

**EXTRUDIERTER FETTMATRIZES MIT
RETARDIERTER WIRKSTOFFFREIGABE**

INAUGURAL – DISSERTATION

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

vorgelegt von
Claudia Reitz
aus Köln

Düsseldorf 2007

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

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

1. Berichterstatter: Prof. Dr. P. Kleinebudde
2. Berichterstatterin: Jun.-Prof. Dr. N. A. Urbanetz

Tag der mündlichen Prüfung: 11.05.2007

Die vorliegende Arbeit entstand am Institut für Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Peter Kleinebudde. Bei ihm bedanke ich mich ganz herzlich für die Aufnahme in seinen Arbeitskreis, für die Bereitstellung des interessanten Themas, für die mir gewährten Freiräume bei dessen Gestaltung und die hervorragende wissenschaftliche Betreuung.

Frau Jun.-Prof. Dr. Nora Anne Urbanetz danke ich für die Übernahme des Korreferats und in ihrer Funktion als Leiterin des Praktikums Pharmazeutische Technologie für die hervorragende Betreuung der Assistenten.

Ein großes Dankeschön gilt den Mitarbeitern des Institutes für Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie für die engagierte, von großer Hilfsbereitschaft geprägte Zusammenarbeit. Besonders danke ich Karin Matthée für die Durchführung zahlreicher DSC-Messungen. Frau Dorothee Eikeler danke ich für ihre Assistenz während der REM-Aufnahmen. Herrn Stefan Stich danke ich für die Anfertigung von technischen Zeichnungen und seine praktische Unterstützung bei Sonderanfertigungen. Nicht zuletzt gilt mein lieber Dank Frau Annemarie Schmitz und Frau Dorothee Hetkämper-Flockert für die Entwicklung und Durchführung von HPLC-Analysen.

Bei Frau Dr. Clare Strachan vom Institut für Physikalische Pharmazie (DDTC) der Universität Helsinki bedanke ich mich für die engagierte Zusammenarbeit und die spektroskopischen Messungen, die im Rahmen eines gemeinsamen Forschungsprojektes des PSSRC (Pharmaceutical Solid State Research Cluster) durchgeführt wurden.

Frau Dr. Sandra Klein vom Institut für Pharmazeutische Technologie der Universität Frankfurt gilt mein Dank für ihre Beratung und praktische Unterstützung bei der Durchführung von Freisetzungsbiosensoren in biorelevanten Medien.

Weiterhin gebührt mein Dank den Mitarbeitern der Walter Rau AG in Neuss für die praktische Unterstützung bei SFC-Bestimmungen.

Frau Häser vom Institut für Anatomie der Universität Düsseldorf danke ich für die spontane Bereitstellung eines Gefriermikrotoms zur Präparierung von Schnitten.

Der Firma Bayer Health Care und Andrea Michalk danke ich für die zur Verfügungstellung der Zentrifugalmühle zur Mahlung von Extrudaten.

Den Firmen Sasol, Gattefossé und BASF gilt mein Dank für die großzügige Bereitstellung großer Mengen an Wirk- und Hilfsstoffen. Herrn Brewer und Herrn Köhler danke ich für die engagierte fachliche Beratung.

Ich danke den Kolleginnen und Kollegen für die Zusammenarbeit, für fachliche Diskussionen und für jede Menge Spaß und Freude. Ein ganz lieber Dank gilt Ronny Müller, Viktoriya Mykhaylova und Caroline Kablitz für viele schöne gemeinsame Stunden im Doppellabor.

Meinen Eltern danke ich von ganzem Herzen für ihre uneingeschränkte Unterstützung und den Rückhalt, den sie mir geben.

Marcus danke ich ganz herzlich für seinen liebevollen Zuspruch, sein offenes Ohr und für seine großzügige Unterstützung besonders in den letzten Wochen.

Inhaltsverzeichnis

1 EINLEITUNG	1
1.1 Matrices mit retardierter Wirkstofffreigabe.....	1
1.1.1 Einführung	1
1.1.2 Prinzipien der Matrixfreisetzung	1
1.1.2.1 Matrix nicht abbaubar, Wirkstoff vollständig gelöst: Freigabe diffusionskontrolliert	2
1.1.2.2 Matrix nicht abbaubar, Wirkstoff überwiegend suspendiert: Freigabe diffusionskontrolliert.....	2
1.1.2.3 Matrix quillt: Freigabe quellungskontrolliert.....	3
1.1.2.4 Matrix quillt: Freigabe relaxationskontrolliert.....	3
1.1.2.5 Matrix erodiert: Freigabe chemisch kontrolliert	4
1.1.2.6 Fettmatrix erodiert: Freigabe enzymatisch kontrolliert	5
1.1.2.7 Die Geometrie der Matrix beeinflusst die Matrixfreisetzung.....	6
1.1.3 Retardmatrices in multipartikulären Arzneiformen	7
1.1.4 Matrixbildner	8
1.1.4.1 Polymere	8
1.1.4.2 Lipide und Wachse.....	9
1.1.4.3 Weitere Hilfsstoffe.....	10
1.2 Fette und Öle	11
1.2.1 Überblick.....	11
1.2.2 Struktur-Eigenschaftsbeziehungen.....	11
1.2.3 Kristallinität und mechanische Eigenschaften	13
1.2.4 Alterung und Stabilität	15
1.2.5 Einsatz als pharmazeutische Hilfsstoffe	15
1.3 Herstellungsverfahren für Fettmatrices	17
1.3.1 Überblick.....	17
1.3.2 Thermische Verfahren.....	17
1.3.2.1 Gießverfahren.....	17
1.3.2.2 Sprüherstarrung.....	17
1.3.3 Mechanische Verfahren	18
1.3.3.1 Tablettierung	18
1.3.3.2 Walzenkompaktierung	18
1.3.4 Thermomechanische Verfahren	18

1.3.4.1 Schmelzgranulierung im Schnellmischer.....	18
1.3.4.2 Schmelzgranulierung in der Wirbelschicht.....	18
1.3.4.3 Schmelzextrusion.....	19
1.3.5 Pelletierung.....	20
1.3.6 Zusammenfassung.....	21
2 ZIELSETZUNG DER ARBEIT	22
3 ERGEBNISSE UND DISKUSSION.....	23
3.1 Extrusion der Fette	23
3.1.1 Einführung und Zielsetzung.....	23
3.1.2 Extrusionsparameter.....	23
3.1.3 Vorversuche mit verschiedenen Fetten.....	26
3.1.4 Extrusion von Glyceroltrimyrstat (GTM) und Glycerolpalmitostearat (GPS).....	31
3.1.4.1 Einführung.....	31
3.1.4.2 Temperatur- und Druckentwicklung im Extruder.....	31
3.1.4.3 Extrusionsparameter reine Fette.....	32
3.1.4.4 Extrusionsparameter Fett/Theophyllin-Gemische.....	34
3.1.4.5 Vergleich verschiedener Prozessabschnitte.....	35
3.1.5 Zusammenfassung.....	36
3.2 Struktur und Aufbau der Fettextrudate.....	37
3.2.1 Einführung und Zielsetzung.....	37
3.2.2 Extrusion von vergrößerten Modell-Zylindern und –Bändern.....	37
3.2.3 Lokale Untersuchungen der Extrudate.....	37
3.2.3.1 Wirkstofffreisetzung.....	38
3.2.3.2 REM-Aufnahmen.....	40
3.2.3.3 DSC-Messungen.....	40
3.2.3.4 ATR-FTIR-Messungen.....	42
3.2.4 Einfluss der Extrusionsparameter auf die Strukturen der Extrudate.....	44
3.2.4.1 Optische Vorversuche.....	44
3.2.4.2 Extrusion von GTM und GPS bei verschiedenen Temperaturen.....	45
3.2.4.3 Porosität.....	46
3.2.4.4 Spezifische Oberfläche nach BET.....	47
3.2.4.5 Wirkstofffreisetzung.....	48
3.2.4.6 REM-Aufnahmen.....	50
3.2.5 Zusammenfassung.....	52

3.3 Wirkstofffreisetzung	53
3.3.1 Einführung und Zielsetzung.....	53
3.3.2 Voruntersuchungen	54
3.3.2.1 Einfluss der Fettzusammensetzung.....	54
3.3.2.2 Einfluss der Wirkstoffbeladung	59
3.3.3 Einfluss der Extrusionsbedingungen.....	60
3.3.3.1 GTM und GPS mit 75% Theophyllin	60
3.3.3.2 GTM mit 50% Theophyllin	61
3.3.4 Extrudate, Granulate: Einfluss von Löslichkeit und Partikelgröße des Wirkstoffes	62
3.3.4.1 Einführung	62
3.3.4.2 Wirkstofffreisetzung Extrudate.....	63
3.3.4.3 Wirkstofffreisetzung Granulate.....	64
3.3.4.4 Statistische Auswertung der Versuchsergebnisse.....	65
3.3.4.5 Vergleich von Granulaten und Extrudaten.....	66
3.3.4.6 Schema von Extrudatoberflächen	68
3.3.5 Wirkstofffreisetzung in biorelevanten Medien	71
3.3.5.1 Einführung	71
3.3.5.2 Ergebnisse	73
3.3.6 Zusammenfassung.....	75
3.4 Der feste Zustand von Fetten und Fettextrudaten.....	76
3.4.1 Einführung und Zielsetzung.....	76
3.4.2 Stabilität der pulverförmigen Fette	77
3.4.3 Temperung der Fette	80
3.4.4 Extrusion der Fette.....	81
3.4.4.1 Wirkstofffreie Fettextrudate.....	81
3.4.4.2 Wirkstoffbeladene Fettextrudate.....	83
3.4.5 Schmelzverhalten von GTM und GPS in An- und Abwesenheit von suspendiertem Theophyllin	85
3.4.6 Der feste Zustand der Wirkstoffe.....	86
3.4.7 Stabilität der Fettextrudate	88
3.4.8 Stabilität der Wirkstofffreisetzung.....	90
3.4.9 Zusammenfassung.....	91
3.5 Rundung zu Pellets	93
3.5.1 Einleitung	93
3.5.2 Vorversuche	94

3.5.3 Rezeptur- und Prozessparameter.....	95
3.5.4 Rundungstemperatur	99
3.5.5 Der Rundungsprozess	102
3.5.6 Wirkstofffreisetzung	104
3.5.7 Zusammenfassung.....	106
4 ZUSAMMENFASSUNG DER ARBEIT	108
5 EXPERIMENTELLER TEIL	111
5.1 Materialien.....	111
5.1.1 Fette.....	111
5.1.2 Arzneistoffe.....	112
5.1.3 Weitere Stoffe	112
5.2 Methoden der Herstellung und Verarbeitung.....	113
5.2.1 Sieben.....	113
5.2.2 Mischen.....	113
5.2.3 Extrudieren.....	113
5.2.4 Sphäronisieren.....	114
5.2.5 Mahlen	115
5.2.6 Klassieren.....	115
5.2.7 Tempern	116
5.2.8 Präparieren von Querschnitten.....	116
5.2.9 Einlagerung bei 40°C	116
5.3 Analytische Methoden	116
5.3.1 Differential scanning calorimetry (DSC).....	116
5.3.2 <i>In vitro</i> Wirkstofffreisetzungsuntersuchungen.....	117
5.3.2.1 USP Apparaturen 1 (<i>Drehkörbchen</i>) und 2 (<i>Blattrührer</i>).....	117
5.3.2.2 USP Apparatur 3 (<i>BioDis</i> [®])	118
5.3.3 Raster-Elektronenmikroskopie (REM)	119
5.3.4 Röntgendiffraktometrie	120
5.3.5 Bestimmung des Fest-Fett Anteils (SFC)	120
5.3.5.1 Nuclear magnetic resonance spektroskopie (NMR)	120
5.3.5.2 Differential scanning calorimetry (DSC).....	120
5.3.6 Helium-Pyknometer Dichte	121
5.3.7 Quecksilber-Porosimeter Dichte	121
5.3.8 Porosität	121

5.3.9 Gasadsorption	121
5.3.10 Laserlichtbeugung.....	122
5.3.11 Raman-Spektroskopie	122
5.3.12 Attenuated total reflection fourier transform infrared spectroscopy (ATR-FTIR)	122
5.3.13 High performance liquid chromatography (HPLC)	122
5.3.14 Kontaktwinkelmessungen	123
5.3.15 Bildanalyse.....	123
5.3.16 Mechanische Festigkeit.....	124
5.3.17 Kontaktlose Infrarot-Temperaturmessung	124
6 LITERATURVERZEICHNIS.....	125

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
\bar{x}	arithmetischer Mittelwert
Aq. dem.	„aqua demineralisata“ =demineralisiertes Wasser
Aq. dest.	„aqua destillata“ = destilliertes Wasser
AR	„aspect ratio“ = Seitenverhältnis
ATR-FTIR	„attenuated total reflection fourier transform infrared spectroscopy“ = Methode
AUC	„area under the curve“
BET	„Brunauer-Emmett-Teller“
Ch.Bez.	Chargen-Bezeichnung
Compritol	Compritol [®] 888 ATO = Handelsname
d_{90°	orthogonaler Feret-Durchmesser
DAB	Deutsches Arzneibuch
DF	Freiheitsgrade
d_{\max}	maximaler Feret-Durchmesser
Dpm	„dips per minute“
DSC	„differential scanning calorimetry“= Methode
Dynasan 120	Dynasan [®] 120 = Handelsname
FaSSGF	„fasted state simulating gastric fluid“ = Freisetzungsmedium
FaSSIF	„fasted state simulating intestinal fluid“ = Freisetzungsmedium
GFA	gleichläufig, fördernd, auskämmend = Schneckenelement
GFF	gleichläufig, fördernd, freigeschnitten = Schneckenelement
GI	Gastrointestinaltrakt
GPS	„Glycerolpalmitostearat“, Precirol [®] ATO 5 = Handelsname
GTM	„Glyceroltrimyristat“, Dynasan [®] 114 = Handelsname
He	Helium
HLB-Wert	hydrophilic-lipophilic-balance-Wert
HPLC	„high performance liquid chromatography“ = Methode
ICH	International Conference on Harmonisation
Imwitor	Imwitor [®] 370 P = Handelsname
K	Geschwindigkeitskonstante
KB	Knetblock = Schneckenelement
mod.	modifiziert
N	„Nitrogenium“ = Stickstoff
N	Anzahl der Messungen
NLC	„nanostructured lipid carrier“
X	

NMR	„nuclear magnetic resonance spectroscopy“ = Methode
Ph.Eur.	„Pharmacopoeia Europaea“ = Europäisches Arzneibuch
Q^2	Parameter für die Vorhersagekraft eines Modells
qs	„quantum satis“
R^2	Bestimmtheitsmaß
REM	Raster-Elektronenmikroskopie
RT	Raumtemperatur
s	Standardabweichung
SCoF	„simulated colonic fluid“ = Freisetzungsmedium
SEDDS	„self-emulsifying drug delivery systems“
SFC	„solid fat content“ = fester Fett Anteil
SLN	„solid lipid nanoparticles“
Theophyllin	Theophyllin Anhydrat
$t_{x\%}$	Zeitraum, in dem x% der Gesamtdosis freigesetzt werden
USP	„United States Pharmacopeia“ = Amerikanisches Arzneibuch
Witocan	Witocan [®] 42/44 = Handelsname
x_{50}	Median
ε	Porosität

1 EINLEITUNG

1.1 Matrizes mit retardierter Wirkstofffreigabe

1.1.1 Einführung

Unter *Retardarzneiformen* sind im weiteren Sinne alle Darreichungsformen zu verstehen, die durch eine modifizierte Wirkstofffreigabe zu einer verlängerten therapeutischen Wirkung mit verringerter Einnahmefrequenz führen. *Retardarzneiformen* im engeren Sinne sind zur oralen Einnahme bestimmt, wohingegen der Begriff *Depotarzneiformen* Arzneimittel zur parenteralen Anwendung meint. Das Arzneibuch unterscheidet in der Monographie der Arzneiformen die modifizierte Wirkstofffreigabe hinsichtlich ihres zeitlichen Ablaufs (Ph.Eur.5 2006). Bei der verzögerten Freigabe wird der Wirkstoff erst längere Zeit nach der Verabreichung der Dosis freigegeben (z.B. bei magensaftresistenten Arzneiformen), eine gestaffelte Freigabe findet man bei Arzneiformen, die den Wirkstoff pulsierend über einen längeren Zeitraum freigeben (z.B. bei Schichttabletten). Die meisten Retardarzneiformen geben den Wirkstoff hinhaltend frei. Dies bedeutet, dass der Wirkstoff kontinuierlich mit abnehmender Geschwindigkeit abgegeben wird. Spezielle Systeme ermöglichen eine gleichmäßig hinhaltende Freigabe, das heißt eine kontinuierliche Freisetzung mit gleich bleibender Geschwindigkeit.

Grundsätzlich kann zwischen monolithischen und multipartikulären Retardarzneiformen unterschieden werden. Der wesentliche Unterschied der beiden Typen liegt in der Größe und Anzahl der den Magen passierenden Einheiten, siehe Kapitel 1.1.2.6.

Eine Retardierung der Wirkstofffreisetzung wird meist durch das Überziehen der Arzneiform mit Filmen oder durch Einbettung des Wirkstoffs in eine Matrix erreicht, wobei die Arzneistofffreisetzung aus Matrizes mehrere Vorteile bietet. Zum einen besteht keine Gefahr der Überdosierung infolge von Beschädigung der Arzneiform. Andererseits ist die Herstellung von Matrixarzneiformen kostengünstig, da auf Prozessschritte wie Coating und Trocknung verzichtet werden kann. Charakteristisch für die Wirkstofffreisetzung aus Matrizes ist der so genannte Burst-Effekt, der durch an der Oberfläche befindliche Wirkstoffpartikel verursacht wird. Er kann als Initialdosis fungieren. Weiterhin haben Form, Größe, Struktur und Oberfläche einen maßgeblichen Einfluss auf die Freigabekinetik des eingebetteten Wirkstoffes.

1.1.2 Prinzipien der Matrixfreisetzung

Die Wirkstofffreisetzung aus Matrizes ist ein komplexer Prozess, der durch verschiedene Faktoren beeinflusst wird. Es können folgende Szenarien unterschieden werden: 1) der Wirkstoff liegt vollständig gelöst oder überwiegend suspendiert vor, 2) der Wirkstoff ist physikalisch eingebettet oder chemisch gebunden, 3) die Matrix wird abgebaut oder bleibt erhalten, 4) die Matrix ist und bleibt porenfrei oder ist oder wird porenhaltig, 5) die Matrix ist inert oder quillt (Leuenberger 2002). Die Freisetzungskinetik unterscheidet sich je nach System und kann jeweils modellhaft beschrieben werden, wobei idealisierte Bedingungen (z.B. Sink-Bedingungen) angenommen werden.

1.1.2.1 Matrix nicht abbaubar, Wirkstoff vollständig gelöst: Freigabe diffusionskontrolliert

Für den Fall, dass in einer homogenen, nicht abbaubaren Matrix der Wirkstoff nicht suspendiert, sondern vollständig gelöst vorliegt, erfolgt die Freigabe infolge Diffusion durch die Matrix mit abnehmender Geschwindigkeit, und zwar in Abhängigkeit des kleiner werdenden Konzentrationsgradienten zwischen dem Inneren der Matrix und der Matrixumgebung. Das *2. Ficksche Gesetz* beschreibt die orts- und zeitabhängig Abnahme der Konzentration $c_{(x,t)}$ (Gleichung 1).

$$\frac{\partial c(x,t)}{\partial t} = -\frac{\partial J(x)}{\partial x} = +D \frac{\partial^2 c(x)}{\partial x^2} \quad \text{Gleichung 1}$$

- c = Konzentration Wirkstoff [mol/m^3]
- x = Wegkoordinate [m]
- t = Zeitpunkt [s]
- J = Mengenfluss [$\text{mol}/\text{m}^2 \cdot \text{s}$]
- D = Diffusionskoeffizient [m^2/s]

1.1.2.2 Matrix nicht abbaubar, Wirkstoff überwiegend suspendiert: Freigabe diffusionskontrolliert

Die Matrix selbst stellt in diesem Fall eine Diffusionsbarriere dar. Während der Freisetzung gelangt Wasser in die Matrix wodurch der Wirkstoff gelöst wird. Die Freisetzung des gelösten Wirkstoffes durch die Matrix erfolgt rein diffusionskontrolliert.

Das *Quadratwurzelgesetz nach Higuchi* (Higuchi 1961; Higuchi 1963) beschreibt die Freigabekinetik (Gleichung 2).

$$Q = \sqrt{D \frac{\varepsilon}{\tau} (2 \cdot c_0 - \varepsilon \cdot c_s) c_s \cdot t} = k_H \cdot \sqrt{t} \quad \text{Gleichung 2}$$

- Q = nach der Zeit t je Flächeneinheit freigesetzte Wirkstoffmenge [mol/m^2]
- D = Diffusionskoeffizient [m^2/s]
- ε = Porosität der Matrix
- τ = Tortuosität der Poren
- c_0 = Gesamt-Wirkstoffmenge in der Matrix [mol/m^3]
- c_s = Sättigungskonzentration des Wirkstoffs [mol/m^3]
- t = Zeit [s]
- k_H = systemabhängige Proportionalitätskonstante

Die Gleichung beschreibt die durch einen Konzentrationsgradienten getriebene Diffusion durch eine immer größer werdende Diffusionsbarriere. Sie ist unter der Annahme von Sink-Bedingungen und bei Vorhandensein eines konstanten Konzentrationsgradienten gültig. Bei Unterschreiten der Sättigungskonzentration c_s gehorcht die Freisetzung nicht mehr der Higuchi-Kinetik. Abweichungen von der Kinetik ergeben sich ebenfalls aus Veränderungen des

Diffusionskoeffizienten D bei Veränderungen der Matrix z.B. durch Quellung oder Erosion oder im Fall, dass die Lösung des Wirkstoffs den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt darstellt. Ebenfalls wird die Porenbildung in der Diffusionsschicht durch Herauslösen des Wirkstoffs bei der Gleichung vernachlässigt.

Das Vorhandensein bzw. die Anzahl von Poren und ihre Tortuosität beeinflussen den Freisetzungsgeschwindigkeitskoeffizienten k_H . Bei nicht porösen Matrices ist die Löslichkeit des Wirkstoffs im Matrixbildner von Bedeutung.

Da die Herstellungstechnologie der Matrix über Form, Oberfläche und Porosität maßgeblich entscheidet, hat sie einen wesentlichen Einfluss auf die Wirkstofffreigabe aus dem Matrixsystem.

1.1.2.3 Matrix quillt: Freigabe quellungskontrolliert

Hydrokolloidmatrices sind hydrophil und quellen unter Volumenzunahme zu einem Gel. Die Diffusion des gelösten Wirkstoffs erfolgt nach anfänglichem Burst allmählich langsamer durch die sich ausbildende gequollene Gelbarriere. Die Wirkstofffreigabe findet in diesem Stadium bei überwiegend suspendiert vorliegendem Wirkstoff nach dem *Quadratwurzelgesetz nach Higuchi* durch Diffusion statt (Gleichung 2). Bei Erosion der Hydrokolloidschicht wird die Freigabe zusätzlich gesteuert durch das Verhältnis zwischen Gelbildung und Erosion. Wandern Gel- und Erosionsfront mit gleicher Geschwindigkeit, bleibt die Diffusionsschicht annähernd konstant. Dies kann ebenfalls angenommen werden, wenn die Gelbildung deutlich langsamer als die Diffusion erfolgt. Die Freigabekinetik erfolgt nach dem *1. Fickschen Diffusionsgesetz* (Gleichung 3). Bei überwiegend suspendiertem Wirkstoff und vorhandener Sättigungskonzentration hinter der Gelbarriere wird dagegen eine Freigabe nullter Ordnung erreicht.

$$J = \frac{dM}{A \cdot dt} = -D \cdot \frac{dc}{dx} \quad \text{Gleichung 3}$$

J = Mengenfluss [$\text{mol}/\text{m}^2 \cdot \text{s}$]

M = Menge Wirkstoff [mol]

A = Fläche [m^2]

t = Zeit [s]

D = Diffusionskoeffizient [m^2/s]

dc = Konzentrationsgradient Wirkstoff [mol/m^3]

dx = Diffusionsweg [m]

1.1.2.4 Matrix quillt: Freigabe relaxationskontrolliert

Der Wirkstoff ist in einem gelbildenden glasartigen Polymer eingebettet. Da die Diffusion des Wirkstoffs nur durch die gequollene Matrix möglich ist, erfolgt diese relaxationskontrolliert in Abhängigkeit von der Geschwindigkeit der Gelbildung. Die Wirkstofffreigabe findet nicht nach einer Diffusionskinetik statt.

1.1.2.5 Matrix erodiert: Freigabe chemisch kontrolliert

Die Freigabe des Wirkstoffs erfolgt durch die Erosion der Matrix. Diese kann durch einen Abbau oder das Ablösen von oberflächlichen Strukturen bedingt sein. Für eine konstante Wirkstofffreigabe ist eine konstante Oberfläche maßgeblich. Die Kinetik der durch Auflösung bedingten Erosion wird beschrieben durch die Gleichung von *Noyes-Whitney* (Gleichung 4).

$$\frac{dm}{dt} = \frac{A \cdot D (c_s - c_t)}{x} \quad \text{Gleichung 4}$$

- m = Masse der in Lösung gehenden Substanz [kg]
- t = Zeit [s]
- A = Grenzfläche zwischen zu lösender Substanz und Lösungsmittel [m^2]
- D = Diffusionskoeffizient [m^2/s]
- c_s = Sättigungskonzentration des Wirkstoffs [kg/m^3]
- c_t = Konzentration zum Zeitpunkt t [kg/m^3]
- x = Dicke der angenommenen Diffusionsschicht [m]

Die Erosion ist demnach direkt proportional zur Grenzfläche zwischen Substanz und Lösungsmittel und dem Konzentrationsgefälle zum Zeitpunkt t . Änderungen der Grenzfläche über die Zeit werden in der Gleichung nicht berücksichtigt.

In der von *Hixson-Crowell* (Hixson und Crowell 1931) abgeleiteten Gleichung (Gleichung 5) wird hingegen die Lösungsgeschwindigkeit als Funktion der mit der Zeit kleiner werdenden Grenzfläche und dem Konzentrationsgefälle beschrieben. Hierbei wird die Änderung der spezifischen Oberfläche unter Annahme einer isometrischen Volumenänderung berechnet: $A_{spez} = k * M^{2/3}$.

$$\sqrt[3]{M_0} - \sqrt[3]{M} = k_{HC} \cdot t = \frac{D \cdot c_s \cdot k}{x} \cdot t \quad \text{Gleichung 5}$$

- M_0 = ungelöste Masse zur Zeit $t=0$ [kg]
- M = gelöste Masse zur Zeit t [kg]
- K_{HC} = substanzspezifische Konstante [$kg^{1/3}/s$]
- t = Zeit [s]
- D = Diffusionskoeffizient [m^2/s]
- c_s = Sättigungskonzentration [kg/m^3]
- k = Konstante [$kg^{-2/3} m^2$]
- x = Dicke der angenommenen Diffusionsschicht [m]

Bioabbaubare Systeme eignen sich insbesondere für die parenterale Anwendung. Bei der oralen Anwendung von Matrixarzneiformen ist eine gleichmäßige gastrointestinale Passage entscheidend, da der Erosionsprozess über die Veränderung der Diffusionsschicht auch von den hydrodynamischen Bedingungen und vom umgebenden Medium abhängig ist. Der Einsatz von erodierbaren Matrices in multipartikulären Arzneiformen erscheint aufgrund von gleichmäßigen

Magen-Darm-Passagen sinnvoll. Typische orale Arzneiformen sind die Lutschtablette und verdauliche Fettmatrizes.

1.1.2.6 Fettmatrix erodiert: Freigabe enzymatisch kontrolliert

Die Wirkstofffreigabe aus Fettmatrizes wird neben der Diffusion des Wirkstoffs durch die Matrix von weiteren Vorgängen, wie nachfolgend beschrieben, beeinflusst. Es kann in Abhängigkeit der Glyceridzusammensetzung zu einer Emulgierung des Fettes kommen. Weiterhin sind Fettmatrizes während der Magen-Darm-Passage der natürlichen, enzymatischen Fettspaltung ausgesetzt. Hierbei werden Triglyceride nach dem in Abbildung 1 dargestellten Schema emulgiert, hydrolysiert und resorbiert. Etwa 99% der eingenommenen Nahrungsfette werden auf diesem Wege verdaut und verwertet.

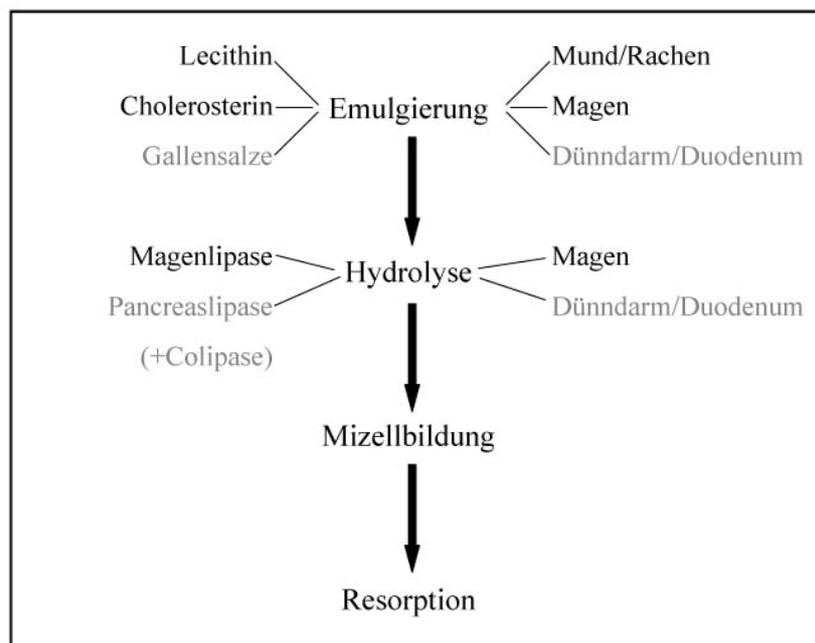


Abbildung 1

Schritte der Verdauung von Triglyceriden während der Passage im Gastrointestinaltrakt

Da der Großteil der Glyceride im Duodenum abgebaut wird, werden im Folgenden die physiologischen Bedingungen dieses Teilbereichs des Verdauungstraktes näher erläutert.

Es gibt drei intestinale Lipasen, von denen nur die Coenzym-abhängige Pancreaslipase für die Triglyceridspaltung von Bedeutung ist. Das Coenzym vermittelt bei Anwesenheit von Gallensalzen die Bindung der Lipase an die Lipid-Oberfläche (Chapus et al. 1988). Hierdurch wird die Glyceridspaltung erst ermöglicht. Lipase und Colipase werden neben weiteren Enzymen als Inhaltsstoffe des Pancreatins aus dem Pancreas in das Duodenum ausgeschieden. Dies geschieht stoßweise nach Stimulation durch die Nahrungsaufnahme. Im nüchternen Zustand sind die Enzymkonzentrationen gering, wobei für die Lipaseaktivität Werte zwischen 100-400U/ml (Keller und Layer 2005) ermittelt wurden. Weiterhin nimmt die Enzymaktivität über den Fortgang der Dünndarm-Passage fortlaufend ab, in nüchternem Zustand erreichen nur etwa 8% der Lipase den

mittleren Dünndarmabschnitt, das Jejunum (Layer et al. 1986), im gefüllten Zustand erreichen etwa 20-25% den oberen Dickdarmabschnitt.

Für eine effektive Enzymspaltung ist eine vorherige Emulgierung der Glyceride entscheidend. Diese wird beeinflusst von der spezifischen Oberfläche des Substrates und damit auch von seinem Aggregatzustand. Hierbei stellen die in der Pharmazeutischen Technologie eingesetzten Fette für Retardarzneiformen einen Sonderfall im Vergleich zu Nahrungsfetten dar, da sie über einen Schmelzbereich von deutlich über 37°C verfügen. Dementsprechend ist eine Emulgierung von Fettmatrizes nur an der Grenzfläche zum Medium möglich. Poren und niedrigschmelzende oder hydrophile Bestandteile in der Matrix führen durch eine Erhöhung der Grenzflächen zwischen Fettmatrix und Medium zu einer erleichterten Emulgierung und damit zu einer Steigerung des enzymatischen Abbaus.

Die enzymatische Spaltung der Fette ist abhängig von der chemischen Struktur der Glyceride, d.h. insbesondere von der Kettenlänge der Fettsäuren. Je länger die Fettsäurekette ist, desto langsamer wird das Glycerid gespalten (Doelker und Doelker 1982; Ponomareff-Baumann et al. 1968). Weiterhin ist der enzymatische Abbau von Fetten von der Kristallinität der Glyceride abhängig. Beim Zusatz von Substanzen, welche die Kristallisation von Glyceroltrimyrstat (GTM) verzögerten, wurde dieses verstärkt enzymatisch gespalten (Olbrich et al. 2002).

1.1.2.7 Die Geometrie der Matrix beeinflusst die Matrixfreisetzung

Die Geometrie der Matrix hat ebenfalls einen Einfluss auf die Freisetzungskinetik. Die Gleichung nach *Korsmeyer und Peppas* (Korsmeyer et al. 1983; Peppas 1985) berücksichtigt diese Abhängigkeit für kugelförmige und zylinderförmige Matrizes und für die Freisetzung aus Flächen (Gleichung 6). Die semi-empirische Beziehung beschreibt Freisetzungskinetiken, die als Grenzen die Ficksche Diffusion und die Freisetzung nach nullter Ordnung haben.

$$\frac{M_t}{M_{ges}} = k_{KP} \cdot t^n + b$$

Gleichung 6

- M_t = freigesetzter Wirkstoff zum Zeitpunkt t [kg]
- M_{ges} = insgesamt freigesetzte Wirkstoffmenge [kg]
- k_{KP} = Freisetzungsgeschwindigkeitskonstante [1/s]
- t = Zeit [s]
- n = Freisetzungsexponent
- b = Korrekturfaktor

Der Freisetzungsexponent n und der Korrekturfaktor b sind von der Geometrie und der Art der Matrixfreisetzung abhängig (Lindner et al. 1996). In Tabelle 1 sind einige Beispiele für gängige Freisetzungsexponenten dargestellt.

Der Korrekturfaktor b wird bei Freisetzungskurven mit anfänglich von der Kinetik abweichender Wirkstofffreigabe eingesetzt. Diese kann durch eine verstärkte Freigabe (so genannter Burst-Effekt) oder eine verzögerte Freigabe (so genannte Lag-time) bedingt sein.

Tabelle 1*Abhängigkeit des Freisetzungsexponenten n von der Geometrie der Matrix*

Freisetzungsexponent n			Freisetzungskinetik
Kugel	Zylinder	Fläche	
0,43	0,45	0,5	Wurzel t-Kinetik
$0,43 \leq n \leq 0,85$	$0,45 \leq n \leq 0,89$	$0,5 \leq n \leq 1$	anomaler Transport
0,85	0,89	1	Kinetik nullter Ordnung

1.1.3 Retardmatrizes in multipartikulären Arzneiformen

Die gängigsten festen oralen Arzneiformen auf Basis von Retardmatrizes sind Tabletten, Pellets und Granulate. Man unterteilt sie in monolithische und multipartikuläre Arzneiformen. Monolithische Arzneiformen bleiben als einzelne Einheiten erhalten, während die Wirkstofffreisetzung bei multipartikulären Arzneiformen aus mehreren Untereinheiten erfolgt, in die der ursprüngliche Formling im Magen zerfällt oder die bereits als loses Gemisch eingenommen werden.

Die Vorteile beim Einsatz von multipartikulären Arzneiformen liegen im Besonderen darin, dass sie leicht vermischt und als Kombinationspräparate verabreicht werden können. Dies betrifft häufig Mischungen von Partikeln, die den Wirkstoff unterschiedlich freigeben oder die Substanzen enthalten, die unverträglich sind und auf diese Weise gemeinsam verabreicht werden können. Individuelle Dosierungen können über das Mischen mit Placebos eingestellt werden. Weiterhin konnten biopharmazeutische Vorteile aufgeführt werden. Es wurde gezeigt, dass die Magenpassagezeiten von multipartikulären Arzneiformen weniger stark vom Füllzustand des Magens abhängen (Follonier und Doelker 1992). Dies führt bezüglich der Wirkstofffreigabe zu geringeren intra- und interindividuellen Streuungen. Das Risiko lokaler Irritationen scheint geringer und das Versagen der Arzneistofffreisetzung vermeidbar zu sein. Somit stellen multipartikuläre Arzneiformen vor allem sichere und für den pharmazeutischen Markt attraktive Darreichungsformen dar, die das Potenzial besitzen, Einnahmefrequenzen und die Anzahl der einzunehmenden Einheiten deutlich zu reduzieren. Aufgrund der individuellen Dosierung und der leichten Schluckbarkeit eignen sich multipartikuläre Arzneiformen insbesondere für den Einsatz in der Pädiatrie und Geriatrie.

Die Untereinheiten multipartikulärer Arzneiformen mit modifizierter Wirkstofffreisetzung bestehen häufig aus Pellets oder Granulaten. Pellets stellen eine Sonderform der Granulate dar, da sie bezüglich ihrer Form und Größe konkreter beschrieben werden. Sie sind annähernd isometrisch, meist kugelförmig und sie haben Durchmesser von 0,2mm bis 2mm mit enger Teilchengrößenverteilung (Kleinebudde 1997). Pellets eignen sich besonders zur Verabreichung in Kapseln, da sich runde Partikel mit höherer Dosiergenauigkeit abfüllen lassen (Chopra et al. 2002), ihre Form und Größe lassen sich reproduzierbar herstellen und sie haben im Verhältnis zu ihrer Größe eine geringe spezifische Oberfläche. Die Herstellung von Pellets ist im Vergleich zu der Herstellung von Granulaten deutlich aufwändiger und anspruchsvoller.

Eine Modifizierung der Wirkstofffreigabe wird bei Granulaten und Pellets meist durch einen oder mehrere Filmüberzüge erreicht. Das Coating ist ein anspruchsvoller Prozessschritt, der spezielle Partikeleigenschaften erfordert. Die Partikel sollten abriebfest sein und der mechanischen Belastung standhalten. Sind sie sehr klein, agglomerieren sie leicht. Pellets und vor allem Granulate haben im Vergleich zu Tabletten eine vielfach vergrößerte spezifische Oberfläche, welches zu längeren Prozesszeiten beim Coating führt. Die Dicke des Filmüberzugs selbst bestimmt maßgeblich die Freigabeeigenschaften und sollte reproduzierbar hergestellt werden können. Durch die undefinierte hohe spezifische Oberfläche eignen sich Granulate für das Coating weniger gut als Pellets.

Retardmatrizes stellen demnach aufgrund des Verzichtes auf den Coatingschritt eine interessante Alternative dar. Nichtsdestotrotz werden Retardmatrizes in multipartikulären Arzneiformen selten eingesetzt, da eine ausreichende Retardierung bei großer spezifischer Oberfläche und kurzen Diffusionswegen aufgrund der kleinen Partikelgrößen nur schwer zu erzielen ist. Des Weiteren sollten Form und Größe der Matrix definierbar und kontrollierbar sein, da diese wichtige Faktoren für die Reproduzierbarkeit der Freigabekinetik darstellen. Auch hier werden Pellets oder Microtabletten im Vergleich zu Granulaten bevorzugt eingesetzt.

1.1.4 Matrixbildner

1.1.4.1 Polymere

Häufig werden Polymere als Einbettungsmaterialien für Arzneistoffe in Retardmatrizes genutzt. Die Eigenschaften der Polymere sind vielfältig, es gibt natürliche und synthetische Polymere, sie können wasserlöslich oder inert sein. Der Markt der Polymere mit pharmazeutischer Qualität ist reichhaltig. Während in der Vergangenheit häufig Silikonderivate und andere, rein synthetische Kunststoffe als Matrixbildner eingesetzt wurden, geht heute der Trend in Richtung wasserlöslicher und bioabbaubarer Polymere. Sehr häufig werden Celluloseether und Polymethacrylate eingesetzt. Gängige inerte, wasserunlösliche Polymere sind Ethylcellulose, Ammonium Methacrylat Copolymer Typ B, Hydroxypropylcellulose, Polyvinylacetat, Polyvinylchlorid, Polyethylen und Ethylen-Vinylacetat-Copolymere. Die Wirkstofffreisetzung aus diesen Matrizes erfolgt idealer Weise rein diffusionskontrolliert, obwohl auch bei diesen Polymeren Erosionseffekte beobachtet wurden (Boza et al. 1999).

Typische Beispiele für wasserlösliche, erodierbare Polymere sind Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Polyacrylsäuren, Xanthane, Carrageenane, Galactomannane, Alginate und Polyethylenoxide. Die Freisetzungseigenschaften werden beeinflusst durch die Überlagerung von Gelbildung, Erosion und Diffusion. Für die Wirkstofffreigabe ist die Diffusionsgeschwindigkeit des Wirkstoffs durch die Gelbarriere entscheidend. Hierbei hat die Viskosität des Polymers einen großen Einfluss auf die Wirkstofffreisetzung, weil diese mit der Konsistenz der gequollenen Diffusionsbarriere korreliert. Einen Einfluss haben ebenso die Wirkstoffbeladung und mögliche Wechselwirkungen mit Hilfs- und Wirkstoffen auf deren Konsistenz. Der Diffusionskoeffizient des Wirkstoffs nimmt mit steigender Viskosität der Gelbarriere ab.

Der kombinierte Einsatz mehrerer polymerer Hilfsstoffe kann durch Wechselwirkungen ebenfalls zu Veränderungen der Gelbarriere führen, dies ist z.B. bekannt für Kombinationen von nichtionischen Cellulosederivaten mit Natrium-Carboxymethylcellulose oder von Chitosan mit Na-Alginat (Varma et al. 2004). Generell lässt sich jedoch zusammenfassen, dass sich eine effektive Wirkstoffretardierung aus hydrophilen, erodierbaren Matrices nur bei Arzneiformen mit größeren Volumina, z.B. bei Tabletten, realisieren lässt.

Beispiele für bioabbaubare Polymere, die häufig in parenteralen Depotarzneiformen eingesetzt werden, sind Polymilchsäure, Polyglykolsäure, Polyamide, Polyanhydride und Polyaminosäuren.

Magensaftresistente Polymere, die als Matrixbildner fungieren können, sind beispielsweise anionische Polymere aus Methacrylsäure und Methacrylsäureestern sowie Celluloseacetatphthalat.

Polymere, die unter Druck sintern wie beispielsweise Ethylcellulose, Ammonium Methacrylat Copolymer Typ B und Hydroxypropylmethylcellulose, können durch Direkttablettierung bzw. Trockengranulierung hergestellt werden (Pollock und Sheskey 1996). Sie bilden poröse, schwammartige Gerüste, in denen der Wirkstoff suspendiert vorliegt. Die Feuchtgranulierung ist jedoch bei wasserlöslichen Polymeren bezüglich der Freigabeverzögerung meist effektiver. Die Presskraft und auch die Partikelgröße des Polymers können Matrixeigenschaften wie Porosität und Festigkeit bestimmen. Veränderungen dieser strukturellen Eigenschaften müssen jedoch bei hydrophilen Polymeren nicht unbedingt mit einer Veränderung der Wirkstofffreigabe einhergehen, da diese quellen und die Freigabe durch die Gelbarriere gesteuert wird (Saristta und Mahahpant 1994).

Die Schmelzextrusion nimmt bei der Matrixherstellung durch Schmelzverfahren eine zentrale Rolle ein. Thermoplastische Polymere, die nach Überschreiten der Glasübergangstemperatur über eine ausreichende Fließfähigkeit verfügen, wie beispielsweise Polyethylen, Polycaprolacton, Ethylcellulose und Celluloseacetatbutyrat, können auf diese Weise verarbeitet werden. Meist wird bei einer Temperierung von 30°C bis 60°C oberhalb der Glasübergangstemperatur extrudiert.

Die Glasübergangstemperaturen der meisten Polymere liegen bei deutlich über 100°C, eine Ausnahme stellen die Polyethylenoxide mit ca. 60°C und Xanthan mit ca. 85°C dar. Der Einsatz von Weichmachern wie Triacetin, Citratester und niedermolekulare Polyethylenglykole ist notwendig, um die Temperaturen während der Verarbeitung zu minimieren (Breitenbach 2002; Chokshi und Zia 2003). Die Zersetzung von Wirk- und Hilfsstoffen sind die wesentlichen Nachteile der Schmelzextrusion von Polymeren.

1.1.4.2 Lipide und Wachse

Lipide und Wachse eignen sich aufgrund ihrer lipophilen Eigenschaften gut als Einbettungsmaterialien für Wirkstoffe in Retardmatrices. Es gibt unverdauliche Grundlagen, wie Wachse, Cetylstearylalkohol oder Paraffine, die den Nachteil besitzen, unverdaut ausgeschieden bzw. im Körper abgelagert zu werden. Zu den verdaulichen Lipiden gehören die Acylglyceride und z.B. die Stearinsäure und Diglykolstearat. Die enzymatische Verdauung ist abhängig von den Kettenlängen der Fettsäuren und beeinflusst die Wirkstofffreigabe, siehe Kapitel 1.1.2.6.

Dementsprechend ist eine gleichmäßige Magen-Darm-Passage für eine reproduzierbare Freisetzung entscheidend. Der Einsatz von Lipidmatrizes in multipartikulären Arzneiformen ist diesbezüglich von Vorteil.

1.1.4.3 Weitere Hilfsstoffe

Ionenaustauscher sind Matrixbildner, die eine chemische Bindung mit dem Wirkstoff eingehen. Sie basieren auf Polykondensatharzen mit sauren oder basischen Funktionalitäten. Nachteilig sind das unverdaute Ausscheiden der Matrixgerüste und eventuelle Störungen im Elektrolythaushalt.

Anorganische Hilfsstoffe wie Bariumsulfat, Tricalciumsulfat und Titaniumdioxid können ebenfalls eine Verzögerung der Wirkstofffreigabe bewirken.

1.2 Fette und Öle

1.2.1 Überblick

Fette und Öle gehören per definitionem zur großen Substanzgruppe der Lipide. Dieser Gruppe gehören natürlich vorkommende und semisynthetisch gewonnene organische Verbindungen an, die gemeinsam haben, dass sie durch ihre hohe Lipophilie in Wasser schlecht löslich sind. Es gibt große strukturelle Unterschiede zwischen den einzelnen Verbindungen. Konkrete Versuche, Lipide genauer zu definieren bestehen darin, sie nach ihrer Biosynthese, nach ihrer biologischen Funktion oder nach ihrer chemischen Struktur zu klassifizieren.

Die wichtigste Gruppe der natürlich vorkommenden Lipide sind die Acylglyceride, die als Fette bezeichnet werden, wenn sie bei Raumtemperatur fest sind, und als Öle, wenn sie flüssig sind. Der zentrale Bestandteil ist Glycerol, welches mit ein, zwei oder drei Fettsäuren verestert sein kann. Aufgrund der hohen Anzahl verschiedener Fettsäuren und der möglichen Veresterungspositionen am Glycerolmolekül sind theoretisch unzählig viele verschiedene Moleküle denkbar, tatsächlich aber kommen nur zehn von über 200 Fettsäuren in etwa 98% aller essbaren Fette vor. Natürliche und halbsynthetisch gewonnene Fette und Öle sind meist heterogen zusammengesetzt und bestehen aus Gemischen von Mono-, Di- und Triglyceriden von Fettsäuren unterschiedlicher Kettenlängen. Die physikalischen und chemischen Eigenschaften der semisynthetischen Fette können über ihre jeweiligen Bestandteile verändert werden. Somit sind die Schmelzeigenschaften, die Konsistenz und die Hydrophilie in einem gewissen Rahmen frei wählbar. Die gängigen Verfahren der Modifizierung von Fetten und Ölen sind die Fraktionierung, Hydrierung und die Umesterung.

Viele Fette, die als Hilfsstoffe für pharmazeutische Anwendungen genutzt werden, können zur Hydrophilisierung zusätzlich modifiziert werden. Dies geschieht durch das Einführen polarer Gruppen, z.B. durch Veresterung mit Polyethylenglykol, Zitronen- oder Milchsäure. Häufig eingesetzte, mit Polyethylenglykol veresterte Acylglyceride sind die „Gelucire[®]“, wie z.B. Gelucire[®] 50/13, wobei die erste Ziffer den Schmelzbereich des Fettes beschreibt und die zweite Ziffer den HLB-Wert. Neben der Eigenschaft, dass Fette leicht modifizierbar sind, haben sie bei pharmazeutischen Anwendungen weitere Vorteile: sie sind natürlichen Ursprungs, kostengünstig, physiologisch, bioabbaubar und gesundheitlich unbedenklich.

1.2.2 Struktur-Eigenschaftsbeziehungen

Verschiedene Faktoren beeinflussen die physikalischen Eigenschaften der Acylglyceride. Der Veresterungsgrad und die Fettsäureeigenschaften stellen die wichtigsten strukturellen Einflüsse dar. Je höher der Veresterungsgrad, desto geringer ist der Anteil an freien Hydroxylgruppen und desto höher ist die durchschnittliche molare Masse der Moleküle. Entsprechend steigen Lipophilie, Sprödigkeit und der Schmelzbereich der Fette.

Die physikalischen Eigenschaften der Fettsäuren selbst werden durch die Kettenlänge, durch Kettenverzweigungen und die Anzahl, Position und Konfiguration der Doppelbindungen beeinflusst. Je länger die Kettenlänge, desto höher ist der Schmelzpunkt. Unverzweigte, gesättigte Fettsäureketten erlauben eine enge Anordnung in geordneten Strukturen; hohe zwischenmolekulare

Wechselwirkungen führen zu einem hohen Schmelzpunkt. Doppelbindungen und Verzweigungen im Molekül führen hingegen zu einer Erniedrigung des Schmelzpunktes. Doppelbindungen im Molekül führen bei *cis*-Konfiguration zu einem Abknicken des Moleküls und ähnlich wie Verzweigungen, zu einer sterischen Behinderung zwischen den Fettsäureketten. Die Moleküle haben niedrigere intermolekulare Wechselwirkungen und einen niedrigen Schmelzpunkt, siehe Abbildung 2.

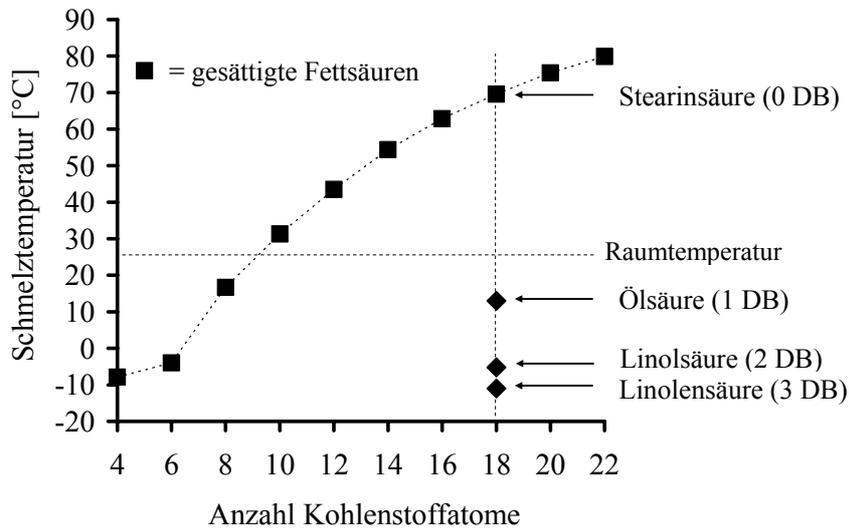


Abbildung 2

Schmelzpunkte von Fettsäuren verschiedener Kettenlängen und Anzahl an Doppelbindungen (DB)

Die Symmetrie der Acylglyceride, d.h. die Position der Fettsäuren innerhalb des Glycerolmoleküls, beeinflusst ebenso die physikalischen Eigenschaften, siehe Abbildung 3 (Bockisch 1993).

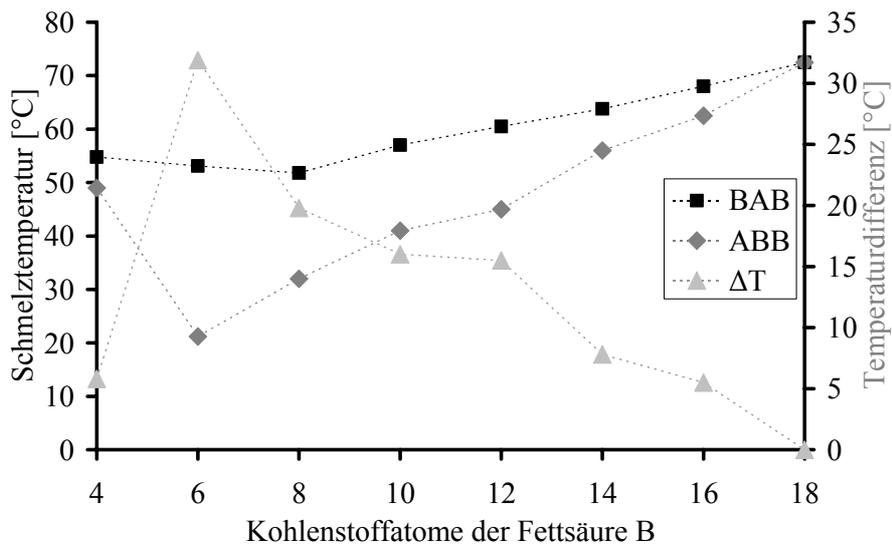


Abbildung 3

Schmelzpunkte der β -Modifikation eines zweisäurigen Triglycerides (GAB_2) in Abhängigkeit von der Kettenlänge der Fettsäure B und der Veresterungsposition am Glycerolmolekül, $A = C_{18}$.

Die molekulare Organisation und die Kristallstruktur der Moleküle haben weitere Effekte auf das Schmelzverhalten, da viele Fette Polymorphie zeigen und in verschiedenen Kristallmodifikationen mit unterschiedlichen Schmelzeigenschaften auftreten, siehe Abbildung 4.

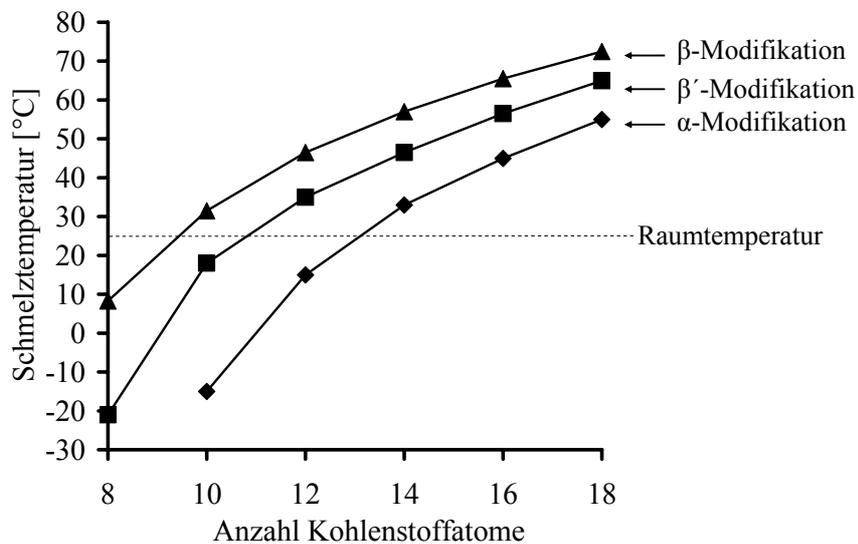


Abbildung 4

Schmelzpunkte verschiedener Kristallmodifikationen von gesättigten, einsäurigen Triglyceriden

Typischerweise besitzen Fettgemische aufgrund ihrer heterogenen Bestandteile und ihrer heterogenen Strukturen breite Schmelzbereiche und individuelle physikalische Eigenschaften, die jeweils im Einzelfall analysiert werden müssen und nicht vorherbestimmt werden können.

1.2.3 Kristallinität und mechanische Eigenschaften

Die Kristallinität der Fette wird durch die Polymorphie ihrer Bestandteile und ihrer zwischenmolekularen Wechselwirkungen bestimmt. Einsäurige Triglyceride besitzen drei Kristallmodifikationen, die instabile α -Modifikation, die metastabile β' -Modifikation und die stabile β -Modifikation (Larsson 1966). Das Kristallisationsverhalten eines Fettes, d.h. die Kristallisationsgeschwindigkeit, die Kristallgröße, das Kristallnetzwerk sowie dessen Morphologie werden insbesondere durch die vorliegenden Kristallmodifikationen beeinflusst. Diese wiederum werden in Abhängigkeit verschiedener externer Faktoren wie Temperatur, Druck, Kristallisationsgeschwindigkeit und Verunreinigungen gebildet. Das Erstarren einer Fettschmelze führt in der Regel zunächst zur Bildung der so genannten „Layered structure“, in der sich die Moleküle parallel zueinander anlagern und Schichtstrukturen ausbilden. Diese Strukturen kristallisieren unter Bildung der instabilen α -Modifikation aus, die über die β' -Modifikation in die stabile β -Modifikation umgewandelt wird. Dieser Umwandlungsprozess geht mit einem zunehmenden Ordnungsgrad der Moleküle einher; er ist ebenfalls von externen Faktoren abhängig und kann sich über einen Zeitraum von mehreren Jahren erstrecken (Thoma und Serno 1983). Deutlich komplexer ist das Kristallisationsverhalten von mehrsäurigen Glyceriden. Hier können zusätzliche Kristallmodifikationen beobachtet werden, z.B. die β_2 -Modifikation und die γ -

Modifikation bei 1,3-Distearyl-2-Oleyl-Glycerol. Auch konnte beobachtet werden, dass die β' -Modifikation als stabile Modifikation gebildet wird (Sato 2001).

Die meisten natürlichen Fette sind Gemische aus ein- und mehrsäurigen Mono- Di- und Triglyceriden. Das Kristallisationsverhalten wird insbesondere von den zwischenmolekularen Wechselwirkungen geprägt und ist äußerst kompliziert und nach wie vor ungeklärt. Grundlegende Informationen über das Kristallisationsverhalten von Fettgemischen wurden über Untersuchungen von binären Mischungen gewonnen. Bei uneingeschränkter Mischbarkeit zweier Komponenten im flüssigen Aggregatzustand kommt es zur Bildung eines Eutektikums. Das eutektische Gemisch kristallisiert unter Bildung neuer Strukturen bei niedrigeren Erstarrungspunkten als die isolierten Fettbestandteile aus.

Zu den externen Faktoren, die die Kristallisation von Fetten beeinflussen, zählt auch die mechanische Einwirkung durch Scherung. Dies wird seit geraumer Zeit bei der Verarbeitung von Kakaobutter genutzt, dessen favorisierte Kristallmodifikation unter Schereinwirkung beschleunigt gebildet wird. Dies konnte für Kakaobutter über einen Anstieg des Schmelzpunktes nachgewiesen (Ziegleder 1985). Die Kristallisation unter Schereinwirkung wird möglicherweise über eine Erhöhung der kinetischen Energie der Moleküle erleichtert.

Auch der Zusatz von Kristallisationskeimen beeinflusst die Bildung der Kristallmodifikationen beim Erstarren aus einer Fettschmelze. Hierfür werden spezifische molekulare Wechselwirkungen zwischen den Kristallisationskeimen und den auskristallisierten Strukturen verantwortlich gemacht. Die Kristallisationskeime sollten die gleiche Kristallmodifikation und einen höheren Schmelzpunkt besitzen. Die Kettenlänge der Fettsäuren sollten ähnlich sein (± 4 Kohlenstoffatome) und eine vergleichbare Struktur aufweisen. (Sato 2001). Ein Beispiel für den erfolgreichen, aber aus Kostengründen selten angewendeten, Einsatz von Kristallisationskeimen ist der Zusatz von 1,3-Dibehenoyl, 2-Oleyl-Glycerol zu geschmolzener Kakaobutter. Der Schmelzbereich des Kristallisationskeims liegt etwa 10-15°C über dem der favorisierten Kristallmodifikation und beschleunigt dessen Bildung maßgeblich.

Über viele Jahre wurde versucht, die mechanischen Eigenschaften der Fette in Beziehung zu ihrer chemischen Zusammensetzung, den Kristallmodifikationen und den Anteilen an flüssigen und festen Bestandteilen zu setzen. Dies ist jedoch nur eingeschränkt möglich, da insbesondere die vorhandenen Kristallnetzwerke und Mikrostrukturen für die Festigkeit der Fette verantwortlich sind. Die so genannten Mikrostrukturen werden bei Kristallisation aus der Schmelze gebildet und haben eine Größe von etwa 1-140µm, sie aggregieren zu dreidimensionalen Netzwerken, in denen flüssige Fettbestandteile eingelagert sind. Die Eigenschaften der Mikrostrukturen und ihrer Netzwerke werden über die Fettzusammensetzung, die Kristallmodifikationen und die Erstarrungsbedingungen bestimmt, wobei eine Korrelation der Einflüsse bisher nicht möglich ist. Die Strukturaufklärung und die Quantifizierung der Mikrostrukturen ist dementsprechend eine wichtige Grundlage für die Vorhersage der mechanischen Eigenschaften der Fette. Ihre Visualisierung mit Hilfe mikroskopischer Verfahren ist nach wie vor das wichtigste Hilfsmittel für ihre Analytik. Erste erfolgreiche Ansätze zur Zuordnung von Mikrostrukturen zu rheologischen Eigenschaften der Fette liefert die Fraktal-Analyse (Narine und Marangoni 1999).

1.2.4 Alterung und Stabilität

Der größte Nachteil beim Einsatz von Fetten in pharmazeutischen Darreichungsformen ist die Instabilität ihrer physikalischen Eigenschaften während der Lagerungszeit. Die Alterung von Fetten kann beispielsweise einen Anstieg des Schmelzbereiches und der Schmelzenthalpie zur Folge haben. Auch kommt es im Lauf des Alterungsprozesses zu einer Porenbildung auf der Oberfläche von Fetten (Chauhan et al. 2005a), sowie zu Veränderungen der rheologischen Eigenschaften und der Festigkeit (Sutananta et al. 1994).

Viele Untersuchungen wurden bezüglich der Alterung von Fetten durchgeführt. In den meisten Fällen wird Polymorphie als Ursache genannt (Liversidge et al. 1981; Thoma und Serno 1983; Voigt et al. 1982a). Bei Hartfetten als Suppositoriengrundlagen konnten während der Lagerung Ausfällungen für die Instabilität verantwortlich gemacht werden (Thoma und Serno 1983; Voigt et al. 1982b). Auch die Kristallisation amorpher Bestandteile führt bei Fetten zu Stabilitätsproblemen (Bornschein et al. 1980; Coben und Lordi 1980; Laine et al. 1988).

Das Altern von Fetten kann einen großen Einfluss auf die pharmazeutischen Eigenschaften der Arzneiform haben. Bei Retardmatrizes auf Fettbasis konnten in mehreren Studien Veränderungen der Wirkstofffreigabe über die Lagerungszeit beobachtet werden (Chauhan et al. 2005a; Galal et al. 2004; Hamdani et al. 2002; Moricout et al. 1990; San Vicente et al. 2000; Shimpi et al. 2004; Sutananta et al. 1993; Sutananta et al. 1994; Sutananta et al. 1995). Allerdings lässt sich zur Tendenz der Veränderung keine eindeutige Aussage machen, welches ebenfalls auf eine Überlagerung verschiedener Alterungsprozesse hindeutet. So wurde für Veränderungen des Wirkstofffreisetzungsverhaltens aus Gelucire 50/13 Matrizes eine Veränderung der Oberflächenstruktur nach Lagerung verantwortlich gemacht (Khan und Craig 2004).

Es ist bekannt, dass die Herstellungsmethode ebenfalls einen entscheidenden Einfluss auf die Kristallisation und die Struktur der Fettszubereitung haben kann. So können Kristallisationskeime die Kristallisation der geschmolzenen Bestandteile beeinflussen (Sato und Garti 1988). Die mechanische Einwirkung kann ebenfalls die Kristallisation beeinflussen, z.B. beschleunigt die mechanische Einwirkung durch Scherung des Fettes die Kristallisation von Glyceroltricaprinat (Laine et al. 1988).

1.2.5 Einsatz als pharmazeutische Hilfsstoffe

In der pharmazeutischen Technologie kommen meist halbsynthetische Acylglyceride auf Basis gesättigter Fettsäuren zum Einsatz, die chemisch weitgehend stabil und bezüglich ihrer physikalischen Eigenschaften auf den jeweiligen Bedarf angepasst sind.

Als Suppositoriengrundlagen werden Gemische von Triglyceriden, die so genannten „Hartfette“ eingesetzt. Die bei Raumtemperatur festen Fette schmelzen knapp unterhalb der Körpertemperatur und geben in flüssigem Zustand den suspendierten Arzneistoff nach Sedimentation frei. Die Modifizierbarkeit dieser Acylglyceridgrundlagen macht man sich zu Nutze, indem man beispielsweise Tensideffekte durch höhere Hydroxylzahlen einstellt, um Wirkstoffe zu lösen oder besser zu benetzen. Niedrige Hydroxylzahlen werden verwendet, um hydrolyseempfindliche Wirkstoffe vor Feuchtigkeit zu schützen. Der Einsatz von Hartfetten mit höheren Schmelzbereichen

ist sinnvoll, wenn der gelöste Wirkstoff zu einer eutektischen Schmelzpunktniedrigung führt. Ein breiter Schmelzbereich kann die Herstellung von Suspensionssuppositorien ohne Sedimentationseffekte erleichtern.

Höhererschmelzende feste Fette werden eingesetzt bei Arzneiformen mit retardierter Wirkstofffreisetzung in Form von hydrophoben Filmen oder als wasserunlösliche Matrizes (Barker et al. 2003; Craig 2004; Hamdani et al. 2002; Kumar et al. 2004; Prapaitrakul et al. 1991; Saraiya und Bolton 1990; Sheu und Hsia 2001). Die Konzentrationen, die zur Verzögerung der Wirkstofffreigabe führen, sind abhängig von der Herstellungstechnologie und der Eigenschaft der Fette und bewegen sich zwischen wenigen Prozent und einem Drittel der Gesamtmasse. Für eine effektive Retardierung sind möglichst hochschmelzende, lipophile und hochkristalline Fette einzusetzen.

Weitere Gründe für das Befilmen mit Fetten oder die Einbettung von Wirkstoffen in Fettmatrizes können sein: Geschmacksmaskierung schlecht schmeckender Wirk- und Hilfsstoffe (Suzuki et al. 2004), Herstellung von Schwimmarzneiformen (Chauhan et al. 2005a; Li et al. 2001) mit dem Ziel einer verlängerten Magenpassage (Rouge et al. 1997), Verringerung von Irritationen des Magen-Darm-Traktes durch unverträgliche Wirkstoffe (Pouton 1985) und Schutz der Wirk- und Hilfsstoffe vor Feuchtigkeit und Sauerstoff.

Geringe Konzentrationen an pulverförmigen Fetten werden als Hilfsstoffe bei der Herstellung von Tabletten eingesetzt. Sie können fungieren als Gleit- und Schmiermittel, Formentrennmittel und Bindemittel.

Fette können auch der Erhöhung der Bioverfügbarkeit und der Verbesserung der Löslichkeit von Wirkstoffen dienen (Chauhan et al. 2005b; Khan und Craig 2003; Prabhu et al. 2005). Hierzu werden Fette mit hohem HLB in binären Mischungen, als einphasige Systeme in festen Dispersionen oder in speziellen Rezepturen wie Self-Emulsifying Drug Delivery Systems (SEDDS[®]) (Kommuru et al. 2001; Pouton 2000) eingesetzt. Fette, die hierfür genutzt werden, verfügen häufig über eine halb feste Konsistenz mit niedrigem Schmelzpunkt.

Neuere Arzneiformen auf Basis von Glyceriden stellen die Solid Lipid Nanoparticles (SLN) dar. Die kugelförmigen, mit Wirkstoff beladenen Fettpartikel haben Durchmesser zwischen 50 und 1000nm und dienen als Carriersysteme einer retardierten Wirkstofffreisetzung oder auch der Erhöhung der Bioverfügbarkeit von schlecht löslichen Wirkstoffen. Um die Wirkstoffbeladungskapazität durch eine verringerte Kristallinität der Matrix zu steigern, werden neueren Systemen, den so genannten Nanostructured Lipid Carriers (NLC), flüssige Öle zugesetzt (Mehnert und Mader 2001; Muller et al. 2000).

1.3 Herstellungsverfahren für Fettmatrizes

1.3.1 Überblick

Die wesentlichen Vorteile bei der Verarbeitung von Fetten liegen darin, dass meist auf Wasser oder andere organische Lösungsmittel verzichtet werden kann. Folglich kann der kosten- und zeitaufwändige und thermisch meist belastende Trocknungsschritt entfallen. Stattdessen wird unter thermischer Einwirkung geschmolzen oder unter mechanischer Einwirkung komprimiert. Seltener kommen thermomechanische Verfahren zum Einsatz, bei denen Fette unterhalb der Schmelztemperatur bei geringer Druckeinwirkung verarbeitet werden. Die Verarbeitungstechniken selbst haben einen starken Einfluss auf die späteren Produkteigenschaften. Dies betrifft sowohl die Porosität, die Oberfläche und die Struktur der Matrix als auch die Kristallinität, die Schmelzeigenschaften und die Stabilität des Fetthilfsstoffes. Es werden an die Verarbeitung entsprechend hohe Anforderungen bezüglich der Reproduzierbarkeit gestellt. Anspruchsvoll ist ebenso die Handhabung und Dosierung von Suspensionsschmelzen.

Im Folgenden sollen Herstellungsverfahren für wirkstoffhaltige Fettmatrizes vorgestellt werden, bei denen vollständig auf Zusätze von Wasser oder anderen Lösungsmitteln verzichtet wird.

1.3.2 Thermische Verfahren

1.3.2.1 Gießverfahren

Das einfachste Verfahren zur Herstellung eines Schmelzerstarrungsgranulates ist das Schmelzen und anschließende Erkalten und Granulieren (Ozdemir und Agabeyoglu 1990). Es liefert ungleichmäßig geformte Granulate mit undefinierter Oberfläche. Daher eignen sich solche Matrixgranulate nur schlecht für die Herstellung von Retardmatrizes mit reproduzierbarer Wirkstofffreigabe. Ebenfalls etabliert haben sich das Schmelzen und Vertropfen (Pallagi et al. 2004) und das Schmelzen und Abfüllen in Kapseln (Galal et al. 2004). Beide Verfahren liefern zwar Matrizes mit definierter Form und Größe, die volumetrische Dosierung ist jedoch anspruchsvoll und zeitaufwändig.

1.3.2.2 Sprüherstarrung

Die Sprüherstarrung erfolgt auf ähnliche Weise wie die Sprühtrocknung. Das geschmolzene Fett wird mit dem dispergierten bzw. gelösten Wirkstoff in einem Sprühturm versprüht und durch kalte Luft während des Falls zum Erstarren gebracht. Die Wirkstoffbeladung ist limitiert, da bei der Schmelze eine ausreichend niedrige Viskosität erhalten bleiben muss (Erni et al. 1980). Die erhaltenen Fettpellets sind rund und haben in Abhängigkeit von der Qualität der Düse und den versprühten Tröpfchengrößen eine enge Teilchengrößenverteilung. Die Herstellung größerer Pellets kann zwar durch eine große Differenz zwischen Schmelz- und Kühltemperatur erleichtert werden, die Größe ist jedoch nach oben durch die benötigte Erstarrungszeit, d.h. die benötigte Fallhöhe limitiert. Da hierzu der apparative Aufwand sehr groß ist, hat sich die Methode insbesondere für die Herstellung von feinpartikulären Fettpulvern etabliert.

1.3.3 Mechanische Verfahren

1.3.3.1 Tablettierung

Hochschmelzende Fette lassen sich in Konzentrationen von 10% - 30% mit Wirk- und Hilfsstoffen zu Retardmatrizes tablettieren. Dies kann durch Direkttablettierung oder nach vorhergehender Feuchtgranulierung erfolgen. Während des Komprimierens kommt es zu einem Sintern der Fettpartikel, welches zu einer verlangsamten Wirkstofffreigabe führt. Die Porosität der Fettmatrix kann über die Presskräfte und über hydrophile Porenbildner gesteuert werden. Im Vergleich zu anderen Herstellungsmethoden ist die Retardierung jedoch als moderat einzustufen (Li et al. 2006; Pongjanyakul et al. 2004).

1.3.3.2 Walzenkompaktierung

Ein weiterer, jedoch kaum untersuchter Ansatz, Fette durch Kompression ohne zusätzlichen Wärmeeintrag zu Retardmatrizes zu granulieren ist die Walzenkompaktierung (Grukke 2004).

1.3.4 Thermomechanische Verfahren

1.3.4.1 Schmelzgranulierung im Schnellmischer

Das Granulieren und Pelletieren im Schnellmischer ist ein Verfahren zur Herstellung von Pellets unter Anwendung thermoplastischer Hilfsstoffe als Bindemittel (Evrard et al. 1999; Hamdani et al. 2002; Thomsen et al. 1993). Pulverförmige Hilfs- und Wirkstoffe werden in einem Prozess gemischt, geschert und zu Granulaten bzw. Pellets geformt. Fette können in Anteilen von etwa 20% als pulverförmiges Bindemittel zugegeben werden und fungieren nach dem Schmelzen als klassische Granulierflüssigkeit. Die Produkttemperatur steigt mit Scher- und Reibungskräften und kann gegebenenfalls durch eine Temperierung des doppelwandigen Mischermantels weiter erhöht werden. Sie resultiert aus den Schmelzeigenschaften des Binders, den Scherkräften, dem Wärmeverlust an die Umgebung und der Manteltemperierung. Die Produkttemperatur hat einen maßgeblichen Einfluss auf die Partikelgrößenverteilung und die Ausbeute der fertigen Granulate. Das Herstellungsverfahren ist stark temperaturabhängig und birgt noch ungeklärte Probleme bezüglich des Abkühlverfahrens der Granulate im industriellen Maßstab. Die erhaltenen Produkte können unregelmäßig bis rund geformt sein und haben eine breite Teilchengrößenverteilung mit Partikelgrößen von 0,5 – 2mm.

1.3.4.2 Schmelzgranulierung in der Wirbelschicht

Die Granulierung in der Wirbelschicht kann auf zwei verschiedene Weisen erfolgen. Das geschmolzene Fett kann einerseits in flüssiger Form unter Druck während des Prozesses auf das Material aufgesprüht werden. Je nach Einstellung der Prozessparameter und der Form und Größe der Ausgangsmaterialien können Granulierungs- oder Coating-Prozesse dominieren (Seo et al. 2002). Alternativ wird das Fett pulverförmig mit dem Wirkstoff in die Wirbelschicht eingebracht und während des Prozesses erhitzt. Es kommt nach Schmelzen des Fettes zur Agglomeration und

Granulatbildung. Beide Verfahren liefern bei kurzen Prozesszeiten in der Regel lockere und poröse Granulate, eine Rundung ist aufgrund der geringen mechanischen Einwirkung kaum möglich.

1.3.4.3 Schmelzextrusion

Das Extrusionsverfahren ermöglicht es, Fette unter Einwirkung von Druck und Wärme plastisch zu verformen und zu Matrizes definierter Größe zu verarbeiten. Der Begriff „Extrusion“ steht für das Fließen einer plastischen Masse durch eine Öffnung definierter Größe unter Anwendung von Druck (Kleinebudde 1997). Dabei soll die plastische Masse nach dem Extrusionsschritt die Form ohne zu verkleben behalten, welches eine ausreichende Starrheit der Masse erfordert.

Man unterscheidet zwischen drei Hauptprinzipien der Druckausübung während des Extrusionsschrittes. Beim *Kolbenextruder* wird die in einem Zylinder befindliche Masse mit Hilfe eines Kolbens unter Druck durch eine Öffnung gepresst. Es findet keinerlei Durchmischung des extrudierten Materials statt; die Bewegung erfolgt eindimensional entlang der Zylinderachse. Eine kontinuierliche Materialzufuhr in den Zylinder ist nicht möglich. Zum Typ der *Lochmantelextruder* gehören beispielsweise der Lochwalzenkompaktor und die Ringmatrizenpresse. Das Prinzip des Extrusionsvorgangs ist das diskontinuierliche Pressen des Pulvermaterials durch Perforierungen im Lochmantel. Die Gutbelastung ist gering, die Apparaturen lassen sich in der Regel nicht temperieren. Weder der Extrusionsdruck, noch die Extrusionstemperatur lassen sich kontrollieren.

Für die Schmelzextrusion eignet sich aufgrund der Möglichkeit der prozessbegleitenden Guttemperierung besonders der *Schneckenextruder*. Der Druck wird kontinuierlich durch rotierende Schnecken ausgeübt, wobei die Bewegung des Materials durch spiralförmige Rotation in alle drei Raumrichtungen erfolgt. Man unterscheidet zwischen Ein-, gleichläufigen und gegenläufigen Zweischnckenextrudern. Während Einschnckenextruder vor allem einen gleichmäßigen Guttransport gewährleisten, wird durch den Einsatz von zwei Schnecken die Materialscherung erhöht und bei Verwendung geeigneter Schneckenelemente ein Kneten und Mischen ermöglicht. Die gegenläufige Rotation der Schnecken bewirkt eine nochmals erhöhte Scherwirkung im Vergleich zur gleichläufigen Rotation.

In der klassischen Schmelzextrusion werden Thermoplaste verarbeitet, die nach Überschreiten der Glasübergangstemperatur erweichen und in einem breiten Temperaturbereich über eine ausreichende plastische Fließfähigkeit und gleichzeitig über eine gewisse Rigidität verfügen, um extrudiert zu werden (Breitenbach 2002; Follonier et al. 1994).

Die Verarbeitung von Fetten durch Extrusion wurde bereits durchgeführt und in Ansätzen untersucht. Hierbei wurden Fette entweder bei hohen Temperaturen geschmolzen oder unterhalb ihrer Schmelzbereiche durch thermische Plastifizierung verarbeitet.

Retardmatrizes wurden durch Extrusion in einem Schneckenextruder hergestellt. Dabei wurden verschiedene Rezepturen eingesetzt, die als schmelzbare Binder neben Wirk- und Hilfsstoffen ein Fettgemisch enthielten. Dieses bestand aus niedriger schmelzenden und höher schmelzenden Fettmischungen in Anteilen von 1:5 bis 5:1. Die Extrudierbarkeit basierte auf dem Schmelzen der niedrighschmelzenden Fettkomponente und wurde knapp oberhalb ihres Schmelzbereiches durchgeführt (Rauchfuss 1998). In einer weiteren Studie diente die Extrusion von Fetten oberhalb ihrer Schmelzbereiche der Herstellung von Suspensionsschmelzen. Die extrudierten Fett-Gemische

wurden in Formen gegossen und bildeten nach Erstarren Retardmatrizes aus (Prapaitrakul et al. 1991). Der Extruder wurde weiterhin als Granulierapparatur von Fett-Wirkstoff-Mischungen eingesetzt. Beispielsweise stellte die Granulierung in einem offenen Einschneckenextruder die Vorstufe zur Tablettierung von Retardmatrixtabletten dar (Liu et al. 2001).

Die Extrusion von Fetten oberhalb der Schmelzbereiche führt jedoch in der Regel zu Modifikationsumwandlungen und/oder Strukturveränderungen und damit zu Veränderungen der physikalischen Eigenschaften der Fette. Der Prozess hat diesbezüglich keinen wesentlichen Vorteil gegenüber herkömmlichen thermischen Herstellungsverfahren.

Die Verarbeitung von Fetten unterhalb ihrer Schmelztemperatur wurde bereits 1976 mit einem Lochwalzenkompaktor durchgeführt. Während des Prozesses wurde eine Gleichgewichtstemperatur von 40°C erreicht, welches das Plastifizieren der Fett-Hilfsstoff-Mischungen ermöglichte. Es konnten Retardgranulate entwickelt werden (Schmidt und Prochazka 1976). Die Extrudierbarkeit von Geluciren in einem Kolbenextruder bei Raumtemperatur wurde untersucht und mit ihren rheologischen Eigenschaften korreliert (Pinto und Silverio 2001). Es konnte gezeigt werden, dass die Extrusionsleistung mit steigendem Schmelzbereich der Fette zunahm. Weitere Versuche wurden an einer Ringmatrizenpresse durchgeführt. Geringe Anteile eines Hartfetts wurden bei Raumtemperatur mit einem Wirkstoff zu schnell freisetzenden Matrizes extrudiert (Breitkreutz et al. 2003).

Bei allen beschriebenen Herstellungsprozessen konnte jedoch keine aktive Produkttemperierung erfolgen, was zu einer unkontrollierten, durch Reibungswärme erzeugten Produktaufwärmung führte, die die Extrusion nur für bestimmte Fett-Formulierungen zugänglich machte.

1.3.5 Pelletierung

Grenzt man Pellets aufgrund ihrer Form und Größe von Granulaten ab, so wird schnell ersichtlich, dass es spezieller Entwicklungen bedarf, um Fettpellets als Retardmatrizes herzustellen. In der Vergangenheit konnten einige Methoden erfolgreich entwickelt und etabliert werden. Die wichtigsten sollen in diesem Zusammenhang nochmals separat aufgeführt werden:

Durch Sprüherstarrung können Fettmatrixpellets hergestellt werden (Albertini et al. 2004; Erni et al. 1980). Die Sprüherstarrung liefert in der Regel sehr kleine Partikel.

Das Vertropfen ermöglicht eingeschränkt die Herstellung runder Partikel (Pallagi et al. 2004). Dieses Verfahren ermöglicht eine reproduzierbare Herstellung von dichten, porenfreien Matrizes, es ist jedoch zeitintensiv und für den industriellen Maßstab nur wenig geeignet.

Die Schmelzpelletierung in der Wirbelschicht konnte zur Herstellung runder Pellets eingesetzt werden, sie lieferte aufgrund der geringen Scherung und Kompaktierung während des Prozesses Hohlpellets mit einer porösen Hülle (Pauli 2005).

Die Schmelzpelletierung im Schnellmischer ist die bisher etablierteste Methode zur Herstellung von Retardmatrixpellets. Die Herstellung im Eintopfverfahren ist schnell und effizient, die Pelleteigenschaften sind stark abhängig von Hilfsstoff- und Prozessparametern (Jannin 2004). Die Freigabeverzögerung ist moderat und kann durch Temperung weiter gesteigert werden (Zhang und Schwartz 2003)

Fettmatrixpellets konnten in der Vergangenheit mit Hilfe der Feuchtextrusion/Sphäronisation unter Zugabe verschiedener Granulierflüssigkeiten wie Ethanol (Montousse et al. 1999), Wasser (Chatchawalsaisin et al. 2004; Ghali et al. 1989) oder Rizinusöl (Montousse et al. 1999) hergestellt werden. In weiteren Studien wurden zur Verzögerung der Wirkstofffreigabe zu herkömmlichen, auf mikrokristalliner Cellulose basierenden Rezepturen pulverförmige Fetten zugesetzt (Edimo et al. 1993; Newton et al. 2005). Die Rundung von Extrudatsträngen im Sphäroniser ohne Zusätze von Lösungsmitteln war bisher nur eingeschränkt möglich. Die Fettmatrizes verklebten aufgrund der entstandenen Reibungswärme nach wenigen Minuten, als Produkte wurden zylinderförmige Granulate mit abgerundeten Kanten gewonnen (Breitkreutz et al. 2003).

1.3.6 Zusammenfassung

Bei allen genannten thermischen Verfahren werden Wirk- und Hilfsstoffe erhitzt. Die Arzneiformung beruht auf der partiellen oder vollständigen Verflüssigung der Fetthilfsstoffe aufgrund von Temperatureinwirkung. Die Verfahren eignen sich insbesondere für die Verarbeitung thermostabiler Wirkstoffe. Das Schmelzen und anschließende Rekristallisieren der Fette führt in der Regel zu einer Veränderung ihrer Festzustände und damit zu einer folgenden Nachkristallisation und Nachhärtung.

Bezüglich der rein mechanischen Verarbeitung lässt sich zusammenfassen, dass in mehreren Studien festgestellt wurde, dass die Freigabeverzögerung nach kaltem Komprimieren im Vergleich zum thermischem Plastifizieren deutlich erniedrigt ist (Malamataris et al. 1991; Saraiya und Bolton 1990). Die Wirkstofffreigabe aus Tabletten kann durch Temperung weiter verlangsamt werden (Boles et al. 1993; Zhang und Schwartz 2003)

Die thermomechanische Verarbeitung von Fetten stellt einen besonderen Anreiz dar, weil sie bezüglich der Strukturhaltung der Fette eine schonende Alternative für die Herstellung von Retardmatrizes darstellen kann. Ebenso kann eine effiziente Retardierung des Wirkstoffs durch die Kombination von Druck- und Temperatureinwirkung ermöglicht werden. Insgesamt sind die thermischen und mechanischen Belastungen gering und es kann auf Zusätze von Lösungsmitteln verzichtet werden. Die Schmelzextrusion nimmt hierbei eine Sonderstellung ein, weil sie die Herstellung besonders dichter und unporöser Matrizes ermöglicht, welches die Grundlage für eine effiziente Freigabeverzögerung darstellt.

Die Herstellung von dichten, unporösen und runden Fettpellets zum Einsatz als Retardmatrizes in multipartikulären Arzneiformen ist bisher nur mit Einschränkungen möglich.

2 ZIELSETZUNG DER ARBEIT

Die Entwicklung und Charakterisierung von extrudierten Fettmatrizes mit einer stabilen, retardierten Wirkstofffreisetzung zum Einsatz in multipartikulären Arzneiformen sind die Kernziele der vorliegenden Arbeit.

Fette bieten als pharmazeutische Hilfsstoffe aufgrund ihrer natürlichen Herkunft und ihrer physiologischen, untoxischen Eigenschaften diverse Vorteile. Nichtsdestotrotz werden sie vergleichsweise selten in Arzneiformen eingesetzt. Ihr heterogener Aufbau, schlechte Charakterisierbarkeit und mangelnde Stabilität stellen nach wie vor große Herausforderungen dar.

In dieser Arbeit wird ein neues Verfahren entwickelt und beschrieben, welches die Herstellung von Fetten unterhalb ihrer Schmelzbereiche ermöglicht. Fett/Wirkstoff-Gemische werden durch Extrusion mit Hilfe eines temperierbaren Zweischnellenextruders verarbeitet. Dabei schmilzt das Fett nicht vollständig und seine thermischen Eigenschaften bleiben weitgehend erhalten.

Die physikalischen und strukturellen Eigenschaften von Retardmatrizes haben einen wesentlichen Einfluss auf die Freigabekinetik des eingebetteten Wirkstoffes. Informationen über den Aufbau der extrudierten Fettmatrizes und ihre Eignung als Retardarzneiformen in Abhängigkeit verschiedener Prozessparameter werden gewonnen. Die Abhängigkeiten des Wirkstofffreigabeprofils von der Wirkstoff- und Hilfsstoff-Zusammensetzung sowie von den Eigenschaften des Wirkstoffes werden ermittelt. Es wird untersucht, ob der Wirkstoff aus bioabbaubaren Fettmatrizes auch in biorelevanten Medien bei Anwesenheit von Lipasen und Gallensalzen retardiert freigegeben wird.

Die thermomechanische Herstellung von Fettmatrizes im Extruder trägt durch Strukturhaltung der Fette zur Stabilität der Arzneiform bei. Vergleichende thermische Untersuchungen zweier pulverförmiger Fette, ihrer Fettextrudate und ihrer erstarrten Schmelzen dienen der Aufklärung des Prozesses und seinen Einflüssen auf den festen Zustand der Fette. Sowohl die Strukturstabilität der Fette als auch die Wirkstofffreigabestabilität der Extrudate werden anhand von Lagerungsstudien bei erhöhter Temperatur untersucht.

Die Entwicklung von Retardmatrizes auf Fettbasis in multipartikulären Arzneiformen ist vorteilhaft, weil die Wirkstofffreigabe bei oraler Gabe matrix- und erosionskontrolliert erfolgt. Eine reproduzierbare verdauungsbedingte Erosion erfordert gleichmäßige gastrointestinale Transitzeiten. Die Fettextrudate werden zu Granulaten durch Mahlung oder zu Pellets durch Sphäronisation weiterverarbeitet. Geeignete Formulierungs- und Prozessbedingungen zur Herstellung von möglichst runden Pellets mit enger Teilchengrößenverteilung im Sphäroniser ohne Lösungsmittelzusätze werden entwickelt. Der Rundungsprozess an sich wird analysiert.

3 ERGEBNISSE UND DISKUSSION

3.1 Extrusion der Fette

3.1.1 Einführung und Zielsetzung

Ziel der Vorversuche war die Klärung, ob es möglich war, Fette unter weitgehendem Erhalt ihres festen Zustandes und somit geringer Veränderungen ihrer thermischen Eigenschaften zu verarbeiten. Hierzu wurden zunächst geeignete Prozessparameter für die Extrusion von hochschmelzenden Fetten identifiziert.

Die Untersuchungen wurden mit Hilfe von insgesamt sechs Fetten unterschiedlicher Zusammensetzung durchgeführt. Dabei wurden durch Extrusion optisch einwandfreie Extrudate hergestellt. Die entsprechenden Temperaturen der Substanzen im Extruder, im Folgenden „Materialtemperaturen“ genannt, wurden ermittelt, um diese zur Vergleich zwischen Extrudierbarkeit und festen Fettanteilen heranzuziehen. Der Effekt verschiedener Zylindertemperaturen auf die Schmelzeigenschaften der Fette wurde mit Hilfe der Differential scanning calorimetry (DSC) untersucht.

Im zweiten Teil wurden zwei Fette unterschiedlicher Zusammensetzung aber ähnlichen Schmelzbereiches, Glyceroltrimyrat (GTM) und Glycerolpalmitostearat (GPS), extrudiert. Ziel der Untersuchungen war die Ermittlung der Robustheit des Extrusionsprozesses über eine Variation der Fettzusammensetzung, der Temperatur und der Wirkstoffbeladung. Die Einflüsse der Fettsäure- und Glycerid-Unterschiede auf die Extrudierbarkeit der Fette und die entsprechenden Extrusionsbedingungen sollten hierbei im Mittelpunkt der Untersuchungen stehen. Der Einfluss des Zusatzes von 75% Theophyllin als Modellarzneistoff auf die Prozessbedingungen wurde untersucht und mit denen der reinen Fette verglichen.

Der Einfluss der einzelnen Prozessabschnitte auf die Schmelzenthalpien der zwei genannten Fette wurde ebenfalls ermittelt. Es wurde der Ort der für die Fette maximalen Belastung während der Verarbeitung identifiziert, um diese gegebenenfalls optimieren zu können.

3.1.2 Extrusionsparameter

Bei der Wahl der Extrusionsparameter und -einstellungen war im Besonderen zu berücksichtigen, dass es sich bei der geplanten Fettextrusion weder um eine Feuchtexttrusion, noch um eine klassische Schmelzextrusion handelte. Demnach galt es zu definieren, welche besonderen Erfordernisse die Fettextrusion, die bei Temperaturen unterhalb der Schmelzbereiche der Fette stattfinden sollte, an den Prozess stellen würde:

- 1) Die Extrusion von Fetten bei Temperaturen unterhalb ihrer Schmelzbereiche erfordert hohe Extrusionsdrücke, die ein Fließen und Verdichten des erweichten Materials ermöglichen.

2) Da Fette als Pulver und als Pellets im Handel verfügbar sind und im Extruder verarbeitet werden können sollen, waren besondere Anforderungen an das Zerkleinern, Verkneten und Vermischen mit dem Wirkstoff zu stellen.

3) Bei erforderlicher aktiver Temperierung der Fette während der Extrusion soll die thermische Belastung so gering wie möglich gehalten werden.

Zusätzlich gab es bei der Wahl der Prozessparameter durch vordefinierte, unveränderbare Ausgangsbedingungen gewisse Einschränkungen:

4) Die Materialzufuhr sollte aus Kostengründen möglichst gering gehalten werden.

5) Die Schneckendrehzahl sollte, um einen ausreichenden Energieeintrag zu gewährleisten, einen Wert von 30 UpM nicht unterschreiten.

6) Demzufolge würde der Extruder während des Prozesses unterhalb seiner Kapazität beladen sein. Der Druckaufbau mit entsprechender Materialverdichtung erfolgt ausschließlich kurz vor der Düsenplatte.

7) Für Extrusionsversuche standen nur stumpfe Schneckenspitzen zur Verfügung. Diese werden üblicherweise in der Feuchtextusion eingesetzt, da sie sich besonders für die Extrusion von schlecht fließenden Substanzen eignen. Die Extrusion erfolgt hierbei vordergründig durch einen Pressvorgang und weniger durch ein Fließen des Materials durch die Düsenplatte. (Anmerkung: Die Extrusion mit spitzen Schneckenspitzen führt in der Regel zu einer kontinuierlicheren Fließgeschwindigkeit des Materials durch die Düsenplatte.)

8) Die Düsenplattenhalterung konnte nicht temperiert werden.

Die gestellten Anforderungen konnten wie folgt erfüllt werden:

Zu 1): Der Druckaufbau wurde durch eine hohe Materialbeladung, d.h. hohe Materialzufuhr bei niedriger Schneckenumdrehungsgeschwindigkeit erreicht. Beide Faktoren wurden unter Berücksichtigung der Einschränkungen von 4) und 5) soweit wie möglich optimiert. Die Pulverdosierung erfolgte mit 40g/min bei einer Schneckendrehzahl von 30UpM. Da der Extruder entsprechend 6) dennoch unterbeladen war, wurde die Materialverdichtung vor der Düsenplatte durch die gewählte Schneckenkonfiguration (siehe Abbildung 5 und Kapitel 5.2.3) verstärkt und ein Druckaufbau begünstigt. In der Verdichtungszone wurden hierzu über eine Strecke von über 250mm verdichtende 20°-Schneckenelemente eingesetzt, siehe Tabelle 13.

Zu 2): Der Einsatz von zwei Knetzonen in der gewählten Schneckenkonfiguration ermöglicht die Extrusion sowohl von pulverförmigen Fetten als auch von Fettpellets. Hierbei dient die erste

Knetzone in erster Linie dem Zerkleinern des durch die Einfüllzone eindosierten Fettes und die zweite Knetzone dem Vermischen von Fett und des durch die zweite Beschickungszone eingefüllten Wirkstoffes.

Zu 3): Da die Prozesszeiten trotz der niedrigen Schneckendrehzahlen sehr kurz sind (ca. 2 Minuten), wird das Material meist nicht vollständig temperiert und die Materialtemperatur bleibt in der Regel unterhalb der Zylindertemperatur. Für diesen Fall wurden jeweils alle beheizbaren Zylinder parallel auf die gleiche Temperatur gestellt. Die thermische Belastung blieb minimal bei gleichmäßiger Verteilung auf alle Zylinder. Eine punktuelle Überhitzung des Gutes wurde hierbei vermieden.

Bezüglich der oben beschriebenen Einschränkungen ist anzumerken:

Zu 7): Die Extrusion konnte erfolgreich mit stumpfen Schneckenspitzen durchgeführt werden. Diese ermöglichten die Extrusion von schlecht fließenden Fett/Wirkstoff-Gemischen unterhalb der Schmelzbereiche der Fette.

Zu 8): Wie sich später herausstellte, war die mangelnde Temperierung der Düsenplattenhalterung ein Schwachpunkt bei der Extrusion von GTM. Da das Material bei Beginn der Extrusion schnell an der noch kalten Düsenplatte erstarrte und diese verstopfte, musste zur besseren Extrudierbarkeit eine externe Vortemperierung auf etwa 5°C unter Zylindertemperatur durchgeführt werden.

Die gewählten Prozessparameter (siehe Abschnitt 5.2.3) wurden durch Vorversuche optimiert und für alle weiteren Extrusionsversuche in dieser Arbeit unverändert übernommen.

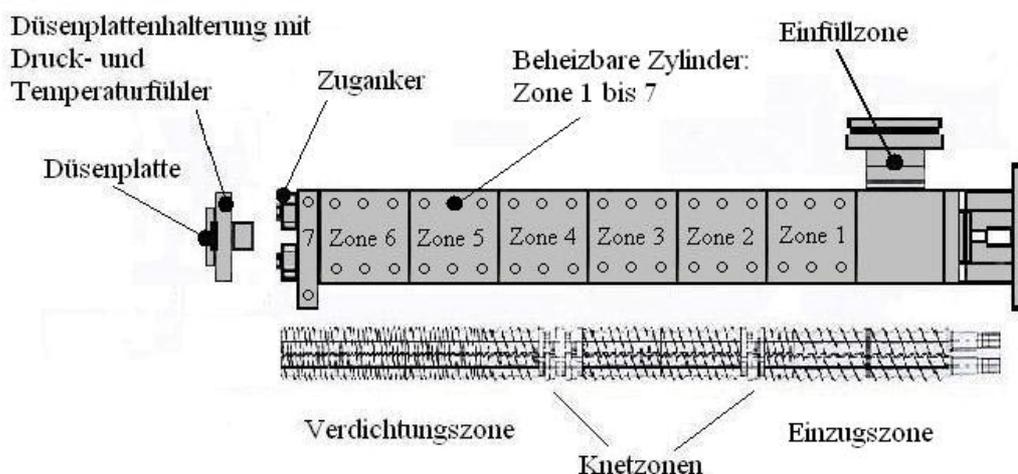


Abbildung 5

Schema gleichläufiger Zweischneckenextruder: Zylinder (oben) und Schnecken (unten)

3.1.3 Vorversuche mit verschiedenen Fetten

In Vorversuchen wurde die Extrudierbarkeit pulverförmiger Fette in Abhängigkeit der Zylindertemperatur getestet. Die untersuchten Fette wurden nach ihren unterschiedlichen Zusammensetzungen und Schmelzeigenschaften, d.h. der Lage und Breite der Schmelzpeaks ausgesucht (siehe Tabelle 2 und Kapitel 5.1.1).

Tabelle 2

Physikalische Eigenschaften der extrudierten Fette

	Compritol	GTM	Dynasan 120	Imwitor	GPS	Witocan
Schmelzpeak DSC	74,2°C	58,5°C	69,6°C	63,2°C	57,0°C	41,3°C
Partikelgröße	30-40µm	95% < 125µm 2% > 250µm	95% < 125µm 2% > 250µm	50% < 250µm 2% > 1000µm	30-40µm	95% < 125µm 2% > 250µm
HLB	2	2	2	15	2	2

Die Zylindertemperaturen wurden während der Extrusion für jedes Fett schrittweise erhöht und die hergestellten Extrudate nach Austritt aus der Düsenplatte optisch untersucht.

Für jedes untersuchte Fett konnte, unabhängig von seiner Zusammensetzung und seinen Schmelzeigenschaften, ein Temperaturbereich unterhalb seines Schmelzbereiches ermittelt werden, in dem äußerlich optisch einwandfreie Extrudate erhalten werden konnten, d.h. die Extrudate erschienen homogen mit glatten Oberflächen und waren frei von Rissen.

Weiterhin konnten die Fette gleichmäßig durch alle Löcher der Düsenplatte extrudiert werden. Die Temperaturbereiche der guten Extrudierbarkeit lagen zwischen 5°C und 15°C unterhalb der Schmelzbereiche, wobei bezüglich der Temperaturdifferenz kein eindeutiger Trend festgestellt werden konnte (siehe Abbildung 6).

Knapp unterhalb der Temperaturbereiche guter Extrudierbarkeit kam es bei der Extrusion zur Ausbildung der so genannten Haifischhaut, einer Schuppung an den Extrudatoberflächen. Bei niedrigen Temperaturen, deutlich (ca. 20°C bis 30°C) unterhalb der Schmelztemperaturen der Fette, konnte ein Fließen im Extruder nicht mehr gewährleistet werden, unter Druckerhöhung kam es zu einem Verstopfen der Düsenplatte. Oberhalb der Temperaturbereiche der guten Extrudierbarkeit neigten die Extrudate zum Verkleben und wellten sich, bei weiterer Temperaturerhöhung verflüssigten sich die Fette und waren nicht mehr unter Formerhaltung extrudierbar.

GTM, ein reines Glyceroltrimyrat, war von allen untersuchten Fetten besonders kritisch bezüglich der gleichmäßigen Extrusion durch die Düsenplatte. Durch eine Vortemperierung der Düsenplatte konnte jedoch eine gleichmäßige Extrusion durch alle Löcher erreicht werden.

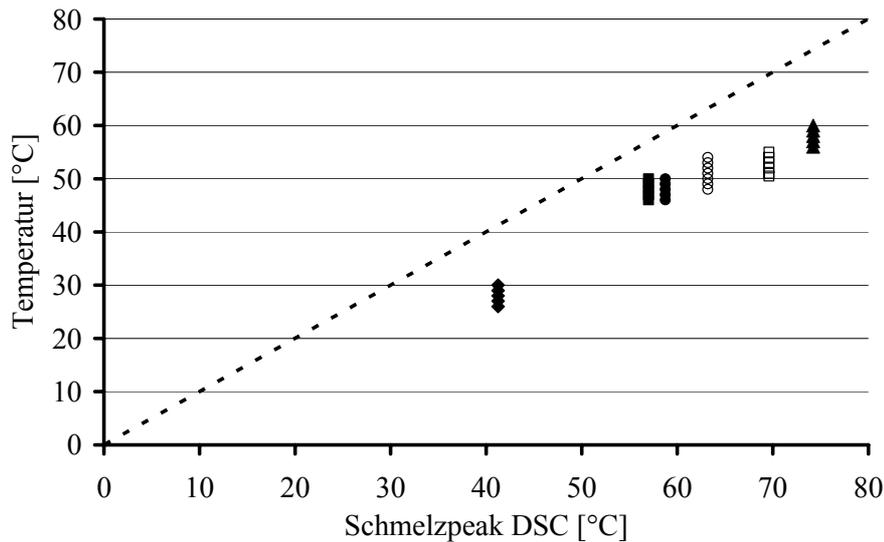


Abbildung 6

Temperaturbereiche der guten Extrudierbarkeit aufgetragen gegen den Schmelzpeak der Fette in der DSC: ◆ = Witocan 42/44; ■ = GPS; ● = GTM; ○ = Imwitor; □ = Dynasan 120; ▲ = Compritol; - - - = Winkelhalbierende (Materialtemperatur = Schmelzpeak DSC)

Beispielhaft sind in Abbildung 7 die Prozessparameter während eines typischen Extrusionsprozesses bei gleich bleibender Zylindertemperierung von Fetten dargestellt. Die Düsenplatte wurde vortemperiert, sodass sich die Gleichgewichtstemperatur zügig einstellen konnte. Druck und Nennstromstärke stellen sich nach anfänglich kleinem Anstieg mit kleinen Schwankungen auf einen Grundwert ein.

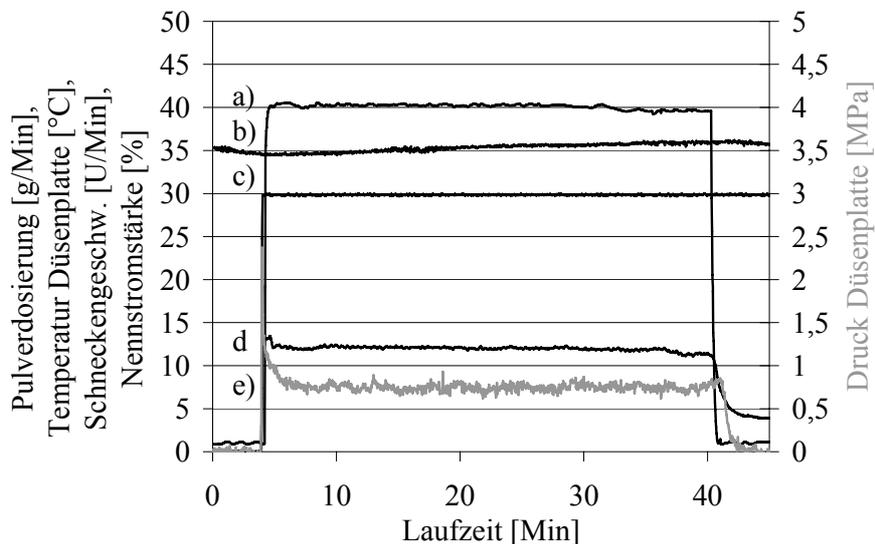


Abbildung 7

Prozessparameter während der Extrusion: a) Pulverdosierung; b) Materialtemperatur; c) Schneckengeschwindigkeit; d) Nennstromstärke; e) Druck Düsenplatte

Die ermittelten Temperaturbereiche der guten Extrudierbarkeit werden in Abbildung 8 mit den festen Fettanteilen (SFC) der entsprechenden Fette verglichen (Messung SFC siehe Abschnitt 5.3.5.1).

Alle untersuchten Fette konnten bei Temperaturen extrudiert werden, die einem verbleibenden SFC von über 90% entsprechen. Imwitor kann in einem besonders breiten Temperaturbereich bei niedrigen festen Fettanteilen von bis zu 78% extrudiert werden. Es ist das einzige modifizierte Fett, bei dem Glycerol nicht nur mit gesättigten Fettsäuren sondern zur Erhöhung der Hydrophilie zusätzlich mit Zitronensäure verestert ist.

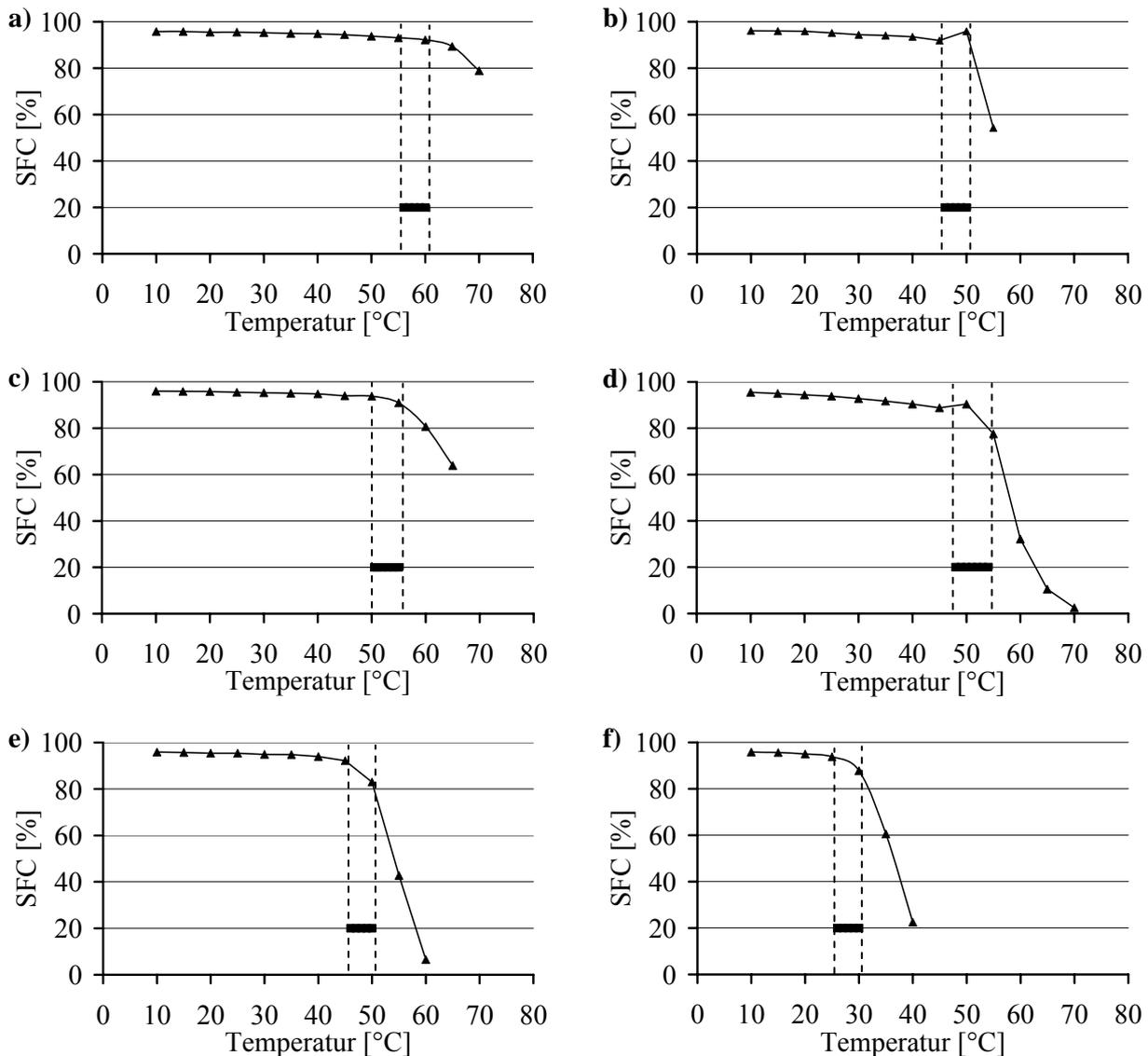


Abbildung 8

Solid Fat Content der Fette in Abhängigkeit der Temperatur im Vergleich zum Temperaturbereich der guten Extrudierbarkeit: ▲ = Solid Fat Content; — = Materialtemperatur; a) Compritol; b) GTM; c) Dynasan 120; d) Imwitor; e) GPS; f) Witocan

Der ermittelte SFC für eine definierte Materialtemperatur gibt den Anteil fester Bestandteile an, der durch die Temperatureinwirkung maximal noch erhalten bleibt.

Die extrudierten Fette wurden ca. 30min nach Extrusion in der DSC untersucht (Messung DSC siehe Abschnitt 5.3.1). Die thermischen Eigenschaften der unbehandelten Pulver, der erstarrten

Schmelzen und der bei verschiedenen Temperaturen extrudierten Fette sind in Abbildung 9 dargestellt.

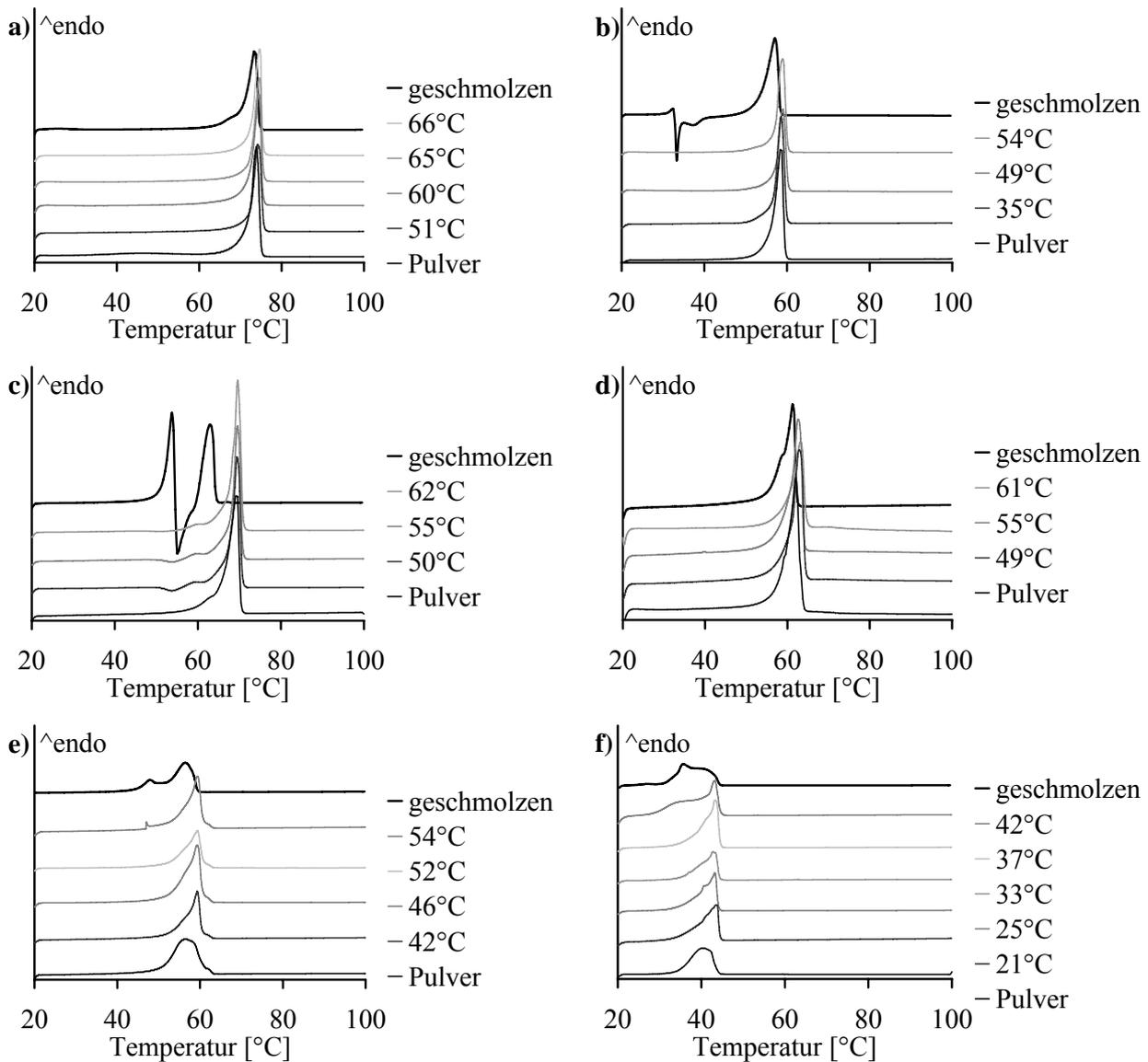


Abbildung 9

DSC-Aufheizkurven der unbehandelten pulverförmigen Fette, der Extrudate, 30 Minuten nach Extrusion bei verschiedenen Zylindertemperaturen bzw. 30 Minuten nach Schmelzen: a) Compritol; b) GTM; c) Dynasan 120; d) Imwitor; e) GPS; f) Witocan

Die Veränderungen der Schmelzpeaks zeigen eine deutliche Abhängigkeit von der Vorbehandlung der Fette. Das Erstarren der Schmelzen geht in der Regel mit einer Rekrystallisation der flüssigen Bestandteile einher und mit der Bildung von niedriger schmelzenden Strukturen. Dies wird besonders ersichtlich bei den Fetten GTM, Dynasan 120, GPS und Witocan. Die genaue Zuordnung der Peaks zu speziellen Kristallmodifikationen der Fette ist aufgrund der Heterogenität der Fette nur bedingt möglich (siehe Kapitel 4.4). Bei Compritol und Imwitor beobachtet man nach Schmelzen lediglich einen kleinen Shift zu niedrigeren Temperaturen, wobei die Schulterbildung am aufsteigenden Ast auf wiedererstartete niedrigschmelzende Strukturen hindeutet.

Die thermischen Veränderungen der Extrudate gegenüber den nicht extrudierten pulverförmigen Fetten sind im Vergleich zu den Schmelzen deutlich geringer. Die Abhängigkeit von der Zylindertemperatur ist in dem gewählten Temperaturbereich ebenfalls gering. Bei niedrigen Zylindertemperaturen konnte bei bestimmten Fetten keine Veränderung bzw. nur ein geringfügiger Shift zu höheren Temperaturen beobachtet werden. Dies war dann der Fall, wenn der Schmelzpeak des Pulvers aufgrund seiner homogenen Schmelzeigenschaften bereits schmal ausgeprägt war. Bei Fetten mit einer breiten Verteilung der Schmelzeigenschaften wie GPS und Witocan konnte eine deutliche Ausbildung eines Peaks bei höheren Temperaturen beobachtet werden

Bei hohen Zylindertemperaturen zeigen GPS und Witocan infolge von partiellem oder vollständigem Schmelzen und anschließendem Erstarren die Ausbildung neuer Schmelzpeaks. Ebenso tritt bei Dynasan 120 nach allen Extrusionsversuchen eine Schulter am aufsteigenden Ast auf.

In Abbildung 10 sind die Schmelzenthalpien der extrudierten Fette im Vergleich zu denen der unbehandelten Fettpulver dargestellt. In allen Fällen kommt es durch die Extrusion bei Temperaturen unterhalb der Schmelzbereiche zu einer Erniedrigung der Schmelzenthalpien, wobei die Zylindertemperatur nur einen geringen Einfluss auf den erhaltenen Wert hat. Auch der Vergleich der jeweiligen Schmelzenthalpien belegte, dass die Extrusion zu einer Erniedrigung der Bindungskräfte zwischen den Molekülen, das heißt zu einer Verringerung der Kristallinität der Fette führt. Als Ursache hierfür kommen das Schmelzen von geringen Bestandteilen der Fettgemische oder die mechanische Einwirkung im Extruder in Betracht.

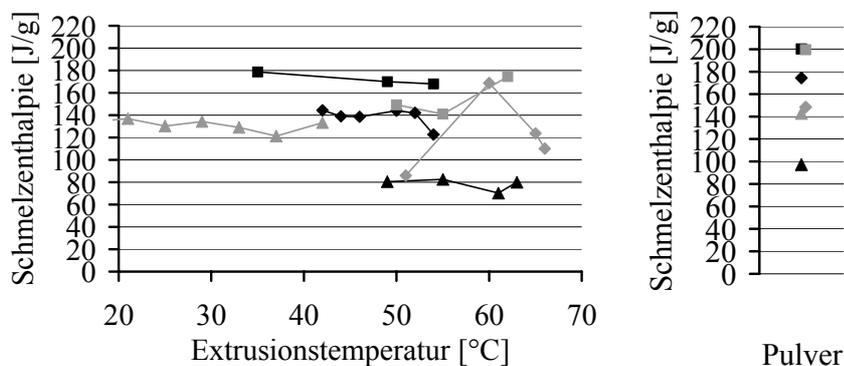


Abbildung 10

Schmelzenthalpien der extrudierten Fette (links), 30 Minuten nach Extrusion bei verschiedenen Temperaturen, und der unbehandelten Pulver (rechts): ◆ Compritol; ■ = GTM; ◼ = Dynasan 120; ▲ = Imwitor; ◆ = GPS; ▲ = Witocan

In diesen Untersuchungen gaben DSC-Messungen Aufschlüsse darüber, dass die Schmelzeigenschaften der Fette nach Extrusion unterhalb der Schmelzbereiche weitgehend erhalten bleiben. Konkretere Untersuchungen bezüglich der Schmelzeigenschaften, der Strukturen und der Stabilität der Fette werden in Kapitel 3.4 anhand weiterer analytischer Methoden erläutert.

3.1.4 Extrusion von Glyceroltrimyristat (GTM) und Glycerolpalmitostearat (GPS)

3.1.4.1 Einführung

Nachdem gezeigt werden konnte, dass Fette unterschiedlicher Zusammensetzung unter weitgehendem Erhalt ihrer Schmelzeigenschaften extrudiert werden können, wurden die weiteren Untersuchungen an zwei strukturell unterschiedlichen Fetten mit einem ähnlichen Schmelzbereich durchgeführt. GPS ist ein heterogenes Gemisch von Mono-, Di- und Triglyceriden, wobei das Glycerolmolekül mit unterschiedlich langen, gesättigten Fettsäuren verestert ist. GTM hingegen besteht zu über 95% aus reinem Glyceroltrimyristat. Die Untersuchungen sollen Informationen über den Einfluss der Fettzusammensetzung auf die Extrusionsparameter liefern.

3.1.4.2 Temperatur- und Druckentwicklung im Extruder

Während des Extrusionsprozesses wird die Materialtemperatur (Messung Materialtemperatur siehe Abbildung 81) durch verschiedene Parameter beeinflusst: Einerseits durch die externe Wärmezufuhr, deren Effektivität von der Zylindertemperierung, von der Ausgangstemperatur der Materialien und vom Wärmeverlust an die Umgebung abhängt. Weiterhin wird ein erheblicher Anteil der Materialtemperierung durch den Antrieb erzeugt, wobei hierbei die von der Schneckengeschwindigkeit und von den Materialeigenschaften abhängige mechanische Reibung zwischen den Partikeln sowie zwischen Partikeln und Zylinderwand eine Rolle spielt. Die Zylinderbefüllung und die Verweilzeit der Materialien im Extruder haben ebenso einen Einfluss auf die Materialtemperierung wie die Wärmeleitfähigkeit der extrudierten Substanzen und ihr Kontakt zum Zylindermantel.

Der Materialdruck an der Düsenplatte (Messung Druck siehe Abbildung 81) ist von der Anzahl der Öffnungen der Düsenplatte abhängig, vom Materialdurchsatz und von den Materialeigenschaften der extrudierten Substanzen. Er ist bei konstanten Prozesseinstellungen ein Maß für den Widerstand, den die Substanz dem Fließen durch die Düsenplatte entgegenbringt und wird durch die rheologischen Eigenschaften der Substanzen bestimmt. Diese werden wiederum bei Fetten maßgeblich von der Materialtemperatur beeinflusst.

Die Temperatur- und Druckeinstellung während der Extrusion von Fetten ist schwierig zu beschreiben, da sich die Fette mit jeder Temperatureinstellung bezüglich ihrer Struktur, d.h. vornehmlich bezüglich ihres Aggregatzustandes verändern. Sie verfügen nach jeder Temperaturänderung über neue physikalische Eigenschaften, die wiederum zu veränderten Bedingungen für die Temperatureinstellung während des Prozesses führen. Beispielsweise führt eine Erwärmung des Fettes zu einem erhöhten Anteil an flüssigen Bestandteilen. Diese könnten die Reibungswärme durch die Bildung von Gleitschichten reduzieren und dadurch zu einer geringeren Wärmeentwicklung während des Prozesses führen. Andererseits kann ein erhöhter Flüssigkeitsanteil durch eine verbesserte Wärmeleitfähigkeit und einen erhöhten Kontakt zur Zylinderwand wiederum zu einer Erhöhung der Temperatur durch eine verbesserte Temperierung durch den Zylinder führen. Die einzelnen Wirkungen zu quantifizieren und miteinander zu korrelieren ist äußerst schwierig, zumal für jedes Fett wegen seiner individuellen Zusammensetzung deutliche Unterschiede zu erwarten sind. Eine Möglichkeit, den Einfluss von Reibungswärme und

Temperierung durch den Zylinder getrennt zu ermitteln, wäre der Einsatz eines Extruders, der eine isotherme Extrusion erlaubt. Durch ständige und höchst exakte Nachführung und Angleichung der Zylindertemperatur an die Materialtemperatur würde damit ein Wärmeübergang zwischen Material und Zylinder vermieden werden.

Als Ziel dieser Untersuchungen kann entsprechend formuliert werden, die Fette unter möglichst einheitlichen Bedingungen unter Variation weniger Faktoren miteinander zu vergleichen, um die Ergebnisse auf die einzelnen veränderten Faktoren zurückführen zu können.

Bei konstanter Pulverdosierung und Schneckendrehzahl unter der Annahme eines kontinuierlichen Materialaustritts aus der Düsenplatte und bei gleich bleibender Umgebungstemperatur kann davon ausgegangen werden, dass die Unterschiede der sich bei der Extrusion einstellenden Temperaturen größtenteils auf Unterschiede in der mechanischen Reibung und der Wärmeleitfähigkeit bzw. dem Materialkontakt der extrudierten Fette zurückgeführt werden können.

3.1.4.3 Extrusionsparameter reine Fette

Reine Pulver von GPS und GTM wurden bei verschiedenen Zylindertemperaturen extrudiert. Die Einstellung einer konstanten Materialtemperatur erfolgte bei konstanter Zylindertemperatur erst nach mehreren Minuten der Extrusion und ging mit einer entsprechenden Druckeinstellung an der Düsenplatte einher. Nach Erreichen des Temperatur- und Druckgleichgewichts wurden diese bestimmt und miteinander verglichen (siehe Abbildung 11).

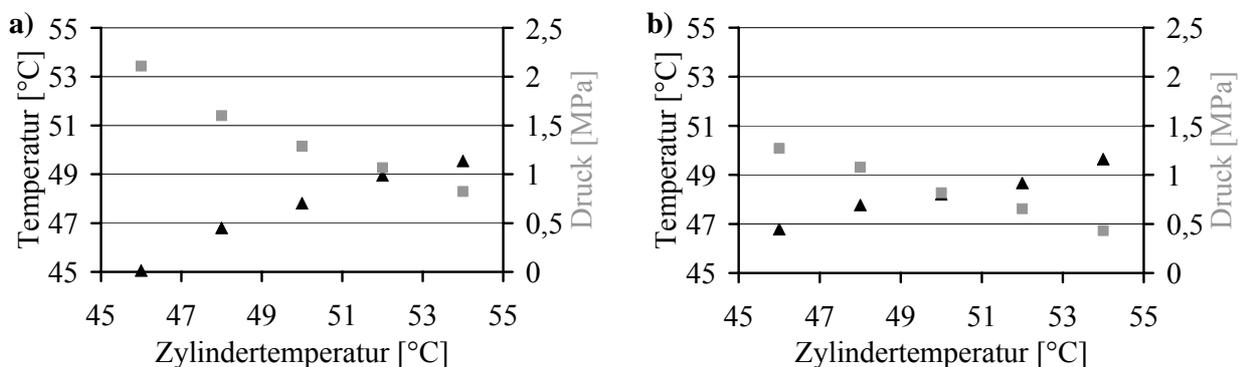


Abbildung 11

Materialtemperaturen und -drücke bei verschiedenen Zylindertemperaturen: ▲ Temperatur [°C]; ■ Druck [MPa]; a) GTM; b) GPS

Während der Extrusionsprozesse blieben die Materialtemperaturen in der Regel unterhalb der Zylindertemperaturen. Die Wärmeübertragung durch die Zylinder auf das Material ist aufgrund schlechter Wärmeleitung, zu kurzer Prozesszeiten oder zu großem Wärmeverlust nicht vollständig. Nur bei GPS konnte bei einer Zylindertemperatur von 46°C eine Temperaturüberschreitung festgestellt werden. Dies deutet auf eine vermehrte Entwicklung von Reibungswärme bei GPS im Vergleich zu GTM hin. Die Temperaturdifferenzen zwischen extrudiertem Material und Zylinder wurden bei beiden Fetten mit steigenden Zylindertemperaturen größer, d.h. die Wärmeübertragung durch den Zylinder auf das Material wurde schlechter. Dieser Effekt könnte durch die erhöhte Temperaturdifferenz zwischen Fettpulver und Zylinder oder durch einen erhöhten Wärmeverlust

zwischen Material und Umgebung bedingt sein. Bei höheren Zylindertemperaturen glichen sich die Materialtemperaturen der beiden Fette an. In Abbildung 12 wird ersichtlich, in welchem Maße die Effektivität der Temperatursteigerung der Fette von der Temperaturdifferenz zwischen Ausgangsmaterial und Zylindertemperatur abhängt.

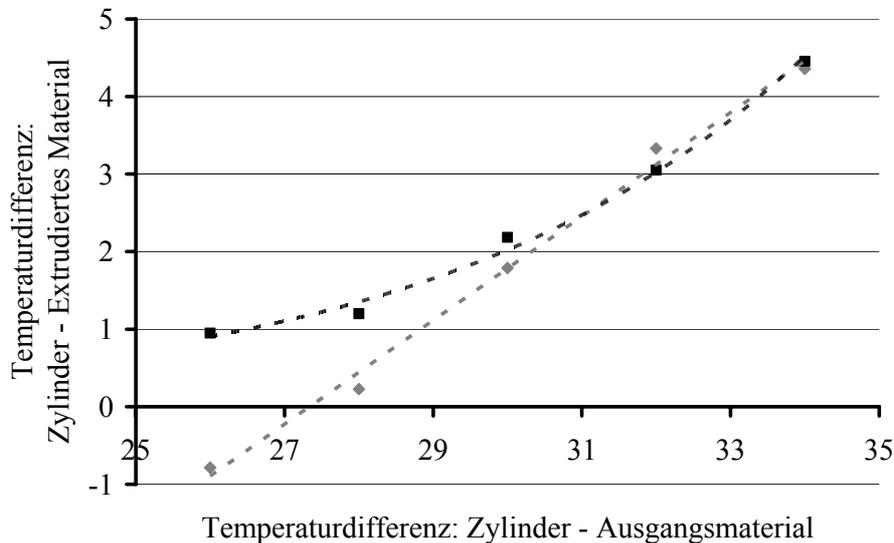


Abbildung 12

Einfluss der Temperaturdifferenz zwischen Zylinder und Ausgangsmaterial auf die Temperierung des Fettes während der Extrusion: ■ = GTM; ◆ = GPS

Bei GTM nimmt die Temperaturdifferenz zwischen Zylinder und extrudiertem Material mit steigender Temperaturdifferenz zwischen Zylinder und Ausgangsmaterial wie erwartet annähernd exponentiell zu. Die Temperaturentwicklung von GPS hingegen scheint von weiteren Einflüssen überlagert zu sein, die Materialtemperierung während der Extrusion verläuft im untersuchten Temperaturbereich nahezu linear zur Temperaturdifferenz zwischen Zylinder und Ausgangsmaterial. Mögliche Gründe könnten eine erhöhte Reibungswärme im niedrigen Temperaturbereich sein oder physikalische Veränderungen durch die bei steigenden Materialtemperaturen erhöhten flüssigen Fettanteile (SFC 50°C = 83%), wie sie bei GTM weniger vorkommen (SFC 50°C = 95,9%).

Der Extrusionsdruck nimmt bei beiden Fetten mit zunehmender Zylindertemperatur ab, wobei dies mit einem zunehmenden Anteil an flüssigen Fettbestandteilen in Zusammenhang gebracht werden kann. Der Druck vor der Düsenplatte wird durch den Gegendruck beim Herauspressen bestimmt. Bei geringerer Viskosität nimmt der Druck ab.

Bezüglich der Druckentwicklung ist zwischen beiden Fetten ein deutlicher Unterschied messbar. Selbst bei gleichen Materialtemperaturen ist der Extrusionsdruck bei GTM deutlich höher, welches auf strukturelle Unterschiede und gegebenenfalls unterschiedliche flüssige Fettanteile zwischen beiden Fetten zurückgeführt werden kann. Die Suche nach einer Erklärung und Beschreibung für die Rheologie von Fetten ist jedoch 50 Jahre alt. Die Korrelation von mechanischen Eigenschaften und der Zusammensetzung bzw. der Kristallstrukturen ist bislang nicht gelungen. Selbst bei ein- und demselben Fettgemisch können in Abhängigkeit der Herstellung und Alterung aufgrund der

Bildung unterschiedlicher Mikrostrukturen verschiedene mechanische Eigenschaften beobachtet werden (Narine und Marangoni 1999).

3.1.4.4 Extrusionsparameter Fett/Theophyllin-Gemische

Um den Einfluss der Wirkstoffbeladung auf die Prozessbedingungen zu untersuchen, wurden GPS und GTM jeweils mit 75% Theophyllin gemischt und bei verschiedenen Zylindertemperaturen extrudiert. Die Extrusionsparameter sind in Abbildung 13 dargestellt.

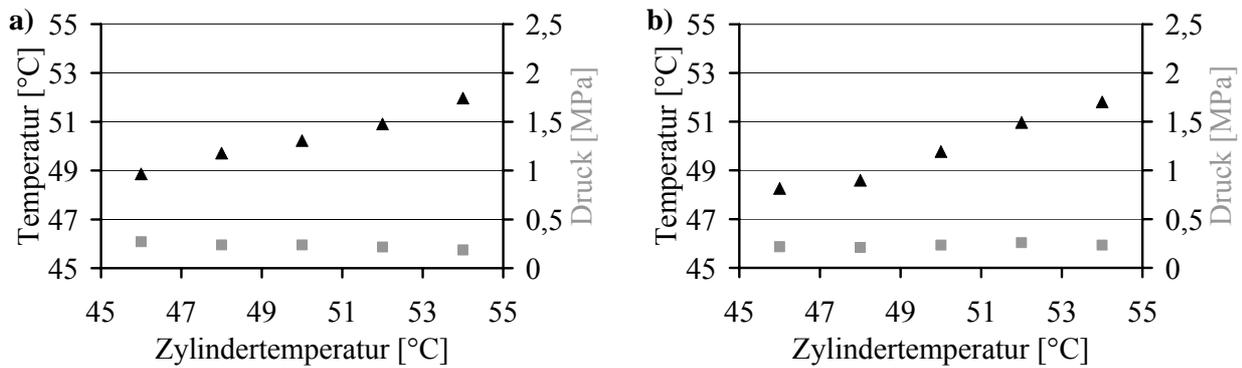


Abbildung 13

Materialtemperaturen und -drücke bei verschiedenen Zylindertemperaturen: ▲ Temperatur [°C]; ■ Druck [MPa]; a) 25% GTM, 75% Theophyllin; b) 25% GPS, 75% Theophyllin

Die Extrusion der Fett/Theophyllin-Gemische konnte ohne Einschränkungen erfolgen. Bei niedrigen Zylindertemperaturen von 46°C und 48°C kam es bei beiden Fetten zu einem Anstieg der Materialtemperaturen deutlich über denen der Zylindertemperaturen. Dieser wird als die Folge von Reibungswärme gedeutet, die durch Reibung zwischen festen, im Fett unlöslichen Wirkstoffpartikeln entsteht. Oberhalb der Zylindertemperaturen von 50°C blieben die Temperaturen der Fett/Theophyllin-Gemische wieder unterhalb der Zylindertemperaturen und die Temperierung erfolgte unvollständig. Insgesamt lagen die Materialtemperaturen deutlich über denen der reinen Fette. Während der Extrusion lagen die festen Fettanteile im gewählten Temperaturbereich bei GPS zwischen 68%-86% und bei GTM zwischen 80%-95%.

Dementsprechend konnten die Fette auch in Anteilen von 25% mit hoher Wirkstoffbeladung unterhalb ihrer Schmelzpeak-Maxima extrudiert werden.

Der Materialdruck an der Düsenplatte ist bei beiden Fetten niedrig und bewegt sich zwischen 0,2Mpa und 0,3Mpa. Wie die Versuche zeigen, ist die Druckentwicklung von der Fettzusammensetzung und von der Zylindertemperatur unabhängig und wird maßgeblich von den Wirkstoffpartikeln beeinflusst. Selbst bei gleichen Materialtemperaturen ist der Extrusionsdruck der reinen Fette deutlich höher. Eine Schmelzpunkterniedrigung der Fette durch das Theophyllin konnte mittels DSC ausgeschlossen werden. Zwei Ursachen für das beobachtete Phänomen kommen möglicherweise in Betracht: 1) Die Wirkstoffpartikel erleichtern aufgrund ihrer Form, Größe und Oberfläche bei hohen Konzentrationen den Austritt der Masse aus der Düsenplatte, oder 2) aufgrund der Starrheit der Masse wird der Druck nur in Bewegungsrichtung übertragen und ist mit

Hilfe der handelsüblichen Drucksensoren, die senkrecht zur Flussrichtung an der Düsenplattenhalterung angebracht sind, nicht messbar.

3.1.4.5 Vergleich verschiedener Prozessabschnitte

Der Einfluss der verschiedenen Prozessabschnitte auf die Schmelzeigenschaften der Fette während der Verarbeitung im Extruder sollte in einem weiteren Versuch ermittelt werden. Hierzu wurden die reinen Fette GPS und GTM bei konstanten Zylindertemperaturen von 50°C bis zur Gleichgewichtseinstellung von Materialtemperatur und -druck extrudiert. Anschließend wurde der Extrusionsprozess angehalten und einzelne Fettproben an unterschiedlichen Orten im Zylinder bzw. von Pulver und Extrudaten entnommen und direkt im Anschluss mittels DSC untersucht. Die Schmelzenthalpien sind in Abbildung 14 für GTM und in Abbildung 15 für GPS dargestellt.

Bei GTM ist die Erniedrigung der Schmelzenthalpien über den gesamten Prozess gering; der Wert sinkt nur um etwa 7%. Dies deutet auf eine geringe Erniedrigung der Kristallinität hin. Die Erniedrigung der Schmelzenthalpie verläuft nicht kontinuierlich über den gesamten Prozess, sondern hauptsächlich zwischen den Zylindern 2 und 5. Die Extrusion durch die Düsenplatte beispielsweise scheint auf die Kristallinität des Fettes keinerlei Einfluss mehr zu haben. Zwischen den Zylindern 2 und 5 finden die Haupttemperierung und die Hauptbelastung durch mechanische Einwirkung der Knetblöcke statt.

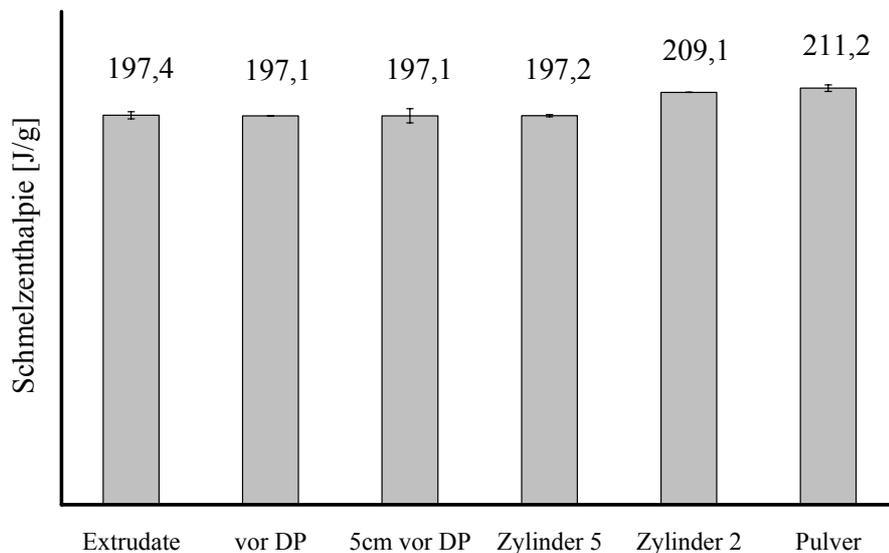


Abbildung 14

Schmelzenthalpien [J/g] von GTM in Abhängigkeit vom Prozessabschnitt ($\bar{x} \pm s$, $n=2$)

Bei GPS sinkt die Schmelzenthalpie über den gesamten Prozess um insgesamt etwa 13%. Die Haupterniedrigung findet jedoch bereits im den ersten Prozessschritten statt. Bis zum Erreichen des zweiten Zylinders wird das Pulver über Dosierschnecken im Pulverdosierer in den Extruder überführt und dort temperiert. Diese Verfahrensschritte bewirken bei GPS eine deutliche Erniedrigung der Kristallinität. Die nächsten Prozessschritte bewirken alle jeweils eine weitere geringe Erniedrigung der Schmelzenthalpie. Anscheinend wirkt sich die Dauer des Prozesses bzw. der Temperierung deutlich auf die Schmelzenthalpie der erhaltenen Extrudate aus.

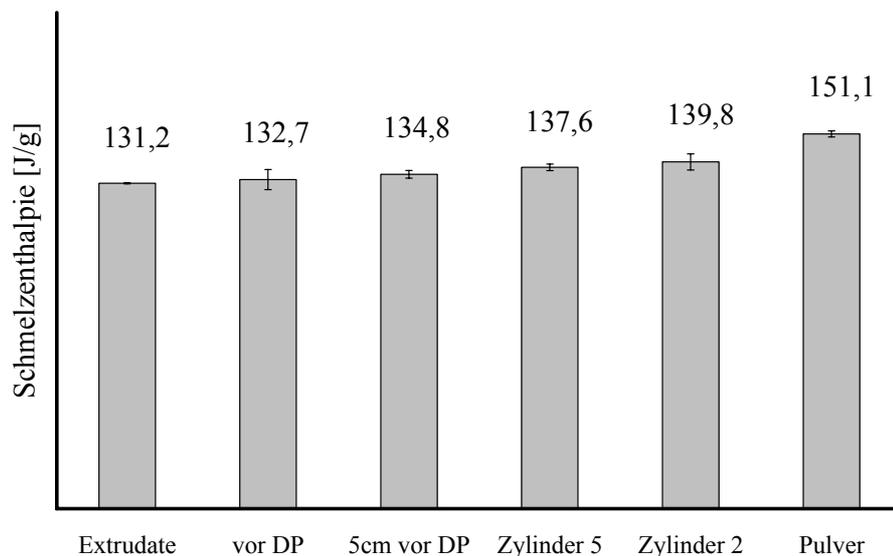


Abbildung 15

Schmelzenthalpien [J/g] von GPS in Abhängigkeit vom Prozessabschnitt ($\bar{x} \pm s$, $n=2$)

Zur Reduzierung der mechanischen Belastung der Fette könnten die Knetblöcke durch fördernde Schneckenelemente ersetzt werden, dieses würde jedoch zu möglichen Nachteilen bei der Vermischung und Homogenisierung des Materials, vor allem beim Einsatz von Fettpellets mit sich bringen. Da die Belastung der Fette während des Prozesses insgesamt als gering angesehen wird, wurden alle Versuche unter Beibehaltung der ursprünglichen Schneckenkonfiguration durchgeführt.

3.1.5 Zusammenfassung

Die Extrusion von Fetten in einem Zweischneckenextruder kann problemlos bei hohen festen Fettanteilen unterhalb ihrer jeweiligen Schmelztemperaturen erfolgen. Über einen definierten Extrusionstemperaturbereich findet nur eine geringfügige temperaturabhängige Erhöhung der flüssigen Fettanteile statt. Darüber hinaus ermöglicht die exakte Temperatureinstellung in den Zylindersegmenten des Zweischneckenextruders eine gezielte Temperierung der Fettmischungen. Dies macht die Fettextrusion zu einem vergleichsweise stabilen und robusten Prozess, der in Temperaturbereichen von etwa 5°C zu optisch einwandfreien Extrudaten führt.

Die Schmelzeigenschaften der Fette werden durch den Extrusionsprozess im Vergleich zum Schmelzen nur geringfügig verändert, da die Fettbestandteile während des Prozessverlaufs im Wesentlichen im festen Zustand verbleiben.

Während der Extrusion sind Materialdruck und –temperatur bei sonst gleichen Prozessbedingungen von der Zylindertemperatur, der Fettzusammensetzung und der Wirkstoffbeladung abhängig. Es lassen sich für die Fett- bzw. Fett/Wirkstoffmischungen zwischen der Zylindertemperatur, der Materialtemperatur und dem Extrusionsdruck jeweils individuelle jedoch keine interindividuellen Abhängigkeiten feststellen. In allen Untersuchungen führen die Erhöhung der Zylindertemperatur sowie die Beladung der Fette mit 75% Wirkstoff zu einer Erhöhung der Materialtemperatur während der Extrusion. Während der Verarbeitung im Extruder sinken die jeweiligen Schmelzenthalpien der Fette nur zu einem geringen Anteil. Die Haupterniedrigung erfolgt während der ersten Prozessschritte im Extruder und nicht während des Extrusionsschrittes selbst.

3.2 Struktur und Aufbau der Fettextrudate

3.2.1 Einführung und Zielsetzung

Nachdem es gelang, Fette unterschiedlicher Zusammensetzung unterhalb ihrer Schmelzbereiche zu optisch einwandfreien Extrudaten zu extrudieren, wurden die Extrudate mit Hilfe weiterer analytischer Methoden untersucht.

Ziel der Untersuchungen war die strukturelle Aufklärung der Extrudatmatrix und die Ermittlung möglicher lokaler physikalischer und chemischer Unterschiede zwischen Oberfläche und Kernstruktur. Erkenntnisse wurden hierzu gewonnen über Freisetzungsstudien, DSC-Messungen, rasterelektronenmikroskopische (REM)-Aufnahmen und attenuated total reflection fourier transform infrared spectroscopy (ATR-FTIR)-Messungen.

In einer weiteren Versuchsreihe wurde der Einfluss der Extrusionsparameter auf die Eigenschaften der Extrudate in ihrer Funktion als Retardmatrices untersucht. In optischen Voranalysen wurden erste Erkenntnisse über mögliche strukturelle Unterschiede zwischen den hergestellten Extrudaten gewonnen. Es wurden folgende Untersuchungsmethoden eingesetzt: Freisetzungsstudien, Porositätsmessungen, Gasadsorption nach Brunauer-Emmett-Teller (BET) und REM-Aufnahmen.

3.2.2 Extrusion von vergrößerten Modell-Zylindern und –Bändern

Da sich Extrudate mit nur 1mm Durchmesser aufgrund mangelnder Größe nur eingeschränkt strukturell untersuchen lassen, wurden zum Zweck lokaler Untersuchungen Extrudate mit einem Durchmesser von 2,7mm hergestellt. Für analytische Methoden, die eine plane Oberfläche erfordern, wurden die Fette bandförmig mit planen Oberflächen von etwa 10mm Breite extrudiert. Hierzu wurden Düsenplatten konzipiert und hergestellt, die in Anlehnung an die Spezifikationen der Original-Düsenplatte eine möglichst einheitliche Herstellung und größtmögliche Vergleichbarkeit zwischen den einzelnen Extrudaten gewährleisteten. Entsprechend wurden die Düsenplatten mit einer definierten Anzahl und Größe von Öffnungen versehen, die in der Summe eine offene Fläche von 17mm^2 – 18mm^2 bildeten. Die innere Reibungsfläche der Öffnungen war etwa zehnmal größer als die offene Fläche. Eine detaillierte Beschreibung der Herstellung wird im Kapitel 5.2.3 gegeben. Bei der Untersuchung von äußeren und inneren Strukturen wurden ausschließlich Proben verglichen, die die gleiche Geometrie aufweisen und bei gleichen Prozessparametern extrudiert wurden.

3.2.3 Lokale Untersuchungen der Extrudate

Die Extrusion von Fetten stellt ein besonderes Herstellungsverfahren für Retardmatrices dar und ist bis heute kaum untersucht worden. Nicht nur die Tatsache, dass unter thermischer und mechanischer Einwirkung verarbeitet wird, sondern auch der Extrusionsvorgang selbst hat auf die Matrix mit ihren Eigenschaften als Retardarzneiform einen wesentlichen Einfluss. Aus diesen Gründen war es nahe liegend, lokale strukturelle Untersuchungen an Oberflächen und Querschnitten von Fettextrudaten durchzuführen.

3.2.3.1 Wirkstofffreisetzung

Extrudate mit 50%-iger Theophyllinbeladung und mit einem Durchmesser von 2,7mm wurden für Wirkstofffreisetzungsstudien so präpariert, dass der Wirkstoff gezielt nur über definierte Oberflächen freigegeben wurde, siehe Herstellung Kapitel 5.3.2.1 Hierzu wurden die Extrudatstränge mit Fetten teilgecoatet, so dass entweder nur die kreisförmigen Querschnittsoberflächen der durchschnittenen Extrudatstränge (im Folgenden Querschnitte genannt) oder die zylinderförmigen Oberflächen der Extrudatstränge (im Folgenden Oberflächen genannt) als für die Wirkstofffreisetzung offene Flächen erhalten wurden; als Blanks wurden vollgecoatete Extrudate eingesetzt. Die Wirkstofffreisetzung erfolgte unter Standardbedingungen. Die freigesetzte Theophyllin-Menge wird auf die jeweils berechnete offene Freisetzungsfläche der Extrudate bezogen und ist in Abbildung 16 für GTM und in Abbildung 17 für GPS in Abhängigkeit der Zeit und der Wurzel der Zeit dargestellt.

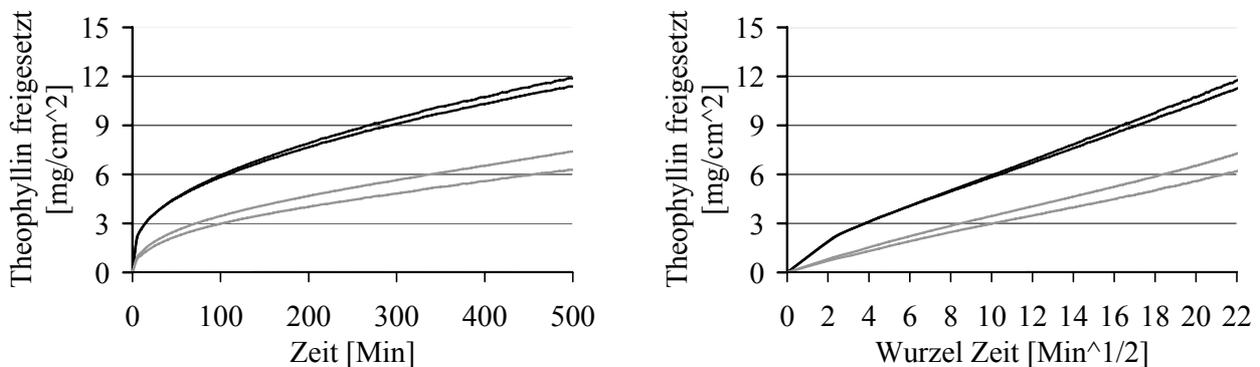


Abbildung 16

Wirkstofffreisetzung aus definierten Oberflächen von GTM/Theophyllin (50:50)-Extrudaten (ϕ 2,7mm): — = Querschnittsflächen; - - = Oberflächen; — = Blank (auf x-Achse) (n=2)

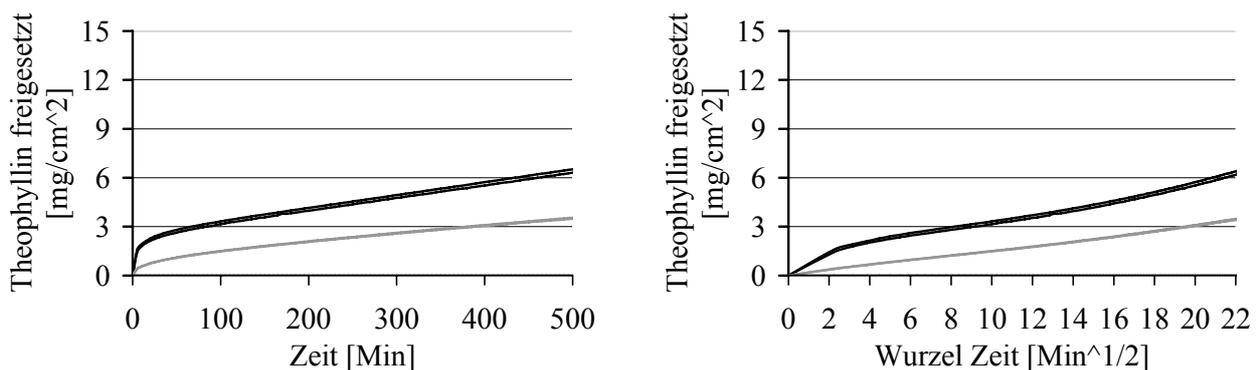


Abbildung 17

Wirkstofffreisetzung aus definierten Oberflächen von GPS/Theophyllin (50:50)-Extrudaten (ϕ 2,7mm): — = Querschnittsflächen; - - = Oberflächen; — = Blank (auf x-Achse) (n=2)

Für eine gezielte Analytik der obersten Schichtstrukturen der Freisetzungsoberflächen wurden jeweils nur die ersten 500 Minuten der Wirkstofffreisetzung herangezogen. Über eine einfache Schätzung kann man die Schichtdicke ermitteln, aus der der Wirkstoff in dieser Zeit freigesetzt wird. Aus Querschnitten von GTM/Theophyllin-Extrudaten sind nach 500 Minuten etwa 12mg Theophyllin

pro 1cm^2 Fläche freigesetzt worden. Unter der Annahme einer mittleren Dichte der Matrix von 1g/ml und einer Wirkstoffbeladung von 50% sind hierdurch $0,024\text{ ml}$ Matrixvolumen von Theophyllin befreit worden, dies entspricht einer 1cm^2 großen Matrix mit $0,24\text{mm}$ Tiefe. Die Ermittlung des pro Fläche freigesetzten Wirkstoffes aus den oberflächlichen Matrixschichten ermöglicht den Vergleich zwischen Oberflächen und Querschnitten unter Reduzierung des durch die Geometrie der Matrix bedingten möglichen Unterschiedes in der Freisetzungskinetik, siehe Kapitel 1.1.2.6 und Abbildung 18.

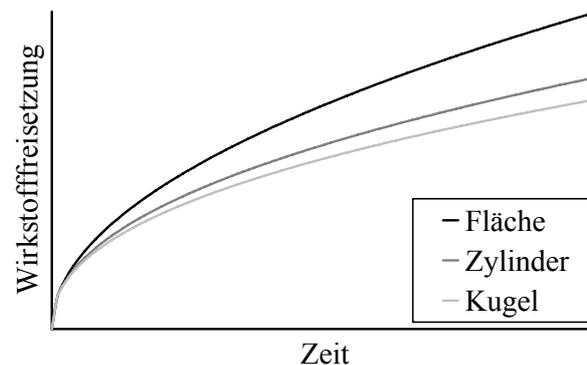


Abbildung 18

Matrixfreisetzung aus Arzneiformen unterschiedlicher Geometrie (nach Korsmeyer und Peppas)

Es zeigen sich deutliche Unterschiede bezüglich der Kinetik der Wirkstofffreigabe aus Oberflächen einerseits und Querschnitten andererseits. Nach etwa 500 Minuten ist nach einem anfänglich stärker ausgeprägtem Burst-Effekt aus den Querschnitten etwa doppelt so viel Theophyllin freigesetzt worden wie aus den Oberflächen. An den Querschnitten scheinen aufgrund des stark ausgeprägten Burst-Effektes im Verhältnis mehr freie Wirkstoffpartikel für die Lösung und Freigabe ins Medium zur Verfügung zu stehen. Während die Wirkstofffreigabe aus den Extrudatoberflächen in den ersten 500 Minuten einer Wurzel-Zeit-Kinetik entspricht, zeigen sich für die Querschnitte davon kleine Abweichungen, die ebenfalls durch den Burst begründet sind.

Die offenen Querschnittsflächen der Freisetzungsprouben wurden durch Schnitte mit einem Skalpell erzeugt. Trotzdem wurde eine reproduzierbare Oberflächengröße erzeugt, wie aus den Freisetzungskurven ersichtlich wird. Zu betrachten ist die Möglichkeit des Fließens der Fette während des Schneidens. Dies könnte zu einer Veränderung der Matrixstruktur führen, wobei der anfänglich auftretende Freisetzung-Burst dadurch nicht zu erklären ist.

Der Wirkstoff wird aus den betrachteten Oberflächen von GTM/Theophyllin-Extrudaten etwa doppelt so schnell freigesetzt wie von GPS/Theophyllin-Extrudaten. Die Wirkstofffreisetzung auf Basis von GTM verläuft, abgesehen vom Burst-Effekt, in den ersten 500 Minuten nach einer Wurzel Zeit Kinetik. Hingegen scheint die Freisetzung aus Extrudaten auf GPS nach anfänglichem Burst-Effekt annähernd linear zu verlaufen.

Die in Freisetzungstudien gewonnenen Erkenntnisse über den Aufbau der Extrudate wurden mit Hilfe weiterer Methoden untersucht.

3.2.3.2 REM-Aufnahmen

Zur optischen Untersuchung mit dem Raster-Elektronenmikroskop (Messung siehe Abschnitt 5.3.3) wurden spezielle Extrudatproben mit einem Durchmesser von 2,7mm hergestellt. Zur Untersuchung der Extrudatoberflächen konnten die Extrudate unverändert verwendet werden. Zur Untersuchung und bildlichen Darstellung der Fettextrudatquerschnitte war es erforderlich, Oberflächen zu erzeugen, die möglichst unverändert den Festzustand im Inneren der Matrix wiedergaben. Hierzu wurden die Fettextrudate bei -18°C mit Hilfe eines Gefriermikrotoms geschnitten, wobei das Fließen des Materials durch das Einfrieren und den Einsatz scharfer Klingen möglichst verringert wurde (siehe Abschnitt 5.2.8). Typische REM-Aufnahmen von Querschnitten und Oberflächen von GTM- und GPS-Extrudaten sind in Abbildung 19 dargestellt.

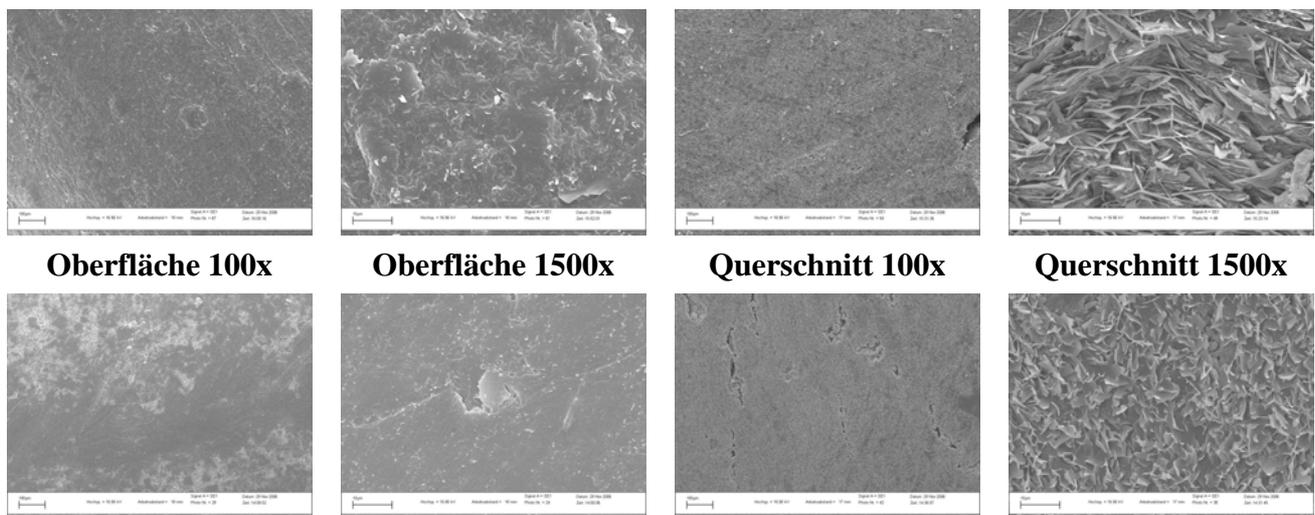


Abbildung 19

REM-Aufnahmen von GTM-Extrudaten (\varnothing 2,7mm, oben) und GPS-Extrudaten (\varnothing 2,7mm, unten)

Es zeigen sich deutliche strukturelle Unterschiede zwischen Oberflächen und Querschnitten. Während die Oberflächen bei 100-facher und 1500-facher Vergrößerung glatt und dicht aussehen, sind in den Querschnitten bei 100-facher Vergrößerung Poren zu erkennen und bei 1500-facher Vergrößerung oberflächenreiche, kristallinartige Strukturen. Obwohl die Extrudatoberflächen überwiegend glatt erscheinen, sind gewisse Unebenheiten und inselförmige Strukturen zu erkennen, genauso wie Schlieren, die möglicherweise während der Extrusion durch die Düsenplattenlöcher gebildet werden. Die Oberflächen der GTM-Extrudate zeigen deutlich mehr Unebenheiten als die der GPS-Extrudate.

Die beobachteten strukturellen Unterschiede zwischen Querschnitten und Oberflächen sind eine mögliche Erklärung für die unterschiedlichen Freisetzungseigenschaften.

3.2.3.3 DSC-Messungen

Zur Untersuchung von lokalen Strukturen der Extrudatmatrizes mit Hilfe der DSC-Methode wurden oberflächliche Schichten und Kernstücke der Extrudate mit einem Skalpell herauspräpariert und getrennt untersucht. Die Schmelzeigenschaften der Proben von GTM/Theophyllin (50:50)-Extrudaten und GPS/Theophyllin (50:50)-Extrudaten sind in Abbildung 20 dargestellt.

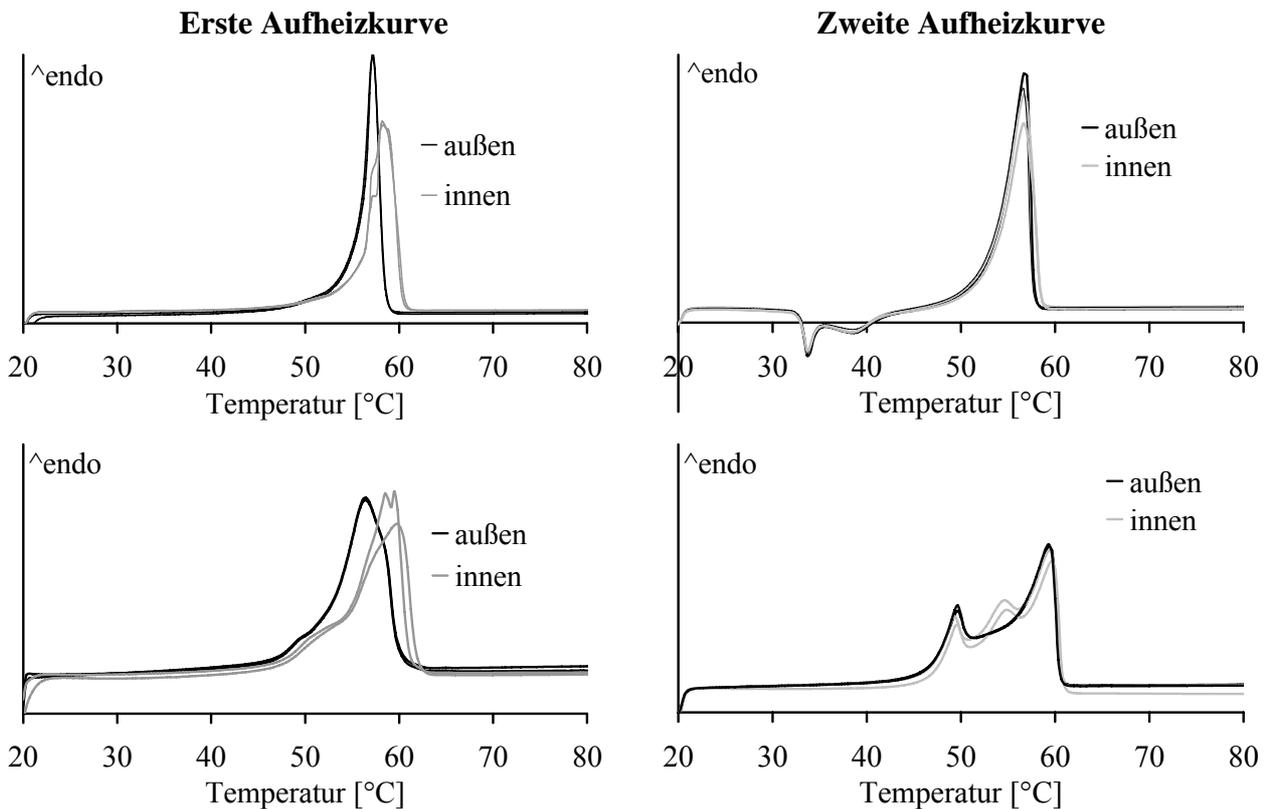


Abbildung 20

DSC-Aufheizkurven separierter Proben von Oberflächen und Kernstücken von GTM/Theophyllin (50:50)-Extrudaten (\varnothing 2,7mm, oben) und von GPS/Theophyllin (50:50)-Extrudaten (\varnothing 2,7mm, unten) ($n=2$)

Tatsächlich zeigen die Schmelzpeaks der Proben eine deutliche Abhängigkeit von der Lokalität in der Extrudatmatrix. Die Außenproben schmelzen bei niedrigeren Temperaturen und haben schmale, reproduzierbare Schmelzpeaks.

Allerdings sind mechanische Einwirkungen auf Fettmatrizes, wie hier zur Separierung von lokalen Bestandteilen, insofern als kritisch zu betrachten, da Fette auch unter Druckeinwirkung zu Modifikationsumwandlungen neigen. Informationen zu den Fettbestandteilen und den Kristallmodifikationen können mit Hilfe dieser Methode nicht erhalten werden. Eindeutigere Aussagen über die Fettzusammensetzung von äußeren und inneren Strukturen können nach Analyse der zweiten Aufheizmessung in der DSC erhalten werden. Die zweite Aufheizmessung wurde nach Schmelzen der Proben bei 100°C und einer 20-minütigen Temperungsphase bei 20°C im DSC-Tiegel durchgeführt (siehe Abschnitt 5.3.1). Durch das Schmelzen bei 100°C sollten für die Proben gleiche thermische Voraussetzungen unabhängig von deren thermischer und mechanischer Vorgeschichte geschaffen werden.

Für GTM-Extrudate kann in der zweiten Aufheizkurve kein Unterschied zwischen Oberflächen- und Kernproben festgestellt werden. Das Ergebnis deutet darauf hin, dass die ermittelten Unterschiede in der ersten Aufheizkurve rein physikalischen Ursprungs sind und nicht durch Unterschiede in der chemischen Zusammensetzung begründet werden können. Die Schmelzpeaks der Außenproben von GPS-Extrudaten unterscheiden sich in der zweiten Aufheizkurve von denen

der Kernproben. Während in den Außenproben zwei Hauptpeaks bei 49,6°C und 59,3°C zu erkennen sind, weisen die Innenproben einen zusätzlichen Peak bei 54,8°C auf.

Möglicherweise sind Unterschiede der chemischen Zusammensetzung der Proben für das unterschiedliche Erstarrungs- und Schmelzverhalten der Fette verantwortlich.

Die ermittelten Schmelzenthalpien für die Außen- und Innenproben in der zweiten Aufheizkurve können weiterhin Informationen über den Fettanteil der vermessenen Proben geben. Diesbezüglich können weder für GTM- noch für GPS-Extrudate eindeutige Unterschiede zwischen Außen- und Innenproben festgestellt werden.

3.2.3.4 ATR-FTIR-Messungen

Als Ergänzung zu den DSC-Messungen wurden an Oberflächen und Querschnitten weitere Untersuchungen mit Hilfe der ATR-FTIR-Messtechnik (Methode siehe 5.3.12) durchgeführt. Sie ermöglicht eine gezielte Analyse der oberflächlichen Strukturen durch einen kleinen Messbereich mit einer geringen Eindringtiefe von etwa 0,7µm (Abbildung 21). Die FTIR-Spektroskopie ist sensitiv gegenüber Änderungen der intramolekularen Bindungen durch die Anordnung der Moleküle im Kristallgitter. Es konnte gezeigt werden, dass die FTIR-Spektroskopie in der Lage ist, verschiedene polymorphe Strukturen von Fetten zu erfassen (Yano und Sato 1999).

Die Fette GTM und GPS wurden mit verschiedenen Wirkstoffen (Theophyllin und Hydrochlorothiazid) zu Extrudaten mit 2,7mm Durchmesser extrudiert und an Oberflächen und Querschnitten untersucht. Theophyllin und Hydrochlorothiazid wurden als Wirkstoffe ausgewählt und eingesetzt, da sie unterschiedliche chemische Strukturen bzw. Funktionalitäten besitzen (siehe Kapitel 5.1.2). Hydrochlorothiazid verfügt über eine SO₂-Gruppe und eine aromatische SO₂NH₂- und Cl-Gruppe. Es weist somit im Vergleich zu Theophyllin und den Fetten „schwere“ Atome auf, die in FTIR-Spektren zu Absorptionsbanden bei niedrigeren Wellenzahlen führen. Der Informationsgehalt der spektroskopischen Untersuchungen wird durch den Einsatz verschiedener Wirk- und Hilfsstoffe erhöht und der Bereich der Absorptionsbanden diversifiziert.

Die Herstellung der Querschnitte erfolgte wie bei den REM-Aufnahmen mit Hilfe eines Gefriermikrotoms. Während der Messungen wurden die Proben komprimiert, was aufgrund der Sprödigkeit der Fette zu einem Brechen der Extrudate führte.

Die Spektren zeigen für GTM/Hydrochlorothiazid (50:50)-Extrudate und für GPS/Theophyllin „fein“ (50:50)-Extrudate keine signifikanten Unterschiede zwischen einerseits den Oberflächen und andererseits den Querschnitten. Es treten weder Verschiebungen der Peaks auf, noch gibt es Intensitätsunterschiede. Mit dieser Methodik konnten keine Unterschiede bezüglich der chemischen als auch physikalischen Eigenschaften festgestellt werden. Allerdings war die Methode durch das Brechen der Extrudate destruktiv und es kann nicht ausgeschlossen werden, dass während der Messungen der Oberflächen auch Teile der inneren Strukturen erfasst wurden.

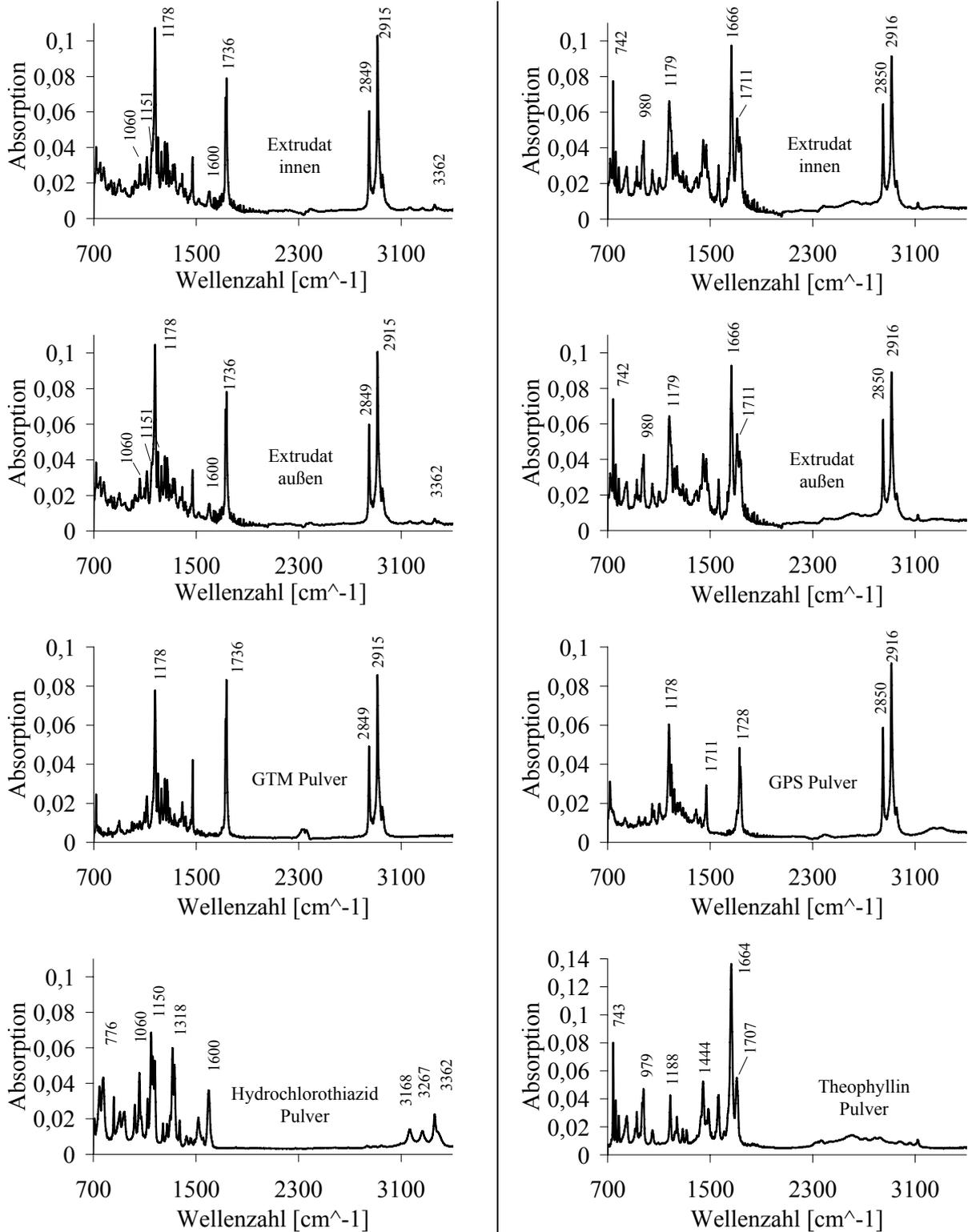


Abbildung 21

ATR-FTIR-Spektren von Extrudatoberflächen und -querschnitten von GTM/Hydrochlorothiazid (50:50)-Extrudaten (\varnothing 2,7mm) (links) und von GPS/Theophyllin fein (50:50)-Extrudaten (\varnothing 2,7mm) (rechts) und der pulverförmigen Reinsubstanzen

3.2.4 Einfluss der Extrusionsparameter auf die Strukturen der Extrudate

3.2.4.1 Optische Vorversuche

In den folgenden Abschnitten werden die Effekte der Veränderungen der Extrusionstemperaturen auf die Strukturen der Fettextrudate untersucht. Erste strukturelle Analysen ließen sich hierzu aufgrund einfacher visueller Beobachtungen durchführen. GPS wurde mit 33% eingefärbtem Modellhilfsstoff gemischt und bei verschiedenen Temperaturen zu farbigen Extrudaten extrudiert. Als Modellhilfsstoff wurde Mikrokristalline Cellulose (MCC Sanaq 102 G) aufgrund ihrer großen Partikelgröße und der leichten Anfärbbarkeit mit dem hydrophilen, im Fett unlöslichen Farbstoff Methyleneblau ausgewählt.

MCC wurde in wässriger Methyleneblau-Lösung dispergiert und gefärbt. Anschließend wurde das blaue Pulver mehrfach gewaschen, getrocknet und klassiert. Die Siebfraction mit Partikelgrößen von 100-315µm wurde weiterverwendet. Die eingefärbte Substanz gab den hydrophilen Farbstoff nicht an das Fett ab und liegt zur besseren Detektion der Partikel großpartikulär suspendiert in der Matrix vor.

In Abbildung 22 sind die bei verschiedenen Temperaturen extrudierten Matrices dargestellt. Deutlich sichtbar ist die unterschiedliche Färbung der Extrudate, die sowohl an den Oberflächen, als auch an den Querschnitten beobachtet wurde. Die bei niedrigeren Temperaturen extrudierten Extrudate wirken heller und insgesamt fleckig und inhomogen, während die bei höheren Temperaturen gewonnen Extrudate dunkler, glatter und homogener erscheinen. Über die Verteilung des blauen Farbstoffs lassen sich keine Aussagen machen, da der Farbeindruck durch die unterschiedliche Lichtbrechung im Material dominiert wird. Die Lichtbrechung wird möglicherweise durch Grenzflächen zwischen nicht miteinander verschmolzenen Fettpartikeln verursacht.

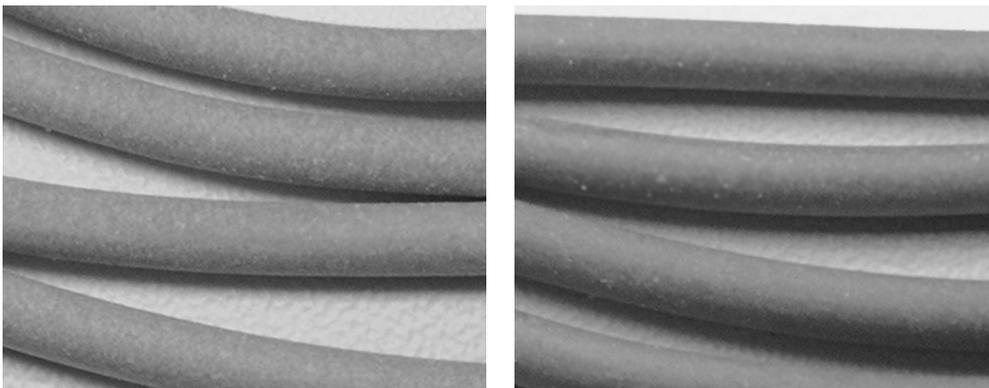


Abbildung 22

Fotos von GPS/Mikrokristalline Cellulose (mit Methyleneblau) (67:33)-Extrudaten (ø 2,7mm): extrudiert bei 47°C (links); extrudiert bei 52°C (rechts)

Eine weitere optische Beobachtung konnte bei der Extrusion von GTM-Extrudaten gemacht werden. Bei hohen Extrusionstemperaturen kam es zu einer weißlichen Verfärbung der Extrudate (Abbildung 23).

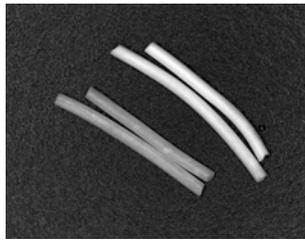


Abbildung 23

GTM-Extrudate: weiße Verfärbung der bei hohen Temperaturen hergestellten Extrudate (rechts) im Vergleich zu Extrudaten, die bei niedrigeren Temperaturen hergestellt wurden (links)

Beim Erstarren der Schmelze von GTM wird das so genannte „Ausblüh-Phänomen“ beobachtet. Dies ist eine Veränderung, die als Kristallisation von erstarrten Schmelzen unter starker Volumenzunahme bei Glyceroltrimyristat und anderen einsäurigen Triglyceriden bekannt ist (Whittam und Rosano 1975). Das so genannte „Ausblüh-Phänomen“ konnte bis heute nicht endgültig aufgeklärt werden. Es wird vermutet, dass die Kristallisation der Fettbestandteile unter definierten Wachstumsrichtungen dafür verantwortlich ist. Es ist als allgemeines Problem bei der Herstellung von Schmelzmatrizes bekannt und verhindert durch die entstehende hohe Porosität eine effiziente Wirkstofffreigabe. Eine Abbildung von ausblühendem Glyceroltrimyristat wurde freundlicherweise von der Firma Sasol zur Verfügung gestellt (Abbildung 24).

Interessanterweise wird das Ausblühen nach vollständigem Schmelzen bei Temperaturen oberhalb des Schmelzbereiches erst nach einigen Tagen beobachtet, während es bei hohen Materialtemperaturen nahe der Schmelztemperatur direkt nach Austritt aus der Düsenplatte erfolgt. Nach Extrusion bei niedrigen Materialtemperaturen wurde das „Ausblüh-Phänomen“ von GTM-Extrudaten nicht beobachtet.



Abbildung 24

Erstarrene Schmelzen von GTM nach unterschiedlichen Lagerungszeiten: frisch erstarrt (links), nach mehreren Tagen (rechts)

3.2.4.2 Extrusion von GTM und GPS bei verschiedenen Temperaturen

Zur Untersuchung des Einflusses der Extrusionsparameter auf die Eigenschaften der Fettextrudate wurden GTM und GPS mit einer Beladung von 50% Theophyllin gemischt und bei verschiedenen Temperaturen extrudiert. Der Effekt des Temperatureinflusses während der Extrusion auf die Fettmatrizes wurde mit Hilfe von Freisetzungsuntersuchungen, REM-Aufnahmen, Porositäts-Bestimmungen und BET-Messungen untersucht. Die Extrusionsbedingungen sind in Tabelle 3

aufgeführt. Um Extrudate von geschmolzenen Fetten zu erhalten, wurden diese im Extruder bei stehenden Schnecken geschmolzen und anschließend nach Abkühlung extrudiert.

Tabelle 3

Extrusionsparameter für die Herstellung von Fett/Theophyllin (50:50)-Extrudaten (ϕ 1mm)

Bezeichnung Fett	3.2.4.2 a) GTM	3.2.4.2 b) GTM	3.2.4.2 c) GTM	3.2.4.2 d) GPS	3.2.4.2 e) GPS
Materialtemperatur [°C]	49,5	50,5	aufgeschmolzen	48	aufgeschmolzen
Druck [MPa]	0,5	0,2		0,6	

Bei GTM veränderten die Extrudate bei hohen Temperaturen kurz nach dem Austritt aus der Düsenplatte ihr Aussehen. Sie zeigten eine deutliche Aufhellung bei gleichzeitiger Ausbildung rauer, poröser Strukturen. Diese Veränderungen werden auf die in Kapitel 3.2.4.1 beschriebenen Eigenschaften des Glyceroltrimyristates zurückgeführt. Alle weiteren Extrudate, auch die des GPSs, zeigten optisch keine von den Herstellungsparametern abhängigen Veränderungen und waren nicht voneinander zu unterscheiden.

3.2.4.3 Porosität

Die Helium- und Quecksilberdichten der gewonnenen Extrudate wurden ermittelt und die Porositäten aus beiden Werten berechnet, sie sind in Abbildung 25 dargestellt.

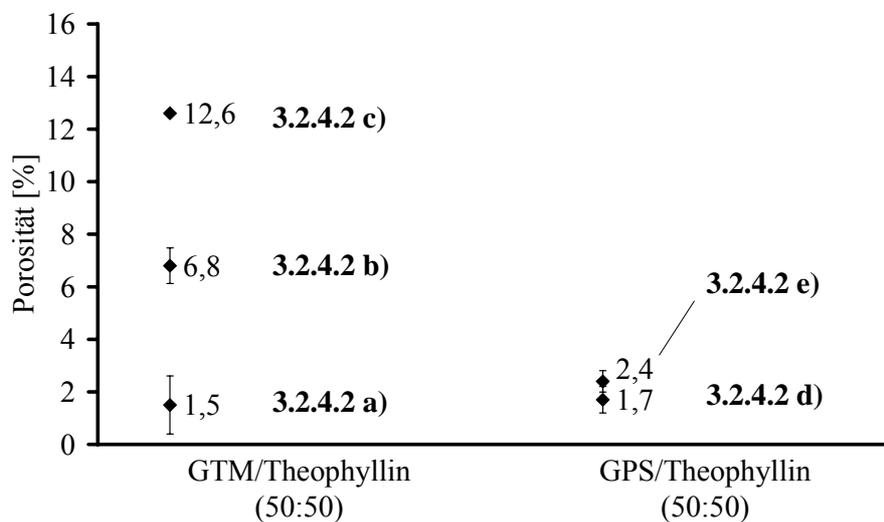


Abbildung 25

Porositäten der Extrudate (ϕ 1mm) in Abhängigkeit der Extrusionsparameter ($\bar{x} \pm s$, $n=2$, für Porositäten 6,8% und 1,5%: $n=3$)

Für die Porositäten der Extrudate auf Basis von GTM konnten Werte zwischen 1,5% und 12,6% ermittelt werden, wobei eine große Abhängigkeit von der Materialtemperatur zu erkennen war. Bei den einzelnen Materialtemperaturen scheint das Schmelzen der unterschiedlichen Anteile des Fettgemisches für die Variation der Porosität verantwortlich zu sein. Der hohe Anstieg der Porosität

bei einer Erhöhung der Materialtemperatur um 1°C von 49,5°C auf 50,5°C kann mit einer starken Erniedrigung des festen Fettanteils in diesem Temperaturbereich korreliert werden.

Der Schmelzprozess von GTM beginnt bei etwa 50°C und geht mit einer drastischen Erniedrigung des SFC einher (siehe Abbildung 8).

3.2.4.4 Spezifische Oberfläche nach BET

Als Ergänzung zu den Porositätsbestimmungen wurde die spezifische Oberfläche der Extrudate und der unbehandelten Fettpulver mit Hilfe der BET-Methode ermittelt. Die spezifischen Oberflächen der Extrudate sind in Abbildung 26 gegen die Porositäten aufgetragen.

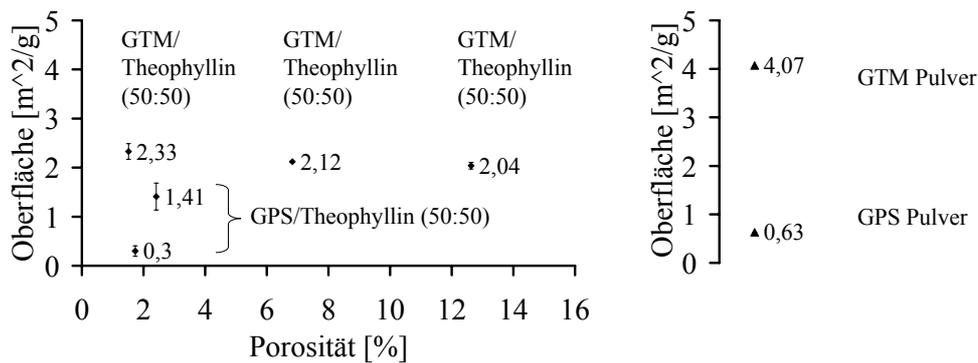


Abbildung 26

BET-Oberflächen der Extrudate (ø 1mm) in Abhängigkeit der Extrusionsparameter und der pulverförmigen Reinsubstanzen ($\bar{x} \pm s$, n=3 für Extrudate, n=2 für Pulver, Markierungen für $\pm s$ teilweise durch Symbole für \bar{x} überdeckt)

Die spezifischen Oberflächen der GTM/Theophyllin (50:50)-Extrudate lagen bei über 2m²/g. Sie zeigten interessanterweise keine Abhängigkeiten von den Porositäten der Extrudate. Da die gemessenen Werte sehr hoch sind, wurde die spezifische Oberfläche des reinen GTM-Pulvers bestimmt. Die gemessenen Werte von über 4g/m² bestätigten die Vermutung, dass die große spezifische Oberfläche eine besondere Eigenschaft des Fettes ist, die aus einer großen intrapartikulären Oberfläche resultiert.

Nach theoretischer Berechnung der reinen Partikeloberfläche von 1g Fettpulver, unter der Annahme, dass die Pulverpartikel idealisierte Kugeln darstellen mit einem Durchmesser von 50µm und einer Dichte von 1g/cm³, würde sich lediglich eine Gesamtoberfläche von 0,12m² ergeben.

Dementsprechend scheint eine hohe Mikroporosität der Fettpartikel für die große spezifische Oberfläche der Fettextrudatmatrizes verantwortlich zu sein und nicht die von der Herstellungsmethode abhängige Matrixstruktur. Es lässt sich hier keine Aussage über den Einfluss der Herstellungsparameter im Extruder auf die spezifischen Oberflächeneigenschaften der Extrudatmatrizes machen. Bei GPS/Theophyllin (50:50)-Extrudaten wurden insgesamt niedrigere spezifische Oberflächen gemessen. Das Schmelzen im Extruder führte jedoch zu einer deutlichen Vergrößerung der Oberfläche.

3.2.4.5 Wirkstofffreisetzung

Die Wirkstofffreisetzungsforschungen aus unterschiedlich extrudierten Fettmatrizes sind in Abbildung 27 und Abbildung 28 dargestellt. Für beide Fette wurden bezüglich der Freisetzungsgeschwindigkeit deutliche Abhängigkeiten von den Prozessparametern beobachtet.

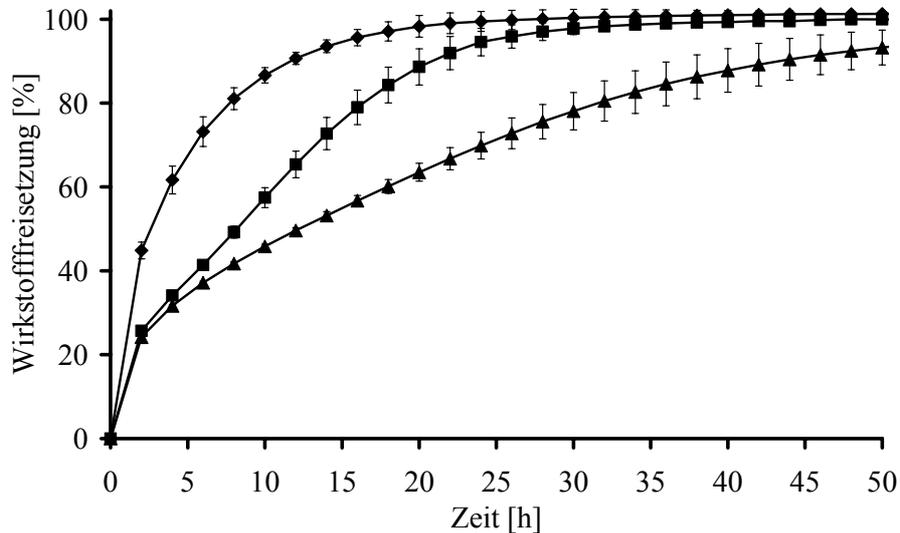


Abbildung 27

Wirkstofffreisetzung aus GTM/Theophyllin (50:50)-Extrudaten (\varnothing 1mm): ◆ = extrudiert nach Schmelzen (3.2.4.2 c); ■ = extrudiert bei 50,5°C, 0,2Mpa (3.2.4.2 b); ▲ = extrudiert bei 49,5°C, 0,5Mpa (3.2.4.2 a) ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

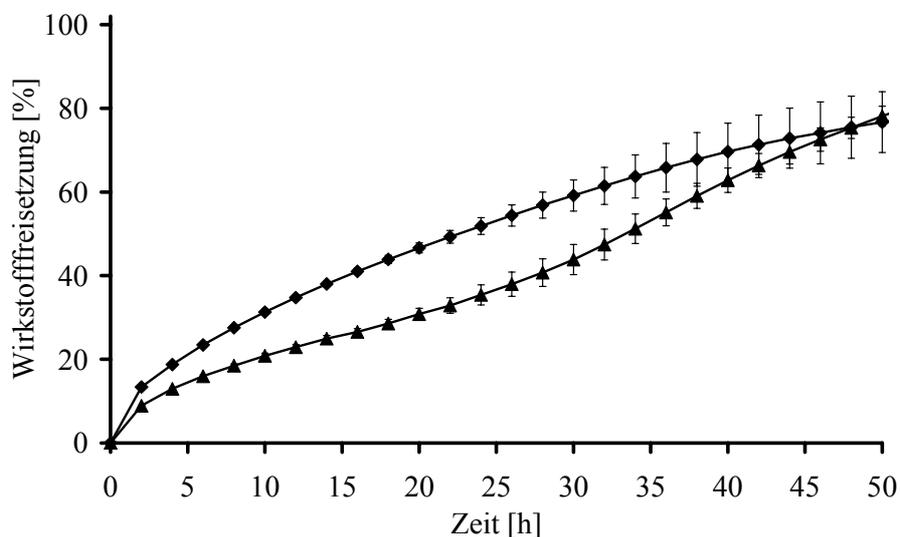


Abbildung 28

Wirkstofffreisetzung aus GPS/Theophyllin (50:50)-Extrudaten (\varnothing 1mm): ◆ = extrudiert nach Schmelzen (3.2.4.2 e); ▲ = extrudiert bei 48°C, 0,6Mpa (3.2.4.2 d) ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

Wie erwartet, haben die unterschiedlichen Porositäten der GTM/Theophyllin (50:50)-Extrudate trotz vergleichbarer spezifischer Oberfläche einen deutlichen Einfluss auf das Freisetzungverhalten. Die im Extruder geschmolzenen Extrudate, mit Porositäten von über 12%, zeigen die schnellste Wirkstofffreisetzung, 80% des Wirkstoffs wurden in weniger als 8 Stunden

freigegeben. Hingegen werden 80% des Wirkstoffs bei Extrudaten mit einer Porosität von 6,8% nach 17 Stunden und bei Extrudaten mit einer Porosität von 1,7% nach 32 Stunden freigesetzt.

Bei GPS/Theophyllin (50:50)-Extrudaten findet die Wirkstofffreisetzung insgesamt langsamer statt. 80% des Wirkstoffes werden für beide Chargen erst nach über 50 Stunden freigesetzt. Extrudate, die bei niedrigen Temperaturen erhalten wurden, haben einen zweiphasigen Freisetzungsvorlauf. Nach der Wirkstofffreisetzung zeigen die Extrudate oberflächliche Risse. Die damit einhergehende Oberflächenvergrößerung könnte den Anstieg der Wirkstofffreisetzung während des Freisetzungsvorlaufs erklären. Im Fall der GPS-Extrudate führt das Schmelzen im Extruder zu einer geringen Erhöhung der Porosität und zu einer fast fünffachen Erhöhung der spezifischen Oberfläche. Dies geht mit einer deutlich schnelleren Wirkstofffreisetzung aus den Fettextrudaten in den ersten Stunden einher; so werden 50% des Wirkstoffes etwa 10 Stunden schneller freigesetzt als bei den bei niedrigen Temperaturen erhaltenen Extrudaten. Im späteren Verlauf wird das Verhältnis der Freisetzungsgeschwindigkeiten durch den zweiphasigen Verlauf der niedrigporösen, bei niedrigen Temperaturen hergestellten Extrudate überlagert.

Die deutlichen Unterschiede der Freisetzungsgeschwindigkeiten zwischen GTM- und GPS-Extrudaten bei gleichen Porositäten werden mit Unterschieden in der spezifischen Oberfläche verglichen. Während 80% des Wirkstoffes aus GTM-Extrudaten mit einer Porosität von 1,5% und einer spezifischen Oberfläche von 2,33m²/g nach 32 Stunden freigesetzt werden, dauert es bei GPS-Extrudaten mit einer Porosität von 1,7% und einer spezifischen Oberfläche von 0,3m²/g etwa 52 Stunden. Die Freisetzungzeiten von verschiedenen Anteilen des eingebetteten Wirkstoffes sind zur Übersicht in Abbildung 29 graphisch dargestellt.

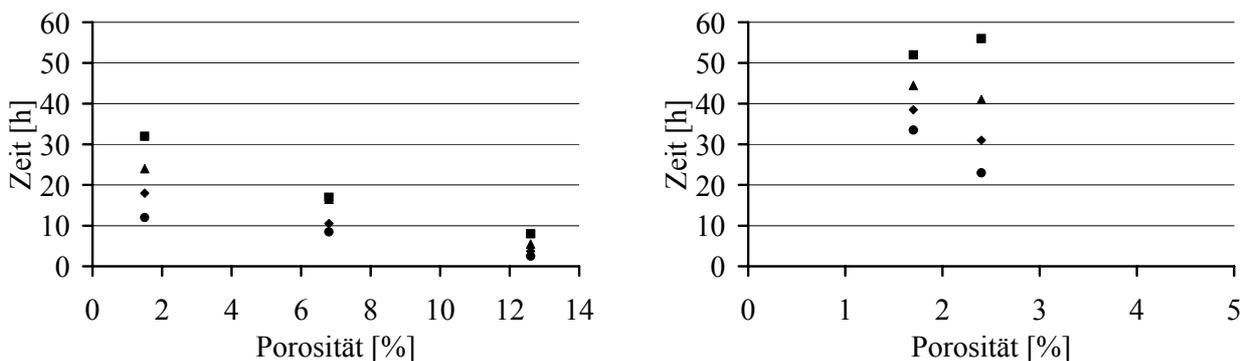


Abbildung 29

Dauer der Wirkstofffreisetzung für definierte Anteile der Wirkstoffbeladung in Abhängigkeit von der Extrudatporosität: GTM/Theophyllin (50:50)-Extrudate (ø 1mm, links); GPS/Theophyllin (50:50)-Extrudate (ø 1mm, rechts); ■ = 80% Wirkstoff; ▲ = 70% Wirkstoff; ◆ = 60% Wirkstoff; ● = 50% Wirkstoff

Die Ergebnisse werden so interpretiert, dass die Freisetzungseigenschaften durch den festen Zustand, d.h. von der Kristallinität der Fette dominiert werden. Der Extrusionsprozess hat hierbei insofern einen Einfluss, als durch die Temperatur- und Druckeinwirkung Strukturveränderungen der

Fette erfolgen. Die durchgeführten Untersuchungen geben aufgrund der Überlagerung dieses Phänomens keine Aufschlüsse über die prozessbedingte, rein mechanische Verdichtung des Materials, wie sie für viele Hilfsstoffe bei der Tablettierung beispielsweise leichter beschrieben werden kann.

Die dargestellten Ergebnisse sind jeweils für die untersuchten Substanzen spezifisch und können deshalb nicht mit vorbekannten Studien verglichen werden, bei denen in erster Linie durch Erhöhung der Temperatur bei der Herstellung von Fettmatrizes eine gesteigerte Retardierung erreicht werden konnte (Malamataris et al. 1991; Saraiya und Bolton 1990).

Die in diesem Kapitel beschriebenen Ergebnisse der Freisetzungsuntersuchungen dienen der Aufklärung der Zusammenhänge zwischen den Prozessparametern, der Matrixstruktur und der Wirkstofffreigabe aus den Fettextrudaten. Es stellt sich die Frage, ob es über einen robusten Prozess möglich ist, die Freigabekinetik durch die Variation der Prozesstemperaturen über die Veränderungen von Porosität und innerer Oberfläche zu steuern, da sich die dargestellten Unterschiede aus Änderungen innerhalb eines nur wenige Grade umfassenden Bereiches der Materialtemperatur ergeben. Die Materialtemperatur selbst ist durch diverse Einflüsse, wie in Kapitel 3.1.4.2 beschrieben, nur bis zu einem gewissen Maße kontrollierbar. Die Antwort darauf erschließt sich für jede Formulierung und Temperatureinstellung bei individuellen Untersuchungen.

3.2.4.6 REM-Aufnahmen

In Abbildung 30 sind REM-Aufnahmen von Oberflächen und Querschnitten von unbehandelten Extrudaten und von Extrudaten nach 60-stündiger Wirkstofffreisetzung dargestellt.

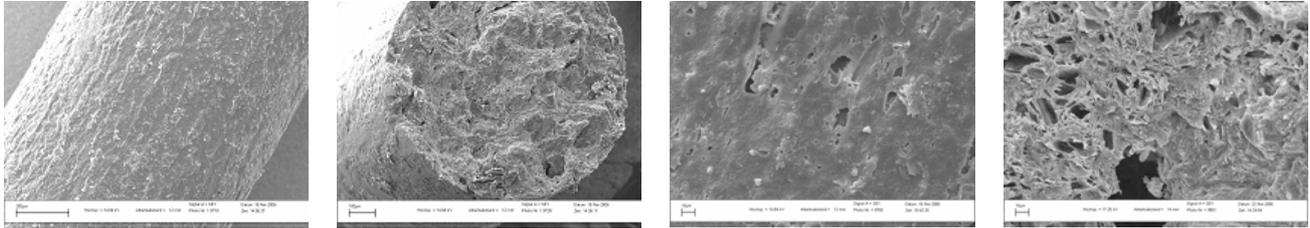
Anhand der REM-Aufnahmen der Extrudatquerschnitte lassen sich Informationen über die Porenstruktur innerhalb der Extrudate gewinnen. Deutlich ist zu erkennen, dass die Größe und die Anzahl der Poren bei GTM-Extrudaten mit steigenden Porositätswerten zunehmen. Insgesamt sind diese groß und unregelmäßig über den Querschnitt verteilt. Die Extrudatoberflächen weisen hingegen keine Poren oder Löcher auf. Bei Extrudaten, die im Extruder aufgeschmolzen wurden, sind an den Oberflächen verstärkt Unebenheiten zu erkennen. Diese sind nach dem Extrusionsvorgang durch Kristallisation und weitere strukturelle Veränderungen der Fette entstanden. Oberflächliche Unebenheiten sind bei GTM-Extrudaten insgesamt stärker ausgeprägt als bei GPS-Extrudaten.

Nach erfolgter Wirkstofffreisetzung sind die Querschnitte hochporös, die Oberflächen hingegen weisen nur vereinzelt Löcher auf. Diese Beobachtungen lassen den Schluss zu, dass an der Extrudatoberfläche nur eine geringe direkte Kontaktfläche zwischen Theophyllinpartikeln und Medium vorhanden ist. Dies ist eine Eigenschaft, die nicht zwangsläufig mit einem Konzentrationsunterschied des Theophyllins zwischen der Extrudatoberfläche und der Matrix einhergehen muss, sondern die auch durch die Anordnung der Partikel in der Matrix hervorgerufen werden kann. Die Extrudatoberflächen stellen mit ihrer geringen Anzahl an Poren möglicherweise eine größere Diffusionsbarriere für die Wirkstofffreigabe dar als die Extrudatquerschnitte. Dieses ist eine mögliche Folge des Extrusionsprozesses, in welchem die extrudierte Masse im Fluss geformt wird. Theoretische Überlegung hierzu werden in Kapitel 3.3.4.4 näher erläutert. Die Beobachtungen

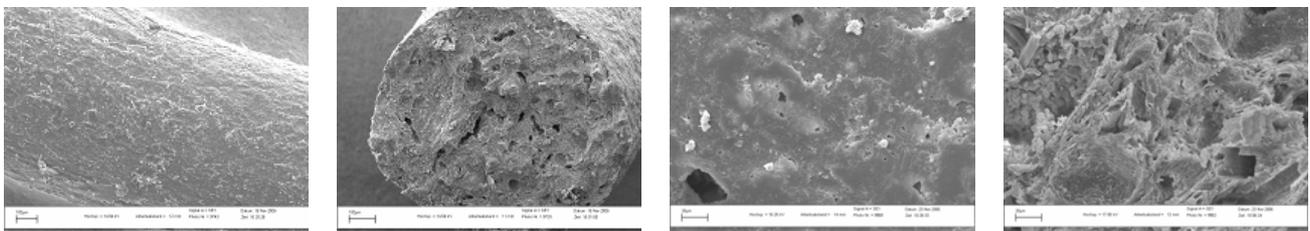
bestätigen die Vermutung, dass strukturelle Unterschiede zwischen Oberflächen und Querschnitten eine Erklärung für die unterschiedlichen Freisetzungseigenschaften in Kapitel 3.2.3 darstellen.

**Vor
Wirkstofffreisetzung (100x)**

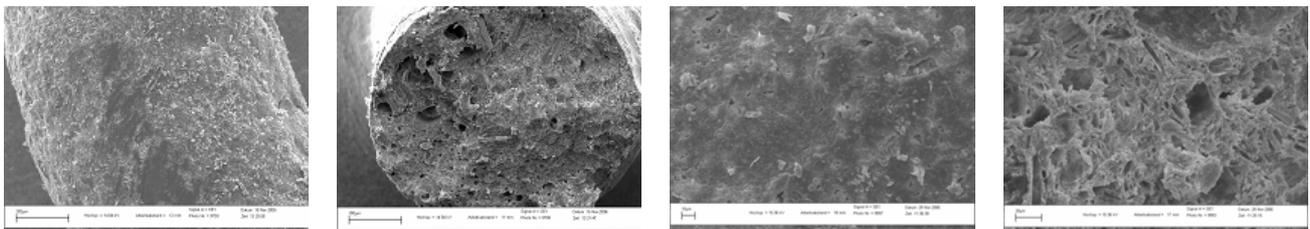
**Nach
Wirkstofffreisetzung (500x)**



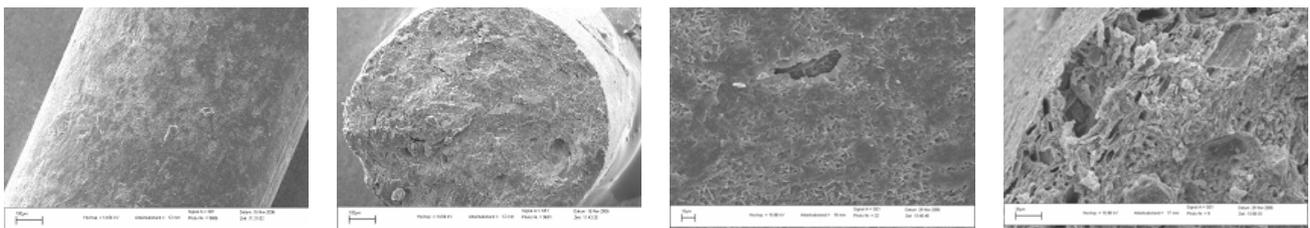
GTM/Theophyllin (50:50), 49,5°C, 0,5Mpa (3.2.4.2 a)



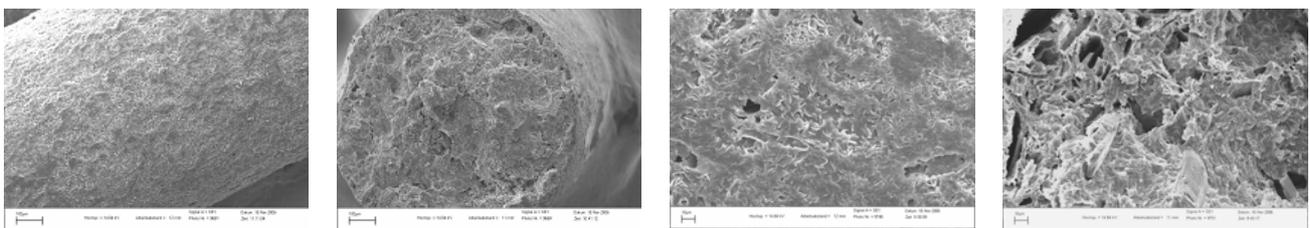
GTM/Theophyllin (50:50), 50,5°C, 0,2Mpa (3.2.4.2 b)



GTM/Theophyllin (50:50), geschmolzen (3.2.4.2 c)



GPS/Theophyllin (50:50), 48°C, 0,6Mpa (3.2.4.2 d)



GPS/Theophyllin (50:50), geschmolzen (3.2.4.2 e)

Abbildung 30

REM-Aufnahmen von Extrudatoberflächen und -querschnitten (ø 1mm) vor und nach 60-stündiger Wirkstofffreisetzung (Vergrößerung: 100x und 500x)

3.2.5 Zusammenfassung

Es gibt strukturelle Unterschiede zwischen Extrudatoberflächen und –querschnitten.

Die Wirkstofffreisetzung aus Extrudatquerschnitten erfolgt mit einem ausgeprägten Burst-Effekt und mit einer insgesamt höheren Geschwindigkeit als aus Extrudatoberflächen.

Anhand der durchgeführten DSC-Messungen und ATR-FTIR-Messungen lassen sich keine, bzw. nur geringe physikalische und/oder chemische Unterschiede zwischen den Extrudatoberflächen und den Kernen feststellen. REM-Aufnahmen zeigen jedoch bei Oberflächen und Querschnitten deutliche strukturelle Unterschiede. Während die Extrudatquerschnitte Poren und oberflächenreiche kristallartige Strukturen aufweisen, sind die Extrudatoberflächen glatt und eben. Auch nach der Wirkstofffreisetzung sind nur wenige Poren an den Oberflächen vorhanden. Der direkte Kontakt der Theophyllin-Partikel über die Extrudatoberfläche zum Medium ist durch die Lage der Partikel in der Matrix im Vergleich zum Querschnitt eingeschränkt und die Extrudatoberfläche stellt möglicherweise eine größere Diffusionsbarriere für die Wirkstofffreigabe dar als die Querschnitte.

Die Variation der Extrusionsparameter hat im untersuchten Temperaturbereich einen wesentlichen, von der Fettzusammensetzung abhängigen Einfluss auf die physikalischen Eigenschaften der Fettextrudate. Die Porosität von GTM-Extrudaten steigt bei gleich bleibender spezifischer Oberfläche nach BET mit zunehmenden Materialtemperaturen deutlich an. Die Freisetzungsgeschwindigkeit nimmt mit steigender Porosität zu. Bei GPS-Extrudaten nimmt hingegen die spezifische Oberfläche bei niedriger Porosität mit zunehmender Materialtemperatur zu. Die Freisetzungsgeschwindigkeit steigt hierbei mit zunehmender spezifischer Oberfläche. Bei niedriger Materialtemperatur kommt es während der Freisetzung zu einem Aufbrechen der Matrix und einem zweiphasigen Freigabeverlauf.

Die Schwierigkeiten bei der Herstellung von Fettextrudaten im Hinblick auf mögliche Strukturveränderungen werden in diesem Kapitel verdeutlicht. Die genaue Einstellung der Extrusionsparameter ist somit für eine reproduzierbare Wirkstofffreigabe aus Fettextrudaten unerlässlich.

Bei Wahl der geeigneten Temperaturen ist es möglich, niedrigporöse Fettmatrizes mit effizienter Freigabeverzögerung auf Basis von GTM durch Extrusion zu erhalten. Dieses ist durch die Herstellung mittels reiner Schmelzverfahren aufgrund des „Ausblüh-Phänomens“ in Folge von Kristallisationsprozessen nur eingeschränkt möglich.

3.3 Wirkstofffreisetzung

3.3.1 Einführung und Zielsetzung

Die Wirkstofffreisetzung aus extrudierten Fettmatrizes wird in diesem Kapitel unter Berücksichtigung der besonderen Eigenschaften der Arzneiformen untersucht, die aus der Herstellungsweise und den verwendeten Hilfsstoffen resultieren. Hierzu werden *in vitro*-Freisetzungstudien unter standardisierten, nicht physiologischen Bedingungen durchgeführt. Diese haben zum Ziel, grundlegende Zusammenhänge zwischen den Parametern der Formulierung bzw. der Herstellung und dem Freisetzungsverhalten zu erfassen. Andererseits soll konkret eine Arzneiform auf Basis von GTM und Theophyllin entwickelt werden, die durch einen robusten Extrusionsprozess hergestellt werden kann und in physiologischen Freisetzungsmedien eine retardierte Wirkstofffreisetzung aufweist.

In Voruntersuchungen wird die Eignung einiger pulverförmiger pharmazeutischer Fett-Hilfsstoffe als Retardmatrix-Grundlagen ermittelt. Hierzu werden die Fette mit 50% Wirkstoff extrudiert und in Freisetzungstudien untersucht. Es stellt sich die Frage, ob Zusammenhänge zwischen den Matrix- bzw. Fett-Eigenschaften und dem Wirkstofffreisetzungsverhalten festgestellt werden können. Weiterhin soll geklärt werden, in welcher Weise sich die Variation des Wirkstoffgehaltes auf die Wirkstofffreisetzung aus verschiedenen Fettmatrizes auswirkt.

In Kapitel 3.2.4.5 wurde unter Extrembedingungen (Extrusion bei sehr hohen bzw. sehr niedrigen festen Fettanteilen) ein Zusammenhang zwischen der Extrusionstemperatur und dem Wirkstofffreigabeverhalten festgestellt. Wie robust ist der Prozess bei kleinen Veränderungen der Extrusionstemperaturen? Der Einfluss auf das Wirkstofffreisetzungsverhalten aus GTM- und GPS-Extrudaten mit einer 75%-igen Theophyllinbeladung wird untersucht. Für das GTM/Theophyllin (50:50)-Gemisch soll ebenfalls ein Temperaturbereich ermittelt werden, in dem eine reproduzierbare Wirkstofffreisetzung erreicht wird.

In einer systematischen Versuchsreihe wird der Effekt der Variation der Wirkstoffeigenschaften (Partikelgröße und Löslichkeit) auf die Freisetzungseigenschaften ebenso untersucht wie die Variation der Wirkstoffbeladung und die Veränderung der Matrixgröße durch ein Zermahlen der Extrudate.

Die Wirkstofffreisetzung aus GTM/Theophyllin (50:50)-Extrudaten soll in biorelevanten Medien unter Zusatz von Pancreatin und Gallensalzen sowie in einem den pH-Gradienten simulierenden Medium getestet werden.

3.3.2 Voruntersuchungen

3.3.2.1 Einfluss der Fettzusammensetzung

Verschiedene im Handel befindliche pulverförmige Fette mit pharmazeutischer Qualität wurden mit 50% Theophyllin gemischt und in einem Zweisechneckenextruder bei Temperaturen unterhalb ihrer Schmelzbereiche extrudiert, siehe Tabelle 4.

Tabelle 4

Zylindertemperatur für die Extrusion von Fett/Theophyllin (50:50)-Gemischen

Fett	Imwitor	Compritol	Witocan	GTM	GPS
Schmelzpeak DSC [°C]	63,2	74,2	41,3	58,5	57,0
Zylindertemperatur [°C]	55	70	36	50	54

Die erhaltenen Extrudate wurden in Freisetzungstudien untersucht (siehe Methode Abschnitt 5.3.2.1), um die Tauglichkeit der Fette als retardierende Einbettungshilfsstoffe zu testen. Die Wirkstofffreisetzungprofile sind in Abbildung 31 dargestellt.

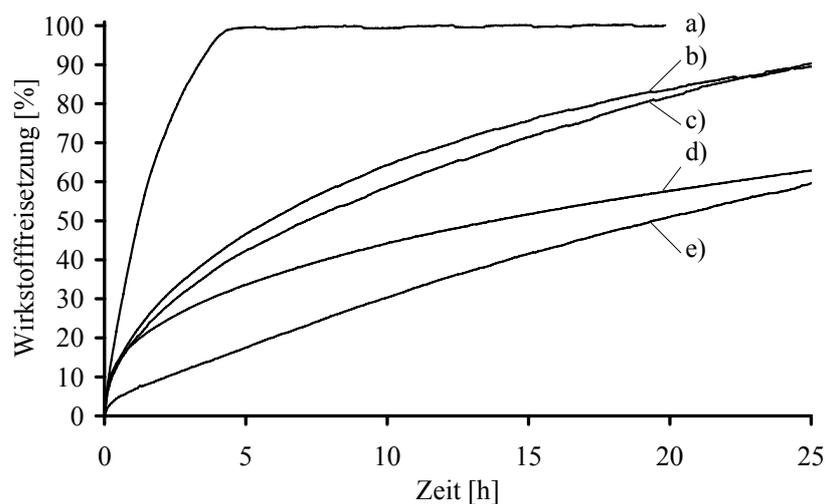


Abbildung 31

Wirkstofffreisetzung aus Fett/Theophyllin (50:50)-Extrudaten: a) Imwitor; b) Compritol; c) Witocan; d) GTM; e) GPS (\bar{x} , $n=3$)

Das Freisetzungsverhalten ist vom verwendeten Fett abhängig und äußerst heterogen. Auffällig ist hierbei, dass nicht nur die Freisetzungsgeschwindigkeit, sondern auch die Freisetzungskinetik variiert. Dies wird besonders deutlich, wenn die freigesetzte Wirkstoffmenge gegen die Wurzel der Zeit aufgetragen wird, siehe Abbildung 32.

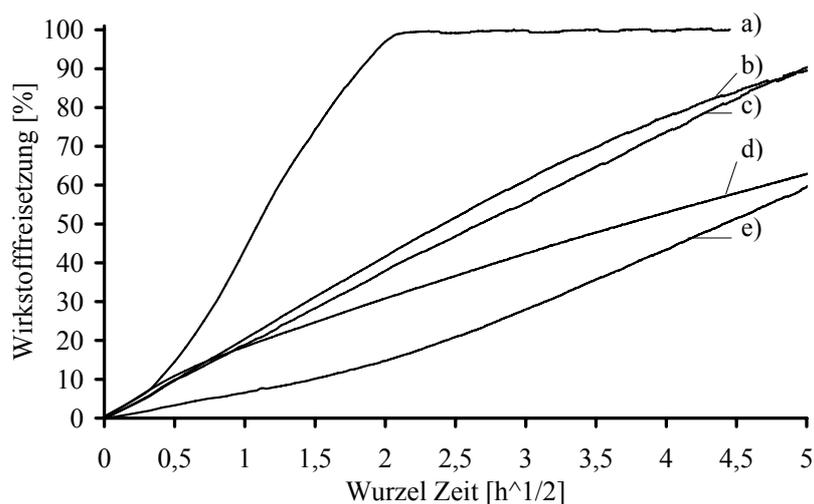


Abbildung 32

Wirkstofffreisetzung aus Fett/Theophyllin (50:50)-Extrudaten über die Wurzel der Zeit: a) Imwitor; b) Compritol; c) Witocan; d) GTM; e) GPS (\bar{x} , $n=3$)

Um die Freisetzungskinetik und den Freisetzungsmechanismus aus extrudierten Fettmatrizes aufzuklären, wurde der Freigabeverlauf bis zu einer Wirkstofffreisetzung von 60% mit theoretischen Modellen der Matrixfreisetzung verglichen. Die berechneten Freisetzungparameter und Bestimmtheitsmaße (Tabelle 5) liefern Anhaltspunkte für die Mechanismen, die der Wirkstofffreisetzung zugrunde liegen.

Tabelle 5

Statistische Evaluierung der Freisetzungskinetiken bis zu einer Freisetzung von 60% der Gesamtdosis des Wirkstoffes: Freisetzungskonstanten (k) und Bestimmtheitsmaße (R^2) der gefitteten Modelle

	a) Imwitor	b) Compritol	c) Witocan	d) GTM	e) GPS
Nullte Ordnung					
R^2	0,9914	0,9465	0,9480	0,9295	0,9912
k_0 [h^{-1}]	37,14	5,66	4,44	1,91	2,23
Erste Ordnung					
R^2	0,9987	0,9903	0,9879	0,9799	0,9993
k_1 [h^{-1}]	0,59	0,09	0,07	0,03	0,03
Higuchi					
R^2	0,9686	0,9995	0,9995	0,9958	0,9847
k_H [$h^{-1/2}$]	53,15	20,73	18,39	11,14	13,61
Hixson Crowell					
R^2	0,9994	0,9793	0,9779	0,9669	0,9995
k_{HC} [$h^{-1/3}$]	0,76	0,11	0,10	0,04	0,15
Korsmeyer/Peppas					
R^2	0,9994	0,9985	0,9996	0,9997	0,9910
k_{KP} [h^{-n}]	42,79	20,23	18,93	18,17	6,32
n	0,77	0,51	0,49	0,39	0,69

Innerhalb der ersten 3 Stunden der Freisetzung werden über 85% des Wirkstoffes aus Extrudaten auf Basis von Imwitor freigegeben. Die hohe Hydrophilie des Fettes bewirkt somit nur eine ineffiziente Retardierung des Wirkstoffes. In der betrachteten Anfangsphase werden 60% des

Wirkstoffes mit annähernd konstanter Geschwindigkeit freigesetzt, weder ein Burst-Effekt, noch eine Lag-time sind feststellbar. Der Vergleich der Freisetzungsrates mit den theoretischen Modellen bestätigt, dass die Matrix nicht inert ist und dass die Matrixdiffusion des Wirkstoffes nicht den Kinetik-bestimmenden Schritt darstellt. Der berechnete Exponent n nach Korsmeyer/Peppas mit einem Wert von 0,77 steht für einen anomalen Transport. Die hohen Bestimmtheitsmaße bei linearer Regression mit der Hixson Crowell-Kinetik und der Kinetik nach erster Ordnung sind weitere Anzeichen dafür, dass es möglicherweise zu einer Emulgierung des hydrophilen Fettes kommt.

Die Wirkstofffreisetzung aus Compritol- und Witocan-Extrudaten verläuft im betrachteten Zeitraum mit nahezu gleicher Geschwindigkeit nach einer Wurzel Zeit-Kinetik (R^2 Higuchi = 0,9995 und n nach Korsmeyer/Peppas = 0,51 bzw. 0,49). Die Matrizes bleiben demzufolge über den betrachteten Freisetzungszeitraum inert und die Freisetzung erfolgt rein diffusionskontrolliert. Dieses Ergebnis erscheint für das Fett Witocan insofern überraschend, weil es bei niedrigen Temperaturen schmilzt. Bei 37°C wurde ein SFC von etwa 40% ermittelt (siehe Abbildung 8). Die hohe Lipophilie des Fettes, d.h. der hohe Anteil an Triglyceriden (siehe Materialien 5.1.1) ist möglicherweise für die Freigabecharakteristik verantwortlich.

Im Vergleich dazu findet die Freisetzung aus GTM-Extrudaten etwas langsamer und mit einer leicht veränderten Kinetik statt. Der Fit mit der Korsmeyer/Peppas-Gleichung liefert diesbezüglich das höchste Bestimmtheitsmaß von 0,9997, wobei der ermittelte Freisetzungsexponent n einen Wert von 0,39 einnimmt. Bei Betrachtung der Kurven wird deutlich, dass die Freisetzung aus GTM-Extrudaten durch einen vergleichsweise hohen Burst-Effekt gekennzeichnet ist. Die genaue Zuordnung der Freisetzungsverläufe zu theoretischen Modellen ist nicht möglich, der Mechanismus bleibt ungeklärt.

Die Freisetzung aus GPS-Extrudaten erfolgt insgesamt deutlich langsamer. Der Vergleich mit den theoretischen Modellen liefert ein hohes Bestimmtheitsmaß für die lineare Regression mit der Hixson/Crowell-Gleichung und mit der Kinetik nach erster Ordnung. Da der eingebettete Wirkstoff überwiegend suspendiert in der Matrix vorliegt, kann ausgeschlossen werden, dass der Wirkstoff tatsächlich nach einer Diffusion erster Ordnung mit abnehmendem Konzentrationsgefälle freigegeben wird. Der Freisetzungsexponent n nach Korsmeyer/Peppas deutet ähnlich wie bei Imwitor-Extrudaten auf einen anomalen Transport hin. Die Wirkstofffreisetzung aus beiden Fetten ist jedoch nicht zu vergleichen, da die Geschwindigkeitskonstante bei Imwitor-Extrudaten fast siebenfach größer ist. Möglicherweise kommt es bei GPS-Extrudaten zu einer Überlagerung verschiedener Freisetzungsmechanismen. Ebenfalls kommt in Betracht, dass die Freisetzungseigenschaften über strukturelle Unterschiede, wie sie in Kapitel 3.2.4.5 festgestellt wurden, beeinflusst werden.

Die in Tabelle 5 aufgeführten Unterschiede der Freisetzungskonstanten machen deutlich, dass die Freisetzungsgeschwindigkeit aus Fettextrudaten stark variiert. Mehrere Faktoren können hierbei einen Einfluss nehmen. Der Versuch, diese zu korrelieren ist jedoch nicht trivial, wie in Abbildung 33 für Fettextrudate auf Basis von GTM, GPS und Compritol (alle haben einen HLB-Wert von 2) exemplarisch verdeutlicht wird. Hier sind einige physikalische Eigenschaften der Extrudate bzw.

der Fetthilfsstoffe, die für die Freisetzungsgeschwindigkeit relevant sein können, gegen die entsprechenden $t_{50\%}$ -Werte aufgetragen.

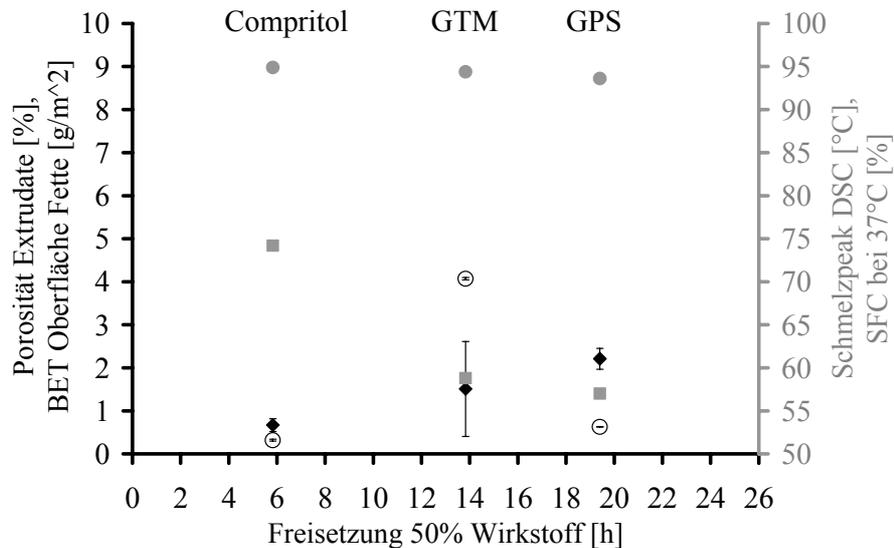


Abbildung 33

Dauer der Wirkstofffreisetzung ($t_{50\%}$) aus Fett/Theophyllin (50:50)-Extrudaten in Abhängigkeit ihrer physikalischen Eigenschaften: \blacklozenge = Porosität der Extrudate ($\bar{x} \pm s$, $n=2$); \circ = BET-Oberfläche der Fette ($\bar{x} \pm s$, $n=2$); \blacksquare = Schmelzpeak DSC der Fette; \bullet = SFC der Fette bei 37°C

Die drastischen Unterschiede in den Freisetzungsgeschwindigkeiten können über die dargestellten Zusammenhänge nicht erklärt werden. Sie sind hingegen teilweise zu allgemeinen theoretischen Überlegungen der Matrixfreisetzung kontrovers: In dieser Studie geht die höchste ermittelte Porosität von 2,2% mit der langsamsten Freisetzungsrates einher. Der Vergleich mit SFC-Werten und mit Schmelzpeaks in der DSC liefern auch keine Anhaltspunkte für mögliche Zusammenhänge mit der Wirkstofffreisetzung. Den niedrigsten SFC-Wert von 93,6%, d.h. den höchsten Anteil an flüssigen Bestandteilen hat bei 37°C jenes Fett, welches in Freisetzungsstudien die effizienteste Retardierung zeigt. Die Freisetzungsgeschwindigkeit steigt mit steigendem Schmelzbereich der Fette. Weiterhin wird deutlich, dass die spezifische Oberfläche der Fetthilfsstoffe nicht mit der Freisetzungsgeschwindigkeit korreliert werden kann.

Für diese Beobachtungen können verschiedene Erklärungsansätze formuliert werden. Zum einen sind die Fette selbst heterogene Gemische unbekannter Viskosität und Struktur und schwer miteinander vergleichbar. Weiterhin wurden die ermittelten physikalischen Parameter mit Ausnahme des SFC bei Raumtemperatur und in trockenem Zustand der Extrudate ermittelt. Somit charakterisieren sie nur unzureichend den Zustand der Matrices während der Freisetzung. Weiterhin bestehen die Extrudate, den Ergebnissen in Kapitel 3.2.3 zu Folge, nicht aus homogenen, einheitlichen Matrices, sondern sie zeigen strukturelle Unterschiede zwischen Oberflächen und Kernstücken. Die Schwierigkeiten bei dem Vergleich der Freisetzungsgeschwindigkeit mit den ermittelten physikalischen Parametern sind insoweit erklärbar, als dass diese Durchschnittswerte für die gesamte Matrix darstellen.

Die Beschaffenheit der Matrixoberfläche hat auf die anfängliche Freisetzungsphase einen entscheidenden Einfluss. Ihre Benetzung, Rauigkeit, Porosität und die Porenstruktur sind für die Penetration des Mediums in die Matrix von Bedeutung.

Aufgrund der beobachteten strukturellen Unterschiede der Fettextrudate war es notwendig, gezielt die Eigenschaften der Extrudatoberflächen zu untersuchen und miteinander zu vergleichen. Hierzu wurden Fette mit 50% Theophyllin gemischt und zu 10mm breiten Extrudaten extrudiert (siehe Methoden Abschnitt 5.2.3). Der Benetzungswinkel wurde an extrudierten Bändern auf Basis von verschiedenen Fetten mit 50% Theophyllin bestimmt (Methode siehe Abschnitt 5.3.14). Der Benetzungswinkel wird beeinflusst durch mehrere Faktoren: einerseits durch die Rauigkeit der Oberfläche (Buckton 1988) und andererseits durch die Grenzflächenspannung zwischen Matrix und Medium. Diese wiederum ist von der Oberflächenspannung der einzelnen Matrixbestandteile abhängig und von der jeweiligen Zusammensetzung an der Matrixoberfläche.

Der Benetzungswinkel stellt somit eine geeignete analytische Methode dar, um spezifische Charakteristika der Extrudatoberflächen, welche durch diverse Faktoren beeinflusst werden können, auf die Wirkstofffreigabe zu erfassen.

In Abbildung 34 sind die jeweiligen Zusammenhänge zwischen Benetzungswinkel und Freisetzungsrates innerhalb der ersten 60 Minuten dargestellt.

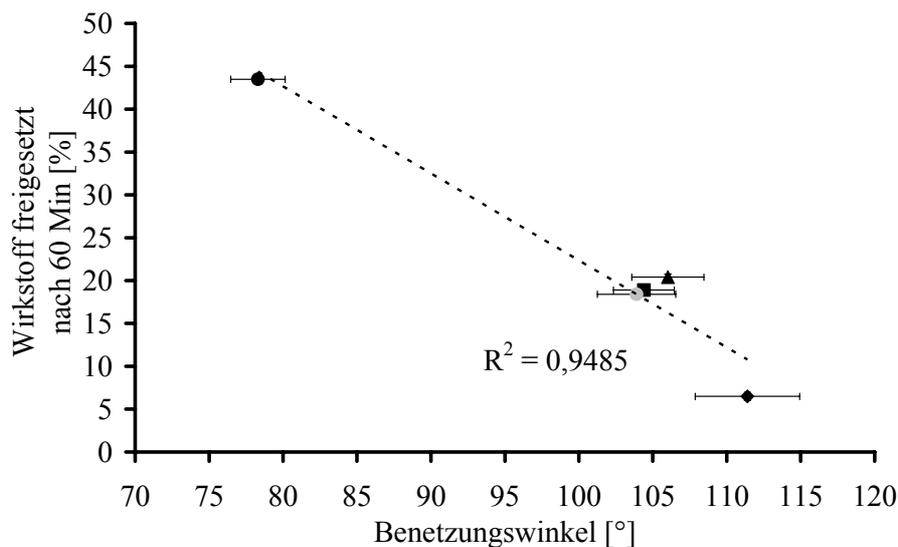


Abbildung 34

Wirkstofffreisetzung aus Fett/Theophyllin (50:50)-Extrudaten nach 60 Minuten, aufgetragen gegen den Benetzungswinkel der Extrudatoberflächen: ● = Imwitor; ▲ = Compritol; ● = GTM; ■ = Witocan; ◆ = GPS ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

Es kann ein grober Zusammenhang zwischen dem Benetzungswinkel und dem anfänglich stattfindenden Burst festgestellt werden. Je niedriger der Benetzungswinkel ist, desto schneller ist tendenziell die anfängliche Wirkstofffreisetzung. Extrudate auf Basis von Imwitor haben einen vergleichsweise niedrigen Benetzungswinkel von $78,3 \pm 1,8^\circ$, über 40% des Wirkstoffs werden innerhalb der ersten 60 Minuten freigesetzt. GPS-Extrudate werden wiederum in der Studie am

schlechtesten benetzt ($111,4 \pm 3,5^\circ$), die Freisetzungsrates ist deutlich verringert, weniger als 10% des Wirkstoffes werden in 60 Minuten freigesetzt.

Ein Nachteil der Bestimmung ist jedoch, dass die Streuung der Werte groß ist und dass sie demnach nicht dazu geeignet ist, Unterschiede zwischen Oberflächeneigenschaften der Fettextrudate auf Basis von Compritol, GTM und Witocan zu erfassen. Die Fettextrudate zeigten nach 60 Minuten ähnliche Freisetzungsrates.

3.3.2.2 Einfluss der Wirkstoffbeladung

GTM, GPS und Imwitor wurden mit verschiedenen Anteilen an Theophyllin gemischt und extrudiert. Die Wirkstofffreisetzung aus den jeweiligen Fettextrudaten wurde ermittelt und ist in Abbildung 35 für GTM und GPS (50%-75% Theophyllin) und in Abbildung 36 für Imwitor (20%-50% Theophyllin) dargestellt.

Die Freisetzungsgeschwindigkeit ist bei Extrudaten auf Basis von GTM und GPS deutlich vom Wirkstoffanteil abhängig. Je höher dieser ist, umso schneller wird der Wirkstoff freigesetzt.

Dieser Zusammenhang entspricht den Erwartungen für die diffusionskontrollierte Wirkstofffreisetzung, da ein erhöhter Wirkstoffanteil nach dem Herauslösen zu einer erhöhten Porosität der Matrix beiträgt und die weitere Diffusion des Wirkstoffes aus der Matrix bzw. Penetration des Mediums in die Matrix erleichtert.

Auffällig ist der deutliche Anstieg der Freisetzungsgeschwindigkeit bei Erhöhung der Wirkstoffkonzentration in GTM-Extrudaten. Die deutlich schnellere Freisetzung geht mit einem weiteren Effekt der erhöhten Wirkstoffbeladung einher, welcher für das Fett GTM spezifisch ist. Die Erhöhung der Wirkstoffkonzentration führt bei gleich bleibender Zylindertemperatur zu einer Erhöhung der Materialtemperatur (siehe Kapitel 3.1.4.4), diese geht mit einer Erhöhung der Porosität der GTM-Extrudate einher (siehe Kapitel 3.2.4.3). Diese führt zu einer drastischeren Erhöhung der Freisetzungsgeschwindigkeit als bei GPS-Extrudaten, bei denen ein solches Phänomen nicht beobachtet wurde.

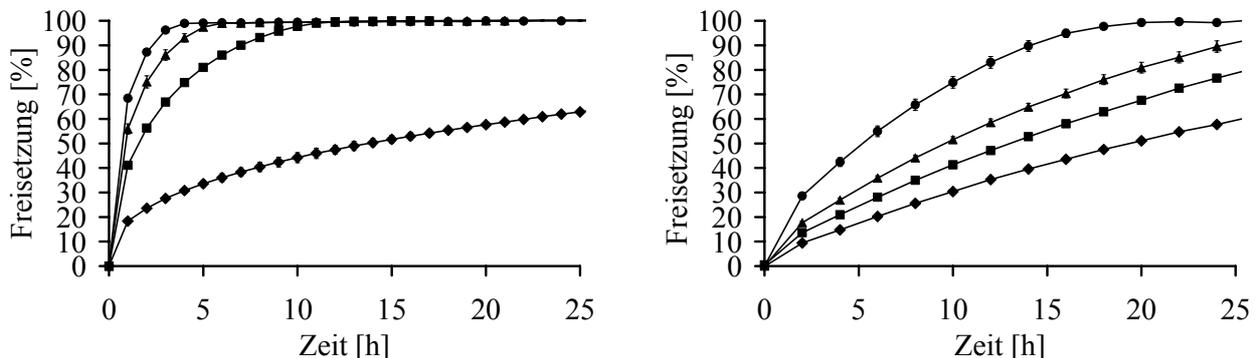


Abbildung 35

Wirkstofffreisetzung aus Extrudaten auf Basis von GTM (links) bzw. GPS (rechts) mit unterschiedlichen Theophyllin-Konzentrationen, hergestellt bei einer Zylindertemperatur von 50°C : \blacklozenge = 50%; \blacksquare = 65%; \blacktriangle = 70%; \bullet = 75% ($\bar{x} \pm s$, $n=3$; $\pm s$ teilweise durch Symbole überdeckt)

Die Wirkstoffbeladung von Imwitorextrudaten war durch Schwierigkeiten bei der Extrusion nach oben begrenzt. Der Theophyllin-Anteil wurde aus diesem Grund in geringeren Konzentrationen variiert (20% bis 50% Theophyllin). Die Wirkstofffreisetzung aus Imwitor-Extrudaten ist in diesem Konzentrationsbereich unabhängig von der Wirkstoffbeladung. Diese Beobachtung steht in direktem Zusammenhang zur ermittelten Freisetzungskinetik. Die gute Beschreibung des beobachteten Freisetzungprofils durch die Hixson Crowell-Kinetik deutet darauf hin, dass die Freigabe des Wirkstoffes durch eine Erosion der Matrix und nicht durch die Diffusion des Wirkstoffes beeinflusst wird.

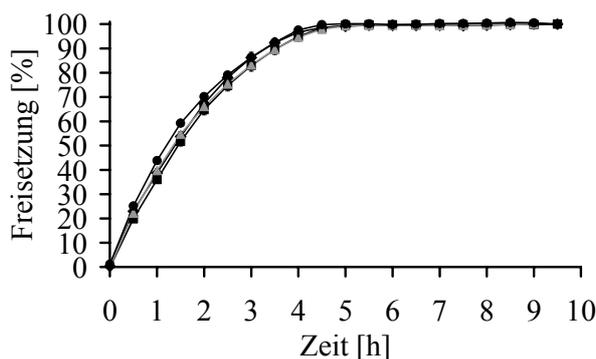


Abbildung 36

Wirkstofffreisetzung aus Extrudaten auf Basis von Imwitor und unterschiedlichen Theophyllin-Konzentrationen: ◆ = 20%; ■ = 30%; ▲ = 40%; ● = 50% ($\bar{x} \pm s$, $n=3$; $\pm s$ teilweise durch Symbole überdeckt)

3.3.3 Einfluss der Extrusionsbedingungen

3.3.3.1 GTM und GPS mit 75% Theophyllin

In Anlehnung an die in Kapitel 3.2.4.5 beschriebenen Abhängigkeiten zwischen Extrusionstemperatur und Wirkstofffreigabe wurde überprüft, wie robust der Herstellungsprozess für eine reproduzierbare Wirkstofffreigabe aus Fettextrudaten tatsächlich ist. Hierzu wurden Extrudate auf Basis von GPS/Theophyllin (25:75) und GTM/Theophyllin (25:75) bei unterschiedlichen Zylindertemperaturen hergestellt (siehe Abschnitt 5.2.3). Die hohe Wirkstoffbeladung stellt in diesem Fall Extrembedingungen dar. In Kapitel 3.1.4.4 wurde festgestellt, dass eine hohe Wirkstoffbeladung im Vergleich zur Extrusion der reinen Fette bei gleichen Zylindertemperaturen zu einer deutlichen Erhöhung der Materialtemperaturen führt.

In Abbildung 37 sind Mittelwerte der Freisetzungprofile der bei verschiedenen Temperaturen hergestellten Extrudate dargestellt.

Die Freisetzungprofile der GTM/Theophyllin (25:75)-Extrudate sind zwar ähnlich, es ist dennoch eine deutliche Abhängigkeit zwischen Zylindertemperatur und Freisetzungsgeschwindigkeit feststellbar. Während des Freisetzungsverlaufs werden in den ersten 15 Minuten etwa 30% des Wirkstoffes unabhängig von der Temperatur freigesetzt. Anschließend kommt es zu einer

deutlichen, mit der Temperatur korrelierbaren Änderung der Freisetzungsgeschwindigkeit. Je höher die Zylindertemperatur eingestellt war, umso schneller erfolgte die Freisetzung.

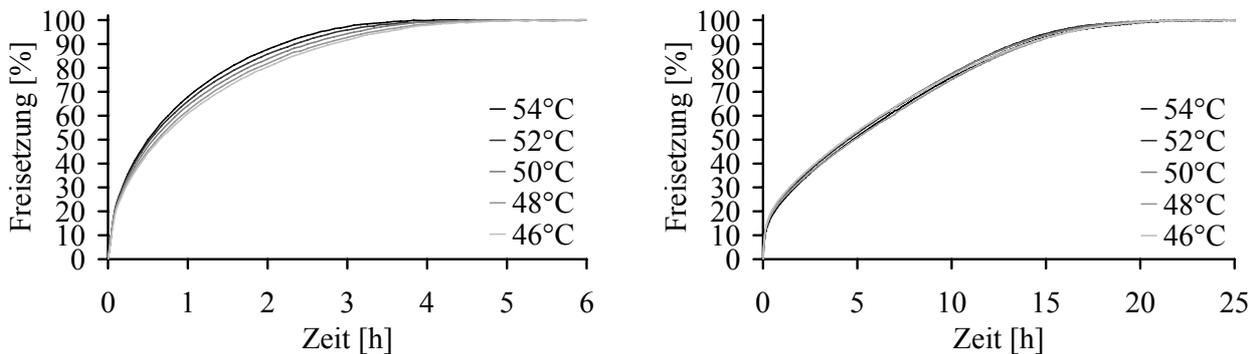


Abbildung 37

Wirkstofffreisetzung aus GTM/Theophyllin (25:75)-Extrudaten (links) und aus GPS/Theophyllin (25:75)-Extrudaten (rechts), hergestellt bei unterschiedlichen Zylindertemperaturen (\bar{x} , $n=3$)

Zum Vergleich sind die $t_{90\%}$ -Werte der Freisetzung in Tabelle 6 aufgeführt.

Tabelle 6

GTM/Theophyllin (25:75)-Extrudate: Einfluss der Zylindertemperatur auf die Geschwindigkeit der Wirkstofffreisetzung

Zylindertemperatur [°C]	46	48	50	52	54
$t_{90\%}$ [min]	170	165	155	145	135

Wie erwartet führt die Erhöhung der Zylindertemperatur im niedrigen Temperaturbereich (46°C auf 48°C) zu einer geringeren Erhöhung der Wirkstofffreisetzung als im höheren Temperaturbereich. Zwischen 48°C und 54°C führt jede Temperaturerhöhung um zwei Grad Celsius zu einer Beschleunigung der Freisetzung um etwa 10 Minuten.

Die Wirkstofffreisetzung erfolgt aus GPS/Theophyllin (25:75)-Extrudaten konstant. Es ist kein Einfluss der Extrusionstemperatur auf den Freisetzungsverlauf feststellbar. Die Retardierung erfolgt deutlich effizienter als aus GTM-Extrudaten mit gleicher Wirkstoffbeladung.

Die Ergebnisse dieser Studie machen deutlich, dass ein geringer Einfluss der Extrusionstemperatur auf den Freisetzungsverlauf vorhanden ist. Dieser ist in Abhängigkeit von der Genauigkeit der Zylindertemperierung des Extruders bis zu einem gewissen Rahmen steuerbar.

3.3.3.2 GTM mit 50% Theophyllin

Eine effiziente Retardierung ist bei einem 75%-igen Theophyllin-Anteil in GTM-Extrudaten bei den eingestellten Extrusionsparametern nicht möglich. Die durch Reibungskräfte entwickelten Materialtemperaturen sind nicht kontrollierbar und führen teilweise zu einem Schmelzen der Fette, die zu porösen Strukturen erstarren.

Der folgende Vergleich von Freisetzungprofilen dient der Ermittlung der Robustheit des Prozesses und der Reproduzierbarkeit der Wirkstofffreisetzung aus GTM/Theophyllin (50:50)-Extrudaten in Abhängigkeit verschiedener Prozessparameter. Die dargestellten Freisetzungskurven in Abbildung

38 zeigen, dass im untersuchten Temperaturbereich eine effektive Retardierung der Wirkstofffreigabe aus GTM-Extrudaten stattfindet. Es sind kleine Abweichungen zwischen den Freisetzungprofilen messbar, allerdings sind diese nicht mit den jeweiligen Temperaturen korrelierbar. Möglicherweise können diese auf weitere Faktoren zurückgeführt werden, die in diesem Vergleich nicht systematisch untersucht wurden (z.B. unterschiedliche Hilfs- und Wirkstoffchargen). Die dargestellten Kurven stellen Messergebnisse von Freisetzungsuntersuchungen von verschiedenen Extrusionschargen dar, die über einen Zeitraum von etwa 10 Monaten hergestellt und untersucht wurden. Die Ergebnisse bestätigen demnach, dass es sich bei der Fettextrusion um einen robusten Herstellungsprozess für Retardmatrizes handeln kann.

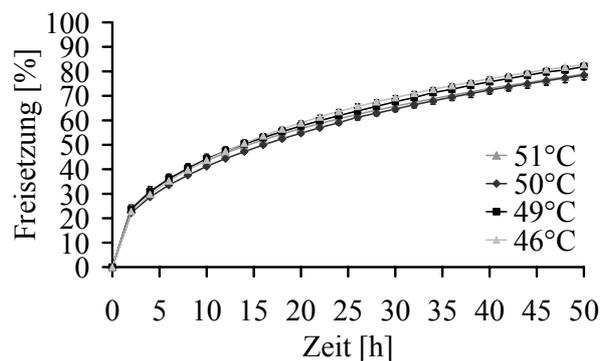


Abbildung 38

Wirkstofffreisetzung aus GTM/Theophyllin (50:50)-Extrudaten nach Extrusion bei verschiedenen Zylindertemperaturen ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

3.3.4 Extrudate, Granulate: Einfluss von Löslichkeit und Partikelgröße des Wirkstoffes

3.3.4.1 Einführung

Die diffusionskontrollierte Wirkstofffreisetzung aus Fettmatrizes wird durch Veränderungen der Rezeptur beeinflusst. In der folgenden Versuchsreihe wurde die Abhängigkeit der Wirkstofffreisetzung von verschiedenen Rezeptur- und Arzneiformparametern untersucht. Die jeweiligen Rezepturparameter sind in Tabelle 7 aufgelistet (siehe auch Abschnitt 5.2.6).

Ein binäres Fettgemisch, bestehend aus 70% GTM und 30% Witocan wurde als Basisrezeptur verwendet. Der Zusatz von Witocan zu GTM erleichtert die Extrusion bei niedrigen Temperaturen, weiterhin ermöglicht es die Rundung zu Pellets, wie in Kapitel 3.5 beschrieben wird. In dieser Versuchsreihe steht die Untersuchung der Matrixfreisetzung im Vordergrund. Das Fett-Gemisch mit 1%-igem Aerosil-Zusatz wurde mit unterschiedlichen Anteilen an verschiedenen Wirkstoffen bei einer Zylindertemperatur von 35°C extrudiert und anschließend in einer Zentrifugalmühle zu Granulaten zermahlen (siehe Abschnitt 5.2.5). Die klassierten Granulate (Siebfraktion $500\mu\text{m} < x < 1250\mu\text{m}$) und die Extrudate wurden in Freisetzungsstudien untersucht.

Tabelle 7

Rezepturen der Extrudate und Granulate für Wirkstofffreisetzungsforschungen

Rezeptur	Arzneiform	Projizierte Oberfläche [cm ² /g]	Wirkstoff	Löslichkeit Wirkstoff [mg/ml]	Partikelgröße Wirkstoff x ₅₀ [µm]	Anteil Wirkstoff [%]
1	Extrudate	10,71	Theophyllin	6,67	6	45
2	Extrudate	10,71	Theophyllin	6,67	6	65
3	Extrudate	10,71	Theophyllin	6,67	160	45
4	Extrudate	10,71	Theophyllin	6,67	160	65
5	Extrudate	10,71	Diprophyllin	333	6	45
6	Extrudate	10,71	Diprophyllin	333	6	65
7	Extrudate	10,71	Diprophyllin	333	160	45
8	Extrudate	10,71	Diprophyllin	333	160	65
9	Granulate	12,67	Theophyllin	6,67	6	45
10	Granulate	12,67	Theophyllin	6,67	6	65
11	Granulate	12,67	Theophyllin	6,67	160	45
12	Granulate	12,67	Theophyllin	6,67	160	65
13	Granulate	12,67	Diprophyllin	333	6	45
14	Granulate	12,67	Diprophyllin	333	6	65
15	Granulate	12,67	Diprophyllin	333	160	45
16	Granulate	12,67	Diprophyllin	333	160	65

3.3.4.2 Wirkstofffreisetzung Extrudate

Die Wirkstofffreisetzungsfprofile der Untersuchungen von Extrudaten sind in Abbildung 39 dargestellt.

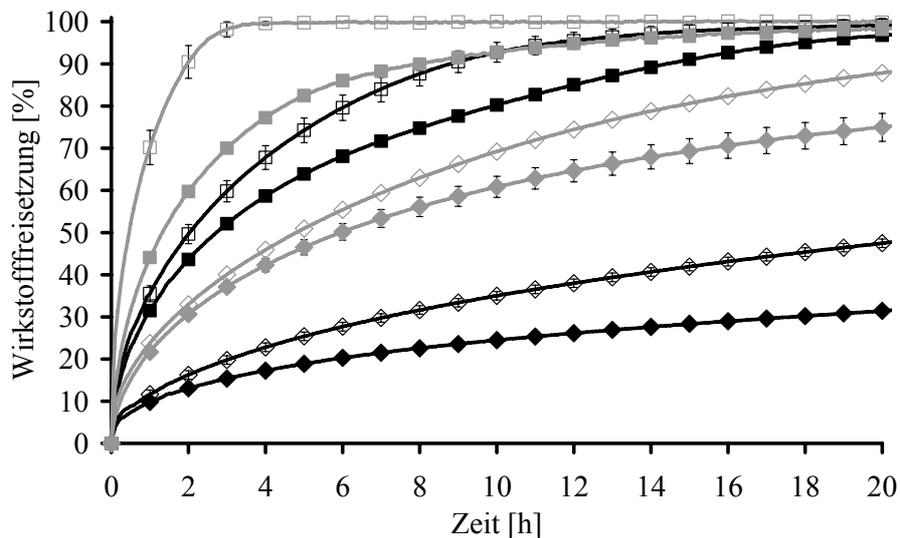


Abbildung 39

Wirkstofffreisetzung aus Fettextrudaten: — = Theophyllin; — = Diprophyllin; □/■/□/■ = 65% Wirkstoff; ◇/◆/◇/◆ = 45% Wirkstoff; □/◇/□/◇ = kleine Partikelgröße; ■/◆/■/◆ = große Partikelgröße ($\bar{x} \pm s$, n=3)

Veränderungen der Rezepturparameter haben auf das Freisetzungverhalten einen messbaren Einfluss. Es sind weiterhin deutliche Trends bezüglich der Effekte einzelner Rezepturparameter

feststellbar. Die Erhöhung des Wirkstoffanteils von 45% auf 65% führt bei sonst unveränderten Formulierungs- und Prozesseinstellungen zu einer deutlichen Erhöhung der Freigabegeschwindigkeit des Wirkstoffes. Ebenso geht der Einsatz von Wirkstoffen mit einer hohen Sättigungslöslichkeit entsprechend den Gesetzmäßigkeiten der Higuchi-Gleichung (Gleichung 2) mit einer Erhöhung der Freisetzungsgeschwindigkeit einher. Eine Vergrößerung der Teilchengröße des Wirkstoffes um etwa das 20-fache führt bei allen Formulierungen zu einer verringerten Freisetzungsgeschwindigkeit. Dieser Effekt steht in Zusammenhang mit einer Verkleinerung der spezifischen Oberfläche bei großen Teilchengrößen und der daraus resultierenden Verringerung der Lösungsgeschwindigkeit (Gleichung 4).

3.3.4.3 Wirkstofffreisetzung Granulate

Die Wirkstofffreisetzungprofile aus Granulaten sind in Abbildung 40 dargestellt.

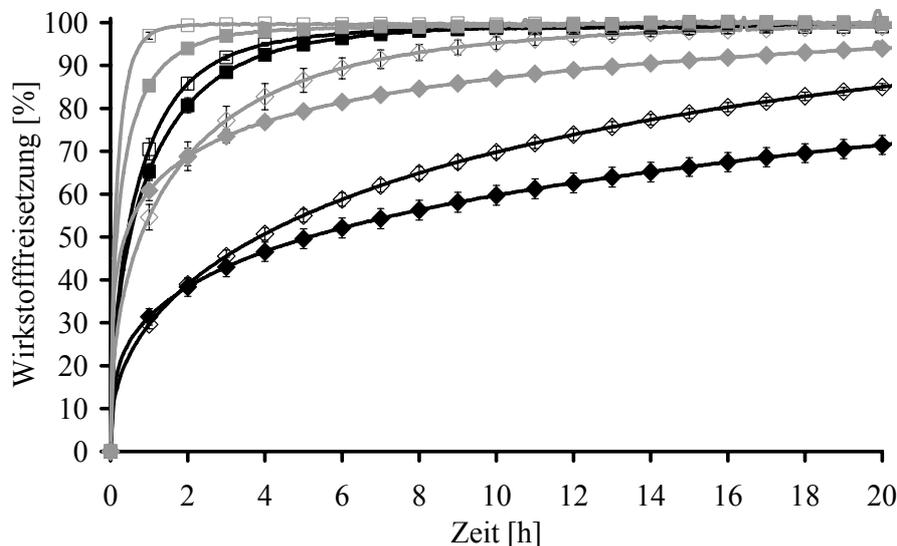


Abbildung 40

Wirkstofffreisetzung aus Fettgranulaten: — = Theophyllin; — = Diprophyllin; □/■/□/■ = 65% Wirkstoff; ◇/◆/◇/◆ = 45% Wirkstoff; □/◇/□/◇ = kleine Partikelgröße; ■/◆/■/◆ = große Partikelgröße ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

Die Wirkstofffreisetzung aus Granulaten erfolgt aufgrund der kleineren Matrixgrößen deutlich schneller als aus Extrudaten. Prinzipiell können ähnliche Effekte der Veränderungen der Rezepturbestandteile beobachtet werden. Überraschenderweise zeigen jedoch einige Freisetzungprofile in den ersten Stunden der Freisetzung deutliche Abweichungen von den bisherigen beobachteten Zusammenhängen. Bei einer Wirkstoffkonzentration von 45% wird beim Einsatz großer Partikelgrößen ein ausgeprägter Burst-Effekt beobachtet. Dieser führt in den ersten zwei Stunden zu einer schnelleren Freisetzung des Wirkstoffes als aus Extrudaten der gleichen Rezeptur aber mit kleinerer Wirkstoff-Teilchengröße. Ein ähnliches Phänomen wurde bei der Freisetzung von Granulaten beobachtet, die durch Walzenkompaktierung hergestellt wurden (Christian 2005). Der auftretende Burst-Effekt wurde auf die unterschiedlichen Volumina der an den Oberflächen befindlichen Wirkstoffpartikel zurückgeführt.

3.3.4.4 Statistische Auswertung der Versuchsergebnisse

Die Ergebnisse der Wirkstofffreisetzungsforschungen wurden mit Hilfe eines Statistikprogramms (Modde 7.0, Umetrics, Umea, Schweden) ausgewertet. Drei quantitative Faktoren (Partikelgröße des Wirkstoffes, Löslichkeit des Wirkstoffes, Wirkstoffgehalt) und ein qualitativer Faktor (Arzneiform) wurden in jeweils zwei Faktorstufen eingesetzt (siehe Tabelle 7) und als 2^4 -Versuchsplan untersucht. Als Zielgröße wurde die Freisetzungsdauer bis zu einer Freisetzung des Wirkstoffes von 50% der Gesamtdosis ($t_{50\%}$) als Mittelwert von drei Freisetzungsforschungen verwendet. Die statistische Auswertung ergibt ein geringes Bestimmtheitsmaß ($R^2=0,444$) und eine schlechte Vorhersagekraft ($Q^2=-0,177$). Nach Logarithmieren der Ergebniswerte wird ein aussagefähiges Modell mit einem R^2 von 0,913 und einem Q^2 von 0,816 beschrieben; die Ergebnisse sind in Abbildung 41 im Koeffizientenplot dargestellt.

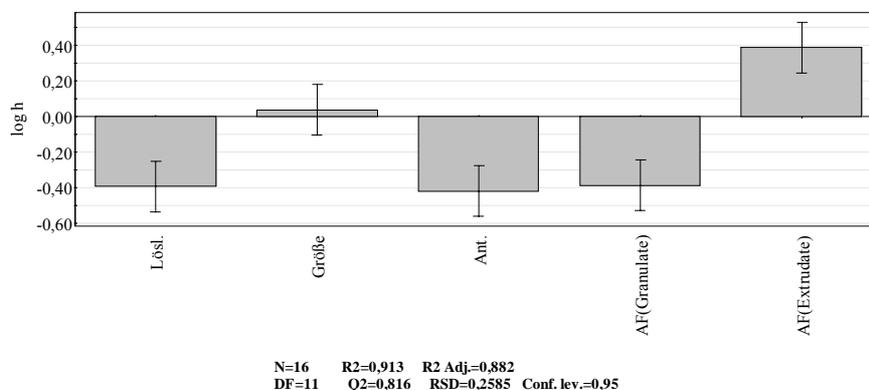


Abbildung 41

Koeffizientenplot für die Dauer der Wirkstofffreisetzung $t_{50\%}$: Lös. = Wirkstoff-Löslichkeit; Größe = Wirkstoff-Partikelgröße; Ant. = Wirkstoff-Anteil; AF = Arzneiform; N = Anzahl der Versuche; R^2 = Bestimmtheitsmaß; R^2 Adj. = Bestimmtheitsmaß des Modells, um die Freiheitsgrade optimiert; DF = Freiheitsgrade; Q^2 = Vorhersagekraft des Modells; RSD = Standardabweichung; Conf.lev. = Konfidenzintervall

Die statistische Auswertung bestätigt die bisherigen Ergebnisse. Der Einsatz von Wirkstoffen mit einer großen Löslichkeit, die Vergrößerung des Wirkstoffgehaltes und das Zermahlen der Extrudate zu Granulaten führen zu einer signifikanten Beschleunigung der Wirkstofffreisetzung. Die Partikelgröße des Wirkstoffes hat hingegen keinen Einfluss auf die Freisetzungsgeschwindigkeit. Wie bereits genannt wurde, sind die beobachteten Zusammenhänge zwischen den einzelnen Faktoren und der Zielgröße nicht linear. Das ermittelte Modell beschreibt nur unzureichend die Effekte der Einflussgrößen (insbesondere der Partikelgröße des Wirkstoffes) auf die Freisetzungsgeschwindigkeit des Wirkstoffes aus der Matrix. Dies ist unter anderem darauf zurückzuführen, dass die Wahl der Zielgröße $t_{50\%}$ nur einen Punkt im Freisetzungsverlauf charakterisiert und nicht die tatsächliche Kinetik beschreiben kann. Die Verwendung von anderen quantitativen Zielgrößen zur Beschreibung des Freisetzungsverhaltens ist deswegen nicht möglich, weil die Freisetzungsdauer aus apparativen Gründen nach oben beschränkt war. So war die

Wirkstofffreisetzung aus einigen Extrudatchargen in einem Zeitraum von 70 Stunden nicht vollständig. In dem folgenden Abschnitt werden Erklärungsansätze für das unterschiedliche Wirkstofffreisetzungsverhalten aus Granulaten und Extrudaten formuliert.

3.3.4.5 Vergleich von Granulaten und Extrudaten

Um eine bessere Vergleichbarkeit zwischen den Freisetzungprofilen der verschiedenen Matrixformen zu erreichen, wurden die Wirkstofffreisetzungsraten der Rezepturen mit Theophyllin auf die bildanalytisch ermittelten projizierten Oberflächen der Partikel bezogen.

Da die Formen der gemahlene Granulatpartikel heterogen und geometrisch nicht beschreibbar sind (Abbildung 42), wurde ihre projizierte Fläche als Maß für die Gesamtoberfläche der Partikel verwendet und mit der projizierten Fläche der Extrudate verglichen. Effekte, die durch unterschiedliche Größen der Matrixoberflächen hervorgerufen werden, können auf diese Weise reduziert werden.

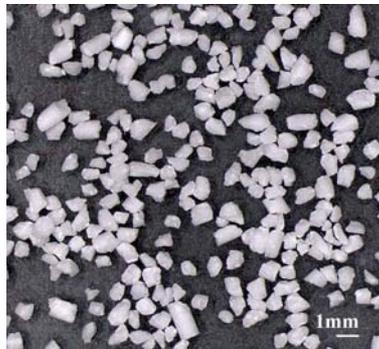


Abbildung 42

Siebfraktion des Fettmatrixgranulates ($500\mu\text{m} < x < 1250\mu\text{m}$)

Bezieht man die Wirkstofffreisetzung auf die projizierte Fläche der Fettmatrixen, so gleichen sich die Freisetzungprofile der Extrudate und Granulate zwar tendenziell an, die Verschiedenheit des Freisetzungsverlaufs bleibt jedoch erhalten, siehe Abbildung 43.

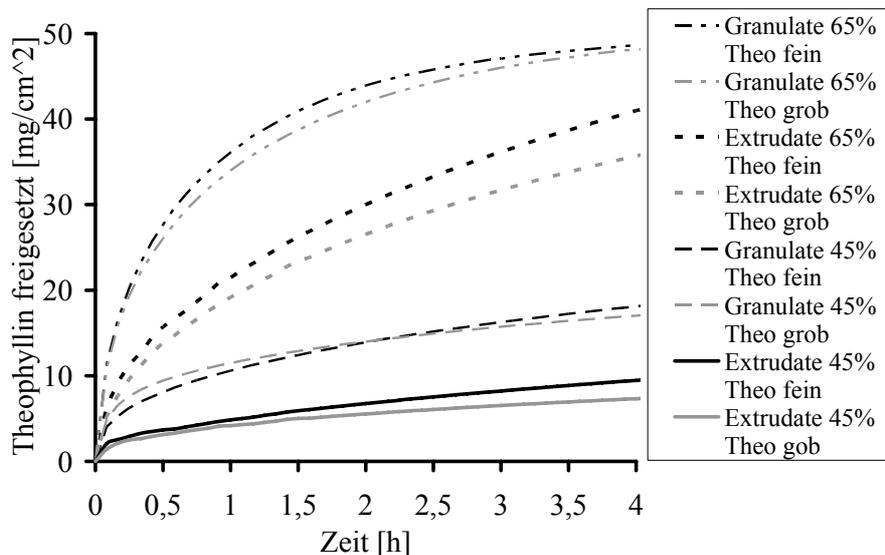


Abbildung 43

Freisetzung bezogen auf die projizierte Oberfläche von Fettgranulaten und Fettextrudaten (\bar{x} , $n=3$)

Zwei Hauptunterschiede zwischen der Freisetzung aus Granulaten und Extrudaten können festgestellt werden:

- 1) Die Freisetzung aus Granulaten erfolgt schneller und mit einem deutlicher ausgeprägten Burst-Effekt als die Freisetzung aus Extrudaten.
- 2) Bei einer Wirkstoffbeladung von 45% verhält sich der Burst-Effekt bei Granulaten und Extrudaten bezüglich des Einflusses der Wirkstoff-Partikelgröße gegensätzlich. Der Einsatz von großen Wirkstoffpartikeln bewirkt bei Granulaten einen größeren Burst als der Einsatz von kleineren Wirkstoffpartikeln. Bei Extrudaten erfolgt die Freisetzung aus Extrudaten mit kleinen Wirkstoffpartikelgrößen immer schneller als aus Extrudaten mit großen Partikelgrößen. Ein vergleichbares Verhalten ist für Granulate und Extrudate mit einer 65%-igen Wirkstoffbeladung nicht zu beobachten.

Zu 1) Die beobachteten Unterschiede des Burst-Effektes und der Freisetzungsgeschwindigkeit bei einer Wirkstoffbeladung von 45% sind nicht allein auf die Größe der Freisetzungsfleichen zurück zu führen, sondern werden zusätzlich über strukturelle Unterschiede der Oberflächen erklärt.

Die hier untersuchten Granulate wurden durch eine Zentrifugalmühle hergestellt, die die Extrudate in kleine Bruchstücke zerschneidet. Demzufolge weisen die erhaltenen Partikel im Vergleich zu den Extrudaten ein erhöhtes Verhältnis zwischen „Querschnitts“- und Zylinderoberflächen auf. Der Vergleich der Ergebnisse aus Freisetzungsuntersuchungen von Extrudatoberflächen und -querschnitten in Kapitel 3.2.3.1 erscheint aus diesem Grund berechtigt und bestätigt die bisherigen Ergebnisse. Die direkte Kontaktfläche von Wirkstoffpartikeln an den Oberflächen von Extrudaten ist gering, wie in REM-Aufnahmen in Kapitel 3.2.3.2 nach Freisetzungsuntersuchungen verdeutlicht werden konnte. Im Vergleich zum Querschnitt sind an den Oberflächen wenige Poren erkennbar, teilweise sind „Abdrücke“ von länglichen, an den Oberflächen befindlichen Wirkstoffpartikeln sichtbar.

Abbildung 44 zeigt eine schematische Modellvorstellung für die ersten Wirkstoffpartikel-Schichten an den Oberflächen von Extrudatzylindern sowie deren Bruch- bzw. Schnittflächen dargestellt.

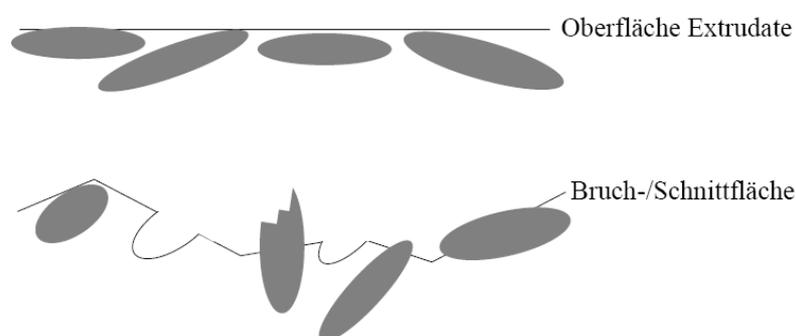


Abbildung 44

Schematisch dargestellte Oberflächen von Extrudatzylindern und Bruch- bzw. Schnittflächen

Folgende mögliche Erklärungsansätze werden für die beobachteten Phänomene formuliert:

Bei der Herstellung von Extrudaten findet die Formgebung der erweichten Masse während des Fließens durch die Düsenplatte statt. Hierbei wird eine glatte Oberfläche der Extrudate erzeugt. Die suspendierten Wirkstoffpartikel weichen in Bewegung dem Widerstand der Wände der Düsenplattenlöcher aus.

Nach Mahlung bzw. nach dem Schneiden der Extrudate werden offene Flächen gebildet, in denen die Wirkstoffpartikel ungeordnet vorliegen. Erfolgt ein Bruch/Schnitt, so werden die Wirkstoffpartikel in der Schnittfläche entweder ebenfalls durchgebrochen oder sie bleiben intakt und liegen offen an einer der beiden erzeugten Bruch-/Schnittflächen vor.

Der Vorgang der Freigabe eines eingebetteten Wirkstoffes aus einer inerten, porenhaltigen Matrix in das Freisetzungsmedium kann vereinfacht über reine Diffusionsschritte erklärt werden. Die Geschwindigkeit der Diffusionsschritte selbst wird im Wesentlichen durch den vorhandenen Konzentrationsgradienten getriggert. Dieser ist an der Oberfläche der Matrix bei Sinkbedingungen maximal und im Inneren der Matrix durch den erschwerten Austausch des Freisetzungsmediums durch die feinen Porengänge der Matrix minimal. Somit werden Wirkstoffpartikel mit direktem Kontakt zum Freisetzungsmedium durch den hohen vorhandenen Konzentrationsgradienten schnell gelöst und schnell an das Medium abgegeben. Die schnelle Freisetzung oberflächlicher Partikel bewirkt einen Burst-Effekt. Partikel, die keinen direkten Kontakt zur Oberfläche der Matrix haben, werden bei einem geringeren Konzentrationsgradienten langsamer gelöst und erst nach einem zusätzlichen Diffusionsvorgang durch die Matrix an das Medium abgegeben.

Die Ergebnisse aus Wirkstofffreisetzungsforschungen bestätigen die Vermutung, dass durch den Extrusionsprozess Retardmatrices hergestellt werden können, in denen der Wirkstoff einen vergleichsweise geringen direkten Kontakt zur Matrixoberflächen aufweist. Dies hat zur Folge, dass der Burst-Effekt im Vergleich zu Granulatarzneiformen geringer ist.

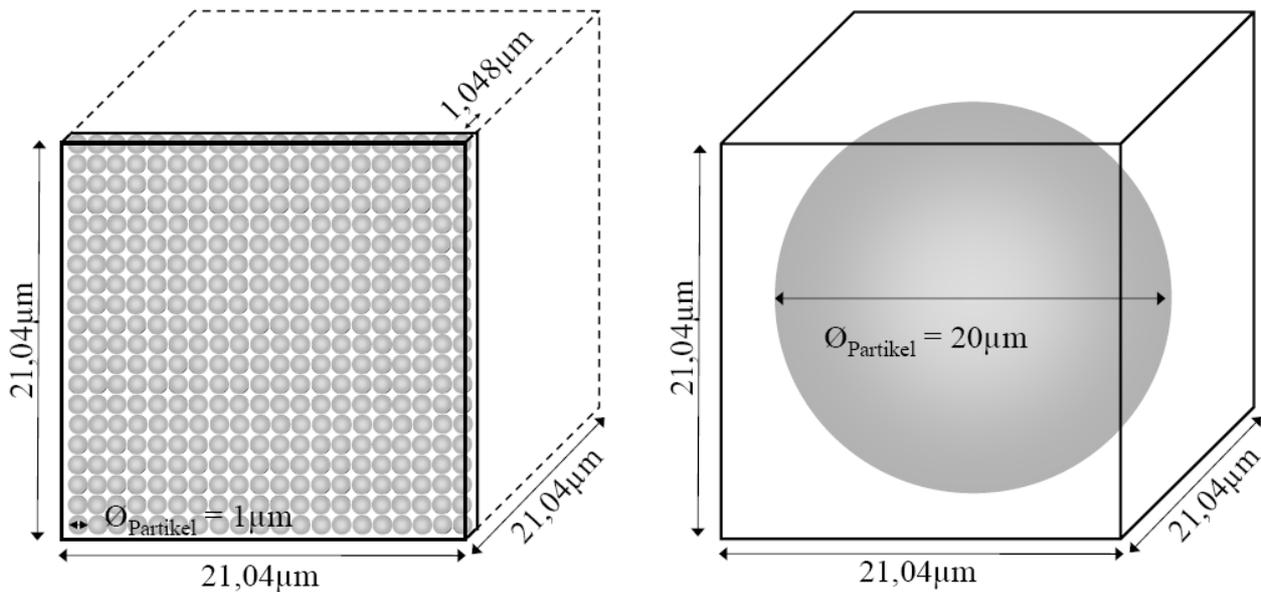
Zu 2) Mögliche Erklärungen für die beobachteten Effekte beim Einsatz von unterschiedlichen Wirkstoff-Partikelgrößen werden in einem theoretischen Exkurs im nächsten Kapitel diskutiert.

3.3.4.6 Schema von Extrudatoberflächen

Die bisherigen Überlegungen und Erkenntnisse zur Oberflächenbeschaffenheit von Granulaten und Extrudaten sind qualitativer Natur und ermöglichen keine quantitativen Vergleiche zwischen der Wirkstofffreisetzung aus verschiedenen Extrudatoberflächen.

Ein theoretisches Modell wird in diesem Kapitel für idealisierte Bedingungen formuliert. Es liefert einen quantitativen Anhaltspunkt für die Effekte, die aus dem Einsatz von Wirkstoffen mit unterschiedlichen Partikelgrößen resultieren. Es ergänzt hierdurch die bisher veröffentlichten Zusammenhänge (Christian 2005) zwischen der Wirkstoff-Teilchengröße und dem resultierenden Burst-Effekt und versucht den beobachteten Unterschied zwischen Extrudaten und Granulaten zu erklären.

In Abbildung 45 ist schematisch die Aufsicht auf die jeweils ersten Wirkstoffpartikel-Schichten an normierten, quadratischen Oberflächen von Extrudaten dargestellt. Diese sind mit 45% Wirkstoff mit zwei verschiedenen Partikelgrößen beladen.



$F_{\text{MIN}}: 0\mu\text{m}^2$	$V_{\text{Würfel}}: 4188,8\mu\text{m}^3$	$F_{\text{MIN}}: 0\mu\text{m}^2$	$V_{\text{Würfel}}: 4188,8\mu\text{m}^3$
$F_{\text{MAX}}: 314,2\mu\text{m}^2$	$V_{\text{1.Schicht}}: 209,4\mu\text{m}^3$	$F_{\text{MAX}}: 314,2\mu\text{m}^2$	$V_{\text{1.Schicht}}: 4188,8\mu\text{m}^3$
	$V_{\text{FMAX}}: 104,7\mu\text{m}^3$		$V_{\text{FMAX}}: 2094,4\mu\text{m}^3$

Abbildung 45

Theoretische Modelle für Fett/Wirkstoff (55:45)-Matrizes bei Einsatz unterschiedlicher Wirkstoff-Partikelgrößen (Verhältnis der Partikeldurchmesser: 1:20) unter Berücksichtigung des Volumenverhältnisses zwischen Wirkstoff (grau) und Matrix (weiß) unter Annahme einer idealen Mischung idealisierter runder Wirkstoffpartikel: Dreidimensionale Darstellung der ersten Schicht der Wirkstoffpartikel an der Extrudatoberfläche: kleine Wirkstoffpartikel (links), große Wirkstoffpartikel (rechts); F_{MIN} : bei einem Parallelschnitt minimale erzeugbare Kontaktfläche der Wirkstoffpartikel zur Matrixoberfläche; F_{MAX} : bei einem Parallelschnitt maximale erzeugbare Kontaktfläche der Wirkstoffpartikel zur Matrixoberfläche; $V_{\text{Würfel}}$: Summe der Volumina aller Wirkstoffpartikel im Modellwürfel; $V_{\text{1.Schicht}}$: Summe der Volumina der intakten Wirkstoffpartikel der ersten Schicht an der Matrixoberfläche; V_{FMAX} : Summe der Volumina der Wirkstoffpartikel an der Matrixoberfläche bei einem Parallelschnitt mit der maximalen Kontaktfläche F_{MAX} (Annahme: Dichte von Wirk- und Hilfsstoffen = 1g/ml und Porosität der Matrix = 0%)

Nach den theoretischen Überlegungen zur Anordnung der Partikel in der Matrix während der Extrusion hätten idealisierte kugelförmige Wirkstoffpartikel (im Modell: Durchmesser = 1µm und 20µm) nach dem Extrusionsvorgang an der Oberfläche der Extrudate unabhängig von ihrer Partikelgröße lediglich einen Berührungspunkt mit dem Freisetzungsmittel (im Modell: $F_{\text{MIN}} = 0\mu\text{m}^2$). In diesem Fall wäre kein Burst-Effekt feststellbar.

Der Effekt eines Schnittes durch die Extrudatmatrix, wie er beispielsweise der Zerkleinerung bei der Mahlung dient, wird anhand eines idealisierten Parallelschnitts im Modell nachvollzogen. Je nach Tiefe des Schnittes kann die erzeugte freie Oberfläche der Wirkstoffpartikel zum Medium variieren, sie hat ihr Maximum bei der Schichttiefe, die dem halben Durchmesser der Wirkstoffpartikel entspricht (im Modell kugelförmig) und ist ebenfalls von der Größe der

kugelförmigen Wirkstoffpartikel unabhängig (im Modell für beide Wirkstoff-Partikelgrößen: $F_{MAX} = 314,16\text{mm}^2$).

Erst ein Vergleich der Summe der Volumina der Wirkstoffpartikel der „ersten Schicht“ an der Oberfläche würde das unterschiedliche Freisetzungverhalten der Granulate mit unterschiedlichen Partikelgrößen erklären. Diese haben ein Verhältnis von 20 zu 1 (große Teilchengröße zu kleiner Teilchengröße). Sie variieren bei beiden Partikelgrößen mit der Schichttiefe. Das Volumenverhältnis der Wirkstoffpartikel mit direktem Kontakt zu Freisetzungsmedium stellt einen möglichen Grund für das Freisetzungverhalten der Granulate mit unterschiedlichen Wirkstoff-Partikelgrößen dar. In Freisetzungsuntersuchungen tritt der anfängliche Burst-Effekt bei großen Teilchengrößen verstärkt auf, wobei im Laufe der Freisetzung die Geschwindigkeit im Vergleich zu Granulaten mit kleinen Wirkstoffpartikeln deutlich verringert wird.

Nach theoretischen Überlegungen dieses Modells tritt ein erhöhter Burst-Effekt bei Extrudaten mit großen Wirkstoff-Partikelgrößen deswegen nicht auf, weil der direkte Kontakt der Wirkstoffpartikeln zur Oberfläche der Matrices gering ist (im Modell: $F = 0\mu\text{m}^2$).

Das theoretische Modell beschreibt die Volumenverhältnisse bei einer Wirkstoffbeladung von 45%. Bei einer idealen Verteilung der kugelförmigen Partikel sind diese isoliert und ohne gemeinsame Berührungspunkte in der Matrix verteilt. In diesem Zustand kann man von der Ausbildung einer „ersten Schicht“ sprechen, die an der Oberfläche einen direkten Kontakt zum Freisetzungsmedium aufweist. Bei Überschreitung einer gewissen Konzentrationsschwelle der Wirkstoffbeladung werden die Partikel unter Ausbildung eines kohärenten Netzwerkes in der Matrix verteilt, d.h. die Wirkstoffpartikel berühren sich untereinander und perkolieren. In diesem Zustand gibt es keine Volumendifferenz der „ersten Schicht“ mehr, wie sie im Modell beschrieben wird. Das Modell ist nicht mehr anwendbar. Diese Überlegungen können durch Ergebnisse in Freisetzungsuntersuchungen der Extrudate und Granulate mit einer 65%-igen Wirkstoffbeladung gestützt werden. Der Burst-Effekt ist bei allen Arzneiformen deutlich ausgeprägt und es findet bei Granulaten mit großen Wirkstoffpartikeln keine zusätzliche Beschleunigung der Freigaberate im Anfangsstadium der Freisetzungsuntersuchung statt (siehe Abbildung 43).

Die diskutierten idealisierten Bedingungen geben höchstens einen Anhaltspunkt für mögliche Zusammenhänge, die in Freisetzungsuntersuchungen beobachtet werden. Die berechneten Zustände werden in der Praxis nicht erreicht. Die Wirkstoffpartikel stellen keine idealen Kugeln dar, sondern verfügen über ebene Oberflächen. Weiterhin weisen Extrudate an den Oberflächen Unebenheiten auf. Der direkte Kontakt zwischen Wirkstoffpartikeln und Oberflächen wird immer größer als im Modell sein. Idealisierte Bruchflächen werden ebenfalls nicht erzeugt, da die Wirkstoffpartikel während des Schnittes/Bruchs möglicherweise intakt bleiben, wie schematisch in Abbildung 44 dargestellt.

3.3.5 Wirkstofffreisetzung in biorelevanten Medien

3.3.5.1 Einführung

Wie in Kapitel 1.1.2.6 bereits erläutert wurde, hat die verdauungsbedingte Erosion von Fetten während der gastrointestinalen Passage einen Einfluss auf das Wirkstofffreisetzungsverhalten aus Fettmatrizes. Prinzipiell ist die Verdauung der Fett Hilfsstoffe erwünscht, um eine mögliche Gefahr der Ablagerung und Anreicherung im Körper zu vermeiden. Die Hauptschwierigkeiten beim Einsatz von verdaubaren Matrizes liegen in der schlechten Vorhersagbarkeit durch *in vitro*-Messungen und die hohe Empfindlichkeit gegenüber Schwankungen im *in vivo*-Versuch. Die durch Verdauungsprozesse gesteuerte Wirkstofffreigabe aus Fettmatrizes ist von diversen Faktoren abhängig, die in den bisherigen Freisetzungsvorversuchen unberücksichtigt blieben: a) pH-Wert-Änderungen während der GI-Passage mit der möglichen Folge der hydrolytischen Glyceridester-Spaltung, b) die Anwesenheit von emulgierenden/benetzen Substanzen, wie z.B. Gallensalze, die durch eine Emulgierung der Fette zu einer Erhöhung der Wirkstofffreisetzung führen kann, c) Enzyme, die Acylglyceride spalten und Fettmatrizes dadurch abbauen können und d) die mechanische Beanspruchung der Matrizes während der GI-Passage, die ebenfalls zu einer Erosion der Matrix führen kann. Alle genannten Faktoren werden unter physiologischen Bedingungen von der Nahrungsaufnahme beeinflusst und lassen sich im gefüllten Zustand des Verdauungstraktes nur schwer quantifizieren.

Demzufolge wurde eine *in vitro*-Freisetzungsmethode entwickelt, die an die physiologischen, für die Fettverdauung relevanten Bedingungen im nüchternen Zustand angepasst ist. Hierfür wurde eine USP Apparatur 3 (*BioDis*[®]) verwendet, die es ermöglichte, die gastrointestinale Passage durch einen wechselnden Einsatz von verschiedenen Freisetzungsmitteln zu simulieren, siehe auch Kapitel 5.3.2.2. Es wurden erprobte Medien (Klein 2005) eingesetzt, die an den physiologischen pH-Wert, die Ionenzusammensetzung und die Oberflächenspannung angepasst sind. Diese wurden teilweise durch Zusätze von Pancreatin USP in physiologischen Konzentrationen modifiziert, siehe 5.3.2.2. Die Pancreatin-Ausschüttung in das Duodenum erfolgt stoßweise bei Nahrungsaufnahme; die Nüchternkonzentrationen der Enzyme sind demnach gering. Es konnten im Duodenum im nüchternen Zustand Lipase-Konzentrationen von 100U/ml gemessen werden (Bozkurt et al. 1988). Anlehnend an diese Erkenntnisse und die Tatsache, dass die Lipaseaktivität über die Dünndarmpassage stetig abnimmt (siehe Abschnitt 1.1.2.6) wurden den Dünndarm-relevanten Medien abnehmende Konzentrationen an Pancreatin zugesetzt, die einer Lipaseaktivität von 100U/ml, 50U/ml, 25U/ml und 0U/ml entsprechen.

Die mechanische Beanspruchung der Proben war im Vergleich zur USP Apparatur 2 (*Blattrührer*) ebenfalls verändert, da die Bewegung der Proben durch eine Auf- und Abbewegung der Probenhalterung hervorgerufen wurde und zu einem wiederholten Kontakt zwischen Proben und Sieböffnungen des Probenhalters führte (siehe Abschnitt 5.3.2.2).

Die Verdauung von Fetten hängt, abgesehen von ihrer chemischen Zusammensetzung, in erster Linie von der Matrixstruktur und der spezifischen Kontaktfläche zum Freisetzungsmedium ab, da diese den Ort der Solubilisierung und enzymatischen Fettspaltung darstellt. Der Herstellungsprozess durch Extrusion kann diesbezüglich einen Einfluss auf die Freisetzungseigenschaften der Extrudate nehmen. Die Untersuchung von GTM/Theophyllin (50:50)-Extrudaten in zwei Versuchsreihen unter Einsatz von verschiedenen, an die physiologischen Gegebenheiten angepassten, Medienreihen sollte Aufschlüsse darüber geben, welchen Effekt physiologische pH-Wert-Änderungen bzw. Zusätze von Gallensalzen und Enzymen auf die Retardwirkung der extrudierten Arzneiformen haben, siehe Tabelle 8.

Tabelle 8

Anpassung der Medienzusammensetzung an den pH-Gradienten und an die chemische Zusammensetzung der nüchternen gastrointestinalen Passage (Medienzusammensetzung siehe Tabelle 16).

GI-Segment	pH	Volumen [ml]	Dauer [min]	„ionenrelevant“	„biorelevant“
				pH-Gradient und Osmolarität	pH-Gradient, Osmolarität, Gallensalze und Enzyme
GI-Segment	pH	Volumen [ml]	Dauer [min]	Medium	Medium
Magen	1,8	200	60	SGF sine Pepsin (pH-modifiziert)	FaSSGF
Proximal Jejunum	6,5	200	60	Blank FaSSIF	FaSSIF + Pancreatin
Distal Jejunum	6,8	200	60	Blank FaSSIF mod pH 6,8	FaSSIF + Pancreatin (pH-modifiziert)
Proximal Ileum	7,2	200	60	Blank FaSSIF mod pH 7,2	FaSSIF mod. Gallensalze, pH 7,2 + Pancreatin
Distal Ileum	7,5	200	60	Blank FaSSIF mod pH 7,5	Blank FaSSIF (pH-modifiziert)
Colon	5,8	200	180	SCoF	SCoF
Colon	5,8	200	180	SCoF	SCoF
Colon	6,5	200	180	Blank FaSSIF mod pH 6,5	Blank FaSSIF mod pH 6,5
Colon	6,5	200	180	Blank FaSSIF mod pH 6,5	Blank FaSSIF mod pH 6,5
Colon	6,8	200	180	Blank FaSSIF mod pH 6,8	Blank FaSSIF mod pH 6,8
Colon	6,8	200	240	Blank FaSSIF mod pH 6,8	Blank FaSSIF mod pH 6,8

3.3.5.2 Ergebnisse

Die erhaltenen Freisetzungprofile aus Wirkstofffreisetzungsforschungen in bio- und ionenrelevanten Medien in der USP Apparatur 3 (*BioDis*[®]) sind in Abbildung 46 aufgezeigt. Dieselbe Extrudat-Charge wurde unter Standardbedingungen (Abschnitt 5.3.2.1) in der USP Apparatur 2 (*Blattrührer*) freigesetzt und ist zum Vergleich ebenfalls in der Graphik dargestellt.

Der Einfluss des pH-Gradienten und der Ionenstärke auf das Wirkstofffreisetzungprofil ist gering. Die ermittelte Abweichung der Freigabegeschwindigkeit nach 7 Stunden wird als Effekt der unterschiedlichen mechanischen Beanspruchung der Extrudate in beiden Apparaturen interpretiert. Die größte Abweichung des pH-Wertes von den Standardbedingungen in der ersten Stunde der Freisetzung bleibt somit ohne Effekt. Weitere Erkenntnisse lassen sich aus dem Vergleich der beiden Freisetzungsforschungen nicht schließen.

Die Wirkstofffreisetzung aus Extrudaten in biorelevanten Medien ist innerhalb von 16 Stunden abgeschlossen. Die Freisetzungsgeschwindigkeit wird durch den Enzym- und Gallensalzzusatz im Vergleich zum Einsatz von ionenrelevanten Medien um etwa das Vierfache erhöht. Der $t_{50\%}$ -Wert sinkt von etwa 12 Stunden auf etwa 3 Stunden. Demnach kann eine effektive Retardierung der Wirkstofffreigabe aus Fettextrudaten erreicht werden. Über die gesamte Dünndarmpassage werden etwa 50% der Wirkstoffdosis freigegeben.

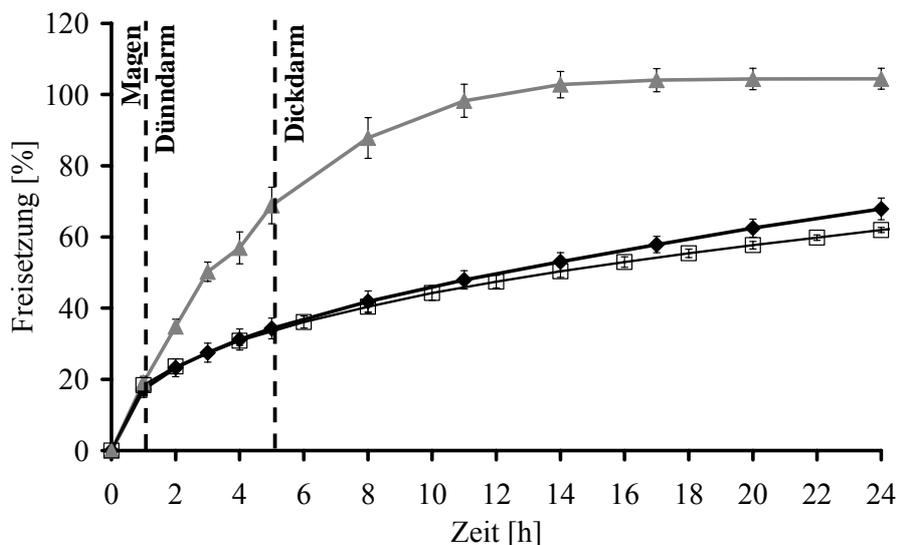


Abbildung 46

Wirkstofffreisetzung aus GTM/Theophyllin (50:50)-Extrudaten in Abhängigkeit der Freisetzungsbedingungen: ▲ = biorelevante Medien (USP 3); ◆ = pH-Gradient (USP 3); □ = 0,001% Polysorbat 20-Lösung (USP 2) ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

Die Freisetzungsforschungen sind in Abbildung 47 gegen die Wurzel der Zeit aufgetragen. Hierdurch wird verdeutlicht, dass die Wirkstofffreisetzung innerhalb der ersten Stunde im magensaftähnlichen Medium von dessen pH-Wert und von der Anwesenheit oberflächenaktiver Substanzen (Lecithin und Gallensalze) unbeeinflusst bleibt und durch Diffusionsprozesse ähnlich der Wirkstofffreisetzung unter Standardbedingungen dominiert wird. Erst im weiteren

Freisetzungsverlauf bei Einsatz von pancreatinhaltigen, biorelevanten Medien wird die Freisetzung deutlich erhöht. Die Freisetzung in biorelevanten Medien erfolgt nicht mehr diffusionskontrolliert.

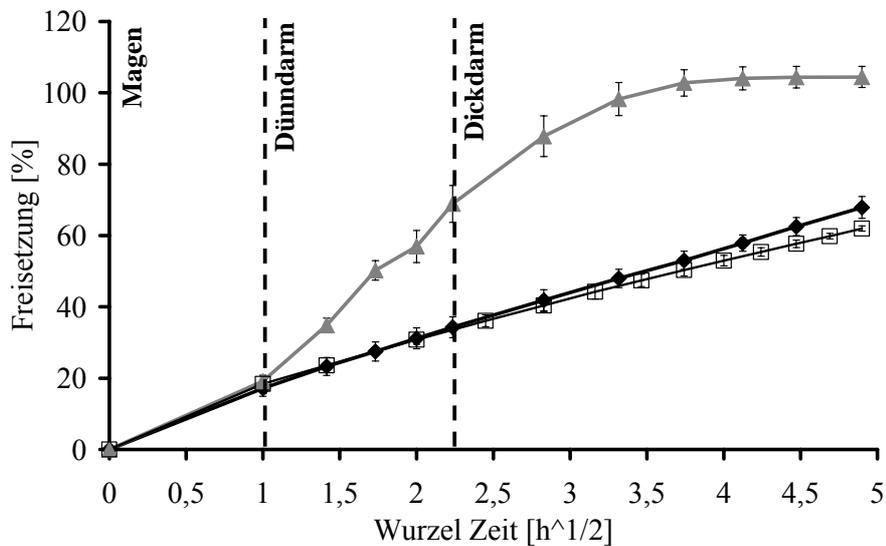


Abbildung 47

Wirkstofffreisetzung aus GTM/Theophyllin (50:50)-Extrudaten in Abhängigkeit der Freisetzungsbedingungen über die Wurzel der Zeit: \blacktriangle = biorelevante Medien (USP 3); \blacklozenge = pH-Gradient (USP 3); \square = 0,001% Polysorbat 20-Lösung (USP 2) ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

Die Freigabekinetik der Fettextrudate in biorelevanten Medien wurde mit theoretischen Modellen der Matrixfreisetzung gefittet. Die entsprechenden Freisetzungparameter und Bestimmtheitsmaße sind in Tabelle 9 dargestellt.

Tabelle 9

Statistische Evaluierung der Freisetzungskinetik während der simulierten Dünndarmpassage: Freisetzungskonstanten und Bestimmtheitsmaße der gefitteten Modelle

Nullte Ordnung R^2 k_0 [h^{-1}]	Erste Ordnung R^2 k_I [h^{-1}]	Higuchi R^2 k_H [$h^{-1/2}$]	Hixson Crowell R^2 k_{HC} [$h^{-1/3}$]	Korsmeyer/Peppas R^2 k_{KP} [h^{-n}] n
0,9721 12,88	0,9870 0,20	0,9907 38,99	0,9831 0,27	0,9909 19,53 0,81

Die Zuordnung der Freisetzungsprofile zu theoretischen Modellen liefert durch die geringe Anzahl an verfügbaren Datenpunkten keine Informationen über den Mechanismus der Freisetzung in den einzelnen Abschnitten der simulierten GI-Passage. Die Untersuchung der Freisetzungskinetik während der simulierten Dünndarmpassage gibt höchstens einen Anhaltspunkt für die dominierenden Mechanismen der Wirkstofffreigabe. Nach linearer Regression lassen sich keine eindeutigen Aussagen bzw. Zuordnungen zu den Modellen machen, selbst ein Vergleich mit der Korsmeyer/Peppas-Kinetik liefert ein vergleichsweise geringes Bestimmtheitsmaß von 0,9909 mit einem Freisetzungsexponenten n von 0,81. Die Wirkstofffreisetzung aus Fettmatrizes in lipase- und

gallensalzhaltigen Medien findet vermutlich infolge einer Überlagerung von verschiedenen Freigabemechanismen statt. Hierzu gehören Diffusionsprozesse, die enzymatische Fettspaltung und die Emulgierung durch Gallensalze. Die enzymatische Fettspaltung durch Pancreas-Lipasen (Lykidis et al. 1995) findet mit einer Kinetik nach erster Ordnung statt.

3.3.6 Zusammenfassung

Die Wirkstofffreisetzung aus extrudierten Fettmatrizes erfolgt in Abhängigkeit des verwendeten Fettes mit unterschiedlichen Freisetzungskinetiken. Die Wirkstofffreigabe aus Fettextrudaten mit einem Theophyllin-Gehalt von 50% findet in einem Zeitraum von wenigen Stunden bis deutlich über 70 Stunden statt und wird Kinetiken zugeordnet, die entweder überwiegend durch Diffusion kontrolliert werden (niedrigere HLB-Werte) oder nicht diffusionskontrolliert (höhere HLB-Werte) erfolgen.

Die Wirkstofffreigabegeschwindigkeit aus Extrudaten auf Basis von GTM und GPS nimmt mit steigendem Anteil an eingebettetem Wirkstoff zu. Bei der nicht diffusionskontrollierten Wirkstofffreigabe aus Imwitorextrudaten hat die Veränderung des Wirkstoffgehaltes keinen Einfluss.

GPS-Extrudate mit einer 75%-igen Theophyllinbeladung zeigen eine von den Extrusionstemperaturen unabhängige Retardierung des Wirkstoffes. Die Erhöhung der Extrusionstemperaturen führt bei GTM-Extrudaten mit einer 75%-igen Theophyllinbeladung zu einer geringen Erhöhung der Freisetzungsgeschwindigkeit, bei GTM-Extrudaten mit 50%-iger Theophyllinbeladung ist im untersuchten Temperaturbereich hingegen kein Trend feststellbar.

Die Wirkstofffreisetzung aus Fettextrudaten wird, wie in einer weiteren systematischen Versuchsreihe gezeigt wurde, durch eine erhöhte Wirkstofflöslichkeit und eine Verkleinerung der Partikelgrößen von Wirkstoff und Arzneiform erhöht. Der Effekt der Verkleinerung der Extrudate durch Mahlung führt zu einer veränderten Freigabekinetik. Der Burst-Effekt ist insbesondere beim Einsatz von großen Wirkstoffpartikeln bei einer 45%-igen Wirkstoff-Beladung deutlich stärker ausgeprägt. Diese Veränderung wird auf strukturelle Unterschiede zwischen den Oberflächen von Granulaten und Extrudaten zurückgeführt. Das Extrusionsverfahren ermöglicht die Einbettung von Theophyllin großer Partikelgrößen in Retardmatrizes mit geringem Burst-Effekt.

Die Simulation des pH-Gradienten in der USP Apparatur 3 (*BioDis*[®]) hat auf die Wirkstofffreisetzung aus GTM/Theophyllin (50:50)-Extrudaten nur einen geringen Einfluss. Der Zusatz von Pancreatin und Gallensalzen in biorelevanten Medien führt hingegen zu einer deutlichen Erhöhung der Wirkstofffreisetzungsgeschwindigkeit. Diese erfolgt während der simulierten Dünndarmpassage nicht mehr diffusionskontrolliert, wobei deutliche Anzeichen für eine enzymatische Spaltung des Fettes festgestellt werden konnten (deutlicher Anstieg der Wirkstofffreigabe nach Übergang in lipasehaltige Medien). Die niedrig poröse Matrix führt dennoch zu einer retardierten Wirkstofffreisetzung, diese erfolgt über einen Zeitraum von etwa 16 Stunden.

3.4 Der feste Zustand von Fetten und Fettextrudaten

3.4.1 Einführung und Zielsetzung

Wie in Kapitel 1.2.3 bereits erläutert wurde, zeigen die meisten Fette Polymorphie und ein nicht vorhersagbares Kristallisationsverhalten. Dieses wird durch die Herstellungsmethoden und durch die Lagerungsbedingungen beeinflusst und kann sich bei Alterung der Fette während der Lagerung drastisch verändern. Die Änderungen des Kristallisationsverhaltens von Fetten als Einbettungshilfsstoffe in Retardmatrizes gehen meist mit einer Veränderung der Wirkstofffreigabe einher und führen hierdurch zu einer Verringerung der Stabilität und Haltbarkeit bei Arzneiformen auf Fettbasis (Kapitel 1.2.4).

Inhalt des ersten Teils dieses Kapitels ist die Charakterisierung des festen Zustandes der pulverförmigen Fette. Hierbei sollen Aufschlüsse über die Kristallinität der Fette und ihre Veränderung nach Lagerung bei 40°C gewonnen werden.

GTM und GPS werden als Modellhilfsstoffe für die darauf folgenden Untersuchungen ausgewählt. Der Einfluss der thermischen Behandlung der Fette in der Nähe des Schmelzbereiches wird im zweiten Abschnitt dieses Kapitels untersucht und dargestellt (Abschnitt 3.4.3).

Die Extrusion von Fetten unterhalb ihrer Schmelzbereiche, wie sie in Kapitel 3.1 mit einem Zweischneckenextruder erfolgreich durchgeführt wurde, ermöglicht es, diese bei geringen Temperaturen und Drücken ohne die Bildung von niedrig schmelzenden Kristallmodifikationen zu verarbeiten. In Abschnitt 3.4.4 wird der Einfluss der Extrusion auf den festen Zustand der Fette mit Hilfe verschiedener analytischer Methoden näher untersucht und mit der rein thermischen Behandlung verglichen. Hierbei stellt sich die Frage, ob neben der Materialtemperierung auch Scher- und Druckeinwirkungen während der Extrusion einen Einfluss auf die Kristallinität der Fette haben. Ebenso wird der Einfluss der Extrusion auf die Kristallmodifikation des extrudierten Wirkstoffes dargestellt.

Darüber hinaus wird die Stabilität von Fettextrudaten auf Basis von GTM und GPS bezüglich ihrer Eignung als Retardmatrizes getestet. Das Schmelzverhalten und die Wirkstofffreigabe wird nach Lagerung untersucht; diese sind in Abschnitt 3.4.7 und 3.4.8 dargestellt.

Für Stabilitätsuntersuchungen wurden Fette und Fettextrudate bei einer Temperatur von 40±2°C eingelagert. Da der Temperaturbereich um 40°C für alle untersuchten Fette, mit Ausnahme von Witocan, deutlich unterhalb ihres Schmelzpeaks in der DSC liegt, kommt es ohne partielles Schmelzen zu einer verstärkten Nachkristallisation der Fette. Diese wird durch Modifikationsumwandlungen und durch die Kristallisation amorpher Bestandteile verursacht. Mit steigender Temperatur wird die kinetische Energie der Moleküle erhöht und die Anordnung im Kristallgitter ermöglicht und gesteigert (Thoma und Serno 1983). Ein steigender Kristallisationsgrad führt zu einer Erhöhung des Schmelzpunktes, der Dichte und der Intensität der Röntgenbeugung. Veränderungen der Kristallinität und das Erreichen eines stabilen Zustandes können bei 40°C entsprechend beschleunigt und über physikalische Veränderungen detektiert werden. Ein stabiler kristalliner Zustand der Fettbestandteile ist eine wichtige Voraussetzung für die

physikalische Arzneimittelstabilität und gewährleistet die nötige Robustheit gegenüber thermischen und mechanischen Einflüssen während der Weiterverarbeitung, dem Transport und der Lagerung.

Stabilitätsstudien der Extrudate wurden unter Ausschluss von Feuchtigkeit durchgeführt, um Veränderungen der Matrix als Folge von Feuchtigkeitseinlagerungen durch Wasserdampfsorption zu vermeiden, da diese neben der Kristallisation der Fette einen von der Hygroskopizität der Wirk- und Hilfsstoffe abhängigen Einfluss auf die Matrixfreisetzungseigenschaften haben können. Die Stabilitätstests dienen in erster Linie der Beschleunigung und Untersuchung von Alterungsprozessen bei den verwendeten Fetten und weniger der Ermittlung der spezifischen Haltbarkeit des jeweils untersuchten Arzneimittels.

3.4.2 Stabilität der pulverförmigen Fette

Verschiedene pulverförmige Fette wurden mit Hilfe der DSC und der Röntgendiffraktometrie nach Lieferung vom Hersteller und nach Lagerung bei verschiedenen Temperaturen untersucht.

Die in der DSC ermittelte Schmelzenthalpie wurde als Maß für die Kristallinität der Fette herangezogen und über die Lagerungszeit bei 40°C (siehe Abschnitt 5.2.9) beobachtet, siehe Abbildung 48.

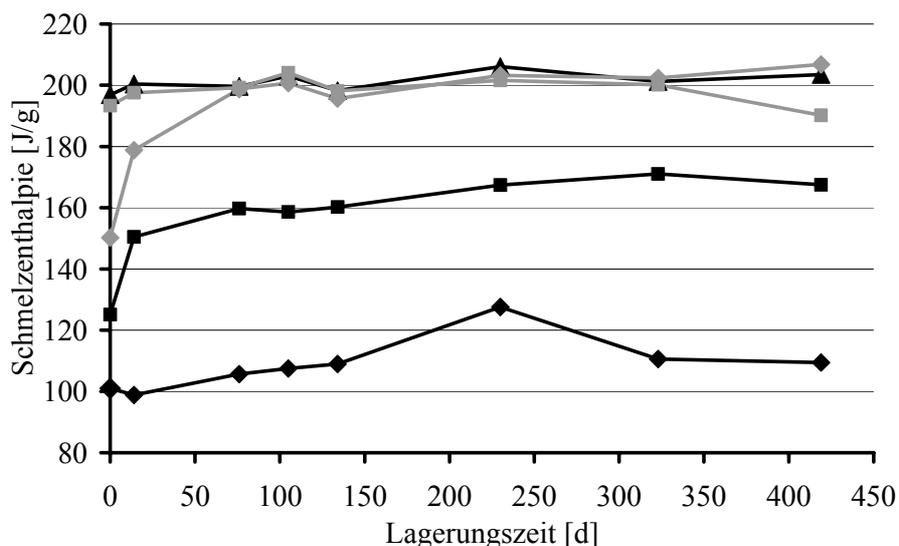


Abbildung 48

Schmelzenthalpien verschiedener Fette nach Lagerung bei 40°C: ■ = Compritol; ▲ = GTM; ■ = Dynasan 120; ◆ = Imwitor; ◆ = GPS (n=1)

Das Kristallisationsverhalten der Fette ist heterogen. Nach Einlagerung bei 40°C kommt es in den ersten 14 Tagen bei allen Fetten mit der Ausnahme von Imwitor zu einem mehr oder weniger starken Anstieg der Schmelzenthalpie. Das Erreichen eines stabilen Kristallisationsgrades ist für die Fette Dynasan 120 und GTM bereits nach 14 Tagen nach einem geringen Anstieg der Schmelzenthalpie erreicht, während dies bei GPS etwa 100 Tage dauert. Für alle drei Fette ist im stabilen Zustand eine vergleichsweise hohe Schmelzenthalpie von etwa 200 J/g zu verzeichnen. Besonders lange dauert die Kristallisation bei Compritol und Imwitor, wobei die Erhöhung der

Schmelzenthalpie des Imwitor als insgesamt gering angesehen werden kann (Anstieg um etwa 10%). Dabei ist aufgrund der messtechnisch bedingten Schwankungen nicht zu erkennen, ob die Kristallisation in dem betrachteten Zeitraum tatsächlich abgeschlossen ist. Der Wert der Schmelzenthalpie von Compritol ist nach einer Lagerung von 420 Tagen relativ gering. Theoretisch müsste Compritol im Vergleich zu GPS bei gleichem Kristallisationsgrad aufgrund der längeren Fettsäureketten eine größere Schmelzenthalpie aufweisen. Der vergleichsweise niedrige Wert von unter 170J/g deutet auf einen verbleibenden Anteil an nichtkristallinen Fettbestandteilen hin. Dies ist durch die Zusammensetzung des Fettes bedingt, da länger-kettige Fettsäuren zu langsameren Modifikationsumwandlungen neigen. Bei Imwitor ist nach 420 Tagen eine deutlich niedrigere Schmelzenthalpie von unter 110J/g zu verzeichnen.

Die gleichen Fette wurden direkt nach Schmelzen und nach 3-jähriger Lagerung bei Raumtemperatur und bei 40°C mittels röntgendiffraktometrischen Messungen (siehe Abschnitt 5.3.4) untersucht, siehe Abbildung 49. Das Schmelzen der Fette führt infolge der hohen Beweglichkeit der Moleküle zu einem Verlust der molekularen Ordnung und Kristallinität. Röntgendiffraktometrische Untersuchungen zeigen bei allen Fetten 30 Minuten nach Schmelzen keine definierten Beugungsreflexe. GTM weist bei einem Beugungswinkel von 21° die typische Röntgenbeugung der „Layered structure“ (siehe Abschnitt 1.2.3) auf, welche in der Regel im Anschluss an das Schmelzen von Fetten gebildet wird. Das bekanntlich schnell kristallisierende GTM (Whittam und Rosano 1975) erfährt bei Raumtemperatur innerhalb von wenigen Wochen eine schnelle Umwandlung zur β -Modifikation (Laine et al. 1988), welche sich in dieser Studie über eine 3-jährige Lagerung bei Raumtemperatur und bei 40°C als stabil erweist. Ähnliche Beobachtungen können für Dynasan 120 gemacht werden. Das Fett zeigt ein ähnliches Beugungsmuster wie GTM und ist über die Lagerung stabil. Bei GPS und Compritol ist nach dem Schmelzen ebenfalls eine „Layered structure“ zu beobachten (Hamdani et al. 2003). Diese ist selbst nach 3-jähriger Lagerungszeit bei Raumtemperatur noch vorhanden (Beugungswinkel von 21°). Nach Lagerung bei 40°C ist der Beugungsreflex der „Layered structure“ im Diffraktogramm des GPS nicht mehr vorhanden, wobei zwei deutlich ausgeprägte neue Peaks durch Kristallisation entstanden sind. Bei Compritol ist die Kristallisation der „Layered structure“ selbst nach 3-jähriger Lagerung bei 40°C nicht abgeschlossen. Eine mögliche Folge der hohen Rigidität der langkettigen Moleküle und der langsamen Anordnung im Kristallisationsgitter. Dies ist eine Eigenschaft des Compritols, welche bei Raumtemperatur zu einer hohen Stabilität der „Layered structure“ führt und die eine deutlich höhere Temperatureinstellung als 40°C erfordert, um die Kristallisation bis zu einem stabilen Kristallisationsgrad zu beschleunigen.

Die „Layered structure“ des Imwitor zeigt im Röntgenbeugungsmuster die höchste Stabilität der untersuchten Fette. Es findet bei einer Lagerung von 40°C trotz Temperaturerhöhung im Vergleich zur Lagerung bei Raumtemperatur keine Peakverschiebung, d.h. Kristallisation statt. Das Kristallisationsverhalten des semisynthetischen Fettes wird durch seinen heterogenen Aufbau (Veresterung der Mono- und Diglyceride mit Milch- und Zitronensäure) beeinflusst und ist in dieser Studie durch eine niedrige Kristallisationstendenz gekennzeichnet.

Die Lagerung der Fette bei 40°C beschleunigt die Kristallisation der nach Schmelzen entstandenen „Layered structure“. Das Kristallisationsverhalten der Fette wird weiterhin durch die chemische Zusammensetzung und die thermische „Vorgeschichte“, d.h. das Herstellungsverfahren und mögliche Temperungsprozeduren von Seiten des Fettherstellers beeinflusst. Einige kommerziell erhältliche Fette werden in metastabilen Kristallmodifikationen geliefert und sind per se thermisch instabil.

Für weitere Untersuchungen in diesem Kapitel wurden die Fette GTM und GPS herangezogen. Sie unterscheiden sich zwar durch die Kristallisationsgeschwindigkeit der „Layered structure“; sie zeigen jedoch beide nach Lagerung bei 40°C einen hohen Kristallisationsgrad mit einer vergleichbaren Schmelzenthalpie von etwa 200J/g.

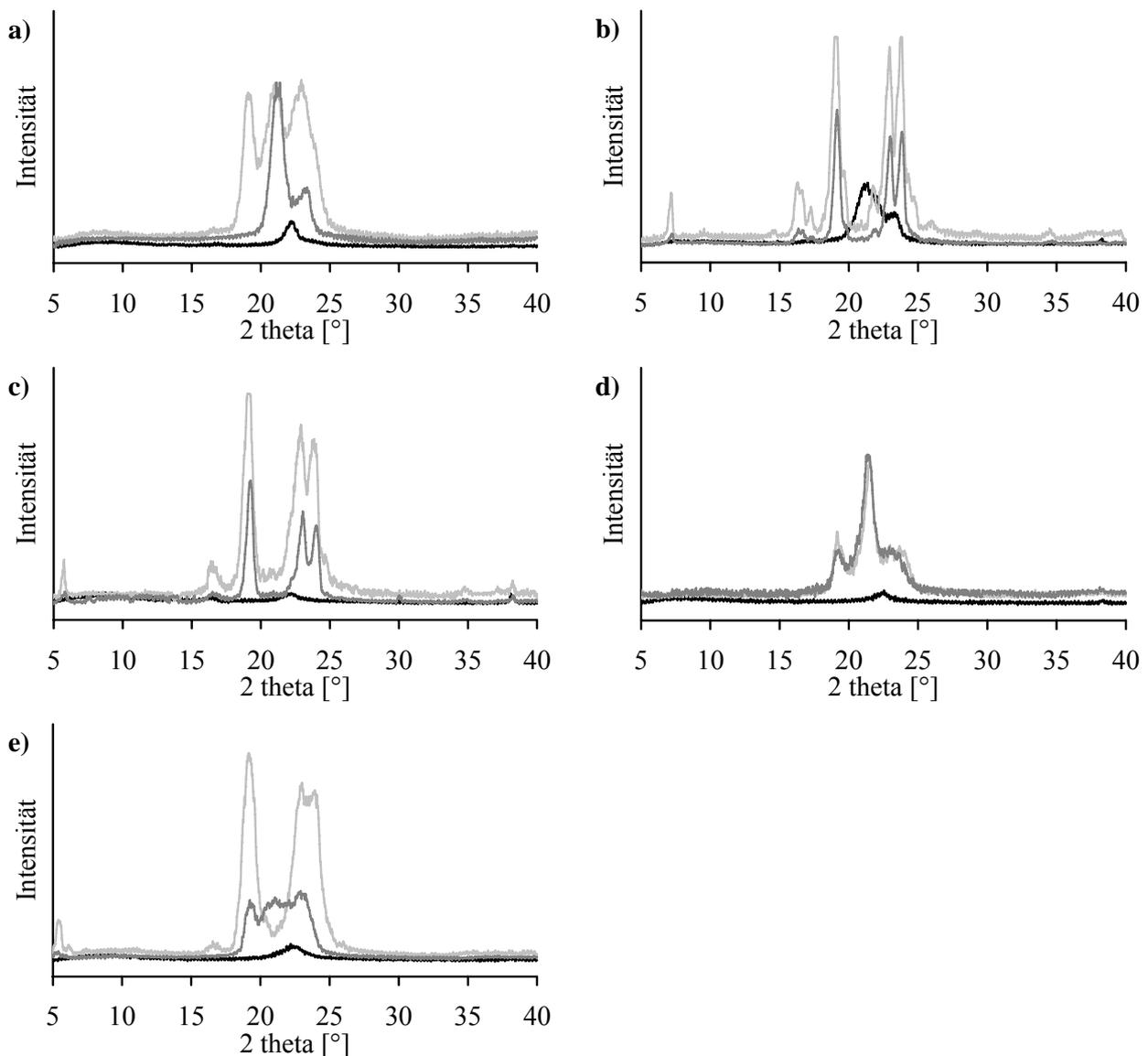


Abbildung 49

Diffraktogramme verschiedener Fette nach verschiedenen Lagerbedingungen: — = 30 Minuten nach Schmelzen; - - - = 3-jährige Lagerung bei Raumtemperatur; - · - · = 3-jährige Lagerung bei 40°C; a) Compritol; b) GTM; c) Dynasan 120; d) Imwitor; e) GPS

3.4.3 Tempering of the Fat

The influence of tempering at temperatures below the melting ranges on the solid state of the fat GTM and GPS is investigated with the help of DSC (Figure 50) and X-ray diffraction (Figure 51). The fat powders are treated, as explained in sections 5.2.7 and 5.3.1, differently thermally.

The melting of the untreated GTM powder occurs in a narrow temperature range between 50°C and 60°C with a peak maximum at 58.5°C. Tempering at temperatures between 50°C and 56°C has no influence on the solid state of the fat. Only from 58°C onwards, melting and subsequent crystallization of the α -modification occurs. The melting of the α -modification at 32.5°C leads in the DSC heating curve to an endothermic peak. The two exothermic peaks at 33.5°C and 38°C indicate modification conversions from the α - to the β' -modification and from the β' - to the stable β -modification. These melt with the formation of an endothermic peak at 58.5°C. X-ray diffraction studies show a similar trend. Only from a temperature of 58°C onwards, changes in the crystal structure are measured. After tempering at 58°C, as a result of the molecular rearrangement, the formation of the „Layered Structure“ with a diffraction angle of 21.8° is observed.

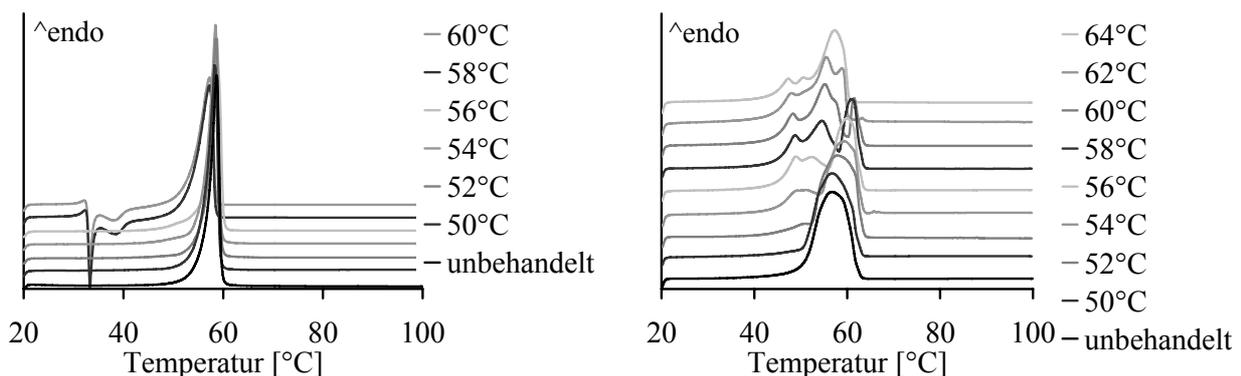


Abbildung 50

DSC heating curves of tempered fats based on GTM (left) and GPS (right), 30 minutes after tempering at various temperatures

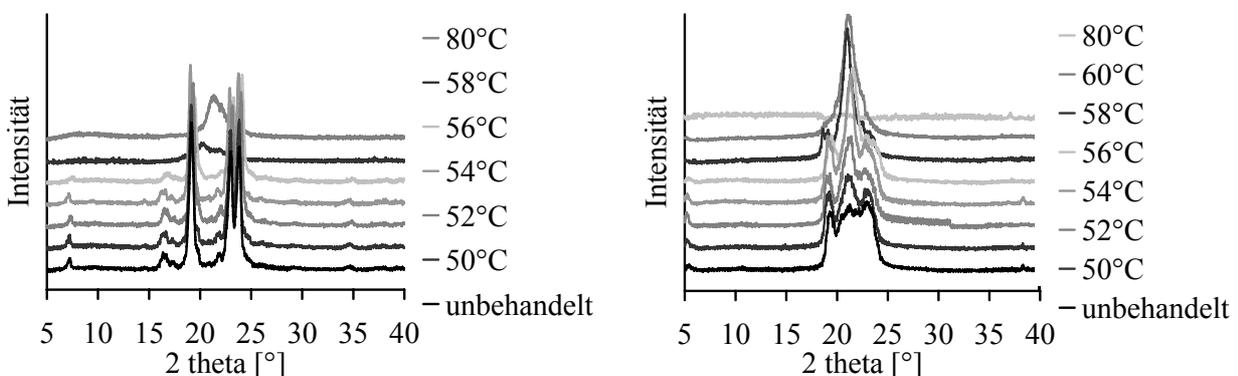


Abbildung 51

Diffraction patterns of tempered fats based on GTM (left) and GPS (right), 30 minutes after tempering at various temperatures

Wegen seiner heterogenen Fettzusammensetzung weist GPS einen breiteren Schmelzbereich zwischen 40°C und 64°C auf. Die Temperung bei Temperaturen unterhalb von 62°C führt zu einem partiellen Schmelzen der niedrig schmelzenden Fettbestandteile, welches zu einer Verjüngung des verbleibenden Schmelzpeaks bei höheren Temperaturen führt. Die geschmolzenen Bestandteile erstarren bei niedrigeren Temperaturen zu Strukturen mit heterogenen Schmelzeigenschaften. Dieses Verhalten ist durch Multidomänen-Strukturen in den DSC-Aufheizkurven nachweisbar. Es kann weiterhin keine Tendenz bezüglich der Schmelzeigenschaften der erstarrten Fettbestandteile festgestellt werden. Es werden niedrig schmelzende Strukturen gebildet, die bei Temperaturen von unter 48°C schmelzen und die Eigenschaften des Fettes in diesem Zustand deutlich verändern.

In röntgendiffraktometrischen Untersuchungen kann mit steigenden Temperungs-Temperaturen ein Anstieg des Röntgenbeugungsreflexes bei 21° beobachtet werden, wobei kristalline Strukturen bei Temperaturen von bis zu 56°C erhalten bleiben. Dies deutet auf einen zunehmenden Anteil der „Layered structure“ hin. Nach Tempern bei Temperaturen von 58°C und 60°C sind die Röntgenbeugungsreflexe der kristallinen Struktur nicht mehr nachweisbar.

3.4.4 Extrusion der Fette

3.4.4.1 Wirkstofffreie Fettextrudate

Die bei verschiedenen Temperaturen extrudierten Fette GTM und GPS wurden mit Hilfe der DSC, Röntgendiffraktometrie und Helium-Pyknometrie untersucht. Der Vergleich mit den Messergebnissen aus Kapitel 3.4.3 ermöglicht die Bewertung der thermomechanischen Einwirkung auf die verarbeiteten Fettstrukturen.

Die Extrusion von GTM führt im untersuchten Temperaturbereich von 48°C bis 56°C zu einem reproduzierbaren, schmalen, Schmelzpeak in der DSC-Aufheizkurve (Abbildung 52). Das Peak-Maximum liegt bei Temperaturen zwischen 59°C und 59,5°C und ist damit im Vergleich zum Pulver leicht zu höheren Temperaturen verschoben. Bei einer Temperatur von 56°C kommt es zur Bildung eines kleinen endothermen Peaks bei 52,5°C.

Die Röntgenbeugungsreflexe der Extrudate im Diffraktogramm sind im Vergleich zum unbehandelten Pulver (Abbildung 51) leicht verändert (Abbildung 53). Bei den Beugungswinkeln 7,2° und 16,5° findet beispielsweise keine Reflexion statt. Es gibt keine Beugungsreflexe, die auf eine „Layered structure“ hindeuten. Es findet keine von der Extrusionstemperatur abhängige Veränderung der Röntgenbeugung der Extrudatmatrizes statt.

Das Schmelzverhalten der verschiedenen, bei unterschiedlichen Temperaturen extrudierten GPS-Extrudate ist ähnlich. Der Schmelzpeak ist deutlich schmaler als der des GPS-Pulvers, er steigt flach an und fällt nach dem Maximum bei 59,5°C steil ab (Abbildung 52). Ab einer Zylindertemperatur von 48°C tritt mit steigender Zylindertemperatur ein wachsender endothermer Peak bei 50°C bis 53°C auf.

Die Diffraktogramme der GPS-Extrudate zeigen bei 21° Röntgenbeugungsreflexe der „Layered structure“ (Abbildung 53). Im Vergleich zum unbehandelten Fettpulver, bei dem zusätzlich zwei

Beugungsreflexe bei 19° und 23° auftreten, ist ein Verlust von kristallinen Strukturen durch Extrusion zu verzeichnen.

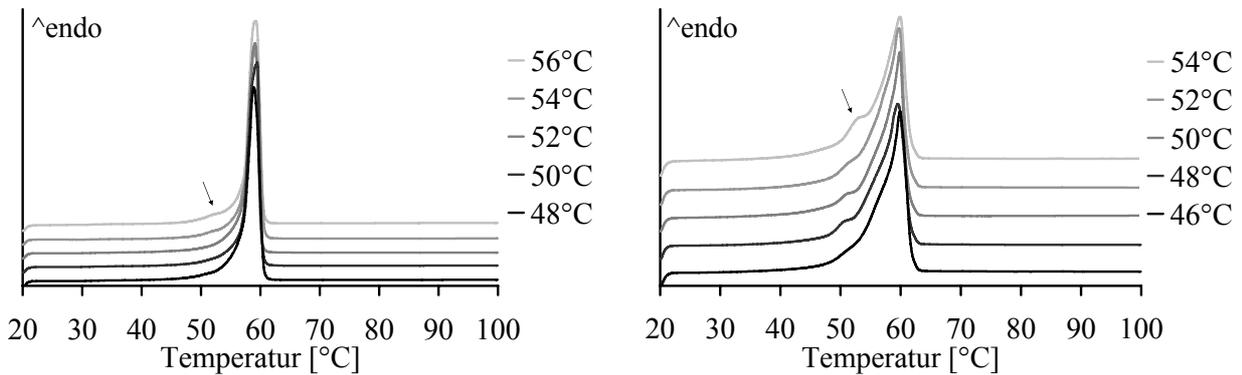


Abbildung 52

DSC-Aufheizkurven von Extrudaten auf Basis von GTM (links) und GPS (rechts), 30 Minuten nach Extrusion bei verschiedenen Temperaturen (Pfeil: endothermer Peak)

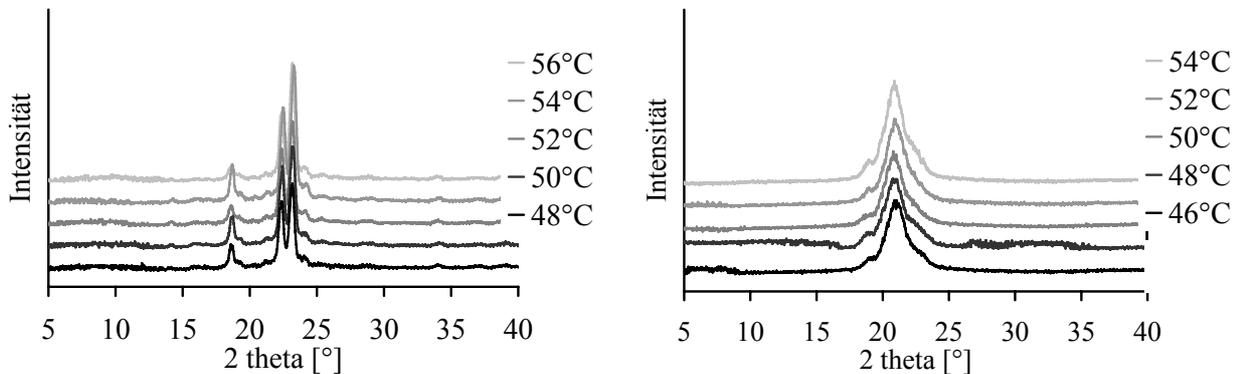


Abbildung 53

Diffraktogramme von Extrudaten auf Basis von GTM (links) und GPS (rechts), 30 Minuten nach Extrusion bei verschiedenen Temperaturen

In Abbildung 54 ist die Partikeldichte von GTM-Extrudaten nach unterschiedlichen Zylindertemperaturen im Vergleich zum GTM-Pulver und zur erstarrten Schmelze des Fettes dargestellt. Die Partikeldichten der Extrudate und des Pulvers haben Werte von deutlich über 1g/ml . Die für Fette relativ hohen Dichten werden durch einen hohen Ordnungsgrad der Moleküle im Kristallgitter verursacht. Die Extrusion des pulverförmigen Fettes führt zu einer von der Zylindertemperatur unabhängigen Erniedrigung der Partikeldichte von etwa $1,03\text{g/ml}$ auf $1,02\text{g/ml}$. Das Schmelzen des Fettpulvers führt zu einer deutlicheren Erniedrigung der Partikeldichte auf etwa $1,0\text{g/ml}$. Bei isothermen Messbedingungen kann die Partikeldichte als Maß für die Packungsdichte der Moleküle betrachtet werden (Lohani und Grant 2006). Demnach führt die Extrusion von GTM zwar zu einer Erniedrigung des Ordnungsgrades der Moleküle, diese fällt jedoch im Vergleich zum vollständigen Schmelzen geringer aus.

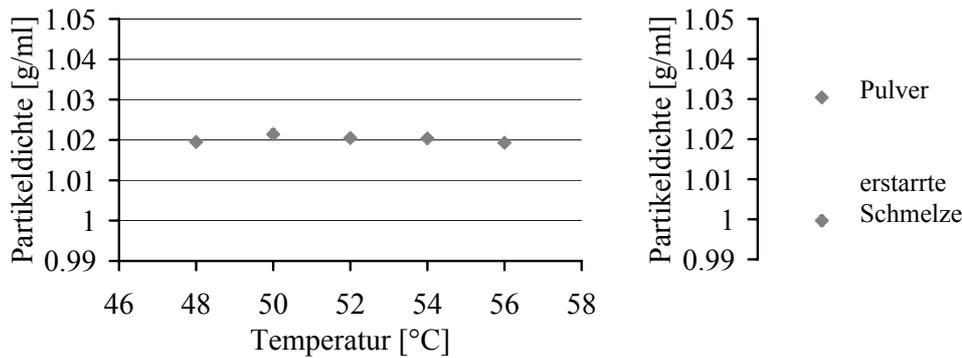


Abbildung 54

Partikeldichte von GTM-Extrudaten in Abhängigkeit von der Zylindertemperatur (links) und von GTM-Pulvern und erstarrten Schmelzen (rechts), 30 Minuten nach Extrusion/Schmelzen ($\bar{x} \pm s$, $n=1$ Einwaage, 5 Messungen)

In Abbildung 55 ist die Partikeldichte von GPS-Extrudaten im Vergleich zu GPS-Pulver und zu der erstarrten GPS-Schmelze dargestellt. Die Extrusion von GPS führt zu einer deutlichen Erniedrigung der Partikeldichte von etwa 1,04g/ml auf unter 1,015g/ml. Die Erniedrigung fällt bei einer Zylindertemperatur von 54°C besonders groß aus. Eine Partikeldichte von knapp über 1g/ml wird gemessen und erreicht einen Wert, der mit der Partikeldichte von geschmolzenem Fett vergleichbar ist. Der Verlust des Ordnungsgrades der Moleküle durch Extrusion ist somit für GPS bei hohen Temperaturen deutlich messbar. Die Extrusion deutlich unterhalb des Schmelzbereiches der Fette führt zu einer geringeren Erniedrigung des Ordnungsgrades und somit zu einer geringeren Veränderung der physikalischen Eigenschaften.

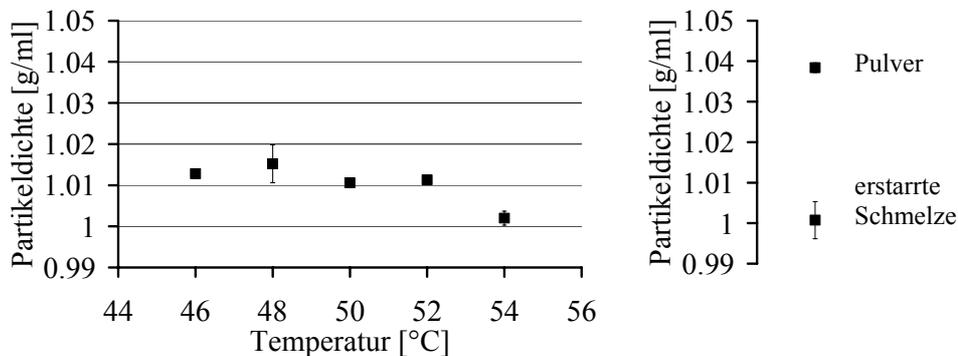


Abbildung 55

Partikeldichte von GPS-Extrudaten in Abhängigkeit von der Zylindertemperatur (links) und von GPS-Pulvern und erstarrten Schmelzen (rechts), 30 Minuten nach Extrusion/Schmelzen ($\bar{x} \pm s$, $n=1$ Einwaage, 5 Messungen)

3.4.4.2 Wirkstoffbeladene Fettextrudate

Der Einfluss der Wirkstoffbeladung von 75% Theophyllin auf die Schmelzeigenschaften von Fett und Wirkstoff nach Extrusion bei verschiedenen Temperaturen wird in Abbildung 56 und Abbildung 57 dargestellt.

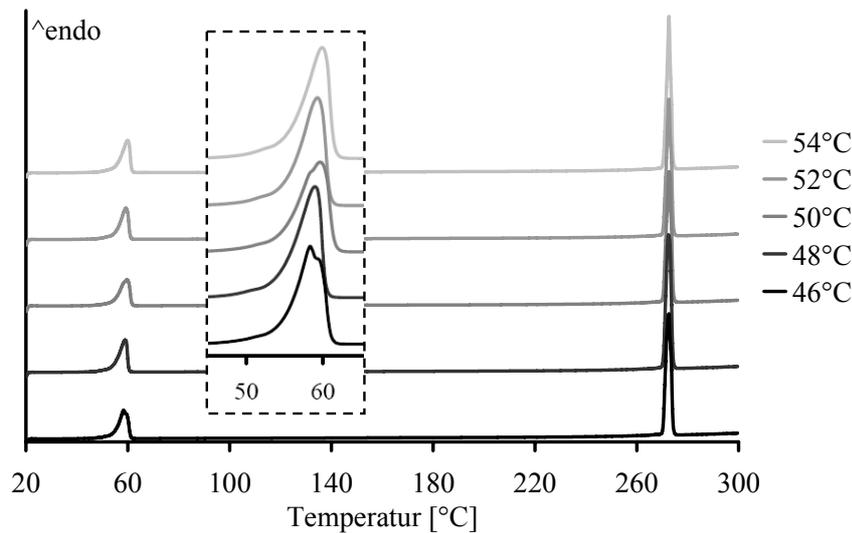


Abbildung 56

DSC-Aufheizkurven von Extrudaten auf Basis von GTM/Theophyllin (25:75), 30 Minuten nach Extrusion bei verschiedenen Temperaturen

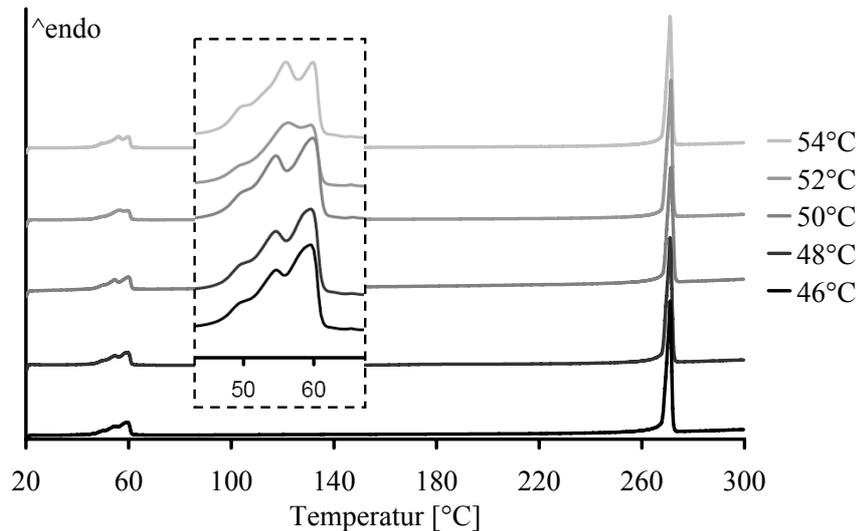


Abbildung 57

DSC-Aufheizkurven von Extrudaten auf Basis von GPS/Theophyllin (25:75), 30 Minuten nach Extrusion bei verschiedenen Temperaturen

In der DSC-Aufheizkurve wird der Schmelzpeak von Theophyllin durch die Erhöhung der Zylindertemperatur nicht beeinflusst (Abbildung 56). Die Schmelzeigenschaften von GTM werden durch die hohe Wirkstoffbeladung im Vergleich zur Extrusion des reinen Fettes verändert. Mit steigenden Zylindertemperaturen kommt es tendenziell zu einem leichten Shift des Peak-Maximums in Richtung höherer Temperaturen. So steigt dieser von etwa 58,3°C bei einer Zylindertemperatur von 46°C auf etwa 60°C bei einer Zylindertemperatur von 54°C.

Die Extrusion von GPS mit Theophyllin führt unabhängig von der Zylindertemperatur ebenfalls zu einem reproduzierbaren Schmelzverhalten des Theophyllins (Abbildung 57). GPS zeigt nach Extrusion ein heterogenes Schmelzverhalten. Die von den Zylindertemperaturen weitestgehend unabhängigen Veränderungen des Schmelzverhaltens werden in dieser Studie auf den hohen Wirkstoffanteil zurückgeführt. Die durch Reibungswärme entwickelte Temperaturerhöhung (siehe

Kapitel 3.1.4.4) führt hierbei zu einem Schmelzen des Fettes und zur Neubildung von bei niedrigen Temperaturen schmelzenden Strukturen. Die resultierende erhöhte Materialtemperatur führt in Kombination mit Scher- und Reibungskräften während der Extrusion zu einem ähnlichen Schmelzverhalten wie es nach Temperung des Fettpulvers bei 62°C beobachtet wird, siehe Abbildung 50. Die Wirkstoffbeladung spielt insofern für die Erhaltung der Fettstrukturen während der Extrusion eine entscheidende Rolle. Hierfür sind möglicherweise erhöhte Reibungskräfte zwischen ungeschmolzenen Bestandteilen verantwortlich.

3.4.5 Schmelzverhalten von GTM und GPS in An- und Abwesenheit von suspendiertem Theophyllin

Eine prinzipielle Frage bezüglich des Einflusses von suspendiertem Theophyllin auf das Schmelzverhalten der Fette sollte in diesem Versuch geklärt werden. Die reinen Fettpulver GTM und GPS sowie deren Mischungen mit 50% Theophyllin wurden in geschlossenem DSC-Tiegel in der DSC auf 100°C aufgeheizt (20°C/min) und bei 100°C über 20 Minuten getempert (siehe Abschnitt 5.3.1). Nach Abkühlung auf 20°C (20°C/min) wurden die Proben nach einer 20-minütigen Temperungsphase bei 20°C in einer zweiten Aufheizprozedur (5°C/min) untersucht und verglichen. Beide Fette zeigen in der zweiten DSC-Aufheizkurve bei Anwesenheit von Theophyllin eine geringe Veränderung des Schmelzverhaltens. Bei GTM ist ein geringer Shift des Schmelzpeak-Maximums zu niedrigeren Temperaturen zu erkennen, die Schmelzenthalpie der α -Modifikation ist deutlich reduziert. Bei GPS sind Veränderungen der Multidomänen-Struktur des Schmelzpeaks zu erkennen. Ein Peak-Shift findet nicht statt.

Das Schmelzverhalten der Fette wird durch die Anwesenheit von suspendiertem Theophyllin somit selbst bei -im Vergleich zur Extrusion- verschärften Bedingungen nach 20-minütiger Temperung bei 100°C nur leicht verändert. Es finden keine relevanten Verschiebungen des Schmelzpeaks statt. Dieses Ergebnis liefert einen Anhaltspunkt über den Einfluss von suspendiertem Theophyllin auf das Schmelzverhalten der Fette nach der Extrusion. Es schafft eine wichtige Grundlage für den thermoanalytischen Vergleich von Fetten nach Extrusionsprozessen mit und ohne Theophyllinbeladung.

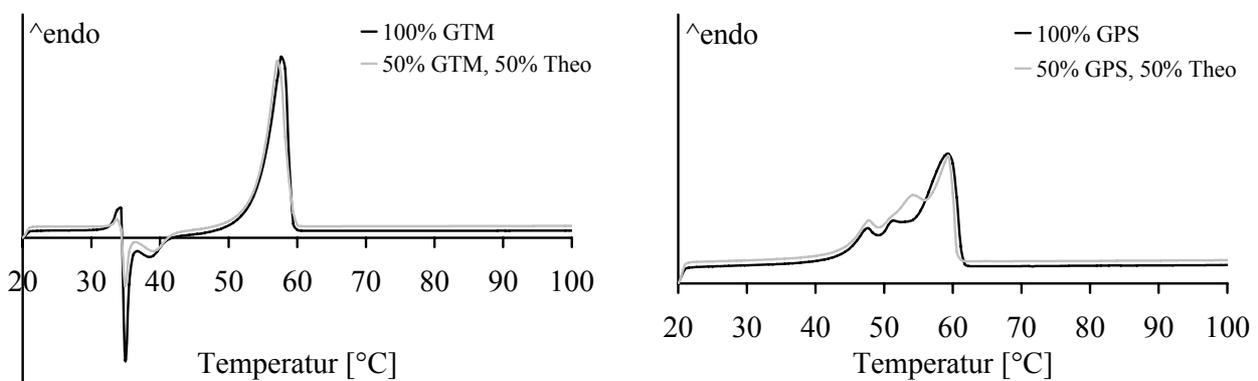


Abbildung 58

Zweite DSC-Aufheizkurve: Schmelzverhalten von GTM (links) und GPS (rechts) in An- und Abwesenheit von Theophyllin (auf den Fettanteil normiert)

3.4.6 Der feste Zustand der Wirkstoffe

Informationen bezüglich des Einflusses des Extrusionsverfahrens auf den festen Zustand der Wirkstoffe Theophyllin und Hydrochlorothiazid sollen mit Hilfe der ATR-FTIR-Spektroskopie (siehe Abschnitt 5.3.12), der Raman-Spektroskopie (siehe Abschnitt 5.3.11) und der DSC gewonnen werden. Die spektroskopischen Methoden besitzen den Vorteil, den tatsächlichen Zustand der Wirkstoffe in der extrudierten Matrix zu erfassen; wohingegen DSC-Messungen den deutlichen Nachteil aufweisen, die Proben während des Aufheizprozesses in einem dynamischen Zustand zu untersuchen. Daher sind Veränderungen der untersuchten Substanzen während der Messung nicht auszuschließen. Beispielsweise kann es während des Aufheizens zu einem Lösungsvorgang des Wirkstoffes im geschmolzenen Träger kommen. Dieser könnte zwar prinzipiell als endothermer Peak in der DSC-Aufheizkurve ersichtlich werden, jedoch unter Umständen durch den Schmelzpeak des Fettes überdeckt werden. Der Vergleich der drei verwendeten analytischen Methoden ist somit unerlässlich für die Bewertung des festen Zustandes der Wirkstoffe in der Extrudatmatrix.

Für die Versuche wird GPS mit 50%-iger Wirkstoffbeladung zu Extrudaten mit 2,7mm Durchmesser extrudiert.

Theophyllin besitzt im festen Zustand folgende Modifikationen: das stabile Anhydrat, das metastabile Anhydrat und das Monohydrat. In Abbildung 59 sind ATR-FTIR-Spektren und in Abbildung 60 Raman-Spektren von Theophyllin dargestellt.

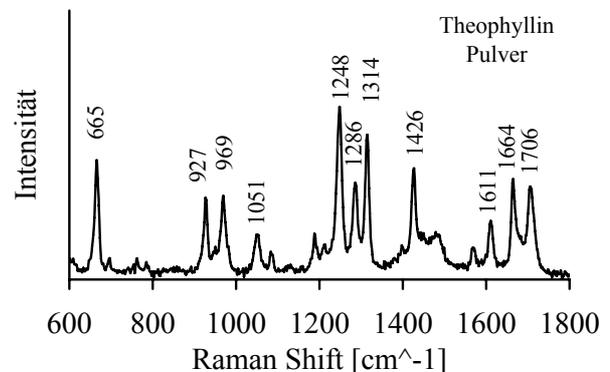
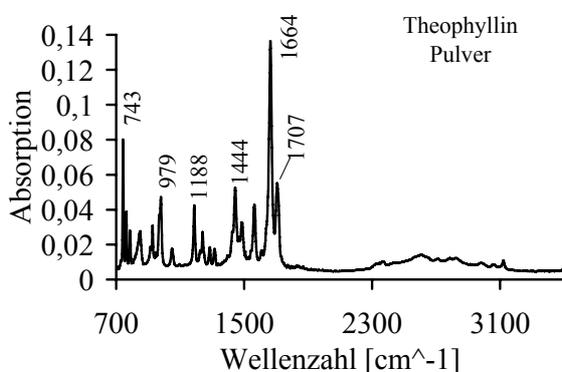
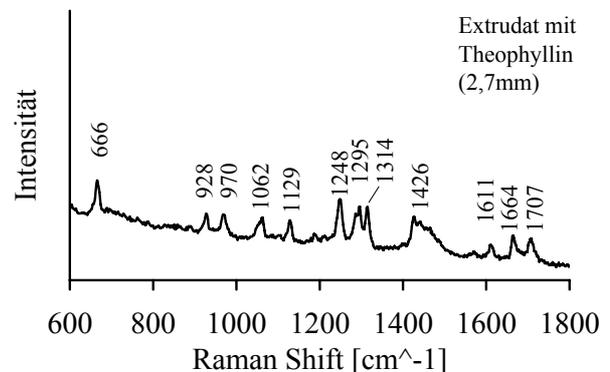
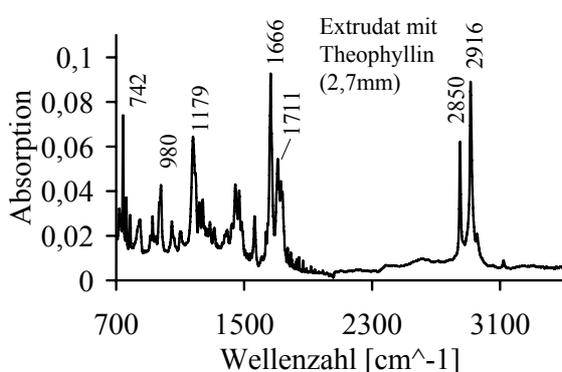


Abbildung 59

ATR-FTIR-Spektren: Theophyllin Pulver und Theophyllin/GPS (50:50)-Extrudate

Abbildung 60

Raman-Spektren: Theophyllin Pulver und Theophyllin/GPS (50:50)-Extrudate

Die Absorptionsbanden bei 1664cm^{-1} und 1707cm^{-1} in beiden Spektren werden durch asymmetrische und symmetrische C=O Schwingungen verursacht. Diese Banden sind im Monohydrat deutlich verändert und im metastabilen Anhydrat deutlich verschoben. Dementsprechend befindet sich das vermessene Theophyllin in der stabilen Anhydrat-Form. Der Peak bei 1248cm^{-1} wird durch eine planare NH-Deformation verursacht und der Peak bei 1188cm^{-1} durch C-C und C-N Schwingungen (Nolasco et al. 2006)

Im ATR-FTIR-Spektrum der Theophyllin-Extrudate werden die Peaks von Theophyllin durch die von GPS überlagert. Es können keine Peakintensitätsveränderungen bzw. Peak-Shifts für Theophyllin beobachtet werden. Die gleichen Ergebnisse liefern die Raman-Spektren: Die Peaks des Theophyllins treten im Extrudat ohne Intensitätsveränderungen und Verschiebungen auf. Dementsprechend ergeben ATR-FTIR- und Raman-Messungen, dass das Theophyllin nach der Extrusion zum Zeitpunkt der Messung unverändert in der stabilen Anhydrat-Form vorliegt und dass es nicht zu Wechselwirkungen zwischen GPS und Theophyllin kommt.

Das ATR-FTIR-Spektrum von Hydrochlorothiazid ist in Abbildung 61, das Raman-Spektrum in Abbildung 62 dargestellt.

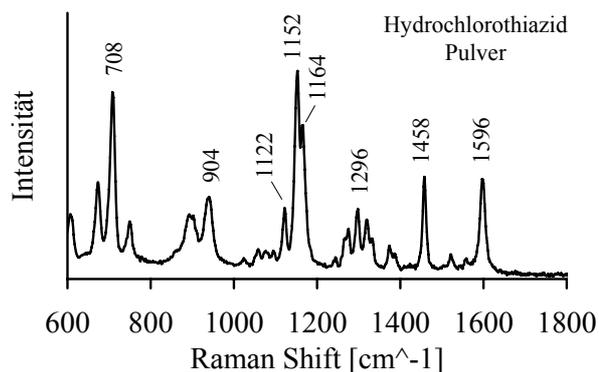
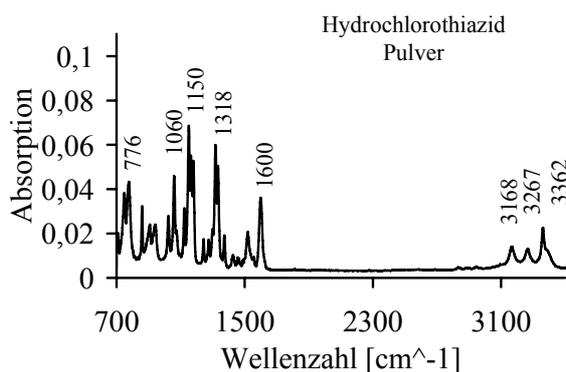
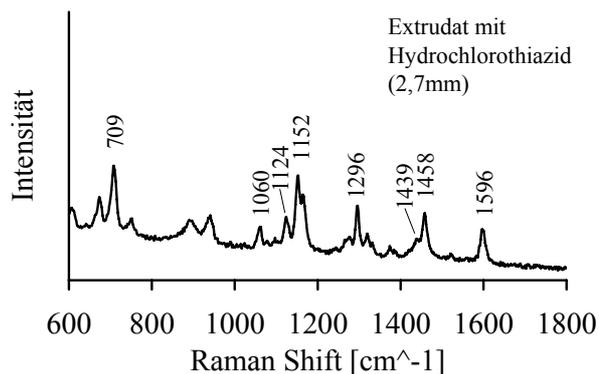
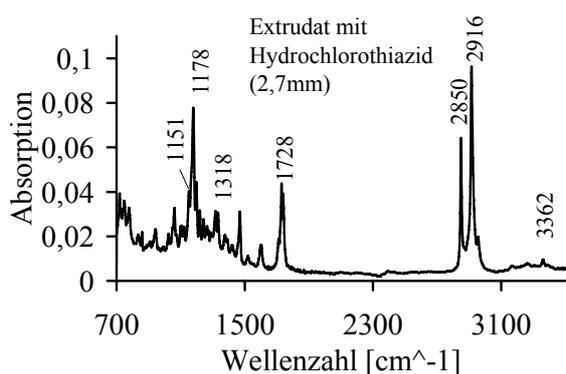


Abbildung 61

ATR-FTIR-Spektren: Hydrochlorothiazid Pulver und Hydrochlorothiazid/GPS (50:50)-Extrudate

Abbildung 62

Raman-Spektren: Hydrochlorothiazid Pulver und Hydrochlorothiazid/GPS (50:50)-Extrudate

Im ATR-FTIR-Spektrum Abbildung 61 werden die Absorptionsbanden bei 3168cm^{-1} , 3267cm^{-1} und 3362cm^{-1} N-H und C-H Schwingungen zugeordnet. Der Peak bei 1600cm^{-1} wird durch Benzol-

Schwingungen verursacht und der Peak bei 1318cm^{-1} möglicherweise durch die SO_2 -Gruppe. Es ist nicht bekannt, dass Hydrochlorothiazid Polymorphie zeigt. Nach Einbettung von Hydrochlorothiazid in GPS durch Extrusion sind zum Zeitpunkt der Messung keine Peakverschiebungen oder Intensitätsveränderungen festzustellen. Das Spektrum wird insgesamt durch die Absorptionsbanden des Fettes dominiert.

In Abbildung 62 in Raman-Spektren werden die Bande bei 708cm^{-1} wird durch C-Cl Schwingungen hervorgerufen, während die Bande bei 1152cm^{-1} durch symmetrische Schwingungen der SO_2NH_2 gebildet wird. Benzol-Schwingungen werden mit der Bande bei 1596cm^{-1} assoziiert. Nach Extrusion des Hydrochlorothiazids mit GPS werden keine physikalischen oder chemischen Änderungen erfasst. Ebenso können keine Wechselwirkungen zwischen Fett und Wirkstoff festgestellt werden. Die Banden des Hydrochlorothiazids dominieren das Raman-Spektrum.

DSC-Messungen der Wirkstoffe vor und nach der Extrusion sind in Abbildung 63 dargestellt.

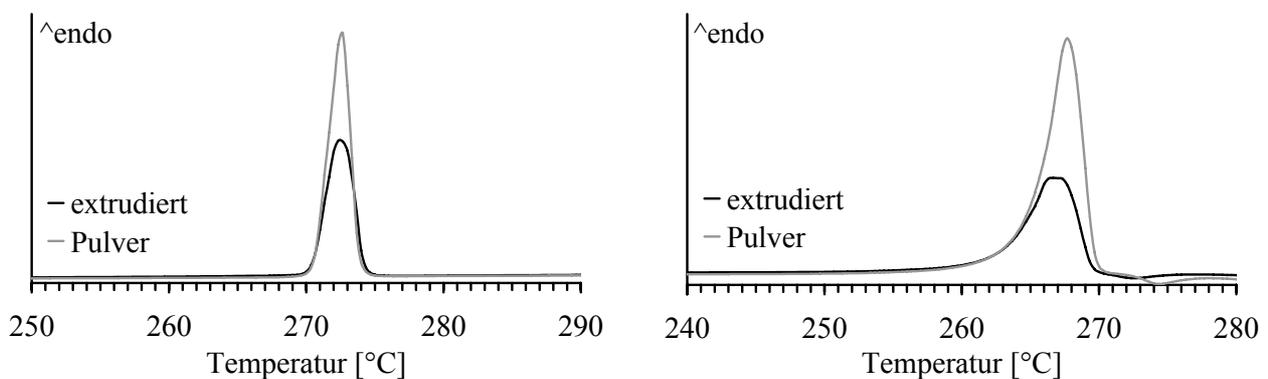


Abbildung 63

DSC-Aufheizkurven von Theophyllin (links) und Hydrochlorothiazid (rechts) als Pulver und 3 Monate nach Extrusion mit 50% GPS

Für Theophyllin sind zum Zeitpunkt der Messung keine Veränderungen des Schmelzverhaltens erkennbar. Die Messungen bestätigen das bisherige Ergebnis, dass das Theophyllin in beiden Proben als stabiles Anhydrat vorliegt. Für Hydrochlorothiazid ist hingegen eine geringe Verbreiterung des Schmelzpeaks erkennbar. Für das pulverförmige Hydrochlorothiazid ist ein exothermer Peak bei etwa $274,3^\circ\text{C}$ messbar, beim extrudierten Hydrochlorothiazid bei etwa $272,3^\circ\text{C}$. Die Änderungen der thermischen Eigenschaften des extrudierten Hydrochlorothiazids werden so interpretiert, dass das Hydrochlorothiazid im Extrudat in seiner unveränderten Modifikation vorliegt und dass die gemessene Veränderung der Schmelzenthalpie durch die Einbettung in der Fettmatrix hervorgerufen wird. Möglicherweise kommt es zwischen beiden geschmolzenen Komponenten zu Wechselwirkungen (z.B. Lösung), die im festen Zustand nicht messbar sind.

3.4.7 Stabilität der Fettextrudate

Extrudate auf Basis von GTM/Theophyllin (50:50) und GPS/Theophyllin (50:50) wurden bei 40°C gelagert und nach verschiedenen Zeitabschnitten in der DSC vermessen. Durch die Untersuchung

der Schmelzeigenschaften der extrudierten Fette können temperaturabhängige Strukturveränderungen der Matrizes erkannt werden. Die isolierten Schmelzpeaks der Fettbestandteile der Extrudate sind in Abbildung 64 dargestellt.

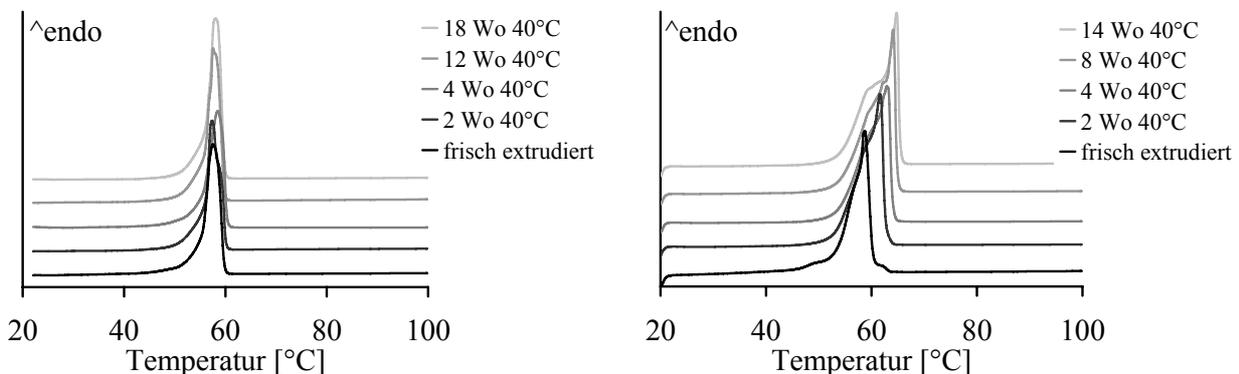


Abbildung 64

DSC-Aufheizkurven von GTM/Theophyllin (50:50)-Extrudaten (links) und GPS/Theophyllin (50:50)-Extrudaten (rechts), 30 Minuten nach Extrusion und nach Lagerung bei 40°C

Das mit 50% Theophyllin extrudierte GTM zeigt über den gesamten Beobachtungszeitraum bezüglich seiner Schmelzeigenschaften keine wesentlichen Veränderungen. Von den ersten 30 Minuten an bis zu 18 Wochen nach Einlagerung bei 40°C findet weder eine signifikante Peakveränderung noch eine Peakverschiebung statt. Der stabile Kristallisationszustand der β -Modifikation mit einem Peak-Maximum bei 59,5°C in der DSC-Aufheizkurve bleibt während der Extrusion und der Lagerung bei 40°C erhalten.

Die Extrusion von GPS mit 50% Theophyllin führt, wie bereits für das reine Fett in Kapitel 3.4.4.1 festgestellt wurde, zu einer Veränderung der Schmelzeigenschaften des GPS. In der DSC wird 30 Minuten nach Extrusion ein schmaler Schmelzpeak mit einem Peak-Maximum bei 59°C ermittelt. Über eine Lagerungszeit von 14 Wochen verschiebt sich der Schmelzbereich des Fettes zu höheren Temperaturen. Das Schmelzpeak-Maximum liegt nach 14-wöchiger Lagerung bei etwa 65°C, wobei das Schmelzverhalten zu diesem Zeitpunkt heterogen ist, ein deutlich ausgeprägter zweiter Schmelzpeak ist bei 60°C vorhanden.

In Abbildung 65 sind die Schmelzenthalpien der Fette in Fett/Wirkstoff (50:50)-Extrudaten während der Lagerung bei 40°C dargestellt. Für extrudiertes GTM wird während der ersten Tage ein geringer Anstieg der Schmelzenthalpie beobachtet, über die weitere Lagerungszeit werden Werte zwischen 188J/g und 196J/g gemessen. Dem Anstieg der Schmelzenthalpie liegt vermutlich eine Erhöhung des Kristallisationsgrades zu Grunde. Wie bereits in DSC-Messungen festgestellt wurde, führte die Extrusion zwar nicht zu einer Veränderung der kristallinen Struktur des GTM aber dennoch zu einer Verringerung seines Kristallisationsgrades. Dies bestätigten ebenso Messungen der Partikeldichten mit dem Helium-Pyknometer.

Die Veränderungen des Schmelzverhaltens von extrudiertem GPS während der Lagerung bei 40°C gehen mit einer Erhöhung der Schmelzenthalpie einher. Diese ist besonders drastisch innerhalb der ersten 10 Tage. Die Ergebnisse deuten auf eine andauernde Kristallisation und Strukturveränderungen des Fettes während der Lagerung hin.

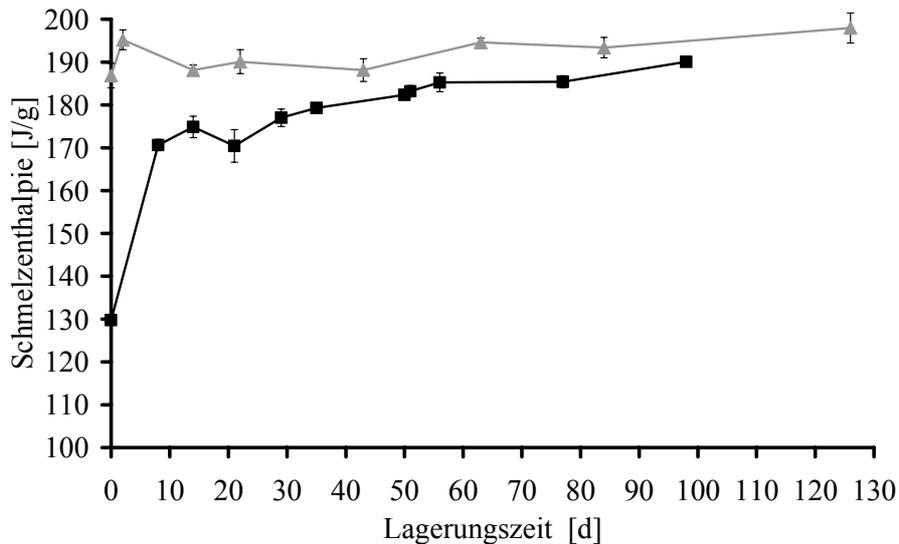


Abbildung 65

Schmelzenthalpien der Fettbestandteile in Fett/Theophyllin (50:50)-Extrudaten während der Lagerung bei 40°C: ▲ = GTM; ■ = GPS

3.4.8 Stabilität der Wirkstofffreisetzung

Die Folgen der thermischen Veränderungen der Fette in Fett/Theophyllin (50:50)-Extrudaten auf die Stabilität der Wirkstofffreisetzung während der Lagerung bei 40°C wurden ermittelt. Die Extrudate wurden im Anschluss an die Extrusion und acht Tage nach Lagerung bei 40°C in Freisetzungstudien untersucht. In den ersten acht Tagen der Lagerung finden für GTM und GPS die größten Veränderungen ihrer thermischen Eigenschaften statt. In dieser Lagerungsperiode sind somit am ehesten Veränderungen des Wirkstofffreisetzungsverhaltens zu erwarten. Um Erkenntnisse über die Langzeitstabilität der Arzneiformen zu erhalten, wurde die Wirkstofffreisetzung aus Extrudatmatrizes nach 9-monatiger Lagerung bei 40°C untersucht. Die Freisetzungprofile von GTM/Theophyllin-Extrudaten sind in Abbildung 66 dargestellt.

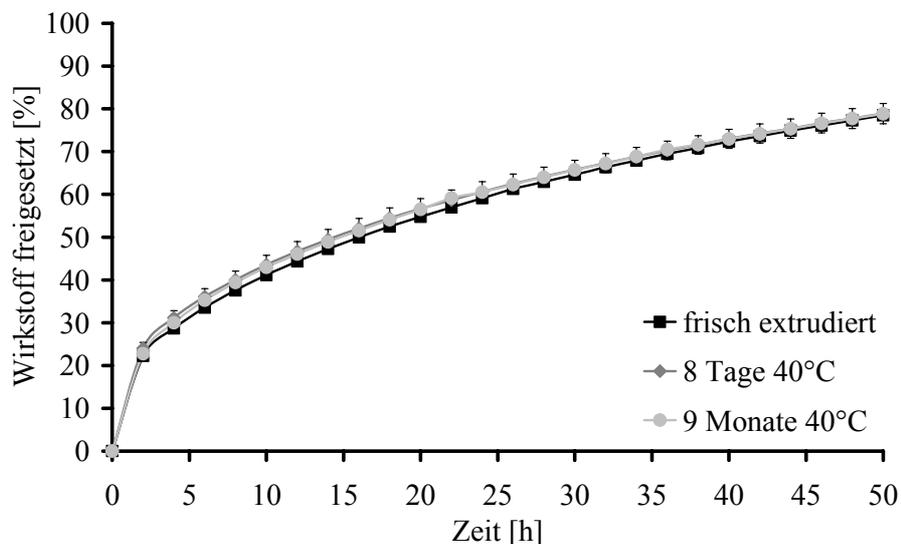


Abbildung 66

Stabilität der Wirkstofffreisetzung aus GTM/Theophyllin (50:50)-Extrudaten

Das Wirkstofffreisetzungverhalten bleibt über die gesamte Lagerungszeit nahezu unverändert. Es findet innerhalb der ersten acht Tage lediglich eine geringe Erhöhung der Wirkstofffreisetzung statt.

Das Wirkstofffreisetzungverhalten aus GPS/Theophyllin (50:50)-Extrudaten verhält sich über die Lagerungszeit instabil, siehe Abbildung 67.

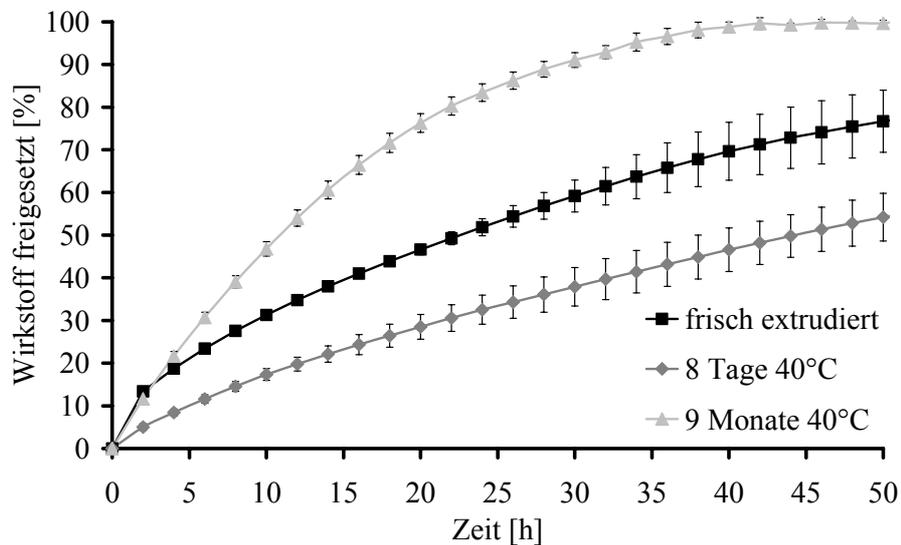


Abbildung 67

Stabilität der Wirkstofffreisetzung aus GPS/Theophyllin (50:50)-Extrudaten

Innerhalb der ersten acht Tage kommt es zu einer deutlichen Verlangsamung der Freisetzung, nach 9 Monaten wird diese wiederum deutlich erhöht. Dieses Verhalten wird möglicherweise durch die Überlagerung verschiedener Alterungsprozesse verursacht, wie sie bei Fetten während der Lagerung bekannt sind (Kapitel 1.2.4). Interessanterweise ist die Streuung der Messwerte nach neunmonatiger Lagerungszeit im Vergleich zu den anfänglichen Untersuchungen gering.

Die Lagerung bei 40°C stellt für die untersuchten Fette Extrembedingungen dar. Möglicherweise könnte eine höhere Stabilität der Wirkstofffreisetzung aus GPS-Extrudaten durch eine Lagerung bei kontrollierten, niedrigen Temperaturen, z.B. bei 5°C im Kühlschrank unter Erhalt der „Layered structure“ erreicht werden. Eine Lagerung bei unkontrollierten Bedingungen, bei der das Produkt normalen klimatischen Schwankungen ausgesetzt wäre, würde jedoch nach den Erkenntnissen dieser Studie mit einer Kristallisation von Fettbestandteilen einhergehen und voraussichtlich zu einer instabilen Wirkstofffreisetzung führen.

3.4.9 Zusammenfassung

Bei allen untersuchten Fetten (Schmelzbereiche liegen deutlich oberhalb der Lagerungstemperatur von 40°C) konnte nach Lagerung eine Erhöhung der Schmelzenthalpie durch Kristallisation beobachtet werden. Die Fette zeigen während der Lagerung ein stark heterogenes thermisches Verhalten. Eine schnelle Kristallisation wird beim homogen aufgebauten GTM und eine langsame Kristallisation beim heterogen aufgebauten GPS beobachtet.

Die Einflüsse der thermischen Behandlung der Fette knapp unterhalb ihres Schmelzpeak-Maximums sind stark von der Fettzusammensetzung abhängig. Während sich die Kristallstrukturen des GTM sprunghaft in einem Temperaturfenster zwischen 56°C und 58°C ändern, erfährt GPS über einen breiten Temperaturbereich zwischen 52°C bis 64°C unterschiedliche Strukturänderungen. Die resultierenden Schmelzeigenschaften sind nach Temperung in diesem Temperaturbereich heterogen. Nach Schmelzen erstarren die Fette unter Bildung der „Layered Structure“ aus.

Der Effekt der Extrusion der Fette bei Temperaturen unterhalb ihres Schmelzpeaks ist durch die resultierenden Extrusiondrücke und durch Scher- und Reibungskräfte mit der rein thermischen Behandlung der Fette nicht zu vergleichen. Für GTM wird nach Extrusion eine Erniedrigung der Kristallinität beobachtet, für GPS eine deutliche Veränderung des Schmelzverhaltens unter Bildung der „Layered structure“. Die Veränderungen des festen Zustandes sind in einem definierten Temperaturbereich von den Extrusionstemperaturen unabhängig. Die Einbettung von 75% Theophyllin hat auf die Schmelzeigenschaften von GTM keinen Einfluss, bei GPS wird eine Verschiebung des Schmelzpeak-Maximums in Richtung höherer Temperaturen beobachtet.

Es kann mittels verschiedener analytischer Methoden keine Veränderung des festen Zustandes der Wirkstoffe Theophyllin und Hydrochlorothiazid nach Extrusion festgestellt werden.

Die thermischen Eigenschaften von GTM sind über eine 18-wöchige Lagerung bei 40°C stabil. Ähnlich verhält sich das Wirkstofffreisetzungverhalten. Dieses zeigt über eine 9-monatige Lagerung bei 40°C keine Veränderungen. Bei GPS hingegen werden innerhalb der ersten 14 Wochen deutliche Veränderungen des Schmelzpeaks in Richtung höherer Temperaturen beobachtet. Diese gehen mit einer drastischen Veränderung der Freisetzungseigenschaften einher.

Anhand der Ergebnisse lässt sich zusammenfassen, dass die Extrusion der Fette unterhalb ihrer Schmelzbereiche im Vergleich zum Tempern und Schmelzen deutliche Vorteile in Bezug auf die Strukturhaltung des festen Zustandes besitzt. GTM, das bereits als pulverförmiges Ausgangsprodukt in einem stabilen kristallinen Zustand vorliegt, zeigt ab den ersten Minuten nach der Extrusion einen stabilen festen Zustand und eine stabile Wirkstofffreigabe. GPS ist hingegen aufgrund seiner heterogenen Zusammensetzung über eine mehrwöchige Lagerungszeit bei 40°C instabil. Der strukturhaltende Effekt der Extrusion hat somit auf die Freisetzungstabilität der Extrudate keinen entscheidenden Einfluss.

3.5 Rundung zu Pellets

3.5.1 Einleitung

Die hergestellten Fettextrudate sollten bei niedrigen Temperaturen ohne Zusätze von Lösungsmitteln weiterverarbeitet werden. Hierzu gibt es verschiedene Möglichkeiten. Extrudate können, wie in Kapitel 3.3.3.2 beschrieben, gemahlen werden, mit einem rotierenden Messer direkt nach Austritt aus der Düsenplatte zerschnitten oder in klassischer Weise im Sphäroniser zu Kugeln gerundet werden.

Der Mahlprozess erfolgt schnell und kontinuierlich; er liefert Mahlprodukte undefinierter Größe mit breiter Teilchengrößenverteilung. Ebenfalls ist die Pelletierung durch ein rotierendes Messer eine schnelle, kontinuierliche Methode, die zu zylinderförmigen Pellets führt. Sie bietet gegenüber dem Mahlprozess einen Vorteil bezüglich der Reproduzierbarkeit der Form. Für eine enge Teilchengrößenverteilung ist jedoch ein kontinuierlicher Extrudatfluss durch die Düsenplatte notwendig, der bei stumpfen Schnecken spitzen ein Problem darstellen kann. Die Rundung der Extrudate im Sphäroniser zu kugelförmigen Pellets mit enger Teilchengrößenverteilung bietet ebenfalls diverse Vorteile. Die Produkte haben eine reproduzierbare, definierte Form und Oberfläche, sie lassen sich sehr gut in Kapseln abfüllen, und sie eignen sich aus diesen Gründen bestens für den Einsatz als Retardmatrices in multipartikulären Arzneiformen. Allerdings stellt der Rundungsprozess an die Extrudate gewisse Anforderungen bezüglich ihrer mechanischen Eigenschaften. Die Masse sollte über eine gewisse Sprödigkeit verfügen, damit die Extrudate in kurze Segmente zerbrechen, und andererseits muss sie für die Rundung plastisch verformbar sein.

Fette können in Abhängigkeit von ihrer Temperatur über die erforderlichen mechanischen Eigenschaften verfügen. Sie sind spröde bei Raumtemperatur und erweichen aufgrund ihres breiten Schmelzbereiches über einen definierten Temperaturbereich, in dem sie ohne zu verkleben plastisch verformbar sind. Eine Rundung zu Kugeln erscheint aufgrund dieser Tatsachen im temperierten Sphäroniser bei ansteigender Materialtemperatur während des Sphäronisierens als möglich.

Die lösungsmittelfreie Rundung von Fettextrudaten im Sphäroniser bedarf der Entwicklung geeigneter Prozess- und Rezepturparameter, die eine stabile und robuste Pelletherstellung mit reproduzierbaren Produkteigenschaften ermöglichen. Grundlegende Untersuchungen zur Rundung von Fettextrudaten im Sphäroniser werden in diesem Kapitel erläutert. Der Einfluss der Rezeptur- und Prozessparameter auf die Rundungsqualität der Extrudate wird hierbei analysiert. Die Aufklärung des Rundungsprozesses spielt dabei eine wichtige Rolle und dient dem besseren Verständnis bei der Wahl und Kontrolle der geeigneten Rundungstemperatur, die für die erfolgreiche Rundung der Fettextrudate entscheidend ist. Die gewonnenen Fettpellets werden bezüglich ihrer Eignung als Retardmatrices in Wirkstofffreisetzungstudien untersucht.

3.5.2 Vorversuche

Für die Entwicklung geeigneter Rezepturen zur erfolgreichen Rundung von Fettextrudaten im Sphäroniser ist die Variation bestimmter physikalischer Eigenschaften der zu rundenden Extrudate sinnvoll. Hierzu gehören sowohl die Veränderung der Schmelzeigenschaften als auch die Veränderung der mechanischen Festigkeit. Beides wurde durch die Extrusion eines binären Fettgemisches unter Variation der jeweiligen, bei unterschiedlichen Temperaturen schmelzenden Fettanteile erreicht (Kapitel 5.2.3). Hierzu wurde GTM (Schmelzpeak DSC bei 58,8°C) in Kombination mit dem bei deutlich niedrigeren Temperaturen schmelzenden Hartfett Witocan (Schmelzpeak DSC bei 41,3°C) bei einer Wirkstoffbeladung von 20% extrudiert. Die bei einer Zylindertemperatur von 35°C hergestellten Extrudate wurden im Texture Analyzer mechanisch untersucht (siehe Abschnitt 5.3.16) und im temperierten Sphäroniser bei verschiedenen Temperaturen gerundet. Die aufgebrauchten Kräfte, die zu einem Bruch der Extrudate führten, und die ermittelten optimalen Rundungstemperaturen, sind in Abbildung 68 für die jeweiligen Extrudate dargestellt.

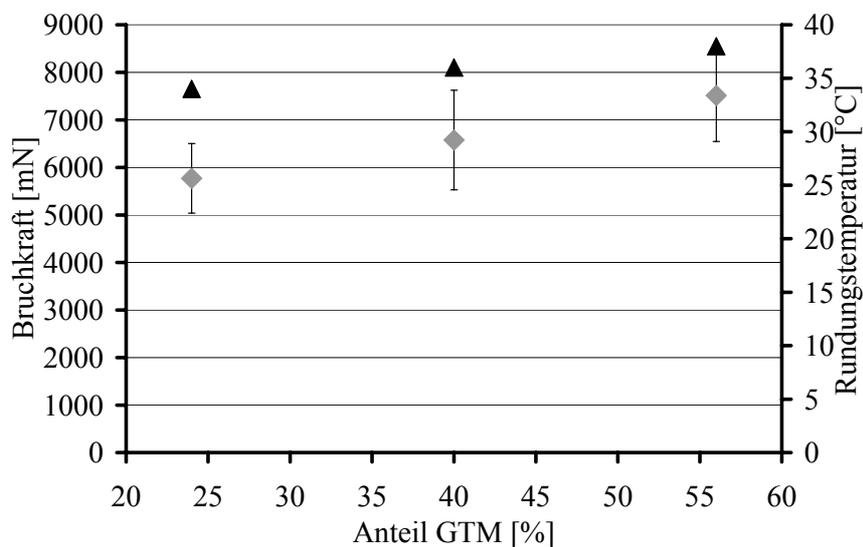


Abbildung 68

Bruchkräfte und Rundungstemperatur von Fettextrudaten auf Basis unterschiedlich zusammengesetzter binärer Fettmischungen: \blacklozenge = Bruchkraft ($\bar{x} \pm s$, $n=30$); \blacktriangle = Rundungstemperatur (Rezepturen: 20% Theophyllin, 80% Fett-Gemisch (Witocan/GTM = 7:3; 5:5; 3:7))

Die Standardabweichungen der ermittelten Bruchkräfte sind, wie für Bruchkraftmessungen charakteristisch, vergleichsweise groß. Dennoch ist ein Trend in Richtung einer Zunahme der Bruchkraft bei zunehmendem GTM-Anteil zu beobachten. Mit steigendem Anteil an GTM und zunehmender Bruchkraft der Extrudate nimmt auch die ermittelte optimale Rundungstemperatur zu. Diese wurde während der Rundungsversuche im Sphäroniser ermittelt. Eine Rundung der Extrudate wurde bei der ermittelten Temperatur ermöglicht, wobei die Extrudate noch nicht verklebten.

3.5.3 Rezeptur- und Prozessparameter

Anlehnend an die Ergebnisse der Vortests wurden systematische Rundungsversuche mit Extrudaten auf Basis von gezielt variierten binären Fettmischungen durchgeführt. Hierzu wurden die Fett/Wirkstoff-Gemische gemischt und bei einer Zylindertemperatur von 35°C extrudiert. Es wurde untersucht, ob die Rundungseigenschaften der Extrudate von ihrer chemischen Zusammensetzung und damit von ihrem Schmelzverhalten und ihren unterschiedlichen mechanischen Festigkeiten abhängig sind. Ziel war es, die optimalen Bedingungen für die Rundung von Fettextrudaten zu finden. In Tabelle 10 sind die untersuchten Rezepturen der Extrudate mit den entsprechenden Rundungstemperaturen des Sphäroniser-Mantels aufgeführt.

Tabelle 10

Rezepturen der Extrudate und ihre Rundungstemperaturen

Bezeichnung	Theophyllin [%]	Witocan [%]	GTM [%]	Temperatur T [°C]
27%GTM/34°C	55	18	27	34
27%GTM/36°C	55	18	27	36
31,5%GTM/35°C a	55	13,5	31,5	35
31,5%GTM/35°C b	55	13,5	31,5	35
31,5%GTM/35°C c	55	13,5	31,5	35
36%GTM/34°C	55	9	36	34
36%GTM/36°C	55	9	36	36

In Abbildung 69 sind die DSC-Aufheizkurven und die festen Fettanteile (SFC) der verwendeten binären Fettmischungen dargestellt, siehe Kapitel 5.3.5.2.

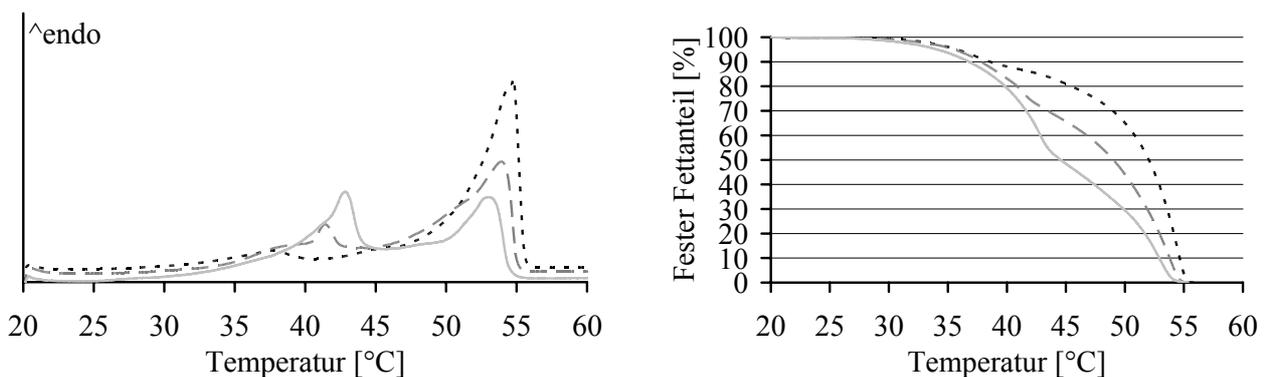


Abbildung 69

DSC-Aufheizkurven (links) und fester Fettanteil (rechts) der Fettmischungen bei verschiedenen Temperaturen: - - - = GTM/Witocan (80:20); - - - = GTM/Witocan (70:30); — = GTM/Witocan (60:40)

Mit abnehmendem GTM-Anteil kommt es zu einer leichten Verschiebung des GTM-Schmelzpeaks zu niedrigeren und des Witocan-Schmelzpeaks zu höheren Temperaturen. Der feste Fettanteil wird durch Veränderungen des Fett-Gemisches über einen breiten Temperaturbereich verändert. Bis zu einer Temperatur von 38°C sind die festen Fettanteile der Fettgemische jedoch ähnlich.

Die hergestellten Extrudate wurden in Chargen von 300g in einem Sphäroniser mit temperierbarem Mantel bei einer Umdrehungsgeschwindigkeit von 1500UpM gerundet (siehe Abschnitt 5.2.4). Die Rundungsversuche erfolgten über einen maximalen Zeitraum von 900 Sekunden oder bis zu einem Verkleben der Pellets. Über den gesamten Prozess wurde die Pellettemperatur kontaktlos mit Hilfe eines Infrarotthermometers gemessen (siehe Abschnitt 5.3.17). In definierten Zeitabständen wurden Proben der gerundeten Pellets aus dem laufenden Prozess entnommen und mit Hilfe der Bildanalyse untersucht (siehe Abschnitt 5.3.15). In Abbildung 70 sind die Materialtemperaturen der Pellets über die Prozesszeit aufgetragen.

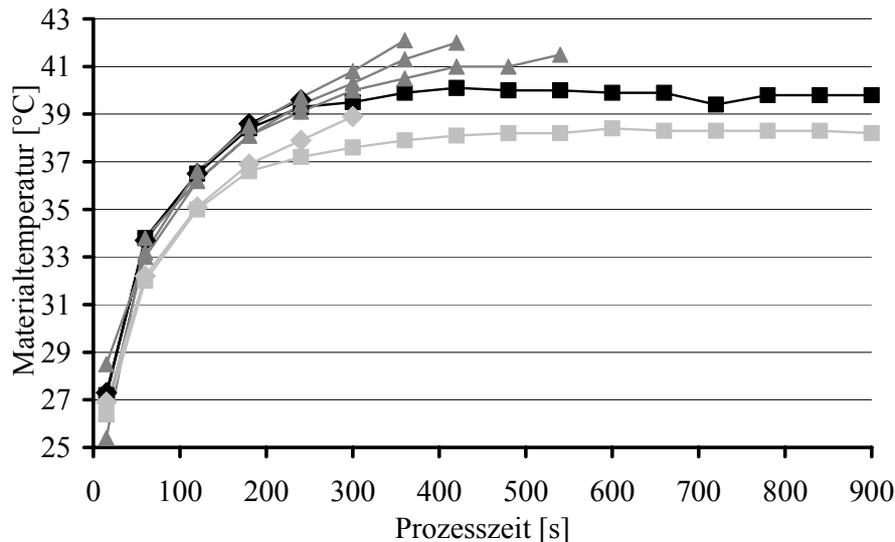


Abbildung 70

Die Materialtemperatur während des Rundungsprozesses in Abhängigkeit von der Prozesszeit und der Pelletrezeptur: ◇ = 27% GTM; △ = 31.5% GTM; □ = 36% GTM; ■ = 36°C; ■ = 35°C; ■ = 34°C

Bei einigen Rezepturen zeigt die Temperaturkurve einen nahezu asymptotischen Verlauf; der Temperaturanstieg erfolgt zu Beginn des Prozesses schnell und wird über die Zeit immer langsamer. Bei allen Versuchen wird die Temperatur des Sphäroniser-Mantels bereits in den ersten 100 Sekunden überschritten. Nach langen Rundungszeiten wird für die Rezepturen 36%GTM/36°C und 36%GTM/34°C eine Gleichgewichtstemperatur erreicht. Die hohe Produkttemperatur während des Rundungsvorgangs ist eine Folge der entstandenen Reibungswärme im Sphäroniser. Diese wird erzeugt durch interpartikuläre Reibung zwischen den rotierenden Pellets und durch die Reibung zwischen Pellets und Riffelscheibe bzw. Mantel des Sphäronisers. Ein Teil des in die Rotation der Riffelplatte eingebrachten Energieeintrags wird auf diese Weise in Wärme umgewandelt.

Wie der Vergleich zwischen den Rezepturen 36%GTM/36°C und 36%GTM/34°C ergibt, ist die Wärmeentwicklung dennoch von der Manteltemperatur des Sphäronisers abhängig. Die Temperaturdifferenz bei Gleichgewichtseinstellung entspricht etwa der Temperaturdifferenz zwischen den beiden Manteltemperaturen. Allerdings spielen bei der Temperatureinstellung weitere materialabhängige Faktoren eine Rolle. So ist tendenziell ersichtlich, dass ein hoher GTM-Anteil zu niedrigeren Materialtemperaturen führt.

Während des Rundungsprozesses kann bei einigen Rezepturen kurz vor dem Verkleben der Pellets ein deutlicher Temperaturanstieg beobachtet werden. Bei den Rezepturen $31,5\%GTM/35^{\circ}C a$, $31,5\%GTM/35^{\circ}C b$ und $31,5\%GTM/35^{\circ}C c$ kommt es hierdurch zu einem zweiphasigen Temperaturverlauf. Für die Rezeptur $27\%GTM/36^{\circ}C$ kann dieser Effekt nicht beobachtet werden. Ebenso tritt er bei Rezepturen mit hohen GTM-Anteilen von 36% nicht auf, da die Pellettemperaturen deutlich unterhalb der Verklebungstemperaturen blieben. Der beobachtete Temperaturanstieg geht mit einem zunehmenden Anteil an flüssigen Fettbestandteilen einher und wurde bereits in der Literatur für Rundungsversuche im Schnellmischer beschrieben (Evrard et al. 1999). Bei der Granulierung von Fett/Wirkstoff-Pulver-Gemischen wurde während des Prozesses ein zweiphasiger Temperaturverlauf beobachtet. Während der Granulatbildung kam es durch ein Schmelzen der Fettbestandteile zu einer deutlichen Erhöhung der Produkttemperatur. Dieser beobachtete Temperaturanstieg ist schlecht kontrollierbar und, wie für die Rezepturen $31,5\%GTM/35^{\circ}C a$, $31,5\%GTM/35^{\circ}C b$ und $31,5\%GTM/35^{\circ}C c$ ersichtlich, auch schlecht reproduzierbar. Aus den unterschiedlichen Temperaturverläufen für ein und dieselbe Rezeptur ergeben sich deutliche Unterschiede bezüglich der Rundungszeiten. Da die Temperierung der Pellets durch Reibungskräfte erfolgt, haben mehrere Faktoren einen Einfluss auf die Temperaturerhöhung. Der entstandene Feinanteil spielt hierbei möglicherweise ebenso eine Rolle wie elektrostatische Wechselwirkungen und die Größe und Form der gerundeten Partikel. Einen weiteren Einfluss kann die Wärmeleitfähigkeit der Materialien haben, die von dem inter- und intrapartikulären Materialkontakt innerhalb der Matrices abhängig ist und im Allgemeinen mit wachsenden Anteilen an flüssigen Bestandteilen zunimmt. Das Aspect Ratio der Pellets wird als Funktion von Prozesszeit und -temperatur in den Abbildungen 71 und 72 dargestellt.

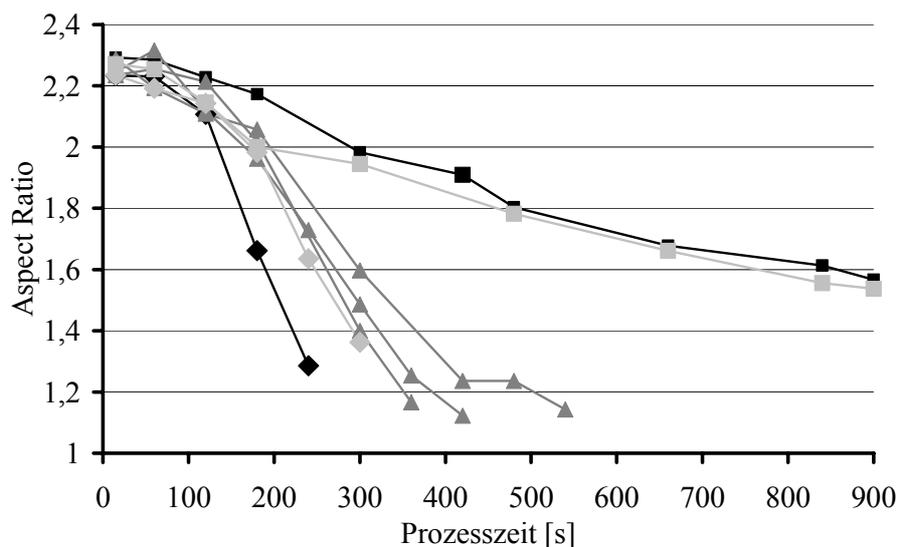


Abbildung 71

Das Aspect Ratio der Pellets während des Rundungsprozesses in Abhängigkeit von der Prozesszeit und der Pelletrezeptur: ◇ = 27% GTM; △ = 31.5% GTM; □ = 36% GTM; ■ = 36°C; ■ = 35°C; ■ = 34°C

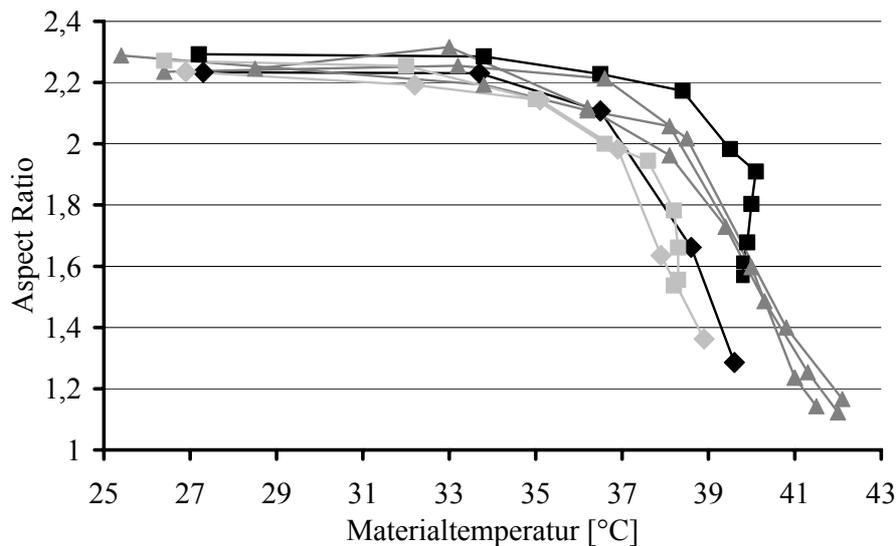


Abbildung 72

Das Aspect Ratio der Pellets während des Rundungsprozesses in Abhängigkeit von der Materialtemperatur und der Pelletrezeptur: \diamond = 27% GTM; Δ = 31.5% GTM; \square = 36% GTM; \blacksquare = 36°C; \blacksquare = 35°C; \blacksquare = 34°C

In der vorgestellten Versuchsreihe variiert das Aspect Ratio der hergestellten Pellets stark, die Rundung der Pellets war in Einzelfällen bis zu Werten von unter 1,2 möglich. Der Wert des Aspect Ratios nimmt während des Prozesses in einem zweiphasigen Verlauf ab. Zwischen den ersten 15 und 100 Sekunden der Prozesszeit, bei Temperaturen unterhalb 34°C, findet nur eine geringe Erniedrigung des Aspect Ratios, d.h. nur eine geringfügige Rundung der Partikel statt. Das Aspect Ratio bleibt unverändert bei über 2,2. Dies deutet ebenfalls darauf hin, dass die Bruchprozesse der Extrudate in kleinere Segmente bei der ersten Probenziehung nach 15 Sekunden weitgehend abgeschlossen sind.

Ab einer definierten Prozesstemperatur (34°C bis 37°C), welche von den jeweiligen Rezepturbestandteilen abhängig ist, kommt es in der zweiten Prozessphase zu einer effizienten Rundung der Partikel und einer deutlichen Abnahme des Aspect Ratio. Der Kurvenverlauf wird in dieser Phase deutlich von dem GTM-Anteil der Rezeptur beeinflusst. Mit sinkendem Anteil an hoch schmelzendem Fett kommt es zu einem steileren Abfall des Aspect Ratio. Der feste Fettanteil bewegt sich in diesem Temperaturbereich bei etwa 90% bis 96%.

Die Rundung der Pellets wird von der Manteltemperatur des Sphäronisiers interessanterweise nur in den Fällen beeinflusst, wo die Materialtemperatur der Pellets hoch genug ist, um zu einer effektiven Rundung der Pellets zu führen. Rezepturen mit niedrigen GTM-Anteilen wurden von der Manteltemperatur entsprechend beeinflusst. Je höher diese war, umso effizienter wurde gerundet. Dies ist bei Rezepturen mit einem hohen GTM-Anteil nicht zu beobachten, hier hat lediglich die Prozessdauer einen Einfluss auf die Rundung der Pellets. Die Erniedrigung des Aspect Ratios erfolgte insgesamt langsamer.

Das Verkleben der Pellets trat in Abhängigkeit des GTM-Anteils in der Rezeptur bei jeweils unterschiedlichen Temperaturen ein. Pellets mit einem GTM-Anteil von 27% verklebten bei etwa 39°C, Rezepturen mit einem Anteil von 31,5% verklebten bei etwa 42°C. Die

Verklebungstemperatur der Rezeptur mit 36% Witocan wurde in separaten Versuchen ermittelt und lag bei etwa 45°C. Der feste Fettanteil der Fettgemische variiert in dem als Verklebungstemperatur definierten Temperaturbereich, er liegt zwischen 75% und 81%. Auf die Gesamtrezeptur umgerechnet (55% Theophyllin, 45% Fett-Gemisch), bedeutet dies, dass ein geschmolzener Fettanteil von 8,6% bis 11,3% zu einem Verkleben der Pellets führte.

Anhand der Ergebnisse der durchgeführten Versuche kann zusammengefasst werden, dass sowohl die Manteltemperatur als auch der GTM-Anteil einen entscheidenden Einfluss auf die Rundungseigenschaften der Extrudate besitzen. Beide Parameter müssen den entsprechenden Erfordernissen angepasst werden, um kugelförmige Pellets zu erhalten. Der GTM-Anteil beeinflusst insbesondere die Verklebungstemperatur. Aufgrund dessen sollte der Anteil nicht zu niedrig sein, um ein Verkleben bei niedrigen, unkontrollierbaren Temperaturen, die durch Reibungswärme schnell erreicht werden, zu vermeiden. Die Manteltemperatur sollte hoch genug eingestellt werden, um ein Erweichen der Extrudate zu ermöglichen, aber niedrig genug sein, um ein schnelles Verkleben zu vermeiden und eine ausreichend lange Rundungszeit zu gewährleisten. Dies ist tatsächlich notwendig, wie für die Rezepturen *27%GTM/34°C* und *27%GTM/36°C* ersichtlich wurde. Diese verklebten nach 300 und 250 Sekunden ohne ein Aspect Ratio von 1,2 zu erreichen.

3.5.4 Rundungstemperatur

Da die Rundungstemperatur auf die Rundungseigenschaften der Extrudate einen wesentlichen Einfluss nimmt, wurden Extrudate auf Basis einer binären Fettmischung mit einem GTM-Anteil von 27% bei drei verschiedenen Temperaturen gerundet, siehe Tabelle 11. Das Ziel dieser Versuche war die Ermittlung der geeigneten Prozessstemperatur für die optimale Rundung der Extrudate. Die Rundungsversuche wurden bis zu einem Verkleben der jeweiligen Rezepturen durchgeführt.

Tabelle 11

Rezepturen der Extrudate und ihre Rundungstemperaturen

Bezeichnung	Theophyllin [%]	Witocan [%]	GTM [%]	Temperatur T [°C]
<i>27%GTM/31°C</i>	55	18	27	31
<i>27%GTM/32,5°C a</i>	55	18	27	32,5
<i>27%GTM/32,5°C b</i>	55	18	27	32,5
<i>27%GTM/34°C</i>	55	18	27	34

In Abbildung 73 sind die Materialtemperaturen der Pellets während des Prozesses dargestellt. Die Materialtemperaturen zeigen eine deutliche Abhängigkeit von der eingestellten Manteltemperatur des Sphäronisers. Selbst bei langen Prozesszeiten von über 1100 Sekunden wird bei Rezeptur *27%GTM/31°C* kein Temperaturgleichgewicht erreicht. Anfänglich kommt es zu einem steilen Anstieg der Temperatur, wobei dieser über die Zeit deutlich abnimmt und in den letzten 500 Sekunden moderat verläuft. Interessanterweise ist bei der verwendeten Rezeptur kurz vor dem Verkleben kein Temperaturanstieg zu beobachten. Dies verdeutlicht, dass die Temperaturentwicklung während des Rundungsprozesses stark materialabhängig ist. Eine mögliche

Folge dieses einphasigen Temperaturverlaufs ist die höhere Reproduzierbarkeit der Rundungsparameter, wie sie in diesen Versuchen für die Rezepturen 27%GTM/32,5°C a und 27%GTM/32,5°C b gezeigt werden konnte.

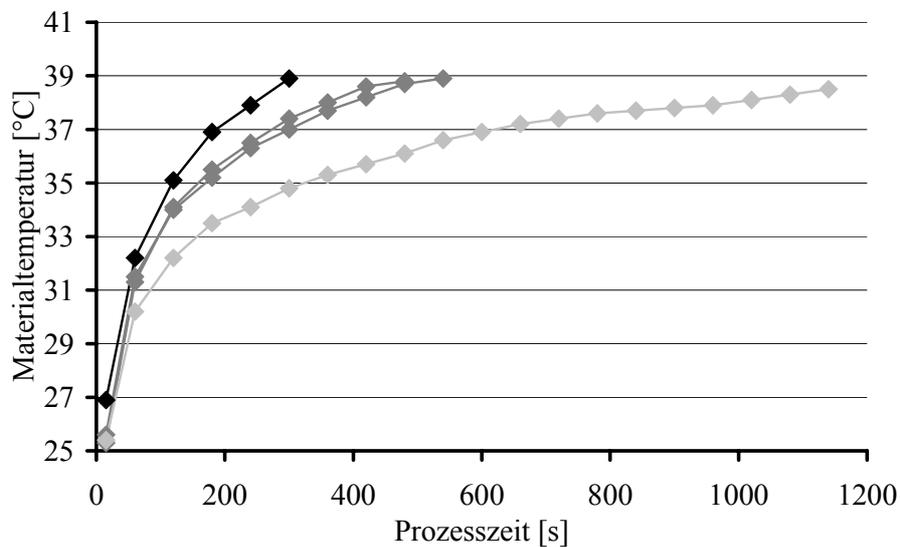


Abbildung 73

Die Materialtemperatur während des Rundungsprozesses in Abhängigkeit von der Prozesszeit:

◆ = 34°C; ◆ = 32,5°C; ◆ = 31°C

In Abbildung 74 ist das Aspect Ratio der Pellets über die Prozesszeit aufgetragen.

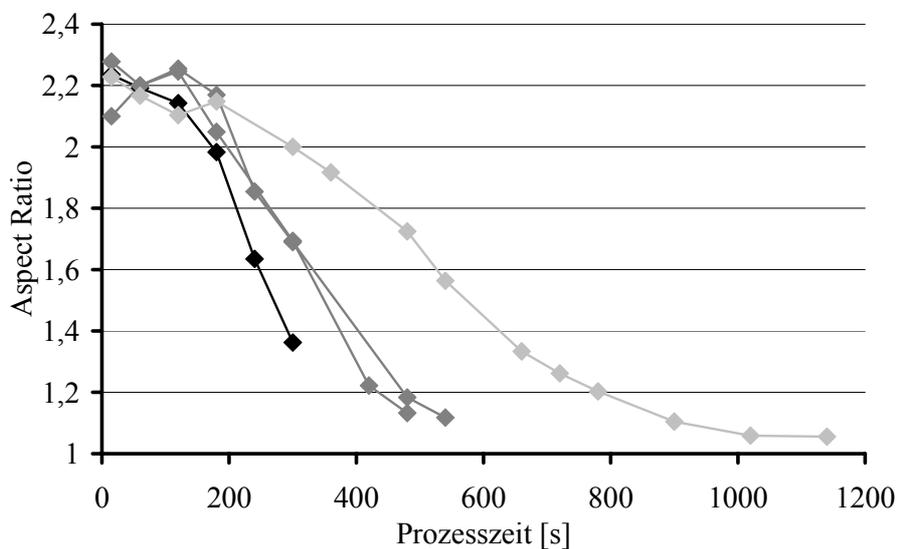


Abbildung 74

Das Aspect Ratio der Pellets während des Rundungsprozesses in Abhängigkeit von der Prozesszeit: ■ = 34°C; ■ = 32,5°C; ■ = 31°C

Die Rundungseigenschaften werden maßgeblich von den Manteltemperaturen beeinflusst. Je höher diese eingestellt sind, umso steiler fällt das Aspect Ratio ab, d.h. umso schneller wird gerundet. Bei zu hoher Temperatur (34°C) kommt es zu einem frühzeitigen Verkleben der Pellets bei Aspect Ratios von etwa 1,35. Bei niedrigeren Manteltemperaturen von 32,5°C und 31°C können die

Extrudate hingegen zu runden Pellets mit Aspect Ratios von unter 1,1 gerundet werden. Bei einer Manteltemperatur von 31°C wird bezüglich der Rundheit der Pellets ein Gleichgewichtszustand erreicht; über einen Zeitraum von über ca. 250 Sekunden werden Pellets mit einem Aspect Ratio von unter 1,1 prozessiert, ohne dabei zu verkleben. Dies entspricht einem robusteren Prozess als bei den vorangegangenen Beispielen, bei denen der entsprechende Zeitabschnitt deutlich kürzer war. Die Ergebnisse verdeutlichen, dass die Prozesszeiten für eine effektive Rundung nach unten deutlich begrenzt sind und auch durch eine Temperaturerhöhung nicht verkürzt werden können. Im beschriebenen Beispiel liegt die erforderliche Rundungszeit bei mindestens 900 Sekunden. Der Prozess ist damit im Vergleich zur feuchten Sphäronisation zeitaufwändig.

In Abbildung 75 ist das Aspect Ratio der Pellets in Abhängigkeit von der Materialtemperatur bei unterschiedlichen Manteltemperaturen dargestellt.

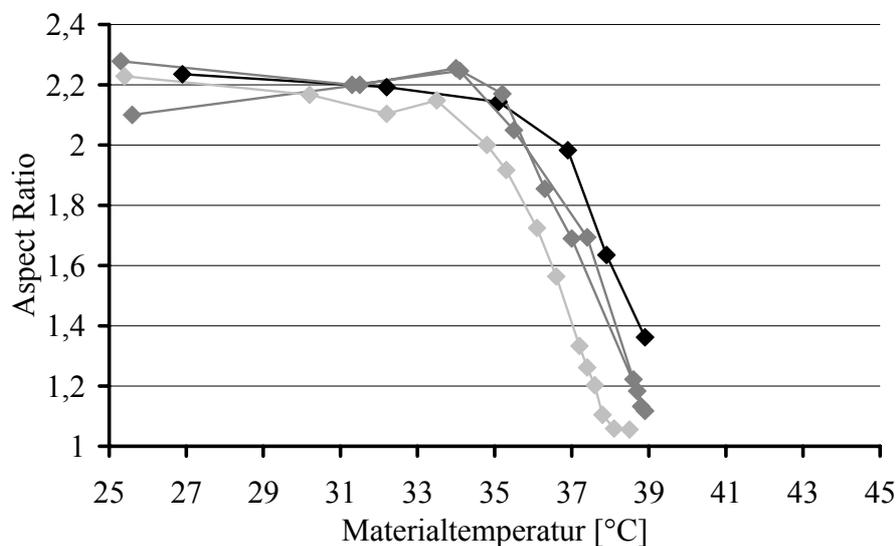


Abbildung 75

Das Aspect Ratio der Pellets während des Rundungsprozesses in Abhängigkeit von der Materialtemperatur bei unterschiedlichen Manteltemperaturen: ◆ = 34°C; ◆ = 32,5°C; ◆ = 31°C

In der ersten Aufheizperiode kommt es wie bereits beschrieben zunächst nicht zu einer effektiven Rundung der Extrudate, das Aspect Ratio bleibt bei etwa 2,2. Ab einem Temperaturbereich von 34°C bis 35°C, welches etwa einem 95%-igen festen Anteil im Fett-Gemisch entspricht, kommt es zu einer deutlichen Erniedrigung des Aspect Ratio. Die weitere Rundungsphase erfolgt deutlich effizienter, pro Grad Celsius wird das Aspect Ratio um etwa 0,3 erniedrigt. Die Erniedrigung erfolgt über einen definierten Temperaturabschnitt nahezu linear, wobei dieser von der Einstellung der Manteltemperatur maßgeblich beeinflusst wird. Bei einer Manteltemperatur von 31°C erreicht das Aspect Ratio bei 38°C Produkttemperatur sein Minimum bei 1,06. Eine weitere Temperaturerhöhung führt nicht zu einer weiteren Erniedrigung. Bei einer Manteltemperatur von 34°C hingegen liegt das Aspect Ratio bei einer Produkttemperatur von 38°C noch bei über 1,6.

Abbildung 74 und Abbildung 75 verdeutlichen erneut, dass der Rundungsprozess eine Funktion von Produkttemperatur und Rundungszeit darstellt. Beide Faktoren werden bei gleich bleibender

Rezeptur durch die Manteltemperatur beeinflusst. Die Wahl der geeigneten Manteltemperatur ist dementsprechend entscheidend für die Effektivität und Robustheit des Rundungsprozesses und ermöglicht, wie in diesen Versuchen gezeigt, die Rundung von Fettextrudaten zu runden Pellets mit Aspect Ratios von unter 1,1.

3.5.5 Der Rundungsprozess

Durch die bisherigen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass es möglich ist, Fettextrudate unter Ausschluss von Lösungsmitteln zu Kugeln zu runden. Der Rundungsprozess ist bisher in dieser Art noch nicht durchgeführt und untersucht worden. Dementsprechend wurde er in weiteren Experimenten analysiert, um genauere Hinweise über Art und Weise des Rundungsprozesses zu erhalten. Hierzu wurden die Pellets der Charge 27%GTM/31°C nach definierten Rundungszeiten untersucht. Einige spezifische Eigenschaften der jeweiligen Stichproben der Pellets sind in Abbildung 76 aufgeführt. Die Spalten zeigen für die aufgeführten Parameter die jeweils zueinander gehörigen Werte.

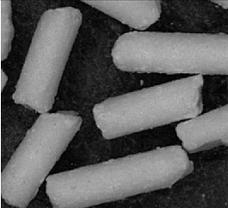
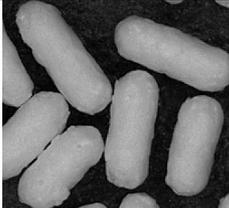
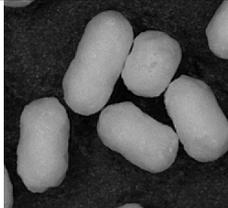
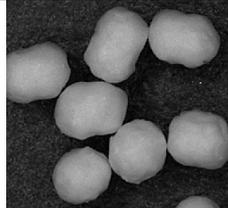
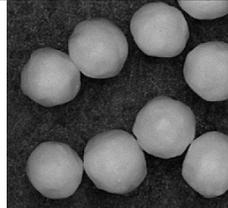
Prozesszeit [s]				
15	300	540	780	1020
Prozesstemperatur [°C]				
25,4	34,8	36,6	37,6	38,1
Median Aspect Ratio				
2,2	2,0	1,6	1,2	1,1
Median Äquivalenzdurchmesser [mm]				
1,85	1,73	1,68	1,56	1,51
10%-Intervall				
46,8	58,6	70,2	87,6	87,4
Durchschnittliche Masse je Pellet [mg]				
2,50	2,24	2,18	2,15	1,95
Fotos von Stichproben				
				

Abbildung 76

Eigenschaften der Pellets nach definierten Prozesszeiten (Charge 27%GTM/31°C)

Die Fotos der Stichproben geben erste Aufschlüsse über den Rundungsfortgang. Nach 15 Sekunden sind die Extrudate bereits in kurze Segmente zerbrochen. Die Bruchstücke sind zylinderförmig mit eckigen Bruchkanten. In den weiteren 285 Sekunden werden die Kanten der Extrudate abgerundet, wodurch die Enden der Zylinder eine halbrunde Form haben. Eine Verbreiterung und Verkürzung der Zylinder findet bereits in diesem Stadium statt, sie werden jedoch in der weiteren Rundungsphase deutlich verstärkt, wie nach 540 Sekunden ersichtlich wird. Nach 780 Sekunden weisen die Pellets die so genannte Hantelform auf, diese wird bei gleichzeitiger Verkürzung durch

eine verstärkte Verbreiterung der Zylinderenden verursacht und wird in der klassischen Feuchtextrusion/Spheronization ebenfalls beobachtet (Erkoboni D.F. 1997). Nach einer Rundungszeit von insgesamt 1020 Sekunden sind die Pellets kugelförmig, die Oberfläche weist kleine Dellen auf.

Für die Berechnung der durchschnittlichen Massen der Pellets wurden mindestens 400 Pellets der jeweiligen Stichprobe gezählt und gewogen. Diese wurden vorher mit Hilfe eines Siebes klassiert und von dem Siebdurchgang $< 630\mu\text{m}$ getrennt, um eine Werteverzerrung durch einen vorhandenen Feinanteil zu vermeiden. Die ermittelten Werte geben hierdurch Aufschlüsse über mögliche Bruchprozesse während der Rundung, die Anlagerung von Feinanteil auf den Pellets (sog. „Schneeballeffekt“) oder über einen Abrieb der Partikeloberfläche.

Die durchschnittliche Masse der Pellets nimmt über den gesamten Prozess ab. Einen deutlichen Massenverlust von etwa 10% gibt es innerhalb der ersten 300 Sekunden. Dieser kann auf Bruchprozesse der Zylinder zu Beginn der Rundung zurückgeführt werden und auf einen verstärkten Abrieb an den noch eckigen Bruchkanten. Während des weiteren Prozessfortschritts ist ein moderater Massenverlust zu verzeichnen. Dieser wird im letzten Abschnitt der Rundung wieder verstärkt. In der Rundungszeit zwischen 780 Sekunden und 1020 Sekunden verlieren die Pellets 10% ihrer Masse. Eine Erklärung hierfür ist ein verstärkter Abrieb der Pellets, der möglicherweise mit einem zunehmenden Erweichen der Matrices bei einer Materialtemperatur von $38,1^\circ\text{C}$ in Verbindung steht (SFC der Fettmischung liegt hier bei etwa 86%).

Diese Beobachtung wird durch die Teilchengrößenverteilung des Äquivalentdurchmessers nach definierten Rundungszeiten weiter bestätigt, siehe Abbildung 77.

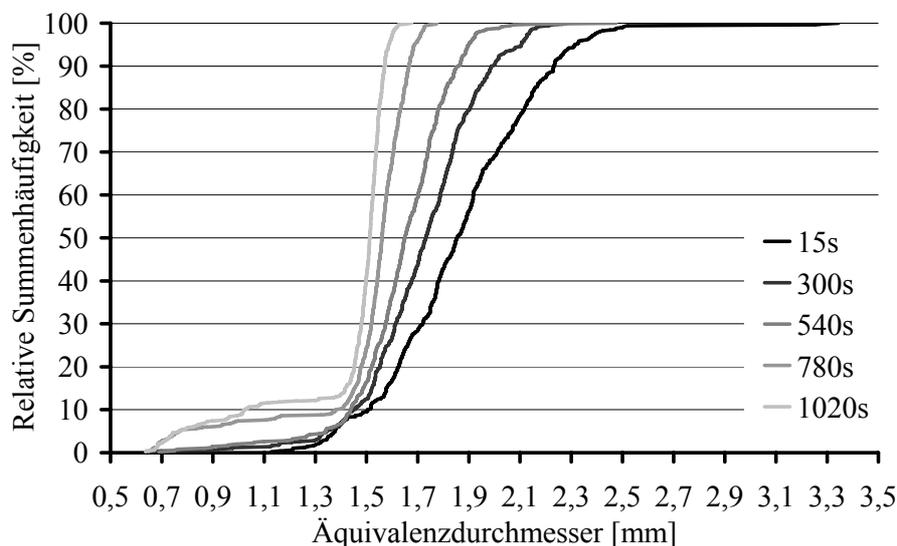


Abbildung 77

Relative Summenhäufigkeit der Äquivalenzdurchmesser der Pellet-Stichproben nach definierten Rundungszeiten

Die Äquivalenzdurchmesser der untersuchten Stichproben werden mit zunehmender Prozesszeit deutlich verringert. Nach 780 Sekunden ist die Bildung von kleinen Pellets zu beobachten. Der Anteil dieser Partikel wird mit zunehmendem Prozessfortschritt größer. Das heißt, dass die kleinen

Partikel auf Kosten der größeren wachsen. Dieser Vorgang führt dazu, dass der Kurvenverlauf der Summenhäufigkeit für die untersuchte Teilchengrößenklasse nicht mehr sigmoid verläuft.

Die Teilchengrößenverteilungen werden mit zunehmender Prozesszeit immer enger. Zu Beginn des Prozesses ist diese nach 15 Sekunden noch breit verteilt, das 10%-Intervall liegt bei 46,8%. Bereits nach 300 Sekunden ist eine gute Teilchengrößenverteilung mit einem 10%-Intervall von 58,6% erreicht, obwohl in diesem Stadium noch keine Rundung der Partikel erfolgt ist. Eine enge Teilchengrößenverteilung von über 87% kann nach 780 Sekunden festgestellt werden. In den letzten 240 Sekunden führt die weitere Rundung der Pellets mit Äquivalentdurchmessern größer 1,4mm zu einer weiteren Verengung der Teilchengrößenverteilung. Das Wachstum der kleinen Pellets mit Äquivalenzdurchmessern kleiner 1,4mm hat allerdings zur Folge, dass der letzte Rundungsabschnitt zwar zu einer weiteren Rundung der Partikel führt, nicht jedoch zu einer Vergrößerung des 10%-Intervalls.

3.5.6 Wirkstofffreisetzung

Der Einfluss der Rundung auf die Wirkstofffreisetzung der Pellets wurde im Hinblick auf ihren Einsatz als Retardarzneiformen untersucht. Die freigesetzte Menge an Theophyllin pro Flächeneinheit ist in Abbildung 78 aus Extrudaten und Pellets gegen die Zeit aufgetragen.

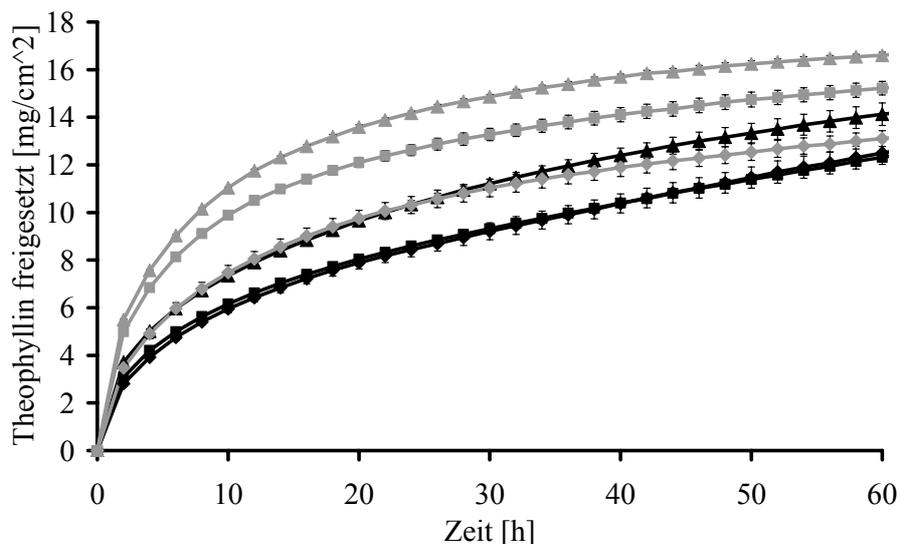


Abbildung 78

Wirkstofffreigabe aus Extrudaten und Pellets: ◆ = Extrudate, 27% GTM; ■ = Extrudate, 31,5% GTM; ▲ = Extrudate, 36% GTM; ◊ = Pellets, 27% GTM (AR = 1,06); ■ = Pellets, 31,5% GTM (AR = 1,12); ▲ = Pellets, 36% GTM (AR = 1,05), ($\bar{x} \pm s$, n=3)

Die Wirkstofffreisetzung wurde aus klassierten Pellets ($1,25\text{mm} < x < 1,6\text{mm}$) durchgeführt, um eine genaue Berechnung der Oberfläche zu ermöglichen.

Beide Arzneiformen zeigen eine deutliche Retardierung der Wirkstofffreisetzung. Das Freisetzungsverhalten ist sowohl von der Arzneiform als auch von der Rezeptur abhängig. Mit steigendem GTM-Gehalt kommt es bei Extrudaten und Granulaten zu einer Erhöhung der Wirkstofffreigabe. Die Wirkstofffreigabe aus Pellets erfolgt schneller als aus Extrudaten; sie ist

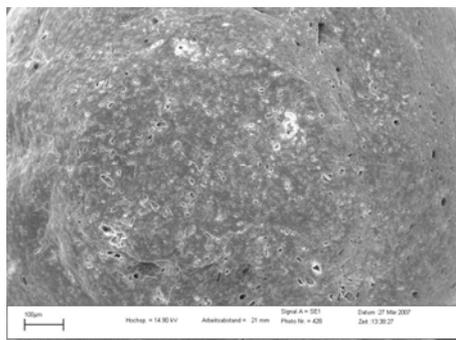
gekennzeichnet durch einen ausgeprägten Burst-Effekt. Das beschleunigte Freisetzungsverhalten lässt auf eine Veränderung der Matrixstruktur der Pellets schließen. Eine mögliche Ursache für dieses Verhalten ist die Strukturveränderung der Pellets durch die Temperatureinwirkung während des Rundungsprozesses. Eine Abhängigkeit zwischen Wirkstofffreisetzung, Matrixporosität und Extrusionstemperatur wurde bereits in Kapitel 3.2.4.5 festgestellt. Eine Erhöhung der Extrusionstemperatur führte bei GTM/Theophyllin (50:50)-Extrudaten zu einer Erhöhung der Extrudatporosität und zu einer erhöhten Wirkstofffreisetzung. Um eine entsprechende Abhängigkeit für die Pellets festzustellen, wurden die Porositäten von Extrudaten und Pellets mit 9%-igem Witocan-Anteil bestimmt, siehe Tabelle 12.

Tabelle 12

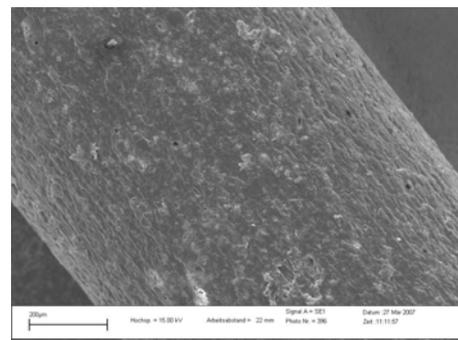
Porositäten von Extrudaten und Pellets (n=2)

	Porosität
Extrudate	1,1%; 0,5%
Pellets	1,3%; 0,4%

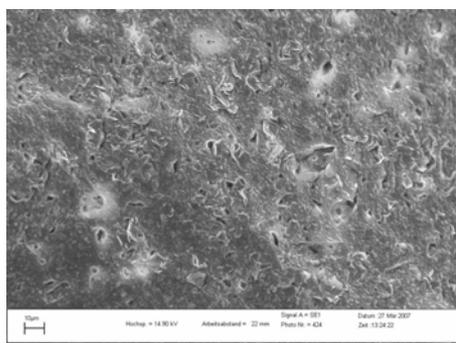
Die ermittelten Porositäten der untersuchten Chargen liegen bei unter 2% und sind demnach als niedrig einzustufen. Da die Werte kaum voneinander abweichen, kann eine Veränderung der Porosität als Ursache für das veränderte Wirkstofffreisetzungsverhalten ausgeschlossen werden.



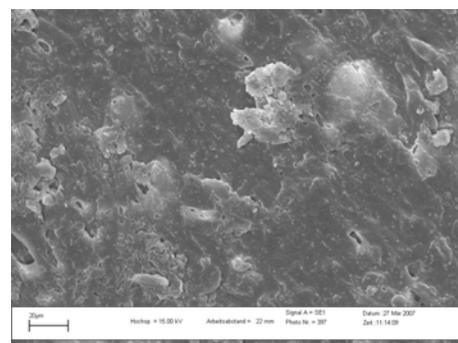
Pellet 100x



Extrudat 100x



Pellet 500x



Extrudat 500x

Abbildung 79

REM-Aufnahmen von Pellets und Extrudaten nach Wirkstofffreisetzung

Als mögliche Ursache für das unterschiedliche Freisetzungsverhalten könnte eine Veränderung der Oberflächenstruktur in Frage kommen. Wie in Kapitel 3.2.3.1 beschrieben, hängt das

Freisetzungsverhalten aus extrudierten Matrices von der Beschaffenheit der freien Freisetzungsfläche ab. Diese ist bei den Extrudatoberflächen im Gegensatz zu den Extrudatquerschnitten glatt und porenfrei und die direkte Kontaktfläche der eingebetteten Wirkstoffpartikel zum Freisetzungsmedium ist gering. Wie bereits erläutert, findet während des Rundungsprozesses sowohl eine Formveränderung als auch eine Teilchenverkleinerung durch Materialabrieb statt. Der Prozess geht mit einer Veränderung der Oberflächenstruktur einher und könnte eine mögliche Ursache für das veränderte Freisetzungsverhalten sein. Einen Anhaltspunkt für diese Hypothese liefern REM-Aufnahmen in Abbildung 79. Pellets und Extrudate mit 9%-igem Witocan-Anteil sind nach Wirkstofffreisetzungsuntersuchungen in zwei Vergrößerungen (100x und 500x) dargestellt. An der Oberfläche der Pellets sind mehr Poren sichtbar als an Extrudatoberflächen.

3.5.7 Zusammenfassung

Die Rundung von wirkstoffhaltigen Extrudaten auf Basis eines binären Fett-Gemisches (Witocan und GTM) ist im Sphäroniser ohne Zusatz von Lösungsmitteln möglich. Bei geeigneten Prozessbedingungen können runde Pellets mit Aspect Ratios von unter 1,1 und Äquivalenzdurchmessern von etwa 1,5mm erhalten werden. Der Rundungsprozess ist schematisch in Abbildung 80 dargestellt.

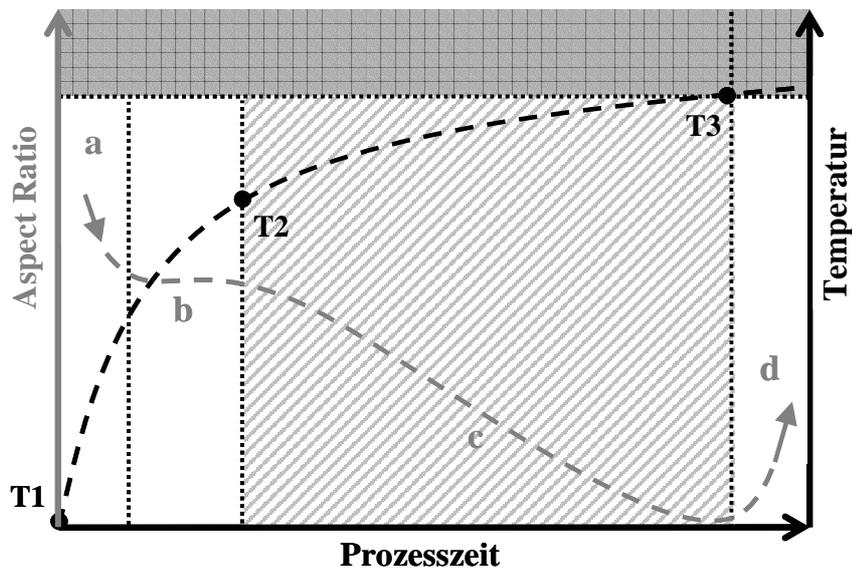


Abbildung 80

Schematische Darstellung der lösungsmittelfreien Rundung von Fettextrudaten im Sphäroniser

Zu Beginn des Prozesses, innerhalb der ersten 15 bis 60 Sekunden werden die noch kalten (T1), langen Extrudate in kurze Bruchstücke gebrochen (Phase a). Während der weiteren Prozessphase (Phase b), die etwa 200 Sekunden dauert, steigt die Materialtemperatur durch Reibungskräfte, Scherkräfte und Temperierung des Sphäroniser-Mantels stark an. Während dieser Phase werden die Extrudate nicht oder kaum gerundet, das Aspect Ratio sinkt nur geringfügig. Nach Erreichen einer definierten Materialtemperatur (T2), welche für den jeweiligen Prozess spezifisch ist, zeigen die Extrudate eine ausreichende Plastizität, um gerundet zu werden. Das Aspect Ratio sinkt während

dieser Prozessphase (Phase c), in der die Materialtemperatur nur noch gemäßigt ansteigt, deutlich und kann Werte von unter 1,1 erreichen. Bei Überschreiten der Materialtemperatur T3 kommt es in der Phase d zu einem Verkleben der Pellets mit anschließender Verklumpung. Die Dauer der Phase c ist für den Rundungserfolg entscheidend. Ist sie zu kurz (hohe Manteltemperatur, hoher Witocan-Anteil), werden die Pellets nicht rund, ist sie zu lang (niedrige Manteltemperatur, niedriger Witocan-Anteil), kommt es zu einem starken Abrieb der Pellets und der Prozess wird unwirtschaftlich.

Die gewonnen Pellets zeigen eine retardierte Wirkstofffreigabe. Die Wirkstofffreisetzung findet im Vergleich zu den Extrudaten schneller statt, welches auf Änderungen der Oberflächenstruktur zurückgeführt wird.

Die niedrigen Materialtemperaturen und der Verzicht auf Lösungsmittel machen den beschriebenen Rundungsprozess, bestehend aus Extrusion und Sphäronisation zu einer interessanten Alternative für die Herstellung von runden Retardmatrixpellets mit niedriger Porosität, definierter Oberfläche und enger Teilchengrößenverteilung. Allerdings birgt der temperaturempfindliche Prozess noch einige ungelöste Probleme hinsichtlich der Materialtemperierung. Der Verlauf der Materialtemperatur resultiert in großem Maße aus Reibungs- und Scherkräften, welche rezepturabhängig und schlecht kontrollierbar sind.

4 ZUSAMMENFASSUNG DER ARBEIT

Die Extrusion von Fetten in einem Zweischnellenextruder unterhalb ihrer Schmelztemperaturen stellt ein innovatives Herstellungsverfahren dar. Über den kontinuierlichen Prozess werden erstmalig niedrigporöse Retardmatrizes auf Basis von Glyceroltrimyristat hergestellt. Diese zeigen direkt nach der Extrusion nur geringe Veränderungen des festen Zustandes und weisen nach neunmonatiger Lagerung bei 40°C eine stabile, retardierte Wirkstofffreigabe auf. Die niedrige Porosität der bioabbaubaren Fettextrudate führt auch in biorelevanten Medien zu einer retardierten Wirkstofffreigabe.

In einem neu entwickelten Herstellungsverfahren können runde Fettpellets mit einer retardierten Wirkstofffreigabe hergestellt werden. Die niedrigen Materialtemperaturen und der Verzicht auf Lösungsmittel machen den beschriebenen Prozess, bestehend aus Extrusion und Sphäronisation zu einer interessanten Alternative für die Herstellung von runden Retardmatrixpellets mit niedriger Porosität, definierter Oberfläche und enger Teilchengrößenverteilung. Fettpellets bieten sich an für den Einsatz in multipartikulären Arzneiformen.

Verschiedene Fette unterschiedlicher Zusammensetzungen und Schmelzbereiche können problemlos unterhalb ihrer jeweiligen Schmelztemperaturen bei festen Fettanteilen von über 90% in einem Zweischnellenextruder extrudiert werden. Demzufolge werden die Schmelzeigenschaften der Fette durch den Extrusionsprozess im Vergleich zum vollständigen Schmelzen nur geringfügig verändert. Die größte Erniedrigung der Schmelzenthalpie erfolgt während der ersten Prozessschritte im Extruder und nicht während des Extrusionsschrittes selbst.

Für Glyceroltrimyristat wird nach Extrusion als Folge thermischer und mechanischer Effekte, eine Erniedrigung der Kristallinität beobachtet, für Glycerolpalmitostearat eine deutliche Veränderung des Schmelzverhaltens unter Bildung der „Layered structure“, einer geordneten nicht kristallinen Schichtstruktur. Die Veränderungen des festen Zustandes sind in einem definierten Temperaturbereich von den Extrusionstemperaturen unabhängig. Die Einbettung von 75% Theophyllin führt durch eine Erhöhung der Reibungskräfte im Extruder zu einer deutlichen Temperaturerhöhung während des Extrusionsprozesses. Dieser hat auf die Schmelzeigenschaften von Glyceroltrimyristat keinen Einfluss, bei Glycerolpalmitostearat wird eine Verschiebung des Schmelzpeak-Maximums in Richtung höherer Temperaturen beobachtet. Der Extrusionsprozess hat auf den festen Zustand der Wirkstoffe Theophyllin und Hydrochlorothiazid keinen Einfluss.

Die Extrusion der Fette unterhalb ihrer Schmelzbereiche besitzt im Vergleich zum Tempern und zum Schmelzen deutliche Vorteile in Bezug auf die Strukturhaltung des festen Zustandes. Glyceroltrimyristat, welches bereits als pulverförmiges Ausgangsprodukt in einem stabilen, kristallinen Zustand vorliegt, zeigt ab den ersten Minuten nach Extrusion einen stabilen festen Zustand und weist über eine neunmonatige Lagerung bei 40°C eine stabile Wirkstofffreigabe auf. Da Glycerolpalmitostearat bereits als Ausgangsprodukt aufgrund seiner heterogenen

Zusammensetzung thermisch instabil ist, hat der Struktur erhaltende Effekt der Extrusion auf die Stabilität der Freisetzungseigenschaften der Extrudate keinen entscheidenden Einfluss.

Die Variation der Extrusionsparameter hat einen wesentlichen, von der Fettzusammensetzung abhängigen Einfluss auf die Strukturen der Fettextrudate. Die Porosität von Glyceroltrimyrstat-Extrudaten steigt mit hohen Materialtemperaturen deutlich an und führt zu einer erhöhten Freisetzungsgeschwindigkeit. Bei Glycerolpalmitostearat-Extrudaten ist eine vergleichbare Abhängigkeit nicht festzustellen. Für Glycerolpalmitostearat/Theophyllin (25:75)-Gemische und für Glyceroltrimyrstat/Theophyllin (50:50)-Gemische sind Extrusionstemperaturbereiche definierbar, die die Herstellung von Extrudaten mit einer von den Extrusionsbedingungen unabhängigen Retardierung des Wirkstoffes ermöglichen.

Bei Wahl der geeigneten Extrusionstemperaturen ist es möglich, niedrigporöse Fettmatrizes mit effizienter Freigabeverzögerung auf Basis von Glyceroltrimyrstat zu erhalten. Dieses ist durch die Herstellung mittels reiner Schmelzverfahren aufgrund einer speziellen Eigenschaft von Glyceroltrimyrstat nicht möglich, da es nach Schmelzen zu porösen Strukturen unter Volumenzunahme kristallisiert.

Fettextrudate stellen kompakte Matrizes mit glatten Oberflächen und in der Regel niedrigen Porositäten dar. Bei lokalen Untersuchungen mittels DSC und ATR-FTIR-Spektroskopie lassen sich zwischen oberflächlichen und inneren Matrixbestandteilen keine physikalischen oder chemischen Unterschiede feststellen. REM-Aufnahmen zeigen bei Oberflächen und Querschnitten deutliche strukturelle Unterschiede. Nach vollständiger Freigabe des Wirkstoffes in Freisetzungsforschungen sind an den Oberflächen der Extrudate im Vergleich zu den Querschnitten nur wenige Poren zu erkennen. Der strukturelle Unterschied zwischen Extrudatoberflächen und Kernen wird durch die Anordnung der Wirkstoffpartikel in der Matrix begründet. Diese werden im Fluss, während des Extrusionsschrittes unter Ausbildung einer glatten Extrudatoberfläche in der Matrix angeordnet. Somit weisen sie eine geringe direkte Kontaktfläche zur Extrudatoberfläche auf mit der Folge, dass die Extrudatoberflächen eine größere Diffusionsbarriere für die Wirkstofffreigabe darstellen als die Querschnitte.

Die Wirkstofffreisetzung aus extrudierten Fettmatrizes erfolgt in Abhängigkeit des verwendeten Fettes zu unterschiedlichen Freisetzungskinetiken. Die Einbettung in Fette mit niedrigen HLB-Werten führt zu einer retardierten, überwiegend diffusionskontrollierten Freigabe des Wirkstoffes, wobei die Wirkstofffreigabegeschwindigkeit mit steigendem Anteil an eingebettetem Wirkstoff zunimmt. Die Wirkstofffreigabe aus Fettextrudaten mit hohem HLB-Wert erfolgt deutlicher schneller, nicht diffusionskontrolliert und wird durch Veränderungen des Wirkstoffgehaltes nicht beeinflusst.

Der Einsatz von Wirkstoffen mit einer hohen Wirkstofflöslichkeit und/oder kleinen Partikelgröße führt zu einer Erhöhung der Freisetzungsrates aus Fettmatrizes mit einem niedrigen HLB-Wert.

Das Extrusionsverfahren ermöglicht die Einbettung von Wirkstoffpartikeln in Fettextrudate mit einem verhältnismäßig geringen Burst-Effekt. Dieser Effekt wird auf den geringen Kontakt der Wirkstoffpartikel zur Oberfläche der Extrudate zurückgeführt. Diese Eigenschaft der Extrudate geht

nach Mahlung zu Granulaten verloren und führt zu einer veränderten Freigabekinetik. Der Burst-Effekt bei Granulaten ist insbesondere beim Einsatz von großen Wirkstoffpartikeln deutlich stärker ausgeprägt.

Wirkstofffreisetzungsforschungen von Glyceroltrimyristat/Theophyllin (50:50)-Extrudaten in biorelevanten Medien mit Zusätzen von Pancreatin und Gallensalzen führen zu einer deutlichen Erhöhung der Freisetzungsrates im Vergleich zum wässrigen Medium, wobei deutliche Anzeichen für eine enzymatische Spaltung des Fettes festgestellt werden können. Eine Retardwirkung bleibt durch die niedrige Porosität der Extrudatmatrizes erhalten. Diese geben den Wirkstoff in biorelevanten Medien innerhalb von 16 Stunden frei.

Die Rundung von wirkstoffhaltigen Extrudaten auf Basis eines binären Fett-Gemisches (Witocan und Glyceroltrimyristat) ist im Sphäroniser ohne Zusätze von Wasser oder Lösungsmitteln möglich. Bei geeigneten Prozessbedingungen können runde Pellets mit Aspect Ratios von unter 1,1, mit Äquivalenzdurchmessern von etwa 1,5mm und einer engen Teilchengrößenverteilung mit einem 10%-Intervall von über 87% erhalten werden.

Der Rundungsprozess findet im temperierten Sphäroniser statt und dauert in der Regel 600 bis 900 Sekunden. In der Anfangsphase werden die noch kalten, langen Extrudate in kurze Bruchstücke gebrochen. Während des Rundungsprozesses kommt es zu einem kontinuierlichen Anstieg der Materialtemperatur durch Reibungskräfte, Scherkräfte und die Temperierung des Sphäroniser-Mantels. Als Folge des Temperaturanstiegs zeigen die Extrudate eine ausreichende Plastizität, um gerundet zu werden. Die Rundung erfolgt überwiegend in dieser Prozessphase. Nach Überschreiten einer Grenztemperatur, die einem flüssigen Fettanteil von etwa 8 bis 11% entspricht, kommt es zu einem Verkleben der Pellets.

Die gewonnenen Pellets zeigen mit einer Porosität von etwa 1% eine deutlich retardierte Wirkstofffreigabe. Die Wirkstofffreisetzung findet im Vergleich zu den Extrudaten beschleunigt statt, welches auf Änderungen der Oberflächenstruktur zurückgeführt wird.

5 EXPERIMENTELLER TEIL

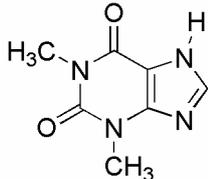
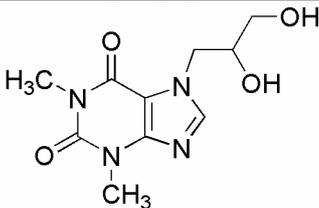
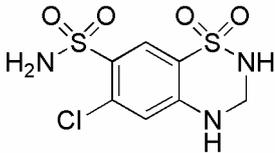
5.1 Materialien

5.1.1 Fette

	Compritrol® 888 ATO	Dynasan® 114 (GTM)	Dynasan® 120
Bezeichnung	„Glyceroldibehenat“	„Glyceroltrimyristat“	„Hydrogenated vegetable oil“
Qualität	Ph.Eur.	Lebensmittel	USP
Zusammensetzung	21-35% Triglyceride 40-60% Diglyceride 13-21% Monoglyceride	>95% Triglyceride	>95% Triglyceride
Fettsäuren	C ₁₆ < 3% C ₁₈ < 5% C ₂₀ < 10% C ₂₂ > 83% C ₂₄ < 3% C ₂₆ < 3%	C ₁₄ > 99%	C ₁₆ < 5%, C ₁₈ > 85%
Schmelzbereich	69°C-74°C	55°C-58°C	67°C-72°C
HLB	2	2	2
Partikelgröße	30µm -40µm	95% < 125µm 2% > 250µm	95% < 125µm 2% > 250µm
Ch.Bez.	28039 34557 106052	402156, 502157 512108, 512158 406159	21202
Hersteller	Gattefossé, Weil am Rhein	Sasol, Witten	Sasol, Witten

	Imwitor® 370 P	Precirol® ATO 5 (GPS)	Witocan® 42/44
Bezeichnung	E472(c) „Mono- und Diglyceride der Speisefettsäuren, verestert mit Zitronensäure“	„Glyceroldistearat/Typ I“	„Hartfett“
Qualität	Lebensmittel Zusatzstoff	Ph.Eur.	Ph.Eur.
Zusammensetzung	Glycerol verestert mit Fettsäuren und Zitronensäure	Triglyceride 25-35% Diglyceride 40-60% Monoglyceride 8-22%	Triglyceride > 90%
Fettsäuren	C ₁₆ : C ₁₈ (50:50) Zitronensäure ~15%	C ₁₆ 40-60% C ₁₈ 40-60%	C _{8/10} < 5%, C ₁₂ ~ 35%, C ₁₄ ~ 14%, C ₁₆ ~ 19%, C ₁₈ ~ 27%.
Schmelzbereich	59°C-64°C	53°C-57°C	42°C-44°C
HLB	15	2	2
Partikelgröße	50% < 250µm 2% > 1000µm	30-40µm	95% < 125µm 2% > 250µm
Ch.Bez.	201009	28741, 32615 34196, 105303	106016 502201
Hersteller	Sasol, Witten	Gattefossé, Weil am Rhein	Sasol, Witten

5.1.2 Arzneistoffe

	Theophyllin Anhydrat	Diprophyllin	Hydrochlorothiazid
Strukturformel			
Qualität	Ph.Eur.	Ph.Eur.	Ph.Eur.
Molekülmasse	180,2g/mol	254,2g/mol	297,7g/mol
Löslichkeit in Wasser (RT)	6,7g/l	333,3g/l	0,6g/l
Schmelzpunkt	270°C-274°C	160°C-165°C	263°C-275°C
Partikelgröße	<i>fein</i> : x ₅₀ = 6µm <i>grob</i> : x ₅₀ = 106µm	<i>fein</i> : x ₅₀ = 6µm	x ₅₀ = 20µm
Ch.Bez.	<i>fein</i> : 583251AX10 <i>grob</i> : 001/52AX10 429641AX10 628761AX10	<i>fein</i> : 026643AX10	930709
Hersteller	BASF AG, Ludwigshafen	BASF AG, Ludwigshafen	Profarmaco, Mailand, Italien

5.1.3 Weitere Stoffe

Bezeichnung	Qualität	Hersteller
Acetonitril	HPLC-Qualität	VWR Prolabo
Aerosil 200	Ch.Bez. 3111913	Degussa, Bitterfeld
Gereinigtes Wasser	Ph.Eur.	Umkehrosmose
Destilliertes Wasser	HPLC-Qualität	Destillation
Eisessig	PhEur.	VWR Prolabo
Salzsäure 31-33%	PhEur.	Hedinger, Stuttgart
Eilecithin, Lipoid EPC S	Ch.Bez. 100615-1/42	Lipoid GmbH, Ludwigshafen
MCC Sanaq 102 G	Ch.Bez. 216150	Pharmatrans Sanaq, Basel, Schweiz
Natriumchlorid	Ch.Bez. K30661300224, K2104204324, K3210420432	Merck KGaA, Darmstadt
Natriumchlorid	Ch.Bez. 0529801020	J.T. Baker
Natriumdihydrogenphosphat-Monohydrat	Ch.Bez. A629446520	Merck KGaA, Darmstadt
Natriumhydroxid	Ch.Bez. B175398226 B231098243	Merck KGaA, Darmstadt
Natrium Taurocholat	Ch.Bez. 200604099	Prodotti Chimici E. Alimentari S.P.A., Basaluzzo, Italien
Pancreatin 3x USP	Ch.Bez. 006056FUSP	MP Biomedicals, Illkirch, Frankreich
Pepsin (aus Magenschleimhaut vom Schwein, 10 FIP-U/mg)	Ch.Bez. 206E703492	Merck KGaA, Darmstadt
Polysorbat 20	Ph.Eur.	Uniqema, Everberg, Belgien

5.2 Methoden der Herstellung und Verarbeitung

5.2.1 Sieben

Pulverförmige Hilfs- und Wirkstoffe werden vor ihrer Weiterverarbeitung, sofern Agglomerate vorhanden sind, in einem Kressnersieb (Linker Industrie-Technik GmbH, Kassel) durch eine Siebeinlage mit einer Maschenweite von 2000µm durch manuelles Schütteln desagglomeriert.

5.2.2 Mischen

Die pulverförmigen Ausgangssubstanzen werden abgewogen und in die Mischtrommel des Labormischers (LM20, L.B. Bohle Maschinen und Verfahren GmbH, Enningerloh) überführt. Die Pulver werden bei vertikaler Rotation der Mischtrommel mit einer Geschwindigkeit von 25UpM über einen Zeitraum von 15 Minuten gemischt.

5.2.3 Extrudieren

Die Extrusion von Fett-Pulvern und Fett/Wirkstoff-Gemischen erfolgt mit einem gleichläufigen Zweischnuckenextruder (Mikro 27GL-28D, Leistritz Extrusionstechnik GmbH, Nürnberg). Die Substanzen werden dem laufenden Prozess über eine gravimetrische Pulverdosierung (KCL KT20, K-Tron AG, Niederlenz, Schweiz) mit einer Dosierate von 40g/min zugeführt. Die Produktförderung im Zylinder des Extruders erfolgt durch gleichläufige Rotation der Schnecken mit einer Geschwindigkeit von 30UpM. Die Zylinder werden, wenn nicht anders angegeben, auf eine Temperatur von 50°C eingestellt. Die Extrusion der Masse erfolgt, wenn nicht anders angegeben, durch eine Düsenplatte mit 23 Löchern mit Durchmessern von je 1mm und einer Länge von 2,5mm. Die Materialtemperatur und der Materialdruck werden am Düsenplattenkopf gemessen, siehe Abbildung 81.

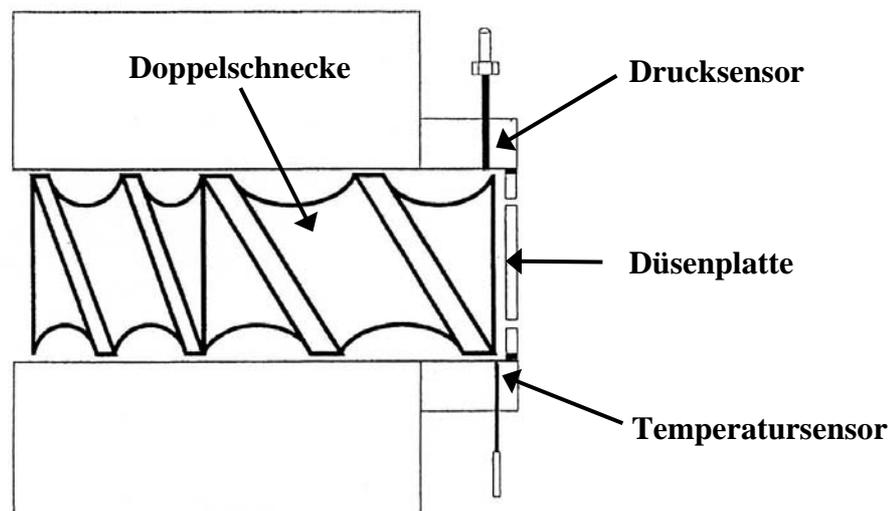


Abbildung 81

Seitliche Ansicht des Düsenplattenkopfes mit stumpfen Schneckenstippen (Schmidt und Kleinebudde 1998b)

Die verwendete Schneckenkonfiguration ist in **Tabelle 13** und die technischen Zeichnungen der verwendeten Düsenplatten sind in **Abbildung 82** dargestellt.

Tabelle 13

Schneckenkonfiguration: Schneckenelemente von links (Antrieb) nach rechts (Düsenplattenkopf)
(GFF = gleichläufig, fördernd, freigeschnitten; GFA = gleichläufig, fördernd, auskämmend; KB: Knetblöcke; S = stumpf)

Bezeichnung	GFF	GFA	GFA	KB	GFA	GFA	KB	KB	GFA	GFA	GFA	GFA
Knetscheiben				5			5	5				
Gangzahl	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Winkel [°]	40	30	30		40	30			30	20	20	20
Länge [mm]	90	90	30	30	90	90	30	30	60	90	90	75S
Winkel KB [°]				30			60	90				

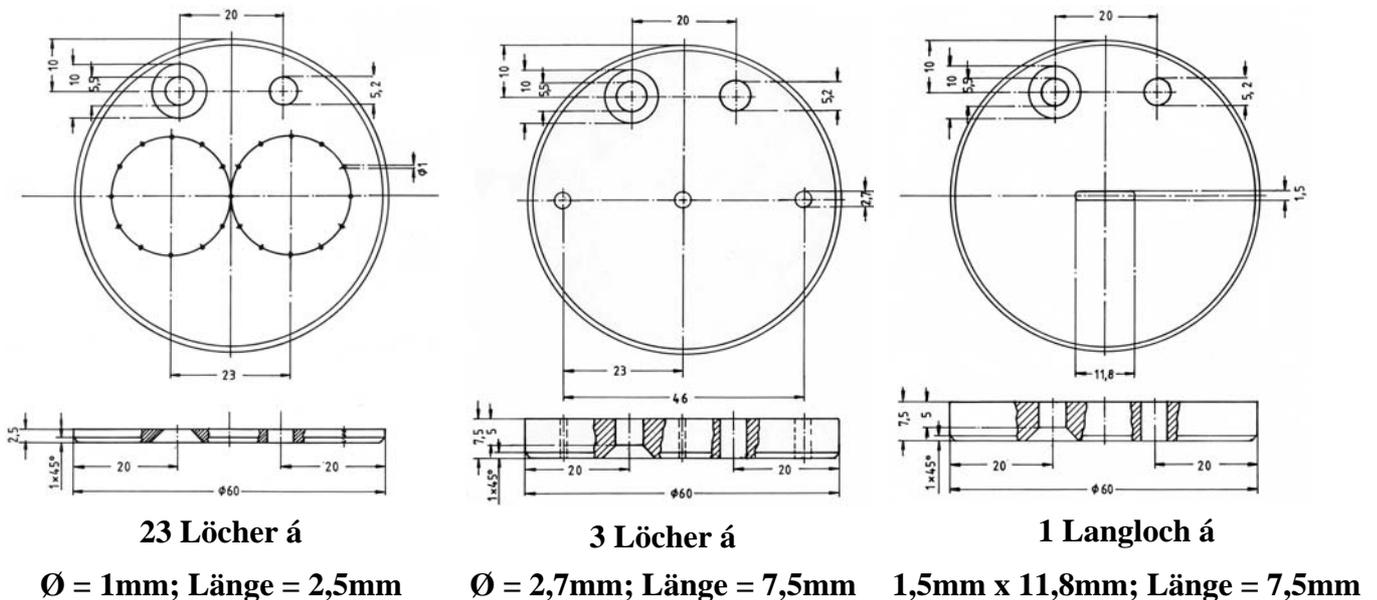


Abbildung 82
Düsenplatten

5.2.4 Sphäronisieren

Die Rundung der Extrudate erfolgt in 300g Chargen im Sphäroniser (RM 300, H. Schlüter GmbH, Neustadt am Rübenberge) bei einer Umdrehungsgeschwindigkeit von 1500Upm. Die Rundungsscheibe mit 300mm Durchmesser verfügt über ein Pyramidenmuster siehe **Abbildung 83**. Durch den Spalt zwischen Rundungsscheibe und Sphäroniser-Mantel wird unter Druck Luft in den Rundungsraum geblasen. Die Erwärmung des Sphäroniser-Mantels erfolgt durch einen Wasserkreislauf, der mit einem Thermostaten (Kältethermostat DC50-K40, Thermo Fisher Scientific, Karlsruhe) temperiert wird. Vor jedem Rundungsversuch werden Mantel und Rundungsscheibe gereinigt und vortemperiert. Die Temperatureinstellungen und die

Rundungszeiten werden variiert und sind bei den entsprechenden Versuchen aufgeführt, siehe Kapitel 3.5.

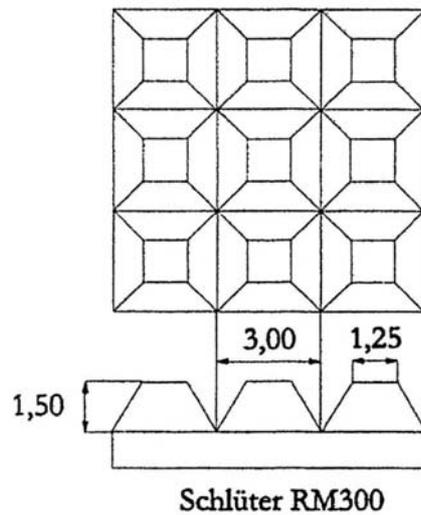


Abbildung 83

Pyramidenmuster der Rundungsscheibe (Schmidt und Kleinebudde 1998a)

5.2.5 Mahlen

Die Zerkleinerung der Extrudate erfolgt mit einer Zentrifugalmühle (Ultrazentrifugalmühle ZM 200, Retsch Technology GmbH, Haan) bei einer Drehzahl von 6000min^{-1} . Es werden ein Ringsieb mit 2,0mm Conidur-Lochung und ein Rotor mit 12 Rotorzähnen verwendet.

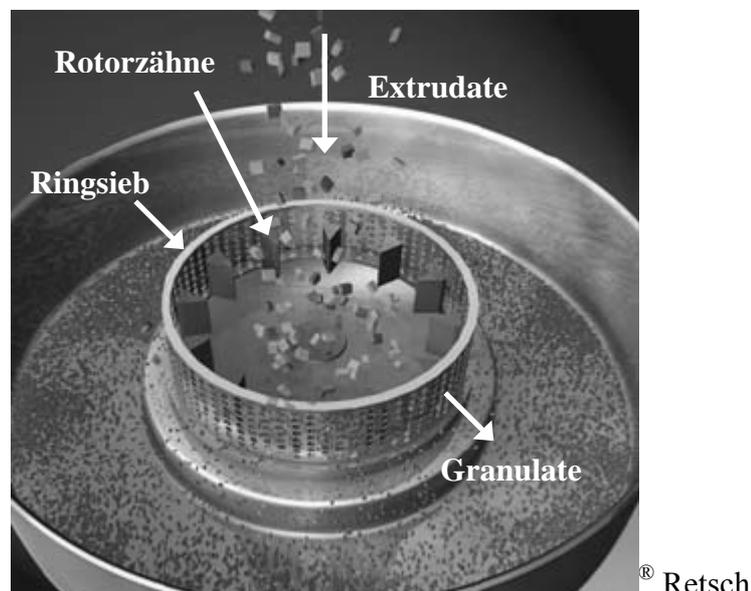


Abbildung 84

Zentrifugalmühle

5.2.6 Klassieren

Pulver, Pellets und Granulate werden, sofern angegeben, in einem Siebturm auf einer Rüttelmaschine (Vibrio AS 200 Control, Retsch Technology GmbH, Haan) in verschiedene

Siebfraktionen getrennt. Für die Abtrennung des Feinanteils von Pulvern wird ein Luftstrahlsieb (Alpine 200 LS-N Hosokawa Alpine GmbH, Augsburg) verwendet. Die Gewinnung verschiedener Partikelgrößen für Versuch 3.3.4 wird in Tabelle 14 beschrieben.

Tabelle 14

Gewinnung verschiedener Partikelgrößen für Versuch 3.3.4

Theophyllin fein	Theophyllin grob	Diprophyllin fein	Diprophyllin grob
$x_{50} = 6\mu\text{m}$	$x_{50} = 165\mu\text{m}$	$x_{50} = 6\mu\text{m}$	$x_{50} = 160\mu\text{m}$
vom Hersteller	Luftstrahl- siebung > 63 μm	vom Hersteller	Herstellung großer Partikelgrößen von Diprophyllin notwendig, da nicht lieferbar: 1) Lösung von Diprophyllin in gereinigtem Wasser; 2) Trocknung bei 120°C im Umlufttrockenschrank (UT6060, Heraeus, Hanau); 3) Mahlung in Kugelmühle (Typ W-2, Vetter KG); 4) Siebung < 315 μm ; 5) Luftstrahlsiebung > 63 μm

5.2.7 Tempern

Für Versuche in Kapitel 3.4.3 werden Fett-Pulver für 30 Minuten in einem Umlufttrockenschrank (UT 6060, W.C. Heraeus GmbH, Hanau) bei verschiedenen Temperaturen getempert und anschließend für 30 Minuten bei 20°C gelagert.

5.2.8 Präparieren von Querschnitten

Glatte Schnittoberflächen an Extrudaten werden mit einem Gefriermikrotom (Leica CM 3050, Leica Microsystems AG, Wetzlar) bei einer Kühltemperatur von -18°C und einer Objekttemperatur von -16°C erzeugt. Die Extrudate werden am Probenhalter mit Tissue-Tek (Sakura Finetek USA Inc., Torrance, USA) befestigt. Parallel zu den Extrudatquerschnitten werden bei 10% der maximalen Schnittgeschwindigkeit oberflächliche Schichten abgetragen. Als Proben dienen nicht die Schnitte selbst, sondern die angeschnittenen Extrudatstücke.

5.2.9 Einlagerung bei 40°C

Die Einlagerung der Extrudate erfolgt in luftdicht verschlossenen Polyethylen-tüten bei 40°C ± 2°C in einem Trockenschrank (ET 6130 Heraeus Holding GmbH, Hanau).

5.3 Analytische Methoden

5.3.1 Differential scanning calorimetry (DSC)

Die thermische Charakterisierung von Fetten und Wirkstoffen erfolgt mit Hilfe der DSC (Mettler DSC 821e, Mettler-Toledo GmbH, Giessen). Die Pulver- bzw. die Extrudatproben mit einem Gewicht von 5mg werden in geschlossenen Aluminium-Tiegeln (40 μl) bei einer Aufheizrate von 5°C/min untersucht. Der gemessene Temperaturbereich liegt für die Untersuchung der Fette bei 20°C – 100°C und für die Wirkstoffe bei 20°C – 300°C.

Für Temperungsversuche in Kapitel 3.4.3 wurde ein Temperaturprogramm durchlaufen: Ausgangstemperatur → Aufheizen auf Temperungstemperatur → 2 Minuten Tempern → Abkühlen auf 20°C (20°C/min) → 30 Minuten Tempern → Aufheizen auf 100°C (5°C/min).

Die Untersuchung von Fetten in der zweiten DSC-Aufheizrate in Kapitel 3.2.3.3 und 3.4.5 wird nach folgendem Temperaturprogramm durchgeführt: Ausgangstemperatur → Aufheizen 100°C (20°C/min) → 20 Minuten Tempern → Abkühlen auf 20°C (20°C/min) → 20 Minuten Tempern → Aufheizen auf 100°C (5°C/min).

5.3.2 *In vitro* Wirkstofffreisetzungsuntersuchungen

5.3.2.1 USP Apparaturen 1 (*Drehkorbchen*) und 2 (*Blattrührer*)

Freisetzungsuntersuchungen der extrudierten Matrices erfolgen in der Freisetzungsapparatur Sotax AT 7 smart (Sotax GmbH, Lörrach) bei 37°C ± 0,5°C und einer Umdrehungsgeschwindigkeit von 50UpM in 900ml des vortemperierten Freisetzungsmediums. Der Anteil des freigesetzten Wirkstoffes wird spektralphotometrisch ermittelt (Lamda 40, Perkin Elmer LAS GmbH, Rodgau-Juegesheim). Hierzu wird das Freisetzungsmedium durch einen Glasfaserfilter (Glasfaser Mikrofilter GF/A, Whatman plc., Brentford, UK) filtriert und diskontinuierlich, jeweils 1 Minute vor der Vermessung, in einem geschlossenen Kreislauf durch Durchflussküvetten gepumpt (Sotax Hubkolbenpumpe CY7, Sotax GmbH, Lörrach).

Zur Ermittlung des Freisetzungsprofils wird die freigesetzte Wirkstoffmenge auf die Gesamtwirkstoffdosis, die über den Absorptions-Endwert berechnet wird, bezogen. Nach einer Freisetzungsdauer von maximal 72 Stunden wird die vollständige Wirkstofffreigabe durch ein Zerstören der Matrix mit einem Ultra Turrax (Ika Werke GmbH & Co. KG, Staufen) herbeigeführt. Die Menge an freigesetztem Theophyllin wird über eine Kalibriergerade aus den jeweiligen Absorptionswerten berechnet. Beim Vergleich verschiedener Arzneiformen wird die Wirkstofffreisetzung auf die ermittelte Freisetzungsfläche bezogen. Die Freisetzungparameter sind in Tabelle 15 dargestellt.

Tabelle 15

Freisetzungsparameter

	Theophyllin	Diprophyllin
Wellenlänge	242nm	272nm
Freisetzungsmedium	gereinigtes Wasser mit 0,001% Polysorbat 20	
Wirkstoffgehalt der untersuchten Proben	50mg ± 5mg	25mg ± 2,5mg
Kalibriergerade	y=133,06x + 0,0076 (R ² = 0,9992)	_____
Pellets, Granulate	<i>Drehkorbchen</i>	<i>Drehkorbchen</i>
Sieben Extrudatstränge je Versuch (jeweils etwa 1 cm lang)	<i>Blattrührer</i>	<i>Blattrührer</i>

Um die Vergleichbarkeit zwischen Freisetzungsuntersuchungen in der *Drehkorbchen*- und *Blattrührer*-Apparatur zu testen, wurden Extrudate in beiden Apparaturen freigesetzt und

miteinander verglichen. Es konnten bezüglich des Freisetzungsprofils und der –geschwindigkeit keine Unterschiede festgestellt werden.

Freisetzungsuntersuchungen aus definierten Oberflächen

In Abschnitt 3.2.3.1 auf S.38 wird die Wirkstofffreisetzung aus definierten Oberflächen der Extrudate untersucht. Hierzu werden die Extrudate mit geschmolzenem Fett überzogen.

Zur Erzeugung freier Oberflächen werden die Enden der Extrudate unter Erhalt einer mittigen freien Oberfläche in das geschmolzene Fett getunkt. Zur Präparierung freier Querschnittsflächen werden die Extrudate vollständig mit Fett überzogen und mit einem Skalpell unter Erhalt zweier Querschnittsflächen zerschnitten. Zur Berechnung der freien Flächen werden die präparierten Proben unter dem Mikroskop untersucht und vermessen.

Zur Ermittlung der Dichtigkeit des Fett-Überzugs werden Extrudate vollständig mit Fett umhüllt. Alle präparierten Proben werden in der *Blattrührer*-Apparatur freigesetzt. Die jeweils ermittelte freigesetzte Wirkstoffmenge wird auf die berechneten freien Oberflächen der Proben bezogen.

5.3.2.2 USP Apparatur 3 (*BioDis*[®])

Freisetzungsuntersuchungen in biorelevanten Medien erfolgen in einer *BioDis*[®]-Apparatur (*BioDis*[®] Release rate tester RRT 8, Caleva Ltd, Dorset, England) bei $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$. Etwa 1cm lange Extrudatstränge mit einem Gewicht von insgesamt etwa 0,5g werden während einer 24-stündigen Freisetzungsuntersuchung in elf wechselnden Medien mit Volumina von 200ml freigesetzt, siehe Abbildung 85. Die Probenhalterungen werden mit Extrudaten befüllt und an der Ober- und Unterseite mit Deckeln mit Siebeinsätzen (Maschenweite $420\mu\text{m}$) verschlossen und mit einer Dip-Rate von 10dpm im Medium auf und ab bewegt. Die Probenziehung erfolgt manuell nach verschiedenen Zeitabschnitten. Der Wirkstoff-Gehalt der Medien wird mittels HPLC-Analytik (siehe Abschnitt 5.3.13) bestimmt.

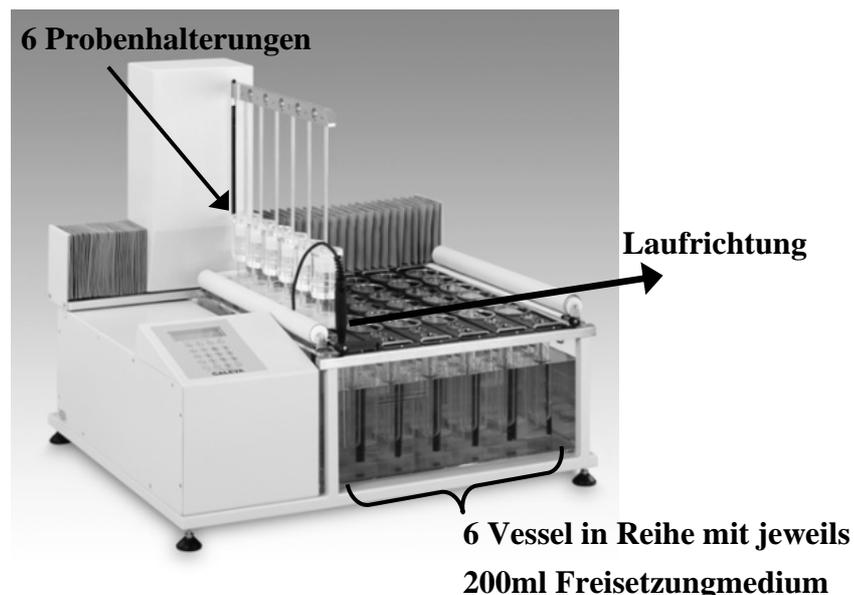


Abbildung 85
BioDis[®]-Apparatur

Die verwendeten Medienreihen werden in Kapitel 3.3.5 in Tabelle 8 auf S. 72 dargestellt, die jeweiligen Medienzusammensetzungen in Tabelle 16.

Tabelle 16

Biorelevante Medien, Herstellung in Anlehnung an Klein (2005):

SGF sine Pepsin, mod. pH 1,8		FaSSGF pH 1,6 (Vertzoni et al. 2005)	
NaCl	2,0g	NaCl	2,0g
HCl konz.	3,0g	HCl konz.	qs
Gereinigtes Wasser	qs ad 1l	Pepsin	0,1g
		Na taurocholat	0,04471g
		Lecithin	0,0315g
		Gereinigtes Wasser	qs ad 1l
Blank FaSSIF pH 6,5		FaSSIF pH 6,5 + Pancreatin	
NaH ₂ PO ₄ x H ₂ O	3,438g	NaH ₂ PO ₄ x H ₂ O	3,438g
NaCl	6,186g	NaCl	6,186g
NaOH	0,348g	NaOH	0,348g
Gereinigtes Wasser	qs ad 1l	Na taurocholat	1,6500g
		Lecithin	0,5938g
		Pancreatin (6U/mg)	16,5g
		Gereinigtes Wasser	qs ad 1l
Blank FaSSIF mod. pH 6,8 / pH 7,2 / pH 7,5		FaSSIF mod. pH 6,8 + Pancreatin	
NaH ₂ PO ₄ x H ₂ O	3,438g	NaH ₂ PO ₄ x H ₂ O	3,438g
NaCl	6,186g	NaCl	6,186g
NaOH	0,348g	NaOH	0,348g
NaOH	qs	NaOH	qs
Gereinigtes Wasser	qs ad 1l	Na taurocholat	1,6500g
		Lecithin	0,5938g
		Pancreatin (6U/mg)	8,25g
		Gereinigtes Wasser	qs ad 1l
SCoF pH 5,8		FaSSIF mod. Gallensalze, pH 7,2 + Pancreatin	
1M Essigsäure	170ml	NaH ₂ PO ₄ x H ₂ O	3,438g
1M NaOH	157ml	NaCl	6,186g
Gereinigtes Wasser	qs ad 1l	NaOH	0,348g
		NaOH	qs
		Na taurocholat	0,825g
		Lecithin	0,2969g
		Pancreatin (6U/mg)	4,125g
		Gereinigtes Wasser	qs ad 1l

5.3.3 Raster-Elektronenmikroskopie (REM)

Mikroskopische Aufnahmen der Proben erfolgen mit dem Raster-Elektronenmikroskop LEO VP 1430 (Leo Electron Microscopy Ltd., Cambridge, England). Die Proben werden mit Leitsilber auf Probenhaltern aus Messing befestigt und bei Argonathmosphäre bei 0,08mbar ± 0,02mbar mit Gold besputtert. Dies erfolgt in zwölf Schritten je 15 Sekunden Besputterung und 30 Sekunden Abkühlpause im Agar Sputter Coater B7340 (Agar Scientific Ltd, Stansted, England).

Während des Mikroskopierens werden Arbeitsspannungen von 10 bis 17kV angelegt und die Proben werden auf einem Kühltisch (Coolstage LT2.27 Specimen cooling unit, Deben UK Ltd, Suffolk, England) bei 5°C gekühlt.

5.3.4 Röntgendiffraktometrie

Röntgendiffraktometrische Messungen der Fettpulver und der Extrudate erfolgen mit dem Pulverdiffraktometer Miniflex (Rigaku Corporation, Tokio, Japan) mit Bragg-Brentano-Geometrie mit Cu K α Strahlung. Die Messungen werden bei Einstrahlwinkeln (2 Theta) von 3°-40° mit einer Winkelgeschwindigkeit von 2°/min in einem Messbereich von 2000cps durchgeführt. Die Probenvorbereitung ist in Abbildung 86 dargestellt. Fettpulver werden zu ihrer Untersuchung in eine Aluminiumhalterung gepresst. Die Fettextrudate werden in etwa 2cm lange Stränge gebrochen und auf Klebeband, bei dem sichergestellt wurde, dass es keine Beugungsreflexe zeigt, befestigt. Die Messungen erfolgen jeweils zweifach. Aufgrund der wellenförmigen Oberfläche der Extrudatschichten kann keine reproduzierbare Schichttiefe gewährleistet werden, weswegen keine quantitativen Vergleiche zwischen den Messungen möglich sind.

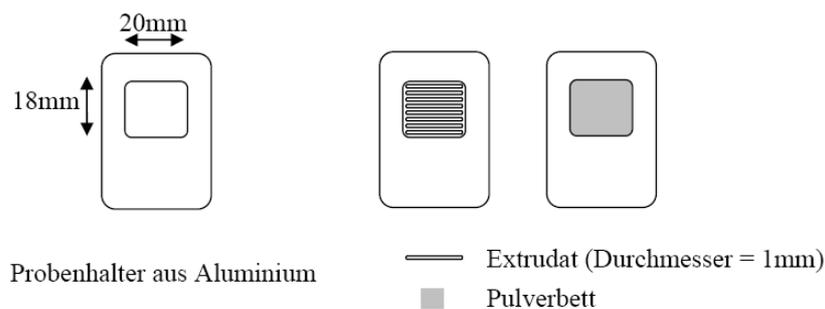


Abbildung 86

Probenvorbereitung für röntgendiffraktometrische Messungen

5.3.5 Bestimmung des Fest-Fett Anteils (SFC)

5.3.5.1 Nuclear magnetic resonance spektroskopie (NMR)

Die Bestimmung des SFC erfolgt mit Hilfe der gepulsten NMR-Spektroskopie (Bruker Minispec 120, Bruker Optik GmbH, Rheinstetten). Die Fette werden geschmolzen und in ein Messröhrchen gefüllt. Nach Abkühlung auf 0°C werden die Fette auf 10°C erwärmt und bei dieser Temperatur für 20 Minuten getempert. Im Anschluss an die Temperung erfolgt die erste Messung. Die Proben werden jeweils in 5°C-Schritten erwärmt, getempert und vermessen.

5.3.5.2 Differential scanning calorimetry (DSC)

In Kapitel 3.5 wird der SFC mit Hilfe der DSC bestimmt (Khan und Craig 2004). Hierbei werden die DSC-Messbedingungen im Vergleich zum Standard-Verfahren modifiziert. Zur Auftrennung von thermischen Ereignissen während der Messung erfolgt die Aufheizrate bei einer Geschwindigkeit von 1°C/min. Die Proben werden im Temperaturbereich von 20°C bis 100°C

untersucht, nachdem in Vortests ausgeschlossen werden konnte, dass Fettbestandteile in einem Temperaturbereich zwischen -60°C und 20°C schmelzen. Der SFC wird berechnet als Differenz zwischen der Gesamtmenge des geschmolzenen Fettes bei 100°C und dem Anteil an flüssigen Bestandteilen bei der Temperatur T_{SFC} . Beide Werte errechnen sich über die Flächen unter den DSC-Aufheizkurven (AUC) bei den entsprechenden Temperaturen, siehe Gleichung 7.

$$SFC = \frac{AUC(20^{\circ}C - 100^{\circ}C) - AUC(20^{\circ}C - T_{SFC})}{AUC(20^{\circ}C - 100^{\circ}C)} \cdot 100[\%] \quad \text{Gleichung 7}$$

5.3.6 Helium-Pyknometer Dichte

Die Bestimmung der Helium-Pyknometer Dichte von Extrudaten wird bei 25°C in einem Helium-Pyknometer AccuPyc™ 1330 (Micromeritics GmbH, Mönchengladbach) durchgeführt. Die Messung erfolgt in Probengefäßen mit einem Volumen von 10cm³ nach zehnfacher Spülung mit Helium. Der Messfülldruck beträgt 134kPag, der Druckerkennung im Gleichgewicht erfolgt bei einer Schwelle von 0,01kPag/min. Es werden je Einwaage 5 Messungen durchgeführt.

5.3.7 Quecksilber-Porosimeter Dichte

Die Quecksilber-Porosimeter Dichte der Extrudate und Pellets wird bestimmt mit dem PASCAL 140 Quecksilber-Porosimeter (Thermo Fisher Scientific, Rodano, Italien). Die Proben werden in Dilatometer (Typ CD3P) gefüllt und vor der Messung für 15 Minuten evakuiert. Nach Befüllung mit Quecksilber wird die Dichte der Probe unter Berücksichtigung der Messtemperatur bei Vakuum bestimmt.

5.3.8 Porosität

Zur Bestimmung der Porosität ε werden dieselben Proben zunächst im Helium-Pyknometer und anschließend im Quecksilber-Porosimeter untersucht. Die Berechnung der Porosität erfolgt über Gleichung 8.

$$\varepsilon = \left(1 - \frac{\text{Quecksilber - Porosimeter - Dichte}}{\text{Helium - Pyknometer - Dichte}}\right) \cdot 100[\%] \quad \text{Gleichung 8}$$

5.3.9 Gasadsorption

Die Messung der spezifischen Oberfläche von Fettpulvern und -extrudaten wird mit Hilfe der Gasadsorptionsmethode nach Brunauer-Emmett-Teller (BET) mit dem Messgerät Tristar 3000 (Micromeritics GmbH, Mönchengladbach) durchgeführt. Vor der eigentlichen Messung werden die Proben in Probenkolben überführt und für mindestens 20 Stunden bei 25°C im Desorptionsgerät (Vac Prep 061, Micromeritics GmbH, Mönchengladbach) vakuumiert. Das Gewicht der getrockneten Proben wird ermittelt. Für die Messungen werden die Proben in das Messgerät Tristar 3000 überführt und bei flüssigem Stickstoff gekühlt. Die Stickstoffadsorption erfolgt bei elf

Relativdrücken p/p_0 im Bereich 0,05 bis 0,30. Der Sättigungsdampfdruck p_0 wird in einem separaten Gefäß bestimmt. Die adsorbierte Menge Stickstoff wird nach Gleichgewichtseinstellung bei verschiedenen Relativdrücken bestimmt. Die Auswertung der Messungen erfolgt über die Software Win TriStar 3000 V6.00 (Micromeritics GmbH, Mönchengladbach). Über die BET-Gleichung wird die spezifische Oberfläche der Proben berechnet.

5.3.10 Laserlichtbeugung

Die Ermittlung der Partikelgrößen von pulverförmigen Wirkstoffen erfolgt mit Hilfe der Laserlichtbeugung (Laserdiffraktometer Helos H1402/KF-Magic, Sympatec GmbH, Clausthal-Zellerfeld). Die Pulver werden durch eine Vibrationsdosierung in die Trockendispergiereinheit (Rodos, Sympatec GmbH, Clausthal-Zellerfeld) überführt und durch Druckluft dispergiert. Die Messung der Wirkstoff-Pulver mit großen Partikelgrößen (Theophyllin grob und Diprophyllin grob) erfolgt bei einem Überdruck von 1bar und einem Unterdruck von 50mbar in einem Messbereich von 0,25/0,45-87,5 μm (Brennweite der Linse: 50mm). Wirkstoff-Pulver mit kleinen Partikelgrößen (Theophyllin fein, Diprophyllin fein) werden bei einem Überdruck von 2bar und bei einem Unterdruck von 80mbar in einem Messbereich von 0,5/4,5-875 μm (Brennweite der Linse: 500mm) vermessen. Die Messergebnisse werden durch die Software Windox 4.0 (Sympatec GmbH, Clausthal-Zellerfeld) ausgewertet. Die Partikelgrößen werden in einer relativen Verteilungssummen und -dichtekurven dargestellt. Der Median der Verteilungssummenkurve x_{50} wird als Richtwert für die Partikelgröße verwendet.

5.3.11 Raman-Spektroskopie

Raman Spektren der Extrudate und Fett-Pulver werden mit einem Raman Spektrometer (Control Development Inc., South Bend, IN, USA) aufgenommen, das mit einem thermoelektrisch gekühlten CCD (Charge Coupled Devices)-Detektor und einer Faseroptischen Sonde (Raman Sonde RPS785/12-5, InPhotonics, Noorwood, MA, USA) ausgestattet ist. Es wird ein Laser (Starbright 785S, Torsana Laser Technologies, Skodsborg, Denmark) mit einer Ausgangsleistung von 500mW und einer Wellenlänge von 785nm eingesetzt. Spektren werden als Mittelwerte von 5 Messungen bei 200 bis 2200 cm^{-1} mit einer Integrationszeit von 3 Sekunden aufgenommen. Für die Vermessung der Extrudate werden diese mit einem Spatel leicht angestoßen.

5.3.12 Attenuated total reflection fourier transform infrared spectroscopy (ATR-FTIR)

ATR-FT Infrarotspektren von Extrudaten werden mit Hilfe des FT-Infrarotspektrometers (Thermo Nicolet 380, Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA) mit der ATR-Messtechnik mit Germanium Kristall (Thermo smart Omni-Sampler) aufgenommen. Die Proben werden für die Messung auf den ATR Kristall gepresst und untersucht. Die Spektren stellen Mittelwerte von 64 Messungen bei einer Auflösung von 8 cm^{-1} dar.

5.3.13 High performance liquid chromatography (HPLC)

Die Bestimmung der Theophyllin-Konzentrationen in biorelevanten Medien wird mit Hilfe der HPLC-Analytik an einer Anlage La Chrom Elite (Hitachi Ltd., Tampa, USA) durchgeführt. Die

wirkstoffhaltigen Medien werden durch einen 0,45µm Filter filtriert, zentrifugiert und im Verhältnis 1 zu 10 mit Pufferlösung pH 5 (Eisessig: 8,65g, Natriumchlorid: 11,874g, Natriumhydroxid Pellets: 4,04g, Wasser dest.: qs ad 1l) verdünnt. Die Proben werden über einen Auto-Sampler (Hitachi L-2200, Hitachi Ltd., Tampa, USA) untersucht. Die chromatographische Auftrennung der Proben erfolgt über eine 25cm lange Säule (Nucleosil 100, 5µm, C 18, Macherey und Nagel, Düren) bei einer Säulentemperatur von 45°C (Hitachi L-2300, Hitachi Ltd., Tampa, USA). Als Fließmittel dient ein Acetonitril/Wasser dest. (20:80)-Gemisch, das mit einer Flussrate von 1,5ml/min isokratisch durch die Säule gepumpt wird. Die Detektion des Theophyllins erfolgt photometrisch bei 272nm mit einem Hitachi L-2400 UV Detektor. Die Daten werden mit der Software EZChrom Elite (Chromtech, Idstein) ausgewertet. Hierzu wird als externer Standard Theophyllin in verschiedenen Konzentrationen in Pufferlösung pH 5 gelöst und unter den oben genannten Bedingungen vermessen. Die Berechnung der Theophyllinkonzentrationen erfolgt über die Peakflächen. Die ermittelte Kalibrationsgerade ($y = 17134\mu\text{g/ml} \cdot x - 1608\mu\text{g/ml}$; $R^2 = 0,9998$) dient der Berechnung der Theophyllin-Konzentration der untersuchten Proben. Jede Probe wird dreifach vermessen. Als Blankproben werden die jeweiligen reinen Freisetzungsmedien untersucht, die während des Freisetzungsversuches als Blanks in separaten Vesseln denselben Versuchsbedingungen ausgesetzt waren.

5.3.14 Kontaktwinkelmessungen

Zur Charakterisierung der Oberflächen werden Fette zu bandförmigen Extrudaten mit einer planen Oberfläche extrudiert (siehe Düsenplatte mit Langloch Abbildung 82). Die Extrudate werden 48 Stunden vor der Messung bei 21°C, 45% relativer Feuchte gelagert. Auf der Extrudatoberfläche wird der Kontaktwinkel mit Hilfe der „Sessile Drop Technik“ mit einem Kontaktwinkelmessgerät (Lorentzen und Wettres, S-Maskimaffär, Stockholm) bestimmt. Aus einer Kanüle wird ein Tropfen durch die eigene Gewichtskraft auf die Extrudatoberfläche fallen gelassen. Die Fallhöhe bleibt während aller Messungen konstant. Der Kontaktwinkel wird innerhalb von 15 Sekunden bestimmt. Das Ablesen der Tropfenbreite und -höhe wird durch die optische Projektion des Tropfens auf einen Schirm erleichtert. Die Messung erfolgt bei klimatisierten Bedingungen bei 21°C, 45%. Die Berechnung des Kontaktwinkels erfolgt mit Hilfe der Gleichung 9.

$$\theta = 2 \cdot \arctan \frac{2 \cdot h}{a}$$

Gleichung 9

θ = Kontaktwinkel [°]
 h = Tropfenhöhe [mm]
 a = Tropfenbreite [mm]

5.3.15 Bildanalyse

Die bildliche Darstellung von Pellet-Stichproben aus dem laufenden Rundungsprozess und von klassierten Granulaten ($500\mu\text{m} < x < 1250\mu\text{m}$) erfolgt mit einem Stereomikroskop (Leica MZ 75,

Leica Microsystems AG, Wetzlar) mit einer Kaltlichtquelle (Leica KL1500, Leica Microsystems AG, Wetzlar) und einer Digitalkamera (Leica CS 300 F, Leica Microsystems AG, Wetzlar). Der Äquivalenzdurchmesser (d), das Aspect Ratio (AR) und die projizierte Fläche von mindestens 500 Teilchen werden mit der Bildanalyse-Software Qwin (Leica Microsystems AG, Wetzlar) berechnet. Der Äquivalenzdurchmesser ist definiert als der Durchmesser einer Kugel mit der gleichen projizierten Fläche. Das Aspect Ratio wird berechnet über das Seitenverhältnis zwischen dem längsten Feret-Durchmesser (d_{Max}) und seinem orthogonalen Durchmesser (d_{90}). Es wird der Median (d_{50}) der jeweiligen Werteverteilung ermittelt.

Das 10%-Intervall beschreibt den Anteil der Teilchen mit einem Äquivalenzdurchmesser: $d_{50}-10\% < d < d_{50}+10\%$ (Thommes und Kleinebudde 2006).

5.3.16 Mechanische Festigkeit

Die mechanische Festigkeit von Extrudaten wird mit einem Texture Analyzer (TA.XT2i, Stable Micro Systems Ltd., Godalming, England) bestimmt. Hierbei fährt nach einer Konventionmethode ein zylinderförmiger Stift mit gleich bleibender Testgeschwindigkeit in die Extrudatprobe, die plan auf einer ebenen Unterlage liegt. Die Messung erfolgt ab einem Auslösewert von 0,05N mit einer Testgeschwindigkeit von 0,1mm/s über einen Weg, der 50% des Extrudatdurchmessers entspricht. Das erste Kraft-Maximum, das über den Widerstand der Probe während des Komprimierens erzeugt wird, wird als Bruchkraft identifiziert und stellt ein Maß für die Festigkeit der Extrudatprobe dar. Auf einen Bezug der Bruchkraft auf die Bruchfläche zur Berechnung der Druckfestigkeit wurde bei diesen Messungen verzichtet, da die Dicke der Proben als Einflussparameter auf die Brucheigenschaften der Extrudate mit erfasst werden sollte.

5.3.17 Kontaktlose Infrarot-Temperaturmessung

In Kapitel 3.5 wird die Materialtemperatur im Sphäroniser kontaktfrei mit einem Infrarotthermometer optris[®] LaserSight (Optris GmbH, Berlin) gemessen. Während des Rundungsprozesses wird das Thermometer an einer Öffnung des Sphäroniserdeckels befestigt. Der Messfleck wird mit einem konstanten Durchmesser von 16mm in einem Abstand von etwa 15cm auf das Flussbett der rotierenden Partikel gerichtet. 45 Temperaturmessungen erfolgen pro Sekunde und werden online mit Hilfe der Software optris[®] Connect (Optris GmbH, Berlin) aufgenommen und dargestellt. Die Spezifikationen des Gerätes geben eine Systemgenauigkeit von $\pm 0,75^{\circ}\text{C}$ und eine Reproduzierbarkeit von $\pm 0,5^{\circ}\text{C}$ an.

6 LITERATURVERZEICHNIS

- Albertini,B., N.Passerini, M.L.Gonzalez-Rodriguez, B.Perissutti, L.Rodriguez. 2004. "Effect of Aerosil (R) on the properties of lipid controlled release microparticles." *Journal of Controlled Release*. 100:233-246.
- Barker,S.A., S.P.Yap, K.H.Yuen, C.P.Mccoy, J.R.Murphy, D.Q.M.Craig. 2003. "An investigation into the structure and bioavailability of alpha-tocopherol dispersions in Gelucire 44/14." *Journal of Controlled Release*. 91:477-488.
- Bockisch,M. 1993. *Nahrungsfette und -öle*. Eugen Ulmer. Stuttgart.
- Boles,M.G., P.B.Deasy, M.F.Donnellan. 1993. "Design and Evaluation of A Sustained-Release Aminophylline Tablet." *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 19:349-370.
- Bornschein,M., A.Grohmann, R.Voigt. 1980. "Zum Einfluss der Lagerung auf die Liberation von Trapidil aus Suppositorien." *Pharmazie*. 35:40-42.
- Boza,A., I.Caraballo, J.Alvarez-Fuentes, A.M.Rabesco. 1999. "Evaluation of Eudragit RS-PO Ethocel 100 matrices for the controlled release of lobenzarit disodium." *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 25:229-233.
- Bozkurt,T., G.Adler, I.Koop, R.Arnold. 1988. "Effect of atropine on intestinal phase of pancreatic secretion in man." *Digestion*. 41:108-115.
- Breitenbach,J. 2002. "Melt extrusion: from process to drug delivery technology." *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 54:107-117.
- Breitkreutz,J., F.El Saleh, C.Kiera, P.Kleinebudde, W.Wiedey. 2003. "Pediatric drug formulations of sodium benzoate: II. Coated granules with a lipophilic binder." *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 56:255-260.
- Buckton,G. 1988. "The assessment and pharmaceutical importance of the solid/liquid and the solid/vapour interface: a review with respect to powders." *International Journal of Pharmaceutics*. 44:1-8.
- Chapus,C., M.Rovery, L.Sarda, R.Verger. 1988. "Minireview on Pancreatic Lipase and Colipase." *Biochimie*. 70:1223-1234.
- Chatchawalsaisin,J., F.Podczeck, J.M.Newton, S.Boute. 2004. "The Preparation of Spherical Granules by Extrusion/Spheronization without Mycrocrystalline Cellulose." *Pharmaceutical Technology Europe*. Oct 1.
- Chauhan,B., S.Shimpi, K.R.Mahadik, A.Paradkar. 2005a. "Preparation and evaluation of floating risedronate sodium-Gelucire (R) 43/01 formulations." *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 31:851-860.
- Chauhan,B., S.Shimpi, A.Paradkar. 2005b. "Preparation and characterization of etoricoxib solid dispersions using lipid carriers by spray drying technique." *AAPS PharmSciTech*. 6:E405-E412.

- Chokshi,K., H.Zia. 2003. "Hot-Melt Extrusion Technique: A Review." *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*. 3:3-16.
- Chopra,R., F.Podczeck, J.M.Newton, G.Alderborn. 2002. "The influence of pellet shape and film coating on the filling of pellets into hard shell capsules." *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 53:327-333.
- Christian,S. 2005. "Entwicklung eines Retardmatrixgranulates zum Einsatz in multipartikulären Arzneiformen unter Anwendung der Trockengranulierung." *Dissertation, Eberhard-Karls-Universität Tübingen*.
- Coben,L.J., N.G.Lordi. 1980. "Physical Stability of Semi-Synthetic Suppository Bases." *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 69:955-960.
- Craig,D.Q.M. 2004. "Lipid matrices for sustained release- An academic overview." *B.T.Gattefossé*. 97:9-19.
- Doelker,C., E.Doelker. 1982. "Prolonged Release Tablets - Preponderant Mechanism of Release of A Tracer from Total and Partial Glyceride Matrices." *Pharmaceutica Acta Helveticae*. 57:189-192.
- Edimo,A., P.Leterme, J.Denis, M.Traisnel, A.T.Gayot. 1993. "Capacity of Lipophilic Auxiliary Substances to Give Spheres by Extrusion-Spheronization." *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 19:827-842.
- Erkoboni D.F. 1997. "Extrusion/Spheronization as granulation technique." In Parikh D.M., editor, *Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology*. Marcel Dekker. New York. 333-368.
- Erni,W., M.Zeller, N.Piot. 1980. "Die Eignung von Fettpellets als Zwischenform für perorale Depotarzneiformen." *Acta Pharmaceutica Technologica*. 26:165-171.
- Evrard,B., K.Amighi, D.Beten, L.Delattre, A.J.Moes. 1999. "Influence of melting and rheological properties of fatty binders on the melt granulation process in a high-shear mixer." *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 25:1177-1184.
- Follonier,N., E.Doelker. 1992. "Biopharmaceutical comparison of oral multiple-unit and single-unit sustained release dosage forms." *S.T.P.Pharma Sciences*. 2:141-158.
- Follonier,N., E.Doelker, E.T.Cole. 1994. "Evaluation of Hot-Melt Extrusion As A New Technique for the Production of Polymer-Based Pellets for Sustained-Release Capsules Containing High Loadings of Freely Soluble Drugs." *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 20:1323-1339.
- Galal,S., M.A.El Massik, O.Y.Abdallah, N.A.Daabis. 2004. "Study of in-vitro release characteristics of carbamazepine extended release semisolid matrix filled capsules based on gelucires." *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 30:817-829.
- Ghali,E.S., G.H.Klinger, J.B.Schwartz. 1989. "Thermal-Treatment of Beads with Wax for Controlled Release." *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 15:1311-1328.
- Grulke,R. 2004. "Untersuchung zur Herstellung nichtquellender Matrix-Retardgranulate durch Walzenkompaktierung." *Dissertation, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg*. 63-71.

- Hamdani,J., A.J.Moes, K.Amighi. 2002. "Development and evaluation of prolonged release pellets obtained by the melt pelletization process." *International Journal of Pharmaceutics*. 245:167-177.
- Hamdani,J., A.J.Moes, K.Amighi. 2003. "Physical and thermal characterisation of Precirol (R) and Compritol (R) as lipophilic glycerides used for the preparation of controlled-release matrix pellets." *International Journal of Pharmaceutics*. 260:47-57.
- Higuchi,T. 1961. "Rate of Release of Medicaments from Ointment Bases Containing Drugs in Suspension." *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 50:874-875.
- Higuchi,T. 1963. "Mechanism of Sustained-Action Medication - Theoretical Analysis of Rate of Release of Solid Drugs Dispersed in Solid Matrices." *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 52:1145-1149.
- Hixson,A.W., J.H.Crowell. 1931. "Dependence of reaction velocity upon surface and agitation." *Industrial and Engineering Chemistry*. 23:923-931.
- Jannin,V. 2004. "Thermoplastic pelletizing with a high-shear granulator." *Glatt International Times*. 18:12-14.
- Keller,J., P.Layer. 2005. "Human pancreatic exocrine response to nutrients in health and disease." *GUT*. 54:1-28.
- Khan,N., D.Q.M.Craig. 2003. "The influence of drug incorporation on the structure and release properties of solid dispersions in lipid matrices." *Journal of Controlled Release*. 93:355-368.
- Khan,N., D.Q.M.Craig. 2004. "Role of blooming in determining the storage stability of lipid-based dosage forms." *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 93:2962-2971.
- Klein,S. 2005. "Biorelevant dissolution test methods for modified release dosage forms." *Dissertation, Johann-Wolfgang-Goethe-Universität Frankfurt am Main*.129-170.
- Kleinebudde,P. 1997. "Pharmazeutische Pellets durch Extrudieren/Sphäronisieren." *Habilitationsschrift, Christian-Albrechts-Universität Kiel*.
- Kommuru,T.R., B.Gurley, M.A.Khan, I.K.Reddy. 2001. "Self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS) of coenzyme Q(10): formulation development and bioavailability assessment." *International Journal of Pharmaceutics*. 212:233-246.
- Korsmeyer,R.W., R.Gurny, E.Doelker, P.Buri, N.A.Peppas. 1983. "Mechanisms of Solute Release from Porous Hydrophilic Polymers." *International Journal of Pharmaceutics*. 15:25-35.
- Kumar,K., M.H.Shah, A.R.Ketkar, S.S.Kadam, A.Paradkar. 2004. "A Effect of drug solubility and different excipients on floating behaviour and release from glyceryl mono-oleate matrices." *International Journal of Pharmaceutics*. 272:151-160.
- Laine,E., P.Auramo, P.Kahela. 1988. "On the Structural Behavior of Triglycerides with Time." *International Journal of Pharmaceutics*. 43:241-247.
- Larsson,K. 1966. "Classification of Glyceride Crystal Forms." *Acta Chemica Scandinavica*. 20:2255-2260.
- Layer,P., V.Liang, W.Go, E.P.Dimagno. 1986. "Fate of Pancreatic-Enzymes During Small Intestinal Aboral Transit in Humans." *American Journal of Physiology*. 251:G475-G480.

- Leuenberger, H. 2002. *Martin, Physikalische Pharmazie*. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft. Stuttgart.
- Li, F.Q., J.H.Hu, J.X.Deng, H.Su, S.Xu, J.Y.Liu. 2006. "In vitro controlled release of sodium ferulate from Compritol 888 ATO-based matrix tablets." *International Journal of Pharmaceutics*. 324:152-157.
- Li, S., S.Lin, Y.W.Chien, B.P.Daggy, H.L.Mirchandani. 2001. "Statistical optimization of gastric floating system for oral controlled delivery of calcium." *AAPS PharmSciTech*. 2(1):E1.
- Lindner, W.D., J.E.Mockel, B.C.Lippold. 1996. "Controlled release of drugs from hydrocolloid embeddings." *Pharmazie*. 51:263-272.
- Liu, J.P., F.Zhang, J.W.McGinity. 2001. "Properties of lipophilic matrix tablets containing phenylpropanolamine hydrochloride prepared by hot-melt extrusion." *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 52:181-190.
- Liversidge, G.G., D.J.W.Grant, J.M.Padfield. 1981. "Influence of Physicochemical Interactions on the Properties of Suppositories .1. Interactions Between the Constituents of Fatty Suppository Bases." *International Journal of Pharmaceutics*. 7:211-223.
- Lohani, S., D.J.W.Grant. 2006. "Thermodynamics of polymorphs." In R.Hilfiker, editor, *Polymorphism: in the Pharmaceutical Industry*. Wiley-VCH. Weinheim. 21-42.
- Lykidis, A., V.Mougiou, P.Arzoglou. 1995. "Kinetics of the two-step hydrolysis of triacylglycerol by pancreatic lipases." *European Journal of Biochemistry*. 230:892-898.
- Malamataris, S., A.Panagopoulou, P.Hatzipantou. 1991. "Controlled Release from Glycerol Palmito-Stearate Matrices Prepared by Dry-Heat Granulation and Compression at Elevated-Temperature." *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 17:1765-1777.
- Mehnert, W., K.Mader. 2001. "Solid lipid nanoparticles - Production, characterization and applications." *Advanced Drug Delivery Reviews*. 47:165-196.
- Montousse, C., M.Pruvost, F.Rodriguez, C.Brossard. 1999. "Extrusion-spheronization manufacture of Gelucire (R) matrix beads." *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 25:75-80.
- Moricout, A.M., D.Gerbaud, C.Brossard, D.Lefort des Ylouses. 1990. "Gélules à matrice semi-solide de Gélucire Lyodisponibilité et étude structural." *S.T.P.Pharma*. 6:368-375.
- Muller, R.H., K.Mader, S.Gohla. 2000. "Solid lipid nanoparticles (SLN) for controlled drug delivery - a review of the state of the art." *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 50:161-177.
- Narine, S.S., A.G.Marangoni. 1999. "Relating structure of fat crystal networks to mechanical properties: a review." *Food Research International*. 32:227-248.
- Newton, J.M., F.Podczeczek, J.Chatchawalsaisin. 2005. "The influence of monoglycerides, mixtures and derivatives on the formation of pellets by extrusion/spheronization." *Pharmaceutical Technology Europe*. 7:38-43.
- Nolasco, M.M., A.M.Amado, P.J.Ribeiro-Claro. 2006. "Computationally-assisted approach to the vibrational spectra of molecular crystals: study of hydrogen-bonding and pseudo-

- polymorphism." *European Journal of Chemical Physics and Physical Chemistry*. 7:2150-2161.
- Olbrich,C., O.Kayser, R.H.Muller. 2002. "Enzymatic degradation of Dynasan 114 SLN - effect of surfactants and particle size." *Journal of Nanoparticle Research*. 4:121-129.
- Ozdemir,A.N., I.T.Agabeyoglu. 1990. "Studies on Sustained-Release .11. Lipid Granules of Sulfamethizole." *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 16:1805-1814.
- Pallagi,E., K.Vass, K.Pintye-Hodi, P.Kasa, Jr., G.Falkay, I.Eros, P.Szabo-Revesz. 2004. "Iron(II) sulfate release from drop-formed lipophilic matrices developed by special hot-melt technology." *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 57:287-294.
- Pauli,A. 2005. "Herstellung von Retardmatrixpellets durch Schmelzagglomeration in der Wirbelschicht." *Dissertation, Heinrich-Heine-Universitaet-Duesseldorf*.
- Peppas,N.A. 1985. "Analysis of Fickian and Non-Fickian Drug Release from Polymers." *Pharmaceutica Acta Helveticae*. 60:110-111.
- Ph.Eur.5. 2006. "Tablets." Council of Europe. Strasbourg. 5239-5241.
- Pinto,J.F., N.P.Silverio. 2001. "Assessment of the extrudability of three different mixtures of saturated polyglycolysed glycerides by determination of the "specific work of extrusion" and by capillary rheometry." *Pharmaceutical Development and Technology*. 6:117-128.
- Pollock,D.K., P.J.Sheskey. 1996. "Micronized ethylcellulose: opportunities in direct compression controlled-release tablets." *Pharmaceutical Technology*. 20:120-130.
- Pongjanyakul,T., N.J.Medlicott, I.G.Tucker. 2004. "Melted glyceryl palmitostearate (GPS) pellets for protein delivery." *International Journal of Pharmaceutics*. 271:53-62.
- Ponomareff-Baumann,M., M.Soliva, P.Speiser. 1968. "Fat Homologues As Auxiliaries for Peroral Depot Dosage Forms." *Pharmaceutica Acta Helveticae*. 43:158-176.
- Pouton,C.W. 1985. "Self-emulsifying drug delivery systems: assessment of the efficiency of emulsification." *International Journal of Pharmaceutics*. 27:335-348.
- Pouton,C.W. 2000. "Lipid formulations for oral administration of drugs: non-emulsifying, self-emulsifying and 'self-microemulsifying' drug delivery systems." *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 11:S93-S98.
- Prabhu,S., M.Ortega, C.Ma. 2005. "Novel lipid-based formulations enhancing the in vitro dissolution and permeability characteristics of a poorly water-soluble model drug, piroxicam." *International Journal of Pharmaceutics*. 301:209-216.
- Prapaitrakul,W., O.L.Sprockel, P.Shivanand. 1991. "Release of Chlorpheniramine Maleate from Fatty-Acid Ester Matrix Disks Prepared by Melt-Extrusion." *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 43:377-381.
- Rauchfuss,R. 1998. "Process for the production of retarded pharmaceutical compositions." *U.S.Patent 5792474*.
- Rouge,N., E.Allémann, M.Gex-Fabry, L.Balant, E.T.Cole, P.Buri, E.Doelker. 1997. "Comparative pharmacokinetic study of a floating multiple-unit capsule, a high-density multiple-unit

capsule and an immediate-release tablet containing 25 mg atenolol." *Pharmaceutica Acta Helveticae*. 73:81-87.

San Vicente,A., R.M.Hernandez, A.R.Gascon, M.B.Calvo, J.L.Pedraz. 2000. "Effect of aging on the release of salbutamol sulfate from lipid matrices." *International Journal of Pharmaceutics*. 208:13-21.

Saraiya,D., S.Bolton. 1990. "The Use of Precirol to Prepare Sustained-Release Tablets of Theophylline and Quinidine Gluconate." *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 16:1963-1969.

Saristta,M., P.Mahahpant. 1994. "Effects of compression force and type of fillers on release of diclofenac sodium from matrix tablets." *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 23:929-938.

Sato,K. 2001. "Crystallization behaviour of fats and lipids - a review." *Chemical Engineering Science*. 56:2255-2265.

Sato,K., N.Garti. 1988. "Crystallization and Polymorphic Transformation: an Introduction." In K.Sato and N.Garti, editors, *Crystallization and Poymorphism of Fats and Fatty Acids*. Marcel Dekker. New York. 3-7.

Schmidt,C., P.Kleinebudde. 1998. "Comparison between a twin-screw extruder and a rotary ring die press. Part II: influence of process variables." *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 45:173-179.

Schmidt,P., J.Prochazka. 1976. "Über die Herstellung von Retardgranulaten durch Granulatformung." *Pharmazeutische Industrie*. 38:921-926.

Seo,A., P.Holm, T.Schaefer. 2002. "Effects of droplet size and type of binder on the agglomerate growth mechanisms by melt agglomeration in a fluidised bed." *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 16:95-105.

Sheu,M.T., A.H.O.Hsia. 2001. "Polyglycolized saturated glycerides as carrier and enhancer for drug penetration." *Chinese Pharmaceutical Journal*. 53:107-111.

Shimpi,S., B.Chauhan, K.R.Mahadik, A.Paradkar. 2004. "Preparation and evaluation of diltiazem hydrochloride-gelucire 43/01 floating granules prepared by melt granulation." *AAPS PharmSciTech*. 5(3):e43.

Sutananta,W., D.Q.M.Craig, J.M.Newton. 1993. "Characterization of Gelucire[®] using differential scanning calorimetry." *Workbook Symposium on Pharmacy and Thermal Analysis, Freiburg*.24-25.

Sutananta,W., D.Q.M.Craig, J.M.Newton. 1994. "The Effects of Aging on the Thermal-Behavior and Mechanical-Properties of Pharmaceutical Glycerides." *International Journal of Pharmaceutics*. 111:51-62.

Sutananta,W., D.Q.M.Craig, J.M.Newton. 1995. "An Investigation Into the Effects of Preparation Conditions and Storage on the Rate of Drug-Release from Pharmaceutical Glyceride Bases." *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 47:355-359.

- Suzuki,H., H.Onishi, S.Hisamatsu, K.Masuda, Y.Takahashi, M.Iwata, Y.Machida. 2004. "Acetaminophen-containing chewable tablets with suppressed bitterness and improved oral feeling." *International Journal of Pharmaceutics*. 278:51-61.
- Thoma,K., P.Serno. 1983. "Thermoanalytischer Nachweis der Polymorphie der Suppositoriengrundlage Hartfett." *Pharmazeutische Industrie*. 45:990-994.
- Thommes,M., P.Kleinebudde. 2006. "Use of kappa-carrageenan as alternative pelletisation aid to microcrystalline cellulose in extrusion/spheronisation. I. Influence of type and fraction of filler." *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 63:59-67.
- Thomsen,L.J., T.Schaefer, J.M.Sonnergaard, H.G.Kristensen. 1993. "Prolonged Release Matrix Pellets Prepared by Melt Pelletization .1. Process Variables." *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 19:1867-1887.
- Varma,M.V.S., A.M.Kaushal, A.Garg, S.Garg. 2004. "Factors affecting mechanism and kinetics of drug release from matrix-based oral controlled drug delivery systems." *American Journal of Drug Delivery*. 2:43-57.
- Vertzoni,M., J.Dressman, J.Butler, J.Hempenstall, C.Reppas. 2005. "Simulation of fasting gastric conditions and its importance for the in vivo dissolution of lipophilic compounds." *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 60:413-417.
- Voigt,R., M.Bornschein, A.Grohmann. 1982a. "Röntgenbeugungsuntersuchungen zur Charakterisierung des Nachhärteeffekts von Suppositorien." *Pharmazie*. 37:527-528.
- Voigt,R., M.Bornschein, A.Grohmann. 1982b. "Storage Stability of Rectal Dosage Forms." *Pharmazie*. 37:529-536.
- Whittam,J.H., H.L.Rosano. 1975. "Physical Aging of Even Saturated Monoacid Triglycerides." *Journal of the American Oil Chemists Society*. 52:128-133.
- Yano,J., K.Sato. 1999. "FT-IR studies on polymorphism of fats: molecular structures and interactions." *Food Research International*. 32:249-259.
- Zhang,Y.E., J.B.Schwartz. 2003. "Melt granulation and heat treatment for wax matrix-controlled drug release." *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 29:131-138.
- Ziegleder,G. 1985. "Improved crystallization behaviour of cocoa butter under shearing." *Internationale Zeitschrift für Lebensmitteltechnologie*. 36:412-418.