeit von 12 Tabletten/Minute.

13. CHARAKTERISIERUNG DER TABLETTEN

13.1 Höhe

Die Tablettenhöhe wird mit einer Mikrometerschraube (SR 44 1.5V, J-Mitutoyo) gemessen (n=20).

13.2 Bruchfestigkeit

Die Bestimmung der Bruchfestigkeit (Ph. Eur. 2.9.8) erfolgt mit dem Hardness Tester HT 1 (Sotax AG, CH-Basel). Je 10 Tabletten werden im Modus constant speed bei einer Geschwindigkeit von $1\text{mm}\cdot\text{s}^{-1}$ vermessen.

13.3 Druckfestigkeit

Um eine bessere Vergleichbarkeit der Bruchfestigkeiten zwischen Tabletten unterschiedlicher Höhe zu erzielen, wird die Druckfestigkeit entsprechend Gl. 12 ermittelt [33], die den Durchmesser und die Steghöhe als Angriffsfläche der Kraft berücksichtigt:

$$DF = \frac{2 \cdot BF}{\pi \cdot d \cdot h} \quad (\text{Gl. 12})$$

DF Druckfestigkeit ($\text{N}\cdot\text{mm}^{-2}$)

BF Bruchfestigkeit (N)

d Tablettendurchmesser

h Tablettenhöhe

13.4 Zerfall

Die Messung der Zerfallszeit nach Ph. Eur. 2.9.1 (Zerfallszeit von Tabletten) erfolgt in einem Gerät der Firma Sotax (DT2, Sotax AG, CH-Basel). Messmedium ist demineralisiertes Wasser von $36\text{-}38^\circ\text{C}$. Als Zerfallszeit wird die

Zeit definiert, nach der alle Tablettenbestandteile das Teströhrchen durch das Bodensieb verlassen haben. Es werden jeweils 6 Tabletten getestet.

13.5 Friabilität

Zur Messung des Abriebs analog Ph. Eur. 2.9.7 werden 10 mit einem Pinsel von Staub befreite, genau gewogene Tabletten mit einem Friabilitätstester (Typ TAP Nr. 43651, Erweka Apparatebau, Heusenstamm) 15 Minuten lang bei einer Geschwindigkeit von $25 \pm 1 \text{ U} \cdot \text{min}^{-1}$ bewegt. Der Masseverlust wird auf die Ausgangsmasse bezogen.

14. PARTIKELGRÖSSENBESTIMMUNG

14.1 Siebanalyse und Quantile

14.1.1 Pellets

Die Siebanalyse der Pellets erfolgt mit einer PC-gesteuerten Siebstation (AS 200 control, Retsch, Haan). Es werden Analysensiebe von 200mm Durchmesser und 50mm Höhe (ebenfalls Retsch) verwendet. Über die Software SP 1000, Version 1.07 (ebenfalls Retsch) erfolgt die Steuerung der Siebmaschine und die elektronische Erfassung der Ein- und Auswaagedaten der elektronischen Präzisionswaage (MJ-3000, YMC Europe, Schermbeck/Weselerwald). Zur Probennahme werden die Pellets zu einem Kegel aufgeschüttet, von dem mit Hilfe zweier Kartonscheiben ein Segment geeigneter Größe entnommen wird. Die Parameter der Siebanalyse sind in Tab. 38 zusammengestellt. Eine vollständige Granulatauftrennung gilt als erreicht, wenn in einer Minute $<0,1\%$ der Masse des Aufgabegutes ein Sieb passiert. Die Analyse erfolgt jeweils dreimal (mittlere SD_{rel} der Mediane = $0,81\%$).

Tab. 38: Parameter bei der Siebanalyse

<i>Parameter</i>	<i>Einstellung</i>
Einwaage	ca. 30g
Maschenweiten der verwendeten Siebe	0, 125, 200, 315, 400, 500, 630, 800, 1000, 1250, 1600, 2000 μ m
Schwingungsamplitude	1mm
Siebdauer	10min

Als verteilungsunabhängiger Lageparameter wird der Median gewählt. Er resultiert aus der linearen Interpolation der Durchgangssummenkurve [94]. Für die anderen Quantile wird ebenfalls eine lineare Interpolation durchgeführt.

14.1.2 Hartparaffin

Das analytische Sieben des Hartparaffins erfolgt ähnlich der Pelletsiebung. Die Siebmaschine wird in einem Kühlraum (5°C) aufgestellt. Die Proben werden in einem Tiefkühlschrank vortemperiert. Die Einwaage beträgt ca. 30g, die Amplitude 1,5mm.

14.2 Laserlichtbeugung

Die Partikelgrößenanalyse durch Laserlichtbeugung erfolgt mit einem Laserbeugungsgerät (Helos H1402/KF-Magic, Sympatec GmbH, Clausthal-Zellerfeld). Dazu werden die Pulver über die VIBRI Vibrationsdosiereinheit (ebenfalls Sympatec) der Trockendispergiereinheit (ebenfalls Sympatec) zugeführt oder in 0,1% Natriumlaurylsulfatlösung suspendiert und in einer 50ml Glasküvette vermessen. Die Ergebnisse in Form einer Volumenverteilung werden mit der Gerätesoftware Windox ausgewertet. Zur Beschreibung der Korngrößenverteilung werden x_{10} , x_{50} und x_{90} herangezogen. Dabei handelt es sich um das 10. Perzentil, den Median (50. Perzentil) und das 90. Perzentil. Die Messbedingungen sind in Tabelle 39 angegeben.

Tab. 39: Messbedingungen der Partikelgrößenanalyse mittels Laserbeugung (Trockendispergierung)

Probe	Überdruck (Pa)	Unterdruck (Pa)	Messbereich (μm)
PEG 4000	$1,0 \cdot 10^5$	$0,06 \cdot 10^5$	0,5/4,5 bis 875
Granulac 200 [®]	$2,0 \cdot 10^5$	$0,07 \cdot 10^5$	0,25/0,45 bis 87,5
Flowlac 100 [®]	$1,5 \cdot 10^5$	$0,08 \cdot 10^5$	0,5/4,5 bis 875
Theophyllin fein	$2,0 \cdot 10^5$	$0,07 \cdot 10^5$	0,25/0,45 bis 87,5
Theophyllin grob	$1,5 \cdot 10^5$	$0,07 \cdot 10^5$	0,5/4,5 bis 875
Talkum	$1,5 \cdot 10^5$	$0,06 \cdot 10^5$	0,5/4,5 bis 875
Nicotinamid, Mahlprodukt	$2,0 \cdot 10^5$	$0,08 \cdot 10^5$	0,25/0,45 bis 87,5
Hydrochlorothiazid	$3,0 \cdot 10^5$	$0,09 \cdot 10^5$	0,5/4,5 bis 875

15. RASTERELEKTRONENMIKROSKOPISCHE (REM) AUFNAHMEN

Untersucht werden Pellets und Bruchstücke von Pellets. Um Bruchstücke zu erhalten, werden Pellets mit flüssigem Stickstoff schockgefroren und anschließend zerbrochen. Die Proben werden mit beidseitigem Klebeband auf Messingprobetellern DIN 653 (Hummer und Rieß, Nürnberg) fixiert. Zwischen Probe und Probenteller wird Leitsilber (Acheson 1415, Plano GmbH, Marburg) angebracht. Da die Proben leicht schmelzen, erfolgt die Gold-Besputterung in einem kühlbaren Sputter Coater (Edwards S150B, GB-Crawley) für die Dauer von 180s. Gekühlt wird mit einem Kühlthermostat (Thermo Haake K10/DC10, Thermo Haake GmbH, Karlsruhe) auf 17°C. Die Besputterung erfolgt unter Argonathmosphäre bei einem Probenabstand von 3cm. Die Aufnahmen werden mit einem Rasterelektronenmikroskop LEO VP 1430 (Carl Zeiss NTS GmbH, Oberkochen) bei einer Betriebsspannung von 25kV und einem Arbeitsabstand von 37mm aufgenommen.

16. ENVIRONMENTAL SCANNING ELECTRON MICROSCOPY (ESEM)

Pelletbruchstücke werden wie oben erhalten. Die Aufnahmen werden mit einem Philips XL 30 ESEM (Philips Electron Optics B. V., Eindhoven, Niederlande) entsprechend Tab. 40 aufgenommen.

Tab. 40: Parameter bei der Aufnahme der ESEM-Aufnahmen

Parameter	Einstellung
Beschleunigungsspannung	10,0kV
Arbeitsabstand	12,8mm
Vergrößerung	150x
Druck in der Probenkammer	2,3Torr

17. MIKROSKOPISCHE AUFNAHMEN

Zur Erstellung der mikroskopischen Aufnahmen werden die unten angegebenen Systemkomponenten verwendet.

Systemkomponenten

Lichtmikroskop:

Leica DM LB mit Polarisator, Leica Mikrosysteme Vertrieb GmbH, Bensheim

Objektiv:

N PLAN 5x/0.12, Leica Mikrosysteme Vertrieb GmbH, Bensheim

Digitalkamera:

Leica DC100, Leica Mikrosysteme Vertrieb GmbH, Bensheim

Auflösung 782 x 582 Pixel

Software zur Bildauswertung:

Leica QWin Lite, Leica Microsystems Wetzlar GmbH, Wetzlar

18. BEZUGSQUELLENNACHWEIS

<i>Substanz</i>	<i>Qualität</i>	<i>Handelsname</i>	<i>Bezugsquelle</i>
Bindemittel			
Cetylalkohol	Ph. Eur.	Lanette 16 [®]	Henkel KGaA, Düsseldorf
Glyceroldibehenat	Ph. Eur.	Compritol 888 ATO [®]	Gattefossé, F-Saint-Priest
Glyceroldistearat Typ I	Ph. Eur.	Precirol ATO5 [®]	Gattefossé, F-Saint-Priest
Glycerolmonostearat, 55-65% Monoester		Tegin M [®]	Goldschmidt, Essen
Glycerolmonostearat, ≥ 90% Monoester		Tegin 90 [®]	Goldschmidt, Essen
Hartparaffin	Ph. Eur.	TerHell 5603 [®]	Schümann Sasol, Hamburg
Polyethylenglykol 4000 (PEG, Macrogol)	Ph. Eur.		Clariant GmbH, Wiesbaden
Stearinsäuretriglycerid		Dynasan 118 [®]	Sasol GmbH, Witten
Arzneistoffe			
Hydrochlorothiazid	USP XXXIII		Midas Pharmachemie, Ingelheim
Nicotinamid	Ph. Eur.		Caesar & Loretz GmbH, Hilden
Theophyllin wasserfrei	Ph. Eur.	Theophyllin wasserfrei Pulver und feines Pulver	BASF AG, Ludwigshafen

Substanz	Qualität	Handelsname	Bezugsquelle
Sonstige			
1N HCl			Bernd Kraft GmbH, Duisburg
quervernetztes Polyvinylpyrrolidon (Crospovidon Typ A)	Ph. Eur.	Kollidon CL [®]	BASF AG, Ludwigshafen
Hydroxypropyl- methylcellulose (HPMC, Hypromellose)	Ph. Eur.	Pharmacoat 606 [®]	Syntapharm, Mühlheim an der Ruhr
Lactose-Monohydrat	Ph. Eur.	Granulac 200 [®] Flowlac 100 [®]	Meggle, Wasserburg
Mikrokristalline Cellulose	Ph. Eur.	Avicel PH 101 [®]	FMC, USA-Philadelphia
Natriumlaurylsulfat (Natriumdodecylsulfat)	Ph. Eur.	Texapon K1296 [®]	Henkel KGaA, Düsseldorf
Talkum	Ph. Eur.		C. H. Erbslöh, Krefeld

19. ABKÜRZUNGEN

α	Signifikanzniveau
Δl	Intrusionsvolumen Pellethülle
ε	Porosität
λ	Wellenlänge
γ	Grenzflächenspannung
ρ	Dichte
σ	Oberflächenspannung
θ	Kontaktwinkel
BF	Bruchfestigkeit
c_{\max}	Maximale Konzentration
c_s	Sättigungskonzentration
cmc	Kritische Mizellbildungskonzentration
d	Tablettendurchmesser
DF	Druckfestigkeit
DSC	Differential scanning calorimetry
E	Einwaage
ESEM	Environmental scanning electron microscopy
F	Kraft
f	Volumenexpansionsfaktor
f_{ges}	Volumenexpansionsfaktor mit Berücksichtigung von in den Pellets eingeschlossener Luft
GPCG-1	Glatt powder coater granulator 1
h	Tablettenhöhe
HCl	Salzsäure
HCT	Hydrochlorothiazid
HPMC	Hydroxypropylmethylcellulose
I_{50}	Interquartilbereich
MDT_{80}	Mittlere Freisetzungzeit von 80% des Wirkstoffs (mean dissolution time)

n	Stichprobenumfang
NA	Nicotinamid
p	beschreibendes Signifikanzniveau
p	Druck
PEG	Polyethylenglykol
Ph. Eur.	Pharmacopoeia Europaea
pK _s	Säurekonstante
r	Radius
r. F.	relative Feuchte
RT	Raumtemperatur
SD	Standardabweichung (standard deviation)
SD _{rel}	relative Standardabweichung
SDS	Natriumlaurylsulfat (sodium dodecyl sulfate)
THEO	Theophyllin
V	Volumen
vgl.	vergleiche
v. l. n. r.	von links nach rechts
\bar{x}	arithmetischer Mittelwert
x ₁₀	10. Perzentil
x ₅₀	50. Perzentil (Median)
x ₉₀	90. Perzentil

E ZUSAMMENFASSUNG

Die Herstellung von Agglomeraten mit Schmelzverfahren in der Wirbelschicht kann erfolgen, indem ein pulverförmiges, festes Bindemittel zusammen mit den zu agglomerierenden Substanzen in einem Wirbelschichtgerät (Glatt Powder Coater Granulator) erwärmt wird, so dass das Bindemittel erweicht oder schmilzt und die Primärpartikel zusammenklebt. Besonders runde Agglomerate mit glatter Oberfläche entstehen, wenn ein **relativ grobkörniges Bindemittel und feinkörnige Primärpartikel** eingesetzt werden. Die Kornbildung erfolgt dann nach dem **Immersions-/Auflagerungsmechanismus**. Dabei lagern sich zunächst Primärpartikel auf der klebrigen Oberfläche eines Bindemitteltropfens auf (Immersion). In einem zweiten Schritt dringt Bindemittel durch die zwischen den aufgelagerten Partikeln entstandenen Kapillaren nach außen, so dass die äußere Oberfläche des Agglomerats erneut klebrig wird und weitere Primärpartikel binden kann (Auflagerung). Im Laufe des Auflagerungsprozesses verarmt das Zentrum des Agglomerats an Bindemittel. Ein für diesen Kornbildungsmechanismus charakteristischer Hohlraum entsteht. Der Prozess ist **einstufig und schnell**. Eine 500g-Charge kann beispielsweise in ca. 15 Minuten Prozesszeit agglomeriert werden, wobei Ausbeuten bis über 90% erzielt werden können (ohne Abtrennung von Grob- und Feinkorn).

Setzt man ein **lipophiles Bindemittel** ein, kann es gleichzeitig als **Retardmatrixbildner** fungieren. In dieser Arbeit wurde Hartparaffin verwendet. Da der Bindemittelgehalt prozessbedingt auf ca. 30% begrenzt ist, ist für eine ausreichende Retardierung eine zusätzliche, inerte und nicht wasser- oder magensaftlösliche Substanz nötig. Talkum erfüllt diese Anforderungen.

Der **Bindemittelgehalt** kann zwischen ca. 12 und 30% variiert werden. Unterhalb dieses Bereiches ist nicht ausreichend Bindemittel zugegen, um die gesamten Primärpartikel zu binden. Oberhalb ist das Bindemittel im Überschuss vorhanden und bildet Klumpen und Ablagerungen.

Die beiden matrixbildenden Substanzen Talkum und Hartparaffin sind ausgesprochen lipophil, so dass die **Freisetzungsgeschwindigkeit** des Modellarzneistoffs Theophyllin entscheidend von der **Benetzung der Matrix** durch das Medium abhängig ist.

Der Einfluss der folgenden Faktoren auf wichtige Pelleteigenschaften wurde mit Hilfe eines **faktoriellen Versuchsplans** untersucht:

A Korngröße des Bindemittels

B Menge Theophyllin

C Menge Bindemittel

Die **Pelletkorngröße** ist in erster Linie von der Korngröße des Bindemittels abhängig. Je größer die Saatkörner sind, desto größer sind auch die daraus entstehenden Pellets. Durch Erhöhung der Theophyllinmenge kann man ebenfalls größere Pellets erzielen, da insgesamt ein höheres Auflagerungsvolumen resultiert, wenn mehr Theophyllin (relativ geringe Dichte) statt Talkum (relativ hohe Dichte) eingesetzt wird. Eine Erhöhung der Bindemittelmenge hat den gegenteiligen Effekt, da pro Saatkorn entsprechend weniger Auflagerungsmaterial zur Verfügung steht.

Die **Korngrößenverteilung von Pellets** sollte möglichst eng sein. Dies kann erreicht werden, indem ein Bindemittel mit enger Korngrößenverteilung eingesetzt wird. Auch eine hohe Bindemittelmenge trägt zu einer engen Korngrößenverteilung bei.

Die **Freisetzung** aus den Retardmatrixpellets beginnt mit einem initialen Burst, bei dem etwa 18-30% der Arzneistoffdosis freigesetzt werden. Die restliche Arzneistoffmenge wird relativ langsam freigesetzt. Durch eine erhöhte Menge an Matrixbildnern kann die Retardierung verstärkt werden.

Die **Pelletbruchfestigkeit** ist wegen des zentralen Hohlraums niedrig. Am höchsten ist sie, wenn die Matrix durch einen hohen Volumenanteil Bindemittel stabil ist. Die Schichtdicke der Matrix spielt hingegen keine Rolle für die Bruchfestigkeit.

Der **Formfaktor**, definiert als Quotient aus maximalem Feret-Durchmesser und dem dazu rechtwinklig liegenden Feret-Durchmesser, liegt zwischen 1,11 und 1,16 für alle untersuchten Produkte. Eine Abhängigkeit von den untersuchten Faktoren ließ sich nicht feststellen.

Die **vielfältige Einsetzbarkeit** des Verfahrens konnte mit Hilfe von Substanzen mit unterschiedlichsten Eigenschaften gezeigt werden. Neben Theophyllin können sowohl sehr hydrophile (Lactose, Nicotinamid) als auch sehr lipophile (Talkum, Hydrochlorothiazid) Substanzen in Kombination mit Hartparaffin als Saatkorn pelletiert werden. Mediane Korngrößen des Auflagerungsmaterials zwischen ca. 3 und 22µm sind zur Pelletierung mit Saatkörnern einer medianen Korngröße von ca. 450µm geeignet, während Primärpartikelgrößen von 80µm zu groß sind.

Die Kornbildung lässt sich mit Hilfe eines **theoretischen Modells** beschreiben, welches auf den Partikel- und Gesamtvolumina der beteiligten Substanzen basiert. Demnach ist der Hohlraum, der in der Mitte des Pellets verbleibt, genauso groß wie das ursprüngliche Bindemittelkorn. Das Volumen der aufgelagerten Matrix ohne Hohlraum ist ein Vielfaches des Volumens des Saatkorns. Daraus folgt, dass auf kleine Saatkörner eines Bindemittels eine dünnere Schicht aufgelagert wird als auf große Saatkörner. Der Radius r_2 eines Pellets ergibt sich als

$$r_2 = r_1 \cdot \sqrt[3]{f_{\text{ges}} + 1} \quad (\text{Gl. 4})$$

r_1 ist der Radius der Saatkörner, f_{ges} ist der Volumenexpansionsfaktor, mit dem das Volumen des Bindemittels multipliziert werden muss, um das Volumen der

Matrix zu erhalten. Er enthält die Volumina der beteiligten Substanzen und das Volumen von in der Matrix enthaltener Luft (im Bereich von 13 bis 39%, über Quecksilberintrusion bestimmt). Die Pellets sind umso poröser, je größer das Volumen der aufgelagerten Substanzen pro Bindemittelvolumen ist. Eine sehr gute Übereinstimmung des Modells mit experimentellen Daten konnte gezeigt werden.

Die **Tablettierung** zu schnell zerfallenden, also wie Kapseln ebenfalls multi-partikulären Arzneiformen, ist ohne größere Probleme möglich. Während der Tablettierung erfahren die Pellets in Abhängigkeit von der Presskraft eine Deformation, wodurch die Freisetzung im Vergleich zu unverpressten Pellets beschleunigt wird.

Der Pelletgehalt kann auf sehr hohe Anteile (85%) erhöht werden, ohne dass die Fähigkeit, schnell in die Untereinheiten zu zerfallen, beeinträchtigt wird. Die Pellets neigen nicht zum Zusammenkleben.

Bei der Tablettierung von Pellets, die viel Paraffin und viel Talkum enthalten, tritt eine starke Hydrophobisierung der Tablette ein. Die mechanischen Eigenschaften (Bruchfestigkeit, Abrieb) verschlechtern sich.

Das Einnahmenvolumen kann bei gleicher Dosierung durch die volumenverringende Deformation der Pellets beim Verpressen im Vergleich zum Stampfvolumen der Pellets (z. B. in Kapseln) etwa halbiert werden. Dies ist vor allem für hochdosierte Arzneistoffe interessant.

Bei der **Konzeption einer Formulierung zur Schmelzpelletierung in der Wirbelschicht** muss in erster Linie auf die Korngröße und Korngrößenverteilung des Bindemittels geachtet werden. Es muss ausreichend grobkörnig sein, um Pellets in der gewünschten Größe erzielen zu können. Die Korngrößenverteilung der Saatkörner sollte möglichst eng sein, so dass dies auch bei den entstehenden Pellets der Fall ist.

Die Bindemittelmenge sollte relativ hoch gewählt werden. Im Vergleich zu Rezepturen mit wenig Bindemittel erhält man eine engere Pelletgrößenverteilung, langsamere Freisetzung, höhere Bruchfestigkeiten und höhere

Bulkdichten. Wählt man die Bindemittelmenge so, dass ohne Berücksichtigung von Luft ein niedriger Volumenexpansionsfaktor von etwa 2 bis 2,5 resultiert, erhält man Pellets mit Porositäten von etwa 10-20%, deren Durchmesser etwa das 1,5fache der Durchmesser der Saatkörner beträgt.

Durch Variation der Menge an inertem Füllstoff lässt sich die Freisetzungsgeschwindigkeit über das matrixbildende Bindemittel hinaus steuern.

F LITERATUR

- [1] Abberger T.: Influence of binder properties, method of addition, powder type and operating conditions on fluid-bed melt granulation and resulting tablet properties; Pharmazie **56**, 949-952 (2001)

- [2] Abberger T., Henck J.O.: Kornbildungsmechanismen bei der Schmelzgranulierung in der Wirbelschicht und ihre Auswirkungen auf die Tablettierung; Pharmazie **55**, 521-526 (2000)

- [3] Abberger T., Seo A., Schaefer T.: The effect of droplet size and powder particle size on the mechanisms of nucleation and growth in fluid bed melt agglomeration; Int. J. Pharm. **2002**, 185-197 (2002)

- [4] Abdelbary G. et al.: The preparation of orally disintegrating tablets using a hydrophilic waxy binder; Int. J. Pharm. **278**, 423-433 (2004)

- [5] Albers J.: Konformität Mikrokristalliner Cellulose in Bezug auf Lieferanten und Chargen; Diplomarbeit, Halle 2005

- [6] Appelgren C., Eskilson C.: A novel method for the granulation and coating of pharmacologically active substances; Drug Dev. Ind. Pharm. **15**, 2345-2351 (1990)

- [7] Aulton M.E., Dyer A.M., Khan K.A.: The strength and compaction of millispheres. The design of a controlled-release drug delivery system for ibuprofen in the form of a tablet comprising compacted polymer-coated millispheres; Drug Dev. Ind. Pharm. **20**, 3069-3104 (1994)

- [8] Beckert T.E., Lehmann K., Schmidt P.C.: Compression of enteric-coated pellets to disintegrating tablets: uniformity of dosage units; Powder Technol. **96**, 248-254 (1998)
- [9] Bodmeier R.: Tableting of coated pellets; Eur. J. Pharm. Biopharm. **43**, 1-8 (1997)
- [10] Bogaerts I., Vaerenbergh G.V.: Use of microwaves for a melt agglomeration process in a high shear mixer-dryer, 4th World Meeting ADRITELF/APGI/APV, Florenz 2002
- [11] Boretzky W.: Schmelzgranulierung - ein neues Verfahren zur Bildung fester Kügelchen mit definiertem Korn aus Schmelzen; Fette, Seifen, Anstrichm. **69**, 263-268 (1967)
- [12] Braun M.: Einflussfaktoren bei der Tablettierung magensaftresistent überzogener Pellets auf Exzenter- und Rundlauftablettenpressen; Dissertation, Bonn 2003
- [13] Breitenbach J.: Feste Lösungen durch Schmelzextrusion - ein integriertes Herstellkonzept; Pharm. Unserer Zeit **29**, 46-49 (2000)
- [14] Breitenbach J.: Melt extrusion: from process to drug delivery technology; Eur. J. Pharm. Biopharm. **54**, 107-117 (2002)
- [15] Breitzkreutz J., Bornhöft M., Wöll F., Kleinebudde P.: Pediatric drug formulations of sodium benzoate: I. Coated granules with a hydrophilic binder; Eur. J. Pharm. Biopharm. **56**, 247-253 (2003)
- [16] Breitzkreutz J., El-Saleh F., Kiera C., Kleinebudde P., Wiedey W.: Pediatric drug formulations of sodium benzoate: II. Coated granules with a lipophilic binder; Eur. J. Pharm. Biopharm. **56**, 255-260 (2003)

- [17] Buckton G.: The assessment and pharmaceutical importance of the solid/liquid and the solid/vapour interface: a review with respect to powders; *Int. J. Pharm.* **44**, 1-8 (1988)
- [18] Buckton G., Efentakis M., Al-Hmoud H., Rajan Z.: The influence of surfactants on drug release from acrylic matrices; *Int. J. Pharm.* **74**, 169-174 (1991)
- [19] Budavari S.H. [Hrsg.]: *The Merck Index*, Merck, 1996
- [20] Crowley K.J., Forbes R.T., York P., Nyqvist H., Camber O.: Drug-fatty acid salt with wax-like properties employed as binder in melt granulation; *Int. J. Pharm.* **211**, 9-17 (2000)
- [21] Desai S.J., Singh P., Simonelli A.P., Higuchi W.I.: Investigation of Factors Influencing Release of Solid Drug Dispersed in Inert Matrices III; *J. Pharm. Sci.* **11**, 1230-1234 (1966)
- [22] Dibbern H.W.H.: *UV- und IR-Spektren wichtiger pharmazeutischer Wirkstoffe*, Editio Cantor, Aulendorf 1985
- [23] Diebold S.M., Dressman J.B.: Entgasung und Wiedersättigung von wäßrigen Medien für Lösungsgeschwindigkeitstests; *Pharm. Ind.* **60**, 354-359 (1998)
- [24] Efentakis M., Al-Hmoud H., Buckton G., Rajan Z.: The influence of surfactants on drug release from a hydrophobic matrix; *Int. J. Pharm.* **70**, 153-158 (1991)
- [25] Eger K., Troschütz R., Roth H.J.: *Arzneistoffanalyse*, Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart 1999

- [26] Egermann H., Reiss W.: Effect of particle size of drug and diluent on drug distribution in granule size fractions; *Acta Pharm. Technol. Suppl.* **34**, 5S (1988)
- [27] Eliassen H., Kristensen H.G., Schaefer T.: Electrostatic charging during melt agglomeration process; *Int. J. Pharm.* **184**, 85-96 (1999)
- [28] Eliassen H., Kristensen H.G., Schaefer T.: Growth mechanisms in melt agglomeration with a low viscosity binder; *Int. J. Pharm.* **186**, 149-159 (1999)
- [29] Eliassen H., Schaefer T., Kristensen H.G.: Effects of binder rheology on melt granulation in a high shear mixer; *Int. J. Pharm.* **176**, 73-83 (1998)
- [30] Ennis B.J., Tardos G., Pfeffer R.: A microlevel-based characterization of granulation phenomena; *Powder Technol.* **65**, 257-272 (1991)
- [31] Erni W.Z., Zeller M., Piot N.: Die Eignung von Fettpellets als Zwischenform für perorale Depotarzneiformen; *Acta Pharm. Technol.* **26**, 165-171 (1980)
- [32] Evrard B., Amighi K., Beten D., Delattre L.: Influence of Melting and Rheological Properties of Fatty Binders on the Melt Granulation Process in a High-Shear Mixer; *Drug Dev. Ind. Pharm.* **11**, 1177-1184 (1999)
- [33] Fell J.T., Newton J.M.: Determination of Tablet Strength by the Diametral-Compression Test; *J. Pharm. Sci.* **59**, 688-691 (1970)
- [34] Fiedler H.P., Hoepfner E.-M.: *Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete*, Editio Cantor Verlag, Aulendorf 2002

- [35] Finholt P., Solvang S.: Dissolution Kinetics of Drugs in Human Gastric Juice - the Role of Surface Tension; *J. Pharm. Sci.* **57**, 1322-1326 (1968)
- [36] Flanders P., Dyer G.A., Jordan D.: The Control of drug release from conventional melt granulation matrices; *Drug Dev. Ind. Pharm.* **13**, 1001-1022 (1987)
- [37] Follonier N., Doelker E., Cole E.T.: Evaluation of hot-melt extrusion as a new technique for the production of polymer-based pellets for sustained release capsules containing high loadings of freely soluble drugs; *Drug Dev. Ind. Pharm.* **20**, 1323-1339 (1994)
- [38] Ford J.L., Rubinstein M.H.: Formulation and Ageing of Tablets Prepared from Indomethacin-Polyethylene Glycol 6000 Solid Dispersions; *Pharm. Acta Helv.* **55**, 1-7 (1980)
- [39] Förster H.: Entwicklung, Herstellung und Testung peroraler Depotarzneiformen mit konstanter Wirkstofflieberation am Beispiel des Theophyllins; Dissertation, Düsseldorf 1981
- [40] Foster T.P., Parrott E.L.: Effect of processing on release from an inert, heterogeneous matrix; *Drug Dev. Ind. Pharm.* **16**, 1309-1324 (1990)
- [41] Foster T.P., Parrott E.L.: Release of Highly Water-Soluble Medicinal Compounds from Inert, Heterogeneous Matrixes. I: Physical Mixture; *J. Pharm. Sci.* **79**, 806-810 (1990)
- [42] Frohoff-Hülsmann M.A.: Wäßrige Ethylcellulosedispersionen mit Hydroxypropylmethylcellulose als Überzugsmaterial für Arzneistoffpellets; Dissertation, Düsseldorf 1997

- [43] Gerhartz W.H.: Waxes; in Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, VCH, Weinheim 1996
- [44] Gernoth U.: Kinetik der Freisetzung von beta-Blockern aus hydrophoben Matrices; Dissertation, Bonn 1994
- [45] Göpferich A., Lee G.: The influence of endogenous surfactant on the structure and drug-release properties of Eudragit NE30D-matrices; Journal of Controlled Release **18**, 133-144 (1992)
- [46] Grassi M., et al.: Preparation and evaluation of a melt pelletised paracetamol/stearic acid sustained release delivery system; Journal of Controlled Release **88**, 381-391 (2003)
- [47] Gruenhagen H.: Polymer/Drug-Melt Extrusion: Therapeutic and Technological Appeal; Pharmaceutical Technology Europe **8**, 22-28 (1996)
- [48] Gu L., Liew C.V., Heng P.W.S.: Wet Spheronization by Rotary Processing - A Multistage Single-Pot Process for Producing Spheroids; Drug Dev. Ind. Pharm. **30**, 111-123 (2004)
- [49] Guirgis H., Broegmann B., Sakr A.: Hot melt technology - Effect of channeling agents. Part I: Granule characteristics; Pharm. Ind. **63**, 297-300 (2001)
- [50] Guirgis H., Broegmann B., Sakr A.: Hot melt technology - Effect of channeling agents. Part II: Tablet characteristics; Pharm. Ind. **63**, 395-401 (2001)

- [51] Guirgis H., Broegmann B., Sakr A.: Hot melt technology - Effect of manufacturing method on tablet characteristics; Pharm. Ind. **63**, 499-507 (2001)
- [52] de Haan P., Lerk C.F.: The Effects of Polymer content and Distribution on Drug Release Characteristics of the Megaloporous System; Acta Pharm. Technol. **33**, 149-153 (1987)
- [53] Haleblan J., Runkel R., Müller N., Christopherson J., Ng K.: Steroid Release from Silicone Elastomer Containing Excess Drug in Suspension; J. Pharm. Sci. **60**, 541-545 (1971)
- [54] Hamdani J., Moes A.J., Amighi K.: Development and evaluation of prolonged release pellets obtained by the melt pelletization process; Int. J. Pharm. **245**, 167-177 (2002)
- [55] Haramiishi Y., Kitazawa Y., Sakai M., Kataoka K.: Study on Fluidized Melt-Granulation. I. Examination of the Factors on the Granulation; Yakugaku Zasshi **111**, 515-523 (1991)
- [56] Heinemann H., Rothe W.: Verfahren zur Granulierung von pulverförmigen Tablettenmassen, Deutsches Patent DT 2127683, 1975.
- [57] Heng P.W.S., Wong T.W., Cheong W.S.: Investigation of melt agglomeration process with a hydrophobic binder in combination with sucrose stearate; Eur. J. Pharm. Sci. **19**, 381-393 (2003)
- [58] Holm P.: Effect of impeller and chopper design on granulation in a high speed mixer; Drug Dev. Ind. Pharm. **13**, 1675-1701 (1987)

- [59] Johansen A., Schaefer T.: Effects of interactions between powder particle size and binder viscosity on agglomerate growth mechanisms in a high shear mixer; *Eur. J. Pharm. Sci.* **12**, 297-309 (2001)
- [60] Johansen A., Schaefer T.: Effects of physical properties of powder particles on binder liquid requirement and agglomerate growth mechanisms in a high shear mixer; *Eur. J. Pharm. Sci.* **14**, 135-147 (2001)
- [61] Kidokoro M., Haramiishi Y., Sagasaki S., Shimizu T., Yamamoto Y.: Application of Fluidized Hot-Melt Granulation (FHMG) for the Preparation of Granules for Tableting; Properties of Granules and Tablets Prepared by FHMG; *Drug Dev. Ind. Pharm.* **28**, 67-76 (2002)
- [62] Kidokoro M., Sasaki K., Haramiishi Y., Matahira N.: Effect of Crystallization Behavior of Polyethylene Glycol 6000 on the Properties of Granules Prepared by Fluidized Hot-Melt Granulation (FHMG); *Chem. Pharm. Bull.* **51**, 487-493 (2003)
- [63] Kinget R., Kemel R.: Preparation and Properties of Granulates Containing Solid Dispersions; *Acta Pharm. Technol.* **31**, 57-62 (1985)
- [64] Kleinebudde P.: Pharmazeutische Pellets durch Extrudieren/-Sphäronisieren; Habilitationsschrift, Kiel 1997
- [65] Knop K.: Pellets; in Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis, Springer-Verlag, Berlin 1991
- [66] Knop K., Lippold B.C.: Die Wirbelschichtgranulation als Herstellungsmethode für Pellets; *Pharm. Ind.* **51**, 302-309 (1989)

- [67] Knop K., Lippold B.C.: Pelletherstellung in der Wirbelschicht am Beispiel der gut löslichen Arzneistoffe Ascorbinsäure und Etofyllin; Pharm. Ind. **53**, 1065-1068 (1991)
- [68] Kojima M., Nakagami H.: Preparation of the controlled-release matrix tablets of theophylline with micronized low-substituted hydroxypropyl cellulose by a fluidized hot-melt granulation method; STP Pharma Sci. **11**, 145-150 (2001)
- [69] Lazarus J., Pagliery M., Lachman L.: Factors Influencing the Release of a Drug from a Prolonged-Action Matrix; J. Pharm. Sci. **53**, 798-802 (1964)
- [70] León y León C.A.: New perspectives in mercury porosimetry; Adv. Colloid Interface Sci. **76-77**, 341-372 (1998)
- [71] Lippold B.C.: Biopharmazie - Eine Einführung zu den wichtigsten Arzneiformen, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart 1984
- [72] Lippold B.C.: Die ideale Größe von magensaftresistent überzogenen Pankreatin-Präparaten; Pharm. Ind. **60**, 452-456 (1998)
- [73] Lippold B.C., Ohm A.M.: Beeinflussung der Benetzung von Arzneistoffen durch Tenside, Polymere und Magensaft; Acta Pharm. Technol. **32**, 20-25 (1986)
- [74] Liu J., Zhang F., McGinity J.W.: Properties of lipophilic matrix tablets containing phenylpropanolamine hydrochloride prepared by hot-melt extrusion; Eur. J. Pharm. Biopharm. **52**, 181-190 (2001)

- [75] Maejima T., Osawa T., Nakajima K., Kobayashi M.: Application of tumbling melt granulation (TMG) method for preparing controlled release beads coated with hydrogenated castor oil; Chem. Pharm. Bull. **45**, 904-910 (1997)
- [76] Maejima T., Osawa T., Nakajima K., Kobayashi M.: Preparation of spherical beads without any use of solvents by a novel tumbling melt granulation (TMG) method; Chem. Pharm. Bull. **45**, 518-524 (1997)
- [77] Martindale W.B., Reynolds J.E.H.: The extra pharmacopoeia, Royal Pharmaceutical Society, London 1996
- [78] McTaggart C.M., Ganley J.A., Sickmueller A., Walker S.E.: The evaluation of formulation and processing conditions of a melt granulation process; Int. J. Pharm. **19**, 139-148 (1984)
- [79] Moore T.W.: Dissolution Testing: A Fast, Efficient Procedure for Degassing Dissolution Medium; Dissolution Technologies **3**, 3-5 (1996)
- [80] Oberdisse E., Hackenthal E., Kuschinsky K.: Pharmakologie und Toxikologie, Springer Verlag, Berlin Heidelberg 1999
- [81] Ohm A.: Untersuchungen zur Benetzung und Lösungsgeschwindigkeit von Arzneistoffpartikeln; Dissertation, Düsseldorf 1984
- [82] Özdemir A.N., Agabeyoglu I.T.: Studies on sustained release XI: Lipid granules of sulfamethizole; Drug Dev. Ind. Pharm. **11**, 1805-1814 (1990)
- [83] Pallagi E., et al.: Iron(II) sulfate release from drop-formed lipophilic matrices developed by special hot-melt technology; Eur. J. Pharm. Biopharm. **57**, 287-294 (2004)

- [84] Passerini N., Albertini B., González-Rodríguez M.L., Cavallari C., Rodriguez L.: Preparation and characterisation of ibuprofen-poloxamer 188 granules obtained by melt granulation; *Eur. J. Pharm. Sci.* **15**, 71-78 (2002)
- [85] Perissutti B., Rubessa F., Moneghini M., Voinovich D.: Formulation design of carbamazepine fast-release tablets prepared by melt granulation technique; *Int. J. Pharm.* **256**, 53-63 (2003)
- [86] Podczek F.: *Pharmaceutical Capsules*, Pharmaceutical Pr., London 2004
- [87] Prapaitrakul W., Sprockel O.L., Shivanand P.: Release of Chlorpheniramine Maleate from Fatty Acid Ester Matrix Disks Prepared by Melt-extrusion; *J. Pharm. Pharmacol.* **43**, 377-381 (1990)
- [88] Prasad C.M., Srivastava G.P.: Study of Some Sustained Release Granulations of Aspirin; *Ind. J. Hos. Pharm.* **8**, (1971)
- [89] Qureshi S.A., McGilveray I.J.: Impact of Different Deaeration Methods on the USP Dissolution Apparatus Suitability Test Criteria; *Pharmacopeial Forum* **20**, 8565-8566 (1994)
- [90] Ratsimbazafy V., Bourret E., Brossard C.: Drug release from matrix tablets and minitablets containing glycerides; *Pharm. Ind.* **58**, 442-446 (1996)
- [91] Reo J.P., Roche E.J.: Dry granulation using a fluidized bed, *Europäisches Patent EP 0,582,380 B1*, 1996

- [92] Ritger P.L., Peppas N.A.: A simple equation for description of solute release I. Fickian and non-Fickian release from non-swellable devices in the form of slabs, spheres, cylinders or discs; *Journal of Controlled Release* **5**, 23-36 (1987)
- [93] Rubinstein M.H., Musikabhumma P.: Formulation and evaluation of paracetamol 500mg tablets produced by a new direct granulation method; *Drug Dev. Ind. Pharm.* **6**, 451-473 (1980)
- [94] Sachs L.: *Angewandte Statistik*, Springer, Berlin 1992
- [95] Schaafsma S.H., Vonk P., Segers P., Kossen N.W.F.: Description of agglomerate growth; *Powder Technol.* **97**, 183-190 (1997)
- [96] Schaefer T., Mathiesen, C.: Melt pelletization in a high shear mixer. IX. Effects of binder particle size; *Int. J. Pharm.* **139**, 139-148 (1996)
- [97] Schaefer T.: Growth mechanisms in melt agglomeration in high shear mixers; *Powder Technol.* **117**, 68-82 (2001)
- [98] Schaefer T., Holm P., Kristensen H.G.: Melt granulation in a laboratory scale high shear mixer; *Drug Dev. Ind. Pharm.* **16**, 1249-1277 (1990)
- [99] Schaefer T., Holm P., Kristensen H.G.: Melt pelletization in a high shear mixer II. Power consumption and granule growth; *Acta Pharm. Nord.* **3**, 141-148 (1992)
- [100] Schaefer T., Holm P., Kristensen H.G.: Melt pelletization in a high shear mixer III. Effects of lactose quality; *Acta Pharm. Nord.* **4**, 245-252 (1992)

- [101] Schaefer T., Holm P., Kristensen H.G.: Melt pelletization in a high shear mixer. I. Effects of process variables and binder; Acta Pharm. Nord. **4**, 133-140 (1992)
- [102] Schaefer T., Johnsen D., Johansen A.: Effects of powder particle size and binder viscosity on intergranular and intragranular particle size heterogeneity during high shear granulation; Eur. J. Pharm. Sci. **21**, 525-531 (2001)
- [103] Schaefer T., Taagegaard B., Thomsen L.J., Kristensen H.G.: Melt pelletization in a high shear mixer. IV. Effects of process variables in a laboratory scale mixer; Eur. J. Pharm. Sci. **1**, 125-131 (1993)
- [104] Schaefer T., Taagegaard B., Thomsen L.J., Kristensen H.G.: Melt pelletization in a high shear mixer. V. Effects of apparatus variables; Eur. J. Pharm. Sci. **1**, 133-141 (1993)
- [105] Schmidt P., Prochazka J.: Über die Herstellung von Retardgranulaten durch Granulatformung; Pharm. Ind. **38**, 921-926 (1976)
- [106] Seitz G.: Monographie Hartparaffin; in Arzneibuch-Kommentar, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart
- [107] Seo A., Holm P., Kristensen H.G., Schaefer T.: The preparation of agglomerates containing solid dispersions of diazepam by melt agglomeration in a high shear mixer; Int. J. Pharm. **259**, 161-171 (2003)
- [108] Seo A., Holm P., Schaefer T.: Effects of droplet size and type of binder on the agglomerate growth mechanisms by melt agglomeration in a fluidised bed; Eur. J. Pharm. Sci. **16**, 95-105 (2002)

- [109] Seo A., Schaefer T.: Melt agglomeration with polyethylene glycol beads at a low impeller speed in a high shear mixer; Eur. J. Pharm. Biopharm. **52**, 315-325 (2001)
- [110] Serajuddin A.T.M.: Solid Dispersion of Poorly Water-Soluble Drugs: Early Promises, Subsequent Problems, and Recent Breakthroughs; J. Pharm. Sci. **88**, 1058-1066 (1999)
- [111] Starha L., Chalabala M.: Die höheren Fettsäuren und ihre Glycerinester in den peroralen Arzneien mit prolongierter Wirkung; Acta Fac. Pharm. **21**, 171-194 (1972)
- [112] Tardos G.I., Irfan Khan M., Mort P.R.: Critical parameters and limiting conditions in binder granulation of fine powders; Powder Technol. **94**, 245-258 (1997)
- [113] Thews G., Mutschler E., Vaupel: Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart 1999
- [114] Thies R.: Schmelzpelletierung eines hygroskopischen Arzneistoffs in einem Schnellmischer; Dissertation, Halle 1999
- [115] Thies R., Kleinebudde P.: Melt pelletisation of a hygroscopic drug in a high shear mixer - Part 1. Influence of process variables; Int. J. Pharm. **188**, 131-143 (1999)
- [116] Thies R., Kleinebudde P.: Melt pelletisation of a hygroscopic drug in a high shear mixer - Part 2. Mutual compensation of influence variables; Eur. J. Pharm. Sci. **10**, 103-110 (2000)

- [117] Thies R., Kleinebudde P.: Melt Pelletization of a Hygroscopic Drug in a High Shear Mixer. Part 3. Effects of Binder Variation; Chem. Pharm. Bull. **49**, 140-146 (2001)
- [118] Thommes M.: Analyse der Porenstruktur von Dragees; LaborPraxis (2000)
- [119] Thomsen L.J.: Prolonged release matrix pellets prepared by melt pelletization - IV. Drug content, drug particle size, and binder composition; Pharmaceutical Technology Europe **6**, 19-24 (1994)
- [120] Thomsen L.J., Schaefer T., Kristensen H.G.: Prolonged release matrix pellets prepared by melt pelletization - II. Hydrophobic substances as meltable binders; Drug Dev. Ind. Pharm. **20**, 1179-1197 (1994)
- [121] Thomsen L.J., Schaefer T., Sonnergaard J.M., H.G. K.: Prolonged release matrix pellets prepared by melt pelletization - I. Process variables; Drug Dev. Ind. Pharm. **19**, 1867-1887 (1993)
- [122] Torrado J.J., Augsburg L.L.: Effect of different excipients on the tableting of coated particles; Int. J. Pharm. **106**, 149-155 (1994)
- [123] Ukita K., Murakami T.: Preparation of essential oil loaded granule by melt granulation; Drug Dev. Ind. Pharm. **20**, 901-992 (1994)
- [124] van den Dries K., Vromans H.: Relationship between inhomogeneity phenomena and granule growth mechanisms in a high-shear mixer; Int. J. Pharm. **247**, 167-177 (2002)
- [125] Vergote G.J., *et al.*: An oral controlled release matrix pellet formulation containing nanocrystalline ketoprofen; Int. J. Pharm. **219**, 81-87 (2001)

- [126] Vilhelmsen T., Kristensen J., Schaefer T.: Melt pelletization with polyethylene glycol in a rotary processor; *Int. J. Pharm.* **275**, 141-153 (2004)
- [127] Voinovich D., Moneghini M., Perissutti B., Filipovic-Grcic J., Grabnar I.: Preparation in high-shear mixer of sustained-release pellets by melt pelletisation; *Int. J. Pharm.* **203**, 235-244 (2000)
- [128] Voinovich D., Moneghini M., Perissutti B., Franceschinis E.: Melt pelletization in high shear mixer using a hydrophobic melt binder: influence of some apparatus and process variables; *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **52**, 305-313 (2001)
- [129] Vromans H., Poels-Janssen H.G.M., Egermann H.: Effects of High-Shear Granulation on Granulate Homogeneity; *Pharm. Dev. Technol.* **4**, 297-303 (1999)
- [130] Wagner K.G.: Tablettierung überzogener Pellets auf einer Hochleistungsrundlauftablettenpresse unter Einsatz von Eudragit FS 30D; Dissertation, Tübingen 1999
- [131] Wagner K.G., Krumme M., Beckert T.E., Schmidt P.C.: Development of disintegrating multiple-unit tablets on a high-speed rotary tablet press; *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **50**, 285-291 (2000)
- [132] Wagner K.G., Krumme M., Schmidt P.C.: Pellet-containing tablets. Examination of distribution and deformation behaviour; *STP Pharma Sci.* **10**, 327-334 (2000)
- [133] Yanze F.M., Duru C., Jacob M.: A process to produce effervescent tablets: fluidized bed dryer melt granulation; *Drug Dev. Ind. Pharm.* **26**, 1167-1176 (2000)

- [134] Zhang Y., Schwartz J.B.: Melt Granulation and Heat Treatment for Wax Matrix-Controlled Drug Release; Drug Dev. Ind. Pharm. **29**, 131-138 (2003)
- [135] Zhou F., Vervaet C., Remon J.P.: Matrix pellets based on the combination of waxes, starches and maltodextrins; Int. J. Pharm. **133**, 155-160 (2001)