



# Multipartikuläre Minitabletten

Inaugural-Dissertation

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

vorgelegt von

**Anna Kira Tromp**  
aus Kirchheimbolanden

Düsseldorf, April 2019

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

Berichtersteller:

1. Prof. Dr. Jörg Breitzkreutz
2. Prof. Dr. Dr. h.c. Peter Kleinebudde

Tag der mündlichen Prüfung: 04. Juni 2019

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis .....	VII
1 Einleitung .....	1
1.1 Multipartikuläre Minitabletten.....	1
1.2 Minitabletten .....	1
1.2.1 Definition.....	1
1.2.2 Herstellung und Einsatzmöglichkeiten.....	2
1.2.3 Akzeptanz.....	4
1.2.4 Probleme .....	8
1.3 Multipartikuläre Tabletten.....	9
1.3.1 Definition.....	9
1.3.2 Herstellung und Einsatzmöglichkeiten.....	10
1.3.3 Vor- und Nachteile .....	18
1.4 Verwendete Modellarzneistoffe .....	20
1.4.1 Diclofenac-Natrium .....	20
1.4.2 Bisacodyl .....	21
1.4.3 Terbutalinsulfat .....	21
2 Ziele der Arbeit.....	23
3 Ergebnisse und Diskussion .....	25
3.1 Theoretische Vorüberlegungen.....	25
3.2 Multipartikuläre Tabletten unterschiedlichen Durchmessers.....	28
3.2.1 Einleitung.....	28
3.2.2 Zerfall.....	29
3.2.3 Abrieb .....	32
3.2.4 Druckfestigkeit .....	33
3.2.5 Gehalt .....	34
3.2.6 Wirkstofffreisetzung .....	35
3.2.7 Zusammenfassung .....	36
3.3 Herstellung multipartikulärer Minitabletten aus gebrauchsfertigen Hilfsstoffen	37
3.3.1 Einleitung.....	37

---

3.3.2	Charakterisierung der gebrauchsfertigen Hilfsstoffe .....	39
3.3.3	Zerfallszeit der multipartikulären Minitabletten.....	42
3.3.4	Druckfestigkeit der multipartikulären Minitabletten.....	43
3.3.5	Gehalt der multipartikulären Minitabletten .....	44
3.3.6	Zusammenfassung.....	49
3.4	Untersuchung partikulärer Einheiten unterschiedlicher Größe.....	50
3.4.1	Einleitung .....	50
3.4.2	Minitabletten mit überzogenen Terbutalin-Partikeln.....	52
3.4.3	Minitabletten mit überzogenen Pellets.....	56
3.4.4	Überzug von Pellets mit einer Pulverschicht zur Direkttablettierung .....	71
3.4.5	Zusammenfassung.....	91
3.5	Untersuchung der Entmischung über eine lange Prozessdauer .....	93
3.5.1	Einleitung .....	93
3.5.2	Charakterisierung der gebrauchsfertigen Hilfsstoffe .....	96
3.5.3	Einfluss auf die mechanischen Eigenschaften.....	97
3.5.4	Einfluss auf Gehalt und Freisetzungseigenschaften .....	99
3.5.5	Zusammenfassung.....	103
4	Zusammenfassung.....	105
5	Experimenteller Teil.....	107
5.1	Materialien .....	107
5.2	Herstellungsmethoden .....	110
5.2.1	Granulierung mittels Zweischneckengranulator.....	110
5.2.2	Granulierung in der Wirbelschicht .....	111
5.2.3	Extrusion-Sphäronisation zur Herstellung von Matrixpellets .....	112
5.2.4	Mischen .....	112
5.2.5	Volumendosiertes Mischen von Pellets mit Pulvern bzw. Granulaten.....	113
5.2.6	Tablettierung .....	113
5.2.7	Überziehen von Pellets .....	113
5.2.8	Überziehen von Pulver mit einem Retardüberzug .....	118
5.3	Analytische Methoden.....	118
5.3.1	Bestimmung der Dichte von Pulvern .....	118
5.3.2	Dynamische Bildanalyse .....	119
5.3.3	Analytisches und präparatives Sieben.....	120

---

5.3.4	Berechnung der Pressdrücke bei der Tablettierung .....	120
5.3.5	Bruchkraft (Ph. Eur. 2.9.8) .....	121
5.3.6	Abrieb (Ph. Eur. 2.9.7) .....	121
5.3.7	Zerfall.....	122
5.3.8	Berechnung der spezifischen Oberfläche.....	123
5.3.9	Gehaltsbestimmungen .....	123
5.3.10	Gleichförmigkeit einzeldosierter Arzneiformern (Ph. Eur. 2.9.40) .....	127
5.3.11	Freisetzungsuntersuchungen.....	128
5.3.12	Berechnung der mittleren Auflösungszeit.....	131
5.3.13	Bildgebende Verfahren .....	131
5.3.14	Statistische Versuchsplanung .....	132
6	Literatur.....	133
7	Publikationen.....	147
8	Danksagung.....	149
9	Erklärung.....	151



## Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AB	Arzneibuch
ASS	Acetylsalicylsäure
AV	<i>Acceptance value</i> , Akzeptanzwert
COX	Cyclooxygenase
D99	Durchmesser, unterhalb dessen die Partikelgröße von 99 % der Partikel liegt
EMA	<i>European Medicines Agency</i> , Europäische Arzneimittelbehörde
GIT	Gastrointestinaltrakt
HPC	Hydroxypropylcellulose
HPLC	<i>High Performance Liquid Chromatography</i> , Hochleistungsflüssigchromatographie
HPMC	Hypromellose, Hydroxypropylmethylcellulose
KI	Konfidenzintervall, Vertrauensbereich
LOD	<i>Limit of Detection</i> , Nachweisgrenze
LOQ	<i>Limit of Quantification</i> , Bestimmungsgrenze
M	mol <sup>-1</sup> l <sup>-1</sup>
MCC	Mikrokristalline Cellulose
MDT	<i>Mean Dissolution Time</i> , Mittlere Auflösungszeit
min	Minute
MUPS	<i>Multiple Unit Pellet System</i> , multipartikuläres Pellet-System
MW	Mittelwert
N	Normal, mol <sup>-1</sup> l <sup>-1</sup> H <sub>3</sub> O <sup>+</sup> -bzw. OH <sup>-</sup> -Ionen
ODMT	orodispersible Minitablette
ODT	orodispersible Tablette
PE	Polyethylen
PEG	Macrogol, Polyethylenglykol
Ph. Eur.	Europäisches Arzneibuch
PIP	<i>Paediatric Investigation Plan</i> , pädiatrische Prüfkonzept
PMA	Poly(methacrylsäure-co-methacrylat)
PMMA	Poly(methacrylat-co-methylmethacrylat-methacrylsäure)
PVP	Povidon, Polyvinylpyrrolidon

PPI	Protonenpumpeninhibitor
PUMA	<i>Paediatric-use marketing authorisation</i> , Zulassung für die pädiatrische Verwendung
PVAc	Poylvinylacetat
r.H.	<i>relative humidity</i> , relative Luftfeuchte
RSD	relative Standardabweichung
S	Steigung
s	Sekunde
s.o.	siehe oben
sd	Standardabweichung
SMCC	silifizierte mikrokristalline Cellulose
SWT	<i>simulated wetting test</i> , simulierter Benetzungstest
t50%	Zeitpunkt zu dem 50 % des Wirkstoffes freigesetzt sind
TEC	Triethylcitrat
TBS	Terbutalinsulfat
Upm	Umdrehungen pro Minute
US	<i>United States of America</i> , Vereinigte Staaten von Amerika
vgl.	vergleiche
x <sub>50</sub>	50 %-Quantil der Durchgangssummenverteilung

# 1 Einleitung

## 1.1 Multipartikuläre Minitabletten

Minitabletten sind kleindimensionierte, runde Tabletten mit unterschiedlichen Eigenschaften. In den Arzneibüchern sind bisher keine Monographien für Minitabletten enthalten. Aufgrund ihrer geringen Größe von kleiner oder gleich 2 bis 3 mm [1] können sie einerseits zu den multipartikulären Darreichungsformen gezählt werden. Andererseits werden Minitabletten durch Verpressen einer Pulvermischung mittels Stempelwerkzeugen hergestellt und so sind die Methoden und Spezifikationen der Monographie Tabletten daher grundsätzlich auch für Minitabletten zutreffend, selbst wenn einige Methoden ungeeignet sind.

Multipartikuläre Tabletten sind Tabletten, die aus einer Anzahl an diskreten Arzneistoffträgern zu einer oralen Darreichungsform zusammengesetzt sind [2]. Diese zerfällt im Magen in die Arzneistoffträger, die den Wirkstoff verzögert, verlängert oder pulsierend freisetzen können.

In der Literatur ist bisher die Herstellung und Charakterisierung von multipartikulären Minitabletten noch nicht beschrieben. Die folgenden Kapitel legen die jeweiligen Vor- und Nachteile dar, welche in multipartikulären Minitabletten zum Tragen kommen.

## 1.2 Minitabletten

### 1.2.1 Definition

Wie bereits erwähnt, sind Minitabletten kleine, runde Tabletten [1]. Einerseits können Sie aufgrund ihrer Größe zu den multipartikulären Darreichungsformen gezählt werden, andererseits spricht ihre Herstellung durch Verpressen einer Pulvermischung mittels Stempelwerkzeugen für eine Eingruppierung gemeinsam mit Tabletten. Allerdings muss hier festgehalten werden, dass aufgrund der geringen Größe einige Arzneibuchmethoden für Minitabletten ungeeignet sind. Trotz der geringen Größe, ist es auch für Minitabletten möglich, die Kraft beim Tablettieren durch Instrumentierung der Stempel aufzuzeichnen [3].

In vergangenen Arbeiten wurde bereits das Konzept der orodispersiblen Minitabletten erarbeitet [4], welches Minitabletten mit orodispersiblen Eigenschaften kombiniert, um so die Einnahme zu vereinfachen und die Anwendung durch Kinder zu verbessern. Eine modifizierte Wirkstofffreisetzung aus dieser Darreichungsform ist bisher nicht möglich.

Minitabletten können akkumuliert werden um eine Gesamtdosis zu bilden oder aber als einzelne Tablette verabreicht werden [5]. Bei der Akkumulation kann dabei eine höhere Variation des Gehaltes der Einzeltabletten akzeptiert werden, da sich dieses in der Gesamtdosis ausgleichen kann. Mit zunehmender Anzahl an zu dosierenden Minitabletten wird die relative Standardabweichung des Gehaltes geringer. Um eine vollständig individuelle Dosierung zu ermöglichen, muss jedoch jede einzelne Minitablette die Qualitätsanforderungen an einzeldosierte Arzneiformen erfüllen. Des Weiteren ist die Verwendung von Dosierhilfen für die Akkumulation notwendig [6].

### 1.2.2 Herstellung und Einsatzmöglichkeiten

Für Minitabletten ergeben sich aufgrund der geringen Größe und gleichförmigen Oberfläche zahlreiche spezielle Anwendungsgebiete. Zunächst können Minitabletten mit unveränderter Freisetzung hergestellt werden. Diese können weiterhin orodispersible Eigenschaften haben und damit innerhalb von Sekunden im Mundraum zerfallen. Außerdem können Minitabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung hergestellt werden. Dies kann durch eine Überzugsmembran, beispielsweise für eine verzögerte Freisetzung erst im Dünndarm oder für eine verlängerte Freisetzung, oder aber durch Herstellung einer Matrixminitablette erfolgen.

Flemming und Mielck definierten Minitabletten als Tabletten mit einem Durchmesser kleiner oder gleich 2 mm [7]. Um Minitabletten mit guten qualitativen Eigenschaften herzustellen, gelten besondere Anforderungen an die Tablettmischungen zur Herstellung dieser Arzneiform. Sie müssen über exzellente Fließeigenschaften verfügen, um die kleinen Matrizen mit einer gleichmäßigen Menge zu befüllen.

In verschiedenen Formulierungsstudien wurde die Herstellung von Minitabletten für diverse Arzneistoffe untersucht. Tißen et al. entwickelten Minitabletten mit schlecht fließenden Arzneistoffen wie Ibuprofen, Chininhydrochlorid oder einem Pflanzenextrakt aus Enzian [8]. Dabei wurden Minitabletten mit 1 und 2 mm Durchmesser hergestellt.

Stoltenberg und Breikreutz kombinierten Eigenschaften von Minitabletten mit orodispersiblen Eigenschaften zur Herstellung von orodispersiblen Minitabletten [4]. Der Wirkstoff Hydrochlorothiazid wurde dabei eingesetzt und Ludiflash® (siehe Tabelle 18) zeigte sich als am besten geeigneter Hilfsstoff zur Tablettierung. Mit der kürzesten Benetzungszeit zeigte sich gleichzeitig eine gute Druckfestigkeit der Tabletten und akzeptable Gleichförmigkeit der einzeldosierten Arzneiform. Der Akzeptanzwert (AV) nach europäischem Arzneibuch war dabei zwar in jedem Fall größer als 10 %, jedoch wurde die Grenze von 15 % nicht überschritten. Bereits kleine Schwankungen des Gehalts führten bei dieser geringen Wirkstoffbeladung zu hohen Standardabweichung. Der Sollgehalt wurde in jedem Fall erreicht.

Im Rahmen eines EU-Projektes wurden orodispersible Minitabletten mit dem Wirkstoff Enalapril entwickelt. Eine Dosisbreite von 0,02 bis 0,3 mg/kg Körpergewicht konnte

abgedeckt werden und damit sind die entwickelten Minitabletten geeignet, eine breite Altersgruppe von 0 bis 18 Jahren zu therapieren [9].

El-Say et al. entwickelten orodispersible Minitabletten mit dem Wirkstoff Risperidon [10]. Die optimierte Formulierung wies dabei einen geringen AV nach europäischem Arzneibuch, kleine Schwankungen des Gehalts, einen schnellen Zerfall, eine niedrige relative Standardabweichung der Dicke, sowie eine gute Fließfähigkeit der Pulvermischung zur Tablettierung auf. Das Füllmittel der Formulierung bestand zu 60 % aus Mannitol und zu 40 % aus mikrokristalliner Cellulose (MCC). Als Zerfallhilfsmittel wurde Ac-Di-Sol® (Croscarmellose-Natrium) eingesetzt. Die Fließfähigkeit wurde mit einer 1:1 Mischung von Aerosil® 200 und 300 (Tabelle 20) verbessert.

Hagen et al. stellten ebenfalls orodispersible Minitabletten her [11]. Zur Reduktion der Gehaltsschwankungen wurden interaktive Mischungen aus Mannitol und Natriumsalicylat mit einer Beladung von 1 % eingesetzt. Es wurden verschiedene Partikelgrößen der Trägerpartikel untersucht. Eine optimierte relative Standardabweichung des Gehaltes von unter 1 % konnte dabei mit Trägerpartikeln von etwa 200 µm erreicht werden.

Die Herstellung von Minitabletten aus kovermahlenem Prednison und Neusilin® (Magnesium Aluminometasilicat) zur Erhöhung der Löslichkeit wurde von Lou et al. beschrieben [12]. Bei einem Verhältnis von 1:7 (Prednison:Neusilin®) wurden dabei die besten Eigenschaften bezüglich der Reduktion der Kristallinität erzielt. Dadurch konnte eine Löslichkeitsverbesserung um etwa 100 % über 72 Stunden erzielt werden. Ein Überzug der Minitabletten mit Eudragit® E PO (Dimethylaminoethylmethacrylat-Methylmethacrylat-Copolymer) führte zu einer verbesserten Lagerstabilität.

Poller et al. stellten eine gewebte Matte aus Prednison und Polyvinylpyrrolidon durch Elektrospinning her, wobei eine amorphe feste Dispersion entstand [13]. Dadurch konnte die Löslichkeit von 0,16 mg\*ml<sup>-1</sup> auf 0,23 mg\*ml<sup>-1</sup> verbessert werden. Die gewebte Matte wurde zu Minitabletten mit einem Durchmesser von 2 mm und einer Masse von 10,5 mg verpresst. Dabei wurde ein Pressdruck von 10 MPa aufgewendet. Die Minitabletten zeigten die gleiche Löslichkeitsverbesserung, obwohl die Freisetzung wegen der geringeren Oberfläche und der geringeren Porosität verlangsamt wurde.

Aleksovski et al. fassten in ihrer Übersichtsarbeit die Vorteile von Minitabletten zusammen [14]. Die Tabletten verfügen, verglichen mit multipartikulären Darreichungsformen wie Pellets oder Granulaten, über eine gleichmäßige Oberfläche, welche sich gut für den Überzug mit einer Polymerschicht eignet. Bereits in einem Patent aus dem Jahr 1989 wird die Herstellung von magensaftresistenten, pankreatinhaltigen Minitabletten beschrieben. Diese wurden mit einem Durchmesser von 2,25 mm und einer Durchschnittsmasse von 8,5 mg hergestellt und anschließend mit einer Schicht aus Hydroxypropylmethylcellulosephthalat zu einem Massenzuwachs von 14 % (m/m) überzogen [15].

Eine geringere Variabilität der Freisetzung von überzogenen Minitabletten gegenüber einem überzogenen Granulat wurde von Munday beobachtet [16]. Außerdem wurde für

den Überzug der Minitabletten eine geringere Polymermenge benötigt, als für das Überziehen des Granulats. In einer weiteren Studie konnten Munday und Fassihi durch Kombination von Minitabletten mit unterschiedlichen Überzugsdicken eines Polymergemisches aus Ethylcellulose und Polyethylenglykol (PEG) 1540 im Verhältnis 2:1 eine konstante Freisetzungsrates erzielen [17].

Die Herstellung von Matrixminitabletten mit dem Fett Glycerolbehenat (Compritol® 888 ATO) untersuchten Roberts et al. [18]. Die Tabletten enthielten außerdem Theophyllin, Neusilin®, Fujicalin® (Dicalciumphosphat Anhydrat), Lactopress® (sprühgetrocknete Lactose) und Magnesiumstearat. Bei Minitabletten mit Durchmessern von 2, 3 und 4 mm konnte eine diffusionskontrollierte Freisetzung vor allem mit steigendem Anteil an Glycerolbehenat erzielt werden.

Lopes et al. entwickelten ebenfalls Matrixminitabletten [19]. Die Autoren verwendeten den Wirkstoff Ibuprofen und kombinierten diesen mit der unlöslichen Ethylcellulose oder Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC). Die Minitabletten wurden mit Tabletten eines Durchmessers von 10 mm verglichen und zeigten akzeptable mechanische Eigenschaften und eine gute Gleichförmigkeit der Masse. 15 % HPMC waren allerdings nicht ausreichend, um die Freisetzung zu verlängern. Bei 50 % Polymeranteil wurde eine konstante Freisetzung über 8 Stunden erzielt. Ethylcellulose führte zu einer deutlich langsameren Wirkstofffreisetzung. Die Freisetzung aus den großen, 10 mm Tabletten wurde in dieser Studie als zu langsam eingeschätzt.

Lazzari et al. entwickelten Matrixminitabletten mit Xanthan zur verlängerten Freisetzung, welche sich robust gegenüber einer gleichzeitigen Einnahme von Alkohol zeigen sollten [20]. Diese Minitabletten wurden mit Tabletten eines Durchmessers von 8 mm verglichen. Die Minitabletten zeigten dabei eine schnellere Freisetzung als größere Tabletten. Dies wird auf die größere spezifische Oberfläche zurückgeführt. Dennoch zeigten sich die Minitabletten robust gegenüber einer alkoholinduzierten verfrühten Freisetzung des Wirkstoffs.

Wie in diesem Ausschnitt aus zahlreichen Studien gezeigt werden konnte, eignen sich Minitabletten einerseits optimal zur schnellen Wirkstofffreisetzung. Aufgrund ihrer, im Vergleich zu normalgroßen Tabletten, großen spezifischen Oberfläche, können sie schneller zerfallen und somit die Freisetzung positiv beeinflussen. Andererseits bieten Minitabletten aufgrund ihrer gleichmäßigen Oberfläche ideale Bedingungen zum Überziehen mit Polymerschichten und können daher auch gut zur verlängerten Freisetzung von Wirkstoffen eingesetzt werden. Sogar in Form von Matrixarzneiformen kann eine Verlängerung der Wirkstofffreisetzung erzielt werden. Jedoch findet sich keine Studie zu orodispersiblen Minitabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung.

### 1.2.3 Akzeptanz

Gerade beim Einsatz in Patientengruppen mit eingeschränkter Schluckfähigkeit von Tabletten in den üblichen Dimensionen, wie beispielsweise Kleinkinder, zeigen

Minitabletten Vorteile und können die Therapie verbessern. In einem Reflexionspapier der European Medicines Agency (EMA) aus dem Jahr 2006 werden folgende Anforderungen an kindgerechte Darreichungsformungen aufgeführt [21]:

- minimale Dosierfrequenz
- eine Darreichungsform für verschiedene Altersklassen
- minimaler Einfluss auf den Lebensstil
- minimaler Anteil nichtgiftiger Hilfsstoffe
- bequeme, einfache, verlässliche Verabreichung
- einfache Herstellung, stabile und genießbare Darreichungsform
- Kosten und wirtschaftliche Tragfähigkeit

Multipartikuläre Darreichungsformen, worunter auch Minitabletten aufgeführt werden, werden in diesem Reflexionspapier als geeignet eingestuft und in der späteren Richtlinie sogar als gleichwertig [22], wenn flüssige Darreichungsformen für einen Wirkstoff nicht verwendet werden können. Dies kann dann der Fall sein, wenn eine flüssige Darreichung Stabilitätsprobleme oder eine unzureichende Geschmacksmaskierung bedeuten würde. Der Vorteil der multipartikulären Darreichungsformen besteht dann in einem möglichen Überziehen dieser, mit dem Ziel der verbesserten Stabilität, der Geschmacksmaskierung oder der modifizierten Wirkstofffreisetzung. Ebenso ist der Einsatz orodispersibler Arzneiformen möglich, welche das Ausspucken durch den Patienten verhindern. Allerdings kann hier die effiziente Geschmacksmaskierung problematisch werden. In dem Reflexionspapier wird hierfür der Polymerüberzug von Partikeln vorgeschlagen. In der Richtlinie wird des Weiteren auf die erhöhte Akzeptanz und Flexibilität der Dosierung durch den Einsatz von Minitabletten hingewiesen.

Auch die WHO stufte im Jahr 2012 Minitabletten als aussichtsreiche Plattformtechnologie für eine Dosistitration durch Akkumulation ein. Die Evidenz sei allerdings noch nicht ausreichend belegt, um eine Anwendung bei Kindern empfehlen zu können [23].

Seit 2007 ist in der EU Gesetzgebung die Förderung der Entwicklung von kindgerechten Arzneiformen verankert [24]. Dabei wird deren Zulassung mit verschiedenen Methoden gefördert, wie beispielsweise der „Paediatric-use marketing authorisation“ (PUMA) mit einem Patentschutz von 10 Jahren. Die erforderliche Einreichung eines pädiatrischen Prüfkonzepts (PIP) und dessen Durchführung verlängert ebenfalls den Patentschutz des neu zugelassenen Arzneimittels.

In ihrem Review über die Akzeptanz von pädiatrischen Arzneiformen führen Mistry und Batchelor die zunehmende Annahme von Minitabletten als geeignete Darreichungsform in PIPs für Kinder von 2 bis 5 Jahren durch die Behörden auf [25]. Eine Alternative stellen Kautabletten dar, welche bei Kindern ab einem Alter von 2 bis 3 Jahren einsetzbar sind. Allerdings führen die Autoren an, dass hier die Partikelgröße beachtet werden muss, da Partikel mit einer Größe über 300 µm als unangenehm sandig wahrgenommen werden.

Die tatsächliche Akzeptanz von Minitabletten in Säuglingen und Kindern wurde durch mehrere Studien untersucht. Thomson et al. widmeten sich der Anwendung von

Minitabletten mit 3 mm Durchmesser durch 100 Kinder von 2 bis 6 Jahren [26]. Die Autoren fanden dabei eine gute Akzeptanz der Minitabletten. Allerdings bestand gerade bei jüngeren Kindern die Tendenz zum Kauen der Minitabletten. Diese nahm mit steigendem Alter der Kinder ab. Die Autoren folgerten, dass Minitabletten sicher bei Kindern ab 4 Jahren angewendet werden können. Dieser Faktor muss insbesondere bei überzogenen Minitabletten beachtet werden, unabhängig, ob der Überzug der Geschmacksmaskierung oder der funktionalisierten Freisetzung dient. In der pädiatrischen Therapie werden feste Darreichungsformen häufig vor der Verabreichung gemahlen [27]. Hierbei kann allerdings der Überzug, damit auch die Geschmacksmaskierung, zerstört werden und somit wäre der Geschmack wieder wahrnehmbar. Bei Dauertherapie oder längerfristiger Therapie kann das zu Adhärenzproblemen führen. Die Geschmackswahrnehmung verändert sich dabei im Kindesalter, sodass Kinder verschiedener Altersklassen separat betrachtet werden müssen. Eine Verabreichung von gemahlene Arzneiformen sollte daher zugunsten der Entwicklung von kindgerechten, geschmacksmaskierten Darreichungsformen umgestellt werden.

Verschiedene pädiatrische Arzneiformen (4 mm Minitablette, Pulver, Sirup und eine Suspension) wurden in Kindern von 1 bis 4 Jahren untersucht [28]. Die höchste Akzeptanz zeigte dabei die Minitablette, mit dem höchsten Anteil an vollständiger Einnahme. Bevorzugt von Eltern wurde die Minitablette gegenüber dem Pulver und der Suspension. Bei Kindern trafen die Minitablette und der Sirup gleichermaßen auf Akzeptanz.

Spomer et al. untersuchten die Akzeptanz von nicht überzogenen Minitabletten in einer kontrollierten Pilotstudie in 60 Kindern von 6 Monaten bis 6 Jahren [29]. Als Kontrolle diente dabei die Verabreichung von Glucosesirup. Die untersuchten Punkte waren die Akzeptanz und die Fähigkeit des Schluckens. Dabei wurde dokumentiert, wenn sich Kinder weigerten, die Arzneiform zu schlucken, die Arzneiform ausspuckten oder Probleme beim Schlucken bestanden. Diese Probleme bestanden vor allem in einer nichtkonformen Einnahme, da Kinder in einem Alter von 2 bis 3 Jahren auf den Minitabletten kauen. Die Studie war auf eine Überprüfung der Nichtunterlegenheit der Minitabletten ausgelegt, welche nachgewiesen werden konnte. Die Einnahme des Sirups wurde in mehr Fällen verweigert als die der Minitabletten.

In der confirmatorischen Folgestudie wurde der gleiche Sirup mit der Einnahme von überzogenen und nicht überzogenen Minitabletten in 306 Kindern untersucht [30]. Sowohl überzogene als auch nicht überzogene Minitabletten zeigten in der Gesamtpopulation sowie in den Subpopulationen eine bessere Akzeptanz als der Sirup. Ein Unterschied hinsichtlich des Überzugs konnte nicht festgestellt werden. Bei zwei Kindern unter einem Jahr trat in der Studie ein Verschlucken an den überzogenen Minitabletten auf. Diese Fälle blieben ohne klinische Relevanz.

Auch bei Neugeborenen wurde die Akzeptanz von Minitabletten bereits untersucht [31]. Bei 151 Neugeborenen mit einem Alter von 2 bis 28 Tagen wurde dabei eine bessere Schluckbarkeit der Minitabletten im Vergleich zu Glucosesirup gefunden, da weniger Rückstände im Mundraum zurückblieben. In der Subpopulation der Frühgeborenen wurde

kein signifikanter Unterschied gefunden. In der Studie trat keine schwerwiegende schädliche Wirkung der Einnahme, wie beispielsweise Verschlucken oder Husten, auf.

Ein wichtiger Faktor für die Akzeptanz von Minitabletten ist die gemeinsame Verabreichung mit Nahrung. Dabei können jedoch auch Qualitätsattribute der Minitabletten, wie Stabilität und Zerfall, beeinflusst werden. Kluk et al. untersuchten daher die Herstellung von Götterspeise zur Dosierung von Pellets und Minitabletten, sowie deren Einfluss auf die Dosierung dieser Darreichungsformen [32]. Sowohl die Viskosität, als auch die Duktilität wurden dabei als entscheidende Eigenschaften für die Mischbarkeit mit Pellets, sowie deren Maskierung, identifiziert. Partikel mit einer Größe von unter 350 µm wurden bei gemeinsamer Verabreichung mit der Götterspeise nicht mehr wahrgenommen. Größere Pellets waren nur leicht wahrnehmbar und Minitabletten waren stark wahrnehmbar. Die gemeinsame Verabreichung mit der standardisierten Götterspeise ermöglichte die Durchführung von Stabilitätsstudien.

In einer weiteren Studie untersuchten dieselben Autoren die gemeinsame Dosierung von fünf oder zehn überzogenen Minitabletten gemeinsam mit Götterspeise [33]. Die Kinder in der Studie waren 2 bis 3 Jahre alt. Diese Akzeptanzstudie wurde mit aufsteigender Zahl und Größe von Minitabletten durchgeführt. Akzeptierte ein Kind die Dosierung von fünf Minitabletten mit 2 mm Durchmesser, wurden am nächsten Tag zehn Minitabletten mit 2 mm Durchmesser zugeführt. Akzeptierte das Kind auch diese Dosierung, so wurde das gleiche Prozedere mit 3 mm Minitabletten wiederholt. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen eine vergleichbare Akzeptanz wie die Studie von Klingmann et al. aus dem Jahr 2013. Weder zwischen den verschiedenen Altersgruppen, noch zwischen den Tablettengrößen, noch in Abhängigkeit von der Tablettenanzahl konnte ein statistischer Unterschied in der Akzeptanz gezeigt werden. Allerdings muss festgehalten werden, dass nur 57 % der Kinder das Kauen der Tabletten vermieden haben. Der Anteil der Kinder, die die Tabletten zerkauten, nahm im Studienverlauf zu. Die Autoren stufen daher funktionell überzogene Minitabletten als nicht geeignet ein. Eine Geschmacksmaskierung sollte über alternative Möglichkeiten implementiert werden.

Ranmal et al. befragten Kinder verschiedener Altersgruppen zu deren Akzeptanz in einer groß angelegten klinischen Studie, der Children's Acceptability of Oral Formulations (CALF) Studie [34]. In einem Fragebogen sollten Kinder und deren Betreuer die Vorlieben bezüglich oraler Darreichungsformen wiedergeben. Minitabletten erwiesen sich dabei als tendenziell unbekannte Darreichungsform. Trotzdem wären die Kinder dazu geneigt diese Darreichungsform zu akzeptieren. Bei Kindern von 6 bis 11 Jahren, erreichten Minitabletten den dritten Rang direkt hinter orodispersiblen Darreichungsformen und bei Kindern im Alter von 12 bis 17 den vierten Rang. In dieser Altersklasse besteht tendenziell die Vorliebe eine große Tablette anstatt vieler kleiner Tabletten einzunehmen.

In einer Studie an 16 Patienten mit zystischer Fibrose und pankreatischer Insuffizienz im Alter von 6 bis 30 Monaten wurden 2 mm Pankreatin Minitabletten untersucht [35]. Die gemittelte Akzeptanz der Therapie wurde von den Autoren als gut eingestuft.

Zahlreiche Studien zur Akzeptanz von Minitabletten wurden bereits durchgeführt und hier aufgeführt. Vor allem bei kleinen Kindern bietet sich hier der Vorteil der vereinfachten Schluckbarkeit verglichen zu großen Tabletten. Mit steigendem Alter hin zu den Jugendlichen nimmt die Akzeptanz allerdings ab, da hier bei einer Dauermedikation eine unauffällige Einnahme bevorzugt wird. Ein großes Problem stellt das Kauen kleiner Kinder auf Minitabletten dar, welches im Falle von funktionell überzogenen Minitabletten die Integrität der Polymerschicht beeinträchtigen würde und so schlimmstenfalls die gesamte Wirkstoffdosis auf einmal freisetzen könnte.

#### 1.2.4 Probleme

Minitabletten weisen wie bereits erwähnt einige Vorteile aufgrund ihrer geringen Größe auf. Durch diese ergeben sich allerdings auch diverse Probleme bei Herstellung und Dosierung. So beschrieben Ranmal et al. eine mangelnde Anwenderakzeptanz aufgrund der schwierigen Handhabung [34]. Ebenso beschrieben die Autoren das Risiko des Einatmens, Hustens und des Klebens an Zähnen und Schleimhaut. Zukünftige Forschung in diesem Bereich sollte den Fokus auf die Entwicklung einer adäquaten Dosierhilfe legen. Alternativ ist eine Verpackung der Minitabletten in Stickpacks oder in zu öffnende Kapseln möglich, allerdings schränkt dies die individuelle Dosierung ein.

Technische Probleme bei der Herstellung der Minitabletten treten vor allem bei der Befüllung der kleinen Matrizenöffnungen für Minitabletten auf. Goh et al. untersuchten die Schwankungen der Befüllung und damit der Masse in Abhängigkeit von den Fließeigenschaften der eingesetzten Pulvermischungen. [36]. Bei der Verwendung von Stempelwerkzeugen mit mehreren Stempeln pro Satz kann es zu Variationen der Masse der Tabletten, die gleichzeitig hergestellt werden, kommen. Diese Massenschwankungen sind abhängig von den Fließeigenschaften der Tablettiermischung. Die Variation der Masse von Minitabletten über den Tablettierverlauf zeigt hauptsächlich eine Abhängigkeit von dynamischen interpartikulären Reibungen. Als Surrogatparameter kann hier der Hausner-Faktor (siehe auch Kapitel 5.3.1.3) herangezogen werden. Für die Schwankungen der Masse über die Stempel eines Stempelsatzes, wurde eine Abhängigkeit von der Fähigkeit des Pulverbettes, durch den entstehenden Unterdruck beim Absenken des Unterstempels in die Matrize gesogen zu werden, gefunden. Dafür ist maßgeblich die statische interpartikuläre Reibung verantwortlich, welche durch den Surrogatparameter des Böschungswinkels verglichen werden kann. Die Untersuchung der Fließfähigkeit einer Pulvermischung zur Herstellung von Minitabletten sollte daher mit verschiedenen Methoden durchgeführt werden.

Flemming und Mielck fanden ein Verhältnis von Matrizendurchmesser:D99 von größer als 3 um eine ausreichende Befüllung zu erreichen [7]. Ein weiterer Nachteil der Minitabletten ist die notwendige Umstellung von Inprozesskontrollen. Normale Bandwaagen sind bei Weitem nicht sensitiv genug, um die geringe Masse der Minitabletten mit ausreichender Genauigkeit feststellen zu können. Ebenso sind marktübliche Härtetester nicht sensitiv

genug, um die Druckfestigkeit der Minitabletten bestimmen zu können, weswegen hier häufig zu sensitiveren und in der Regel auch teureren Geräten gegriffen wird [14].

## 1.3 Multipartikuläre Tabletten

### 1.3.1 Definition

Wie bereits im vorgehenden Kapitel beschrieben wurde, existiert keine Studie zu orodispersiblen Minitabletten mit modifizierter Wirkstofffreisetzung. In der vorliegenden Arbeit wurde dies durch die Herstellung von multipartikulären orodispersiblen Minitabletten verfolgt, was in der Literatur bisher nicht beschrieben wurde. Das folgende Kapitel bezieht sich daher ausschließlich auf multipartikuläre Tabletten mit großem Durchmesser.

Einzelosierte monolithische Tabletten mit modifizierter Wirkstofffreigabe können entweder Matrixtabletten oder Tabletten mit einer Diffusionsmembran darstellen [2]. Die modifizierte Wirkstofffreisetzung kann dabei in Form einer verzögerten Freisetzung durch beispielsweise einen magensaftresistenten Überzug implementiert werden. Weitere Möglichkeiten sind die verlängerte Freisetzung durch beispielsweise einen Retardüberzug oder Diffusion aus einer Matrix oder die pulsierende Wirkstofffreisetzung durch Kombination verschiedener Modifizierungsprinzipien. Da monolithische Tabletten nicht im Magen zerfallen, kann es wegen der hohen Variabilität der Magenentleerung zu einer Variabilität des Wirkeintrittes kommen. Multipartikuläre Arzneiformen im Gegensatz dazu bestehen aus einer höheren Anzahl an Arzneiträgern, welche zu einer oralen Darreichungsform zusammengefasst sind. Diese zerfallen im Magen zu einer hohen Anzahl an Untereinheiten. Darunter werden beispielsweise Kapseln und Tabletten gefasst. Diese Arbeit beschränkt sich auf multipartikuläre Tabletten. Multipartikuläre Darreichungsformen bestehen aus einer Anzahl an diskreten Partikeln, die sich zu der Darreichungsform zusammensetzen [37]. Diese Partikel können Pellets, Granulate, Zuckerkörner, Minitabletten, Ionenaustauscherharzpartikel, Pulver und Kristalle sein. Der Wirkstoff kann entweder in den Partikeln enthalten oder in Schichten aufgelagert sein. Marktprodukte sind beispielsweise Beloc<sup>®</sup> ZOK, Antra<sup>®</sup> MUPS oder Prevacid<sup>®</sup> SoluTab<sup>™</sup>. In der Regel sind die diskreten Partikel mit einer Polymerschicht überzogen. Beim Tablettieren kann dabei ein Verlust der Integrität der Polymerschicht und damit deren Funktionalität auftreten. Daher gilt es die Flexibilität der Polymerschicht zu beachten. Diese muss groß genug sein, um dem Druck beim Tablettieren standhalten zu können. Durch den Zusatz von Weichmachern kann die Flexibilität erhöht werden. Weichmacher senken die Glasübergangstemperatur von Polymeren und erhöhen damit die Flexibilität und die Dehnbarkeit der Polymerschicht. Die Deformationseigenschaften der Polymerschicht sollten ähnlich den Eigenschaften des Pelletkerns sein, um die Integrität beim Tablettieren aufrecht zu halten, da einerseits die Polymerschicht belastet wird, andererseits aber auch der Pelletkern [38]. Zu beachten sind des Weiteren die Tablettierhilfstoffe, welche Lücken zwischen den Pellets auffüllen und einen Kontakt zwischen den Pellets vermeiden sollen. Außerdem stellen Tablettierhilfstoffe sicher, dass

Tabletten mit einer ausreichenden Festigkeit und schnellem Zerfall hergestellt werden können. Sie sollen keinen Einfluss auf die Freisetzung haben und eine gleichförmige Mischung mit den Pellets bilden können, welche wiederum nicht zur Entmischung neigt.

### 1.3.2 Herstellung und Einsatzmöglichkeiten

Bei der Herstellung von multipartikulären Tabletten gilt es verschiedene Aspekte zu betrachten. Dies sind zum einen Zusammensetzung, Porosität und Größe des Pelletkerns, zum anderen muss das Überzugspolymer, die Überzugsdicke und der Weichmacher sowie dessen Anteil beachtet werden. Außerdem sind die Art der Tablettierhilfstoffe sowie der Anteil in der Mischung und die Partikelgröße wichtige Faktoren. Kühl und Mielck konnten eine Deformation von Pellets beim Tablettieren ab einer Beladung von 42 % (V/V) nachweisen [39]. Des Weiteren haben die Tablettenform, das Design des Tablettierwerkzeuges sowie der Pressdruck Einfluss auf die Qualitätsattribute von multipartikulären Tabletten [40]. Eine Verringerung der spezifischen Oberfläche der Tabletten kann den Einfluss des Tablettierens auf die Integrität der Polymerschicht positiv beeinflussen [41].

Auch die Eigenschaften des Füllmittels sind zu beachten, mit denen sich Tunón et al. in ihrer Arbeit zu Füllpellets unterschiedlicher Größen und Porositäten befassten [42]. Als Surrogatparameter für die Güte der Füllmittel untersuchten die Autoren die Verformung von tablettierten Pellets. Weniger Formveränderung der Pellets fanden sie dabei bei Verwendung von Füllpellets geringerer Größe und höherer Porosität sowie bei Verwendung von einer niedrigeren Presskraft. Wagner et al. verglichen Granulate verschiedener Partikelgrößen mit einem pulverförmigen Füllmittel zur Herstellung multipartikulärer Tabletten. Dabei zeigte sich bei dem pulverförmigen Hilfsstoff, aufgrund der größeren spezifischen Oberfläche und der fibrillären Struktur, eine gleichmäßigere Verteilung der Pellets innerhalb der Tablette auch mit zunehmenden Maschinengeschwindigkeiten [43].

Dreu et al. entwickelten magensaftresistente MUPS, wobei eine zusätzliche Polymerschicht auf den Pellets deren Verpressbarkeit zu Tabletten deutlich verbesserte [44]. Die Autoren dieser Studie sahen allerdings Probleme in der Entmischung der Tablettiermischung und damit der Gleichförmigkeit des Gehaltes. Auch Haslam et al. verwendeten eine zusätzliche schützende Polymerschicht aus HPMC auf einem sprödebrüchigen Polymerfilm [45]. Diese konnte Rissen vorbeugen und es zeigten sich gleiche Freisetzungsprofile der Pellets vor und nach Tablettierung. Dafür waren drei Überzugsschichten aus HPMC notwendig und es wurden große Füllmittelpartikel benötigt. Durch eine Reduktion der Pelletbeladung von 70 % auf 60 % [m/m] konnten Tabletten mit magensaftresistenten, bisacodylhaltigen Pellets die Anforderungen des Arzneibuchs an die Freisetzung aus magensaftresistenten Arzneiformen erfüllen. Die hohe Pelletbeladung war erforderlich um gleichzeitig die Anforderungen hinsichtlich der Gleichförmigkeit des Gehaltes zu erfüllen. Tabletten mit der geringeren Beladung zeigten höhere Schwankungen des Gehalts mit einer gleichzeitigen Abnahme der Tablettenmasse [46].

In zwei Studien von Beckert et al. konnte eine Gleichförmigkeit des Gehaltes von multipartikulären Tabletten mit magensaftresistent überzogenen bisacodylhaltigen Pellets nur erzielt werden ab einer Beladung von mindestens 50 % (m/m). Die Verwendung eines Füllmittels mit geringer Partikelgröße führte immer zu einer Entmischung [47] [48]. Die Untersuchung der Freisetzung aus diesen Formulierungen zeigte jedoch keine magensaftresistenten Eigenschaften (Freisetzung in 0,1 N HCl > 10 %). Der Einsatz einer Polymerschicht mit höherer Elastizität konnte jedoch die Freisetzung im sauren Medium verringern [49]. Auch Pellets aus  $\kappa$ -Carrageenan konnten erfolgreich magensaftresistent überzogen und zu multipartikulären Tabletten weiterverarbeitet werden. Dabei zeigte sich  $\kappa$ -Carrageenan vorteilhaft gegenüber MCC als Pelletbestandteil bezüglich der Freisetzung im Phosphatpuffer [50]. In einer vorangegangenen Studie wurde das Deformationsverhalten von Pellets aus  $\kappa$ -Carrageenan untersucht. Unter Druck findet in den Pellets vornehmlich eine Deformation gegenüber einer Fragmentierung statt, sodass Pellets aus  $\kappa$ -Carrageenan als gut geeignet für die Weiterverarbeitung in multipartikulären Tabletten eingestuft wurden [51].

López-Rodríguez et al. beschreiben die Herstellung von MUPS mit dem Wirkstoff Acetylsalicylsäure (ASS) und einer verlängerten Wirkstofffreisetzung [52]. Partikel wurden dabei mit dem Polymer Eudragit® RS (siehe Tabelle 19) überzogen und der Einfluss des Überzugs auf die Tablettierung und die Freisetzung vor und nach der Tablettierung untersucht. ASS-Kristalle, Pellets mit ASS, Pellets mit Eudragit® Überzug und Pellets mit MCC als Füllmittel wurden verwendet. Bei Einsatz von 15 bis 20 % MCC, zeigte die Freisetzung vor und nach Tablettierung vergleichbare Ergebnisse, jedoch zeigte sich ein sehr langsamer Zerfall der Arzneiform, wodurch der Einsatz eines Zerfallhilfsmittel notwendig wäre.

Bereits 1963 wurde in einem Patent die Herstellung von MUPS mit verlängerter Wirkstofffreisetzung und gleichzeitiger schneller Anflutung beschrieben. Analgetische Wirkstoffe, wie beispielsweise ASS und Paracetamol, wurden tablettiert und die Tabletten anschließend gemahlen. Dieses Trockengranulat wurde mit Polymermembranen aus Ethylcellulose, Schellack oder Celluloseacetatphtalat überzogen. Darauf wurde eine wasserlösliche Polymerschicht und anschließend noch eine dritte Polymerschicht, die entweder wasserlöslich oder wasserunlöslich sein kann, aufgebracht. Dieses überzogene Granulat wurde anschließend mit dem Feinanteil der Granulierung erneut tablettiert, mit einer Granulatbeladung von 57,4 bis 61,6 %. Ziel der Darreichungsform war der sofortige Wirkeintritt mit einem Erhalt der Wirkung über 10 bis 12 Stunden, wobei eine stabile und gut schluckbare Darreichungsform erwünscht war [53].

Aulton et al. fassten über verschiedene Studien die Herstellung von MUPS mit Ibuprofen zusammen [54]. Die Pellets aus 80 % Ibuprofen und 20 % MCC wurden mit Eudragit® RL 30 D und Eudragit® RS 30 D (siehe Tabelle 19) für eine verlängerte Wirkstofffreisetzung überzogen. Dabei wurden die Pellets mit einem Durchmesser von 1 mm zu einem Massenzuwachs von 4,5 % überzogen. Die Verwendung von Placebopellets zur Tablettierung der MUPS war hier wegen einer zu hohen Bruchkraft nicht geeignet. Als beste Formulierung fanden die Autoren 60 % Pellets, 0,5 %

Magnesiumstearat, 19,5 % Lactose (mittlere Partikelgröße etwa 500 µm), 20 % Avicel® PH-200 (Mikrokristalline Cellulose). Der Gesamtgehalt einer Tablette belief sich auf 800 mg Ibuprofen. Die Formulierung wies geringe Schwankungen des Gehaltes auf (relative Standardabweichung 4,22 %). Allerdings wurde die Freisetzung durch die Tablettierung beeinflusst, wobei die Tabletten immer noch eine verlängerte Freisetzung zeigten.

Dashevsky et al. untersuchten Überzugspolymere auf Polyvinylacetat-Basis (PVAc) [55]. In Kombination mit 10 % Triethylcitrat (TEC) zeigte sich die resultierende Polymerschicht als resistent gegenüber den Einflüssen beim Tablettieren. Auch Ensslin et al. konnten Pellets mit einem PVAc basierten Überzug erfolgreich tablettieren [56]. Die Kombination des Polymers mit 5 % Polyvinylalkohol-Polyethylenglykol-Block-Copolymer (Kollicoat® IR) führte zu einer ausreichenden Flexibilität des Überzugs zur Tablettierung von Cellets® 700 bis 1000 (siehe Tabelle 20) mit einer Beladung von 75 % und Presskräften von 10,5 bis 18,5 kN. Bei den verwendeten, biplanen Stempeln mit 15 mm Durchmesser entspricht dies einem Pressdruck von etwa 60 bis 105 MPa. Auch die Verwendung einer Polymerschicht aus Eudragit® NE (Poly(Ethylacrylat-co-methylmethacrylat)) und Kollidon® 30 (Povidon) führte in einer Studie von Haubitz et al. zur erfolgreichen Formulierung einer multipartikulären Tablette mit verlängerter Freisetzung [57].

Eine weitere Studie befasste sich mit der Herstellung von MUPS aus stärkebasierten Pellets. Dabei wurden unterschiedliche Pelletbeladungen (30 und 50 %), Zerfallhilfsmittel (Polyplasdone™ (Crospovidon), Explotab® (Natrium-Stärkeglykolat), Ac-Di-Sol®), Zerfallshilfsmittelanteile (4 und 8 %, oder Zugabe extragranulär) und Presskräfte (5 und 15 kN) untersucht. Die oblong geformten Tabletten hatten eine Länge von 17,1 mm, eine Breite von 8,2 mm und ein Gewicht von 800 mg. Die Zielgrößen waren Tablettenfestigkeit, Abrieb und Zerfallzeit. Als Füllmittel wurde dabei ein Granulat aus MCC, Zerfallhilfsmittel und Lactose mit Povidon verwendet. Bei der Tablettierung wurde weiterhin Natriumstearyl fumarat als Schmiermittel und Aerosil® zugegeben und gegebenenfalls ein extragranuläres Zerfallhilfsmittel. Die Autoren fanden die härtesten Tabletten bei Verwendung von Polyplasdone™ als Zerfallhilfsmittel, welches gleichzeitig auch als Bindemittel wirkt. Die optimierte Formulierung enthielt 4 % Polyplasdone™, 30 % Pellets und wurde bei 10 kN tablettiert. Die Variationskoeffizienten der Masse und des Gehaltes wiesen eine akzeptable Größe auf [58].

Auch die Herstellung von MUPS mit schnellzerfallenden Eigenschaften, wie beispielsweise orodispersible MUPS, ist in der Literatur beschrieben. Slavkova und Breikreutz beschreiben in ihrem Review die neuen Möglichkeiten der Arzneimitteltherapie explizit für pädiatrische und geriatrische Patientengruppen durch orodispersible Arzneiformen. Für diese wäre nach den Autoren auch ein Einsatz als multipartikuläre Arzneiform möglich. Allerdings sei hierfür eine Anpassung der Arzneibuchmethoden notwendig, da derzeit eine Charakterisierung nur unzureichend möglich ist [59]. In einem Patent wurde die Herstellung von multipartikulären Tabletten mit einer Zerfallszeit von unter 40 Sekunden beschrieben. Diese enthielten zu 37,24 bis 40,44 % überzogene Partikel. Weitere Hilfsstoffe waren Zerfallhilfsmittel (Crospovidon oder Croscarmellose-

Natrium), ein lösliches Füllmittel (Polyol mit bindenden Eigenschaften), Schmiermittel, Stoffe zur Erhöhung der Permeabilität (beispielsweise Syloid® (Siliciumdioxid) oder Dextrine) und Geschmackskorrigentien [60]. Weitere verschiedene Herstellungsmöglichkeiten der multipartikulären Arzneiformen werden ausführlich in der Literatur beschrieben. Lehmann et al. beschrieben die Herstellung schnell zerfallender Tabletten mit Partikeln in einem Größenbereich von 0,3 bis 1,2 mm. Die Partikel waren für verschiedene Anwendungen geeignet, so werden Polymerüberzugsschichten mit magensaftresistenten, retardierten oder speichelresistenten Eigenschaften beschrieben. Der schnelle Zerfall der Tabletten garantiert eine Mischung mit der Nahrung im Magen und dadurch eine gute Verteilung im Gastrointestinaltrakt (GIT) [61].

Besonders viele Studien finden sich für die Herstellung von geschmacksmaskierten orodispersiblen MUPS. So beschäftigte sich auch Douroumis in seinem Review mit orodispersiblen MUPS. Verschiedene Technologien die er beschrieb, sind unter anderem die OraSolv®, die DuraSolv® oder die Flashtab® Technologie. Bei OraSolv® und DuraSolv® wird eine Geschmacksmaskierung durch verschiedene Methoden erzielt. Die geschmacksmaskierten Partikel werden dann zu orodispersiblen Tabletten gepresst. Bei der OraSolv® Technologie wird dabei ein sprudelndes Zerfallhilfsmittel eingesetzt, hierauf wird bei der DuraSolv® Technologie verzichtet. Bei der Flashtab® Technologie wird ein Wirkstoff durch einen Polymerüberzug auf Granulat in der Wirbelschicht geschmacksmaskiert und anschließend tablettiert. Eine weitere Möglichkeit ist der Schmelzüberzug mit einem Lipid auf Wirkstoffkristalle in der Wirbelschicht. Vorteile dieser Technologie sind die Abwesenheit von Flüssigkeit und die niedrige Temperatur. Die AdvaTab® Technologie beschreibt schnell auflösende Granulate als Füllmittel, welche mit extern geschmiertem, überzogenem Granulat gemischt und tablettiert werden. Ebenso können hierbei mikroverkapselte Wirkstoffe eingesetzt werden [62].

Eine weitere Möglichkeit zur Herstellung von orodispersiblen multipartikulären Darreichungsformen stellt die Gefriertrocknung einer Mischung von überzogenen Partikeln und weiteren Hilfsmitteln dar [63]. Beschrieben wurde weiterhin der Einsatz von mikroverkapselten Wirkstoffen.

Weitere Patente haben die Herstellung von orodispersiblen multipartikulären Darreichungsformen zum Inhalt. Yang et al. stellten Mikropartikel durch Sprühen einer Wirkstoff-Natriumalginat-Lösung in eine Calciumchlorid-Lösung her. Die Calciumchlorid-Lösung enthielt außerdem Tween 80 oder Lecithin, um die Mikrokapseln voneinander zu trennen. Diese wurden anschließend mit einem Füllmittel gemeinsam granuliert und weiterhin tablettiert. Weitere Tablettenbestandteile waren ein Zerfallhilfsmittel (Crospovidon) und gegebenenfalls ein Geschmackskorrigens und ein sprudelndes Zerfallhilfsmittel [64].

Hoarau stellte orodispersible Tabletten (ODTs) mit einem geschmacksmaskierten Oxycodon-Granulat her. In mehreren Schritten wurde auf einen Neutralkern eine Mischung aus dem Wirkstoff und einem Bindemittel, eine magensaftresistente Polymerschicht und anschließend eine Schicht zur Geschmacksmaskierung aufgebracht. Die ODT enthielt außerdem das Zerfallhilfsmittel Crospovidon, ein lösliches Füllmittel

sowie gegebenenfalls Paracetamol, welches ebenfalls überzogen sein kann. Bei Kombination von Paracetamol und Oxycodon besteht die Gefahr eines vermehrten Abbaus des Oxycodons. In dieser Darreichungsform zeigte sich jedoch eine ausreichende Stabilität [65].

Eine mehrschichtige ODT mit mindestens zwei Schichten patentierten Oury et al. Auch hier waren ein Opioid und ein den Abbau des Opioids beschleunigender Wirkstoff (beispielsweise Paracetamol) enthalten, allerdings in den verschiedenen Schichten. Das Opioid wurde mit einem Bindemittel auf einen Neutralkern von 90 bis 250  $\mu\text{m}$  aufgebracht und anschließend in mehreren Schritten eine magensaftresistente Polymerschicht und eine geschmacksmaskierende Schicht mit Eudragit® E gegebenenfalls mit einem Porenbildner überzogen. Weitere Tablettenbestandteile waren ein lösliches Füllmittel (Zucker, Zuckeralkohol), Zerfallshilfsmittel oder Quellmittel und optional Schmiermittel, Stoffe zur Erhöhung der Permeabilität, wasserunlösliche Füllmittel, Bindemittel, Süßungsmittel, Geschmackskorrigentien und Farbstoffe [66].

Venkatesh et al. produzierten und patentierten ODTs mit geschmacksmaskiertem Lamotrigin. Der Wirkstoff lag dabei in Pulverform, als Granulat oder auf Pellets befilmt und mit einem geschmacksmaskiertem Polymer kombiniert vor. Die ODTs wurden mit einem Füllgranulat aus Zerfallshilfsmittel, löslichem Füllstoff (Zucker oder Zuckeralkohol) und eventuell weiteren Inhaltsstoffen (Süßungsmittel, Geschmackskorrigentien) tablettiert [67].

In einer weiteren Studie stellten die Autoren ODTs mit geschmacksmaskiertem Ranitidin her. Wirkstoffenthaltende, runde Partikel wurden in mehreren Schichten überzogen. Darunter war unter anderem eine Schicht mit Geschmackskorrigentien und Süßungsmitteln, um bei einem Beißen auf die Partikel einen angenehmen Geschmack zu verbreiten. Für eben diesen Fall wurden mehrere Polymerschichten zur Geschmacksmaskierung aufgebracht. Die Tabletten wurden mit einem Füllgranulat, ähnlich dem des vorherigen Patents, hergestellt. Weiterhin konnte ein extragranuläres Zerfallshilfsmittel eingesetzt werden [68].

Der Wirkstoff Mitiglinid kann ebenfalls in geschmacksmaskierte ODTs eingearbeitet werden. Der Wirkstoff wird dabei mit MCC und einem wasserunlöslichen Polymer im Intensivmischer zu einer Zielpartikelgröße von 60 bis 120  $\mu\text{m}$  granuliert. Dieses Granulat wird anschließend mit Zucker oder einem Zuckeralkohol und Stärke oder vorverkleisterter Stärke tablettiert [69].

Ein weiteres Patent beschreibt die Herstellung von ODTs mit etwa 350  $\mu\text{m}$  großen geschmacksmaskierten Partikeln. Dies waren zum einen Granulate aus Wirkstoff und Polyethylenglykol (PEG) mit anschließendem Filmüberzug aus wasserunlöslichem Polymer und Hydroxypropylcellulose (HPC). Zum anderen wurden auch Mikropartikel, hergestellt durch Beschichtung, Granulierung oder Sprühtrocknung, mit weiterer Granulierung mit Zucker oder einem Zuckeralkohol, verwendet [70].

Amelian et al. entwickelten ein Verfahren zur Sprühtrocknung von Cetirizin mit Eudragit® E PO zur Geschmacksmaskierung. Die Partikel waren mit 42,7 % Cetirizin

beladen bei einer mittleren Partikelgröße von 4,7 µm. Die Ausbeute des Prozesses lag bei 12,3 % [71]. In einer Folgestudie wurden die Partikel in ODTs mit einer Beladung von 12,9 % oder in ein Lyophilisat mit einer Beladung von 29,4 % eingearbeitet. Bei einem niedrigen Tablettierdruck von 3,7 kN konnten akzeptable Tabletteneigenschaften erzielt werden, deren Schwankungen im Gehalt niedriger waren, als die des Lyophilisats. Die Geschmacksmaskierung blieb bei beiden Darreichungsformen erhalten. Diese wurde mit Hilfe von Messungen an einer elektronischen Zunge sowie einer Geschmacksstudie durch geschulte Tester nachgewiesen. Ebenfalls gaben die Tester kein, durch die Partikel hervorgerufenen, sandiges Gefühl im Mund an [72].

Nicht nur geschmacksmaskierte ODTs wurden entwickelt, sondern ebenfalls ODTs mit modifizierter Wirkstofffreisetzung. So wurden auch Protonenpumpeninhibitoren (PPIs) bereits in ODTs eingearbeitet. Wirkstoffkristalle oder ein Mikrogranulat (Matrixpellets oder Neutralpellets mit Wirkstoffüberzug) wurden hierfür mit mehreren magensaftresistenten Polymerschichten überzogen. Nach dem Mischen mit weiteren Hilfsstoffen wurden diese zu Lutschtabletten ausgegossen [73].

Die Herstellung von orodispersiblen multipartikulären Tabletten mit einem magensaftresistent überzogenen Granulat stellten ebenfalls Shimizu et al. vor. Bei der Optimierung der Zusammensetzung wurde TEC wegen seines bitteren Geschmacks gegen Macrogol 6000 ausgetauscht. Dieser Weichmacher führte jedoch zu einem verstärkten Kleben der Mischung. Talkum als Zusatz machte den Überzug jedoch weniger stabil gegenüber der anschließenden Tablettierung. Die finale Formulierung war ein siebenschichtiges Mikrogranulat [74]. In der Folgestudie beschreiben die Autoren die Formulierung der Tabletten. Das Mikrogranulat mit einer mittleren Partikelgröße von 300 µm wurde mit einer Beladung von 47,4 % mit einem inaktiven Granulat verpresst. Diese Beladung ergab dabei die besten Eigenschaften hinsichtlich des Zerfalls, der Tablettenfestigkeit und der Freisetzung im sauren Medium (2,5 %). Eine Untersuchung der Gleichförmigkeit des Gehaltes und des Abriebs wurde nicht durchgeführt. Allerdings zeigten die Tabletten geringe Druckfestigkeiten (0,12 bis 0,516 MPa) [75].

Das Ziel einer verlängerten Freisetzung aus ODTs verfolgten unter anderem Szamosi et al., welche lipidüberzogene Partikel patentierten, die über einen weiteren protektiven Überzug verfügen können. Bei den zu überziehenden Partikeln kann es sich um Wirkstoffpartikel, Wirkstoffpellets, Granulat oder neutrale Starterpellets mit Wirkstoffschicht handeln. Die Lipidschicht kann einer verlängerten Freisetzung oder auch einer Geschmacksmaskierung dienen. Für einen Schutz der Lipidschicht beim Tablettieren wird silifizierte MCC (SMCC) hier als besonders gut geeignetes Füllmittel genannt. Weitere eingesetzte Hilfsstoffe sind Bindemittel, Füllmittel, Zerfallhilfsmittel, Sprengmittel, Schmiermittel sowie Antiklebemittel [76]. Die Einarbeitung eines biologisch wirksamen Stoffes in ODTs beschrieb Harland in seinem Patent von 2002. Der Wirkstoff kann dabei mit einer Lipidschicht zur Geschmacksmaskierung oder verlängerten Freisetzung überzogen werden. Die Tabletten bestehen aus bis zu 60 % Wirkstoff und des Weiteren aus Füllmittel (beispielsweise ein Zuckeralkohol mit großer Oberfläche), Bindemittel, Schmiermittel sowie weiteren Füllmitteln und Hilfsstoffen. Die Arzneiform soll

biologisch aktive Wirkstoffe zur Therapie in Menschen und Tieren verfügbar machen, vor allem bei Patientengruppen mit eingeschränkter Schluckfähigkeit [77].

Auch die Bindung des Wirkstoffs an ein Ionenaustauscherharz und gegebenenfalls deren Überzug mit einem Polymer zur verlängerten Freisetzung in die Einarbeitung in ODTs wurde bereits beschrieben. Nach Granulation mit einem Trockenbindemittel, Füllmittel und einer Bindemittellösung wird mit weiteren extragranulären Bestandteilen gemischt und tablettiert [78].

Eine weitere Anwendungsmöglichkeit wurde durch Sandberg et al. beschrieben, die Herstellung von MUPS mit dem Wirkstoff Metoprololsuccinat. Der Wirkstoff befindet sich in Matrixpellets mit Polymerüberzug, wodurch der Wirkstoff solange mit einer Freisetzungsrate 0. Ordnung freigesetzt wird, wie sich ungelöster Wirkstoff im Inneren der Pellets befindet [79]. Eine andere Studie beschreibt Matrixpellets mit Xanthan und zwei verschiedenen Wirkstoffen, welche ohne weitere Hilfsstoffzugabe tablettiert wurden. Hauptmechanismen bei der Tablettierung sind Deformation der Pellets und deren Verdichtung. Porösere Pellets haben mehr Potential zur Verdichtung und ergeben die härteren Tabletten mit einer geringeren Porosität. Allerdings werden dabei auch die Freisetzungsprofile beeinflusst [80]. Matrixpellets, welche durch Schmelzextrusion hergestellt wurden, zeigten sich besonders robust bei der Tablettierung. Presskräfte von 5 bis 20 kN, Pelletbeladungen von 50 bis 85 % und verschiedene Füllmittel (MCC, eine Mischung aus Lactose und MCC (75:25), modifizierte Stärke und Soja Polysaccharid) wurden untersucht. Bei der Kombination von MCC und einer Presskraft von 20 kN fanden die Autoren einen sehr langsamen Zerfall, welcher auch die Freisetzung beeinflusst. Hohe Pelletbeladungen führten zu einem hohen Abrieb [81].

Matrixpellets können ebenso aus Lipiden aufgebaut sein. Die Herstellung von Lipidpellets mit Metformin und deren Weiterverarbeitung zu ODTs beschrieben Petrovick et al. Die Tablettierung mit dem gebrauchsfertigen Hilfsstoff Ludiflash® erhöhte die Verzögerung der Freisetzung und damit die Geschmacksmaskierung. Die weitere Freisetzung wurde nicht beeinflusst [82].

Verschiedene Studien befassten sich mit Wachspellets als Füllmaterial. Debonne et al. fanden einen Schutz von Polymerüberzügen unabhängig von deren Dicke und Flexibilität. Laut den Autoren sollten kleinere Pellets besser geeignet sein, um einer Entmischung vorzubeugen. Allerdings trafen die Autoren keine Aussage über die Gleichförmigkeit des Gehaltes der Tabletten [83]. Vergote et al. fanden die Notwendigkeit ein Zerfallhilfsmittel in die Wachspellets einzuarbeiten, da diese sonst zu hydrophob sind und die Freisetzung damit verlangsamt wurde. Im Vergleich zur Tablettierung mit pulverförmigen Füllmitteln, stellten die Autoren fest, dass Füllmittel, die eher brechen, anstatt sich zu verformen, einen schlechteren Schutz für die Polymerüberzüge darstellen [84].

Mount und Schwartz beschrieben den Einsatz von Füllpellets aus MCC und Glycerolpalmitostearat im Vergleich mit pulverförmiger MCC als Füllmittel. Der Effekt auf die überzogenen Pellets war vergleichbar, wobei MCC die bessere Tablettenfestigkeit erzielen konnte. Mindestens 90 % Füllmittel mussten eingesetzt werden, um einen

ausreichenden Schutz der Polymerschicht zu gewährleisten. Diese bestand aus Eudragit® L 30-D ohne Weichmacher und wurde zu einem Massenzuwachs von 3 % aufgetragen [85].

Die Mischung von unterschiedlichen Anteilen von wirkstoffbeladenen Pellets mit zerfallenden Pellets aus Bariumsulfat und weichen Pellets aus Glycerolmonostearat, sowie deren Tablettierung wurde von Pinto et al. untersucht. Ein hoher Anteil an Glycerolmonostearatpellets führte zu langen Zerfallszeiten und außerdem zu einem hohen Abrieb und geringer Bruchfestigkeit der Tabletten. Die Presskraft zeigte hier keinen Einfluss auf die Freisetzung, allerdings wurden in dieser Studie keine Wirkstoffpellets mit funktionellem Polymerüberzug untersucht [86].

Lundqvist et al. untersuchten ähnlich zusammengesetzte Pelletmischungen und fanden dabei sehr schlechte Gleichförmigkeiten des Gehalts. Wurde der Anteil an zerfallenden Pellets oder Wirkstoffpellets erhöht, so fanden die Autoren abnehmende Zerfallszeiten und Bruchkräfte, sowie eine Zunahme des Abriebs. Gegensätzliche Effekte fanden die Autoren für die weichen Pellets, welche maßgeblich die Tablettenfestigkeit bestimmen. Die beste Kombination fanden die Autoren für eine Zusammensetzung aus 30 % zerfallenden Pellets, 40 % Wirkstoffpellets und 30 % weichen Pellets [87].

Ein Vorteil von MUPS ist die mögliche Kombination ansonsten inkompatibler Wirkstoffe, da diese in MUPS räumlich voneinander getrennt vorliegen. Burke et al. entwickelten eine multipartikuläre Tablette um zwei in Kombination instabile Arzneistoffe (Metformin und Denagliptin) gemeinsam tablettieren zu können. Metformin lag dabei in einem Granulat vor, während Denagliptin auf neutrale Starterpellets aufgebracht und mit protektiven Polymerüberzügen befilmt wurde [88]. Die Kombination zweier inkompatibler Wirkstoffe wurde ebenfalls von Wang et al. beschrieben. ASS wurde granuliert und Ranitidin wurde granuliert und überzogen. Die Kombination dieser beiden Granulate in einer Tablette konnte, verglichen mit den verpressten Pulvern, die Gleichförmigkeit des Gehaltes und deren Stabilität verbessern [89].

Die Entwicklung von MUPS bietet ebenso spezielle Einsatzgebiete wie beispielsweise eine kolonspezifische Freisetzung, welche das Ziel der Entwicklung von de Alencar et al. war. Ketoprofenhaltige Pellets wurden dabei in MUPS gepresst. Als vorteilhaft zeigte sich hier vor allem eine niedrige Pelletbeladung, welche gleichzeitig den größten Einfluss auf die Freisetzung ausübte. Die Autoren verglichen die Polymere Poly(methacrylsäure-co-methacrylat (PMA, Opadry®) und Poly(methacrylat-co-methylmethacrylat-co-methacrylsäure (PMMA, Eudragit® FS 30 D), wobei sich PMA in diesem Fall als besser geeignet zeigte [90]. Eine weitere Anwendungsmöglichkeit ist die Verpressung von flotierenden Pellets zu MUPS. Verapamilhydrochloridhaltige Pellets mit Calciumcarbonat wurden dabei mit einer Schicht aus Kollicoat® SR 30 D (Polyvinylacetat-Dispersion) und dem Weichmacher PEG überzogen. Die Tabletten wurden mit einer Pelletbeladung von 38,2 % hergestellt. Eine Mischung aus MCC und Mannitol (13,5:37,8) zeigte hinsichtlich Zerfallszeit, Freisetzungseigenschaften vor und nach Tablettierung, Abrieb und Tablettenfestigkeit die besten Eigenschaften. 50 µm Überzugsdicke waren notwendig, um gleiche Freisetzung vor und nach Tablettierung zu erzielen. Die Gleichförmigkeit des

Gehaltes wurde von den Autoren nicht untersucht [91]. Die Herstellung von MUPS durch Gefriertrocknung wurde von Alhusban et al. beschrieben. Die Matrix bestand dabei aus Gelatine, Carrageenan und Alanin. In einer Formulierungsoptimierungsstudie wurde die Zusammensetzung variiert, um optimale Eigenschaften wie Zerfall und Festigkeit der Tabletten, sowie Viskosität der Mischung zu erzielen [92]. Lopes et al. entwickelten Tabletten, welche Minitabletten enthalten, mit dem Ziel der biphasischen Freisetzung. Bei den Minitabletten handelte es sich um Matrixtabletten aus Ibuprofen und 85 % HMPC oder 50 % Ethylcellulose. Die Tablettenmatrix bestand aus MCC (Avicel® PH-102), Croscarmellose-Natrium und Ibuprofen. Bei der Verwendung von HPMC zur Herstellung der Minitabletten fanden die Autoren vergleichbare Freisetzung vor und nach der Tablettierung zu den multipartikulären Tabletten. Diese war allerdings deutlich schneller als unter Verwendung von Ethylcellulose. Hier jedoch zeigten die Minitabletten nach der zweiten Tablettierung ein verändertes Freisetzungsverhalten [93].

Wie hier gezeigt wurde, existieren bereits zahlreiche publizierte Studien und Patente zu multipartikulären Tabletten. In diesen wurden verschiedene Überzugspolymere und Füllmittel untersucht. Ebenso wurden verschiedene Partikelarten, wie beispielsweise Pulver, Granulate und Pellets in multipartikuläre Tabletten eingearbeitet. Nicht jedoch beschrieben, ist die Herstellung von multipartikulären Minitabletten.

### 1.3.3 Vor- und Nachteile

Die Entwicklung von multipartikulären Systemen bietet einige Vorteile, allerdings gibt es auch Nachteile, die bei einer sorgsamem Entwicklung berücksichtigt werden müssen. Diese werden im folgenden Kapitel beschrieben.

Bodmeier beschrieb in seinem Review zum Tablettieren von überzogenen Pellets unter anderem eine gleichmäßige Verteilung der Pellets über den GIT und damit die Vermeidung hoher lokaler Konzentrationen des Wirkstoffes. Somit kann das Risiko von toxischen Erscheinungen gemindert werden. Ebenso findet ein schnellerer Transit durch den Magen statt, wodurch beispielsweise die vorschnelle Freisetzung aus magensaftresistenten Pellets minimiert wird. Die Vorteile die Bodmeier daraus schlussfolgert, sind unter anderem eine mögliche bessere Bioverfügbarkeit von Wirkstoffen durch die Verteilung über den GIT, sowie eine reduzierte inter- und intraindividuelle Variabilität der Bioverfügbarkeit. Durch eine Mischung von Pellets mit verschiedenen Freisetzungseigenschaften kann eine hohe Anzahl an verschiedenen Freisetzungsprofilen erreicht werden [94].

Abdul et al. beschreiben in ihrem Review zu MUPS unter den Vorteilen zum einen die Verteilung im GIT und zum anderen die Entleerung aus dem Magen, die in ihrer Geschwindigkeit der von Flüssigkeiten gleicht. Ebenso wird das Risiko des „Dose Dumping“ reduziert, denn nur ein geringer Anteil an der Gesamtdosis wird freigesetzt, wenn eine Einheit einen Riss in ihrem Überzug aufweist [37].

Tuleu et al. untersuchten den Einfluss der Partikelgröße und –dichte von Pellets auf die Transitzeiten im Gastrointestinaltrakt bei Ratten. Dabei wurde kaum Einfluss auf die Entleerung aus dem Magen gefunden, wobei kleinere Pellets den Magen mit geringer Verzögerung verließen. Ein Einfluss auf die Verweilzeit im Caecum wurde sowohl für die Pelletgröße als auch für die Pelletdichte erkannt, wobei größere und dichtere Pellets zu längeren Transitzeiten durch das Caecum führten und damit durch den gesamten GIT [95]. Laut einer Studie von Clarke et al. hat die Partikelgröße von Pellets nur einen untergeordneten Einfluss auf die Transitzeit im GIT. Untersucht wurden Pellets von 0,5 und 5 mm mit jeweils unterschiedlichen Dichten. Lediglich die Transitzeit im Dünndarm wurde durch die Partikelgröße beeinflusst. Im Magen und Dickdarm hatte die Dichte einen stärkeren Einfluss auf die Transitzeit [96]. In seiner Übersichtsarbeit stellt Newton heraus, dass die Datenlage nicht bestätigt, dass Pellets unter 2 mm wie Flüssigkeiten aus dem gefüllten Magen entleert werden. Große interindividuelle Unterschiede liegen vor und führen damit zu einer hohen Variabilität in der Entleerung aus dem Magen. Verschiedene zitierte Studien zeigten darüber hinaus widersprüchliche Ergebnisse. Newton schlussfolgert, dass weitere Untersuchungen notwendig seien, mit verbesserter Aufnahmetechnik, um die Entleerung von Pellets aus dem Magen beurteilen zu können [97].

Sandberg et al. und Ragnarsson et al. beschreiben des Weiteren die Möglichkeit verschiedene Wirkstoffe in MUPS zu kombinieren [79] [98]. Ebenso sind MUPS gegenüber monolithischen Retardtabletten teilbar. Weiterhin beschreiben Sandberg et al. die Reduktion des Risikos des „Dose Dumping“ und eine reproduzierbarere Absorption des Wirkstoffes durch eine gleichmäßige Verteilung im GIT.

Baldi und Malfertheiner entwickelten ein Pelletsystem für den Wirkstoff Lansoprazol. Sie begründeten ihre Wahl mit dem „Dose Dumping“ bei der Pyloruspassage. Monolithische Arzneiformen erfahren einen immensen Druck bei der Passage. Bei kleineren Pellets ist dieser Einfluss geringer, und somit ein Riss in der Überzugsmembran unwahrscheinlicher. Ebenso wird ein einzelner Riss nicht die Freisetzung der gesamten Dosis bewirken. Die Autoren konnten in ihrer Studie die Bioäquivalenz zu einer monolithischen Darreichungsform nachweisen. Sie postulieren eine Einnahme auch ohne Wasser, beispielsweise bei Schluckstörungen [99]. Auch in zwei weiteren Studien konnte für den Wirkstoff Lansoprazol eine gleiche Bioverfügbarkeit aus MUPS im Vergleich zu einer monolithischen, magensaftresistenten Darreichungsform gezeigt werden [100] [101].

Bei der Verarbeitung von Pellets in Tabletten fallen aufgrund der geringeren Produktionsdauer weniger Kosten an, als bei der Befüllung in Kapseln [102]. Ebenso sind Tabletten beständiger gegenüber Temperatur und Luftfeuchteinflüssen als Kapseln.

Ein nicht zu vernachlässigender Nachteil von MUPS verglichen mit herkömmlichen Tabletten, ist die mögliche Entmischung von Pellets und weiteren Tablettenbestandteilen bei der Herstellung [44] [51]. Diese wurde bereits im vorgehenden Kapitel beschrieben, und soll hier nur kurz erwähnt werden.

Bei der Formulierungsentwicklung muss ebenso die Partikelgröße beachtet werden, da diese die Akzeptanz beim Schlucken beeinflussen kann [103].

Engelen et al. untersuchten die Wahrnehmung von Silica- und Polystyrenpartikeln im Mundraum mit gleichzeitiger Verabreichung von Pudding. Dies kann vor allem dann von Bedeutung sein, wenn MUPS vor der Verabreichung in Nahrung dispergiert werden. Die Partikelgröße nahm dabei maßgeblichen Einfluss auf die Wahrnehmung im Mund, mit einem rauen Nachgefühl für kleiner wahrgenommene Partikel. Sehr kleine Partikel mit einer Größe von 2  $\mu\text{m}$  verursachten vor allem ein raues Gefühl zwischen hartem und weichem Gewebe, wie beispielsweise Zähnen und Zunge. Bei Kindern und Älteren kann dies die Akzeptanz beziehungsweise die Adhärenz beeinflussen [104].

Kimura et al. untersuchten die Akzeptanz von multipartikulären orodispersiblen Tabletten mit verschiedenen Partikelgrößen. Dabei wurde eine Pelletbeladung von 25 % eingesetzt. Die Autoren fanden für die Pellets stets ein weniger raues Mundgefühl, wenn die Pellets in ODTs verpresst wurden, verglichen zur direkten Einnahme der Pellets. Außerdem wurden größere Partikel rauer wahrgenommen und die Probanden hatten einen höheren Bedarf mit Wasser nachzuspülen. Der Grenzwert der unangenehmen Wahrnehmung lag bei einer Partikelgröße von etwa 244  $\mu\text{m}$ , wodurch die Autoren schließen, dass ab einer Größe von über 200  $\mu\text{m}$  pellethaltige ODTs eher als rau wahrgenommen werden, als ODTs ohne Pellets [105].

## 1.4 Verwendete Modellarzneistoffe

### 1.4.1 Diclofenac-Natrium

Der Wirkstoff Diclofenac-Natrium gehört zur Klasse der nichtsteroidalen Antirheumatika. Er hat antiphlogistische Eigenschaften, wirkt dabei entzündungshemmend und schmerzlindernd. Die Wirkung wird über die Inhibition von Cyclooxygenasen (COX) entfaltet, wobei Diclofenac eine geringe Präferenz für den Subtyp COX-2 zeigt [106].

Diclofenac-Natrium ist das Natriumsalz der deprotonierten Carbonsäure des Diclofenacs. Diclofenac zeigt eine stark pH-abhängige Löslichkeit [107]. Findet die Freisetzung des Wirkstoffes im sauren Medium des Magens statt, so ist die Löslichkeit gering und der Wirkstoff bleibt ungelöst. Für Diclofenac-Natrium werden daher bevorzugt retardierte oder magensaftresistente Formulierungen gewählt, um so die Freisetzung im Magen zu verhindern. Wird der Wirkstoff im Dünndarm freigesetzt, ist die Löslichkeit verglichen zu der des Magens bereits um ein Vielfaches erhöht.

Diclofenac ist auf dem Markt erhältlich in Form von halbfesten Zubereitungen, Erwachsenensuppositorien und überzogenen Tabletten. Die Anwendung der erhältlichen Tabletten ist auf Erwachsene und Jugendliche ab 15 Jahren beschränkt [108]. Eine kindgerechte orale Zubereitung gibt es nicht.

In der vorliegenden Arbeit wurde Diclofenac-Natrium eingesetzt, jedoch wird vereinfacht von Diclofenac gesprochen.

#### 1.4.2 Bisacodyl

Bisacodyl fällt unter die Gruppe der synthetischen Laxantien [106]. Nach Desacetylierung und Resorption im Dünndarm, wird der Wirkstoff in der Leber verstoffwechselt und über die Galle ausgeschieden. Als Glucuronid gelangt der Wirkstoff in den Dickdarm, wo dieser nach bakterieller Spaltung als Diphenol seine Wirkung entfalten kann. Die Spaltung kann ebenfalls enzymatisch im gesamten Bereich des GIT erfolgen. Durch den enterohepatischen Kreislauf ergibt sich eine Verzögerung des Wirkeintrittes nach oraler Gabe von 8 bis 12 Stunden. Um den Wirkeintritt zu beschleunigen, wird der Wirkstoff in magensaft- und dünndarmresistenten Darreichungsformen verabreicht, da so der enterohepatische Kreislauf umgangen werden kann. Über eine reduzierte Natrium- und Wasserresorption und gleichzeitige erhöhte Durchlässigkeit der Darmwand mit Zufluss von Flüssigkeit und Elektrolyten (hauptsächlich Kalium, in zunehmenden Dosen auch Natrium und Calcium [109]) entfaltet der Wirkstoff seine Wirkung. Die erhöhte Flüssigkeitsmenge erweicht den Stuhl und führt zu einem höheren Volumen, was die Darmmotorik und schließlich den Defäkationsreiz stärkt. Bisacodyl ist verfügbar in Drageeform für Kinder ab 2 Jahren mit einer Dosis von 5 mg und kann einmal täglich am Abend verabreicht werden [110]. Das Pädiatrische Komitee der EMA führt Bisacodyl in der Prioritätenliste für Studien mit nicht patentierten Arzneimitteln zur Anwendung in Kindern auf, da eine orale Darreichungsform für Kinder unter 2 Jahren nicht verfügbar ist [111]. Weiterhin ist Bisacodyl auf dem Markt in Form von Erwachsenensuppositorien verfügbar.

#### 1.4.3 Terbutalinsulfat

Als rasch wirkendes  $\beta_2$ -Sympathomimetikum wird Terbutalin zur Therapie des Asthma bronchiale eingesetzt. Über einen G-Protein gekoppelten Mechanismus kommt es durch die Aktivierung der  $\beta_2$ -Rezeptoren zu einer Bronchodilatation. Bei den rasch wirksamen Wirkstoffen dieser Klasse, tritt die Wirkung innerhalb weniger Minuten ein. Lang wirksame Wirkstoffe können die Wirkung dagegen über 12 bis 24 Stunden aufrechterhalten, werden allerdings erst ab Therapiestufe drei des Asthma bronchiale eingesetzt. Terbutalin kann in retardierter Form auch systemisch eingesetzt werden, wenn die Asthmasymptomatik mit einer inhalativen Therapie nicht ausreichend kontrolliert werden kann.

Retardiertes Terbutalin ist für Kinder ab 3 Jahren verfügbar als zugelassenes Arzneimittel und wird in dieser Altersgruppe in einer Dosierung von 2 mal täglich 1,25 mg appliziert [112]. Die Anwendung bei Kindern unter 18 Monaten wird nicht empfohlen, da  $\beta_2$ -Rezeptoren noch nicht in einer ausreichenden Anzahl vorhanden sind. In einer Studie von Joshi und Joshi jedoch wurde Terbutalin in acht Kindern bereits ab einem Alter von 16 Monaten eingesetzt [113]. Terbutalin wurde hier sublingual zur Therapie von Asthmaattacken angewendet und zeigte in allen Individuen eine Wirksamkeit ohne unerwünschte Arzneimittelwirkungen. Für die Altersgruppe von Kindern von 16 Monaten

bis 3 Jahren ist jedoch kein zugelassenes Arzneimittel mit einer verlängerten Wirkstofffreisetzung verfügbar.

## 2 Ziele der Arbeit

Im vorangegangenen Kapitel wurde ein Überblick über bisherige Arbeiten zu Minitabletten und multipartikulären Tabletten gegeben. Bisher bekannte Arzneizubereitungen weisen jeweils Nachteile auf. Ein großer Nachteil der Minitabletten ist der Kaureflex kleinerer Kinder, der die Integrität eines funktionellen Polymerüberzugs beeinflussen kann, und dabei zu einer vorschnellen Freisetzung der Wirkstoffdosis führen kann. Ein schnelles Zerfallen in kleinere Einheiten nach Einnahme der Tabletten kann demnach vorteilhaft sein. Des Weiteren kann die Einnahme durch Schlucken einer hohen Anzahl von Minitabletten ebenfalls Einnahmeprobleme hervorrufen. Werden überzogene Pellets oder Pulverpartikel in orodispersible Minitabletten eingebracht, könnte dies die Integrität des Polymerüberzugs gewährleisten. Orodispersible, multipartikuläre Minitabletten sind darüber hinaus aufgrund ihrer geringen Größe für Kinder geeignet.

Im Rahmen dieser Arbeit sollten erstmals multipartikuläre Minitabletten mit modifiziertem Freisetungsverhalten entwickelt, hergestellt und eingehend charakterisiert werden. Ziel der Arbeit sollte sein, ein Verfahren zu etablieren, mit dem multipartikuläre Minitabletten mit einer modifizierten Freisetzung zuverlässig hergestellt werden können. Gleichzeitig sollten diese Minitabletten mit den für diese Arzneiform etablierten Untersuchungsmethoden charakterisiert werden. Für die Qualitätsattribute sollten dabei Akzeptanzbereiche festgelegt werden, welche von den multipartikulären Minitabletten zu erfüllen waren. Eine sehr kurze Zerfallszeit wurde angestrebt. Um die Minitabletten als orodispersibel zu charakterisieren, darf nach der FDA eine Zerfallszeit von 30 [114] beziehungsweise nach Ph. Eur. 180 s [115] nicht überschritten werden. Für die Druckfestigkeit der multipartikulären Minitabletten wurde eine Grenze von 1 MPa als Akzeptanzkriterium vorgegeben. Die Gleichförmigkeit des Gehaltes sollte anhand der Monographie 2.9.40 des Europäischen Arzneibuchs für die Gleichförmigkeit einzeldosierter Arzneiformen ausgewertet werden. Da eine individuelle Dosierung durch die Minitablette angestrebt wird, muss jede einzelne Tablette als Dosisseinheit betrachtet werden.

Modifiziert freisetzende Minitabletten sollten hinsichtlich ihrer Freisetzungseigenschaften abhängig von dem funktionellen Überzug untersucht. Für einen magensaftresistenten Überzug sollte dabei die Freisetzung in einem sauren Medium über 2 Stunden untersucht werden. Dabei durfte die freigesetzte Arzneistoffmenge 10 % der Gesamtdosis nicht überschreiten. Bei der anschließenden Untersuchung im gepufferten neutralen Medium müssen innerhalb von 45 Minuten mindestens 80 % der Dosis freigesetzt werden. Für Retardüberzüge sollte die Freisetzung in einem gepufferten neutralen Medium über mehrere Stunden untersucht werden. Ziel war dabei eine gleichmäßige, langsame Freisetzung.



## 3 Ergebnisse und Diskussion

### 3.1 Theoretische Vorüberlegungen

Um zu evaluieren, wie viele Pellets theoretisch in einer Minitablette enthalten sein können, wurden für verschiedene Pelletgrößen Berechnungen durchgeführt. Die Berechnungen wurden unter den folgenden Annahmen durchgeführt:

- Alle Pellets einer Größe haben den gleichen Durchmesser und sind ideal rund.
- Pellets aus der Kalotte dringen nicht in den Steg ein.
- Die Pellets werden beim Tablettieren nicht deformiert.
- Die Minitabletten haben einen Durchmesser und eine Gesamthöhe von 2 mm.

Es wurde eine stark vereinfachte Rechnung durchgeführt. Dafür wurden Steg und Kalotte getrennt voneinander betrachtet. Die Anzahl der Pellets, die die Tablette beinhalten kann, wurden in Schichten berechnet. Der Steg wurde gemäß der dichtesten Kugelpackung in Schichten unterteilt (vergleiche Abbildung 1). Deren Schichthöhe wurde dabei nach Formel 1 berechnet.

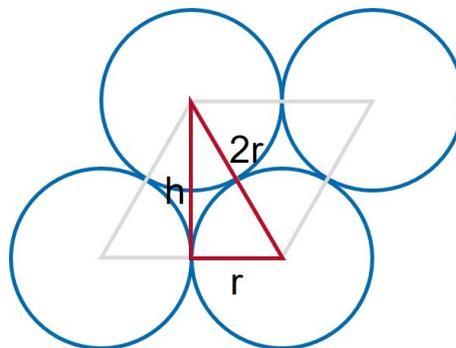


Abbildung 1. Schematische Zeichnung zur Berechnung der Schichthöhe für die dichteste Kugelpackung

$$h = \sqrt{3 \cdot r^2}$$

Formel 1. Berechnung der Schichthöhe der dichtesten Kugelpackung von Pellets mit definiertem Radius ( $r$ )

Aus der Schichthöhe der dichtesten Kugelpackung konnte die Anzahl an möglichen Pelletschichten in dem Tablettensteg gemäß Formel 2 berechnet werden.

$$A_{\text{Schichten}} = \frac{(h_s - 2 \cdot r)}{h} + 1$$

Formel 2. Berechnung der Anzahl möglicher Pelletschichten im Steg in dichtester Kugelpackung ( $A_{\text{Schichten}}$ ), wobei die Berechnung der Steghöhe ( $h_s$ ) der Minitabletten im Kapitel 5.3.8 beschrieben wird

Weiterhin wurde die Anzahl an Pellets berechnet, die in einer Schicht untergebracht werden können. Gemäß Abbildung 2 wurde dabei berechnet, wie viele Kreise in einer

Schicht aus Pellets gebildet werden können und wie viele Pellets jeweils in einem solchen Kreis liegen können. Das Produkt aus der Anzahl der Schichten im Steg und der Anzahl der Pellets, die pro Schicht enthalten sein können, bildet die Anzahl der Pellets im Steg. Beispielhaft wird in Tabelle 1 die Anzahl von 200 µm großen Pellets in einer Schicht berechnet. Daraus ergibt sich für diese Pelletgröße eine Summe von 76 Pellets pro Schicht.

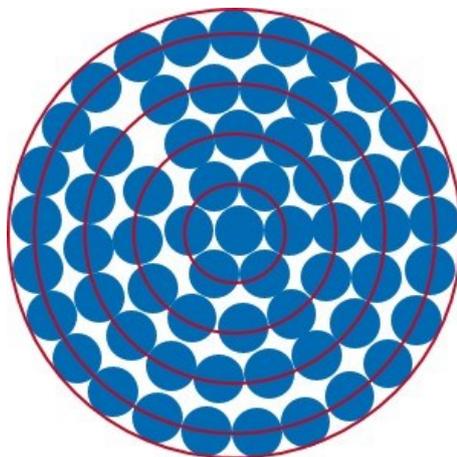


Abbildung 2. Schematische Zeichnung zur Berechnung der Pelletanzahl pro Schicht im Steg

Tabelle 1. Beispielhafte Berechnung der Pelletanzahl pro Schicht bei 200 µm großen Pellets

Nummer	Radius des Kreises [mm]	Umfang des Kreises [mm]	Anzahl der Pellets im Kreis
1	0,90	5,65	28
2	0,70	4,40	21
3	0,50	3,14	15
4	0,30	1,88	9
5	0,10	0,63	3

Um die Anzahl der Pellets, die sich in der Kalotte befinden können, näherungsweise zu berechnen, wurde diese in Schichten entsprechend des Pelletdurchmessers unterteilt und analog zu Abbildung 2 die Anzahl der Pellets in einer Schicht berechnet. Dabei wurde die abnehmende Fläche der Kalottenschnitte durch die Wölbung gemäß Abbildung 3 berücksichtigt. Der Radius der Fläche wurde dabei nach Formel 3 berechnet. Der Wölbungsradius ( $r_w$ ) der in dieser Arbeit verwendeten Minitablettenstempel betrug 1,4 mm. Damit errechnet sich die Höhe der Kalotte ( $h_k$ ) nach Kapitel 5.3.4 zu 0,4 mm.

$$r = \sqrt{r_w^2 - (r_w - h_k + n \cdot d)^2}$$

Formel 3. Berechnung des Radius ( $r$ ) der Fläche zur Berechnung der Pelletbeladung in der Kalotte mit Wölbungsradius der Kalotte ( $r_w$ ), Höhe der Kalotte ( $h_k$ ), Nummer der Schicht ( $n$ ) und Pelletdurchmesser ( $d$ )

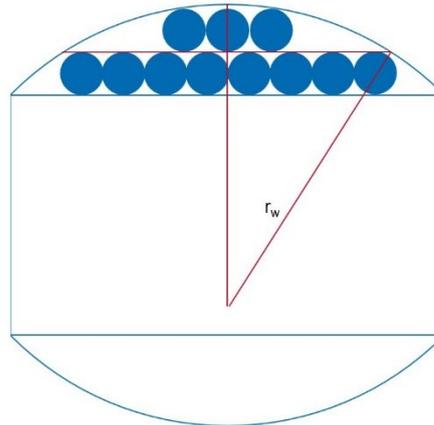


Abbildung 3. Schematische Zeichnung zur Berechnung der Pelletanzahl in der Kalotte

Für die erste Schicht von Pellets einer Größe von 200  $\mu\text{m}$  berechnet sich der Radius beispielsweise nach Formel 4. Die errechneten theoretischen Pelletbeladungen sind in Tabelle 2 dargestellt.

$$r = \sqrt{r_w^2 - (r_w - h_K + n \cdot d)^2} = \sqrt{1,4^2 - (1,4 - 0,4 + 1 \cdot 0,2)^2} = 0,72$$

Formel 4. Berechnung des Radius ( $r$ ) der Fläche zur Berechnung der Pelletbeladung in der Kalotte für die erste Pelletschicht bei einem Pelletdurchmesser von 200  $\mu\text{m}$

Tabelle 2. Theoretisch errechnete Pelletbeladung einer Minitablette bei Verwendung von Pellets unterschiedlichen Durchmessers

Pellet- durch- messer [ $\mu\text{m}$ ]	Anzahl der Schichten der dichtesten Kugelpackung im Steg	Anzahl der Pellets im Steg	Anzahl der Pellets in den Kalotten	Relativer Anteil eines einzelnen Pellets bezogen auf die Gesamtbeladung	Pellet- beladung (V/V) [%]
200	6	456	50	0,20 %	42,0
350	3	72	2	1,35 %	32,9
500	2	24	0	4,17 %	31,1

Abhängig von der Pelletgröße konnte somit eine abnehmende mögliche Pelletbeladung der Minitabletten errechnet werden. Bei unendlicher Raumausdehnung nimmt die dichteste Kugelpackung eine Volumenbeladung von etwa 74 % an [116]. Relativ zur Größe der Minitabletten gesehen, sorgt die große Größe der Pellets somit für eine stark reduzierte mögliche Beladung. Gleichzeitig führt die stark abnehmende Anzahl der Pellets, die in einer Tablette enthalten sein können, zu einer zunehmenden relativen Schwankung, die durch das Fehlen oder die zusätzliche Beladung von einem einzelnen Pellet ausgelöst werden. Folglich sollte sich die vorliegende Arbeit auf möglichst kleine Pellets, die in großer Anzahl in Minitabletten eingearbeitet werden können, beschränken.

## 3.2 Multipartikuläre Tabletten unterschiedlichen Durchmessers

### 3.2.1 Einleitung

Wie in Kapitel 1.3.1 bereits ausgeführt wurde, ist bisher lediglich die Herstellung von multipartikulären konventionellen Tabletten beschrieben, nicht jedoch die Herstellung von multipartikulären Minitabletten. Es sollte sich in der vorliegenden Arbeit nun zuerst darauf konzentriert werden, ob Minitabletten die gleiche Qualität wie große Tabletten bieten können, wenn diese multipartikulär hergestellt werden. Durch die höhere absolute Masse der Tabletten wird erwartet, dass die relative Schwankung der Masse und somit auch die des Gehaltes geringer ausfällt. Bei einem Vergleich verschiedener Stempelformen zur Herstellung konventioneller multipartikulärer Tabletten, wurden ovale Stempel mit runden Stempeln verglichen, wobei die ovalen Stempel eine größere Oberfläche besaßen [44]. Somit war bei diesen das Verhältnis von Volumen zu Oberfläche kleiner. Für diese Stempelform fand sich eine höhere Entmischung beim Tablettierprozess, allerdings auch eine geringere Beeinflussung des Freisetzungverhalten durch die Tablettierung. Das Verhältnis von Volumen zu Oberfläche ist nicht nur maßgeblich durch die Tablettenform, sondern auch durch die Tablettengröße beeinflusst und so wird auch beim Vergleich von Minitabletten mit großen Tabletten ein Effekt erwartet. In einer weiteren Studie zur Untersuchung runder Stempel verschiedener Radien (8 bis 12 mm) und Wölbungsradien wurde für kleinere Stempel eine schwächere Bindung zwischen den Pellets gefunden und damit geringere Bruchkräfte [86]. Eine dritte Studie sah keinen Einfluss der Stempelform bei einem Vergleich von oblong geformten Stempeln mit runden Stempeln [50].

Celllets<sup>®</sup> 200 und 350 wurden als Starterpellets eingesetzt und in der Wirbelschicht mit einem Farbstoff überzogen (Methode 5.2.7.1). Diese wurden im Weiteren mit dem gebrauchsfertigen Tablettierhilfsstoff Ludiflash<sup>®</sup> und dem Schmiermittel PRUV<sup>®</sup> gemischt (Methode 5.2.4) und zu Tabletten und Minitabletten verpresst (Methode 5.2.6). Die Formulierungen sind in Tabelle 3 aufgeführt. In einer Studie zur Herstellung orodispersibler Minitabletten wurde Ludiflash<sup>®</sup> als geeignetes Tablettierhilfsmittel und PRUV<sup>®</sup> als gut geeignetes Schmiermittel identifiziert. Die Kombination dieser Hilfsstoffe führte zu Tabletten mit einer kurzen Zerfallszeit, indiziert durch eine geringe simulierte Benetzungszeit, und eine gute Bruchkraft [4]. Bei den hier hergestellten Tabletten wurden mechanische Eigenschaften, wie Zerfall und Druckfestigkeit, sowie Gehalt und Freisetzung untersucht. Es wurde kein funktioneller Überzug eingesetzt. Verwendet wurde hier modellhaft ein Farbstoff, Amaranth, um eine Bestimmung der Gleichförmigkeit des Gehaltes zu untersuchen.

Tabelle 3. Formulierungen der multipartikulären Minitabletten und der multipartikulären Tabletten

Formulierungsnummer	Pelletbeladung [m/m] [%]	Pelletgröße [ $\mu\text{m}$ ]	Zielgehalt ODMT [ $\mu\text{g}$ ]	Zielgehalt ODT [ $\mu\text{g}$ ]
1	20	200	50	1600
2		350		
3	50	200	125	4000
4		350		

Zunächst soll hier auf den großen Unterschied der Pressdrücke hingewiesen werden. Für die Tabletten wurde ein biplaner Tablettenstempel verwendet mit einem Durchmesser von 8 mm. Die verwendeten Presskräfte von 5, 10 und 15 kN entsprechen Drücken von 99, 199 und 298 MPa. Die Berechnung wird in Methode 5.3.4 beschrieben. Der verwendete Minitablettenstempel kann bis zu einer Presskraft von maximal 12 kN betrieben werden, eine Presskraft von 10 kN sollte jedoch nicht überschritten werden. Die resultierenden Pressdrücke lagen mit 71, 114 und 142 MPa allerdings deutlich niedriger verglichen zu den großen Tabletten. Abbildung 4 zeigt Beispiele der Tabletten, die im Rahmen dieses Teils der Arbeit hergestellt wurden. Bei der höheren Beladung sind Unebenheiten der Tablettenoberfläche erkennbar (rechts unten).



Abbildung 4. Tabletten (links) und Minitabletten (rechts) mit 20 % Pellets mit 200  $\mu\text{m}$  (oben) und 50 % Pellets mit 350  $\mu\text{m}$  Durchmesser (unten)

### 3.2.2 Zerfall

Um eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu gewährleisten, wurden sowohl die Tabletten als auch die Minitabletten im Zerfallstester nach Ph. Eur. getestet. Für die Minitabletten zeigte sich dabei jedoch das Problem, dass diese per Definition sofort zerfallen sind, weil die Siebgröße dem Durchmesser der Tabletten entspricht. Daher wurde für die Minitabletten die Siebgröße angepasst, wie in der Methode 5.3.7.2.1 beschrieben wird. Abbildung 5 zeigt die Ergebnisse dieses Zerfallstests. Lediglich die Tabletten, die bei der

niedrigsten Presskraft hergestellt wurden, liegen in einem Pressdruckbereich, in dem auch Minitabletten hergestellt werden konnten, daher sind die Ergebnisse nur bedingt vergleichbar. Jedoch zeigt sich in diesem begrenzten Bereich eine erhöhte Zerfallszeit für die großen Tabletten verglichen zu den Minitabletten. Alle Minitabletten erfüllen die Anforderungen des Ph. Eur. hinsichtlich der Zerfallszeit (180 s) an orodispersible Arzneiformen [115]. Tabletten die bei der höchsten Presskraft hergestellt wurden, können diese Anforderung nicht mehr erfüllen.

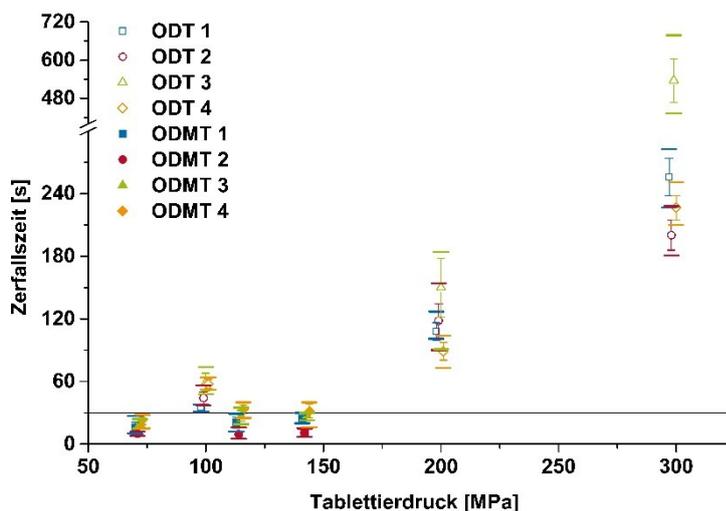


Abbildung 5. Zerfallszeiten der multipartikulären Minitabletten (2 mm) und der multipartikulären Tabletten (8 mm) gemessen nach den Methoden 5.3.7.1 und 5.3.7.2.1, Mittelwert  $\pm$  Konfidenzintervall ( $\alpha = 0,05$ ),  $n = 6$ , Balken repräsentieren Minimal- und Maximalwerte

Ein Grund für den schnelleren Zerfall der Minitabletten ist vermutlich die größere spezifische Oberfläche (Abbildung 6). Diese liegt im Mittel um ein 2,6-faches höher für die Minitabletten. Die Anforderungen der US-amerikanischen Arzneimittelbehörde (FDA) von 30 Sekunden konnten die großen Tabletten in keinem Fall erfüllen [114]. Bei den Minitabletten erfüllte lediglich Formulierung 4 die Anforderung nicht ab einem Pressdruck von 114 MPa, alle anderen entsprachen unabhängig vom Tablettierdruck der Vorgabe von weniger als 30 s Zerfallszeit.

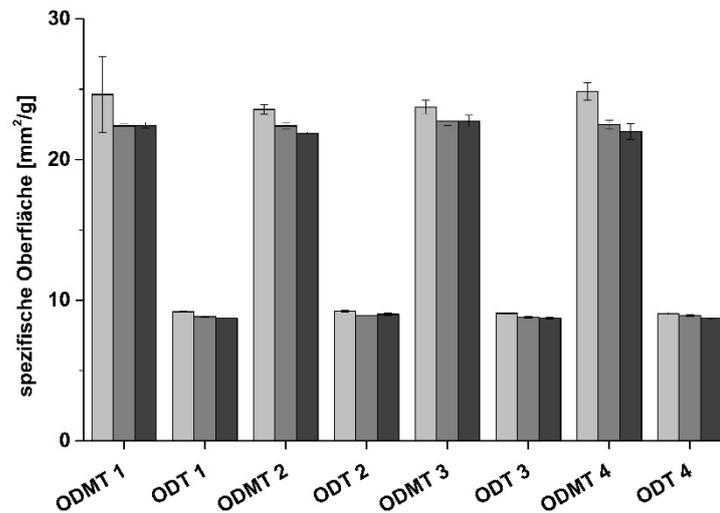


Abbildung 6. Spezifische Oberflächen der multipartikulären Minitabletten und multipartikulären Tabletten, berechnet nach Methode 5.3.8, Mittelwert  $\pm$  Konfidenzintervall ( $\alpha = 0,05$ ),  $n = 10$ , von links nach rechts jeweils sortiert nach Pressdruck (71, 114 und 142 MPa für Minitabletten und 99, 199 und 298 MPa für Tabletten)

Gerade bei orodispersiblen Arzneiformen ist die Verwendung des Zerfallstesters nach Europäischem Arzneibuch kritisch zu bewerten, da hier die Gegebenheiten der Mundhöhle nicht wiedergespiegelt werden. Das geringe Speichelvolumen und die Zusammensetzung des Speichels beeinflussen die Zerfallszeit [117]. Für orodispersible Arzneiformen sind zahlreiche angepasste Zerfallstest beschrieben. In der vorliegenden Arbeit wurden zwei verschiedene Tests für orodispersible Arzneiformen (Methoden 5.3.7.2.2 und 5.3.7.2.3) durchgeführt. Ausgeschlossen wurde ein Test, bei dessen Durchführung die Tablette an den Stempel eines „Texture Analysers“ geklebt wird und mit konstanter Vorschubkraft in die Zerfallsflüssigkeit gedrückt wird [118]. Der Zerfall der Tablette ist dabei im Weg-Zeit-Diagramm abzulesen. Wegen der geringen Größe der Minitabletten in dieser Arbeit wurde dieser Test nicht durchgeführt. Die Testmethoden, die spezifisch für orodispersible Minitabletten angewendet wurden, sind aufgrund des Testaufbaus ungeeignet für große Tabletten. Einen Vergleich lassen diese Methoden daher nicht zu. Die Ergebnisse sind in Abbildung 7 dargestellt. Wie deutlich zu erkennen ist, zeigen die Minitabletten deutlich kürzere Zerfallszeiten als im vorherigen Test und liegen in einem Bereich unter 4 Sekunden. Die große spezifische Oberfläche ermöglicht eine schnelle Benetzung der Minitabletten, was gerade in der Mundhöhle von Vorteil ist. Hinsichtlich des Zerfalls sind die Minitabletten den großen Tabletten als überlegen anzusehen.

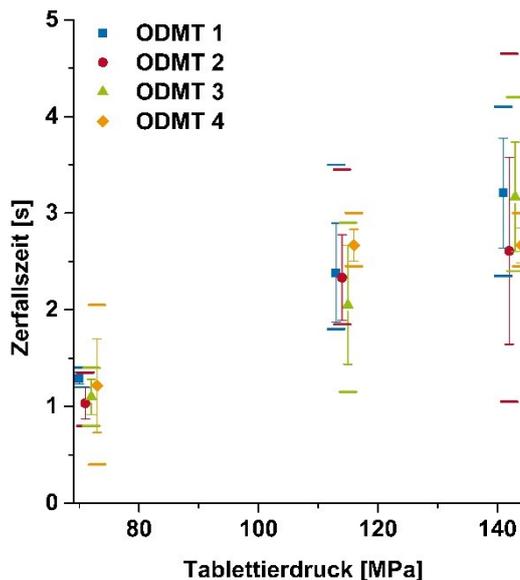


Abbildung 7. Zerfallszeiten der multipartikulären Minitabletten gemessen nach Methode 5.3.7.2.3, Mittelwert  $\pm$  Konfidenzintervall ( $\alpha = 0,05$ ),  $n = 6$ , Balken repräsentieren Minimal- und Maximalwerte, Tabletten wurden bei gleichen Pressdrücken hergestellt und nur zur Veranschaulichung versetzt dargestellt

### 3.2.3 Abrieb

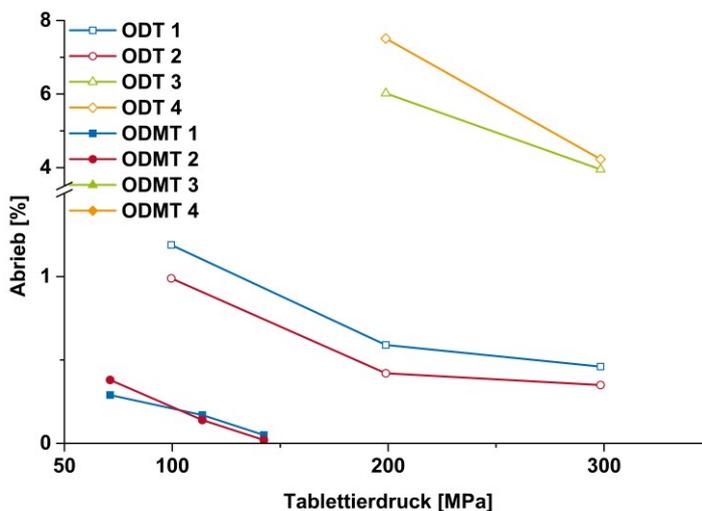


Abbildung 8. Abrieb der multipartikulären Minitabletten und multipartikulären Tabletten gemessen nach Methode 5.3.6,  $n = 1$

Die Ergebnisse der Friabilitätsuntersuchung der Tabletten und Minitabletten sind in Abbildung 8 dargestellt. Fehlende Punkte in der Abbildung weisen auf zerstörte Tabletten durch die Messung hin, wodurch der Durchgang als „nicht auswertbar“ eingegangen ist. Es ist bei allen Tabletten erkennbar, dass 50 % Pelletbeladung in der Formulierung zu einem deutlich erhöhten Abrieb führt. Bei allen Minitabletten mit 50 % Pelletbeladung fanden sich zerbrochene Tabletten in der Untersuchung. Bei den großen Tabletten mit 50 % Pelletbeladung fanden sich zerbrochene Tabletten bei dem niedrigsten Pressdruck.

Die anderen Pressdrücke lieferten Tabletten mit einem Abrieb von bis zu 8 %. Die Pelletgröße scheint jedoch keinen Einfluss auf den Abrieb der Tabletten zu haben. Für die großen Tabletten wurden bei 50 % Pelletbeladung ein höherer Abrieb für Tabletten mit Pellets der Größe 350  $\mu\text{m}$  gefunden, für 20 % Pelletbeladung jedoch bei Pellets der Größe 200  $\mu\text{m}$ . Bei Minitabletten schneiden sich die Kurven und es kann somit keine Aussage über die Abhängigkeit des Abriebs von der Pelletgröße getroffen werden. Des Weiteren zeigt sich für die Minitabletten ein geringerer Abrieb als für die Tabletten, was auf die Tablettenform zurückzuführen ist. Biplane Tabletten zeigen häufiger Absplitterungen an den Kanten, was zu erhöhten Werten führt. Die Kanten bikonvexer Tabletten zeigen durch die Wölbung einen größeren Winkel und neigen daher weniger zum Absplittern. Minitabletten scheinen einen Vorteil hinsichtlich des Abriebs zu haben, was sich jedoch nicht abschließend beurteilen lässt.

### 3.2.4 Druckfestigkeit

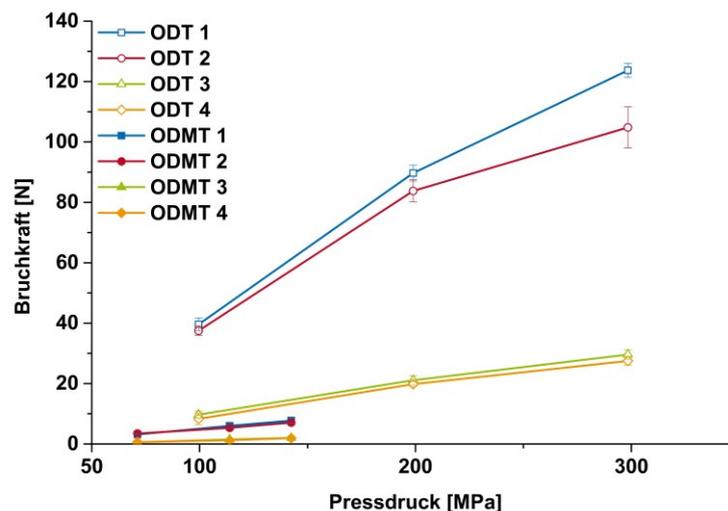


Abbildung 9. Bruchkraft der multipartikulären Minitabletten und der multipartikulären Tabletten, gemessen nach Methode 5.3.5, Mittelwert  $\pm$  Konfidenzintervall ( $\alpha = 0,05$ ),  $n = 10$

Im Folgenden wurden die Tabletten und die Minitabletten hinsichtlich ihrer Bruchkraft untersucht. Abbildung 9 zeigt die Bruchkräfte der Tabletten, mit höheren Werten für die großen Tabletten, verglichen zu den kleinen Tabletten. Allerdings müssen hier auch die erheblichen Größenunterschiede beachtet werden. Daher ist es in diesem Fall sinnvoll, nicht die Bruchkräfte zu vergleichen, sondern die Druckfestigkeit, in der die Tablettengröße berücksichtigt wird (Abbildung 10). Die Berechnung dieser wird in Kapitel 5.3.5 beschrieben. Bei den Formulierungen mit 50 % Pelletbeladung zeigen sich generell niedrigere Werte, als für Formulierungen mit 20 % Pelletbeladung. Bei 20 % Pelletbeladung liegt der Anteil des gebrauchsfertigen Tablettierhilfsstoffes, welcher auch das Bindemittel enthält, um 30 % höher. Ein Einfluss der Pelletgröße ist nicht zu erkennen. Minitabletten zeigen höhere Druckfestigkeiten als die großen Tabletten. Über statistische Signifikanz kann hier jedoch keine Aussage gemacht werden, da aufgrund der

verschiedenen Stempelwerkzeuge unterschiedliche Pressdrücke eingesetzt wurden, folglich ein direkter Vergleich nicht möglich ist.

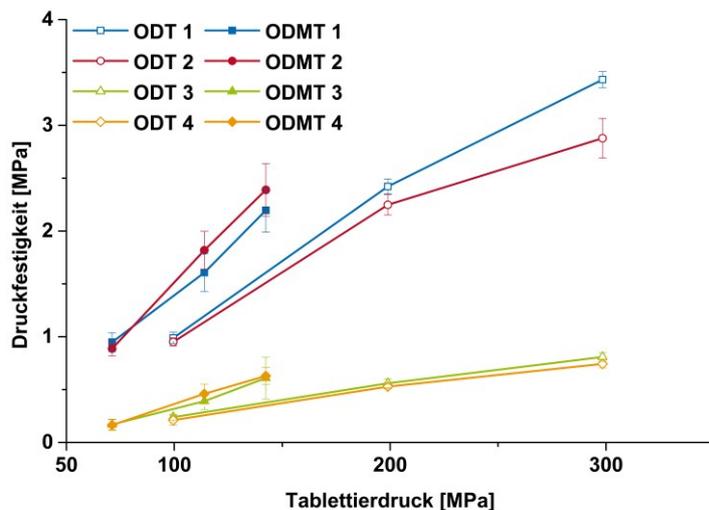


Abbildung 10. Druckfestigkeit der multipartikulären Minitabletten und der multipartikulären Tabletten berechnet nach Methode 5.3.5, Mittelwert  $\pm$  Konfidenzintervall ( $\alpha = 0,05$ ),  $n = 10$

### 3.2.5 Gehalt

Die Gleichförmigkeit des Gehaltes zeigt bei allen Formulierungen unzureichende Ergebnisse (Abbildung 11). Keines der 95 %-Konfidenzintervalle umschließt den Sollgehalt. Wird der Akzeptanzwert nach Ph. Eur. 2.9.40 berechnet, so zeigen sich fast ausschließlich Werte, die die Grenze von 15 % übersteigen. Generell findet sich hier ein Vorteil der Formulierungen, die 50 % Pellets enthalten. Diese zeigen im jeweiligen Vergleich zu den 20 % Pellets enthaltenden Formulierungen niedrigere Akzeptanzwerte. Die Formulierungen, die Pellets der Größe 350  $\mu\text{m}$  enthalten, zeigen in den meisten Fällen kleinere Akzeptanzwerte, was an einer geringeren Abweichung vom Sollwert liegt (63,7 vs. 12,1 %; 16,4 vs. 3,4 %; 5,3 vs. 8,3 %; 6,2 vs. 3,2 %). Lediglich große Tabletten, welche 20 % Pellets enthalten, zeigen eine geringere Abweichung vom Sollwert für die kleinere Pelletgröße. Durch die höhere Schwankung des Gehalts, zeigt sich im Akzeptanzwert jedoch kaum noch ein Unterschied.

Herausfordernd ist bereits das gleichförmige Überziehen von Pellets einer solchen Größe. Die Pellets zeigten bereits vor dem Tablettieren hohe Schwankungen im Gehalt (10,4 % relative Standardabweichung für Amaranth-getränkte Cellets<sup>®</sup> 200 und 4,7 % relative Standardabweichung für Amaranth-getränkte Cellets<sup>®</sup> 350), was sich auf die Gleichförmigkeit des Gehaltes in den Tabletten und Minitabletten auswirkt.

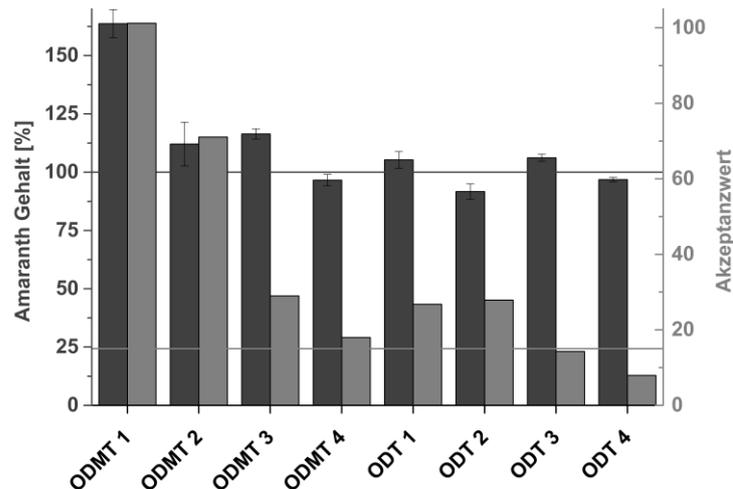


Abbildung 11. Mittlerer Gehalt von Amaranth (Farbstoff) bezogen auf den Sollgehalt [%] von Einzeltabletten gemessen nach Methode 5.3.9.1, (dunkelgrau), Mittelwert  $\pm$  Konfidenzintervall ( $\alpha = 0,05$ ),  $n = 30$ ; Akzeptanzwert berechnet nach Ph. Eur. 2.9.40, (grau)

Um ausschließlich den Einfluss der Tablettengröße zu untersuchen wurden jeweils die verschiedenen Formulierungen mittels F-Test und Student-t-Test miteinander verglichen. Es zeigten sich dabei in jeder Formulierung signifikante Unterschiede in den Schwankungen des Gehalts. Außerdem zeigte sich im Falle der Minitabletten eine vergleichsweise höhere Abweichung vom Sollwert, als bei den großen Tabletten. Es ist daher festzustellen, dass die Minitabletten hinsichtlich der Gleichförmigkeit bei Dosierung einer einzelnen Tablette unterlegen sind. Nicht untersucht wurde jedoch die Gleichförmigkeit bei Dosierung einer gleichen Masse des Farbstoffes. Da multipartikuläre Minitabletten als Darreichungsform aufgrund ihrer niedrigen Beladung jedoch hochpotenten Arzneistoffen vorbehalten ist, wurde auf diese Untersuchung verzichtet.

### 3.2.6 Wirkstofffreisetzung

Hinsichtlich der Freisetzungseigenschaften zeigt sich eine Tendenz zu einer geringfügig schnelleren Freisetzung für die multipartikulären Minitabletten (Abbildung 12), aufgrund der hohen Standardabweichung können hier jedoch keine Aussagen über statistische Signifikanz gemacht werden. Aus den Freisetzungskurven wurde jeweils der Zeitpunkt zu dem 50 % des Farbstoffes freigesetzt wurden ( $t_{50\%}$ ) und die mittlere Auflösungszeit (MDT) (Abbildung 13) berechnet. Aussagekräftiger sind die Werte der MDT, da hierbei der Kurvenverlauf bis zu einer Freisetzung von 100 % einbezogen wurde. Allerdings zeigen sich hierbei auch höhere Abweichungen. Die MDT ist in allen Fällen geringer als 4 Min. Da jedoch kein Überzug zur Veränderung der Wirkstofffreisetzung eingesetzt wurde, war dies zu erwarten.

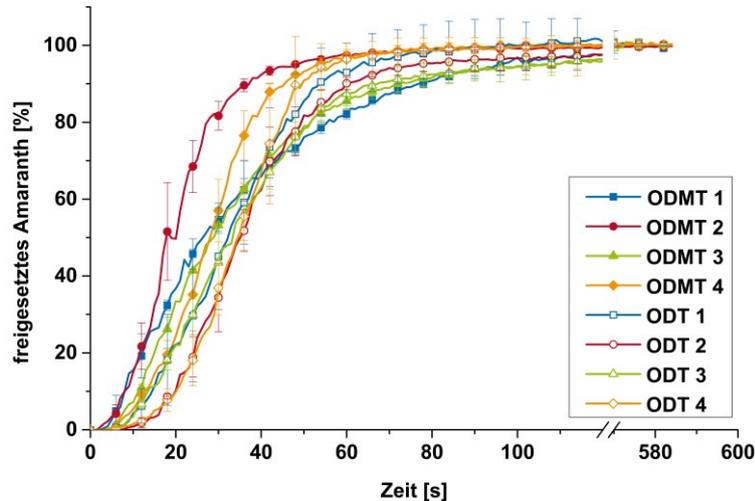


Abbildung 12. Freisetzungskurven der multipartikulären Minitabletten, hergestellt bei 117 MPa, und multipartikulären Tabletten, hergestellt bei 99 MPa, nach Methode 5.3.11.2, gezeigt nur jeder 7. Messpunkt, Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung,  $n = 6$

Gerade bei niedrigen Pressdrücken sind die Unterschiede zwischen den verschiedenen Formulierungen zu vernachlässigen. Bei dem höchsten Pressdruck jeweils sind geringfügige Unterschiede erkennbar und lassen eine schnellere Freisetzung für die Formulierungen mit 50 % Pelletbeladung vermuten. Dies lässt sich mit einer Sicherheit von 95 % allerdings nur bei der Pelletgröße von 350  $\mu\text{m}$  bestätigen. Bei den Minitabletten überschneiden sich alle Konfidenzintervalle. Die Werte der Minitabletten für  $t_{50\%}$  liegen in einem deutlich niedrigeren Bereich als die der großen Tabletten. Dies ist vor allem auch durch den schnelleren Zerfall der Minitabletten zu begründen.

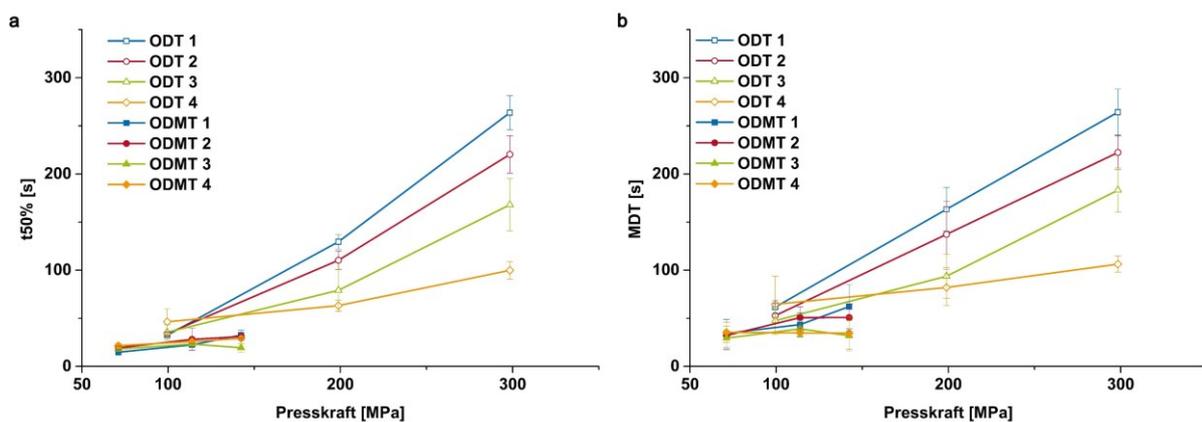


Abbildung 13. Zeitpunkt, zu dem 50 % des Farbstoffes freigesetzt ( $t_{50\%}$ ) sind (a), und mittlere Auflösungszeit berechnet nach Methode 5.3.12 (b) für multipartikuläre Minitabletten und multipartikuläre Tabletten, Mittelwert  $\pm$  Konfidenzintervall ( $\alpha = 0,05$ ),  $n = 6$

### 3.2.7 Zusammenfassung

Multipartikuläre Tabletten konventioneller Größe (8 mm) und multipartikuläre Minitabletten (2 mm) wurden erfolgreich hergestellt und anschließend charakterisiert. In den hier

durchgeführten Studien konnte für multipartikuläre Minitabletten eine Überlegenheit hinsichtlich der mechanischen Eigenschaften gezeigt werden. Minitabletten zerfallen schneller und zeigen geringeren Abrieb. Hinsichtlich der Druckfestigkeit waren die Minitabletten den großen Tabletten nicht unterlegen.

Unterschiede in den Freisetzungsprofilen sind vermutlich lediglich durch die unterschiedlichen Zerfallszeiten zu erklären, da in dieser Studie kein funktioneller Überzug eingesetzt wurde. Dabei zeigte sich eine geringfügig schnellere Freisetzung für die multipartikulären Minitabletten, diese liegt allerdings generell, auch bei großen Tabletten, in einem sehr niedrigen Bereich. Die mittleren Auflösungszeiten lagen in einem Bereich von 29 Sekunden (ODMT 3, hergestellt bei 71 MPa) bis 264 Sekunden (ODT 1, hergestellt bei 298 MPa).

Unterschiede zeigten sich erst bei Untersuchung der Gleichförmigkeit des Gehaltes. Es ist jedoch zu betonen, dass selbst die großen Tabletten die Anforderungen nicht erfüllen konnten. Die Gleichförmigkeit des Gehaltes wurde demzufolge als kritisches Qualitätsattribut identifiziert und im weiteren Verlauf der Arbeit soll dessen Verbesserung im Vordergrund stehen.

Ein weiteres kritisches Qualitätsattribut ist die Veränderung des Freisetzungsverhaltens durch die Tablettierung. Da Minitabletten eine besonders große spezifische Oberfläche aufweisen, ist hier die Kontaktfläche zu den Stempeln und der Matrizenwand größer als bei großen Tabletten. Es konnte aber gezeigt werden, dass gerade eine kleine Kontaktfläche zum Stempelwerkzeug vorteilhaft ist, um einen funktionellen Überzug der enthaltenen Pellets vor einem Reißen zu beschützen [119]. Die Veränderung des Freisetzungsverhalten soll daher in der vorliegenden Arbeit als Surrogatparameter für den Einfluss des Tablettiervorgangs auf den funktionellen Überzug betrachtet werden.

### 3.3 Herstellung multipartikulärer Minitabletten aus gebrauchsfertigen Hilfsstoffen

#### 3.3.1 Einleitung

Wie bereits im vorigen Kapitel beschrieben wurde, stellt die Gleichförmigkeit des Gehaltes ein kritisches Qualitätsattribut dar und sollte weiter untersucht werden. In diesem Teil der Arbeit wird der Einfluss verschiedener gebrauchsfertiger Hilfsstoffe auf die Eigenschaften multipartikulärer Minitabletten dargestellt. Wie bereits in der Literatur beschrieben, neigen insbesondere Mischungen mit unterschiedlichen Partikelgrößen, unterschiedlichen Dichten und unterschiedlichen Partikelformen zur Entmischung [54]. Diese würde sich durch hohe Schwankungen im Gehalt und einer Unter- oder Überdosierung der Tabletten zu verschiedenen Zeitpunkten im Tablettierprozess zeigen. Positiv auf eine Entmischung scheint sich die Verwendung von fibrillären Füllmitteln auszuwirken [43] [57]. Die besonders große spezifische Oberfläche dieser Füllmittel bildet eine Struktur aus, die sich

durch die Mischung zieht und die Pellets in ihrer Position stabilisiert. Die Segregation von Pellets durch Maschinenvibration zeigt sich hingegen vor allem bei Füllmitteln mit sehr guten Fließeigenschaften und kleiner Oberfläche.

Der Einfluss der verwendeten Hilfsstoffe auf die Integrität eines funktionellen Überzugs wurde in diesem Teil der vorliegenden Arbeit nicht untersucht, allerdings in der Literatur für multipartikuläre Tabletten konventioneller Größe schon weitreichend beschrieben. Yao et al. konnten einen Grenzwert der Partikelgröße von etwa 20 µm definieren [120]. Bei Verwendung von Partikeln des Füllmittels kleiner als 20 µm wurde unabhängig vom Deformationsverhalten eine gleiche Freisetzung vor und nach Tablettierung gefunden. In dieser Studie bildete lediglich eine grobe MCC-Qualität eine Ausnahme, die trotz größerer Partikel wegen der plastischen Verformbarkeit einen Schutz für den funktionellen Überzug bieten konnte. In einer weiteren Studie wurden Füllmittel mit unterschiedlichem Deformationsverhalten getestet [121]. Untersucht wurde dabei der Einfluss des Deformationsverhaltens auf die Freisetzung nach der Tablettierung. Eingesetzt wurde ein funktionell überzogenes Granulat mit verlängerter Freisetzung. Eine schnellere Freisetzung der Tabletten im Vergleich zum nicht-tablettierten Granulat indizierte hier einen Verlust der Integrität des Überzugs. Plastisch verformbare Materialien (PEG und MCC) zeigten einen Vorteil gegenüber sprödebrüchigen Materialien (Dicalciumphosphat Anhydrat). Allerdings neigten die plastisch verformbaren Füllmittel dazu, eine nichtzerfallende Matrix zu bilden. Chin et al. untersuchten Lactosequalitäten verschiedener Partikelgrößen [122]. Kleine Partikel zeigten einen besseren Schutz der Überzugsintegrität. Zwar sind vermehrt Kontaktpunkte zwischen Füllmittel und Überzug vorhanden, allerdings kann die Kraft beim Tablettieren so auf eine größere Fläche verteilt werden und folglich ist der effektive Druck kleiner. Auch Pellets aus Wachs als Füllmittel können die Überzugsintegrität beschützen, bilden jedoch durch die hydrophoben Eigenschaften eine nicht zerfallende Matrix aus und führen damit zu einer verlangsamten Freisetzung [84]. Picker untersuchte die plastischen Verformungseigenschaften verschiedener Füllmaterialien im Hinblick auf deren Eignung als Füllmittel um drucksensitives Material beim Tablettieren zu schützen [123]. Dabei zeigten Füllmaterialien mit einem wenig plastischen, sondern eher elastischen Verformungsverhalten einen besseren Schutz von überzogenen Partikeln beim Tablettieren. Allerdings gilt es zu beachten, dass das Füllmaterial ausreichend Brücken ausbilden muss, um formstabile Körper zu bilden.

Ziel war es, die gebrauchsfertigen Hilfsstoffe zunächst eingehend zu charakterisieren und anschließend zur Herstellung multipartikulärer Minitabletten zu verwenden (Methoden 5.2.5 und 5.2.6). Die multipartikulären Minitabletten wurden verglichen mit solchen, die mit Hilfe eines Füllgranulats tablettiert wurden (Methode 5.2.1). Dabei wurde Crospovidon als effektives Zerfallhilfsmittel zusätzlich in Pulverform zugesetzt [124]. Es wurden wieder Cellets® in zwei verschiedenen Größen (200 und 350 µm) verwendet.

In der Literatur ist kein Vergleich von gebrauchsfertigen Hilfsstoffen zur Herstellung multipartikulärer Tabletten in einem ähnlichen Umfang beschrieben. Ebenso findet sich in

der Literatur keine Herstellung multipartikulärer Minitabletten aus gebrauchsfertigen Hilfsstoffen.

Tabelle 4. Eigenschaften der Tablettiermischungen zur Herstellung der multipartikulären Minitabletten

Füllmittel	Pelletgröße [ $\mu\text{m}$ ]	Gesamtmasse der Tablettiermischung [g]	Pelletbeladung der Tablettiermischung (m/m) [%]
Granulat	200	218	17,9
	350	211	19,2
F-Melt®	200	261	15,3
	350	176	23,4
Ludiflash®	200	234	17,3
	350	235	16,9
Pardeck® ODT	200	242	16,4
	350	253	16,3
Pearlitol® Flash	200	218	18,2
	350	218	18,9
Pharmaburst® 500	200	206	19,5
	350	211	19,5
Prosolv® ODT	200	279	14,3
	350	283	14,7
SmartEx® 50	200	228	17,4
	350	212	19,3
SmartEx® 100	200	231	16,6
	350	236	17,2
StarLac®	200	255	14,4
	350	262	15,2

Tabelle 4 zeigt die Eigenschaften der zur Tablettierung hergestellten Mischungen. Da der Volumenanteil konstant gehalten wurde (vergleiche Kapitel 5.2.5), variierte der Massenanteil der Mischungen zwischen Werten von 14,3 bis 23,4 %. Es wurden Ansatzgrößen von 176 bis 283 g hergestellt.

### 3.3.2 Charakterisierung der gebrauchsfertigen Hilfsstoffe

Es wurden verschiedene gebrauchsfertige Hilfsstoffe untersucht, die sich für die Herstellung orodispersibler Arzneiformen eignen sollten. In der Regel sind diese aus schnelllöslichen Füllstoffen und effektiven Zerfallhilfsmitteln, sogenannten Superdisintegrants, in hohen Anteilen aufgebaut (siehe Tabelle 18).

Um einen schnellen Zerfall der Arzneiform zu gewährleisten, werden die gebrauchsfertigen Hilfsstoffe teilweise durch Sprühtrocknung hergestellt (F-Melt®, Pearlitol® Flash und StarLac®). Ebenfalls wird das Verfahren der Sprühgranulierung eingesetzt (Pardeck® ODT).

Nahezu alle der verwendeten gebrauchsfertigen Hilfsstoffe enthalten das Füllmittel Mannitol (außer StarLac®). Weitere enthaltene Füllmittel sind Sorbitol (Pharmaburst® 500), Xylitol (F-Melt®), MCC (F-Melt®, Prosolv® ODT), Fructose (Prosolv® ODT) und Lactose (StarLac®).

Die gebrauchsfertigen Hilfsstoffe beinhalten verschiedene Bindemittel wie Maisstärke (Pearlitol® Flash, StarLac®), Hydroxypropylcellulose (SmartEx®), Polyvinylalkohol (SmartEx®), Croscarmellose-Natrium (Pardeck® ODT), Crospovidon (F-Melt®, Ludiflash®, Pharmaburst® 500, Prosolv® ODT), wobei die letzteren beiden ebenfalls zerfallsfördernde Eigenschaften aufweisen.

Tabelle 5. Eigenschaften der verwendeten gebrauchsfertigen Hilfsstoffe, des selbst hergestellten Granulats, sowie der Amaranth-beladenen Cellets®, dargestellt sind jeweils die Mittelwerte,  $n = 3$

Füllmittel	$x_{50}$ [ $\mu\text{m}$ ]	Spanne ( $x_{75}-x_{25}$ ) [ $\mu\text{m}$ ]	wahre Dichte [ $\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$ ]	Schütt- dichte [ $\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$ ]	Stampf- dichte [ $\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$ ]	Hausner- Faktor
Amaranth-beladene Cellets® 200/350	269 438	59 51	1,4764	0,836	0,870	1,04
Granulat	248 404	84 87	1,5090	0,533	0,622	1,17
F-Melt®	99	143	1,5446	0,571	0,661	1,16
Ludiflash®	84	185	1,4643	0,519	0,622	1,20
Pardeck® ODT	107	109	1,5124	0,600	0,721	1,20
Pearlitol® Flash	133	137	1,5047	0,491	0,554	1,13
Pharmaburst® 500	127	71	1,4489	0,425	0,493	1,16
Prosolv® ODT	62	53	1,5022	0,655	0,781	1,19
SmartEx® 50	61	40	1,5401	0,554	0,649	1,17
SmartEx® 100	80	70	1,5404	0,516	0,595	1,15
StarLac®	120	121	1,5472	0,602	0,676	1,10

Da das Granulat auf die gleiche Klassenbreite (200 bis 355  $\mu\text{m}$  und 355 bis 500  $\mu\text{m}$ ) wie die verwendeten Pellets gesiebt wurde (Methode 5.3.3), stimmen hier die Partikelgrößen, bewertet anhand der Mediane, am ehesten überein (Tabelle 5). Die Spanne ( $x_{75}-x_{25}$ ) zeigt geringfügig höhere Werte für das Granulat, was auf eine breitere Verteilung der Partikelgrößen hindeutet. Die gebrauchsfertigen Hilfsstoffe reihen sich hinsichtlich der Partikelgröße folgendermaßen ein: Pearlitol® Flash > Pharmaburst® 500 > StarLac® > Pardeck® ODT > F-Melt® > Ludiflash® > SmartEx® 100 > Prosolv® ODT > SmartEx® 50.

Den geringsten Unterschied der wahren Dichte zwischen Pulver und Pellets zeigt Ludiflash (0,0121  $\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$ ). Die anderen Füllmittel zeigen folgende Reihenfolge im Unterschied der wahren Dichten: Prosolv® ODT < Pharmaburst® 500 < Pearlitol® Flash < Granulat < Pardeck® ODT < SmartEx® 50 < SmartEx® 100 < StarLac® < F-Melt®.

Bei der Mischung der gebrauchsfertigen Hilfsstoffe mit Pellets müssen ebenso auch Schütt- und Stampfdichte in Betracht gezogen werden. Werden zunächst beide Güter zusammengegeben, liegen diese in geschütteter Form locker vor. Der Zustand ändert sich

nicht während des Mischens, da hierbei durch Bewegungen in alle drei Raumrichtungen das Gut stets aufgelockert wird. Im Füllschuh der Tablettenmaschine kann es durch die Drehbewegungen des Rotors allerdings zu einer geringfügigen Vorverdichtung kommen. Die Schütt- und Stampfdichte der verwendeten Pellets ist deutlich höher, als die der verwendeten Füllmittel. Das Füllmittel Prosolv® ODT liegt mit Werten von 0,655 und 0,781 g\*cm<sup>-3</sup> am nächsten, weist jedoch einen im Vergleich zu den anderen Fließmitteln relativ schlechten Hausner-Faktor (1,19) auf. Jedoch ist die Fließfähigkeit von Prosolv® ODT mit einem Hausner-Faktor von 1,19 noch als zufriedenstellend einzustufen [125]. Die anderen verwendeten Füllmittel ergeben nach Unterschied der Stampfdichte sortiert folgende Reihenfolge: Parteck® ODT < StarLac® < F-Melt® < SmartEx® 50 < Granulat < Ludiflash® < SmartEx® 100 < Pearlitol® Flash < Pharmaburst® 500.

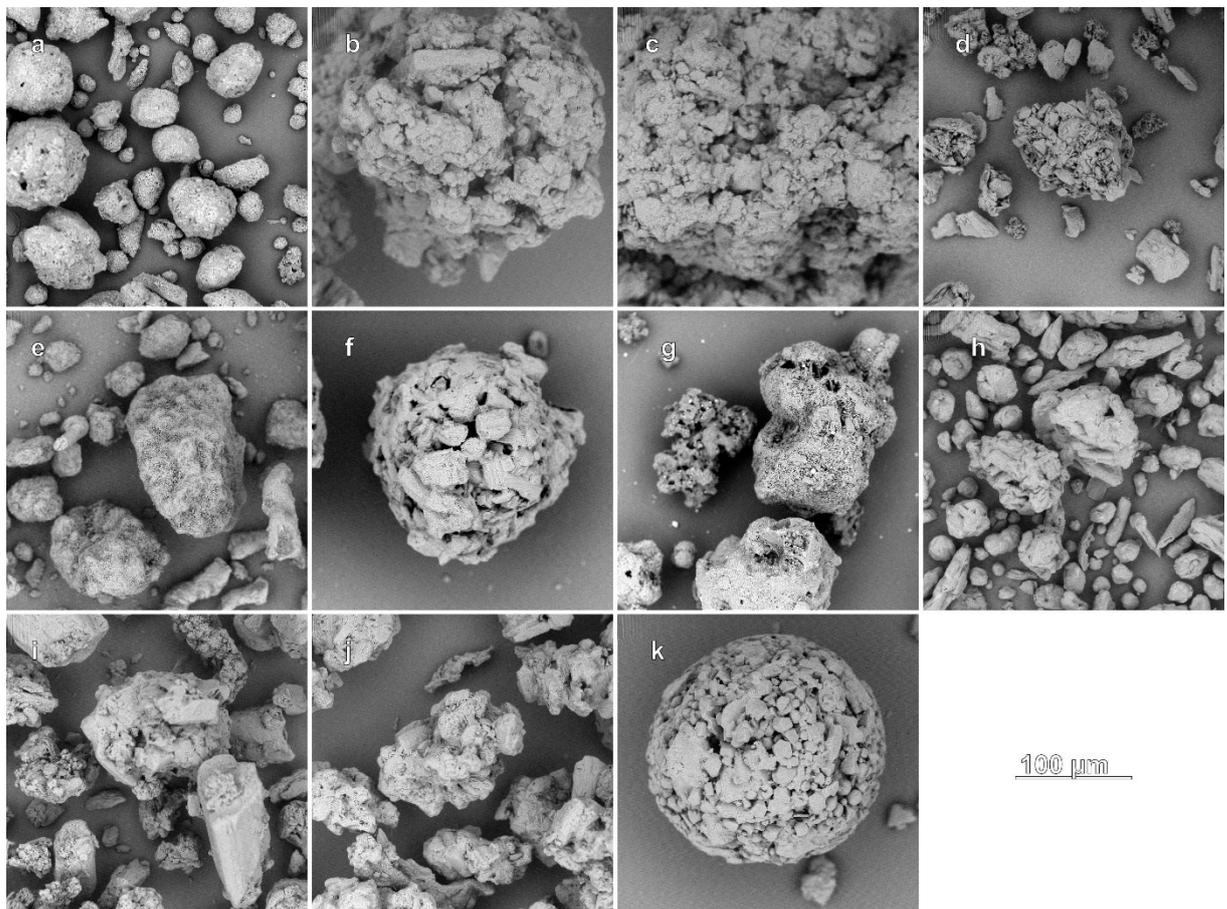


Abbildung 14. REM-Aufnahmen nach Methode 5.3.13.2 der verwendeten Füllmittel mit 1000-facher Vergrößerung. a: F-Melt®, b: Granulat 200-355 µm, c: Granulat 355-500 µm, d: Ludiflash®, e: Parteck® ODT, f: Pearlitol® Flash, g: Pharmaburst® 500; h: Prosolv® ODT, i: SmartEx® 50; j: SmartEx® 100, k: StarLac®

Zur Untersuchung der Partikelmorphologie wurden rasterelektronenmikroskopische (REM) Bilder der verwendeten Füllmittel aufgenommen (Abbildung 14). Pearlitol® Flash und StarLac® zeigen kugelige Agglomerate von Primärpartikeln. Auch F-Melt® Agglomerate weisen eine annähernd runde Form auf. Bei einigen der Füllmittel kann eine breite Verteilung der Partikelgrößen beobachtet werden. Dies zeigt sich auch in den Spannweiten der Partikelgrößenverteilungen in einem Bereich von 40 bis 185 µm (Tabelle 5).

Inwiefern sich die Eigenschaften der Hilfsstoffe auf die Qualitätsattribute der Minitabletten auswirkt, soll in den folgenden Kapiteln untersucht und dargestellt werden.

### 3.3.3 Zerfallszeit der multipartikulären Minitabletten

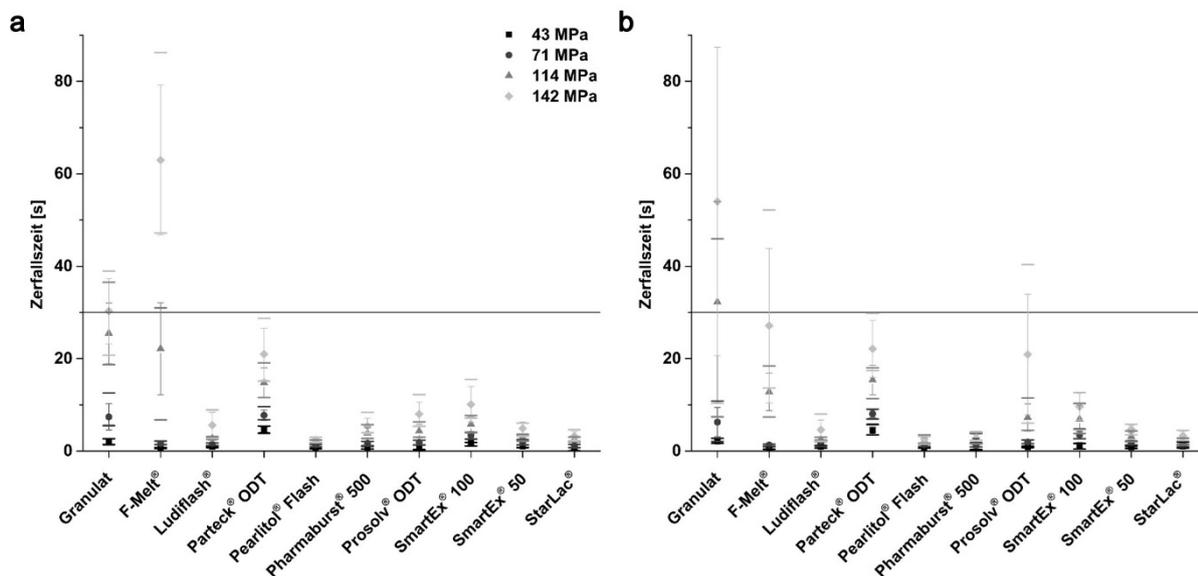


Abbildung 15. Zerfallszeiten der multipartikulären Minitabletten gemessen nach Methode 5.3.7.2.3, Mittelwert  $\pm$  Konfidenzintervall ( $\alpha = 0,05$ ),  $n = 6$ , Balken repräsentieren Minimal- und Maximalwerte, Minitabletten mit Cellets® 200 (a) und Cellets® 350 (b)

Für fast alle Formulierungen betragen die Zerfallszeiten weniger als 30 Sekunden, was der FDA-Anforderung entspricht (Abbildung 15). Ausnahmen bilden die Tabletten, welche aus dem Granulat unter den beiden höheren Pressdrücken hergestellt wurden, sowie Tabletten aus den gebrauchsfertigen Hilfsstoffen F-Melt® (bei 200  $\mu\text{m}$  Pellets: 114 und 142 MPa; bei 350  $\mu\text{m}$  Pellets nur 142 MPa) und Prosolv® ODT (nur bei 350  $\mu\text{m}$  bei 142 MPa). Diese liegen jedoch in einem Bereich um 30 Sekunden bei Betrachtung der Konfidenzintervalle (bei einer Sicherheit von 95 %). Eine Ausnahme bildet hier wieder der Hilfsstoff F-Melt®, welcher Zerfallszeiten der Minitabletten von bis zu 63 Sekunden ( $\pm 16$  Sekunden) zeigt (200  $\mu\text{m}$  Pelletgröße, 142MPa Pressdruck). Die mit gebrauchsfertigen Hilfsstoffen hergestellten Minitabletten zeigen alle Eigenschaften die den Anforderungen an orodispersible Arzneiformen gemäß Europäischem Arzneibuch genügen. Die Zerfallszeit wird maßgeblich durch die Zusammensetzung des Füllmittels und dem verwendeten Pressdruck beeinflusst. Die meisten gebrauchsfertigen Hilfsstoffe zur Herstellung von orodispersiblen Arzneiformen enthalten sogenannte „*Superdisintegrants*“. Dies sind Zerfallhilfsmittel die einen besonders schnellen Zerfall der Tablette hervorrufen. Beispiele sind Crospovidon, Croscarmellose-Natrium und Natrium-Stärkeglykolat. Ausnahmen bilden die Hilfsstoffe Pearlitol® Flash, SmartEx® und StarLac®. Diese bestehen zu hohen Anteilen aus einem löslichen Füllmittel (Lactose oder Mannitol) in Kombination mit einem oder mehreren Bindemitteln. So erreichen auch Tabletten, die aus diesen gebrauchsfertigen Mischungen hergestellt wurden, kurze Zerfallszeiten.

Tabletten aus Pardeck® ODT weisen verhältnismäßig lange Zerfallszeiten auf. Im folgenden Kapitel wird dargestellt, dass diese Minitabletten die höchste Druckfestigkeit aufweisen. Druckfestigkeit und Zerfallszeit zeigen eine signifikant positive Korrelation ( $R = 0,5451$ ,  $p < 0,001$ ).

### 3.3.4 Druckfestigkeit der multipartikulären Minitabletten

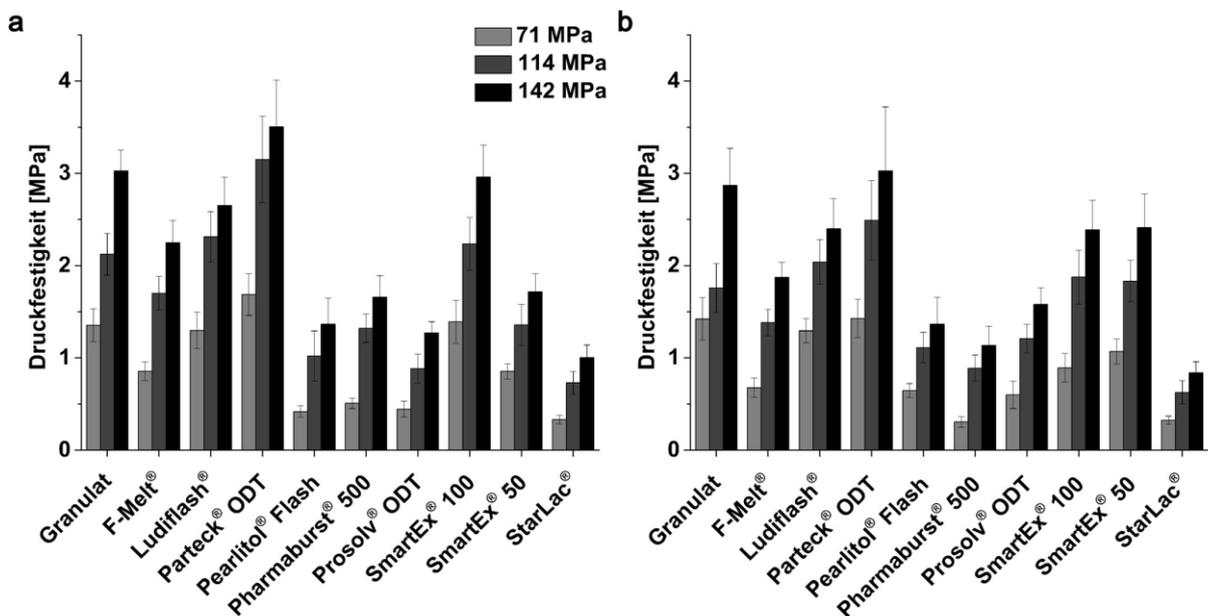


Abbildung 16. Druckfestigkeit der multipartikulären Minitabletten berechnet nach Methode 5.3.5, Mittelwert  $\pm$  Konfidenzintervall ( $\alpha = 0,05$ ),  $n = 10$ , Minitabletten mit Cellets® 200 (a) und Cellets® 350 (b)

Die Druckfestigkeit von Minitabletten, die bei 43 MPa hergestellt wurden, konnte nicht bestimmt werden, da diese bei der Bestimmung von Höhe und Durchmesser mittels Mikrometerschraube zerbrachen. Geringe Druckfestigkeiten zeigen sich bei Minitabletten, die aus Pearlitol® Flash, Pharmaburst® 500, Prosolv® ODT und StarLac® hergestellt wurden (Abbildung 16). Höhere Druckfestigkeiten hingegen finden sich bei Tabletten, die aus dem Granulat, Ludiflash® und Pardeck® ODT hergestellt wurden. Mittlere Druckfestigkeiten erzeugen die Hilfsstoffe F-Melt® und SmartEx®. Vor allem bei Tabletten die bei Presskräften über 100 MPa hergestellt wurden, zeigt sich eine ausreichende Druckfestigkeit von über 1 MPa.

Die Deformationseigenschaften des Füllmittels sind maßgebend für die Tablettenfestigkeit und die mögliche Pelletbeladung. Bei gleicher Pelletbeladung zeigte in einer Studie von Papaitrakul et al. ein plastisch verformbares Material eine höhere Tablettenfestigkeit und insgesamt konnte eine höhere Pelletbeladung mit akzeptabler Tablettenfestigkeit realisiert werden [126].

Dreu et al. verglichen unter anderem ein Pulver (MCC) mit einem Wirbelschichtgranulat (MCC und Maisstärke) als Füllmittel [44]. Dabei zeigte das Pulver eine bessere Festigkeit der Tabletten bei gleicher Zerfallszeit. Die Gleichförmigkeit des Gehaltes beider

Formulierungen entsprach den Anforderungen des Europäischen Arzneibuchs, jedoch zeigte sich bei Verwendung von Pulver als Füllmittel eine höhere Schwankung der Tablettenmasse. Kleinere Füllpartikel haben mehr Kontaktpunkte mit den Pellets und können dadurch eine höhere Tablettenfestigkeit bewirken. Haslam et al. konnten durch die verringerte Anzahl an Kontaktpunkten einen besseren Schutz des funktionellen Überzugs beim Tablettierprozess durch Verwendung eines Füllmittels mit größeren Partikeln zeigen [45].

In diesem Teil der Arbeit wurde der volumenbezogene Anteil an Pellets in der Mischung konstant gehalten. Abhängig vom Deformationsverhalten des Füllmittels, kann die Pelletbeladung in der Tablette jedoch Unterschiede aufweisen. Demnach würde sich ein Einfluss des Füllmittels lediglich in einem Unterschied der Tablettenfestigkeiten niederschlagen.

Gebrauchsfertige Tablettierhilfsstoffe mit MCC-Anteil sind in diesem Teil der Arbeit F-Melt<sup>®</sup> und Prosolv<sup>®</sup> ODT. MCC als plastisch verformbares Material kann die Tablettenfestigkeit positiv beeinflussen. Crospovidon, welches eigentlich als Zerfallhilfsmittel eingesetzt wird, hat ebenfalls bindende Eigenschaften und erhöht die Druckfestigkeit der Tabletten. Crospovidon findet sich in F-Melt<sup>®</sup>, Ludiflash<sup>®</sup>, Pharmaburst<sup>®</sup> 500 und Prosolv<sup>®</sup> ODT. Besonders harte Tabletten fanden sich bei Verwendung von Parteck<sup>®</sup> ODT, welches durch Sprühgranulation von Mannitol und Croscarmellose-Natrium hergestellt wird.

### 3.3.5 Gehalt der multipartikulären Minitabletten

Die Auswertung des Gehaltes der multipartikulären Minitabletten aus gebrauchsfertigen Tablettierhilfsstoffen zeigte in nahezu allen Fällen eine Überdosierung der multipartikulären Minitabletten. Lediglich die Formulierung mit dem Hilfsstoff F-Melt<sup>®</sup> und Verwendung von Cellets<sup>®</sup> einer Größe von 350 µm zeigte eine Unterdosierung (Abbildung 18). Bei Verwendung von Cellets<sup>®</sup> 350 wurde in keinem Fall der Sollgehalt durch das Konfidenzintervall eingeschlossen. Über alle Füllmittel hinweg zeigte sich eine Fehldosierung der hergestellten Minitabletten. Bei Verwendung von Cellets<sup>®</sup> 200 umschloss das Konfidenzintervall der Formulierung, die unter Verwendung des Granulats hergestellt wurde, den Sollgehalt (Abbildung 17). Alle anderen Formulierungen zeigten eine inakzeptable Überdosierung. Eine Überdosierung wird durch Entmischung der Tablettiermischung im Füllschuh der Tablettenmaschine hervorgerufen, wobei der relative Anteil der Pellets in den verarbeiteten Tabletten höher ist, als in der ursprünglichen Tablettiermischung.

Dies zeigte sich auch in den berechneten AV. In allen Fällen wurde der Grenzwert von 15 % überschritten. Dabei waren meist die AV kleiner für die Tabletten mit Cellets<sup>®</sup> 200 als 350 bei direktem Vergleich des gleichen Füllmittels. Der Gehalt der untablettierte Cellets<sup>®</sup> 200 schwankte dabei mit circa 3,2 % relativer Standardabweichung gegenüber 1,8 % für Cellets<sup>®</sup> 350 (bestimmt nach Methode 5.3.9.1). Obwohl die kleineren Pellets, bei gleicher Stichprobengröße, eine größere relative Standardabweichung des Gehaltes

zeigten, wiesen die Tabletten aus diesen Pellets eine signifikant höhere Dosiergenauigkeit auf ( $p < 0,01$ ).

Kucera et al. untersuchten verschiedene Ceolus<sup>®</sup>-Qualitäten und deren Kombinationen hinsichtlich ihrer Entmischung und Erhalt der magensaftresistenten Eigenschaften bei Mischung mit überzogenen Pellets und anschließender Tablettierung [127]. Dabei wurden eine fibrilläre (KG 802) und zwei sphärische (PH 102 und 200) Qualitäten sowie ein Agglomerat in Form von abgerundeten Stäbchen (UF 711) eingeschlossen. Die Kombination aus UF 711 und PH 200 zeigte dabei die besten Eigenschaften, mit der geringsten Entmischung und der geringsten Veränderung des Freisetzungsverhaltens durch das Tablettieren. Wurden ausschließlich größere Partikel eingesetzt, so neigte die Mischung zu Segregation. Die größeren Partikel waren hier auch mit einer höheren Schüttdichte assoziiert.

Es soll nun weiter untersucht werden, inwieweit sich Eigenschaften des Füllmittels auf die Gleichförmigkeit des Gehaltes auswirken. Dies erfolgte in Form einer univariaten Datenauswertung.

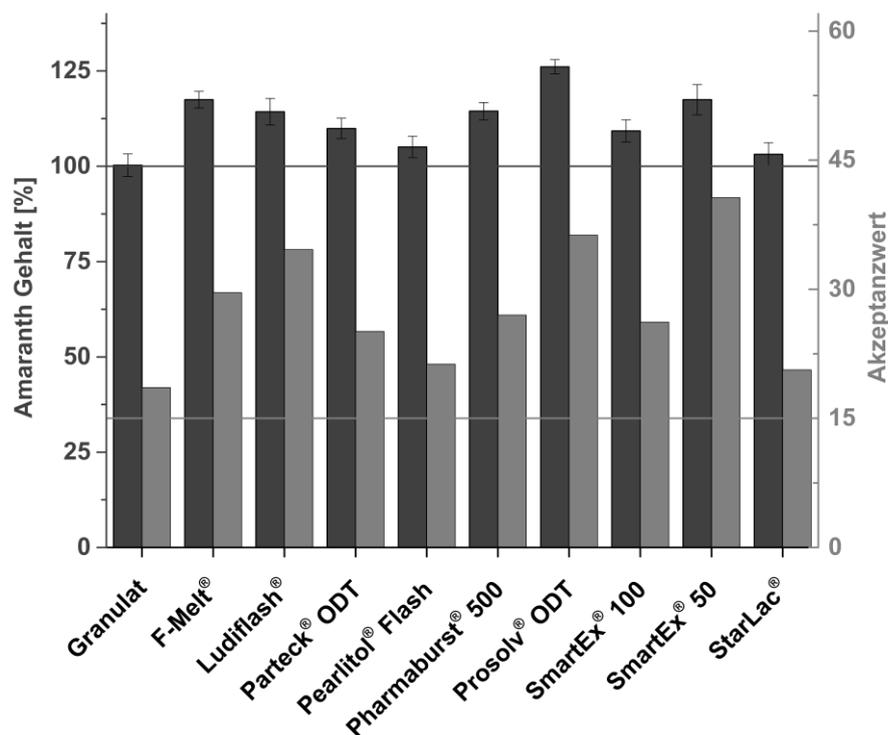


Abbildung 17. Mittlerer Gehalt der multipartikulären Minitabletten hergestellt mit Cellets<sup>®</sup> der Größe 200  $\mu\text{m}$  bezogen auf den Sollgehalt [%] von Einzeltabletten gemessen nach Methode 5.3.9.1, (dunkelgrau), Mittelwert  $\pm$  Konfidenzintervall ( $\alpha = 0,05$ ),  $n=40$ ; Akzeptanzwert berechnet angelehnt an Ph. Eur. 2.9.40, (grau)

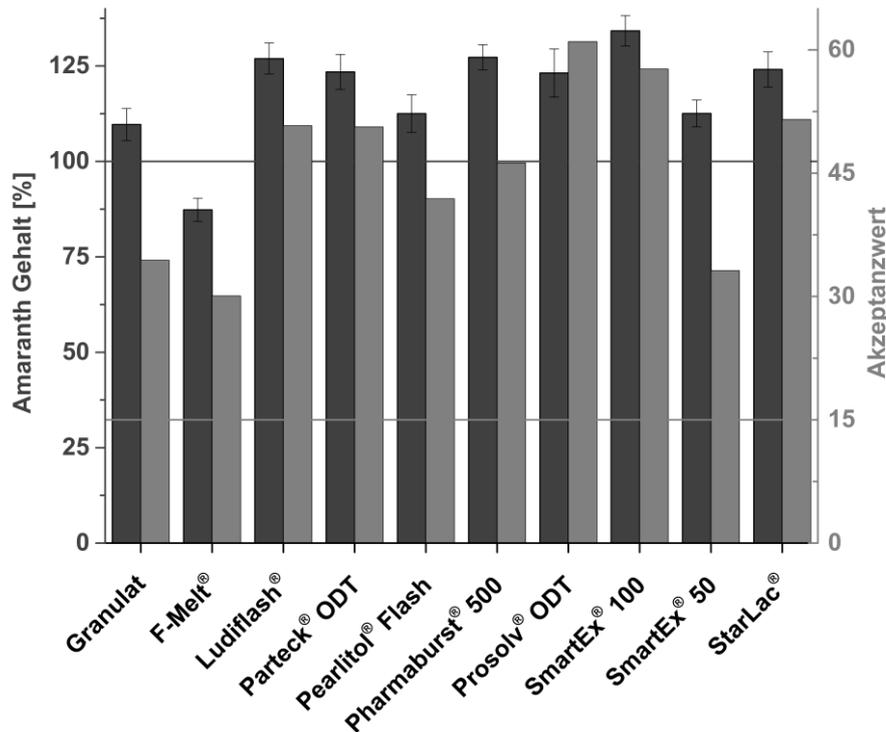


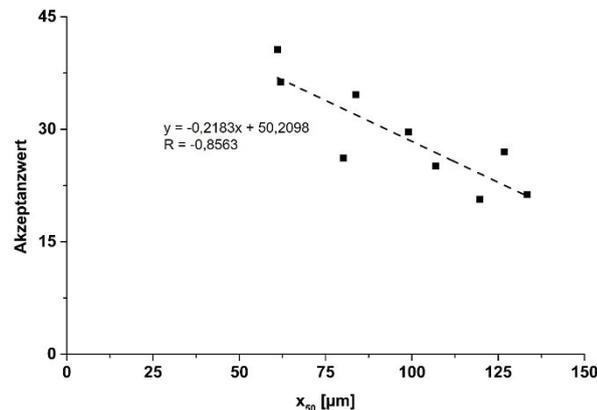
Abbildung 18. Mittlerer Gehalt der multipartikulären Minitabletten hergestellt mit Cellets® der Größe 350  $\mu\text{m}$  bezogen auf den Sollgehalt [%] von Einzeletabletten gemessen nach Methode 5.3.9.1, (dunkelgrau), Mittelwert  $\pm$  Konfidenzintervall ( $\alpha = 0,05$ ),  $n=40$ ; Akzeptanzwert berechnet angelehnt an Ph. Eur. 2.9.40, (grau)

Die Pulvereigenschaft, die nach Tabelle 6 die Gleichförmigkeit des Gehaltes von Tabletten mit Cellets® 200 (AV) bestmöglich vorhersagte, war die mittlere Partikelgröße mit einem Korrelationskoeffizienten von  $-0,7603$  ( $p < 0,01$ ). Wurden ausschließlich die gebrauchsfertigen Hilfsstoffe unter Vernachlässigung des Granulats untersucht, so ergab sich ein Korrelationskoeffizient von  $-0,8563$  (Abbildung 19) ( $p < 0,01$ ). Dabei zeigte sich eine negative Korrelation von AV und medianer Partikelgröße. Größere Partikelgrößen der Hilfsstoffe sind zu bevorzugen für die Herstellung multipartikulärer Minitabletten. Dies deckt sich mit Ergebnissen einer Studie, in der MCC Qualitäten als Füllmittel eingesetzt wurden, und eine akzeptable Gleichförmigkeit des Gehaltes nur bei größeren Partikeln als Füllmittel gefunden wurde [49]. Ebenso erklären Beckert et al. eine Entmischung durch Segregation der feineren Partikel durch ein Perkulationscluster aus Pellets [48]. Eine akzeptable Gleichförmigkeit des Gehaltes unabhängig von der Partikelgröße wurde erst ab einem Massenanteil von 50 % (Volumenanteil 30 %) nachgewiesen, was in diesem Falle der Perkulationsschwelle der Pellets entsprach.

Tabelle 6. Korrelationskoeffizienten der univariaten Datenauswertung für multipartikuläre Minitabletten mit Cellets® 200

	AV	Mittlerer Gehalt	Breite des Konfidenzintervalls
$x_{50}$	-0,7603 <sup>a</sup>	-0,7383 <sup>a</sup>	-0,0316
Wahre Dichte	-0,0636	-0,1325	0,1498
Unterschied der wahren Dichten	-0,0268	-0,0707	0,1085
Schüttdichte	0,2267	0,2999	-0,1693
Stampfdichte	0,3134	0,3826	-0,1732
Hausner-Faktor	0,5327	0,5223	-0,0564

Bei der Untersuchung von Cellets® der Größe 350 µm wurde allerdings lediglich ein Korrelationskoeffizient von -0,1462 ( $p > 0,05$ ) für die Korrelation von mittlerer Partikelgröße und AV für die Betrachtung der gebrauchsfertigen Hilfsstoffe gefunden.

Abbildung 19. Korrelation von AV und  $x_{50}$  für multipartikuläre Minitabletten, hergestellt mit gebrauchsfertigen Hilfsstoffen und Cellets® 200

Bei der Herstellung multipartikulärer Tabletten mit Cellets® 350 zeigte sich in dieser Studie die stärkste Korrelation von Schüttdichte und der Variation der Gleichförmigkeit des Gehaltes (ausgedrückt durch die Breite des Konfidenzintervalls) (Tabelle 7). Bei ausschließlicher Betrachtung der gebrauchsfertigen Hilfsstoffe zeigte sich ein Korrelationskoeffizient von 0,5805 ( $p > 0,05$ ). Ebenso ergab sich eine positive Korrelation (Abbildung 20). Folglich gilt, je höher die Schüttdichte war, desto breiter wurde das Konfidenzintervall, sprich die Streuung der Werte. Dies deckt sich allerdings nicht mit den Erwartungen, da eine höhere Schüttdichte weniger Unterschied zu den Pellets gezeigt hätte, und somit weniger Entmischung erwartet worden wäre.

Diese Erwartung wird lediglich erfüllt, wenn ausschließlich Hilfsstoffe mit einer Schüttdichte zwischen 0,49 und 0,59 g\*cm<sup>-3</sup> betrachtet werden, wobei der Korrelationskoeffizient deutlich näher an -1 lag (-0,9470) ( $p < 0,01$ ). In dem Falle wies die

<sup>a</sup>  $p < 0,01$

Korrelation eine negative Steigung auf, demnach eine geringere Streuung mit steigender Schüttdichte. Die Gründe, warum die Punkte außerhalb des Bereichs von der Betrachtung ausgeschlossen wurden, waren die folgenden:

- Das Füllmittel zeigte eine schlechte Fließfähigkeit (Hausner-Faktor  $\geq 1,19$ ) und nahm damit Einfluss auf die Gleichförmigkeit des Gehaltes (Pardeck® ODT und Prosolv® ODT).
- Die verwendeten Pellets zeigten Auffälligkeiten (breite Partikelgrößenverteilung) und können damit zu einer erhöhten Streuung des Gehalts beigetragen haben (StarLac®).
- Das Füllmittel wies eine große Partikelgröße bei geringer Schüttdichte oder umgekehrt auf, wobei die Partikelgröße ebenfalls die Gleichförmigkeit des Gehalts beeinflussen kann und damit das Ergebnis verfälscht (Pharmaburst® 500 und Prosolv® ODT).

Vorteilhaft, um einer Entmischung vorzubeugen, kann sich auch eine Mischung aus einem Pulver und einem Granulat zeigen [128]. In der Studie von Patel et al. zeigten sich die besten Tabletteneigenschaften bei Verwendung von Ludipress® (gebrauchsfertiger Hilfsstoff aus Lactose, Povidon und Crospovidon) und einem Granulat aus 60 % Mannitol und 40 % Ceolus® KG 1000. Wurden hier hingegen Pellets als Füllmittel verwendet, so zeigte sich eine Entmischung, die auf eine zu hohe Schüttdichte zurückgeführt wurde. Eine weitere Studie konnte einen positiven Effekt auf die Gleichförmigkeit des Gehaltes zeigen, wenn ein fibrilläres Füllmittel eingesetzt wird [46]. Im Vergleich zu einem Granulat kann hier einer Entmischung vorgebeugt werden. Auch hat die Partikelgröße des Füllmittels einen entscheidenden Einfluss auf die Fließgeschwindigkeit der Pulvermasse in die Matrize beim Tablettieren und dadurch auf die Gleichförmigkeit der Masse [129]. Gerade bei sehr kleinen Matrizen, wie es der Fall bei Minitabletten ist, ist die Fließgeschwindigkeit in die Matrize kritisch.

Tabelle 7. Korrelationskoeffizienten der univariaten Datenauswertung für multipartikuläre Minitabletten mit Cellets® 350

	AV	Mittlerer Gehalt	Abweichung des Mittleren Gehaltes von 100 %	Breite des Konfidenzintervalls
X <sub>50</sub>	-0,3986	-0,2304	-0,4700	-0,0585
Wahre Dichte	-0,2484	-0,4210	-0,2727	-0,0648
Unterschied der wahren Dichten	-0,3115	-0,3821	-0,1119	-0,4025
Schüttdichte	0,2527	-0,1356	-0,0908	0,5802
Stampfdichte	0,2769	-0,0960	-0,0562	0,5751
Hausner-Faktor	0,0890	0,0603	0,0646	0,0694

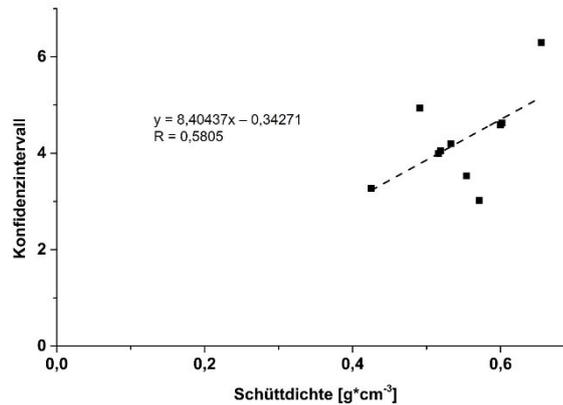


Abbildung 20. Korrelation von Konfidenzintervall der Gleichförmigkeit des Gehaltes und Schüttdichte für multipartikuläre Minitabletten, hergestellt mit gebrauchsfertigen Hilfsstoffen und Cellets® 350

### 3.3.6 Zusammenfassung

Bei der Auswahl geeigneter Hilfsstoffe zur Herstellung multipartikulärer Minitabletten gilt es viele Punkte zu beachten, um die geforderte Qualität zu erreichen. Die Minitabletten müssen eine ausreichende Festigkeit aufweisen und dennoch schnell zerfallen. Der schnelle Zerfall in die Subeinheiten der multipartikulären Tabletten ist notwendig, um den Kaureflex in kleinen Kindern zu unterbinden. Die Hilfsstoffe sollen weiterhin die Verteilung der Pellets innerhalb der Tablette und innerhalb der Pulvermischung gewährleisten, um eine ausreichende Gleichförmigkeit des Gehaltes erreichen zu können und gleichzeitig einen Kontakt zwischen den Pellets zu vermeiden. Dies könnte zu einer Fusion der Überzugsschichten und damit einem Verlust der Freisetzungseigenschaften führen. Ebenso sollte das Füllmittel einen schützenden Effekt auf den funktionellen Überzug ausüben, um Einflüsse des Tablettvorganges zu vermeiden. Diese Qualitätsattribute werden durch vielerlei Hilfsstoffeigenschaften beeinflusst. In der vorliegenden Arbeit konnten mittlere Partikelgröße und Schüttdichte des Füllmittels als beeinflussende Eigenschaften identifiziert werden, sowie die Partikelgröße der Pellets, welche die Gleichförmigkeit des Gehaltes beeinflusst.

Zu beachten ist auch der Anteil an überzogenem Material in der Arzneiform. Bei nicht ausreichendem Anteil an Füllmittel kann es zu vermehrtem Kontakt zwischen den Überzügen kommen und damit einem Verlust der Integrität und damit veränderter Wirkstofffreisetzung. Kommen dazu unvorteilhafte Deformationseigenschaften des Füllmittels, müssen die Prozessparameter streng kontrolliert werden, um eine akzeptable Qualität zu erzielen. Xu et al. konnten mit sprühgetrockneter mikronisierter Lactose einen Volumenanteil von 13,7 % Pellets integrieren [130]. Um das Freisetzungsverhalten nicht zu beeinflussen, musste jedoch mit Pressdrücken unter 13 MPa gearbeitet werden, was zu sehr geringen Druckfestigkeiten der Tabletten führte. Kühl und Mielck erreichten mit plastisch verformbarer MCC hingegen eine Pelletbeladung von bis zu 42 % (V/V), ehe die Pellets deformiert wurden [39].

Ebenfalls beobachtet, wurde ein Einfluss der Partikelgröße der verwendeten Pellets auf die Gleichförmigkeit des Gehaltes. Minitabletten mit Cellets® der Größe 350 µm zeigten eine signifikant schlechtere Dosiergenauigkeit als Minitabletten mit Cellets® der Größe 200 µm. Dies wird im folgenden Kapitel ausführlicher dargestellt. Dabei wird ein funktioneller Überzug betrachtet, weswegen zusätzlich der beschützende Einfluss des Füllmittels weiter betrachtet wird.

### 3.4 Untersuchung partikulärer Einheiten unterschiedlicher Größe

#### 3.4.1 Einleitung

Der Einfluss der Partikelgröße der partikulären Einheiten in multipartikulären konventionellen Tabletten auf die qualitativen Eigenschaften der Tabletten wurde in der Vergangenheit bereits untersucht, nicht jedoch untersucht wurde der Einfluss der Partikelgröße auf die qualitativen Eigenschaften von multipartikulären Minitabletten. Zu beachten ist hier einerseits die Veränderung des Freisetzungsverhalten bei multipartikulären Einheiten mit freisetzungsveränderndem, funktionellem Überzug und andererseits die Gleichförmigkeit von Masse und Gehalt. Mitra et al. untersuchten den Einfluss der Partikelgröße des Wirkstoffs Paracetamol in Minitabletten mit einem Durchmesser von 3 mm auf die Gleichförmigkeit des Gehaltes [5]. Dabei wurde sowohl die Partikelgröße als auch der Anteil in der Formulierung variiert. Die relative Standardabweichung des Gehalts nahm mit steigender Partikelgröße und sinkendem Gehalt zu. Weiterhin fanden Pan et al. für Partikel in einem Bereich von 177 bis 250 µm, 250 bis 297 µm und 297 bis 420 µm bei Tablettierung mit Granulat und einer Beladung von 50 % eine steigende relative Standardabweichung mit steigender Partikelgröße [131].

Verschiedene Partikelgrößen wurden von Béchard und Leroux untersucht [132]. Dabei schienen kleinere Partikel weniger gut geeignet zu sein, zur Einarbeitung in multipartikuläre Tabletten, da der funktionelle Filmüberzug bei kleineren Partikeln tendenziell zum Reißen neigte. Da jedoch mit gleichem Massenzuwachs überzogen wurde, ergab sich für kleinere Partikel eine geringere Filmdicke. Die Autoren fanden außerdem eine bessere Tablettierbarkeit für kleinere Partikel. Ghanam und Kleinebudde bestätigten, dass geringe Filmüberzugsdicken beim Tablettieren eher zu einem Reißen neigen als größere Filmüberzugsdicken [50]. Ragnarsson et al. jedoch fanden für größere Pellets höhere Unterschiede im Freisetzungsverhalten vor und nach Tablettierung [98]. Hier wird jedoch nicht ersichtlich, ob sich die Filmdicken bei den verschiedenen Pelletgrößen unterscheiden.

Indem Pellets unterschiedlicher Größen (0,4 bis 0,6 mm) gemischt, überzogen und anschließend wieder aufgetrennt wurden, konnte durch Ragnarsson und Johansson eine gleiche Filmdicke erzielt werden [133]. Hier zeigte sich in der Freisetzung eine Abhängigkeit von der Partikelgröße. So wurden bei kleineren Partikeln schnellere Freisetzung als bei größeren gefunden, da diese eine größere spezifische Oberfläche

besitzen. Wurde die freigesetzte Arzneistoffmenge jedoch auf die Partikeloberfläche bezogen, so nivellierten sich die Unterschiede. Allerdings hat die größere Oberfläche der kleinen Partikel auch Vorteile. Die Kraft beim Tablettieren kann sich auf eine größere Fläche verteilen, und so konnte durch Patel et al. gezeigt werden, dass diese weniger Brüche in den Filmüberzügen aufweisen [128]. Dies wurde auch durch Haslam et al. bestätigt [45]. Es ist jedoch nicht nur die mittlere Partikelgröße, sondern auch die Breite der Partikelgrößenverteilung zu betrachten. So zeigt der Filmüberzug bei einer breiteren Verteilung der Partikelgröße auch eine höhere Variabilität, ebenso können Überzüge mit geringerer Dicke leichter reißen. Es zeigt sich somit bei einer engeren Partikelgrößenverteilung eine gleichförmigere Freisetzung. Gleichzeitig konnte durch Celik und Maganti eine geringere Entmischungstendenz beim Tablettieren gezeigt werden [102].

Die Dicke des Filmüberzugs wirkt sich nicht nur auf das Freisetzungsverhalten aus, sondern beeinflusst ebenso die Tablettenfestigkeit [134]. Werden gleich große Pellets mit unterschiedlich dicken Filmüberzügen versehen, so zeigen Pellets mit größeren Dicken des Filmüberzugs eine geringere Tablettenfestigkeit. Zurückgeführt wird dies auf die elastische Rückdehnung des Filmüberzugs. Das Vorhandensein eines Filmüberzugs trägt insgesamt positiv zur Tablettenfestigkeit bei.

Auch die Verwendung von Pellets als Füllmittel wurde bereits in der Literatur beschrieben. So konnten Pellets aus Wachs als Füllmittel einen magensaftresistenten Filmüberzug beim Tablettieren schützen [135]. Allerdings zeigten die Tabletten keinen ausreichenden Zerfall und eine Aussage zur Gleichförmigkeit des Gehaltes wurde nicht getroffen. Bei Zugabe eines Sprengmittels in Pulverform konnte dies wieder behoben werden, allerdings neigte diese Mischung zu Segregation beim Tablettieren. Pellets aus verschiedenen Hilfsstoffen konnten in einer Studie von el-Mahdi et al. die Gleichförmigkeit des Gehaltes der Tabletten verbessern [136]. Allerdings zeigten die Pellets eine deutlich höhere Festigkeit als die pulverförmigen Hilfsstoffe und führten zu einer deutlich schnelleren Freisetzung der Tabletten, verglichen mit den untablettierten Pellets. Die höhere Festigkeit der Pellets führte außerdem zu einer unzureichenden Tablettenfestigkeit sowie zu hohem Abrieb.

Wie aus den früheren Studien hervorging, beeinflusst die Pelletgröße in der Regel das kritische Qualitätsattribut der Gleichförmigkeit des Gehaltes. Es sollte folglich in den folgenden Teilen der vorliegenden Arbeit untersucht werden, inwiefern sich diese Partikelgröße verändern lässt, um sowohl eine modifizierte Freisetzung zu erreichen, als auch eine ausreichende Gleichförmigkeit des Gehaltes. Es wurden zunächst möglichst kleine Partikel hergestellt, die allerdings auch eine modifizierte Freisetzung aufweisen sollten. Da bereits beschrieben wurde, dass es möglich sei, Pulver mit einer Polymerschicht zu überziehen, wurde zunächst dieses Verfahren angewendet [137].

### 3.4.2 Minitabletten mit überzogenen Terbutalin-Partikeln

#### 3.4.2.1 Herstellung

Bang et al. konnten Paracetamol in Pulverform mit einer Polyvinylacetatschicht zur Geschmacksmaskierung überziehen [137]. Dabei wurde der Wirkstoff, mit Aerosil vermengt, in einer Wirbelschicht mit „Top Spray“-Einrichtung überzogen. Die gesamte Gewichtszunahme betrug 52,5 %, um eine effektive Geschmacksmaskierung zu erreichen. Das überzogene Pulver wurde anschließend zu Kautabletten verpresst. Die 300 bis 400 µm großen Partikel erzeugten kein unangenehmes Mundgefühl, da durch die Vermischung mit Speichel eine gummiartige Masse entsteht. Yao et al. überzogen Theophyllinpulverpartikel mit einer Ethylcellulose-Schicht, wobei der Massenzuwachs 40 % betrug [138]. Die überzogenen Partikel zeigten eine Größe von 42 bis 75 µm. Bei der Tablettierung mit MCC wies dieses Füllmittel keinen ausreichenden Schutz beim Tablettieren auf und so zeigten die Tabletten eine schnellere Freisetzung als das überzogene Pulver. Chitosan mit einer sehr kleinen Partikelgröße (6 µm) konnte die Kraft beim Tablettieren ausreichend verteilen und die Tabletten zeigten ein vergleichbares Freisetzungsverhalten zu dem überzogenen Pulver. Allerdings lässt die Studie eine Untersuchung der Gleichförmigkeit des Gehaltes offen.

Es ist folglich möglich, Pulverpartikel mit einer Polymerschicht in der Wirbelschicht zu überziehen. Ein weiteres Verfahren zum Überziehen von Wirkstoffpartikeln mit einer Polymerschicht ist die Koazervation, die hier jedoch nicht weiter ausgeführt werden soll. In der vorliegenden Arbeit wurde der Überzug von Wirkstoff-Partikeln in einem Rotationswirbelschichtprozess untersucht. Die Scherkräfte die durch die Rotation der Bodenplatte des Wirbelschichtgerätes eingebracht werden, sollten hier die Agglomeration der Pulverpartikel verhindern.

Terbutalin Wirkstoffpartikel wurden in einem Rotationswirbelschichtprozess mit einem Polymerüberzug zur Retardierung der Freisetzung aus Eudragit® RL und Eudragit® RS nach Methode 5.2.8 befilmt und anschließend zu Minitabletten verpresst (Methoden 5.2.4 und 5.2.6). Hierbei wurden die gebrauchsfertigen Hilfsstoffe Pharmaburst® 500 und Prosolv® ODT verwendet. Pharmaburst® 500 wurde wegen seiner, dem überzogenen Terbutalin ähnlichen, Partikelgrößenverteilung eingesetzt (siehe Abbildung 21). Prosolv® ODT wurde wegen seines hohen Anteils an MCC eingesetzt. Es wurde angenommen, dass durch die plastische Verformbarkeit von MCC, die Polymerschicht bei der Tablettierung weniger beansprucht würde. Eine Bildung von Rissen sollte damit verhindert werden. Dabei wurde ein Massenanteil von 50 % überzogenem Pulver eingesetzt, welches mit 66 % Polymerüberzug beschichtet war. Bei 66 % Polymerüberzug ergibt sich ein Gehalt von 34 % Terbutalin im überzogenen Pulver. Der Sollgehalt der Minitabletten bei 50 % Beladung beträgt damit 17 % Terbutalin, was, bei einem Gewicht von 6,25 mg pro Minitablette, etwa 1 mg entspricht. Die Tabletten wurden weitergehend charakterisiert.

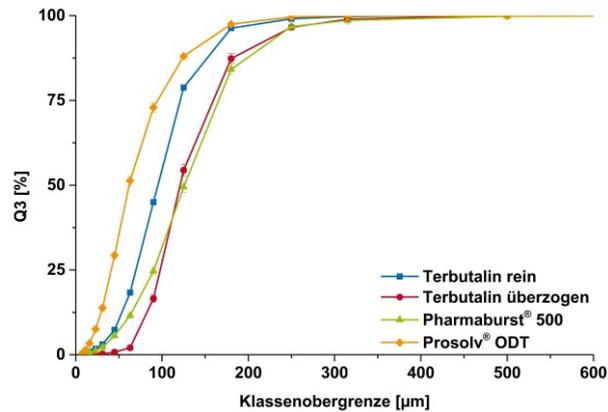


Abbildung 21. Durchgangssummenverteilung des Ausgangsstoffes Terbutalin (1), überzogenen Terbutalins, sowie der verwendeten gebrauchsfertigen Hilfsstoffe (2-4), gemessen nach Methode 5.3.2, 1: Einzelwert, 2-4: Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung,  $n = 3$

### 3.4.2.2 Zerfallszeit

Minitabletten, die unter Verwendung von Pharmaburst® 500 als Füllmittel hergestellt wurden, zeigten eine kürzere Zerfallszeit als Minitabletten, die unter Verwendung von Prosolv® ODT hergestellt wurden (Abbildung 22). Dies gilt insbesondere bei Betrachtung der höheren Pressdrücke. Nur erstere konnten dabei die Anforderungen der FDA für orodispersible Tabletten (30 s) erfüllen. Tabletten, welche mit Prosolv® ODT hergestellt wurden, zerfielen in weniger als 60 Sekunden und können damit nach Europäischem Arzneibuch (180 s) als orodispersible Tabletten deklariert werden. Die Messung der Zerfallszeit nach Martin Hermes [117] lieferte längere Zerfallszeiten verglichen mit dem simulierten Benetzungstest [139]. Hierbei wird lediglich die Zeit bestimmt, die benötigt wird, um die Tablette vollständig mit einer wässrigen Brilliantblaulösung zu benetzen. Bei der Bestimmung der Zerfallszeit nach Martin Hermes, muss zusätzlich zur vollständigen Benetzung ein Zerfall stattfinden. Insbesondere bei Minitabletten mit hoher Druckfestigkeit können Zerfall und Benetzung deutlich auseinanderliegen. Die Druckfestigkeit der Minitabletten wird im Folgenden beschrieben.

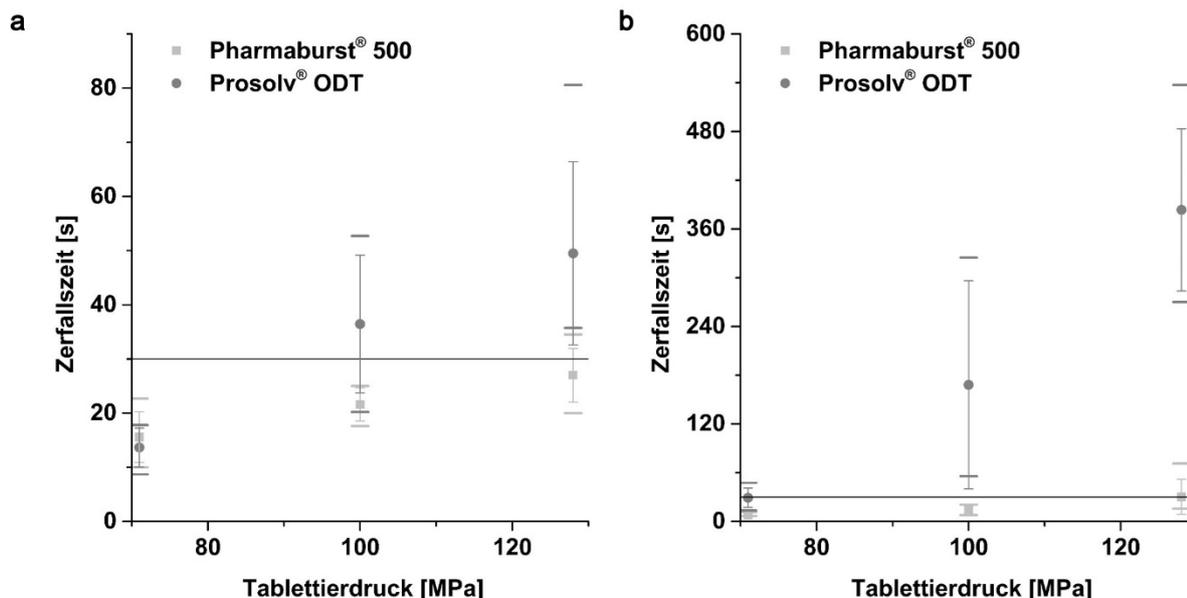


Abbildung 22. Zerfallszeiten multipartikulärer Minitabletten mit überzogenen Terbutalinpulverpartikeln, Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung,  $n = 6$ , gemessen nach Methode 5.3.7.2.2 (a) und Methode 5.3.7.2.3 (b)

### 3.4.2.3 Druckfestigkeit

Alle Minitabletten mit überzogenem Terbutalin zeigten eine Druckfestigkeit über 1 MPa und damit akzeptable mechanische Eigenschaften (Abbildung 23). Der geringste Pressdruck von 71 MPa war bereits ausreichend, um diese Druckfestigkeit der Tabletten zu erreichen. Alle Tabletten zeigten akzeptable Zerfallseigenschaften (siehe Kapitel 3.4.2.2). Bis zu einer Presskraft von einschließlich 100 MPa zeigten Minitabletten, die mit Prosolv® ODT hergestellt wurden, eine signifikant höhere Druckfestigkeit ( $p < 0,001$  bei Pressdruck 71 MPa und  $p < 0,05$  bei Pressdruck 100 MPa).

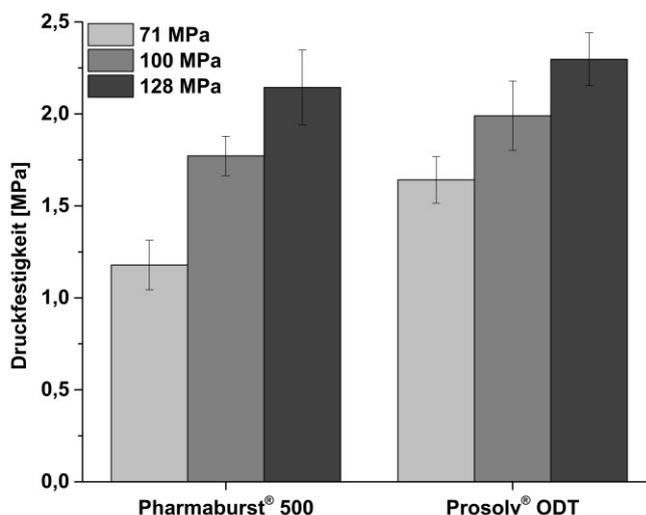


Abbildung 23. Druckfestigkeit der multipartikulären Minitabletten mit überzogenen Terbutalinpulverpartikeln, Mittelwert  $\pm$  Konfidenzintervall ( $\alpha = 0,05$ ),  $n = 10$ , gemessen nach Methode 5.3.5

### 3.4.2.4 Gehalt

Alle Minitabletten, die unter Verwendung von Pharmaburst® 500 hergestellt wurden, zeigten AV über 15 % (Abbildung 24). Hinsichtlich des Gehaltes ergaben sich enge Konfidenzintervalle, jedoch zeigten alle Tablettenchargen eine signifikante Unterdosierung. Einzelne Überdosierungen wurden nicht gefunden. Da aufgrund des Aufbaus des Füllschuhs der Tablettenmaschine lediglich circa die Hälfte der Tablettiermischung auch tatsächlich verpresst wurde, ist durch Entmischung ein überdurchschnittlicher Arzneistoffgehalt in dem verbleibenden Pulver nicht auszuschließen. Eine vollständige Rückgewinnung des Pulvers und eine Analyse des Gehaltes war aufgrund des Aufbaus des Füllschuhs nicht möglich.

Minitabletten die mit Prosolv® ODT hergestellt wurden, zeigten mit fortlaufendem Tablettierverlauf (von 71, über 100 zu 128 MPa) einen abnehmenden Gehalt mit steigender Breite des Konfidenzintervalls. Dies zeigte sich auch in steigenden AV. Lediglich Tabletten, die zu Beginn des Prozesses bei 71 MPa Pressdruck hergestellt wurden, zeigten einen akzeptablen Gehalt. Inwieweit sich die Dauer des Tablettierprozesses auf die Eigenschaften der Tabletten auswirkt, wird in Kapitel 3.5 beschrieben.

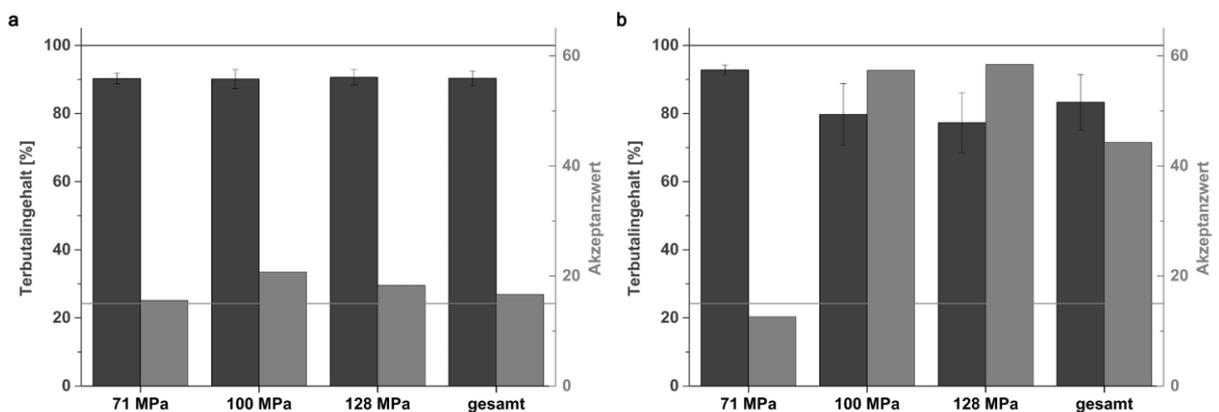


Abbildung 24. Mittlerer Gehalt der multipartikulären Minitabletten mit Pharmaburst® 500 (a) und Prosolv® ODT (b) bezogen auf den Sollgehalt [%] der Einzeltabletten gemessen nach Methode 5.3.9.4, (dunkelgrau), Mittelwert  $\pm$  Konfidenzintervall ( $\alpha = 0,05$ ),  $n = 10$  für einzelne Pressdrücke,  $n = 30$  für gesamt; Akzeptanzwert berechnet angelehnt an Ph. Eur. 2.9.40, (grau)

### 3.4.2.5 Freisetzung

Bei der Untersuchung der Freisetzungseigenschaften des überzogenen Terbutalinsulfats (TBS) zeigte sich eine komplette Freisetzung innerhalb von 10 Minuten. Der Überzug des Pulvers mit einer Polymerschicht konnte die Freisetzung demnach nur unerheblich verlängern und das Ziel einer verlängerten Freisetzung wurde nicht erreicht. Bei einem leicht löslichen Stoff wie TBS stellt dies allerdings eine erhebliche Herausforderung dar.

Die Tablettierung der Partikel verlängerte die Arzneistofffreisetzung (vergleiche Abbildung 25). Dies kann auf Interaktionen der Polymerschichten verschiedener

Pulverpartikel beim Tablettieren zurückzuführen sein und auf eine langsamere Zerfallszeit der Tabletten mit steigendem Tablettierdruck. Die Freisetzungsgeschwindigkeit nahm mit steigendem Tablettierdruck ab. Tabletten, die unter Verwendung von Prosolv<sup>®</sup> ODT hergestellt wurden, zeigten eine langsamere Freisetzung als Tabletten, die unter Verwendung von Pharmaburst<sup>®</sup> 500 hergestellt wurden. Dies begründet sich unter anderem durch die kleineren Partikel des Prosolv<sup>®</sup> ODT, welche eine bessere Verteilung der Kraft auf die Oberfläche der überzogenen Partikel erlaubt. Andererseits besteht Prosolv<sup>®</sup> ODT unter anderem aus MCC, wohingegen Pharmaburst<sup>®</sup> 500 aus den sprödebrüchigen Füllmitteln Mannitol und Sorbitol besteht.

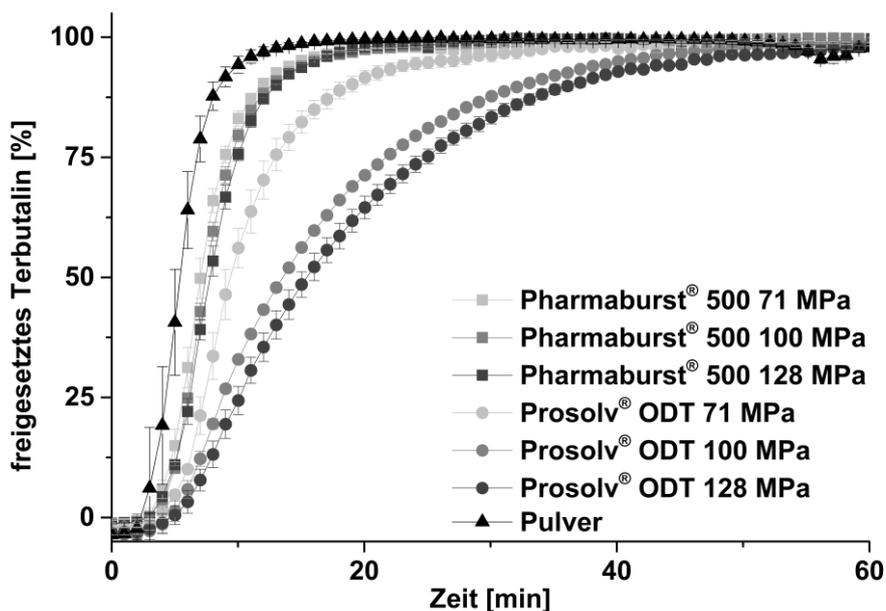


Abbildung 25. Freisetzungskurven der Minitabletten mit überzogenen Terbutalinsulfat-Partikeln, nach Methode 5.3.11.5, Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung,  $n = 3$

### 3.4.3 Minitabletten mit überzogenen Pellets

#### 3.4.3.1 Bisacodyl-Pellets als Starterpellets

##### 3.4.3.1.1 Herstellung

Die Einarbeitung von Pellets, welche mit verschiedenen Schichten überzogen sind, in multipartikuläre Tabletten konventioneller Größe wurde bereits beschrieben, nicht jedoch in Minitabletten. Chen et al. verwendeten unter anderem MCC Pellets als Starterpellets [40]. Besonders positiv auf die Eigenschaften der resultierenden Tabletten wirkte sich dabei die Festigkeit der Pellets aus. Die Pellets zeigten einen Widerstand gegen Verformung beim Tablettieren und dies konnte hier verhindern, dass der Film sich ebenfalls deformieren muss und einem Reißen wurde vorgebeugt. Abbaspour et al. fanden ebenfalls eine bessere Eignung zur Verwendung in multipartikulären Tabletten für plastisch verformbare Pellets gegenüber sprödebrüchigen Pellets [140]. Die

Verformungseigenschaften unter einem Filmüberzug zur modifizierten Freisetzung sind ausschlaggebend für den Widerstand beim Tablettieren und die Verformung des Films unter Druck. Im Folgenden werden die Ergebnisse sowohl für einen mehrschichtigen Überzug auf Starterpellets aus MCC (Kapitel 3.4.3.1) als auch für einen einschichtigen Überzug auf Matrixpellets (Kapitel 3.4.3.2) dargestellt.

Cellets® 200 wurden nach den Methoden 5.2.7.3 und 5.2.7.4 zunächst mit einer bisacodylhaltigen Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC)-Schicht überzogen und anschließend mit einem magensaftresistenten Überzug aus Eudragit® L 30 D-55 (dargestellt in Abbildung 26).

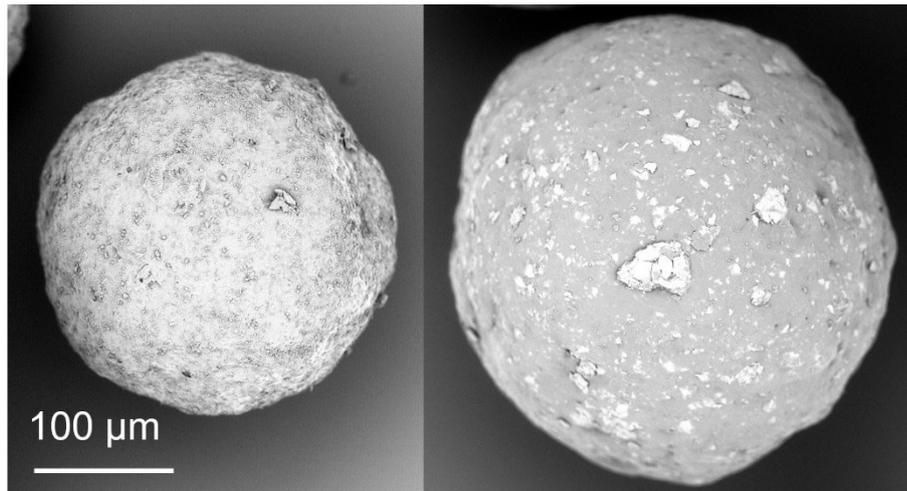


Abbildung 26. Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen von Cellets® 200 mit einer bisacodylhaltigen HPMC-Schicht (links) und von Pellets mit Bisacodylschicht und magensaftresistenter Lackierung (rechts)

Die so gewonnenen Pellets wurden anschließend zu multipartikulären Minitabletten weiterverarbeitet. Dabei wurde einerseits Prosolv® ODT und andererseits ein Füllgranulat (siehe auch Kapitel 3.3) verwendet. Die Tabletten wurden nach den Methoden 5.2.4 und 5.2.6 hergestellt. Es wurden verschiedene Zusammensetzungen untersucht (20, 40 und 67,5 % Pelletbeladung). Bei der höchsten Pelletbeladung konnten keiner der verwendeten Pressdrücke formstabile Minitabletten formen. Abbildung 27 zeigt mikrocomputertomographische Aufnahmen einer Minitablette mit 20 % Pelletbeladung. Dabei zeigen sich vereinzelt eine Pellets an der Oberfläche sowie Berührungen von Pellets untereinander in der Tablette. Dies kann jeweils zu einem Bruch in der Überzugsschicht führen und die Integrität negativ beeinflussen.

Die Formulierung mit einem gut in Säure löslichem Arzneistoff und einem unflexiblen Polymer, wurde hier gewählt, um auch kleine Risse im Überzug durch die Tablettierung erkennbar zu machen. Eine Verbesserung der Integrität der Polymerschicht könnte durch Zusatz eines weiteren Polymers in weiteren Studien leicht verbessert werden [49].

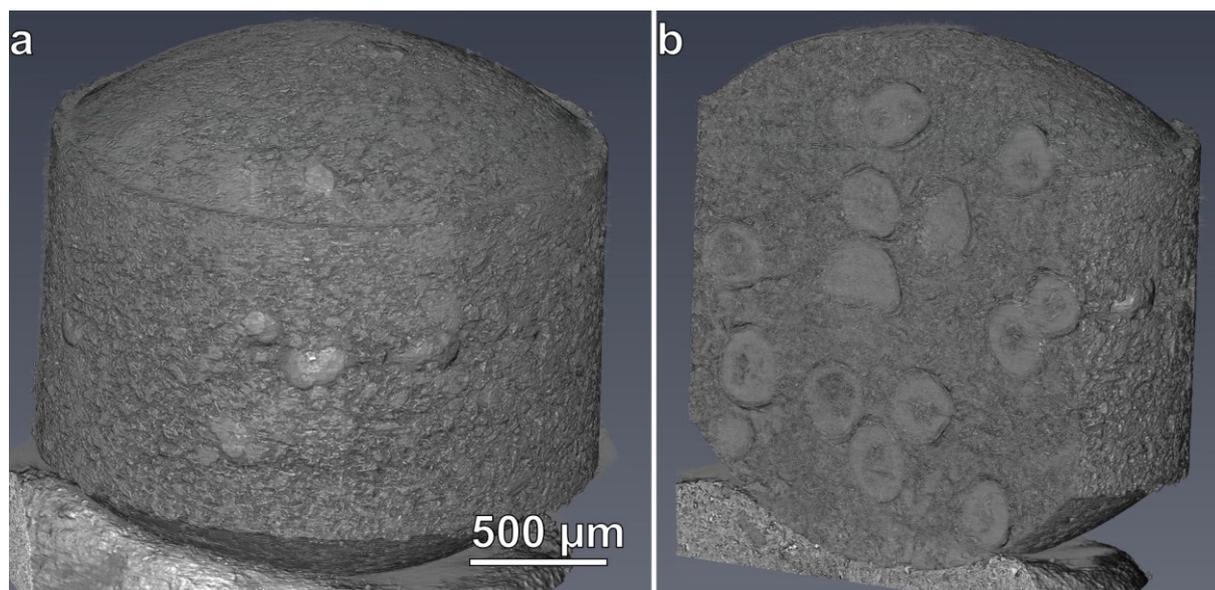


Abbildung 27. Mikro-computertomographische Aufnahmen einer Minitablette mit 20 % Pelletbeladung und dem Füllmittel Prosolv® ODT in der Außenansicht (a) und im Querschnitt (b) nach Methode 5.3.13.1, Herstellung unter Verwendung eines Pressdrucks von 100 MPa

In einer Studie von Dreu et al. wurde ebenfalls Eudragit® L 30 D-55 als magensaftresistentes Polymer mit oder ohne Eudragit® FS 30 D und Triethylcitrat als Weichmacher eingesetzt [44]. Eudragit® FS 30 D wurde als flexibles Polymer eingesetzt, um die Dehnung bis zum Bruch zu erhöhen. Hier konnte, durch eine zusätzliche Polymerschicht aus Kollidon® VA 64, HPMC und PEG über der magensaftresistenten Schicht, die Integrität des Überzugs beim Tablettieren aufrechterhalten werden. Ein Einfluss der Zusammensetzung der Polymerschicht auf die Freisetzung zeigte sich allerdings nicht. Lediglich Pellets mit einer zusätzlichen Polymerschicht zeigten eine akzeptable Freisetzung nach Tablettierung.

Shimizu et al. konnten die Überzugsintegrität des magensaftresistenten Überzugs beim Tablettieren verbessern, indem Eudragit® NE 30 D (10 % der Gesamtpolymermenge), Triethylcitrat (20 % bezogen auf den Gesamtpolymeranteil) und Glycerolmonostearat (5 % bezogen auf Gesamtpolymeranteil) der Polymerschicht hinzugefügt wurden [100]. Die hergestellten Pellets zeigten sich stabil gegenüber einer Tablettierung und bildeten keine Agglomerate.

Nicht zu vernachlässigen ist die Lagerung der hergestellten Pellets. Rujivipat und Bodmeier lagerten Pellets, welche mit einem Überzug aus Eudragit® L 30 D-55 befilmt waren, unter verschiedenen Raumbedingungen [141]. Ziel der Arbeit war es, den weichmachenden Effekt der Luftfeuchte auf den Polymerüberzug zu testen. Dabei zeigte sich bei Lagerung unter 84 % relativer Luftfeuchte nach drei bis sechs Stunden kein Unterschied mehr in den Freisetzungskurven der Pellets vor und nach Tablettierung. Weiterhin wurde der Einfluss der Feuchtigkeit auf die Flexibilität des Überzugs bestimmt und es zeigte sich eine deutlich längere Dehnung bis zum Riss unter Feuchteinfluss als ohne. Der Effekt war größer als die Zunahme der Dehnung bis zum Riss unter

Weichmacherzusatz. Allerdings zeigten die Pellets nach Lagerung unter feuchten Raumbedingungen eine deutlich höhere Tendenz zu verkleben.

Die erste Überzugsschicht, bestehend aus Bisacodyl und HPMC, scheint teilweise die Poren der Cellets<sup>®</sup> ausgefüllt zu haben, da keine Zunahme der Partikelgröße festgestellt werden konnte (siehe Abbildung 28). Allerdings führte die Überzugsschicht aus Eudragit<sup>®</sup> L 30 D-55 auf den Pellets zu der erforderlichen Zunahme der Partikelgröße, um die magensaftresistenten Freisetzeigenschaften zu gewährleisten. Im ersten Überzugsschritt betrug der Massenzuwachs 17,4 % und im zweiten Überzugsschritt 30,0 %.

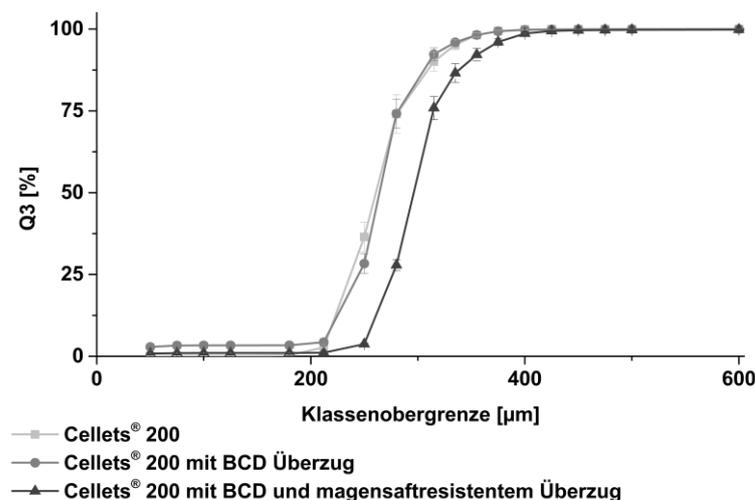


Abbildung 28. Durchgangssummenverteilung von Cellets<sup>®</sup> 200, Cellets<sup>®</sup> 200 mit BCD Überzug und Cellets<sup>®</sup> 200 mit BCD und magensaftresistentem Überzug, gemessen nach Methode 5.3.2, Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung,  $n = 3$

Genauer dargestellt werden hier die Ergebnisse der Formulierung mit 20 % Pelletbeladung. Um die Reproduzierbarkeit zu testen, wurden zwei Chargen hergestellt. Dabei wurden die Pellets vor der Herstellung der zweiten Charge circa sechs Monate unter nicht konditionierten Raumbedingungen gelagert. Die Formulierung mit 40 % Pelletbeladung wurde lediglich hinsichtlich ihrer Freisetzeigenschaften untersucht.

#### 3.4.3.1.2 Zerfallszeit

Alle Tabletten zeigen eine Zerfallszeit die, unabhängig von der verwendeten Messmethode, innerhalb der Grenzen des Europäischen Arzneibuchs für orodispersible Darreichungsformen liegt (Abbildung 29). Tabletten der zweiten Charge zeigen bei dem höchsten Pressdruck eine Zerfallszeit von über 30 Sekunden. Alle anderen Tabletten erfüllen die Anforderungen der FDA für orodispersible Arzneiformen. Signifikante Unterschiede zeigen sich vor allem bei Betrachtung der Standardabweichungen. So zeigen alle Chargen bei einem Anstieg des Pressdrucks einen signifikanten Unterschied der Standardabweichungen ( $p < 0,01$ ) mit Ausnahme der Tabletten der 2. Tablettierung bei einem Vergleich der Tabletten, die bei Drücken von 71 und 100 MPa hergestellt wurden.

Da teilweise unterschiedliche Methoden verwendet wurden, kann hier die Zerfallszeit für Tabletten der 1. und 2. Herstellung nur für eine Bestimmung nach Methode 5.3.7.2.3 verglichen werden. Hier zeigt sich ein signifikanter Unterschied der Standardabweichungen ( $p < 0,01$ ) für Pressdrücke von 71 und 128 MPa. Bei einem Pressdruck von 100 MPa zeigt sich kein Unterschied der Zerfallszeit der Tabletten der unterschiedlichen Chargen. Die Unterschiede der Zerfallszeiten könnten durch die längere Lagerung der Pellets vor der 2. Tablettierung, und damit veränderten Eigenschaften der Polymerschicht in der Bindung mit dem Füllmittel, hervorgerufen worden sein.

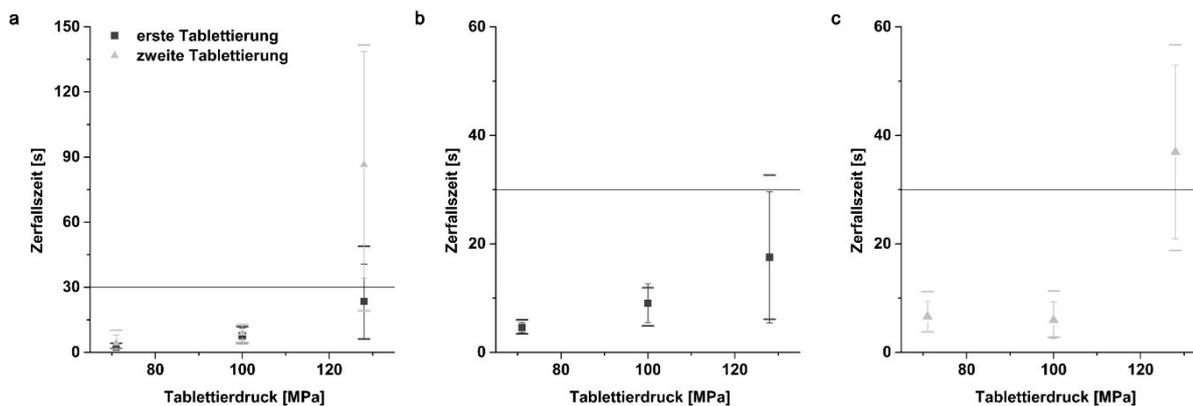


Abbildung 29. Zerfallszeiten der Minitabletten mit überzogenen BCD Pellets, 1. Tablettierung (a und b), 2. Tablettierung (a und c), gemessen nach Methode 5.3.7.2.3 (a), nach Methode 5.3.7.2.2 (b) und nach Methode 5.3.7.2.1 (c), jeweils Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung,  $n = 6$ , Balken repräsentieren Minimal- und Maximalwerte, Ordinate in Abbildung a mit abweichender Skalierung dargestellt

### 3.4.3.1.3 Druckfestigkeit

Die Druckfestigkeiten der Minitabletten der ersten und zweiten Herstellung sind signifikant verschieden (Abbildung 30). So unterscheiden sich die Standardabweichung der Pressdrücke bis 100 MPa signifikant ( $p < 0,05$ ) und bei einem Pressdruck von 128 MPa findet sich ein signifikanter Unterschied der Mittelwerte ( $p < 0,001$ ). Vor allem Minitabletten der zweiten Charge, die mit einem Pressdruck von über 100 MPa hergestellt wurden, zeigen akzeptable mechanische Eigenschaften mit einer Druckfestigkeit von über 1 MPa.

Stärkere Schwankungen in der Festigkeit der Tabletten können sich auch auf die Zerfallszeit auswirken und so höhere Standardabweichungen der Zerfallszeiten der Minitabletten der zweiten Tablettierung hervorrufen. Die Unterschiede der Druckfestigkeiten könnten ebenfalls durch die längere Lagerung der Pellets vor der zweiten Tablettierung, und damit veränderten Eigenschaften der Polymerschicht in der Bindung mit dem Füllmittel, hervorgerufen worden sein.

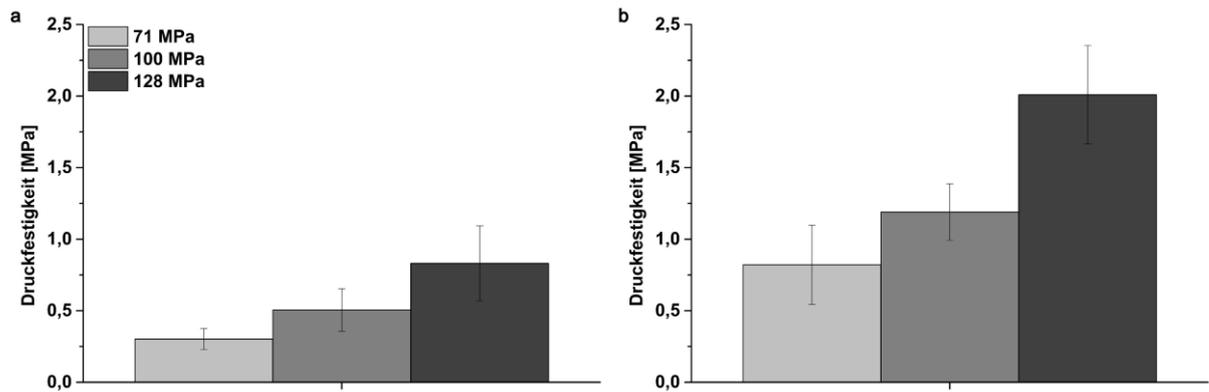


Abbildung 30. Druckfestigkeiten der Minitabletten mit magensaftresistent überzogenen BCD Pellets, 1. Tablettierung (a), 2. Tablettierung (b), gemessen nach Methode 5.3.5, Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung,  $n = 10$

#### 3.4.3.1.4 Gehalt

Minitabletten der ersten Herstellung zeigen alle eine signifikante Überdosierung, wohingegen Minitabletten der zweiten Herstellung eine signifikante Unterdosierung zeigen (Abbildung 31). Der Gehalt unterscheidet sich signifikant, wenn immer gleiche Pressdrücke der ersten und zweiten Tablettierung untereinander verglichen werden ( $p < 0,05$ ). Der Vergleich der Gesamtchargen zeigt ebenfalls einen signifikanten Unterschied ( $p < 0,00001$ ).

Die Über- oder Unterdosierung wird vermutlich durch eine Entmischung der Tablettiermischung im Füllschuh der Tablettenmaschine hervorgerufen. Es wurde jeweils circa die Hälfte der hergestellten Mischung zu Minitabletten verpresst. Die verbleibende Mischung könnte einen durchschnittlich geringeren oder höheren Gehalt an Pellets aufweisen. Aufgrund des Aufbaus des Füllschuhs konnte dies jedoch nicht überprüft werden, da eine vollständige Rückgewinnung der verbleibenden Tablettiermischung nicht möglich war.

Eine Entmischung innerhalb des Füllschuhs beruht auf Unterschieden in der Partikelgröße und der Dichte der verwendeten Materialien (siehe auch Kapitel 3.3). Das Füllmittel, welches zur Herstellung der Minitabletten verwendet wurde, war in beiden Fällen Prosolv® ODT. Eine Veränderung der Partikelgröße oder Dichte dieses Füllmittels ist unwahrscheinlich. Ebenso hat sich die Partikelgröße der Pellets durch die Lagerung vor der zweiten Tablettierung nicht verändert. Möglich wäre eine Veränderung der Dichte, wodurch die Pellets bei der Entmischung nicht mehr sedimentieren (höhere Dichte als das Füllmittel), sondern flotieren (kleinere Dichte als das Füllmittel). Somit wäre zu Beginn der Tablettierung ein geringer Anteil in der Pulvermischung vorhanden, wodurch die Tabletten einen Mindergehalt aufwiesen. In der im Füllschuh verbleibenden Pulvermischung wäre dann ein überdurchschnittlicher Anteil an Pellets aufzufinden. Allerdings ist die Entmischung nicht ausschließlich durch die Dichte beeinflusst, da die Pellets nach Herstellung mit einer Dichte von  $1,3950 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$  bereits eine geringere Dichte als das

Füllmittel Prosolv® ODT ( $1,5022 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$ ) aufweisen und somit, bei alleiniger Betrachtung der Dichte, auch bei der ersten Tablettierung eine Unterdosierung zu finden wäre.

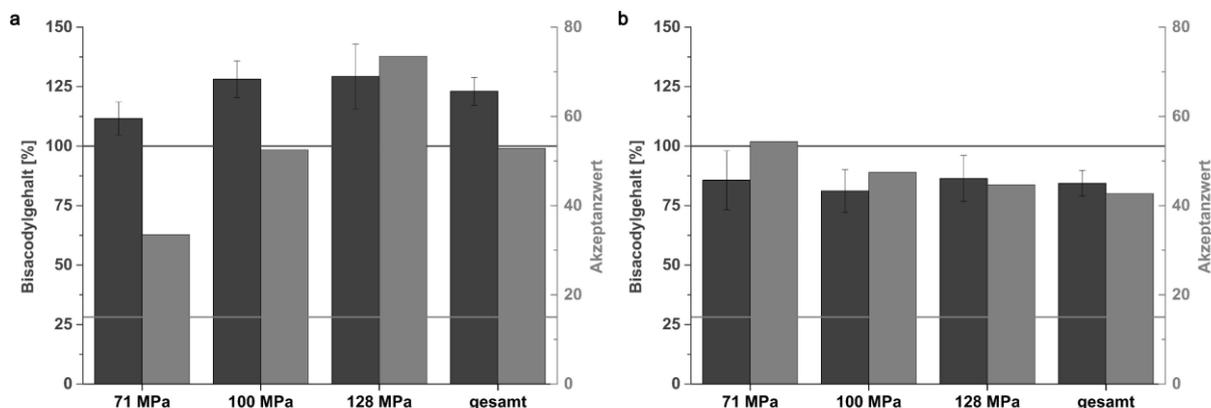


Abbildung 31. Mittlerer Gehalt der multipartikulären Minitabletten der 1. Tablettierung (a) und der 2. Tablettierung (b) bezogen auf den Sollgehalt [%] von Einzeletabletten gemessen nach Methode 5.3.9.2, (dunkelgrau), Mittelwert  $\pm$  Konfidenzintervall ( $\alpha = 0,05$ ),  $n = 10$  für einzelne Pressdrücke,  $n = 30$  für gesamt; Akzeptanzwert berechnet angelehnt an Ph. Eur. 2.9.40, (grau)

#### 3.4.3.1.5 Freisetzung

Die Quantifizierung der Freisetzungsbestimmung der ersten Tablettencharge erfolgte spektrophotometrisch bei 264 nm. Dabei wurde eine Lichtabsorption der Tablettenmatrix festgestellt. So zeigt die physikalische Mischung der Tablettenbestandteile, die der Masse von 100 Minitabletten entspricht, bei 264 nm eine Absorption von etwa 0,15. Die gleiche physikalische Mischung mit anteilig zugegebenem Bisacodyl zeigt dabei eine Absorption von 1,08. Der freigesetzte Anteil wurde auf den Sollgehalt der Tabletten bezogen, da bei den Tabletten mit 40 % Pelletbeladung keine Gehaltsbestimmung erfolgte. In später durchgeführten Freisetzungsbestimmungen von Minitabletten mit dem Wirkstoff Bisacodyl wurden daher stets Proben entnommen und mittels HPLC-Analytik untersucht.

Die starken Schwankungen im Freisetzungsbildnis begründen sich durch die Umpufferung nach 120 min (siehe Abbildung 32). Ein Einzug von Luftblasen in die Durchflussküvetten konnte dabei nicht vollständig verhindert werden.

Formulierungen, die mit dem Füllgranulat hergestellt wurden, zeigten eine deutlich höhere Freisetzung im sauren Medium verglichen zu Tabletten, die mit Prosolv® ODT hergestellt wurden. Die plastische Verformbarkeit der MCC im Prosolv® ODT kann demnach den magensaftresistenten Überzug besser vor Bruch beim Tablettieren beschützen als ein Granulat mit sprödebrüchigem Material. Ebenso besteht Prosolv® ODT aus kleinen Partikeln ( $x_{50} = 62 \mu\text{m}$ ). Wie bereits beschrieben wurde (Kapitel 3.3.6) kann sich bei kleineren Partikeln des Füllmittels die Kraft beim Tablettieren besser verteilen und der funktionelle Überzug wird weniger punktuell belastet.

Formulierungen mit einer hohen Pelletbeladung setzen im sauren Medium mehr Arzneistoff frei, als Formulierungen, mit niedriger Pelletbeladung. Die Probenmenge wurde dabei nach einer gleichbleibenden Wirkstoffmenge gewählt. Ein Unterschied der

Freisetzungen beruht daher auf einem vermehrten Integritätsverlust des funktionellen Überzugs. Dies wird vermutlich durch vermehrten Kontakt zwischen den Pelletoberflächen hervorgerufen. Eine Pelletbeladung von 40 % (m/m) entspricht hier einem Volumenanteil von ca. 35 % und 20 % (m/m) dementsprechend etwa 17,5 % Volumenanteil. So setzt die Formulierung mit einer Beladung von 40 % unter Verwendung von Prosolv® ODT unter 10 % Wirkstoff im sauren Medium frei. Ebenso verbleibt bei dieser Formulierung eine große Menge Arzneistoff in den Pellets. Innerhalb von 15 Minuten nach dem Wechsel des pH-Wertes wurden insgesamt nur 60 % des Arzneistoffs freigesetzt und selbst nach 2 Stunden werden nur etwa 75 % Freisetzung erreicht. Die Formulierung erfüllt somit nicht die gewünschten Qualitätsattribute.

Lediglich die Tablettenformulierung mit 20 % Pelletbeladung unter Verwendung von Prosolv® ODT konnte die Anforderungen hinsichtlich der Freisetzungseigenschaften erfüllen und wurde daher in einem weiteren Versuch erneut tablettiert. Im Anschluss erfolgte eine umfassende Charakterisierung.

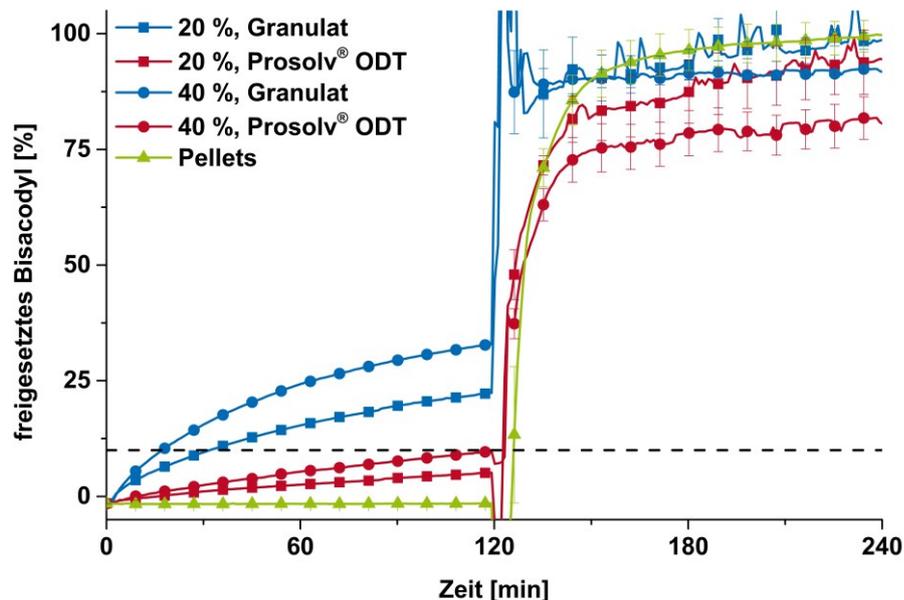


Abbildung 32. Bisacodyl-Freisetzung aus Minitabletten mit Pellets der ersten Tablettierung, hergestellt bei 71 MPa, Probenmenge enthielt 40 mg Bisacodyl, 2 Stunden in  $750,0 \pm 0,1$  ml 0,1 N Salzsäure bei  $37,0 \pm 0,5$  °C bei 75 Upm in einer Blattrührerapparatur, anschließend Freisetzungsmittelswechsel mithilfe von  $250,0 \pm 0,1$  ml 0,2 M Natriumphosphat-Lösung, die  $40,0 \text{ g} \cdot \text{l}^{-1}$  Natriumdodecylsulfat enthielt, sowie 0,2 N Natriumhydroxid-Lösung beziehungsweise 0,2 N Salzsäure, auf  $\text{pH} = 6,8$ ; Gehaltsbestimmung UV-spektrophotometrisch bei 264 nm mittels Durchflussküvetten jede Minute, Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung,  $n = 3$

Die Messung der freigesetzten Arzneistoffmenge der Freisetzungsuntersuchung von Tabletten der zweiten Charge erfolgte mittels HPLC-Analytik, da wie bereits beschrieben wurde, die Tablettenmatrix eine eigene UV-Absorption zeigte. Alle Proben setzten im sauren Medium deutlich weniger als 10 % des enthaltenen Wirkstoffs frei (Abbildung 33). Jedoch konnten lediglich Tabletten, die unter Verwendung von Pressdrücken von 100 MPa und mehr hergestellt wurden, 100 % des Wirkstoffs innerhalb von 45 min freisetzen. Tabletten, die mithilfe niedrigerer Pressdrücke hergestellt wurden, zeigen ein

Freisetzungsverhalten, welches eher dem der Pellets ähnelt, wo im Mittel nur circa 62,5 % des Wirkstoffs freigesetzt wurden. Die Freisetzung aus multipartikulären Tabletten kann als Gesamtheit der Freisetzung aus einer Vielzahl von Pellets betrachtet werden. Wenn sich bei einem Pellet die Polymerschicht nicht innerhalb von 45 Minuten im Freisetzungsmedium auflösen kann, so wird aus diesem Pellet kein Wirkstoff freigesetzt und damit der freigesetzte Anteil reduziert. Die erhöhte Freisetzung aus den Tabletten spricht dafür, dass der Anteil der Pellets, bei denen sich die Polymerschichten auflösen können, durch die Tablettierung erhöht wurde. Die Polymerschichten sind jedoch nicht gerissen, da somit der Anteil der Freisetzung im sauren Medium erhöht wäre. Es kann somit vermutet werden, dass durch die Tablettierung die Polymerschichten insoweit verformt wurden, dass sie stellenweise dünner vorliegen und sich damit auflösen können. Von den Tabletten der zweiten Charge entsprechen somit nur die Tabletten, welche mit einem Pressdruck von mehr als 100 MPa hergestellt wurden, den Anforderungen des Arzneibuchs hinsichtlich ihrer Freisetzeigenschaften.

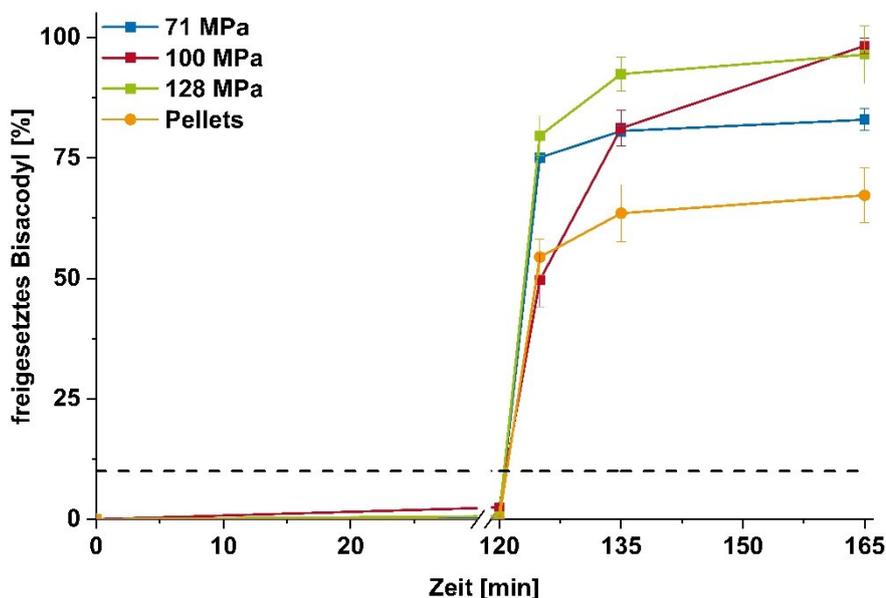


Abbildung 33. Bisacodyl-Freisetzung aus Minitabletten mit 20 % magensaftresistenten Bisacodyl-Pellets der 2. Tablettierung, nach Methode 5.3.11.3, Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung,  $n = 3$

### 3.4.3.2 Befilmte Diclofenac-Matrixpellets

#### 3.4.3.2.1 Herstellung

Durch das Überziehen neutraler Starterpellets mit einer Wirkstoffschicht und anschließendem funktionellen Überziehen konnten nur sehr geringe Wirkstoffbeladungen in den Minitabletten erzielt werden. Zur Erhöhung der Wirkstoffbeladung wurden Matrixpellets hergestellt. Um eine verlängerte Freisetzung des Wirkstoffs zu erzielen, wurden diese mit einem Retardüberzug befilmt. Wie bereits in Kapitel 3.4.1 ausgeführt wurde, zeigen multipartikuläre Tabletten, die mit größeren Partikeln hergestellt werden, eine höhere relative Standardabweichung des Gehaltes, als solche, die unter Verwendung

kleinerer Partikel hergestellt werden. Folglich wurden in diesem Teil der Arbeit gezielt kleine Pellets hergestellt. Diese wurden mittels Extrusion-Sphäronisation hergestellt, um eine möglichst hohe Beladung der kleinen Pellets zu erzielen. Als Wirkstoff wurde hier Diclofenac verwendet, das retardiert in einer fünf- bis zehnfach höheren Dosierung als Bisacodyl eingesetzt wird. Die Anzahl an zu applizierenden Minitabletten sollte dennoch möglichst gering gehalten werden, da sonst die Akzeptanz der Einnahme abnehmen kann. Daher war es das Ziel dieses Teils der Arbeit die Beladung durch Herstellung von Matrixpellets zu erhöhen.

Die Herstellung der Pellets erfolgte nach Methode 5.2.3. Diese Pellets wurden anschließend mit dem Füllmittel Prosolv® ODT zu einer Pelletbeladung von 30, 50, 70 und 90 % [m/m] unter Pressdrücken von 50, 100 und 150 MPa tablettiert. Ebenso wurden die Pellets nach Methode 5.2.7.5 mit Eudragit® RL und Eudragit® RS befilmt und erneut mit Prosolv® ODT oder Pearlito® Flash mit einer Pelletbeladung von jeweils 70 % [m/m] unter Verwendung von Pressdrücken von 71, 100 oder 128 MPa tablettiert (vergleiche Abbildung 34). Die resultierenden Tabletten wurden charakterisiert und hinsichtlich ihrer Freisetzungseigenschaften untersucht.



Abbildung 34. Überzogene Diclofenac-Pellets (Mitte), sowie Tabletten mit überzogenen Diclofenac-Pellets mit dem Füllmittel Prosolv® ODT (links) oder Pearlito® Flash (rechts), Herstellung unter Verwendung eines Pressdrucks von 128 MPa

#### 3.4.3.2.2 Zerfallszeit

Abbildung 35 zeigt eine steigende Zerfallszeit mit abnehmendem Anteil an gebrauchsfertigem Hilfsstoff. Da es sich um eine gebrauchsfertige Mischung handelt, welche auch das Zerfallshilfsmittel enthält, nimmt mit sinkendem Hilfsstoffanteil auch der Anteil an Zerfallshilfsmittel ab. Die abnehmende Porosität mit steigendem Pressdruck führt ebenfalls zu einer längeren Zerfallszeit.

Tabletten mit nicht überzogenen Pellets zeigen nur bei einem Pressdruck von 50 MPa bis zu einer Beladung von 50 % eine Zerfallszeit von unter 30 s. Unterhalb von 180 s zerfielen

alle Tabletten mit nicht überzogenen Pellets mit 30 % Beladung, sowie Tabletten mit nicht überzogenen Pellets mit 50 und 70 % Beladung, die bei Pressdrücken von unter 100 MPa hergestellt wurden.

Sämtliche Tabletten, die mit Pearlitol® Flash hergestellt wurden, zerfielen innerhalb von weniger als 10 s. Tabletten mit überzogenen Pellets, die mit Prosolv® ODT hergestellt wurden, zerfielen bis zu einem Pressdruck von 100 MPa innerhalb von weniger als 30 s. Bei einem Pressdruck von 128 MPa, erfüllten diese Tabletten das Akzeptanzkriterium des Europäischen Arzneibuchs.

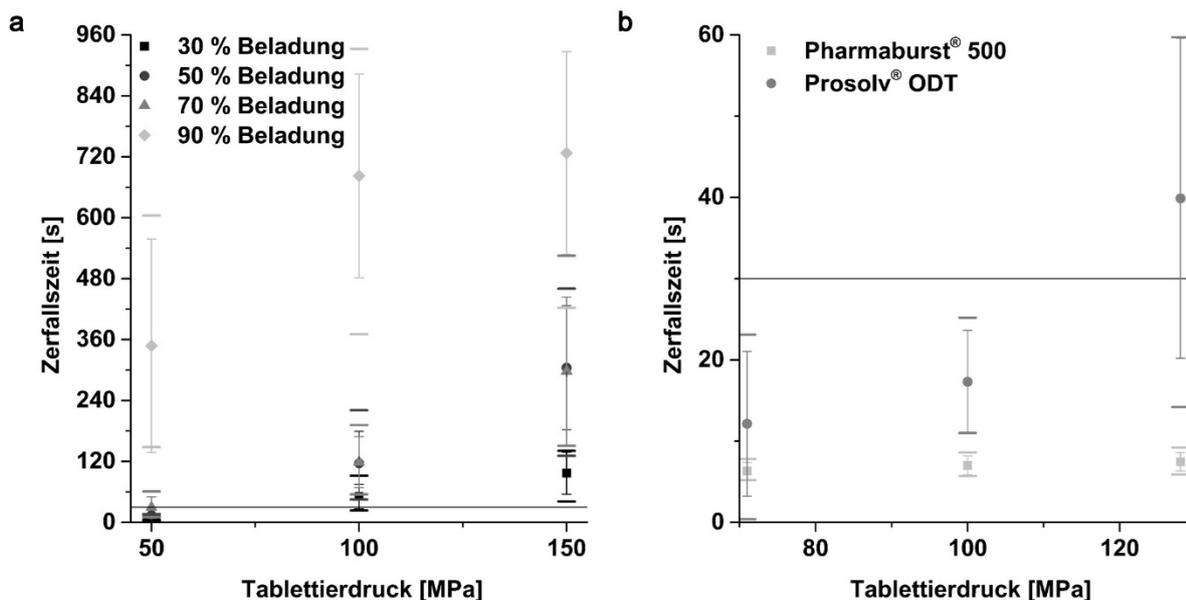


Abbildung 35. Zerfallszeiten der Minitabletten mit nicht überzogenen (a) und überzogenen (b) Diclofenac-Matrixpellets, gemessen nach Methode 5.3.7.2.2, Mittelwert  $\pm$  Konfidenzintervall ( $\alpha = 0,05$ ),  $n = 6$

#### 3.4.3.2.3 Druckfestigkeit

Im Gegensatz zur Zerfallszeit finden sich bei der Untersuchung der Druckfestigkeit sinkende Werte mit zunehmender Pelletbeladung (siehe Abbildung 36). Auch dies kann auf einen sinkenden Anteil an gebrauchsfertigem Hilfsstoff zurückgeführt werden, da dieses ebenso das Bindemittel enthält und somit die Bindung innerhalb einer Tablette bewirkt. Bei einem Pressdruck von 50 MPa ist das nicht zu beobachten.

Tabletten, die mit einer Pelletbeladung von bis zu 70 % und Pressdrücken über 100 MPa hergestellt wurden, zeigen akzeptable Druckfestigkeiten. Auch bei einer Pelletbeladung von 90 % finden sich noch Druckfestigkeiten von circa 0,5 MPa. Dies ist auf den hohen MCC-Anteil in den Pellets zurückzuführen. Diese haben dadurch plastische Eigenschaften und können auch bei geringem Füllmittelanteil Tabletten ausbilden. Bei einer derart hohen Beladung mit Pellets findet eine starke Deformation dieser statt.

Tabletten, die mit überzogenen Pellets hergestellt wurden, zeigen eine geringere Druckfestigkeit als solche, die mit nicht überzogenen Pellets hergestellt wurden. Durch den Überzug kann die plastische Verformung der Pellets weniger zur Tablettenfestigkeit

beitragen. Die Festigkeit muss aus dem Füllmittelanteil gebildet werden, der hier mit 30 % gering ist. Tabletten, die mit Prosolv® ODT hergestellt wurden, zeigen eine geringfügig höhere Druckfestigkeit als Tabletten, die mit Pearlito® Flash hergestellt wurden. Je nach Füllmittel ist hier ein Pressdruck von 100 MPa (Prosolv® ODT) beziehungsweise 128 MPa (Pearlito® Flash) notwendig, um eine ausreichende Druckfestigkeit zu erzielen.

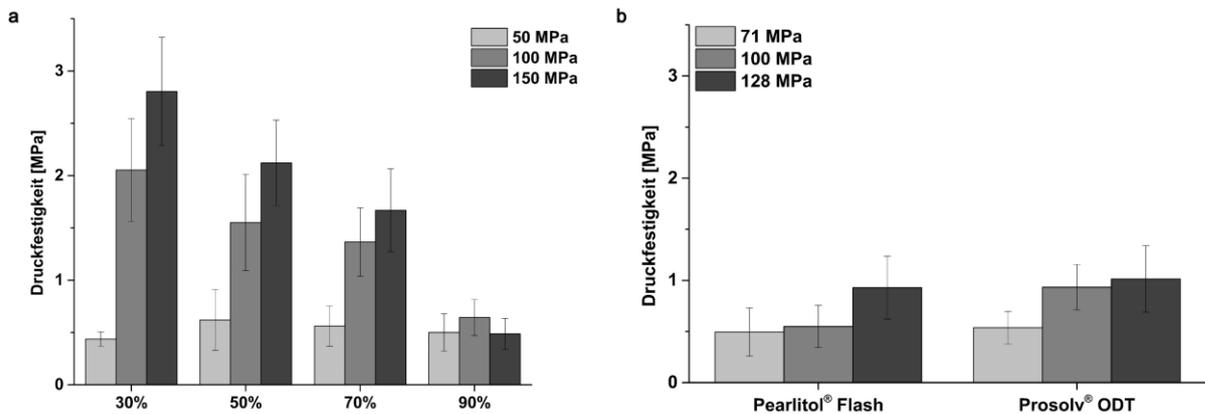


Abbildung 36. Druckfestigkeiten der Minitabletten mit nicht überzogenen (a) und überzogenen (b) Diclofenac-Pellets, gemessen nach Methode 5.3.5, Mittelwert  $\pm$  Konfidenzintervall ( $\alpha = 0,05$ ),  $n = 10$

#### 3.4.3.2.4 Gehalt

Wie aus Abbildung 37 a hervorgeht, zeigen lediglich Tabletten mit 30 und 50 % Pelletbeladung ein Erreichen des Sollgehaltes. Die anderen Formulierungen zeigen eine signifikante Unterdosierung. Trotz des Erreichens von 100 % des Sollgehaltes zeigen alle Formulierungen Akzeptanzwerte von über 15 % und überschreiten damit die Arzneibuchgrenze. Die Unterdosierung ist auch in diesem Falle vermutlich auf eine Entmischung der Pellet-Pulver-Mischung im Füllschuh der Tablettenmaschine zurückzuführen. Erkennbar ist eine abnehmende Breite des Konfidenzintervalls mit zunehmender Pelletbeladung (siehe auch Tabelle 8). Dies deckt sich mit den Ergebnissen von Mitra et al., die eine sinkende relative Standardabweichung mit zunehmendem Arzneistoffgehalt fanden [5].

Werden überzogene Pellets in die Minitabletten eingearbeitet, so ergeben sich im Vergleich zu nicht überzogenen Pellets noch geringere Schwankungen des Gehaltes. Ebenso ergibt sich für Tabletten, die unter Verwendung von Prosolv® ODT hergestellt wurden, eine geringere Schwankung des Gehaltes. Dennoch ist festzuhalten, dass auch diese Tabletten nicht die Anforderungen des Arzneibuchs an die Gleichförmigkeit einzeldosierter Arzneiformen erfüllen.

Tabelle 8. Zusammenfassung der Gehalte der Minitabletten mit Diclofenac-Pellets ( $n = 10$ )

Formulierung	Prozesszeitbereich	Mittelwert [%]	KI [%]
30 % nicht überzogene Pellets	Anfang	104,2	15,57
	Mitte	101,6	15,62
	Ende	73,7	15,75
50 % nicht überzogene Pellets	Anfang	99,7	11,41
	Mitte	100,8	9,03
	Ende	103	9,76
70 % nicht überzogene Pellets	Anfang	101	6,31
	Mitte	83	6,89
	Ende	85,1	3,17
90 % nicht überzogene Pellets	Anfang	81,9	2,59
	Mitte	85,5	2,98
	Ende	88,9	2,16
70 % überzogene Pellets mit Pearlitol® Flash	Anfang	80,1	5,87
	Mitte	77,8	5,78
	Ende	81,3	6,48
70 % überzogene Pellets mit Prosolv® ODT	Anfang	88,3	3,24
	Mitte	89,6	3,68
	Ende	90,2	3,92

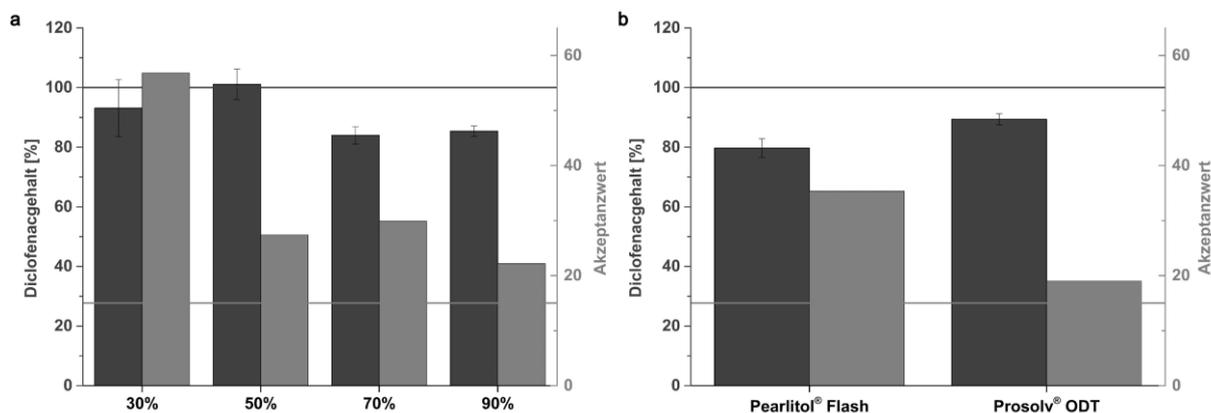


Abbildung 37. Mittlerer Gehalt der multipartikulären Minitabletten mit nicht überzogenen (a) und überzogenen (b) Diclofenac-Pellets bezogen auf den Sollgehalt [%] von Einzeltabletten gemessen nach Methode 5.3.9.3 (dunkelgrau), Mittelwert  $\pm$  Konfidenzintervall ( $\alpha = 0,05$ ),  $n = 30$ ; Akzeptanzwert berechnet angelehnt an Ph. Eur. 2.9.40 (grau)

### 3.4.3.2.5 Freisetzung

Die Freisetzungskurve der Minitabletten mit 30 % Pelletbeladung von nicht überzogenen Pellets zeigt ein von höheren Pelletbeladungen oder den Pellets als solchen abweichendes Freisetzungsverhalten (siehe Abbildung 38). Die berechneten  $f_2$ -Werte (Methode 5.3.11.1) für den Vergleich der Freisetzung aus Minitabletten mit 30 % Pelletbeladung mit Minitabletten mit höheren Beladungen zeigen Werte von unter 50 und

damit ein nicht vergleichbares Freisetzungsprofil (siehe Tabelle 9). Bedingt durch das gut lösliche Füllmittel Prosolv® ODT, wurden die Minitabletten deutlich schneller benetzt als die Pellets. Weiterhin zeigten Minitabletten mit 30 % Beladung die kürzeste Zerfallszeit aller Minitabletten. Am meisten ähnelt der Kurvenverlauf der Tabletten mit 90 % Pelletbeladung dem der untablettierte Pellets ( $f_2$ -Wert 77,4). Es kann eine höhere Freisetzung direkt zu Anfang beobachtet werden. Dies ist vermutlich auf fragmentierte Pellets zurückzuführen. Bei einer Fragmentierung der Pellets benötigt der Wirkstoff weniger Zeit, um aus dem Pellet zu diffundieren. Die Höhe der initialen Freisetzung nimmt mit zunehmender Pelletbeladung zu. Dies begründet sich vermutlich in einer vermehrten Fragmentierung der Pellets bei Tablettierung mit steigender Beladung.

Wie aus den Werten der Druckfestigkeit entnommen werden kann (vgl. Kapitel 3.4.3.2.3), zeigte die Tablettierung der Formulierung mit 90 % Pelletbeladung kaum noch eine Verfestigung. Zwar zeigten sich lange Zerfallszeiten dieser Tabletten, jedoch wurden die angewendeten Zerfallstests ohne Bewegung der Tabletten durchgeführt. Die Rührbewegung in der Freisetzungsapparatur rief jedoch einen sehr schnellen Zerfall hervor, wodurch sich das Freisetzungsverhalten dieser Tabletten kaum von dem der untablettierte Pellets unterscheidet.

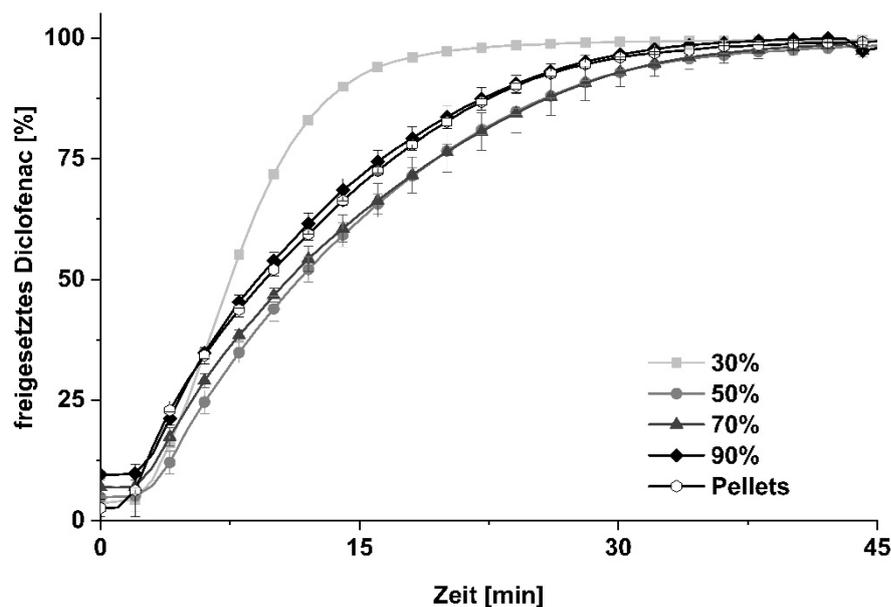


Abbildung 38. Freisetzungskurven der Minitabletten mit nicht überzogenen Diclofenac-Pellets, die bei 100 MPa Tablettierdruck hergestellt wurden, nach Methode 5.3.11.4, Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung,  $n = 3$

Tabelle 9. Berechnete  $f_2$ -Werte (Methode 5.3.11.1) vom Vergleich der Freisetzungen von Minitabletten mit untablettierten Pellets und von Minitabletten mit Minitabletten mit höherer Pelletbeladung.

Referenzfreisetzung	Pellets	Minitabletten mit 30 % Pelletbeladung	Minitabletten mit 50 % Pelletbeladung	Minitabletten mit 70 % Pelletbeladung
30 % Pelletbeladung	43,4	100	100	100
50 % Pelletbeladung	56,5	36,1	100	100
70 % Pelletbeladung	62,8	38,5	78,7	100
90 % Pelletbeladung	77,4	45,2	53,3	59,2

Es wurde durch die Einarbeitung des Wirkstoffs in Matrixpellets jedoch nicht die gewünschte verlängerte Freisetzung erzielt. Alle Minitabletten setzten den Wirkstoff innerhalb von circa 35 min frei. Daher wurden die Pellets mit einem Retardüberzug befilmt. Die Ergebnisse aus den Freisetzungsuntersuchungen der Tabletten, die unter Verwendung der befilmten Pellets hergestellt wurden, sind in Abbildung 39 dargestellt.

Hier fand eine deutlich schnellere Freisetzung aus den Tabletten im Vergleich zu den Pellets statt. Dies zeigte sich auch im Vergleich der mittleren Auflösungszeiten (siehe Tabelle 10). Tabletten die unter Verwendung von Prosolv® ODT hergestellt wurden, zeigten dabei eine längere MDT als Tabletten die unter Verwendung von Pearlitol® Flash hergestellt wurden. Ein Grund dafür kann die Zusammensetzung der gebrauchsfertigen Hilfsstoffe sein. Pearlitol® Flash basiert auf Lactose und Maisstärke. Prosolv® ODT hingegen besteht zu hohen Teilen aus MCC und weiterhin aus Mannitol, Fructose, Crospovidon und hochdisperssem Siliciumdioxid. MCC als plastisch verformbares Material, eignet sich insbesondere zur Tablettierung von multipartikulären Tabletten. Einerseits werden dabei Tabletten mit einer hohen Druckfestigkeit erzielt, andererseits findet ein besserer Schutz des Filmüberzugs vor Beschädigung während des Tablettierens statt.

Die Tabletten, die unter Verwendung von Prosolv® ODT hergestellt wurden, zeigen eine sinkende MDT mit steigendem Pressdruck. Je höher der Druck beim Tablettieren ist, desto mehr wird der funktionale Filmüberzug auf den Pellets beansprucht. Es können mehr Risse auftreten, die zu einer schnelleren Freisetzung führen. Dieser Effekt ist in dieser Studie stärker bei einer Erhöhung des Pressdrucks von 70 auf 100 MPa, als bei einer Erhöhung des Pressdrucks von 100 auf 130 MPa. Obwohl hier keine Freisetzung von 100 % erreicht wird, kann aufgrund des Kurvenverlaufs dennoch eine vollständige Wirkstofffreisetzung angenommen werden.

Die gesamte Freisetzung aus den Tabletten mit Prosolv® ODT ist höher als die aus Pellets oder aus Tabletten mit Pearlitol® Flash. Die Pellets erreichen eine maximale Freisetzung von circa 75 %. Möglicherweise findet eine Interaktion des anionischen Wirkstoffs mit dem kationischen Überzugspolymer statt. Adeyeye et al. berichteten über die Interaktion von

Diclofenac mit Eudragit® RS 30 D [142]. Auch das kationische Polymethacrylat Eudragit® E 100 zeigt Interaktionen mit anionischen Wirkstoffen [143]. Bindet der Wirkstoff an das Polymer, so wird die gesamt freigesetzte Menge reduziert und es zeigen sich zu geringe Wirkstoffkonzentrationen im Dissolutionsmedium. Ausgehend von einer anfänglich Absättigung des Polymers, kann damit die lange Verzögerung der Freisetzung aus den Pellets erklärt werden. Daher zeigt sich auch keine Freisetzung 0. Ordnung, wie für Pellets mit Retardüberzug erwartet. Weiterhin kann der langsamere Anstieg der Freisetzungskurve aus Pellets mit der schlechteren Benetzbarkeit der Pellets im Vergleich zu den Minitabletten erklärt werden. Der Anteil an Zerfallhilfsmittel in den gebrauchsfertigen Hilfsstoffen erhöht die Benetzbarkeit der Minitabletten. Bei unvollständiger Benetzung der Pellets kann die Wirkstofffreisetzung nur verzögert starten.

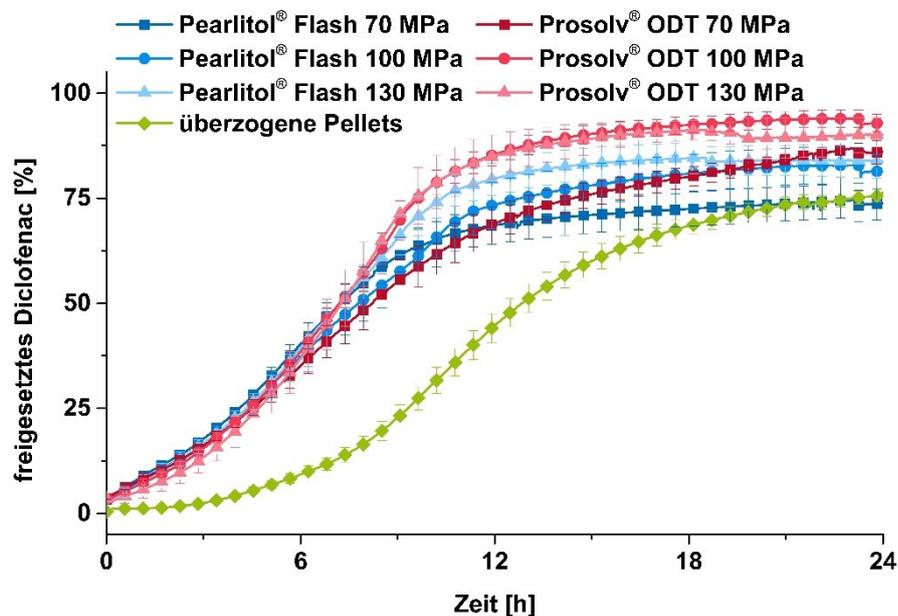


Abbildung 39. Freisetzungskurven der Minitabletten mit überzogenen Diclofenac-Pellets nach Methode 5.3.11.4, Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung,  $n = 3$  für Tabletten,  $n = 6$  für Pellets.

Tabelle 10. MDT [min] der Freisetzen aus den Tabletten mit überzogenen Diclofenac-Pellets,  $n = 3$ , Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung, Pellets  $n = 6$ , MDT =  $607,2 \pm 50,1$

	70 MPa	100 MPa	130 MPa
Pearlito® Flash	$354,6 \pm 13,4$	$402,9 \pm 33,9$	$379,8 \pm 17,4$
Prosolv® ODT	$482,6 \pm 35,9$	$414,2 \pm 17,7$	$413,6 \pm 26,4$

### 3.4.4 Überzug von Pellets mit einer Pulverschicht zur Direkttablettierung

#### 3.4.4.1 Prozessentwicklung

Da sich in den meisten Versuchen eine inakzeptable Gleichförmigkeit des Gehaltes durch eine Entmischung der Pellet-Pulver-Mischung bei der Tablettierung fand, sollten Pellets hergestellt werden, die ohne Zumischung von Tablettierhilfsstoffen tablettiert werden

können. Dieser Ansatz wurde bereits in der Vergangenheit verfolgt. Wie jedoch im Folgenden dargestellt wird, führte er nicht zu den gewünschten Ergebnissen oder führte zu komplexen Herstellungsprozessen. Außerdem konnte nie gezeigt werden, ob direkttablettierbare Pellets für die Herstellung von multipartikulären Minitabletten verwendet werden können.

In einem Ansatz wurden Pellets mit vier verschiedenen Schichten überzogen [144]. Auf Zuckerpellets wurden verschiedene Schichten aus Surelease® (Polymerüberzug auf Ethylcellulose basierend) mit dem Wirkstoff Metformin, HPMC, Surelease® mit Lactose und Lactose mit einem Zerfallhilfsmittel aufgezogen. Das Freisetungsverhalten von Pellets und Tabletten, die aus den Pellets hergestellt wurden, unterschied sich in einer Verkürzung der lag-time. Dieser Unterschied wurde in der Arbeit nicht quantifiziert, da es das Ziel dieser Arbeit war, eine vergleichbare Freisetzung wie das Arzneimittel Glucotrol XL (Metformin-Präparat) zu erzielen. Dabei fanden sich ähnliche Freisetzungsprofile. Allerdings waren die Zerfallszeiten lang (etwa 3 Stunden), wodurch der Vorteil einer multipartikulären Tablette gegenüber einer normalen Tablette nivelliert wird.

In einer weiteren Studie zur Herstellung von Pellets mit mehreren Überzugsschichten konnte die Integrität des Überzugs bei der Tablettierung nicht bewahrt werden [145]. Es zeigten sich Unterschiede in den Freisetzungen der Pellets und der Tabletten, welche nicht weiter quantifiziert wurden. Auch lange Zerfallszeiten in Kombination mit geringen Tablettenfestigkeiten wurden bei einigen Tabletten beobachtet, allerdings ebenfalls nicht weitergehend beschrieben. Wurden die Tabletten mit Abdeckschichten aus MCC oder PEG oben und unten gepresst, so konnte die Integrität des Überzugs bewahrt werden. Eine Gleichförmigkeit des Gehaltes wurde in dieser Studie nicht gezeigt.

Altaf et al. verfolgten verschiedene Ansätze [146]. Zunächst wurde eine PEG Schicht auf überzogene Pellets aufgebracht. Weder dies, noch eine Erhöhung der Filmdicke in der freisetzungskontrollierenden Schicht, konnten einen Erhalt der Integrität des funktionellen Überzugs erwirken, beziehungsweise nur unter Ausbildung einer festen Matrix. Um die Matrixbildung zu verhindern, wurde ein Zerfallhilfsmittel in Pulverform beim Tablettieren hinzugegeben. Dabei fand eine Entmischung statt und es zeigten sich von den Pellets unterscheidende Freisetzungen aus den Tabletten. Eine Beschichtung mit MCC und Zerfallhilfsmittel durch Aufsprühen oder Granulierung brachte ebenfalls keinen Erfolg. Eine Untersuchung der Gleichförmigkeit des Gehaltes wurde durch die Autoren nicht durchgeführt.

Chambin et al. überzogen ein Wirbelschichtgranulat aus Theophyllin und MCC mit einem Surelease®-Film bis zu einem Massenzuwachs von 10 % [147]. Darauf wurde zusätzlich eine HPMC-Schicht bis zu einem Massenzuwachs von 1 % aufgebracht. Die HPMC-Schicht bewirkte einen verminderten Abrieb von Tabletten, die aus dem überzogenen Granulat hergestellt wurden, reduzierte gleichzeitig jedoch auch die Tablettenfestigkeit. Innerhalb von 10 min fand in dieser Studie eine Freisetzung von 100 % des Wirkstoffs statt. Es konnte keine gleiche Freisetzung von Granulat und Tabletten erreicht werden. Auch in dieser Studie unterblieb die Untersuchung der Gleichförmigkeit des Gehaltes.

Direktablettierbare Pellets konnten durch Befilmung mit Povidon hergestellt werden [148]. Dabei zeigten die Tabletten ein ähnliches Freisetzungsverhalten wie die Pellets, sofern ein Massenzuwachs durch das Polymer von 20 % aufgebracht wurde. Jedoch mussten die Pellets mit Silicapartikeln gemischt und 8 Tage bei 75 % r.H. gelagert werden. Bei Lagerung ohne Silicapartikel verklebten die Pellets. Bei einer Lagerung der Pellets bei geringeren Luftfeuchten und anschließender Tablettierung konnten keine ausreichenden Tablettenfestigkeiten erzielen.

Pan et al. arbeiteten überzogene Pellets mittels eines Rotationsgranulationsprozesses in Granulate ein [149]. Diese wurden mit einem Füllgranulat in gleichen Anteilen gemischt und tablettiert. Zum Granulieren wurde MCC mit 10 % Polyplasdone® XL, Lactose, Mannitol, Natriumalginat oder Stärke verwendet. Dabei zeigten sich bei Verwendung von MCC in Kombination mit Polyplasdone® XL die geringsten Unterschiede in den Freisetzungen aus den Tabletten verglichen mit den unverarbeiteten Pellets. Wurde das Füllgranulat ebenfalls mittels Rotationsgranulierung hergestellt, so zeigte sich die geringste Entmischung.

In der Folgestudie von Pan et al. wurde der Einfluss der Partikelgröße auf die Gleichförmigkeit des Gehaltes in dieser Darreichungsform untersucht [131]. Dabei fand sich keine Abhängigkeit von der Partikelgröße. Außerdem untersuchten Pan et al. den Einfluss des Massenzuwachses beim Rotationsgranulieren der Pellets. Bei 20 bis 80 % Massenzuwachs wurde nicht die komplette Oberfläche der Pellets bedeckt. Bei höheren Auftragsmengen nahm die relative Standardabweichung des Gehaltes ab. Allerdings zeigten Granulate mit 150 % Massenzuwachs schlechte Fließeigenschaften. Zusätzlich wurde der Anteil des Füllgranulats zwischen 90 und 0 % variiert. Ab einem Granulatanteil von 50 % und weniger kann eine erhöhte Freisetzung im sauren Medium nicht ausgeschlossen werden. In dieser Studie muss stets eine mögliche Entmischung bedacht werden, da fast immer ein Füllgranulat beigemischt wurde.

Do et al. beschreiben in einem Patent von 2003 die Herstellung von Tabletten mit biologisch wirksamen Stoffen aus gefriergetrockneten Partikeln [150]. Dabei werden funktionell überzogene Matrixpellets oder neutrale Pellets mit Wirkstoff- und funktionellem Überzug verwendet. Als Füllmittel wird MCC mit einem Zerfallshilfsmittel und Wasser granuliert. Die Pellets können mitgranuliert oder mit dem Granulat gemischt werden. Nach Gefriertrocknung des Materials wird durch Vermahlung eine Partikelgröße von 400 bis 600 µm erreicht. Die Partikel werden anschließend tablettiert. Durch den Einsatz der Gefriertrocknung ist dieser Prozess sehr aufwändig.

Hosseini et al. konnten eine vergleichbare Freisetzung von direktablettierten Pellets im Vergleich zu untablettierten Pellets erzielen [151]. Dabei wurden Zuckerpellets mit einer propranololhaltigen Schicht überzogen. Darauf erfolgte ein Retardüberzug der Pellets mit Ethylcellulose. Anschließend wurde eine Suspension aus MCC und Natrium-Stärkeglykolat verwendet, um diese Pellets direktablettierbar zu machen. Wurde ein Schmiermittel zu dieser letzten Schicht hinzugegeben, so waren die Freisetzungen aus den Tabletten nicht vergleichbar zu den Freisetzungen aus den Pellets. Wurde das Schmiermittel in Pulverform oder als separate Schicht auf den Pellets in die Tabletten

eingbracht, so ergaben sich akzeptable Freisetzungsprofile. Allerdings ist bekannt, dass eine Feuchtgranulation eines Zerfallhilfsmittels wie Natrium-Stärkeglykolat die Zerfallszeit verlängern kann [152].

Dieser Teil der Arbeit hat zum Ziel, die zerfallsfördernden Eigenschaften der Zerfallhilfsmittel aufrecht zu erhalten. Dazu wurde das Zerfallhilfsmittel in Pulverform zugegeben. Ebenso wurde die Herstellung von direkttablettierbaren Pellets zur Herstellung von Minitabletten, wie hier dargelegt, noch nie beschrieben.

Direkttablettierbare Pellets wurden in einem Rotationswirbelschichtprozess hergestellt (Methode 5.2.7.6). Für die Prozessentwicklung wurden dabei neutrale Starterpellets verwendet. Für die späteren Arbeiten wurde der Prozess auf wirkstoffhaltige Pellets mit einem funktionellen Überzug übertragen. Eine Prozessentwicklung wurde durchgeführt, um die Auswirkung der Prozessparameter auf Eigenschaften der Pellets wie beispielsweise die Partikelgröße zu untersuchen. Die Pellets wurden zu Minitabletten weiterverarbeitet und die mechanischen Eigenschaften sowie die Schwankung der Masse bestimmt.

Dafür wurde ein vollfaktorieller Versuchsplan mit drei Faktoren auf zwei Faktorstufen und drei Wiederholungen am Zentralpunkt durchgeführt (Tabelle 11). Die Randomisierung der Versuchsreihenfolge, sowie die Auswertung der Ergebnisse erfolgte dabei nach Methode 5.3.14.

Tabelle 11. Variable Faktoren und deren Faktorstufen im vollfaktoriellen Versuchsplan

Faktor	Faktorstufe		
	-1	0	+1
Beladung [g]	500	750	1000
Zufuhr Pulver [ $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ ]	10	12,5	15
Zufuhr Sprühdispersion (bezogen auf Pulverzufuhr) [%]	100	150	200

Die untersuchten Zielgrößen waren folgende:

- Pelleteigenschaften
  - . Feinanteil ( $<500 \mu\text{m}$ )
  - . Grobanteil ( $>1600 \mu\text{m}$ )
  - . Zunahme des mittleren Durchmessers in  $\mu\text{m}$  ( $n = 3$ )
  - . Spannbreite der Partikelgrößenverteilung ( $x_{90}-x_{10}$ ) in  $\mu\text{m}$  ( $n = 3$ )
- Tabletteneigenschaften
  - . Variationskoeffizient (RSD) der Masse [%] ( $n = 10$ )
  - . Druckfestigkeit [MPa] (Methode 5.3.5) ( $n = 10$ )
  - . Zerfallszeit nach Methode 5.3.7.2.1 in s nach Arzneibuch (AB) ( $n = 6$ )
  - . Zerfallszeit nach Methode 5.3.7.2.2 in min im simulierten Benetzungstest (SWT) ( $n = 6$ )

Das Produkt wurde über einen Siebturm (Retsch, Deutschland) in Klassen von 0 bis  $500 \mu\text{m}$ , 500 bis  $1600 \mu\text{m}$  und über  $1600 \mu\text{m}$  klassiert. Die Zielklasse von 500 bis  $1600 \mu\text{m}$

wurde über einen Probenteiler (Retsch, Deutschland) in statistisch gleich verteilte Fraktionen aufgeteilt. Die Messung der Partikelgröße erfolgte nach Methode 5.3.2. Die Ergebnisse sind in Tabelle 12 dargestellt.

Tabletten wurden aus der Zielklasse unter Zumischung von 1 % PRUV® als Schmiermittel bei einem Pressdruck von 100 MPa hergestellt.

Druckfestigkeitswerte von 0 sind bei Tabletten aufzufinden, deren Druckfestigkeit nicht bestimmt werden konnte, da die Bestimmung von Höhe und Durchmesser mit einer Mikrometerschraube zu einem Bruch in der Tablette führte.

Tabelle 12. Ergebnisse des statistischen Versuchsplans, Mittelwerte oder Einzelwerte

Faktoren			Zielgrößen							
Beladung [g]	Pulverzufuhr [ $\text{g} \cdot \text{min}^{-1}$ ]	Zufuhr Dispersion [ $\text{g} \cdot \text{min}^{-1}$ ]	[ $\mu\text{m}$ ]	[%]	[%]	[ $\mu\text{m}$ ]	[%]	[MPa]	[s]	[min]
			Zunahme $x_{50}$	Feinanteil	Grobanteil	Spanne $x_{90}-x_{10}$	RSD Masse	Druckfestigkeit	Zerfallszeit AB	Zerfallszeit SWT
500 (-)	5 (-)	5 (-)	135,2	39,6	0,6	131,5	4,31	0,000	39,71	6,01
1000 (+)	10 (-)	10 (-)	233,7	28,8	0,7	209,1	6,40	1,155	37,57	2,36
500 (-)	7,5 (+)	7,5 (-)	223,6	26,0	8,2	302,5	5,63	1,012	29,78	4,27
1000 (+)	15 (+)	15 (-)	238,3	28,1	0,1	188,9	4,96	0,976	42,06	2,90
500 (-)	5 (-)	10 (+)	323,2	15,4	6,7	324,7	5,60	1,726	31,36	3,23
1000 (+)	10 (-)	20 (+)	378,8	8,5	15,5	372,4	7,61	1,843	37,89	6,28
500 (-)	7,5 (+)	15 (+)	391,0	13,5	0,1	320,3	4,76	1,592	14,69	3,07
1000 (+)	15 (+)	30 (+)	312,6	13,2	12,5	563,9	5,51	0,000	14,86	3,08
750 (0)	9,38 (0)	14,06 (0)	358,8	14,5	19,7	598,3	5,84	1,561	23,80	5,29
750 (0)	9,38 (0)	14,06 (0)	348,4	12,0	35,9	636,1	4,53	1,346	24,84	3,06
750 (0)	9,38 (0)	14,06 (0)	297,4	12,8	12,8	325,6	5,93	1,538	28,90	3,50

Die Ergebnisse der Modellerstellung sind in Tabelle 13 sowie Abbildung 40 dargestellt. Die Qualität der Modelle ist dabei nach Eriksson et al. als ungenügend einzustufen [153]. Das Bestimmtheitsmaß ( $R^2$ ) als Maß für die Qualität der Modellanpassung war in allen Fällen weit von 1 entfernt. Die Vorhersagbarkeit ( $Q^2$ ) war in keinem Fall in einem akzeptablen Bereich von über 0,5. Ebenso war die Differenz dieser Werte nie in einem

Bereich von unter 0,2. Die Modellvalidität zeigte für die Modelle der Druckfestigkeit und des Grobanteils einen Wert von unter 0,25 und damit einen signifikant höheren Modellfehler verglichen mit der Reproduzierbarkeit (*Lack of fit*). Das Modell der Druckfestigkeit wies gleichzeitig die höchste Reproduzierbarkeit auf. Eine Reproduzierbarkeit mit einem Wert nahe 1 wird bei geringen Abweichungen der Werte bei der Bestimmung des Zentralpunkts erhalten. Eine gute Reproduzierbarkeit bedeutet in der Regel geringe systematische Fehler, welche nicht mit dem Modell oder zufälliger Streuung erklärt werden können, und somit eine gute Modellvalidität angenommen werden kann. Auch wenn das Modell der Druckfestigkeit die beste Reproduzierbarkeit zeigte, war hier das Bestimmtheitsmaß und die Vorhersagbarkeit unbefriedigend. Die besten Werte für Bestimmtheitsmaß und Vorhersagbarkeit zeigte in diesem Versuch das Modell zur Vorhersage des Feinanteils. Die Reproduzierbarkeit war hier mit einem Wert von 0,959 akzeptabel. Ebenso zeigten sich akzeptable Modellqualitäten für die Zunahme der medianen Partikelgröße und die Zerfallszeit gemessen nach Methode 5.3.7.2.1.

Tabelle 13. Modellstatistiken für den Einfluss auf Pellet- und Tabletteneigenschaften

	Zunahme $x_{50}$	Feinanteil	Grobanteil	Spanne $x_{90}-x_{10}$	RSD Masse	Druckfestigkeit	Zerfallszeit SWT	Zerfallszeit AB
<b>R<sup>2</sup></b>	0,702	0,750	0,139	0,442	0,413	0,170	0,148	0,682
<b>Q<sup>2</sup></b>	0,216	0,392	-1,470	-0,186	-0,656	-1,719	-1,625	0,032
<b>RSD</b>	51,32	0,12	1,03	0,19	0,06	0,69	0,16	6,35
<b>Modellvalidität</b>	0,670	0,368	0,150	0,787	0,863	0,027	0,767	0,477
<b>Reproduzierbarkeit</b>	0,825	0,959	0,942	0,442	0,143	0,966	0,225	0,918

Abbildung 40 zeigt die Modelle aller Zielgrößen des hier untersuchten Versuchsraumes. Die Modelle wurden durch Ausschluss nicht-signifikanter Faktoren ( $p > 0,05$ ) entsprechend der Höhe des p-Wertes vereinfacht. Dabei wurden alle Interaktionen der Einflussgrößen als nicht signifikant ausgeschlossen. Die Einflussgrößen als solche wurden im Modell als Einfluss erhalten, auch wenn die Messgröße nicht signifikant beeinflusst wurde.

Die einzigen Modelle, die eine signifikante Beeinflussung durch die Einflussfaktoren zeigen, sind die Modelle der Zunahme der medianen Partikelgröße, des Feinanteils und der Zerfallszeit gemessen nach Methode 5.3.7.2.1. Die Zunahme der medianen Partikelgröße wird dabei durch die Flüssigkeitszufuhr positiv beeinflusst. Eine höhere relative Flüssigkeitszufuhr führt zu einem stärkeren Wachstum der Pellets. Da die Pulverzufuhr gleichbleibt, kann geschlussfolgert werden, dass mehr Pulver an die Pellets adhärirt wird. Dies zeigt sich im Modell des Feinanteils, wo ein negativer Einfluss der Flüssigkeitszufuhr auf die Zielgröße beobachtet wird. Eine höhere Flüssigkeitszufuhr führt tatsächlich dazu, dass mehr Pulver an die Pellets adhärirt. Der Grobanteil wird nicht

signifikant beeinflusst, daraus kann gefolgert werden, dass durch eine erhöhte Flüssigkeitszufuhr nicht mehr Zwillinge oder übermäßig gewachsene Pellets gebildet. Da übermäßiges Pelletwachstum ein Verstopfen der Matrizen beim Tablettieren hervorrufen kann, müssen solche Partikel abgetrennt werden. Beim Feinanteil handelt es sich hauptsächlich um nicht adhätierendes Pulver, welches sich aus Füllmittel und Zerfallhilfsmittel zusammensetzt. Der Grobanteil kann jedoch auch wirkstoffhaltige Pellets enthalten und würde somit zu einem Verlust an Wirkstoff führen. Die Zerfallszeit nach Methode 5.3.7.2.1 zeigte eine negative Abhängigkeit von der Pulverzufuhr und der Zufuhr der Dispersion. Eine hohe Pulverzufuhrrate und Zufuhr der Dispersion führen zu kleineren Werten der Zerfallszeit, wie es für orodispersible Arzneiformen gewünscht ist.

Die besten Ergebnisse wurden bei hohen Zufuhrdaten von Flüssigkeit und Pulver erzielt. Die Beladung hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Zielgrößen. Dennoch zeigt sich bei einem direkten Vergleich der Versuche sieben und acht (hohe Zufuhrdaten von Flüssigkeit und Pulver, unterschiedliche Beladungen) ein deutlicher Unterschied in den Ergebnissen (vgl. Tabelle 12). So zeigten Tabletten die im Rahmen des Versuchs mit der geringeren Beladung hergestellt wurden eine etwas geringere Schwankung der Masse sowie eine höhere Druckfestigkeit. Somit wurden die folgenden Versuche mit einer Beladung von 500 g, einer Pulverzufuhrdaten von  $7,5 \text{ g} \cdot \text{min}^{-1}$  und einer Zufuhrdaten der Dispersion von  $15 \text{ g} \cdot \text{min}^{-1}$  durchgeführt.

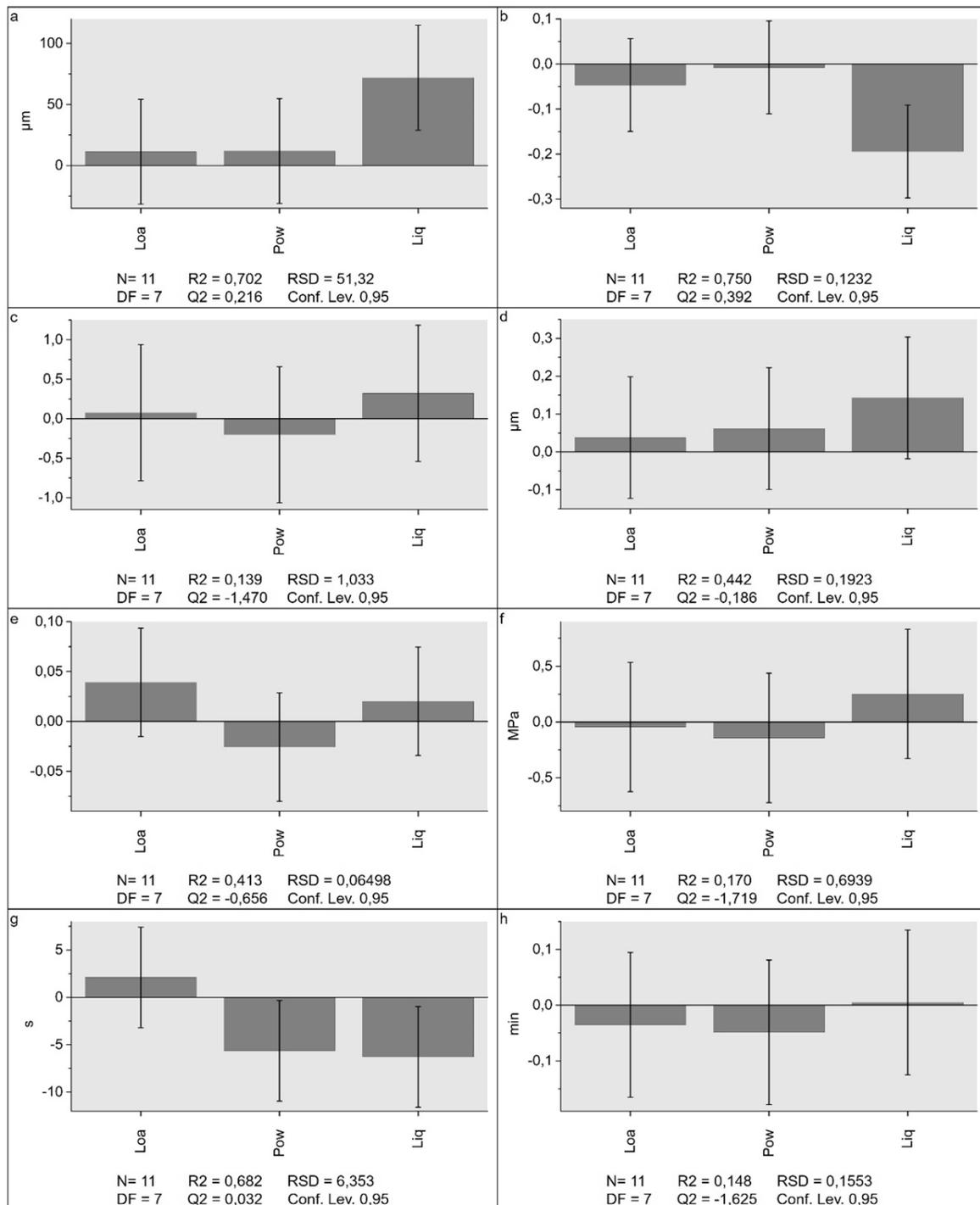


Abbildung 40. Einfluss der Faktoren auf die untersuchten Zielgrößen (Zunahme  $x_{50}$  (a), Feinanteil (b), Grobanteil (c), Spanne (d), Variationskoeffizient der Masse (e), Druckfestigkeit (f), Zerfallszeit AB (g), Zerfallszeit SWT (h)), wobei Loa = Beladung, Pow = Pulverzufuhr und Liq = Zufuhr der Dispersion

### 3.4.4.2 Pulverüberzug auf Pellets mit dem Wirkstoff Diclofenac

Da sich bei Herstellung multipartikulärer Tabletten mit Pellets mit dem Wirkstoff Diclofenac eine nicht ausreichende Gleichförmigkeit des Gehaltes ergab, wurden diese Pellets mit einem Pulverüberzug versehen und anschließend tablettiert. Aufgrund der Materialverfügbarkeit wurde eine Beladung von 400 g gewählt und die Pulverzufuhr rate

auf  $6 \text{ g} \cdot \text{min}^{-1}$  und die Flüssigkeitszufuhr auf  $12 \text{ g} \cdot \text{min}^{-1}$  entsprechend angepasst. Der Anteil von Crospovidon in der Pulverschicht wurde auf 20 % erhöht um eine schnellere Zerfallszeit zu erzielen. HPMC und Talkum wurden weiterhin in 10 bzw. 5 % zugesetzt. Somit ergab sich ein MCC-Anteil von 65 %. Es wurde eine Pulvermenge aufgetragen, sodass die Menge an MCC gleich der Pelletbeladung war. Der Feinanteil (Anteil unter  $500 \mu\text{m}$ ) lag bei  $318,4 \text{ g}$  (entsprechend 31,0 %). Der Grobanteil (Anteil größer  $1600 \mu\text{m}$ ) lag bei  $45,8 \text{ g}$  (entsprechend 4,5 %). Die Ausbeute lag bei  $661,7 \text{ g}$  (entsprechend 64,5 %). Die Pellets der Zielfraktion wurden mit 1 % PRUV<sup>®</sup> gemischt und zu Minitabletten einer Masse von durchschnittlich  $6,25 \text{ mg}$  tablettiert. Die erzielten Tabletten wurden hinsichtlich Gehalt (Abbildung 42), Druckfestigkeit (Abbildung 41 a) und Zerfallszeit (Abbildung 41 b) nach Methode 5.3.7.2.1 untersucht. Die Ergebnisse sollen nun im Folgenden dargestellt werden.

Die Druckfestigkeit der multipartikulären Minitabletten, die aus pulverbeschichteten direkttablettierbaren Pellets mit dem Wirkstoff Diclofenac hergestellt wurden, zeigt keine Abhängigkeit vom Pressdruck. Mit einer durchschnittlichen Druckfestigkeit von über  $1 \text{ MPa}$ , liegen die Werte in einem akzeptablen Bereich. Die Minitabletten zeigen eine höhere Druckfestigkeit als Minitabletten, die aus den gleichen Pellets und einem gebrauchsfertigen Hilfsstoff hergestellt wurden (vergleiche Abbildung 36 b, S. 67).

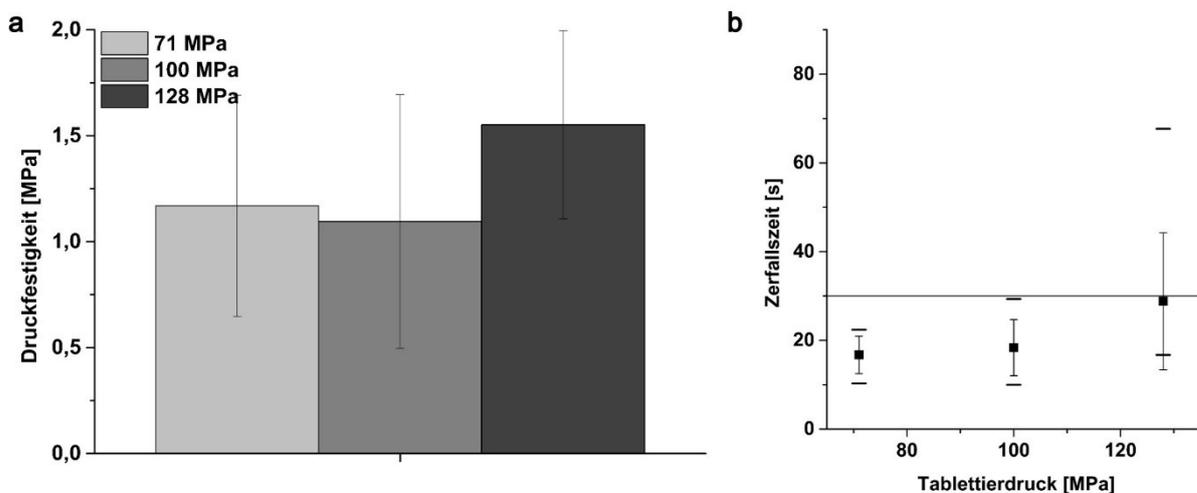


Abbildung 41. Druckfestigkeit (a) der Minitabletten aus direkttablettierbaren Diclofenac-Pellets, gemessen nach Methode 5.3.5, Mittelwert  $\pm$  Konfidenzintervall ( $\alpha = 0,05$ ),  $n = 10$  und Zerfallszeit (b), gemessen nach Methode 5.3.7.2.1, Mittelwert  $\pm$  Konfidenzintervall ( $\alpha = 0,05$ ),  $n = 10$ , Balken repräsentieren Minimal- und Maximalwerte

Die Zerfallszeiten der Minitabletten, die bei Pressdrücken bis  $100 \text{ MPa}$  hergestellt wurden, liegen in einem Bereich von unter  $30 \text{ s}$  und entsprechen somit den Anforderungen der FDA für orodispersible Arzneiformen. Die Minitabletten, die bei einem Pressdruck von  $128 \text{ MPa}$  hergestellt wurden, zerfallen durchschnittlich innerhalb von ca.  $30 \text{ s}$  und erfüllen damit noch immer die Anforderungen des europäischen Arzneibuchs an orodispersible Arzneiformen.

Die Zerfallszeit liegt damit in einer vergleichbaren Höhe zu den Tabletten, die aus den gleichen Pellets mit einem gebrauchsfertigen Hilfsstoff hergestellt wurden (vergleiche

Abbildung 35 b, S. 66). Allerdings zeigen die Tabletten eine längere Zerfallszeit als multipartikuläre Minitabletten, die im Rahmen der Prozessentwicklung mit den gleichen Faktorstufen hergestellt wurden. Dabei ist einerseits festzuhalten, dass aufgrund der Materialverfügbarkeit die Beladung geringfügig reduziert wurde (500 g in der Prozessentwicklung und 400 g bei der Verwendung der Diclofenac-Pellets), andererseits wurden in diesem Teil der Arbeit Pellets mit einem funktionellen Überzug verwendet. Die Eigenschaften dieses Überzugs können sich auf die Zerfallszeit auswirken, da der Überzug aus wasserunlöslichen Polymeren besteht, die die Benetzbarkeit verschlechtern können.

Das 95 %-Konfidenzintervall des Gehalts dieser Tabletten umschließt bei allen Presskräften 100 % des Sollgehaltes. Durch die Streuung um den Mittelwert ergeben sich jedoch AV von über 15 % für Presskräfte über 100 MPa. Die Tablettenchargen wurden dabei mit aufsteigender Presskraft hergestellt. Das heißt die Schwankung des Gehaltes wurde mit fortlaufendem Prozess höher. Bei Betrachtung der Gesamtcharge liegt der AV dennoch in einem akzeptablen Bereich. Damit wurde eine wesentliche Verbesserung der Gleichförmigkeit des Gehaltes durch Einführung des Pulverüberzugs gegenüber der Tablettierung aus einer Mischung von Pellets mit gebrauchsfertigen Hilfsstoffen erzielt (vergleiche Abbildung 37 b, S. 68). Um eine noch weitere Verbesserung der Gleichförmigkeit des Gehaltes zu erzielen, wurde der Prozess nun auf kleinere Pellets übertragen.

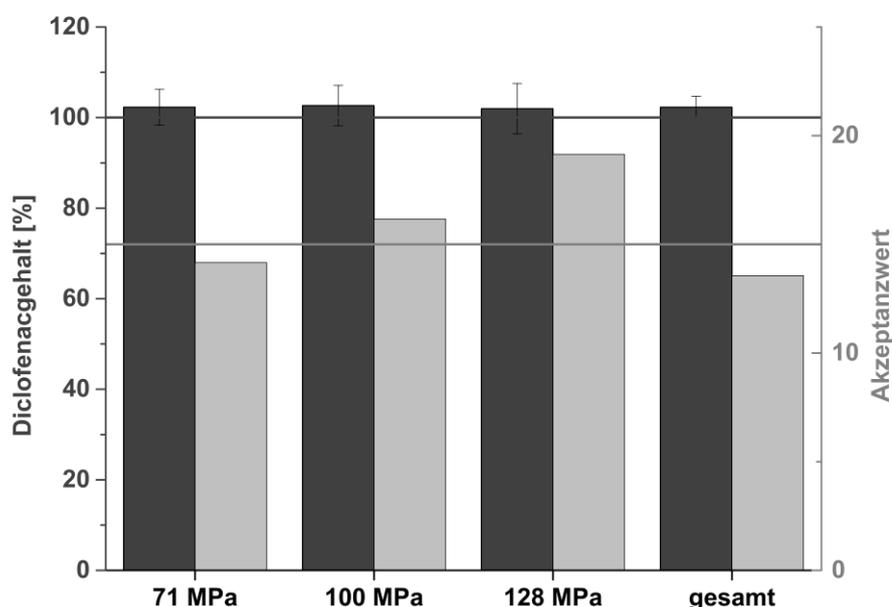


Abbildung 42. Mittlerer Gehalt der Minitabletten mit direkttablettierbaren Diclofenac-Pellets bezogen auf den Sollgehalt [%] von Einzeltabletten gemessen nach Methode 5.3.9.3, (dunkelgrau), Mittelwert  $\pm$  Konfidenzintervall ( $\alpha = 0,05$ ),  $n = 10$  für Pressdrücke,  $n = 30$  für gesamt, Akzeptanzwert berechnet angelehnt an Ph. Eur. 2.9.40, (grau)

### 3.4.4.3 Pulverüberzug auf Pellets mit dem Wirkstoff Bisacodyl

Im ersten Schritt der Übertragung wurden Cellets® 200 wie bereits in Kapitel 3.4.3.1.1 nach den Methoden 5.2.7.3 und 5.2.7.4 überzogen. Dafür wurde eine HPMC-haltige Bisacodylschicht aufgetragen. Anschließend wurden diese Pellets mit Eudragit® L 30 D-55 überzogen. Darauf wurde dann die Pulverschicht wie im Kapitel 3.4.4.1 mit den ausgewählten Faktorstufen (500 g Beladung,  $7,5 \text{ g} \cdot \text{min}^{-1}$  Pulverzufuhr,  $15 \text{ g} \cdot \text{min}^{-1}$  Flüssigkeitszufuhr) aufgebracht. Da die eingesetzten Starterpellets deutlich kleiner waren, als in den vorherigen Versuchen, wurde die Zielfraktion hier mit 280 bis 1250  $\mu\text{m}$  definiert. Der Feinanteil lag bei 423,99 g (33,2 %), der Grobanteil bei 17,82 g (1,4 %) und die Ausbeute der Zielfraktion bei 836,68 g (64,4 %). Die Zielfraktion wurde mit 1 % PRUV® gemischt und bei Pressdrücken von 71, 100 und 128 MPa zu Minitabletten mit einer Durchschnittsmasse von 6,25 mg tablettiert. Nach sechs Wochen Lagerung unter nicht konditionierten Bedingungen wurden die Pellets erneut tablettiert. Die gewonnenen Tabletten wurden hinsichtlich Gehalt (Abbildung 47), Freisetzungseigenschaften (Abbildung 49), Druckfestigkeit (Abbildung 46) und Zerfallszeit (Abbildung 45) analysiert.

Die Aufbringung der Pulverschicht führte zu einem deutlichen Anwachsen der Partikel (siehe Abbildung 44). Die mediane Partikelgröße wurde dabei von etwa 302  $\mu\text{m}$  (Cellets® 200 mit Bisacodyl und magensaftresistenter Schicht) auf etwa 466  $\mu\text{m}$  vergrößert. Das Volumen der Pellets wurde dabei um ca. 270 % vergrößert. Diese extreme Volumenzunahme durch die Pulverschicht (vergleiche Abbildung 43) sollte zu gut verpressbaren Pellets führen.

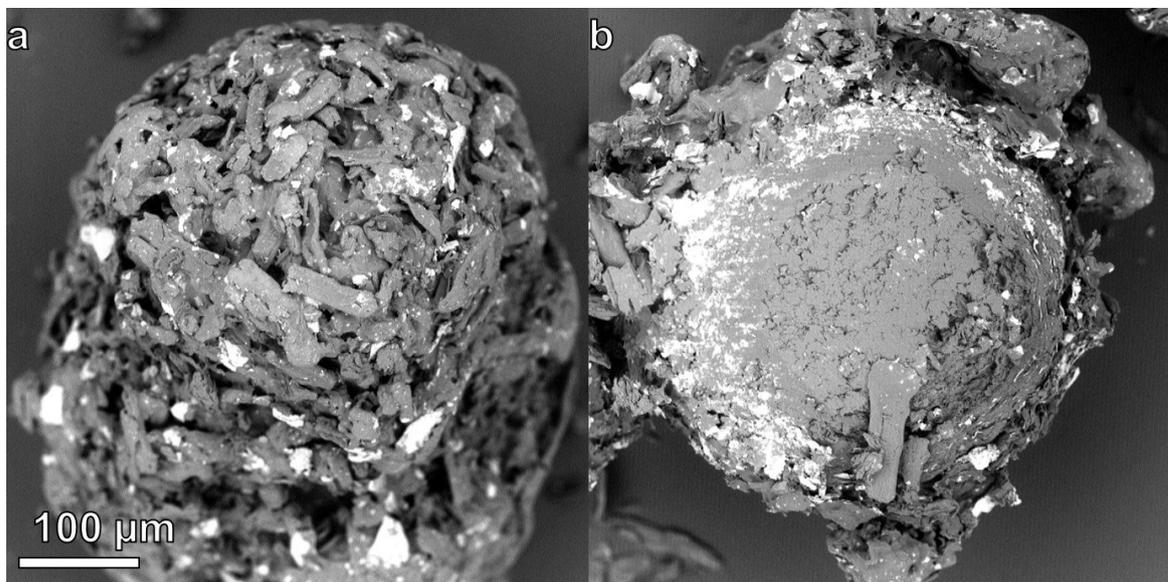


Abbildung 43. REM-Aufnahmen der direkttablettierbaren Bisacodylpellets in der Aufsicht (a) und im Querschnitt (b)

Der hohe Feinanteil bei der Messung der Partikelgröße (Abbildung 44) der direkttablettierbaren Pellets wird vermutlich durch nur lose anhaftendes Pulver hervorgerufen. Vermessen wurde hier die Zielfraktion nach Abtrennung des Feinanteils. Partikel von unter 50  $\mu\text{m}$  wurden dabei wohl nur teilweise entfernt.

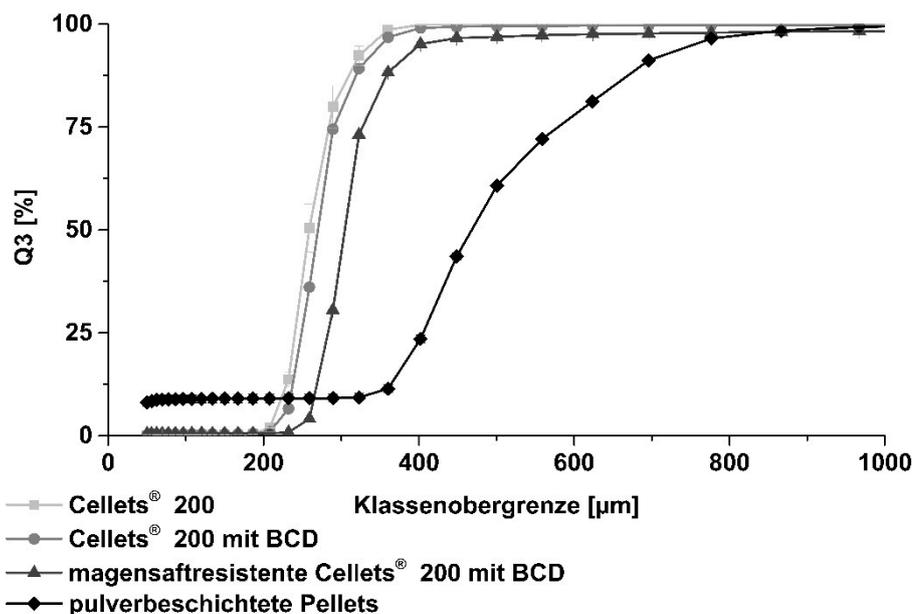


Abbildung 44. Durchgangssummenverteilung gemessen nach Methode 5.3.2, Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung,  $n = 3$

Die Zerfallszeiten der Tabletten, die direkt nach Herstellung der Pellets gefertigt wurden, zeigen keine Abhängigkeit vom Pressdruck. Nach sechs Wochen Lagerung zeigt sich eine erhöhte Zerfallszeit und eine Abhängigkeit vom Pressdruck. Die Verlängerung der Zerfallszeit kann durch eine Wasseraufnahme des Zerfallhilfsmittels aus der Luftfeuchtigkeit bedingt sein. Dies würde das Quellungsvermögen des Zerfallhilfsmittels einschränken und zu einem langsameren Tablettenzerfall führen. Alle Tabletten erfüllen jedoch die Anforderungen des europäischen Arzneibuchs an orodispersible Tabletten.

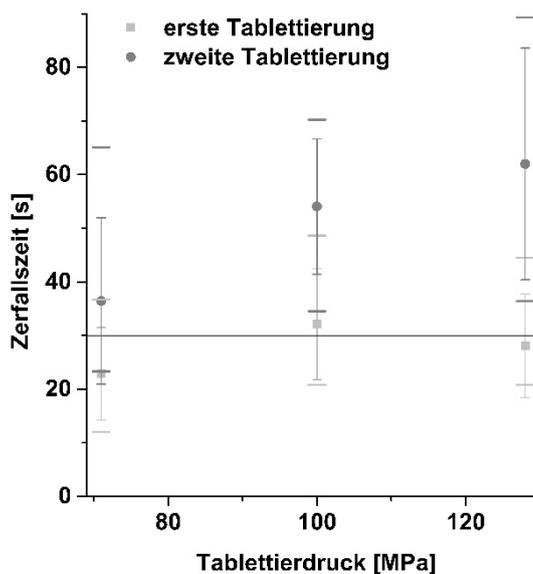


Abbildung 45. Zerfallszeit gemessen nach Methode 5.3.7.2.1 bei Tablettierung direkt nach Herstellung und nach etwa 1,5 Monaten Lagerung unter nicht konditionierten Raumbedingungen, Mittelwert  $\pm$  Konfidenzintervall ( $\alpha = 0,05$ ),  $n = 6$ , Balken repräsentieren Minimal- und Maximalwerte

Trotz der hohen Volumenzunahme zeigen die Minitabletten, die aus direkttablettierbaren Bisacodylpellets hergestellt wurden, eine geringe Druckfestigkeit. Lediglich beim höchsten Pressdruck konnten die Tabletten, die direkt nach Herstellung der Pellets gefertigt wurden, eine Druckfestigkeit von über 1 MPa erreichen. Die Tabletten, die nach sechs Wochen Lagerung der Pellets hergestellt wurden, zeigen ab einem Pressdruck von 100 MPa eine signifikant höhere Druckfestigkeit ( $p = 0,05$ ) und erreichen bereits ab einem Pressdruck von 100 MPa eine ausreichende Druckfestigkeit. Für die Herstellung konventioneller Tabletten ist ein Einfluss der Restfeuchte des Tablettiergutes auf die Tablettenfestigkeit bekannt. Muti und Othman fanden für verschiedene Bindemittel eine höhere Druckfestigkeit und einen langsameren Zerfall, wenn die Tabletten aus einem Granulat mit höherer Restfeuchte hergestellt wurden [154]. Ebenso konnten Garekani et al. eine bessere Verpressbarkeit für Granulate mit einer Restfeuchte von 3 % gegenüber 0 % feststellen [155]. Allerdings nahm die Verpressbarkeit mit zunehmender Restfeuchte über 3 % erneut ab. Ebenso zeigt sich für Pulver eine erhöhte Verpressbarkeit bei zunehmender Restfeuchte [156]. Diese Beobachtungen passen zu der Annahme, dass die Tabletten, die aus gelagerten direkttablettierbaren Pellets hergestellt wurden, aufgrund einer höheren Restfeuchte eine längere Zerfallszeit und eine höhere Druckfestigkeit aufweisen (siehe Seite 82).

Verglichen mit Tabletten, die aus ähnlichen Pellets dieser Arbeit, allerdings durch Mischung mit einem Pulver und anschließender Tablettierung hergestellt wurden, zeigt sich eine höhere Druckfestigkeit der Tabletten durch Aufbringung der Pulverschicht (vergleiche Abbildung 30, S. 61). Werden die Pellets direkt nach der Herstellung tablettiert, so unterscheiden sich die Druckfestigkeiten bei allen Pressdrücken signifikant voneinander ( $p = 0,05$ ). Aufgrund der Streuungen der Werte, kann keine Aussage über die Signifikanz der Unterschiede der Druckfestigkeiten bei Tablettierung nach Lagerung der Pellets getroffen werden. Die Tabletten, die aus einer Mischung aus Pellets und Pulver tablettiert wurden, zeigen dabei höhere Druckfestigkeiten, allerdings auch höhere Schwankungen der Messwerte als Tabletten, die aus direkttablettierbaren Bisacodylpellets hergestellt wurden.

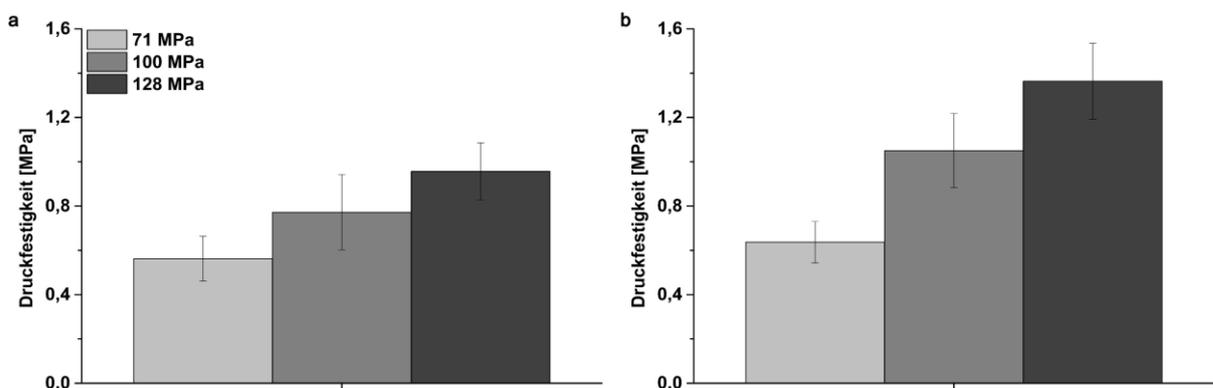


Abbildung 46. Druckfestigkeit gemessen nach Methode 5.3.5 bei Tablettierung direkt nach Herstellung (a) und nach etwa 1,5 Monaten Lagerung unter nicht konditionierten Raumbedingungen (b), Mittelwert  $\pm$  Konfidenzintervall ( $\alpha = 0,05$ ),  $n = 10$

Werden Pellets direkt nach der Herstellung tablettiert, zeigt sich keine Abhängigkeit der Gleichförmigkeit des Gehaltes vom Fortschritt des Tablettierprozesses (Herstellung der Tabletten mit zunehmendem Pressdruck). Die Tabletten, die nach sechs Wochen Lagerung der Pellets hergestellt wurden, zeigen hingegen einen steigenden AV mit zunehmendem Pressdruck (entsprechend einem weiteren Voranschreiten des Tablettierprozesses). Die Streuungen der Tabletten unterscheiden sich nicht signifikant voneinander. Die Tabletten, die aus gelagerten Pellets hergestellt wurden, zeigen jedoch einen signifikant niedrigeren Mittelwert des Gehaltes ( $p < 0,05$ ) und eine signifikante Unterdosierung ( $p = 0,05$ ) (siehe Tabelle 14). Dies begründet auch die höheren AV für diese Tabletten. Dies ist vermutlich auf die unzureichende Lagerstabilität des Wirkstoffes zurückzuführen. Wie im Rahmen der Validierung der Methode zur Gehaltsbestimmung festgestellt wurde, zeigt Bisacodyl in Lösung eine Instabilität gegenüber Lichteinwirkung, erhöhten Temperaturen und Säuren- und Laugeneinwirkung (vergleiche Kapitel 5.3.9.2). In der Polymerlösung zur Aufbringung der Bisacodylschicht lag der Wirkstoff in suspendierter Form vor. Dennoch kann es zu einem Abbau des Wirkstoffes während der Lagerung gekommen sein.

*Tabelle 14. AV [%] der multipartikulären Minitabletten mit direkttablettierbaren Bisacodylpellets direkt nach Herstellung und nach etwa sechs Wochen Lagerung unter nicht konditionierten Raumbedingungen*

	direkt nach Herstellung	Nach sechs Wochen Lagerung
71 MPa	12,2	13,1
100 MPa	10,3	20,1
128 MPa	16,2	20,9
gesamt	10,1	16,8

Dies kann auch eine Erklärung für die Unterschiede der Gehalte der Tabletten im Abschnitt 3.4.3.1.4 der Arbeit sein. Hier wurden die Pellets vor erneuter Tablettierung sogar sechs Monate gelagert. Vergleicht man diese Ergebnisse mit den Ergebnissen der Tablettierung von Pellets mit der Pulverschicht, so zeigt sich eine deutliche Verbesserung des Gehaltes durch die Aufbringung der Pulverschicht zur Direkttablettierung (vergleiche Abbildung 31, S. 62). So wurden einerseits die Streuungen der Werte signifikant reduziert ( $p < 0,05$ ), andererseits liegen alle Mittelwerte der Gehaltsbestimmung näher am Sollgehalt (100 %).

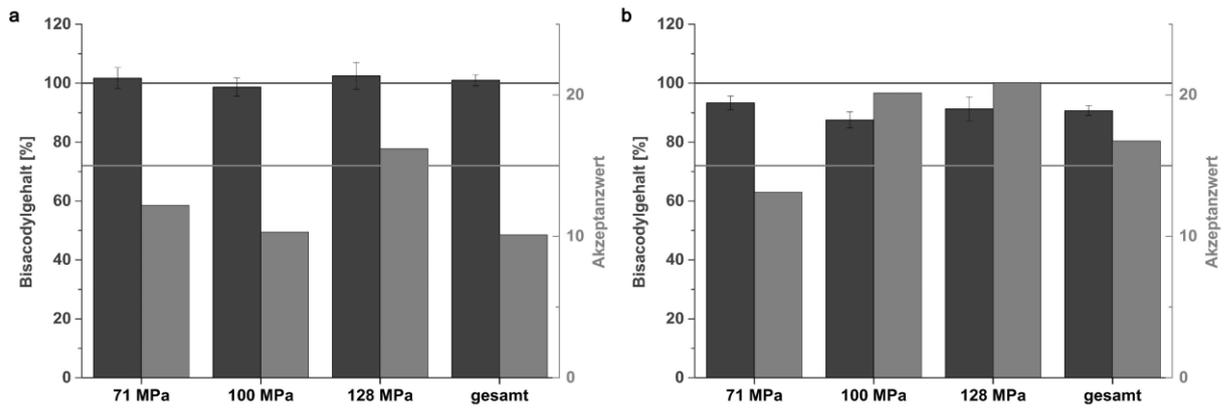


Abbildung 47. Mittlerer Gehalt bei Tablettierung direkt nach Herstellung (a) und nach etwa sechs Wochen Lagerung unter nicht konditionierten Raumbedingungen (b) bezogen auf den Sollgehalt [%] von Einzeltabletten gemessen nach Methode 5.3.9.2, (dunkelgrau), Mittelwert  $\pm$  Konfidenzintervall ( $\alpha = 0,05$ ),  $n = 10$  für Pressdrücke,  $n = 30$  für gesamt, Akzeptanzwert berechnet angelehnt an Ph. Eur. 2.9.40, (grau)

Die mikro-computertomographische Aufnahme in Abbildung 48 zeigt eine gleichmäßige Verteilung der Pellets mit einer hohen Beladung. An der Oberfläche sind keine Pellets zu sehen, sondern sie sind von einer teilweise verdichteten Pulverschicht überdeckt. Die Tablettenoberfläche erscheint nicht glatt, sondern geprägt durch die Pellets. Innerhalb der Tablette sind jedoch Berührungen der Pellets zu erkennen.

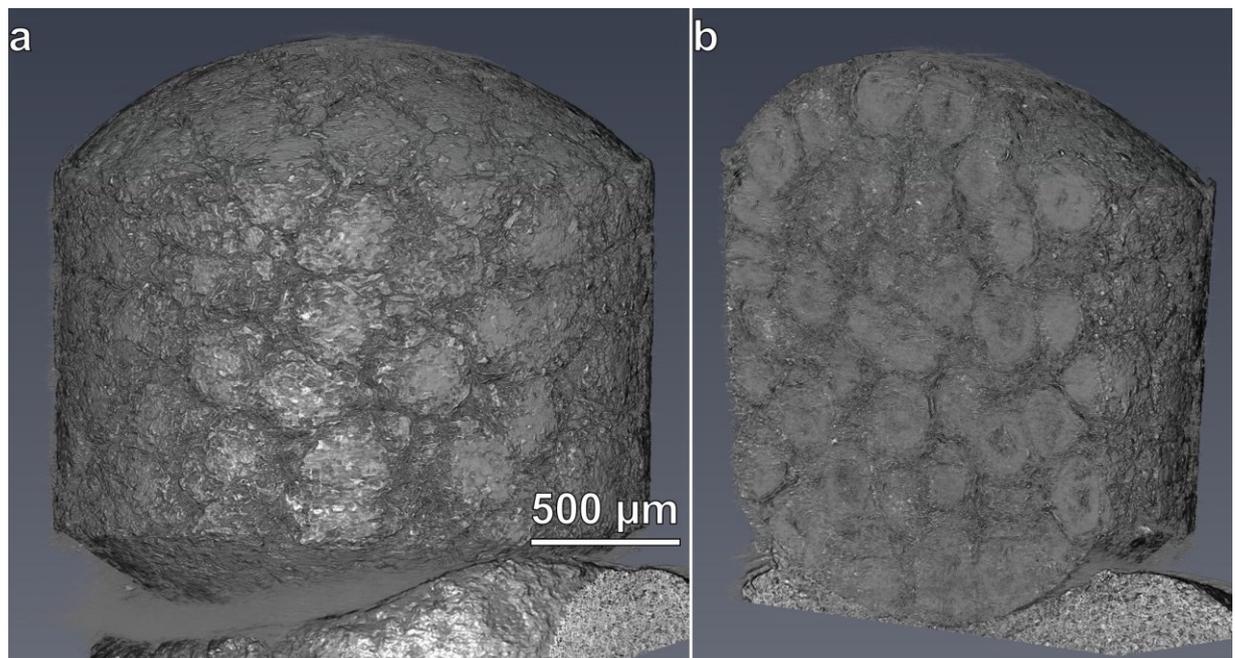


Abbildung 48. Mikro-computertomographische Aufnahmen einer Minitablette aus direkttablettierbaren Bisacodyl-Pellets in der Aufsicht (a) und im Querschnitt (b) nach Methode 5.3.13.1, Herstellung der Minitablette erfolgte unter Verwendung eines Pressdrucks von 100 MPa

Die Tabletten, die direkt nach Herstellung der Pellets gewonnen wurden, zeigen eine Freisetzung im sauren Medium nach zwei Stunden von circa 10 %. Die Tabletten, die bei einem Pressdruck bis 100 MPa hergestellt wurden, überschreiten dabei diese Grenze, wohingegen die Tabletten, die beim höchsten Pressdruck hergestellt wurden, eine

Freisetzung von unter 10 % zeigen. Alle Tabletten weisen dabei eine höhere Freisetzung auf als die untablettierte Pellets. Allerdings zeigen die untablettierte Pellets auch lediglich eine gesamte Freisetzung von etwa 73 %. Die Tabletten zeigen eine gesamte Freisetzung von 83 bis 89 %. Nach der Lagerung der Pellets nimmt die gesamte Freisetzung ab, bis zu einem Wert von etwa 67 %. Die Tabletten, die aus diesen Pellets hergestellt wurden, setzen im sauren Medium durchschnittlich 25 % des Wirkstoffs frei. Die gesamte Freisetzung nach 165 Minuten beläuft sich auf 71 bis 78 %. Aufgrund des geringen Stichprobenumfangs soll hier keine Aussage über Signifikanz getroffen werden.

Die erhöhte Freisetzung im sauren Medium der Tabletten, die nach Lagerung der Pellets hergestellt wurden, ist auffällig. Dies kann durch eine Migration des Weichmachers Triethylcitrat aus der magensaftresistenten Überzugsschicht bedingt sein. Dies ruft eine geringere Flexibilität der Schicht hervor, wodurch ein vermehrter Bruch beim Tablettieren ausgelöst wird. Mehr und größere Bruchstellen in der Polymerschicht können zu einer nicht mehr ausreichenden Integrität führen und damit die höhere Freisetzung bewirken.

Im Vergleich zur Tablettierung einer Mischung aus Pellets mit einem gebrauchsfertigen Hilfsstoff zeigen sich hier erhöhte Freisetzungsmengen im sauren Medium (vergleiche Abbildung 32, Seite 63). Zu berücksichtigen ist dabei allerdings auch die höhere Pelletbeladung, wie auch in Abbildung 48 zu erkennen ist. Durch die Aufbringung der Pulverschicht zur Direkttablettierung konnte hier eine Pelletbeladung von 40 % erzielt werden. Die Tabletten zeigten dabei akzeptable mechanische Eigenschaften und eine deutliche Verbesserung der Gleichförmigkeit des Gehalts. In den mikrocomputertomographischen Aufnahmen wurde viele Kontaktpunkte der Pellets sichtbar. Eine Erhöhung des Anteils der Pulverschicht kann die Anzahl der Kontaktpunkte verringern und könnte sich damit positiv auf die Integrität der Polymerschicht auswirken. Andererseits soll hier nochmals betont werden, dass bewusst eine kritische Formulierung der magensaftresistenten Schicht gewählt wurde. Bei Einsatz eines flexibleren Polymers zum Überzug der Pellets, wird die Freisetzung im sauren Medium daher unterhalb von 10 % zu erwarten sein.

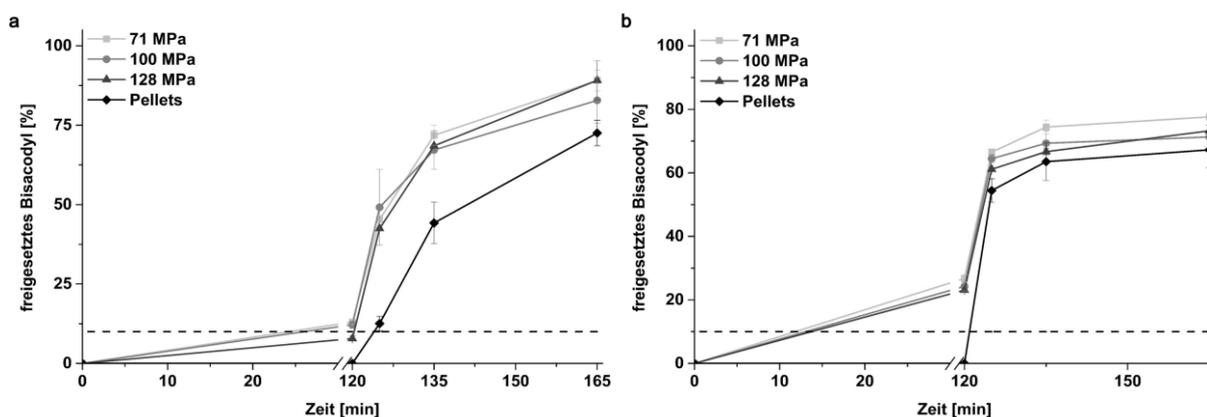


Abbildung 49. Freisetzungskurven bei Tablettierung direkt nach Herstellung (a) und nach etwa 1,5 Monaten Lagerung unter nicht konditionierten Raumbedingungen (b) nach Methode 5.3.11.3, Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung,  $n = 3$

#### 3.4.4.4 Pulverüberzug auf Pellets mit dem Wirkstoff Terbutalin

Da die Verarbeitung von Cellets® 200 in multipartikuläre Minitabletten über eine Aufbringung einer Pulverschicht zu guten Ergebnissen führte, wurde auch die Eignung von Cellets® 350 für diesen Prozess überprüft.

Dafür wurden Cellets® 350 mit einem terbutalinhaltigen Überzug versehen (Methode 5.2.7.3) und anschließend mit einer Polymerschicht zur retardierten Freisetzung überzogen (Methode 5.2.7.5). Anschließend wurde auf diese Pellets nach dem oben beschriebenen Prozess ein Pulverüberzug zur Direkttablettierung aufgebracht. Dabei wurden die Parameter des Prozesses mit einer Beladung von 500 g, einer Pulverzufuhr von  $7,5 \text{ g} \cdot \text{min}^{-1}$  und einer Flüssigkeitszufuhr von  $15 \text{ g} \cdot \text{min}^{-1}$  eingestellt. Auch hier wurde die Zielfraktion mit einer Größe von 280 bis  $1250 \mu\text{m}$  definiert. Die Ausbeute der Zielfraktion lag bei 825,40 g (66,3 %), der Feinanteil bei 408,75 g (32,8 %) und der Grobanteil bei 11,71 g (0,9 %).

Pellets der Zielfraktion wurden mit 1 % PRUV® gemischt und zu Minitabletten einer Durchschnittsmasse von 6,25 mg tablettiert. Die so hergestellten Tabletten wurden hinsichtlich der Zerfallszeit nach Methode 5.3.7.2.1 und der Druckfestigkeit (Abbildung 51), des Gehalts und der Gleichförmigkeit des Gehalts einzeldosierter Arzneiformen (Abbildung 52), sowie der Freisetzungseigenschaften (Abbildung 53) untersucht.

Die Zunahme der medianen Partikelgröße (537 auf  $706 \mu\text{m}$ , vergleiche Abbildung 50) zeigt ein vergleichbares Ausmaß wie bei der Herstellung der direkttablettierbaren Pellets aus Cellets® 200 mit BCD (Zunahme der medianen Partikelgröße  $164 \mu\text{m}$ ). So ist allerdings die Volumenzunahme der Pellets durch die Pulverschicht, bedingt durch die höhere Ausgangspartikelgröße, bei Verwendung der größeren Starterpellets mit etwa 127 % deutlich geringer. Auch hier zeigt sich wieder ein hoher Feinanteil bei Bestimmung der Partikelgröße der Zielfraktion. Dieser liegt nur geringfügig höher als bei der Bestimmung der Partikelgröße der Zielfraktion der Pellets aus Abschnitt 3.4.4.3.

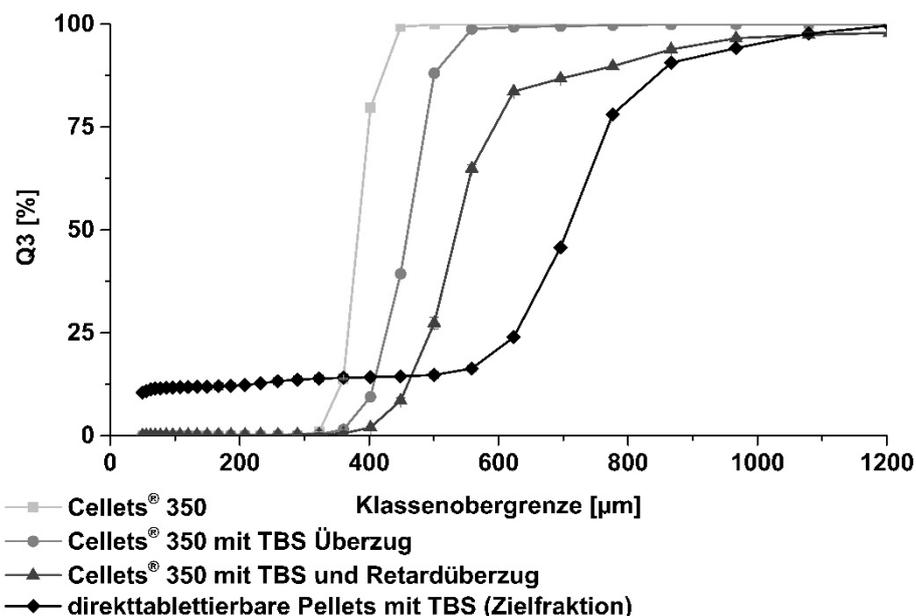


Abbildung 50. Durchgangssummenverteilung gemessen nach Methode 5.3.2, Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung,  $n = 3$

Die Druckfestigkeit der Tabletten, die aus direkttablettierbaren Pellets mit TBS hergestellt wurden, zeigte keine Abhängigkeit vom Pressdruck. Die Druckfestigkeiten waren teilweise höher, als die der Tabletten aus kleineren Starterpellets. Bei einem Pressdruck von 71 MPa kann aufgrund der hohen Streuung der Werte kein Vergleich gezogen werden. Bei 100 MPa unterschieden sich die Werte nicht signifikant voneinander. Bei einem Pressdruck von 128 MPa zeigte sich bei Verwendung der größeren Starterpellets eine signifikant höhere Druckfestigkeit ( $p = 0,05$ ). Dieser Pressdruck ist der einzige, der eine ausreichende Druckfestigkeit der Minitabletten erzielen konnte.

Die Zerfallszeiten der Tabletten dieser Studie lagen alle innerhalb der Grenzen, die das europäische Arzneibuch für orodispersible Arzneiformen vorgibt. Es zeigte sich hierbei eine tendenziell zunehmende Zerfallszeit der Tabletten die bei höheren Pressdrücken hergestellt wurden.

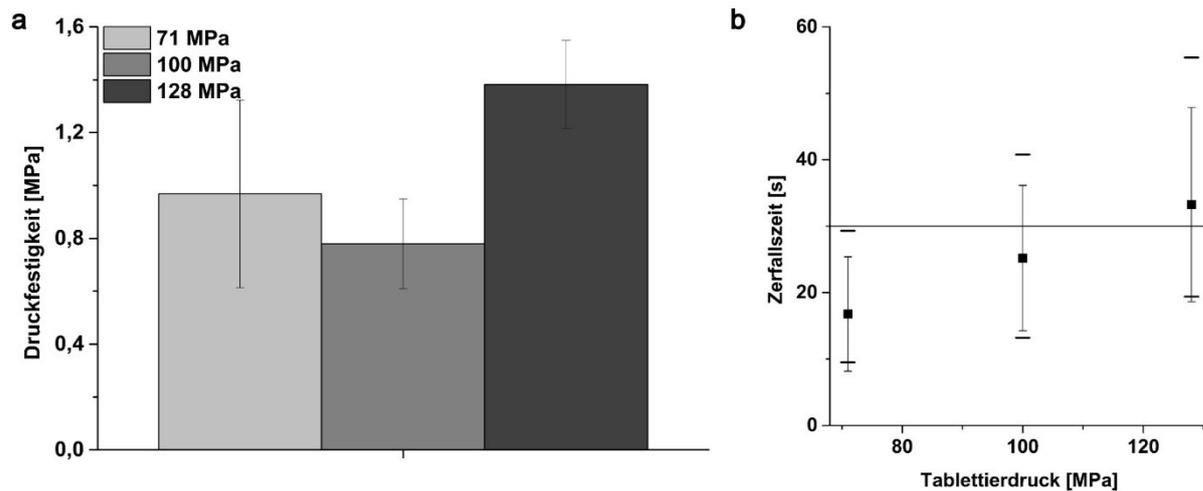


Abbildung 51. Druckfestigkeit (a) der Minitabletten aus direkttablettierbaren Terbutalinpellets, gemessen nach Methode 5.3.5, Mittelwert  $\pm$  Konfidenzintervall ( $\alpha = 0,05$ ),  $n = 10$  und Zerfallszeit (b), gemessen nach Methode 5.3.7.2.1, Mittelwert  $\pm$  Konfidenzintervall ( $\alpha = 0,05$ ),  $n = 6$ , Balken repräsentieren Minimal- und Maximalwerte

Tabletten, die aus direkttablettierbaren Pellets aus Cellets® 350 mit Terbutalin hergestellt wurden, zeigten durchweg eine akzeptable Gleichförmigkeit des Gehalts einzeldosierter Arzneiformen nach Ph. Eur. 2.9.40, allerdings bei signifikanter Unterdosierung. Unterdosiert waren dabei Tabletten, die nicht direkt zu Beginn tablettiert (71 MPa Pressdruck), sondern später im Prozess (100 und 128 MPa Pressdruck, 4,3 beziehungsweise 4,0 % Unterdosierung) hergestellt wurden. Damit fand sich auch bei Betrachtung der Gesamtcharge eine Unterdosierung (3,2 %). Durch die geringen Schwankungen des Gehalts, wurden dennoch die Anforderungen des Arzneibuchs an den Gehalt einzeldosierter Arzneiformen erfüllt. Im Vergleich zur Tablettierung von direkttablettierbaren Pellets aus Cellets® 200 mit BCD, zeigte sich kein signifikanter Unterschied der Streuungen ( $p > 0,05$ ). Beide Starterpelletgrößen führen zu vergleichbaren Ergebnissen hinsichtlich der Gleichförmigkeit des Gehalts einzeldosierter Arzneiformen.

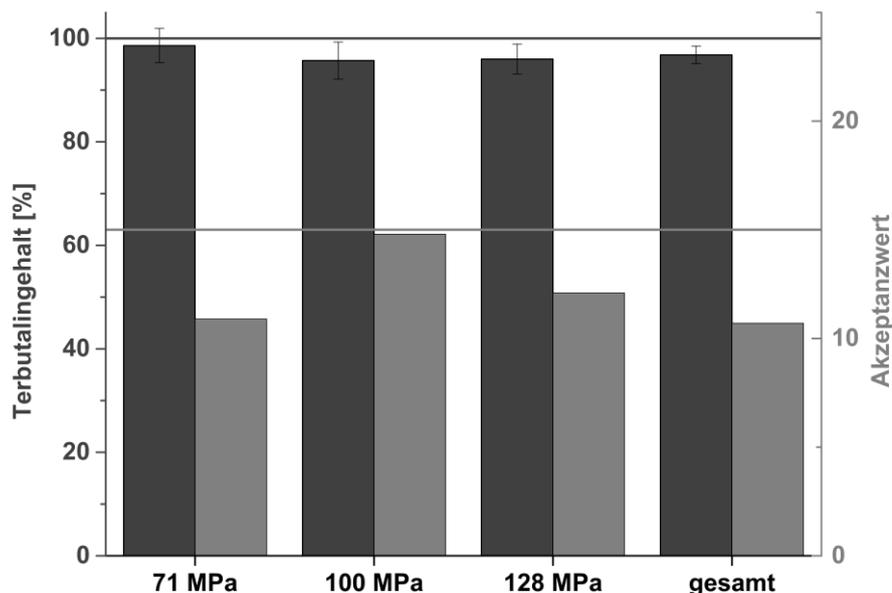


Abbildung 52. Mittlerer Gehalt bezogen auf den Sollgehalt [%] von Einzeltabletten gemessen nach Methode 5.3.9.4, (dunkelgrau), Mittelwert  $\pm$  Konfidenzintervall ( $\alpha = 0,05$ ),  $n = 10$  für Pressdrücke,  $n = 30$  für gesamt, Akzeptanzwert berechnet angelehnt an Ph. Eur. 2.9.40, (grau)

Sowohl Pellets zur Direkttablettierung als auch Tabletten, die aus diesen Pellets hergestellt wurden, zeigen ein Freisetzungsprofil, das nicht dem verlängert freisetzender Arzneiformen entspricht. Nach spätestens 120 Minuten kann keine Zunahme des freigesetzten Anteils mehr verzeichnet werden. Der Pressdruck hat dabei keinen Einfluss auf das Freisetzungsverhalten. Insbesondere bei sehr kleinen Pellets ist es schwierig, eine verlängerte Freisetzung über eine Retardmembran zu erzielen. Kleine Pellets haben eine größere spezifische Oberfläche als große Arzneiformen. Es wird daher mehr Polymerüberzug benötigt, um eine gleiche Dicke der Membran zu erzielen. Dies erhöht zum einen die Rohstoffkosten, zum anderen werden längere Prozesszeiten benötigt. In der hier vorliegenden Arbeit konnten Cellets<sup>®</sup> 350 nicht mit einem ausreichend dicken Membranüberzug versehen werden, um eine verlängerte Freisetzung über mehrere Stunden zu erzielen. TBS, als leicht wasserlöslicher Arzneistoff, stellte hier eine besondere Herausforderung dar. Im Gegensatz zum schwer löslichen Diclofenac-Natrium, welches in vorangegangenen Teilen der Arbeit verwendet wurde, kann dies die schnellere Freisetzung erklären. Dennoch gelang es, die Freisetzung über einen Zeitraum von 60 Minuten zu verlängern. Auch wenn nur fünf Datenpunkte für die Auswertung eingeschlossen wurden, lässt die Kinetik der Wirkstofffreisetzung aus den Pellets sich durch eine Kinetik 0. Ordnung beschreiben (vergleiche Tabelle 15). Die Freisetzung aus den Tabletten hingegen erreicht früher das Plateau und wird somit durch eine Mischkinetik beschrieben.

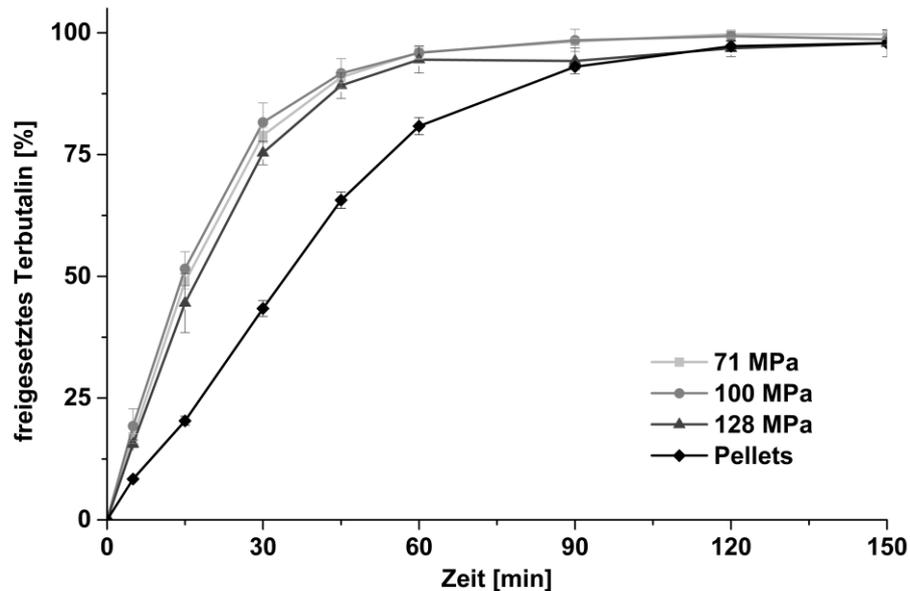


Abbildung 53. Freisetzungskurven nach Methode 5.3.11.5, Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung,  $n = 3$

Tabelle 15. Auswertungen der Kinetik der Wirkstofffreisetzung aus direkttablettierbaren Pellets mit TBS sowie den daraus hergestellten Tabletten

Darreichungsform	Bestimmtheitsmaß Korsmeyer-Peppas- Plot (0-60 min)	Steigung Korsmeyer- Peppas-Plot	Bestimmtheitsmaß Higuchi-Plot (0-60 min)
Pellets	0,9959	0,9339	0,9371
Tabletten, 71 MPa	0,9600	0,7119	0,9728
Tabletten, 100 MPa	0,9568	0,6616	0,9710
Tabletten, 128 MPa	0,9694	0,7436	0,9739

### 3.4.5 Zusammenfassung

In diesem Kapitel wurden verschiedene Verfahren beschrieben, um Partikel unterschiedlicher Größen in multipartikuläre Minitabletten einzuarbeiten. Dabei wurden Wirkstoffenthaltende-Matrixpellets und Starterpellets mit wirkstoffhaltigem Überzug sowie zusätzlich Pulverpartikel des Wirkstoffs jeweils mit Polymerüberzug betrachtet. Außerdem wurden Pellets mit einer Pulverschicht überzogen, um diese ohne weitere Pulverzumischung zu Minitabletten zu verpressen.

Keines der Verfahren konnte dabei im Rahmen der vorliegenden Arbeit Minitabletten mit durchweg akzeptablen Eigenschaften hervorbringen. Multipartikuläre Minitabletten stellen eine besonders schwierige Herausforderung dar. Besondere Schwierigkeiten sind die Gleichförmigkeit des Gehaltes, akzeptable mechanische Eigenschaften und eine kontrollierte Wirkstofffreisetzung. Jedoch konnten die zunächst erzielten dürftigen Ergebnisse, insbesondere hinsichtlich der Gleichförmigkeit einzeldosierter Arzneiformen, deutlich verbessert werden und liefern einen Ansatzpunkt für zukünftige Arbeiten.

Mit dem Überzug eines Pulvers mit einer Polymerschicht konnte in dieser Arbeit weder eine verlängerte Freisetzung erzielt werden, noch zeigte die kleine Partikelgröße einen Vorteil für die Gleichförmigkeit des Gehaltes (vergleiche Kapitel 3.4.2). Die große spezifische Oberfläche des überzogenen Pulvers stellte einen positiven Einfluss auf eine mögliche Agglomeration des Pulvers dar, welche eine gleichmäßige Verteilung innerhalb der Tablettiermischung verhindert.

Die Einarbeitung von überzogenen Pellets in multipartikuläre Minitabletten durch Mischung mit einem Pulver hingegen zeigte vielversprechende Ergebnisse (vergleiche Kapitel 3.4.3). Die Freisetzung konnte erfolgreich modifiziert werden und auch die mechanischen Eigenschaften bewegten sich in einem akzeptablen Rahmen. Lediglich die Gleichförmigkeit des Gehaltes entsprach nicht den gesetzten Anforderungen an die Arzneiform.

Mit dem Ansatz zur Tablettierung ohne Zugabe eines Füllmittels konnte die Gleichförmigkeit des Gehaltes deutlich verbessert werden (vergleiche Kapitel 3.4.4). So zeigten die Tabletten mit kleiner werdenden Pellets zunehmend eine akzeptable Streuung des Gehalts. Gleichzeitig konnte die Pelletbeladung und damit der Wirkstoffanteil erhöht werden. Jedoch wurde keine Pelletbeladung erzielt, die dabei einen ausreichenden Schutz für den Polymerüberzug darstellen konnte, vor allem nicht nach einer Lagerung der Pellets. Hier könnte einerseits durch eine Erhöhung des Anteils der Pulverschicht, andererseits aber auch durch eine Veränderung der Polymerschicht zur verzögerten Freisetzung ein positiver Einfluss ausgeübt werden. Die Polymerschicht aus Eudragit® L 30 D-55 mit dem Weichmacher Triethylcitrat ist eher sprödebrüchig und wurde hier bewusst gewählt, um kleine Risse der Überzugsschicht durch die Tablettierung zu erkennen. Eine Polymerschicht aus einem flexibleren Überzugspolymer mit magensaftresistenten Eigenschaften könnte hier jedoch dazu beitragen, auch bei geringem Pulveranteil auf den Pellets, die Freisetzungseigenschaften durch die Tablettierung zu bewahren.

Ziel zukünftiger Arbeiten sollte die Herstellung kleiner Matrixpellets sein, die als Starterpellets für die Herstellung von direkttablettierbaren Pellets benutzt werden können. So kann die Pelletbeladung reduziert werden, ohne die Wirkstoffbeladung zu sehr herabzusetzen. Eine niedrigere Pelletbeladung und damit eine Erhöhung des Anteils der Pulverschicht kann auch zu besseren mechanischen Eigenschaften durch eine bessere Verpressbarkeit beitragen. Allerdings sollte dabei die Restfeuchte in der Pulverschicht streng kontrolliert werden. Einerseits kann die Druckfestigkeit der Tabletten durch die Restfeuchte der direkttablettierbaren Pellets beeinflusst werden, andererseits hängt von dieser die Zerfallszeit ab.

In den vorangegangenen Kapiteln wurden jeweils Ansatzgrößen von circa 300 g betrachtet. Wie sich eine solche Mischung über eine länger andauernde Tablettierzeit verhält, wird im folgenden Kapitel dargestellt.

## 3.5 Untersuchung der Entmischung über eine lange Prozessdauer

### 3.5.1 Einleitung

Wie bereits in den vorherigen Kapiteln beschrieben wurde, neigen Mischungen aus Pellets und Pulvern zu einer Entmischung über die Prozessdauer des Tablettierens. Um einer Entmischung entgegen zu wirken, wurden direkttablettierbare Pellets hergestellt. Ob diese jedoch auch über eine lange Prozessdauer einen gleichförmigen Gehalt liefern, oder ob Abrieb an den Pellets zu einer Entmischung führen kann, wird im folgenden Kapitel untersucht. In der Literatur ist die Untersuchung der Entmischung bei der Herstellung von multipartikulären Tabletten über den Tablettierprozess nur unzureichend beschrieben.

Hermes beschrieb eine Entmischung bei einer niedrig dosierten Minitabletten (2 mm)-Zubereitung über eine kurze Prozessdauer [117]. Der Wirkstoff war hier zwar in Pulverform vorhanden, jedoch wurde aufgrund der niedrigen Dosierung eine Zunahme der relativen Standardabweichung über die Prozessdauer beobachtet. Cantor et al. untersuchten die Entmischungstendenz von Mischungen verschiedener Pellets zur Herstellung von Tabletten mit 8,7 mm Durchmesser. Dabei zeigte sich bei der Untersuchung einer 700 g umfassenden Probe eine Entmischung von der ersten zur letzten gezogenen Stichprobe. Setzten die Autoren die Gehalte der letzten und der ersten Probe ins Verhältnis, so zeigte sich hier ein Entmischungsfaktor von 0,79 beziehungsweise 0,89. Untersucht wurden hier Pellets mit unterschiedlichen Polymerüberzügen (Ethylcellulose und Eudragit® NE 30 D) und deren Mischungen mit Glycerolmonostearat-Pellets jeweils zu gleichen Anteilen. Die höhere Entmischung fanden die Autoren dabei für Eudragit® NE 30 D und führen dies auf Oberflächenbeschaffenheiten zurück. Bei der Untersuchung der Entmischung beim Tablettieren von nicht überzogenen Pellets in verschiedenen Anteilen (20 %, 50 % und 80 %) wurde die höchste Entmischungstendenz über die Prozessdauer bei einem Anteil von 80 % wirkstoffbeladenen Pellets gefunden. Hier lassen die Autoren eine Aussage über die Ansatzgröße jedoch vermissen [157].

In dem folgenden Kapitel wird die Entmischung über eine Prozessdauer von 8 Stunden anhand von verschiedenen Tablettiermischungen beschrieben. Untersucht wurden direkttablettierbare Pellets (wie in Kapitel 3.4.4.3 beschrieben) sowie überzogene Pellets (wie in Kapitel 3.4.3.1 beschrieben), beziehungsweise deren Mischung mit Prosolv® ODT oder einem selbst hergestellten Granulat (nach Methode 5.2.2). Da die Mischung von Pellets mit Prosolv® ODT bereits in diesem früheren Teil der Arbeit eine Entmischungstendenz zeigte, sollte dies hier näher untersucht werden. Sowohl das Granulat als auch Prosolv® ODT enthalten Füll-, Binde- und Zerfallhilfsmittel. Tablettiert wurden Ansatzgrößen von 750 bis 800 g (Methode 5.2.6). Direkttablettierbare Pellets wurden mit 1 % PRUV® für 5 min gemischt und anschließend tablettiert. PRUV® wurde hier wegen seines geringen Einflusses auf die Zerfallszeit gewählt. Überzogene Pellets wurden mit Füllmittel für 15 min gemischt und anschließend wurde PRUV® für 5 min untergemischt. Solche Tabletten bestanden aus 20 % Pellets, 77,5 % Füllmittel und 2,5 %

PRUV®. Alle Tabletten wurden bei einem Pressdruck von 100 MPa hergestellt. Rechnerisch verblieb eine Menge von etwa 160 bis 210 g im Füllschuh.

Während des Prozesses wurden Proben aufgefangen und anschließend hinsichtlich ihrer mechanischen Eigenschaften wie Zerfallszeit und Druckfestigkeit, sowie auf die Gleichförmigkeit des Gehaltes und die Freisetzungseigenschaften untersucht. Die Proben wurden nach dem in Abbildung 54 dargestellten Schema aufgefangen. Bei der Verpressung von Pellets mit dem Granulat zu Minitabletten, musste der Prozess nach etwa 2800 Umdrehungen abgebrochen werden, da das Granulat eine zu starke Reibung an der Maschine mit Abrieb am Füllschuh zeigte. Granulatkörner gelangten zwischen Füllschuh und Matrizentisch.

0 -150	151 -153	154-750	751 -753	754-1350	1351 -1353	1354-1950	1951 -1953	1954-2550	2551 -2553	2554-3150	3151 -3153	3154-3750	3751 -3753	3754-4350	4351 -4353	4354-4950	4951 -4953
Vorlauf	Muster G/Z/D	Muster F	Muster G/Z/D	Muster F	Muster G/Z/D	Muster F	Muster G/Z/D	Muster F	Muster G/Z/D	Muster F	Muster G/Z/D	Muster F	Muster G/Z/D	Muster F	Muster G/Z/D	Muster F	Muster G/Z/D
	0 h	h 1	1 h	h 2	2 h	h 3	3 h	h 4	4 h	h 5	5 h	h 6	6 h	h 7	7 h	h 8	8 h

Abbildung 54. Schematische Darstellung der Probennahme nach Umdrehungen für die Untersuchung der Entmischung über eine Prozessdauer von 8 h, wobei der Vorlauf zur Einstellung von Tablettenmasse und Pressdruck verworfen wurde, Muster G/Z/D = Muster von drei Umdrehungen (57 Minitabletten) für Gehalt, Zerfallszeit und Druckfestigkeit und Muster F = Muster von 597 Umdrehungen (ungefähr 11.000 Minitabletten) für die Freisetzung

Mikro-computertomographische Aufnahmen der Minitabletten aus den verschiedenen Herstellungen sind in Abbildung 55 dargestellt. Zu erkennen ist die deutlich höhere Beladung im Falle der direkttablettierbaren Pellets verglichen mit den anderen Tablettierungen. In der Folge sind direkte Berührungspunkte der Pellets erkennbar. Allerdings sind hier deutlich mehr Berührungspunkte zu sehen, als bei früheren Tablettierungen (vergleiche Abbildung 48, S. 85). Worauf die Unterschiede zu der vorangegangenen Tablettierung zurückzuführen sind, lässt sich nicht mit letzter Gewissheit ermitteln. Pellets mit der bisacodylhaltigen HPMC-Schicht, die zur Herstellung der direkttablettierbaren Pellets dienen, zeigen eine deutlich größere Partikelgröße, als bisacodylhaltige Pellets welche mit Prosoiv® ODT oder Granulat verpresst wurden (mediane Partikelgröße 520 µm gegenüber 316 µm). Da die Pellets mit dem gleichen Prozess hergestellt wurden, ist hier von einer Störung bei der Befilmung der Cellets® mit der Bisacodylsprühsuspension auszugehen. Die größere mittlere Partikelgröße deutet auf eine vermehrte Zwillingsbildung beim Überziehen der Pellets hin.

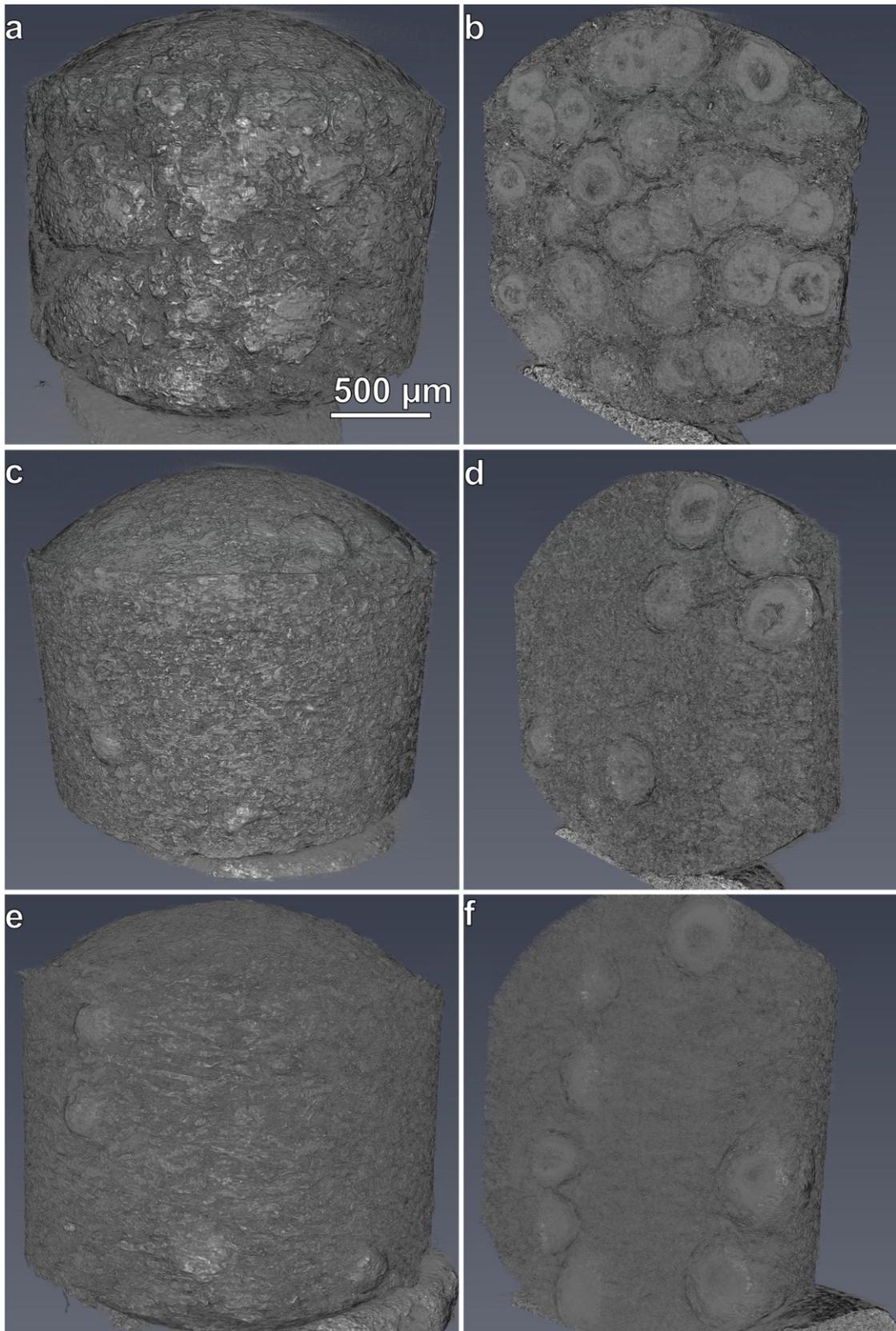


Abbildung 55. Mikro-computertomographische Aufnahmen jeweils einer Minitablette aus direkttablettierbaren Pellets (a, b), mit dem Füllmittel Prosolv® ODT (c, d) und dem Granulat als Füllmittel (e, f) in der Aufsicht (a, c, e) und im Querschnitt (b, d, f) nach Methode 5.3.13.1, Minitabletten wurden jeweils aus der Probenmenge für die Freisetzung der ersten Stunde entnommen

Zwillinge lassen sich in den mikro-computertomographischen Aufnahmen der Minitabletten aus direkttablettierbaren Pellets erkennen (vergleiche Abbildung 56). Die Klebestellen können beim Tablettieren brechen und damit auch die magensaftresistente Überzugsschicht beschädigen. Der enge Kontakt der Pellets untereinander in den mikro-computertomographischen Aufnahmen deutet ebenfalls auf ein vermehrtes Kleben der Pellets aneinander im ersten Überzugsschritt hin. Aus den Prozessbeobachtungen ist hierfür keine Erklärung ableitbar.

Bei der Verwendung von Granulat oder Pulver als Füllmittel sind Pellets an den Tablettenoberflächen zu erkennen. Ein direkter Kontakt von Pellets untereinander ist hier nicht zu sehen. Aufgrund des geringen Stichprobenumfanges kann dies jedoch keinesfalls ausgeschlossen werden.

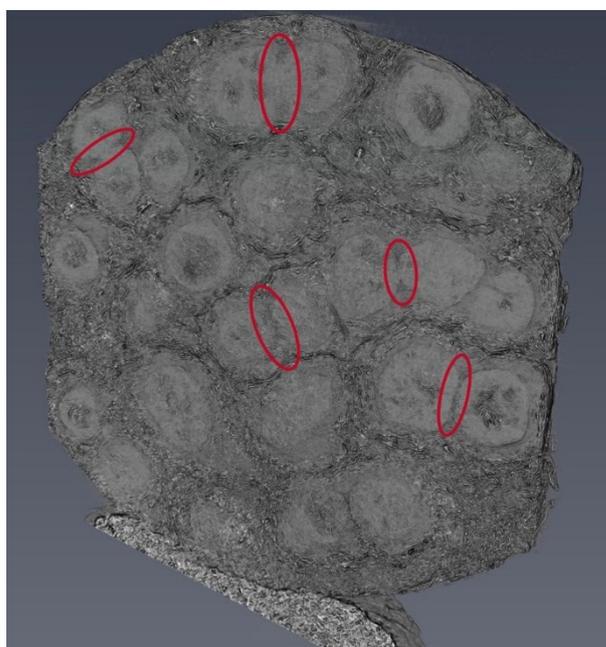


Abbildung 56. Mikro-computertomographische Aufnahme einer Minitablette aus direkttablettierbaren Pellets im Querschnitt nach Methode 5.3.13.1, Klebestellen der Zwillingbildung exemplarisch rot umrandet

### 3.5.2 Charakterisierung der gebrauchsfertigen Hilfsstoffe

Ein wesentlicher Unterschied der untersuchten Hilfsstoffe ist die mediane Partikelgröße (vergleiche Tabelle 16). Das pulverförmige Prosolv<sup>®</sup> ODT weist mit 62  $\mu\text{m}$  eine kleine Partikelgröße auf, wodurch sich hier eine Entmischung zeigen könnte. Das hergestellte Granulat weist mit einer medianen Partikelgröße von 214  $\mu\text{m}$  immer noch kleinere Partikel auf als die zu verpressenden Pellets, jedoch nähert sich die Partikelgröße diesen deutlich an. Des Weiteren unterscheiden sich die Hilfsstoffe hinsichtlich ihrer Schütt- und Stampfdichten sowie den daraus berechneten Hausner-Faktoren. Das Granulat weist deutlich geringere Schütt- und Stampfdichten auf, als das pulverförmige Prosolv<sup>®</sup> ODT. Ebenso zeigt das Granulat mit einem höheren Hausner-Faktor eine mäßige Fließfähigkeit auf. Eine gute Fließfähigkeit ist Voraussetzung für eine gleichmäßige Matrizenbefüllung, die gerade bei Minitabletten ausschlaggebend für eine akzeptable Gleichförmigkeit der

einzelndosierten Arzneiformen sein kann. Hohe Unterschiede in den Schüttdichten von Füllmittel und Pellets können außerdem eine Entmischung bevorteilen, wie bereits im Kapitel 3.3 dargelegt wurde. Der Einfluss dieser beiden Hilfsstoffe wird in den folgenden Abschnitten genauer beleuchtet und mit der Tablettierung von pulverbeschichteten Pellets verglichen.

Tabelle 16. Eigenschaften der verwendeten Hilfsstoffe, dargestellt sind jeweils die Mittelwerte,  $n = 3$

Probe	Hausner-Faktor	Schüttdichte [g*cm <sup>-3</sup> ]	Stampfdichte [g*cm <sup>-3</sup> ]	Wahre Dichte [g*cm <sup>-3</sup> ]	Mediane Partikelgröße [µm]
Prosolv® ODT	1,19	0,655	0,781	1,5022	62
Gebrauchsfertiges Granulat	1,28	0,192	0,245	1,5067	214

### 3.5.3 Einfluss auf die mechanischen Eigenschaften

#### 3.5.3.1 Zerfallszeit

Keine der drei Zubereitungen zeigte eine gleichbleibende Zerfallszeit über die Prozessdauer. Alle Formulierungen erfüllen unabhängig von der Prozesszeit die Anforderungen des Europäischen Arzneibuchs an orodispersible Arzneiformen, wobei die Zerfallszeiten in der Regel weniger als 60 Sekunden betragen.

Wie in Abbildung 57 dargestellt wird, zeigen Minitabletten, die aus direkttablettierbaren Pellets hergestellt wurden, zu Beginn des Prozesses länger werdende Zerfallszeiten. Nach circa drei Stunden Prozessdauer pendeln sich diese jedoch auf ein Niveau von 30 Sekunden ein. Für Minitabletten die unter Verwendung von Prosoolv® ODT hergestellt wurden, zeigt sich ein anderes Bild. Diese zeigen zunächst eine zunehmende Zerfallszeit, welche sich dann nach vier Stunden Prozessdauer stabil bei etwa 40 Sekunden hält. Bei der Verwendung von Granulat als Füllmittel, zeigt sich nach der ersten Prozessstunde eine stabile Zerfallszeit von circa 20 Sekunden. Der hohe Anteil an Crospovidon von 25 % sorgt hier für einen schnellen Zerfall.

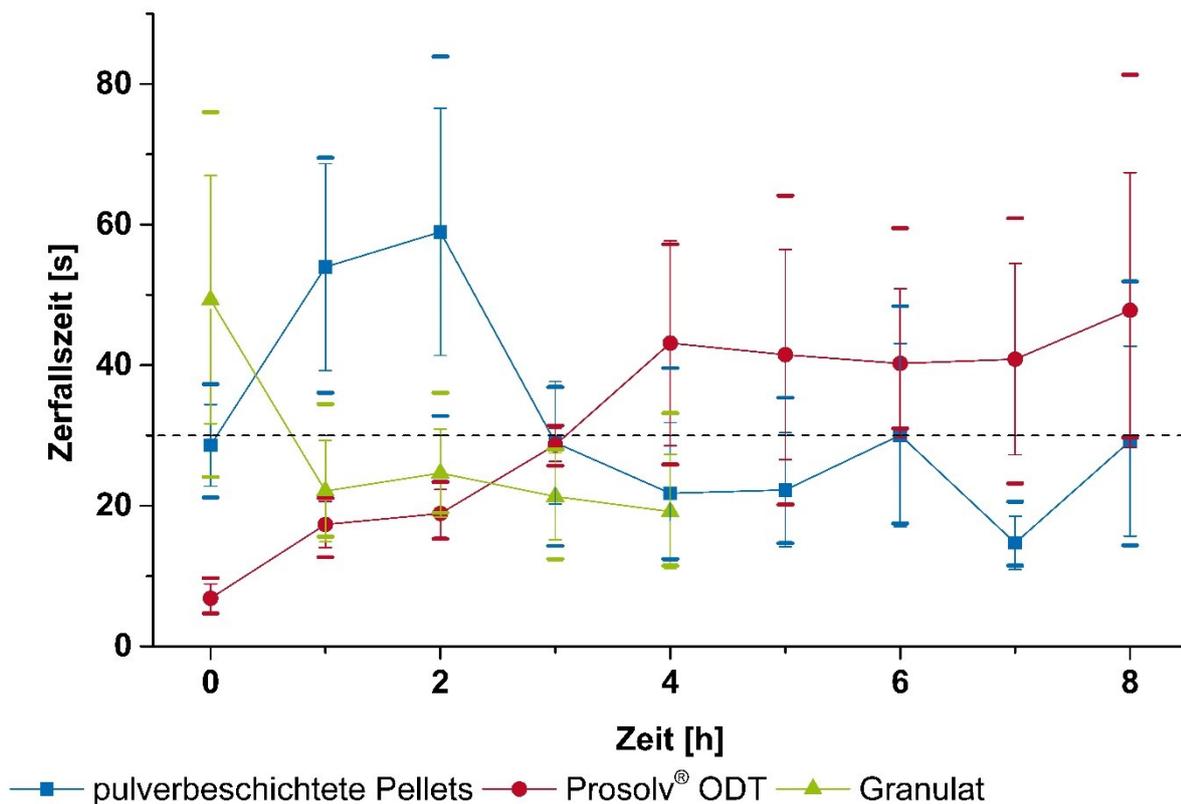


Abbildung 57. Zerfallszeit bei Verwendung von direkttablettierbaren Pellets, Prosolv® ODT oder Granulat als Hilfsstoff gemessen nach Methode 5.3.7.2.1, Mittelwert  $\pm$  Konfidenzintervall ( $\alpha = 0,05$ ),  $n = 6$ , Balken repräsentieren Minimal- und Maximalwerte

### 3.5.3.2 Druckfestigkeit

Anders als bei der Zerfallszeit, ist aus Abbildung 58 ersichtlich, dass sich bei der Untersuchung der Druckfestigkeit kein Einfluss der Prozessdauer ergibt. Die direkttablettierbaren Pellets wurden dabei zu Minitabletten mit einer durchschnittlichen Druckfestigkeit von 0,5 bis 1 MPa verpresst. Tabletten die mit Prosolv® ODT hergestellt wurden, zeigten lediglich Druckfestigkeiten von circa 0,5 MPa. Die höchsten Druckfestigkeiten wurden unter Verwendung von Granulat als Füllmittel erzielt, mit einer Druckfestigkeit von bis zu 1,75 MPa. Hier wirkte sich erneut der hohe Anteil an Crospovidon positiv auf das Ergebnis aus. Dieses kann einerseits durch seine Quellungseigenschaften die Zerfallszeit verkürzen, andererseits durch seine plastische Verformbarkeit einen positiven Einfluss auf die Tablettenfestigkeit ausüben. Die Streuung der Werte fiel bei Verwendung von Prosolv® ODT am geringsten aus.

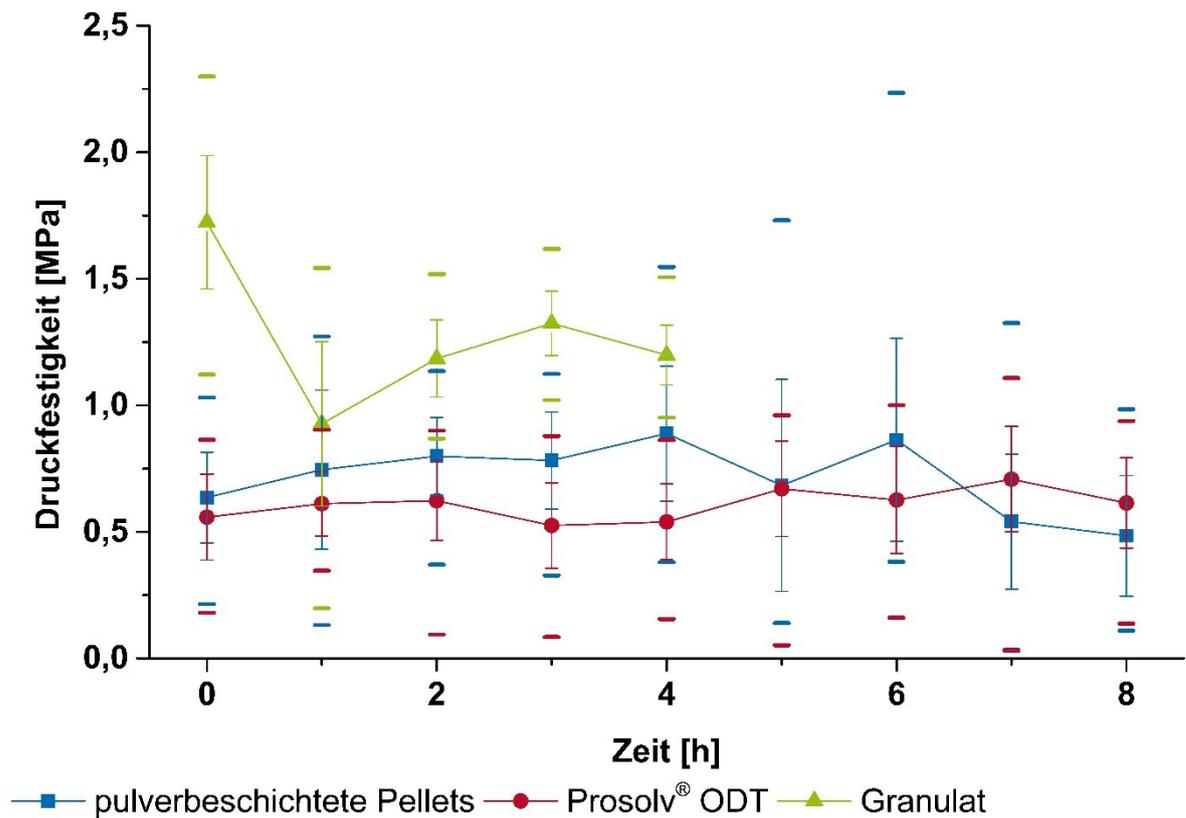


Abbildung 58. Druckfestigkeit bei Verwendung von direkttablettierbaren Pellets, Prosolv® ODT oder Granulat als Hilfsstoff gemessen nach Methode 5.3.5, Mittelwert  $\pm$  Konfidenzintervall ( $\alpha = 0,05$ ),  $n = 10$ , Balken repräsentieren jeweils Minimal- und Maximalwerte

### 3.5.4 Einfluss auf Gehalt und Freisetzungseigenschaften

Minitabletten, die aus direkttablettierbaren Pellets hergestellt wurden, zeigten in dieser Studie die beste Gleichförmigkeit einzeldosierter Arzneiformen (siehe Abbildung 59). Die Probe, die zu Beginn des Prozesses gezogen wurde, zeigte eine signifikante Unterdosierung. Lose gebundene Pulverpartikel können sich beim Mischen und Einfüllen in die Füllvorrichtung der Tablettenmaschine von den direkttablettierbaren Pellets lösen. Im Füllschuh können diese Pulverpartikel durch die Zwischenräume zwischen den direkttablettierbaren Pellets durchrieseln und verursachen damit zu Prozessbeginn einen niedrigeren Gehalt der Minitabletten. Im weiteren Prozessverlauf nahm der Arzneistoffgehalt zu, bis hin zu einer Überdosierung. Diese ist bei Weitem schwächer ausgeprägt, als die vorige Unterdosierung, allerdings führt sie in Kombination mit der Schwankung der Einzelgehälter in den Mustern der Stunden 2, 3 und 5 zu einem Überschreiten der Akzeptanzgrenze des Arzneibuchs. Werden alle Werte gemittelt, so findet sich keine Fehldosierung, jedoch führt auch hier die Schwankung der Einzelwerte zu einem Nicht-Erreichen der Arzneibuchkonformität.

Minitabletten, die mit einem gebrauchsfertigen Hilfsstoff, entweder Prosolv® ODT oder Granulat, hergestellt wurden, zeigten über die gesamte Prozessdauer größere Abweichungen vom Sollgehalt sowie stärkere Schwankungen der Einzelwerte. Damit zeigt

sich für diese Formulierungen auch durchweg ein Überschreiten der Akzeptanzgrenze des Arzneibuchs für die Gleichförmigkeit des Gehaltes einzeldosierter Arzneiformen.

Für keine Formulierung konnte ein Trend des Gehaltes in Abhängigkeit von der Prozessdauer beobachtet werden.

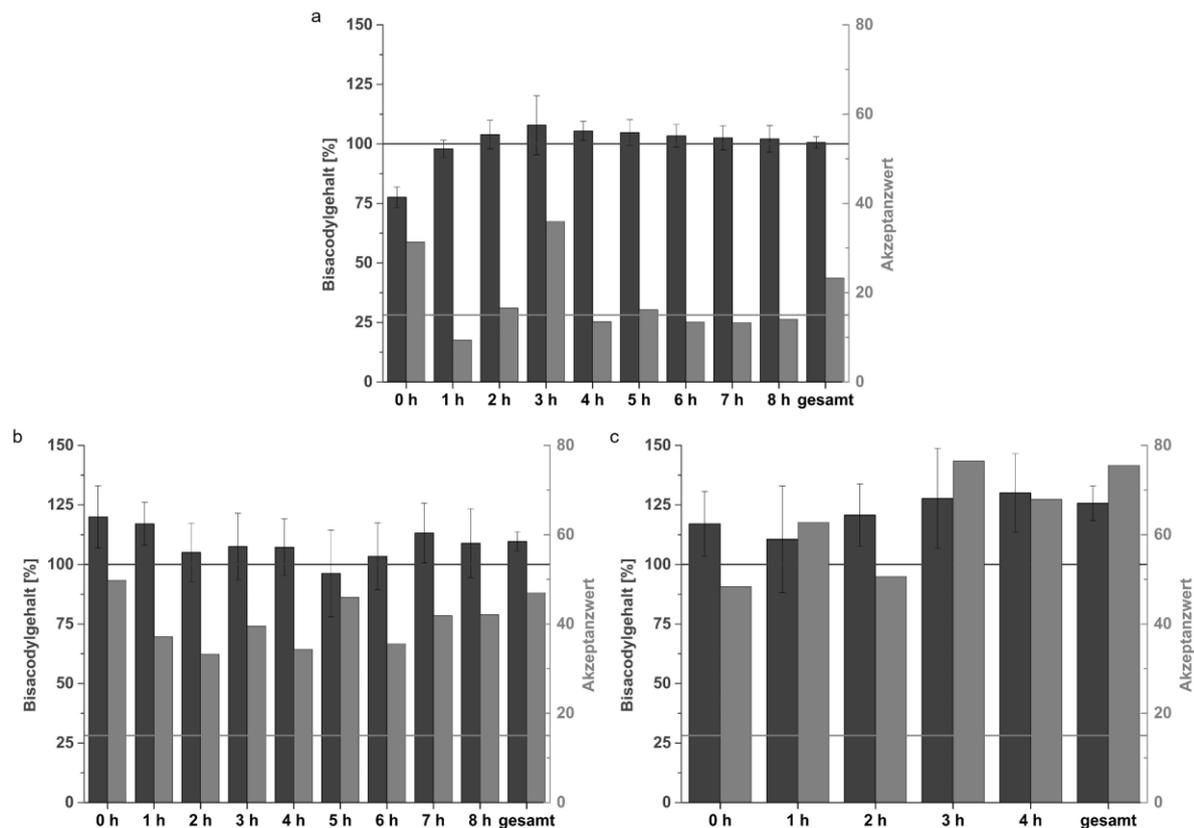


Abbildung 59. Mittlerer Gehalt bezogen auf den Sollgehalt [%] von Einzletabletten bei Verwendung von direkttablettierbaren Pellets (a), Prosolv® ODT (b) oder Granulat (c) als Füllmittel gemessen nach Methode 5.3.9.2, (dunkelgrau), Mittelwert  $\pm$  Konfidenzintervall ( $\alpha = 0,05$ ),  $n = 10$  für Einzelstunden,  $n = 50$  für gesamt (c),  $n = 90$  für gesamt (a und b), Akzeptanzwert berechnet angelehnt an Ph. Eur. 2.9.40, (grau)

Die Minitabletten, die aus direkttablettierbaren Pellets hergestellt wurden, waren in dieser Studie die einzigen, die gemittelt über den gesamten Prozess eine Dosierung entsprechend des Sollwertes erzielen konnten. Festzuhalten sind hier die deutlich höheren Schwankungen der Einzelgehalte der Tabletten die entweder mit Prosolv® ODT oder Füllgranulat hergestellt wurden (Tabletten aus direkttablettierbaren Pellets: KI gesamt 2,44, zeitlicher Verlauf 4,00 bis 12,33, Prosolv® ODT: KI gesamt 4,06, zeitlicher Verlauf 8,99 bis 18,22, Granulat: KI gesamt 7,30, zeitlicher Verlauf 13,06 bis 22,37). Auch zeigen diese Formulierungen deutlich höhere AV nach Arzneibuch als die Tabletten aus direkttablettierbaren Pellets. Hierbei zeigen sich auch Unterschiede zwischen den Tabletten, die aus Prosolv® ODT oder Füllgranulat hergestellt wurden. Dabei schneidet das Hilfsstoffgranulat bezüglich der Gleichförmigkeit des Gehaltes einzeldosierter Minitabletten schlechter ab. Dies kann unter anderem auf die schlechte Fließfähigkeit und die geringe Schüttdichte zurückgeführt werden. Die geringe Schüttdichte kann Entmischungen während des Tablettierprozesses begünstigen, wodurch sich einerseits

Fehldosierungen und andererseits hohe Schwankungen der Einzelwerte erklären lassen. Die Fließfähigkeit beeinflusst die gleichmäßige Matrizenbefüllung und damit ebenso die Schwankungen der Einzelwerte.

Entgegen der Ergebnisse aus vorherigen Kapiteln, konnten die direkttablettierbaren Pellets in diesem Teil der Arbeit nicht zu Minitabletten mit akzeptablen Freisetzungseigenschaften tablettiert werden. Dargestellt in Abbildung 60 sind die Ergebnisse der Freisetzungsbefragung aller Proben über die gesamte Prozessdauer. Aus direkttablettierbaren Pellets hergestellte Minitabletten wiesen im sauren Medium eine Freisetzung von mehr als 10% auf. Da es sich hier um eine magensaftresistente Arzneiform handeln sollte, erreichen diese Minitabletten damit nicht die Anforderungen des Arzneibuchs (Ph. Eur. 2.9.3). Lediglich die Freisetzung im Phosphatpuffer kann die Anforderungen mit einer Freisetzung von über 80 % erreichen. Während der Freisetzung im Phosphatpuffer nähern sich die Kurven innerhalb von 5 min aneinander an, was für eine schnelle und gleichmäßige Auflösung des magensaftresistenten Überzugs nach dem pH-Wert Wechsel spricht. Minitabletten, die aus der Kombination von Pellets und Füllmittel, Prosolv<sup>®</sup> ODT oder Granulat, hergestellt wurden, zeigen alle unabhängig von der Prozessdauer eine Freisetzung im sauren Medium von unter 10 % (siehe Abbildung 61). Jedoch konnten nur Minitabletten aus Prosolv<sup>®</sup> ODT auch im Phosphatpuffer eine Freisetzung von über 80 % nach 45 Minuten erzielen.

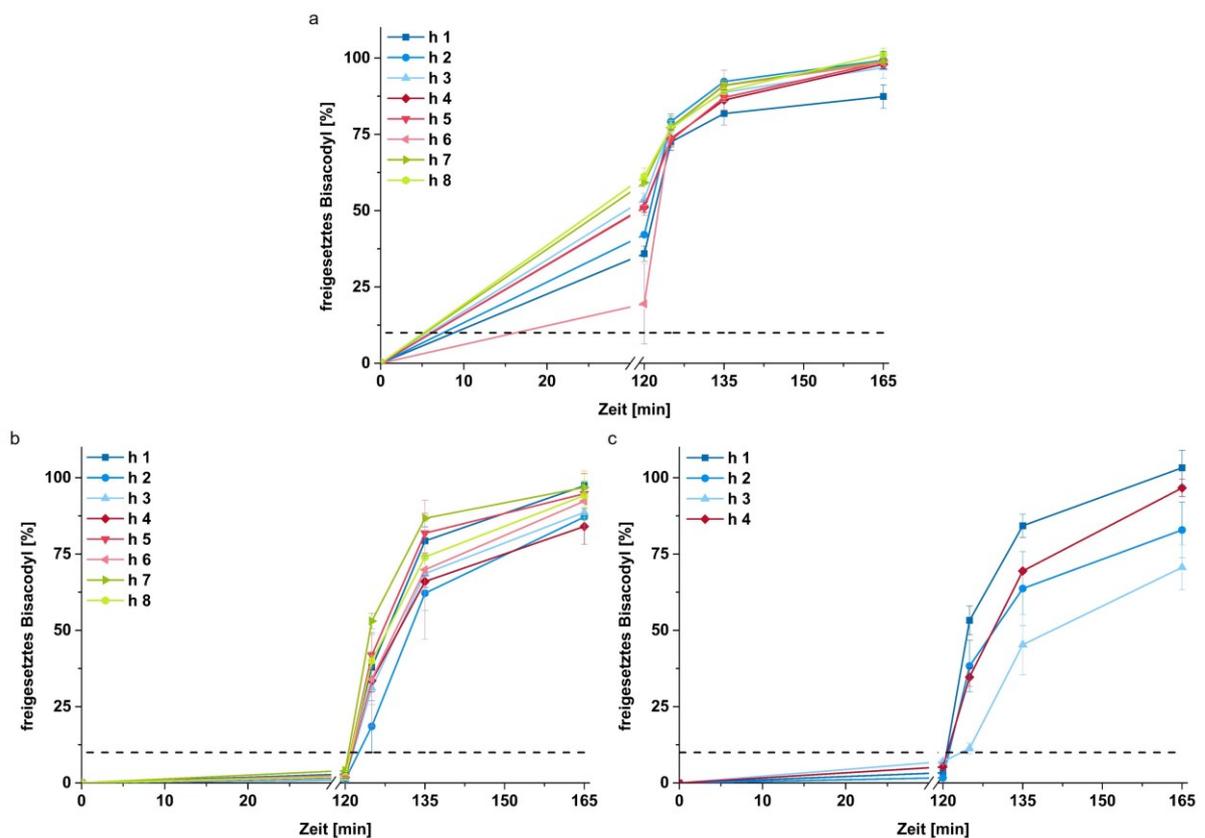


Abbildung 60. Freisetzungskurven bei Verwendung von direkttablettierbaren Pellets (a), Prosolv<sup>®</sup> ODT (b) oder Granulat (c) als Füllmittel gemessen nach Methode 5.3.11.3, Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung,  $n = 3$

Über den Prozessverlauf verändert sich das Freisetzungverhalten der Minitabletten im Phosphatpuffer nicht. Es ist jedoch erkennbar, dass Minitabletten aus direkttablettierbaren Pellets eine steigende Freisetzung im sauren Medium mit längerer Tablettierdauer zeigen (Abbildung 61). Eine Ausnahme bilden Tabletten nach 6 Stunden Tablettierdauer. Hier liegt jedoch eine offensichtliche Abweichung vom Trend vor. Unter Einbezug dieser Werte, zeigt sich eine nicht signifikante Korrelation von freigesetztem Anteil nach 120 min und Prozessdauer ( $R = 0,3215$ ,  $p > 0,05$ ). Wird der Zeitpunkt 6 Stunden ausgeschlossen, so zeigt die Korrelation zum einen eine höhere Steigung und zum anderen einen deutlich erhöhten, signifikanten Korrelationskoeffizienten ( $R = 0,8985$ ,  $p < 0,001$ ). Der Anstieg über die Prozessdauer spricht für eine Beschädigung der Polymerschicht für die Freisetzungskontrolle im Füllschuh der Tablettenpresse. Bei einer Geschwindigkeit der Tablettierung von 10 Upm und Verwendung von einem Stempelsatz, ergibt sich ein Durchsatz von  $1,19 \text{ g} \cdot \text{min}^{-1}$  beziehungsweise  $71,25 \text{ g} \cdot \text{h}^{-1}$ . Damit ergibt sich eine theoretische Verweildauer der direkttablettierbaren Pellets im Füllschuh von über 2 Stunden. Die hohe mechanische Belastung durch die Scherbewegungen des Sternrührers im Füllschuh kann in dieser Zeit zu einem Abrieb an den Pellets führen.

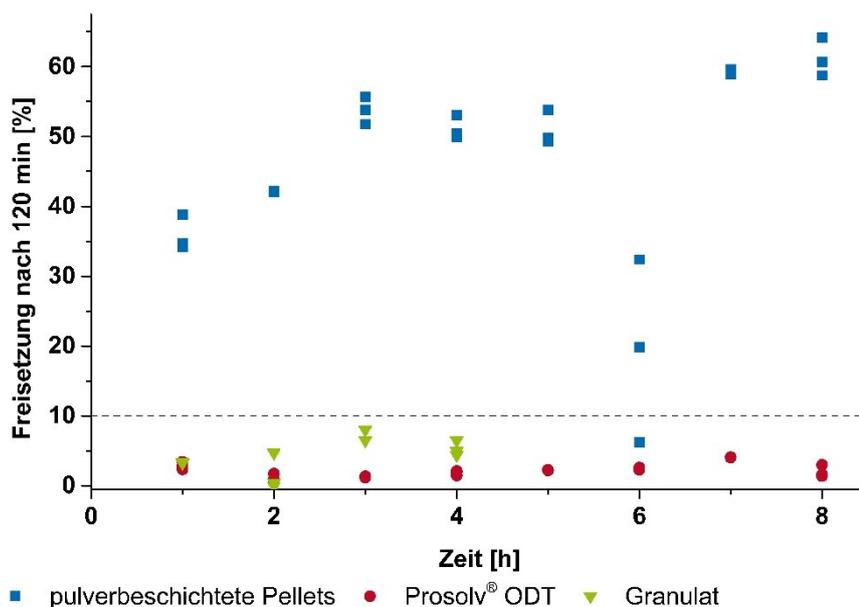


Abbildung 61. Freisetzung nach 120 min in 0,1 N HCl über den Tablettierverlauf von Tabletten aus direkttablettierbaren Pellets, Tabletten mit Prosolv® ODT und Tabletten mit Granulat gemessen nach Methode 5.3.11.3, Einzelwerte

Eine mögliche Begründung für die erhöhte Freisetzung der Minitabletten aus direkttablettierbaren Pellets im sauren Medium, kann die bereits erhöhte Freisetzung der untablettierten Pellets hier sein. Wie aus Abbildung 62 ersichtlich ist, zeigen die Pellets für die Tablettierung mit den Hilfsstoffen die geringste Freisetzung im sauren Medium. Die Pellets, die für die Herstellung der direkttablettierbaren Pellets verwendet wurden, zeigen eine höhere Freisetzung im sauren Medium und die direkttablettierbaren Pellets eine nochmals erhöhte Freisetzung, wenn auch unterhalb der Grenze von 10 %. Die vormals verwendeten direkttablettierbaren Pellets zeigten im sauren Medium keine Freisetzung (vergleiche Abbildung 49, S. 86). Diese bereits erhöhte Freisetzung der Pellets kann auf

eine nicht ausreichende Integrität des funktionalen Polymerüberzuges hindeuten. Dieser ist anfälliger für den Druck beim Tablettieren und somit zeigen die Tabletten, welche aus den direkttablettierbaren Pellets hergestellt wurden, nicht akzeptable Freisetzungseigenschaften. Die Pellets wurden mit der gleichen Methode hergestellt, wie im Kapitel 3.4.4.3 beschrieben wurde. In der früher durchgeführten Studie zeigten die Minitabletten jedoch akzeptable Freisetzungen im sauren Medium, wenn die direkttablettierbaren Pellets direkt nach Herstellung zu Minitabletten weiterverarbeitet wurden. Die höhere Freisetzung der Pellets dieser Studie kann auch durch das bereits beschriebene vermehrte Kleben hervorgerufen worden sein (vergleiche Kapitel 3.5.1). Diese Klebestellen sind ebenfalls anfälliger für die Scherbeanspruchung im Füllschuh und können ebenfalls für die steigende Freisetzung im sauren Medium über den Prozessverlauf verantwortlich sein. Wodurch die Unterschiede der Freisetzungen der direkttablettierbaren Pellets bedingt sind, kann nicht abschließend beurteilt werden. In diesem Fall scheiterte die Reproduktion des Prozesses.

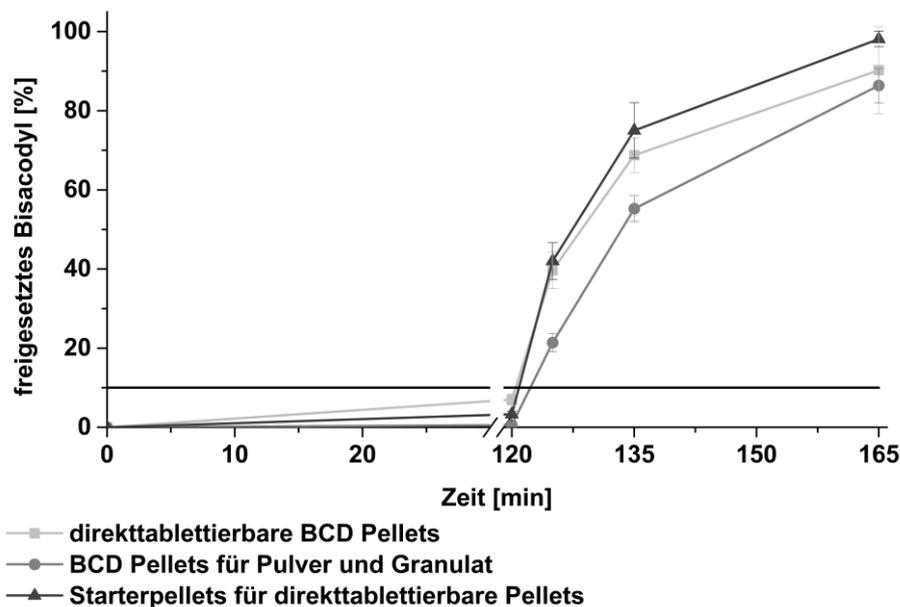


Abbildung 62. Freisetzungskurven der untabletierten Pellets gemessen nach Methode 5.3.11.3, Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung,  $n = 3$

### 3.5.5 Zusammenfassung

Eine klare Abhängigkeit einiger untersuchter Größen (Zerfallszeit, Druckfestigkeit, Gleichförmigkeit des Gehaltes) von der Prozessdauer konnte in dieser Studie nicht nachgewiesen werden. Geringe Tendenzen, wie eine anfängliche Zunahme der Zerfallszeit bei der Tablettierung von direkttablettierbaren Pellets, waren vorhanden, jedoch zeigte keine dieser Eigenschaft eine durchweg prozessdauerabhängige Veränderung. Einzig die Freisetzung aus Tabletten aus direkttablettierbaren Pellets nach 120 Minuten im sauren Medium nahm über die Prozessdauer zu.

Mit einem Durchsatz von lediglich 11.000 Minitabletten\* $h^{-1}$  ist weiteres Potential zur Untersuchung der Entmischung gegeben. Die gewählten Versuchsbedingungen konnten tatsächliche Produktionsgegebenheiten in der pharmazeutischen Industrie nicht repräsentieren. Die Ansatzgröße von 800 g entspricht ebenfalls noch einem Labormaßstab. Sicherlich wäre es noch interessant für zukünftige Arbeiten Durchsätze im Produktionsmaßstab hinsichtlich deren Entmischung zu untersuchen. Ebenso könnte eine Untersuchung der Tablettiermischung des Residualvolumens zur ausreichenden Befüllung des Füllschuhs weitere Informationen zur Entmischung während des Prozesses liefern. Aufgrund des Aufbaus des Füllschuhs der verwendeten Tablettenmaschine war dies in der vorliegenden Arbeit jedoch nicht möglich.

Unterschiede zwischen den untersuchten Prozessen sind jedoch möglich. So kann festgehalten werden, dass das hier verwendete Füllgranulat für die Tablettierung von Pellets ungeeignet ist. Die Tabletten zeigten zwar akzeptable mechanische Eigenschaften, jedoch war die Gleichförmigkeit des Gehaltes unzureichend und auch die Freisetzungseigenschaften konnten nicht die Anforderungen des Arzneibuchs erfüllen.

Bei der Verwendung von Prosolv<sup>®</sup> ODT zur Herstellung von Minitabletten konnten zwar akzeptable Freisetzungseigenschaften erzielt werden, jedoch zeigte sich hier eine nicht akzeptable Gleichförmigkeit des Gehaltes sowie eine zu niedrige Druckfestigkeit der Minitabletten. Diese Ergebnisse entsprechen früheren Erkenntnissen. Nicht nachgewiesen werden konnte die vermutete Entmischung der Tablettiermischung über den Prozess.

Die Minitabletten aus direkttablettierbaren Pellets zeigten die Tendenz zu einer akzeptablen Gleichförmigkeit des Gehaltes. Jedoch konnte diese nicht über die gesamte Prozessdauer erreicht werden. Ebenso waren in dieser Studie die Freisetzungseigenschaften der Minitabletten im sauren Medium in einem nicht akzeptablen Rahmen. Die in dieser Arbeit entwickelten direkttablettierbaren Pellets bedürfen folglich einer Weiterentwicklung.

## 4 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden durch verschiedene Methoden erstmalig multipartikuläre Minitabletten hergestellt. Es wurden dabei sowohl zahlreiche Herstellungsmethoden als auch verschiedene Prinzipien zur Steuerung der Arzneistofffreisetzung evaluiert. Die Arbeit fokussierte sich auf die Analyse eines Vergleichs zwischen großen multipartikulären Tabletten und multipartikulären Minitabletten, die Untersuchung von gebrauchsfertigen Hilfsstoffen für den Einsatz in multipartikulären Minitabletten, den Einfluss der Partikelgrößen sowie die Untersuchung der Eigenschaften über eine lange Prozessdauer.

Bei dem Vergleich multipartikulärer Tabletten konventioneller Größe und multipartikulärer Minitabletten konnte eine Überlegenheit der Minitabletten im Hinblick auf die mechanischen Eigenschaften nachgewiesen werden. Als besonders kritisches Qualitätsattribut hat sich die Gleichförmigkeit des Gehaltes herausgestellt. Weder Minitabletten noch große Tabletten konnten die im Ph. Eur. spezifizierten Anforderungen erreichen. Dennoch waren einzelne Minitabletten mit einer höheren Schwankung des Gehaltes behaftet, weswegen im weiteren Verlauf der Arbeit ein besonderes Augenmerk hierauf gelegt wurde. Innerhalb der verschiedenen Zubereitungen und Herstellungsarten wurden unter anderem Unterschiede in den Freisetzungsprofilen erkannt.

Bei der Betrachtung unterschiedlicher gebrauchsfertiger Hilfsstoffe aus verschiedenen Komponenten zur Herstellung multipartikulärer Minitabletten, wurden die Qualitätsattribute Partikelgröße und Schüttdichte als wichtigste Eigenschaften für die Qualität der resultierenden Minitabletten identifiziert. Positiv auf die Gleichförmigkeit des Gehaltes, wirkten sich für kleinere Pellets dabei gebrauchsfertige Hilfsstoffe mit einer großen mittleren Partikelgröße aus und für größere Pellets gebrauchsfertige Hilfsstoffe mit einer hohen Schüttdichte, vorausgesetzt diese lag in einem Bereich von  $0,49$  bis  $0,59 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$ . Die Partikelform hat ebenfalls einen Einfluss auf die Gleichförmigkeit des Gehaltes der Tabletten. Dieser Einfluss wurde in der Arbeit jedoch nicht weiter untersucht. Ebenfalls wurde nicht untersucht, inwiefern sich die Partikelmorphologie auf die Integrität eines funktionellen Überzuges auswirkt.

Der Einfluss der Partikelgröße der partikulären Einheiten auf die Qualitätsattribute der Minitabletten wurde ebenfalls in dieser Arbeit untersucht. Überzogene Pulverpartikel konnten nicht zu Tabletten mit zufriedenstellenden Eigenschaften verarbeitet werden. Weder konnte eine akzeptable Gleichförmigkeit des Gehaltes erzielt werden noch wiesen die Tabletten die gewünschten Freisetzungseigenschaften auf. Mit Hilfe von überzogenen Pellets konnte die Freisetzung des Wirkstoffes dagegen erfolgreich modifiziert werden. Jedoch gelang es nicht, zugleich eine akzeptable Gleichförmigkeit des Gehaltes zu erzielen. Die Weiterverarbeitung der überzogenen Pellets mit Aufbringung einer Pulverschicht zur Direkttablettierung konnte die Gleichförmigkeit des Gehaltes dagegen deutlich verbessern. Gleichzeitig konnte die Pelletbeladung und damit die Wirkstoffbeladung, unter Erhalt akzeptabler mechanischer Eigenschaften, erhöht werden.

Eine Erhöhung des Anteils der Pulverschicht könnte die Freisetzungseigenschaften positiv beeinflussen. Damit die Wirkstoffbeladung nicht weiter gesenkt wird, wäre es daher sinnvoll, Matrixpellets mit geringen Durchmessern als Starterpellets einzusetzen. Die Wahl weniger formulierungskritischer Überzugspolymere kann außerdem die Freisetzungseigenschaften positiv beeinflussen.

Die Untersuchung der Eigenschaften der Minitabletten in Abhängigkeit von der Prozessdauer konnte in Bezug auf die Zerfallszeit und Freisetzung einen Trend aufzeigen. Für Minitabletten aus direkttablettierbaren Pellets zeigt sich zu Anfang des Prozesses eine zunehmende Zerfallszeit, die sich jedoch nach etwa 3 Stunden Prozesslaufzeit auf das anfängliche Niveau einpendelte. Für die Minitabletten, die unter Verwendung von Prosolv<sup>®</sup> ODT hergestellt wurden, zeigte sich ebenfalls zu Prozessbeginn eine Zunahme der Zerfallszeit, die sich jedoch nach etwa 4 Stunden Prozessdauer auf ein höheres Niveau einpendelte. Weiterhin nahm die Freisetzung aus Tabletten aus direkttablettierbaren Pellets nach 120 Minuten im sauren Medium über die Prozessdauer zu. Mit direkttablettierbaren Pellets konnten nicht die gleichen qualitativen Eigenschaften wie bereits zuvor erzielt werden. Dies kann auf eine vermehrte Zwillingsbildung beim Überziehen der Cellets<sup>®</sup> 200 mit der bisacodylhaltigen HPMC-Schicht zurückgeführt werden. Die anderen Qualitätsattribute der Minitabletten zeigten keine Abhängigkeit von der Prozessdauer. Allerdings wurde mit einer Ansatzgröße von 800 g und einem Durchsatz von etwa 11.000 Minitabletten<sup>\*</sup>h<sup>-1</sup> lediglich ein Labormaßstab repräsentiert. Gleichzeitig konnten hier magensaftresistente Pellets auf drei unterschiedliche Weisen in Minitabletten eingebracht werden. Prosolv<sup>®</sup> ODT und ein Granulat als Füllmittel zeigten sich dennoch über den gesamten Prozessverlauf als unterlegen.

Die vorliegende Arbeit konnte das Potential von multipartikulären Minitabletten aufzeigen. Diverse Möglichkeiten zur Herstellung von multipartikulären Minitabletten wurden untersucht und deren Limitierungen ausgetestet. Ein neues Verfahren zur Herstellung von direkttablettierbaren Pellets für die Herstellung von Minitabletten wurde entwickelt. Die Eigenschaften der Minitabletten wurden dabei kontinuierlich verbessert. Das neue Verfahren weist allerdings eigene Limitierungen auf, die in weiteren Arbeiten noch eingehender untersucht werden sollten.

## 5 Experimenteller Teil

### 5.1 Materialien

Tabelle 17. Wirkstoffe und primäre Referenzstandards, Farbstoffe

Substanz	Lieferant
Amaranth	BASF, Deutschland
Bisacodyl	Shreeji Pharma International, Indien
Bisacodyl (Referenzsubstanz)	EDQM, Frankreich
Diclofenac-Natrium	Unique Chemicals, Indien
Terbutalinsulfat	Shreeji Pharma International, Indien
Terbutalinsulfat (Referenzsubstanz)	EDQM, Frankreich

Tabelle 18. gebrauchsfertige Hilfsstoffe für die Tablettierung

Handelsname	Hersteller	Zusammensetzung
F-Melt®	Fuji Pharma, Japan	D-Mannitol, Xylitol, Mikrokristalline Cellulose, Crospovidon, Magnesium-Aluminometasilicat
Ludiflash®	BASF, Deutschland	D-Mannitol, Kollidon® CL-SF, Kollicoat® SR-30D
Parteck® ODT	Merck Millipore, Deutschland	D-Mannitol, Croscarmellose-Natrium
Pearlitol® Flash	Roquette, Frankreich	D-Mannitol, Maisstärke
Pharmaburst® 500	SPI Pharma, USA	D-Mannitol, Sorbitol, Crospovidon, hochdisperses Siliciumdioxid
Prosolv® ODT	JRS Pharma, Deutschland	Mikrokristalline Cellulose, hochdisperses Siliciumdioxid, Mannitol, Fructose, Crospovidon
SmartEx®	ShinEtsu, Japan	D-Mannitol, Hydroxypropylcellulose, Polyvinylalkohol
StarLac®	Meggle, Deutschland	Lactose Monohydrat, Maisstärke

Tabelle 19. Polymere für Pelletüberzüge

Handelsname	Hersteller	Polymer
Pharmacoat® 603	ShinEtsu, Japan	Hydroxypropylmethylcellulose, Hypromellose
Pharmacoat® 606	ShinEtsu, Japan	Hydroxypropylmethylcellulose, Hypromellose
Eudragit® L 30 D-55	Evonik, Deutschland	Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1), 30 % Dispersion
Eudragit® RS 30 D	Evonik, Deutschland	Ammoniummethacrylat-Copolymer (Typ B), 30 % Dispersion
Eudragit® RL 30 D	Evonik, Deutschland	Ammoniummethacrylat-Copolymer (Typ A), 30 % Dispersion

Tabelle 20. Hilfsstoffe zum Tablettieren und Überziehen von Pellets

Handelsname	Substanz	Hersteller
Aerosil® 200	Hochdisperses Siliciumdioxid	Evonik, Deutschland
Celllets® verschiedener Größen	Pellets aus mikrokristalliner Cellulose	Harke, Deutschland
EMPROVE® D-Mannitol	EXPERT D-Mannitol	Merck Millipore, Deutschland
EMPROVE® Polyvinylalkohol	Essential Polyvinylalkohol 18-88	Merck Millipore, Deutschland
Kollidon® CL	Crospovidon	BASF, Deutschland
PRUV®	Natriumstearylformarat	JRS Pharma, Deutschland
Prosolv® SMCC HD 90	Silifizierte mikrokristalline Cellulose	JRS Pharma, Deutschland
Talkum	Talkum	Caelo, Deutschland
Triethylcitrat	Triethylcitrat	Jungbunzlauer, Deutschland
Vivapur® 101	Mikrokristalline Cellulose	JRS Pharma, Deutschland

Tabelle 21. Substanzen für die Analytik

Substanz	Qualität	Hersteller
Acetonitril	HPLC-Grade	Merck-Millipore, Deutschland
Brillantblau 85	E133	Sigma-Aldrich, Deutschland
Demineralisiertes Wasser		Herstellung durch Umkehrosmose
Destilliertes Wasser		Herstellung durch Destillation
Essigsäure, 100 %	p.a.	Sigma-Aldrich, Deutschland
Ethanol		VWR, Deutschland
Natriumacetat	p.a.	Sigma-Aldrich, Deutschland
Natriumdihydrogenphosphat- Monohydrat	p.a.	Appllichem, Deutschland
Natriumhydroxidlösung, 1 M	p.a.	Appllichem, Deutschland
Salzsäure	p.a.	VWR, Deutschland

## 5.2 Herstellungsmethoden

### 5.2.1 Granulierung mittels Zweischneckengranulator

Um einen Vergleich zu den gebrauchsfertigen Hilfsstoffen herzustellen, wurde ein Granulat in einem Zweischneckengranulator mit einer Schneckenlänge von 41 D und einem Schneckendurchmesser von 16 mm produziert (Thermo Pharma HME 16, Thermo Fischer Scientific, Deutschland). Die verwendete Schneckenkonfiguration ist in Abbildung 63 dargestellt. D-Mannitol wurde per KT20-Pulverdosierer (K-Tron Soder, Schweiz) zugeführt und mit einer 5 %-igen Lösung aus Polyvinylalkohol granuliert (Flüssigdosierung mittels MZP 7205, HNP-Mikrosysteme, Deutschland). Es sollte sich dabei an der Zusammensetzung der gebrauchsfertigen Hilfsstoffe orientiert werden. Die verwendeten Parameter für die Granulierung sind Tabelle 22 zu entnehmen. Aus den gegebenen Dosieraten errechnet sich damit für das getrocknete Granulat eine Zusammensetzung von 99,5 % D-Mannitol und 0,5 % Polyvinylalkohol.

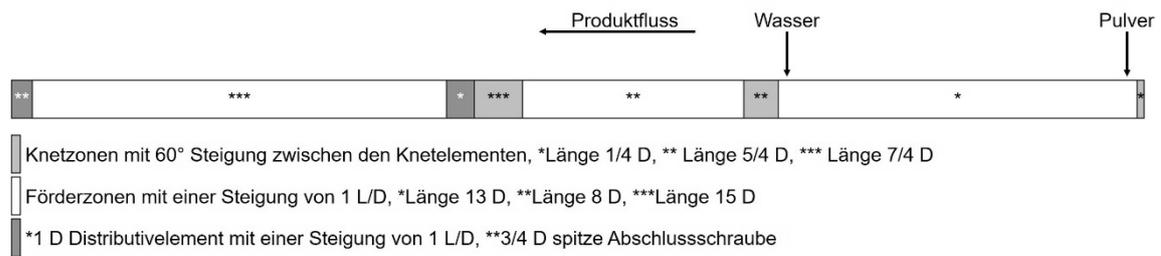


Abbildung 63. Schematische Darstellung der Schneckenkonfiguration zur Herstellung des Zweischneckengranulats

Tabelle 22. Parameter der Herstellung des Zweischneckengranulats

Schneckendrehgeschwindigkeit	300 min <sup>-1</sup>
Pulverdosierrate	60 g*min <sup>-1</sup>
Flüssigkeitsdosierrate	6 g*min <sup>-1</sup>
Temperatur	30 °C

Jeweils 600 g des Granulats wurden aufgefangen und der Wirbelschicht (GPCG 1, Glatt, Deutschland) getrocknet. Die Parameter für die Trocknung des Granulats sind Tabelle 23 zu entnehmen. Es wurden insgesamt 3 kg Granulat hergestellt.

Tabelle 23. Parameter der Trocknung des Zweischneckengranulats in der Wirbelschicht

Volumenstrom	60 m <sup>3</sup> *h <sup>-1</sup>
Zulufttemperatur	60 °C
Ziel Produkttemperatur	32 °C

Das getrocknete Granulat wurde anschließend in Klassen der Größen 0 bis 200 µm, 200 bis 355 µm, 355 bis 500 µm und größer 500 µm klassiert. Die Siebklassen 200 bis 355 µm und 355 bis 500 µm wurden für die Tablettierung verwendet.

### 5.2.2 Granulierung in der Wirbelschicht

200,0 g Crospovidon und 500,0 g MCC wurden mit 1000 ml einer 10 %-igen HPMC Lösung in einer Wirbelschicht mit „Top Spray“-Einrichtung (GPCG 1, Glatt, Deutschland) granuliert. Eine Sprühdüse mit einem Innendurchmesser von 1,2 mm wurde verwendet. Die Zuluft wurde auf einen Volumenstrom von 50 bis 75 m<sup>3</sup>\*h<sup>-1</sup> bei 50 bis 80 °C Einlasstemperatur geregelt. Die Flüssigkeit wurde mit 25 g\*min<sup>-1</sup> bei einem Sprühdruk von 1,2 bar zerstäubt.

Zur Herstellung der HPMC-Lösung wurden 50 % des benötigten demineralisierten Wassers auf über 80 °C erhitzt. In diesem erhitzten Wasser wurde die HPMC dispergiert. Die Dispersion wurde zum Abkühlen bei Raumtemperatur mit einem Magnetrührer (IKA-Werke, Deutschland) gerührt. Anschließend wurde mit Wasser auf 100 % aufgefüllt.

### 5.2.3 Extrusion-Sphäronisation zur Herstellung von Matrixpellets

1,8 kg Diclofenac-Natrium und 1,2 kg MCC wurden in einem Labormischer (LM20, LB Bohle Maschinen + Verfahren, Deutschland) bei 25 Upm für 15 min gemischt. Diese Mischung wurde kontinuierlich mit einem Pulverdosierer (KT20, K-Tron Soder, Schweiz) einem Zweischnellenextruder (Leistritz 27 GL-28D, Leistritz, Deutschland) zugeführt. Die Konfiguration der Schnecken ist in Abbildung 64 schematisch dargestellt. Es wurde eine Pulverdosierrate von  $40 \text{ g} \cdot \text{min}^{-1}$  und eine Flüssigkeitszufuhr von  $24 \text{ g} \cdot \text{min}^{-1}$  eingestellt, wobei demineralisiertes Wasser verwendet wurde. Die Masse wurde durch eine Düsenplatte mit Öffnungen von 0,5 mm Durchmesser extrudiert. Jeweils 300 g Extrudatstränge wurden bei 1400 Upm für 300 Sekunden gerundet (RM 300, Schlüter, Deutschland). Agglomerate wurden mit einem Sieb von  $1400 \mu\text{m}$  Maschenweite abgetrennt und die Pellets wurden anschließend in einem Wirbelschichttrockner (GPCG 1, Glatt, Deutschland) getrocknet. Die Parameter für die Trocknung sind Tabelle 24 zu entnehmen.

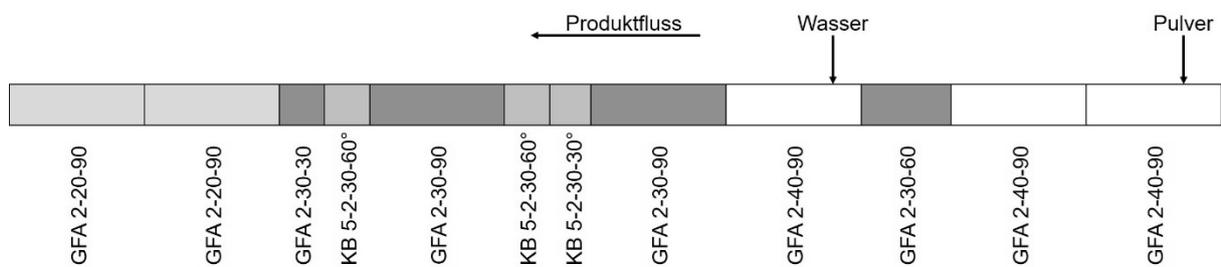


Abbildung 64. Schematische Darstellung der Schneckenkonfiguration mit Fördererlementen (GFA) mit einer Länge von 30 bis 90 mm und einer Ganglänge von 20 bis 40 mm, sowie Knetelementen (KB) von 30° und 60°; Produktfluss, Pulverzuführung sowie Wasserzuführung sind gekennzeichnet.

Tabelle 24. Parameter der Trocknung der extrudierten Pellets in der Wirbelschicht

Volumenstrom	$85 \text{ m}^3 \cdot \text{h}^{-1}$
Zulufttemperatur	$60 \text{ }^\circ\text{C}$
Ziel Produkttemperatur	$41 \text{ }^\circ\text{C}$

### 5.2.4 Mischen

Mischungen für die Tablettierungen wurden stets in zwei Schritten bei 50 Upm gemischt (Turbula® T2F, W. A. Bachofen, Schweiz). Im ersten Schritt wurden alle Bestandteile, außer dem Schmiermittel, in ein 1000 ml PE-Mischgefäß eingewogen. Dabei wurde der mengenmäßig größte Anteil der Tablettiermischung in zwei Teile geteilt, ein Teil davon wurde zuerst in das Gefäß eingewogen, der andere Teil zum Schluss. Es wurde für 15 min gemischt. Anschließend wurde das Schmiermittel zugewogen und erneut für 2 min gemischt. Soweit nicht anders beschrieben, wurden 2,5 % Natriumstearylfumarat als Schmiermittel eingesetzt.

### 5.2.5 Volumendosiertes Mischen von Pellets mit Pulvern bzw. Granulaten

Konstante Volumina von Pellets und Füllmitteln wurden gemischt. 350 ml Füllmittel wurden mit einem 500 ml fassenden Messzylinder mit einer Genauigkeit von 10 ml abgemessen. 50 ml Pellets wurden mit einem 100 ml fassenden Messzylinder mit einer Genauigkeit von 5 ml abgemessen. Die Hälfte des Füllmittels wurde in ein 1000 ml PE-Mischgefäß gegeben und die Masse bestimmt. Dazu wurden zunächst die abgemessenen Pellets und anschließend das verbleibende Füllmittel zugegeben und jeweils die Massen bestimmt. Die Masse wurde bei 50 Upm für 15 min gemischt (Turbula® T2F, W. A. Bachofen, Schweiz). Das Schmiermittel Natriumstearyl fumarat wurde hinzugegeben um in der Gesamtmasse einen Gehalt von 2,5 % zu erreichen und es wurde erneut für 2 min gemischt.

### 5.2.6 Tablettierung

Zur Tablettierung wurde eine instrumentierte Rundläuferpresse (Pressima, IMA Kilian, Deutschland) verwendet. Die Presskräfte an Ober- und Unterstempel wurden dabei mit Dehnungsmessstreifen ermittelt und mit Hilfe der Software MS 2300 (IMA Kilian, Deutschland) ausgelesen. Es wurde Umdrehungsgeschwindigkeiten von 10 Upm des Matrizenstempels und 40 Upm des Füllschuhs verwendet. Zur Herstellung großer Tabletten wurde dabei ein biplaner Stempelsatz von 8 mm Durchmesser verwendet. Zur Herstellung der Minitabletten wurde ein 19-facher Stempelsatz mit jeweils 2 mm Durchmesser und einer Krümmung mit einem Wölbungsradius von 1,4 mm verwendet (Ritter-Pharma Technik, Deutschland). Alle Tabletten wurden nach Herstellung auf einem Luftstrahlsieb (Hosokawa Alpine, Deutschland) bei einem Unterdruck 400 bis 600 Pa für 1 bis 2 min entstaubt.

### 5.2.7 Überziehen von Pellets

#### 5.2.7.1 Farbstoffüberzug

Cellets® der Größe 200 und 350 µm wurden in einem Mycrolab Wirbelschichtgerät (Hüttlin, Deutschland) mit einer amaranthaltigen Sprühhaltung überzogen. Zur Herstellung der Sprühhaltung wurden 6,0 g Amaranth mit 150,0 g einer 7 % HPMC (Pharmacoat® 606) enthaltenden Lösung gemischt. Zur Herstellung der verwendeten HPMC Lösung wurden ca. 50 % der benötigten Wassermenge auf über 80 °C erhitzt. Darin wurde die benötigte Menge HPMC dispergiert. Das Gemisch wurde bei Raumtemperatur gerührt, bis es abgekühlt war. Anschließend wurde mit demineralisiertem Wasser auf 100 % der Gesamtmasse aufgefüllt. Die Lösung wurde mindestens 15 h und maximal 24 h vor Verwendung hergestellt.

Die Parameter des Wirbelschichtprozesses sind Tabelle 25 zu entnehmen. Es wurde eine Sprühdüse mit einem Innendurchmesser von 0,8 mm verwendet. Die Pellets wurden anschließend getrocknet, bis die Produkttemperatur und die Ablufttemperatur nicht mehr anstiegen.

Jeweils drei Ansätze wurden hergestellt, anschließend vereinigt und das Gemisch für die weitere Tablettierung verwendet.

Tabelle 25. Parameter des Wirbelschichtprozesses für den Farbstoffüberzug auf Pellets

Volumenstrom	20 m <sup>3</sup> *h <sup>-1</sup>
Flüssigkeitszufuhr	2 g*min <sup>-1</sup>
Sprühdruk	1 bar
Mikroklima	0,5 bar
Zulufttemperatur	50 °C
Ansatzgröße	100 g

### 5.2.7.2 Farbstoffbeladene Pellets

Cellets® der Größe 200 und 350 µm wurden in einem Mycrolab Wirbelschichtgerät (Hüttlin, Deutschland) mit einer amaranthhaltigen Sprühlösung ohne Bindemittel in einem Konzentrationsbereich von 25 bis 50 g\*l<sup>-1</sup> beladen. Ansatzgrößen von 100 g Cellets wurden bis zu einem Zielgehalt von 10 % Amaranth prozessiert. Es wurden Sprühdosen von 1 bis 3 g\*min<sup>-1</sup> verwendet bei einer Sprühdüse von 0,8 mm Innendurchmesser mit 1 bar Sprühdruk. Das Mikroklima wurde auf 0,5 bar festgelegt. Der Volumenstrom lag in einem Bereich von 15 bis 25 m<sup>3</sup>\*h<sup>-1</sup> bei einer Zulufttemperatur von 50 °C. Die Parameter Sprühdose, Konzentration und Volumenstrom wurden nach einem vollfaktoriellen Versuchsplan (siehe Tabelle 26) (Methode 5.3.14) variiert. Die Zielgrößen Gehalt bezogen auf den Sollgehalt und relative Standardabweichung des Gehalts wurden durch die Einflussgrößen nicht signifikant beeinflusst, sodass die Pellets für die weitere Untersuchung gleichermaßen verwendet werden konnten.

Tabelle 26. Variable Faktoren und deren Faktorstufen im vollfaktoriellen Versuchsplan

Faktor	Faktorstufe		
	-1	0	+1
Sprühdose [g*min <sup>-1</sup> ]	1	2	3
Konzentration der Sprühlösung [g*l <sup>-1</sup> ]	25	37,5	50
Volumenstrom [m <sup>3</sup> *h <sup>-1</sup> ]	15	20	25

Die Ansätze wurden getrennt für die weitere Tablettierung verwendet.

### 5.2.7.3 Wirkstoffüberzug

Um eine Beladung von Cellets® mit Wirkstoff zu erzielen, wurden diese in der Wirbelschicht (GPCG 1, Glatt) mit einer wirkstoffhaltigen Polymerschicht überzogen. Um eine möglichst

gleichmäßige Beladung mit Wirkstoff zu erzielen, wurde mit einer Sprührate von  $2\text{-}3\text{ g}\cdot\text{min}^{-1}$  gearbeitet. Damit wird jedoch die mögliche Beladung eingegrenzt, weil der Feststoffanteil 30 % in der Sprühdispersion nicht übersteigen sollte. Verwendet wurde eine Sprühdispersion mit einem Anteil von 10 % HPMC (Pharmacoat® 603, ShinEtsu) und 20 % Wirkstoff. Zunächst wurde die HPMC-Lösung hergestellt (Methode 5.2.2). Diese wurde jedoch nicht mit reinem Wasser auf 100 % der Masse aufgefüllt, sondern mit einer Suspension aus Wasser und der benötigten Menge Wirkstoff, welche 5 Minuten durch einen Ultraturax (TP18/10, IKA-Werke, Deutschland) bei 20000 Upm dispergiert wurde. Das Becherglas zur Herstellung dieser Suspension wurde mit Wasser ausgespült und dieses ebenfalls in die Sprühdispersion gegeben. Anschließend wurde mit Wasser auf 100 % aufgefüllt. Um ein Absinken des Wirkstoffes während des Prozesses zu vermeiden, wurde die Sprühdispersion während des Überziehens in der Wirbelschicht mit einem Magnetrührer gerührt (IKA-Werke, Deutschland).

Für den Wirbelschichtprozess wurde mit Ansatzgrößen von jeweils 800 g Cellets® gearbeitet. Die wirkstoffbeladenen Pellets sollten einen Wirkstoffgehalt von 10 % aufweisen, woraus sich eine HPMC-Beladung von 5 % ergibt. Die benötigte Menge Sprühdispersion errechnete sich demnach zu ca. 470 g. Es wurde ein Überschuss von ca. 25 % hergestellt. Die Parameter für den Wirbelschichtprozess sind Tabelle 27 zu entnehmen. Es wurde eine Sprühdüse mit einem Innendurchmesser von 1,2 mm verwendet. Der Abstand des Wurster-Einsatzes vom Boden wurde auf 20 mm festgelegt.

*Tabelle 27. Parameter des Wirbelschichtprozesses für den Überzug mit einer wirkstoffhaltigen Polymerschicht*

Volumenstrom	$55\text{ m}^3\cdot\text{h}^{-1}$
Flüssigkeitszufuhr	$2\text{ g}\cdot\text{min}^{-1}$
Sprühdruck	2,5 bar
Zulufttemperatur	45-54 °C

#### 5.2.7.4 Magensaftresistenter Überzug

Bisacodylhaltige Pellets wurden mit einem magensaftresistenten Überzug versehen, um eine verzögerte Freisetzung der Pellets zu erzielen. Als magensaftresistentes Polymer wurde in der vorliegenden Arbeit stets Eudragit® L 30 D-55 verwendet. Um ausreichende qualitative Eigenschaften des resultierenden Überzuges zu erreichen, wurden ein Weichmacher sowie ein Antiklebmittel zugefügt. Die relative Zusammensetzung wurde konstant gehalten und ist Tabelle 28 zu entnehmen.

Tabelle 28. Zusammensetzung der Suspension zum Überziehen mit einer magensaftresistenten Polymerschicht, \*Antiklebbmittelanteil in der resultierenden Polymerschicht, \*\*Weichmacheranteil bezogen auf den Polymeranteil.

Eudragit® L 30 D-55	41,7 %	
Talkum	6,2 %	31 %*
Triethylcitrat	1,3 %	10 %**
Wasser	50,8 %	

Talkum und Triethylcitrat wurden zunächst 5 Minuten mit einem Ultraturrax (TP18/10, IKA-Werke, Deutschland) mit 20000 Upm in Wasser dispergiert. Die Suspension wurde durch ein Sieb mit einer Maschenweite von 355 µm in ein größeres Gefäß umgeschüttet und weiterhin gerührt um ein Absinken der dispergierten Partikel zu vermeiden. Zu der Suspension wurde anschließend die Eudragit® Dispersion ebenfalls durch ein Sieb dazugegeben. Die gebrauchsfertige Dispersion wurde während des Prozesses mit einem Magnetrührer gerührt. Es wurde entweder bis zu einem Massenzuwachs von 30 % gearbeitet (Kapitel 3.4.3.1 und 3.4.4.3) oder es sollte eine Auftragsmenge von etwa 2,5 mg Polymer\*cm<sup>-2</sup> erzielt werden (Kapitel 3.5).

Für den Wirbelschichtprozess wurde jeweils mit Ansatzgrößen von 600 bis 800 g bisacodylhaltiger Pellets gearbeitet. Die weiteren Parameter sind Tabelle 29 zu entnehmen. Der Innendurchmesser der verwendeten Sprühdüse betrug 1,2 mm. Der Abstand des Wurster-Einsatzes vom Boden wurde auf 20 mm festgelegt. Die überzogenen Pellets wurden anschließend bei 60 °C für 2 Stunden in einem Trockenschrank (Memmert, Deutschland) getempert.

Tabelle 29. Parameter für den Wirbelschichtprozess zum Überzug mit einer magensaftresistenten Polymerschicht

Volumenstrom	40 m <sup>3</sup> *h <sup>-1</sup>
Flüssigkeitszufuhr	3 g*min <sup>-1</sup>
Sprühdruk	2 bar
Zulufttemperatur	33-39 °C

#### 5.2.7.5 Retardüberzug

Pellets mit den Wirkstoffen Diclofenac und Terbutalin sollten den Wirkstoff über einen langen Zeitraum freisetzen und wurden daher mit einer Polymerschicht zur verlängerten Freisetzung überzogen. Dafür wurde in dieser Arbeit eine Mischung aus Eudragit® RS 30 D und Eudragit® RL 30 D im Verhältnis 9:1 eingesetzt. In diesem Fall wurden ebenfalls Weichmacher und Antiklebbmittel benötigt, um ausreichende qualitative Eigenschaften der Polymerschicht zu erzielen. Die relative Zusammensetzung wurde konstant gehalten und wird in Tabelle 30 dargestellt.

Tabelle 30. Zusammensetzung der Suspension zum Überziehen mit einer Polymerschicht zur verlängerten Freisetzung, \*Antiklebmittelanteil in der resultierenden Polymerschicht, \*\*Weichmacheranteil bezogen auf den Polymeranteil.

Eudragit® RS 30 D	35,3 %	
Eudragit® RL 30 D	3,9 %	
Talkum	5,9 %	29 %*
Triethylcitrat	2,4 %	20 %**
Wasser	52,6 %	

Die Herstellung der Dispersion erfolge wie in Kapitel 5.2.7.4 beschrieben. Es wurden Auftragsmengen von 1,5 (Kapitel 3.4.2, 3.4.3.2 und 3.4.4.2) und 2,7 mg Polymer\*cm<sup>2</sup> (Kapitel 3.4.4.4) verwendet.

Die Parameter für den Überzugsprozess in der Wirbelschicht sind in Tabelle 31 dargestellt. Es wurden Ansätze von jeweils 800 g Pellets verwendet. Der Innendurchmesser der verwendeten Sprühdüse betrug 1,2 mm. Der Abstand des Wurster-Einsatzes vom Boden wurde auf 20 mm eingestellt. Die Pellets wurden anschließend noch im Prozess bei Produkttemperaturen von über 45 °C für 30 min getempert.

Tabelle 31. Parameter für den Wirbelschichtprozess zum Überzug mit einer Polymerschicht zur verlängerten Freisetzung

Volumenstrom	55-70 m <sup>3</sup> *h <sup>-1</sup>
Flüssigkeitszufuhr (bezogen auf die Beladung)	8-12 g*min <sup>-1</sup> *kg <sup>-1</sup>
Flüssigkeitszufuhr	6,4-9,6 g*min <sup>-1</sup>
-prühdruk	2 bar
Zulufttemperatur	35-50 °C

#### 5.2.7.6 Überziehen von Pellets mit einer Pulverschicht zur Direkttablettierung

Die vom Versuchsplan (Kapitel 3.4.4.1) vorgegebene Menge Pellets wurde für 10 Minuten in der vorgeheizten Wirbelschichtapparatur (GPCG 1, Glatt, Deutschland) vorgewärmt. Eine wässrige Sprühsuspension aus 10 % HPMC und 5 % Talkum wurde mittels einer Dreistoffdüse auf das Pulverbett gesprüht. Nach ca. 30 s nahm die Produkttemperatur ab, was als ausreichende Benetzung interpretiert wurde. Darauf folgend startete die Pulverzufuhr. Ein Pulverdosiierer (KT20, K-Tron Soder, Schweiz) wurde zur kontinuierlichen Zufuhr einer Mischung von MCC und Crospovidon verwendet. Das Pulver gelangte dabei ebenfalls über die Dreistoffdüse und durch den Unterdruck in die Wirbelschichtapparatur. Die Pellets wurden mit einer Pulverschicht überzogen bis zu einer Massenzunahme von 100 % bezogen auf das Füllmittel MCC. Die Dosierung der Sprühsuspension erfolgte über weitere 2 min, um eine Adhäsion des überschüssigen Pulvers zu gewährleisten. Nach 10 min Trocknungszeit wurde das Produkt entnommen. Die Pulverschicht auf den Pellets setzte sich aus 75 % MCC, 10 % Crospovidon, 10 % HPMC und 5 % Talkum zusammen.

## 5.2.8 Überziehen von Pulver mit einem Retardüberzug

Um eine möglichst geringe Partikelgröße verlängert freisetzender Partikel zu erzielen, wurden Pulverpartikel mit einem Retardüberzug befilmt. Die Dispersion, welche dafür verwendet wurde, hatte die gleiche Zusammensetzung wie in Kapitel 5.2.7.5 beschrieben und wurde nach der gleichen Methode hergestellt. Aufgetragen wurden  $1,5 \text{ mg Polymer} \cdot \text{cm}^{-2}$ . Abweichend von vorherigen Überzugsmethoden, wurde in diesem Versuch eine Rotationswirbelschicht eingesetzt (GPCG 1, Glatt). Dabei wird die Bodenplatte in eine Drehbewegung versetzt und in Kombination mit der Luftströmung durch den Spalt um die Bodenplatte wird eine spiralförmige Bewegung des Pulverbettes erzielt. Dadurch entstehen Scherbewegungen im Pulverbett, die zu einer Zerteilung von agglomerierten Partikeln führen und somit wird ein Überziehen der Pulverpartikel gegenüber eines Granulierens bevorzugt. Die Sprühdüse ist in diesem Prozess tangential angeordnet und sprüht somit in Fließrichtung des Pulvers. Die Prozessparameter sind in Tabelle 32 dargestellt. Verwendet wurde hier eine Ansatzgröße von 300 g, sowie eine Sprühdüse mit einem Innendurchmesser von 1,2 mm. Die überzogenen Wirkstoffpartikel wurden anschließend im Prozess bei einer Produkttemperatur von über  $45 \text{ }^\circ\text{C}$  getempert.

Tabelle 32. Parameter für den Rotationswirbelschichtprozess zum Überzug mit einer Polymerschicht zur verlängerten Freisetzung, \* Spaltbreite nur relativ abbildbar

Volumenstrom	$80 \text{ m}^3 \cdot \text{h}^{-1}$
Flüssigkeitszufuhr	$2,3\text{-}3 \text{ g} \cdot \text{min}^{-1}$
Sprühdruk	2 bar
Zulufttemperatur	$25 \text{ }^\circ\text{C}$
Rotationsgeschwindigkeit	1225 Upm
Spaltbreite	2*

## 5.3 Analytische Methoden

### 5.3.1 Bestimmung der Dichte von Pulvern

#### 5.3.1.1 Wahre Dichte

Die Bestimmung der wahren Dichte von Pulvern und Pellets erfolgte mittels Helium-Pyknometrie (AccuPyk 1330, Micromeritics, USA). Die Probenkammer mit einem Volumen von  $3,5 \text{ mm}^3$  wurde zu etwa zwei Drittel mit dem zu untersuchendem Material befüllt, wobei die Masse der Probe auf einer Feinwaage bestimmt wurde (Sartorius, Deutschland). Jede Probe wurde dreimal vorbereitet und anschließend fünfmal bei einer Temperatur von  $25,0 \pm 0,1 \text{ }^\circ\text{C}$ , einem Spül- und Fülldruck von 134,4 kPa sowie einem Gleichgewichtsdruck von 0,035 kPa vermessen. Der Mittelwert wurde aus allen diesen Messungen gebildet.

### 5.3.1.2 Schüttdichte (Ph. Eur. 2.9.34)

Die Bestimmung der Schüttdichte von Pulvern und Pellets erfolgte in einem Messzylinder mit einem Volumen von 250 ml und einer Messgenauigkeit von 2 ml [158]. 100 g der zu untersuchenden Probe wurden ohne Vorverdichtung in den Messzylinder gegeben und das Volumen abgelesen. Die Schüttdichte errechnet sich aus dem Verhältnis der Masse zum abgelesenen Volumen. Die Bestimmung der Schüttdichte wurde dreifach durchgeführt.

### 5.3.1.3 Stampfdichte (Ph. Eur. 2.9.34)

Zur Bestimmung der Stampfdichte wurden 100 g der zu untersuchenden Probe in einen Messzylinder mit einem Volumen von 250 ml und einer Messgenauigkeit von 2 ml gegeben. Das Volumen wurde abgelesen bevor das Pulver verdichtet wurde. Anschließend wurden genormte Stampfbewegungen ( $250 \pm 15$  Stampfbewegungen $\cdot\text{min}^{-1}$  und eine Fallhöhe von  $3 \pm 0,2$  mm) durchgeführt und das Volumen nach 10, 500 und 1250 Stampfbewegungen abgelesen. Betrug die Differenz des Volumens nach 1250 Stampfbewegungen im Vergleich zu 500 Stampfbewegungen mehr als 2 ml, wurden erneut 1250 Stampfbewegungen durchgeführt. Die Stampfdichte errechnet sich aus dem Verhältnis der Masse zum abgelesenen Volumen nach allen Stampfbewegungen. Das Stampfvolumen wurde dreimal bestimmt. Ebenfalls wurde der Hausner-Faktor berechnet (Ph. Eur. 2.9.34), indem das Verhältnis aus Stampfdichte und Schüttdichte (Kapitel 5.3.1.2) gebildet wurde.

## 5.3.2 Dynamische Bildanalyse

Die Partikelgröße von Pulvern, Granulaten und Pellets wurde mittels dynamischer Bildanalyse am Camsizer XT (Retsch, Deutschland) bestimmt. Dieser verfügt über zwei Kameras, die während der Messung kontinuierlich zweidimensionale Bilder der durchlaufenden Partikel aufnehmen und daraus die Partikelgröße ermitteln.

Dabei wurden sowohl die Freifalldispergierung (X-Dry, Modul X-Fall), als auch die Druckluftdispergierung (X-Dry, Modul X-Jet) verwendet. Die Freifalldispergierung konnte nur für freifließende Güter, wie beispielsweise Pellets, verwendet werden. Kohäsivere Güter, wie beispielsweise die Ausgangsmaterialien, mussten mittels Druckluft dispergiert werden, um Messfehler zu vermeiden, indem Agglomerate und nicht Primärpartikel gemessen werden. Es wurde dabei mit einem Dispergierdruck von 0,8 bar gearbeitet. Die Rüttelrinne wurde automatisch reguliert um eine Bilddichte von 0,5 % zu erreichen. Die Auswertung der Partikelgrößen erfolgte anhand des  $x_{c_{\min}}$ -Wertes, wobei der kleinste aller gemessenen Innendurchmesser für jedes aufgenommene Partikel zur Betrachtung herangezogen wird. Daraus wurde eine Durchgangssummenverteilung gebildet sowie die 10, 25, 50, 75 und 90 % Quantile. Ebenfalls wurde eine spezifische Oberflächenkennzahl  $S_v$  [ $1 \cdot \text{mm}^{-1}$ ] abgeleitet. Es wurden jeweils drei Messungen durchgeführt und daraus Mittelwert und Standardabweichung berechnet. Ausgangsstoffe wurden dabei direkt

verwendet, prozessiertes Material über einen Probenteiler (Retsch, Deutschland) in gleiche Teile aufgeteilt und anschließend vermessen. Es wurde ein Probenvolumen von mindestens 5 ml verwendet.

### 5.3.3 Analytisches und präparatives Sieben

Zur Siebanalyse und zum präparativen Sieben wurde ein Siebrüttelgerät (Retsch Vibrio AS 200 control, Retsch, Deutschland) verwendet, welches die jeweils verwendeten Siebe bei einer Amplitude von 1,5 mm für 5 min gerüttelt hat. Es wurde eine Menge von etwa 200 g Material aufgebracht. Die verwendeten Siebgrößen sind in den entsprechenden Kapiteln aufgeführt.

### 5.3.4 Berechnung der Pressdrücke bei der Tablettierung

Zur Berechnung der Pressdrücke aus den eingestellten Presskräften, müssen diese auf die Oberfläche der benutzten Stempelwerkzeuge bezogen werden. Die Presskräfte wurden wie in Methode 5.2.6 beschrieben ermittelt. Bei den großen Tabletten wurden biplane Stempel mit einem Durchmesser von 8 mm eingesetzt. Die Fläche berechnet sich nach Formel 5 und der Pressdruck schließlich nach Formel 6. Anhand der Formeln ergibt sich beispielsweise für eine Presskraft von 5 kN ein Pressdruck von etwa 99 MPa.

$$A_{\text{biplan}} = \pi \cdot r^2$$

*Formel 5. Berechnung der Stempeloberfläche ( $A_{\text{biplan}}$ ) einer biplanen Tablette mit Stempelradius ( $r$ )*

$$PD = \frac{PK}{A}$$

*Formel 6. Berechnung des Pressdrucks ( $PD$ ) aus Presskraft ( $PK$ ) und Fläche ( $A$ )*

Da die Minitablettenstempel eine Kalotte aufweisen, gestaltet sich die Berechnung der Oberfläche schwieriger. Die Berechnung der Stempeloberfläche einer Stempelspitze berechnet sich nach Formel 7 und Formel 8. Der Pressdruck wird wieder nach Formel 6 berechnet, allerdings muss hier beachtet werden, dass es sich bei den verwendeten Minitablettenstempeln um ein 19-fach Werkzeug handelt. Anhand der Formeln ergibt sich beispielsweise für eine Presskraft von 5 kN ein Pressdruck von etwa 71 MPa. Die verwendeten 2 mm Minitablettenstempel wiesen eine Stempeloberfläche ( $A_{\text{Kalotte}}$ ) von 3,7 mm<sup>2</sup> und eine Höhe der Kalotte ( $h_K$ ) von 0,4 mm auf.

$$A_{\text{Kalotte}} = \pi \cdot (r^2 + h_K^2)$$

*Formel 7. Berechnung der Stempeloberfläche von konkaven Stempeln ( $A_{\text{Kalotte}}$ ) aus Höhe der Kalotte ( $h_K$ ) und Stempelradius ( $r$ )*

$$2r_w h_K = r^2 + h_K^2$$

Formel 8. Berechnung der Höhe der Kalotte ( $h_K$ ) aus Wölbungsradius ( $r_w$ ) und Stempelradius ( $r$ )

### 5.3.5 Bruchkraft (Ph. Eur. 2.9.8)

Für die Bestimmung der Bruchkraft wurden die Tabletten nach Ph. Eur. 2.9.8 zwischen zwei Prüfbacken gegeben, die sich mit einer konstanten Geschwindigkeit aufeinander zubewegen (TBH 210, Erweka, Deutschland) [159]. Während der Bewegung wird die Kraft an den Backen gemessen. Zerbricht die Tablette so ist dies als Abfall in der Kraft erkennbar und wird als Bruchkraft definiert. Die Genauigkeit des Gerätes ist allerdings nicht ausreichend um Bruchkräfte im Bereich der Minitabletten zu messen.

Für Minitabletten wurde daher ein anderes Gerät benutzt (Texture Analyser TA XT2i, Stable Micro Systems, UK). Hier wurde die Minitablette auf dem Steg liegend auf eine plane Fläche gebracht und von oben ein Stempel mit einem Durchmesser von 5 mm mit einer konstanten Geschwindigkeit nach unten bewegt. Zunächst bewegte sich der Stempel mit einer Geschwindigkeit von  $0,5 \text{ mm} \cdot \text{s}^{-1}$ . Wurde eine Kraft von  $0,1 \text{ N}$  gemessen bewegte sich der Stempel lediglich mit  $0,1 \text{ mm} \cdot \text{s}^{-1}$ . Dabei wurde der Abstand des Stempels von der Bodenplatte aufgenommen und der Stempel so weit nach unten bewegt, bis sich dieser Abstand halbiert hatte. Der erste Abfall der Kraft wird auch hier als Bruchkraft definiert.

Zehn Tabletten wurden jeweils in beiden Dimensionen mit einer Mikrometerschraube (MDC-25SX, Mitutoyo, Japan) vermessen um anschließend nach Formel 9 die Druckfestigkeit der Tabletten zu berechnen [160]. Mittelwert und Standardabweichung wurden von den berechneten Druckfestigkeiten gebildet.

$$\sigma = \frac{2P}{\pi \cdot d \cdot h}$$

Formel 9. Berechnung der Druckfestigkeit, wobei  $P$  = Bruchkraft,  $d$  = Tablettendurchmesser,  $h$  = Steghöhe

### 5.3.6 Abrieb (Ph. Eur. 2.9.7)

Die zu untersuchenden Tabletten wurden in eine Trommel mit den Abmessungen gemäß der Arzneibuchmethode gegeben [161]. Hierfür wurde eine Masse ausgewählt die möglichst nahe an einer Masse von  $6,5 \text{ g}$  lag. Die Trommel wurde  $4 \text{ min}$  lang mit  $25 \text{ Upm}$  gedreht. Die Tabletten wurden entnommen und anschließend auf einem Luftstrahlsieb (Hosokawa Alpine, Deutschland) bei einem Unterdruck  $400$  bis  $600 \text{ Pa}$  für  $1$  bis  $2 \text{ min}$  entstaubt und die Masse bestimmt. Der Abrieb berechnet sich als prozentuale Abnahme der Masse bezogen auf die Ausgangsmasse der Tabletten.

### 5.3.7 Zerfall

#### 5.3.7.1 Zerfall von großen Tabletten mit unveränderter Freisetzung (Ph. Eur. 2.9.1)

Der Zerfall der Tabletten mit einem Durchmesser von 8 mm wurde mit einem automatischen Tablettentester überprüft (Sotax DT2, Schweiz). Dieser entsprach der Monographie zur Bestimmung des Tablettenzerfalls im Europäischen Arzneibuch [162]. Die Zerfallszeit wurde dabei manuell bestimmt. Es wurden immer zwei Proben parallel analysiert, insgesamt wurde ein Stichprobenumfang von sechs Tabletten pro Charge untersucht. Als Zerfallsmedium wurde Wasser benutzt und auf  $37,0 \pm 0,5$  °C temperiert. Bestimmt wurde die je Tablette notwendige Zeit, bis alle Tablettenbestandteile den Siebboden durchquert hatten.

#### 5.3.7.2 Zerfall von Minitabletten

Um den Zerfall von Minitabletten zu untersuchen wurden verschiedene in der Literatur beschriebene Methoden herangezogen. Die Untersuchung nach Arzneibuch (s.o.) konnte nicht durchgeführt werden. Beschrieben in der Methode ist ein starres Gestell mit einem Siebboden mit einer Maschenweite von  $2,0 \text{ mm} \pm 0,2 \text{ mm}$ . Da die Tabletten mit Stempeln mit einem Durchmesser von 2 mm hergestellt wurden, würden die Tabletten das Sieb sofort passieren, jedoch ohne zu zerfallen. Das Europäische Arzneibuch hat eine Definitionslücke hinsichtlich des Zerfalls von Minitabletten. Dies wurde bereits in vorhergehenden Arbeiten beschrieben [117] [163]. In der vorliegenden Arbeit wurden drei verschiedene Methoden verwendet, um den Zerfall der Minitabletten zu analysieren.

##### 5.3.7.2.1 Zerfall modifiziert nach Europäischem Arzneibuch

Eine Modifikation der Methode des Europäischen Arzneibuches wurde in der Vergangenheit für Pellets bereits vorgeschlagen [164]. Dabei wird ein Plexiglaszylinder mit einer Höhe von 21 mm und einem Innendurchmesser von 10 mm mit Siebeinsätzen mit einer Maschenweite von  $710 \mu\text{m}$  in das starre Gestell des Zerfalltesters eingebracht. Der Plexiglaszylinder wird mit Metallhülsen beschwert. Die Minitablette befindet sich zwischen den beiden Sieben. Die Zerfallszeit wird bestimmt, indem die Zeit gestoppt wird, bis sich keine Tablettenbestandteile mehr in dem Plexiglaszylinder befinden. Die Messung wurde sechsmal pro Charge durchgeführt.

##### 5.3.7.2.2 Simulierter Benetzungstest („simulated wetting test“)

Die hergestellten Minitabletten enthielten hohe Mengen an Zerfallhilfsmittel. Es kann angenommen werden, dass bei orodispersiblen Arzneiformen die Benetzungszeit und die Zerfallszeit stark miteinander korrelieren [139]. Die Methode wurde nach [163] für die Größe der Minitabletten angepasst. Ein Filterpapier mit einem Durchmesser von 5 mm wurde in die Vertiefung einer 96-Wellplatte gelegt und mit  $20 \mu\text{l}$  einer 0,1 % (w/w)

Brilliantblau 85 E133-Lösung benetzt. Die Minitablette wurde auf dem Steg liegend auf das Filterpapier gelegt und die Zeit genommen, bis die Tablette sich blau verfärbt hatte. Die Messung wurde pro Charge sechsmal durchgeführt.

#### 5.3.7.2.3 Zerfallstest nach Martin Hermes

Bei Arzneiformen, die in der Mundhöhle zerfallen, sollten die Gegebenheiten der Mundhöhle auch beim Zerfallstest berücksichtigt werden. In [117] wurde ein biorelevanter Zerfallstest entwickelt, der die Zungenkraft, das Speichelvolumen sowie die physikochemischen Eigenschaften des Speichels einbezieht. Ein Stempel mit einer Gewichtskraft von 13,66 g drückt von oben auf die, auf dem Steg liegende, Minitablette. Das Volumen wird durch die Größe der Messzelle begrenzt und liegt bei ungefähr 0,22 ml. Die Tablette gilt als zerfallen, wenn sich oberer und unterer Kontakt der Messzelle berühren, was einer Abnahme des Durchmessers auf 0,8 mm entspricht. Die Zerfallszeit wird automatisch durch eine Widerstandsmessung zwischen den beiden Kontakten bestimmt. In dieser Arbeit wurde Wasser als Zerfallsmedium eingesetzt. Pro Charge wurden sechs Messungen durchgeführt.

### 5.3.8 Berechnung der spezifischen Oberfläche

Die Berechnung der spezifischen Oberfläche erfolgt nach Formel 10, wobei sich die Tablettenoberfläche anhand von Formel 11 berechnen lässt. Bei Tabletten mit Kalotte muss ebenso die Steghöhe nach Formel 12 berechnet werden.

$$A_s = \frac{A_{\text{gesamt}}}{m}$$

*Formel 10. Berechnung der spezifischen Oberfläche ( $A_s$ ) aus Tablettenoberfläche ( $A_{\text{gesamt}}$ ) und Tablettenmasse ( $m$ )*

$$A_{\text{gesamt}} = 2 \cdot A_{\text{Stempel}} + 2 \cdot \pi \cdot r \cdot h_s$$

*Formel 11. Berechnung der Tablettenoberfläche ( $A_{\text{gesamt}}$ ) aus Stempelfläche ( $A_{\text{Stempel}}$ ) und Steghöhe ( $h_s$ ), ( $A_{\text{Stempel}}$  Kapitel 5.3.4)*

$$h_s = h - 2 \cdot h_K$$

*Formel 12. Berechnung der Steghöhe für Tabletten mit Kalotte ( $h_s$ ), ( $h_K$  Kapitel 5.3.4)*

### 5.3.9 Gehaltsbestimmungen

#### 5.3.9.1 Amaranth

Die Gehaltsbestimmung des Farbstoffes Amaranth erfolgte mittels Spektralphotometer. Die Messung der UV-Absorption erfolgte dabei in Intervallen von einer Sekunde mithilfe

einer faseroptischen UV-Sonde (T 300 dip probe, 5 mm tip, USB 4000 Detektor, DH 2000 BAL Lichtquelle, Ocean Optics, USA) bei 240 und 400 nm. Um daraus die Konzentration zu berechnen, wurde eine arbeitstäglich neu erstellte Kalibriergerade benutzt (Abbildung 65). Die Auswertung der UV-Spektren erfolgte mit der Software SpectraSuite (Ocean Optics, USA)

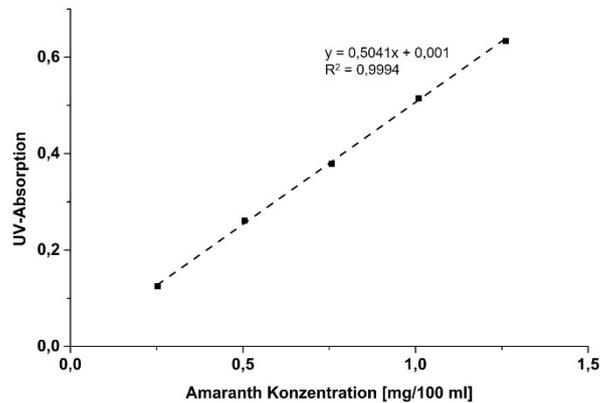


Abbildung 65. Kalibriergerade für den Farbstoff Amaranth, aufgenommen in 50 mM Phosphatpuffer pH 6,8 bei 37 °C

Proben wurden in demineralisiertem Wasser gelöst und die UV-Absorption bestimmt. Lag die Konzentration außerhalb des von der Kalibrierung abgedeckten Bereichs, wurde die Probe im Verhältnis 1:10 verdünnt. Dies wurde solange wiederholt, bis die UV-Absorption innerhalb des Kalibrierbereichs lag. Es wurde jeweils der Gehalt von Einzeltabletten bzw. etwa 100 mg Pellets bestimmt.

### 5.3.9.2 Bisacodyl

Die Gehaltsbestimmung von Bisacodyl erfolgte mittels HPLC Analytik. Zu analysierende Tabletten wurden einzeln in 10,0 ml des Fließmittelgemischs gelöst und durch einen Polypropylenfilter der Porengröße 0,45 µm (VWR, Deutschland) filtriert. Die Flussrate der mobilen Phase betrug 1,0 ml\*min<sup>-1</sup>. Sie bestand aus 50 % Acetonitril und 50 % Phosphatpuffer, eingestellt auf 10 mM sowie einen pH-Wert von 6,0. Die Fließmittel wurden jeweils 30 min lang mittels Ultraschallbad entgast (VWR, Deutschland). Verwendet als stationäre Phase wurde eine EC 250/4 Nucleosil 100-5 C18 Säule (Machery-Nagel, Deutschland), temperiert auf 40,0 °C. Das Injektionsvolumen betrug 10 µl. Die Detektion erfolgte bei 214 nm. Die Laufzeit der Methode lag bei 13 Minuten.

Die Retentionszeit des Bisacodyls lag bei circa 8 min. Ein Beispielchromatogramm ist in Abbildung 66 dargestellt.

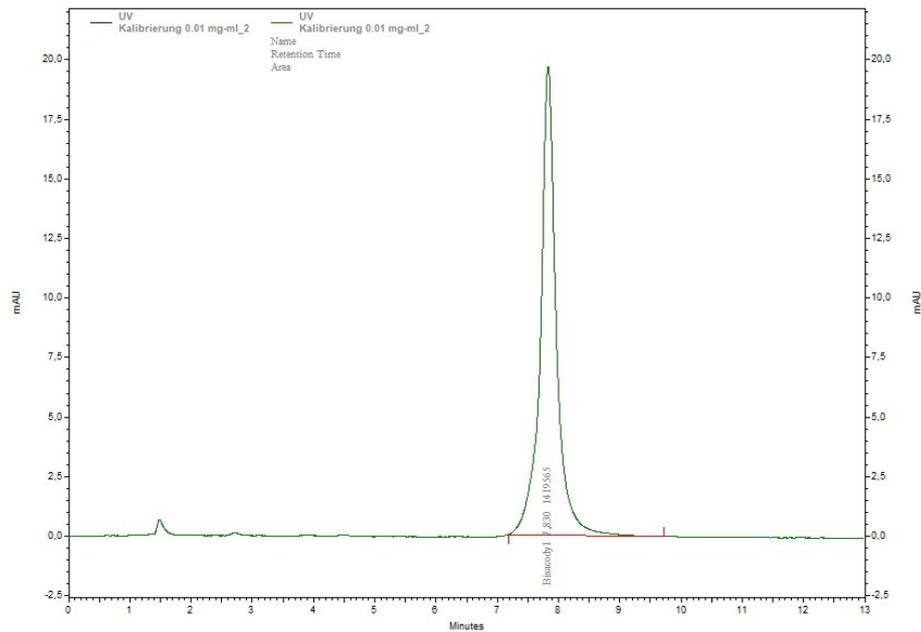


Abbildung 66. Beispielchromatogramm des Bismocodils

Die verwendete Methode wurde entsprechend der ICH Guideline Q2 R1 [165] und der „Reviewer Guidance on Validation of Chromatographic Methods“ validiert [166]. Die Methode wurde auf zwei unterschiedlichen Anlagen validiert, welche in der vorliegenden Arbeit auch für die Vermessung der Proben genutzt wurden. Die erste Anlage (Hitachi VWR, Deutschland) bestand aus einem automatischen Probengeber (L2200), einer Hochdruckpumpe (L2130), einem Säulenofen (L2300) und einem UV-Detektor (L2400). Die Auswertung an dieser Anlage erfolgte mithilfe der Software EZChrome Elite (Agilent Technologies, USA). An der zweiten Anlage mit automatischem Probengeber, Hochdruckpumpe mit Entgaser, Säulenofen und UV-Detektor (Agilent 1260 Infinity, Agilent Technologies, USA) erfolgte die Auswertung durch die Software OpenLAB CDS (Agilent Technologies, USA).

Die validierte Methode umfasst einen Konzentrationsbereich von 0,0025 bis 0,25 mg\*ml<sup>-1</sup>. Die Bestimmungsgrenze (LOQ) der Methode liegt bei 0,03038 µg\*ml<sup>-1</sup> und die Nachweisgrenze (LOD) bei 0,01002 µg\*ml<sup>-1</sup>. Zur Bestimmung der LOD und LOQ wurde eine Konzentrationsreihe im Bereich von 2,5\*10<sup>-6</sup> bis 2,5\*10<sup>-4</sup> mg\*ml<sup>-1</sup> hergestellt. Die Steigung (S) dieser Reihe lag bei 34567 AU\*ml\*mg<sup>-1</sup> und die Standardabweichung im Nullpunkt (sd) bei 1,05 AU. Die LOD und LOQ errechnen sich anhand von Formel 13. Eine signifikante Änderung der Konzentration konnte nach 63 Stunden Lagerung der Probe nachgewiesen werden, die Proben wurden in der vorliegenden Arbeit folglich nach spätestens 48 h vermessen. Des Weiteren konnte eine Abnahme der Konzentration in der Lösung durch Einwirkung von erhöhter Temperatur, Sonnen- und UV-Licht, sowie erhöhter Ionenkonzentration (H<sub>3</sub>O<sup>+</sup> und OH<sup>-</sup> jeweils 0,6 M) nach 24 Stunden festgestellt werden.

$$\text{LOD} = 3,3 \cdot \frac{\text{sd}}{S} \quad \text{LOQ} = 10 \cdot \frac{\text{sd}}{S}$$

Formel 13. Berechnung von LOD und LOQ

Zur Bestimmung der Linearität wurden an fünf verschiedenen Tagen Konzentrationsreihen im Validierungsbereich (zehn äquidistante Schritte von 0,025 bis 2,5 mg\*ml<sup>-1</sup> und Lösungen mit 0,0025, 0,005 und 0,0075 mg\*ml<sup>-1</sup>) untersucht. Das Bestimmtheitsmaß durfte dabei 0,999 (0,9997 bis 1,000) in keinem Fall unterschreiten. Durch die Herstellung an verschiedenen Tagen konnte auch die Reproduzierbarkeit der Methode gezeigt werden. Eine andere unabhängige Person konnte durch Aushändigen einer Durchführungsvorschrift ebenfalls eine Kalibrierreihe herstellen und vermessen, ohne dass Abweichungen auftraten (Bestimmtheitsmaß der Vorhersage 0,998 bei einer Steigung von 1,004). Ebenfalls zeigten sich keine Änderungen in der Auswertung durch einen Wechsel der HPLC-Anlagen.

Die Wiederholpräzision wurde ermittelt, indem sechsmal die gleiche Konzentration (0,2 mg\*ml<sup>-1</sup>) hergestellt und jeweils dreimal vermessen wurde. Die relative Standardabweichung dieser Messungen stellt die Wiederholpräzision dar und sollte unter 1 % liegen. Aufgrund der unterschiedlichen Versuchstage, lag die Wiederholpräzision mit 3 % hoch. Es wurde daher in der vorliegenden Arbeit für jede Messreihe eine neue Kalibriergerade erstellt. Des Weiteren wurde die Injektionspräzision des Systems überprüft. Dazu wurde eine Lösung von 0,2 mg\*ml<sup>-1</sup> zehnmal vermessen und hier ebenfalls die relative Standardabweichung bestimmt. Diese lag bei 0,08 %.

Die Selektivität der Methode wurde überprüft, indem reines Fließmittel sowie Lösungen aus einer Mischung von verschiedenen häufig verwendeten Tablettierhilfstoffen analysiert wurden. Das Fließmittel zeigte dabei keine Änderung des Chromatogramms. Die Tablettierhilfstoffe zeigten Signale im Bereich des Injektionspeaks, störten jedoch nicht den Peak des Bisacodyls. Wurde zu dieser Lösung reines Bisacodyl gegeben, so wurden 98,5 % wiedergefunden.

### 5.3.9.3 Diclofenac

Die Gehaltsbestimmung des Wirkstoffes Diclofenac erfolgte mittels Spektralphotometer. Die Proben wurden zu einer Zielkonzentration von circa 0,03 bis 0,04 mg\*ml<sup>-1</sup> in 70 % (m/m) Ethanol gelöst und auf dem Ultraschallbad für 60 min behandelt. Unlösliche Tablettenbestandteile wurden mit einem Polypropylenfilter mit einer Porengröße von 0,45 µm (VWR, Deutschland) entfernt. Die Messung der UV Absorption der Proben erfolgte in einer 10 mm Quarzglasküvette (Hellma Analytics, Deutschland) in einem UV-Spektrophotometer bei 282 nm (Lambda 25, Perkin Elmer, USA), wobei die Daten mithilfe der Software UV-WinLab (Perkin Elmer, USA) aufgezeichnet wurden. Jeweils arbeitstäglich wurde eine Kalibriergerade zur Ermittlung der Konzentration erstellt.

### 5.3.9.4 Terbutalin

Der Wirkstoff Terbutalin wurde mittels HPLC Analytik quantitativ bestimmt. Einzelne Tabletten wurden in 10,0 ml des Fließmittelgemischs gelöst und die Probe anschließend durch einen Polypropylenfilter mit einer Porengröße von 0,45 µm (VWR, Deutschland)

filtriert. Als mobile Phase wurde ein Gemisch aus 87,5 % Acetatpuffer, eingestellt auf 10 mM und einen pH-Wert von 4,0, und 12,5 % Acetonitril bei einer Flussrate von  $1,0 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$  verwendet. Vor Verwendung wurden die Fließmittel jeweils 30 min entgast (VWR, Deutschland). Die stationäre Phase war eine Hypersil-ODS C18 Säule mit einer Partikelgröße von  $5 \mu\text{m}$  und Abmessungen von  $250 \times 4 \text{ mm}$  (MZ Analystechnik, Deutschland), welche auf  $40 \text{ }^\circ\text{C}$  temperiert wurde. Proben von jeweils  $10 \mu\text{l}$  wurden bei einer Wellenlänge von  $270 \text{ nm}$  analysiert. Die Laufzeit der Methode lag bei 7 Minuten.

Die Methode wurde auf die gleiche Weise wie schon in Kapitel 5.3.9.2 beschrieben validiert. Es wurden die gleichen zwei verschiedenen Anlagen zur Validierung verwendet. Der Konzentrationsbereich wurde zwischen  $0,1$  und  $4 \text{ mg} \cdot \text{ml}^{-1}$  validiert. Die LOD liegt bei  $0,006015 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$  und die LOQ bei  $0,1823 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$ . Die Linearität lag in einem Bereich von  $0,9993$  bis  $0,9996$ . Die Bestimmung der Reproduzierbarkeit zeigte eine Steigung von  $1,019$  bei einem Bestimmtheitsmaß von  $0,999$ .

Die relative Standardabweichung bei Bestimmung der Wiederholpräzision lag bei  $0,46 \%$  und bei Bestimmung der Injektionspräzision bei  $0,16 \%$ . Änderungen in der Konzentration der Probelösung konnten nach  $72 \text{ h}$  Stunden festgestellt werden, jedoch nicht nach  $48 \text{ h}$ . Die Proben wurden folglich spätestens  $48 \text{ h}$  nach Herstellung vermessen.

Die Retentionszeit des TBS lag bei circa 4 Minuten. Ein Beispielchromatogramm ist in Abbildung 67 dargestellt.

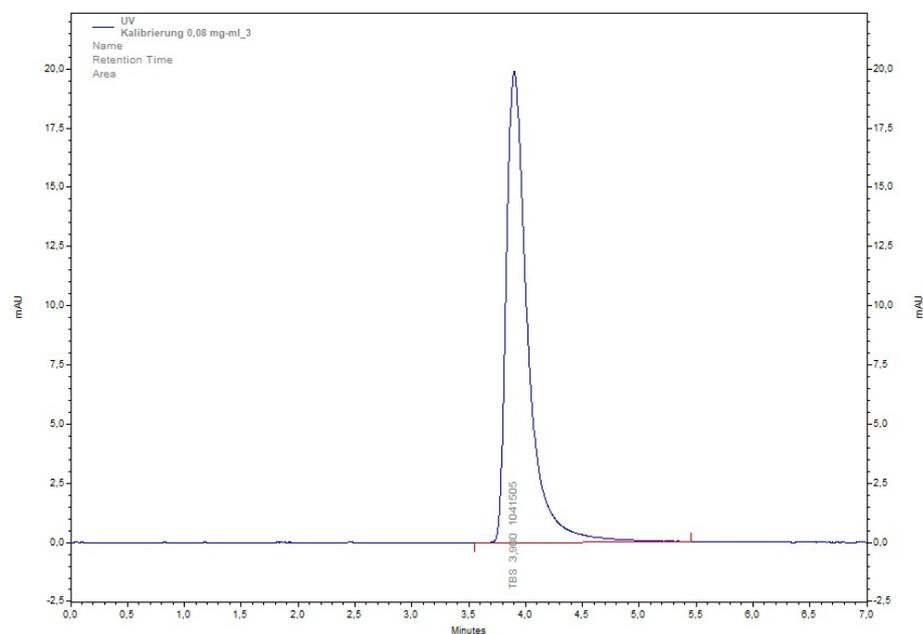


Abbildung 67. Beispielchromatogramm des Terbutalinsulfats

### 5.3.10 Gleichförmigkeit einzeldosierter Arzneiformern (Ph. Eur. 2.9.40)

Die Gleichförmigkeit des Gehaltes der Tabletten wurde angelehnt an die Vorschrift zur Prüfung auf Gleichförmigkeit einzeldosierter Arzneiformern untersucht [167]. Dafür wird der

Akzeptanzwert (AV) nach Formel 14 berechnet. Der Referenzwert M wurde gemäß der Vorschrift in Abhängigkeit des Zielwertes gewählt. Bei einem Stichprobenumfang  $<30$  wurde eine Akzeptanzkonstante von 2,4 gewählt und bei einem Stichprobenumfang  $\geq 30$  wurde eine Akzeptanzkonstante von 2,0 gewählt. Die Arzneibuchvorschrift gibt die Akzeptanzkonstante lediglich für Stichprobenumfänge von 10 oder 30 Einheiten an. In diesem Punkt wurde die Auswertung abweichend von der Arzneibuchmethode durchgeführt.

$$AV = |M - \bar{X}| + ks$$

*Formel 14. Berechnung des Akzeptanzwertes nach Ph. Eur. 2.9.40, wobei M = Referenzwert,  $\bar{X}$  = Mittelwert der Einzelgehalte, ausgedrückt als Prozentsatz des angestrebten Gehaltes, k = Akzeptanzkonstante, s = Standardabweichung der Probe*

Da der Akzeptanzwert nicht näher beschreibt, ob eine hohe Streuung der Einzelwerte oder eine Abweichung des Mittelwertes vom Zielwert vorliegt, wurde in dieser Arbeit stets auch der Mittelwert mit seinem Konfidenzintervall ( $\alpha = 0,05$ ) betrachtet.

Für jede Charge wurden 10 Tabletten hinsichtlich ihres Gehaltes untersucht. Die zweite Prüfstufe nach Ph. Eur. 2.9.40 wurde nicht untersucht.

### 5.3.11 Freisetzungsuntersuchungen

#### 5.3.11.1 Vergleich von Freisetzungsuntersuchungen

Nach Moore und Flanner wurde der  $f_2$ -Wert anhand von Formel 15 berechnet [168]. Der  $f_2$ -Wert kann in einem Bereich von 0 bis 100 liegen. Nach Shah et al. bedeutet ein  $f_2$ -Wert von 50, dass sich die einzelnen Messpunkte von zwei zu vergleichenden Freisetzungsprofilen durchschnittlich um 10 % unterscheiden und damit als ähnlich betrachtet werden können [169]. Messwerte wurden eingeschlossen, bis der erste Messwert eine Freisetzung von über 85 % zeigte.

$$f_2 = 50 \cdot \lg \left\{ \left[ 1 + \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (R_i - V_i)^2 \right]^{-\frac{1}{2}} \cdot 100 \right\}$$

*Formel 15. Berechnung des  $f_2$ -Wertes von Freisetzungsprofilen mit n Messzeitpunkten mit  $R_i$  (freigesetzter Anteil der Referenz zum Zeitpunkt i) und  $V_i$  (freigesetzter Anteil der Vergleichsgröße zum Zeitpunkt i)*

#### 5.3.11.2 Amaranth

Die Freisetzung aus Tabletten, die den Farbstoff Amaranth enthielten, erfolgte in einem entgasten Phosphatpuffer, der auf einen pH-Wert von 6,8 und eine Konzentration von 50 mM eingestellt wurde. Verwendet wurde dabei ein Volumen von  $320,0 \pm 0,1$  ml, das

auf  $37,0 \pm 0,5$  °C temperiert wurde. Die Messung der UV-Absorption erfolgte dabei wie in Kapitel 5.3.9.1 beschrieben.

Die Freisetzung wurde in einem Glasgefäß der Blattrührerapparatur des Arzneibuchs (Ph.Eur. 2.9.3, Apparatur 2) durchgeführt. Um das Volumen der Freisetzung zu verringern, wurde ein flacherer Vierflügelrührer (Höhe 12 mm, Durchmesser 40 mm) eingesetzt. Das Freisetzungsmedium wurde während der Messung mit 100 Upm gerührt. Der Abstand des Rührers zum Boden betrug 25 mm. Die Sonde wurde 1 cm vom Rand des Freisetzungsgefäßes auf mittlerer Höhe zwischen Rühreroberkante und Oberfläche des Freisetzungsmediums positioniert. Die Probengröße wurde angepasst, um eine Konzentration möglichst nahe an  $1,25 \text{ mg} \cdot 100 \text{ ml}^{-1}$  am Ende der Freisetzung zu erzielen. Dies entsprach 80 Tabletten der Minitablettenformulierungen 1 und 2, 32 Tabletten der Minitablettenformulierungen 3 und 4, 2 Tabletten der Tablettenformulierungen 1 und 2 und einer Tablette der Tablettenformulierungen 3 und 4 (vergleiche Tabelle 3).

#### 5.3.11.3 Bisacodyl

Es wurde eine Probenmenge untersucht, die jeweils etwa 40 mg Bisacodyl enthalten sollte. Die Freisetzungsuntersuchung erfolgte zunächst 2 Stunden lang in  $750,0 \pm 0,1$  ml  $0,1$  N Salzsäure bei  $37,0 \pm 0,5$  °C bei 75 Upm in einer Apparatur 2 nach Ph. Eur. 2.9.3 (DT 700, Erweka, Deutschland) [170]. Anschließend wurde mithilfe  $250,0 \pm 0,1$  ml einer  $0,2$  M Natriumphosphat-Lösung, die  $40,0 \text{ g} \cdot \text{l}^{-1}$  Natriumdodecylsulfat enthielt, sowie  $1$  N Natriumhydroxid-Lösung beziehungsweise  $1$  N Salzsäure, ein pH-Wert von 6,8 eingestellt. Der Phosphatpuffer enthält damit eine Konzentration von  $10,0 \text{ g} \cdot \text{l}^{-1}$  Natriumdodecylsulfat beziehungsweise  $1$  %. Nach 45 min Freisetzung bei diesem pH-Wert wurden die Proben 1 Minute mit einem Ultraturrax (TP18/10, IKA-Werk, Deutschland) mit 20000 Upm behandelt.  $2,0$  ml Probe wurden manuell nach 120, 125, 135 und 165 min, sowie nach der Ultraturraxbehandlung gezogen. Die Probe wurde anschließend durch einen Polypropylenfilter mit einer Porengröße von  $0,45 \mu\text{m}$  gegeben (VWR, Deutschland). Die erste Hälfte der Probe wurde verworfen und der Rest mittels HPLC-Analytik weiter untersucht (Kapitel 5.3.9.2).

#### 5.3.11.4 Diclofenac

Proben die den Wirkstoff Diclofenac enthielten, wurden in  $750,0 \pm 0,1$  ml eines Phosphatpuffers mit einer Konzentration von  $50$  mM und einem pH-Wert von  $7,5$ , entsprechend der USP Vorschrift für Diclofenac Tabletten mit verlängerter Freisetzung, freigesetzt [171]. Verwendet wurde dazu die Apparatur 2 nach Ph. Eur. 2.9.3 (DT 700, Erweka, Deutschland) mit einer Rührgeschwindigkeit von 75 Upm. Es wurde jeweils eine Probenmenge freigesetzt, welche circa  $25$  mg Diclofenac enthielt. Die UV-Absorption wurde jede Minute bei  $276,6$  nm gemessen (Lambda 25, Perkin Elmer, USA) und daraus anhand einer Kalibriergerade die Konzentration ermittelt. Der Probenzug erfolgte automatisch durch Polypropylenfilter mit Hilfe einer Schlauchquetschpumpe (Ismatec, Deutschland) und Durchflussküvetten ( $10$  mm, Hellma Analytics, Deutschland). Die

Aufzeichnung der UV-Absorptionen erfolgte mit Hilfe der Software UV-WinLab (Perkin Elmer, USA).

Die Proben wurden nach der Freisetzung 1 Minute mit einem Ultraturrax (TP18/10, IKA-Werk, Deutschland) mit 20000 Upm behandelt und anschließend noch einmal am UV-Spektrophotometer vermessen.

#### 5.3.11.5 Terbutalin

Die Freisetzungsuntersuchung von Tabletten mit dem Wirkstoff Terbutalin erfolgte in Phosphatpuffer, der auf 50 mM und einen pH-Wert von 6,8 eingestellt wurde. Um die Deprotonierung von Terbutalinsulfat zu unterbinden, wurde der pH-Wert des Puffers auf 6,8 eingestellt. Terbutalinsulfat zeigt eine schwache Säurefunktion mit einem  $pK_a$ -Wert von 8,8 [172]. Der Puffer wurde analog zur Phosphat-Pufferlösung pH 7,0 ( $0,05 \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ ) *R* hergestellt, jedoch wurde der pH-Wert der verwendeten Phosphat-Pufferlösung pH 7,0 ( $0,067 \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ ) *R* nicht auf 7,0, sondern 6,8 eingestellt [173]. Die Freisetzung wurde in einer Apparatur 2 nach Ph. Eur. 2.9.3 (DT 700, Erweka, Deutschland) mit einer Rührgeschwindigkeit von 75 Upm durchgeführt. Die Arzneistoffmenge wurde entweder mittels UV-Spektrophotometrie (Kapitel 3.4.2) oder mittels HPLC-Analytik (3.4.4.4) ermittelt (Tabelle 33).

Im Falle der UV-Spektrophotometrie wurden die Proben automatisch durch Filter mit Hilfe einer Schlauchquetschpumpe und Durchflussküvetten (10 mm, Hellma Analytics, Deutschland) gezogen und an einem UV-Spektrophotometer (Lambda 25, Perkin Elmer, USA) bei 276 nm jede Minute vermessen. Die Aufzeichnung der Werte erfolgte durch die Software UV-WinLab (Perkin Elmer, USA). Arbeitstäglich wurde eine Kalibriergerade aufgezeichnet, die zur Ermittlung der Konzentration herangezogen wurde.

Im Falle der HPLC Analytik wurden die Proben manuell aufgezogen. 2,0 ml Probe wurde jeweils nach 5, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 240 und 300 min, sowie nach Behandlung der Probe für 1 Minute mit einem Ultraturrax (TP18/10, IKA-Werk, Deutschland) mit 20000 Upm gezogen. Die Probe wurde durch einen Polypropylenfilter mit einer Porengröße von  $0,45 \mu\text{m}$  gegeben, wobei die erste Hälfte verworfen wurde und die zweite Hälfte mittels HPLC Analytik weiter untersucht wurde (Kapitel 5.3.9.4)

Tabelle 33. Eigenschaften der Freisetzungen aus Tabletten mit dem Wirkstoff Terbutalin

Kapitel	3.4.2	3.4.4.4
Menge Terbutalin	115 mg	45 mg
Volumen	750 ml	450 ml
Probenzug	automatisch	manuell

### 5.3.12 Berechnung der mittleren Auflösungszeit

Anhand der Freisetzungskurven wurde die mittlere Auflösungszeit von Arzneistoffpartikeln aus den Arzneiformen berechnet. Sie gibt an, wie lange ein Arzneistoffmolekül im Mittel braucht um sich aus einer Arzneiform zu lösen. Sie wird berechnet anhand von Formel 16.

$$\text{MDT} = \frac{1}{2 \cdot c_n} \cdot \sum_{i=0}^n (t_{i+1} + t_i) \cdot (c_{i+1} - c_i)$$

Formel 16. Berechnung der mittleren Auflösungszeit, wobei  $c$  = Konzentration des Stoffes,  $n$  = Anzahl der Probenahmezeitpunkte,  $t$  = Zeitpunkt der Probenahme

### 5.3.13 Bildgebende Verfahren

#### 5.3.13.1 Mikro-Computertomographie

Mittels mikro-Computertomographie wurden Aufnahmen von pellethaltigen Minitabletten aufgenommen, um die Verteilung der Pellets in den Tabletten zu visualisieren. Beobachtet wurden dabei Berührungspunkte von Pellets untereinander, sowie erscheinende Pellets an der Tablettenoberfläche.

Mikro-Computertomographie ist eine nichtdestruktive Methode für die Aufnahme von 3D-Bildern. Die Auflösung lag bei  $1,5 \mu\text{m} \cdot \text{Voxel}^{-1}$ . Jede Probe wurde 1600 Mal in einem CT-alpha (Procon X-Ray, Deutschland) aufgenommen. Eingesetzt für die Messungen wurde eine Beschleunigungsspannung von 60 kV und eine Stromstärke von 30  $\mu\text{A}$ . Die Bilder wurden mithilfe der Software VG Studio (Volume Graphics, Deutschland) rekonstruiert. Mit der Software Avizo Fire 9.0 (FEI, USA) wurden aus den Rekonstruktionen Abbildungen erzeugt.

#### 5.3.13.2 Rasterelektronenmikroskopie

Proben wurden, wenn nötig, mit einer 16 nm dicken Goldschicht besputtert (MSC1T, LOT-Quantum Design, Deutschland). Die Aufnahmen wurden unter Vakuum bei einer Arbeitsspannung von 5 bis 10 kV erstellt (Phenom G2 Pro, Phenom-World, Niederlande).

### 5.3.14 Statistische Versuchsplanung

Der in den Kapiteln 3.3.1 und 3.4.4.1 beschriebene Versuchsplan wurde mithilfe der Software Modde 9.0 (Umetrics, Schweden) erstellt und ausgewertet. Durchgeführt wurde ein  $2^3$  vollfaktorieller Versuchsplan mit drei Wiederholungen am Zentralpunkt. Dies führte zu einem Versuchsplan mit elf Versuchen, deren Durchführungsreihenfolge durch die Software randomisiert wurde. Die zu untersuchenden Faktoren und deren Stufen wurden in Vorversuchen ermittelt. Ebenso wurden die zu untersuchenden Effekte anhand der Ergebnisse aus den Voruntersuchungen definiert. Die Auswertung erfolgte mittels multipler linearer Regression. Die Modelle wurden durch Ausschluss nicht-signifikanter Faktoren ( $p$ -Wert  $> 0,05$ ) entsprechend der Höhe des  $p$ -Wertes vereinfacht. Ausgeschlossen wurden dabei lediglich Interaktionen, während lineare Effekte beibehalten wurden.

## 6 Literatur

- [1] P. Lennartz, J.B. Mielck, Minitabletting: Improving the compactability of paracetamol powder mixtures, *International Journal of Pharmaceutics*, 173 (1998) 75–85.
- [2] H. Bechgaard, G.H. Nielsen, Controlled-release multiple-units and single-unit doses: A Literature Review, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 4 (1978) 53–67.
- [3] J. Flemming, J.B. Mielck, Experimental micro tabletting: Construction of an instrumented punch holder for an eccentric tabletting machine, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 42 (1996) 212–214.
- [4] I. Stoltenberg, J. Breitzkreutz, Orally disintegrating mini-tablets (ODMTs) - A novel solid oral dosage form for paediatric use, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 78 (2011) 462–469.
- [5] B. Mitra, J. Chang, S.-J. Wu, C.N. Wolfe, R.L. Ternik, T.Z. Gunter, M.C. Victor, Feasibility of mini-tablets as a flexible drug delivery tool, *International Journal of Pharmaceutics*, 525 (2017) 149–159.
- [6] K. Wening, J. Breitzkreutz, Oral drug delivery in personalized medicine: Unmet needs and novel approaches, *International Journal of Pharmaceutics*, 404 (2011) 1–9.
- [7] J. Flemming, J.B. Mielck, Requirements for the production of microtablets: Suitability of direct-compression excipients estimated from powder characteristics and flow rates, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 21 (1995) 2239–2251.
- [8] C. Tißen, K. Woertz, J. Breitzkreutz, P. Kleinebudde, Development of mini-tablets with 1 mm and 2 mm diameter, *International Journal of Pharmaceutics*, 416 (2011) 164–170.
- [9] J. Walsh, Reflection on the pharmaceutical formulation challenges associated with a paediatric investigation plan for an off-patent drug, *AAPS PharmSciTech*, 18 (2017) 250–256.
- [10] K.M. El-Say, T.A. Ahmed, M.F. Abdelbary, B.E. Ali, B.M. Aljaeid, A.S. Zidan, Risperidone oral disintegrating mini-tablets: A robust-product for pediatrics, *Acta pharmaceutica*, 65 (2015) 365–382.
- [11] E. Hagen, F.S. Løding, S. Mattsson, I. Tho, Use of interactive mixtures to obtain mini-tablets with high dose homogeneity for paediatric drug delivery, *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 34 (2016) 51–59.
- [12] H. Lou, M. Liu, L. Wang, S.R. Mishra, W. Qu, J. Johnson, E. Brunson, H. Almoazen, Development of a mini-tablet of co-grinded prednisone-Neusilin complex for pediatric use, *AAPS PharmSciTech*, 14 (2013) 950–958.

- 
- [13] B. Poller, C. Strachan, R. Broadbent, G.F. Walker, A minitabulet formulation made from electrospun nanofibers, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 114 (2017) 213–220.
- [14] A. Aleksovski, R. Dreu, M. Gašperlin, O. Planinšek, Mini-tablets: A contemporary system for oral drug delivery in targeted patient groups, *Expert Opinion on Drug Delivery*, 12 (2015) 65–84.
- [15] C. Pich, T. Moest, Magensaftresistent überzogene zylindrische Pankreatin-Mikrotabletten, *Europäische Patentschrift*, (1986) (EP0166315B1).
- [16] D.L. Munday, A comparison of the dissolution characteristics of theophylline from film coated granules and mini-tablets, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 20 (1994) 2369–2379.
- [17] D.L. Munday, A.R. Fassihi, Controlled release delivery: effect of coating composition on release characteristics of mini-tablets, *International Journal of Pharmaceutics*, 52 (1989) 109–114.
- [18] M. Roberts, D. Vellucci, S. Mostafa, C. Miolane, D. Marchaud, Development and evaluation of sustained-release Compritol® 888 ATO matrix mini-tablets, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 38 (2012) 1068–1076.
- [19] C.M. Lopes, J.M. Sousa Lobo, P. Costa, J.F. Pinto, Directly compressed mini matrix tablets containing ibuprofen: Preparation and evaluation of sustained release, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 32 (2006) 95–106.
- [20] A. Lazzari, P. Kleinebudde, K. Knop, Xanthan gum as a rate-controlling polymer for the development of alcohol resistant matrix tablets and mini-tablets, *International Journal of Pharmaceutics*, 536 (2018) 440–449.
- [21] Committee for Medicinal Products for Human Use, Reflection paper: Formulations of choice for the paediatric population, London (2006) EMEA/CHMP/PEG/194810/2005.
- [22] Committee for Medicinal Products for Human Use, Paediatric Committee, Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use, London (2013) EMA/CHMP/QWP/805880/2012 Rev. 2.
- [23] World Health Organization, Development of paediatric medicines: Points to consider in formulation, WHO Technical Report Series, No. 970, Annex 5 (2012).
- [24] J. Breitzkreutz, European perspectives on pediatric formulations, *Clinical Therapeutics*, 30 (2008) 2146–2154.
- [25] P. Mistry, H. Batchelor, Evidence of acceptability of oral paediatric medicines: a review, *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 69 (2017) 361–376.

- 
- [26] S.A. Thomson, C. Tuleu, I.C.K. Wong, S. Keady, K.G. Pitt, A.G. Sutcliffe, Minitablets: New modality to deliver medicines to preschool-aged children, *Pediatrics*, 123 (2009) 235-238.
- [27] M. Rieder, Size and taste matters: Recent progress in the development of age-appropriate medicines for children, *Pharmaceutical Medicine*, 32 (2018) 21–30.
- [28] D.A. van Riet-Nales, B.J. de Neef, A.F.A.M. Schobben, J.A. Ferreira, T.C.G. Egberts, C.M.A. Rademaker, Acceptability of different oral formulations in infants and preschool children, *Archives of Disease in Childhood*, 98 (2013) 725–731.
- [29] N. Spomer, V. Klingmann, I. Stoltenberg, C. Lerch, T. Meissner, J. Breitzkreutz, Acceptance of uncoated mini-tablets in young children: results from a prospective exploratory cross-over study, *Archives of Disease in Childhood*, 97 (2012) 283–286.
- [30] V. Klingmann, N. Spomer, C. Lerch, I. Stoltenberg, C. Frömke, H.M. Bosse, J. Breitzkreutz, T. Meissner, Favorable acceptance of mini-tablets compared with syrup: A randomized controlled trial in infants and preschool children, *The Journal of Pediatrics*, 163 (2013) 1728-1732.
- [31] V. Klingmann, A. Seitz, T. Meissner, J. Breitzkreutz, A. Moeltner, H.M. Bosse, Acceptability of uncoated mini-tablets in neonates - A randomized controlled trial, *The Journal of Pediatrics*, 167 (2015) 893-896.
- [32] A. Kluk, M. Sznitowska, Application properties of oral gels as media for administration of minitables and pellets to paediatric patients, *International Journal of Pharmaceutics*, 460 (2014) 228–233.
- [33] A. Kluk, M. Sznitowska, A. Brandt, K. Sznurkowska, K. Plata-Nazar, M. Mysliwiec, B. Kaminska, H. Kotlowska, Can preschool-aged children swallow several minitables at a time? Results from a clinical pilot study, *International Journal of Pharmaceutics*, 485 (2015) 1–6.
- [34] S.R. Ranmal, A. Cram, C. Tuleu, Age-appropriate and acceptable paediatric dosage forms: Insights into end-user perceptions, preferences and practices from the Children's Acceptability of Oral Formulations (CALF) Study, *International Journal of Pharmaceutics*, 514 (2016) 296–307.
- [35] E. van de Vijver, K. Desager, A.E. Mulberg, S. Staelens, H.J. Verkade, F.A.J.A. Bodewes, A. Malfroot, B. Hauser, M. Sinaasappel, S. van Biervliet, M. Behm, P. Pelckmans, D. Callens, G. Veereman-Wauters, Treatment of infants and toddlers with cystic fibrosis-related pancreatic insufficiency and fat malabsorption with pancrelipase MT, *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 53 (2011) 61–64.

- 
- [36] H.P. Goh, P.W.S. Heng, C.V. Liew, Understanding die fill variation during mini-tablet production, *International Journal of Pharmaceutics*, 534 (2017) 279–286.
- [37] S. Abdul, A.V. Chandewar, S.B. Jaiswal, A flexible technology for modified-release drugs: Multiple-unit pellet system (MUPS), *Journal of Controlled Release*, 147 (2010) 2–16.
- [38] L.A. Felton, N.H. Shah, G. Zhang, M.H. Infeld, A.W. Malick, J.W. McGinity, Compaction properties of individual nonpareil beads coated with an acrylic resin copolymer, *S.T.P. Pharma Sciences*, 7 (1997) 457–462.
- [39] P. Kühn, J.B. Mielck, Tableting of pellet-matrix systems: Ability of parameters from dynamic and kinetic models to elucidate the densification of matrix formers and of pellets, *International Journal of Pharmaceutics*, 248 (2002) 101–114.
- [40] T. Chen, J. Li, T. Chen, C.C. Sun, Y. Zheng, Tablets of multi-unit pellet system for controlled drug delivery, *Journal of Controlled Release*, 262 (2017) 222–231.
- [41] K.G. Wagner, M. Krumme, P.C. Schmidt, Pellet-containing tablets examination of distribution and deformation behaviour, *S.T.P. Pharma Sciences*, 10 (2000) 327–334.
- [42] Å. Tunón, E. Börjesson, G. Frenning, G. Alderborn, Drug release from reservoir pellets compacted with some excipients of different physical properties, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 20 (2003) 469–479.
- [43] K.G. Wagner, M. Krumme, P.C. Schmidt, Investigation of the pellet-distribution in single tablets via image analysis, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 47 (1999) 79–85.
- [44] R. Dreu, I. Ilić, S. Srčić, Development of a multiple-unit tablet containing enteric-coated pellets, *Pharmaceutical Development and Technology*, 16 (2011) 118–126.
- [45] J.L. Haslam, A.E. Forbes, G.S. Rork, T.L. Pipkin, D.A. Slade, D. Khosravi, Tableting of controlled release multiparticulates, the effect of millisphere size and protective overcoating, *International Journal of Pharmaceutics*, 173 (1998) 233–242.
- [46] K.G. Wagner, M. Krumme, T.E. Beckert, P.C. Schmidt, Development of disintegrating multiple-unit tablets on a high-speed rotary tablet press, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 50 (2000) 285–292.
- [47] T.E. Beckert, H.-U. Petereit, P.C. Schmidt, Tablettierung von Pellets: Gleichförmigkeit der Masse und des Gehalts, *Sci. Pharm.* (1994) 200.
- [48] T.E. Beckert, K. Lehmann, P.C. Schmidt, Compression of enteric-coated pellets to disintegrating tablets: Uniformity of dosage units, *Powder Technology*, 96 (1998) 248–254.

- 
- [49] T.E. Beckert, K. Lehmann, P.C. Schmidt, Compression of enteric-coated pellets to disintegrating tablets, *International Journal of Pharmaceutics*, 143 (1996) 13–23.
- [50] D. Ghanam, P. Kleinebudde, Suitability of K-carrageenan pellets for the formulation of multiparticulate tablets with modified release, *International Journal of Pharmaceutics*, 409 (2011) 9–18.
- [51] D. Ghanam, I. Hassan, P. Kleinebudde, Compression behaviour of K-carrageenan pellets, *International Journal of Pharmaceutics*, 390 (2010) 117–127.
- [52] F.J. López-Rodríguez, J.J. Torrado, S. Torrado, C. Escamilla, R. Cadórniga, L.L. Augsburg, Compression behavior of acetylsalicylic acid pellets, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 19 (1993) 1369–1377.
- [53] V.M. Hermelin, Timed release pharmaceutical preparations and method of making the same, US-Patent, (1962) (3115441).
- [54] M.E. Aulton, A.M. Dyer, K.A. Khan, The strength and compaction of millispheres: The design of a controlled-release drug delivery system for ibuprofen in the form of a tablet comprising compacted polymer-coated millispheres, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 20 (1994) 3069–3104.
- [55] A. Dashevsky, K. Kolter, R. Bodmeier, Compression of pellets coated with various aqueous polymer dispersions, *International Journal of Pharmaceutics*, 279 (2004) 19–26.
- [56] S. Ensslin, K.P. Moll, T. Haefele-Racin, K. Mäder, Safety and robustness of coated pellets: Self-healing film properties and storage stability, *Pharmaceutical Research*, 26 (2009) 1534–1543.
- [57] H. Haubitz, W. Mehnert, K.-H. Frömmling, Preparation of theophylline multiple units tablets, *Pharmazeutische Industrie*, 58 (1996) 83–86.
- [58] S. Mehta, T. de Beer, J.P. Remon, C. Vervaet, Effect of disintegrants on the properties of multiparticulate tablets comprising starch pellets and excipient granules, *International Journal of Pharmaceutics*, 422 (2012) 310–317.
- [59] M. Slavkova, J. Breitzkreutz, Orodispersible drug formulations for children and elderly, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 75 (2015) 2–9.
- [60] C. Chauveau, J.-M. Zuccarelli, N. Nouri, M. Barbero, Fast disintegrating tablet, US-Patent, (1999) (US7067149B1).
- [61] K. Lehmann, H.-U. Peterleit, D. Dreher, Fast disintegrating controlled release tablets from coated particles, *Drugs Made in Germany*, 37 (1994) 53–60.
- [62] D. Douroumis, Orally disintegrating dosage forms and taste-masking technologies; 2010, *Expert Opinion on Drug Delivery*, 8 (2011) 665–675.

- 
- [63] H. Seager, Drug-delivery products and the Zydys fast-dissolving dosage form, *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 50 (1998) 375–382.
- [64] C.-C. Yang, W.-C. Wang, H.-Y. Chen, Rapid disintegrating tablets (RDTs) for pharmaceutical use and method for preparing the same, US-Patent, (2003) (US20050053655A1).
- [65] D. Hoarau, Granule and orally disintegrating tablet comprising oxycodone, US-Patent, (2007) (US8465776B2).
- [66] P. Oury, C. Herry, D. Hoarau, Multilayer orally disintegrating tablet, US-Patent, (2007) (US8603525B2).
- [67] G.M. Venkatesh, N.H. Vyas, M. Gosselin, J.-W. Lai, Orally disintegrating tablet compositions of lamotrigine, US-Patent, (2009) (US8647656B2).
- [68] G. Venkatesh, C. Kramer, J.D. King, JR., B.L. Young, Orally disintegrating tablet compositions of ranitidine and methods of manufacture, US-Patent, (2009) (US20090202630).
- [69] K. Mimura, Y. Takeda, K. Kanada, Oral disintegrating tablet having masked bitter taste and method for production thereof, US-Patent, (2007) (US20090311321A1).
- [70] Y. Kasashima, I. Kurimoto, H. Kawai, Coated fine particles containing drug for intrabuccally fast disintegrating dosage forms, US-Patent, (2006) (US20070231399A1).
- [71] A. Amelian, M. Szekalska, P. Ciosek, A. Basa, K. Winnicka, Characterization and taste masking evaluation of microparticles with cetirizine dihydrochloride and methacrylate-based copolymer obtained by spray drying, *Acta pharmaceutica*, 67 (2017) 113–124.
- [72] A. Amelian, K. Wasilewska, M. Wesoly, P. Ciosek-Skibińska, K. Winnicka, Taste-masking assessment of orally disintegrating tablets and lyophilisates with cetirizine dihydrochloride microparticles, *Saudi Pharmaceutical Journal*, 25 (2017) 1144–1150.
- [73] T. Shimizu, S. Momimoto, T. Tabata, Orally disintegrable tablets, US-Patent, (2010) (US20110081412A1).
- [74] T. Shimizu, N. Kameoka, H. Iki, T. Tabata, N. Hamaguchi, Y. Igari, Formulation study for lansoprazole fast-disintegrating tablet. II. Effect of triethyl citrate on the quality of the products, *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 51 (2003) 1029–1035.
- [75] T. Shimizu, M. Sugaya, Y. Nakano, D. Izutsu, Y. Mizukami, K. Okochi, T. Tabata, N. Hamaguchi, Y. Igari, Formulation study for lansoprazole fast-disintegrating tablet. III. Design of rapidly disintegrating tablets, *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 51 (2003) 1121–1127.

- 
- [76] J. Szamosi, L. Yu, P. Richardson, Orally disintegrating dosage forms, US-Patent, (2007) (US20070292508A1).
- [77] R. Harland, Rapidly disintegrating compressed tablets comprising biologically active compounds, US-Patent, (2002) (US20030215498A1).
- [78] S. Jeong, S. Kimura, Y. Fu, K. Park, Fast-melting tablets having taste-masking and sustained release properties, US-Patent, (2005) (US20060115529A1).
- [79] A. Sandberg, G. Ragnarsson, U.E. Jonsson, J. Sjogren, Design of a new multiple-unit controlled-release formulation of metoprolol - Metoprolol CR, *European Journal of Clinical Pharmacology*, 33 (Suppl) (1988) 3-7.
- [80] H. Santos, F. Veiga, M.E. Pina, J.J. Sousa, Compaction, compression and drug release properties of diclofenac sodium and ibuprofen pellets comprising xanthan gum as a sustained release agent, *International Journal of Pharmaceutics*, 295 (2005) 15–27.
- [81] C. Young, C. Dietzsch, J. McGinity, Compression of controlled-release pellets produced by a hot-melt extrusion and spheronization process, *Pharmaceutical Development and Technology*, 10 (2005) 133–139.
- [82] G.F. Petrovick, P. Kleinebudde, J. Breitzkreutz, Orodispersible tablets containing taste-masked solid lipid pellets with metformin hydrochloride: Influence of process parameters on tablet properties, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 122 (2018) 137–145.
- [83] A. Debunne, C. Vervaet, D. Mangelings, J.-P. Remon, Compaction of enteric-coated pellets: Influence of formulation and process parameters on tablet properties and in vivo evaluation, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 22 (2004) 305–314.
- [84] G.J. Vergote, F. Kiekens, C. Vervaet, J.P. Remon, Wax beads as cushioning agents during the compression of coated diltiazem pellets, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 17 (2002) 145–151.
- [85] D.L. Mount, J.B. Schwartz, Formulation and compaction of nonfracturing deformable coated beads, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 22 (1996) 609–621.
- [86] J.F. Pinto, F. Podczek, J.M. Newton, Investigations of tablets prepared from pellets produced by extrusion and spheronisation Part I: The application of canonical analysis to correlate the properties of the tablets to the factors studied in combination with principal component analysis to select the most relevant factors, *International Journal of Pharmaceutics*, 147 (1997) 79–93.

- 
- [87] Å.E.K. Lundqvist, F. Podczeck, J.M. Newton, Influence of disintegrant type and proportion on the properties of tablets produced from mixtures of pellets, *International Journal of Pharmaceutics*, 147 (1997) 95–107.
- [88] M.D. Burke, X. He, C. Cook, G.A. Petrov, S. Long, M.D. Coffin, Stability enhancement of drug layered pellets in a fixed dose combination tablet, *AAPS PharmSciTech*, 14 (2013) 312–320.
- [89] X. Wang, F. Cui, Y. Yonezawa, H. Sunada, Preparation and evaluation of combination tablet containing incompatible active ingredients, *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 51 (2003) 772–778.
- [90] R.G. de Alencar, A.C. de Oliveira, E.M. Lima, M.S.S. da Cunha-Filho, S.F. Taveira, R.N. Marreto, Compacted multiparticulate systems for colon-specific delivery of ketoprofen, *AAPS PharmSciTech*, 18 (2017) 2260–2268.
- [91] W. Sawicki, R. Lunio, Compressibility of floating pellets with verapamil hydrochloride coated with dispersion Kollicoat SR 30 D, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 60 (2005) 153–158.
- [92] F. Alhusban, Y. Perrie, A.R. Mohammed, Formulation of multiparticulate systems as lyophilised orally disintegrating tablets, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 79 (2011) 627–634.
- [93] C.M. Lopes, J.M.S. Lobo, J.F. Pinto, P. Costa, Compressed mini-tablets as a biphasic delivery system, *International Journal of Pharmaceutics*, 323 (2006) 93–100.
- [94] R. Bodmeier, Tableting of coated pellets, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 43 (1997) 1–8.
- [95] C. Tuleu, C. Andrieux, P. Boy, J.C. Chaumeil, Gastrointestinal transit of pellets in rats: Effect of size and density, *International Journal of Pharmaceutics*, 180 (1999) 123–131.
- [96] G.M. Clarke, J.M. Newton, M.D. Short, Gastrointestinal transit of pellets of differing size and density, *International Journal of Pharmaceutics*, 100 (1993) 81–92.
- [97] J.M. Newton, Gastric emptying of multi-particulate dosage forms, *International Journal of Pharmaceutics*, 395 (2010) 2–8.
- [98] G. Ragnarsson, A. Sandberg, U.E. Jonsson, J. Sjögren, Development of a new controlled release metoprolol product, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 13 (1987) 1495–1509.
- [99] F. Baldi, P. Malfertheiner, Lansoprazole fast disintegrating tablet: A new formulation for an established proton pump inhibitor, *Digestion*, 67 (2003) 1–5.

- [100] T. Shimizu, Y. Nakano, S. Morimoto, T. Tabata, N. Hamaguchi, Y. Igari, Formulation study for lansoprazole fast-disintegrating Tablet. I. Effect of compression on dissolution behavior, *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 51 (2003) 942–947.
- [101] J.W. Freston, Y.-L. Chiu, D.J. Mulford, E.D. Ballard II, Comparative pharmacokinetics and safety of lansoprazole oral capsules and orally disintegrating tablets in healthy subjects, *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 17 (2003) 361–367.
- [102] M. Celik, L. Maganti, Formulation and compaction of microspheres, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 20 (1994) 3151–3173.
- [103] L.R. Nagavelli, R.A. Lionberger, V.A. Sayeed, L. Yu, J. Allgire, A. Smith, A. Wokovich, B.J. Westenberger, L. Buhse, Analysis of bead sizes for MR capsules labeled for sprinkle, *AAPS PharmSciTech*, 11 (2010) 1508–1510.
- [104] L. Engelen, R.A. de Wijk, A. van der Bilt, J.F. Prinz, A.M. Janssen, F. Bosman, Relating particles and texture perception, *Physiology & Behavior*, 86 (2005) 111–117.
- [105] S.-I. Kimura, S. Uchida, K. Kanada, N. Namiki, Effect of granule properties on rough mouth feel and palatability of orally disintegrating tablets, *International Journal of Pharmaceutics*, 484 (2015) 156–162.
- [106] E. Mutschler, G. Geisslinger, H.K. Kroemer, S. Menzel, P. Ruth, Mutschler Arzneimittelwirkungen: Lehrbuch der Pharmakologie, der klinischen Pharmakologie und Toxikologie mit einführenden Kapiteln in die Anatomie, Physiologie und Pathophysiologie, 10. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 2013.
- [107] A. Fahr, R. Voigt, Voigt - Pharmazeutische Technologie, 12. Auflage, Deutscher Apotheker-Verlag, Stuttgart, 2015.
- [108] Novartis Pharma, Fachinformation Voltaren® 25 mg, Stand 2016.
- [109] W. Forth, W. Rummel, J. Baldauf, H. Andres, H. Wilbert, Wasser- und Elektrolytbewegung am Dünn- und Dickdarm unter dem Einfluß von Laxantien, ein Beitrag zur Klärung ihres Wirkungsmechanismus, *Naunyn-Schmiedebergs Archiv für Pharmakologie und experimentelle Pathologie*, 254 (1966) 18–32.
- [110] Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Fachinformation Dulcolax® Dragees, Stand 2017.
- [111] Paediatric Committee, Revised priority list for studies on off-patent paediatric medicinal products, London (2013) EMA/PDCO/98717/2012.
- [112] ALIUD PHARMA, Fachinformation Terbutalin AL, Stand 2014.

- 
- [113] H.A. Joshi, A.H. Joshi, Sublingual terbutalin in bronchial asthma, *Indian Pediatrics*, 30 (1993) 84–85.
- [114] Center for Drug Evaluation and Research, Guidance for industry: orally disintegrating tablets, U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, 2008.
- [115] European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare, European Pharmacopoeia 9.4, 2.9.1 Zerfallszeit von Tabletten und Kapseln, Council of Europe, Strasbourg, France, 2018.
- [116] G. Szpiro, *Kepler's conjecture: How some of the greatest minds in history helped solve one of the oldest math problems in the world*, John Wiley & Sons, Hoboken, N.J, 2003.
- [117] M.F.K. Hermes, *Kindgerechte, niedrigdosierte Zubereitungen mit Enalaprilmaleat*, Inaugural-Dissertation, Düsseldorf, 2012.
- [118] P.J.M. Dor, J.A. Fix, In vitro determination of disintegration time of quick-dissolve tablets using a new method, *Pharmaceutical Development and Technology*, 5 (2000) 575–577.
- [119] M. Türkoğlu, H. Varol, M. Celikok, Tableting and stability evaluation of enteric-coated omeprazole pellets, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 57 (2004) 279–286.
- [120] T. Yao, M. Yamada, H. Yamahara, M. Yoshida, Tableting of coated particles. II. Influence of particle size of pharmaceutical additives on protection of coating membrane from mechanical damage during compression process, *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 46 (1998) 826–830.
- [121] J.J. Torrado, L.L. Augsburg, Effect of different excipients on the tableting of coated particles, *International Journal of Pharmaceutics*, 106 (1994) 149–155.
- [122] W.C. Chin, L.W. Chan, P.W.S. Heng, A mechanistic investigation on the utilization of lactose as a protective agent for multi-unit pellet systems, *Pharmaceutical Development and Technology*, 21 (2016) 222–230.
- [123] K.M. Picker, "Soft tableting": A new concept to tablet pressure-sensitive materials, *Pharmaceutical Development and Technology*, 9 (2004) 107–121.
- [124] I. Soulairol, M. Chaheen, N. Tarlier, A. Aubert, B. Bataille, T. Sharkawi, Evaluation of disintegrants functionality for orodispersible mini tablets, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 43 (2017) 1770–1779.
- [125] European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare, European Pharmacopoeia 9.4, 2.9.36 Fließverhalten von Pulvern, Council of Europe, Strasbourg, France, 2018.

- [126] W. Prapaitrakul, C.W. Whitworth, Compression of microcapsules I: Effect of excipients and pressure on drug release, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 15 (1989) 2049–2053.
- [127] S.U. Kucera, J.C. DiNunzio, N. Kaneko, J.W. McGinity, Evaluation of Ceolus™ microcrystalline cellulose grades for the direct compression of enteric-coated pellets, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 38 (2012) 341–350.
- [128] S. Patel, N. Patel, M. Misra, A. Joshi, Controlled-release domperidone pellets compressed into fast disintegrating tablets forming a multiple-unit pellet system (MUPS), *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 45 (2018) 220–229.
- [129] K. Kachrimanis, M. Petrides, S. Malamataris, Flow rate of some pharmaceutical diluents through die-orifices relevant to mini-tableting, *International Journal of Pharmaceutics*, 303 (2005) 72–80.
- [130] M. Xu, P.W.S. Heng, C.V. Liew, Formulation and process strategies to minimize coat damage for compaction of coated pellets in a rotary tablet press: A mechanistic view, *International Journal of Pharmaceutics*, 499 (2016) 29–37.
- [131] X. Pan, Y. Huang, Y. Dong, Z. Wang, C. Zhu, G. Li, B. Chen, C. Wu, Process investigation of a novel compaction technique with pellet-containing granules, *Therapeutic Innovation & Regulatory Science*, 47 (2013) 593–601.
- [132] S.R. Béchard, J.C. Leroux, Coated pelletized dosage form: Effect of compaction on drug release, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 18 (1992) 1927–1944.
- [133] G. Ragnarsson, M.O. Johansson, Coated drug cores in multiple unit preparations: Influence of particle size, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 14 (1988) 2285–2297.
- [134] L. Maganti, M. Çelik, Compaction studies on pellets: II. Coated pellets, *International Journal of Pharmaceutics*, 103 (1994) 55–67.
- [135] A. Debonne, C. Vervaet, J.-P. Remon, Development and in vitro evaluation of an enteric-coated multiparticulate drug delivery system for the administration of piroxicam to dogs, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 54 (2002) 343–348.
- [136] I.M. el-Mahdi, P.B. Deasy, Tableting of coated ketoprofen pellets, *Journal of Microencapsulation*, 17 (2000) 133–144.
- [137] F. Bang, T. Cech, M. Mistry, Evaluating poly(vinyl acetate) as taste masking agent for paracetamol formulated in chewable tablets, poster presentation, 1st European Conference on Pharmaceutics, Reims, France (2015).
- [138] T. Yao, M. Yamada, H. Yamahara, M. Yoshida, Tableting of coated particles. I. Small particle size chitosan as an agent protecting coating membrane from mechanical

- damage of compression force, *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 45 (1997) 1510–1514.
- [139] J.H. Park, K.M. Holman, G.A. Bish, D.G. Krieger, D.S. Ramlose, C.J. Herman, S.H. Wu, An alternative to the USP disintegration test for orally disintegrating tablets, *Pharmaceutical Technology*, 32 (2008) 54–58.
- [140] M.R. Abbaspour, F. Sadeghi, H. Afrasiabi Garekani, Thermal treating as a tool to produce plastic pellets based on Eudragit RS PO and RL PO aimed for tableting, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 67 (2007) 260–267.
- [141] S. Rujivipat, R. Bodmeier, Moisture plasticization for enteric Eudragit® L30 D-55-coated pellets prior to compression into tablets, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 81 (2012) 223–229.
- [142] M.C. Adeyeye, E. Mwangi, B. Katondo, A. Jain, H. Ichikawa, Y. Fukumori, Dissolution stability studies of suspensions of prolonged-release diclofenac microcapsules prepared by the Wurster process: I. Eudragit®-based formulation and possible drug-excipient interaction, *Journal of Microencapsulation*, 22 (2005) 333–342.
- [143] D.A. Quinteros, V.R. Rigo, A.F.J. Kairuz, M.E. Olivera, R.H. Manzo, D.A. Allemandi, Interaction between a cationic polymethacrylate (Eudragit E100) and anionic drugs, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 33 (2008) 72–79.
- [144] C. Nguyen, J.M. Christensen, J.W. Ayres, Compression of coated drug beads for sustained release tablet of glipizide: Formulation, and dissolution, *Pharmaceutical Development and Technology*, 19 (2014) 10–20.
- [145] S.A. Altaf, S.W. Hoag, J.W. Ayres, Bead compacts. I. Effect of compression on maintenance of polymer coat integrity in multilayered bead formulations, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 24 (1998) 737–746.
- [146] S.A. Altaf, S.W. Hoag, J.W. Ayres, Bead compacts. II. Evaluation of rapidly disintegrating nonsegregating compressed bead formulations, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 25 (1999) 635–642.
- [147] O. Chambin, A. Rota, M.-H. Rochat-Gonthier, Y. Pourcelot, Performance of multilayered particles: Influence of a thin cushioning layer, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 31 (2005) 739–746.
- [148] F. Osei-Yeboah, Y. Lan, C.C. Sun, A top coating strategy with highly bonding polymers to enable direct tableting of multiple unit pellet system (MUPS), *Powder Technology*, 305 (2017) 591–596.

- [149] X. Pan, M. Chen, K. Han, X. Peng, X. Wen, B. Chen, J. Wang, G. Li, C. Wu, Novel compaction techniques with pellet-containing granules, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 75 (2010) 436–442.
- [150] N. Do, C.D.T. Yu, L. Augsburger, Fast-dissolve tablet technology, US-Patent, (2003) (US20040161459A1).
- [151] A. Hosseini, M. Körber, R. Bodmeier, Direct compression of cushion-layered ethyl cellulose-coated extended release pellets into rapidly disintegrating tablets without changes in the release profile, *International Journal of Pharmaceutics*, 457 (2013) 503–509.
- [152] M.S. Gordon, V.S. Rudraraju, K. Dani, Z.T. Chowhan, Effect of the mode of super disintegrant incorporation on dissolution in wet granulated tablets, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 82 (1993) 220–226.
- [153] L. Eriksson, E. Johansson, N. Kattaneh-Wold, C. Wikstrom, S. Wold, *Design of experiments: Principles and applications*, Umetrics Academy, Umea (Schweden), 2008.
- [154] H. Muti, S. Othman, Effects of binders and moisture content on the disintegration, hardness and friability of paracetamol and orphenadrine citrate tablets, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 15 (1989) 2017–2035.
- [155] H.A. Garekani, F. Sadeghi, A. Firoozpour, The influence of propylene glycol and moisture on the compaction properties of acetaminophen granules, *S.T.P. Pharma Sciences*, 13 (2003) 335–339.
- [156] S. Patel, A.M. Kaushal, A.K. Bansal, Compression physics in the formulation development of tablets, *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 23 (2006) 1–65.
- [157] S.L. Cantor, S.W. Hoag, C.D. Ellison, M.A. Khan, R.C. Lyon, NIR spectroscopy applications in the development of a compacted multiparticulate system for modified release, *AAPS PharmSciTech*, 12 (2011) 262–278.
- [158] European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare, *European Pharmacopoeia 9.4, 2.9.34 Schütt- und Stampfdichte von Pulvern*, Council of Europe, Strasbourg, France, 2018.
- [159] European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare, *European Pharmacopoeia 9.4, 2.9.8 Bruchfestigkeit von Tabletten*, Council of Europe, Strasbourg, France, 2018.
- [160] J.T. Fell, J.M. Newton, Determination of tablet strength by the diametral-compression test, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 59 (1970) 688–691.

- [161] European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare, European Pharmacopoeia 9.4, 2.9.7 Friabilität von nicht überzogenen Tabletten, Council of Europe, Strasbourg, France, 2018.
- [162] European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare, European Pharmacopoeia 9.4, 7 Dosage Forms - Oromucosal preparations, Council of Europe, Strasbourg, France, 2018.
- [163] I. Stoltenberg, Orodispersible Minitabletten: Entwicklung und Charakterisierung einer neuen festen Darreichungsform für die Pädiatrie, Inaugural-Dissertation, Düsseldorf, 2012.
- [164] P. Kleinebudde, Pharmazeutische Pellets durch Extrudieren/Sphäronisieren: Herstellung, Eigenschaften, Modifizierung, Habilitationsschrift, Kiel, 1997.
- [165] International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, Validation of analytical procedures: Text and methodology Q2(R1), 1994.
- [166] Center for Drug Evaluation and Research, Reviewer guidance on validation of chromatographic methods, U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, 1994.
- [167] European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare, European Pharmacopoeia 9.4, 2.9.40 Gleichförmigkeit einzeldosierter Arzneiformen, Council of Europe, Strasbourg, France, 2018.
- [168] J.W. Moore, H.H. Flanner, Mathematical comparison of dissolution profiles, *Pharmaceutical Technology*, 20 (1996) 64–74.
- [169] V.P. Shah, Y. Tsong, P. Sathe, J.P. Liu, In vitro dissolution profile comparison - statistics and analysis of the similarity factor, *f<sub>2</sub>*, *Pharmaceutical Research*, 15 (1998) 889–896.
- [170] European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare, European Pharmacopoeia 9.4, 2.9.3 Wirkstofffreisetzung aus festen Arzneiformen, Council of Europe, Strasbourg, France, 2018.
- [171] The United States Pharmacopeial Convention, USP 41, Diclofenac sodium extended-release tablets, Rockville MD, 2018.
- [172] RÖMPP Enzyklopädie Online, Thieme Verlag, Terbutalin, Stand Dezember 2017, Zugang über <https://roempp.thieme.de/> (letzter Zugriff am 31.10.2019).
- [173] European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare, European Pharmacopoeia 9.4, 4.1.3 Pufferlösungen, Council of Europe, Strasbourg, France, 2018.

## 7 Publikationen

### Originalarbeiten

A. K. Tromp, J. Breitzkreutz

Development and characterisation of direct compressible pellets comprising enteric bisacodyl for use in multiple unit minitables

*European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, eingereicht*

O.-R. Arndt, R. Baggio, A. K. Adam, J. Harting, E. Franceschinis, P. Kleinebudde

Impact of Different Dry and Wet Granulation Techniques on Granule and Tablet Properties: A Comparative Study

*Journal of Pharmaceutical Sciences 2018, Volume 107 (12), 3143-3152.*

### Konferenzbeiträge: Vorträge

A. K. Adam, J. Breitzkreutz

Direct compressible enteric-coated pellets for multiple-unit mini-tablets

*Vortrag, 11<sup>th</sup> Worldmeeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, Granada 2018*

A. K. Adam, C. Zimmer, S. Rauscher, J. Breitzkreutz

Multiple Unit Orodispersible Mini-Tablets

*Vortrag und Poster, 7<sup>th</sup> EuPFI Conference, Antwerp 2015*

### Konferenzbeiträge: Poster

A. K. Adam, I. Speer, J. Breitzkreutz

Mini-Tablets Containing Coated Diclofenac

*Poster, 2<sup>nd</sup> European Conference on Pharmaceutics, Krakow 2017*

A. K. Adam, J. Breitzkreutz

Delayed release orodispersible mini-tablets

*Poster, 9<sup>th</sup> EuPFI Conference, Warsaw 2017*

A. K. Adam, V. Lenhart, I. Speer, J. Breitzkreutz

Orodispersible Mini-tablets With Prolonged Drug Release

*Poster, AAPS Annual Meeting and Exposition, San Diego 2017*

A. K. Adam, J. Breitzkreutz

Multiple Unit Mini-tablets: Content Uniformity Issues

*Poster, 8<sup>th</sup> EuPFI Conference, Lisbon 2016*

A. K. Adam, J. Breitzkreutz

Modified Release Orodispersible Mini-tablets: A New Drug Dosage Form

*Poster, 10<sup>th</sup> Worldmeeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, Glasgow 2016*

## 8 Danksagung

Zuerst möchte ich meinem Doktorvater Prof. Dr. Jörg Breitzkreutz für die Möglichkeit zur Promotion in seinem Arbeitskreis und die Vergabe des herausfordernden Promotionsthemas danken. Außerdem danke ich ihm für die immerwährende Unterstützung und Hilfsbereitschaft. Gleichzeitig hat er mir immer genug Raum für die eigene Entfaltung und die Entwicklung der Promotionsarbeit gelassen, wofür ich sehr dankbar bin. Weiterhin danke ich Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. Peter Kleinebudde für die Übernahme des Koreferats, für die vielen fachlich hilfreichen Diskussionen in Fokusgruppen und bei Vorträgen. Ich danke auch beiden Professoren für die Ermöglichung zur Teilnahme an zahlreichen Fachkonferenzen, Seminaren und Kursen.

Dr. Klaus Knop und Dr. Julian Quodbach danke ich für die Hilfsbereitschaft und Diskussionen in Fokusgruppen. Des Weiteren danke ich Dr. Klaus Knop für das Korrekturlesen dieser Arbeit.

Bei Dorothee Eikeler und Karin Matthé bedanke ich mich für viele freundliche und erhellende Gespräche auch wenn es mal nicht so gut lief. Lisa Man danke ich für ihr besonderes Organisationstalent, was die Arbeit nicht nur für mich sehr erleichtert hat. Stefan Stich danke ich für die immerwährende Hilfsbereitschaft auch kurzfristig Probleme an Geräten zu beheben. Bei Dorothee Hetkämper-Flockert und Annemarie Schmitz bedanke ich mich für die Hilfsbereitschaft bei der Beschaffung von Materialien und Chemikalien.

Für ihre freundliche Unterstützung danke ich den Wahlpflichtfachstudenten Stefan Rauscher, Christian Zimmer, Shirin Kaltenhäuser und Eva Zawada. Vielen Dank, dass ihr euch für das Praktikum bei mir entschieden habt und mir mit eurer Arbeit zu sehr unterschiedlichen Phasen meiner Promotion weitergeholfen habt. Außerdem danke ich diversen studentischen Hilfskräften für die Übernahme auch von unangenehmen Arbeiten.

Bei Isabell Speer bedanke ich mich für die viele gemeinsam verbrachte Zeit an der Wirbelschicht. Gemeinsam diese Arbeiten durchzuführen, hat es etwas erträglicher gemacht und ich freue mich heute mit ihr darüber lachen zu können. Vincent Lenhart danke ich für die Unterstützung bei der Pelletierung und bei den Aufnahmen am mikro-Computertomographen und selbstverständlich für seinen sozialverträglichen Humor.

Mein herzlicher Dank gilt meinem Bürokollegen Oscar Arndt für die schönsten Kaffeepausen in der Sonne und natürlich auch für viele fachliche und nichtfachliche Diskussionen.

Bei Carolin Korte, Hanna Ponsar, Isabell Speer, Julia Harting, Svenja Niese und Svenja Schneider bedanke ich mich für die gute Freundschaft, viele schöne Abende und viele aufmunternde Momente.

Ich danke allen ehemaligen und aktuellen Doktoranden des Instituts für die schöne gemeinsame Zeit am Institut, auf Konferenzen, Seminaren und beim Skifahren. Vielen Dank, dass ich so freundlich aufgenommen und in die Arbeitsgruppe integriert wurde.

Ich danke meiner Familie, meiner Mutter, Bärbel und meiner Schwester Svenja und ebenso Timos Familie für die private Unterstützung während der Promotionszeit. Vielen Dank für euren Rückhalt und euer Verständnis. Meiner Mutter danke ich für die Freiheit, die ich stets genießen durfte und die mich zu der Person gemacht hat, die ich bin.

Schließlich gilt mein größter Dank meinem Mann Timo. Vielen Dank für die viele geteilte Freude, für die Aufmunterung an schlechten Tagen und für die Geduld, wenn du dir Vorträge angehört hast. Danke, dass du meine Verrücktheit teilst und mich immer zum Lachen bringst. Danke für die grenzenlose Unterstützung in den vergangenen Jahren.

## 9 Erklärung

Hiermit versichere ich gemäß § 5 Absatz 1b der Promotionsordnung der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf an Eides Statt, dass die Dissertation von mir selbstständig und ohne unzulässige fremde Hilfe unter Beachtung der „Grundsätze zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf“ erstellt worden ist und dass ich diese in der vorgelegten oder in ähnlicher Form noch bei keiner anderen Institution eingereicht habe.

Anna Kira Tromp