

Schmelzgranulierung mit Triglyceriden zur Herstellung geschmacksverbesserter, kindgerechter Arzneizubereitungen

Inaugural-Dissertation

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

vorgelegt von

Carolin Eckert

aus Düsseldorf

Düsseldorf,
Juli 2014

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

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

Referent: Prof. Dr. Jörg Breitzkreutz
Koreferent: Prof. Dr. Dr. h.c. Peter Kleinebudde

Tag der mündlichen Prüfung: 02.09.2014

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung.....	1
1.1.	Entwicklung pharmazeutischer Zubereitungen für Kinder	1
1.2.	Acylglycerine als pharmazeutische Hilfsstoffe	5
1.3.	Schmelzgranulierung im Schnellmischer	8
1.4.	Verwendete Modellarzneistoffe.....	12
1.4.1.	Natriumbenzoat.....	12
1.4.2.	Ibuprofen.....	13
2.	Ziele der Arbeit	15
3.	Ergebnisse und Diskussion.....	17
3.1.	Natriumbenzoat-Zubereitungen	17
3.1.1.	Charakterisierung der Ausgangssubstanzen.....	17
3.1.2.	Schmelzgranulierung von Natriumbenzoat.....	19
3.1.2.1.	Schmelzgranulierung mit Reibungswärme (Schmelzverfahren).....	19
3.1.2.2.	Aufsprühen des Bindemittels (Sprühverfahren).....	28
3.1.2.3.	Vergleich der beiden Granuliermethoden	39
3.1.2.4.	Zusammenfassung	41
3.1.3.	Minitabletten mit Natriumbenzoat	42
3.1.3.1.	Verarbeitung der Granulate zu Minitabletten	42
3.1.3.2.	Charakterisierung der Minitabletten	43
3.1.4.	Analytische Bewertung der geschmacksmaskierenden Eigenschaften	45
3.1.4.1.	Einleitung	45
3.1.4.2.	Freisetzungsanalytik nach Ph. Eur.	46
3.1.4.3.	Messungen mit der UV-Sonde.....	53
3.1.4.4.	Messungen mit der elektronischen Zunge.....	54
3.1.4.5.	Freisetzung in Lebensmitteln	63
3.1.4.6.	Detektionslimit von Natriumbenzoat im Probandenversuch	65
3.1.4.7.	Zusammenfassung	68
3.1.5.	Dosiergenauigkeit aus Mehrdosenbehältnissen.....	69
3.1.6.	Stabilitätsuntersuchungen	72
3.1.7.	Zusammenfassung Natriumbenzoat	76
3.2.	Übertragung auf den Modellarzneistoff Ibuprofen	79
3.2.1.	Einleitung.....	79
3.2.2.	Charakterisierung der Ausgangssubstanzen.....	79
3.2.3.	Schmelzgranulierung von Ibuprofen.....	81
3.2.3.1.	Schmelzgranulierung mit Reibungswärme (Schmelzverfahren).....	81
3.2.3.2.	Aufsprühen des Bindemittels (Sprühverfahren).....	83
3.2.4.	Herstellung und Charakterisierung der Tabletten.....	86
3.2.5.	Analytische Bewertung der geschmacksmaskierenden Eigenschaften	90
3.2.5.1.	Freisetzungsanalytik nach Ph. Eur.	90
3.2.5.2.	Messungen mit der UV-Sonde.....	94
3.2.5.3.	Messungen mit der elektronischen Zunge.....	94
3.2.5.4.	Freisetzungsanalytik in Lebensmitteln	98
3.2.5.5.	Zusammenfassung	99

3.2.6.	Zusammenfassung Ibuprofen	100
4.	Zusammenfassung	101
5.	Summary.....	103
6.	Experimenteller Teil	105
6.1.	Materialien.....	105
6.2.	Herstellungsverfahren	108
6.2.1.	Granulierung.....	108
6.2.1.1.	Daten zum verwendeten Schnellmischer.....	108
6.2.1.2.	Granulierung mit Reibungswärme (Schmelzverfahren).....	108
6.2.1.3.	Aufsprühen des Bindemittels (Sprühverfahren).....	109
6.2.1.4.	Bestimmung der Tröpfchengröße (Sprühverfahren).....	110
6.2.2.	Mahlung des Modellarzneistoffes Ibuprofen	111
6.2.3.	Tablettierung.....	112
6.2.3.1.	Herstellung der Pulvermischungen für die Direkttablettierung.....	112
6.2.3.2.	Herstellung der Tabletten	112
6.2.3.3.	Herstellung der Minitabletten	112
6.3.	Analytische Methoden.....	113
6.3.1.	Partikelgrößenbestimmung	113
6.3.1.1.	Laserdiffraktometrie.....	113
6.3.1.2.	Digitale Bildanalyse	113
6.3.2.	Fließfähigkeit	113
6.3.2.1.	Rieseltrichter	113
6.3.2.2.	Schütt- und Stampfdichte.....	114
6.3.3.	Bruchkraft.....	114
6.3.4.	Friabilität.....	114
6.3.5.	Zerfallszeit.....	114
6.3.5.1.	Tabletten	114
6.3.5.2.	Minitabletten	115
6.3.6.	Rasterelektronenmikroskopie.....	115
6.3.7.	Dynamische Differenzkalorimetrie	115
6.3.8.	Heiztischmikroskopie	115
6.3.9.	Röntgendiffraktometrie.....	115
6.3.10.	Analytische Methoden zur Bewertung der Geschmacks-maskierung	116
6.3.10.1.	Arzneistofffreisetzung nach Ph. Eur.....	116
6.3.10.2.	Messungen mit der UV-Sonde	116
6.3.10.3.	Messungen mit der elektronischen Zunge	117
6.3.10.4.	Freisetzungsanalytik in Lebensmitteln	119
6.3.10.5.	Geschmackstest mit Probanden	120
6.3.11.	Dynamische Wasserdampfsorption/-desorption.....	121
6.3.12.	Stabilitätsuntersuchungen	121
7.	Literatur	123
8.	Publikationen	135
9.	Danksagung	137

Abkürzungsverzeichnis

ADI	Acceptable Daily Intake, zulässige Tagesdosis
AS	Arzneistoff
BCS	Biopharmaceutics Classification System, Biopharmazeutisches Klassifizierungssystem
CC	Croscarmellose-Natrium
CCF Design	Central Composite Face Centered Design
ChemFET	Chemical Field-Effect Transistor, Chemisch sensitiver Feldeffekttransistor
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CP	Crospovidon
DoE	Design of Experiments, statistische Versuchsplanung
ED	Euclidean Distance, Euklidischer Abstand
EFSA	European Food Safety Authority
EMA	European Medicines Agency
EU	Europäische Union
FDA	Food and Drug Administration
FAO	Food and Agriculture Organization of the United Nations
GIT	Gastrointestinaltrakt
HLB	Hydrophilic-Lipophilic Balance
HPLC	High Performance Liquid Chromatography, Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use
JECFA	Joint Expert Committee on Food Additives
KI	Konfidenzintervall
MCT	Medium Chain Triglycerides, Mittelkettige Triglyceride
MW	Mittelwert
n.a.	not available, nicht verfügbar
NC	Natriumcarboxymethylstärke
NKH	Nicht-ketotische Hyperglycinämie
NSAR	Nichtsteroidales Antirheumatikum
PC	Principal Component, Hauptkomponente
PCA	Principal Component Analysis, Hauptkomponentenanalyse
PEG	Polyethylenglykol
Q ²	Vorhersagemaß
R ²	Bestimmtheitsmaß
r.F.	relative Feuchte
rpm	rounds per minute, Umdrehungen pro Minute
s	Standardabweichung
SEDDS	Self-Emulsifying Drug Delivery System
SiO ₂	Fließregulierungsmittel Siliciumdioxid
SMEDDS	Self-Microemulsifying Drug Delivery System
USP	United States Pharmacopoeia
WHO	World Health Organisation

1. Einleitung

1.1. Entwicklung pharmazeutischer Zubereitungen für Kinder

Kindgerechte Arzneiformen werden benötigt, um eine wirksame und unbedenkliche Anwendung von Arzneimitteln bei Kindern sicherstellen zu können (Nahata und Allen 2008). Die Entwicklung dieser Arzneimittel ist anspruchsvoll, da sich die Anforderungen mit dem Alter der Patienten verändern. Die International Conference on Harmonisation (ICH) unterteilt die pädiatrischen Patienten in der Leitlinielinie E11 (2001) in folgende Altersklassen:

- Neugeborene: 0 bis 27 Tage,
- Säuglinge und Kleinkinder: 28 Tage bis 23 Monate,
- Kinder: 2 bis 11 Jahre und
- Jugendliche: 12 bis 16 bzw. 18 Jahre.

Für die Akuttherapie kann der Einsatz von Parenteralia in Betracht gezogen werden. Aufgrund der einfacheren Handhabung und höheren Akzeptanz der Patienten sollten bei einer langfristigen Anwendung oral zu verabreichende Zubereitungen bevorzugt werden (Nunn und Williams 2005). Diese sollten physikalisch und chemisch stabil sein, ausschließlich unbedenkliche Hilfsstoffe beinhalten und eine individuelle Dosierung ermöglichen. Um eine bestmögliche Compliance zu erzielen, sollte zudem auf einfache Verabreichung durch leichte Schluckbarkeit und einen angenehmen Geschmack geachtet werden (EMA 2014).

Im Reflection Paper der EMA (2005) wurden oral zu verabreichende flüssige und feste Darreichungsformen (Pulver, multipartikuläre Arzneiformen, Tabletten, Kapseln und Kautabletten) bezüglich ihrer Eignung für die angegebenen Altersklassen bewertet. Diese Matrix wurde 2008 durch Krause und Breitzkreutz um Granulate, Pellets, Minitabletten, orodispersible Tabletten, Lyophilisate und Filmzubereitungen erweitert. In dieser Matrix wird die Akzeptanz von flüssigen Zubereitungen wie Lösungen, Emulsionen und Suspensionen in allen Altersklassen als hoch beschrieben. Ein weiterer Vorteil von Flüssigkeiten ist die individuelle Dosierbarkeit mithilfe von Messlöffeln, Tropfenzählern, Tropfpipetten, Messbechern und Dosierspritzen. Bei der Abmessung des für eine Einzeldosis erforderlichen Volumens kann es allerdings zu deutlichen Abweichungen von der gewünschten Dosis kommen (Grießmann et al. 2007; Yin et al. 2010). Zudem sind Flüssigkeiten im Vergleich zu festen, oral einzunehmenden Zubereitungen kritischer im Hinblick auf chemische, physikalische und mikrobielle Stabilität und Geschmack (Nunn und Williams 2005).

Der Geschmack vieler Arzneistoffe wird als bitter und/oder unangenehm beschrieben. Dabei ist zu berücksichtigen, dass Kinder sensibler auf bitteren Geschmack reagieren als Erwachsene (Mennella et al. 2013). Da der Geschmack eines Arzneimittels einen erheblichen Einfluss auf dessen Akzeptanz hat (Matsui 2007), spielt die Geschmacksmaskierung von unangenehm schmeckenden Inhaltsstoffen eine entscheidende Rolle in der Entwicklung einer kindgerechten Arzneizubereitung.

In Suspensionen kann die schlechte Löslichkeit eines Arzneistoffes oder seines Salzes zu verbesserten geschmacklichen Eigenschaften im Vergleich zu einer Lösung führen. Auch der Einsatz von Ionenaustauschharzen und Einschlussverbindungen oder der Zusatz von Süßstoffen und Aromen können die geschmackliche Akzeptanz einer flüssigen Zubereitung verbessern (Woertz et al. 2010b). Bei der Entwicklung einer pädiatrischen, vom Patienten geschmacklich akzeptierten Zubereitung kommt erschwerend hinzu, dass die geschmacklichen Vorlieben von Ernährungsgewohnheiten abhängen und unterschiedlich ausgeprägt sind (Mennella und Castor 2012). Zudem können sie sich aufgrund der voranschreitenden Entwicklung des Geschmackssinnes während der Kindheit verändern (Mennella und Beauchamp 2008).

Feste Darreichungsformen wie Tabletten und Kapseln sind bei Kindern nur eingeschränkt anwendbar. Tabletten werden erst ab einem Alter von sechs Jahren als bevorzugt akzeptierte Darreichungsform beschrieben (EMA 2005); Darreichungsform der Wahl sind sie erst in der Gruppe der Jugendlichen (Krause und Breitzkreutz 2008). Dies lässt sich insbesondere darauf zurückführen, dass viele Kinder Tabletten nicht schlucken können oder wollen. Zwar kann die Fähigkeit Tabletten einzunehmen mit Kindern trainiert und so verbessert werden (Garvie et al. 2007), dies führt aber nicht immer zum Erfolg (Czyzewski et al. 2000).

Zudem sind Tabletten als monolithische Darreichungsform nur eingeschränkt individuell dosierbar. Aufgrund des steigenden Körpergewichts und der Entwicklung im Kindesalter ist eine individuelle Dosierung jedoch erforderlich. Durch das Brechen von Tabletten können diese in mehrere Einzeldosen unterteilt werden. Allerdings ist das Brechen trotz vorgegebener Bruchkerben nicht unproblematisch. Neben Schwierigkeiten in der Handhabung, sind Masseabweichungen der Bruchteile und Massenverlust durch kleine Bruchstücke beschrieben (Van Santen et al. 2002).

Die individuelle Dosierung von Arzneizubereitungen kann zum einen durch das Abteilen einer Einzeldosis von einer größeren Menge (Wening und Breitzkreutz 2011), beispielsweise durch das Abteilen von Extrudatstücken (Wening und Breitzkreutz 2010) oder durch Abfüllen eines gewünschten Flüssigkeitsvolumens erfolgen. Zum anderen kann die Anzahl bzw. die Masse an Pellets, Minitabletten oder Granulaten bis zur gewünschten Dosis erhöht werden. Pulver, Granulate und Pellets werden bereits von Kindern ab einem Alter von zwei Jahren akzeptiert und werden selbst für Säuglinge und Kleinkinder als akzeptierte Darreichungsform beschrieben (Krause und Breitzkreutz 2008).

Minitabletten sind Komprimat mit einem Durchmesser von bis zu 3 mm (Lennartz und Mielck 1998). Sie werden nur selten als monolithische Arzneiform angesehen (Hermes 2012), da sie aufgrund ihrer geringen Masse in vielen Fällen nicht die zum Erreichen einer Einzeldosis erforderliche Arzneistoffmenge enthalten können.

Studien mit 306 Kindern im Alter von sechs Monaten bis sechs Jahren konnten eine höhere Akzeptanz von Minitabletten gegenüber einem Glukose-Sirup bestätigen (Klingmann et al. 2013). In diesen Studien wurde jedoch nur eine einzelne Minitablette mit einem Durchmesser von 2 mm getestet, sodass nur bedingt Aussagen zur Akzeptanz von Minitabletten als multipartikuläre Arzneiform getroffen werden können. Orodispersible Minitabletten, also im Mundraum zerfallende Zubereitungen, könnten die Akzeptanz noch weiter verbessern, da in diesem Falle kein aktives Schlucken einer intakten Arzneiform nötig ist (Stoltenberg und Breitzkreutz 2011).

Im Februar 2014 ist eine neue Leitlinie zur pharmazeutischen Entwicklung von Arzneimitteln für Kinder in Kraft getreten (EMA 2014). Diese soll Informationen zur Vereinfachung der Entwicklung und zur Verbesserung der Zugänglichkeit von kindgerechten Zubereitungen bereitstellen. Die Leitlinie fordert unter anderem die ausschließliche Verwendung von Hilfsstoffen, deren Unbedenklichkeit für Kinder nachgewiesen ist.

Da zwischen Kindern und Erwachsenen Unterschiede im Metabolismus, der Wirkung und der Verträglichkeit von Hilfsstoffen vorliegen, ist es nur in Ausnahmefällen ausreichend, wenn deren Unbedenklichkeit und Funktionalität in Studien mit Erwachsenen nachgewiesen wurden. Zum Beispiel sind magensaftresistente Überzugsmaterialien für die Anwendung bei Kindern im ersten Lebensjahr aufgrund eines höheren pH-Wertes im Magen ungeeignet. Hilfsstoffe, die in Zubereitungen für Erwachsene angewandt werden, können zudem unerwünschte Wirkungen bei Kindern auslösen. Ein Beispiel hierfür ist Propylenglykol, das bei Kindern die Blut-Hirn-Schranke passieren kann und nur langsam metabolisiert wird (Breitkreutz und Boos 2007).

Belegen Unterlagen von ICH, EMA, CHMP, FDA, JECFA oder EFSA die Unbedenklichkeit eines Hilfsstoffes unter Berücksichtigung der geplanten Applikationsart und des Alters der ausgewählten Zielgruppe, darf er nach der oben genannten Leitlinie in der Arzneizubereitung verwendet werden (EMA 2014). Gleiches gilt für Hilfsstoffe, deren Unbedenklichkeit aufgrund von langjähriger Anwendung in Arzneimitteln, die für die gleiche Altersklasse und die gleiche Applikation zugelassen sind und zu einer ähnlichen Exposition führen, bestätigt wurde. Sind diese Informationen nicht verfügbar, werden zusätzliche Daten gefordert, z.B. aus klinischen Studien (siehe Fließschema der EMA (2014), Abbildung 1).

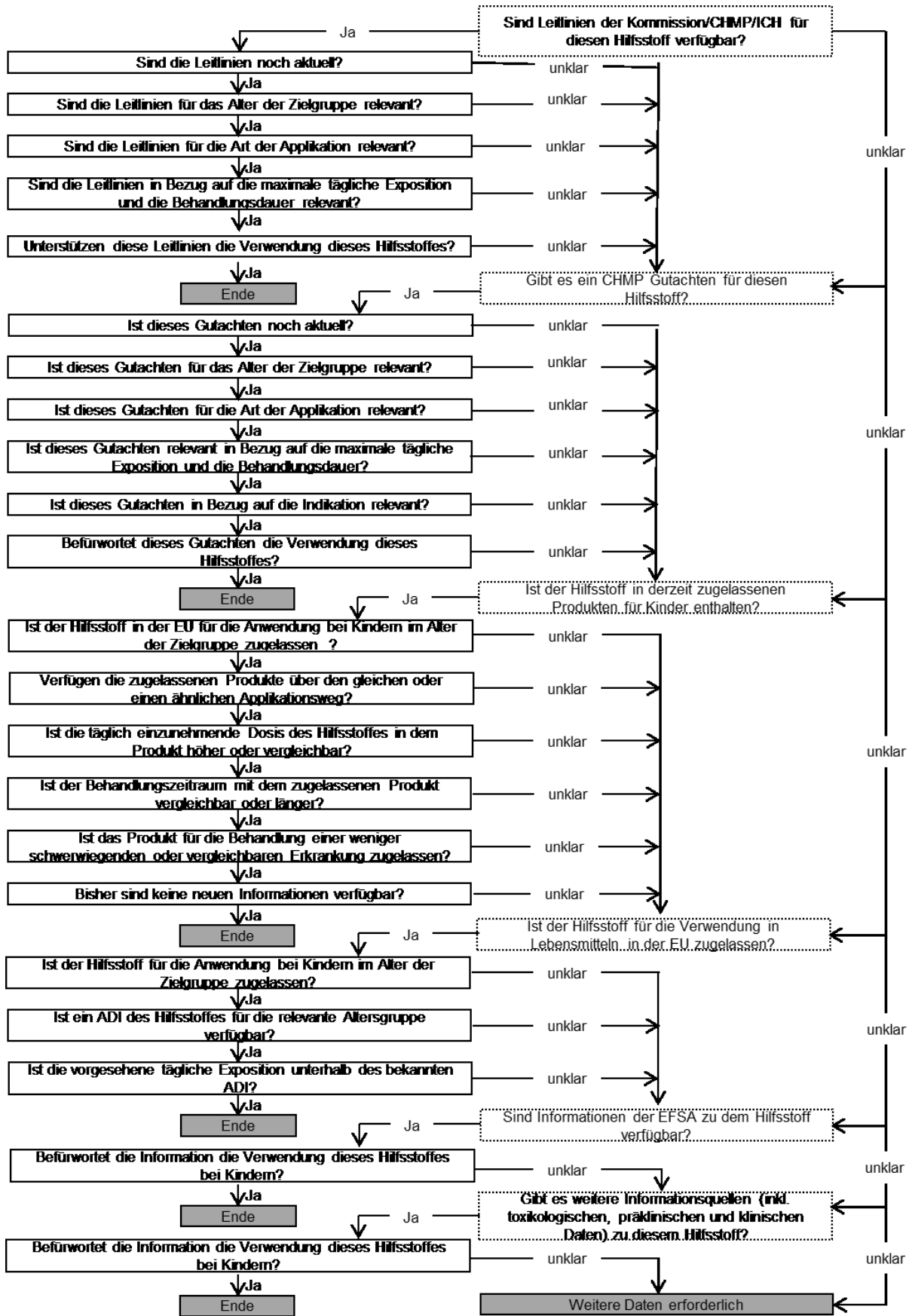


Abbildung 1: Modifiziertes Fließschema der EMA (2014) zur Abwägung der Verwendung von Hilfsstoffen in pädiatrischen Zubereitungen; Ende: keine weitere Rechtfertigung für die Verwendung des Hilfsstoffes notwendig

1.2. Acylglycerine als pharmazeutische Hilfsstoffe

Acylglycerine sind Ester des dreiwertigen Alkohols Glycerol mit Fettsäuren. In Abhängigkeit von der Zahl der mit Glycerol veresterten Fettsäuren unterscheidet man Mono-, Di- und Triglyceride. Acylglycerine gehören zu der Gruppe der Lipide, zu der auch Terpene, Glykolipide und Phospholipide gezählt werden. Aufgrund von langen Kohlenwasserstoffresten sind Lipide fast alle wasserunlöslich.

Die Acylglycerine bilden eine heterogene Gruppe mit verschiedenen Eigenschaften, die von der Art, Zahl und Anordnung der veresterten Fettsäuren abhängen. Der Schmelzbereich ist beispielsweise abhängig von der Länge der veresterten Fettsäuren und deren Sättigungsgrad.

Zur Charakterisierung von Acylglycerinen werden die veresterten Fettsäuren, der Schmelzpunkt, das Verhältnis von hydrophilen zu lipophilen Molekülanteilen (HLB, hydrophilic-lipophilic balance) und die Löslichkeit in organischen, unpolaren Lösungsmitteln angegeben (Jannin et al. 2008).

In der pharmazeutischen Industrie werden meist Lipide mit gesättigten Fettsäuren eingesetzt, da ungesättigte Verbindungen häufig Oxidationsreaktionen unterliegen und ranzig werden. Das Maß an ungesättigten Bindungen in einem Lipid kann durch die Jodzahl (Ph. Eur. 2.5.4) ermittelt werden. Über die Peroxidzahl (Ph. Eur. 2.5.5) kann der Gehalt an peroxidischen funktionellen Gruppen eines Lipides bestimmt und ein Hinweis auf die Fettverdorbtheit gewonnen werden. Weitere im Arzneibuch beschriebene Fettkennzahlen sind die Säurezahl (Ph. Eur. 2.5.1) zur Ermittlung des Gehaltes an freien Fettsäuren, die Hydroxylzahl (Ph. Eur. 2.5.3) zur Bestimmung der freien Hydroxylgruppen und die Verseifungszahl (Ph. Eur. 2.5.6) als Maß für die enthaltenen Säuren und verseifbaren Ester.

Natürlich vorkommende Pflanzenöle enthalten Mischungen aus verschiedenen Fetten und Fettbestandteilen, unter anderem hohe Anteile an Triglyceriden. Durch Raffinierung des Fettgemisches können diese angereichert werden. Die Stabilität des Acylglycerins kann durch Hydrierung der ungesättigten Bindungen verbessert werden.

Acylglycerine gewünschter Zusammensetzung können entweder durch Umesterung von Fetten mit definierten Fettsäuren oder durch Veresterung von Glycerol mit den ausgewählten Fettsäuren hergestellt werden. Beispiele, die in der pharmazeutischen Industrie eingesetzt werden, sind Glycerolmonostearat (Imwitor[®] 491), Glyceroldistearat (Precirol[®] ATO 5) und Glyceroldibehenat (Compritol[®] 888 ATO). Dynasan[®] stellt eine Produktlinie dar, deren Handelspräparate Fettsäuren unterschiedlicher Kettenlänge enthalten und entsprechend ihrer Eigenschaften eingesetzt werden können.

Mono- und Diglyceride können aufgrund ihrer amphiphilen Eigenschaften als Emulgatoren verwendet werden und durch ihre Oberflächenaktivität die Freisetzung von Wirkstoffen aus Lipidextrudaten beeinflussen (Windbergs et al. 2009b). Durch Veresterung von Polyethylenglykolen (PEG) mit Acylglycerinen lassen sich die Eigenschaften des Produktes weiter verändern. Ein Beispiel hierfür ist Gelucire[®] 44/14, das eine Mischung aus Mono-, Di- und Triglyceriden sowie Mono- und Diestern mit PEG darstellt und somit über grenzflächenaktive Eigenschaften verfügt (Chambin und Jannin 2005).

Aufgrund der vielfältigen Zusammensetzung und den daraus resultierenden Eigenschaften sind Acylglycerine in halbfesten, flüssigen oder festen Darreichungsformen und in Arzneimitteln für verschiedene Applikationsorte zu finden. Mittelkettige Triglyceride (MCT)

sind unter anderem in hydrophoben Salben (Clobegalen[®] Salbe), Pasten (Candio Hermal[®] Plus Paste) oder als ölige Phase in Cremes (Advantan[®] 0,1 % Creme) zur topischen Anwendung enthalten. Sie werden in Fettnähremulsionen zur parenteralen Ernährung (Nutriflex[®] Lipid Emulsion), in Augentropfen (Artelac[®] Lipid EDO) und Nasensprays (Gelositin[®] Nasenpflege) eingesetzt.

Auch in Nanopartikeln können Acylglycerine verwendet werden. Lipidnanopartikel können sowohl lipophile als auch hydrophile Arzneistoffe einschließen und parenteral angewendet werden (Martins et al. 2011). Darüber hinaus ist ihr Einsatz für die pulmonale Applikation vorstellbar (Pardeike et al. 2011).

Triglyceride werden häufig in Form von Hartfett als Grundlage von Suppositorien eingesetzt (Simon und Süverkrüp 1995). Abhängig von der gewünschten Zubereitung wird der Hartfetttyp ausgewählt. Hartfett besteht aus einer Mischung von Mono-, Di- und Triglyceriden. Durch Variationen in der Zusammensetzung und den veresterten Fettsäuren kann der Schmelzpunkt des Hartfettes verändert werden. Dies ist insbesondere dann von Bedeutung, wenn ein Arzneistoff verarbeitet werden soll, der die Schmelztemperatur der Mischung herabsetzt.

Ein Grund für den Einsatz von Acylglycerinen in Arzneizubereitungen kann die Erhöhung der Bioverfügbarkeit des enthaltenen Wirkstoffes sein: durch die bessere Löslichkeit eines lipophilen Steroids in Maiskeimöl konnte dessen Bioverfügbarkeit nach Einnahme der Lösung im Vergleich zur Einnahme einer wässrigen Suspension erhöht werden (Abrams et al. 1978). Holm et al. (2003) konnten zeigen, dass durch Einsatz von Triglyceriden in SMEDDS (self-microemulsifying drug delivery systems) der lymphatische Transport und die Absorption einer schwer wasserlöslichen Substanz verbessert werden können. Gleiches konnte auch für SEDDS (self-emulsifying drug delivery systems) mit wasserunlöslichem Ontazolast bestätigt werden (Hauss et al. 1998).

Mögliche Erklärungen für die Erhöhung der Bioverfügbarkeit durch lipidbasierte Systeme sind die verbesserte Benetzung und Solubilisation von hydrophoben Substanzen, eine schnelle Freisetzung in einem wässrigen Medium durch Öltröpfchen mit großer Oberfläche, verbesserter Transport durch das Lymphsystem und Veränderungen der physiologischen Bedingungen im Gastrointestinaltrakt (GIT), wie beispielsweise eine erhöhte Konzentration an Gallensalzen (Humberstone und Charman 1997; Prabhu et al. 2005; Porter et al. 2007).

Acylglycerine können auch zur Stabilitätserhöhung von Wirkstoffen eingesetzt werden. Kowalski et al. (2009) konnten die Stabilität von Dipeptidylpeptidase 4 durch Schmelzgranulierung mit lipophilen Hilfsstoffen erhöhen. Sie vermuten einen Überzug der Arzneistoffpartikel und dadurch einen verminderten Kontakt mit Luftfeuchtigkeit. Ein solcher Überzug der Arzneiform oder der Arzneistoffpartikel mit Lipiden kann vor äußeren Einflussfaktoren wie Licht und Feuchtigkeit schützen, aber auch Inkompatibilitäten zwischen Substanzen in einer Arzneizubereitung vorbeugen (Achanta et al. 1997).

Weitere Anwendung finden Acylglycerine in der Herstellung von Arzneizubereitungen mit wasserunlöslichen Matrices, aus denen der enthaltene Wirkstoff langsam freigesetzt wird. Durch Einbettung von Wirkstoffen in eine Lipidmatrix aus Glyceroldistearat und Glyceroldibehenat konnten Pellets mit verlängertem Freisetzungsprofil hergestellt werden (Hamdani et al. 2002). Auch die Einbettung von Paracetamol in eine Lipidmatrix aus Glycerolmonostearat und mikrokristallinem Wachs führte zu niedrigen Freisetzungsraten (Thomsen et al. 1993). Reitz et al. (2008) konnten für die verlängerte Wirkstofffreisetzung

von Theophyllin und Diprophyllin aus einer extrudierten Lipidmatrix zeigen, dass diese von der Oberfläche des Extrudates, von der Teilchengröße des Wirkstoffes und der Art des verwendeten Acylglycerins abhängt. Auch die Fettverdauung kann einen Einfluss auf die Freisetzung des Wirkstoffes nehmen. Borkar et al. (2014) konnten einen in einer festen Lipidmatrix eingebetteten Arzneistoff durch enzymatische Hydrolyse im GIT langsam freisetzen.

Ein weiterer Grund für den Einsatz von Lipiden in oral einzunehmenden Arzneizubereitungen kann deren Einfluss auf den Geschmack der Zubereitung sein. Studien zum Geschmack von Lebensmitteln haben verschiedene Auswirkungen von Fetten auf die geschmackliche Wahrnehmung von sauren, süßen, salzigen, bitteren oder scharfen Lösungen gezeigt (Shamil et al. 1991; Lynch et al. 1993). Acylglycerine können eine Barriere im Mundraum zwischen Geschmacksstoff und Geschmacksrezeptor bilden und so dessen geschmackliche Wahrnehmung verhindern (Metcalf und Vickers 2002). Dies kann durch einen Überzug der Arzneiform mit Lipiden geschehen (Jannin und Cuppok 2013). Auch das Einbetten eines Wirkstoffes in eine Matrix aus Acylglycerinen kann den Geschmack der Zubereitung verbessern (Suzuki et al. 2004).

Auch bei der Behandlung von Aphthen der Mundschleimhaut kann die Barrierefunktion von Acylglycerinen genutzt werden: die lipophilen Bestandteile einer mucoadhäsiven Tablette schützen die Aphthe vor äußeren Einflüssen. Darüber hinaus kann der in der Matrix eingebettete Wirkstoff lokal an der Aphthe wirken (Ikeuchi-Takahashi et al. 2013).

Zubereitungen mit Acylglycerinen lassen sich über verschiedene Produktionsverfahren herstellen. Zum Beispiel können acylglycerinhaltige Flüssigkeiten in Weichkapseln abgefüllt werden (Nanjwade et al. 2011). Durch Aufschmelzen von Fetten können diese in der Schmelzextrusion (Vithani et al. 2013) oder der Schmelzgranulierung (Duru et al. 2004) als Bindemittel dienen. Die Verarbeitung von Lipiden als Bindemittel ist aber auch unterhalb des Schmelzbereiches möglich (Krause et al. 2009; Windbergs et al. 2009b; Vaassen et al. 2012). Auch die Direktverpressung von Pulvermischungen mit Acylglycerinen zu Tabletten wurde bereits durchgeführt (Velghe et al. 2014).

Im Rahmen dieser Arbeit wurde Hartfett als Bindemittel für die Schmelzgranulierung im Schnellmischer ausgewählt, da Triglyceride bioabbaubar und vom gemeinsamen Expertenkomitee der WHO (World Health Organisation) und FAO (Food and Agriculture Organization of the United Nations) als gesundheitlich unbedenklich eingestuft wurden (JECFA 1979). Triglyceride sind für die Verwendung in Lebensmitteln in der Europäischen Union (EU) zugelassen, es wurde kein ADI (Acceptable Daily Intake, erlaubte Tagesdosis) zugeteilt. Als Fette gehören sie zu einer vollwertigen Ernährung. Laut EFSA (2010a) sollte die tägliche Energiezufuhr durch Fette nicht mehr als 30 bis 35 % des täglich benötigten Energiebedarfs ausmachen, wobei dieser Grenzwert für Kinder unter sechs Monaten auf bis zu 50 % angehoben werden kann.

1.3. Schmelzgranulierung im Schnellmischer

Die Schmelzgranulierung ist ein Granulierverfahren, bei dem die Agglomeration der Pulverbestandteile durch Zugabe eines geschmolzenen Bindemittels oder durch Aufschmelzen des Bindemittels innerhalb des Prozesses erzielt wird (Schäfer 2001). Die daraus entstehenden Granulate sind Haufwerke aus festen und trockenen Körnern, wobei jedes Korn ein Agglomerat aus Primärpartikeln darstellt (Ph. Eur. 8.2). Diese können sowohl als eigene Darreichungsform angewendet als auch weiterverarbeitet und zu Tabletten verpresst oder in Kapseln gefüllt werden.

Die Granulierung wird häufig genutzt, um die Partikelgröße zu erhöhen, um Partikel einer speziellen Größe oder Form herzustellen, um die Fließeigenschaften zu verbessern (Mašić et al. 2012) oder um ein Produkt mit speziellen Eigenschaften bezüglich der Arzneistofffreisetzung, der mechanischen Stabilität und der Schüttdichte zu erhalten (Tardos et al. 1997). Zudem stauben Granulate meist weniger als Pulvermischungen, was insbesondere bei hochpotenten und toxischen Substanzen von Bedeutung ist, und zeigen eine geringere Entmischungstendenz.

Ein großer Vorteil der Schmelzgranulierung gegenüber der Feuchtgranulierung ist das Entfallen des zeit- und energieaufwändigen Trocknungsschrittes: während in der Feuchtgranulierung die Solvensmoleküle der Granulierflüssigkeit durch Trocknen entfernt werden, um Granulate mit den gewünschten Eigenschaften zu erhalten, wird ein Schmelzgranulat nach dem Prozess lediglich wieder abgekühlt. Dies kann auch ohne maschinellen Einsatz bei Raumtemperatur erfolgen.

Die Schmelzgranulierung kann in Extrudern (Weatherley et al. 2013), in Wirbelschichtgeräten (Pauli-Bruns et al. 2010) oder im Schnellmischer (Schäfer 2001) durchgeführt werden. Da in dieser Arbeit ein Schnellmischer verwendet wurde, wird im Nachfolgenden nur die Schmelzgranulierung im Schnellmischer beschrieben (Abbildung 2).



Abbildung 2: Schematische Zeichnung des Diosna P-VAC 10 Schnellmischers

Dieses Verfahren wird unter anderem zur Herstellung von Arzneizubereitungen mit schneller oder verlängerter Wirkstofffreisetzung eingesetzt (Royce et al. 1996; Hamdani et al. 2002; Kowalski et al. 2009; Ochoa et al. 2011). Trotz der nötigen Erwärmung im Produktionsprozess zum Erweichen bzw. Schmelzen des Bindemittels können auch Substanzen mit ätherischen Ölen wie Zimt und Fenchel verarbeitet werden (Ukita und Murakami 1994). Bildet ein hydrophobes Bindemittel während des Granulierprozesses einen Überzug auf den Arzneistoffpartikeln aus, so kann dies die Stabilität der Zubereitung gegenüber Feuchtigkeit erhöhen (Kowalski et al. 2009) oder zu geschmacksmaskierenden Eigenschaften führen (Duru et al. 2004).

Für die Schmelzgranulierung im Schnellmischer können zwei Verfahren unterschieden werden: bei Verwendung des Schmelzverfahrens (Melt-in) wird das Bindemittel in fester Form zu den zu granulierenden Substanzen gegeben und durch Reibungswärme oder

Energieeintrag eines Heizmantels während des Prozesses aufgeschmolzen (Schæfer et al. 1990; Schæfer und Mathiesen 1996b). Alternativ kann das Bindemittel außerhalb des Mischbehälters aufgeschmolzen und anschließend zum gerührten Pulverbett hinzugegeben werden. Dies kann über Aufsprühen oder -gießen erfolgen. Für das Sprühverfahren (Spray-on) ist eine Düse zur feinen Verteilung des Bindemittels erforderlich.

Für die Herstellung eines Schmelzgranulates können verschiedene zu granulierende Substanzen und Bindemittel eingesetzt werden. Als Bindemittel finden unter anderem Polyethylenglykole (Schæfer et al. 1990), Acylglycerine (Thomsen et al. 1994), Wachse (Abdelbary et al. 2004) und Fettsäuren (Eliassen et al. 1999) Verwendung. Hydrophobe Bindemittel werden meist zur Herstellung von Zubereitungen mit verlängerter Wirkstofffreisetzung eingesetzt (Thomsen et al. 1994). Die verwendeten Anteile liegen häufig zwischen 15 und 25 % bezogen auf die Gesamtmasse der Zubereitung (Schæfer et al. 1993; Eliassen et al. 1998; Eliassen et al. 1999). Geringere Mengen können ausreichend sein, wenn sich die zu granulierende Substanz im geschmolzenen Bindemittel löst (Thies und Kleinebudde 2000). Durch Einsatz verschiedener Bindemittel, die sich unter anderem in ihrem Schmelzbereich, der Schmelzviskosität und der Benetzungsfähigkeit unterscheiden, können die Eigenschaften des Schmelzgranulates verändert werden (Eliassen et al. 1998). Die Schmelzbereiche der eingesetzten Bindemittel liegen meist zwischen 50 und 100 °C. Niedrigere Schmelztemperaturen können in mangelnder mechanischer und physikalischer Stabilität der Zubereitungen resultieren; höhere Schmelztemperaturen erfordern eine hohe Temperatur während der Herstellung, was sich auf die Stabilität von hitzeempfindlichen Substanzen negativ auswirken kann. Die eingesetzte Bindemittelmenge steht in direkter Beziehung zur Größe der Granulate (Schæfer et al. 1990) und kann die Geschwindigkeit der Arzneistofffreisetzung aus dem Granulat beeinflussen (Hamdani et al. 2002).

Auch die Partikelform und die -größe der zu granulierenden Substanzen beeinflussen die Eigenschaften des Produktes, da sie die Fließeigenschaften der Mischung im Prozess verändern können. Im Schmelzverfahren beeinflusst zudem die Größe der eingesetzten Bindemittelpartikel die Verteilung des Bindemittels im Produkt und die Größe der gebildeten Agglomerate (Schæfer und Mathiesen 1996a).

Abweichende Chargengrößen der Zubereitungen können die Granulateigenschaften ebenfalls verändern, da die Füllmenge des Mischers das Strömungsverhalten der Pulvermischung beeinflusst und somit Einfluss auf die Entwicklung von Reibungswärme, die Partikelgeschwindigkeit und die Verteilung des Bindemittels nimmt (Thomsen et al. 1993).

Die durch Veränderungen der Einflussgrößen ausgelösten Auswirkungen auf das Produkt sind schwierig vorherzusagen. Beispielsweise beeinflusst die Rührgeschwindigkeit die Teilchengrößenverteilung. Allerdings sind in der Literatur sowohl die Entstehung gröberer (Schæfer et al. 1993; Eliassen et al. 1998) als auch feinerer Granulate (Schæfer und Mathiesen 1996c) bei erhöhten Rührgeschwindigkeiten beschrieben.

Eine Erklärung für die gegensätzlichen Ergebnisse kann die von Tardos et al. (2007) aufgestellte Gleichung geben, wonach es nach Erreichen einer kritischen Granulatgröße zum Bruch des Granulates kommt. Die Entstehung größerer Granulate ist dann nicht mehr möglich. Ausgehend von kugelförmigen Pulverpartikeln, die von einer dünnen Schicht des Bindemittels überzogen sind, ist laut Tardos et al. das Ergebnis einer Kollision zweier

Primärpartikel von dem Quotienten aus der kinetischen Energie und dem Energieabbau durch die Bildung der Bindemittelbrücke zwischen den Partikeln abhängig (Gleichung 1).

$$St_{coal} = \frac{\text{kinetische Energie}}{\text{Energieabbau durch Bindemittelbrücke}} = \frac{2 * \rho * U * a}{9 * \mu} \quad \text{Gleichung 1}$$

St_{coal} wird als Stokes-Nummer der Partikel-Koaleszenz bezeichnet. Der errechnete Wert ist proportional zur Dichte der Partikel (ρ), der Partikelgeschwindigkeit (U), der Größe der Partikel (a) und antiproportional zur Viskosität des Bindemittels (μ). Ist die zur Bildung der Bindemittelbrücke benötigte Energie größer als die kinetische Energie der Teilchen, kommt es zum Granulatwachstum. Dies wird durch eine höhere Viskosität des Bindemittels gefördert. Bei einer hohen Dichte der Partikel, hohen Partikelgeschwindigkeiten und großen Granulaten tritt eher ein Bruch der Agglomerate auf.

Ob sich durch eine höhere Rührgeschwindigkeit ein unkontrolliertes Granulatwachstum verhindern lässt, ist auch nach Anwendung dieser Gleichung schwer vorherzusagen, da die Rührgeschwindigkeit nicht nur einen Einfluss auf die Partikelgeschwindigkeit nimmt, sondern auch eine stärkere Verdichtung der Granulate zur Folge haben kann, was wiederum zu mehr verfügbarem Bindemittel auf der Granulatoberfläche führt (Schæfer 1996).

Durch Auswahl verschiedener Prozesstemperaturen verändert sich die Viskosität des Bindemittels. Dies hat einen Einfluss auf dessen Verteilung, auf Ablagerungen an der Wand des Mischbehälters, auf die Verformbarkeit der Agglomerate und die Verdichtung der Granulate und kann somit das Wachstum und die Oberflächenbeschaffenheit der Granulate verändern (Schæfer und Mathiesen 1996b).

Über die Granulierzeit kann der Energieeintrag in das Granulat verändert werden. Dies beeinflusst aufgrund der Entwicklung von Reibungswärme die Prozesstemperatur, was wiederum obengenannte Einflüsse haben kann. Zudem beeinflusst die Granulierzeit die Verdichtung der Granulate, was Einfluss auf den Flüssigkeitssättigungsgrad und somit auch auf den auf der Granulatoberfläche für die Agglomeration verfügbaren Bindemittelanteil nimmt. Dieser steht mit dem Wachstum der Granulate in Zusammenhang (Schæfer et al. 1990).

Der Zerkacker in einem Schnellmischer (Abbildung 2) wird eingesetzt, um unerwünscht große Agglomerate zu zerkleinern und nimmt so Einfluss auf die Teilchengrößenverteilung (Schæfer 1996). Zudem kann er abhängig von der Position und der Drehgeschwindigkeit auch das Strömungsverhalten der gesamten Pulver- bzw. Granulatmasse verändern und so die Entstehung von Reibungswärme beeinflussen.

Letztendlich hängt die Teilchengrößenverteilung eines über das Schmelzverfahren hergestellten Produktes von der Prozesstemperatur, der Rührgeschwindigkeit, der Heizmanteltemperatur, dem Fluss der Pulvermasse, der Beladung des Mixers, der Granulierzeit und den verwendeten Ausgangsstoffen ab (Thomsen et al. 1993; Thies und Kleinebudde 1999).

Das Aufsprühen des geschmolzenen Bindemittels mithilfe einer Düse wird meist in der Wirbelschichtgranulierung durchgeführt (Homar et al. 2011), kann aber auch in einem Schnellmischer angewendet werden.

Kukec et al. (2012) verglichen für die Granulierung von Carvedilol mit PEG 4000 und Poloxamer 188 das Schmelz- und das Sprühverfahren. Es wurden keine Unterschiede bezüglich der Teilchengrößenverteilung, Schütt- und Stampfdichte und Oberflächenbeschaffenheit der Granulate festgestellt. Allerdings wirkten sich die Methoden der Bindemittelzugabe auf die Wirkstofffreisetzung aus. Wurde das Bindemittel aufgesprüht, zeigten die Granulate eine deutlich schnellere Arzneistofffreisetzung als nach Aufschmelzen des Bindemittels im Rahmen des Schmelzverfahrens. Seo et al. (2003) konnten zeigen, dass sich im Freisetzungsprofil der Zubereitungen keine Unterschiede ergeben, wenn Gelucire® 50/12 oder PEG 3000 zusammen mit der Pulvermischung aufgeschmolzen oder versetzt mit Arzneistoff aufgegossen wurden.

Die Arbeitsgruppe von Knight et al. (1998) verglich für eine Zubereitung aus PEG und Calciumcarbonat die Gieß-, Schmelz- und Sprühverfahren miteinander. Beim Gießverfahren zeigte sich nach initialem Granulatwachstum zunächst eine Abnahme der Partikelgröße mit steigender Granulierzeit, bevor es erneut zu einem Wachstum der Agglomerate kam. Dies lässt sich auf die zunächst unzureichende Verteilung des Bindemittels zurückführen, woraus die Bildung von großen Agglomeraten resultierte. Durch Scherkräfte wurden diese zerkleinert und das Bindemittel homogen verteilt, was anschließend wieder zum Wachstum führte. Bei Anwendung des Sprühverfahrens wurde das Bindemittel in feinen Tröpfchen auf das Pulverbett aufgesprüht, sodass die Bildung von großen Granulaten zu Beginn des Prozesses ausblieb. Allerdings entstand beim Aufsprühen des Bindemittels ein deutlich höherer Feinanteil im Vergleich zum Schmelzverfahren.

Nach Schæfer (2001) gibt es zwei Agglomerationsmechanismen in der Schmelzgranulierung (Abbildung 3). Verläuft die Agglomeration nach dem Verteilungsmechanismus, so überzieht das geschmolzene Bindemittel einzelne Primärpartikel des zu granulierenden Feststoffes mit einer dünnen Schicht. Erste Granulatkerne formen sich durch Agglomeration der überzogenen Partikel (Abbildung 3). Beim Immersionsmechanismus bilden sich Granulatkerne durch Einlagerung der festen Primärpartikel in die Oberfläche von geschmolzenen Bindemitteltröpfchen.

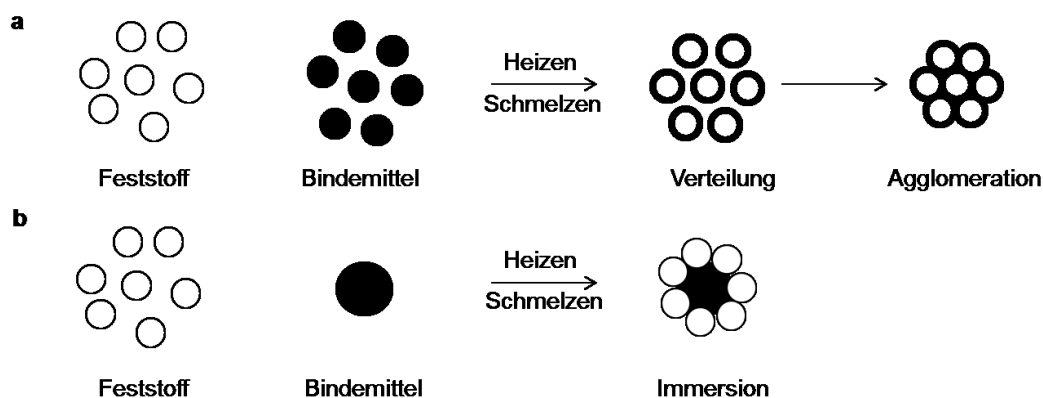


Abbildung 3: Agglomeratbildung in der Schmelzgranulierung; a: Verteilungsmechanismus, b: Immersionsmechanismus (nach Schæfer 2001)

Welcher der beiden beschriebenen Mechanismen in einer Schmelzgranulierung auftritt hängt laut Schæfer (2001) unter anderem von dem Verhältnis der Größe von Feststoff- und Bindemittelpartikeln ab. Bei kleinen Bindemittelpartikeln ist der Verteilungsmechanismus zu erwarten, wohingegen der Immersionsmechanismus vorrangig auftritt, wenn die Partikel des Bindemittels größer als die Feststoffpartikel sind. Auch die Schmelzviskosität des Bindemittels und die Rührgeschwindigkeit haben einen Einfluss auf den Mechanismus, da sie die Verteilung und die Partikelgröße des Bindemittels beeinflussen.

1.4. Verwendete Modellarzneistoffe

1.4.1. Natriumbenzoat

Natriumbenzoat wird als Orphan Drug zur Behandlung von nicht-ketotischer Hyperglycinämie (NKH), auch Glycin-Enzephalopathie genannt, eingesetzt (Van Hove et al. 1995; Nicolasjilwan et al. 2011). Ein Orphan Drug bezeichnet einen Wirkstoff zur Behandlung einer Erkrankung, die in der EU nicht mehr als 5 von 10.000 Personen betrifft. Zudem wird Natriumbenzoat auch in der Behandlung von hepatischer Enzephalopathie (Toris et al. 2011; Misel et al. 2013) und in Kombination mit Natriumphenylbutyrat (Ammonaps[®] und Pheburane[®] (Guffon et al. 2012)) oder Natriumphenylacetat (Ammonul[®]) zur Behandlung von genetisch determinierten Defekten im Harnstoffzyklus und der daraus folgenden Hyperammonämie eingesetzt.

Bei NKH handelt es sich um eine autosomal rezessive Erbkrankheit, die durch einen mangelnden Abbau von Glycin gekennzeichnet ist und zu erhöhten Glycin-Spiegeln im Plasma und Liquor cerebrospinalis führt. Die typischen Symptome sind Hypotonie, Myoklonie, Krampfanfälle und Atemdepression (Cusmai et al. 2012), Viele Patienten sterben bereits kurz nach der Geburt. Erreichen die Betroffenen ein höheres Alter, entwickeln sie eine psychomotorische Retardierung (Carson 1982). Natriumbenzoat kann nach Aktivierung durch Coenzym A Glycin binden; es bildet sich Hippurat, das über die Niere ausgeschieden werden kann (Misel et al. 2013).

Misel et al. (2013) wiesen auf das Problem der Staubentwicklung und daraus resultierenden Reizungen von Haut, Augen oder Atemwegen bei Verabreichung von Natriumbenzoat in Pulverform hin. Aufgrund dessen raten sie zum Abfüllen des Wirkstoffes in Kapseln. Dies verhindert nicht nur die Staubentwicklung während der Applikation, sondern maskiert auch den unangenehmen Geschmack des Natriumbenzoats. Während Kapseln für die Applikation bei Erwachsenen geeignet sein können, werden sie von Kindern meist erst ab einem Alter von sechs Jahren als Darreichungsform akzeptiert (EMA 2005).

Breitkreutz et al. (2003b) entwickelten eine kindgerechte Arzneizubereitung mit Natriumbenzoat durch Extrusion mit Hartfett und nachfolgender Spheronisation. Zur Geschmacksmaskierung wurde die Zubereitung mit einem speichelresistenten Überzug aus basischem Butylmethacrylat Copolymer (Eudragit[®] E 100) versehen. Die Verwendung dieses Copolymers als Überzugsmaterial in Lebensmitteln (bei Einhaltung der vom Hersteller vorgeschlagenen Einnahmemengen) ist als unkritisch anzusehen, da die Substanz bei oraler Einnahme nicht absorbiert wird und ein geringes Gefahrenpotential aufweist (EFSA 2010b). Der ADI liegt laut Eisele et al. (2011) bei 20 mg/kg Körpergewicht. Bei einer üblichen Einnahmemenge von Lebensmitteln, die mit dem Copolymer überzogen sind, kann eine für den ungünstigsten Fall berechnete Exposition gegenüber dem Copolymer von 13,3 mg/kg (Eisele et al. 2011) bzw. 16 mg/kg Körpergewicht bei

zusätzlicher Berücksichtigung von Medikamenteneinnahme (EFSA 2010b) angenommen werden (angegeben für Kinder ab einem Alter von sechs Jahren). Diese Mengen sind laut EFSA und Eisele et al. auch für möglicherweise im Überzug enthaltene Monomere des Copolymers unbedenklich. Die hohen Tagesdosen von Natriumbenzoat können allerdings dazu führen, dass der von Eisele et al. (2011) angegebene ADI für basisches Butylmethacrylat Copolymer bei Einnahme der von Breitzkreutz et al. (2003b) vorgestellten Arzneizubereitung überschritten wird.

Bei der Herstellung von kindgerechten Zubereitungen mit Natriumbenzoat als Wirkstoff müssen folgende Aspekte berücksichtigt werden: es muss ein wasserfreier Herstellungsprozess ausgewählt werden, da sich bei Kontakt des Wirkstoffes mit Wasser pH-abhängig Benzoesäure bildet. Diese verfügt über einen hohen Dampfdruck, sodass es zu einem Wirkstoffverlust während der Trocknung kommen kann (Krause et al. 2009). Die Tagesdosen von Natriumbenzoat zur Therapie der NKH sind mit 250 bis 750 mg/kg Körpergewicht hoch (Van Hove et al. 1995). Um die Masse der einzunehmenden Arzneizubereitung so gering wie möglich zu halten, soll eine möglichst hohe Wirkstoffbelastung angestrebt werden.

Im Rahmen dieser Arbeit sollte für den gut wasserlöslichen Modellarzneistoff geprüft werden, ob die Anforderungen der individuellen Dosierbarkeit, der hohen Wirkstoffbelastung, der schnellen Wirkstofffreisetzung und der Geschmacksverbesserung durch Verwendung von gesundheitlich unbedenklichen Triglyceriden als Bindemittel erfüllt werden können.

1.4.2. Ibuprofen

Ibuprofen ist eine Arylpropionsäure, die bei neutralem pH-Wert schlecht wasserlöslich ist (49 µg/ml, Avdeef et al. 2000) und bei 76 °C schmilzt (Nada et al. 2005). Der Wirkstoff gehört zur Gruppe der NSAR (nichtsteroidale Antirheumatika) und wirkt analgetisch, antipyretisch und antiphlogistisch durch nicht-selektive Hemmung der Cyclooxygenasen I und II.

Ibuprofen gehört zu den am häufigsten in der Pädiatrie eingesetzten NSAR (Perrott et al. 2004; Valkhoff et al. 2013) und spielt eine wichtige Rolle in der Selbstmedikation von Fieber und Schmerzen (Arencibia und Choonara 2013; Bertille et al. 2013). Arzneimittel für die Selbstmedikation sind in Form von Zäpfchen mit einem Arzneistoffgehalt von 60 mg bereits für Kinder ab einem Alter von 3 Monaten in Deutschland verfügbar (Nurofen® Junior Zäpfchen). Soll der Arzneistoff oral eingenommen werden, wird meist auf Ibuprofen-Suspensionen zurückgegriffen. Die Verwendung einer Suspension anstelle einer Lösung kann zu verbesserten geschmacklichen Eigenschaften führen (Ayenew et al. 2009). Um die geschmackliche Akzeptanz weiter zu erhöhen, werden den Suspensionen meist Zucker, Süßstoffe und Aromen zugesetzt (Woertz et al. 2011b). Eine Geschmacksmaskierung ist wünschenswert, da der unverarbeitete Arzneistoff über einen unangenehmen Geschmack mit einem irritierenden Gefühl im Rachenbereich verfügt (Bennett et al. 2012), weswegen der Geschmack auch als „pfeffrig“ umschrieben wird (Shaw et al. 2006). Vorteile der flüssigen Zubereitungen sind die individuelle Dosierung und die einfache Schluckbarkeit. Auch schnell lösliche Brausegranulate (Dolormin® Instant schnell lösliches Granulat) und Schmelztabletten (Nurofen® 200mg Schmelztablette) können die Einnahme erleichtern, allerdings enthalten diese Arzneimittel 200 mg Ibuprofen pro Einzeldosis und sind somit erst für die Behandlung von Kindern ab sechs Jahren zugelassen.

Die Verarbeitung von Ibuprofen zu Tabletten ist schwierig, da der Wirkstoff sowohl plastische als auch elastische Verformung bei der Tablettierung zeigt (Ruegger und Çelick 2000) und es zum Anhaften der Zubereitung an die Tablettenstempel kommen kann (Seton et al. 2010).

Zurzeit sind keine festen und oral zu verabreichenden Zubereitungen mit dem Arzneistoff Ibuprofen für Kinder ab einem Alter von sechs Monaten auf dem deutschen Arzneimittelmarkt verfügbar.

Da es sich bei Ibuprofen um einen in der Arzneimitteltherapie von Kindern verwendeten Wirkstoff handelt, der im Gegensatz zum Natriumbenzoat schlecht wasserlöslich ist und eine individuelle Dosierung und eine Geschmacksmaskierung erfordert, wurde er als zweiter Modellarzneistoff ausgewählt. In dieser Arbeit sollte geprüft werden, ob sich eine feste, kindgerechte, geschmacksverbesserte und schnellfreisetzende Arzneizubereitung unter Verwendung eines Triglycerides als Bindemittel herstellen lässt.

2. Ziele der Arbeit

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war die Entwicklung von geschmacksverbesserten, kindgerechten Arzneistoffzubereitungen unter Anwendung der Schmelzgranulierung mit Acylglycerinen.

Auf Basis der im Februar 2014 in Kraft getretenen Leitlinie der EMA (European Medicines Agency) zur Entwicklung von Arzneimitteln für Kinder, die den ausschließlichen Einsatz von als unbedenklich bestätigten Hilfsstoffen fordert, wurden Triglyceride als Bindemittel ausgewählt.

Zur Entwicklung eines optimalen und reproduzierbaren Schmelzgranulierprozesses in einem Schnellmischer sollten die Auswirkungen von verschiedenen Einflussgrößen auf die Granulateigenschaften ermittelt werden. Zudem sollte geprüft werden, ob durch die vorangegangene Schmelzgranulierung der Arzneistoffmischung die Weiterverarbeitung zu Minitabletten ermöglicht wird.

Die hergestellten Zubereitungen sollten bezüglich der Anforderungen an kindgerechte Arzneizubereitungen untersucht werden. Die Beurteilung der geschmacksmaskierenden Eigenschaften der Zubereitungen sollte durch Freisetzungsuntersuchungen und Messungen mit elektronischen Zungen erfolgen.

3. Ergebnisse und Diskussion

3.1. Natriumbenzoat-Zubereitungen

3.1.1. Charakterisierung der Ausgangssubstanzen

Die Verarbeitung von Arzneistoffen zu Granulaten oder Tabletten wird stark durch ihre physikalischen Eigenschaften beeinflusst. Insbesondere die Fließfähigkeit der festen Arzneistoffpartikel spielt für die Prozessierung von Haufwerken eine entscheidende Rolle.

Die Fließfähigkeit eines Pulvers hängt unter anderem von der Partikelgröße und der Partikelform ab. Damit ein Haufwerk fließen kann, muss die Gewichtskraft der Partikel größer sein als die Haftkräfte zwischen den Partikeln. Um die Fließfähigkeit eines Haufwerkes zu verbessern, kann die Gewichtskraft erhöht und/oder die Haftkraft verringert werden. Zur Erhöhung der Gewichtskraft bieten sich Methoden zur Partikelvergrößerung, wie die Granulierung, an. Zur Verkleinerung der Haftkräfte kann die spezifische Oberfläche der Partikel reduziert oder die Rauigkeit erhöht werden, um den Kontakt der Partikel untereinander und somit die intermolekularen van-der-Waals Kräfte zu vermindern.

Sprühgetrocknetes Natriumbenzoat wurde als Modellarzneistoff verwendet. Aufgrund der Herstellungsmethode liegt die Substanz in Form von Hohlkugeln vor, der x_{50} -Wert beträgt $48,4 \pm 0,3 \mu\text{m}$ (vgl. Abschnitt 6.3.1.1). Die Hohlkugeln setzen sich aus nadelförmigen Natriumbenzoat-Kristallen zusammen (Abbildung 4).

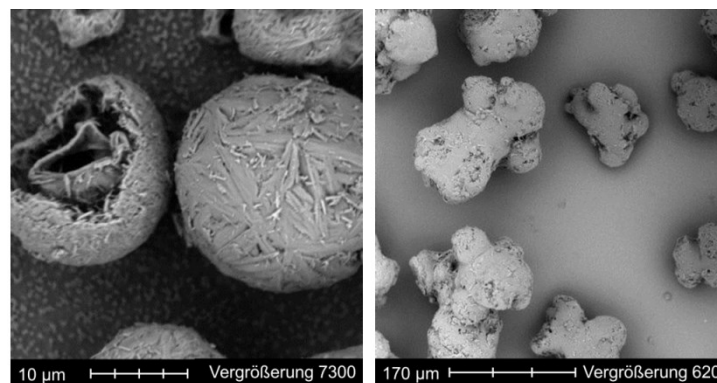


Abbildung 4: Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen von Natriumbenzoat (links) und Hartfett (rechts)

Das Hartfett (Witocan[®] 42/44) wurde in einer vom Hersteller als „mikrofein“ bezeichneten Qualität (x_{50} : $132,6 \pm 1,2 \mu\text{m}$, Abbildung 4) eingesetzt, da eine kleine Partikelgröße zu einer homogenen Verteilung des Bindemittels im Schmelzverfahren führen soll (Schæfer 2001). Es wird vom Hersteller aus Palmkern- und Kokosöl gewonnen und enthält Fettsäuren mit C12 bis C18 Kettenlänge; der Schmelzbereich liegt zwischen 42 und 44 °C. Die Durchgangssummen der Partikelgrößenanalytik der unverarbeiteten Substanzen sind in Abbildung 5 dargestellt.

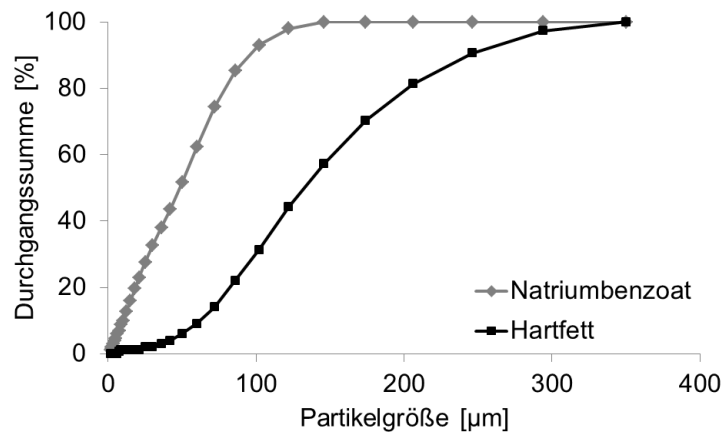


Abbildung 5: Mittels Laserdiffraktometrie bestimmte Partikelgrößenverteilung der unverarbeiteten Ausgangsmaterialien, n = 3, MW ± s

Das verwendete Hartfett wird vom Hersteller für die Lebensmittelindustrie produziert, vorangegangene Studien konnten jedoch zeigen, dass das Produkt den Anforderungen des europäischen Arzneibuches an Hartfett entspricht (Breitkreutz et al. 2003b).

Obwohl die Form der Natriumbenzoat-Hohlkugeln für eine gute Fließfähigkeit spricht, ergeben sie kein freifließendes Haufwerk. Dies wurde durch hohe Hausner-Faktoren und dem daraus abgeleiteten ungenügenden Fließcharakter (Ph. Eur. 2.9.36) bestätigt (Tabelle 1). Auch das Hartfett-Pulver und Mischungen von Natriumbenzoat und Hartfett fließen schlecht, exemplarisch gezeigt für ein Wirkstoff/Bindemittel-Verhältnis von 70/30 (m/m): der Hausner-Faktor gibt mit einem Wert von 1,29 ein schlechtes Fließverhalten an, zudem floss die Mischung nicht durch den Rieseltrichter nach Pfrengle (vgl. Abschnitt 6.3.2.1).

Tabelle 1: Teilchengrößenverteilung und Fließeigenschaften der Ausgangsstoffe, n = 3, MW ± s

	Teilchengrößenverteilung [µm]			Schütt-dichte [g/ml]	Stampf-dichte [g/ml]	Hausner-Faktor	Durchlaufzeit durch eine Düse [s/50 g]
	x ₂₅	x ₅₀	x ₇₅				
Natriumbenzoat	22,7 ± 0,0	48,4 ± 0,3	72,9 ± 0,5	0,32	0,83	2,55	59 ± 4
Hartfett	91,3 ± 0,5	132,6 ± 1,2	187,6 ± 2,4	0,44	0,59	1,35	∞

Die gute Fließfähigkeit eines Haufwerkes ist insbesondere für die Weiterverarbeitung zu Tabletten wichtig, da die Pulvermischung bzw. das Granulat in die Matrize fließen muss und nur bei ausreichend guten Fließeigenschaften eine vollständige und reproduzierbare Befüllung gewährleistet ist. Um durch größere Partikel bessere Fließeigenschaften zu erzielen und so die Weiterverarbeitung zu Tabletten zu ermöglichen, wurde die Pulvermischung granuliert.

3.1.2. Schmelzgranulierung von Natriumbenzoat

3.1.2.1. Schmelzgranulierung mit Reibungswärme (Schmelzverfahren)

Prozess- und Formulierungsentwicklung

In einer Schmelzgranulierung im Schnellmischer kann das Bindemittel in fester Form unter die zu granulierende Substanz gemischt werden. Wird die Guttemperatur erhöht und der Schmelzbereich des Bindemittels erreicht, erweicht oder schmilzt dieses und die Agglomeration der Pulverpartikel beginnt.

Ein Ziel dieser Arbeit war die Entwicklung eines reproduzierbaren Prozesses, aus dem Granulate mit guter Fließfähigkeit und adäquater Partikelgröße hervorgehen, die sich sowohl als eigenständige Arzneiform als auch für die Weiterverarbeitung zu Tabletten eignen.

Die Schmelzgranulierung stellt einen empfindlichen Prozess dar (Eliassen et al. 1999), bei dem die Veränderung eines Faktors meist mit Folgen für das Produkt einhergeht. Bei dem in dieser Arbeit eingesetzten Schnellmischer (vgl. Abschnitt 6.2.1.1) wurden nachfolgend genannte Einflussgrößen variiert:

- Füllmenge des Mischbehälters,
- Anteil des Bindemittels,
- Rührgeschwindigkeit,
- Zerkackergeschwindigkeit,
- Temperatur des Heizmantels und
- Granulierzeit.

In Vorversuchen zeigte sich, dass das Pulverbett bei höheren Rührgeschwindigkeiten aufgrund der Zentrifugalkraft nach außen und bis zum Deckel des Mischbehälters getrieben wurde, sodass nicht mehr von einer homogenen Durchmischung ausgegangen werden konnte. Um dies zu vermeiden, wurde mit einer Füllmenge des Mischbehälters von 200 g gearbeitet, die einem Füllvolumen von ca. 30 % entspricht.

Der Zerkacker wird in der Feucht- und Schmelzgranulierung im Schnellmischer zur Zerkleinerung von großen Agglomeraten eingesetzt um die Partikelgrößenverteilung günstig zu beeinflussen. Vorversuche haben jedoch gezeigt, dass der Zerkacker unabhängig von der Umdrehungsgeschwindigkeit einen kontinuierlichen Fluss der Natriumbenzoat-Mischung behinderte. Sobald das Bindemittel erweichte und die Agglomeration begann, blockierte der Zerkacker den Fluss der Masse (Abbildung 6). Auf Basis dieser Erkenntnisse wurde der Zerkacker ausgebaut und nicht weiter eingesetzt.

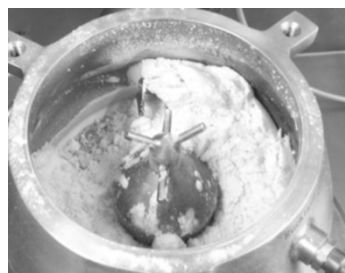


Abbildung 6: Pulvermischung aus 140 g Natriumbenzoat und 60 g Hartfett. Der Zerkacker bremst den Massenfluss der Zubereitung (Rührgeschwindigkeit 800 rpm, Zerkackergeschwindigkeit 1000 rpm, Manteltemperatur 38 °C, Schmelzverfahren).

Für einen reproduzierbaren Prozess ist die Endpunktbestimmung der Schmelzgranulierung entscheidend. Verschiedene Ansätze wie eine konstante Granulierzeit, eine festgelegte eingebrachte Energie, eine zu erreichende Guttemperatur oder ein zu erreichender festgelegter Leistungswert können verwendet werden. Nachfolgend wurde die Eignung der beschriebenen Möglichkeiten zur Endpunktbestimmung getestet.

Zunächst wurde geprüft, ob eine konstante Granulierzeit als Endpunkt geeignet ist. Hierzu wurde eine Mischung aus 140 g Natriumbenzoat mit 60 g Hartfett bei einer Rührgeschwindigkeit von 400 rpm granuliert. Die Manteltemperatur wurde mit 44 °C oberhalb des Schmelzbereiches vom verwendeten Hartfett (42 – 44 °C) eingestellt, die Granulierung wurde nach 10 min beendet (Charge a). Dieses Verfahren wurde zweimal mit identischen Einstellungen wiederholt (Charge b und c). Bereits auf den ersten Blick lassen sich deutliche Unterschiede in der Partikelgröße erkennen (Abbildung 7).

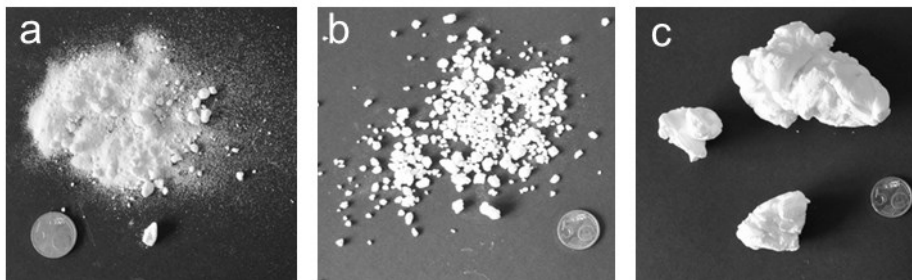


Abbildung 7: Granulate aus drei Chargen (a, b, c) mit gleicher Herstellung (140 g Natriumbenzoat, 60 g Hartfett, Rührgeschwindigkeit 400 rpm, Manteltemperatur 44 °C, Granulierzeit 10 min, Schmelzverfahren)

In Abbildung 8 sind die Verläufe der Leistungsaufnahme des Rührers und die Guttemperatur während der Granulierung dargestellt. Auch in den Leistungsverläufen sind Unterschiede im Vergleich der drei Chargen sichtbar. Die Leistungskurve der Granulierung von Charge c stieg schon eine Minute nach Einschalten des Rührers leicht an. Erreichte die Guttemperatur den Schmelzbereich des Hartfettes, erweichte dieses und fungierte als Bindemittel, die Agglomeration von Pulverpartikeln begann. Ab diesem Punkt war eine höhere Leistung nötig, um die vorgegebene Rührgeschwindigkeit aufrechtzuerhalten. Eine Plateauphase wurde nach 430 s erreicht, anschließend kam es zu einem Abfall der Leistung und zu stark schwankenden Werten. Dies lässt sich auf eine unkontrollierte Agglomeration und die daraus entstehenden großen Agglomerate zurückführen, die gegen Ende der Granulierung nur in unregelmäßigen Kontakt mit den Rührflügeln gekommen sind. Im Vergleich dazu wurde das Leistungsplateau der Charge b erst nach 550 s erreicht, die Granulierung wurde noch innerhalb der Plateauphase gestoppt. Charge a hat innerhalb der 10 min Granulierzeit die Plateauphase nicht erreicht, nur ein leichter Anstieg im Leistungsprofil konnte beobachtet werden.

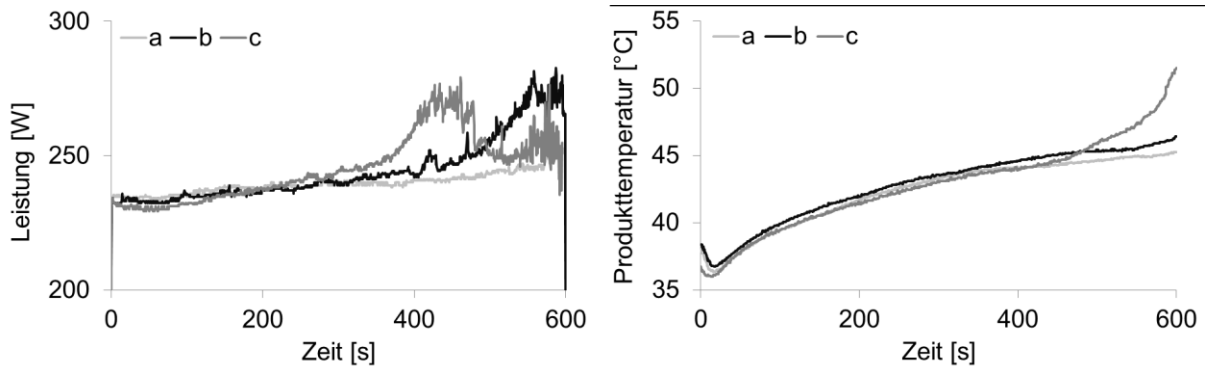


Abbildung 8: Leistungs- (links) und Temperaturverlauf (rechts) der Granulierung von Charge a, b und c (140 g Natriumbenzoat, 60 g Hartfett, Rührgeschwindigkeit 400 rpm, Manteltemperatur 44 °C, Granulierzeit 600 s, Schmelzverfahren)

Laut Schæfer et al. (1993) wirken sich Unterschiede im Energieeintrag auf die Partikelgröße aus, was in dieser Arbeit für die Chargen a, b und c bestätigt wurde. Der Leistungsanstieg in Abbildung 8 ist ein Zeichen für die einsetzende Agglomeration durch Erweichen oder Schmelzen des Bindemittels. In diesem Moment ist durch den Energieeintrag vom Heizmantel und durch Reibungswärme eine ausreichende Guttemperatur zum Erweichen des Bindemittels entstanden. Abbildung 8 rechts zeigt die Temperaturverläufe während der Granulierung bei 400 rpm. Nachdem die Pulverbestandteile für 10 min gemischt wurden (Leistungsaufnahme und Temperaturdaten nicht gezeigt), wurde die Temperatur des Heizmantels auf 44 °C erhöht. Dies erklärt die Starttemperaturen, die mit über 35 °C über der Raumtemperatur lagen. Der am Deckel des Mischbehälters installierte Temperaturfühler tauchte zu diesem Zeitpunkt in das Pulverbett ein. Durch die nach dem Anschalten des Rührers entstehenden Zentrifugalkräfte wurde das Pulverbett nach außen getragen und der Temperaturfühler war nicht mehr in direktem Kontakt zum Pulverbett, die gemessenen Werte sanken zunächst ab. Durch die Wärmezufuhr des Heizmantels und durch die während des Prozesses entstehende Reibungswärme stieg die Temperatur im Mischbehälter im Verlaufe des Granulierprozesses wieder an.

Die Guttemperatur der drei hergestellten Chargen war in den ersten Minuten des Prozesses nahezu identisch. Bei der Granulierung von Charge c kam es allerdings nach 460 s zu einem deutlichen Anstieg. Laut Evrard et al. (1999) ist dies ein Hinweis auf die beginnende Agglomeration. Das Leistungsprofil lässt allerdings erahnen, dass zu diesem Zeitpunkt schon eine unkontrollierte Agglomeration von Pulverbestandteilen begonnen hatte.

Diese Ergebnisse verdeutlichen ein Problem des Temperaturfühlers: durch die festgelegte Position am Deckel des Mischbehälters (Abbildung 76) stand er insbesondere bei hohen Rührgeschwindigkeiten nicht immer in Kontakt zum Pulverbett. Zudem wurde er teilweise durch die klebrige Granulatmasse belegt, wodurch es zu verfälschten Messwerten gekommen sein könnte. Da der Beginn der Agglomeration von der Guttemperatur abhängig ist, hätte deren Kontrolle eine Möglichkeit zur Verfolgung des Granulierprozesses darstellen können. Aufgrund der ungünstigen Positionierung des Temperaturfühlers und der damit verbundenen Messunsicherheiten wurde die Guttemperatur zur Verfolgung des Granulierprozesses jedoch nicht weiter untersucht.

Die Abweichungen in den Leistungsprofilen der Chargen a, b und c lassen sich auf die unterschiedliche Erwärmung des Mischbehälters durch die Produktion vorangegangener Chargen zurückführen. Je länger der Schnellmischer in Betrieb war, desto höher war die

Motortemperatur. Die Wärme wurde über die Motorwelle auf den Rührkörper und die Rührflügel übertragen. Abbildung 9 zeigt den Temperaturanstieg der Oberflächen vom Rührkörper, den äußeren Rührflügeln und dem Behälterboden bei laufendem Rührer ohne Füllung des Mischbehälters in Abhängigkeit von der Zeit. Da die genannten Bauteile durch die entstehende Motorwärme unabhängig vom Heizmantel erwärmt wurden, führten sie zu einem weiteren, jedoch unkontrollierten Wärmeeintrag in das Gut. Dies erklärt, warum die Agglomeration der Pulverpartikel mit voranschreitender Chargennummer schneller einsetzte.

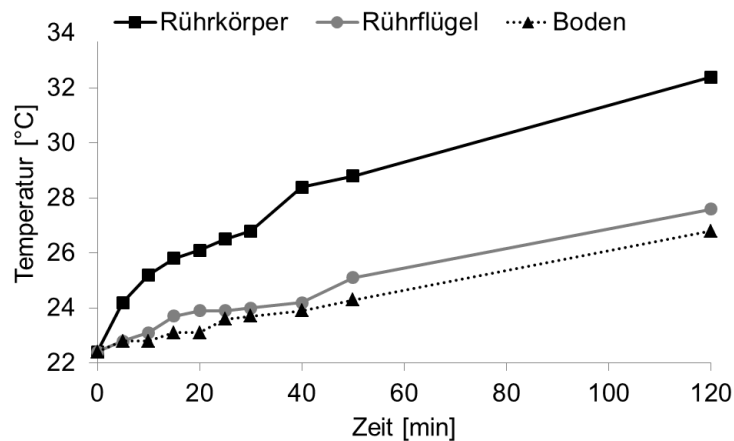


Abbildung 9: Erwärmung von Rührkörper, Rührflügel und Behälterboden des leeren Mischbehälters in Abhängigkeit von der Laufzeit (Rührgeschwindigkeit 400 rpm, Manteltemperatur 25 °C)

Um den durch die Motorwärme erfolgten unkontrollierten Wärmeeintrag in das Gut zu vermeiden, wären lange Abkühlphasen zwischen der Herstellung zweier Chargen notwendig gewesen. Dies hätte zusätzliche Wartezeiten neben der Reinigungsdauer zur Folge gehabt, in denen der Mischer nicht hätte genutzt werden können. Dies widerspricht einer möglichst effizienten Nutzung, die insbesondere in der industriellen Herstellung eine große Rolle spielt.

Eine konstante Granulierzzeit ist demnach als Endpunkt ungeeignet, wenn mehrere Chargen hintereinander produziert werden sollen. Da der Energieeintrag durch die zusätzliche Erwärmung nicht bekannt ist, konnte auch kein festgesetzter Energiebetrag als Endpunkt für die Granulierung verwendet werden.

In der Feuchtgranulierung korreliert eine höhere Leistung des Rührers mit größeren Granulaten (Holm et al. 2001). Schæfer et al. (1993) bestätigten, dass der Schmelzgranulierungsprozess anhand des Leistungsprofils des Rührers kontrolliert werden kann. Aus diesen Ergebnissen lässt sich schließen, dass ein festgelegter Leistungswert aus dem ansteigenden Ast oder aus der Plateauphase des Leistungsprofils ein geeigneter Endpunkt zur Erzeugung von Granulaten mit identischen Eigenschaften sein kann (Kowalski et al. 2009). Laut Leuenberger et al. (2009) ist der Begriff Endpunkt in diesem Falle allerdings falsch gewählt, da die Leistung nur ein „frühes Signal“ des Prozesses und nicht den absoluten Endpunkt anzeigt. Der Leistungsverlauf des Rührers soll aber trotzdem für eine engmaschige Kontrolle des Granulierungsprozesses geeignet sein.

Die Interpretation der Leistungsprofile aus der Feuchtgranulierung lässt sich auf die Schmelzgranulierung übertragen. In Abhängigkeit des Sättigungsgrades der Granulate mit Flüssigkeit kommt es in einem Granulierungsprozess zunächst zu einem leichten Anstieg der

Leistung, der sogenannten Benetzungsphase. Die Steigung vergrößert sich mit beginnender Agglomeration. Dies ist gleichzusetzen mit dem Auftreten von flüssigem Bindemittel auf der Pulver- bzw. Granulatoberfläche, wodurch Kapillarkräfte entstehen (Knight et al. 1998). Ab der Plateauphase bis hin zum kurzen Absinken der Leistung findet Granulatwachstum statt. Steigt die Leistungskurve anschließend wieder an, kommt es zum Überfeuchten, unkontrolliertes Wachstum ist die Folge (Chitu et al. 2011).

Abbildung 10 zeigt den Leistungsverlauf einer Granulierung von 140 g Natriumbenzoat mit 60 g Hartfett bei einer Rührgeschwindigkeit von 800 rpm. Die Charge wird im Nachfolgenden als G30_M bezeichnet (G = Granulat, 30 = Bindemittelanteil in %, M = Schmelzverfahren, Melt-in). Die Granulierung wurde nach Erreichen eines Leistungswertes von 440 W gestoppt, da zu diesem Zeitpunkt bereits ein Granulat mit hoher Korngröße (x_{50} -Wert von $1006,2 \pm 28,4 \mu\text{m}$, vgl. Abschnitt 6.3.1.2) entstanden ist. Wurde nach Erreichen des Endpunktes von 440 W noch 10 s bis zum Abschalten des Rührers gewartet, resultierte dies in einer unkontrollierten Agglomeration. Diese erfolgte nach einem im Englischen als „Snowballing“ bezeichneten Effekt. Er beschreibt die Aufnahme von kleinen Partikeln durch ein deutlich größeres Agglomerat durch Überrollen (Cheng et al. 2011).

Heizmanteltemperaturen oberhalb des Schmelzbereiches von Hartfett waren in diesem Versuch nicht notwendig, da aufgrund der hohen Rührgeschwindigkeit ausreichend Reibungswärme zur Granulierung erzeugt werden konnte.

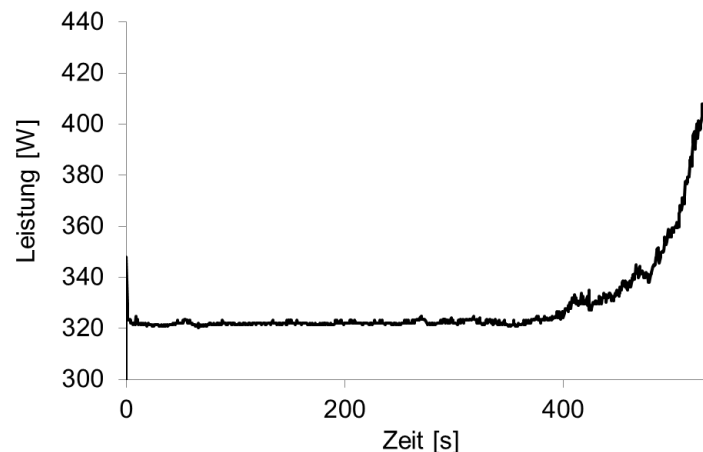


Abbildung 10: Leistungsverlauf des Rührers bei einer Granulierung von 140 g Natriumbenzoat mit 60 g Hartfett (Rührgeschwindigkeit 800 rpm, Manteltemperatur 38 °C, Schmelzverfahren)

Allein über Reibungswärme können abhängig von der Größe des Mischbehälters, der Form des Rührers, der Beladung, der Rührgeschwindigkeit und der Pulvereigenschaften Guttemperaturen von über 70 bis 120 °C erzeugt werden (Schäfer et al. 1990). Die Rührgeschwindigkeit hat dabei direkten Einfluss auf die Guttemperatur (Eliassen et al. 1999). Im Rahmen von Vorversuchen zeigte sich, dass es zu deutlichen Anhaftungen der Mischung an der Behälterwand kommt, wenn die Temperatur des Heizmantels oberhalb der Schmelztemperatur des Bindemittels lag (Abbildung 11). Dies wurde auch in der Literatur beschrieben (Schäfer et al. 1993; Eliassen et al. 1999). Zudem führt eine höhere Guttemperatur zu einer geringeren Viskosität des Bindemittels, die Agglomerate werden leichter verformbar, was wiederum die Kontaktfläche zwischen Granulat und Mischbehälterwand erhöht (Eliassen et al. 1998).

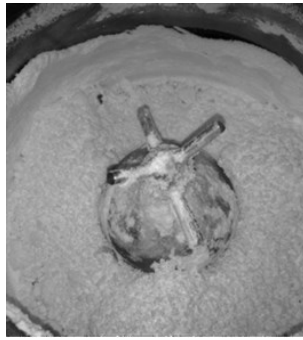


Abbildung 11: Granulierung von 140 g Natriumbenzoat mit 60 g Hartfett (Rührgeschwindigkeit 400 rpm, Manteltemperatur 44 °C, Schmelzverfahren): sichtbare Krustenbildung an der Behälterwand, ausgelöst durch eine Manteltemperatur oberhalb des Schmelzbereiches des verwendeten Hartfettes

Dieses Phänomen wird durch die Verwendung eines kleinen Mischbehälters verstärkt, da in diesem Fall die Oberfläche des Mischbehälters im Verhältnis zum Füllvolumen groß ist und so mehr Haftfläche bietet als bei einem größeren Behälter. In nachfolgenden Versuchen wurde auf ein Erwärmen des Heizmantels oberhalb der Schmelztemperatur des Bindemittels verzichtet. Stattdessen wurde durch hohe Rührgeschwindigkeiten Reibungswärme erzeugt, die das Gut erwärmte und somit zur Agglomeration führte.

Es stellte sich die Frage, ob ein festgelegter Leistungswert als Endpunkt der Granulierung zur Herstellung von Chargen gleicher Teilchengrößenverteilung geeignet ist. Abbildung 12 zeigt die Leistungsverläufe von vier identisch hergestellten Chargen (G30_M_a, G30_M_b, G30_M_c, G30_M_d), wobei die Chargen G30_M_a und G30_M_b an einem anderen Tag hergestellt wurden als die Chargen G30_M_c und G30_M_d. Jede Granulierung wurde nach Erreichen einer Leistung des Rührers von 440 W gestoppt. Auch in dieser Versuchsreihe wurde der Anstieg im Leistungsprofil zu unterschiedlichen Zeitpunkten beobachtet. Dies lässt sich auf die unterschiedliche Erwärmung des Mixers durch vorangegangene Versuche erklären (Abbildung 9).

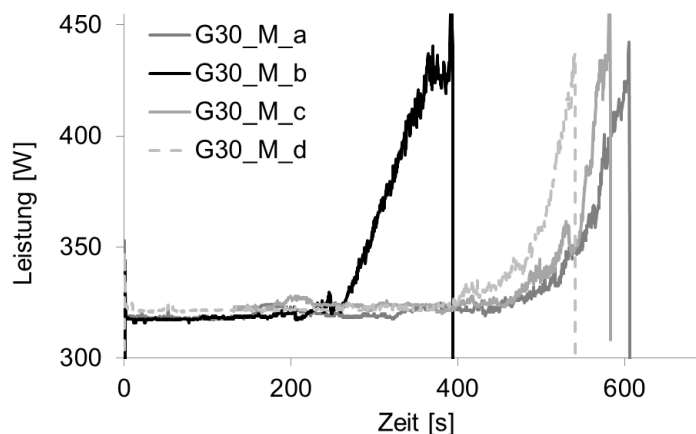


Abbildung 12: Leistungsverläufe des Rührers von vier gleich hergestellten Chargen aus 140 g Natriumbenzoat und 60 g Hartfett (Rührgeschwindigkeit 800 rpm, Manteltemperatur 38 °C, Schmelzverfahren), die Granulierung wurde nach Erreichen des Endpunktes von 440 W beendet.

Die Partikelgrößenverteilungen der vier unter gleichen Herstellungsbedingungen erzeugten Chargen (Tabelle 2) lagen dicht beieinander, die höchste Abweichung zeigte sich im x_{25} -Wert mit einem Variationskoeffizienten von knapp 5 % (vgl. Abschnitt 6.3.1.2).

Tabelle 2: Teilchengrößenverteilung von vier gleich hergestellten Chargen (140 g Natriumbenzoat, 60 g Hartfett, Manteltemperatur 38 °C, Rührgeschwindigkeit 800 rpm, Endpunkt 440 W, Schmelzverfahren), n = 3, MW ± s

Charge	Teilchengrößenverteilung [µm]		
	X ₂₅	X ₅₀	X ₇₅
G30_M_a	536,4 ± 18,0	1006,2 ± 28,4	1750,0 ± 55,0
G30_M_b	599,4 ± 28,7	1000,4 ± 20,8	1652,6 ± 29,5
G30_M_c	562,7 ± 23,2	1037,2 ± 55,1	1832,0 ± 92,8
G30_M_d	566,3 ± 8,8	1010,2 ± 20,1	1724,2 ± 56,2
MW ± s	566,2 ± 25,9	1013,5 ± 16,3	1739,7 ± 74,1

Aufgrund dieser Ergebnisse wurde ein Leistungswert von 440 W als Endpunkt für die Granulierung ausgewählt. Nachteilig an dieser Art der Endpunktbestimmung ist jedoch, dass Chargen unterschiedlicher Größe nicht miteinander verglichen werden können, da eine abweichende Füllmenge das Drehmoment bzw. die Leistung des Rührers beeinflusst (Schäfer et al. 1993; Knight et al. 2001).

Im vorangegangenen Teil des Kapitels wurden die Einflüsse von Veränderungen der Produktionsfaktoren beschrieben. Aber auch Variationen in der Zusammensetzung des Produktes nehmen Einfluss auf dessen Eigenschaften. Die bisher beschriebenen Chargen enthielten einen Bindemittelanteil von 30 %. Wurde dieser auf 25 % Massenanteil der Zubereitung reduziert, resultierte dies in einer kleineren Teilchengröße (Tabelle 3).

Tabelle 3: Abhängigkeit der Teilchengrößenverteilung von der zugegebenen Bindemittelmenge, n = 3, MW ± s

Charge	Teilchengrößenverteilung [µm]		
	X ₂₅	X ₅₀	X ₇₅
G30_M_c	562,7 ± 23,2	1037,2 ± 55,1	1832,0 ± 92,8
G25_M	176,0 ± 9,6	330,7 ± 23,7	942,7 ± 174,4

Während ein um 5 %-Punkte verminderter Bindemittelanteil zu deutlich feineren Granulaten führte (Tabelle 3), war eine Granulierung mit einem um 5 %-Punkte erhöhten Anteil aufgrund unkontrollierbarer Agglomeration nicht mehr möglich. Die Empfindlichkeit des Prozesses gegenüber kleinen Änderungen der Bindemittelmenge wurde bereits in der Literatur beschrieben (Schäfer 1996).

Die vorangegangenen Versuche konnten zeigen, dass die Schmelzgranulierung in dem verwendeten Schnellmischer sehr empfindlich auf Veränderungen der Prozessfaktoren und des Bindemittelanteils reagiert.

In der Literatur wurde beschrieben, dass durch Erhöhung der Rührgeschwindigkeit ein unkontrolliertes Granulatwachstum vermieden werden kann (Schäfer und Mathiesen 1996c; Eliassen et al. 1998; Eliassen et al. 1999). Die durchgeführten Experimente mit Hartfett bestätigten dies nicht. Trotz der maximalen Rührgeschwindigkeit erfolgte Granulatwachstum bis zur unkontrollierten Agglomeration. Nach der in Abschnitt 1.3 eingeführten Gleichung von Tardos et al. (1997) war die entstandene kinetische Energie möglicherweise

nicht ausreichend, um eine kritische Granulatgröße zu erreichen und das Brechen des Granulates einzuleiten.

Abbildung 13 zeigt die Durchgangssumme der Teilchengrößenverteilung (vgl. Abschnitt 6.3.1.2) von Charge G30_M_c, bestehend aus 70 % Natriumbenzoat und 30 % Hartfett. Es stellt sich die Frage, ob der Arzneistoff in den verschiedenen Größenfraktionen homogen verteilt vorliegt oder ob eine höhere Granulatgröße mit einem höheren Bindemittelanteil korreliert.

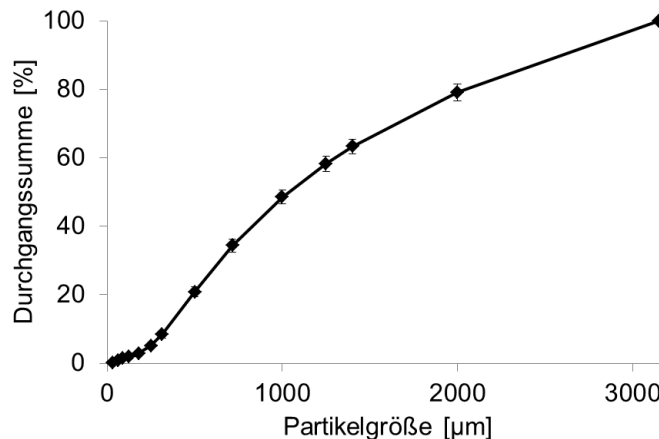


Abbildung 13: Partikelgrößenverteilung der Charge G30_M_c, n = 3, MW ± s

Zur Überprüfung dieser Fragestellung wurde der Arzneistoffgehalt der einzelnen Größenfraktionen bestimmt, angegeben ist die Abweichung vom Sollgehalt (Abbildung 14). Der Arzneistoffgehalt der feinsten Partikel (< 315 µm) wich mit 106 % am stärksten vom Sollgehalt ab. Für die Granulate aus den größeren Klassen lag der Natriumbenzoatgehalt mit 98 bis 99 % nur knapp unterhalb des Sollwertes. Es ist somit davon auszugehen, dass der Arzneistoff in allen Granulatfraktionen mit einer Teilchengröße über 315 µm annähernd homogen verteilt vorliegt und sich diese zur Weiterverarbeitung eignen.

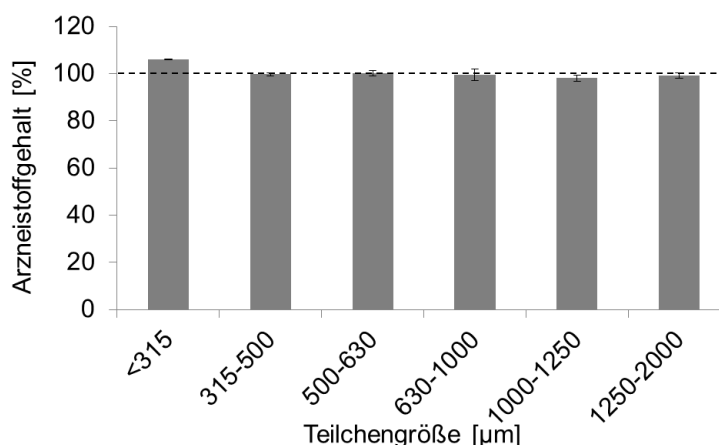


Abbildung 14: Natriumbenzoatgehalt der untersuchten Siebfraktionen der Granulat-Charge G30_M_c, n = 3, MW ± s

Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen der Granulatoberfläche (vgl. Abschnitt 6.3.6) von Charge G30_M_c zeigen große Bereiche, die vollständig mit Bindemittel überzogen sind, nur vereinzelte, nicht von Hartfett überzogene Natriumbenzoat-Hohlkugeln sind sichtbar (Abbildung 15). Es ist daher anzunehmen, dass die Agglomeration im Rahmen des von Schæfer (2001) für die Schmelzgranulierung beschriebenen Verteilungsmechanismus

abließ. Dieser Mechanismus tritt laut Schäfer (2001) auf, wenn der Durchmesser der Bindemitteltröpfchen kleiner ist als die Partikelgröße des Arzneistoffes. Zwar ist der x_{50} -Wert des unverarbeiteten Hartfettes mit $132,6 \pm 1,2 \mu\text{m}$ fast dreimal so hoch wie der der Natriumbenzoat-Hohlkugeln, es muss allerdings berücksichtigt werden, dass die aus den Hartfettpartikeln entstehenden Tröpfchen durch die Scherkräfte im Prozess zerkleinert werden.

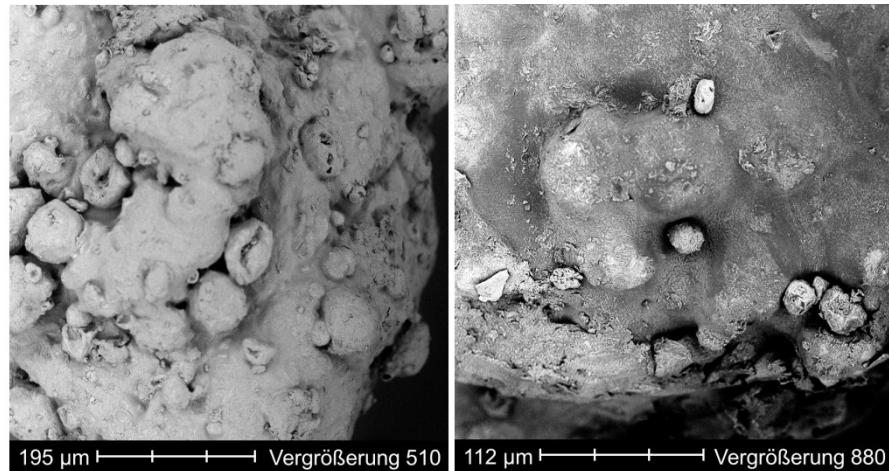


Abbildung 15: Elektronenmikroskopische Aufnahmen der Granulatoberfläche von Charge G30_M_c

Nachträglicher Überzug mit Hartfett

Mit dem Ziel die gesamte Granulatoberfläche mit Hartfett zu überziehen, wurde nach Erreichen des Endpunktes von 440 W der Prozess gestoppt und 10 bis 15 g Hartfett wurden über das Granulat gestreut. Für eine bessere Verteilung wurde der Rührer anschließend für 10 s mit einer Rührgeschwindigkeit von 100 rpm eingeschaltet (vgl. Abschnitt 6.2.1.2). In der nachfolgend verwendeten Chargenbezeichnung steht die erste Zahl für den Hartfettanteil des mit dem Schmelzverfahren hergestellten Granulates. Die zweite Zahl kennzeichnet die nachträglich aufgestreute Hartfettmasse in Gramm (Tabelle 4).

Bezogen auf die Gesamtmasse der Granulat-Charge lag die nachträglich zugegebene Menge an Hartfett zwischen 4,7 und 7,0 %. Trotz des geringen Unterschiedes im aufgestreuten Hartfettanteil ließen sich deutliche Auswirkungen auf die Teilchengrößenverteilung erkennen (Tabelle 4).

Tabelle 4: Teilchengrößenverteilung der mit und ohne nachträglich zugegebenem Hartfett hergestellten Granulate, n = 3, MW \pm s

Charge	Hartfettanteil [%]	Teilchengrößenverteilung [μm]			Grobanteil > 3150 μm [%]
		x_{25}	x_{50}	x_{75}	
G30_M	30	562,7 \pm 23,2	1037,2 \pm 55,1	1832,0 \pm 92,8	11,5
G25_M	25	176,0 \pm 9,6	330,7 \pm 23,7	942,7 \pm 174,4	12,0
G25/10_M	28,6	517,4 \pm 25,6	874,0 \pm 39,8	1528,6 \pm 66,1	24,9
G25/12,5_M	29,4	933,1 \pm 14,2	1460,9 \pm 43,6	2053,9 \pm 108,3	20,5
G25/15_M	30,2	1200,0 \pm 11,1	1887,1 \pm 16,2	2505,1 \pm 29,6	22,4

Die Partikelgröße stieg mit der Menge an zugegebenem Hartfett an. Auch der Grobanteil, definiert als Anteil der Granulate größer 3150 μm , erhöhte sich in allen Fällen auf über 20 %. Er bestand aus großen Agglomeraten mit himbeerartiger Struktur, die auf eine unzureichende Verteilung des Hartfettes durch das Aufstreuen zurückzuführen waren. Auch die Chargen mit nachträglicher Hartfettzugabe zeigten nicht überzogene Arzneistoffpartikel auf der Granulatoberfläche (Abbildung 16). Zwar führte die nachträgliche Fettzugabe zu einem Wachstum der Granulate, ein vollständiger Überzug der Arzneistoffpartikel blieb allerdings aus.

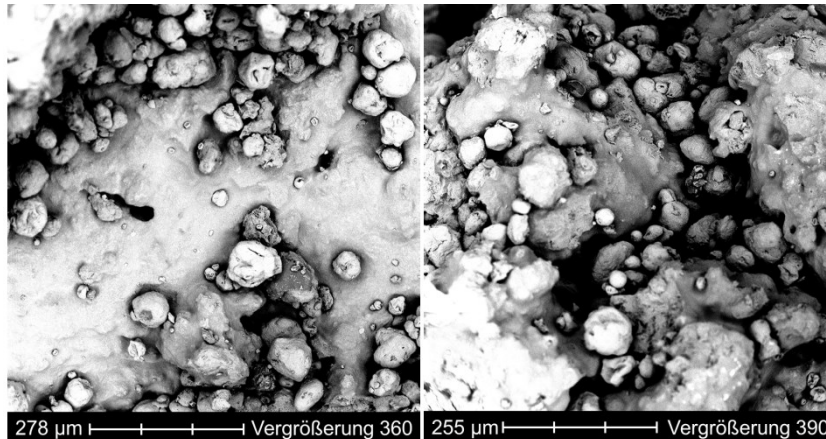


Abbildung 16: Elektronenmikroskopische Aufnahmen der Granulatoberfläche von G25/10_M (links) und G25/15_M (rechts)

Da der gewünschte Effekt eines nachträglichen Überzuges aller Arzneistoffpartikel mit Hartfett nicht erzielt werden konnte, sich gleichzeitig aber die Granulatgröße und der Grobanteil erhöhte, wurde auf eine weitere Anwendung dieser Methode verzichtet.

3.1.2.2. Aufsprühen des Bindemittels (Sprühverfahren)

In der Feuchtgranulierung im Schnellmischer wird die Granulierflüssigkeit auf das bewegte Pulverbett aufgesprüht. Das Versprühen eines geschmolzenen Bindemittels in der Schmelzgranulierung findet meist in Wirbelschichtgeräten statt (Homar et al. 2011). Es gibt aber auch Studien, die den Einfluss des Versprühens von geschmolzenem Bindemittel im Schnellmischer auf die Granulateigenschaften untersucht haben (Knight et al. 1998; Kukec et al. 2012). Dort hat sich gezeigt, dass das Aufsprühen im Vergleich zum Aufgießen zu weniger Grobanteil und zu einer engeren Teilchengrößenverteilung führt.

Die Anwendung des Sprühverfahrens erforderte die Entwicklung einer beheizbaren Düse. Das System zum Aufsprühen des Bindemittels bestand aus einem bis auf 80 °C beheizbaren Rohr und einer Zweistoffdüse mit Heizmantel. Zwei Bereiche der Schlauchkonstruktion konnten nicht über einen Heizmantel erwärmt werden: die Schlauchpassage durch die Schlauchquetschpumpe und der Übergang vom Heizrohr zur Düse. Bindemittel mit einem höheren Schmelzpunkt als der des verwendeten Hartfettes konnten nicht versprüht werden, da diese im Laufe des Prozesses in den nicht erwärmten Schlauchteilen abkühlten, erhärteten und somit den Fluss des Bindemittels blockierten.

Da sich Veränderungen in den Geräteeinstellungen und den Ausgangsstoffen auf das Produkt auswirken, wurden nachfolgend die Einflüsse von Faktoren wie Rührgeschwindigkeit, Bindemittelanteil und Zugaberate des Bindemittels systematisch untersucht. Zudem wurde geprüft, wie sich die veränderte Zusammensetzung des

Bindemittels auf die Eigenschaften des Granulates auswirkt. Hierfür wurden bei Raumtemperatur flüssige MCT mit Hartfett gemischt. Diese standardisierten Neutralöle werden aus Fettsäuren mit definierter Kettenlänge von C8 und C10 (Capryl- und Caprinsäure) durch Veresterung mit Glycerol hergestellt (Heydinger und Nakahasi 1996). Sie werden im Verlauf der Lagerung nicht ranzig, da sie keine ungesättigten Bindungen enthalten. Die in zahlreichen Nahrungsmitteln vorkommenden MCT sind als gesundheitlich unbedenklich beschrieben, solange sie nicht mehr als 15 % der erforderlichen Tageskalorienzufuhr ausmachen. Eine übliche und für Kinder unbedenkliche Menge sind 15 bis 30 g pro Tag (FDA 2012). Die Zugabe der MCT zum geschmolzenen Hartfett im Sprühverfahren verändert die Eigenschaften der Bindemittelmischung, wie beispielsweise die Viskosität oder die zum Erhärten benötigte Zeit. Dies wiederum kann einen Einfluss auf die Verteilung des Bindemittels und das Granulatwachstum nehmen.

Um den maximal möglichen Anteil an flüssigen MCT an der Hartfettmenge zu ermitteln, wurden Mischungen aus Hartfett und MCT hergestellt. Diese Mischungen wurden im Wasserbad auf 50 °C erwärmt und anschließend bei Raumtemperatur abgekühlt. Mischungen mit einem MCT Anteil von über 40 % bildeten eine halb feste Masse. Da ein vollständiges Erhärten der Bindemittelmischung eine Voraussetzung für ein Granulat mit guten Verarbeitungseigenschaften ist, wurde der maximale Anteil an MCT im Bindemittel auf 40 % beschränkt.

Um die Einflüsse der oben genannten Faktoren auf die Partikelgrößenverteilung und die Ausbeute des Granulates effizient zu ermitteln und um Wechselwirkungen von Faktoren zu erkennen, wurde die statistische Versuchsplanung durchgeführt.

Statistische Versuchsplanung mit Laktose

Die Rührgeschwindigkeit, der Bindemittelanteil, der Anteil von MCT an der Bindemittelmischung mit Hartfett und die Zugaberate des Bindemittels wurden als Faktoren ausgewählt. In einem statistischen Versuchsplan sollte ihr Einfluss auf die Partikelgrößenverteilung, die Ausbeute und den Grobanteil (Granulate größer 2000 µm) untersucht werden. Als Ausbeute wurde der Massenanteil der Granulate (bezogen auf die Gesamtmasse des Ansatzes) definiert, der ohne Abschaben der Behälterwand aus dem Mischbehälter entnommen werden konnte.

Zunächst wurden in Vorversuchen die Grenzen der Faktoren für eine funktionierende Granulierung ermittelt. Die Rührgeschwindigkeit wurde von 200 rpm bis zur maximal möglichen Einstellung von 800 rpm variiert. Eine steigende Rührgeschwindigkeit kann die Partikelgeschwindigkeit, die Verdichtung der Granulate und die Verteilung des Bindemittels verändern. Zudem verringert sich durch die mit steigender Rührgeschwindigkeit wachsende Zentrifugalkraft auch die Fläche des Pulverbettes im Bereich der Sprühzone.

Bei einem Hartfettanteil von unter 17 % an der Gesamtmasse der Charge ließ sich keine Bildung von Agglomeraten beobachten. Ein Bindemittelanteil von über 25 % führte in Vorversuchen zur unkontrollierten Agglomeration, sodass diese Werte als höchste und niedrigste Faktorstufen ausgewählt wurden.

Eine höhere Pumpendrehzahl hat eine höhere Sprührate zur Folge (vgl. Abbildung 78). Dies sollte zu einem höheren Druck an der Düse führen und somit Einfluss auf die resultierende Tröpfchengröße des versprühten Bindemittels nehmen. Um zu testen, ob die Teilchengröße der Granulate durch die Zugaberate des Bindemittels beeinflusst wird, wurde

die Pumpendrehzahl von 10 bis 30 rpm variiert. Bei geringeren Drehzahlen wurde kein ausreichender Druck zum Versprühen des Bindemittels aufgebaut, bei höheren Drehzahlen wurde der Druck so groß, dass die Gefahr der Ablösung der Schlauchverbindung von der Pumpe bestand.

Für alle durchgeführten Einzelversuche wurde mit einem Füllgrad des Mischbehälters von 300 g Laktose und einem Zerstäuberdruck von 1 bar gearbeitet. Bei geringerer Füllmenge lagen große Teile des Rührers frei. Da dieser nach oben hin kegelförmig zuläuft, kann durch eine höhere Füllmenge die freiliegende Fläche des Rührers reduziert und die Oberfläche des Pulverbettes im Bereich der Sprühzone vergrößert werden.

Die oben angegebenen Einstellungen stellten die Grenzen einer funktionierenden Granulierung dar (Tabelle 5). Zur Ermittlung von signifikanten Einflüssen der ausgewählten Faktoren auf die Zielgrößen wurde ein Versuchsplan mit vier Faktoren und drei Faktorstufen im CCF-Design (Central Composite Face Design) durchgeführt. Er setzt sich aus einem vollfaktoriellen Versuchsplan und den sogenannten Sternpunkten zusammen. Die Sternpunkte liegen auf den Flächen des aufgespannten Versuchsraumes.

Auf eine festgelegte Granulierzeit wurde verzichtet, um den Einfluss von nicht steuerbarer Reibungswärme so gering wie möglich zu halten. Der Prozess wurde beendet, sobald das Bindemittel vollständig versprüht worden war. Daraus resultierten Granulierzeiten von knapp 2 min bis 7,5 min, abhängig vom Bindemittelanteil und der Pumpendrehzahl.

Tabelle 5: Übersicht der Faktoren und Faktorstufen des statistischen Versuchsplanes mit Laktose, Bindemittelanteil = Masseanteil von reinem Hartfett bzw. einer Hartfett-MCT-Mischung bezogen auf die Gesamtmasse der Zubereitung

Faktor	Faktorstufe		
	-1	0	1
Rührgeschwindigkeit [rpm]	200	500	800
Bindemittelanteil [%]	17	21	25
MCT Anteil [%]	0	20	40
Pumpendrehzahl [rpm]	10	20	30

Durch die randomisierte Reihenfolge der Einzelversuche sollte eine systematische Verfälschung der Ergebnisse durch unbekannte Störfaktoren vermieden werden. Die Reproduzierbarkeit wurde durch eine zweifache Wiederholung der Versuche im Zentralpunkt geprüft.

Zur Auswertung der Ergebnisse (Tabelle 6) wurden geeignete Modelle erstellt. Zur Verbesserung der Qualität der Modelle wurden alle Zielgrößen mit Ausnahme der Ausbeute logarithmisch transformiert. Ausgehend von einem Modell mit vier quantitativen Hauptfaktoren und deren Wechselwirkungen wurden nichtsignifikante Wechselwirkungen entfernt und die Modelle dadurch vereinfacht, solange dies zu einer Verbesserung des Vorhersagemaaßes (Q^2) geführt hat.

Tabelle 6: Faktoren und Ergebnisse des statistischen Versuchsplanes mit Laktose

Reihenfolge	Versuchsbezeichnung	Rührgeschwindigkeit [rpm]	Bindeanteil [%]	MCT-Anteil [%]	Pumpendrehzahl [rpm]	x ₂₅ [µm]	x ₅₀ [µm]	x ₇₅ [µm]	Ausbeute [%]	Grobanteil [%]
1	N22	500	21	40	20	536,5 *	835,4 *	1296,3 *	88,4	11,7
2	N24	500	21	20	30	89,3 ± 2,7	260,8 ± 10,5	824,0 ± 22,0	89,4	8,3
3	N8	800	25	40	10	892,7 *	1555,2 *	2397,9 *	85,5	13,6
4	N25	500	21	20	20	160,7 ± 1,5	454,6 ± 7,2	948,8 ± 23,5	90,7	6,4
5	N12	800	25	0	30	489,1 ± 40,1	708,6 ± 20,6	997,3 ± 20,3	91,7	22,1
6	N5	200	17	40	10	54,5 ± 1,1	154,8 ± 7,9	1099,9 ± 72,7	76,0	4,0
7	N6	800	17	40	10	143,5 ± 2,1	304,5 ± 9,6	1014,5 ± 51,1	76,3	3,5
8	N4	800	25	0	10	93,3 ± 1,9	190,1 ± 3,5	410,0 ± 5,2	89,5	15,1
9	N21	500	21	0	20	192,6 ± 0,9	367,0 ± 4,9	791,9 ± 4,3	88,6	8,0
10	N18	800	21	20	20	238,4 ± 1,4	385,2 ± 6,5	683,3 ± 19,6	90,6	8,7
11	N14	800	17	40	30	100,7 ± 1,0	155,4 ± 1,8	520,0 ± 20,6	77,6	10,3
12	N13	200	17	40	30	61,50 ± 1,8	239,7 ± 10,3	1120,0 ± 26,6	89,6	4,0
13	N10	800	17	0	30	58,30 ± 0,3	110,7 ± 2,7	411,9 ± 5,7	100,0	7,5
14	N1	200	17	0	10	32,3 ± 0,5	71,4 ± 1,2	310,0 ± 21,8	98,8	25,5
15	N17	200	21	20	20	75,3 ± 3,5	350,9 ± 25,8	938,9 ± 22,5	97,0	8,1
16	N20	500	25	20	20	600,2 ± 32,8	1211,0 ± 33,3	1936,3 ± 34,3	95,0	5,5
17	N23	500	21	20	10	121,3 ± 2,7	315,0 ± 12,9	659,8 ± 11,1	88,2	19,4
18	N3	200	25	0	10	56,7 ± 4,5	334,4 ± 26,0	1121,0 ± 53,4	97,2	12,3
19	N27	500	21	20	20	106,1 ± 1,4	308,9 ± 11,4	838,4 ± 12,9	88,2	10,5
20	N16	800	25	40	30	557,9 ± 29,1	1002,9 ± 31,3	1439,6 ± 27,2	89,5	5,3
21	N19	500	17	20	20	66,6 ± 0,8	138,9 ± 3,5	574,8 ± 3,2	96,0	12,5
22	N15	200	25	40	30	589,4 ± 24,2	1374,4 ± 23,1	2258,3 ± 11,5	91,4	24,5
23	N9	200	17	0	30	41,6 ± 1,0	114,7 ± 9,3	908,3 ± 5,6	95,2	32,8
24	N7	200	25	40	10	202,2 ± 6,9	792,7 ± 15,9	1323,0 ± 19,1	93,3	2,3
25	N26	500	21	20	20	121,3 ± 2,3	342,3 ± 7,1	811,6 ± 2,8	89,6	20,7
26	N11	200	25	0	30	79,2 ± 5,0	398,0 ± 43,4	1192,1 ± 33,0	95,9	21,2
27	N2	800	17	0	10	53,3 ± 1,0	134,9 ± 5,3	441,7 ± 9,1	92,7	6,6

Die Bestimmtheits- und Vorhersagemaße der vereinfachten Modelle zur Beschreibung der Ausbeute und der Teilchengrößenverteilungen lagen über 0,5 (Abbildung 17), was auf qualitativ akzeptable Modelle schließen lässt. Es konnte kein gutes Modell zur Beschreibung des Grobanteils entwickelt werden. Grund dafür kann sein, dass Pulverbestandteile im Laufe des Prozesses in Kontakt mit der Düse kamen. Hafteten sie dort an, wurde das Bindemittel kurzzeitig nicht mehr senkrecht nach unten auf das Pulverbett gesprüht. Traf es stattdessen auf die Wand des Mischbehälters oder auf den Rührer, haftete es dort und Pulverbestandteile lagerten sich auf. Diese konnten sich im Laufe des Prozesses wieder ablösen, aber auch dauerhaft dort verbleiben. Dieses unerwünschte Phänomen trat in einigen Einzelversuchen auf, allerdings lösten sich die Pulveranhaftungen nach kurzer Zeit von der Düse, sodass der Prozess nicht abgebrochen wurde.

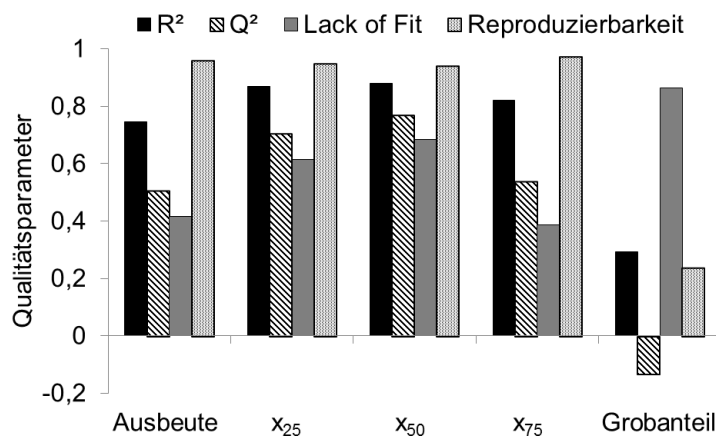


Abbildung 17: Qualität der Modelle des statistischen Versuchsplanes mit Laktose

Im Nachfolgenden werden die Auswirkungen der Faktoren und Faktorstufen auf die Ausbeute diskutiert. Es hat sich gezeigt, dass ein höherer Anteil von MCT und eine steigende Rührgeschwindigkeit die Ausbeute verringerten, während die Wechselwirkung aus Bindemittelmenge und MCT-Anteil einen gegenteiligen Effekt hatte (Abbildung 18). Da die Mischung von MCT und Hartfett mehr Zeit zum Erhärten benötigte als das reine Hartfett, führte ein höherer MCT-Anteil am Bindemittel zu einer klebrigeren Granulatmasse, sodass die Masse stärker an den Flächen des Mischbehälters und des Rührers haftete.

Wurde die Rührgeschwindigkeit erhöht, verringerte sich die Fläche des Pulverbettes im Bereich der Sprühzone. Dies erhöhte die Wahrscheinlichkeit, dass Bindemittel auf den Rührer gesprüht wurde. Dort haftete es, Pulverbestandteile lagerten sich darauf ab und blieben auch nach Ausleeren des Mischbehälters haften.

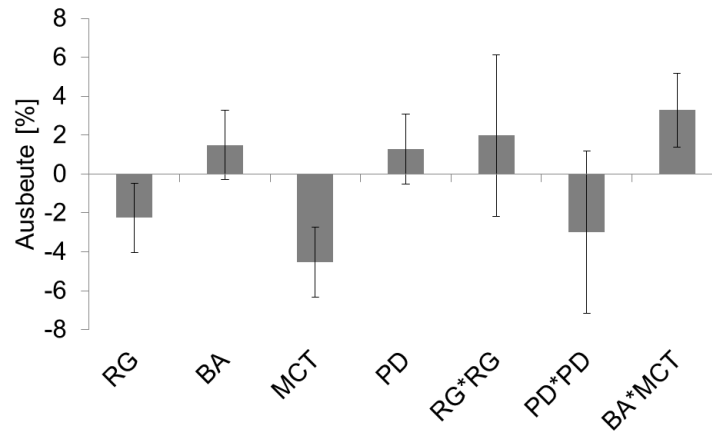


Abbildung 18: Koeffizienten-Plot des vereinfachten Modells zur Ausbeute, RG = Rührgeschwindigkeit, BA = Bindemittelanteil, MCT = Anteil MCT, PD = Pumpendrehzahl (KI, $\alpha = 0,05$)

Auch die Teilchengrößenverteilung der Granulate wurde durch Variationen in den Faktorstufen verändert (Abbildung 19). Vergleicht man die x_{50} -Werte der Granulate aus den Einzelversuchen mit der Größe des Ausgangsmaterials (x_{50} -Wert: $50,0 \pm 3,4 \mu\text{m}$, vgl. Abschnitt 6.3.1.2), erkennt man für alle Einzelversuche eine Größenzunahme der Partikel. Mit Ausnahme der Pumpendrehzahl und somit der Zugaberate des Bindemittels nahmen alle getesteten Faktoren signifikanten Einfluss auf die Partikelgröße. Eine steigende Rührgeschwindigkeit führte zu einem höheren x_{25} - und einem geringeren x_{75} -Wert, der x_{50} -Wert wurde nicht signifikant beeinflusst. Das heißt, dass sich mit steigender Rührgeschwindigkeit die Interquartilsbreite verringerte. Wie schon von Mašić et al. (2012) beschrieben, führte auch in diesen Versuchen eine Erhöhung des Bindemittelanteils zu einer höheren Partikelgröße. Gleiches galt für einen steigenden Anteil von MCT am Bindemittel. Durch MCT-Zusatz benötigte die Bindemittelmischung längere Zeit zum Erhärten, sie blieb länger in flüssiger/halfester Form bestehen und konnte so über einen größeren Zeitraum Pulverpartikel agglomerieren.

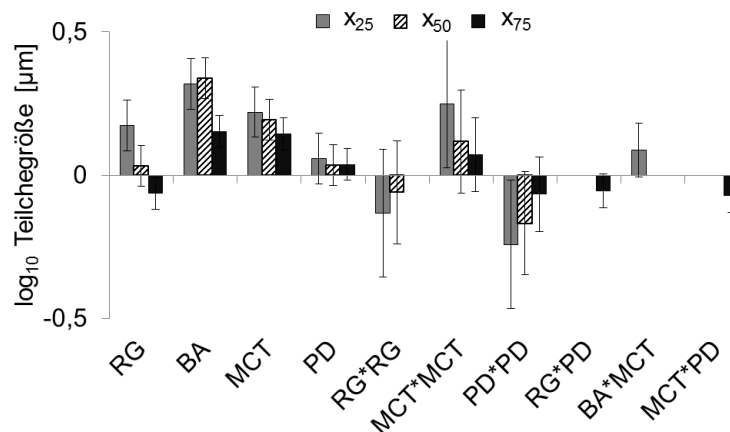


Abbildung 19: Koeffizienten-Plot des vereinfachten Modells zur Teilchengrößenverteilung; RG = Rührgeschwindigkeit, BA = Bindemittelanteil, MCT = Anteil MCT, PD = Pumpendrehzahl, (KI, $\alpha = 0,05$)

Die Pumpendrehzahl kann die entstehenden Tröpfchengrößen des Bindemittels verändern und so das Partikelwachstum in der Granulierung beeinflussen (Iveson et al. 2001). Um den Einfluss der Pumpendrehzahl auf die Tröpfchengröße des versprühten Hartfettes zu

untersuchen, wurde das geschmolzene Hartfett auf einen Objektträger gesprüht und der Durchmesser von 500 Tröpfchen unter dem Lichtmikroskop bestimmt (Abbildung 20).

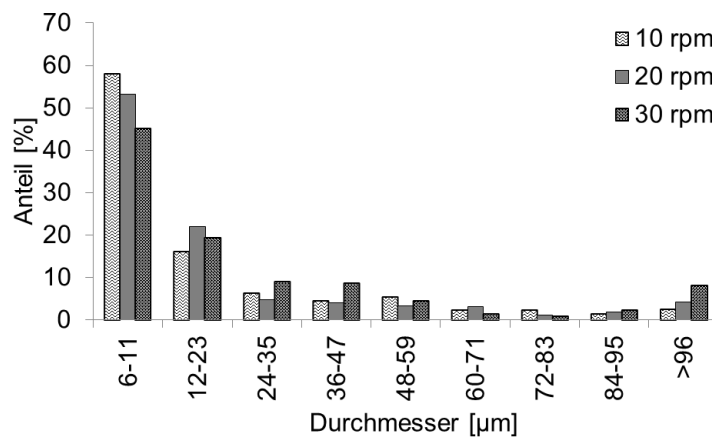


Abbildung 20: Mit dem Lichtmikroskop bestimmter Tröpfchendurchmesser von versprühtem Hartfett, (Temperatur des geschmolzenen Hartfettes 80 °C, Zerstäubedruck der Zweistoffdüse 1 bar), Anzahlverteilung, n = 500

Die Tröpfchengrößen des bei verschiedenen Zugaberaten versprühten Hartfettes sind ähnlich, der größte Anteil hatte einen Durchmesser von 6 bis 11 µm. Allerdings streuten die Werte stark. Aufgrund der geringen Unterschiede in den Tröpfchengrößen wurden keine Auswirkungen auf die Teilchengrößenverteilung des Granulates erwartet. Für die Feuchtgranulierung konnte gezeigt werden, dass die Tröpfchengröße ohnehin keinen Einfluss auf die Partikelgröße nimmt, da die Scherkräfte im Schnellmischer groß genug sind, um die zugegebene Flüssigkeit homogen zu verteilen (Kristensen und Schæfer 1987). Allerdings kann sie sehr wohl die Größe der ersten Granulatkerne beeinflussen (Schaafsma et al. 1998). Da im zuvor beschriebenen Versuchsaufbau (vgl. Abschnitt 6.2.1.3) das Bindemittel auf das nicht erwärmte Pulverbett gesprüht wurde, wird davon ausgegangen, dass es schon kurz nach Kontakt mit dem Pulverbett erhärtete und keine weitere Verteilung des Bindemittels im Pulverbett durch Scherkräfte stattfinden konnte.

Insgesamt konnte kein signifikanter Einfluss der Pumpendrehzahl auf die Teilchengrößenverteilung des Produktes beobachtet werden.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Teilchengrößenverteilung des Granulates durch die Rührgeschwindigkeit, die zugegebene Bindemittelmenge und den MCT-Anteil der Bindemittelmischung beeinflusst werden kann. Um eine möglichst große Ausbeute zu erzielen, sollten bei der Granulierung von Laktose mit Hartfett und MCT die Rührgeschwindigkeit und der Anteil an MCT an der Bindemittelmischung gering sein.

Statistische Versuchsplanung mit Natriumbenzoat

Im Nachfolgenden ist ein 2³-faktorieller Versuchsplan beschrieben, in dem überprüft wurde, ob die für Laktose ermittelten Ergebnisse auch auf den Modellarzneistoff Natriumbenzoat übertragen werden können.

Da keine signifikanten Einflüsse von quadratischen Wechselwirkungen bei der Granulierung von Laktose mit Hartfett und MCT beobachtet werden konnten, wurde auf die Durchführung der Sternpunkte verzichtet. Die Zugaberate des Bindemittels wurde als Faktor nicht weiter untersucht, da diese innerhalb der untersuchten Grenzen keine signifikanten Einflüsse auf die Zielgrößen gezeigt hat.

Die ausgewählten Grenzen der Faktorstufen wurden anhand der Erfahrungen des Versuchsplanes mit Laktose angepasst (Tabelle 7).

Da sich gezeigt hat, dass eine hohe Rührgeschwindigkeit die Ausbeute verringert, wurde die maximale Rührgeschwindigkeit auf 500 rpm reduziert.

Vorversuche haben gezeigt, dass ein höherer Bindemittelanteil zur Granulierung von Natriumbenzoat im Vergleich zu Laktose benötigt wird, sodass Anteile von 25 bis 35,5 % Hartfett bzw. Hartfett-MCT-Mischung an der Gesamtmasse der Charge untersucht wurden.

Der maximale Anteil von MCT am Bindemittel wurde vom Versuchsplan von Laktose übernommen.

Für alle Experimente des Versuchsplanes wurde eine Füllmenge von 200 g Natriumbenzoat eingesetzt. Bei dieser Füllmenge wurde der Großteil des Rührers mit Substanz bedeckt und so die Oberfläche des Pulverbettes im Bereich der Sprühzone vergrößert.

Tabelle 7: Übersicht der Faktoren und Faktorstufen des statistischen Versuchsplanes mit Natriumbenzoat

Faktor	Faktorstufe		
	-1	0	1
Rührgeschwindigkeit [rpm]	200	350	500
Bindemittelanteil [%]	25	30,25	35,5
MCT-Anteil [%]	0	20	40

Tabelle 8: Faktoren und Ergebnisse des statistischen Versuchsplanes

Reihen- folge	Versuchs- bezeich- nung	Rühr- geschwin- digkeit [rpm]	Binde- mittel- anteil [%]	MCT- Anteil [%]	x_{25} [μm]	x_{50} [μm]	x_{75} [μm]	Ausbeute [%]	Grob- anteil [%]
1	N4	500	35,5	0	116,8 \pm 2,1	219,9 \pm 15,9	872,0 \pm 189,1	91,9	16,6
2	N8	500	35,5	40	99,9 \pm 2,8	105,6 \pm 3,3	389,4 \pm 6,9	87,2	8,9
3	N2	500	25,0	0	55,1 \pm 0,6	78,2 \pm 2,0	145,3 \pm 4,0	92,6	2,0
4	N11	350	30,25	20	59,0 \pm 0,4	87,8 \pm 1,2	218,3 \pm 5,4	94,2	11,5
5	N1	200	25,0	0	57,5 \pm 1,1	96,4 \pm 4,2	336,6 \pm 11,9	99,4	9,6
6	N10	350	30,25	20	56,7 \pm 1,2	81,7 \pm 2,7	165,8 \pm 5,7	93,3	14,6
7	N6	500	25,0	40	46,8 \pm 1,2	65,5 \pm 2,5	94,1 \pm 7,6	85,5	4,6
8	N3	200	35,5	0	65,7 \pm 0,7	109,0 \pm 4,1	301,5 \pm 12,9	98,6	12,4
9	N5	200	25,0	40	50,4 \pm 2,8	72,3 \pm 5,7	131,9 \pm 23,1	95,9	15,8
10	N7	200	35,5	40	57,3 \pm 0,3	83,1 \pm 0,6	282,2 \pm 5,2	97,0	11,4
11	N9	350	30,25	20	51,5 \pm 0,9	72,2 \pm 1,5	135,8 \pm 7,3	93,4	10,1

Für die Auswertung der Ergebnisse (Tabelle 8) wurden geeignete Modelle erstellt. Zur besseren Beschreibung des Modells wurden alle Zielgrößen zur Teilchengrößenverteilung logarithmisch transformiert. Ausgehend von einem Modell mit drei quantitativen Hauptfaktoren und deren Wechselwirkungen wurden nichtsignifikante Wechselwirkungen entfernt und die Modelle dadurch vereinfacht, solange dies zu einer Verbesserung des Vorhersagemaßes führte.

Abbildung 21 zeigt die Qualität der vereinfachten Modelle. Mit Ausnahme des Modells für den x_{75} -Wert und den Grobanteil liegt das Q^2 aller Modelle zur Beschreibung der Teilchengrößenverteilung über 0,5. Auf die Bewertung des Modells zum Grobanteil wurde gemäß dem Versuchsplan mit Laktose verzichtet.

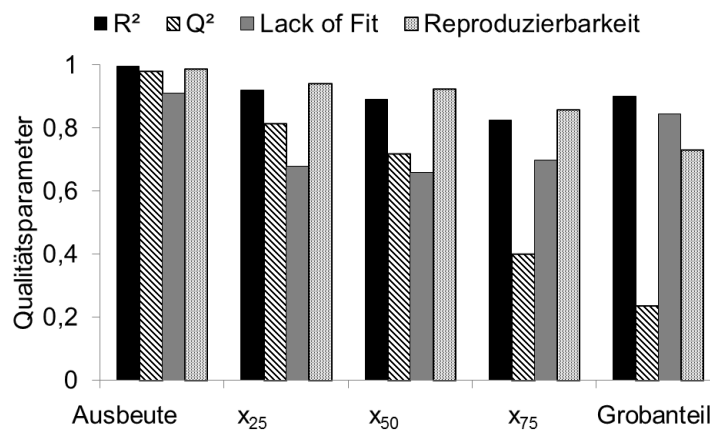


Abbildung 21: Qualität der vereinfachten Modelle des statistischen Versuchsplanes mit Natriumbenzoat

Abbildung 22 zeigt die Auswirkungen der Faktorstufenvariationen auf die Ausbeute. Wie schon bei Laktose beobachtet, verringerte sich auch für den Wirkstoff Natriumbenzoat die Ausbeute mit steigender Rührgeschwindigkeit und steigendem Anteil von MCT an der Bindemittelmischung (vgl. Abbildung 18). Auch die Wechselwirkungen von Rührgeschwindigkeit bzw. Bindemittel- und MCT-Anteil nahmen einen Einfluss.

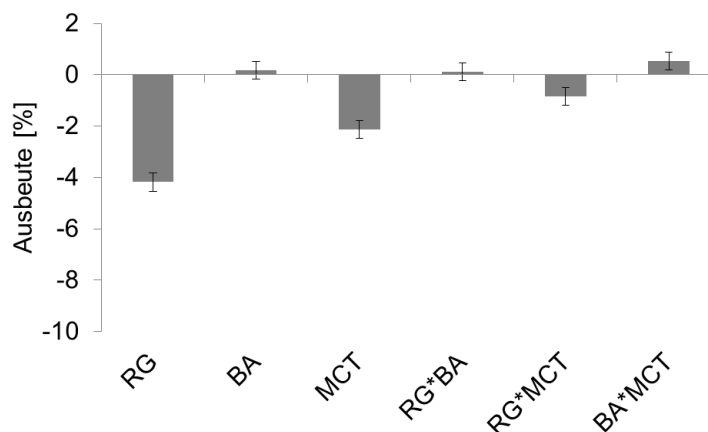


Abbildung 22: Koeffizienten-Plot des vereinfachten Modells zur Ausbeute; RG = Rührgeschwindigkeit, BA = Bindemittelanteil, MCT = Anteil MCT (KI, $\alpha = 0,05$)

Die Größe der Granulate nahm mit steigenden Bindemittelmengen und bei höheren Rührgeschwindigkeiten zu, wobei hier nur der Einfluss auf den x_{50} -Wert signifikant war (Abbildung 23). Ein steigender MCT-Anteil führte nur beim x_{50} -Wert zu signifikant kleineren Werten. Dies kann möglicherweise auf eine geringe Festigkeit der Agglomerate bei MCT-

Zusatz zurückzuführen sein, sodass diese durch die eingetragenen Scherkräfte zerkleinert wurden.

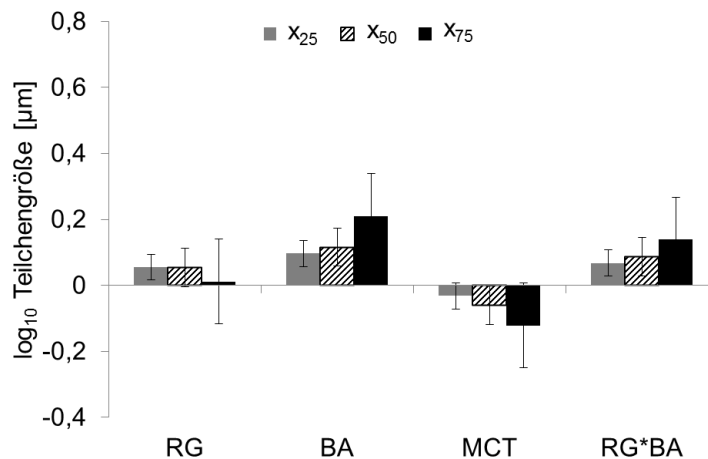


Abbildung 23: Koeffizienten-Plot der vereinfachten Modelle zur Partikelgrößenverteilung; RG = Rührgeschwindigkeit, BA = Bindemittelanteil, MCT = Anteil MCT (KI, $\alpha = 0,05$)

Nur die Wechselwirkung zwischen Rührgeschwindigkeit und Bindemittelanteil zeigt einen signifikanten Einfluss auf die Teilchengröße der Granulate. Aus dem in Abbildung 24 dargestellten Konturplot geht hervor, dass die Rührgeschwindigkeit bei Bindemittelanteilen unter 30 % keinen nennenswerten Einfluss auf die Partikelgröße nimmt. Dies ändert sich jedoch bei höheren Bindemittelanteilen.

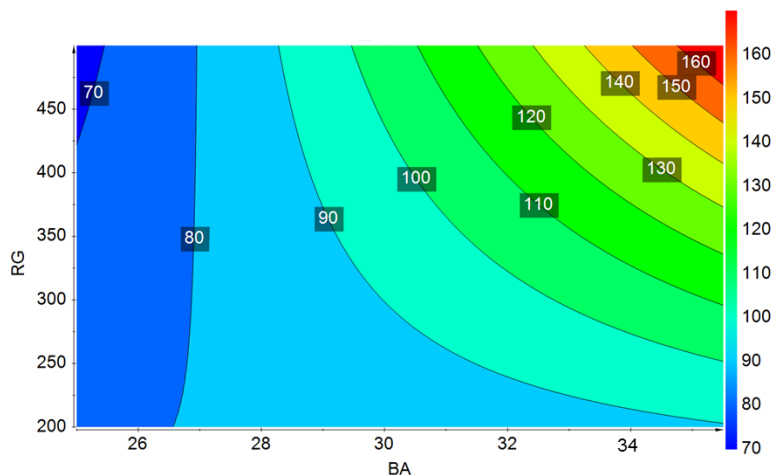


Abbildung 24: Konturplot des vereinfachten Modells zum x_{50} -Wert, Bindemittel: 80 % Hartfett, 20 % MCT; RG = Rührgeschwindigkeit, BA = Bindemittelanteil (KI, $\alpha = 0,05$)

Zusammenfassung

Die Ergebnisse der statistischen Versuchspläne mit Laktose und Natriumbenzoat zeigen, dass die Granulate mit steigendem Bindemittelanteil größer wurden. Während ein höherer Anteil von MCT am Bindemittelgemisch bei den Versuchen mit Laktose ebenfalls zu einer Erhöhung der Partikelgröße führte, konnte im Falle von Natriumbenzoat der gegensätzliche Effekt beobachtet werden. Allerdings führte in beiden Versuchsplänen der Zusatz von MCT zu einer verringerten Ausbeute, sodass die MCT-Zugabe für weitere Versuche ausgeschlossen wurde. Da erhöhte Rührgeschwindigkeiten die Pulveroberfläche im Bereich der Sprühzone verringerten und so zu signifikant geringeren Ausbeuten führten, ist für das Sprühverfahren eine niedrige Rührgeschwindigkeit zu empfehlen.

3.1.2.3. Vergleich der beiden Granuliermethoden

Für einen Vergleich der aus den beiden Granulierverfahren hergestellten Granulate wurde zu Charge G30_M eine Charge mit gleicher Zusammensetzung (G30_S) über das Sprühverfahren hergestellt.

Unterschiede in der Rührgeschwindigkeit, der Chargengröße und dem gewählten Endpunkt ergaben sich durch die bereits beschriebenen Anforderungen an den Granulierprozess.

Während bei der Granulierung mit Reibungswärme ein Anstieg in der Leistung des Rührers den Beginn der Agglomeration kennzeichnete, verlief die Leistung beim Aufsprühen des Bindemittels konstant (Abbildung 25). Dies ist darauf zurückzuführen, dass die Agglomeration nur beim Auftreffen des Bindemitteltropfens auf die Pulveroberfläche stattfand, da das Pulverbett nicht erwärmt wurde und die Bindemitteltropfen kurz nach dem Kontakt mit dem Pulverbett erhärteten.

Da sich kein Anstieg im Leistungsprofil zeigte, konnte die Leistung des Rührers nicht zur Endpunktdetektion verwendet werden. Stattdessen wurde die Granulierung beendet, wenn die vorgegebene Bindemittelmenge aufgesprüht worden ist. Dies führte zu Unterschieden in der Prozessdauer beider Granulierverfahren. Auf ein Angleichen der Granulierzeit wurde verzichtet, da beim Sprühverfahren aufgrund des schnellen Erhärtens des Bindemittels keine weitere Agglomeration nach Aufsprühen des Bindemittels erwartet wurde und eine längere Granulierzeit in diesem Fall die Entstehung von Abrieb hätte fördern können.

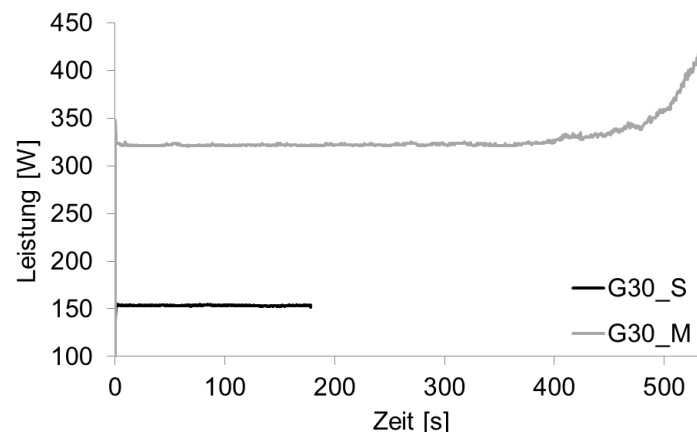


Abbildung 25: Leistungsverlauf des Rührers während der Granulierung mit dem Schmelz- bzw. Sprühverfahren; G30_S: Granulierung von 200 g Natriumbenzoat, 85 g Hartfett wurden bei einer Rührgeschwindigkeit von 200 rpm aufgesprüht; G30_M: Granulierung von 140 g Natriumbenzoat und 60 g Hartfett bei 800 rpm, Endpunkt 440 W

Das schnelle Erhärten des Bindemittels nach Kontakt mit dem Pulverbett erklärt auch die optischen Unterschiede der Granulatoberflächen von Granulaten des Sprüh- bzw. Schmelzverfahrens (Abbildung 15 und Abbildung 26). Während bei der Granulierung mit Reibungswärme von einem Verteilungsmechanismus bei der Agglomeration ausgegangen werden konnte (vgl. Abschnitt 1.3), werden die Feststoffpartikel beim Aufsprühen des Bindemittels durch einzelne Bindemitteltröpfchen miteinander verknüpft. Auf der Granulatoberfläche fanden sich ausschließlich Natriumbenzoat-Hohlkugeln (Abbildung 26), keine mit Hartfett überzogenen Bereiche waren sichtbar.

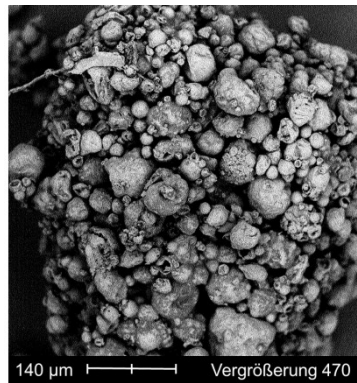


Abbildung 26: Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme der Granulatoberfläche von G30_S

Auffällig sind die Unterschiede in den Teilchengrößen der Granulate (Tabelle 9), obwohl die gleiche Menge an Bindemittel eingesetzt wurde. Abbildung 27 zeigt die zugehörigen Teilchengrößenverteilungen.

Tabelle 9: Teilchengrößenverteilung von Granulat-Chargen aus 70 % Natriumbenzoat und 30 % Hartfett, n = 3, MW ± s

Granulat-Charge	Teilchengrößenverteilung [µm]		
	X ₂₅	X ₅₀	X ₇₅
G30_M	562,7 ± 23,2	1037,2 ± 55,1	1832,0 ± 92,8
G30_S	53,4 ± 2,7	87,7 ± 6,5	225,4 ± 16,9

Dies deckt sich mit Ergebnissen aus der Literatur, in der zudem ein hoher Feinanteil beim Aufsprühen des Bindemittels im Vergleich zum Schmelzverfahren beschrieben wird (Knight et al. 1998). Aufgrund der hohen Scherkräfte in der Granulierung mit Reibungswärme wurde das Bindemittel homogen verteilt, das Granulat wurde stärker verdichtet und der auf der Granulatoberfläche für weiteres Granulatwachstum verfügbare Flüssigkeitsanteil stieg. Beim Prozess des Aufsprühens wurde eine niedrigere Rührgeschwindigkeit verwendet, um eine Verkleinerung der Pulverfläche im Bereich der Sprühzone durch die Zentrifugalkraft zu vermeiden. Da das Bindemittel schon kurz nach dem Kontakt mit dem Pulverbett erhärtete, ist davon auszugehen, dass die eingetragenen Scherkräfte keinen Einfluss mehr auf den Flüssigkeitssättigungsgrad nehmen konnten.

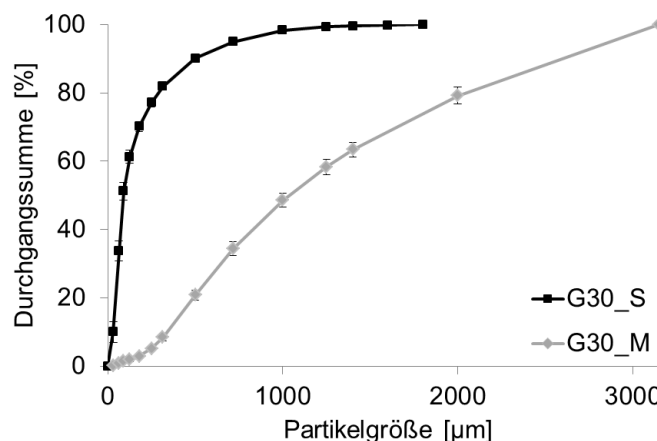


Abbildung 27: Partikelgrößenverteilung von Charge G30_S und G30_M, n = 3, MW ± s

Die Prüfung des Arzneistoffgehaltes der Granulatgrößenfraktionen von G30_S (Abbildung 28) zeigt einen zu hohen Arzneistoffgehalt in den Granulaten mit einer Korngröße unter 250 μm , während der Arzneistoffgehalt in den Granulaten mit einer Größe von 1250 bis 2000 μm zu gering ist. Der zu hohe Arzneistoffgehalt in der kleinen Granulatfraktion lässt sich auf den nicht granulierten Feinanteil an Arzneistoff zurückführen. Die zur Weiterverarbeitung verwendeten Granulate im Teilchengrößenbereich von 250 bis 630 μm wiesen einen Gehalt von annähernd 100 % auf.

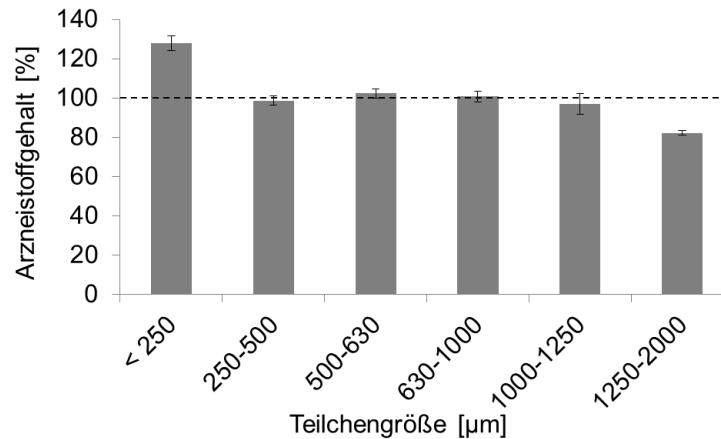


Abbildung 28: Natriumbenzoatgehalt der untersuchten Siebfractionen der Granulat-Charge G30_S, n = 3, MW \pm s

3.1.2.4. Zusammenfassung

Für beide Schmelzgranulierverfahren konnten reproduzierbare Prozesse entwickelt werden. Während die Granulierung durch Reibungswärme engen Grenzen unterworfen war, konnten für das Sprühverfahren Versuchspläne zur Ermittlung von Faktoren, die einen signifikanten Einfluss auf die Zielgrößen hatten, durchgeführt werden.

Die Bewertung, welches der beiden untersuchten Verfahren im Hinblick auf die Teilchengrößenverteilung die besseren Granulate hervorbringt, hängt von der Weiterverarbeitung der Granulate ab. Sollen diese als eigenständige Arzneiform dienen, so ist die Schmelzgranulierung mit Reibungswärme ein geeignetes Verfahren. Sollen die Granulate aber weiterverarbeitet und zu Minitabletten verpresst werden, sind die kleineren, über das Sprühverfahren hergestellten Granulate zu bevorzugen.

3.1.3. Minitabletten mit Natriumbenzoat

3.1.3.1. Verarbeitung der Granulate zu Minitabletten

Minitabletten sind Komprimat mit einem Durchmesser von bis zu 3 mm (Lennartz und Mielck 1998). Die Tagesdosis von Natriumbenzoat zur Behandlung der NKH ist mit bis zu 750 mg/kg Körpergewicht hoch (Van Hove et al. 1995). Um die Zahl der zum Erreichen einer Einzeldosis einzunehmenden Minitabletten gering zu halten, sollte die Wirkstoffbeladung so hoch wie möglich sein. Minitabletten mit einer hohen Wirkstoffbeladung von 90 % für Chininhydrochlorid bzw. 70 % Ibuprofen konnten bereits erfolgreich von Tissen et al. (2011) hergestellt werden.

Die Weiterverarbeitung von Pulvern zu Tabletten kann durch deren ungenügende Fließfähigkeit erschwert werden. Um dieses Problem zu umgehen, kann die Pulvermischung vor der Weiterverarbeitung granuliert werden. Durch Erhöhung der Partikelgröße führt dies meist zu einer verbesserten Fließfähigkeit (Zhang und Schwartz 2003), was die Weiterverarbeitung zu Tabletten erleichtert (Kidokoro et al. 2002).

Aufgrund der breiten Teilchengrößenverteilung der in dieser Arbeit hergestellten Granulate mussten diese vor der Tablettierung klassiert werden. Da der Anteil an feinen Granulaten für die Charge G30_M begrenzt war, wurde die Granulatfraktion von 315 bis 630 µm zur Weiterverarbeitung ausgewählt. Um die Ausbeute für Charge G30_S für die Tablettierung zu vergrößern, wurde die untere Grenze der Granulatfraktion dieser Charge auf 250 µm abgesenkt.

Tabelle 10 zeigt die Fließeigenschaften der zur Tablettierung ausgewählten Fraktionen der Granulat-Chargen G30_M und G30_S und die einer Pulvermischung mit identischer Zusammensetzung (vgl. Abschnitt 6.3.2). Die Pulvermischung floss nicht durch den Rieseltrichter und auch der aus Schütt- und Stampfdichte berechnete Hausner-Faktor ließ auf unzureichende Fließeigenschaften schließen. Eine gute Fließfähigkeit ist jedoch Voraussetzung zum Tablettieren, da nur dann eine vollständige und reproduzierbare Befüllung der Matrize gewährleistet ist. Die Fließfähigkeit wurde nach der Granulierung bei beiden Verfahren verbessert, was sich sowohl durch den Hausner-Faktor als auch durch die Durchflusszeit durch den Rieseltrichter bestätigen ließ.

Tabelle 10: Fließfähigkeit der Pulvermischungen und Granulatfraktionen, bestehend aus 70 % Natriumbenzoat und 30 % Hartfett

	Schütt- dichte [g/ml]	Stampf- dichte [g/ml]	Hausner- Faktor	Durchflusszeit durch eine Düse [s/30 g], n = 3
Pulvermischung	0,36	0,46	1,29	∞
G30_M (315 – 630 µm)	0,46	0,51	1,10	5,0 ± 1,2
G30_S (250 – 630 µm)	0,38	0,43	1,14	5,7 ± 0,6

In der Literatur wurde die erfolgreiche Verarbeitung von Schmelzgranulaten zu Tabletten bereits beschrieben (McTaggart et al. 1984; Gohel und Jogani 2003; Mašić et al. 2012). Da in dieser Arbeit eine kindgerechte Arzneizubereitung hergestellt werden sollte, wurden die Granulate zu Minitabletten mit einem Durchmesser von 2 mm verpresst. Diese sind als multipartikuläre Darreichungsform individuell dosierbar und werden bereits von Kindern ab

einem Alter von zwei Jahren als Darreichungsform akzeptiert (Krause und Breitzkreutz 2008).

Die abgeteilten Granulatfraktionen der Chargen G30_M und G30_S wurden mit einer Presskraft von 10 kN zu Minitabletten (Chargenbezeichnung MT_M und MT_S) verpresst (vgl. Abschnitt 6.2.3.3).

Die Presskraft kann einen Einfluss auf die mechanische Stabilität und die Freisetzungsgeschwindigkeit des Arzneistoffes aus den Minitabletten nehmen. Um zu testen, ob dies auch auf die in dieser Arbeit hergestellten Minitabletten zutrifft, wurden zusätzlich zu den mit 10 kN hergestellten Minitabletten aus Granulatcharge G30_S auch zwei Chargen mit 5 bzw. 14 kN Presskraft hergestellt und die mechanischen Eigenschaften sowie die Freisetzungsprofile der Zubereitungen untersucht.

Während der Tablettierung haftete die Zubereitung an den Tablettenstempeln. Um zu verhindern, dass die Minitabletten beim Ablösen vom Unterstempel durch den Abstreifer zerbrechen, wurde vor der Tablettierung 5 % Magnesiumstearat unter die Granulatfraktion gemischt. Dies verhinderte zwar nicht das Kleben der Zubereitung an den Stempeln, führte aber dazu, dass die Minitabletten nach Passieren des Abstreifers nicht entzweibrachen, sondern annähernd biplan waren.

3.1.3.2. Charakterisierung der Minitabletten

Die aus den abgeteilten Granulatfraktionen von Granulat G30_M und G30_S mit 10 kN Presskraft hergestellten Minitabletten MT_M und MT_S wurden hinsichtlich Masse, Höhe, Bruchkraft und Abrieb untersucht (Tabelle 11, vgl. Abschnitte 6.3.3 und 6.3.4).

Trotz des Anhaftens der Tablettiermischung an den Tablettenstempeln waren die Masseschwankungen der Tabletten mit einem Variationskoeffizienten von 4 % innerhalb einer Charge gering. Der Grund für das Anhaften der Zubereitung an den Stempeln ist vermutlich auf ein Anschmelzen des Hartfettes während der Tablettierung zurückzuführen. Das führte auch dazu, dass die Minitabletten trotz des Klebens an den Tablettenstempeln optisch eine glatte und glänzende Oberfläche aufwiesen.

Insbesondere für Minitabletten, die als multipartikuläre Darreichungsform in einem Mehrdosenbehältnis verpackt werden sollen, ist eine ausreichende mechanische Stabilität wichtig, da sie in diesen Behältnissen Stößen und Reibung ausgesetzt sind. Die mechanische Stabilität von Tabletten kann über deren Abrieb und Bruchfestigkeit beurteilt werden (Ph. Eur. 2.9.7 bzw. 2.9.8).

Bislang sind Minitabletten nicht im europäischen Arzneibuch beschrieben. Somit gibt es auch keine Angaben zur Prüfung der Friabilität, sodass ein neuer Test in dieser Arbeit entwickelt wurde. Dazu wurde ein Gramm der Minitabletten in ein Schnappdeckelgefäß überführt und in einen Überkopfschüttler eingespannt (vgl. Abschnitt 6.3.4). Dieser drehte sich mit derselben Geschwindigkeit und vollführte die gleiche Anzahl an Umdrehungen wie der im Arzneibuch beschriebene Abriebtest (Ph. Eur. 2.9.7). Das Glasgefäß war während des Tests knapp bis zur Hälfte mit Minitabletten gefüllt, sodass davon auszugehen ist, dass Reibung sowohl zwischen Minitabletten und Glasgefäß als auch unter den Minitabletten aufgetreten ist. Der im europäischen Arzneibuch beschriebene Test zur Friabilität von Tabletten spezifiziert Produkte mit einem Abrieb von bis zu einem Prozent als geeignet. Wählt man für den in dieser Arbeit entwickelten Test den gleichen Grenzwert, so erfüllen beide Chargen die Anforderungen.

Tabelle 11: Charakterisierung der Minitabletten MT_M und MT_S, MW \pm s

	MT_M	MT_S
Masse [mg], n = 30	6,8 \pm 0,3	6,9 \pm 0,2
Höhe [mm], n = 30	1,9 \pm 0,1	2,0 \pm 0,1
Bruchkraft [N], n = 10	7,6 \pm 1,4	9,2 \pm 1,0
Abrieb [%], n = 1	0,45	0,22

Die Bruchkraft der Minitabletten kann einen weiteren Hinweis auf ihre mechanische Stabilität geben. Der Bruchfestigkeitstest des europäischen Arzneibuches (Ph. Eur. 2.9.8) wurde aufgrund der geringeren mechanischen Stabilität der Minitabletten im Vergleich zu größeren Tabletten nicht durchgeführt. Stattdessen wurde zur Bestimmung der Bruchkraft ein Texture Analyser verwendet (vgl. Abschnitt 6.3.3). Die ausgewählte Methode arbeitet analog zum Bruchkrafttester für Tabletten: die Minitablette wurde diametral durch einen Stempel mit ebener Oberfläche komprimiert. Die dabei auf den Stempel einwirkende Kraft wurde gemessen. Das erste auftretende Kraftmaximum wurde als Bruchkraft der Minitablette definiert. Die berechneten Mittelwerte der Bruchkräfte von Minitabletten aus den Chargen MT_M und MT_S unterschieden sich zwar um 1,6 N, allerdings waren die Standardabweichungen zu hoch, um die Ergebnisse der einzelnen Messungen einer Charge zuordnen zu können (Tabelle 11).

Die während der Tablettierung auf die Zubereitung einwirkende Presskraft kann einen Einfluss auf die Struktur der Lipidmatrix nehmen. Eine stärkere Verdichtung der wasserunlöslichen Lipidmatrix kann zu veränderten Freisetzungsprofilen der Zubereitung führen und auch einen Einfluss auf die mechanische Stabilität nehmen.

Um zu überprüfen, welchen Einfluss die Presskraft auf die mechanische Stabilität der Minitabletten hat, wurden aus der Granulatfraktion 250 bis 630 μ m der Charge G30_S Minitabletten mit 5 und 14 kN Presskraft hergestellt (vgl. Abschnitt 6.2.3.3). Dies war für beide Presskräfte möglich. Die mit 5 kN hergestellten Minitabletten hatten eine Masse von 7,0 \pm 0,2 mg und eine Höhe von 2,0 \pm 0,1 mm. Die Masse der mit 14 kN hergestellten Minitabletten war mit 6,6 \pm 0,4 mg annähernd identisch. Die Höhe der mit 14 kN hergestellten Minitabletten lag bei 1,8 \pm 0,1 mm. Bruchkraft und Abrieb wurden anschließend mit den oben beschriebenen Methoden ermittelt (vgl. Abschnitte 6.3.3 und 6.3.4, Abbildung 29). Die Bruchkräfte der drei mit verschiedenen Presskräften hergestellten Chargen unterscheiden sich um weniger als 1 N voneinander und lassen sich aufgrund der hohen Standardabweichungen nicht gegeneinander abgrenzen. Die hohen Schwankungen innerhalb der Messergebnisse einer Charge können ein Hinweis auf eine ungleichmäßige Befüllung der Matrizen während der Tablettierung sein. Allerdings hätte sich das schon während der Herstellung durch schwankende Presskräfte gezeigt, was nicht beobachtet werden konnte. Zudem zeigten sich auch nur geringe Schwankungen in der Masse der Minitabletten (Tabelle 11), was eine unregelmäßige Befüllung der Matrize ebenfalls ausschließt. Die verwendete Methode zur Bruchkraftmessung von Minitabletten wurde bereits erfolgreich angewendet (Stoltenberg 2012). Allerdings war auch hier der Variationskoeffizient der innerhalb einer Charge bestimmten Bruchkräfte mit bis zu 20 % hoch.

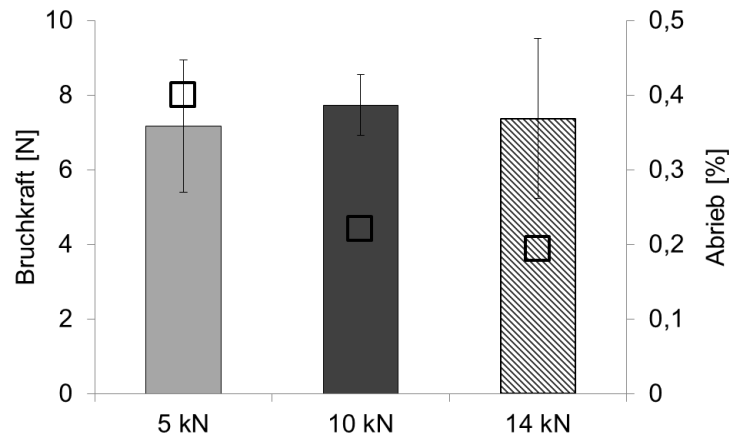


Abbildung 29: Bruchkraft (Balken, n = 10, MW ± s) und Abrieb (Box, n = 1) der aus G30_S bei verschiedenen Presskräften hergestellten Minitabletten

Der Abrieb aller drei Chargen lag unterhalb von einem Prozent. Bei Wahl des gleichen Grenzwertes wie für den im Arzneibuch beschriebenen Abriebtest (Ph. Eur. 2.9.7), würden alle drei Chargen den Anforderungen bezüglich des Abriebes entsprechen. Es lässt sich allerdings ein Trend erkennen, dass mit sinkender Presskraft der Abrieb der Minitabletten zunimmt.

3.1.4. Analytische Bewertung der geschmacksmaskierenden Eigenschaften

3.1.4.1. Einleitung

Der Geschmack einer oral zu verabreichenden Arzneiform kann einen großen Einfluss auf die Compliance des Patienten nehmen. Während Erwachsene meist Tabletten schlucken können, sind Kinder auf flüssige oder feste, kleinere Darreichungsformen angewiesen. Verbleibt eine Darreichungsform längere Zeit im Mundraum kann dies dazu führen, dass Arzneistoff freigesetzt wird und in Kontakt mit den Geschmacksrezeptoren kommt, die Gefahr einer unzureichenden Geschmacksmaskierung steigt.

Die Beurteilung der Geschmacksmaskierung einer Arzneizubereitung während der pharmazeutischen Entwicklung stellt bis heute eine Herausforderung dar (Cram et al. 2009). Goldstandard ist bislang ein Geschmackstest unter Verwendung eines trainierten Kollektivs von Probanden. Allerdings stellt sich die Frage, ob es ethisch vertretbar ist einem gesunden Menschen eine arzneistoffhaltige Zubereitung zu verabreichen und ihn so potentiellen Risiken auszusetzen. Bei der geschmacklichen Beurteilung eines Produktes muss zudem berücksichtigt werden, dass sich die geschmackliche Wahrnehmung im Laufe des Lebens verändert (Mennella et al. 2003). Häufig sind im Alter höhere Konzentrationen erforderlich, um eine Substanz geschmacklich zu detektieren (Stevens 1996). Man kann also nicht davon ausgehen, dass eine Arzneizubereitung, die von Erwachsenen als geschmacksmaskiert definiert wird, auch von Kindern akzeptiert wird. Zudem gibt es deutliche Unterschiede in der interindividuellen Geschmackswahrnehmung (Bartoshuk 2000).

Von einer vollständigen Geschmacksmaskierung kann gesprochen werden, wenn kein Arzneistoff freigesetzt wird solange sich die Zubereitung im Mundraum befindet. In diesem Fall kommt der Arzneistoff nicht in Kontakt mit den Geschmacksrezeptoren und wird somit

nicht wahrgenommen. Schwieriger zu beurteilen sind Arzneizubereitungen, die geringe Anteile des Arzneistoffes schon in den ersten Minuten freisetzen. In diesem Fall stellt sich die Frage, ob die freigesetzte Arzneistoffmenge schon vom Menschen wahrgenommen werden kann. Ist der Schwellenwert, also die niedrigste Konzentration des Arzneistoffes, die vom menschlichen Geschmackssinn noch detektiert werden kann, in der Literatur verfügbar, kann man diesen mit Ergebnissen der Arzneistofffreisetzung vergleichen und so erste Hinweise auf geschmacksmaskierende Eigenschaften der Arzneizubereitung bekommen (Pein et al. 2014). Wurden der Arzneizubereitung aber Geschmacks-korrigenzen wie Süßstoffe und Aromen zugesetzt, kann allein über die mittels instrumenteller Methoden bestimmte Konzentration des freigesetzten Arzneistoffes nicht abgeschätzt werden, ob die Zubereitung über geschmacksmaskierende Eigenschaften verfügt.

Eine mögliche Lösung dieses Problems stellt die Verwendung von elektronischen Zungen dar. Diese potentiometrischen Messsysteme arbeiten mit Membransensoren, über deren Messwerte Rückschlüsse auf die Geschmacksmaskierung einer Zubereitung gezogen werden können. Dies liegt allerdings im Rahmen der Detektierbarkeit der enthaltenen Substanzen. Aufgrund des potentiometrischen Messprinzips lassen sich ionische Stoffe meist besser detektieren als ungeladene Substanzen (Woertz et al. 2011a). Auch die Löslichkeit des Arzneistoffes muss bei der Interpretation von Ergebnissen berücksichtigt werden. Die Verwendung eines schlecht löslichen Wirkstoffes bzw. seiner schlecht löslichen Salze kann den Geschmack einer Arzneizubereitung verbessern (Ayenew et al. 2009; Ogata et al. 2012). In *in-vitro* Messungen zur Beurteilung von geschmacksmaskierenden Eigenschaften kann die geringe Löslichkeit allerdings auch dazu führen, dass sich keine ausreichend hoch konzentrierten Lösungen herstellen lassen, deren Konzentration über dem Detektionslimit der Messmethode liegt. Um über die *in-vitro* gewonnenen Daten Rückschlüsse auf geschmacksmaskierende Effekte ziehen zu können, sollte das Detektionslimit der analytischen Methode unter dem Schwellenwert der menschlichen Geschmackswahrnehmung liegen (Pein et al. 2014).

3.1.4.2. Freisetzungsanalytik nach Ph. Eur.

Das Wirkstofffreisetzungprofil kann zur Beurteilung von geschmacksmaskierenden Eigenschaften einer Arzneizubereitung genutzt werden (Albertini et al. 2004; Cerea et al. 2004). Wird in der Freisetzungapparatur in den ersten Minuten kein Arzneistoff aus der Zubereitung freigesetzt, kann dies auch für die Wirkstofffreisetzung im menschlichen Mundraum gelten. Da die Freisetzungsbedingungen *in-vivo* allerdings deutlich von der im Arzneibuch beschriebenen Freisetzungsanalytik (Ph. Eur. 2.9.3) abweichen, können die ermittelten Ergebnisse nur einen Hinweis auf eine mögliche Geschmacksmaskierung geben.

Schwieriger ist die Interpretation der Daten, wenn in den ersten Minuten der Freisetzungsuntersuchung gelöster Arzneistoff detektiert werden kann. Im Vergleich zweier Zubereitungen ist für die Zubereitung mit geringerer Wirkstofffreisetzung eine Geschmacksmaskierung wahrscheinlicher.

In einer vorangegangenen Studie mit einer ähnlichen Zubereitung aus Hartfett und Natriumbenzoat konnte kein signifikanter Einfluss der Rührgeschwindigkeit auf das Freisetzungsprofil der Zubereitung gezeigt werden (Krause et al. 2009), sodass dies im

Nachfolgenden nicht weiter untersucht wurde. Es wurde in allen Fällen mit einer konstanten Rührgeschwindigkeit von 150 rpm gearbeitet (Krause 2008).

Die Größe der Granulate kann Einfluss auf das Freisetzungsprofil der Zubereitung nehmen (McTaggart et al. 1984; Voinovich et al. 2000). Mit sinkender Korngröße des Granulates sollte die Freisetzungsgeschwindigkeit des Arzneistoffes steigen, da die spezifische Oberfläche zunimmt. Um diesen Sachverhalt zu überprüfen, wurden die Freisetzungsprofile der verschiedenen Granulatfraktionen aus Charge G30_M bestimmt (vgl. Abschnitt 6.3.10.1, Abbildung 30). Ein deutlicher Unterschied in der Freisetzungsgeschwindigkeit ließ sich allerdings nur zwischen Granulaten mit einer Teilchengröße von 1250 bis 2000 µm und den kleineren Fraktionen zeigen, was durch einen f₂-Wert (FDA 2000) von 37 (im Vergleich der Granulatfraktionen von 1250 bis 2000 und 500 bis 800 µm) bestätigt wurde. Die Freisetzungsprofile der Fraktionen von 500 bis 800, 800 bis 1000 und 1000 bis 1250 µm lagen dicht beieinander und ließen sich kaum voneinander abgrenzen. Die f₂-Werte lagen in diesen Fällen alle über 60, was für ein ähnliches Freisetzungsverhalten spricht.

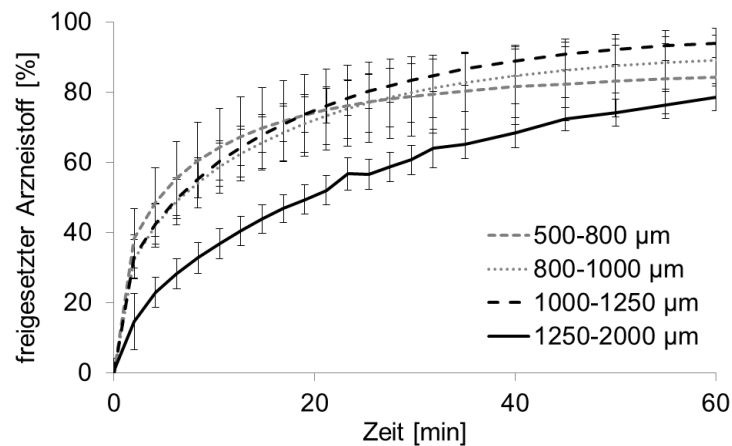


Abbildung 30: Natriumbenzoatfreisetzung aus verschiedenen Granulatfraktionen von G30_M, 300 mg, Freisetzungsmittel Wasser, 37 °C, 150 rpm, n = 6, MW ± s

Alle untersuchten Granulatfraktionen mit Ausnahme der Fraktion von 1250 bis 2000 µm zeigten eine Arzneistofffreisetzung von über 30 % innerhalb der ersten zwei Minuten. Ein Grund für die initiale, schnelle Arzneistofffreisetzung waren nichtüberzogene Arzneistoffpartikel auf der Granulatoberfläche, die sich bei Kontakt mit dem Freisetzungsmittel sofort lösen. Da dies kontraproduktiv für eine Geschmacksmaskierung ist, wurde versucht, diese Partikel durch nachträgliche Zugabe von Hartfett zu überziehen (vgl. Abschnitt 6.2.1.2). Schon die rasterelektronenmikroskopischen Aufnahmen konnten zeigen, dass dies nicht zum gewünschten vollständigen Überzug der Arzneistoffpartikel geführt hat (Abbildung 16). Die nachträgliche Zugabe von Hartfett hatte jedoch deutliche Auswirkungen auf die Teilchengrößenverteilung (Tabelle 4). Nachfolgend wurde geprüft, ob sie sich auch auf die Freisetzungseigenschaften ausgewirkt hat.

Bei der Arzneistofffreisetzung aus den Granulaten ohne (G30_M und G25_M) und mit nachträglicher Hartfettzugabe (G25/10_M, G25/12,5_M und G25/15_M) ergeben sich zwei verschiedene Freisetzungsprofilgruppen (Abbildung 31). Die Granulate G30_M, G25_M und die Chargen mit nachträglicher Zugabe von 10 bzw. 12,5 g Hartfett setzten den Arzneistoff schnell frei und erfüllen mit einem freigesetzten Arzneistoffanteil von über 85 % in den ersten 45 min die Anforderungen der USP (United States Pharmacopeia) für eine schnellfreisetzende Zubereitung. Das Freisetzungsprofil der Charge mit 15 g nachträglicher

Hartfetzugabe wich von den anderen ab (f_2 -Wert des Vergleichs der Chargen G30_M und G25/15_M: 21), nach 45 min wurden nur 40 % des enthaltenen Arzneistoffes aus dem Granulat freigesetzt.

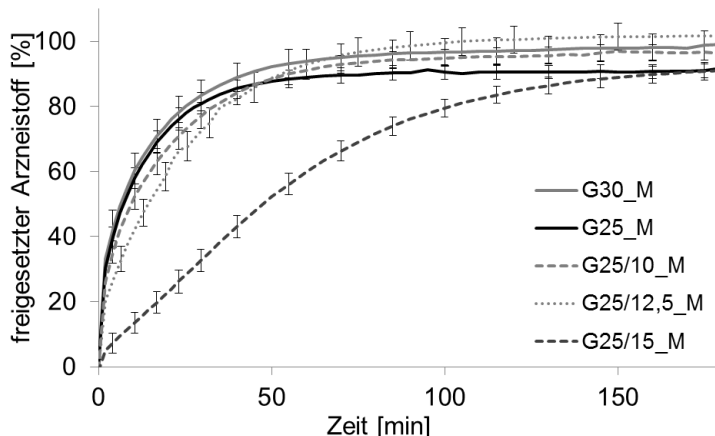


Abbildung 31: Natriumbenzoatfreisetzung aus Granulaten (1000 – 1250 µm), zum Teil mit nachträglich zugegebenem Hartfett, 300 mg, Freisetzungsmittel Wasser 37 °C, 150 rpm, n = 6, MW ± s, zur besseren Übersichtlichkeit ist die Standardabweichung von jedem dritten Messzeitpunkt dargestellt

Dieses Ergebnis ist überraschend. Da sich die mit nachträglicher Hartfetzugabe hergestellten Chargen nur geringfügig in der zugegebenen Hartfettmenge unterscheiden, war ein ähnliches Freisetzungsverhalten zu erwarten, eventuell mit sinkender Freisetzungsrates bei steigendem Bindemittelanteil (McTaggart et al. 1984). Um auszuschließen, dass es bei der Produktion zu einem Fehler gekommen ist, wurde die Charge G25/15_M erneut hergestellt (vgl. Abschnitt 6.2.1.2) und das Freisetzungsverhalten analysiert (Abbildung 32). Das Ergebnis ist nahezu identisch (f_2 -Wert: 82), nach zwei Stunden unterscheiden sich die Messwerte der Freisetzungsanalytik der beiden Chargen um lediglich 4 %-Punkte.

Der Unterschied von 2,5 g mehr Hartfett in Charge G25/15_M im Vergleich zu Charge G25/12,5_M reichte also aus, um das Freisetzungsprofil zu verändern. Aufgrund der geringsten Freisetzungsrates können für Charge G25/15_M die besten geschmacksmaskierenden Eigenschaften angenommen werden. Allerdings zeigte diese Charge nicht die gewünschte schnelle Arzneistofffreisetzung.

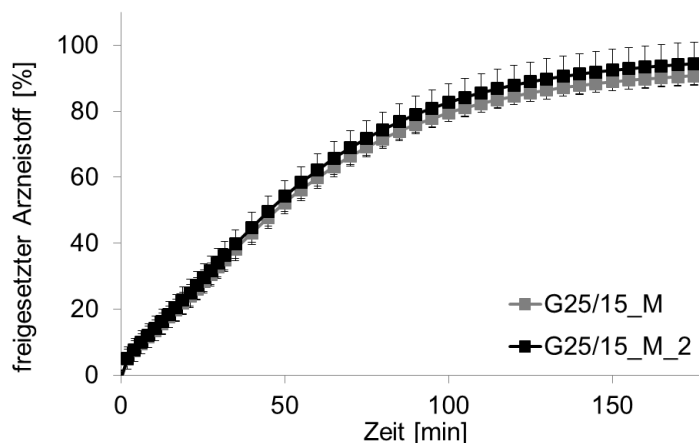


Abbildung 32: Natriumbenzoatfreisetzung aus Charge G25/15_M und einer identisch hergestellten Wiederholung G25/15_M_2 (1000 bis 1250 µm), 300 mg, Freisetzungsmittel Wasser, 37 °C, 150 rpm, n = 6, MW ± s

Da sich die Chargen G25/10_M und G25/12,5_M in der initialen, hohen Arzneistofffreisetzung kaum von den Chargen ohne nachträgliche Hartfettzugabe unterscheiden, ist auch bei diesen Granulaten von einer unzureichenden Geschmacksmaskierung auszugehen.

Die bisher untersuchten Granulate zeigten alle eine für eine erfolgreiche Geschmacksmaskierung unerwünscht hohe initiale Arzneistofffreisetzung. Um diese zu reduzieren, ohne die Zusammensetzung der Zubereitung zu verändern und den Anteil des hydrophoben Bindemittels zu erhöhen, wurden Granulate zu Minitabletten mit einem Durchmesser von 2 mm verpresst (vgl. Abschnitt 6.2.3.3). Dies führt zum einen zu einer Verringerung der spezifischen Oberfläche der Arzneiform, zum anderen wird die wasserunlösliche Lipidmatrix stärker verdichtet, was die Arzneistofffreisetzung verlangsamen und so zu besseren geschmacksmaskierenden Eigenschaften führen kann.

Abbildung 33 zeigt den Vergleich der Freisetzungprofile (vgl. Abschnitt 6.3.10.1) von Granulat-Charge G30_M mit den aus G30_M und G30_S hergestellten Minitabletten (MT_M und MT_S). Als Referenzprodukt wurde ein speichelresistent überzogenes Lipidgranulat der Firma Ethicare verwendet. Freisetzungsuntersuchungen mit dem Granulat G30_S wurden nicht durchgeführt, da aufgrund der geringen Teilchengröße der Charge keine ausreichende Granulatmenge von 1000 bis 1250 µm gewonnen werden konnte. Die Freisetzung der kleineren Granulatfraktionen war nicht möglich, da diese durch die Maschen des Drehkörbchens nicht zurückgehalten wurden und infolge des Fettanteils an der Oberfläche des Freisetzungsmittels schwammen. Eine vollständige Benetzung war so nicht gewährleistet.

Die Freisetzungprofile der Chargen G30_M, MT_M und MT_S sind nahezu identisch, sie unterscheiden sich aber in der initialen Arzneistofffreisetzung innerhalb der ersten zwei Minuten (Abbildung 33).

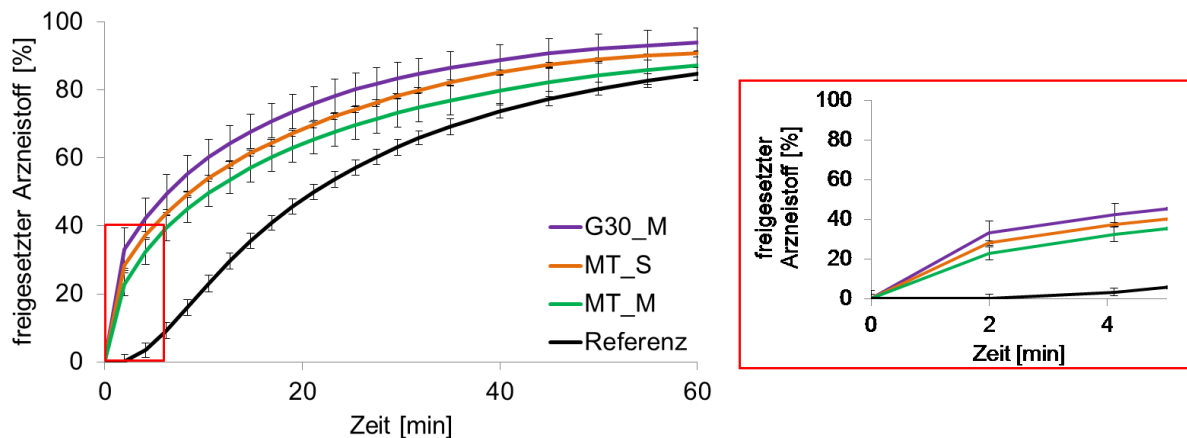


Abbildung 33: Natriumbenzoatfreisetzung aus den Chargen G30_M, MT_M, MT_S und dem speichelresistent überzogenen Referenzprodukt, 300 mg, Freisetzungsmittum Wasser, 37 °C, 150 rpm, n = 6, MW ± s

Den gewünschten Effekt einer um wenige Minuten verzögerten Arzneistofffreisetzung zeigte ausschließlich das Referenzprodukt. Für eine Zubereitung bedeutet dies, dass sie möglicherweise keinen Arzneistoff im Mundraum während der Einnahme freisetzt und somit geschmacksmaskiert ist (Kayumba et al. 2007; Guffon et al. 2012). Dass der Arzneistoff trotz des speichelresistenten Überzuges in einem Freisetzungsmittum mit neutralem pH-Wert freigesetzt wurde, ist sowohl auf Diffusionsvorgänge als auch auf die geringe

mechanische Stabilität des Überzuges nach Kontakt mit dem körperwarmen Freisetzungsmittel zurückzuführen (Breitkreutz et al. 2003a, Abbildung 34).

Das basische Butylmethacrylat Copolymer im Überzug der Referenz löst sich erst bei einem pH-Wert unter 5. Durch die hydrodynamische Belastung während der Freisetzung untersuchen bildeten sich Risse im Überzug. Der Arzneistoff konnte durch diese Risse freigesetzt werden. Bei allen Zubereitungen blieb die wasserunlösliche Lipidmatrix zurück, es konnte kein Zerfall der Zubereitungen beobachtet werden (Abbildung 34).

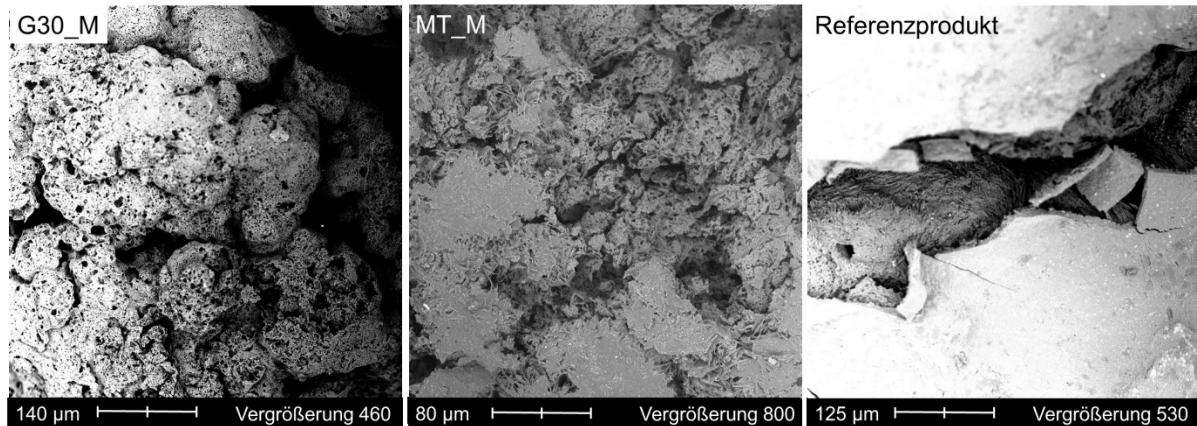


Abbildung 34: Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen der Chargen G30_M, MT_M und des Referenzproduktes nach durchgeführter dreistündiger Arzneistofffreisetzung

Es hat sich gezeigt, dass durch Tablettierung die initiale Arzneistofffreisetzung im Vergleich zu den Granulaten verringert werden kann, ohne dabei die Eigenschaften einer schnellfreisetzenden Zubereitung zu verlieren. Dies kann zum einen auf die geringere spezifische Oberfläche der Minitabletten zurückgeführt werden. Zum anderen kann aber auch die Verdichtung der Lipidmatrix zu einer langsameren Wirkstofffreisetzung führen. Um dies zu überprüfen, wurde der Arzneistoff aus den mit verschiedenen Presskräften hergestellten Minitabletten unter gleichen Bedingungen freigesetzt. Die Freisetzungsprofile sind identisch (Abbildung 35), sodass davon auszugehen ist, dass eine höhere Presskraft bei der Herstellung keinen Einfluss auf das Freisetzungsverhalten der Minitabletten nimmt.

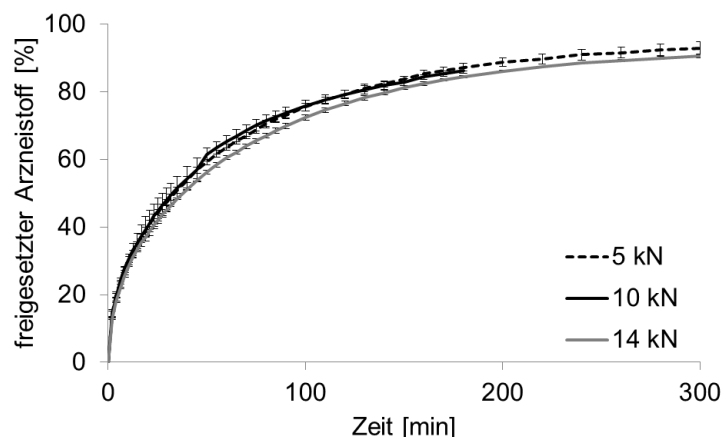


Abbildung 35: Natriumbenzoatfreisetzung aus Minitabletten, hergestellt aus G30_S mit verschiedenen Presskräften, 300 mg, Freisetzungsmittel Wasser, 37 °C, 150 rpm, n = 6, MW ± s

Laut europäischem Arzneibuch (Ph. Eur. 2.9.3) werden Freisetzungsforschungen bei einer Temperatur von $37 \pm 0,5 \text{ }^\circ\text{C}$ durchgeführt. Sollen Freisetzungsforschungen aber für Hinweise auf eine Geschmacksmaskierung genutzt werden, können auch abweichende Temperaturen des Freisetzungsmediums von Interesse sein. Feste Arzneiformen sollen mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen werden, um die Passage durch Mundraum und Speiseröhre in den Magen gewährleisten zu können. Die Art der Flüssigkeit ist meist nicht definiert, sodass viele Patienten auf Getränke mit Raumtemperatur oder noch geringeren Temperaturen zurückgreifen. Die Zubereitung ist dann in dem für die Geschmacksmaskierung interessanten Zeitraum deutlich geringeren Temperaturen als $37 \text{ }^\circ\text{C}$ ausgesetzt.

Ob sich dies auf die Geschwindigkeit der Arzneistofffreisetzung auswirkt, wurde exemplarisch mit Minitabletten der Charge MT_S durch Vergleich von Freisetzungsforschungen bei Raumtemperatur und bei den vom Arzneibuch vorgeschriebenen $37 \text{ }^\circ\text{C}$ ermittelt (Abbildung 36). Man erkennt einen geringfügigen Unterschied in der initialen Arzneistofffreisetzung, die Zubereitung setzte den Arzneistoff bei höherer Temperatur des Freisetzungsmediums schneller frei. Da es sich um eine niedrigschmelzende Lipidmatrix handelt, ist davon auszugehen, dass sie bei höherer Temperatur erweicht und durch die während der Freisetzung entstehenden hydrodynamischen Kräfte den Arzneistoff schneller freisetzen konnte.

Für die Untersuchungen zur Geschmacksmaskierung sind insbesondere die ersten zwei Minuten der Freisetzung interessant. Dort führte die Temperaturniedrigung des Freisetzungsmediums zu einer um 6 %-Punkte geringeren Arzneistofffreisetzung, was einen Einfluss auf die geschmackliche Wahrnehmung haben kann. Für das Freisetzungsprofil ist die Temperatur in diesem Falle von geringer Bedeutung. Der Vergleich der beiden Profile ergibt einen f_2 -Wert von 58, sodass von einem ähnlichen Freisetzungsprofil der beiden Zubereitungen auszugehen ist (FDA 2000).

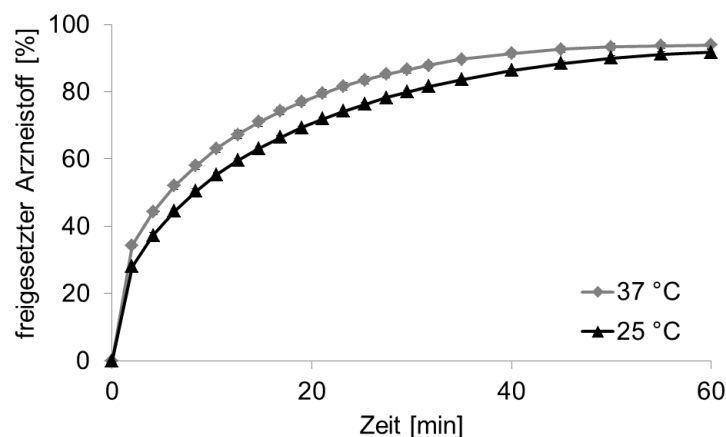


Abbildung 36: Natriumbenzoatfreisetzung aus Minitabletten MT_S in Abhängigkeit von der Temperatur des Freisetzungsmediums, 300 mg, Freisetzungsmedium Wasser, 150 rpm, n = 6, MW \pm s

Caraballo et al. (1993) testeten den Einfluss der Teilchengröße von Kaliumchlorid auf das Freisetzungsverhalten aus einer Eudragit[®] RS Matrix. Sie konnten zeigen, dass die Verwendung von größeren Kaliumchloridpartikeln zu größeren Poren führte, die das Eindringen von Freisetzungsmedium in die Matrix und somit den Diffusionsprozess erleichterten. Um zu überprüfen, ob die zur Herstellung verwendete Granulatgröße einen

Einfluss auf das Freisetzungsprofil der Minitabletten hat, wurden Minitabletten aus einem Granulat des Sprühverfahrens mit 64,5 % Arzneistoff und 35,5 % Hartfett (Granulat aus statistischer Versuchsplanung, Experiment 1, Tabelle 8) hergestellt. Dazu wurden Granulate mit einer Größe kleiner 315 μm und die Granulatfraktion von 315 bis 630 μm verwendet. Die Freisetzungsprofile sind nahezu identisch (Abbildung 37). Die Verwendung kleinerer Granulatfraktionen für die Tablettierung resultiert demnach nicht in einem unterschiedlichen Freisetzungsverhalten.

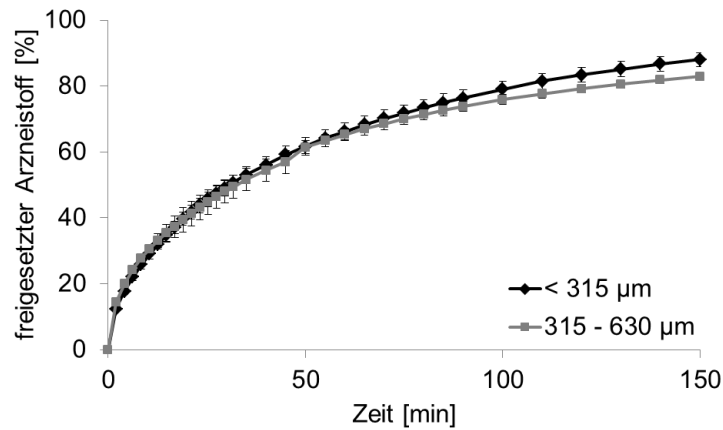


Abbildung 37: Natriumbenzoatfreisetzung aus Minitabletten, hergestellt aus verschiedenen Granulatfraktionen (64,5 % Wirkstoff, 35,5 % Hartfett, Granulat aus Experiment 1, Tabelle 8), 200 mg, FreisetzungsmEDIUM Wasser, 37 °C, 150 rpm, n = 3, MW \pm s

3.1.4.3. Messungen mit der UV-Sonde

Um über Freisetzungsuntersuchungen Aussagen zu der Geschmacksmaskierung einer Zubereitung treffen zu können, sind insbesondere die ersten Minuten entscheidend, da die Arzneiform bei einem erfolgreichen Schluckvorgang nur kurz im Mundraum verweilt.

Eine UV-Sonde wurde eingesetzt, um die Arzneistofffreisetzung in den ersten Minuten der Freisetzungsuntersuchung genauer zu analysieren (vgl. Abschnitt 6.3.10.2). Diese misst die Absorption des Freisetzungsmediums mehrfach in der Sekunde (Guffon et al. 2012).

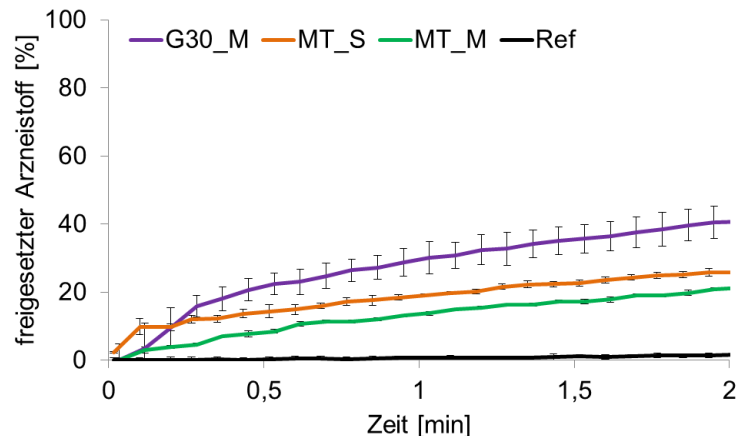


Abbildung 38: Natriumbenzoatfreisetzung gemessen mittels UV-Sonde, 250 mg, Drehk6rbchen-apparatur, Freisetzungsmedium Wasser, 37 °C, 150 rpm, n = 3, MW ± s

Entsprechend der Ergebnisse der Freisetzungsuntersuchungen in Abschnitt 3.1.4.2 wurde auch hier der h6chste Arzneistoffanteil in den ersten zwei Minuten aus G30_M freigesetzt. In Abbildung 38 zeigt sich die um wenige Minuten verz6gerte Freisetzung des Referenzproduktes.

Durch das Verpressen der Granulate zu Tabletten reduzierte sich die initiale Freisetzung des Arzneistoffes, die Freisetzungsrates der Charge MT_S lag 6ber der von MT_M. Dies l6sst sich auf die Unterschiede in der Granulatbildung zur6ckf6hren (vgl. Abschnitt 3.1.2.3). Infolge des Verteilungsmechanismus bei der Granulatherstellung von G30_M waren gro6e Teile des Granulates mit Hartfett 6berzogen, aus denen der Wirkstoff nur durch Porenbildung freigesetzt werden kann. Kucec et al. (2012) best6tigen die schnellere Wirkstofffreisetzung aus Granulaten nach Aufspr6hen des Bindemittels im Vergleich zum Schmelzverfahren.

Beck et al. (2005) definierten in einer Studie mit an Aufmerksamkeitsdefizit- und Hyperaktivit6tsst6rung erkrankten Kindern eine erfolgreiche Tabletteneinnahme, wenn diese nach 30 s geschluckt werden konnten. Pein et al. (2014) sehen dies als realistischen Zeitpunkt f6r die Bewertung von geschmacksmaskierenden Eigenschaften. Nach 30 s wurden aus der Charge G30_M 22 % des enthaltenen Arzneistoffes freigesetzt. Die Charge MT_M l6sst mit einem freigesetzten Arzneistoffanteil von 8 % den besten geschmacksmaskierenden Effekt im Vergleich der nicht6berzogenen Zubereitungen (MT_S 14 %) vermuten. Im Gegensatz zum Referenzprodukt, das innerhalb von einer Minute keinen Arzneistoff freigesetzt hat, zeigte aber keine Charge die gew6nschte, um wenige Minuten verz6gerte Freisetzung.

3.1.4.4. Messungen mit der elektronischen Zunge

Elektronische Zungen können einen Hinweis auf geschmacksmaskierende Eigenschaften einer Arzneizubereitung geben (Pein et al. 2014). Studien von Uchida et al. (2003), Tokuyama et al. (2009) und Maniruzzaman et al. (2012) konnten eine gute Korrelation zwischen *in-vivo* und *in-vitro* Analysen zeigen. Eine Besonderheit der elektronischen Zungen ist die mögliche Detektion von Wechselwirkungen zwischen Substanzen. Insbesondere diese Wechselwirkungen, wie beispielsweise der Einschluss von Arzneistoffen in Cyclodextrine (Preis et al. 2014), können den Geschmack beeinflussen, während sich die mittels UV/VIS-Spektroskopie gemessene Arzneistoffkonzentration nicht verändert. Elektronische Zungen wurden bereits erfolgreich in der Entwicklung von pharmazeutischen Zubereitungen (Woertz et al. 2011b) und im Bereich der Qualitätssicherung eingesetzt (Eckert et al. 2011).

Der Geschmack einer Zubereitung hängt mit der im Mundraum freigesetzten Arzneistoffmenge zusammen. Es ist davon auszugehen, dass eine erfolgreiche Geschmacksmaskierung umso unwahrscheinlicher wird, je mehr Arzneistoff im Mundraum freigesetzt wurde. Deswegen ist es für die Beurteilung von geschmacksmaskierenden Eigenschaften einer Zubereitung notwendig, dass die Sensoren der elektronischen Zunge Unterschiede zwischen verschiedenen Konzentrationen einer Arzneistofflösung detektieren können. Bei den kommerziell vertriebenen elektronischen Zungen der Firma Insent und AlphaMOS handelt es sich um potentiometrische Messsysteme. Infolge von Wechselwirkungen zwischen gelösten Substanzen und der Membran der Sensoren kann eine Potentialdifferenz zwischen Referenzelektrode und Sensor gemessen werden. Aufgrund des auf der Potentiometrie beruhenden Nernstschen Gesetzes ist ein linearer Zusammenhang zwischen dem Logarithmus der Konzentration und den Messwerten zu erwarten (Woertz et al. 2010a).

Um zu überprüfen, ob beide elektronische Zungen Unterschiede zwischen verschiedenen konzentrierten Natriumbenzoat-Lösungen detektieren können, wurden Konzentrationsreihen von Natriumbenzoat in demineralisiertem Wasser hergestellt und mit beiden elektronischen Zungen gemessen (vgl. Abschnitt 6.3.10.3).

Tabelle 12 und Tabelle 13 zeigen die Ergebnisse der Prüfung auf Linearität. Jeder der getesteten Sensoren verfügte über einen log-linearen Konzentrationsbereich. Insbesondere die Sensoren AE1 (Insent) und DA (AlphaMOS) zeigten eine niedrige Bestimmungsgrenze. Zur Ermittlung der Detektionslimits der Sensoren wurde das Signal-Rausch-Verhältnis verwendet (Woertz et al. 2010a; Pein et al. 2013). Aufgrund dieser Daten kann davon ausgegangen werden, dass die elektronischen Zungen Konzentrationsunterschiede von Natriumbenzoat-Lösungen in dem untersuchten Konzentrationsbereich detektieren können.

Um zu überprüfen, ob auch das in dieser Arbeit verwendete wasserunlösliche Hartfett die Sensorantwort der Sensoren beeinflussen kann, wurde eine Probe mit Hartfett hergestellt und analysiert. Dazu wurden 30 mg Hartfett in 100 ml 37 °C warmem, demineralisiertem Wasser dispergiert. Nach zwei Minuten wurden die unlöslichen Bestandteile abfiltriert und die im Nachfolgenden als Kontrolle bezeichnete Probe mit den elektronischen Zungen gemessen. Es hat sich gezeigt, dass die Sensoren GA, AB, BB, JE (AlphaMOS), CA0, C00 und AE1 (Insent) Unterschiede zwischen demineralisiertem Wasser und der Kontrolllösung detektieren konnten (Abbildung 39).

Tabelle 12: Log-linearer Konzentrationsbereich der Sensoren der Firma AlphaMOS für Natriumbenzoat-Lösungen

Sensor	ZZ	GA	DA	AB	CA	BB	JE
Log-linearer Konzentrationsbereich [mmol/l]	5 - 100	5 - 100	0,5 - 10	5 - 50	10 - 100	20 - 100	1 - 100
y-Achsenabschnitt	2963,7	1739,2	2901,1	2854,0	2761,1	714,2	1809,1
Steigung der Regressionsgeraden	109,4	-80,4	1507,8	52,9	-234,2	191,4	-99,3
R ²	0,998	0,675	0,923	0,995	0,976	0,992	0,9988
Detektionslimit [mmol/l]	5	5	0,5	5	10	0,05	0,5

Tabelle 13: Log-Linearer Konzentrationsbereich der Sensoren der Firma Insent für Natriumbenzoat-Lösungen

Sensor	AAE	CT0	CA0	C00	AE1	AC0	AN0	BT0
Log-linearer Konzentrationsbereich [mmol/l]	5 - 250	5 - 250	25 - 250	25 - 250	0,5 - 250	15 - 250	25 - 250	5 - 250
y-Achsenabschnitt	-91,8	-23,0	-116,4	-23,3	-4,8	-121,6	-130,2	-161,2
Steigung der Regressionsgeraden	-18,0	-26,1	-12,1	-15,0	-22,8	20,1	29,9	24,2
R ²	0,992	0,997	0,991	0,998	0,998	0,999	0,999	0,999
Detektionslimit [mmol/l]	0,5	1,5	0,15	0,25	0,05	15	*	5

* Aufgrund von parabelförmigem Kurvenverlauf nicht bestimmbar

Anhand von Abbildung 39 wird zudem deutlich, dass es Unterschiede in der Höhe der gemessenen Werte im Vergleich der beiden elektronischen Zungen gibt. Dies lässt sich darauf zurückführen, dass die Messwerte eines Sensors der Firma AlphaMOS während der Datenverarbeitung des Messsystems mit einem für den Nutzer nicht bekannten Faktor multipliziert werden, um die Ergebnisse der einzelnen Sensoren besser differenzieren zu können.

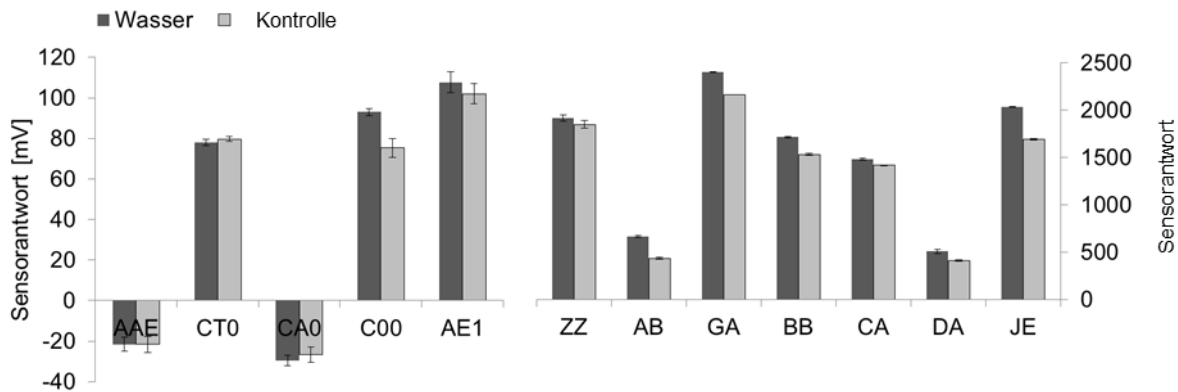


Abbildung 39: Sensorantworten auf demineralisiertes Wasser und die Kontrolllösung (hergestellt über Dispergieren von 30 mg Hartfett in 100 ml Wasser, ungelöste Bestandteile wurden nach 2 min durch Filtration entfernt), n = 3, MW \pm s

Da Hartfett aus einer Mischung von Mono-, Di- und Triglyceriden besteht, ist die Detektion vermutlich auf wasserlösliche Bestandteile in der Hartfettmischung zurückzuführen. Eine Konzentrationsabhängigkeit der Sensorantworten auf verschiedene Konzentrationen der Kontrollösungen (10 bis 50 mg Hartfett wurden in 100 ml 37 °C warmem, demineralisiertem Wasser dispergiert. Nach zwei Minuten wurden die unlöslichen Bestandteile abfiltriert und die Lösungen mit den elektronischen Zungen gemessen) konnte nicht gezeigt werden.

Neben der in Abbildung 39 gezeigten univariaten Datenauswertung kann auch eine multivariate Auswertung der Messdaten durchgeführt werden. Diese bietet sich insbesondere zur übersichtlichen Darstellung von großen Datenmengen an. Im Nachfolgenden wurde die Hauptkomponentenanalyse angewendet (PCA, vgl. Abschnitt 6.3.10.3).

Ohne multivariate Bearbeitung liegen die erhobenen Messwerte der elektronischen Zungen in einem n-dimensionalen Koordinatensystem. n steht dabei für die Zahl der eingesetzten Sensoren. Zunächst wird eine Skalierung der Daten durchgeführt. Da für die multivariate Auswertung teilweise auch Daten von beiden elektronischen Zungen verwendet wurden, wurden die Daten um den Mittelwert zentriert. Das ist notwendig, da die Messwerte der elektronischen Zunge der Firma AlphaMOS deutlich höher liegen, als die der Firma Insent. Ohne Zentrierung würden die Messwerte der elektronischen Zunge von AlphaMOS aufgrund der höheren Absolutwerte stärker gewichtet. Für die Zentrierung um den Mittelwert wurden die Standardabweichung und der Mittelwert aller Messwerte eines Sensors bestimmt. Anschließend wurde jeder Messwert normiert, indem der Mittelwert subtrahiert und anschließend durch die Standardabweichung dividiert wurde. So verschiebt sich der Ursprung des Koordinatensystems ins Zentrum der Datenwolke. Die erste Hauptkomponente wurde nun so gewählt, dass sie in Richtung der maximalen Variation der Daten gerichtet ist. Die zweite Komponente wurde orthogonal zur ersten angelegt. Abhängig von der Qualität des Modells können mehr Komponenten zugefügt werden.

Wurden nur Daten einer elektronischen Zunge in die multivariate Datenanalyse einbezogen, wurden die Messwerte eines Sensors durch die aus allen Messwerten dieses Sensors berechnete Standardabweichung dividiert.

Zur Durchführung der multivariaten Datenanalyse muss zunächst durch die univariate Datenauswertung entschieden werden, welche Sensoren für die multivariate Analyse geeignet sind. Für Messungen zur Geschmacksmaskierung erwartet man einen Trend von fallenden oder steigenden Sensorantworten, ausgehend von der Kontrolle in Richtung einer reinen Arzneistofflösung, die Messwerte der Lösung einer Zubereitung nach Arzneistofffreisetzung sollten dazwischen liegen. Dies ist exemplarisch für die Sensoren AB und JE gezeigt (Abbildung 40). Der Sensor AB konnte keinen Unterschied zwischen der Kontroll- und der Arzneistofflösung detektieren, sodass sich dieser Sensor nicht für die Beurteilung der Geschmacksmaskierung einer Zubereitung eignet. Im Gegensatz dazu zeigten sich für den Sensor JE fallende Sensorantworten ausgehend von den Messwerten der Kontrolllösung in Richtung der reinen Arzneistofflösung mit steigender Freisetzungsdauer.

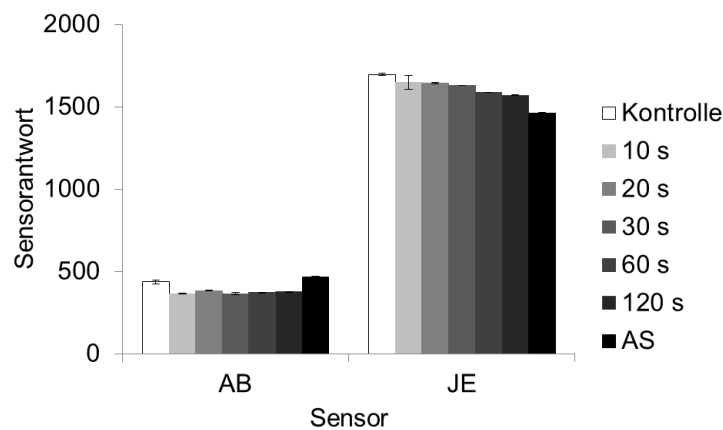


Abbildung 40: Sensorantworten der Sensoren AB und JE von AlphaMOS auf die Kontroll- und Arzneistofflösungen sowie Lösungen von G30_M mit steigender Freisetzungsdauer, n = 3, MW ± s

Beide elektronische Zungen wurden eingesetzt um die geschmacksmaskierenden Eigenschaften der Chargen G25_M und G30_M zu bewerten. Dazu wurden je 900 mg der Granulatfraktionen von 1000 bis 1250 µm beider Chargen für 10 bis 120 s freigesetzt. Anschließend wurde das Drehkörbchen aus dem Freisetzungsmedium entfernt. Dabei wurde darauf geachtet, dass noch im Drehkörbchen befindliche Flüssigkeit in das Freisetzungsgefäß zurückgegeben wurde. Die Probenlösungen wurden anschließend mit den elektronischen Zungen gemessen. Im Nachfolgenden wurden zunächst die Ergebnisse der elektronischen Zungen unabhängig voneinander in zwei Hauptkomponentenanalysen analysiert, anschließend wurden die Daten der beiden elektronischen Zungen zusammen ausgewertet.

In Abbildung 41 sind die Ergebnisse der Hauptkomponentenanalysen dargestellt. Die Datenpunkte beschreiben die Lage der Messwerte in Richtung der Hauptkomponenten. Zur Auswertung werden die Abstände zwischen den Datenpunkten verglichen: ein geringer Abstand des Datenpunktes einer Zubereitung zum Datenpunkt der Kontrolllösung kann einen Hinweis auf einen geschmacksmaskierenden Effekt geben. In allen Fällen lagen die Datenpunkte der Lösungen von freigesetzten Zubereitungen zwischen denen der reinen Arzneistoff- und der Kontrolllösung. Mit steigender Freisetzungsdauer sollten die Datenpunkte näher an dem Datenpunkt der Arzneistofflösung liegen.

Die Hauptkomponentenanalyse aus den Messergebnissen der elektronischen Zunge der Firma Insent bestätigt diesen Trend (Abbildung 41a). Im Vergleich zu Charge G25_M liegen die Datenpunkte der Charge G30_M für die ersten Sekunden der Freisetzung näher an der Kontrolle. Nach 60 s Freisetzung liegen die Datenpunkte beider Chargen allerdings dicht beieinander. Dieses Ergebnis deckt sich mit den Freisetzungsuntersuchungen nach europäischem Arzneibuch (vgl. Abschnitt 6.3.10.1), in denen beide Chargen nahezu identische Freisetzungsprofile zeigten (Abbildung 31).

Dieser Trend lässt sich in der Hauptkomponentenanalyse aus den Daten der elektronischen Zunge von AlphaMOS nicht bestätigen (Abbildung 43b). Für die Charge G25_M weichen die Ergebnisse der für 60 s freigesetzten Probe von dem erwarteten Trend ab. Da dieselben Lösungen in beiden elektronischen Zungen gemessen wurden und die Abweichung dieser Probe nur in den Messergebnissen der elektronischen Zunge von AlphaMOS zu erkennen ist, lässt sie sich vermutlich nicht auf einen Fehler bei der Vorbereitung zurückführen.

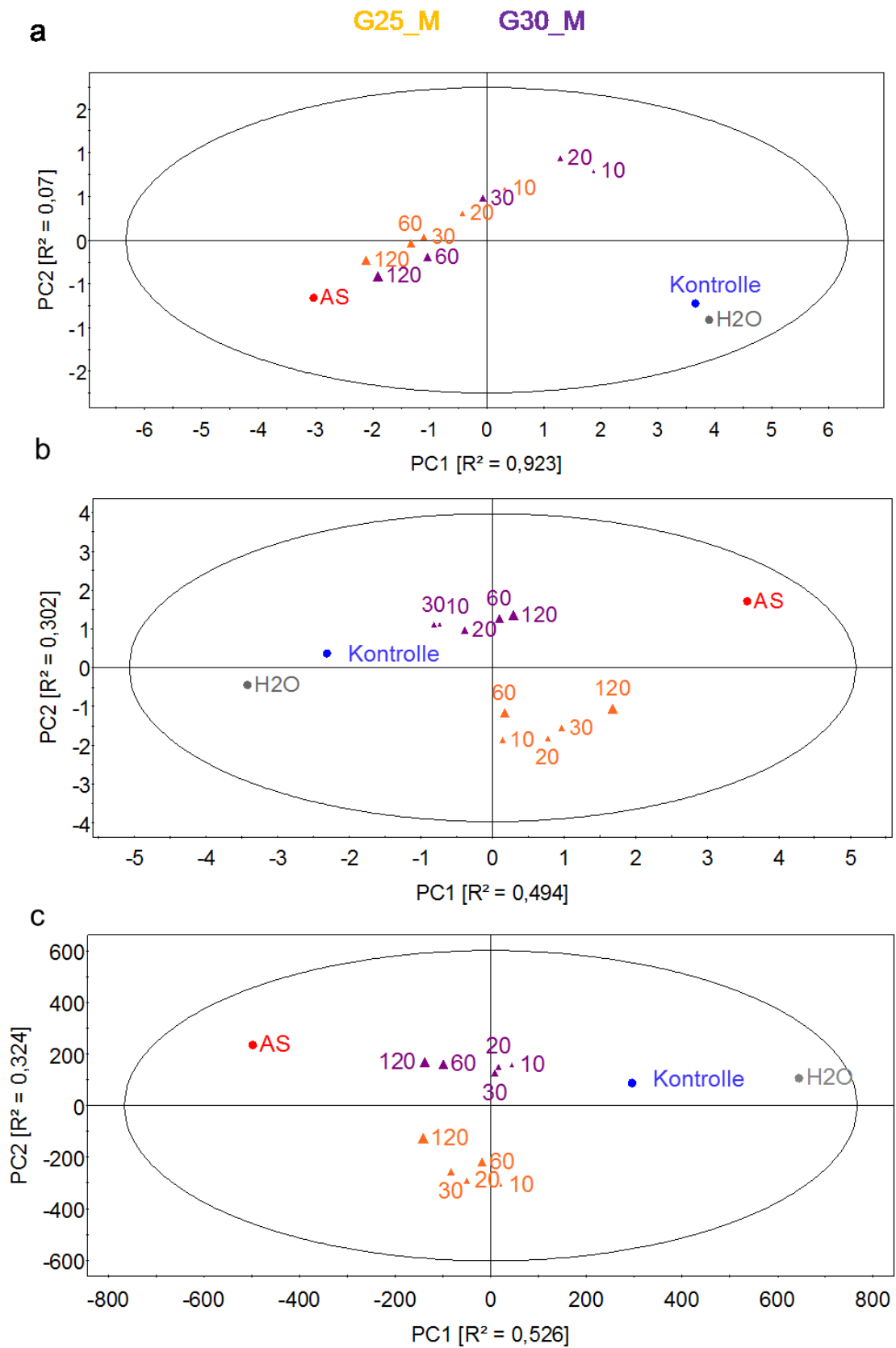


Abbildung 41: Hauptkomponentenanalyse für G25_M und G30_M, AS = Natriumbenzoat Lösung 63 mg/100 ml, a: Sensoren der Firma Insent mit Ausnahme von AN0 und AC0, b: Sensoren der Firma AlphaMOS mit Ausnahme von AB, c: Sensoren beider elektronischen Zungen mit Ausnahme von AB, AN0 und AC0, aufgetragen sind die berechneten MW aus n = 3

Bei Betrachtung der univariaten Datenauswertung der zugehörigen Messung (Abbildung 42) zeigt nur Sensor CA den erwarteten Trend eines konstanten Anstieges der Sensorantworten mit steigender Dauer der Wirkstofffreisetzung. Im Falle von Sensor GA und JE liegt der Messwert der für 60 s freigesetzten Probe zu hoch bzw. zu niedrig, um den Trend von fallenden bzw. steigenden Messwerten mit steigender Dauer der Wirkstofffreisetzung zu bestätigen. Bei den Sensoren ZZ, BB und JE fügt sich zudem das Messergebnis der reinen Arzneistofflösung nicht in den erwarteten Trend.

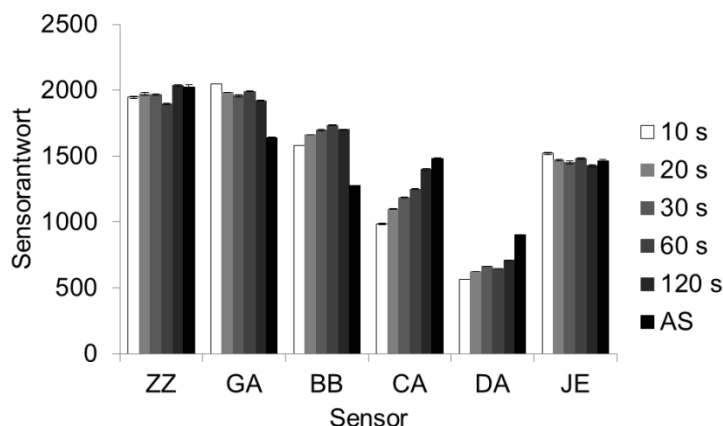


Abbildung 42: Sensorantworten der Sensoren von AlphaMOS auf Lösungen von G25_M mit unterschiedlicher Freisetzungsdauer, n = 3, MW ± s

Diese Abweichungen sind auch in der gemeinsamen multivariaten Datenanalyse beider elektronischen Zungen zu erkennen (Abbildung 41).

Auch die Qualitäten der aus den Daten der elektronischen Zungen in der multivariaten Datenanalyse erstellten Modelle unterscheiden sich voneinander (Tabelle 14).

Tabelle 14: Qualität der in der Hauptkomponentenanalyse erstellten Modelle

Daten der elektronischen Zunge zur Erstellung des Modells	Zahl der Hauptkomponenten	R ²	Q ²
Insent	2	0,994	0,976
AlphaMOS	2	0,797	0,052
AlphaMOS und Insent	5	0,994	0,820

Um das Modell aus den Daten beider elektronischen Zungen gut zu beschreiben, wurden fünf Hauptkomponenten benötigt, während bei einzelner Betrachtung zwei Komponenten ausreichend waren. Das Hinzufügen weiterer Hauptkomponenten veränderte die Aussage der PCA nicht. Die Hauptkomponentenanalyse aus den Daten der elektronischen Zunge von AlphaMOS wiesen die niedrigsten Werte für R² und Q² auf. Ein R² von 0,8 bedeutet, dass das Modell von den Daten gut beschrieben wird, allerdings war das Vorhersagemaß unzureichend. Vergleicht man hingegen dieses Modell mit der Hauptkomponentenanalyse aus den Ergebnissen der elektronischen Zunge von der Firma Insent, so reichten in diesem Falle zwei Hauptkomponenten aus, um ein Modell mit gutem Bestimmtheits- und Vorhersagemaß zu erhalten.

Da die Messergebnisse der elektronischen Zunge von AlphaMOS in einigen Fällen von dem erwarteten Messverlauf abwichen und die Verknüpfung der Daten von beiden elektronischen Zungen nicht zu einem Zugewinn an Information geführt hat, wird die Auswertung im Nachfolgenden auf die elektronische Zunge der Firma Insent beschränkt.

Um die geschmacksmaskierenden Eigenschaften der Granulate zu verbessern, wurde nachträglich Hartfett zum Granulat hinzugegeben, um freiliegende Arzneistoffpartikel zu überziehen (vgl. Abschnitt 6.2.1.2). Dies hatte nur im Falle der Charge G25/15_M deutliche Auswirkung auf das Freisetzungsprofil (Abbildung 31). Abbildung 43 zeigt die Hauptkomponentenanalyse zu den Proben nach 10, 30 und 120 s Freisetzungsdauer und anschließender Messung mit der elektronischen Zunge. Zusätzlich wurden die Euklidischen Abstände zwischen den Datenpunkten der freigesetzten Zubereitungen nach 30 s bzw. 120 s und dem der Kontrolle berechnet (Abbildung 43).

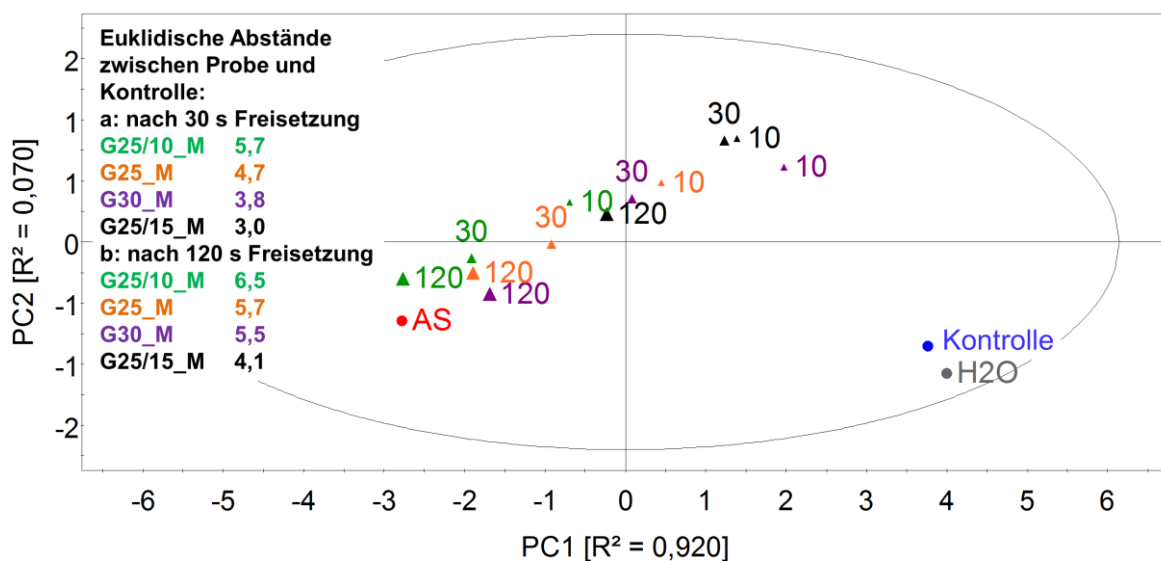


Abbildung 43: Hauptkomponentenanalyse der Sensoren AAE, CT0, CA0, C00 und AE1 der Firma Insent. Die Euklidischen Abstände zur Kontrolle wurden für die Datenpunkte nach 30 s und 120 s Freisetzungsdauer berechnet. Aufgetragen sind die berechneten Mittelwerte aus $n = 3$.

Die Datenpunkte der Chargen G25_M, G25/10_M und G30_M liegen nach 120 s Freisetzungsdauer dicht beieinander. Dies war aufgrund der ähnlichen Freisetzungsprofile (Abbildung 31) zu erwarten. Nach 30 s Freisetzungsdauer hat die Charge G25/15_M den geringsten Abstand zur Kontrolle. Dies lässt sich auf die geringere Freisetzungsrates im Vergleich zu den anderen Chargen zurückführen (vgl. Abschnitt 3.1.4.2) und lässt daher den besten geschmacksmaskierenden Effekt vermuten.

In der Hauptkomponentenanalyse wird ersichtlich, dass in allen Fällen ein Unterschied zwischen den Lösungen der freigesetzten Proben und der Kontrolllösung detektiert werden konnte, sodass bei keiner der bisher getesteten Chargen von einer vollständigen Geschmacksmaskierung ausgegangen werden kann.

Zur Verbesserung der Geschmacksmaskierung wurden die Granulate G30_M und G30_S zu Minitabletten verpresst (vgl. Abschnitt 6.2.3.3). Die Minitabletten wurden im Vergleich zu Wasser, einer Kontrolllösung, einer reinen Arzneistofflösung und einer Lösung des freigesetzten, speichelresistent überzogenen Referenzproduktes bezüglich ihrer geschmacksmaskierenden Eigenschaften beurteilt.

Die Wirkstofffreisetzung aus den Zubereitungen wurde nach 10 und 30 s beendet und die Lösungen vermessen. Um die Abweichungen zwischen gleich präparierten Proben derselben Charge zu zeigen, wurde jeder Freisetzungzeitpunkt dreimal präpariert und jeweils dreimal gemessen. Auch wenn die mehrfach präparierten Proben derselben Charge nicht exakt die gleichen Ergebnisse zeigen (Abbildung 44), so liegen sie doch dicht beieinander und konnten so in Gruppen eingeteilt werden. Die Datenpunkte der Lösungen der Referenz hatten den geringsten Abstand zur Kontrolle, was auf die besten geschmacksmaskierenden Eigenschaften schließen lässt. Auch die Freisetzungsdauer beeinflusste den Abstand zur Kontrolle nicht. Das stimmt mit den Ergebnissen der Freisetzungsforschung überein, in der diese Probe eine um wenige Minuten verzögerte Arzneistofffreisetzung gezeigt hat (Abbildung 33). Die Freisetzung für die Untersuchungen mittels elektronischer Zunge wurde vor Beginn der Wirkstofffreisetzung gestoppt. Trotzdem detektierten die Sensoren einen Unterschied zur Kontrolllösung. Da kein Arzneistoff in den ersten 30 s der Freisetzung gelöst wurde, ist dieser Unterschied vermutlich auf den Überzug aus basischem Butylmethacrylat Copolymer zurückzuführen.

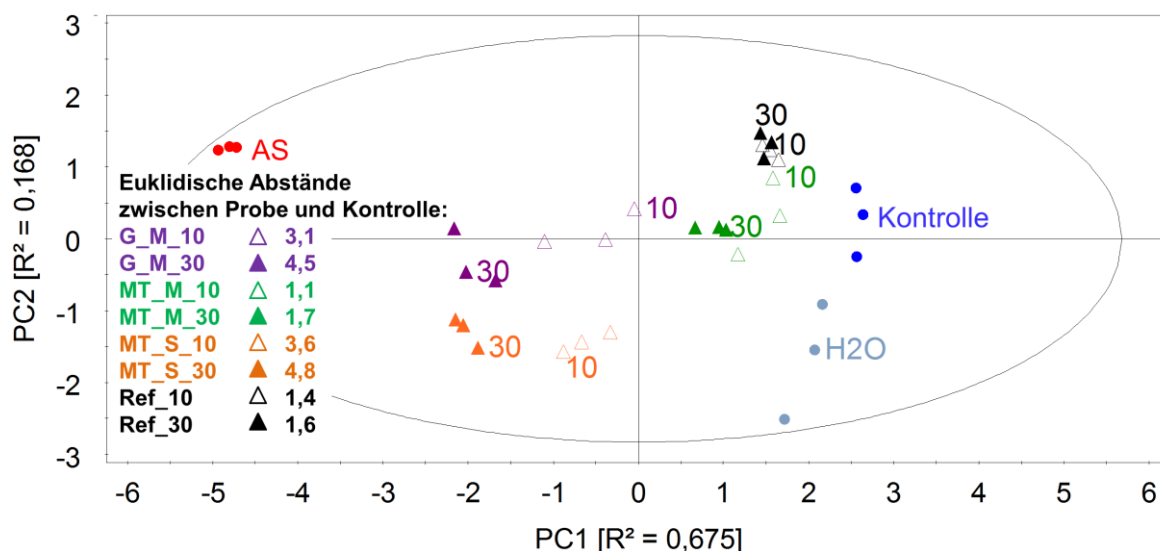


Abbildung 44: Hauptkomponentenanalyse aller Sensoren der Firma Insent zur Wirkstofffreisetzung aus G30_M, MT_M, MT_S und dem speichelsaftresistent überzogenen Referenzprodukt, die Zahl in der Probenbezeichnung steht für die Dauer der Freisetzung, leere Symbole 10 s, ausgefüllte Symbole 30 s, n = 3

Ein ähnlich gutes Ergebnis wurde für die aus G30_M hergestellten Minitabletten MT_M erzielt. Allerdings vergrößerte sich der Abstand der Datenpunkte von MT_M zu denen der Kontrolllösung mit steigender Freisetzungsdauer, was auf eine Verschlechterung des Geschmacks hinweisen kann. Die Datenpunkte der Minitabletten MT_S und die von G30_M lagen dicht beieinander, was auf ähnliche geschmacksmaskierende Eigenschaften schließen lässt.

Messungen der elektronischen Zunge haben gezeigt, dass für alle untersuchten Lösungen der freigesetzten Zubereitungen ein Unterschied zur Kontrolle detektiert werden konnte. Aufgrund des kleinen Euklidischen Abstandes zur Kontrolle können für die Minitabletten MT_M im Vergleich zu den in dieser Arbeit hergestellten Zubereitungen die besten geschmacksmaskierenden Eigenschaften angenommen werden.

Anhand dieser Ergebnisse können bislang noch keine Aussagen zur geschmacklichen Akzeptanz der Arzneizubereitungen bei Kindern getroffen werden. Sie können jedoch verwendet werden, um die vielversprechendsten Zubereitungen auszuwählen und helfen so, die Zahl von erforderlichen Geschmackstests zu reduzieren.

3.1.4.5. Freisetzung in Lebensmitteln

Um Kindern das Schlucken einer Zubereitung zu erleichtern oder um deren Geschmack zu verbessern, kann die Zubereitung in Lebensmittel eingerührt werden (Beck et al. 2005; Somasiri et al. 2013). Dies ist laut EMA eine legitime Methode, solange vom Hersteller die Eignung des jeweiligen Lebensmittels für diesen Zweck geprüft wurde (EMA 2005; EMA 2014).

Allerdings kann das Verabreichen eines Arzneimittels mit Lebensmitteln zu Stabilitätsproblemen und einer veränderten Pharmakokinetik führen (Sjögren et al. 2014). Dies kann durch das Lebensmittel und seine Inhaltsstoffe selbst geschehen, beispielsweise durch Komplexbildung. Aber auch die veränderten physiologischen Bedingungen im GIT können dafür verantwortlich sein, dass die Wirkung eines Arzneimittels bei nüchterner Einnahme anders ausfällt als nach einer Mahlzeit. Durch das Verspeisen einer Mahlzeit kommt es zu zahlreichen Veränderungen der physiologischen Gegebenheiten im GIT: die Motilität und die Magenentleerung werden beeinflusst, die Zusammensetzung des Mageninhaltes verändert sich qualitativ und quantitativ zum Beispiel durch erhöhte Konzentrationen von Gallensalzen und veränderte pH-Werte. Zudem kommt es zu Veränderung des viszeralen Blut- und Lymphflusses. Weitergehend können Transportmechanismen beeinflusst werden, die neben der Absorption auch die Verteilung, Metabolisierung und die Exkretion von Substanzen betreffen können. Das kann durch Transporter-Konkurrenz oder durch Veränderungen der Membranpermeabilität erfolgen. Die Metabolisierung kann zusätzlich durch veränderte Enzymaktivitäten beeinflusst werden.

Über die Einordnung im biopharmazeutischen Klassifizierungssystem (BCS, Amidon et al. 1995) kann zunächst abgeschätzt werden, ob die Einnahme des Arzneistoffes im nüchternen Zustand oder nach einer Mahlzeit einen Einfluss auf die Bioverfügbarkeit hat. Für Arzneistoffe der BCS Klasse 1 mit guter Löslichkeit und guter Permeabilität sind meist keine Effekte durch Nahrungsmittelaufnahme in der Bioverfügbarkeit zu beobachten (Heimbach et al. 2013). Vorangegangene Studien stufen Natriumbenzoat als Arzneistoff der BCS Klasse 1 ein (Breitkreutz et al. 2003c), sodass die Einnahme mit Nahrungsmitteln keine Auswirkungen auf die Bioverfügbarkeit haben sollte.

Nachfolgende Ergebnisse konzentrieren sich auf die Arzneistofffreisetzung der Zubereitungen in ausgewählten Lebensmitteln. Diese hat wiederum Einfluss auf den Geschmack und kann somit die Einnahmehbereitschaft des Patienten beeinflussen. Im Hinblick auf die hohe einzunehmende Menge des Wirkstoffes, hier beispielhaft gezeigt an einer Einzeldosis von 700 mg Natriumbenzoat, bietet es sich an, die gewünschte Menge der Zubereitung in einem Lebensmittel zu dispergieren und dieses dann dem Kind zu verabreichen. Um die Arzneistofffreisetzung aus der Zubereitung in Lebensmitteln über die Zeit zu verfolgen (vgl. Abschnitt 6.3.10.4), wurden nach Einrühren der Zubereitung nach 5, 10 und 20 min Proben gezogen und die freigesetzte Arzneistoffmenge mittels HPLC (high performance liquid chromatography, Hochleistungsflüssigkeitschromatographie) bestimmt. Als Lebensmittel wurden Apfelmus als fruchtige Zubereitung mit einem sauren pH-Wert von

4,5 und Vanillepudding als Milchprodukt mit neutralem pH-Wert ausgewählt. Die Ergebnisse der Arzneistofffreisetzung sind in Abbildung 45 dargestellt.

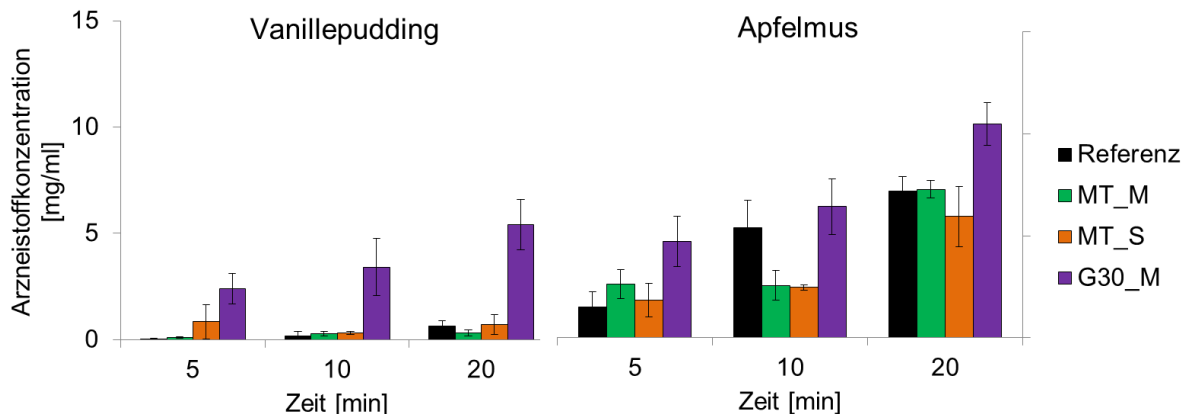


Abbildung 45: Natriumbenzoatfreisetzung in Vanillepudding und Apfelmus, 1 g Probe in 50 g Lebensmittel, n = 3, MW ± s

Die Granulate aus der Schmelzgranulierung mit Reibungswärme G30_M ergaben nach den ausgewählten Messzeitpunkten die höchsten Arzneistoffkonzentrationen in beiden Lebensmitteln. Nach 20 min waren bereits 75 % des in der Zubereitung enthaltenen Arzneistoffes im Apfelmus nachweisbar. Während die bisher vorgestellten Freisetzungsforschungen (vgl. Abschnitte 3.1.4.2 und 3.1.4.3) nur kleine Unterschiede in den Freisetzungsfprofilen der verschiedenen Chargen zeigten, kam es hier zu deutlichen Abweichungen in der Freisetzungsftrate von Granulaten und Minitabletten. Dies ist neben den Freisetzungseigenschaften des Produktes auch auf die geringere Größe der Granulate im Vergleich zu den Minitabletten zurückzuführen. Aufgrund der geringeren Größe und der geringeren Masse eines Granulatkorner im Vergleich zu einer Minitablette war die Zahl der im Lebensmittel dispergierten Partikel im Falle der Granulate höher als bei den Minitabletten. Dies erhöhte die Wahrscheinlichkeit, dass mehr Granulate in den nach 5, 10 und 20 min aus der Mischung entnommenen Proben enthalten waren. Die entnommenen Proben wurden anschließend im Fließmittel dispergiert, in eine Spritze aufgezogen und schnellstmöglich filtriert. Während die Minitabletten aufgrund ihres Durchmessers nicht in die Spritze gelangen konnten, war dies für die Granulate möglich, sodass sie länger mit dem Fließmittel in Kontakt standen. Im Vergleich der Minitabletten untereinander ließen sich keine deutlichen Unterschiede feststellen.

Für alle Zubereitungen ließen sich höhere Freisetzungsraten in Apfelmus als in Vanillepudding beobachten, was sich auf den höheren Wassergehalt des Fruchtmoses zurückführen lässt. Der geringere pH-Wert des Apfelmuses nahm insbesondere beim Referenzprodukt Einfluss auf die Wirkstofffreisetzung. Dieses ist mit einem speichelresistenten Überzug aus Eudragit® E versehen, der laut Hersteller bei pH-Werten unter 5 löslich ist. Dies führt beim Referenzprodukt zu einer höheren Arzneistofffreisetzung im sauren Apfelmus im Vergleich zum Vanillepudding mit neutralem pH-Wert. Vergleicht man die Ergebnisse des Referenzproduktes mit denen der Minitabletten nach Einrühren in Vanillepudding, so lassen sich aufgrund der Standardabweichungen keine Unterschiede in der freigesetzten Wirkstoffmenge feststellen. Selbst nach 20 min lag die höchste ermittelte Arzneistoffkonzentration bei 0,71 mg/ml, was einer Arzneistofffreisetzung von unter 5 % entspricht. Dies lässt auf ausreichende geschmacksmaskierende Eigenschaften schließen.

3.1.4.6. Detektionslimit von Natriumbenzoat im Probandenversuch

In der Geschmacksbeurteilung von Zubereitungen stellen Geschmackstests mit trainierten Probanden bis heute den Goldstandard dar (EMA 2005; Anand et al. 2007). Die zuverlässigsten Ergebnisse lassen sich durch Geschmacksstudien mit der betroffenen Altersgruppe erzielen, in denen den Probanden eine Einzeldosis verabreicht und anschließend der Geschmack beurteilt wird.

Evolutionsbiologisch gesehen dient der Geschmackssinn der Beurteilung von Lebensmitteln. Der Geschmackseindruck geht dabei über die Wechselwirkung einer Substanz mit einem Rezeptor im Mundraum hinaus, da auch das olfaktorische System, das Aussehen und das Mundgefühl einen Einfluss auf das Urteil haben. Der über all diese Aspekte gewonnene Gesamteindruck kann durch Tests mit Probanden beurteilt werden.

Das Ergebnis analytischer und instrumenteller Methoden hängt immer von der Menge des freigesetzten Arzneistoffes und dem Detektionslimit des Gerätes ab. Setzt eine Arzneizubereitung in den ersten Minuten Arzneistoff frei, der mittels der ausgewählten analytischen Methode detektiert werden kann, so führt dies laut Analyse zu einer unvollständigen Geschmacksmaskierung. Sollte die freigesetzte Arzneistoffmenge aber so gering sein, dass sie vom menschlichen Geschmackssinn nicht wahrgenommen wird, kann trotz freigesetztem Arzneistoff von einer vollständigen Geschmacksmaskierung ausgegangen werden.

Um eine solche Aussage treffen zu können, muss die Geschmacksschwelle, also die niedrigste Konzentration des Arzneistoffes, die vom menschlichen Geschmackssinn noch wahrgenommen werden kann, bekannt sein. Zur Ermittlung eines solchen Schwellenwertes ist ein Test mit Probanden notwendig, wobei es auch hier zu unterschiedlichen Ergebnissen kommen kann. Zwar sollten geschulte Probanden ausgewählt werden (Albertini et al. 2004), aber auch dann hängt die Geschmackswahrnehmung von der Herkunft, dem Alter und den Ernährungsgewohnheiten der Probanden ab (Mennella und Castor 2012). Dies bedeutet aber auch, dass eine Arzneizubereitung, die ein Erwachsener als wohlschmeckend bezeichnet, von einem Kind abgelehnt werden kann und umgekehrt. Auch während der Kindheit verändern sich der Geschmackssinn und damit auch die Vorlieben eines Kindes (Mennella und Beauchamp 2008). Geschmackstests mit Kindern stellen eine besondere Herausforderung dar, da die Fähigkeit die Geschmackswahrnehmung zu beschreiben in den verschiedenen Altersklassen unterschiedlich ausgeprägt ist (Shaw et al. 2006). Tests mit Kindern müssen deren Fähigkeiten und Konzentrationsspannen berücksichtigen (Mennella et al. 2003). Zudem ist es insbesondere bei Kindern eine ethische Frage, ob man sie durch die Verkostung einer Arzneizubereitung möglichen Risiken aussetzen darf, nur um deren Geschmack zu beurteilen.

Da Natriumbenzoat auch als Konservierungsmittel in der Lebensmittelindustrie eingesetzt wird, verfügt es über einen ADI, der laut EFSA bei 5 mg/kg Körpergewicht liegt. Selbst wenn ein Proband im Test alle zu verkostenden Lösungen geschluckt hätte, wäre der ADI Wert (kalkuliert für ein Mindestkörpergewicht der Teilnehmer von 50 kg) nicht erreicht worden, sodass von keinem gesundheitlichen Risiko durch Verkostung der Arzneistofflösungen auszugehen ist.

Der Schwellenwert von Natriumbenzoat wurde in einem Geschmackstest mit 23 gesunden Erwachsenen ermittelt. Davon waren 7 Teilnehmer männlich und 16 weiblich. Das Alter der Probanden lag zwischen 25 und 57 Jahren. Der Geschmackstest wurde in Anlehnung an die Vorgaben des Bitterwert-Tests aus dem europäischen Arzneibuch (Ph. Eur. 2.8.19, vgl.

Abschnitt 6.3.10.5) durchgeführt. Laut europäischem Arzneibuch soll zur genaueren Beurteilung des Bitterwertes zuvor ein Korrekturfaktor bestimmt werden, der durch Verkostung verschieden konzentrierter Chininhydrochloridlösungen ermittelt wird. Probanden, die die Lösung mit der höchsten Konzentration von 0,58 mg in 100 ml Wasser nicht als bitter erkennen, sollen vom Test ausgeschlossen werden. Allerdings hat sich gezeigt, dass es keine Korrelation zwischen den Ergebnissen des Geschmackstest von Chininhydrochlorid und denen von Natriumbenzoat gibt. Probanden, die nach den Ergebnissen der Chininhydrochlorid-Verkostung vom Geschmackstest hätten ausgeschlossen werden sollen, konnten teilweise niedrigere Konzentrationen von Natriumbenzoat schmecken als Probanden, die sensibler beim Bittertest auf Chininhydrochlorid reagiert haben. Da beide Substanzen unterschiedliche Struktur und Ladung aufweisen, liegt die Vermutung nahe, dass sie auch mit verschiedenen Geschmacksrezeptoren im Mundraum reagieren und die Ergebnisse deswegen keinen kausalen Zusammenhang zeigen. Da die Probanden den Geschmack von Natriumbenzoat auch eher als seifig und metallisch anstelle von bitter beschrieben haben, wurde auf die Einrechnung eines Korrekturfaktors verzichtet.

Abbildung 46 zeigt die niedrigsten Konzentrationen von Natriumbenzoat, bei denen die Probanden einen Unterschied zum reinen Trinkwasser schmecken konnten. Es zeigt sich eine große Variabilität in den Ergebnissen, die Spanne der Schwellenwerte liegt zwischen 2 µg/ml und 10 mg/ml. In Abbildung 46 sind des Weiteren die nach 30 s resultierenden Konzentrationen aus den Freisetzungsuntersuchungen (vgl. Abschnitt 3.1.4.3) und die Arzneistoffkonzentrationen nach 5 min Wartezeit nach Einrühren der Zubereitungen in Vanillepudding dargestellt (vgl. 3.1.4.5). In den vorangegangenen Untersuchungen zeigten die Minitabletten MT_M die besten geschmacksmaskierenden Eigenschaften. Vergleicht man die Ergebnisse der Freisetzungsuntersuchungen von MT_M mit denen des Geschmackstests, so kann angenommen werden, dass 87 % der Probanden keinen geschmacklichen Unterschied zwischen dem Freisetzungsmedium nach einer Freisetzungsdauer von 30 s und reinem Trinkwasser feststellen können. Im Falle der Freisetzungsanalytik von MT_M in Vanillepudding lag die im Lebensmittel gelöste Arzneistoffkonzentration nach 5 min unterhalb des Schwellenwertes von 78 % der Probanden. Möglicherweise kann also diese Probandengruppe den Arzneistoff in der Mischung von Minitabletten und Vanillepudding geschmacklich nicht wahrnehmen. Allerdings muss berücksichtigt werden, dass die Schwellenwerte der Probanden in Trinkwasser ermittelt wurden und die im Lebensmittel enthaltenen Inhaltsstoffe einen Einfluss auf die geschmackliche Wahrnehmung des Natriumbenzoates nehmen können. Zudem gelten diese Werte nur für die verwendeten Versuchsbedingungen. Abweichende Dosierungen und Veränderungen des Freisetzungsvolumens würden das Ergebnis beeinflussen.

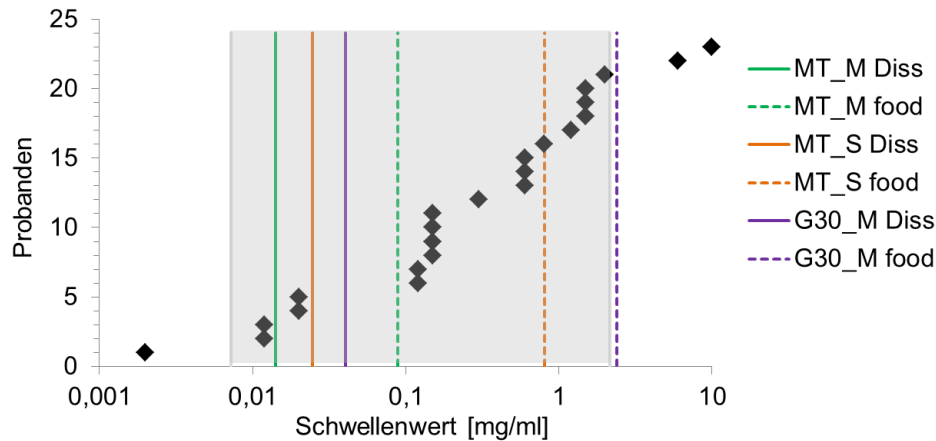


Abbildung 46: Niedrigste von den Probanden wahrgenommene Natriumbenzoat-Konzentration (Punkte), grau hinterlegter Bereich: Spanne der Detektionslimits aller eingesetzten Sensoren der Firma Insent, Diss: Natriumbenzoat-Konzentration gemessen mit der UV-Sonde nach 30 s Wirkstofffreisetzung, Food: Natriumbenzoat-Konzentration in Vanillepudding nach 5 min Wirkstofffreisetzung

Schwieriger ist die Verknüpfung der Schwellenwerte mit den Ergebnissen der elektronischen Zunge, da diese typischerweise nicht zur exakten Detektion der freigesetzten Arzneistoffmenge verwendet wird. Infolgedessen wurden die Schwellenwerte mit den Detektionslimits der einzelnen Sensoren (Tabelle 13) verglichen. In Abbildung 46 ist die Spanne der Detektionslimits der Sensoren der Firma Insent abgebildet. Es zeigt sich, dass die Detektionslimits einiger Sensoren unter den Schwellenwerten der meisten Probanden liegen. Dies bedeutet, dass diese Sensoren sensitiver auf Natriumbenzoat reagieren als der menschliche Geschmackssinn der Teilnehmer. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass eine Geschmacksmaskierung auch dann erfolgreich sein kann, wenn die elektronische Zunge Unterschiede zwischen Kontrolllösungen und den Lösungen einer Zubereitung detektiert. Dennoch stellen elektronische Zungen eine sinnvolle analytische Maßnahme zur Beurteilung von geschmacksmaskierenden Effekten in der Entwicklung von Arzneizubereitungen dar, da ihre Messergebnisse genutzt werden können, um zwischen einer Vielzahl an Arzneizubereitungen die vielversprechendsten auszuwählen, deren Geschmacksmaskierung anschließend *in-vivo* analysiert werden kann.

3.1.4.7. Zusammenfassung

Sowohl die Granulat-Charge G30_M als auch die Minitabletten-Chargen MT_M und MT_S zeigten die geforderte schnelle Arzneistofffreisetzung. Allerdings wies keine der genannten Chargen eine verzögerte Wirkstofffreisetzung von wenigen Minuten auf, die einen Hinweis auf eine Geschmacksmaskierung hätte geben können. Die Hauptkomponentenanalyse aus den Ergebnissen der elektronischen Zunge zeigte einen Abstand zwischen den Datenpunkten der reinen Arzneistofflösung und den freigesetzten Zubereitungen, sodass eine Geschmacksverbesserung aller Zubereitungen gegenüber dem reinen Arzneistoff angenommen werden kann. Allerdings unterschieden sich die Messwerte der freigesetzten Zubereitungen auch von denen einer arzneistofffreien Kontrolle. Demnach lassen alle angewendeten Methoden zunächst auf eine unvollständige Geschmacksmaskierung schließen. Über einen Probandenversuch wurde jedoch gezeigt, dass die Sensoren der elektronischen Zunge kleinere Konzentrationen detektieren, als es über den menschlichen Geschmackssinn möglich ist. Deswegen muss nicht zwingend davon ausgegangen werden, dass die Geschmacksmaskierung unzureichend ist, wenn die elektronische Zunge einen Unterschied zwischen Kontrolle und Zubereitung detektieren kann. Aufgrund der geringsten initialen Arzneistofffreisetzung wurden der Charge MT_M die besten geschmacksmaskierenden Eigenschaften zugeordnet. Ein Vergleich der aus der Wirkstofffreisetzung nach 30 s resultierenden Natriumbenzoat-Konzentrationen mit den in einem Geschmackstest ermittelten Schwellenwerten lässt vermuten, dass bis zu 87 % der Probanden den innerhalb von 30 s aus den Minitabletten MT_M freigesetzten Arzneistoff nicht geschmacklich wahrnehmen können. Deswegen wird davon ausgegangen, dass diese Zubereitung über geschmacksmaskierende Eigenschaften verfügt. Durch Einrühren der Minitabletten in Vanillepudding kann die Einnahme vereinfacht werden, ohne dass mit Verschlechterung des Geschmacks durch freigesetzten Arzneistoff gerechnet werden muss.

Ein kritischer Aspekt bei der Beurteilung der Geschmacksmaskierung ist die Probenaufbereitung. Abhängig von der ausgewählten Dosis, dem Volumen und der Temperatur des Freisetzungsmediums und den hydrodynamischen Bedingungen während der Untersuchung werden unterschiedliche Ergebnisse erhalten, sodass die mittels instrumenteller Methoden gewonnenen Daten nur einen Hinweis auf geschmacksmaskierende Effekte geben können.

3.1.5. Dosiergenauigkeit aus Mehrdosenbehältnissen

Individuell dosierbare, multipartikuläre Arzneiformen werden häufig in Mehrdosenbehältnissen vertrieben. Die Dosierung für den einzelnen Patienten muss dann individuell in der Apotheke oder zuhause durch den Patienten oder Angehörige erfolgen.

Die Entnahme einer Einzeldosis im Falle von flüssigen Zubereitungen kann zum Beispiel durch Tropfenzähler, Messspritzen, -löffel oder -becher erfolgen. Dies ist allerdings häufig fehlerbehaftet (Grießmann et al. 2007; Yin et al. 2010).

Feste, multipartikuläre Arzneiformen können bei einer geringen Zahl einzunehmender Partikel abgezählt werden. Das gilt jedoch nur für ausreichend große Partikel, wie zum Beispiel Minitabletten mit einem Durchmesser von 2 mm oder mehr. Kleinere Partikel erschweren die Handhabung. Je höher die Zahl der abzuzählenden Partikel, desto eher können Fehler auftreten, die in der Einnahme von zu hohen oder zu niedrigen Arzneistoffmengen resultieren. Im Falle von Natriumbenzoat kommt ein Abzählen der Partikel nicht in Frage, da für eine mögliche Einmaldosis von 500 mg mehr als 100 der in dieser Arbeit hergestellten Minitabletten abgezählt werden müssten. Eine genaue Dosierung könnte durch Abwiegen der gewünschten Menge und einer Abfüllung in Sachets erfolgen. Dies müsste als Rezeptur in der Offizin geschehen, da übliche Küchenwaagen wie sie in den meisten Haushalten vorkommen nicht präzise genug arbeiten, um entsprechend kleine Mengen abzuwiegen.

Nachfolgend werden einige Möglichkeiten der individuellen Dosierung von festen, multipartikulären Darreichungsformen vorgestellt. Weitere Dosiervorrichtungen sind ausführlich in einem Übersichtsartikel von Wening und Breitzkreutz (2011) beschrieben.

Dosierlöffel können verwendet werden, um individuelle Dosen einer multipartikulären Zubereitung aus einem Mehrdosenbehältnis zu entnehmen. Die Knoll AG (1999) entwickelte einen Dosierlöffel für Mikrotabletten. Innerhalb dieses Dosierlöffels findet sich eine vorgegebene Zahl an Vertiefungen, die bei Füllung des Löffels von jeweils einer Mikrotablette belegt werden. Sind alle Vertiefungen gefüllt, werden die überzähligen Mikrotabletten durch eine Kippbewegung entfernt. Allerdings muss für jede Dosierung ein Löffel mit entsprechender Anzahl an Vertiefungen angefertigt werden.

Dieses Problem umgeht eine Vorrichtung zur Dosierung einer frei wählbaren Anzahl von stückigen Festkörpern, wie zum Beispiel Minitabletten (Breitzkreutz und Wazlawik 2005). Mit Hilfe einer Dosierscheibe und einem Dosierrad kann eine vorher festgelegte Zahl an Minitabletten aus einem Mehrdosenbehältnis entnommen werden. Böhringer Ingelheim patentierte 2004 ein Verfahren zur Dosierung kleinpartikulärer pharmazeutischer Präparate aus einem Dosierspender. Der Dosierspender kann mit einem Vorratsbehälter verbunden werden, durch eine Dosierkammer kann eine definierte Teilmenge der kleinpartikulären Arzneizubereitung entnommen werden. Eine automatische Dosiereinheit wurde von Bredenberget al. (2003) vorgestellt, die die gewünschte Anzahl von Mikrotabletten abzählen kann.

Zur individuellen Dosierung des Arzneimittels Pheburane[®], einem Granulat mit dem Arzneistoff Natriumphenylbutyrat, wurde ein Dosierlöffel entwickelt. Die Aussparung im Griff des Löffels kann mit dem Granulat gefüllt werden, zur Abteilmung des gewünschten Volumens sind Markierungen angebracht (Abbildung 47).

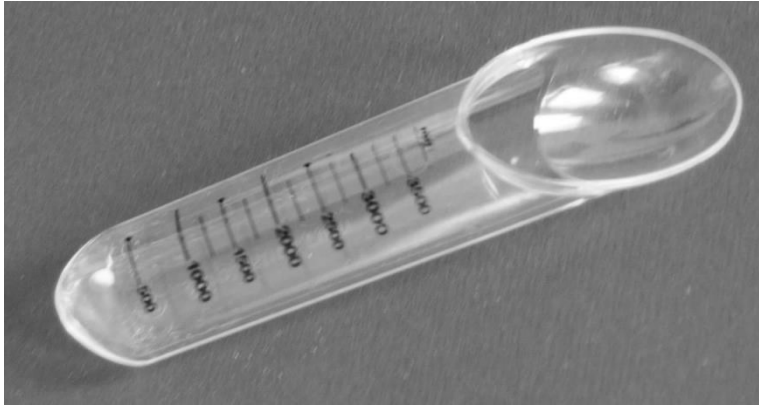


Abbildung 47: Dosierlöffel (Pheburane®) zur Dosierung von Granulaten und Minitabletten aus Mehrdosenbehältnissen

Bei der volumenbasierten Dosierung von festen, multipartikulären Arzneiformen kommt im Vergleich zu Flüssigkeiten erschwerend hinzu, dass Feststoffe nicht automatisch beim Befüllen eines Messbechers oder des beschriebenen Dosierlöffels eine ebene Oberfläche bilden und so das Ablesen auf der Dosierskala erschwert wird.

Im Nachfolgenden sind die Ergebnisse des Arzneibuchtests zur Gleichförmigkeit der Masse von aus Mehrdosenbehältnissen entnommenen Dosen beschrieben (Ph. Eur. 2.9.27). Für diese Untersuchung wurden 20 Dosen mithilfe des Dosierlöffels (Pheburane®) entnommen und deren Masse bestimmt. Der Test gilt als bestanden, wenn von den 20 entnommenen Dosen nicht mehr als zwei Dosen um mehr als 10 % vom Mittelwert und keine Dosis um mehr als 20 % davon abweicht.

Um die Eignung des Dosierlöffels für die individuelle Dosierung zu überprüfen, wurden für jede Zubereitung im Voraus zwei aus dem Mehrdosenbehältnis zu entnehmende Massen definiert und der Test mit Minitabletten (exemplarisch an MT_M gezeigt), G30_M mit einer Größe von 1000 bis 1250 μm und dem Referenzprodukt durchgeführt (Tabelle 15). Die zu entnehmenden Massen des Granulates wichen von denen der Minitabletten und des Referenzproduktes ab, da das Granulat aufgrund der geringeren Verdichtung ein größeres Volumen beanspruchte.

Vor Beginn des Tests wurde für jede Arzneiform einmal die geforderte Masse der ausgewählten Dosen abgewogen und in den Messlöffel eingefüllt. Durch leichtes Anstoßen des Löffels wurde versucht eine möglichst glatte Oberfläche zu erzielen. An der Füllhöhe der Zubereitung wurde anschließend eine Markierung angebracht. Für die Entnahme der 20 Einzeldosen musste darauf geachtet werden, dass der Löffel beim Ablesen der Füllhöhe gerade gehalten wurde und die Oberfläche der eingefüllten Zubereitung möglichst eben war.

Tabelle 15: Test zur Gleichförmigkeit der Masse der abgegebenen Dosen aus Mehrdosenbehältnissen (Ph. Eur. 2.9.27), bestimmt mittels Dosierlöffel (Pheburane®)

	zu entnehmende Masse [g]	Masse der entnommenen Dosen [g] MW \pm s, n = 20	höchste Abweichung vom MW [%]
MT_M	2	2,05 \pm 0,08	8
	4	4,09 \pm 0,03	3
Referenz	2	2,03 \pm 0,05	4
	4	4,09 \pm 0,07	4
G30_M	1,5	1,51 \pm 0,03	4
	3	2,99 \pm 0,06	4

In Tabelle 15 sind die Mittelwerte der Massen von den 20 zufällig entnommenen Dosen gezeigt. Diese weichen nur geringfügig von der gewünschten Masse ab. Zudem ist die höchste ermittelte Abweichung vom Mittelwert dargestellt. In keinem Fall lag diese über 10 %, sodass sich der Dosierlöffel laut Arzneibuch für die Dosierung aller getesteten Zubereitungen eignet.

Die größten Schwankungen im Vergleich der abgefüllten Massen sind bei der Dosierung der Minitabletten aufgetreten, da es in diesem Falle am schwierigsten war eine ebene Oberfläche zu erzielen, wodurch das Ablesen der Füllhöhe erschwert war. Zudem verfügt ein Granulatpartikel über eine geringere Masse als eine Minitablette, sodass zum Erreichen der gewünschten Masse an Minitabletten eine kleinere Stichprobe in Bezug auf die Partikelanzahl nötig war. Trotzdem wurden auch für die Minitabletten die Anforderungen des europäischen Arzneibuches an die Gleichförmigkeit der Masse der abgegebenen Dosen (Ph. Eur. 2.9.27) erfüllt.

3.1.6. Stabilitätsuntersuchungen

Aufgrund der ionischen Struktur des Natriumbenzoats und der Hydrophobie des Hilfsstoffes Hartfett wurden keine Wechselwirkungen zwischen beiden Substanzen erwartet. Dies konnte in der Festphasencharakterisierung mittels dynamischer Differenzkalorimetrie (vgl. Abschnitt 6.3.7) und Röntgendiffraktometrie (vgl. Abschnitt 6.3.9, Abbildung 48) bestätigt werden. Im Thermogramm ist nur der Schmelzpeak des Hartfettes bei 44 °C zu sehen. Aufgrund des hohen Schmelzpunktes von Natriumbenzoat von über 400 °C ist der Schmelzpeak nicht erfasst. Die Schmelzenthalpien von reinem und dem in der physikalischen Mischung enthaltenen Hartfett waren mit 42,7 J/g und 43,3 J/g nahezu identisch.

Auch im Röntgendiffraktogramm zeigten sich keine Veränderungen der charakteristischen Beugungsmuster nach Mischen der beiden Substanzen sowie nach erfolgter Granulierung.

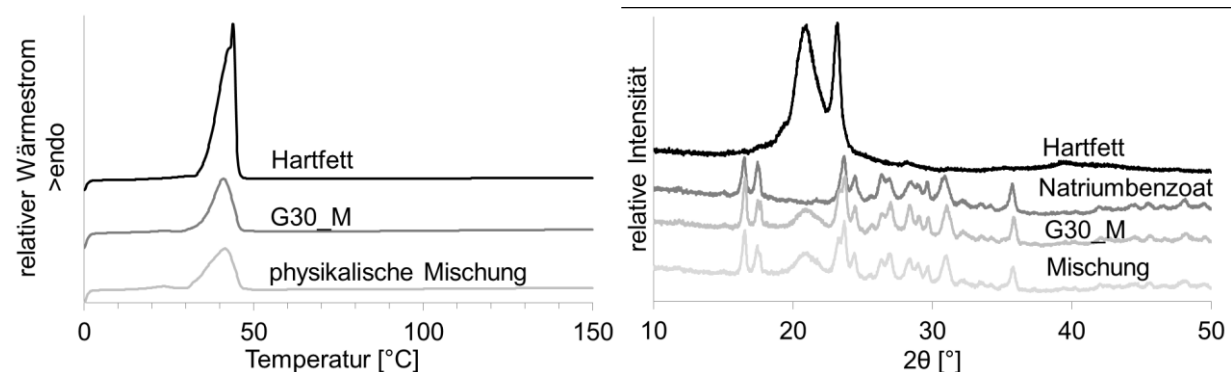


Abbildung 48: Thermogramme (links) und Röntgendiffraktogramme (rechts) der Einzelstoffe, einer physikalischen Mischung und einem Schmelzgranulat aus 30 % Hartfett und 70 % Natriumbenzoat

Es ist bekannt, dass sich die Eigenschaften von Fetten während der Lagerung verändern können (Sutananta et al. 1994). Dass dies Auswirkungen auf das Freisetzungsprofil der Arzneizubereitungen hat, wurde für Lipidzubereitungen mit Natriumbenzoat bereits von Krause (2008) gezeigt. Um den Einfluss der Lagerung auf die Freisetzungseigenschaften der in dieser Arbeit hergestellten Zubereitungen zu überprüfen, wurde exemplarisch G30_M bei 21 °C und 45 % r.F. und unter Stressbedingungen in einem Klimaschrank bei 40 ± 2 °C und 75 % r.F. gelagert. Die Freisetzungseigenschaften wurden direkt nach der Herstellung und nach einem und sechs Monaten Lagerzeit untersucht (vgl. Abschnitt 6.3.12).

Die Lagerung bei 21 °C und 45 % r.F. wirkte sich kaum auf die Freisetzungsrates des Arzneistoffes aus den Granulaten aus (f_2 -Werte des Vergleichs der Freisetzungsprofile nach einem bzw. sechs Monaten Lagerung und nach Herstellung: 80 bzw. 62). Es lässt sich zwar ein Trend zu einer höheren Freisetzungsrates mit steigender Lagerungszeit erkennen, da sich der freigesetzte Arzneistoffanteil im Vergleich der Ergebnisse aber um maximal 5 %-Punkte verändert, kann von einer bei diesen Lagerbedingungen stabilen Zubereitung ausgegangen werden (Abbildung 49).

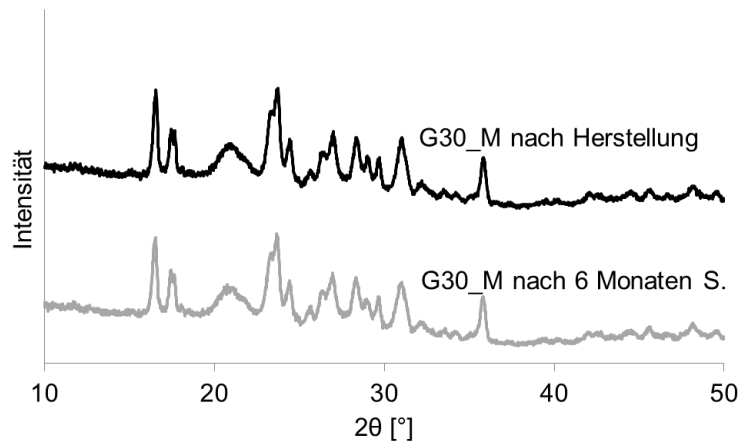


Abbildung 50: Röntgendiffraktogramm von G30_M direkt nach der Herstellung und nach 6 Monaten Lagerung unter Stressbedingungen bei 40 °C und 75 % r.F. (S.)

Allerdings erkennt man im Thermogramm eine Veränderung im Schmelzpeak des Hartfettes (vgl. Abschnitt 6.3.7): nach 6 Monaten Lagerung unter Stressbedingungen wird eine Schulter im Schmelzpeak sichtbar (Abbildung 51).

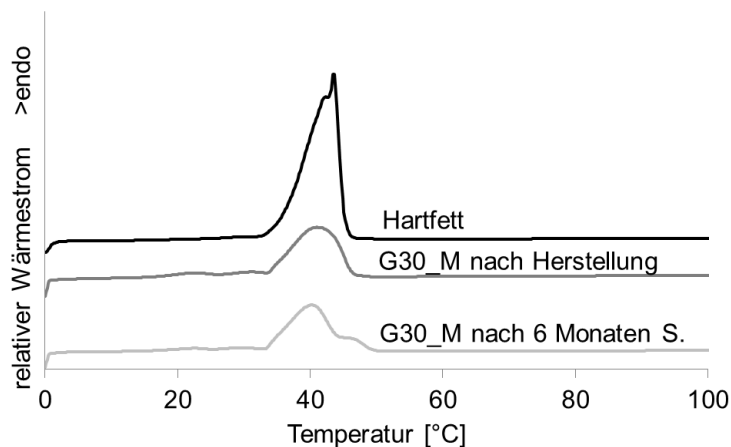


Abbildung 51: Thermogramm von reinem Hartfett und G30_M, aufgenommen direkt nach der Herstellung und nach 6 Monaten Lagerung bei 40 °C und 75 % r.F. (S)

Fette liegen häufig als Mischungen aus Mono-, Di- und Triglyceriden vor. Dies trifft auch auf das verwendete Hartfett zu, das laut Hersteller einen Anteil von über 90 % an Triglyceriden enthalten soll. Die Veränderung des Schmelzpeaks von Hartfett in der Messung von G30_M nach sechs Monaten Lagerung kann durch eine während der Lagerung stattfindende intramolekulare Umesterung ausgelöst worden sein. Thoma et al. untersuchten 1982 ob diese Umesterung eine Erklärung für das Phänomen der Nachhärtung von Hartfett-Zäpfchen sein kann, konnten dies aber nicht bestätigen.

Zudem ist bekannt, dass bei fast allen lipidartigen Hilfsstoffen verschiedene Modifikationen auftreten können (deMan et al. 1989; Jannin et al. 2008). Windbergs et al. (2009a) beschreiben für die Extrusion mit Triglyceriden, dass die Extrusionstemperatur einen Einfluss auf das Kristallisationsverhalten des Fettes nimmt und dass es durch Ausbildung von verschiedenen Modifikationen zur Transformation während der Lagerung kommen kann. Es ist allerdings schwierig vorherzusagen, in welcher Modifikation das Fett bei abweichenden Prozessbedingungen und Zubereitungen vorliegen wird (Windbergs et al. 2009c).

Für Precirol® ATO5 sind Modifikationsumwandlungen direkt nach der Herstellung und kurzer Lagerung ebenfalls bekannt (Evrard et al. 1999).

Nach Laine et al. (1988) gibt es drei mögliche Erklärungen für die Veränderungen von Hartfett während der Lagerung: Polymorphismus, Präzipitation oder Kristallisation. In seiner Studie konnte er bestätigen, dass Triglyceride direkt nach dem Aufschmelzen und Erhitzen amorphe Strukturen zeigen, die im Laufe der Zeit wieder kristallisieren. Wie schnell dies geschieht, ist unter anderem von der Größe des Moleküls abhängig. Dies erklärt auch das von Hamdani et al. (2003) beschriebene Phänomen, dass Suppositoriengrundlagen nachhärten und der Schmelzbereich der Suppositorienmasse ansteigt.

Zur Beurteilung, ob Modifikationsänderungen auch für das verwendete Hartfett auftreten, wurde das Hartfett aufgeschmolzen, mit flüssigem Stickstoff abgekühlt und anschließend mittels Röntgendiffraktometrie analysiert (vgl. Abschnitt 6.3.9). Da sich keine neuen Peaks im Beugungsmuster zeigen, ist davon auszugehen, dass sich keine weitere Modifikation gebildet hat (Abbildung 52). Allerdings veränderten sich die Peakhöhen in Abhängigkeit von der Lagerungsdauer.

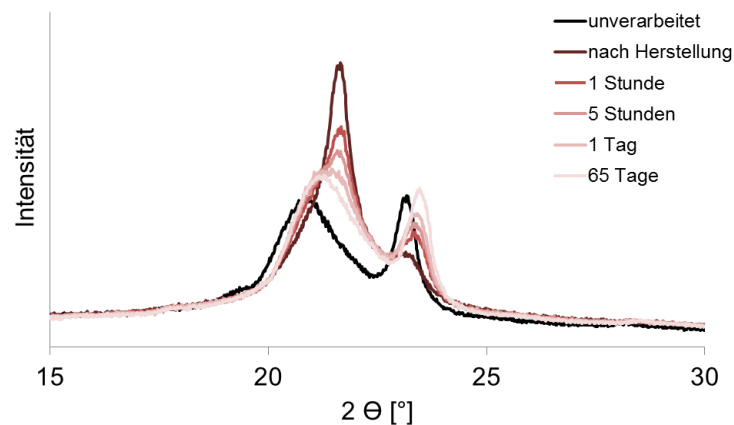


Abbildung 52: Röntgendiffraktogramme von unverarbeitetem Hartfett und nach Aufschmelzen und schnellem Abkühlen nach unterschiedlichen Lagerungszeiten bei einer Raumtemperatur von 25 °C

Während die Peakhöhe des linken Peaks mit steigender Lagerungsdauer sinkt, steigt die Höhe des rechten Peaks. Selbst nach 65 Tagen Lagerung unterscheidet sich das Diffraktogramm noch von dem des unverarbeiteten Hartfetts. Dies kann ein Hinweis auf Umlagerung der Fettsäuren während der Lagerung sein.

Auch in der Differenzkalorimetrie (vgl. Abschnitt 6.3.7) ließen sich Unterschiede in den Thermogrammen erkennen (Abbildung 53). Wird Hartfett nach dem Aufschmelzen abgekühlt und direkt im Anschluss ein zweites Mal aufgeheizt, kommt es beim zweiten Aufheizen zu einer deutlichen Verringerung der Schmelztemperatur und der Enthalpie.

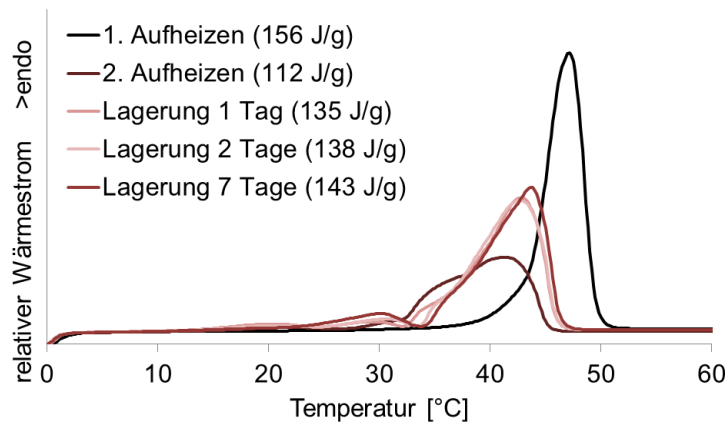


Abbildung 53: Thermogramme und Schmelzenthalpien von reinem Hartfett nach Aufschmelzen und Abkühlen bei einer Lagerungstemperatur von 25 °C

Im Laufe der Lagerung bei Raumtemperatur stiegen sowohl die Enthalpie als auch die Temperatur des Schmelzbereiches wieder an. Auch dies kann ein Hinweis darauf sein, dass es zu strukturellen Änderungen des Hartfettes im Laufe der Lagerung gekommen ist.

Die Untersuchungen des Hartfettes mittels dynamischer Differenzkalorimetrie und Röntgendiffraktometrie zeigten keine weiteren Hartfettmodifikationen, sodass dies als Grund für die Veränderungen der Freisetzungprofile über die Lagerungszeit ausgeschlossen werden kann. Allerdings kann anhand der bisher ermittelten Daten nicht geprüft werden, ob sich die genannten Veränderungen auf eine Umesterung der Fettsäuren oder die Umwandlung von amorphen in kristalline Strukturen während der Lagerung zurückführen lassen.

3.1.7. Zusammenfassung Natriumbenzoat

Reproduzierbare Granulierprozesse ließen sich sowohl mit dem Schmelz- als auch mit dem Sprühverfahren entwickeln. Während das Schmelzverfahren engen Grenzen unterworfen war und sehr empfindlich gegenüber Veränderungen in den Prozessbedingungen reagierte, konnten beim Aufspühen des Bindemittels Einflüsse wie Rührgeschwindigkeit, Bindemittelanteil und Anteil von mittelkettigen Triglyceriden auf die Teilchengrößenverteilung und die Ausbeute des Granulates systematisch untersucht werden.

Während das Schmelzverfahren zu gröberen Granulaten führte, die auch als eigenständige Darreichungsform genutzt werden können, ergaben sich sehr feine Granulate nach Anwendung des Sprühverfahrens. Aufgrund der unzureichenden Fließfähigkeit der physikalischen Mischungen von Hartfett und Natriumbenzoat, ermöglichten die besseren Fließigenschaften der Schmelzgranulate die Weiterverarbeitung zu Minitabletten.

Alle hergestellten Zubereitungen mit Ausnahme einer Charge erfüllten die Anforderungen an eine schnelfreisetzende Darreichungsform gemäß der USP. Trotz der schnellen Freisetzung des Arzneistoffes aus den Zubereitungen kann mit Hinblick auf die Ergebnisse von Freisetzungsforschungen mit einer UV-Sonde, Analysen der Arzneistofffreisetzung in Lebensmitteln und Messungen mit elektronischen Zungen von einer Geschmacksverbesserung aller hergestellten Zubereitungen gegenüber dem reinen Arzneistoff ausgegangen werden. Die Minitabletten aus dem Granulat des Schmelzverfahrens erzielten die besten Ergebnisse in den Tests zur Beurteilung der Geschmacksmaskierung und

zeigten in Messungen mit den elektronischen Zungen ähnliche euklidische Abstände zur wirkstofffreien Kontrolllösung wie das speichelresistent überzogene Referenzprodukt.

Stabilitätsuntersuchungen konnten nach 6 Monaten Lagerung bei Raumtemperatur geringfügige Unterschiede in den Freisetzungsprofilen zeigen. Da keine Veränderungen über die Lagerungszeit in den Daten von Röntgendiffraktometrie und dynamischer Differenzkalorimetrie beobachtet werden konnten, ist davon auszugehen, dass die hergestellten Hartfettzubereitungen bei Lagerung bei Raumtemperatur und 45 % r.F. für mindestens 6 Monate stabil sind.

Um die Dosierung aus Mehrdosenbehältnissen zu erleichtern, kann ein Dosierlöffel verwendet werden. In dieser Arbeit wurde der Dosierlöffel des Arzneimittels Pheburane® zur Dosierung von Granulaten und Minitabletten eingesetzt und die entnommenen Dosen hinsichtlich der Gleichförmigkeit der Masse der abgegebenen Dosen aus Mehrdosenbehältnissen (Ph. Eur. 2.9.27) analysiert. Für beide Arzneiformen wurden die Anforderungen des Arzneibuchtests erfüllt, sodass sich der ausgewählte Dosierlöffel zur reproduzierbaren und präzisen, individuellen Dosierung von Minitabletten und Granulaten eignet.

3.2. Übertragung auf den Modellarzneistoff Ibuprofen

3.2.1. Einleitung

Ibuprofen spielt als Arzneistoff eine wichtige Rolle in der Selbstmedikation von Fieber und Schmerzen bei Kindern (Arencibia und Choonara 2013; Bertille et al. 2013). Da bislang keine festen und oral zu verabreichenden Zubereitungen mit dem Arzneistoff Ibuprofen für Kinder ab einem Alter von sechs Monaten auf dem deutschen Arzneimittelmarkt verfügbar sind, soll im nachfolgenden Teil der Arbeit geprüft werden, ob die Verarbeitung von Ibuprofen über Schmelzgranulierung mit Hartfett und nachfolgender Tablettierung möglich ist.

Angesichts des unangenehmen Geschmacks des Wirkstoffes (Bennett et al. 2012) ist eine Geschmacksmaskierung wünschenswert. Da der Arzneistoff meist in der Akutbehandlung von Fieber und Schmerzen eingesetzt wird, ist eine schnelle Arzneistofffreisetzung erforderlich.

Für die Entwicklung von individuell dosierbaren, geschmacksmaskierten und schnell-freisetzenden Minitabletten mit Hartfett als Bindemittel wurde auch die Anwendung von zusätzlichen Hilfsstoffen wie Fließregulierungsmitteln und Zerfallhilfsstoffen geprüft. Für beide Hilfsmittelgruppen sind keine Informationen bezüglich der Eignung für den Einsatz in Darreichungsformen für Kinder verfügbar. In dieser Arbeit wurde hochdisperses Siliciumdioxid für die Verbesserung der Fließfähigkeit und Natriumcarboxymethylstärke (NC), Croscarmellose-Natrium (CC) und Crospovidon (CP) zur Zerfallsbeschleunigung verwendet. Diese Hilfsstoffe sind häufig in festen Darreichungsformen enthalten und werden auch in Tabletten eingesetzt, die bereits für die Verabreichung bei Säuglingen zugelassen sind (Vigantolekten[®], Vitamin D3-Hevert[®], Vitagamma[®] Vitamin D3). Bei den genannten Arzneimitteln handelt es sich um Tabletten, die für die gleiche Altersgruppe und den gleichen Applikationsweg vorgesehen sind wie die in dieser Arbeit hergestellten Ibuprofen-Zubereitungen. Da allerdings im Falle der Ibuprofen-Zubereitungen eine höhere Exposition gegenüber den ausgewählten Hilfsstoffen möglich ist und es bisher keine Daten zu deren Unbedenklichkeit in der Anwendung bei Kindern gibt, sind weitere Studien zur Gewinnung von toxikologischen und (prä)klinischen Daten nötig. Vorher kann der Einsatz laut dem Fließschema der EMA (2014) nicht uneingeschränkt gerechtfertigt werden (Abbildung 1).

3.2.2. Charakterisierung der Ausgangssubstanzen

Um die grobe Ibuprofen-Charge als Modells substanz für die Schmelzgranulierung verwenden zu können, wurden die Partikel mittels Zentrifugalmühle zerkleinert (vgl. Abschnitt 6.2.2). Dadurch verringerte sich der x_{50} -Wert von $352,0 \pm 20,5 \mu\text{m}$ auf $59,0 \pm 1,7 \mu\text{m}$ (vgl. Abschnitt 6.3.1.1.) Zusätzlich wurde eine Ibuprofen-Charge mit einem Zusatz von 0,2 % hochdisperssem Siliciumdioxid untersucht, deren x_{50} -Wert $38,9 \pm 0,3 \mu\text{m}$ betrug.

Aufnahmen der Ausgangsmaterialien mit dem Rasterelektronenmikroskop (vgl. Abschnitt 6.3.6) zeigen längliche Kristalle verschiedener Größe (Abbildung 54). Insbesondere das selbstgemahlene Ibuprofen enthielt viele kleine Partikel, die sich an größere anlagerten.

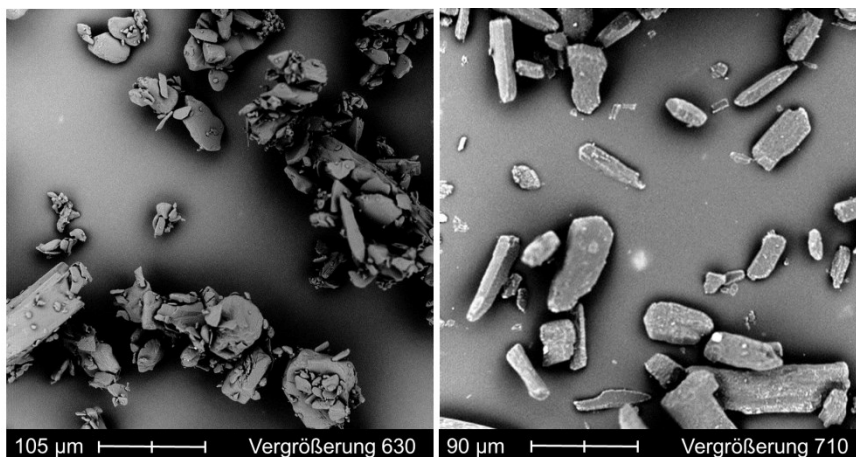


Abbildung 54: Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen der zwei verwendeten Ibuprofen-Chargen. Links: Ibuprofen-Charge nach Mahlung in der Zentrifugalmühle, rechts: Ibuprofen-Charge mit Zusatz von SiO_2

Die breitere Teilchengrößenverteilung des gemahlten Ibuprofens wird auch in der Durchgangssummenkurve der untersuchten Chargen sichtbar (Abbildung 55).

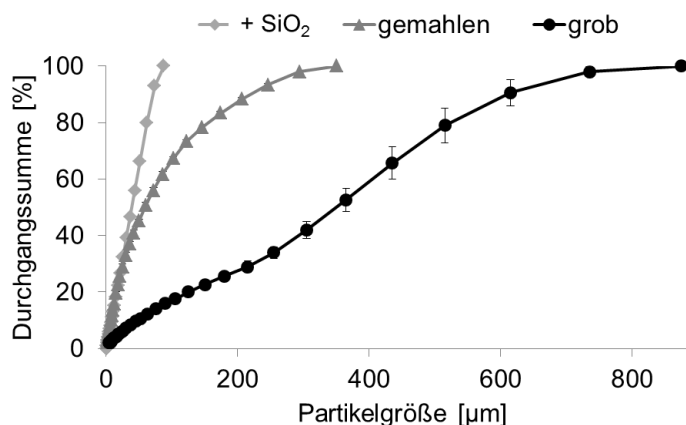


Abbildung 55: Mittels Laserdiffraktometrie gemessene Partikelgrößenverteilung der Ibuprofen-Charge mit SiO_2 und des unverarbeiteten kristallinen Ibuprofens vor (grob) und nach durchgeführtem Mahlvorgang, $n = 3$, $\text{MW} \pm s$

Die Fließfähigkeit von Ibuprofen wird als schlecht beschrieben (Nada et al. 2005), was durch eigene Untersuchungen des gemahlten Ibuprofens bestätigt wurde (Tablette 16, vgl. Abschnitt 6.3.2). Die Charge mit zugesetztem Fließregulierungsmittel zeigte einen deutlich geringeren Hausner-Faktor, der auf eine gute Fließfähigkeit schließen lässt. Allerdings floss auch dieses Pulver nicht durch den Rieselfrichter.

Tabelle 16: Teilchengrößenverteilung und Fließeigenschaften (vgl. Abschnitt 6.3.2) der Ibuprofen-Chargen, n = 3, MW ± s

	Teilchengrößenverteilung [µm]			Schüttdichte [g/ml]	Stampfdichte [g/ml]	Hausner-Faktor	Durchflusszeit durch eine Düse [s/50 g]
	x ₂₅	x ₅₀	x ₇₅				
Ibuprofen gemahlen	20,6 ± 0,7	59,0 ± 1,7	130,8 ± 2,9	0,45	0,69	1,56	∞
mit SiO ₂	20,2 ± 0,6	38,9 ± 0,3	57,8 ± 0,2	0,57	0,66	1,16	∞

Aufgrund der schlechten Fließfähigkeit des Wirkstoffes war eine Fließverbesserung durch die Erhöhung der Partikelgröße über den Prozess der Schmelzgranulierung notwendig, um die Weiterverarbeitung zu Minitabletten zu ermöglichen.

3.2.3. Schmelzgranulierung von Ibuprofen

3.2.3.1. Schmelzgranulierung mit Reibungswärme (Schmelzverfahren)

In Vorversuchen sollte eine Mischung aus 240 g Ibuprofen mit SiO₂-Zusatz und 60 g Hartfett durch Erzeugung von Reibungswärme mit dem Schmelzverfahren granuliert werden (vgl. Abschnitt 6.2.1.2). Die Chargengröße entspricht einem Füllgrad des Mischbehälters von knapp 20 %. Wie bereits bei der Schmelzgranulierung von Natriumbenzoat mit Hartfett beobachtet, blieb die Leistung des Rührers in den ersten Sekunden des Prozesses nahezu konstant (Abbildung 56). Erreicht die Guttemperatur den Schmelzbereich des Bindemittels, kann dieses erweichen, die Agglomeration beginnt und die Leistung steigt an. Allerdings ließ sich während der Granulierung von Ibuprofen kein steiler Anstieg im Leistungsprofil beobachten. Vielmehr begannen die Werte nach wenigen Sekunden zu schwanken, wie es für Natriumbenzoat nach unkontrollierter Agglomeration beobachtet werden konnte.

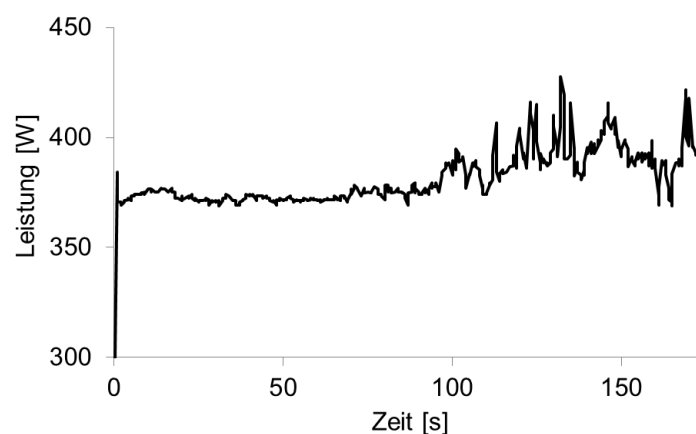


Abbildung 56: Leistungsverlauf einer Schmelzgranulierung von 80 % Ibuprofen mit SiO₂-Zusatz und 20 % Hartfett (Rührgeschwindigkeit 800 rpm, Manteltemperatur 38 °C, Schmelzverfahren)

Der Prozess wurde daraufhin beendet. Es hat keine Granulierung stattgefunden, vielmehr hat sich eine verformbare, pastöse Masse gebildet (Abbildung 57).



Abbildung 57: Aufsicht auf das Pulverbett im Schnellmischer nach der Schmelzgranulierung von 80 % Ibuprofen mit SiO₂-Zusatz und 20 % Hartfett (Rührgeschwindigkeit 800 rpm, Manteltemperatur 38 °C, Schmelzverfahren).

Ein Grund für diese Beobachtung kann die Löslichkeit des Ibuprofens im geschmolzenen Hartfett sein. Abbildung 58 zeigt Aufnahmen des Heitzschmikroskops (vgl. Abschnitt 6.3.8) von einer Mischung aus 90 % Hartfett mit 10 % Ibuprofen bei 45 °C. Schon nach kurzer Zeit lösten sich die Arzneistoffkristalle im geschmolzenen Bindemittel.

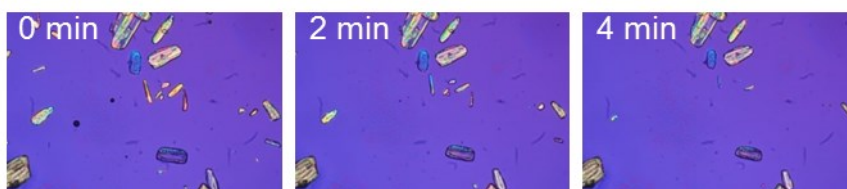


Abbildung 58: Aufnahmen des Heitzschmikroskops von Ibuprofen in geschmolzenem Hartfett bei 45 °C

Auch in der Schmelzgranulierung wurden Guttemperaturen oberhalb des Schmelzbereiches von Hartfett erreicht, sodass dieses in flüssiger Form in Kontakt mit den Arzneistoffkristallen kam. Da Abbildung 58 einen innerhalb von wenigen Minuten verlaufenden Lösungsvorgang zeigt, war davon auszugehen, dass sich auch während des Schmelzgranulierungsprozesses Ibuprofen im geschmolzenen Hartfett gelöst hat. Während im Röntgendiffraktogramm keine Peakveränderungen des Granulates im Vergleich zu den Ausgangsstoffen gezeigt werden konnten (vgl. Abschnitt 6.3.9), ließ sich über dynamische Differenzkalorimetrie (vgl. Abschnitt 6.3.7) eine Verschiebung des Schmelzpeaks von Ibuprofen zu geringeren Temperaturen beobachten (Abbildung 59), was sich auf die Löslichkeit des Wirkstoffs im Bindemittel zurückführen lässt.

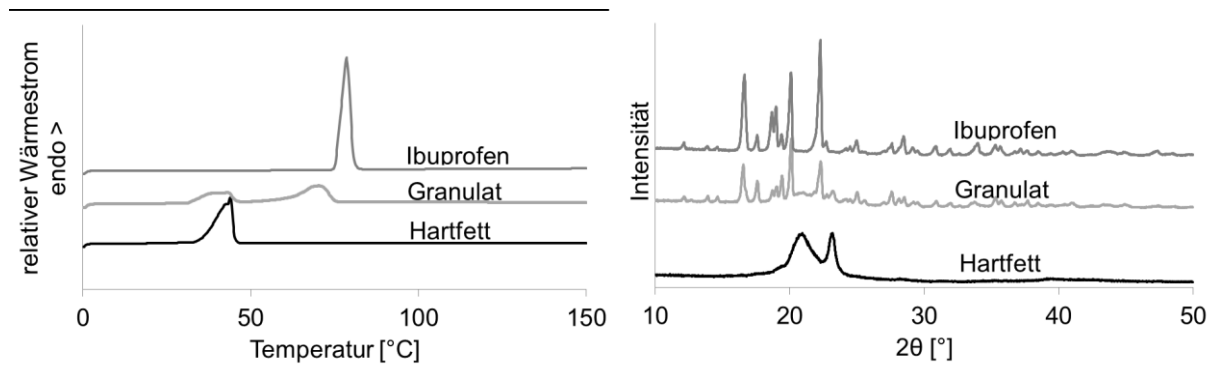


Abbildung 59: Thermogramme (links) und Röntgendiffraktogramme (rechts) von Hartfett, Ibuprofen mit SiO₂-Zusatz und einem Schmelzgranulat aus 20 % Hartfett und 80 % Ibuprofen mit SiO₂

Auch mit unterschiedlichen Rührgeschwindigkeiten und durch die Verwendung von geringeren Bindemittelanteilen konnten keine Granulate über das Schmelzverfahren für Ibuprofen hergestellt werden

3.2.3.2. Aufsprühen des Bindemittels (Sprühverfahren)

Auch bei der Schmelzgranulierung von Ibuprofen mit dem Sprühverfahren stellte die Füllhöhe des Mixers einen kritischen Aspekt dar. Bei zu geringen Füllhöhen bestand die Gefahr, dass große Anteile des Bindemittels auf den Rührkörper gesprüht und das Bindemittel nicht homogen verteilt wurde. Bei einer Füllmenge von 300 g Ibuprofen war der Großteil des Rührers mit Pulver bedeckt und die Pulveroberfläche innerhalb der Sprühzone ausreichend groß. In vorangegangenen Versuchen mit Laktose (vgl. Abschnitt 3.1.2.2) führte eine erhöhte Rührgeschwindigkeit zu einer geringeren Ausbeute. Dies ließ sich darauf zurückführen, dass das Pulver durch Zentrifugalkräfte während der Granulierung nach außen getragen wird und so Teile des Rührers freigelegt werden. Um dies zu vermeiden, wurde eine Rührgeschwindigkeit von 100 rpm verwendet. Wie schon bei der Granulierung von Natriumbenzoat, wurde das geschmolzene Bindemittel auf das bewegte Pulverbett aufgesprüht (vgl. Abschnitt 6.2.1.2).

Zur Anwendung kamen zwei Ibuprofen-Chargen: in einer Zentrifugalmühle zerkleinertes Ibuprofen und eine Charge, die bereits vom Hersteller zur Fließverbesserung mit SiO₂ (0,2 %) versetzt wurde. Nachfolgend sollte getestet werden, welche der beiden Chargen sich für die Schmelzgranulierung besser eignet. Dazu wurde die Höhe des Grobanteils in Abhängigkeit von der Menge des eingesetzten Bindemittels für beide Ibuprofen-Chargen untersucht (Tabelle 17). Mit beiden Chargen war eine Granulierung möglich. Steigende Bindemittelmengen resultierten in beiden Fällen in einem höheren Grobanteil. Auffällig ist, dass dieser bei Verwendung der gemahlene Ibuprofen-Charge ohne Fließregulierungsmittel mehr als doppelt so hoch war wie für die Charge mit SiO₂. Eine mögliche Erklärung für dieses Ergebnis kann die unzureichende Fließfähigkeit des gemahlene Ibuprofens sein: während die Ibuprofen-Charge mit Fließregulierungsmittel innerhalb des Rührvorgangs im Schnellmischer eine glatte Pulveroberfläche zeigte, bildeten sich bei der gemahlene Charge Pulveragglomerate, die während des Rührvorganges auf der Pulveroberfläche verblieben und nicht zerstört wurden. Dadurch war eine gleichmäßige Verteilung des Bindemittels nicht gewährleistet.

Tabelle 17: Abhängigkeit des Grobanteils der Schmelzgranulate von der eingesetzten Ibuprofen-Charge und der Bindemittelmenge

Eingesetztes Ibuprofen	Bindemittelmenge [g]	Bindemittelanteil [%]	Grobanteil > 2000 µm [%]
gemahlen, ohne SiO ₂	75	20	33,6
gemahlen, ohne SiO ₂	100	25	55,4
mit SiO ₂	75	20	10,1
mit SiO ₂	100	25	16,4

Mit Hinblick auf diese Ergebnisse wurde im Nachfolgenden ausschließlich die Ibuprofen-Charge mit Zusatz von hochdisperssem Siliciumdioxid verwendet.

Wie schon für die Granulierung von Laktose und Natriumbenzoat gezeigt (vgl. Abschnitt 3.1.2.2), stieg auch bei der Granulierung von Ibuprofen die Teilchengröße des Produktes mit steigender Bindemittelmenge an (Tabelle 18). Die in der nachfolgenden Chargenbezeichnung verwendete Nummer steht für den eingesetzten Bindemittelanteil (GI = Granulat Ibuprofen).

Tabelle 18: Abhängigkeit der Teilchengrößenverteilung von der zugesetzten Bindemittelmenge, n = 3, MW ± s

Bindemittel- anteil [%]	Chargen- bezeichnung	Grobanteil [%] > 2000 µm	Teilchengrößenverteilung [µm]		
			X ₂₅	X ₅₀	X ₇₅
20	GI20	10,1	54,5 ± 1,1	128,2 ± 9,5	798,5 ± 0,7
25	GI25	16,4	86,6 ± 5,1	360,7 ± 19,4	1006,2 ± 19,2
30	GI30	36,0	189,2 ± 5,4	722,4 ± 13,5	1434,3 ± 37,1

Aus den in Abbildung 60 dargestellten Teilchengrößenverteilungen lässt sich zudem erkennen, dass sich mit steigendem Bindemittelanteil auch die Interquartilsbreite erhöht, was sich auf den nicht granulierten Feinanteil jeder Charge zurückführen lässt.

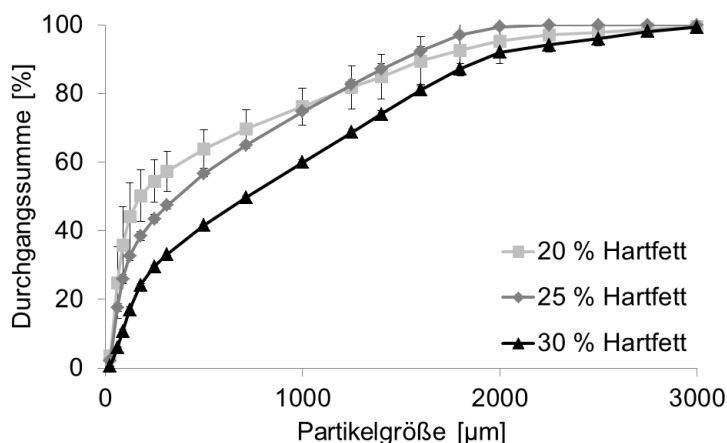


Abbildung 60: Partikelgrößenverteilung von Ibuprofen-Granulaten in Abhängigkeit des Hartfettanteils, n = 3, MW ± s

Die Leistung des Rührers blieb während des Granulierprozesses konstant, da das Bindemittel schon kurz nach dem Kontakt mit dem Pulverbett erhärtete und keine weiteren Partikel mehr binden konnte (Abbildung 61).

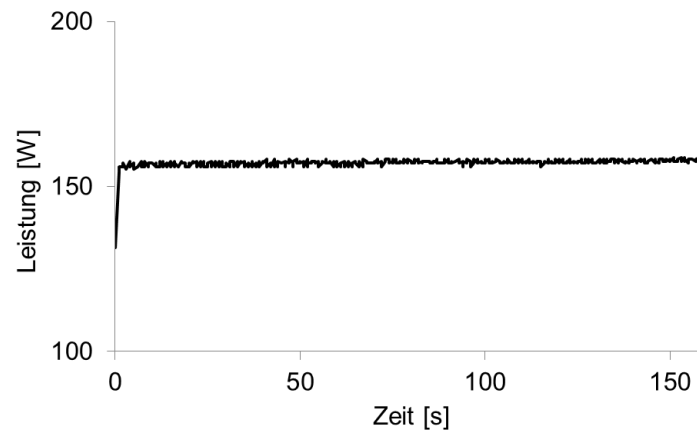


Abbildung 61: Leistungsverlauf des Granulierprozesses von Charge GI25 (Sprühverfahren)

Um zu überprüfen, ob der Arzneistoff im Granulat GI25 in allen Granulatfraktionen homogen verteilt ist, wurde das Granulat klassiert und der Gehalt aus drei zufällig entnommenen Proben jeder Teilchengrößenfraktion bestimmt. Die Fraktion mit Granulaten kleiner als 315 μm zeigte einen erhöhten Arzneistoffgehalt von 120 % (bezogen auf den Sollgehalt). Dies ist auf den hohen Feinanteil aus nichtgranuliertem Ibuprofen zurückzuführen. Die zur Weiterverarbeitung genutzten Fraktionen mit Größen von 315 bis 630 μm und 630 bis 1000 μm wichen mit $104,6 \pm 1,2 \%$ und $98,6 \pm 0,3 \%$ nur geringfügig von dem angestrebten Sollgehalt ab. Es fällt auf, dass der Arzneistoffgehalt mit steigender Teilchengröße abnahm. Tan et al. (2014) konnten für die Feuchtgranulierung zeigen, dass die größeren Granulate aus einer Charge mehr Bindemittel enthalten als kleinere, was in dieser Arbeit auch für die Schmelzgranulierung bestätigt werden konnte.

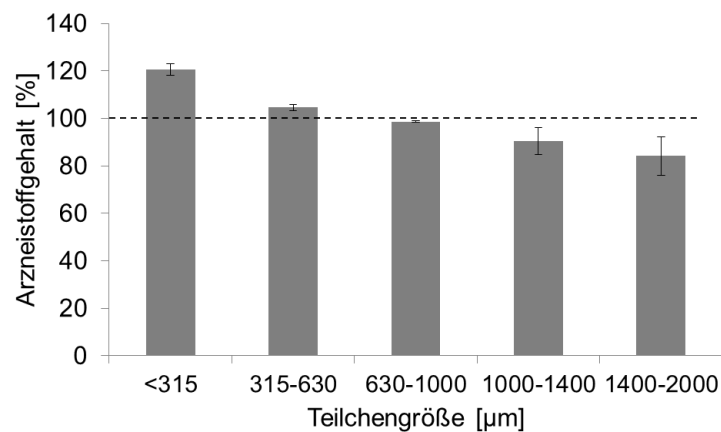


Abbildung 62: Ibuprofengehalt der untersuchten Siebfraktionen der Granulat-Charge GI25, n = 3, MW \pm s

3.2.4. Herstellung und Charakterisierung der Tabletten

Auch im Fall von Ibuprofen war die Fließfähigkeit der unverarbeiteten Pulvermischung unzureichend zur Direkttablettierung (Tabelle 19, vgl. Abschnitt 6.3.2). Obwohl sowohl die Pulvermischung als auch das Granulat einen niedrigen Hausner-Faktor zeigten, der auf ein ausgezeichnetes Fließverhalten schließen ließ, floss nur das Granulat durch den Rieseltrichter.

Tabelle 19: Fließfähigkeit der physikalischen Mischung aus 75 % Ibuprofen mit SiO₂-Zusatz und 25 % Hartfett und den Fraktionen des entsprechenden Schmelzgranulates GI25

	Schüttdichte [g/ml]	Stampfdichte [g/ml]	Hausner- Faktor	Durchflusszeit durch eine Düse [s/30 g], n = 3
Pulvermischung	0,64	0,71	1,11	∞
GI25 (315 – 630 µm)	0,7	0,77	1,10	3,2 ± 1,4
GI25 (630 – 1000 µm)	0,71	0,79	1,11	4,7 ± 2,0

Die Granulate mit einer Teilchengröße von 315 bis 630 µm wurden zu Minitabletten mit einem Durchmesser von 2 mm verpresst. Wie schon für die Natriumbenzoat-Zubereitungen beschrieben, kam es auch bei der Herstellung der Minitabletten mit Ibuprofen zum Anhaften der Zubereitungen an die Tablettenstempel. Da auch in diesem Falle annähernd biplane Minitabletten mit nur geringen Abweichungen der Masse hergestellt werden konnten (s. Tabelle 21 und Tabelle 22), wurden sie für die weiteren Untersuchungen verwendet. Aufgrund der wasserunlöslichen Lipidmatrix zerfielen die Minitabletten aus Hartfett und Ibuprofen nicht. Dies wurde bereits für die Natriumbenzoat-Minitabletten beobachtet, aus denen der Arzneistoff aufgrund seiner guten Wasserlöslichkeit (660 g/l) trotzdem schnell freigesetzt werden konnte (vgl. Abschnitt 3.1.4.2). Das traf auf die Minitabletten mit Ibuprofen nicht zu, da der Wirkstoff schlechter wasserlöslich ist (49 mg/l).

Durch Zusatz von Zerfallhilfsmitteln kann die spezifische Oberfläche der Zubereitung durch Zerfall während der Freisetzung vergrößert und die Freisetzungsgeschwindigkeit dadurch erhöht werden. Im Nachfolgenden wird der Einfluss von den drei Zerfallhilfsmitteln CP (Kollidon[®] CL), CC (Ac-Di-Sol[®]) und NC (Explotab[®]) sowie verschiedener Zerfallhilfsmittel-Konzentrationen untersucht. Diese hydrophilen Polymere können durch ihre Quellfähigkeit bei Kontakt mit Wasser durch eine Dochtwirkung und Einleitung des Zerfallsmediums ins Innere der Zubereitung oder durch den Mechanismus des Formgedächtnisses den Zerfall von Tabletten beschleunigen (Guyot-Hermann 1992).

Zunächst wurden Pulvermischungen aus Ibuprofen, 2,5 bzw. 5 % Zerfallhilfsmittel und 30 % Hartfett zu biplanen Tabletten mit einem Durchmesser von 10 mm gepresst und die zum Zerfall der Tabletten benötigte Zeit geprüft (vgl. Abschnitte 6.2.3.2 und 6.3.5.1).

Alle Tabletten zerfielen innerhalb von 2 min, die Zerfallszeit stieg mit kleinerem Anteil an Zerfallhilfsmittel (Tabelle 20). Es ist jedoch anzunehmen, dass der Zerfall von aus Granulaten hergestellten Tabletten mehr Zeit beansprucht, da das Hartfett durch die Schmelzgranulierung größere Bereiche der Zubereitung überzieht und das Zerfallsmedium

aufgrund des hydrophoben Charakters des Bindemittels weniger gut in die Tablette eindringen kann.

Tabelle 20: Zerfallszeiten von direktverpressten Tabletten (Pressdruck 38,2 MPa, biplan, 10 mm Durchmesser) aus 30 % Hartfett, 2,5 bzw. 5 % Zerfallhilfsmittel und Ibuprofen mit SiO₂-Zusatz, n = 6, MW ± s

Zugesetztes Zerfallhilfsmittel	Anteil Zerfallhilfsmittel [%]	Masse [mg] n = 10	Zerfallszeit [s]
Natriumcarboxymethylstärke	2,5	304,7 ± 4,9	76 ± 7
	5	303,1 ± 2,5	55 ± 4
Crospovidon	2,5	302,7 ± 6,9	94 ± 9
	5	300,8 ± 4,3	33 ± 2
Croscarmellose-Natrium	2,5	297,3 ± 3,8	78 ± 3
	5	300,3 ± 3,8	55 ± 4

McTaggart et al. (1984) ist es gelungen, Tabletten aus Schmelzgranulaten herzustellen, die während der Freisetzunguntersuchungen wieder in einzelne Granulate zerfallen sind. Dies führt zu einer größeren spezifischen Oberfläche im Vergleich zur intakten Tablette und kann so zu einer schnelleren Arzneistofffreisetzung führen. Es stellt sich die Frage, welchen Einfluss es auf den Zerfall hat, wenn das Zerfallhilfsmittel mit granuliert (interner Zusatz) oder erst vor dem Verpressen unter das Granulat gemischt wird (externer Zusatz).

Um den Einfluss der Zugabe des Zerfallhilfsmittels auf die Zerfallszeit zu beurteilen, wurden Granulate mit 5 und 10 % Zerfallhilfsmittel hergestellt (interner Zusatz), klassiert und die Granulate der Größe 630 bis 1000 µm anschließend analog zur Direktverpressung zu biplanen Tabletten mit einem Durchmesser von 10 mm verpresst. Auch in diesem Fall wurde mit einer Hartfettkonzentration von 30 % gearbeitet. Zum Vergleich wurde ein Granulat aus einer Mischung von 70 % Ibuprofen und 30 % Hartfett (GI30) hergestellt und 5 % Zerfallhilfsmittel erst vor der Tablettierung untergemischt (externer Zusatz, Tabelle 21). Im Nachfolgenden wird der Zusatz von Zerfallhilfsmittel zur Zubereitung durch die vorherig eingeführten Abkürzungen der Zerfallhilfsstoffe und durch Angabe des zugesetzten Anteils in der Chargenbezeichnung angegeben. Der Buchstabe am Ende der Chargenbezeichnung kennzeichnet die Art der Zugabe: e = extern, i = interne Zugabe. G steht für Granulat, T für eine Tablette mit einem Durchmesser von 10 mm und MT für Minitabletten mit einem Durchmesser von 2 mm (Beispiel: T25_NC5e = Tablette aus einem Schmelzgranulat aus Ibuprofen mit 25 % Hartfettanteil und nachträglicher Zugabe von 5 % Natriumcarboxymethylstärke zum Granulat vor dem Verpressen).

Unabhängig vom Zerfallhilfsmittel waren 5 % Massenanteil bei interner Zugabe nicht ausreichend, um einen Zerfall der Tabletten innerhalb von 30 min herbeizuführen. Auch nach internem Zusatz von 10 % Zerfallhilfsmittel zerfielen lediglich die mit Croscarmellose-Natrium hergestellten Tabletten T30_CC10i nach knapp 20 min (Tabelle 21). Damit entsprach diese Zubereitung allerdings nicht den Anforderungen des europäischen Arzneibuchs an nicht überzogene Tabletten mit einem geforderten Zerfall innerhalb von 15 min.

Die Zerfallszeit der Zubereitungen mit externer Zugabe des Zerfallhilfsmittels war schwer zu beurteilen. Zwar zerfielen die Tabletten schneller als bei der internen Zugabe des Zerfallhilfsmittels, allerdings waren die entstehenden Teilchen zunächst zu groß, um den Siebboden der Zerfallsapparatur zu passieren. Diese Teilchen hafteten sich dann an die Plexiglasscheiben, die das Aufschwimmen der Arzneiform während des Testes verhindern sollten, und lösten sich nicht mehr ab. Demnach wären die Vorgaben des Arzneibuchtests zum Zerfall nicht erfüllt, da nicht alle Tablettenbestandteile den Siebboden der Zerfallsapparatur passieren konnten. Optisch konnte man den Zerfall der Tabletten jedoch beobachten.

Die in Tabelle 21 angegebenen Werte stellen die zum Zerfall des Grundgerüsts der Tablette benötigte Zeit dar. Die externe Zugabe aller Zerfallhilfsmittel führte bereits bei einer Konzentration von 5 % zum Zerfall der Tabletten innerhalb von 15 min. Das lässt sich darauf zurückführen, dass das Zerfallhilfsmittel bei externer Zugabe nicht während der Granulierung mit geschmolzenem Hartfett in Kontakt kam, was die Benetzung mit Zerfallsmedium erschweren kann. Im Vergleich der drei Zerfallhilfsmittel untereinander führte Croscarmellose-Natrium zum schnellsten Zerfall der Tabletten.

Tabelle 21: Abhängigkeit der Zerfallszeit von der Art des zugesetzten Zerfallhilfsmittels, der Art der Zugabe und des Zerfallhilfsmittelanteils, Hartfettanteil 30 %, n = 6, MW ± s

Art der Zugabe	Hilfsstoff	Anteil [%]	Arzneiform	Chargenbezeichnung	Masse [mg] n = 10	Zerfallszeit [min]
intern	NC	10	Tablette	T30_NC10i	329,5 ± 6,4	> 30
	CP	10	Tablette	T30_CP10i	329,8 ± 5,6	> 30
	CC	10	Tablette	T30_CC10i	336,2 ± 2,1	19,5 ± 1,7
extern		10	Tablette	T30_CC10e	327,3 ± 1,6	2,3 ± 1,4
	CC	5	Minitablette	MT30_CC5e	6,1 ± 0,3	14,3 ± 1,5
		5	Tablette	T30_CC5e	307,6 ± 5,5	2,7 ± 0,4
	CP	5	Minitablette	MT30_CP5e	6,1 ± 0,2	> 30
		5	Tablette	T30_CP5e	306,8 ± 8,1	ca. 10*
	NC	5	Minitablette	MT30_NC5e	6,2 ± 0,3	> 30
		5	Tablette	T30_NC5e	304,3 ± 4,2	ca. 14*

*Laut Arzneibuch war der Zerfall zu diesem Zeitpunkt noch nicht vollständig abgeschlossen, da nicht alle Partikel den Siebboden passiert haben; optisch betrachtet waren die Tabletten jedoch zerfallen.

Dies gilt allerdings nur für die untersuchten Tabletten. Die aus den gleichen Granulat-Chargen hergestellten Minitabletten zerfielen innerhalb von 30 min mit Ausnahme der Zubereitung mit Croscarmellose-Natrium MT30_CC5e nicht. Dies ist auf die Unterschiede in der Presskraft bei der Herstellung von Tabletten und Minitabletten zurückzuführen (24 N bzw. 38,2 MPa für die Tabletten mit 10 mm Durchmesser und 1,17 kN bzw. 371,4 MPa pro Minitablette mit einem Durchmesser von 2 mm). Zudem muss auch der Einfluss der verwendeten Zerfallsapparatur berücksichtigt werden (vgl. Abschnitt 6.3.5). Für den Zerfallstest des europäischen Arzneibuches mussten Plexiglasscheiben verwendet werden, die das Aufschwimmen der Tabletten verhindert haben. Während der Auf- und Abbewegung im Rahmen des Zerfallstests führten diese zu einem zusätzlichen mechanischen Krafteintrag auf die Tablette. Der im europäischen Arzneibuch beschriebene

Zerfallstester ist aufgrund der großen Maschenweite für Minitabletten mit einem Durchmesser von 2 mm nicht geeignet, sodass auf den nach Kleinebudde (1997) modifizierten Zerfallstest zurückgegriffen wurde. Für die Durchführung dieses Tests (vgl. Abschnitt 6.3.5.2) wurde jeweils eine Minitablette in ein Plexiglasröhrchen gegeben, das an Ober- und Unterseite mit einem Sieb der Maschenweite 710 µm verschlossen war. Die Plexiglasröhrchen wurden durch Auflegen eines Metallröhrchens beschwert, sodass das Aufschwimmen vermieden wurde. Die Verwendung von Plexiglasscheiben war deswegen nicht möglich, sodass keine zusätzliche mechanische Kraft auf die Minitabletten während des Tests einwirkte. Da die Minitabletten jedoch bei der Entnahme aus der Zerfallsapparatur schon durch eine kleine Berührung zerfielen, ist davon auszugehen, dass der Einsatz von Plexiglasscheiben wie beim Test für Tabletten die Zerfallszeiten verändert hätte.

Anhand der vorangegangenen Ergebnisse konnte gezeigt werden, dass die externe Zugabe des Zerfallhilfsmittels einen schnelleren Zerfall der Tabletten herbeiführt und deswegen der internen Zugabe vorzuziehen ist. Da der schnellste Zerfall für Zubereitungen mit Croscarmellose-Natrium erzielt wurde, wurde dieses für die nachfolgenden Zubereitungen verwendet.

In den vorangegangenen Untersuchungen wurde eine Hartfettkonzentration von 30 % eingesetzt, um die Vergleichbarkeit der Chargen gewährleisten zu können. Da bei dieser Bindemittelkonzentration aber ein hoher Grobanteil auftrat (Tabelle 18), wurde für nachfolgende Versuche mit einem Bindemittelanteil von 25 % gearbeitet.

Um zu ermitteln, wie hoch der Anteil von Croscarmellose-Natrium an der Zubereitung sein muss, um Minitabletten mit schneller Wirkstofffreisetzung zu erhalten, wurde die Granulatfraktion 315 bis 630 µm von Charge GI25 mit 2,5, 5 und 10 % Croscarmellose-Natrium versetzt und mit einer Presskraft von 14 kN zu Minitabletten mit einem Durchmesser von 2 mm verpresst.

Mit sinkender Zerfallhilfsmittel-Konzentration stieg die für den Zerfall der Minitabletten benötigte Zeit (Tabelle 22). Während die Zubereitungen mit 5 und 10 % Croscarmellose-Natrium innerhalb von 2 min zerfielen, benötigte die Zubereitung mit 2,5 % mehr als 15 min.

Aufgrund des schnellen Zerfalls der Minitabletten mit 5 bzw. 10 % Zerfallhilfsmittel wurden keine Unterschiede in der Freisetzungsgeschwindigkeit des Wirkstoffes erwartet, sodass die Zubereitung mit 5 % Croscarmellose-Natrium (MT25_CC5e) aufgrund des höheren Arzneistoffanteils für nachfolgende Untersuchungen ausgewählt wurde.

Tabelle 22: Abhängigkeit der zum Zerfall der Minitabletten benötigten Zeit von der zugesetzten Menge an Croscarmellose-Natrium, Minitabletten mit 2 mm Durchmesser, 25 % Hartfett, externe Zugabe des Zerfallhilfsmittels zu GI25 vor dem Verpressen, n = 6, MW ± s

Zugesetzter Anteil CC [%]	Chargenbezeichnung	Masse [mg] n = 30	Zerfallszeit [min]
2,5	MT25_CC2,5e	6,2 ± 0,3	> 15
5	MT25_CC5e	6,1 ± 0,3	1,4 ± 0,1
10	MT25_CC10e	6,4 ± 0,4	1,6 ± 0,3

Der Abrieb der Minitabletten (vgl. Abschnitt 6.3.4) lag mit einem Wert von 0,34 % unter dem vom europäischen Arzneibuch vorgegebenen Grenzwert von einem Prozent, sodass von einer ausreichenden mechanischen Stabilität der Zubereitung ausgegangen werden konnte.

3.2.5. Analytische Bewertung der geschmacksmaskierenden Eigenschaften

3.2.5.1. Freisetzungsanalytik nach Ph. Eur.

In den Natriumbenzoat-Zubereitungen wurde die schnelle Wirkstofffreisetzung durch die hohe Wasserlöslichkeit des Arzneistoffes erzielt (660 g/l), ohne dass die Minitabletten während der Freisetzung zerfallen sind. Natriumbenzoat diente als Porenbildner, sodass auch Wirkstoff aus dem Inneren der Zubereitung gelöst werden konnte. Ibuprofen hingegen ist deutlich schlechter wasserlöslich (49 mg/l, Avdeef et al. 2000). Ein Freisetzungsversuch mit Minitabletten, die aus Granulat GI25 mit einer Presskraft von 14 kN hergestellt worden sind, zeigt, dass nach einer Stunde weniger als die Hälfte der enthaltenen Arzneistoffmenge aus der Zubereitung freigesetzt wurde (Abbildung 63).

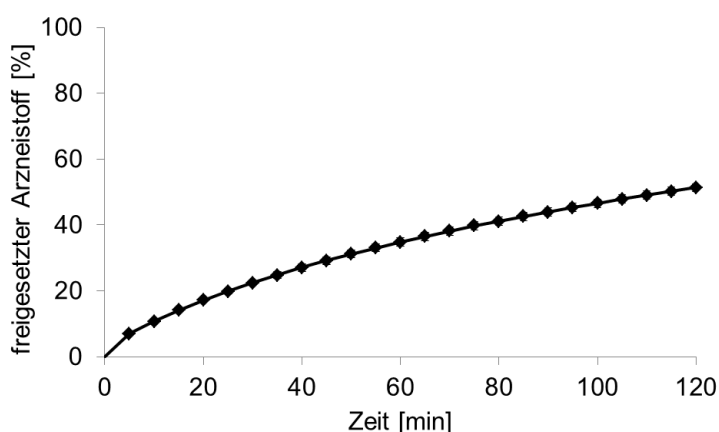


Abbildung 63: Ibuprofenfreisetzung aus Minitabletten (MT25), verpresst aus Schmelzgranulat GI25 (Fraktion 315 – 630 µm), FreisetzungsmEDIUM Phosphatpuffer pH 7,2, 37 °C, 100 rpm, n = 6, MW ± s

Da es sich bei Ibuprofen jedoch um einen Arzneistoff für die Akutbehandlung von Fieber und Schmerzen handelt, sind eine schnelle Arzneistofffreisetzung und ein schneller Wirkungseintritt wünschenswert. Die Freisetzungsgeschwindigkeit des Arzneistoffes aus einer Zubereitung kann unter anderem durch eine Vergrößerung der spezifischen Oberfläche erhöht werden, was durch Zusatz von Zerfallhilfsmitteln umgesetzt wurde.

Die Tabletten aus der Direktverpressung der Pulvermischungen zeigten nicht nur einen schnellen Zerfall (Tabelle 20), sondern auch eine schnelle Freisetzung des Wirkstoffes innerhalb von 60 min (Abbildung 64).

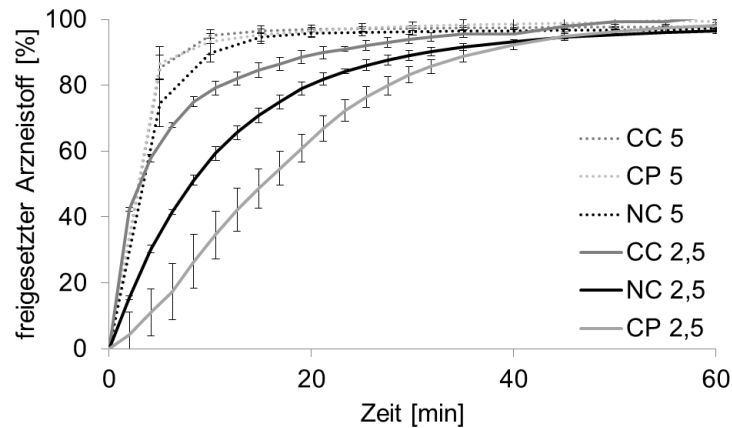


Abbildung 64: Ibumprofenfreisetzung aus direktverpressten Tabletten (Ibumprofen, 30 % Hartfett, 2,5 bzw. 5 % Zerfallhilfsmittel), Freisetzungsmedium Phosphatpuffer pH 7,2, 37 °C, 100 rpm, n = 6, MW ± s

Abbildung 65 zeigt die Daten zur Wirkstofffreisetzung aus Granulaten mit interner Zerfallhilfsmittelzugabe und den daraus gepressten Tabletten. Die Freisetzungsgeschwindigkeit des Wirkstoffes aus Tabletten war in allen Fällen höher als die der entsprechenden Granulate. Dieses Ergebnis ist überraschend, da die Granulate eine höhere spezifische Oberfläche aufwiesen und deswegen den Arzneistoff schneller freisetzen sollten. Ein möglicher Grund kann die stärkere Verdichtung der Tabletten-Lipidmatrix im Vergleich zu den Granulaten sein: ist der Porendurchmesser in einer Zubereitungen zu groß, kann durch das Aufquellen des Zerfallhilfsmittels nicht ausreichend Druck ausgeübt werden, um den Zerfall zu beschleunigen (Lowenthal 1972). Dies erklärt auch, warum die Tabletten zerfielen, während die Granulate trotz enthaltenem Zerfallhilfsmittel auch nach der durchgeführten Freisetzungsanalytik noch optisch intakt waren.

Da die Tabletten T30_CC10i mit CC als einzige Zubereitung bei interner Zerfallhilfsmittelzugabe einen Zerfall innerhalb von 30 min zeigten (Tabelle 21), war auch mit der schnellsten Freisetzung des Arzneistoffes zu rechnen (Abbildung 65).

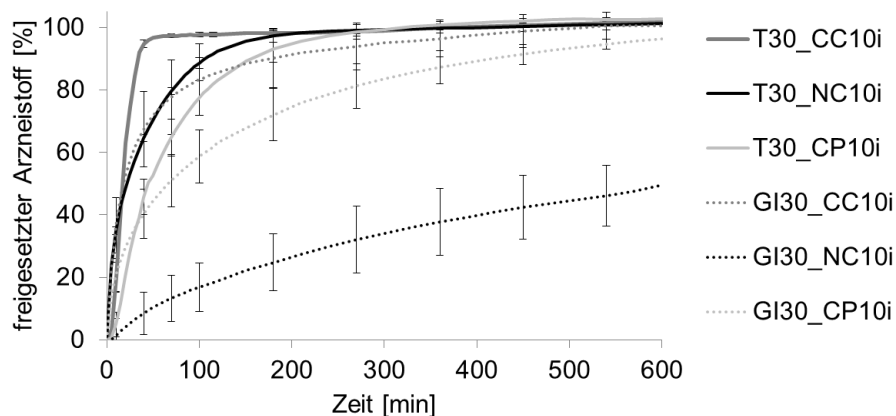


Abbildung 65: Ibumprofenfreisetzung aus Granulaten (1000 bis 1250 µm) mit interner Zerfallhilfsmittelzugabe und aus ihnen verpressten Tabletten, Freisetzungsmedium Phosphatpuffer pH 7,2, 37 °C, 100 rpm, n = 6, MW ± s, zur besseren Übersichtlichkeit ist die Standardabweichung von jedem dritten Messpunkt dargestellt

In Abschnitt 3.2.4 konnte gezeigt werden, dass die zum Zerfall der Tabletten benötigte Zeit sinkt, wenn das Zerfallhilfsmittel nicht vor der Granulierung, sondern erst vor dem Tablettieren zugegeben wird (Tabelle 21). Dies wirkt sich auch auf das Freisetzungsprofil aus (Abbildung 66). Die Freisetzung des enthaltenen Ibuprofens aus Tabletten der Charge T30_CC10i mit internem Zerfallhilfsmittelzusatz dauerte insgesamt 40 min. Für Charge T30_CC10e war nur die Hälfte der Zeit nötig, um das Plateau des Freisetzungsprofils bei 100 % Wirkstofffreisetzung zu erreichen.

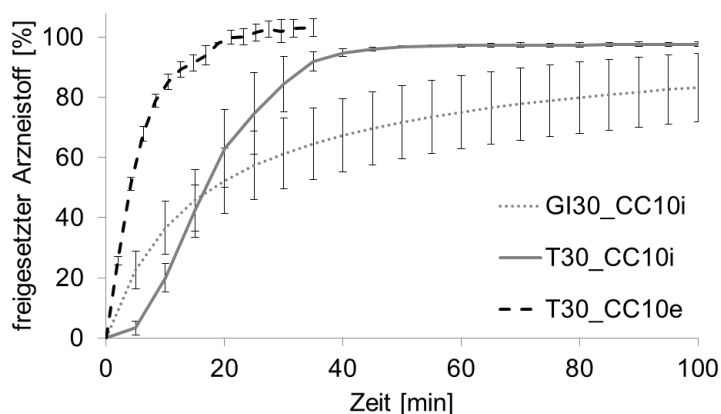


Abbildung 66: Ibuprofenfreisetzung aus Granulaten GI30_CC10i (1000 – 1250 μm), aus diesem Granulat verpressten Tabletten (T30_CC10i) und aus Tabletten bestehend aus Schmelzgranulat GI30 mit nachträglicher Zugabe von 10 % CC (T30_CC10e), Freisetzungsmedium Phosphatpuffer pH 7,2, 37 °C, 100 rpm, n = 6, MW \pm s

Im Nachfolgenden werden die Freisetzungsprofile der Zubereitungen mit 5 % externer Zerfallhilfsmittelzugabe untersucht. Im Vergleich zu den Chargen mit interner Zugabe verringerte sich in allen Fällen die zum Zerfall benötigte Zeit (Tabelle 21). Trotz allem sind die Freisetzungsraten ähnlich (Abbildung 65 und Abbildung 67). Die Tabletten mit externer Zugabe des Zerfallhilfsmittels zerfielen in größere Agglomerate mit ähnlicher Korngröße wie die zum Verpressen verwendeten Granulate. Aufgrund der Unterschiede in der spezifischen Oberfläche nimmt dies einen Einfluss auf die Freisetzungsrates.

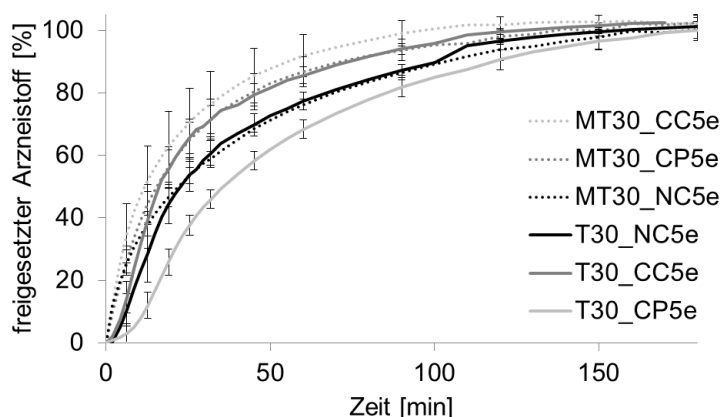


Abbildung 67: Ibuprofenfreisetzung aus Minitabletten und Tabletten mit 5 % externer Zerfallhilfsmittelzugabe, Freisetzungsmedium Phosphatpuffer pH 7,2, 37 °C, 100 rpm, n = 3, MW \pm s

Obwohl die Minitabletten mit 5 % externer Zerfallhilfsmittelzugabe mehr Zeit zum Zerfall benötigten als die entsprechenden Tabletten (Tabelle 21), setzten sie den Wirkstoff

schneller frei. In der Freisetzungsuntersuchung hat sich gezeigt, dass die Minitabletten während der Wirkstofffreisetzung vollständig zerfallen sind, während von den Tabletten noch Agglomerate zurückblieben, aus denen der Arzneistoff nur durch Diffusion freigesetzt werden konnte. So lässt sich durch die größere spezifische Oberfläche der Minitabletten die schnellere Freisetzungsrates erklären.

Da die Zubereitungen mit Croscarmellose-Natrium im Vergleich zu den Zubereitungen mit anderen Zerfallhilfsmitteln den schnellsten Zerfall und die schnellste Arzneistofffreisetzung zeigten, wurde dieses Zerfallhilfsmittel für nachfolgende Versuche ausgewählt.

Zunächst wurde der Einfluss der Konzentration des Zerfallhilfsmittels auf die Freisetzungsgeschwindigkeit des Wirkstoffes geprüft. Dazu wurden zum Granulat GI25 (Fraktion 315 bis 630 μm) 2,5, 5 und 10 % Croscarmellose-Natrium hinzugegeben und die Mischung zu Minitabletten verpresst.

Der langsame Zerfall der Zubereitung MT25_CC2,5e mit 2,5 % Zerfallhilfsmittel (Tabelle 22) hatte auch einen Einfluss auf das Freisetzungsprofil (Abbildung 68). Während die Minitabletten mit 5 und 10 % Zerfallhilfsmittel den Arzneistoff bereits nach einer halben Stunde freisetzen, waren es bei der Zubereitung mit 2,5 % Zerfallhilfsmittel nur 35 % des enthaltenen Arzneistoffes. Dies ist zu wenig, um einen schnellen Wirkeintritt erwarten zu können.

Mit Hinblick auf die geforderte schnelle Arzneistofffreisetzung wurden die Minitabletten MT25_CC5e aus einem Schmelzgranulat mit 25 % Bindemittel und externer Zugabe von 5 % Croscarmellose-Natrium als erfolgversprechendste Zubereitung ausgewählt und auf geschmacksmaskierende Eigenschaften überprüft.

Die ausgewählte Zubereitung zeigte allerdings in den ersten zwei Minuten der Freisetzungsuntersuchung eine hohe Arzneistofffreisetzung von knapp 40 % bezogen auf den Wirkstoffgehalt. Dies kann einen Hinweis auf eine unzureichende Geschmacksmaskierung geben. Dabei muss allerdings berücksichtigt werden, dass die Minitabletten bei einem erfolgreichen Schluckvorgang nicht länger als 30 s im Mundraum verbleiben sollten (Beck et al. 2005) und davon auszugehen ist, dass die freigesetzte Arzneistoffmenge zu diesem Zeitpunkt geringer ist.

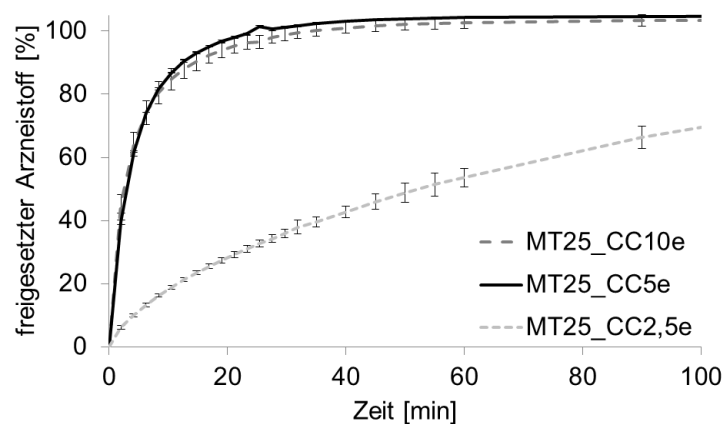


Abbildung 68: Ibuprofenfreisetzung aus Minitabletten, hergestellt aus Schmelzgranulat GI25 mit externer Zugabe des Zerfallhilfsmittels CC, Freisetzungsmedium Phosphatpuffer pH 7,2, 37 °C, 100 rpm, n = 6, MW \pm s

3.2.5.2. Messungen mit der UV-Sonde

Mit der UV-Sonde wurde die Arzneistofffreisetzung aus den Lipidminitabletten MT25_CC5e während der ersten zwei Minuten der Freisetzungsbewertung überprüft. Während nach zwei Minuten in Abbildung 68 schon über 40 % Arzneistoff aus den untersuchten Minitabletten freigesetzt wurden, sind es bei der Messung mit UV-Sonde nur knapp 30 %. Diese Differenz lässt sich vermutlich auf die Unterschiede im Messaufbau zurückführen (vgl. Abschnitt 6.3.10.1 und 6.3.10.2).

Zur Bewertung der geschmacksmaskierenden Eigenschaften wurde die Arzneistofffreisetzung nach 30 s beurteilt, da die Arzneiform bei einem erfolgreichen Schluckvorgang nicht länger im Mundraum verbleiben sollte. Zu diesem Zeitpunkt wurden nur 3 % des enthaltenen Arzneistoffes freigesetzt.

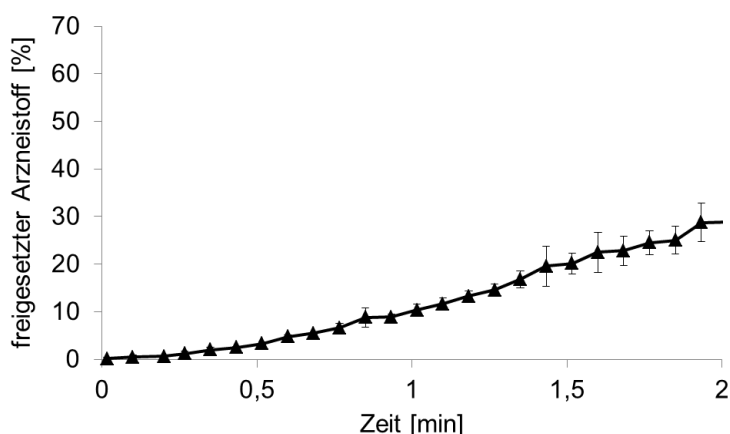


Abbildung 69: Ibuprofenfreisetzung aus den Minitabletten MT25_CC5e gemessen mit der UV-Sonde, 300 mg, FreisetzungsmEDIUM Phosphatpuffer pH 7,2, 37 °C, 100 rpm, n = 3, MW ± s

Laut Siewert et al. (2003) kann anhand eines festgelegten Grenzwertes beurteilt werden, ob eine Zubereitung trotz freigesetztem Arzneistoff geschmacksmaskiert ist. Als Beispiel für einen Grenzwert nennt er eine maximale Arzneistofffreisetzung von 10 % innerhalb von fünf Minuten. Allerdings werden dabei die Geschmacksschwelle des Arzneistoffes, die eingesetzte Dosis und die Testbedingungen nicht berücksichtigt.

Im Falle der Ibuprofen-Minitabletten MT25_CC5e wird aufgrund der geringen Arzneistofffreisetzung von 3 % innerhalb von 30 s von einer Geschmacksverbesserung der Zubereitung gegenüber dem reinen Arzneistoff ausgegangen.

3.2.5.3. Messungen mit der elektronischen Zunge

Die Analytik von schlecht wasserlöslichen Arzneistoffen mit der elektronischen Zunge ist schwierig, da eine ausreichende Konzentration vorliegen muss, damit der Arzneistoff von den Sensoren detektiert werden kann. Zudem hat sich gezeigt, dass ionische Stoffe besser detektiert werden können als ungeladene Moleküle (Woertz et al. 2011a). Allerdings konnte die elektronische Zunge der Firma Insent bereits erfolgreich zur Beurteilung der Geschmacksmaskierung von Ibuprofen-Suspensionen eingesetzt werden (Woertz et al. 2011b).

Erste Versuche mit demineralisiertem Wasser als Lösungsmittel scheiterten aufgrund der geringen Löslichkeit des Ibuprofens, es konnte kein konzentrationsabhängiges Signal gemessen werden. Analog zur Freisetzungsbewertung wurde daher ein Phosphatpuffer

pH 7,2 als Lösungsmittel verwendet (Löslichkeit von Ibuprofen bei pH 7,2: 5,2 mg/ml (BASF 2010)). Um beurteilen zu können, ob die Sensoren verschiedene Konzentrationen von Ibuprofen detektieren können, wurden Konzentrationsreihen vermessen (vgl. Abschnitt 6.3.10.3). Die Sensoren der elektronischen Zunge der Firma AlphaMOS konnten mit Ausnahme der Sensoren JE und GA Konzentrationsunterschiede detektieren, sodass sich diese Sensoren für den Einsatz in Messungen zur Geschmacksmaskierung eignen (Abbildung 70).

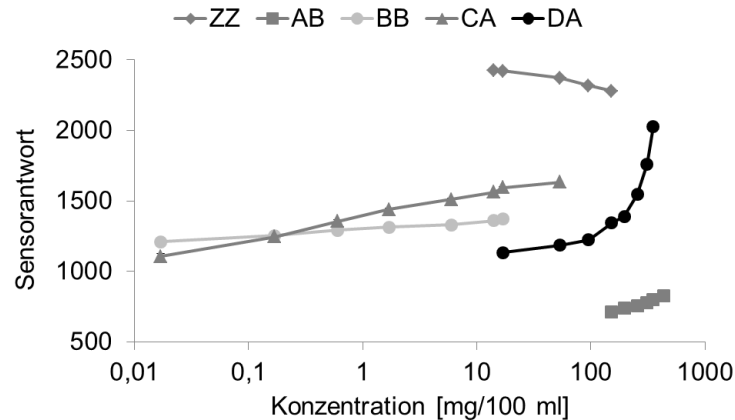


Abbildung 70: Sensorantworten aller Sensoren der elektronischen Zunge der Firma AlphaMOS mit Ausnahme von JE und GA auf steigende Konzentrationen von Ibuprofen in Phosphatpuffer pH 7,2, n = 3, MW \pm s

Anders verhielt es sich mit den Sensoren der Firma Insent. In Abbildung 71 lassen sich zwar log-lineare Bereiche erkennen, allerdings waren die Unterschiede in den Messwerten gering und die Standardabweichungen so groß, dass die einzelnen Messpunkte nicht klar gegeneinander abgegrenzt werden können. Die Sensoren AC0 und AN0 zeigten keinen Trend der Messwerte bei steigender Konzentration und sind daher nicht aufgeführt.

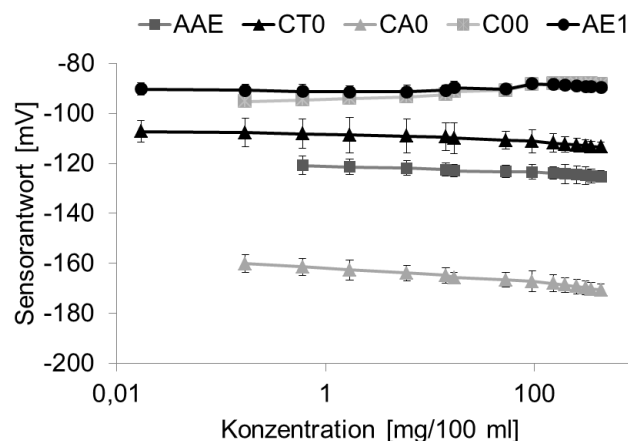


Abbildung 71: Sensorantworten aller Sensoren der elektronischen Zunge der Firma Insent mit Ausnahme von AN0 und AC0 auf steigende Konzentrationen von Ibuprofen in Phosphatpuffer pH 7,2, n = 3, MW \pm s

Trotzdem wurden auch die Sensoren der elektronischen Zunge von Insent zum Test der Geschmacksmaskierung herangezogen, da sie einen Trend zu steigenden bzw. fallenden Sensorantworten mit steigender Konzentration zeigen konnten.

Für die Messungen zur Geschmacksmaskierung wurde der Wirkstoff Ibuprofen aus den Minitabletten MT25_CC5e für 10, 30 und 120 s in Phosphatpuffer pH 7,2 freigesetzt. Da die Minitabletten schon in dieser Zeit zerfielen, musste das Freisetzungsmedium nach Beenden der Wirkstofffreisetzung filtriert werden (Guhmann et al. 2012). Zum einen wurde so eine nachträgliche Arzneistofffreisetzung verhindert, zum anderen sollen nur partikelfreie Lösungen mit der elektronischen Zunge gemessen werden, um die Membranen der Sensoren zu schützen (Woertz et al. 2011c).

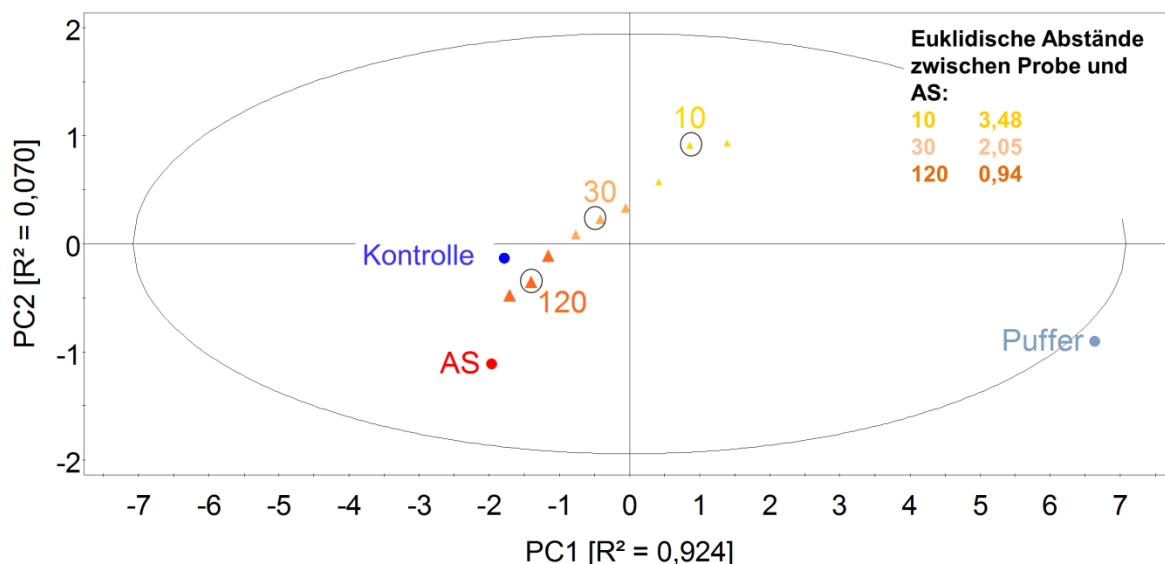


Abbildung 72: Hauptkomponentenanalyse aller Sensoren von AlphaMOS mit Ausnahme von DA für Zubereitung MT25_CC5e; 10, 30, 120 = Dauer der Arzneistofffreisetzung in s, jede Probe wurde dreimal präpariert und anschließend dreimal gemessen, dargestellt ist der MW der drei Messungen. Die Euklidischen Abstände sind für die umkreisten Datenpunkte berechnet.

In der Hauptkomponentenanalyse aus den Daten der elektronischen Zunge von AlphaMOS verringert sich mit steigender Freisetzungsdauer der Abstand der Datenpunkte der freigesetzten Lösungen zu dem des Wirkstoffes (Abbildung 72). Bezogen auf die erste Hauptkomponente liegt der Datenpunkt der Kontrolle auf Höhe des Wirkstoffes, was die Auswertung erschwert. Eine Berechnung von Euklidischen Abständen zur Kontrolllösung ist so nicht sinnvoll. Dieses Phänomen lässt sich auch an den Rohdaten erkennen (Abbildung 73). Anstatt eines konstanten Ansteigens oder Abfallens der Werte von der Kontrolle in Richtung der Proben mit steigender Freisetzungsdauer bis zur Lösung des reinen Arzneistoffes lagen die Messwerte der Kontrolle dicht an denen der Wirkstofflösung. Dies ist exemplarisch für Sensor ZZ gezeigt.

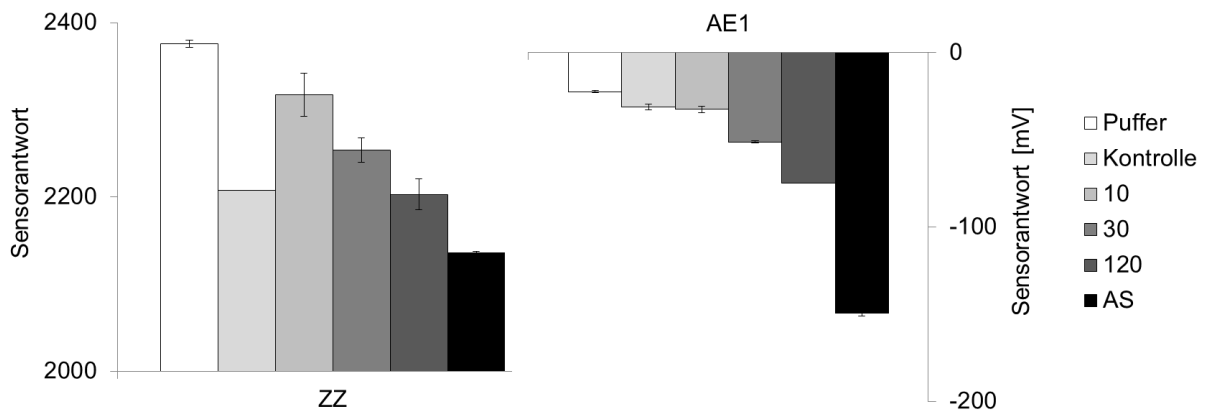


Abbildung 73: Sensorantworten der Sensoren ZZ (AlphaMOS) und AE1 (Insent) auf Lösungen von Puffer, Kontrolle, Arzneistoff und für Proben (Minitabletten MT25_CC5e), aus denen der Wirkstoff zuvor für 10, 30 und 120 s freigesetzt wurde, n = 3, MW ± s

Stattdessen wurden die Euklidischen Abstände zur Arzneistofflösung berechnet (Abbildung 72). Zwar können auch so Rückschlüsse auf geschmacksmaskierende Eigenschaften nach verschiedenen Freisetzungsdauern gezogen werden, es ist allerdings nicht möglich auf eine vollständige Geschmacksmaskierung (entsprechend einem Euklidischen Abstand von 0 zwischen Probe und Kontrolllösung) zu prüfen.

Dieses Problem trat bei Messungen mit der elektronischen Zunge von Insent nicht auf (Abbildung 73 und Abbildung 74). Die Datenpunkte der Proben, aus denen der Wirkstoff nur 10 s lang freigesetzt wurde, lagen dicht an denen von Puffer und Kontrolle, während sich mit steigender Dauer der Wirkstofffreisetzung der Abstand zum Datenpunkt des reinen Arzneistoffes verringerte. Dies wurde auch durch die aus den markierten Datenpunkten berechneten Euklidischen Abstände deutlich.

Die Euklidischen Abstände der Proben nach erfolgter Wirkstofffreisetzung zur Kontrolle sind gering. Nach 10 s Freisetzung liegen die gemessenen Werte der Proben auf gleicher Höhe wie die der Kontrolllösung, bezogen auf die erste Hauptkomponente. Da diese Komponente mit 96 % fast die gesamte Information der Hauptkomponentenanalyse enthält, kann eine vollständige Geschmacksmaskierung vermutet werden, wenn die Zubereitung nicht länger als 10 s im Mundraum verbleibt.

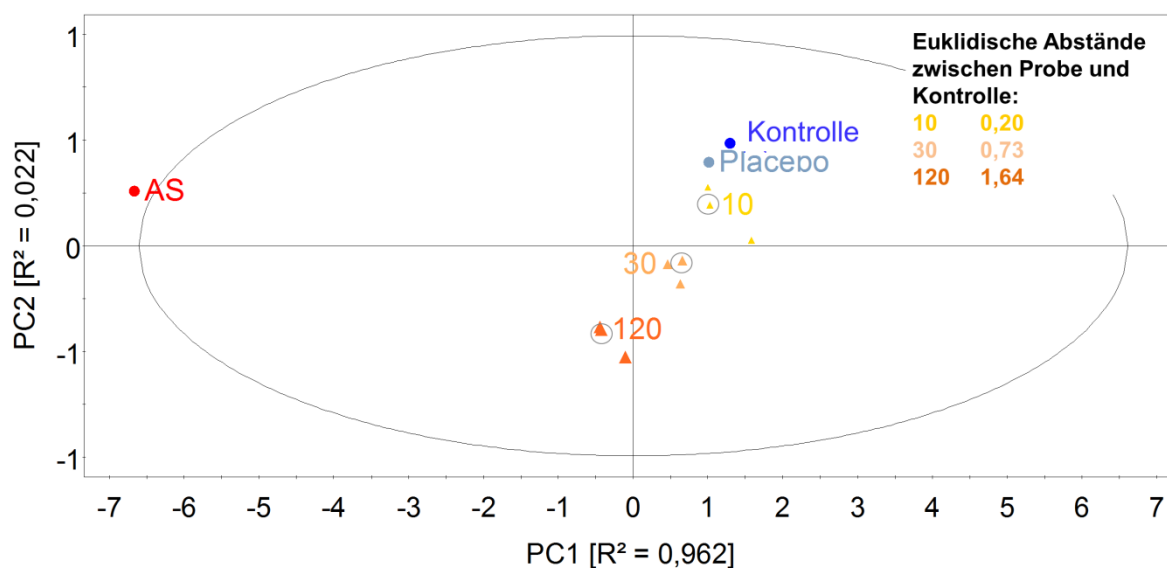


Abbildung 74: Hauptkomponentenanalyse aller Sensoren von der Firma Insent mit Ausnahme von BT0, AN0 und AC0 für Zubereitung MT25_CC5e; 10, 30, 120 = Dauer der Wirkstofffreisetzung in s, jede Probe wurde dreimal präpariert und anschließend dreimal gemessen, dargestellt ist der MW der drei Messungen. Die Euklidischen Abstände sind für die umkreisten Datenpunkte berechnet.

3.2.5.4. Freisetzungsanalytik in Lebensmitteln

Um eine exemplarisch ausgewählte Arzneistoffdosis von 125 mg einzunehmen, müssten von der Zubereitung MT25_CC5e aus 71 % Ibuprofen, 24 % Hartfett und 5 % Croscarmellose-Natrium 29 Minitabletten geschluckt werden. Die Minitabletten können zusammen mit Nahrungsmitteln verabreicht werden, um die Einnahme zu erleichtern. Wird der Wirkstoff aus den Minitabletten bei Kontakt mit dem Nahrungsmittel jedoch innerhalb kurzer Zeit freigesetzt, kann dies den Geschmack der Mischung beeinträchtigen.

Zur Prüfung der Freisetzungsrates von Ibuprofen aus der ausgewählten Zubereitung wurden 29 Minitabletten auf einen Teelöffel gegeben und mit Vanillepudding oder Apfelmus vollständig bedeckt. Die freigesetzte Arzneistoffmenge wurde nach 30 s und nach 5 min analysiert (vgl. Abschnitt 6.3.10.4). Nach 30 s lag der freigesetzte Arzneistoffanteil unter 0,5 %, es war kein Unterschied zwischen den Ergebnissen beider Lebensmittel feststellbar (Abbildung 75). Nach 5 min wurde in Apfelmus mit 1,6 % ungefähr doppelt so viel Arzneistoff aus den Minitabletten freigesetzt wie in Vanillepudding. Dies ist auf den höheren Wassergehalt des Apfelmuses zurückzuführen, sodass der Zerfall der Minitabletten schon während der Probenvorbereitung für die HPLC-Messung einsetzte.

Daher sollte die Zubereitung direkt nach Mischung mit dem Lebensmittel eingenommen werden. 30 s nach Zugabe der Lebensmittel zu den Minitabletten konnten keine Unterschiede in der freigesetzten Arzneistoffmenge in Vanillepudding und Apfelmus festgestellt werden. Selbst nach 5 min lagen nur 2 % des Arzneistoffes gelöst vor, sodass davon auszugehen ist, dass die Mischung mit Lebensmitteln die Einnahme der Zubereitung erleichtern kann, ohne dass der Geschmack durch freigesetzten Wirkstoff beeinträchtigt wird.

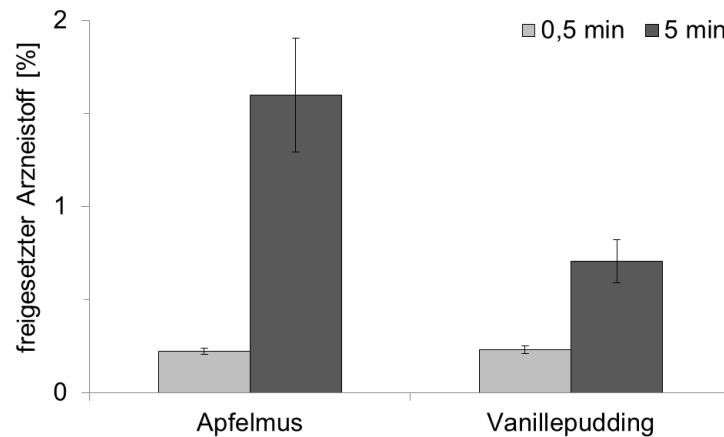


Abbildung 75: Ibuprofenfreisetzung aus Minitabletten MT25_CC5e in Vanillepudding und Apfelmus, n = 3, MW \pm s

3.2.5.5. Zusammenfassung

Durch Zusatz von 5 % Croscarmellose-Natrium zum Granulat GI25 und anschließender Tablettierung konnten Minitabletten mit dem geforderten schnellen Freisetzungsprofil hergestellt werden. Die Ergebnisse von Messungen mit der UV-Sonde zeigten eine initiale Arzneistofffreisetzung von 3 % nach 30 s Freisetzungsdauer, was ein Hinweis auf eine Geschmacksverbesserung der Zubereitung im Vergleich zum reinen Arzneistoff sein kann. Noch geringere Werte wurden durch die Freisetzungsuntersuchungen in Lebensmitteln ermittelt. Anhand dieser Ergebnisse kann davon ausgegangen werden, dass der Geschmack der Lebensmittel innerhalb von 5 min nicht durch das Einrühren der Minitabletten beeinträchtigt wird. Dies kann Kindern die Einnahme der Minitabletten erleichtern. Ausgehend von den Ergebnissen der elektronischen Zunge wird selbst nach einer Freisetzungsdauer von zwei Minuten noch eine Geschmacksverbesserung im Vergleich zum reinen Arzneistoff angenommen.

Allerdings können die gezeigten Daten nur einen Hinweis auf eine mögliche Geschmacksmaskierung geben, da es bisher keine Literaturangaben zu einem Schwellenwert gibt, ab welcher Konzentration Kinder Ibuprofen geschmacklich wahrnehmen können.

3.2.6. Zusammenfassung Ibuprofen

Aufgrund der schlechten Fließfähigkeit von Pulvermischungen aus Ibuprofen und Hartfett war eine Granulierung zur Fließverbesserung vor der Tablettierung notwendig. Dies konnte über das Sprühverfahren mit Hartfett als Bindemittel durchgeführt werden. Aus den verschiedenen Granulatfraktionen konnten Tabletten mit einem Durchmesser von 10 mm und Minitabletten mit einem Durchmesser von 2 mm hergestellt werden.

Da es sich bei Ibuprofen um einen schlecht wasserlöslichen Wirkstoff handelt, kann er während der Freisetzung nur unzureichend als Porenbildner in der wasserunlöslichen Lipidmatrix wirken, sodass der Arzneistoff nur langsam freigesetzt werden konnte.

Um eine schnelle Arzneistofffreisetzung zu erzielen, wurden den Zubereitungen Zerfallhilfsmittel zugesetzt. Im Vergleich von drei Zerfallhilfsmitteln zeigte Croscarmellose-Natrium den schnellsten Zerfall von Tabletten und Minitabletten. Die externe Zugabe von Zerfallhilfsmittel zum Granulat vor der Tablettierung führte zu einem schnelleren Zerfall und daraus resultierend zu einer schnelleren Wirkstofffreisetzung als die interne Zugabe.

Um schnellfreisetzende Minitabletten zu erhalten, war eine externe Zugabe von 5 % Croscarmellose-Natrium zu einem Schmelzgranulat aus 75 % Ibuprofen und 25 % Hartfett zielführend. Da die nach 30 s gemessene initiale Arzneistofffreisetzung nur 3 % betrug, kann trotz des schnellen Zerfalls und der schnellen Arzneistofffreisetzung von einer Geschmacksverbesserung der Zubereitung gegenüber dem reinen Arzneistoff ausgegangen werden. Dies wurde durch die Messergebnisse der elektronischen Zunge bestätigt. Aufgrund von geringen Freisetzungsraten in Apfelmus und Vanillepudding kann durch die Verabreichung mit diesen Lebensmitteln die Einnahme der Minitabletten erleichtert werden.

4. Zusammenfassung

In dieser Arbeit sollte die Schmelzgranulierung mit Acylglycerinen für die Herstellung von festen, oral zu verabreichenden und kindgerechten Arzneizubereitungen verwendet werden. Um eine effektive und von Kindern tolerierte Medikation sicherstellen zu können, musste dabei auf individuelle Dosierbarkeit, einfache Schluckbarkeit und einen angenehmen Geschmack der Arzneizubereitung geachtet werden.

Im Februar 2014 trat eine neue Leitlinie der EMA (European Medicines Agency) zur pharmazeutischen Entwicklung von Arzneimitteln für Kinder in Kraft. Demnach dürfen nur noch Hilfsstoffe zum Einsatz kommen, deren Unbedenklichkeit für Kinder bereits bestätigt wurde. Auf Basis dieser Leitlinie wurden für diese Arbeit Triglyceride als Bindemittel ausgewählt.

Natriumbenzoat und Ibuprofen wurden als Modellarzneistoffe verwendet. Natriumbenzoat wird in hohen Tagesdosen von bis zu 750 mg/kg Körpergewicht zur Behandlung der nicht-ketotischen Hyperglycinämie bei Kindern eingesetzt. Ibuprofen spielt eine wichtige Rolle in der Selbstmedikation von Fieber und Schmerzen bei Kindern ab einem Alter von drei Monaten. Im Gegensatz zum Natriumbenzoat ist Ibuprofen schlecht wasserlöslich. Für beide Wirkstoffe sollten kindgerechte Arzneizubereitungen mit schneller Wirkstofffreisetzung entwickelt werden.

Für die Schmelzgranulierung im Schnellmischer wurden zwei Produktionsverfahren angewendet: die Granulierung mit Reibungswärme (Schmelzverfahren) und das Aufsprühen des Bindemittels durch eine beheizbare Düse auf das bewegte Pulverbett (Sprühverfahren). Für den Modellarzneistoff Natriumbenzoat konnten beide Granulierverfahren erfolgreich eingesetzt werden. Während das Schmelzverfahren engen Grenzen unterworfen war und sehr empfindlich auf Veränderungen in den Prozessfaktoren reagierte, konnten für das Sprühverfahren die Einflüsse von Faktoren wie Rührgeschwindigkeit und Bindemittelanteil auf die Teilchengrößenverteilung und die Ausbeute des Granulates systematisch untersucht werden. Die hergestellten Granulate wurden anschließend zu Minitabletten verpresst. Eine Direktverpressung der Pulvermischungen war aufgrund der ungenügenden Fließigenschaften nicht möglich.

Mit Ausnahme einer Zubereitung zeigten alle Granulate die erwünschte schnelle Wirkstofffreisetzung. Für die Beurteilung der geschmacksmaskierenden Eigenschaften wurde ein speichelresistent überzogenes Granulat der Firma Ethicare als Referenz verwendet. Dieses geschmacksmaskierte Produkt verfügt im Gegensatz zu den hergestellten Lipidgranulaten über eine um wenige Minuten verzögerte Arzneistofffreisetzung. Durch Weiterverarbeitung der Granulate zu Minitabletten konnte die initiale Natriumbenzoatfreisetzung unter Beibehaltung der schnellen Wirkstofffreisetzung verringert werden, was sich positiv auf die geschmacksmaskierenden Eigenschaften der Zubereitung auswirken kann. Diese Vermutung wurde durch Messungen mit elektronischen Zungen bestätigt. In einer aus diesen Daten erstellten Hauptkomponentenanalyse lagen die Datenpunkte der aus Granulaten des Schmelzverfahrens hergestellten Minitabletten dicht an denen des Referenzproduktes und einer wirkstofffreien Kontrolllösung, sodass für die Minitabletten des Schmelzverfahrens der beste geschmacksmaskierende Effekt im Vergleich aller hergestellten Zubereitungen anzunehmen ist. In einem Geschmackstest mit

23 erwachsenen Probanden wurde die niedrigste Natriumbenzoat Konzentration ermittelt, die vom menschlichen Geschmackssinn noch wahrgenommen werden kann. Ausgehend von diesen Ergebnissen könnten bis zu 87 % der Probanden den nach 30 s aus den Minitabletten freigesetzten Wirkstoff im Freisetzungsmedium nicht schmecken. Da ein erfolgreicher Schluckvorgang nicht mehr Zeit in Anspruch nehmen sollte, können auch diese Ergebnisse einen Hinweis auf eine erfolgreiche Geschmacksmaskierung geben.

Für die individuelle Dosierung der Minitabletten ist ein Abzählen der einzelnen Partikel nicht sinnvoll, da zum Erreichen einer erforderlichen Einzeldosis teilweise über 100 Minitabletten nötig sind. Eine Alternative stellt die Verwendung eines Dosierlöffels dar, der für das Marktprodukt Pheburane[®] entwickelt wurde. Es konnte gezeigt werden, dass sowohl Granulate als auch Minitabletten mithilfe dieses Messlöffels hinreichend genau dosiert werden können.

Darüber hinaus wurde die Stabilität der hergestellten Lipidgranulate über 6 Monate unter Lagerung bei 21 °C und 45 % r.F. nachgewiesen.

Auch für den Arzneistoff Ibuprofen war die Granulierung zur Fließverbesserung vor der Weiterverarbeitung zu Minitabletten notwendig. Hierbei konnte ausschließlich das Sprühverfahren verwendet werden, da die Granulierung mit Reibungswärme (Schmelzverfahren) zu unkontrollierter Agglomeration führte. Allerdings zeigten die Minitabletten mit Hartfett aufgrund der schlechten Wasserlöslichkeit des Ibuprofens nicht die erwünschte schnelle Wirkstofffreisetzung. Dies erforderte den Einsatz von Zerfallhilfsmitteln. Granulate aus Ibuprofen, Hartfett und Croscarmellose-Natrium, Crospovidon oder Natrium-Carboxymethylstärke wurden hergestellt und anschließend zu Tabletten gepresst. Im Vergleich der drei Zerfallhilfsmittel zeigten die Tabletten mit Croscarmellose Natrium den schnellsten Zerfall und die höchste Freisetzungsrates des Wirkstoffes. Sowohl die zum Zerfall als auch die zur Wirkstofffreisetzung benötigte Zeit konnte verkürzt werden, wenn das Zerfallhilfsmittel nicht mit granuliert sondern erst vor dem Tablettieren unter das Granulat gemischt wurde.

Für die Herstellung von Minitabletten mit schneller Wirkstofffreisetzung aus einem Schmelzgranulat mit 25 % Hartfettanteil war eine Konzentration von 5 % Croscarmellose-Natrium zielführend, sodass diese Zubereitung für die Beurteilung der geschmacksmaskierenden Eigenschaften ausgewählt wurde. Die geringe initiale Arzneistofffreisetzung von 3 % innerhalb von 30 s der Freisetzungsanalytik lässt eine Geschmacksverbesserung im Vergleich zum reinen Wirkstoff vermuten. Dies wurde durch die Ergebnisse von Messungen mit der elektronischen Zunge bestätigt.

In dieser Arbeit konnten mittels Schmelzgranulierung und nachfolgender Tablettierung individuell dosierbare, geschmacksverbesserte und kindgerechte Minitabletten mit schneller Wirkstofffreisetzung hergestellt werden. Zudem konnte mittels instrumenteller analytischer Methoden und einem Geschmackstest ein tiefgehender Einblick in die Beurteilung der geschmacksmaskierenden Eigenschaften von festen Darreichungsformen gewonnen werden. Da die Verwendung von Hartfett in Arzneimitteln für Kinder als unbedenklich anzusehen ist, kann diese Arbeit eine Basis für weitergehende Anwendungen dieses vielversprechenden Hilfsstoffes in der Schmelzgranulierung zur Herstellung von kindgerechten Darreichungsformen sein.

5. Summary

The primary objective of this study was the development of child-appropriate, solid drug formulations for peroral application applying a melt-granulation process with acylglycerines. Relating to child-appropriateness, aspects of individual dosing, high acceptability by easy swallowing, and taste improvement had to be taken into account.

A new guideline of the European Medicines Agency about the pharmaceutical development of medicines for pediatric use came into force in February 2014. There it has been stated, that excipients with a potential cause for health concerns have to be avoided in pediatric formulations. Based on this guideline, triglycerides were used as binders in melt-granulation processes.

Sodium benzoate and ibuprofen were chosen as model drugs. Sodium benzoate, a highly soluble active pharmaceutical ingredient (API), is used at high daily doses of up to 750 mg/kg body weight for the treatment of non-ketotic hyperglycinemia in children from birth on. Ibuprofen plays an important role in the self-medication of fever and pain in children of at least three months of age. In contrast to sodium benzoate, ibuprofen is poorly soluble in water. For both model drugs, child-appropriate formulations with immediate drug release dissolution profiles should be developed.

Two production procedures were applied within the melt-granulation process in a high-shear mixer: granulation by heat of friction (melt-in) and spraying of the molten binder on the moving powder bed (spray-on).

Both methods were successfully implemented for the model drug sodium benzoate. The melt-in-approach was found to be a sensitive process, where slight changes of process parameters prevented agglomeration or led to uncontrolled granule growth. The spray-on-technique enabled a systematic evaluation of the influence of different factors, such as impeller speed and amount of binder on the particle size distribution and yield of the lipidic product. In a second production step melt-granules were compressed to minitablets, which was enabled by the improved flowability of granules compared to the powder mixture.

Due to the high solubility of sodium benzoate and the high drug loading of up to 70 %, all except one formulation had immediate drug dissolution profiles. For the evaluation of the taste masking properties, saliva resistant coated granules from Ethicare were chosen as reference. This product showed a delayed drug release, which is desirable for taste masking. In contrast, the granules produced in this work released more than 30 % of the API within 2 min of dissolution and showed uncovered API crystals on the granule surfaces. By compressing the granules to minitablets the initial drug release was reduced while retaining the immediate drug dissolution profile suggesting improved taste masking properties.

This assumption was proven by electronic tongue measurements. Referring to the results a taste improvement of all formulations compared to the pure API was indicated. The minitablets produced from granules of the melt-in-method showed similar results compared to the reference product, assuming equal taste masking properties.

A human taste panel with 23 healthy adults was used to determine the human perception threshold for sodium benzoate. The data was correlated with the results of drug dissolution

tests. From this it can be derived, that up to 87 % of the panelist would not be able to taste the API in the dissolution medium after 30 s of dissolution from the minitablets of the melt-in-production-method. As a successful swallowing process should not take more time, these results can give an indication on sufficient taste masking properties of this formulation.

To accomplish a single dose of 500 mg sodium benzoate, more than 100 of the produced minitablets would have to be administered. Due to this large number, counting of the particles is not feasible for dosing. A measuring spoon from the market product Pheburane[®] was proven to be suitable for reliable and precise dosing of the granules and minitablets from multidose containers.

Stability tests confirmed that formulations containing hard fat and sodium benzoate were stable for a period of at least six months, if stored at 21 °C and 45 % r.H.

Melt-granules containing ibuprofen were produced applying the spray-on-technique, the granulation enabled the compression to tablets and minitablets. Due to the poor water solubility of ibuprofen, no immediate drug release was achieved for minitablets with hard fat. Disintegrants were therefore added. Tablets containing croscarmellose sodium disintegrated faster than the equivalent formulations containing the same amount of crospovidone or sodium starch glycolate. The external addition of disintegrant before the compression led to faster disintegration than the addition within the melt-granulation process (internal addition). 5 % croscarmellose sodium was expedient for minitablets with immediate drug release. A formulation containing this amount of croscarmellose sodium, 71 % ibuprofen and 24 % hard fat was chosen for further evaluation of taste masking properties. Despite the short disintegration time of less than two minutes and the immediate release drug dissolution profile, the initial drug release was below 3 % API within the first 30 s of dissolution. Therefore, a sufficient taste-improvement was assumed, which could be further confirmed by the results of electronic tongue measurements.

This work proved that fast releasing, individually dosable, taste improved and thus child-appropriate minitablets can be produced by melt granulation and subsequent tableting using hard fat as lipid binder. Furthermore, deeper insights of the taste masking assessment of solid dosage forms were gained by comparison of instrumental analytical methods with the results of a human taste panel. As triglycerides are considered as harmless and offer good taste masking properties this work can be the basis for further application of this promising excipient in melt-granulation processes for the production of child-appropriate, oral dosage forms.

6. Experimenteller Teil

6.1. Materialien

Tabelle 23: Eingesetzte Arzneistoffe

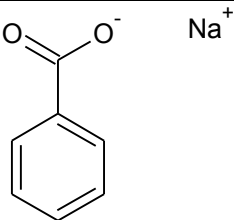
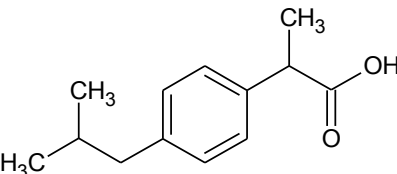
Substanz	Strukturformel	Charge	Bezugsquelle
Natriumbenzoat		200620609 04/02/2009	Ethicare, Haltern, Deutschland
Ibuprofen, - mikronisiert mit SiO ₂ (50 FF) - kristallin		C0602575 0901891	Bayer, Wuppertal, Deutschland Losan Pharma, Neuenburg, Deutschland

Tabelle 24: In den Zubereitungen verwendete Hilfsstoffe

Hilfsstoffe	Handelsname	Charge	Bezugsquelle
Hartfett, - „mikrofein“ - Pellets	Witocan [®] 42/44	911028 001377	Ethicare, Haltern, Deutschland Cremer Oleo, Witten, Deutschland
α-Laktose-Monohydrat	Granulac [®] 200	1203A4172	Meggle, Wasserburg, Deutschland
Natriumcarboxymethylstärke	Explotab [®]	4111011013	JRS Pharma, Rosenberg, Deutschland
Magnesiumstearat		3043	Bärlocher, Unterschleissheim, Deutschland
Crospovidon	Kollidon [®] CL	31628536W0	BASF, Ludwigshafen, Deutschland
Croscarmellose-Natrium	Ac-Di-Sol [®]	T046C	FMC Int., Cork, Ireland
Mittelkettige Triglyceride	Miglyol [®] 812	12356904	Caesar & Loretz, Hilden, Deutschland

Tabelle 25: Sonstige Substanzen

Bezeichnung	Charge	Bezugsquelle
Weinsäure	9H008458	Applichem, Darmstadt, Deutschland
Kaliumchlorid	Z12008	Grüssing, Filsum, Deutschland
Chininhydrochlorid	10218313	Caesar & Loretz, Hilden, Deutschland
Kaliumdihydrogenphosphat	1A007333	Applichem, Darmstadt, Deutschland
Natriumhydroxid	1P005814	Applichem, Darmstadt, Deutschland
Acetonitril		Sigma Aldrich, Steinheim, Deutschland
Eisessig	11F270532	VWR Prolabo, Fontenay sous-Bois, Frankreich
Phosphorsäure 85 %	130598	Bernd Kraft, Duisburg Deutschland

Tabelle 26: Chargenbezeichnungen der hergestellten Zubereitungen mit Natriumbenzoat, G = Granulat, MT= Minitablette, M = Schmelzverfahren, Melt-in, S = Sprühverfahren, Spray-on

Granulat				
Charge	vorangegangene Zubereitung [100 %]		nachträglicher Überzug	Hartfettanteil gesamt [%]
	AS Anteil [%]	Hartfett Anteil [%]	Hartfettzugabe [g]	
G30_S	70	30	/	30
G25_M	75	25	/	25
G30_M	70	30	/	30
G25/10_M	75	25	10	28,6
G25/12,5_M	75	25	12,5	29,4
G25/15_M	75	25	15	30,2

Minitabletten			
Charge	AS Anteil [%]	Hartfett Anteil [%]	Zusätze
MT_M	66,5	28,5	5 % Magnesiumstearat
MT_S	66,5	28,5	5 % Magnesiumstearat

Tabelle 27: Chargenbezeichnungen der hergestellten Zubereitungen mit Ibuprofen, GI = Granulat Ibuprofen, T = Tablette, MT= Minitablette, NC = Natriumcarboxymethylstärke, CP = Crospovidon, CC = Croscarmellose-Natrium, e = externe Zugabe und i = interne Zugabe des Zerfallhilfsmittels

Charge	Arzneistoff Anteil [%]	Hartfett Anteil [%]	Zerfallhilfsmittel Anteil [%]	
GI20	80	20	/	/
GI25	75	25	/	/
GI30	70	30	/	/
GI30_NC/CP/CC10i	60	30	10	Zerfallhilfsmittel vor Granulierung zugegeben
T30_NC/CP/CC10i	60	30	10	aus Granulat GI30_NC/CP/CC10i hergestellt
T30_NC/CP/CC10e	63	27	10	aus Granulat GI30, Zerfallhilfsmittel vor
T30_NC/CP/CC5e	66,5	28,5	5	Tablettierung zugegeben
MT30_NC/CP/CC5e	66,5	28,5	5	
MT25_NC/CP/CC5e	71,25	23,75	5	aus Granulat GI25, Zerfallhilfsmittel vor
MT25_CC2,5/5/10e	73,1/71,3/67,5	24,4/23,8/22,5	2,5/5/10	Tablettierung zugegeben

6.2. Herstellungsverfahren

6.2.1. Granulierung

6.2.1.1. Daten zum verwendeten Schnellmischer

Die Schmelzgranulierung wurde in einem Schnellmischer (P-VAC 10, Diosna, Osnabrück, Deutschland) mit einer Behältergröße von 2 l durchgeführt. Der Mischbehälter war mit einem Temperiermantel ausgestattet, um die Zubereitung wahlweise zu kühlen oder zu erwärmen (5 - 80 °C). Die Rührgeschwindigkeit konnte von 50 – 800 rpm, die Zerkackergeschwindigkeit von 50 – 2200 rpm eingestellt werden. Zur Messung der Produkttemperatur war am Deckel des Mischbehälters ein Temperaturfühler angebracht (Abbildung 76).



Abbildung 76: Temperaturfühler, angebracht am Deckel des Mischbehälters

Die Software SPS Plus Win Version 4 (Diosna, Osnabrück, Deutschland) wurde zur Aufzeichnung der Soll- und Ist-Werte der Heizmantel- und Guttemperatur, der Rührer-, Zerkacker- und Pumpendrehzahl und den aus der Rührgeschwindigkeit resultierenden Daten zur Leistung und Stromaufnahme des Rührers verwendet.

Temperaturmessung der Bauteile

Zur Ermittlung des Temperaturanstiegs der Bauteile des Schnellmischers während der Benutzung wurde das Infrarot Thermometer Optris® LaserSight (Optris, Berlin, Deutschland) verwendet. Um die Reflexion des Infrarotstrahles durch die Edelstahloberfläche des Mixers zu verhindern, wurden die Messstellen mit schwarzem Klebeband beklebt.

6.2.1.2. Granulierung mit Reibungswärme (Schmelzverfahren)

Zur Herstellung von Natriumbenzoat-Zubereitungen wurde in Vorversuchen eine geeignete Beladung des Mixers von 200 g Pulvermischung ermittelt (Füllgrad ca. 30 %). Der Heizmantel des Mischbehälters wurde, wenn nicht anders beschrieben, auf 38 °C vorgeheizt.

Wenn nicht anders angegeben wurden die Substanzen vor der Granulierung durch ein Sieb mit einer Maschenweite von 1000 µm gegeben und für 10 min bei 100 rpm Rührgeschwindigkeit gemischt. Anschließend wurde die Rührgeschwindigkeit auf 800 rpm erhöht. Bei einer Rührleistung von 440 W wurde die Granulierung beendet.

Für Chargen mit nachträglichem Hartfettüberzug wurde nach Erreichen des Endpunktes von 440 W der Prozess kurz gestoppt und 10 bis 15 g Hartfett auf die Granulatoberfläche aufgestreut. Anschließend wurde der Mischbehälter wieder verschlossen und das Granulat für 10 s bei 100 rpm gerührt, um das aufgestreute Hartfett zu verteilen.

Zum Entnehmen des Produktes wurde der Mischbehälter geöffnet, die Befestigung von Rührer und Motorwelle entfernt und der Mischbehälter abgenommen. Das Produkt wurde dünn auf einem Blech ausgebreitet, um auf Raumtemperatur abzukühlen.

Die so hergestellten Chargen sind wie in Tabelle 26 gezeigt bezeichnet.

Für die Granulierung von Ibuprofen mit Reibungswärme wurde eine Pulvermischung aus 60 g Hartfett und 240 g Ibuprofen 50 FF bei 100 rpm für 10 min gemischt. Anschließend wurde die Rührgeschwindigkeit auf 800 rpm erhöht. Die Temperatur des Heizmantels betrug 38 °C.

6.2.1.3. Aufsprühen des Bindemittels (Sprühverfahren)

Abbildung 77 zeigt den Aufbau für das Sprühverfahren mit geschmolzenem Hartfett bzw. Mischungen von geschmolzenem Hartfett mit Miglyol® 812. Vor der Granulierung wurden die festen Ausgangsmaterialien durch ein Sieb mit der Maschenweite 1000 µm gegeben.

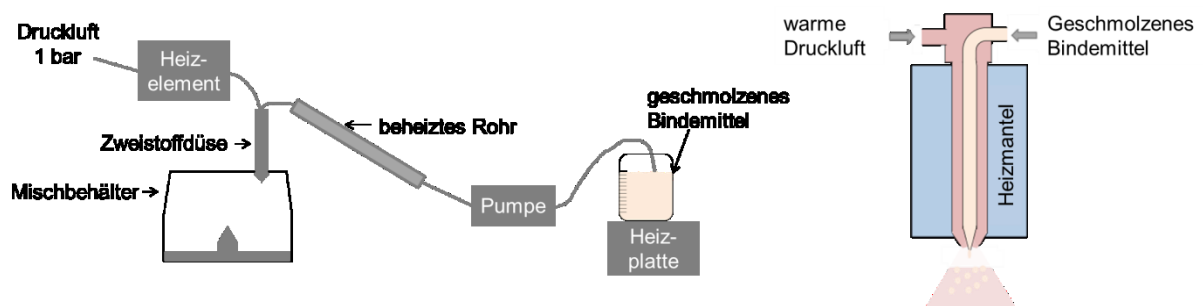


Abbildung 77: Aufbau für die Granulierung mit dem Sprühverfahren

Für die Zugabe des Bindemittels wurde die Schlauchquetschpumpe des Schnellmischers verwendet. Die Pumpendrehzahl konnte von 5 - 100 rpm eingestellt werden. Für geschmolzenes Hartfett resultierten Drehzahlen von 10 - 30 rpm in Sprühraten von 14 - 30 g/min (Silikonschlauch, Außendurchmesser 4 mm, Innendurchmesser 3 mm, Abbildung 78). Das geschmolzene Bindemittel wurde nach Durchlaufen der Pumpe durch ein auf 80 °C beheiztes Rohr geleitet und anschließend durch eine Zweistoffdüse mit einem Zerstäuberdruck von 1 bar versprüht. Die Druckluft wurde vor Passieren der Düse mit einem Heizelement erwärmt. Der Prozess wurde gestoppt wenn das Bindemittel komplett versprüht worden ist. Zum Entnehmen des Produktes wurde der Mischbehälter geöffnet, die Befestigung von Rührer und Motorwelle entfernt, der Mischbehälter abgenommen und das Produkt auf einem Blech dünn ausgebreitet. Dort kühlte es auf Raumtemperatur ab.

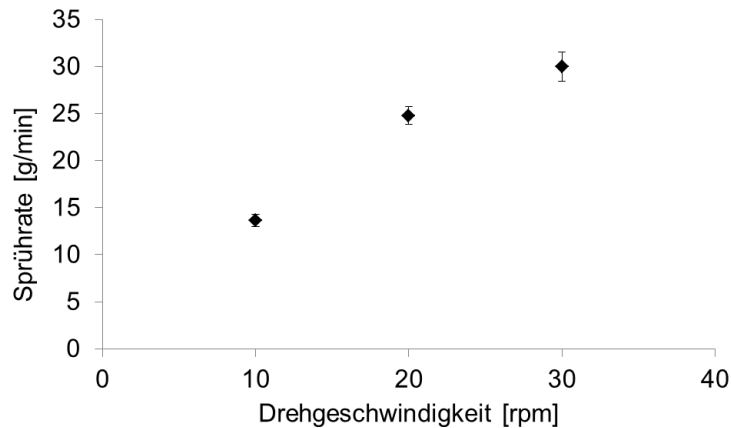


Abbildung 78: Sprührate von geschmolzenem Hartfett (80 °C) in Abhängigkeit der Pumpendrehzahl, Innendurchmesser des Schlauches 3 mm, n = 3, MW ± s

6.2.1.4. Bestimmung der Tröpfchengröße (Sprühverfahren)

Das geschmolzene Hartfett (80 °C) wurde mit Pumpendrehzahlen von 10, 20 und 30 rpm auf einen 10 cm von der Düse entfernten Objektträger gesprüht.

Die Durchmesser von jeweils 500 Tröpfchen wurden an einem Lichtmikroskop (Laborlux K, Leitz, Objektiv: Maßstab 10x, numerische Apertur 0,25) ermittelt.

Statistische Versuchsplanung (DoE)

Die Erstellung und Auswertung der Versuchspläne erfolgte mit der Software Modde 9.0 (Umetrics, Umea, Schweden).

Die Qualität der Modelle wurde durch das Bestimmtheitsmaß (R^2), die Vorhersagbarkeit (Q^2), den Lack of fit und die Reproduzierbarkeit beschrieben. Um zu vermeiden, dass unbekannte, aber systematische Einflüsse die Ergebnisse verfälschen, wurde die Reihenfolge der Einzelversuche randomisiert.

Für die Versuche mit Laktose wurde ein CCF-Design ausgewählt. Als Faktoren wurden die Rührgeschwindigkeit, der Bindemittelanteil, der Anteil an MCT am Bindemittel und die Zugaberate des Bindemittels (angegeben als Pumpendrehzahl) ausgewählt. Es wurde geprüft, ob die Faktoren signifikanten Einfluss auf die Teilchengrößenverteilung (x_{25} , x_{50} , x_{75}), die Ausbeute (Massenanteil der Charge, der nach der Granulierung aus dem Mischer ohne Abschaben der Behälterwand entfernt werden konnte) und den Grobanteil (Massenanteil der Granulate > 2000 μm) haben. Für alle Experimente des DoEs wurde mit einer Füllmenge von 300 g Laktose gearbeitet. Die eingesetzten Faktoren und Faktorstufen und die daraus resultierenden Einstellungen der Experimente sind in Tabelle 5 und Tabelle 6 dokumentiert.

Für den Modellarzneistoff Natriumbenzoat wurde ein vollfaktorieller 2^3 Versuchsplan durchgeführt. Es wurden die gleichen Faktoren mit Ausnahme der Zugaberate des Bindemittels untersucht wie im Falle von Laktose. Für alle Experimente wurde eine konstante Pumpendrehzahl von 20 rpm verwendet. Die Granulate wurden hinsichtlich der gleichen Zielgrößen wie die des Versuchsplanes mit Laktose analysiert. Für alle Experimente des DoEs wurde mit einer Füllmenge von 200 g Natriumbenzoat gearbeitet. Die eingesetzten Faktoren und Faktorstufen sind in Tabelle 7 und Tabelle 8 dokumentiert.

Natriumbenzoat

Zur Herstellung von Charge G30_S wurden 200 g Natriumbenzoat bei 200 rpm im Mischbehälter gerührt und 85 g geschmolzenes Hartfett mit einer Pumpendrehzahl von 20 rpm und einem Zerstäubedruck von 1 bar aufgesprüht. Der Prozess wurde nach Zugabe des Hartfettes beendet. Anschließend wurde das Granulat wie in 6.2.1.2 beschrieben aus dem Mischbehälter entnommen und auf Raumtemperatur abgekühlt.

Ibuprofen

Vor der Granulierung von Substanzgemischen wurden die Bestandteile für 10 min bei 100 rpm Rührgeschwindigkeit im Schnellmischer gemischt.

Es wurde mit Hartfettkonzentrationen von 20 bis 30 % gearbeitet. Die Füllmenge des Mixers mit Ibuprofen bzw. mit Pulvermischung betrug in allen Fällen 300 g, die Rührgeschwindigkeit lag bei 100 rpm. Das Bindemittel wurde mit einer Pumpendrehzahl von 20 rpm zugegeben.

6.2.2. Mahlung des Modellarzneistoffes Ibuprofen

Zur Zerkleinerung der groben Ibuprofencharge wurden die Teilchen über den Aufgabetrichter in eine Zentrifugalmühle gegeben (Retsch, ZM200, Haan, Deutschland) und bei einer Umdrehungsgeschwindigkeit von 6000 rpm mit dem Siebeinsatz 1 zerkleinert.

6.2.3. Tablettierung

6.2.3.1. Herstellung der Pulvermischungen für die Direkttablettierung

Für die Direkttablettierung wurden die Pulverbestandteile in 250 ml Schraubdeckelglasgefäße eingewogen (Masse 50 – 100 g) und in diesen Gefäßen für 10 min in einem Turbulamischer (T2F, W.A. Bachofen, Basel, Schweiz) gemischt.

6.2.3.2. Herstellung der Tabletten

Die Ibuprofen-Granulate (630 – 1000 μm) und -Pulvermischungen wurden mit einer hydraulischen Tablettenpresse (FlexiTab, Röntgen, Solingen, Deutschland) mit einem Pressdruck von 38,2 MPa zu Tabletten verpresst. Es wurde ein biplanes Stempelwerkzeug mit einem Durchmesser von 10 mm verwendet.

6.2.3.3. Herstellung der Minitabletten

Die Minitabletten wurden mit einer instrumentierten Rundläufertablettenpresse (Pressima, IMA Kilian, Köln, Deutschland) mit einem bikonkaven 12-fach Minitabletten-Stempelwerkzeug (Ritter-Pharma Technik, Stapelfeld, Deutschland) hergestellt. Der Durchmesser einer Minitablette betrug 2 mm.

Die Instrumentierung erfasste mithilfe von Dehnungsmessstreifen die Kräfte an Ober- und Unterstempel, zur Anzeige der resultierenden Kräfte wurde die Software MS 2300 (IMA, Kilian) verwendet.

Zur Herstellung der Charge MT_M wurde die Granulatfraktion 315 – 630 μm aus der Charge G30_M verwendet, für die Charge MT_S wurden Granulate der Charge G30_S mit einer Größe von 250 – 630 μm eingesetzt. Vor dem Verpressen wurden 5 % Magnesiumstearat zu den Granulaten gegeben und für 2 min im Turbulamischer (T2F, W.A. Bachofen, Basel, Schweiz) gemischt.

Der Matrizenring drehte sich während des Prozesses mit einer Geschwindigkeit von 10 rpm. Es wurde ohne Vordruck mit Presskräften von 5 kN bis 14 kN tablettiert.

Zur Herstellung der Minitabletten mit Ibuprofen wurden die Granulatfraktionen 315 – 630 μm verwendet. Abweichend zu der Tablettierung von Natriumbenzoat wurde in diesen Versuchen ausschließlich mit einer Presskraft von 14 kN gearbeitet.

Nach der Tablettierung wurden die Minitabletten mittels Luftstrahlsiebung und einem Sieb mit Maschenweite 125 μm bei einem Unterdruck von 1000 Pa für 1 min entstaubt (Hokosawa Alpine, Augsburg, Deutschland).

Die Masse von 30 Minitabletten pro Charge wurde mit der Mikrowaage MC210P (Sartorius, Göttingen, Deutschland) mit einer Ablesbarkeit von 0,01 mg bestimmt.

6.3. Analytische Methoden

6.3.1. Partikelgrößenbestimmung

6.3.1.1. Laserdiffraktometrie

Die Partikelgröße der Ausgangsmaterialien wurde mittels Laserdiffraktometrie (Helos H1402, Sympatec, Clausthal-Zellerfeld, Deutschland) analysiert. Dazu wurden die Ausgangssubstanzen über eine Dosierrinne (Vibri, Sympatec, Clausthal-Zellerfeld, Deutschland) der Trockendispergiereinheit zugeführt und bei einem Druck von 3 bar dispergiert. Für Messungen von Ibuprofen 50 FF wurde eine Fourierlinse mit einem Messbereich von 0,45 bis 87,5 μm (Brennweite 50 mm) verwendet. Zur Analyse des groben, unverarbeiteten Ibuprofens wurde eine Linse mit einem Messbereich von 4,5 bis 875 μm (Brennweite 500 mm) ausgewählt. Für alle weiteren Ausgangssubstanzen kam eine Linse mit einem Messbereich von 1,8 bis 350 μm (Brennweite 200 mm) zum Einsatz. Dargestellt sind die Ergebnisse einer Volumenverteilung. Je Ausgangsmaterial wurden drei Proben vermessen und Mittelwert und Standardabweichung berechnet.

6.3.1.2. Digitale Bildanalyse

Die Partikelgröße der Granulate wurde mittels Camsizer[®] XT (Retsch Technology, Haan, Deutschland) durch digitale Bildanalyse mit einem Zwei-Kamera-System bestimmt.

Für freifließende Granulate wurde die Freifalldispergierung (X-Dry, Modul X-Fall) verwendet. Die Granulate wurden dem Messbereich über eine Schüttelrinne zugeführt. Die Vibration der Rinne wurde automatisch reguliert, um eine Partikelsolldichte von 0,5 % zu erzielen.

Für Granulate mit hohem Feinanteil wurde die Druckluftdispergierung (X-Dry, Modul X-Jet) eingesetzt. Ein Dispergierdruck von 0,3 bar wurde verwendet, um unerwünschte Agglomerate von Pulverpartikeln zu vermeiden ohne die Granulate zu zerstören.

Die Partikelgrößen wurden anhand des $x_{c_{\min}}$ -Wertes analysiert, der die kleinste aller maximalen Sehnen der Partikelprojektion darstellt.

Dargestellt sind die Ergebnisse einer Volumenverteilung.

Wenn nicht anders beschrieben, wurden aus jeder Charge drei Stichproben mittels Probenteiler (Retsch, Haan, Deutschland) entnommen und analysiert. Mittelwert und Standardabweichung wurden berechnet.

6.3.2. Fließfähigkeit

6.3.2.1. Rieseltrichter

Zur Beurteilung der Fließfähigkeit der Pulvermischungen und Granulate wurde ein Rieseltrichter nach Pfrengle, Typ 3102, mit einem Durchmesser der Auslassöffnung von 1 cm verwendet. Die Durchflusszeit wurde für jeweils 50 g Substanz bzw. 30 g Granulat bestimmt. Jede Probe wurde dreimal gemessen, Mittelwert und Standardabweichung wurden berechnet.

6.3.2.2. Schütt- und Stampfdichte

Schütt- und Stampfdichte der Pulvermischungen und Granulate wurden mit einem Stampfvolumeter nach Ph. Eur. 2.9.34 ermittelt. Der Hausner-Faktor (Ph. Eur. 2.9.36) wurde als Quotient aus Stampf- und Schüttdichte berechnet. Schütt- und Stampfdichte wurden einmal je Charge ermittelt.

6.3.3. Bruchkraft

Die Bruchkraft von Minitabletten wurde mit dem Texture Analyser TA.XT plus (Stable Micro Systems, Godalming, UK) gemessen. Ein planes Stempelwerkzeug mit einem Durchmesser von 0,5 cm wurde mit einer Vortestgeschwindigkeit von 0,5 mm/s bis an den Rand der Minitablette bewegt. Mit einer Testgeschwindigkeit von 0,1 mm/s wurde die Minitablette diametral komprimiert und die dabei auf den Stempel einwirkende Kraft gemessen. Als Bruchkraft wurde das erste auftretende Kraftmaximum definiert. Die Bruchkraft wurde pro Charge zehnmal ermittelt.

6.3.4. Friabilität

1 g Minitabletten wurden in ein Schnappdeckelgefäß mit 2,5 cm Durchmesser und einer Höhe von 5 cm eingewogen. Das Schnappdeckelgefäß wurde verschlossen und in einen Überkopfschüttler (Heidolph, Schwabach, Deutschland) eingespannt (Abbildung 79). Dieser vollführte eine zweidimensionale Drehbewegung mit 25 rpm. Analog zur Arzneibuch-Monographie für nicht überzogene Tabletten (Ph. Eur. 2.9.7) wurde die Rotation nach 100 Umdrehungen gestoppt. Anschließend wurden die Minitabletten durch Luftstrahlsiebung (Sieb 125 µm, Unterdruck 1000 Pa, Hokosawa Alpine, Augsburg, Deutschland) für 1 min entstaubt und erneut gewogen. Der Abrieb berechnet sich als die Massedifferenz zwischen Ein- und Auswaage der Minitabletten.

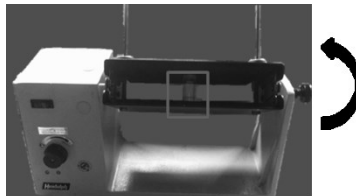


Abbildung 79: Friabilitätsmessung von Minitabletten mittels Überkopfschüttler.

6.3.5. Zerfallszeit

6.3.5.1. Tabletten

Die zum Zerfall der Ibuprofen-Tabletten benötigte Zeit wurde gemäß Ph. Eur. 2.9.1 mit einem Zerfallstester DT-2 (Sotax, Alschwill, Schweiz) bei 37 ± 2 °C ermittelt. Um ein Aufschwimmen der Tabletten zu vermeiden, wurden perforierte Plexiglasscheiben aufgelegt. Die Prüfung wurde nach maximal 30 min beendet. Aus jeder Charge wurde für sechs Tabletten die zum Zerfall benötigte Zeit analysiert.

6.3.5.2. Minitabletten

Um die zum Zerfall der Ibuprofen-Minitabletten benötigte Zeit zu analysieren, wurde der Zerfallstest nach Kleinebudde (1997) modifiziert. Für die Durchführung dieses Tests wurde jeweils eine Minitablette in ein Plexiglasröhrchen gegeben, dessen Ober- und Unterseite durch ein Sieb mit einer Maschenweite von 710 μm verschlossen war. Die Plexiglasröhrchen wurden in die in Abschnitt 6.3.5.1 beschriebene Zerfallsapparatur eingebracht und mit Metallhülsen beschwert, um das Aufschwimmen während des Tests zu vermeiden. Die Tests wurden bei einer Temperatur von $37 \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}$ durchgeführt. Die zum Zerfall benötigte Zeit wurde für 6 Minitabletten jeder Charge analysiert.

6.3.6. Rasterelektronenmikroskopie

Für die rasterelektronenmikroskopischen Aufnahmen wurde das Rasterelektronenmikroskop Phenom[®] G2 pro (Phenom-World, Eindhoven, Niederlande) mit Beschleunigungsspannungen zwischen 5 und 10 kV eingesetzt. Eine Probenvorbereitung durch Besputtern war nicht notwendig.

6.3.7. Dynamische Differenzkalorimetrie

Das thermische Verhalten der Schmelzgranulate und der verwendeten Ausgangsmaterialien wurde mittels DSC-1 Gerät (Mettler-Toledo, Gießen, Deutschland) analysiert. Für die Auswertung wurde die Star[®] 9,2 Software von Mettler-Toledo (Gießen, Deutschland) verwendet. Ungefähr 5 mg der Probe wurde in einen Aluminiumtiegel mit perforiertem Deckel eingewogen, ein leerer Tiegel diente als Referenz. Vor Beginn der Messung wurde die Messzelle mit 70 ml/min Stickstoff gespült. Die Proben wurden anschließend bis maximal 180 $^\circ\text{C}$ mit einer Aufheizrate von 10 $^\circ\text{C}/\text{min}$ erhitzt. Jede Charge wurde zweimal analysiert.

6.3.8. Heiztischmikroskopie

Ein Polarisationsmikroskop (Leica DM LB, Leica, Cambridge, England) wurde verwendet, um zu überprüfen, ob sich der Modellarzneistoff Ibuprofen im geschmolzenen Hartfett (physikalische Mischung 1:9) löst. Nach einer Aufheizphase auf 45 $^\circ\text{C}$ (Heizrate 20 K/min) wurde diese Temperatur für 10 min gehalten (Temperiereinheit TMS 94 THMS 600, Linkam Scientific Instruments, Surrey, Großbritannien). Aufnahmen wurden mit einer auf dem Heiztischmikroskop installierten Kamera (Nikon D300, Nikon, Tokio, Japan) erstellt.

6.3.9. Röntgendiffraktometrie

Die verwendeten Hilfsstoffe und die hergestellten Schmelzgranulate wurden mittels X'Pert Diffraktometer PW3050/60 DY 6536 (PANalytical, Almelo, Niederlande) mit einer Cu-K α -Strahlungsquelle ($\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$) bei 40 kV und 40 mA analysiert. Die Proben wurden auf einem Probenhalter mit einem Durchmesser von 16 mm präpariert und mit Einstrahlwinkeln von 10 $^\circ$ bis 50 $^\circ$ in 0,0167 $^\circ$ Schritten gemessen. Jede Probe wurde zweimal analysiert.

6.3.10. Analytische Methoden zur Bewertung der Geschmacks- maskierung

6.3.10.1. Arzneistofffreisetzung nach Ph. Eur.

Die Untersuchungen zur Wirkstofffreisetzung wurden in einer Drehkorbchenapparatur gemäß Ph. Eur. 2.9.3 durchgeführt (DT 700, Erweka, Heusenstamm, Deutschland).

Für die Freisetzungsuntersuchungen von Natriumbenzoat-Zubereitungen wurden 900 ml demineralisiertes Wasser als FreisetzungsmEDIUM verwendet. Dieses wurde vor Beginn der Freisetzungsuntersuchungen bei Raumtemperatur eine Stunde im Ultraschallbad entgast. Die Umdrehungsgeschwindigkeit des Drehkorbchens betrug 150 rpm, die Temperatur des FreisetzungsmEDIUMS lag bei 37 °C. Die Absorption wurde mittels UV-Photometer (Lambda 25, Perkin Elmer, Waltham, USA) bei 273 nm gemessen. Die Pumpendrehzahl (PVP 80, Erweka, Heusenstamm, Deutschland) betrug 40 rpm. Wenn nicht anders beschrieben wurde die Absorption des FreisetzungsmEDIUMS für 30 min in Abständen von zwei Minuten, im Anschluss weitere 30 min in Abständen von 5 min und danach alle 10 min gemessen. Die Freisetzung wurde nach drei Stunden beendet. Wenn nicht anders beschrieben, wurden sechs Messungen pro Charge durchgeführt.

Im Falle der Ibuprofen-Freisetzungsuntersuchungen wurden 500 ml 37 °C warmer, entgaster Phosphatpuffer pH 7,2 als FreisetzungsmEDIUM verwendet. Die Umdrehungsgeschwindigkeit des Drehkorbchens betrug 100 rpm, die Absorption wurde mittels UV-Photometer bei 267 nm gemessen. Wenn nicht anders beschrieben wurde die Absorption des FreisetzungsmEDIUMS für 30 min in Abständen von zwei Minuten, im Anschluss weitere 30 min in Abständen von 5 min und danach alle 10 min gemessen. Die Auswahl des FreisetzungsmEDIUMS und der Rührgeschwindigkeit erfolgten analog zu dem für Ibuprofen-Tabletten in der United States Pharmacopeia (USP 33, NF 28) beschriebenen Test. Wenn nicht anders beschrieben, wurden sechs Messungen pro Charge durchgeführt.

6.3.10.2. Messungen mit der UV-Sonde

Eine UV-Sonde (DH-2000-BAL, Ocean Optics, Ostfildern, Deutschland) wurde verwendet, um die Arzneistofffreisetzung in den ersten zwei Minuten der Freisetzungsuntersuchung sekundengenau beurteilen zu können.

Die Arzneistofffreisetzung aus Natriumbenzoat-Zubereitungen wurde bei 37°C in 900 ml demineralisiertem, entgastem Wasser bei einer Rührgeschwindigkeit von 150 rpm durchgeführt. Die Auswertung erfolgte bei einer Wellenlänge von 260 nm. 250 mg Probe wurden in ein Drehkorbchen eingewogen und die zweiminütige Messung bei Eintauchen des Drehkorbchens in das FreisetzungsmEDIUM gestartet.

Im Falle der Ibuprofen-Zubereitungen wurde der Wirkstoff aus 300 mg der Minitabletten in 500 ml entgastem Phosphatpuffer pH 7,2 bei 37°C freigesetzt. Die Rührgeschwindigkeit betrug 100 rpm. Die Absorption wurde bei 235 nm gemessen.

Je Charge wurde das Freisetzungsprofil von drei Proben ermittelt. Zur besseren Übersichtlichkeit ist in den gezeigten Diagrammen nur jeder zehnte Messwert dargestellt.

6.3.10.3. Messungen mit der elektronischen Zunge

Die elektronischen Zungen der Firma Insent TS5000Z (Insent, Atsugi-Shi, Japan) und die α Astree der Firma AlphaMOS (Toulouse, Frankreich) wurden zur Beurteilung der geschmacksmaskierenden Eigenschaften der Granulate und Minitabletten eingesetzt.

Messprinzip

Bei der elektronischen Zunge der Firma Insent handelt es sich um ein potentiometrisches Messsystem mit acht Lipidmembransensoren (AAE, CT0, CA0, C00, AE1, AC0, AN0, BT0). Diese Sensoren werden entsprechend der Ladung der aufgetragenen Lipidmembranen an zwei verschiedenen Sensorköpfen befestigt. Die Sensorköpfe werden an einem beweglichen Roboterarm fixiert und können so zwischen den verschiedenen Probe-, Reinigungs- und Standardlösungen bewegt werden. Eine ausführliche Beschreibung des Aufbaus der elektronischen Zunge und der Lipidsensoren findet sich in der Veröffentlichung von Kobayashi et al. (2010).

Der vor jeder Messung durchgeführte Sensorcheck prüft, ob das von den Sensoren gemessene Potential der Standardlösung in dem vom Hersteller vorgegebenen Messbereich liegt und ob die gemessenen Potentiale ausreichend stabil sind.

Um die Geschmacksmaskierung einer Zubereitung beurteilen zu können, wurde jede Probe viermal gemessen. Für die Auswertung der Daten wurden nur die letzten drei Messdurchgänge verwendet, da der erste Messzyklus laut Hersteller der Konditionierung der Sensoren dient. Bevor das Potential einer Probe gemessen wurde, wurden die Sensoren in einer aus Kaliumchlorid und Weinsäure bestehenden Standardlösung und einer ethanolischen Waschlösung gereinigt. Wenn die in der Standardlösung gemessenen Potentiale der Sensoren innerhalb von 30 s um weniger als 0,5 mV schwankten, wurde das Potential einer Probenlösung ermittelt. Eine genaue Abhandlung des Messprinzips wurde von Woertz et al. (2010a) beschrieben.

Wird dieselbe Probe in verschiedenen Messungen analysiert, können die gemessenen mV-Werte voneinander abweichen, da Faktoren wie Temperatur, Alter der Sensoren und die sogenannte Messgeschichte der Sensoren einen Einfluss auf das Messergebnis haben. Die Messgeschichte umfasst dabei Umfang und Art der bis zum Messzeitpunkt bereits auf die Sensoren eingewirkten Messzyklen. Aufgrund dessen wurde eine Normierung der Daten durchgeführt (Woertz et al. 2010a; Eckert et al. 2011). Dazu wurde als Referenz das Potential einer 0,5 mM Chininhydrochlorid Lösung in jeder Messung analysiert. Die mV-Werte der zweiten durchgeführten Messung dienten anschließend als Referenzwerte. Spätere Messungen wurden nach Gleichung 2 normiert.

$$mV_{\text{normiert}} = mV_{\text{Probe}} + (mV_{\text{Chininstandard}} - mV_{\text{Chinin Messung}}) \quad \text{Gleichung 2}$$

Die elektronische Zunge α Astree der Firma AlphaMOS verfügt über sieben kreuzselektive Sensoren (ZZ, AB, GA, BB, CA, DA, JE), die nach der chemisch sensitiven Feldeffekttransistor Methode (chemically modified field effect transistor technologie, ChemFET) arbeiten. Auch diese Sensoren sind über einen Sensorkopf an einem Roboterarm befestigt und können durch einen drehbaren Probenhalter von Probe zu Probe bewegt werden.

Vor jeder Messung wurde überprüft, ob die Sensoren zwischen 0,01 M Lösungen von Natriumchlorid, Natriumglutamat und Salzsäure differenzieren konnten. War dies der Fall,

konnte die Messung der Proben gestartet werden. Das Potential einer Probe wurde nach der Methode von Pein et al. (2013) achtmal hintereinander für 120 s gemessen, anschließend wurden die Sensoren in demineralisiertem Wasser gereinigt und das Potential der nächsten Probe ermittelt. Für die Auswertung wurden die Potentiale der letzten 20 s der letzten drei Messungen herangezogen.

Kalibrierung

Um zu überprüfen, ob die Sensoren der elektronischen Zunge Unterschiede zwischen verschiedenen konzentrierten Natriumbenzoat-Lösungen detektieren können, wurden Konzentrationen von 0,0005 mM bis 250 mM Natriumbenzoat mit der elektronischen Zunge der Firma Insent und Konzentrationen bis 100 mM mit der elektronischen Zunge der Firma AlphaMOS gemessen. Aufgrund der besseren Löslichkeit von Ibuprofen im alkalischen Milieu wurde die Kalibrierung in Phosphatpuffer pH 7,2 durchgeführt (Löslichkeit Ibuprofen in Phosphatpuffer 7,2: 5,2 mg/ml (BASF 2010)). Es wurden Konzentrationen von 0,02 mg/100 ml bis 436 mg/100 ml gemessen.

Probenvorbereitung zur Messung der Geschmacksmaskierung

Für die Probenvorbereitung wurde eine Drehkorbchenapparatur gemäß Ph. Eur. 2.9.3 verwendet. 900 mg Minitabletten oder Granulate (1000 – 1250 μm) der Natriumbenzoat-Zubereitungen wurden in ein Drehkorbchen eingewogen. Als Freisetzungsmilieu wurde 900 ml 37 °C warmes, entgastes, demineralisiertes Wasser verwendet. Die Rührgeschwindigkeit betrug 150 rpm. Nach zuvor festgelegten Zeitpunkten zwischen 10 bis 120 s wurde das Drehkorbchen mitsamt Zubereitung entfernt. Dabei wurde darauf geachtet, dass eventuell im Drehkorbchen verbliebenes Freisetzungsmilieu zurück ins Freisetzungsgefäß gegeben wurde. Diese Lösungen wurden anschließend mit der elektronischen Zunge vermessen.

Die Arzneistofffreisetzung aus 175 mg Minitabletten mit dem Modellarzneistoff Ibuprofen erfolgte in 100 ml 37 °C warmem und entgastem Phosphatpuffer pH 7,2 bei einer Drehgeschwindigkeit von 100 rpm in einer Drehkorbchenapparatur (Ph. Eur. 2.9.3). Nach 10, 30 und 120 s wurde das Drehkorbchen mitsamt Zubereitung entfernt. Mit Hinblick auf den schnellen Zerfall der Minitabletten mussten die Probenlösungen filtriert werden. Um die Filtrationszeit so kurz wie möglich zu halten, wurde die Filtration unter Vakuum durchgeführt (Abbildung 80).

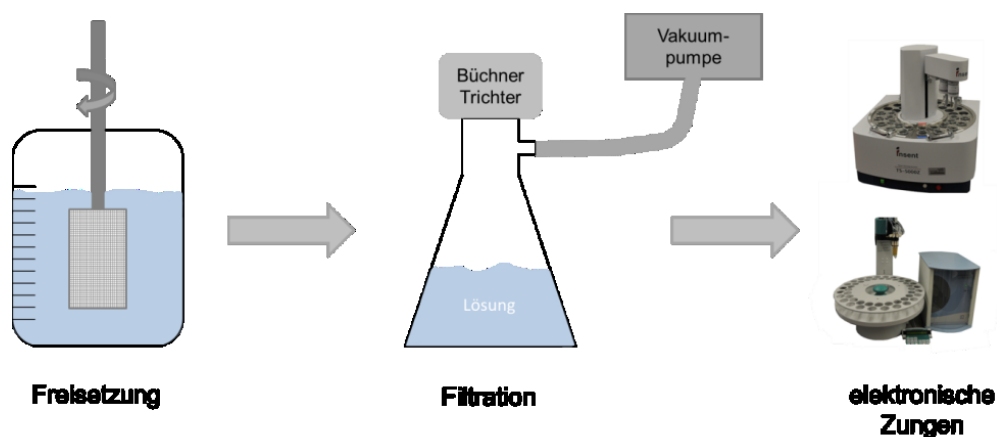


Abbildung 80: Probenvorbereitung der Ibuprofen-Zubereitungen für die Messungen mit den elektronischen Zungen

Aus den Chargen G30_M, MT_M und MT_S mit Natriumbenzoat und den Ibuprofenhaltigen Minitabletten MT25_CC5e wurden jeweils drei Stichproben entnommen und für die Messung mit der elektronischen Zunge präpariert.

Uni- und multivariate Auswertung

Die Auswertung der Daten erfolgte sowohl univariat mit Excel 2010 (Microsoft, Redmond, USA) als auch multivariat mit Simca + P 12.0.1. (Umetrics AB, Umea, Schweden).

Zur besseren Veranschaulichung der Daten aus der Hauptkomponentenanalyse wurden in der zweidimensionalen Darstellung (Hauptkomponenten 1 und 2) zwischen zwei Datenpunkten $P1(x_1/y_1)$ und $P2(x_2/y_2)$ mittels Gleichung 3 Euklidische Abstände (ED) berechnet.

$$ED = \sqrt{(x_1 - x_2)^2 + (y_1 - y_2)^2} \quad \text{Gleichung 3}$$

6.3.10.4. Freisetzungsanalytik in Lebensmitteln

Probenvorbereitung

Um die Arzneistofffreisetzung aus G30_M, MT_M und MT_S in Vanillepudding und Apfelsmus zu ermitteln, wurde 1 g der Zubereitung in 50 g des Lebensmittels eingerührt. Nach 5, 10 und 20 min wurde 1 g der Mischung entnommen, in 50 ml des unten genannten Fließmittels dispergiert und mittels Spritze durch einen 0,45 µm Partikelfilter filtriert. Jeder Messzeitpunkt wurde für jede Probe dreimal präpariert (Krause 2008).

Für die Ibuprofen-Minitabletten wurden 175 mg Minitabletten auf einen Teelöffel gegeben und mit dem Lebensmittel bedeckt. Nach 30 s bzw. 5 min wurde die gesamte Mischung in 10 ml des Fließmittels dispergiert und mit einer Spritze durch einen 0,45 µm Partikelfilter filtriert. Aus der Charge wurden drei Stichproben entnommen und analysiert.

Hochdruckflüssigkeitschromatographie

Die Menge des in den Lösungen enthaltenen Arzneistoffes wurde mit einer HPLC-Apparatur von EliteLaChrom (VWR Hitachi, Tokio, Japan) analysiert. Nach einer Methode von Breikreutz et al. (2003a) wurde die Absorption von Natriumbenzoat mittels UV-VIS-Detektor bei einer Wellenlänge von 225 nm detektiert. Das Fließmittel bestand aus Acetonitril und 0,01 M wässriger Ammoniumacetatlösung (30/70 V/V) und wurde mit Essigsäure auf pH 4,5 eingestellt. Die Flussrate betrug 1 ml/min, als Säule wurde eine Umkehrphase Nucleosil 100-5 C18 mit den Maßen 4,6 x 150 mm bei einer Temperatur von 40 °C verwendet. Es wurden 10 µl injiziert. Zur Kalibrierung wurden acht verschiedene konzentrierte Natriumbenzoat-Lösungen verwendet (3,5 µg/ml bis 0,5 mg/ml, $y = 154340x + 35332$, $R^2 = 0,999$), die Gehaltsbestimmung der Proben erfolgte über die Peakfläche. Jede Probe wurde dreimal gemessen.

Die Methode zur Analyse der Ibuprofenhaltigen Zubereitungen basierte auf der Methode zur Reinheitsprüfung von Ibuprofen aus dem europäischen Arzneibuch 8.2. Das Fließmittel bestand aus einer Mischung aus 0,35 Teilen Phosphorsäure 85 %, 538 Teilen Acetonitril und 461,65 Teilen destilliertem Wasser. Die Flussrate betrug 1 ml/min, als Säule wurde eine Umkehrphase Novapak C18 mit den Maßen 4 µm, 150 x 4 mm bei einer Temperatur von 40 °C verwendet. Es wurden 30 µl injiziert. Die Absorption wurde bei einer Wellenlänge von 272 nm gemessen. Zur Kalibrierung wurden zehn verschiedene konzentrierte Ibuprofen-

Lösungen verwendet (0,5 µg/ml bis 1,6 mg/ml, $y = 8,6 \cdot 10^6 x + 36475$, $R^2 = 1,000$), die Gehaltsbestimmung der Proben erfolgte über die Peakfläche. Jede Probe wurde dreimal gemessen.

6.3.10.5. Geschmackstest mit Probanden

Ein Geschmackstest nach Art des Bitterwert-Tests des europäischen Arzneibuches (Ph. Eur. 2.8.15) wurde angewandt, um die niedrigste vom menschlichen Geschmackssinn wahrnehmbare Natriumbenzoat-Konzentration in Wasser festzustellen.

Alle ausgewählten Probanden waren gesund und hatten keine bekannten Unverträglichkeiten gegenüber Chininhydrochlorid oder Natriumbenzoat.

Zunächst wurde für 13 Probanden über den Bittertest mit Chininhydrochlorid ermittelt, ob deren Geschmackssinn ausreichend sensibel ist und ob die Ergebnisse mit denen des Natriumbenzoat-Tests korrelierten. Dazu wurden zunächst Chininhydrochlorid-Lösungen verkostet.

Eine Stammlösung von 10 mg Chininhydrochlorid in 1000 ml Trinkwasser wurde hergestellt. Aus dieser Lösung wurden 36 ml entnommen und auf 100 ml mit Trinkwasser aufgefüllt. Dieser Verdünnungsschritt wurde mit jeweils 2 ml mehr Stammlösung 11-mal wiederholt. Der Geschmackstest begann mit der Lösung der niedrigsten Konzentration. Von dieser Lösung sollte der Proband 10 ml in den Mund nehmen und für 30 s im Mundraum behalten. Anschließend wurden die Lösungen ausgespuckt. Nach 1 min Wartezeit durfte der Mund ausgespült werden. Falls der Proband keinen Unterschied zum reinen Trinkwasser wahrnehmen konnte, musste er mindestens 10 min warten, bevor die Lösung mit der nächsthöheren Konzentration verkostet werden durfte. Der Test wurde beendet, wenn der Proband einen geschmacklichen Unterschied zu reinem Trinkwasser feststellen konnte.

Für den Geschmackstest mit Natriumbenzoat wurden 10 g Natriumbenzoat in 1000 ml Trinkwasser für 30 min unter kontinuierlichem Rühren gekocht. Anschließend kühlte die Lösung auf Raumtemperatur ab, verdampftes Wasser wurde ergänzt. Diese Lösung diente als Stammlösung und hatte die Bezeichnung C1. Die Stammlösung wurde nun wie nachfolgend beschrieben weiter verdünnt:

10,0 ml von Lösung C1 wurden mit Trinkwasser auf 100,0 ml verdünnt (Lösung C2).

10,0 ml von Lösung C2 wurden mit Trinkwasser auf 100,0 ml verdünnt (Lösung C3).

20,0 ml von Lösung C3 wurden mit Trinkwasser auf 100,0 ml verdünnt (Lösung C3A).

10,0 ml von Lösung C3 wurden mit Trinkwasser auf 100,0 ml verdünnt (Lösung C4).

Der ADI-Wert für Natriumbenzoat liegt laut EFSA bei 5 mg/kg Körpergewicht. Ausgehend von einem Körpergewicht von mindestens 50 kg der Teilnehmer wäre der ADI-Wert selbst bei Verschlucken aller zu verkostenden Lösungen nicht erreicht worden.

Die Verkostung wurde analog zum Chinin-Bittertest durchgeführt. Wurde ein Unterschied der Lösung zu reinem Trinkwasser geschmeckt, wurde diese Lösung weiter verdünnt, um die Geschmacksschwelle genauer festlegen zu können. Dazu wurden 12, 15, 20, 30, 60 bzw. 80 ml der Lösung mit Trinkwasser auf 100 ml aufgefüllt. Der Proband begann wie bereits für den Chinin-Bittertest beschrieben mit der niedrigsten Konzentration. Der Test wurde beendet, wenn ein Unterschied zwischen der Lösung und dem reinen Trinkwasser geschmeckt werden konnte.

Die Geschmacksschwelle wurde als die geringste Konzentration definiert, bei der der Proband einen Unterschied zum reinen Trinkwasser schmecken konnte.

6.3.11. Dynamische Wasserdampfsorption/-desorption

Zur Messung der Sorptionsfähigkeit von Hartfett, Natriumbenzoat und Charge G30_M wurde ein Sorptionsprüfsystem (SPS 11, Projekt Messtechnik, Ulm, Deutschland) verwendet. Die relative Feuchte der Probenkammer wurde bei 25 °C von 45 bis 75 % r.F. und anschließend von 75 % zurück auf 45 % r.F. in 10 %-Schritten verändert. Eine Feuchteinstellung wurde erst dann verändert, wenn die Massenänderung der Probe innerhalb von 40 Minuten unter 0,1 % lag, die Maximalzeit für eine Feuchtigkeitsstufe betrug 48 Stunden.

6.3.12. Stabilitätsuntersuchungen

Die Stabilitätsuntersuchung der Charge G30_M wurde gemäß ICH-Leitlinie Q1A unter Normal- und Stressbedingungen durchgeführt. Das Granulat wurde in einem offenen Glasgefäß lichtgeschützt in einem klimatisierten Raum bei 21 °C und 45 % r.F. bzw. unter Stressbedingungen in einem Klimaschrank (KBF, Binder, Tuttlingen, Deutschland) bei 40 ± 2 °C und 75 % r.F. gelagert. Nach einem und sechs Monaten wurde die eingelagerte Probe mittels dynamischer Differenzkalorimetrie (vgl. Abschnitt 6.3.7) und Röntgendiffraktometrie (vgl. Abschnitt 6.3.9) untersucht und das Freisetzungprofil analysiert (vgl. Abschnitt 6.3.10.1).

7. Literatur

- Abdelbary, G., Prinderre, P., Eouani, C., Joachim, J., Reynier, J. P. und Piccerelle, P. (2004). *The preparation of orally disintegrating tablets using a hydrophilic waxy binder*. International Journal of Pharmaceutics, 278 (2): 423-433.
- Abrams, L. S., Weintraub, H. S., Patrick, J. E. und McGuire, J. L. (1978). *Comparative bioavailability of a lipophilic steroid*. Journal of Pharmaceutical Sciences, 67 (9): 1287-1290.
- Achanta, A. S., Adusumilli, P. S., James, K. W. und Rhodes, C. T. (1997). *Development of hot melt coating methods*. Drug Development and Industrial Pharmacy, 23 (5): 441-449.
- Albertini, B., Cavallari, C., Passerini, N., Voinovich, D., González-Rodríguez, M. L., Magarotto, L. und Rodriguez, L. (2004). *Characterization and taste-masking evaluation of acetaminophen granules: comparison between different preparation methods in a high-shear mixer*. European Journal of Pharmaceutical Sciences, 21 (2-3): 295-303.
- Amidon, G. L., Lennernas, H., Shah, V. P. und Crison, J. R. (1995). *A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: The correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability*. Pharmaceutical Research, 12 (3): 413-420.
- Anand, V., Kataria, M., Kukkar, V., Saharan, V. und Choudhury, P. K. (2007). *The latest trends in the taste assessment of pharmaceuticals*. Drug Discovery Today, 12 (5-6): 257-265.
- Arencibia, Z. B. und Choonara, I. (2013). *Consider the risks and benefits of treatment when using over-the-counter pain medications in children*. Drugs and Therapy Perspectives, 29 (6): 184-187.
- Avdeef, A., Berger, C. M. und Brownell, C. (2000). *pH-metric solubility. 2: Correlation between the acid-base titration and the saturation shake-flask solubility-pH methods*. Pharmaceutical Research, 17 (1): 85-89.
- Aynew, Z., Puri, V., Kumar, L. und Bansal, A. K. (2009). *Trends in pharmaceutical taste masking technologies: a patent review*. Recent Patents on Drug Delivery and Formulation, 3 (1): 26-39.
- Bartoshuk, L. M. (2000). *Comparing sensory experiences across individuals: recent psychophysical advances illuminate genetic variation in taste perception*. Chemical Senses, 25 (4): 447-460.
- BASF (2010). *Technical Information Ibuprofen, 03_030720e*.
- Beck, M. H., Cataldo, M., Slifer, K. J., Pulbrook, V. und Guhman, J. K. (2005). *Teaching children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and autistic disorder (AD) how to swallow pills*. Clinical Pediatrics, 44 (6): 515-526.
- Bennett, S. M., Zhou, L. und Hayes, J. E. (2012). *Using milk fat to reduce the irritation and bitter taste of ibuprofen*. Chemosensory Perception, 5 (3-4): 231-236.
- Bertille, N., Fournier-Charrière, E., Pons, G. und Chalumeau, M. (2013). *Managing fever in children: a national survey of parents' knowledge and practices in France*. PLoS ONE, 8 (12).
- Boehringer Ingelheim (2004). *Dosiervorrichtung und Verfahren zur Dosierung*. Patent: WO2005005936 A1, 09.07.2003.

- Borkar, N., Xia, D., Holm, R., Gan, Y., Müllertz, A., Yang, M. und Mu, H. (2014). *Investigating the correlation between in vivo absorption and in vitro release of fenofibrate from lipid matrix particles in biorelevant medium*. European Journal of Pharmaceutical Sciences, 51 (1): 204-210.
- Bredenberg, S., Nyholm, D., Aquilonius, S. M. und Nyström, C. (2003). *An automatic dose dispenser for microtablets - a new concept for individual dosage of drugs in tablet form*. International Journal of Pharmaceutics, 261 (1-2): 137-146.
- Breitkreutz, J. und Boos, J. (2007). *Paediatric and geriatric drug delivery*. Expert Opinion on Drug Delivery, 4 (1): 37-45.
- Breitkreutz, J., Bornhöft, M., Wöll, F. und Kleinebudde, P. (2003a). *Pediatric drug formulations of sodium benzoate: I. Coated granules with a hydrophilic binder*. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 56 (2): 247-253.
- Breitkreutz, J., El-Saleh, F., Kiera, C., Kleinebudde, P. und Wiedey, W. (2003b). *Pediatric drug formulations of sodium benzoate: II. Coated granules with a lipophilic binder*. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 56 (2): 255-260.
- Breitkreutz, J., Sieger, R., Nahrstedt, A. und Wiedey, W. (2003c). *Biopharmaceutical studies on solid modified-release formulations of sodium benzoate*. Posterpräsentation. DPhG Jahrestagung, Düsseldorf.
- Breitkreutz, J. und Wazlawik, L. (2005). *Vorrichtung und Verfahren zur Dosierung einer frei wählbaren Anzahl von stückigen Festkörpern*. Patent: DE200410001645.
- Caraballo, I., Fernandez-Arevalo, M., Holgado, M. A. und Rabasco, A. M. (1993). *Percolation theory: application to the study of the release behaviour from inert matrix systems*. International Journal of Pharmaceutics, 96 (1-3): 175-181.
- Carson, N. A. J. (1982). *Non-ketotic hyperglycinaemia: a review of 70 patients*. Journal of Inherited Metabolic Disease, 5 (2): 126-128.
- Cerea, M., Zheng, W., Young, C. R. und McGinity, J. W. (2004). *A novel powder coating process for attaining taste masking and moisture protective films applied to tablets*. International Journal of Pharmaceutics, 279 (1-2): 127-139.
- Chambin, O. und Jannin, V. (2005). *Interest of multifunctional lipid excipients: case of Gelucire® 44/14*. Drug Development and Industrial Pharmacy, 31 (6): 527-534.
- Cheng, H. J., Hsiao, S. S. und Liao, C. C. (2011). *Influence of the interaction between binder and powders on melt agglomeration behavior in a high-shear mixer*. Powder Technology, 211 (1): 165-175.
- Chitu, T. M., Oulahna, D. und Hemati, M. (2011). *Wet granulation in laboratory scale high shear mixers: Effect of binder properties*. Powder Technology, 206 (1-2): 25-33.
- Cram, A., Breitkreutz, J., Desset-Brèthes, S., Nunn, T. und Tuleu, C. (2009). *Challenges of developing palatable oral paediatric formulations*. International Journal of Pharmaceutics, 365 (1-2): 1-3.
- Cusmai, R., Martinelli, D., Moavero, R., Dionisi Vici, C., Vigeveno, F., Castana, C., Elia, M., Bernabei, S. und Bevivino, E. (2012). *Ketogenic diet in early myoclonic encephalopathy due to non ketotic hyperglycinemia*. European Journal of Paediatric Neurology, 16 (5): 509-513.
- Czyzewski, D. I., Runyan, R. D., Lopez, M. A. und Calles, N. R. (2000). *Teaching and maintaining pill swallowing in HIV-infected children*. AIDS Reader, 10 (2): 88-95.
- deMan, L., deMan, J. M. und Blackman, B. (1989). *Polymorphic behavior of some fully hydrogenated oils and their mixtures with liquid oil*. Journal of the American Oil Chemists' Society, 66 (12): 1777-1780.

- Duru, C., Boudeville, P., Delalonde, M. und Farah, N. (2004). *Melt granulation with glyceryl palmitostearate to obtain taste-masked acetaminophen*. *Annales Pharmaceutiques Francaises*, 62 (3): 186-192.
- Eckert, C., Lutz, C., Breitzkreutz, J. und Woertz, K. (2011). *Quality control of oral herbal products by an electronic tongue - case study on sage lozenges*. *Sensors and Actuators, B: Chemical*, 156 (1): 204-212.
- EFSA (2010a). *Scientific opinion on dietary reference values for fats, including saturated fatty acids, polyunsaturated fatty acids, monounsaturated fatty acids, trans fatty acids and cholesterol*. *EFSA Journal*, 8 (3): 1461-1568.
- EFSA (2010b). *Scientific opinion on the use of basic methacrylate copolymer as a food additive*. *EFSA Journal*, 8 (2): 1513-1536.
- Eisele, J., Haynes, G. und Rosamilia, T. (2011). *Characterisation and toxicological behaviour of Basic Methacrylate Copolymer for GRAS evaluation*. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 61 (1): 32-43.
- Eliassen, H., Kristensen, H. G. und Schæfer, T. (1999). *Growth mechanisms in melt agglomeration with a low viscosity binder*. *International Journal of Pharmaceutics*, 186 (2): 149-159.
- Eliassen, H., Schæfer, T. und Gjelstrup Kristensen, H. (1998). *Effects of binder rheology on melt agglomeration in a high shear mixer*. *International Journal of Pharmaceutics*, 176 (1): 73-83.
- EMA (2005). *Reflection Paper: Formulations of choice for the paediatric population*, EMEA/CHMP/PEG/194810.
- EMA (2014). *Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use*, EMA/CHMP/QWP/805880.
- Evrard, B., Amighi, K., Beten, D., Delattre, L. und Moës, A. J. (1999). *Influence of melting and rheological properties of fatty binders on the melt granulation process in a high-shear mixer*. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 25 (11): 1177-1184.
- FDA (2000). *Guidance for industry, waiver of in vivo bioavailability and bioequivalence studies for immediate-release solid oral dosage forms based on a biopharmaceutics classification system*.
- FDA (2012). *GRAS notice 449: Medium chain triglycerides*.
- Garvie, P. A., Lensing, S. und Rai, S. N. (2007). *Efficacy of a pill-swallowing training intervention to improve antiretroviral medication adherence in pediatric patients with HIV/AIDS*. *Pediatrics*, 119 (4): 893 - 899.
- Gohel, M. C. und Jogani, P. D. (2003). *Exploration of melt granulation technique for the development of coprocessed directly compressible adjuvant containing lactose and microcrystalline cellulose*. *Pharmaceutical Development and Technology*, 8 (2): 175-185.
- Grießmann, K., Breitzkreutz, J., Schubert-Zsilavec, M. und Abdel-Tawab, M. (2007). *Dosing accuracy of measuring devices provided with antibiotic oral suspensions*. *Paediatric and Perinatal Drug Therapy*, 8 (2): 61-70.
- Guffon, N., Kibleur, Y., Copalu, W., Tissen, C. und Breitzkreutz, J. (2012). *Developing a new formulation of sodium phenylbutyrate*. *Archives of Disease in Childhood*, 97 (12): 1081-1085.
- Guhmann, M., Preis, M., Gerber, F., Pöllinger, N., Breitzkreutz, J. und Weitschies, W. (2012). *Development of oral taste masked diclofenac formulations using a taste sensing system*. *International Journal of Pharmaceutics*, 438 (1-2): 81-90.

- Guyot-Hermann, A. M. (1992). *Tablet disintegration and disintegrating agents*. S.T.P. Pharma Sciences, 2 (6): 445-462.
- Hamdani, J., Moës, A. J. und Amighi, K. (2002). *Development and evaluation of prolonged release pellets obtained by the melt pelletization process*. International Journal of Pharmaceutics, 245 (1-2): 167-177.
- Hauss, D. J., Fogal, S. E., Ficorilli, J. V., Price, C. A., Roy, T., Jayaraj, A. A. und Keirns, J. J. (1998). *Lipid-based delivery systems for improving the bioavailability and lymphatic transport of a poorly water-soluble LTB4 inhibitor*. Journal of Pharmaceutical Sciences, 87 (2): 164-169.
- Heimbach, T., Xia, B., Lin, T. H. und He, H. (2013). *Case studies for practical food effect assessments across BCS/BDDCS class compounds using in silico, in vitro, and preclinical in vivo data*. AAPS Journal, 15 (1): 143-158.
- Hermes, M. (2012). *Kindgerechte, niedrigdosierte Zubereitungen mit Enalaprilmaleat*. Dissertation. Heinrich-Heine Universität, Düsseldorf.
- Heydinger, J. und Nakahasi, D. K. (1996). *Medium chain triacylglycerols*. Journal of Food Lipids, 3 (4): 251-257.
- Holm, P., Schæfer, T. und Larsen, C. (2001). *End-point detection in a wet granulation process*. Pharmaceutical Development and Technology, 6 (2): 181-192.
- Holm, R., Porter, C. J. H., Edwards, G. A., Müllertz, A., Kristensen, H. G. und Charman, W. N. (2003). *Examination of oral absorption and lymphatic transport of halofantrine in a triple-cannulated canine model after administration in self-microemulsifying drug delivery systems (SMEDDS) containing structured triglycerides*. European Journal of Pharmaceutical Sciences, 20 (1): 91-97.
- Homar, M., Dreu, R., Burjak, M., Gašperlin, M., Kerč, J. und Srčič, S. (2011). *Study of immediate release spherical microparticles containing clarithromycin using a hot-melt fluid bed technique*. Acta Chimica Slovenica, 58 (2): 318-325.
- Humberstone, A. J. und Charman, W. N. (1997). *Lipid-based vehicles for the oral delivery of poorly water soluble drugs*. Advanced Drug Delivery Reviews, 25 (1): 103-128.
- ICH (2001). *Guideline E11: Clinical investigation of medicinal products in the paediatric population, CPMP/ICH/2700/99*.
- Ikeuchi-Takahashi, Y., Watanabe, N., Sasatsu, M. und Onishi, H. (2013). *Formulation and evaluation of matrix type mucoadhesive tablets aimed at treating oral aphtha*. Drug Development and Industrial Pharmacy, 39 (8): 1254-1261.
- Iveson, S. M., Litster, J. D., Hapgood, K. und Ennis, B. J. (2001). *Nucleation, growth and breakage phenomena in agitated wet granulation processes: a review*. Powder Technology, 117 (1-2): 3-39.
- Jannin, V. und Cuppok, Y. (2013). *Hot-melt coating with lipid excipients*. International Journal of Pharmaceutics, 457 (2): 480-487.
- Jannin, V., Musakhanian, J. und Marchaud, D. (2008). *Approaches for the development of solid and semi-solid lipid-based formulations*. Advanced Drug Delivery Reviews, 60 (6): 734-746.
- Jannin, V., Pochard, E. und Chambin, O. (2006). *Influence of poloxamers on the dissolution performance and stability of controlled-release formulations containing Precirol® ATO 5*. International Journal of Pharmaceutics, 309 (1-2): 6-15.
- JECFA (1979). *Summary of Evaluations Performed by the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives*. URL: <http://apps.who.int/food-additives-contaminants-jecfa-database/chemical.aspx?chemID=3788>.

- Kayumba, P. C., Huyghebaert, N., Cordella, C., Ntawukuliryayo, J. D., Vervaet, C. und Remon, J. P. (2007). *Quinine sulphate pellets for flexible pediatric drug dosing: Formulation development and evaluation of taste-masking efficiency using the electronic tongue*. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 66 (3): 460-465.
- Kidokoro, M., Haramiishi, Y., Sagasaki, S., Shimizu, T. und Yamamoto, Y. (2002). *Application of fluidized hot-melt granulation (FHMG) for the preparation of granules for tableting; properties of granules and tablets prepared by FHMG*. Drug Development and Industrial Pharmacy, 28 (1): 67-76.
- Kleinebudde, P. (1997). *Pharmazeutische Pellets durch Extrudieren/Sphäronisieren - Herstellung, Eigenschaften, Modifizierung*. Habilitationsschrift, Universität Kiel.
- Klingmann, V., Spomer, N., Lerch, C., Stoltenberg, I., Frömke, C., Bosse, H. M., Breitzkreutz, J. und Meissner, T. (2013). *Favorable acceptance of mini-tablets compared with syrup: a randomized controlled trial in infants and preschool children*. Journal of Pediatrics, 163 (6): 1728-1732.
- Knight, P. C., Instone, T., Pearson, J. M. K. und Hounslow, M. J. (1998). *An investigation into the kinetics of liquid distribution and growth in high shear mixer agglomeration*. Powder Technology, 97 (3): 246-257.
- Knight, P. C., Seville, J. P. K., Wellm, A. B. und Instone, T. (2001). *Prediction of impeller torque in high shear powder mixers*. Chemical Engineering Science, 56 (15): 4457-4471.
- Knoll (1999). *Dosierlöffel für Mikrotableten*. Patent: EP1175195, 11.09.2003.
- Kobayashi, Y., Habara, M., Ikezaki, H., Chen, R., Naito, Y. und Toko, K. (2010). *Advanced taste sensors based on artificial lipids with global selectivity to basic taste qualities and high correlation to sensory scores*. Sensors, 10 (4): 3411-3443.
- Kowalski, J., Kalb, O., Joshi, Y. M. und Serajuddin, A. T. M. (2009). *Application of melt granulation technology to enhance stability of a moisture sensitive immediate-release drug product*. International Journal of Pharmaceutics, 381 (1): 56-61.
- Krause, J. (2008). *Novel paediatric formulations for the drug sodium benzoate*. Dissertation. Heinrich-Heine Universität, Düsseldorf.
- Krause, J. und Breitzkreutz, J. (2008). *Improving drug delivery in paediatric medicine*. International Journal of Pharmaceutical Medicine, 22 (1): 41-50.
- Krause, J., Thommes, M. und Breitzkreutz, J. (2009). *Immediate release pellets with lipid binders obtained by solvent-free cold extrusion*. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 71 (1): 138-144.
- Kristensen, H. G. und Schæfer, T. (1987). *Granulation. a review on pharmaceutical wet-granulation*. Drug Development and Industrial Pharmacy, 13 (4-5): 803-872.
- Kukec, S., Dreu, R., Vrbanec, T., Srčič, S. und Vrečer, F. (2012). *Characterization of agglomerated carvedilol by hot-melt processes in a fluid bed and high shear granulator*. International Journal of Pharmaceutics, 430 (1-2): 74-85.
- Laine, E., Auramo, P. und Kahela, P. (1988). *On the structural behaviour of triglycerides with time*. International Journal of Pharmaceutics, 43 (3): 241-247.
- Lennartz, P. und Mielck, J. B. (1998). *Minitabletting: improving the compactability of paracetamol powder mixtures*. International Journal of Pharmaceutics, 173 (1-2): 75-85.

- Leuenberger, H., Puchkov, M., Krausbauer, E. und Betz, G. (2009). *Manufacturing pharmaceutical granules: is the granulation end-point a myth?* Powder Technology, 189 (2): 141-148.
- Lowenthal, W. (1972). *Disintegration of tablets*. Journal of Pharmaceutical Sciences, 61 (11): 1695-1711.
- Lynch, J., Liu, Y. H., Mela, D. J. und MacFie, H. J. H. (1993). *A time-intensity study of the effect of oil mouthcoatings on taste perception*. Chemical Senses, 18 (2): 121-129.
- Maniruzzaman, M., Boateng, J. S., Bonnefille, M., Aranyos, A., Mitchell, J. C. und Douroumis, D. (2012). *Taste masking of paracetamol by hot-melt extrusion: an in vitro and in vivo evaluation*. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 80 (2): 433-442.
- Martins, S., Tho, I., Ferreira, D. C., Souto, E. B. und Brandl, M. (2011). *Physicochemical properties of lipid nanoparticles: effect of lipid and surfactant composition*. Drug Development and Industrial Pharmacy, 37 (7): 815-824.
- Mašić, I., Ilić, I., Dreu, R., Ibrić, S., Parojčić, J. und Durić, Z. (2012). *An investigation into the effect of formulation variables and process parameters on characteristics of granules obtained by in situ fluidized hot melt granulation*. International Journal of Pharmaceutics, 423 (2): 202-212.
- Matsui, D. (2007). *Assessing the palatability of medications in children*. Paediatric and Perinatal Drug Therapy, 8 (2): 55-60.
- McTaggart, C. M., Ganley, J. A., Sickmueller, A. und Walker, S. E. (1984). *The evaluation of formulation and processing conditions of a melt granulation process*. International Journal of Pharmaceutics, 19 (2): 139-148.
- Mennella, J. A. und Beauchamp, G. K. (2008). *Optimizing oral medications for children*. Clinical Therapeutics, 30 (11): 2120-2132.
- Mennella, J. A. und Castor, S. M. (2012). *Sensitive period in flavor learning: Effects of duration of exposure to formula flavors on food likes during infancy*. Clinical Nutrition, 31 (6): 1022-1025.
- Mennella, J. A., Pepino, M. Y. und Beauchamp, G. K. (2003). *Modification of bitter taste in children*. Developmental Psychobiology, 43 (2): 120-127.
- Mennella, J. A., Spector, A. C., Reed, D. R. und Coldwell, S. E. (2013). *The bad taste of medicines: overview of basic research on bitter taste*. Clinical Therapeutics, 35 (8): 1225-1246.
- Metcalf, K. L. und Vickers, Z. M. (2002). *Taste intensities of oil-in-water emulsions with varying fat content*. Journal of Sensory Studies, 17 (5): 379-390.
- Misel, M. L., Gish, R. G., Patton, H. und Mendler, M. (2013). *Sodium benzoate for treatment of hepatic encephalopathy*. Gastroenterology and Hepatology, 9 (4): 219-227.
- Nada, A. H., Al-Saidan, S. M. und Mueller, B. W. (2005). *Crystal modification for improving the physical and chemical properties of ibuprofen*. Pharmaceutical Technology, 29 (11): 90-101.
- Nahata, M. C. und Allen Jr, L. V. (2008). *Extemporaneous drug formulations*. Clinical Therapeutics, 30 (11): 2112-2119.
- Nanjwade, B. K., Patel, D. J., Udhani, R. A. und Manvi, F. V. (2011). *Functions of lipids for enhancement of oral bioavailability of poorly water-soluble drugs*. Scientia Pharmaceutica, 79 (4): 705-727.
- Nicolasjilwan, M., Ozer, H., Wintermark, M. und Matsumoto, J. (2011). *Neonatal non-ketotic hyperglycinemia*. Journal of Neuroradiology, 38 (4): 246-250.

- Nunn, T. und Williams, J. (2005). *Formulation of medicines for children*. British Journal of Clinical Pharmacology, 59 (6): 674-676.
- Ochoa, L., Igartua, M., Hernández, R. M., Gascón, A. R., Solinis, M. A. und Pedraz, J. L. (2011). *Novel extended-release formulation of lovastatin by one-step melt granulation: In vitro and in vivo evaluation*. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 77 (2): 306-312.
- Ogata, T., Koide, A., Kinoshita, M. und Ozeki, T. (2012). *Taste masking of propiverine hydrochloride by conversion to its free base*. Chemical and Pharmaceutical Bulletin, 60 (8): 976-984.
- Pardeike, J., Weber, S., Haber, T., Wagner, J., Zarfl, H. P., Plank, H. und Zimmer, A. (2011). *Development of an Itraconazole-loaded nanostructured lipid carrier (NLC) formulation for pulmonary application*. International Journal of Pharmaceutics, 419 (1-2): 329-338.
- Pauli-Bruns, A., Knop, K. und Lippold, B. C. (2010). *Preparation of sustained release matrix pellets by melt agglomeration in the fluidized bed: influence of formulation variables and modelling of agglomerate growth*. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 74 (3): 503-512.
- Pein, M., Eckert, C., Preis, M. und Breitzkreutz, J. (2013). *New protocol for α Stree electronic tongue enabling full performance qualification according to ICH Q2*. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 83: 157-163.
- Pein, M., Preis, M., Eckert, C. und Kiene, F. E. (2014). *Taste-masking assessment of solid oral dosage forms - a critical review*. International Journal of Pharmaceutics, 456 (1-2): 239-254.
- Perrott, D. A., Piira, T., Goodenough, B. und Champion, G. D. (2004). *Efficacy and safety of acetaminophen vs ibuprofen for treating children's pain or fever: a meta-analysis*. Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine, 158 (6): 521-526.
- Porter, C. J. H., Trevaskis, N. L. und Charman, W. N. (2007). *Lipids and lipid-based formulations: optimizing the oral delivery of lipophilic drugs*. Nature Reviews Drug Discovery, 6 (3): 231-248.
- Prabhu, S., Ortega, M. und Ma, C. (2005). *Novel lipid-based formulations enhancing the in vitro dissolution and permeability characteristics of a poorly water-soluble model drug, piroxicam*. International Journal of Pharmaceutics, 301 (1-2): 209-216.
- Preis, M., Eckert, C., Häusler, O. und Breitzkreutz, J. (2014). *A comparative study on solubilizing and taste-masking capacities of hydroxypropyl- β -cyclodextrin and maltodextrins with high amylose content*. Sensors and Actuators, B: Chemical, 193: 442-450.
- Reitz, C., Strachan, C. und Kleinebudde, P. (2008). *Solid lipid extrudates as sustained-release matrices: the effect of surface structure on drug release properties*. European Journal of Pharmaceutical Sciences, 35 (4): 335-343.
- Royce, A., Suryawanshi, J., Shah, U. und Vishnupad, K. (1996). *Alternative granulation technique: melt granulation*. Drug Development and Industrial Pharmacy, 22 (9-10): 917-924.
- Ruegger, C. E. und Çelick, M. (2000). *The effect of compression and decompression speed on the mechanical strength of compacts*. Pharmaceutical Development and Technology, 5 (4): 485-494.
- Schaafsma, S. H., Vonk, P., Segers, P. und Kossen, N. W. F. (1998). *Description of agglomerate growth*. Powder Technology, 97 (3): 183-190.

- Schäfer, T. (1996). *Melt pelletization in a high shear mixer VI. Agglomeration of a cohesive powder*. International Journal of Pharmaceutics, 132 (1-2): 221-230.
- Schäfer, T. (2001). *Growth mechanisms in melt agglomeration in high shear mixers*. Powder Technology, 117 (1-2): 68-82.
- Schäfer, T., Holm, P. und Kristensen, H. G. (1990). *Melt granulation in a laboratory scale high shear mixer*. Drug Development and Industrial Pharmacy, 16 (8): 1249-1277.
- Schäfer, T. und Mathiesen, C. (1996a). *Melt pelletization in a high shear mixer IX. Effects of binder particle size*. International Journal of Pharmaceutics, 139 (1-2): 139-148.
- Schäfer, T. und Mathiesen, C. (1996b). *Melt pelletization in a high shear mixer VII. Effects of product temperature*. International Journal of Pharmaceutics, 134 (1-2): 105-117.
- Schäfer, T. und Mathiesen, C. (1996c). *Melt pelletization in a high shear mixer VIII Effects of binder viscosity*. International Journal of Pharmaceutics, 139 (1-2): 125-138.
- Schäfer, T., Taagegaard, B., Thomsen, L. J. und Gjelstrup Kristensen, H. (1993). *Melt pelletization in a high shear mixer IV. Effects of process variables in a laboratory scale mixer*. European Journal of Pharmaceutical Sciences, 1 (3): 125-131.
- Seo, A., Holm, P., Kristensen, H. G. und Schäfer, T. (2003). *The preparation of agglomerates containing solid dispersions of diazepam by melt agglomeration in a high shear mixer*. International Journal of Pharmaceutics, 259 (1-2): 161-171.
- Seton, L., Roberts, M. und Ur-Rehman, F. (2010). *Compaction of recrystallised ibuprofen*. Chemical Engineering Journal, 164 (2-3): 449-452.
- Shamil, S., Wyeth, L. J. und Kilcast, D. (1991). *Flavour release and perception in reduced-fat foods*. Food Quality and Preference, 3 (1): 51-60.
- Shaw, S., Halls, H. und Reader, S. (2006). *A taste-testing study in healthy volunteers (children) to investigate children's preference for ibuprofen or placebo suspension*. Paediatric and Perinatal Drug Therapy, 7 (2): 54-58.
- Siewert, M., Dressman, J., Brown, C. und Shah, V. (2003). *FIP/AAPS Guidelines for dissolution/in vitro release testing of novel/special dosage forms*. AAPS PharmSciTech, 4 (1).
- Simon, K. und Süverkrüp, R. (1995). *Comparison of recent techniques to characterize the crystallization behaviour of fatty suppository bases*. Thermochimica Acta, 248 (C): 271-287.
- Sjögren, E., Abrahamsson, B., Augustijns, P., Becker, D., Bolger, M. B., Brewster, M., Brouwers, J., Flanagan, T., Harwood, M., Heinen, C., Holm, R., Juretschke, H.-P., Kubbinga, M., Lindahl, A., Lukacova, V., Münster, U., Neuhoff, S., Nguyen, M. A., Peer, A. v., Reppas, C., Hodjegan, A. R., Tannergren, C., Weitschies, W., Wilson, C., Zane, P., Lennemäs, H. und Langguth, P. (2014). *In vivo methods for drug absorption – comparative physiologies, model selection, correlations with in vitro methods (IVIVC), and applications for formulation/API/excipient characterization including food effects*. European Journal of Pharmaceutical Sciences, 57 (0): 99-151.
- Somasiri, U. L., Thillainathan, S., Fernandopulle, R. und Sri Ranganathan, S. S. (2013). *Antiepileptic drugs for children: availability, suitability and acceptability*. Sri Lanka Journal of Child Health, 42 (1): 38-39.
- Spomer, N., Klingmann, V., Stoltenberg, I., Lerch, C., Meissner, T. und Breitzkreutz, J. (2012). *Acceptance of uncoated mini-tablets in young children: results from a prospective exploratory cross-over study*. Archives of Disease in Childhood, 97 (3): 283-286.

- Stevens, J. C. (1996). *Detection of tastes in mixture with other tastes: issues of masking and aging*. *Chemical Senses*, 21 (2): 211-221.
- Stoltenberg, I. (2012). *Entwicklung und Charakterisierung einer neuen festen Darreichungsform für die Pädiatrie*. Dissertation. Heinrich-Heine Universität, Düsseldorf.
- Stoltenberg, I. und Breitzkreutz, J. (2011). *Orally disintegrating mini-tablets (ODMTs) - a novel solid oral dosage form for paediatric use*. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 78 (3): 462-469.
- Sutananta, W., Craig, D. Q. M. und Newton, J. M. (1994). *The effects of ageing on the thermal behaviour and mechanical properties of pharmaceutical glycerides*. *International Journal of Pharmaceutics*, 111 (1): 51-62.
- Suzuki, H., Onishi, H., Hisamatsu, S., Masuda, K., Takahashi, Y., Iwata, M. und Machida, Y. (2004). *Acetaminophen-containing chewable tablets with suppressed bitterness and improved oral feeling*. *International Journal of Pharmaceutics*, 278 (1): 51-61.
- Tan, B. M. J., Loh, Z. H., Soh, J. L. P., Liew, C. V. und Heng, P. W. S. (2014). *Distribution of a viscous binder during high shear granulation - sensitivity to the method of delivery and its impact on product properties*. *International Journal of Pharmaceutics*, 460 (1-2): 255-263.
- Tardos, G. I., Khan, M. I. und Mort, P. R. (1997). *Critical parameters and limiting conditions in binder granulation of fine powders*. *Powder Technology*, 94 (3): 245-258.
- Thies, R. und Kleinebudde, P. (1999). *Melt pelletisation of a hygroscopic drug in a high shear mixer - part 1. Influence of process variables*. *International Journal of Pharmaceutics*, 188 (2): 131-143.
- Thies, R. und Kleinebudde, P. (2000). *Melt pelletisation of a hygroscopic drug in a high shear mixer: part 2. Mutual compensation of influence variables*. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 10 (2): 103-110.
- Thoma, K., Precht, D. und Serno, P. (1982). *Pharmaceutical problems of suppositories, IV: hardening of suppositories as a result of chemical changes of the hard fat base?* *Archiv der Pharmazie (Weinheim)*, 315 (8): 729-732.
- Thomsen, L. J., Schæfer, T. und Kristensen, H. G. (1994). *Prolonged release matrix pellets prepared by melt pelletization. II. Hydrophobic substances as meltable binders*. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 20 (7): 1179-1197.
- Thomsen, L. J., Schæfer, T., Sonnergaard, J. M. und Kristensen, H. G. (1993). *Prolonged release matrix pellets prepared by melt pelletization. I. Process variables*. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 19 (15): 1867-1887.
- Tissen, C., Woertz, K., Breitzkreutz, J. und Kleinebudde, P. (2011). *Development of mini-tablets with 1 mm and 2 mm diameter*. *International Journal of Pharmaceutics*, 416 (1): 164-170.
- Tokuyama, E., Matsunaga, C., Yoshida, K., Mifsud, J. C., Irie, T., Yoshida, M. und Uchida, T. (2009). *Famotidine orally disintegrating tablets: bitterness comparison of original and generic products*. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 57 (4): 382-387.
- Toris, G. T., Bikis, C. N., Tsourouflis, G. S. und Theocharis, S. E. (2011). *Hepatic encephalopathy: an updated approach from pathogenesis to treatment*. *Medical Science Monitor*, 17 (2): 53-63.
- Uchida, T., Tanigake, A., Miyayama, Y., Matsuyama, K., Kunitomo, M., Kobayashi, Y., Ikezaki, H. und Taniguchi, A. (2003). *Evaluation of the bitterness of antibiotics using a taste sensor*. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 55 (11): 1479-1485.

- Ukita, K. und Murakami, T. (1994). *Preparation of essential oils loaded granule by melt granulation*. Drug Development and Industrial Pharmacy, 20 (6): 981-992.
- Vaassen, J., Bartscher, K. und Breitzkreutz, J. (2012). *Taste masked lipid pellets with enhanced release of hydrophobic active ingredient*. International Journal of Pharmaceutics, 429: 99-103.
- Valkhoff, V. E., Schade, R., t Jong, G. W., Romio, S., Schuemie, M. J., Arfe, A., Garbe, E., Herings, R., Lucchi, S., Picelli, G., Schink, T., Straatman, H., Villa, M., Kuipers, E. J. und Sturkenboom, M. C. J. M. (2013). *Population-based analysis of non-steroidal anti-inflammatory drug use among children in four European countries in the SOS project: what size of data platforms and which study designs do we need to assess safety issues?* BMC Pediatrics, 13 (1): 1-12.
- Van Hove, J. L. K., Kishnani, P., Muenzer, J., Wenstrup, R. J., Summar, M. L., Brummond, M. R., Lachiewicz, A. M., Millington, D. S. und Kahler, S. G. (1995). *Benzoate therapy and carnitine deficiency in non-ketotic hyperglycinemia*. American Journal of Medical Genetics, 59 (4): 444-453.
- Van Santen, E., Barends, D. M. und Frijlink, H. W. (2002). *Breaking of scored tablets: a review*. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 53 (2): 139-145.
- Velghe, C., Rosiaux, Y., Marchaud, D., Siepmann, J. und Siepmann, F. (2014). *In silico simulation of niacin release from lipid tablets: theoretical predictions and independent experiments*. Journal of Controlled Release, 175 (1): 63-71.
- Vithani, K., Maniruzzaman, M., Slipper, I. J., Mostafa, S., Miolane, C., Cuppok, Y., Marchaud, D. und Douroumis, D. (2013). *Sustained release solid lipid matrices processed by hot-melt extrusion (HME)*. Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, 110: 403-410.
- Voinovich, D., Moneghini, M., Perissutti, B., Filipovic-Grcic, J. und Grabnar, I. (2000). *Preparation in high-shear mixer of sustained-release pellets by melt pelletisation*. International Journal of Pharmaceutics, 203 (1-2): 235-244.
- Weatherley, S., Mu, B., Thompson, M. R., Sheskey, P. J. und O'Donnell, K. P. (2013). *Hot-melt granulation in a twin screw extruder: effects of processing on formulations with caffeine and ibuprofen*. Journal of Pharmaceutical Sciences, 102 (12): 4330-4336.
- Wening, K. und Breitzkreutz, J. (2010). *Novel delivery device for monolithical solid oral dosage forms for personalized medicine*. International Journal of Pharmaceutics, 395 (1-2): 174-181.
- Wening, K. und Breitzkreutz, J. (2011). *Oral drug delivery in personalized medicine: Unmet needs and novel approaches*. International Journal of Pharmaceutics, 404 (1-2): 1-9.
- Windbergs, M., Strachan, C. J. und Kleinebudde, P. (2009a). *Influence of structural variations on drug release from lipid/polyethylene glycol matrices*. European Journal of Pharmaceutical Sciences, 37 (5): 555-562.
- Windbergs, M., Strachan, C. J. und Kleinebudde, P. (2009b). *Influence of the composition of glycerides on the solid-state behaviour and the dissolution profiles of solid lipid extrudates*. International Journal of Pharmaceutics, 381 (2): 184-191.
- Windbergs, M., Strachan, C. J. und Kleinebudde, P. (2009c). *Understanding the solid-state behaviour of triglyceride solid lipid extrudates and its influence on dissolution*. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 71 (1): 80-87.
- Woertz, K., Tissen, C., Kleinebudde, P. und Breitzkreutz, J. (2010a). *Performance qualification of an electronic tongue based on ICH guideline Q2*. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 51 (3): 497-506.

- Woertz, K., Tissen, C., Kleinebudde, P. und Breitzkreutz, J. (2010b). *Rational development of taste masked oral liquids guided by an electronic tongue*. International Journal of Pharmaceutics, 400 (1-2): 114-123.
- Woertz, K., Tissen, C., Kleinebudde, P. und Breitzkreutz, J. (2011a). *A comparative study on two electronic tongues for pharmaceutical formulation development*. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 55 (2): 272-281.
- Woertz, K., Tissen, C., Kleinebudde, P. und Breitzkreutz, J. (2011b). *Development of a taste-masked generic ibuprofen suspension: top-down approach guided by electronic tongue measurements*. Journal of Pharmaceutical Sciences, 100 (10): 4460-4470.
- Woertz, K., Tissen, C., Kleinebudde, P. und Breitzkreutz, J. (2011c). *Taste sensing systems (electronic tongues) for pharmaceutical applications*. International Journal of Pharmaceutics, 417 (1-2): 256-271.
- Yin, H. S., Mendelsohn, A. L., Wolf, M. S., Parker, R. M., Fierman, A., Van Schaick, L., Bazan, I. S., Kline, M. D. und Dreyer, B. P. (2010). *Parents' medication administration errors: Role of dosing instruments and health literacy*. Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine, 164 (2): 181-186.
- Zhang, Y. E. und Schwartz, J. B. (2003). *Melt granulation and heat treatment for wax matrix-controlled drug release*. Drug Development and Industrial Pharmacy, 29 (2): 131-138.

8. Publikationen

- Eckert, C., Pein, M., Breitzkreutz, J. (2014). *Lean production of taste improved lipidic sodium benzoate formulations.*
European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, im Druck, DOI: 10.1016/j.ejpb.2014.05.013
- Pein, M., Preis, M., Eckert, C., Kiene, F. E. (2014). *Taste-masking assessment of solid oral dosage forms – a critical review.*
International Journal of Pharmaceutics, 465 (1-2): 239-254
- Preis, M., Eckert, C., Häusler, O., Breitzkreutz, J. (2014). *A comparative study on solubilizing and taste-masking capacities of hydroxypropyl- β -cyclodextrin and maltrodextrins with high amylose content.*
Sensors and Actuators, B: Chemical, 193: 442-450
- Eckert, C., Pein, M., Breitzkreutz, J. (2014). *Hard fat as binder for child-appropriate, taste improved minitables.*
Vortrag, 9th PBP World Meeting, Lissabon
- Eckert, C., Pein, M., Breitzkreutz, J. (2014). *Melt granulation in a high shear mixer using a nozzle for molten lipid binder distribution.*
Poster, 9th PBP World Meeting, Lissabon
- Pein, M., Preis, M., Eckert, C., Breitzkreutz, J. (2013). *New protocol for α Stree electronic tongue enabling full performance qualification according to ICH Q2.*
Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 83: 157-163
- Eckert, C., Pein, M., Reimann, J., Breitzkreutz, J. (2013). *Taste evaluation of multicomponent mixtures using a human taste panel, electronic taste sensing systems and HPLC.*
Sensor and Actuators, B: Chemical, 182: 294-299
- Eckert, C., Pein, M., Breitzkreutz, J. (2013). *Melt granules for the production of taste masked minitables using a highly soluble API.*
Vortrag, 5th EuPFI Conference, Barcelona
- Eckert, C., Pein, M., Breitzkreutz, J. (2013). *Investigations on hard fat matrices for oral use containing a poorly soluble API.*
Poster, AAPS Annual Meeting, San Antonio
- Eckert, C., Pein, M., Breitzkreutz, J. (2012). *Manufacturing process of a taste masked dosage form containing a highly soluble drug.*
Vortrag, 6th PSSRC symposium, Lissabon

Eckert, C., Pein, M., Breitzkreutz, J. (2012). *Comparative study on the taste masking capacity of hydroxy-propyl- β -cyclodextrin by an etongue.*

Vortrag, 8th PBP World, Istanbul

Eckert, C., Pein, M. (2012). *Improved taste evaluation of pharmaceuticals using food sensors.*

Poster, DPHG Jahrestagung, Greifswald

Eckert, C., Pein, M., Breitzkreutz, J. (2012). *Melt granulation as a single-step manufacturing process of a taste masked dosage form containing a highly soluble API.*

Poster, 4th EuPFI Conference, Prag

9. Danksagung

Meinem Doktorvater Prof. Dr. Jörg Breitzkreutz danke ich für die freundliche Aufnahme in seinen Arbeitskreis, die Überlassung des interessanten und aktuellen Forschungsthemas und seine Unterstützung und stete Diskussionsbereitschaft. Zudem ermöglichte er mir die Teilnahme an zahlreichen Kongressen und Weiterbildungen, die für mich beruflich als auch privat schöne und lehrreiche Erfahrungen darstellten. Auch dafür herzlichen Dank.

Für die guten Ratschläge und Anregungen und für die Übernahme des Koreferats möchte ich mich bei Prof. Dr. Dr. h.c. Peter Kleinebudde bedanken.

Dr. Miriam Pein und Dr. Klaus Knop haben wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen. Ich danke ihnen für ihre stete Hilfsbereitschaft und die zahlreichen, motivierenden Ratschläge.

Dr. Markus Thommes danke ich für die tatkräftige Unterstützung an der Front mit Geistesblitzen und Schraubenzieher.

Karin Matthée danke ich für die Durchführung von DSC Messungen. Mein weiterer Dank gilt Stefan Stich für die Unterstützung bei der Entwicklung des beheizbaren Schlauchsystems und dem Heizmantel der Zweistoffdüse.

Bei allen Institutsmitgliedern möchte ich mich zudem für die Teilnahme am Geschmackstest mit Natriumbenzoat bedanken.

Allen Kollegen verdanke ich die schöne gemeinsame Zeit am Institut und auf Reisen, die ich in bester Erinnerung behalten werde. Mein besonderer Dank gilt dabei Julia Laukamp, Christina Wörtz, Elisabeth Lenz und Daniela Brock, die stets ein offenes Ohr für fachliche und weniger fachliche Themen hatten und mich auch nach gescheiterten Versuchen immer wieder motiviert haben. Insbesondere bei Julia möchte ich mich für die zahlreichen Diskussionen bedanken, in denen ich Dinge weit über mein Promotionsthema hinaus lernen durfte.

Meiner Familie danke ich für ihre immerwährende Unterstützung und ihr Vertrauen in meinen Weg. Mein besonderer Dank gilt Dennis, der mich geduldig auf allen Hochs und Tiefs meiner Promotion begleitet hat.