

**Crospovidon als Alternative zu mikrokristalliner  
Cellulose bei der Herstellung von Pellets**

**Dissertation**

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

**Bonn**

vorgelegt von

**Peter Verheyen**

aus Radolfzell a. Bodensee

Bonn, 2010

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

Erstgutachter: Herr Prof. Dr. K.-J. Steffens  
Zweitgutachter: Herr Prof. Dr. P. Kleinebudde

Tag der Promotion : 22.Dezember 2010

Erscheinungsjahr: 2011

## **Danksagung**

Mein Dank geht an Herrn Prof. Dr. Klaus-Jürgen Steffens, Leiter des Bereichs Pharmazeutische Technologie der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, der mir zum Ende meiner beruflichen Laufbahn die Chance gab, eines meiner verbliebenden großen Ziele noch zu realisieren. Durch ihn war es mir möglich, in Bonn zu promovieren. Danke auch für die zahlreichen Anregungen und Diskussionsbeiträge sowie die REM Aufnahmen zur Publikation des Themas.

Herr Prof. Dr. Kleinebudde, Leiter des Instituts für Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, war bereit, mich als Externen stets bei der Umsetzung der Arbeit durch viele offene Gespräche und Anregungen und praktische Hilfestellungen zu führen und zu unterstützen. Dadurch fand ich ein sehr positives Umfeld für meine externe Arbeit vor. Für seine stete Unterstützung möchte ich mich besonders bedanken.

Danken möchte ich auch dem Beirat der Rottendorf Pharma GmbH, der es mir ermöglichte, die praktischen Arbeiten mit den Geräten und Anlagen der Firma durchzuführen.

Herrn B. Buss danke ich für die fachlichen Diskussionen rund ums Pelletieren und für seine wertvollen praktischen Anregungen zur Arbeit.

Für ihre tatkräftige Hilfestellung bei der praktischen Arbeit, ohne die es im alltäglichen Ablauf gar nicht so geklappt hätte, möchte ich meiner ehemaligen Mitarbeiterin Frau S. Schürhörster, B.S. besonders danken.

Hierbei möchte ich auch die Unterstützung von Frau A. Schneider in der Rottendorf Entwicklungsanalytik bei den vielen Freisetzungsprüfungen ausdrücklich erwähnen.

Herrn Dr. Knop danke ich für das Korrekturlesen der Arbeit und die daraus resultierenden Anregungen, Diskussionen sowie seine Hilfe zur korrekten wissenschaftlichen Ausdruckweise.

Den größten Dank schulde ich aber meiner Frau Birgit, die in den letzten Jahren von der beruflich bedingten wenigen gemeinsamen freien Zeit noch einen Teil für dieses Projekt abgegeben hat, um mir mein Ziel verwirklichen zu können. Ohne diese Unterstützung und ihr Verständnis für mein Projekt wäre es nie gelungen, diese Arbeit zu vollenden.

---

**Inhaltsverzeichnis**

<b>1.</b>	<b>Einleitung</b>	<b>09</b>
<b>1.1</b>	<b>Multipartikuläre Arzneiformen</b>	<b>10</b>
<b>1.2</b>	<b>Biopharmazeutische Aspekte des Gastrointestinal-Traktes</b>	<b>11</b>
1.2.1	Der Magen	12
1.2.2	Der Dünndarm	15
1.2.3	Der Dickdarm	16
<b>1.3</b>	<b>Vorteile der multipartikulären Arzneiform</b>	<b>17</b>
<b>1.4</b>	<b>Grenzen der multipartikulären Arzneiformen</b>	<b>18</b>
<b>1.5</b>	<b>Pellets</b>	<b>19</b>
1.5.1	Definition	19
1.5.2	Anforderungen an Pellets	20
1.5.3	Verwendung, Anwendung, Weiterverarbeitung von Pellets	20
1.5.4	Herstellungsverfahren für Pellets	21
1.5.4.1	Granulieren	21
1.5.4.2	Pulverlayering	23
1.5.4.3	Lösungs- / Suspensionslayering	23
1.5.4.4	Extrusion / Sphäronisation	24
1.5.4.4.1	Herstellung der Pellets durch Extrusion	24
1.5.4.4.2	Herstellung der Pellets durch Feuchtextrusion	25
1.5.4.4.2.1	Herstellung der Pellets durch Lochmantelextrusion	26
1.5.4.4.2.2	Herstellung der Pellets im Zweischneckenextruder	27
1.5.4.4.3	Herstellung der Pellets durch Schmelzextrusion	29
1.5.4.5	Sonstige Verfahren	30
1.5.5	Pelletierhilfsmittel	31
1.5.5.1	Mikrokristalline Cellulose	31
1.5.5.2	Alternative Pelletierhilfsmittel	33
1.5.5.3	Crospovidon als Pelletierhilfsmittel	35

---

<b>1.6</b>	<b>Ziel der Arbeit</b>	40
<b>2.</b>	<b>Materialien</b>	41
2.1	Materialien zur Herstellung von Pellets	41
2.1.1	Crospovidon	41
2.1.2	Mikrokristalline Cellulose	41
2.1.3	Wirkstoffe	42
2.2	Materialien für die Magensaftresistente Befilmung	42
<b>3.</b>	<b>Methoden</b>	44
<b>3.1</b>	<b>Herstellung von pharmazeutischen Pellets</b>	44
3.1.1	Binäres System mit Crospovidon	44
3.1.1.1	Herstellung im Labormaßstab	44
3.1.1.2	Herstellung im industriellen Maßstab	47
3.1.1.3	Pelletierung mit vorgetrocknetem Crospovidon	49
3.1.1.4	Trocknung von Crospovidon Pellets	50
3.1.1.5	Alternative Verfahren zur Herstellung von Pellets	50
3.1.2	Binäres System mit mikrokristalliner Cellulose	54
<b>3.2.</b>	<b>Magensaftresistentes Befilmen von pharmazeutischen Pellets</b>	55
3.2.1	Befilmen im Labormaßstab	55
3.2.2	Befilmen im industriellen Maßstab	58
<b>3.3</b>	<b>Anlagen / Geräte zur Herstellung von pharmazeutischen Pellets</b>	58
3.3.1	Anlagen für Partien im Labormaßstab	58
3.3.2	Anlagen für Partien im industriellen Maßstab	59
<b>3.4</b>	<b>Anlagen zur magensaftresistenten (MSR) Befilmung von pharmazeutischen Pellets</b>	59
3.4.1	Anlagen zur MSR Befilmung im Labormaßstab	59
3.4.2	Anlagen zur MSR Befilmung im industriellen Maßstab	60

---

<b>3.5.</b>	<b>Analytische, physikalische Charakterisierung</b>	60
3.5.1	Charakterisierung der Rohstoffe	60
3.5.1.1	Crospovidon	60
3.5.1.1.1	Adsorption und Desorption	61
3.5.1.1.2	Laserdiffraktometrie	62
3.5.1.1.3	Dynamische Differentialkalorimetrie (DCS)	62
3.5.1.1.4	Rasterelektronenmikroskopie	63
3.5.1.2	Mikrokristalline Cellulose	63
3.5.1.3	Sonstige Einsatzstoffe	63
3.5.2	Charakterisierung der Pellets	64
3.5.2.1	Trocknungsverlust	64
3.5.2.2	Ausbeute	64
3.5.2.3	Bildanalyse	64
3.5.2.4	Abrieb	65
3.5.2.5	Bruchkraft	65
3.5.2.6	Zerfall der Pellets	66
3.5.2.7	Freisetzungsverhalten der Pellets	66
3.5.2.8	Lagerstabilität der Pellets	66
<b>4.</b>	<b>Ergebnisse und Diskussion</b>	67
<b>4.1</b>	<b>Pellets mit Crospovidon als Pelletierhilfsmittel</b>	67
4.1.1	Vorversuche mit unterschiedlichen Crospovidon Typen	67
4.1.2	Benötigte Wassermenge für die Pelletisierung	68
4.1.3	Sphäronisierungszeiten	70
4.1.4	Ausbeute	71
4.1.5	Abrieb	72
4.1.6	Bruchkraft	73
4.1.7	Zerfall	75
4.1.8	Bildanalyse	77
4.1.9	Freisetzung	82
4.1.10	Prozessbreite	83
4.1.11	Lagerstabilität der Pelletformulierungen	86
4.1.12	Vergleich mit Pellets mit MCC als Pelletierhilfsmittel	89

---

<b>4.2</b>	<b>Einfluss von thermischer Belastung auf Crospovidon</b>	<b>98</b>
4.2.1	Auswirkung der thermischen Belastung auf Crospovidon	98
4.2.2	Strukturveränderung nach thermischer Belastung	102
4.2.2.1	Sorptionsisothermen	102
4.2.2.2	Glasübergangstemperatur	104
4.2.2.3	Laserdiffraktometrie	106
4.2.2.4	Rasterelektronenmikroskopie	107
4.2.3	Freisetzungsprofile thermisch belasteter Pellets	108
4.2.3.1	Thermische Belastung bei 105°C / 2 h / 24 h	110
4.2.3.2	Thermische Belastung 65°C / 6 Stunden	113
<b>4.3</b>	<b>Magensaftresistente Befilmung</b>	<b>114</b>
4.3.1	Auswahl des Vorbefilmens	114
4.3.2	Auswahl der magensaftresistenten Befilmung	114
4.3.3	Eigenschaften der magensaftresistenten Pellets	116
<b>4.4</b>	<b>Alternative Herstellung der Pellets</b>	<b>119</b>
<b>4.5</b>	<b>Überprüfung des Systems im industriellen Maßstab</b>	<b>121</b>
4.5.1	Bruchkraft	121
4.5.2	Zerfallszeit	122
4.5.3	Freisetzungsverhalten	122
<b>5.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>124</b>
<b>6.</b>	<b>Literatur</b>	<b>127</b>
<b>7.</b>	<b>Anlage</b>	<b>134</b>

Das Fehlen einer besonderen Kennzeichnung oder eines entsprechenden Hinweises auf ein Warenzeichen, ein Gebrauchsmuster oder einen Patentschutz lässt nicht den Schluss zu, dass über die in dieser Arbeit angegebenen Dinge frei verfügt werden kann.



## 1. Einleitung

Die Entwicklung von neuen pharmazeutischen Wirkstoffen ist geprägt von dem Umstand, dass die komplexer gewordenen Strukturen überwiegend nicht mehr wasserlöslich sind. Da die bisherigen Methoden nicht in der Lage sind, diese Art von Wirkstoffen in eine geeignete lösliche Form zu bringen, ist es zwingend, neue Technologien zu entwickeln, um die schwerlöslichen Wirkstoffe in lösliche Formen zu bringen. Nur so können Bioverfügbarkeitsprobleme vermieden werden.

Um Probleme mit der Bioverfügbarkeit von Wirkstoffen zu vermeiden, sind eine wirkungsgerechte Auflösungsrate im Gastrointestinaltrakt und die notwendige Resorption des Wirkstoffes zu erreichen. Dabei sind Resorptionsrate und Resorptionsgeschwindigkeit die entscheidenden Faktoren. Die Auflösungsrate bestimmt in der Regel die Resorptionsgeschwindigkeit. Die Auflösungsrate wird bestimmt durch die Noyes – Whintey Gleichung.

$$\frac{dm}{dt} = \frac{A \cdot D (c_s - c_t)}{\sigma} \quad (\text{Gleichung 1})$$

Dabei steht  $m$  für die Masse des in Lösung gegangenen Wirkstoffes;  $t$  für die Zeit;  $A$  für die Oberfläche der Partikel,  $D$  für den Diffusionskoeffizienten;  $c_s$  für die Sättigungskonzentration des Wirkstoffes im Lösungsmittel;  $c_t$  für die Konzentration des zu lösenden Wirkstoffes zum Zeitpunkt  $t$ ;  $\sigma$  für die Dicke der Diffusionsschicht.

Diese Definition der Auflösungsrate nach Noyes und Whintey [Bauer, 1999] verweist auf Stellschrauben zur Verbesserung der Löslichkeit von Wirkstoffen und die dazu anzuwendenden Methoden. Wesentliche Aspekte dabei sind die Schaffung einer möglichst großen Oberfläche z.B. durch Mikronisieren des Wirkstoffes, Mahlen zu nanopartikulären Formulierungen sowie die Zugabe von Lösungsvermittlern (surfactants). Langfristiges Ziel von Anstrengungen sollte ein Formulierungsansatz sein, der unabhängig von den chemisch-physikalischen Eigenschaften und der Molekülstruktur die Löslichkeit von schwerlöslichen Substanzen erhöht.

## 1.1 Multipartikuläre Arzneiformen

Der am häufigsten genutzte Weg einer Einnahme ist die perorale Wirkstoffaufnahme. Neben den bekannten festen Arzneiformen wie Tabletten, lackierte Tabletten und Dragees, die mehrheitlich zu den monolithischen Arzneiformen gerechnet werden, kommen auch multipartikuläre Arzneiformen wie Pulver, Granulate, Mikrotabletten, Mikropartikel sowie Pellets zur Anwendung.

Die perorale Applikation wird von Patienten in der Regel wegen ihrer einfachen, schmerzfreien Einnahme im Vergleich zu parenteralen Darreichungen bevorzugt. Außerdem sprechen neben der ubiquitären Einnahmemöglichkeit die geringeren Kosten der Herstellung und Verpackung für diese Darreichungsform.

Dies führte dazu, dass heute rund 70 % aller Arzneizubereitungen dem Segment Feststoffe zuzurechnen sind. Neben der klassischen Tablette / Kapsel mit all ihren Sonderformen nehmen zunehmend Pellets, die zu den multipartikulären Arzneiformen gerechnet werden, einen immer größer werdenden Platz bei den retardierten Zubereitungen ein.

Die multipartikulären Arzneiformen zeichnen sich dadurch aus, dass sie entweder aus Partikeln kleiner 2 mm oder aus Formkörpern, die direkt nach der Einnahme in Partikel kleiner 2 mm zerfallen, bestehen. Dem gegenüber stehen die monolithischen Arzneiformen, die nicht mehr zerfallen und die beim Verlassen des Magentraktes größer als 2 mm sind [Kleinebudde, 1997].

Als diskrete Untereinheiten der multipartikulären Arzneiformen finden Granulate, Minitabletten, Mikrotabletten und besonders Pellets bei der Arzneimittelentwicklung Verwendung.

Pharmazeutische Pellets, als Sonderform des Granulates, sind isometrische Agglomerate von Pulverpartikeln von annähernd kugelig oder zylindrischer Form, einem mittleren Durchmesser von 0,5 bis 2 mm sowie einer engen Teilchengrößenverteilung [Kleinebudde, 1997]. In der Regel ist ihre Oberflächenbeschaffenheit glatt und wenig porös.

Die Arzneiform der Pellets hat durch ihre deutlichen Vorteile wie eine gleichmäßige Passagezeit durch den gastro-intestinalen Trakt, die geringere Gefahr des sogenannten „dose dumping“ sowie der galenischen Möglichkeit der Kombination von Partikeln mit unterschiedlichen Freisetzungprofilen in den letzten Jahren immer mehr an Bedeutung gewonnen [Kleinebudde, 1997].

## **1.2 Biopharmazeutische Aspekte des Gastrointestinaltraktes (GIT)**

Die Wirkung eines Arzneimittels basiert auf seiner Bioverfügbarkeit. Daher ist das Verständnis seiner Freisetzung, seiner Resorption und seines Übergang in das Blutplasma von besonderer Wichtigkeit.

Bei den festen Arzneiformen erfolgt die Resorption im Gastrointestinaltrakt, dessen Aufbau im nachfolgenden beleuchtet wird. Gerade in Bezug auf schwerlösliche Wirkstoffe ist eine verlängerte Verweilzeit im GIT erwünscht, um dadurch einen höheren Anteil an resorbiertem Wirkstoff zu erhalten.

Je nach dem Ort der Resorption innerhalb des GIT sind in der Formulierung entsprechende Besonderheiten zu beachten.

Um die Aussagen über das Verhalten von Arzneiformen nach ihrer Einnahme machen zu können, waren neue Technologien zur medizinischen Bildgebung notwendig. Dazu wird heute überwiegend noch die Gamma-szintigraphie für die Untersuchung von Arzneiformen in dem Verdauungstrakt eingesetzt

Die Arzneiformen werden entweder direkt mit Gammastrahlung emittierenden Isotopen markiert oder es werden geeignete Isotope enthaltende nicht-radioaktive Verbindungen (Samariumoxide) eingearbeitet und anschließend durch Neutronenbestrahlung in Gammastrahlung emittierende Isotope umgewandelt [Digenis,1991]

Zur Vermeidung von Strahlenbelastungen wird nach Alternativen gesucht. Unter den zur Verfügung stehenden Verfahren nimmt die Magnetreso-

nanztomographie einen besonderen Platz ein. Hierbei werden anstelle von radioaktiven Isotopen magnetische Eisenoxidpartikel eingesetzt. Die Dipolmomente der einzelnen Partikel richten sich einheitlich aus und ergeben einen einheitlichen Dipol. Da die Veränderungen der Magnetfelder nur sehr geringe Signale aussenden, müssen die Messungen in magnetisch abgeschirmten Räumen durchgeführt werden. Bei diesem Verfahren wird eine Genauigkeit für die Lokalisation im Bereich von 2 bis 8 mm in alle drei Raumrichtungen. Dieses Verfahren der magnetischen Lokalisation wird auch als Magnetic Marker Monitoring beschrieben [Weitschies, 2005].

### 1.2.1 Der Magen

Die Magen-Passagezeit ist aus biopharmazeutischer Sicht ein wichtiges Kriterium. Die Transitzeit der eingenommenen Formkörper hängt im Wesentlichen von den folgenden Faktoren ab: **Füllstand des Magens, Art und Zeitpunkt der Nahrungsaufnahme, Größe und Dichte des Formkörpers** [Digenis, 1994, Krämer & Blume, 1994, Clarke, 1993, 1994].

In weiteren Arbeiten wird beschrieben, dass sich die Magentransitzeit in Abhängigkeit von der Dichte der Pellets verlängert. Dies gilt insbesondere für Untersuchungen nach Nahrungsaufnahme. Je kalorienreicher die Nahrung ist, desto langsamer bewegt sich der Magenbrei. Die kalorische Dichte des Nahrungsbreies bestimmt die Magenentleerungsrate. Als weitere Einflussgröße wird noch der isoosmotischer Wert des Mageninhaltes erwähnt. Ab Werten von 280 mOsm/kg wird die Magenverweilzeit erhöht [Davis, 1984; Digenis, 1994; Krämer & Blume, 1994; Clarke, 1993, 1994].

Größere Formkörper verbleiben somit zunächst im Mageninhalt, während kleine Formkörper wie Pellets den Pylorus auch bei geschlossenem Sphinkter passieren [Clarke, 1993]. Diese größeren Formkörper werden nach entsprechender Mahlbehandlung im distalen Magenbereich im Rahmen der Phase 3 mit der sog. „Housekeeper wave“ aus dem Magen in den Dünndarm befördert [Krämer & Blume, 1994, Minami 1984].

Die kleineren Partikel unter 2 mm werden nach einem typischen Zeitverzug mit einer Kinetik erster Ordnung aus dem Magen entfernt [Digenis, 1994, Krämer & Blume, 1994, Minami 1984].

Pellets haben auf Grund ihrer Größe die besondere Eigenschaft, dass sie, einmal in den Magen gelangt, regelmäßig und unabhängig davon, ob der Magen gefüllt oder leer ist, im Magen-Darm Trakt kontinuierlich weitergelangen. Damit gehen geringere intra – und interindividuelle Schwankungen bei der Absorption von Wirkstoffen einher. Die Folge sind geringere Streuungen von pharmakokinetischen Zielgrößen und damit eine höhere Verlässlichkeit der in-vivo Bioverfügbarkeiten [Kleinebudde, 2003].

Im Gegensatz zur digestiven Phase (gefüllter Magen) wird die Magenperistaltik der interdigestiven Phase (nüchterner Zustand) von mehreren unterschiedlichen Phasen gekennzeichnet. Diese Phasen werden als „Indigestive Migrating Motor Complex“ (IMMC) bezeichnet und laufen als 4 – phasige Abfolge von elektrisch stimulierten Muskelkontraktionen ab. Die Gesamtdauer dieser Abfolge beträgt durchschnittlich 2 Stunden, wobei es zu individuellen Variationen kommen kann [Minami, 1984].

**Phase 1** ist eine Ruhephase mit nur leichten Kontraktionen des Magens und einer Zeitdauer von ca. 35 – 65 Minuten.

Die **Phase 2** ist durch unregelmäßige, unterschiedlich starke Kontraktionen, die gegen Ende der etwa 25 – 60 Minuten dauernden Phase häufiger und heftiger werden, gekennzeichnet.

In der **Phase 3**, die nur 5 – 15 Minuten dauert, treten kräftige Kontraktionen „House keeper waves“ auf, die auch unverdauliche Bestandteile wie z.B. monolithische Arzneiformen aus dem Magen befördern.

In der abschließenden **Phase 4** klingen die Kontraktionen ab [Krämer & Blume, 1994].

Nicht zerfallende, monolithische Formkörper wie zum Beispiel magensaft-resistent überzogene Tabletten und viele retardierte Arzneiformen werden vom Magen als größere Objekte und damit als unverdaulich erkannt. Aus dem nüchternen Magen können sie nur während der späten Phase 2 und

Phase 3 entleert werden. So sind Magenverweilzeiten in Abhängigkeit der jeweiligen Phase und dem Einnahmezeitpunkt, zwischen wenigen Minuten und bis zu etwa 2 Stunden möglich [Dressmann et al., 1998].

Besonders während der Phase 3 treten häufig laute intestinale Geräusche (Magenknurren) auf. Diese Geräusche spiegeln die gastrointestinale Phase des Migrating Motor Komplexes wider. Diese Geräusche können diagnostisch dazu genutzt werden, pathologische Zustände zu bestimmen [Tomomasa, 1999].

Die Magenentleerung wird durch Kontraktionen des Antrums (unterer Teil des Magens) und den Grad der Öffnung des Magenpförtners (Pylorus) gesteuert. Der Pylorus kann sich bis zu einem maximalen Durchmesser von 12 bis 14 mm erweitern. Größere Objekte können im normalen Ablauf nicht aus dem Magen entfernt werden. Dies nützt man bei der Entwicklung von speziellen Magenverweilanzneiformen (gastroretentive Arzneiformen) aus, in dem man beispielweise stark quellende Hilfsstoffe verwendet und dadurch die Magenentleerung der gequollenen Arzneiform behindert [Moes, 1993; Deshpande 1997].

Multipartikuläre Arzneiformen, die insbesondere im Magen in ihre Subeinheiten zerfallen, zeigen ähnliche Entleerungsmuster, allerdings werden sie schneller aus dem Magen entleert als größere Objekte [Weitschies, 2001].

Im Gegensatz dazu verlassen Flüssigkeiten den nüchternen Magen mit einer Halbwertszeit von ungefähr 10 bis 20 Minuten unter einer Kinetik erster Ordnung [Minami, 1984].

In einer Studie [Digenis, 1994] wurde nachgewiesen, dass multipartikuläre Arzneiformen mit identischem Arzneistoff und identischer Dosierung einen schnelleren Wirkungseintritt und eine deutlich erhöhte Bioverfügbarkeit als monolithische Arzneiformen erreichen, da der Übergang vom Magen über den Pylorus in den Dünndarm bei multipartikulären Formen wie z. B. der Arzneiform Pellets im Gegensatz zu größeren Partikeln nicht verlangsamt oder gar behindert wird.

Clarke (1993) haben in ihrer Arbeit jedoch auch daraufhin gewiesen, dass das Postulat, Pellets bewegen sich wegen ihrer Größe im Magentrakt konstant, nicht als absolut betrachtet werden kann. Auch für Partikel, die kleiner als 2 mm sind, konnten Verlängerungen der Magen transitzeiten festgestellt werden.

Bei Clarke (1994) wurde auch die Frage erörtert, ob die Dichte und Masse der Pellets eine Auswirkung auf die Magen transitzeit ausüben.

Multipartikuläre Arzneiformen mit einer Größe von 0,1 bis 3 mm und einer Dichte von 1-3 g/cm<sup>3</sup> zeigen bei nüchternen Bedingungen identische Magenverweilzeiten. Größere Partikel mit Dichten von über 3 g/cm<sup>3</sup> zeigen längere Magenverweilzeiten insbesondere nach Nahrungseinnahme.

Mit dem Übergang vom Magen zum Intestinalbereich verändern sich auch die physiologischen Bedingungen. So steigt der pH nach einem Wert im Magenbereich von 0,5 – 5,0 durch die Neutralisation der Magensäure mit Hydrogencarbonat auf Werte von 5,0 – bis 6,5 im Jejunum an. Die Werte im Ileum liegen bei 6,0 – 7,5. Am Ende des Dünndarms wird ein pH-Wert von 7,5 ±0,3 erreicht, der sich dann im Kolon auf 8,0 einstellt [Weitschies (2001)].

### **1.2.2 Dünndarm**

Nach dem Verlassen des Magens gelangt die Arzneiform in den Dünndarm mit seinen drei Passagezonen Duodenum (Zwölffingerdarm), Jejunum (Leerdarm) und Ileum (Krummdarm).

In diesen Bereichen findet für die meisten Arzneiformulierungen die Resorption statt, so dass die Dauer der Dünndarm passage einen entscheidenden Einfluss auf die Bioverfügbarkeit hat.

Für den Verbleib im Dünndarm werden mittlere Verweilzeiten von 3 – 4 Stunden angegeben. Für feste Arzneiformen werden 180 Minuten mit einer Standardabweichung von 60 Minuten genannt [Davis, 1986].

Der Transport des Darminhaltes erfolgt nicht kontinuierlich, sondern in der Art einer komplexen Transportbewegung, die auch Rücktransporte ein-

schließt, sowie von Ruhe- und Durchmischungsphasen [Weitschies, 2001].

Im Gegensatz zum Magen werden im Dünndarm kaum Unterschiede der Transitzeiten zwischen den monolithischen und multipartikulären Arzneiformen angegeben. Auch der Status, ob nüchtern oder mit Nahrungsaufnahme, beeinflusst die Passagezeit kaum [Davis, 1986].

### **1.2.3 Der Dickdarm**

Der Dickdarm wird in 6 Abschnitte unterteilt:

den Blinddarm (Caecum), den aufsteigenden Dickdarm (Colon ascendens), den transversalen Dickdarm (Colon transversum), den absteigenden Dickdarm (Colon descendens), den S-förmigen Dickdarm (Colon sigmoideum) und den Enddarm (Rectum)

Der Dickdarm dient physiologisch vor allem zur Wasserrückresorption und der Speicherung des Darminhaltes.

Im Gegensatz zur Magen- und der Dünndarmpassage mit seiner relativ kurzen Verweilzeit von Minuten bis Stunden trifft man im Dickdarm (Kolon) auf Verweilzeiten von einigen Stunden bis zu mehreren Tagen.

Während es bei den bisherigen Verweilzeiten im GIT zu keiner Vermischung des Darminhaltes kommt, erfolgt im proximalen Dickdarm eine intensive Vermischung des Breies [Dressmann et al., 1998].

Beim Transport im Dickdarm spielt die Größe der Arzneiform kaum eine Rolle [Davis, 1984]. Die finale Absorption von Flüssigkeit findet im distalen Teil des Dickdarms während der Formung des Stuhls statt. Deshalb ist für eine mögliche Arzneimittelresorption vor allem der proximale und transversale Teil des Dickdarms interessant [Dressmann et al., 1998].

Es wurden diverse Arzneiformen zur lokalen Behandlung entzündlicher Darmerkrankungen wie Morbus Crohn und Colitis ulcerosa entwickelt. Diese Arzneiformen mit gezielter Wirkstofffreigabe im Dickdarm (colon targeting) sind vorrangig pH- und zeitgesteuerte Systeme. Insbesondere wurden dabei 5-ASA (Mesalazin<sup>®</sup>) Pellets mit einer pH abhängigen Umhül-



lung aus Polymethacrylaten und einer retardierenden Freisetzung untersucht [Gupta et al. 2001].

Hierbei wurden unterschiedliche Eudragit<sup>®</sup> Typen (RL und RS/ unlösliche Ammonium-methacrylcopolymere) zur verzögerten Wirkstofffreigabe eingesetzt und diese noch mit einer Eudragit<sup>®</sup> Hülle (FS 30 / darmlösliches Methacrylcopolymer) ummantelt, die erst bei einem pH Wert von 6,5 die Freisetzung der 5-ASA ermöglicht. Damit wird der Wirkstoff zielgerichtet erst ab dem terminalen Krummdarm (Ileum) und während des gesamten Dickdarmtransits freigesetzt.

Die Gesamtdauer der Gastrointestinalpassage lässt sich durch den Einnahmemodus nur wenig beeinflussen, da die Dickdarmpassage in der Regel der zeitbestimmende Vorgang ist und dieser durch den Zeitpunkt der Einnahme nicht beeinflusst werden kann.

Der Zeitpunkt der Einnahme bestimmt allerdings, wann der Wirkstoff aus dem Magen entleert wird. Nach nüchterner Einnahme wird er vorwiegend als Bolus, nach Einnahme zu einer Mahlzeit dagegen kontinuierlicher in den Dünndarm übertreten.

### **1.3 Vorteile der multipartikulären Arzneiformen**

Wichtige Vorteile der multipartikulären Arzneiformen leiten sich aus dem beschriebenen Verhalten bei der Magen / Darmpassage ab.

Die Nutzung der multipartikulären Arzneiform ist im Wesentlichen immer dann angeraten, wenn die Formulierung als Magensaft resistente und/oder retardierte Form eingesetzt werden soll [Krämer & Blume, 1994].

Sollte es bei hochdosierten Retardpräparaten in der Passagezeit zu Beschädigungen, wie Risse in dem retardierenden Überzug der Arzneiform kommen, so besteht die Gefahr des plötzlichen Freisetzen der gesamten Dosis („dose dumping“) und der lokalen Reizung durch den austretenden Arzneistoff. Insbesondere bei hochwirksamen Bestandteilen kann eine so-

fortige statt einer länger andauernden Freigabe des Wirkstoffes zu ernststen Nebenwirkungen führen.

Gleiches gilt auch bei magensaftresistenten Überzügen von festen Arzneiformen.

Bei der multipartikulären Arzneiform Pellets ist dieses Risiko deutlich reduziert, da eine Beschädigung des Überzuges immer nur kleinste Mengen des Wirkstoffes freisetzen. Insofern kommt es bei multipartikulären Arzneiformen weniger zu Akkumulationen oder gar zu Intoxikationen im Magenbereich [Kleinebudde, 1997].

Bei multipartikulären Arzneiformen (Pellets, Granulate) können mehrere Partikelsorten gemischt werden. Dadurch können unverträgliche Arzneistoffe getrennt verarbeitet werden. Mischungen von Partikeln mit unterschiedlichen Freigabeeigenschaften erlauben die Realisierung von vorgegebenen Freisetzungprofilen.

#### **1.4 Grenzen der multipartikulären Arzneiform**

Die Vorteile der multipartikulären Arzneiformen liegen im Wesentlichen im Bereich der biopharmazeutischen Aspekte. Diesen positiven Eigenschaften der Pellets stehen gewisse technologische und galenische Nachteile im Vergleich zu sonstigen Feststoffzubereitungen gegenüber. Dies bezieht sich einmal auf die größere spezifische äußere Oberfläche der Pellets im Vergleich zu den monolithischen Arzneiformen. Dies kommt immer bei Veränderungen von Freisetzungseigenschaften zum Tragen, da Pellets aufgrund ihrer Kleinheit nur kurze Diffusionswege haben und die Gesamtoberfläche pro Dosis im Vergleich zu monolithischen Darreichungsformen größer ist. Dies führt dazu, dass bei der Befilmung die notwendigen Mengen an Filmbildnern deutlich über den der monolithischen Arzneimittel liegen und somit die damit verbundenen Prozesszeiten bei der Fertigung verlängern, was wiederum dann zu einer Kostenerhöhung führen kann.

Multipartikuläre Arzneiformen werden meistens nach ihrer Schüttdichte oder Stampfdichte dosiert, während monolithische Arzneiformen durch die Tablettierung nach ihrer scheinbaren Dichte dosiert werden. Bei gleicher

Dosis und Rezeptur ist somit das Volumen einer monolithischen Arzneiform kleiner. Dies ist besonders bei hochdosierten Arzneistoffen von Bedeutung [Kleinebudde, 1997].

## **1.5 Pellets**

### **1.5.1 Definition**

Heute werden Pellets in vielen Industriezweigen eingesetzt. Für den pharmazeutischen Bereich werden Pellets als nahezu isometrische Agglomerate von Pulverpartikeln von annähernd kugelig oder zylindrischer Form, mittleren Durchmesser von 0,5 bis 2 mm und enger Teilchengrößenverteilung definiert [Kleinebudde, 1997]. In der Regel ist ihre Oberflächenbeschaffenheit glatt und wenig porös.

Nach dieser Definition sind Pellets eine Sonderform von Granulaten, was auch durch Vergleiche der Herstellungsverfahren sichtbar wird. Die kleineren Formgrößen (<0,5 mm) bezeichnet man als Mikropartikel und die größeren Formgrößen (2 mm) als Tabletten [Kleinebudde, 1997].

Da zunehmend auch Pellets in Tabletten eingearbeitet werden, werden Pellets in einem Größenbereich von 0,3 – 0,5 mm benötigt, so dass die oben genannte Definition angepasst werden sollte.

Es gibt noch eine weitere Unterscheidung von Pellets. Diese bezieht sich auf den makroskopischen Aufbau der Pellets.

Man spricht von homogenen Pellets, die einheitlich aufgebaut sind und keine Kernregion besitzen. Homogene Pellets werden hauptsächlich durch Extrusion / Sphäronisation hergestellt.

Heterogene Pellets weisen eine deutlich sichtbare Kernregion und eine andersartig zusammengesetzte Mantelregion auf [Kleinebudde, 1997].

Sie entstehen durch das Beschichten (Layering) von Starterkernen mit Wirkstoffen. Die Starterkerne (Nonpareille) bestehen meistens aus Zucker (Saccharose) / Stärke oder aus Cellulose bzw. aus Mischungen beider Komponenten.

### **1.5.2 Anforderung an Pellets**

Die wesentlichen Anforderungen an die Fertigung von Pellets können wie folgt definiert und begründet werden [Kleinebudde, 2003]:

- Chargenhomogenität
- Enge und reproduzierbare Teilchengrößenverteilung
- Runde Form und glatte Oberfläche
- Ausreichende mechanische Stabilität
- Reproduzierbare Freisetzungseigenschaften

Die Chargenhomogenität ist die wichtigste Voraussetzung, um ein reproduzierbares Produkt mit stets gleichem Gehalt und gleichem Freisetzungsprofil herstellen zu können.

Eine enge Teilgrößenverteilung führt zu einer definierten Oberfläche und damit zu reproduzierbaren Freisetzungseigenschaften.

Eine glatte und runde äußere Form ermöglicht eine optimale Beschichtung, welche die Voraussetzung für die gewünschte Freisetzung darstellt.

Die reproduzierbaren Freisetzungseigenschaften sind die unabdingbare Voraussetzung für eine konstante Bioverfügbarkeit der Arzneistoffe [Bornhöft, 2005].

### **1.5.3 Verwendung / Anwendung / Weiterverarbeitung**

Die weiterführenden Prozessschritte wie die Befilmung, die Kapselbefüllung sowie die Abfüllung erfordern eine ausreichende mechanische Festigkeit.

Zum besseren Arbeitsschutz der Mitarbeiter, insbesondere bei hoch wirksamen Arzneistoffen, ist eine Verminderung des Abriebes angezeigt und wird durch entsprechende Filmüberzüge auch erreicht.

Die so geschützten Pellets werden entweder in Gelatine Kapseln gefüllt oder direkt in einer entsprechenden Tablettenmischung zu Tabletten verpresst. Hierbei wird eine gewisse Flexibilität der Pellets vorausgesetzt, da

beim Verpressen die Gefahr besteht, durch hohe Presskräfte Pellets zu zerstören.

Als weitere Möglichkeit ist die Abfüllung von Pellets in Sachets zum einmaligen Gebrauch oder in einen Behälter, der als Dosierspender fungiert.

#### 1.5.4 Herstellungsverfahren für Pellets

Zur Herstellung von Pellets stehen eine große Anzahl verschiedener Verfahren zur Auswahl. Eine ausführliche Diskussion der einzelnen Verfahren ist in dem Standardwerk von Ghebre-Sellassie (1989) erschienen und daher wird in diesem Zusammenhang nur kurz auf diese Technologien eingegangen werden.

Als Tabelle 1 sind die wesentlichen Verfahren nach Technologien geordnet:

**Tabelle 1** Übersicht über die zur Pelletherstellung verwendeten Verfahren [Ghebre-Sellassie, 1989].

Granulieren	Extrudieren / Sphäronisieren		Beschichten	Sonstige
Feuchtgranulation	Feuchtextrusion	Lösungen		Tablettieren
Schmelzgranulation	Schmelzextrusion	Suspension		Versprühen
		Pulver		Zertropfen
				Sphärische Agglomeration
				Sphärische Kristallisation

##### 1.5.4.1 Granulieren

Die am häufigsten verwandten Verfahren zur Herstellung von pharmazeutischen Granulaten sind die Wirbelschichtgranulation und die Herstellung des Granulates in einem Schnellmischer. Welche der beiden Varianten gewählt wird, hängt in der Regel von der Dosis und den Eigenschaften des Wirkstoffes ab.

Die Nutzung der **Wirbelschichtgranulation**, d.h. ein Verfahren bei dem ein Pulvergemisch in einem Wirbelbett von oben mit einer Granulierlösung

besprüht wird, führt zu porösen Agglomeraten und damit zu einer grundsätzlichen Verbesserung der Weiterverarbeitung wie verbesserte Fließfähigkeit, aber auch zu einer geringeren mechanischen Festigkeit z. B. bei Tabletten und damit kürzeren Zerfallszeiten.

Die **Feuchtgranulation** erfolgt im **Schnellmischer**, der durch die beiden Kernelemente wie dem Mischarm und dem Zerkacker in einem Behälter gekennzeichnet ist. Hierbei wird die Pulvermischung horizontal gemischt und erfährt zusätzlich durch den seitlich oder oberhalb angebrachten Zerkacker eine intensive vertikale Durchmischung. Dabei wird durch die radiale Beschleunigung der Masse und durch die Gewichtskraft des liegenden Materials das feuchte Granulat Korn verdichtet.

Die Reibung zwischen den Partikeln erzeugt während des Prozesses Wärme, die die Produkttemperatur um 20 - 40°C erhöht.

Das Zusammenspiel von Agglomeration und abbauenden Mechanismen, wie Zerkhacken, Zerkbrechen und Abreiben, bestimmt die Qualität des Mischgranulats [Serno, 2007].

Die **Schmelzgranulation** ist dadurch gekennzeichnet, dass ein thermoplastischer Bestandteil der Mischung oberhalb seiner Schmelztemperatur verflüssigt, ein Weichmacher und der Wirkstoff häufig darin gelöst werden und die Schmelze dann durch Abkühlen zum Erstarren gebracht wird.

Dieser Prozess wird meistens unter Nutzung eines Schneckenextruders durchgeführt. Die dazu notwendige Wärme wird durch die Friktion innerhalb des Extruders erzeugt. Die Vorteile des Verfahrens lassen sich in den Punkten zusammenfassen:

- bessere Gleichförmigkeit der Substanzen,
- wasserfreier Prozess,
- gleichförmige Dispersion der schwerlöslichen Wirkstoffe,
- ein reduzierter Energiebedarf im Vergleich zur Granulation im Schnellmischer,
- kürzere Verarbeitungszeiten im Vergleich zur konventionellen Feuchtgranulation.

Die heutige industrielle Herstellung von Pellets beruht auf einer der nachfolgenden, sich grundsätzlich unterscheidenden Methoden:

- Pulverlayering
- Lösungs- und Suspensionslayering
- Extrusion / Sphäronisierung

#### **1.5.4.2 Pulverlayering**

Auf vorgefertigte Nonpareille (Starterkerne) werden Mischungen von trockenen Wirkstoff- und Hilfsstoffpulvern mittels Binderlösungen aufgetragen. Durch Flüssigkeitsbrücken werden die Wirkstoffpartikel an die Starterkerne gebunden. Im Verlaufe des Trocknungsprozesses gehen die Flüssigkeitsbrücken in Feststoffbrücken, die aus Bindersubstanz, Hilfsstoffen oder Wirkstoffen bestehen, über. Dieser Prozess wird solange wiederholt, bis der gewünschte Pelletdurchmesser erreicht ist.

Als kritische Prozessparameter werden die Sprühdrate einerseits und die Pulverzugaberate angesehen. Wird das Pulver zu langsam zugegeben, entstehen ein überfeuchtetes Kernbett und dadurch Pellet-Agglomerationen. Wird das Pulver zu schnell dazugegeben, ist das Kernbett zu trocken und große Mengen an Pulver werden durch die Abluft abgezogen beziehungsweise es bauen sich Pulverschichten an der Kesselwand auf. Die entstehenden Pellets erhalten dadurch eine trockene, raue oder eine glatte Oberfläche, wobei dann aber viele Pellets zu Zwillingen oder Drillingen agglomerieren [Goodhart & Jan, 1998].

Dieses Verfahren kann in Wirbelschicht- oder Rotor-Granulatoren umgesetzt werden.

#### **1.5.4.3 Lösungs- und Suspensionslayering**

Bei dem Lösungs- und Suspensionslayering wird der Wirkstoff in einer Flüssigkeit gelöst oder suspendiert. Der Flüssigkeit wird noch ein Binder zugegeben, um eine bessere Festigkeit der Pellets zu erreichen.

In einem Wirbelschichtverfahren wird die Lösung / Suspension auf die Starterkerne aufgesprüht und gleichzeitig getrocknet. Durch das Verdunsten der Sprühflüssigkeit kristallisieren die gelösten Bestandteile aus und bilden zunehmend feste Brücken zwischen den Partikeln. Besonders bei Pellets mit geringer Beladung an Wirkstoff wird dieses Verfahren eingesetzt.

Als Prozessvariable sind Sprühdrate, Wirbelschicht-Volumenstrom und Pelletgröße zu nennen.

In der heutigen Zeit werden diese Verfahren entweder in einem Wirbelschichtgranulator mit besonderen zylindrischen Einsätzen, die eine vertikale Rotation in dem Wirbelschichtgranulator sicherstellen (Wursterverfahren), oder mit einem tangentialem Sprühverfahren (Rotorverfahren) gefertigt.

Im Gegensatz zu dem Wursterverfahren, dessen Kernbett sich nur vertikal ausdehnen kann, ermöglicht das Tangentialverfahren eine vertikale und eine horizontale Ausbreitung des Kernbettes. Durch die sehr schnelle Rollbewegung der Kerne und die hohe Partikelgeschwindigkeit in der Sprühzone sind höhere Raten der Sprühflüssigkeit als bei den anderen Technologien möglich.

Der wohl kritischste Faktor in der erfolgreichen Entwicklung eines Suspensionsauftrages in einem Wirbelschichtbett ist die Partikelgröße des aufzutragenden Wirkstoffes. Je kleiner die Wirkstoffpartikel sind, umso größer ist die Beladung der Pellets. Im Allgemeinen kann gesagt werden, dass keine Partikel größer als 10µm sein sollten [Jones, 1989].

#### **1.5.4.4 Extrusion / Sphäronisation**

##### **1.5.4.4.1 Herstellung der Pellets durch Extrusion**

Im Gegensatz zu dem graduellen Aufbau einer Wirkstoffschicht (Layering) auf einen Kern ist die Herstellung von Pellets auf Basis von Extrusion und Sphäronisierung eine um 1970 aus der Lebensmittel – und Kunststoffindustrie übernommene Technologie. Die grundlegenden Arbeiten sind von Reynolds (1970) und Conine und Hadley (1970) erschienen.



Extrudieren ist die Anwendung von Druck auf eine Masse, bis diese durch Öffnungen definierter Größe fließt. Dabei sind zwei Dimensionen des entstehenden Agglomerates definiert und nur die Länge ist variabel.

Sphäronisieren (Runden) ist der Vorgang bei dem das Extrudat auf einer schnell rotierenden Scheibe in kurze Stücke gebrochen wird. Diese runden auf Grund ihrer plastischen Verformbarkeit zu Kugeln aus [Kleinebudde, 1997].

Entsprechend der Definition, dass die Masse verformbar sein muss, besteht die Masse aus flüssigen und festen Bestandteilen.

Beim **Feuchtextrudieren** ist der flüssige Anteil bei Raumtemperatur flüssig. Dieser Anteil wird dann im späteren Trocknungsschritt zur Verfestigung des Extrudats entfernt.

Beim **Schmelzextrudieren** besteht der flüssige Anteil aus einer schmelzbaren Substanz. Es wird dann oberhalb des Schmelzpunktes extrudiert. Durch das Abkühlen erstarrt der flüssige Anteil und das Extrudat wird verfestigt [Kleinebudde, 1997].

Im pharmazeutischen Bereich werden heute beide Extrusionsarten eingesetzt und in der Regel mit einer Sphäronisation verbunden. In der industriellen Produktion sind beide Prozesse kontinuierlich zu betreiben, so dass eine gleichbleibende Qualität und ein Kostenoptimum erreicht werden kann.

#### **1.5.4.4.2 Herstellung der Pellets durch Feuchtextrusion**

Im Bereich der Feuchtextrusion werden heute im Wesentlichen zwei Prinzipien zur industriellen Herstellung von Pellets eingesetzt. Auf der einen Seite wird der Lochmantelextruder (z.B. Nica - System) eingesetzt, auf der anderen Seite steht der Zweischnellenextruder (z.B. Leistritz – System).

Bei beiden Prinzipien handelt es sich um kontinuierliche Verfahren.

#### **1.5.4.4.2.1 Herstellung der Pellets durch Lochmantelextrusion**

Beim Lochmantelextruder wird die feuchte Granulatmischung, die im Labor im kleinen Kneiter (Kennwood) oder im Technikumsmaßstab in einem Schnellmischer (Diosna, Lödige) feucht granuliert wurde, vom Mischer in den Vorratsbehälter des Extruders überführt. Aus dem Vorratsbehälter wird die Masse mittels eines Rotors durch einen Lochmantel gedrückt. Der Lochmantel besteht aus einem Zylinder mit einer großen Zahl von Bohrungen, deren Durchmesser in der Regel bei 1 mm liegt. Dabei entstehen verformbare Extrudate von ca. 5 mm Länge. Mit diesem Verfahren sind Pellets wirkstoffabhängig mit hohen Beladungen von Wirkstoffen (bis 80%) möglich.

Die Extrudate werden danach in einem Behälter aufgefangen, um sie in einem weiteren Schritt mittels eines Sphäronizers, d.h. einer schnell rotierenden Scheibe, zu runden.

Die Umdrehungsgeschwindigkeit der Sphäronizers beträgt in der Regel 8,5 Upm und ein Rundungsprozess dauert etwa 8 Minuten.

Die Scheibe ist gewöhnlich noch mit einer geometrischen Friktionsoberfläche zur besseren Ausgestaltung der Rundung ausgestattet. Hierbei wird aus einem zylindrischen Körper über die Parameter Geschwindigkeit der rotierenden Scheibe und der gleichzeitigen Beanspruchung der Extrudate durch die gestaltete Oberfläche der Friktionsplatte sowie durch das kontinuierliche gegeneinander Schleifen in fünf Stufen (zylindrisch > zylindrisch abgerundet > hantelförmig > ellipsoid > kugelförmig) eine Kugelform erreicht [Rowe, 1985].

Die notwendige Energie für die Sphäronisierung wird von der Friktionsplatte in Form der interpartikulären Reibung erzeugt [O'Connor and Schwartz, 1989].

In der Regel zeichnen sich diese Pellets durch eine hohe mechanische Festigkeit aus. Diese Festigkeit wird durch die Verdichtung innerhalb des Fertigungsprozesses erreicht.

Diese angestrebte Festigkeit ist notwendig, um die mechanischen Belastungen im weiteren Fertigungsprozess wie Trocknen und Befilmen im Wirbelschichtgerät ohne hohen Abrieb zu überstehen.

Andrerseits kann es hierbei zu Problemen kommen, wenn die mechanische Festigkeit der Granulatmasse nicht ausreicht, und die Extruderstränge dann entweder in feuchte Pulver zerfallen oder die Stränge sich aufwickeln. Gute Extrudate zeichnen sich dadurch aus, dass sie im feuchten Zustand ausreichend fest sind, in kurze Stücke brechen und nur einen geringen Abrieb auf der Friktionsplatte hinterlassen. Weiterhin sind sie ausreichend verformbar und haben nur geringe Klebeneigung zu größeren Agglomeraten [Kleinebude, 1997].

Nach dem Runden werden die erhaltenen Pellets in einem weiteren Schritt entweder in einer Wirbelschichtapparatur oder in einem Umlufttrockenschrank bei 60 °C zwischen 8 und 12 Stunden getrocknet, um eine Restfeuchte von 2,5 – 5,4 % zu erhalten.

In der Regel werden die Pellets anschließend befilmt, um eine gewünschte pH und / oder zeitabhängige Retardierung und / oder einen Geschmackschutz zu erreichen.

Mit der Auswahl der Überzugsflüssigkeit, die wässrig oder auf organischen Lösungsmitteln beruhen kann, sowie den gewählten Filmbildnern wird gleich auch die geplante Freisetzung des in den Pellets enthaltenen Wirkstoffes festgelegt.

#### **1.5.4.4.2.2 Herstellung der Pellets im Zweischneckenextruder**

Beim Zweischneckenextruder werden im Gegensatz zum Lochscheibenprinzip die Bestandteile der gewünschten Pelletformulierungen und die notwendige Flüssigkeit, z.B. Wasser, in getrennten Stationen dosiert auf den Extruder aufgegeben. Dabei werden durch die Extruderschnecken die Bestandteile der Zusammensetzung miteinander intensiv gemischt und nach Zugabe

der Granulierflüssigkeit zu einer plastischen Masse verdichtet. Durch die dabei entstehenden Reibungen entsteht die notwendige Prozessenergie.

Als relevante Einflußgrößen sind die Pulverdosierrate, die Flüssigkeitsdosier-  
rate und die Schneckendrehzahl zu nennen [Kleinebudde ,1997].

Durch die Auswahl und Zusammenstellung der einzelnen Schneckenelemen-  
te können die idealtypischen Rahmenbedingungen für die Verarbeitung der  
verschiedenen Wirkstoffe erreicht werden.

In der Regel werden heute für die pharmazeutische Produktion nur Zwei-  
schneckengeräte eingesetzt. Die Schnecken laufen entweder gleichläufig  
oder gegenläufig. Gleichläufige Schnecken zeichnen sich durch eine beson-  
ders gute Knetwirkung aus, während die gegenläufigen Schnecken bei einer  
Überlappung sich gegenseitig das Gut abstreifen können. Damit wirken sie  
selbstreinigend. Sie zeichnen sich durch eine gute Mischgüte aus. Diese An-  
ordnung führt zu einer Zwangsförderung des Gutes.

Die erreichte plastische Masse wird durch die Reibung der Schnecke er-  
wärmt. Gleichzeitig generiert die Schneckenbewegung auch einen hohen  
Druck, mit dem die erzeugte plastische Masse durch eine Platte mit entspre-  
chenden definierten Lochbohrungen gepresst wird. Das Produkt verlässt das  
Gerät als ein Strang, der zu Bruchstücken geschnitten werden kann. Dazu  
benutzt man in der Regel ein rotierendes Messer, das gleich hinter der Loch-  
platte angebracht ist. Die entstehenden Bruchstücke kann man noch sphäro-  
nisieren, muss es aber nicht, da sich die getrockneten gleichförmigen Bruch-  
stücke mühelos weiterverarbeiten lassen.

Der Austrag kann entweder radial oder axial erfolgen, wobei beim radialen  
Austrag ein weniger stark komprimiertes Gut entsteht.

Die erhaltenen Pellets werden anschließend in der Regel in einem Wirbel-  
schichtgerät getrocknet und stehen dann für die Befilmung zur Verfügung.

#### **1.5.4.4.3. Herstellung der Pellets durch Schmelzextrusion**

Diese neuere Technologie basiert auf dem Lösen oder Dispergieren von Wirkstoffpartikeln in einem thermoplastischen Stoff wie Polymere, Fett, Wachs und dem Extrudieren dieser plastischen Masse. Die Verarbeitung erfolgt bei einer Temperatur, die etwas über dem Schmelzpunkt der Thermoplaste liegt. Die dazu notwendige Energie wird durch die Reibungswärme beim Extrusionsprozess generiert.

Schmelzextrusion ist eine effiziente Technologie, um feste molekulare Verteilungen in einer Schmelze herzustellen und diese dann erstarren zu lassen. Im Verlaufe der Extrusion schmilzt der Thermoplaste durch die entstehende Friktionswärme, die bis zu 80% des notwendigen Energiebedarfes ausmacht, und nimmt den Wirkstoff auf. Es entsteht eine Matrix in der eine tatsächliche molekulare Lösung des Wirkstoffes vorliegt. Innerhalb der Zubereitungen auf Basis von Schmelzextrusion sind Einbettungen von kristallinen Wirkstoffen in einer Matrix für eine gleichmäßige Freisetzung über einen längeren Zeitraum („sustained release“) bis zu amorphen oder molekular gelösten Wirkstoffen, die sonst nur schwerlöslich sind [Breitenbach, 2002].

Die entstandenen komplexen Mischungen aus Wirkstoffen, funktionalen Hilfsstoffen sowie Prozesshilfsstoffen stellen feste Lösungen („solid liquid state“) dar.

Sie erfüllen die Anforderungen an ein zeitgemäßes Wirkstoffabgabesystem, in dem sie die Bioverfügbarkeit des Wirkstoffes erhöhen, die Nebenwirkungen reduzieren und zur Erhöhung der Resorptionsrate die Verweilzeit des Wirkstoffes im Gastrointestinaltrakt verlängern. [Leuner, 2000; Breitenbach, 2002; Repka, 2002].

Kritische Punkte des Verfahrens sind der hohe Energieeintrag durch die Scherkräfte und die dabei entstehenden Temperaturen für thermolabile Wirkstoffe. Durch entsprechende Anpassungen der Extruderschnecken und der Extruderaustrittsdüse können die Probleme überwunden werden.

---

#### 1.5.4.5 Sonstige Verfahren

Von denen unter 1.5.3 erwähnten Verfahren haben heutzutage noch die „Freeze“ Pelletisierung sowie Cryopelletierung eine besondere Bedeutung.

Bei beiden Verfahren handelt es sich um eine tropfenartige Erstarrung von homogenen Lösungen und Suspensionen in einer inerten Säule mit nicht mischbaren Lösungen, Kühltürmen oder Gasen [Cheboyina, 2004].

Bei der **Freeze - Pelletisierung** wird ein Trägerstoff mit einem niedrigen Schmelzpunkt zum Schmelzen gebracht und der Wirkstoff darin gelöst. Die Schmelze wird durch Düsen oder rotierende Scheiben zu Tropfen geformt und in Kühltürmen oder Kühlflüssigkeiten oder Gasen zum Erstarren gebracht.

Um die entstandenen Tropfen zum Erstarren zu bringen, gibt es weitere verschiedene Wege: das Ausfällen von schwerlöslichen Salzen, die temperaturabhängige Bildung von Gelen aus Agar-Agar oder Gelatine oder die Erstarren durch Eintauchen in flüssigen Stickstoff.

Die erhaltenen Pellets zeichnen sich durch eine Porenfreiheit und eine sehr enge Größenverteilung aus [Cheboyina, 2004]. Da sie bei Raumtemperatur fest sind, benötigen sie keine weitere Nachbehandlung wie z. B. die Trocknung. Diese Technologie ermöglicht Wirkstoffbeladungen von 20%. [Cheboyina, 2008 A].

Als kritische Größen der Methode werden vornehmlich die Art des festen Trägerstoffes, die Pelletgröße, die Wasserlöslichkeit des Wirkstoffes, die physikalische Verteilung des Wirkstoffes in der Matrix, die Höhe der Wirkstoffbeladung sowie die Anwesenheit von Zuschlagstoffen und Sprengmittel genannt [Cheboyina, 2008 B].

Insbesondere die aus der Lebensmitteltechnologie stammende **Cryopelletisierung** mit Stickstoff wird für schnell und langanhaltend freisetzende Pellets eingesetzt.

Dabei werden die Lösungen oder Suspensionen durch Düsen in  $-196^{\circ}\text{C}$  kalten Stickstoff geleitet und die dabei entstehenden Tropfen erstarren sofort.

Die Trocknung der vollkommen sphärischen Pellets erfolgt dann in einem Lyophilisator. Dieser Trocknungsprozess wird durch die große Oberfläche und die den geringen Durchmesser der Pellets beschleunigt.

Der kritischste Schritt bei diesem Fertigungsverfahren ist die Gestaltung des Tropfens. Seine Form und Größe wird durch die Viskosität, die Oberflächenspannung und dem Feststoffgehalt der Lösung / Suspension bestimmt. Daneben sind die folgenden Prozessvariablen wichtig:

- die Gestaltung des Düsenöffnung, die eine bestimmte Abtropfkante haben muss,
- der Düsendurchmesser, der über die Flussrate (Druck, Füllhöhe) auch Einfluss auf die Tropfengröße und Tropfenform nimmt, sowie
- die Falltiefe [Knoch, 1994].

Das sogenannte „Leidenfrost Phänomen“ trägt dazu bei, dass die Tropfen beim Eintauchen in den flüssigen Stickstoff ihre sphärische Form erhalten.

### **1.5.5 Pelletierhilfsmittel**

In der Praxis hat sich gezeigt, dass zum Extrudieren/Sphäronisieren ein Pelletierhilfsstoff in die Formulierung genommen werden muss, um die Anforderungen an die plastische Masse, die Sprödigkeit und die ausreichende Verformbarkeit zu gewährleisten. Als Pelletierhilfsmittel werden solche Einsatzstoffe bezeichnet, die sowohl den Prozess der Pelletisierung als auch das Sphäronisieren unterstützen.

#### **1.5.5.1. Mikrokristalline Cellulose**

Heute wird bei der Feuchtextrusion und dem Sphäronisieren als Pelletierhilfsmittel überwiegend mikrokristalline Cellulose (MCC) zur Formulierung von Pellets eingesetzt.

Die mit MCC hergestellten Pellets zeichnen sich besonders durch eine enge Partikelgrößenverteilung, eine kugelige Form sowie eine hohe mechanische Belastbarkeit aus.

---

Der Anteil an MCC bestimmt in hohem Maße die Produkteigenschaften. Je mehr MCC in der Rezeptur enthalten ist, desto mehr Wasser wird zum Extrudieren benötigt

Während konventioneller Trocknungsverfahren wie der Umlufttrocknung und der Wirbelschichttrocknung kommt es durch die Wasserabgabe zu einem Schrumpfungsvorgang der Pellets. Im Gegensatz zur Größe verändert die Schrumpfung nicht die Form [Kleinebudde, 1994].

Die Pellets zerfallen nach ihrer Einnahme nicht in die ursprünglichen Partikel, da sich im Verlaufe des Trocknungsvorganges MCC durch Hornifizierung und AutohäSION zu einer Matrix verändert [Kleinebudde, 2003]

Dies führt dazu, dass entsprechend der sogenannten Wurzel-Zeit Kinetik die Freisetzungsgeschwindigkeit aus der Matrix auf Grund der zunehmenden Länge der Diffusionswege mit zunehmender Zeit abnimmt. Die Folge ist, dass es besonders bei schlechter löslichen Arzneiwirkstoffen zu einer nicht gewünschten, verlängerten Freisetzung führt.

Dieser Prozess verstärkt sich mit zunehmendem Anteil von Wasser. Je stärker die Schrumpfung ausgeprägt ist, desto geringer die Porosität und desto höher die Festigkeit und die scheinbare Dichte der getrockneten Pellets. Gleichzeitig verringert sich der Abrieb [Kleinebudde, 1997].

Diesen positiven mechanischen Vorteilen steht der fehlende Zerfall der Pellets gegenüber. Weiterhin werden in der Literatur der Abbau von Wirkstoffen im Beisein von MCC sowie die Adsorption von Wirkstoff an die Faser der Cellulose beschrieben. [O'Connor et al, 1985; Basit et al, 1999; Okada et al, 1987].

In der Literatur werden zwei Modelle beschrieben, die die besondere Eignung von MCC als Extrudier- und Rundungshilfsstoff zu erklären versuchen. Kleinebudde (1997) beschreibt ein sogenanntes Kristallit-Gel-Modell und sieht MCC als unlöslichen, partikulären Gelbildner mit einem dreidimensionalen Gelgerüst, dessen Struktur auch nach Abgabe von Flüssigkeit erhalten bleibt. Er geht davon aus, dass die Extrusion Pulverpartikel der MCC zu kleineren Partikeln bis auf die kolloidale Ebene abbaut. Diese kolloidalen Partikel



werden als Kristallite bezeichnet und sind dann im gequollenen Zustand für die Bildung des kolloidalen Gelsystems verantwortlich. Dieses System ermöglicht den Zusammenhalt der Extrudate [Kleinebudde, 2003].

Ek und Newton (1998) haben dem Kristallit-Gel-Modell ein eigenes Modell gegenübergestellt. Darin wird MCC mit einem Schwamm verglichen. Das zugegebene Wasser soll zu einem in den Poren und amorphen Bereichen der Cellulosefasern und zum anderen zwischen Cellulosefasern gebunden sein. Durch die Extrusion wird dieses Wasser dann unter einer Volumenverkleinerung abgegeben und unterstützt als Schmierfilm den Fluss der Partikel. Nach der Extrusion nimmt der „Schwamm“ durch Aufnahme des freien Wassers sein ursprüngliches Volumen wieder ein. Das Extrudat zeigt die notwendige Brüchigkeit für die Sphäronisierung. Bei Kollisionen während des Runden wird an diesen Stellen Wasser an die Oberfläche abgegeben, so dass die Verformungen erleichtert werden.

Beide Modelle können nicht alle offenen Fragen zur Rolle von MCC erläutern, so dass erst weitere Untersuchungen ergeben werden, welches der beiden Modelle das bessere ist oder verschiedene Modelle für verschiedene Prozesse angewendet werden müssen [Kleinebudde, 1998].

#### **1.5.5.2 Alternative Pelletierhilfsmittel**

Um die Nachteile der mikrokristallinen Cellulose zu kompensieren, wurden umfangreiche Untersuchungen mit Zusatzstoffen als Pelletierhilfsmittel durchgeführt [Liew, 2005].

In jüngster Zeit hat Dukic-Ott eine umfassende Bewertung der in der Literatur beschriebenen zusätzlichen Stoffe als Pelletierhilfsmittel vorgelegt [Dukic-Ott, 2008]. Die nachfolgende Tabelle 2 gibt einen Überblick über die möglichen Stoffe zur Verbesserung des Zerfalls und der Verbesserung des Freisetzungsprofiles.

**Tabelle 2: Einsatzstoffe, die in Kombination mit mikrokristalliner Cellulose (MCC) eingesetzt werden, um den Zerfall der Pellets oder das Freisetzungsprofil zu verbessern [Dukic-Ott et al., 2005]**

<b>Füller</b>	Lactose, Dicalciumphosphat, Mannitol, Stärke und Derivate, Glukose, Betacyclodextrine
<b>Sprengmittel</b>	Natrium Croscarmellose, Natrium Stärkeglykolat
<b>Oberflächenaktive Substanzen</b>	Natriumlaurylsulphat, Polyethylenglycol, Polysorbat 80, Glycerol- und Sorbitanmonopalmitat, Glycerolmonostearat, selbstemulgierende Systeme

In den letzten Jahren hat sich die Forschung in Bezug auf Pelletierhilfsmittel darauf konzentriert, MCC in Pelletformulierungen zu ersetzen oder zumindest drastisch einzuschränken.

In Ihrer Arbeit hat Dukic-Ott weiterhin all jene Hilfsstoffe kritisch bewertet, die als Polymere in der Lage sein können, die Nachteile von MCC in Pelletformulierungen auszugleichen oder gar MCC zu ersetzen. Tabelle 3 gibt einen Überblick über die möglichen Austauschsubstanzen.

**Tabelle 3: Einteilung der Substanzen, die auf ihre Eignung zur Substitution von MCC untersucht wurden. [ Dukic-Ott et al., 2008]**

<b>Biopolymere</b>	Cellulose Pulver, Stärkederivate, Chitosan, κ- Carrageenan, Pektinsäure
<b>Halbsynthetische Polymere</b>	Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxypropylcellulose,
<b>Vollsynthetische Polymere</b>	Polyethylenoxid, quervernetztes Polyvinylpyrrolidon,
<b>Andere Substanzen</b>	Glycerolmonostearat

In anderen Arbeiten [Tho, 2003; Bornhöft, 2005 A+B] wird darauf hingewiesen, dass gute Erfahrungen mit quellbaren, aber unlöslichen Biopolymeren wie Pektine als geeignete Alternativen zu MCC vorliegen. Aus der Gruppe der Carrageenane trifft das nur auf das am geringsten wasserlösliche  $\kappa$ -Carrageenan zu.

Alle Substanzen wurden auf ihre Fähigkeit, MCC vollständig zu ersetzen, überprüft. Aber keine der Substanzen konnte die gleiche Flexibilität wie MCC in der Formulierung und dem Prozess von Extrusion und Sphäronisierung aufweisen [Dukic-Ott, 2008].

Die Autoren der Arbeit schlagen daher vor, im Rahmen von Extrusion und Sphäronisierung die beschriebenen Nachteile von MCC durch Stärke basierte Pellets zu überwinden [Dukic, 2007].

#### **1.5.5.3 Crospovidon als Pelletisierhilfsmittel**

Da es bisher nur wenige aussagefähigen Untersuchungen von Pellets, die auf Basis Crospovidon hergestellt wurden, vorliegen, ist es Ziel dieser Arbeit, den Einsatz von Crospovidon als Pelletierhilfsmittel bei der Fertigung von pharmazeutischen Pellets zu untersuchen und zu bewerten.

Liew et al. untersuchten 2005, welche Einsatzstoffe als Ersatz für MCC in Pellets eingesetzt werden könnten. Die Autoren bestätigten als Faktoren von besonderer Bedeutung für eine verbesserte Produktqualität:

- geringe Wasserlöslichkeit
- hohe Wasserabsorptionsfähigkeit
- Rückhaltefähigkeit für Wasser
- die Bindefähigkeit
- eine genügend große Oberfläche zur Interaktion mit Wasser
- die Fähigkeit das Freisetzungsprofil zu verbessern.

Sie stellten fest, dass Crospovidon viele der geforderten Eigenschaften besitzt, die den Einsatz dieser Substanz als Pelletisierungshilfsmittel

---

unterstützen. Zusammenfassend bewerten sie, dass es möglich ist, mit Crospovidon entsprechende Pellets herzustellen.

In dieser Studie wurde jedoch nur mit Placebopellets gearbeitet, so dass keine Daten vom Verhalten von Crospovidon mit Wirkstoffen vorliegen.

Unglücklicherweise fehlen einige essentielle Informationen zu Crospovidon, das zur Feuchtextusion und Sphäronisierung eingesetzt werden soll. Dies betrifft zum Beispiel die Information über die mechanischen Eigenschaften und die Zerfallseigenschaften von Crospovidon Formulierungen. Es ist weiterhin nicht klar, ob Wirkstoffe mit unterschiedlichen Eigenschaften integriert werden können und bis zu welchem Anteil dies möglich ist.

Es ist daher nur konsequent, dass auch Angaben zu den Freisetzungsprofilen von Wirkstoffen, insbesondere von denen mit nur wenig löslichen Wirkstoffen fehlen. Desweiteren bestehen die Pelletformulierungen nur aus binären Hilfsstoffmischungen von verschiedenen Crospovidontypen und Lactose verschiedener Provenienzen im Verhältnis 1:3, während die nachfolgenden Arbeiten auf einem binären System von Crospovidon und Wirkstoff basieren.

Crospovidon ist ein quervernetztes, unlösliches Polyvinylpyrrolidon-Polymer. Die Quervernetzung in dem sogenannten Popcorn Polymer basiert auf einer physikalischen Vernetzung [Bühler, 2008 A].

Es sind verschiedene Typen mit unterschiedlicher Partikelgrößenverteilung im Handel. Das Europäische Arzneibuch unterscheidet Crospovidon Typ A und Typ B bei der Identitätsprüfung. Beide Typen sind chemisch identisch, unterscheiden sich jedoch in der Partikelgröße. So enthält Typ A 60 - 80% Partikel  $> 50 \mu\text{m}$  und quillt nicht. Alle anderen Qualitäten entsprechen Typ B mit stets wachsendem Anteil von feineren Partikeln. So setzt sich mikronisiertes Crospovidon zu 90 % aus Partikel  $< 15 \mu\text{m}$  zusammen. [Bühler, 2008 B].

Ein Vorteil von Crospovidon im Vergleich zu MCC leitet sich von den verschiedenen chemischen Eigenschaften ab.

Weiterhin hat Crospovidon eine Struktur mit definierten physikochemischen Eigenschaften. Dies steht im Gegensatz zu MCC, das ein Naturprodukt mit inhärenten Qualitätsschwankungen ist. [Liew, 2005]

Ein nicht zu vernachlässigender Nachteil beim Ersatz von MCC durch Crospovidon liegt in dessen relativ höherem Preis, was sich jedoch bei einem entsprechenden höheren Bedarf noch ändern kann.

In der Literatur [Liew, 2005] wurden verschiedene Crospovidon Typen darauf untersucht, in wie weit diese als eine mögliche Substitution der mikrokristallinen Cellulose als Pelletierhilfsmittel genutzt werden können. Die Verfasser schlugen vor, die feineren Qualitäten von Polyplasdone XL-10™ und INF-10™ zu nutzen, da diese ein großes Potential für die Anwendung als effektives Pelletierhilfsmittel zeigten.

Obwohl alle angebotenen Qualitäten den Anforderungen der Spezifikation Crospovidon Ph. Eur. und USP-NF entsprechen, zeigen sich in der Praxis unterschiedliche Resultate bezüglich der physikalischen Eigenschaften wie Partikelgröße und deren Verteilung, Oberflächengröße und deren morphologischen Beschaffenheit, sowie Porosität.

In einer Studie [Shah, 2001] wird nachgewiesen, dass sich Crospovidon in Tabletensystemen, abhängig von dem jeweiligen Füllstoff, deutlich in den physikalischen Eigenschaften wie Zerfall und Freisetzung unterscheiden. Dies gilt für Crospovidon Qualitäten verschiedener Hersteller.

In Kombination mit einem unlöslichen Füllstoff erfüllt keine der Tabletten die Spezifikation der USP zur Freisetzung, in der Kombination mit einem löslichen Füllstoff entsprachen alle Tabletten der USP Spezifikation.

Weiterhin wird aufgezeigt, dass Polyplasdone XL-10® eine größere mittlere Partikelgröße als Kollidon CL – M® hat. Die Überprüfung der Oberfläche zeigte, dass Kollidon CL– M® die größte Oberfläche besitzt, Polyplasdone XL-10® jedoch die größere Porosität besitzt.

Die Auswirkungen auf die Freisetzung können wie folgt postuliert werden:

---

Für einen unlöslichen Füllstoff ist die Entwicklung der Zerfallskraft entscheidend, für das System mit einem löslichen Füllstoff ist mehr der Mechanismus der Flüssigkeitsaufnahme der kritische Faktor.

Es wurde festgestellt, dass poröseres Crospovidon die Tabletten schneller zerfallen lässt als Crospovidontypen, die weniger porös sind.

Da entsprechende Messungen ergaben, dass Crospovidon M<sup>®</sup> keine intrapartikuläre Porosität aufweist, bringt eine weitere Reduzierung der Partikel keine weitere Verbesserung des Zerfalls und der Freisetzung. Es bestanden keine Unterschiede zu Kollidon CL-M [Shah, 2001].

Im Falle einer Kombination mit einem löslichen Füllstoff z.B. Lactose lösten sich alle Tabletten schneller auf als in der Kombination mit einem unlöslichen Füllstoff. Es gab keine relevanten Unterschiede innerhalb der Typen und Hersteller, sobald es sich um ein Tablettensystem mit löslichem Füllstoff handelt. Die Ergebnisse lassen vermuten, dass der entscheidende Faktor für den Zerfall die hydrophile Eigenschaft von größerer Bedeutung ist als eine höhere intrapartikuläre Porosität ist.

In Bezug auf die Zerfall und Freisetzung bedeutet dies, dass zur Verbesserung der beiden Parameter ein Crospovidon-Typ mit einer höheren Porosität notwendig ist.

In der technischen Polyvinylpyrrolidon Beschreibung wird erwähnt, dass Crospovidon einen Komplex bilden kann, der dazu führt, dass Formulierungen mit schwer löslichen Wirkstoffen schneller zerfallen und sich schneller auflösen. Die Komplexbildungskonstante, ist jedoch so gering, dass der Anteil der gebundenen Wirkstoffe deutlich unter 10 % liegt. [Bühler, 2008 B].

Der Mechanismus [Horn, 1982] ist im Wesentlichen auf die physikalischen Interaktionen zwischen PVP und dem Wirkstoff auf Basis von Wasserstoffbrücken zurückzuführen. Die meisten der Komplex bildenden Aktionen sind von einem sauren Umfeld abhängig. In einem basischen Umfeld sind die Komplexe instabil und dissoziieren sofort wieder.

Ein Vergleich mit Arbeiten zu Crospovidon auf dem Tablettengebiet zeigt in einer Studie den Einfluss von Superdisintegrants auf die Freisetzung von

schwerlöslichen, festen oralen Wirkstoffformulierungen [Balasubramaniam, (2009)].

Neben den Crospovidon Qualitäten Typ A und Typ B wurden Natriumcrocarmellose und Natriumstärkeglykolat in Tablettenformulierungen überprüft. Formulierungen mit Crospovidon zeigten die schnellste Freisetzung unabhängig von der wässrigen Löslichkeit der Wirkstoffe. Da von den untersuchten Sprengmitteln nur Crospovidon nicht ionisch ist, gab es nur in diesem Fall keine Interaktionen zwischen dem Sprengmittel und den kationischen Wirkstoffen.

Gleichzeitig zeigte sich im Vergleich der Freisetzungen, dass Crospovidon Typ B im Vergleich zu Crospovidon Typ A die schnellsten Freisetzungen erzielte. Dies betraf schwerlösliche Wirkstoffe wie Simvastatin, Loratadin sowie Raloxifen HCl. Dies wird auf die geringe Größe und die sehr große Oberfläche der Partikel zurückgeführt.

## 1.6 Ziel der Arbeit

Basierend auf den Arbeiten von Liew (2005) sollen Untersuchungen durchgeführt werden, um die Auswirkungen von Crospovidon als Pelletierhilfsmittel auf die Eigenschaften von Pellets mit unterschiedlichen, wenig löslichen Wirkstoffen zu untersuchen und zu bewerten.

Die gefertigten Pellets werden hinsichtlich der relevanten Parameter mit auf MCC basierten Pellets verglichen und mit den Anforderungen an ein idealtypisches Pelletierhilfsmittel bewertet.

Weiterhin wird der Einfluss von thermischer Belastung auf Crospovidon allein und auf das binäre System (Crospovidon / Wirkstoff) untersucht. Die daraus entstehenden Konsequenzen auf die Eigenschaften, wie Zerfall und Freisetzung sowie die Fertigungsbedingungen sollen aufgezeigt werden.

Um den gesamten Herstellungsprozess von Pellets zu betrachten, sollen die hergestellten Pellets mit einem magensaftresistenten Überzug versehen und die erreichte Qualität der Pellets hinsichtlich des Zerfalls und des Freisetzungsprofiles bewertet werden.

Ergänzend soll die Herstellbarkeit der binären Systeme mit anderen Methoden überprüft sowie exemplarisch im industriellen Maßstab hergestellt und abschließend bewertet werden.



---

## 2. Materialien

### 2.1 Materialien zur Herstellung von Pellets

#### 2.1.1 Crospovidon

Crospovidon ist ein unlösliches, quervernetztes N-Polyvinylpyrrolidon, das durch eine sogenannte Popcorn Polymerisation des N-Vinylpyrrolidon entsteht. Dieser Prozess basiert auf einer Zugabe eines Alkalihydroxides bei 100 °C, wobei ein bifunktionales Monomer entsteht, das wiederum die Entstehung der Querverbindung bewirkt. Als Alternative dazu kann die Quervernetzung auch durch direkte Zugabe geringer Mengen des bifunktionalen Monomers erfolgen.

Ein Vergleich der Infrarotspektren von **unlöslichem** Popcorn Polymer und **löslichem** Polyvinylpyrrolidon, wie z.B. Kollidon<sup>®</sup>30, zeigt faktisch keine Unterschiede. Dies unterstützt die Aussage, dass es sich bei der Quervernetzung um ein physikalisches Verzahnen handelt. Diese Aussage wird noch darüber hinaus durch einen Vergleich von den oben genannten Spektren mit dem eines chemisch vernetzten, querverbundenen Polymers aus Vinylpyrrolidon unterstrichen. Hierbei sind zwischen den entsprechenden IR Spektrum deutliche Unterschiede festzustellen [Bühler, 2008 B].

Crospovidon ist in mehreren Typen, die sich im Wesentlichen in der Partikelgrößenverteilung unterscheiden, verfügbar.

Entsprechend den Vorarbeiten von Liew et al. wurden für die in dieser Arbeit genutzten Formulierungen der Pellets zwei Qualitäten von feinkörnigem Crospovidon (Kollidon CL-SF<sup>®</sup> und Kollidon CL-M<sup>®</sup>, BASF, Ludwigshafen) untersucht.

#### 2.1.2 Mikrokristalline Cellulose

Als Vergleichssubstanz wurde mikrokristalline Cellulose (MCC) (Avicel PH 101<sup>®</sup> von FMC BioPolymer / Wallingstown Little Island / USA) eingesetzt. Diese Ware ist vom Hersteller spezifiziert mit einer mittleren Teilchengröße von 50 µm.

### 2.1.3 Wirkstoffe

Drei Wirkstoffe mit unterschiedlicher Löslichkeit in Wasser wurden für die Untersuchungen der binären Systeme ausgewählt:

- Paracetamol (Rhodia, Roussilion, Frankreich) mit einer Löslichkeit von 14 g / L bei 20°C und pH 6 [Gestis, 2007]
- Paracetamol (Mallinckrodt, Raleigh, USA), Typ 6088 wurde **nur als Vergleichsware für den Versuch zur Prozessbreite eingesetzt.**
- Hydrochlorothiazid (IPCA Laboratories, Kandivil (West), Mumbai, Indien) mit einer Löslichkeit von 0.722 g / L [Sigma, 2006; US. National Library of Medicine, ChemIDplus Lite, Hydrochlorothiazide, 2009].]
- Spironolacton (Diapharma Francis Srl, Barazate, Italien) mit einer Löslichkeit von 0.028 g/L [NRF, 2006]

Alle Einsatzstoffe entsprechen den Anforderungen der aktuellen europäischen Pharmakopöe [Ph. Eur.].

Als Granulationsmittel wurde Aqua purificata eingesetzt, das den Anforderungen der europäischen Pharmakopöe [Ph. Eur.] entspricht.

## 2.2 Materialien für die Magensaft resistente Befilmung

Um die Rohpellets vor dem negativen Einfluss von Feuchtigkeit zu schützen, erfolgte der Befilmungsprozess in zwei Stufen.

Der erste Schritt war eine Befilmung mit einer Sprühflüssigkeit auf Basis einer alkoholischen Dispersion, die in Tab. 4 detailliert wiedergegeben ist.

Einsatzstoff	Hersteller
Eudragit L12.5	Evonik, Darmstadt, Germany
Talkum	Rio Tinto, Val Chinsone, Italien
Triethylcitrat	Vetellus, Greensboro, USA

**Tabelle 4: Zusammensetzung der Sprühdispersion zum Feuchtigkeitsschutz**

Eudragit L 12,5 ist eine 12,5 %ige organische Lösung aus Methacrylsäure und Methylmethacrylat 50:50.

Alle drei Materialien wurden in einer Mischung von Isopropanol und Wasser dispergiert. Die alkoholische Dispersion stellt bereits einen magensaftresistenten Überzug dar, der jedoch nur in einer Konzentration aufgesprüht wurde, die bei dem weiteren Fertigungsprozess eine Beeinflussung durch den wässrigen Überzug ausschließen sollte.

In einem zweiten Schritt wurden die Pellets mit einer magensaftresistenten Dispersion auf wässriger Basis überzogen. Tab. 5 erläutert die Zusammensetzung der Sprühlösung, die eine 30%ige wässrige Dispersion des Filmbildners Eudragit L 30 D 55, einem Gemisch aus Methacrylsäure und Ethylacrylat im Verhältnis 1:1 enthält, im Detail.

**Tabelle 5: Zusammensetzung der magensaftresistenten Dispersion**

Einsatzstoff	Hersteller
Eudragit L 30 D 55	Evonik, Darmstadt, Deutschland
Triethylcitrat	Rio Tinto, Val Chinsone, Italien
Talkum	Vetellus, Greensboro, USA

## **3 Methoden**

### **3.1 Herstellung von pharmazeutischen Pellets**

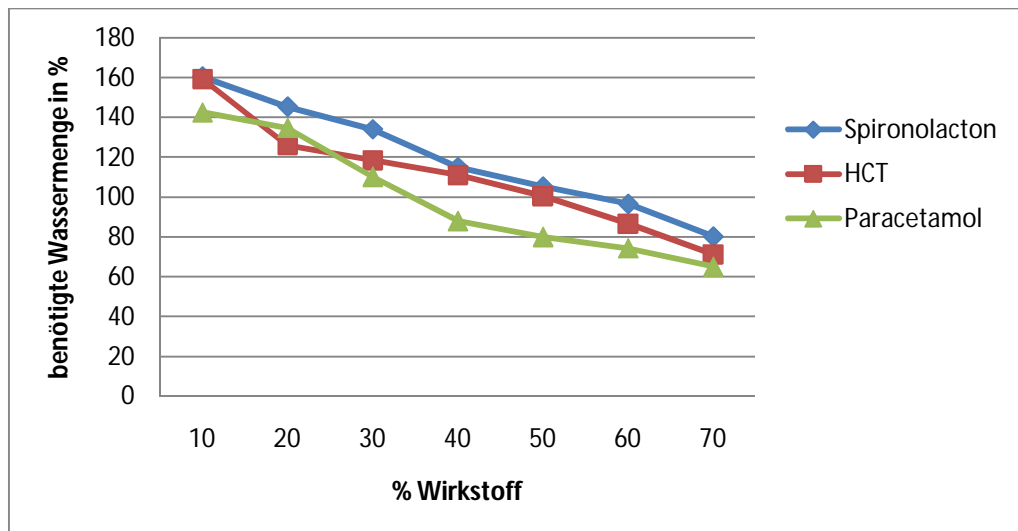
#### **3.1.1 Binäres System mit Crospovidon**

##### **3.1.1.1 Herstellung im Labormaßstab**

Alle Versuche wurden mit dem binären System Crospovidon (Kollidon<sup>®</sup> CL – M) / Wirkstoff durchgeführt. Dabei wurde die maximale Beladbarkeit der Pellets mit dem Wirkstoff bestimmt. Die dazu notwendige Menge an Wasser wurde auf Basis von Vorversuchen angepasst.

Binäre Systeme mit Anteilen von 10 – 90 % Wirkstoff wurden in Ansätzen zu 500 g Trockenmasse in dem Knetwerk Kenwood Chef (Kenwood Manufacturing Co. Ltd., Surrey, UK) 10 Minuten gemischt, mit der notwendigen Menge Wasser befeuchtet und 10 Minuten geknetet. Da das Gerät keine Messung der Leistungsaufnahme besitzt, wurde die Konsistenz der Masse nach dem Schneeballprinzip bewertet. Die Masse durfte sich nicht zu feucht anfühlen, musste gut knetbar und elastisch sein.

Die zur Granulation notwendigen Wassermengen schwankten in Abhängigkeit vom Wirkstoff. So wurden für Paracetamol 142,5 % bezogen auf eine 10%ige Mischung und 65,1 % bei einer 70%igen eingesetzt. Die Mischungen mit Hydrochlorothiazid benötigten Wasseranteile zwischen 159,2 % und 71,2 %. Bei Spironolacton lagen die entsprechenden Werte zwischen 160,3 % und 80,3 %. Die eingesetzten Wassermengen sind als Abbildung 1 zusammengefasst.



**Abb. 1** Benötigte Wassermenge zur Pelletisierung basierend auf der Trockenmasse des binären Wirkstoff / Crospovidon Gemisches in % (w/w)

Die feuchte Mischung wurde für den nächsten Prozessschritt in den Gutbehälter des Extruders überführt. Die Extrusion wurde mit einem Lochmantelextruder (NICA E 140, GEA Process Engineering Ltd, Hampshire, England) durchgeführt. Die Abbildung 2 zeigt den eingesetzten Extrudertyp des Lochmantelextruders. Als Abbildung 3 wurde der Prozessschritt Extrudieren schematisch dargestellt. Das Nica Gerät ist dadurch gekennzeichnet, dass es zwei gegenläufige Rotoren im Extrusionsbereich besitzt. Durch den äußeren Rotor wird die Extrusion des Granulates durch die umgebende Lochscheibenmatritze bewirkt. Der innere Rotor übernimmt das Gut aus der Zuführung und führt es dem äußeren Rotor gleichförmig zu. Dabei wurde die feuchte Masse durch das zylindrische Lochsieb mit einem Lochdurchmesser von 1,0 mm und einer Dicke der Lochmantels von 1,0 mm extrudiert. Der Materialzulauf aus dem Gutbehälter erfolgte über eine Schnecke mit einer Umlaufgeschwindigkeit von 16 upm. Der Rotor drückte das Produkt mit einer Geschwindigkeit von 18 upm durch den Lochmantel.

Unterschiede bei den Extrudaten kann es abhängig davon geben, ob die Lochöffnungen in die bereits ringförmige, fertige Lochscheibe gebohrt, oder ob die Löcher in eine plane Matritze gebohrt und danach die Ringform der

Matrize gebogen wurden. Durch das nachträgliche Biegen entstehen konische Lochformen.

Das Extrudat wurde in einem Behälter aufgefangen und anschließend zum Runden in den Sphäronizer übergeführt. Für die Sphäronisierung wurde das Gerät NICA S 450 (GEA Process Engineering Ltd, Hampshire, England) genutzt.

Das Prinzip des Sphäronisierens ist als Abbildung 5 dargestellt. Auf der rotierenden Platte werden die Extrudate in eine Kreisbewegung versetzt und runden sich durch die Bewegung gegenseitig ab. Dabei wurde die Geschwindigkeit der rotierenden Friktionsplatte mit einem Durchmesser von 450mm auf 480 upm eingestellt. Die Friktionsplatte war mit einer Textur, siehe in Abbildung 4 wiedergegeben, zur besseren Rundung der Pellets versehen.



Abb. 2: Nica Extruder E140

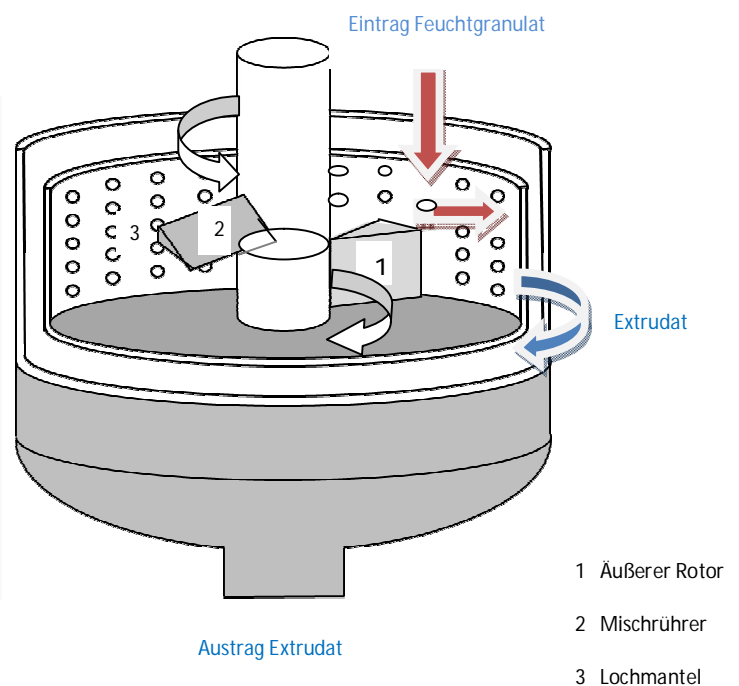
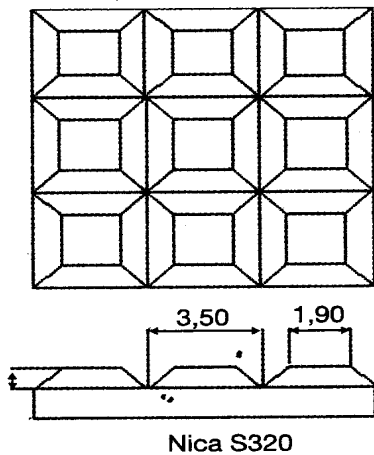
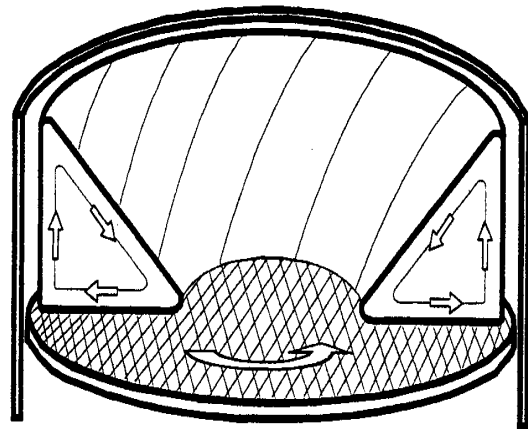


Abb. 3: Schemata des Lochmantelextruders Nica E 140



**Abb. 4: Geometrie der Friktionsplatte in dem NICA Sphäronizer**

[entnommen aus: Granulation, Serno et al., (2008)]



**Abb. 5: Gutbewegung beim Sphäronisieren**

[entnommen aus Kleinebude (1997)]

Die optimale Feuchtigkeit des Massenstranges ist dann erreicht, wenn es auf der Friktionsplatte zu einer gleichmäßigen, spiralkranzförmigen Gutbewegung kommt. Ein Überfeuchten oder Unterfeuchten führt zu einem hohen Anteil von Feinpartikeln, zu großen Agglomeraten oder zu Rückständen auf der Friktionsplatte.

Die Pellets wurden nach der Sphäronisierung in einem konventionellen Um-  
luft-Trockenschrank bei 65 °C in 6 – 12 Stunden getrocknet und hatten dann eine Restfeuchte zwischen 2,5 und 5,4%.

### 3.1.1.2 Herstellung im industriellen Maßstab

Um zu überprüfen, ob das binäre System aus Paracetamol und Crospovidon auch in einem industriellen Maßstab gefertigt werden kann, wurde ein Ansatz von 60 kg des binären Systems bestehend aus 40% Paracetamol und 60% Crospovidon in einem industriellen Umfeld extrudiert, sphäronisiert und magensaftresistent befilmt.

In diesem Fall wurde die Mischung unter den Bedingungen eines pharmazeutischen Herstellbetriebes in den vorhandenen technischen Gerätschaften granuliert, in einem automatisierten Schritt sowohl extrudiert als auch sphäronisiert und magensaftresistent befilmt.

Auf Grund von Erfahrungen aus den Vorversuchen wurde für den Betriebsansatz der Granulator der Pelletproduktionsanlage, ein Diosna P 600 (Dierks u. Söhne, Osnabrück, Germany) mit einem Behälterinhalt von 600 Liter, eingesetzt. Ein Einsatz eines Diosna P 250 mit einem Behälterinhalt von 250 Liter führte zu einem Druckaufbau und einer Entladung.

Für die Extrusion und die Sphäronisierung der 60 kg Charge wurde auf die automatische Produktionsanlage NICA E 220 / S 700 (GEA Process Engineering, Hampshire / UK) zurückgegriffen. Hierbei handelt es sich um eine vollautomatische Anlage, die aus einem kontinuierlich laufenden Lochman-telextruder und zwei wechselseitig laufenden Sphäronizern besteht. Somit konnte ein teilkontinuierlicher Prozessfluss erreicht werden.

Die Abbildung 6 gibt einen Einblick in eine industrielle Fertigung von Pellets per Extrusion und Sphäronisation. Deutlich sichtbar ist die Kopplung der beiden Prozessschritte zu einer kontinuierlichen Fertigung. Sie ermöglicht eine Gleichförmigkeit des durchgeführten Prozesses.

Die erhaltenen Pellets wurden in einem Umlufttrockenschrank (Heraeus, Köln, Deutschland) bei 65 °C in 6 – 8 Stunden getrocknet sowie vor der Befüllung auf die Gutfraktion 740 – 1400 µm zur Ausscheidung von Feinpartikeln und Grobkorn klassiert.

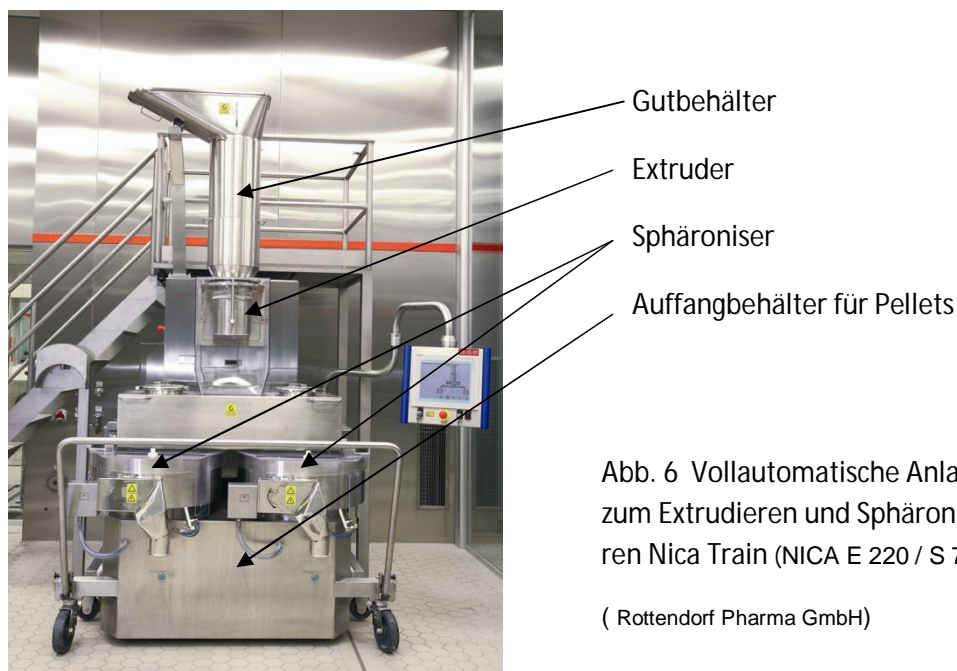


Abb. 6 Vollautomatische Anlage zum Extrudieren und Sphäronisieren Nica Train (NICA E 220 / S 700)

( Rottendorf Pharma GmbH)



### 3.1.1.3 Pelletierung mit vorgetrocknetem Crospovidon

In Anbetracht der Veränderung des Freisetzungsverhaltens des binären Systems durch eine thermische Belastung wurde in einem ersten Schritt untersucht, inwieweit der Einsatz von vorher getrocknetem Crospovidon einen Einfluss darauf hat.

Der Einsatzstoff Crospovidon wurde, so wie es in dem Deutschen Arzneibuch beschrieben ist, bei 105 °C über 2 Stunden in einem Umlufttrockenschrank getrocknet und dann mit den angeführten Modellwirkstoffen granuliert.

Die für die Granulation notwendigen Wassermengen sind in Tab. 6 (eingesetzte Wassermengen in g / Mischungsmenge) dargestellt:

**Tabelle 6: Eingesetzte Wassermengen in % / Mischungsmenge**

Wirkstoffgehalt [%]	Paracetamol [%]	Hydrochlorothiazid [%]	Spirolacton [%]
10	142,5	159,2	160,3
20	134,7	126,0	145,3
30	110,2	118,5	134,0
40	88,0	111,0	115,1
50	80,0	100,4	105,3
60	74,3	86,6	96,6
70	65,1	71,2	80,3

Die Granulation erfolgte im Knetter Kennwood Chef (Kenwood Manufacturing Co. Ltd., Surrey, UK) mit einem Prozessablauf wie unter 1.5.3.3.2.1 beschrieben. Das feuchte Granulat wurde im Lochmantelextruder NICA E 140 extrudiert und in dem NICA Sphäronizer S 450 gerundet.

Die Trocknung der Pellets erfolgte bei 65°C im Umlufttrockenschrank (Tank und Apparatebau Schwietert GmbH, Beckum-Vellern, Germany) ca. 8 h auf Hordenblechen.

Die Pellets wurden abschließend klassiert, wobei als Ausbeute die Fraktion zwischen 710 -1400  $\mu\text{m}$  bezeichnet wurde.

#### 3.1.1.4 Trocknung von Cropsvidon Pellets

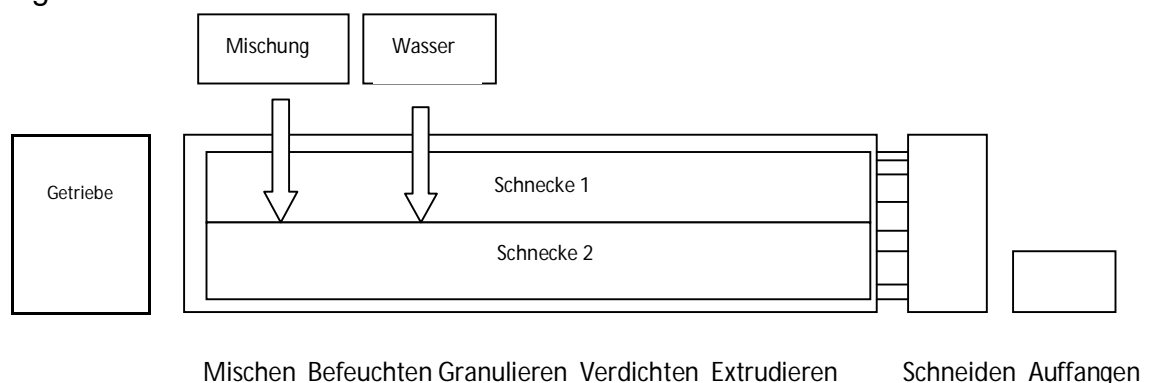
Basierend auf Erfahrungen bei der Bewertung von verschiedenen Trocknungstemperaturen mit dem Pelletierhilfsstoff  $\kappa$ -Carrageenan [Thommes, 2005] als möglicher Ersatz von MCC wurden zwei Stufen der Trocknungsdauer festgelegt. Als Trocknungstemperatur wurde entsprechend der Restfeuchtebestimmung des Deutschen Arzneibuch 105 °C genommen. Um die thermische Belastung zu bewerten, wurden die extrudierten Pellets auf Horndenbleche verteilt und dann im Umluft- Trockenschrank (Tank und Apparatebau Schwietert GmbH, Beckum-Vellern, Germany) bei 105 °C sowohl 2 Stunden als auch 24 h Stunden getrocknet und klassiert.

Die Fraktion von 710 – 1400  $\mu\text{m}$  wurde als Ausbeute bezeichnet und weiterverarbeitet.

#### 3.1.1.5 Alternative Verfahren zur Herstellung von Pellets

Um die Robustheit des binären Systems zu testen, wurden Versuche mit den identischen Mischungen aber mit einem anderen Extrusionsverfahren durchgeführt.

Als Alternative zu dem **Lochmantel - Extruder** (Nica Gerät) bot sich der gleichläufige Zweischnellen – Extruder **von Leistritz, Typ ZSE 18 HP PH 40 D** (Leistritz, Nürnberg, Deutschland) an. Die Abbildung 7 zeigt eine schematische Zeichnung des Zweischnellenextruders, Abbildung 8 zeigt die Anlage im Pharmabetrieb.



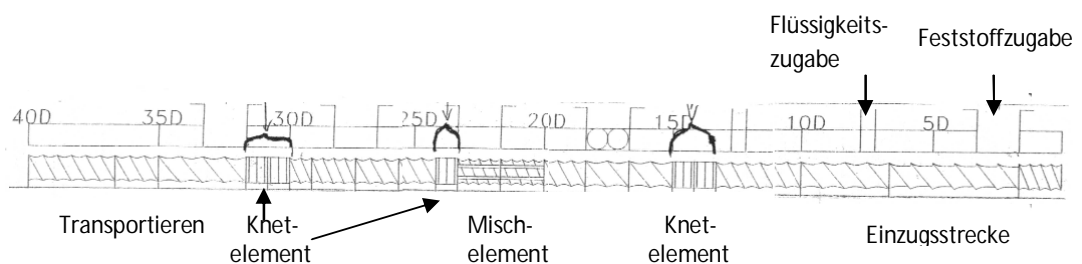
**Abb.7: Schematische Zeichnung des Zweischnellenextruders Leistritz, Typ ZSE 18 HP PH 40 D**



**Abb.8: GMP gerechte Ausführung des Zweischnckenextruders Leistritz Typ ZSE 18 HP PH 40 D**  
(Rottendorf Pharma GmbH)

Dabei wurde das Produkt nicht als Granulatmasse wie in den Lochmantel Extruder gegeben, sondern hier wurde die trockene Mischung in die Maschine dosiert.

Die verwendeten Schnecken sind modulartig aufgebaut und können produkt-spezifisch für ein Optimum zusammengebaut werden. Die Module dienen zum Mischen, Kneten, Verdichten, Transportieren. Abbildung 9 verdeutlicht den modularen Aufbau einer solchen Schnecke.



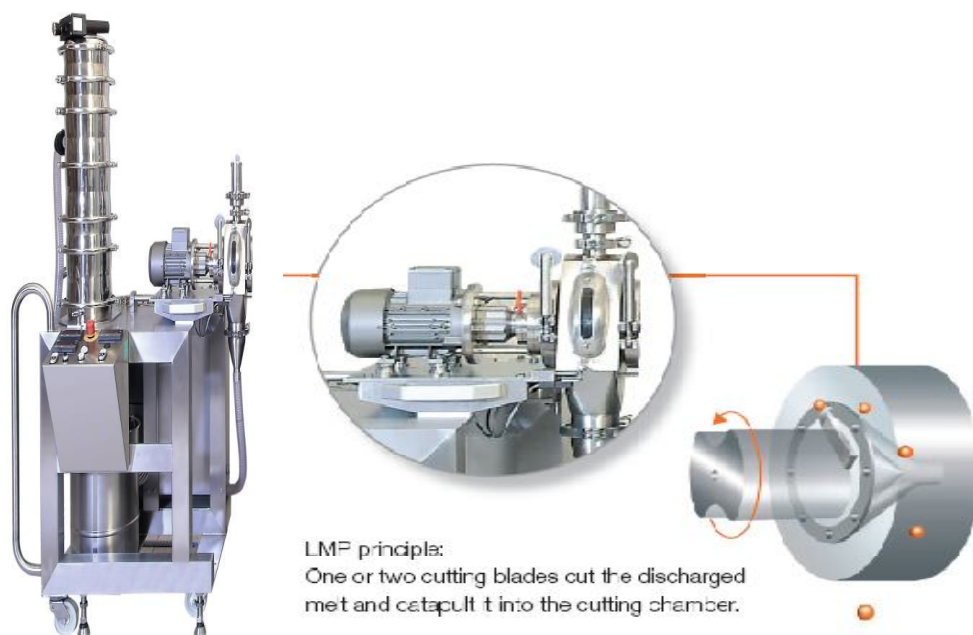
**Abb. 9: Modularer Aufbau der Schnecke ZSE 18 HP PH 40 D in dem Zweischncken-Extruder**  
(Leistritz Bedienmanual)

Dabei können die Schnecken gleichläufig oder gegenläufig geschaltet sein. Bei der von uns genutzten gleichläufigen Maschine überlappen sich die Schnecken und können dadurch das Gut gegenseitig voneinander abstreifen. Durch diese Anordnung arbeiten sie selbstreinigend, erzeugen eine hohe Mischgüte und fördern das Gut zwangsweise.

Die gleichläufigen Schnecken fördern die Mischung zu dem Punkt, an dem Wasser zu dosiert wird. Die nächsten Moduleinheiten der Schnecke durchmengen die Mischung und formen die homogene, plastische Masse. Am Ende der 72 cm langen Schnecke (das 18fache des Schneckendurchmessers) wird vor einer Lochplatte ein Druck aufgebaut, der zum Pressen der Masse durch die Matrizenlöcher (8 Presskanäle mit einem Durchmesser von 1 mm und 5 mm Länge) notwendig ist.

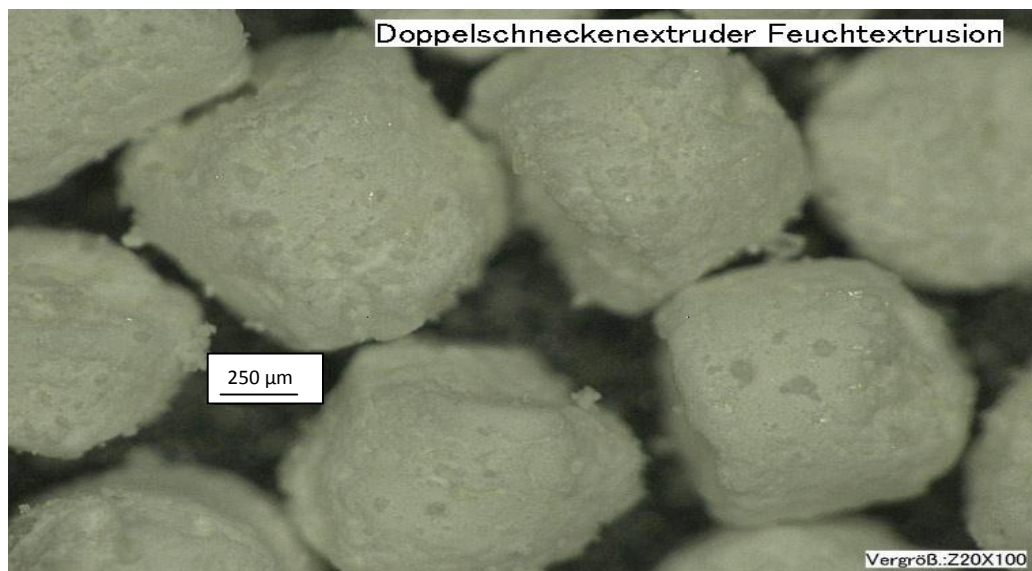
Die Versuche wurden nach entsprechenden Vorversuchen mit einer Pulverdosierrate von 20 g / min, einer Wasserzugabe von 23,5 g / min, einer Schneckendrehzahl von 100 / min sowie einem Massedruck von 26 bar gefahren.

Die austretenden Stränge wurden in einem nachgeschalteten Schneidwerk (Leistritz-Pharma Micro-Pelletizer LMP 18 PH) zu zylindrischen Bruchstücken abgeschnitten und zum Trocknen aufgefangen. Abbildung 10 gibt die schematische Zeichnung des Schneidwerkes wieder.



**Abb.10: Schematische Zeichnung des Schneidwerkes zur Zerkleinerung des Extrudats**  
(entnommen aus Leistritz Infomaterial)

Die erhaltenen Bruchstücke, wie in Abbildung 11 dargestellt, können entweder so geformt direkt weiterverarbeitet oder in einem weiteren separaten Schritt weiter gerundet werden.



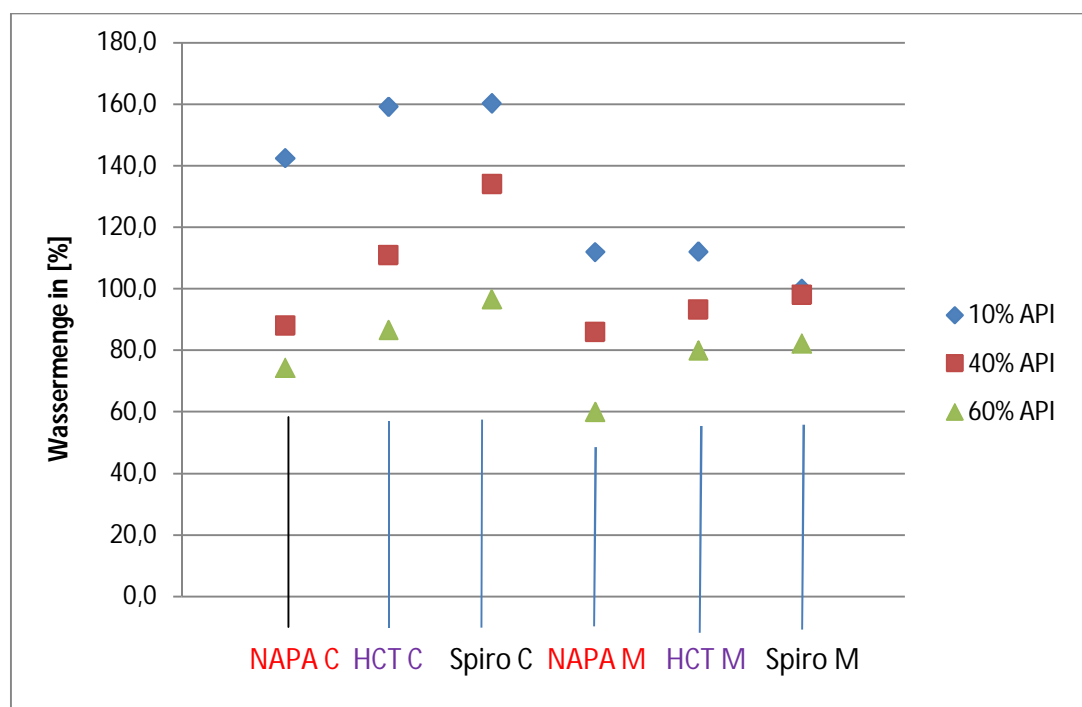
**Abb. 11 Extrudate aus dem Zweischneckenextruders Leistritz, Typ ZSE 18 HP PH 40 D / Pharma Mikropelletizer LMP 18 PH**

### 3.1.2 Binäres System mit Mikrokristalliner Cellulose (MCC)

Es wurden Pellets nach den unter 3.1.1 beschriebenen Verfahren hergestellt, bei denen Crospovidon durch das Pelletierhilfsmittel MCC ersetzt wurde.

Während der Fertigungsprozess im Detail nicht geändert wurde, musste die für die Granulation notwendige Menge an Wasser den spezifischen Anforderungen an MCC angepasst werden. Die Details sind der Abbildung 12 zu entnehmen.

Für diese Vergleichszwecke wurden in den binären Systemen alle drei Wirkstoffe in den Wirkstoffanteilen von 10%, 40% und 60% eingesetzt.



**Abb. 12: Vergleich der notwendigen Wassermengen für Extrudate auf Basis Crospovidon und MCC**

Napa = Paracetamol ; HCT = Hydrochlorothiazid , Spiro := Spironolacton C= Crospovidon, M= Mikro kristalline Cellulose

## 3.2. Magensaftresistente Befilmung von pharmazeutischen Pellets

### 3.2.1 Befilmung der Pellets im Labormaßstab.

Da sich bei der Pelletherstellung alle Stärken innerhalb der einzelnen Wirkstoffe hinsichtlich der Inprozesswerte gleich verhalten haben, wurden die Befilmung der Pellets im weiteren Verlauf der Untersuchungen auf die Wirkstoffstärken 10%, 40% und 60 % der drei Wirkstoffe eingeschränkt.

Die Ansatzgröße im Labormaßstab betrug 1,5 kg.

Auf Basis der bisherigen Erfahrungen mit der Befilmung von Pellets wurde eine zweistufige Befilmung ausgewählt. Die Zusammensetzung der ersten Stufe, einem Schutzfilm zur Verhinderung vor dem Eindringen von Feuchtigkeit in die Pellets, ist in der Tabelle 7 zusammengestellt,.

**Tabelle 7: Zusammensetzung des Dispersion zur Befilmung**

Stoffbezeichnung	Anteil in %	Gewicht in g
Eudragit L 12,5	4,67	74,12
Talkum	0,42	6,62
Triethylcitrat	0,47	7,50
Isopropanol 97% Wasser 3%		862,00

Das Isopropanol – Wasser Gemisch wurde vorgelegt und Triethylcitrat eingerührt. Nach 10 min Rührzeit wurde Talkum hinzugefügt und weitere 10 min gerührt. Zum Schluss wurde die Dispersion in Eudragit L12,5 eingebracht und weitere 30 min gerührt. Die gesamte Dispersion wurde durch ein 0,355 mm Sieb gegeben.

Die Lösung wurde bis zu einem Massenzuwachs von 40% w/w auf die Pellets gesprüht. Dabei wurden in Abständen bei 30%, 35% und 40% Auftrag entsprechende Muster gezogen, um so die optimale Auftragsmenge (Filmdicke) zur Abdeckung zu ermitteln.

Zur Befilmung wurden 1500,0 g Rohpellets eingesetzt.

Nach dem Trocknen der Pellets auf Horden im Trockenschrank bei 65 °C / 8 Stunden wurde mit dem Aufsprühen des magensaftresistenten Überzugs begonnen.

Hierzu wurde der Eudragit Lack L 30 D 55 ausgewählt. Diese wasserbasierte Lackdispersion, deren Zusammensetzung in Tab.8 aufgeschlüsselt ist, wurde dann gleichmäßig auf die Pellets aufgetragen.

**Tabelle 8: Zusammensetzung des wässrigen Magensaft resistenten Dispersion**

Stoffbezeichnung	%	Gewicht (g)
Eudragit L 30 D 5 (30%ige wässrige Lösung)	27,59	2053,38
Triethylcitrat	2,79	62,33
Talkum	2,46	55,00
Wasser		1496,02

Es wurden 1500,00 g Rohpellets (entsprechend 67,16 %) für die magensaftresistente Befilmung eingesetzt. Daraus resultierten 2233,35 g MSR-lackierte Pellets.

Die Herstellung der Dispersionslösung begann mit dem Vorlegen des Wassers, in das anschließend Triethylcitrat gelöst wurde. Unter Rühren von 10 Minuten wurde Talkum hinzugefügt. Es folgte eine weitere Rührzeit von 10 Minuten und dabei war die Dispersion so einzustellen, dass sich eine Trombe ergab. Danach die Dispersion langsam in Eudragit L30 D 55 einrühren und weitere 30 Minuten rühren. Die gesamte Dispersion über ein Sieb 0,355 mm geben.

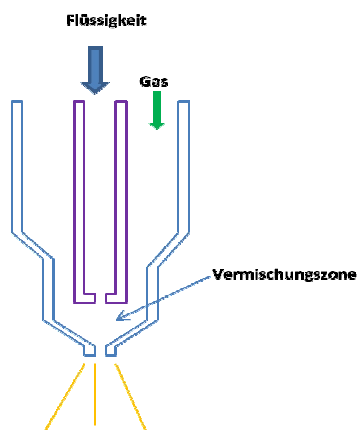
Zur Befilmung der Pellets wurde ein Wirbelschichtgerät Glatt GCPG 3 mit einem Wursterinsatz eingesetzt. Die Einstellungen des Glatt Gerätes für den Laboransatz als auch die des Precision Coaters für die industrielle Ansatzgröße sind der nachfolgenden Tabelle 9 zu entnehmen.



**Tabelle 9: Technische Daten zur Vor- und Magensaftresistenten Befilmung der Pellets**

	<b>Zusammenstellung technischer Daten</b>	<b>WSG GPCG 3</b>	<b>Aeromatic Precision Coater M / P 4 / 5</b>
<b>Vorlackierung</b>			
1	Volumenstrom [m <sup>3</sup> / h]	80	1600
2	Temperatur der Eingangsluft [°C]	32-35	40 - 50
3	Temperatur der Ausgangsluft [°C]	26-27	29 - 32
4	Produkttemperatur [°C]	26 -28	28 - 35
5	Umdrehungen der Pumpe [rpm]	9-14	15 - 34
6	Flussrate [g/ min]	9-14	150 - 350
7	Sprühdruck [bar]	1,5	3,0
8	Abstand zwischen Grundplatte und dem Wurster Einsatzes [mm]	25	25
<b>Magensaftresistente Lackierung</b>			
1	Volumenstrom [m <sup>3</sup> / h]	100-110	1600
2	Temperatur der Eingangsluft [°C]	40 - 44	45 - 47
3	Temperatur der Ausgangsluft [°C]	25 - 26	25 - 31
4	Produkttemperatur [°C]	25 - 27	25 – 32
5	Umdrehungen der Pumpe [rpm]	6 - 15	15 – 24
6	Flussrate [g/ min]	8 - 19	180 - 300
7	Sprühdruck [bar]	2,0	3,0
8	Abstand zwischen Grundplatte und dem Wurster Einsatzes [mm]	25	25
	Pellet Feuchtigkeit nach Trocknung [%]	< 3 %	< 3 %

In beiden Geräten wurden Zweistoff-Düsen eingesetzt. Während das Glattgerät WSG GPCG 3 nur mit einer Düse ausgerüstet ist, kamen in dem Precisioncoater drei Drüsen vom Typ 970 / S3 (Jato Düsenbau AG, Reussbühl, Schweiz) zum Einsatz. Das Prinzip der Zweistoffdüsen ist als Abbildung 13 dargestellt. Der eingesetzte Sprühdruck von 1,5 bar (Glatt) und 3,0 bar (Aeromatic) entspricht den Erfahrungswerten für vergleichbare Formulierungen mit diesen Geräten.



**Abb. 13: Schematischer Aufbau einer Zweistoffsprühdüse**

Während bei einer Einstoffdüse mit sehr hohem Massedruck (3 -15 MPa) gearbeitet werden muss, erfolgt das Versprühen in der Zweistoffdüse mit Hilfe eines Pressluftstromes bei 0,15 - 0,3 MPa. Insbesondere ist die Zweistoffdüse hinsichtlich des Verstopfens der Düsen wesentlich besser. [Bauer, 2008]

### 3.2.2 Befilmung der Pellets im industriellen Maßstab

Im Rahmen der Überprüfung der Robustheit der vorgeschlagenen Verfahren wurde auch ein Versuch einer 60 kg Menge unter GMP Bedingungen in Produktionsgeräten durchgeführt. Aus Kostengründen wurde dieser Versuch auf einen Ansatz mit 40% Paracetamol begrenzt.

Die Herstellung des Sprühfilmes ist unverändert zu der Beschreibung unter 3.2.1.

Die technischen Daten für die Befilmung der Partie der 60 kg Partie sind der Tab. 8 / Seite 56 zu entnehmen.

## 3.3 Anlagen und Geräte zur Herstellung von pharmazeutischen Pellets

### 3.3.1 Anlagen für Partien im Labormaßstab

Als Mischer und Knetter wurde der Laborknetter Kenwood Chef (Kenwood Manufacturing Co. Ltd., UK) eingesetzt. Diese Apparatur wurde für Ansatzgrößen von maximal 500 g eingesetzt.

In der nächsten Stufe des up-scaling wurde auf den Prozessgranulator Diosna 10 (Diosna, Osnabrück, Deutschland) mit einem Chargenansatz von 4 kg zurückgegriffen.

Die Extrusion der Pellets erfolgte auf der Anlage NICA E 140 (GEA Process Engineering Ltd., Hampshire, UK). Die Produktzufuhr erfolgte mit 16 Upm, der Rotor lief mit 18 Upm.

Zur Sphäronisierung der Pellets wurde das NICA Gerät S 450 (GEA Process Engineering Ltd., Hampshire, UK) eingesetzt. Die 450 mm große rotierende Friktionsplatte lief mit 480 Upm etwa 8 Minuten.

Die Trocknung wurde im Umlufttrockenschrank (Tank und Apparatebau Schwietert GmbH, Beckum-Vellern, Germany) bei 65° C / 6 - 8 h durchgeführt.

### **3.3.2 Anlagen für Partien im industriellen Maßstab**

Die Herstellung der Pellets bis zu einer Menge von 60 kg erfolgte in dem Schnellmischer der Pelletproduktionsanlage, einem Diosna P 600 mit einem Behälterinhalt von 600 Liter.

Für die Extrusion und die Sphäronisierung der 60 kg Charge wurde auf die automatische Produktionsanlage NICA E 220 / S 700 (Abbildung 6 / Seite 48) zurückgegriffen. Hierbei handelt es sich um eine vollautomatische Anlage, die aus einem kontinuierlich laufenden Extruder und zwei wechselseitig laufenden Sphäronisern besteht.

Die erhaltenen Pellets wurden in einem Umlufttrockenschrank (Tank und Apparatebau Schwietert GmbH, Beckum-Vellern, Germany) bei 65 °C in 6 – 8 Stunden getrocknet.

## **3.4 Anlagen zur magensaftresistenten Befilmung von pharmazeutischen Pellets**

### **3.4.1 Anlagen zur magensaftresistenten Befilmung im Labormaßstab.**

Die Befilmung der etwa 4 kg großen Ansätze von Pellets wurde in einer Glatt GCPG 3 Apparatur (Glatt, Binzen, Deutschland) vorgenommen.

---

In dieser Einheit wurden die Pellets mit dem Wursterverfahren sowohl mit einer alkoholischen als auch mit einem wässrigen Polymer Dispersion überzogen.

### **3.3.2 Anlagen zur magensaftresistenten Befilmung im industriellen Maßstab.**

Zur Befilmung des 60 kg großen Pelletansatzes wurde der Precisioncoater Aeromatic M / P 4 / 5 (Niro Aeromatic, Bubendorf, Schweiz) eingesetzt.

Die Befilmung der Pellets erfolgt auch bei diesem Gerät nach dem Wursterverfahren in einem vollautomatisierten Ablauf.

Die technischen Daten und die Geräteeinstellungen zur Befilmung der Labor- und industriellen Mengen sind in der Tabelle 8 / Seite 56 zusammengestellt.

## **3.5 Analytische, physikalische Charakterisierung**

### **3.5.1 Charakterisierung von Rohstoffen**

Die Charakterisierung der Rohstoffe umfasst die Bestandteile der binären Systeme d.h. Crospovidon, Paracetamol, Hydrochlorothiazid und Spironolacton sowie als Vergleichssubstanz mikrokristalline Cellulose (MCC).

Diese Pulver werden charakterisiert durch Partikelgröße, Partikelstruktur, Stampf- und Schüttvolumen sowie deren analytischen Bestimmungsmethoden.

#### **3.5.1.1 Crospovidon**

Nach entsprechenden Vorversuchen wurde eine mikronisierte Crospovidon Qualität der Firma BASF, Kollidon-CL M<sup>®</sup>, eingesetzt.

Es handelt sich hierbei um eine mikronisierte Ware mit einem Partikelanteil von 90% < 15µm. Damit fällt diese Qualität unter die Klassifizierung des Typs B der Ph. Eur. Monographie für Crospovidon.

Ein Vergleich der physikalischen Daten der verschiedenen Crospovidon Typen ist bereits unter Kapitel 4.1.1 / Tabelle 11 Seite 66 durchgeführt worden.

Die analytischen Methoden zur Bestimmung der Reinheit von Crospovidon sind in der Ph. Eur. Monographie in allen Details beschrieben.

#### **3.5.1.1.1 Adsorption und Desorption**

Die Darstellung der Änderung des Wassergehaltes einer Probe in Abhängigkeit von der relativen Feuchtigkeit bei konstanter Temperatur wird als Sorptionsisotherme bezeichnet.

Die Muster von behandelten und unbehandelten Crospovidon wurden auf ihr Adsorptions- und Desorptionsverhalten geprüft. Dazu wurde das automatisierte Sorptionsprüfsystem SPS 11 (Projektmesstechnik / Ulm, Deutschland) eingesetzt.

Die Tabelle 10 enthält die eingestellten Messbedingungen:

**Tabelle 10.: Messbedingungen für das Sorptionsprüfgerät SPS 11**

---

Einwaage	ca. 1 g Pulver
Temperatur	25°C
Feuchteniveaus	0, 10,20,30,40,50,60,70,80,90 % r. F.
Zeit zwischen Zyklen	5 min
Minimale Zykluszeit	50 min
Maximale Zykluszeit	50 h
Gleichgewichtsbedingung	0,01% in 30 min.

---

Die Atmosphäre wurde programmgesteuert zwischen 0 und 90% rel. Luftfeuchtigkeit (r. F.).

#### **3.5.1.1.2 Laserdiffraktometrie**

Um Veränderungen der Partikelgrößen durch die thermische Belastung erkennen zu können, wurden die verschiedenen Muster einer Messung mittels Laserdiffraktometrie unterzogen.

Mit Hilfe der Laserdiffraktometrie können Partikelgrößenveränderungen im Bereich von 0,1 bis 3500  $\mu\text{m}$  detektiert werden. Grundlage des Verfahrens ist die Beugung des Lichtes an Teilchen, wobei das entstehende Beugungsmuster von der Form und Größe der Partikel abhängig ist.

Dazu wurde das Gerät Helos / Rodos T 4 von SympaTEC mit folgenden Parametern genutzt:

Meßbereich 1,8 bis 350  $\mu\text{m}$

- Trockendispergierung mit 2 bar

#### **3.5.1.1.3 Dynamische Differenzkalorimetrie (DSC)**

Zur DSC- Analyse, oder nach DIN 51005 Dynamische Differenzkalorimetrie genannt, wurde das Gerät DSC 821 (Mettler, Gießen, Deutschland) verwendet. Hierbei wird der Wärmestrom zur Probe gemessen. Durch Integration des Wärmestromes über die Zeit ergibt sich der Wärmeumsatz. Dabei kann die Messung mit einem dynamischen Temperaturprogramm oder bei konstanter Temperatur (isotherm) erfolgen.

Die Untersuchung wurde mit dem dynamischen Temperaturprogramm des Analysengerätes durchgeführt.

Die Temperaturbereiche der Untersuchung waren auf 25 – 150  $^{\circ}\text{C}$ , 150 – 25  $^{\circ}\text{C}$  eingestellt. Die Aufheizungsrate lag bei 10,00  $^{\circ}\text{C} / \text{min}$ , die Kühlphase bei -20,00  $^{\circ}\text{C} / \text{min}$ .

Die Auswertung erfolgte mit der Software STAR Version 9.01(Mettler, Gießen, Deutschland).

Mit diesem Analysenverfahren soll überprüft werden, in wieweit sich durch thermische Belastung der Pelletierhilfsstoff verändert.

#### **3.5.1.1.4 Rasterelektronenmikroskopie**

Um Veränderungen durch die Temperaturbelastung sichtbar zu machen, wurden die Proben auch unter einem Rasterelektronenmikroskop untersucht.

Dazu wurden die Muster auf einem Aluminiumträger fixiert und danach mit einer Goldschicht (5µm) in einem Sputtercoater (Polaron SC 7640, Quorum Technologies Ltd., Ringner, Großbritannien) überzogen.

Als Elektronenmikroskop wurde ein Hitachi S 2460 N (Hitachi, Tokyo, Japan) eingesetzt. Dabei beträgt die Arbeitsdistanz 10 – 25 mm und die Beschleunigungsspannung 15 kV.

#### **3.5.1.2 Mikrokristalline Cellulose**

Als Vergleichssubstanz wurde mikrokristalline Cellulose (MCC) (Avicel PH 101™ von FMC BioPolymer / Wallingstown Little Island / USA) eingesetzt.

Diese Ware ist vom Hersteller spezifiziert mit einer mittleren Teilchengröße von 50 µm. In der Monographie Mikrokristalline Cellulose werden die unterschiedlichen Typen durch die Parameter Polymerisationsgrad, Kristallinität, Partikelverteilung und Fließverhalten näher charakterisiert.

Die analytischen Methoden zur Bestimmung der Reinheit von Mikrokristalliner Cellulose sind in der Ph. Eur. Monographie in allen Details beschrieben.

#### **3.5.1.3 Sonstige Einsatzstoffe**

Die Wirkstoffe Paracetamol, Hydrochlorothiazid, Spironolacton und Wasser für pharmazeutische Zwecke sind Arzneibuchmonographien und somit in der gültigen Ph. Eur. 6 oder der USP 23 detailliert spezifiziert.

---

## 3.5.2 Charakterisierung der Pellets

### 3.5.2.1 Trocknungsverlust

Muster der Extrudate wurden nach dem Extrusionsprozess von jeder Partie zur Bestimmung des Wassergehaltes gezogen. Die Proben wurden dann bei 105 °C und 24 Stunden in einem Umlufttrockenschrank (Tank und Apparatebau Schwietert GmbH, Beckum-Vellern, Germany) getrocknet. Der Wassergehalt wurde dann auf Basis der trockenen Masse bestimmt.

### 3.5.2.2 Ausbeute

Jede Partie wurde durch entsprechende Siebe klassiert. Die Fraktion von 710 bis 1400 µm wurde als Ausbeute bestimmt. Sowohl die Fraktionsteile < 710 µm (Feinkorn) als auch die Fraktionsteile >1400 µm (Grobkorn) wurden erfasst.

Für die Bestimmung der Ausbeute wurde ein Fritsch Analysette Gerät 3 Pro (Idar-Oberstein, Deutschland) mit einer Amplitude von 1 mm und einer Dauer von 10 Minuten eingesetzt.

### 3.5.2.3 Bildanalyse

Für die Bildanalyse wurde ein System genutzt, das aus einem Stereomikroskop (Leica MZ 75, Wetzlar, Deutschland), einer Digitalkamera (Leica DC 300 F) und einem Computer mit einer spezifischen Bildverarbeitungssoftware (Q-win Version 2.8) besteht.

Bilder von ungefähr 500 Pellets von jedem Muster wurden in binäre Bilder umgewandelt. Sich berührende Pellets wurden durch einen Softwarealgorithmus entfernt. Im Falle, dass das System diese Fehler nicht erkannte, wurden sie manuell beseitigt. Die Bildanalyse wurde dazu benutzt, um die Größe der Pellets und deren Gestalt durch die Parameter „mean Feret diameter“, „Aspect ratio“ sowie die „Zirkularität“ zu charakterisieren.

Der „**mean Feret diameter**“ ist der Mittelwert von 64 gemessenen Feret Durchmessern für ein einzelnes Pellet. **Aspect ratio** (Gleichung 2) ist definiert durch das Verhältnis des maximalen Feret Durchmessers ( $D_{\text{Fer.max}}$ ) und dem Feret Durchmesser, der zu diesem rechtwinklig steht ( $D_{\text{Fer.90}^\circ}$ ).



**Zirkularität** ist entsprechend der Gleichung 3 definiert durch die Fläche und den Umfang der einzelnen Pellets.

$$\text{Gleichung 2} \quad \text{Aspect ratio} = D_{\text{Fer.max.}} / D_{\text{Fer.90}^\circ}$$

$$\text{Gleichung 3} \quad \text{Zirkularität} = 4 \pi A / P^2$$

In der Gleichung 3 steht A für die Fläche und P für den Umfang.

Die Verteilung der Partikelgröße wurde durch den Anteil innerhalb des 10% Intervalls  $0,9 < dd < 1,1$  ( $dd = \text{dimensionsloser Durchmesser} = d/d_{50}$ ) [Thommes, 2006] bestimmt.

Die analytischen Methoden zur Bestimmung der Reinheit von Crospovidon sind in der Ph. Eur. Monographie mit allen Details beschrieben.

#### 3.5.2.4 Abrieb

Der Abrieb wurde mittels des Gerätes Friabimat GTA 120 (Erweka, Heusentamm, Deutschland) bestimmt. Dabei wurde die in der europäischen Pharmakopöe [Ph. Eur, 2008] festgelegte Methode 2.9.41 Friabilität von Granulaten und Pellets [Ph. Eur. 6] Methode B (Schwingapparatur) angewandt.

Die Messungen wurden bei der Frequenz  $140 \text{min}^{-1}$  und einer Dauer von 120 s durchgeführt.

#### 3.5.2.5 Bruchkraft

Die mechanische Stabilität der Pellets wurde in einem Gerät zur Zug-Druck Prüfmessung (TA.XT2i, stable micro systems, Goldalming, United Kingdom) getestet. Die Bruchkraft (F) von 50 Pellets pro Partie und jeder Formulierung wurde ermittelt.

Um die Bruchfestigkeit zu kalkulieren, muss zusätzlich der Durchmesser der einzelnen Pellets in Richtung der Krafteinwirkung berücksichtigt werden.

Hierbei gilt die Gleichung 4:

$$\text{Bruchfestigkeit} = \vartheta = \frac{1,6 F}{\pi d^2} \quad (\text{Gleichung 4})$$

Dabei steht  $\vartheta$  für die Bruchfestigkeit, F für die Bruchkraft und d für den Pelletdurchmesser.

#### 3.5.2.6 Zerfall

Für die Bestimmung des Zerfalls der Pellets in Wasser wurde ein Tablettenzerfallstester mit speziellen transparenten Röhrchen von 10 mm Durchmesser und 15 mm Länge eingesetzt. An beiden Enden der beschriebenen Röhrchen wurde ein Siebgewebe mit einer Maschenweite von 710 µm angebracht. Nach dem Füllen von 100 mg Pellets in jedes der Röhrchen, wurden diese in einen Standard Tablettenzerfallstester (Erweka, Heusenstamm, Deutschland) eingebracht. Die Zerfallszeit von 6 Mustern wurde in gereinigtem Wasser bei  $37\text{ °C} \pm 1\text{ °C}$  bestimmt. Der Apparat arbeitete mit einem Zyklus von 30 Senkungen pro Minute.

#### **3.5.2.7 Freisetzungverhalten der Pellets**

Die Prüfungen des Freisetzungsverhaltens erfolgten entsprechend den Monographien für „Acetaminophenon Tablets“, „Hydrochlorothiazide Tablets“ und „Spironolactone Tablets“ der gültigen USP [USP 31, 2008]. Dabei wurde die Apparatur 2 der Monographie mit 50 Umdrehungen pro Minute eingesetzt.

Alle Freisetzungsprüfungen wurden mit einem automatischen Freisetzungsggerät (Erweka DT 700, Heusenstamm, Deutschland) durchgeführt.

Da in der Prüfung für Spironolacton dem Freisetzungsmidium Natriumlaurylsulfat zugesetzt werden musste, und die Prüflösung daher zur Schaumbildung neigt, wurde nur alle 5 Minuten eine Probe gezogen. Das Intervall für die beiden anderen Substanzen betrug 2 Minuten.

#### **3.5.2.8 Lagerstabilität der Pellets**

Die Stabilitäten der Pellets mit den ausgewählten Modellsubstanzen wurden nach einer Lagerungszeit von 6 Monaten bei Raumtemperatur überprüft.

Als Qualitätsmerkmale wurden die Parameter Abrieb, Zerfall und das Freisetzungsprofil ausgewählt.

## 4. Ergebnisse und Diskussion

### 4.1 Pellets mit Crospovidon als Pelletierhilfsmittel

#### 4.1.1 Vorversuche mit unterschiedlichen Crospovidon Typen

In der vorliegenden Arbeit wurden Crospovidon Qualitäten eines anderen Herstellers eingesetzt. Dazu wurden die Qualitäten von Kollidon CL - SF<sup>®</sup> und Kollidon CL-M<sup>®</sup> ausgesucht.

Ein Vergleich der physikalischen Parameter der für die Pelletierung / Sphäronisierung in Betracht kommenden Crospovidon Typen ist als Tab.11 zusammengestellt [Liew, 2005; Bühler, 2008; Quadir, 2006].

**Tabelle 11: Vergleich der verschiedenen Crospovidon Qualitäten**

Crospovidon Typen	Polyplasdone <sup>®</sup> [1]		Kollidon <sup>®</sup> [2]	
	XL -10	INF 10	CL – SF	CL - M
Mittlere Partikelgröße (µm)	31,26	19,71	17,00	5,40
Span Partikelgrößenverteilung	1,68	1,48	2,40	1,60
Schüttdichte (g/ml)	0,28	0,30	0,14	0,20
Stampfdichte (g/ml)	0,43	0,48	0,21	0,27
Carr Index (%)	50,08	63,30	33,30	25,90
Hausner Faktor	1,51	1,63	1,35	1,50

Eigene Versuche mit Kollidon CL –SF<sup>®</sup> und Kollidon CL –M<sup>®</sup> als Basis für das geplante binäre System zeigten, dass es mit Kollidon CL – SF<sup>®</sup> nicht möglich war, unter den gegebenen Bedingungen Pellets herzustellen. Unabhängig von der Menge des zugebenen Wassers war es unmöglich, den Strang der durchfeuchteten Masse zu sphäronisieren. Kollidon CL –SF<sup>®</sup> zeigte zu große Partikel (>25% < 15µm), während die mikronisierte Kollidon CL – M<sup>®</sup> Qualität (>90% <15µm) allen Anforderungen an eine erfolgreiche Extrusion und Sphäronisierung entsprach. Basierend auf den Resultaten dieser Voruntersuchungen wurde in den weiteren Versuchen nur noch Kollidon CL – M<sup>®</sup> eingesetzt.

Die gefundenen Ergebnisse bestätigen die Untersuchungen von Liew et al. (2005) insoweit, dass nur Crospovidon Qualitäten mit kleiner Partikelgröße für die Pelletisierung geeignet sind.

Als Ursache für dieses Verhalten werden mehrere Gründe angeführt. Die höhere Partikelgröße bei dem Typ Polyplasdone - XL reduziert die verfügbare Oberfläche für den effektiven Kontakt und die Interaktion mit dem Wasser. Die angefeuchtete XL Mischung erreichte zu keinem Zeitpunkt einen ausreichenden Zusammenhalt für ein merkbares Drehmoment. Es gab keinen Anstieg in dem Zusammenhalt oder der Integration bei Zugabe von weiterem Wasser zur Mischung. Dies war daran zu erkennen, dass der Mischarm des Mixers mit minimalem Widerstand durch die Mischung laufen konnte.

Im Vergleich zu Polyplasdone - XL<sup>®</sup> zeigten die Typen (XL-10 und INF-10) mit kleineren Partikelgrößen eine starke Bindungsfähigkeit der feuchten Masse durch die von den größeren Oberflächen bereitgestellten Wasserstoffbrücken. Dies trifft ebenso für die mikronisierte Qualität von Crospovidon zu. Für diese Interaktionen ist die Größe der Oberfläche entscheidend. Da diese bei Polyplasdone XL<sup>®</sup>, und offensichtlich auch bei Kollidon CL- SF<sup>®</sup>, durch die Partikelgröße reduziert ist, reichen die Bindungskräfte nicht mehr aus, um akzeptable Pellets herzustellen.

Obwohl alle angebotenen Qualitäten den Anforderungen der Spezifikation Crospovidon Ph. Eur. und USP-NF entsprechen, zeigen sich in der Praxis unterschiedliche Resultate bezüglich der physikalischen Eigenschaften wie Partikelgröße und deren Verteilung, Oberflächengröße und deren morphologischen Beschaffenheit, sowie Porosität.

#### **4.1.2 Benötigte Wassermenge für die Pelletierung**

Das Verhältnis von Flüssigkeit zum Feststoff ist bei jedem Granulierprozeß von großer Wichtigkeit. Dies gilt insbesondere für das Extrudieren in Pelletisierungsprozessen.

Mit steigendem Wirkstoffanteil im binären Feststoffsystem wurde die notwendige Wassermenge in % der Trockenmasse, wie in Abb.1 / Seite 45 dargestellt, für eine Extrusion geringer.

Dies wird durch den abnehmenden Anteil des Pelletisierhilfsstoffes erklärt. Desweiteren unterscheiden sich die Wassermengen bei den drei Wirkstoffen in den sonst identischen binären Systemen. Mit zunehmender Löslichkeit des Wirkstoffes wurde weniger Wasser (gemessen in %) für die Granulation notwendig.

Der Tabelle 12 ist zu entnehmen, dass alle Wirkstoffe in einem binären System mit MCC auch die Unterschiede hinsichtlich der notwendigen Wassermengen zeigten. Hierbei hatten sie aber nur eine viel geringere Varianz.

Die Crospovidonhaltigen Pellets benötigten bei gleicher Wirkstoffstärke im Vergleich zu den MCC basierten Pellets höhere Wassermengen. Der Tabelle 12 können die unterschiedlichen benötigten Wassermengen entnommen werden.

**Tabelle 12: Benötigte Wassermenge zur Pelletierung, basierend auf der Trockenmasse des binären Wirkstoffgemisches mit Crospovidon oder MCC in % ( w/w)**

	Crospovidon basiert			MCC basiert		
	Paracetamol	HCT	Spironolacton	Paracetamol	HCT	Spironolacton
10% API	142,5	159,2	160,3	112,1	112,1	100,0
40% API	88,0	111,0	134,0	93,2	93,2	98,0
60% API	74,3	86,6	96,6	80,1	80,0	82,2

Diese Werte stehen im Einklang zu den vergleichenden Erläuterungen von Liew (2005) zu Crospovidon- und MCC – Pellets. Es wird postuliert, dass höhere Wassermengen erforderlich sind, um im Crospovidon die Flüssigkeitssättigung zu erreichen. Diese Sättigung ist notwendig, um das notwendige Bindungsverhalten zu entwickeln.

Wasser wird von Crospovidon sofort aufgenommen und legt eine Hydratschicht um die einzelnen Partikel. Mit zunehmender Wassermenge werden die internen Poren allmählich gefüllt und gesättigt. Die Quervernetzung von Crospovidon verhält sich wie ein Netz, um so einen Wasserverlust aus den internen Poren zu vermeiden. Das Wasser verbleibt wie in einem Depot. In der Ar-

beit von Liew [2005] wird der vorliegende Mechanismus wie das für das MCC vorgeschlagene „Schwamm- Modell“ erläutert.

Auf die Unterschiede zwischen den beiden Erläuterungsmodellen zum Verhalten von MCC im feuchten Zustand, dem Schwamm- und dem Kristallit-Gel-Modell, wird im Kapitel 4.1.4 eingegangen.

Sowohl Crospovidone als auch MCC sind zur Bildung von Wasserstoffbrücken fähig, wobei die Bindungsfähigkeit von Crospovidon auch wegen der fehlenden Möglichkeit der zusätzlichen mechanischen Verzahnung vergleichbar niedriger ist. Dies erläutert die Notwendigkeit zusätzlicher Wassermengen, bevor Crospovidon ausreichende Bindungsfähigkeiten zeigt [Liew, 2005].

### 4.1.3 Sphäronisierungszeiten

Betrachtet man die Sphäronisierungszeiten für Pellets auf Basis MCC und Crospovidon, so fällt auf, dass sich diese Zeiten deutlich unterscheiden. Als Abbildung 13 A – C sind die Daten in einer Gegenüberstellung pro Wirkstoff dargestellt.

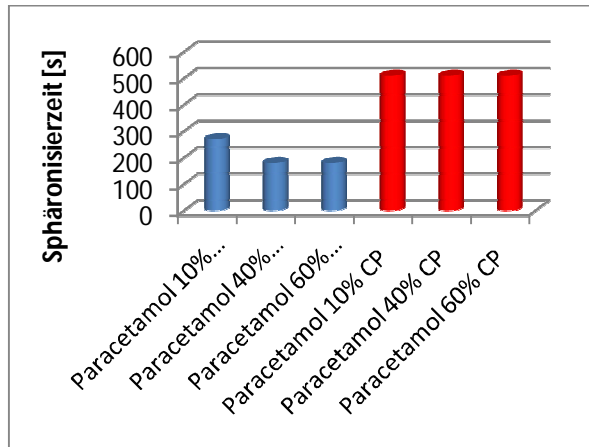


Abb. 13 A: Vergleich Sphäronisierungszeit Paracetamol mit MCC und Crospovidon

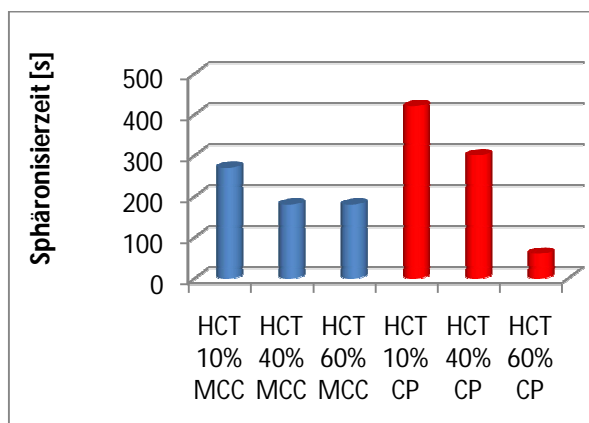
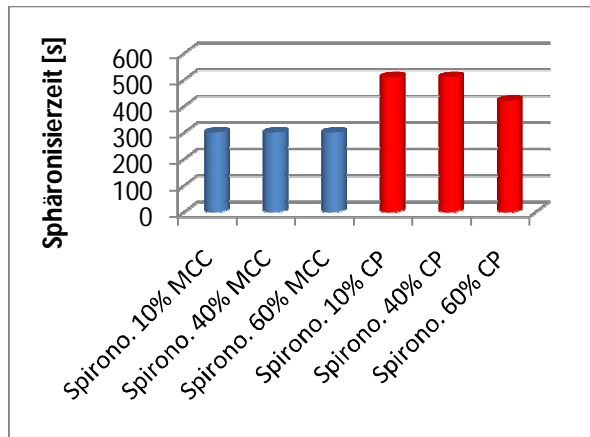


Abb. 13 B: Vergleich Sphäronisierungszeit HCT mit MCC und Crospovidon



Aus den Graphiken kann entnommen werden, dass die Crospovidonformulierungen längere Sphäronisierzeiten benötigen. Dies könnte dadurch begründet werden, dass die Crospovidonformulierungen zu einer Verlängerung der Sphäronisierung führen.

Dazu kommt noch die Beobachtung, über die Liew (2005) berichtete. Die Geschwindigkeit des Sphäronisierers kann für MCC höher (1500 Upm) eingestellt werden als für Crospovidon basierte Formulierungen. Um optimale Pellets zu erzeugen, ist eine Reduzierung der Umdrehungen auf 1250 Upm erforderlich. Bei höheren Umdrehungen entstehen Pellets, die keine innere Stabilität besitzen und unter erhöhten Scherkräften zerbrechen.

Zusammengefasst kann man sagen, dass die geringere Geschwindigkeit des Sphäronisierens bei Crospovidon basierten Formulierungen längere Laufzeiten zur Erreichung der notwendigen Energie zum Runden der Extrudate notwendig sind.

#### 4.1.4 Ausbeute

Als Ausbeute wurde die Fraktion 710 -1400 µm festgelegt. Tabelle 13 enthält die Ausbeuten der verschiedenen binären Systeme mit Crospovidon und den Vergleich mit gleichen Systemen auf MCC Basis.

**Tabelle 13 Physikalische Eigenschaften der hergestellten Pellets / Ausbeute**

Wirkstoffanteil %	Paracetamol %	Hydrochlorothiazid %	Spiro nolacton %
<b>Crospovidon</b>			
10	89,4	85,4	79,3
20	90,1	80,3	84,2
30	93,3	91,3	86,3
40	94,0	89,2	87,7
50	92,1	88,7	88,7
60	94,2	87,4	90,1
<b>MCC</b>			
10	87,8	89,3	94,3
40	93,5	88,6	92,7
60	94,1	92,1	89,7

Ohne weitere Versuche zur Optimierung durchgeführt zu haben, lässt sich aus den vorliegenden Ergebnissen ableiten, dass sich Ausbeuten über 90% in allen Gruppen erreichen lassen. Diese Ausbeute ist eine gute Basis für weitere Optimierung.

Hierbei gibt es keine relevanten Unterschiede zwischen Pellets mit Crospovidon und Pellets mit MCC.

Wie MCC ist Crospovidon in der Lage, als einziger funktionaler Bestandteil eines Systems, Ausbeuten mit entsprechender Qualität zu generieren. Diese Aussage [Liew, 2005] konnte mit vorliegenden Wirkstoffmodellen nachgewiesen werden.

#### 4.1.5 Abrieb

Die Werte für den Abrieb der verschiedenen Formulierungen, wie sie der Tabelle 13 entnommen werden können, sind generell sehr gering (0,1%-0,6%). Daher kann erwartet werden, dass alle Pelletvarianten eine ausreichende mechanische Festigkeit aufweisen werden.



**Tabelle 14: Physikalische Eigenschaften der hergestellten Pellets / Abrieb**

Wirkstoffanteil %	Paracetamol %	Hydrochlorothiazid %	Spironolacton %
<b>Crospovidon</b>			
10	0,1	0,2	0,1
20	0,3	0,3	0,1
30	0,2	0,3	0,1
40	0,1	0,4	0,2
50	0,1	1,0	0,1
60	0,2	0,2	0,2
<b>MCC</b>			
10	0,2	0,3	0,4
40	0,1	0,4	0,3
60	0,2	0,1	0,3

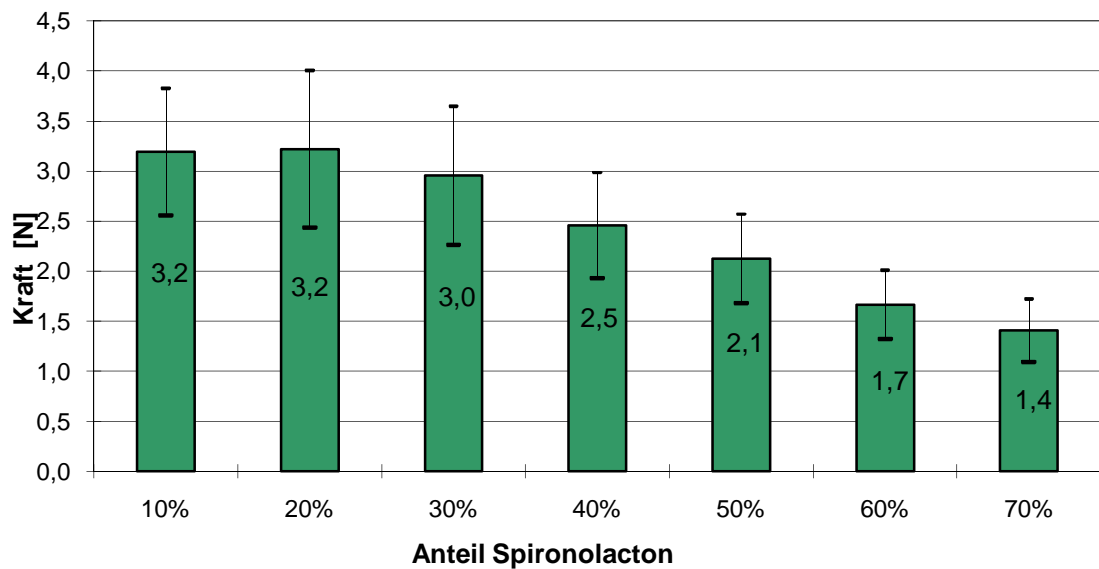
Es ist zu vermerken, dass sich kleine Unterschiede zwischen Crospovidon und MCC Pellets ergaben, aber beide Sorten Pellets eine ausreichende mechanische Festigkeit auswiesen, um die Belastungen des weiteren Fertigungsprozesses wie die Befilmung und Abfüllung in Kapseln bzw. Verpressung in Tablettenmischungen überstehen zu können.

Der erhöhte Wert für HCT 50% ist als ein nicht nachvollziehbarer Ausreißer zu bewerten.

#### 4.1.6 Bruchkraft

Im Hinblick auf die nachfolgenden Fertigungsprozesse wie das Trocknen der feuchten Pellets im Wirbelschichtgranulator, die Befilmung der Pellets im Wurster Verfahren oder das Einbringen von Pellets in eine Mischung zum Verpressen zu Tabletten ist eine große mechanische Stabilität der extrudierten Pellets entscheidend.

Am Beispiel Spironolacton wurde die Bruchkraft der Pellets aller Wirkstoffbeladungen untersucht. Das Ergebnis, die kontinuierliche Abnahme der Bruchkraft mit Zunahme des Wirkstoffanteils, ist als Abbildung 13 dargestellt.



**Abb. 14: Bruchkraft von Spironolacton Pellets mit Wirkstoffanteilen von 10 bis 70% (n = 50) und Angabe de Standardabweichung**

Bei allen Pellets zeigte sich, dass die Bruchkraft mit zunehmender Wirkstoffmenge abnahm. Dabei ist zu beachten, dass die Verringerung der Bruchkraft von 3,2 N auf 1,7 N (60 % Spironolactonanteil) keine spürbare Auswirkung auf das Abriebverhalten (Abrieb: 0,2 %) hatte.

Die nachfolgende Abb. 14 zeigt die Veränderung der Bruchkraft bei Pellets mit den drei Wirkstoffen und den Beladungen von 10, 40 und 60 % Wirkstoff. Dabei konnte bei allen binären Systemen das gleiche Verhalten festgestellt werden.

Es gibt in der Literatur nur wenige Artikel, die sich mit der Bruchkraft von Pellets in binären Systemen beschäftigen. In den meisten Fällen wird eine Veränderung der Bruchkraft durch Variationen der Zusammensetzung beschrieben. So gibt es nur einen Hinweis auf eine Abhängigkeit der Bruchkraft vom Wasseranteil bei der Pelletherstellung findet man bei Sousa (1996) und eine Abhängigkeit von dem MCC Anteil in der Pulvermischung bei Nymo (1995).

Beide Parameter haben einen direkten Einfluss auf die Schrumpfung der Pellets und damit gleichzeitig auf die Verdichtung bei der Trocknung der Pellets.

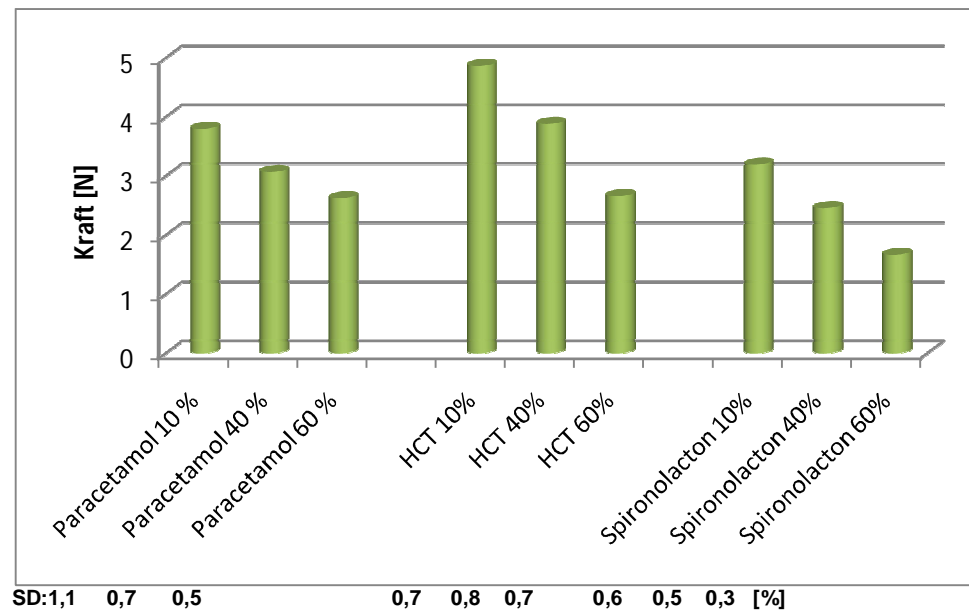


Abb. 14: Bruchkraft der Pellets mit den Wirkstoffen in verschiedenen Anteilen mit Angabe der Standardabweichung (SD)

Aus der Variation der Bruchfestigkeit lässt sich im vorliegenden binären System ableiten, dass die Bruchkraft von dem Anteil Crospovidon bestimmt wird. Eine Bruchfestigkeit zwischen 0,5 und 1,0 N wird als ausreichend für die mechanische Belastung der weiteren Fertigungsschritte betrachtet [Thommes, 2006]

Alle Resultate der mit Crospovidon als Pelletisierungshilfsmittel hergestellten Pellets lagen innerhalb dieser Spannbreite.

#### 4.1.7 Zerfall

Die Werte des Zerfalls der Pellets, die in Tabelle 14 zusammengestellt sind, zeigen zwei Auffälligkeiten. Zu einem zeigen alle Crospovidon basierten Formulierungen sehr kurze Zerfallszeiten, während die MCC basierten Pellets nach 60 Minuten noch nicht zerfielen.

Tabelle 15: Physikalische Eigenschaften der hergestellten Pellets / Zerfall

Wirkstoffanteil %	Paracetamol s	Hydrochlorothiazid s	Spirolacton s
<b>Crospovidon</b>			
10	13	11	11
20	13	28	8
30	13	21	9
40	15	37	40
50	6	14	9
60	18	30	68
<b>MCC</b>			
10	>3600	>3600	->3600
40	>3600	->3600	->3600
60	>3600	->3600	->3600

Die Problematik der schlecht oder nicht zerfallenden MCC basierten Pellets ist vielfach in der Literatur beschrieben [Schröder, 1995; Kleinebudde 1997, Dukic, 2007]

Das Nichtzerfallen der MCC Pellets kann mit dem Kristallit-Gel-Modell erklärt werden. Das Modell geht von der Vorstellung aus, dass beim Extrudieren in Anwesenheit von hohen Feuchten die Pulverpartikel der MCC durch Scherung in kleinere Partikel, bis hin zur Größe einzelner Kristallite, zerlegt werden. Die Kristallite oder kolloidale Partikel bilden ein kohärentes Netzwerk, in dem eine große Menge Wasser wie in einem Gel immobilisiert werden kann. Beim Trocknen kommt es zu einer AutohäSION der Polymerendketten und einem Kollaps durch den sich vergrößernden Kapillardruck, was zu einer Schrumpfung der Pellets und zum Entstehen einer festen Matrix führt. Durch die ausgebildeten interpartikulären Wasserstoffbrückenbindungen sind die Polymerkettenenden nach dem Wiederbefeuchten nicht zugänglich für Wasser, was den Zerfall verhindert [Kleinebudde, 1997].

Als Voraussetzung für eine schnelle Freisetzung von MCC basierten Pellets wird ein Zerfall der Pellets angesehen. Weder der alleinige Zusatz von Zerfallshilfsmitteln, noch der Einsatz von 2-Propanol in der Granulierflüssigkeit führt zum gewünschten Ziel. Erst die Kombination der beiden Maßnahmen ergibt zerfallende Pellets [Kleinebudde, 1997].

#### 4.1.8 Bildanalyse

Die Ergebnisse, die mittels Bildanalyse ermittelt wurden, sind in Tab.14 für den durchschnittlichen Feret Durchmesser, der Aspekt Ratio (AR), sowie die Zirkularität zusammengefasst

Tabelle 16; Ergebnisse der Bildanalyse

Wirkstoff- anteil %	Paracetamol			Hydrochlorothiazid			Spironolacton		
	D <sub>Fer.av</sub> µm	AR	Zirk.	D <sub>Fer.av</sub> µm	AR	Zirk.	D <sub>Fer.av</sub> µm	AR	Zirk.
<b>Crospovidon</b>									
10	956	1,16	0,82	990	1,14	0,80	868	1,20	0,82
20	989	1,19	0,82	931	1,19	0,83	867	1,17	0,81
30	1008	1,18	0,82	946	1,18	0,83	918	1,17	0,83
40	1026	1,19	0,80	994	1,19	0,81	928	1,15	0,82
50	1031	1,17	0,82	1029	1,22	0,79	993	1,16	0,84
60	1082	1,20	0,83	1002	1,20	0,78	966	1,16	0,84
<b>MCC</b>									
10	944	1,18	0,81	857	1,16	0,82	891	1,16	0,82
40	929	1,13	0,83	923	1,14	0,82	906	1,16	0,83
60	849	1,13	0,82	905	1,14	0,83	1003	1,18	0,83

Pellets sind eine Arzneiform mit kugelförmiger Gestalt. Daher wird die Pelletqualität auch durch die Erreichung der Kugelform charakterisiert. Der gebräuchlichste Parameter dafür ist der **Aspekt Ratio**. Aspekt ratio ist definiert durch das Verhältnis des maximalen Feret Durchmessers ( $D_{\text{Fer.max}}$ ) und dem Feret Durchmesser, der zu diesem rechtwinklig steht ( $D_{\text{Fer.90}^\circ}$ ). Ein Wert für den Aspekt ratio wird als akzeptabel bewertet, wenn er in der Spanne von

---

1,1 bis 1,2 liegt. Der ideale Wert ist 1,0, Pellets mit einem Wert größer 1,2 werden als nicht mehr ausreichend bewertet [Thommes, 2006 A].

Unter dem Aspekt der Weiterverarbeitung hat dieser Grenzwert einen ganz praktischen Grund, da die Abfüllbarkeit der Pellets in Hartgelatine Kapseln eine Funktion der Pelletform darstellt und Werte über 1,2 die Reproduzierbarkeit der Abfüllmenge in Frage stellt [Rowe, 2005 B].

Die Mittelwerte liegen für Paracetamol bei  $1,18 \pm 0,02$ ; für HCT  $1,18 \pm 0,04$  und für Spironolacton bei  $1,17 \pm 0,01$ .

Alle Pellets der drei Wirkstoffe lagen mit einer Ausnahme (HCT 50 %) innerhalb dieser Spanne, wobei die MCC basierten Pellets in der Regel leicht bessere Werte erzielten. Eine Optimierung der Werte scheint durch weitere Versuche erreichbar zu sein.

Das Verhältnis von dem Radius über die Oberfläche und dem Radius über den Umfang bezeichnet man bei einem sphärischen Gebilde als **Zirkularität** und der optimale Wert für die Zirkularität, d.h. die Kugelform, ist 1,0. Sofern die ermittelten Werte zwischen 0,8 und 1,0 liegen, werden sie als den Anforderungen entsprechend bezeichnet.

Diese Rahmenbedingungen erfüllten alle Werte der Formulierungen von Paracetamol und Spironolacton. Bei Hydrochlorothiazid waren die gemessenen Werte für Wirkstoffkonzentrationen oberhalb von 50 % bei Crospovidon grenzgängig. Durch Optimierung der Verfahrensweise können diese Werte noch so verbessert werden, dass die Anforderungen erfüllt werden.

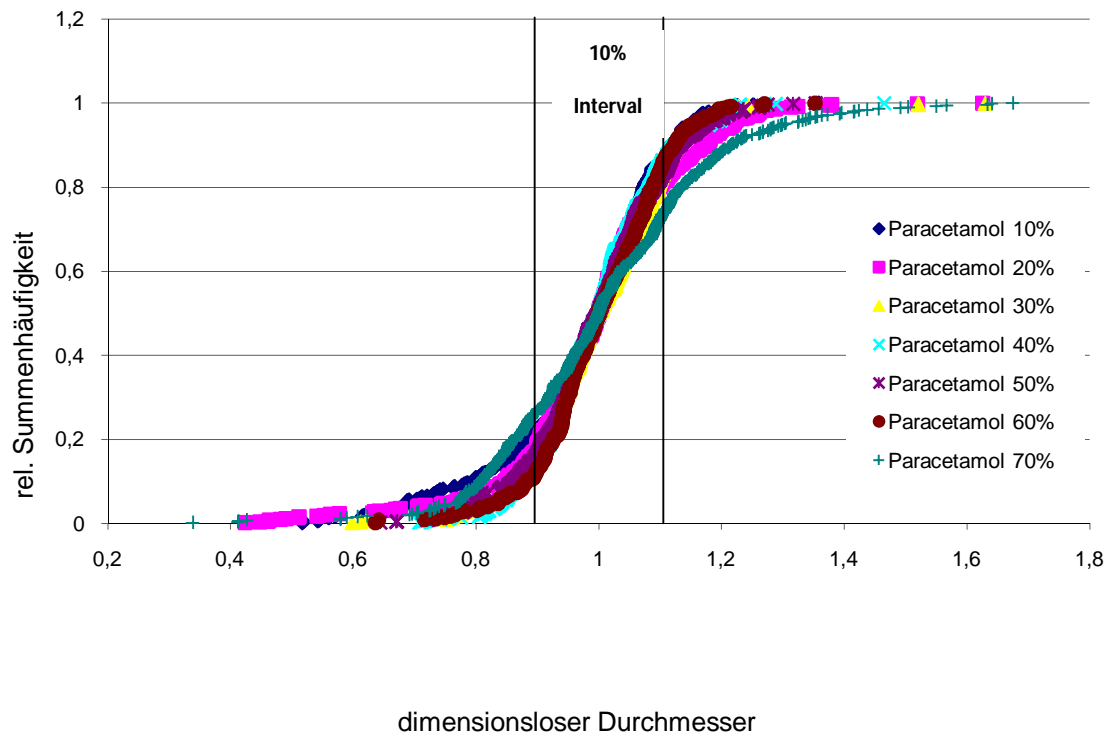
Die Mittelwerte liegen bei Paracetamol bei  $0,82 \pm 0,02$ , bei HCT bei  $0,80 \pm 0,03$  und bei Spironolacton bei  $0,82 \pm 0,02$ . Die Werte für die binären Systeme mit MCC liegen bei Paracetamol bei  $0,82 \pm 0,01$ , bei HCT bei  $0,82 \pm 0,005$  und bei Spironolacton bei  $0,83 \pm 0,005$ . Damit erreichen MCC Pellets etwas gleichförmigere Kugelformen als die auf Basis von Crospovidon gefertigten Pellets.

Eine Bildanalyse wurde mit der Siebfraktion 0,7 – 1,4 mm durchgeführt. Was die **Größenverteilung** der Partikel betrifft, so ist diese durch das sogenannte 10% Intervall gekennzeichnet. Das 10 % Intervall beschreibt den Anteil der Partikel innerhalb des Intervalls 0,9 bis 1,1 des dimensionslosen Durchmessers. Diese Fraktion kann für alle Produkte, unabhängig von der Fertigungs-

methode, berechnet werden und sie erlaubt, die verschiedenen Produkte zu vergleichen.

Liegen über 50 % der Partikel innerhalb des 10 % Intervalls wird diese Verteilung als gut, liegen 75 % der Partikel über 50 % als sehr gut bezeichnet werden bewertet [Thommes, 2005 A].

Die Größenverteilungen aller Wirkstoffe und deren binären Mischungen sind als Abbildungen 15 A – D ermittelt worden. Es muss daraufhin gewiesen werden, dass die Kurven eng beieinander liegen, so dass die Einzelkurven nur schwer voneinander zu trennen sind.



**Abb. 15 A:** Dimensionslose Partikelgrößenverteilung von Crospovidon / Paracetamol Pellets

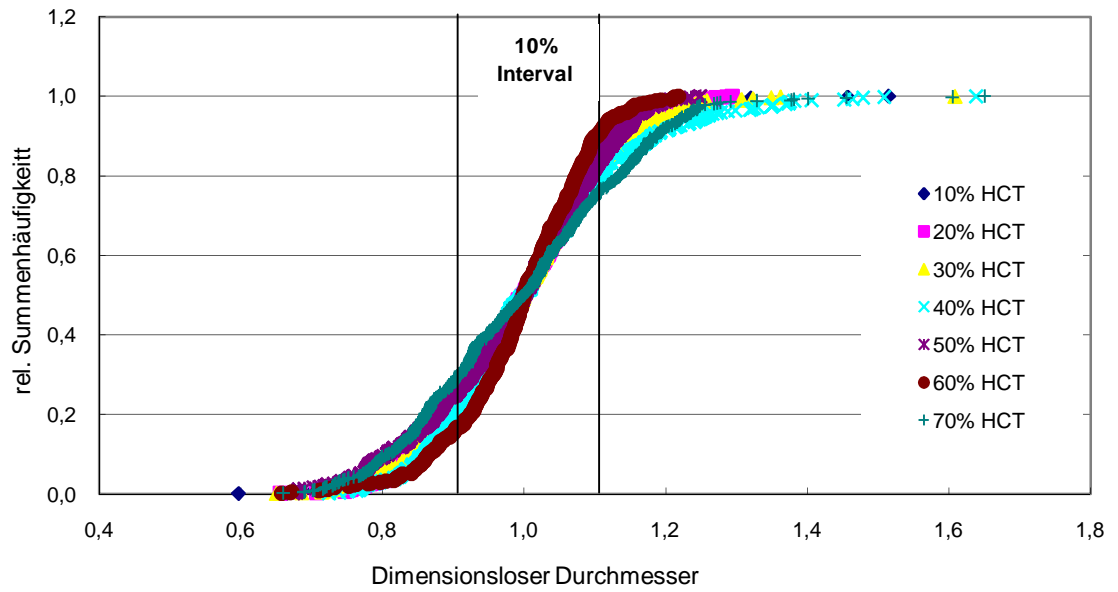


Abb..15 B: Dimensionslose Partikelgrößenverteilung von HTC / Pellets; HCT = Hydrochlorothiazid

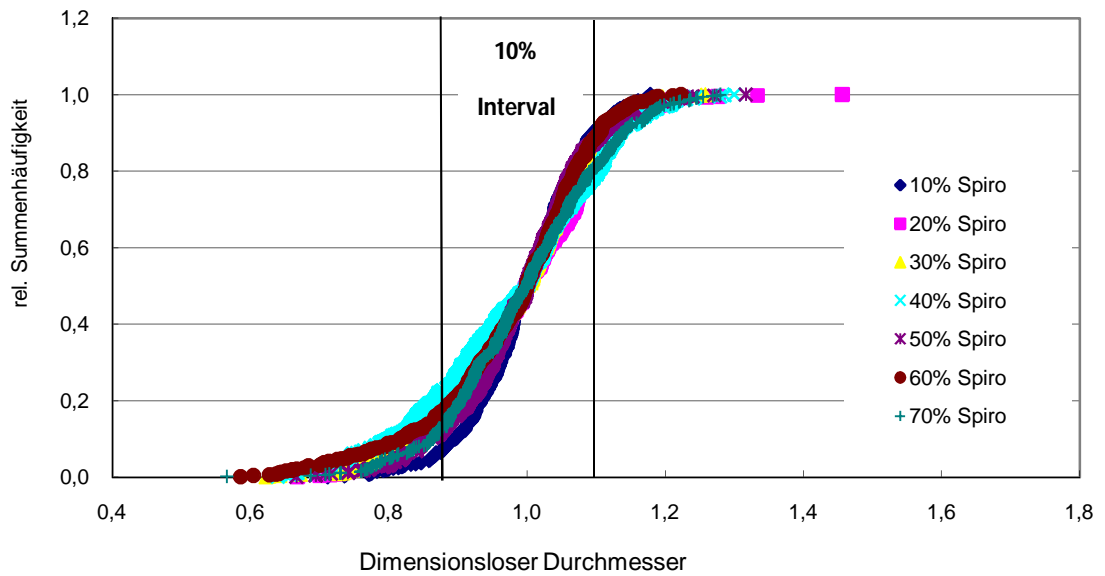
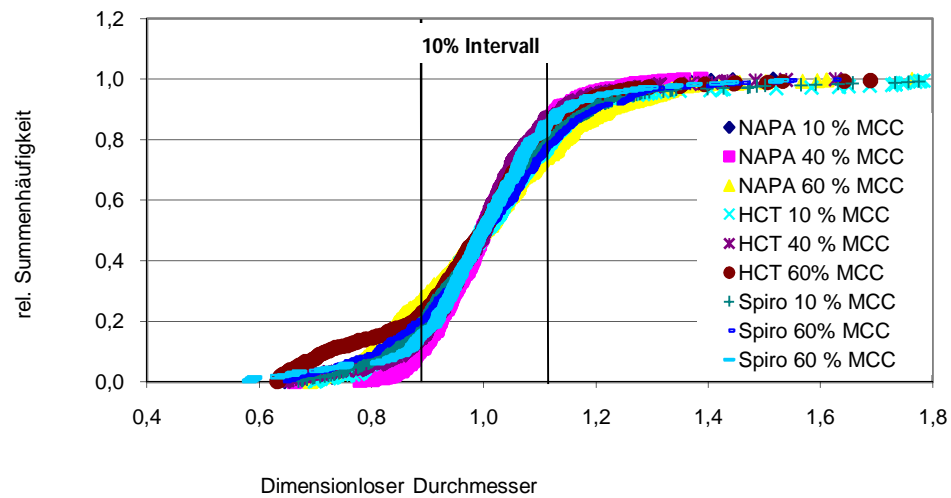


Abb.. 15 C: Dimensionslose Partikelgrößenverteilung von Spironolacton / Crospovidon Pellet  
Spiro = Spironolacton





**Abb. 15 D: Dimensionslose Partikelgrößenverteilung der Wirkstoff / MCC Pellets**

Napa = Paracetamol, HCT = Hydrochlorothiazid, Spiro = Spironolacton ,  
MCC = Mikrokristalline Cellulose

Die im System errechneten Daten für das 10% Intervall sind in der Tabelle 17 zusammengestellt.

**Tabelle 17: Zusammenstellung der 10% Intervall Werte für Crospovidon und MCC Pellets mit den 3 Modelwirkstoffen**

% Wirkstoff	Paracetamol	HCT	Spironolacton
<b>Crospovidon</b>			
10	63,0	54,0	80,2
20	61,2	74,4	64,0
30	63,6	59,4	67,2
40	70,0	61,6	52,0
50	65,8	61,2	71,6
60	71,0	52,6	67,6
Ø	65,8	60,5	67,1
<b>MCC</b>			
10	55,4	50,4	54,8
40	68,2	64,6	52,0
60	43,2	55,4	64,2
Ø	55,6	56,8	57,0

Alle Werte liegen oberhalb der 50% Grenze und entsprechen damit den Anforderungen.

Die beiden Pelletierhilfsmittel unterscheiden sich im Mittel der Intervallwerte zwischen 5 und 10 Punkten. Dies bedeutet, dass Crospovidon basierte Pel-

lets in diesem Vergleich einen höheren Anteil enger Partikelgrößenverteilung aufweisen.

#### 4.1.9 Freisetzung

Die Wirkstofffreisetzungprofile der Crospovidon basierenden Pellets mit allen drei Wirkstoffen sind als Abbildung 16 A - C zusammengestellt.

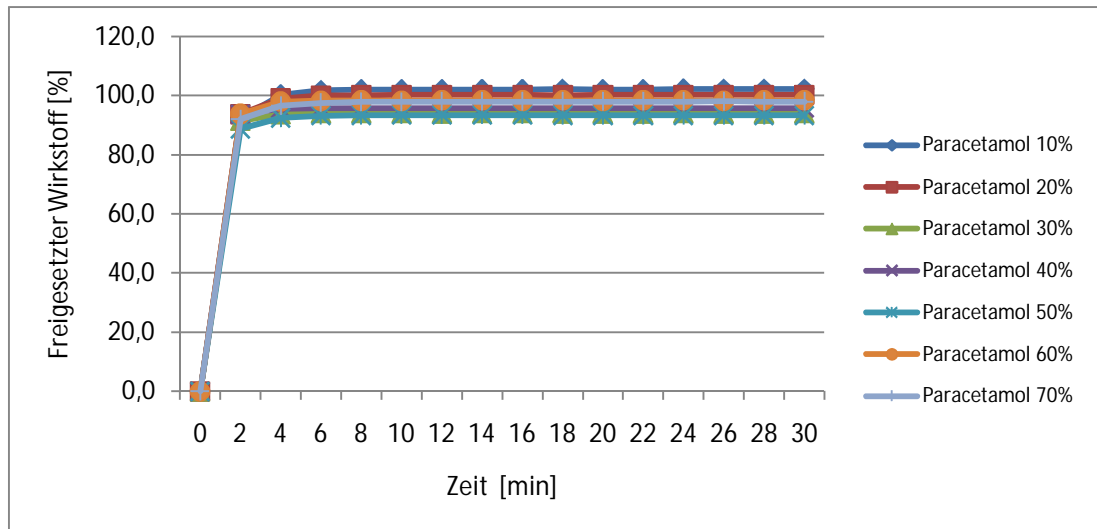


Abb.16 A: Freisetzungprofile der Paracetamol Formulierungen (n=3)

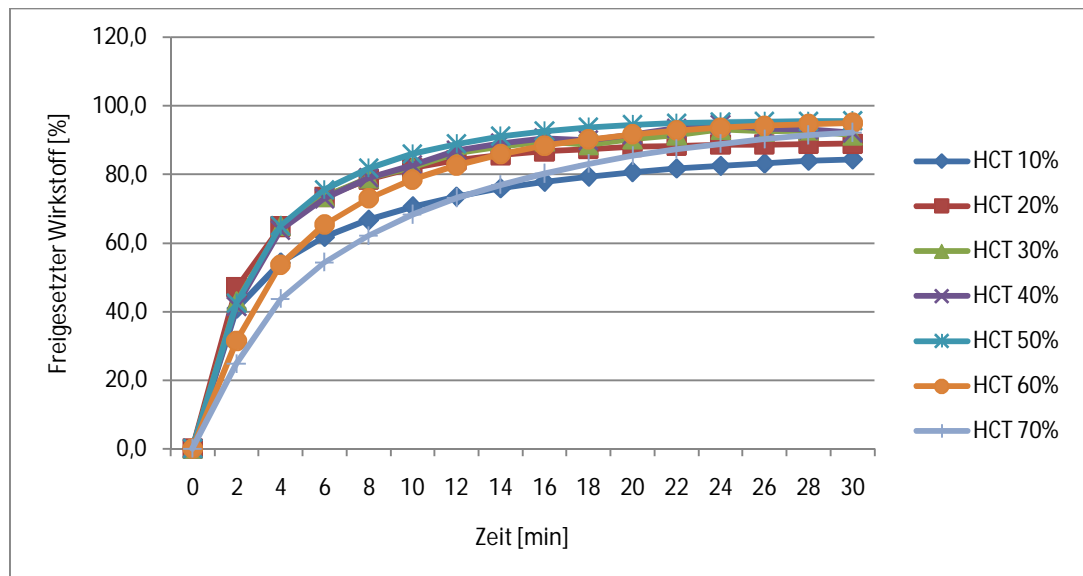


Abb. 16 B: Freisetzungprofile der Hydrochlorothiazid Formulierungen (n=3)

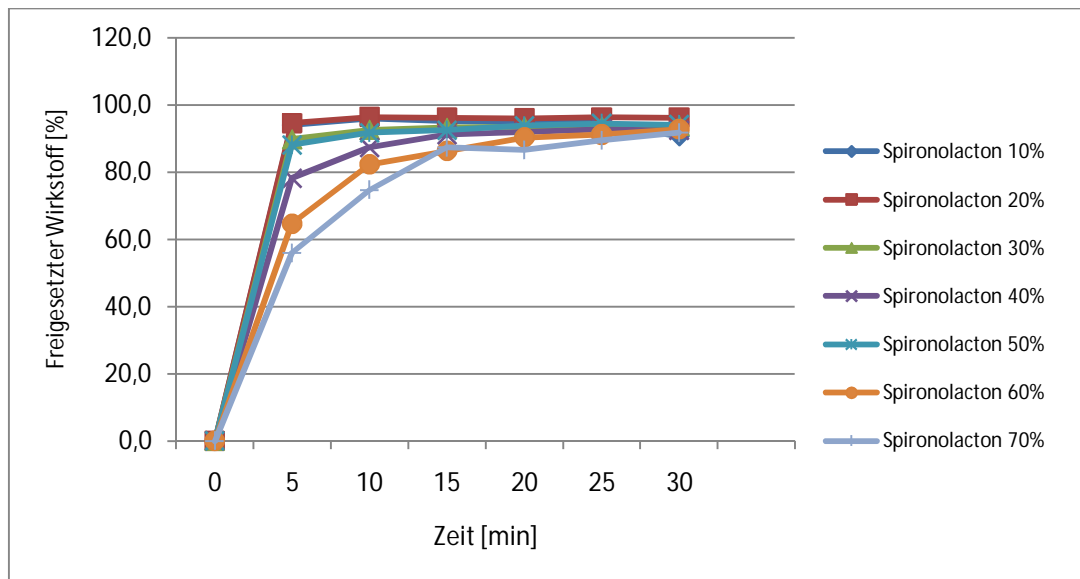


Abb. 16 C: Freisetzungprofile der Spironolacton Formulierungen (n=3)

Alle drei Wirkstoffformulierungen zeigen das Profil für schnell freisetzende Formulierungen. Dieses Verhalten könnte damit erklärt werden, dass durch den schnellen Zerfall der Pellets die einzelnen Wirkstoffpartikel durch eine ausreichende Benetzung des Wassers in einer Art Suspension gehalten werden und damit eine schnelle Freisetzungsrates erreicht wird.

Das Freisetzungsprofil hängt daher sowohl von der Löslichkeit des Wirkstoffs als auch von der Partikelgröße ab.

Die Löslichkeit der eingesetzten Wirkstoffe wurde bereits unter Punkt 2.1.3 erörtert. Nehmen wir als Beispiel Spironolacton so hat dieser Wirkstoff eine Löslichkeit von 0,028 g / L. Er ist damit als schwer löslich charakterisiert. Bringt man diesen Wirkstoff in ein binäres System mit Crospovidon, so werden aus den Pellets nach 20 Minuten fast 100 % in die Lösung mit 0,1 N Laurylsulfat und einem pH von 6,8 freigesetzt.

#### 4.1.10 Prozessbreite

Das binäre System wurde auch auf seine Prozessbreite untersucht. Dies heißt in welcher Schwankungsbreite die Prozesse noch so ablaufen, dass die Produktspezifikation immer noch erfüllt wird. Es kommt in der täglichen Praxis immer wieder vor, dass aus Kosten- und Verfügbarkeitsgründen heraus, der Hersteller des Wirkstoffes ausgetauscht werden muss. Inwieweit dies ei-

nen Einfluss auf die Freisetzung des Wirkstoffes aus dem Pellet hat, wurde am Beispiel der Formulierung Paracetamol untersucht.

Als erster Schritt wurde neben der Qualitätskontrollanalytik eine Partikelgrößenverteilung des Wirkstoffes bestimmt. Da die ersten Versuche mit einer sehr feinen Qualität von Paracetamol durchgeführt worden waren, wurde nunmehr eine gröbere Qualität eines zweiten Herstellers eingesetzt.

Als Abbildung 17 A + B werden die Meßergebnisse dargelegt. Es wurden jeweils drei Muster untersucht. Der gezeigte zweite Gipfel wurde durch Agglomerate, die durch das Dispergieren nicht wieder zerstört wurden, hervorgerufen.

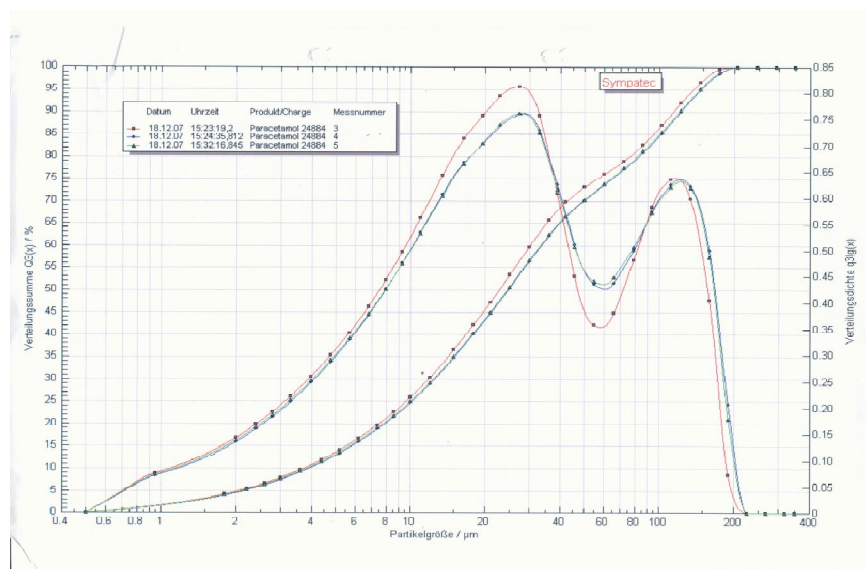
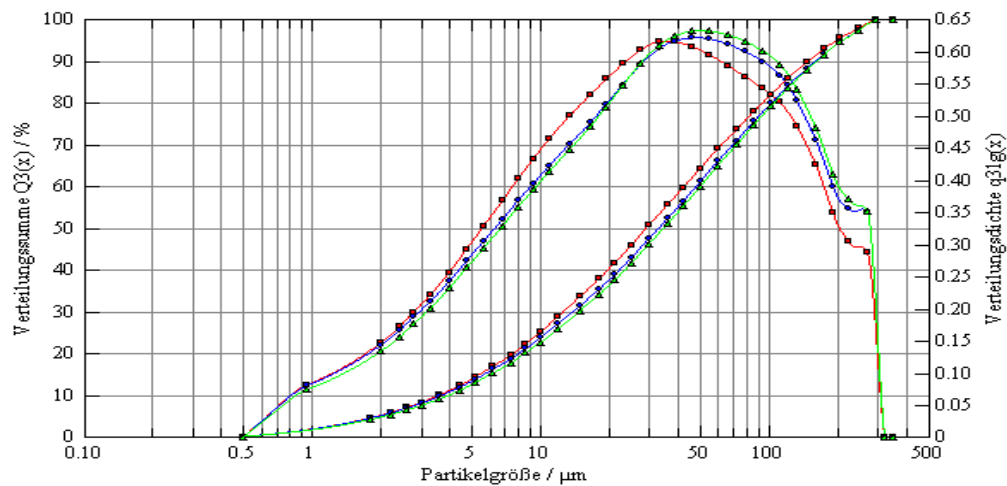


Abb.17 A: Partikelgrößenverteilung Paracetamol dense powder / Rhodia (n=3)



**Abb.17 B: Partikelgrößenverteilung Paracetamol Typ 6088 / Mallinckrodt (n=3)**

Um Fehlinterpretationen zu vermeiden, muss daraufhin gewiesen werden, dass der Meßbereich der Analyse nur bis 350 µm geht.

Der Vergleich der beiden Paracetamol Qualitäten zeigt, dass die Mallinckrodt Ware mit der Partikelgröße um 50 µm gröber als die Rhodia Ware mit einem Wert um 27µm ist.

Als kritische Bewertungskriterien für den Austausch der Wirkstoffqualitäten wurden Zerfall und Freisetzung herangezogen. Die entsprechenden Zerfallswerte wurden in Tabelle 18 aufgeführt, die Freisetzungsprofile in Abbildung 18 gezeigt.

**Tabelle 18: Vergleich der Zerfallszeiten von Paracetamol Pellets mit unterschiedlichem Paracetamol von zwei verschiedenen Herstellern**

Hersteller	Paracetamol/Crospovidon	Zerfall Min	Zerfall Max
	[%]	[s]	[s]
Paracetamol Mallinckrodt Type 6088	40 / 60	10	30
Paracetamol Mallinckrodt Type 6088	60 / 40	12	22
Paracetamol Rhodia dense powder	40 / 60	8	15
Paracetamol Rhodia dense powder	60 / 40	9	18

Die dargestellten Zerfallswerte zeigen nur einen sehr geringen Unterschied zwischen den beiden Wirkstofftypen, der aber in der Praxis vernachlässigbar ist.

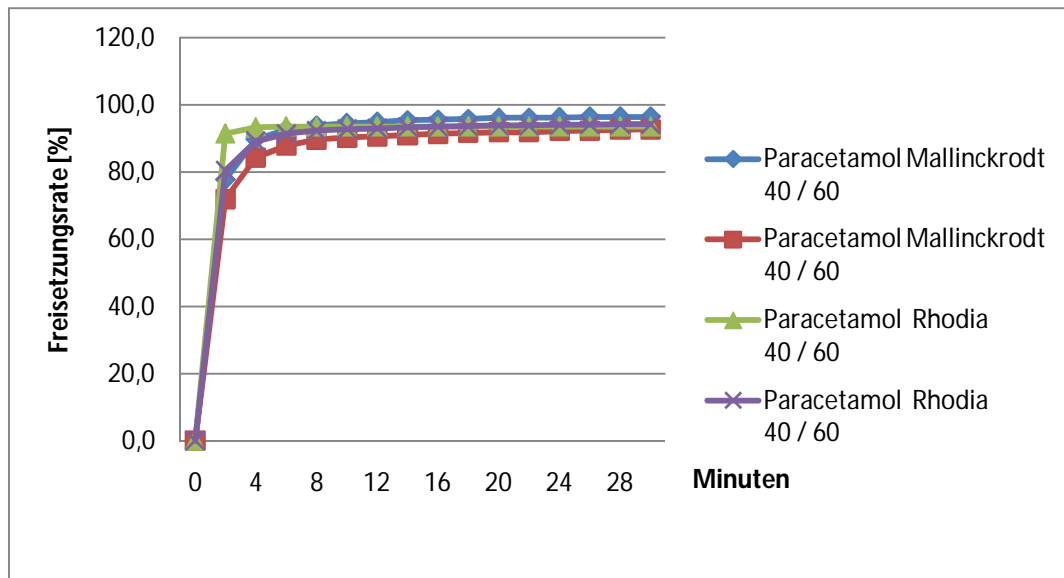


Abb. 16: Vergleich der Freisetzungprofile bei unterschiedlichen API Herstellern

Die Bewertungen der wesentlichen Parameter ergaben, dass der Austausch des Wirkstofflieferanten keinen Einfluss auf die Fertigung des binären Systems hat und die Werte für Zerfall und Wirkstofffreisetzung innerhalb enger Grenzen schwanken.

Damit ist in der täglichen Praxis für den Austausch eines Einsatzstoffherstellers eine ausreichende Prozessbreite gegeben.

#### 4.1.11 Lagerstabilität der Pelletformulierungen

Die Parameter Abrieb, Zerfall und Freisetzung wurden an Crospovidon Pellets mit allen Paracetamol und HCT Pellets nach 6 Monaten Lagerung bei Raumbedingungen getestet, um so erste Anhaltspunkte für Veränderungen durch Lagerung zu erhalten.

Der **Abrieb** der Paracetamol Pellets hat sich nach 6 Monaten von 0,3 % – 0,6 % auf einen Wert von 0,2 % bis 0,3 % reduziert. Dies gilt auch für das binäre System Paracetamol / Crospovidon 70/30, der von einem Ausgangswert von 1,4 % auf 0,3 % zurückgegangen ist.

Vergleicht man dazu die HCT Pellets nach der Einlagerungszeit, haben sich die Werte für den Abrieb auf 0,3 % gehalten. Die erhöhten Werte für die Kombinationen 50/50 und 70 /30 sind von 1,0 % und 0,5 % ebenfalls auf 0,3 % gesunken.

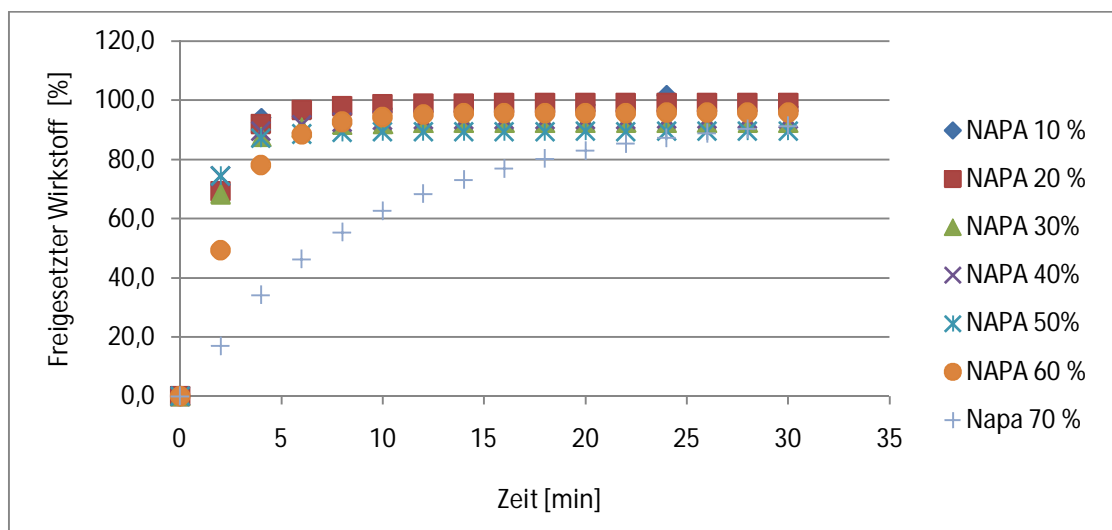
Dieser Rückgang der Friabilität scheint, auf Basis bisheriger Erfahrung, auf Trocknungsverluste der ungeschützten Pellets und damit auf eine damit einhergehende Verhärtung zurückzuführen sein.

Die **Zerfallszeiten der Paracetamol Pellets** liegen auch nach 6 Monaten Lagerzeit für die Kombinationen bis 50/50 bei maximal 32 Sekunden. Die Werte für das Verhältnis 60/40 liegen nach 6 Monaten zwischen 3 und 5 Minuten.

Pellets mit dem Verhältnis 70 / 30 zerfielen weder bei  $t_0$  noch nach 6 Monaten Lagerzeit.

Vergleich der **Zerfallswerte für HCT Pellets** nach einer 6 monatigen Lagerung sind keine signifikanten Unterschiede zu den Anfangswerten zu erkennen. Hierbei werden Zerfallswerte aller Formulierungen von 42 Sekunden nicht überschritten.

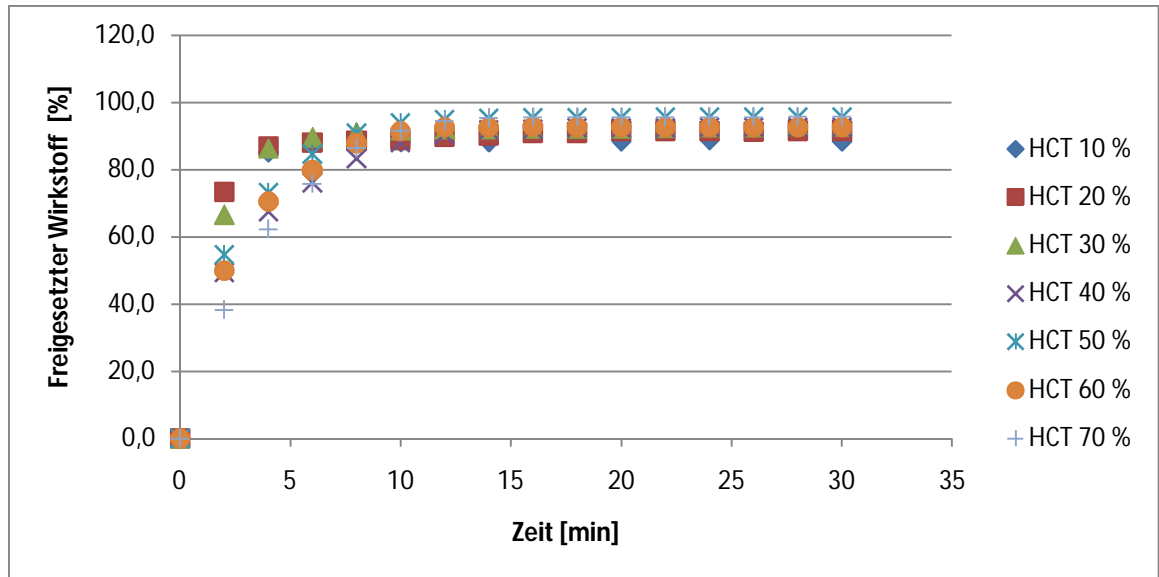
Die **Freisetzungprofile** sind vergleichbar mit denen von frisch hergestellten Pellets wie die Abb. 19 A + B verdeutlichen.



**Abb. 19 A: Freisetzungprofile von Paracetamol Pellets nach 6 Monaten Stabilität bei Raumtemperatur (n=3)** (NAPA = Paracetamol)

Hierbei ist zu erkennen, dass der oben erwähnte Nichtzerfall der Pelletkombination 70/30 zu einem veränderten Freisetzungprofil innerhalb der ersten

20 Minuten geführt hat. Im Verlaufe der Lagerung zeigen die Formulierungen mit den höchsten Wirkstoffgehalten eine Verzögerung der Freisetzung innerhalb der ersten 10 – 20 Minuten. In wieweit dies auf eine nachlassende Kraft von Crospovidone auf die Hydratation der Wirkstoffe zurückzuführen ist, muss noch weiter untersucht werden.



**Abb. 19 B: Freisetzungsprofile von HCT Pellets nach 6 Monaten Stabilität bei Raumtemperatur (n=3)**

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass, bis auf eine Ausnahme, die Freisetzungsprofile nach 6 Monaten Einlagerung bei Raumtemperatur zwar zu einer geringen Verzögerung neigen, aber nach 12 Minuten alle binäre Systeme über 90 % der Wirkstoffe freigesetzt haben.

In weiteren Untersuchungen sollten die Auswirkungen der Lagertemperatur und der relativen Luftfeuchtigkeit noch systematischer untersucht werden. Dabei sollte nicht außer Acht gelassen werden, dass Pellets in der Regel umhüllt werden, um gewisse Eigenschaften wie Magensaftresistenz oder zeitverzögerte Freisetzung zu erreichen und daher ohne die entsprechende schützende Lackierung nicht längere Zeit vor der Weiterverarbeitung gelagert werden sollten.



#### 4.1.12 Vergleich mit Pellets mit MCC als Pelletierhilfsmittel

Vergleicht man Formulierungen von Crospovidon mit vergleichbaren Formulierungen mit MCC, so stellt man fest, dass Formulierungen mit Crospovidon eine höhere Wassermenge zur Pelletisierung benötigen.

Die Begründung dieses Verhaltens wurde bereits unter 4.1.1 dargelegt.

Pellets, die auf Basis von MCC hergestellt wurden, zerfallen nicht, sondern bilden eine Matrix, aus der die Wirkstoffe entsprechend der Gleichung von Higuchi (1961, 1963) freigesetzt werden.

Als Abbildung 19 A-C werden Photoaufnahmen von Pellets mit den Wirkstoffanteilen 10,40 und 60 %, basierend auf Crospovidon und MCC, einander gegenüber gestellt. Betrachtet man die Oberfläche der verschiedenen Pellets, so erkennt man dass die MCC Pellets einen höheren Grad an **kugeligem Form** und Crospovidon Pellets eine glattere Pelletoberfläche aufweisen.

Pellets, die mit Crospovidon formuliert wurden, lassen Einschlüsse ebenso wie Partikel, die an den Pellets anhaften, erkennen. Darüber hinaus erscheinen alle Pellets, die einen hohen Anteil an Crospovidon (d.h. Pellets mit einem Anteil bis 50 % Crospovidon) aufweisen, im Vergleich zu den MCC Pellets ausgesprochen matt.

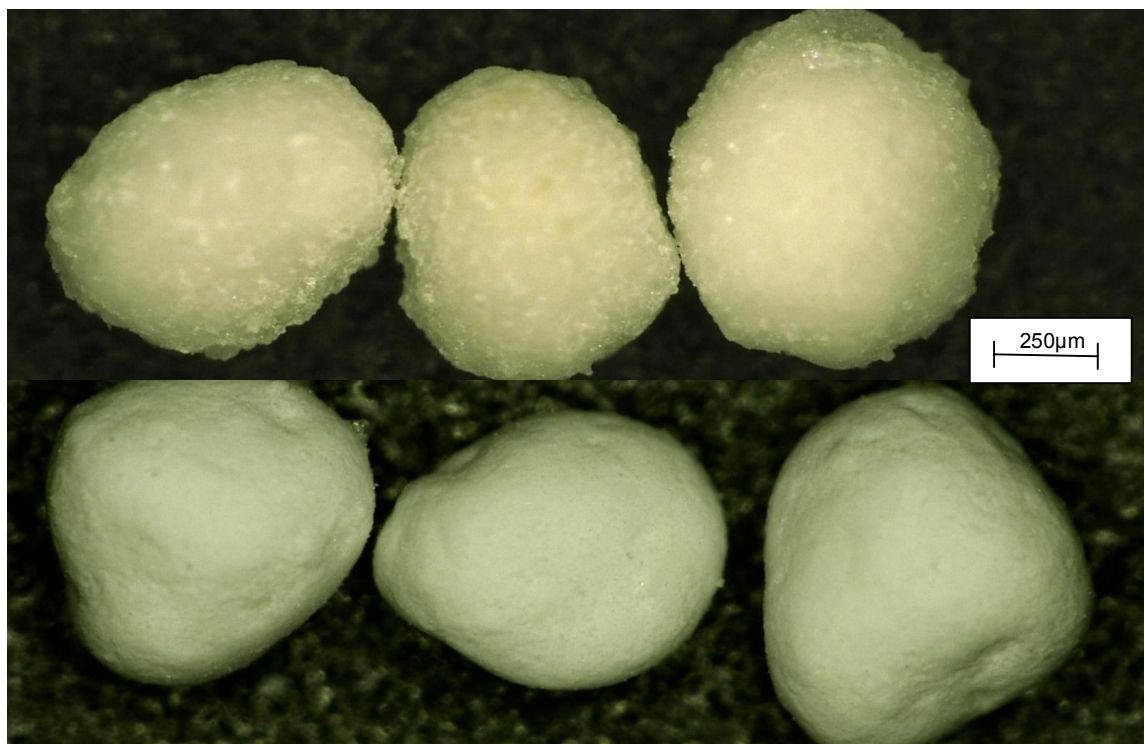
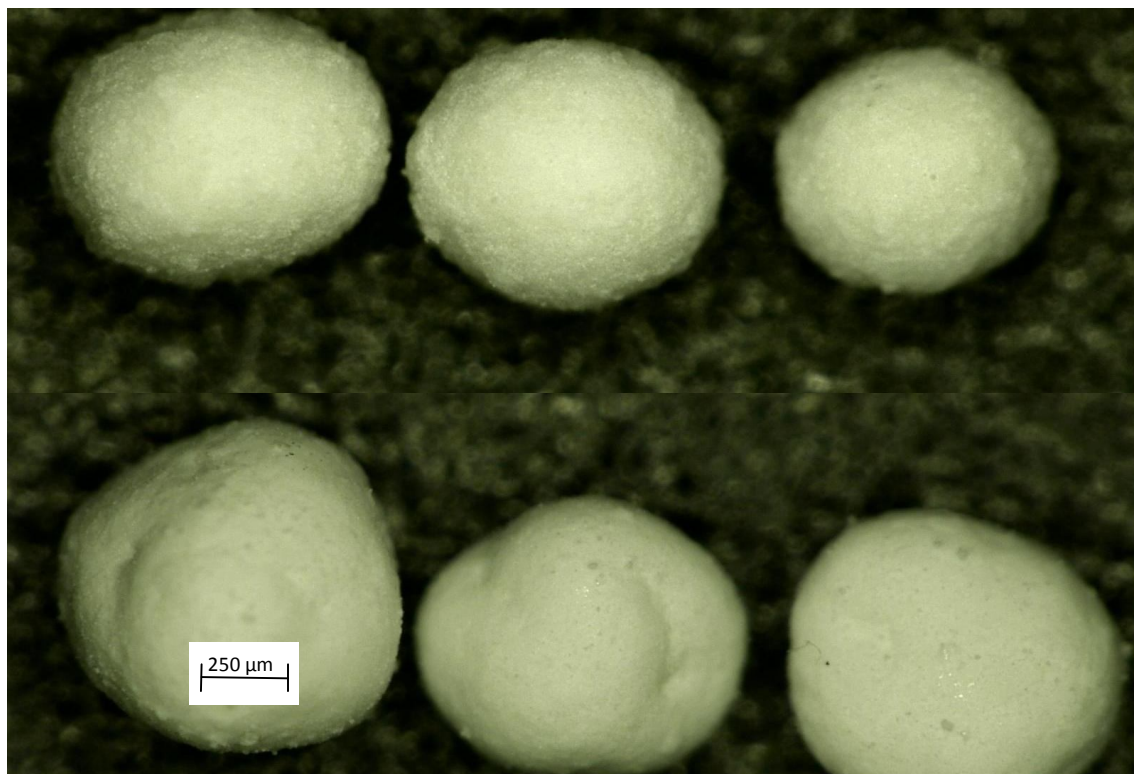
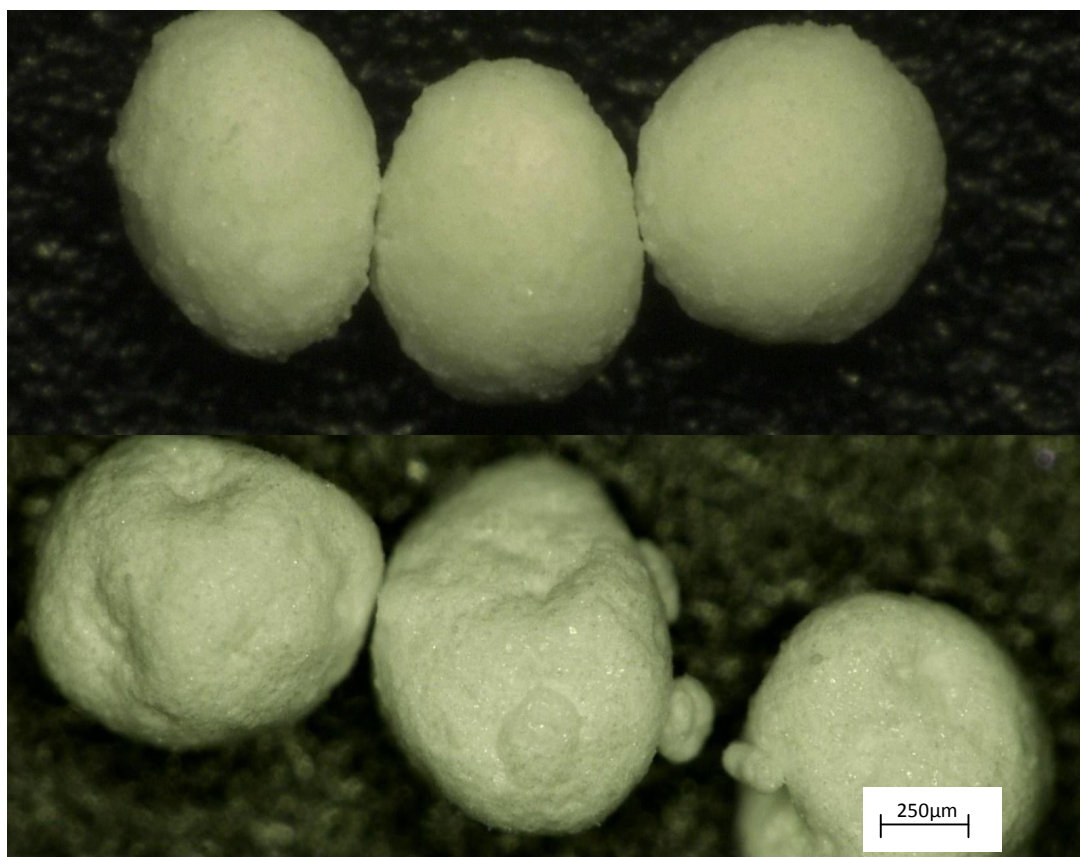


Abb.19 A: Pellets mit 10% Paracetamol; obere Reihe mit MCC; untere Reihe mit Crospovidon



**Abb. 19 B:** Pellets mit 40% Spironolacton; obere Reihe mit MCC; untere Reihe mit Crospovidon



**Abb. 19 C:** Pellets mit 40% Hydrochlorothiazid; obere Reihe mit MCC; untere Reihe mit Crospovidon

Als weiteren Aspekt wurde die **Partikelgrößenverteilung** als Tabelle 19 zusammengestellt.

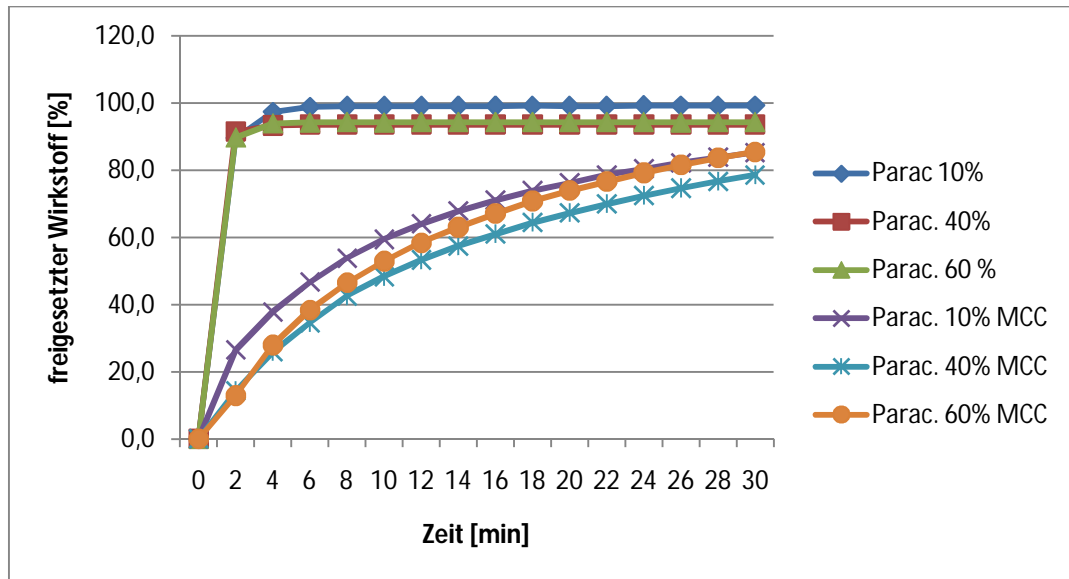
**Tabelle 19: Vergleichende Partikelgrößenverteilung**

Ausbeute [%]	Paracetamol			Hydrochlorothiazid			Spironolacton		
	< 710	710-1400	> 1400	< 710	710-1400	> 140	< 710	710-1400	>1400
Crospovidon	%	%	%	%	%	%	%	%	%
10	10,6	89,4	0,1	14,8	85,4	0,1	20,7	79,3	0,1
20	9,6	90,1	0,3	18,8	80,3	0,9	15,6	84,2	0,1
30	6,5	93,3	0,2	8,1	91,3	0,6	13,3	86,3	0,1
40	5,9	94,0	0,1	10,7	89,2	0,1	11,9	87,7	0,1
50	7,9	92,1	0,1	11,2	88,7	0,1	11,0	88,7	0,1
60	5,6	94,2	0,2	12,5	87,4	0,1	9,5	90,1	0,1
MCC									
10	2,6	87,8	9,4	7,8	89,3	2,3	3,8	94,3	1,3
40	0,8	93,5	5,6	2,1	88,6	8,9	4,9	92,7	1,8
60	4,4	94,1	1,1	5,7	92,1	1,3	5,6	89,7	4,5

Vergleicht man die Partikelgrößenverteilung, so wird deutlich, dass die mit MCC hergestellten Pellets einen kleineren Anteil am abgesiebten Feinanteil (< 710 µm) haben und einen signifikant höheren Anteil an Grobkorn (> 1400 µm) aufweisen. Dies gilt für alle drei Wirkstoffe.

Dies führt zu der Bewertung, dass es bei den MCC Formulierungen zu einem höheren Bindungseffekt als bei Crospovidon Pellets kommt.

In den Abbildungen 20 A – C werden die Profile der **Wirkstofffreisetzung** bei den Pellets mit beiden Pelletierhilfsmittel verglichen. Hierbei sind erhebliche Unterschiede festzustellen.

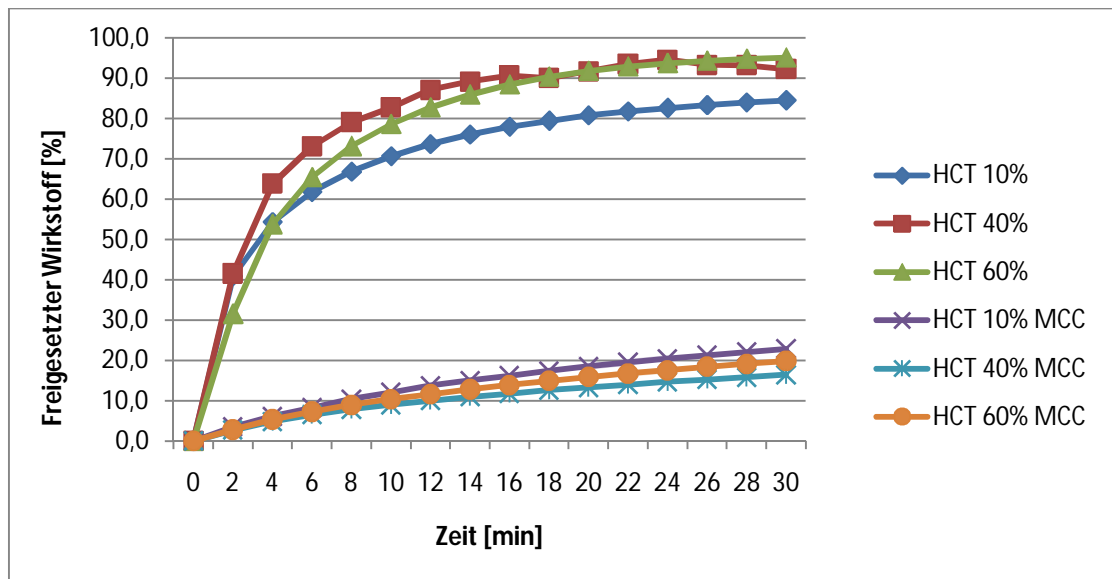


**Abb. 20A: Freisetzungprofil von Paracetamol Pellets;(n=3)**

Die Legende gibt das Pelletierhilfsmittel und den Wirkstoffanteil der Pellets wieder. Parac. = Paracetamol  
MCC : mikrokristalline Cellulose Die mit Parac. gekennzeichneten Formulierungen enthalten Crospovidon

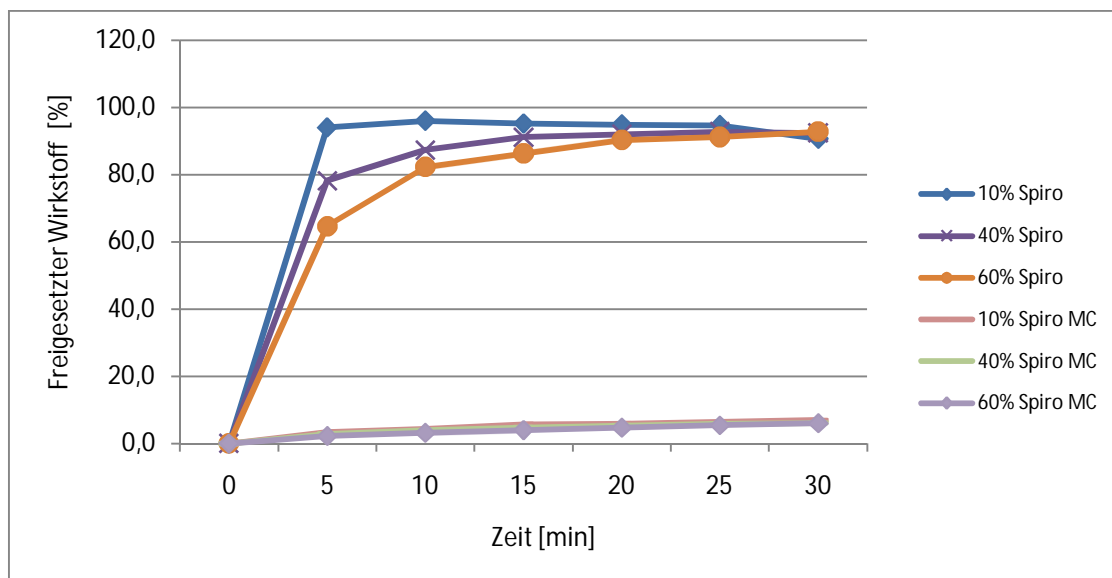
Im Gegensatz zu der schnellen Freisetzung der Wirkstoffe aus den Crospovidon Formulierungen ist die Freigabe der Wirkstoffe aus den MCC basierenden Formulierungen deutlich verzögert und nur partiell innerhalb der verglichenen 30 Minuten.

Entsprechend der Löslichkeit der einzelnen Wirkstoffe werden nach 20 Minuten ca. 75 % leicht lösliches Paracetamol, 15 % HCT oder gar nur 5 % Spirolacton freigesetzt. Dabei variieren die Wirkstoffstärken der MCC Formulierungen entsprechend der abnehmenden Löslichkeit der Wirkstoffe immer weniger.



**Abb. 20 B: Freisetzungprofil von Hydrothiazid Pellets; (n=3)**

Die Legende gibt das Pelletisierungshilfsmittel und den Wirkstoffanteil der Pellets wieder. HCT = Hydrochlorothiazid Die mit HCT gekennzeichneten Formulierungen enthalten Crospovidon



**Abb. 20 C: Freisetzungprofil von Spironolacton Pellets;(n=3)**

Die Legende gibt das Pelletisierungshilfsmittel und den Wirkstoffanteil der Pellets wieder. Spiro = Spironolacton Die mit Spiro gekennzeichneten Formulierungen enthalten Crospovidon

In allen Fällen zeigten die MCC Pellets jedoch auf Grund der schlechten Zerfallseigenschaften ein Matrixverhalten der Freisetzung. Dies bedeutet, dass

sich der Wirkstoff langsam aus dem Pellet herauslöst und ein Gerüst aus Pelletierhilfsmittel zurückbleibt.

Nach seiner Arbeit zur Freisetzung von Wirkstoffen aus Salben [Higuchi, 1961] untersuchte Higuchi auch die Wirkstofffreisetzung durch dreidimensionales Auswaschen oder Extraktion des Wirkstoffs aus Pellets [Higuchi, 1963].

Unter Auswaschen durch eine Waschflüssigkeit wird das Eindringen der Flüssigkeit in die Wirkstoffmatrix durch Poren, Bruchstellen und intergranuläre Bereiche definiert. Der Wirkstoff löst sich langsam in der Waschflüssigkeit und diffundiert aus der Matrix durch die Bruchstellen und kapillaren Kanäle, die mit Waschflüssigkeit gefüllt sind.

Unter Extraktion wird ein einfacher Diffusionsprozess des Wirkstoffes aus einer homogenen Matrix verstanden. Es wird angenommen, dass der Wirkstoff sukzessive aus der Kristallform in die uniforme Matrixstruktur und aus dieser in das Lösungsmittel übergeht. [Higuchi, 1963]

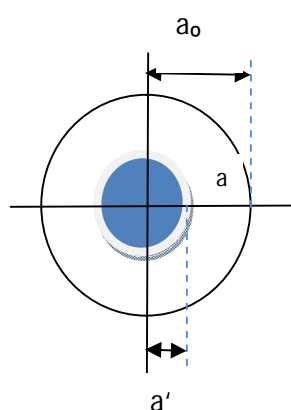


Abb. 21: schematische  
Abbildung eines teilweise  
extrahierten Pellet

(entnommen: Higuchi, 1963)

Diese schematische Abbildung 21 stellt die Wirkstoffverteilung in einem teilweise extrahierten Pellet dar.

Es wird davon ausgegangen, dass eine klare Front zwischen dem teilweise ausgewaschenen oder extrahierten Anteil des Pellets und dem noch unberührten Anteil existiert.

$a_0$  = der Radius des ganzen Pellets

$a'$  = der Radius des nicht extrahierten Pellet

$a$  = der Abstand eines Punktes zum Pelletmittelpunkt

Unter der Annahme, dass  $A$  (der gesamte Betrag an Wirkstoff in der Matrix pro Volumeneinheit)  $\gg C_s$  (die Löslichkeit des Produktes in dem Lösungsmittel) kann angenommen werden, dass ein Fließgleichgewicht während des Auswaschens oder Extrahieren vorliegt.

Es ist in einem solchen System zwingend, dass der Konzentrationsgradient grundsätzlich null für die Bedingung  $a < a'$  ist. Die Konzentration in dem betrachteten Bereich zwischen  $a'$  und  $a_0$  wird eine Funktion von  $a$  sein.

Unter diesem Rahmen gilt für die Freisetzung das 1. Ficksche Gesetz

$$\frac{SdQ}{dt} = -4\pi a^2 D \frac{dC}{da} \quad (\text{Gleichung 5})$$

wobei S für die Fläche, in der  $a' \leq a \leq a_0$  gilt,  $dQ/dt$  für die freigesetzte Menge des Arzneistoffes pro Zeiteinheit, D für Diffusionskoeffizient des Wirkstoffs im Lösungsmedium sowie C für die Löslichkeit des Wirkstoffs im Lösungsmittel stehen[Higuchi, 1963].

Entscheidend für die Wirkstofffreigabe ist der Konzentrationsgradient zwischen Lösungsmedium und Diffusionsgrenzfläche. Aus der Higuchi-Gleichung ist ersichtlich, dass die freigesetzte Wirkstoffmenge pro Flächeneinheit eine Funktion der Zeit darstellt. Daraus folgt, dass die gesamte freigesetzte Wirkstoffmenge dabei umso größer ist, je größer die Gesamtoberfläche ist, die vom Lösungsmedium bedeckt wird. Vereinfacht man die Gleichung auf

$$y = k * \sqrt{t}, \quad (\text{Gleichung 6})$$

wobei y den Anteil an freigesetztem Wirkstoff in % und k eine Konstante darstellt, die unter anderem den Diffusionskoeffizienten enthält, so entsteht ein Zeit / Freisetzungdiagramm.

In dem Fall eines Matrixverhaltens verläuft die  $\sqrt{t}$ -Kurve für die Freisetzungswerte unter 60% als Gerade [Higuchi, 1963]. Da die in der Diffusionsschicht befindliche Wirkstoffmenge nicht berücksichtigt wird, gilt die oben genannte Einschränkung. Ebenso muss beachtet werden, dass sowohl die Sink-Bedingungen als auch „burst-Effekt“ bzw. „lag-time“ Korrekturen eintreten können.

Unter Einhaltung der Sinkbedingungen versteht man bei Freisetzungsprüfungen, dass die Konzentration des zu prüfenden Wirkstoffs im Freisetzungsmedium 30% der Sättigungskonzentration nicht überschreiten sollte.

Die Menge an ungelöstem Wirkstoff in der Matrix muss deutlich größer sein als dessen Sättigungslöslichkeit, damit ein gleichmäßiges Konzentrationsgefälle vorliegt [Higuchi, 1963].

Anhand der Beispiele der drei MCC – Formulierungen sind als Abbildung 22 A – C der erwartete Kurvenverlauf für ein Matrixverhalten zu erkennen.

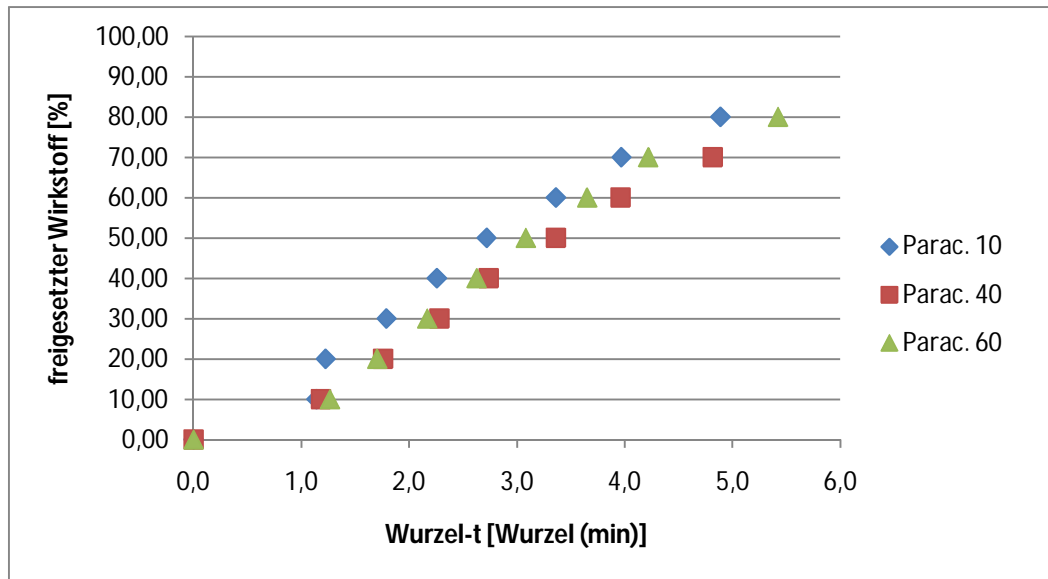


Abb. 22 A: Darstellung des Matrixverhaltens der Paracetamol Pellets 10, 40, und 60 % mit MCC. (n=3)

Entsprechend der Higuchi Gleichung ist für alle Werte zwischen 20 und 60 % freigesetzten Wirkstoffs eine Gerade zu erwarten..

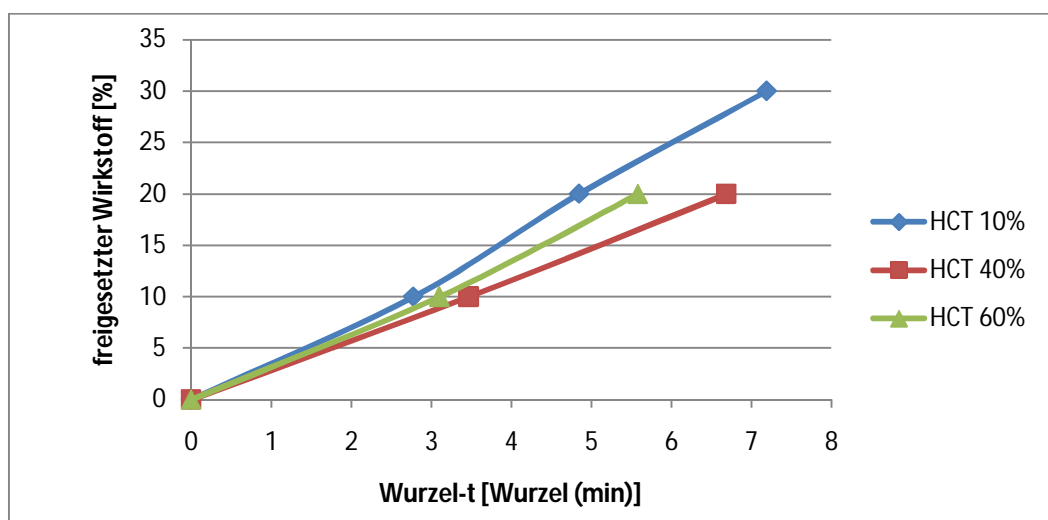
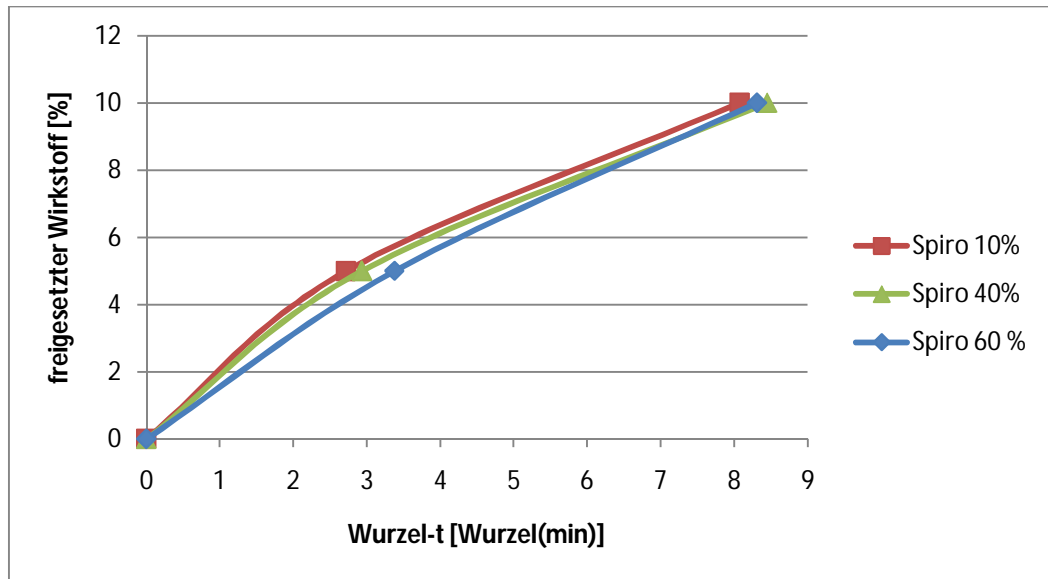


Abb. 22 B: Darstellung des Matrixverhaltens der HCT Pellets 10, 40, und 60 % mit MCC (n=3)





. Abb. 22 C: Darstellung des Matrixverhaltens der Spirolacton Pellets 10, 40, und 60 % mit MCC (n =3)

Da die Löslichkeit ein wichtiger Parameter in der Higuchi - Gleichung ist, kann erwartet werden, dass im vorliegenden Fall die Freisetzung für schwer lösliche Wirkstoffe deutlich langsamer ist.

Entsprechend des fehlenden Zerfalls der MCC basierten Formulierungen und dem Matrixverhalten bei der Freisetzung wurde erwartet, dass die Freisetzungprofile nicht die Anforderungsprofile an schnell freisetzende Formulierungen erfüllen werden.

Die erhaltenen Ergebnisse geben einen klaren Hinweis, dass MCC nicht die erste Wahl als Pelletierhilfsmittel für schwerer lösliche Wirkstoffe wie Hydrochlorothiazid und Spironolacton ist, sofern eine schnelle Freisetzung gewünscht wird.

Dies ist daher auch ein Grund dafür, dass weiterhin nach Stoffen gesucht wird, die einerseits die Vorteile der mikrokristallinen Cellulose wie mechanische Festigkeit und rheologisches Verhalten haben, aber andererseits auch den Zerfall und die schnelle Freisetzung von Wirkstoffen ohne weitere Zusatzstoffe ermöglichen.

---

## 4.2 Einfluss von thermischer Belastung auf Crospovidon

### 4.2.1 Einfluss der thermischen Belastung bei 2 h und 24 h bei 105 °C

Die Suche nach neuen Pelletierhilfsmittel als Ersatz für mikrokristalline Cellulose, deren Nachteile bereits erörtert wurden, führte u.a. zum Einsatz von Carrageenanen. Aus den vielen vorhandenen Carrageenotypen wurde  $\kappa$ -Carrageenan als der am besten einsetzbare Pelletierhilfsstoff umfänglich untersucht und bewertet [Bornhöft (2005 A+B), Thommes, (2006 A+B)].

Der Trocknungsprozess von  $\kappa$ -Carrageenan Pellets stellte einen kritischen Prozessschritt dar, der entscheidenden Einfluss auf die Pelleteigenschaften ausübt. Insbesondere bei Trocknungstemperaturen  $> 80$  °C nahmen die Zerfallszeit, die Freisetzung sowie die Bruchkraft ab. Dieser Effekt wurde der Fragmentierung des  $\kappa$ -Carrageenan-Moleküls durch die thermische Belastung zugeschrieben [Thommes, 2007].

Im Rahmen dieser Arbeit wurde daher auch auf den Einfluss von thermischer Belastung auf die Pelleteigenschaften eingegangen. Dabei wurde bestätigt, dass sich höhere Temperaturen auf den Zerfall und das Freisetzungsprofil auswirken.

In Bezug auf die festzulegenden Temperaturen wurden die Pellets der binären Systeme mit den drei Wirkstoffen entsprechend den Anforderungen der Europäischen Pharmakopöe [Ph. Eur.] hinsichtlich des Trocknungsverlustes

- einer thermischen Belastung bei 105 °C und 2 Stunden, sowie
- einer thermischen Belastung bei 105 °C und 24 Stunden

ausgesetzt und den Freisetzungsprofilen von unbehandelten Wirkstoffpellets gegenübergestellt.

Wie die nachfolgenden Abbildungen (23 A – C, 24 A – C und 25 A – B) zeigen, verändern sich die Freisetzungsprofile mit zunehmender thermischer Belastung in der Form, dass Pellets mit höheren Beladungen ( $> 40$  % Wirkstoffanteil) zeitverzögert freisetzen.

Diese Veränderungen sind insbesondere bei Pellets mit Paracetamol und Spironolacton nach 24 Stunden bei 105 °C zu finden. Bei Hydrochlorothiazid sind diese Veränderungen ebenfalls vorhanden aber schwächer ausgeprägt.

Daher war zu prüfen, was für diese Veränderung verantwortlich ist, und welche Auswirkungen auf andere Prozessparameter noch entstanden.

Verändert sich nach thermischer Belastung der Wirkstoff in seiner Struktur oder ändert sich das physiko-chemische Verhalten von Crospovidon?

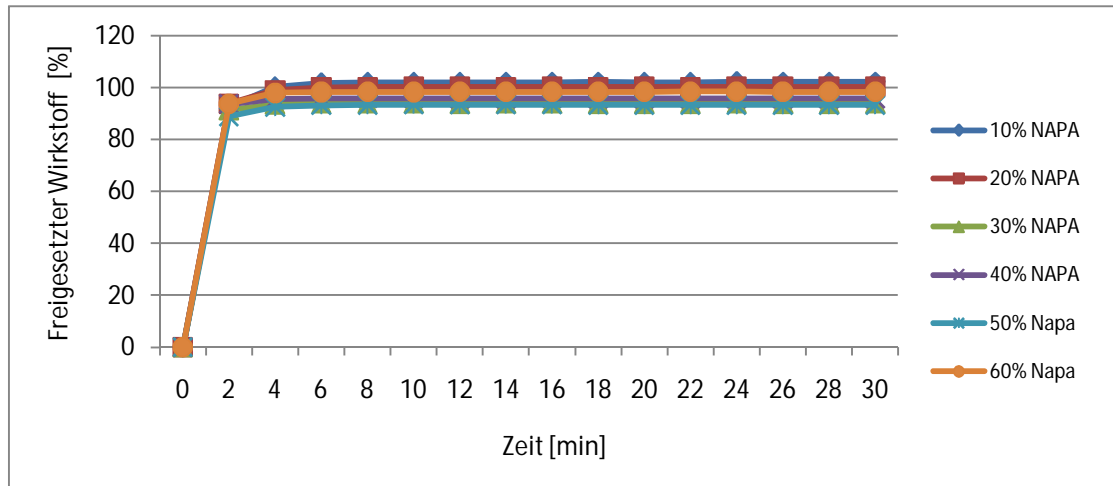


Abb. 23 A: Freisetzung Paracetamol Pellets unbehandelt (n=3) NAPA = Paracetamol

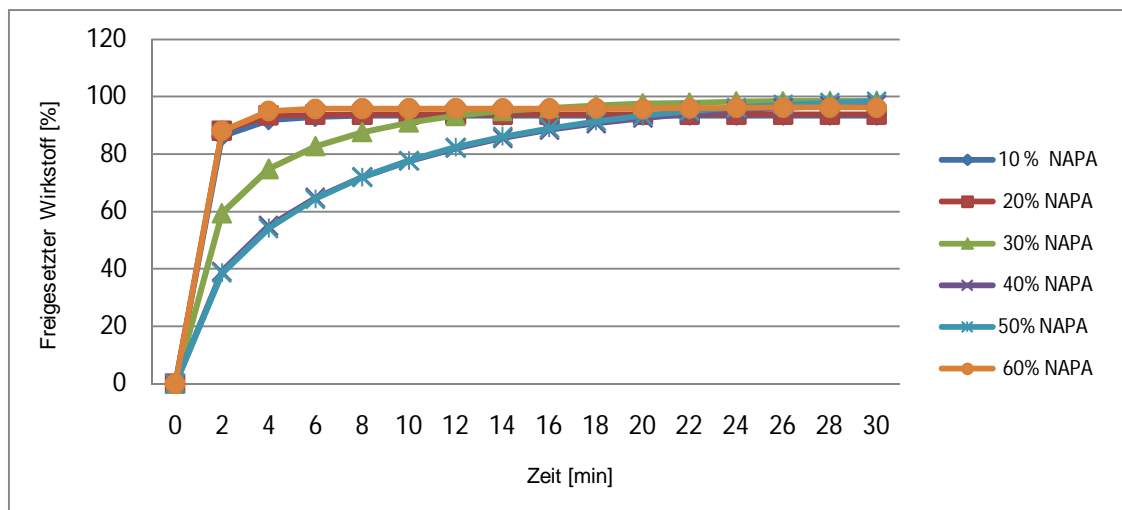


Abb. 23 B: Freisetzung Paracetamol Pellets nach 2 Stunden 105 °C (n=3)

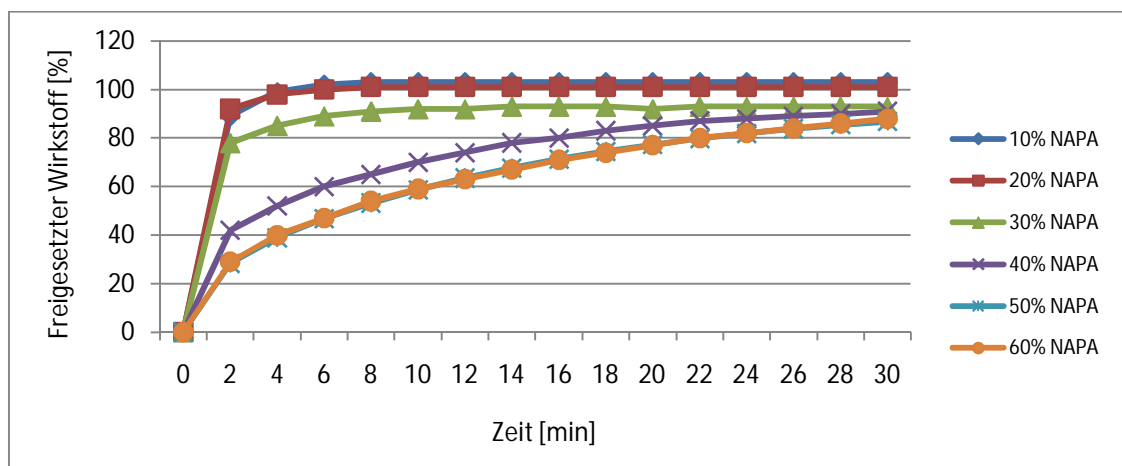


Abb. 23 C: Freisetzung Paracetamol Pellets nach 24 Stunden 105 °C (n=3)

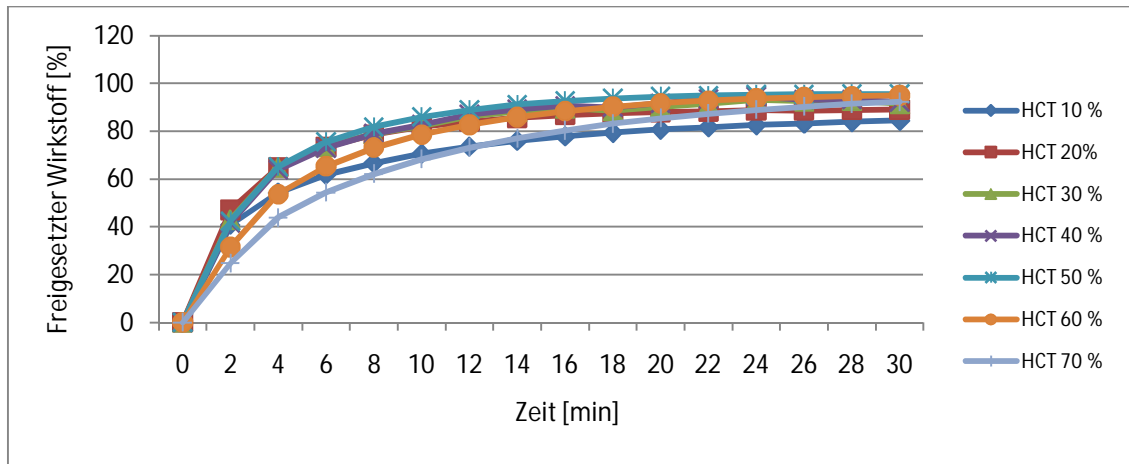


Abb. 24 A: Freisetzung Hydrochlorothiazid Pellets unbehandelt (n=3) HCT = Hydrochlorothiazid

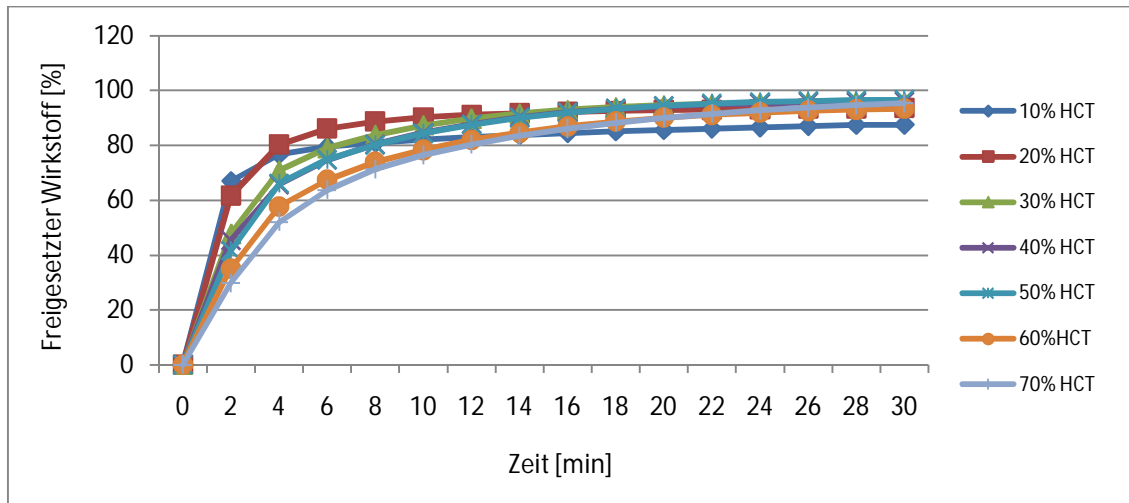


Abb. 24 B: Freisetzung Hydrochlorothiazid Pellets nach 2 Stunden 105 °C (n=3)

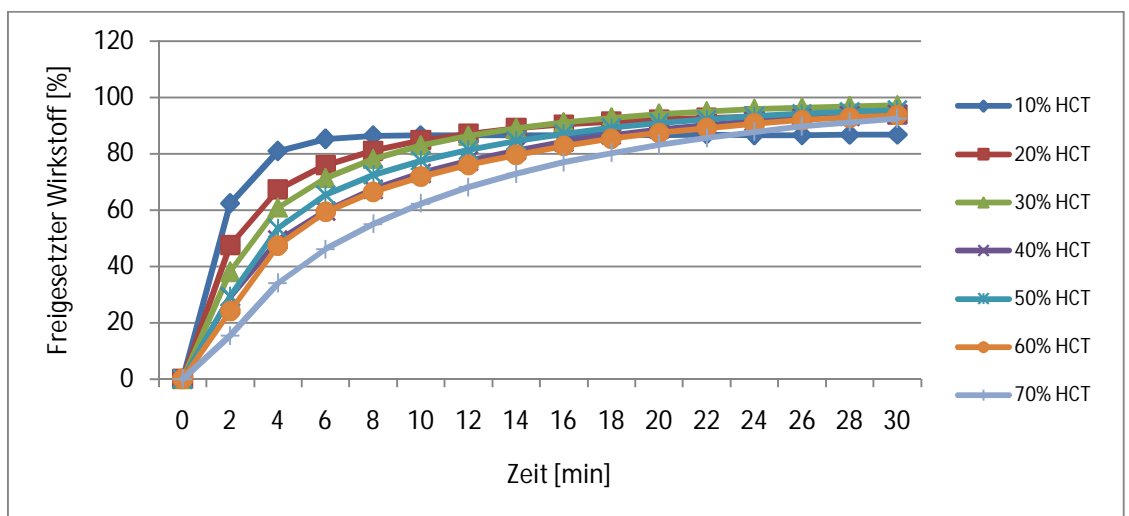


Abb. 24 C: Freisetzung Hydrochlorothiazid Pellets nach 24 Stunden 105 °C (n=3)

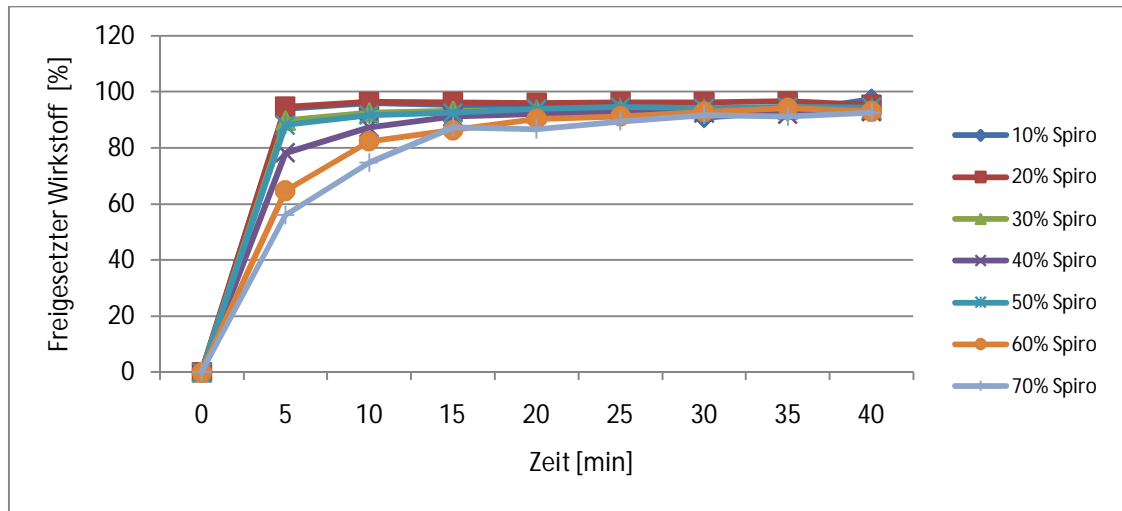


Abb. 25 A: Freisetzung Spironolacton Pellets unbehandelt (n=3) Spiro = Spironolacton

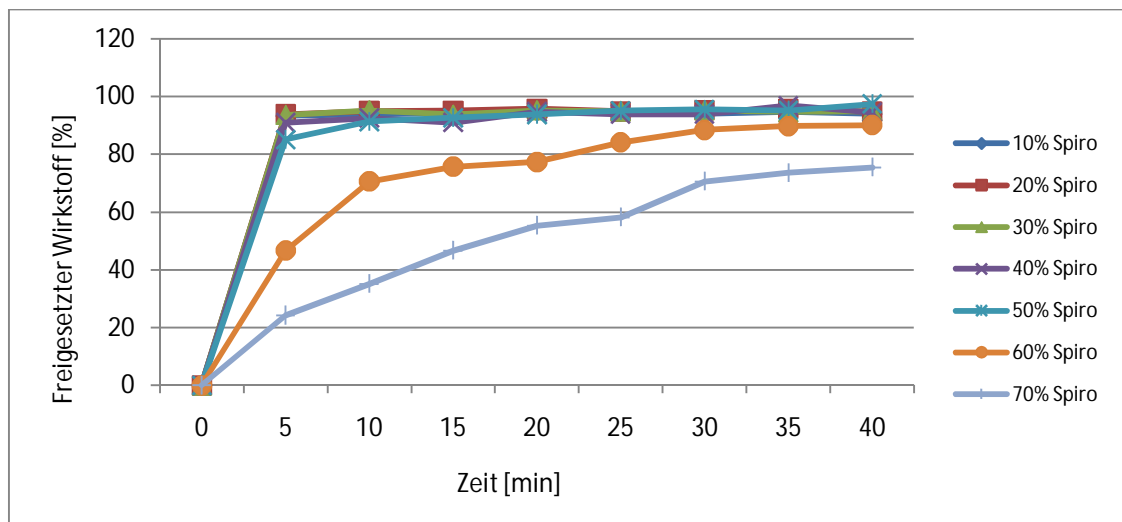


Abb. 25 B: Freisetzung Spironolacton Pellets nach 24 Stunden 105 °C (n=3)

Bei Paracetamol Pellets 24 °C / 24 h kann man die Veränderungen zu nicht behandelten Pellets am deutlichsten sehen. Es betrifft im Wesentlichen Beladungen mit 40% und mehr. Die Verzögerungen der Freisetzung gehen mit dem höher werdenden Wirkstoffanteil einher.

Da die Wirkstoffmengen alle schlussendlich freigesetzt werden, könnte die thermische Belastung nicht so sehr auf den Wirkstoff sondern mehr auf das Polymer Einfluss genommen haben. Eine Erklärung für dieses Verhalten könnte darin liegen, dass die Sprengkraft und die Kapazität der Lösungsvermittlung des Crospovidon durch die thermische Belastung reduziert wurden. Davon ließe sich ableiten, warum die niedrig dosierten Pellets mit allen Wirkstoffen nach thermischer Belastung nur marginale Veränderungen der Frei

setzungskurve zeigen, während Dosierungen über 50 % deutliche Verzögerungen aufweisen.

Im Bereich der Wirkstoffbeladung von 40 bis 50 % scheint es eine Schwelle zu geben, an der der abnehmende Crospovidongehalt für eine schnelle Hydratation der Wirkstoffpartikel nicht mehr ausreicht.

Die gleichen Beobachtungen konnten auch bei den anderen Wirkstoffen festgestellt werden. Desweiteren kann man den Einfluss der Löslichkeit der Wirkstoffe auf das Freisetzungsverhalten erkennen. In den Profilen sieht man, dass mit abnehmender Löslichkeit des Wirkstoffs die Verzögerung der Freisetzung bei hohen Beladungen zunimmt. Dies führt zur Annahme, dass nach thermischer Belastung von Crospovidon die Kapazität zur Hydratation der Wirkstoffpartikel mit abnehmender Löslichkeit des Wirkstoffes geringer wird.

#### **4.2.2 Strukturveränderung nach thermischer Belastung**

Da es keine Hinweise darauf gibt, dass sich die Wirkstoffe strukturell nach thermischer Belastung verändert haben, liegt die Vermutung nahe, dass sich die Eigenschaften von Crospovidon unter der thermischen Belastung verändert haben.

Um etwaige Veränderungen der Struktur von Crospovidon nachweisen zu können, wurden verschiedene, analytische Verfahren angewandt. Insbesondere wurden Messungen von Adsorption und Desorption, der Laserdiffraktometrie, sowie der dynamischen Differenzkalorimetrie durchgeführt. Darüber hinaus wurde mit der Rasterelektronenmikroskopie Einblicke in die Oberfläche von Crospovidon erhalten.

##### **4.2.2.1 Sorptionsisothermen**

Im Gleichgewichtszustand kann die Beziehung zwischen Wassergehalt eines Materials und Gleichgewichtsfeuchte durch eine Kurve, die **Sorptionsisotherme**, wie in der Abbildung 26 A - C, grafisch dargestellt werden.

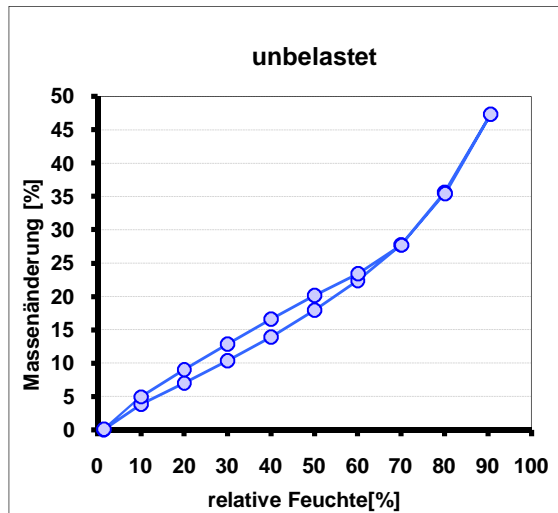


Abb. 26 A: Sorptionsisothermen von Crospovidon

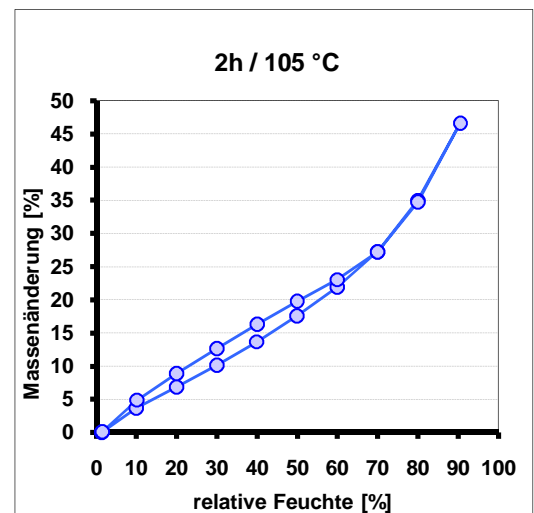


Abb. 26 B: Sorptionsisothermen von Crospovidon

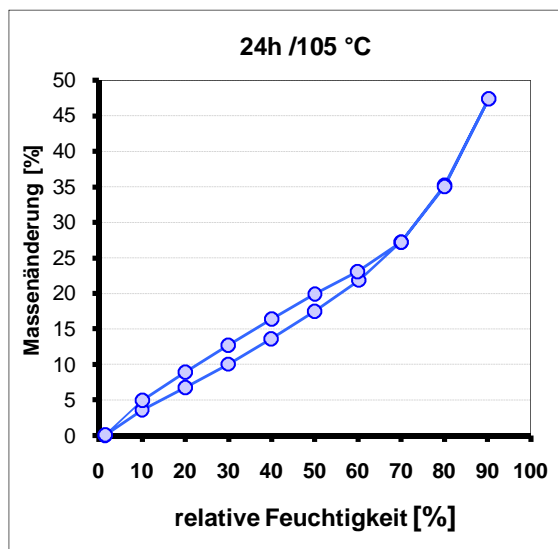


Abb. 26 C: Sorptionsisothermen von Crospovidon

Für jeden Feuchtwert der Luft zeigt die Kurve den entsprechenden Wassergehaltswert des Materials bei einer gegebenen konstanten Temperatur. Bedingt durch die Komplexität der Sorptionsvorgänge können die Isothermen nicht rechnerisch bestimmt werden, sondern müssen experimentell aufgenommen werden.

Die Messung der **Sorptionsisotherme** von Crospovidon ergab, dass bei den gefundenen Werten keine signifikanten Unterschiede zwischen thermisch belasteten und unbelasteten Muster festgestellt werden konnten. Die Adsorption von Wasser war, wie den Abbildungen 26 A –C zu entnehmen ist, bei allen Mustern gleich.

Diese Ergebnisse führen zu der Bewertung, dass bei Crospovidon keine Veränderungen durch den Trocknungsverlauf aufgetreten sind.

#### **4.2.2.2 Glasübergangstemperatur**

Die thermische Belastung führte jedoch zu einer deutlichen Verschiebung der **Glasübergangstemperatur**.

Die Glasübergangstemperatur ( $T_g$ ) ist eine der wichtigsten Kenngrößen der Polymere und vermittelt einen Anhaltspunkt über die Formbeständigkeit des Polymers bei Wärmeeinwirkung. Die Glasübergangstemperatur ist die Temperatur, bei der vollständig oder teilweise amorphe Polymere von dem hochviskosen oder gummiartigen, flexiblen Zustand in den glasartigen oder hart elastischen spröden Zustand übergehen.

Die Glasübergangstemperatur hängt im Wesentlichen von der Struktur der Polymere ab. Zur Bestimmung von Glasübergangstemperaturen dienen thermische und mechanische Messmethoden. Unter den thermischen Methoden wird die DSC (Differential Scanning Calorimetry) wegen der einfachen Handhabung bevorzugt.

Im vorliegenden Fall wurde die thermische DSC Messmethode angewandt. Hierbei werden auftretende Wärmestromdifferenzen zwischen einer Probe und einer Vergleichsprobe gemessen, während diese einem vorgegebenen Temperatur / Zeitprogramm unterworfen sind.

Das Gerät besitzt eine definierte Wärmeleitstrecke zwischen Probe und Referenzprobe, so dass diese für Wärmemengen kalibrierbar sind. In diesem Fall ist die auftretende Temperaturdifferenz proportional zum Wärmestrom.

Dabei wird als Onset Temperatur der Zeitpunkt bezeichnet, bei dem sich die Kurve von der Basislinie abhebt. Den Punkt, bei dem die Kurve den Basiswert wieder schneidet, bezeichnet man als extrapolierten Onset Punkt. Der Mittelwert ist das arithmetische Mittel zwischen den beiden Onset Punkten.

Die mit dieser Methode ermittelten Werte sind in der nachfolgenden Tabelle 20 zusammengefasst.



Tabelle 20: Zusammenstellung der ermittelten Glasübergangswerte für Crospovidon

Crospovidon	Glasübergangstemperatur		
	Einwaage mg	Onset [°C]	Mittelwert [°C]
unbelastet	3,58	110,4	113,2
	3,49	113,7	114,9
2 h / 105°C	3,29	97,6	102,3
	3,45	97,3	102,4
6 h / 105°C	3,45	70,5	82,8
	3,18	76,4	82,8
12 h / 105°C	3,28	76,2	87,4
	3,40	74,9	87,5
24 h / 40°C	3,33	82,6	95,4
	3,23	89,9	96,8
24h / 60°C	3,27	65,9	81,4
	3,35	62,6	81,5
24 h / 105°C	3,05	70,6	83,5
	3,01	68,3	83,8
48 h / 105°C	3,52	62,2	79,8
	3,10	62,4	79,2

Als graphische Auswertung der Tabelle 20 zeigt Abbildung 27 deutlich, dass sich die Glasübergangstemperatur sich mit zunehmender thermischer Belastung deutlich erniedrigt. Dies indiziert, dass sich das Polymer durch die Belastung verändert.

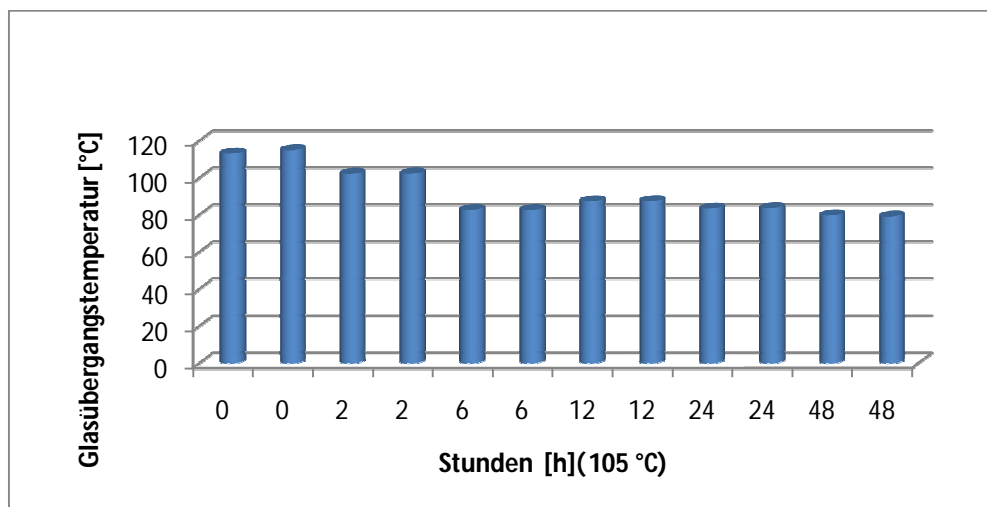


Abb. 27: Veränderung der Glasübergangstemperatur mit zunehmender thermischen Belastung. Belastung 0 h = unbehandelt

Aus den Werten ist zu entnehmen, dass es zu einer Veränderung des Polymers gekommen sein muss. Eine Erklärung für eine solche Veränderung könnte eine Verdichtung der Netzstruktur durch den zusätzlichen Wasserentzug sein. Daher war zu prüfen, ob die thermische Belastung zu einer Art von Sinterung geführt hat.

#### 4.2.2.3 Laserdiffraktometrie

Zur Überprüfung dieser Frage wurden getrocknetes und ungetrocknetes Crospovidon mittels der **Laserdiffraktometrie** untersucht. Die Abbildung 29 gibt das Ergebnis der Partikelgrößenmessung wieder.

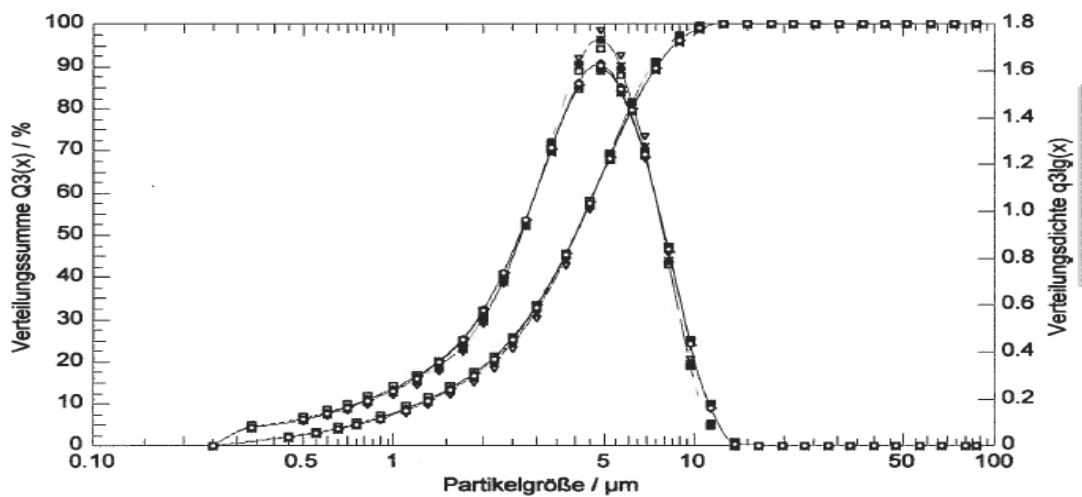


Abb. 29: Laserdiffraktometrie von unbehandeltem und behandeltem Crospovidon  
(n=3)

Da die Laserdiffraktometrie in der obigen Dreifachmessung keine Unterschiede zwischen dem behandelten und dem unbehandelten Crospovidon zeigt, führte dies zu der Schlussfolgerung, dass es während der thermischen Belastung weder zu einer Verschmelzung noch zu einer Sinterung des Pelletierhilfsstoff gekommen ist.

Da sich die Partikelgrößen also während der thermischen Belastung nicht verändern, scheint die Veränderung mehr einer inneren Verdichtung ohne Volumenzu- oder Abnahme wie bei MCC basierten Pellets zu gleichen. Solch ein Prozess könnte zu der Reaktion führen, dass Pellets mit einer höheren

Wirkstoffkonzentration die Penetration durch Wasser erschweren, verglichen mit Pellets, die einen höheren Anteil an Crospovidon enthalten.

In der Arbeit von Sinha (2007) wurde darauf hingewiesen, dass das Verhalten von Pellets durch viele Variable während der Extrusion, der Spheronisierung sowie der Trocknung beeinflusst werden. Sowohl die Trocknungstechnologie als auch die Trocknungstemperatur haben einen beachtlichen Einfluss auf die Pelletstruktur und die Eigenschaften.

Höhere Temperaturen führten zu einer Reduzierung der Friabilität. Einen wesentlichen Einfluss hatten die Trocknungstemperaturen auf die Freisetzung des Wirkstoffes. Mit zunehmender Temperatur verlief die Freisetzung langsamer.

#### 4.2.2.5 Rasterelektronenmikroskopie

Zur weiteren Abklärung der Frage wurden die getrockneten und ungetrockneten Muster von Crospovidon ebenfalls mit Hilfe des Rasterelektronenmikroskops untersucht. Dabei kann ein leichter Unterschied wie z.B. die dichtere Packung der einzelnen Partikel auf den Abbildungen 28 A – B nach entsprechender thermischer Belastung wahrgenommen werden.

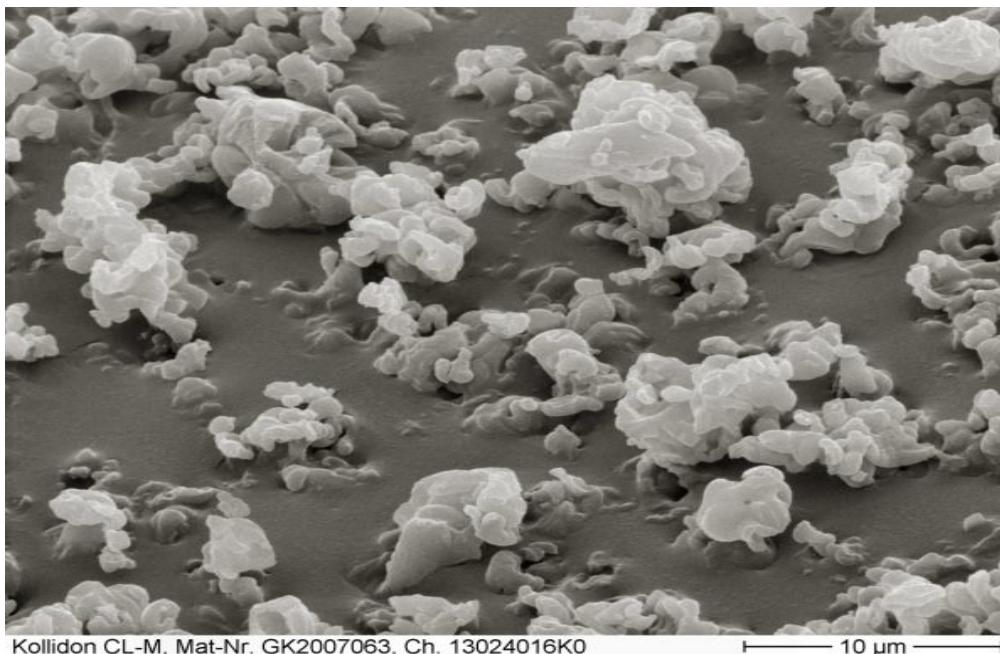
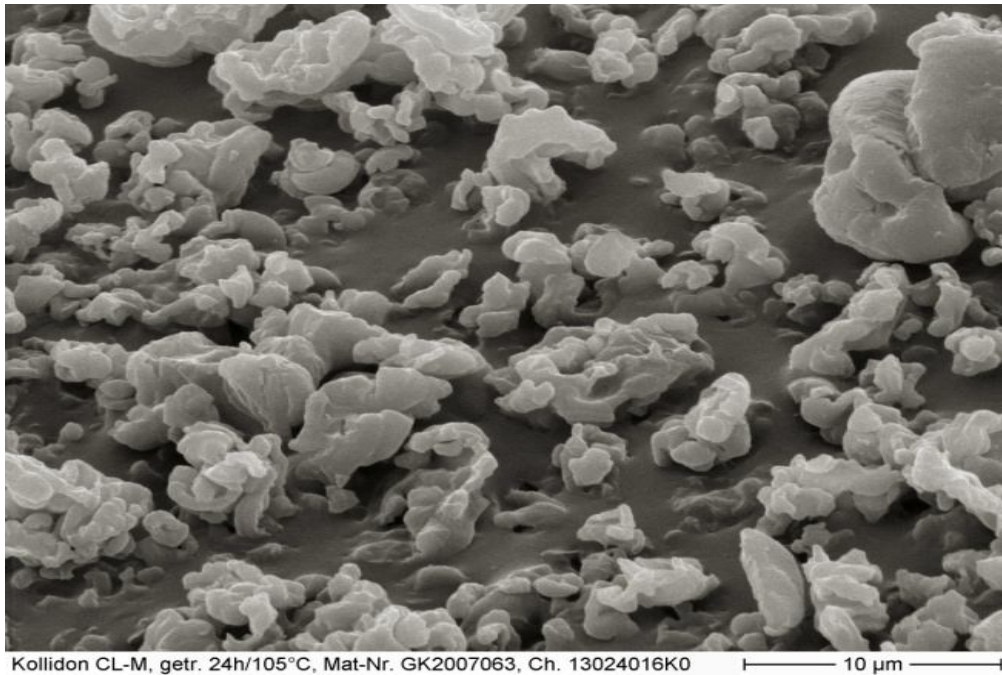


Abb. 28 A: unbehandeltes Crospovidon



**Abb. 28 B: Crospovidon nach 24 h / 105 °C**

Der Vergleich der beiden Aufnahmen gibt keinen Hinweis auf eine Veränderung der Popkorn - Struktur, aber es scheint, dass die Partikel sich verdichtet haben.

#### 4.2.3 Freisetzungprofile thermischer belasteter Pellets

Es wurde festgestellt, dass die Temperaturbelastung von Crospovidon seine Eigenschaften in Bezug auf die Zerfallszeit und das Freisetzungprofil verändert. In der Regel besteht ein klares Verhältnis von Zerfallszeit und Freisetzungverhalten. Tabelle 16 gibt einen Überblick über die Veränderungen der Zerfallszeiten unter den jeweiligen Versuchsbedingungen.

**Tabelle 21: Vergleich der Zerfallszeiten von unbehandelten und thermisch behandelten Pellets**

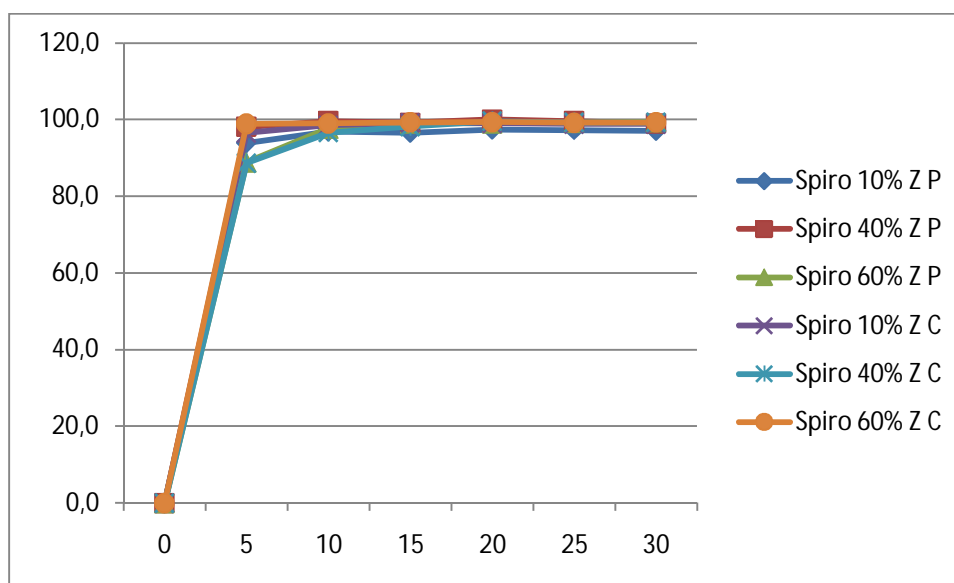
	Zerfall der Pellets [s]		
	unbehandelt	105 °C / 2 h	105 °C / 24 h
Paracetamol 10%	7 - 13	5 - 12	600 – 800
Paracetamol 40%	8 - 15	20 - 30	>3600
Paracetamol 60%	9 - 18	>3600	>3600
HCT 10%	7 - 14	20 - 25	10 - 18
HCT 40%	30 - 37	50 - 60	148 - 161
HCT 60%	24 - 30	22 - 29	95 - 104
Spironolacton 10%	5 - 11	38 - 68	110 - 0
Spironolacton 40%	13 - 40	34 - 106	>3600
Spironolacton 60 %	35 - 68	26 - 59	>3600

Während alle Pellets der HCT Formulierungen trotz thermischer Belastung zerfielen, traten bei Pellets mit Paracetamol und Spironolacton unter den Testbedingungen, wie sie in der Ph. Eur. beschrieben sind, abweichende Reaktionen, auf die in Kapitel 4.2.1 näher eingegangen werden, zu Tage.

Dabei stellte sich die Frage, ob die aufgetretenen Veränderungen davon abhängen, ob Crospovidon alleine oder in den endgültigen Pelletformulierungen getrocknet wurde.

Zu diesem Zweck wurde das binäre System, um es zu stabilisieren, vor dem Einsatz immer bei 105 °C über 2 Stunden getrocknet.

Der Vergleich der beiden Aufnahmen gibt keinen Hinweis auf eine Veränderung der Popkorn - Struktur, aber es scheint, dass die Partikel sich verdichtet haben.



Z P = zusätzliche Trocknung der Pellets    Z C = zusätzliche Trocknung des Crospovidon

Abb. 28: Vergleich der Freisetzungprofile von Spironolacton mit getrocknetem Crospovidon und getrockneten Pellets (n=3)

Desweiteren wurden alle Formulierungen mit den Wirkstoffkonzentrationen von 10 %, 40 % und 60 % hinsichtlich ihrer Bruchkraft, Friabilität, Ausbeute, Zerfallszeit sowie dem Freisetzungsprofil bewertet.

Um den Einfluss höherer Temperaturbelastung auf die Pellets zu erforschen, wurden die Trocknungsbedingungen auf 105 °C und 24 Stunden geändert.

Alle Ergebnisse wurden abschließend mit denen der Belastung mit 105 °C und 2 Stunden verglichen.

Um einen direkten Bezug zu üblichen Fertigungsbedingungen für die Fertigung von Pellets herzustellen, wurden 4 reelle Pelletprodukte des laufenden Produktionsprogrammes ausgewählt und deren durchschnittliche thermische Belastung im Verlaufe ihrer Herstellung ermittelt und die Trocknungsbedingungen entsprechend bewertet. Diese Gesamtbetrachtung führte zu einem weiteren Belastungstest von 6 Stunden bei 65 °C. Dies entspricht der höchsten thermischen Belastung aller betrachteten Produkte.

#### 4.2.3.1 Thermische Belastung bei 105 °C / 2 Stunden und 24 Stunden

Die Frage, ob es neben den Veränderungen bei den Freisetzungprofilen auch unterschiedliche Zerfallszeiten bei den unbehandelten und den thermisch belasteten Pellets gab, wird durch die nachfolgende Tabelle 22 dargestellt. Sie zeigt das unterschiedliche Zerfallszeitverhalten von Paracetamol-, Hydrochlorothiazid- sowie Spironolacton-Pellets im standardisierten Test.

Tabelle 22: Variation der Zerfallszeit bei unterschiedlicher Temperaturbelastung der Pellets

Wirkstoffanteil %	Paracetamol		HCT		Spironolacton	
	[s]		[s]		[s]	
	unbehandelt	getrocknet 24 h / 105 °C	unbehandelt	getrocknet 24 h / 105 °C	unbehandelt	getrocknet 24 h / 105 °C
10	7 - 13	5 - 9	4 - 8	4 - 8	1 - 3	10 - >3600
20	5 - 13	77 - 145	4 - 10	6 - 12	4 - 11	900 - >3600
30	6 - 13	120 - >3600	4 - 9	5 - 10	4 - 9	260 - >3600
40	8 - 15	>3600	6 - 11	7 - 15	1 - 6	-->3600
50	2 - 6	1142 - >3600	4 - 9	6 - 11	4 - 7	->3600
60	9 - 18	1095 - >3600	6 - 12	11 - 18	7 - 12	- >3600

Die Vergleichstabelle zeigt folgende Auffälligkeiten:

- Die thermisch unbelasteten Pellets aller drei Wirkstoffe zeigten ein schnelles Zerfallsverhalten. Die Werte aller Formulierungen lagen unter 1 Minute.
- HCT Pellets zeigten bei den Zerfallszeiten zwischen der thermisch unbelasteten und der thermisch belasteten Versionen nur marginale Unterschiede.
- Paracetamol- und Spironolactonhaltige Pellets zerfallen ab einem Wirkstoffgehalt > 30 % nach thermischer Belastung nicht mehr.

Dieses Verhalten steht in erster Betrachtung im Gegensatz zu den entsprechenden Freisetzungprofilen aller Wirkstoffe, in denen stets ein Profil schnell freisetzender Pellets zum Ausdruck kommt.

Bei näherer Betrachtung des Verhaltens fiel auf, dass sich die Pellets unterschiedlich im Zerfallsverhalten zeigten je nachdem, ob das Teströhrchen vor dem eigentlichen Test noch mit Wasserspuren, z.B. vom Klarspülen benetzt waren oder nicht.

Die Zerfallswerte, die bei Pellets von Paracetamol und Spironolacton nach einer thermischen Belastung von 24 Stunden / 105 °C und einer Differenzierung in Zerfallszeiten in trockenen oder feuchten Teströhrchen zu Tage traten, sind als Tabelle 22 zusammengefasst:

**Tabelle 22: Vergleich der Zerfallszeit nach 24 h / 105 °C**

Wirkstoffanteil [%]	Zerfall mit trockenen Teströhrchen [s]	Zerfall mit feuchten Teströhrchen [s]
<b>Paracetamol</b>		
10	5 – 9	600 -840
20	77 -145	>3600
30	120 - >3600	>3600
40	>3600	>3600
50	1142 - >3600	>3600
60	1095 - >3600	>3600
70	964 ->3600	>3600
<b>Spironolacton</b>		
10	6 -12	110 - >3600
20	4 – 14	900 - >3600
30	12 – 29	260 - >3600
40	5 – 5	>3600
50	445 – 1870	>3600
60	42 – 81	>3600
70	58 - 154	>3600

Die Erklärung für das Verhalten könnte in der Eigenschaft des getrockneten Crospovidon zu finden sein. Alles deutet darauf hin, dass bereits geringe Wasserspuren, z.B. bei einem nicht ganz getrockneten Glasröhrchen, ausreichen, um einen Quellvorgang auszulösen. Dieser wiederum bildet eine Barriere gegen das Eindringen von weiterem Wasser aus und verhindert damit einen schnellen Zerfall der Pellets.

Während die niedrig dosierten Pellets genügend hohe Crospovidonanteile haben, um eine ausreichende Kraft zur Hydratation der Wirkstoffpartikel erzeugen zu können, reicht der Crospovidonanteil bei den höher dosierten Wirkstoffen nicht mehr aus, um die notwendige Hydratation der Wirkstoffpartikel zu erreichen.

Im Gegensatz dazu führt eine ausreichende Wasserzufuhr in einem trockenen Röhrchen dazu, dass die Pellets entsprechend ihrem Freisetzungverhalten sich schnell zerfallen. Diese Betrachtung wird dadurch unterstützt, dass eine Zugabe einer entsprechenden Anzahl von Pellets in eine größere Menge von Wasser dazu führt, dass diese Pellets eine kurze Zerfallszeit zeigen.

Insofern führen die erhaltenen Zerfallswerte bei den thermisch behandelten Pellets zu falschen Schlüssen und erfordern eine kritische Betrachtung.

Die **Freisetzungsprofile** der gleichen Formulierungen verändern sich ebenfalls entsprechend der thermischen Belastung. Dies lässt sich gut an dem nachfolgenden Beispiel der Paracetamol-Pellets mit einem Wirkstoffanteil von 50 % verdeutlichen.

Es wurden gleiche Pelletformulierungen mit jeweils 50 % Paracetamol mit unbehandeltem, schwach und höher thermisch behandeltem Crospovidon gefertigt. Dabei zeigen sich in den Freisetzungsprofilen deutliche Unterschiede im Anfangsbereich, die sich im Bereich nach 20 Minuten aber wieder angleichen, wie in Abbildung 28 zu sehen ist.



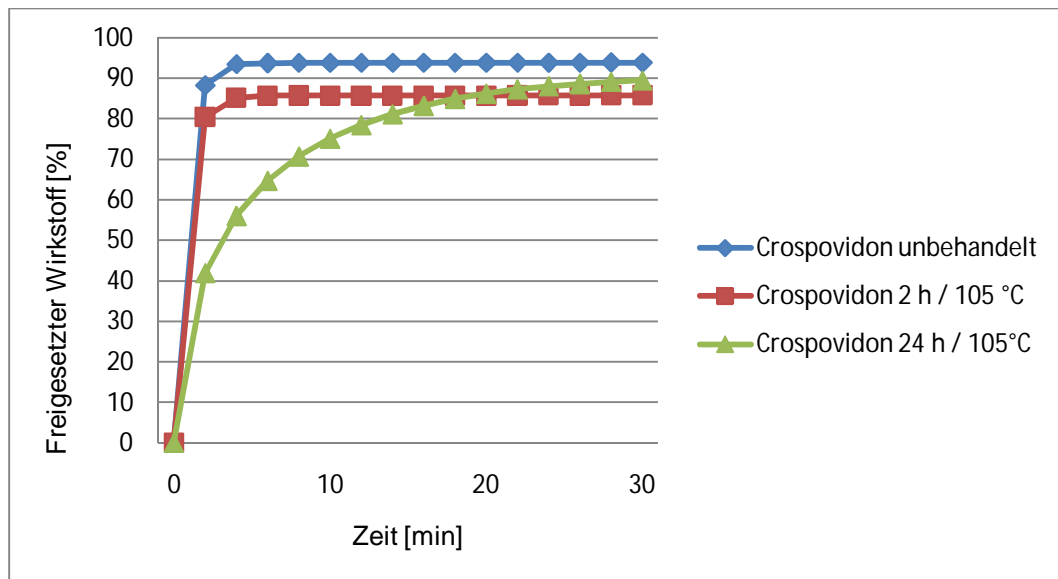


Abb. 28: Freisetzungsprofile Paracetamol / Crospovidon unbehandelt / 2 Stunden 105 °C so wie 24 h 105 °C (n=3)

Daneben scheint es auch noch eine wirksubstanzabhängige Differenzierung bei den Freisetzungsprofilen zu geben. Hierbei ist zu beobachten, dass die Freisetzungskurve von der Pelletbeladung abhängt.

Die Auswirkungen der thermischen Belastung auf die hier verwendeten Wirkstoffe wurden bereits unter den Abbildungen 23 bis 25 auf den Seiten 99-101 dargestellt.

Im Gegensatz zu den gemessenen Werten der Zerfallszeiten der verschiedenen Wirkstoffformulierungen, zerfielen in der Freisetzungsprüfung alle Pellets vollständig. Die Freisetzungsprofile veränderten sich mit einer höheren thermischen Belastung hin zu einer niedrigeren Freisetzungsrate. Diese geschah im Wesentlichen bei höheren Wirkstoffkonzentrationen.

#### 4.2.3 Thermische Belastung bei 65° C / 6 Stunden

Vergleicht man nun einen normalen Fertigungsprozess im Hinblick auf die thermische Belastung, so ist es sehr viel praxisnäher, wenn man von einem Zeitintervall von 4 – 6 Stunden durch das Trocknen der Pellets in einem Wirbelschichttrockner und durch das Befilmen in einem Precisioncoater als die wesentlichen thermischen Belastungen ausgeht.

Es hat sich bei vergleichbaren Prozessen in der Praxis gezeigt, dass in einem betrieblichen Fertigungsablauf mit einem Zeitraum von 4-6 Stunden die

---

Produkttemperatur 60°C nicht übersteigt und somit die thermische Belastung keinen negativen Einfluss auf die positiven Eigenschaften des Crospovidon ausübt.

Diese Bewertung wurde auch durch die Versuche zur Herstellung von Pellets im industriellen Maßstab (siehe 4.4) unterstrichen.

### **4.3 Magensaftresistente Befilmung**

Bis heute liegen keine Untersuchungen hinsichtlich der magensaftresistenten Befilmung von Pellets aus einem binären System von Crospovidon und einem Wirkstoff vor. Daher wurde in dieser Arbeit auch versucht, die Pellets mit einem entsprechenden Film zu versehen. Es bestand die Absicht nachzuweisen, dass die nur aus dem binären System bestehenden Pellets eine ausreichende mechanische Festigkeit haben, um lackiert zu werden.

Gleichzeitig sollten dabei auch die Pelleteigenschaften für eine schnelle Freisetzung der inkorporierten Wirkstoffe im basischen Milieu bei pH 6,8 beibehalten werden.

.

#### **4.3.1 Auswahl des Vorbefilms**

Um die Pellets gegen den Einfluss von Feuchtigkeit, die aus einer wässrigen Lacklösung in die Pellets migrieren könnte, zu schützen, wurde eine Vorbefilmung mit einer lösungsmittelhaltigen Dispersion vorgesehen. Diese Schutzlackierung hat sich in der täglichen Praxis als Sicherheitselement bewährt. Basierend auf früheren Erfahrungen mit solchen Vorstufen wurde das Produkt Eudragit L 12,5 ausgewählt. Hierbei kommt es im Wesentlichen auf einen porenfreien Überzug an. Die Magensaftresistenz steht hierbei nicht im Vordergrund.

Die mit dem Vorlack überzogenen Pellets mit allen Wirkstoffen zeigten jedoch, dass die Voraussetzungen für eine Magensaftresistenz von allen Formulierungen eingehalten werden konnten.

#### **4.3.2 Auswahl der magensaftresistenten Befilmung**

Als magensaftresistenter Überzug wurde nach entsprechenden Vorversuchen eine wässrige Dispersion aus Eudragit L 30 D 55 ausgewählt.

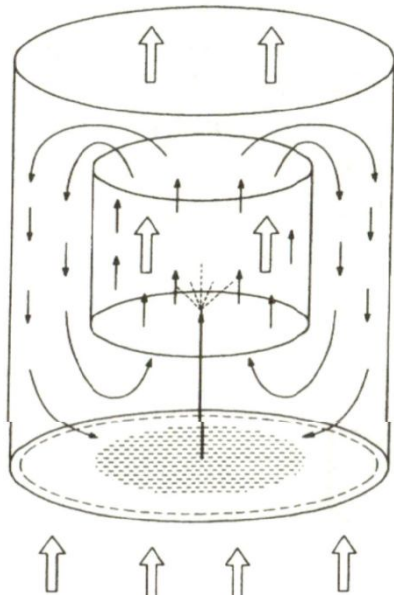
Die in einem Aeromatic Precisioncoater nach dem Wurster Prinzip aufgetragene Dispersion umhüllte die einzelnen Pellets derart gleichmäßig, dass sie alle den in der USP 31 vorgeschriebenen Test zur Magensaftresistenz erfüllten.

Das Besprühen der Pellets nach dem Wursterverfahren beruht auf dem „Bottom-Spray“ Verfahren, bei dem jeder Partikel einen gleich starken und dichten Film, ohne jegliche Poren und Kavitäten aufweisen muss, um das jeweils gewünschte Freisetzungsprofil für den Wirkstoff zu erreichen.

Diese Qualität wird durch drei Hauptfaktoren erzielt:

1. Die Sprühdüse befindet sich im Produkt, wodurch die Tröpfchen so gut wie keine Strecke überwinden müssen, was eine gleichmäßige Viskosität und Spreitung eines jeden Tröpfchens garantiert. Dies ist der Vorteil im Vergleich zum „Top-Spray“ –Verfahrens, wo diese Tröpfchen in situ sprühgetrocknet würden. Somit qualifiziert sich diese Technik zum Umhüllen von sehr kleinen Partikeln, bei denen man auch bei Schutzfilmen eine Agglomeration im Top-Spray erwarten müsste.
2. Das Trennrohr, in welchem die Düse installiert ist, dient dem pneumatischen Transport des Schüttgutes durch die wesentlich größere freie Fläche im Sprühbereich, die für eine in der Wirbelschicht unübliche hohe Luftgeschwindigkeit sorgt. Diese hohe kinetische Kraft im Produktbett dient als Trennkraft, um Agglomerationen zu vermeiden.
3. Sobald die Prozessluft und das Produkt das zylindrische Trennrohr verlassen und in die konische Entspannungszone eintreten, verlangsamt die Luftgeschwindigkeit und das Produkt, welches weitere „Coatingpatches“ erhalten hat, sinkt durch die Schwerkraft in die Rückflusszone außerhalb des Trennrohres wieder gegen den Behälterboden. Dort wird es durch den Venturi Effekt der hohen Luftgeschwindigkeit in der Coatingzone erneut an der Sprühdüse vorbeigezogen. Da der Weg der Partikel gleichbleibt, ungeachtet nach welcher Seite sie das Trennrohr verlassen, garantiert diese gleichmäßige Aussetzung zur Befilmung einen sehr gleichmäßigen Film auf jedem Partikel.

Dieses Verfahren erfordert einen längeren Prozess im Vergleich zum Top-Spray-Verfahren, der durch die bessere Qualität kompensiert wird [Eichler, 2006].



**Abb. 29: Schematische Darstellung  
des Wurster Verfahrens**

(entnommen Bauer,2008)



**Abb. 30: Aeromatic Precision Coater mit  
drei Führungszyylinder**

( Rottendorf Pharma GmbH)

### 4.3.3 Eigenschaften der magensaftresistenten Pellets

Die so hergestellten Pellets wurden nach den Kriterien **Bruchkraft**, **Friabilität**, **Zerfallszeit** sowie dem **Freisetzungsprofil** untersucht und bewertet. Diese Kriterien stellen auch die wesentlichen Punkte für die Qualitätsbeurteilung von lackierten Pellets in der täglichen Praxis dar.

Die nicht befilmten Pellets hatten zuvor bewiesen, dass sie den mechanischen Belastungen des gesamten Fertigungsprozess standhalten konnten.

Da durch die Befilmung der Pellets deren Härte zunimmt, wurden, was die **Bruchkraft** angeht, eine deutliche Erhöhung der Bruchkraft erwartet. Dies wurde durch die Werte, die in Tabelle 23 aufgeführt sind, bestätigt.

**Tabelle 23: Bruchkraft von lackierten und unlackierten Pellets der drei Wirkstoffe**

% API / Crospovidon 40 / 60	Paracetamol Kraft [N]	HCT Kraft [N]	Spironolacton Kraft [N]
Nicht lackierte Pellets	2,6±0,5	3,0±0,6	2,4±0,6
Magensaftresistent lackierte Pellets	6,5±1,4	8,0±2,2	4,9±1,5

Entsprechend der Zunahme der Bruchkraft wurde erwartet, dass sich die **Zerfallszeiten** entsprechend erhöhen. Die Zunahme der Zerfallszeiten sind der Tabelle 20 zu entnehmen.

**Tabelle 24: Zerfallszeiten der lackierten und unlackierten Pellets n= 3 (Wirkstoff / Crospovidon 40 / 60 %)**

	Paracetamol	HCT	Spironolacton
Zerfallszeit der nicht lackierten Pellets [s]	9 - 36	20 - 50	13 - 36
Zerfallszeit der lackierten Pellets [s]	170 - 180	240 - 360	154 - 174

Als Medium wurde Wasser für pharmazeutische Zwecke eingesetzt.

Die Messwerte zeigen, dass die Annahmen voll bestätigt wurden.

Als nächster Schritt wurden die **Freisetzungsprofile** der lackierten Pellets aller drei Wirkstoffe untersucht. Dabei wurde als Beispiel eine Beladung von 40 % untersucht.

Abbildung 32 gibt den Verlauf der Freisetzung im sauren und basischen Medium wider.

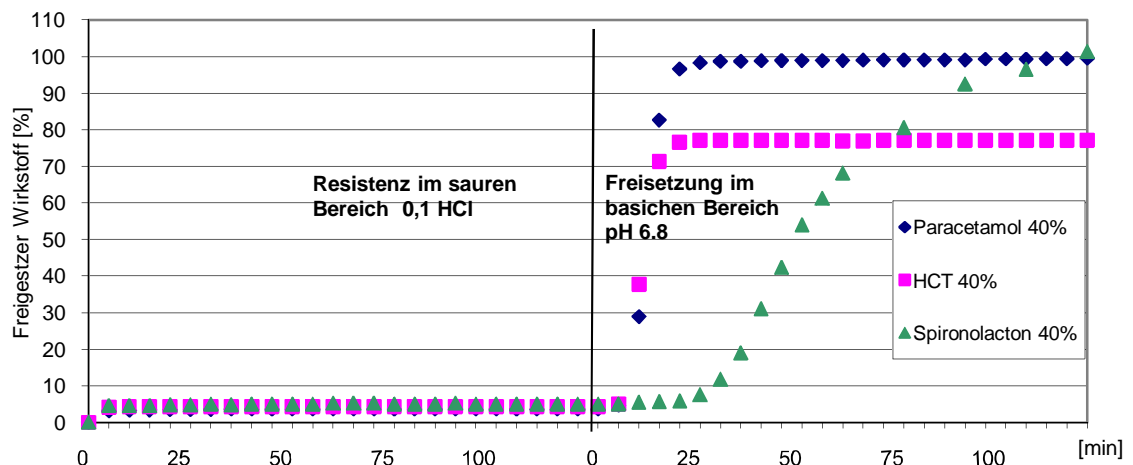


Abb. 32: Freisetzungsprofile der lackierten Pellets, n = 3

Die Freisetzungsprofile aller drei Wirkstoffformulierungen am Beispiel der Pellets mit einer Wirkstoffbeladung von 40 % zeigen, dass die entsprechenden Pellets alle die Anforderungen an schnell freisetzende Pellets erfüllen. Die vorgenommene Lackierung hat das Verhalten der originären Pellets nicht verändert.

Dies zeigt darüber hinaus, dass das binäre System ausreichende Stabilität besitzt, um den gesamten Fertigungsprozess ohne Veränderung der eigenen Struktur zu überstehen. Gleichzeitig bewahrten sie die Fähigkeit die Wirkstoffe so freizusetzen, dass die Anforderungen der USP 31 an magensaftresistente Feststoffe erfüllt werden.

Die Freisetzungskurve der HCT Formulierung erreicht bei allen Tests im Gegensatz zu den anderen Wirkstoffen nur einen Freisetzungswert von 80 %. Wir gehen davon aus, dass diese Abweichung auf einer substanzspezifischen Eigenschaft des Wirkstoffes beruht. Es liegt die Vermutung nahe, dass es sich hierbei um eine mögliche Wechselwirkung mit dem Film handeln könnte.

Als Medium wurde für Paracetamol und HCT 0,1 n HCl in 1000 ml Wasser für pharmazeutische Zwecke sowie für Spironolacton eine Lösung mit 0,2 % Natriumlaurylsulfat und 0,1 n HCl in 1000 ml Wasser für pharmazeutische Zwecke eingesetzt.

#### 4.4 Alternative Herstellung der Pellets

Zur Überprüfung der Verarbeitungsbandbreite des binären Systems wurde noch untersucht, ob sich Pellets mit gleicher Qualität auch mit einem alternativen Extrusionsverfahren hergestellt werden konnten. Dazu bot sich ein Vergleich mit einem Doppelschnecken Extruder (Typ ZSE 18 HP-PH-40D) der Firma Leistritz an. Das Prinzip wurde bereits in Kapitel.1.5.3.3.2.2 ausführlich erläutert.

Um die Vergleichbarkeit mit dem Lochmantelprinzip zu bewahren, wurden die gleichen Pulvermischungen der binären Systeme bei diesen Versuchen verwendet.

Die Mischungen wurden hierbei nicht vorab granuliert sondern automatisiert der Maschine ebenso wie die notwendige Wassermenge (23,5 g Wasser/Minute) zugegeben, um eine extrudierbare Masse zu erzeugen.

In dem Extruder wurde die Masse gemischt und durchgeknetet sowie durch eine Lochscheibe extrudiert. Die Extrudatstränge wurden von einer angeschlossenen Einheit mit einem rotierenden Messer in kleine Einheiten / Pellettoide, die wie kleine Kissen aussehen (Abbildung 11 / Seite 52), geschnitten. Diese Körper wurden in einem Behälter gesammelt und durch Raumluft getrocknet.

Dieser Prozess einer Nassextrusion ist mit den ausgewählten binären Systemen reproduzierbar und bringt vergleichbare Werte in den relevanten Prüfkriterien wie Zerfall und Freisetzungsprofile. In Tabelle 23 werden die Zerfallszeiten der beiden Verfahren verglichen.

**Tab. 23 : Zerfallszeiten Vergleich der Extrusionsmethoden**

Wirkstoff	Herstellungsmethode	MW Zerfallszeit [s]	Min. Zerfallszeit [s]	Max. Zerfallszeit [s]
Paracetamol 40%	Zweischnecken Extruder	47	37	57
Paracetamol 40%	Lochmantel Extruder	11,5	8	15
HCT 40%	Zweischnecken Extruder	52	20	84
HCT 40%	Lochmantel Extruder	33,5	30	37
Spironolacton 40%	Zweischnecken Extruder	55	42	68
Spironolacton 40%	Lochmantel Extruder	26,5	13	40

Die Zusammenstellung zeigt, dass sich die Zerfallszeiten zwischen den beiden Fertigungsmethoden zwar unterscheiden, aber alle Werte im Bereich schnell zerfallender Pellets liegen. Generell stellt man fest, dass die Zerfallszeiten der Pellets aus dem Zweischneckenextruder stammen, deutlich länger sind als die der Pellets aus dem Lochmantelextruder. Dies liegt daran, dass es bei dem Zweischneckenextruder zu einer höheren Verdichtung während des Prozesses und es damit zu längeren Zerfallszeiten kommt.

Als weiteres Kriterium haben wir die Freisetzungprofile in Abbildung 31 mit denen von Pellets der Lochmantelextrusion verglichen.

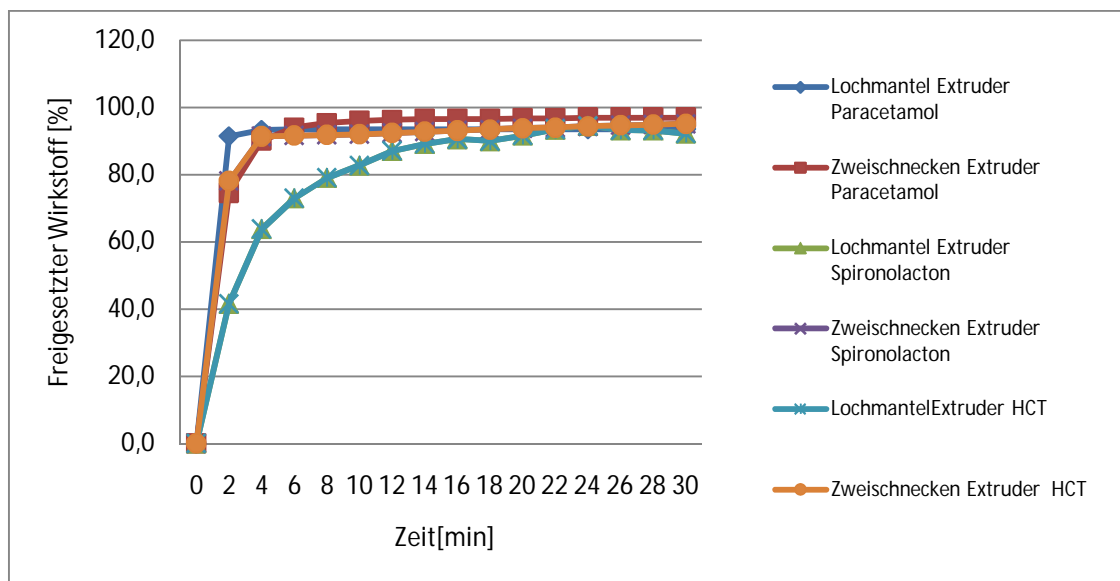


Abb. 31: Vergleich der Freisetzungprofile nach Nica und Leistritz Extrusion

Wie der Abbildung 34 zu entnehmen ist, sind die Freisetzungprofile aller Formulierungen nach 20 Minuten vergleichbar, so dass beide Technologien schlussendlich zu vergleichbaren schnellen Freisetzungen kommen. Im Verlauf der ersten 20 Minuten weichen jedoch die Profile der Lochmantel pellets mit HCT und Spironolacton deutlich von den übrigen ab. Wie die übrigen Untersuchungen der Arbeit gezeigt haben, kann hier von einer Abweichung innerhalb der Prozessbreite ohne Auswirkung auf das Produktergebnis ausgegangen werden.



## **4.5 Überprüfung des Systems im industriellen Maßstab**

Um zu überprüfen, ob das binäre System auch in einem industriellen Maßstab gefertigt werden kann, wurde ein Ansatz mit einem Volumen von 60 kg mit Paracetamol 40% in einem industriellen Umfeld gefertigt.

Diese Ansatzgröße entspricht einer betrieblichen, industriellen Größe. Da dieser Ansatz in einem Industriebetrieb unter normalen GMP Bedingungen gefertigt wurde, konnte gleichzeitig auch geprüft werden, ob die entsprechenden automatisierten Prozessschritte für das binäre System angewandt werden können.

Um Unterschiede zwischen einer Laborfertigung und einer industriellen Fertigung zu verdeutlichen, wurden 3 kg des granulierten Materials aus einem Diosna P 600 Mischer entnommen und in einer typgleichen Laborextruder/Sphäronizer (Nica Apparatur Nica E 220 / S 700) ebenso wie in der Betriebsanlage (Nica E 140 / S450) extrudiert und sphäronisiert.

Durch diese parallele Fertigung konnten eventuelle Unterschiede beim Extrudieren und Sphäronisieren des binären Systems zwischen Labor- und Produktionseinheit herausgearbeitet werden.

Zur Bewertung der hergestellten Pellets wurden als Messgrößen Zerfallszeit und Freisetzungverhalten verglichen:

### **4.5.1 Bruchkraft**

Es stellte sich dabei heraus, dass die Extrusion und die Spheronisierung sowohl beim Laborgerät als auch bei der industriellen Fertigung zu Pellets mit vergleichbarer Bruchkraft führten. Auf Grund der physikalischen Verhältnisse der beiden Anlagen hätte man mit einer deutlichen Unterscheidung rechnen können.

In Tabelle 24 wurden die ausgesuchten Messgrößen für beide Fertigungen mit einander verglichen.

**Tabelle 24** Inprocesskontrollwerte der mit Eudragit L30 D55 lackierten Pellets

	<b>Paracetamol / Crospovidon</b> [%]	<b>Bruchkraft</b> [N]	<b>Abrieb</b> [%]	<b>Zerfall</b> [s]
3 kg- Ansatz	40 / 60	5,5	0,4	170 - 180
60 kg Ansatz	40 / 60	5,4	0,23	160 - 180

Die Pellets des 60 kg Ansatzes zeigen einen deutlich verbesserten Abrieb, die aus dem Zusammenspiel einer besseren Homogenität und einer gleichmäßigeren Verteilung der Lacklösung auf den Pellets beruht.

#### **4.5.2 Zerfallszeit**

Auf Grund der Messung, dass die Friabilitätswerte geringfügig zurückgingen und die Bruchkraft zunahm, wurde in Bezug auf die Zerfallszeit davon ausgegangen, dass diese zunehmen wird.

Die In-Prozesskontrolldaten zeigen, dass die lackierten Pellets beider Verfahren sich nicht unterscheiden. Es kann also kein Unterschied im Zerfallsverhalten zwischen den im Labor hergestellten Pellets und denen aus dem industriellen Ansatz festgestellt werden.

### 4.5.3 Freisetzungverhalten

Die lackierten Pellets der beiden Ansätze zeigen in Abbildung 32 folgendes übereinstimmendes Freisetzungverhalten

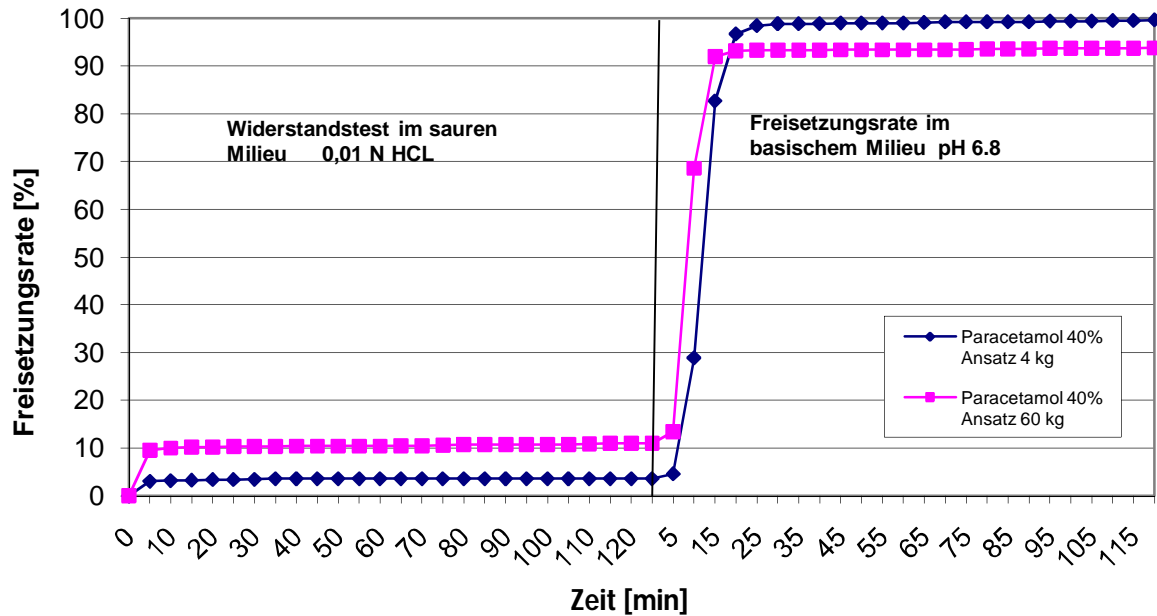


Abb. 32: Freisetzungvergleich Paracetamol 40%, 3 kg vs. 60 kg Ansatzgröße

Die Profile zeigen, dass die Freisetzungverhalten beider Ansätze den Anforderungen der USP 31 entsprechen.

Das Freisetzungsprofil des industriellen Ansatzes kann durch Optimierung des Freisetzungsverhaltens im sauren Milieu noch weiter verbessert und die Freisetzung im basischen Bereich noch optimiert werden.

## 5.0 Zusammenfassung

Der Einsatz multipartikulärer Arzneiformen wächst auf Grund der beschriebenen biopharmazeutischen Vorzüge. Um diese stets voll zum Tragen kommen zu lassen, ist die Suche nach entsprechenden Hilfsstoffen ein andauernder Prozess. Insbesondere zwei Faktoren spielen dabei eine herausragende Rolle: der Zerfall und die Freisetzung von schwerlöslichen Wirkstoffen aus der Arzneiform.

Der heute noch gültige „Goldstandard“ mikrokristalline Cellulose zeigt gerade in diesen Punkten schwache Stellen, so dass neue Substanzen als Ersatz für dieses Pelletierhilfsmittel gesucht werden.

Frühere Untersuchungen ergaben, dass sich aus der Mischung von Crospovidon und Lactose Pellets herstellen lassen, die den Anforderungen an Pellets wie mechanische Festigkeit, Wasseraufnahmevermögen sowie enge Partikelgrößenverteilung entsprachen. Die Ausführungen enthielten jedoch keinerlei Angaben zum Zusammenwirken von Pelletierhilfsmittel und Wirkstoffen und zu Aussagen hinsichtlich Zerfall und Wirkstofffreisetzung.

In dieser Arbeit wurde der Pelletierhilfsstoff Crospovidon, einem quervernetzten, unlöslichen Polyvinylpyrrolidon Polymer, in einem binären System mit den Wirkstoffen Paracetamol, Hydrochlorothiazid sowie Spironolacton untersucht. Die Wirkstoffe wurden danach ausgesucht, dass sie zunehmend geringere Löslichkeit in Wasser aufwiesen. Die Pellets konnten mit einer Wirkstoffmenge von 60 – 70 % beladen werden.

Es ließen sich qualitativ einwandfreie Pellets in binären Systemen von Wirkstoff und Crospovidon herstellen. Als wesentliche Voraussetzung ergab sich, dass ein feiner Grad von Crospovidon eingesetzt werden musste. Alle hergestellten Pellets zeigten neben einer ausreichenden mechanischen Stabilität, einen schnellen Zerfall und eine darauf beruhende schnelle Freisetzung der eingearbeiteten Wirkstoffe, die sich stark in ihrer Löslichkeit in Wasser unterscheiden.

Die pharmazeutischen Aspekte dieser Pellets wurde dann mit den Werten der Formulierungen, bei denen statt Crospovidon mikrokristalline Cellulose (MCC) als Pel-

letierhilfsmittel eingesetzt wurden, verglichen. Dabei wurden die Schwächen der MCC-basierten Systeme hinsichtlich Zerfall und Freisetzung und schnell freisetzender Pelletsysteme deutlich sichtbar. Dies gilt insbesondere für schwer lösliche Wirkstoffe.

Die Frage, warum schwerlösliche Wirkstoffe, insbesondere Spironolacton, in einem binären System schnell in Lösung übergehen, kann durch die Eigenschaft des Crospovidon als Sprengmittel und Komplexbildner erklärt werden. Durch seine Fähigkeit, die einzelnen Partikel des Wirkstoffes in der Pelletformulierung sehr schnell freizusetzen und diese Partikel schnell mit einer Hydrathülle zu umgeben, unterscheidet sich Crospovidon von den sonstigen Pelletierhilfsmitteln deutlich.

In einem weiteren Schritt wurde das binäre System Crospovidon / Wirkstoff einer thermischen Belastung unterzogen. Dabei zeigte sich, dass sich mit zunehmender Belastung die Freisetzung der Wirkstoffe verzögert. Dies trifft umso ausgeprägter bei Pellets mit einer Wirkstoffbeladung von über 50% zu. Hier scheint der geringere Anteil an Crospovidon nicht mehr auszureichen, um die Partikel in Lösung zu bringen.

Alle Untersuchungen zu der Frage, wer diese Reaktion auslöst, laufen auf eine Veränderung des Crospovidon hinaus, obgleich keine Strukturveränderung nachgewiesen werden konnte. Es konnte nur nachgewiesen werden, dass sich das für Polymere wichtige Kriterium Glasübergangstemperatur mit zunehmender thermischer Belastung verringerte.

Die untersuchten binären Systeme wurden darauf bewertet, ob sie auch mit anderen Herstellmethoden, wie z. B. Lochmantelextrusion versus Zweischneckenextrusion, hergestellt werden konnten. Es konnten mit beiden Technologien Pellets hergestellt werden, die sich in den wesentlichen Anforderungen an schnell freisetzende Pellets nicht unterschieden.

Um die Vorteile der Pellets bei der Anwendung von retardierten und magensaftresistenten Überzüge nutzen zu können, wurden die binären Systeme entsprechend mit einem Film überzogen und darauf untersucht, ob die Systeme die ausreichende mechanische Festigkeit haben, um den gesamten Prozess zu überstehen und den Wirkstoff im basischen Milieu schnell freizusetzen. Der eingesetzte Überzug aus Polymethacrylat Polymer sorgte für einen sicheren Schutz gegen eine Auf-

lösung im sauren Milieu und setzte die Pellets im anschließenden basischen Milieu schnell frei.

Das binäre System Crospovidon / Paracetamol wurde abschließend auf einer industriellen Pellet-Fertigungsanlage mit einer Ansatzgröße von 60 kg gefertigt und mit einer magensaftresistenten Befilmung versehen. Diese wurden mit Pellets, die nach dem gleichen Verfahren im Labormaßstab gefertigt wurden, verglichen.

Alle Pellets unterschieden sich nicht in wesentlichen Punkten und erfüllten stets die Anforderungen an schnell freisetzende Pellets.

Es kann zusammengefasst gesagt werden, dass Crospovidon ein vielversprechendes Pelletierhilfsmittel mit großem Potential ist.

---

## 6. Literatur

**Balasubramaniam, J.**, Bee T.; 2009. Influence of Superdisintegrants on the Rate of Drug Dissolution from Oral Solid Dosage Forms. *Pharmaceutical Technology*, April (2009).

**Basit A.W.**, Newton J.M. & Lacey L.F.; 1999, Formulation of ranitidine pellets by extrusion-spheronization with little or no microcrystalline cellulose. *Pharm. Dev. Tech.* **4** (1999) 499-505.

**Bauer K.H.**, Frömring K.H., Führer C.: 2006, Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie, 8.Auflage, 109,313-318,344.

**Bornhöft M.**, Thommes M., Kleinebudde P.; 2005, Preliminary assessment of  $\kappa$ -Carrageenan as alternative extrusion aid to microcrystalline cellulose. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **59** (2005 A) 127-131.

**Bornhöft M.**; 2005.  $\kappa$ -Carrageenan: ein neuer Pelletierhilfsstoff zur Feuchtextusion / Sphäronisation, Dissertation Uni Halle - Wittenberg (2005 B).

**Breitenbach J.**; 2002. Melt extrusion: from process to drug delivery technology. *Eu.J.Pharm.Biopharm.* **54** (2002) 107-117.

**Bühler V.** (2008 A) Kollidon 9<sup>th</sup> revised edition BASF 13.

**Bühler V.** (2008 B) Kollidon 9<sup>th</sup> revised edition BASF 179-180.

**Cheboyina S.**, Wyandt C.; 2008. Wax based sustained release matrix pellets prepared by a novel freeze pelletization technique, I. Formulation and process variables affecting pellet characteristics, *Int. J Pharm.* **359**, (2008A) 158 – 166.

**Cheboyina S.**, Wyandt C.; 2008. Wax based sustained release matrix pellets prepared by a novel freeze pelletization technique, II. In vitro drug release studies and release mechanisms, *Int. J. Pharm.* **359**, (2008 B) 167-173.

**Cheboyina S.**, Chambliss W.G., Wyandt C.; 2004. A Novel Freeze pelletization Technique for preparing Matrix Pellets, *Pharmaceutical Technology*, **Oct** (2004) 98-108.

- 
- Clarke G.M.;** Newton J.M.; Short M.D.;1993. Gastrointestinal transit of pellets of differing size and density. *Int. J. Pharm.***100**, (1993) 81-92.
- Clarke G.M.;** Newton J.M.; Short M.D.;1994. Comparative Gastrointestinal transit of pellet systems of varying density. *Int.J.Pharm.***114** (1994) 1-11.
- Conine J.W.** and Hadley H.R.; 1970. Preparation of small solid pharmaceuticals spheres. *Drug and Cosm. Ind.* **106** (1970) 38-41.
- Davis, S.S.,** Hardy J.G, Taylor M. J., Whalley D.R., Wilson C. G.; 1984. A comparative study of the gastrointestinal transit of a pellet and a tablet formulation. *Int. J. of Pharm.* **21** (1984) 167-177.
- Davis S.S.,** Hardy J.G., Fara J.W. 1986. Transit of pharmaceutical dosage forms through the small intestine. *Gut* **27** (1986) 886 – 892.
- Deshpande, A. A. et al.;** 1997. Development of a novel controlled release system for gastric retention. *Pharm. Res.* **14** (1997) 815 -819.
- Digenis GA.** and Sandefer E.; 1991. Gamma Scintigraphy in Vivo Assessment of Orally Administered Dosage Forms. *Crit.Rev.Ther.Drug Carrier Syst.* **7** (1991) 309-345.
- Digenis GA.;** 1994. In vivo behavior of multiparticulate versus single-unit dose formulations. In. Ghebre-Selassie. Multiparticulate Oral Drug Delivery 1994 New York: Marcel Dekker, 1994 333-355.
- Dressman J.B.,** Amidon G.L, Reppas C., Shah P.V.;1998. Dissolution Testing as a Prognostic Tool for Oral Drug Absorption: Immediate Release Dosage Forms. *Pharm. Res.* **15** (1998) 111-122.
- Dukic A.,** R. Mens, P. Adriansens, P. Formen, J. Gelan, J.P. Remon, C. Vervaet; 2007. Development of starch-based pellets via extrusion /spheronization, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **66**, 1, (2007) 83-94.
- Dukic - Ott A.;** 2008. Modified starch as an excipient for pellets prepared by means of extrusion / spheronization, Thesis Gent University, 2008.



---

**Eichler K.;** 2006. Qualitativer Vergleich der Verfahrensoptionen: Top-Bottom- und Tangential-Spray Coating, *Mitteldeutsche Mitteilungen* **2** (2006) 10-11.

**Ek R. and Newton, J.M.;** **1998.** Microcrystalline cellulose as a sponge and an alternative concept to the Crystalline-gel model for extrusion and spheronization; *Pharm. Res.* **15** (1998) 509-510.

**Eudragit Application Guideline;** 2008. 10<sup>th</sup> Edition, 8.1 Protective Coating Formulations, 133-134.

**Gestis Stoffdatenbank;** 2007. Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung (IFA), Paracetamol.

**Ghebre-Sellassie I.;** 1989 (Hrsg.): Pellets: A General Overview. In. Pharmaceutical Pelletization Technology. New York: Marcel Dekker. **37** (1989) 1-13.

**Goodhart F.W. and Jan S.;** 1989. Dry Powder Layering In Ghebre-Selassie: Pharmaceutical Pelletization Technology; New York: Marcel Dekker. **37** (1989) 165-185.

**Gupta V.K.,** Beckert, T.E., Price J.C.; 2001. A novel pH- and time based multi-unit potential colonic drug delivery system. I. Development, *Int. J. Pharm.* **213** (2001) 83-91.

**Harris M.R and Ghebre-Sellassie I.;** 1989. Formulation Variables. In. Pharmaceutical Pelletization Technology. New York: Marcel Dekker. **37** (1989) 217-239.

**Higuchi, T.;** 1961 Rate of release of medicaments from ointment bases containing drugs in suspensions. *J. Pharm. Sci.* **50** (1961) 874-875.

**Higuchi, T.;** 1963. Mechanism of sustained-action medication, *J. Pharm Sci.* **52** (1963) 1145-1149.

**Horn D.,** Ditter W.; 1982. Chromatographic Study of Interactions between Polyvinylpyrrolidone and Drugs, *J. Pharm. Sci.* **71** (1982) 1021-1026.

- 
- Jones, D.M.;**1989. Solution and Suspension Layering. In Ghebre-Sellassie: Pharmaceutical Pelletization Technology; New York: Marcel Dekker. **37** (1989) 145-163.
- Kleinebudde P.;** 1997. Pharmazeutische Pellets durch Extrudieren / Sphäronisieren Herstellung, Eigenschaften, Modifizierung, Habilitation, Kiel, (1997).
- Kleinebudde P.;** 2003. Jahrbuch der Heinrich Heine Universität ,Düsseldorf, (2003), 161 -174.
- Kleinebudde P.;** 1994. Shrinking and swelling properties of pellets containing microcrystalline cellulose and low substituted hydroxypropylcellulose I. Shrinking properties. *Int. J. Pharm.* **109** (1994) 209-219.
- Kleinebudde P.;**1997. The crystallite-gel-model for microcrystalline cellulose in wet-granulation, extrusion and spheronization, *Pharm. Res.* **14** (1997) 804 –809.
- Kleinebudde P.;**1998. Answer to Ek R. Microcrystalline as a Sponge as an alternative Concept to the Crystallite-Gel Model for Extrusion an Spheronization, *Pharm. Res.* **15** (1998) 509-512.
- Knoch A.;** 1994. Cryopelletization. In: Ghebre-Sellassie. Multiparticulate Oral Drug Delivery, York: Marcel Dekker. **65** (1994) 35-50.
- Krämer J, Blume H.;** 1994. Biopharmaceutical aspects of multiparticulates. In: Ghebre-Sellassie. Multiparticulate Oral Drug Delivery, New York: Marcel Dekker. **65** (1994) 307-331.
- Leuner C. Dressmann J.;** 2000. Improving drug solubility for oral delivery using solid dispersions. *Eu.J.Pharm.Biopharm.* 50 (2000) 47-60.
- Liew C. V. et al.;** 2005. Functionality of Cross-Linked Polyvinylpyrrolidone as a Spheronizing Aid: A Promising Alternative to Microcrystalline Cellulose. *Pharm. Res.* **22** (2005) 1387-1398.
- Minani H.;** McGallum R.W.; 1984.The Physiology and Pathophysiology of Gastric Emptying in Humans. *Gastroenterology* **85** (1984) 1592-1610.

---

**Moes, A.J.;** 1993. Gastroretentive dosage forms. *Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst.* **10** (1993) 143-195.

**NRF,** ABDA 29.11.2006, Löslichkeit, Spironolacton.

**O'Connor R** and Schwartz J.B.; 1985. Spheronization II: Drug release from drug– diluents mixtures. *Drug Dev. Ind. Pharm* **11** (1985) 1837-1857.

**O'Connor R** and Schwartz J.B.; 1989. Extrusion and Spheronization Technology. In: *Pharmaceutical Pelletization Technology*; New York: Marcel Dekker. **37** (1989) 187-215.

**Okada T.,** Nakahara H., Isaka H.; 1987. Adsorption of drugs and microcrystalline cellulose suspended in aqueous solutions. *Chem. Pharm. Bull.* **35** (1987) 761-768.

**Ph. Eur.** 2008. European Directorate for the Quality of Medicines & Health-Care: Strasbourg 6<sup>th</sup> edition (6.3) (2008).

**Quadir A.,** Kolter K.; 2006. A comparative study of current Superdisintegrants. *Pharm. Tech.* **Oct. 1** (2006) 38-42.

**Repka M.A,** McGinity J.W., Zhang F., Koleng J.J.; 2002. Hot melt extrusion technology. In J. Swarbrick & J. Boylan (Eds.), *Encyclopedia of pharmaceutical technology*. (2<sup>nd</sup> ed. pp.203-266). New York: Marcel Dekker.

**Reynolds R.E.;**1970. A new technique for the production of spherical particles. *Manuf. Chem. Aerosol News*, 41 (1970) 40-43.

**Rowe R.C.;** 1985. Spheronization: a novel pill-making process. *Pharm. Int.* (Mai 1985) 119-123.

**Rowe R.C.;** 1985. The influence of pellet shape, size and distribution on capsule filling – A preliminary evaluation of three-dimensional computer simulation using a Monte-Carlo technique. *Int. J. Pharm.* **300** (1985) 32 -37.

**Schröder M., Kleinebudde, P.;** 1995. Development of disintegrating pellets obtained from extrusion / spheronization. *J. Pharm. Sci.* (1995) 415 -418.

---

**Serno P.**, Kleinebudde P., Knop K.; 2007. Granulieren, Grundlagen, Verfahren, Formulierungen. Editio Cantor Verlag, Aulendorf, Germany 2007, 171 - 197.

**Shah U.**, L. Augsburger; 2001. Evaluation of the Functional Equivalence of Crospovidone NF from Different Sources. I. Physical Characterization, *Pharm. Develop. and Technology*. **6** (2001) 39-51.

**Sigma Aldrich** (2006) Safety Data Sheet, Hydrochlorothiazid.

**Sinha V.R.**, Manoj K. Agrawal, Rachna Kumria, Jayant R. Bhinge: 2007. Influence of Operational Variables on Properties of Piroxicam Pellets Prepared by Extrusion-Spheronisation. *A Technical Note: AAPS PharmSciTech*; **8** Article 20, (2007).

**Tho, I.**, Sande S.A., Kleinebudde P.; 2003. Disintegrating pellets from water-insoluble pectin derivate produced by extrusion/ spheronisation, *Eur. J. Pharm. Biopharm* **56** (2003) 371-380.

**Thommes M.**, Kleinebudde P.; 2006. Use of carrageenan as alternative pelletisation aid to microcrystalline cellulose in extrusion/spheronization Part I. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **63** (2006) 59-67.

**Thommes M.**, Kleinebudde P.; 2006. Use of carrageenan as alternative pelletisation aid to microcrystalline cellulose in extrusion/spheronization Part II. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **63** (2006) 68-75.

**Thommes M.**, Blascheck W., Kleinebudde P.; 2007. Effect of drying on extruded pellets based on  $\kappa$ - Carrageenan, *Eur. J. Pharm. Sc.* **31** (2007) 112-118.

**Tomomasa, T. et al.**; 1999. Gastrointestinal sounds and migrating motor complex in fasted humans. *Am. J. Gastroenterology*, **94** (1999) 374-381.

**USP 31 – NF26** The United States Pharmacopoeia, The National Formulary, United States Convention: Rockville 2008.

**Weitschies W.**; Kosch, O.; Mönnikes, H.; Trahms, L.; 2005. Magnetic Marker Monitoring: An application of biomagnetic measurement instrumentation and principles for the determination of the gastrointestinal behavior of mag-

netically marked solid dosage forms. *Adv. Drug Del. Rev.* **57** (2005) 1210-1222.

**Weitschies W.; 2001** Eine Reise durch den Verdauungstrakt. *Pharm. Zeitung*, **14** (2001).

## Auswertung der Reproduzierbarkeit

Nachfolgend sind die Daten für die Reproduzierbarkeit für die eingesetzten Formulierungen zusammengestellt:

Paracetamol / Kollidon	10, 40, 60 %
Hydrochlorothiazid / Kollidon	10, 40, 60 %
Spirolacton / Kollidon	10, 40, 60 %

### Paracetamol

#### Ausbeute

Paracetamol / Crospovidon [%]	0,71 – 1,4 mm [%]	< 0,71 mm [%]	> 1,4 mm [%]
10 / 90 (Versuch 1)	89,4	10,6	0,1
10 / 90 (Versuch 2)	78,4	15,7	0,2
10 / 90 (Versuch 3)	91,4	8,2	0,2
Mittelwert	86,4	11,5	0,1
Standardabweichung	5,7	3,8	0,1
40 / 60 (Versuch 1)	94,0	5,9	0,1
40 / 60 (Versuch 2)	89,7	9,5	0,2
40 / 60 (Versuch 3)	88,8	10,4	0,2
Mittelwert	90,8	8,6	0,1
Standardabweichung	2,8	2,4	0,1
60 / 40 (Versuch 1)	94,2	5,6	0,2
60 / 40 (Versuch 2)	90,8	6,1	0,1
60 / 40 (Versuch 3)	92,1	5,7	0,2
Mittelwert	92,4	5,8	0,2
Standardabweichung	1,7	0,2	0,1

#### Abrieb

Paracetamol / Kollidon [%]	Abrieb [%]	Paracetamol / Kollidon [%]	Abrieb [%]	Paracetamol / Kollidon [%]	Abrieb [%]
10 / 90 (Versuch 1)	0,4	40 / 60 (Versuch 1)	0,4	60 / 40 (Versuch 1)	0,6
10 / 90 (Versuch 2)	1,0	40 / 60 (Versuch 2)	1,4	60 / 40 (Versuch 2)	1,2
10 / 90 (Versuch 3)	1,1	40 / 60 (Versuch 3)	1,2	60 / 40 (Versuch 3)	1,2
Mittelwert	0,8	Mittelwert	1,0	Mittelwert	1,0
Standardabweichung	0,4	Standardabweichung	0,5	Standardabweichung	0,4

## Zerfall

Paracetamol / Crospovidon [%]	Minimale Zerfallszeit [s]	Maximale Zerfallszeit [%]
10 / 90 (Versuch 1)	7	13
10 / 90 (Versuch 2)	25	73
10 / 90 (Versuch 3)	30	70
Mittelwert	20,7	52,0
Standardabweichung	12,1	33,8
40 / 60 (Versuch 1)	8	15
40 / 60 (Versuch 2)	23	60
40 / 60 (Versuch 3)	13	32
Mittelwert	14,7	36,7
Standardabweichung	7,6	22,7
60 / 40 (Versuch 1)	9	18
60 / 40 (Versuch 2)	8	15
60 / 40 (Versuch 3)	6	20
Mittelwert	7,7	17,7
Standardabweichung	1,5	2,5

## Bruchkraft

Paracetamol / Crospovidon [%]	Mittelwert [N]	Minimum [N]	Maximum [N]	Standardabweichung
10 / 90 (Versuch 1)	3,8	2,7	4,9	1,1
10 / 90 (Versuch 2)	2,8	2,1	3,4	0,7
10 / 90 (Versuch 3)	3,1	2,5	3,8	0,7
Mittelwert	3,2			
Standardabweichung	0,5			
40 / 60 (Versuch 1)	3,1	2,4	3,8	0,7
40 / 60 (Versuch 2)	2,9	2,3	3,6	0,7
40 / 60 (Versuch 3)	2,9	2,2	3,6	0,7
Mittelwert	3,0			
Standardabweichung	0,1			
60 / 40 (Versuch 1)	3,0	2,5	3,6	0,5
60 / 40 (Versuch 2)	2,7	1,7	3,5	0,8
40 / 40 (Versuch 3)	3,0	2,5	3,6	0,5
Mittelwert	2,9			
Standardabweichung	0,2			

## Hydrochlorothiazid (HCT)

### Ausbeute

HCT / Crospovidon [%]	0,71 – 1,4 mm [%]	< 0,71 mm [%]	➤ 1,4 mm [%]
10 / 90 (Versuch 1)	85,4	14,8	0,1
10 / 90 (Versuch 2)	75,5	24,1	0,0
10 / 90 (Versuch 3)	77,6	21,4	0,2
Mittelwert	79,5	20,1	0,1
Standardabweichung	5,2	4,8	0,1
40 / 60 (Versuch 1)	89,2	10,8	0,0
40 / 60 (Versuch 2)	82,0	17,5	0,1
40 / 60 (Versuch 3)	82,1	17,7	0,0
Mittelwert	84,4	15,3	0,0
Standardabweichung	4,1	3,9	0,0
60 / 40 (Versuch 1)	87,4	12,5	0,1
60 / 40 (Versuch 2)	79,5	20,5	0,1
60 / 40 (Versuch 3)	77,0	22,5	0,1
Mittelwert	81,3	18,5	0,1
Standardabweichung	5,4	5,3	0,1

### Abrieb

HCT/ Kollidon [%]	Abrieb [%]	HCT/ Kollidon [%]	Abrieb [%]	HCT/ Kollidon [%]	Abrieb [%]
10 / 90 (Versuch 1)	0,2	40 / 60 (Versuch 1)	0,4	60 / 40 (Versuch 1)	0,2
10 / 90 (Versuch 2)	2,1	40 / 60 (Versuch 2)	0,6	60 / 40 (Versuch 2)	0,8
10 / 90 (Versuch 3)	1,3	40 / 60 (Versuch 3)	0,6	60 / 40 (Versuch 3)	0,9
Mittelwert	1,2	Mittelwert	0,5	Mittelwert	0,6
Standardabweichung	0,9	Standardabweichung	0,1	Standardabweichung	0,4



## Zerfall

HCT / Crospovidon [%]	Minimale Zerfallszeit [s]	Maximale Zerfallszeit [%]
10 / 90 (Versuch 1)	5	11
10 / 90 (Versuch 2)	9	30
10 / 90 (Versuch 3)	12	30
Mittelwert	8,7	23,7
Standardabweichung	3,5	11,0
40 / 60 (Versuch 1)	30	37
40 / 60 (Versuch 2)	8	20
40 / 60 (Versuch 3)	9	13
Mittelwert	15,7	23,3
Standardabweichung	12,4	12,3
60 / 40 (Versuch 1)	24	30
60 / 40 (Versuch 2)	8	15
60 / 40 (Versuch 3)	8	15
Mittelwert	13,3	20
Standardabweichung	9,2	8,7

## Bruchkraft

HCT / Crospovidon [%]	Mittelwert [N]	Minimum [N]	Maximum [N]	Standardabweichung
10 / 90 (Versuch 1)	3,1	2,4	3,8	0,7
10 / 90 (Versuch 2)	3,1	2,2	3,9	0,9
10 / 90 (Versuch 3)	3,4	2,5	4,3	0,9
Mittelwert	3,2			
Standardabweichung	0,2			
40 / 60 (Versuch 1)	3,9	3,0	4,7	0,9
40 / 60 (Versuch 2)	3,5	2,6	4,4	0,9
40 / 60 (Versuch 3)	3,7	2,8	4,6	0,9
Mittelwert	3,7			
Standardabweichung	0,2			
60 / 40 (Versuch 1)	2,7	2,0	3,4	0,7
60 / 40 (Versuch 2)	2,4	1,9	2,9	0,5
60 / 40 (Versuch 3)	2,6	2,0	3,3	0,6
Mittelwert	2,6			
Standardabweichung	0,1			

## Spironolacton

### Ausbeute

Spironolacton / Crospovidon [%]	0,71 – 1,4 mm [%]	< 0,71 mm [%]	➤ 1,4 mm [%]
10 / 90 (Versuch 1)	79,3	20,7	0,0
10 / 90 (Versuch 2)	70,1	29,5	0,0
10 / 90 (Versuch 3)	69,5	29,8	0,0
Mittelwert	73,0	26,7	0,0
Standardabweichung	5,5	5,2	0,0
40 / 60 (Versuch 1)	87,7	12,0	0,0
40 / 60 (Versuch 2)	75,3	25,2	0,0
40 / 60 (Versuch 3)	72,6	27,1	0,0
Mittelwert	78,5	21,4	0,0
Standardabweichung	8,1	8,3	0,0
60 / 40 (Versuch 1)	90,1	9,5	0,0
60 / 40 (Versuch 2)	82,4	12,6	0,0
60 / 40 (Versuch 3)	84,9	14,9	0,0
Mittelwert	85,8	12,3	0,0
Standardabweichung	3,9	2,7	0,0

### Abrieb

Spironolacton / Kollidon [%]	Abrieb [%]	Spironolacton / Kollidon [%]	Abrieb [%]	Spironolacton / Kollidon [%]	Abrieb [%]
10 / 90 (Versuch 1)	0,1	40 / 60 (Versuch 1)	0,2	60 / 40 (Versuch 1)	0,2
10 / 90 (Versuch 2)	0,3	40 / 60 (Versuch 2)	0,2	60 / 40 (Versuch 2)	0,3
10 / 90 (Versuch 3)	0,4	40 / 60 (Versuch 3)	0,3	60 / 40 (Versuch 3)	0,3
Mittelwert	0,2	Mittelwert	0,3	Mittelwert	0,3
Standardabweichung	0,1	Standardabweichung	0,0	Standardabweichung	0,1

## Zerfall

Spironolacton / Cospovidon [%]	Minimale Zerfallszeit [s]	Maximale Zerfallszeit [%]
10 / 90 (Versuch 1)	5	11
10 / 90 (Versuch 2)	8	26
10 / 90 (Versuch 3)	17	43
Mittelwert	10,0	26,7
Standardabweichung	6,2	16,0
40 / 60 (Versuch 1)	13	40
40 / 60 (Versuch 2)	11	40
40 / 60 (Versuch 3)	12	36
Mittelwert	12,0	38,7
Standardabweichung	1,0	2,31
60 / 40 (Versuch 1)	35	68
60 / 40 (Versuch 2)	7	23
60 / 40 (Versuch 3)	12	26
Mittelwert	18,0	
Standardabweichung	14,9	25,2

## Bruchkraft

HCT / Cospovidon [%]	Mittelwert [N]	Minimum [N]	Maximum [N]	Standardabweichung
10 / 90 (Versuch 1)	3,1	2,4	3,8	0,7
10 / 90 (Versuch 2)	3,1	2,2	3,9	0,9
10 / 90 (Versuch 3)	3,4	2,5	4,3	0,9
Mittelwert	3,2			
Standardabweichung	0,2			
40 / 60 (Versuch 1)	3,9	3,0	4,7	0,9
40 / 60 (Versuch 2)	3,5	2,6	4,4	0,9
40 / 60 (Versuch 3)	3,7	2,8	4,6	0,9
Mittelwert	3,7			
Standardabweichung	0,2			
60 / 40 (Versuch 1)	2,7	2,0	3,4	0,7
60 / 40 (Versuch 2)	2,4	1,9	2,9	0,5
60 / 40 (Versuch 3)	2,6	2,0	3,3	0,6
Mittelwert	2,6			
Standardabweichung	0,1			

