

**Einflussfaktoren bei der Tablettierung
magensaftresistent überzogener Pellets auf
Exzenter- und Rundlauftablettenpresse**

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades (Dr. rer. nat.)
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

vorgelegt von

Michael Braun

aus Darmstadt

Bonn 2003

Angefertigt mit Genehmigung der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

Erster Referent: Professor Dr. K.-J. Steffens
Zweiter Referent: Professor Dr. R. Süverkrüp
Tag der Promotion: 04. April 2003

Warenrechtlich geschützte Handelsnamen werden ohne besondere Kennzeichnung verwendet.

Falls nicht anders gekennzeichnet, geben Fehlerbalken und Intervalle immer die Standardabweichung des arithmetischen Mittelwerts an.

1	EINLEITUNG UND ZIELSETZUNG	1
2	THEORETISCHER TEIL	4
2.1	Problemstellungen	4
2.2	Lösungsansätze	4
2.2.1	Filmüberzug	5
2.2.2	Pelletanteil	5
2.2.3	Pelletgröße	6
2.2.4	Trägermatrix	7
2.2.5	Pressbedingungen	8
3	EXPERIMENTELLER TEIL	10
3.1	Materialien	10
3.2	Herstellungsmethoden	11
3.2.1	Herstellung der Pellets	11
3.2.1.1	<i>Wirkstoffauftrag</i>	11
3.2.1.2	<i>Magensaftresistente Überzüge</i>	12
3.2.1.3	<i>Farbige Überzüge</i>	13
3.2.2	Herstellung der Tablettiermischungen	14
3.2.2.1	<i>Rezepturen</i>	14
3.2.2.2	<i>Mischen</i>	18
3.2.3	Tablettierung	18
3.2.3.1	<i>Exzenterpresse Korsch EK0 – DMS</i>	18
3.2.3.2	<i>Rundlauftablettenpresse Kilian E150</i>	20
3.2.3.3	<i>Kompressionsverhalten der Pressmassen</i>	23
3.3	Analysenmethoden	27
3.3.1	Charakterisierung von Pulvern	27
3.3.1.1	<i>Schütt-Stampfdichte und Hausner-Faktor</i>	27
3.3.1.2	<i>Wahre Dichte</i>	28

3.3.2	Charakterisierung von Pellets	28
3.3.2.1	<i>Mechanische Belastbarkeit</i>	28
3.3.2.2	<i>Charakterisierungen mittels Bildanalyse</i>	29
3.3.2.3	<i>Wahre Dichte</i>	32
3.3.2.4	<i>Scheinbare Dichte</i>	33
3.3.3	Charakterisierung von Tabletten	33
3.3.3.1	<i>Masse</i>	33
3.3.3.2	<i>Bruchfestigkeit, Tablettenhöhe und Tablettendurchmesser</i>	34
3.3.3.3	<i>Zerfallszeit</i>	34
3.3.3.4	<i>Oberflächen-Volumen-Verhältnis</i>	35
3.3.3.5	<i>Pelletvolumen in der Tablette</i>	36
3.3.4	UV-VIS Spektroskopie	36
3.3.4.1	<i>Spektralphotometer</i>	36
3.3.4.2	<i>Modellarzneistoff</i>	37
3.3.4.3	<i>Prüfung auf Magensaftresistenz</i>	37
3.3.4.4	<i>Gehaltsbestimmung von Pellets und Tabletten</i>	39
3.3.5	Bestimmung der Wasseraufnahme von isolierten Filmen	40
3.3.6	Mikroskopische Untersuchungen	41
3.3.6.1	<i>Rasterelektronenmikroskop</i>	41
3.3.6.2	<i>Stereomikroskop</i>	42
4	VERSUCHSDURCHFÜHRUNG UND ERGEBNISSE	43
4.1	Untersuchte Einflussfaktoren	43
4.1.1	Filmüberzug	43
4.1.1.1	<i>Filmbildung und Weichmacherwirkung</i>	44
4.1.1.2	<i>Auswahl der Weichmacher</i>	45
4.1.1.3	<i>Weichmachereinfluss</i>	47
4.1.1.4	<i>Polymerauftragsmenge</i>	63
4.1.2	Pelletanteil	66
4.1.2.1	<i>Volumenanteile und Gittertypen in pellethaltigen Pulvermischungen und Tabletten</i>	66
4.1.2.2	<i>Versuchsmodell</i>	70
4.1.2.3	<i>Packungsdichte und Deformation der Pellets</i>	71
4.1.2.4	<i>Tabletteneigenschaften</i>	73

4.1.3	Pelletgröße	81
4.1.3.1	<i>Versuchsmodell</i>	81
4.1.3.2	<i>Tabletten mit farbigen Pellets</i>	82
4.1.3.3	<i>Mechanische Belastbarkeit und Deformation der Pellets</i>	83
4.1.3.4	<i>Einfluss auf die Tabletteneigenschaften</i>	85
4.1.4	Trägermatrix	89
4.1.4.1	<i>Anforderungen</i>	89
4.1.4.2	<i>Hilfsstoffauswahl</i>	90
4.1.4.3	<i>Versuchsmodell</i>	92
4.1.4.4	<i>Eigenschaften der Hilfsstoffe und Hilfsstofftabletten</i>	93
4.1.5	Stempelgeometrie	102
4.1.5.1	<i>Versuchsmodell</i>	103
4.1.5.2	<i>Magensaftresistenzprüfung</i>	104
4.2	Rezepturoptimierung auf der Exzenterpresse	106
4.2.1	Versuchsmodell	106
4.2.2	Eigenschaften von Pressmasse und Tabletten	109
4.2.2.1	<i>Fliessfähigkeit</i>	109
4.2.2.2	<i>Pressdruck</i>	111
4.2.2.3	<i>Magensaftresistenzprüfung</i>	113
4.2.2.4	<i>Zerfallszeit der Tabletten</i>	115
4.2.2.5	<i>Gleichförmigkeit der Masse</i>	116
4.2.2.6	<i>Gleichförmigkeit des Gehalts</i>	120
4.2.2.7	<i>Komprimierbarkeit</i>	122
4.2.2.8	<i>Auswahl der Formulierungen für die Rundläuferpresse</i>	125
4.3	Übertragung auf die Rundlauftablettenpresse	126
4.3.1	Versuchsmodell	127
4.3.2	Einfluss der Rührflügelgeometrie	129
4.3.3	Bruchfestigkeit	131
4.3.4	Magensaftresistenzprüfung	133
4.3.5	Zerfallszeit der Tabletten	135
4.3.6	Gleichförmigkeit der Masse	137
4.3.7	Gleichförmigkeit des Gehalts	143

4.3.8	Komprimierbarkeit	144
4.3.9	Optimierung von Rezeptur und Maschinenparametern	147
4.3.10	Physikalische Stabilität der Tabletten	148
5	ZUSAMMENFASSUNG	151
5.1	Einflussfaktoren bei der Pellettablettierung	151
5.1.1	Filmüberzug	151
5.1.2	Pelletanteil in der Tablette	153
5.1.3	Pelletgröße	155
5.1.4	Trägermatrix	156
5.1.5	Stempelgeometrie	157
5.2	Rezepturoptimierung auf der Exzenterpresse	157
5.3	Übertragung auf die Rundlauftablettenpresse	159
5.4	Vergleich von Exzenter- und Rundläuferpresse	161
5.4.1	Tablettierschaden	161
5.4.2	Bruchfestigkeit	161
5.4.3	Zerfall	161
5.4.4	Gleichförmigkeit der Masse	162
5.4.5	Gleichförmigkeit des Gehalts	162
5.5	Optimierte Rezeptur	162
6	ANHANG	164
6.1	Abkürzungsverzeichnis	164
6.2	Firmenverzeichnis	165
6.3	Statistische Versuchsplanung	167
7	LITERATURVERZEICHNIS	168

1 EINLEITUNG UND ZIELSETZUNG

Feste Darreichungsformen mit gesteuerter Wirkstofffreigabe zur peroralen Applikation können in monolithische und multipartikuläre Arzneiformen unterteilt werden. Zur Gruppe der „Single Unit Dosage Forms“ zählen zum Beispiel Tabletten oder Kapseln mit funktionellen Überzügen. Auf der Basis von Pellets oder Mikrotabletten hergestellte Darreichungsformen gehören der Gruppe der „Multiple Unit Dosage Forms“ an [19]. Die gestiegene Nachfrage an Darreichungsformen mit gesteuerter Wirkstofffreigabe, so genannten „Controlled Release Dosage Forms“ [53], ist der Grund für das nachhaltige Interesse der pharmazeutischen Industrie an multipartikulären Arzneiformen als Wirkstoffträger. Obwohl für eine kontrollierte Wirkstofffreisetzung auch monolithische Arzneiformen verwendet werden können, weisen multipartikuläre Systeme biopharmazeutische und technologische Vorteile auf.

Durch ihre geringe Größe können Pellets im Gegensatz zu Tabletten oder Kapseln den Magen unabhängig von dessen Füllungszustand und Motilität ungehindert passieren [13, 28, 29]. Die Magenverweilzeit als entscheidender Faktor für den Absorptionsverlauf ist deshalb deutlich geringeren Schwankungen unterworfen als bei monolithischen Arzneiformen [34]. Dadurch können Arzneistoffkumulationen im Magen vermieden und reproduzierbarere inter- und intraindividuelle Plasmaverläufe erzielt werden [11, 52, 87]. In der sich anschließenden Darmpassage ist der Arzneistoff über ein größeres Volumen verteilt. Dadurch wird zum einen die Bioverfügbarkeit erhöht, zum anderen die Gefahr lokaler Irritationen der Darmschleimhaut verringert [51]. Ein weiterer biopharmazeutischer Vorteil, der sich aus der Verteilung des Wirkstoffs auf viele kleine Untereinheiten ergibt, ist das verringerte Risiko des „Dose Dumpings“, wie es bei Retardtabletten als Folge von Fehlstellen in der Diffusionsmembran auftreten kann [53]. Falls das Schlucken einer Kapsel oder Tablette für den Patienten nicht möglich ist, können die Pellets, nach Auflösung bzw. Zerfall ihres Trägersystems in etwas Flüssigkeit, auch getrunken oder über eine Ernährungssonde verabreicht werden [4].

Aus technologischer Sicht bieten Pellets ein hohes Maß an Flexibilität. Zum einen kann durch die Kombination von Pellets mit unterschiedlichen Freisetzungseigenschaften ein fast beliebiges Freisetzungsprofil generiert werden. Zum anderen erlauben sie die gleichzeitige Applikation inkompatibler Komponenten in einer Arzneiform. Aufgrund ihrer runden Form und glatten Oberfläche eignen sie sich hervorragend für Überzugsverfahren [66]. Außerdem verfügen sie über ausgezeichnete Fließeigenschaften, die bei der Befüllung von Sachets oder Hartgelatinekapseln von Vorteil sind. Das ursprüngliche Freisetzungsprofil der Pellets bleibt dabei erhalten, da Beschädigungen der Filmüberzüge durch das Abfüllen, im

Gegensatz zur Tablettierung überzogener Pellets, so gut wie ausgeschlossen sind. Zusätzliche Hilfsstoffe wie bei der Tablettierung sind nicht notwendig, der Pelletanteil in der Kapsel beträgt folglich 100 Massenprozent. Die Kapsel stellt deshalb auch die übliche Trägerarzneiform für Pellets dar. Trotzdem bietet die Tablette gegenüber der Kapsel einige Vorteile. In der Regel besitzen Tabletten eine größere Patientencompliance als Kapseln, da sie beim Schlucken weniger leicht in der Speiseröhre stecken bleiben können. Die Tablette kann zudem als teilbare Arzneiform konzipiert werden, wodurch eine individuelle Dosisanpassung ermöglicht wird und auf die Ausbietung vieler unterschiedlicher Wirkstärken verzichtet werden kann [19]. Die Herstellung von mit Pellets befüllten Kapseln ist außerdem aufgrund der geringeren Produktionsleistungen der Kapselfüllmaschinen [116] und der erforderlichen Endkontrolle der Kapselhüllen auf Unversehrtheit teurer als die Herstellung von Pellettabletten. Zudem sind Kapselfüllmaschinen in der pharmazeutischen Industrie wesentlich weniger weit verbreitet als Hochleistungsrundlauftablettenpressen. Als Alternative zur Tablettierung oder Abfüllung der Pellets in Hartgelatine-kapseln sehen Schmidt und Bodmeier die Schmelzeinbettung in Trägermatrices aus Polyethylenglykol [112]. Diese lösen sich bei Kontakt mit wässrigen Medien auf und geben die Pellets frei. Das Verfahren ist gegenüber der Tablettierung als schonender anzusehen, da keine mechanische Belastung der Filmhüllen auftritt. Die aufgetretenen Inkompatibilitäten zwischen den Filmhüllen und dem Matrixbildner während der Lagerung sind neben der praktischen Durchführbarkeit jedoch große Nachteile dieser Methode.

Magensaftresistente Überzüge werden hauptsächlich eingesetzt, um entweder säurelabile Arzneistoffe vor dem Magensaft oder die Magenschleimhaut vor reizenden Arzneistoffen zu schützen. Zudem werden sie verwendet, um hohe lokale Arzneistoffkonzentrationen im Dünndarm zu erzielen. Aus dieser Funktion heraus ergibt sich, dass die Polymere im Säuren eine geringe Durchlässigkeit für Protonen wie auch für die Arzneistoffmoleküle aufweisen müssen und sich im Neutralen möglichst schnell auflösen sollten [74]. Die Magenverweilzeit ist auch bei magensaftresistent überzogenen Arzneiformen von entscheidender Bedeutung, weil der Anstieg des pH-Werts nach Nahrungsaufnahme dazu führen kann, dass sich der Filmüberzug der Arzneiform bereits im Magen auflöst und der liberierte Wirkstoff entweder durch die Magensäure zersetzt wird oder seinerseits die Magenschleimhaut angreifen kann. Der Einsatz einer multipartikulären Arzneiform ist folglich auch für magensaftresistent überzogene Arzneiformen sinnvoll. Die Verabreichung eines Pelletpräparates ist vor allem dann empfehlenswert, wenn ein möglichst rascher Wirkeintritt gewünscht wird [4, 106]. In der Regel werden für magensaftresistente Überzüge carboxylgruppenhaltige Polymere auf (Meth)acrylsäure- oder Cellulosebasis verwendet [9]. Diese bilden, nach

Standardrezepturen hergestellt, wenig flexible und spröde Filme aus und können den Kräften, wie sie bei der Tablettierung auftreten, nicht widerstehen [78].

In den bisherigen Arbeiten, die sich mit der Tablettierung von magensaftresistent überzogenen Pellets beschäftigt haben, wurden deshalb entweder Mischfilme mit einem elastischen Retardüberzug [14, 77] verwendet oder Polymethacrylsäuremethyl(meth)acrylat (Eudragit FS30D) als hochelastisches magensaftresistentes Copolymer eingesetzt [14, 121]. Dadurch zeigten die Filme nach der Tablettierung eine wesentlich geringere unerwünschte Wirkstoffliberation während der zweistündigen Freisetzungsphase in 0.1N-HCl. Der gewünschte rasche Wirkeintritt kann nur dann gewährleistet werden, wenn sich die Filme auch nach der im Arzneibuch vorgesehenen Umpufferung auf pH 6.8 sofort auflösen. Diese Anforderung konnte von keiner der beiden Formulierungen erfüllt werden, da sich Eudragit FS30D erst ab einem pH-Wert von 7,2 [120] löst und der Mischfilm in wässrigen Medien unlöslich ist und den Wirkstoff nur diffusionsgesteuert freisetzt [14].

Ziel dieser Arbeit ist es deshalb, eine Formulierung für eine multipartikuläre Tablette mit möglichst hohem Pelletanteil zu entwickeln, die während der Magensaftresistenzprüfung in 0.1N-HCl weniger als 10% des Arzneistoffs freisetzt und gleichzeitig innerhalb von 30 Minuten nach Umpufferung auf pH 6.8 den verbleibenden Wirkstoffanteil liberiert. Paracetamol wird aufgrund seiner Unempfindlichkeit gegenüber Säure und seiner pH-unabhängigen Löslichkeit als Modellarzneistoff verwendet. Die Tablette soll zudem bei ausreichender Bruchfestigkeit innerhalb von zwei Minuten zerfallen und den Arzneibuchanforderungen an die Gleichförmigkeit von Masse und Gehalt entsprechen.

Dabei werden folgende Einflussfaktoren untersucht:

- 1) Magensaftresistenter Filmüberzug der Pellets
- 2) Pelletanteil in der Tablette
- 3) Pelletgröße
- 4) Trägermatrix
- 5) Stempelgeometrie des Tablettierwerkzeugs

Auf Grundlage dieser Ergebnisse erfolgt zunächst die Optimierung der Tablettenrezeptur auf einer Exzenterpresse und abschließend die Übertragung der Formulierung auf die Rundlauftablettenpresse.

2 THEORETISCHER TEIL

2.1 Problemstellungen

Biopharmazeutische und galenische Vorteile haben den Anteil der multipartikulären Systeme unter den Arzneiformen mit gesteuerter Wirkstofffreisetzung während der letzten zwei Jahrzehnte deutlich anwachsen lassen. Die Technologie der Pellettablettierung hat sich dadurch innerhalb der galenischen Entwicklung zu einem eigenen Themengebiet entwickelt. Im Folgenden soll kurz auf die Problematik beim Verpressen von Pellets mit funktionalen Überzügen zu zerfallenden Tabletten eingegangen werden.

Die größte Schwierigkeit besteht darin, den Filmüberzug während der Tablettierung nicht zu beschädigen. Das setzt voraus, dass die kugelförmige Gestalt der Pellets auch nach der Verpressung weitestgehend erhalten bleibt. Werden die Pellets während des Verdichtungsvorgangs stark deformiert, kommt es bei Überschreiten des Reißdehnungswerts des Filmüberzugs zur Bildung von Rupturen mit der Folge einer zu schnellen Wirkstoffliberation.

Ein weiteres Problem sind die zum Teil sehr unterschiedlichen Partikelgrößen pellethaltiger Pulvermischungen. Durch Vibration bzw. Gutbewegung im Füllschuh oder Fülltrichter der Tablettenpresse kommt es zu Segregationserscheinungen während der Tablettierung, was Schwankungen in der Gleichförmigkeit von Masse und Gehalt der Tabletten zur Folge hat.

Auch die anderen Tabletteneigenschaften sind oftmals nur unzureichend. Zahlreiche Autoren berichten über Komprimata mit nur äußerst geringen Bruchfestigkeiten, einer hohen Friabilität oder unvollständigem Zerfall [14, 76, 83, 89, 123].

2.2 Lösungsansätze

Die Eigenschaften der Pellettabletten werden von einer Vielzahl von Einflussfaktoren bestimmt. Zu den wichtigsten zählen der Filmüberzug und der Aufbau der Pellets, der Pelletanteil in der Tablette, die Pelletgröße und die Zusammensetzung der Trägermatrix. Der folgende Abschnitt gibt einen Überblick über die bisherigen Arbeiten, die sich mit den Einflussgrößen bei der Pellettablettierung beschäftigt haben.

2.2.1 Filmüberzug

Alle Autoren sind sich darüber einig, dass der Erhalt der ursprünglichen Freisetzungsscharakteristik entscheidend von den mechanischen Eigenschaften des verwendeten Filmüberzugs abhängt. Elastische und flexible Filme sind eher in der Lage, den auftretenden Kräften zu widerstehen [10, 14, 15, 19, 78]. Lehmann et al. fordern deshalb eine Reißdehnung des Überzugs von mindestens 75%. Unterhalb dieses Grenzwertes sind die Filme zu spröde, um den Deformationen der Pellets folgen zu können. Es kommt zu Filmrupturen und als Folge davon zu einer schnelleren Wirkstofffreisetzung [78]. Das kann auch durch Auftrag eines wasserlöslichen Schutzfilms, der Teile der Kompressionsenergie aufnehmen soll, nur teilweise verhindert werden [57].

Auch die Polymerauftragsmenge hat Einfluss auf das Ausmaß der entstehenden Filmschäden. Erst die Kombination aus flexiblem Überzug und ausreichender Filmdicke kann den Tablettierschaden merklich reduzieren [14, 123].

2.2.2 Pelletanteil

Vor allem bei hoch dosierten Arzneistoffen wird man bestrebt sein, einen möglichst hohen Pelletanteil in die Tablette einzubinden, um ein akzeptables Tablettenformat zu erzielen. Mit zunehmendem Pelletanteil wird jedoch ein Ansteigen der Filmschäden beobachtet. Das ist zum einen darauf zurückzuführen, dass sich zwischen den Pellets vermehrt Kontaktpunkte ausbilden. Zum anderen wächst die Anzahl der Pellets, die an der Tablettenoberfläche mit den Stempelwerkzeugen in Berührung kommen [15, 89, 103, 118]. In beiden Fällen fehlt der protektive Effekt der umgebenden Trägermatrix, was zu einer erhöhten mechanischen Belastung der Pellets führt.

Die Zunahme des Pelletanteils in der Tablette beeinflusst auch die mechanische Festigkeit der Komprimat. Tabletten mit höheren Pelletanteilen weisen bei gleicher Presskraft geringere Bruchfestigkeiten und höhere Friabilitäten auf, da die Bindekräfte an den Kontaktflächen zwischen Pelletoberfläche und Hilfsstoffmatrix sehr klein sind [14, 76].

Während bei niedrigen und mittleren Pelletanteilen die Zerfallszeit weitestgehend unbeeinflusst bleibt, zeigen Tabletten mit 70% m/m Eudragit FS30D überzogenen Bisacodylpellets nur noch unvollständigen Zerfall. Aufgrund des geringen Hilfsstoffanteils in der Tablette sind die Pellets dann nicht mehr ausreichend

voneinander getrennt. An den Kontaktpunkten verschmelzen die Filme miteinander und bilden ein matrixartiges Pelletagglomerat aus [123].

Zur Vermeidung von Segregationserscheinungen darf der Pelletanteil in der Tablette aber auch nicht zu niedrig gewählt werden. Nach Untersuchungen von Beckert bilden sich erst ab einem Pelletanteil von 50% m/m in Kombination mit pulverförmigen Hilfsstoffen homogene Mischungen aus. Er begründet dies mit der Ausbildung eines sich gegenseitig durchwirkenden Netzwerks aus Pellets und Füllstoff, das die Mischung stabilisiert. Die Variationskoeffizienten von Masse und Gehalt der resultierenden Tabletten zeigen deutlich geringere Werte als bei niedrigeren Pelletanteilen [16].

Die Versuchsergebnisse aus der Literatur können allerdings nur Anhaltswerte für den Optimalbereich des Pelletanteils in der Tablette liefern. Die Zahlenwerte sind nur schlecht miteinander vergleichbar, da die Mehrheit der Autoren den Pelletanteil in Massenprozent angibt. Um Aussagen über die tatsächliche Anordnung der Pellets in der Tablette treffen zu können, ist aber die Kenntnis des Volumenanteils notwendig. Zur Umrechnung des Massenanteils in den entsprechenden Volumenteil wird die scheinbare Dichte der Pellets benötigt, die in Abhängigkeit vom Pelletaufbau deutliche Unterschiede aufweisen kann. Dies wird aber nur bei wenigen Arbeiten berücksichtigt [14, 76, 123].

2.2.3 Pelletgröße

Die überwiegende Mehrheit der Autoren bewertet im Hinblick auf die entstehenden Filmschäden kleinere Pellets günstiger als große [2, 10, 27, 57, 76, 105]. Eine mögliche Begründung hierfür ist, dass mit zunehmender Pelletgröße die Anzahl der Kraftübertragungspunkte während der Verdichtung reduziert wird. Die aufgewendete Presskraft wird folglich auf weniger Punkte verteilt und die auftretende Kraft an jedem einzelnen Punkt wächst. Die Ergebnisse von Chiao und Price [27] sowie Beckert [17] stehen hierzu im Gegensatz. Aufgrund der geringeren absoluten Bruchfestigkeit sollen kleinere Pellets bei der Tablettierung eher zerstört werden als große Pellets. Eine Beurteilung der Ergebnisse ist nur schwer möglich, da die eingesetzten Pellets mit verschiedenen Verfahren hergestellt wurden und vollkommen unterschiedlich aufgebaut waren.

Bei der Verpressung mit pulverförmigen Hilfsstoffen erweisen sich kleinere Pellets als vorteilhaft. Sie zeigen aufgrund des geringeren Größenunterschieds weniger Entmischungstendenzen und führen zu Tabletten mit geringeren Gehaltsschwankungen [19, 25].

2.2.4 Trägermatrix

Die verwendeten Tablettierhilfsstoffe sollen die Filmüberzüge der Pellets vor möglichen Schäden schützen und ein kohärentes Trägersystem mit ausreichender mechanischer Festigkeit ausbilden. Die vom Stempelwerkzeug in das Haufwerk eingebrachte kinetische Energie muss möglichst vollständig durch die Hilfsstoffmatrix absorbiert und effektiv in Bindungsenergien umgewandelt werden, ohne dass die Pellets dabei nennenswert belastet werden [76].

Verschiedene Autoren führten vergleichende Untersuchungen durch, welche Tablettierhilfsstoffe sich als Matrixbildner eignen [10, 15, 118]. Substanzen mit hoher plastischer Verformbarkeit konnten die gestellten Anforderungen am besten erfüllen. Als besonders geeignet gelten Polyethylenglykole mittlerer Molekülmassen [10, 118], mikrokristalline Cellulose (MCC) [10, 19, 27, 103, 104, 118] und Mischungen daraus [10, 76, 118]. MCC erscheint aufgrund ihrer ausgezeichneten Kompaktibilität und des raschen Tablettenzerfalls als Hilfsstoff der Wahl.

Untersuchungen von Picker haben jedoch gezeigt, dass Tablettierhilfsstoffe für eine „schonende Tablettierung“ auch ein hohes Maß an Elastizität aufweisen müssen. Nicht der Hilfsstoff, der den Hauptteil der Verformungsenergie aufnimmt, sondern derjenige, der zusätzlich den größten Anteil der Energie wieder in Form von Entspannung freisetzt, ist am besten geeignet. In ihren Untersuchungen erwiesen sich die Carrageenane als Hilfsstoffe der Wahl. Die Bruchfestigkeit der Carrageenan-Tabletten war jedoch bei gleichem Verdichtungsgrad im Vergleich zu Avicel PH101 um ein Vielfaches niedriger, was auf die sich während und nach der Tablettierung äußernde Elastizität zurückzuführen ist. Bei Kontakt mit wässrigen Medien wurde bei den Carrageenan-Typen die zur Pellettablettierung favorisiert werden Gelbildung beobachtet. Kurze Zerfallszeiten können somit nicht realisiert werden. Zudem zeigt die Pressmasse starke Entmischungserscheinungen. Um eine homogene Pelletverteilung in der Tablette gewährleisten zu können, musste jede Tablette einzeln von Hand verpresst werden [100, 101].

Ein überwiegender Teil der Autoren setzt pulverförmige Tablettierhilfsstoffe ein. Die Entscheidung wird damit begründet, dass feinkörnige Hilfsstoffe die Pellets besser umschließen und besser zueinander auf Abstand halten können. Die Ausbildung von Kontaktpunkten zwischen den Pellets wird minimiert und der resultierende Tablettierschaden fällt geringer aus. Adhäsionen oder Filmverschmelzungen zwischen den Pellets werden vermieden und ein vollständiger Zerfall in die Untereinheiten ist eher gegeben [19]. Außerdem weisen Tabletten mit pulverförmigen Hilfsstoffen größere Bruchfestigkeiten auf [14, 123].

Aufgrund der unterschiedlichen Größe, Form und Dichte der Partikel neigen Mischungen aus Pellets und pulverförmigen Tablettierhilfsstoffen jedoch zu Segregation. Deshalb setzen einige Autoren die Tablettierhilfsstoffe ebenfalls in Form von Pellets oder Granulaten ein. Aulton und El-Mahdi vergleichen die Eigenschaften von Pellettabletten bei Verwendung von pulverförmigen und pelletierten MCC/Lactose – Mischungen [6, 48]. Tabletten mit Hilfsstoffpellets zeigen zwar eine bessere Gleichförmigkeit von Masse und Gehalt, gleichzeitig nehmen aber die Beschädigungen an den Filmüberzügen zu und die mechanische Stabilität der Komprimata ab. Um eine ausreichende Schutzfunktion ausüben zu können, sollten sich die Hilfsstoffpellets deshalb während der Verdichtung wesentlich früher und leichter verformen als die überzogenen Wirkstoffpellets [6, 25, 83]. Pellets mit Anteilen an Glycerolmonostearat oder Glycerolpalmitostearat erfüllen diese Anforderung. Ein Vergleich der Freisetzungsprofile der ursprünglichen Pelletchargen mit den Tabletten macht deutlich, dass eine akzeptable Schutzwirkung erzielt werden kann. Aber auch in diesem Fall zeigen die Tabletten, in Abhängigkeit vom Mischungsverhältnis der Pellets, nur sehr geringe Bruchfestigkeiten und hohe Friabilitäten [83, 89].

2.2.5 Pressbedingungen

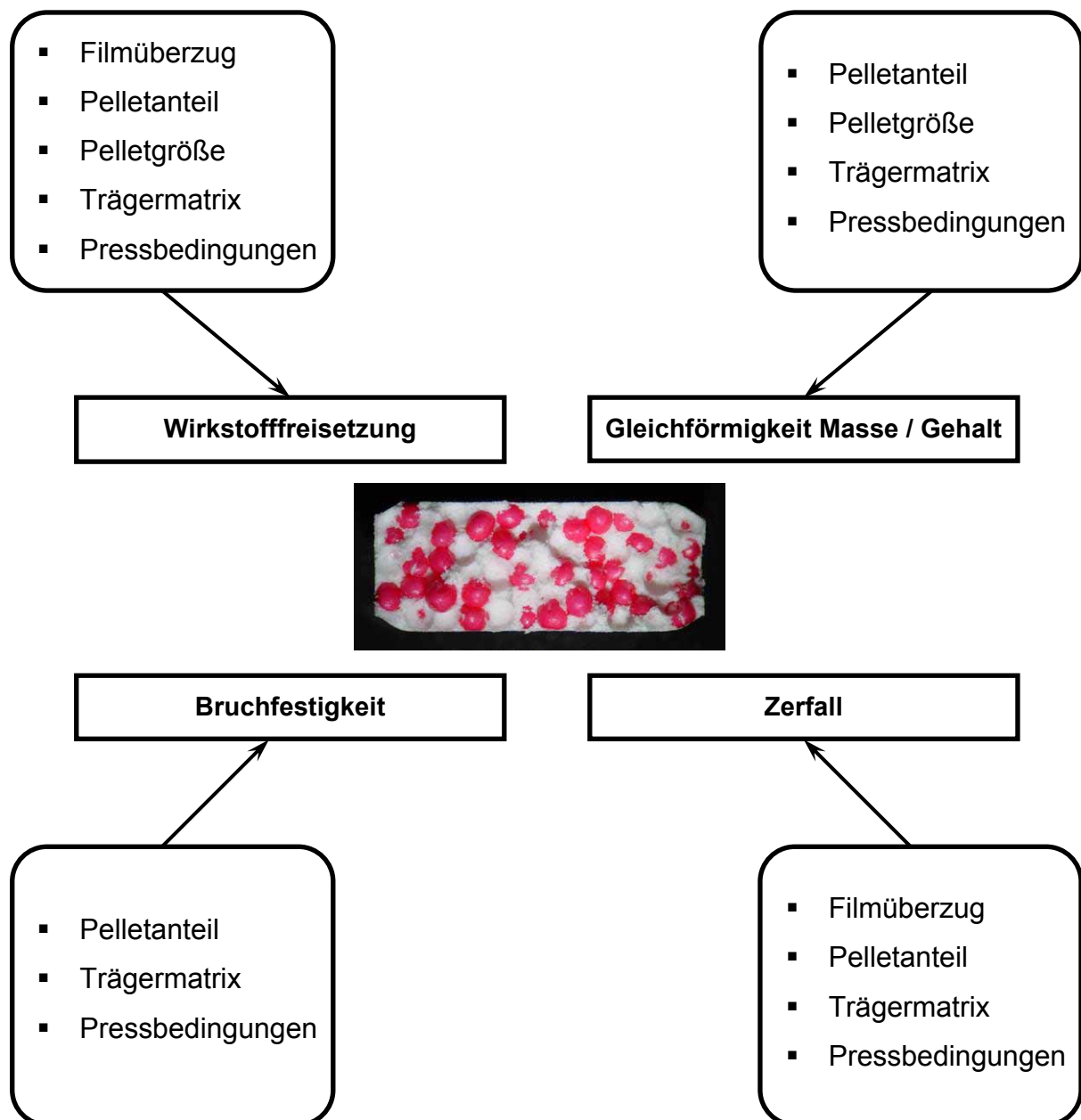
Der Einfluss der Presskraft auf den resultierenden Tablettierschaden wird sehr kontrovers diskutiert. In einigen Veröffentlichungen wurde über eine Zunahme der Filmschäden mit steigender Presskraft berichtet [27, 103, 118]. Wagner hingegen stellte eine Erniedrigung der Wirkstofffreisetzung bei Erhöhung der Presskraft fest und führte dies auf erhöhtes plastisches Fließen des Filmüberzugs bei höheren Presskräften zurück. Dadurch könnten bereits entstandene kleine Risse wieder geschlossen werden [123]. Die Mehrzahl der Autoren stuft den Einfluss der Presskraft auf den entstehenden Tablettierschaden als gering ein, sobald Pressdrücke aufgewendet werden, die zur Bildung von Tabletten mit ausreichender Bruchfestigkeit führen [6, 15, 89, 110].

Freisetzungsprofile zeigen, dass bei Verwendung einer Rundlauftablettenpresse die Filmüberzüge im Vergleich zur Exzenterpresse stärker beschädigt werden. Als Ursachen werden erhöhte mechanische Belastungen der Pellets bei der Matrizenbefüllung sowie ein Abscheren der Pellets an den Rührflügelblättern und den Produktabstreifern angeführt [14, 123].

2 Theoretischer Teil

In den bisherigen Veröffentlichungen wurde der Einfluss der unterschiedlichen Faktoren auf die Tabletteneigenschaften zumeist nur isoliert betrachtet. Diagr. 2-1 zeigt jedoch, dass die einzelnen Tablettencharakteristika von mehreren Einflussfaktoren gleichzeitig bestimmt werden.

Ziel dieser Arbeit ist deshalb nicht nur eine zerfallende Tablette aus magensaftresistent überzogenen Pellets zu entwickeln, sondern auch die Zusammenhänge der einzelnen Einflussgrößen für dieses System herauszufinden.



Diagr. 2-1: Einflussfaktoren bei der Pellettablettierung

3 EXPERIMENTELLER TEIL

3.1 Materialien

Tab. 3-1 gibt einen Überblick über die eingesetzten Materialien. Einzelne Substanzen werden in den entsprechenden Abschnitten unter Versuchsdurchführung und Ergebnisse näher erläutert.

Substanz	Qualität	Typ	Hersteller/Lieferant
Hydroxypropylmethylcellulose	Ph. Eur.	Pharmacoat 603	Shin-Etsu Chemical Co
Glycerolmonostearat 40-50%	Ph. Eur.	Cutina GMS	Cognis GmbH
Lactose/MCC-Compound	Ph. Eur.	Microcelac 100	Meggle GmbH
Lactose-Monohydrat	Ph. Eur.	Flowlac 100	Meggle GmbH
Lebensmittelfarbstoff		Sicovit Azorubin	BASF AG
Magnesiumstearat	Ph. Eur.	pflanzlich	Bärlocher GmbH
Maisstärke	Ph. Eur.		Roquette
Mannit	Ph. Eur.	DC-Mannit CSD	Merck KGaA
Mikrokristalline Cellulose	Ph. Eur.	Avicel PH101 Avicel PH200	Lehmann & Voss & Co.
NaOH – Plätzchen	reinst		Merck KGaA
Neutralpellets	USP/NF	Art.Nr.: 08060, 08200, 08430	Hanns G. Werner GmbH
Paracetamol	Ph. Eur.	extrafein	Merckle GmbH
Paraffin, dickflüssig	Ph. Eur.		Merck KGaA
PEG 4000	Ph. Eur.	Lutrol E 4000F	BASF AG
PEG 6000	Ph. Eur.	Lutrol E 6000	BASF AG
Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (PMEA)	Ph. Eur.	Eudragit L30D-55	Röhm Pharma Polymere
Polysorbat 80	Ph. Eur.	Tween 80	Merck – Schuchardt
Polyvinylpyrrolidon	Ph. Eur.	Kollidon 25	BASF AG
Polyvinylpyrrolidon, quervern.	Ph. Eur.	Kollidon CL	BASF AG
1,2-Propylenglykol	USP/NF		BASF AG
Salzsäure, rauchend			Merck KGaA
SiO ₂ , hochdispers	Ph. Eur.	Aerosil 200	Degussa AG
Talkum, mikronisiert	Ph. Eur.	Osmanthus	Prechel KG
Triethylcitrat	reinst		Merck KGaA
Trinatriumphosphat	reinst		Merck KGaA
Copolyvidon	Ph. Eur.	Kollidon VA64	BASF AG

Tab. 3-1: Eingesetzte Materialien

3.2 Herstellungsmethoden

3.2.1 Herstellung der Pellets

3.2.1.1 Wirkstoffauftrag

Zur Herstellung der Wirkstoffpellets werden in einem Wirbelschichtgerät mit Wursterinsatz (Glatt GPCG3.1, Glatt) Neutralpellets aus Saccharose und Maisstärke (Art. Nr. 08060, 08200 bzw. 08430, Hanns G. Werner GmbH) vorgelegt und im Bottom-Spray-Verfahren mit einer Paracetamolsuspension besprüht. Rezeptur und Prozessparameter sind Tab. 3-2 zu entnehmen.

Die Wirkstoffsuspension wird wie folgt hergestellt:

- Binder unter Rühren (Magnetrührer RCT Combimag, IKA Labortechnik) in der vorgelegten Wassermenge lösen
- Wirkstoff portionsweise ebenfalls unter Rühren in die Binderlösung einarbeiten
- Wirkstoffsuspension 15 min mit Hilfe eines Ultra-Turrax (T25 basic, IKA Labortechnik) homogenisieren

Rezeptur	Menge
Startermaterial - Vorlage	
Neutralpellets	800 g
Wirkstoffsuspension	
Paracetamol extrafein	94 g
Kollidon 25	47 g
Ger. Wasser	423 g
Prozessparameter	
Überzuggerät	Glatt GPCG 3.1 mit 4"- Wursterinsatz
Düsendurchmesser	0,8 mm
Sprühdruck	1,5 bar
Volumenstrom	40 m ³ /h
Zulufttemperatur	60 °C
Produkttemperatur	37 °C
Sprührate	2-10 g·kg ⁻¹ ·min ⁻¹

Tab. 3-2 Rezeptur und Prozessparameter für die Herstellung der Wirkstoffpellets

Um eine Wirkstoffsedimentation zu verhindern, wird die Suspension während des Auftrags permanent gerührt (Magnetrührer). Die Pellets werden nach Beendigung des Auftrags zunächst 5 Minuten im Gerät und anschließend für 12 Stunden bei 40 °C auf Horden (Umlufttrockenschrank FD-115, WTB Binder) getrocknet. Um während des Sprühprozesses entstandene Pelletagglomerate abzutrennen, werden die getrockneten Pellets über ein der Startergröße angepasstes Analysensieb (Retsch) gegeben. Die Agglomeratbildung war jedoch bei allen Chargen äußerst gering.

3.2.1.2 Magensaftresistente Überzüge

Nach der Trocknung werden die Wirkstoffpellets mit einem Bildanalyseverfahren (siehe 3.3.2.2) vermessen. Aus diesen Daten wurden die Produktoberfläche des Ansatzes und die dafür erforderliche Polymerauftragsmenge errechnet. Auch der Auftrag des magensaftresistenten Filmüberzugs, der wie nachstehend beschrieben hergestellt wird, erfolgt im Glatt GPCG 3.1 im Gleichstromverfahren.

Herstellung der Dispersionen für die magensaftresistenten Überzüge:

- Wasser, Weichmacher, Glycerolmonostearat und Polysorbat 80 unter Rühren (beheizter Magnetrührer) auf 65 °C erhitzen, bis sich eine milchige Emulsion bildet
- Hilfsstoffemulsion 10 min mit Hilfe eines Ultra-Turrax homogenisieren und auf Raumtemperatur abkühlen lassen
- Abgekühlte Hilfsstoffemulsion langsam in die vorgelegte Polymerdispersion einrühren
- Um ein vollständiges Eindringen des Weichmachers in das Polymer zu gewährleisten, werden die Dispersionen bereits am Vorabend hergestellt und über Nacht gerührt

Die gebrauchsfertigen Dispersionen sind stabil und brauchen während des Filmauftrags nicht gerührt zu werden. Nach der Befilmung werden die MSR-Pellets fünf Minuten im Gerät getrocknet und anschließend 12 Stunden bei 40 °C im Trockenschrank getempert. Während des Sprühprozesses entstandene „Zwillinge“ werden nach der Trocknung durch ein an die Pelletgröße angepasstes Analysensieb abgetrennt.

Rezeptur	Menge	bezogen auf
Startermaterial - Vorlage		
Wirkstoffpellets	500 g	
Polymerdispersion		
Eudragit L30D-55 (LTS)	2 - 6 mg/cm ²	Pelletoberfläche
Weichmacher	10 – 35%	LTS Polymer
Glycerolmonostearat	5,0%	LTS Polymer
Polysorbat 80 (33%ige-Lösung)	0,6%	LTS Polymer
Ger. Wasser	q.s.	Feststoffgehalt: 20%
Prozessparameter		
Überzuggerät	Glatt GPCG 3.1 mit 4“- Wursterinsatz	
Düsendurchmesser	0,8 mm	
Sprühdruck	1,3 bar	
Volumenstrom	40 m ³ /h	
Zulufttemperatur	50 °C	
Produkttemperatur	30-32 °C	
Sprührate	2-8 g·kg ⁻¹ ·min ⁻¹	

Tab. 3-3 Rezeptur und Prozessparameter für die Herstellung der MSR-Pellets

3.2.1.3 Farbige Überzüge

Um unterschiedliche Pelletverteilungen in der Tablette zu visualisieren und für anschließende Fotoaufnahmen unter dem Stereomikroskop zugänglich zu machen wurden verschiedene Pelletchargen mit einem farbigen Überzug versehen. Dazu wurde eine ausreichende Menge des Lebensmittelfarbstoffs Sicovit Azorubin unter Rühren in einer 10%igen HPMC-Lösung gelöst und diese im Wurster-Prozessor auf die Pellets aufgebracht.

Rezeptur	Menge
Startermaterial - Vorlage	
MSR-Pellets	500 g
Farbstofflösung	
Pharmacoat 603	50 g
Sicovit Azorubin	q.s.
Ger. Wasser	450 g
Prozessparameter	
Überzugsgerät	Glatt GPCG 3.1 mit 4“- Wurstereinsatz
Düsendurchmesser	0,8 mm
Sprühdruck	1,5 bar
Volumenstrom	40 m ³ /h
Zulufttemperatur	60 °C
Produkttemperatur	38 °C
Sprührate	2-10 g·kg ⁻¹ ·min ⁻¹

Tab. 3-4 Rezeptur und Prozessparameter für die Herstellung der farbigen Pellets

3.2.2 Herstellung der Tablettiermischungen

3.2.2.1 Rezepturen

Die Tabellen 3-5 bis 3-11 zeigen die quantitative Zusammensetzung der unterschiedlichen Tablettiermischungen:

Bestandteil	Menge [g]	Menge [%]
Hilfsstoff	298,5	99,5
Magnesiumstearat	1,5	0,5
Summe	300,0	100,0

Tab. 3-5: Einflussfaktor Trägermatrix

Bestandteil	Menge [g]	Menge [%]
MSR-Pellets		
Größe :	570 ± 21 µm	
Weichmacher:	1,2-PG, TEC, PEG 6000	250,0
Weichmacheranteil:	10 – 35% m/m (LTS)	50,0
Polymerauftrag:	2 - 6 mg/cm ²	
Talkum	5,0	1,0
Avicel PH101	121,5	24,3
PEG 4000F	60,5	12,1
Kollidon CL	60,5	12,1
Magnesiumstearat	2,5	0,5
Summe	500,0	100,0

Tab. 3-6: Einflussfaktor Filmüberzug

Bestandteil	Menge [g]	Menge [%]
MSR-Pellets		
Größe :	570 ± 21µm	
Weichmacher:	1,2-PG	50,0 – 487,5
Weichmacheranteil:	10 / 20 / 30% m/m (LTS)	10,0 - 97,5
Polymerauftrag:	6 mg/cm ²	
Talkum	1,0 – 10,0	0,2 – 2,0
Avicel PH101	0 – 223,3	0 – 44,7
PEG 4000F	0 – 111,6	0 – 22,3
Kollidon CL	0 – 111,6	0 – 22,3
Magnesiumstearat	2,5	0,5
Summe	500,0	100,0

Tab. 3-7: Einflussfaktor Pelletanteil

3 Materialien und Methoden

Bestandteil	Menge [g]	Menge [%]
MSR-Pellets		
Größe :	570 ± 21/ 840 ± 31/ 1140 ± 37 µm	
Weichmacher:	1,2-PG	250,0
Weichmacheranteil:	10 / 20 / 30% m/m (LTS)	50,0
Polymerauftrag:	6 mg/cm ²	
Talkum	5,0	1,0
Avicel PH101	121,5	24,3
PEG 4000F	60,5	12,1
Kollidon CL	60,5	12,1
Magnesiumstearat	2,5	0,5
Summe	500,0	100,0

Tab. 3-8: Einflussfaktor Pelletgröße

Bestandteil	Menge [g]	Menge [%]
MSR-Pellets		
Größe :	570 ± 21 µm	
Weichmacher:	1,2-PG	142,5
Weichmacheranteil:	30% m/m (LTS)	47,5
Polymerauftrag:	6 mg/cm ²	
Talkum	3,0	1,0
Avicel PH200	94,8	31,6
Avicel PH101	47,4	15,8
Kollidon VA64	3,0	1,0
Kollidon CL	7,5	2,5
Aerosil 200	0,9	0,3
Magnesiumstearat	0,9	0,3
Summe	300,0	100,0

Tab. 3-9: Einflussfaktor Stempelgeometrie

Bestandteil	Menge [g]	Menge [%]
MSR-Pellets		
Größe :	570 ± 21 µm	
Weichmacher:	1,2-PG	200,0 – 300,0
Weichmacheranteil:	30% m/m (LTS)	40,0 – 60,0
Polymerauftrag:	6 mg/cm ²	
Talkum	2,0 – 3,0	0,4 – 0,6
Avicel PH200	0 – 277,5	0 – 55,5
Avicel PH101	0 – 277,5	0 – 55,5
Kollidon VA64	3,0	1,0
Kollidon CL	7,5	2,5
Aerosil 200	0,9	0,3
Magnesiumstearat	0,9	0,3
Summe	500,0	100,0

Tab. 3-10: Rezepturoptimierung auf der Exzenterpresse

Bestandteil	Menge [g]	Menge [%]
MSR-Pellets		
Größe :	570 ± 21 µm	
Weichmacher:	1,2-PG	5000,0
Weichmacheranteil:	30% m/m (LTS)	50,0
Polymerauftrag:	6 mg/cm ²	
Talkum	50,0	0,5
Avicel PH200	0,0 / 2270,0 / 4540,0	0,0 / 22,7 / 45,4
Avicel PH101	4540,0 / 2270,0 / 0,0	45,4 / 22,7 / 0,0
Kollidon VA64	100,0	1,0
Kollidon CL	250,0	2,5
Aerosil 200	30,0	0,3
Magnesiumstearat	30,0	0,3
Summe	10.000,0	100,0

Tab. 3-11: Übertragung auf die Rundlauftablettenpresse

3.2.2.2 Mischen

3.2.2.2.1 Pellethaltige Tablettiermischungen

Zuerst werden die Pellets 10 Minuten mit Talkum gemischt um die Oberflächen zu hydrophobisieren und das Auftreten von Filmverschmelzungen durch die Tablettierung zu reduzieren [14, 123]. Die Füllstoffe werden abgewogen, durch ein Sieb der Maschenweite 300 µm gegeben und 15 Minuten (Ansatzgröße: 300-500 g) bzw. 30 Minuten (Ansatzgröße: 10 kg) mit den Pellets gemischt. Nach Aufsieben von Magnesiumstearat durch ein 300 µm-Sieb wird nochmals 5 Minuten gemischt.

Sämtliche Mischvorgänge werden mit einem Taumelmischer Turbula T2C (Bachofen) bei 42 U/min durchgeführt. Tablettiermischungen für die Exzenterpresse mit einer Ansatzgröße zwischen 300 und 500 g werden in einem 2 L-Glasgefäß gemischt. Zur Herstellung der 10 kg-Mischungen für die Rundlauftablettenpresse wird das mitgelieferte Edelstahlfass des Mixers verwendet.

3.2.2.2.2 Hilfsstofftabletten

Nach Aufsieben (Maschenweite 300 µm) von 0,5% m/m Magnesiumstearat werden die Tablettierhilfsstoffe mit dem Turbula T2C-Mischer 5 Minuten lang bei 42 U/Min gemischt. Bei Ansatzgrößen von 300 g wird ein 2 L-Glasgefäß als Mischbehältnis benutzt.

3.2.3 Tablettierung

3.2.3.1 Exzenterpresse Korsch EK0 – DMS

Die Exzenterpresse Korsch EK0-DMS wird hauptsächlich für Forschungs- und Entwicklungszwecke und zur Produktion von Kleinstchargen eingesetzt. Die Maschine ist nach Herstellerangaben für einen maximalen Tablettendurchmesser von 20 mm und einer maximalen Presskraft von 30 kN ausgelegt. Die maximale Fülltiefe beträgt 20 mm, die Hubzahl ist stufenlos zwischen 5 und 60 Hüben pro Minute verstellbar. Die Tablettierversuche dieser Arbeit werden bei einer konstanten Hubzahl von 25 Hüben pro Minute durchgeführt.

3.2.3.1.1 Instrumentierung der Oberstempelpresskraft

Zur Messung der Oberstempelpresskraft ist der Oberkolben der Maschine mit einem Messzapfen ausgerüstet. Der Messzapfen ist mit insgesamt vier Dehnungsmessstreifen (DMS) (Typ 6/350 DY 11, HBM) belegt, die zu einer temperaturkompensierten Wheatstoneschen Vollbrücke verschaltet sind. Beim

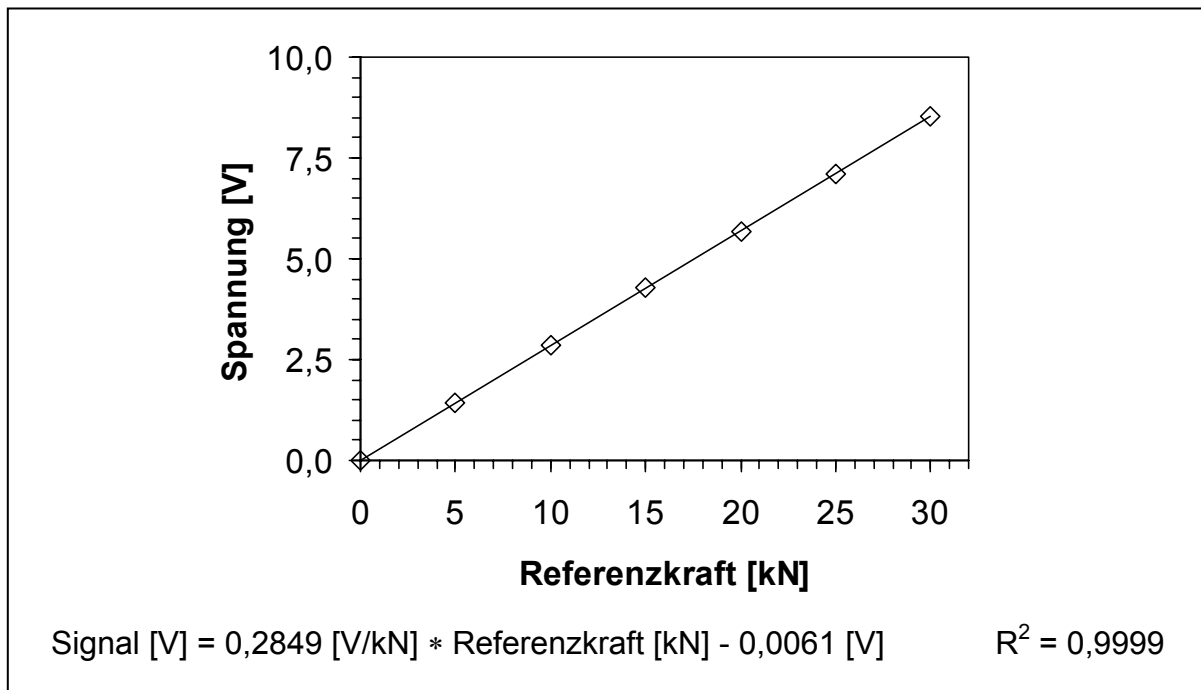
Eintauchen in die Matrize wird die Presskraft vom Oberstempel auf den Messzapfen und damit auf die DMS übertragen. Die Stauchung des Messzapfens wird von den DMS aufgenommen und als elektrisches Spannungssignal weitergegeben.

3.2.3.1.2 Signalverstärkung und Datenerfassung

Die Analogsignale der Messbrücke werden in der Verstärker- und A/D-Wandlereinheit Spider8 (HBM Mess- und Systemtechnik) verstärkt und digitalisiert. Die Weiterverarbeitung erfolgt mit der Messwerterfassungssoftware Beam für Spider8 (Vers. 3.8, AMS).

3.2.3.1.3 Kalibrierung der Oberstempelpresskraft

Die im Folgenden beschriebene Kalibrierung der Kraftaufnehmer am Oberkolben wurde werksseitig durchgeführt. Die Kalibrierung erfolgt dynamisch gegen einen mit einer DMS-Vollbrücke ausgestatteten Kraftaufnehmer (Typ C9B, HBM). Zur Signalverstärkung von Messbrücke und Kraftmessdose wird ein 5,0 kHz-Trägerfrequenzverstärker (Typ MGC, HBM) eingesetzt, der mit einem PC verbunden ist. Zur Kraftmessung wird das Schwungrad der Presse von Hand durchgedreht und der gemessene Maximalkraftwert der Messdose aufgezeichnet. Der Abstand zwischen Ober- und Unterstempel wird durch Variation von Fülltiefe und Oberstempelweg zunehmend verkleinert, bis die die maximale Presskraft von 30 kN erreicht ist. Dabei wurde folgende Kalibriergerade erhalten:



Diagr. 3-1: Kalibrierfunktion der Exzenterpresse Korsch EK0-DMS

Mit den Daten der Kalibriergeraden wird die Aufnehmeranpassung in der Messwerterfassungssoftware vorgenommen.

3.2.3.1.4 Maschinenparameter

Falls nicht anders angegeben, werden für die Tablettierung an der Exzenterpresse folgende Maschineneinstellungen verwendet:

Parameter	Einstellung
Tablettiergeschwindigkeit	25 Hübe/min
Füllschuh	großer Kammerfüllschuh
Sollgewicht / Tablettenformat	730 mg / Ø13 mm, biplan facettiert (Versuch Filmeigenschaften, Pelletanteil, Pelletgröße) 350 mg / Ø10 mm, biplan facettiert (Versuch Trägermatrix, Rezepturoptimierung Exzenter)
Fülltiefe	variabel zur Einstellung der Tablettenmasse
Oberstempelweg	variabel zur Einstellung der Presskraft

Tab. 3-12: Einstellung der Maschinenparameter an der Exzenterpresse

3.2.3.2 Rundlauftablettenpresse Kilian E150

Die eingesetzte Rundlauftablettenpresse Kilian E150 ist für den Produktionseinsatz von mittleren Chargengrößen konzipiert und presst bei Vollbestückung mit Einfachwerkzeugen bis zu 146.500 Tabletten/Stunde. Der Rotor hat im Matrizenmittelpunkt einen Durchmesser von 285 mm und kann 21 EU-D-Stempelpaare aufnehmen. Die verwendeten Rotordrehzahlen von 25, 50 bzw. 75 U/min entsprechen damit Umfangsgeschwindigkeiten von 0,37, 0,75 bzw. 1,12 m/sec. Die Befüllung der Matrizen erfolgt durch einen Rührflügelfüllschuh, wobei alternativ ein Rührflügel mit Blättern oder ein Rührflügel mit gekröpften Dornen verwendet werden kann. Vorpresskraft, Hauptpresskraft, Oberstempelschwergang sowie Tablettenausstoßkraft sind an der Presse werksseitig mittels DMS instrumentiert. Da die Tablettiermischungen ohne Vorverdichtung verpresst werden und Oberstempelschwergang und Ausstoßkraft für die Versuchsauswertung ohne Belang sind, wird im Folgenden nur auf die Messung der Hauptpresskraft eingegangen.

3.2.3.2.1 Instrumentierung der Hauptpresskraft

Die Hauptpresskraft wird indirekt über die Dehnung des abstützenden Hebelarms (Biegebalkenprinzip) der Druckrollenaufhängung gemessen. Es befinden sich je zwei DMS (BLH Electronics) auf Ober- und Unterseite des Hebelarms, die zu einer Wheatstoneschen Vollbrücke verschaltet sind.

3.2.3.2.2 Messsignalverstärkung

Das Signal der Brückenschaltung wird an das Messverstärker- und A/D-Wandlersystem MGC plus (HBM Mess- und Systemtechnik) weitergeleitet, das mit einem 0,6 kHz-Trägerfrequenzverstärkereinschub (Typ ML30B, HBM) ausgestattet ist. Der Einschub wird zur Speisung der Brückenschaltung der DMS benötigt und verstärkt das Ausgangssignal vom mV- in den Volt-Bereich. Zur Signalglättung wird ein interner 10 Hz-Tiefpassfilter verwendet.

3.2.3.2.3 Messdatenerfassung

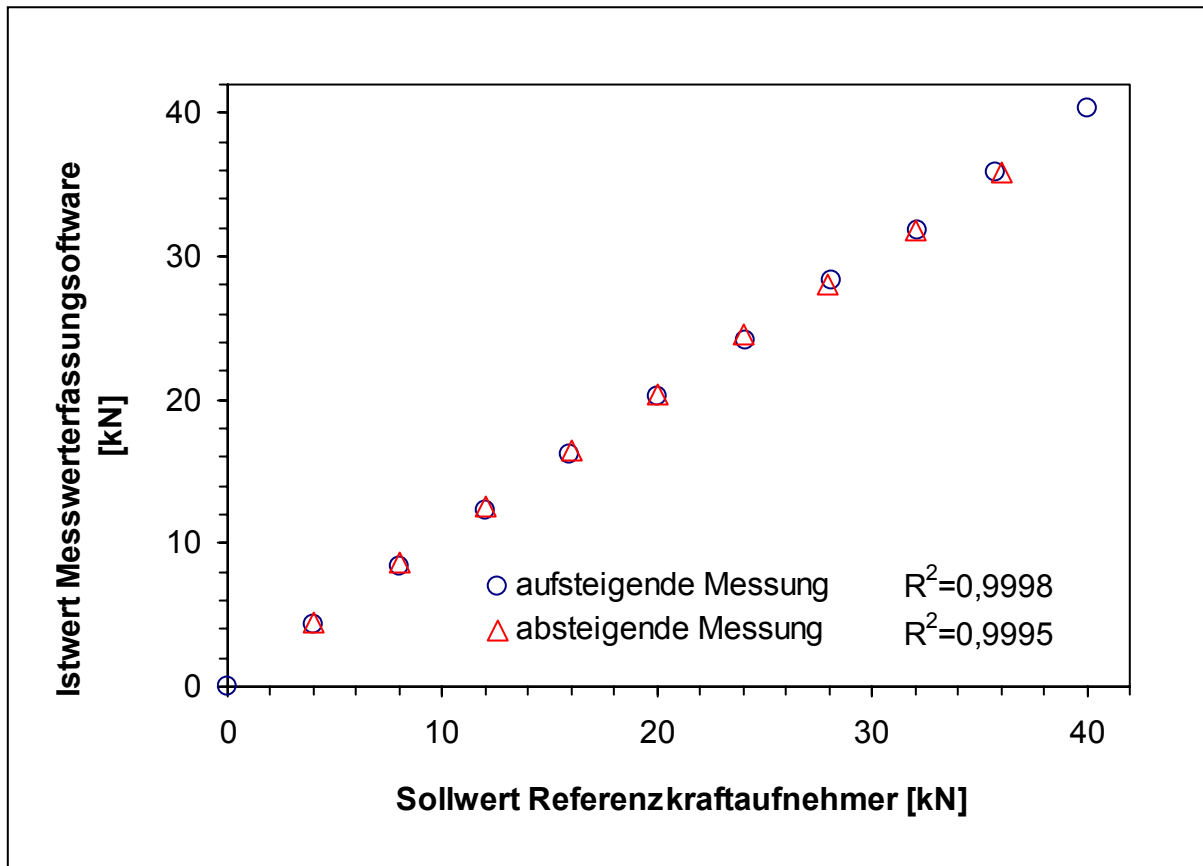
Die A/D-Wandler- und Verstärkereinheit MGC plus ist über die parallele Schnittstelle mit einem PC verbunden. In Verbindung mit der Messwerterfassungssoftware MS 2000 (V1.0, Kilian) können die Spannungssignale aufgenommen, visualisiert, analysiert, gespeichert und zur Weiterbearbeitung in andere Programme exportiert werden.

3.2.3.2.4 Kalibrierung der Presskraft

Die Kalibrierung des Kraftaufnehmers am Hebelarm der Hauptdruckrolle erfolgt indirekt mit Hilfe eines Referenzkraftaufnehmers. Das verwendete Kalibriersystem (Kilian) besteht aus einem Prüfstempel (Typ EU-D, ID-Nr. L158.1) mit DMS-Vollbrücke und einem Trägerfrequenzmessverstärker mit digitaler Anzeige der Referenzkraft. Nach Einbau des Prüfstempels wird zunächst ein Nullabgleich bei entlasteter Messstelle vorgenommen. Anschließend wird der Kalibrierstempel von Hand genau mittig zwischen die Druckrollen gefahren. Mit dem Handrad „Tablettendicke“ wird der Abstand der beiden Druckrollen verstellt, bis die Digitalanzeige des Messverstärkers die gewünschte Referenzkraft anzeigt. Der Stempel verbleibt in dieser Stellung und der abgelesene Referenzkraftwert wird in die Kalibriertabelle der Messwerterfassungssoftware eingetragen. Der Presskraftbereich von 0 bis 40 kN wird durch 10 Messpunkte abgedeckt, die jeweils aufsteigend als auch absteigend aufgenommen werden. Aus diesen Daten erstellt die Software eine interne Kalibrierfunktion, auf der die Umrechnung der Spannungssignale in Kraftwerte basiert. Diese kann aber nicht aus dem Programm ausgelesen werden.

Um die Richtigkeit der Kraftmessung zu überprüfen wird abschließend ein Soll-Istwert-Vergleich zwischen der Kraftanzeige des Referenzkraftaufnehmers und der Kraftanzeige im Messwerterfassungsprogramm durchgeführt. Dazu wird der Prüfstempel wieder unter den Druckrollen platziert und im Presskraftbereich bis 40 kN erneut je 10 Messpunkte aufsteigend als auch absteigend aufgenommen.

Das Ergebnis dieser Überprüfung ist in Diagramm 3-2 dargestellt.



Diagr. 3-2: Richtigkeitsüberprüfung der Kraftmessung an der Kilian E150

3.2.3.2.5 Maschinenparameter

Falls nicht anders angegeben, wird die Rundlauftablettenpresse mit den in Tab. 3-13 aufgeführten Einstellungen betrieben:

Prozessparameter	Einstellung
Rotorgeschwindigkeit	25 / 50 / 75 U/min
Rührflügelgeschwindigkeit	20 / 30 / 40 U/min
Tablettensollgewicht	350 mg
Stempelwerkzeug	4 Stempelpaare in Reihe Ø 10 mm, biplan facettiert
Einstellung Fülltiefe	variabel zur Einstellung der Tablettenmasse
Einstellung Hauptdruckrolle oben	Exzenter in Nullstellung Steghöhenbereich: 0,5 – 6,5 mm
Einstellung Hauptdruckrolle unten	variabel zur Einstellung der Presskraft
Einstellung Vordruck	Tablettierung ohne Vordruck
Hydraulischer Gegendruck	50 kN

Tab. 3-13: Einstellung der Prozessparameter bei der Rundläuferpresse

3.2.3.3 Kompressionsverhalten der Pressmassen

3.2.3.3.1 Porositäts-Druck-Verläufe

Die Aufzeichnung von Porositäts-Druck-Verläufen ermöglicht eine Aussage über das Verdichtungspotential von Materialien. Es beschreibt, wie stark sich eine Substanz komprimieren lässt und welche Presskräfte man dafür benötigt.

Zu diesem Zweck werden die einzelnen Tablettiermischungen wie folgt zu Tabletten mit unterschiedlicher Restporosität ε verpresst:

Aus der Tablettenmasse m und der wahren Dichte ρ_w der Tablettiermischung wird das wahre Volumen V_w (Feststoffvolumen) der Tablettiermischung in der Tablette berechnet.

$$V_w = \frac{m}{\rho_w}$$

Nach Einsetzen der Zielporosität ε in die nachstehende Gleichung erhält man das scheinbare Volumen V_s (Gesamtvolumen) der zu pressenden Tablette.

$$V_s = \frac{V_w}{1 - \varepsilon}$$

Die Sollsteghöhe h , auf die die Tablette gepresst werden muss, ist der Quotient aus dem scheinbaren Volumen V_s der Tablette und ihrer Grundfläche. Die Facettierung wurde bei dieser Berechnung vernachlässigt.

$$h = \frac{V_s}{r^2 \cdot \pi}$$

Um die elastische Rückdehnung der Tabletten zu berücksichtigen, wird die tatsächliche Steghöhe der Tablette mit einer Mikrometerschraube (Mitutoyo) 24 Stunden nach der Verpressung gemessen. Die daraus resultierende Tablettenporosität wird berechnet und als Funktion des Pressdrucks aufgetragen. Der Plot kann durch einen logarithmierten Auftrag des Pressdrucks linearisiert werden.

3.2.3.3.2 Heckel – Plots

Die Gleichung nach Heckel ist eine in der Pharmazie weit verbreitete Modellgleichung zur Beschreibung des Verdichtungsverhaltens, die auf dem Porositäts – Druck – Verlauf des entsprechenden Materials basiert.

Sie geht von der Vorstellung aus, dass die Abnahme der Porosität ε im Pulverbett während der Verdichtung einer Kinetik erster Ordnung bezüglich des aufgewendeten Druckes P folgt [59, 60].

$$-\frac{d\varepsilon}{dP} = k \cdot \varepsilon$$

Durch halblogarithmische Auftragung des reziproken Wertes der Porosität $\varepsilon = 1 - d_{rel}$ gegen den Pressdruck wird der Plot linearisiert:

$$\ln\left(\frac{1}{1 - d_{rel}}\right) = k \cdot P + \ln\left(\frac{1}{1 - \rho_s}\right)$$

wobei:

d_{rel} = relative Dichte; ρ_s = scheinbare Dichte des Schüttguts; P = Pressdruck; k = Materialkonstante

Der Kehrwert der Materialkonstanten $1/k$ beschreibt den Widerstand, den die Substanz der Verformung entgegensetzt und wird zumeist als „yield pressure“-Wert Y bezeichnet.

Neben der exakten Aufnahme der Presskraft ist die genaue Erfassung der Steghöhe von zentraler Bedeutung bei der Erstellung der Heckel-Plots. Sie wird zur Berechnung der relativen Dichte d_{rel} benötigt.

Durch Multiplikation der ermittelten Steghöhe h mit der Stempelgrundfläche erhält man, unter Vernachlässigung der Facette, das scheinbare Volumen V_S der Tablette.

$$V_S = h \cdot r^2 \cdot \pi$$

Die Division der Tablettenmasse m durch V_S führt zur scheinbaren Dichte ρ_S .

$$\rho_S = \frac{m}{V_S}$$

Mit Hilfe der wahren Dichte ρ_W der Probe, die mit einem Heliumpyknometer (Ultrapyknometer, Quantachrome) ermittelt wird, lässt sich der Wert für die relative Dichte d_{rel} errechnen, der in die Heckel – Gleichung eingesetzt wird.

$$d_{rel} = \frac{\rho_S}{\rho_W}$$

Prinzipiell gibt es zwei Möglichkeiten zur Bestimmung der Steghöhe:

a) Während der Kompression: „in die“ oder „at pressure“-Methode

Durch Aufzeichnung des Oberstempelweges und Kenntnis des wahren Volumens der Pressmasse kann die Porosität des Presslings zu jedem Zeitpunkt des Kompressionszyklus berechnet werden. Bei gleichzeitiger Pressdruckerfassung wird somit während eines Verdichtungsvorgangs ein vollständiger Heckel-Plot erhalten. Dabei wird sowohl der reversible als auch der irreversible Anteil der Verformung erfasst.

Voraussetzung für die Anwendung dieser Messmethode ist eine exakte Wegmessung, da die Heckel-Gleichung sehr empfindlich auf Schwankungen in der relativen Dichte reagiert. Dazu ist neben einem genauen Wegaufnehmer und einer Messwerterfassungssoftware auch ein biplanes Stempelwerkzeug ohne Facettierung erforderlich. Mit Hilfe dieses Stempelwerkzeugs muss durch Stempel-auf-Stempel-Pressungen bei gemeinsamer Aufnahme von Oberstempelpresskraft und -weg Lagerspiel und Maschinenstauchung ermittelt werden, um Verfälschungen in der Wegmessung zu minimieren [60].

Nach der Kompression: „ejected tablet“ oder „after compression“-Methode

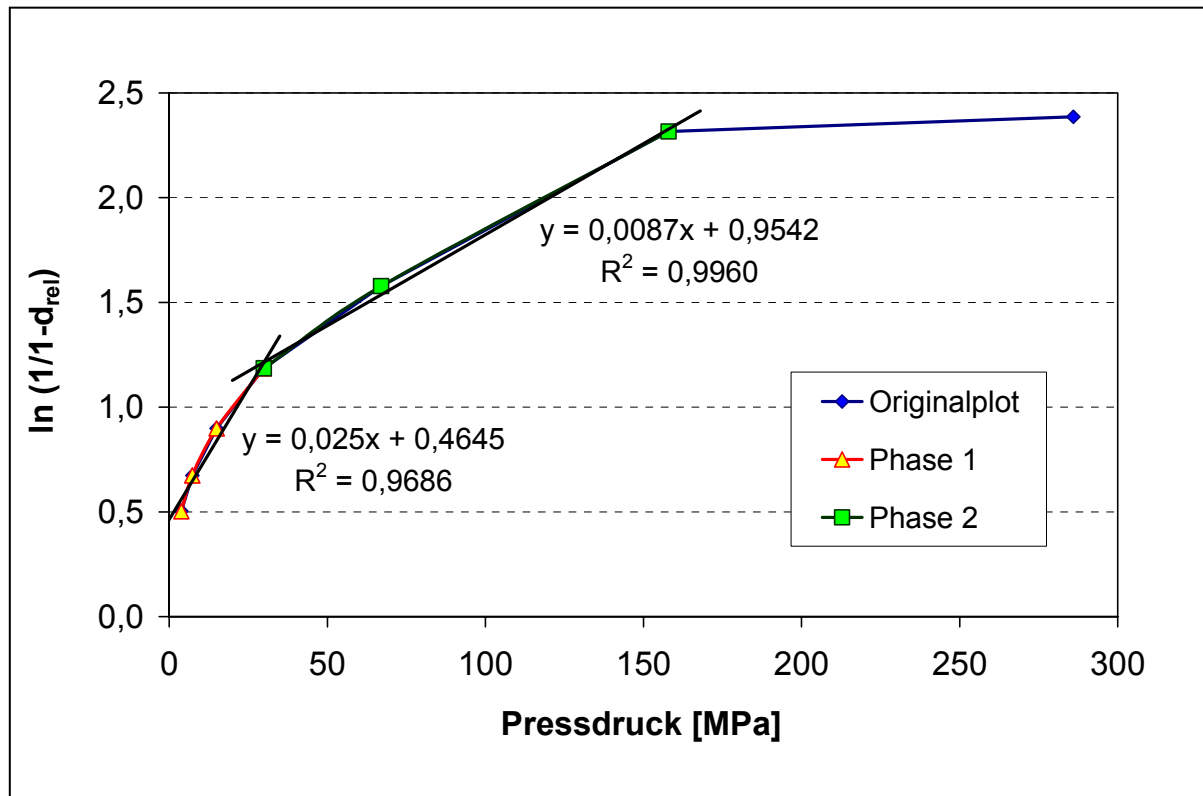
Die Tablettenporosität wird nach dem Verpressen bestimmt, indem die Tablettenmaße mit einer Mikrometerschraube bestimmt werden. Für einen Heckel-Plot ist bei dieser Methode die Herstellung mehrerer Tabletten bei unterschiedlichen maximalen Pressdrücken notwendig. Mit dieser Methode wird nur der irreversible Anteil der Verformung bestimmt. Der Plot besteht lediglich aus dem Kompressionsast. Es können keine Aussagen zur elastischen Rückdehnung gemacht werden.

Beide Verfahren werden etwa gleich häufig angewendet [27, 39, 84, 85, 97, 114, 118, 127]. Der Versuchsaufwand der „ejected tablet“-Methode ist durch die größere Anzahl an herzustellenden Tabletten höher. Dafür gilt die Methode aufgrund der fehlenden Wegmessung an der Tablettenpresse als einfacher und robuster. Alle Heckel-Plots in dieser Arbeit wurden nach der „ejected tablet“-Methode aufgenommen.

Grundsätzlich kann der Tablettiervorgang mit Hilfe des Heckel-Plots in drei Phasen eingeteilt werden:

1. Die initiale, nicht lineare Phase des Plots bei geringen Pressdrücken kennzeichnet auftretende Umlagerungs- und Fragmentierungserscheinungen der Partikel. Als Maß zu deren Quantifizierung verwenden Duberg und Nyström den Korrelationskoeffizienten des nicht linearen Kurvenasts [39]. Je niedriger der Wert des Koeffizienten, desto größer die Abweichung von der Geradenform und das Ausmaß von Umlagerung und Fragmentierung.
2. Der mehr oder weniger stark ausgeprägte lineare Anstieg bei höheren Pressdrücken wird zur Charakterisierung der Verformbarkeit der Substanz verwendet. Während bei der „in die“-Methode sowohl der elastische als auch der plastische Anteil der Verformbarkeit erfasst wird, bestimmt man mit der „ejected tablet“-Methode ausschließlich die plastische Verformung. Je geringer die Abweichung des Kurvenasts von der Geradenform und je größer der Wert für die Geradensteigung ausfällt, desto größer ist die plastische Verformbarkeit der untersuchten Substanz. In der Literatur wird zumeist der reziproke Wert der Geradensteigung (engl.: „yield“-Wert oder „yield pressure“ Y) als Maß für die plastische Verformbarkeit angegeben. Die Grenze zwischen Phase 1 und Phase 2 wird willkürlich festgelegt. In dieser Arbeit wird sie bei einer Porosität ϵ von 0,3 gesetzt (Phase 1: $\epsilon > 0,3$; Phase 2: $0,3 > \epsilon > 0,1$).

3. Nur bei Verwendung der „in die“-Methode besitzt der Heckel-Plot neben dem Kompressionsast auch einen Dekompressionsast, der Informationen über das Ausmaß der elastischen Rückdehnung der Substanz liefert.



Diagr. 3-3: Exemplarische Auswertung eines mit der „ejected tablet“-Methode aufgenommenen Heckel-Plots (hier: Avicel PH200)

3.3 Analysenmethoden

3.3.1 Charakterisierung von Pulvern

3.3.1.1 Schütt- / Stampfdichte und Hausner-Faktor

Zur Bestimmung der Schüttdichte werden ungefähr 100 g Pulvermischung, genau gewogen, möglichst erschütterungsfrei in einen 250 ml - Messzylinder des Schütt-Stampfvolumeters Erweka SVM 22 gefüllt und das Volumen abgelesen. Anschließend wird der Messzylinder 2500 Stampfvorgängen ausgesetzt und das Stampfvolumen abgelesen. Die Werte für die Schütt- bzw. Stampfdichte [g/cm^3]

erhält man durch Division der Einwaage durch die jeweiligen Volumenwerte. Die Bestimmung wird dreifach durchgeführt und aus den Einzelergebnissen der Mittelwert gebildet.

Der Hausner-Faktor ist der Quotient aus Schütt- und Stampfdichte.

3.3.1.2 Wahre Dichte

Die wahre Dichte wird mit einem Heliumpyknometer (Ultrapycnometer 1000, Quantachrome) bei einem Messdruck von 18,0 psi und einer Messzeit von 2:00 Minuten bestimmt. Aus zehn Einzelmessungen wird der Mittelwert errechnet. Vor der Dichtebestimmung der Pulver wird das System mit Hilfe einer hohlen Metallkugel der Solldichte $1,00 \text{ g/cm}^3$ kalibriert.

3.3.2 Charakterisierung von Pellets

3.3.2.1 Mechanische Belastbarkeit

Die Charakterisierung der mechanischen Belastbarkeit und Widerstandsfähigkeit der Pellets soll Rückschlüsse auf das Verhalten während des Tablettiervorgangs ermöglichen.

Zur Messung der mechanischen Eigenschaften wurde ein Texture Analyser TA XT2i (Small Micro Systems) eingesetzt. Mit diesem Gerät wird ein Messwerkzeug mit einer konstanten Geschwindigkeit in einen Probenkörper gefahren, gleichzeitig die dabei auftretende Kraft kontinuierlich gemessen und von einem Rechner aufgezeichnet. Der verwendete Kraftaufnehmer hat eine Empfindlichkeit von 1 mN, die Maximalbelastung beträgt 49 N. Die Kraftkalibrierung des Geräts erfolgt durch Auflegen eines 2 kg-Gewichts auf eine über dem Messkörper angebrachte Plattform.

Zur Messung der Bruchfestigkeit bzw. des Verformungsverhaltens des Pellets bewegt sich ein planer Metallstempel mit einer konstanten Geschwindigkeit von 1,0 mm/sec auf das Prüfobjekt. Das Erreichen der Pelletoberfläche wird an einer auftretenden Triggerkraft von 0,05 N erkannt. Die mitgelieferte Software Texture Profile Analyse zeichnet diesen Messpunkt als Pelletdurchmesser auf. Danach wird der Stempel mit einer Geschwindigkeit von 0,5 mm/sec bis zur halben Höhe des Partikels weitergefahren. Die Software erstellt ein Kraft-Zeit-Diagramm, in dem das erste Maximum die Bruchfestigkeit des Partikels darstellt. Um Partikel

unterschiedlicher Durchmesser besser miteinander vergleichen zu können, wird die gemessene Kraft durch die Querschnittsfläche des Pellets dividiert. Diese abgeleitete Messgröße wird als Oberflächendehnungsstress [N/mm^2] (engl.: surface tensile stress) bezeichnet.

Die Wegstrecke des Messwerkzeugs im Probenkörper bis zu dessen Fraktur wird als Bruchweg [mm] bezeichnet und ist das Produkt aus der Prüfungsgeschwindigkeit [mm/sec] und der gemessenen Zeitspanne [sec] bis zum Bruch. Die erwirkte Verformung bzw. Stauchung [%] (engl.: strain) des Probenkörpers ist als Quotient aus Bruchweg und Durchmesser definiert.

Um eine Aussage über die mechanische Belastbarkeit der Pellets treffen zu können, werden beide Größen in einem Diagramm gegeneinander aufgetragen (engl.: stress-strain-profile).

Da die erhaltenen Messwerte eine verhältnismäßig hohe Streuung aufweisen, wird die Messung bei jeder Charge 40fach durchgeführt und der Mittelwert gebildet.

3.3.2.2 Charakterisierungen mittels Bildanalyse

Mit Hilfe bildanalytischer Verfahren ist es möglich, Aussagen über Pelletgröße und Pelletform zu treffen. In dieser Arbeit wird die Bildanalyse zur Berechnung der flächenbezogenen Polymerauftragsmengen [mg/cm^2] und zur Bestimmung der tatsächlich erzielten Filmdicken eingesetzt. Zusätzlich kann über die Bestimmung der Rundheit eine Aussage darüber gemacht werden, inwieweit sich die Pellets durch die Tablettierung verformt haben.

3.3.2.2.1 Messverfahren

Zur Generierung der Bilddatei dient ein hoch auflösender Flachbettscanner (Duoscan T2500, Agfa). Die Proben werden mit einer Auflösung von 2500 ppi durch Auflichtverfahren im Graustufenmodus eingescannt. Das erhaltene Bild wird als TIF-Datei abgespeichert und mit einer Bildanalysesoftware (ImageC, Imtronic) ausgewertet.

Im ersten Schritt muss dabei der korrekte Wert der Binarisierungsschwelle ermittelt werden, um die Objektränder auch pixelgenau erfassen zu können. Im zweiten Schritt werden die Objektsuchemerkmale definiert und deren Grenzwerte festgelegt. Durch Bestimmung von Grenzwerten für die Messgrößen können das Ergebnis

3 Materialien und Methoden

verfälschende Objekte wie Agglomerate oder Staubpartikel auf dem Messfeld erkannt und von der Analyse ausgeschlossen werden. Eine in der Software implementierte Schneidefunktion ermöglicht zusätzlich die Trennung von sich berührenden Teilchen. Abschließend erstellt das Programm ein Ergebnisprotokoll mit Mittelwert, Minimum, Maximum und Standardabweichung der direkt ermittelten und daraus abgeleiteten Messgrößen.

Die gewählten Einstellungen der Bildanalyse und die damit bestimmten Objektmerkmale sind Tab. 3-14 zu entnehmen.

Um Längen- und Flächeneinheiten in metrischen Maßen angeben zu können, wird das System mit einem eingescannten Objektmikrometer (5+100/100, Zeiss) kalibriert. Mit Hilfe des ermittelten Kalibrierungsfaktors erfolgt die Zuordnung der Pixelanzahl zur natürlichen Abmessung. Zwölf ideal runde Kunststoffkugeln mit einem Durchmesser von 1,00 mm dienen zur Validierung des Systems. Tab. 3-15 zeigt die Daten der Kalibrierung und Validierung.

Messgrößen		
direkt	abgeleitet	
Teilchenanzahl		
Mittlerer Feret - Durchmesser D	Pelletoberfläche = $4\pi \cdot \left(\frac{D}{2}\right)^2$	
Objektfläche F	Rundheit $f = \frac{4\pi \cdot F}{U^2}$	
Objektumfang U		
Messgrößengrenzwerte für Objektausschluss		
D _{Objekt} < 0,5 D _{Probe} oder D _{Objekt} > 2 D _{Probe}		
Rundheit < 0,5		
Objektschneidefunktion	Wert	
Max. Schnittlänge:	max. Pixelabstand zweier in Frage kommender Einkerbungen	70
Max. Winkel:	„Spitzheit“ der zu berücksichtigenden Einkerbungen	120
Max. Anzahl Schnitte:	Maximalzahl der möglichen Schnitte im Bild	1024
Min. Abstand Schnitte:	min. Pixelabstand zweier benachbarter mögl. Schnittanfänge	10

Tab. 3-14: Messgrößen und Einstellungen der Bildanalyse

Kalibrierung mit Objektmikrometer			
5,00 mm entsprechen 492 Pixeln	⇒	Kalibrierungsfaktor: 10,16 µm/Pixel	
Validierung mit Modellkugeln			
	Soll	Ist	Residuum
Durchmesser [mm]:	1,00	1,00 ± 0,01	±0,00
Rundheit:	1,00	0,99 ± 0,01	-0,01

Tab. 3-15: Kalibrierung und Validierung der Bildanalyse

3.3.2.2.2 Bestimmung von Polymerauftragsmenge und erzielter Schichtdicke

Als Probe werden ca. 50 mg Pellets, genau gewogen, auf das Messfeld aufgestreut. Der Messvorgang selbst verläuft wie oben beschrieben. Aus den Messgrößen Teilchenzahl und Objektoberfläche sowie der Einwaage lässt sich jetzt die spezifische Oberfläche [cm²/g] der Probe errechnen. Durch Multiplikation mit der Ansatzgröße [g] an vorgelegten Wirkstoffpellets erhält man die Gesamtoberfläche [cm²] des Ansatzes.

Durch ein erneutes Vermessen nach Auftrag des magensaftresistenten Überzugs kann aus der Differenz der mittleren Feretdurchmesser von Wirkstoff- und MSR-Pellets die erzielte Schichtdicke berechnet werden.

3.3.2.2.3 Bestimmung der Rundheit von tablettierten Pellets

In der Literatur werden unterschiedlichste Formfaktoren verwendet, um eine Abweichung von der idealen Kreisform zu quantifizieren [7, 76, 80, 102]. Die Rundheit, gelegentlich auch als Kreisformfaktor bezeichnet, berücksichtigt sowohl Abweichungen von der Isometrie des Kreises als auch oberflächliche Unebenheiten der Partikel.

Als Proben dienen Tablettenbruchstücke, die zunächst per Hand vorsichtig in kleinste Stücke zerbrochen werden. Dadurch liegen bereits große Teile der Pellets vereinzelt vor. Um anhaftende Matrixpartikel zu entfernen, werden die Pellets dann auf ein Sieb geeigneter Größe gegeben und für ca. 30 sec in ein Ultraschallbad mit verdünnter Salzsäure gelegt. Die Pellets werden mit Zellstoff trocken getupft und können vermessen werden. Aus den ermittelten Objektdaten lässt sich die Rundheit mit Hilfe der in Tab. 3-14 beschriebenen Formel errechnen.

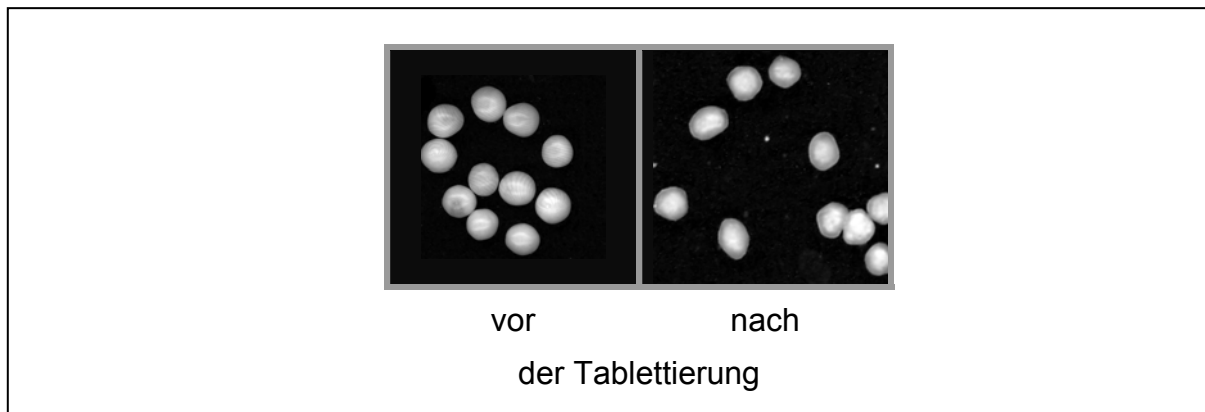


Abb. 3-1: Vergrößerte Bildausschnitte eingescannter Pelletproben

Die aufgrund des Verdichtungsvorgangs entstandenen Deformationen können nicht direkt miteinander verglichen werden, da sich die einzelnen Pelletchargen bereits vor der Tablettierung geringfügig in ihrer Rundheit unterschieden hatten.

Deshalb wurde folgende Normierung vorgenommen:

$$f_{norm} = \frac{f_{Tab}}{f_{Pel}}$$

f_{norm} : normierte Rundheit
 f_{Tab} : Rundheit tablettierte Pellets
 f_{Pel} : Rundheit unverpresste Pellets

Als Ausgangswert wird die Rundheit der unverpressten Pellets f_{Pel} zugrunde gelegt. Die anschließend gemessenen Rundheitswerte der tablettierte Pellets f_{Tab} werden auf diesen Ausgangswert bezogen und können so miteinander verglichen werden.

Aufgrund der zweidimensionalen Betrachtungsweise und aus der Tatsache, dass die Pellets bestrebt sind, immer eine Position mit möglichst tiefem Massenschwerpunkt einzunehmen, kann das tatsächliche Ausmaß der Verformung nur teilweise wiedergegeben werden. Eine qualitative Aussage lässt sich aber mit Sicherheit ableiten.

3.3.2.3 Wahre Dichte

Vor der Messung werden die Pellets in einem Mörser pulverisiert. Die Messung selbst wird wie unter 3.3.1.2 beschrieben durchgeführt.

3.3.2.4 Scheinbare Dichte

Die scheinbare Dichte der Pellets wird mit einem Pyknometer nach Gay-Lussac ($\approx 50 \text{ cm}^3$, Brand) bestimmt, wie es normalerweise zur Dichtebestimmung von Flüssigkeiten gemäß Ph. Eur. verwendet wird. Als Probenflüssigkeit wird dickflüssiges Paraffin ausgewählt, da es sich gegenüber den Pellets indifferent verhält. Die Dichte des Paraffins bei einer Raumtemperatur von 22 °C beträgt $0,8606 \pm 0,0001 \text{ g/cm}^3$. Der angegebene Wert ist das arithmetische Mittel aus fünf Bestimmungen mit dem Pyknometer.

Zur Dichtemessung der Pellets wird eine Probenmenge von ca. zwei Gramm, genau gewogen, in den Messkolben überführt. Anschließend wird das Pyknometer vorsichtig mit Paraffin aufgefüllt, um die Bildung von Luftblasen zu vermeiden. Das gefüllte Pyknometer wird auf einer Analysenwaage gewogen und die scheinbare Dichte der Pellets nach folgender Formel berechnet:

$$\rho_{\text{schein_Pellets}} = \frac{m_{\text{Pellets}}}{V_{\text{Pyk}} - \left(\frac{m_{\text{gesamt}} - m_{\text{Pyk}} - m_{\text{Pellets}}}{\rho_{\text{Paraffin } 22^\circ\text{C}}} \right)} \left[\frac{\text{g}}{\text{cm}^3} \right]$$

Aus drei Bestimmungen wird der Mittelwert berechnet.

3.3.3 Charakterisierung von Tabletten

Die nachfolgenden Tabletteneigenschaften werden alle frühestens 24 Stunden nach der Herstellung gemessen.

3.3.3.1 Masse

Von jeder Charge werden je 100 Tabletten auf einer elektronischen Analysenwaage (Mettler Toledo AG245) mit angeschlossener Tablettenfördereinheit (Mettler Toledo LV11) gewogen und daraus Mittelwert, Maximum, Minimum, absolute und relative Standardabweichung ermittelt. Die Waage verfügt über eine interne Justierung, die bei jedem Einschaltvorgang automatisch durchgeführt wird.

3.3.3.2 Bruchfestigkeit, Tablettenhöhe und Tablettendurchmesser

Die diametrale Bruchfestigkeit von je 10 Tabletten wird mit einem Erweka TBH30 MD Bruchfestigkeitstester bei einer Messgeschwindigkeit von 2,3 mm/s bestimmt. Gleichzeitig misst das Gerät Tablettenhöhe und –durchmesser.

Bruchfestigkeitsteststation, Dicken- und Durchmessertester wurden gemäß Bedienungsanleitung kalibriert. Der Spalt zwischen Bruch- und Gegenbacke wird nach jeder Messung gereinigt.

Die Abmessungen der Tabletten zur Erstellung der Porositäts-Druck-Verläufe und Heckel-Plots werden aufgrund der erforderlichen hohen Messgenauigkeit händisch mit einer Mikrometerschraube bestimmt (Auflösung 0,01 mm, Mitutoyo).

Um die Bruchfestigkeit von Tabletten unterschiedlicher Abmessungen miteinander vergleichen zu können, wird aus den Bruchfestigkeitsdaten und den Tablettenmaßen die „Tensile strength“ (oberflächenbezogene Bruchfestigkeit) berechnet.

$$\text{Tensile strength [N / mm}^2\text{]} = \frac{2 \cdot \text{Bruchfestigkeit [N]}}{\pi \cdot \text{Tablettendurchmesser [mm]} \cdot \text{Tablettenhöhe [mm]}}$$

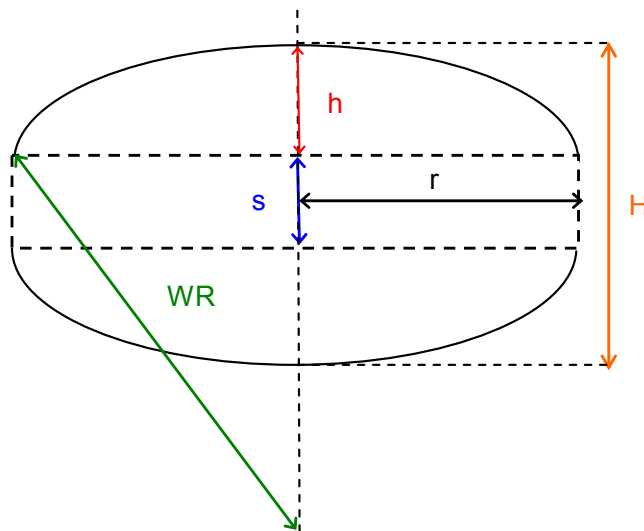
3.3.3.3 Zerfallszeit

Die Zerfallszeit wird gemäß Ph. Eur. „Zerfallszeit von Tabletten“ in einem Zerfallstester Typ Erweka ZT52 mit je 6 Tabletten in Wasser bestimmt. Die Temperatur des Wassers im Becherglas wird vor jeder Messung mit einem Thermometer überprüft.

Als Zerfall wird die Zeit definiert, bei der sich die Hilfsstoffe von den Pellets separiert haben und diese vereinzelt vorliegen. Der Mittelwert wird als Zerfallszeit angegeben.

3.3.3.4 Oberflächen-Volumen-Verhältnis

3.3.3.4.1 Runde, bikonvexe Tabletten



- r: Radius
- h: Kalottenhöhe
- s: Steghöhe
- H: Tablettenhöhe
- WR: Wölbungsradius

modifiziert aus:
 Bauer/Lehmann/Osterwald/Rothgang:
 Überzogene Arzneiformen

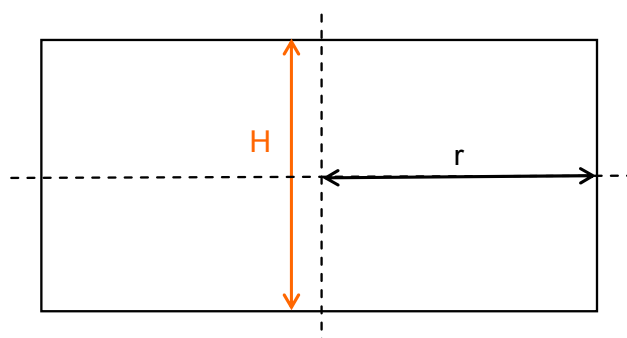
$$h = WR - \sqrt{WR^2 - r^2}$$

$$H = 2h + s$$

$$V = \pi(r^2s + r^2h + 3h^3)$$

$$O = 2\pi \cdot (rs + r^2 + h^2)$$

3.3.3.4.2 Runde, biplane Tabletten



- r: Radius
- H: Tablettenhöhe

$$V = \pi \cdot r^2 \cdot H$$

$$O = 2\pi \cdot r^2 + 2\pi \cdot r \cdot H$$

3.3.3.5 Pelletvolumen in der Tablette

Die Umrechnung des Pelletanteils von Massen- in Volumenprozent erfolgt über die scheinbare Dichte der Pellets und die Tablettenmaße gemäß nachstehender Formel:

$$VA_{PT} [\%] = \frac{V_P}{V_T} \cdot 100 = \frac{m_T \cdot MA_P \cdot \rho_{P\text{ schein}}}{V_T} \cdot 100$$

wobei:

VA_{PT} :	Prozentualer Volumenanteil Pellets in der Tablette
V_P :	Pelletvolumen in der Tablette [cm ³]
V_T :	Tablettenvolumen [cm ³]
m_T :	Tablettenmasse
MA_P :	Massenanteil der Pellets in der Tablettiermischung
$\rho_{P\text{ schein}}$:	scheinbare Dichte der Pellets

Das Tablettenvolumen der runden, biplanen Tabletten errechnet sich unter Vernachlässigung der Facettierung nach $V_T = \pi \cdot r^2 \cdot H$.

3.3.4 UV-VIS Spektroskopie

3.3.4.1 Spektralphotometer

Der Wirkstoffgehalt von Pellets und Tabletten sowie der während der Magensaftresistenzprüfung freigesetzte Wirkstoffanteil werden mit Hilfe eines Spektralphotometers mit Dioden-Array-Detektor (Typ HP 8453 mit „multicell system“, Agilent Technologies) spektralphotometrisch bestimmt.

Die mitgelieferte Software HP ChemStation dient sowohl zur Ansteuerung des Geräts als auch zur Erfassung und Auswertung der Messdaten.

Für die nachfolgend beschriebenen Versuche wurde der Schlitten im Strahlengang des Geräts mit sieben 1 cm-Durchflussküvetten sowie einer 1 cm-Steckküvette aus Quarzglas bestückt.

3.3.4.2 Modellarzneistoff

Als Modellarzneistoff wurde Paracetamol ausgewählt, weil es nicht säureempfindlich ist und unter den vom Arzneibuch vorgegebenen Freisetzungsbedingungen für magensaftresistente Arzneiformen eine gute, vom pH-Wert unabhängige Löslichkeit aufweist. Paracetamol ist deshalb ein guter Indikator sowohl für entstandene Filmschäden, als auch für die Auflösung des Films nach dem Umpuffern. Effekte, die durch niedrige Lösungsgeschwindigkeiten und kleine Löslichkeitsprodukte auftreten, können somit ausgeschlossen werden. Aufgrund des hohen Extinktionskoeffizienten ($\epsilon \approx 10000$) im Absorptionsmaximum bei ca. 240 nm ist Paracetamol auch in geringen Konzentrationen hervorragend spektralphotometrisch detektierbar.

3.3.4.3 Prüfung auf Magensaftresistenz

3.3.4.3.1 Methode

Die Freisetzungsuntersuchungen werden in einer den Arzneibuchanforderungen (USP 25 <711>, App. No. 2) entsprechenden Paddle-Apparatur (Premiere 5100, Distek) bei einer Drehzahl von 100 U/min durchgeführt.

Die Rührergeschwindigkeit wird bewusst hoch gewählt, um die Ausbildung eines Pelletkegels (engl.: coning) am Vesselboden zu vermeiden. Die Apparatur ist über eine Schlauchpumpe (Typ 89092A, Hewlett Packard) mit dem oben beschriebenen Spektralphotometer verbunden. Am Probennehmer befindet sich eine Filterscheibe mit einer Porengröße von 45 μm , die unlösliche Hilfsstoffe abtrennt. Mit Hilfe einer Medienaufbereitungsanlage (Dosaprep X8, Dosatec) werden die Freisetzungsmedien vortemperiert, entgast und in die Vessels dosiert.

Die Magensaftresistenzprüfung der Pellets und daraus resultierenden Tabletten erfolgt gemäß der Monographie <724> „Delayed release (enteric-coated) articles, method A“ der USP 25. Während der ersten beiden Stunden des Freisetzungstests in 0.1N-HCl erfolgt alle 10 min ein Probenzug. Nach 120 min wird mit 250 ml 0.2M- Na_3PO_4 Lösung auf pH 6.8 umgepuffert und eine Stunde lang alle 5 min eine Probe vermessen. Um Konzentrationsverfälschungen durch das Totvolumen der Schläuche zu vermeiden, zirkuliert das Medium vor jedem Probenzug zwei Minuten durch das Schlauchsystem.

Die freigesetzten Wirkstoffmengen werden in Prozent [%] bezogen auf den Gesamtgehalt angegeben.

3.3.4.3.2 Kalibrierung

Die Messwellenlänge von 243 nm wurde nach Aufnahme von Absorptionsspektren zwischen 200 und 400 nm in 0.1N-HCl sowie Phosphatpuffer pH 6.8 festgelegt. Da das Absorptionsmaximum der Messlösung weder in der Lage noch in der Höhe durch den pH-Wert beeinflusst wurde, können die Standards aller Konzentrationsbereiche mit Phosphatpuffer pH 6.8 als Lösungsmittel hergestellt werden.

Linearität - Mit der Kalibriergeraden muss ein ungewöhnlich großer Konzentrationsbereich abgedeckt werden, da die Tabletten aufgrund der unterschiedlichen Pelletanteile und Tablettengewichte große Gehaltsunterschiede aufweisen.

Zum Erstellen der Kalibrierfunktion werden 7 Standardlösungen im Konzentrationsbereich zwischen 0,175 und 31,10 mg/L zweifach hergestellt und je dreifach photometrisch vermessen. Daraus resultieren Absorptionen von $1,57 \cdot 10^{-2}$ bis 1,98 AU (Tab. 3-16).

Messwellenlänge	243 nm					
Linearität						
Konzentrationsbereich	0,175 – 31,10 mg/L					
Anzahl der Messpunkte	42					
Geradengleichung	$c \text{ [mg/ml]} = 1,5703 \cdot 10^{-2} \cdot A$					
Korr. Koeff. d. Regressionsgeraden	0,9999					
Richtigkeit und Präzision						
Minuten	30	60	90	120	135	
Theoret. Konz. [mg/mL]	0,67	1,33	2,00	2,67	20,00	
Gemessene Konz. [mg/L]	0,71	1,37	2,01	2,68	19,98	
Richtigkeit [%]	n=6	106,84	102,52	100,71	100,36	99,89
Präzision [%]	n=6	0,16	0,11	0,08	0,12	0,02

Tab. 3-16: Statistische Daten der Kalibrierung

Richtigkeit und Präzision – Zur Beurteilung von Richtigkeit und Präzision der Messmethode wird ein Freisetzungsversuch mit real zu erwartenden Freisetzungswerten simuliert.

Dazu werden sechs Freisetzungsvessels mit 750 ml 0.1N-HCl befüllt. Nach 25, 55, 85 und 115 min wird den Vessels eine Paracetamol-Lösung mit einem Gehalt von 0,5 mg hinzupipettiert. Der automatische Probenzug des Geräts erfolgt jeweils fünf Minuten später. Nach 120 min wird durch Zugabe von 250 ml 0.2-N Na_3PO_4 -Lösung der pH-Wert auf 6,8 erhöht. Um die jetzt zu erwartende rasche Wirkstofffreisetzung nachzustellen wird 10 min später eine Lösung mit einem Wirkstoffgehalt von 18 mg Paracetamol zugegeben. Der abschließende Probenzug erfolgt nach 135 min.

Der Mittelwert der Messwerte am jeweiligen Messzeitpunkt dient der Überprüfung der Richtigkeit und die Standardabweichung zur Beurteilung der Präzision (Tab. 3-16).

3.3.4.4 Gehaltsbestimmung von Pellets und Tabletten

3.3.4.4.1 Methode

Zur Gehaltsbestimmung der Pellets wird eine Probenmenge von ungefähr 25 mg, genau gewogen, in einen 100ml Messkolben überführt. Der Messkolben wird mit Phosphatpuffer pH 6.8 (USP 25) aufgefüllt, umgeschüttelt und 30 min lang in ein gekühltes Ultraschallbad (Sonorex Super DK106, Bandelin Electronic) gestellt. Die so vorbereitete Probe wird in der Steckküvette bei 243 nm gegen Phosphatpufferlösung als Referenz vermessen. Die Messung wird dreifach durchgeführt und der Mittelwert gebildet.

Die gleiche Methode wird auch für die Tabletten angewendet, wobei in dem 100ml Messkolben eine Tablette aufgelöst wird. Zusätzlich wird die Probe zur Abtrennung der unlöslichen Tablettierhilfsstoffe vor der Vermessung durch ein Membranfilter ($\varnothing 45 \mu\text{m}$, Millipore) gegeben. Um Aussagen über die Gleichförmigkeit des Gehalts treffen zu können, wird die Untersuchung an zehn zufällig ausgewählten Tabletten durchgeführt.

3.3.4.4.2 Kalibrierung

Linearität – Für die Gehaltsbestimmung wird die Kalibriergerade der Magensaftresistenzprüfung verwendet (Tab. 3-16).

Richtigkeit und Präzision – Um ein korrektes Messergebnis erhalten zu können, müssen die Tablettierhilfsstoffe durch den Filtrationsschritt vollständig abgetrennt werden. Gleichzeitig darf aber keine Wirkstoffadsorption am Filtermaterial auftreten. Um eine dahingehende Verfälschung des Messergebnisses ausschließen zu können, wird Richtigkeit und Präzision der Methode durch den Vergleich von unterschiedlich zusammengesetzten und behandelten Pelletmischungen überprüft (Tab. 3-17).

Jede der Mischungen wird dreimal vermessen. Die Richtigkeit wird anhand des Mittelwertes überprüft, die Standardabweichung gibt Auskunft über die Präzision.

Richtigkeit und Präzision der Gehaltsbestimmung				
Pellets [mg]	ca. 25	ca. 25	ca. 25	ca. 25
Hilfsstoffmischung [mg] Avicel PH101 / Kollidon CL / Magnesiumstearat / Talkum	0	0	25	75
Filtrationsschritt	nein	ja	ja	ja
Theoret. Konz. [mg/L]	12,26	12,47	12,61	12,36
Gemessene Konz.[mg/L]	12,25	12,49	12,58	12,38
Richtigkeit [%]	99,73	100,16	99,76	100,18
Präzision [%]	0,05	0,10	0,09	0,16

Tab. 3-17: Statistische Daten der Gehaltsbestimmung

3.3.5 Bestimmung der Wasseraufnahme von isolierten Filmen

Die quantitative Bestimmung der Wasseraufnahme von isolierten Filmen soll eine Aussage über das Ausmaß der Hydratisierung des Polymers ermöglichen.

Zu diesem Zweck werden von ausgewählten Filmrezepturen 500 µm starke isolierte Filme in Petrischalen (Ø 7 cm, Brand) gegossen. Die dafür notwendige Menge der Filmdispersion (ca. 11g) wird vorher errechnet und auf einer Analysenwaage in die tarierten Petrischalen hineinpipettiert. Die Filme werden zunächst 48 Stunden bei Raumtemperatur und anschließend 24 Stunden im Vakuumtrockenschrank (Modell VD53, WTB Binder) getrocknet. Aus der Massendifferenz der Schälchen mit den getrockneten Filmen und dem Taragewicht der Petrischalen lässt sich die genaue Masse des jeweiligen Films im Trockenzustand errechnen.

Jetzt werden die Petrischalen in die Paddle-Apparatur überführt und analog der Magensaftresistenzprüfung zwei Stunden 0.1N-HCl bei 37 °C ausgesetzt. Nach 120 min werden die Schälchen der Apparatur entnommen und die auf das Polymer bezogene prozentuale Wasseraufnahme mittels Wägung bestimmt:

$$\text{Wasseraufnahme} \left[\frac{\text{g } H_2O}{\text{g Polymer}} \right] = \frac{m(\text{geqollener Film}) - m(\text{trockener Film})}{m(\text{Polymer})}$$

Um den Masseneffekt eines sich während des Versuchs herauslösenden Weichmachers zu eliminieren, wird die Wasseraufnahme auf die Polymermasse und nicht auf die Masse des getrockneten Films bezogen [20].

3.3.6 Mikroskopische Untersuchungen

3.3.6.1 Rasterelektronenmikroskop

REM-Aufnahmen von der Bruchfläche radial gebrochener Tabletten und der Filmoberfläche einzelner Pellets dienen der Visualisierung von entstandenen Tablettierschäden und Filmundichtigkeiten.

Die zu untersuchenden Proben werden zunächst mit Fotokleber auf Aluminiumnieten fixiert und mit etwas Leitsilber verbunden. In einem Kathodenzerstäuber (Sputter Coater Model S 150 B Edwards, Crawley) werden sie mit einer leitfähigen Schicht aus Gold überzogen und im REM (S-2460 N, Hitachi) von einem Elektronenstrahl mit einer Beschleunigungsspannung von 15 kV „abgerastert“.

Wechselwirkungen zwischen Strahl und Leitschicht erzeugen Sekundärelektronen, die von einem Detektor aufgefangen werden. Diese werden in ein Spannungssignal umgewandelt und verstärkt, dessen Intensität sich in der Helligkeit der Lichtpunkte auf dem Abbildungsschirm widerspiegelt.

3.3.6.2 Stereomikroskop

Um die Pelletverteilung innerhalb der Tablette besser beurteilen zu können, werden Oberfläche und radiale Bruchfläche von Tabletten mit farbigen Pellets unter dem Stereomikroskop (Stermi 2000 C, Carl Zeiss) betrachtet.

Die Fotoaufnahmen werden mit Hilfe einer auf den Kameraausgang aufgeschraubten Digitalkamera (DSC-S70 Cybershot, Sony) angefertigt. Dabei werden folgende Bedingungen eingehalten:

Stereomikroskop:

- Zoomfaktor: x1,25
- Halogenlampe d. Beleuchtungseinheit auf Stufe 2 (mittlere Leistung)

Kameraeinstellungen:

- Auflösung: 1200 x 1600 Bildpunkte
- Makroaufnahmemodus
- Belichtungswert: -0,6 EV
- Weißabgleich: Kunstlicht

4 VERSUCHSDURCHFÜHRUNG UND ERGEBNISSE

4.1 Untersuchte Einflussfaktoren

4.1.1 Filmüberzug

Aufgrund der höheren Lagerstabilität gegenüber den Cellulosederivaten [9] sind carboxylgruppenhaltige Polymethacrylate die am häufigsten eingesetzten magensaftresistenten Filmbildner.

Entsprechend ihrer Zweckbestimmung sind die funktionellen Gruppen bei sauren pH-Werten wie im Magen protoniert und die Polymere unlöslich. Im neutralen bis schwach basischen Milieu des Darmtrakts bilden sich dann wasserlösliche Alkali- oder Aminalsalze. Der pH-Wert, der zur Auflösung des Polymers notwendig ist, steigt mit abnehmendem Anteil an verbleibenden Carboxylfunktionen [9].

Wird eine möglichst vollständige Wirkstofffreisetzung im Duodenum angestrebt, ist das Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer Eudragit L30D-55 aufgrund seiner Löslichkeit bei pH-Werten oberhalb von 5,5 am besten geeignet.

Standardrezepturen nach Herstellerempfehlung bilden sehr harte und spröde Filme aus. Durch die Carboxylgruppen entstehen starke intermolekulare Wasserstoffbrückenbindungen, die als ursächlich für die geringe Filmflexibilität angesehen werden [19]. Pellets, die mit solchen Filmen überzogen und zusammen mit Füllstoffen zu zerfallenden Tabletten verpresst wurden, zeigten nach der Tablettierung ein großes Ausmaß an Filmschäden. Die Filme waren zu wenig flexibel, um den auftretenden Pelletdeformationen folgen zu können [15, 78]. Lehmann gibt den erforderlichen Reißdehnungswert für Filmüberzüge von Pellets, die zu Tabletten verpresst werden sollen, mit 75% an. Er verwendet deshalb eine Polymermischung aus Eudragit L30D-55 und dem hochelastischen Retardpolymer Eudragit NE30D, um die Filmhüllen widerstandsfähiger gegenüber den bei der Tablettierung auftretenden Kräften zu gestalten [78]. Beckert und Wagner setzen zu diesem Zweck das weniger spröde Eudragit FS30D ein [14, 123]. In beiden Fällen werden zwar die auftretenden Filmschäden erheblich reduziert, eine vollständige Wirkstofffreigabe im Duodenum kann aber aufgrund der mangelnden Löslichkeit der Filmüberzüge bei pH 6,8 nicht gewährleistet werden.

Allgemein bekannt, bei magensaftresistenten Polymeren bis jetzt aber nur unzureichend untersucht, ist die Möglichkeit durch Erhöhung des

Weichmacheranteils die Sprödebrüchigkeit des Filmüberzugs zu reduzieren. Lediglich Flößer, der den Einfluss verschiedener Weichmacher auf die Eigenschaften eines Kollicoat MAE30D-Films untersucht hat, berichtet über eine Erhöhung der Reißdehnung mit zunehmendem Weichmacheranteil [50].

Die mechanischen Eigenschaften von Eudragit L30D-55-Filmen sollen im Folgenden so modifiziert werden, dass die Wirkstofffreisetzung der Pellettabletten während der Magensaftresistenzprüfung in Salzsäure weniger als 10% beträgt. Um einen raschen Wirkeintritt zu erzielen, soll der Arzneistoff anschließend innerhalb von 30 Minuten nach Umpufferung auf pH 6.8 vollständig liberiert sein. Dieses Ziel soll durch ein schrittweises Anheben der Weichmacherkonzentration im Polymer erreicht werden.

4.1.1.1 Filmbildung und Weichmacherwirkung

Bei der Filmbildung aus wässrigen Dispersionen rücken die Polymerpartikel zunächst durch Verdunstung des Wassers zu einer dichten Kugelpackung zusammen. Die zwischen den Partikeln auftretenden Kapillarkräfte führen zunächst zu Deformationen und schließlich durch Koaleszenz der Teilchen zu einem zusammenhängenden und homogenen Film [113].

Weichmacher sind im Allgemeinen niedermolekulare, relativ hochsiedende Flüssigkeiten oder Substanzen, deren Molekulargewicht weit unter dem des zu modifizierenden Polymeren liegt. Sie sollten ein ähnliches Löseverhalten wie das Polymer aufweisen und in diesem möglichst homogen verteilbar sein. Eine hohe Wechselwirkung mit dem Polymer ist erwünscht, um sich zwischen den Polymerketten molekular einlagern zu können. Durch Konkurrenz mit den zwischenmolekularen Kräften des Polymers können die Kettensegmente weiter auseinander geschoben oder die Kettenkonformation geändert werden, was zu einer erhöhten Kettenbeweglichkeit führt. Man spricht von der Bildung eines „Nebervalenzgels“. Die Weichmachermoleküle sind nicht fest lokalisiert, es besteht vielmehr ein dynamisches Gleichgewicht der Wechselwirkungen zwischen Weichmacher und Polymersegmenten, Polymersegmenten untereinander und den Weichmachermolekülen untereinander. Die „weichmachende“ Wirkung zeigt sich in der Änderung der physikalischen und mechanischen Eigenschaften des Polymers: Sprödigkeit, Glasübergangstemperatur (T_g) und Mindestfilmbildetemperatur (MFT) nehmen ab, die Flexibilität steigt. Es entstehen weiche, aber robuste Filme [96].

4.1.1.2 Auswahl der Weichmacher

Allgemein gilt, dass sich ein Weichmacher möglichst gut im zu modifizierenden Polymer lösen sollte [9]. Wichtig ist neben der Löslichkeit auch die chemische Struktur des Weichmachers. Weichmacher mit kleiner Molekularmasse und geringem Volumen können wesentlich leichter in das Polymer hineindiffundieren und mit den aktiven Gruppen in Wechselwirkung treten [54].

Eudragit L30D-55 besitzt freie und veresterte Carboxylgruppen, die mit anderen Molekülen bevorzugt Wasserstoffbrückenbindungen und polare Wechselwirkungen eingehen werden.

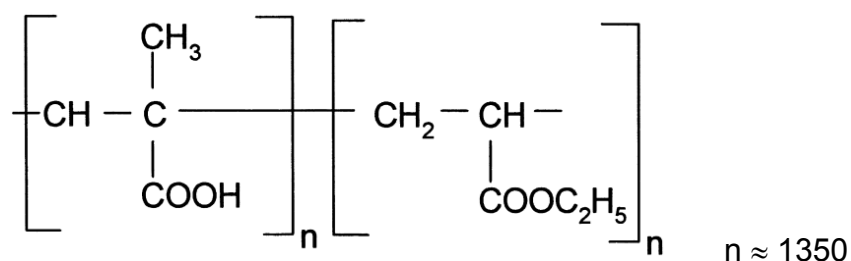


Abb. 4-1: Eudragit L30D-55: Copolymerisat aus Methacrylsäure u. Ethylacrylat (1:1)

Um größere Mengen an Weichmacher in das Polymer einarbeiten zu können, sind demzufolge hydrophile, wasserlösliche Weichmacher zu bevorzugen.

Nach Herstellerangaben eignen sich dafür besonders Triethylcitrat, Polyethylenglykol 6000 sowie 1,2-Propylenglykol. Sie verfügen über polare Funktionalitäten, um mit den aktiven Gruppen des Polymers in Wechselwirkung treten zu können:

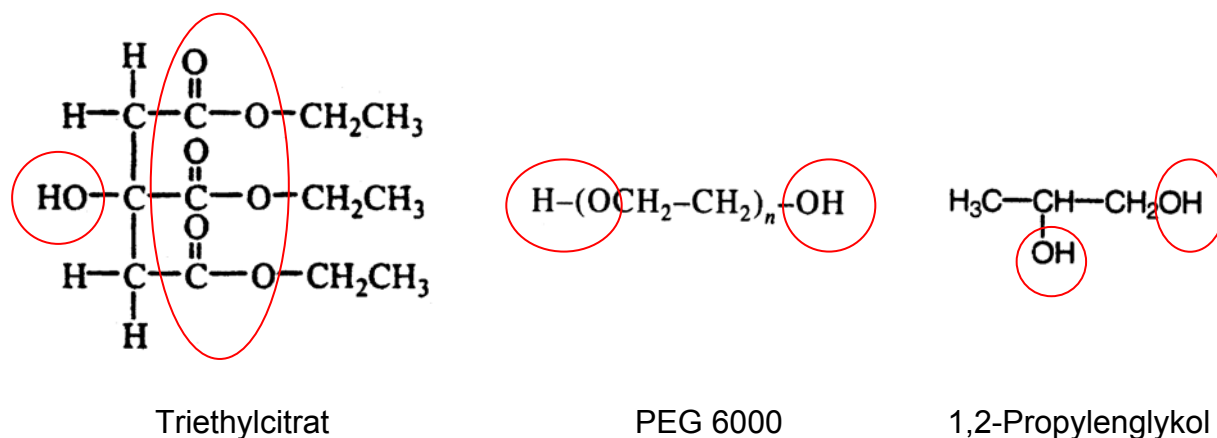


Abb. 4-2: Strukturformeln der eingesetzten Weichmacher

4 Versuchsdurchführung und Ergebnisse

Die physikalische Größe, die Aufschluss über die wechselseitige Löslichkeit von Polymer und Weichmacher geben kann, ist der totale Kohäsionsparameter δ_t . Der totale Kohäsionsparameter δ_t , auch Löslichkeitsparameter oder Hildebrandparameter genannt, ist ein Maß für die intermolekularen Wechselwirkungen, die den Zusammenhalt der Materie bewirken. Er setzt sich aus den verschiedenen partiellen Löslichkeitsparametern für die Dispersionswechselwirkung δ_d , die polare Wechselwirkung δ_p und die Wasserstoffbrückenwechselwirkung δ_h zusammen [24, 86]:

$$\delta_t = \sqrt{\delta_d^2 + \delta_p^2 + \delta_h^2}$$

Weisen Substanzen gleiche oder ähnliche Werte des Löslichkeitsparameters auf, deutet das auf gute Mischbarkeit und Verträglichkeit hin [9].

Experimentell ermittelte Löslichkeitsparameter über die verschiedensten Verbindungen finden sich in vielen physikalisch-chemischen Tabellenwerken. Mit Hilfe der sogenannten Inkrementmethode lassen sie sich auch aus der chemischen Strukturformel und dem Molvolumen abschätzen [86]. Dabei kommt den einzelnen Atomgruppierungen eine charakteristische Gruppennummer F zu, die sich bei allen Verbindungen gleichermaßen additiv verhält.

Aus den Gruppenanziehungskonstanten F und dem Molvolumen V kann der Löslichkeitsparameter δ_t berechnet werden:

$$\delta_t = \frac{\sum F}{V}$$

Auf diese Weise wurde der Löslichkeitsparameter von TEC errechnet, während die Werte für PMEA, PEG 6000 sowie 1,2-PG der Literatur entnommen wurden [9, 23, 55].

	PMEA	TEC	PEG 6000	1,2-PG
Löslichkeit in H₂O [mg/ml]	---	≈ 60	> 1000	mischbar
Löslichkeitsparameter δ_t [MPa^{0,5}]	18,6-19,8	20,6	22,4-23,7	25,8
Molekulargewicht M_r [g/mol]	≈ 250.000	276,3	≈ 5000-7000	76,1
Molvolumen V [cm³/mol]	---	243,0	≈ 4100-5800	73,7

Tab. 4-1: Löslichkeit und Löslichkeitsparameter von Polymer und Weichmachern

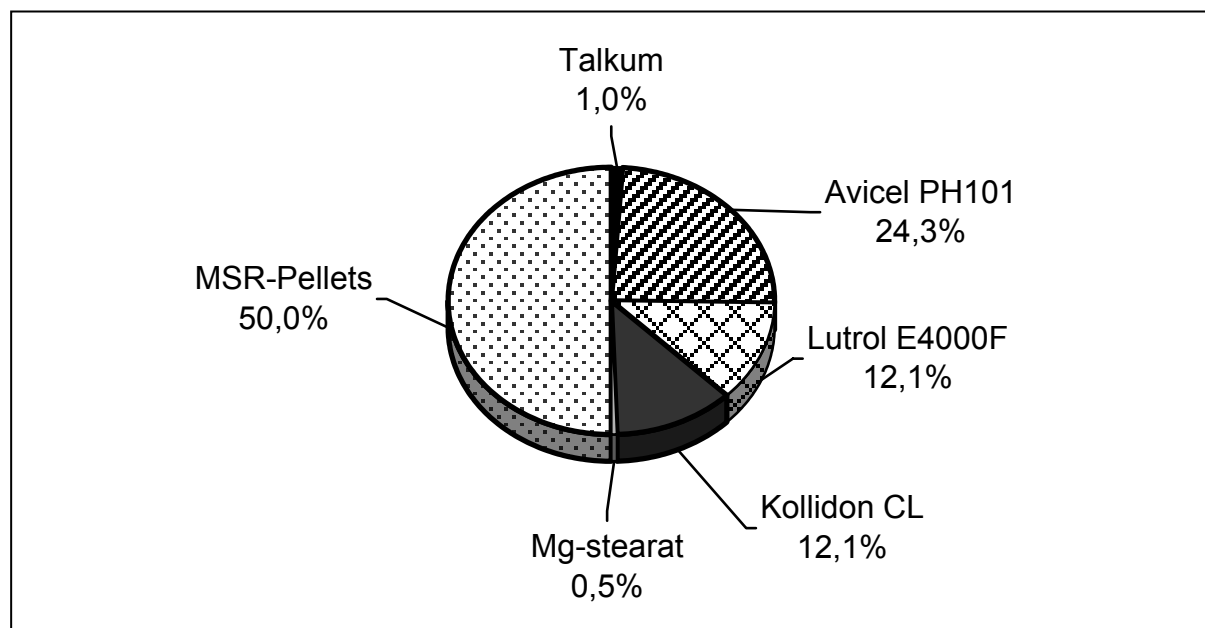
Tab. 4-1 kann entnommen werden, dass sich die Werte des Polymethacrylsäureethylacrylat-Polymers und der einzelnen Weichmacher nur geringfügig unterscheiden. Da Löslichkeitsparameter immer nur grobe Anhaltswerte liefern und solche Differenzen schon durch unterschiedliche Bestimmungsverfahren verursacht sein können [55], erscheinen alle drei Weichmacher für den Verwendungszweck als gleichermaßen gut geeignet.

4.1.1.3 Weichmachereinfluss

4.1.1.3.1 Versuchsmodell

Auf Saccharose-Maisstärke Starterpellets werden im Bottom-Spray-Verfahren 10% m/m Paracetamol aufgebracht. Anschließend erfolgt ein 6 mg/cm^2 ($\sim 50\text{-}60 \text{ }\mu\text{m}$) starker magensaftresistenter Filmauftrag aus Eudragit L30D-55. Dem Polymer wird in steigenden Anteilen zwischen 10 und 35% PEG 6000, Triethylcitrat oder Propylenglykol als Weichmacher zugegeben. Als Trennmittel wird Glycerolmonostearat eingesetzt [97]. In Kapitel 3.2.1 ist die Herstellung der Pellets näher beschrieben.

Die Pellets werden im Anschluss mit einer von Torrado und Augsburg [118] beschriebenen Hilfsstoffmischung (s. Diagr. 4-1) auf einer Exzenterpresse Korsch EK0-DMS mit einer Presskraft von 20 kN zu Tabletten mit einem Durchmesser von 13 mm und einer Masse von 730 mg verpresst (siehe Kap. 3.2.2 und 3.2.3.1.4).



Diagr. 4-1: Zusammensetzung der Tablettiermischung

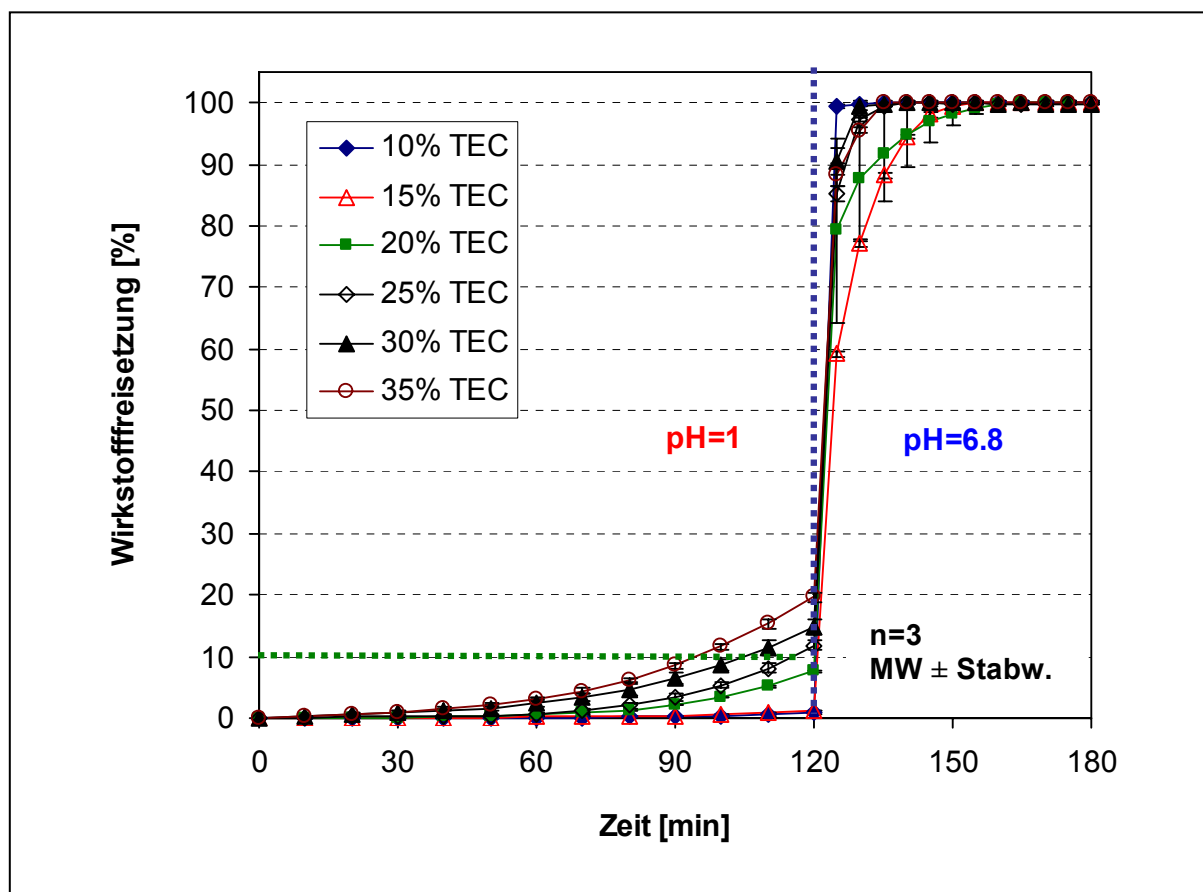
4 Versuchsdurchführung und Ergebnisse

Von sämtlichen Pelletchargen wird das Freisetzungverhalten (Kap. 3.3.4.3) und die mechanische Belastbarkeit (Kap 3.3.2.1) untersucht.

Wichtigste Zielgröße der Pellettabletten ist der entstandene „Tablettierschaden“, das heißt die Differenz aus den Freisetzungswerten der Tabletten und der untablettierte Pellets.

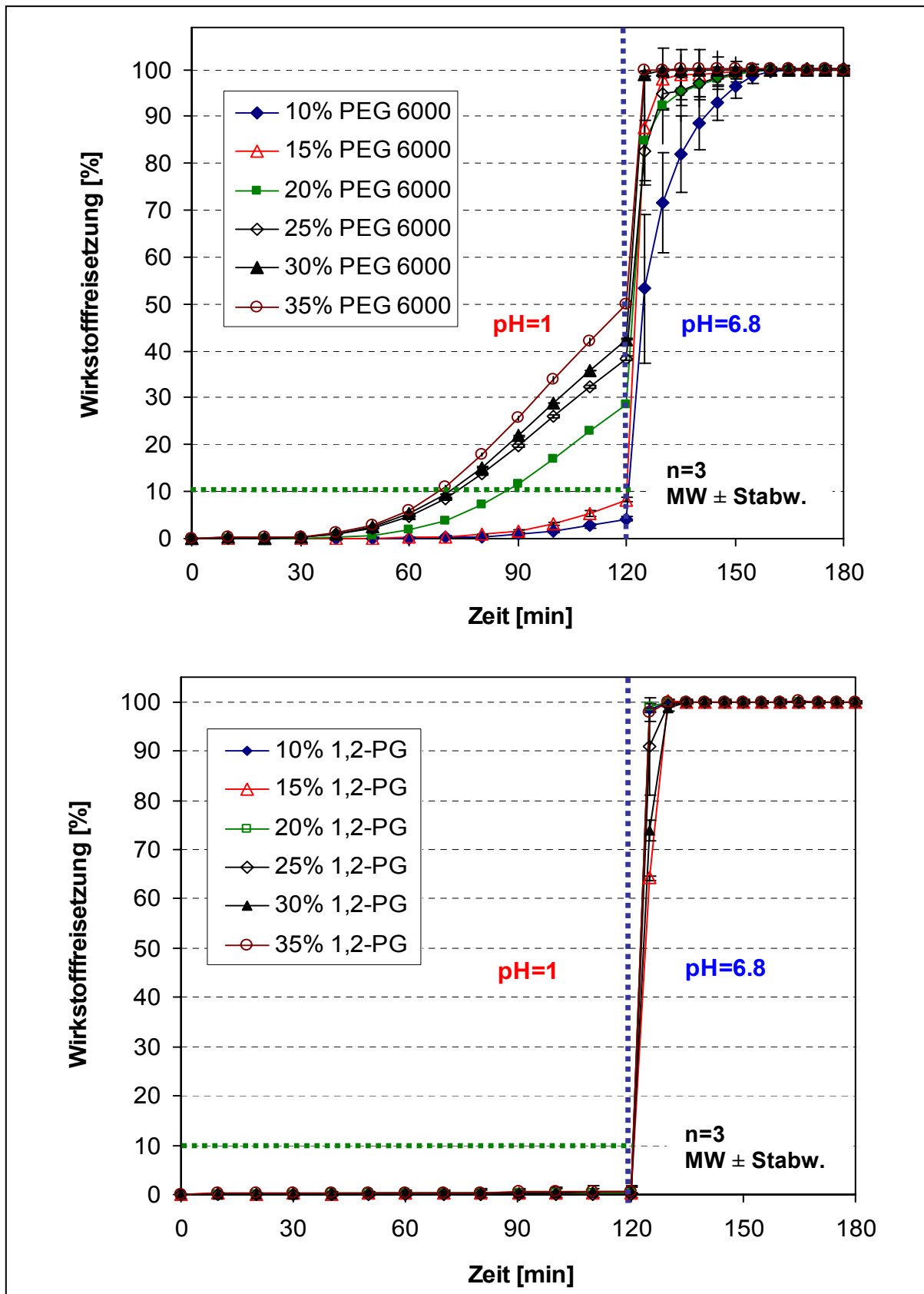
4.1.1.3.2 Pelleteigenschaften

Magensaftresistenzprüfung - Die Wirkstofffreisetzung der Pellets wird wie in Kapitel 3.3.4.3 beschrieben in Anlehnung an die Magensaftresistenzprüfung <724> der USP25 bestimmt.



Diagr. 4-2: Freisetzungsprofil der MSR-Pellets mit TEC als Weichmacher

4 Versuchsdurchführung und Ergebnisse



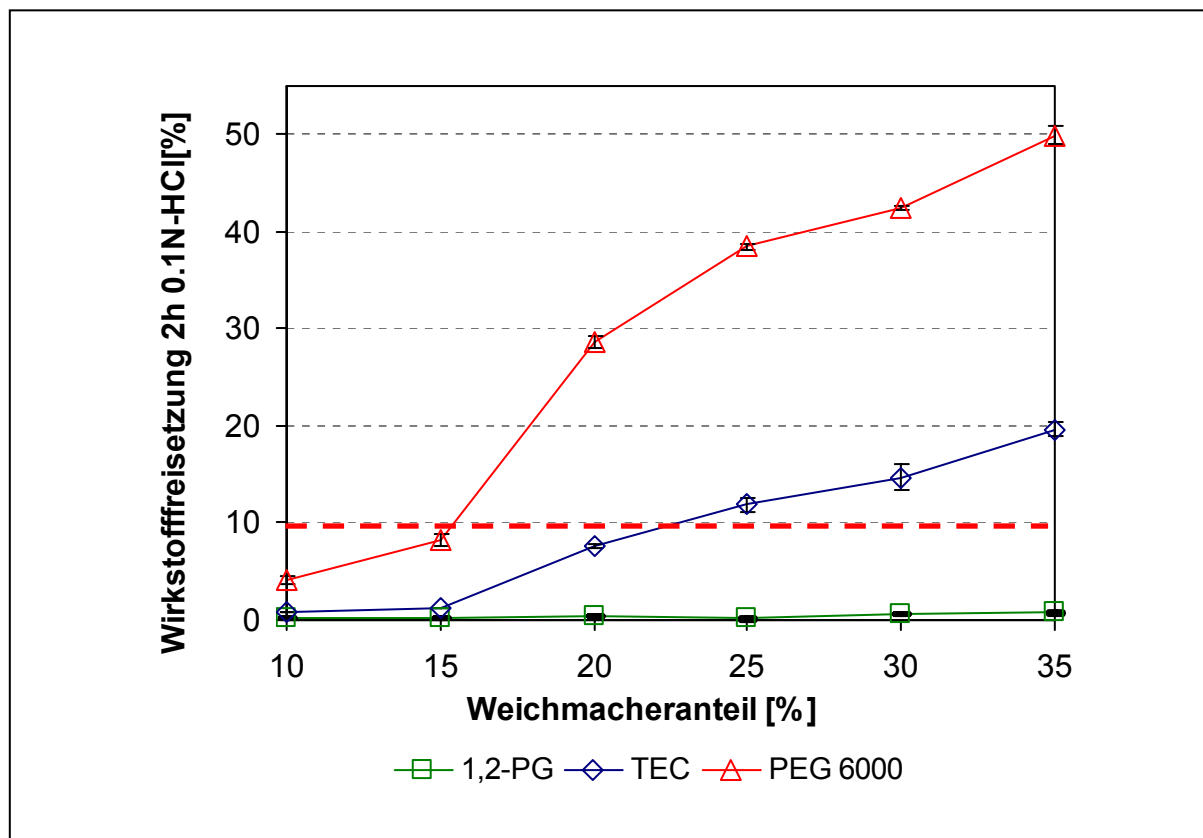
Diagr. 4-3 und 4-4: Freisetzungsprofil der MSR-Pellets mit PEG und 1,2-PG

4 Versuchsdurchführung und Ergebnisse

Die Forderung nach einer vollständigen Wirkstofffreisetzung innerhalb 30 Minuten nach Umpufferung wird aufgrund der guten Löslichkeit des Polymers von allen Pelletchargen erfüllt.

Während der zweistündigen Freisetzung in Salzsäure zeigen jedoch Filme mit Triethylcitrat und vor allem PEG 6000 eine stark zunehmende Wirkstofffreisetzung mit ansteigenden Weichmacheranteilen. Das Akzeptanzkriterium der USP, wonach maximal 10% des deklarierten Arzneistoffgehalts liberiert werden dürfen, wird zum Teil weit überschritten.

Filme mit Propylenglykol als Weichmacher zeigen dieses Phänomen nicht. Sie bleiben auch bei hohen Weichmacheranteilen für den Wirkstoff undurchlässig.



Diagr. 4-5: Ergebnis der Magensaftresistenzprüfung der unverpressten Pellets

Zur Untersuchung dieses Phänomens werden Pellets mit einem Massenanteil von 30% des jeweiligen Weichmachers analog der Freisetzungsuntersuchung zwei Stunden in 0.1N Salzsäure bei 37 °C in einer Paddle - Apparatur gerührt.

Nach Entnahme werden sie bei Raumtemperatur getrocknet und anschließend unter dem Rasterelektronenmikroskop miteinander verglichen:

4 Versuchsdurchführung und Ergebnisse

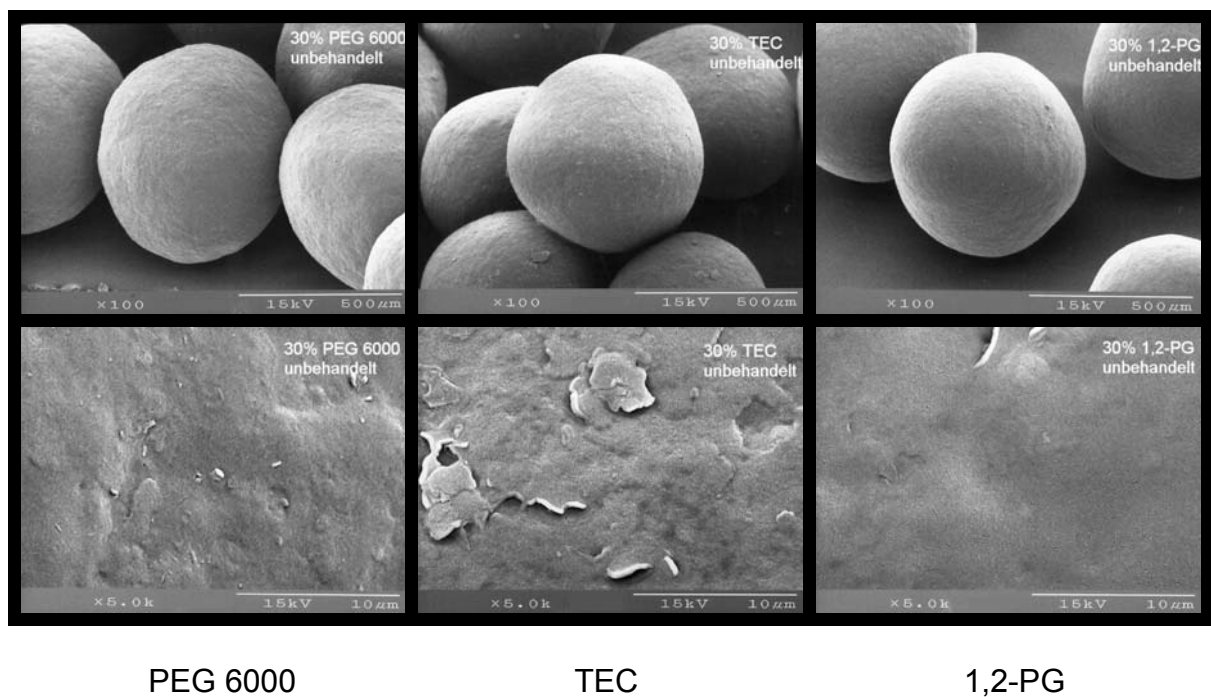


Abb. 4-3: Filmoberfläche der MSR-Pellets vor der Freisetzungsuntersuchung

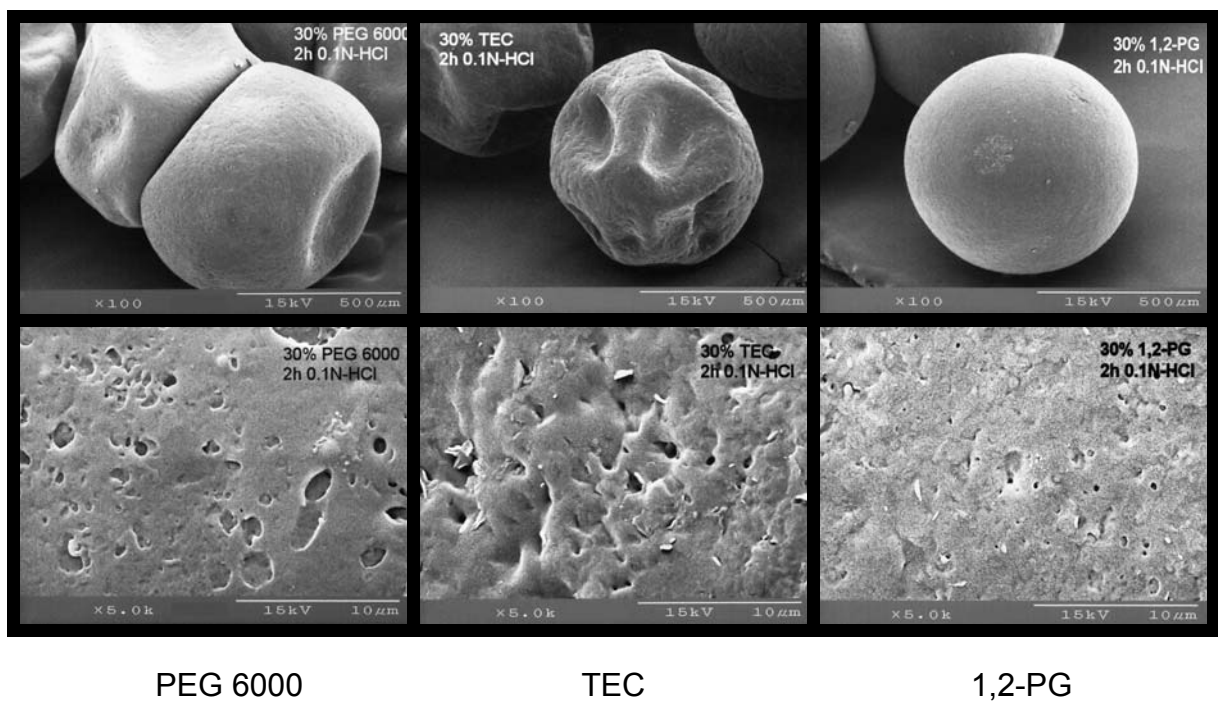


Abb. 4-4: Filmoberfläche der MSR-Pellets nach der Freisetzungsuntersuchung

Vor der Freisetzungsuntersuchung besitzen alle drei Filme eine glatte Oberfläche.

Nach dem zweistündigen Säurekontakt zeigen sich Pellets mit Polyethylenglykol und Triethylcitrat als Weichmacher stark deformiert. Es muss also Freisetzungsmittel in den Pelletkern eingedrungen sein, worauf sich große Teile des Saccharosekerns und des darauf aufgetragenen Wirkstoffs herauslösen konnten. Bei stärkerer Vergrößerung betrachtet, fällt eine raue und porenhaltige Filmoberfläche auf. Pellets mit 1,2-PG als Weichmacher zeigen sich nach dem Säuretest relativ unverändert, die Filmoberfläche ist praktisch porenfrei.

Um die Ursache für die beobachteten Unterschiede in der Filmdurchlässigkeit zu finden, werden Untersuchungen an isolierten Filmen durchgeführt, die sich auf folgende Überlegung stützen:

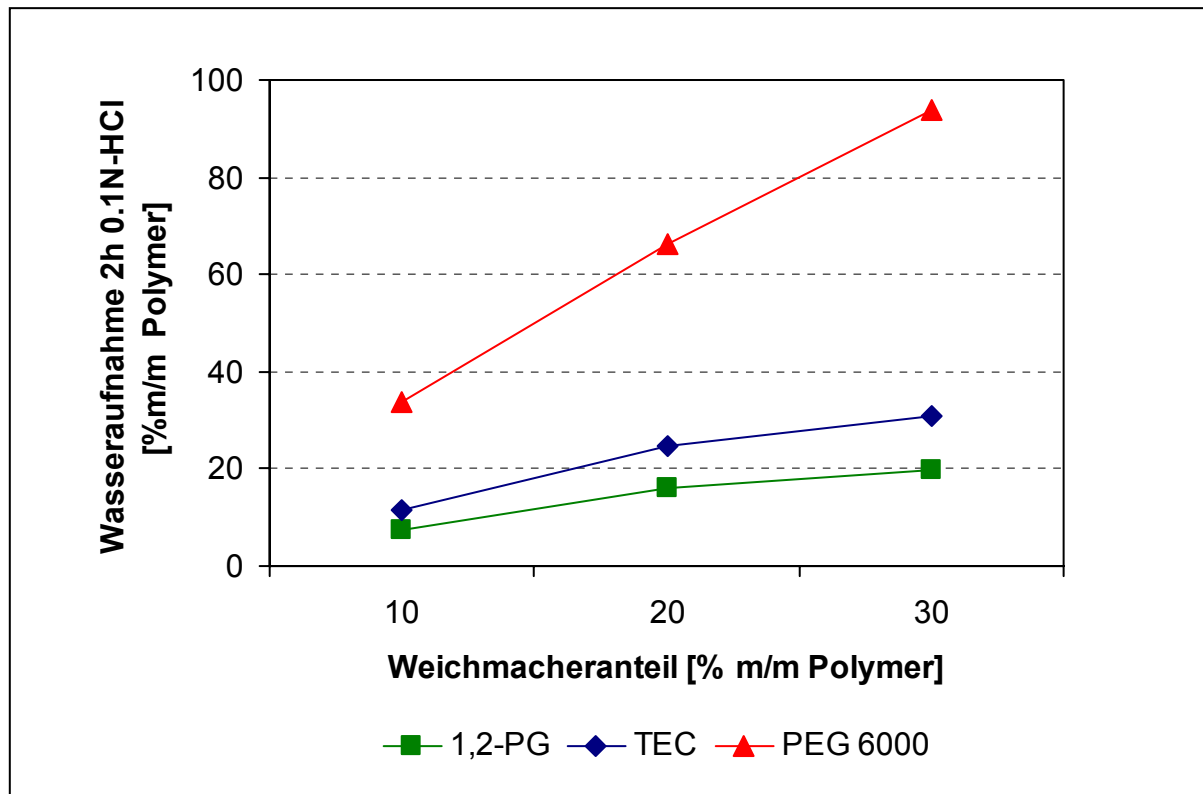
Unterstützt durch den osmotischen Effekt des saccharosehaltigen Pelletkerns diffundiert während des Freisetzungsversuchs vermehrt Medium in den Film hinein und durch den Film hindurch. Es kommt zu einer Hydratisierung des Polymers, die zu einer Quellung des Polymerfilms führt. Dadurch werden die Kohäsionskräfte zwischen den Polymerketten vermindert und eine Diffusion durch den Film erleichtert.

Die quantitative Bestimmung der Wasseraufnahme an isolierten Filmen soll eine Aussage über das Ausmaß der Hydratisierung des Polymers ermöglichen. Eine hohe Wasseraufnahme, als Maß für die Hydratisierung, führt zu einer verstärkten Polymerquellung, die den Film durchlässiger macht.

Zu diesem Zweck werden von den einzelnen Filmrezepturen 500 µm starke isolierte Filme in Petrischalen gegossen und zunächst 48 Stunden bei Raumtemperatur sowie anschließend 24h im Vakuumtrockenschrank getrocknet. Die erhaltenen Filme sind klar und durchsichtig. Ein Zeichen dafür, dass sich der Weichmacher vollständig im Polymer gelöst hat.

Die Petrischalen mit den isolierten Filmen werden in die Paddle-Apparatur überführt und analog der Freisetzungsuntersuchung zwei Stunden 0.1N-HCl bei 37 °C ausgesetzt. Bereits nach kurzer Testzeit verfärben sich sämtliche Filme durch die Wasseraufnahme weiß.

Die Schälchen werden der Apparatur entnommen und die auf das Polymer bezogene prozentuale Wasseraufnahme mittels Wägung bestimmt (Kap. 3.3.5).



Diagr. 4-6: Prozentuale Wasseraufnahme der isolierten Filme nach 120 Minuten

Die Wasseraufnahme nimmt zwar bei allen eingesetzten Weichmachern mit zunehmendem Anteil im Polymer zu, das Ausmaß ist jedoch stark vom verwendeten Weichmacher abhängig:

Am meisten Wasser nehmen die Filme auf, die das hygroskopische PEG 6000 enthalten, gefolgt von Filmen mit TEC als Weichmacher. Die niedrigste Wasseraufnahme wurde bei Verwendung von Propylenglykol gemessen.

Diese Ergebnisse korrelieren mit den gemessenen Freisetzungswerten während der Magensaftresistenzprüfung und liefern einen möglichen Erklärungsansatz für dieses Phänomen:

Aufgrund der höheren Wasseraufnahme quellen Filme mit TEC und vor allem PEG 6000 als Weichmacher stärker auf. Das Aufquellen führt zu einer Abschwächung der Kohäsionskräfte innerhalb des Films, was ab Erreichen eines Schwellwertes die Wirkstoffdiffusion erleichtert. Zum anderen trägt es dazu bei, dass Teile des Weichmachers aus dem Film herausgelöst werden können. Es entstehen Poren im Film, die wiederum eine verstärkte Wirkstofffreisetzung nach sich ziehen.

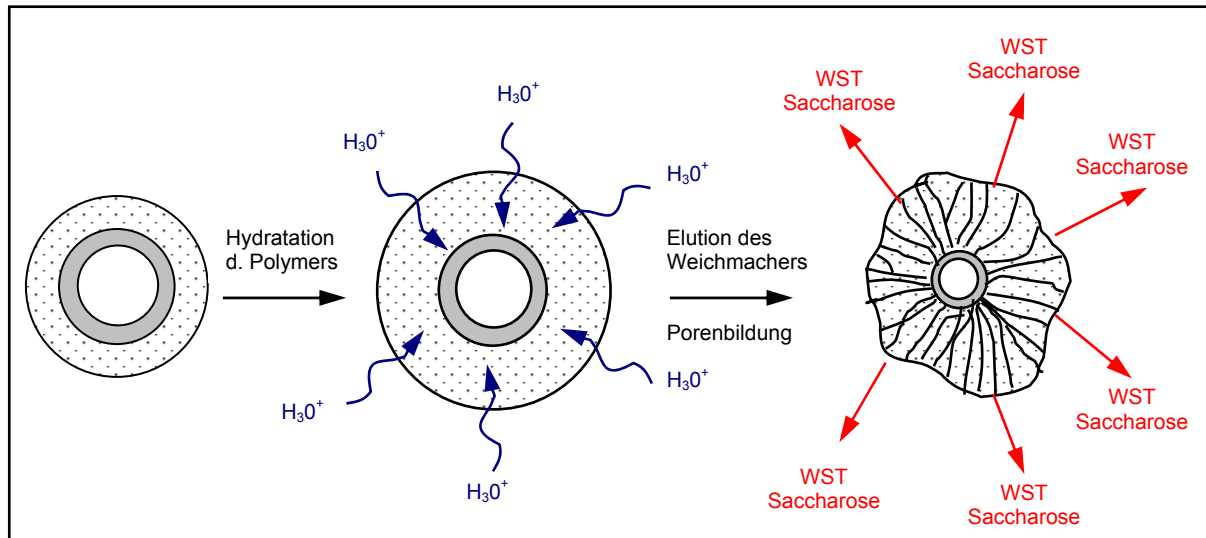


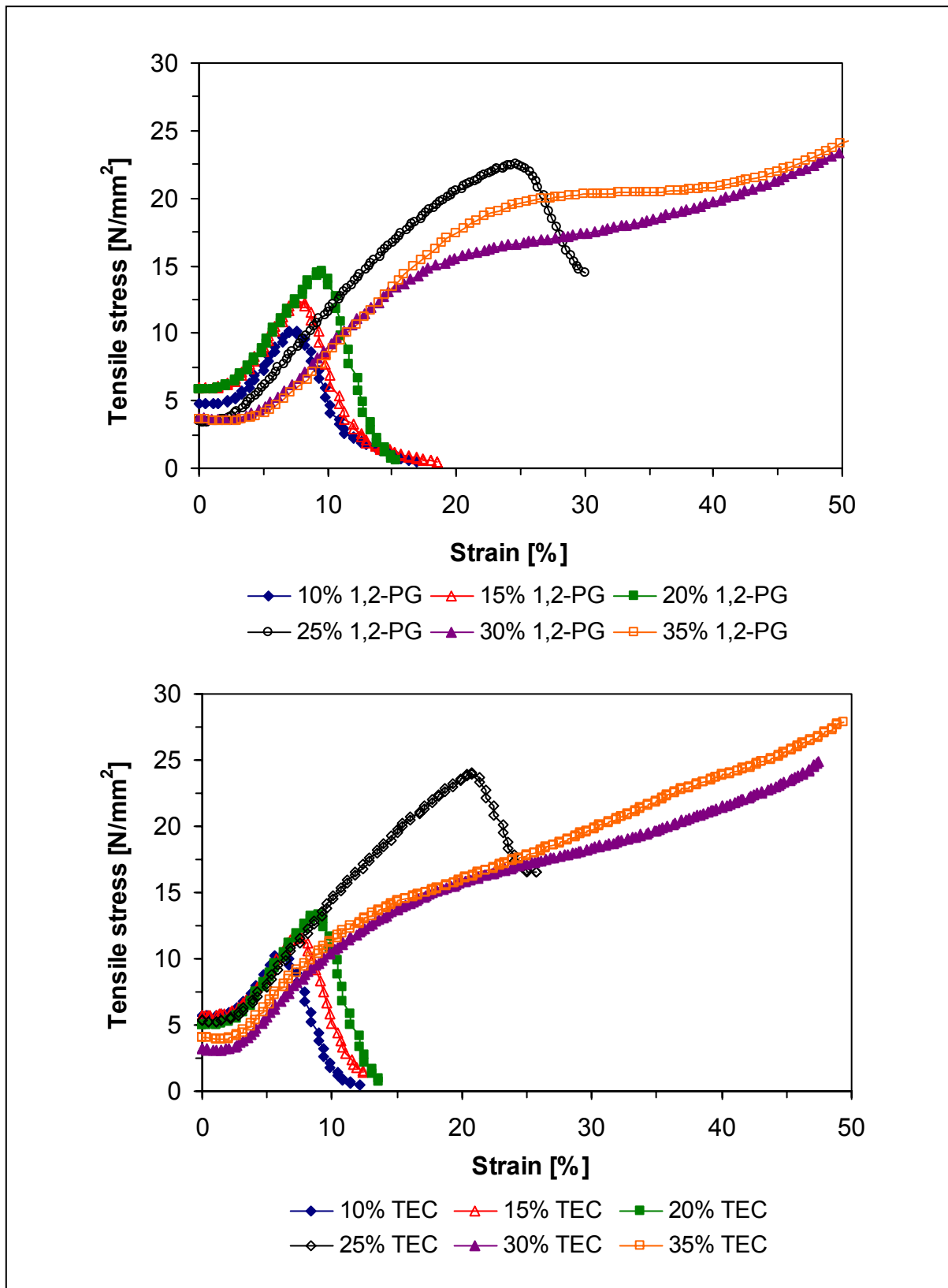
Abb. 4-5: Schematische Darstellung von Polymerquellung und Wirkstoffliberation

Mechanische Belastbarkeit - Die Untersuchung der mechanischen Belastbarkeit soll Rückschlüsse auf das Verhalten der Pellets während der sich anschließenden Tablettierung ermöglichen.

Mit Hilfe des Texture Analysers werden die Pellets auf bis zu maximal 50% ihres Durchmessers gestaucht und die dabei auftretenden Kräfte aufgezeichnet. Die gemessene Kraft wird durch die Querschnittsfläche des Partikels dividiert, um auch Pellets unterschiedlicher Größen miteinander vergleichen zu können. Die errechnete Größe wird als Oberflächendehnungsstress [N/mm^2] (engl. tensile stress) bezeichnet [109]. Die resultierende Verformung oder Stauchung [engl. strain] ist definiert als Quotient aus dem gemessenen Bruchweg und dem Ursprungsdurchmesser des Partikels [38]. Um eine Aussage über die mechanische Belastbarkeit der Pellets treffen zu können, werden beide Größen in einem Diagramm gegeneinander aufgetragen (engl.: stress-strain-profile). Das Kurvenmaximum stellt den Belastungswert dar, bei dem das jeweilige Pellet bricht.

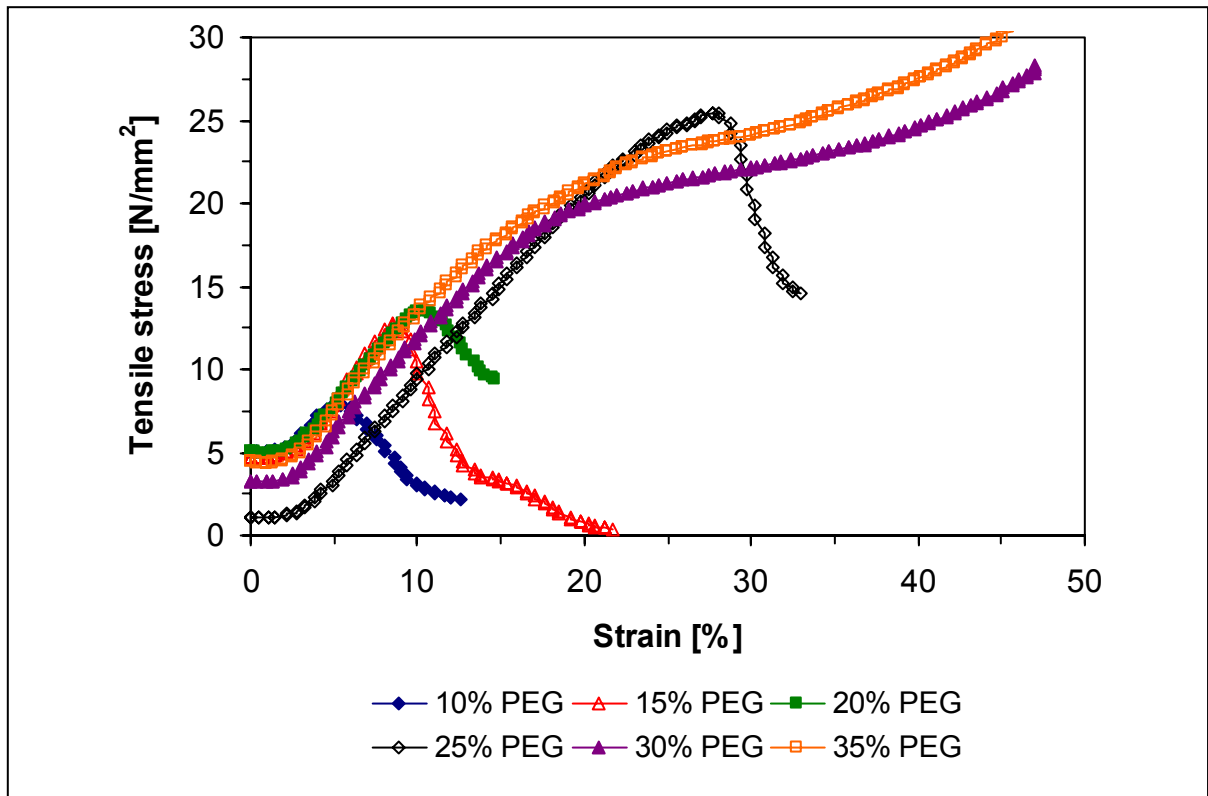
Die Diagramme 4-7 bis 4-9 lassen erkennen, dass mit zunehmendem Weichmacheranteil die Kurvenmaxima größere Werte annehmen und auch weiter nach rechts rücken. Pellets mit höheren Weichmacherkonzentrationen im Filmüberzug lassen sich folglich in stärkerem Maße deformieren und brechen erst bei größerer mechanischer Belastung.

Ab einem Weichmacheranteil von 30% m/m im Polymer wird kein Pelletbruch mehr detektiert. Nach dem Bereich der elastischen Verformung tritt ein Übergang zum plastischen Fließen auf.

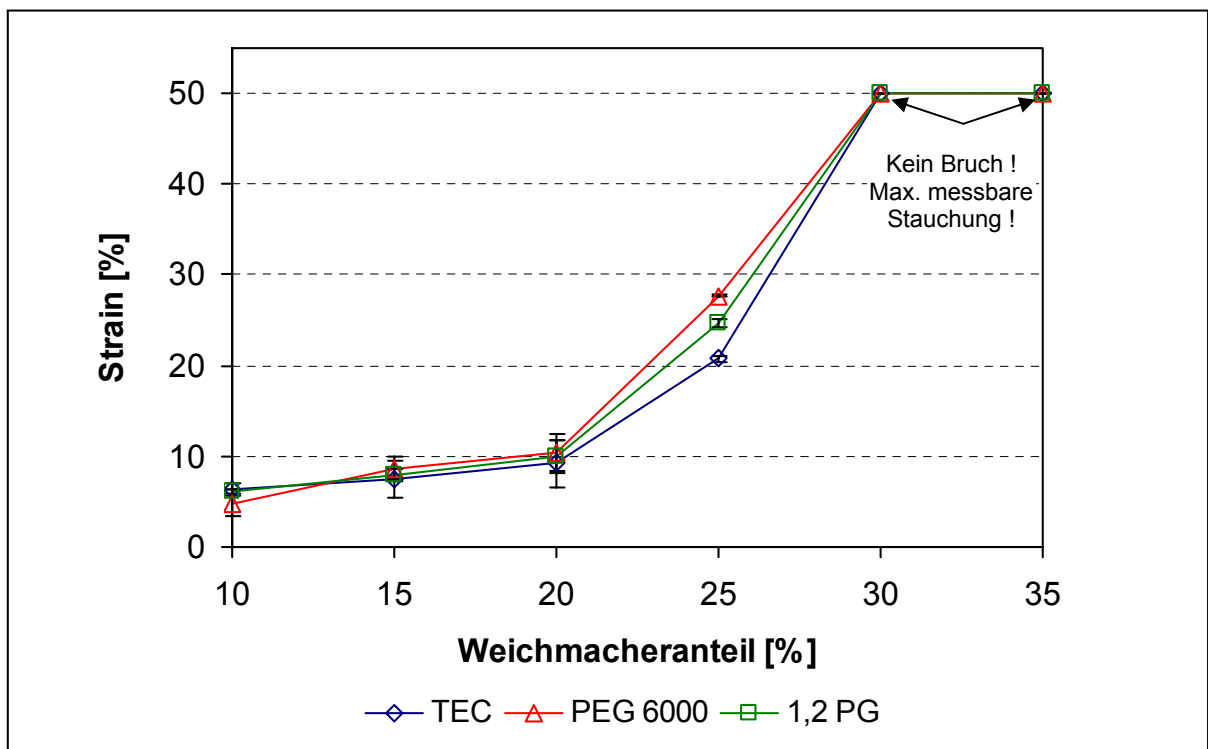


Diagr. 4-7 und 4-8: Mechanische Belastbarkeit von Pellets mit steigenden Anteilen 1,2-PG bzw. TEC

4 Versuchsdurchführung und Ergebnisse



Diagr. 4-9: Mechanische Belastbarkeit von Pellets mit steigenden Anteilen PEG 6000



Diagr. 4-10: Einfluss der mechanischen Eigenschaften des Filmüberzugs auf die Pelletverformung

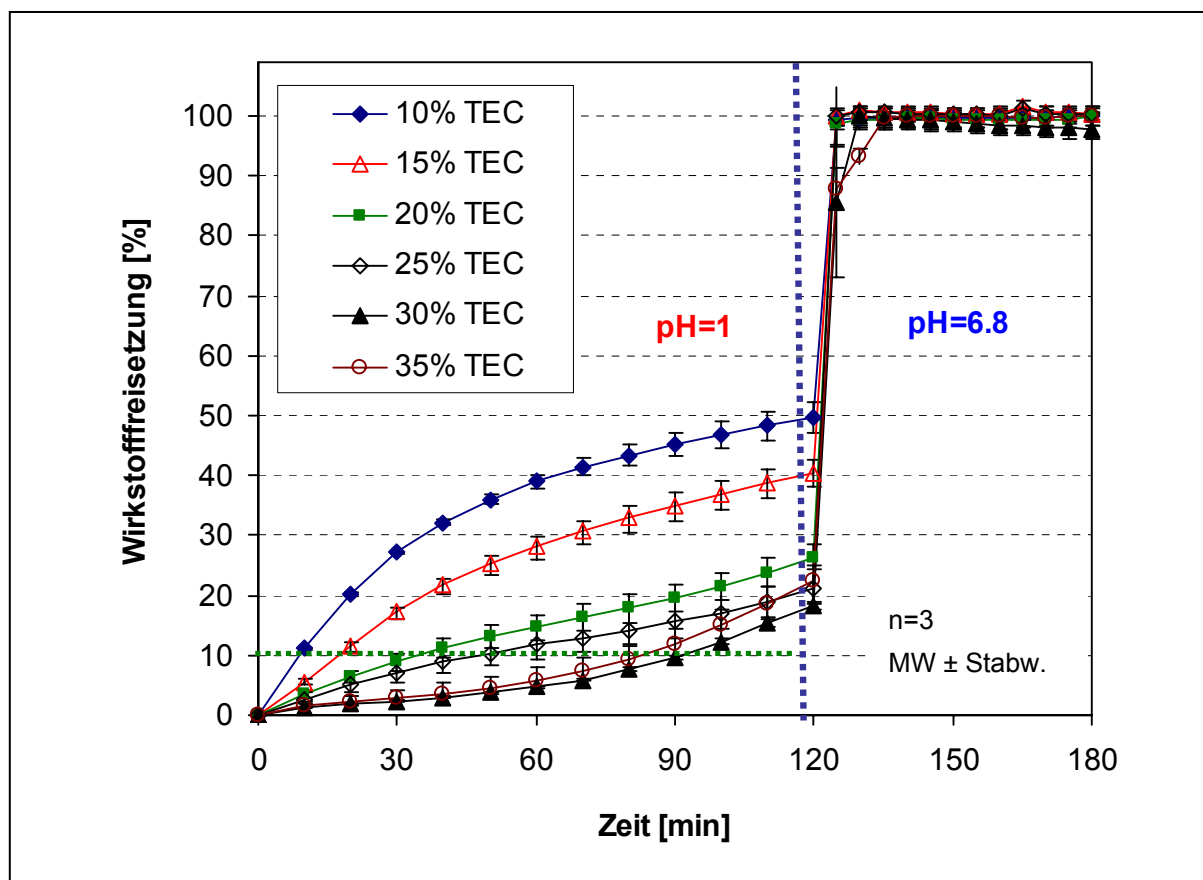
4 Versuchsdurchführung und Ergebnisse

Die Profile der einzelnen Weichmacher zeigen keine signifikanten Unterschiede. Das bedeutet, dass die mechanischen Eigenschaften der Filmüberzüge, weitestgehend unabhängig vom eingesetzten Weichmacher, nur von dessen Anteil im Polymer bestimmt werden.

In Diagramm 4-10 ist dieser Zusammenhang noch deutlicher zu erkennen: Mit zunehmendem Weichmacheranteil lassen sich die Pellets stärker verformen. Dieses Verhalten wird bei allen drei eingesetzten Weichmachern gleichermaßen beobachtet.

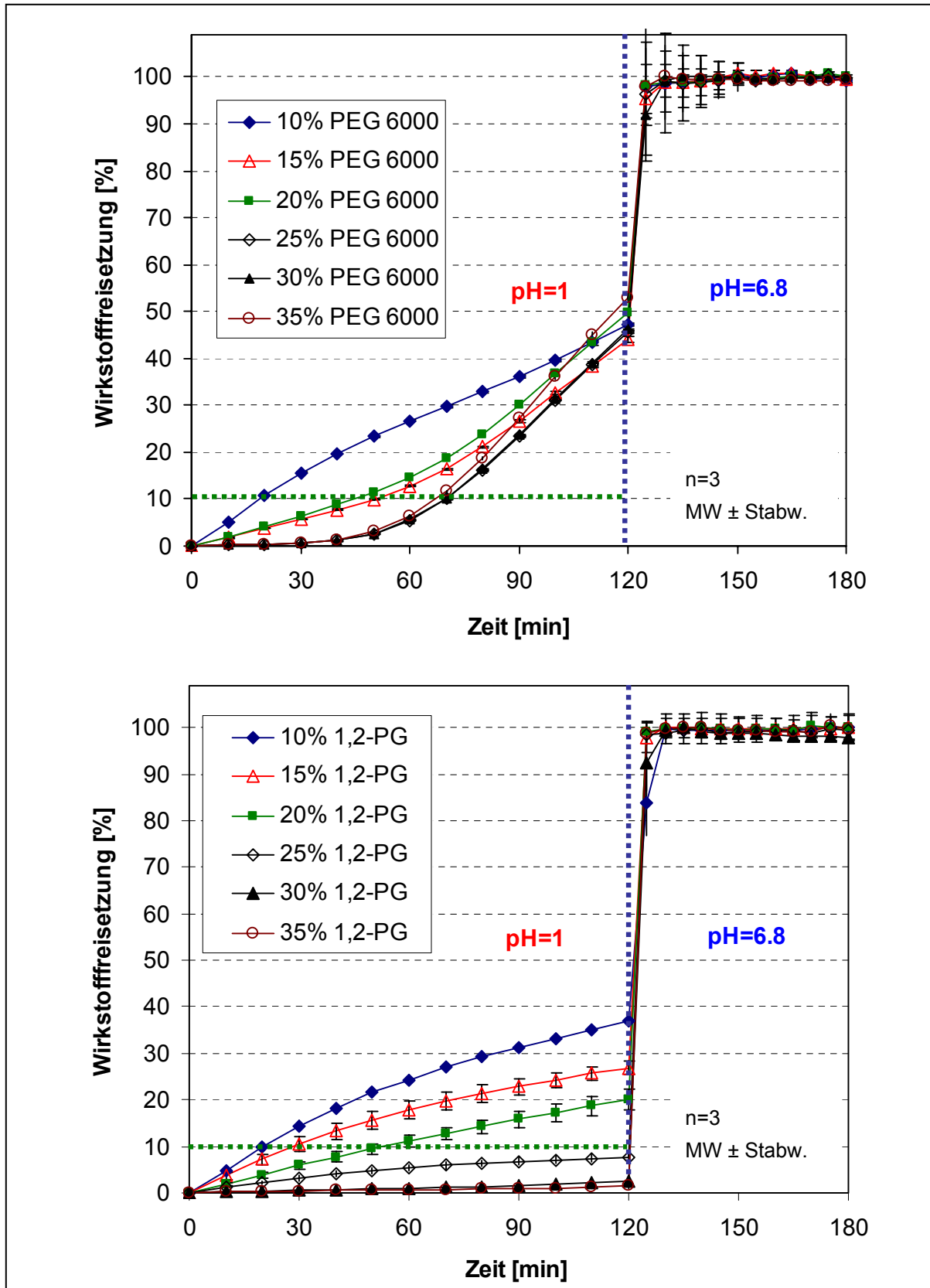
4.1.1.3.3 Tabletteneigenschaften

Um feststellen zu können, inwieweit sich die Zunahme der mechanischen Belastbarkeit der Filmhüllen mit steigendem Weichmacheranteil auf eine Reduzierung der Filmschäden auswirkt, werden alle Pelletformulierungen zu Tabletten verpresst.



Diagr. 4-11: Freisetzungprofil der Pellettabletten mit TEC als Weichmacher

4 Versuchsdurchführung und Ergebnisse



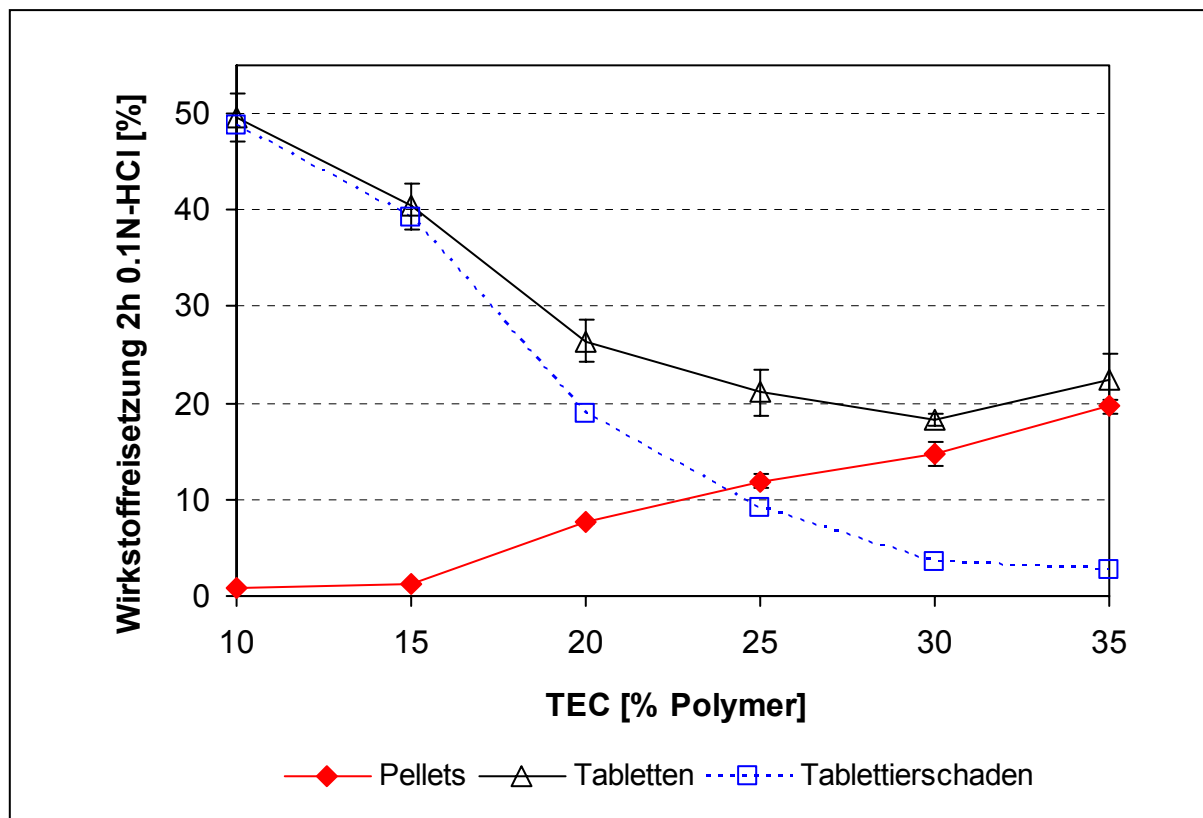
Diagr. 4-12 und 4-13: Freisetzungsprofil der Pellettabletten mit PEG 6000 bzw. Propylenglykol als Weichmacher

4 Versuchsdurchführung und Ergebnisse

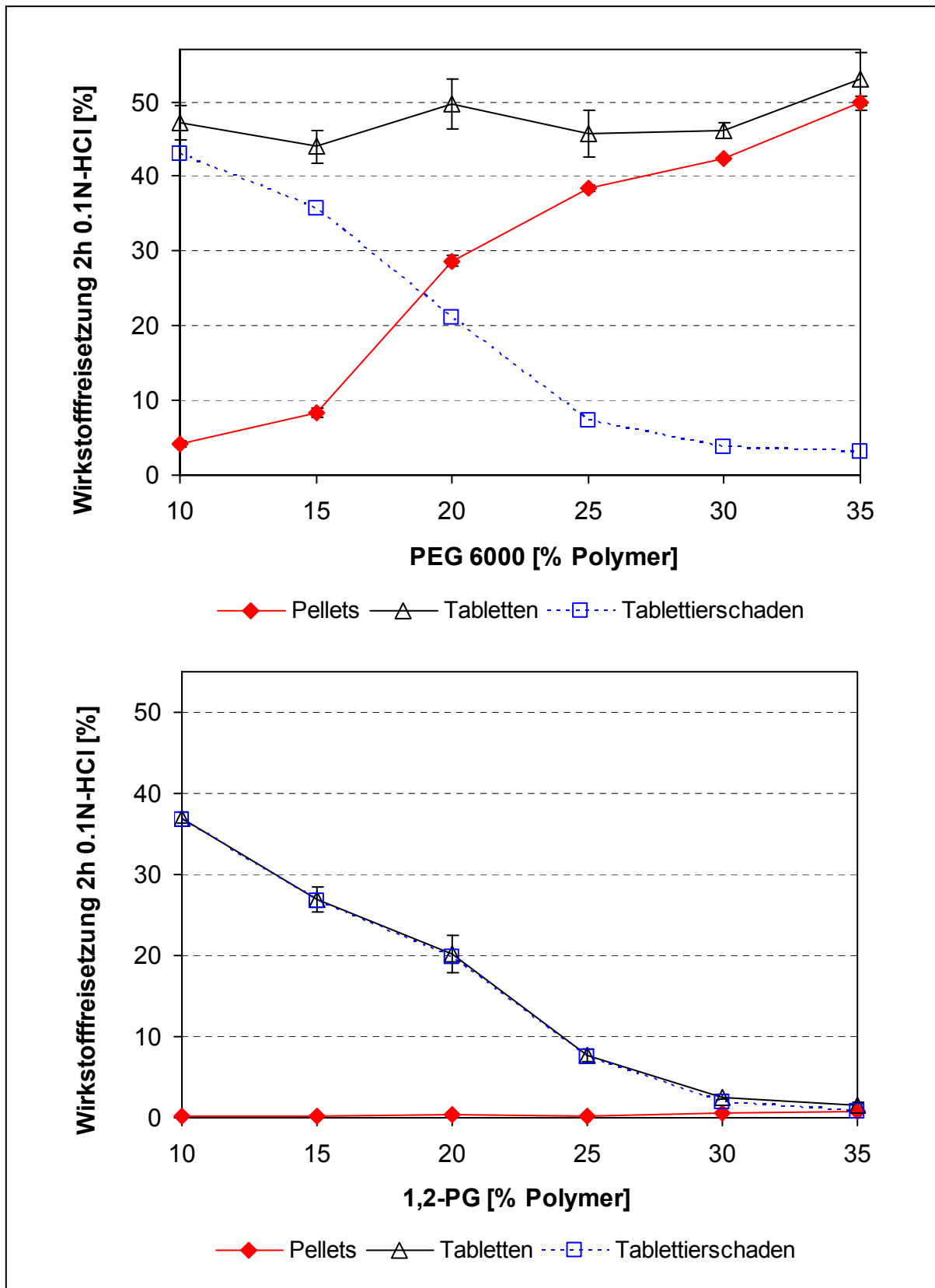
Die in den Diagrammen 4-11 bis 4-13 dargestellte prozentuale Wirkstofffreisetzung der Pellettabletten zeigt, dass nur drei der 18 Formulierungen die Arzneibuchanforderung an die Wirkstofffreisetzung von magensaftresistenten Arzneiformen erfüllen können. Ausschließlich Tabletten, deren Pellets einen Filmüberzug mit mindestens 25% m/m Propylenglykol als Weichmacher enthalten, liberieren während der zweistündigen Freisetzungsphase in Salzsäure weniger als 10% ihres Wirkstoffs.

Die gemessene Wirkstofffreisetzung der Pellettabletten während der Magensaftresistenzprüfung in 0.1 N-HCl setzt sich aus zwei Teilen zusammen. Zum einen besteht sie aus der ursprünglichen Wirkstofffreisetzung der MSR-Pellets. Zum anderen wird sie durch die bei der Tablettierung entstandenen Beschädigungen an den Filmüberzügen verursacht.

Um den entstandenen Tablettierschaden der unterschiedlichen Formulierungen miteinander vergleichen zu können, werden von den Freisetzungswerten der Tabletten die Freisetzungswerte der nicht verpressten Pellets abgezogen.



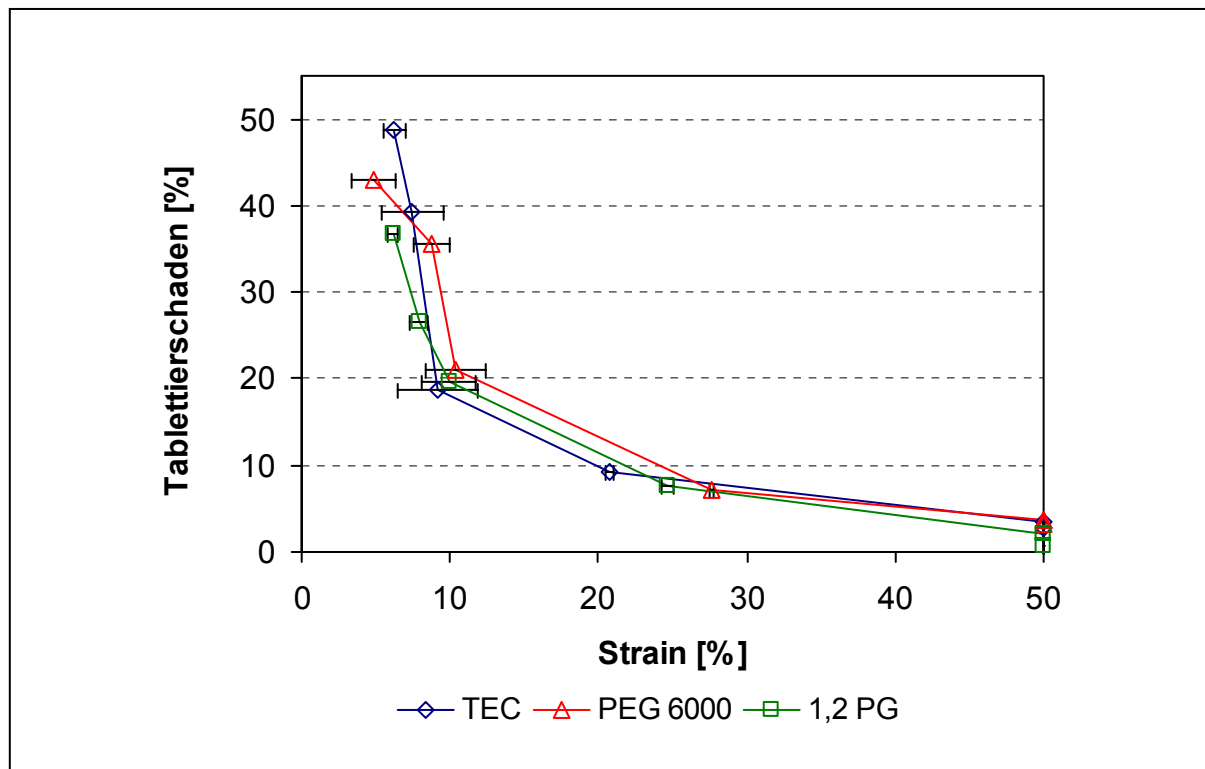
Diagr. 4-14: Tablettierschaden bei mit TEC plastifizierten Filmen



Diagr. 4-15 und 4-16: Tablettierschaden bei mit PEG 6000 und Propylenglykol plastifizierten Filmen

4 Versuchsdurchführung und Ergebnisse

Aus den Diagrammen 4-14 bis 4-16 wird ersichtlich, wie mit zunehmendem Weichmacheranteil der Tablettierschaden sinkt. Mit Erreichen eines Grenzwertes bringt eine weitere Erhöhung des Weichmacheranteils keine Verbesserung mehr. Dieser Grenzwert entspricht einem Weichmacheranteil von ungefähr 30% m/m, bei dem die Pellets im Stress-Strain-Test nach dem Bereich der elastischen Verformung keinen Bruch mehr zeigten, sondern sich ein Bereich der plastischen Verformung angeschlossen hatte. Diese Beobachtung trifft für alle drei verwendeten Weichmacher gleichermaßen zu.



Diagr. 4-17: Abhängigkeit des Tablettierschadens von der mechanischen Belastbarkeit der Pellets

Wie bereits vermutet, führt eine Zunahme der Deformierbarkeit und damit eine Erhöhung der mechanischen Belastbarkeit zu einer Abnahme des Tablettierschadens.

4 Versuchsdurchführung und Ergebnisse

Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen machen die Filmschäden sichtbar und bestätigen die Versuchsergebnisse:

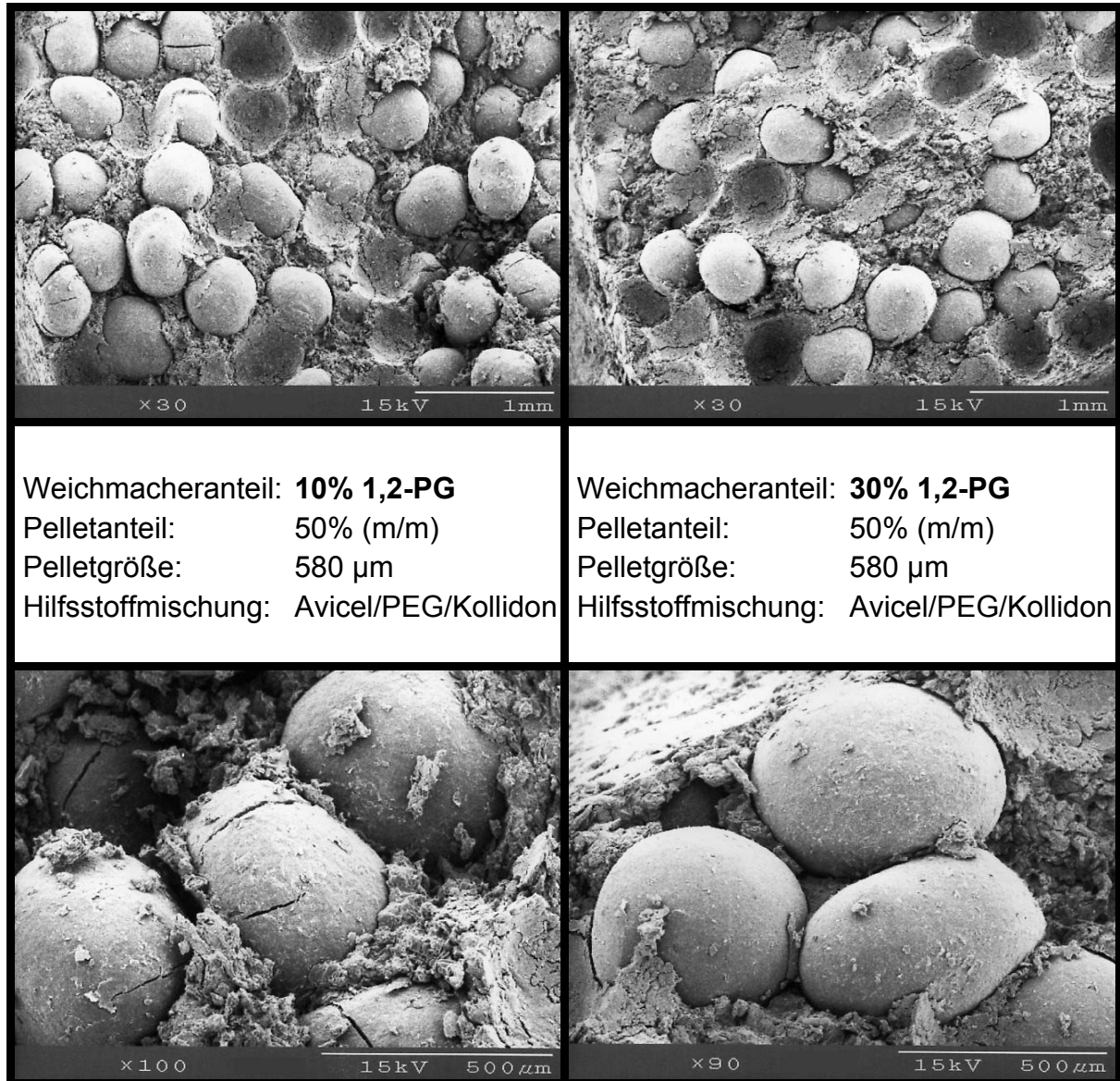


Abb. 4-6: REM-Aufnahmen von zwei radial gebrochenen Pellettabletten

Linke Spalte: Pellets mit 10% 1,2-PG als Weichmacher im Filmüberzug

Rechte Spalte: Pellets mit 30% 1,2-PG als Weichmacher im Filmüberzug

Bei Verwendung von 10% Propylenglykol weisen die Pellets deutliche Filmrupturen auf, während mit 30% Propylenglykol als Weichmacher trotz zum Teil starker Deformierung keine Filmschäden erkennbar sind.

Der Versuch hat gezeigt, dass durch Plastifizierung mit 30% m/m eines hydrophilen Weichmachers das sonst spröde Polymethacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer Eudragit L30D-55 flexible Filme ausbildet, die der mechanischen Belastung bei der Tablettierung standhalten können.

Mit zunehmendem Anteil an Triethylcitrat oder PEG 6000 verlieren die Filme jedoch ihre magensaftresistenten Eigenschaften. Propylenglykol erweist sich gegenüber den anderen beiden Weichmachern in diesem Punkt als überlegen. Unabhängig von der Weichmacherkonzentration im Polymer wird während der zweistündigen Freisetzung in Salzsäure weniger als 1% Wirkstoff freigesetzt.

4.1.1.4 Polymerauftragsmenge

Magensaftresistente Filmüberzüge auf Tabletten oder Pellets erhält man, abhängig von der Wasserlöslichkeit des Wirkstoffs, zumeist schon bei geringen Auftragsmengen von 2-3 mg Polymer/cm².

Mit Hilfe des folgenden Versuchs soll festgestellt werden, welche Polymerauftragsmenge und daraus resultierende Filmdicke erforderlich ist, um einen magensaftresistenten Filmüberzug für Pellets zu erhalten, der eine anschließende Tablettierung möglichst unbeschadet übersteht.

4.1.1.4.1 Versuchsmodell

Die Herstellung der magensaftresistent überzogenen Paracetamolpellets erfolgt wie in Kapitel 3.2.1 beschrieben. Aufgrund der Versuchsergebnisse aus Kapitel 4.1.1.3 wird die Rezeptur mit 30% m/m Propylenglykol als Weichmacher verwendet.

Um den Einfluss der Polymerauftragsmenge auf den entstehenden Tablettierschaden beurteilen zu können, werden 2, 3, 4, 5 und 6 mg Polymer/cm² auf die Wirkstoffpellets aufgebracht.

Mit Hilfe eines Bildanalyseverfahrens (Kap. 3.3.2.2.2) wird die Pelletoberfläche bestimmt, die zur Berechnung der erforderlichen Polymermenge benötigt wird. Durch eine zweite Vermessung der Pellets nach dem Filmauftrag lässt sich die tatsächlich erzielte Schichtdicke ermitteln.

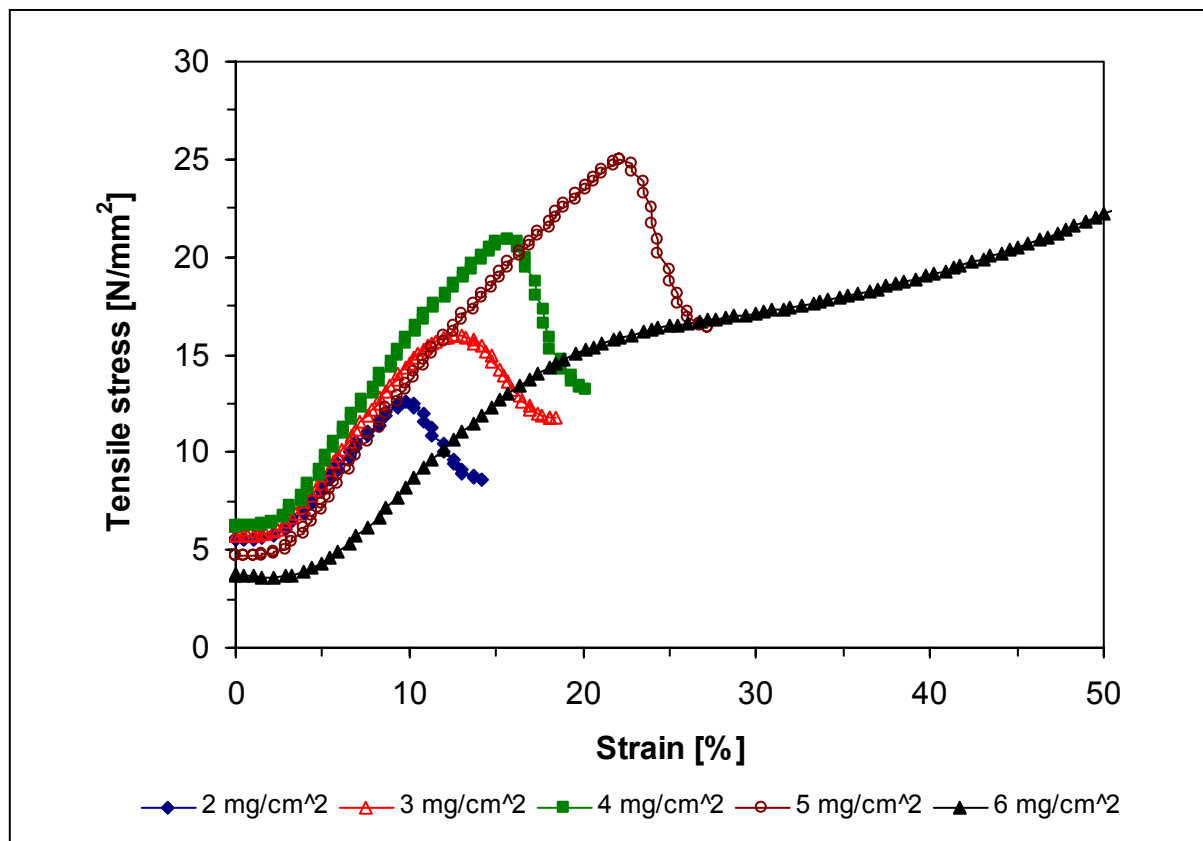
4 Versuchsdurchführung und Ergebnisse

Tablettmischung, Tablettengewicht, Stempelformat und Presskraft bleiben gegenüber dem vorherigen Versuch unverändert.

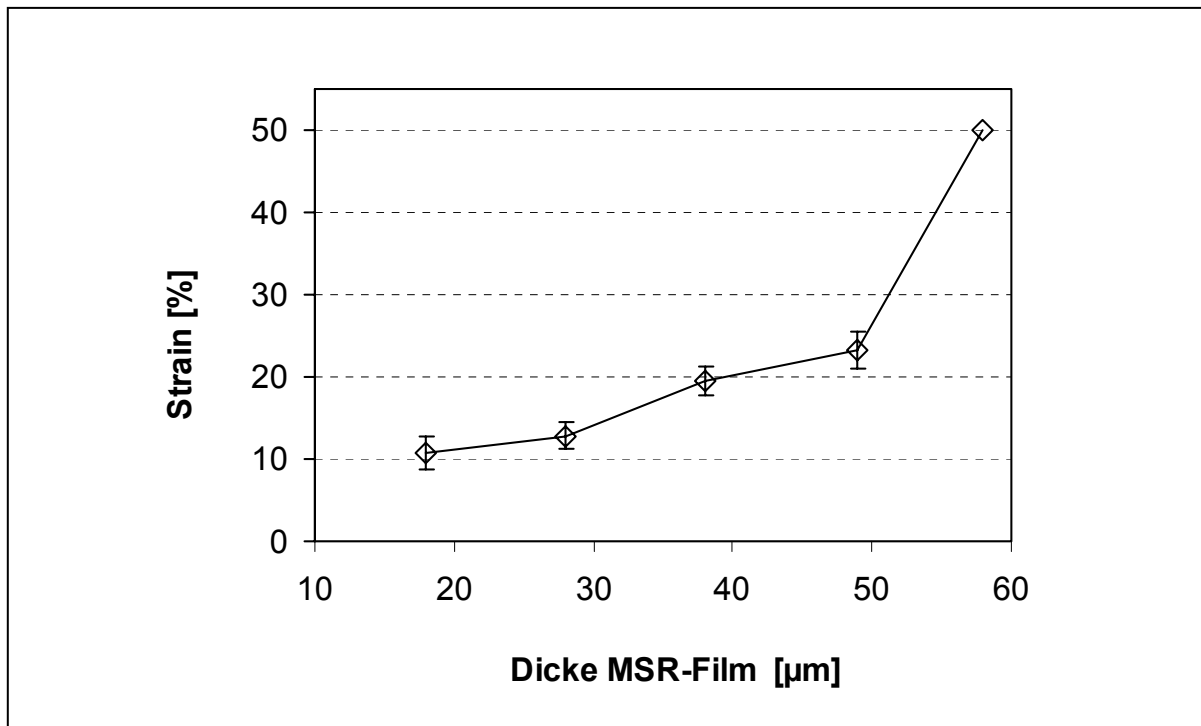
Von den erhaltenen Pellets werden erneut die mechanischen Eigenschaften sowie das Freisetzungverhalten untersucht. Bei den Tabletten wird der entstandene Tablettierschaden ausgewertet.

4.1.1.4.2 Pellet- und Tabletteneigenschaften

Mechanische Belastbarkeit der Pellets – Die Diagramme 4-18 und 4-19 zeigen, dass sich die Pellets beim mechanischen Belastungstest mit dem Texture Analyser erst bei einem Filmauftrag von $6 \text{ mg/cm}^2 \approx 57 \text{ }\mu\text{m}$ bis auf die Hälfte ihres Durchmessers stauchen lassen ohne Bruch zu zeigen. Bei geringeren Filmstärken brechen die Pellets trotz der flexiblen Filmhülle schon bei relativ geringer Deformation.



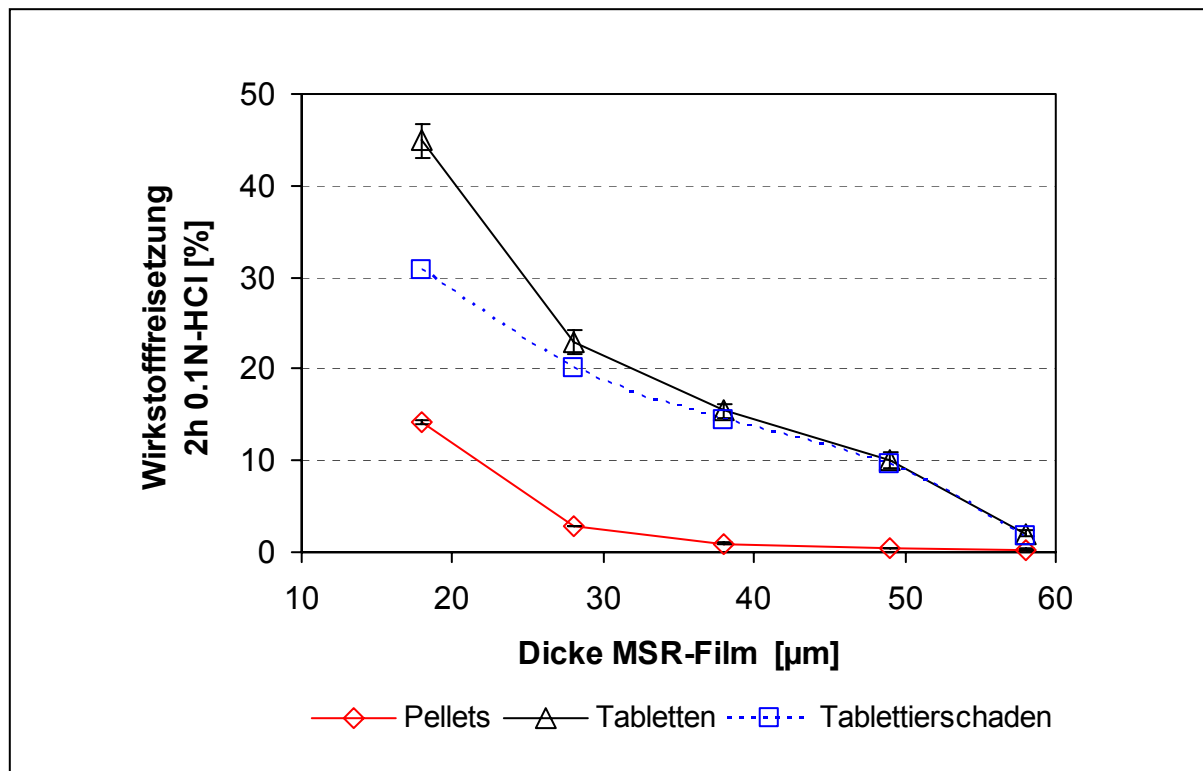
Diagr. 4-18: Stress-Strain-Profil von Pellets mit unterschiedlicher Polymerauftragsmenge



Diagr. 4-19: Zusammenhang zwischen Filmdicke und Pelletverformung

Bei Filmstärken von weniger als 50 µm werden die mechanischen Eigenschaften der Pellets hauptsächlich vom sprödebrüchigen Kern beeinflusst. Bei einer Filmdicke von knapp 60 µm, was im vorliegenden Fall ungefähr 10% des Pelletdurchmessers entspricht, ist ein überproportionaler Anstieg der Verformbarkeit im Diagramm erkennbar. Daraus lässt sich schließen, dass die mechanischen Eigenschaften oberhalb dieses Wertes vom plastisch verformbaren Filmüberzug dominiert werden.

Magensaftresistenzprüfung - Bei einem Polymerauftrag von nur 2 mg/cm² entsprechend ca. 20 µm Filmstärke sind selbst die Pellets nicht ausreichend magensaftresistent überzogen. Mit zunehmendem Filmauftrag sinkt die Wirkstofffreisetzung von Pellets und Tabletten, bis bei ungefähr 50 µm Filmstärke akzeptable und bei 60 µm gute Resistenzwerte erreicht sind.



Diagr. 4-20: Abhängigkeit der Wirkstofffreisetzung von der Filmdicke

Für dieses System ist demzufolge ein Mindestfilmauftrag von 6 mg/cm^2 entsprechend 58 µm erforderlich, um die gestellten Anforderungen an die Wirkstofffreisetzung sicher zu erfüllen.

4.1.2 Pelletanteil

4.1.2.1 Volumenanteile und Gittertypen in pellethaltigen Pulvermischungen und Tabletten

Überzogene Pellets können gewöhnlich nicht ohne den Zusatz von feinkörnigen Hilfsstoffen zu Tabletten verpresst werden. Feinkörnige Tablettierhilfsstoffe wie Füll- und Bindemittel, Fließregulierungs-, Schmier- und Zerfallhilfsmittel sind notwendig, um ausreichende Bruchfestigkeit und schnellen Tablettenzerfall zu erzielen und die Pellets vor den bei der Tablettierung auftretenden Kräften zu schützen [14]. Man wird jedoch vor allem bei hoch dosierten Wirkstoffen bestrebt sein, den Zusatz der

pulverförmigen Hilfsstoffe zu minimieren und mit möglichst hohen Pelletanteilen arbeiten, um ein akzeptables Tablettenformat zu erzielen.

Zu hohe Pulveranteile in pellethaltigen Mischungen setzen zudem die Fließfähigkeit herab und führen damit zu ungleichmäßiger Füllung der Matrizenbohrung. Solche Mischungen zeigen oft auch große Differenzen im Schütt- und Stampfvolumen und werden sich deshalb im Lauf des Verpressens „setzen“, das heißt sich vom Schüttvolumen in Richtung Stampfvolumen verdichten [107].

Bei Verwendung von Tablettiermischungen mit sehr unterschiedlichen Partikelgrößen ist es oft schwierig die geforderte Gleichförmigkeit von Masse und Gehalt der Arzneiform zu erzielen, denn Mischungen aus Grobkorn und Feinkorn zeigen oft Entmischungserscheinungen durch Vibration bzw. Gutbewegung im Füllschuh bzw. Fülltrichter der Tablettenpresse [107]. Eine entscheidende Rolle spielen dabei die Reibungsverhältnisse an der Behälterwandung und zwischen den einzelnen Partikeln. Dabei werden sich die groben Pellets bei Vibration im Zentrum der Mischung nach oben bewegen und abhängig von den Haftkräften mit der Behälterwandung an den Rändern nach unten wandern [72]. Eine Vielzahl von Autoren fordert deshalb zur Minimierung von Segregationserscheinungen die Angleichung der Partikelgrößen von Pellets und Füllstoffen [6, 25, 48, 57]. In anderen Untersuchungen zeigte sich, dass Hilfsstoffgranulate oder sehr grobkörnige Füllstoffe das Entmischungsproblem nicht besser lösen können als feinpulvrige Tablettierhilfsstoffe [58, 123]. Zudem verschlechtert sich bei Verwendung von grobkörnigen Füllern zumeist die Qualität der anderen Tablettenparameter: Die Bruchfestigkeit sinkt, die Filmschäden nehmen zu und die Tabletten zerfallen oftmals nur noch unvollständig [14, 84, 123].

Ein anderer Ansatz um Segregationstendenzen binärer Mischungen zu reduzieren, verwendet als Grundlage die Perkolationstheorie nach Stauffer [61, 62, 63, 79, 115]. Unter Perkolation wird dabei die Ausbildung zusammenhängender Strukturen der einzelnen Komponenten im Raum verstanden. Diese Strukturen werden als Cluster bezeichnet. Dabei werden mehrere Arten der Perkolation unterschieden. Bei der „site-Perkolation“ gehören benachbarte besetzte Plätze einem Cluster an. Wechselwirkungen zwischen den einzelnen Plätzen treten auf, sobald der Platz besetzt ist. Bei der „bond-Perkolation“ sind alle Gitterplätze besetzt, Cluster entstehen durch aktive Bindungen der benachbarten Gitterplätze. Zwischen diesen beiden Idealen gibt es Übergangszustände, die als „site-bond-Perkolation“ bezeichnet werden. Die Bedingungen, wie sie in einem lockeren Pulverbett vorherrschen, werden am besten mit dem Phänomen der „site-Perkolation“ beschrieben. Bei einer binären Mischung ist es von den Volumenverhältnissen der Komponenten abhängig, ob davon nur jeweils eine oder alle beide perkolieren. Der

4 Versuchsdurchführung und Ergebnisse

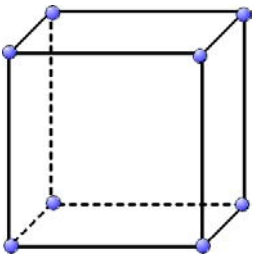
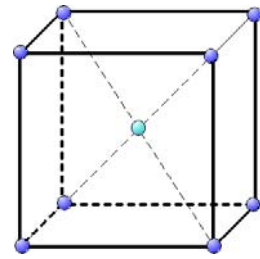
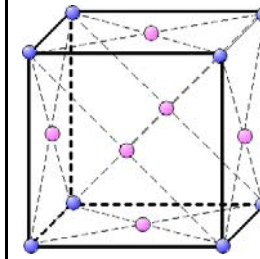
Anteil, ab dem ein perkolierendes Cluster einer Komponente auftritt, heißt Perkolationschwelle P_c .

Volumenverhältnisse	Perkolierendes System
$c_A < P_c A$	nur B
$P_c A < c_A < 1 - P_c B$	bikohärentes System aus A und B
$c_A > 1 - P_c B$	nur A

Tab. 4-2: Perkolationsmöglichkeiten einer binären Mischung aus den Komponenten A und B

Erwünscht ist die bikohärente Struktur, bei der beide Komponenten perkolieren. So entsteht eine unabhängig von Größen- und Dichteunterschieden stabile Mischung.

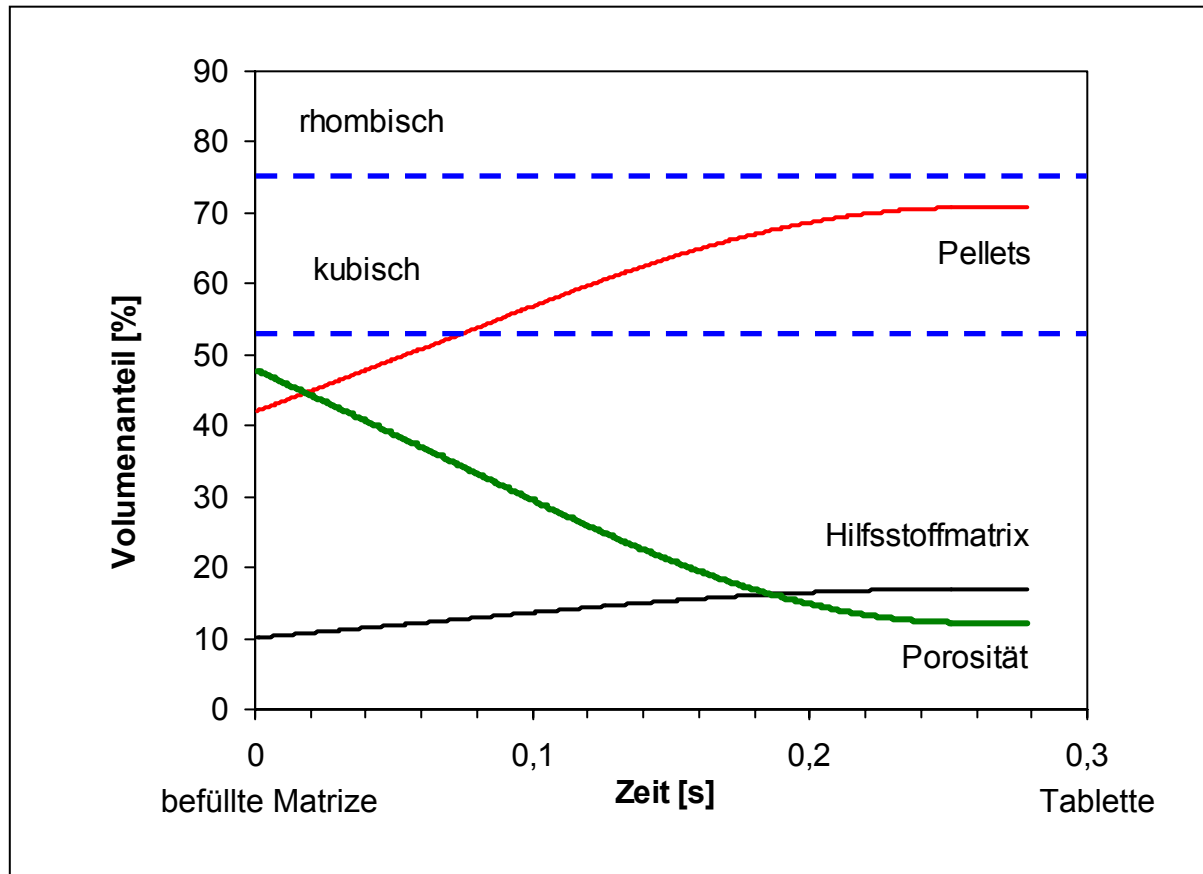
Die räumliche Anordnung der Partikel innerhalb der Mischung ist abhängig von ihrem Größenverhältnis, ihrer Größenverteilung und ihrer Oberflächenbeschaffenheit. Nach Holman und Leuenberger [61, 62, 63] bilden die Clusterverbände einer binären Pulvermischung mit unterschiedlichen Partikelgrößen ein einfaches kubisches Raumgitter aus. Der zugehörige Schwellenwert für site-Perkolation nach Stauffer beträgt 0,312.

			
Gittertyp	einfach kubisch	kubisch innenzentriert	rhombisch
Koordinationszahl	6	8	12
Volumenanteil Kugeln	52%	68%	74%
Perkolationschwelle	0,312	0,245	0,198

Tab. 4-3: Volumenanteile und Gittertypen

4 Versuchsdurchführung und Ergebnisse

Nach Befüllung der Matrize wird die Pulvermischung zunehmend verdichtet, die Pellets innerhalb der Pulvermischung müssen enger zusammenrücken und sich neu anordnen. Diagramm 4-21 zeigt exemplarisch den Verlauf der Volumenanteile der einzelnen Komponenten einer Pulvermischung mit 80% Pelletanteil bei Verdichtung auf einer Exzenterpresse.



Diagr. 4-21: Volumenanteile einer Pulvermischung mit 80% m/m Pelletanteil während der Tablettierung

Nach ungefähr 0,1 Sekunden erreichen die Pellets einen Volumenanteil von 52%. Sie müssen sich in einer kubischen Kugelpackung anordnen und sich zwangsweise berühren. Es entstehen neben den Kontaktflächen mit den Tablettierwerkzeugen neue Bereiche hoher mechanischer Belastung ohne den protektiven Effekt der Matrix.

Bei weiterer Volumenverminderung gelangt man bis zur maximalen theoretischen Kugeldichte von 74% in der rhombischen Packung, die in diesem Beispiel allerdings nicht ganz erreicht wird. Oberhalb dieser Schwelle müssen sich die Pellets in der Tablette zwangsweise stark deformieren.

Da nicht von einer idealen Mischung ausgegangen werden kann, bei der die Pellets homogen in der Matrix verteilt sind, wird es lokal bereits bei geringeren Volumenanteilen zum Überschreiten der jeweiligen Kugelpackung kommen.

Der Pelletanteil sollte deshalb nur so hoch gewählt werden, dass die Pellets in der Tablette die Anordnung des einfachen kubischen Gitters auf keinen Fall überschreiten. Andererseits darf er auch nicht zu niedrig gewählt werden, um in der unverdichteten Pulvermischung die Ausbildung einer bikohärenten Struktur der beiden Komponenten gewährleisten zu können.

4.1.2.2 Versuchsmodell

Aus magensaftresistent überzogenen Paracetamolpellets werden Tabletten mit Pelletanteilen von 10-100% m/m hergestellt. Der 6 mg/cm² starke Filmüberzug der Pellets enthält, bezogen auf das Polymer, 10, 20 oder 30% m/m Propylenglykol als Weichmacher. Die Pelletgröße beträgt 570 µm. Die exakte Zusammensetzung und die Herstellung von Pellets und Tabletten sind in den Kapiteln 3.2.1 und 3.2.2 näher beschrieben.

Zur Verdeutlichung von Verteilung und Packungsdichte der Pellets in der Tablette werden zusätzlich Komprimata mit farbigen Pellets hergestellt.

Der Versuch soll Aufschluss darüber geben, welchen Einfluss der Pelletanteil auf

- den entstehenden Tablettierschaden in Abhängigkeit vom Weichmacheranteil
- die Gleichförmigkeit von Masse und Gehalt sowie
- Bruchfestigkeit und Zerfall der Tablette

ausübt.

Dazu wird mit Hilfe eines statistischen Versuchsplans der Zusammenhang zwischen Pelletanteil, Weichmacheranteil und resultierendem Tablettierschaden untersucht. Des Weiteren werden Gleichförmigkeit von Masse und Gehalt sowie Bruchfestigkeit und Zerfall der Tabletten bestimmt (Kap. 3.3.3).

Mit diesen Daten soll für das untersuchte System ein Optimalbereich für den Pelletanteil in der Tablette herausgefunden werden.

4.1.2.3 Packungsdichte und Deformation der Pellets

Zur Veranschaulichung von Pelletverteilung und Packungsdichte bei unterschiedlichen Pelletanteilen werden zusätzlich Tabletten mit farbig überzogenen Pellets hergestellt (Kap. 3.2.1.3).

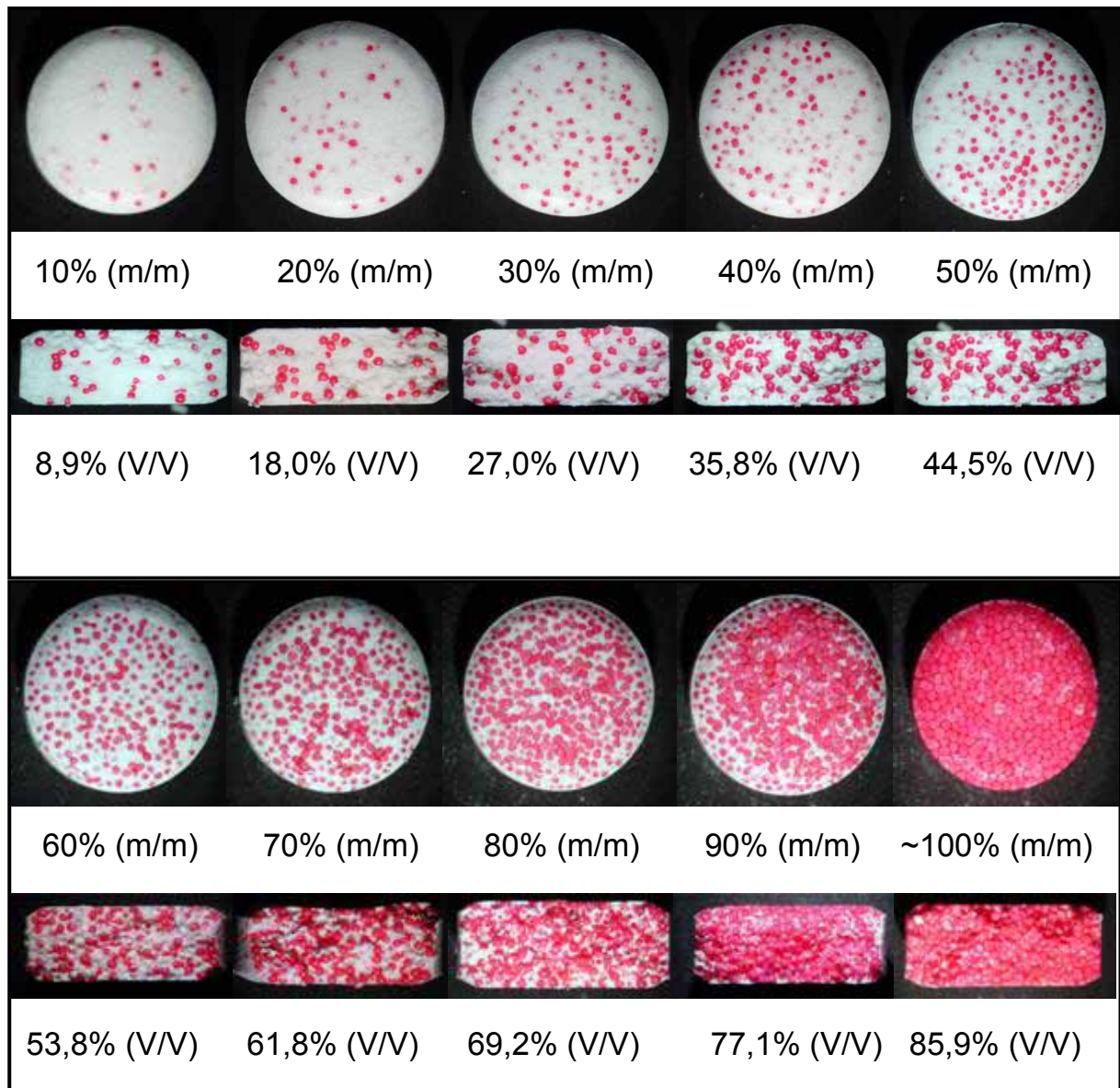


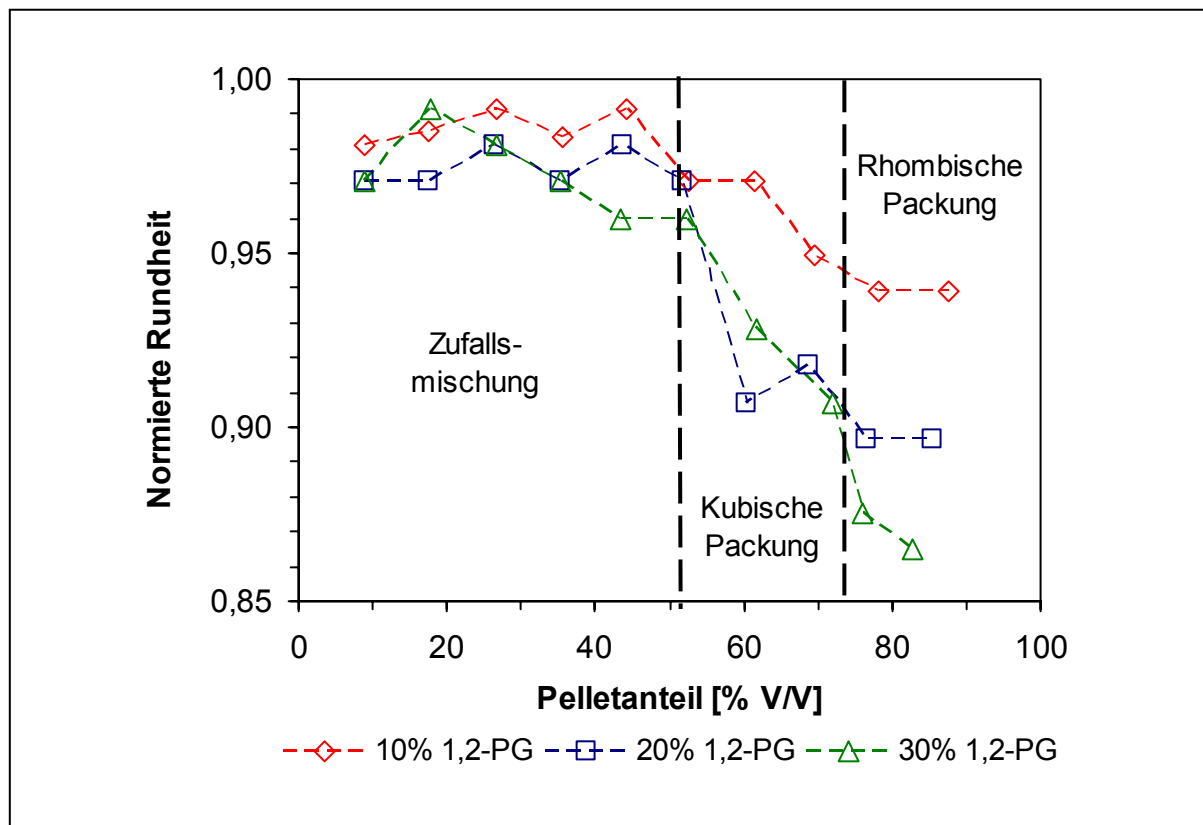
Abb. 4-7: Tabletten mit steigenden Anteilen an farbig überzogenen Pellets

In den unteren Zeilen ist das korrespondierende prozentuale Pelletvolumen in der jeweiligen Tablette angegeben, welches sich aus der scheinbaren Dichte der Pellets und der Tablettengeometrie berechnen lässt (Kap. 3.3.3.5).

4 Versuchsdurchführung und Ergebnisse

Bei Betrachtung unter dem Stereomikroskop zeigen sich vor allem bei Tabletten mit einem Pelletanteil von mehr als 60% m/m erhebliche Pelletdeformationen und Filmrupturen.

Mit Hilfe eines Bildanalyseverfahrens (Kap. 3.3.2.2.3) soll dieser optische Eindruck quantifiziert werden. Dazu werden die Tabletten per Hand in kleinste Stücke zerbrochen und anhaftende Matrixpartikel von den Pellets entfernt. Anschließend werden die Pellets mit der Bildanalyse vermessen und die Rundheit der Partikel errechnet. Um die durch den Verdichtungsvorgang entstandenen Pelletdeformationen miteinander vergleichen zu können, muss zuerst noch ein Normierungsschritt durchgeführt werden. Als Ausgangswert wird die Rundheit der unverpressten Pellets zugrunde gelegt. Die anschließend gemessenen Rundheitswerte der tablettierten Pellets werden auf diesen Ausgangswert bezogen und können so miteinander verglichen werden.



Diagr. 4-22: Zusammenhang zwischen Pelletanteil, Filmeigenschaften und resultierender Pelletdeformation

Bis zu einem Pelletanteil von 50% V/V verändert sich die Rundheit der tablettierten Pellets nur unwesentlich. Auch die mechanischen Eigenschaften des Filmüberzugs scheinen darauf keinen Einfluss zu haben. Sobald sich die Pellets jedoch in einem

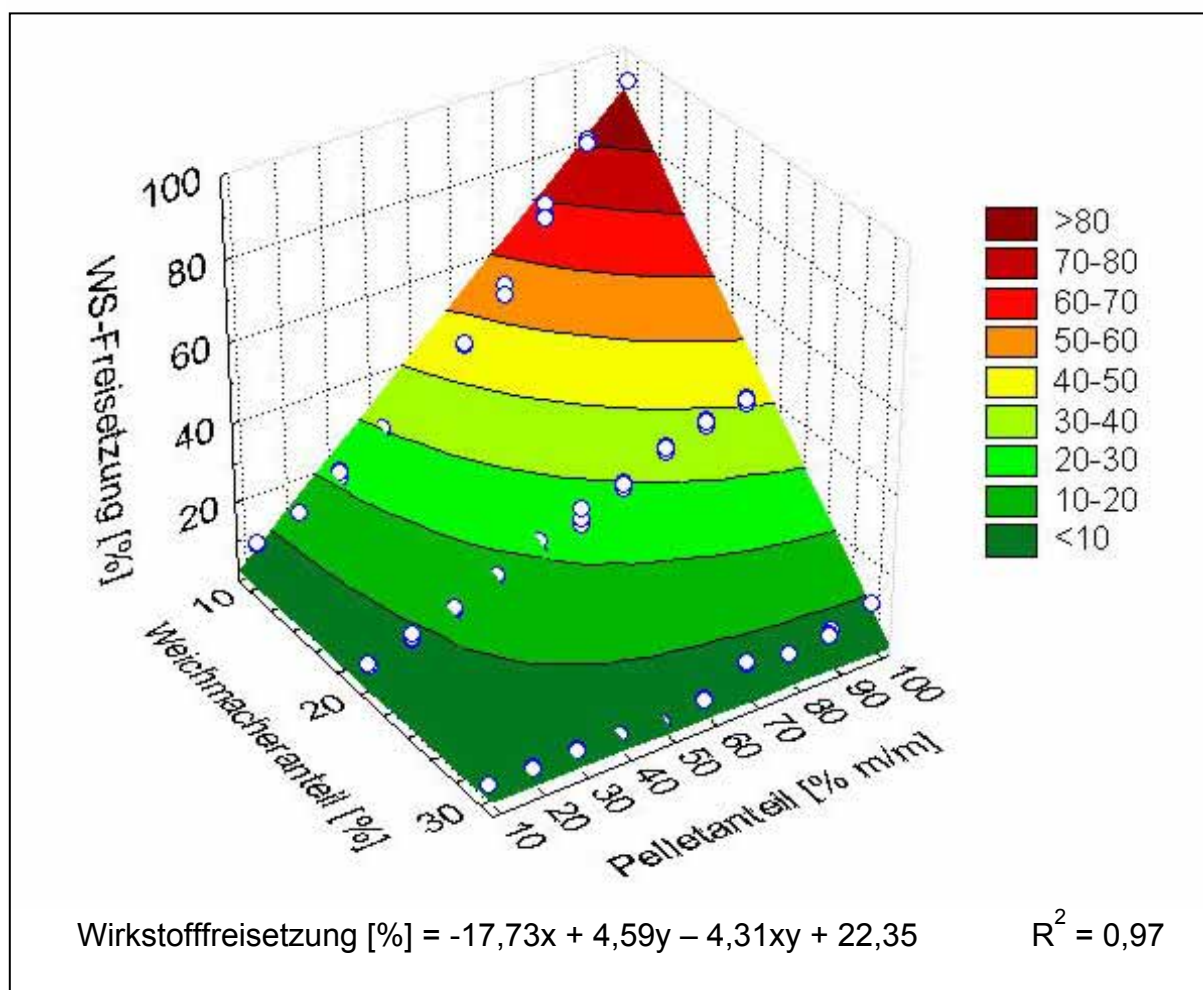
4 Versuchsdurchführung und Ergebnisse

kubischen Raumgitter anordnen müssen und sich gegenseitig berühren, zeigen vor allem die Formulierungen mit plastisch verformbareren Filmüberzügen deutliche Deformationen, die mit steigendem Pelletanteil weiter zunehmen. Dieses Ergebnis stimmt mit den mechanischen Belastungstests am Texture Analyser überein, bei denen sich Pellets mit höherem Weichmacheranteil ebenfalls stärker verformt hatten.

4.1.2.4 Tabletteneigenschaften

4.1.2.4.1 Wirkstofffreisetzung

Um den Zusammenhang zwischen Pelletanteil, Weichmacheranteil und entstehendem Tablettierschaden herauszufinden, werden die Ergebnisse aus den Freisetzungsversuchen mit Hilfe mehrfaktorieller multipler Regression ausgewertet. Dazu wird die Software Statistica 6.0 der Firma StatSoft verwendet.



Diagr. 4-23: Ergebnis des Versuchsplans Pelletanteil als Oberflächenplot

4 Versuchsdurchführung und Ergebnisse

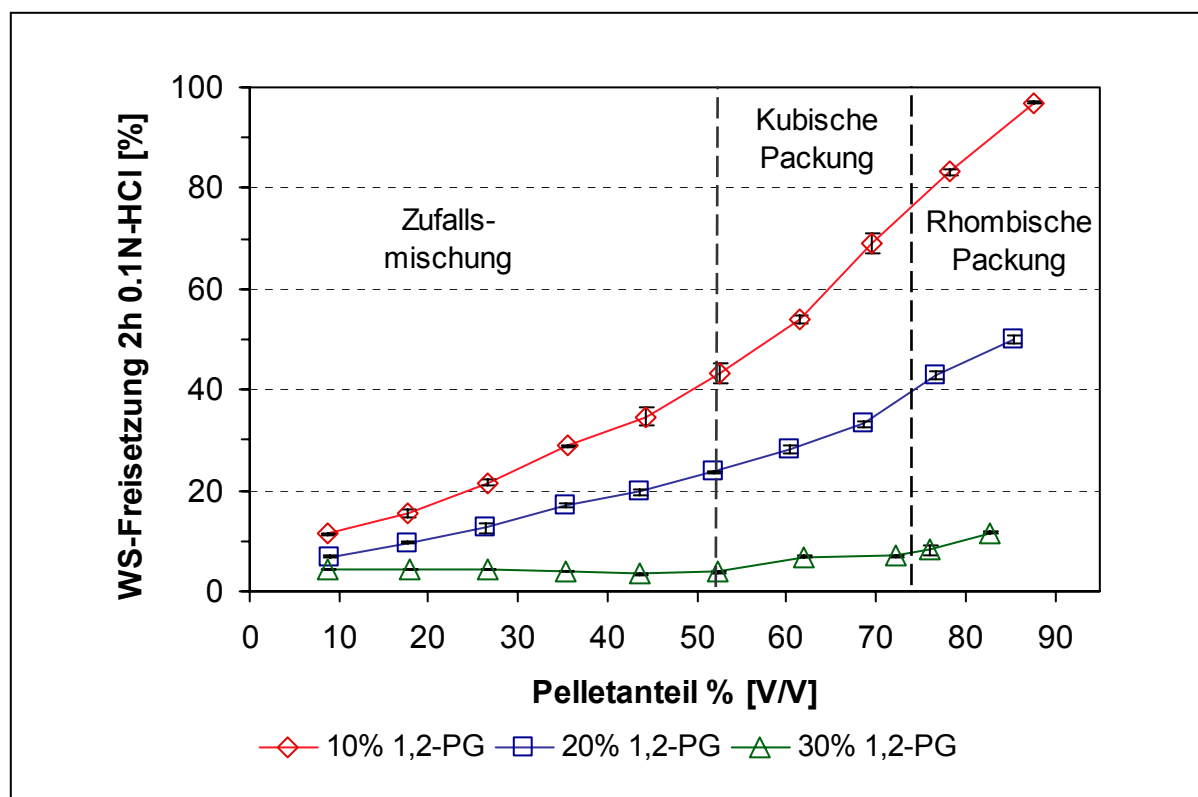
Signifikante Variable	x	y	xy
Bezeichnung	Weichmacheranteil	Pelletanteil	Lineare WW
Wert des Koeffizienten	- 17,7	4,6	- 4,3
± 95% Konfidenzintervall	± 1,1	± 0,2	± 0,4

Tab. 4-4: Statistische Auswertung des Versuchsplans Pelletanteil

Die Auswertung der 30 Versuchschargen mit Hilfe des Versuchsplans ergab signifikante Einflüsse für die untersuchten Variablen und deren lineare Wechselwirkung.

Der Regressionsflächenplot zeigt die erwartete Zunahme der Filmschäden mit steigendem Pelletanteil. Dieser Einfluss ist bei niedrigen Weichmacheranteilen sehr deutlich sichtbar, während er bei hohen Weichmachermengen und flexibleren Filmen wesentlich weniger stark ausgeprägt ist.

Auch Diagramm 4-24 zeigt die Abhängigkeit des entstehenden Tablettierschadens von Weichmacher- und Pelletanteil. Hier ist der Pelletanteil jedoch in Volumenprozent aufgetragen.



Diagr. 4-24: Wirkstofffreisetzung aus Tabletten mit unterschiedlichem Pelletanteil nach 2h in 0.1N-HCl

Bis zu einem Volumenanteil von 52% V/V liegen die Pellets innerhalb der Tablette in einer Zufallsmischung vor. Formulierungen mit sprödrüchigeren Filmüberzügen zeigen in diesem Bereich eine annähernd lineare Zunahme der Wirkstofffreisetzung während der Magensaftresistenzprüfung. Das kann damit begründet werden, dass mit zunehmendem Pelletanteil in der Tablette auch die Wahrscheinlichkeit wächst, dass Pellets an der Tablettenoberfläche in direkten Kontakt mit den Stempelwerkzeugen kommen. Dort sind sie nicht von der schützenden Hilfsstoffmatrix umgeben, weshalb die Filmhüllen leichter beschädigt werden können.

Bei Erreichen der kubischen Kugelpackung ist vor allem bei niedrigen Weichmacherkonzentrationen eine überproportionale Zunahme des Tablettierschadens festzustellen. Die entstehenden Kontaktpunkte zwischen den Pellets stellen eine zusätzliche Belastung für die Filmüberzüge dar und können Rupturen verursachen.

Bei Überschreiten der rhombischen Anordnung wird die mechanische Belastung der Pellets so groß, dass sprödrüchtige Filmhüllen fast vollständig zerstört werden und auch Pellets mit flexiblen und verformbaren Filmüberzügen einen signifikanten Anstieg des Tablettierschadens zeigen.

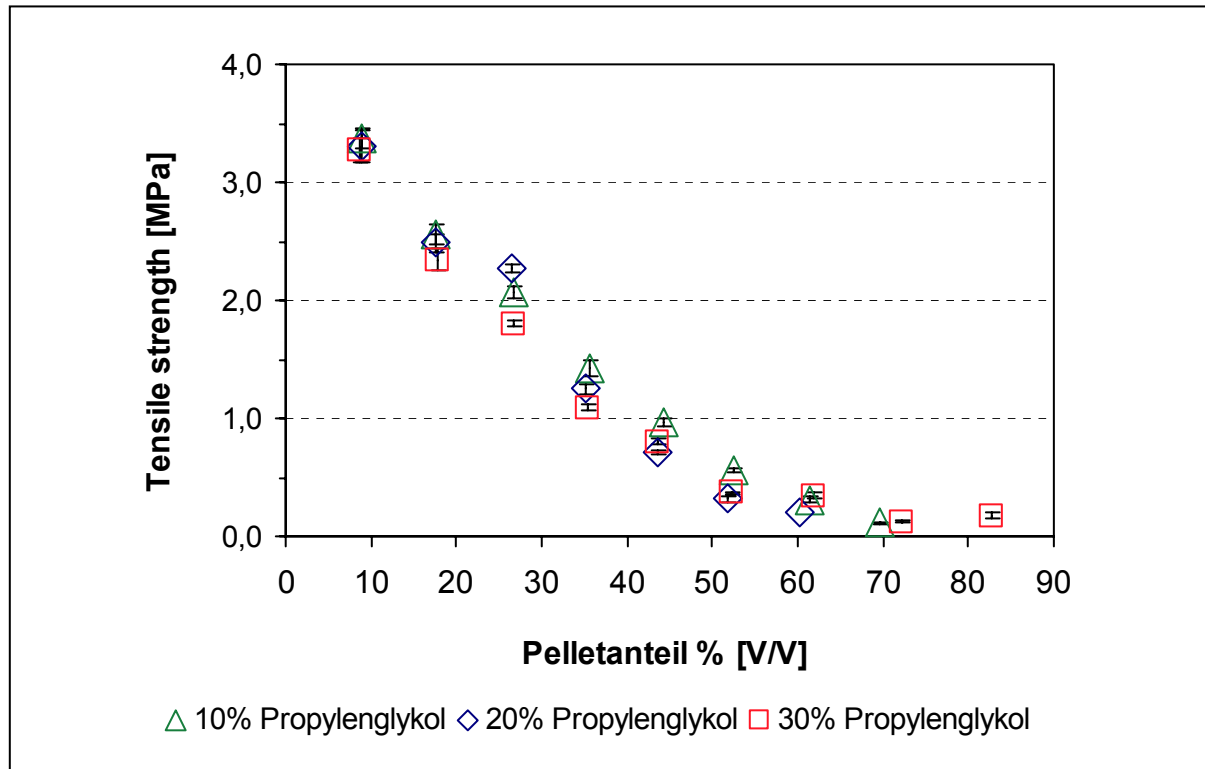
Die gemeinsame Betrachtung der Ergebnisse der Magensaftresistenzprüfung und der Bildanalyse lässt folgende Schlüsse zu:

1. Solange die Pellets innerhalb der Tablette in einer Zufallsmischung vorliegen, sind sie durch die umgebende Trägermatrix gut vor den während der Verdichtung auf sie einwirkenden Kräften geschützt und verformen sich nur wenig. Überzüge mit niedrigem und mittlerem Weichmacheranteil zeigen trotzdem schon beachtliche Filmschäden, welche wohl hauptsächlich durch direkten Kontakt mit den Stempelwerkzeugen verursacht werden.
2. Sobald sich die Pellets in der Tablette gegenseitig berühren, steigt das Ausmaß der Pelletdeformationen und der unerwünschten Wirkstofffreisetzung während der Magensaftresistenzprüfung in Salzsäure. Obwohl die Pellets mit dem höchsten Weichmacheranteil im Film am stärksten verformt werden, zeigen sie die geringste Arzneistoffliberation. Die Überzüge sind ausreichend flexibel und robust, um dieser Verformung standhalten zu können. Pellets mit sprödrüchigeren Überzügen werden weniger stark verformt, weisen aber deutlich höhere Tablettierschäden auf. Sie können selbst geringen Verformungen nicht folgen und reißen.
3. Das geforderte Akzeptanzkriterium von weniger als 10% liberiertem Arzneistoff während des Freisetzungstests in Salzsäure wird selbst bei

4 Versuchsdurchführung und Ergebnisse

niedrigen Pelletanteilen nur von den Formulierungen erfüllt, deren Filmüberzug einen Weichmacheranteil von 30% m/m enthält.

4.1.2.4.2 Bruchfestigkeit



Diagr. 4-25: Tensile strength von Tabletten mit unterschiedlichem Pelletanteil

Mit zunehmendem Pelletanteil sinkt die Bruchfestigkeit bzw. Tensile strength der Tabletten, da die Bindekräfte an den Kontaktflächen zwischen Pelletoberfläche und Hilfsstoffmatrix sowie Pelletoberfläche und Pelletoberfläche sehr klein sind. Das kann damit begründet werden, dass die Pellets aufgrund ihrer Kugelform und ihrer glatten Oberfläche nur eine sehr kleine spezifische Oberfläche besitzen und die für Bindungen zur Verfügung stehende Kontaktfläche mit zunehmendem Pelletanteil in der Tablette folglich geringer wird.

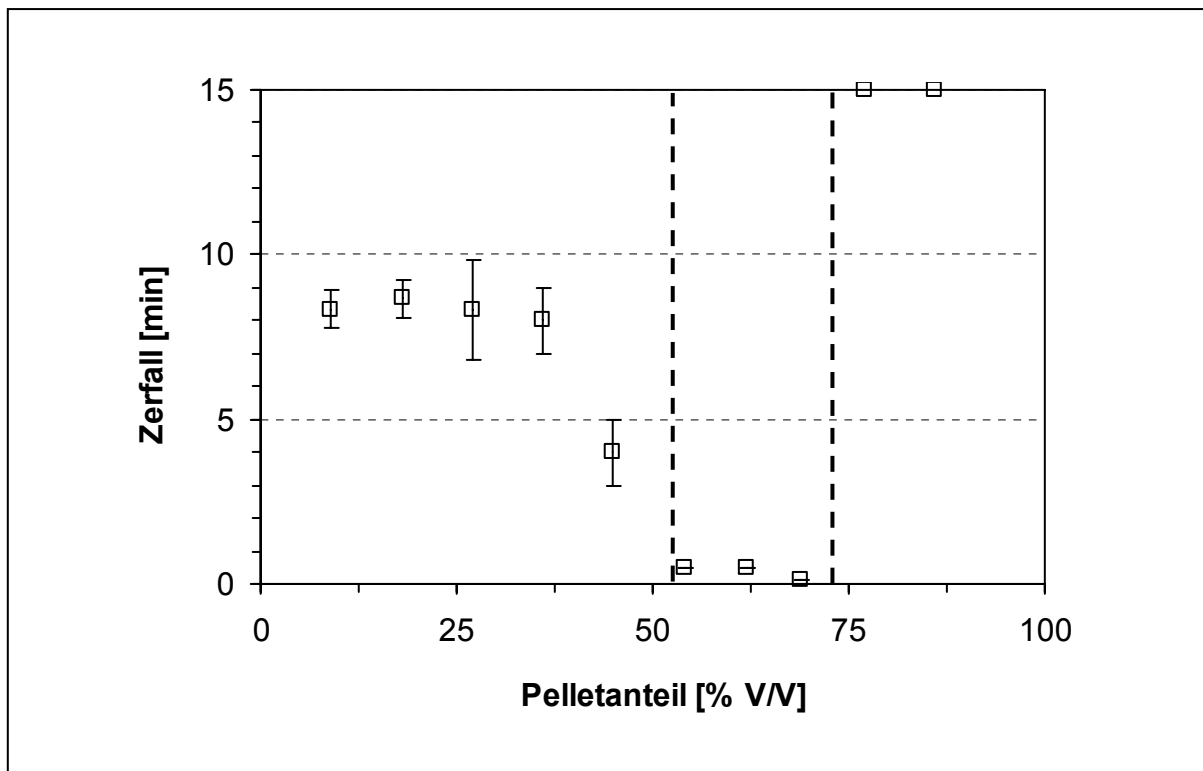
Um eine in der Produktionspraxis anschließende Befilmung oder Verblisterung unbeschadet überstehen zu können, sollten Tabletten Tensile strength-Werte von mindestens 1,0 - 1,2 MPa aufweisen. Diese Forderung wird bei einer über den ganzen Versuch konstanten Presskraft von 20 kN nur bis zu einem Pelletanteil von 40% m/m bzw. 35% V/V erfüllt.

4 Versuchsdurchführung und Ergebnisse

Es ist davon auszugehen, dass bei Anwendung einer höheren Presskraft und/oder anderen Tablettierhilfsstoffen auch Tabletten mit höheren Pelletanteilen diese Forderung erfüllen.

4.1.2.4.3 Zerfall

Auch die Tablettenzerfallszeit wird durch den Pelletanteil beeinflusst:



Diagr. 4-26: Zerfallszeit von Tabletten mit unterschiedlichem Pelletanteil
(Weichmacheranteil hier: 30% m/m)

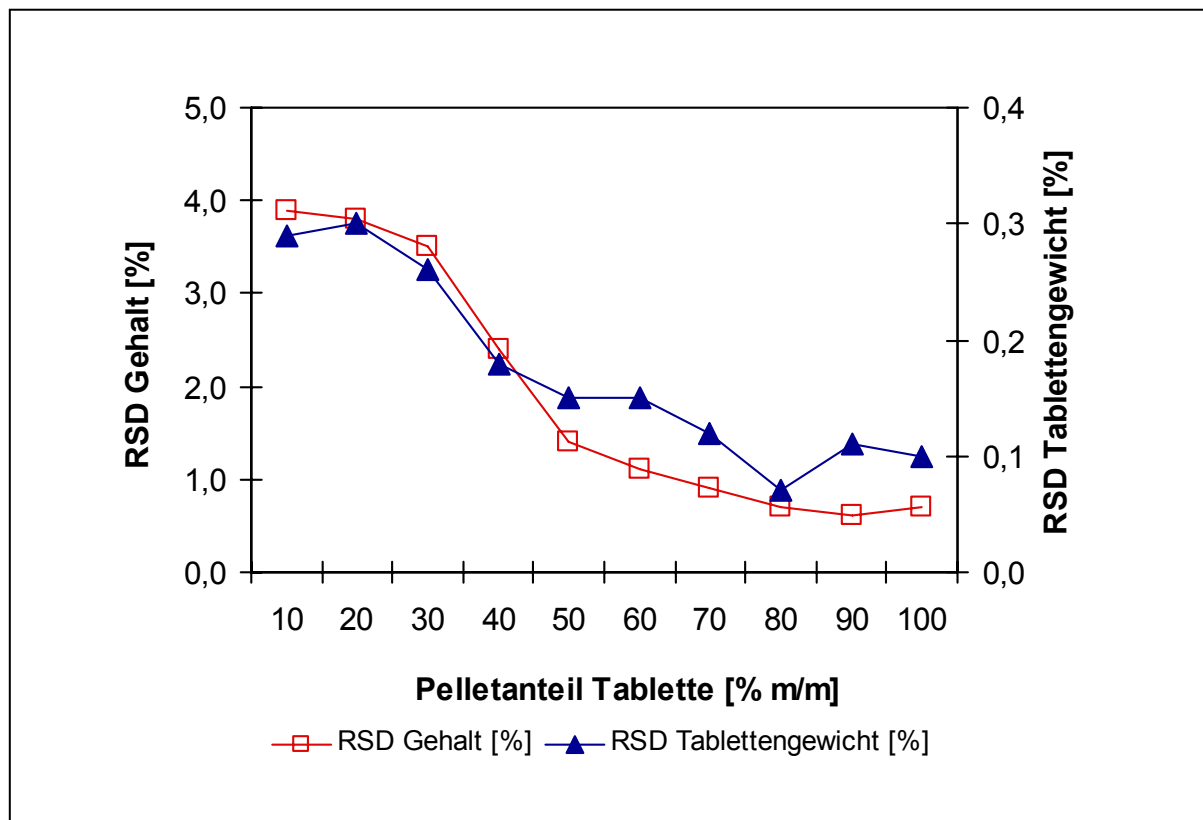
Bei niedrigen Pelletanteilen bleibt sie relativ konstant. Sobald sich die Pelletoberflächen im kubischen Gitter berühren, kann man sehr kurze Zerfallszeiten beobachten. Dies ist in der geringen Festigkeit der Komprimat begründet.

Bei sehr hohen Pelletanteilen verschwindet der protektive Effekt der Matrix und die Pellets werden durch den angewendeten Druck stark deformiert. Dadurch wird die Kontaktfläche für gegenseitige Bindungskräfte erhöht und die Filmhüllen der Pellets verschmelzen zum Teil miteinander, so dass die Zerfallszeiten dann bei mehr als den vom Arzneibuch geforderten 15 Minuten liegen.

4.1.2.4.4 Gleichförmigkeit von Masse und Gehalt

Um die Gleichförmigkeit der Tablettenmasse zu untersuchen, werden von jeder Charge 100 Tabletten gewogen und daraus Mittelwert und Standardabweichung bestimmt.

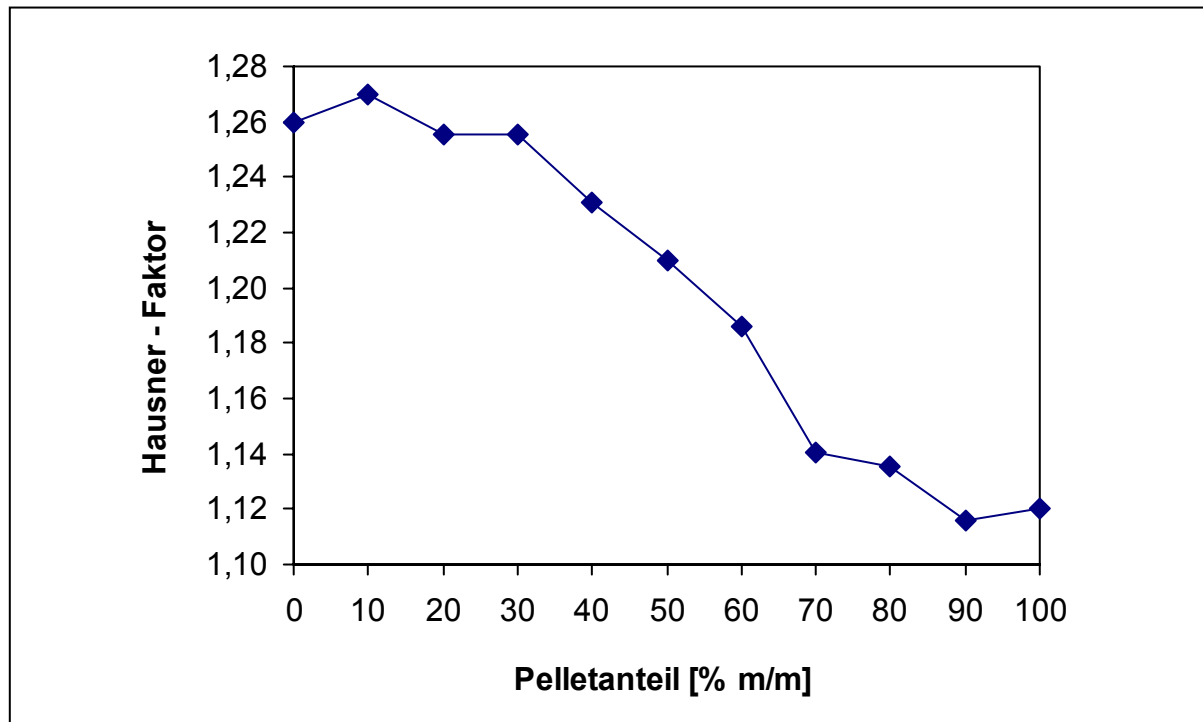
Mittelwert und Standardabweichung des Gehalts werden aus jeweils 10 UV-photometrisch vermessenen Proben bestimmt (Kap. 3.3.4.4).



Diagr. 4-27: Gleichförmigkeit von Masse und Gehalt bei Tabletten mit unterschiedlichem Pelletanteil

Die relativen Standardabweichungen von Tablettenmasse und Gehalt nehmen mit zunehmendem Pelletanteil ab. Der stärkste Rückgang der Streuwerte wird bei einer Erhöhung des Pelletanteils von 30 auf 40% und von 40 auf 50% m/m verzeichnet.

Das kann zum einen mit der verbesserten Fließfähigkeit und dem geringeren Hausner-Faktor der Pulvermischung bei zunehmendem Pelletanteil erklärt werden.



Diagr. 4-28: Hausner-Faktor pellethaltiger Pulvermischungen
(MW aus 3 Mischungen mit unterschiedlichem Weichmacheranteil)

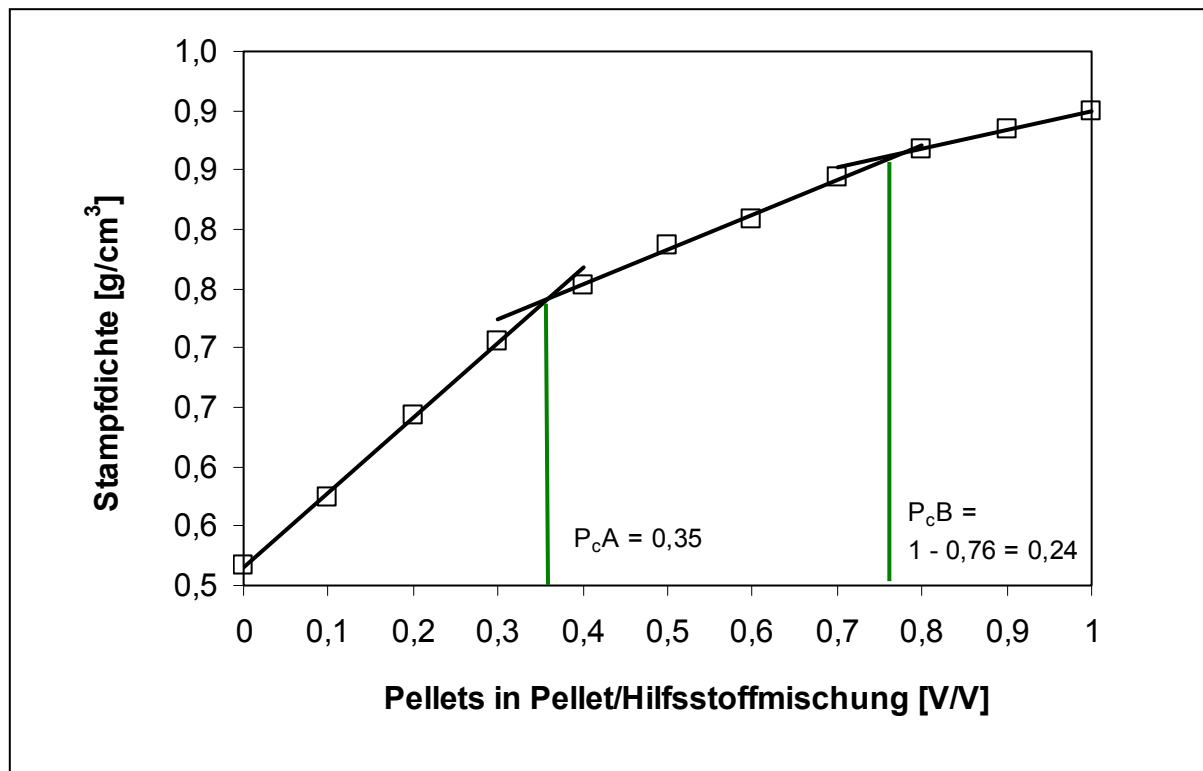
Zum anderen ist bei diesen Pelletanteilen die Ausbildung einer bikohärenten Struktur in der Tablettiermischung zu erwarten, die ebenfalls zu einer gleichmäßigeren Befüllung der Matrize führt. Zur Feststellung der Perkolationsschwelle einer binären Pulvermischung eignet sich nach Holman und Leuenberger der Auftrag der Stampfdichte als Funktion des Volumenanteils einer Komponente in der Mischung [62].

Dieses Diagramm zeigt bei Pelletanteilen von 0,35 und 0,76 V/V jeweils einen Knickpunkt. Der erste Knickpunkt ist die Perkolationsschwelle $P_{cA} = 0,35$ der Pellets, der zweite $P_{cB} = 1 - 0,76 = 0,24$ die der Füllstoffe.

Das bedeutet zum einen, dass sich die Pellets innerhalb der Füllstoffmischung höchstwahrscheinlich analog einem einfachen kubischen Raumgitter anordnen, während die Füllstoffe kubisch innenzentriert angeordnet vorliegen.

Zum anderen bestätigt es die experimentell gefundenen Streuwerte von Tablettenmasse und Gehalt: Ab einem Pelletanteil von 40% m/m bilden auch die Pellets infinite Clusterstrukturen aus, die eine bikohärente Struktur innerhalb der Pulvermischung entstehen lassen. Das gewährleistet eine gleichmäßigere Füllung der Matrize und damit geringere Gehalts- und Massenschwankungen der Tabletten.

4 Versuchsdurchführung und Ergebnisse



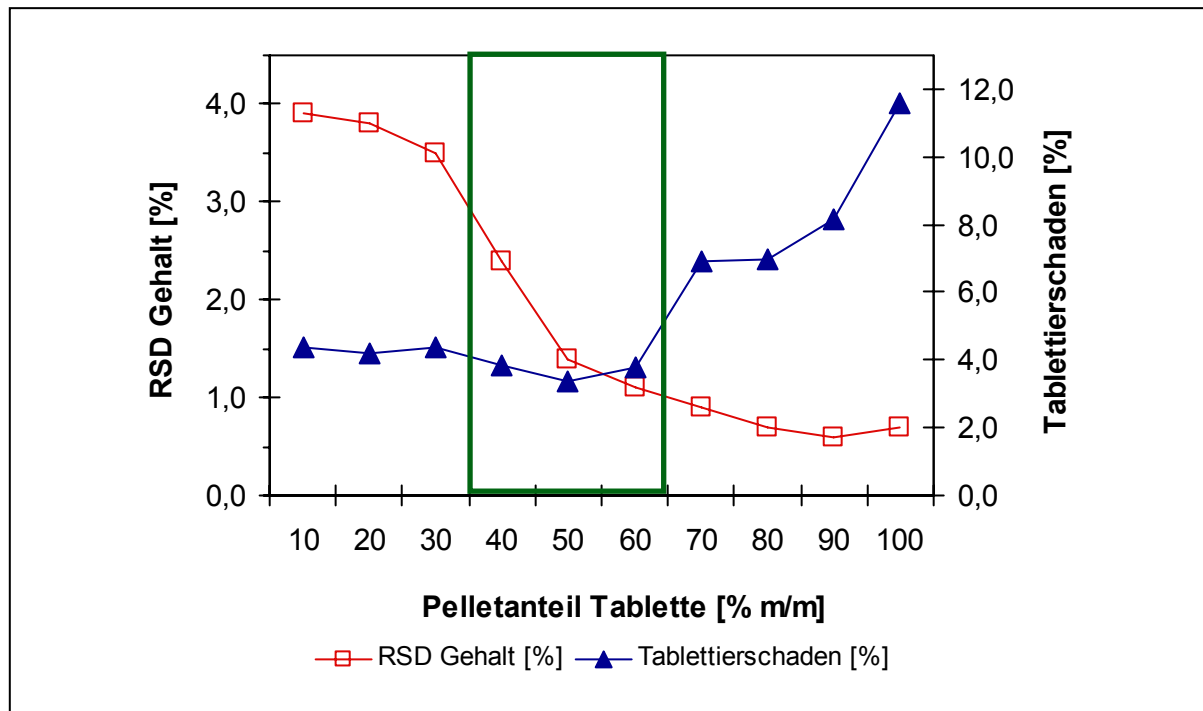
Diagr. 4-29: Ermittlung der Perkolationsschwelle einer Pellet/Hilfsstoffmischung

Die eingezeichnete Fläche in Diagramm 4-30 markiert den experimentell für dieses System ermittelten Optimalbereich des Pelletanteils in der Tablette von 40-60% m/m.

Durch die Ausbildung einer bikohärenten Struktur der Pulvermischung und einer ausreichenden Fließfähigkeit können akzeptable Gehaltsschwankungswerte erzielt werden.

Gleichzeitig wird nach der Verpressung der Volumenanteil der Pellets in der Tablette von 52% V/V nicht überschritten, was den Tablettierschaden bei den Pellets mit einem Weichmacheranteil von 30% im Filmüberzug auf weniger als 5% begrenzt. Damit sind die Anforderungen des Arzneibuchs mit einer höchstzulässigen Wirkstofffreisetzung von 10% innerhalb zwei Stunden in 0.1-N HCl sicher erfüllt.

Die Zusammensetzung der Tablettierhilfsstoffmischung muss jedoch noch optimiert werden, um schnellere Zerfallszeiten bei gleichzeitig guter Bruchfestigkeit erzielen zu können.



Diagr. 4-30: Optimalbereich des Pelletanteils in der Tablette

(Die dargestellte Kurve des Tablettierschadens zeigt die Werte der Formulierungen mit 30% 1,2-PG)

4.1.3 Pelletgröße

Der Einfluss der Pelletgröße auf die Tablettierbarkeit von Pellets mit funktionalen Überzügen ist ein in der Literatur bereits ausführlich behandeltes Thema. Jedoch finden sich ganz unterschiedliche Untersuchungsergebnisse: Während ein Teil der Autoren kleine Pellets als geeigneter beurteilt als größere, stufen andere den Sachverhalt umgekehrt ein. Auch die Meinung, dass die Pelletgröße keinen signifikanten Einfluss auf entstehende Filmschäden hat, wird vertreten. Eine Erklärung für diese unterschiedlichen Ergebnisse ist mit Sicherheit die Tatsache, dass der Einfluss der Pelletgröße immer nur isoliert betrachtet wurde. Die vorangegangenen Versuche haben jedoch gezeigt, dass das Ausmaß der entstehenden Filmschäden erheblich von den mechanischen Eigenschaften des verwendeten Filmüberzugs beeinflusst wird. Es erscheint folglich als notwendig, diesen Parameter mit in den Versuchsplan zu integrieren.

4.1.3.1 Versuchsmodell

Die verwendeten Pellets haben eine mittlere Größe von 570, 840 und 1140 μm , der Weichmacheranteil im Polymer beträgt 10, 20 bzw. 30% m/m Propylenglykol. Der

4 Versuchsdurchführung und Ergebnisse

Pelletanteil in der Tablette wird auf 50% m/m festgesetzt. Tablettengewicht (730 mg), Stempelformat (\varnothing 13mm), Presskraft (20 kN) und Zusammensetzung der Tablettierhilfsstoffmischung (Kap. 3.2.2.1) bleiben gegenüber den vorherigen Versuchen unverändert.

Mit Hilfe eines vollständigen 3^{2-0} -Faktorplans mit den beiden unabhängigen Variablen Pelletgröße und Weichmacheranteil soll der Zusammenhang zwischen Pelletgröße, mechanischen Filmeigenschaften und resultierendem Tablettierschaden untersucht werden. Inwieweit sich das Deformationsverhalten der einzelnen Pelletchargen unterscheidet, wird durch Belastungstests mit dem Texture Analyser ermittelt. Nach der Tablettierung wird die Rundheit der Pellets bestimmt. Sie soll darüber Aufschluss geben, ob sich die unterschiedliche Pelletgröße auf das Ausmaß der Pelletdeformationen bemerkbar macht. Zusätzlich wird der Einfluss der Pelletgröße auf die Gleichförmigkeit von Masse und Gehalt sowie Bruchfestigkeit und Zerfall der Tabletten ausgewertet.

Stereomikroskopische Aufnahmen von Tabletten mit farbigen Pellets dienen der Verdeutlichung der Pelletverteilung in der Tablette

4.1.3.2 Tabletten mit farbigen Pellets

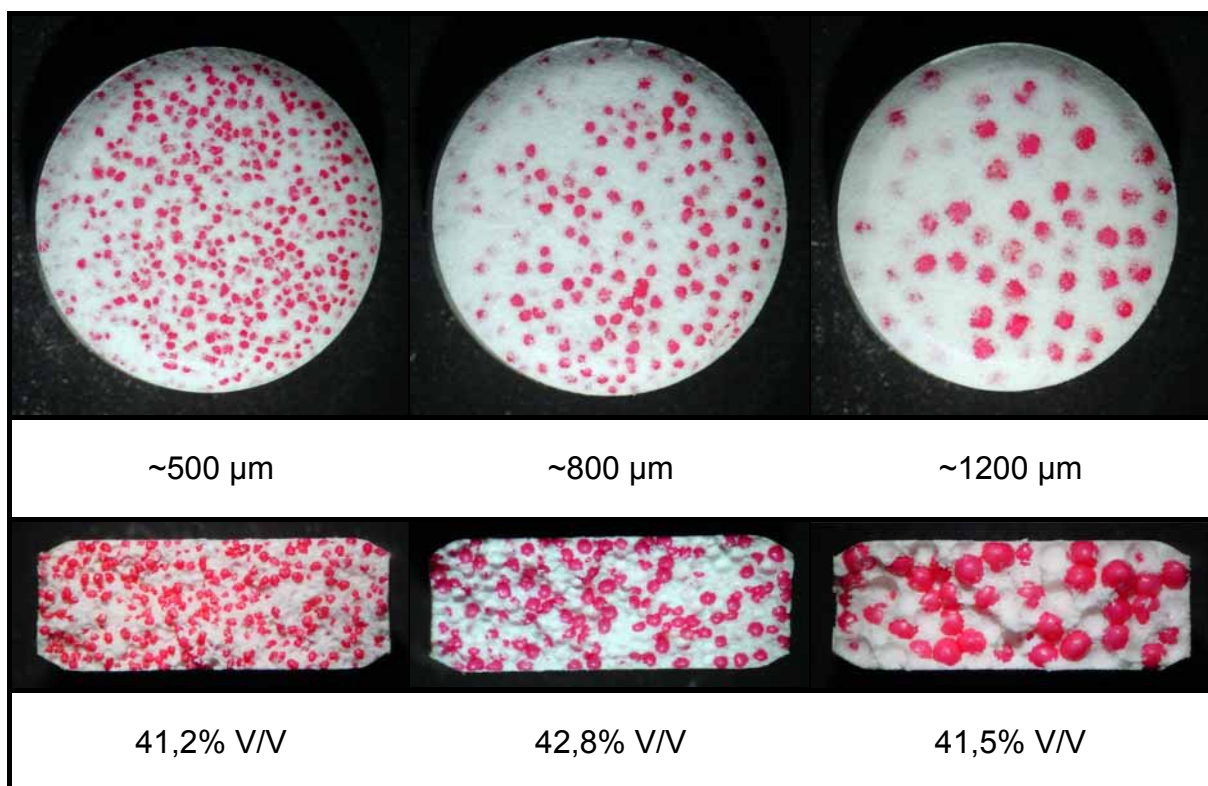


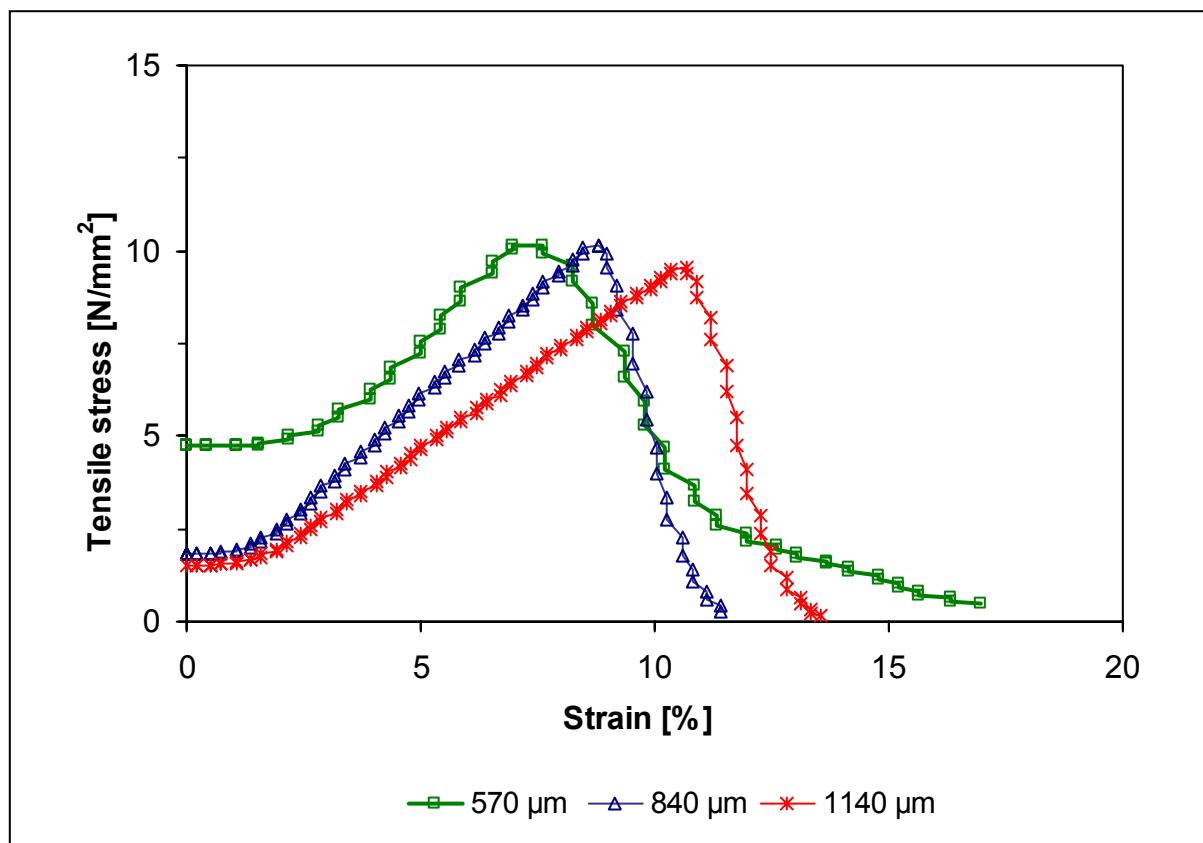
Abb. 4-8: Oberseiten und radiale Bruchflächen von Tabletten mit unterschiedlicher Pelletgröße

4.1.3.3 Mechanische Belastbarkeit und Deformation der Pellets

Die Stress-Strain-Profile lassen deutliche Unterschiede in der mechanischen Belastbarkeit der einzelnen Pelletchargen erkennen.

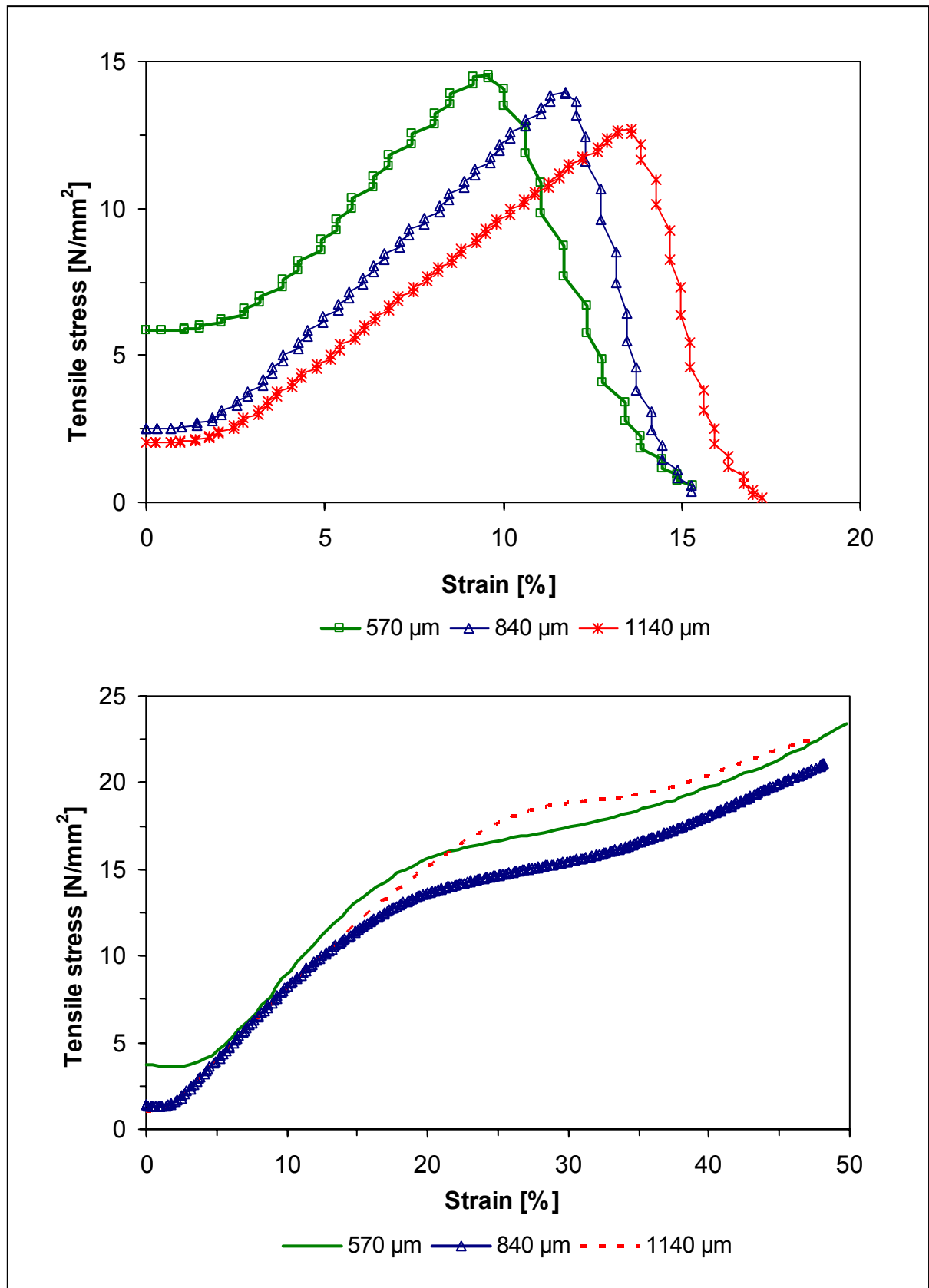
Die ausgeübte Druckbelastung führt bei niedriger und mittlerer Weichmacherstufe bei allen Chargen zur Fraktur der Pellets. Die gemessenen Belastungswerte zeigen nur geringfügige Differenzen zwischen kleinen, mittleren und großen Pellets. Trotzdem kann man erkennen, dass größere Pellets bereits bei geringeren Druckbelastungen brechen. Deutlicher ausgeprägt ist hingegen der Unterschied der dabei aufgetretenen Verformung. Große Pellets verformen sich bei gleicher oder sogar etwas geringerer mechanischer Belastung stärker als mittlere oder kleine Pellets.

Bei einem Weichmacheranteil von 30% im Polymer verlaufen die Profile nahezu identisch. Unabhängig von der Pelletgröße wird kein Bruch detektiert. Nach der elastischen Verformung schließt sich ein Bereich der plastischen Verformung an.



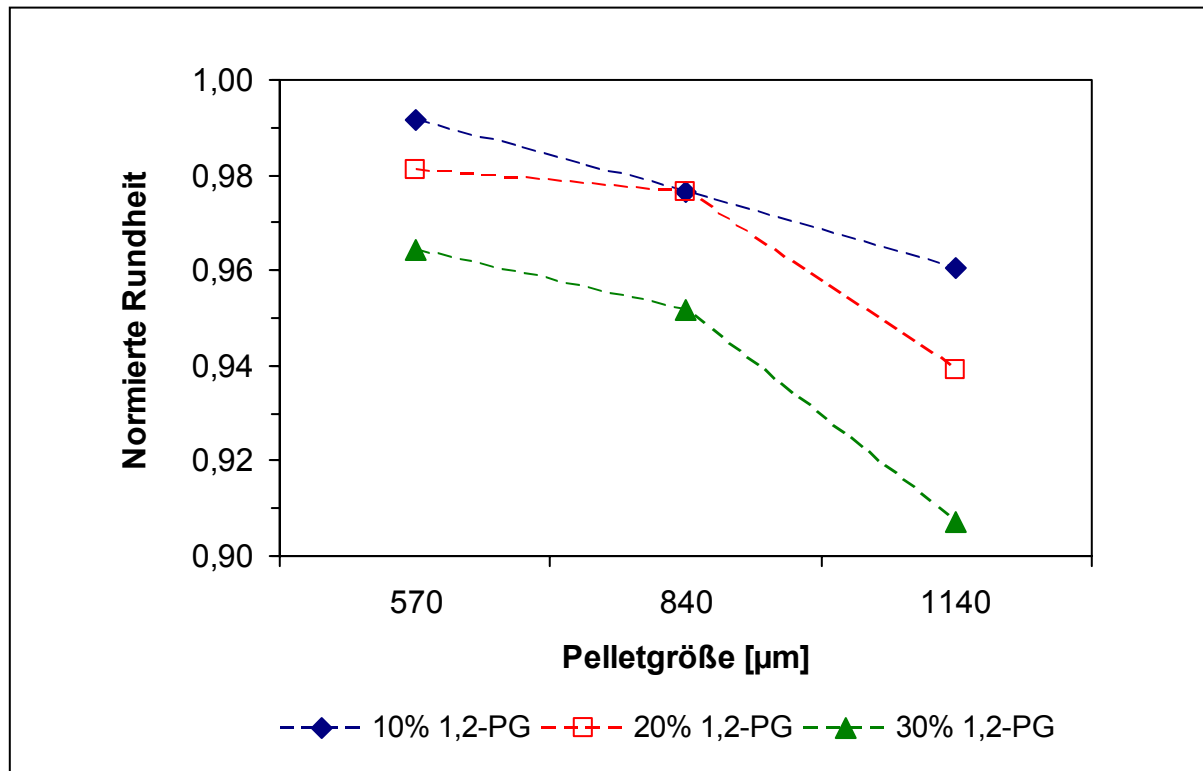
Diagr. 4-31: Stress-Strain-Profil der Pellets mit 10% Propylenglykol

4 Versuchsdurchführung und Ergebnisse



Diagr. 4-32 und 4-33: Stress-Strain-Profil der Pellets mit 20 und 30% Propylenglykol

Die bildanalytische Auswertung der Rundheit bestätigt indirekt die Ergebnisse der Belastungstests am Texture Analyser. Pellets mit niedrigem Weichmacheranteil im Polymer zeigen die geringsten, Pellets mit hohem Weichmacheranteil im Polymer die stärksten Abweichungen von der Rundheit nach der Tablettierung. Gleichzeitig ist mit zunehmender Pelletgröße ein wesentlich stärkeres Ausmaß an Deformation zu erkennen.

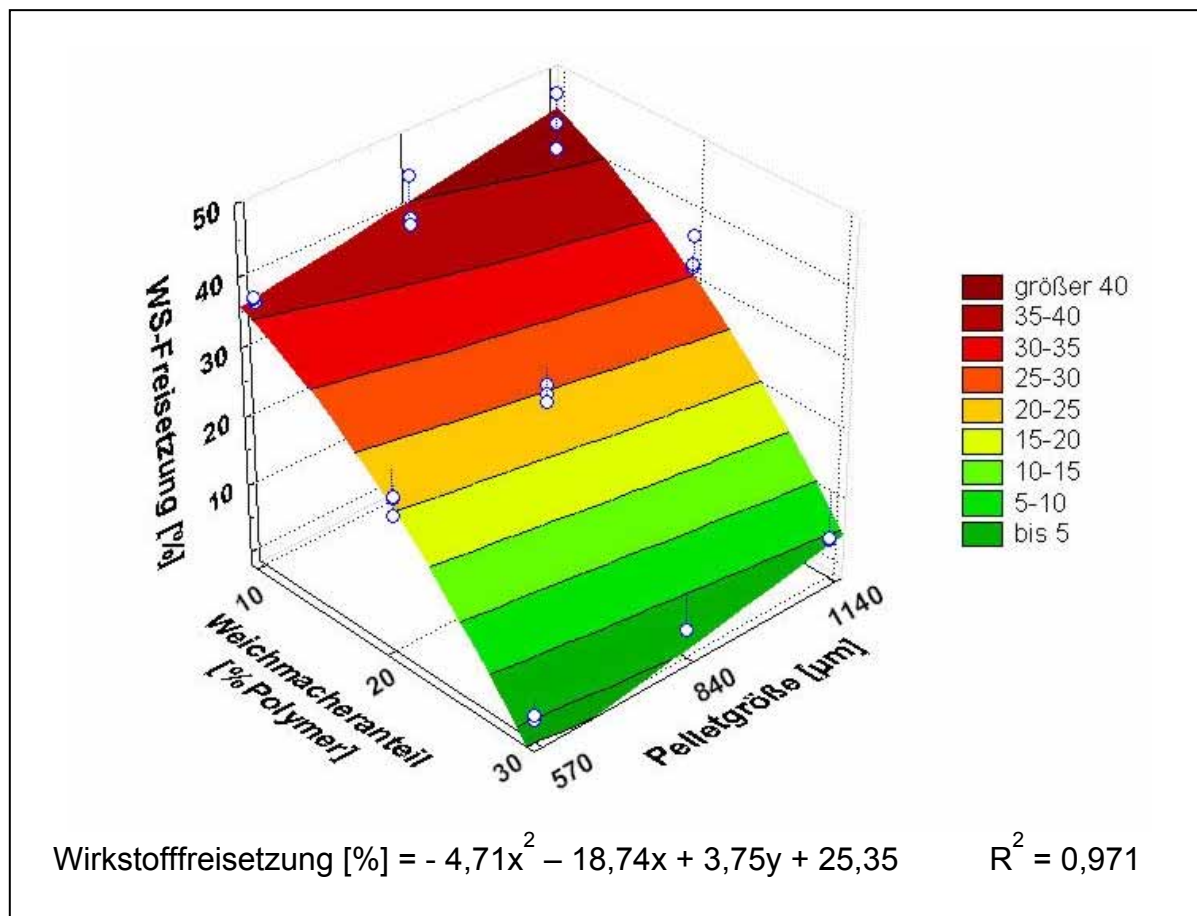


Diagr. 4-34: Zusammenhang zwischen Pelletgröße, Filmeigenschaften und resultierender Pelletdeformation

4.1.3.4 Einfluss auf die Tabletteneigenschaften

4.1.3.4.1 Wirkstofffreisetzung

Die Auswertung des Versuchsplans ergab, dass sowohl Weichmacheranteil als auch Pelletgröße hochsignifikanten Einfluss auf den entstehenden Tablettierschaden haben. Unabhängig vom eingesetzten Weichmacheranteil zeigen Tabletten, die aus kleinen Pellets hergestellt wurden eine geringere Arzneistoffliberation in Säure als solche aus mittleren oder großen Pellets. Im Regressionsflächenplot deutlich sichtbar ist auch der erwartete große Einfluss der eingesetzten Weichmachermenge. Steigende Weichmacheranteile reduzieren die Sprödebrüchigkeit der Filme und führen zu einer Verminderung des Tablettierschadens.



Diagr. 4-35: Ergebnis des Versuchsplans Pelletanteil als Oberflächenplot

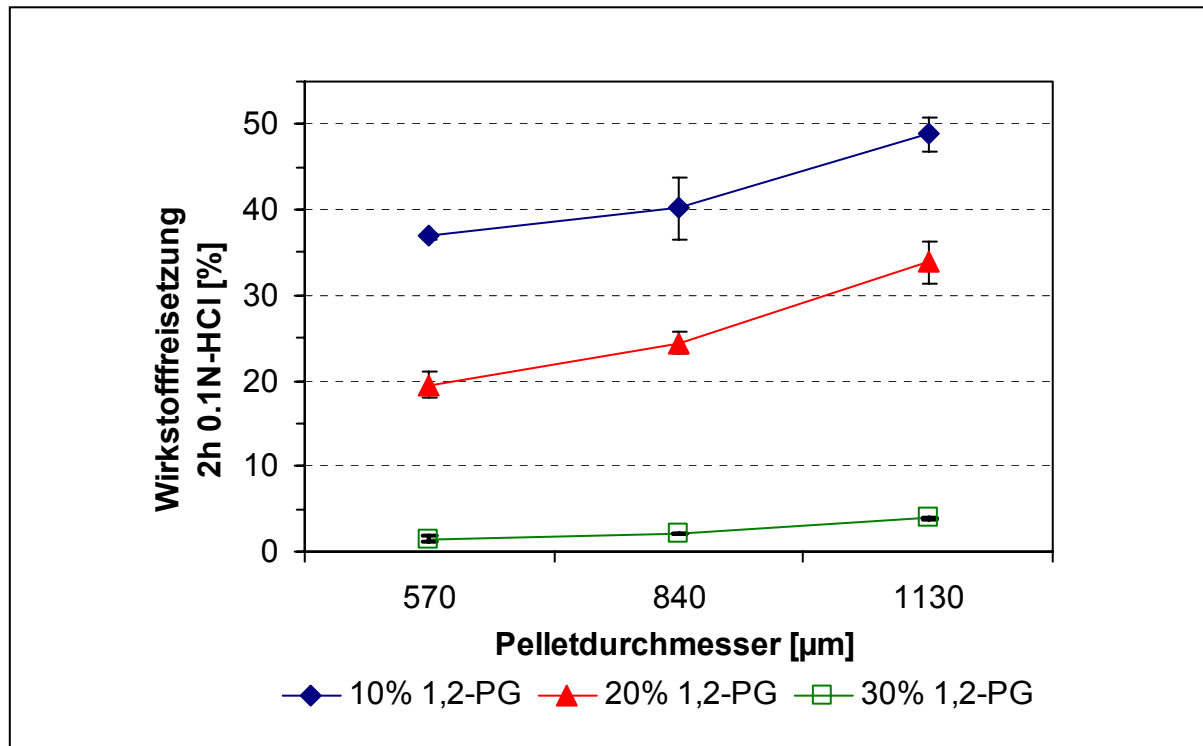
Signifikante Variable	x	x ²	y
Bezeichnung	Weichmacheranteil		Pelletgröße
Wert des Koeffizienten	-18,7	-4,7	3,7
± 95% Konfidenzintervall	±1,5	±2,6	±1,5

Tab. 4-5: Statistische Auswertung des Versuchsplans Pelletanteil

Die Darstellung in Diagramm 4-36 zeigt noch einmal sehr deutlich, wie mit zunehmender Pelletgröße der Tablettierschaden wächst, wobei sich die Größenunterschiede der Pellets bei Filmen mit niedrigem oder mittlerem Weichmacheranteil am stärksten auswirken. Eine mögliche Erklärung hierfür ist, dass durch die abnehmende Pelletanzahl in der Tablette bei größeren Pellets die in das Haufwerk eingebrachte Energie auf weniger Punkte verteilt wird. Dadurch wächst die mechanische Belastung, die auf das einzelne Pellet ausgeübt wird. Wie die

4 Versuchsdurchführung und Ergebnisse

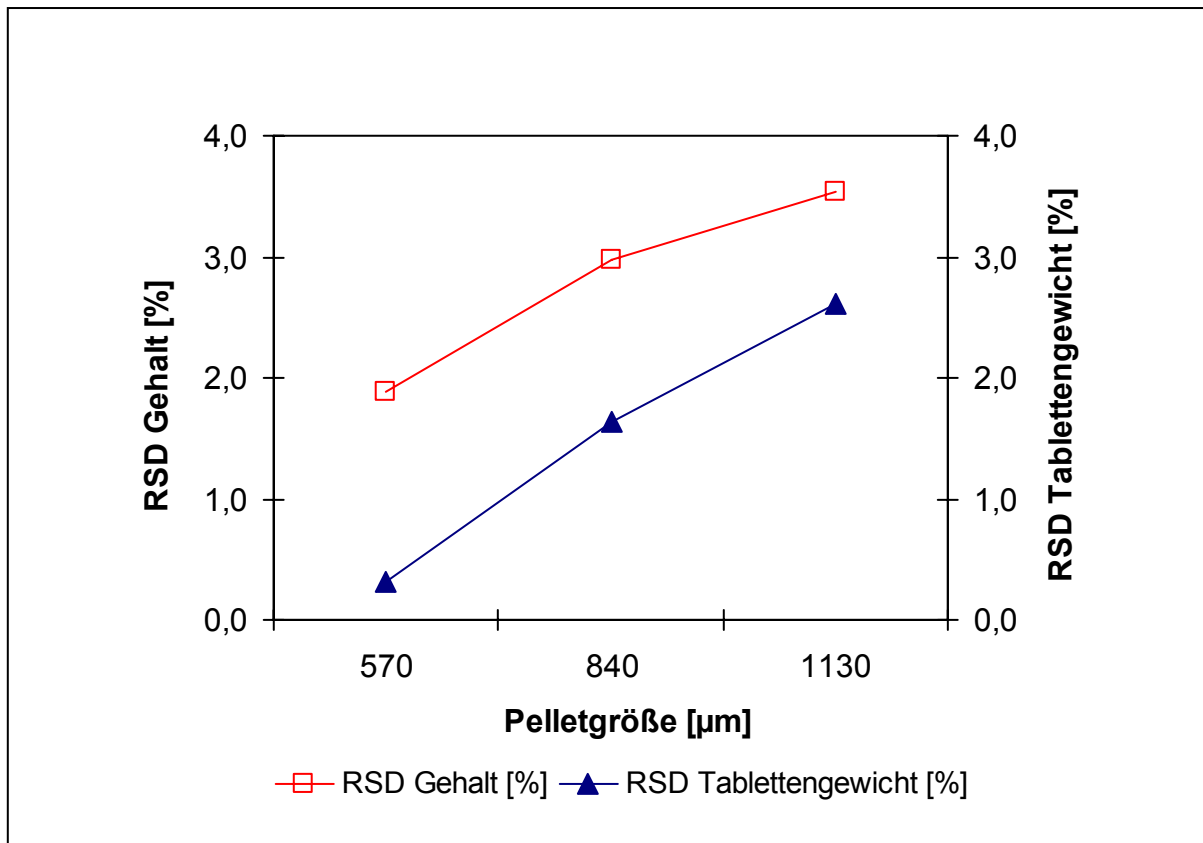
bildanalytische Auswertung der Rundheit gezeigt hat, verformen sich als Folge davon größere Pellets durch die Verdichtung stärker als Pellets mit kleinerem Teilchendurchmesser. Bei sprödebrüchigen Filmen mit geringen Reißdehnungswerten führt dies zu einer verstärkten Bildung von Filmrupturen, die den Verlust der magensaftresistenten Eigenschaften nach sich ziehen. Der Filmüberzug mit 30% Propylenglykol im Polymer ist aufgrund seiner Flexibilität eher in der Lage den zunehmenden Pelletdeformationen zu folgen ohne zu reißen.



Diagr. 4-36: Wirkstofffreisetzung aus Tabletten mit unterschiedlicher Pelletgröße nach zwei Stunden in 0.1-N HCl

4.1.3.4.2 Gleichförmigkeit von Masse und Gehalt

Sowohl die Massen- als auch die Gehaltsschwankung fällt mit kleinen Pellets geringer aus als mit mittleren oder großen Pellets. Das kann mit einem zunehmend ungünstiger werdenden Verhältnis von Tablettendurchmesser zu Pelletdurchmesser erklärt werden. Für kleine Pellets beträgt das Verhältnis 23:1, für mittelgroße 15:1 und für die großen Pellets errechnet sich ein Wert von 11:1. Um eine gleichmäßige Matrizenfüllung zu gewährleisten, wird in der Literatur ein Verhältnis von mindestens 10:1 gefordert [14, 107].



Diagr. 4-37: Gleichförmigkeit von Masse und Gehalt bei Tabletten mit unterschiedlicher Pelletgröße
(MW aus 3 Mischungen mit unterschiedlichem Weichmacheranteil)

4.1.3.4.3 Bruchfestigkeit und Zerfall

Bruchfestigkeit und Zerfallszeit der Tabletten werden durch den Größenunterschied der Pellets nicht beeinflusst.

	570 µm	840 µm	1140 µm
10% 1,2-PG	64 ± 4	67 ± 5	66 ± 4
20% 1,2-PG	57 ± 3	65 ± 5	67 ± 2
30% 1,2-PG	60 ± 5	61 ± 6	64 ± 5

Tab. 4-6: Bruchfestigkeit [N] von Tabletten mit unterschiedlicher Pelletgröße

Die Zerfallszeit sämtlicher Tablettenchargen beträgt ungefähr eine Minute.

Tabletten, die aus kleinen Pellets hergestellt wurden, zeigten sowohl geringere Massen- und Gehaltsschwankungen als auch eine geringere Wirkstofffreisetzung bei der Magensaftresistenzprüfung als Tabletten mit größeren Pellets. Für alle weiteren Versuche werden deshalb Pellets mit einem Durchmesser von 570 µm und einem Weichmacheranteil von 30% Propylenglykol eingesetzt.

4.1.4 Trägermatrix

4.1.4.1 Anforderungen

Tablettierhilfsstoffe, die zur Ausbildung von Trägermatrizes für zerfallende Pellettabletten verwendet werden, müssen vor allem drei Anforderungen erfüllen:

1. Um Pelletdeformationen und daraus resultierende Filmrupturen zu minimieren, sollte die durch das Stempelwerkzeug in das Haufwerk eingebrachte Kompressionsenergie von der Hilfsstoffmatrix und nicht von den Pellets absorbiert werden. Bisherige Untersuchungen [10, 27, 103, 104, 118] haben gezeigt, dass sich dafür vor allem Materialien eignen, die über eine hohe plastische Verformbarkeit verfügen. Picker [101] hingegen erachtet Materialien mit einem hohen Anteil an elastischer Verformung als geeigneter, da diese einen großen Teil der Kompressionsenergie wieder freisetzen und das Tablettiergut auf diese Weise geringerem mechanischem Stress ausgesetzt wird.
2. Die Hilfsstoffe sollten außerdem eine gute Kompaktierbarkeit aufweisen, das heißt bereits bei geringen Pressdrücken ausreichend feste Komprimata bilden [86].
3. Nach Kontakt mit wässrigem Medium müssen die Pellets aus der Arzneiform möglichst schnell freigegeben werden. Dazu ist ein schnelles Auflösen bzw. ein rascher Zerfall der Hilfsstoffmatrix notwendig.

Allgemeine Anforderungen an Tablettierhilfsstoffe wie hohe Kompressibilität und gutes Fließverhalten sind ebenfalls wünschenswert.

In allen bisherigen Versuchen wurde eine Tablettierhilfsstoffmischung aus zwei Teilen Avicel PH101, einem Teil Kollidon CL und einem Teil PEG 4000 F eingesetzt.

Untersuchungen von Torrado und Augsburg [118] hatten gezeigt, dass diese Mischung, verglichen mit anderen Hilfsstoffen, einen besonders hohen protektiven Effekt für die Filmhüllen aufweist.

Die Hilfsstoffmischung besitzt aufgrund ihrer Partikelform und der geringen Partikelgröße aber nur eine mäßige Fließfähigkeit, was für eine Direkttablettierung wenig vorteilhaft ist. Ein größeres Problem ist jedoch die geringe physikalische Stabilität der Tabletten. Aufgrund der hohen Anteile an stark hygroskopischen Stoffen wie Kollidon Cl und PEG 4000F wurde bereits während eines Einlagerungszeitraums von vier Wochen (25 °C, 60% relative Feuchte, offene Lagerung) eine erhebliche Feuchteaufnahme und Quellung beobachtet. Diese führte zu einer deutlichen Abnahme der Tablettenbruchfestigkeit und einem starken Anstieg der Zerfallszeiten (s. Diagr. 4-70 u. 4-71).

Vor diesem Hintergrund sollen deshalb verschiedene gebräuchliche Füll- und Bindemittel auf ihre Eignung als Hilfsstoffmatrix für Pellettabletten untersucht werden.

4.1.4.2 Hilfsstoffauswahl

Die gängigen Füllstoffe lassen sich prinzipiell in fünf Gruppen einteilen: Anorganische Salze, Zucker und Zuckeralkohole, Cellulose und Cellulosederivate, Stärke und Stärkeprodukte sowie coprozessierte Produkte [101].

Der in der Tablettierung am häufigsten eingesetzte Vertreter aus der Gruppe der anorganischen Salze ist das Dicalciumphosphatdihydrat. Es wurde deshalb nicht in der Auswahl mit berücksichtigt, weil die Verdichtung hauptsächlich durch Partikelbruch zustande kommt. Die Festigkeit der entstehenden Komprimat ist nur mäßig, da sie vornehmlich durch molekulare van-der-Waals-Kräfte bewirkt wird [101]. Außerdem führten schlechte Zerfallseigenschaften und unzureichender Schutz der Filmhüllen dazu, dass es bereits in vorherigen Arbeiten für die Tablettierung von Pellets mit funktionalen Überzügen als wenig geeignet eingestuft wurde [14, 118].

Mit Flowlac 100 und DC-Mannit wurden aus der Gruppe der Zucker und Zuckeralkohole zwei Vertreter ausgewählt. Bei *Flowlac 100* handelt es sich um sprühgetrocknetes α -Lactosemonohydrat. Beim Sprühtrocknungsprozess entstehen sphärische Partikel, die aus einzelnen α -Lactosemonohydratkristallen zusammengesetzt sind und von ca. 15% amorpher Lactose zusammengehalten werden. Amorphe Lactose besitzt sehr gute plastische Verformungseigenschaften, ein hohes Bindungspotential und ist zudem gut löslich. Damit zeichnet sich

sprühgetrocknete Lactose durch plastisches Verformungsverhalten aus, welches von Fragmentierung der enthaltenen α -Lactosemonohydratkristalle begleitet wird [101]. Flowlac 100 ist nach Herstellerangaben aufgrund seiner hervorragenden Fließfähigkeit besonders für die Direkttablettierung geeignet.

DC-Mannit ist sprühgetrocknetes D-Mannitol, das über eine sehr gute Kompaktibilität verfügt [47] und zur Direkttablettierung eingesetzt werden kann.

Mikrokristalline Cellulose wird durch saure Partialhydrolyse und Sprühtrocknung aus gemahlenem Zellstoff gewonnen. Sie weist im Vergleich zur Pulvercellulose einen wesentlich niedrigeren Polymerisationsgrad (DP 200-300 [35]) auf und besteht zu 30% aus amorphen Bereichen und zu 70% aus Mikrokristallen. MCC zeigt hauptsächlich plastische Verformung, bei niedriger Verdichtung sind auch Teile an elastischer Verformung zu erkennen. Mikrokristalline Cellulose gilt als der Tablettierhilfsstoff mit den besten Bindungseigenschaften [35, 90]. Die Tabletten zeigen schon bei geringer Verdichtung hohe Bruchkräfte bei gleichzeitig ausgezeichneten Zerfallszeiten. Die Bindungen beruhen hauptsächlich auf Wasserstoffbrückenbindungen, zu einem kleinen Teil auch aus mechanischen Verhakungen [35, 95]. Die verschiedenen MCC-Typen werden durch Variation der mechanischen Bearbeitung sowie der Hydrolyse- und Sprühtrocknungsbedingungen in ihren Eigenschaften modifiziert. Sie unterscheiden sich im Wesentlichen hinsichtlich Partikelform und -größe sowie dem Wassergehalt. Die ungleichmäßigen, fasrigen Partikel des *Avicel PH101* besitzen eine mittlere Teilchengröße von 50-60 μm , während es sich bei *Avicel PH200* um annähernd sphärische Partikel einer mittleren Teilchengröße von ca. 180-200 μm handelt. Der Wassergehalt beider Typen beträgt laut Spezifikation 5%. *Avicel PH 200* hat eine höhere Schüttdichte und einen geringeren Hausner-Faktor als die feinere Qualität und resultiert in Tabletten mit einer besseren Massengleichförmigkeit [77], wohingegen *Avicel PH101* eine etwas höhere Kompaktierbarkeit und Kompressibilität besitzt [90].

Microcelac 100 ist ein coprozessiertes Produkt aus 75% sprühgetrocknetem α -Lactosemonohydrat und 25% mikrokristalliner Cellulose. Es verbindet die Vorzüge von Lactose als Füllstoff mit der hervorragenden Bindekapazität der MCC. Aufgrund des vor allem an der Oberfläche befindlichen Anteils an mikrokristalliner Cellulose verformt sich die Substanz bei niedrigen Presskräften vor allem plastisch. Ein Erhöhen des Pressdrucks bewirkt ein Auseinanderbrechen der sprühgetrockneten Partikel und das sprödebrüchige Kompressionsverhalten der Lactosekristalle prägt die weitere Verformung [47]. Die Substanz verfügt über eine ausgezeichnete Fließfähigkeit und wurde als Hilfsstoff für die Direkttablettierung entwickelt.

Maisstärke besteht wie alle Stärken aus zwei Polysacchariden, der amorphen Amylose und dem partiell kristallinen Amylopektin. Bei der Tablettenherstellung wird sie als Füll- und Sprengmittel eingesetzt, wobei die resultierenden Tablettenfestigkeiten gering ausfallen. Stärke verformt sich zunächst elastisch, bei höherer Verdichtung dann auch plastisch. Aufgrund dieses Verformungsverhaltens wurde Maisstärke auch mit in die Untersuchung der Hilfsstoffe aufgenommen, da Picker [101] Substanzen mit elastischem Verformungsanteil für eine „schonende Tablettierung“ als geeigneter beurteilt. Maisstärke wurde ersatzweise für die eigentlich favorisierten Carrageenane eingesetzt, da diese bei Kontakt mit wässrigen Medien ein Gel bilden und somit kein schneller Zerfall bzw. rasches Auflösen der Hilfsstoffmatrix gegeben ist.

Pulverförmiges *Polyethylenglykol 4000* zählt eigentlich nicht zu den bevorzugten Füll- und Bindemitteln bei der Tablettenherstellung, sondern wird hauptsächlich als wasserlösliches Schmiermittel eingesetzt. PEG zeigt einen besonderen Verdichtungsmechanismus. Der weitaus größte Anteil der Volumenreduktion wird durch plastische Deformation bei geringem Druckanstieg durchlaufen. Anschließend kommt es zu oberflächlichen Verschmelzungen von Partikelunebenheiten und infolgedessen zu einer fast vollständigen Ausfüllung des Hohlraumvolumens durch Sinterbrücken [76]. Aufgrund der außergewöhnlichen plastischen Verformbarkeit wurden Polyethylenglykole mit mittleren Molekülmassen in der Literatur mehrfach als geeignete Hilfsstoffe für die Tablettierung von Pellets mit funktionalen Überzügen beschrieben und deshalb mit in die Betrachtung einbezogen [10, 118].

4.1.4.3 Versuchsmodell

Die aufgrund ihrer Verdichtungseigenschaften ausgewählten Hilfsstoffe

- Avicel PH 101
- Avicel PH 200
- Microcelac 100
- Flowlac 100
- DC-Mannit
- PEG 4000 F
- Maisstärke

werden mit jeweils 0,5% Magnesiumstearat gemischt und auf einer Exzenterpresse Korsch EK0-DMS mit ansteigenden Presskräften zu biplanen Tabletten mit einem Durchmesser von 10 mm und einer ungefähren Tablettenmasse von 350 mg verpresst.

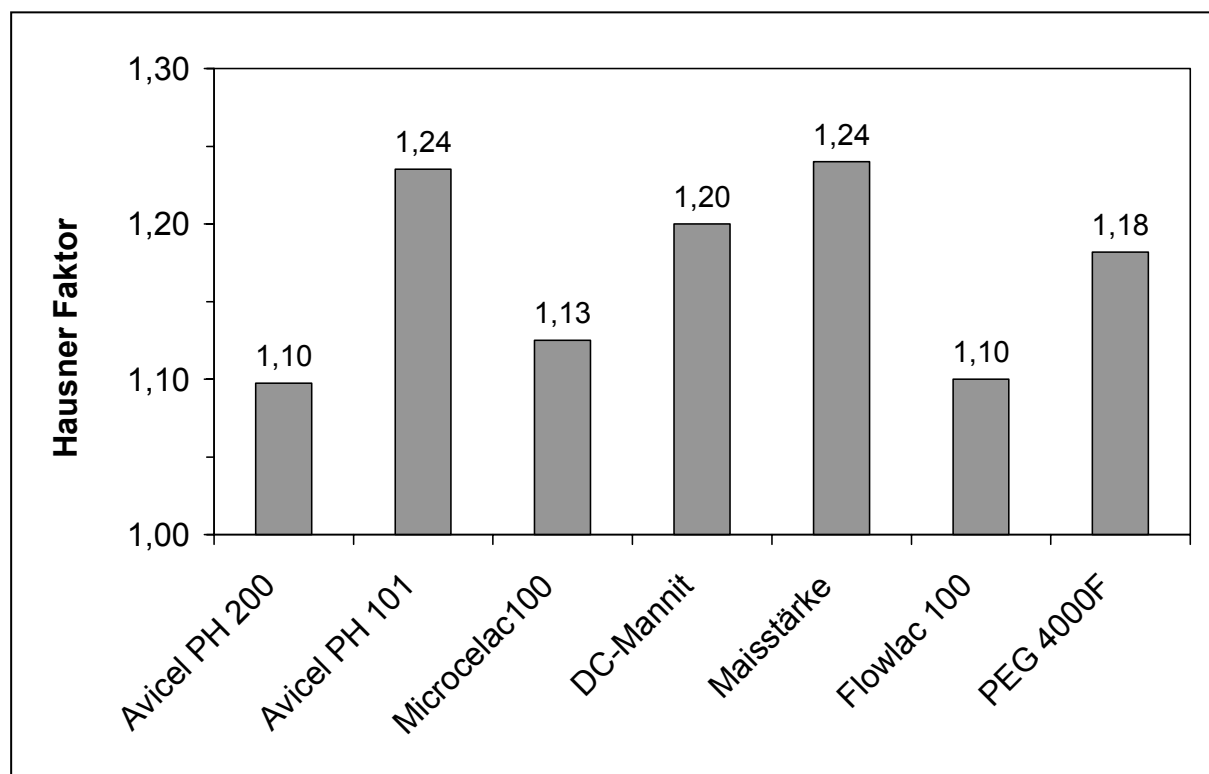
4 Versuchsdurchführung und Ergebnisse

Untersucht und bewertet werden Fließfähigkeit, Komprimierbarkeit und Kompaktierbarkeit der Hilfsstoffe sowie die Zerfallszeit der resultierenden Komprimat.

4.1.4.4 Eigenschaften der Hilfsstoffe und Hilfsstofftabletten

4.1.4.4.1 Fließfähigkeit

Die zur Berechnung des Hausner-Faktors notwendige Schütt-Stampfdichte der Hilfsstoffmischungen wird wie in Kap. 3.3.1.1 beschrieben bestimmt.



Diagr. 4-38: Hausner-Faktoren der Tablettierhilfsstoffe

Hilfsstoffe mit niedrigen Hausner-Faktoren werden sich im Lauf des Verpressens aufgrund von Vibration bzw. Gutbewegung im Füllschuh oder Fülltrichter weniger stark verdichten als solche mit großen Differenzen im Schütt- und Stampfvolumen. Indiz für eine Verdichtung der Tablettiermischung ist das stetige Ansteigen des Tablettengewichts mit zunehmender Tablettierzeit. Pulver mit niedrigem Hausner-Faktor zeichnen sich außerdem durch eine hohe Fließfähigkeit aus, was zu einer

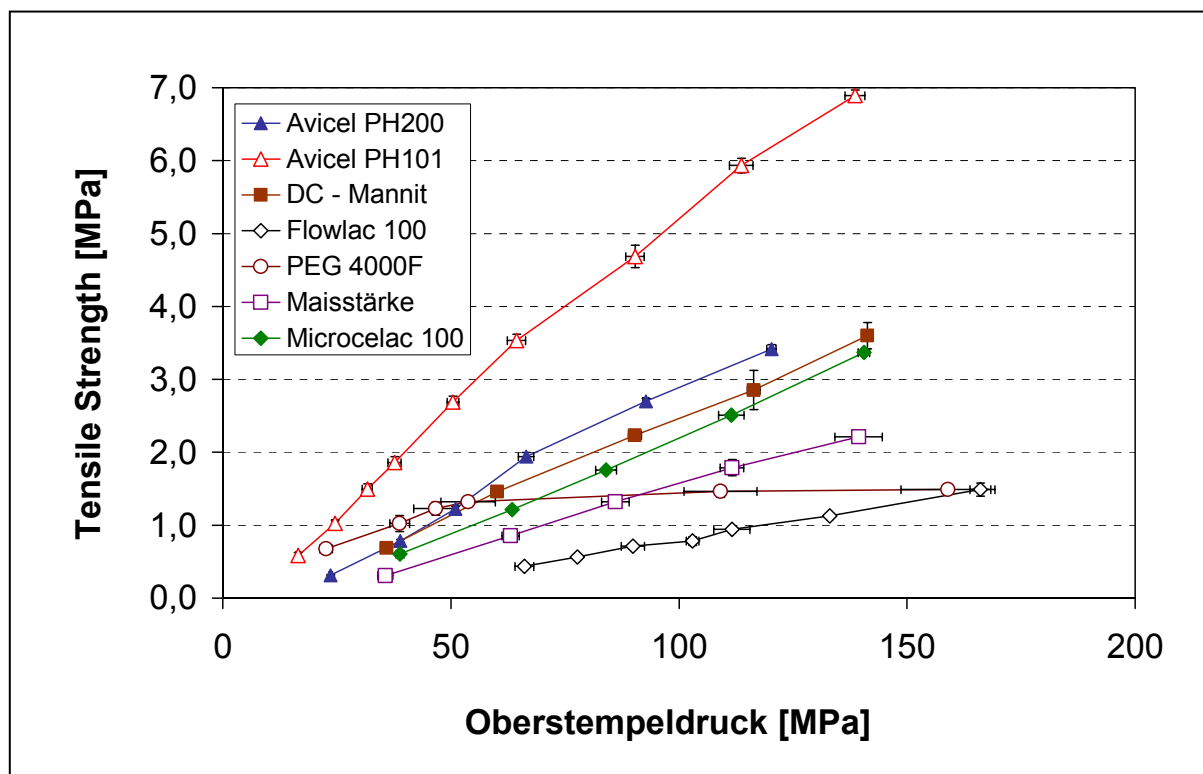
4 Versuchsdurchführung und Ergebnisse

gleichmäßigeren Matrizenbefüllung führt und geringere Schwankungen in Gleichförmigkeit von Masse und Gehalt zur Folge hat. Die annähernd sphärischen Produkte Avicel PH 200, Flowlac 100 sowie Microcelac 100 sind den anderen Hilfsstoffen in diesem Punkt überlegen.

Rangfolge	Hilfsstoff	Hausner - Faktor
1	Avicel PH 200	1,10
	Flowlac 100	1,10
3	Microcelac 100	1,13

Tab. 4-7: Rangfolge der Hilfsstoffe beurteilt nach ihren Hausner-Faktoren

4.1.4.4.2 Kompaktierbarkeit



Diagr. 4-39: Presskraft-Bruchfestigkeitsprofil

Die Erstellung des Presskraft-Bruchfestigkeitsprofils dient der Beschreibung des Kompaktionsverhaltens von Pressmaterialien: Je steiler der Anstieg von Bruchfestigkeit bzw. Tensile strength mit zunehmender Presskraft bzw. Oberstempeldruck, desto besser lässt sich das Pulver kompaktieren.

Man geht davon aus, dass die auftretenden Bindungskräfte in Tabletten zu einem großen Teil aus van-der-Waals-Kräften bestehen. Kleinere Partikel bilden deshalb im Normalfall auch festere Komprimata aus als größere Partikel, weil aufgrund der größeren Anzahl von Kontaktpunkten in stärkerem Maße van-der-Waals-Wechselwirkungen auftreten können.

Das ist ein Grund dafür, weshalb zum Beispiel das Presskraft – Bruchfestigkeitsprofil von Avicel PH101 (Teilchengröße $\approx 50 \mu\text{m}$) einen steileren Anstieg zeigt als das von Avicel PH200 (Teilchengröße $\approx 190 \mu\text{m}$).

Die Hauptursache für das Auftreten unterschiedlicher Bruchfestigkeiten bei den beiden Avicel-Sorten ist jedoch im Mischen der Hilfsstoffe mit je 0,5% m/m Magnesiumstearat zu suchen. Die Zugabe eines Schmiermittels in der Tablettierung ist notwendig, um die auftretenden Reibungskräfte an der Matrizenwandung zu reduzieren. Es bildet während des Mischvorgangs einen Film um die Partikel des Hilfsstoffs. Das reduziert nicht nur die interpartikulären Reibungskräfte, sondern auch die Anziehungskräfte zwischen den einzelnen Partikeln. Wie stark die Anziehungskräfte reduziert werden, hängt von der Partikelgröße, der Oberflächenrauigkeit und der Form der Hilfsstoffpartikel ab. Deshalb wird sich auf den größeren, rundlichen Partikeln des Avicel PH200 auch eher ein Schmiermittelfilm ausbilden können, der die intermolekularen Anziehungskräfte herabsetzt, als bei den kleinen, faserigen Strukturen des Avicel PH101 [35, 36].

Des Weiteren ist beim Vergleich der Profile zu beachten, dass auch zwischen dem Verformungsverhalten der Hilfsstoffe und der Schmiermittelempfindlichkeit ein Zusammenhang besteht: Die Schmiermittelempfindlichkeit einer Substanz nimmt mit zunehmender Sprödebrüchigkeit ab, da durch die Fragmentierung der Partikel während der Kompression neue, schmiermittelfreie Flächen entstehen, an denen die Anziehungskräfte nicht herabgesetzt sind [65]. Da bei plastisch oder elastisch verformbaren Stoffen kein Bruch erfolgt, können sich hier auch keine neuen schmiermittelfreien Bereiche herausbilden, was zu einer stärkeren Reduzierung der Komprimatfestigkeit führt.

Das in der Literatur beschriebene besondere Verdichtungsverhalten von PEG 4000 F wurde bestätigt. Der weitaus größte Teil der Volumenreduktion wird durch plastische Deformation bei einem nur sehr geringen Druckanstieg von ungefähr 50 MPa erzielt. Bei einer Belastung über diesen Grenzwert hinaus beginnt die Substanz zu sintern. Mit zunehmendem Pressdruck nimmt die Porosität kaum mehr ab und die Bruchfestigkeit der Komprimata nur noch unwesentlich zu.

4 Versuchsdurchführung und Ergebnisse

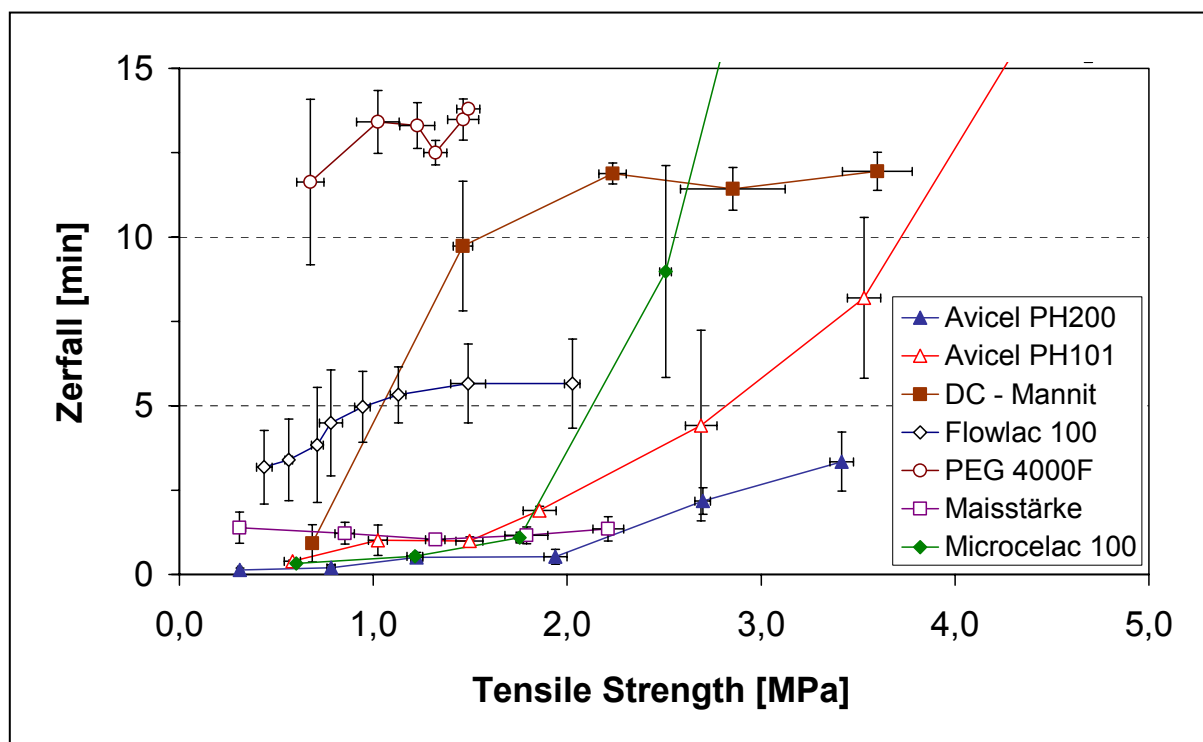
Den steilsten Geradenverlauf und somit die höchste Kompaktibilität weisen Avicel PH 101, Avicel PH 200, Microcelac 100 sowie DC-Mannit auf.

Rangfolge	Hilfsstoff	Geradensteigung
1	Avicel PH 101	0,052
2	Avicel PH 200	0,033
3	Microcelac 100	0,027
	DC - Mannit	0,027

Tab. 4-8: Rangfolge der Hilfsstoffe beurteilt nach ihrer Kompaktibilität

4.1.4.4.3 Zerfallszeit

Die Zerfallszeit der Tabletten wird gemäß Pharm. Eur. bestimmt (Kap. 3.3.3.3). Da Aussagen über die absolute Zerfallszeit von Tabletten nur bei gleichzeitiger Angabe der Bruchfestigkeiten sinnvoll sind, wurde die Zerfallszeit in einem Diagramm als Funktion der oberflächenbezogenen Bruchfestigkeit (engl. tensile strength) aufgetragen.



Diagr. 4-40: Tablettenzerfall

Um einen schnellen Zerfall der Trägermatrix möglichst ohne den Zusatz der stark hygroskopischen Supersprengmittel Crospovidon oder Croscarmellose gewährleisten zu können, sollten die eingesetzten Füll- und Bindemittel selbst schnelle Zerfallszeiten aufweisen. Allgemein werden bei wasserlöslichen Hilfsstoffen wie Mannitol, PEG oder Lactosemonohydrat längere Zerfallszeiten beobachtet als bei Substanzen, die nach Kontakt mit wässrigen Medien aufquellen und auf diese Weise den Zerfall der Komprimat bewirken. Die aus den beiden mikrokristallinen Cellulosen Avicel PH200 und Avicel PH101 sowie dem coprozessierten Microcelac 100 hergestellten Tabletten zeigten die besten Zerfallswerte. Diese lagen im praxisrelevanten Bereich bis zu einer Tensile strength von 2,0 MPa innerhalb einer Minute.

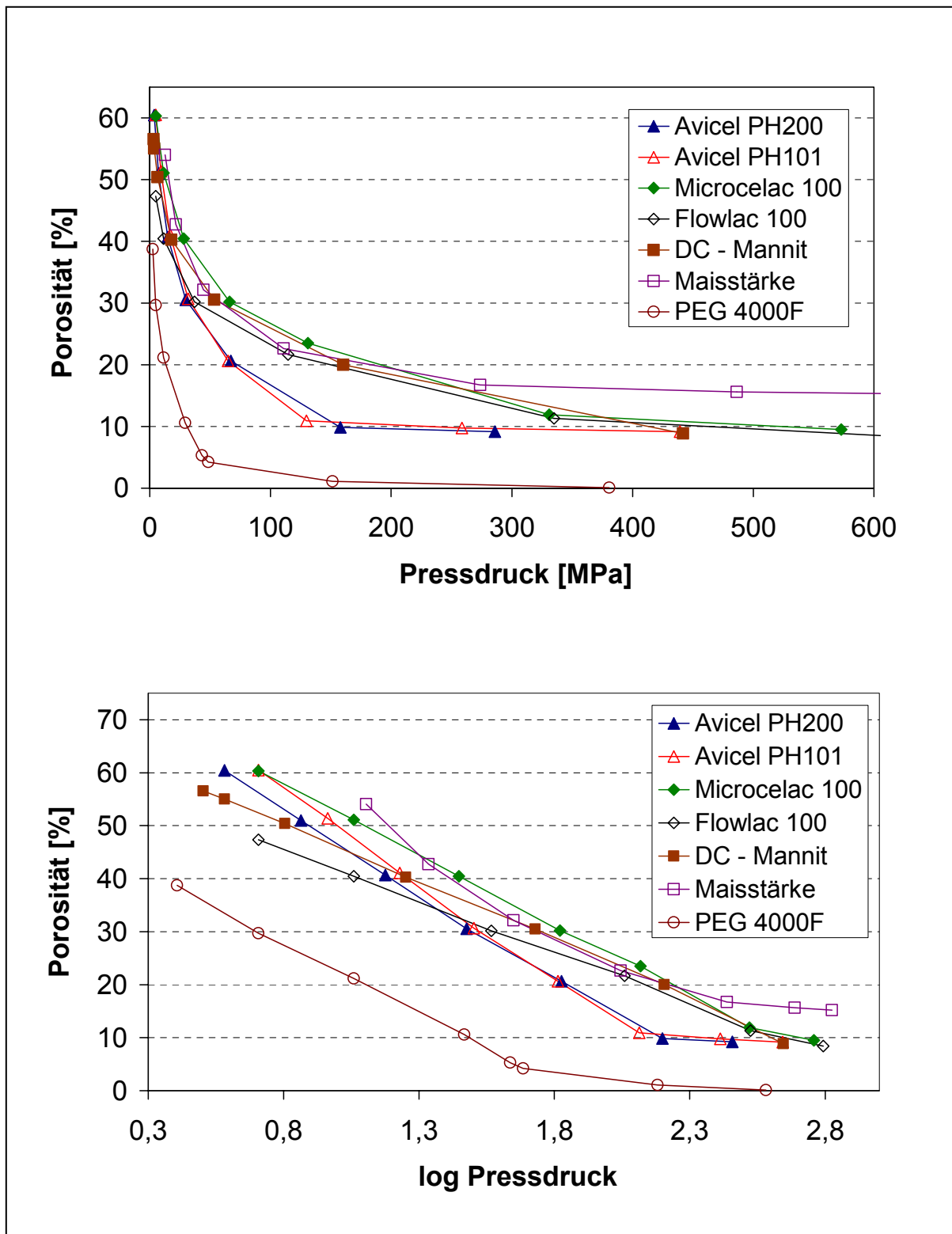
Rangfolge	Hilfsstoff	Zerfallszeit [min]
1	Avicel PH 200	≈ 0,5
2	Avicel PH 101	≈ 1,0
	Microcelac 100	≈ 1,0

Tab. 4-9: Rangfolge der Hilfsstoffe beurteilt nach ihrer Tablettenzerfallszeit

4.1.4.4 Komprimierbarkeit

Porositäts-Druck-Verläufe – Unter dem Begriff Komprimierbarkeit oder Kompressibilität versteht man allgemein die Fähigkeit einer Substanz unter Druck ihr Volumen zu reduzieren [86, 107]. Porositäts-Druck-Verläufe ermöglichen eine Aussage über das Verdichtungspotential von Materialien und beschreiben, wie stark sich eine Substanz komprimieren lässt und welche Presskraft man dafür benötigt.

Dazu werden die einzelnen Hilfsstoffe auf vergleichbare Restporositäten komprimiert und die resultierende Presskraft aufgezeichnet. Das genaue Vorgehen ist in Kap. 3.2.3.3.1 beschrieben. Die unter Berücksichtigung der elastischen Rückdehnung ermittelte Porosität wird als Funktion des Pressdrucks aufgetragen (Diagr. 4-41). Um die Auswertung zu vereinfachen, kann der Plot durch halblogarithmische Auftragung linearisiert werden (Diagr. 4-42). Je steiler und linearer der Kurvenast abfällt, umso höher ist die Kompressibilität der Substanz zu bewerten (Tab. 4-10).



Diagr. 4-41 und 4-42: Kompressibilität der Hilfsstoffe

Rangfolge	Hilfsstoff	Steigung	Achsenabschnitt	Korr.koeff. R ²
1	Avicel PH 101	-35,21	85,14	0,9986
2	Avicel PH 200	-32,21	78,84	0,9989
3	Microcelac 100	-26,58	79,10	0,9995

Tab. 4-10: Rangfolge der Hilfsstoffe beurteilt nach ihrer Kompressibilität

Heckel-Plots - In der Literatur finden sich zahlreiche auf Porositäts-Druck-Verläufen basierende Modellgleichungen zur Beschreibung des Verdichtungsverhaltens von Materialien (z.B. Kawakita und Lüdde). Die Gleichung nach Heckel ist in der Pharmazie wahrscheinlich am weitesten verbreitet. Sie lautet:

$$\ln\left(\frac{1}{1-d_{rel}}\right) = k \cdot P + \ln\left(\frac{1}{1-\rho_s}\right)$$

wobei

d_{rel} = relative Dichte; d_0 = scheinb. Dichte des Schüttguts, P = Pressdruck; k = Materialkonstante

Mit Hilfe des Heckel-Plots können Aussagen über das dominierende Verdichtungsverhalten einer Substanz getroffen werden. Anhand der Kurvenverläufe kann man erkennen, ob sich das Material vorwiegend elastisch oder plastisch verformt oder ob das Verdichtungsverhalten von Spröbruch geprägt ist. Kap. 3.2.3.3.2 gibt Auskunft über den theoretischen Hintergrund, die möglichen Mess- und Berechnungsmethoden sowie die Interpretation und Auswertung der Heckel-Plots.

Zur Charakterisierung des Verformungsverhaltens werden in dieser Arbeit zwei Kennzahlen verwendet:

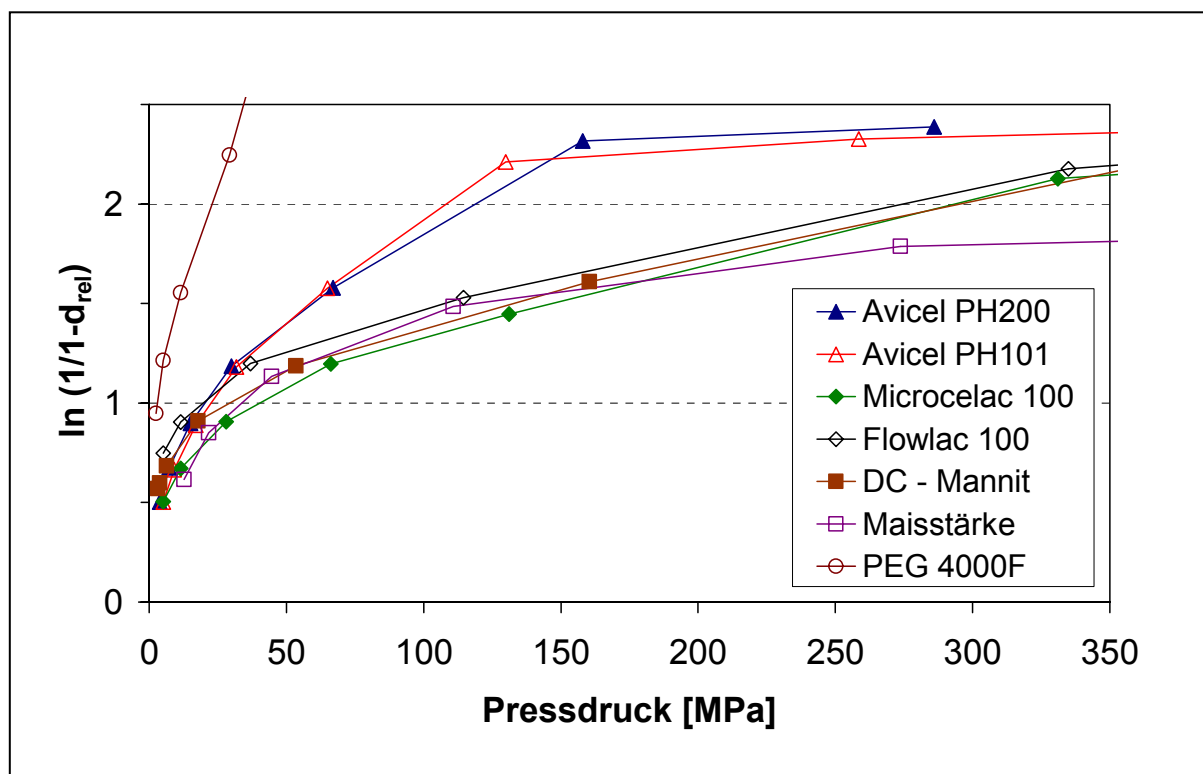
- Das Ausmaß von Umlagerung und Fragmentation zu Beginn des Verdichtungsvorgangs wird mit Hilfe des **Korrelationskoeffizienten** der nicht linearen Phase des Plots ausgewertet.
- Aus dem Kehrwert der Geradensteigung bei höheren Pressdrücken wird der **yield-Wert** errechnet, der als Maß für die plastische Verformbarkeit einer Substanz gilt.

Torrado und Augsburgers haben Theophyllin-Pellets mit einem Eudragit RS-Überzug zusammen mit unterschiedlichen Füll- und Bindemitteln zu Tabletten verpresst [118]. Die Reihenfolge der entstandenen Filmschäden korrelierte mit den yield-Werten der Heckel-Plots. Die Freisetzungsprofile der Tabletten, die aus Hilfsstoffen mit kleinem

4 Versuchsdurchführung und Ergebnisse

yield-Wert und hoher plastischer Verformbarkeit hergestellt wurden, zeigten geringere Abweichungen vom ursprünglichen Verlauf der unverpressten Pellets. Daraus kann gefolgert werden, dass sobald die Trägermatrix der Pellettablette einen ausreichend hohen Anteil an Stoffen mit hoher plastischer Verformbarkeit besitzt, sich bei der Komprimierung vorzugsweise die Matrix verformen wird, während die Form der Pellets erhalten bleibt. Auf diese Weise werden die Filmüberzüge der Pellets einer geringeren mechanischen Belastung ausgesetzt [10, 76].

Außerdem vermögen sie die durch das Stempelwerkzeug in das Pulverbett eingebrachte kinetische Energie besser als sprödebrüchige oder elastisch verformbare Materialien in Bindungsenergien umzuwandeln und bilden deshalb festere Komprimata aus.



Diagr. 4-43: Heckel-Plots der Hilfsstoffe

Die Auswertung der Kurvenverläufe (Tab. 4-11) bestätigt frühere Untersuchungen anderer Autoren [27, 118]. Polyethylenglykol zeigt bereits bei geringen Pressdrücken eine außerordentlich starke plastische Verformung. Auch die beiden mikrokristallinen Cellulosen besitzen geringe yield-Werte und demzufolge eine sehr gute plastische Verformbarkeit.

Microcelac 100, Flowlac 100 und DC-Mannit zeigen bereits zu Beginn der Verdichtung ein größeres Ausmaß an Fragmentation. Auch die yield-Werte bei größeren Presskräften liegen im Vergleich zu PEG und MCC höher.

4 Versuchsdurchführung und Ergebnisse

Maisstärke zeigt erwartungsgemäß die geringste plastische Verformbarkeit von allen untersuchten Tablettierhilfsstoffen. Der Wert des Korrelationskoeffizienten der Regressionsgeraden in Phase 2 von 0,9225 gibt die Abweichung von der Geraden an, was für einen ausgeprägten Anteil an elastischer Verformung spricht.

Hilfsstoff	Phase 1 $\varepsilon > 0,3$	Phase 2 $0,3 > \varepsilon > 0,1$	
	Korr.koeff. R^2	Yield pressure	Korr.koeff. R^2
PEG 4000F	0,9979	21,7 ¹⁾	----
Avicel PH101	0,9790	96,2	0,9972
Avicel PH200	0,9686	114,9	0,9960
Microcelac 100	0,9486	285,7	0,9993
Flowlac 100	0,9647	312,5	0,9927
DC-Mannit	0,9321	322,6	0,9948
Maisstärke	0,9630	370,4	0,9225

¹⁾ Aufgrund der fehlenden nichtlinearen Initialphase wurde bei PEG 4000F nicht in Phase 1 und Phase 2 unterschieden.

Tab. 4-11: Auswertung der Heckel-Plots

Wie erwartet gibt es keinen einzelnen Hilfsstoff, der den anderen in sämtlichen Prüfkriterien überlegen ist. Um die Schwächen der Einzelkomponenten zu kompensieren, wird eine Mischung der beiden mikrokristallinen Cellulosen Avicel PH101 und Avicel PH200 als am sinnvollsten erachtet (Tab. 4-12). Sie kombiniert den Vorteil einer außerordentlichen Tablettenbruchfestigkeit und plastischen Verformbarkeit schon bei geringen Pressdrücken mit exzellenter Fließfähigkeit und schnellem Tablettenzerfall [77].

Prüfkriterium	Rangfolge	
	Avicel PH101	Avicel PH200
Fließfähigkeit	6	1
Tablettenzerfall	2	1
Kompaktierbarkeit	1	2
Komprimierbarkeit	1	2
Plastische Verformbarkeit	2	3

Tab. 4-12: Rangfolge der ausgewählten Hilfsstoffe bei den einzelnen Prüfkriterien

4.1.5 Stempelgeometrie

Vor allem der Versuch zum Einfluss des Pelletanteils in der Tablette hat gezeigt, dass Beschädigungen der Filmüberzüge nicht nur durch den gegenseitigen Kontakt der Pellets verursacht werden. Auch Tabletten, deren Pellets innerhalb der Hilfsstoffmatrix in einer Zufallsmischung vorliegen, zeigen eine höhere Wirkstofffreisetzung als die unverpressten Pellets. Demzufolge müssen Filmrupturen vor allem bei stark deformierten Pellets an der Tablettenoberfläche auftreten, da diese am wenigsten durch die Hilfsstoffmatrix vor der mechanischen Belastung der Stempelwerkzeuge geschützt sind. Diese Beobachtungen stimmen mit den Ergebnissen von Aulton und Wagner überein [6, 123] und können durch REM-Aufnahmen bestätigt werden.

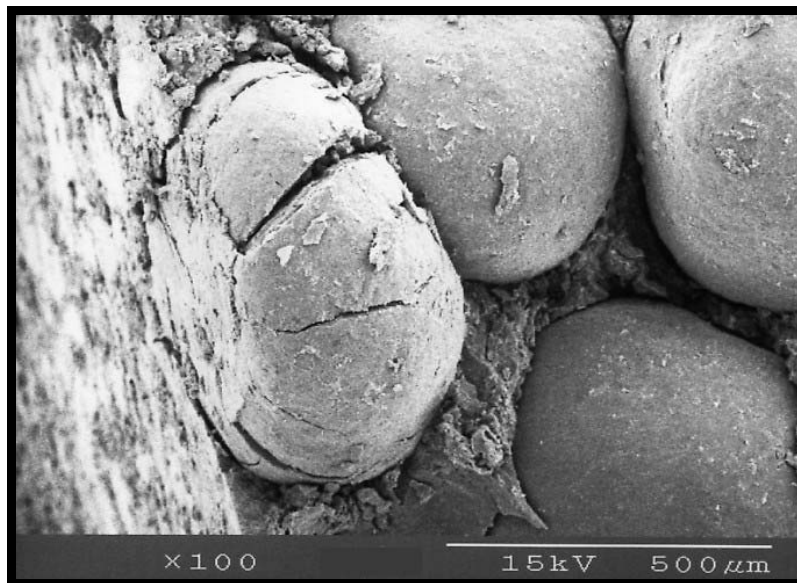
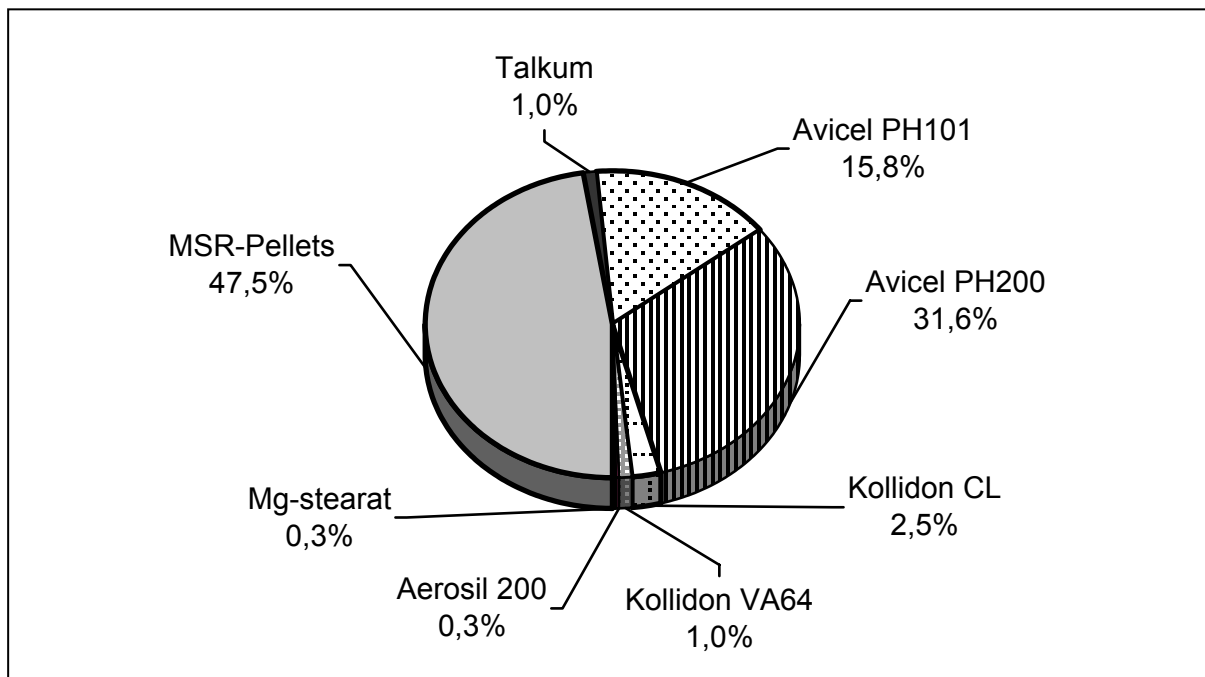


Abb. 4-9: Deformiertes Pellet mit Rissbildung an der Tablettenoberfläche. Die Filmhüllen der Pellets im Tabletteninneren zeigen keine Beschädigungen

Damit sollte durch Verwendung eines Tablettenformats mit einem geringeren Oberflächen-Volumenverhältnis der entstehende Tablettierschaden gesenkt werden können.

4.1.5.1 Versuchsmodell

Tabletten, die mit größeren oder gewölbten Werkzeugen hergestellt werden, besitzen ein geringeres Oberflächen-Volumenverhältnis. Um den Einfluss der Stempelgeometrie auf den entstehenden Tablettierschaden zu untersuchen, wird die in Diagramm 4-44 angegebene Tablettiermischung auf einer Exzenterpresse mit sechs unterschiedlichen Stempelformaten (Tab. 4-13) zu Tabletten verpresst. Die eingesetzten Paracetamol MSR-Pellets sind 570 µm groß und mit einem 6 mg/cm² dicken Eudragit L30D-55 Film überzogen. Der Weichmacheranteil beträgt 30% m/m Propylenglykol bezogen auf das Polymer.



Diagr. 4-44: Zusammensetzung der Tablettiermischung

Stempeldurchmesser [mm]	Werkzeugform	
	8	biplan
10	biplan	bikonvex
12	biplan	bikonvex

Tab. 4-13: Eingesetzte Stempelwerkzeuge

4 Versuchsdurchführung und Ergebnisse

Um den Einfluss des Oberflächen-Volumenverhältnisses auf den entstehenden Tablettierschaden beurteilen zu können, müssen alle Pressmassen den gleichen Verdichtungsgrad aufweisen. Im ersten Schritt wird deshalb ein Sollwert für die scheinbare Dichte (Massen-Volumenverhältnis m/V) der resultierenden Tabletten von $1,225 \pm 0,005 \text{ mg/mm}^3$ festgelegt. Danach wird eine für das jeweilige Stempelformat sinnvolle Tablettenmasse bestimmt und die erforderliche Tablettenhöhe H errechnet, auf die komprimiert werden muss, um das angestrebte Massen-Volumenverhältnis zu erzielen. Um die elastische Rückdehnung der Tabletten zu berücksichtigen, wird die erzielte Tablettenhöhe H 24 Stunden nach der Tablettierung mit einer Mikrometerschraube nachgemessen und daraus das tatsächliche Massen-Volumen- und Oberflächen-Volumenverhältnis bestimmt. Die dafür notwendigen Berechnungsformeln sind in Kap. 3.3.3.4 angegeben.

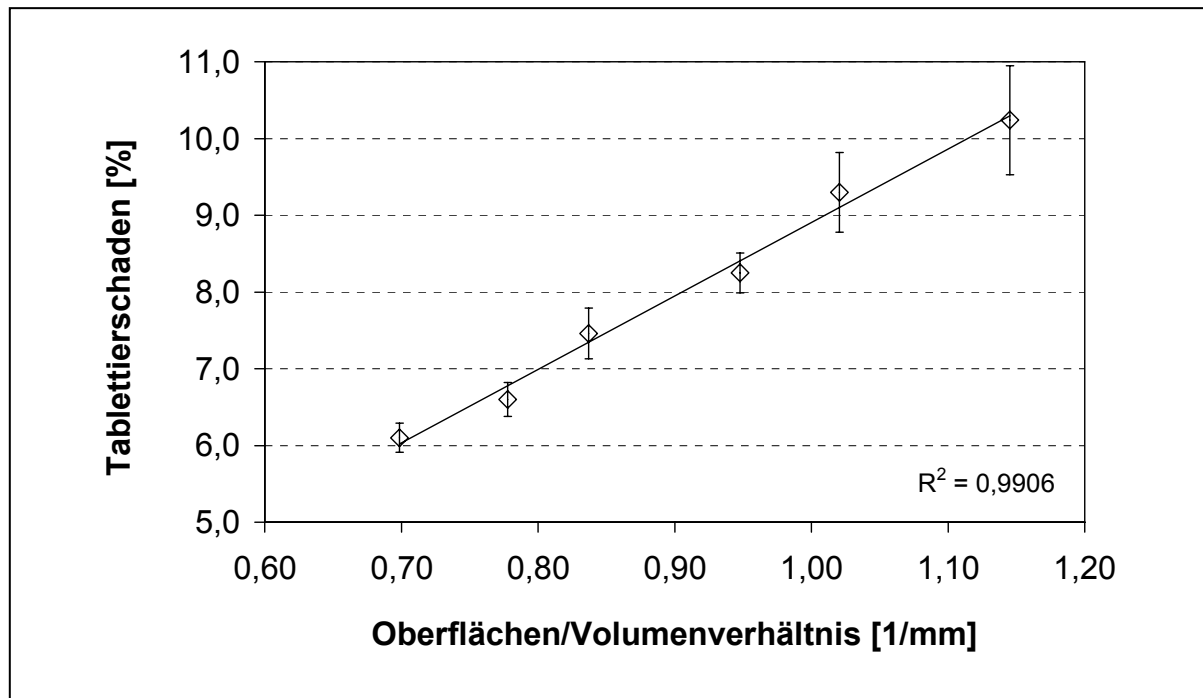
Bestätigt sich die Vermutung, dass Beschädigungen an den Filmüberzügen hauptsächlich durch den Kontakt mit den Stempelwerkzeugen verursacht werden, sollten die Tabletten mit dem günstigsten Oberflächen-Volumenverhältnis die geringste Wirkstofffreisetzung während der Magensaftresistenzprüfung zeigen.

4.1.5.2 Magensaftresistenzprüfung

Das Versuchsergebnis ist in Tabelle 4-14 und Diagramm 4-45 wiedergegeben.

Format	8 mm		10 mm		12 mm	
	biplan	bikonvex	biplan	bikonvex	biplan	bikonvex
Tablettenhöhe [mm]	3,10	3,83	3,65	4,59	4,50	5,53
Masse [mg]	191	191	351	351	623	623
Volumen [mm^3]	155,8	156,0	286,7	287,0	508,9	508,4
Oberfläche [mm^2]	178,4	159,2	271,7	240,2	395,8	355,2
m/V [mg/mm^3]	1,226	1,224	1,224	1,223	1,224	1,225
O/V [mm^{-1}]	1,15	1,02	0,95	0,84	0,78	0,70
Tablettierschaden [%]	$10,2 \pm 0,7$	$9,3 \pm 0,5$	$8,3 \pm 0,3$	$7,5 \pm 0,3$	$6,6 \pm 0,2$	$6,1 \pm 0,2$

Tab. 4-14: Tablettendaten



Diagr. 4-45: Korrelation O/V-Verhältnis - Tablettierschaden

Die Versuchsergebnisse bestätigen die zu Beginn angestellte Vermutung, dass vor allem die Filmüberzüge von Pellets an der Tablettenoberfläche zerstört werden. Ein größeres Oberflächen-Volumenverhältnis der Tablette bewirkt demzufolge auch ein größeres Ausmaß an Filmschäden. Aus diesem Grund sind bei der Herstellung von Pellettabletten gewölbte oder großformatige Werkzeuge zu bevorzugen, die ein günstigeres Oberflächen-Volumenverhältnis aufweisen.

Ein linearer Zusammenhang zwischen Oberflächen-Volumenverhältnis der Tablette und resultierendem Tablettierschaden wie hier beobachtet, kann nur dann auftreten, wenn die Tablettierschäden fast ausschließlich durch das Stempelwerkzeug verursacht werden. Das bedeutet, dass die entstehenden Filmschäden innerhalb der Tablettenmatrix bei Verwendung von ausreichend robusten Filmen und Pelletanteilen von weniger als 52% V/V vernachlässigbar klein sind.

4.2 Rezepturoptimierung auf der Exzenterpresse

Mit Hilfe der gewonnenen Erkenntnisse aus den vorangegangenen Versuchen soll abschließend die quantitative Zusammensetzung der Tablettiermischung optimiert werden.

Ziel ist es, mit dieser optimierten Formulierung folgende Kriterien zu erfüllen:

- RSD Masse: < 1,7% (Pharm. Eur. modifiziert) ¹⁾
- RSD Gehalt: < 5,0% (Pharm. Eur. modifiziert) ²⁾
- Zerfallszeit: 2 min (Pharm. Eur. modifiziert) ³⁾
- Wirkstofffreisetzung 2h 0.1N-HCl: < 10% (USP 25)

¹⁾ mit einer Wahrscheinlichkeit von 99,7% liegen alle Messwerte innerhalb Sollwert \pm 5%

²⁾ mit einer Wahrscheinlichkeit von 99,7% liegen alle Messwerte innerhalb Sollwert \pm 15%

³⁾ Pharm. Eur. fordert 15 min für nicht überzogene Tabletten

4.2.1 Versuchsmodell

Die besten Ergebnisse wurden in den bisherigen Versuchen erzielt mit

- PMEAFilmen, die 30% m/m Propylenglykol/Polymer als Weichmacher enthalten
- einer Polymerauftragsmenge von 6 mg/cm²
- Pellets einer Größe von ungefähr 600 μ m
- Pelletanteilen in der Tablette von 40-60% m/m
- den beiden mikrokristallinen Cellulosen Avicel PH101 und Avicel PH200 als Füll- bzw. Bindemittel

Unter Berücksichtigung dieser Vorgaben werden 15 Tablettiermischungen hergestellt, deren Zusammensetzung sich bezüglich des Mischungsverhältnisses von MSR-Pellets, Avicel PH101 und Avicel PH200 unterscheidet. Durch statistische Auswertung der resultierenden Tabletteneigenschaften soll das optimale Mischungsverhältnis ermittelt werden.

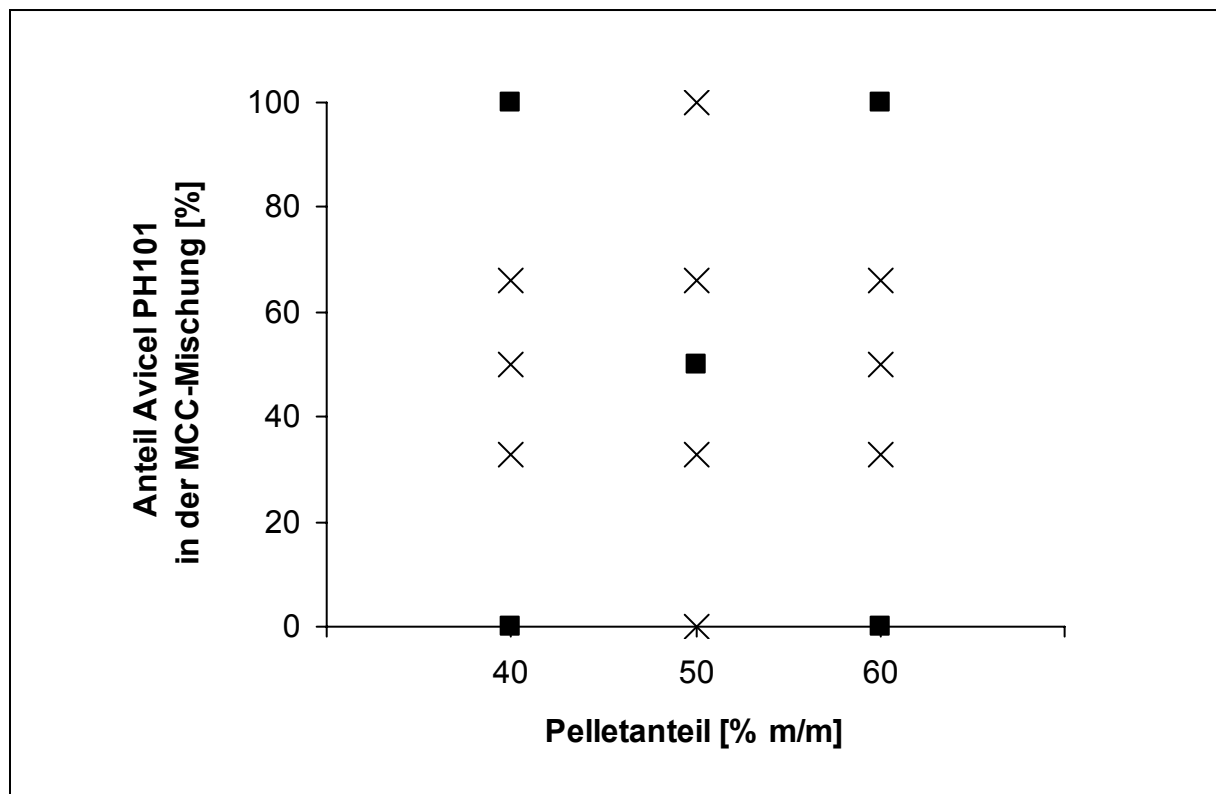
4 Versuchsdurchführung und Ergebnisse

Alle Formulierungen enthalten zudem als feststehende Bestandteile folgende Tablettierhilfsstoffe:

Feste Formulierungsbestandteile	Funktion	[%]
Talkum	Trennmittel für Pellets	0,4 – 0,6 ¹⁾
quervernetztes PVP	Zerfallhilfsmittel	2,5
Copolyvidon	Trockenbindemittel	1,0
Hochdisperses SiO ₂	Fließregulierungsmittel	0,3
Mg - stearat	Schmiermittel	0,3
Summe		4,5 - 4,7

¹⁾ 1% des eingesetzten Pelletanteils

Tab. 4-15: Feste Formulierungsbestandteile der Tablettiermischungen



Diagr. 4-46: Variable Formulierungsbestandteile der Tablettiermischungen

4 Versuchsdurchführung und Ergebnisse

Bezeichnung	MSR - Pellets [% m/m]	Avicel PH101 [% m/m]	Avicel PH200 [% m/m]	Feste Bestandteile [% m/m]	Anteil PH101 / MCC Mischung [% m/m]
M40_0	40,0	0,0	55,5	4,5	0
M40_33	40,0	18,5	37,0	4,5	33
M40_50	40,0	27,8	27,8	4,5	50
M40_66	40,0	37,0	18,5	4,5	66
M40_100	40,0	55,5	0,0	4,5	100
M50_0	50,0	0,0	45,4	4,6	0
M50_33	50,0	15,1	30,3	4,6	33
M50_50	50,0	22,7	22,7	4,6	50
M50_66	50,0	30,3	15,1	4,6	66
M50_100	50,0	45,4	0,0	4,6	100
M60_0	60,0	0,0	35,3	4,7	0
M60_33	60,0	11,8	23,5	4,7	33
M60_50	60,0	17,7	17,7	4,7	50
M60_66	60,0	23,5	11,8	4,7	66
M60_100	60,0	35,3	0,0	4,7	100

Tab. 4-16: Gesamtzusammensetzung der Tablettiermischungen

Die Mischungen zu je 500 g werden auf einer Exzenterpresse Korsch EK0-DMS zu biplanen, facettierten Tabletten mit einem Durchmesser von 10 mm und einer Masse von 350 mg verpresst. Die Zielbruchfestigkeit soll $80 \pm 5\text{N}$ betragen.

Vor allem zu Beginn des Tablettierens kann sich die Pressmasse durch die Gutbewegung im Füllschuh verdichten. Wenn eine solche Verdichtung auftritt, kann das an einem stetigen Anstieg der Tablettenmasse beobachtet werden. Gegen Ende der Tablettierzeit lässt der Druck der Pulversäule im Füllschuh nach und die Mischung kann sich wieder etwas auflockern, was dann zu sinkenden Tablettenmassen führt. Um beobachtete Effekte nicht aufgrund dieser beiden Phänomene zu verfälschen, werden die ersten 100 Tabletten jeder Charge verworfen. Danach wird das Tablettengewicht und die zur Erreichung der Zielbruchfestigkeit notwendige Presskraft noch einmal nachreguliert und anschließend mit konstant bleibenden Einstellungen 500 Tabletten gepresst, die in

4 Versuchsdurchführung und Ergebnisse

Fraktionen zu je 100 Stück gesammelt werden. Damit verbleibt genügend Pressmasse im Füllschuh, um ein Auflockern der Pulvermischung zu verhindern.

Zur Beurteilung der Fließfähigkeit der Tablettiermischungen wird das Schütt-Stampfvolumen bestimmt und daraus der Hausner-Faktor errechnet.

Das Erreichen der Zielbruchfestigkeit wird anhand von 10 Tabletten aus der ersten Fraktion der jeweiligen Charge überprüft und der dafür erforderliche Oberstempeldruck in einem Diagramm dargestellt.

Die Zerfallszeit ($n=6$) der Tabletten sowie der resultierende Tablettierschaden ($n=6$) wird aus der ersten Fraktion der jeweiligen Charge bestimmt.

Um eine etwaige Segregation der Tablettiermischung besser zu erkennen, wird der Wirkstoffgehalt von jeweils 10 Tabletten der ersten und letzten Fraktion bestimmt. Vor der Gehaltsbestimmung werden die Tabletten gewogen und unter Berücksichtigung des Pelletanteils der theoretische Gehaltswert errechnet.

Zur Prüfung auf Gleichförmigkeit der Masse (je $n=100$) werden alle Fraktionen herangezogen.

Um den Einfluss der Einzelkomponenten und ihrer Wechselwirkungen in den unterschiedlichen Mischungen auf die jeweiligen Zielgrößen quantifizieren und verifizieren zu können, werden die gewonnenen Daten ausgewählter Zielgrößen zusätzlich mit Hilfe multipler Regression (Statistica 6.0, StatSoft GmbH) statistisch ausgewertet.

Um herauszufinden, welchen Einfluss das Mischungsverhältnis von Pellets, Avicel PH101 und Avicel PH200 auf das Verdichtungsverhalten hat, werden von den mit einem Quadrat gekennzeichneten Tablettiermischungen (Eckpunkte sowie Zentralpunkt des Versuchsraums) Porositäts-Druck-Verläufe aufgenommen und mit der Modellgleichung nach Heckel („ejected tablet“-Methode) ausgewertet.

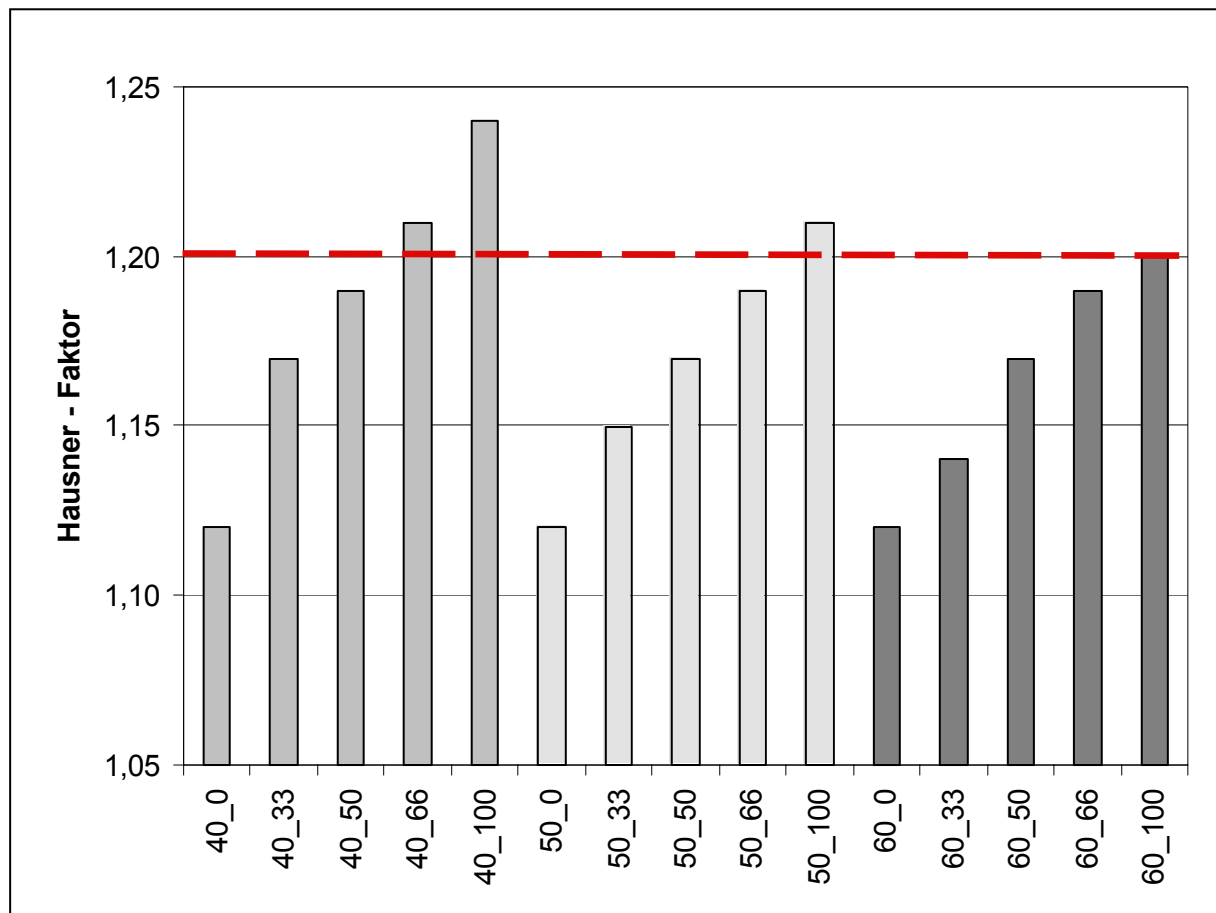
4.2.2 Eigenschaften von Pressmasse und Tabletten

4.2.2.1 Fließfähigkeit

Der Quotient aus Schütt- und Stampfvolumen kann Aufschluss über eventuell zu erwartende Dosierungsungenauigkeiten der Tablettenmasse geben. Je kleiner der Hausner-Faktor (HF) ist, desto homogener wird beim Tablettieren die Füllung der

4 Versuchsdurchführung und Ergebnisse

Matrize über die Zeit erfolgen. Die Massenabweichung der erhaltenen Komprimata wird demzufolge gering sein. Bei großen Zahlenwerten für HF wird sich durch die mechanischen Schüttelbewegungen im Füllschuh bzw. Vibrationen im Fülltrichter während des Tablettierens das Schüttvolumen dem Stampfvolumen annähern. Nachdem die Matrizenbefüllung volumetrisch erfolgt wird die Tablettenmasse, falls keine Korrektur erfolgt, im Laufe der Zeit genauso wie der Pressdruck zunehmen.

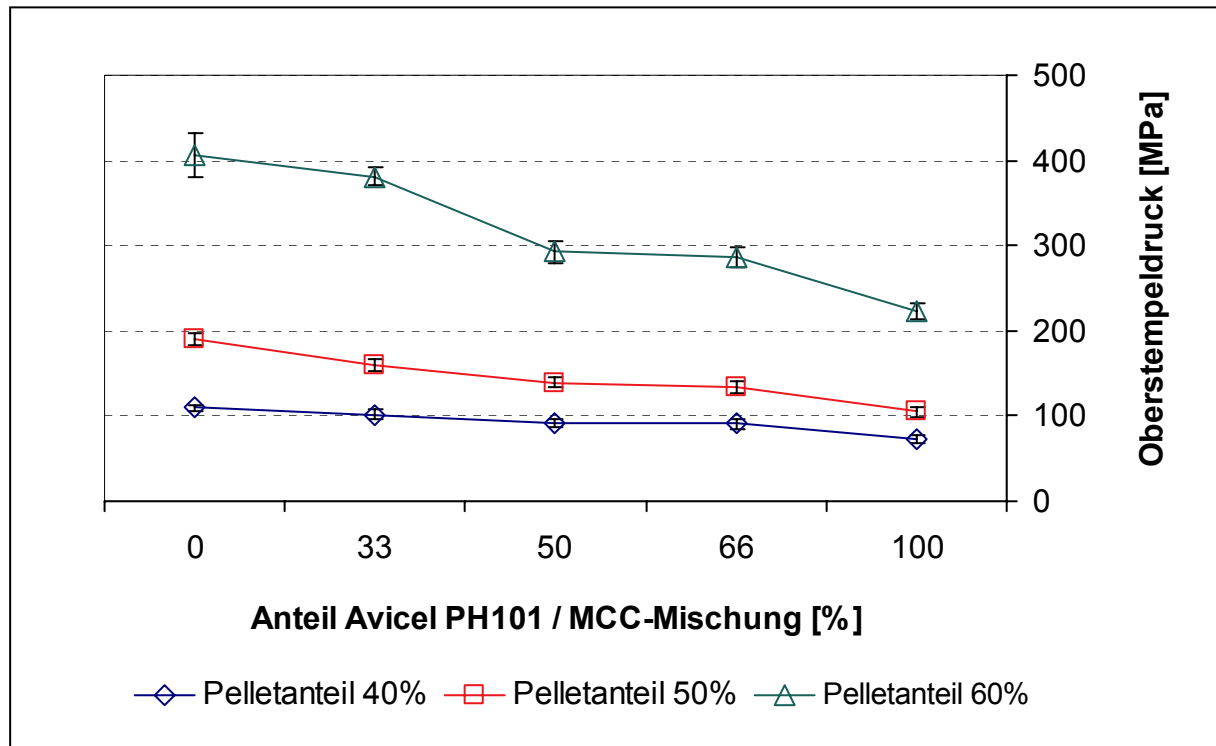


Diagr. 4-47: Hausner-Faktor der Tablettiermischungen

Der Hausner-Faktor ist zudem ein Maß für die Fließfähigkeit eines Pulvers. Ein guter HF ist in der Praxis kleiner als 1,16, bei Werten oberhalb 1,20 kann das Tablettieren vereinzelt schon zu Schwierigkeiten führen [107]. Wie zu erwarten, nimmt der HF mit steigendem „Grobkornanteil“ in der Tablettiermischung ab. Um HF-Werte kleiner gleich 1,20 zu erhalten, ist bei einem Pelletanteil von 40% m/m der Zusatz von 50% m/m des frei fließenden Avicel PH200 in der MCC-Mischung erforderlich. Mischungen mit 50% m/m Pelletanteil benötigen hierfür lediglich 33% Avicel PH200 und bei einem Pelletanteil von 60% m/m ist kein Avicel PH200-Zusatz notwendig.

4.2.2.2 Pressdruck

Um die Zielbruchfestigkeit der Tabletten von $80 \pm 5\text{N}$ zu erreichen muss mit steigender „Grobkornfraktion“ ein höherer Oberstempeldruck aufgewendet werden, da die Anzahl von Kontaktpunkten zur Ausbildung von interpartikulären Bindungskräften bei gröberen Partikeln vermindert ist (Diagr. 4-48).

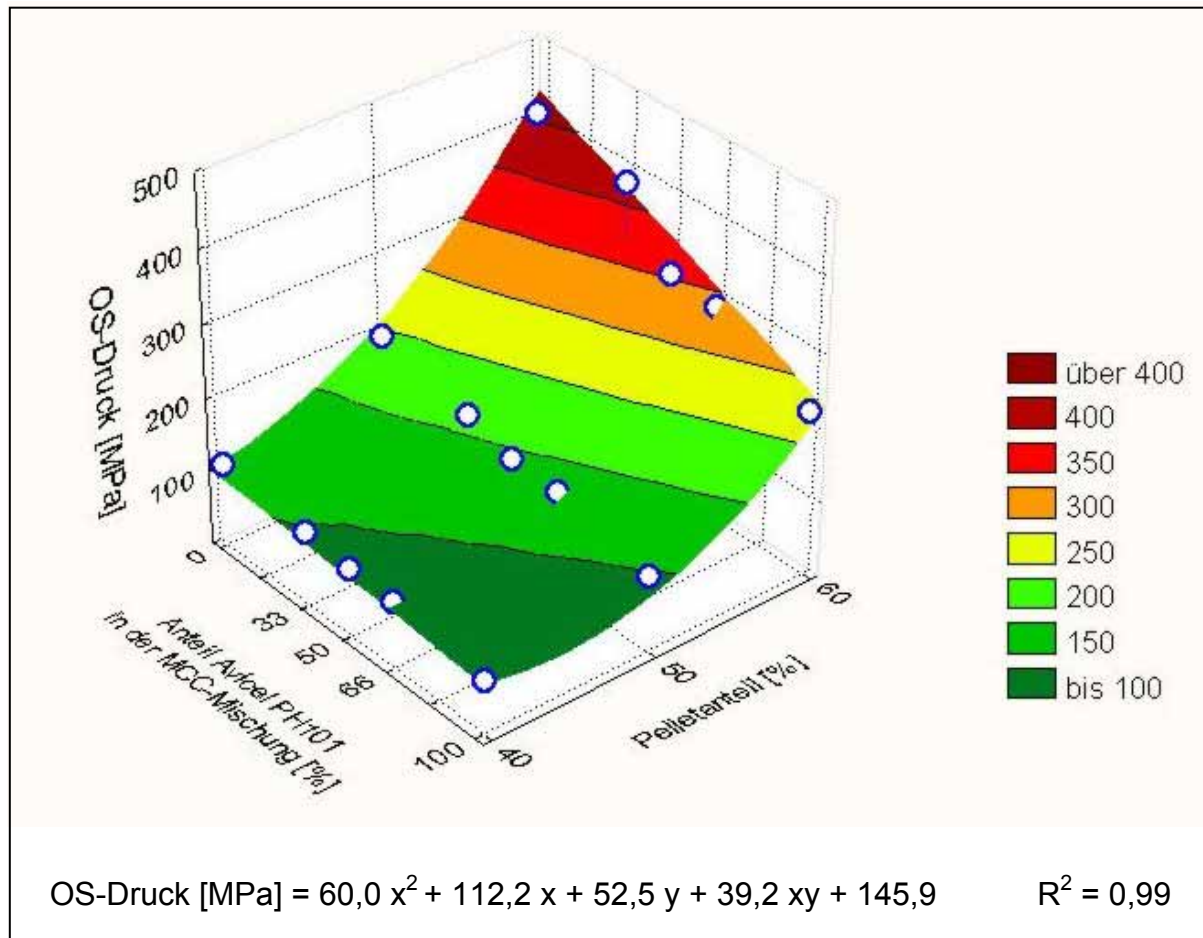


Diagr. 4-48: Erforderlicher Oberstempeldruck

Die statistische Auswertung der Versuchsdaten zeigt einen hochsignifikanten Zusammenhang zwischen den abhängigen Variablen Pelletanteil und Mischungsverhältnis und dem notwendigen Oberstempeldruck.

Gleichung und Plot der Regressionsfläche machen deutlich, dass die Zunahme des erforderlichen Oberstempeldrucks bei höheren Anteilen Avicel PH200 in der MCC-Mischung proportional verläuft. Mit zunehmendem Pelletanteil in der Tablette ist sogar ein überproportionaler Druckanstieg zu verzeichnen.

4 Versuchsdurchführung und Ergebnisse

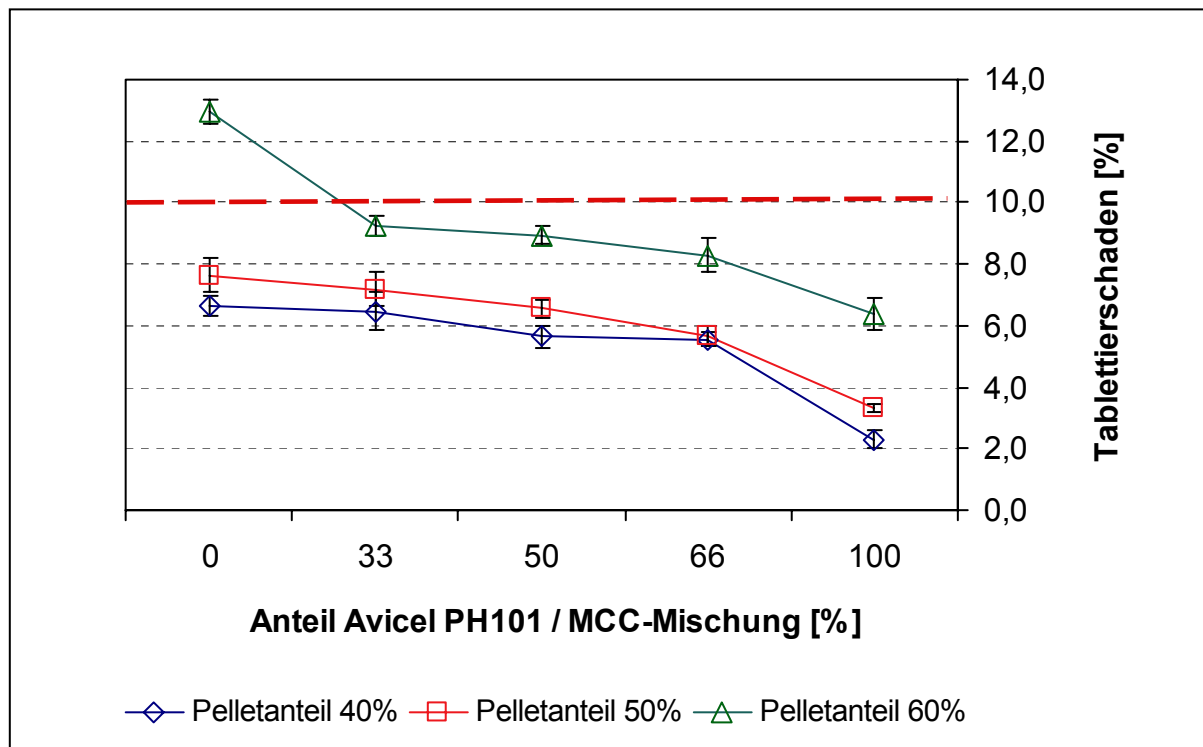


Diagr. 4-49: Regressionsflächenplot des erforderlichen Oberstempeldrucks

Signifikante Variable	x	x ²	y	xy
Bezeichnung	Pelletanteil		Mischungsverhältnis	Lineare WW
Wert des Koeffizienten	112,2	60,0	52,5	39,2
± 95% Konf. interv.	± 10,9	± 18,9	± 13,4	± 16,4

Tab. 4-17: Größe und Vertrauensbereich der Regressionskoeffizienten

4.2.2.3 Magensaftresistenzprüfung



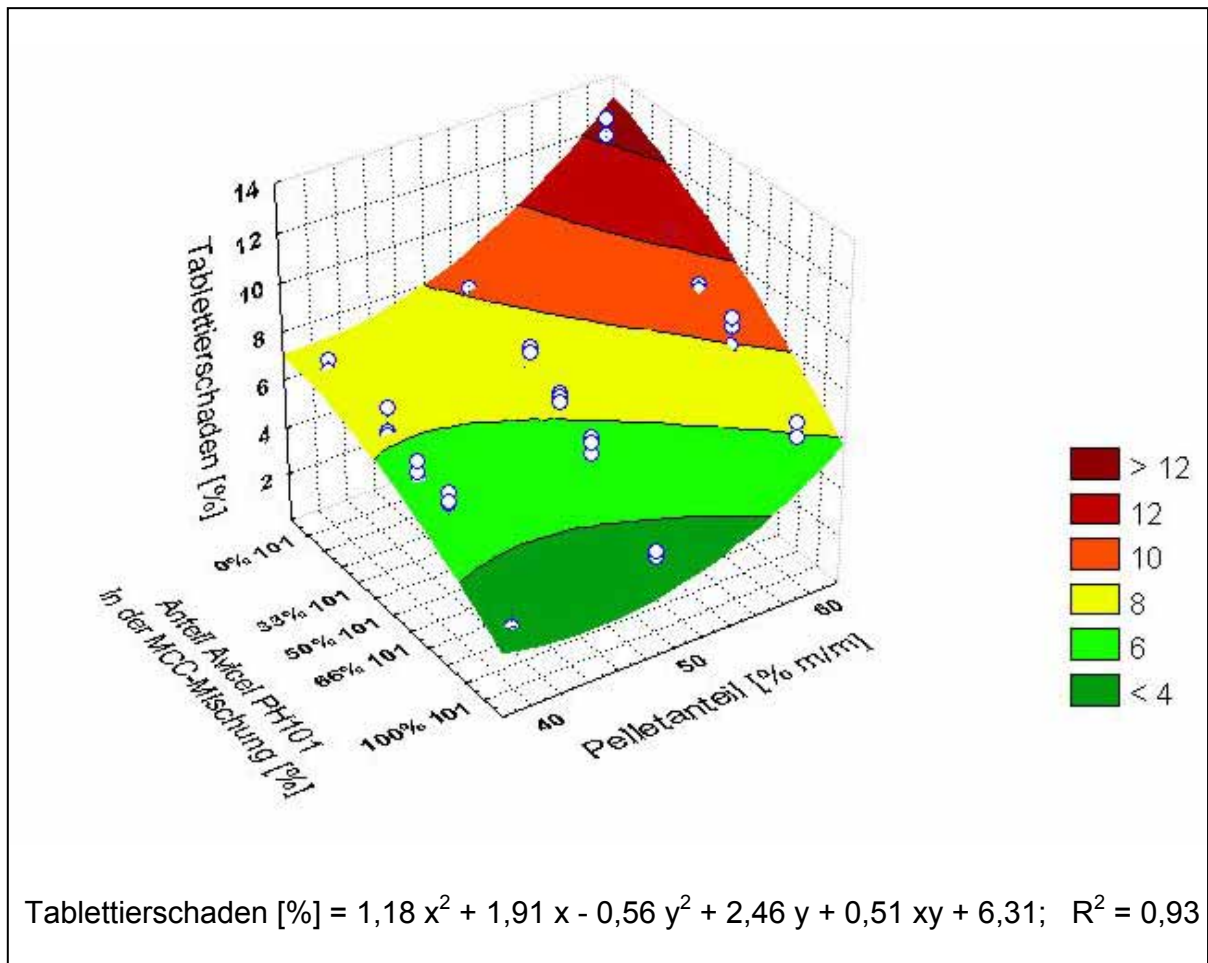
Diagr. 4-50: Wirkstofffreisetzung der Formulierungen nach zwei Stunden in 0.1N-HCl

Das geforderte Akzeptanzkriterium der USP an magensaftresistente Arzneiformen von weniger als 10% Wirkstofffreisetzung innerhalb 2h in 0.1N-HCl wird von allen Formulierungen, ausgenommen der M60_0 Charge, erfüllt. Nach Umpufferung auf pH 6.8 findet bei allen Chargen eine vollständige Arzneistoffliberation innerhalb von 15 Minuten statt.

Die statistische Auswertung der Freisetzungswerte mit Hilfe multipler Regression ergab für beide unabhängigen Variablen sowohl einen signifikanten linearen wie auch quadratischen Effekt auf den resultierenden Tablettierschaden:

Aus der Grafik und den linearen Regressionskoeffizienten ist ersichtlich, dass der Tablettierschaden sowohl mit zunehmendem Pelletanteil, als auch mit sinkendem Anteil Avicel PH101 in der Tablettenmasse, ansteigt. Der positive quadratische Regressionskoeffizient zeigt für den Pelletanteil ein überproportionales Ansteigen der Filmschäden an, während ein negatives Vorzeichen beim Mischungsverhältnis einen zunehmend schwächer werdenden Effekt indiziert.

4 Versuchsdurchführung und Ergebnisse



Diagr. 4-51: Regressionsflächenplot der Zielgröße Tablettierschaden

Signifikante Variable	x	x ²	y	y ²	xy
Bezeichnung	Pelletanteil		Mischungsverhältnis		Lineare WW
Wert des Koeffizienten	1,91	1,18	2,46	- 0,56	0,51
± 95% Konf. interv.	± 0,26	± 0,45	± 0,32	± 0,47	± 0,39

Tab. 4-18: Größe und Vertrauensbereich der Regressionskoeffizienten

4.2.2.4 Zerfallszeit der Tabletten

Generell ist ein Vergleich von Tablettenzerfallszeiten nur unter Berücksichtigung der erzielten Bruchfestigkeit aussagekräftig. Da bei diesem Versuch aus allen Chargen Tabletten mit der geforderten Zielbruchfestigkeit von $80 \pm 5\text{N}$ hergestellt werden konnten, ist der direkte Vergleich der Zerfallszeiten zulässig.

Pelletanteil		Anteil Avicel PH101 / MCC-Mischung [%]				
[% m/m]	[% V/V]	0	33	50	66	100
40	~34	<1 min	<1 min	<1 min	<1 min	<1 min
50	~45	<1 min	<1 min	<1 min	<1 min	<1 min
60	~56	3 min	4 min	3 min	2 min	1 min

Tab. 4-19: Tablettenzerfallszeiten

Sämtliche Chargen mit Pelletanteilen von 40 und 50% m/m zerfallen in weniger als einer Minute vollständig, da die Pellets in der Hilfsstoffmatrix weitestgehend homogen verteilt eingebettet sind und untereinander kaum Kontaktpunkte aufweisen.

Formulierungen mit 60% m/m Pellets in der Tablette weisen höhere Zerfallszeiten auf. Hier kommt es durch Überschreiten der kubischen Kugelpackung zu lokalen Filmverschmelzungen, die zur Bildung von Pelletagglomeraten führen. Je nach Größe der entstandenen Agglomerate dauert die Vereinzelung der Pellets zwischen zwei und vier Minuten. Die Forderung nach einer Zerfallszeit von weniger als zwei Minuten kann somit nicht erfüllt werden. Lediglich die Charge M60_100, bei der ausschließlich das feine Avicel PH101 als Füllstoff eingesetzt wurde, zeigt eine Zerfallszeit von einer Minute. Vermutlich ist die feinpulvrige Cellulose leichter in der Lage in die Hohlräume der Kugelpackung einzudringen und kann dadurch die Pellets besser auf Abstand halten.

Um einen möglichst raschen und vollständigen Tablettenzerfall gewährleisten zu können, erscheint es sinnvoll den Pelletanteil in diesem System auf maximal 50% m/m zu begrenzen.

4.2.2.5 Gleichförmigkeit der Masse

Von jeder der gesammelten Fraktionen werden alle 100 Tabletten einzeln gewogen und daraus Mittelwert sowie absolute und relative Standardabweichung errechnet. Somit kann zum einen eine etwaige Veränderung der Tablettenmasse über die Presszeit erkannt und zum anderen mit der errechneten relativen Standardabweichung überprüft werden, ob das geforderte Gleichförmigkeitskriterium erfüllt wird.

Das Europäische Arzneibuch lässt bei der Prüfung auf Gleichförmigkeit der Masse von 350 mg schweren Tabletten eine maximal 5%ige Abweichung von der Durchschnittsmasse μ zu. Dieses Kriterium gilt bei einem Stichprobenumfang von $n=20$ für mindestens 18 der geprüften Muster, wohingegen zwei eine 10%ige Abweichung von der Durchschnittsmasse aufweisen dürfen. Folglich muss das festgelegte $\mu \pm 5\%$ -Kriterium von mindestens 90% der untersuchten Muster erfüllt werden.

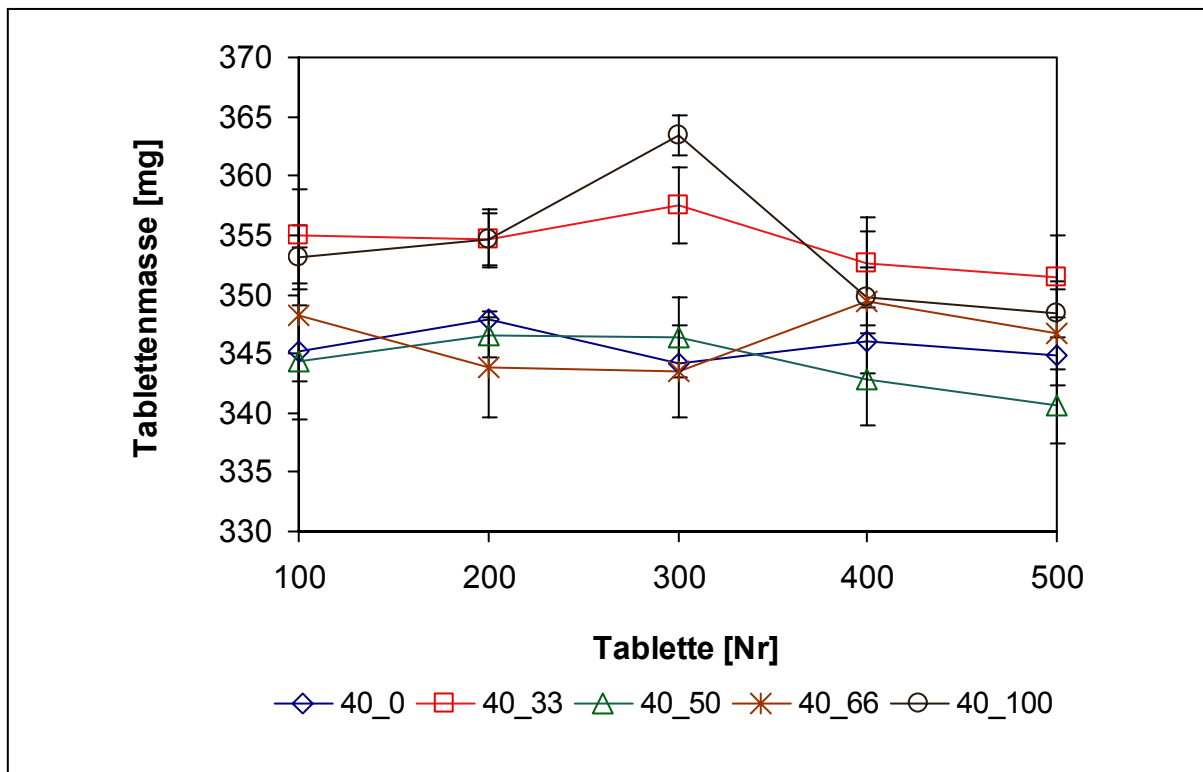
Um die Schwankungsbreite der Tablettenmasse quantifizieren zu können, wird in dieser Arbeit die Angabe der relativen Standardabweichung (RSD) als Streumaß bevorzugt. Trotzdem soll gleichzeitig eine Aussage darüber gemacht werden können, ob die untersuchten Tablettenchargen die oben genannten Arzneibuchanforderungen erfüllen oder nicht.

Bei zu Grunde legen einer Normalverteilung für die Tablettenmasse gilt, dass 99,7% der Werte in einem Bereich von $\mu \pm 3\sigma$ liegen. Um das Kriterium nach Pharm. Eur. sicher zu erfüllen, darf der Wert für σ demzufolge höchstens $\frac{3}{5} = 1,67 \approx 1,7$ betragen. Bei einem maximal zugelassenen Wert für die relative Standardabweichung von 1,7% wird das $\mu \pm 5\%$ -Kriterium des Arzneibuchs folglich von 99,7% der untersuchten Muster erfüllt.

Die folgenden Diagramme und Tabellen zeigen, dass der Pelletanteil entscheidenden Einfluss auf die Schwankungsbreite der Tablettenmassen hat.

Alle Chargen mit einem Pelletanteil von 60% m/m zeigen weitestgehend unabhängig vom Mischungsverhältnis der Cellulosen äußerst geringe Massenschwankungen und entsprechen den gestellten Anforderungen an die Gleichförmigkeit der Masse problemlos.

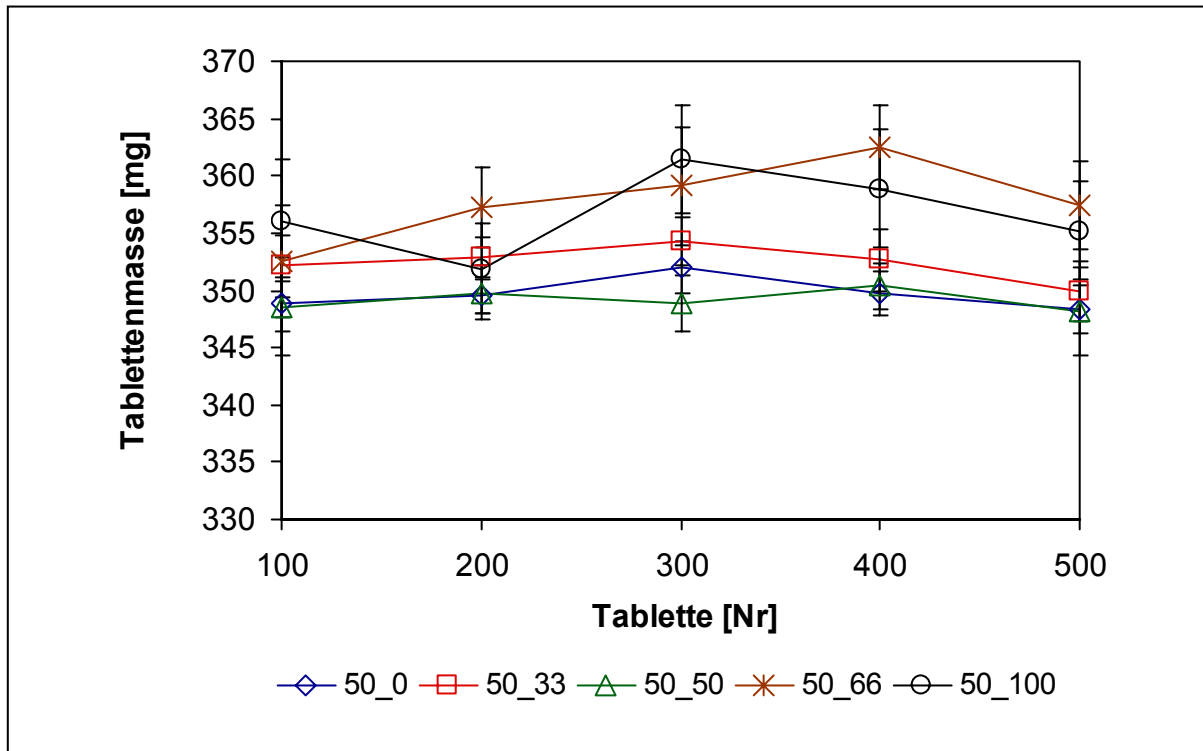
4 Versuchsdurchführung und Ergebnisse



Tablette [Nr]	Tablette [Nr]				
	1 - 100	101 - 200	201 - 300	301 - 400	401 - 500
Mischung					
M40_0 [mg]	345,2	347,9	344,1	346,1	344,9
Stabw. [mg]	2,7	2,2	1,7	2,5	2,1
RSD [%]	0,8	0,6	0,5	0,7	0,6
M40_33 [mg]	354,9	354,7	357,5	352,7	351,5
Stabw. [mg]	4,0	2,5	3,2	3,8	3,5
RSD [%]	1,1	0,7	0,9	1,1	1,0
M40_50 [mg]	344,3	346,6	346,4	342,8	341,6
Stabw. [mg]	4,8	1,9	3,4	3,9	3,1
RSD [%]	1,4	0,6	1,0	1,1	0,9
M40_66 [mg]	348,3	343,8	343,5	349,4	346,7
Stabw. [mg]	5,7	4,2	3,9	6,0	4,4
RSD [%]	1,6	1,2	1,1	1,7	1,27
M40_100 [mg]	353,1	354,6	363,4	349,8	348,4
Stabw. [mg]	8,5	5,9	6,8	6,1	5,7
RSD [%]	2,4	1,7	1,9	1,7	1,6

Diagr 4-52 und Tab. 4-20: Gleichförmigkeit der Tablettenmasse bei Formulierungen mit einem Pelletanteil von 40% m/m

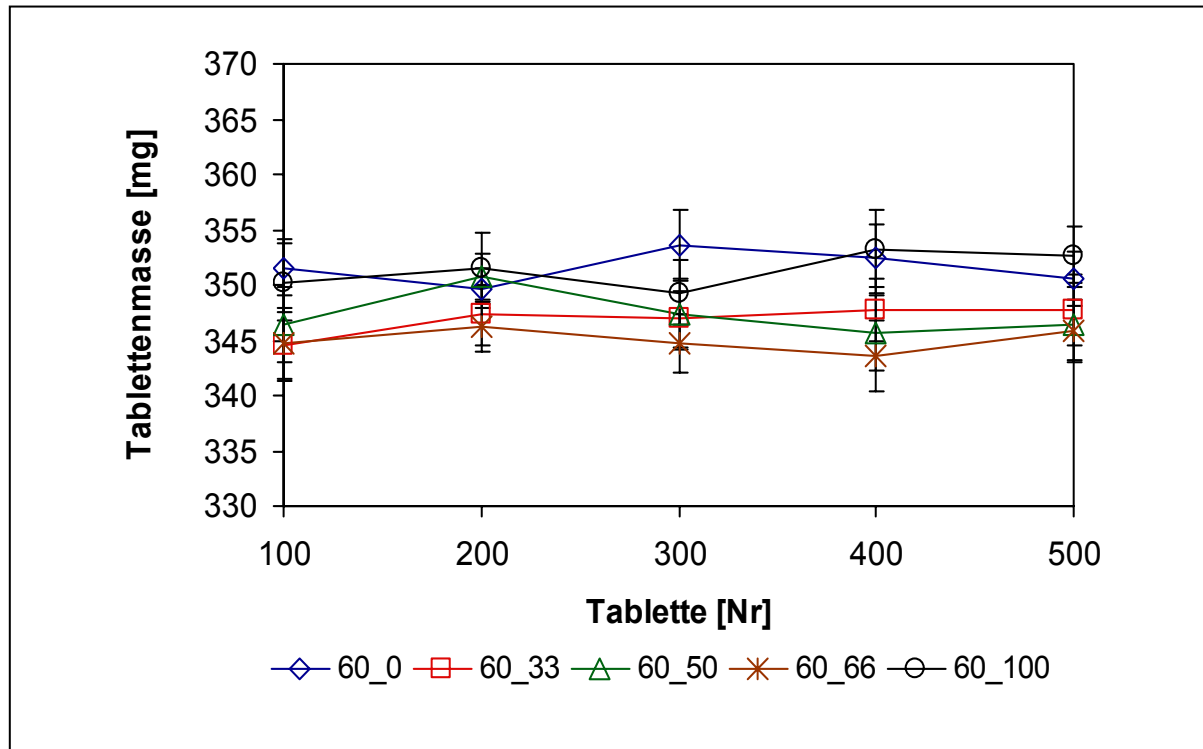
4 Versuchsdurchführung und Ergebnisse



Tablette [Nr]	Mischung				
	1 - 100	101 - 200	201 - 300	301 - 400	401 - 500
M50_0 [mg]	348,8	349,6	352,0	349,8	346,4
Stabw. [mg]	2,4	1,6	2,2	1,9	2,1
RSD [%]	0,7	0,5	0,6	0,5	0,6
M50_33 [mg]	352,1	352,8	354,3	352,7	349,9
Stabw. [mg]	2,8	1,9	2,1	2,7	2,6
RSD [%]	0,8	0,5	0,6	0,8	0,7
M50_50 [mg]	348,6	349,8	348,9	350,4	346,6
Stabw. [mg]	4,2	2,4	2,4	2,0	3,8
RSD [%]	1,2	0,7	0,7	0,6	1,1
M50_66 [mg]	352,5	357,3	359,1	362,5	357,4
Stabw. [mg]	4,9	3,5	5,2	3,7	3,8
RSD [%]	1,4	1,0	1,5	1,0	1,1
M50_100 [mg]	356,1	351,9	361,5	358,9	356,9
Stabw. [mg]	5,4	3,9	4,7	5,1	4,3
RSD [%]	1,5	1,1	1,3	1,4	1,2

Diagr 4-53 und Tab. 4-21: Gleichförmigkeit der Tablettenmasse bei Formulierungen mit einem Pelletanteil von 50% m/m

4 Versuchsdurchführung und Ergebnisse



Tablette [Nr]	Tablette [Nr]				
	1 - 100	101 - 200	201 - 300	301 - 400	401 - 500
Mischung					
M60_0 [mg]	351,6	349,7	353,6	352,4	350,6
Stabw. [mg]	2,6	1,8	3,2	3,1	2,5
RSD [%]	0,7	0,5	0,9	0,9	0,7
M60_33 [mg]	344,6	347,3	346,9	342,7	343,7
Stabw. [mg]	3,0	2,7	2,5	2,8	3,2
RSD [%]	0,9	0,8	0,7	0,8	0,9
M60_50 [mg]	346,4	350,8	347,4	345,6	346,5
Stabw. [mg]	3,4	2,1	3,2	3,4	3,3
RSD [%]	1,0	0,6	0,9	1,0	1,0
M60_66 [mg]	344,7	346,2	344,7	343,5	345,8
Stabw. [mg]	3,3	2,3	2,7	3,2	2,8
RSD [%]	1,0	0,7	0,8	0,9	0,8
M60_100 [mg]	350,2	351,5	349,3	353,3	352,7
Stabw. [mg]	3,5	3,2	2,9	3,4	2,5
RSD [%]	1,0	0,9	0,8	1,0	0,7

Diagr 4-54 und Tab. 4-22: Gleichförmigkeit der Tablettenmasse bei Formulierungen mit einem Pelletanteil von 60% m/m

Obwohl die Variationskoeffizienten bei Chargen mit 50% m/m Pelletanteil größer sind, erfüllen auch sie das geforderte Gleichförmigkeitskriterium. Abhängig von der eingesetzten Hilfsstoffmischung differiert das Ausmaß der Massenschwankungen: Mit zunehmendem Anteil Avicel PH200 in der Tablettiermischung verbessert sich deren Fließfähigkeit und die relative Standardabweichung der Tablettenmassen sinkt.

Die Massenschwankung der Tabletten mit einem Pelletanteil von 40% m/m zeigt die stärkste Abhängigkeit vom Mischungsverhältnis der beiden Avicel-Typen. Während Tabletten mit hohen Anteilen Avicel PH200 in der MCC-Mischung äußerst geringe Streuwerte aufweisen, wird die tolerierte Streuung von Presslingen ohne den Zusatz der frei fließenden Komponente zum Teil überschritten. Fraktionen, deren RSD 1,7% erreicht oder überschreitet, sind in der Tabelle durch Fettdruck hervorgehoben..

Durch Variation des Mischungsverhältnisses der beiden mikrokristallinen Cellulosen können mit allen drei untersuchten Pelletanteilen Tabletten hergestellt werden, deren relative Standardabweichung der Tablettenmasse kleiner als 1,7% ist. Um diese verschärfte Arzneibuchspezifikation zu erfüllen, ist bei einem Pelletanteil von 40% m/m das Zumischen von grobkörnigem, frei fließendem Avicel PH200 in der Tablettiermasse unabdingbar. Bei Tabletten mit einem Pelletanteil von 50% m/m ist zur Realisierung des Versuchsziels die Zugabe von Avicel PH200 zwar nicht unbedingt notwendig, aber immer noch empfehlenswert. Tablettiermischungen mit 60% m/m Pelletanteil besitzen unabhängig vom Füllstoff gute Fließigenschaften, die für eine homogene Befüllung der Matrize sorgen. Diese Ergebnisse zeigen gute Übereinstimmung mit den vorher bestimmten Hausner-Faktoren der Tablettiermischungen.

Obwohl die resultierenden Tabletten der einzelnen Mischungen deutliche Unterschiede in der Massenschwankung zeigen, ist bei keiner der Formulierungen ein signifikanter Trend der Tablettenmassen über die Zeit zu erkennen.

4.2.2.6 Gleichförmigkeit des Gehalts

Die Gehaltsbestimmung der Tabletten wird wie in Kap. 3.3.4.4.1 beschrieben durchgeführt. Gemäß Pharm. Eur. beträgt in der ersten Stufe der Gleichförmigkeitsprüfung die maximal zulässige Abweichung vom Gehaltsmittelwert $\mu \pm 15\%$. Dieses Kriterium muss von 9 der 10 vorgeschriebenen Stichproben erfüllt werden. Verwendet man als Streuungsmaß die relative Standardabweichung und legt deren zulässigen Maximalwert auf 5% fest, wird das geforderte $\mu \pm 15\%$ -Kriterium des Arzneibuchs nicht nur von den geforderten 90%, sondern von 99,7% der Stichproben erfüllt.

Mischung	Tablette 1-100		Tablette 401-500		Differenz Anfang – Ende [%]
	Differenz v. Theoriewert [%]	RSD [%]	Differenz v. Theoriewert [%]	RSD [%]	
M40_0	+2,70	2,52	-0,90	1,35	-3,60
M40_33	+2,90	1,91	+2,67	0,92	-0,23
M40_50	+3,38	1,90	-2,96	1,29	-6,34
M40_66	-3,69	1,95	+0,87	0,44	+4,56
M40_100	-2,59	2,50	-3,14	2,75	-0,55
M50_0	-0,54	0,51	-2,34	1,09	-1,80
M50_33	+1,00	0,62	-0,19	1,13	-1,19
M50_50	+2,22	1,23	-1,80	2,88	-4,02
M50_66	-0,75	1,08	+0,31	1,50	+1,06
M50_100	+0,75	1,50	+5,32	0,42	+4,57
M60_0	+0,18	0,21	-2,51	1,18	+2,69
M60_33	+0,89	0,42	-0,63	0,53	-1,52
M60_50	+0,68	0,42	-2,55	0,38	-3,23
M60_66	-0,68	0,84	-0,41	0,37	+0,27
M60_100	-0,44	0,94	+0,13	1,14	+0,57

Tab. 4-23: Gleichförmigkeit des Gehalts

Der Ergebnistabelle 4-23 kann entnommen werden, dass die relative Standardabweichung des Gehalts aller untersuchten Tablettenchargen weit unterhalb des zugelassenen Maximalwertes von 5% liegt (Spalte RSD).

Die Differenzen der prozentualen Gehaltsabweichungen (Spalte Differenz vom Theoriewert) zeigen sowohl bei der Anfangsfraktion als auch bei der Endfraktion gleichermaßen geringe positive wie negative Abweichungen vom Theoriewert.

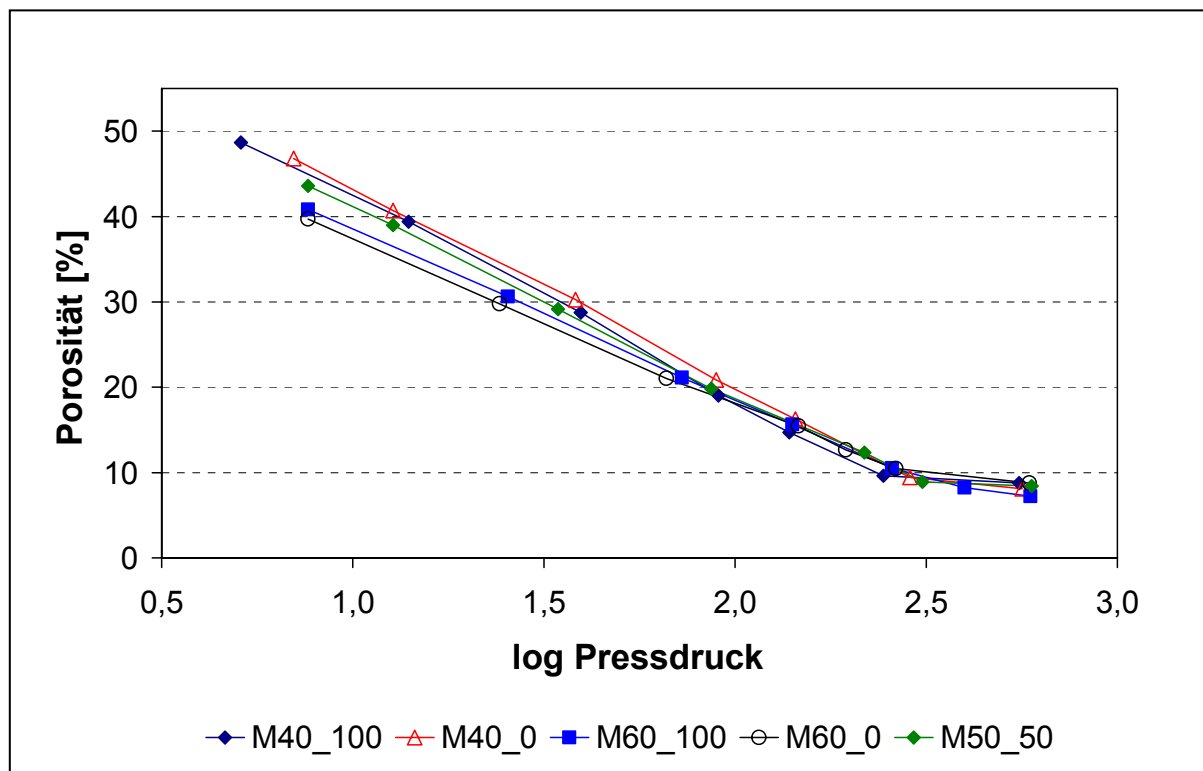
Aus den ermittelten Gehaltsunterschieden der beiden Fraktionen (Spalte Differenz Anfang – Ende) lässt sich infolgedessen auch kein Trend ablesen, der auf eine mögliche Segregationstendenz im Verlauf der Tablettierung hindeuten würde.

Hinsichtlich der Gleichförmigkeit des Gehalts können somit alle Formulierungen unabhängig vom Pelletanteil und der verwendeten Hilfsstoffmischung als geeignet eingestuft werden.

4.2.2.7 Komprimierbarkeit

4.2.2.7.1 Porositäts-Druck-Verläufe

Um Aussagen über den Einfluss von Pelletanteil und Mischungsverhältnis auf das Verdichtungsverhalten treffen zu können, werden von den Eckpunkten sowie dem Zentralpunkt des Versuchsraums analog den Hilfsstofftabletten Porositäts-Druck-Verläufe aufgezeichnet.



Diagr. 4-55: Kompressibilität von Zentralpunkt und Eckpunkten des Versuchsdesigns

Rangfolge	Mischung	Steigung	Achsenabschnitt	Korr.koeff. R ²
1	M40_100	-23,93	66,23	0,9981
2	M40_0	-23,29	66,57	0,9994
3	M50_50	-21,83	62,82	0,9987
4	M60_100	-19,92	58,46	0,9998
5	M60_0	-19,07	56,30	0,9988

Tab. 4-24: Kompressibilitätsrangfolge der Tablettiermischungen

4 Versuchsdurchführung und Ergebnisse

Die durch halblogarithmische Auftragung linearisierten Plots zeigen mit zunehmendem „Grobkornanteil“ einen weniger steilen Abfall. Die dadurch beschriebene Abnahme der Kompressibilität wirkt sich bei Erhöhung des Pelletanteils deutlich stärker aus als bei Verwendung der sprühgetrockneten Cellulosequalität anstelle des feinen Pulvers.

Um die Filmüberzüge der Pellets vor der mechanischen Kraffteinwirkung bei der Tablettierung möglichst gut zu schützen, wurden für die Trägermatrix mit den beiden mikrokristallinen Cellulosen Substanzen ausgewählt, die sich während des Verdichtungsvorgangs bereits frühzeitig und mit äußerst geringem Widerstand verformen lassen. Der Steigungswert des linearen Teils der Porositäts-log Druck-Kurve beträgt für Avicel PH101 -35,49. Avicel PH200 zeigt mit einem Wert von -32,21 für die Geradensteigung eine geringfügig schlechtere Kompressibilität (Kap. 4.1.4.4.4).

Die Kurvenäste der pellethaltigen Mischungen zeigen mit Werten von -23,93 bis -19,07 einen wesentlich weniger starken und auch weniger linearen Abfall als die reinen Hilfsstoffe. Mit zunehmendem Anteil an wenig komprimierbaren Pellets in der Tablettiermischung wächst folglich der Widerstand gegenüber der Verdichtung.

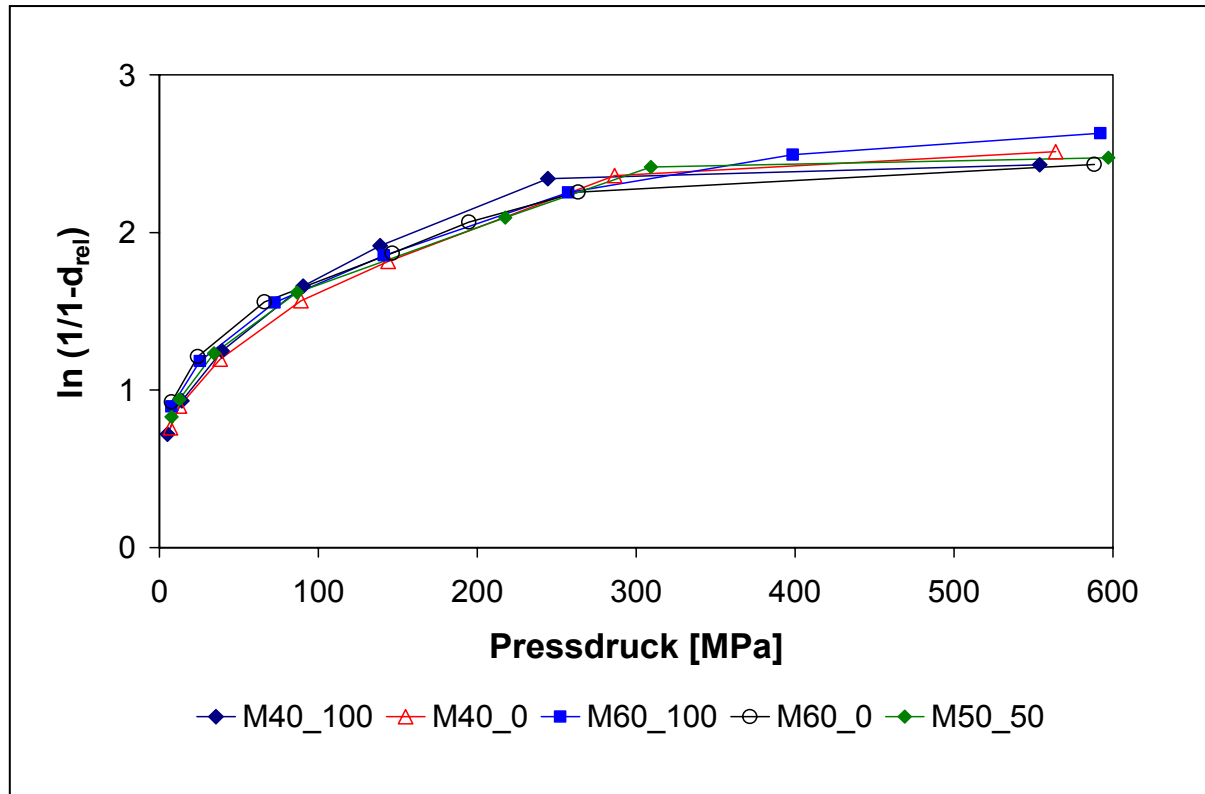
4.2.2.7.2 Heckel – Plots

Nach Einsetzen der Daten aus den Porositäts-Druck-Verläufen in die Heckel-Gleichung zeigen sich die Kurvenverläufe mit zunehmenden Pelletanteilen in der initialen Verdichtungsphase etwas stärker gekrümmt. Deutlich kleinere Werte für die Korrelationskoeffizienten in Phase 1 im Vergleich zu den reinen Hilfsstoffen sind ein Zeichen für verstärkte Umlagerungs- und/oder Fragmentierungsvorgänge im Pulverbett. Vor allem die Pellets werden in der Anfangsphase noch ihre relative Position in der Matrix verändern, bevor hauptsächlich die Matrixpartikel deformiert werden.

Die Mischung M40_100 zeigt den geringsten yield-Wert und damit die höchste plastische Verformbarkeit der untersuchten Chargen. Die Unterschiede zwischen den einzelnen Formulierungen sind jedoch nur gering. Trotzdem korreliert die Reihenfolge der yield-Werte mit dem entstandenen Tablettierschaden. Dieses Ergebnis ist vergleichbar mit den Beobachtungen von Torrado und Augsburg [118]. Demnach zeigen Mischungen mit höherem Füllstoffanteil und kleinen „yield pressures“ geringere Filmschäden, da die Verdichtung fast ausschließlich durch Verformung der Matrixpartikel stattfindet. Aufgrund der geringeren mechanischen

4 Versuchsdurchführung und Ergebnisse

Belastung können die Pellets ihre ursprüngliche Form weitestgehend behalten. Abb. 4-9 zeigt Radialbruchflächenausschnitte der Chargen M40_100 und M60_0, die diese Theorie bestätigen.



Diagr. 4-56: Heckel-Plots von Zentralpunkt und Eckpunkten des Versuchsdesigns

Mischung	Phase 1	Phase 2	
	$\epsilon > 0,3$	Yield pressure	$0,1 < \epsilon < 0,3$
	Korr.koeff. R^2		Korr.koeff. R^2
M40_100	0,9702	227,3	0,9951
M40_0	0,9702	250,0	0,9985
M50_50	0,9678	263,2	0,9989
M60_100	0,9667	270,3	0,9955
M60_0	0,9635	277,8	0,9929

Tab. 4-25: Auswertung der Heckel-Plots

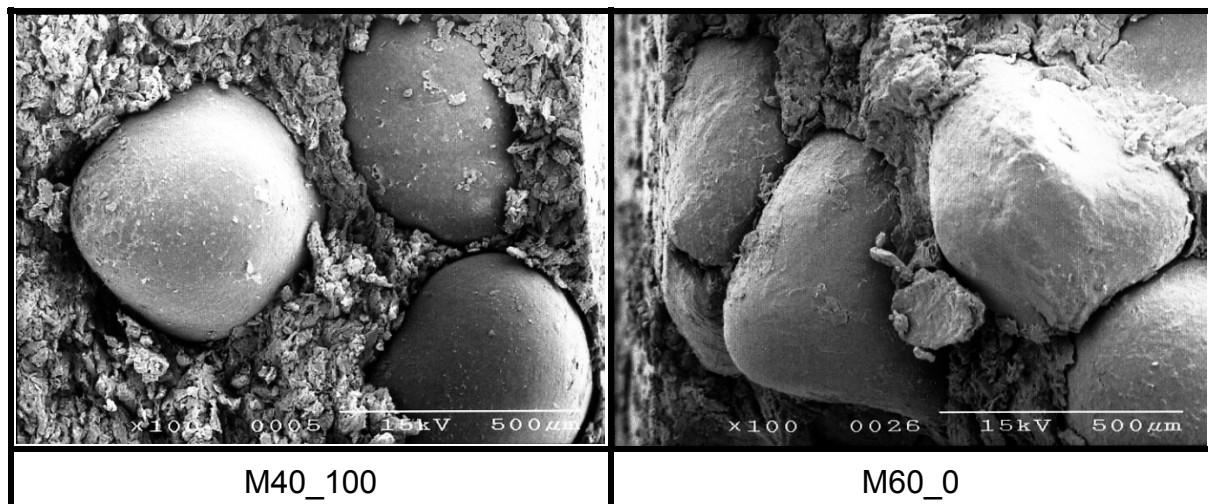


Abb. 4-10: REM-Aufnahmen der radialen Bruchfläche von Tabletten der Chargen M40_100 und M60_0

Mit steigenden Pelletanteilen wird ein höherer Druck benötigt, um eine vorgegebene Verdichtung zu erreichen. In zunehmendem Maße müssen sich während der Verdichtung auch die Pellets verformen. Mit zunehmender Verformung der Pellets wird der Reißdehnungswert des Überzugs überschritten, was eine ungewollte Wirkstoffliberation nach sich zieht.

4.2.2.8 Auswahl der Formulierungen für die Rundläuferpresse

Um Tabletten mit möglichst geringem Gewicht und kleinem Format zu erhalten, wird man grundsätzlich versuchen den Pelletanteil in der Tablette so hoch wie möglich zu wählen.

Pulvermischungen mit einem Pelletanteil von 60% m/m zeigen sehr gute Fließfähigkeit und die resultierenden Tabletten unabhängig vom Mischungsverhältnis der Füllstoffe eine ausgezeichnete Gleichförmigkeit von Masse und Gehalt. Ein Massenanteil von 60% Pellets in der Tablette entspricht in diesem System einem Volumenanteil von $56 \pm 1\%$. Damit ist der Grenzwert des kubischen Raumgitters von 52% V/V überschritten. Es bilden sich zwangsläufig Kontaktpunkte zwischen den Pellets aus, die zum einen für ein überproportionales Ansteigen der Filmschäden verantwortlich sind. Zum anderen müssen wesentlich höhere Pressdrücke aufgewendet werden, um die gewünschte Zielbruchfestigkeit zu erreichen. Ein weiterer Punkt ist die Ausbildung von Pelletagglomeraten, die einen

raschen und vollständigen Zerfall verhindern. Ein Pelletanteil von 60% m/m erscheint damit als zu hoch.

Einem Pelletanteil von 50% m/m in der Tablette entspricht ein Volumenanteil von $45 \pm 1\%$. Die Pellets liegen innerhalb der Matrix in einer Zufallsmischung vor und müssen sich nicht in einem Raumgitter anordnen. Deshalb fallen auch die Tablettierschäden deutlich geringer aus als bei Tabletten mit 60% m/m Pelletanteil. Das kohärente System der Hilfsstoffmatrix wird durch die Pellets weniger stark gestört, weshalb zum Erreichen der Zielbruchfestigkeit deutlich niedrigere Presskräfte ausreichen und die Tablettiermischungen eine bessere Kompressibilität und plastische Verformbarkeit aufweisen. Auch die Anforderungen an Zerfall sowie Gleichförmigkeit von Masse und Gehalt der Tabletten werden von allen Formulierungen erfüllt.

Auf der niedrigsten untersuchten Stufe bei einem Pelletanteil von 40% m/m ist ein Zusatz von 50% des frei fließenden Avicel PH200 in der MCC-Mischung notwendig, um auch das Gleichförmigkeitskriterium für die Tablettenmasse zu erfüllen. Ansonsten werden alle anderen Anforderungen problemlos erfüllt. Mischungen mit 40% m/m Pelletanteil zeigen zudem die höchste Kompressibilität und Verformbarkeit sowie den niedrigsten Tablettierschaden. Im Hinblick auf Tablettengröße und Tablettengewicht ist aber ein höherer Pelletanteil zu bevorzugen.

Deshalb wird für den Versuch auf der Rundlauftablettenpresse der Pelletanteil auf 50% m/m festgelegt. Nachdem auf der Exzenterpresse mit sämtlichen Mischungsverhältnissen der beiden Füllstoffe die geforderten Spezifikationen erreicht wurden, werden auch auf der Rundläuferpresse unterschiedliche Anteile an Avicel PH101 und Avicel PH200 auf ihre Eignung hin untersucht.

Um klare Unterschiede zwischen den beiden Füllstoffen erkennen zu können, werden die Formulierungen M50_0, M50_50 und M50_100 auf die Rundläuferpresse übertragen.

4.3 Übertragung auf die Rundlauftablettenpresse

Alle bisherigen Tablettenchargen wurden auf einer Exzenterpresse Typ Korsch EK0-DMS hergestellt, die hauptsächlich für Forschungszwecke und zur Herstellung von Kleinstchargen verwendet wird. In der industriellen Tablettenproduktion werden heutzutage jedoch fast ausschließlich Hochleistungsrundlauftablettenpressen eingesetzt, deren Befüllungssystem, Pressgeschwindigkeit und Presscharakteristik

sich deutlich von der Exzenterpresse unterscheidet. Eine Tablettiermischung, die sich auf der Exzenterpresse einwandfrei verarbeiten lässt, kann deshalb für den Einsatz auf einer Rundlaufpresse ungeeignet sein.

Die Tabletten der Mischungen M50_0, M50_50 und M50_100 erfüllten bei der Rezepturoptimierung auf der Exzenterpresse sämtliche geforderten Spezifikationen. Um feststellen zu können, ob sie auch für den Einsatz unter produktionsähnlichen Bedingungen geeignet sind, werden diese Formulierungen im nächsten Schritt auf eine Rundlauftablettenpresse Kilian E150 übertragen.

Die vorgegebenen Tablettenspezifikationen bleiben dabei unverändert:

- RSD Masse: < 1,7%
- RSD Gehalt: < 5,0%
- Zerfallszeit: 2 min
- Wirkstofffreisetzung 2h 0.1N-HCl: < 10%

4.3.1 Versuchsmodell

Bei Verwendung einer Rundlauftablettenpresse ist es sehr wahrscheinlich, dass Filmschäden an den Pellets nicht nur durch die Stempelwerkzeuge verursacht werden. Durch Rührflügel oder Produktabstreifer verursachte Reibungs- und Scherkräfte bei der Matrizenbefüllung können die Filmhüllen ebenfalls beschädigen [14]. Da für die eingesetzte Kilian E150 sowohl der Standardrührflügel mit Blättern als auch ein Rührflügel mit gekröpften Dornen zur Verfügung steht, soll in einem Vorversuch geklärt werden inwieweit die Filmhüllen der Pellets schon innerhalb des Füllschuhs durch Scherung beschädigt werden und welchen Einfluss die Rührflügelgeometrie darauf hat. Dazu wird der Füllschuh mit der Pressmasse M50_0 befüllt und der Rührflügel für 15 Minuten mit 25 U/min (entspr. 375 Umdrehungen) bewegt. Der Rotor der Presse wird nicht eingeschaltet. Entstehende Filmschäden werden also ausschließlich durch auftretende Scherkräfte zwischen den Rührflügelblättern bzw. –dornen und dem Füllschuhboden verursacht. Danach wird die Tablettiermischung entnommen, die Hilfsstoffe abgesiebt und die Pellets gemischt. Drei Proben werden der Prüfung auf Magensaftresistenz unterzogen und mittels UV-VIS Spektroskopie der entstandene Filmschaden ermittelt. Der Versuch wird im Anschluss mit einer Rührflügelgeschwindigkeit von 50 U/min über 30 min (entspr. 1500 Umdrehungen) wiederholt.

Der besser geeignete Rührflügel soll dann im folgenden Versuch zum Einsatz kommen:

4 Versuchsdurchführung und Ergebnisse

Mischungen mit einer Ansatzgröße von je 10,0 kg werden auf der instrumentierten Rundlauftablettenpresse (Kap. 3.2.3.2) zu biplanen, facettierten Tabletten mit einem Durchmesser von 10 mm und einer Masse von 350 mg verpresst. Die Zielbruchfestigkeit beträgt $80 \pm 8\text{N}$.

Um den Einfluss der Zeit auf die untersuchten Tabletteneigenschaften besser beurteilen zu können, wird der Rotor nur mit 4 von 21 möglichen Stempelpaaren bestückt. Von jeder Pressmischung werden Tabletten bei einer Rotordrehzahl von 25, 50 und 75 U/min (entsprechend Umfangsgeschwindigkeiten von 0.37, 0.75 und 1.12 m/sec) hergestellt. Das entspricht einem theoretischen Tablettenausstoß von 31.500, 63.000 bzw. 94.500 Tbl/h bei Vollbestückung.

Die Pressmischungen werden sich vor allem zu Beginn der Tablettierung durch die Vibration der Maschine im Fülltrichter etwas „setzen“. Auch im Füllschuh selbst kann es durch den Rührflügel zu einer weiteren Produktverdichtung kommen. Deshalb werden bei der niedrigsten Rotordrehzahl Gewicht und notwendige Presskraft zunächst nur grob eingestellt. Die Tabletten der ersten 500 Matrizenumläufe jeder Charge werden verworfen und dann Fülltiefe und Steghöhe noch einmal fein nachreguliert, um endgültig das Solltablettengewicht und die Zielbruchfestigkeit zu erreichen.

Um die Systemstabilität der einzelnen Mischungen besser beurteilen zu können, werden im Anschluss 4000 Tabletten (entspr. 1000 Umläufen) mit unveränderten Maschineneinstellungen gepresst und in Fraktionen zu je 800 Stück gesammelt. Nach je 1000 Umläufen wird die Umdrehungsgeschwindigkeit des Rotors um eine Stufe erhöht und noch einmal die Fülltiefe und Steghöhe angepasst. 1000 Umläufe entsprechen bei den jeweiligen Umdrehungszahlen einer Tablettierzeit von 40, 20 bzw. 13 Minuten. Die Gesamttablettierzeit pro Charge beträgt demzufolge 73 Minuten.

Zur Visualisierung der Pelletverteilung innerhalb der Tablette wird der Versuch zusätzlich mit farbigen Pellets durchgeführt.

Ausgewertet werden im Vorversuch die durch Scherkräfte am Rührflügel in Abhängigkeit von Rührflügeltyp und Umdrehungszahl hervorgerufenen Filmschäden.

Die erzielte Tablettenbruchfestigkeit bei der jeweiligen Rotordrehzahl wird mit 10 Tabletten aus der ersten Fraktion jeder Charge bestimmt und in einem Diagramm über der aufgewendeten Presskraft aufgetragen.

Die Zerfallszeit (n=6) der Tabletten sowie der resultierende Tablettierschaden (n=6) werden ebenfalls für jede Rotorgeschwindigkeit aus der ersten Fraktion der jeweiligen Charge bestimmt. Der Einfluss der einzelnen Parameter auf den Tablettierschaden wird zusätzlich mit Hilfe multipler Regression statistisch ausgewertet.

Von jeweils 10 Tabletten der ersten und letzten Fraktion wird der Wirkstoffgehalt bestimmt, um eine mögliche Entmischung der Pressmasse zu erkennen. Vor der Gehaltsbestimmung werden die Tabletten gewogen und der theoretische Gehaltswert errechnet.

Zur Prüfung auf Gleichförmigkeit der Masse (je n=100) werden alle Fraktionen herangezogen.

Um einen Unterschied im Verdichtungsverhalten der Tablettiermischungen zwischen Exzenter- und Rundläuferpresse feststellen zu können, werden auch hier Porositäts-Druck-Verläufe aufgenommen und mit der Modellgleichung nach Heckel („ejected tablet“-Methode) ausgewertet.

Die Eigenschaften von auf der Exzenter- und Rundläuferpresse hergestellten Tabletten werden miteinander verglichen und anhand der Daten eine Optimierung von Rezeptur und Maschinenparametern durchgeführt.

4.3.2 Einfluss der Rührflügelgeometrie

Während bei niedriger Umdrehungszahl zwischen den beiden Rührflügeltypen noch kein signifikanter Unterschied zu erkennen ist, wird er ab 1500 Umdrehungen doch deutlich (Diagr. 4-57). Durch die kantigere Form und den geringeren Abstand zum Füllschuhboden werden mit den Rührflügelblättern mehr Pellets abgeschert als mit den runden Rührflügeldornen.

Obwohl während der Tablettierung die Pressmasse nur über einen wesentlich kürzeren Zeitraum den Scherkräften des Rührflügels ausgesetzt ist und somit der Unterschied zwischen den beiden Rührflügeltypen nicht so gravierend ausfallen wird, kann der Rührflügel mit den gekröpften Dornen für pellethaltige Pulvermischungen als geeigneter erachtet werden. Er wird deshalb auch im Hauptversuch eingesetzt.

4 Versuchsdurchführung und Ergebnisse

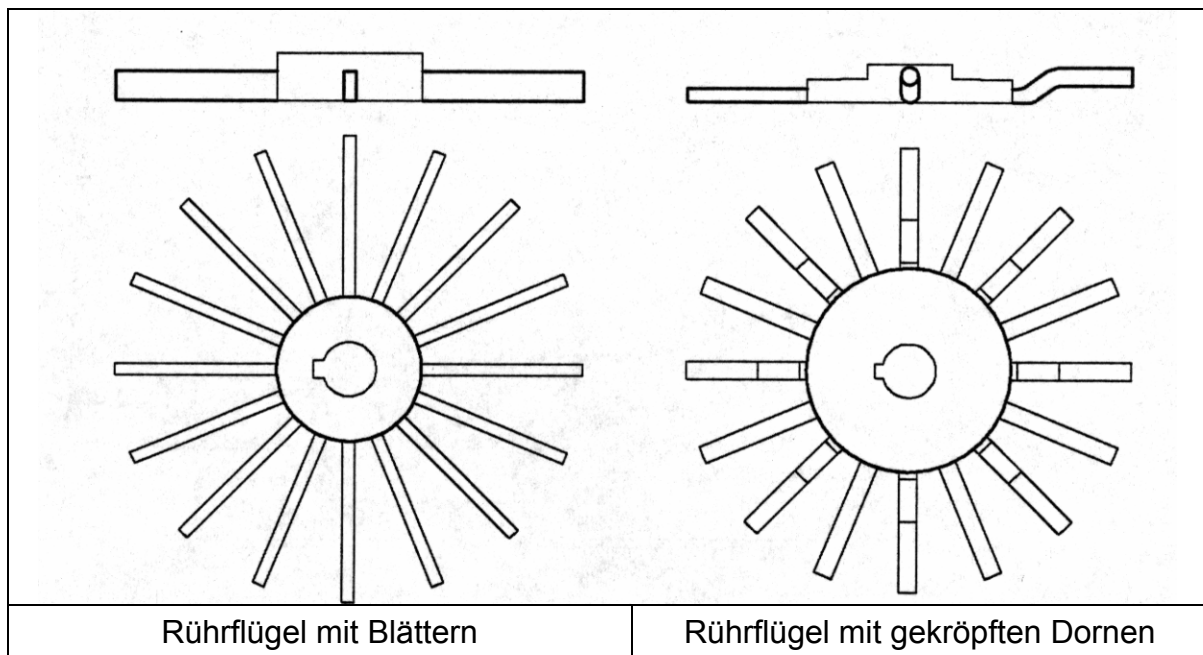
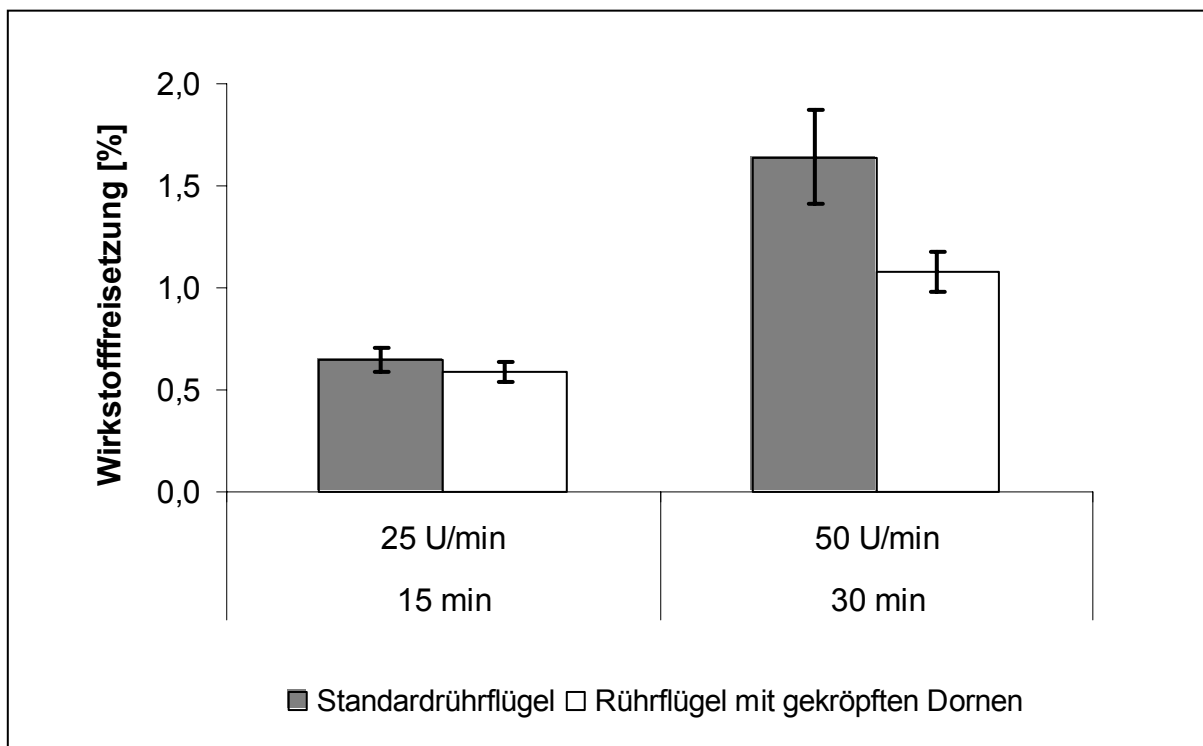


Abb. 4-11: Profil und Aufsicht der beiden Rührflügeltypen der Rundläuferpresse



Diagr. 4-57: Wirkstofffreisetzung abgescherter Pellets in Abhängigkeit von Rührflügeltyp und Umdrehungszahl

4.3.3 Bruchfestigkeit

Die in Tabelle 4-26 und Diagramm 4-58 dargestellten Werte zeigen, dass sowohl bei höheren Rotordrehzahlen als auch bei grobkörnigeren Füllstoffmischungen ein höherer Pressdruck benötigt wird, um die Zielbruchfestigkeit zu erreichen.

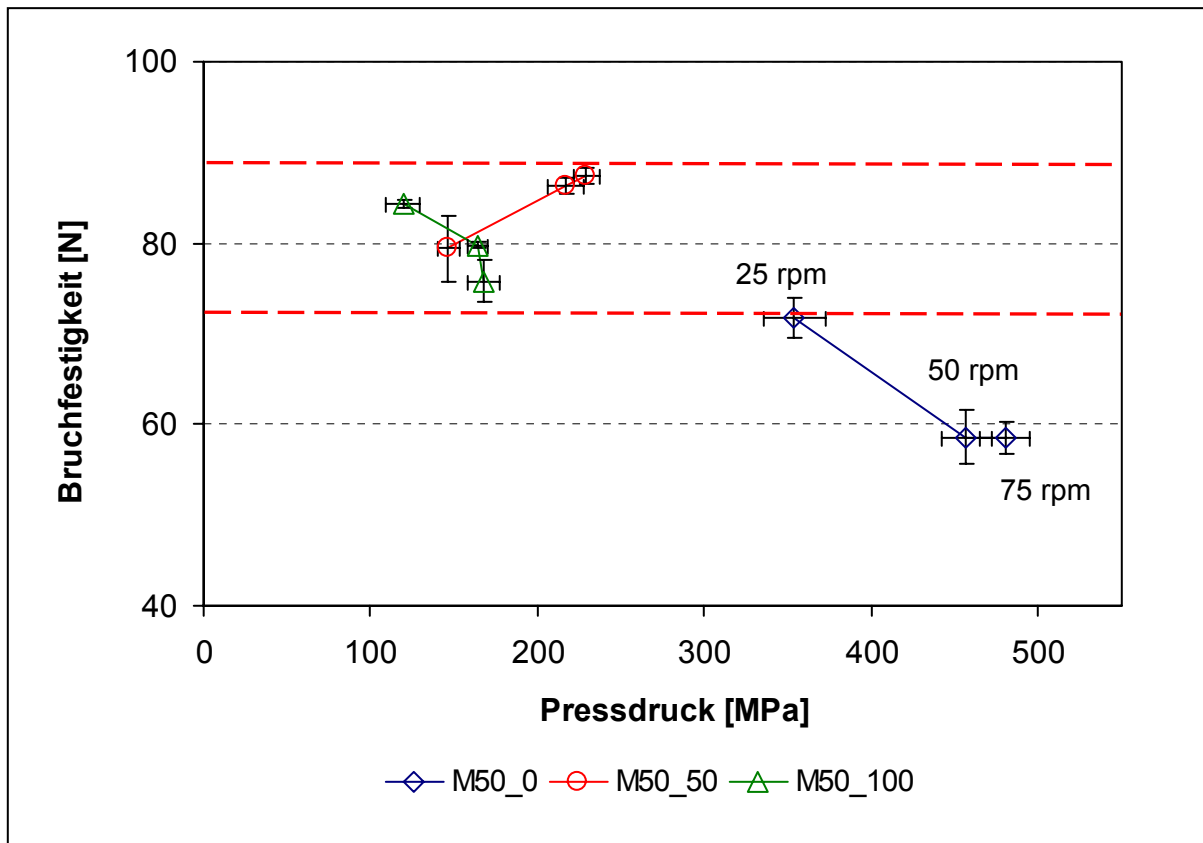
Mit Mischung M50_0, bei der als Füller ausschließlich das grobkörnigere Avicel PH200 verwendet wurde, gelang dies selbst mit niedriger Rotordrehzahl und sehr hohen Pressdrücken nicht.

Mischung	Pressdruck [MPa]	Bruchfestigkeit [N]
M50_0		
25 U/min	354 ± 18	72 ± 2
50 U/min	457 ± 15	59 ± 3
75 U/min	480 ± 15	59 ± 2
M50_50		
25 U/min	146 ± 6	79 ± 4
50 U/min	216 ± 11	86 ± 1
75 U/min	229 ± 8	87 ± 1
M50_100		
25 U/min	119 ± 10	84 ± 1
50 U/min	164 ± 6	80 ± 1
75 U/min	167 ± 10	76 ± 2

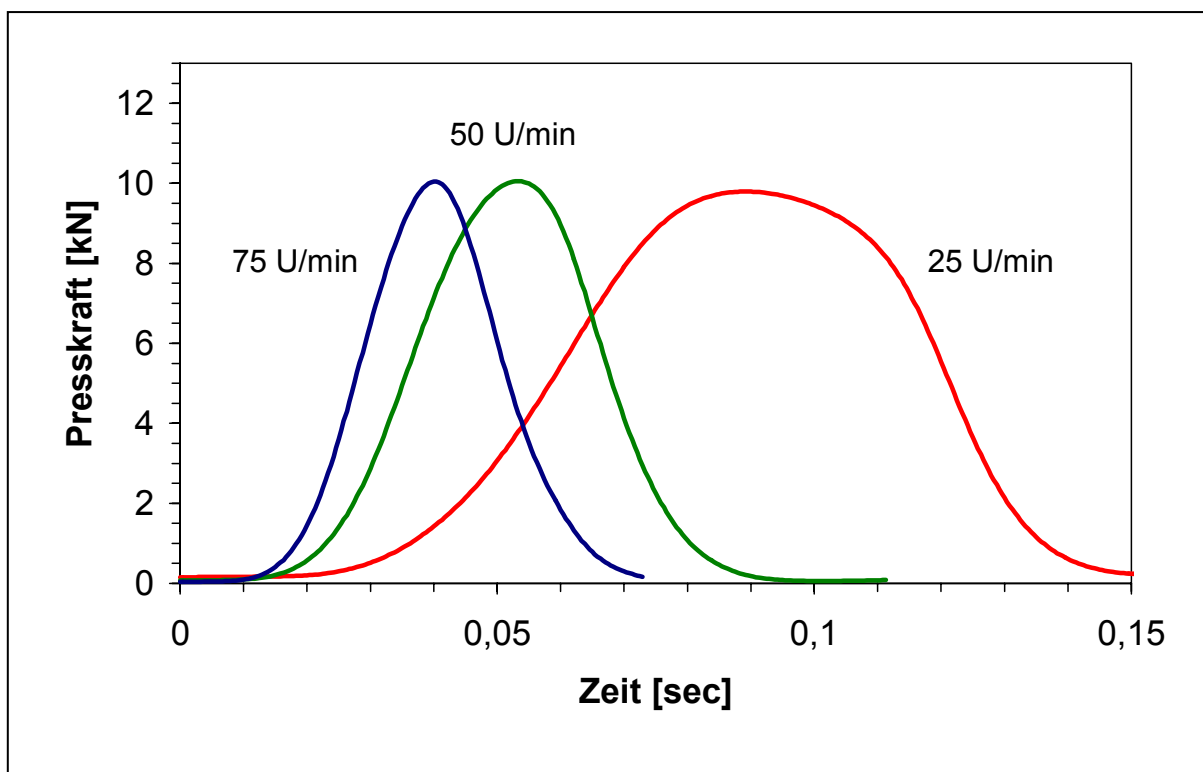
Tab. 4-26: Zusammenhang zwischen Tablettenformulierung, Pressgeschwindigkeit und resultierender Bruchfestigkeit

Aufgrund der kleineren Kontaktfläche fallen die interpartikulären Bindungskräfte von Komprimaten aus grobkörnigen Füllstoffen geringer aus. Deshalb müssen höhere Presskräfte aufgewendet werden als bei feinpulvrigen Hilfsstoffen, um eine vergleichbare Bruchfestigkeit zu erzielen. Bei ausschließlicher Verwendung von Avicel PH200 als Füllstoff kann die schlechtere Kompaktierbarkeit nicht mehr vollständig durch eine Erhöhung des Pressdrucks kompensiert werden. Avicel PH200 erscheint bei einem Pelletanteil von 50% m/m deshalb als alleiniger Füllstoff für Pellettabletten auf der Rundlauftablettenpresse als nicht geeignet.

4 Versuchsdurchführung und Ergebnisse



Diagr. 4-58: Presskraft-Bruchfestigkeits-Profil der Tablettiermischungen

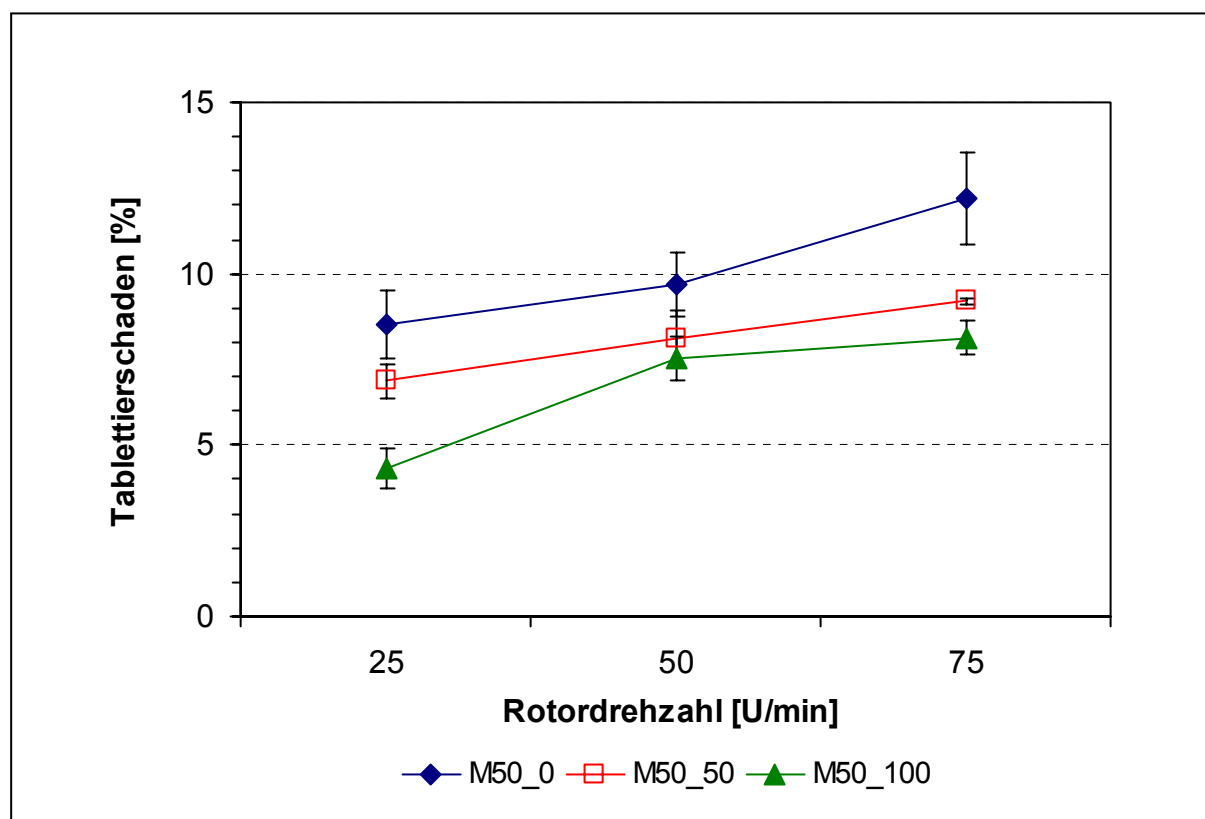


Diagr. 4-59: Presskraft-Zeit-Profil bei unterschiedlichen Tablettiergeschwindigkeiten

Die beispielhafte Darstellung eines experimentell ermittelten Presskraft-Zeit-Profiles in Diagramm 4-59 liefert die Erklärung dafür, warum die erforderliche Presskraft bei höheren Rotordrehzahlen ansteigt. Mikrokristalline Cellulose gehört zu den Substanzen, deren Verformungseigenschaften in großem Maße zeitabhängig sind [35]. Ein solches Verhalten wird als viskoelastisch bezeichnet. Bei höheren Pressgeschwindigkeiten verringern sich Gesamtpresszeit und Druckhaltezeit, weshalb die Tablettenbruchfestigkeit viskoelastischer Pressmaterialien bei konstanter Presskraft abnimmt. Um die gleiche Bruchfestigkeit zu erzielen, muss die verringerte Krafteinwirkungszeit durch eine Erhöhung der Maximalkraft ausgeglichen werden.

4.3.4 Magensaftresistenzprüfung

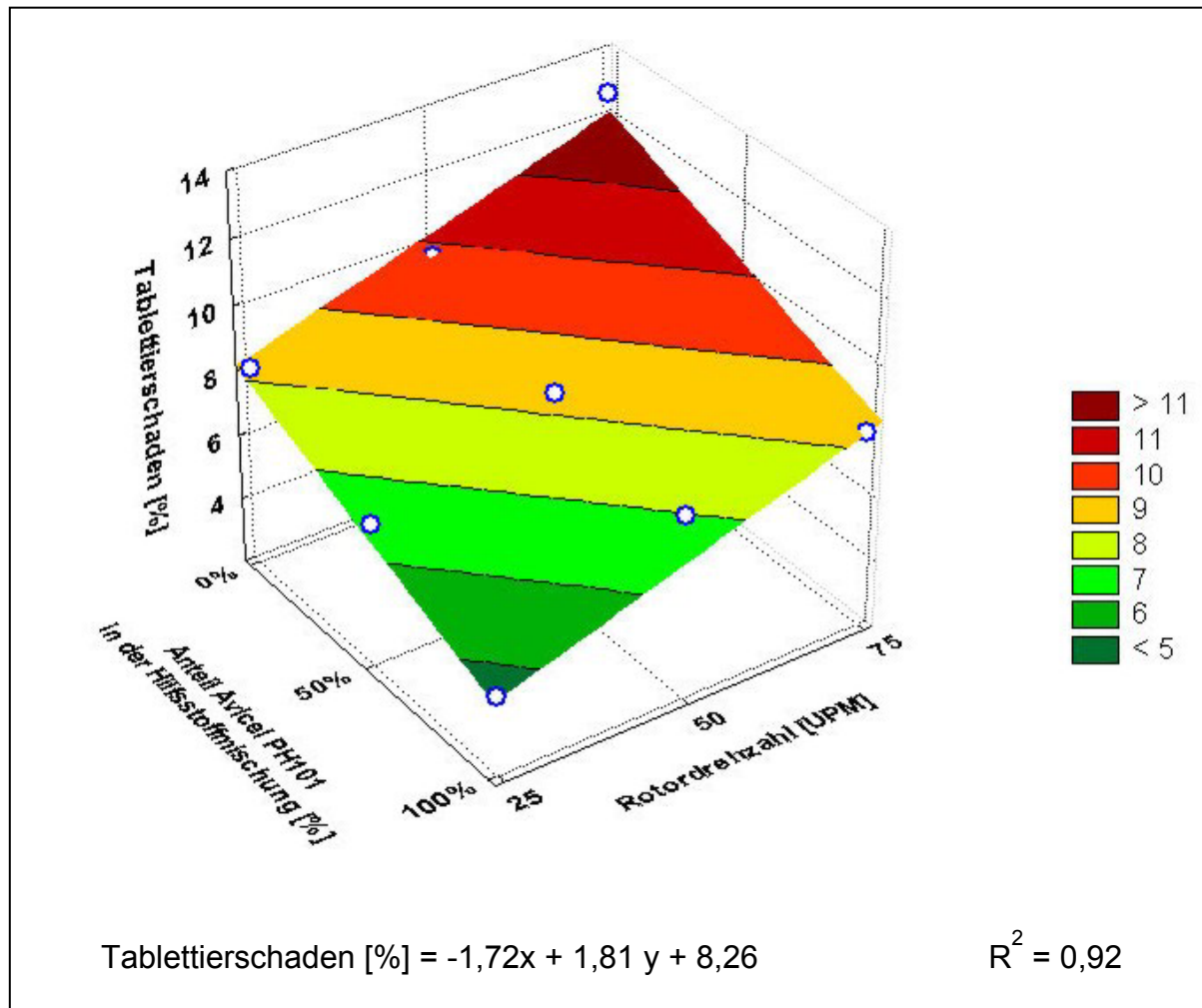
Von jeweils sechs Tabletten der ersten Fraktion jeder Charge wird die Wirkstofffreisetzung während zwei Stunden in 0.1N-HCl bestimmt und daraus der entstandene Tablettierschaden berechnet.



Diagr. 4-60: Zusammenhang zwischen Tablettierschaden, Rotordrehzahl und Mischungsverhältnis der beiden Avicel-Qualitäten

4 Versuchsdurchführung und Ergebnisse

Die Verpressung der Tablettmischungen auf der Rundlauftablettenmaschine verursacht ein größeres Ausmaß an Filmschäden als die Tablettierung auf der Exzenterpresse. Während die Tabletten der entsprechenden Mischungen auf der Exzenterpresse alle das geforderte Arzneibuchkriterium an die Wirkstofffreisetzung sicher erfüllten (Diagr. 4-50), liegen die gemessenen Werte der Rundläufertabletten wesentlich näher am zugelassenen Maximalwert. Von Tabletten der Mischung M50_0 wird dieser bei hohen Rotordrehzahlen sogar überschritten.



Diagr. 4-61: Regressionsflächenplot der Zielgröße Tablettierschaden am Rundläufer

Signifikante Variable	x	y
Bezeichnung	Anteil Avicel PH101	Rotordrehzahl
Wert des Koeffizienten	-1,72	+1,81
± 95% Konfidenzintervall	±0,78	±0,73

Tab. 4-27: Größe und Vertrauensbereich der Regressionskoeffizienten

Die statistische Auswertung der Daten mit multipler Regression zeigt vergleichbar den Ergebnissen auf der Exzenterpresse eine Abnahme des Tablettierschadens mit zunehmendem Anteil Avicel PH101 in der Hilfsstoffmischung. Das ist zum einen darauf zurückzuführen, dass bei Verwendung der feinpulvrigen mikrokristallinen Cellulose wesentlich geringere Pressdrücke benötigt werden, um die Zielbruchfestigkeit zu erreichen. Zum anderen gewährleistet Avicel PH101 eine homogenere Pelletverteilung in der Tablette und vermindert so die Bildung von lokalen Pelletagglomeraten. Beide Effekte zusammen sorgen dafür, dass die Pellets während der Verpressung weniger stark deformiert werden und die mechanische Belastung der Filmhüllen demzufolge geringer ausfällt. Ungleichverteilung und Deformation der Pellets werden bei Verwendung von farbigen Pellets deutlich sichtbar (Abb. 4-12).

Eine Erhöhung der Rotordrehzahl lässt den Tablettierschaden ebenfalls ansteigen. Bedingt durch die verringerte Druckhaltezeit sind höhere Pressdrücke erforderlich, um die gewünschte Tablettenbruchfestigkeit zu erzielen. Geringere Reißdehnungswerte der Filmüberzüge sind eine weitere mögliche Ursache für die erhöhte Wirkstofffreisetzung. Untersuchungen verschiedener Autoren belegen, dass der gemessene Reißdehnungswert isolierter Filme von den Versuchsbedingungen abhängt. Die Elastizität der Filme verschlechtert sich dabei mit zunehmender Geschwindigkeit der Belastung [21, 74]. Da der Verdichtungsvorgang bei höheren Pressgeschwindigkeiten in einer wesentlich kürzeren Zeitspanne durchlaufen wird, stellt er für die Filmüberzüge der Pellets auch eine stärkere mechanische Belastung dar. Das liefert auch die Erklärung dafür, weshalb die auf der Rundläuferpresse hergestellten Pellettabletten gegenüber der Exzenterpresse einen höheren Tablettierschaden aufweisen.

4.3.5 Zerfallszeit der Tabletten

Mischung	Rotordrehzahl [U/min]		
	25	50	75
M50_0	2 min	4 min	4 min
M50_50	1 min	2 min	2 min
M50_100	1 min	1 min	1 min

Tab. 4-28: Tablettenzerfallszeiten

Die Tabletten mit den farbigen Pellets in Abb. 4-12 liefern die Erklärung für die unterschiedlichen Zerfallszeiten der einzelnen Chargen. Bei niedrigen Umdrehungs-

4 Versuchsdurchführung und Ergebnisse

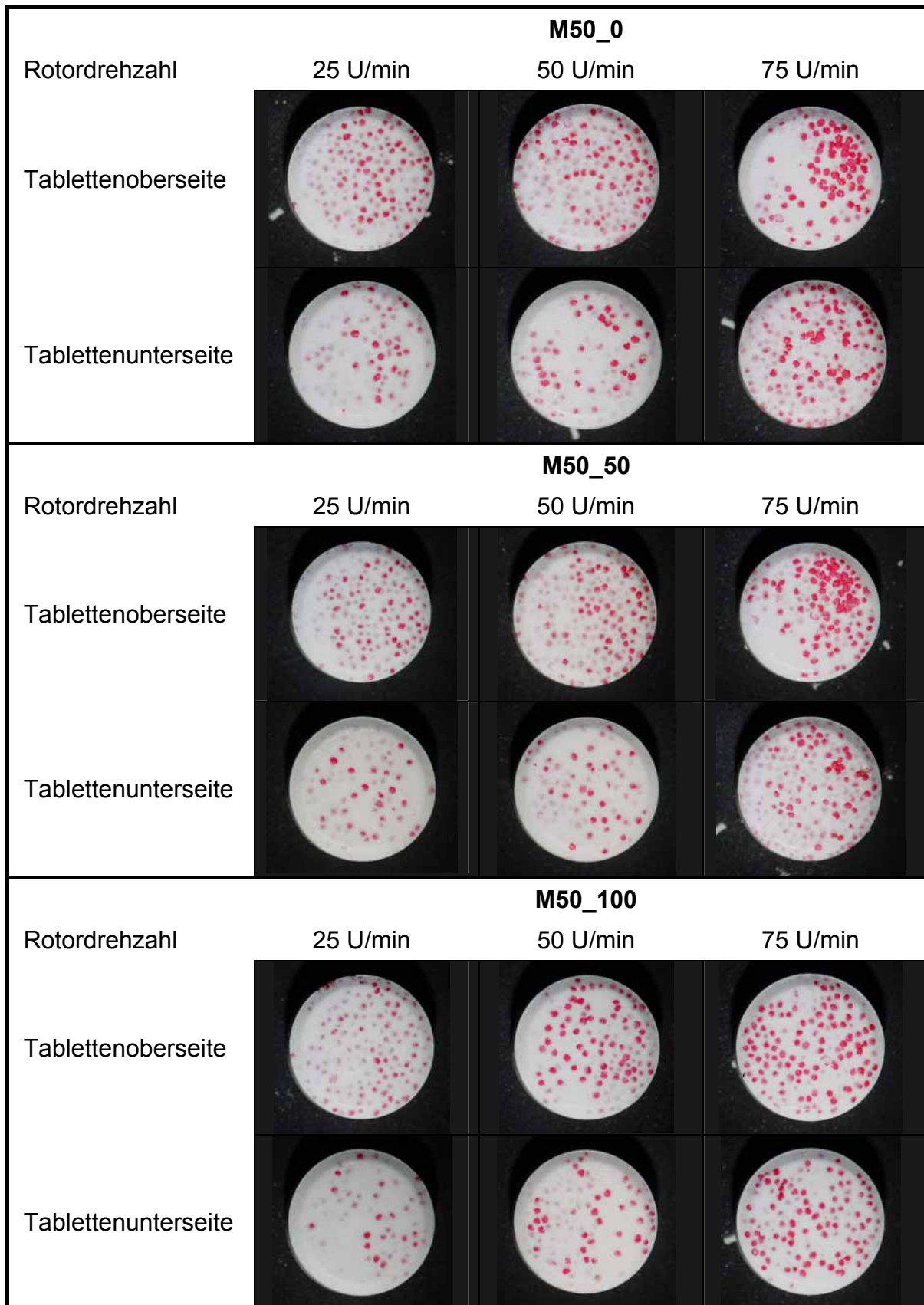


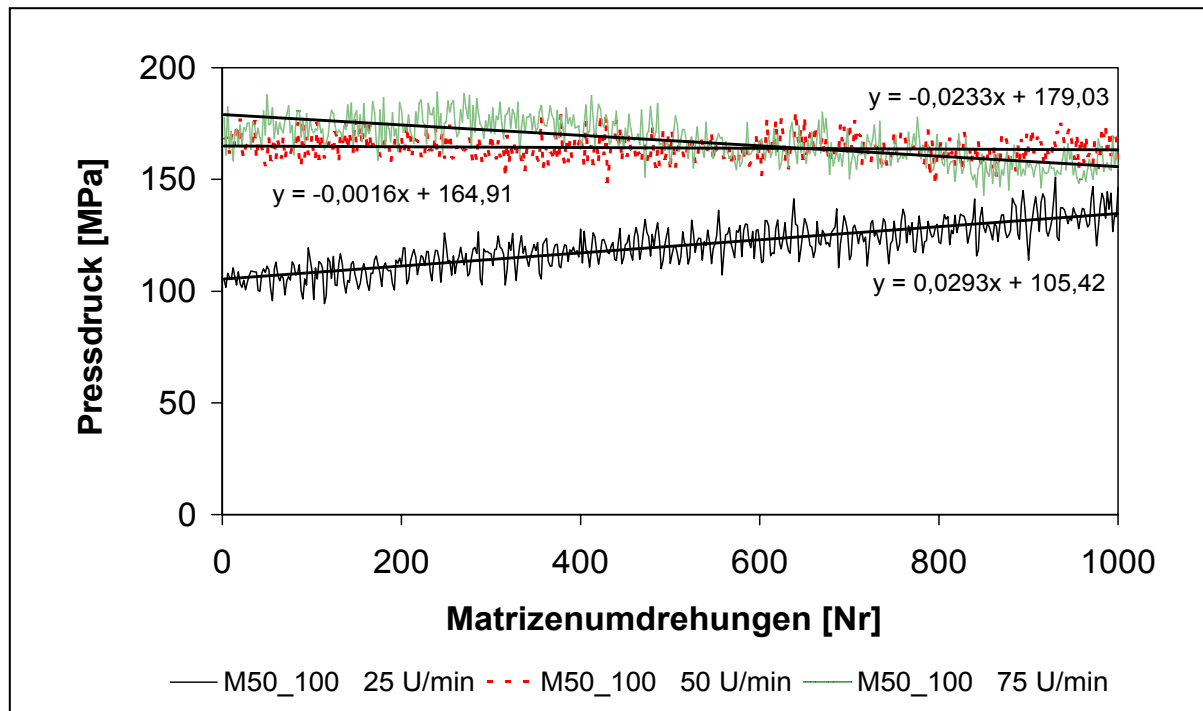
Abb. 4-12: Pelletverteilung in Abhängigkeit von Rotordrehzahl und Füllstoffmischung

zahlen sind die Pellets in der Tablette bei allen Formulierungen weitestgehend homogen verteilt. Eine Erhöhung der Tablettiergeschwindigkeiten bedingt ein Ansteigen der Zentrifugalkräfte. Dies führt mit zunehmendem Anteil an grobkörnigem Füllstoff zu einer Ungleichverteilung der Pellets. An der Tablettenoberseite bilden sich Stellen mit einer erhöhten Pellettdichte aus. Dadurch kommt es durch Filmverschmelzungen lokal zur Bildung von Agglomeraten, die die Zerfallszeit erhöhen. Das ist der Grund dafür, weshalb die Tabletten der M50_0-Formulierung trotz der geringsten Bruchfestigkeits- und der höchsten Porositätswerte die längste Zerfallszeit aufweisen.

4.3.6 Gleichförmigkeit der Masse

Von den 800 Tabletten jeder Fraktion werden 100 Stück gewogen und daraus Mittelwert sowie absolute und relative Standardabweichung berechnet. Analog dem vorangegangenen Versuch auf der Exzenterpresse wird eine $RSD \leq 1,7\%$ als Gleichförmigkeitskriterium gefordert. Die Veränderung der Tablettenmasse über die Zeit wird in einem Diagramm dargestellt.

Während des Versuchs wird zusätzlich die Hauptpresskraft aufgezeichnet. Die gemessenen vier Einzelwerte eines Umlaufs werden gemittelt, in Druckwerte umgerechnet und in einem Diagramm aufgetragen (gemittelter Pressdruckverlauf PDV). Um einen auftretenden Trend quantifizieren zu können, wird von jedem Pressdruckverlauf eine Regressionsgerade erstellt. Exemplarisch ist dieses Diagramm nachstehend für die Mischung M50_100 wiedergegeben:



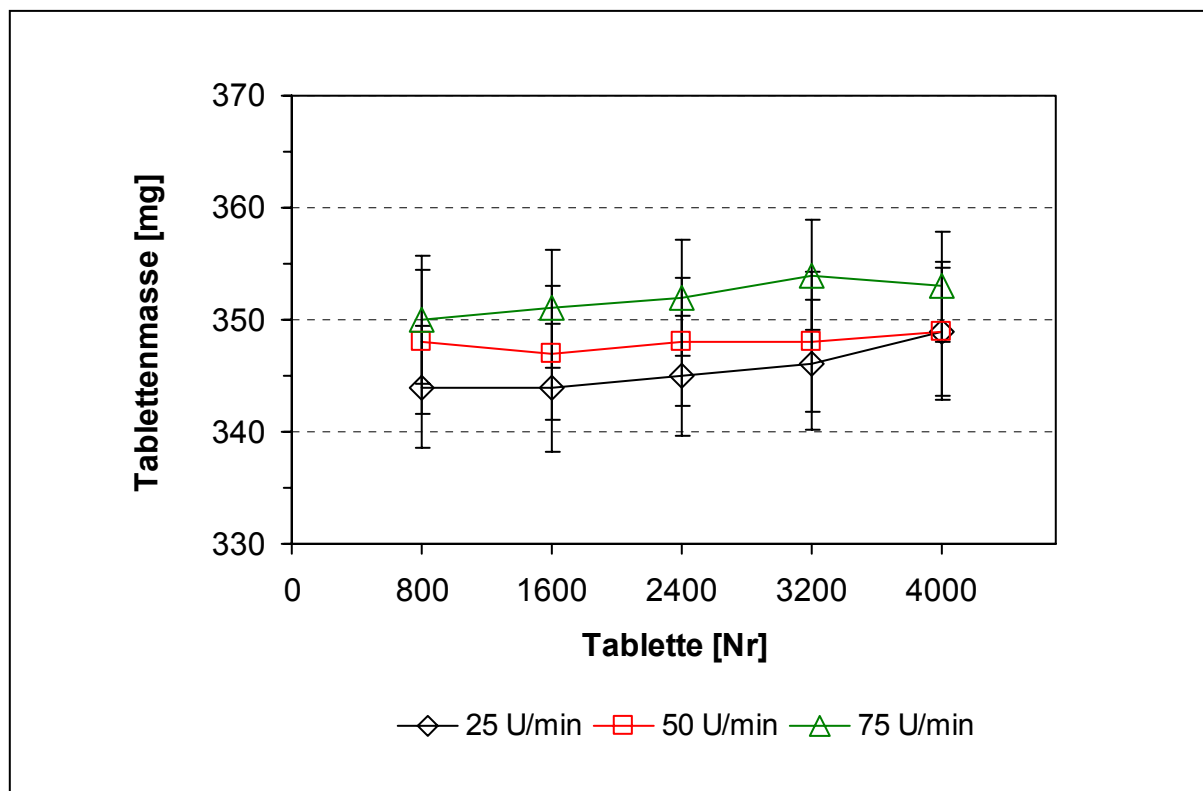
Diagr. 4-62: Gemittelter Pressdruckverlauf der Mischung M50_100

4 Versuchsdurchführung und Ergebnisse

In Abhängigkeit der Stabilität der Pressmischung werden die Matrizen ohne ein Nachführen der Fülltiefe im Verlauf der Tablettierung unterschiedlich befüllt werden. Daraus resultieren Schwankungen in der Tablettenmasse und der auftretenden Presskraft. Deshalb wird in der industriellen Produktion auch die gemessene Presskraft zur Kontrolle und Regelung der Tablettenmasse genutzt, da die direkte Wägung der Tabletten sehr viel zeitintensiver ist und daher nur stichprobenweise durchgeführt werden kann [107].

Ein Vergleich des Steigungswertes der ermittelten Regressionsgeraden mit dem Verlauf der Tablettenmassen soll darüber Aufschluss geben, ob es mit den eingesetzten Pressmischungen möglich ist auf einer Produktionsmaschine mittels presskraftabhängiger Steuerung der Fülltiefe die Tablettenmasse zu regulieren.

Mischung M50_0 - Diagramm 4-63 stellt den Verlauf der Tablettenmassen in Abhängigkeit der Rotordrehzahl dar. Die Tablettiermischung erscheint über den Versuchszeitraum stabil, lediglich zu Beginn der Tablettierung bei niedrigen Umdrehungszahlen ist ein geringfügiges „Hochlaufen“ der Tablettenmasse erkennbar, das eine sich leicht verdichtende Pulvermischung anzeigt.



Diagr. 4-63: Mischung M50_0 - Veränderung der Tablettenmassen über die Zeit

4 Versuchsdurchführung und Ergebnisse

Tablette [Nr] Rotor- drehzahl	1-800	801-1600	1601-2400	2401-3200	3201-4000
	25 U/min				
Tablettenmasse [mg]	344 ± 5,8	344 ± 5,2	345 ± 5,2	346 ± 4,9	349 ± 4,9
RSD [%]	1,7	1,5	1,5	1,4	1,4
Gemittelter PDV	Pressdruck [MPa] = 332 + 0,043x				
50 U/min					
Tablettenmasse [mg]	348 ± 6,4	347 ± 6,0	348 ± 5,7	348 ± 6,2	349 ± 5,7
RSD [%]	1,8	1,7	1,6	1,8	1,6
Gemittelter PDV	Pressdruck [MPa] = 440 + 0,035x				
75 U/min					
Tablettenmasse [mg]	350 ± 5,4	351 ± 5,7	352 ± 5,3	354 ± 5,8	353 ± 6,1
RSD [%]	1,5	1,6	1,5	1,6	1,7
Gemittelter PDV	Pressdruck [MPa] = 457 + 0,044x				

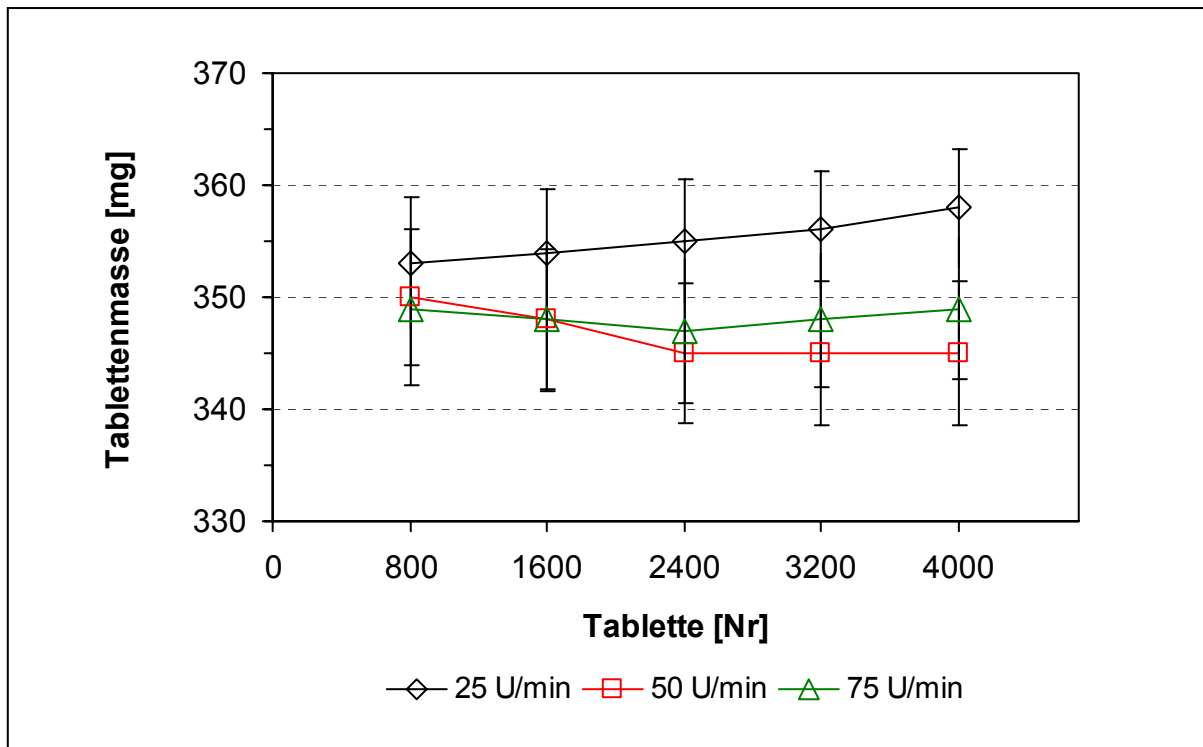
Tab. 4-29: Mischung M50_0: Veränderung von Tablettenmasse und Pressdruck über die Zeit

Zwei mit mittlerer Maschinengeschwindigkeit hergestellte Fraktionen überschreiten den festgelegten Maximalwert für die relative Standardabweichung von 1,7%. Sämtliche RSD-Werte sind jedoch kleiner als 2,5%. Folglich weisen ungefähr 95%, anstatt 99,7% der Tabletten eine geringere Abweichung von der Durchschnittsmasse auf als die vom Arzneibuch tolerierten 5%. Obwohl das selbst definierte Gleichförmigkeitskriterium damit nicht erreicht wurde, sind die Anforderungen des Arzneibuchs an die Gleichförmigkeit der Masse, das die Einhaltung des Toleranzbereichs von 90% der Tabletten vorschreibt, erfüllt.

Mischung M50_50 - Die Variationskoeffizienten der M50_50-Tabletten zeigen die gleiche Größenordnung wie die der M50_0-Tabletten. Das selbst definierte Kriterium wird von mehreren Fraktionen zwar knapp überschritten, die Arzneibuchanforderungen aber sicher erfüllt. Die Rotordrehzahl zeigt auch hier keinen Einfluss auf die Massenschwankung.

Zu Beginn der Tablettierung bei niedriger Rotordrehzahl kommt es auch hier aufgrund von Verdichtungserscheinungen zu einem kontinuierlichen Anstieg der Tablettenmasse. Bei 50 U/min fällt die Tablettenmasse leicht ab, bei 75 U/min bleibt sie konstant. Dieser Verlauf wird auch von den Regressionskoeffizienten der gemittelten Pressdruckverläufe sehr gut wiedergegeben.

4 Versuchsdurchführung und Ergebnisse

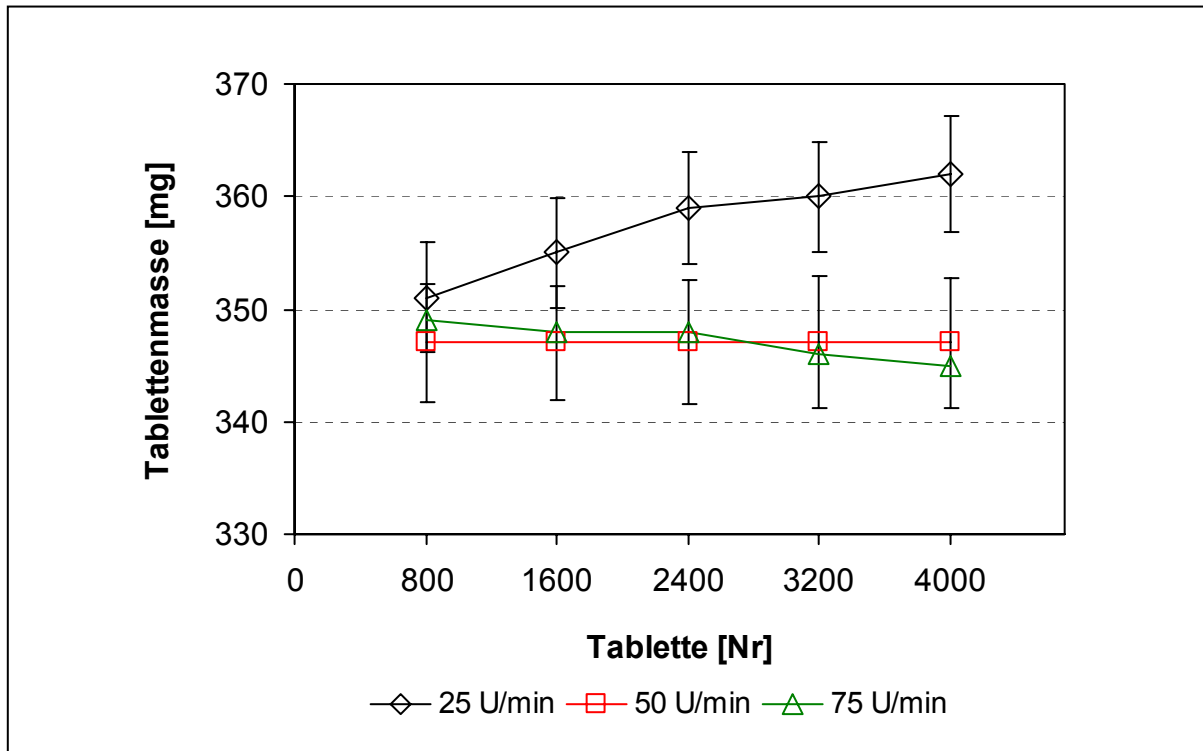


Diagr. 4-64: Mischung M50_50 - Veränderung der Tablettenmassen über die Zeit

Rotor- drehzahl	Tablette [Nr]				
	1-800	801-1600	1601-2400	2401-3200	3201-4000
25 U/min					
Tablettenmasse [mg]	353 ± 5,9	354 ± 5,6	355 ± 5,5	356 ± 5,3	358 ± 5,3
RSD [%]	1,7	1,6	1,5	1,5	1,5
Gemittelter PDV	Pressdruck [MPa] = 138 + 0,017x				
50 U/min					
Tablettenmasse [mg]	350 ± 6,1	348 ± 6,3	345 ± 6,2	345 ± 6,5	345 ± 6,4
RSD [%]	1,7	1,8	1,8	1,9	1,9
Gemittelter PDV	Pressdruck [MPa] = 231 - 0,030x				
75 U/min					
Tablettenmasse [mg]	349 ± 6,8	348 ± 6,4	347 ± 6,4	348 ± 6,0	349 ± 6,3
RSD [%]	1,9	1,8	1,8	1,7	1,8
Gemittelter PDV	Pressdruck [MPa] = 228 + 0,002x				

Tab. 4-30: Mischung M50_50 - Veränderung von Tablettenmasse und Pressdruck über die Zeit

4 Versuchsdurchführung und Ergebnisse



Diagr. 4-65: Mischung M50_100 - Veränderung der Tablettenmassen über die Zeit

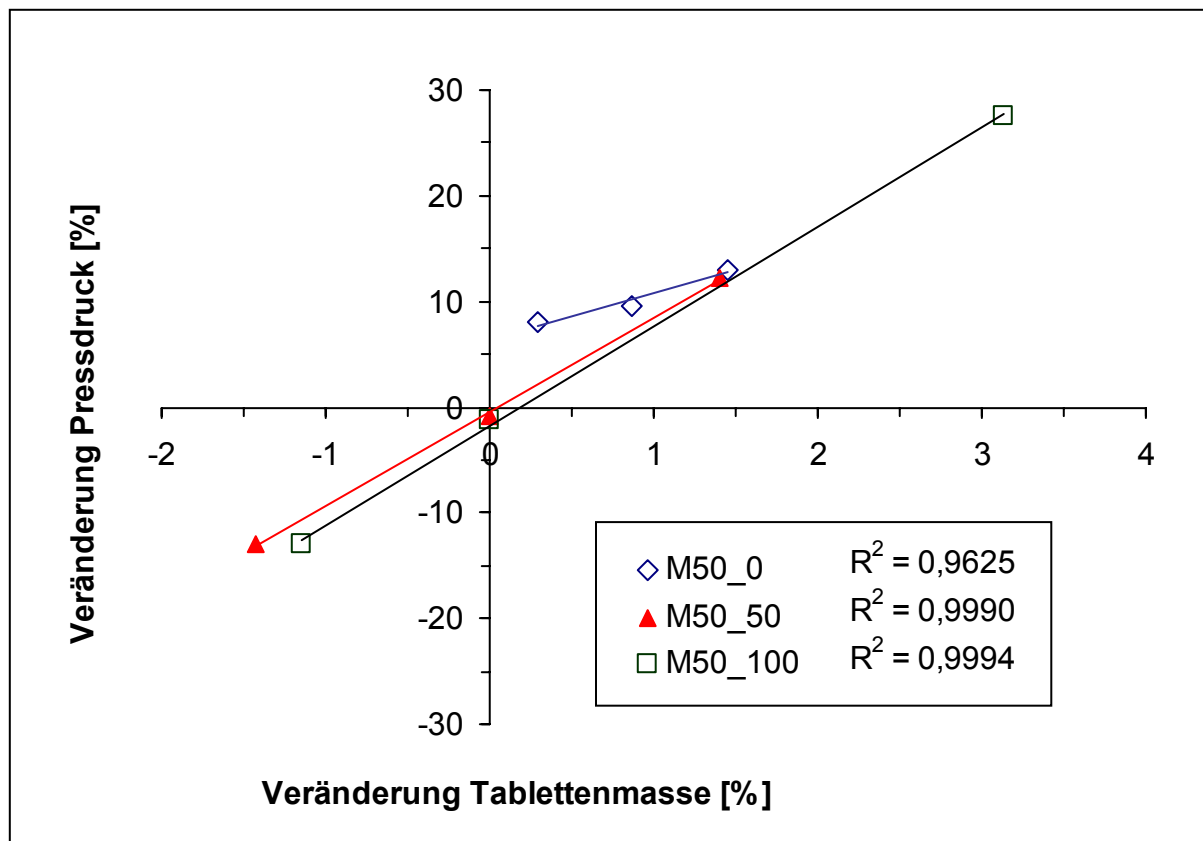
Rotor- drehzahl \ Tablette [Nr]	Tablette [Nr]				
	1-800	801-1600	1601-2400	2401-3200	3201-4000
25 U/min					
Tablettenmasse [mg]	351 ± 4,9	355 ± 4,9	359 ± 5,0	360 ± 4,9	362 ± 5,1
RSD [%]	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4
Gemittelter PDV	Pressdruck [MPa] = 105 + 0,0293x				
50 U/min					
Tablettenmasse [mg]	347 ± 5,2	347 ± 5,1	347 ± 5,5	347 ± 5,9	347 ± 5,7
RSD [%]	1,5	1,5	1,6	1,7	1,7
Gemittelter PDV	Pressdruck [MPa] = 165 – 0,0016x				
75 U/min					
Tablettenmasse [mg]	349 ± 5,8	348 ± 6,4	348 ± 6,1	346 ± 5,7	345 ± 5,0
RSD [%]	1,7	1,8	1,8	1,6	1,5
Gemittelter PDV	Pressdruck [MPa] = 179 – 0,0233x				

Tab. 4-31: Mischung M50_100 - Veränderung von Tablettenmasse und Pressdruck über die Zeit

Mischung M50_100 - Die Werte der RSD sind vergleichbar den beiden anderen Mischungen. Das eigene Kriterium wird knapp überschritten, die Anforderung des Arzneibuchs erfüllt. Die Komprimare zeigen jedoch am Anfang der Tablettierung eine beträchtliche Massenzunahme. Dieser Anstieg der Tablettenmasse war bei den beiden anderen Formulierungen zwar ebenfalls vorhanden, aber aufgrund des geringeren Feinanteils wesentlich weniger stark ausgeprägt. Die Steigung des Regressionskoeffizienten spiegelt auch hier die Veränderung der Tablettenmassen über die Zeit sehr gut wieder.

Da das „Hochlaufen“ von Tablettenmasse und Pressdruck bei allen Mischungen ausschließlich während der ersten 1000 Umläufe beobachtet wurde, kann darauf geschlossen werden, dass ein Vorlauf von 500 Umdrehungen zur „Einstellung“ der Mischung nicht ausreichend war.

Aus allen drei Mischungen konnten Tabletten hergestellt werden, die die Anforderung an die Gleichförmigkeit der Masse von einzeldosierten Arzneiformen nach Pharm. Eur. erfüllen. Die Toleranzgrenze des zuvor selbst definierten Gleichförmigkeitskriteriums wurde jedoch überschritten.



Diagr. 4-66: Zusammenhang zwischen Veränderungen der Tablettenmasse und dem resultierendem Pressdruck

Nach „Einstellung“ können alle drei Pressmischungen als stabil bezeichnet werden. Auch ohne Nachführen der Fülltiefe bleiben die Tablettenmassen weitestgehend konstant. Allerdings ist dafür eine sehr lange Vorlaufzeit nötig, die zu großem Produktverlust führen würde. Das könnte in der Produktion jedoch problemlos durch eine presskraftgesteuerte Kontrolle und Regelung des Tablettengewichts umgangen werden, da für alle Teilchargen ein direkter Zusammenhang zwischen der ausgewogenen Tablettenmasse und dem ermittelten Pressdruck gefunden wurde (Diagr. 4-66).

4.3.7 Gleichförmigkeit des Gehalts

Mischung	Tablette 1-800		Tablette 3200-4000		Differenz Anfang – Ende [%]
	Differenz v. Theoriewert [%]	RSD [%]	Differenz v. Theoriewert [%]	RSD [%]	
M50_0					
25 U/min	-0,06	2,74	-1,21	1,22	-1,15
50 U/min	-2,92	0,98	+0,98	1,93	+3,90
75 U/min	-1,08	0,71	-1,02	1,99	+0,06
M50_50					
25 U/min	-3,88	3,77	-1,02	2,63	+2,86
50 U/min	+0,83	3,47	+1,14	1,26	+0,31
75 U/min	-3,18	3,68	-1,46	2,26	+1,72
M50_100					
25 U/min	0,45	1,33	+4,39	0,97	+3,94
50 U/min	-0,32	1,15	-0,51	1,41	-0,19
75 U/min	-0,95	3,59	-1,40	4,64	-0,45

Tab. 4-32: Gleichförmigkeit des Gehalts in Abhängigkeit von Rotordrehzahl und Hilfsstoffmischung

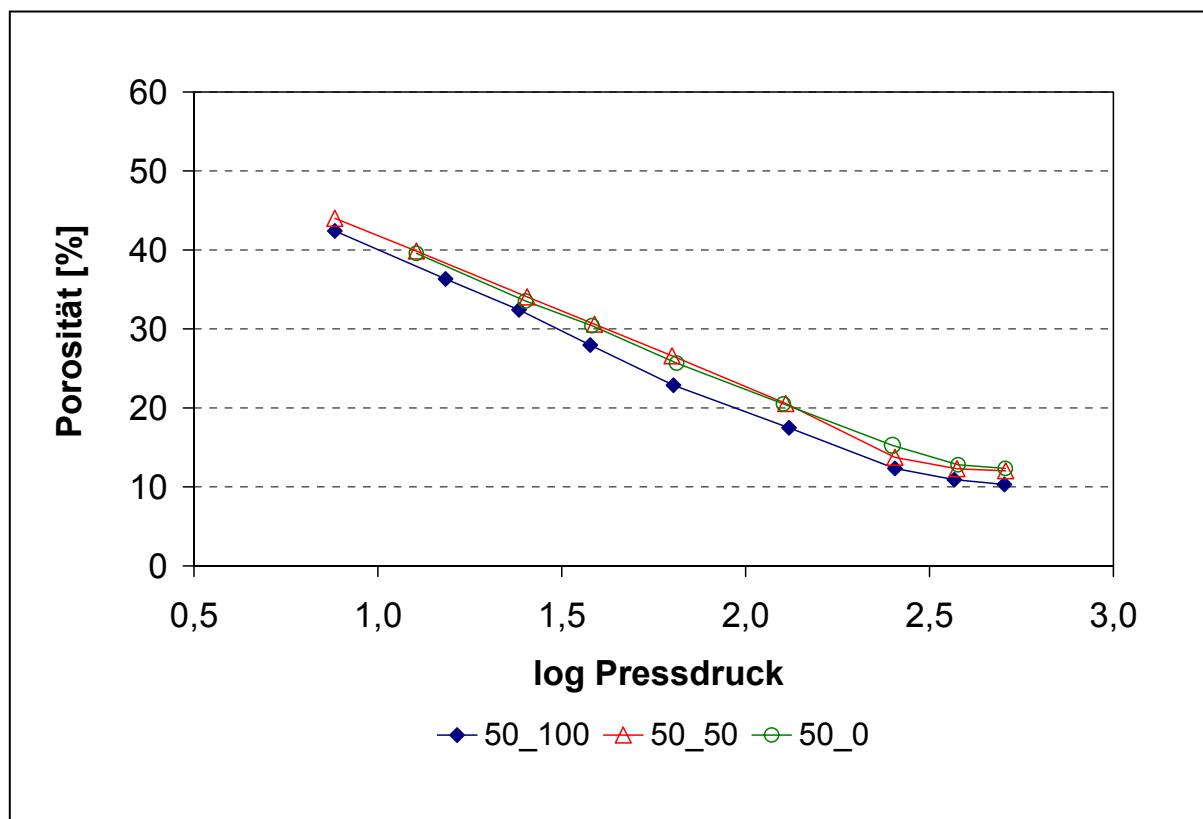
Die modifizierte Arzneibuchanforderung an die Gleichförmigkeit des Gehalts wird von allen Chargen erfüllt (Spalte RSD: alle Werte kleiner 5%). Da sich positive und negative Abweichungen vom theoretischen Sollwert von Anfangs- und Endfraktion ungefähr die Waage halten, gibt es auch keine Anzeichen die auf eine eventuelle Entmischung während der Tablettierung hindeuten.

Hinsichtlich der Gleichförmigkeit des Gehalts sind folglich alle Formulierungen als gleichermaßen geeignet einzustufen.

4.3.8 Komprimierbarkeit

4.3.8.1 Porositäts – Druck - Verläufe

Auch auf der Rundläuferpresse werden von den einzelnen Pressmischungen Porositäts–Druck–Verläufe aufgenommen. Sie sollen darüber Aufschluss geben, inwieweit sich das Verdichtungsverhalten auf der Rundlauftablettenpresse von dem auf der Exzenterpresse unterscheidet. Dazu wird der Rotor mit lediglich einem Stempelpaar bestückt. Die Rotordrehzahl während des Versuchs beträgt 25 U/min. Ansonsten wird wie in Kap. 3.2.3.3.1 beschrieben vorgegangen.



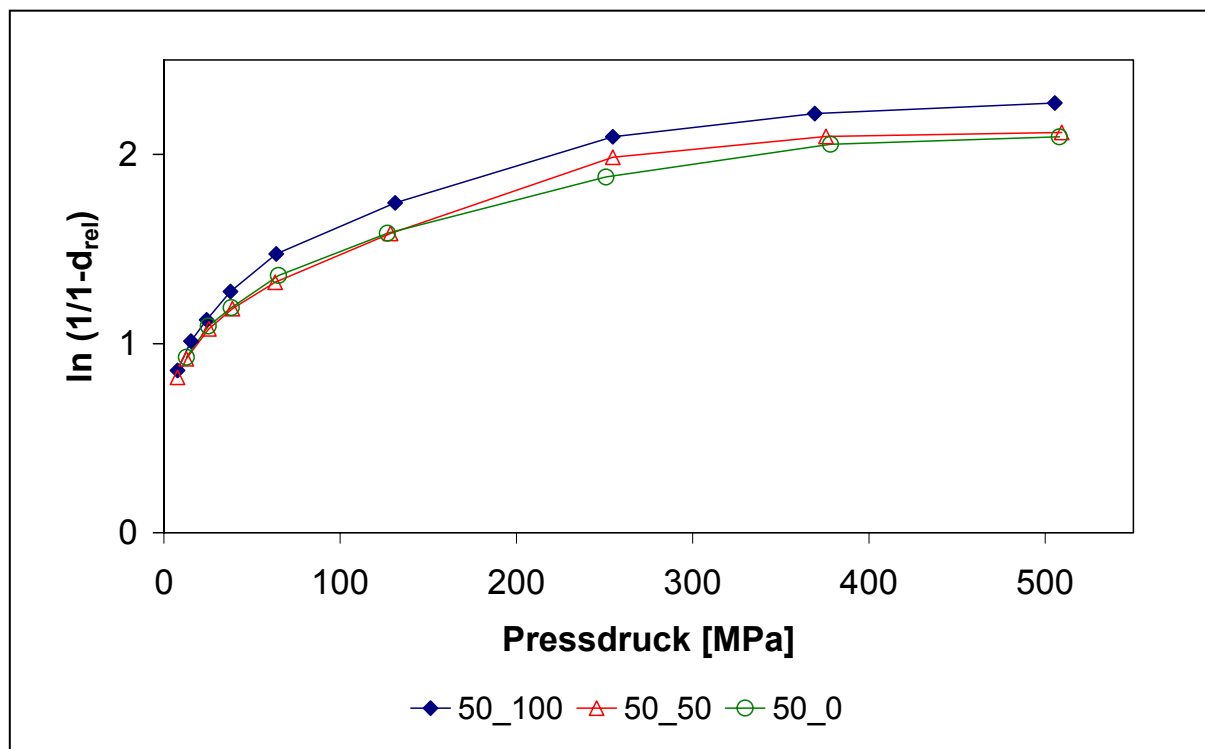
Diagr. 4-67: Kompressibilität der Tablettiermischungen auf der Rundläuferpresse

Rangfolge	Mischung	Steigung	Achsenabschnitt	Korr.koeff. R ²
1	M50_0	-18,77	60,02	0,9992
2	M50_50	-19,67	61,65	0,9989
3	M50_100	-20,53	60,53	0,9983

Tab. 4-33: Kompressibilitätsreihenfolge der Tablettiermischungen

Die Kurvenäste fallen analog den Versuchen auf der Exzenterpresse mit zunehmendem Feinanteil in der Mischung etwas steiler ab, was auf eine geringfügig bessere Kompressibilität hindeutet. Das Steigungsmaß der Mischung M50_50, die auf beiden Tablettenpressen komprimiert wurde, zeigt für die Exzenterpresse einen Wert von -21,83 gegenüber -19,67 auf der Rundlauftablettenpresse. Demzufolge wird die Mischung bei gleichem Pressdruck auf der Exzenterpresse etwas stärker verdichtet als auf der Rundläuferpresse.

4.3.8.2 Heckel – Plots



Diagr. 4-68: Heckel-Plots bei 25 U/min auf der Rundlauftablettenpresse

	Phase 1	Phase 2	
	$\varepsilon > 0,3$	$0,1 < \varepsilon < 0,3$	
Mischung	Korr.koeff. R^2	Yield pressure	Korr.koeff. R^2
M50_0	0,9682	370,4	0,9899
M50_50	0,9711	322,6	0,9970
M50_100	0,9767	312,5	0,9913

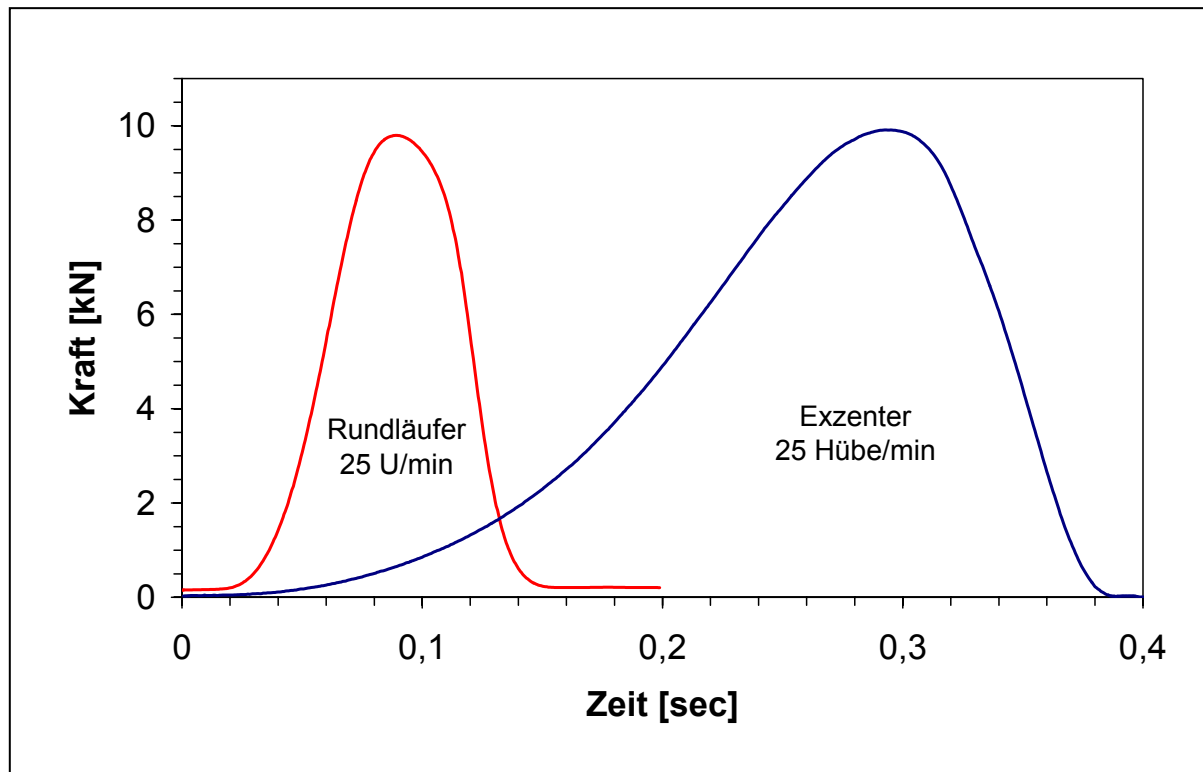
Tab. 4-34: Auswertung der Heckel-Plots

Auch auf der Rundlaufpresse zeigen Mischungen mit einem höheren Anteil der feinen Cellulosequalität eine bessere plastische Verformbarkeit. Der „yield pressure“-Wert als Maß für die plastische Verformbarkeit sinkt mit zunehmendem Anteil Avicel PH101 in der Tablettiermischung (Tab. 4-34).

Vergleicht man die auf den beiden Pressen erhaltenen yield-Werte für die Mischung M50_50 miteinander, so fallen diese für die Exzenterpresse geringer aus als für die Rundlauftablettenpresse. Der Wert des Korrelationskoeffizienten aus Phase 1 ist hingegen auf beiden Tablettenmaschinen nahezu identisch. Das bedeutet, dass sich die Pressmasse nach einer gleichermaßen stattfindenden initialen Umlagerungs- und Fragmentationsphase auf der Exzenterpresse leichter verformen lässt und die Pellets damit weniger belastet werden.

Der Grund für das unterschiedliche Verhalten der Pressmassen auf den beiden Tablettenmaschinen ist in den viskoelastischen Eigenschaften der Tablettiermischung zu suchen. Durch die Abhängigkeit des Verdichtungsverhaltens von Druck und Zeit unterscheiden sich die Komprimateteile infolge der unterschiedlichen Arbeitsweise und Pressgeschwindigkeit der Maschinentypen in ihren physikalischen Eigenschaften.

Die Krafteinwirkung auf das Tablettiergut erfolgt beim Exzenter einseitig über den Oberstempel. Dieser presst bei der verwendeten Einstellung von 25 Hüben/min ungefähr 0,38 sec mit langsamem Druckanstieg, kurzem Druckmaximum und langsamem Abfall. Beim Rundläufer ist die Gesamtdauer der beidseitig einwirkenden Kraft von Ober- und Unterstempel (engl.: „dwell time“) wesentlich kürzer und somit Kraftanstieg und -abfall auch erheblich steiler.



Diagr. 4-69: Pressprofilvergleich Exzenter- und Rundlauf-Tablettenpresse

In der Literatur [107] wird der Einfluss unterschiedlicher Pressprofile bzw. Pressgeschwindigkeiten auf das Deformationsverhalten von Tablettmischungen und auf die Tabletteneigenschaften folgendermaßen beschrieben. Eine zunehmende Geschwindigkeit bewirkt vor allem bei plastisch verformbaren Materialien eine Veränderung im Deformationsverhalten hin zu einem gewissen Anteil elastischer Verformung. Der „yield pressure“-Wert der Heckel-Gleichung steigt an. Die resultierenden Tabletten sind zumeist poröser und weniger fest. Diese Beobachtungen stehen in guter Übereinstimmung mit den eigenen experimentellen Ergebnissen.

4.3.9 Optimierung von Rezeptur und Maschinenparametern auf der Rundläuferpresse

Tabletten der Formulierungen M50_50 sowie M50_100, die unter produktionsähnlichen Bedingungen auf der Rundlauf-Tablettenpresse hergestellt wurden, erfüllen sämtliche der untersuchten Arzneibuchspezifikationen.

Beide Mischungen verdichten sich zu Beginn der Tablettierung im Fülltrichter, so dass bis zum Erreichen einer konstanten Tablettenmasse ein relativ langer Vorlauf notwendig ist. Durch eine an modernen Tablettenpressen übliche presskraft- oder gewichtsgesteuerte Regelung der Fülltiefe sollte dies jedoch kein produktionsrelevantes Problem darstellen.

Dennoch erscheint die Verwendung der Mischung M50_100 als vorteilhafter, da ausreichende Tablettenbruchfestigkeiten schon unter Aufwendung geringer Pressdrücke erzielt werden können und das Ausmaß der entstehenden Filmschäden geringer ist als mit Mischung M50_50.

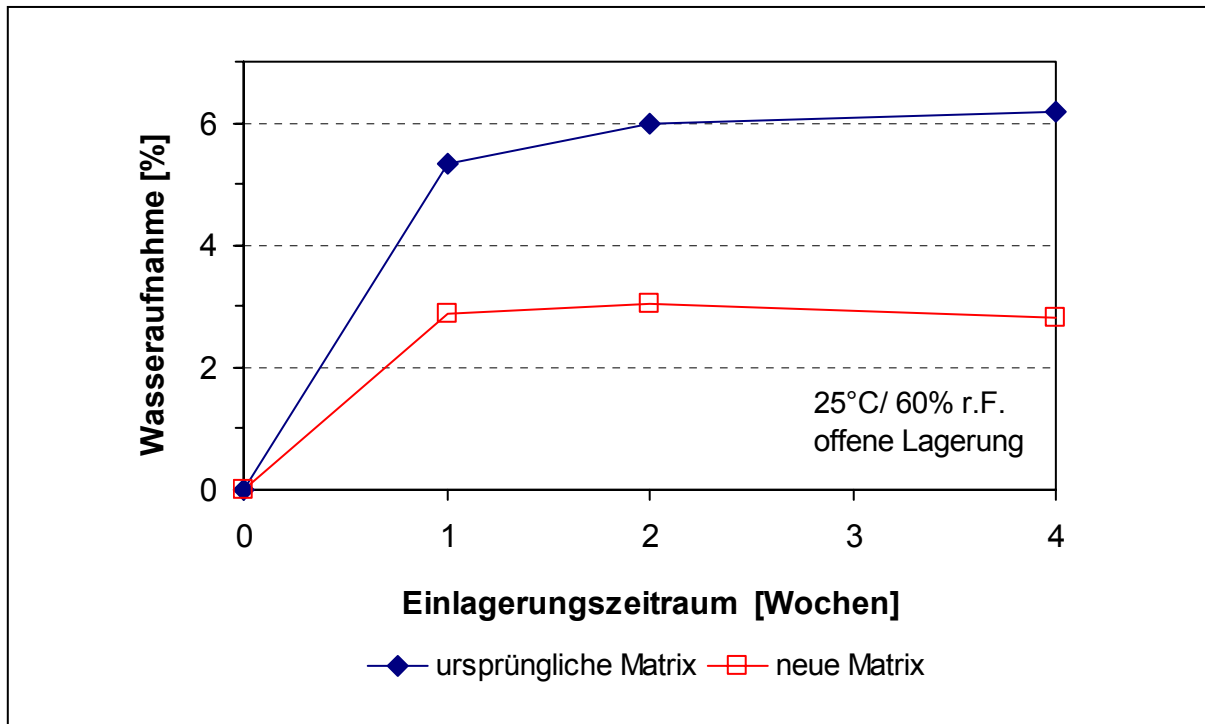
Zur Matrizenbefüllung empfiehlt sich ein Rührflügel mit gekröpften Dornen, da er im Vergleich zu einem Standardrührflügel mit Blättern weniger Pellets durch Scherung beschädigt.

Eine Erhöhung der Pressgeschwindigkeit resultiert in einer Abnahme der Tablettenqualität. Um ausreichende Tablettenbruchfestigkeiten zu erzielen sind höhere Pressdrücke notwendig. Dadurch werden die Pellets einer stärkeren mechanischen Belastung ausgesetzt und die Beschädigungen an den Filmüberzügen der Pellets steigen an. Trotzdem können mit den Mischungen M50_50 sowie M50_100 selbst mit der höchsten Rotordrehzahl Tabletten gepresst werden, die den Arzneibuchanforderungen genügen.

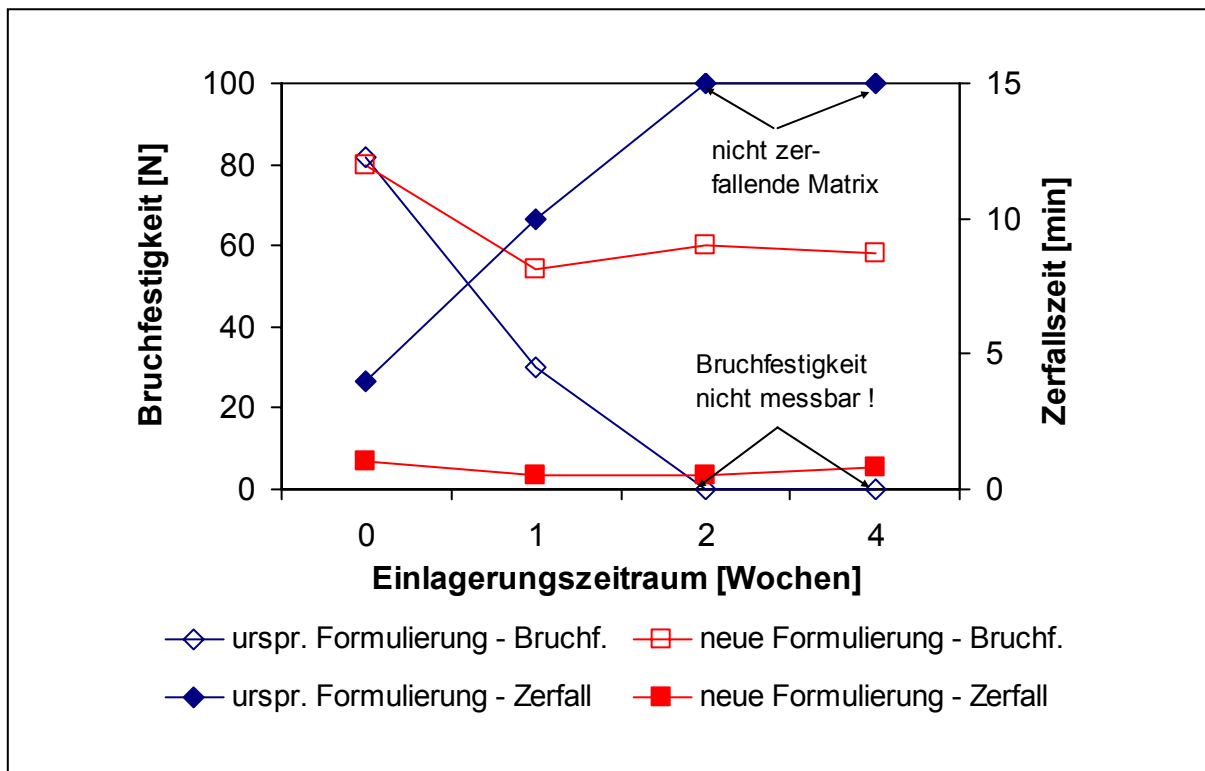
4.3.10 Physikalische Stabilität der Tabletten

Die Pellettabletten der Versuchsreihen zum Einfluss des Filmüberzugs, des Pelletanteils und der Pelletgröße wurden mit der von Torrado und Augsburg [118] vorgeschlagenen Hilfsstoffmischung hergestellt. Die Mischung zeigt eine ausgezeichnete plastische Verformbarkeit und ist in der Lage die Filmhüllen der Pellets wirkungsvoll zu schützen, sofern diese eine ausreichende Flexibilität besitzen. Aufgrund des hohen Anteils der stark hygroskopischen Substanzen Kollidon Cl und PEG 4000F nehmen die Tabletten aber schon bei moderaten Klimabedingungen (25 °C, 60% r.F., offene Lagerung) relativ viel Feuchte auf und beginnen aufzuquellen. Es entsteht eine weiche, klebrige Matrix, die nicht mehr zerfällt und deren Bruchfestigkeit so gering ist, dass sie von dem verwendeten Testgerät nicht mehr detektiert werden kann (Diagr. 4-70 und 4-71). Das war ein Grund dafür, weshalb weniger hygroskopische Füll- und Bindemittel auf ihre Eignung als Hilfsstoffmatrix untersucht wurden (Kap. 4.1.4).

4 Versuchsdurchführung und Ergebnisse



Diagr. 4-70: Wasseraufnahme der ursprünglichen Formulierung verglichen mit der neuen Hilfsstoffmatrix aus MCC



Diagr. 4-71: Vergleich von Bruchfestigkeit und Zerfall der beiden Tablettenformulierungen nach vier Wochen offener Lagerung bei 25 °C/60% r.F.

4 Versuchsdurchführung und Ergebnisse

Die Matrix der Tablettiermischung M50_100, die für die Tablettierung auf der Rundläuferpresse am besten geeignet war, besteht fast ausschließlich aus mikrokristalliner Cellulose. Der Anteil des hygroskopischen Kollidon Cl in der Mischung beträgt nur noch 2,5% und Polyethylenglykol wird überhaupt nicht mehr verwendet. Die Tabletten zeigen demzufolge auch bei Einlagerung unter den gleichen Bedingungen eine geringere prozentuale Wasseraufnahme als die Komprimat mit der ursprünglichen Matrixzusammensetzung. Die Zerfallszeit bleibt über den Einlagerungszeitraum weitestgehend konstant und auch die Abnahme der Tablettenbruchfestigkeit ist akzeptabel (Diagr. 4-70 und 4-71).

Die Formulierung M50_100 kann somit auch in Bezug auf ihre physikalische Stabilität positiv beurteilt werden.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Das Ziel der vorliegenden Arbeit bestand in der Entwicklung einer multipartikulären Tablette aus magensaftresistent überzogenen Pellets unter produktionsähnlichen Bedingungen auf einer Rundlauftablettenpresse.

Pellettabletten bieten gegenüber der Kapsel als Trägersystem einige Vorteile: Sie besitzen eine höhere Patientencompliance, können als teilbare Arzneiform konzipiert werden und sind zumeist kostengünstiger herzustellen als Kapseln.

Sollen als Überzug konventionelle magensaftresistente Polymere verwendet werden, gestaltet sich die Verpressung besonders schwierig. Aufgrund der Sprödebrüchigkeit des Überzugsmaterials reißen die Filme durch die mechanische Belastung beim Tablettieren und die magensaftresistenten Eigenschaften gehen verloren. Ein weiteres Problem ist die unterschiedliche Partikelgröße pellethaltiger Pulvermischungen, die Segregationserscheinungen während des Tablettierens begünstigt. Die Gewährleistung der Gleichförmigkeit von Masse und Gehalt der Komprimata ist deshalb ebenfalls problematisch. Außerdem müssen die Tabletten trotz geringer Bindekräfte zwischen Pelletoberfläche und Trägermatrix eine ausreichende Bruchfestigkeit besitzen und bei Kontakt mit wässrigen Medien innerhalb kürzester Zeit zerfallen und die Pellets freigeben.

Zur Entwicklung der Formulierung wurden deshalb zunächst verschiedene Einflussfaktoren und deren Zusammenhänge innerhalb des Systems untersucht. Auf Grundlage dieser Erkenntnisse erfolgte eine Rezepturoptimierung auf der Exzenterpresse und abschließend die Übertragung geeigneter Formulierungen auf die Rundlauftablettenpresse.

5.1 Einflussfaktoren bei der Pellettablettierung

5.1.1 Filmüberzug

Flexibilität und Auftragsmenge des Filmbildners sind die wichtigsten Einflussgrößen bei der Tablettierung von magensaftresistent überzogenen Pellets.

Pellets mit einem 6 mg/cm^2 starken Filmüberzug aus Eudragit L30D-55 und einem Weichmacheranteil von 30% m/m 1,2-Propylenglykol erfüllten die Anforderungen an

die Wirkstofffreisetzung von magensaftresistenten Arzneiformen am besten. Die Filme der unverpressten Pellets zeigen während des Freisetzungstests keine Undichtigkeiten und sind flexibel genug, um die bei der Tablettierung einwirkenden Kräfte weitestgehend unbeschadet zu überstehen.

Durch Plastifizierung des Polymers mit Triethylcitrat oder PEG 6000 kann der Tablettierschaden in gleichem Maße gesenkt werden wie mit Propylenglykol. Im Gegensatz zu Propylenglykol erhöht sich jedoch mit zunehmendem Anteil dieser beiden Weichmacher im Polymer die Permeabilität der Filme, was zu einem Verlust der magensaftresistenten Eigenschaften führt. Tab. 5-1 fasst die Versuchsergebnisse noch einmal kurz zusammen:

Weichmacher	MSR-Pellets	Pellettablette	Tablettierschaden
10% TEC	0,78	49,61	48,83
15% TEC	1,19	40,41	39,22
20% TEC	7,60	26,41	18,81
25% TEC	11,86	21,08	9,22
30% TEC	14,72	18,29	3,57
35% TEC	19,63	22,35	2,73
10% PEG 6000	4,15	47,22	43,07
15% PEG 6000	8,30	43,95	35,65
20% PEG 6000	28,64	49,64	20,99
25% PEG 6000	38,44	45,68	7,24
30% PEG 6000	42,44	46,18	3,74
35% PEG 6000	49,85	53,05	3,20
10% 1,2-PG	0,24	36,99	36,75
15% 1,2-PG	0,25	26,92	26,67
20% 1,2-PG	0,37	20,13	19,76
25% 1,2-PG	0,13	7,68	7,55
30% 1,2-PG	0,57	2,56	1,99
35% 1,2-PG	0,72	1,45	0,73

Tab. 5-1: Einfluss von Weichmacherart und –anteil auf die Wirkstofffreisetzung [%] von Pellets und Tabletten nach 2h 0.1N-HCl

Auch die Polymerauftragsmenge und daraus resultierende Stärke des Filmüberzugs hat großen Einfluss auf die Wirkstofffreisetzung der Pellettabletten. Nur die Kombination aus flexiblem Überzug und ausreichender Filmdicke kann den Tablettierschaden merklich reduzieren.

Polymerauftrag [mg/cm²]	2	3	4	5	6
erzielte Filmdicke [µm]	18	28	38	49	58
Strain [%]	10,8	12,8	19,5	23,3	> 50
WST-Freisetzung Pellets 2h 0.1N-HCl [%]	14,2	2,8	1,0	0,4	0,3
WST-Freisetzung Tabletten 2h 0.1N-HCl [%]	44,9	22,9	15,4	10,0	2,0
Tablettierschaden [%]	30,7	20,1	14,4	9,6	1,7

Tab. 5-2: Einfluss der Polymerauftragsmenge auf die Wirkstofffreisetzung [%] von Pellets und Tabletten nach 2h 0.1N-HCl

Für das untersuchte System ist ein Filmauftrag von 6 mg/cm² entsprechend ca. 60 µm erforderlich. Ab diesem Wert werden die mechanischen Eigenschaften der Pellets vom plastisch verformbaren Filmüberzug und nicht mehr vom sprödebrüchigen Pelletkern dominiert.

5.1.2 Pelletanteil in der Tablette

Unterschiedliche Pelletanteile in der Tablette und die daraus resultierenden Packungsdichten üben ebenfalls entscheidenden Einfluss auf die Tabletteneigenschaften aus. Mit steigendem Pelletanteil nehmen die Beschädigungen an den Filmüberzügen zu, die Bruchfestigkeiten sowie Massen- und Gehaltsschwankungen der Tabletten ab.

Solange die Pellets innerhalb der Tablette in einer Zufallsmischung vorliegen, sind sie durch die Trägermatrix gut vor den während der Verdichtung auf sie einwirkenden Kräften geschützt und verformen sich nur wenig. Pellets mit niedrigem und mittlerem Weichmacheranteil zeigen trotzdem schon beachtliche Filmschäden. Für Bruchfestigkeit und Zerfall werden unabhängig vom Weichmacheranteil gute Werte

5 Zusammenfassung

erzielt, während die Massen- und Gehaltsschwankungen größer ausfallen als bei Tabletten mit höheren Pelletanteilen.

Sobald die Anordnung des kubischen Raumgitters erreicht wird und sich die Pellets in der Tablette gegenseitig berühren, steigt das Ausmaß der Pelletdeformationen und der unerwünschten Wirkstofffreisetzung während der Magensaftresistenzprüfung überproportional stark an. Nur Pellets mit hohem Weichmacheranteil sind ausreichend flexibel und robust, um dieser Verformung standhalten zu können. Die Bruchfestigkeit der Komprimata nimmt ab, da die Bindekräfte zwischen den Pelletoberflächen und der Hilfsstoffmatrix sowie zwischen den Pelletoberflächen untereinander sehr gering sind. Die Zerfallszeit der Tabletten ist aufgrund der geringen Bruchfestigkeit außerordentlich gering.

Einflussgröße									
Filmüberzug									
Sprödbüchig	X			X			X		
Mittlere Flexibilität		X			X			X	
Hohe Flexibilität			X			X			X
Pelletanteil									
< 52% V/V	X	X	X						
52 - 74% V/V				X	X	X			
> 74% V/V							X	X	X
Zielgröße									
Magensaftresistenzprüfung	-	o/-	+	-	-	+	-	-	+/o
Massengleichförmigkeit	o	o	o	+	+	+	+	+	+
Gehaltsgleichförmigkeit	-	-	-	+	+	+	+	+	+
Bruchfestigkeit	+	+	+	o	o	o	-	-	-
Zerfall	+/o	+/o	+/o	+	+	+	-	-	-

+: Anforderung erfüllt

o: grenzwertig

-: Anforderung nicht erfüllt

Tab. 5-3: Untersuchte Zusammenhänge im System Pelletanteil

Bei Überschreiten der rhombischen Anordnung fehlt der protektive Effekt der Matrix und die Pellets werden durch den angewendeten Druck stark deformiert. Bei sprödbüchigen Filmüberzügen führt dies zu einem fast vollständigen Verlust der

magensaftresistenten Eigenschaften. Aber auch die Wirkstofffreisetzung der Tabletten aus Pellets mit einem Weichmacheranteil von 30% 1,2-PG im Filmüberzug liegt nahe am zulässigen Grenzwert. Zum Teil verschmelzen die Filmhüllen der Pellets miteinander und es entstehen lokale Pelletagglomerate, was einen starken Anstieg der Tablettenzerfallszeit zur Folge hat.

Ein Pelletanteil von 40-60% m/m erscheint für das untersuchte System am sinnvollsten. Zum einen sorgt die Ausbildung einer bikohärenten Mischung für geringe Dosierungsschwankungen, zum anderen wird in der Tablette die Anordnung der Pellets im kubischen Raumgitter nicht überschritten, was den Tablettierschaden begrenzt und die Bildung von ausreichend festen und schnell zerfallenden Komprimaten ermöglicht.

5.1.3 Pelletgröße

Einflussgröße									
Filmüberzug									
Sprödrüchig	X			X			X		
Mittlere Flexibilität		X			X			X	
Hohe Flexibilität			X			X			X
Pelletgröße									
570 µm	X	X	X						
840 µm				X	X	X			
1140 µm							X	X	X
Zielgröße									
Magensaftresistenzprüfung	-	-	+	-	-	+	-	-	+
Massengleichförmigkeit	+	+	+	o	o	o	-	-	-
Gehaltsgleichförmigkeit	+	+	+	+	+	+	o	o	o
Bruchfestigkeit	o	o	o	o	o	o	o	o	o
Zerfall	+	+	+	+	+	+	+	+	+

+: Anforderung erfüllt

o: grenzwertig

-: Anforderung nicht erfüllt

Tab. 5-4: Untersuchte Zusammenhänge im System Pelletgröße

Tabletten, die aus kleinen Pellets mit einem Durchmesser von ca. 600 µm hergestellt wurden, zeigten ein geringeres Ausmaß an unerwünschter Wirkstofffreisetzung sowie geringere Massen- und Gehaltsschwankungen als Tabletten mit größeren Pellets.

Aufgrund der abnehmenden Pelletanzahl in der Tablette bei größeren Pellets nimmt die während der Verdichtung auf das einzelne Partikel einwirkende Kraft zu. Größere Pellets werden deshalb durch die Tablettierung stärker deformiert als kleinere. Bei Filmen mit geringen Reißdehnungswerten führt dies früher zur Bildung von Filmrupturen als bei flexibleren Überzügen. Diese sind eher in der Lage den zunehmenden Pelletdeformationen zu folgen ohne zu reißen. Der Einfluss der Pelletgröße auf den Tablettierschaden macht sich deshalb besonders bei sprödebrüchigen Filmüberzügen bemerkbar.

Bruchfestigkeit und Zerfall der Tabletten werden nicht von der Pelletgröße beeinflusst.

5.1.4 Trägermatrix

Die Funktion der Hilfsstoffmatrix besteht darin, die Überzüge der Pellets vor möglichen Beschädigungen zu schützen und Komprimat mit ausreichender mechanischer Festigkeit auszubilden. Gleichzeitig muss das Trägersystem bei Kontakt mit Flüssigkeiten möglichst schnell zerfallen und die Pellets freigeben.

	HF	Kompaktier- barkeit	Zerfall	Komprimier- barkeit	Plastische Ver- formbarkeit
Avicel PH101	6	1	1	1	2
Avicel PH200	1	2	2	2	3
Microcelac 100	3	3	2	3	4
Flowlac 100	1	6	5	6	5
DC-Mannit	5	3	6	5	6
PEG 4000F	4	7	7	4	1
Maisstärke	6	5	4	7	7

Tab. 5-5: Rangfolge der untersuchten Hilfsstoffe bei den einzelnen Prüfkriterien

Für den Einsatz als Trägermatrix bei Pellettabletten werden deshalb von den untersuchten Hilfsstoffen die beiden mikrokristallinen Cellulosen Avicel PH101 und PH200 als am besten geeignet eingestuft, da sie eine ausgezeichnete plastische Verformbarkeit besitzen und die resultierenden Komprimat hohe Bruchfestigkeiten und geringe Zerfallszeiten aufweisen.

5.1.5 Stempelgeometrie

Die größte mechanische Belastung während der Tablettierung erfahren die Pellets bei Kontakt mit den Stempelwerkzeugen. Deshalb verursachen kleine biplane Stempelformate mit großem Oberflächen-Volumen-Verhältnis größere Beschädigungen an den Filmüberzügen als große gewölbte Werkzeuge.

Im Versuch waren das Oberflächen-Volumen-Verhältnis des Stempelwerkzeugs und der entstehende Tablettierschaden zueinander direkt proportional. Das bedeutet, dass die Filmschäden fast ausschließlich durch den Kontakt mit den Stempeln verursacht wurden. Filmschäden innerhalb der Tablettenmatrix sind folglich bei ausreichend robusten Filmen und Pelletanteilen von weniger als 52% V/V vernachlässigbar klein.

Vor diesem Hintergrund erscheint die Entwicklung einer dreischichtigen Pellettablette sinnvoll, bei der die Pelletschicht in zwei protektiven Hilfsstoffschichten eingebettet ist. Auf einer Tablettenpresse, die über drei Füll- und Presstations verfügt, sollte dies auch im produktionstechnischen Maßstab problemlos möglich sein.

5.2 Rezepturoptimierung auf der Exzenterpresse

Zur Rezepturoptimierung auf der Exzenterpresse wurden 15 Tablettiermischungen mit Pelletanteilen von 40-60% m/m und unterschiedlichen Mengenverhältnissen Avicel PH101 und Avicel PH200 als Füllstoff untersucht.

Tablettiermischungen mit einem Pelletanteil von 60% m/m zeigen hervorragende Fließeigenschaften und resultieren deshalb in Tabletten mit äußerst geringen Massen- und Gehaltsschwankungen. Aufgrund der hohen Packungsdichte in der Tablette (~56% V/V) bilden sich zwischen den Pellets Kontaktpunkte aus, die Bruchfestigkeit, Zerfall und Tablettierschaden negativ beeinflussen. Obwohl bei Verwendung von hohen Anteilen des pulverförmigen Hilfsstoffs Avicel PH101 als Füll- und Bindemittel die geforderten Prüfkriterien knapp erfüllt werden konnten, erscheint ein Pelletanteil von 60% m/m für dieses System als zu hoch.

Pelletanteil	60% m/m				
Anteil Avicel PH101	0	33	50	66	100
Fliessfähigkeit	+	+	o	o	o
Erforderliche Presskraft	–	–	–	–	o
WST-Freisetzung 2h 0.1N-HCl	–	o	o	o	+
Zerfall	–	–	–	o	+
Gleichförmigkeit der Masse	+	+	+	+	+
Gleichförmigkeit des Gehalts	+	+	+	+	+

+: Anforderung erfüllt

o: grenzwertig

–: Anforderung nicht erfüllt

Tab. 5-6: Tabletteneigenschaften bei einem Pelletanteil von 60% m/m

Die geringsten Filmschäden entstehen bei Pelletanteilen von 40% m/m in der Tablette. Ausgezeichnete Werte werden auch für Bruchfestigkeit und Zerfall erzielt. Mischungen mit einem Pelletanteil von 40% m/m zeigen zudem die höchste Kompressibilität und Verformbarkeit. Bei geringen Anteilen des grobkörnigen Füllers in der Hilfsstoffmischung treten jedoch Massenschwankungen auf, die den tolerierten Maximalwert überschreiten. Im Hinblick auf Tablettengröße und –format ist aber vor allem bei höher dosierten Wirkstoffen ein größerer Pelletanteil anzustreben.

Pelletanteil	40% m/m				
Anteil Avicel PH101	0	33	50	66	100
Fliessfähigkeit	+	o	o	–	–
Erforderliche Presskraft	+	+	+	+	+
WST-Freisetzung 2h 0.1N-HCl	+	+	+	+	+
Zerfall	+	+	+	+	+
Gleichförmigkeit der Masse	+	+	+	o	–
Gleichförmigkeit des Gehalts	+	+	+	o	o

+: Anforderung erfüllt

o: grenzwertig

–: Anforderung nicht erfüllt

Tab. 5-7: Tabletteneigenschaften bei einem Pelletanteil von 40% m/m

Tabletten, die aus Pressmischungen mit einem Pelletanteil von 50% hergestellt wurden, erfüllten unabhängig von der verwendeten Füllstoffmischung alle gestellten

Anforderungen. Deshalb wurde für den Versuch auf der Rundlaufpresse der Pelletanteil auf 50% m/m festgelegt und die Formulierungen M50_0, M50_50 und M50_100 auf die Rundlauftablettenpresse übertragen (in Tab. 5-8 grau unterlegt).

Pelletanteil	50% m/m				
	0	33	50	66	100
Anteil Avicel PH101	+	+	o	o	-
Fliessfähigkeit	+	+	+	+	+
Erforderliche Presskraft	+	+	+	+	+
WST-Freisetzung 2h 0.1N-HCl	+	+	+	+	+
Zerfall	+	+	+	+	+
Gleichförmigkeit der Masse	+	+	+	+	+
Gleichförmigkeit des Gehalts	+	+	+	+	+

+: Anforderung erfüllt

o: grenzwertig

-: Anforderung nicht erfüllt

Tab. 5-8: Tabletteneigenschaften bei einem Pelletanteil von 50% m/m

5.3 Übertragung auf die Rundlauftablettenpresse

Formulierung	M50_0		
	25	50	75
Rotordrehzahl	-	-	-
Erforderliche Presskraft	-	-	-
WST-Freisetzung 2h 0.1N-HCl	o	o	-
Zerfall	o	-	-
Gleichförmigkeit der Masse	o	-	o
Gleichförmigkeit des Gehalts	+	+	+

+: Anforderung erfüllt

o: grenzwertig

-: Anforderung nicht erfüllt

Tab. 5-9: Tabletteneigenschaften der Formulierung M50_0

Die Formulierung M50_0 mit ausschließlich grobkörnigem Füllstoff erweist sich auf der Rundlauftablettenpresse als ungeeignet. Die gewünschte Bruchfestigkeit kann

selbst unter Anwendung von sehr hohen Pressdrucken nicht erreicht werden, bei höheren Rotordrehzahlen zerfallen die Tabletten nicht mehr vollständig und die Wirkstofffreisetzung überschreitet den tolerierten Maximalwert.

Formulierung	M50_50		
	25	50	75
Rotordrehzahl			
Erforderliche Presskraft	+	+	+
WST-Freisetzung 2h 0.1N-HCl	+	+	o
Zerfall	+	o	o
Gleichförmigkeit der Masse	o	-	-
Gleichförmigkeit des Gehalts	+	+	+

+: Anforderung erfüllt o: grenzwertig -: Anforderung nicht erfüllt

Tab. 5-10: Tabletteneigenschaften der Formulierung M50_50

Die Tabletten der beiden Mischungen M50_50 und M50_100 weisen bis auf die selbst definierte verschärfte Anforderung an die Einheitlichkeit der Tablettenmasse alle geforderten Qualitätsmerkmale auf. Die Arzneibuchspezifikation an die Gleichförmigkeit der Masse wird aber erfüllt.

Aufgrund des besseren Pressdruck-Bruchfestigkeit-Profiles und dem geringeren Tablettierschaden kann für die Rundlauftablettenpresse die Mischung M50_100 als besser geeignet eingestuft werden.

Formulierung	M50_100		
	25	50	75
Rotordrehzahl			
Erforderliche Presskraft	+	+	+
WST-Freisetzung 2h 0.1N-HCl	+	+	+
Zerfall	+	+	+
Gleichförmigkeit der Masse	o	o	-
Gleichförmigkeit des Gehalts	+	+	+

+: Anforderung erfüllt o: grenzwertig -: Anforderung nicht erfüllt

Tab. 5-11: Tabletteneigenschaften der Formulierung M50_100

5.4 Vergleich von Exzenter- und Rundläuferpresse

Höhere Pressgeschwindigkeiten und andere Presscharakteristik auf der Rundlauftablettenpresse im Vergleich zur Exzenterpresse resultieren in einer Verschlechterung fast aller untersuchten Tablettenparameter:

Exzenter → Rundläufer	
Erforderliche Presskraft	nimmt zu
WST-Freisetzung 2h 0.1N-HCl	nimmt zu
Zerfallszeit	nimmt zu
Gleichförmigkeit der Masse	nimmt ab
Gleichförmigkeit des Gehalts	unverändert

Tab. 5-12: Vergleich der Tabletteneigenschaften von Exzenter- u. Rundläuferpresse

5.4.1 Tablettierschaden

Die mechanische Belastung der Filmüberzüge ist auf der Rundlauftablettenpresse aufgrund höherer Pressgeschwindigkeiten und der erforderlichen höheren Pressdrücke größer als auf der Exzenterpresse und die entstehenden Filmschäden demzufolge höher. Beschädigungen durch Scherkräfte am Rührflügel treten auf, sind jedoch von untergeordneter Bedeutung.

5.4.2 Bruchfestigkeit

Aufgrund der wesentlich geringeren Gesamtdauer der einwirkenden Kraft der Stempelwerkzeuge ist die Bruchfestigkeit der Rundläufertabletten bei vergleichbaren Pressdrücken geringer.

5.4.3 Zerfall

Vor allem bei höheren Pressgeschwindigkeiten und der Verwendung des grobkörnigeren Füllstoffs werden auf der Rundlauftablettenpresse aufgrund von lokalen Pelletagglomeraten längere Zerfallszeiten beobachtet.

5.4.4 Gleichförmigkeit der Masse

Die auf der Exzenterpresse hergestellten Tabletten zeigen geringere Massenschwankungen. Trotzdem genügen auch die Rundläufertabletten den Arzneibuchanforderungen. Massenschwankungen, die durch ungleichmäßige Matrizenbefüllung aufgrund von schlechten Flieseigenschaften der Tablettiermischung hervorgerufen werden, fallen durch die Zwangsbefüllung der Matrizenbohrung mittels Rührflügel bei der Rundläuferpresse weniger stark ins Gewicht als auf der Exzenterpresse.

5.4.5 Gleichförmigkeit des Gehalts

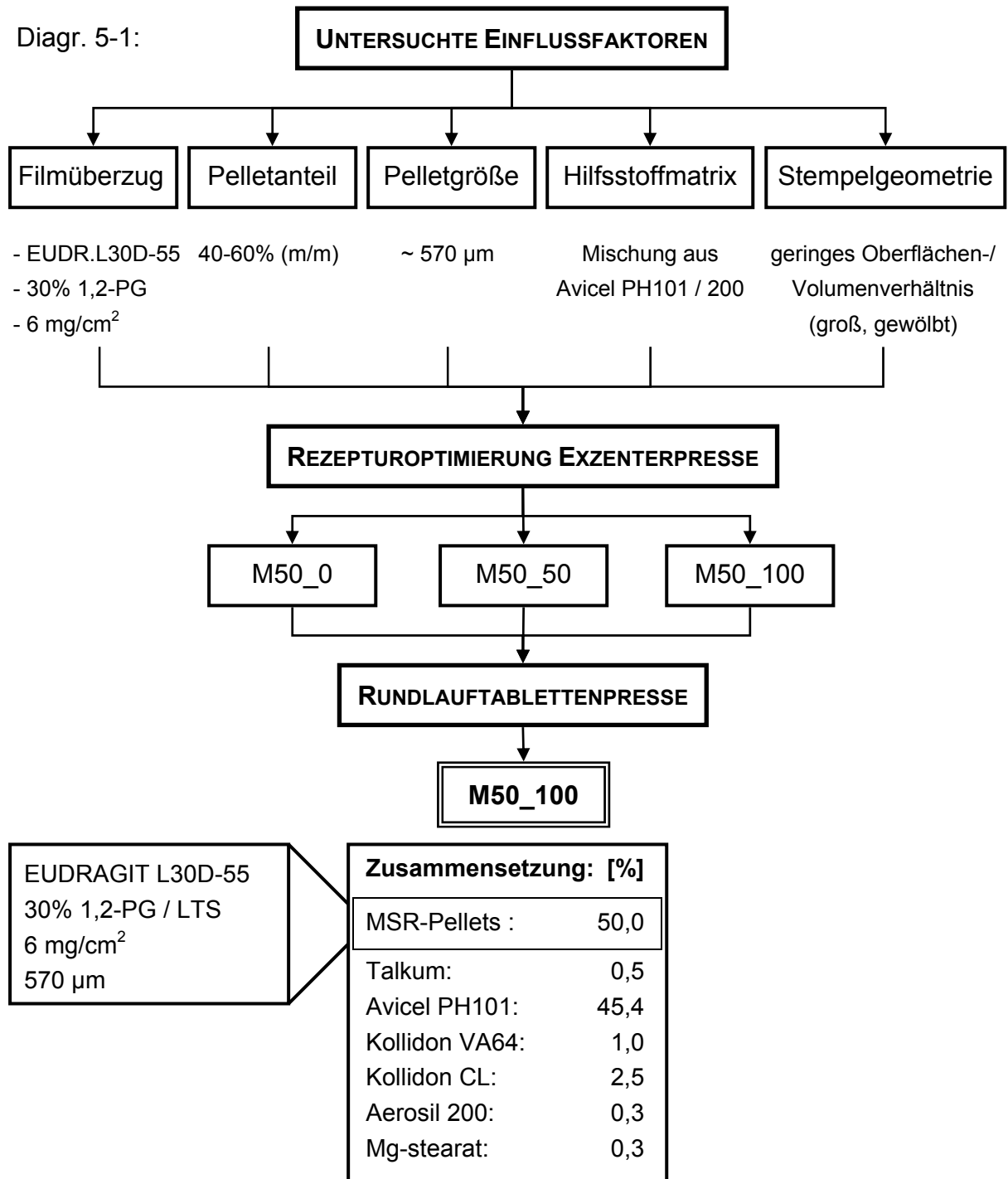
Sämtliche Tabletten, unabhängig von der Verwendung des Pressentyps, zeigen nur geringe Gehaltsschwankungen und erfüllen die Anforderungen an die Gleichförmigkeit des Gehalts problemlos.

5.5 Optimierte Rezeptur

Das Flussdiagramm 5-1 stellt noch einmal den Entwicklungsgang dieser Arbeit dar: Nach Untersuchung der Einflussfaktoren Filmüberzug, Pelletanteil, Pelletgröße, Trägermatrix und Stempelgeometrie fand auf Grundlage dieser Ergebnisse im zweiten Schritt eine Rezepturoptimierung auf der Exzenterpresse statt.

Drei Formulierungen, die auf der Exzenterpresse sämtliche Anforderungen erfüllten, wurden anschließend unter produktionsähnlichen Bedingungen auf der Rundläuferpresse tablettiert. Dabei hat sich die Mischung M50_100 als am besten geeignet erwiesen. Sie konnte zu Tabletten verpresst werden, die über den gesamten Bereich der Produktionsgeschwindigkeiten den zu Beginn dieser Arbeit gestellten Spezifikationen entsprechen.

Diagr. 5-1:



Tabletteneigenschaften (350 mg, Ø 10mm biplan, Zielbruchfestigkeit 80 ± 8N):			
Rotordrehzahl [U/min]:	25	50	75
Erforderlicher Pressdruck [MPa]:	119 ± 10	164 ± 6	167 ± 10
WST-Freisetzung HCl [%]:	4,3 ± 0,6	7,5 ± 0,7	8,1 ± 0,5
Zerfall [min]:	1	1	1
RSD Masse [%]:	1,4	1,6	1,7
RSD Gehalt [%]:	1,8	2,0	4,1

6 ANHANG

6.1 Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
A/D	analog zu digital
Art.-Nr.	Artikelnummer
ger.	gereinigt
Diagr.	Diagramm
DP	Polymerisationsgrad
EuD	Europanorm D Stempelformat
et al.	et alii
GMS	Glycerolmonostearat
h	Stunde
HF	Hausner-Faktor
Kap.	Kapitel
Korr.koeff.	Korrelationskoeffizient
LTS	Lackrockensubstanz
MCC	Mikrokristalline Cellulose
MFT	Mindestfilmbildetemperatur
min	Minute
MSR-Pellet	magensaftresistent überzogenes Pellet
PEG	Polyethylenglykol
Pharm. Eur.	Pharmacopoea Europea
1,2-PG	Propylenglykol
% m/m	Massenprozent
% V/V	Volumenprozent
q.s.	quantum satis
PMEA	(Poly)Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer
REM	Rasterelektronenmikroskop
r.F.	relative Luftfeuchtigkeit
RSD	relative Standardabweichung

sec	Sekunde
Tab.	Tabelle
Tbl/h	Tabletten pro Stunde
TEC	Triethylcitrat
U/min	Umdrehungen pro Minute
USP	United States Pharmacopeia
WM	Weichmacher
WST	Wirkstoff

6.2 Firmenverzeichnis

AGFA AG, Postfach 100142, D-50441 Köln

Agilent Technologies, Hewlett-Packard. Str. 8, D-76337 Waldbronn

AMS GmbH, Heinrich-Heine-Str. 5, D-09557 Flöha

Willy A. Bachofen AG Maschinenfabrik, Utengasse 15/17, CH-4002 Basel

Bandelin Electronic, Heinrichstr. 3-4, D-12207 Berlin

Bärlocher GmbH, Postfach 500108, D-80992 München

BASF AG, D-67056 Ludwigshafen

Brand GmbH & Co KG, Postfach 1155, D-97861 Wertheim

Carl Zeiss, Carl-Zeiss-Str., D-72447 Oberkochen

Cognis Deutschland GmbH, D-40551 Düsseldorf

Degussa AG, Postfach 110533, D-60314 Frankfurt

Distek Inc., 121 North Center Drive, North Brunswick, NJ 08902-4905, USA

Dosatec, s. Distek

Erweka GmbH, Ottostr. 20-22, D-63150 Heusenstamm

Glatt GmbH, Postfach 42, D-79589 Binzen

Hitachi, Japan

Hottinger Baldwin Messtechnik GmbH, Im tiefen See 45, D-64293 Darmstadt

IKA Labortechnik, Postfach 1263, D-79217 Staufen

Imtronic GmbH, Justus von Liebig-Str. 7, D-12489 Berlin

Kilian & Co. GmbH, Emdener Str. 10, D-50735 Köln

Korsch Pressen AG, Breitenbachstr. 1, D-13509 Berlin
Lehmann & Voss & Co., Postfach 303424, D-20311 Hamburg
Meggler GmbH, Megglestr. 5-12, D-83512 Wasserburg
Merck KGaA, Frankfurter Str. 250, D-64293 Darmstadt
Merckle GmbH, Ludwig-Merckle-Str. 3; D-89143 Blaubeuren
Metrohm GmbH, & Co., In den Birken 3, D-70794 Filderstadt
Mettler-Toledo GmbH, Ockerweg 3, D-35396 Gießen
Millipore GmbH, Hauptstr. 87, D-65760 Eschborn
Mitutoyo Messgeräte GmbH, Ockerweg 3, D-35396 Gießen
Prechel GmbH, Karlstr. 2-4, D-68723 Schwetzingen
Retsch GmbH & Co. KG, Rheinische Str. 36, D-42781 Haan
Roquette GmbH, Postfach 700863, D-60558 Frankfurt
Röhm Pharma Polymere, Kirschenallee 1, D-64275 Darmstadt
Sartorius AG, Weender Landstr. 94-108, D-37075 Göttingen
Schott GmbH, Im Langgewann 5, D-65701 Hofheim
Sony Deutschland GmbH, Edisonstr. 7, D-70734 Fellbach
Stable Micro Systems, Vienna Court, Lammas Rd, Godalming, Surrey GU7 1YL, GB
StatSoft GmbH Deutschland, Hoheluftchaussee 112, D-20253 Hamburg
Synthapharm, Ges. f. Pharmachemie mbH, Xantener Str. 1-3, D-45479 Mülheim
Thermo BLH GmbH, Boellinger Str. 75, D-74078 Heilbronn
Watson Marlow Limited, Falmouth, Cornwall TR11 4RU, England
Hanns G. Werner GmbH & Co, Hafenstr. 9, D-25436 Tornesch
Winopal Forschungsbedarf GmbH, Mühlenstr. 16, D-29353 Ahsbeck
WTB Binder, Bergstr. 14, D-78532 Tuttlingen

6.3 Statistische Versuchsplanung

Die statistische Versuchsplanung (engl. DoE = Design of Experiments) kann gleichermaßen zur Optimierung von Produkten wie auch von Prozessen eingesetzt werden. Sie stellt eine effiziente Methode zur Erfassung und reproduzierbaren Bewertung des Effekts von Einflussgrößen auf Zielgrößen dar [71].

Im Gegensatz zur klassischen Versuchsmethodik, bei der die möglichen Einflussgrößen nacheinander untersucht werden („one factor at a time“), werden bei der DoE-Vorgehensweise mehrere Faktoren in einem Versuchsplan in systematischer Weise parallel variiert. Dadurch können gegenüber der klassischen Methode auch Wechselwirkungen zwischen Faktoren identifiziert werden [122].

In dieser Arbeit wurde zur Planung und Auswertung der Versuche die Software Statistica 6.0 der Fa. StatSoft eingesetzt. Die Auswertung der Versuchspläne erfolgte mit mehrfaktorieller (= multipler) Regressionsanalyse. Dies erlaubt eine gleichzeitige Modellierung mehrerer Einflussgrößen für eine Zielgröße.

Im ersten Schritt der Versuchsplanung wird durch Festlegung der Einflussfaktoren und der Anzahl der Stufen je Faktor der Versuchsraum aufgestellt. Aus der Kombination aller möglichen Faktorstufenkombinationen erhält man die Zahl der durchzuführenden Versuche, die anschließend randomisiert (= in zufälliger Reihenfolge) abgearbeitet werden.

Aus den Ergebnissen errechnet die Versuchsplanungssoftware eine Regressionsfläche. Die Koeffizienten dieser Flächengleichung ermöglichen Aussagen über die Haupteffekte (linear und quadratisch) der Einflussgrößen und deren Wechselwirkungen (gegenseitige Verstärkung oder Abschwächung von zwei Einflussgrößen). Statistisch nicht signifikante Größen werden durch so genanntes „Pooling“ (= Zusammenfassung zufälliger Effekte zu einer Schätzung der Zufallsstreuung) aus der Regressionsgleichung entfernt.

Die auf diesem Weg erhaltene mathematische Gleichung erlaubt eine statistisch signifikante Aussage über den qualitativen und quantitativen Einfluss der Versuchsvariablen auf die untersuchte Zielgröße.

7 LITERATURVERZEICHNIS

- [1] Altaf, S.A.; Hoag, S.W.; Ayres, J.W.
Bead Compacts. I. Effect of compression on maintenance of polymer coat integrity in multilayered bead formulations
Drug Dev. Ind. Pharm. 24(8), 737-746 (1998)
- [2] Altaf, S.A.; Hoag, S.W.; Ayres, J.W.
Bead Compacts. II. Evaluation of rapidly disintegrating non-segregating compressed bead formulations
Drug Dev. Ind. Pharm. 25(5), 635-642 (1999)
- [3] Armstrong, N.A.
Selection of excipients for direct compression tablet formulations
Pharm. Tech. Eur. 9, 24-30 (1997)
- [4] Astra Zeneca Deutschland
Antra MUPS – Wissenschaftliche Basisinformation
- [5] Aulton, M.E.
Assessment of the mechanical properties of film coating materials
Pharm. Tech. & Prod. 3, 9-16 (1982)
- [6] Aulton, M.E.; Dryer, A.M.; Khan, K.A.
The strength and compaction of millispheres
The design of a controlled-release drug delivery system for ibuprofen in the form of a tablet comprising compacted polymer-coated millispheres.
Drug Dev. Ind. Pharm. 20(20), 3069-3104 (1994)
- [7] Balszuweit, F.; Wagner, T.; Kleinebudde, P.
Eine neue Methode zur Charakterisierung der spezifischen Oberfläche von Pellets mittels Flachbettscanner und Bildanalyse
Pharm.Ind. 62(12), 985-991 (2000)
- [8] Bauer, K.H.; Frömming, K.H.; Führer, C.
Lehrbuch der pharmazeutischen Technologie
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, 6. Auflage (1999)
- [9] Bauer, K.H.; Lehmann, K.; Osterwald, H.P.; Rothgang, G.
Überzogene Arzneiformen – Grundlagen, Herstellungstechnologien, biopharmazeutische Aspekte, Prüfungsmethoden und Rohstoffe
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH (1988)

- [10] Béchard, S.R.; Leroux, J.C.
Coated pelletized dosage form: Effect of compaction on drug release
Drug Dev. Ind. Pharm. 18(18), 1927-1944 (1992)
- [11] Bechgaard, H.
Critical factors influencing gastrointestinal absorption – What is the role of pellets ?
Acta Pharm. Technol. 28, 149-157 (1982)
- [12] Bechgaard, H.; Ladefoged, K.
Distribution of pellets in the gastrointestinal tract. The influence on transit time exerted by the density or diameter of pellets
J. Pharm. Pharmacol. 30, 690-692 (1978)
- [13] Beck, T.
Zur Anatomie des Menschen: Magen, Dünn- und Dickdarm
Pharm. Ztg. 143, 3649-3662 (1998)
- [14] Beckert, T.E.
Verpressen von magensaftresistent überzogenen Pellets zu zerfallenden Tabletten
Dissertation Universität Tübingen (1995)
- [15] Beckert, T.E.; Lehmann, K.; Schmidt, P.C.
Compression of enteric-coated pellets to disintegrating tablets
Int. J. Pharm. 143, 13-23 (1996)
- [16] Beckert, T.E.; Lehmann, K.; Schmidt, P.C.
Compression of enteric-coated pellets to disintegrating tablets: uniformity of dosage units
Powder Technology 96, 248-254 (1998)
- [17] Beckert, T.E.; De Andres, I.; Petereit, H.-U.
The influence of different pellet size on drug release from compressed enteric-coated bisacodyl pellets
Proc. 2nd World Meeting APGI/APV, Paris, 465-466 (1998)
- [18] Belda, P.M.; Mielck, J.B.
The tableting machine as an analytical instrument: qualification of the measurement devices for punch forces and validation of the calibration procedures
Eur. J. Pharm. Biopharm. 46. 381-395 (1998)

- [19] Bodmeier, R.
Tableting of coated pellets
Eur. J. Pharm. Biopharm. 43, 1-8 (1997)
- [20] Bodmeier, R.; Paeratakul, O.
Leaching of water-soluble plasticizers from polymeric films prepared from aqueous colloidal polymer dispersions
Drug Dev. Ind. Pharm. 18, 1865-1882 (1992)
- [21] Bodmeier, R.; Paeratakul, O.
Dry and wet strengths of polymeric films prepared from an aqueous colloidal polymer dispersion Eudragit RS30D
Int. J. Pharm. 96, 128-138 (1993)
- [22] Bodmeier, R.; Paeratakul, O.
Mechanical properties of dry and wet cellulosic and acrylic films prepared from aqueous colloidal polymer dispersions used in the coating of solid dosage forms
Pharm. Res. 11(6), 882-888 (1994)
- [23] Breitzkreutz, J.
Leakage of enteric (Eudragit L) - coated dosage forms in simulated gastric juice in the presence of polyethylene glycol
J. Contr. Release 67, 79-88 (2000)
- [24] Breitzkreutz, J.
Prediction of intestinal drug absorption properties by three-dimensional solubility parameters
Pharm. Res. 15(9), 1370-1375 (1998)
- [25] Celik, M.; Magnati, L.
Formulation and compaction of microspheres
Drug Dev. Ind. Pharm. 20(20), 3151-3173 (1994)
- [26] Chiao, C.S.L.; Price, J.C.
Formulation, preparation and dissolution characteristics of propranolol hydrochloride microspheres
J. Microencapsulation 11(2), 153-159 (1994)
- [27] Chiao, C.S.L.; Price, J.C.
Effect of compression pressure on physical properties and dissolution characteristics of disintegrating tablets of propranolol microspheres
J. Microencapsulation 11(2), 161-170 (1994)

- [28] Clarke, G.M.; Newton, J.M.; Short, M.D.
Gastrointestinal transit of pellets of differing size and density
Int. J. Pharm. 100, 81-92 (1993)
- [29] Clarke, G.M.; Newton, J.M.; Short, M.D.
Comparative gastrointestinal transit of pellet systems of varying density
Int. J. Pharm. 114, 1-11 (1995)
- [30] Coupe, A.J.; Davis, S.S.; Wilding, I.R.
Variation in gastrointestinal transit of pharmaceutical dosage forms in healthy subjects
Pharm. Res. 8(3), 360-364 (1991)
- [31] DAB 9 Kommentar
Band 3, Monographien M-Z, 9. Ausgabe, 2656 (1986)
- [32] Darmon, V.; Geiger, S.; Tchoreloff, P.; Sanial, P.; Couarraze, L.
Physicochemical properties of neutral pellets
Proc. 2nd World Meeting APGI/APV, Paris, 453-454 (1998)
- [33] Davis, S.S.; Khosla, R.; Wilson, C.G.; Washington, N.
Gastrointestinal transit of a controlled release pellet formulation of tiaprofenic acid and the effect of food
Int. J. Pharm. 35, 253-258 (1987)
- [34] Davis, S.S.; Hardy, J.G.; Taylor, M.J.; Whalley, D.R.; Wilson, C.G.
A comparative study of the gastrointestinal transit of a pellet and tablet formulation
Int. J. Pharm. 21, 167-177 (1984)
- [35] Doelker, E.
Comparitive compaction properties of various microcrystalline cellulose types and generic products
Drug Dev. Ind. Pharm. 19(17&18), 2399-2471 (1993)
- [36] Doelker, E.; Massuelle, D.; Veuillez, F.; Humbert-Droz, P.
Morphological, packing, flow, and tableting properties of new Avicel types
Drug Dev. Ind. Pharm. 21(6), 643-661 (1995)
- [37] Dryer, A.M.; Khan, K.A.; Aulton, M.E.
Mechanical properties of polymeric-coated pellets intended for compression into tablets
Proc. 2nd World Meeting APGI/APV, Paris, 459-460 (1998)

- [38] Dryer, A.M.; Khan, K.A.; Aulton, M.E.
Effect of the drying method on the mechanical and drug release properties of pellets prepared by extrusion-spheronization
Drug Dev. Ind. Pharm. 20(20), 3045-3068 (1994)
- [39] Duberg, M; Nyström, C.
Studies on direct compression of tablets
XVII. Porosity-pressure curves for the characterization of volume reduction mechanisms in powder compression
Powder Tech. 46, 67-75 (1986)
- [40] Egermann, H.; Frank, P.
Novel approach to estimate quality of binary random powder mixtures: Samples of constant volume.I: Derivation of equation
J. of Pharm. Sciences 81(6), 551-555 (1992)
- [41] Egermann, H.; Frank, P.
Novel approach to estimate quality of binary random powder mixtures: Samples of constant volume.II: Applications of equation to optimize tableting conditions
J. of Pharm. Sciences 81(7), 667-669 (1992)
- [42] Egermann, H.; Krumphuber, A.; Frank, P.
Novel approach to estimate quality of binary random powder mixtures: Samples of constant volume.III: Range of validity of equation
J. of Pharm. Sciences 81(8), 773-776 (1992)
- [43] Egermann, H.; Krumphuber, A.; Frank, P.
Evaluation of the poisson distribution for estimating the quality of drug/diluent random powder mixtures. I. High particle size of the drug constituent
Pharm. Res. 9(3), 385-389 (1992)
- [44] Egermann, H.
Berechnung der Güte von Zufallsmischungen für Arzneiformen mit niedrigem Wirkstoffanteil (Teil I)
Pharm. Acta Helv., 60(12), 322-325 (1985)
- [45] Egermann, H.
Berechnung der Güte von Zufallsmischungen für Arzneiformen mit niedrigem Wirkstoffanteil (Teil II)
Pharm. Acta Helv., 61(1), 10-13 (1986)

- [46] Egermann, H.; Kemptner, I.; Pichler, E.
Effects of interparticulate interactions on mixing homogeneity
Drug Dev. Ind. Pharm. 11, 663-676 (1985)
- [47] Eilbracht, M.
Instrumentierung von Rundlauftablettenpressen: Untersuchungen zur
Relevanz für Entwicklungs- und Produktionsprozesse
Dissertation Universität Bonn (2001)
- [48] El-Mahdi, M.; Deasy, P.B.
Tableting of coated ketoprofen pellets
J. Microencapsulation 17(2), 133-144 (2000)
- [49] Emschermann, B.; Müller, F.
Auswertung der Kraftmessung beim Tablettieren
Pharm.Ind. 43(2), 191-194 (1981)
- [50] Flößer, A.; Kolter, K.; Reich, H.-B.; Schepky, G.
Variation of composition of an enteric formulation based on Kollicoat MAE 30D
Drug Dev. Ind. Pharm. 26(2), 177-187 (2000)
- [51] Follonier, N.; Doelker, E.
Biopharmaceutical comparison of oral multiple-unit and single-unit sustained-
release dosage forms
S.T.P. Pharma Sciences 2(2), 141-158 (1992)
- [52] Ghebre-Sellassie, I.
Multiparticulate oral drug delivery
Marcel Dekker , inc. (1994)
- [53] Ghebre-Sellassie, I.
Pharmaceutical pelletization technology
Marcel Dekker , inc. (1989)
- [54] Gutiérrez-Rocca, J.C.; McGinity, J.W.
Influence of water soluble and insoluble plasticizers on the physical and
mechanical properties of acrylic resin copolymers
Int. J. Pharm. 103, 293-301 (1994)
- [55] Hancock, B.C.; York, P.; Rowe, R.C.
The use of solubility parameters in pharmaceutical dosage form design
Int. J. Pharm. 148, 1-21 (1997)

- [56] Hasegawa, M.
Direct compression: Microcrystalline cellulose grade 12 versus "classic grade"
102
Pharm. Tech. Eur. 11, 28-36 (2001)
- [57] Haslam, J.L.; Forbes, A.E.; Rork, G.S.; Pipkin, T.L.; Slade, D.A.; Khossravi, D.
Tableting of controlled release multiparticulates, the effect of millisphere size
and protective overcoating
Int. J. Pharm. 173, 233-242 (1998)
- [58] Haubitz, H.; Mehnert, W.; Frömming, K.-H.
Preparation of theophylline multiple unit tablets
Pharm. Ind. 58, 83-86 (1996)
- [59] Heckel, R.W.
An analysis of powder compaction phenomena
Transactions of the metallurgical society of aime 221, 1101-1108 (1961)
- [60] Heckel, R.W.
Density-pressure relationships in powder compaction
Transactions of the metallurgical society of aime 221, 671-675 (1961)
- [61] Holman, L.E.; Leuenberger, H.
The relationship between solid fraction and mechanical properties of compacts
The percolation theory model approach
Int. J. Pharm. 46, 35-44 (1988)
- [62] Holman, L.E.; Leuenberger, H.
The effect of varying the composition of binary powder mixtures and compacts
on their properties: A percolation phenomenon
Powder Tech. 60, 249-258 (1990)
- [63] Holman, L.E.
The compressibility of pharmaceutical particulate systems. An illustration of
percolation
Int. J. Pharm. 71, 81-94 (1991)
- [64] Imbert, C.; Tchoreloff, P.; Leclerc, B.; Couarraze, G.
Indices of tableting performance and application of percolation theory to
powder compaction
Eur. J. Pharm. Biopharm. 44, 273-282 (1997)

- [65] Jivraj, M.; Martini, L.G.; Thomson, C.M.
An overview of the different excipients useful for the direct compression of tablets
PSST 3(2), 58-63 (2000)
- [66] Jones, D.M.
Air suspension coating for multiparticulates
Drug Dev. Ind. Pharm. 20, 3175-3206 (1994)
- [67] Johansson, B.; Alderborn, G.
Degree of pellet deformation during compaction and its relationship to the tensile strength of tablets formed of microcrystalline cellulose pellets
Int. J. Pharm. 132, 207-220 (1995)
- [68] Johansson, B.; Alderborn, G.
Compactibility and compression behaviour of granules and pellets prepared from microcrystalline cellulose
Proc. 2nd World Meeting APGI/APV, Paris, 433-434 (1998)
- [69] Johansson B.; Nicklasson, F.; Alderborn, G.
Effect of pellet size on degree of deformation and densification during compression and on compactibility of microcrystalline cellulose pellets
Int. J. Pharm. 163, 35-48 (1998)
- [70] Khosla, R.; Davis, S.S.
The effect of tablet size on the gastric emptying of non-disintegrating tablets
Int. J. Pharm. 62, R9-R11 (1990)
- [71] Kleppmann, W.
Taschenbuch der Versuchsplanung: Produkte und Prozesse optimieren
Hanser Verlag, München (1998)
- [72] Knight, J.B.; Jaeger, H.M.; Nagel, S.R.
Vibration-induced size separation in granular media: The convection connection
Phys. Rev. Lett. 70 (24), 3728-3731 (1993)
- [73] Kolter, K.
Anwendungstechnische Charakterisierung magensaftresistenter Acrylatdispersionen
APV-Seminar „Funktionalität und Qualität von Hilfsstoffen für feste Arzneiformen – Kundenwunsch und Wirklichkeit“, Darmstadt (1998)

- [74] Konkel, P.; Mielck, J.B.
Associations of parameters characterizing the time course of the tableting process on a reciprocating and on a rotary tableting machine for high-speed production
Eur. J. Pharm. Biopharm. 44, 289-301 (1997)
- [75] Krycer, I.; Pope, D.G.
The interpretation of powder compaction data – a critical review
Drug Dev. Ind. Pharm. 8, 307-342 (1982)
- [76] Kühl, P.
Tablettieren von Pellets: Komprimierbarkeit, Kompaktierbarkeit und Integrität in Kombination mit mikrokristalliner Cellulose und Polyethylenglykol
Dissertation Universität Hamburg (1999)
- [77] Lahdenpää, E.; Niskanen, M; Yliruusi, J.
Study of some essential physical characteristics of three Avicel PH grades using a mixture design
Eur. J. Pharm. Biopharm. 42, 177-182 (1997)
- [78] Lehmann, K.; Petereit, H.-U.; Dreher, D.
Schnellzerfallende Tabletten mit gesteuerter Wirkstoffabgabe
Pharm. Ind. 55, 940-947 (1993)
- [79] Leuenberger, H.; Ineichen, L.
Percolation theory and physics of compression
Eur. J. Pharm. Biopharm. 44, 269-272 (1997)
- [80] Lindner, H.; Kleinebudde, P.
Anwendung der automatischen Bildanalyse zur Charakterisierung von Pellets
Pharm. Ind. 55(7), 694-701 (1993)
- [81] Lippold, B.H.; Lippold, B.C.
Physikalisch-chemisches Verhalten von Polymethacrylsäurederivaten
Pharm. Ind. 35, 854-856 (1973)
- [82] Lundqvist, A.; Podczeck, F.; Newton, J.M.
Influence of disintegrant type and proportion on the properties of tablets produced from mixtures of pellets
Int. J. Pharm. 147, 95-107 (1997)

- [83] Lundqvist, A.; Podczeck, F.; Newton, J.M.
Compaction of, and drug release from, coated drug pellets mixed with other pellets
Eur. J. Pharm. Biopharm. 46, 369-379 (1998)
- [84] Maganti, L.; Celik, M.
Compaction studies on pellets I. Uncoated pellets
Int. J. Pharm. 95, 29-42 (1993)
- [85] Maganti, L.; Celik, M.
Compaction studies on pellets II. Coated pellets
Int. J. Pharm. 103, 55-67 (1994)
- [86] Martin, A.N.; Swarbrick, J.; Cammarata, A.
Physikalische Pharmazie: Pharmazeutisch angewandte physikalisch-chemische Grundlagen
3. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH (1987)
- [87] Martinez, L.; Tchoreloff, P.; Laclerc, B.; Besnard, M.; Couarraze, G.
Active layering and direct compression of sugar spheres: Content homogeneity in low-dosage tablets
Pharm. Tech. Eur. 10, 38-46 (2001)
- [88] Marvola, M.; Heinämäki, J.; Westermarck, E.; Happonen, I.
The fate of single-unit enteric coated products in the stomach of the dog
Acta Pharm. Fenn. 95, 59-70 (1989)
- [89] Mount, D.L.; Schwartz, J.B.
Formulation and compaction of non-fracturing deformable coated beads
Drug Dev. Ind. Pharm. 22(7), 609-621 (1996)
- [90] Muñoz-Ruiz, A.; Antequera, M.V.V.; Perales, M.C.M.; Ballesteros, R. J.-C.
Tableting properties of new granular microcrystalline celluloses
Eur. J. Pharm. Biopharm. 40, 36-40 (1994)
- [91] Mutschler, Ernst
Arzneimittelwirkungen – Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, 7. Auflage (1996)

- [92] Nicklasson, F.; Alderborn, G.
Modulation of the tableting behaviour of microcrystalline cellulose pellets by the incorporation of polyethylene glycol
Eur. J. Pharm. Sciences 9, 57-65 (1999)
- [93] Nicklasson, F.; Johansson, B.; Alderborn, G.
Tableting behaviour of pellets of a series of porosities – a comparison between pellets of two different compositions
Eur. J. Pharm. Sciences 8, 11-17 (1999)
- [94] Nürnberg, E.; Wunderlich, J.
Vereinfachung der Rezepturoptimierung für Extrusionsprozesse bei der Pelletherstellung
Pharm. Ind. 58(7), 653-658 (1996)
- [95] Nyström, C.; Alderborn, G.; Duberg, M.; Karehill, P.-G.
Bonding surface area and bonding mechanism – two important factors for the understanding of powder compactability
Drug Dev. Ind. Pharm. 19(17&18), 2143-2196 (1993)
- [96] Osterwald, H.; Eisenbach, C.D.; Bauer, K.H.
Wirkungsweise und Optimierungsmöglichkeiten der Anwendung von Weichmachern in Filmüberzügen
Acta Pharm. Tech. 28(1), 34-43 (1982)
- [97] Paronen, P.
Heckel plots as indicators of elastic properties of pharmaceuticals
Drug Dev. Ind. Pharm., 12 (11-13), 1903-1912 (1986)
- [98] Petereit, H.-U.; Aßmus, M.; Lehmann, K.
Glycerol monostearate as a glidant in aqueous film-coating formulations
Eur. J. Biopharm. 41(4), 219-228 (1995)
- [99] Pharmacopoea Europea – Europäisches Arzneibuch
3. Amtliche Deutsche Ausgabe, Nachtrag 2001
Deutscher Apotheker Verlag (2001)
- [100] Picker, K.M.
Soft tableting – A new concept to tablet pressure sensitive materials
Proc. 4th World Meeting ADRITELF/APGI/APV, Florenz (2002)

- [101] Picker, K.M.
Neue Einblicke in den Prozess der Tablettenbildung: Wege zur Erforschung der schonenden Tablettierung
Habilitationsschrift Universität Halle (2002)
- [102] Podczeck, F.; Newton, J.M.
A shape factor to characterize the quality of spheroids
J. Pharm. Pharmacol. 46, 82-85 (1994)
- [103] Prapaitrakul, W.; Whitworth, C.W.
Compression of microcapsules I: Effect of excipients and pressure on drug release
Drug Dev. Ind. Pharm., 15(12), 2049-2053 (1989)
- [104] Prapaitrakul, W.; Whitworth, C.W.
Compression of microcapsules II: Effect of excipients and pressure on physical properties
Drug Dev. Ind. Pharm., 16(8), 1427-1434 (1990)
- [105] Ragnarsson, G.; Sandberg, A.; Jonsson, U.E.; Sjögren, J.
Development of a new controlled release metoprolol product
Drug Dev. Ind. Pharm. 13, 1495-1509 (1987)
- [106] Rauws, R.
Magensaftresistente Arzneiformen – sinnvoll oder nicht ?
Dtsch. Apoth. Ztg. 131, 1172-1173 (1991)
- [107] Ritschel, W.A.; Bauer-Brandl, A.
Die Tablette – Handbuch der Entwicklung, Herstellung und Qualitätssicherung
Editio Cantor Verlag, 2. Auflage (2002)
- [108] Rudolph, M.W.; Beckert, T.E.; Petereit, H.-U.; Dressman, J.B.
Improving the dissolution rate of budesonide by preparing a solid dispersion on non pareils in a fluidized bed apparatus
Proc. 4th World Meeting ADRITELF/APGI/APV, Florenz (2002)
- [109] Salako, M.; Podczeck, F.; Newton, J.M.
Investigations into the deformability and tensile strength of pellets
Int. J. Pharm. 168, 49-57 (1998)

- [110] Sarisuta, N.; Punpreuk, K.
In vitro properties of film-coated diltiazem hydrochloride pellets compressed into tablets
J. Controlled Release 31, 215-222 (1994)
- [111] Schierstedt, D.; Müller, F.
Rückdehnung und Relaxation während der Tablettierung mit Exzentermaschinen
Pharm. Ind. 44, 932-937 (1982)
- [112] Schmidt, Ch.; Bodmeier, R.
A multiparticulate drug-delivery system based on pellets incorporated into congealable polyethylene glycol carrier materials
Int. J. Pharm. 216, 9-16 (2001)
- [113] Schmidt, P.C.; Teuber, K.
Magensaftresistenz – gibt es die überhaupt? Möglichkeiten und Grenzen magensaftresistenter Arzneiformen
Pharm. in unserer Zeit 4, 164-178 (1991)
- [114] Schwartz, J.B.; Nguyen, N.H.; Schnaare, R.L.
Compaction studies on beads: Compression and consolidation parameters
Drug Dev. Ind. Pharm. 20(20), 3105-3129 (1994)
- [115] Stauffer, D.
Introduction to percolation theory
Taylor and Francis, London (1985)
- [116] Stegemann, S.
Hartgelatine kapseln – Aktueller Stand und Perspektiven
Pharm. Ztg. Prisma 5 (Nr.1), 42-56 (1998)
- [117] Sucker, H.; Fuchs, P.; Speiser, P.
Pharmazeutische Technologie
Georg Thieme Verlag Stuttgart, 2. Auflage (1991)
- [118] Torrado, J.J.; Augsburg, L.L.
Effect of different excipients on the tableting of coated particles
Int. J. Pharm. 106, 149-155 (1994)

- [119] Tunón, A.; Alderborn, G.
Granule deformation and densification during compression of binary mixtures of granules
Int. J. Pharm. 222, 65-76 (2001)
- [120] USP 25
The United States Pharmacopeia
25. Auflage, U.S. Pharmacopeial Convention Inc., Rockville (2002)
- [121] Vogel, P.J.; Schmidt, P.C.
Force-time curves of a modern rotary tablet machine
II. Influence of compression force and tableting speed on the deformation mechanisms of pharmaceutical substances
Drug Dev. Ind. Pharm. 19(15), 1917-1930 (1993)
- [122] Voigt, R.
Pharmazeutische Technologie für Studium und Beruf
Deutscher Apotheker Verlag, 9. Auflage (2000)
- [123] Wagner, K.G.
Tablettierung überzogener Pellets auf einer Hochleistungsrundläuferpresse unter Einsatz von Eudragit FS30D
Dissertation Universität Tübingen (1999)
- [124] Wagner, K.G.; Krumme, M.; Schmidt, P.C.
Influence of pellet distribution on the properties of multiple unit tablets using enteric-coated bisacodyl pellets
Proc. 2nd World Meeting APGI/APV, Paris, 463-464 (1998)
- [125] Wagner, K.G.; Krumme, M.; Schmidt, P.C.
Investigation of the pellet-distribution in single tablets via image analysis
Eur. J. Pharm. Biopharm. 47, 79-85 (1999)
- [126] Wagner, K.G.; Krumme, M.; Beckert, T.E.; Schmidt, P.C.
Development of disintegrating multiple-unit tablets on a high-speed rotary tablet press
Eur. J. Pharm. Biopharm. 50, 285-291 (2000)
- [127] Wagner, K.G.; Krumme, M.; Schmidt, P.C.
Pellet containing tablets. Examination of distribution and deformation behaviour
S.T.P. Pharma Sciences 10 (4), 327-334 (2000)

- [128] Wang, C.; Zhang, G.; Shah, N.H.; Infeld, M.H.; Malick, A.W.; McGinity, J.W.
Mechanical properties of single pellets containing acrylic polymers
Pharm. Dev. Tech. 1(2), 213-222 (1996)
- [129] Wray, P.E.
The physics of tablet compaction revisited
Drug Dev. Ind. Pharm. 18(6&7), 627-658 (1992)
- [130] Yliruusi, J.K.; Antikainen, O.K.
New parameters derived from tablet compression curves. Part I. Force-time
curves
Drug Dev. Ind. Pharm. 23(1), 69-79 (1997)