

# **Neue Arzneiformen für die Acetylsalicylsäure**

**Dissertation**

zur

Erlangung des Doktorgrades (Dr. rer. nat.)

der

Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der

Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

vorgelegt von

**Elisabeth Arkenau**

aus

Bergisch Gladbach

Bonn 2004

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

1. Referent: Prof. Dr. K.-J. Steffens

2. Referent: Prof. R. Süverkrüp

Tag der Promotion: 09.06.2004

Die vorliegende Arbeit entstand auf Anregung und unter Leitung von

Herrn Professor Dr. K.-J. Steffens

am Institut für pharmazeutische Technologie der Rheinischen Friedrich-Wilhelms Universität

Meinem Doktorvater, Herrn K.-J. Steffens, danke ich herzlich für die freundliche Aufnahme in den Arbeitskreis, für die Auswahl des sehr interessanten Themas und besonders für die stete Unterstützung und die wertvollen Anregungen. Die mir gewährten Freiräume und das entgegengebrachte Vertrauen habe ich sehr zu schätzen gewusst.

Bei Herrn Professor Dr. R. Süverkrüp bedanke ich mich für die Übernahme des Koreferats und für seine hilfreichen Ratschläge.

Mein Dank gilt auch der Bayer AG für die finanzielle und materielle Unterstützung der Arbeit. Besonders bedanke ich mich bei Herrn Dr. W. Wiehl, ohne den die Arbeit in dieser Form nicht möglich gewesen wäre. Frau P. Ohage-Spitzlei und Herrn W. Gräwingholdt möchte ich für ihre große Hilfsbereitschaft und die vielen Diskussionen danken. Frau E. Klein danke ich für die Unterstützung bei der Durchführung der HPLC-Analytik.

Meinen Kolleginnen und Kollegen in der pharmazeutischen Entwicklung von Bayer CC danke ich für die freundliche Aufnahme und die große Hilfsbereitschaft.

Bedanken möchte ich mich auch bei den Freunden, Kollegen und Mitarbeitern der Pharmazeutischen Technologie für ihre Aufgeschlossenheit und Aufnahme in die Gemeinschaft. Der Doppelkopfrunde danke ich für die schöne Zeit an der Uni.

Herrn G. Feldkeller und Herrn J. Hohmann danke ich für ihre stete und prompte Hilfe. Besonders Kristina Piskorz danke ich für die Durchführung der Feststoffanalytik.

Ganz besonders danke ich meinen Eltern, die mir meinen Werdegang ermöglicht haben, Boris für seine stete und liebevolle Unterstützung und Alexander für die ausführlichen Korrekturen.

**Meinen Eltern**

**Paula und Rudolf Arkenau**

**meinen Schwestern**

**Marianne, Beate, Rita, Verena und Katharina**

**und**

**Boris**

<b>I</b>	<b>EINLEITUNG UND ZIELSETZUNG</b>	<b>9</b>
<b>II</b>	<b>THEORETISCHER TEIL</b>	<b>11</b>
<b>II.1</b>	<b>Schnell zerfallende Arzneiformen</b>	<b>11</b>
II.1.1	Zydis	13
II.1.2	Fast Melt	15
II.1.3	Flashdose	16
II.1.4	Flashtab	17
II.1.5	Orasolv und Durasolv	17
II.1.6	Oravescent-Technologie	18
II.1.7	Wowtab	18
II.1.8	Kyrotab	18
II.1.9	Ziplets	19
<b>II.2</b>	<b>Zuckerwürfelprinzip</b>	<b>20</b>
II.2.1	Zuckerwürfel	20
II.2.2	Herstellverfahren	20
II.2.3	Besondere Eigenschaften von Würfelzucker	23
<b>II.3</b>	<b>Zuckerwürfel-Prinzip für Fast Dissolving Drug Forms</b>	<b>26</b>
<b>III</b>	<b>MATERIALIEN UND METHODEN</b>	<b>28</b>
<b>III.1</b>	<b>Materialien</b>	<b>28</b>
III.1.1	Wirkstoff Acetylsalicylsäure	28
III.1.1.1	allgemeine Informationen zum Wirkstoff	28
III.1.1.2	Monographie: Acetylsalicylsäure	30
III.1.1.3	Stabilität der Acetylsalicylsäure	31

III.1.2	Hilfsstoffe	35
III.1.2.1	Brausesatz	35
III.1.2.1.1	Monographie: Citronensäure	35
III.1.2.1.2	Monographie: Natriumcarbonat	36
III.1.2.1.3	Monographie: Natriumhydrogencarbonat	37
III.1.2.2	Zuckeralkohole	38
III.1.2.2.1	Monographie: Sorbitol	38
III.1.2.2.2	Abbauprodukte des Sorbitols	39
III.1.2.2.3	Polymorphie des Sorbitols	39
III.1.2.2.4	Monographie: Xylitol	41
III.1.2.3	Zucker und Derivate	42
III.1.2.3.1	Monographie: Dextrose	42
III.1.2.3.2	Monographie: Maltitol	43
III.1.2.3.3	Monographie: Lactitol	44
III.1.2.4	weiteres Polymer	45
III.1.2.4.1	Monographie: Polyvinylpyrrolidon	45
<b>III.2</b>	<b>Methoden</b>	<b>46</b>
III.2.1	Granulation	46
III.2.1.1	Wirbelschichtgranulation	46
III.2.1.2	Tellergranulation	48
III.2.1.3	Mischergranulation	48
III.2.1.4	Trocknung	49
III.2.2	Tablettierung	49
III.2.3	Pulveranalytik	50
III.2.3.1	Partikelgrößenbestimmung	50
III.2.3.2	Dynamische Differenzkalorimetrie	51
III.2.3.3	Röntgendiffraktometrie	52
III.2.3.4	Feuchtebestimmung	52
III.2.3.5	Rasterelektronenmikroskopie	53

III.2.4	Tablettenanalytik	54
III.2.4.1	Gleichförmigkeit der Masse	54
III.2.4.2	Bruchfestigkeit	54
III.2.4.3	Zerfall	54
III.2.4.4	Porosität	54
III.2.4.5	Gehalt und Reinheit	55
<b>III.3</b>	<b>Häufig verwendete Geräte</b>	<b>58</b>
<b>IV</b>	<b>ERGEBNISSE UND DISKUSSION</b>	<b>59</b>
<b>IV.1</b>	<b>Aufgabenstellung</b>	<b>59</b>
<b>IV.2</b>	<b>Rezepturenentwicklung</b>	<b>59</b>
IV.2.1	Stabilität	59
IV.2.1.1	Citronensäure-Überzug	60
IV.2.1.2	Vergleich verschiedener Rezepturen	64
IV.2.1.3	Vergleich der Stabilität im Stresstest	66
IV.2.1.3.1	Überprüfung der Stabilitätsverbesserung bei Brausetabletten	71
IV.2.1.3.2	Untersuchung der Tabletten im Elektronenrastermikroskop	75
IV.2.1.4	Zusammensetzung des Brausesatzes	77
<b>IV.3</b>	<b>Verfahren</b>	<b>80</b>
IV.3.1	Zuckerwürfelprinzip	80
IV.3.1.1	Bindemittel	80
IV.3.1.2	Formungseinheit	81
IV.3.1.3	Trocknung	87
IV.3.2	Sintertechnologie	90
IV.3.2.1	Wahl eines geeigneten Bindemittels	91
IV.3.2.1.1	Granulation von ASS mit verschiedenen Zuckerlösungen	91
IV.3.2.1.2	Wirbelschichtgranulation von ASS mit Sorbitol und Xylitol	95

IV.3.2.2 Umsetzung der Sintertechnologie	101
IV.3.2.2.1 Sinterdauer und Sintertemperatur	105
IV.3.2.2.2 Presskraft	112
IV.3.2.3 Rezeptur	115
IV.3.2.3.1 Einfluss des Sorbitol-Gehalts und Einfluss der Korngröße der ASS auf die Eigenschaften der Komprimat	115
IV.3.2.3.2 Brausesatzanteil	117
IV.3.2.3.3 Zusammensetzung des Brausesatzes	121
<b>V DISKUSSION</b>	<b>125</b>
<b>VI ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>126</b>
<b>VII ABKÜRZUNGEN</b>	<b>129</b>
<b>VIII LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>130</b>

### I Einleitung und Zielsetzung

Das Schlucken von Tabletten bereitet vielen Menschen auch bei zusätzlicher Einnahme von Wasser Probleme. Auch wird die Notwendigkeit, zusätzlich Wasser einzunehmen gerade in der heutigen Zeit (erhöhter Zeitdruck, erhöhte Mobilität, häufiges Reisen) immer häufiger als umständlich empfunden.

Deshalb ist die Entwicklung von Arzneiformen, die zunächst im Mund zerfallen und anschließend einfach geschluckt werden können, von steigendem Interesse. Voraussetzung für solche Tabletten ist ein möglichst spontaner Zerfall in kleinere Partikel und ein möglichst schnelles Auflösen der einzelnen Bestandteile. Arzneiformen mit solchen Eigenschaften werden unter dem Begriff „Fast Dissolving Drug Forms“ (FDDF) zusammengefasst. Hierunter versteht man eine Arzneiform, die im Mundraum sehr schnell zerfällt, ohne gekaut zu werden. FDDFs grenzen sich somit von der Kautablette, die durch das Kauen in die Primärpartikel zerstört wird, und von der Lutschtablette, die meist relativ lange gelutscht wird, bevor sie sich vollständig auflöst, ab. FDDFs zerfallen innerhalb weniger Sekunden im Mundraum und je nach Wirkstoffeigenschaften lösen diese sich sofort auf.

Die erste Technologie, nach der eine solche Arzneiform hergestellt worden ist, war die Zydis Technologie. Die Formlinge werden hier mittels Gefriertrocknung hergestellt. Später kamen andere Verfahren hinzu wie die herkömmliche Tablettierung (z. B. Fast Melt). Auch eine Kombination der beiden Verfahren ist möglich (z. B. Kyrotab).

Würfelzucker besitzt ebenfalls die beschriebenen Eigenschaften. Er zeichnet sich durch eine hohe Porosität aus. Wenn man ihn in Wasser gibt, zerfällt er sehr schnell in die einzelnen Kristalle, die sich wiederum durch die hohe Gesamtoberfläche schnell lösen. Der schnelle Zerfall in die einzelnen Kristalle beruht darauf, dass diese bei einem Zuckerwürfel nur über Feststoffbrücken miteinander verbunden sind. Es liegt ein durchgängiges Kapillarnetz vor, so dass die Würfel schnell vom Wasser durchdrungen werden. Zusätzlich zeichnet sich der Zuckerwürfel durch eine hohe mechanische Stabilität aus, was auf seine Geometrie zurückgeführt werden kann. Ein weiterer Vorteil ist das relativ preisgünstige Herstellungsverfahren.

## II. Theoretischer Teil

---

Somit entsprechen die Eigenschaften des Würfelzuckers den Anforderungen, die an eine FDDF gestellt werden. Komprimata, die nach der Zuckerwürfeltechnologie hergestellt worden sind, können jedoch nicht nur als FDDFs eingesetzt werden sondern auch als Brausetabletten.

Im Rahmen dieser Arbeit ist versucht worden, das Zuckerwürfelprinzip für die Herstellung von FDDFs umzusetzen. Als Wirkstoff wurde Acetylsalicylsäure betrachtet. Im Gegensatz zum Zuckerwürfel setzen sich die Komprimata aus mehreren Komponenten zusammen. Sie bestehen aus dem Wirkstoff, einem Bindemittel und einem Sprengmittel. Als Sprengmittel wird ein Brausesatz verwendet. Es soll eine Formulierung entwickelt werden, die den Anforderungen des Arzneibuchs für feste orale Darreichungsformen entspricht. Als besonders kritisch sind die chemische Stabilität der Acetylsalicylsäure und die mechanische Stabilität der Komprimata zu betrachten. Des Weiteren soll ein Verfahren zur Produktion der entsprechenden Komprimata im Labormaßstab entwickelt werden, das in den Produktionsmaßstab übertragen werden kann.

## II Theoretischer Teil

### II.1 Schnell zerfallende Arzneiformen

Orale Darreichungsformen sind weit verbreitet. So werden 50-60% aller Arzneimittel in Form von Tabletten, Kapseln oder ähnlichem appliziert. Viele Menschen haben Probleme, Tabletten oder Kapseln zu schlucken. Dies tritt besonders häufig bei älteren Menschen und Kindern auf. Deshalb sind neue Arzneiformen entwickelt worden, die innerhalb von wenigen Sekunden im Mundraum zerfallen und dort in Verbindung mit dem Speichel eine Suspension bilden oder sich sogar vollständig lösen. Man möchte hiermit die positiven Eigenschaften von Säften bzw. Lösungen in einer festen oralen Darreichungsform vereinigen.

In der Literatur sind verschiedene Bezeichnungen für diese Arzneiform zu finden. *Rajan K. Verna et al.* führt folgende Begriffe: oral fast dispersing dosage form, fast dissolving, rapid-dissolve, rapid-melt, mouth-dissolving und quick-disintegrating tablets. Im Folgenden wird die Abkürzung FDDF für Fast Dissolving Dosage Form verwendet.

In den Veröffentlichungen von *Indurwade, N. H. et al.*, *Kuchekar, B.S. et al.*, *Saeger H. et al.* und *Verma, R. J. et al.* werden FDDF wie folgt beschrieben: FDDF sind feste Arzneiformen, die im Mund- und Rachenraum ohne zusätzliche Einnahme von Flüssigkeit zerfallen. Im Speichel löst sich die Arzneiform vollständig auf, wenn sie nur sehr gut lösliche Substanzen enthält; bei schlecht löslichen Wirkstoffen bildet sich eine Suspension, die schließlich geschluckt werden kann. Der Zerfall und das Auflösen können von zehn Sekunden bis drei Minuten dauern.

Es gibt für diese Arzneiform sehr viele verschiedene Systeme, die sich in der Zusammensetzung und dem Herstellverfahren unterscheiden und somit auch in den Zerfallseigenschaften.

## II. Theoretischer Teil

---

Idealerweise sollen sie folgende positive Eigenschaften in sich vereinen:

- Einnahme ohne zusätzliche Flüssigkeit und rapider Zerfall im Mundraum
- Hohe mechanische und physikalische Stabilität während der Lagerung und Applikation
- Angenehmes Mundgefühl bei Einnahme, der Patient hat kein sandiges oder kratzendes Gefühl nach Einnahme der Arzneiform
- Angenehmer Geschmack und kein Nachgeschmack
- Die Arzneiform soll vollständig geschluckt werden können
- Hoher Wirkstoffanteil bei geringem Hilfsstoffanteil
- Herstellung mit konventionellen Verfahren, so können die Herstellkosten möglichst gering gehalten werden

Vorteile bietet diese Arzneiform Menschen, die unter Schluckbeschwerden leiden, wie ältere Menschen, Kinder und Patienten, bei denen die Beschwerden psychologischen Ursprungs sind. Bei Menschen mit einer Dysphagie (=krankhafte Schluckbeschwerden) ist die Erstickungsgefahr durch Verschlucken von Tabletten herabgesetzt. Einsatz finden solche Tabletten auch bei Krankheiten, die mit einer starken Übelkeit einhergehen, wie der Migräne. In diesen Fällen können Arzneimittel leichter eingenommen werden. Auf Reisen ist eine solche Darreichungsform sehr praktisch.

Neben der vereinfachten Einnahme bietet diese Arzneiform weitere Vorteile. Mit ihr können gut wasserlösliche Arzneistoffe, welche die Schleimhaut penetrieren, über die Mund-, Rachen- und Speiseröhrenschleimhaut resorbiert werden. Dies führt im Vergleich zu herkömmlichen Tabletten zu einem schnelleren Anfluten des Wirkstoffs im Körper. Der enterohepatische Kreislauf wird so umgangen, und folglich ist auch kein first pass Metabolismus möglich. Bei Wirkstoffen, die schlecht löslich sind, ist dieser Effekt nicht zu beobachten. Hier erfolgt die Resorption wie bei herkömmlichen Tabletten. Der einzige Unterschied hierbei ist, dass die Tablette bereits zerfallen und der Wirkstoff schon teilweise gelöst ist.

Nachteilig an einigen FDDFs ist, dass sie sehr feuchtigkeitsempfindlich sind. Deshalb benötigen sie eine besonders dichte Verpackung. Da viele FDDFs eine relativ geringe mechanische

## II. Theoretischer Teil

---

Stabilität besitzen, können sie schlecht aus Blistern entnommen werden. Dies hatte zur Folge, dass spezielle Packmittel für solche Arzneiformen entwickelt worden sind. Hier wird die Tablette nicht aus dem Blister herausgedrückt. Stattdessen öffnet man es, indem zunächst eine Folie entfernt und anschließend den Formling vorsichtig entnimmt.

Auf dem Markt befinden sich verschiedene FDDFs, die sich in Zusammensetzung, Herstellung und Eigenschaften unterscheiden. Im Wesentlichen gibt es zwei verschiedene Arten der Herstellung: die Gefriertrocknung (z. B. Zydis) und die herkömmliche Tablettierung (z. B. Fast Melt). Aber auch eine Kombination aus den beiden Verfahren ist möglich (z. B. Kyrotab). Im Folgenden werden die einzelnen Systeme erläutert, wobei Informationen aus Literatur, Patenten und Firmenpräsentationen zugrunde liegen.

### II.1.1 Zydis

Zydis war die erste auf dem Markt befindliche FDDF. Die Firma Scherer hat diese Darreichungsform entwickelt und 1995 das erste Arzneimittel ausgeboten. Zydis wird über Gefriertrocknung gewonnen. Die Ausformung der Arzneiform erfolgt direkt im Primärpackmittel, dem Blister.

*Saeger H. und Smith T. et al.* beschreiben in ihren Veröffentlichungen den Herstellungsprozess und die Zusammensetzung von Zydis. Es besteht im Wesentlichen aus wasserlöslichen Hilfsstoffen. In der nachfolgenden Tabelle sind die einzelnen Inhaltsstoffe mit ihrer Funktion aufgeführt.

## II. Theoretischer Teil

---

Tabelle II-1: Zusammensetzung von Zydis

Inhaltsstoff	Funktion
Polymer (z. B. Dextrane, Gelatine oder Alginat)	<ul style="list-style-type: none"><li>- sorgen für glasartige Struktur</li><li>- Erhöhung der Viskosität, so dass es beim Herstellungsprozess nicht zu Entmischungen kommt, weil ungelöste Substanzen sedimentieren</li></ul>
Wasser	<ul style="list-style-type: none"><li>- Lösungsmittel während des Herstellprozesses</li></ul>
Zuckeralkohole (Mannitol und Sorbitol)	<ul style="list-style-type: none"><li>- dienen als Kristallisationskeim</li><li>- Ausbildung der Härte</li></ul>
Konservierungsmittel (Paraaminobenzoesäure-Derivate)	<ul style="list-style-type: none"><li>- verhindern eine mikrobiologische Kontamination während des Herstellungsprozesses</li></ul>
Puffersubstanzen (Natronlauge und Citronensäure)	<ul style="list-style-type: none"><li>- pH-Wert-Einstellung</li><li>- Verbesserung der chemischen Stabilität</li></ul>
Penetrationsverbesserer (Natriumlaurylsulfat)	<ul style="list-style-type: none"><li>- verbessert die Resorption von wasserlöslichen Wirkstoffen über die Schleimhäute</li></ul>
Glycin	<ul style="list-style-type: none"><li>- verhindert ein Schrumpfen der Tablette während der Gefriertrocknung</li></ul>

Die Herstellung von Zydis erfolgt in mehreren Schritten. Als erstes werden alle Komponenten unter Rühren in Wasser gelöst. Danach wird die Lösung in das Primärpackmittel gefüllt, wobei die Dosierung gravimetrisch erfolgt. In einem Kühltunnel werden die befüllten Blister mittels flüssigen Stickstoffs eingefroren. Das eingefrorene Zwischenprodukt wird in Tiefkühlkabinen zwischengelagert. So können zunächst alle Blister einer Partie gefüllt werden, bevor die Gefriertrocknungsanlage gleichzeitig mit allen Proben beschickt wird. Während dieser Zwischenlagerung können amorphe Substanzen rekristallisieren, wodurch eine höhere mechanische Stabilität erreicht wird. In der Gefriertrocknungsanlage wird das Gut schließlich getrocknet, indem das Wasser sublimiert. Dies führt zu der sehr hohen Porosität, wie in Abbildung II.1 zu sehen ist.

## II. Theoretischer Teil

---

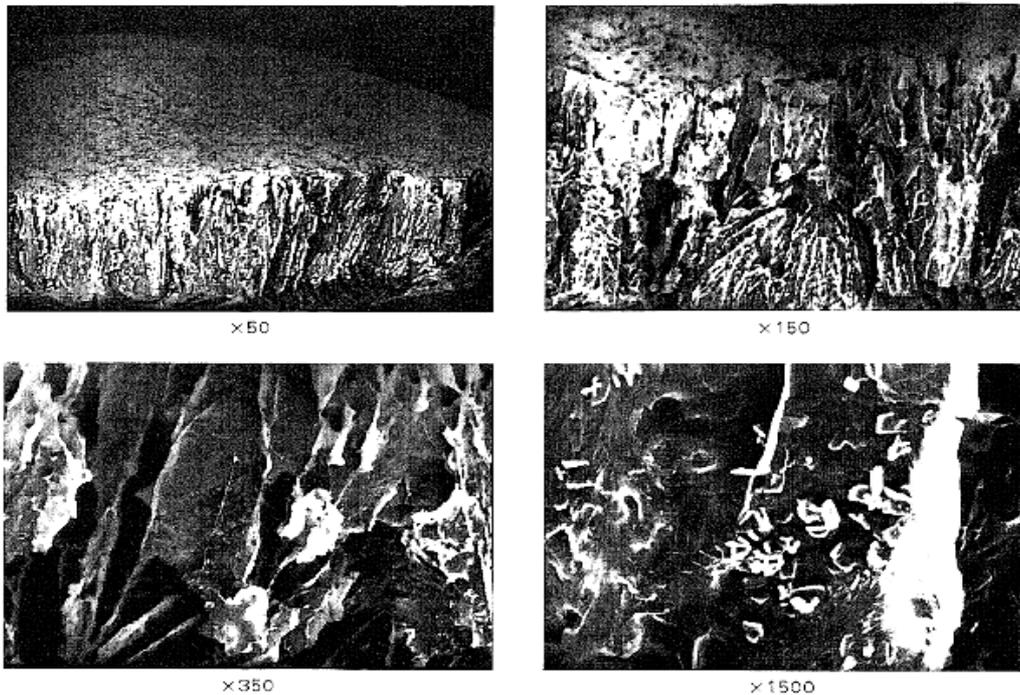


Abbildung II.1 REM-Aufnahme von einer Zydis-Tablette (Quelle *Saeger H. 1997*)

Die Möglichkeiten dieser Arzneiform sind jedoch limitiert. Ein Formling kann maximal 60 mg eines wasserlöslichen Wirkstoffs enthalten und 400 mg eines wasserunlöslichen Wirkstoffs. Falls höhere Mengen eines wasserlöslichen Wirkstoffs verarbeitet werden sollen, werden Kristallgeber zugegeben. Der Wirkstoff kann aber auch in Form eines unlöslichen Komplexes zugesetzt werden. Solche Komplexe erhält man zum Beispiel, wenn man den Wirkstoff an einen Ionenaustauscher bindet.

### II.1.2 Fast Melt

Fast Melt wurde von der Firma Elan Corporation entwickelt und patentiert. Laut *US 6,149,938* setzt sich die Rezeptur aus verschiedenen Komponenten zusammen: einem wasserlöslichen Polyol, einem wasserlöslichen oder mit Wasser mischbaren Polymer und anderen Inhaltsstoffen, wie beispielsweise den Wirkstoffen, Aromen, Süßstoffen, Tensiden und Sprengmitteln. Als Polyol werden bevorzugt Xylitol und Sorbitol eingesetzt. Dies wird sowohl auf die hohe Lösungsgeschwindigkeit zurückgeführt als auch auf das angenehm kühlende Gefühl beim Auflösen im Mund. Dieser Effekt kommt durch die endotherme

## II. Theoretischer Teil

---

Lösungsreaktion zustande. Die Polymere Polyethylenglycol und Polyethylenoxid, hochmolekulares Polyethylenglykol, dienen meistens als Bindemittel. In dem Patent sind aber auch sämtliche andere Polymere wie HPMC, PVP, Xanthan erwähnt. Als Sprengmittel dient ein Brausesatz.

Der Wirkstoff wird laut Website von Elan mit der NanoCrystal<sup>®</sup> Technologie aufgearbeitet. Diese Technologie ist in der *PCT-Anmeldung WO 02/094215 A2* beschrieben. Hierbei sind die Wirkstoffpartikel kleiner 1000 nm und die Oberflächen mit einem Copolymer aus Polyvinylpyrrolidon und Vinylacetat (beispielsweise Plasdone S 630) stabilisiert. Dies verbessert die Löslichkeit. Die Nanopartikel können entweder durch eine Nassmahlung oder durch Ausfällung gewonnen werden.

Bei der Herstellung der Fast Melt Tabletten wird zunächst ein Teil der Komponenten in der Wirbelschicht mit PEG granuliert. Die Produkttemperatur liegt je nach Produkt zwischen 30 °C und 50 °C. Dem Granulat werden alle weiteren Komponenten zugemischt. Die Mischung wird dann tablettiert. Die Zerfallszeiten der einzelnen Beispiele, die in der *PCT-Anmeldung WO 02/094215 A2* aufgeführt sind, liegen zwischen 30 und 140 Sekunden. Das Gewicht beträgt 1000 mg bis 1500 mg, der Durchmesser ist 16 mm und die Härte liegt zwischen 6,0 kp und 7,4 kp.

### II.1.3 Flashdose

Flashdose ist eine Technologie der Firma Fuiz Technologies. Das Herstellverfahren wird im *US-Patent 4,855,326* und in der Veröffentlichung von *Kuchekar et al.* beschrieben. Es beruht auf dem Zuckerwatte-Prinzip. Der Zucker wird nach der SHEARFORM Technologie verarbeitet. Hierbei findet eine kontrollierte Kristallisation des Zuckers in Fasern statt. Diese bilden die Matrix, die sich durch eine extrem hohe Oberfläche und extrem kurze Auflösungszeiten auszeichnet. Der Kontakt mit Speichel führt zu einem sehr schnellen Auflösen. Die Fasern werden unter Aufwendung sehr geringer Kräfte gepresst. Nachteilig hierbei ist jedoch die schlechte mechanische Stabilität der Komprimat. Da sie außerdem sehr empfindlich gegenüber Feuchtigkeit sind, muss ein spezielles Packmittel verwendet werden. Als Hilfsstoffe werden vorzugsweise Zucker oder Cellulosen eingesetzt. Es können maximal 600 mg Wirkstoff pro Tablette verarbeitet werden.

## II. Theoretischer Teil

---

### II.1.4 Flashtab

Flashtab ist eine von der Firma Prographarm patentierte FDDF. Sie gehört in die Gruppe der schnell zerfallenden Tabletten. Es handelt sich hierbei um eine multipartikuläre Arzneiform, die in weniger als 40 Sekunden zerfällt. Der Wirkstoff wird in Form von Mikrokristallen eingesetzt, die mit einem Überzug überzogen werden. Dies erfolgt mittels konventioneller Methoden, wie zum Beispiel Koazervation, Mikroverkapselung, Extrusion und Spheronisation oder durch einfaches Trommel-Coating. So ist beispielsweise eine Geschmacksmaskierung bei schlecht schmeckenden Wirkstoffen möglich. Die Arzneiform kann bis zu 500 mg Wirkstoff enthalten. Mit zunehmendem Anteil nimmt jedoch auch die Zerfallsdauer zu.

Als Hilfsstoff wird unter anderem ein Quellstoff eingesetzt, wie zum Beispiel modifizierte Stärke. Dieser kann durch gut wasserlösliche Bindemittel ersetzt werden. Meist finden die Polyole wie Mannitol, Sorbitol, Maltitol oder Xylitol Einsatz. Außerdem wird ein Supersprengmittel wie Crosspovidone und Croscarmellose zugesetzt.

### II.1.5 Orasolv und Durasolv

Sowohl Orasolv als auch Durasolv sind von der Firma Cima Labs entwickelt worden. Hierbei handelt es sich nach Zydis um die meist verkaufte FDDF. Orasolv besteht aus geschmacksmaskierten Wirkstoffpartikeln und verschiedenen Hilfsstoffen. Es wird unter anderem ein geringer Anteil an Brausesatz zugesetzt. Unter Aufwendung geringer Presskräfte werden Tabletten gepresst, die jedoch den Nachteil haben, dass sie sehr fragil sind. Sie zerbrechen leicht beim Transport und bei der Lagerung. Um dem entgegen zu wirken, entwickelte Cimalabs das Packmittel PakSolv®.

Orasolv-Tabletten enthalten keinen Brausesatz und sind somit vom Auflösungsverhalten her den gefriergetrockneten Tabletten ähnlich. Vorteil dieser Arzneiform ist, dass sie nicht feuchtigkeitsempfindlich ist und somit kein besonders dichtes Packmittel erforderlich ist.

Beide Arzneiformen zerfallen je nach Masse und Größe der Tablette innerhalb von 10 bis 60 Sekunden. Die Tabletten haben eine Härte von 15 N bis 50 N. Im *US-Patent US 6 024 981* wird angegeben, dass der Abrieb dieser Tabletten kleiner 2% ist. Als Hilfsstoffe werden

## II. Theoretischer Teil

---

Mannitol, mikrokristalline Cellulose, Crospovidone, kolloidales Siliciumdioxid, Magnesiumstearat (als Schmiermittel), Aromen und Süßungsmittel eingesetzt. Schlecht schmeckende Arzneistoffe können mit einer Geschmacksmaskierung versehen werden. Orasolv Tabletten können bis zu 700 mg Wirkstoff enthalten, wohingegen bei Durasolv eine maximale Wirkstoffbeladung von 400 mg möglich ist.

### II.1.6 Oravescent-Technologie

Die Oravescent-Technologie ist kaum von der Orasolv-Technologie zu unterscheiden. Sie wird im *US-Patent US 6 200 604* beschrieben. Im Gegensatz zu Orasolv enthält sie lediglich 30 bis 80 Gewichtsprozent Brausesatz. Durch ihn soll die transmucosale Resorption verbessert werden. Dies ist günstig für Arzneistoffe, die dem first-pass-Metabolismus unterliegen, da sie unter Umgehung des Gastrointestinaltraktes und insbesondere der Leber in den Körper gelangen.

### II.1.7 Wowtab

Die Firma Yamanouchi hat die WOWTAB-Technologie patentiert (vergleiche *US 5 576 014*). Bei dieser Technologie wird ein Granulat mit Presskräften von 10 bis 50 kg·cm<sup>-2</sup> zu Tabletten gepresst. Die Tabletten enthalten zwei verschiedene Zuckertypen. Es werden Saccharide mit guten Bindungseigenschaften (wie Maltose, Maltitol, Sorbitol und einige Oligosaccharide) und mit Sacchariden kombiniert, die schwache Feststoffbindungen eingehen (wie Lactose, Glucose, Saccharose, Mannitol und Xylitol). Diese Komponenten werden granuliert, wobei die stark bindenden Zucker als Bindemittel fungieren. Diese Granulate werden zu Tabletten gepresst, die in bis zu 40 Sekunden zerfallen. Zur Geschmacksmaskierung kann der Wirkstoff in  $\beta$ -Cyclodextrin eingebettet werden.

### II.1.8 Kyrotab

Bei der Kyrotab-Technologie handelt es sich auch um ein Gefriertrocknungsverfahren, das sich jedoch vom Zydis-Verfahren unterscheidet. Die Firma Biotron Limited hat in den Patenten *GB 2 328 154*, *GB 2 329 124* und *WO 00/72828* das Herstellverfahren beschrieben.

## II. Theoretischer Teil

---

Zunächst werden die einzelnen Komponenten mit frei fließenden Eispartikeln gemischt. Die Mischung wird bei niedrigen Temperaturen tablettiert. Die Porosität der Tabletten wird über die Partikelgröße des Eises gesteuert. Die Herstellung der definierten Korngröße ist jedoch relativ schwierig. Hierzu gibt es zwei Verfahren: entweder wird das Eis gemahlen oder Wasser wird in einen kühlen Raum gesprüht, wo es gefriert. Über die Tröpfchengröße kann man die Partikelgröße des Eises steuern.

Um Tabletten einer gewissen mechanischen Stabilität zu erhalten, setzt man der Rezeptur entweder mikroverkapselte Flüssigkeiten oder Gelbildner zu. Während des Tablettiervorganges werden diese zerstört, die Flüssigkeit wird freigesetzt. Durch ein Bindemittel erreicht man den gewünschten Zusammenhalt der einzelnen Komponenten. Die formstabilen Tabletten werden schließlich gefriergetrocknet. Auf diese Weise erhält man hoch poröse Arzneiformen.

### II.1.9 Zipllets

Zipllets ist eine Technologie der Firma Eurand. In der PCT-Anmeldung *WO99/44580* bzw. im europäischen Patent *EP 1 058 538* wird eine Tablette beschrieben, die aus einem nicht wasserlöslichen anorganischen Hilfsstoff, einem Sprengmittel und -optional - einem wasserlöslichen Hilfsstoff besteht. Als Sprengmittel werden typischerweise modifizierte Stärke, Crosspovidone oder Croscarmellose eingesetzt, wobei Crosspovidone bevorzugt wird. Um einen schnellen Zerfall zu gewährleisten, sollten optimalerweise 2 bis 15% Supersprengmittel eingesetzt werden, eine Menge von 30% sollte laut Patent nicht überschritten werden. Als unlöslicher Füllstoff werden Di- bzw. Triphosphate aber auch mikrokristalline Cellulose eingesetzt.

Der Wirkstoff wird zur Geschmacksmaskierung vorzugsweise mit einem Speichel unlöslichen Überzug mittels Koazervation mikroverkapselt. Die Partikelgröße der einzelnen Komponenten liegt optimalerweise zwischen 20 und 1000 µm, wobei sie bevorzugt unter 700 µm liegen sollen. Als Herstellverfahren dient die konventionelle Direkttablettierung. Auf diese Weise werden schnell zerfallende Arzneiformen hergestellt.

## II. Theoretischer Teil

---

### II.2 Zuckerwürfelprinzip

#### II.2.1 Zuckerwürfel

Der Zuckerwürfel wurde 1843 von Jakob Christoph Rad erfunden. Damals gab man Zucker nur in Form von Zuckerhüten. Diese hatten eine Masse von bis zu 2 kg. Laut *Barth et al.* hat seine Ehefrau sich beim Bearbeiten eines Zuckerhuts in den Finger geschnitten. Sie schlug ihrem Mann, einem Zuckerfabrikanten, vor, den Zucker in einer besser verarbeitbaren Form anzubieten. So kam es, dass er im Jahre 1848 den Zuckerwürfel patentieren ließ.

Da sich der Zuckerwürfel durch eine hohe Porosität und einen sehr schnellen Zerfall in Wasser auszeichnet und auch sehr einfach und preisgünstig herzustellen ist, hatten Schroeder et al. die Idee, diese Technologie für eine Fast Dissolving Drug Form umzusetzen.

#### II.2.2 Herstellverfahren

Es gibt zwei unterschiedliche Herstellverfahren zur Zuckerwürfelherstellung, das Presswürfel und das Gusswürfelverfahren

*Gusswürfelverfahren (=Advantverfahren)*

Bei diesem Verfahren lässt man zunächst eine Raffinadefüllmasse in Plattenform erstarren. Danach werden die Zuckerplatten nochmals mit gesättigter Raffinadelösung zentrifugiert, gewaschen und zu Zuckerplatten ausgeschleudert. Abschließend werden sie für sechs bis acht Stunden bei 70 °C getrocknet und in Würfel zerteilt.

Die feuchte Füllmasse wird in Spezialzentrifugen zu Zuckerplatten ausgeschleudert und anschließend in einem Ofen getrocknet. Die so entstandenen Platten werden in zwei bis drei Zentimeter breite Platten gesägt und anschließend in Würfel geknippt. Die Ausbeute liegt hierbei laut Schroeder, M. nur bei 50% und außerdem kann dieses Verfahren nur während der Zuckerkampagne angewendet werden.

Gusswürfel sind fester und härter und etwas poriger als Presswürfel. Man kann die Zuckerkristalle deutlich erkennen. Infolge ihrer porigen Beschaffenheit lösen sich Gusswürfel in Flüssigkeiten leichter auf als Presswürfel

## II. Theoretischer Teil

---

### *Presswürfelverfahren*

Jacob Christoph Rad hat den ersten Würfelzucker nach diesem Verfahren hergestellt. Anfangs wurden Würfel hergestellt, indem man den angefeuchteten Zucker presste und in Platten goss, die in Streifen und dann in Würfel zerlegt wurden.

Laut *Schroeder, M.* muss der Zucker eine bestimmte Kornzusammensetzung besitzen, damit die Würfel eine gewisse Festigkeit haben und doch recht schnell zerfallen. Optimale Ergebnisse erhält man, wenn 30 Prozent des Kornes kleiner als 0,4 mm sind, 50% zwischen 0,4 und 0,5 mm und die restlichen 20 Prozent zwischen 0,5 und 1,6 mm groß sind. Vor dem Pressvorgang werden die Zuckerkristalle gleichmäßig befeuchtet bis ein Wassergehalt von 1,5 bis 1,8% erreicht ist. Danach wird der Zucker je nach Verfahren geformt und getrocknet.

Ein Vorteil dieses Verfahrens ist, dass man das ganze Jahr über Würfelzucker herstellen kann, da kristalliner Zucker eingesetzt wird. Beim Gusswürfelverfahren wird hingegen Raffinadefüllmasse eingesetzt.

Bei den Zuckerwürfeln, die nach dem Pressgussverfahren hergestellt wurden, sind die Zuckerkristalle durch den Pressdruck nur in der Oberfläche fest miteinander verbunden. Deshalb kann man Presswürfel leicht zerdrücken, und sie zerfallen vollständig. Es gibt zwei Verfahren zur Presswürfelherstellung, die in der Chambon-Anlage und der Höveler-Anlage realisiert sind.

### *Chambon-Anlage:*

Die Chambon-Anlage besteht aus mehreren Einheiten. Einer Befeuchtungseinheit, einer Förderschnecke, einer Formungseinheit, bestehend aus einer Presstrommel mit kreisförmig um die Achse angeordneten, nach außen weisenden Stempeln, entsprechend angeordneten Gegenstempeln und einer Wascheinheit. Des Weiteren gibt es einen Trocknungstunnel und eine Verpackungsmaschine.

## II. Theoretischer Teil

---

Zunächst wird der Zucker befeuchtet und über eine Schnecke einer rotierenden Presstrommel zugeführt. Dort wird die Zuckermasse durch Gegenstempel gepresst, bevor die feuchten Zuckerwürfel durch die Innenstempel auf ein Förderband ausgestoßen werden. Ehe die Matrizen der Formtrommel erneut mit Zucker gefüllt werden, wird diese mit Wasser und einer Bürste gereinigt. Der auf den Stempeln zurückbleibende Wasserfilm übernimmt die Funktion eines Formtrennmittels.

Die feuchten Zuckerwürfel werden nun bei 70 °C getrocknet und anschließend verpackt. Die Pakete werden mit Abstand zueinander auf Paletten gepackt, dort trocknen sie nochmals 36 Stunden nach, bis ihre Restfeuchte 0,4% beträgt. Mit solchen Anlagen können bis zu 45 t Würfelzucker in 24 Stunden hergestellt werden. Es gibt aber auch kleinere Maschinen, die 2,4 t bis 4,8 t pro Tag produzieren.

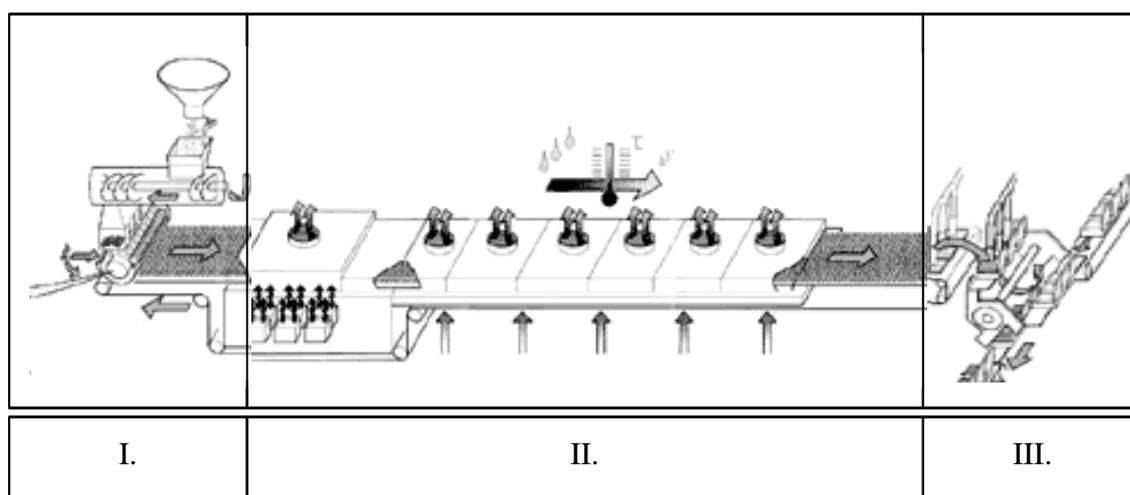


Abbildung II.2: Schematische Darstellung einer Chambon-Anlage (Fa. Aquarius) bestehend aus I. Befeuchtungs-, Förder- und Formungseinheit, II. Trocknungskanal, III. Verpackungsmaschine

### *Höveler Anlage:*

In dieser Anlage werden mit einer Tischpresse unter relativ hohem Druck 2 m lange quadratische oder rechteckige Platten geformt. Anschließend werden diese acht Stunden bei 90 °C getrocknet. Schließlich gelangen die Platten in die Knippmaschine, in der sie zu Zuckerwürfeln geknippt werden. Die Platten haben nach diesem Vorgang eine Temperatur von 50 °C und eine Restfeuchte von 0,4 Prozent.

Die so hergestellten Zuckerwürfel haben eine geringere Porosität als einzeln ausgeformte

## II. Theoretischer Teil

---

Zuckerwürfel, weil beim Pressen ein höherer Pressdruck ausgeübt werden muss, damit die Platten eine höhere mechanische Stabilität aufweisen und dem Knippen standhalten. Wegen der langen und hohen Trocknungstemperatur tritt eine Verfärbung des Zuckers auf. Von Nachteil ist außerdem ein hoher Ausschuss bei der Verpackung der Zuckerwürfel. Aus diesen Gründen setzte sich die Einzelverpressung der Zuckerwürfel durch.

### II.2.3 Besondere Eigenschaften von Würfelzucker

*Schroeder, M. (1999)* hat die Eigenschaften des Zuckerwürfels genauer analysiert, im Rahmen seiner Versuche hat er folgende Eigenschaften untersucht:

- Porosität
- Kapillarität
- Zerfall und Auflösung

#### Porosität

Vergleicht man die scheinbare Porosität einer Zuckerschüttung mit der Porosität eines Zuckerwürfels, so erhält man für die Zuckerschüttung eine Porosität von 0,39 und für den Würfelzucker eine Porosität von 0,36. Dieser geringfügige Unterschied ist darauf zurückzuführen, dass beim Herstellprozess (Befeuchtung, Kompaktierung und Trocknung) sich zwar Feststoffbrücken zwischen den einzelnen Kristallen ausbilden (vergleiche Abbildung II.3 und Abbildung II.4), jedoch die Zwischenräume durch die geringe Presskraft beim Fertigen der Zuckerwürfel zwischen den einzelnen Kristallen erhalten bleiben.

## II. Theoretischer Teil

---

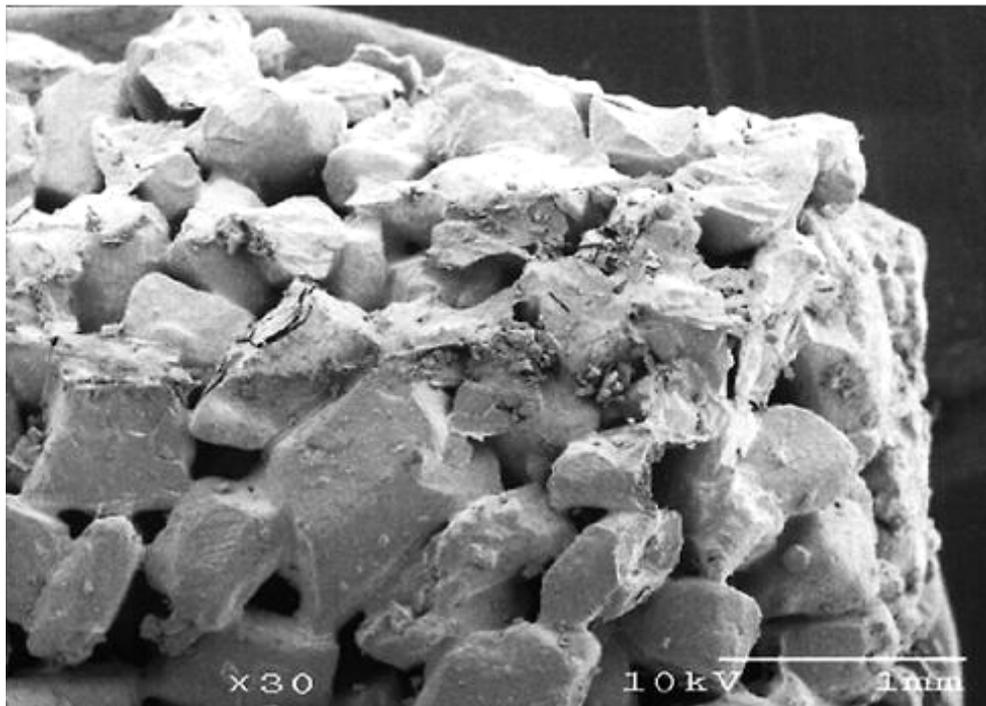


Abbildung II.3 REM-Aufnahme einer Ecke eines Zuckerwürfels [Schroeder (1999)]

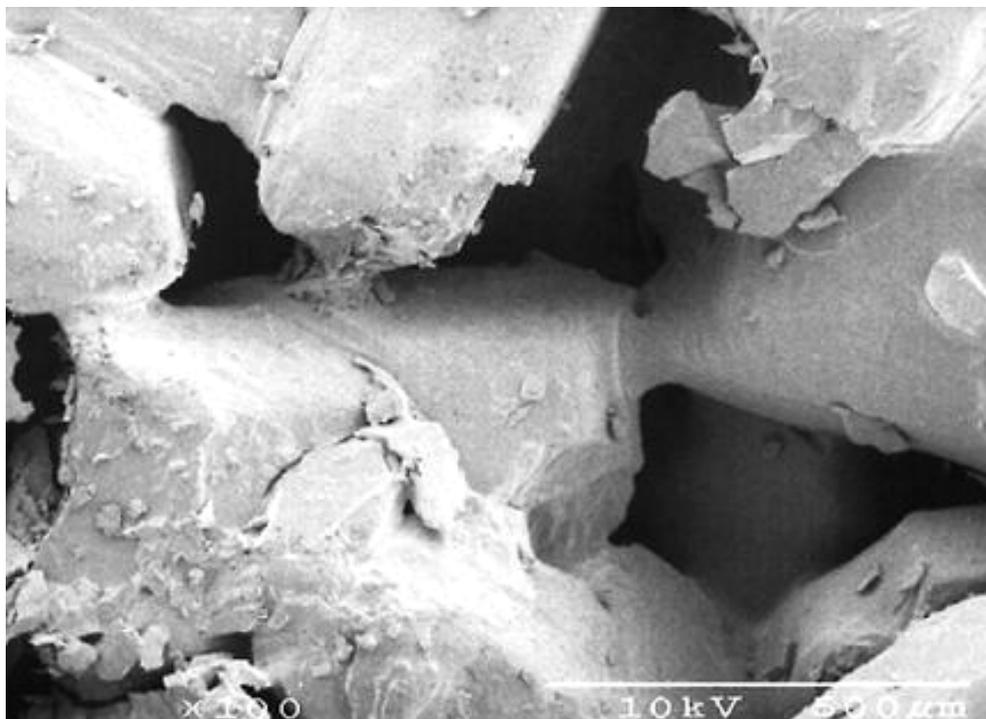


Abbildung II.4 REM-Aufnahme von Feststoffbrücken zwischen Zuckerkristallen innerhalb eines Zuckerwürfels [Schroeder (1999)]

## II. Theoretischer Teil

---

### Kapillarität

Wie auf den Abbildung II.3 und

Abbildung II.4 erkennbar, ergibt sich aus der hohen Porosität auch eine hohe Kapillarität. Gleichzeitig zeichnet sich der Zucker durch eine sehr polare Oberfläche aus, die von Wasser gut benetzt wird. Die Aszension durch die hohe Kapillarität und Polarität führt zu einem regelrechten Saugdruck und somit zu einem rapiden vertikalen Durchfeuchten des Zuckerwürfels.

### Zerfall und Auflösung:

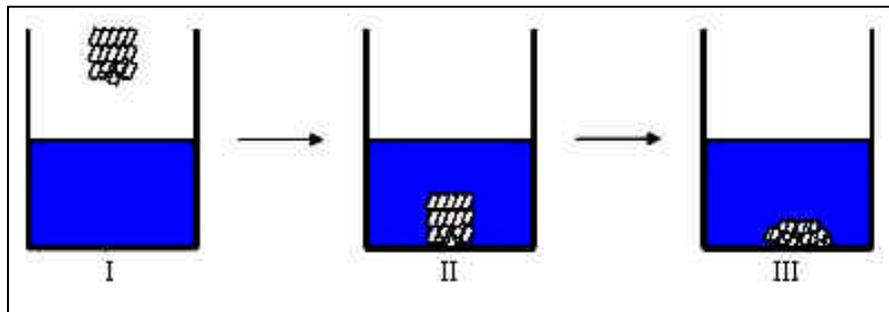


Abbildung II.5 Auflöse-Mechanismus eines Zuckerwürfels in Wasser

Der Auflöse-Mechanismus von Zuckerwürfeln ist in Abbildung II.5 schematisch dargestellt und lässt sich wie folgt erklären:

Gibt man einen Zuckerwürfel in ein Glas Wasser, so sinkt er aufgrund seiner Dichte zunächst ab (II). Gleichzeitig saugt er sich voll Wasser, und die Feststoffbrücken lösen sich auf. Der Zuckerwürfel zerfällt somit in die Einzelkristalle (III), die sich schließlich auch auflösen. Die Besonderheit ist, dass dieser Vorgang von innen nach außen geschieht. So können alle Kristalle parallel in Lösung gehen. Bei anderen Darreichungsformen hingegen, wie zum Beispiel Brausetabletten, findet ein Auflösen von außen nach innen statt.

### II.3 Zuckerwürfel-Prinzip für Fast Dissolving Drug Forms

Aufgrund der hohen Porosität und dem schnellen Zerfall von Zuckerwürfeln eignet sich diese Technologie zur Entwicklung einer FDDF. Dies haben *Schroeder et al. (2001)* patentiert.

Im Gegensatz zum Zuckerwürfel besteht eine solche Formulierung aus mehreren Komponenten. Neben dem Wirkstoff werden Hilfsstoffe mit unterschiedlichen Funktionen eingesetzt. Zum einen wird als Sprengmittel ein Brausesatz verwendet, damit die Komprimateteilchen nicht nur schnell in die einzelnen Granulatpartikel (Sekundärpartikel), sondern auch möglichst rasch in die eingesetzten Primärpartikel zerfallen. Zum anderen setzt man ein Bindemittel ein, das verschiedene Aufgaben hat: Es muss die Primärpartikel in porösen Granulatpartikeln zusammenhalten, beim Herstellprozess eine ausreichende Formstabilität der Komprimateteilchen gewährleisten und schließlich im getrockneten Zustand möglichst mechanisch-stabil die Feststoffbrücken zwischen den Granulatpartikeln ausbilden. Als weitere Hilfsstoffe können Aromen, Süßungsmittel und zusätzliche Sprengmittel eingesetzt werden.

Die Produktion dieser FDDFs unterscheidet sich vom Herstellverfahren für Zuckerwürfel, da hier eine Mischung aus mehreren Komponenten verarbeitet werden muss. Deshalb wird die Pulvermischung granuliert. Laut Patent eignen sich Granulierteller, Granuliertrommel oder Wirbelschicht als Granulationsverfahren. Es ist wichtig, dass die entstandenen Granulatpartikel möglichst kugelförmig sind. Granuliert wird entweder mit Wasser, wenn das Bindemittel in der Mischung enthalten ist, oder mit einer Bindemittellösung. Dann ist kein Bindemittel oder nur ein geringer Anteil in der Mischung enthalten.

Im nächsten Herstellungsschritt wird das feuchte Granulat (LOD 5%-10%) unter Einwirkung geringer Presskräfte (0 bis 500 N) verdichtet. Die feuchten Komprimateteilchen werden anschließend getrocknet. Wegen der hygroskopischen Hilfsstoffe der Formlinge muss das Packmittel so gewählt werden, dass eine Aufnahme von Feuchtigkeit nicht möglich ist.

In dem Patent werden die Eigenschaften des Granulats und der Komprimateteilchen wie folgt beschrieben:

## II. Theoretischer Teil

---

Tabelle II-2: Eigenschaften

Partikelgrößenverteilung des Granulats	500-900 $\mu\text{m}$ (schmale Verteilung)
LOD vor Komprimierung	5,0%-10,0% (Satorius MA 40 / 50 °C)
Siebmaschenweite	0,8 bis 2,0 mm
Schüttdichte des Granulats (d 50)	0,3 bis 0,7 $\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$
Porosität des Granulats (d 50)	0,4 bis 0,8 (Luftvergleichspyknometer)
Form des Komprimats	vergleichbar mit Tablette
Rohdichte des Komprimats	0,6 bis 1,2 $\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$
Porosität des Komprimats	0,25 bis 0,45 (Luftvergleichspyknometer)
Bruchfestigkeit des Komprimats	40 N bis 100 N

Das Auflösungsverhalten des Komprimats (Abbildung II.6) ist verschieden zu dem von Zuckerwürfeln. Dies ist auf den Brausesatz zurückzuführen, da dieser, wie bereits beschrieben, die Granulatkörner in die Primärpartikel zersprengt.

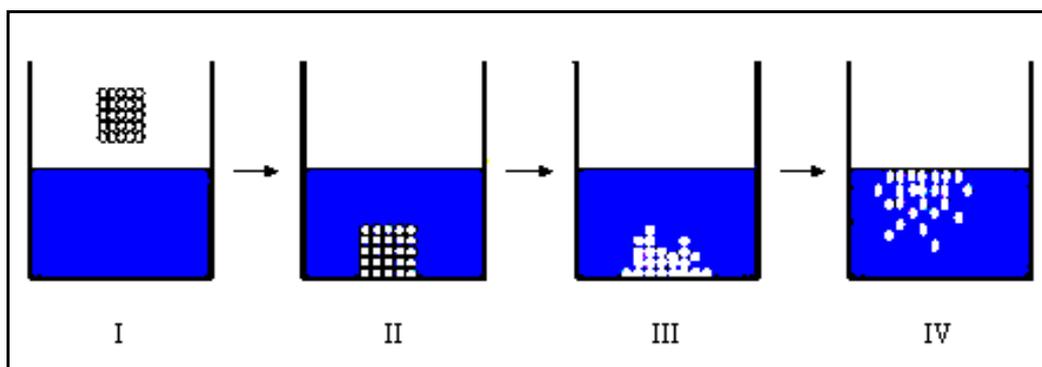


Abbildung II.6: Auflöse-Mechanismus einer FDDF, die nach dem Zuckerwürfel-Prinzip hergestellt worden ist:

I und II. Absinken des Komprimats in Wasser

III. Auflösen der Bindemittelbrücken zwischen den Partikeln. Gleichzeitig zerfallen die Sekundärpartikel in die Primärpartikel.

IV. Floaten der Primärpartikel durch den Brausesatz und gleichzeitiges Auflösen dieser.

## III Materialien und Methoden

### III.1 Materialien

#### III.1.1 Wirkstoff Acetylsalicylsäure

##### III.1.1.1 allgemeine Informationen zum Wirkstoff

[Mutschler 1996, Kuschinsky et al. 1993, Lüllmann et al.1996]

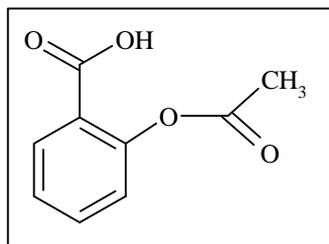


Abbildung III.1: Strukturformel der Acetylsalicylsäure



Abbildung III.2: REM-Aufnahme von ASS (Vergrößerung 50fach)

Acetylsalicylsäure (ASS) gehört zur Gruppe der nicht opioiden Analgetika / Antiphlogistika. Sie wirkt antiphlogistisch, antipyretisch und analgetisch. Außerdem verhindert sie die Thrombozytenaggregation und wird deshalb zur Prophylaxe thrombo-embolischer Erkrankungen eingesetzt.

### III. Materialien und Methoden

---

Für die Aufklärungsansätze des Wirkmechanismus der ASS erhielt John R. Vane 1971 den Nobelpreis für Medizin. Die Wirkung beruht auf der Acetylierung der Cyclooxygenase, die durch diese Reaktion irreversibel gehemmt wird. In den Blutplättchen kommt es ebenfalls zur Inaktivierung der COX, wodurch die Thromboxan-A<sub>2</sub>-Synthese unterdrückt und die Thrombozytenaggregation gehemmt wird. Um die einzelnen Wirkungen zu erzielen, dosiert man ASS unterschiedlich hoch. Zur Thrombozytenaggregationshemmung reicht eine tägliche Gabe von 100 mg, für den analgetischen und antipyretischen Effekt benötigt man Einzeldosen von ca. 500 mg, wobei die Gabe eventuell mehrmals täglich wiederholt werden muss. Mit mehr als 3 g pro Tag kann sie als Antirheumatikum eingesetzt werden, was heute aufgrund der erheblichen Nebenwirkungen nicht mehr getan wird.

### III. Materialien und Methoden

---

#### III.1.1.2 Monographie: Acetylsalicylsäure

[Auterhoff, H (1999), Hunius (1998), EuAB2002, Roth, H. et al (1997), Yurtseven, N. (1997), Stoffliste]

Name:	Acetylsalicylsäure
Synonyme:	Aspirin, Acidum acetylsalicylicum, 2 - Acetoxybenzoesäure, 2-(acetyloxy)-Salicylic acid acetate
CAS-Nummer	50-78-2
Summenformel:	C <sub>9</sub> H <sub>8</sub> O <sub>4</sub>
Molekulargewicht:	180,2
Eigenschaften:	- farbloses, kristallines Pulver oder farblose Kristalle (meist monokline Tafeln oder nadelförmig)  - geruchlos oder fast geruchlos  - leicht saurer Geschmack
Schmelzpunkt:	141 °C bis 144 °C (Sofortschmelzpunkt der reinen Substanz)
Löslichkeit:	1 Teil löst sich in 300 Teilen Wasser (bei 25° C) 1 Teil löst sich in 100 Teilen Wasser (bei 37° C) 1 Teil löst sich in 5 Teilen Ethanol 1 Teil löst sich in 17 Teilen Chloroform 1 Teil löst sich in 10 bis 15 Teilen Ether leicht löslich in Alkailaugen, unlöslich in Benzol
Aciditätskonstante:	ASS ist eine einbasige Säure (pK <sub>a</sub> 3,5 bis 3,8)
Synthese:	Acetylierung von Salicylsäure mit Acetylchlorid, Keten oder Essigsäureanhydrid
UV-Spektrum:	in 0,1 N- Maxima bei 229 nm ( $A_{1cm}^{1\%} = 434$ ) und 278 nm ( $A_{1cm}^{1\%} = 65$ ) in Ethanol Maxima bei 226 nm ( $A_{1cm}^{1\%} = 411$ ) und 278 nm ( $A_{1cm}^{1\%} = 58$ )

### III. Materialien und Methoden

---

#### III.1.1.3 Stabilität der Acetylsalicylsäure

[Auterhoff, H (1999), Bauer EuAB2002, Roth, H. et al (1997), Yurtseven, N. (1997)]

Bei der Acetylsalicylsäure ist die phenolische Gruppe Salicylsäure acetyliert. In feuchter oder alkalischer Umgebung wird diese Esterverbindung leicht in Salicylsäure (SAS) und Essigsäure hydrolysiert.

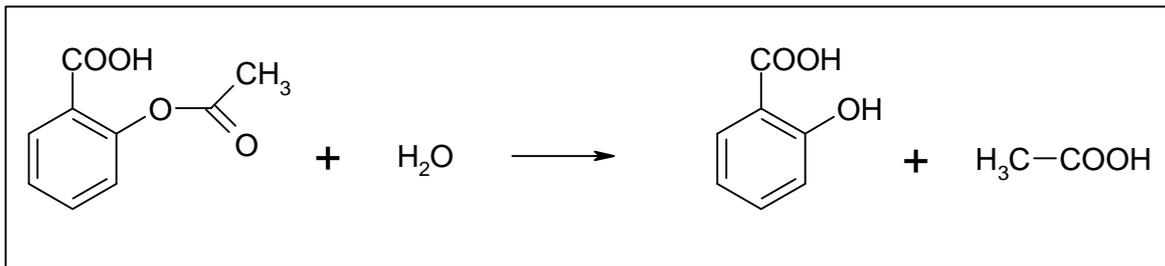


Abbildung III.3: Hydrolyse der ASS in SS und Wasser

Als Mechanismus der ASS-Hydrolyse wird eine intramolekulare Katalyse diskutiert. Das Carboxylat-Ion wird auf die räumlich benachbarte Phenolestergruppe im Sinne einer Solvolysförderung übertragen. Dies erfolgt über folgendes Zwischenprodukt (Abbildung III.4):

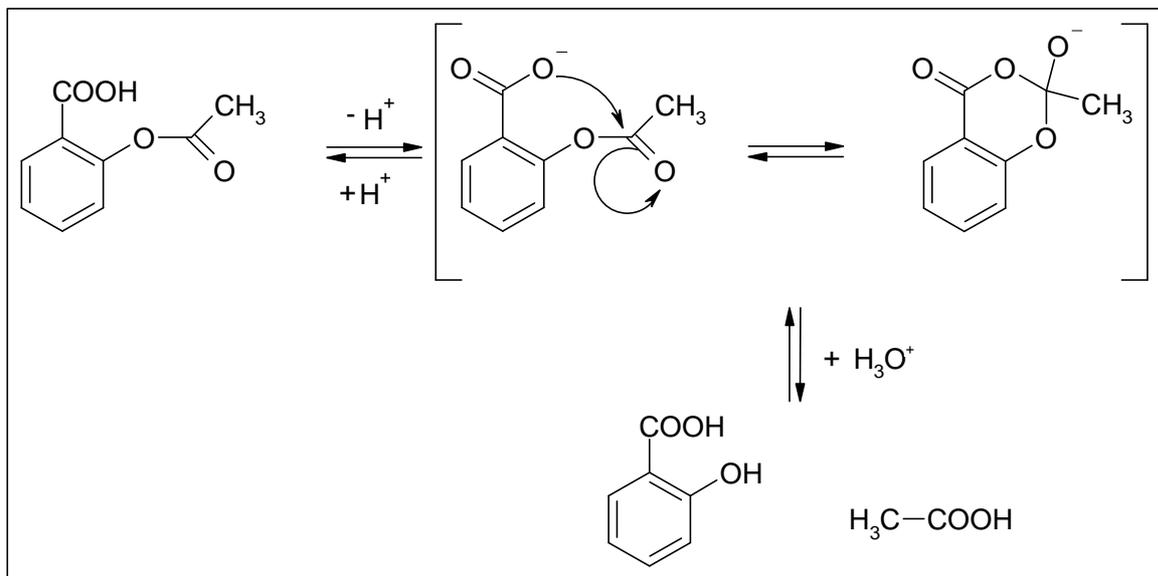


Abbildung III.4: Mechanismus der ASS-Hydrolyse (intramolekulare Katalyse)

### III. Materialien und Methoden

---

Sowohl bei der Synthese als auch bei der galenischen Verarbeitung von Acetylsalicylsäure können Kondensationsprodukte (siehe Abbildung III.5) entstehen:

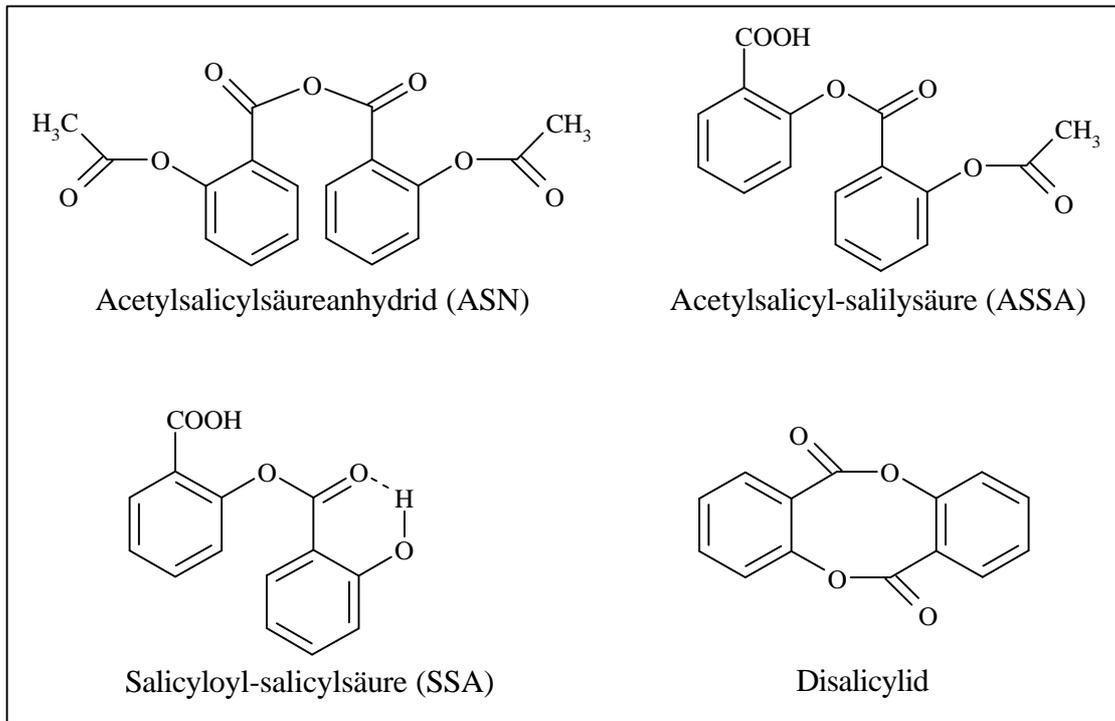


Abbildung III.5: Abbauprodukte der Acetylsalicylsäure

Die Zersetzungsreaktion der Acetylsalicylsäure ist Säure-Basen katalysiert. Der geschwindigkeitsbestimmende Reaktionsschritt bei dieser Hydrolyse ist die Protonierung des Esters am Carbonylsauerstoff. Die Reaktion ist pH-abhängig, es handelt sich um eine Reaktion erster Ordnung. *Edwards (1950)* hat eine Beziehung zwischen der Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten und dem pH-Wert einer wässrigen ASS-Lösung bei 17 °C aufgezeigt (siehe Abbildung III.6)

### III. Materialien und Methoden

---

Das in Abbildung III.6 abgebildete  $\log k / \text{pH}$ -Profil zeigt folgende Zusammenhänge:

- *Bereich AB:* Bei einem pH-Wert von 0 bis 2 wird die Abbaureaktion der ASS deutlich durch Hydroniumionen katalysiert.
- *Bereich C:* Es ist ein starker Abfall der Geschwindigkeitskonstanten zu beobachten. Dies lässt sich auf folgende Prozesse zurückführen: Das Anion der Säure ist durch die negative Ladung gegenüber dem Angriff des gleichsinnig geladenen Hydroxylions stabilisiert. Mit steigender OH-Ionenkonzentration steigt auch die Menge an Wirkstoffanionen. Im Bereich C kompensieren sich diese Effekte, deshalb ist hier ein Stabilitätsoptimum zu beobachten.
- *Bereich DE:* Die Reaktionsgeschwindigkeit ist hier unabhängig von der Zunahme der Hydroxylionen. In diesem pH-Bereich liegt ein großer Teil der ASS als aromatisches Carboxylat-Ion vor, so dass ein intramolekularer nucleophiler Angriff durch die benachbarte Carboxylgruppe möglich ist (vgl. Abbildung III.4). Diese Reaktion führt zum Anstieg der Geschwindigkeit.
- *Bereich FG:* Hier wird die Reaktionsgeschwindigkeit durch die Hydroxylionen katalysiert.

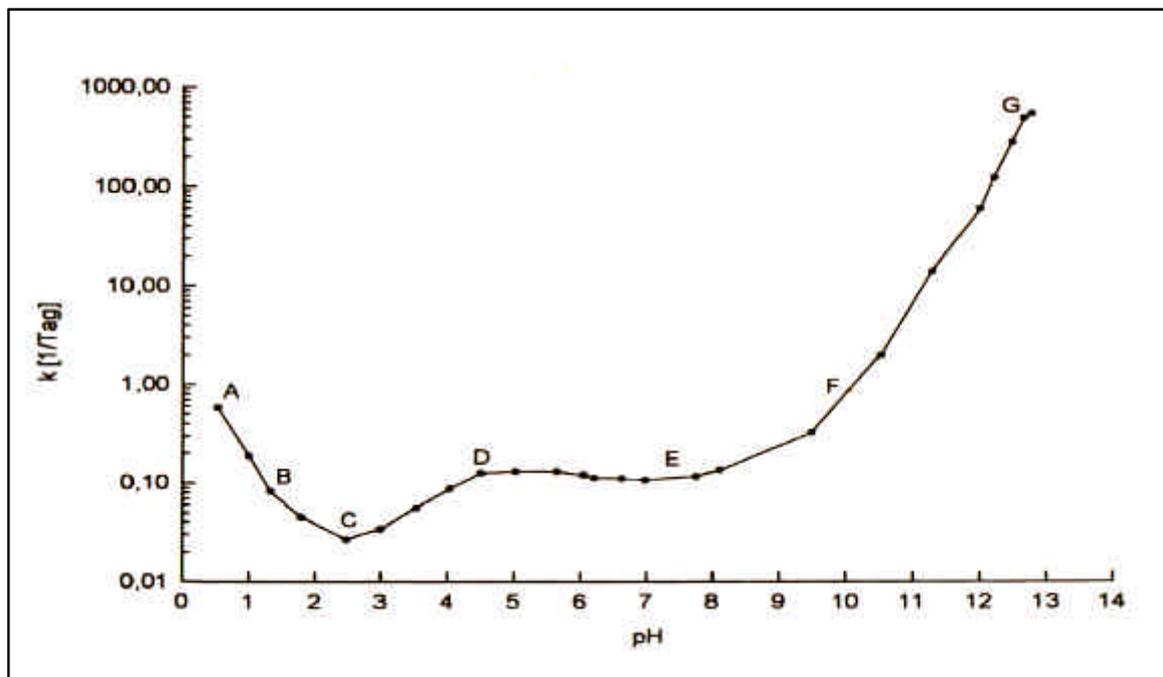


Abbildung III.6:  $\log k / \text{pH}$ -Profil für die Hydrolyse von Acetylsalicylsäure (Edwards 1950)

### III. Materialien und Methoden

---

Des Weiteren untersuchten *Leeson und Mattocks (1958)* die Zersetzung von reiner Acetylsalicylsäure bei verschiedenen Temperaturen und unterschiedlichen relativen Feuchten. Sie ermittelten einen Zusammenhang, der aber nur für ASS mit einer Partikelgröße von 100  $\mu\text{m}$  bis 140  $\mu\text{m}$  gilt. Die Funktion beruht auf folgenden Annahmen: Wasser wird sehr schnell auf der Oberfläche von ASS adsorbiert und bildet somit einen Film, wobei die Dicke des Wasserfilms vom Dampfdruck abhängig ist. Die ASS löst sich in diesem Film, so dass eine gesättigte ASS-Lösung entsteht. Da die Lösung sauer reagiert, wird die Abbaureaktion durch Hydronium-Ionen katalysiert. Mit Hilfe der entsprechenden Gleichung soll eine Vorhersage über die Stabilität von ASS bei bekannten Temperatur- und Feuchte-Bedingungen möglich sein.

### III. Materialien und Methoden

---

#### III.1.2 Hilfsstoffe

##### III.1.2.1 Brausesatz

###### III.1.2.1.1 Monographie: Citronensäure

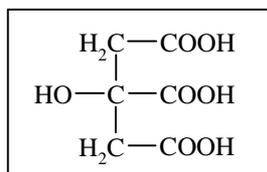


Abbildung III.7: Strukturformel der Citronensäure

Name:	wasserfreie Citronensäure
Synonyme:	2-Hydroxy-propan-1,2,3-tricarbonsäure, Acidum citricum anhydricum
CAS-Nummer	77-92-9
Summenformel:	C <sub>6</sub> H <sub>8</sub> O <sub>7</sub>
Molekulargewicht:	192,1
Eigenschaften:	- farbloses, kristallines Pulver oder farblose Kristalle (farblose monokline Prismen) - saurer Geschmack
Schmelzpunkt:	153 °C
Löslichkeit:	1 Teil Citronensäure löst sich in 0,6 Teilen Wasser (20 °C) 1 Teil Citronensäure löst sich in 1,5 Teilen Ethanol (94%) 1 Teil Citronensäure löst sich in 50 Teilen Ether 1 Teil Citronensäure löst sich in 1 Teil Glycerol
Aciditätskonstante:	Citronensäure ist eine dreibasige Säure p <sub>k</sub> a1 3,1; p <sub>k</sub> a4,7; p <sub>k</sub> a26,4 pH einer einprozentigen wässrigen Lösung bei 25 °C = 2,30
Gewinnung:	biotechnologisch: 1. Oberflächenverfahren mit <i>Aspergillus niger</i> aus Zuckerrüben- oder Rohrzuckermelasse 2. Submersverfahren
Verwendung:	Säurekomponente von Brausemischungen, Puffer bzw. Pufferbestandteil, Komplexbildner für Schwermetallionen.

### III. Materialien und Methoden

---

#### III.1.2.1.2 Monographie: Natriumcarbonat

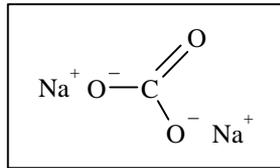


Abbildung III.8: Natriumcarbonat

Name:	Natriumcarbonat
Synonyme:	Kohlensaures Natrium, Soda
CAS-Nummer	497-19-8
Summenformel:	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>
Molekulargewicht:	106,0
Eigenschaften:	<ul style="list-style-type: none"><li>- weißes, kristallines, hygroskopisches Pulver</li><li>- stark alkalischer, salziger Geschmack</li><li>- in Wasser löst es sich unter starker Erwärmung</li></ul>
Schmelzpunkt:	851 °C
Löslichkeit:	1 Teil Natriumcarbonat löst sich in 3,5 Teilen Wasser in Ethanol unlöslich
Aciditätskonstante:	pK <sub>s2</sub> = 10,4, Natriumcarbonat-Lösungen reagieren daher basisch (CO <sub>3</sub> <sup>2-</sup> + H <sub>2</sub> O → HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> + OH <sup>-</sup> )
Gewinnung:	Natriumhydrogencarbonat wird durch Glühen (Calcinieren) in Natrium-carbonat überführt (Solvay-Natron-Verfahren)
Verwendung:	<ul style="list-style-type: none"><li>- Brausetabletten als Kohlendioxid-Bildner, -Puffer und</li><li>- Zerfallsbeschleuniger</li><li>- als Badezusatz bei Hauterkrankungen</li><li>- bei Hyperacidität in Magentabletten</li></ul>

### III. Materialien und Methoden

---

#### III.1.2.1.3 Monographie: Natriumhydrogencarbonat

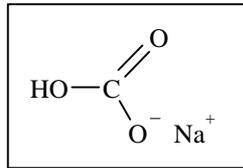


Abbildung III.9: Natriumhydrogencarbonat

Name:	Natriumhydrogencarbonat
Synonyme:	Natriumbicarbonat, Natrii hydrogencarbonas, Natrium hydrogen-carbonicum, Natrium bicarbonicum, primäres Natriumcarbonat, Speisesoda, Natron
CAS-Nummer	144-55-8
Summenformel:	NaHCO <sub>3</sub>
Molekulargewicht:	84,01
Eigenschaften:	- weißes kristallines Pulver oder weiße Kristalle (monokline Prismen) - salziger leicht alkalischer Geschmack
Schmelzpunkt:	270 °C (mit Zersetzung)
Löslichkeit:	1 Teil Natriumhydrogencarbonat löst sich 1000 Teilen Wasser 1 Teil in 4 Teilen 100 °C heißem Wasser (Natriumbicarbonat geht in Natriumcarbonat über) in Ethanol und Diethylether praktisch unlöslich
Aciditätskonstante:	pK <sub>s</sub> = 10,4
Gewinnung:	- durch Umkristallisation von Natriumhydrogencarbonat, das als Zwischenprodukt beim Solvay-Natron-Verfahren entsteht - durch Einleiten von Kohlendioxid in eine Natriumcarbonat-Lösung
Verwendung:	in Brausetabletten als starker Kohlendioxid-Bildner, -Puffer und Zerfallsbeschleuniger

### III. Materialien und Methoden

---

#### III.1.2.2 Zuckeralkohole

##### III.1.2.2.1 Monographie: Sorbitol

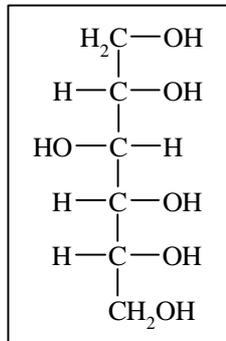


Abbildung III.10: Strukturformel des Sorbitols

Name:	Sorbitol
Synonyme:	Sorbit, Sorbitolum, D-Glucitol
CAS-Nummer:	50-70-4
Summenformel:	C <sub>6</sub> H <sub>14</sub> O <sub>6</sub>
Molekulargewicht:	182,17
Eigenschaften:	<ul style="list-style-type: none"><li>- weißes, kristallines, geruchloses, hygroskopisches Pulver</li><li>- Süßungsgrad: 0,6 bezogen auf Saccharose</li><li>- wegen der hohen Lösungswärme hat es einen kühlenden Effekt</li></ul>
Schmelzpunkt:	110° bis 112 °C wasserfreies Sorbitol 97° bis 98 °C Sorbitol Monohydrat 93 °C metastabiles Sorbitol Monohydrat
Modifikationen:	es gibt verschiedene Modifikationen (siehe III.1.2.2.3)
Löslichkeit:	in Wasser leicht löslich (bis zu 83%) in Methanol und heißem 90 prozentigem Ethanol löslich in organischen Lösungsmitteln unlöslich
Gewinnung:	katalytische Hydrierung oder elektrochemische Reduktion von D-Glucose

### III. Materialien und Methoden

---

- Verwendung:
- als Zuckeraustauschstoff, beispielsweise zum Süßen von Speisen für Diabetiker oder in Lutschtabletten, da es im Vergleich zu Rohrzucker nicht kariogen ist
  - als Füllmittel in Kapseln und Tabletten
  - in der pharmazeutischen Technologie als Feuchthaltemittel von Salben und Lotionen und als Feuchthaltemittel von Kapseln
  - als osmotisches Diuretikum beispielsweise bei Hirnödemen
  - als osmotisches Laxans

#### III.1.2.2.2 Abbauprodukte des Sorbitols

Erhitzt man Sorbitol in saurer Lösung, so kommt es zu einer intramolekularen säurekatalysierten Wasserabspaltung. Hierbei entstehen das 1,5 Sorbitan (Pyran-Ring) und das 1,4 Sorbitan (Furan-Ring). Dieses kann intramolekular weiter zum bicyclischen Bis-Ether dem Sorbid (1,4:3,6-Dianhydrosorbitol) kondensieren.

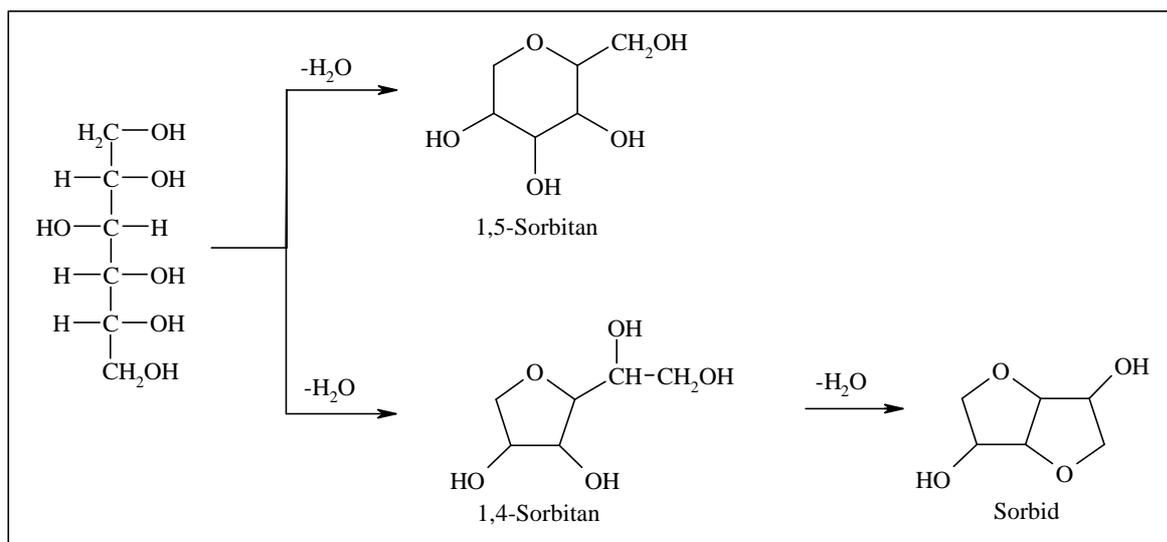


Abbildung III.11: Anhydride des Sorbitols

#### III.1.2.2.3 Polymorphie des Sorbitols

In der Literatur sind viele verschiedene Sorbitol-Modifikationen beschrieben worden. In der Veröffentlichung von *Quinquenet et al.* „Polymorphism of hydrated Sorbitol“ sind die wichtigsten Modifikationen in einer Übersicht dargestellt (siehe Tabelle III-1)

### III. Materialien und Methoden

---

Tabelle III-1: Übersicht über die bekannten Modifikationen von Sorbit [nach *Quinquenet et al., 1988 und Bauer H., 2000*]

Autor	Modifikationen	Schmelzpunkt [ °C]
Pfanstiehl und Black (1921)	Monohydrat Semihydrat Anhydrat	55 75 110-112
Rose und Groepp (1939)	Tiefer Schmelzpunkt Hoher Schmelzpunkt	90 96-97
Jeffrey et al. (1970)	Form A $\Gamma$ oder C Racemat DL	85-86 92 127
Sztatisz et al. (1977)	SM 1 SM 2 A B	55 75 85-86 96-97
Schwarz et al. (1972)	Anhydrat Semihydrat	92 75
Emodi (1982)	$\gamma$ Anhydrat	85.92,5 110-112
Subramaniam (1982)	SM 1 $\alpha$ $\beta$ $\Gamma$	55 88 96-97 99
Du Ross (1984)	E $\Delta$ und $\alpha$ $\beta$ $\Gamma$	67 85-86 94,5 99
Quinquenet et.al. (1988b)	SM 1 Hydrat SM 2 A B $\Gamma$	47 50 67 88 94 99
Cammenga et al. (1993)	Hydrat Erstarrte Schmelze $\Gamma$	49 67 95

### III. Materialien und Methoden

---

#### III.1.2.2.4 Monographie: Xylitol

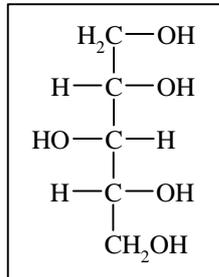


Abbildung III.12: Strukturformel des Xylitols

Name:	D-Xylitol
Synonyme:	Klinit, Xilitol, Xylifin, Xylit, Xylitab, meso-xylitol, Xylitolo
CAS-Nummer:	87-99-0
Summenformel:	C <sub>5</sub> H <sub>12</sub> O <sub>5</sub>
Molekulargewicht:	152,15
Eigenschaften:	<ul style="list-style-type: none"><li>- weißes, kristallines, hygroskopisches Pulver</li><li>- Süßungsgrad bezogen auf Saccharose 1,0</li><li>- wegen der Lösungswärme hat man ein kühlendes Gefühl beim Auflösen auf der Zunge</li></ul>
Schmelzpunkt:	94,5 °C
Löslichkeit:	<ul style="list-style-type: none"><li>1 Teil Xylitol löst sich in 1,6 Teilen Wasser</li><li>1 Teil Xylitol löst sich in 80 Teilen Ethanol</li><li>1 Teil Xylitol löst sich in 16,7 Teilen Methanol</li><li>1 Teil Xylitol löst sich in 500 Teilen Isopropanol</li></ul>
Gewinnung:	Durch Hydrolyse entsteht aus den Xylanen Xylose, die anschließend zu Xylitol reduziert wird
Verwendung:	<ul style="list-style-type: none"><li>- Füllmittel für Kapseln und Tabletten</li><li>- zur parenteralen Ernährung</li><li>- Zuckeraustauschstoff, da es nicht kariogen ist</li></ul>

### III. Materialien und Methoden

---

#### III.1.2.3 Zucker und Derivate

##### III.1.2.3.1 Monographie: Dextrose

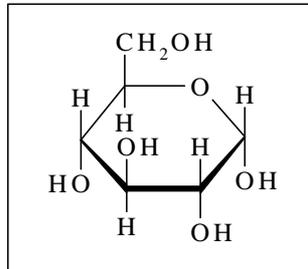


Abbildung III.13: Strukturformel von  $\alpha$ -D-Dextrose

Name:	Dextrose
Synonyme:	Glucose, Dextrosum (glucosum) monohydricum, Dextrose, Saccharum amylaceum
CAS-Nummer:	5996-10-1
Summenformel:	$C_6H_{12}O_6 \cdot H_2O$
Molekulargewicht:	198,17
Eigenschaften:	<ul style="list-style-type: none"><li>- weißes, kristallines Pulver</li><li>- Süßungsgrad bezogen auf Saccharose 0,5</li></ul>
Schmelzpunkt:	83 °C Glucose Monohydrat 146 °C Glucose (Monohydrat)
Löslichkeit:	<ul style="list-style-type: none"><li>- 1 Teil Glucose löst sich in einem Teil Wasser</li><li>- 1 Teil Glucose löst sich in 120 Teilen Methanol</li><li>- in Ethanol und Diethylether nahezu unlöslich</li></ul>
Gewinnung:	saure oder enzymatische Hydrolyse von Kartoffel- oder Maisstärke
Verwendung:	<ul style="list-style-type: none"><li>- Füllmittel für Kapseln und Tabletten</li><li>- zur Isotonisierung von Parenteralia</li><li>- als Trockenbindemittel (Cellutab besteht beispielsweise aus 92% Glucose)</li></ul>

### III. Materialien und Methoden

---

#### III.1.2.3.2 Monographie: Maltitol

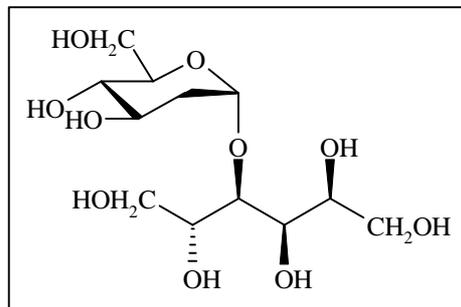


Abbildung III.14: Strukturformel von Maltitol

Name:	Maltitol
Synonyme:	4-O- $\alpha$ -D-Glucopyranosyl-D-sorbitol
CAS-Nummer:	585-88-6
Summenformel:	C <sub>12</sub> H <sub>24</sub> O <sub>11</sub>
Molekulargewicht:	344,3
Eigenschaften:	- weißes, kristallines Pulver - Süßungsgrad bezogen auf Saccharose 0,9
Schmelzpunkt:	147 °C
Löslichkeit:	- in Wasser sehr leicht löslich, praktisch unlöslich in Ethanol und Diethylether
Gewinnung:	Reduktion von Maltose
Verwendung:	- Süßmittel, Zuckeraustauschstoff (es ist nicht kariogen) - Maltitol-Lösungen verhindern wegen ihrer hohen Viskosität und hohen chemischen Stabilität in Sirupen und Säften die Auskristallisation während der Lagerung

### III. Materialien und Methoden

---

#### III.1.2.3.3 Monographie: Lactitol

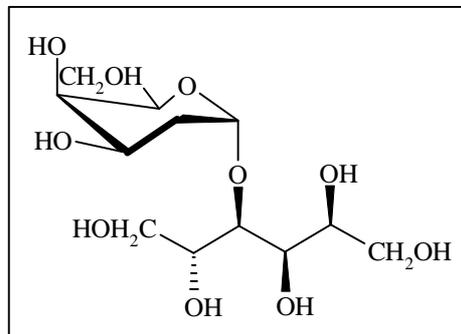


Abbildung III.15: Strukturformel von Lactitol

Name:	Lactitol
Synonyme:	4-O-β-D-Galactopyranosyl-D-glucitol, 4-Galactosylsorbitol, Lactobiosit, Lactositol
CAS-Nummer:	585-86-4
Summenformel:	C <sub>12</sub> H <sub>24</sub> O <sub>11</sub>
Molekulargewicht:	344,31
Eigenschaften:	weißes, kristallines Pulver
Schmelzpunkt:	121-123 °C
Löslichkeit:	- sehr leicht löslich in Wasser - schwer löslich in Ethanol - praktisch unlöslich in Dichlormethan
Verwendung:	- Laxans - Bindemittel

### III. Materialien und Methoden

---

#### III.1.2.4 weiteres Polymer

##### III.1.2.4.1 Monographie: Polyvinylpyrrolidon

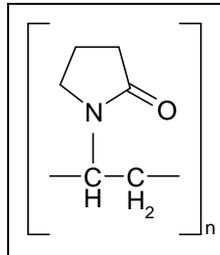


Abbildung III.16: Strukturformel von Polyvinylpyrrolidon

Name:	Polyvinylpyrrolidon
Synonyme:	1-Ethenyl-2pyrrolidinon Homopolymer, Kollidon, Plasdone, poly[1-(2-oxo-1-pyrrolidiny)ethylen], Polyvidon, Povidone, PVP
CAS-Nummer:	9002-39-8
Summenformel:	C <sub>6</sub> H <sub>9</sub> NO
Molekulargewicht:	2500-3 000 000
Eigenschaften:	feines weißes, geruchloses, hygroskopisches Pulver
Schmelzpunkt:	150 °C
Löslichkeit:	- leicht löslich in Säuren, Chloroform, Ethanol, Methanol und Wasser - unlöslich in Diethylether
Verwendung:	- zur Lösungsmittelverbesserung - Bindemittel - zur Erhöhung der Viskosität in Suspensionen und Augentropfen

Es gibt unterschiedliche PVP-Typen, im Rahmen der Arbeit wurde Kollidon 30 verwendet. Es hat ein durchschnittliches Molekulargewicht von 50 000. Die Viskosität einer 5% (m/m) ethanolischen Lösung beträgt 3,4 mPas.

### III.2 Methoden

#### III.2.1 Granulation

Bei der Granulation werden feinkörnige Pulver und Pulvermischungen in gröbere Pulvermischungen überführt. Durch die gröbere Körnung lassen sich die Pulver besser verarbeiten. So erhalten die Partikel eine höhere Haftfähigkeit und die Fließeigenschaften sind verbessert, was eine gleichmäßige Befüllung von Matrizen bei der Tablettierung ermöglicht.

Die Formen eines Granulatkorner sind vom Herstellverfahren abhängig. Im Rahmen dieser Arbeit wurden folgende Verfahren angewendet:

- Wirbelschichtgranulation
- Tellergranulation
- Mischergranulation

##### III.2.1.1 Wirbelschichtgranulation

Bei der Wirbelschichtgranulation wird das zu granulierende Gut fluidisiert, indem man das Produkt aufwirbelt. Gleichzeitig wird die Granulationsflüssigkeit aufgesprüht, so dass die einzelnen Partikel agglomerieren. Es bilden sich Feuchtagglomerate, die durch den Lufteintrag ständig wieder getrocknet werden. Solche Granulate sind laut *G. Heinze* weniger fest als Granulate, die durch Rollgranulation hergestellt worden sind. Das Verfahren ist aber sehr geeignet, um Granulate mit guten Instanzeigenschaften zu erhalten. In den Versuchen wurde WSG3 der Firma Glatt eingesetzt (siehe Abbildung III.17).

### III. Materialien und Methoden

---

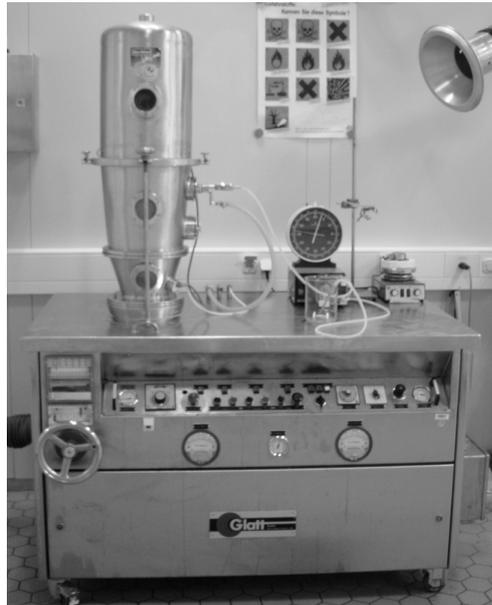


Abbildung III.17: Wirbelschichtgranulator der Firma Glatt WSG 3

Der WSG 3 Topspray-Anlage. Eine Zweistoffdüse mit einem Durchmesser von 1 mm. wurde in der oberen Sprühposition angebracht. Die Granulationsflüssigkeit wurde mit einem Sprühdruck von 2 bar eingesprüht. Die Sprührate betrug 17 g pro Minute. Bei dieser Anlage wird die Luftmenge über die Abluftklappeneinstellung geregelt, sie wurde auf 34% bis 38% eingestellt.

Die weiteren Herstellbedingungen werden bei den einzelnen Versuchen aufgeführt.

### III. Materialien und Methoden

---

#### Tellergranulation

Die Tellergranulation ist eine Rollagglomeration. In den Versuchen wurde ein Granulierteller der Firma Erweka eingesetzt, siehe Abbildung III.18. Granulate, die mit dieser Methode hergestellt werden, weisen eine runde und poröse Struktur auf.



Abbildung III.18: Granulierteller der Firma Erweka (Front- und Seitenansicht)

#### *Versuchsdurchführung:*

Zunächst stellt man eine Pulvermischung her, indem man sie für 10 Minuten im Turbulenmischer mischt. 200 g der Pulvermischung werden auf den Granulierteller gegeben. Unter Rotation wird eine Granulierflüssigkeit mit einem Sprüher SG1 der Firma Desaga aufgetragen, bis das Granulat einen Trocknungsverlust von 3% bis 5% aufweist. Abschließend werden die Granulate durch ein 1mm Sieb gegeben.

#### III.2.1.2 Mischergranulation

Die Versuche zur Mischergranulation wurden in einer Kenwood Küchenmaschine durchgeführt. Es werden 200 g gemahlene ASS vorgelegt und anschließend mit 60 g einer 40% Bindemittel-Lösung granuliert. Während der Granulation ist die Maschine auf höchster Geschwindigkeitsstufe eingestellt. Nachdem die gesamte Granulations-Lösung zugegeben worden ist, wird noch 2 min nachgranuliert. Das Granulat wird durch ein 1mm Sieb gedrückt. Das entstandene Granulat im WSG für 45 min bei 80 °C getrocknet. Schließlich wird das getrocknete Granulat nochmals durch ein 1mm Sieb gegeben.

### III. Materialien und Methoden

---

#### III.2.1.3 Trocknung

Es gibt verschiedene Arten der Trocknung, die sich in der Art der Energiezufuhr unterscheiden: Konvektionstrocknung, Kontakttrocknung und Strahlungstrocknung. Bei der Konvektionstrocknung wird dem zu trocknenden Gut Energie in Form eines warmen Gasstroms zugesetzt. Den Effekt kann man durch Verwendung von Schlepptgasen oder durch Luft mit geringem Feuchtegehalt verstärken. Bei der Kontakttrocknung wird die Wärme durch Berührung mit warmen Flächen vom Gut aufgenommen (Wärmeleitung). Die Strahlungstrocknung erfolgt durch Zufuhr von Energie in Form von elektromagnetischer Strahlung (Infrarot- oder Mikrowellenstrahlung).

In der vorliegenden Arbeit wurden Konvektionstrocknung und Strahlungstrocknung mit Mikrowellen eingesetzt.

#### III.2.2 Tablettierung

Die Herstellung der Komprimata erfolgte teilweise mit einer instrumentierten Exzenterpresse. Einsatz fanden die Exzenterpresse der Firma Korsch Typ EK2 und die hydraulische Exzenterpresse SP300 der Firma Killian. Als Tablettierwerkzeug fanden runde facettierte Tablettenstempel mit einem Durchmesser von 20 mm Einsatz. Für die Brausetabletten wurde ein Stempelwerkzeug mit 25,4 mm verwendet.



Abbildung III.19: hydraulische Exzenterpresse SP300 der Firma Killian

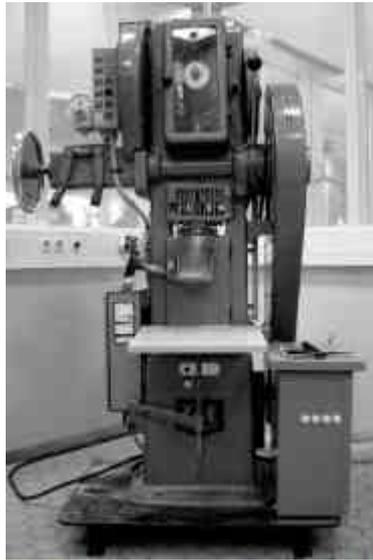


Abbildung III.20: Exzenterpresse EK2 Firma Korsch

### III.2.3 Pulveranalytik

#### III.2.3.1 Partikelgrößenbestimmung

Die Partikelgröße der Proben wurde mit einem Laserbeugungsspektrometer bestimmt. Bei dieser Methode nutzt man folgendes Prinzip: Trifft ein Laserstrahl im Strahlengang auf einen Partikel, so wird er gebeugt. Der Beugungswinkel ist abhängig von der Größe der Partikel. Je kleiner der Partikel ist (höhere Krümmung der Oberfläche), desto größer ist die Ablenkung des Lichtes. Das so entstehende Beugungsmuster trifft auf den Multielement-Detektor, der aus konzentrisch um den Strahlengang angeordneten Ringen besteht. Mittels Sammellinsen werden die Strahlen auf die Detektoren gelenkt. Je nach Messbereich werden Linsen unterschiedlicher Brennweite ausgewählt. Zur Verfügung stehen Linsen mit Brennweiten von 100 mm bis 2000 mm. So können Partikel von 1  $\mu\text{m}$  bis 3500  $\mu\text{m}$  untersucht werden

#### *Vorgehensweise bei der Messung:*

Bevor die eigentliche Pulvermessung durchgeführt wird, wird eine Referenzmessung ohne Material durchgeführt, um eventuelle Störeinflüsse und Umgebungslicht zu nivellieren. Für die Messungen wurden Linsen mit einer Brennweite zwischen 100 mm und 2000 mm verwendet. Als Start der Messung wurde eine optische Dichte von 0,7% gewählt. Die Probe wurde mittels Drucklufttrockendispergierung in den Strahlengang gebracht. Hier wird das zu

### III. Materialien und Methoden

---

dispergierende Produkt über den durch die angelegte Druckluft entstandenen Unterdruck eingesaugt und verwirbelt. Durch eine Düse wird das Material senkrecht zum Laserstrahl eingesprüht. Die Messung wurde bei 3 bar durchgeführt.

Die Korngrößenverteilungen werden sowohl als Dichteverteilung als auch als Summenverteilung dargestellt. Auf der linken y-Achse ist die Summenverteilung abgebildet, auf der rechten Seite die Dichteverteilung. Die Funktion der Dichteverteilung ergibt einen Modalwert  $x_{\text{mod}}$ , dies ist die Korngröße, bei der die Verteilung ein Maximum aufweist (*Teipel und Förster –Barth (2000)*)

#### III.2.3.2 Dynamische Differenzkalorimetrie [Differential Scanning Calorimetrie (DSC)]

Bei der Differential Scanning Calorimetrie werden Materialeigenschaften aufgrund von Enthalpieänderungen festgestellt. Es wird der differentielle Wärmefluss in eine Substanz hinein oder aus einer Substanz heraus gegen ein Referenzmaterial als Funktion der Proben temperatur erfasst (*Schwed 1992*). Mittels DSC kann man Phasenübergänge, wie z. B. das Schmelzen von Stoffen charakterisieren, da an diesen Punkten eine besonders hohe Energieaufnahme stattfindet, die sich in Peaks widerspiegelt.

Für die Untersuchungen wurde das Kalorimeter Pyris 1 mit Cyro Fill der Fa. Prekin Elmer verwendet. Als Referenztiegel diente ein Platintiegel. Die Proben wurden in 50  $\mu\text{l}$  Aluminiumtiegeln gegeben, wobei eine möglichst geringe Menge eingesetzt werden sollte, damit der Temperaturgradient möglichst niedrig ist. Die Probe wird mit einer Heizrate von 5 °C pro Minute aufgeheizt. Das Temperaturintervall geht von 30 °C bis 200 °C. Nach Festlegung der Schmelzbereichsbezugspunkte erfolgte die Berechnung der Temperaturpeaks, bei denen die maximale Differenz der Energiezufuhr zwischen Probe und Referenz zu verzeichnen ist, automatisch.

### III. Materialien und Methoden

---

#### III.2.3.3 Röntgendiffraktometrie

Mittels Röntgenstrukturanalyse kann man den morphologischen Zustand und die Kristallstruktur von Substanzen untersuchen. Diesem Messprinzip liegt zugrunde, dass, wenn Röntgenstrahlen auf kristalline Festkörper treffen, sie an jedem Atom in alle Richtungen gestreut werden. Es können hierbei Interferenzerscheinungen auftreten, deren Winkel bei gegebener Wellenlänge des Röntgenlichts abhängig von der Kristallstruktur ist. Die Bragg'sche Reflexionsgleichung beschreibt dieses Phänomen für kristalline Substanzen. Röntgendiffraktogramme geben die Verteilung der Intensität der gestreuten Strahlung wieder. Im Gegensatz zu amorphen Bereichen zeichnen kristalline Bereiche sich durch hohe schmale Peaks aus. Der Kristallinitätsindex gibt den prozentualen Anteil der kristallinen Peaks an der Gesamtfläche wieder. Anhand der relativen Lage und der Intensität der Peaks ist der Vergleich zweier Proben möglich. Laut *Suryanarayanan (1995)* wird die Röntgenstrukturanalyse in der qualitativen Analyse von pharmazeutischen Stoffen zur Identifikation verschiedener polymorpher oder solvatisierter Formen und zur quantitativen Bestimmung des Kristallinitätsgrades von Proben bestimmt.

In der vorliegenden Arbeit wurde die Röntgendiffraktometrie zur Untersuchung der Modifikationen von Hilfsstoffen nach der Granulation eingesetzt. Die Messungen erfolgten mit dem Transmissionsdiffraktometer STOE STADI-P mit PSD2 und Debye-Scherrer-Diffraktometer STOE STADI-P mit PSD1 und HTC-Aufsatz.

#### III.2.3.4 Feuchtebestimmung

Die Bestimmung des Wassergehalts von Granulaten erfolgte in der vorliegenden Arbeit nach zwei Methoden. Es wurden der Trocknungsverlust und die relative Feuchte ermittelt.

##### *Trocknungsverlust (LOD)*

Es wurden 4 g der Probe eingewogen, und bei 50 °C wird die Probe bis zur Massenkonstanz getrocknet. Der LOD wird in Massenprozent bezogen auf die Einwaage angegeben. Der Trocknungsverlust wurde mit der Trocknungswaage PM der Firma Mettler durchgeführt.

### **III. Materialien und Methoden**

---

#### *relative Feuchte*

Die relative Feuchtigkeit gibt das Verhältnis der vorliegenden Konzentration zur Sättigungskonzentration bei der gegebenen Temperatur an. Die Bestimmung der relativen Feuchte erfolgt nach einer indirekten Messmethode. Die elektrische Leitfähigkeit von bestimmten Substanzen nimmt mit steigender Feuchtigkeit zu, die aus der Umgebung adsorbiert wird. Diese Tatsache machen sich Hygrometer zu Nutze. In ihren Messfühlern finden bestimmte Halbleitermaterialien und Aluminiumoxidschichten, deren Oberflächen mit Gold bedampft wurden, Verwendung. Bei den Versuchen wurde das Hygroskop BTPSI der Fa. Rotronic verwendet.

#### **III.2.3.5 Rasterelektronenmikroskopie**

Die Rasterelektronenmikroskopie (REM) zeichnet sich durch eine große Tiefenschärfe und eine hohe Auflösung von bis zu 3 nm aus. Bevor Muster im REM untersucht werden können, müssen diese vorbehandelt werden. Sie werden in einem Sputtercoater mit einer leitfähigen Substanz überzogen. In diesen Versuchen wurde Gold verwendet. Die Muster werden anschließend im REM nach folgendem Prinzip untersucht: Von einer Kathode wird ein Elektronenstrahl mit einer festgelegten Beschleunigungsspannung emittiert. Dieser wird auf einen sehr kleinen Bereich der Probenoberfläche fokussiert. Diese Stellen werden zeilenweise abgetastet. Hierbei kommt es zu Wechselwirkungen zwischen dem Strahl und der Leitschicht. Es entstehen so genannte Sekundärelektronen, die von einem Detektor aufgefangen werden. Bevor sie an eine Kathodenstrahlröhre weitergeleitet werden, erfolgt eine Umwandlung in Spannung und die Verstärkung des Signals. Die Intensität der erzeugten Spannung spiegelt sich in der Helligkeit der Lichtpunkte auf dem Abbildungsschirm wieder.

Die REM wurde zur Untersuchung der Gestalt und des Aufbaus von Granulaten und Komprimaten genutzt. Bei den Untersuchungen wurde zur Probenaufbereitung ein Sputtercoater der Firma Edwards (Crowley) verwendet. Am Rasterelektronenmikroskop (Fa. Hitachi) wurde die Spannungsdifferenz zwischen Kathode und Anode je nach Größe und Empfindlichkeit der Probe auf 15 oder 20kV eingestellt.

## **III. Materialien und Methoden**

---

### **III.2.4 Tablettenanalytik**

#### **III.2.4.1 Gleichförmigkeit der Masse**

Die Gleichförmigkeit der Masse wurde nach der im Pharm. Eur. 2001 beschriebenen Methode bestimmt. Es wird eine Stichprobe von 20 Tabletten gezogen und deren Masse bestimmt. Die Gleichförmigkeit der Masse ist gegeben, wenn bei Tabletten mit einer Durchschnittsmasse von über 300 mg die Massen von 18 Einzelwerten maximal um 7,5% vom Einzelwert abweichen. Zwei Tabletten dürfen um maximal 15% vom Mittelwert abweichen.

#### **III.2.4.2 Bruchfestigkeit**

Die Bruchfestigkeit ist der Widerstand einer Tablette gegen eine diametrisch wirkende Kraft. Die Krafteinwirkung erfolgt über zwei durch einen Motor angetriebene Backen. Als Endpunkt der Messung wird die Kraft aufgenommen, bei der die Tablette zerbricht. Die Bruchfestigkeit wird in Newton angegeben und ist ein Maß für die mechanische Stabilität.

#### **III.2.4.3 Zerfall**

Der Zerfall der Arzneiformen wurde nicht nach der im Arzneibuch beschriebenen Methode bestimmt, da diese Tabletten entweder auf der Zunge zerfallen oder sich wie Brausestabletten in Wasser auflösen. Die Tabletten wurden in 150 ml Wasser gegeben, das eine Temperatur von 20 °C hatte. Diese Menge entspricht dem Volumen von einem Trinkglas. Es wurde die Zeit gemessen, die die Komprimat benötigen, bis sie in Ihre Primärpartikel zerfallen waren. Es wurden jeweils drei Proben gemessen.

#### **III.2.4.4 Porosität**

Die Bestimmung der Porosität erfolgte über das Quecksilberintrusionsverfahren. Die Messmethode beruht auf der hohen Oberflächenspannung des Quecksilbers. Diese verhindert, dass die Oberfläche von der Flüssigkeit benetzt wird und dass diese in die Kapillaren eindringen kann. Erst durch eine Druckerhöhung dringt das Quecksilber in die Poren ein. Der benötigte Druck ist antiproportional zur Porengröße, je kleiner die Pore, desto höher ist der

### **III. Materialien und Methoden**

---

aufzuwendende Druck. Mit dieser Methode werden die Sackporen und Kanalporen erfasst, Hohlporen hingegen nicht.

Zur Messung wurde das Quecksilberporosimeter Pascal (Fa. Thermo Finnigan) eingesetzt. Die Probe wird zunächst in ein Dilatometer gegeben. Dieses wird evakuiert und mit Quecksilber aufgefüllt. Übt man nach Aufhebung des Vakuums einen Druck auf das Quecksilber aus, sinkt die Quecksilbersäule ab, da die Flüssigkeit in die Kapillarräume der Komprimat gedreht wird. Aus dem Absinken des Quecksilberspiegels als Funktion des ausgeübten Drucks kann die Porengrößenverteilung und die innere Oberfläche ermittelt werden.

In der vorliegenden Arbeit wurde diese Methode zur Ermittlung der Porosität von Komprimaten genutzt. Es wurde ein Maximaldruck von 400 Pascal verwendet. Die Höhe der Quecksilbersäule betrug etwa 10 cm, das für die Messung zur Verfügung stehende Quecksilbervolumen betrug etwa 100 mm<sup>3</sup>.

#### **III.2.4.5 Gehalt und Reinheit**

Der Gehalt und die Reinheit werden mittels Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC) bestimmt. Hierzu werden ASS und ihre Abbauprodukte wässrig-methanolisch aus der Matrix extrahiert und mittels HPLC gegen einen externen Standard quantifiziert. Es werden ein Hochdruckflüssigkeitschromatograph mit Photometer mit variabler Wellenlänge, Schreiber und Integrator verwendet. Es wird eine reversed Phase-Säule vom Typ LiChrospher 60 RP Select B, 5 µm (Fa. Merck, Darmstadt) eingesetzt, deren Metallsäule aus V2A-Stahl besteht, 125 mm lang ist und einem Innendurchmesser von 4 mm hat.

Die Detektion von ASS und freier Salicylsäure erfolgt im UV-Bereich bei einer Wellenlänge von 295 nm und die von ASSA bei 230 nm.

Als Reagenzien werden Methanol p. a., o-Phosphorsäure p. a., Kaliumdihydrogenphosphat p. a. und die Referenzstandards der ASS, SAS und ASSA verwendet.

### III. Materialien und Methoden

---

Das Lösungsmittel für die Komprimare besteht aus 47,8% Wasser, 47,8% Methanol und 4,3% o-Phosphorsäure (85%). Für das Elutionsmittel wird eine Lösung hergestellt, indem 1 g Kaliumdihydrogenphosphat p. a. in 1l Wasser gelöst und mit 5 ml o-Phosphorsäure versetzt werden. Diese wird anschließend mit Methanol p. a. im Verhältnis 57 zu 42 gemischt.

Die Messung erfolgte unter folgenden Bedingungen:

- Durchflussrate 2 ml/ min
- Säulentemperatur: 40 °C
- Detektion UV 295 nm (für ASS und SAS)
- UV 230 nm (für ASSA)
- Injektionsvolumen 5 µl

Da es sich hier um eine Messung, die gegen einen Standard durchgeführt worden ist, handelt, sind drei Vergleichslösungen hergestellt worden, bei denen SAS und ASSA zu unterschiedlichen Konzentrationen in Methanol gelöst worden sind.

Sie hatten folgende Zusammensetzung:

- Vergleichsstammlösung I: SAS 5 mg/ml und ASSA 0,5 mg/ml
- Vergleichsstammlösung II: SAS 10 mg/ml, ASSA 1 mg/ml
- Vergleichsstammlösung III: SAS 15 mg/ml, ASSA 1,5 mg/ml
- Vergleichslösung I: SAS 0,5 mg/ml, ASSA 0,05 mg/ml
- Vergleichslösung II: SAS 1 mg/ml, ASSA 0,1 mg/ml
- Vergleichslösung III: SAS 1,5 mg/ml, ASSA 0,15 mg/ml

Diese Vergleichslösungen werden zur Herstellung der Kalibrierlösung verwendet. Zunächst wird eine Placebo-Mischung eingewogen, die in ihrer Zusammensetzung der zu untersuchenden Tablette entspricht. Zu dieser wird anschließend die in Tabelle III-2 angegebene Menge ASS eingewogen und 1,0 ml der entsprechenden Kalibrierlösung zugesetzt. Anschließend setzt man 25 ml Methanol und behandelt die Lösung für 1 Minute im Ultraschallbad. Schließlich gibt man 25 ml Wasser zu, das mit o-Phosphorsäure auf einen pH-Wert von 1,7 eingestellt worden ist und behandelt sie nochmals für 1 Minute im Ultraschallbad. Die Lösung wird dann filtriert und sofort injiziert.

### III. Materialien und Methoden

---

Tabelle III-2: Zusammensetzung der Kalibrierlösungen

	Kalibrierlösung I	Kalibrierlösung II	Kalibrierlösung III
Einwaage Acetyl-Salicylsäure	400 mg (entspr. 8 mg/ ml)	500 mg (entspr. 10 mg/ ml)	600 mg (entspr. 12 mg/ ml)
Lösung SAS/ASSA	1,0 ml V I (entspr. 0,01 mg/ml SAS 0,001 mg/ml ASSA)	1,0 ml V II (entspr. 0,02 mg/ml SAS 0,002 mg/ml ASSA)	1,0 ml V III (entspr. 0,03 mg/ml SAS 0,003 mg/ml ASSA)

	Kalibrierlösung IV	Kalibrierlösung V	Kalibrierlösung VI
Einwaage Acetyl-salicylsäure	400 mg (entspr. 8 mg/ml)	500 mg (entspr. 10 mg/ml)	600 mg (entspr. 12 mg/ml)
Lösung Salicylsäure	1,0 ml VST I (entspr. 0,1 mg/ml SAS 0,01 mg/ml ASSA)	1,0 ml VST II (entspr. 0,2 mg/ml SAS bzw. 0,02 mg/ml ASSA)	1,0 ml VST III (entspr. 0,3 mg/ml SAS 0,03 mg/ml ASSA)

Um den Gehalt an Abbauprodukten zu bestimmen, erfolgt folgende Aufbereitung der Proben:

Eine Tablette wird in einen 50 ml Messkolben eingewogen. Anschließend gibt man 5 ml Methanol hinzu und behandelt diese für 30 s im Ultraschallbad. Nach Zugabe von etwa 25 ml Lösungsmittel erfolgt erneut eine einminütige Behandlung im Ultraschallbad. Schließlich wird mit Lösungsmittel auf 50 ml aufgefüllt. Die so entstandene Lösung wird nochmals gut gemischt, filtriert und sofort injiziert. Die Konzentration an Acetylsalicylsäure beträgt etwa 10 mg/ml.

In Abbildung III.21 sind die Chromatogramme abgebildet, aus denen der Gehalt an Abbauprodukten abgeleitet werden kann.

### III. Materialien und Methoden

Die einzelnen Komponenten haben folgende Retentionszeiten:

Acetylsalicylsäure ~ 1,4 min

Salicylsäure ~ 2,3 min

Acetylsalicylsalicylsäure ~ 4,7 min

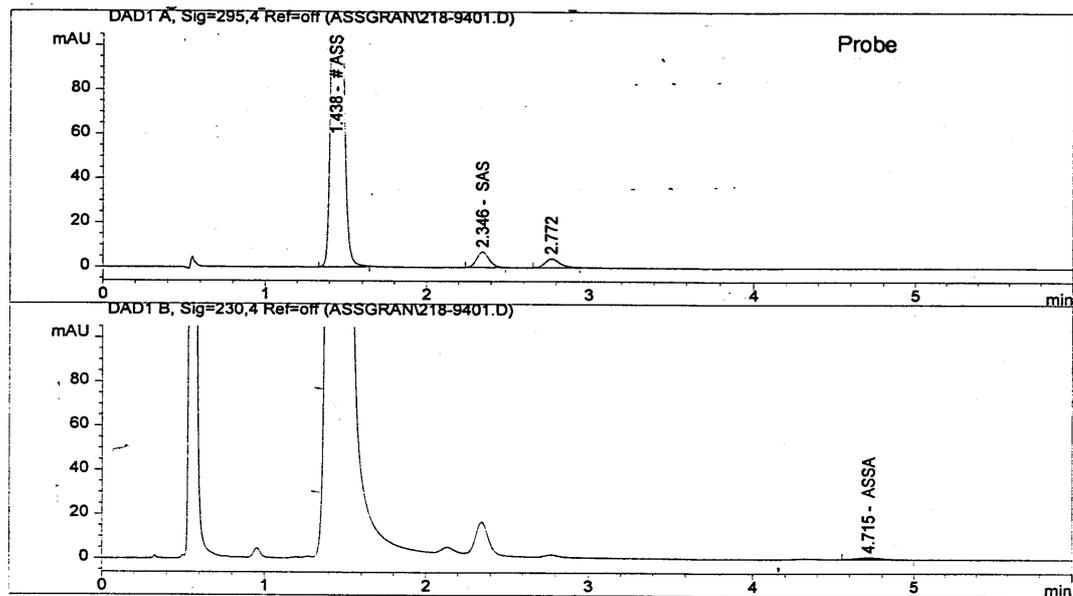


Abbildung III.21: Chromatogramm zur Prüfung „Freie Salicylsäure“, „Acetylsalicyl-salicylsäure“ und „Gehalt/Acetylsalicylsäure“

### III.3 Häufig verwendete Geräte

Tabelle III-3: verwendete Geräte

Bruchfestigkeitstester	HM Typ THP-4M; Schleuniger
Hygrometer	Hygroskop BTPSI; Fa. Rotronic
pH-Meter	Portamess Type 913pH; Fa. Knick
Waage	Typ 1507004; Fa. Satorius
Trocknungswaage	IPM 100; Fa. Mettler
Trockenschrank	Haereus Instruments T 6060; Fa. Haereus
Ultraschallgerät	Transsonic460 ; Fa Elma
Turbula-Mischer	Type T2C Nr. 910865; Fa. Turbula

### IV Ergebnisse und Diskussion

#### IV.1 Aufgabenstellung

Ziel dieser Arbeit ist die Entwicklung einer sehr schnell zerfallenden Arzneiform, der das Würfelzuckerprinzip (siehe Kapitel II.2) zugrunde liegt. Diese Arzneiform muss folgenden Anforderungen entsprechen:

- ausreichende chemische und physikalische Stabilität
- möglichst schneller und vollständiger Zerfall
- das Herstellverfahren sollte möglichst preisgünstig sein
- die Anforderungen des europäischen Arzneibuchs an feste orale Arzneiformen müssen erfüllt werden.

Die Vorgehensweise dieser Entwicklung kann in zwei Teilschritte unterteilt werden: zum einen in die Findung einer Rezeptur und zum anderen in die Entwicklung eines Herstellverfahrens.

#### IV.2 Rezepturentwicklung

##### IV.2.1 Stabilität

Acetylsalicylsäure neigt sehr stark zur Hydrolysereaktion in die Abbauprodukte Salicylsäure und Acetylsalicylsäuresalicylat. Bereits im Kapitel III.1.1.1. sind die Einflussfaktoren beschrieben worden, welche die Abbaureaktion von Acetylsalicylsäure beschleunigen.

In wässriger Lösung ist im sehr sauren bzw. alkalischen Milieu eine verstärkte Bildung von Salicylsäure und ASSA zu beobachten. Jedoch gibt es ein pH-Optimum zwischen einem pH-Wert von 2 und 3. Ebenfalls haben hohe relative Feuchten und hohe Temperaturen einen beschleunigenden Einfluss auf die Abbaureaktion.

Auch die Wahl verschiedener Hilfsstoffe führt zu einem mehr oder weniger starken Abbau des Wirkstoffs. So baut beispielsweise die Acetylsalicylsäure in Gegenwart von alkalisch reagierenden Substanzen wie Natriumcarbonat und Natriumhydrogencarbonat stärker ab als in Gegenwart von sauer reagierenden Substanzen wie beispielsweise der Citronensäure.

## IV. Ergebnisse und Diskussion

---

Da im Rahmen dieser Arbeit das Zuckerwürfelprinzip für Aspirin umgesetzt werden soll, mussten einige Faktoren beachtet werden, die Stabilitätsprobleme verursachen können. Einerseits wurde der Formulierung als Sprengmittel ein Brausesatz zugesetzt. Dieser enthielt als basische Komponenten Natriumcarbonat und Natriumhydrogencarbonat. Wie bereits beschrieben, haben diese Komponenten einen negativen Einfluss auf die chemische Stabilität der ASS.

Zum anderen gibt es einige Verfahrensschritte dieser Technologie, die sich negativ auf die Stabilität der Formulierung auswirken. So wurde das Granulat wässrig granuliert und das noch feuchte Granulat zu Komprimaten geformt. Diese wurden schließlich bei Temperaturen um 50 °C getrocknet.

Mit Hilfe der folgenden Versuche wurde eine möglichst stabile Rezeptur entwickelt.

### IV.2.1.1 Citronensäure-Überzug

*Ziel:*

Häufig versucht man Arzneistoffe von Einflüssen, die den Abbau verstärken, abzuschirmen, indem man sie mit anderen Stoffen (einem Überzug) überzieht. So coated man beispielsweise lichtempfindliche Arzneistoffe mit eisenoxidhaltigen Lacken, die das Licht absorbieren. Vorversuche zeigten, dass ASS-Formulierungen, die Citronensäure enthielten, einen geringeren Abbau aufwiesen als Formulierungen ohne Citronensäure. Um eine möglichst effektive Stabilisierung der ASS zu erreichen, sollte im Folgenden versucht werden, ASS-Kristalle mit Citronensäure zu überziehen. Als Verfahren wurde die Wirbelschichtgranulation gewählt. Die ASS wurde im Wirbelschichtgranulator mit einer wässrigen Citronensäure-Lösung besprüht. Citronensäure kristallisiert oberhalb von 50 °C in der wasserfreien Form aus und unterhalb von 50 °C als Hydrat. Da die wasserfreie Form eine höhere Wasseraufnahmekapazität hat als das Hydrat, wurden die Prozessparameter so gewählt, dass die Produkttemperatur größer als 60 °C war.

## IV. Ergebnisse und Diskussion

### Versuchsdurchführung:

Tabelle IV-1 Zusammensetzung

Inhaltsstoff	Masse [g]
ASS 0-180 $\mu\text{m}$	1000,0
wässrige Citronensäure-Lösung [40% (m/m)]	1000,0

ASS wird im WSG vorgelegt und anschließend mit einer wässrigen 40%igen Citronensäure-Lösung besprüht. Die Produkttemperatur liegt über 60 °C. Anschließend wird mittels DSC und Röntgendiffraktometrie untersucht, ob die Citronensäure in der wasserfreien kristallinen Form vorliegt. Mittels Rasterelektronenmikroskopie wird überprüft, ob ein Überzug der ASS mit Citronensäure erreicht wurde.

### Ergebnisse :

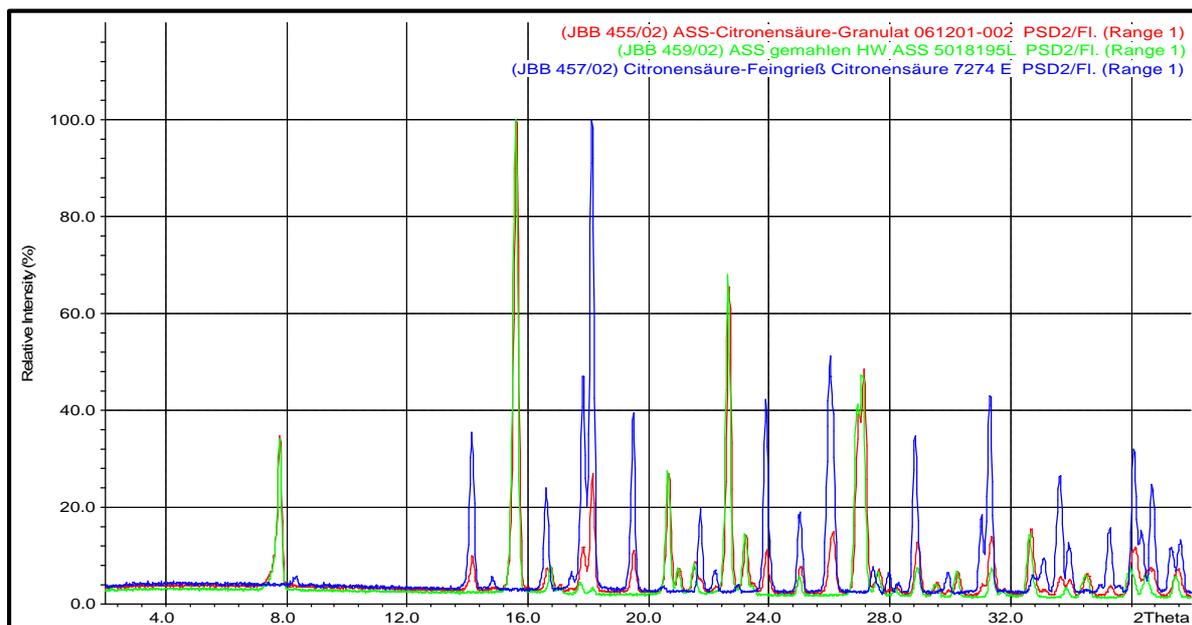


Abbildung IV.1: Röntgendiffraktogramm von Acetylsalicylsäure, wasserfreier Citronensäure und ASS-Citronensäure-Granulat

rot: ASS-Citronensäure-Granulat

grün: ASS gem. HW

blau: Citronensäure Feingrieß

## IV. Ergebnisse und Diskussion

Im Röntgendiffraktogramm sind drei Spektren abgebildet. Das Spektrum von Citronensäure Feingrieß, der Acetylsalicylsäure und des ASS-Citronensäure-Granulats (Pt: 061201-002).

Die Schärfe der Peaks im Diagramm lässt darauf schließen, dass die Proben kristallin sind. Die Peaks des Granulats können den Peaks der Citronensäure und der ASS zugeordnet werden. Die Kristallstruktur im Granulat ist die gleiche wie in den Ausgangssubstanzen. Jedoch zeigt die Citronensäure eine starke Texturierung im Bereich von  $36^\circ$  (2-Theta). Dies ist darauf zurückzuführen, dass die ASS bei der Granulation als Kristallisationskeim vorliegt.

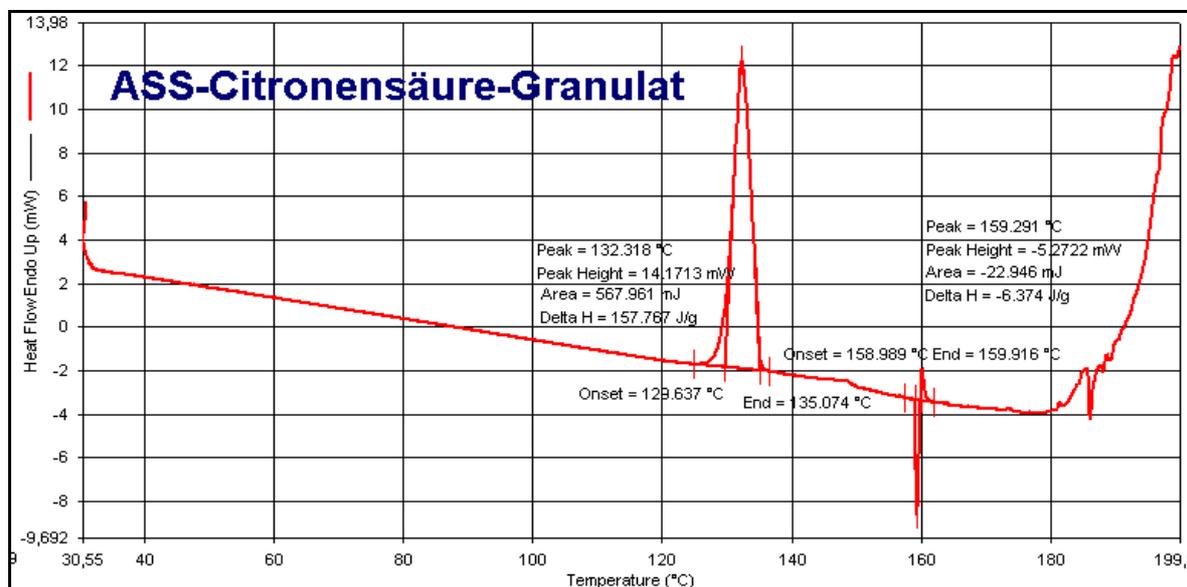


Abbildung IV.2: DSC-Aufnahme eines ASS-Citronensäure-Granulats

Die DSC-Aufnahme zeigt zwei Peaks. Der erste zwischen  $129,6^\circ\text{C}$  und  $135,1^\circ\text{C}$  ist der Schmelzpeak der Acetylsalicylsäure. Der zweite Peak von  $158,9^\circ\text{C}$  bis  $159,9^\circ\text{C}$  ist der Schmelz- und Zersetzungspeak der wasserfreien Citronensäure. Bei Temperaturen über  $180^\circ\text{C}$  findet die Zersetzung beider Substanzen statt.

## IV. Ergebnisse und Diskussion

---

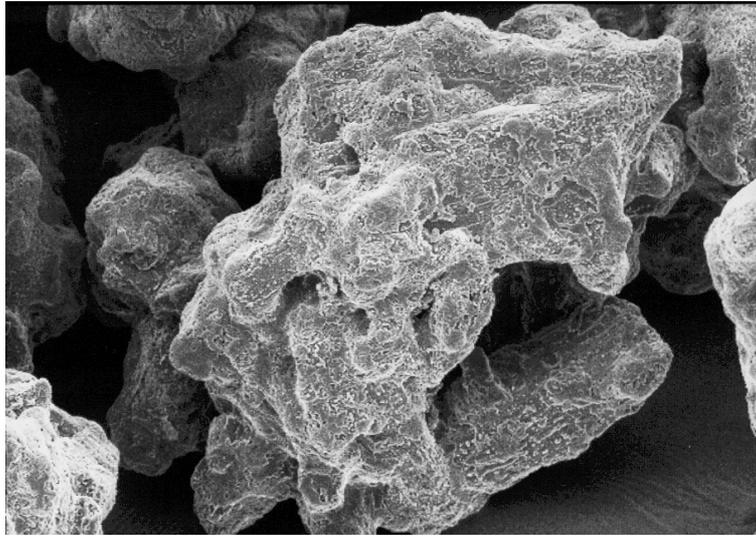


Abbildung IV.3: REM-Aufnahme ASS-Citronensäure-Granulat (200-fache Vergrößerung)

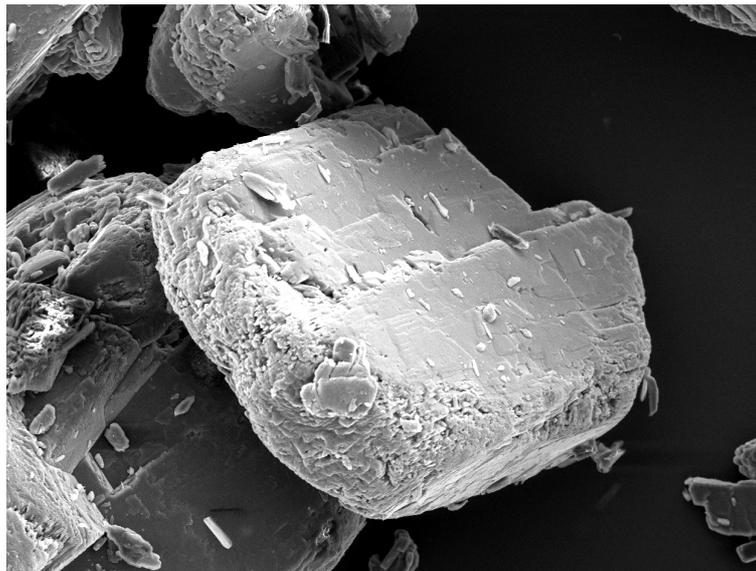


Abbildung IV.4: REM-Aufnahme ASS (200-fache Vergrößerung)

Die Aufnahmen zeigen, dass die Acetylsalicylsäure mit der Citronensäure umhüllt worden ist.

## IV. Ergebnisse und Diskussion

---

### *Diskussion:*

Zusammenfassend ist aus den oben aufgeführten Ergebnissen zu folgern, dass die Acetylsalicylsäure mit Citronensäure überzogen werden konnte. Außerdem gewährleisteten die Herstellparameter, dass die Citronensäure in der wasserfreien Form vorlag und dass das Granulat kristallin war. In den folgenden Versuchen wurde untersucht, ob durch einen Citronensäure-Überzug eine Verbesserung der Stabilität der ASS möglich ist.

### **IV.2.1.2 Vergleich verschiedener Rezepturen**

#### *Ziel:*

In Kapitel IV.2.1.1 wurde gezeigt, dass ASS mit Citronensäure überzogen werden kann. In den folgenden Versuchsreihen wurde überprüft, ob dies auch zu einer Verbesserung der Stabilität von ASS in verschiedenen Rezepturen führte. Deshalb wurden Rezepturen miteinander verglichen, in denen entweder ASS und Citronensäure getrennt nebeneinander vorlagen oder in denen ein Acetylsalicylsäure-Citronensäure-Granulat verwendet wurde.

#### *Versuchsdurchführung:*

Die Partien 065 und 073 bzw. 068 und 076 haben die gleiche Zusammensetzung. Einziger Unterschied ist, dass die Partien 065 und 068 ein ASS-Citronensäure-Granulat enthielten und bei den Partien 073 und 076 ASS und Citronensäure getrennt nebeneinander vorlagen. Des Weiteren unterscheiden sich die jeweiligen Partien im pH-Wert. Das Verhältnis der sauer und basisch reagierenden Komponenten wurde so gewählt, dass die wässrigen Lösungen der Partien 073 und 065 einen pH-Wert von 4,5 und die Partien 076 und 067 einen pH-Wert von 6,0 hatten.

Die einzelnen Komponenten wurden zuerst gemischt. Die Mischung wurde auf einem Granulierteller mit Wasser granuliert. Aus dem feuchten Granulat wurden Komprimata hergestellt, die solange getrocknet wurden, bis der Trocknungsverlust = 0,3% ist. Schließlich bestimmte man die entstandenen Abbauprodukte mittels HPLC. Die Bestimmung erfolgte jeweils eine Woche nach der Herstellung.

## IV. Ergebnisse und Diskussion

Es wurden folgende Rezepturen getestet

Tabelle IV-2: Zusammensetzung der Partien 065, 068, 073 und 076

Partie-Nummer	073 (pH 4,5)	076 (pH 6,0)	065 (pH 4,5)	068 (pH6,0)
ASS-Citronensäure-Granulat [ ASS 500 mg / 166,7 mg Citronensäure]	-----	-----	666,6 mg	666,6 mg
ASS 0-180 µm	500,0 mg	500,0 mg	-----	-----
Citronensäure Feingrieß	166,6 mg	166,6 mg	-----	-----
Natriumhydrogencarbonat	125,0 mg	125,0 mg	125,0 mg	125,0 mg
Natriumcarbonat	375,0 mg	375,0 mg	375,0 mg	375,0 mg
Citronensäure fein	635,0 mg	410,0 mg	635,0 mg	410,0 mg
Lactitol	600,0 mg	525,0 mg	600,0 mg	525,0 mg
Gesamtmasse	2401,6 mg	2101,6 mg	2401,6 mg	2101,6 mg

Ergebnisse:

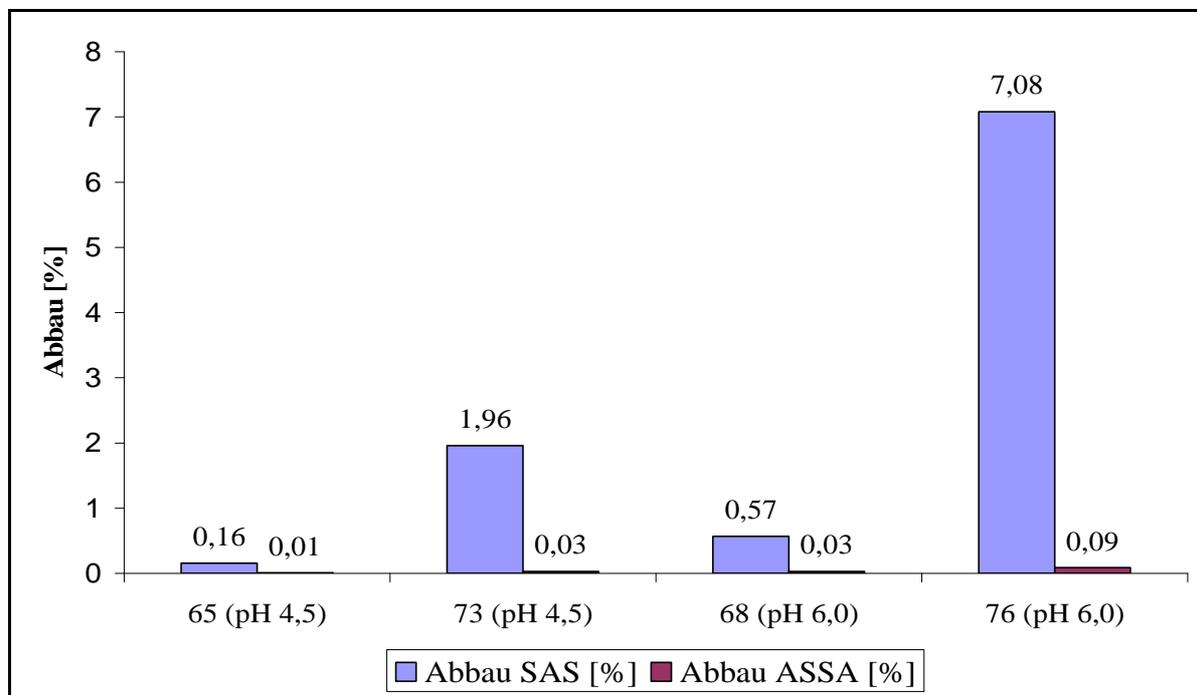


Abbildung IV.5: Vergleich Abbauprodukte ASS-Citronensäure-Granulat versus ASS und Citronensäure getrennt nebeneinander vorliegend

## IV. Ergebnisse und Diskussion

---

Bereits nach der Herstellung war ein deutlicher Unterschied im Gehalt der Abbauprodukte zu erkennen. Am stabilsten war die Formulierung, die das ASS-Citronensäure-Granulat enthält und auf einen pH-Wert von 4,5 eingestellt wurde. Am instabilsten waren die Komprimata der Partie 76: Hier lagen ASS und Citronensäure getrennt nebeneinander vor und die Tabletten waren auf den höheren pH-Wert eingestellt. Beim Vergleich aller vier Zusammensetzungen war eine Verbesserung der Stabilität der ASS durch einen Citronensäure-Überzug zu beobachten.

### *Diskussion:*

Der pH-Wert hat folglich einen Einfluss auf die Stabilität. Je alkalischer er ist, desto mehr Abbauprodukte werden gebildet. Auch zeigt sich eine deutliche Verbesserung der chemischen Stabilität durch den Citronensäure-Überzug.

### **IV.2.1.3 Vergleich der Stabilität im Stresstest**

#### *Zielsetzung:*

Im Kapitel IV.2.1.2 wurde gezeigt, dass ein Citronensäure-Überzug einen stabilisierenden Effekt auf die Acetylsalicylsäure hat. Mit dem folgenden Versuch wurde überprüft, ob sich dieser Effekt auch im Stresstest bestätigt.

Gleichzeitig wurde überprüft, ob ein Packmittel mit Trockenmittel Vorteile gegenüber einem Packmittel ohne Trockenmittel bietet.

#### *Versuchsdurchführung:*

Es wurden Komprimata mit der Zusammensetzung von den Partien 068 und 076 hergestellt. Die Partien 076 und 068 hatten anteilig die gleiche Zusammensetzung - der einzige Unterschied war, dass Partie 068 ASS enthielt, die mit Citronensäure überzogen war, und dass Partie 076 die gleiche Menge ASS und Citronensäure getrennt nebeneinander enthielt. Die Komprimata wurden nach der Zuckerwürfeltechnologie hergestellt. Die feuchten Komprimata trocknete man solange, bis ihr Trocknungsverlust = 0,3% war. Es wurden jeweils zwei

#### IV. Ergebnisse und Diskussion

---

Chargen von jeder Zusammensetzung hergestellt. Eine Charge der jeweiligen Zusammensetzung wurde in Röhrchen mit Trockenstopfen verpackt, als Trockenmittel wurde Silikagel verwendet. Die anderen Muster werden in Alu-Pap-Surlyn-Verbundfolie, einem Primärpackmittel ohne Trockenmittel, versiegelt. Die Proben wurden für drei Monate in Klimaschränke eingelagert, die Lagerbedingungen waren hierbei 40 °C und 75% r. F. bzw. 25 °C und 60% r. F.. Nach vier, acht und zwölf Wochen wurden Gehalt an Wirkstoff und an Abbauprodukten (SAS und ASSA) von jeweils drei Mustern mittels HPLC bestimmt

##### *Ergebnisse:*

Auch im Stresstest gab es zwischen den Partien einen signifikanten Unterschied in der Stabilität. So waren bei Partie 076 nach 12 Wochen alle Muster aufgeplatzt, die in Alu-Pap-Surlyn-Verbundfolie eingesiegelt wurden. Ebenso verhielten sich die Muster der Partie 076, die in Röhrchen mit Trockenstopfen verpackt wurden und bei 40 °C und 75% relativer Feuchte lagerten: Hier waren nach 12 Wochen alle Röhrchen aufgegangen. Bei den Mustern in den aufgeplatzen Packmitteln wurde keine Prüfung auf Gehalt und Reinheit vorgenommen.

Einerseits war bereits nach 8 Wochen ein extrem hoher Gehalt an Abbauprodukten gemessen worden, andererseits war der Abbau hier bereits sichtbar, da die einzelnen Komprimat bräunlich verfärbt waren und der Brausesatz stark anreagiert war. Wegen des undichten Packmittels war der Einfluss der Feuchte extrem hoch.

In den folgenden Tabellen und Abbildungen ist der mittlere Gehalt an Wirkstoff und Abbauprodukten bei den verschiedenen Lagerbedingungen und in den unterschiedlichen Packmitteln aufgeführt.

## IV. Ergebnisse und Diskussion

Tabelle IV-3: Gehalt an Abbauprodukten von Partie 140602-068; Packmittel: Alu-Pap-Surlyn-Verbundfolie

	Lagerbedingungen	Anfangswert	4 Wochen	8 Wochen	12 Wochen
SAS [%]	25 °C /60% r. F.	0,57	1,27	2,04	5,33
ASSA [%]	25 °C /60% r. F.	0,03	0,05	0,05	0,04
SAS [%]	40 °C /75% r. F.	0,57	3,59	6,25	17,26
ASSA [%]	40 °C /75% r. F.	0,03	0,06	0,04	0,13

Tabelle IV-4: Gehalt an Abbauprodukten von Partie 140602-076; Packmittel: Alu-Pap-Surlyn-Verbundfolie

	Lagerbedingungen	Anfangswert	4 Wochen	8 Wochen	12 Wochen
SAS [%]	25 °C /60% r. F.	7,08	12,62	15,25	-----
ASSA [%]	25 °C /60% r. F.	0,09	0,12	0,14	-----
SAS [%]	40 °C /75% r. F.	7,08	24,92	32,79	-----
ASSA [%]	40 °C /75% r. F.	0,09	0,29	0,22	-----

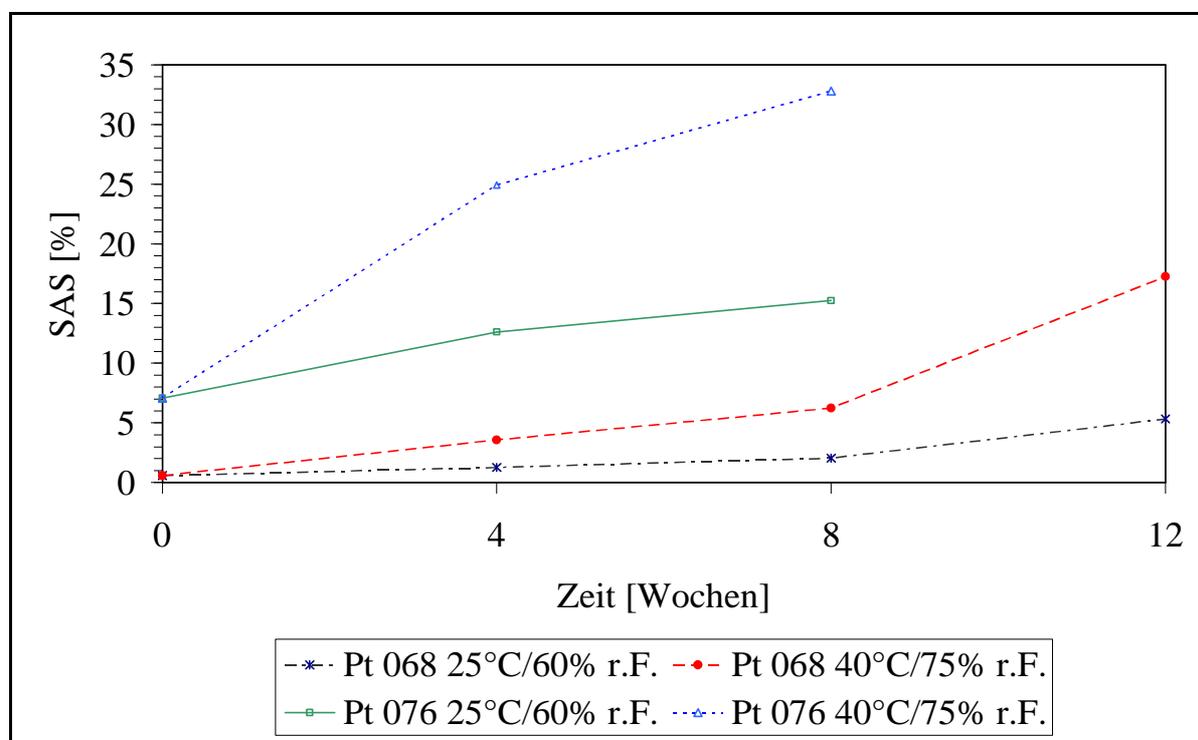


Abbildung IV.6: Vergleich Gehalt an SAS der Partien 068 und 076 bei unterschiedlichen Lagerbedingungen, Primärpackmittel: Alu-Pap-Surlyn-Verbundfolie

## IV. Ergebnisse und Diskussion

Tabelle IV-5: Gehalt an Abbauprodukten von Partie 070602-068; Packmittel: Röhrchen mit Trockenstopfen

	Lagerbedingungen	Anfangswert	4 Wochen	8 Wochen	12 Wochen
SAS [%]	25 °C /60% r. F.	0,55	1,17	1,60	1,63
ASSA [%]	25 °C /60% r. F.	0,04	0,06	0,06	0,06
SAS [%]	40 °C /75% r. F.	0,55	3,12	4,47	6,88
ASSA [%]	40 °C /75% r. F.	0,04	0,08	0,04	0,11

Tabelle IV-6: Gehalt an Abbauprodukten von Partie 070602-076; Packmittel: Röhrchen mit Trockenstopfen

	Lagerbedingungen	Anfangswert	4 Wochen	8 Wochen	12 Wochen
SAS [%]	25 °C /60% r. F.	4,80	11,38	12,84	15,76
ASSA [%]	25 °C /60% r. F.	0,11	0,17	0,15	0,19
SAS [%]	40 °C /75% r. F.	4,80	20,92	24,77	-----
ASSA [%]	40 °C /75% r. F.	0,11	0,25	0,18	-----

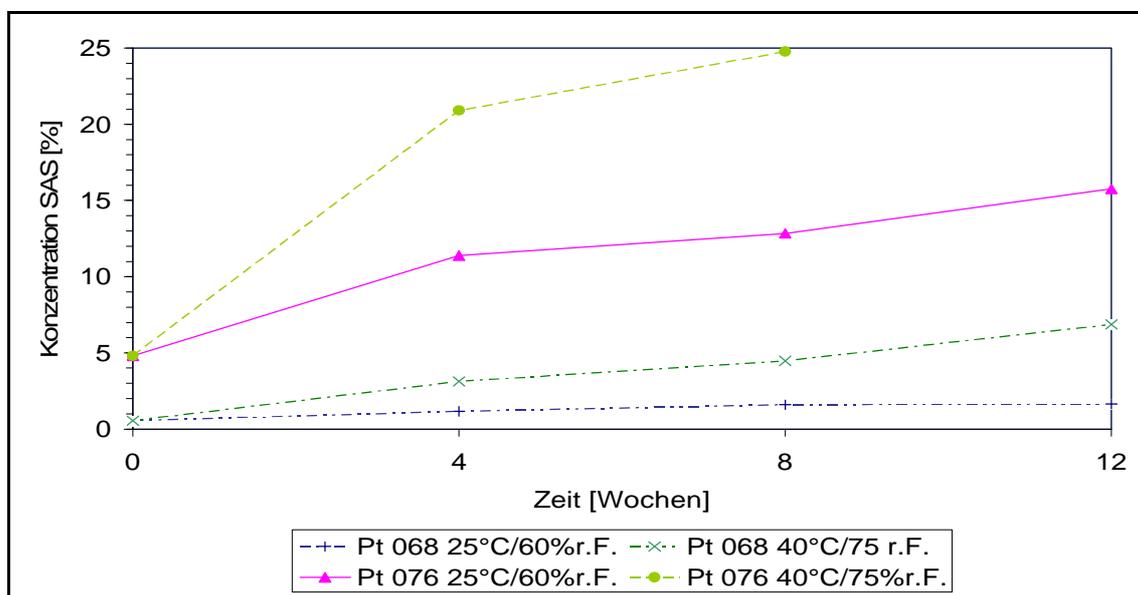


Abbildung IV.7: Vergleich Gehalt an SAS der Partien 068 und 076 bei unterschiedlichen Lagerbedingungen, Primärpackmittel: Röhrchen mit Trockenstopfen

## IV. Ergebnisse und Diskussion

---

### *Diskussion:*

Vergleicht man die Konzentration an Abbauprodukten der Partien 068 und 076, so sind folgende Aussagen möglich:

Die Partien 068 und 076 weisen einen unterschiedlich starken Abbau an ASS auf. Die Muster mit gecoateter ASS (Partie 068) sind stabiler als die Muster mit ungecoateter ASS (Partie 076)

Die Proben, die in einem Packmittel mit Trockenstopfen verpackt wurden, enthalten weniger SAS und ASSA als die in Alu-Pap-Surlyn-Verbundfolie (ohne) versiegelten Proben.

Beim Anfangswert der Partie 140602-076 sind weniger Abbauprodukte gefunden worden als bei den Mustern der Partie 070602-076.

### Zu a) Verbesserung der Stabilität

Das Coaten der Acetylsalicylsäure mit Citronensäure wirkte sich auf die Stabilität aus. Es wurde wesentlich weniger ASS abgebaut, wenn diese mit Citronensäure überzogen war. Außerdem war bei den Mustern, die mit Citronensäure überzogen wurden, eine geringere Gasbildung zu beobachten. So waren bei den Partien 068 kein Röhrchen mit Trockenstopfen aufgeplatzt, wohingegen bei der Partie 076 alle Muster, die drei Monate bei 40 °C und 75% relativer Luftfeuchte gelagert wurden, aufgingen. Bei den Mustern in den Sachets waren nach drei Monaten alle Packungen aufgeplatzt. Auch hier waren die Muster bräunlich verfärbt und anreagiert. Grund für die starke Gasbildung ist zum einen die Restfeuchte in den Komprimaten, die eine Reaktion des Brausesatzes auslöst, und zum anderen die bei der Hydrolyse-reaktion entstehende Essigsäure, die mit dem Natriumcarbonat und dem Natriumhydrogencarbonat reagiert.

### Zu b) Vergleich der Packmittel

Der Versuch zeigte, dass das Packmittel einen Einfluss auf die Stabilität hat. Die Komprimaten, die in Röhrchen mit Trockenstopfen gefüllt wurden, weisen eine geringere Zersetzung auf als die Komprimaten, die in Alu-Pap-Surlyn-Verbundfolie eingeschiegelt wurden. Hierfür gibt es folgende Erklärung: Die Komprimaten enthielten immer noch eine gewisse Restfeuchte, was zur Hydrolyse der ASS führt. Durch das Trockenmittel wurde erreicht, dass die Komprimaten weiterhin trockneten. Durch den geringeren Wassergehalt wurde weniger

## IV. Ergebnisse und Diskussion

---

ASS hydrolysiert. Die Formlinge in den Alu-Pap-Surlyn-Verbundfolie-Sachets konnten nicht weiter trocknen; und die verbleibende Feuchte führte zu einem verstärkten Abbau in SAS und ASSA. Da durch das Trocknen das Wasser nicht vollständig aus den Komprimaten entzogen werden konnte, ist ein Packmittel mit Trockenmittel wesentlich besser geeignet als ein Packmittel ohne Trockenmittel.

Zu c) Unterschiedliche Anfangswerte

Die Muster wurden unter den gleichen Bedingungen hergestellt. Sieben Tage nach Herstellung erfolgte die Prüfung auf Gehalt und Reinheit. Da die Hydrolyse der ASS in den beiden Packmitteln unterschiedlich stark ist, sind bei den Mustern in Röhrchen mit Trockenstopfen weniger Abbauprodukte gebildet worden als bei den Mustern in Alu-Pap-Surlyn-Sachets.

### IV.2.1.3.1 Überprüfung der Stabilitätsverbesserung bei Brausetabletten

*Zielsetzung:*

Wie in Kapitel IV.2.1.2 gezeigt wurde, erreicht man durch ein Citronensäure-Überzug bei den Tabletten, denen das Zuckerwürfeltechnologie hergestellt wurden, eine Stabilitätsverbesserung. In den folgenden Versuchen sollte überprüft werden, ob dies auch für Tabletten gilt, die auf konventionelle Art hergestellt wurden. Um dies nachzuweisen, wurde eine Rezeptur gewählt, von der Stabilitätsprobleme bekannt sind. Für diese Versuche wurden Tabletten hergestellt, die in Alu-Pap-Surlyn-Verbundfolie verpackt und schließlich für drei Monate bei zwei verschiedenen Klimabedingungen eingelagert wurden.

*Versuchsdurchführung:*

Die Substanzen wurden zunächst eingewogen und anschließend für 10 Minuten im Turbulenmischer gemischt. Anschließend wurde die Mischung für zwei Stunden mit trockener Luft getrocknet bis eine relative Feuchte kleiner 10% erreicht wurde.

## IV. Ergebnisse und Diskussion

---

Die Tabletten hatten folgende Zusammensetzungen:

Tabelle IV-7: Zusammensetzung der Partien 170502-007 und 160502-008

Inhaltsstoff	170502-007	160502-008
ASS 0-180 µm	267,0 mg	-----
ASS-Citronensäure-Granulat	-----	373,8 mg
Paracetamol krist.	133,0 mg	133,0 mg
Coffein	40,0 mg	40,0 mg
Natriumbicarbonat getr.	1606,0 mg	1606,0 mg
Citronensäure Feingr. 44/90	954,0 mg	847,2 mg
Mannitol Pearlitol	400,0 mg	400,0 mg
Magnesiumstearat	-----	17 mg
Gesamtmasse	3400 mg	3417 mg

Die Tabletten wurden auf der Exzenterpresse EK2 verpresst. Das Werkzeug war rund, facettiert und hatte einen Durchmesser von 25,4mm. Beide Partien wurden zunächst ohne Formtrennmittel verpresst, jedoch setzte die Mischung der Partie 008 so stark an, dass 0,5% Magnesiumstearat zugesetzt wurden. Es wurde erneut für 1,5 Minuten im Turbula-Mischer gemischt. Schließlich wurden die Tabletten gepresst.

Diese wurden in Pap-Alu-Surlyn-Verbundfolie versiegelt. Die Muster wurden für drei Monate bei 25°C / 60% relativer Feuchte und bei 40°C / 75% relativer Feuchte gelagert. Die Abbauprodukte wurden nach einem, zwei und drei Monaten mittels HPLC bestimmt.

### *Ergebnisse*

Im Verlauf der Lagerung fiel auf, dass die Sachets der Partie 160502-007 weniger stark aufgebläht waren, als die Packungen der Partie 170502-008.

## IV. Ergebnisse und Diskussion

TabelleIV-8: Pt.-Nr.: 170502-007

	25 °C/60% r. F.		40 °C/75% r. F.	
	SAS [%]	ASSA [%]	SAS[%]	ASSA [%]
0 Wochen	0,48	0,15	0,48	0,15
4 Wochen	2,20	0,31	5,58	1,22
8 Wochen	1,69	0,29	5,49	1,54
12 Wochen	2,49	0,35	9,90	2,21

Tabelle IV-9: Pt.-Nr.: 160502-008

	25 °C/60% r. F.		40 °C/75% r. F.	
	SAS [%]	ASSA [%]	SAS[%]	ASSA [%]
0 Wochen	0,42	0,11	0,42	0,11
4 Wochen	1,71	0,19	4,77	0,83
8 Wochen	1,54	0,23	4,50	1,13
12 Wochen	2,41	0,47	8,77	1,89

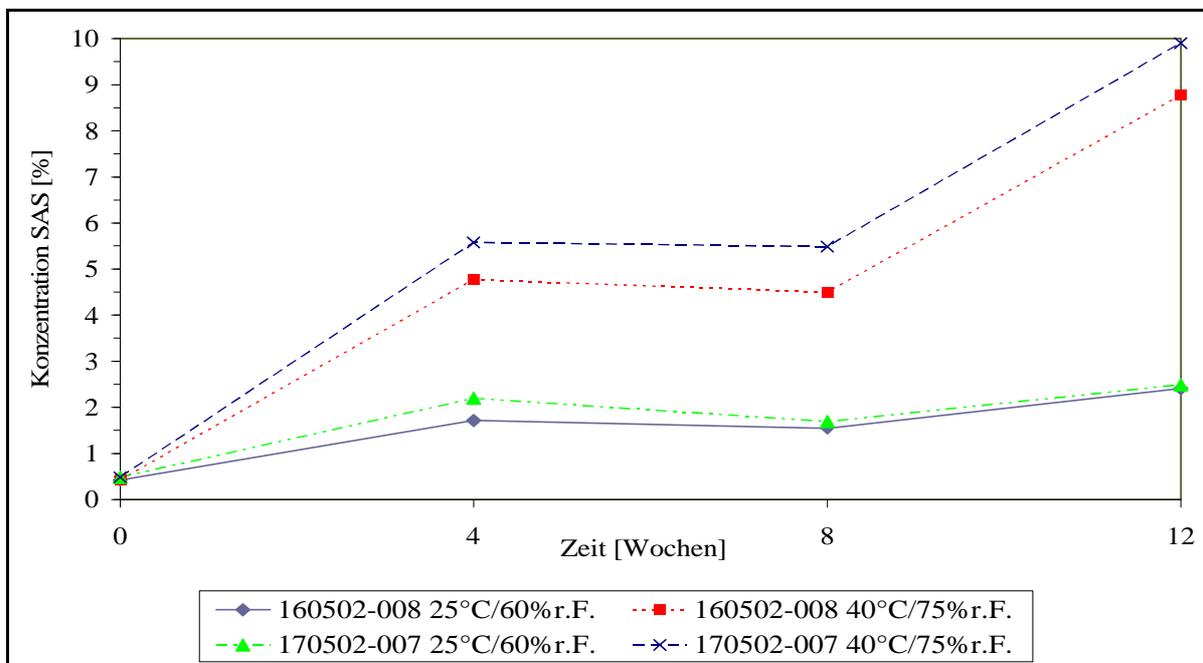


Abbildung IV.8: Vergleich Gehalt an SAS und ASSA der Partien 160502-008 und 170502-007 bei unterschiedlichen Lagerbedingungen, Primärpackmittel: Pap-Alu-Surlyn

## IV. Ergebnisse und Diskussion

---

### *Diskussion:*

Der Vergleich der Ergebnisse des Stresstests ergibt folgende Aussagen zu:

ASS besitzt die Eigenschaft eines Formtrennmittels. Diese geht durch den Citronensäure-Überzug verloren.

Die Stabilität der Acetylsalicylsäure kann durch den Citronensäure-Überzug geringfügig verbessert werden.

Durch den Citronensäure-Überzug zersetzt sich weniger Brausesatz zu Kohlendioxid.

Zu a) Die Partie 160502-008 konnte ohne Magnesiumstearat nicht tablettiert werden, da sie sehr stark ansetzte. Der Partie 170502-007 musste hingegen kein zusätzliches Schmiermittel zugesetzt werden. Dies lässt sich wie folgt erklären: ASS kann als Formtrennmittel fungieren. In der Partie 160502-008 hingegen ist die gesamte Oberfläche der ASS mit Citronensäure überzogen, so dass keine freie ASS-Oberfläche mehr vorliegt. Daraus folgt, dass die Eigenschaft der ASS als Formtrennmittel verloren geht und ein Formtrennmittel zugesetzt werden muss.

Zu b) Das Citronensäure-Überzug führte bei der untersuchten Rezeptur zu einer Stabilitätsverbesserung, welche jedoch nicht deutlich ausgeprägt war. Nach dreimonatiger Lagerung waren bei 25 °C und 60% relativer Feuchte keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Partien zu beobachten. Bei 40 °C und 75% relativer Luftfeuchte hingegen war der Unterschied größer. Die Rezeptur mit ASS-Citronensäure-Überzug enthielt 8,77% SAS und die Rezeptur mit nicht überzogener ASS 9,90% ASSA. Somit wurde im Durchschnitt 1,13% weniger SAS gebildet.

Zu c) Die Vergrößerung der Oberfläche der Citronensäure durch den Überzug führt zu einer schnelleren Bindung des freien Wassers und somit zu einer Verbesserung der chemischen Stabilität des Brausesatzes.

Zusammenfassend kann man sagen, dass die Stabilitätsverbesserung der Brausetabletten möglich ist. Diese ist jedoch nicht so deutlich wie bei den Komprimaten, die nach der Zuckerwürfeltechnologie hergestellt worden sind. Dies muss im Folgenden näher untersucht werden.

## IV. Ergebnisse und Diskussion

---

### IV.2.1.3.2 Untersuchung der Tabletten im Elektronenrastermikroskop

#### *Zielsetzung:*

Wie in Kapitel IV.2.1.3 festgestellt wurde, ist die Stabilitätsverbesserung bei den Tabletten, die nach der Zuckerwürfeltechnologie hergestellt wurden, stärker als bei den Brausetabletten. Dies hat unterschiedliche Ursachen:

Zum einen ist die Rezeptur der Brausetabletten stabiler als die der Komprimat. So enthielten die Brausetabletten ohne Citronensäure-Überzug nach dreimonatiger Lagerung bei 40 °C und 75% r. F. 9,90% SAS, wohingegen bei den Komprimaten ohne Citronensäure-Überzug bereits nach zwei Monaten unter gleichen Lagerbedingungen 32,79% SAS gebildet wurde.

Zum anderen stellte sich die Frage, ob der Citronensäure-Überzug bei den hohen Presskräften von 80 kN zerstört wurde und somit ein vollständiger Schutz nicht mehr gewährleistet war. Um dies zu untersuchen, wurden REM-Aufnahmen sowohl von den Brausetabletten als auch von den Komprimaten gemacht.

#### *Ergebnisse:*



Abbildung IV.9 REM-Aufnahme von überzogenen ASS-Kristallen in der Brausetablette 200 fache Vergrößerung

## IV. Ergebnisse und Diskussion

---

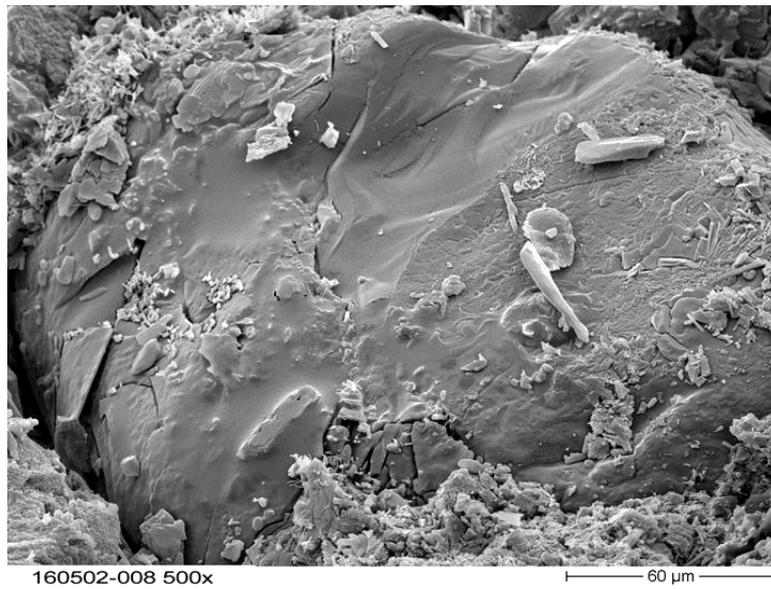


Abbildung IV.10: REM-Aufnahme von überzogenen ASS-Kristallen in der Brausetablette (500 fache Vergrößerung des in Abbildung IV.9 markierten Bereichs)

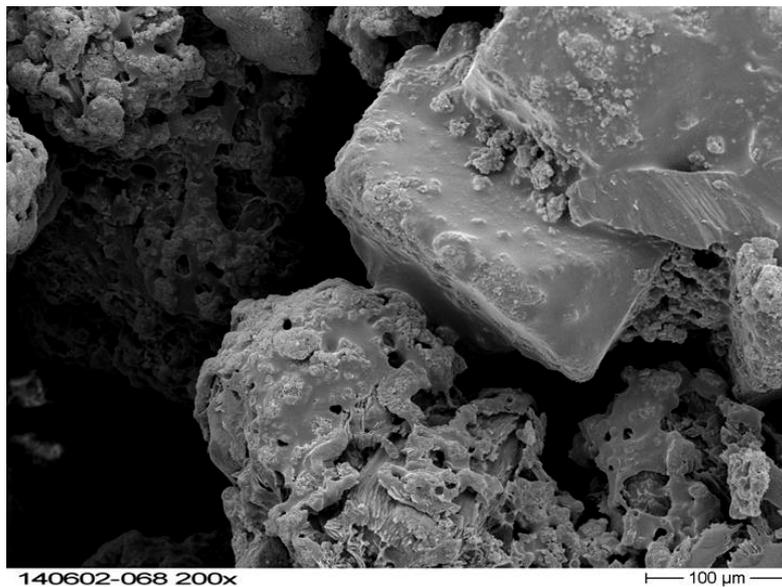


Abbildung IV.11: REM-Aufnahme von überzogenen ASS-Kristallen im Komprimat, das nach der Zuckerwürfeltechnologie hergestellt wurde, 200 fache Vergrößerung

## IV. Ergebnisse und Diskussion

---

### *Diskussion:*

Betrachtet man die REM-Aufnahmen der mit Citronensäure überzogenen ASS in den verschiedenen Rezepturen, so erkennt man Unterschiede. Während im Überzug der Brausetabletten, die mit 80 kN gepresst wurden, deutliche Risse zu erkennen sind, ist bei den Komprimaten, die bei ungefähr 500 N gepresst wurden, keine Beschädigung sichtbar.

Diese Risse im Überzug bewirken, dass eine vollständige Abschirmung der den Abbau beschleunigenden Faktoren nicht mehr möglich ist. Deshalb waren nur geringe Unterschiede bei der Konzentration der Abbauprodukte messbar.

### **IV.2.1.4 Zusammensetzung des Brausesatzes**

#### *Zielsetzung:*

Der Tablette soll als Zerfallsbeschleuniger ein Brausesatz zugesetzt werden. Dieser besteht aus wasserfreier Citronensäure, Natriumhydrogencarbonat und Natriumcarbonat. Wie in Kapitel III.1.1.3 beschrieben, haben diese Hilfsstoffe einen Einfluss auf die chemische Stabilität der ASS. Die Citronensäure hat einen die Stabilität verbessernden Effekt und Natriumcarbonat und Natriumhydrogencarbonat einen den Abbau verstärkenden Effekt.

Das Granulat wurde auf dem Granulierteller wässrig granuliert. Die Feuchte hat einen katalysierenden Einfluss auf die Abbaureaktion (s. Kapitel III.1.1.3). In den folgenden Versuchen wurden der Einfluss der Zusammensetzung der Basenkomponenten auf die Stabilität und der Einfluss des pH-Wertes überprüft.

#### *Versuchsdurchführung:*

Die Rezeptur setzte sich zusammen aus 500 mg ASS, die mit 167 mg Citronensäure überzogen worden ist. Als Bindemittel wurde Lactitol zugesetzt, der Anteil betrug 25% bezogen auf die Gesamtmasse des Komprimats. Des Weiteren wurde den Partien 065 bis 068 je 500 mg einer Mischung aus Natriumcarbonat und Natriumhydrogencarbonat im Verhältnis 1:3 zugesetzt und den Partien 069 bis 072 je 500 mg einer Mischung der Basenkomponenten im umgekehrten Verhältnis (3:1).

## IV. Ergebnisse und Diskussion

---

Als Säurekomponente diente die Citronensäure. Mit ihr wurde auch der pH-Wert der einzelnen Formulierungen auf die Werte 4,5; 5,0; 5,5 und 6,0 eingestellt. Die dafür erforderliche Menge Citronensäure wurde wie folgt ermittelt: Es wurden alle Bestandteile eines Formlings in den entsprechenden Mengen in 150 ml 20 °C warmem Wasser aufgelöst. Anschließend titrierte man so viel Citronensäure hinzu, dass der gewünschte pH-Wert erreicht wurde.

200 g der einzelnen Komponenten wurden eingewogen und für 10 Minuten in einem Freifall-Mischer, dem Turbula-Mischer, gemischt. Anschließend wurden diese auf einem Granulierteller granuliert, wobei Wasser aufgesprüht wurde. Das feuchte Granulat wurde durch ein 1,25 mm Sieb gesiebt. Aus dem noch feuchten Granulat presste man auf der Exzenterpresse mit sehr geringen Kräften (< 500 N) Formlinge, die im Umlufttrockenschrank bei 40 °C solange getrocknet wurden, bis der Trocknungsverlust = 0,3% war. Schließlich wurden die entstandenen Abbauprodukte mittels HPLC bestimmt.

### *Ergebnisse und Diskussion:*

Wie in Abbildung IV.12 erkennbar, hat die Zusammensetzung des Brausesatzes einen erheblichen Einfluss auf die Stabilität der Formulierung. Ein hoher Anteil an Natriumcarbonat (s. Pt. 069 bis 072) führt zu einem hohen Abbau der Acetylsalicylsäure in SAS und ASSA. Bei einem hohen Natriumhydrogencarbonat-Anteil ist ein geringerer Abbau zu beobachten (vgl. Pt 065 bis 068).

## IV. Ergebnisse und Diskussion

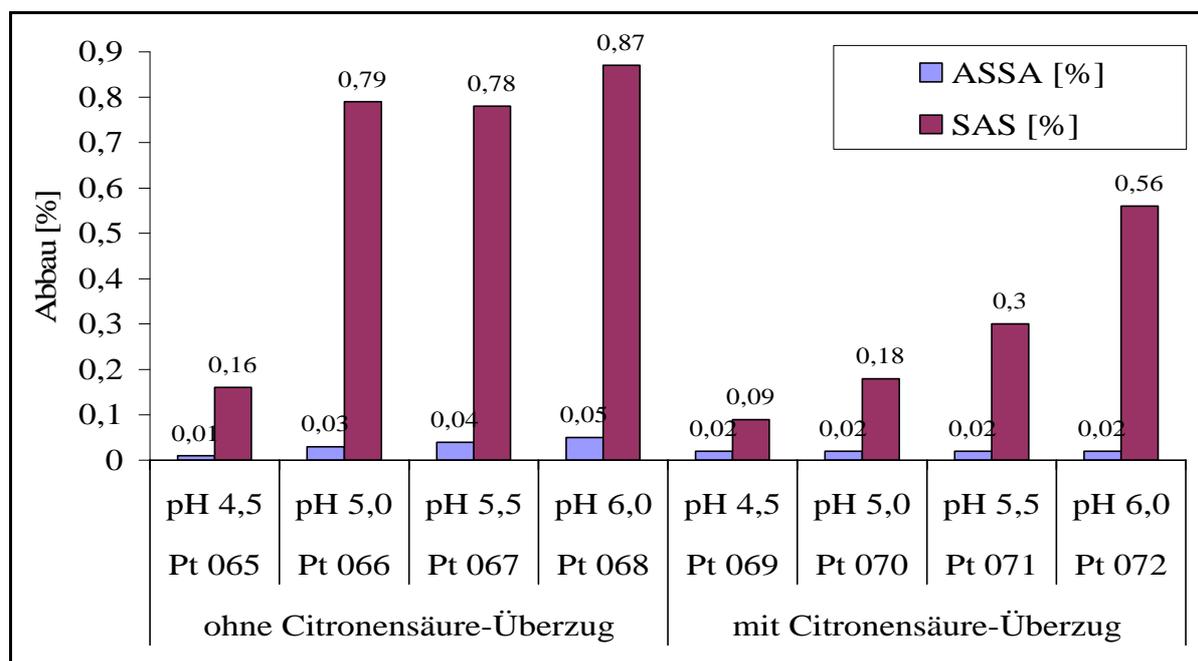


Abbildung IV.12: Vergleich pH-Wert versus Gehalt an Abbauprodukte

Yurtseven (1997) hat festgestellt, dass der Abbau der ASS in Gegenwart von wasserfreiem Natriumcarbonat geringer ist als in Gegenwart von Natriumhydrogencarbonat. Die 1:1 Mischungen von Natriumcarbonat bzw. Natriumhydrogencarbonat und ASS wurden direkt verpresst. Dies hat zur Folge, dass Natriumcarbonat auch im Komprimat in der wasserfreien Modifikation vorliegt.

Im Gegensatz hierzu wurden die Partien 068 bis 072 mit Wasser granuliert. Natriumcarbonat ist sehr hygroskopisch, deshalb lagert es bei der wässrigen Granulation Wasser ein. Mit Trocknungstemperaturen von 50 °C kann man das Natriumcarbonat nur bis zur Stufe des Monohydrats trocknen. Um die wasserfreie Form zu erhalten, muss die Temperatur mindestens 107 °C betragen. Bei diesen Temperaturen fängt der Brausesatz bereits an zu reagieren und auch die Zersetzungsreaktion setzt verstärkt ein. Deshalb sollte die Rezeptur, wenn sie feucht verarbeitet wird und nicht bei hohen Temperaturen getrocknet werden kann, kein Natriumcarbonat im Brausesatz enthalten.

Beim Vergleich der unterschiedlichen pH-Werte der Tabletten steigt die Abbaurrate mit zunehmendem pH-Wert. Nach dem Auflösen der alkalischen Formlinge ist jedoch weniger ungelöste ASS an der Oberfläche zu beobachten.

## IV. Ergebnisse und Diskussion

---

### IV.3 Verfahren

#### IV.3.1 Zuckerwürfelprinzip

Im Rahmen dieser Arbeit soll versucht werden, das Zuckerwürfelprinzip umzusetzen. In den vorhergehenden Kapiteln wurde die Rezepturfindung dargestellt. In den folgenden Abschnitten wird gezeigt, wie versucht wurde, ein Verfahren zur Herstellung von Komprimaten zu entwickeln. Hierzu wurden einige Vorversuche gemacht, wobei folgende Fragestellungen im Vordergrund standen:

- Wie wird das Bindemittel am besten aufgetragen?
- Welche Formgebungseinheit ermöglicht die beste Verarbeitung des feuchten Granulats?
- Welches Trocknungsverfahren ist am besten geeignet?

##### IV.3.1.1 Bindemittel

Als Granulationsverfahren für den Labormaßstab wurde die Tellergranulation gewählt. Hierbei handelt es sich um eine Feuchtgranulation. Mit dem folgenden Versuch sollte untersucht werden, ob es ausreicht, eine Pulvermischung, die ein Bindemittel enthält, mit Wasser zu granulieren.

*Versuchsdurchführung:*

Die Mischung wurde auf dem Granulierteller mit Wasser granuliert. Anschließend wurde das Muster mittels REM untersucht.

Tabelle IV-10: Zusammensetzung der Mischung:

Partie-Nummer	065 (pH 4,5)
ASS-Citronensäure-Granulat	666,6 mg
Natriumhydrogencarbonat	125,0 mg
Natriumcarbonat	375,0 mg
Citronensäure fein	635,0 mg
Lactitol	600,0 mg
Gesamtmasse	2401,6 mg

## IV. Ergebnisse und Diskussion

---

*Ergebnis und Diskussion:*

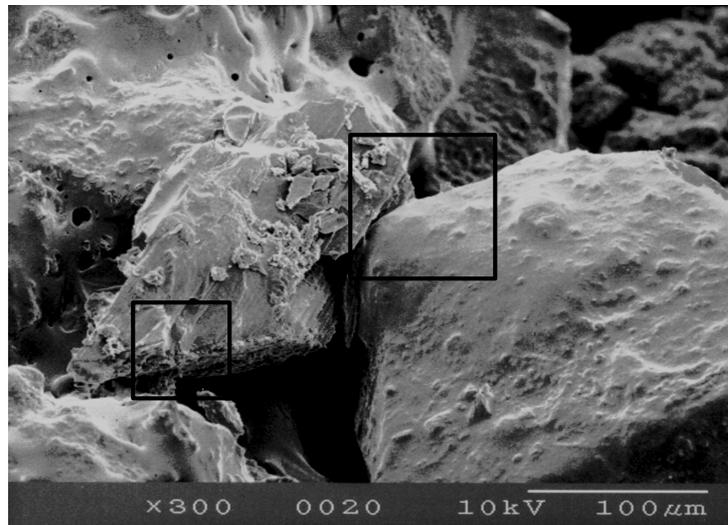


Abbildung IV.13: REM-Aufnahme der mit Wasser granulierten Komprimata (300-fache Vergrößerung) mit nicht ausgebildeter Bindemittelbrücke

Abbildung IV.13 zeigt zwei ASS-Kristalle, die aneinander grenzen und keine, bzw. sehr filigrane Brücken ausbilden. Um eine möglichst hohe mechanische Stabilität zu erreichen ist es wichtig, dass an jeder Kontaktstelle eine Brücke ausgebildet wird. Die ist nur möglich wenn überall Bindemittel zur Verfügung steht. Es liegt daher nahe, mit einer Bindemittel-Lösung zu granulieren, um eine bessere mechanische Stabilität zu erreichen.

### IV.3.1.2 Formungseinheit

Bei der Zuckerwürfeltechnologie wird ein feuchtes Granulat verarbeitet. Es enthält Bindemittel, das größtenteils in gelöster Form vorliegt. In diesem Zustand ist es sehr klebrig: Dies führte zu einer Brückenbildung, wodurch das feuchte Granulat sehr schlechte Fließeigenschaften besaß. Dieser Effekt wurde durch die Produktlast verstärkt, da das Granulat verdichtet wurde und sich somit an den Kontaktflächen noch mehr Brücken ausbilden konnten. Bei dem Versuch, das feuchte Produkt aufzulockern, war eine starke Agglomeration des Granulats zu beobachten.

Die Ausbildung von Brücken ist jedoch bei den weiteren Herstellschritten erwünscht. So soll der Formling zwischen Ausformung und Trocknung formstabil sein, was man durch die adhesiven Eigenschaften des Granulats erreicht.

## IV. Ergebnisse und Diskussion

---

### *Versuchsdurchführung:*

Im Folgenden wurden unterschiedlich gebaute Füllschuhe von Exzenterpressen und eine Formungseinheit, die analog zu einer Kapselmaschinen zur Handabfüllung gebaut wurde, in Hinblick darauf getestet, ob eine Herstellung von Komprimaten möglich ist, die den Anforderungen des Arzneibuchs entsprechen. Hierzu wurde ein Granulat folgender Zusammensetzung hergestellt:

Tabelle IV-11: Zusammensetzung

ASS 0-180 µm	500,0 mg
Natriumcarbonat	357,1 mg
Natriumdihydrogencitrat	500,0 mg
Glucidex 19 DE	500,0 mg
Gesamtmasse:	1857,1 mg

Die Pulvermischung wurde auf dem Granulierteller granuliert, bis ein Trocknungsverlust (80 °C / 30 Sekunden Gewichtskonstanz) von 3% erreicht wurde. Das feuchte Granulat wurde dann über ein 1 mm Handsieb gegeben. Anschließend wurden daraus Tabletten gefertigt.

Als Formungseinheiten dienten:

- Füllschuh der hydraulischen Exzenterpresse Kilian SP 300
- modifizierter Füllschuh der hydraulischen Exzenterpresse Kilian SP 300
- kleiner Füllschuh der Korsch EK2
- Handfüllmaschine analog einer Kapselfüllmaschine

Diese Verfahren wurden in Hinblick auf ihre Robustheit getestet. Als Parameter zur Überprüfung des Prozesses wurde die Gleichförmigkeit der Masse gewählt. Wenn das Produkt gut fließt und die Matrize immer gleichmäßig gefüllt wird, ist die Massenkonzanz der Komprimat erfüllt. Kommt es jedoch zum Abbruch des Produktflusses, so ist auch keine Massenkonzanz möglich.

## IV. Ergebnisse und Diskussion

---

### *Ergebnisse und Diskussion:*

#### Füllschuh der SP300

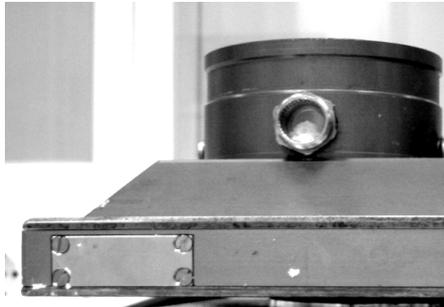


Abbildung IV.14:Füllschuh SP300 (Seitenansicht)

Der Füllraum der Exzenterpresse SP300 hat oben eine zylindrische Öffnung. Diese knickt leicht ab, und der Durchmesser verringert sich. Auf der Abbildung IV.14, der Seitenansicht ist, dies erkennbar.

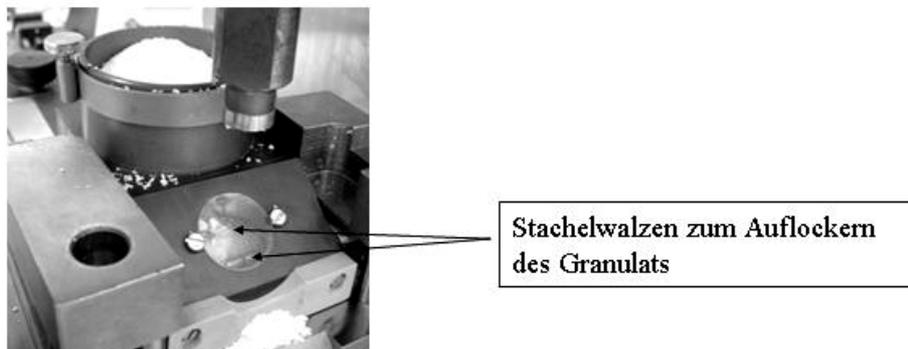


Abbildung IV.15: Füllschuh SP300 (Frontansicht)

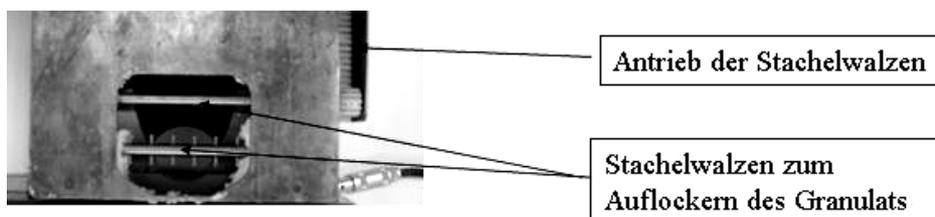


Abbildung IV.16 Füllschuh SP300 (Ansicht von unten)

## IV. Ergebnisse und Diskussion

---

Um das Granulat vor dem Befüllen der Matrize erneut aufzulockern und um ein gleichmäßiges Fließen des Pulvers zu gewährleisten, sind oberhalb der unteren Öffnung zwei Stachelwalzen angebracht. Diese rotieren, wenn der Füllschuh auf der Tablettenpresse vor- und zurückfährt.

Gab man das feuchte Granulat in den Füllschuh, so floss das Produkt zunächst. Bereits nach wenigen Tabletten (5 Stück) waren die Brücken so stark ausgebildet, dass das Granulat nicht mehr nachrutschte. Dies ist in Abbildung IV.15 zu sehen. So war der Fülltrichter voller Produkt, welches jedoch nicht nachrutschte. Dies hatte zur Folge, dass im vorderen Bereich des Füllschuhs kein Produkt mehr war, wodurch die Stachelwalzen freilagen und kein Produkt in die Matrize gefördert werden konnte.

### Modifizierter Füllschuh der SP300

Es ist eine zusätzliche Stachelwalze eingebaut worden, die das Produkt im oberen zylindrischen Teil des Füllschuhs (dem Fülltrichter) kontinuierlich auflockern und in den vorderen Bereich des Füllschuhs fördern sollte. Die zusätzliche Walze wurde über einen Elektromotor angetrieben. Die einzelnen Stacheln hatten unterschiedliche Längen. Das Produkt sollte so in Bewegung gehalten und die Ausbildung von Toträumen vermieden werden.

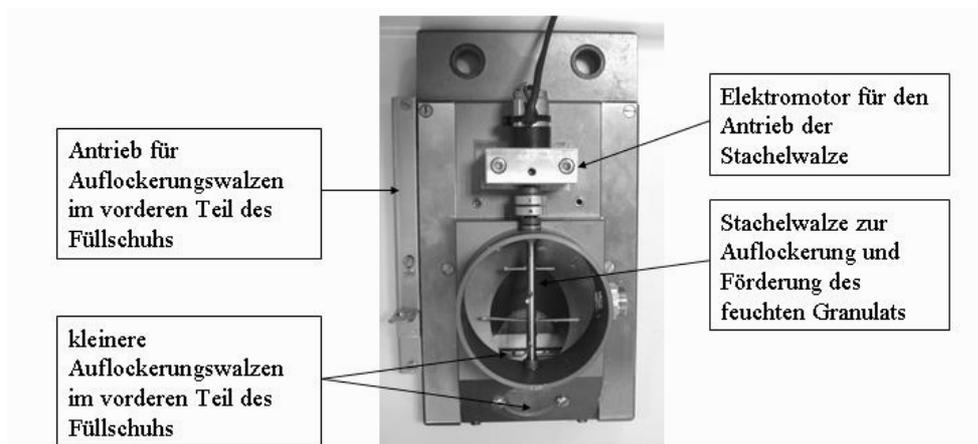


Abbildung IV.17: Aufsicht auf modifizierten Füllschuh der SP300

## IV. Ergebnisse und Diskussion

---



Abbildung IV.18: Füllschuh mit Produkt, ein weiterer Produktfluss war nicht möglich

Es war möglich, 7 Tabletten mit diesem Füllschuh herzustellen, dann war das Produkt jedoch an den Wandungen so stark verdichtet, dass es nicht weiter aufgelockert werden konnte. Das Produkt musste vollständig entfernt werden. Nachdem es außerhalb des Füllschuhs wieder aufgelockert worden war, wurde es erneut in den Füllschuh gegeben, und auch dann war es nicht möglich mehrer Muster zu fertigen.

Die Versuche zeigten, dass der Füllschuh möglichst keine Toträume besitzen darf, indem sich das Produkt festsetzen kann, da dort ein Auflockern auch nicht möglich ist.

kleiner Füllschuh der EK2

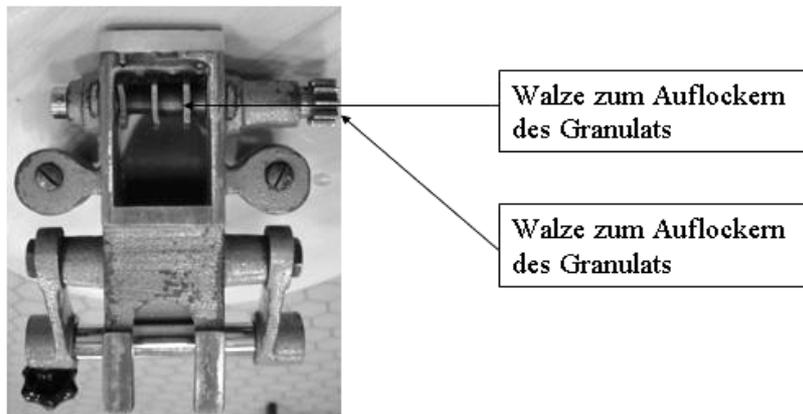


Abbildung IV.19 kleiner Füllschuh der Exzenterpresse Korsch EK2 (Ansicht von unten)

## IV. Ergebnisse und Diskussion

---

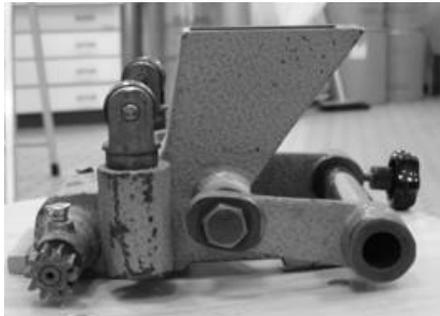


Abbildung IV.20: kleiner Füllschuh der EK2 Fa. Korsch (Seitenansicht)

Der Füllschuh der Exzenterpresse Korsch EK2 ist trichterförmig mit zwei gegenüberliegenden trapezförmigen und zwei rechteckigen Seitenflächen. Im Gegensatz zum Füllschuh der SP300 sind hier deutlich weniger Toträume, wo sich das Produkt festsetzen kann. Auch hat der Füllschuh ein geringes Fassungsvermögen, was einer Vorverdichtung durch die Produktlast entgegenwirken soll. Dieser Füllschuh hat auch ein Wühlrad, welches das Granulat vor dem Befüllen der Matrize auflockert, um einen möglichst gleichmäßigen Produktfluss zu erreichen.

Mit diesem Verfahren konnten 10 Tabletten gefertigt werden, jedoch bildete das Produkt auch hier starke Brücken aus, so dass das Granulat wieder aufgelockert werden musste, indem man es mit einem Spatel im Trichter umrührte. Die Gleichförmigkeit der Masse konnte auch mit diesem Verfahren nicht erreicht werden.

Handformungsmaschine analog zu einer Handmaschine zur Befüllung von Kapseln

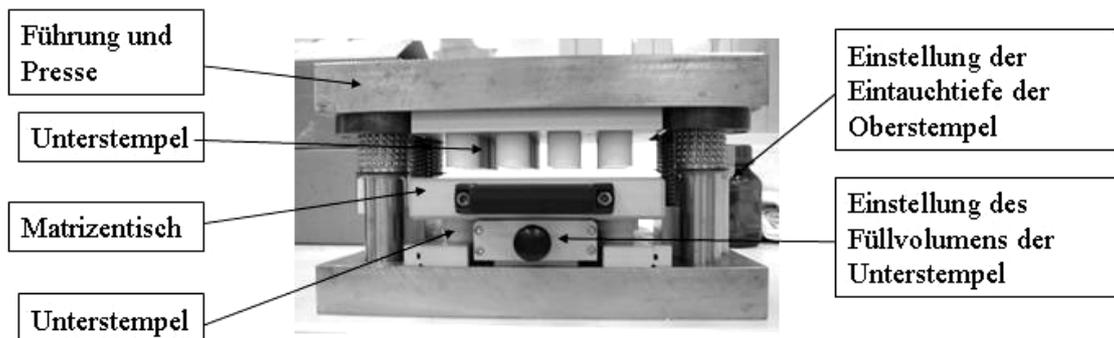


Abbildung IV.21: Handformungsmaschine analog zum Kapselbrett

## IV. Ergebnisse und Diskussion

---

Die Handformungsmaschine war vom Aufbau einer Handfüllmaschine für Kapseln ähnlich. Die Stempel waren aus Teflon gefertigt, um einem Kleben der Mischung an den Stempeln entgegen zu wirken. Sie hatten einen Durchmesser von 20 mm. Das feuchte Granulat wurde in die Matrizen möglichst gleichmäßig eingefüllt. Anschließend wurden die Tabletten durch ein Absenken der Oberstempel verdichtet.

Auch mit diesem Verfahren war eine Gleichförmigkeit der Masse nicht möglich. Das Granulat hatte die Eigenschaft, dass es im ruhenden Zustand stark zusammenfällt, so dass sich das Volumen verringert. Dies führt zu einer ungleichmäßigen Befüllung der Matrizen und somit zu keiner Massenkonzanz.

Abschließend ist folgende Aussage möglich: Mit den getesteten Formungseinheiten war die Herstellung von Formlingen, die der Anforderung auf Gleichförmigkeit der Masse entsprachen, nicht möglich.

### IV.3.1.3 Trocknung

Die Trocknung des Komprimats ist ein weiterer kritischer Prozessschritt. Sie muss möglichst schnell und vollständig sein, da die ASS in Gegenwart von Feuchte relativ schnell zu SAS und Essigsäure abbaut. Die Hydrolyse wird durch den Zusatz von Natriumcarbonat und Natriumhydrogencarbonat verstärkt. In Vorversuchen wurden verschiedene Trocknungsarten wie die Mikrowellentrocknung und die Trocknung über Konvektion getestet.

Bei der Mikrowellentrocknung zersetzten sich die Komprimare bereits bei niedrigen Leistungsstufen (150 Watt) schon nach 1 Minute. Die Zersetzung zeigte sich in einer starken Braunfärbung, in einem Anreagieren des Brausesatzes und einem starken Essiggeruch, was auf eine starke Hydrolysereaktion der ASS zurückzuführen ist. Innerhalb einer Minute war eine ausreichende Trocknung nicht möglich. Deshalb wurde getestet, welche Parameter bei der Konvektionstrocknung eine möglichst schnelle und effektive Trocknung ermöglichen. Getestet wurden folgende Trocknungsbedingungen:

- Durchströmen von trockener Luft (20 °C und 1% relative Feuchte)
- Durchströmen mit warmer, trockener Luft (40 °C und 1% relative Feuchte)
- Durchströmen mit warmer Luft (40 °C und 20% relative Feuchte)

## IV. Ergebnisse und Diskussion

---

### *Versuchsdurchführung:*

Es wurden Komprimata analog zur Produktion von Zuckerwürfeln hergestellt. Die Rezeptur setzte sich wie folgt zusammen:

Tabelle IV-12: Zusammensetzung

ASS 0-180 µm	500,0 mg
Natriumcarbonat	357,1 mg
Natriumdihydrogencitrat	500,0 mg
Glucidex19 DE	500,0 mg
Gesamtmasse:	1857,1 mg

Das Pulver wurde eingewogen und im Turbula-Mischer für 10min gemischt. Anschließend granuliert man es auf dem Granulierteller mit Wasser. Auf der Tablettenpresse Kilian SP300 wurden die Komprimata geformt. Als Werkzeug diente ein 20 mm biplaner Tablettenstempel aus Teflon. Die Tabletten wurden im Trockenschrank unter den verschiedenen Bedingungen getrocknet. Es wurden Proben gezogen und deren Trocknungsverlust mittels IR-Waage (50 °C, 120sec/1d) bestimmt.

### *Ergebnisse:*

In Abbildung IV.22 sind die einzelnen Trocknungsverläufe abgebildet. Hierbei zeigte sich, dass man die besten Ergebnisse mit trockener warmer Luft erzielte. Am langsamsten trockneten die Muster, die bei Raumtemperatur mit trockener Luft getrocknet wurden.

## IV. Ergebnisse und Diskussion

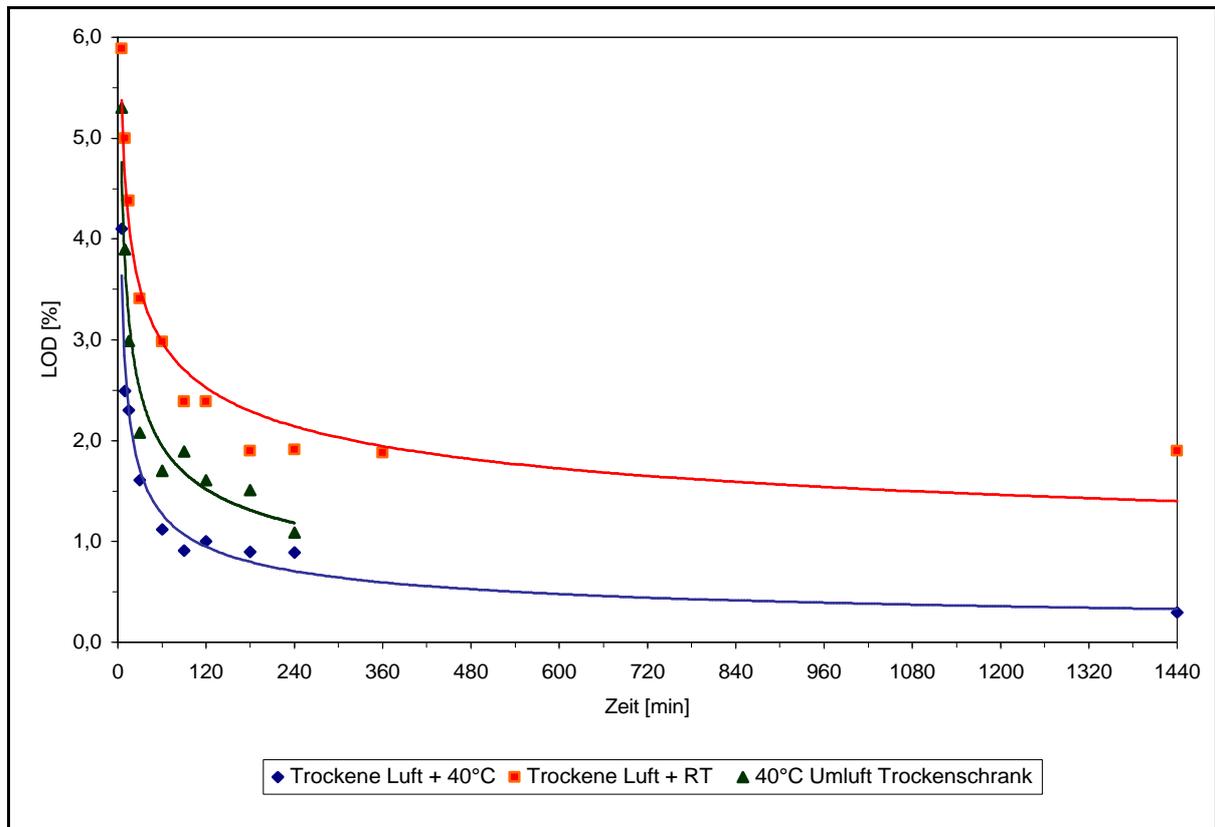


Abbildung IV.22: Vergleich des Trocknungsverlaufs bei verschiedenen Trocknungsbedingungen

### Diskussion

Bei allen Versuchen war der Zeit, die das Produkt zum Trocknen benötigt, relativ lang. Selbst bei 40 °C und trockener Luft dauerte es drei Stunden bis die Komprimateteilchen einen Trocknungsverlust hatten, der kleiner als ein Prozent war. Dies ist für einen großtechnischen Prozess von Nachteil, da sehr lange Trocknungstunnel benötigt würden und der Energieaufwand sehr hoch würde.

Bei der Produktion von Zuckerwürfeln trocknet man das Produkt weiter, nachdem es bereits verpackt wurde. Dies ist bei den Komprimateteilchen, die nach der Zuckerwürfeltechnologie hergestellt wurden, nicht möglich. Sie benötigen wegen des Brausesatzes ein wasserdampfdurchlässiges Packmittel. Damit das Produkt nach dem Trocknungsschritt weiter trocknen kann, fügt man dem Packmittel ein Molekularsieb oder ein Trockenmittel zu, so dass die Restfeuchte dem Formling entzogen werden kann und nicht für die Hydrolyse der ASS zur Verfügung steht.

## IV. Ergebnisse und Diskussion

---

### IV.3.2 Sintertechnologies

Wie in den vorhergehenden Abschnitten gezeigt wurde, ist es schwer, einen Prozess zu kontrollieren, bei dem feuchte Granulate zu Komprimaten verarbeitet werden. Deshalb wurde nach einer Alternative gesucht, bei der keine feuchten, klebrigen und porösen Granulate gefördert werden müssen.

Bei der Zuckerwürfeltechnologie sind die einzelnen Granulatteilchen über Bindemittelbrücken miteinander verbunden. Diese entstehen durch Trocknung von feucht granulierten Komprimaten.

Bindemittelbrücken können auch durch Schmelzen entstehen. Man erhält so genannte Sinterbrücken. Mit den folgenden Versuchen sollte untersucht werden, ob es möglich ist, das Zuckerwürfelprinzip umzusetzen, indem man Granulate herstellt, deren Oberfläche möglichst vollständig mit Bindemitteln überzogen ist. Diese sollen mittels geringer Presskräfte zu hoch porösen Formlingen geformt werden. Durch Erwärmen der Formlinge sollen die Bindemittel schmelzen und Brücken zwischen den einzelnen Teilchen bilden, die beim Erkalten erstarren. Um ein stabiles Produkt und Verfahren zu entwickeln, müssen folgende Punkte untersucht werden:

Wahl eines geeigneten Bindemittels

- Der Schmelzpunkt des Bindemittels muss unterhalb der Zersetzungstemperatur der Citronensäure und der ASS (ca. 160 °C) liegen.
- Die ASS muss mit dem Bindemittel in der Wirbelschicht granuliert werden können.

Verfahrensentwicklung:

- Überprüfung, ob man mit geringen Presskräften, Formlinge herstellen kann, die so formstabil sind, dass man sie in einen Trockenschrank überführen kann.
- Überprüfung, ob es möglich ist, durch Schmelzen ein Komprimat herzustellen, bei dem die einzelnen Granulatkörner über Sinterbrücken miteinander verbunden sind.

## IV. Ergebnisse und Diskussion

---

*Die optimalen Herstellbedingungen müssen gesucht werden.*

- Überprüfung der Produkteigenschaften:
- Die Komprimatate müssen rapide in Wasser zerfallen.
- Sie müssen eine hohe mechanische und chemische Stabilität aufweisen.

Gegebenenfalls ist eine Optimierung der Bindemittelmenge und der Zusammensetzung des Brausesatzes erforderlich.

### IV.3.2.1 Wahl eines geeigneten Bindemittels

#### IV.3.2.1.1 Granulation von ASS mit verschiedenen Zuckerlösungen

In den folgenden Versuchen sollte überprüft werden, mit welchen Zuckerlösungen man ein Granulat herstellen kann und welches Bindemittel einen Schmelzpunkt unterhalb der Zersetzungstemperatur der ASS hat. Die ASS wurde in einem Schnellmischer mit einer wässrigen Bindemittellösung granuliert. Anschließend wurden mittels DSC die Schmelzpunkte bestimmt.

*Versuchsdurchführung:*

ASS wurde mittels Mischergranulation mit 40%igen Bindemittel-Lösungen granuliert. Das Granulat wurde für 45 min bei 80 °C in der Wirbelschicht getrocknet. Von den Granulaten wurde mittels DSC der Schmelzpunkt der Bindemittel in den Granulaten bestimmt, und es wurde überprüft, ob diese unterhalb der Zersetzungstemperatur der Citronensäure und der ASS liegen.

Als Bindemittel wurden Maltitol, Sorbitol, Lactitol, Xylitol, und Glucose (wasserfrei) eingesetzt. Die Schmelzpunkte der Substanzen liegen alle unterhalb der Zersetzungstemperatur der ASS und der Citronensäure.

*Ergebnisse:*

In den einzelnen Diagrammen liegt der Schmelzpunkt der ASS bei 135 °C bis 140 °C. Ab 160 °C setzen die Zersetzungsreaktionen der Citronensäure und der Acetylsalicylsäure ein.

## IV. Ergebnisse und Diskussion

In Abbildung IV.23 bis Abbildung IV.27 sind die einzelnen DSC Diagramme der verschiedenen Granulate abgebildet.

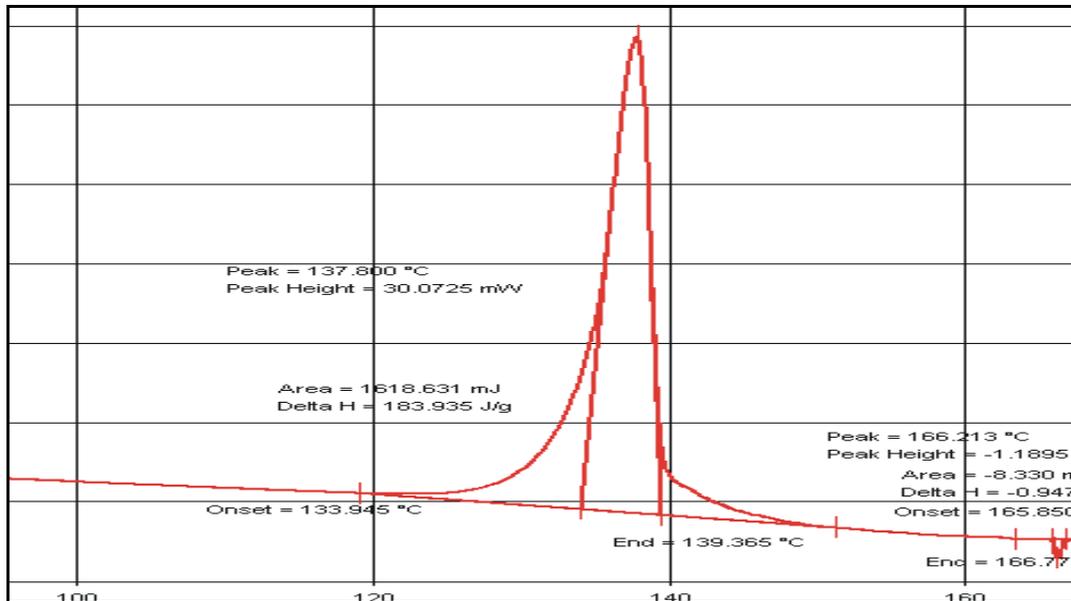


Abbildung IV.23: DSC-Diagramm des ASS-Glucose-Granulats

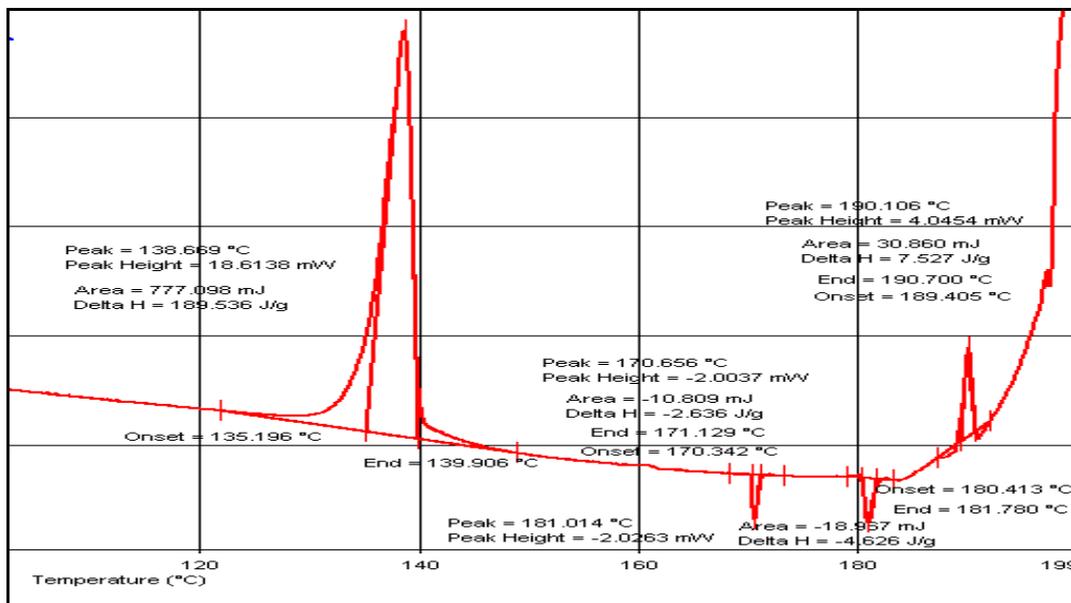


Abbildung IV.24: DSC-Diagramm des ASS-Maltitol-Granulats

## IV. Ergebnisse und Diskussion

---

Abbildung IV.23 und Abbildung IV.24 zeigen bei 135 °C bis 139 °C den Schmelzbereich der ASS. Der Schmelzpunkt der Glucose und des Maltitols ist nicht erkennbar. Dies kann verschiedene Ursachen haben. So können die Schmelzpeaks durch den der ASS überlagert sein, da Glucose bei 149 °C und Maltitol bei 147 °C schmelzen. Aber auch wegen der geringen Glucosekonzentration bzw. Maltitolkonzentration kann die benötigte Schmelzenergie so gering sein, dass sie nicht messbar ist. Schließlich ist es auch möglich, dass die Bindemittel amorph vorliegen, so dass keine Schmelze auftritt.

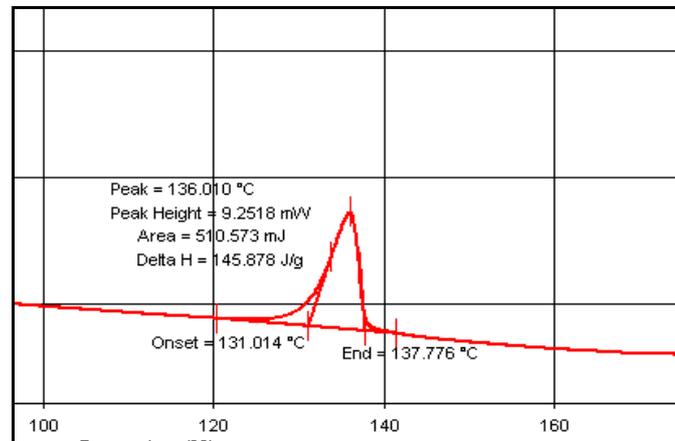


Abbildung IV.25: DSC-Diagramm des ASS-Lactitol-Granulats

Bei dem ASS Lactitol-Granulat schmilzt die ASS bei 131 °C bis 137 °C. In diesem Diagramm tritt ebenfalls kein Schmelzpeak des Bindemittels auf. Dies hat wahrscheinlich die gleichen Ursachen wie bei den Maltitol- und Glucose-Granulat.

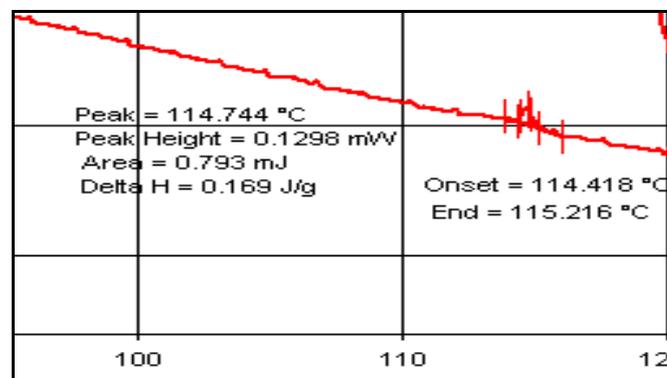


Abbildung IV.26: DSC-Diagramm des ASS-Sorbitol-Granulats (x-Achse Temperatur [ °C])

## IV. Ergebnisse und Diskussion

Das Schmelzdiagramm des ASS-Sorbitol-Granulats zeigt einen Schmelzpunkt bei 115 °C. Das bedeutet, dass das Sorbitol kristallin in Form des Anhydrats vorliegt. Gleichzeitig wurde überprüft, ob beim kontrollierten Abkühlen der Probe eine spontane Rekristallisation zu beobachten ist, was jedoch nicht der Fall war.

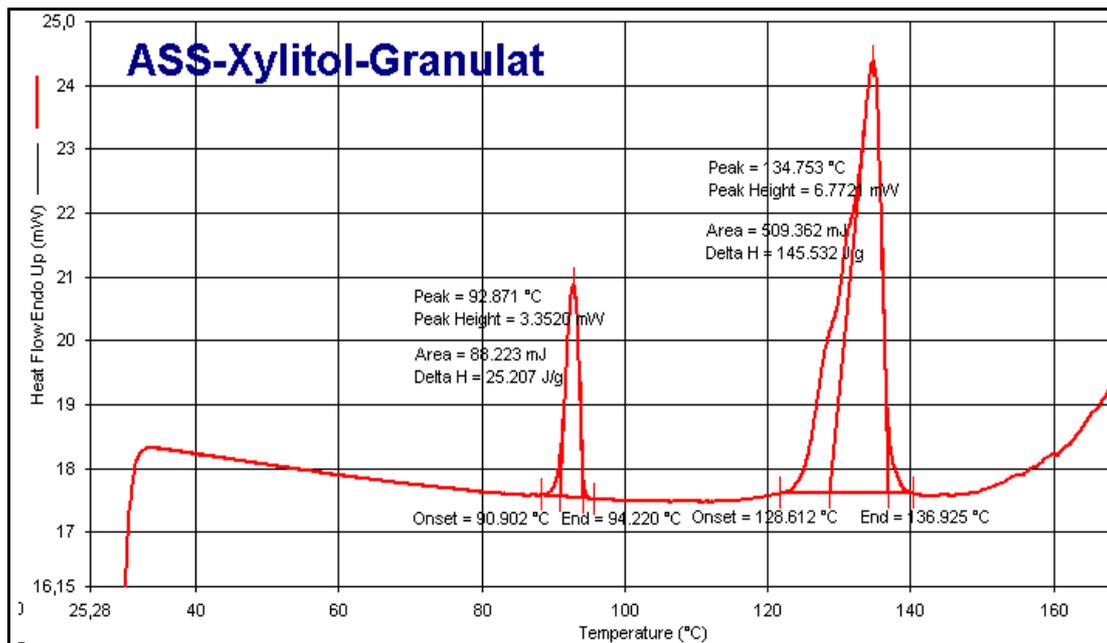


Abbildung IV.27: DSC-Diagramm des ASS-Xylitol-Granulats

Bei dem ASS-Xylitol-Granulat schmilzt das Xylitol bei 92 °C und die ASS bei 128 °C bis 136 °C. Xylitol liegt hier in kristalliner Form vor. Der Schmelzpunkt ist deutlich unter dem Schmelzpunkt der ASS.

Sorbitol und Xylitol liegen nach der Granulation mit ASS kristallin vor, und der Schmelzpunkt ist unterhalb der Zersetzungstemperatur der ASS. Bei den anderen Stoffen ist kein Schmelzpunkt unterhalb der Zersetzungstemperatur messbar. Deshalb wird in den folgenden Versuchen untersucht, ob eine Granulation von ASS mit Xylitol und Sorbitol in der Wirbelschicht möglich ist.

## IV. Ergebnisse und Diskussion

---

### IV.3.2.1.2 Wirbelschichtgranulation von ASS mit Sorbitol und Xylitol

Damit die Granulate sehr schnell zerfallen, müssen sie eine hohe Porosität besitzen. Dies kann mit Hilfe der Wirbelschichtgranulation umgesetzt werden. Ein weiterer Vorteil der Wirbelschichtgranulation: Man kann relativ viel Bindemittel aufgranulieren, da das Lösungsmittel sofort verdampft. Außerdem kann versucht werden, die Oberflächen der ASS mit Bindemittel zu überziehen.

Als Bindemittel wurden Xylitol und Sorbitol eingesetzt, da zum einen die Schmelzpunkte unterhalb der Zersetzungstemperatur der ASS lagen und zum anderen nachgewiesen werden konnte, dass die Polyole nach der Mischergranulation in kristalliner Form vorlagen.

#### *Versuchsdurchführung:*

Im Wirbelschichtgranulator wurden Versuche mit gemahlener ASS und mit ASS 0-180µm durchgeführt. Die ASS wurde durch Aufsprühen von 40%igen Bindemittel-Lösungen granuliert. Die Produkttemperatur betrug ungefähr 60 °C.

Die hergestellten Granulate wurden mit Hilfe der folgenden Methoden charakterisiert: Laserbeugung zur Partikelgrößenbestimmung, DSC zur Bestimmung der Schmelzpunkte, Röntgendiffraktometrie zur Untersuchung der Kristallstruktur und Rasterelektronenmikroskopie zur Untersuchung der Beschaffenheit des Granulats.

#### *Ergebnisse:*

Eine Granulation der ASS mit einer Xylitol-Lösung war nicht möglich. Das Produkt verklebte, sobald die Lösung auf die ASS gesprüht wurde. Dies war unabhängig von der ASS-Qualität. Auch war eine Granulation bei niedrigeren Produkttemperaturen (40 °C und 50 °C) nicht möglich.

Eine Granulation mit Sorbitol war zu den oben genannten Bedingungen möglich. Die Korngrößenverteilung ist in Abbildung IV.28 dargestellt. Die mittlere Korngröße des Granulats, bei dem ASS in einer Korngröße von 0-180µm eingesetzt worden ist, beträgt 234µm. Die größten Partikel haben einen Durchmesser von 795 µm.

#### IV. Ergebnisse und Diskussion

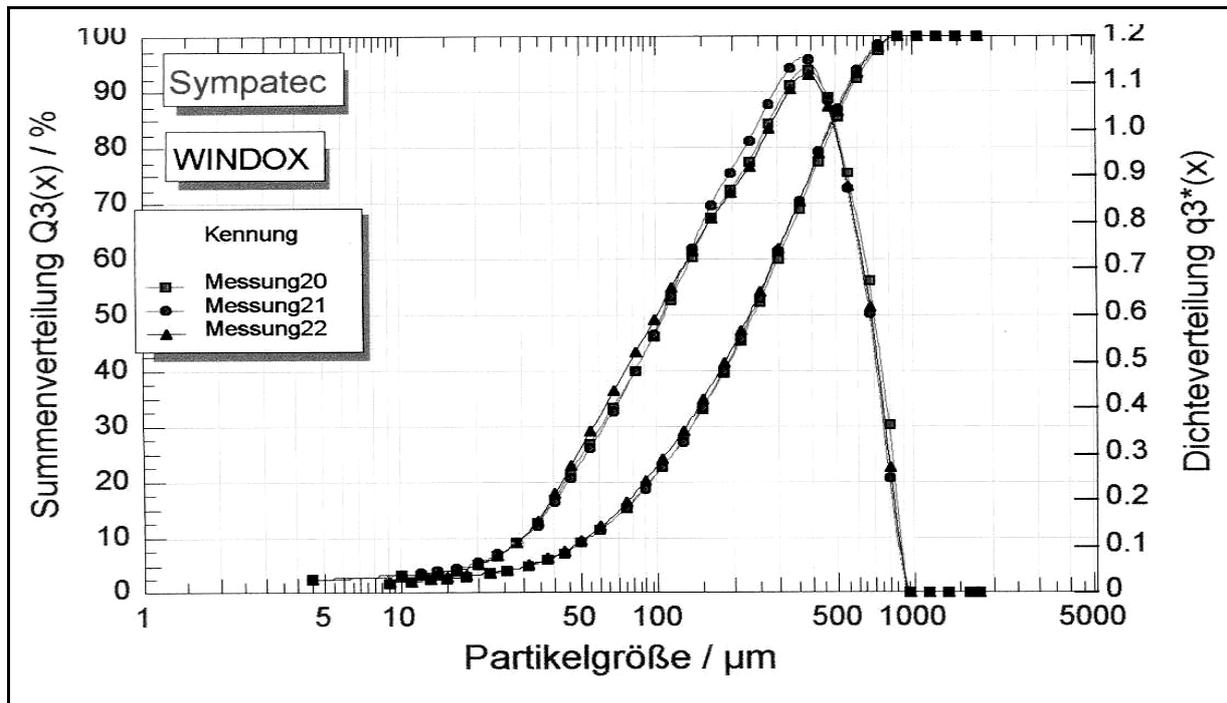


Abbildung IV.28: Partikelgrößenverteilung der ASS-Sorbitol-Granulats (Partie 004) (ASS 0-180 $\mu\text{m}$  und 25% Sorbitol)

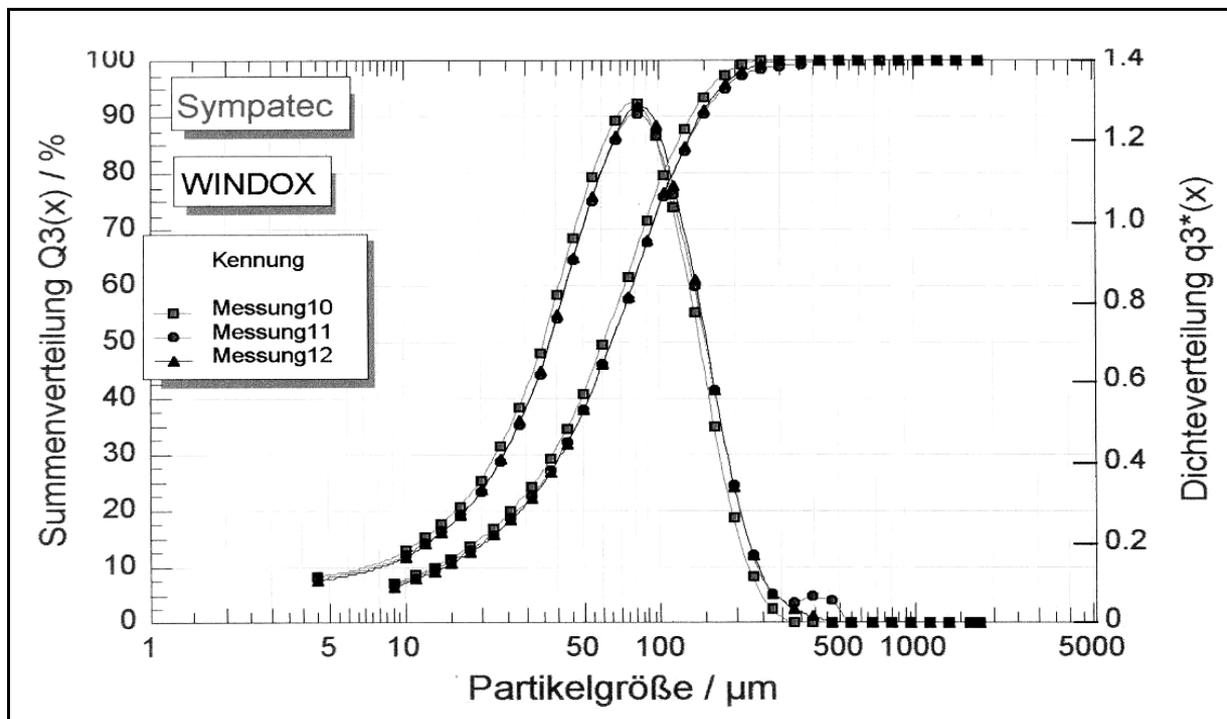


Abbildung IV.29: Partikelgrößenverteilung der ASS-Sorbitol-Granulats (Partie 002) (gemahlener ASS und 25% Sorbitol)

## IV. Ergebnisse und Diskussion

---

Die Partikelgrößenverteilung des Granulats aus gemahlener ASS mit 25% Sorbitol ist in Abbildung IV.29 dargestellt. Die mittlere Partikelgröße beträgt  $65\mu\text{m}$ , der Durchmesser der großen Partikel beträgt  $246\mu\text{m}$ .

Der Vergleich der Partikelgrößen zeigt, dass das Granulat mit ASS  $0-180\mu\text{m}$  gröber ist als das Granulat, bei dem die gemahlene ASS Qualität eingesetzt worden ist.

Beide Granulate wurden mittels Rasterelektronenmikroskopie untersucht. In Abbildung IV.30 und Abbildung IV.31 sind jeweils die Übersichtsaufnahmen und Detailaufnahmen abgebildet.

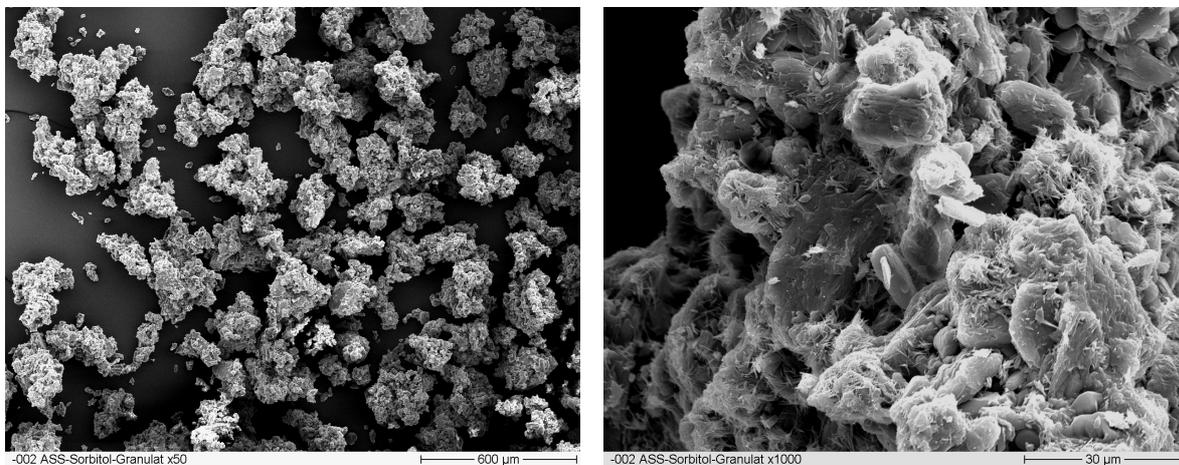


Abbildung IV.30: REM-Aufnahme von Granulat aus gemahlener ASS mit 25% Sorbitol Übersichtsaufnahme mit 50facher Vergrößerung (links)  
Detailaufnahme mit 1000facher Vergrößerung (rechts)

Auf der Übersichtsaufnahme ist ein hochporöses Granulat erkennbar. In der Detailaufnahme zeigt sich, dass mehrere ASS Kristalle durch Sorbitolbrücken miteinander verbunden sind. Die Oberflächen sind größtenteils mit Sorbitol überzogen. Es ist nadelförmig auskristallisiert.

## IV. Ergebnisse und Diskussion

---

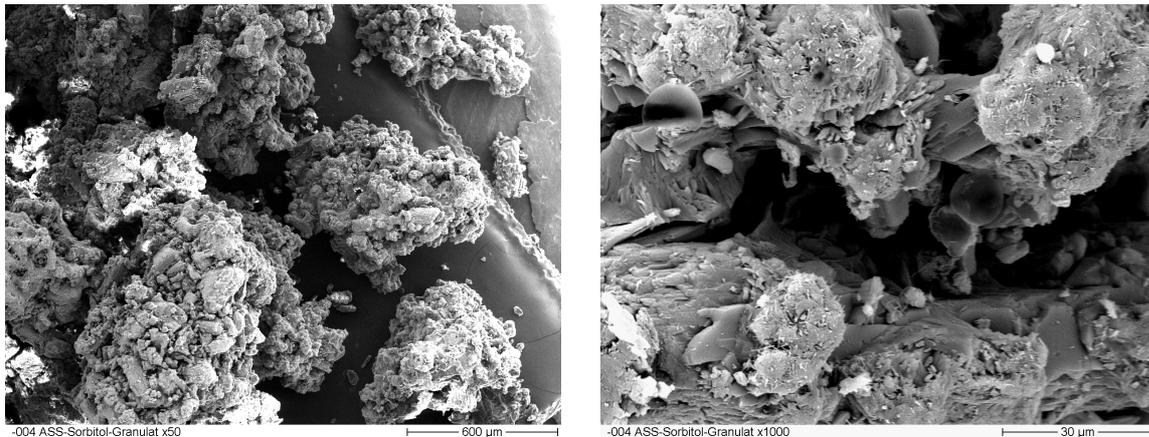


Abbildung IV.31: REM-Aufnahme von Granulat aus ASS 0-180µm mit 25% Sorbitol Übersichtsaufnahme mit 50facher Vergrößerung (links)  
Detailaufnahme mit 1000facher Vergrößerung (rechts)

Die in Abbildung IV.31 dargestellten Aufnahmen, zeigen ein wesentlich gröberes Granulat als die Granulate von Abbildung IV.30. Dies ist auf die höhere Korngröße der ASS als Starterkern zurückzuführen. Die Granulate zeichnen sich ebenfalls durch eine hohe Porosität aus. Wie auf der Detailaufnahme erkennbar, sind die ASS-Kristalle durch massive Sorbitolbrücken miteinander verbunden. Sorbitol ist auch hier teilweise nadelförmig auskristallisiert.

Der Granulataufbau ist bei beiden ASS-Qualitäten sehr ähnlich. So sind beide sehr porös und von annähernd runder Struktur.

Des Weiteren sind Untersuchungen gemacht worden, mit denen aufgeklärt wurde, in welcher Modifikation Sorbitol vorliegt.

## IV. Ergebnisse und Diskussion

---

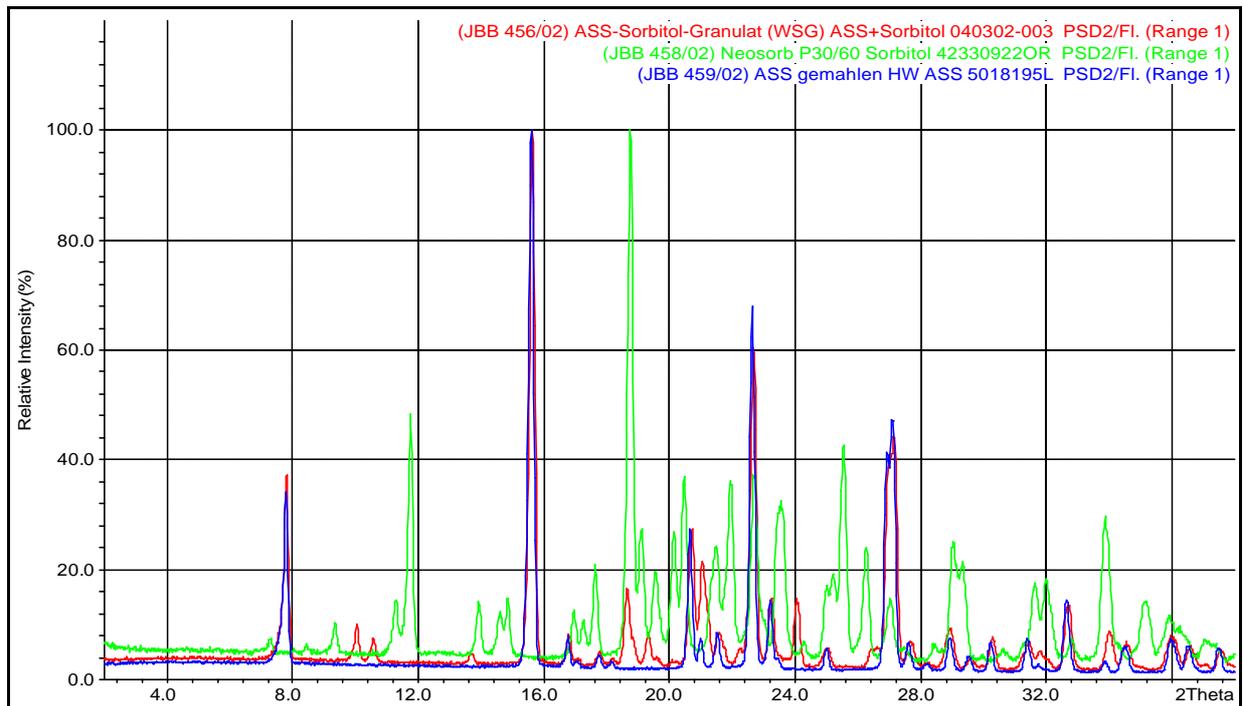


Abbildung IV.32: Röntgendiffraktogramm:

rot: ASS-Sorbitol-Granulat

grün: Neosorb P30/60

blau: gemahlene ASS

Das Diagramm in Abbildung IV.32 zeigt, dass alle Proben kristallin sind, jedoch sind die Peaks nicht den Sorbitolpeaks der Referenz zuzuordnen. Das bedeutet, dass es in einer anderen Modifikation vorliegt. Deshalb wurden noch DSC-Untersuchungen durchgeführt. Quinquet et al. (1988) beschrieb in seiner Veröffentlichung die Charakterisierung der einzelnen Modifikationen von Sorbitol über die Schmelzpunkte (siehe Kapitel III.1.2.2.2.)

## IV. Ergebnisse und Diskussion

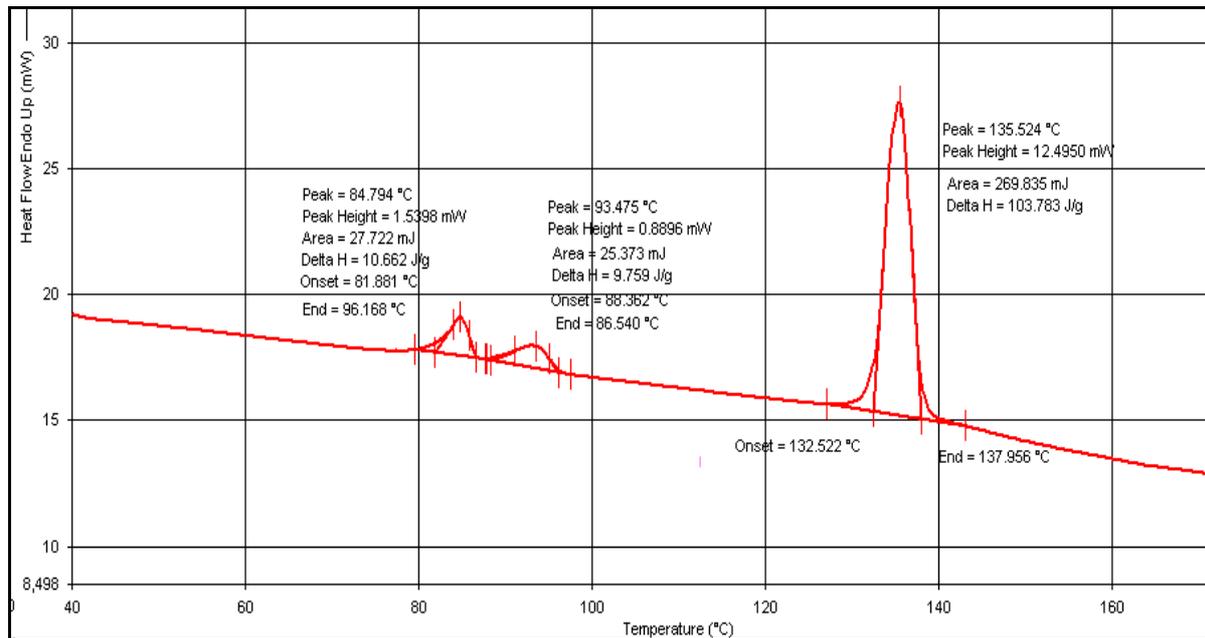


Abbildung IV.33: DSC Untersuchung des ASS-Sorbitol-Granulats

Im Gegensatz zum Granulat, das mittels Mischergranulation hergestellt wurde, bei dem zwei Schmelzpunkte messbar waren, treten hier drei Schmelzpunkte auf. Sie liegen bei 85 °C, 93 °C und 135 °C. Bei 135 °C schmilzt die ASS. Bei 85 °C schmilzt die Form A des Sorbitols und bei 93 °C die Form B.

### *Diskussion:*

Die Versuche zeigten, dass ASS in der Wirbelschicht mit Sorbitol granuliert werden konnte. Eine Granulation mit Xylitol war nicht ohne weiteres möglich.

Bei der Granulation mit Sorbitol entstanden hochporöse annähernd runde Granulate. Sorbitol lag im Granulat in der kristallinen wasserfreien Modifikation A und B vor.

## IV. Ergebnisse und Diskussion

---

### IV.3.2.2 Umsetzung der Sintertechnologie

In den bisher durchgeführten Versuchen zeigte sich, dass man ASS mit Sorbitol granulieren kann. Um zu überprüfen, ob die Sintertechnologie mit einem solchen Granulat umgesetzt werden kann, wurde im folgenden Versuch ein ASS-Sorbitol-Granulat mit einem Brausegranulat gemischt. Daraus wurden Formlinge gefertigt, die bei 120 °C gesintert wurden. Bei dieser Temperatur schmelzen alle Sorbitol-Modifikationen und auch das Anhydrat. Auf diese Weise sollte gewährleistet werden, dass Brücken aus geschmolzenem Sorbitol zwischen den einzelnen Partikeln ausgebildet werden können.

*Versuchsdurchführung:*

Tabelle IV-13: ASS-Sorbitol-Granulat (Charge 001)

<b>Inhaltsstoff</b>	<b>Einwaage</b>
gem. ASS	900 g
<b>Granulationsflüssigkeit</b>	
Sorbitol	100 g
VE-Wasser	450 g

Tabelle IV-14: Natriumcarbonat-Citronensäure-Granulat (011)

<b>Inhaltsstoff</b>	<b>Einwaage</b>
gem. Natriumcarbonat	400,00
Citronensäure Feingrieß	600,00
<b>Granulationsflüssigkeit</b>	
40% wässrige Sorbitol-Lösung	500,00

Beide Granulate wurden in der Wirbelschicht granuliert. Beim ASS-Sorbitol-Granulat wurde ASS vorgelegt und Sorbitol in Form einer Granulationsflüssigkeit aufgesprüht. Bei dem Brausegranulat diente ebenfalls die 40%ige Sorbitol-Lösung als Granulierflüssigkeit.

## IV. Ergebnisse und Diskussion

---

Tabelle IV-15: Zusammensetzung der Komprimat-Partie 001:

Inhaltsstoff	Einwaage pro Tablette
ASS-Sorbitol-Granulat (Charge 001)	555,6 mg
Natriumcarbonat-Citronensäure-Sorbitol-Granulat (011)	400,0 mg
Gesamtmasse	955,6 mg

Das ASS-Sorbitol-Granulat (Charge: 001) und das Natriumcarbonat-Citronensäure-Granulat (011) wurden im Kubusmischer für 10min bei 38 Upm gemischt. Anschließend wurde die Mischung auf einer Exzenterpresse (Korsch EK2) zu Tabletten gepresst, wobei die Presskraft ca. 2 kN betrug. Als Tablettenstempel wurden runde, biplane Stempel verwendet, deren Durchmesser 17 mm betrug. Das Granulat hatte vor dem Verpressen eine relative Feuchte von 2,4%.

Die so hergestellten Presslinge wurden anschließend in einem Umlufttrockenschrank für 1,5 Minuten bei 120 °C gesintert.

Schließlich wurden Bruchfestigkeit, Zerfall, Gleichförmigkeit, Masse, Gehalt und Konzentration an Abbauprodukten bestimmt. Außerdem wurden die gesinterten Muster im Rasterelektronenmikroskop und mittels DSC untersucht.

### *Ergebnisse:*

Nach der Herstellung der Formlinge betrug die durchschnittliche Bruchfestigkeit 5 N ( $s = 1,2$  N). Nach einer Sinterdauer von 1,5 Minuten betrug sie im Mittel 18 N ( $s = 2,3$  N). Die mechanische Stabilität des Formlings hat sich durch das Sintern mehr als verdreifacht. Betrachtet man ein ungesintertes Komprimat und ein gesintertes im Rasterelektronenmikroskop, so ist zu erkennen, dass bei dem ungesinterten die einzelnen Granulatkörner nebeneinander vorliegen (siehe Abbildung IV.34). Bei Abbildung IV.35 hingegen ist erkennbar, dass nach dem Sintern Bindemittelbrücken zwischen den einzelnen Granulatteilchen ausgebildet wurden. Diese führen zur Ausbildung einer höheren mechanischen Stabilität.

## IV. Ergebnisse und Diskussion

---

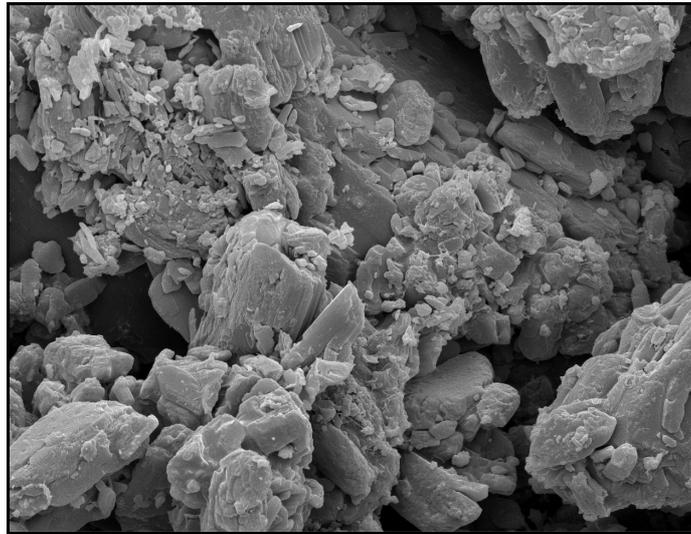


Abbildung IV.34: REM-Aufnahme von ungesintertem Komprimat (1000fache Vergrößerung)

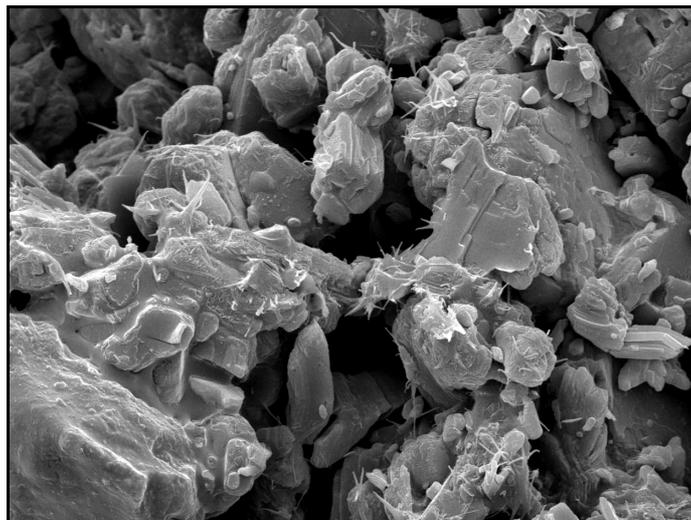


Abbildung IV.35: REM-Aufnahme von gesintertem Komprimat (1000fache Vergrößerung)

Beim Vergleich der beiden Aufnahmen fällt außerdem auf, dass das Sorbitol geschmolzen und teilweise nadelförmig auskristallisiert war. Mittels DSC wurde überprüft, welche Modifikationen des Sorbitols vor und nach dem Sintern auftreten (vgl. Abbildung IV.36 und Abbildung IV.37). Vor dem Sintern lag Sorbitol in vier Modifikationen vor. So schmolzen die Modifikationen SM1 (Monohydrat) bei 55 °C und SM2 (Semihydrat) 75 °C. Beim Schmelzpeak im Bereich um 90 °C scheinen sich die Peaks der Modifikation A und B zu überlagern. Der vierte Peak bei 115 °C kann dem Anhydrat zugeordnet werden.

## IV. Ergebnisse und Diskussion

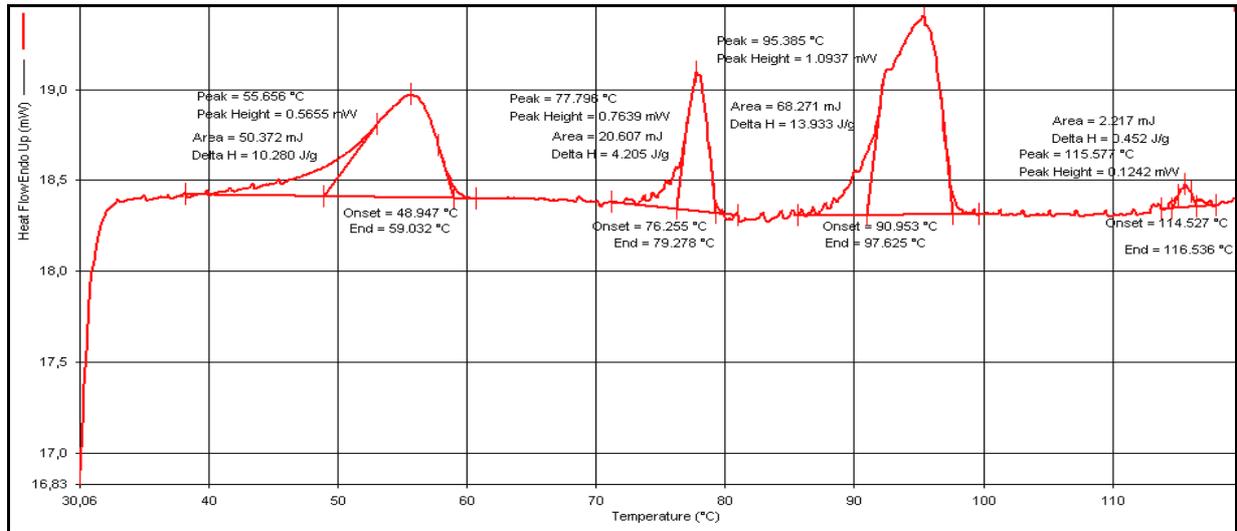


Abbildung IV.36: DSC-Diagramm eines nicht gesinterten Komprimats

Betrachtet man hingegen das Diagramm des gesinterten Komprimats, so fällt auf, dass weniger Schmelzpeaks auftreten. Es lagen hier nur noch die Modifikationen A und B vor.

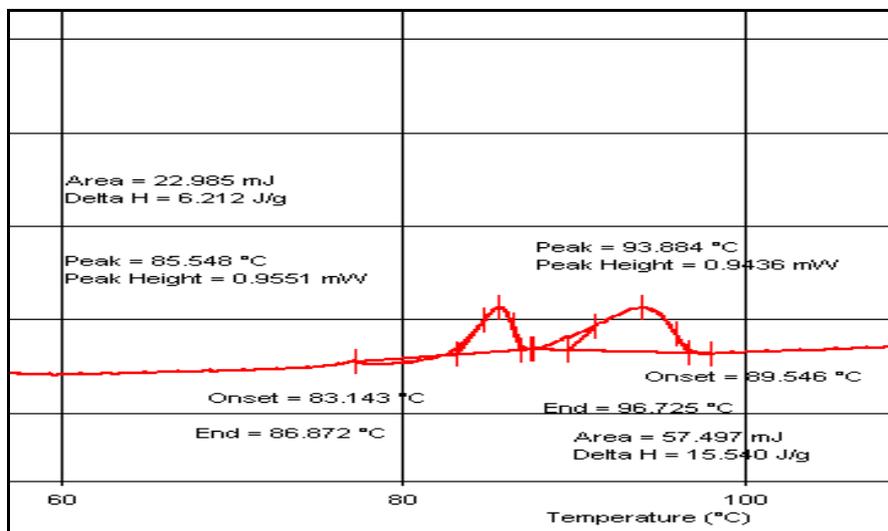


Abbildung IV.37: DSC-Diagramm eines gesinterten Komprimats

## IV. Ergebnisse und Diskussion

---

Während des Sinterprozesses wurde also das Wasser aus den Hydraten herausgetrocknet, so dass Sorbitol in den wasserfreien Formen vorlag. Da auch der Schmelzpeak des Anhydrats nach dem Sintern verschwand, ist anzunehmen, dass es durch das frei gewordene Wasser in Sorbitol der Modifikationen A und B umgewandelt wurde.

Die Zerfallszeit der Komprimat im 150 ml 20 °C warmen Wasser betrug 25 Sekunden.

Die Gleichförmigkeit der Masse nach Ph. Eur. ist erfüllt. So beträgt die durchschnittliche Masse 919,1 mg und die relative Standardabweichung 0,70%. Der Gehalt an Abbauprodukten nach 1,5 Minuten war 0,19% SAS (s. rel. = 1,1%) und 0,05% ASSA (s. rel. 7,6%), wobei der Gehalt 465 mg pro Tablette (s. rel. 0,72) betrug. Der Gehalt der unbehandelten Tablette betrug 469 mg. Es war 0,06% SAS und 0,04% ASSA gebildet worden. Da Gehalt und Tablettenmasse zu niedrig sind, müssen die Tabletten mit einem höheren Gewicht hergestellt werden.

Der Gehalt an Abbauprodukten stieg im Verlauf der Sinterung, war aber immer noch sehr niedrig.

Die Ergebnisse zeigen, dass die Herstellung von FDDFs durch Verschmelzen von Granulaten, die mit Sorbitol granuliert wurden, möglich ist. Im Folgenden wurde der Einfluss von Zusammensetzung und Herstellparametern auf die Eigenschaften der FDDFs untersucht. Es wurde nach der optimalen Zusammensetzung und nach einem Herstellprozess gesucht.

### IV.3.2.2.1 Sinterdauer und Sintertemperatur

Es soll untersucht werden, welchen Einfluss Sinterdauer und die Sintertemperatur sowohl auf die mechanische als auch auf die chemische Stabilität der Tabletten haben. Deshalb wurden in den Versuchen Sintertemperatur und Sinterdauer variiert. Ziel war es, die Herstellparameter zu finden, bei denen Komprimat mit einer hohen chemischen und mechanischen Stabilität hergestellt werden können.

## IV. Ergebnisse und Diskussion

---

### *Versuchsdurchführung:*

Es wurden Muster der Partie 001 hergestellt, die mit einer Presskraft von 1 kN gepresst wurden. Diese wurden in einem Umlufttrockenschrank bei verschiedenen Temperaturen erwärmt. Zum Versintern der Muster wurden Temperaturen von 100 °C, 120 °C und 140 °C gewählt, um zu überprüfen, welche Sorbitol-Modifikationen hauptsächlich an der Ausbildung der Brücken beteiligt sind. Die Wahl der Temperaturen hat folgenden Hintergrund: Mit 100 °C liegt man über dem Schmelzpunkt der Modifikationen A und B des Sorbitols, bei 120 °C über dem des Sorbitol Anhydrats. Bei 140 °C ist die ASS im Granulat geschmolzen. Es kann also untersucht werden, ob ASS, der Hauptbestandteil der Rezeptur, selbst zur Ausbildung von Brücken genutzt werden kann.

Zusätzlich wurde überprüft, ob durch eine höhere Sintertemperatur eine Verkürzung der Sinterdauer bei gleich bleibender Stabilität der Formlinge möglich wird. Dadurch würden kürzere Prozesszeiten möglich.

Um den Verlauf des Sinterprozesses zu untersuchen, wurden je nach Temperatur zu bestimmten Prüfzeitpunkten Proben gezogen:

- Temperatur 100 °C: 1 min, 2 min, 3 min, 4 min und 5 min
- Temperatur 120 °C: 1 min, 1,25 min, 1,5 min, 2,0 min, 3 min
- Temperatur 140 °C: 0,5 min, 0,75 min, 1 min

Die oben aufgeführten Prüfzeitpunkte wurden gewählt, weil bereits bei Vorversuchen erkennbar war, dass bei längerer Temperaturbelastung eine Reaktion des Brausesatzes einsetzte. Außerdem trat eine Braunverfärbung der Komprimare auf, die auf eine Zersetzungsreaktion der Hilfsstoffe und des Wirkstoffs zurückgeführt werden kann.

Um die mechanische Stabilität der Komprimare zu untersuchen, wurde die Bruchfestigkeit der Proben bestimmt. Der Gehalt an Abbauprodukten wurde mittels HPLC bestimmt.

## IV. Ergebnisse und Diskussion

---

Ergebnisse:

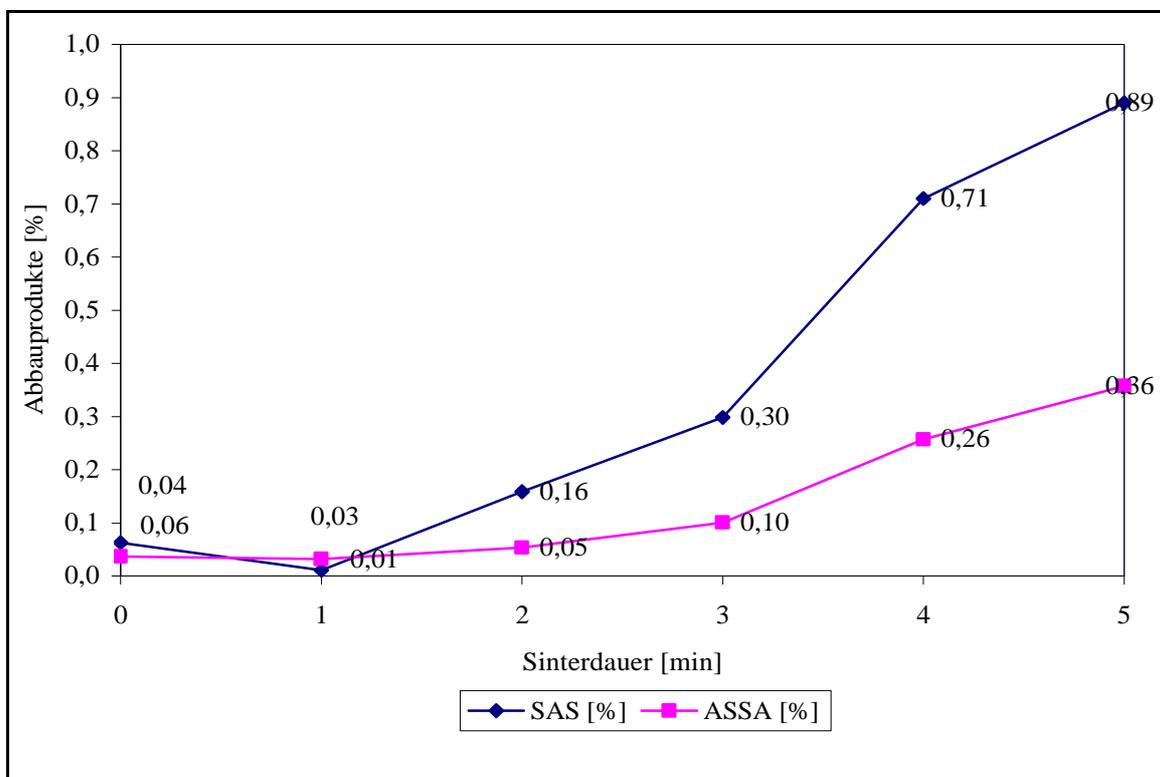


Abbildung IV.38: Sintertemperatur 100 °C, Gehalt an Abbauprodukten versus Sinterdauer

Mit zunehmender Sinterdauer stieg der Gehalt an Abbauprodukten, wobei nach vier Minuten ein deutlicher Anstieg zu beobachten ist. Außerdem waren die Muster, die vier bzw. fünf Minuten gesintert wurden, braun verfärbt, was auch auf eine Zersetzung der Hilfsstoffe zurückzuführen ist.

## IV. Ergebnisse und Diskussion

---

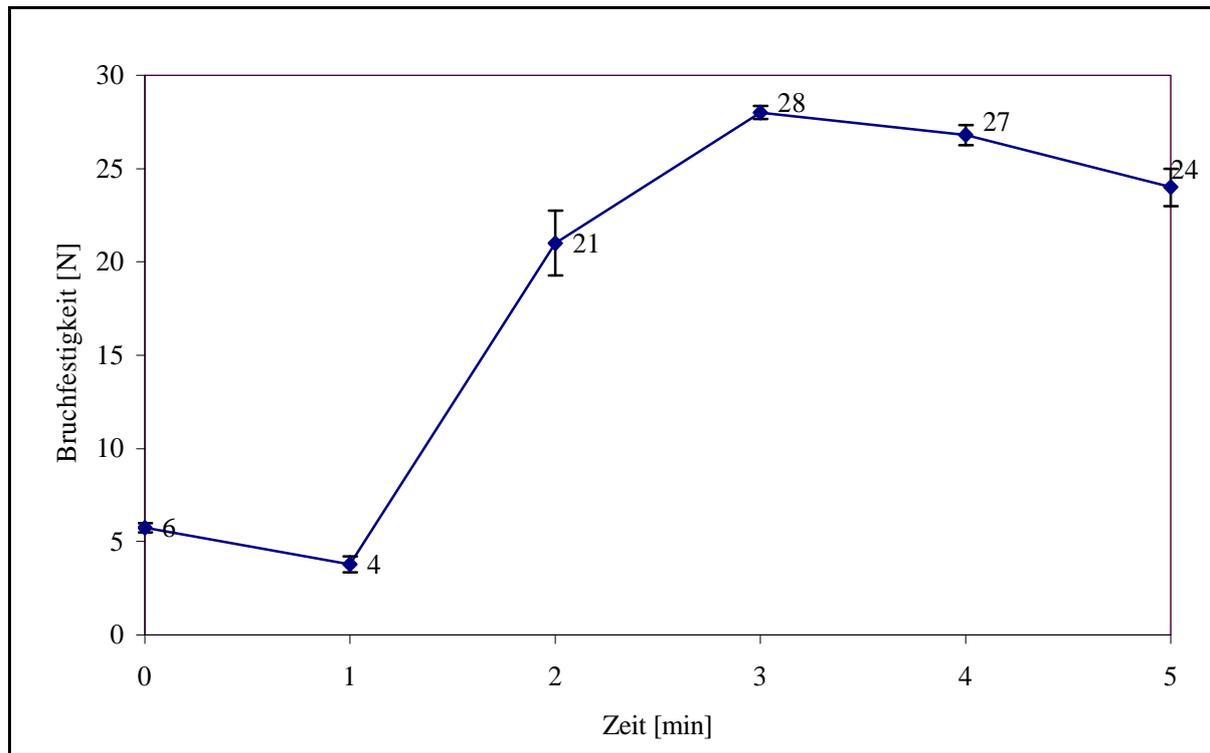


Abbildung IV.39: Sintertemperatur 100 °C, Bruchfestigkeit versus Sinterdauer

Nach drei Minuten war die maximale Bruchfestigkeit erreicht. Bei einer längeren Sinterdauer verringert sich die Bruchfestigkeit geringfügig.

Betrachtet man Bruchfestigkeit und Gehalt an Abbauprodukten, so erkennt man, dass bei 100 °C eine Sinterdauer von drei Minuten optimal ist. Hier waren die höchste Bruchfestigkeit und eine relativ geringe Konzentration an Abbauprodukten erreicht.

## IV. Ergebnisse und Diskussion

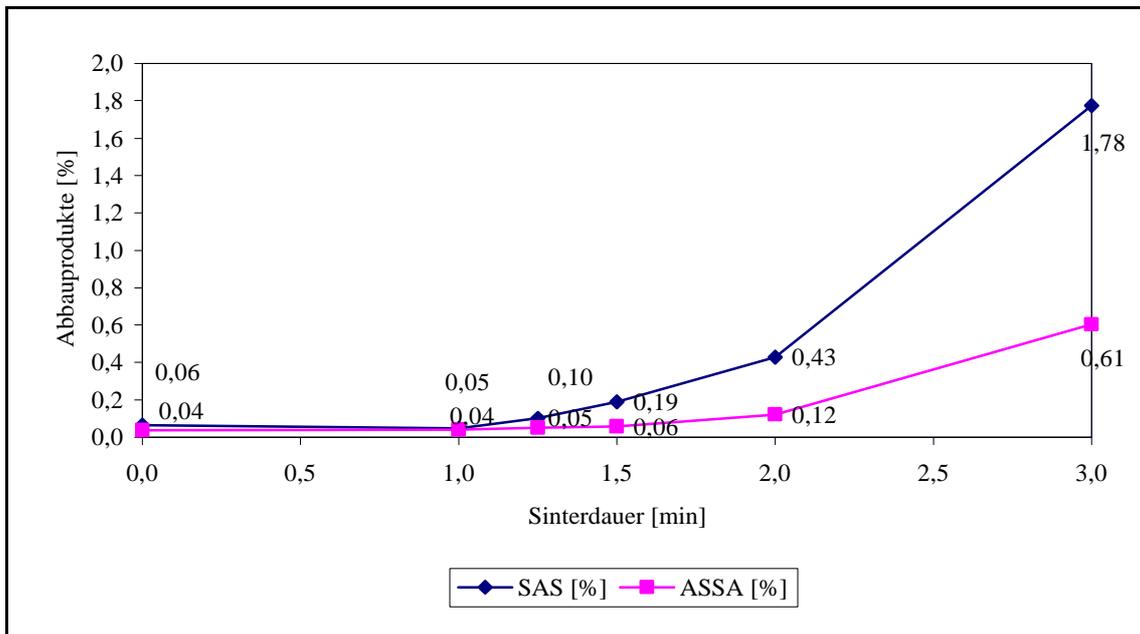


Abbildung IV.40: Sintertemperatur 120 °C, Gehalt an Abbauprodukten versus Sinterdauer

Auch bei 120 °C ist eine Zunahme an Abbauprodukten mit zunehmender Sinterdauer zu beobachten. Nach zwei Minuten steigt die Abbaugeschwindigkeit stark an. Ab diesem Zeitpunkt waren auch eine Reaktion des Brausesatzes und eine gelb-braune Verfärbung zu beobachten.

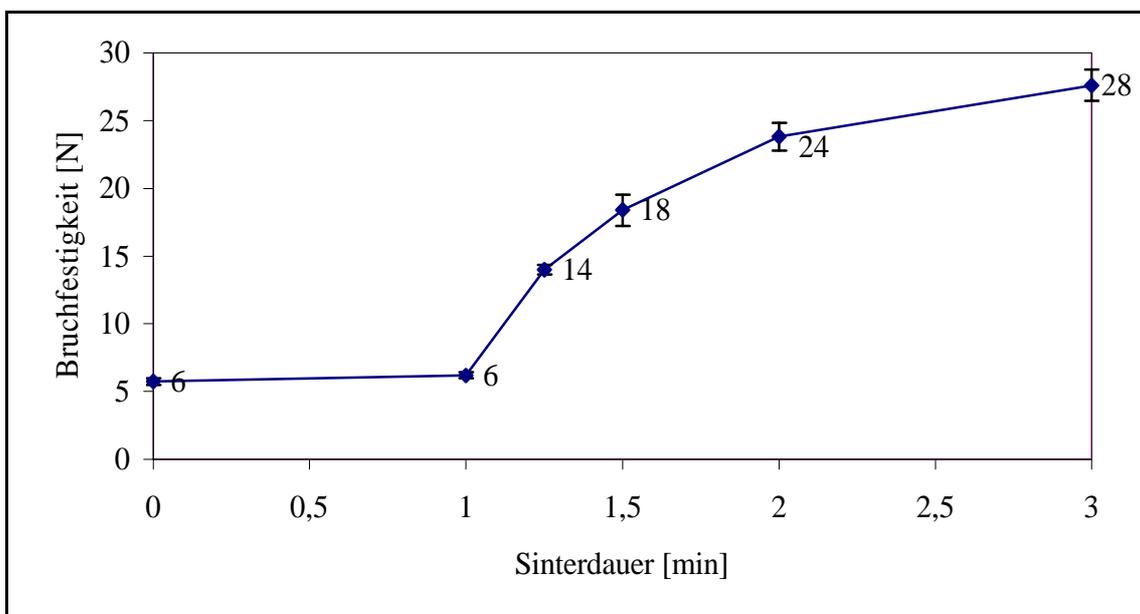


Abbildung IV.41: Sintertemperatur 120 °C, Bruchfestigkeit versus Sinterdauer

Die mechanische Stabilität der Komprimat steigt mit zunehmender Sinterdauer. Nach drei

#### IV. Ergebnisse und Diskussion

---

Minuten ist die gleiche mechanische Stabilität erreicht, wie nach drei Minuten bei 100 °C. Jedoch ist eine deutlich höhere SAS-Konzentration (1,78%) messbar. Zu den Prüfzeitpunkten, bei denen die SAS-Konzentration niedriger ist, ist jedoch die mechanische Stabilität noch nicht hinreichend ausgebildet.

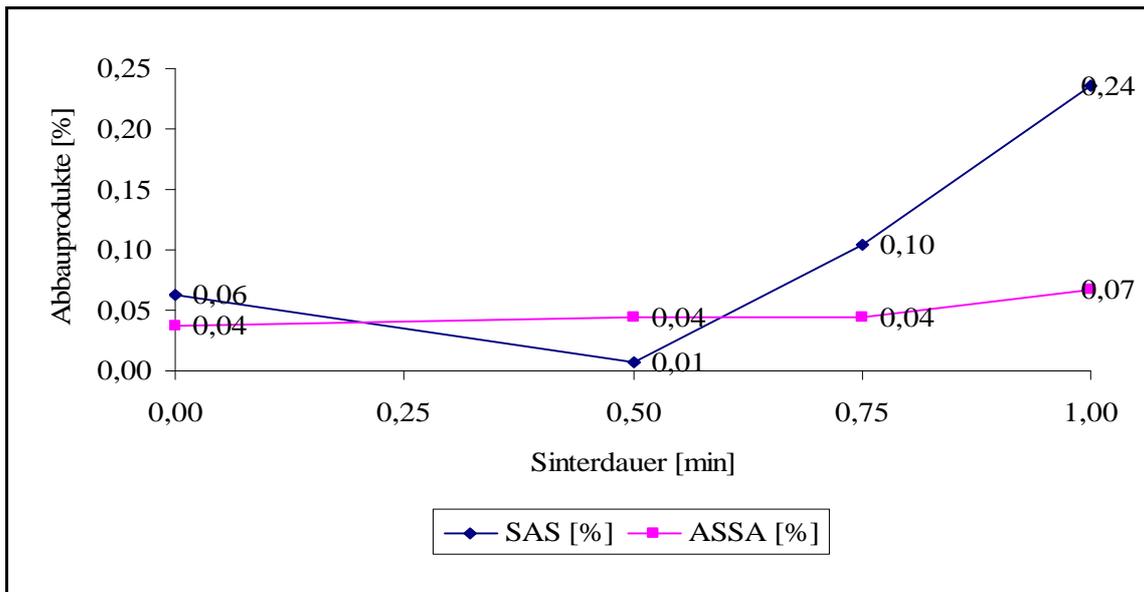


Abbildung IV.42: Sintertemperatur 140 °C, Gehalt an Abbauprodukten versus Sinterdauer

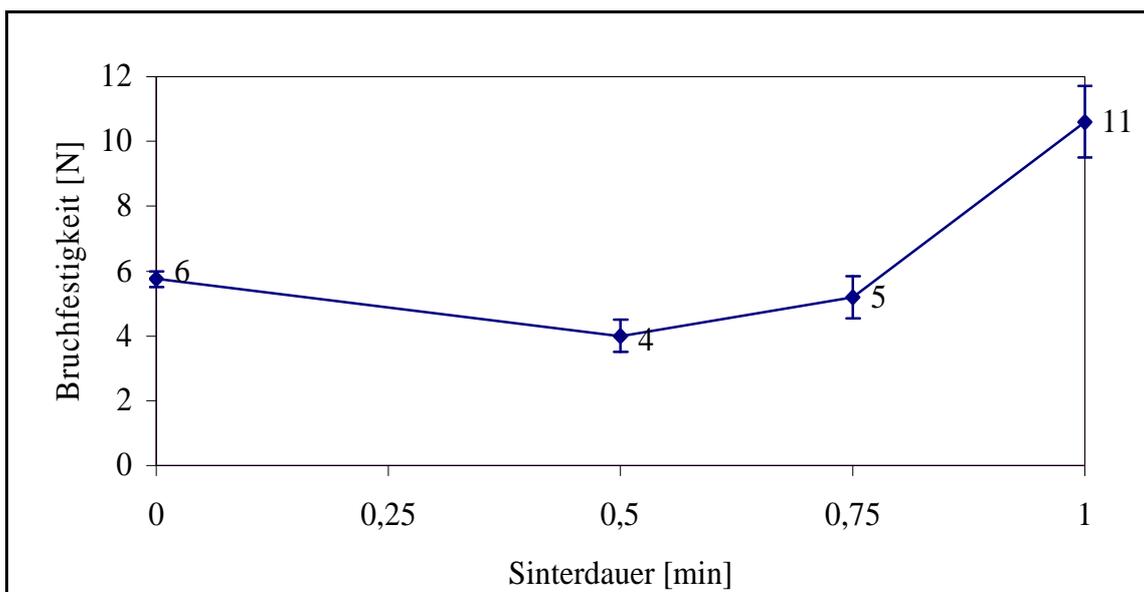


Abbildung IV.43: Sintertemperatur 140 °C, Bruchfestigkeit versus Sinterdauer

#### IV. Ergebnisse und Diskussion

---

Auch bei 140 °C ist ein Anstieg der Bruchfestigkeit zu beobachten. Sie steigt auch wesentlich schneller als bei 100 °C und 120 °C. Jedoch waren einige Muster nach der Erwärmung auf 140 °C deutlich verfärbt. Der Brausesatz hatte bereits nach 0,75 Minuten angefangen zu reagieren. Der Gehalt an SAS sank zunächst, was auf die Sublimation von SAS zurückgeführt werden kann. Anschließend stieg er jedoch stark an.

##### *Diskussion:*

Beim Vergleich der drei Sintertemperaturen fällt auf, dass bei höherer Sintertemperatur die mechanische Stabilität schneller ausgebildet wird, jedoch auch die Reaktionsgeschwindigkeit der Abbaureaktionen von Wirkstoff und Hilfsstoffen zunimmt. Das günstigste Verhältnis aus mechanischer und chemischer Stabilität erhielt man bei einer Temperatur von 100 °C und einer Sinterdauer von drei Minuten.

## IV. Ergebnisse und Diskussion

---

### IV.3.2.2.2 Presskraft

Die Presskraft hat einen Einfluss auf die Porosität der Komprimat und somit auf ihre Zerfallsdauer. Gleichzeitig beeinflusst sie die mechanische Stabilität: Je höher die Presskraft, desto höher sollte die mechanische Stabilität der Komprimat sein. Diese Effekte wurden in den folgenden Versuchen untersucht.

#### *Versuchsdurchführung:*

Eine Mischung der Partie 001 wurde unter Aufwendung verschiedener Presskräfte verpresst. Hierzu wurden folgende Presskräfte ausgewählt: 0,5 kN, 1 kN und 2 kN.

Bei den Formlingen, die mit einer Kraft von 0,5 N verpresst wurden, war nur die Presskraft einstellbar. Eine Erfassung der Einzelwerte war mit der vorhandenen Software nicht möglich.

Bei den mit 1 kN verpressten Komprimaten betrug die mittlere Presskraft 1,1 kN und die relative Standardabweichung 3,49%. Bei den Formlingen, die mit einer Presskraft von 2 kN gepresst wurden, wurde eine mittlere Presskraft von 1,9 kN aufgebracht. Die relative Standardabweichung betrug hier 4,55%.

Die Komprimat wurden anschließend bei 100 °C für 3 Minuten gesintert. Mittels Quecksilberporosimetrie wurden die Bruchfestigkeit, der Zerfall, der pH-Wert und die Porosität der so hergestellten Komprimat bestimmt.

#### *Ergebnisse:*

Die Muster, die mit einer Kraft von ca. 0,5 kN gepresst wurden, waren nach dreiminütigem Sintern sehr instabil. Sie wurden nicht weiter untersucht, da keine Bruchfestigkeit messbar war.

Die Komprimat, die mit 1 kN bzw. 2 kN gepresst wurden, wurden analysiert. Die Ergebnisse sind in Tabelle I-15 zusammengefasst:

## IV. Ergebnisse und Diskussion

---

Tabelle IV-16:

	Pt 001 (Presskraft 1 kN)	Pt 002 (Presskraft 2 kN)
Härte	$\bar{x}=28$ N $s_{rel}=2,5\%$	$\bar{x}=45$ N $s_{rel}=7,7\%$
pH	3,9	3,9
Zerfallsdauer	17 sec	25 sec
Porosität	5,47%	4,89%
mittlerer Porendurchmesser	6,16 $\mu$ m	4,35 $\mu$ m
scheinbare Dichte	0,129 g/cm <sup>3</sup>	0,129 g/cm <sup>3</sup>

Wie erwartet, führte die Erhöhung der Presskraft auch zu einer deutlichen Verbesserung der mechanischen Stabilität. Gleichzeitig nahm die Porosität ab, und auch der mittlere Porendurchmesser war geringer als bei den Mustern, die mit 1 kN verpresst wurden. Dies kann wie folgt erklärt werden: Durch die höhere Presskraft, wird das Granulat in den Komprimaten stärker verdichtet, so dass mehr Kontaktstellen zwischen den einzelnen Granulatkörnern entstehen. An diesen können sich dann beim Verschmelzen Sinterbrücken ausbilden, wodurch eine höhere mechanische Stabilität erreicht wird.

Die höhere Verdichtung führt zu einer Abnahme der Porosität und auch zur Abnahme des mittleren Porendurchmessers (vgl. Abbildung IV.44). Beim Vergleich der Porendurchmesser-Verteilung zeigt sich, dass die Komprimite, die mit 1 kN verpresst wurden, einen höheren Anteil an Poren mit Durchmesser zwischen 1 $\mu$ m und 100 $\mu$ m haben. Die Muster, die mit 2 kN gepresst wurden, haben einen höheren Anteil an Poren mit einem Durchmesser zwischen 0,001 $\mu$ m und 1 $\mu$ m. Bei beiden Presskräften haben die meisten Poren in den Komprimaten einen Durchmesser von 1 $\mu$ m bis 10 $\mu$ m. Die scheinbare Dichte der Komprimite ist nahezu gleich (ca. 0,13 g/cm<sup>3</sup>). Durch die relativ geringen Presskräfte wurde also offenbar keine nennenswerte Anzahl an Hohlporen erzeugt, die beiden hochporösen Komprimite haben ein durchgängiges Kapillarnetz.

## IV. Ergebnisse und Diskussion

---

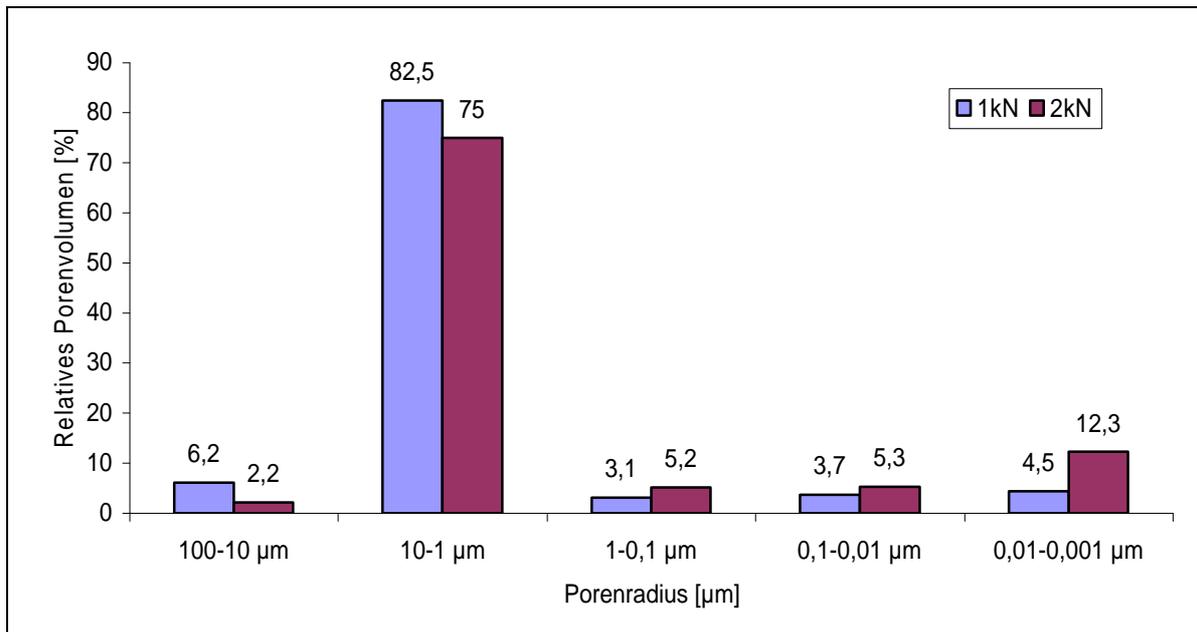


Abbildung IV.44: Porengrößenverteilung der Partien 001 1 kN und 001 2 kN

Die Zerfallszeiten nehmen mit steigender Presskraft zu. Da der pH-Wert der wässrigen Lösung bei beiden Komprimaten gleich ist, kann ein Einfluss durch eine unterschiedlich starke Zersetzung des Brausesatz ausgeschlossen werden, so dass dies ein Effekt der abnehmenden Porosität und zunehmender Ausbildung von Bindemittelbrücken sein muss. Die Zerfallszeit bei den Komprimaten, die mit 2 kN gepresst wurden, ist jedoch mit 25 sec immer noch sehr niedrig.

Diskussion:

Die Versuche zeigten, dass bei einer Presskraft von kleiner als 1 kN keine ausreichende Bruchfestigkeit erzielt werden kann. Mit einer Presskraft von 2 kN ist die Bruchfestigkeit hinreichend hoch bei hinnehmbar langer Zerfallszeit.

## IV. Ergebnisse und Diskussion

---

### IV.3.2.3 Rezeptur

#### IV.3.2.3.1 Einfluss des Sorbitol-Gehalts und Einfluss der Korngröße der ASS auf die Eigenschaften der Komprimat

Bei den bisher untersuchten Komprimaten wurde immer ein ASS-Sorbitol-Granulat verwendet, das aus 90% gemahlener ASS und zu 10% aus Sorbitol bestand. Mit den nun folgenden Versuchen soll ermittelt werden, welchen Einfluss die Korngröße der ASS auf die Eigenschaften der Komprimat hat. Des Weiteren wird ermittelt, ob durch Zusatz höherer Mengen Sorbitol eine Verbesserung der mechanischen Stabilität erreichbar ist.

##### *Versuchsdurchführung:*

Es wurden vier verschiedene ASS-Sorbitol-Granulate hergestellt, die sich wie folgt zusammensetzten (siehe Tabelle IV-17). Alle Granulationen erfolgen in der Wirbelschicht, wobei die Zulufttemperatur 100 °C betrug und die Produkttemperatur 65 °C. Die Herstellbedingungen waren bei allen vier Ansätzen gleich.

Tabelle IV-17: Zusammensetzung

	001	002	003	004
gem. ASS	900 g	900 g	675 g	----
ASS 0-180µm	----	----	----	900 g
<b>Granulationsflüssigkeit</b>				
Sorbitol	100 g	300 g	675 g	300 g
VE-Wasser	450 g	450 g	1012 g	450 g

Von den Granulaten wurde die Korngröße mittels Laserbeugung bestimmt.

Zur Herstellung von Komprimaten wurden die Granulate mit 42% Brausegranulat (Pt 012) vermischt. Diese Mischung wurde mit 2 kN gepresst. Die Komprimat wurden für 1,5 min bei 120 °C gesintert. Von den gesinterten Formlingen wurden die Bruchfestigkeit, die Zerfallsdauer, der pH-Wert der entstandenen Lösung und der Gehalt an Abbauprodukten bestimmt.

## IV. Ergebnisse und Diskussion

---

### *Ergebnisse:*

Tabelle IV-18: Partikelgrößenverteilung

Partie	mittlere Partikelgröße [ $\mu\text{m}$ ]
001	40
002	65
003	105
004	234

Mit zunehmender Sorbitolmenge steigt auch die Partikelgröße, jedoch war das Granulat, das ASS 0-180 $\mu\text{m}$  enthält, wesentlich gröber als alle Granulate, die ASS 0-180 $\mu\text{m}$  enthielten.

Tabelle IV-19: Ergebnisse

	001	002	003	004
Bruchfestigkeit	45 N	24 N	19 N	25 N
Zerfallsdauer	25 sec	45 sec	35 sec	35 sec
pH-Wert	3,9	4,0	4,2	4,2
SAS	0,19%	0,08%	0,73%	0,31%
ASSA	0,057%	0,034%	0,023%	0,001%

Die Komprimat mit dem geringsten Sorbitol-Anteil zeigten die besten Eigenschaften in Bezug auf mechanische Stabilität und Auflösungsverhalten.

### *Diskussion*

Mit zunehmendem Sorbitol-Anteil nimmt die mechanische Stabilität ab, während die Zerfallszeiten zunehmen. Ein Einfluss durch die Zusammensetzung des Brausesatzes kann ausgeschlossen werden, da einerseits Brausesatz aus dem gleichen Herstellungsansatz verwendet wurde und andererseits der pH-Wert bei allen Lösungen, bei denen eine Tablette in 150 ml Wasser aufgelöst wurde, nahezu gleich war. Auch wurde den Tabletten stets der gleiche Anteil an Brausesatz zugesetzt, so dass ein Einfluss hierdurch ausgeschlossen werden

## IV. Ergebnisse und Diskussion

---

kann. Hauptursache für die längere Zerfallszeit der Tabletten mit dem höheren Sorbitol-Anteil ist die höhere Gesamtmasse. Auch führen die höheren Sorbitol-Anteile zu einer schnelleren Sättigung des herein strömenden Wassers, was ebenfalls zu einer Verlangsamung des Zerfalls führen kann.

Bei den Lösungen aus den Komprimaten, in denen gemahlene ASS eingesetzt wurde, schwamm ein hoher Anteil der ASS oben auf. Es war nicht möglich, diesen durch Umrühren zu benetzen und somit in Lösung zu bringen. Bei den Mustern mit der groben ASS-Qualität entstand dagegen ein Bodensatz, der sich nach einiger Zeit auflöste. Mit beiden ASS-Qualitäten ergab sich eine vergleichbare mechanische Stabilität aber unterschiedliche Zerfallszeiten. So zerfielen die Komprimata, in denen die grobe ASS verarbeitet wurde, schneller als die mit der feinen Ware.

Das schlechtere Auflösungsverhalten kann darauf zurückgeführt werden, dass die Oberflächen der gemahlene ASS sehr hydrophob sind.

Die Ergebnisse zeigen, dass die gröbere ASS-Qualität einen positiven Einfluss auf die Zerfalls- und Lösungsseigenschaften der Komprimata hat, während ein geringer Sorbitol-Anteil sich positiv auf die mechanische Stabilität auswirkt.

### IV.3.2.3.2 Brausesatzanteil

Die Komprimata enthielten als Brausesatz ein Brausegranulat. Im Rahmen der nachfolgenden Versuchsreihe sollte untersucht werden, welche Konzentration nötig ist, um Formlinge mit folgenden Eigenschaften herzustellen:

- rapider und vollständiger Zerfall im Mundraum und in 150 ml Wasser
- angenehmes Mundgefühl
- möglichst geringe Masse

Zu hohe Mengen an Brausesatz führen wegen der starken Gasbildung zu einem eher unangenehmen Mundgefühl. Geringe Mengen hingegen werden sogar zur Geschmacksverbesserung eingesetzt. So patentierten *Bolt, I. A. et al. (1990)* dies um den Geschmack von Kautabletten mit einem stark bitter schmeckenden Wirkstoff zu verbessern.

## IV. Ergebnisse und Diskussion

---

### *Versuchsdurchführung:*

Es wurden Komprimata hergestellt, die alle das Sorbitol-Granulat der Partie 002 (ASS gemahlen 75% und Sorbitol 25%) enthielten. Dieses Granulat wurde mit unterschiedlichen Mengen von einem Brausegranulat der Partie 012 vermischt. Das Brausegranulat besteht aus 60% Citronensäure und 40% gemahlenem wasserfreiem Natriumcarbonat. Es wurde in der Wirbelschicht granuliert, wobei es mit Wasser besprüht wurde. Als Bindemittel diente die Citronensäure. Somit kann der Einfluss durch ein anderes Bindemittel ausgeschlossen werden.

Die Komprimata hatten folgende Zusammensetzung:

Tabelle IV-20: Übersichtstabelle der Zusammensetzung der Komprimata mit unterschiedlichen Anteil an Brausesatz

	0% (Pt 017)	5% (Pt 012)	10% (Pt 13)	20% (Pt. 15)
ASS-Sorbitol-Granulat (Pt 002) [ASS 500 mg / Sorbitol 166,7 mg]	666,7 mg	666,7 mg	666,7 mg	666,7 mg
Brausegranulat (Pt 012)	0 mg	35,1 mg	74,1 mg	166,7 mg
Gesamtmasse	666,7 mg	701,8 mg	740,8 mg	833,4 mg

Diese Mischung wurde anschließend mit einer Kraft von 1 kN und 2 kN zu Komprimaten gepresst und bei 120 °C gesintert. Von den mit 1 kN verpressten Komprimaten wurden Bruchfestigkeit und Abbauprodukte bestimmt. Von den mit 2 kN gepressten Komprimaten wurden pH-Wert und Bruchfestigkeit bestimmt. Neben dem Zerfall der Komprimata in 150 ml Wasser wurde auch das Mundgefühl beim Zerfall auf der Zunge überprüft.

## IV. Ergebnisse und Diskussion

Ergebnisse:

Tabelle IV-21: Ergebnisse

	017 0% Brausesatz	012 5% Brausesatz	013 10% Brausesatz	015 20% Brausesatz
Zerfallszeit	>1 Minute	20 sec	23 sec	15 sec
pH	3,1	3,1	3,3	3,8
Bruchfestigkeit (1 kN)	20 N	12 N	19 N	21 N
Bruchfestigkeit (2 kN)	38 N	32 N	37 N	39 N
Mundgefühl	sehr langsamer Zerfall	geringe Gasent- wicklung	etwas stärkere Gasentwicklung	stärkere Gasent- wicklung

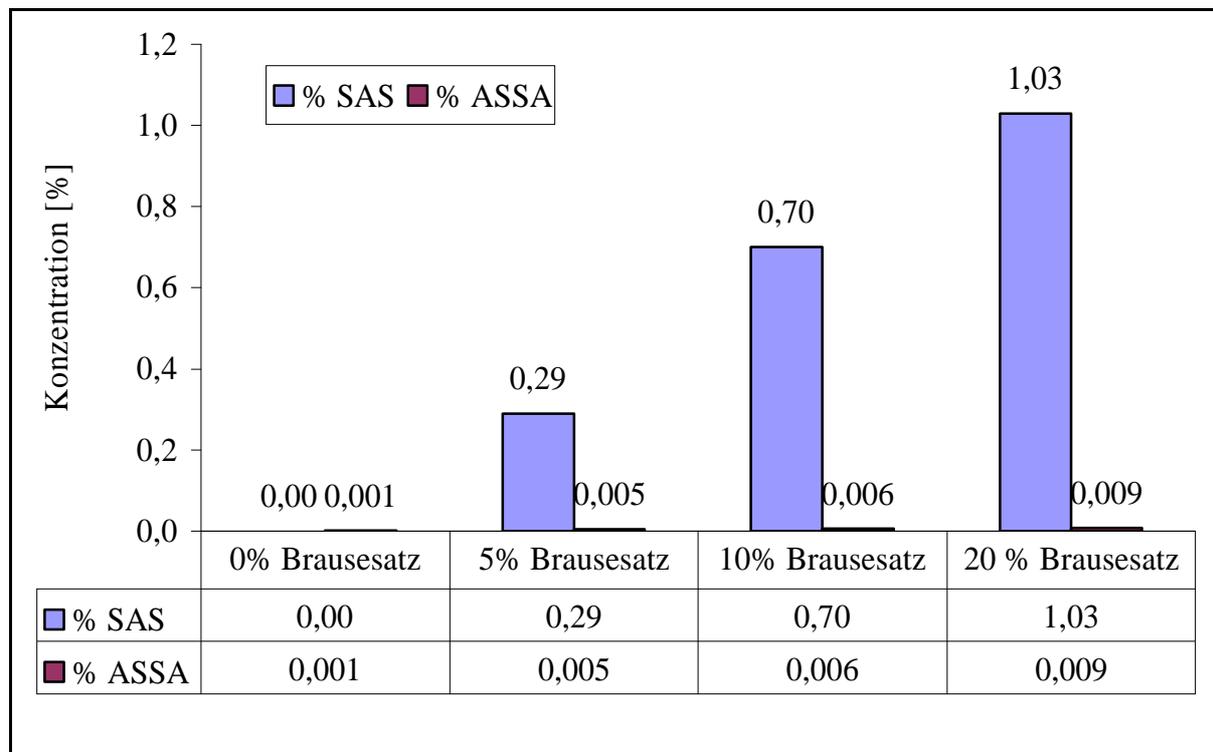


Abbildung IV.45: Abbauprodukte versus Brausesatz-Anteil

## IV. Ergebnisse und Diskussion

---

### *Diskussion:*

Die Versuche zeigen, dass der Brausesatz als Sprengmittel benötigt wird, da die Tablette, ohne Brausesatz nach einer Minute noch nicht zerfallen war. Bereits der Zusatz von 5% Brausesatz führte zu einer deutlichen Verkürzung der Zerfallszeiten. Die kürzesten Zerfallszeiten hatten die Komprimata mit 20% Brausesatz. Durch eine weitere Erhöhung der Brausesatz-Mengen wurde keine Verbesserung der Zerfallszeiten erreicht. Die mechanische Stabilität war bei allen Ansätzen zu gering.

Neben dem rapiden Zerfall ist ein möglichst geringer Anteil an Abbauprodukten wichtig. Die Versuchsreihe zeigte, dass mit zunehmendem Anteil an Brausesatz auch die Konzentration an SAS und ASSA zunimmt.

Der Brausesatz führt zu einer Gasentwicklung. Bei geringen Konzentrationen war dies angenehm. Wurde diese zu stark, so führte dies zu einem unangenehmen Mundgefühl. Zusätzlich verteilte sich die gemahlene ASS wegen ihrer schlechten Benetzbarkeit im ganzen Mundraum, was bei allen Ansätzen zu einem unangenehmen Geschmack führte.

Zusammenfassend: Ein Zusatz von fünf Prozent Brausesatz hat den Vorteil, dass das Komprimat eine hohe chemische Stabilität und ein angenehmes Mundgefühl aufweist. Gleichzeitig sind die mechanische Stabilität und die Zerfallszeit nicht wesentlich schlechter als bei den Komprimaten mit höherem Brausesatzanteil.

## IV. Ergebnisse und Diskussion

---

### IV.3.2.3.3 Zusammensetzung des Brausesatzes

Wie die Versuche in Kapitel IV.3.2.3.2 gezeigt haben, hat die Konzentration des zugesetzten Brausesatzes einen Einfluss auf die Eigenschaften der Komprimat. Mit dieser Versuchsreihe wurden folgende Fragestellungen untersucht:

- a) Bietet ein Brausegranulat Vorteile gegenüber einer Brausemischung?
- b) Welchen Einfluss hat die Bindemittelkonzentration?
- c) Welches Bindemittel ist am besten für eine solche Formulierung geeignet?

#### *Durchführung:*

In der Wirbelschicht wurden drei verschiedene Brausegranulate hergestellt. Es wurde Natriumcarbonat gemahlen und Citronensäure vorgelegt. Als Granulationsflüssigkeit dienten eine 40% Sorbitol-Lösung, eine 2,5% Kollidon 30-Lösung und eine 10% Citronensäure-Lösung. Bei Partie 016 wurde der Brausesatz nur gemischt und nicht granuliert. Mit diesem Versuch soll untersucht werden, ob die Granulation des Brausesatzes auch hier einen Vorteil bietet.

Tabelle IV-22: Zusammensetzung der verschiedenen Brausesätze

	011	013	014	015	016
Citronensäure Feingrieß	400 mg				
Natriumcarbonat gemahlen	600 mg				
Wasser	_____	_____	_____	_____	_____
10% Citronensäure (m/m)	_____	_____	200 mg	_____	_____
2,5% Kollidon 30-Lösung	_____	_____	_____	200 mg	_____
10% Sorbitol-Lösung	_____	200 mg	_____	_____	_____
40% Sorbitol-Lösung	200 mg	_____	_____	_____	_____

## IV. Ergebnisse und Diskussion

---

Tabelle IV-23: Zusammensetzung der Komprimierte:

	Menge pro Tablette
ASS (gem.)-Sorbitol-Granulat (002) (500mg ASS / 166,7mg Sorbitol)	666,7 mg
Brausesatz	480,0 mg
Gesamtmasse	1146,7 mg

Die Komprimierte wurden mit einer Kraft von 2 kN gepresst und anschließend für 1,5 Minuten bei 120 °C gesintert. Von den Tabletten wurde der Gehalt an Abbauprodukten, die Bruchfestigkeit, die Zerfallszeit und der pH Wert der entstandenen Lösung bestimmt.

### *Ergebnisse:*

Tabelle IV-24: Ergebnisse

Partie	011	013	014	015	016
Zerfallszeiten	50 sec	30 sec	40 sec	54 sec	60 sec
pH	3,5	4,8	4,8	4,8	4,8
Bruchfestigkeit [N]	38	37	11	26	50
SAS [%]	0,89	1,26	0,43	0,49	1,31
ASSA [%]	0,034	0,055	0,041	0,042	0,053

Bei den Lösungen der Partien 011, 013, 014 und 016 schwamm immer ein großer Anteil der ASS ungelöst oben auf. Bei der Partie 015 (Brausesatz enthält Kollidon) entstand eine klare Lösung.

## IV. Ergebnisse und Diskussion

---

### *Diskussion:*

#### zu a) Vergleich Brausegranulat mit Brausesatz-Mischung

Bei Partie 016 wurde der Brausesatz nicht granuliert, bei allen anderen lag er in granulierter Form vor. Beim Vergleich der Zerfallszeiten zeigt sich, dass die Komprimata mit granuliertem Brausesatz deutlich schneller zerfielen. Auch waren bei allen Komprimaten mit Brausegranulat weniger Abbauprodukte gebildet worden. Nachteilig war jedoch, dass die Bruchfestigkeit der Formlinge mit Brausegranulat geringer war als die Komprimata mit der Brausesatz-Mischung.

#### zu b) Überprüfung des Einflusses der Bindemittelkonzentration

In Partie 013 wurde ein Brausesatz mit einer niedrigen Bindemittelkonzentration und in Partie 011 ein Brausegranulat mit einer höheren Menge Sorbitol verwendet. Der Gehalt an Abbauprodukten ist bei den Komprimaten der Partie 011 deutlich geringer als bei Ansatz 013. Dies ist nicht nur auf den unterschiedlichen Sorbitol-Anteil zurückzuführen, sondern auch auf den pH-Wert. So ist er bei Partie 011 mit einem pH-Wert von 3,5 deutlich niedriger als bei Partie 013 mit pH 4,8. Wie bereits in Kapitel IV.2.1.4 gezeigt wurde, hat der pH-Wert Einfluss auf die chemische Stabilität der ASS. Der unterschiedliche pH-Wert der beiden Komprimata deutet auf eine Zersetzung des Brausesatzes hin. Dieser verschiebt sich durch die Zersetzung von Natriumcarbonat ins Saure, was zu einer Verbesserung der Stabilität führt.

Vergleicht man die Partien 011 und 013, so fällt auf, dass bei den Komprimaten, mit höherem Sorbitol-Anteil im Brausesatz, der Zerfall deutlich langsamer war. So benötigten die Komprimata der Partie 011 50 Sekunden, bis sie in alle Primärpartikel zerfallen waren. Die Komprimata (Partie 013) mit dem niedrigen Bindemittelanteil sind bereits nach 30 Sekunden vollständig zerfallen. Dies ist aber auch auf die Zersetzungsreaktion des Brausesatzes zurückzuführen. Die Bruchfestigkeit war bei beiden Partien gleich.

#### zu c) Vergleich verschiedener Bindemittel im Brausegranulat

Mit den Versuchen sollte auch untersucht werden, wie sich die einzelnen Bindemittel auf die Eigenschaften der Komprimata auswirken.

#### IV. Ergebnisse und Diskussion

---

Citronensäure wirkt sich positiv auf die chemische Stabilität der Acetylsalicylsäure aus. Es waren nur 0,43% SAS und 0,041% ASSA gebildet worden. Die Formlinge hatten allerdings die geringste mechanische Stabilität.

Kollidon 30 hatte die positivsten Eigenschaften. Der Formling benötigte zwar 50 Sekunden bis er vollständig zerfallen war, jedoch war dann die ASS vollständig gelöst, so dass man eine klare Lösung erhält. Das Kollidon wirkt als Lösungsvermittler. Die mechanische Stabilität ist mit einer Bruchfestigkeit von 26 N relativ gering. Der Gehalt an Abbauprodukten ist ähnlich gering wie bei den Komprimaten mit Citronensäure.

Die Komprimata, die mit Sorbitol granuliert wurden, hatten die höchste mechanische Stabilität. Jedoch war bei beiden Formulierungen ein wesentlich höherer Abbau der ASS zu beobachten.

Zusammenfassend sind folgende Aussagen möglich: Die Granulation des Brausesatzes führte zu einem schnelleren Zerfall der Komprimata. Das Bindemittel hat einen Einfluss auf die Eigenschaften der Komprimata. So haben die Muster mit Sorbitol als Bindemittel die höchste mechanische Stabilität, die Muster mit Citronensäure oder Kollidon 30 die beste chemische Stabilität.

Wegen der Eigenschaften als Lösungsvermittler ist Kollidon 30 am positivsten zu bewerten. Um die mechanische Stabilität der Komprimata heraufzusetzen, kann man der Formulierung ungranuliertes Sorbitol zusetzen, welches zur Ausbildung von sehr stabilen Bindemittelbrücken führen kann.

### V Diskussion

Im Rahmen dieser Arbeit wurde versucht, das Würfelzuckerprinzip für eine Fast Dissolving Drug Form umzusetzen. Es zeigte sich, dass eine feuchte Verarbeitung nur im Kleinstmaßstab (wenige Tabletten per Handabfüllung) möglich war. Die Übertragung in den Labor- und somit in den Produktionsmaßstab konnte nicht realisiert werden. Deshalb wurde nach einer Alternative gesucht, die eher industrialisierbar ist. Die Umsetzung in den Labormaßstab wurde durch die Sintertechnologie möglich. Der Labormaßstab kann in den Produktionsmaßstab überführt werden: Die Granulation des Brausesatzes und das Überziehen der ASS erfolgt auch hier in der Wirbelschicht und das Mischen der Komponenten in entsprechenden Freifallmischern. Für das Formen der Komprimata unter Aufwendung geringer Presskräfte können zum Beispiel Rundläufertablettenpressen eingesetzt werden. Die Formlinge werden hier auf ein Band ausgeworfen und im Heiztunnel verschmolzen.

Durch die Granulation des Brausesatzes konnte sein Anteil bei gleicher Wirkung verringert werden. Dies ist nicht nur für die Herstellung von FDDFs vorteilhaft, sondern kann auch für die Herstellung von herkömmlichen Brausetabletten genutzt werden.

Das Überziehen der Tablette mit Citronensäure führt zu einer besseren chemischen Stabilität der ASS. Es war auch ein geringerer Abbau des Brausesatzes und damit eine geringere Gasbildung zu beobachten. Dies vermindert das Aufblähen gasdichten Blistern, was man sich auch bei konventionell hergestellten Brausetabletten zu Nutze machen kann.

### VI Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Entwicklung einer Arzneiform, deren Struktur der des Zuckerwürfels ähnelt. Seine hohe Porosität und den daraus resultierenden schnellen Zerfall will man sich zur Entwicklung einer FDDF oder einer sehr schnell zerfallenden Brausetablette zu Nutze machen

Der Zuckerwürfel besteht aus Zuckerkristallen, die über Bindemittelbrücken miteinander verbunden sind. Bei der Herstellung wird zunächst der Zucker befeuchtet. Die feuchte Zuckermasse wird unter Aufwendung geringer Kräfte geformt, und schließlich werden die Würfel getrocknet.

Es wurden zwei Verfahren untersucht, um eine Arzneiform mit der erwünschten Struktur zu entwickeln. Das erste lehnte sich an das Verfahren zur Würfelzuckerherstellung an. Da dies im Labormaßstab nicht zufrieden stellend umsetzbar war, wurde das zweite Verfahren, die Sintertechnologie, entwickelt. Bei beiden mussten eine stabile Rezeptur und ein Herstellverfahren für den Labormaßstab gefunden werden.

#### *Anlehnung an das Verfahren zur Würfelzuckerherstellung*

Die Rezeptur setzt sich aus ASS als Wirkstoff, einem Bindemittel und dem Brausesatz bestehend aus Citronensäure, Natriumcarbonat und Natriumhydrogencarbonat zusammen. Die Hydrolyse-Reaktion der ASS wird in Gegenwart von alkalisch reagierenden Substanzen oder von Wasser beschleunigt. Citronensäure hingegen hat einen stabilisierenden Einfluss auf die ASS. Um den positiven Einfluss der Citronensäure zu verstärken, wurde die ASS mit dieser überzogen. Das Coaten der ASS erfolgte in der Wirbelschicht, wobei die Produkttemperaturen so gewählt wurden, dass sie in der wasserfreien Form vorlag. In Stresstests wurde der stabilisierende Effekt des Überzugs bestätigt. Neben der Stabilisierung der ASS erfolgte auch eine Stabilisierung des Brausesatzes. Dies ist auf die Vergrößerung der Oberfläche der Citronensäure zurückzuführen. Freies Wasser kann dadurch schneller gebunden werden und steht der Zersetzungsreaktion nicht weiter zur Verfügung.

## VII. Zusammenfassung

---

Des Weiteren wurde untersucht, welche Zusammensetzung des Brausesatzes sich günstig auf die Stabilität der Komprimare auswirkt. Hierzu wurden unterschiedliche Zusammensetzungen getestet. Als positiv erwies sich ein hoher Natriumhydrogencarbonat-Anteil und möglichst saurer pH-Wert. In Gegenwart einer hohen Natriumcarbonat-Konzentration war ein recht hoher Abbau bereits nach der Herstellung zu beobachten. Dies ist darauf zurückzuführen, dass die Trocknungstemperaturen der Komprimare nicht ausreichen, um wasserfreies Natriumcarbonat zu bilden. Ein Brausesatz bestehend aus Citronensäure und Natriumhydrogencarbonat erweist sich für die feuchte Verarbeitung als geeigneter.

Das Herstellverfahren für den Labormaßstab lehnt sich an den Prozess der Würfelzuckerherstellung an: feuchte Granulation, Formung der Komprimare aus dem feuchten Granulat und schließlich die Trocknung der Komprimare.

Im Gegensatz zum Zuckerwürfel bestehen die Komprimare aus mehreren Komponenten, so dass man das Verfahren nicht ohne weiteres übertragen kann. Als Granulationsverfahren wurde die Tellergranulation gewählt. REM Aufnahmen zeigten, dass man nur durch Aufsprühen von Bindemittel erreicht, dass an allen Kontaktstellen Bindemittelbrücken ausgebildet werden. Dies ist für die Ausbildung einer hohen mechanischen Stabilität wichtig.

Für die Formung der Komprimare wurden verschiedene Maschinen getestet. Leider konnte mit keiner die im Arzneibuch vorgegebene Gleichförmigkeit der Masse erreicht werden. Das feuchte Produkt neigt stark zur Ausbildung von Brücken, woraus sich ein schlechtes Fließverhalten ergibt. Auch war eine vollständige Trocknung nicht möglich, was jedoch durch ein Packmittel mit Trockenmittel weitgehend kompensiert werden konnte.

### *Sintertechnologie*

Vor diesem Hintergrund wurde nach einem zweiten Verfahren gesucht. Wegen der Problematik mit dem feuchten Komprimat sollten trockene, gut fließende Granulate verwendet werden. Die Ausbildung der Bindemittelbrücken, die im ersten Verfahren durch den Trocknungsschritt entstanden, soll jetzt durch ein Versintern erreicht werden

Auch hier wurde wieder nach einer stabilen Rezeptur und einem entsprechenden Verfahren gesucht.

## VII. Zusammenfassung

---

Es werden zunächst zwei Granulate hergestellt, ein Wirkstoffgranulat und ein Brausegranulat. Das Wirkstoffgranulat besteht aus ASS und Sorbitol. Wegen der höheren Benetzbarkeit war die ASS 0-180 $\mu$ m für eine solche Formulierung besser geeignet als die gemahlene Qualität. Als Bindemittel für das Wirkstoffgranulat ergab Sorbitol die besten Ergebnisse. So konnte ASS in der Wirbelschicht mit einer wässrigen Sorbitol-Lösung granuliert werden, ohne dass weitere Hilfsstoffe zugesetzt werden mussten. Auch liegt der Schmelzpunkt des Sorbitols deutlich unterhalb der Zersetzungstemperatur der Citronensäure und der ASS.

Da die Formulierung eine möglichst geringe Masse haben soll, wurde untersucht, ob ein Brausegranulat ein effektiveres Sprengmittel ist als eine Mischung aus den einzelnen Komponenten. Hierzu wurden Citronensäure und Natriumcarbonat in der Wirbelschicht mit einer Bindemittel-Lösung granuliert. Bei diesen Granulaten beobachtet man einen schnelleren Zerfall der Komprimat. Auch hier wurden verschiedene Bindemittel-Lösungen getestet. Beim Auflösen der Komprimat ging in Gegenwart von Kollidon 30 sogar ASS sehr schnell vollständig in Lösung.

Bei der Herstellung nach der Sintertechnologie wurden zunächst die Granulate gemischt. Aus der Mischung wurden unter Aufwendung geringer Presskräfte Formlinge hergestellt. Dieses Zwischenprodukt ist anschließend verschmolzen worden, so dass an den Kontaktstellen zwischen den einzelnen Partikeln Bindemittelbrücken ausgebildet werden konnten.

Nachdem gezeigt wurde, dass man FDDFs mit diesem Verfahren herstellen kann, wurden die optimalen Herstellbedingungen gesucht. Bei der Herstellung des Zwischenprodukts zeigte sich, dass bei einer Presskraft von 2 kN eine relativ hohe mechanische Stabilität ausgebildet wurde, wobei eine durchgängige Porosität erhalten blieb. Für das Verschmelzen zeigte sich, dass bei 100 °C nach drei Minuten das beste Verhältnis aus mechanischer und chemischer Stabilität erreicht wurde.

Durch die Sintertechnologie war es nun möglich, Komprimat mit einer relativ hohen mechanischen und chemischen Stabilität herzustellen, die eine hohe Porosität besitzen, die relativ schnell zerfallen und die den Anforderungen des europäischen Arzneibuch an feste orale Darreichungsformen entsprechen.

### VII Abkürzungen

ASS	Acetylsalicylsäure
ASSA	Acetylsalicyl-Salicylsäure
DSC	Differential Scanning Calorimetrie
Fa.	Firma
FDDF	Fast Dissolving Drug Form
gem.	gemahlene
h	Stunden
HPLC	Hochdruckflüssigkeitschromatographie
LOD	Trocknungsverlust (Lost on drying)
min	Minuten
N	Newton
p. a.	pro analysis
Pt.	Partie
REM	Rasterelektronenmikroskopie
sec	Sekunden
s. rel.	relative Standardabweichung
SAS	Salicylsäure
t	Tonnen
VE-Wasser	Vollentsalztes Wasser
WSG	Wirbelschichtgranulator

### VIII Literaturverzeichnis

- Auterhoff, H.; Knabe J.; Höltje, H.-D.  
Lehrbuch der pharmazeutischen Chemie  
14. Auflage Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart 1999
- Barth, O.; Bock, K.  
Tschechische Erfindungen  
Radio Prag (04.08.2001)  
<http://design.radio.cz/de/artikel/9361> (15.01.2003)
- Bauer, H.:  
Herstellung und Charakterisierung von Kombinationen aus Mannit und Sorbit durch  
Sprühtrocknung und Co-Granulation  
Dissertation Eberhart-Karls-Universität Tübingen 2000
- Bauer, K.; Frömming, K.-H.; Führer, C.  
Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie  
7. Auflage Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart 2002
- Bolt, I. J.; Merrifield, D. R.; Carter, P. L.  
Beecham Group  
Pharmaceutical formulation  
EP 0 396 335 (1990)
- Bonadeo, D.; Ciccarello, F.; Pagano, A.  
Elan Pharma International Limited, Dublin, Ireland  
Process For The Preparation Of A Suitable To The Preparation of Rapidly Disintegrable  
Mouth-Soluble Tablets And Compositions Obtained Thereby  
US-Patent 6,149,938 (2000)
- Bosch, H. W.; Ryde, N. P.  
Elan Pharma International  
Nanoparticulate Compositions Comprising Copolymers As Surface Stabilizers  
PCT-Anmeldung WO 02/094215 A2 (2000)
- Chauveau, C.; Gendrot, E.; Demichelis, G.; Nouri, N.  
Laboratoires Prographarm, France  
Multiparticulate tablet disintegrating in less than 40 sec. in the mouth  
US-Patent 6,106,861 (2000)
- Cumming, K. I.; Harris, E.  
Elan Corporation, plc, Dublin, Ireland  
Taste-Masked Formulations  
US Patent 6,153,220 (2000)
- Dobetti, L.  
Fast Disintegrating Tablets  
Eurand  
Europäisches Patent EP 1 058 538 (2000)

## VIII. Literaturverzeichnis

---

- Dobetti, L.  
Fast Disintegrating Tablets  
Eurand  
PCT-Anmeldung: WO9944580 (1999)
- Edwards, L. J.  
The hydrolysis of Aspirin  
Trans. Faraday Soc. **46**, 723-735 (1950)
- Elan Corp.  
NanoCrystal-Technologie  
Nanocrystal Website 2002  
<http://www.nanocrystal.com/welcome.html> (02.09.2003)
- Fuiz, R. C.  
Fuiz Pharmaceutical Ltd  
Rapidly Dissoluble Medicinal Dosage Unit And Method of Manufacture  
US-Patent 4,855,326 (1988)
- Heinze, Gerald  
Handbuch der Agglomerationstechnik  
Wiley-VCH (2000)
- Hunius  
Pharmazeutisches Wörterbuch  
8. Auflage Walter de Gruyter Berlin 1998
- Indurwade N.H., Rajyaguru T.H. und Nakhat P. D.  
Novel Approach Fast Dissolving Tablets  
Indian Drugs 39 (8)
- Khankari, R.; Pather, S. I.  
Sublingual bucal effervescent  
CIMA LABS INC (US)  
US-Patent: US6200604 (2001)
- Kuchekar, B.S., Bhise S. B. Arumugam V  
Design of Fast Dissolving Tablets  
Indian J. Pharm. Educ. 35 (4) Oct-Dec. 2001
- Kuchinsky, G.; Lüllmann, H.; Mohr, K.:  
Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie  
13. Auflage Georg Thieme Verlag 1993
- Leeson, L. J. and Mattocks, A. M.  
Decomposition of aspirin in the solid state  
J. Am. Pharm. Assoc.Sci. Ed. **47** 329-333 (1958)
- Lüllmann, H.; Mohr, K.; Ziegler, A.  
Taschenatlas der Pharmakologie  
3. Auflage Georg Thieme Verlag 1996

## VIII. Literaturverzeichnis

---

- Mizumoto, T.; Masuda, Y.  
Intrabuccally dissolving compressed moldings and production process thereof  
YAMANOUCHI PHARMA CO LTD  
US-Patent: 5 576 014 (1996)
- Mutschler, E.:  
Arzneimittelwirkungen; Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie  
7. Auflage Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart 1996
- Quinquenet, S.; Ollivon, M.; Gabrielle-Mandelmonte, C.; Serpelloni, C.:  
Polymorphism of hydrated sorbitole  
Thermchem. Acta 125, 125 – 140 (1988b)
- Raendra, K; Katzner, L.  
Rapidly dissolving robust dosage form  
Cima Labs  
US-Patent: 6 024 981
- Rattwatte, H. A. M.  
A method of forming dose units of active agents  
GB 2 329 124 (09 / 1997)
- Rattwatte, H. A. M.  
A method of tableting comprising forming a mixture, containing active agent & free-flowing  
ice particles, into a tablet & removing the ice from the tablet  
GB 2 328 154 (09 / 1997)
- Rattwatte, H. A. M.  
A method of tableting dose units of active agents  
WO 00/72828 (06 / 1999)
- Reddy, L. H.; Ghosh, B.; Rajneesh  
Fast dissolving Drug Delivery Systems: A Review of the Literature  
Indian Journal of Pharmaceutical Sciences July-August 2002
- Roth, H.; Eger, K.; Troschütz, R.:  
Pharmazeutische Chemie II Arzneistoffanalyse Reaktivität Stabilität Analytik  
3. Auflage Gustav Fischer 1997
- Saeger H.  
Drug – delivery Products and the Zydis Fast dissolving Dosage Form  
J. Pharm. Pharmacol.1998, 50, p. 375-382
- Schroeder, M.; Steffens, K. J.  
Method for producing quickly decomposable solid pharmaceutical preparations  
Bayer AG  
PCT-Anmeldung WO 01/03674 (2001)  
Europäisches Patent EP1198227
- Schroeder, M.; Steffens, K. J.  
Method for producing quickly decomposable solid pharmaceutical preparations  
Bayer AG  
US-Patent US 6602520 (2001)

## VIII. Literaturverzeichnis

---

- Schroeder, M.; Steffens, K. J.  
Verfahren zur Herstellung schnell zerfallender, fester pharmazeutischer Zubereitungen  
Bayer AG  
Deutsches Patent DE19931708 (2001)
- Schroeder, M.:  
Entwicklung von kompakten Darreichungsformen aus sprühgetrockneten Milcherzeugnissen zur spontanen Rekonstruktion  
Dissertation Universität Bonn 1999
- Schwedt, G.  
Taschenatlas der Analytik  
Thieme Verlag, Stuttgart 1992
- Siebert, J. M.  
Solutions for oral drug delivery 2000 Annual Report  
Cima LABS  
Website: <http://208.42.82.125/CIMA/Ar2000/CIMA2000AR00.pdf>
- Smith, T.; Sharp J.; Andreasen S.  
The Zydys Drug Delivery System  
Pharmazeutics III Dr Das 13.4.2001  
Internet: <http://pharmacy.isu.edu/~das/Presentations-2001-pdf/Zydys.pdf>
- Stahl, P. H.  
Feuchtigkeit und Trocknen in der pharmazeutischen Technologie  
UTB Steinkopff Verlag Darmstadt ((1980)
- Suryanarayanan, R.  
X-Ray Powder Diffractometry, Physical characterization of pharmaceutical solids  
M. Dekker, New York S. 187-222 (1995)
- Teipel, U.; Förtser-Barth, U.  
Partikelcharakterisierung mittels Laserbeugung und dynamischer Lichtstreuung  
Schüttgut 6 (2000) Nr. 1 S. 25-30
- Verma R. K., Garg, S.  
Current Status of Drug Delivery Technologies and Future Directions  
Pharm. Tech. On-Line, 25 (2), 1-14 (2001)
- Yurtseven, N.:  
Stabilitätsuntersuchungen an festen Arzneiformen am Beispiel der Acetylsalicylsäure  
Dissertation Universität Bonn 1997