

Feste Lösungen aus amorpher Stärke

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades (Dr. rer. nat.)

der

Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der

Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

vorgelegt von

Gabriel Friedrich Wauer

aus Aurich

Bonn 2010

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

Erster Referent: Priv. Doz. Dr. H. Rein
Zweiter Referent: Prof. Dr. K.-J. Steffens
Tag der Promotion: 21.10.2010
Erscheinungsjahr: 2010

Auszüge aus dieser Arbeit wurden an folgender Stelle vorab veröffentlicht:

Solid Solutions formed by hot-melt-extrusion of starch-tramadol-HCL mixtures

G. Wauer, H. Rein

Abstract und Poster im Rahmen des 5th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, Geneva, März 2006

Starch melts as solvents for pharmaceutical drugs

G. Wauer, H. Rein

Abstract und Vortrag im Rahmen der 57th starch convention, Detmold, April 2006

Solid solutions formed with starch

G. Wauer, H. Rein

Abstract und Vortrag im Rahmen des DPhG Joint Meeting, Marburg, Oktober 2006

Stability studies with solid solutions formed with starch

G. Wauer, H. Rein

Abstract und Vortrag im Rahmen der DPhG Jahrestagung, Bonn, Oktober 2008

Feste Lösungen auf Stärkebasis

G. Wauer, H. Rein

ECV Editio Cantor Verlag, Pharmazeutische Industrie, Eingereicht im Dezember 2009

Die vorliegende Arbeit entstand unter der Leitung von

Herrn Privat Dozent Dr. Hubert Rein

Am Institut für Pharmazeutische Technologie der
Rheinischen Friedrich-Wilhelm-Universität Bonn

Meinem Doktorvater, Herrn Priv. Doz. Dr. Hubert Rein, danke ich für die Vergabe dieses aktuellen, hochinteressanten, und praxisnahen Themas, die freundliche Aufnahme in den Arbeitskreis und das mir entgegengebrachte Vertrauen. Die stete Unterstützung und hervorragenden Arbeitsbedingungen haben sehr zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Herrn Prof. Dr. K.-J. Steffens danke ich für seine Hilfsbereitschaft und Unterstützung bei interessanten Fragestellungen, der Übernahme des Koreferats, der Durchsicht des Manuskripts sowie der Anfertigung des Zweitgutachtens.

Herrn Prof. Dr. G. Bendas und Herrn Prof. Dr.-Ing. B. Kunz möchte ich für ihre Bereitschaft danken, der Prüfungskommission beizuwohnen.

Bei Herrn Prof. Dr. A. Lamprecht, Prof. Dr. R. Süverkrüp und Herrn Dr. M. Beißenhirtz möchte ich mich für ihre große Hilfsbereitschaft und interessanten Gespräche bedanken, die den Institutsalltag bereichert haben.

Bei Herrn Prof. Dr. T. Rades möchte ich mich für die freundliche und konstruktive Zusammenarbeit an der University of Otago bedanken.

Den Mitarbeitern der Abteilung Herrn J. Hohmann, Herrn G. Feldkeller, Frau M. Simpson, Kristina Piskorz und Nicole Neuhaus möchte ich für ihre stete Hilfsbereitschaft in technischen und organisatorischen Fragen meine Dank aussprechen.

Einen besonderen Dank möchte ich auch allen Kollegen der Pharmazeutischen Technologie aussprechen, die ich während der Promotionszeit kennen lernen durfte und die mir diese Zeit zu einem unvergesslichen Lebensabschnitt machten. Persönlich möchte ich mich bei meinen

ehemaligen Bürokollegen Dr. Kay Weyer, Pie-Chieh Chao, Mona Abdel Mottaleb und Thomas Kipping für eine angenehme und freundliche Büroatmosphäre bedanken.

Meinen Eltern und meinen Brüdern danke ich für die unerschöpfliche Unterstützung und Zuversicht in jeder Lebenslage, was mir das Gelingen dieser Arbeit erleichtert hat.

Meiner Familie
von groß bis klein

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung und Zielsetzung.....	1
2.	Theoretischer Teil.....	3
2.1	Grundlagen der Extrusion.....	3
2.1.1	Extrusion.....	3
2.1.2	Verschiedene Extruderarten.....	3
2.1.3	Einschneckenextruder.....	4
2.1.4	Doppelschneckenextruder.....	5
2.1.5	Extruderbauteile.....	7
2.1.5.1	Schnecke.....	7
2.1.5.2	Zylinder.....	12
2.1.5.3	Düse.....	14
2.1.6	Temperierung des Extruders.....	17
2.1.7	Extrusionskenngrößen.....	18
2.1.8	Verhalten der Schmelze beim Passieren der Düse.....	20
2.2	Extrusion in der Pharmazie.....	22
2.3	Glasartige feste Lösungen.....	22
2.3.1	Definition.....	24
2.3.2	Feste Dispersionen.....	24
2.3.3	Amorpher Zustand.....	25
2.3.4	Glasübergangstemperatur.....	25
2.3.5	Glasübergangstemperatur amorpher Mischungen.....	27
2.3.6	Stabilität glasartiger Systeme.....	28

2.4	Stärke	29
2.4.1	Aufbau	29
2.4.1.1	Amylose	31
2.4.1.2	Amylopectin	32
2.4.2	Gewinnung der nativen Stärke	33
2.4.3	Arzneibuchmonographierte Stärken.....	34
2.4.4	Rolle der Stärke in der Pharmazeutischen Technologie.....	34
2.4.5	Resistente Stärken	37
2.4.6	Schmelzextrusion der Stärke	38
2.4.7	Fruktan	38
3.	Material und Methoden.....	42
3.1	Verwendete Materialien	42
3.1.1	Stärken.....	42
3.1.1.1	Kartoffelstärke.....	42
3.1.1.2	Maisstärke	42
3.1.1.3	Wachsmaisstärke Waxilys [®] 200.....	43
3.1.1.4	Hochamylomaisstärke Eurylon [®] 7 / 5	43
3.1.1.5	Erbsenstärke	44
3.1.2	Agavenfruktan.....	44
3.1.3	Titandioxid	44
3.1.4	Hydriertes Erdnussöl.....	45
3.1.5	Sojalecithin.....	45
3.1.6	Modellarzneistoffe	46
3.1.6.1	Tramadol-HCl	46
3.1.6.2	Phenazon	47
3.2	Material und Methoden	48
3.2.1	Mischen	48
3.2.2	Extrusion	48
3.2.2.1	Brabender-Einschneckenextruder	49
3.2.2.2	Leistritz-Zweischneckenextruder ZSE 27 HP	53

Inhaltsverzeichnis

3.2.3	Lagerung unter definierten Bedingungen.....	54
3.2.4	Thermische Analysenverfahren.....	56
3.2.4.1	Thermogravimetrie (TGA).....	56
3.2.4.2	Dynamische Leistungsdifferenzkalorimetrie (DSC).....	57
3.2.4.3	HyperDSC.....	58
3.2.4.4	Dynamisch-mechanische Analyse nach DIN 61006.....	59
3.2.5	Pyknometrische Dichte.....	62
3.2.6	Dynamische Wasserdampfsorption (DVS).....	64
3.2.7	Röntgendiffraktometrie.....	65
3.2.8	Raster-Elektronenmikroskopie.....	68
3.2.9	Raman Spektroskopie.....	70
3.2.10	Freisetzunguntersuchung.....	72
3.2.11	Amylosegehaltsbestimmung.....	72
4.	Ergebnisse und Diskussion.....	74
4.1	Herstellung einer festen Lösung auf Stärke-Wirkstoffbasis.....	74
4.1.1	Versuche am Brabender-Einschneckenextruder.....	74
4.1.1.1	Herstellung wirkstofffreier Extrudate mit verschiedenem Wasseranteil.....	74
4.1.1.2	Extrusionsablauf.....	74
4.1.1.2.1	Maisstärke.....	75
4.1.1.2.2	Kartoffelstärke.....	78
4.1.1.2.3	Eurylon®.....	82
4.1.1.2.4	Waxilys® 200.....	85
4.1.1.2.5	Erbsenstärke.....	88
4.1.1.2.6	Zusammenfassung der Versuchsreihen.....	91
4.1.1.3	Phenazonhaltige Extrudate.....	95
4.1.1.3.1	Maisstärke.....	96
4.1.1.3.2	Kartoffelstärke.....	99
4.1.1.3.3	Eurylon®.....	101
4.1.1.3.4	Waxilys® 200.....	103
4.1.1.3.5	Erbsenstärke.....	104
4.1.1.3.6	Zusammenfassung.....	106
4.1.1.4	Tramadolhaltige Extrudate.....	109

Inhaltsverzeichnis

4.1.1.4.1	Extrusion mit 10 % Wirkstoffanteil	109
4.1.1.4.1.1	Maisstärke-Tramadol	109
4.1.1.4.1.2	Kartoffelstärke-Tramadol	113
4.1.1.4.1.3	Eurylon [®] -Tramadol	116
4.1.1.4.1.4	Waxilys [®] 200-Tramadol	119
4.1.1.4.1.5	Erbsenstärke-Tramadol	122
4.1.1.4.1.6	Wasseraufnahme der Extrudate mit einem Wirkstoffgehalt von 10 %	125
4.1.1.4.1.7	Zusammenfassung der Versuchsreihen	127
4.1.1.4.2	Extrusion mit 20 % Wirkstoffanteil	128
4.1.1.4.2.1	Maisstärke-Tramadol	128
4.1.1.4.2.2	Kartoffelstärke-Tramadol	132
4.1.1.4.2.3	Eurylon [®] -Tramadol	135
4.1.1.4.2.4	Waxilys [®] 200-Tramadol	138
4.1.1.4.2.5	Erbsenstärke-Tramadol	141
4.1.1.4.2.6	Wasseraufnahme der Extrudate mit einem Wirkstoffgehalt von 20 %	144
4.1.1.4.2.7	Zusammenfassung der Versuchsreihen	146
4.1.1.5.	Beurteilung der Lagerungsstabilität der wirkstoffhaltigen Extrudate	148
4.1.1.5.1	Dynamische Wasserdampfsorption (DVS)	148
4.1.1.5.2	Freisetzung nach Lagerung	149
4.1.1.5.3	Kristallinität	156
4.1.1.5.4	Glasübergangstemperatur	161
4.1.1.7	Einsatz einer Schlitzdüse	163
4.1.1.7.1	Mais	163
4.1.1.7.2	Kartoffel	167
4.1.1.7.3	Zusammenfassung	171
4.1.2	Versuche am Zweischneckenextruder ZSE HP27	171
4.1.2.1	Kartoffelstärke	171
4.1.2.2	Kartoffelstärke mit Weichmacher	173
4.1.2.3	Kartoffelstärke mit Weichmacher und Tramadol HCl	175
4.1.2.4	Zusammenfassende Beurteilung der Versuche an der ZSE HP 27	177
4.1.3	Ramanspektroskopie der wirkstoffhaltigen Extrudate	178
4.1.3.1	Kartoffel-Tramadol-HCl Extrudat	179

Inhaltsverzeichnis

4.1.3.2	Zusammenfassung	181
4.1.3.3	Hyper-DSC.....	182
5.	Zusammenfassung	184
6.	Anhang.....	190
6.1	Pyknometrisch ermittelte Partikeldichten	190
6.2	Wassergehalt bestimmt über Thermogravimetrie	191
6.3	Verkleisterungstemperatur	192
6.4	Amylosegehalt.....	192
7.	Literaturverzeichnis	193
8.	Abkürzungen.....	196

1. Einleitung und Zielsetzung

Native Stärken spielen als technischer Hilfsstoff schon seit der Erfindung des Papiers eine Rolle. Dort wurde aus Stärke Kleber für die Papierherstellung gewonnen. Die älteste schriftliche Mitteilung über die Herstellung von Stärke stammt aus der Römerzeit. Demnach wurden Weizenkörner einer Quellung unterzogen, um aus dem Presswasser die Stärke zu gewinnen (Tegge, 2004).

Im Laufe der Zeit gewann die Stärke als Rohstoff in der Nahrungsmittelindustrie und in verschiedensten technisch-industriellen Sektoren zunehmend an Bedeutung. In der Pharmazeutischen Technologie spielt sie vornehmlich als Tablettierfüllstoff und Sprengmittel eine Rolle.

Ein relativ neues Einsatzgebiet ist die Verwendung als Trägersubstanz für eine feste Dispersion und Lösung (Rein, 2003). Als Herstellungsverfahren hat sich die Schmelzextrusion bewährt, welche hauptsächlich in der Polymerindustrie und Nahrungsmittelindustrie Anwendung findet. Die breite Anwendung der Extrusion in der Polymerindustrie beginnt um 1930, insbesondere bei der Extrusion von Thermoplasten. Ab 1935 beginnt auch der Einzug der Extrusion in die Nahrungsmittelindustrie bei der kontinuierlichen Herstellung von Nudelprodukten. Aktuell findet diese Technologie immer mehr Anwendung in der Pharmazie bei der Herstellung von Retardpräparaten.

Unter Retardarzneiformen versteht man im weiteren Sinne alle Darreichungsformen, die durch eine modifizierte Wirkstofffreisetzung zu einer verlängerten therapeutischen Wirkung führen. Eine Retardierung der Wirkstofffreisetzung wird meist durch Überziehen mit Filmen oder Einbettung in eine Matrix erreicht. Die Freisetzung aus einer Matrix bietet den Vorteil, daß bei einer Beschädigung der Arzneiform keine Gefahr einer Überdosierung besteht, und die Herstellung kostengünstig ist, da Prozeßschritte wie Coating und Trocknung entfallen.

Durch langanhaltende Freigabe aus der Arzneiform erhofft man sich meist folgende Vorteile:

1. verbesserte Wirkung durch möglichst genaue Einstellung von Plasmaspiegeln und damit Verringerung der Gefahr von Über- und Unterdosierungen,
2. verlängerte Wirkung und damit Verringerung der Einnahmehäufigkeit beim Patienten,
3. Verminderung der zu verabreichenden Dosis bei vergleichbarer Wirkung gegenüber der Gabe mehrerer Einzeldosen.

In früheren Arbeiten von Herrn Priv. Dozent Dr. Rein lag der Schwerpunkt auf der Untersuchung des Herstellungsverfahrens der amorphen Stärkematrix und der Einbettung einiger Modellarzneistoffe zur Herstellung einer festen Dispersion. Die Produkte wurden dann mittels verschiedener Analytikverfahren auf ihre Eigenschaften hin analysiert. Es stellte sich heraus, daß mit Stärke-Wasser-Wirkstoff-Gemischen über eine Schmelzextrusion ein Retardmatrixsystem hergestellt werden kann, daß den Wirkstoff kontrolliert freisetzt.

In dieser Arbeit soll durch Einsatz der Schmelzextrusion von Stärke-Wirkstoffmischungen eine feste Lösung hergestellt werden und diese anschließend untersucht werden.

Bei der Extrusion spielt der Wasseranteil eine große Rolle. Anhand der Extrusion verschiedener Stärken mit verschiedenem Wasserzusatz soll dieser Einfluß eingehend beobachtet werden. In einem nächsten Schritt wird der Wirkstoffeinfluß auf die Extrusion untersucht.

Die Lagerungsstabilität spielt bei vielen Formulierungen eine große Rolle. Eine Lagerung der Formulierung bei konstanten Bedingungen und regelmäßige Untersuchung derer Eigenschaften ermöglicht eine genaue Untersuchung der Stabilität über einen gewissen Zeitraum.

Daher wird in regelmäßigen Zeitabständen die Freisetzung, Kristallinität und Glasübergangstemperatur der amorphen Systeme analysiert werden.

2. Theoretischer Teil

2.1 Grundlagen der Extrusion

2.1.1 Extrusion

Der Begriff Extrusion stammt vom dem lateinischen Begriff „extrudere“, und bedeutet hinausstoßen, hinausdrücken. Bei der Extrusion wird ein pulver- oder granulatförmiges Polymer durch Aufschmelzen, Homogenisieren und Passieren einer Düse in eine neue Form (Extrudat) gebracht. Es handelt sich um ein kontinuierliches Herstellungsverfahren.

2.1.2 Verschiedene Extruder

Ein Extruder besteht aus einem feststehenden, temperierbaren Zylinder, in dem sich eine oder mehrere Schnecken drehen, die das über einen Trichter oder eine Dosiereinheit zugegebene Material verdichten, aufschmelzen, homogenisieren und durch eine Öffnung pressen. Ein Extruder kann je nach Anwendungsfall in verschiedenen baulichen Ausführungen vorkommen. Dabei wird zwischen den Ein- und Mehrschneckenextrudern unterschieden.

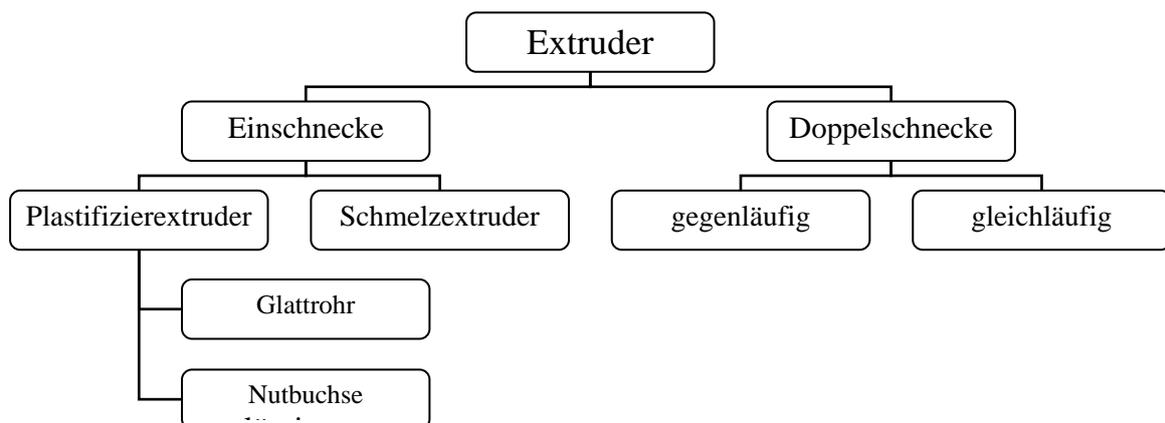


Abb. 2.1: Übersicht der gängigsten Extruderbauarten

2.1.3 Einschneckenextruder

Die einfachste Ausführung eines Extruders ist der Einschneckenextruder (Greif, Limper, Fattmann, Seibel). Im Zylinder rotiert eine Schnecke, die das zu extrudierende Gut einzieht, verdichtet, plastifiziert oder aufschmilzt und durch eine Düse hindurchpreßt. Da sich keine zweite kämmende Schnecke im Zylinder befindet, findet nahezu keinerlei Durchmischung oder Selbstreinigung statt. Je nach Aufgabengebiet unterscheidet man zwischen Schmelze- und Plastifizierextrudern. Schmelzextruder arbeiten mit bereits aufgeschmolzenem Material und finden nur selten Anwendung. Daher wird nur auf den Plastifizierextruder näher eingegangen, der sich wiederum in die Glattrohrextruder und Nutbuchsenextruder aufteilt.

Das Polymer gelangt über ein Dosiersystem in den Einzugsbereich der Schnecke. Das noch feste Pulver oder Granulat wird durch Reibungskräfte zwischen dem zu transportierenden Gut, der Zylinderwandung und der Schnecke in Richtung Schneckenspitze gefördert. Das Material wird verdichtet, wodurch die Reibung der Partikel untereinander und mit dem Metall der Schnecke und des Zylinders zunimmt. Um die Reibung zwischen dem Material und der Wand zu erhöhen, wurden die sog. Nutbuchsenextruder entwickelt. Die Masse kann sich in den Nuten festsetzen und wird dadurch zwangsbefördert. Damit die Nuten effizient arbeiten können, ist es wichtig, daß im Einzugsbereich Feststoff vorliegt. Ein Erhitzen oberhalb der Glasübergangstemperatur des Polymers dieses Bereiches wird daher vermieden. Bei konventionellen Glattrohrextrudern erfolgt eine Temperierung der Einzugszone oberhalb der Schmelztemperatur bzw. Glasübergangstemperatur des Polymers.

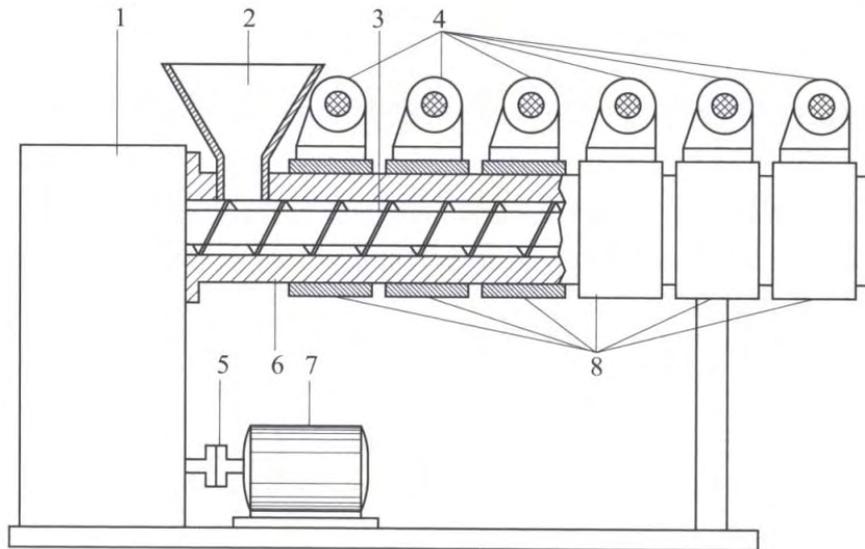


Abb. 2.2 Schematischer Aufbau eines Einschneckenextruders (Greif, Limper, Fattman, Seibel)
 1: Getriebe, 2: Trichter, 3: Schnecke, 4: Kühlung, 5: Kupplung, 6: Zylinder, 7: Antrieb, 8: Heizung

2.1.4 Doppelschneckenextruder

Bei den Doppelschneckenextrudern befinden sich zwei nebeneinander liegende Schnecken in einem Gehäuse. Der Zylinder hat mit seinen Bohrungen die Form einer liegenden Acht. Je nach Drehrichtung der zwei Schnecken unterscheidet man zwischen „Gleichläufern“ (gleiche Drehrichtung der Schnecken) und „Gegenläufern“ (entgegengesetzte Drehrichtung der Schnecken). Je nach Abstand der zwei Schnecken zueinander, kann ein kämmendes System entstehen, bei dem die Stege der einen Schnecke in die Gänge der anderen greifen. Dieser Bereich wird auch Zwickel genannt. Durch das Ineinandergreifen entstehen bei den Gegenläufern C-förmige Kammern in denen das Material gefördert wird. In diesen wird das Material ähnlich einer Zahnradpumpe stromabwärts transportiert. Gleichläufer verwenden ein ähnliches Förderprinzip wie die Einschneckenextruder. Die Schnecken bilden ein in axialer Richtung offenes System, in dem keine absolute Kammerbildung möglich ist. Das Material im Schneckenbereich wird im Zwickelbereich von der einen Schnecke an die andere übergeben und strömt achtförmig um die Schnecken herum. Das kämmende System verhindert Totzonen im Schneckengang und erhöht die Scherbelastung des Produktes bei damit resultierender kleinerer Verweilzeit und besserer Mischleistung im Extruder.

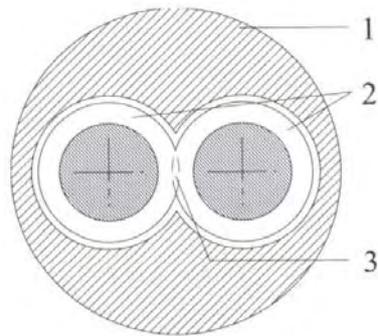


Abb. 2.3 Achtförmiger Querschnitt eines Doppelschneckenextruders (Greif, Limper, Fattman, Seibel)
1: Zylinder, 2: Schnecke, 3: Zwickel

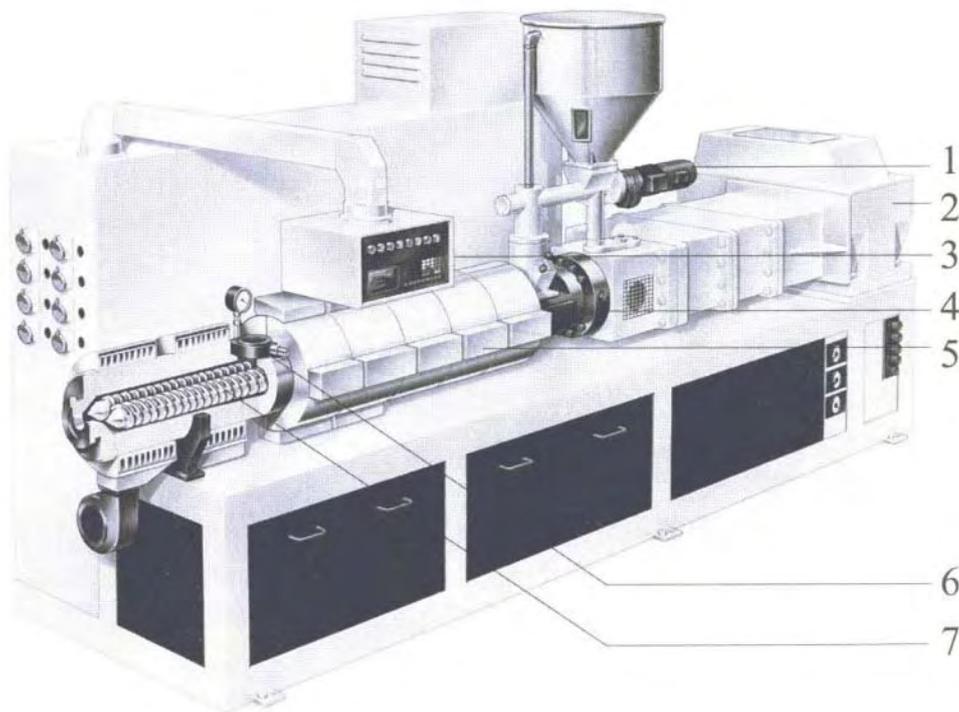


Abb. 2.4 Aufbau eines Doppelschneckenextruders (Greif, Limper, Fattman, Seibel)
1 Fülltrichter, 2 Getriebe, 3 Schaltschrank, 4 Zylinder, 5 Temperatureinheit, 6 Vakuumentgasung,
7 Schneckenpaar

2.1.5 Extruderbauteile

Jeder Extruder besteht aus 3 Grundeinheiten:

1. Antriebseinheit, bestehend aus Getriebe und Motor
2. Verfahrensteil, bestehend aus Schnecke, Zylinder und Düse
3. Temperierungseinheit

2.1.5.1 Die Schnecke

Die Schnecke ist das zentrale Verfahrensteil eines Extruders. Sie hat die Aufgaben des Materialeinzugs, der Förderung des Gutes, des Druckaufbaus, der Homogenisierung und des Aufschmelzens. Um all diese Aufgaben zu erfüllen, ändert sich die Geometrie der Schnecke über ihre Länge. In Abbildung 2.5 wird Drei-Zonen-Schnecke dargestellt.

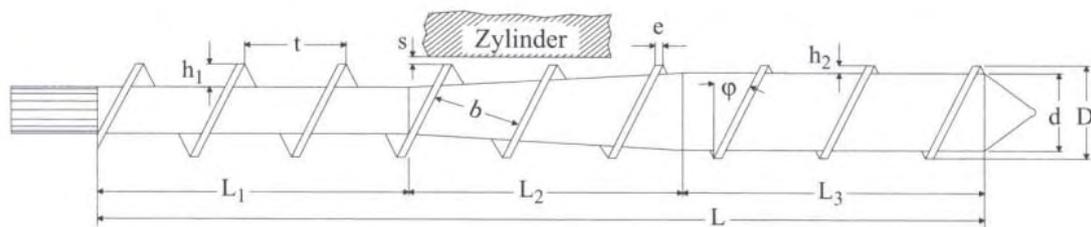


Abb. 2.5 Schneckenomenklatur einer eingängigen Drei-Zonen-Schnecke
(Greif, Limper, Fattman, Seibel)

D Schneckendurchmesser, d Kerndurchmesser, h Gangtiefe, e Stegbreite, s Schneckenspiel, t Gangsteigung, φ Gangsteigungswinkel, b Gangbreite, L Länge

Der oben aufgeführte Schneckentyp wird häufig bei nichtgenutzten Einschneckenextrudern angewandt. Die drei Funktionsbereiche übernehmen folgende Aufgaben:

In der Einzugszone (L_1) gelangt das granulatformige oder pulverformige Material über den Trichter zur Schnecke. Diese fördert das Material weiter zur Kompressionszone (L_2) in der aufgrund der abnehmenden Gangtiefe das Verdichten und Aufschmelzen stattfindet. In der sich anschließenden Austrag- oder Meteringzone (engl.: to meter = dosieren) wird die Schmelze homogenisiert und der notwendige Druck für das Passieren des Extruderwerkzeugs (z. B. Düse) aufgebaut. Ein häufig angewandtes Charakteristikum der Schnecke ist die

Angabe des Schneckendurchmessers (D) und der produktberührenden Schneckenlänge (L) als Vielfaches des Durchmessers. Ein Vielfaches des Schneckendurchmessers wird L/D-Verhältnis genannt, z. B. bedeutet die Angabe 30/8D, daß der Schneckendurchmesser 30 mm beträgt und die Schnecke eine Länge von 8 x 30 mm besitzt.

Bei nichtgenutzten Extrudern sind Meteringzone sowie die abnehmende Gangtiefe für den Druckaufbau verantwortlich. Die Schneckenrotation fördert das Material gegen den Widerstand des formgebenden Werkzeugs. Der Widerstand ist abhängig von dessen Querschnittsfläche, der Schmelzeviskosität, dem Massedurchsatz und der Schneckengeometrie. Bei Glattrohretrudern wird ein stetiger Druckanstieg bis zur Meteringzone durch dessen Schnecken- und Zylindergeometrie erreicht. Bei den Nutbuchsensextrudern finden Drei-Zonen-Schnecken keine Anwendung, sondern Glattrohrschnellen mit geringeren Gangtiefen. Hier findet der maximale Druckanstieg kurz hinter der Einzugzone statt. Die erwähnten Druckprofile werden in Abb. 2.6 und 2.7 dargestellt.

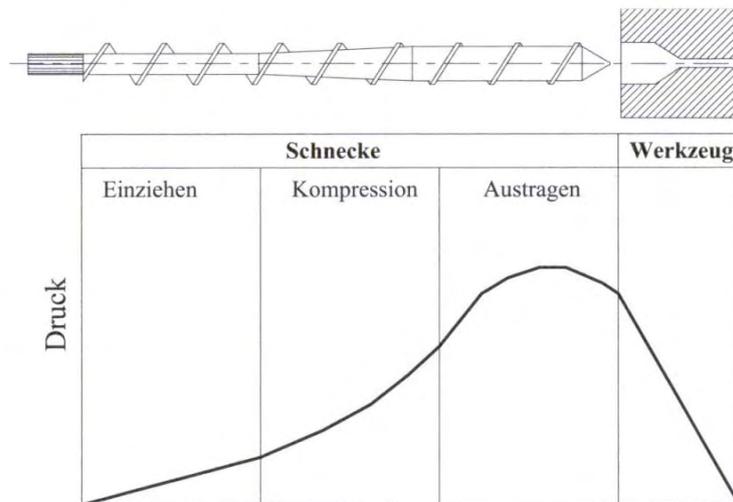


Abb. 2.6 Druckverlauf in einem nichtgenutzten Einschneckenextruder
(Greif, Limper, Fattman, Seibel)

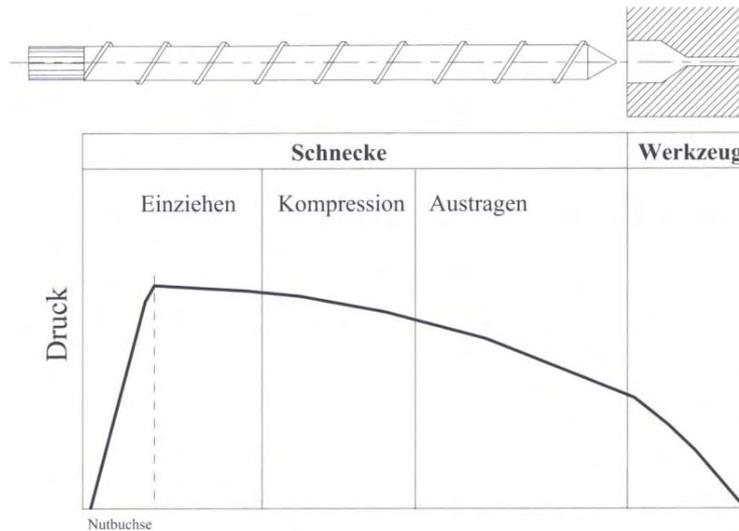


Abb. 2.7 Druckverlauf in einem genuteten Einschneckenextruder
(Greif, Limper, Fattman, Seibel)

Der Aufbau der Schnecke im Doppelschneckenextruder ist vielseitiger und flexibler gestaltet als bei Einschneckenextrudern. Zum einen kann man eine sogenannte Kompaktschnecke aus einem Stahlrundstab fertigen, in den wendelförmige Vertiefungen (Gänge) eingefräst werden, zum anderen hat sich bei Doppelschneckenextrudern die segmentierte Schnecke bewährt. Die Segmente können auf den mit einem Profil versehenen Schneckenschaft geschoben und befestigt werden. Dadurch erreicht man ein Maximum an Flexibilität im Schneckenaufbau, der an das jeweilige Produkt angepaßt werden kann. Die Geometrie und Anordnung der Schnecken ist meist so gewählt, daß ein „kämmendes“ System entsteht, bei dem die Stege der Schnecken ineinandergreifen. Vorteile sind deren gute Förder-, Misch- und Selbstreinigungsleistungen. Ein Nachteil ist der höhere Metallabrieb der Schnecken untereinander.

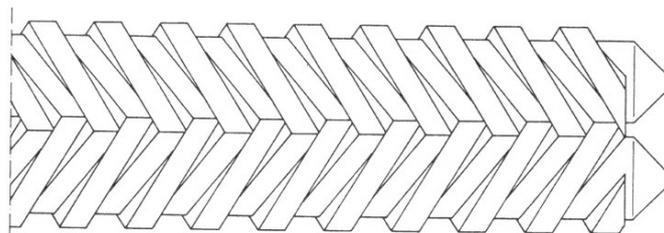


Abb. 2.8 Unsegmentierte, gegenläufige, dichtkämmende Doppelschnecken
(Hensen, Knappe, Potente)

Bei Produkten die sich nur schwer aufschmelzen und mischen lassen, reicht eine normale Schneckenausführung nicht aus, um Agglomerate zu desaggregieren. Hier bietet sich der Einsatz von Abstau- und Knetscheiben an. Knetscheiben besitzen keine Verschraubung und werden in unterschiedlichen Breiten und Versatzwinkeln einzeln oder in Blöcken zu Stufenschnecken angeordnet. Da die Stege der Knetelemente gegenüber der Förderschnecke versetzt angeordnet sind, bildet sich zwischen Stegflanke und Gehäuse eine intensive Keilströmung aus. Der Produktstrom wird durch das Kamm-Gehäuse-Spiel in zwei Teilströme separiert. Ein Strom fließt in eine Hauptstromrichtung weiter, während der andere durch die Versatzlücke in den benachbarten Schneckenkanal fließt. Es findet also eine erwünschte Quervermischung des Extrusionsgutes zwischen den benachbarten Schneckenkanälen statt.

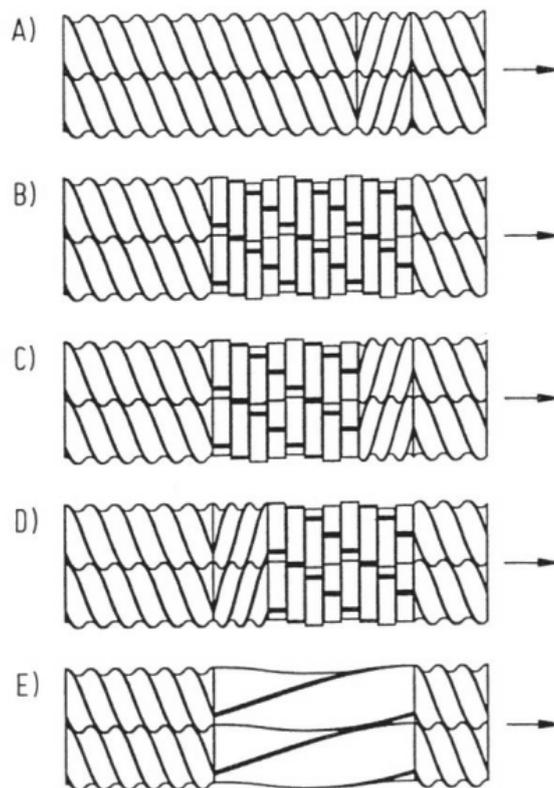


Abb. 2.9 Knetscheiben (Hensen, Knappe, Potente)

- A Knetscheibe mit Linksgewinde
- B Knetscheibe mit Rechtsversatz
- C Knetscheibe mit Rechtsversatz und Abstau
- D Abstau vor rechtsversetzten Knetscheiben
- E Linksgewinde mit großer Steigung

Neben den oben erwähnten Scher- und Abstaelementen werden für eine gute Durchmischung der Schmelze in der Ausstoßzone Mischelemente eingesetzt. Diese haben die Aufgabe, durch ein wiederholtes Aufteilen und Wiedervereinigen des Schmelzestromes für eine aktive Durchmischung zu sorgen.

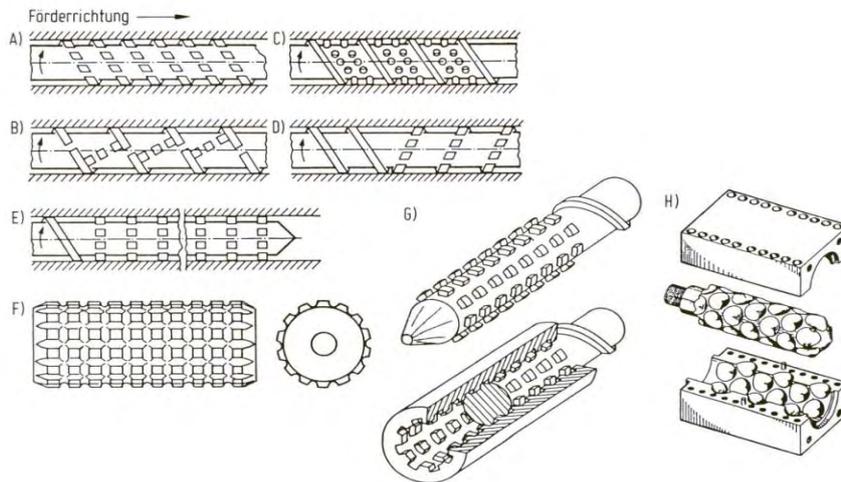


Abb. 2.10 Schneckenmischelemente (Hensen, Knappe, Potente)

- | | |
|-------------------------------------|--------------------------------|
| A: durchbrochenes Rechtsgewinde | B: Stegdurchbrüche und Stifte |
| C: Stifte | D: durchbrochenes Linksgewinde |
| E: Zahnscheiben | F: Ananas |
| G: Zylinder und Schnecke mit Nocken | H: Rapra-Mischteil |

Im Falle der Extrusion von Substanzen, die während des Prozesses eine chemische Reaktion erfahren und Gase freisetzen, spielen Entgasungszonen eine große Rolle. Bei der Vortrocknung von wasserhaltigen Produkten sorgen diese Zonen für eine einfache Wasserdampfentfernung. Bei den Entgasungszonen werden mehrere Schnecken so konfiguriert, daß Zonen mit unterschiedlichem Durchsatz und verschiedenen Drücken entstehen. Meist werden dafür mindestens zwei unterschiedliche Schnecken geometrien verwendet (s. Abb. 2.11). Die Gänge in der Entgasungszone dürfen nur teilweise mit Material gefüllt sein, damit das Gas ungehindert entweichen kann und die Schmelze nicht aus der Öffnung austritt. Um dieses Konzept zu realisieren, muß die zweite Schneckenstufe bei druckloser Förderung und gleicher Drehzahl einen höheren Durchsatz ermöglichen als die erste Stufe.

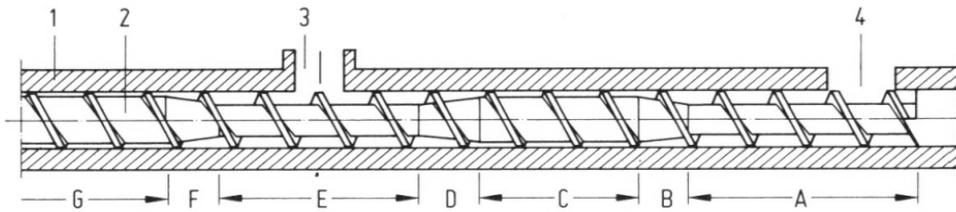


Abb. 2.11 Entgasungszone (Hensen, Knappe, Potente)

1 Extruderzylinder	a: Einzug	e: Entgasungszone
2 Schneckenstufe 2	b: Kompressionszone 1	f: Kompressionszone 2
3: Entgasungsöffnung	c: Meteringzone 1	g: Ausstoßzone 2
4: Materialeintritt	d: Dekompressionszone 1	

2.1.5.2 Der Zylinder

Der Extruderzylinder stellt zusammen mit der Schnecke das elementare Verfahrensteil des Extruders dar. Bei Einschneckenextrudern hat er einen kreisförmigen Querschnitt, bei Doppelschneckenextrudern besitzt er den Querschnitt einer liegenden „Acht“. Die innere Oberfläche ist besonders vergütet, um einer Korrosion oder einem mechanischem Verschleiß entgegenzuwirken. Die Oberfläche der Zylinderinnenseite eines konventioneller Einschneckenextruder ist glatt, bei Nutbuchsenextrudern sind im Einzugsbereich in regelmäßigen Abständen Längsnuten eingearbeitet (s. Abb. 2.12).

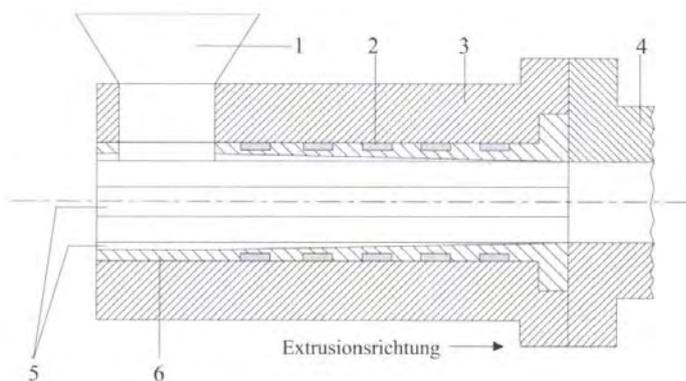


Abb. 2.12 Einzugsbereich eines Nutbuchsenextruders

(Greif, Limper, Fattmann, Seibel)

1: Einfülltrichter	2: Kühlkanal	3: gekühlter Zylinder
4: beheizter Zylinder	5: Nuten	6: Nutbuchse

Bei Zweischneckenextrudern werden die Zylinder meist aus einzelnen Zylinderelementen baukastenartig zusammengesetzt, um ein maximales Maß an Flexibilität zu gewährleisten. Die Elemente sind untereinander oder einzeln austauschbar. Um eine Entgasung oder Zudosierung

gewährleisten zu können, werden nicht nur geschlossene, sondern auch Elemente mit seitlichen Öffnungen verwendet. Das Beheizen erfolgt mittels Thermoelementen. Um zu hohe Temperaturen beim intensiven Scheren der Thermoplaste zu vermeiden, muß die Kühlung so ausgelegt sein, daß sie die erzeugte Wärme schnell abführen kann. Hierfür werden Kühlbohrungen zahlreich und möglichst nahe der Zylinderinnenwand angeordnet und mit Wasser gekühlt (s. Abb. 2.14).

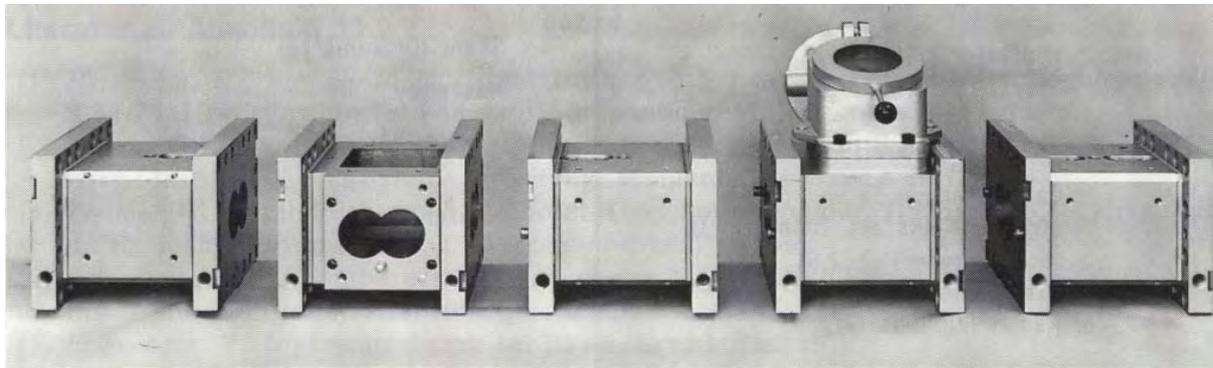


Abb. 2.13 Zylinderelemente (Werkfoto: Werner und Pfleiderer, Stuttgart)

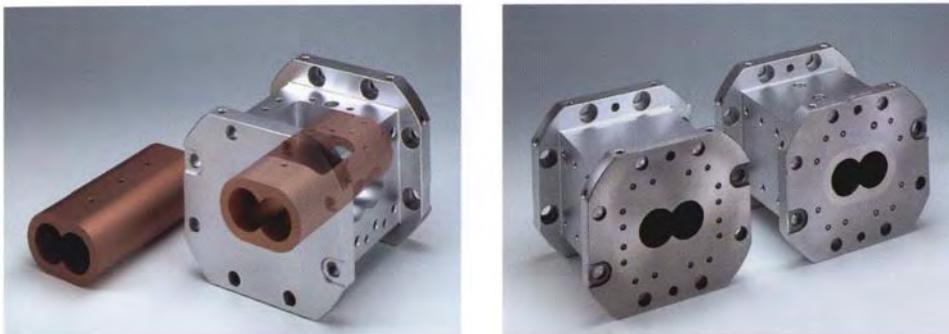


Abb. 2.14 Zylinderelemente (Werkfoto: Leistriz, Nürnberg)

2.1.5.3 Die Düse

Die Hauptaufgabe der Extruderdüse (auch Werkzeug genannt) ist die Formgebung des Produktes selbst oder der Übergang zu anschließenden formgebenden Werkzeugen. Um einen einwandfreien Schmelzfluß zu gewährleisten, sollte der Fließkanal der Düse strömungsgünstig konstruiert sein und der Düsendurchmesser kleiner sein als der Radius der Extruderöffnung am Ende der Meteringzone. Für die Formgebung des zu produzierenden Stranges stehen verschiedene Düsen zur Verfügung. Man unterscheidet zwischen Pinolen-, Dornhalter-, Breitschlitz-, Profil- und Rundstrangwerkzeugen.

Pinolenwerkzeuge dienen der Extrusion von Röhren, Schläuchen und blasgeformter Produkte. Die radial zugeführte Schmelze wird über den Verteilerkanal in einen schlauchförmigen Schmelzestrom umgewandelt (s. Abb. 2.15).

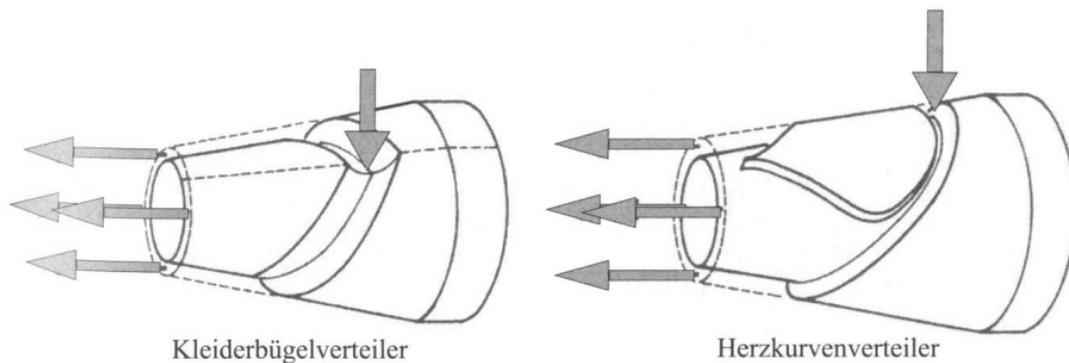


Abb. 2.15 Pinolenwerkzeuge (Greif, Limper, Fattmann, Seibel)

Um stäbchenförmige Produkte zu extrudieren, werden **Rundstrangdüsen** mit kreisförmigem Querschnitt eingesetzt. Für die Extrusion der wirkstoffhaltigen und freien Extrudate wurden ausschließlich Düsen dieses Typs eingesetzt.

Dornhalterwerkzeuge werden zur Herstellung von Röhren verwendet. Sie haben die Aufgabe den ankommenden Schmelzestrom in eine Ringspaltströmung umzuformen, mit der Rohre extrudiert werden können. Der Verdrängerkörper bzw. Dorn wird durch den Dornhalter im Werkzeug fixiert. Die zentral eingespeiste Schmelze wird an diesem Dorn in eine Kreisströmung umgeformt (s. Abb. 2.16).

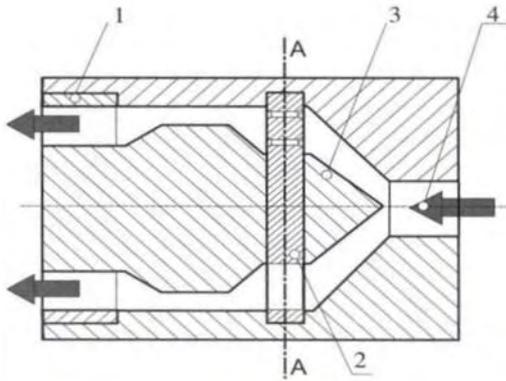


Abb. 2.16 Dornhalterwerkzeug (Greif, Limper, Fattmann, Seibel)

- | | | |
|------------------|--------------|---------|
| 1 Mundstück | 2 Dornhalter | 3 Dorn |
| 4 Schmelzeinlauf | 5 Lochplatte | 6 Stege |

Zur Herstellung von Flachfolien, Tafeln oder Platten werden Werkzeuge mit ebenem, schlitzförmigem Austrittsquerschnitt eingesetzt. **Breitschlitzwerkzeuge** bestehen im Wesentlichen aus einer Unter- und einer Oberschale, die gegen den Schmelzedruck dicht aufeinander fixiert sind. Vom Extruder wird ein runder Schmelzestrom zu einer rechteckigen, flachen Schmelzbahn ausgebreitet. Der hierfür eingebaute Verteilerkanal und ein Drosselfeld (auch Insel genannt) bewirken die erwünschte Verteilung.

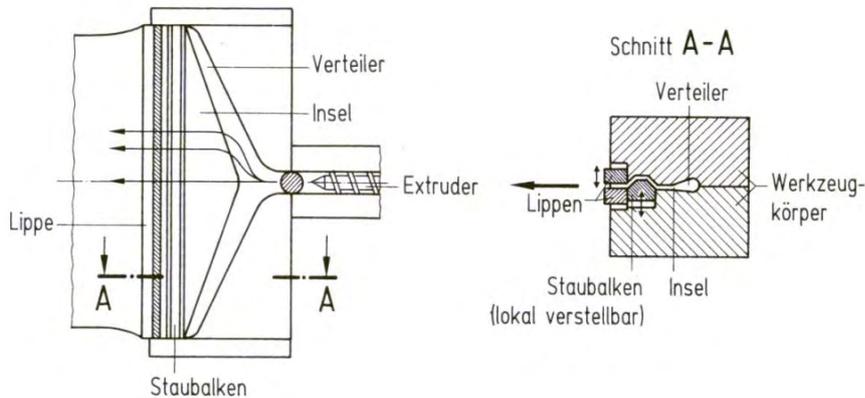


Abb. 2.17 Breitschlitzwerkzeug (Hensen, Knappe, Potente)

Formkörper, die nicht Folie, Kabel, Rohr oder eine Platte darstellen, werden häufig über **Profilwerkzeuge** geformt. Eine grobe Einteilung dieser Werkzeuge kann in **Blenden-** und **Stufenprofilwerkzeuge** erfolgen. Blendenwerkzeuge bestehen aus einem Düsenkörper (meist mit Verdrängerkörper) und einer austauschbaren, formgebenden Düsenplatte. Die Schmelze wird durch den strömungsgünstigen Verdrängerkörper aufgeteilt, und trifft nach dem Zusammenfließen auf eine Platte (Blende) mit dem gewünschten Profilquerschnitt. Beim Durchströmen der Blende erhält das Extrudat seine Form. Bei diesem Konzept können im Bereich der Blende Stauungen von Schmelzeströmen auftreten, da es im Bereich der Blende zu einer schlagartigen Querschnittsänderung kommt.

Im Vergleich zu dem Blendenkonzept ist das **Stufenwerkzeug** in mehrere hintereinander geschaltete Platten unterteilt, die zum Werkzeugausgang hin immer mehr die endgültigen Konturen annehmen. Sie besitzen keine Verdrängungskörper. Vorteil ist das Ausbleiben von Stauzonen, die den Schmelzefluß beeinträchtigen könnten.

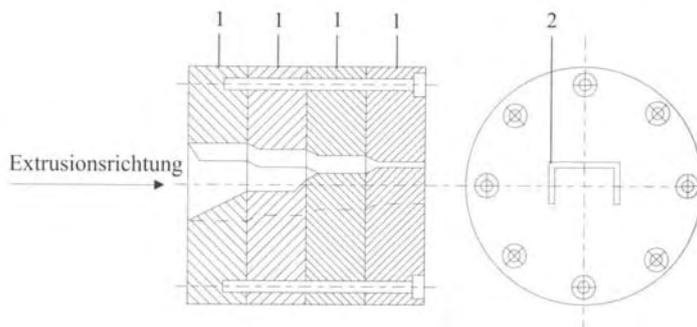


Abb. 2.18 Stufenwerkzeug für ein U-Profil (Greif, Limper, Fattmann, Seibel)

1: Stufen (bzw. Platten) 2: Profilformen (Austritt)

In manchen Fällen ist es nicht möglich, mit nur einem Material alle Produkthanforderungen zu erfüllen. Um diesen dennoch gerecht zu werden, werden Produkte aus mehreren Werkstoffen über Coextrusion hergestellt. In den dazu eingesetzten Werkzeugen werden mehrere Polymerschmelzen ausgeformt und ausgetragen. Mit diesem Verfahren können physikalisch oder chemisch unverträgliche Arznei- oder Hilfsstoffe in einer gemeinsamen Darreichungsform vereinigt werden. Nach der Art der Schmelzezusammenführung im Werkzeug wird zwischen vollständiger, teilweiser und keiner Schmelzetrennung vor dem Düsenausgang unterschieden.

Abb. 2.19 zeigt ein Mehrschichtwerkzeug zur Coextrusion von Flachfolien.

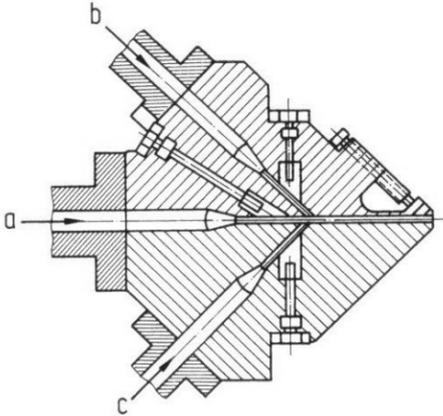


Abb. 2.19 Mehrschichtwerkzeug (Hensen, Knappe, Potente)
a, b, c: Schmelzestrom verschiedener Extruder

2.1.6 Temperierung des Extruders

Neben der durch Reibung entstehenden Wärme muß der Extruder auch von „außen“ beheizt werden. Hierfür stehen verschiedene technische Möglichkeiten zur Verfügung. Die herkömmliche Extruderbeheizung erfolgte über Heizbänder, während sich in den letzten Jahren – besonders bei Doppelschneckenextrudern – die Heizpatronentechnik durchgesetzt hat. Bei der Heizpatronentechnik ist jedes Zylindersegment separat temperierbar. Eine erforderliche Kühlung der Verfahrenseinheit erfolgt über axial im Zylinder angebrachte Kühlbohrungen mit Luft, Wasser oder Öl. Der verwendete Einschneckenextruder wurde über ein Flüssigkeitstemperiersystem über Thermostate beheizt.

2.1.7 Extrusionskenngrößen

Während eines Extrusionsprozesses erfolgt ein Energieeintrag in das Produkt. Diese Energie entsteht aus drei Beträgen:

1. aus der Drehung der Extruderschnecke,
2. aus dem Beheizen des Extruders und
3. aus injizierten Gasen oder Wasserdampf bei der Extrusion.

$$E = \frac{W + q + m_G \lambda}{m}$$

Mit	E	Gesamtenergieeintrag
	W	mechanischer Energieeintrag
	q	thermischer Energieeintrag durch Beheizen
	λ	latente Verdampfungswärme des eingeleiteten Gases
	$m_G \lambda$	latente Wärme des eingeleiteten Gases
	m	Extrusionsgeschwindigkeit [$\frac{kg}{s}$]

Aufgrund der Tatsache, daß nicht alle Größen meßtechnisch zugänglich sind, ist die genaue Bestimmung des Energieeintrages nur schwer möglich. Meist werden beim Extrudieren die Leistung oder der Durchsatz bestimmt und zur Charakterisierung des Extrusionsprozesses herangezogen, obwohl diese für den genauen Energieeintrag nur eine untergeordnete Bedeutung spielen. Die genauen Größen und Mechanismen, die zu einem immer gleichbleibenden Produkt – auch bei Wechsel des Extruders - führen sind bis heute noch nicht bis ins Detail bekannt. Somit ist die Erfahrung aus der täglichen Praxis selbst durch sehr komplexe Computer – Simulationsprogramme bis heute nicht zu ersetzen.

Ein häufig gemessener Parameter zur Beschreibung des Energieeintrages in das Produkt ist die Spezifische-Mechanische Energie SME. Bei der Kunststoffextrusion stammt die eingebrachte Energie zum größten Teil aus dem Schneckenantrieb. Bei Reibung zwischen Schnecke, Extrusionsgut und Zylinderwand wird Wärme erzeugt, die neben der mechanischen Energie für ein Aufschmelzen des Materials sorgt. Meist wird die SME als aussagekräftigster Parameter zur Beschreibung eines Extrusionsprozesses und zum Scaling-up angesehen. Sie ist die zur Extrusion notwendige Leistung und definiert sich zu:

$$SME = \frac{w}{v}$$

Mit: w Zur Schneckendrehung benötigte Arbeit $w = [J]$
 v Extrusionsgeschwindigkeit $v = [\frac{kg}{h}]$

Um die SME meßtechnisch zugänglich zu machen, wird das angelegte Drehmoment on-line erfaßt und die extrudierte Masse über die Extrusionsdauer bestimmt. Aus den beiden Größen läßt sich die SME berechnet über das mittlere Drehmoment, erfassen.

$$SME = \frac{M}{t} \div \frac{m}{t} = \frac{M}{m}$$

Mit: M mittleres Drehmoment $M = [J]$
 t Extrusionsdauer $t = [s]$
 m extrudierte Masse $m = [kg]$

Sollte eine direkte Bestimmung des anliegenden Drehmomentes nicht möglich sein, so kann alternativ die Leistungsaufnahme des Extruders gemessen werden. Die SME läßt sich bei bekanntem Wirkungsgrad zwischen Schnecke und Getriebe wie folgt berechnen:

$$SME = \frac{\varepsilon * P}{v} = \frac{\varepsilon * U * I}{v}$$

Mit: ε Wirkungsgrad
 P Leistung $P = [W]$
 v Extrusionsgeschwindigkeit $v = [kg]$
 U Spannung $U = [V]$
 I Stromstärke $I = [A]$

Zu berücksichtigen ist jedoch, daß selbst bei gleichbleibender SME und Variation eines anderen Parameters ein anderes Produkt entstehen kann. Die ausschließliche Erfassung der SME reicht somit nicht aus, um den Extrusionsprozeß ausreichend zu beschreiben.

2.1.8 Verhalten der Schmelze beim Passieren der Düse

Die meisten Polymermoleküle mit langen unverzweigten Ketten verlieren beim Schmelzprozeß ihre Ordnung und nehmen eine knäuelartige Gestalt an. Temperatur, Molekularmasse und Stärke der Molekularen intra- und intermolekularen Anziehungskräfte üben ebenfalls einen Einfluß auf das Fließverhalten aus. Es finden zwei Arten von Fließerscheinungen statt: Während des Durchflusses eines Elementes gleichbleibenden Durchmessers überwiegt das Scherfließen. Beim Verengen des Durchmessers und Eintritt in den Düsenbereich kommt es zum sogenannten Streckfließen.

Die grundlegenden rheologischen Zusammenhänge laminar fließender Schmelzen lassen sich am deutlichsten mit einem Kartenblatt Modell beschreiben (s. Abb. 2.20). Beim Scherfluß bewegen sich die einzelnen Schichten an Polymer mit unterschiedlicher Geschwindigkeit. Bedingt durch die Wandreibung bewegen sich die äußeren Schichten langsamer als die inneren.

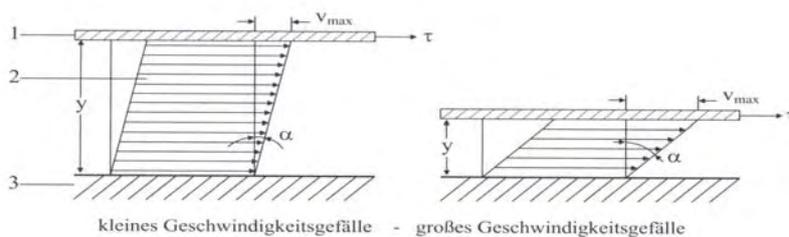


Abb. 2.20 Darstellung des Scherflusses mit einer bewegten Platte (Greif, Limper, Fattmann, Seibel)
 1: bewegte Platte 2: geschertes Fluid 3: Grundplatte (stationär)

Der Quotient aus Kraft F und Plattenfläche A wird als Schubspannung bezeichnet.

$$\text{Schubspannung } \tau = \frac{F}{A} = \frac{N[\text{Newton}]}{m^2} = \text{Pa} [\text{Pascal}]$$

[OBJ]

Mit	τ	Schubspannung	[Pascal]
	F	Kraft	[Newton]
	A	Fläche	[m ²]

Bei Düsen mit symmetrischem Strömungsprofil läßt sich das Strömungsprofil auf unkomplizierte Weise berechnen. Unter Annahme einer konstanten Wandschubspannung τ_w resultiert eine konstante Gleitgeschwindigkeit v_G an den Düsenwänden. Der effektive Stoffdurchsatz ergibt sich aus dem Gleitanteil V_G und dem Scheranteil V_S bei gegebenem Düsendurchmesser A_D .

$$V = V_G + V_S = v_G \cdot A_D + V_S$$

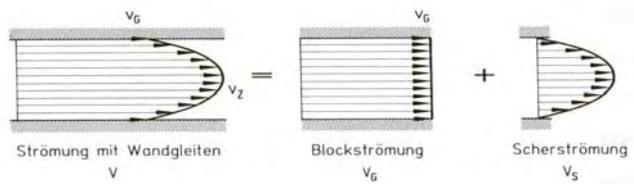


Abb. 2.21 Strömung durch Düsen mit Wandgleiten (Hensen, Knappe, Potente)

Ein typisches Phänomen der Polymerextrusion ist das Schwellen des Extrudates beim Passieren der Düse (sog. **Strangaufweitung** oder **Relaxation**). Eine große Rolle spielen dabei die Elastizität der Polymerschmelze und die Abkühlgeschwindigkeit nach Passieren der Düse [Rauwendaal]. Die Polymermoleküle werden durch den Formgebungsprozeß ausgerichtet und nehmen teilweise wieder ihre ursprüngliche Knäuelform an, bevor sie durch den Abkühlprozeß erstarren. Die Relaxation ist somit auch zeitabhängig. Bei kurzen Düsen tritt eine größere Strangaufweitung auf, als bei langen Düsen, da das Polymer weniger Zeit hat, bereits vor dem Düsenausgang zu relaxieren.

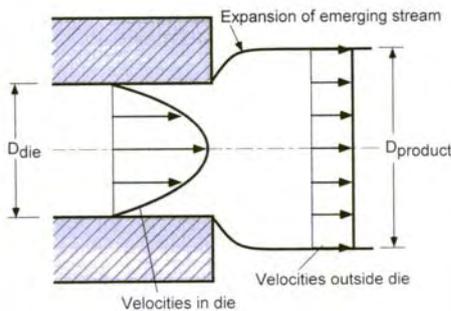


Abb. 2.22 Änderung im Geschwindigkeitsprofil im Düsenausgangsbereich (Rauwendaal)

Ein Hauptproblem der Strangaufweitung eines Produktes ist die häufig ungleichmäßige Verteilung über das gesamte Extrudat. Denn die Moleküle werden je nach Werkzeuggeometrie verschieden stark geschert. So werden bei einem quadratischen Werkzeug die Moleküle in den Ecken weniger stark geschert als in der Mitte und an den Seiten. Auch ist die Fließgeschwindigkeit in den Ecken geringer, so daß die Schwellung dort verringert auftritt.

Neben dem erwähnten Phänomen tritt oberhalb einer kritischen Schergeschwindigkeit der sog. **Schmelzbruch** auf. Es handelt sich hierbei um eine bei hohen Durchflußgeschwindigkeiten auftretende elastische Turbulenz, die zu unregelmäßig geformten Extrudatoberflächen führt. Eine niedrige Extrusionstemperatur, kombiniert mit einer hohen molekularen Masse und Verzweigung der Makromoleküle, begünstigen den Schmelzbruch schon bei geringeren Durchflußgeschwindigkeiten. So neigt beispielsweise

Kartoffelstärke aufgrund ihrer hohen Molekularmasse des Amylopektins eher zum Schmelzbruch als Maisstärke. Der Schmelzbruch kann durch eine stromlinienförmige Ausführung der Düse, Temperaturerhöhung des Werkzeuges, geringere Extrusionsgeschwindigkeit, geringeres Molekulargewicht des Polymers und Einsatz von Weichmachern vermieden werden.

2.2 Extrusion in der Pharmazie

Extrusion spielt vornehmlich in der Kunststoffindustrie und Nahrungsmittelindustrie eine große Rolle. So werden z. B. Snacks wie Erdnußflips und Kartoffelchips über Extrusion gewonnen. Stärkehaltige Kartoffelprodukte für die Snackindustrie dehnen sich beim Passieren der Düse schlagartig aus. Bei Temperaturen oberhalb von hundert Grad Celsius erfolgt eine schlagartige Expansion (das sog. Aufpoppen), welche zu dem bekannten Aussehen führt. Die Austrittsdüse des Gerätes stanzt eine Masse in jede beliebige Form, im Fall der Snacks zu Bärchen, Flips, Würstchen oder anderen Formlingen. Auch Grundnahrungsmittel wie Spaghetti oder die bekannten Makkaroni werden über Extrusion hergestellt. Für die Herstellung vielerlei Petfood ist die Extrusion das Mittel der Wahl. So werden aus den Rohstoffen angereichert mit Vitaminen, Mineralien und Farben, getrocknete Sterne oder Hundeknochen sowie pastenartige Produkte gefertigt.

Die Vielfältigkeit der in der Kunststoffindustrie ist weitaus größer. Sie reicht von Ummantelungen für Kabel, Beimischungen von Farbstoffen, Abflußrohren bis hin zu Folien. Im pharmazeutischen Sektor werden moderne Arzneistoffe mit engem Wirkungsspektrum und schlechter Wasserlöslichkeit zunehmend über Extrusionsverfahren zu Retardpräparaten verarbeitet. Die Bioverfügbarkeit solcher „wasserscheuer“ Wirkstoffe wie beispielsweise Nifedipin wird somit verbessert [Breitenbach]. Die Schmelzextrusion bietet die Möglichkeit einer lösungsmittelfreien Herstellung sogenannter fester Dispersionen oder fester Lösungen. Bei der festen Dispersion werden die Wirkstoffkristalle in einem Polymer fein verteilt eingebettet, so daß eine kontrollierte Freisetzung möglich ist. Bei der festen Lösung wird der Wirkstoff im Polymer gelöst, wodurch er molekulardispers verteilt vorliegt. Dies erspart bei der Freisetzung das Überwinden der Kristallgitterenergie, was zu einer erhöhten Bioverfügbarkeit führt. Als Polymere dienen hierbei meist Wachse, Fette, Macrogole, Eudragite[®], PVP, verschiedene Zellosederivate und in unserem Fall Stärken.

Die Schmelzextrusion von schwer wasserlöslichen Wirkstoffen mit polymeren Trägersystemen wird von der Knoll AG (heute Abbott GmbH) beschrieben. Es wurden zahlreiche Versuche mit Einbettungen von Wirkstoffen in Form einer festen Lösung mit PVP

beschrieben [Breitenbach]. Ein ähnliches Darreichungskonzept stellt das HIV Präparat Kaletra[®] dar. Es handelt sich hierbei um eine Retardtablette auf Schmelzextrusionbasis, die Lopinavir und Ritonavir als schwer wasserlösliche Wirkstoffe enthält. Ein weiteres Extrusionsverfahren zur Geschmacksmaskierung von anionischem Ibuprofen mittels geeigneter kationogener Eudragite[®] über eine reversible ionische Wechselwirkung wird von der Firma Degussa beschrieben. Auf dem Gebiet der hochwirksamen Schmerzmittel entwickelte Mundipharma extrudierte Retardpräparate wie MST retard oder Tramundin[®] retard. Die Schmelzextrusionstechnologie stellt einen effizienten Herstellungsprozeß für kontrolliert freisetzende Systeme dar. Über den Weg der festen Lösung läßt sich einerseits die Polymorphie umgehen und andererseits die Bioverfügbarkeit verbessern.

2.3 Glasartige feste Lösungen

2.3.1 Definition

Der Begriff Glas bezeichnet eine amorphe, d. h. ohne Kristallisation erstarrte unterkühlte Schmelze, die ihre Fließfähigkeit verloren hat (Hunnius). Es handelt sich um eine „eingefrorene Flüssigkeit“, die um so leichter erhalten wird, je schneller die Schmelze abgekühlt wird und je langsamer sich Kristallkeime ausbilden können. Analog ist eine glasartige feste Lösung eine molekulardispers Verteilung einer Substanz in einem Festkörper (z. B. Polymer). Ein gängiges Beispiel hierfür ist Fensterglas, bei dem verschiedene anorganische Oxide in der amorph erstarrten Silikatschmelze gelöst vorliegen.

2.3.2 Feste Dispersionen

Feste Dispersionen beschreiben Systeme in festem Zustand, die einen oder mehrere Wirkstoffe in einem inerten, häufig gut löslichen Träger enthalten. Feste Dispersionen werden durch Sprüheinbettung, Schmelzextrusion oder Einbettung gewonnen. Im Gegensatz dazu werden physikalische Mischungen nur durch einfaches Mischen hergestellt, so daß sich die physikalischen Eigenschaften des Arzneistoffes nicht ändern. Je nach Dispersitätsgrad des Arzneistoffes im Trägermedium wird zwischen festen Lösungen und Suspensionen unterschieden. Bei festen Lösungen liegt der Arzneistoff molekulardispers, d. h. gelöst in der Grundstruktur des Trägermediums, vor, wohingegen er bei Suspensionen kristallin vorliegt.

Eine Sprüheinbettung wird durch Lösen eines Wirkstoffes mit dem Träger in einem gemeinsamen organischen Lösungsmittel hergestellt. Dadurch liegen in diesem Prozeßschritt sowohl Träger als auch Arzneistoff nicht mehr in einem Molekülverband vor, sondern sie befinden sich molekulardispers in Lösung. Durch nachfolgendes Versprühen in einem Sprühturm und Abdampfen des Lösungsmittels entsteht ein Kopräzipitat aus Wirkstoff und Trägermedium. Ein häufig angewandtes Trägermedium ist Polyvinylpyrrolidon (PVP). Ein Nachteil dieses Verfahrens sind die nachfolgende Lösungsmittelrückgewinnung und der apparative Aufwand. Ein Vorteil liegt in der verbesserten Löslichkeit des in PVP bevorzugt amorph vorliegenden Arzneistoffes.

Die Schmelzextrusion verwendet keinerlei Lösungsmittel, sondern der Wirkstoff wird mit dem Trägermittel plastifiziert und anschließend über ein Werkzeug ausgeformt. Für eine feste Lösung muß der Wirkstoff sich im Trägermedium lösen können. Hiefür ist meist das

Schmelzen mindestens einer der Komponenten notwendig, damit der Lösungsprozeß stattfinden kann. Wenn sich der Wirkstoff während der Herstellung nicht im Trägermedium lösen kann, bleibt seine Kristallinität erhalten und die Löslichkeit ist im Vergleich zu amorphen Produkten etwas verringert.

Bei der Schmelzeinbettung wird das Trägermaterial aufgeschmolzen, der Wirkstoff darin gelöst und die Lösung anschließend abkühlt. Ein häufig angewandtes Trägermaterial ist Polyethylenglycol.

2.3.3 Amorpher Zustand

Amorph bezeichnet einen Zustand fester Körper, bei denen im Gegensatz zu den Kristallen die Atome oder Moleküle nicht regelmäßig angeordnet sind, sondern einer Zufallsordnung mit niedrigem Ordnungsgrad unterliegen. Amorphe Feststoffe sind im Vergleich zu kristallinen Feststoffen isotrop (besitzen nach allen Richtungen die gleichen physikalischen Eigenschaften) und thermodynamisch weniger stabil. Ihnen fehlt die kristalline Fernordnung. Es handelt sich um eine unterkühlte Schmelze, die weder im kristallinen noch im flüssigen Zustand vorliegt. Die beiden Bereiche werden durch ihre Glasübergangstemperatur (T_g) getrennt. Unterhalb der T_g liegt die Substanz als unterkühlte Schmelze vor, wohingegen sie oberhalb der T_g in einem gummielastischen Zustand vorliegt. Amorphe Körper besitzen keinen scharf abgegrenzten Schmelzpunkt und sind im Röntgendiffraktogramm als Halo (schwaches, breites Maximum im Röntgendiffraktogramm) zu erkennen.

2.3.4 Glasübergangstemperatur

Die Glasübergangstemperatur ist der Temperaturbereich, wo ganz oder teilweise amorphe Polymere von einem hartelastischen, spröden oder glasartigen Zustand in den elastischen gummiartigen Zustand übergehen. Ein beliebtes Beispiel aus dem Alltag ist der Kaugummi. Außerhalb des Mundes ist er hart und spröde. In der Mundhöhle überschreitet er seine Glasübergangstemperatur, welche leicht unterhalb der Körpertemperatur liegt und wird dadurch gummielastisch. Die Glasübergangstemperatur (T_g) ist für jedes Polymer spezifisch und dient daher auch als Unterscheidungsmerkmal. Der Glasübergang ist ein anderer Vorgang als das Schmelzen. Kristalline Substanzen schmelzen unter Wärmezufuhr, wobei sich das geordnete Kristallgitter auflöst und sich eine ungeordnete Flüssigkeit ausbildet. Bei amorphen Substanzen muß das Kristallgitter nicht erst unter Wärmezufuhr zerstört werden, sondern die Energiezufuhr wird zur Temperaturerhöhung des Stoffes verwendet, bis die Beweglichkeit der

Moleküle so stark wird, daß es zum viskosen Fließen kommt (s. Abb. 2.23). Dies bedeutet, daß sich die Moleküle mit steigender Temperatur immer schneller bewegen. Bei kristallinen Substanzen steigt die Beweglichkeit beim Schmelzen des Kristallgitters sprunghaft von einem niedrigen Niveau (Molekülvibrationen) zu einem hohem Niveau (Moleküle frei beweglich) an.

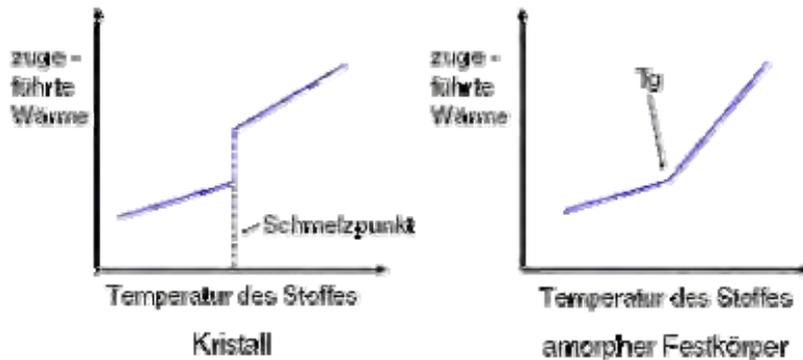


Abb. 2.23 Änderung der Temperatur kristalliner und amorpher Substanzen bei Erreichen des Schmelzpunktes bzw. Glasüberganges

Im Gegensatz dazu nimmt die Molekularbewegung bei amorphen Polymeren in mehreren Stufen zu. Dabei sind nicht wie bei kristallinen Substanzen zwei, sondern fünf verschiedene Temperaturbereiche zu beobachten:

- Glaszustand
- Lederzustand
- Kautschukelastischer Zustand
- Kautschukelastisches Fließen
- Viskoser Zustand

Der Glasübergang ist nun der Übergang vom glasartigen in den kautschukelastischen Zustand. Dabei bewegen sich die Molekülketten in einem amorphen System unterhalb der Glasübergangstemperatur kaum. Wird eine amorphe Substanz nun langsam erwärmt, nimmt die Beweglichkeit der Ketten weiter zu, bis mit Erreichen der Glasübergangstemperatur die Molekülketten frei beweglich sind und die Substanz weich und elastisch wird. Mit dem Erreichen der Glasübergangstemperatur nimmt auch die spezifische Wärmekapazität zu. Mit Zunahme der freien Beweglichkeit der Molekülketten steigt folglich die Energiemenge an, die man benötigt, um 1 kg der amorphen Substanz um 1 °C zu erwärmen.

2.3.5 Glasübergangstemperatur amorpher Mischungen

Liegt eine Schmelze aus Arzneistoff und Träger vor, so kann es nach Abkühlung zur Ausbildung drei verschiedener physikalischer Zustände des Arzneistoffes in der festen Dispersion kommen (Tab. 1).

Tab. 1: Übersicht fester Dispersionen

Bezeichnung des Systems	Zustand des Arzneistoffs	Zustand des Trägers
glasartige feste Lösung	molekulardispers (gelöst)	glasartig
amorphe Suspension	glasartig (partikulär)	glasartig
kristalline Suspension	kristallin (partikulär)	glasartig

Wie in 2.3.2 beschrieben, liegt ein Arzneistoff bei glasartigen festen Lösungen molekulardispers verteilt vor, d. h. Arzneistoff und Polymer bilden eine Phase und sind miteinander mischbar. Eine amorphe Suspension entsteht, wenn zwei Komponenten nicht miteinander mischbar sind, so daß diese im flüssigen Zustand ein Zweiphasensystem ausbilden. Beim darauffolgenden Abkühlprozeß erstarren diese getrennt voneinander und besitzen auch zwei verschiedene Glasübergangstemperaturen. Oft ist es so, daß der Arzneistoff während des Abkühlprozesses rekristallisiert und so eine kristalline Suspension entsteht. Bei der glasartigen festen Lösung besitzt das System einen gemeinsamen Glasübergang $T_{g12...n}$ der von den Gewichtsfraktionen der Bestandteile abhängt.

Dieser Zusammenhang wurde erstmals von Gordon & Taylor 1952 beschrieben und wird im pharmazeutischen Sektor häufig als Vorhersageinstrument für die Glasübergangstemperatur verwendet (Sertsou et al 2002). Der Zusammenhang wird durch die folgende Gleichung beschrieben:

$$T_{g12...n} = \Phi_1 T_{g1} + \Phi_2 T_{g2} + \dots + \Phi_n T_{gn}$$

Mit T_g Glasübergangstemperatur
 Φ Volumenfraktion

Die oben beschriebene Formel setzt eine ideale Mischung und keinerlei spezifische Interaktionen zwischen den Komponenten voraus. Für eine praktikablere Anwendung der Formel wurden Dichten und Gewichtsfraktionen integriert:

$$T_{g12} = \frac{w_1 T_{g1} + w_2 T_{g2}}{w_1 + K w_2}$$

Mit w Gewichtsfraktion
 T_g Glasübergangstemperatur

K gibt das Verhältnis der freien Volumina der Komponenten wieder und kann mit Hilfe der Dichten der amorphen Feststoffe ρ_1 bzw. ρ_2 und der Glasübergangstemperaturen bestimmt werden.

$$K = \frac{\rho_1 T_{g1}}{\rho_2 T_{g2}}$$

ρ Dichte bei Raumtemperatur

Bei Auftreten spezifischer Interaktionen zwischen den Komponenten kommt es zu Abweichungen von der Gordon-Taylor Gleichung. Bei einem Zweiphasengemisch wie festen Suspensionen erfolgt der Glasübergang der einzelnen Phasen unabhängig voneinander, so daß feste Suspensionen die Glasübergänge der reinen Komponenten zeigen. Zusätzliche Rekristallisation ist in amorphen Suspensionen wahrscheinlicher als in festen Lösungen, da einerseits die molekulardisperse Verteilung und die geringe Mobilität der Arzneistoffmoleküle im glasartigen Träger einer Rekristallisierung entgegenwirken.

2.3.6 Stabilität glasartiger Systeme

Bei dem amorphen System handelt es sich um eine aus dem Gleichgewicht geratene unterkühlte Schmelze, die einen höheren Energiegehalt als die unterkühlte Schmelze und dem kristallinen Zustand aufweist (Hancock et al., 1997). Aufgrund des höheren Energiegehaltes haben glasartige Systeme bis auf einige Ausnahmen eine höhere Löslichkeit, chemische Reaktivität, Dampfdruck und höhere molekulare Beweglichkeit als die entsprechenden kristallinen Zustände. Der höhere Energiegehalt in Verbindung mit dem größeren spezifischen Volumen des amorphen Zustandes kann zu einer verbesserten Löslichkeit und damit Bioverfügbarkeit führen. Jedoch kann es dadurch während des Produktionsprozesses oder der Lagerung zu spontaner Rekristallisierung kommen. Eine molekulare Beweglichkeit im glasartigen Material ist auch unterhalb der T_g vorhanden, und kann somit zu einer Alterung des Glases führen (Hancock und Zografi 1995). Die bei einer bestimmten Aufbewahrungstemperatur (T_a) maximal mögliche Enthalpierrelexation ΔH_∞ ergibt sich nach folgender Gleichung:

$$\Delta H_{\infty} = \Delta c_p (T_g - T_a)$$

Mit	ΔH_{∞}	maximal mögliche Enthalpierelaxation bei gegebener Temperatur
	Δc_p	Unterschied der Wärmekapazitäten des Glases und der unterkühlten Schmelze
	T_g	Glasübergangstemperatur
	T_a	Aufbewahrungstemperatur

Um die Stabilität eines glasartigen Systems zu verbessern, ist es wichtig, dieses immer weit unterhalb der T_g zu lagern. Dadurch wird die molekulare Beweglichkeit, die eine Kristallisation begünstigt herabgesetzt. Hancock et al. (1995) schlagen daher die Lagerung bei 50 K unterhalb der T_g des amorphen Systems vor, um das Produkt so weit zu stabilisieren, daß die Stabilität über einen pharmazeutisch relevanten Zeitraum gewährleistet bleibt. Die hergestellten festen Lösungen auf Stärkebasis besitzen eine Glasübergangstemperatur, die meist 50 K oberhalb Raumtemperatur liegen. Nach den oben beschriebenen Untersuchungen sollten diese eine ausgesprochen geringe molekulare Beweglichkeit aufweisen.

Ein weiterer wichtiger Aspekt ist der Unterschied in der Wasserdampfsorption von amorphen und kristallinen pharmazeutischen Systemen. Normalerweise adsorbieren kristalline Systeme nur in geringem Umfang an deren Oberfläche oder bilden Hydrate. Im Gegensatz dazu absorbieren amorphe Substanzen häufig relativ hohe Mengen an Wasserdampf (bis zu 100 % an Eigengewicht sind keine Seltenheit). Dies kann dazu führen, daß das absorbierte Wasser die Glasübergangstemperatur durch seinen Weichmachereffekt so weit herabsetzt, daß der Übergang vom Glaszustand in den gummiartigen Zustand schon bei Raumtemperatur stattfindet. Auch begünstigt die Wasserdampfabsorption eine schnellere Rekristallisierung, da die molekulare Beweglichkeit durch den Weichmachereffekt erhöht ist. Der Weichmachereffekt kann wie in 2.3.5 beschrieben, durch die Gordon Taylor Gleichung vorhergesagt werden. Die Höhe der Glasübergangstemperatur, Umgebungsfeuchte und Lagerungstemperatur spielen somit eine große Rolle für die Lagerungsstabilität amorpher Systeme.

2.4 Stärke

2.4.1 Aufbau

Stärke gehört zur Stoffgruppe der Kohlenhydrate und ist wie Cellulose ein Naturprodukt. Entsprechend ihrer Rolle im pflanzlichen Stoffwechsel wird sie als Reservekohlenhydrat bezeichnet. An der Stärkesynthese sind verschiedene Enzymsysteme beteiligt. So findet die Verlängerung der α -1.4-Glucane durch die Stärke-Synthasen statt, während die α -1.6-

glycosidischen Bindungen durch Isoformen von Verzweigungsenzymen gebildet werden. Die Stärkesynthese findet in den Amyloplasten statt.

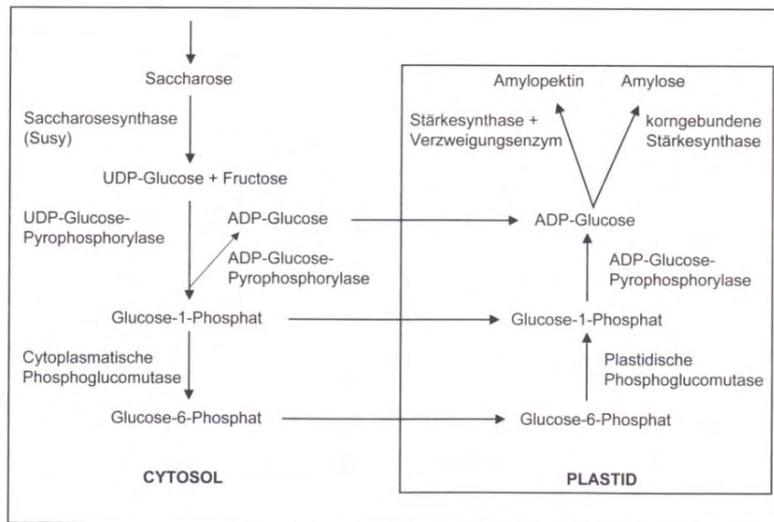


Abb. 2.24 Die wichtigsten Syntheseschritte bei der Stärkebildung (Tegge, G. 2004)

Die Stärkesynthese katalysiert die Übertragung des Glucosylrestes der ADP Glucose zum Aufbau der Amylose und des Amylopektins. Man unterscheidet zwischen der korngebundenen Synthase die für die Amylosesynthese verantwortlich ist und den Synthesen 1 bis 5, die Amylopektin synthetisieren. Bei Mutanten ohne korngebundene Synthase fehlt die Amylose nahezu komplett in der pflanzlichen Stärke. Diese werden als waxy (wx) oder amf (amylose free) bezeichnet (s. Waxilys[®]200).

Stärke ist ein Gemisch von 2 Glucanen, der linearen Amylose und dem verzweigten Amylopektin. Die meisten Stärken enthalten um die 20-30 % Amylose und entsprechend 70-80 % Amylopektin. Einige Stärken bestimmter Mais oder Hirsesorten enthalten bis zu 100 % Amylopektin und werden als Wachsmais bzw. Wachshirse bezeichnet. Neben den zwei Hauptbestandteilen enthält Stärke auch zu 5 bis 10 % eine sogenannte Zwischenfraktion, welche auch als Amylopektin C bezeichnet wird (Ullmann, M. 1971). Ihre Eigenschaften liegen zwischen denen von Amylose und Amylopektin, so daß sie auch als etwas verzweigte Amylose oder wenig verzweigtes Amylopektin angesehen wird. Je nach Stärkesorte und Lagerungsbedingungen finden sich noch bis zu 20 % Wasser, kleinere Mengen Eiweiß, Fett und esterartig gebundene Phosphorsäure (insbes. bei Kartoffelstärke).

2.4.1.1 Amylose

Amylose besteht aus unverzweigten Ketten von (1 - 4)-verknüpften α -D-Glucopyranosylresten. Die molekulare Masse liegt je nach Art und Herkunft der Stärke bei 50000 bis 200000. In hydratisiertem Zustand weist sie eine helixartige Anordnung mit sechs Glucopyranosemoleküle pro Windung auf. In dehydratisiertem Zustand liegt die Amylose geknäuelte vor.

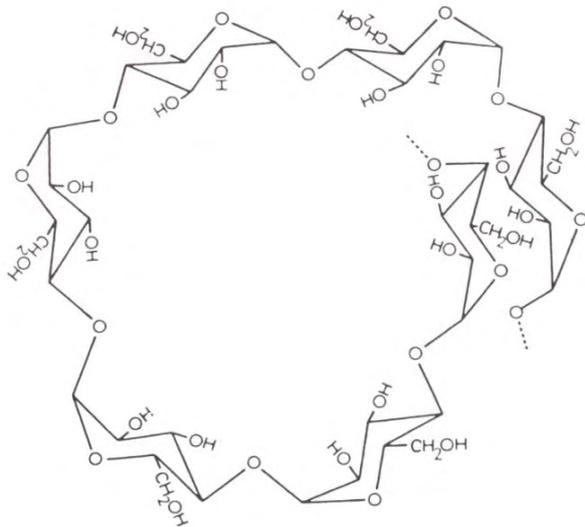


Abb. 2.25 Schematische Darstellung der helicalen Amylosestruktur (Tegge, G. 2004)

Über Röntgendiffraktometrie lassen sich drei verschiedene Typen an Amylosen unterscheiden. Diese werden als A, B, und C-Amylose bezeichnet. Die sogenannte A-Amylose findet sich vornehmlich in Poaceenstärken und beinhaltet eine linksgängige antiparallele Doppelhelix mit einer Stufenhöhe von 1,052 nm. Die hexagonale Elementarzelle besteht aus 12 Glucopyranose-Einheiten und 8 eingeschlossenen Wassermolekülen. Für ein Referenzspektrum wird Maisstärke verwendet. Über einen Umkristallisierungsprozeß läßt sich aus A-Amylose B-Amylose herstellen. Diese beinhaltet eine linksgängige, antiparallele Doppelhelix mit einer Stufenhöhe von 1,040 nm. Eine hexagonale Elementarzelle der B-Amylose beinhaltet 12 Glucopyranose-Einheiten mit 36 eingelagerten Wassermolekülen. Man findet die B-Amylose vornehmlich in Knollenstärken (z. B. Kartoffelstärke).

Die C-Amylose setzt sich aus einer Mischung von A- und B-Amylose-Elementarzellen zusammen und weist damit Eigenschaften zwischen diesen beiden auf. Tapiokastärke und Marantastärke sind typische Vertreter der C-Amylose. Neben den beiden Amylosen ist oft die sogenannte V-Amylose (Verkleisterungamylose) als Artefakt der Stärkeaufbereitung vorhanden. Die linksgängige Einfachhelix beinhaltet 6 Glucopyranose-Einheiten mit einer kleineren Ganghöhe als A- oder B-Amylose. Die Amylose mit ihrer spiraligen

Sekundärstruktur in Form einer Helix ermöglicht das Ausbilden sog. Einschlußverbindungen. So nimmt Amylose unter Blaufärbung leicht Iodidmoleküle auf.

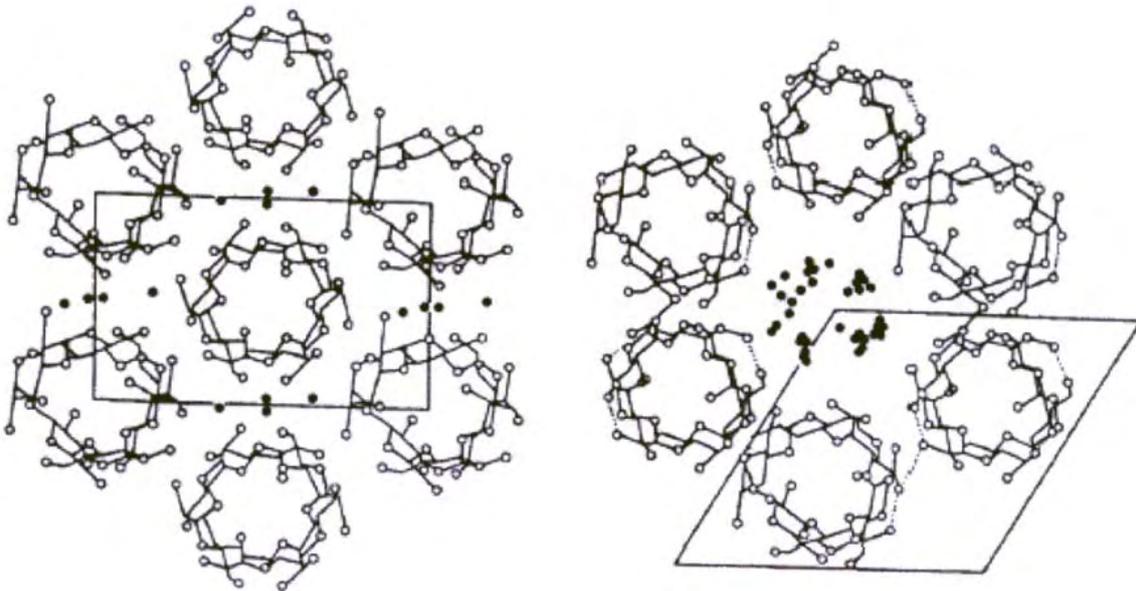


Abb. 2.26 Kristallstruktur und Elementarzellen von Amylosen (Wu, H. et al. 1978)
Links; A-Amylose, rechts: B-Amylose

2.4.1.2 Amylopektin

Ein wesentlicher Unterschied des Amylopektins zur Amylose ist die Verknüpfung der Glucopyranose-Einheiten. Bei Amylose sind die Glucopyranose-Einheiten ausschließlich über α -1,4 Bindungen verknüpft, wogegen bei Amylopektin 4 bis 5 % α -1,6 Bindungen bei den Verzweigungsstellen vorkommen. Der durchschnittliche Abstand zwischen zwei Verzweigungsstellen beträgt 12 bis 17 Glucopyranose-Einheiten. Amylopektin besitzt je nach Stärkesorte eine Molmasse von 100000 bis 1000000. Die genaue Struktur des Amylopektins ist bis heute noch nicht bis ins Detail geklärt. Jedoch hat sich bis jetzt ein Modell durchgesetzt, bei dem die Verzweigungen büschelartig über das Molekül verteilt sind. Die Büschel besitzen kurze Seitenketten, von denen jeweils zwei eine Doppelhelix analog zur A- oder B-Amylose ausbilden. Die Stärkekörner sind aus mehreren dieser Amylopektinbäumchen aufgebaut die eine Art Cluster bilden. Die parallel angeordneten Doppelhelices bilden den kristallinen Teil des Amylopektins, während die Verzweigungen den amorphen Part bilden. Aufgrund des hohen Verzweigungsanteils ist Amylopektin im Gegensatz zur Amylose in kaltem Wasser löslich.

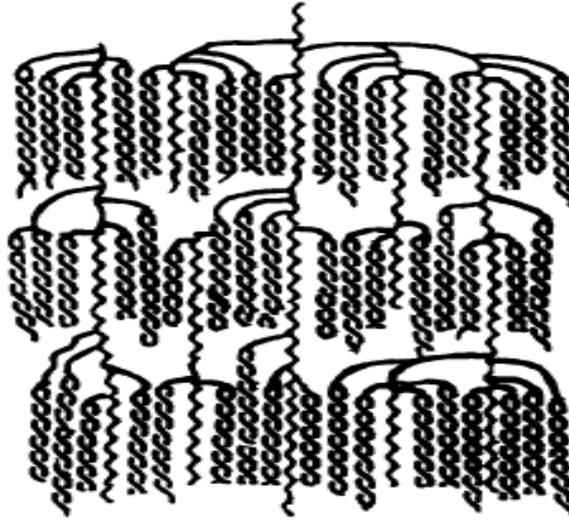


Abb. 2.27 Schematischer Aufbau eines Amylopektinmoleküls eines Stärkekorns (Imberty et al. 1991)

2.4.2 Gewinnung der nativen Stärke

Die Stärke ist ein Reservekohlenhydrat der höheren Pflanzen. Sie befindet sich in den ober- und unterirdischen Speicherorganen in Form von Stärkekörnern. Je nach Stärkeart wird sie auf unterschiedliche Art und Weise gewonnen. Als ein Vertreter der Knollenstärken finden wir in unseren Breiten die Kartoffelstärke (*Amylum Solani*). Sie wird aus der Pflanze *Solanum tuberosum* L. gewonnen. Bei der Kartoffelstärkegewinnung wird die Kartoffel erst mechanisch mittels Sägeblattreibe zerkleinert, so daß möglichst alle Zellen zerstört werden. Dabei findet ein SO_2 -Zusatz statt, um Abbauprozesse durch oxidierend wirkende Enzyme zu verhindern. Aus dem erhaltenen Brei wird die Stärke mit Wasser in sogenannten Separatoren ausgeschlämmt und daraufhin mit Hydrozyklonen vom Prozeßwasser getrennt. Abschließend erfolgt die Trocknung der Stärke, um sie lagerfähig zu machen. Maisstärke gehört zu den am meisten verwendeten Stärken in der Pharmazeutischen Technologie. Für Maisstärke (*Amylum Maydis*) dient *Zea mays* L. als Stammpflanze. Ihre Gewinnung unterscheidet sich etwas von der Kartoffelstärkegewinnung. So kann die Stärke aus den Maiskörnern aufgrund der zu großen Härte nicht direkt gewonnen werden, sondern muß erst einer Milchsäuregärung unterworfen werden. Auch hier findet wieder ein SO_2 Zusatz statt, um abbauende Enzyme zu deaktivieren. Das durch die Gärung vorgequollene Stärkekorn kann nun durch Mahlprozesse so weit zerkleinert werden, daß die Stärke separiert werden kann. Auch hier spielt der Einsatz von Separatoren eine große Rolle, um die Fraktionen unterschiedlicher Dichte ausreichend zu trennen. Dekantier-, Sieb- und Auswaschprozesse dienen der Entfernung von Begleitstoffen

wie Fasern, Proteinen und dem Gluten (Kleber). Nach der Separierung der Stärke wird diese lagerfähig getrocknet.

2.4.3 Arzneibuchmonographierte Stärken

Die sechste Ausgabe des Europäischen Arzneibuches (Europäisches Arzneibuch 6.0) führt offiziell vier native Stärkesorten (in der Planung befindet sich als fünfte Stärke die Erbsenstärke).

Diese sind aktuell Kartoffelstärke aus *Solanum tuberosum* (ca. 19 % Stärke), Maisstärke aus *Zea mays* (ca. 60 % Stärke), Weizenstärke aus *Triticum aestivum* (ca. 59 % Stärke) und Reisstärke aus *Oryzae sativa* (ca. 90 % Stärke). Neben den nativen Stärken führt das Arzneibuch auch die sog. vorverkleisterte Stärke, die aus Maisstärke, Kartoffelstärke oder Reisstärke durch mechanische Verarbeitung in Gegenwart von Wasser mit oder ohne Hitze hergestellt wird.

2.4.4 Rolle der Stärke in der Pharmazeutischen Technologie

Bei Stärken handelt es sich um ein weißes feines Pulver, das beim Reiben zwischen den Fingern knirscht. Sie sind unlöslich in Alkoholen und kaltem Wasser. Stärke bildet in kaltem Wasser unter Quellung eine Suspension. Bei Erwärmung findet anfangs eine stärkere Quellung statt, bis die Verkleisterungstemperatur überschritten wird und die sogenannte Verkleisterung beginnt. Ab diesem Punkt kommt es zum irreversiblen Platzen der Stärkekörner, einhergehend mit einer teilweisen Auflösung der Amylose- und Amylopektinstrukturen, so daß die molekulare Ordnung verloren geht. Die Abbauprodukte gehen dabei teilweise kolloidal in Lösung. Durch diesen Prozeß verändern sich die Eigenschaften der Stärke. Sie bildet einen viskosen Stärkekleister, der keinerlei Kristallinität mehr aufweist. Je länger die Verkleisterungstemperatur überschritten wird, desto stärker wird die Stärke abgebaut. Während Amylose keine Gelformen ausbildet, ist Amylopektin ein guter Gelbildner. Wird die Lösung wieder abgekühlt, lagern sich vor allem die mittelkettigen Amylosemoleküle zusammen und fallen als kristalline Strukturen in Form von B-Amylose aus. Es kommt zur sog. Retrogradation. Dieser Prozeß kann zur Herstellung von Mikrokapseln genutzt werden (Rein, H. 1993). Aufgrund der Klebereigenschaften des Stärkekleisters wird dieser auch für die Herstellung von Klebstoffgranulaten genutzt. Sehr neu ist die Möglichkeit des Einsatzes sog. „Retrogels“ (Woortman, A. 2004) für Instantprodukte. Eine herkömmliche Anwendungsmöglichkeit ist der äußerliche Einsatz als Bestandteil von Pudern und Streupulvern. Pudergrundstoffe sollen meist kühlen, austrocknen, glätten und

abdecken. Für einige dieser Aufgaben spielen die hohe Wasseraufnahmefähigkeit und Haftfähigkeit der Stärken eine große Rolle. Reisstärke besitzt eine kleine Korngröße von zwei bis zehn μm und vereint viele der genannten positiven Eigenschaften, so daß sie bevorzugt Anwendung findet. Die Stärken werden außerdem als Auflockermittel für Pasten verwendet. Hierfür wird die Stärke mit Paraffinkohlenwasserstoffen oder Fetten und dem Wirkstoff verarbeitet, um der Masse eine lockere Konsistenz zu geben (Fiedler H. P., 1989). Bei der Herstellung von Tabletten dient Stärke als Bindemittel für die jeweiligen Komponenten und aufgrund ihrer Quelleigenschaften als Sprengmittel. So werden einer Tablettenmasse 5-20 % Stärke hinzugefügt. Die Sprengwirkung der Stärke beruht darauf, daß die Stärkekörner bei Befeuchten mit Wasser erheblich ihr Volumen erhöhen, so daß sie die Tablettenmasse lockern und zum Zerfall bringen. Das Quellverhalten der Stärke hängt ganz wesentlich von dem Anteil und der Struktur des verzweigten Amylopektins ab und nicht von dem Anteil unverzweigter Amylose. Die Grundeigenschaften der Stärke können durch chemische oder physikalische Maßnahmen modifiziert werden. Die einfachste Modifizierung der Stärke wird durch hohe mechanische Drücke erreicht, z. B. durch Walzenkompaktierung. Hierdurch lassen sich durch teilweise Zerstörung der Stärkestrukturen kaltlösliche, direkt tablettierbare Produkte gewinnen wie Sta-RX[®]. Die frei verfügbaren Hydroxygruppen der Stärke lassen sich ähnlich der Cellulose leicht verethern, um Alkylgruppen einzuführen. Werden pro Mol Anhydro-D-Glucopyranose bis zu 0,1 Mol Alkylrest eingeführt, entstehen niedrig substituiertere Stärkehydroxyalkylether. Ein häufig angewandtes Beispiel ist die Hydroxyethylierung mit Ethylenoxid um Hydroxyethylstärke zu gewinnen. Diese wird als Bindemittel, Verdickungsmittel und in Plasmaersatzflüssigkeiten angewandt. Eine mit Wasserkontakt stark quellende Stärke stellt Carboxymethylstärke dar, die durch Einwirkung von Natriumhydroxid und Monochloressigsäure auf Stärke gewonnen wird und als Zerfallsbeschleuniger in Tabletten verwendet wird. Neben den Modifizierungen kann die Stärke auch abgebaut werden, um niedermolekulare Produkte mit modifizierten Eigenschaften zu gewinnen. Als ein wichtiger Prozeß ist die Stärkeverzuckerung zu erwähnen, bei der entweder durch Säurekatalyse oder enzymatischen Abbau Stärke teilweise oder vollständig in ihre Grundbausteine umgesetzt wird. Für den enzymatischen Abbau bedarf es einer Gelatinisierung und Verflüssigung einer 30-40 %igen Trockensubstanzsuspension. Als Rohstoffe dienen gängige Stärken wie Maisstärke. Für eine effektive Verflüssigung werden der Stärkemilch temperaturbeständige Alpha-Amylasen zugesetzt (Tegge G. 2004). Diese hydrolysieren die alpha- 1,4-glycosidischen Bindungen der Stärkemoleküle zu wasserlöslichen Oligosacchariden. Nach der Verflüssigung zugesetzte Aminoglycosidasen sorgen

für die Verzuckerung der Oligosaccharide zu Glucose. In der Pharmazie werden die Abbauprodukte Dextrin und Maltodextrin als Füll- oder Bindemittel in festen Arzneiformen, zur Einstellung von Trockenextrakten eingesetzt. Dextrine werden aus den gängigen nativen Stärken Mais-, Wachsmais-, Kartoffel-, Tapiokastärken hergestellt (EuAB Kommentar 4.04). Durch trockenes Erhitzen mit oder ohne Zusatz von Säuren werden die Röstdextrine gewonnen. Im ersten Schritt der Dextrinisierung werden vor allem die α -1,6-glycosidischen Bindungen des Amylopektins hydrolytisch gespalten, so daß zunehmend lineare Maltosepolymere vorkommen und die Viskosität in wäßriger Lösung abnimmt. Im weiteren Verlauf des hydrolytischen Abbaus werden auch die α -1,4-glycosidischen Bindungen gespalten. Strukturell sind Dextrine aus Maltose- bzw. Glucoseeinheiten aufgebaute Homoglycane unterschiedlicher Kettenlänge mit unterschiedlichem Verzweigungsgrad. Maltodextrine sind Stärkeabbauprodukte mit einem GÄ- Wert (Glucose Äquivalent Wert) von 1 bis 20 und sollen bis auf technisch unvermeidbare Anteile frei von Stärkeresten sein. Im Gegensatz zu Dextrinen wird bei der Herstellung der Verkleisterungsprozeß immer durchlaufen, so daß einzelne Stärkekörner nicht mehr vorhanden sind. Der GÄ- Wert eines Polysaccharid Gemisches bezeichnet den prozentualen Anteil an reduzierenden Zuckern an der Trockensubstanz. Er ist ein Maß für den Polymerabbau. Der GÄ-Wert von Stärke beträgt 0, der von Glucose 100. Maltodextrine finden im Bereich der Pharmazie vielfältige Anwendung. In Verbindung mit Glucose oder anderen kristallinen Zuckern kann Maltodextrin für die Direkttablettierung verwendet werden, ähnlich wie PVP als Bindemittel zur Feuchtgranulierung. Werden Tabletten aus Maltodextrin verpreßt, entstehen langsam wirkstoffreisetzende Tabletten, die als Matrixsystem oder Lutschtablette genutzt werden können. Maltodextrine dienen auch als Träger für sprühgetrocknete Produkte wie Instant-Tees, da die Aromen eingebettet werden können. Um die Kompaktierbarkeit von Stärke zu verbessern, kann vorverkleisterte Stärke genutzt werden (EuAB Kommentar 5.0). Diese kann aus allen üblichen Stärken hergestellt werden, wobei komplett vorverkleisterte Stärke durch Erhitzen von Stärkesuspensionen über die Verkleisterungstemperatur der jeweiligen Stärke gewonnen wird. Teilweise vorverkleisterte Stärke erhält man durch Einsprühen der Stärkesuspension in heiße Trommeltrockner, wodurch die Stärke gleichzeitig verkleistert und getrocknet wird. Mittels Extrusion oder Sprühtrocknung lassen sich ebenfalls vorverkleisterte Stärken gewinnen. Anwendung finden diese Produkte zur Direkttablettierung, als Füllmittel in Kapseln, Tablettenrezepturen oder als Bindemittel für die Feuchtgranulierung.

2.4.5 Resistente Stärken

Resistente Stärken (RS) sind definiert als Stärke und Stärkeabbauprodukte, die im Dünndarm durch körpereigene Enzyme nicht abbaubar sind. Sie liefern somit keine resorbierbaren Produkte, die ins Blut gelangen, und gehören daher zu den Ballaststoffen. D. h. RS gelangen unverdaut in den Dickdarm, wo sie durch die dort vorkommenden Bakterien der Darmflora abgebaut werden.

Resistente Stärken werden in drei Fraktionen unterteilt:

RS₁: Zum Typ 1 gehören Stärken, die entweder in Zellen eingeschlossen sind und somit durch die Enzyme nicht erreichbar sind oder aber auf physikalischem Wege nicht abbaubar sind. Das trifft auf grob zerkleinerte Getreidekörner, einen Teil der Stärken in Hülsenfrüchten und der Stärke in den amorphen Extrudaten zu (Rein H. 1993).

RS₂: Zur zweiten Fraktion zählt Stärke, die in nativer Form im Dünndarm nicht verdaut wird. Die Stärkekörner dieser Fraktion besitzen einen strukturellen Aufbau, der den Abbau durch Enzyme erschwert. Dazu gehören die schlecht wasserlöslichen amylosereichen Maisstärken, Stärke in rohen Kartoffeln und unreifen Bananen. Diese Fraktion kann durch Einwirkung von Hitze in verdauliche Stärke umgewandelt werden. In wäßrigem Milieu müssen bei Kartoffeln und Bananenstärke etwa 70 °C erreicht werden, bei hochamylose Maisstärke Temperaturen um 150 °C (Wisker E. UGB-Forum 2/01).

RS₃: Die dritte Fraktion umfaßt die retrogradierte Stärke. Erhitzt man amylosehaltige Stärke auf Temperaturen > 120 °C und kühlt diese Lösung ab, so rekristallisiert die Amylosefraktion in Form von mittelkettigen, wasserunlöslichen Amylosen aus, die für die Amylasen nicht zugänglich sind. Diese wasserunlösliche Stärkefraktion vom RS₃ Typ entsteht beim Abkühlen erhitzter, stärkehaltiger Lebensmittel wie Kartoffeln, Cornflakes oder Roggenbrot.

Rein konnte nachweisen, daß die bei der Herstellung der Extrudate entstehenden Produkte zum RS₁-Typ gehören. Die schwere Abbaubarkeit durch Amylasen beruht auf der Kompaktheit und geringen Porosität der Extrudate. Dadurch kann die Amylase aufgrund der geringen Oberfläche die Stärkemoleküle nur unzureichend erreichen. Bei unvollständiger Verglasung sind die Extrudate in 0,1 N Salzsäure oder Phosphatpuffer pH 6,8 zu einem hohen Anteil löslich und damit durch Amylasen angreifbar. Vollständig verglaste Produkte quellen in den angegebenen Medien, ohne zu zerfallen.

Die heutige Ernährung enthält oft einen zu geringen Anteil an Ballaststoffen und Stärken, so daß Krankheiten wie Dickdarmkrebs gefördert werden. Daher rücken resistente Stärken insbesondere vom RS₃-Typ immer mehr in den Fokus der Diätetik. Nach heutigem Erkenntnisstand fördert die Zufuhr resistenter Stärken die Gesundheit des Darms. So konnten Jacobasch, G. und Rehbrücke B. verdeutlichen, daß resistente Stärken vom Typ 3 einige positive Eigenschaften im Hinblick auf die Prävention von Dickdarmkrebs und chronisch entzündlichen Dickdarmerkrankungen aufweisen. Resistente Stärken werden durch die natürliche Dickdarmflora zu kurzkettigen Fettsäuren metabolisiert, z. B. Buttersäure, die als Substrat für die aerobe ATP Gewinnung der Colonozyten genutzt wird und ein Signalmetabolit für die Zellproliferation und Differenzierung darstellt. Der anticancerogene Effekt auf das Dickdarmepithel beruht außerdem auf der Aktivierung der Proteinkinase C, einem Enzym, das an der Hemmung der Angiogenese beteiligt ist. Abschließend dient die gebildete Buttersäure als Substrat für viele Gattungen der natürlich vorkommenden Eubakterien im Dickdarm.

2.4.6 Schmelzextrusion der Stärke

Wie schon unter (Rein, H. 2003) beschrieben wurde, benötigt die Schmelzextrusion von Stärke leistungsfähige Extruder mit hohem Drehmoment, um die sehr viskose Schmelze austragen zu können und andererseits für einen ausreichenden mechanischen Energieeintrag zu sorgen. Wasser wird als Weichmacher zugesetzt, da sonst keine viskose Schmelze aus verkleisterter Stärke entstehen kann. Ohne Wasserzusatz läge die Glasübergangstemperatur nativer Stärke oberhalb der Zersetzungstemperatur. Um glasartige Produkte zu erhalten, müssen Temperaturprofile zwischen der Glasübergangstemperatur der jeweiligen Stärke und 100 °C gefahren werden, da das Wasser bei Passieren der Düse schlagartig verdampft. Es kommt zum sog. „Aufpoppen“ des Extrudates, wodurch nicht das gewünschte, kompakte glasartige Produkt entsteht, sondern ein schaumartiges, sehr poröses Produkt.

2.4.7 Fruktan

Fruktane sind wasserlösliche Oligo- und Polysaccharide der Fruktose. Sie wurden erstmals 1804 von Rose, einem deutschen Wissenschaftler beschrieben, der in einem wäßrigen Extrakt von *Inula helenium* eine seltsam klebrige Substanz entdecken konnte. Diese wurde dann von Thompson 1818 als Inulin bezeichnet. Fruktane werden von 15 % der Pflanzen als

Reservekohlenhydrat produziert. Getreidearten (Hafer und Weizen), Gemüse (Schikoree Zwiebeln) einige Gräser (Hendry and Wallance, 1993) sowie Agave Tequilana, welche in Mexico heimisch ist, produzieren Fruktane. Insbesondere in Regionen mit saisonaler Trockenheit und Kälte finden sich Pflanzenfamilien, die Fruktane bilden. Man vermutet, daß sie der Pflanze als Feuchthaltemittel und Kryoprotektor dienen. Man geht bisher von einem Oligosaccharose-Biosynthesemodell aus, bei dem Saccharose-saccharose-fructosyl-Transferase eine erste Fructose-Einheit an die Saccharose anhängt. Das Enzym Fructan-fructanfructosyl-Transferase katalysiert daraufhin die weitere Kettenverlängerung durch weitere Fruktose-Einheiten. Je nach Verknüpfungsstelle der Fruktose an die Saccharose lassen sich drei Fruktan-Grundtypen unterscheiden:

Die erste Gruppe sind die 1-Ketosen. Bei dem Inulin-Typ sind die Fructosylreste über β -2,1-Bindungen an den Fructosylrest der Saccharose verknüpft (Vijn, I., and Smeekens, S., 1999). Alle in Dikotyledonen und einigen Monokotyledonen vorkommenden Fruktane gehören dem linearen Inulin Typ an.

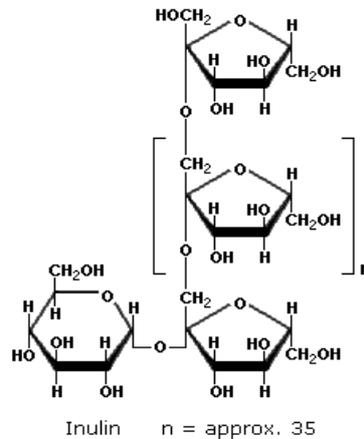


Abb. 2.28: Schematischer Aufbau eines Inulin Moleküls (www.scientificpsychic.com/fitness/inulin)

Die zweite Gruppe sind die 6-Ketosen. Bei ihnen ist der Fructosylrest über eine β -2,6-Bindung an den Fructosylrest der Saccharose verknüpft. Dieser ebenfalls lineare Fruktantyp befindet sich in einigen Monokotyledonen und Bakterien. Er wird auch als Läviantyp bezeichnet.

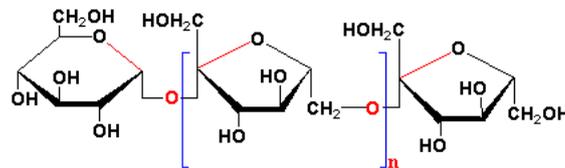


Abb. 2.29: Schematischer Aufbau eines Lävian Moleküls
(<http://www.uky.edu/~dhild/biochem/11B/Levan&inulin.gif>)

Die dritte und letzte Gruppe der Fruktantypen stellen die Neoketosen vom sog. gemischten Typ dar. Diese Fruktanmoleküle besitzen sowohl β -2,1 und β -2,6 verknüpfte Fruktosemoleküle und enthalten Verzweigungen.

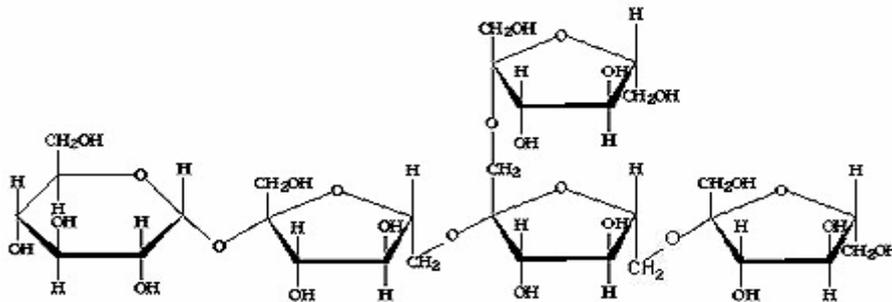


Abb. 2.30: Schematischer Aufbau eines Fruktan Moleküls vom gemischten Typ
(<http://www.geocities.com/CapeCanaveral/4409/fructan.htm>)

Seit 1888 wurde das Vorkommen der Fruktane in Agaven beschrieben. *Agave vera cruz* sowie *Agave americana* sind die am meisten untersuchten Spezies. Die Struktur des verwendeten *Agave tequilana* Fruktans wurden kürzlich von Mancilla-Margalli, N. A., and López, M. G. mittels Dünnschichtchromatographie und Gaschromatographie untersucht. Die Struktur gehört dem Fruktan des Mischtypus an. Das Polymer beinhaltet einen Komplex aus hochverzweigten β -2,1 und β -2,6 verknüpften Fruktan Molekülen. Es wird ein Polymerisationsgrad von 3-29 beschrieben.

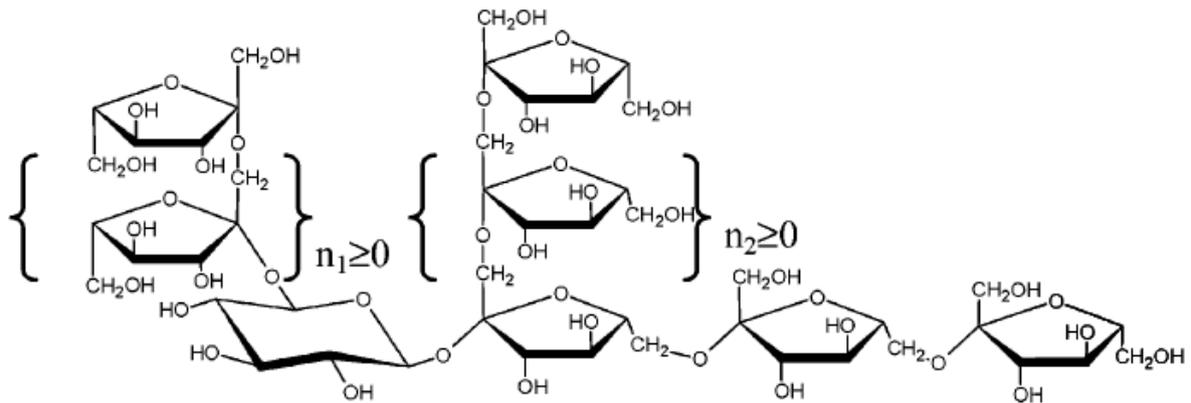


Abb. 2.31: Schematischer Aufbau eines Fruktan Moleküls von *Agave tequilana*
(Mancilla-Margalli, N. A., and López, M. G.)

Fruktane gehören zu den unverdaulichen Kohlenhydraten, da der Mensch nur α -1,6 und α -1,4 verknüpfte Oligo- und Polysaccharide verdauen kann. Sie können daher als Kohlenstoffquelle für Bifidobakterien und andere natürlich vorkommende Bakterien der Dickdarmflora genutzt werden und wirken damit positiv auf die Darmflora. Die beim Abbau generierten kurzkettigen Fettsäuren wie Buttersäure zeigen positive Effekte auf den Fettstoffwechsel. Kurzkettige Fruktane mit Polymerisationsgraden von 3-6 besitzen süßen Geschmack, wodurch sie als kalorienarmes Süßungsmittel angewandt werden können (Vijn, I., Smeekens, S., 1999).

3. Material und Methoden

3.1 Verwendete Materialien

3.1.1 Stärken

3.1.1.1 Kartoffelstärke

Bei der verwendeten Kartoffelstärke handelt es sich um native Stärke der Firma Roquette, (Lestrem, Frankreich) Ch.-B. W4315 und W4116. Die Verkleisterungstemperatur liegt bei 58 °C (bestimmt über DSC). Sie enthält 23-26 % Amylose und 77-74 % Amylopektin sowie um die 15 % gebundenes Wasser. Die Amylosefraktion der Kartoffelstärke gehört zur Gruppe der sog. B-Amylose. Aufgrund der esterartig an Amylopektingruppen gebundenen Phosphatgruppen besitzt sie einen im Vergleich zu anderen Stärken höheren Phosphatgehalt. Ihre unregelmäßig ei-rundlichen oder birnenförmigen Stärkekörner sind mit 30 bis 100 µm Durchmesser weitaus größer als die der anderen arzneibuchmonographierten Stärken. Die ei- und birnenförmigen Körner haben einen exzentrischen, die rundlichen einen zentralen Spalt. Kartoffelstärke besitzt eine höhere Quellkraft als die anderen Stärken und bildet hochviskose Kleister.

3.1.1.2 Maisstärke

Maisstärke besitzt von allen Stärken den höchsten Stellenwert in der pharmazeutischen Technologie. Für die Versuchsreihen wurde native Maisstärke der Firma Roquette (Lestrem, Frankreich) verwendet (Ch.-B. E29830951). Die Verkleisterungstemperatur der nativen Maisstärke liegt bei 64 °C. Maisstärke enthält um die 20 % Amylose. Die Amylose gehört zu der Fraktion der A-Amylosen (s. 2.4.1.1) Die Maisstärkekörner zeigen unter dem Mikroskop abgerundete bis kugelförmige Formen mit einem Durchmesser von 25 bis 32 µm. Der natürliche Wassergehalt beläuft sich bei der Stärke auf 12-13 %.

3.1.1.3 Wachsmaisstärke Waxilys®200

Natürliche Stärken haben in der Regel einen Amylosegehalt von 15-30 % in Abhängigkeit von der Pflanzenart, aus der sie gewonnen werden. Stärkesorten mit hohem Amylopektingehalt werden aus sog. „waxy“ Mutanten von Mais, Reis und neuerdings auch Kartoffel gewonnen. Als ein Vertreter der amylosetreien Getreidestärke, wurde Wachsmaisstärke Waxilys®200 (Ch.-B. S90920488) der Firma Roquette, (Lestrem, Frankreich) verwendet. Ihre Verkleisterungstemperatur beläuft sich auf 65 °C. Der Amylosegehalt wurde durch züchterische Maßnahmen bei dieser Maisstärkevariante auf 0-1 % gesenkt. Der Wassergehalt beträgt 11-13 %. Wachsmaisstärke dient im pharmazeutischen Bereich als Ausgangssubstanz zur Herstellung von Maltodextrinen, gelatinefreiem Gelee, Gummizuckerwaren und von Hydroxyethylstärken zur Blutvolumensubstitution.

„Amflora“ ist ein neuer Vertreter der „waxy“ Kartoffelstärke und vereint die Vorteile der Kartoffelstärke (hohe Molekularmasse, geringer Fettanteil, geringer Proteinanteil) mit den Eigenschaften von amylosetreien Stärken, die nahezu keinerlei Retrogradation aufweisen und ein exzellentes Verdickungsmittel darstellen (Storck, T 2008).

3.1.1.3 Amylomaistärke Eurylon®7 u. 5

Neben den „waxy“ Varietäten werden auch sog. „Amylostärken“ eingesetzt, deren Amyloseanteil größer ausfällt als bei den gängigen Varietäten der jeweiligen Stärken. Zum Einsatz kam die Amylomaistärke Eurylon®7 bzw. 5 (Ch.-B. S93980730, S4727) der Firma Roquette (Lestrem, Frankreich). Die Verkleisterungstemperatur beträgt 73-74 °C. Die Stärke weist einen erhöhten Amylosegehalt von 32 % auf. Amylomaistärke wird vor allem in der Papierindustrie zur Herstellung von wasserbeständigen, reißfesten Kartonagen verwendet sowie in der Lebensmitteltechnologie zur Oberflächenbehandlung von frittierten Lebensmitteln, um deren Fettaufnahme zu verringern. Sie zählt aufgrund des hohen Amylosegehaltes zu den Resistenten Stärken RS₃. Ihre gelbliche Färbung verdankt sie dem natürlich enthaltenen Xanthophyllen. Xanthophyllene sind Vertreter der Carotinoide.

3.1.1.5 Erbsenstärke

Neben den offizinellen Stärken Maisstärke, Kartoffelstärke, Weizenstärke und Reisstärke wird bald noch die Erbsenstärke im europäischen Arzneibuch Einzug finden. Für die Extrusionsversuche wurde Erbsenstärke der Firma Roquette, (Lestrem, Frankreich, Ch.-B. X3182) verwendet. Ihre Verkleisterungstemperatur beträgt 55 °C und liegt damit etwas unterhalb der anderen vier Stärken. Der hohe Amylosegehalt von 43 % macht sie zu einer Stärke des RS₃ Typs. Der höhere Amylosegehalt hat positiven Einfluß auf die Filmbildung der Stärke, so daß sie auch gerne in der Papierindustrie Anwendung findet. Die Stärkekörner beinhalten elliptisch geformte Körner von 25 bis 45 µm sowie eiförmige Körner mit einem Durchmesser von 5 bis 8 µm. Der Wassergehalt liegt im Bereich von 12-13 %.

3.1.2 Agavenfruktan

Für die Extrusionsversuche mit Fruktan und Wirkstoff wurde Agavenfruktan als Weichmacher genutzt. Das von der Universität für Bodenkulturen (Wien, Österreich) bezogene Fruktan wird aus Agave Tequilana Var. Azul gewonnen. Kurz vor der Blüte sammelt die Pflanze in ihrem verdickten Stamm hohe Fruktankonzentrationen, so daß die Ernte vor der Blüte erfolgen muß. Der Stamm wird zerkleinert und das Fruktan durch Extraktion bei 60 °C gewonnen. Die vorhandenen Proteine werden durch Erhitzen denaturiert und mit Aktivkohle und geeigneten Filtern entfernt. Der geklärte Dünnsaft wird mit Ionenaustauscher nachgereinigt und auf 70 % Trockenmasse eingedickt. Durch nachgeschaltete Sprühtrocknung wird das fertige Fruktanpulver gewonnen. Das sprühgetrocknete Fruktan weist Hygroskopizität und amorphen Charakter auf (Nguyen, M. L. 2008).

3.1.3 Titandioxid

Für Versuche am Leistritz Zweischneckenextruder wurde auch Titandioxid (Ch.-B. 1170124) Anatase FF-Pharma genutzt. Titandioxid wird pharmazeutisch-technologisch in Präparaten zur Hautbehandlung analog dem Zinkoxid genutzt. Es absorbiert ultraviolettes Licht und kann daher Sonnenschutzfunktionen übernehmen. Ein weiterer Anwendungsschwerpunkt ist das Färben von Dragees und die Opalisierung von Gelatinekapseln (Kommentar zum Europäischen Arzneibuch 5.0). Die pigmenttechnischen Eigenschaften (Deckvermögen,

Streuvermögen und Aufhellvermögen) machen es zu einem hervorragenden Weißpigment. Sein Schmelzpunkt liegt bei 1850 °C, seine Dichte bei 4 g / ml.

3.1.4 Hydriertes Erdnußöl

Ein weiterer Hilfsstoff, der auf dem Leistritz Zweischneckenextruder Anwendung fand, ist hydriertes Erdnußöl (*Arachidis oleum hydrogenatum*), (Ch.-B. 43281065) der Firma Caesar & Lorentz (Hilden, Deutschland). Um dieses Öl ausreichend für Pulver mischfähig zu gestalten, wurde eine hydrierte Variante genutzt. Hydriertes Erdnußöl zeichnet sich besonders durch seine hohen Anteile langkettiger gesättigter Fettsäuren mit einer Kettenlänge von 20-24 C-Atomen aus. Es wird durch Hydrierung mittels Wasserstoff und fein verteiltem Nickel als Katalysator von gereinigtem Erdnußöl gewonnen. Nach Bleichen und anschließender Desodorierung wird die gebrauchsfertige hydrierte Variante gewonnen. Die weiße bis schwach gelbliche Substanz fühlt sich fettig an und schmilzt bei 31-38 °C zu einer klaren, blassgelben Flüssigkeit. Seine leichte Löslichkeit in hydrophoben Substanzen wie Petroläther, Diethylether und Benzol ist auf die langen unpolaren Fettsäurereste zurückzuführen (Kommentar zum Europäischen Arzneibuch 5.0).

3.1.5 Sojalecithin

Neben dem hydriertem Erdnußöl und Titandioxid wurde auch Sojalecithin genutzt. Lecithin ist einer der wichtigsten Vertreter der Phosphatide (Phospholipide). Das Wort Lecithin stammt vom griechischen Wort *lekithos* = Dotter ab und ist eine gebräuchliche Gruppenbezeichnung für Phospholipide, die sich aus Fettsäuren, Glycerin und Cholin zusammensetzen (Römpp, 1997). Aus der Vielzahl der Fettsäuren ergibt sich eine große Anzahl an verschiedenen Lecithinen. Unter den pflanzlichen Lecithinquellen nimmt die Sojabohne mit einem Lecithingehalt von 2-3 % den ersten Platz ein. Als tierische Quelle für die Gewinnung wird nur das Eigelb genutzt. Sojalecithin wird als Nebenprodukt der Speiseölgewinnung aus Sojabohnen gewonnen. Lecithin ist in flüssiger oder plastischer sowie auf Träger gesprühter oder ölfreier pulvriger Form im Handel. Es besitzt eine braune bis hellgelbe Färbung und ist aufgrund seiner amphiphilen Struktur als Emulgator verwendbar (Ziegelitz, R., Popper, L., 2005). Anwendung finden Lecithine sowohl in der Lebensmitteltechnologie als Emulgatoren in Margarine und Süßwaren als auch in der

Pharmazie als parenteral verträglicher Emulgator oder Substanz für die Herstellung von Mikropartikeln.

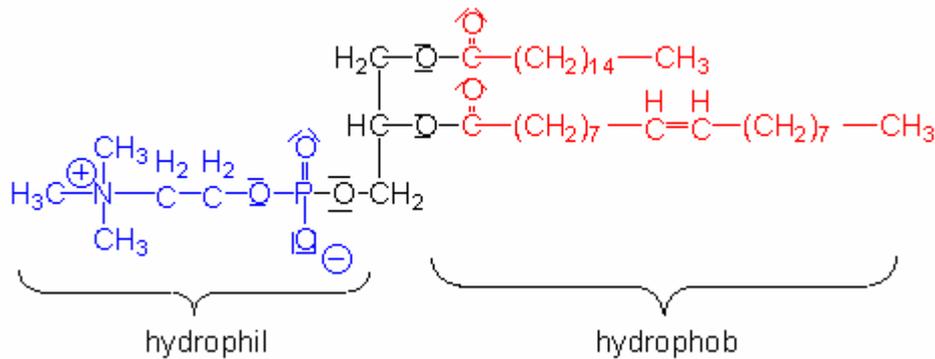


Abb. 2.32 Schematischer Aufbau eines Lecithin Moleküls

3.1.6 Modellarzneistoffe

3.1.6.1 Tramadol-HCl

Tramadol-Hydrochlorid (Ch.-B. 10028584) wurde als Modellsubstanz für die Herstellung der wirkstoffhaltigen Extrudate verwendet. Seine Anwendung bei starken Schmerzen in retardierter Form sowie die sehr gute Wasserlöslichkeit und UV-Detektierbarkeit machen es zu einer geeigneten Modellsubstanz für Freisetzungsversuche. Das farblose, geruchlose Pulver mit der Schmelztemperatur von 180 bis 182 °C ist in einem Verhältnis von 1:1 in Wasser löslich. Aufgrund der zwei stereogenen Zentren in den Positionen eins und zwei des Cyclohexan-Rings existieren vier Stereoisomere, von denen nur das Racemat der Z-Isomere pharmazeutisch genutzt wird (s. Abb. 3.1). Tramadol-Hydrochlorid ist ein partieller Opioid-Agonist mit zentral analgetischer Wirkung, die niedriger als die der klassischen Opioide ist. Es wird bei starken Schmerzen in Dosen von 100-400 mg pro Tag verabreicht. Appliziert wird die Substanz in Form von Tropfen, Filmtabletten, Retardtabletten, Injektionslösungen und Suppositorien (Kommentar zum Europäischen Arzneibuch 5.0)

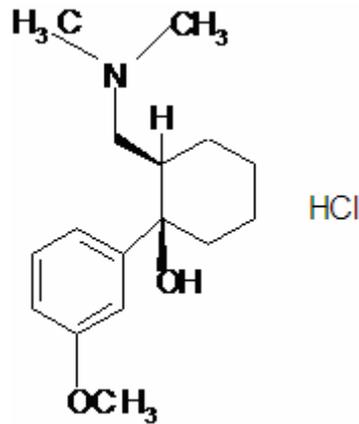


Abb. 3.1 Schematischer Aufbau eines Tramadol*HCl Moleküls

3.1.6.2 Phenazon

Neben Tramadol-Hydrochlorid wurde als weitere Modellsubstanz in einigen Vorversuchen Phenazon (Ch.-B. 0405A182) Caesar & Lorentz (Hilden, Deutschland) genutzt. Phenazon wird fast ausschließlich in analgetisch und antipyretisch wirksamen Mono- und Kombinationspräparaten für die Selbstmedikation eingesetzt. Es wird auch als Antipyrin bezeichnet und kommt heutzutage meist nur noch in Otologika zur Behandlung der akuten Mittelohrentzündung vor (Kommentar zum Europäischen Arzneibuch 5.0). Die perorale Dosis zur Behandlung von akuten Kopfschmerzen und Migräneanfällen liegt bei 1000 mg. Phenazon ist geruchlos und eine schwache Base, deren wässrige Lösung neutral reagiert. Seine ausgesprochen gute Wasserlöslichkeit mit mehr als 1 g pro 1 ml Wasser und UV-Detektierbarkeit machen es zu einer geeigneten Modellsubstanz, die jedoch obsolet ist. Der Schmelzpunkt beträgt 113 °C.

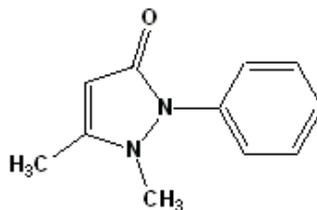


Abb. 3.2 Schematischer Aufbau eines Phenazon Moleküls

3.2 Material und Methoden

3.2.1 Mischen

Vor dem Extrusionsprozeß wurden die Hilfs- und Wirkstoffe in einem Zwangsmischer Stephan (Typ UMC 5, Hameln, Deutschland) 5 Minuten bei 600 Umdrehungen gemischt. Der Zwangsmischer dient dem Mischen von Feststoffen und viskosen Gütern. Er besitzt einen abnehmbaren Mischbehälter, in dem sich schnell rotierende, auswechselbare Mischwerkzeuge befinden. Das schnell rotierende Mischwerkzeug sorgt für ausreichende turbulente Bewegungen des Mischbettes. Der verwendete Stephan-Mischer erlaubt eine Zudosierung von Flüssigkeiten durch eine kleine Öffnung am Deckel. Während des Mischprozesses wurde demineralisiertes Wasser mittels einer 100-ml-Spritze hinzugegeben, um eine homogene Verteilung zu gewährleisten.



Abb. 3.3 Foto des Stephan Mixers

3.2.2 Extrusion

Für die Herstellung amorpher, langsam freisetzender Produkte wurde das Verfahren der Schmelzextrusion analog (Rein, H., 2003) gewählt. Die zu extrudierende Mischung wird durch die Schnecke zum Zylinderbereich befördert. Im beheizten Zylinder erreicht die Mischung die Glasübergangstemperatur und schmilzt. Beim Passieren der Düse erhält das Extrudat seine Form. Das Temperaturprofil wurde so gewählt, daß die Temperaturen im Einzugsbereich nicht weit oberhalb der Glasübergangstemperatur der Stärke liegen. Vom Einzugsbereich ausgehend bis hin zum Düsensegment erhöht sich die Temperatur bis etwas unterhalb von 100 °C.

3.2.2.1 Brabender-Einschneckenextruder

Die Mehrzahl der Versuche wurden am Brabender Einschneckenextruder (Nutbuchsenextruder Typ 811201, Brabender, Duisburg, Deutschland) durchgeführt. Dieser recht kleine Einschneckenextruder bietet den Vorteil, daß auch kleine Ansätze von nur 300-500 g problemlos gefahren werden können. Drei Temperierkreisläufe ermöglichen eine separate Temperierung von Einzugsbereich, Zylinder und Düsensegment. Als Temperierflüssigkeiten für die angeschlossenen Thermostate werden Glysantin[®]-Wasser Mischungen genutzt. Die Drehzahl der unsegmentierten Schnecke läßt sich stufenweise von 25 bis 250 UpM regulieren. Für eine Regulierung der Dosierung dient ein Fülltrichter mit stufenlos einstellbarer Stopfschnecke in einem Bereich von 0 bis 6. Über Rundstrangdüsen von 3 bis 5 mm sowie eine Schlitzdüse mit einem Durchmesser von 8 mm lassen sich unterschiedliche Extrudate ausformen.

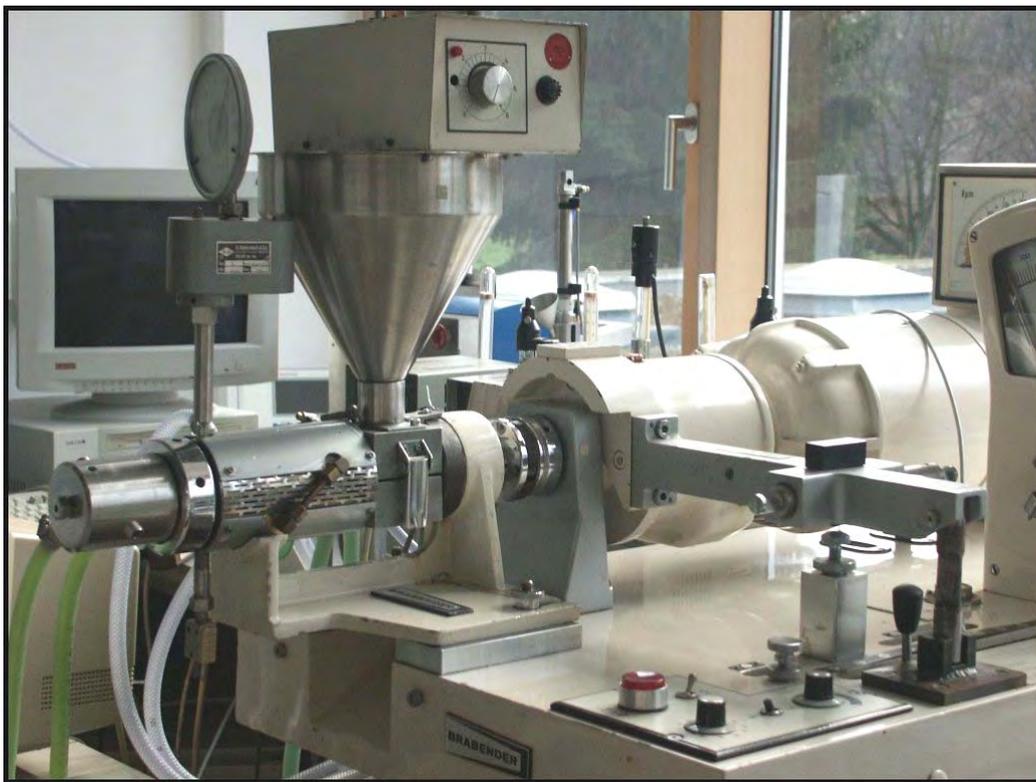


Abb. 3.4 Foto des Brabender-Einschnecken-Nutbuchsenextruders

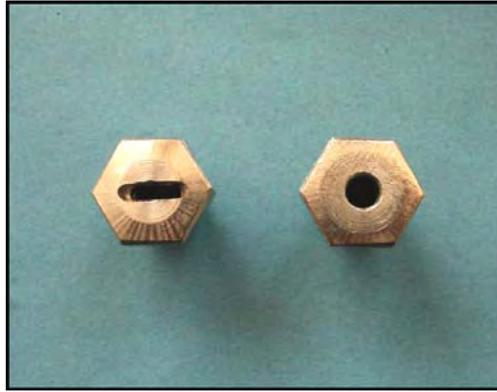


Abb. 3.5 Foto der genutzten Rundstrang- und Schlitzdüse

Um während der Extrusion das Drehmoment aufnehmen zu können, wurde der Extruder mit DMS (Dehnungsmeßstreifen) ausgestattet. Der gesamte Extruder ist in einem Rahmen drehbar gelagert und dieser über einen Hebelarm fixiert. Am Ende des Hebelarmes befindet sich ein 14,5 cm hohes Edelstahlwerkstück, auf das Dehnungsmeßstreifen auf der Vorder- und Rückseite aufgebracht wurden. Bei Belastung der Schnecke ist das Extrudergehäuse aufgrund der Reibung zwischen Gehäuse und Schnecke bestrebt, sich mit der Schnecke zu drehen. Da der Hebelarm an dem Gehäuse fixiert ist, kann dadurch das Drehmoment gemessen werden. Die Instrumentierung beinhaltet eine Vollbrückenschaltung (Rein, H. 2003), in der zwei DMS (Serie Y, Hottinger Baldwin, Darmstadt) verwendet wurden. Die eingehenden Signale wandern über einen Meßverstärker (Typ SG-IP-24-010), einen A-D-Wandler Typ Keithley Metrabyte DAS 1600 und können dann mit dem dazugehörigen PC-gestützten Auswerteprogramm ausgewertet werden. Um ein schnelles Ansteigen des Drehmomentes direkt ablesen zu können, wurde ein Oszilloskop angeschlossen.

Der Extrusionsprozeß am Einschneckenextruder beinhaltet mehrere Schritte. Anfahren, Extrudieren, Reinigen des Extruders (Entfernen der amorphen Stärkeschmelze, Abbau der Düse, Freifahren des Düsensegmentes und Abbau des Düsensegmentes und Leerfahren des Extruders).

Anfahren des Extruders (ca. 30-100 s)

Der Extruder wird mit angefeuchtetem Maisgrieß angefahren, da Stärke aufgrund seiner Elastizität die sich zu drehen beginnende Schnecke sonst schlagartig abbremsen würde. Die im Zylinder vorhandenen Stärkekörner würden wie eine stake Feder wirken, so daß die Schnecke schlagartig zum Stillstand käme.

Extrudieren (ca. 1200 s)

Sobald der Extruder ausreichend stabil läuft, wird langsam mit einer stärkehaltigen Mischung begonnen. Der eigentliche Extrusionsprozeß beginnt, sobald keine gelb gefärbten Maisgrießpartikel mehr aus der Anfahrmischung die Düse passieren. Ein stabiler Extrusionsprozeß äußert sich durch ein konstantes Drehmoment und Extrusionsgeschwindigkeit.

Entfernen der amorphen Stärkeschmelze (ca. 200 s)

Sobald sich kein zu extrudierendes Gut mehr im Fülltrichter befindet, wird unverzüglich mit angefeuchtetem Maisgrieß die restliche Stärkeschmelze im Zylinderbereich entfernt. Andernfalls härtet die Schmelze im Zylinder aus und die Schnecke läßt sich nicht mehr aus dem Zylinder entfernen, ohne diesen im Ofen frei zu brennen.

Abbau der Düse (ca. 20 s)

Wenn der eingebrachte Maisgrieß die Stärkeschmelze entfernt hat und das die Düse passierende Extrudat nahezu vollständig aus Maisgrieß besteht, wird der Motor abgestellt und die Düse schnell entfernt.

Freifahren des Düsensegmentes und Entfernen des Segmentes mit anschließendem Leerfahren (ca. 250 s bis Ende)

Der Motor wird nach Entfernen der Düse umgehend wieder angeworfen, wodurch das Drehmoment kurzfristig wieder ansteigt. Hierbei muß zügig gearbeitet werden, da sonst die Gefahr besteht, daß die Schmelze erkaltet und dadurch die Schnecke festfährt. Der Fülltrichter und das Segment werden dann bei laufendem Motor entfernt. Nachdem der Extruder leergefahren wurde, wird die Schnecke ausgebaut.

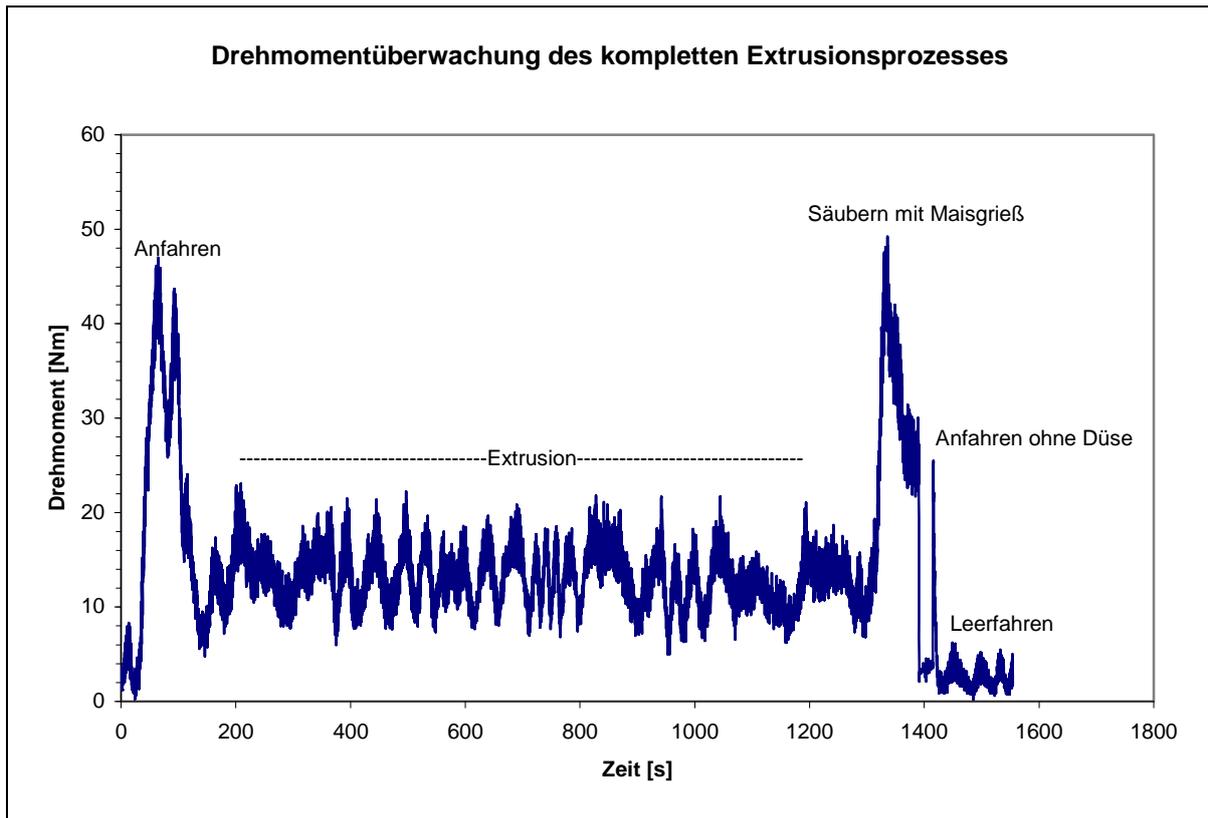


Abb. 3.6 Drehmomentüberwachung eines kompletten Extrusionsprozesses

3.2.2.2 Leistritz-Zweischneckenextruder ZSE 27 HP

Einige der Versuche wurden ebenso an einem Leistritz ZSE 27 HP Zwei-Schneckenextruder (Leistritz Extrusionstechnik GmbH, Nürnberg, Deutschland) durchgeführt. Der ZSE 27 HP ist mit einem 15 kW starken Elektromotor ausgerüstet, der ein maximales Drehmoment von 268 Nm auf die Schnecken übertragen kann. Der als Gleichläufer betriebene Extruder hat eine maximale Schneckendrehgeschwindigkeit von 500 UpM. Er besitzt eine modular aufgebaute Schnecke mit Schneckenschäften, auf die je nach Anforderung unterschiedliche Segmente aufgebracht werden können. Die Dosierung erfolgt gravimetrisch über eine Förderschnecke. Das zur Extrusion benötigte Wasser wird über eine Dosierpumpe zugesetzt, die je nach Bedürfnissen an frei wählbaren Zylindersegmenten gekoppelt werden kann. Die acht modular aufgebauten Zylindersegmente werden über Heizpatronen separat temperiert. Eine effektive Kühlung erfolgt über Kühlbohrungen nahe am Schneckenkanal die mittels Flüssigkeiten temperiert werden. Der Extruder verfügt in der genutzten Ausstattung über eine Leistungsaufnahmeanzeige, jedoch keine entsprechende Aufzeichnungsmöglichkeit.



Abb. 3.7 Foto des Leistritz-Zweischneckenextruders ZSE 27 HP

Der Extrusionsprozeß gliedert sich in das Anfahren mit einer übernäßten Mischung, dem eigentlichen Extrusionsprozeß, und dem Leerfahren des Extruders.

Anfahren des Extruders

Zu Beginn der Extrusion wird mit einer übernässen Mischung gearbeitet, um hohe Drehmomentspitzen zu vermeiden. Nach dem der Prozeß stabil läuft, wird die Wasserzufuhr auf den gewünschten Wert eingestellt.

Extrusionsprozeß

Sobald die Wasserzufuhr auf den gewünschten Wert eingestellt wurde und der Prozeß stabil läuft, wird die Dosierung mit den gewünschten Parametern aufrecht erhalten, bis genügend Extrudat geeigneter Qualität gewonnen wurde.

Leerfahren des Extruders

Wurde genügend Produkt gewonnen, wird die Pulver- und Wasserzufuhr gestoppt, so daß sich der Extruder aufgrund des Selbstreinigungseffektes der zwei Schnecken zum größten Teil selbst reinigen kann. Übrigbleibende Stärkereste werden abschließend mit einem Reinigungsgranulat entfernt.

3.2.3 Lagerung unter definierten Bedingungen

Die in den Lagerungsversuchen generierte Luftfeuchte und Temperatur wurde in einem Klimaschrank SB111 300, (Weiß Umwelttechnik GmbH, Reiskirchen) generiert. Als Bedingungen wurden 25 °C und 60 % r. F. gewählt, welche der Klimazone II entsprechen. Die frisch hergestellten Extrudate wurden in mit Löchern versehenen Salatschälchen verpackt und im Klimaschrank gelagert, um dann in regelmäßigen Zeitabständen Analysen durchzuführen. Stabilität ist definitionsgemäß die Beständigkeit eines stofflichen Systems gegenüber verschiedenen Störungen (Göber, B., Surmann, P., 2005). Durch Stabilitätsprüfungen wird experimentell das Ausmaß der Instabilität eines stofflichen Systems unter definierten Bedingungen untersucht. Die Untersuchungen begleiten die Entwicklung eines neuen Arzneimittels oder Arzneistoffes von Anbeginn an. Sie dienen der Festlegung zeitabhängiger Qualitätsveränderungen (physikalisch, chemisch, mikrobiell). Die gewonnenen Stabilitätsdaten werden dann in einem Stabilitätsgutachten zusammengefaßt und sind Bestandteil der Zulassungsunterlagen.

Bei der Prüfung unterscheidet man generell hinsichtlich der Laufzeit zwischen Kurzzeitprüfungen und Langzeitprüfungen. Die Langzeitprüfung beinhaltet die Prüfung unter

realen oder annähernd realen Bedingungen über mehrere Monate oder Jahre. Hochrechnungen auf die Haltbarkeiten werden meist aus diesen Studien erstellt. Kurzzeitprüfungen dienen der Beschleunigung qualitätsmindernder Vorgänge in der Form von Streßversuchen unter verschärftem Einfluß von Wärme, Luftfeuchtigkeit oder pH-Wert. Bei allen Stabilitätsuntersuchungen wird immer von den Klimabedingungen ausgegangen, unter denen das zu untersuchende Material gelagert werden soll. Auf der Erde finden sich stark differenzierende klimatische Bedingungen, so daß Klimazonen eingeführt wurden.

Klimatische Zone		Lagerungsbedingungen
I	gemäßigtes Klima	21 °C / 45 % r. F.
II	subtropisches und mediterranes Klima	25 °C / 60 % r. F.
III	heißes, trockenes Klima	30 °C / 35 % r. F.
IV	heiß-feuchtes Klima	30 °C / 70 % r. F.

Tab. 3.1 Übersicht über die Klimazonen für die Stabilitätsprüfung

Die geographischen Wirtschaftsräume Europa, Japan und den USA, welche ca. 85 % des Arzneimittelmarktes ausmachen, sind in die Klimazone II einzuordnen. Aus diesem Grund muß die Stabilität von Arzneimitteln für Deutschland (Klimazone I) unter Klimazone II Bedingungen untersucht werden.

3.2.4 Thermische Analysenverfahren

3.2.4.1 Thermogravimetrie (TGA)

Um den Wassergehalt der Proben in Abhängigkeit der Temperatur bestimmen zu können, wurde eine TGA 7, Perkin-Elmer, (Überlingen, Deutschland) verwendet. Hierbei erfolgt die gravimetrische Bestimmung mit einer in einem Ofen befindlichen Analysenwaage, wobei sich nur der Probenhalter innerhalb des Ofens befindet und der Rest der Analysenwaage außerhalb liegt. Die Messungen finden unter einem Stickstoffstrom von 10 ml/Min statt. Als Temperaturbereich wurde 60 bis 255 °C mit einer Heizrate von 10 °C/Min gewählt. Die Probenmenge betrug 3-8 mg. Die während der Messung auftretende Massenänderung der Probe wird durch die elektromagnetisch kompensierte Waage ausgeregelt und aus dem Kompensationssignal die Masse in Abhängigkeit von der Temperatur und Zeit bestimmt. Massenänderungen treten bei Verdampfung (von z. B. Wasser), Zersetzung, und chemischen Reaktionen auf (Ehrenstein, G., W., 1989).



Abb. 3.8 Foto der TGA 7

3.2.4.2 Dynamische Leistungsdifferenzkalorimetrie (DSC)

Der Begriff: Dynamische Differenzkalorimetrie faßt zwei Analysenmethoden zusammen, bei denen ein kalorischer Effekt zwischen einer Probe und einer Referenz in Abhängigkeit von einem gemeinsamen Temperaturprogramm gemessen wird. Dabei wird nach DIN 51005 und DIN 51007 zwischen zwei Meßprinzipien unterschieden:

Dynamische-Wärmestrom-Differenzkalorimetrie (DWDK)

Dynamische-Leistungs-Differenzkalorimetrie (DLDK)

Bei der DWDK besteht die Meßzelle aus einem gemeinsamen Ofen für Probe und Referenz, dessen Temperatur mit einem vorgegebenen Gradienten verändert wird. Die Temperatur der zwei Meßzellen, die auf einer wärmeleitenden Metallscheibe sitzen, wird kontinuierlich gemessen. Solange nun Probe und Referenz dem Temperaturprogramm gleich schnell folgen können, sind die Wärmeströme vom Ofen in die Probe und in die Referenz konstant und die Temperaturdifferenz ΔT ist ebenfalls unverändert. Verändert sich jedoch die Probe, z. B. durch Schmelzen, Auskristallisieren oder Gefrieren, wird ΔT größer oder kleiner. Aufgrund der Temperaturdifferenz zwischen Probe (TR) und Referenz (TR) findet ein Wärmestrom ΔQ statt, der gemessen wird (Surmann, P. Gröber, B.2005).

Im Gegensatz dazu besteht die Meßzelle der DLDK aus zwei getrennten, kleinen Öfen, die unabhängig voneinander nach einem definierten Grundleistungsheizprogramm geregelt werden. Dabei wird die Temperatur so geregelt, daß die Temperaturdifferenz zwischen Probe und Referenz immer $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ beträgt. Wird z. B. bei einer chemischen oder physikalischen Umwandlung Energie frei oder verbraucht, muß dem Probenraum mehr oder weniger Energie in Form von Heizleistung zugeführt werden, damit der Unterschied $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ beträgt. Diese Heizleistungsdifferenz ΔP entspricht der Wärmestromänderung ΔQ . Da die Zeitkonstanten bei den kleinen Öfen geringer ausfallen, ermöglichen Leistungs-Differenzkalorimeter die Messung auch schneller Reaktionsabläufe, z. B. von Glasübergängen.

In der vorliegenden Arbeit wurde eine DSC Pyris 1 von der Firma Perkin-Elmer (Überlingen, Deutschland) sowohl für die Bestimmung der Verkleisterungstemperatur der verwendeten Stärken als auch für die Detektion einiger Glasübergangstemperaturen genutzt. Diese arbeitet nach dem Prinzip der Leistungs-Differenzkalorimetrie. Für die Bestimmung der Verkleisterungstemperatur wurden die vorher bei $25\text{ }^{\circ}\text{C} / 60\text{ \% r. F.}$ konditionierten Proben in der DSC bei einem konstanten Stickstoffstrom von 20 ml/min und Temperaturen von 20 bis $90\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit einer Heizrate von $5\text{ }^{\circ}\text{C/min}$ vermessen. In Anlehnung an Rein, H. 1993 wurden 15%ige Stärkesuspensionen hergestellt, um deren Verkleisterungstemperatur zu bestimmen. Die Einwaage erfolgte in $10\text{ }\mu\text{l}$ Aluminiumtiegel auf einer Analysenwaage (Sartorius 2006 MP, Göttingen, Deutschland) auf $0,1\text{ g}$ genau. Diese Tiegel wurden anschließend mit einem Deckel versehen, kaltverschweißt und vermessen.

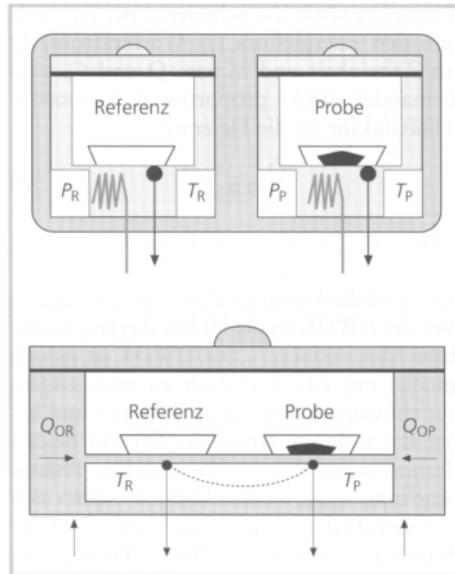


Abb. 3.9: Schematischer Aufbau eines Leistungs-Differenzkalorimeters (oben) und eines Wärmestrom-Differenzkalorimeters (unten) (Gröber, Berthold, Surmann, Peter)



Abb. 3.10: Foto der DSC Pyris 1 (deutlich zu erkennen sind die 2 getrennten Öfen für Probe und Referenz)

3.2.4.3 HyperDSC

Da die DSC-Signale der Glasübergangstemperaturen mit der herkömmlichen Methode nach DIN 51005 nur sehr schwach ausgeprägt sind, wurde für die Bestimmung der Glasübergangstemperatur die Methode der sog. HyperDSC genutzt. Bei normalen Heizraten von 5 bis 20 °C/min überlagern Relaxations- oder Rekristallisationssignale oft das Glasübergangssignal und verfälschen somit die Messung. Zur Löschung der thermischen Vorgeschichte kann die Probe über ihre Glasübergangstemperatur erhitzt werden und wieder auf 50 °C unterhalb ihrer T_g abgekühlt werden, jedoch mit dem Nachteil, daß die Probe ihr

Wasser, welches als natürlicher Weichmacher dient, teilweise verliert. Dadurch wird die Lage der Glasübergangstemperatur bei zu hohen Temperaturen detektiert. Mittels sehr schneller Heizraten (meist um die 100 bis 500 °C/min) in Verbindung mit einer adäquat hohen Meßfrequenz kann die Empfindlichkeit drastisch erhöht werden, da das Meßsignal direkt proportional zur Heizrate ist. In einem Zeitfenster der sehr kurzen Messung verbleibt der Probe keine Zeit für strukturelle Veränderungen und deshalb wird das Material so analysiert, wie es dem Instrument zugeführt wird. Ihre höhere Empfindlichkeit erlaubt es, deutlich geringere Mengen an Substanz zu untersuchen. Die Glasübergangstemperatur einiger Extrudate wurde mittels HyperDSC bestimmt. Hierfür wurden die vorher unter Klimazone II Bedingungen konditionierten Proben mit einer Stahlfeile geraspelt, in einen 50 µl Aluminiumtiegel eingewogen, mit Deckel kaltverschweißt und von -20 °C bis 150 °C mit einer Heizrate von 200 °C/min analysiert. Der Stickstoffstrom betrug 20 ml/min.

3.2.4.4 Dynamisch-mechanische Analyse (DMA) nach DIN 61006

Die mechanischen Eigenschaften von amorphen Polymeren variieren von nahezu elastisch und spröde weit unterhalb der Glasübergangstemperatur T_g über viskoelastisch (teils plastisch bzw. viskos und teils elastisch) bis hin zu fast rein viskosem Verhalten bei hohen Temperaturen. Mit Hilfe der DMA ist es möglich diese Eigenschaftsveränderungen die insbesondere beim Glasübergang stattfinden, online nachzuverfolgen. An einen Probenkörper wird eine geringe, meist sinusförmige dynamische Belastung angelegt und das Antwortsignal in Form von Spannung oder Deformation hinsichtlich Amplitude und Phasenverschiebung ausgewertet (Ehrenstein, G.W., Riedel, G., Trawiel, P. 1998). Die sinusförmige Spannung und Antwort einer elastischen oder viskoelastischen Probe kann laut Ehrenstein G. W. wie folgt dargestellt werden:

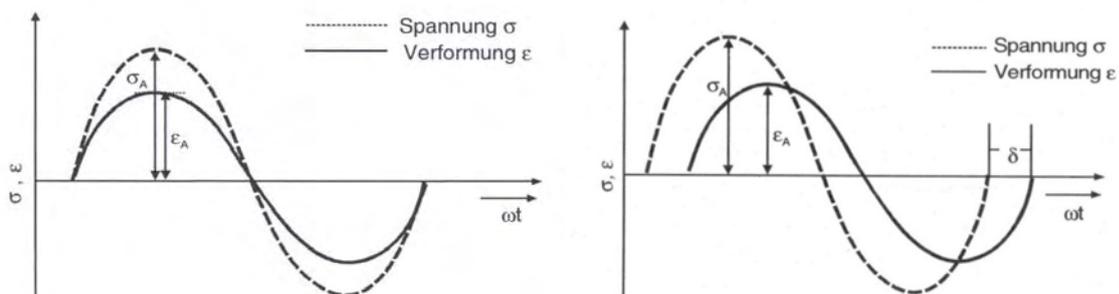


Abb. 3.12 Schematische Darstellung der sinusförmigen Belastung und Antwort eines elastischen (links) und viskoelastischen (rechts) Probenkörpers (Ehrenstein, G., W.)

Bei Aufbringen einer Kraft auf einen Körper gibt dieser die aufgebrachte Spannung mehr oder weniger zeitlich verzögert weiter. Je elastischer der Körper, desto größer die Phasenverschiebung.

Mit ε_A = maximale Verformung, σ_A = maximale Spannung δ = Phasenverschiebung

Um das komplexe Materialverhalten besser verstehen und messen zu können, wird das E-Modul als Folge der Kombination der zwei Materialverhalten plastisch und elastisch angesehen. D. h., daß das E-Modul (Elastizitätsmodul $[N/mm^2]$) sowohl einen elastischen Anteil, das Speichermodul E' besitzt, als auch einen viskosen Anteil, der als Verlustmodul E'' bezeichnet wird. E' und E'' werden zusammengefaßt dargestellt als komplexes Elastizitätsmodul E^* .

Das Speichermodul E' stellt den Anteil der Steifigkeit dar, der dazu führt, daß die Energie einer mechanischen Belastung vom Werkstoff durch elastische Verformung gespeichert und anschließend wieder abgegeben wird.

Das Verlustmodul E'' stellt den Anteil der Steifigkeit dar, der dazu führt, daß die Energie einer mechanischen Belastung vom Werkstoff durch plastische Verformung in Reibungswärme umgewandelt wird.

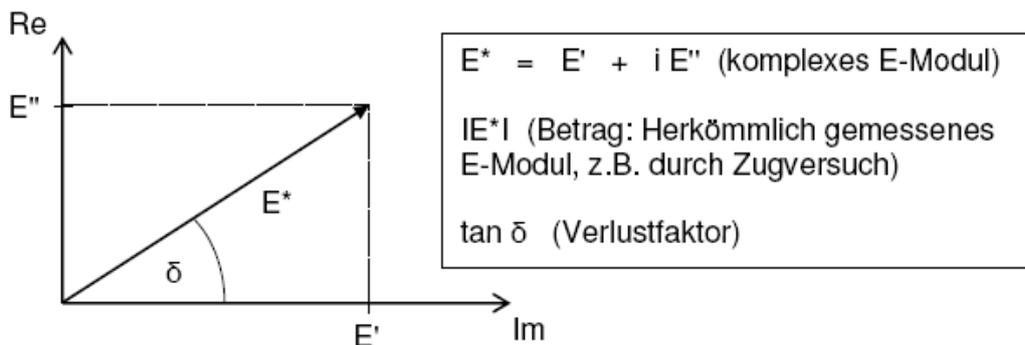


Abb. 3.12 Komplexe Darstellungsweise des E-Moduls

Das **komplexe Elastizitätsmodul E^*** setzt sich aus dem vektoriellen Anteil des Verlustmoduls und des Elastizitätsmoduls zusammen (Abb.312). Es kann auch als Quotient aus Spannungsamplitude zu Verformungsamplitude dargestellt werden.

$$|E^*| = \frac{\sigma_A}{\varepsilon_A} = \sqrt{[E'(\omega)]^2 + [E''(\omega)]^2}$$

$$E'(\omega) = |E^*| \cos \delta \quad E''(\omega) = |E^*| \sin \delta$$

Der **Verlustfaktor $\tan \delta$** beziffert das Verhältnis zwischen elastischem und plastischem Materialverhalten.

$$\tan \delta = \frac{E''(\omega)}{E'(\omega)}$$

Bei elastischen Materialien ist die Phasenverschiebung nahezu null, d. h. $\tan \delta$ fällt sehr gering aus und $E^* = E'$. Im Gegensatz dazu ist $\tan \delta$ maximal bei plastischen Substanzen und $E^* = E''$. Aus den Meßwerten können die viskoelastischen Eigenschaften einer Probe als Funktion von Zeit und Temperatur bestimmt werden. Neben dem oben aufgeführten Speichermodul E' und Verlustmodul E'' können die Glasübergangstemperatur T_g sowie der mechanische Verlustfaktor $\tan \delta$ des Probenkörpers bestimmt werden. Die DMA ist aufgrund der aussagekräftigen Meßsignale die Methode der Wahl zur Bestimmung der Glasübergangstemperatur. Die mittels Drehbank planparallel geschnittenen, 1 cm langen Extrudatzylinder wurden mittels Kompressionsmethode nach DIN 61006 an einer DMA (Explexor 100N GABO, Ahlden, Deutschland) analysiert. Hierfür wurden folgende Meßparameter verwendet:

Prüfverfahren:	Kompression
Geometrie:	zylindrisch
Probenhöhe:	1,0 cm
Probendurchmesser:	1,48 bis 6,4 mm
Atmosphäre:	Luft
Probenkonditionierung:	keine
Temperaturprogramm:	25 °C → 140 °C
Temperaturgradient:	+1 °C/Min
Statische Vorkraft:	10 N
Dynamische Kraft:	2 N
Prüffrequenz:	1 Hz
Auswertung:	Maximum des mechanischen Verlustfaktors $\tan \delta$

Bei Vergleich verschiedener DMA Messungen muß beachtet werden, daß die Glasübergangstemperatur von der Meßfrequenz abhängig ist. Daher dürfen nur Messungen miteinander verglichen werden, die bei der gleichen Frequenz stattfanden (Rein 2003).

Die Meßergebnisse einer DMA bestehen typischerweise aus komplexem E-Modul E^* , Speichermodul E' und Verlustmodul E'' , sowie dem Verlustfaktor $\tan \delta$.

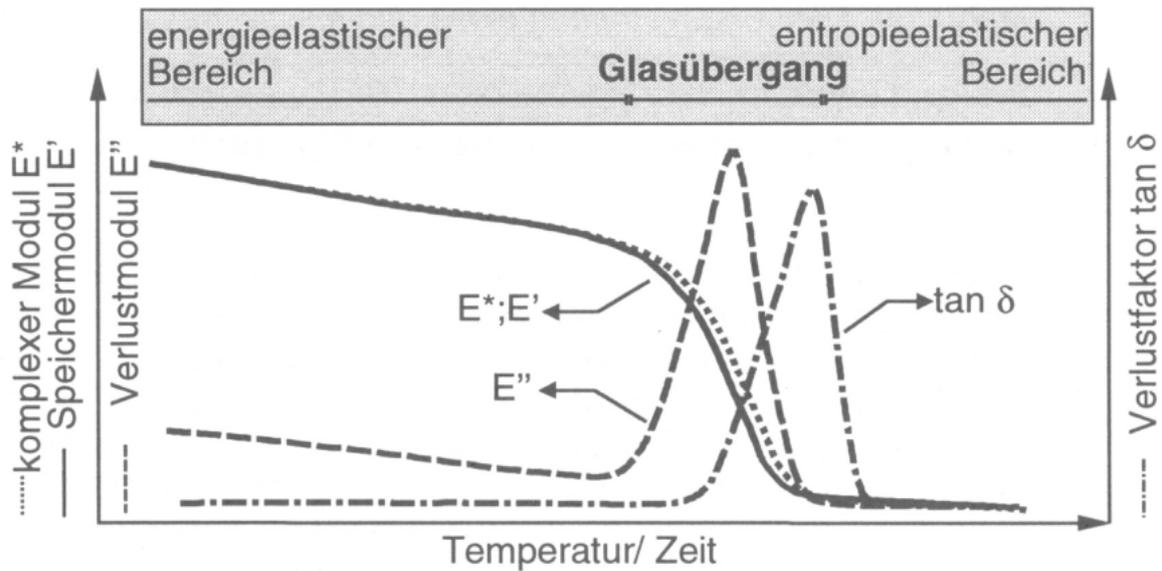


Abb. 3.13: Komplexe Darstellung typischer DMA-Kurven eines amorphen Festkörpers

Unterhalb der Glasübergangstemperatur T_g sind sowohl das komplexe Modul und das Speichermodul recht hoch und nahezu identisch. Dies erklärt sich durch das nahezu elastische Materialverhalten vor dem Glasübergang mit damit verbundenem sehr geringen Verlustmodul E'' . Der Verlustfaktor bleibt somit ebenfalls klein. Bei Erreichen der T_g werden die intermolekularen Anziehungskräfte schwächer, so daß eine signifikante Zunahme der Polymerbeweglichkeit eintritt. Diese Materialerweichung bewirkt einen starken Abfall von E' und E^* und gleichzeitig einen starken Anstieg von E'' und $\tan \delta$. Für die Auswertung wurde das Maximum von $\tan \delta$ ausgewertet.

3.2.5 Pyknometrische Dichte

Die Bestimmung der Pyknometerdichte der untersuchten Substanzen und Extrudate erfolgte mit einem Gasvergleichspyknometer Quantachrome Ultrapyknometer 1000 T (Odelzhausen, Deutschland). Das Meßprinzip beruht auf dem Boyle-Mariotte'schen Gesetz, wonach für eine definierte Gasmenge das Produkt aus Gasvolumen und Gasdruck bei konstanter Temperatur eine konstante Größe bleibt. Als Meßgas wurde Helium genutzt, wodurch selbst kleinste Poren im 0,1 nm-Bereich zugänglich werden. Arbeitet man bei Raumtemperatur sind Abweichungen vom idealen Gasgesetz vernachlässigbar. Abb. 3.14 zeigt den schematischen Aufbau des Gerätes.

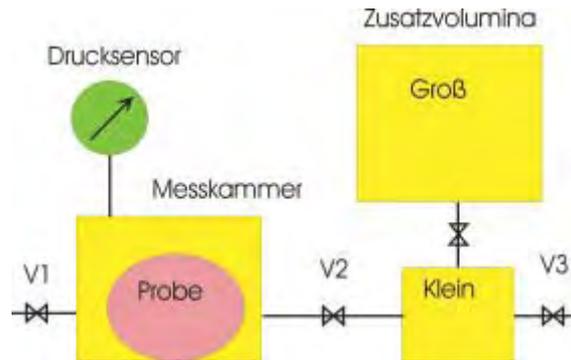


Abb. 3.14: Schematischer Aufbau des Ultrapyknometers 1000 T

Das Ultrapyknometer besteht hauptsächlich aus der Probenkammer und zwei unterschiedlich großen Expansionskammern. In das leere, abgeschlossene Probenkammervolumen V_C wird eine Festkörperprobe mit einem Volumen V_P plaziert und Meßgas mit einem Überdruck von ca 0,22 MPa in die Probenkammer eingelassen (Bedienungsanleitung Ultrapyknometer 1000 T). Der nun vorhandene Gaszustand wird durch

$$P_2(V_C - V_P) = n R T$$

definiert, wobei n die Gasmenge, R die Gaskonstante und T die Raumtemperatur ist.

Nun wird durch Öffnen des Ventils V_2 die Probenzelle mit dem Zusatzvolumen V_A verbunden, wodurch sich der Gasdruck auf den Wert P_3 einstellt, wonach gilt:

$$P_2(V_C - V_P) = P_3(V_C - V_P + V_A)$$

Durch Umwandlung erhält man nun die Arbeitsgleichung für das Ultrapyknometer:

$$V_P = V_C + \frac{V_A}{1 - (P_2 / P_3)}$$

Zu Beginn jeder Meßreihe wurden die Werte für V_C und V_A bei der Kalibrierung des Gerätes mit exakt bekannten Kalibriervolumina (werkseitig mitgelieferten Kalibrierstahlkugeln) bestimmt. Das Ultrapyknometer wurde mittels eines Kryostaten auf 21 °C temperiert. Das Probengefäß wurde auf einer Sartorius 2006MP Analysenwaage (Göttingen, Deutschland) tariert, 1-2 g Probe eingewogen, das Gewicht notiert und vor dem Start der Messung 10 Minuten im Ultrapyknometer bei 21 °C temperiert. Die Einwaagen wurden so gewählt, daß das Probengefäß, bezogen auf das Gesamtvolumen, immer zu 80 % befüllt war. Um

vorhandene Luft und Feuchtigkeit aus der Probe zu entfernen, wurde bei jeder Messung die Probe anfangs mit Helium gespült, entgast und dann die Messung durchgeführt. Dieses Prozedere wurde zehnmal wiederholt und die letzten drei Messungen ausgewertet.

3.2.6 Dynamische Wasserdampfsorption (DVS)

Bei der dynamischen Wasserdampfsorption wird im Gegensatz zur statischen Methode, bei der die Probe über einer Salzlösung oder in einem Klimaschrank bei verschiedenen Luftfeuchten gelagert wird, ein dynamisches Gassystem verwendet. Die zu untersuchende Substanz befindet sich in einem kontinuierlichen Fluß von dem mit Wasser beladenen Trägergas (N_2). Durch den Gasfluß wird ein optimaler Stofftransport zur Probe gewährleistet, so daß sich das Gleichgewicht schneller einstellen kann. Die hohe Empfindlichkeit der Ultra-Microwaagen mit einer Genauigkeit von bis zu $0,1 \mu m$ ermöglicht es, sehr geringe Stoffmengen bis zu 1 mg zu untersuchen, was zusätzlich Sorption und Desorption beschleunigt und damit die Meßdauer reduziert. Materialien, die bei statischen Methoden über Wochen analysiert werden müssen, können jetzt in wenigen Tagen vermessen werden.

Für die Erstellung der Sorptionsisothermen einiger Ausgangssubstanzen und der fertigen Extrudate wurde eine DVS 1 von Porotec GmbH (Hofheim, Deutschland) genutzt.

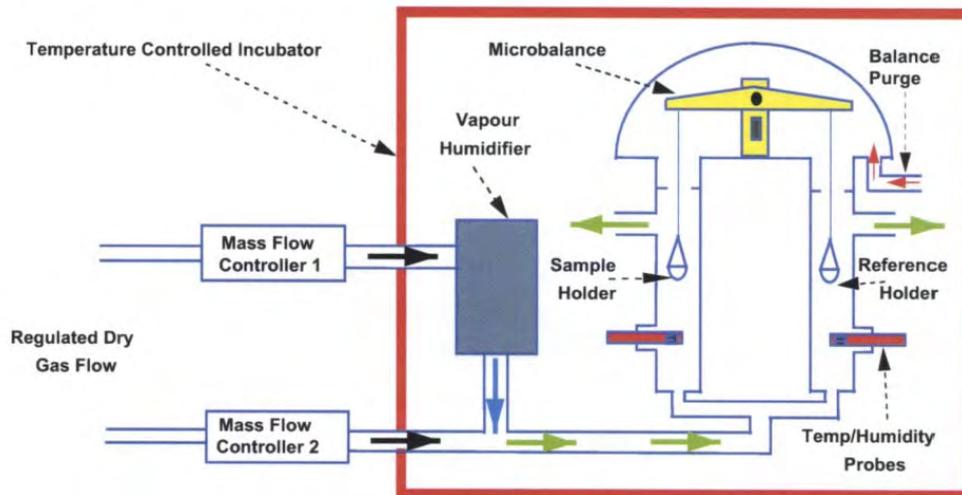


Abb. 3.15: Schematischer Aufbau der DVS 1 (DVS Handbuch v9.1)

Bis auf dem Massenflußregler für den Stickstoffstrom befindet sich die Apparatur im Inkubator (s. Abb. 3.15). Zwei Massenflußregler steuern den jeweiligen Anteil des Gesamtmassenstroms. Die Durchflußgeschwindigkeit des Trägergases beläuft sich auf

200 ml/Min. Der über den Stickstoffzufuhrregler (Mass Flow Controller 1) geleitete Stickstoffstrom wird durch einen Dampfsättiger geleitet und zu 100 % relativer Feuchte mit Wasser gesättigt. Durch den zweiten Massenflußregler wird trockenes Trägergas geleitet und vermischt sich dann mit dem gesättigten Gas aus, welches über den Dampfsättiger geleitet wurde. Das nun auf eine bestimmte Feuchte eingestellte Gas gelangt nun in die Proben- und Referenzkammer des Systems. Die Überwachung der Temperatur und Feuchte in Proben- und Referenzkammer übernehmen jeweils ein Feuchte- und ein Temperatursensor. Das auf die gewünschte Feuchte gebrachte Gas strömt an den zwei Wägeschälchen vorbei und die während der Messung auftretenden Massenänderungen werden detektiert. Der Inkubator war für alle Messungen auf eine Temperatur von 25 °C eingestellt. Die Proben wurden anfangs bei 0 % relativer Luftfeuchte getrocknet und dann in zehn Stufen von 0-98 % relativer Luftfeuchte vermessen. Eine Messung besteht aus einem Sorptions- und anschließendem Desorptionsschritt. Das Programm wurde so gewählt, daß eine Stufe als beendet gilt, wenn die relative Massenänderung pro Stufe nicht mehr als 0,002 %/min betrug. Die nächste Feuchtigkeitsstufe wird erst angefahren, wenn diese Massenänderung nicht überschritten wird. Eingewogen wurden 5-10 mg an Probenmenge.

3.2.7 Röntgendiffraktometrie

Zur Bestimmung der Kristallstruktur der Ausgangssubstanzen und Produkte wurde die Röntgendiffraktometrie verwendet. Mit ihr lassen sich kristalline, polymorphe und amorphe Zustände unterscheiden. Aufgrund der unterschiedlichen Gitterenergien besitzen diese Zustände nicht die gleichen physikalischen Eigenschaften, sondern unterscheiden sich im Schmelzpunkt, Dampfdruck und in der Löslichkeit sowie molekularen Beweglichkeit, die bei Matrixsystemen die Freisetzung beeinflussen können. Die Röntgenstrahlung dient der Erzeugung von Beugungsbildern von Kristallen oder amorphen Systemen. Da die Wellenlängen dieser Strahlen etwa in der gleichen Größenordnung wie die Atomabstände im Kristallgitter liegen (ca. 0,1 nm), kann diese zur Strukturaufklärung genutzt werden. So wird die Röntgendiffraktometrie für die Bestimmung der wahren Dichte (Kristalldichte) genutzt (allg. Methoden zum Europäischen Arzneibuch 5.0). Kristalle verhalten sich gegenüber der Röntgenstrahlung wie ein Beugungsgitter, d. h., daß die Elektronen der Gitteratome und deren Kerne als Streuzentren fungieren. Kristalle sind aus mehreren Ebenen aufgebaut, die mehr oder weniger dicht mit Atomen besetzt sind und die stets in gleichwertigen, parallelen Ebenen in einem konstanten Abstand d (Netzebenenabstand) vorliegen. Treffen nun Röntgenstrahlen

auf die Netzebene eines Kristalls, kann die auftretende Beugung als Reflexion aufgefaßt werden. Der Beugungswinkel ist abhängig vom Kristallgitteraufbau der Substanz. Der Röntgenstrahl durchdringt im Allgemeinen mehrere Netzebenen, bis er vollständig absorbiert wird. Dabei wird an jeder Netzebene ein kleiner Teil reflektiert. Die auftretenden Wellen interferieren derart miteinander, daß Wellen mit einem Gangunterschied, der nicht einem ganzzahligen Vielfachen der Wellenlänge entspricht, sich gegenseitig auslöschen oder abschwächen.

Wellen mit einem Gangunterschied eines ganzzahligen Vielfachen der Wellenlänge λ schwingen in Phase und verstärken sich, wodurch es zu einem Beugungsmaximum kommt. Dieser Zusammenhang wird durch das Braggsche Reflexionsgesetz beschrieben:

$$n \cdot \lambda = 2d \cdot \sin \theta$$

- Mit $n =$ Beugungsordnung
 $\lambda =$ Wellenlänge
 $d =$ Netzebeneabstand zweier benachbarter Gitterebenen
 $\theta =$ Beugungswinkel des Röntgenstrahls

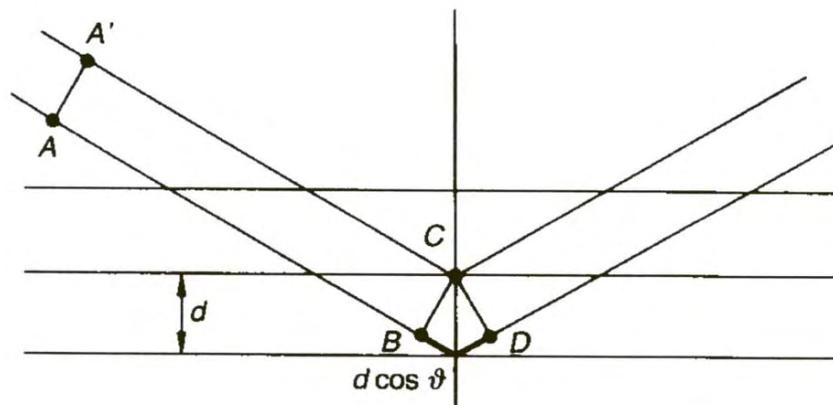


Abb. 3.16 Beugung von Röntgenstrahlen am Kristall (Pharmazeutisch-technologische Analysemethoden, 2008)

Bei Durchführung einer Röntgendiffraktometrie wird die Probe in verschiedenen Winkeln mit Röntgenstrahlen beschossen und die dabei auftretende Reflexion und Intensität gemessen. Die Intensität wird in einem Diffraktogramm gegen den doppelten Beugungswinkel θ aufgetragen. Die Raumrichtungen und Intensitäten der Reflexion liefern dabei Informationen über die Positionen der Atome und ermöglichen somit eine Ermittlung der Kristallstruktur. Bei kristallinen Substanzen entstehen scharfe Beugungsdiagramme mit deutlichen Peaks, wohingegen bei amorphem Substanzcharakter scharf abgegrenzte Beugungsmaxima fehlen, da diese keine Kristallgitter aufweisen. Um die Kristallinität zu ermitteln, kann die Fläche unter den Peaks für dessen Berechnung genutzt werden. Für die Untersuchungen wurde ein Röntgendiffraktometer (PW 1830/40 Pan Analytical, Amelo, Niederlande) bei einer Röhreneinstellung von 40 kV / 40 mA genutzt. Die Messung erfolgt über einen Bereich von $5^\circ - 45^\circ 2[\text{Theta}]$ mit einer Schrittgeschwindigkeit von 4 Sekunden. Die Wellenlänge der über

eine Kupferanode erzeugten monochromatischen Röntgenstrahlung betrug 0,154 nm. Die Spektren wurden mit der Software X'PERT High Score Version 1.0c Panalytical (Almelo, Niederlande) ausgewertet. Um eine möglichst einheitliche Probenkorngröße zu gestalten, wurden die Extrudate mit einer Stahlraspel zerkleinert und anschließend in einem Achatmörser vorsichtig verrieben. Wirk- und Hilfsstoffe wurden nur im Achatmörser verrieben. Nach der Probenaufbereitung wurde das hergestellte Pulver in einen Aluminiumprobenträger überführt, wobei die Oberfläche stets plan war.

3.2.8 Rasterelektronenmikroskopie

Mit der Rasterelektronenmikroskopie lassen sich weitaus höhere Auflösungen erzielen als mit dem Lichtmikroskop. Ermöglicht wird dies durch die Nutzung von Elektronenstrahlen mit einer höheren Geschwindigkeit und weitaus kleineren Wellenlänge als Lichtstrahlen. Diese werden mittels eines beheizten Wolframdrahtes (Kathode) erzeugt. Die heraustretenden Elektronen werden mit einer angelegten Spannung von 1-50 kV in Richtung Anode beschleunigt. Durch die hohe Geschwindigkeit der Elektronen lassen sich bis zu 200000fache Vergrößerungen erreichen. Die Oxidation der Probe wird durch das angelegte Vakuum verhindert. Eingebaute magnetische Kondensor- und Objektivlinsensysteme dienen dazu, den Elektronenstrahl auf eine endgültige Punktgröße von 2-200 nm zu bündeln. Die Rasterabtastung der Probe wird mittels zweier Paare elektromagnetischer Spulen erreicht, die innerhalb der Objektivlinse angeordnet sind. Ein Paar lenkt den Elektronenstrahl in x-Richtung ab, das andere Paar in y-Richtung. Die Helligkeitsunterschiede werden analysiert, wodurch nur Schwarz-Weiß-Bilder entstehen. Um Aufladungen der Probenoberfläche zu minimieren und einen ungehinderten Abfluß der Elektronen zu garantieren, werden diese bei der Probenvorbereitung über das sog. „sputtern“ mit einer hauchdünnen Metalloberfläche versehen (in diesem Fall Gold), die über Kathodenzerstäubung erzeugt wird. Die Elektronen werden über einen Everhart-Thornley-Detektor erfaßt, der das Prinzip des Sekundärelektronenvervielfachers nutzt. Der vordere Teil besteht aus einem ringförmigen Kollektorschirm. Durch die angelegte positive Spannung von 300 V werden Sekundärelektronen, die bei der Wechselwirkung zwischen einfallenden Elektronen und schwach gebundenen Elektronen der Probenatome niedriger Energie entstehen, angezogen. Sobald sich diese im Faradayschen Käfig befinden, werden diese durch eine angelegte positive Spannung von 10 kV des Szintillators beschleunigt. Beim Auftreffen auf diesen werden sie in Photonen umgewandelt. Diese verlassen die Probenkammer und gelangen in

eine Photoelektronen-Vervielfacherröhre, wo das Lichtsignal in kaskadenartig vervielfachte Elektronen umgewandelt wird. Diese bilden am Ende der Kette je nach Ausgangszahl der Sekundärelektronen einen intensiveren oder schwächer ausgeprägten Leuchtpunkt auf der Kathodenstrahlröhre.

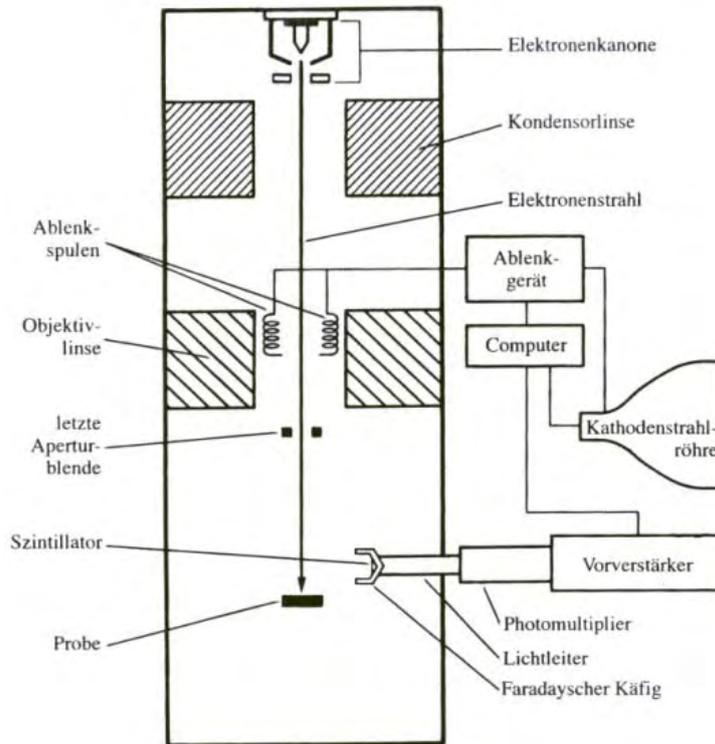


Abb. 3.17 Schematischer Aufbau des Rasterelektronenmikroskops (Elektronenmikroskopie-Grundlagen, Methoden, Anwendungen, 1995)

Mit Hilfe der Rasterelektronenmikroskopie (REM) wurde die Morphologie der Extrudate und Ausgangssubstanzen untersucht. Die Pulverproben wurden mit doppelseitigem Klebeband auf einem kleinen Probenträger fixiert. Die Extrudate wurden mit Stickstoff schockgefroren und dann mit einer Zange oder einem Hammer in Bruchstücke passender Größe zerkleinert. Diese wurden mit UHU[®] Hartkleber auf dem Träger fixiert. Am Rand der Probe wurde etwas Leitsilber aufgetragen, um die Leitfähigkeit zwischen Probe und Metallprobenträger zu gewährleisten. Die vorpräparierten Proben wurden dreimal für je zwei Minuten mit einem Sputterstrom von ca. 25 mA, einer Spannung von 1 kV und einem Vakuum von 0,6 mbar in einem Polaron Sputter Coater (SC7640, Quorum Technologies Ltd., UK) gesputtert. Die so vorbehandelten Proben wurden in das REM (S-2460 N, Hitachi, Japan) überführt und bei einer Beschleunigungsspannung von 15 kV und verschiedenen Vergrößerungen mikroskopiert.

3.2.9 Ramanspektroskopie

Die Ramanspektroskopie beruht auf dem von indischen Physiker Chandrasekhara Venkata Raman entdeckten Raman-Effekt, bei dem sich die Wellenlänge der Streustrahlung von der des einfallenden Lichts unterscheidet. Diese Wellenlängenverschiebungen, die bei einem kleinen Teils der Streustrahlung auftreten, sind von der Struktur des Moleküls abhängig. Mit der Ramanspektroskopie werden nun die Wellenlängen und Intensitäten der Streustrahlung gemessen. Im Gegensatz zur Absorption von Molekülschwingungen im infraroten Spektralbereich beruht der Raman-Effekt auf einem anderen physikalischen Elementarprozeß:

Bestrahlt man Moleküle mit monochromatischem Licht, so wird das eingestrahlte Licht gestreut. Wenn nun dieses Streulicht zerlegt wird, erscheinen neben der intensiven Spektrallinie der Lichtquelle zusätzliche Spektrallinien kürzerer und längerer Wellenlänge (s. Abb. 3.18). Die Ramanspektroskopie wird meist in der Strukturaufklärung, der qualitativen Bestimmung in Mehrkomponentensystemen und der quantitativen Analyse genutzt.

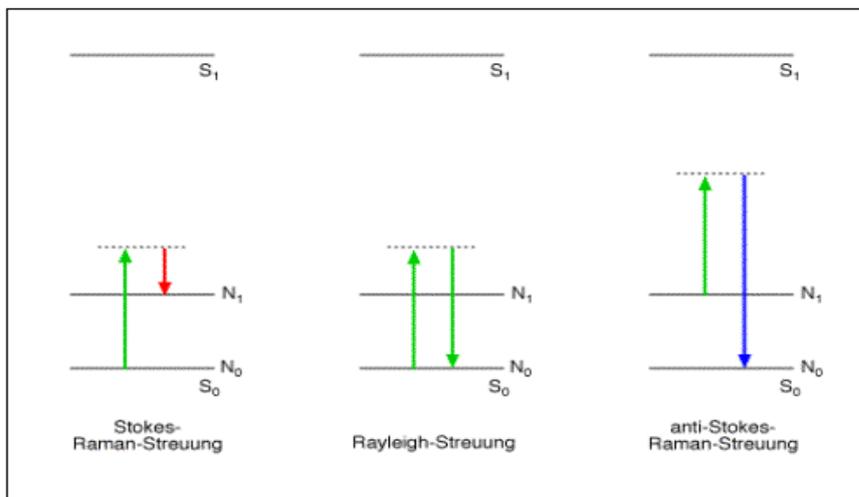


Abb. 3.18 Schematischer Aufbau der Energiezustände bei der Rayleigh- und Raman-Streuung

Wie in Abbildung 3.18 dargestellt, kann die Wellenlänge des eingestrahnten Lichtes (grün) bei der Raman-Streuung entweder zum langwelligen Spektralbereich (Stokes-Raman-Streuung) (rot) oder zum kurzwelligeren Spektralbereich (Anti-Stokes-Raman-Streuung) (blau) verschoben sein.

S_0, N_0 : elektronischer Schwingungsgrundzustand

S_1, N_1 : erster elektronischer bzw. schwingungsangeregter Zustand

Bei der Streuung treten drei verschiedene Vorgänge auf:

1. Es kommt zu einem elastischen Stoß zwischen Molekül und Photon, wobei sich sowohl Energiezustand des Moleküls und Frequenz der Streustrahlung nicht verändern. Diese Art der Streustrahlung wird als Rayleigh-Streustrahlung bezeichnet und macht den Hauptteil der Streustrahlung aus.
2. Das Molekül wird angeregt und besitzt nach dem Stoß eine höhere Schwingungsenergie. Das Streulicht besitzt einen energieärmeren Zustand mit geringerer Frequenz. Die so entstandenen Spektrallinien werden als Stokes-Linien bezeichnet.
3. Die Schwingungsenergie des Moleküls ist nach dem Stoß geringer und dadurch die Energie des Streulichts erhöht. Es weist somit auch eine höhere Frequenz auf. Die so entstandenen Spektrallinien werden als Anti-Stokes-Linien bezeichnet.

Die Vorgänge 2 und 3 stellen den Raman-Effekt dar, der auch als ein unelastischer Stoß zwischen einem Photon und einem Molekül aufgefaßt werden kann.

Raman- und Infrarotspektroskopie ergänzen sich, da für Moleküle, die ein Symmetriezentrum aufweisen, Schwingungen, die symmetrisch zum Symmetriezentrum auftreten, infrarotinaktiv sind und solche, die antisymmetrisch auftreten, ramaninaktiv sind.

Bei der Generierung eines Raman-Spektrums wird eine Probe mit monochromatischer Strahlung eines Lasers angeregt. Der Wellenlängenbereich liegt dabei meist im infraroten Bereich. Während der Bestrahlung wird das Streuspektrum in einem Winkel von 90° mit einem geeigneten Spektrometer gemessen. Die Intensitäten der Streustrahlung erreichen dabei meist nur einen Bruchteil der Intensität der eingestrahlten Strahlung (0,001 %).

Für die Versuche wurde ein FT-Raman Gerät genutzt (FRA 106/S FT-Raman Gerät, Bruker Optik, Ettlingen, Deutschland) mit einem Coherent Compass 1064-500N Laser (Coherent Inc. Santa Clara, USA) das mit einem Bruker IFS 55 FT-IR Interferometer und einem D 425 Geodiodendetektor gekoppelt ist. Die Untersuchungen der pulverförmigen Proben wurden bei Raumtemperatur durchgeführt mit einer Laserstärke von 120 mW. Von jeder Probe wurden 16 Scans bei einer Auflösung von 4 cm^{-1} aufgenommen.

3.2.10 Freisetzungsuntersuchung

Die In-vitro-Freisetzung eines Arzneistoffes aus seiner Darreichungsform bestimmt im Wesentlichen die Bioverfügbarkeit des Arzneistoffes. Daher soll in der Untersuchung geklärt werden, welchen Einfluß die jeweilige Arzneiform inklusive ihrer Zusammensetzung (genutzte Stärke, Wirkstoffgehalt) auf die Löslichkeit und Lösungsgeschwindigkeit des Arzneistoffes besitzt. Für eine möglichst hohe Korrelation zwischen In-Vitro-Freisetzungen und der Bioverfügbarkeit wurden Freisetzungen sowohl im sauren pH (Magenbedingungen) – als auch im neutralen pH (Darmbedingungen) durchgeführt. Es wurden im Laufe der Arbeit Freisetzungsuntersuchungen von Tramadol-Hydrochlorid aus verschiedenen Stärkemattices untersucht. Anwendung fand eine Blattrührer-Apparatur PTW S der Firma Pharmatest GmbH (Hainburg, Deutschland). Die Untersuchungen fanden nach dem Europäischen Arzneibuch 5.0 statt, wobei jeweils 6 Extrudetten freigesetzt wurden. Als Freisetzungsmedium wurden 0,1 N Salzsäure und Phosphatpuffer pH 6,8 für jeweils drei Proben genutzt. Die Blattrührergeschwindigkeit betrug 50 Umdrehungen pro Minute. Das Freisetzungsmedium von jeweils 900 ml wurde auf 37 °C temperiert. Die Aufnahme der Absorption fand mit einem Lambda 12 UV-Spektrometer von Perkin Elmer (Überlingen, Deutschland) statt. Hierfür wurde das Freisetzungsmedium mittels Pumpe (Pumpe IPN der Firma Ismatec, Wernheim-Monfel, Deutschland) durch 10 mm-Durchflußküvetten gepumpt und die Absorption bei dem zuvor ermittelten Absorptionsmaximum (273 nm) von Tramadol Hydrochlorid vermessen. Der Freisetzungszeitraum betrug 24 Stunden, wobei die Datenerfassung mit dem Programm UV WinLab von Perkin Elmer (Überlingen, Deutschland) durchgeführt wurde.

3.2.11 Amylosegehaltsbestimmung

Um den Amylosegehalt zu bestimmen, wurde die Methode analog Rein 1993 Kap. 2.22 genutzt. Hier wurde zuvor ein Amylosestandard hergestellt, der bei den Versuchen als interner Standard in einer Vergleichsmessung genutzt wurde. 100 mg Referenzamylose wurden in einen 50 ml Erlenmeyerkolben mit ca. 5 ml demineralisiertem Wasser auf einem Magnetrührer dispergiert. Die Dispersion wurde anschließend mit 2 ml 2 N NaOH gelöst. Diese Lösung wird quantitativ in einen 250 ml-Meßkolben überführt und lichtgeschützt aufbewahrt. Für die Probenaufbereitung wurden 100 mg Stärke analog der Referenzlösung gelöst und in einen 50 ml-Meßkolben überführt und dieser bis zur Markierung mit demineralisiertem Wasser aufgefüllt. Von dieser Lösung wurden 5,00 ml in einen weiteren

50 ml Meßkolben überführt und dieser aufgefüllt. 20,00 ml dieser Lösung werden neutralisiert und bei 625 nm mit 0,001 N Jodlösung (nach Ph.Eur. 5.0) photometrisch titriert. Sobald die Absorption nicht mehr deutlich ansteigt oder gar abnimmt, ist der Endpunkt erreicht. Für die Versuche wurde ein Titrierstand der Firma Metrohn GmbH (Filderstadt, Deutschland) in Kombination mit einem Lambda 12 UV-Spektrometer von Perkin Elmer (Überlingen, Deutschland) genutzt. Für Vergleichsmessungen wurden 20,0 ml Stammlösung mit 3,0 ml Standardlösung versetzt und nach Neutralisierung vermessen.

4. Ergebnisse und Diskussion

4.1 Herstellung einer festen Lösung auf Stärke-Wirkstoffbasis

4.1.1 Versuche am Brabender-Einschneckenextruder

Für die Herstellung der Festen Lösungen auf Stärke-Wirkstoffbasis wurde vorwiegend ein Brabender-Einschneckenextruder genutzt. Dabei sollte anfangs der Extrusionsprozeß anhand der Erstellung einiger Placeboextrudate genauer beschrieben werden. Parameter wie Stärkeart, Wasserzusatz und Schneckendrehzahl wurden hierfür variiert und deren Einfluß auf den Produktionsprozeß und Morphologie des Extrudates untersucht. Im weiteren Verlauf wurden feste Lösungen mit Wirkstoff-Stärkemischungen untersucht. Zur Qualitätsbeurteilung der Produkte dienen Morphologie, Kristallinität, Wassergehalt, Glasübergangstemperatur und Freisetzung der wirkstoffhaltigen Extrudate.

4.1.1.1 Herstellung wirkstofffreier Extrudate mit verschiedenem Wasseranteil

Um den Weichmachereffekt der Wassermoleküle auf den Extrusionsprozess und auf das Extrudat genauer untersuchen zu können, wurden die Stärken jeweils mit gestaffeltem Wasserzusatz extrudiert. Die Wassermoleküle sorgen dafür, daß die Segmentbeweglichkeit der Makromoleküle verbessert wird, wodurch der Weichmachereffekt zustande kommt. Als Folge der erhöhten Kettenbeweglichkeit kommt es zu einem Absenken der Glasübergangstemperatur und zu einer Viskositätsabnahme der Schmelze, die in einer Abnahme der spezifisch-mechanischen Energie beim Extrudieren resultiert. Eine wichtige Voraussetzung für einen Weichmachereffekt auf das Makromolekül Stärke ist die Ausbildung einer thermodynamisch stabilen Mischung mit dem Weichmacher. Da Stärke eine recht polare Substanz darstellt, werden polare Moleküle wie Wasser, Glycerol oder dergleichen einen zuverlässigen Weichmachereffekt ausüben können (Hans-Georg Elias 1980).

4.1.1.2 Extrusionsablauf

Zu Beginn werden Stärke und Wasserzusatz in einem Intensivmischer der Firma Stephan gemischt. Der Wasserzusatz erfolgt über eine 100 ml-Spritze. Ein Plastikschlauch leitet das Wasser durch eine Öffnung im Deckel in das Innere des Mixers, so daß eine möglichst genaue Zudosierung erfolgen kann. Jeder Ansatz von meist 300-500 g wurde bei 600 upm

5 Minuten lang gemischt. Im direkten Anschluß erfolgt die Schmelzextrusion der Mischung. Der Extrusionsablauf erfolgt analog 3.2.2.1. Zur Herstellung der Placeboextrudate wurden folgende Stärken genutzt: Kartoffelstärke, Maisstärke, Eurylon[®], Waxilys[®] 200, Erbsenstärke. Der Wasserzusatz betrug 10-20 %. Je Charge wurde der Wasseranteil um 1 % erhöht und die restlichen Parameter wurden konstant gehalten.

4.1.1.2.1 Maisstärke

Um eine möglichst vollständige Verkleisterung zu erzielen, wurde folgendes Temperaturprofil genutzt: Einzugszone 66 °C, Zylinderbereich 85 °C, Düsensegment 98 °C. Die Schneckendrehzahl lag bei 100 U/min. Eine Drehmomentaufnahme und Probenentnahme erfolgte bei stabilem Extrusionsprozeß. Für die Herstellung der Extrudate wurde eine 5 mm Rundstrangdüse genutzt und die Stopfschnecke des Fülltrichters auf 5,5 eingestellt. Die Pyknometerdichte der Maisstärke betrug 1,5139 g/cm³, die Verkleisterungstemperatur 64 °C. Maisstärke läßt sich auf dem Einschneckenextruder gut verarbeiten, jedoch zeigen sich bei Wasserzusätzen oberhalb 12 % unaufgeschlossene Stärkenester, die auf unverglaste Stärke zurückzuführen sind. Die Extrudateigenschaften sind in Tabelle 4.1 aufgeführt.

Charge	Wasser-	Extrusions-		Strangauf-	SME	Wasser-	Tg
	zusatz	geschwindigkeit	geschwindigkeit				
	[%]	[g/Min]	[cm/Min]		[kJ/kg]	[%]	[°C]
271004a	10	20,6	40	1,32	210	10,7	98
271004b	11	16,8	37	1,3	208	10,8	95
281004a	12	19,1	41	1,24	190	10,8	95
281004b	13	18,9	53	1,2	186	10,4	94
281004c	14	19,5	56	1,1	178	10,5	93
291004a	15	21	63	1,06	176	10,9	92
041104a	20	21,6	62	1,06	158	10,9	91

Tab. 4.1 Extrudateigenschaften der Maisstärke-Placeboextrudate

Das Aussehen der Extrudate kann in Abbildung 4.1 entnommen werden.

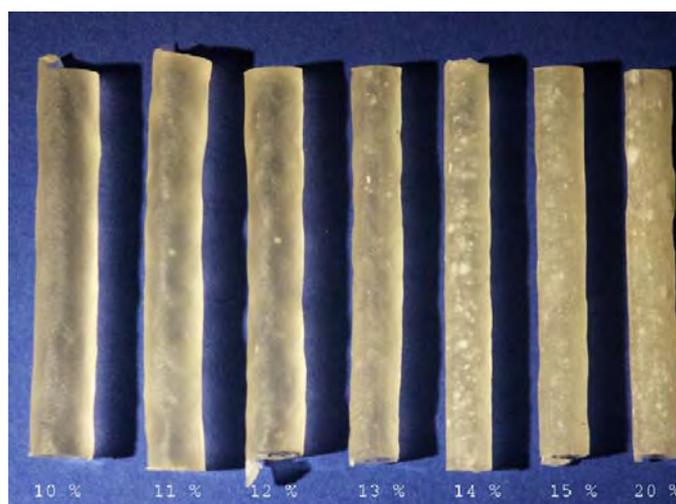


Abb. 4.1 Maisstärke-Placeboextrudate

Deutlich zu erkennen sind unaufgeschlossene Stärkenester bei Nutzung höherer Wasserzusätze als 12 %. Mit steigendem Wasseranteil sinkt die Viskosität und Tg der Stärkeschmelze. Van der Burgt et al. 1996 beschreibt das gleiche Verhalten bei der Extrusion von Kartoffelstärken mit steigendem Wasser- oder Glycerolanteil. Da mit sinkender Viskosität der Durchsatz in cm / min ansteigt, der mechanische Energieeintrag auf die Stärke in Form von SME sinkt, reicht der Energieeintrag nicht mehr aus, um eine vollständige Amorphisierung herbeizuführen. Der erhöhte Wasserzusatz führt ebenfalls zu einer geringeren Strangaufweitung (s. Abb.4.1) infolge der absenkenden Viskosität. Im Röntgenweitwinkeldiffraktogramm kann man erkennen, daß bei Nutzung eines Wasserzusatzes von 10 % die Stärke vollständig in den amorphen Zustand überführt wurde. Jedoch bei einem Wasserzusatz von mehr als 12 % sind kristalline Anteile erkennbar. Der Ausgangsstoff Maisstärke weist typische teilkristalline Eigenschaften einer A-Stärke auf.

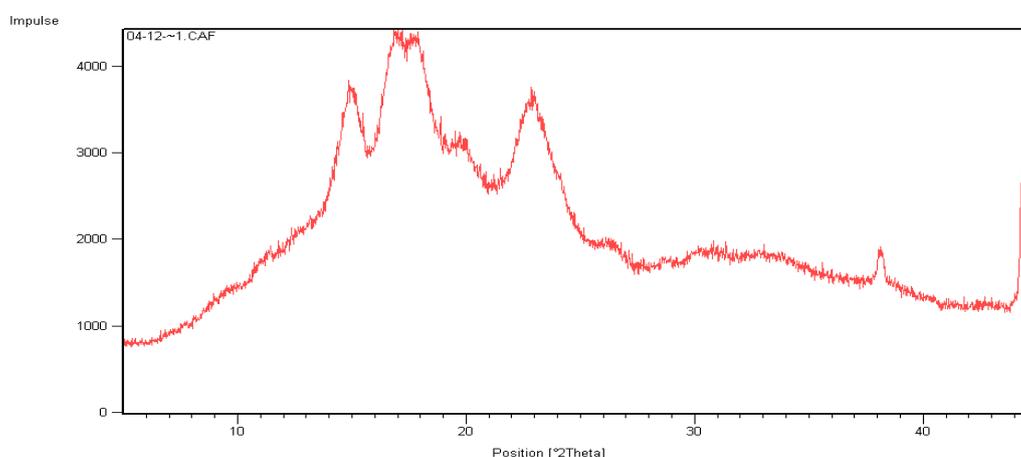


Abb. 4.2 Röntgenweitwinkeldiffraktogramm von Maisstärke Ch. Bez. E29830951

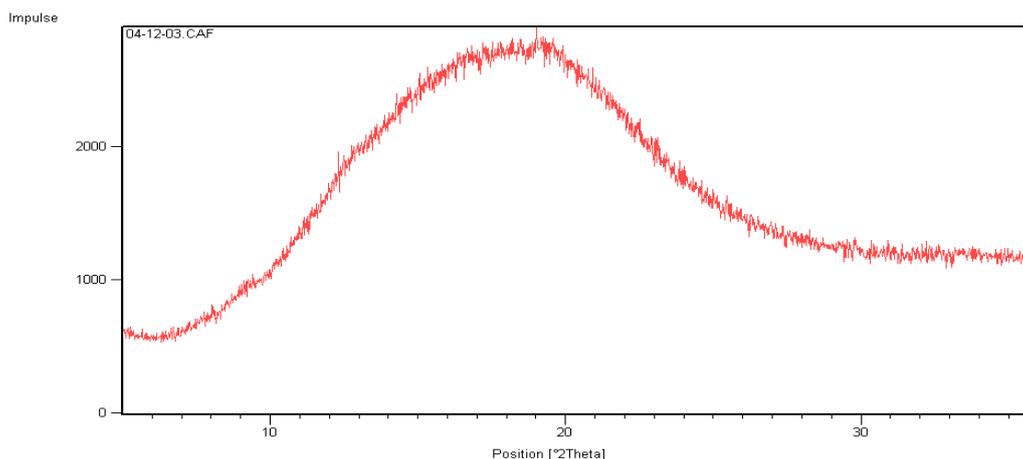


Abb. 4.3 Röntgenweitwinkeldiffraktogramm von Maisstärke-Placebo-Extrudat, 10 % Wasserzusatz

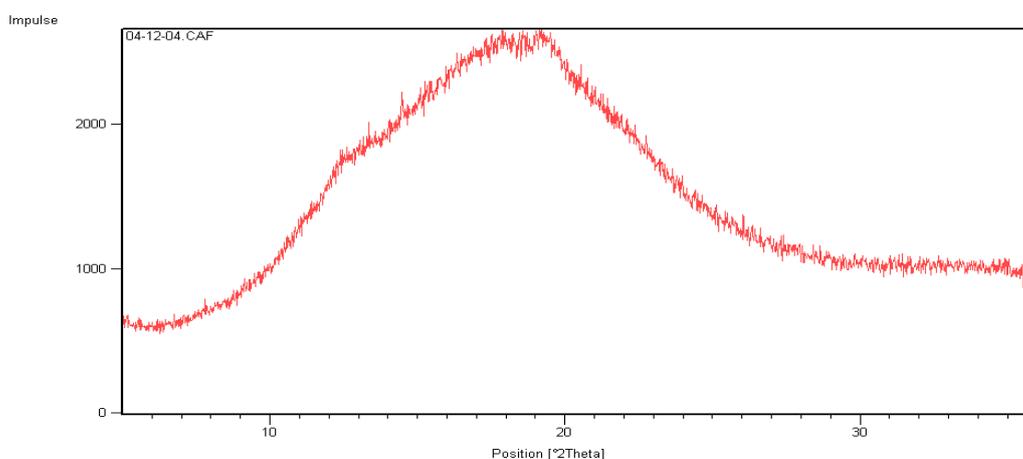


Abb. 4.4 Röntgenweitwinkeldiffraktogramm von Maisstärke-Placebo-Extrudat, 20 % Wasserzusatz

Durch den Extrusionsprozeß wird die Ausgangssubstanz Maisstärke bei einem Wasserzusatz von 10 % vollständig amorphisiert. Bei einem Wasserzusatz von 20 % sind nicht amorphe Bereiche visuell sichtbar. Bei 12-20 [°2Theta] sind in Abbildung 4.4 kristalline Strukturen erkennbar. Die eingebrachte Energie in Form von SME wird durch den hohen Wasserzusatz von 20 % so stark verringert, daß sie nicht mehr für eine vollständige Verglasung ausreicht. Da die Viskosität durch steigenden Wasserzusatz abnimmt, wird die Stärkeschmelze deutlich schneller in Richtung Düse transportiert, so daß sich der Energieeintrag für ein effektives Aufschmelzen der Stärke weiter verringert. Dieser Zusammenhang zwischen SME und Wasserzusatz wird in Abb. 4.5 deutlich. Die Glasübergangstemperatur sinkt geringfügig bei Anwendung höherer Wasserzusätze. Der Wasserzusatz von 10 % führt zu einem Wert von 98 °C, der Zusatz von 20 % Wasser bei der Extrusion führt zu einer Glasübergangstemperatur von 91 °C. Die Strangaufweitung bei Maisstärkeextrudaten ist nicht besonders ausgeprägt und sinkt ebenfalls bei steigendem Wasserzusatz von 1,32 bis auf 1,06. Der mit dem Weichmachereffekt abnehmende mechanische Streß auf die Stärkekörner und die bessere

Molekülbeweglichkeit durch die eingelagerten Wassermoleküle lassen die Relaxation der Makromoleküle nach Passieren der Düse abnehmen.

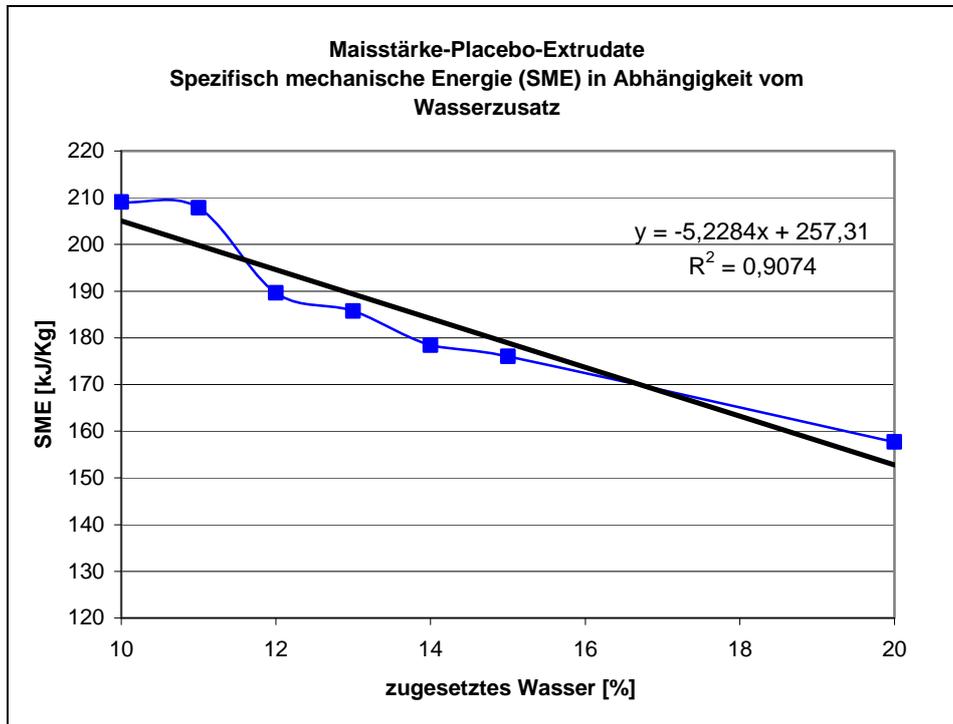


Abb. 4.5 Spezifisch-mechanische Energie in Abhängigkeit des Wasserzusatzes bei der Extrusion von Maisstärke

4.1.1.2.2 Kartoffelstärke

Placeboextrudate auf der Basis von Kartoffelstärke wurden bei folgendem Temperaturprofil hergestellt: Einzugzone 66 °C, Zylinderbereich 85 °C, Düsensegment 95 °C. Die Schneckendrehgeschwindigkeit wurde bei 30 U/min eingestellt, da Kartoffelstärkeextrudate bei hohen Drehgeschwindigkeiten zum Strangbruch neigen. Die genutzte Stärke besitzt eine Pyknometerdichte von 1,5294 g/cm³ und eine Verkleisterungstemperatur von 58 °C. Bei der Herstellung der Extrudate wurde eine Drehmomentaufnahme und Extrusionsgeschwindigkeitsaufnahme bei stabilem Prozeßablauf durchgeführt. Für die Extrusion wurde die 5 mm Rundstrangdüse genutzt. Die Stopfschneckeneinstellung lag bei 5,25. Kartoffelstärke ließ sich mittelmäßig verarbeiten, wies jedoch eine hohe Strangaufweitung auf. Selbst für hohe Wasserzusätze von 20 % war eine vollständige Verglasung der Stärke möglich. Mit zunehmendem Wasserzusatz nahm die Klebrigkeit der angefeuchteten Stärkemasse zu. Dadurch ließ sich die Stärkemasse im Fülltrichter nur noch langsam in

Richtung Förderschnecke transportieren, wodurch es zum Abnehmen der Extrusionsgeschwindigkeit kam. Die Extrudateigenschaften werden in Tabelle 4.2 aufgelistet.

Charge	Wasser-	Extrusions-		Strangauf-	SME	Wasser-	T _g
	zusatz	geschwindigkeit	geschwindigkeit				
	[%]	[g/Min]	[cm/Min]		[kJ/kg]	[%]	[°C]
020305f	10	27,8	48	1,50	639	11,0	91
020305h	11	26,2	47	1,44	580	11,6	92
020305i	12	24,2	45	1,34	534	11,0	93
020305j	13	24,8	47	1,30	444	12,1	93
030305a	14	20,8	45	1,24	429	12,3	95
030305b	15	23,5	50	1,20	393	11,9	96
030305c	17	11,4	32	1,10	386	11,7	97
030305d	20	7,1	21	1,16	344	11,8	98

Tab. 4.2 Extrudateigenschaften der Kartoffelstärke-Placeboextrudate

Auf Abbildung 4.6 sind die jeweiligen Kartoffelstärke-Placeboextrudate abgebildet.

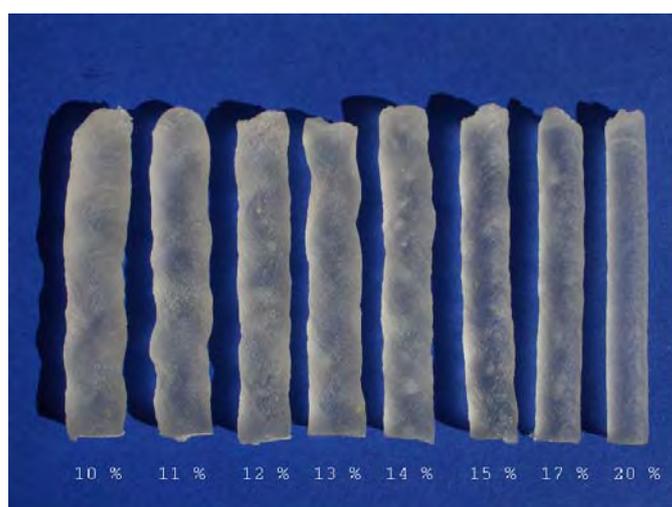


Abb. 4.6 Kartoffelstärke-Placeboextrudate

Bei Nutzung von Wasserzusätzen oberhalb 12 % sind nur unwesentliche Stärkenester erkennbar, die auf eine unvollständige Verglasung zurückzuführen sind. Mit steigendem Wasseranteil sinkt die Viskosität der Stärkeschmelze derart, daß der mechanische Energieeintrag (SME) bei der Extrusion abnimmt. Dadurch wird die Kartoffelstärke wesentlich weniger abgebaut, so daß die Glasübergangstemperatur mit steigendem Wasserzusatz leicht zunimmt (Rein, H. 2003). Kartoffelstärke besitzt eine recht hohe Molekularmasse im Vergleich zu den anderen Stärken, wodurch sich der Glasübergangstemperaturanstieg bei zunehmender mechanischer Schonung bemerkbar macht. Aufgrund der recht hohen Molekularmasse erweist sich die Stärkeschmelze bei

Wasserezusätzen oberhalb 12 % immer noch als viskos genug, um eine vollständige Amorphisierung herbeizuführen. Hinzu kommt die Tatsache, daß ab einem Wasserezusatz von 17 % aufgrund der eingangs erläuterten Klebrigkeit die Förderung langsamer statt findet, so daß die SME nicht unterhalb des für eine Verglasung notwendigen Maßes sinkt. In Abb. 4.6 wird die für Kartoffelstärkeextrudate typische Strangaufweitung sichtbar. Sie nimmt auch hier infolge der absinkenden Viskosität bei steigendem Wasserezusatz bis auf einen akzeptablen Wert ab. Im Röntgenweitwinkeldiffraktogramm kann man erkennen, daß bei Nutzung eines Wasserezusatzes von 10 % die Stärke vollständig in den amorphen Zustand überführt wurde. Der kleine Peak bei 9 [2°Theta] stammt von dem Aluminiumprobenträger. Auch bei Wasserezusätzen von 20 % war eine Verglasung der Stärke möglich. Der Ausgangsstoff Kartoffelstärke weist typische teilkristalline Eigenschaften einer B-Stärke auf.

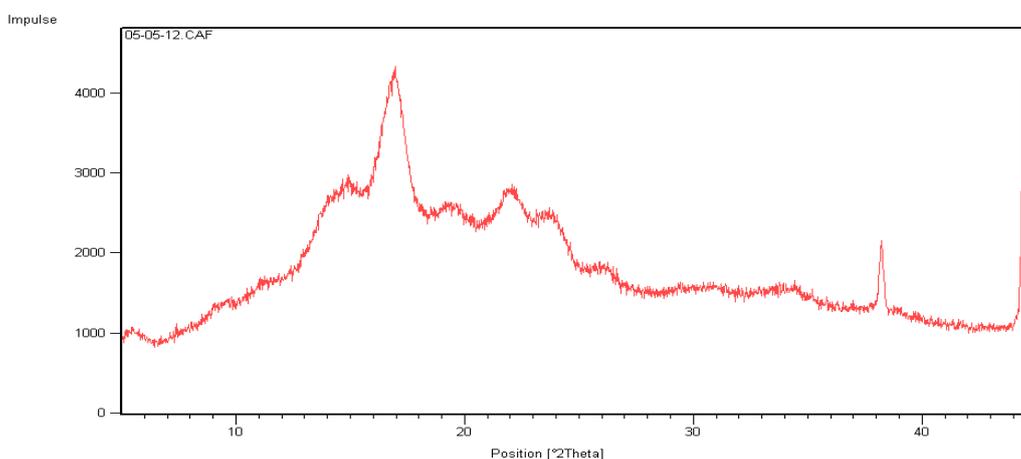


Abb. 4.7 Röntgenweitwinkeldiffraktogramm von Kartoffelstärke Ch. Bez. W4315

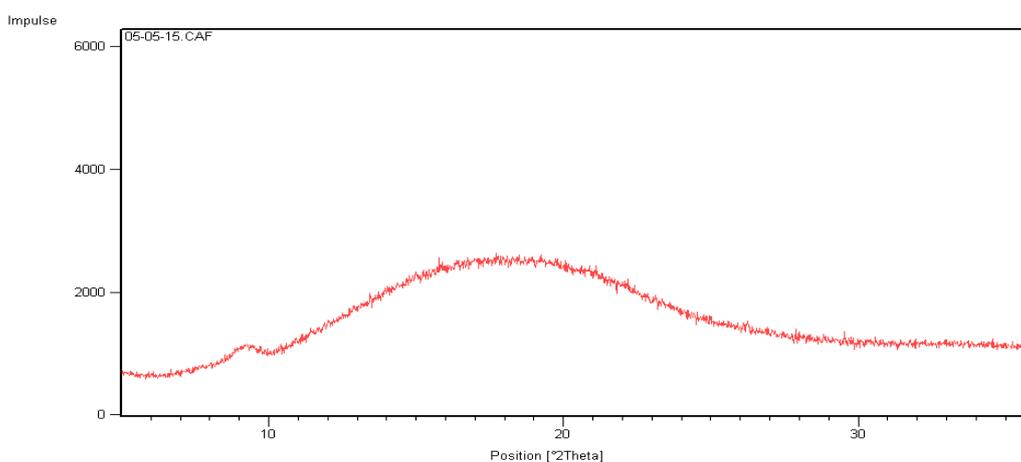


Abb. 4.8 Röntgenweitwinkeldiffraktogramm von Kartoffelstärke-Placeboextrudat, 10 % Wasserezusatz

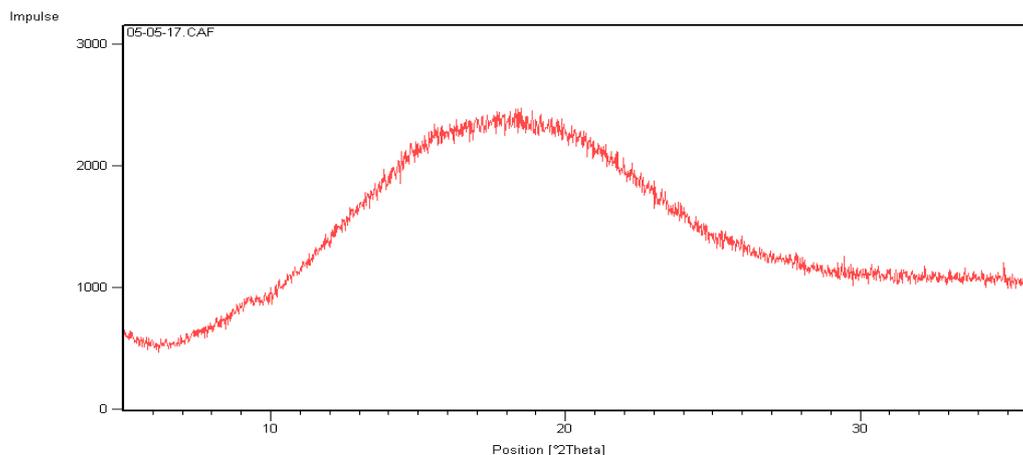


Abb. 4.9 Röntgenweitwinkeldiffraktogramm von Kartoffelstärke-Placeboextrudat, 20 % Wasserzusatz

Der mit dem Weichmachereffekt abnehmende mechanische Streß auf die Stärkekörner und die bessere Molekülbeweglichkeit durch die eingelagerten Wassermoleküle, lassen die SME abnehmen (s. Abb. 4.10) Eine geringere Viskosität bedingt eine Abnahme des Druckes, der mechanischen Beanspruchung und der Scherung der fadenförmigen Moleküle. Diese haben dadurch eine geringere Tendenz zur Relaxation und damit verbundener Strangaufweitung nach Passieren der Düse (Rauwendaal, C. 1998).

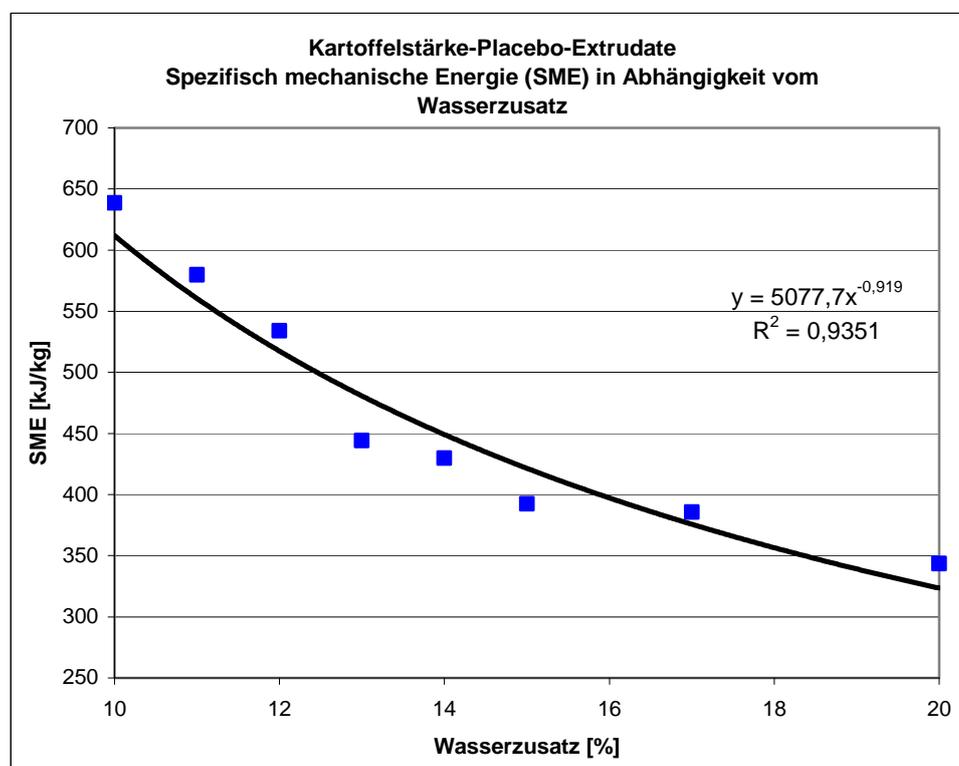


Abb. 4.10 Spezifisch-mechanische Energie in Abhängigkeit des Wasserzusatzes bei der Extrusion von Kartoffelstärke

4.1.1.2.3 Eurylon®

Bei der Extrusion von Placeboextrudaten auf der Basis der Hochamylosemaisstärke Eurylon® wurde der Extruder wie folgt temperiert: Einzugszone: 66 °C, Zylinderbereich 85 °C, Düsensegmentbereich 95 °C. Die Stopfschneckengeschwindigkeit des Fülltrichters lag bei 4,75. Für die Extrusion wurde eine 5 mm Rundstrangdüse genutzt. Die Stopfschnecken-einstellung lag bei 4,75. Es fand wiederum eine Drehmomentaufnahme und Extrusions-geschwindigkeitsaufnahme bei stabilem Extrusionsprozeß statt. Die Pyknometerdichte der Hochamylosemaisstärke betrug 1,4809 g/cm³, die Verkleisterungstemperatur 73 °C. Auch hier wurden bei der Herstellung der Extrudate eine Drehmomentaufnahme und Extrusionsgeschwindigkeitsaufnahme bei stabilem Prozeßablauf durchgeführt. Die Hochamylosemaisstärke ließ sich gut verarbeiten und wies keine nennenswerte Strangaufweitung auf. Auch für hohe Wasserzusätze von 14-20 % war eine vollständige Verglasung der Stärke möglich, was an den Extrudaten in Abb. 4.7 zu erkennen ist. Tabelle 4.3 führt die Extrudateigenschaften auf.

Charge	Wasser-	Extrusions-		Strangauf-	SME	Wasser-	Tg
	zusatz	geschwindigkeit	geschwindigkeit			gehalt	
	[%]	[g/Min]	[cm/Min]		[kJ/kg]	[%]	[°C]
040405d	10	27,3	100	1,06	420	11,9	93
050405a	11	21,2	80	1,06	268	12,3	92
050405b	12	22,6	83	1,00	236	11,9	90
050405c	13	22,5	84	1,00	155	10,7	89
050405d	14	22,7	87	1,00	146	10,4	90
050405e	15	21,2	89	1,00	143	10,7	89
050405f	20	20,1	91	1,00	136	11,4	91

Tab. 4.3 Extrudateigenschaften der Eurylonstärke-Placeboextrudate

Die Eurylon®-Placeboextrudate sind in Abbildung 4.11 dargestellt

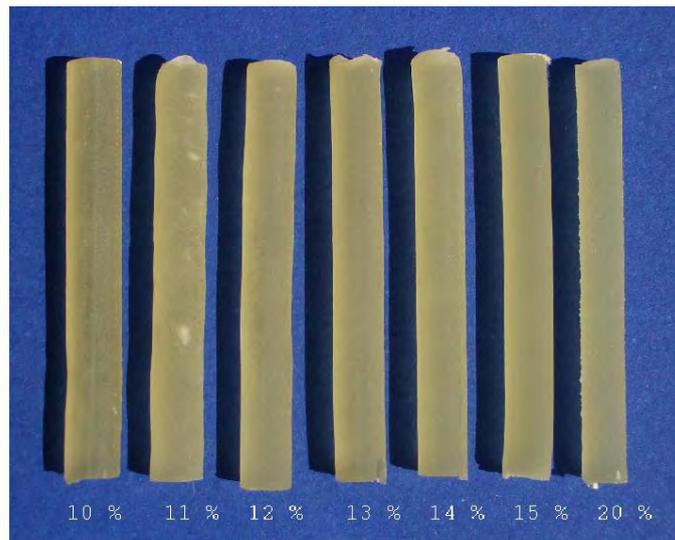


Abb. 4.11 Eurylon®-Placeboextrudate

Ein wesentliches Qualitätsmerkmal der auf Eurylon® basierenden Extrudate ist das Ausbleiben einer Strangaufweitung, wie sie bei der Schmelzextrusion der anderen Stärken vorkommt. Des Weiteren wird die Stärke auch bei hohen Wasserzusätzen komplett verglast (s. Abb. 4.11). Bei steigendem Wasserzusatz sinkt die Viskosität der Stärkeschmelze aufgrund des Weichmachereffektes des Wassers, so daß eine Abnahme der SME resultiert. Die steigende Klebrigkeit der Stärke bei zunehmendem Wasserzusatz macht sich in einer langsameren Förderung im Fülltrichter bemerkbar, die wiederum zu einer langsameren Extrusionsgeschwindigkeit führt. Die eingebrachte Energie sinkt jedoch trotz Wasserzusatz von 20 % nicht unter ein Maß ab, das für eine vollständige Verglasung notwendig ist. Die vollständige Überführung in den amorphen Zustand wird anhand der Diffraktogramme 4.12 und 4.13 deutlich. Die Glasübergangstemperatur der Eurylon®-Placeboextrudate erweist sich als relativ robust gegenüber den Einflußfaktoren Wasserzusatz und SME (s. Tabelle 4.3). Sie schwankt in einem Rahmen von nur 89-93 °C.

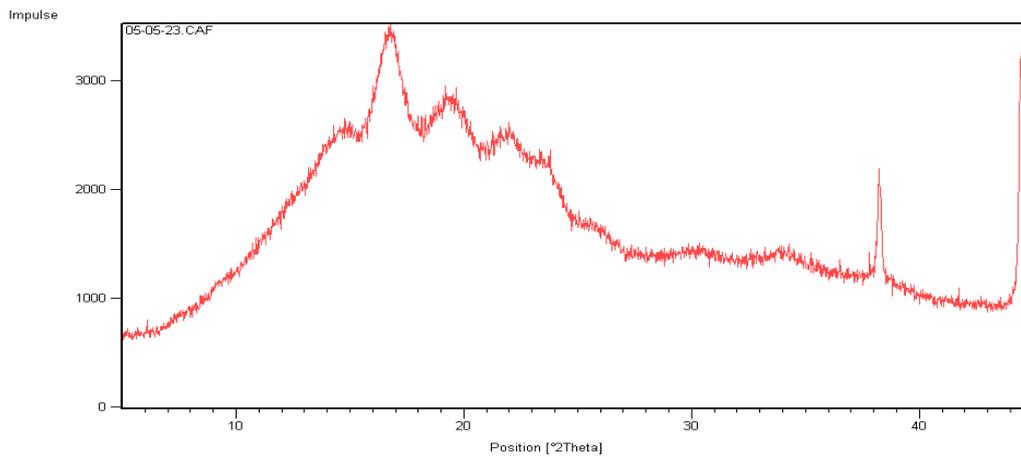


Abb. 4.12 Röntgenweitwinkeldiffraktogramm von Eurylon[®] Ch. Bez. S93980730

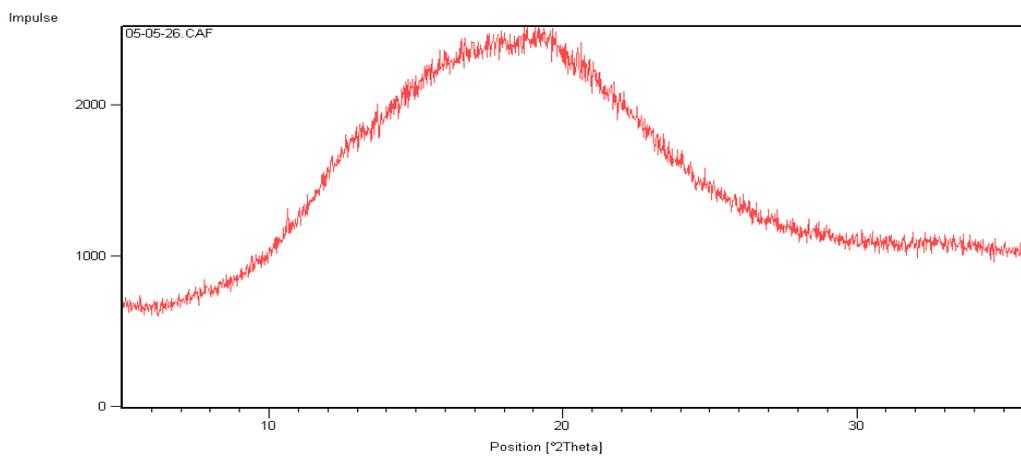


Abb. 4.13 Röntgenweitwinkeldiffraktogramm von Eurylon[®]-Placeboextrudat, 10 % Wasserzusatz

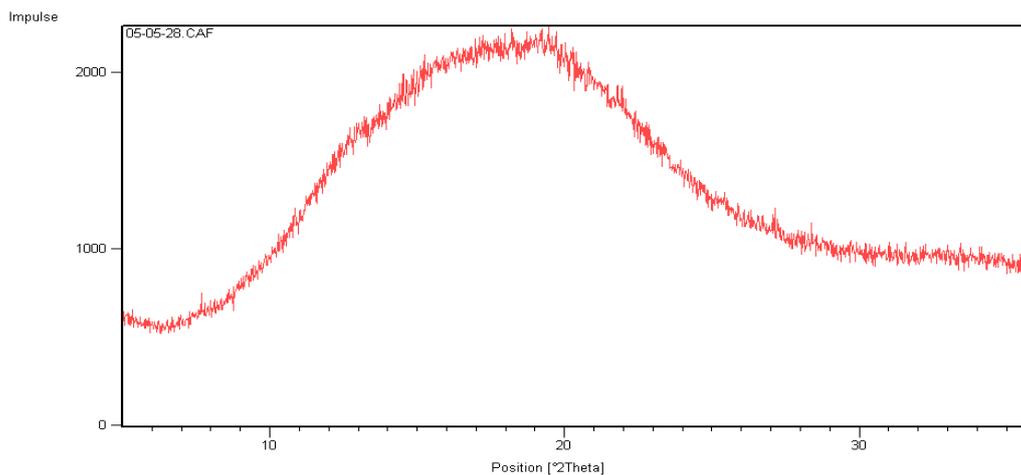


Abb. 4.14 Röntgenweitwinkeldiffraktogramm von Eurylon[®]-Placeboextrudat, 20 % Wasserzusatz

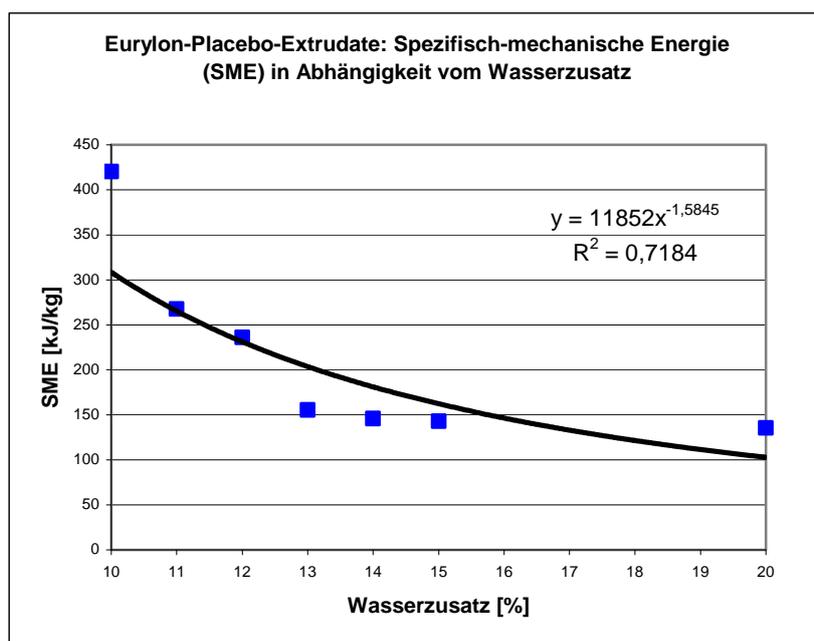


Abb. 4.15 Spezifisch-mechanische Energie in Abhängigkeit des Wasserzusatzes bei der Extrusion von Eurylon[®] Stärke

4.1.1.2.4 Waxilys[®] 200

Für die Extrusion der Wachsmaisstärke wurde dieselbe Temperatureinstellung wie bei Eurylon[®] verwendet. Die Schneckendrehgeschwindigkeit wurde wie bei Eurylon[®] auf 100 U/min eingestellt, um einen ausreichenden mechanischen Energieeintrag zu ermöglichen. Die Stopfschneckeneinstellung betrug 4,75. Die nahezu ausschließlich aus Amylopektin bestehende Wachsmaisstärke besitzt eine Verkleisterungstemperatur von 65 °C und eine pyknometrische Dichte von 1,5679 g/cm³. Die mit Thermogravimetrie ermittelte Feuchtigkeit liegt bei 11,8 %. Wie bei den anderen Versuchen wurde die 5 mm Rundstrangdüse genutzt. Wachsmaisstärke ließ sich ohne großen Aufwand zu amorphen Extrudaten verarbeiten. Die weißliche Färbung beruht einerseits auf der natürlichen weißen Färbung der Wachsstärke und der Ausbildung von Mikroluftblasen innerhalb des Extrudates bei Nutzung von Wasserzusätzen oberhalb 13 %. Bei Nutzung höherer Wasserzusätze wie 20 % lassen sich immer noch amorphe Extrudate produzieren. Im Vergleich zu den Kartoffelplaceboextrudaten fiel die Strangaufweitung gering aus (s. Abb. 4.16). In Tabelle 4.4 werden die Eigenschaften der auf Wachsmaisstärke basierenden Placeboextrudate aufgelistet.

Charge	Wasser-	Extrusions-		Strangauf-	SME	Wasser-	Tg
	zusatz	geschwindigkeit				gehalt	
	[%]	[g/Min]	[cm/Min]		[kJ/kg]	[%]	[°C]
080405c	10	15,7	44	1,20	250	10,7	88
110405a	11	17,6	44	1,16	248	12,9	87
110405b	12	18,6	45	1,10	241	13,0	90
110405c	13	17,9	46	1,08	179	11,7	91
110405d	14	18,0	48	1,02	168	13,0	92
110405e	15	18,2	50	1,00	160	12,7	95
110405f	20	17,4	55	1,00	122	12,4	103

Tab. 4.4 Extrudateigenschaften der Wachsmaisstärke-Placeboextrudate

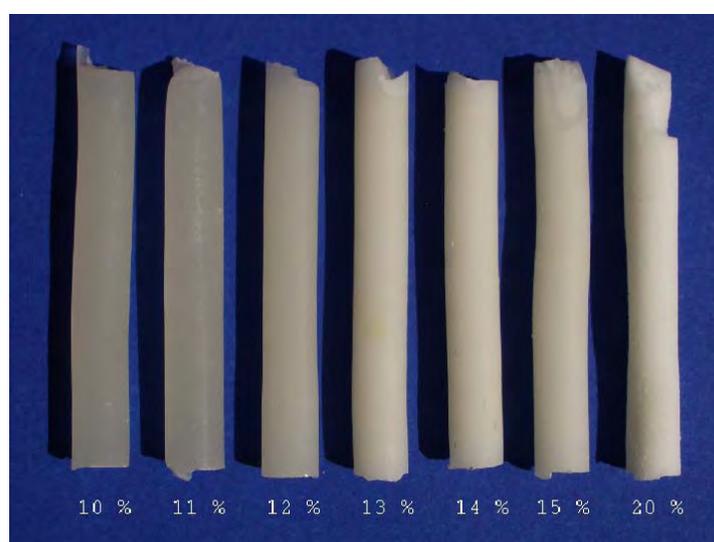


Abb. 4.16 Waxilys®200-Placeboextrudate

Deutlich ist die zunehmende Weißfärbung der Extrudate bei steigendem Wasseranteil der Mischung erkennbar. Sie beruht auf einer Zunahme von Mikroluftblasen innerhalb des Extrudates. Auch erweisen sich Wachsmaisstärkeextrudate bei Anwendung von Wasserzusätzen von mehr als 12 % als sehr sprödebrüchig. Die Sprödebrüchigkeit wird auch anhand der zunehmenden Bruchkanten in Abb. 4.16 deutlich. Wie zu erwarten ist, nimmt die SME bei steigendem Wasseranteil deutlich ab. Aufgrund der geringeren Scherbeanspruchung der Stärkeschmelze nimmt der Abbau des Polymeres mit steigendem Wasseranteil ab (M. C. Van Dek Burgt, M. E. Van der Woude and L. P. B. M. Janssen, 1996). Dadurch steigt die Glasübergangstemperatur mit steigendem Weichmacherzusatz in Form von Wasser deutlich an.

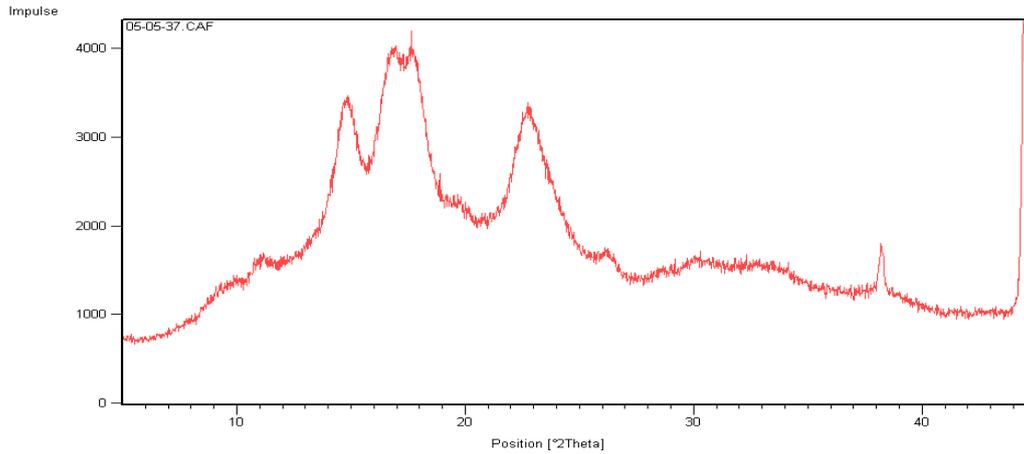


Abb. 4.17 Röntgenweitwinkeldiffraktogramm von Waxilys200[®] Ch. Bez. S90920448

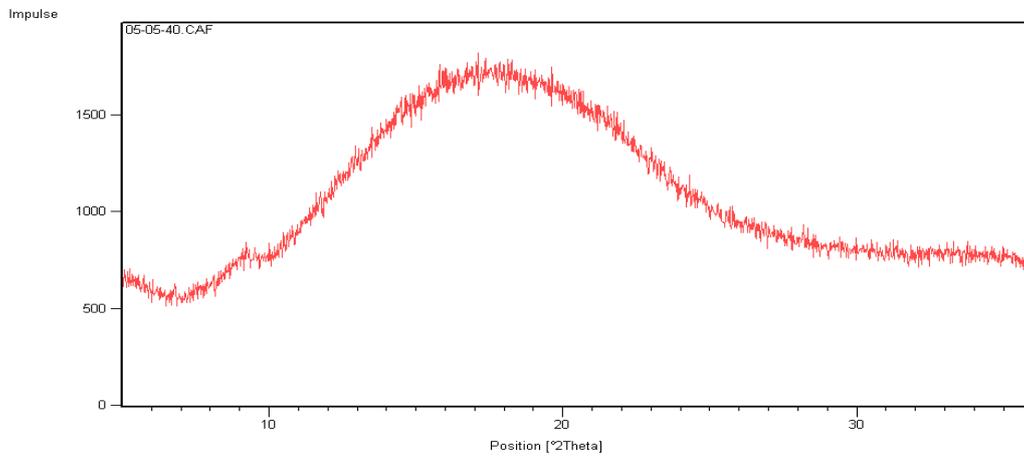


Abb. 4.18 Röntgenweitwinkeldiffraktogramm von Waxilys200[®]-Placebo-Extrudat, 10 % Wasserzusatz

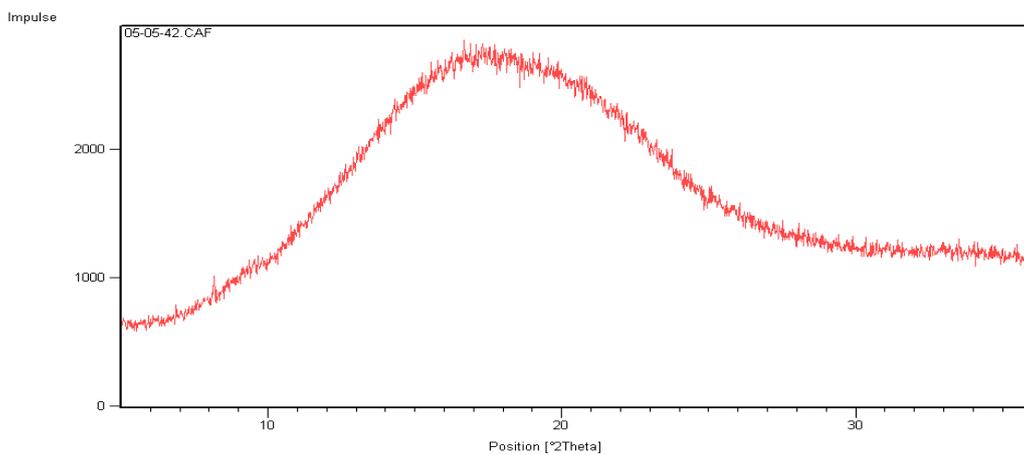


Abb. 4.19 Röntgenweitwinkeldiffraktogramm von Waxilys200[®]-Placebo-Extrudat, 20 % Wasserzusatz

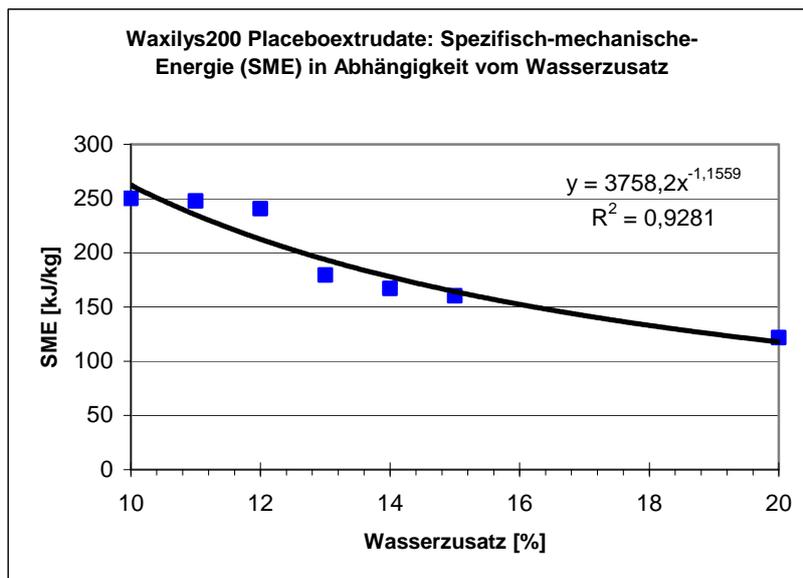


Abb. 4.20 Spezifisch-mechanische Energie in Abhängigkeit des Wasserzusatzes bei der Extrusion von Waxilys[®] Stärke

4.1.1.2.5 Erbsenstärke

Die Erbsenstärke wird im Gegensatz zu den anderen Stärken bei geringfügig niedrigeren Temperaturen extrudiert als die anderen Stärken, da ihre Verkleisterungstemperatur von 55 °C unterhalb der anderen Stärken liegt. Für die Schmelzextrusion wurde folgendes Temperaturprofil genutzt: Einzug 66 °C, Zylindersegment 80 °C, Düsensegment 90 °C. Da die Strangaufweitung mit steigender Schneckendrehzahl zunimmt, wurde eine Schneckenfrequenz von 60 U/min gewählt. Mit diesem Profil ließ sich die Erbsenstärke bei Nutzung der 5 mm Rundstrangdüse und einer Stopfschneckeneinstellung von 5,5 zu einem amorphen Strang extrudieren. Der Wassergehalt der verwendeten Erbsenstärke von Roquette betrug 12,4 %, ihre Pyknometerdichte 1,5626 g/cm³. Der Proteinanteil der nativen Erbsenstärke von 0,3-1 % führt bei Wasserzusätzen oberhalb 13 % zu einer starken Klebrigkeit der Vormischung. Erbsenstärkeextrudate weisen eine annähernd hohe Strangaufweitung wie Kartoffelstärkeextrudate auf. Die steigende Klebrigkeit der Vormischung bei zunehmendem Wasseranteil führte zu einer Verringerung der Dosiergeschwindigkeit durch die Stopfschnecke. Dadurch nahm die Extrusionsgeschwindigkeit in g/min ab. Die genauen Extrusionsdaten sind aus Tabelle 4.5 zu entnehmen.

Charge	Wasser-	Extrusions-		Strangauf-	SME	Wasser-	Tg
	zusatz	geschwindigkeit	geschwindigkeit				
	[%]	[g/Min]	[cm/Min]		[kJ/kg]	[%	[°C]
210205a	10	14,0	28	1,38	488	11,0	98
220205c	11	16,3	31	1,36	478	10,5	99
220205d	12	13,3	30	1,34	406	10,7	97
230205a	13	11,8	30	1,30	390	11,3	96
230205b	14	11,9	31	1,24	362	11,3	95
230205c	15	9,5	23	1,20	344	10,9	94
230205d	16	8,9	16	1,10	415	12,0	93
240205a	20	5,5	9,8	1,16	650	12,3	90

Tab. 4.5 Extrudateigenschaften der Erbsenstärke-Placeboextrudate



Abb. 4.21 Erbsenstärke-Placeboextrudate

Mit steigendem Wasseranteil kann eine deutliche Abnahme der Strangaufweitung beobachtet werden (Abbildung 4.21). Ab einem Wasserzusatz von über 15 % nimmt die Klebrigkeit der Stärke derart zu, daß sie nur noch schwer über den Fülltrichter mit eingebauter Stopfschnecke kontinuierlich gefördert werden kann. Dadurch sinkt die Extrusionsgeschwindigkeit derart, daß die SME trotz steigendem Wasseranteil ab 16 % wieder zunimmt. Bei Einsatz von 20 % Wasser reißt die Außenhaut des Extrudatstranges bei Passieren der Düse auf und bildet eine Haifischhautstruktur aus. Erbsenstärke ließ sich bis zu einem Wasserzusatz von 13 % gut extrudieren. Die kleinen weißen Punkte innerhalb des Extrudatstranges bestehen aus unaufgeschlossener Stärke. Unter den gewählten Extrusionsbedingungen konnten vollständig bis nahezu vollständig amorphe Placeboextrudate hergestellt werden. Der Glasübergangstemperaturverlauf mit steigendem Wasserzusatz verhält sich analog zur Maisstärke. Auch hier nimmt sie mit steigendem Wasserzusatz tendenziell ab. Anhand der

folgenden Röntgendiffraktogramme wird der amorphe Charakter der Placeboextrudate ersichtlich. Der Peak bei $9^\circ 2\theta$ entstammt dem Aluminiumprobenträger.

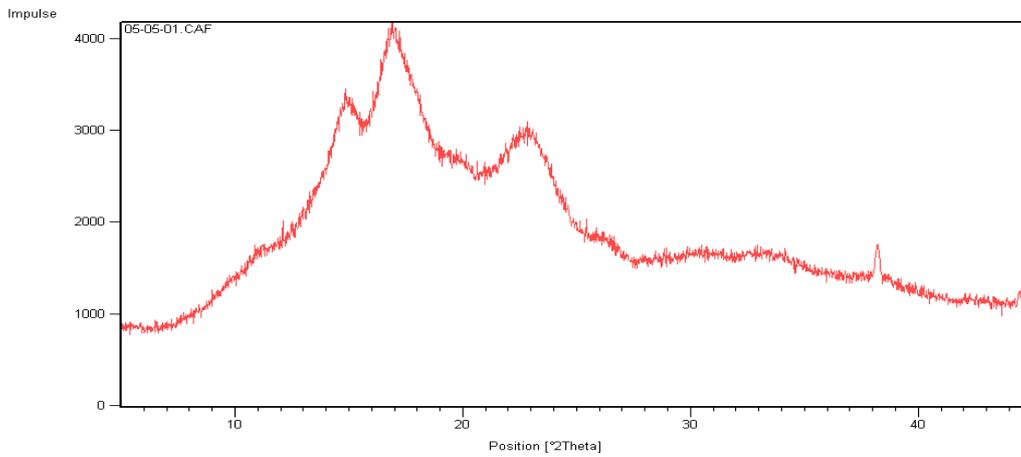


Abb. 4.22 Röntgenweitwinkeldiffraktogramm von Erbsenstärke Ch. Bez. X3182

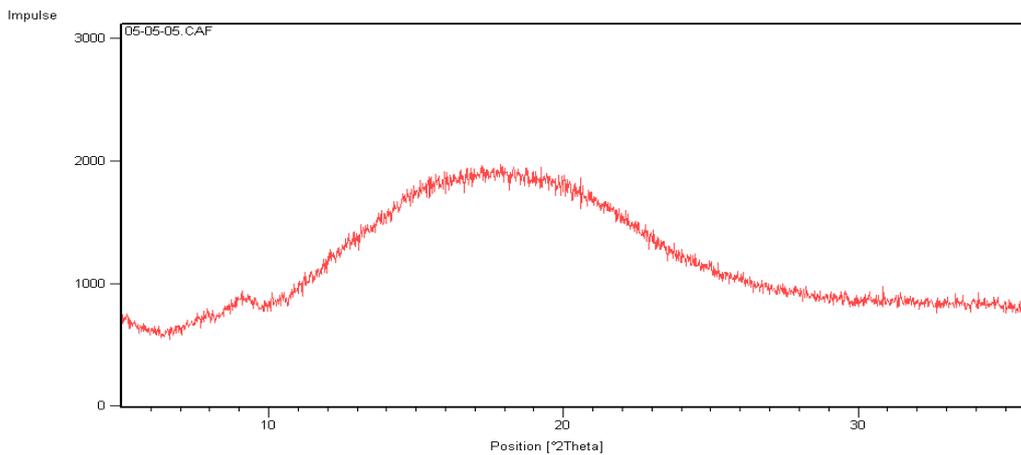


Abb. 4.23 Röntgenweitwinkeldiffraktogramm von Erbsenstärke-Placebo-Extrudat, 10 % Wasserzusatz

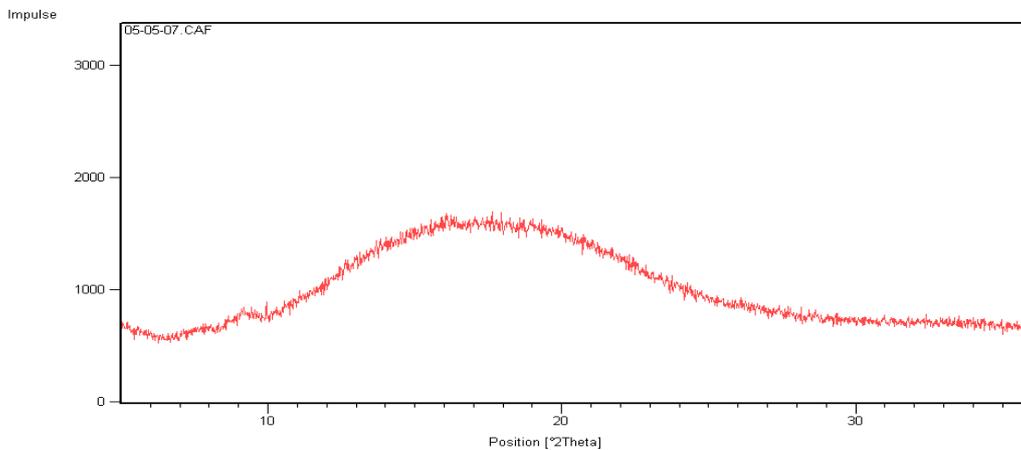


Abb. 4.24 Röntgenweitwinkeldiffraktogramm von Erbsenstärke-Placebo-Extrudat, 20 % Wasserzusatz

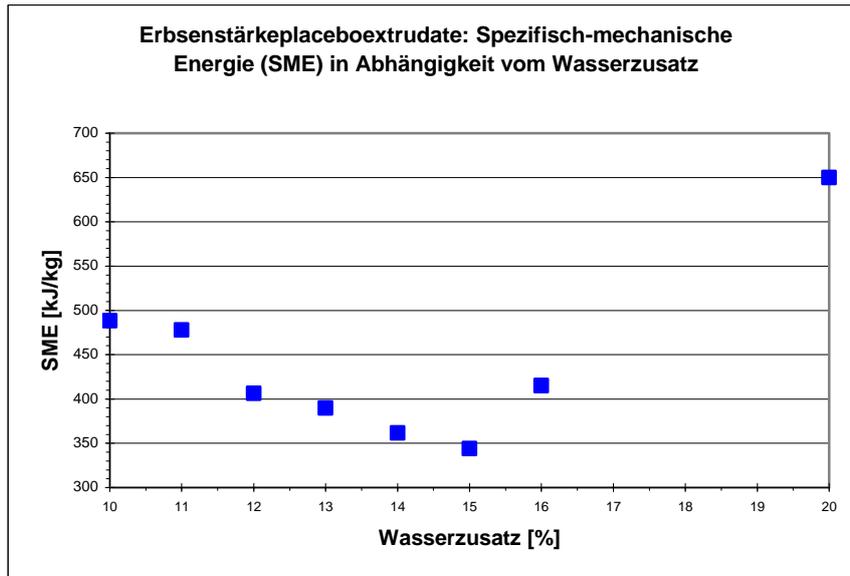


Abb. 4.25 Spezifisch-mechanische Energie in Abhängigkeit des Wasserzusatzes bei der Extrusion von Erbsenstärke

In Abb. 4.25 ist deutlich zu erkennen, daß die SME bis zu einem Wasserzusatz von 15 % aufgrund des Weichmachereffektes des Wassers kontinuierlich abnimmt. Ab 16 % Wasserzusatz nimmt jedoch die Klebrigkeit der Vormischung im Fülltrichter derart stark zu, daß die Dosierleistung abnimmt und somit die SME wieder zunimmt.

4.1.1.2.6 Zusammenfassung der Versuchsreihen

Alle genutzten Stärken ließen sich gut bis zufriedenstellend bei Nutzung eines geeigneten Temperaturprofiles auf dem Brabender Einschneckenextruder zu amorphen Extrudaten verarbeiten. Wie erwartet nehmen die Viskosität der Schmelze und damit die SME (berechnet über das mittlere Dehmoment) bei nahezu allen Stärken bei steigendem Wasserzusatz ab. Dies liegt an dem Weichmachereffekt des Wassers. Bei Betrachtung der Strangaufweitung fallen deutliche Unterschiede zwischen den genutzten Stärken auf. So nimmt die Strangaufweitung in der Reihenfolge Hochamylomaisstärke (Eurylon®) → Wachsmaisstärke (Waxilys®) → Maisstärke → Erbsenstärke → Kartoffelstärke deutlich zu (s. Abb. 4.26). Die Abnahme der SME findet bei allen Stärken bei wachsendem Wasseranteil bei der Schmelzextrusion statt. Jedoch kann bei wachsender Klebrigkeit die Extrusionsgeschwindigkeit aufgrund Förderschwierigkeiten im Fülltrichter wieder abnehmen, so daß die SME wieder zunimmt (s. Abb. 4.27 und 4.28).

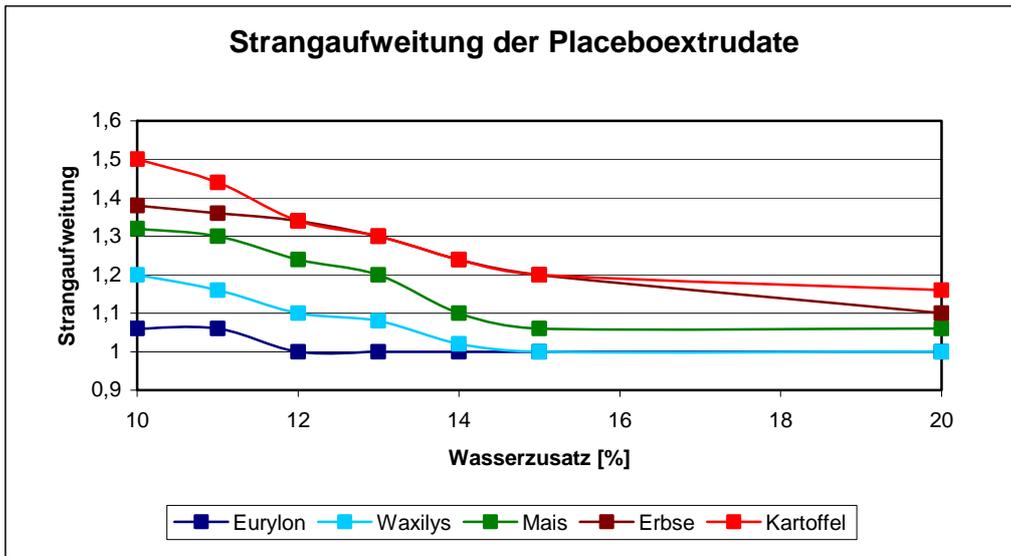


Abb. 4.26 Strangaufweitung der Placeboextrudate in Abhängigkeit vom Wasserzusatz

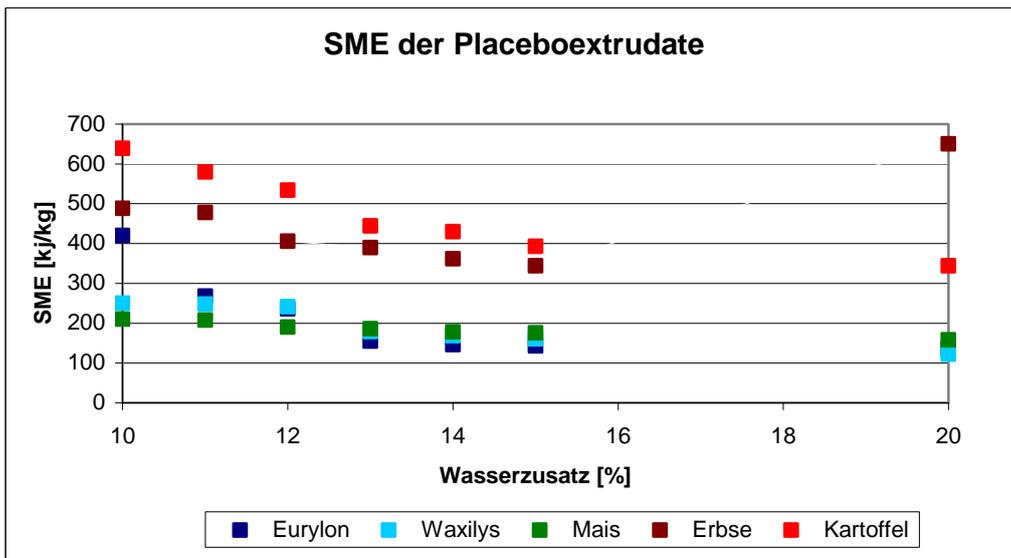


Abb. 4.27 Spezifisch-mechanische-Energie (berechnet über das mittlere Drehmoment) der Placeboextrudate in Abhängigkeit vom Wasserzusatz

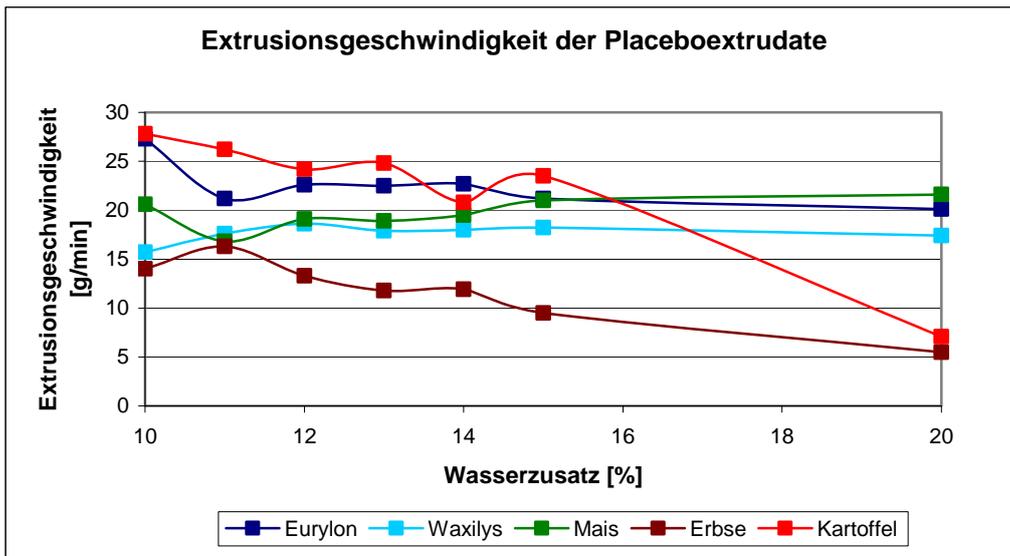


Abb. 4.28 Extrusionsgeschwindigkeit der Placeboextrudate in Abhängigkeit vom Wasserzusatz

Es fällt auf, daß die Extrusionsgeschwindigkeiten der Stärken Mais, Eurylon[®], Waxilys[®] nahezu unabhängig vom Wasserzusatz sind. Bei der Kartoffel- und Erbsenstärke nimmt sie bei 20 % Wasserzusatz deutlich ab, da die Klebrigkeit der befeuchteten Stärkemasse so stark zunimmt, womit die Förderleistung der Fördereinrichtung deutlich abnimmt.

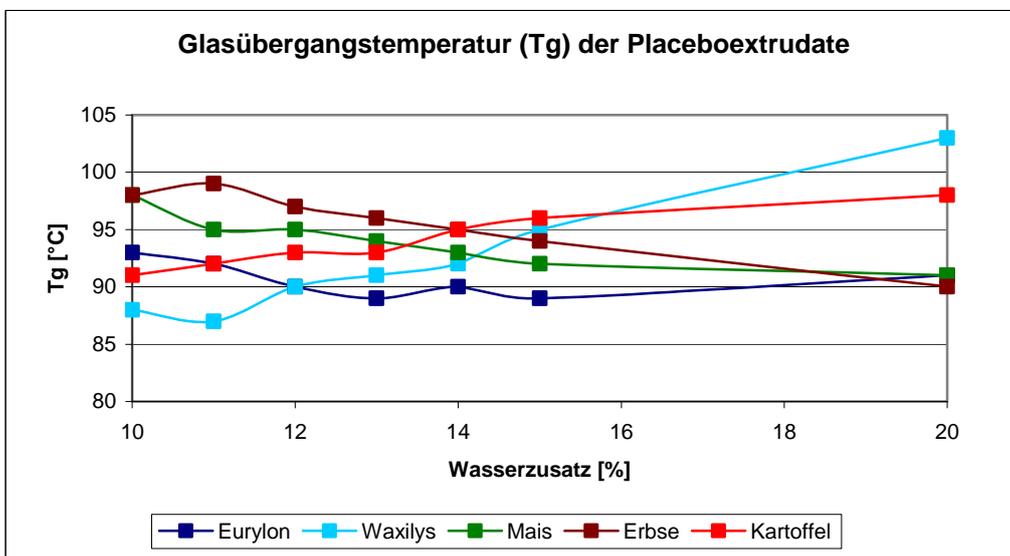


Abb. 4.29 Glasübergangstemperatur der Placeboextrudate in Abhängigkeit vom Wasserzusatz

Die Glasübergangstemperatur (bestimmt über dynamisch-mechanische Analyse) der Placeboextrudate von Mais- Eurylon[®] und Erbsenstärke sinkt leicht mit steigendem Wasserzusatz. Laut M.C. von der Burgt et al sorgt der steigende Wasseranteil dafür, daß die Stärkekörner früher im Zylinder verkleistern und somit die Stärkeschmelze etwas mehr abgebaut wird. Im Falle von Erbsenstärke spielt sicherlich auch die langsamere Förderleistung

eine Rolle, die aufgrund der steigenden Klebrigkeit auftritt. Im Falle der Wachsmaisstärke und Kartoffelstärke sehen wir den gegenteiligen Effekt. Hier steigt die Glasübergangstemperatur mit steigendem Wasseranteil bei der Extrusion kontinuierlich an. Bei diesen zwei Stärken scheint der von M.C. von der Burgt et al ebenfalls beschriebene protektive Effekt des Wassers auf den Stärkeabbau während der Extrusion zu überwiegen. Die Viskosität der Stärkeschmelze nimmt mit dem Wasserzusatz ab, so daß die Molekülstränge einem geringeren mechanischen Streß ausgesetzt sind.

Wasserzusatz	Wassergehalt [%]				
	Eurylon	Waxilys	Mais	Erbse	Kartoffel
10	11,9	10,7	10,7	11,0	11
11	12,3	12,9	10,8	10,5	11,6
12	11,9	13,0	10,8	10,7	11
13	10,7	11,2	10,4	11,3	12,1
14	10,4	13,0	10,5	11,3	12,3
15	10,7	12,7	10,9	10,9	11,9
20	11,4	12,4	10,9	12,3	11,8

Tab. 4.6 Wassergehalt der Extrudate bestimmt über Thermogravimetrie

Der Wassergehalt der Extrudate weist keinerlei Tendenz auf, mit steigendem Wasserzusatz zur Vormischung zu- oder abzunehmen. Ein Absinken oder Zunehmen der Tg der Extrudate beruht somit nicht auf den Wassergehalt des Extrudates selber, sondern auf den Extrusionsbedingungen inklusive Zusammensetzung der Vormischung bei der Herstellung. Der Polymerabbau spielt sicherlich auch eine wichtige Rolle. So beschreiben R.M. Van Den Einde et al. 2003 den Molekularmassenabbau der Stärke durch thermomechanischen Einfluß. Sie wiesen unter anderem nach, daß der Molekularmassenabbau von der Scherbeanspruchung, der Temperatur und dem Wassergehalt der extrudierten Mischung abhängt. Eine erhöhte Verweilzeit und SME begünstigen ebenfalls den Stärkeabbau.

Die Stärken lassen sich im Hinblick auf ihre Extrudierbarkeit am Brabender Einschneckenextruder wie folgt einteilen:

Stärke	Färbung	Extrudierbarkeit bei hohen Wasserzusätzen (1)	Strangaufweitung (2)	SME Abfall bei Wasserzusatz (3)
Kartoffel	klar	gut	stark	mittel
Erbse	klar	schlecht	stark	mittel
Mais	gelb	befriedigend	mittel	gering
Eurylon®	gelb	gut	gering	stark
Waxilys®	weiß	befriedigend	gering	stark

Tab. 4.7 Extrudierbarkeit der Stärken

- (1) gut = keine Förderprobleme, Herstellung eines vollständig amorphen Produktes möglich
 befriedigend = leichte Förderprobleme, Herstellung eines vollständig amorphen Produktes möglich
 schlecht = starke Förderprobleme, Herstellung eines vollständig amorphen Produktes nicht möglich
- (2) stark = Strangaufweitung $> 1,4$
 mittel = $1,2 < \text{Strangaufweitung} \leq 1,4$
 gering = $1,0 < \text{Strangaufweitung} \leq 1,2$
- (3) stark = Abfall der SME $> 50 \%$
 mittel = $25 \% < \text{Abfall der SME} \leq 50 \%$
 gering = Abfall der SME $\leq 25 \%$

4.1.1.3 Phenazonhaltige Extrudate

Im nächsten Schritt wurden Extrudate auf dem Brabender-Einschneckenextruder mit dem Modellarzneistoff Phenazon extrudiert. Phenazon hatte für die ersten Vorversuche folgende Vorteile: günstiger Preis, gut wasserlöslich, UV detektierbar. Diese Versuche dienten dem Nachweis, daß die Herstellung einer festen Lösung mit einem gut wasserlöslichen Arzneistoff am Brabender-Einschneckenextruder möglich ist. Das Extrusionsverhalten sollte ebenfalls beobachtet werden, da der Wirkstoff in gelöster Form für die Stärkematrix als Weichmacher fungiert. Um das Vorhandensein von nichtgelösten Wirkstoffnestern nachzuweisen, wurden die hergestellten Extrudate per Pulver-Röntgendiffraktometrie untersucht.

4.1.1.3.1 Maisstärke

Aufgrund der Tatsache, daß sich Maisstärke auf dem kleinen Einschneckenextruder gut verarbeiten läßt und diese Stärke im pharmazeutischen Sektor am meisten verwendet wird, wurde diese für die Vorversuche in Kombination mit Phenazon genutzt. Um zu untersuchen, ob der Wirkstoff sich entweder während des Mischens und der nachgeschalteten Extrusion löst oder aber erst vorgelöst werden muß, wurde der Herstellungsprozeß auf zweierlei Weise durchgeführt: Bei der Charge 021204d wurde der Wirkstoffanteil (10 %) in dem zugesetzten Wasseranteil (10 %) vorgelöst und anschließend in einem Intensivmischer der Firma Stephan®, Hameln, Deutschland gemischt. Bei der Charge 091204a wurden Arzneistoff (10 %) und Maisstärke eingewogen und anschließend im Intensivmischer der Wasseranteil von 10 % unter Mischen beigelegt. Im Anschluß erfolgte die Schmelzextrusion der fertigen Vormischung.

Folgende Extrudereinstellungen wurden hierfür genutzt: Einzugszone 66 °C, Zylindersegment 85 °C, Düsensegment 98 °C, Rundstrangdüsendurchmesser 5 mm. Die Schneckendrehzahl wurde auf 100 U/min eingestellt. Die Stopfschneckeneinstellung des Fülltrichters lag bei Herstellung der Charge 021204c bei 5,5 und für die nachfolgenden Chargen bei 5,0. Das genutzte Phenazon besaß eine pycnometrische Dichte von 1,2569 g/cm³. Die Extrudateigenschaften können der anliegenden Tabelle 4.8 entnommen werden. Anfänglich wurde die Extrusionsgeschwindigkeit zu schnell eingestellt, so daß ein teilmorphes Produkt erhalten wurde (Charge 021204c) s. Abb. 4.30.

Charge	Wirkstoff-	Wasser-	Extrusions-		Strangauf-	SME	Wasser-	T _g
	zusatz	zusatz	geschwindigkeit	geschwindigkeit				
	[%]	[%]	[g/Min]	[cm/Min]		[kJ/kg]	[%]	[°C]
021204c	10	10	26,4	89	1,12	159	9,8	72
021204d	10	10	9,9	30	1,16	350	8,7	60
091204a	10	10	9,9	31	1,16	412	8,6	72

Tab. 4.8 Eigenschaften der phenazonhaltigen Extrudate auf Maisstärkebasis

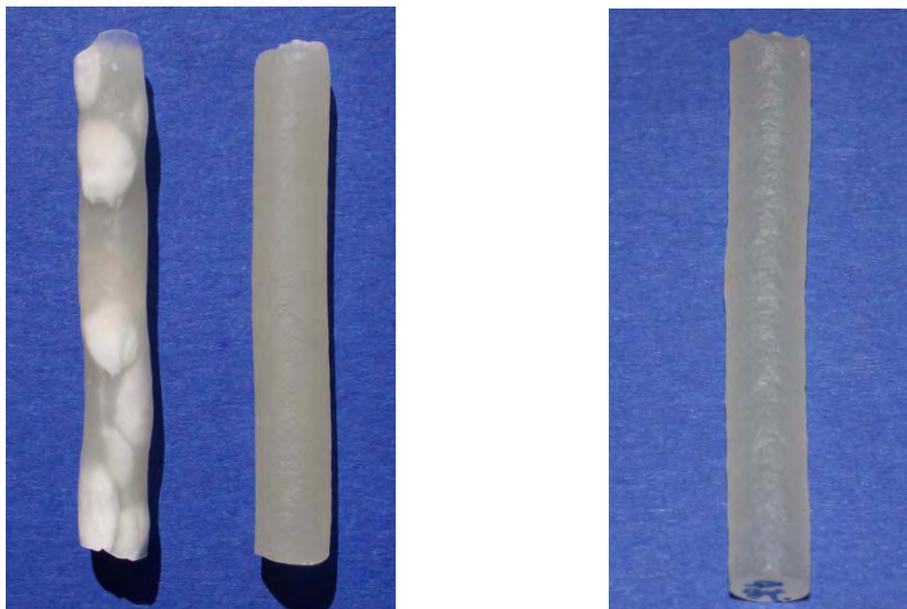


Abb. 4.30 Maisstärke-Phenazon-Extrudate (links: 021204c und 021204d; rechts 091204a)

Auf den Abbildungen ist erkennbar, daß sich bei zu hohen Extrusionsgeschwindigkeiten nur teilamorphe Produkte bilden, die weiße, unaufgeschlossene Stärkenester aufweisen. Ab einer adäquaten Extrusionsgeschwindigkeit wird genügend thermische sowie mechanische Energie in das Produkt eingebracht, daß es zu einer vollständigen Verglasung kommt. Die eingebrachte SME bei Charge 021204c erweist sich als zu gering. Für die Herstellung der festen Lösung war es nicht notwendig, den gut wasserlöslichen Wirkstoff vorzulösen. Auf Abb. 4.31 wird deutlich, daß es sich bei Charge 021204c um ein nicht vollständig amorphes Produkt handelt, da noch deutliche Peaks der nativen Maisstärke zu sehen sind. Der erfolgreiche Verglasungsprozeß für Charge 021204d wird in Abb. 4.32 deutlich.

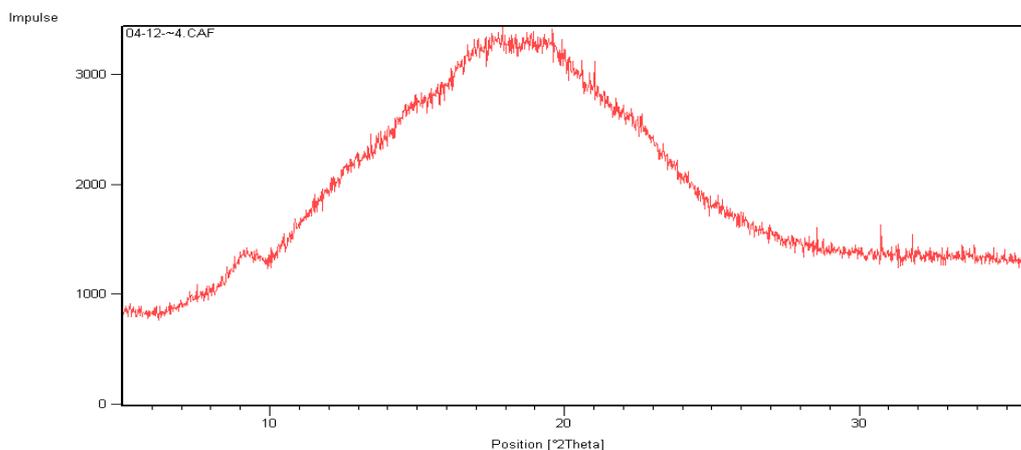


Abb. 4.31 Röntgenweitwinkeldiffraktogramm von Maisstärke-Phenazon-Extrudat Ch. Bez. 021204c

Deutlich zu erkennen sind kristalline Anteile der Maisstärke im Bereich 16-21 [° Theta].

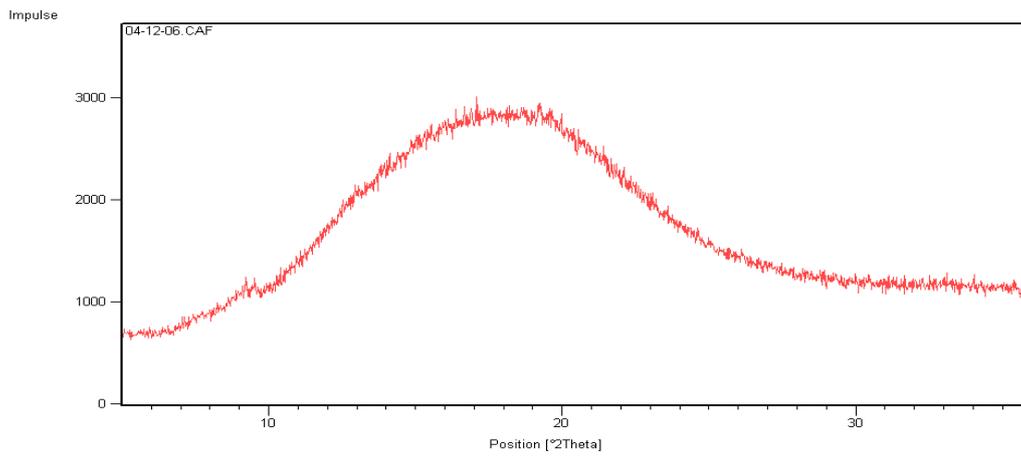


Abb. 4.32 Röntgenweitwinkeldiffraktogramm von Maisstärke-Phenazon-Extrudat Ch. Bez. 021204d

4.1.1.3.2 Kartoffelstärke

Nachdem die Versuche mit Maisstärke erfolgreich verliefen, wurde Phenazon mit Kartoffelstärke extrudiert. Ziel war die Untersuchung der Extrudierbarkeit dieser Stärke in Gegenwart von Phenazon. Dabei sollten Extrusionsparameter gefunden werden, unter denen sich ein amorphes Produkt realisieren läßt. Der Mischprozeß erfolgte analog der Herstellung der wirkstoffhaltigen Maisstärkeextrudate, ohne den Wirkstoff vorzulösen. Für die Schmelzextrusion wurden folgende Einstellungen vorgenommen: Einzugszone 66 °C, Zylindersegment 85 °C, Düsensegment 95 °C, Rundstrangdüsendurchmesser 5 mm. Die Schneckendrehzahl wurde auf 30 U/min eingestellt, die Stopfschnecke des Fülltrichters einmal auf 5,25 und anschließend auf 4,5 für eine passende Extrusionsgeschwindigkeit. Die Wirkstoffkonzentration betrug auch in diesem Fall 10 %.

Charge	Wirkstoff-	Wasser-	Extrusions-		Strangauf-	SME	Wasser-	T _g
	zusatz	zusatz	geschwindigkeit	geschwindigkeit				
	[%]	[%]	[g/Min]	[cm/Min]		[kJ/kg]	[%]	[°C]
030305e	10	10	32,1	98	1,10	319	9,5	82
030305f	10	10	10,2	37	1,10	358	9,6	87

Tab. 4.9 Eigenschaften der phenazonhaltigen Extrudate auf Kartoffelstärkebasis



Abb. 4.33 Kartoffelstärke-Phenazon-Extrudate (links: 030305e; rechts 030305f)

Die weißen Flecken innerhalb des Extrudates sind zum größten Teil eingeschlossene Luftblasen. Bis auf kleine Luftblasen erscheint das rechte Extrudat durchscheinend und komplett verglast. Die vollständige Verglasung des Wirkstoffes und der Kartoffelstärke wird in den Röntgendiffraktogrammen deutlich. Die Strangaufweitung der festen Lösung mit

Phenazon fällt wesentlich geringer aus als bei dem Placebo. Dies liegt einerseits an dem Weichmachereffekt des Wirkstoffes auf das Stärkepolymer und andererseits daran, daß der Wirkstoff keine eigene Strangaufweitung besitzt.

Wie erwartet kommt es zu einer Drehmomentabnahme und damit SME-Abnahme. Beide Produkte zeigen amorphen Charakter, jedoch führt die recht hohe Extrusionsgeschwindigkeit bei Produkt 030305e zu einem unschönen Einbau von Luftblasen, so daß die Extrusionsparameter der Charge 030305f zu bevorzugen sind.

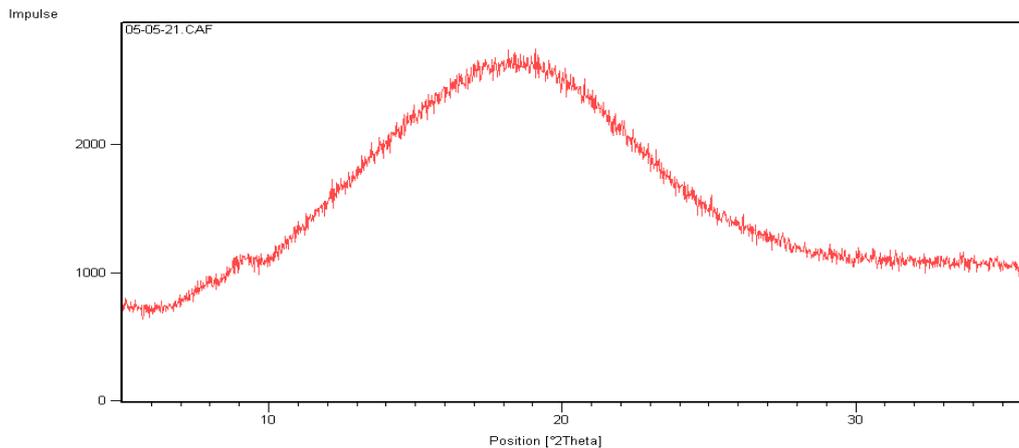


Abb. 4.34 Röntgenweitwinkeldiffraktogramm von Kartoffelstärke-Phenazon-Extrudat Ch. Bez. 030305e (Stopfschnecke 5,25)

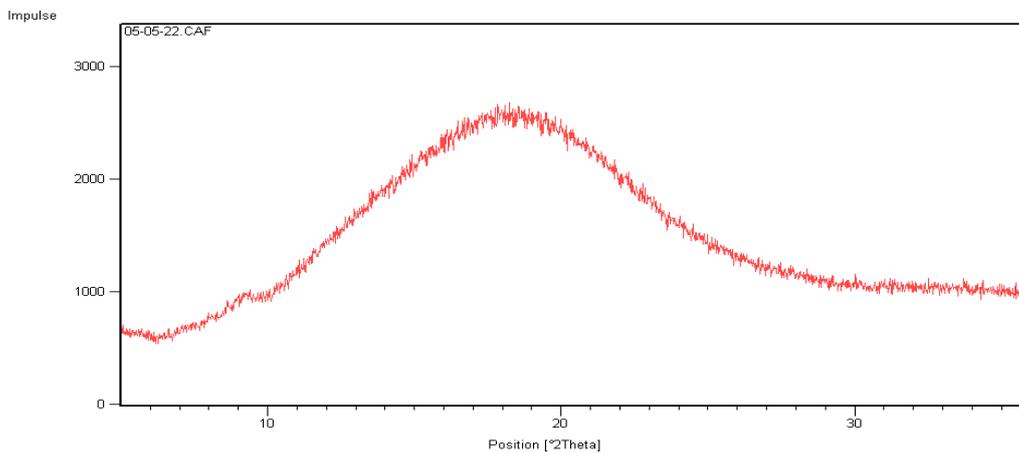


Abb. 4.35 Röntgenweitwinkeldiffraktogramm von Kartoffelstärke-Phenazon-Extrudat Ch. Bez. 030305f (Stopfschnecke 4,5)

4.1.1.3.3 Eurylon®

Als ein Vertreter der Hochamylosemaisstärken wurde Eurylon® analog der Kartoffelstärke mit Wirkstoff auf Extrudierbarkeit hin untersucht. Der Mischprozeß erfolgte analog zu den vorangegangenen zwei Stärken. Eurylonstärke ließ sich gut mit Phenazon zu amorphen Extrudaten verarbeiten. Für die Extrusion wurde folgendes Temperaturprofil genutzt: Einzug 66 °C, Zylinderbereich 85 °C, Düsensegment 95 °C. Schneckendrehfrequenz betrug 100 U/min. Es wurde wieder die 5 mm Rundstrangdüse verwendet und anfangs eine Fülltrichtereinstellung von 5,0 gewählt. Bei der zweiten Charge wurde die Stopfschneckengeschwindigkeitseinstellung auf 4,75 reduziert, um ein amorphes Produkt mit einem Phenazonanteil von 10 % zu erhalten. Eine Übersicht über die Extrudateigenschaften liefert Tabelle 4.10.

Charge	Wirkstoff-	Wasser-	Extrusions-		Strangauf-	SME	Wasser-	Tg
	zusatz	zusatz	geschwindigkeit	geschwindigkeit				
	[%]	[%]	[g/Min]	[cm/Min]		[kJ/kg]	[%]	[°C]
060405b	10	10	20,1	73	1,00	141	8,9	80
060405c	10	10	16,2	51	1,00	203	8,6	76

Tab. 4.10 Eigenschaften der phenazonhaltigen Extrudate auf Eurylonstärkebasis



Abb. 4.36 Eurylonstärke-Phenazon-Extrudate (links: 060405b; rechts 060405c)

Das linke Produkt zeigt deutliche unaufgeschlossene Stärkenester aufgrund der zu hohen Extrusionsgeschwindigkeit und der damit zu kurzen Verweilzeit im temperierten Extruderzylinder. Bei Nutzung der adäquaten Stopfschneckengeschwindigkeit von 4,75 reichen SME und Wärmeenergie aus, um aus Phenazon und der angefeuchteten Stärke eine

festen Lösung zu bilden (s. Abb. 4.36). Auch bei Einarbeitung eines gut wasserlöslichen Wirkstoffes weist das resultierende Extrudat keinerlei Strangaufweitung auf. Das Ausbleiben einer Strangaufweitung ist für Eurylon[®] typisch. Das Röntgendiffraktogramm (Abb. 4.37) bestätigt das Vorliegen von unaufgeschlossenen Stärkenestern (Peaks bei 16-17 [2°Theta] und 19 [2°Theta]).

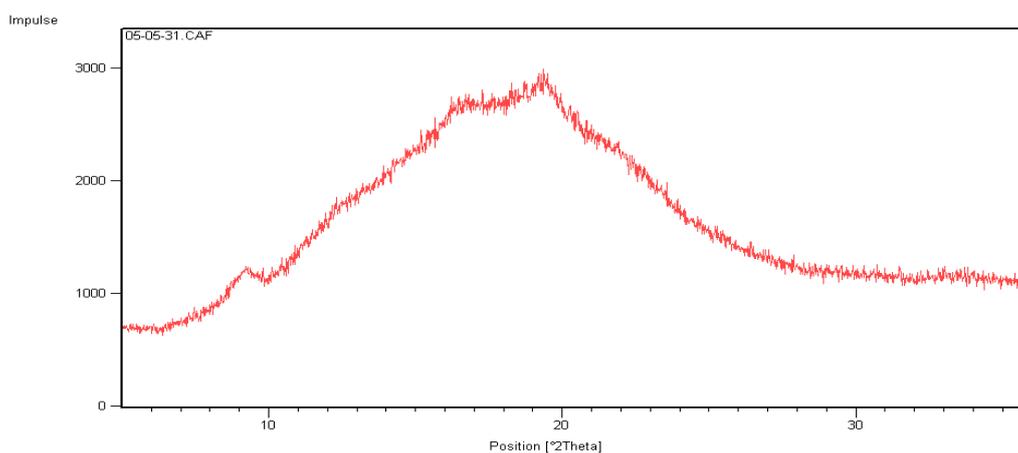


Abb. 4.37 Röntgenweitwinkeldiffraktogramm von Eurylonstärke-Phenazon-Extrudat Ch. Bez. 060405b (Stopfschnecke 5,0)

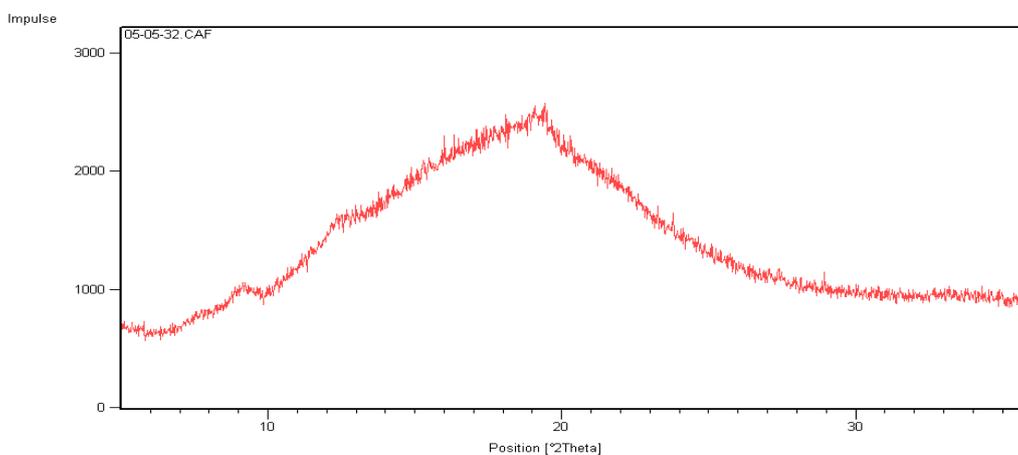


Abb. 4.38 Röntgenweitwinkeldiffraktogramm von Eurylonstärke-Phenazon-Extrudat Ch. Bez. 060405c (Stopfschnecke 4,75)

4.1.1.3.4 Waxilys[®]200

Als ein Vertreter der nahezu amylosefreien Stärken wurde Wachsmaisstärke genutzt. Das Extrusionsverhalten sowie der Einfluß des Wirkstoffes auf die Extrudateigenschaften sollten untersucht werden. Hierfür wurden folgende Einstellungen vorgenommen: Einzug 66 °C, Zylinder 85 °C, Düsensegment 95 °C, Rundstrangdüse 5 mm, Schneckenfrequenz 100 U/min. Anfänglich wurde eine Stopfschneckengeschwindigkeit von 5,0 genutzt, die sich als etwas zu schnell herausstellte, so daß im späteren Versuchsverlauf auf die geeignete Geschwindigkeit von 4,5 eingestellt wurde. Die Wirkstoffbeladung betrug wiederum 10 %.

Charge	Wirkstoff-	Wasser-	Extrusions-		Strangauf-	SME	Wasser-	Tg
	zusatz	zusatz	geschwindigkeit	geschwindigkeit				
	[%]	[%]	[g/Min]	[cm/Min]		[kJ/kg]	[%]	[°C]
150405a	10	10	33,1	139	1,00	191	11,1	75
150405c	10	10	16,4	57	1,00	198	10,8	76

Tab. 4.11 Eigenschaften der phenazonhaltigen Extrudate auf Wachsmaisstärkebasis



Abb. 4.39 Wachsmaisstärke-Phenazon-Extrudate (links: 150405a; rechts 150405c)

Deutlich erkennbar sind noch unveränderte Stärkereste sowie zahlreiche Trockenrisse im nicht vollständig amorphisierten Extrudat. Phenazonhaltige Extrudate auf Wachsmaisstärkebasis erwiesen sich als sehr spröde und zerbrechlich im Vergleich zu den Extrudaten der anderen Stärken. Die Strangaufweitung verhält sich wie bei den Eurylon[®] extrudaten und ist somit bei Einsatz des Wirkstoffes nicht vorhanden. Trotz kleinerer Stärkeeinschlüsse erscheint das Extrudat 150405a größtenteils amorph. Wachsmaisstärke ließ

sich recht gut verarbeiten, jedoch haben die Extrudate den Nachteil, daß sie durch die Nachhärtung recht spröde werden.

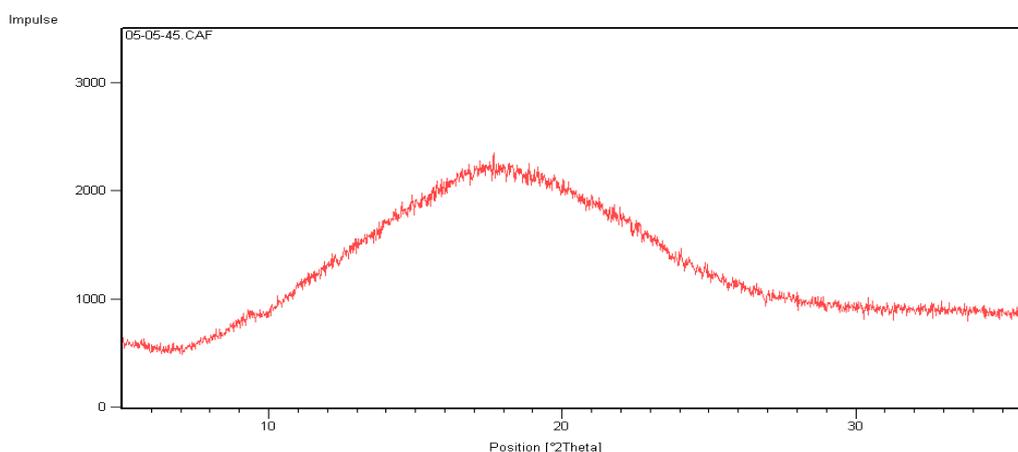


Abb. 4.40 Röntgenweitwinkeldiffraktogramm von Wachsmaisstärke-Phenazon-Extrudat Ch. Bez. 150405a (Stopfschnecke 5,0)

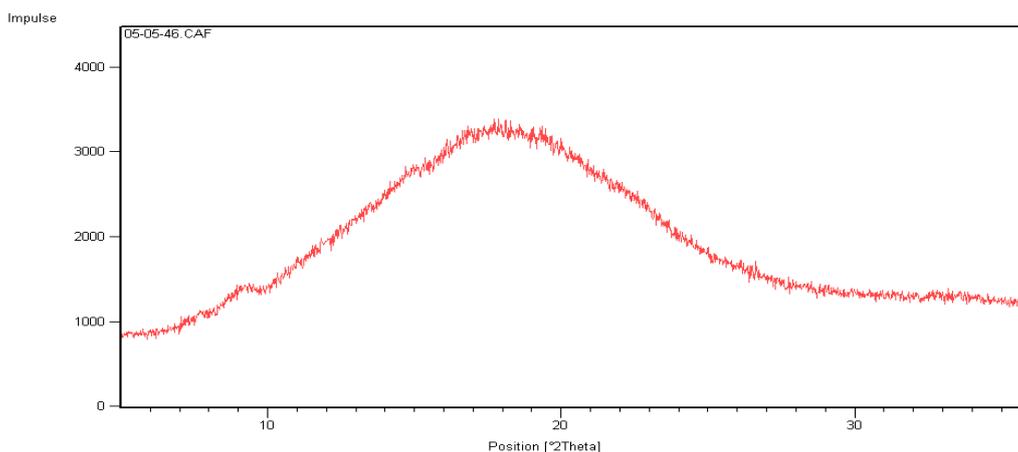


Abb. 4.41 Röntgenweitwinkeldiffraktogramm von Wachsmaisstärke-Phenazon-Extrudat Ch. Bez. 150405c (Stopfschnecke 4,5)

4.1.1.3.5 Erbsenstärke

Neben den offizinellen Stärken Kartoffel, Mais, Wachsmaisstärke wurde als ein Vertreter der Hochamylosestärken Erbsenstärke mit Wirkstoff extrudiert. Die von Roquette hergestellte Erbsenstärke besitzt einen Amylosegehalt von 43 % und eine pyknometrische Dichte von $1,5626 \text{ g/cm}^3$. Für die wirkstoffhaltigen Erbsenstärkeextrudate wurde das Temperaturprofil der Placeboextrusion genutzt: Einzugszone $66 \text{ }^\circ\text{C}$, Zylindersegment $80 \text{ }^\circ\text{C}$, Düsensegment $90 \text{ }^\circ\text{C}$. Die Rundstrangdüse von 5 mm Durchmesser und eine Schneckendrehfrequenz von 60 U/min fanden auch hier wiederum Anwendung. Bei der Herstellung der zwei Chargen mit

einem Wirkstoffanteil von 10 % wurde erst eine Stopfschneckeneinstellung von 5,5 genutzt, die sich als etwas zu schnell herausstellte. Daher wurde diese bei Charge 240205c auf 5,0 herunterreguliert.

Charge	Wirkstoff-	Wasser-	Extrusions-		Strangauf-	SME	Wasser-	T _g
	zusatz	zusatz	geschwindigkeit	geschwindigkeit				
	[%]	[%]	[g/Min]	[cm/Min]		[kJ/kg]	[%]	[°C]
240205b	10	10	25,3	82	1,06	355	9,9	78
240205c	10	10	9,8	29	1,06	328	9,3	74

Tab. 4.12 Eigenschaften der phenazonhaltigen Extrudate auf Erbsenstärkebasis



Abb. 4.42 Erbsenstärke-Phenazon-Extrudate (links: 240205b; rechts 240205c)

Wie bei den anderen phenazonhaltigen Extrudaten zeigen die Extrudate bei Nutzung einer zu hohen Extrusionsgeschwindigkeit weiße unaufgeschlossene Stärkeeinschlüsse. Die zu kurze Verweilzeit im temperierten Zylinder reicht nicht aus, um die Stärke komplett zu verglasen. Der Weichmachereffekt des im Stärkepolymer gelösten Wirkstoffes führt zudem zu einer besseren Beweglichkeit der Polymerketten, so daß der Schereffekt zwischen Zylinderwand und Schnecke abnimmt und somit der mechanische Energieeintrag im Vergleich zum Placebo abnimmt. Erbsenstärke liefert bei geeigneten Extrudereinstellungen mit einem Wirkstoffanteil von 10 % ausgesprochen klare Extrudate. Die Strangaufweitung nimmt analog den Extrudaten auf Kartoffelstärkebasis deutlich ab. Im Röntgendiffraktogramm ist kein deutlicher Unterschied zwischen den zwei Chargen erkennbar.

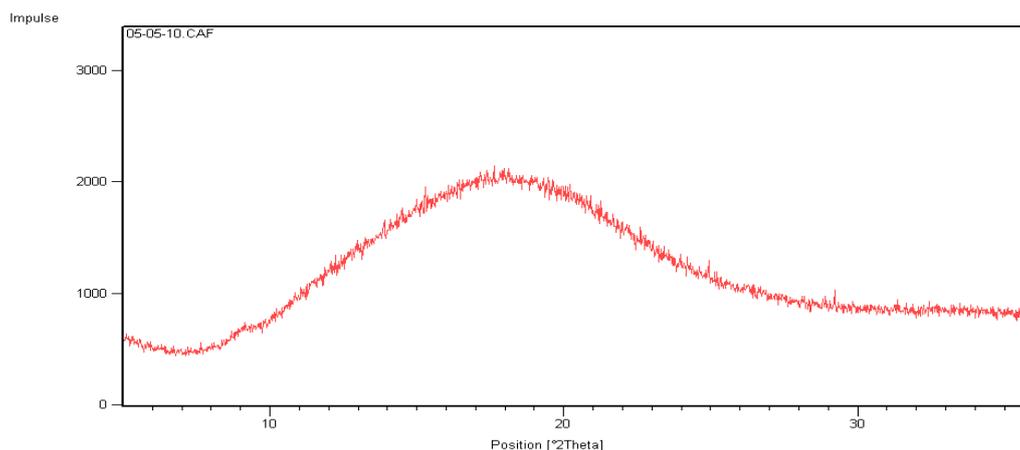


Abb. 4.43 Röntgenweitwinkeldiffraktogramm von Erbsenstärke-Phenazon-Extrudat Ch. Bez. 240205b (Stopfschnecke 5,5)

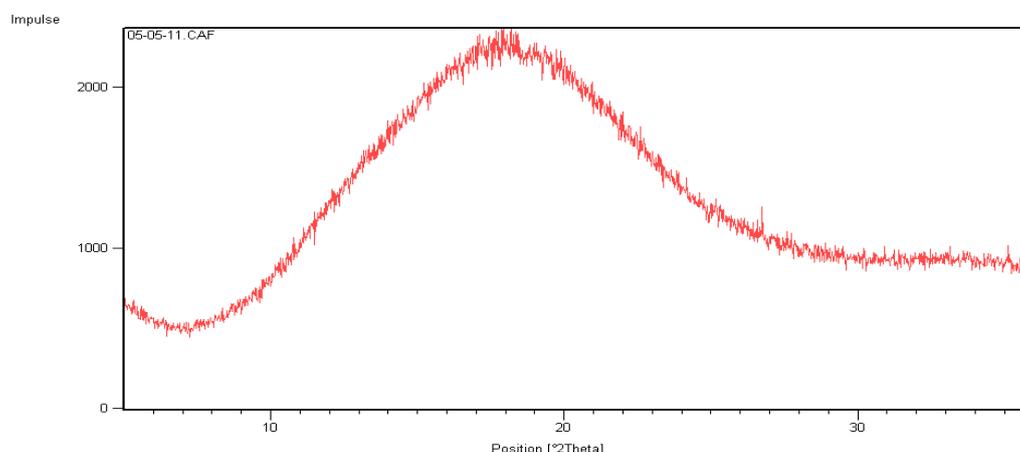


Abb. 4.44 Röntgenweitwinkeldiffraktogramm von Erbsenstärke-Phenazon-Extrudat Ch. Bez. 240205c (Stopfschnecke 5,0)

4.1.1.3.6 Zusammenfassung

Alle aufgeführten Stärken ließen sich sehr gut bis gut bei Nutzung eines geeigneten Temperaturprofils und einer passenden Extrusionsgeschwindigkeit auf dem Brabender Einschneckenextruder zu amorphen wirkstoffhaltigen Extrudaten verarbeiten. Wie erwartet, nehmen die Scherung der Schmelze und damit die SME (berechnet über das mittlere Drehmoment) bei nahezu allen Stärken bei Nutzung von Wasser und eines Wirkstoffzusatzes von 10 % ab. Dies liegt an dem Weichmachereffekt der Substanzen. Bei Betrachtung der Strangaufweitung ist eine deutliche Abnahme bei allen wirkstoffhaltigen festen Lösungen erkennbar. Da es durch den Weichmachereffekt des Wirkstoffes und seiner fehlenden Eigenviskosität zu einer Extrusionsgeschwindigkeitszunahme kommt, muß diese über eine Abnahme der Zudosierung kompensiert werden, da andernfalls die Schmelze zu schnell den temperierten Zylinder mit angeschlossenen Düsensegment passiert und die eingebrachte

thermische Energie nicht ausreicht, ein vollständig amorphes Produkt zu generieren. Die optimale Extrusionsgeschwindigkeit für die wirkstoffhaltigen Extrudate mit 10 % Phenazon lag bei den Produkten auf Mais, Kartoffel und Erbsenstärkebasis bei 10 g/min. Die Hochamylosemaisstärke Eurylon[®] und amylosefreie Stärke Waxilys[®]200 erforderten Geschwindigkeiten von 16 g/min (s. Tab. 4.13). Ein Blick auf die Röntgendiffraktogramme veranschaulicht, daß die hergestellten Extrudate feste Lösungen bilden. Die Verweilzeiten der Stärkeschmelze lagen bei diesen Extrusionsgeschwindigkeiten bei ungefähr 45 s-75 s.

Stärke	Charge	Phenazon-	Wasser-	Extrusions-		Strangauf-	SME	Wasser-	Tg
		zusatz	zusatz	geschwindigkeit	geschwindigkeit				
		[%]	[%]	[g/Min]	[cm/Min]		[kJ/kg]	[%]	[°C]
Mais	021204c	10	10	26,4	89	1,12	159	9,8	72
	091204a	10	10	9,9	31	1,16	412	8,6	72
Kartoffel	030305e	10	10	32,1	98	1,10	319	9,5	82
	030305f	10	10	10,2	37	1,10	358	9,6	87
Eurylon	060405b	10	10	20,1	73	1,00	141	8,9	80
	060405c	10	10	16,2	51	1,00	203	8,6	76
Waxilys	150405a	10	10	33,1	139	1,00	191	11,1	75
	150405c	10	10	16,4	57	1,00	198	10,8	76
Erbsen	240205b	10	10	25,3	82	1,06	355	9,9	78
	240205c	10	10	9,8	29	1,06	328	9,3	74

Tab. 4.13 Eigenschaften der phenazonhaltigen Extrudate

Bei Betrachtung der Extrudierbarkeit und Qualität der gefertigten festen Lösungen lassen sich die Stärken wie folgt einteilen:

Stärke	Färbung	Extrudierbarkeit mit 10 % Phenazon (1)	Strangauf- weitung (2)	Trockenrisse nach dem Trocknen	Tg [°C]
Mais	trübe	gut	sehr gering	ja	72
Kartoffel	klar	gut	sehr gering	nein	87
Eurylon [®]	gelb	sehr gut	keine	nein	76
Waxilys [®]	weiß	gut	keine	ja	76
Erbsen	klar	sehr gut	sehr gering	nein	74

Tab. 4.14 Eigenschaften der phenazonhaltigen Extrudate

- (1) gut = keine Förderprobleme, Herstellung eines vollständig amorphen Produktes
möglich mit nur wenigen Lufteinschlüssen
sehr gut = keine Förderprobleme, Herstellung eines vollständig amorphen Produktes
möglich
- (2) sehr gering = $1,0 < \text{Strangaufweitung} < 1,2$
keine = Strangaufweitung = 1,0

4.1.1.4 Tramadolhaltige Extrudate

Die Vorversuche mit Phenazon liefen erfolgreich, jedoch ist Phenazon bis auf wenige Anwendungen (z. B. in Ohrentropfen) obsolet. Daher wurde für die folgenden Versuchsreihen ein aktueller, gut wasserlöslicher Wirkstoff genutzt. Ziel war es nun, optimale Extrusionsparameter zu ermitteln und Parameter wie Freisetzung und Lagerungsstabilität zu untersuchen. Die festen Lösungen sollen den Wirkstoff kontrolliert freisetzen. Ein häufig in Retardarzneiformen genutzter Wirkstoff ist Tramadol*HCl. Dieser wird z. B. in Form von Retardtabletten (Tramadol-ratiopharm[®] 50 mg/-150 mg Retardtabletten) bei starken Schmerzen angewandt. Der Wirkstoff wurde analog den phenazonhaltigen Extrudaten mit der jeweiligen Stärke und dem Wasser vorgemischt und dann schmelzextrudiert. Der Einfluß des Zusatzes von 10 und 20 % Tramadol als Modellarzneistoff auf die Prozeßbedingungen wurde untersucht und mit denen der reinen Stärken verglichen. Aussehen, Wassergehalt, Glasübergangstemperatur, Freisetzung, Pyknometerdichte, Kristallinität und Wasseraufnahme der Extrudate wurden untersucht.

4.1.1.4.1 Extrusion mit 10 % Wirkstoffanteil

Da sich die Versuche mit 10 % Phenazon als erfolgreich herausstellten, wurden nun tramadolhaltige Extrudate mit ähnlichen Extrusionsparametern gefahren. Die Mischung im Intensivmischer erfolgte auf die gleiche Weise. Die Temperierung der drei Extruderzonen war für alle fünf Wirkstoff-Stärkemischungen identisch und sah wie folgt aus: Einzug 66 °C, Zylinderbereich 85 °C, Düsensegment 95 °C. Die Schneckendrehzahl sollte einen Wert von 100 U/min annehmen, um einen ausreichenden Energieeintrag zu gewährleisten. Genutzt wurde wiederum die 5 mm Rundstrangdüse.

4.1.1.4.1.1 Maisstärke-Tramadol*HCL

Auf Maisstärke mit Tramadol basierende feste Lösungen wurden unter den in Punkt 4.1.1.4.1 aufgeführten Prozeßparametern extrudiert. Dabei wurde eine ähnliche Extrusionsgeschwindigkeit wie bei den phenazonhaltigen Extrudaten genutzt. Die Fülltrichereinstellung betrug hierfür 4,8. Die Pyknometerdichte des Tramadols betrug 1,2308 g/cm³, seine Glasübergangstemperatur bestimmt über DLDK lag bei 50 °C In Tabelle 4.16 sind die Extrudateigenschaften aufgelistet.

Charge	Wirkstoff-	Wasser-	Extrusions-		Strangauf-	SME	Wasser-	Tg
	zusatz	zusatz	geschwindigkeit	geschwindigkeit				
	[%]	[%]	[g/Min]	[cm/Min]		[kJ/kg]	[%]	[°C]
230805a	10	10	10,9	35	1,04	177	11,5	70

Tab. 4.15 Eigenschaften des tramadolhaltigen Extrudates auf Maisstärkebasis



Abb. 4.45 Maisstärke-Tramadol-Extrudat Ch. Bez. 230805a

Bei Nutzung der oben angegebenen Extrusionsparameter erhält man ein vollständig amorphes Extrudat. Dieses zeichnet sich durch eine sehr geringe Strangaufweitung, einen moderaten Wassergehalt und eine Glasübergangstemperatur von 70 °C aus. Der mechanische Energieeintrag sinkt deutlich im Vergleich zu den Placeboextrudaten auf Maisstärkebasis. Das Röntgendiffraktogramm bestätigt den amorphen Charakter der festen Lösung. Maisstärke ließ sich sehr gut mit Tramadol*HCl zu amorphen Produkten verarbeiten, jedoch neigen diese bei schneller Trocknung zur Ausbildung von Trockenrissen. Die notwendige Extrusionsgeschwindigkeit von 10,9 g/min entspricht nahezu der Geschwindigkeit für die 10 % phenazonhaltigen Extrudate (s. 4.1.1.3.1) auf Maisstärkebasis.

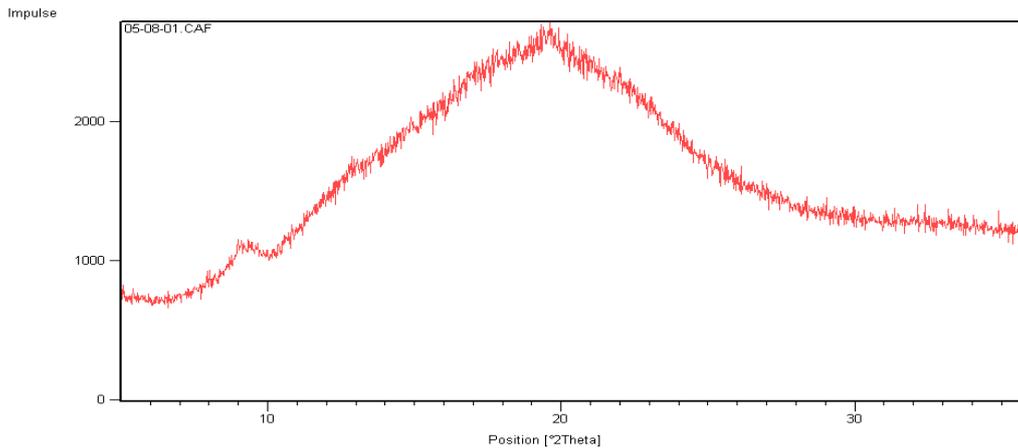


Abb. 4.46 Röntgenweitwinkeldiffraktogramm von Maisstärke-Tramadol-Extrudat Ch. Bez. 230805a

4.1.1.4.1.1 Freisetzung Maisstärke-Tramadol*HCl

Der Wirkstoff wird sowohl in 0,1 N Salzsäure als auch in Phosphatpuffer pH 6,8 innerhalb von 18-20 Stunden freigesetzt. Somit ist ein deutlicher Retardierungseffekt sichtbar (s. Abb. 4.47). Bei Auftragung der Freisetzung gegen Wurzel Zeit wird eine annähernde Freisetzung nach Higushi ersichtlich.

$$M = A \sqrt{D \cdot c_s \cdot (2 \cdot c_0 - c_s) \cdot t}$$

M = freigesetzte Wirkstoffmasse zur Zeit t [kg]

c_s = Sättigungskonzentration in der Matrix [kg / m³]

c_0 = Wirkstoffbeladung pro Volumen (M_0/V_t mit M_0 : gesamte Wirkstoffmasse zur Zeit $t = 0$ und V_t das Matrixvolumen ist) [kg / m³]

D = Diffusionskoeffizient [m²/s⁻¹]

A = Diffusionsoberfläche [m²]

t = Zeit [s]

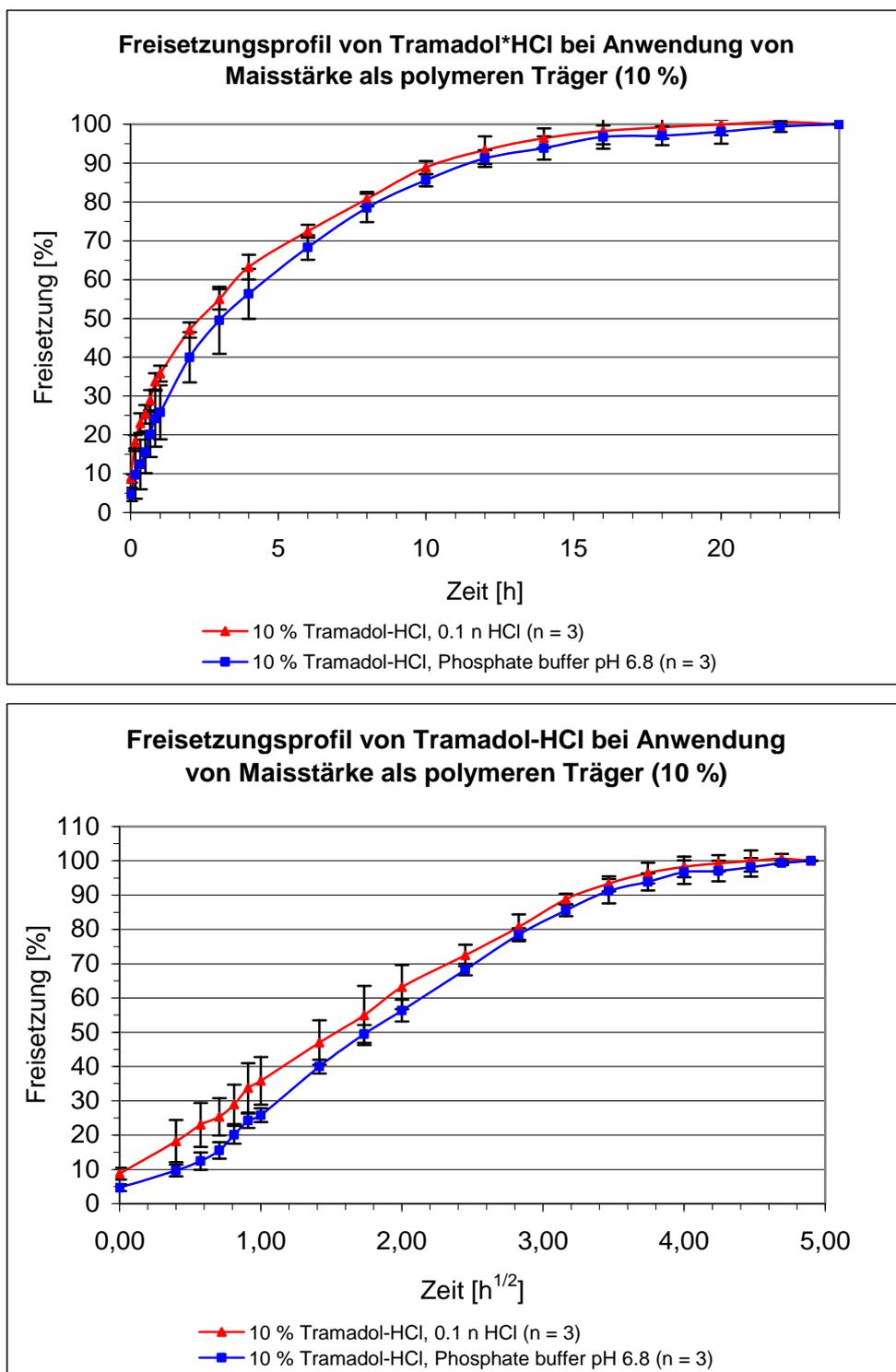


Abb. 4.47 Freisetzungsprofil: Maisstärke-Tramadol-Extrudat Ch. Bez. 230805a

4.1.1.4.1.2 Kartoffelstärke-Tramadol*HCl

Auf Kartoffelstärke als ein typischer Vertreter der B-Stärken basierende tramadolhaltige Extrudate wurden analog den phenazonhaltigen hergestellt. Die Wirkstoffbeladung betrug wiederum 10 %. Die ursprünglich hohe Strangaufweitung verringert sich mit dem Wirkstoffeinsatz aufgrund des Weichmachereffektes des Wirkstoffes und des zugesetzten Wasseranteils. Der hydrophile Wirkstoff ermöglicht eine höhere molekulare Beweglichkeit der Stärkemoleküle, so daß die Scherbeanspruchung vor Düsenaustritt abnimmt.

Charge	Wirkstoff-	Wasser-	Extrusions-		Strangauf-	SME	Wasser-	Tg
	zusatz	zusatz	geschwindigkeit	geschwindigkeit				
	[%]	[%]	[g/Min]	[cm/Min]		[kJ/kg]	[%]	[°C]
250805e	10	10	13,3	34	1,2	122	11,0	73

Tab. 4.16 Eigenschaften des tramadolhaltigen Extrudates auf Kartoffelstärkebasis



Abb. 4.48 Kartoffelstärke-Tramadol-Extrudat Ch. Bez. 250805e

Die Nutzung der in Tab. 4.16 aufgeführten Parameter ergab ein wirkstoffhaltiges Extrudat in Form einer festen Lösung, daß eine vergleichsweise starke Strangaufweitung und Oberflächenrauigkeit aufweist. Das Extrudat ist leicht milchig, besitzt eine raue Oberfläche, neigt jedoch nicht zur Ausbildung von Trockenrissen. Wie bei Nutzung der Maisstärke sinkt der mechanische Energieeintrag deutlich bei Einsatz von Tramadol*HCl. Das Röntgendiffraktogramm bestätigt den amorphen Charakter des Extrudates. Kartoffelstärke läßt sich mit einer 10 %igen Wirkstoffbeladung befriedigend zu Extrudaten verarbeiten.

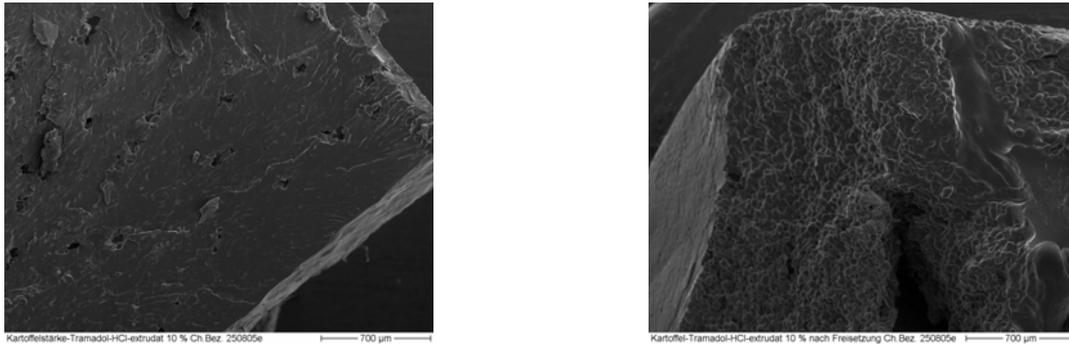


Abb. 4.49 Rasterelektronische Aufnahmen eines Kartoffelstärke-Tramadol-Extrudates Ch. Bez. 250805e bei 40 x Vergrößerung vor (links) und nach (rechts) der Freisetzung

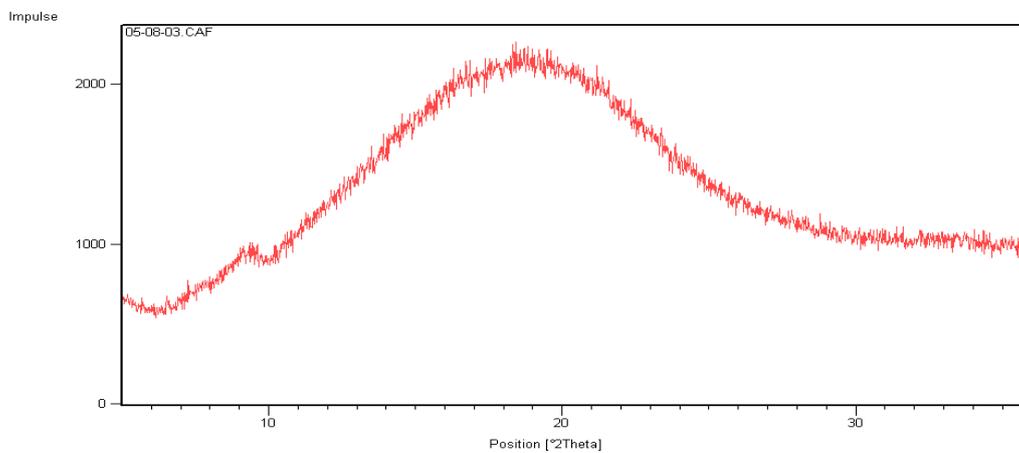


Abb. 4.50 Röntgenweitwinkeldiffraktogramm von Kartoffelstärke-Tramadol-Extrudat Ch. Bez. 250805e

4.1.1.4.1.2.1 Freisetzung Kartoffelstärke-Tramadol*HCl

Die Freisetzung der Extrudate erfolgte analog 4.1.1.4.1.1.

Tramadolhaltige Kartoffelstärkeextrudate setzen den Wirkstoff innerhalb von 22-24 Stunden vollständig frei. Die Extrudate besitzen einen sehr hohen Retardierungseffekt.

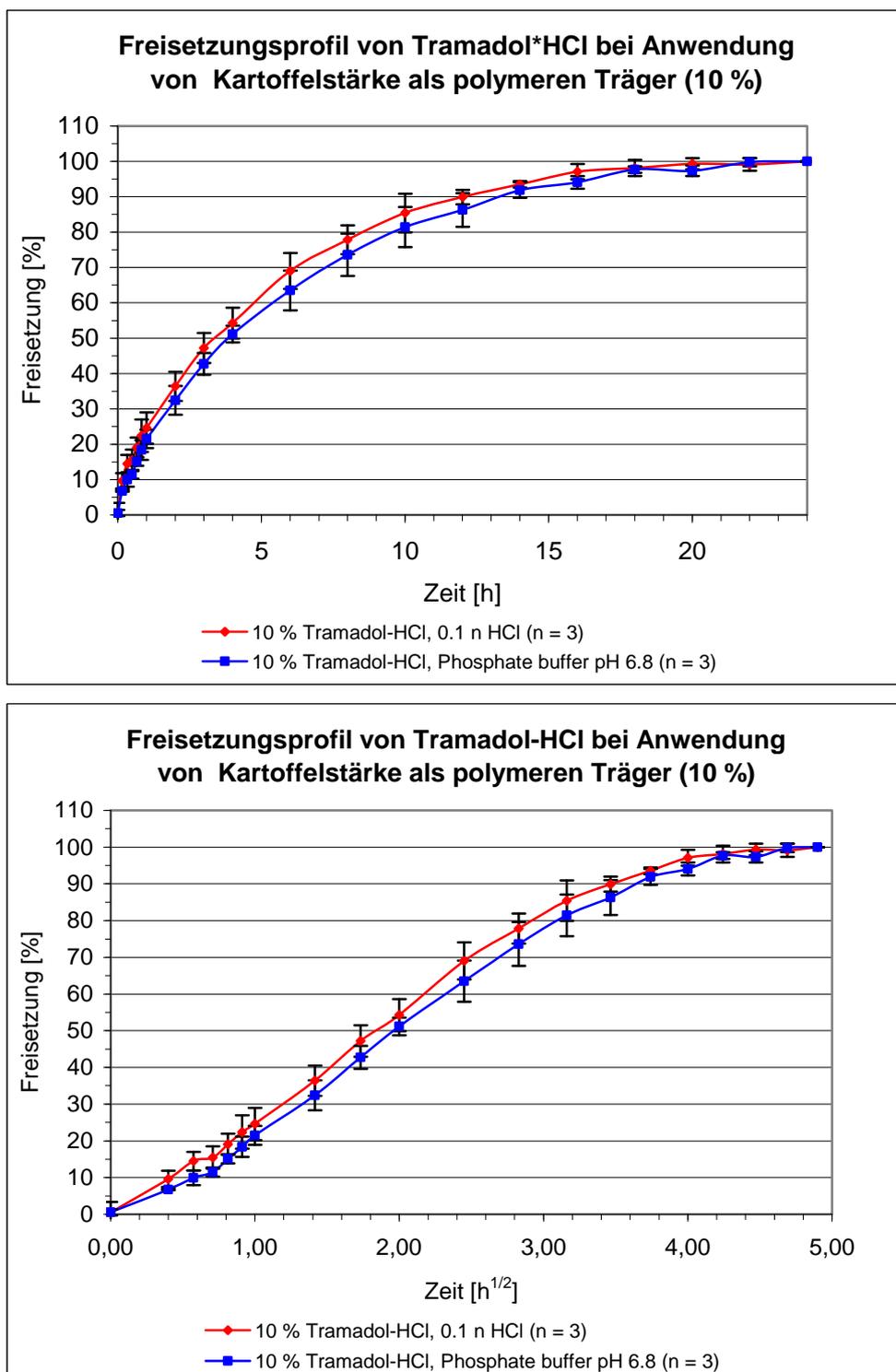


Abb. 4.51 Freisetzungprofil: Kartoffelstärke-Tramadol-Extrudat Ch. Bez. 250805e

4.1.1.4.1.3 Eurylon[®]-Tramadol*HCl

Die Hochamylosemaisstärke Eurylon[®] wurde unter analogen Extrusionsparametern extrudiert: Einzug 66 °C, Zylinder 85 °C, Düsensegment 95 °C, Schneckendrehgeschwindigkeit 100 U/min. Die Fülltrichtereinstellung betrug 4,5, die Wirkstoffbeladung lag wiederum bei 10 %. Die Strangaufweitung fiel, wie für Eurylon[®] typisch, sehr gering aus. Die Stärke läßt sich ausgesprochen gut unter den oben genannten Bedingungen zu einem amorphen Produkt verarbeiten. Tabelle 4.17 liefert eine Übersicht der Extrudateigenschaften.

Charge	Wirkstoff-	Wasser-	Extrusions-		Strangauf-	SME	Wasser-	Tg
	zusatz	zusatz	geschwindigkeit	geschwindigkeit				
	[%]	[%]	[g/Min]	[cm/Min]		[kJ/kg]	[%]	[°C]
240805c	10	10	12,7	44	1,02	168	10,7	73

Tab. 4.17 Eigenschaften des tramadolhaltigen Extrudates auf Eurylon[®]basis



Abb. 4.52 Eurylon[®]-Tramadol-Extrudat Ch. Bez. 240805c

Die Extrudate weisen die für Eurylon[®]-Produkte typische Gelbfärbung auf. Des Weiteren ist eine leichte Haifischhaut sichtbar. Die Glasübergangstemperatur befindet sich leicht unterhalb der des entsprechenden Placeboextrudates. Wie unter Punkt 2.3.5 beschrieben, senken Mischungspartner mit einer niedrigeren Glasübergangstemperatur (Tg) als das Polymer die Gesamt Tg ab. In diesem Fall bewirkt der Zusatz von Tramadol*HCl eine leichte Reduzierung aufgrund seines Weichmachereffektes und seiner niedrigen Tg von 50 °C. Der amorphe Zustand wird im Röntgendiffraktogramm deutlich (s. Abb. 4.49).

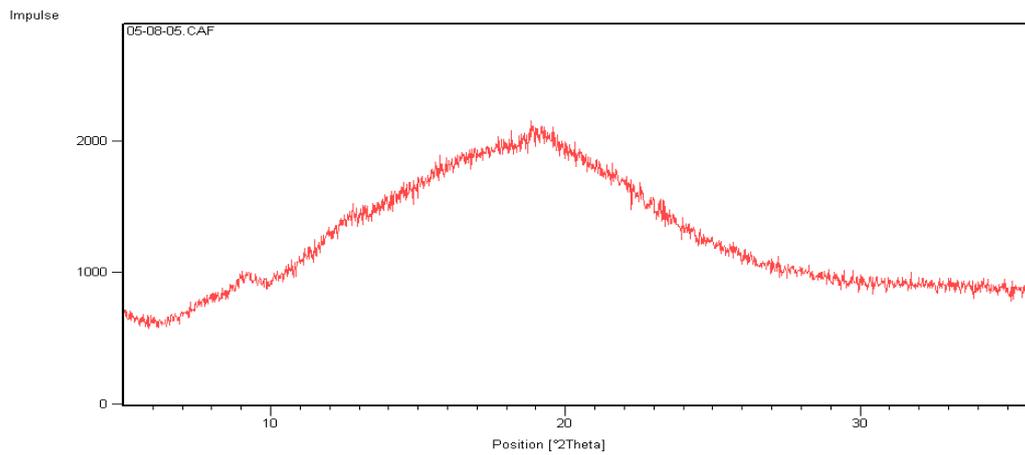


Abb. 4.53 Röntgenweitwinkeldiffraktogramm von Eurylon[®]-Tramadol-Extrudat Ch. Bez. 240805c

4.1.1.4.1.3.1 Freisetzung Eurylon[®]-Tramadol*HCl

Eurylon[®]-Extrudate, die mit Tramadol*HCl beladen wurden, setzen den Wirkstoff innerhalb von 13-15 Stunden und damit verhältnismäßig schnell frei (s. Abb. 4.53).

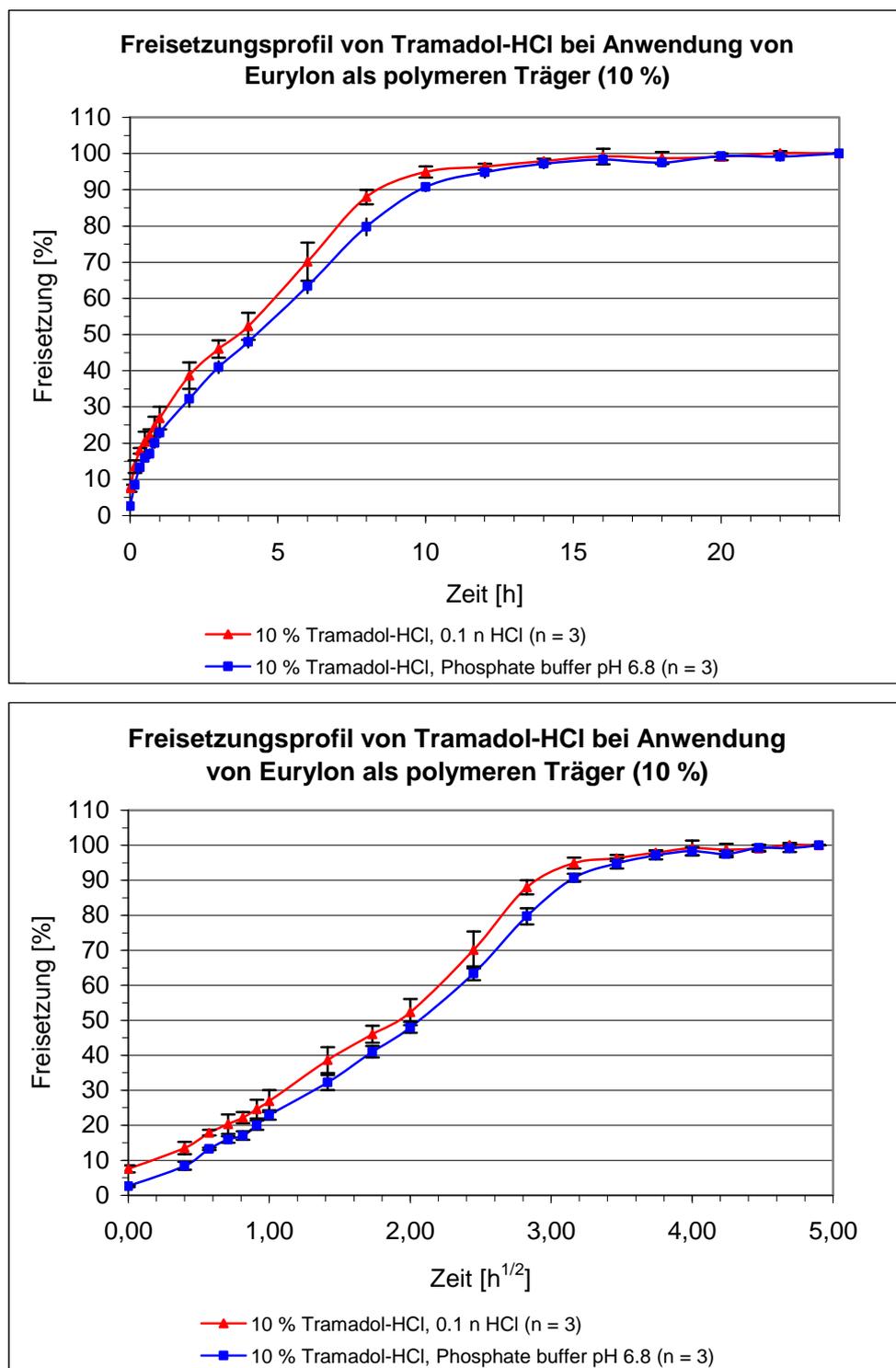


Abb. 4.54 Freisetzungsprofil: Eurylon[®]-Tramadol-Extrudat Ch. Bez. 240805c

4.1.1.4.1.4 Waxily[®] 200-Tramadol*HCl

Als ein Vertreter der amylosefreien Stärken wurde Wachsmaisstärke verwendet. Der Extruder wurde für die Extrusion von Wachsmaisstärke-Tramadol*HCl Mischungen unter gleichen Bedingungen gefahren wie bei den anderen Stärken, um eine möglichst hohe Vergleichbarkeit zu gewährleisten. Die Strangaufweitung liegt mit einem Wert von 1,04 oberhalb der Ausdehnung wirkstoffhaltiger Eurylon[®]-Extrudate. Jedoch besitzt sie einen Wert, der immer noch sehr gering ist. Genaue Angaben der Eigenschaften sind in Tabelle 4.18 aufgelistet.

Charge	Wirkstoff-	Wasser-	Extrusions-		Strangauf-	SME	Wasser-	T _g
	zusatz	zusatz	geschwindigkeit	geschwindigkeit				
	[%]	[%]	[g/Min]	[cm/Min]		[kJ/kg]	[%]	[°C]
250805a	10	10	13,4	47	1,04	136	11,2	73

Tab. 4.18 Eigenschaften des tramadolhaltigen Extrudates auf Waxilys[®] 200basis



Abb. 4.55 Waxilys[®] 200-Tramadol-Extrudat Ch. Bez. 250805a

Das Wachsmaisstärkeextrudat weist ein für Extrudate, die auf dieser Stärke basieren, typisches milchig trübes Weiß auf. Bei rascher Trocknung treten Trockenrisse auf (s. Abb. 4.50). Der mechanische Energieeintrag und die resultierende Glasübergangstemperatur sind der wirkstoffhaltigen Eurylon[®]-Extrudate ähnlich. Der Weichmachereffekt des gelösten Tramadol*HCl sorgt für eine Glasübergangstemperaturreduzierung von 15 °C im Vergleich zu dem entsprechenden Placebo. Das Röntgendiffraktogramm weist das typische Halo für amorphe Substanzen auf.

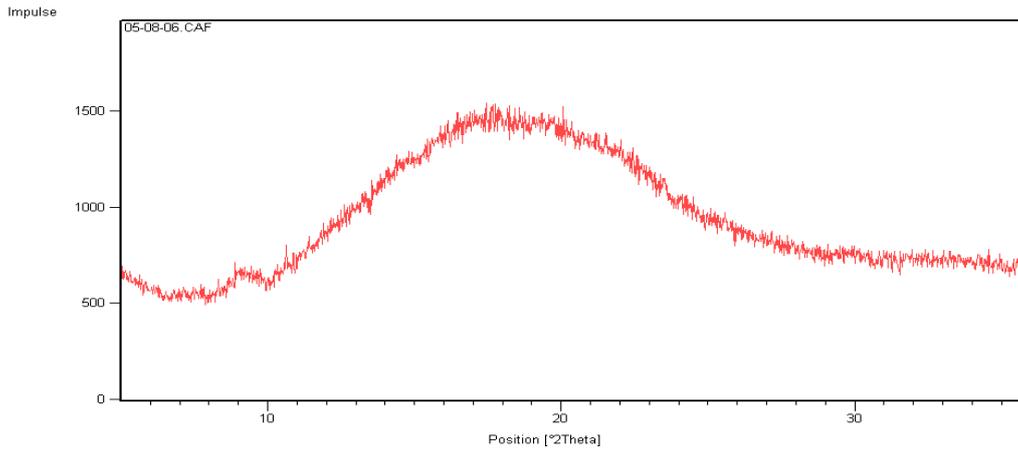


Abb. 4.56 Röntgenweitwinkeldiffraktogramm von Waxilys® 200stärke-Tramadol-Extrudat Ch. Bez. 250805a

4.1.1.4.1.4.1 Waxily® 200-Tramadol*HCl

Die Freisetzungsgeschwindigkeit ist bei Wachsmaisstärke mit 10-12 Stunden am höchsten. Die Extrudate weisen somit eine geringere Retardierung auf (s. Abb. 4.56).

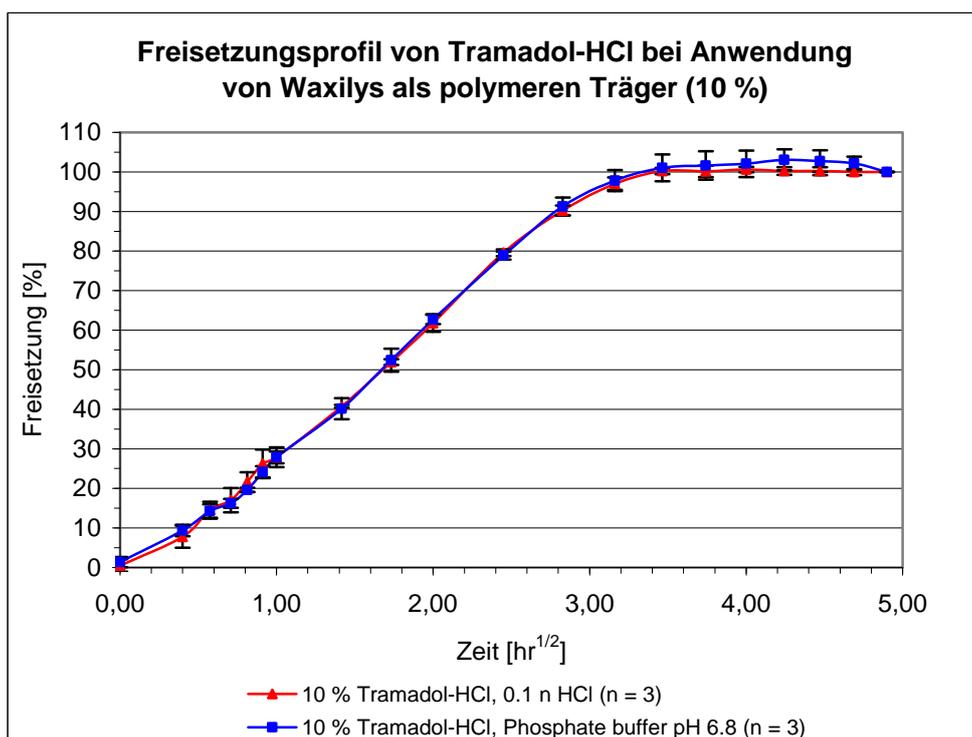
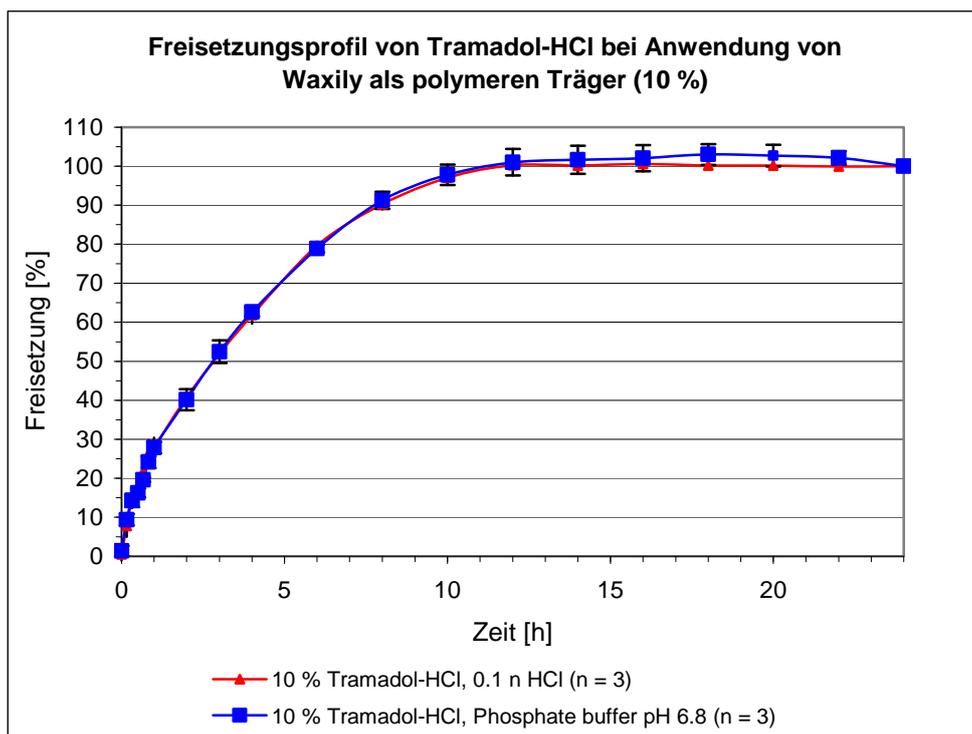


Abb. 4.57 Freisetzungsprofil: Waxily[®]-Tramadol-Extrudat Ch. Bez. 250805a

4.1.1.4.1.5 Erbsenstärke-Tramadol*HCl

Neben den bereits genannten Stärken wurde für die 10 % wirkstoffhaltigen Extrudate die Erbsenstärke von Roquette genutzt, um eine weitere Hochamylosestärke auf ihre Extrudierbarkeit hin zu untersuchen. Ihr zukünftiger Einzug in das Europäische Arzneibuch macht aus dieser Stärke eine interessante Alternative. Folgende Einstellungen wurden für die Extrusion genutzt: Einzug 66 °C, Zylinder 85 °C, Düsensegment 95 °C, Schneckenfrequenz 100 U/min, Düsendurchmesser 5 mm. Die Vormischung wurde mit einer Fülltrichtereinstellung von 4,5 zudosiert, um ein amorphes Produkt zu generieren. Wichtige Extrudatkennzahlen sind in Tabelle 4.19 aufgeführt.

Charge	Wirkstoff-	Wasser-	Extrusions-		Strangauf-	SME	Wasser-	T _g
	zusatz	zusatz	geschwindigkeit	geschwindigkeit				
	[%]	[%]	[g/Min]	[cm/Min]		[kJ/kg]	[%]	[°C]
250805c	10	10	13,9	38	1,14	348	10,8	70

Tab. 4.19 Eigenschaften des tramadolhaltigen Extrudates auf Erbsenstärkebasis

Tramadolhaltige Erbsenstärkeextrudate (10 %) weisen eine recht hohe Strangaufweitung auf. Die Färbung ist dunkelgelblich und die Oberflächenrauigkeit ähnlich ausgeprägt wie bei Einsatz der Kartoffelstärke. Bei Trocknung bilden die Produkte keinerlei Trockenrisse (s. Abb. 4.52).



Abb. 4.58 Erbsenstärke-Tramadol-Extrudat Ch. Bez. 250805c

Bei Wirkstoffzusätzen von 10 % ließ sich die Erbsenstärke recht gut verarbeiten. Das Ausbleiben kristalliner Nester wird durch das ausgeprägte Halo im Röntgendiffraktogramm bestätigt.

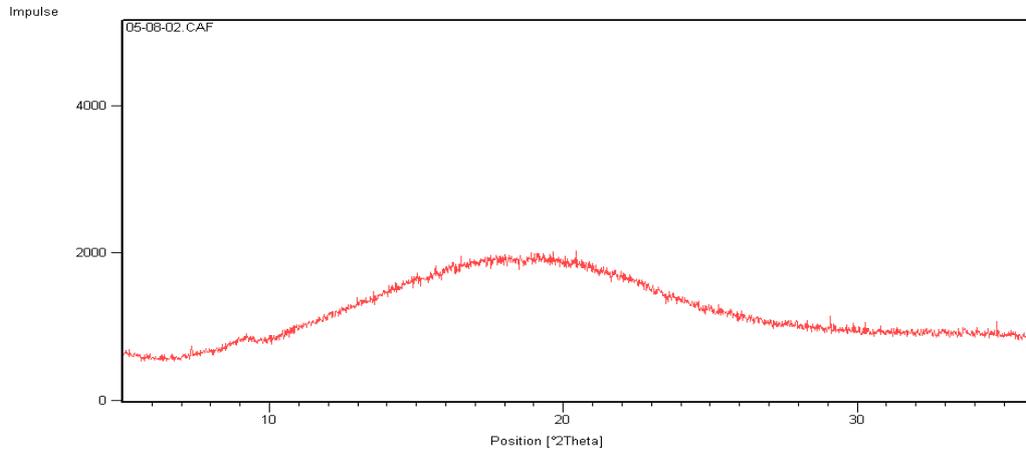


Abb. 4.59 Röntgenweitwinkeldiffraktogramm von Erbsenstärke-Tramadol-Extrudat Ch. Bez. 250805c

4.1.1.4.1.5 Freisetzung Erbsenstärke-Tramadol*HCl

Erbsenstärkeextrudate ermöglichen die Freisetzung über einen Zeitraum von 14-16 Stunden und weisen damit einen ähnlichen Retardierungseffekt wie auf Eurylon[®] basierende Extrudate mit einem Wirkstoffanteil von 10 % auf. Erbsenstärke besitzt einen Retardierungseffekt, der zwischen Kartoffelstärke und Wachsmaisstärke liegt.

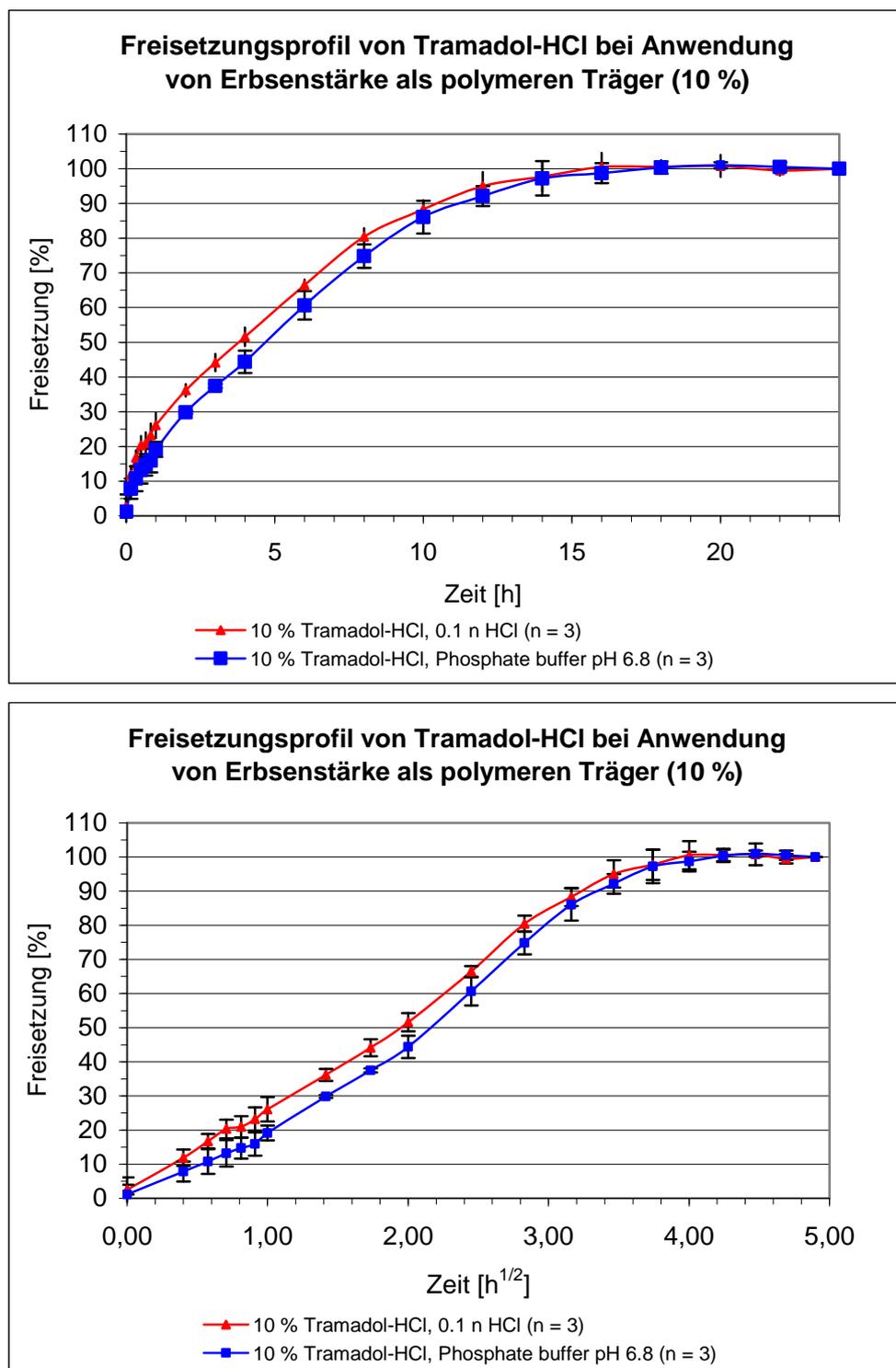


Abb. 4.60 Freisetzungprofil: Erbsenstärke-Tramadol-Extrudat Ch. Bez. 250805c

4.1.1.4.1.6 Wasseraufnahme der Extrudate mit einem Wirkstoffgehalt von 10 %

Die hergestellten Extrudate wurden nach einer Lagerungszeit von etwa einem Monat unter Klimazone II Bedingungen für die Versuche in etwa 500 mg große Stücke geschnitten ($Masse_{trocken}(t)$). Für die Beobachtung der Quellung in mehreren Zeitabständen wurden spezielle Drahtkörbe angefertigt, in die das Extrudat eingebracht werden konnte. Diese wurden jeweils kurz in Wasser getaucht, mit einem Papiertuch von anhaftendem Oberflächenwasser befreit und gewogen. Um möglichst genaue Werte zu erhalten, wurde dieser Vorgang jeweils 10x durchgeführt und der Mittelwert notiert. Die Quellung fand in einer Blattrührer-Apparatur PTW S der Firma Pharmatest GmbH (Hainburg, Deutschland) statt. Die Extrudate quollen in je 900 mL Medium (0,1 N HCl oder Phosphatpuffer pH 6,8 bei $37 \text{ °C} \pm 0,5 \text{ °C}$ und 50 UpM. Nach festgelegten Zeitintervallen (0,5 h; 1 h; 1,5 h; 3 h; 4,5 h; 6,5 h; 24 h) wurden die Extrudate samt Drahtkorb entnommen und vorsichtig mit Zellstofftüchern von anhaftendem Oberflächenwasser befreit und dreimal ausgewogen. Die Masse des gequollenen Extrudates ergibt sich aus: Masse Drahtkorb mitsamt des Extrudates – Masse des Drahtkorbes = $Masse_{nass}(t)$. Die Berechnung des prozentualen Wassergehalts zur Zeit t ($Wassergehalt(t)$) erfolgte nach folgender Gleichung:

$$Wassergehalt(t) = \text{Fehler! Textmarke nicht definiert.} \cdot \frac{Masse_{nass}(t) - Masse_{trocken}(t)}{Masse_{trocken}(t)} \times 100 \%$$

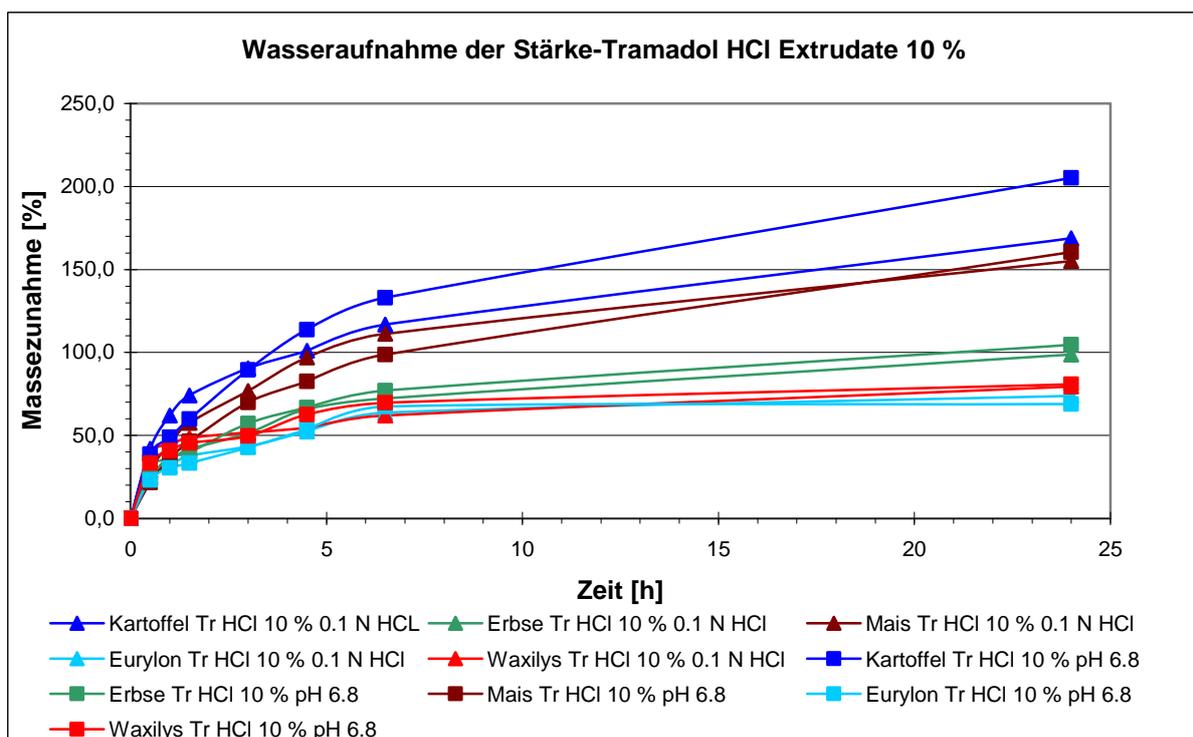


Abb. 4.61 Wasseraufnahme der 10 % tramadolhaltigen Extrudate

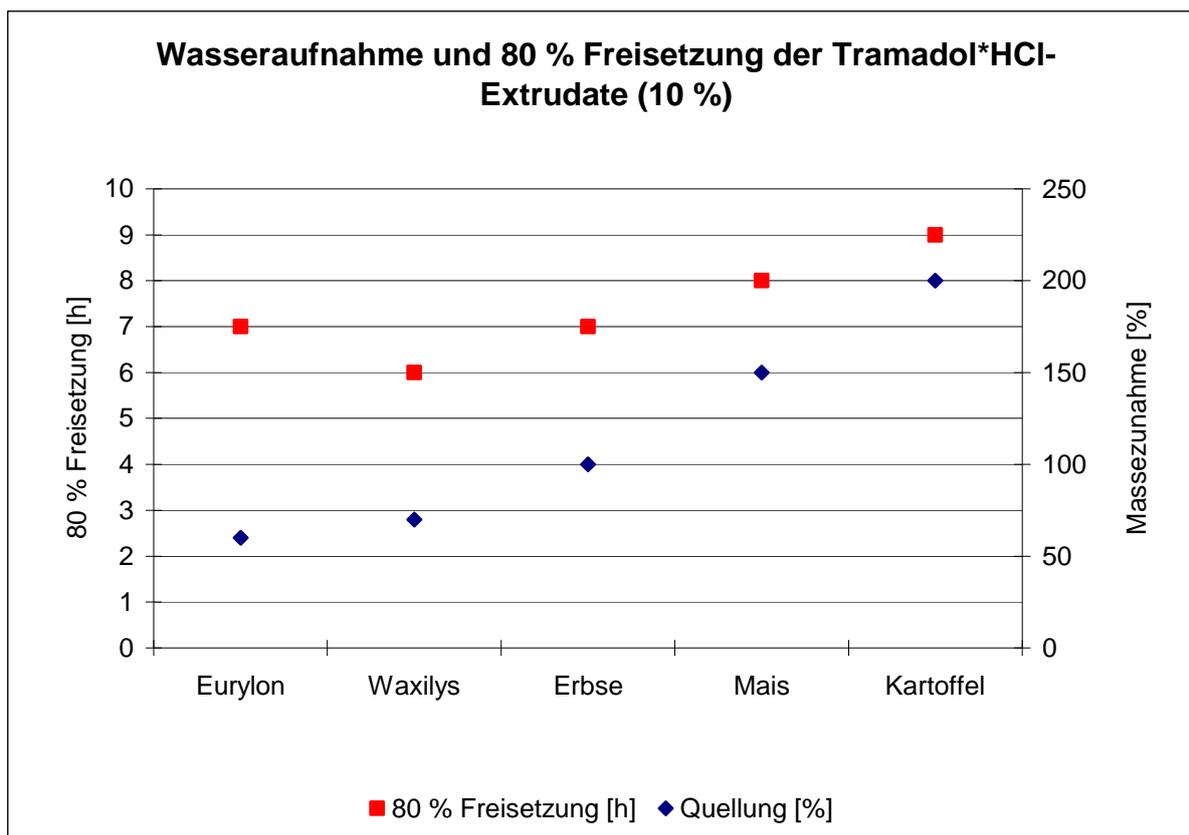


Abb. 4.62 Wasseraufnahme und 80 % Freisetzung der Tramadol*HCl-Extrudate 10 %

Die Wasseraufnahmefähigkeiten der Extrudate können mit ihrer Retardierung in Zusammenhang gebracht werden (s. Abb. 4.62). So steigt die Retardierung wie folgt an: Waxilys[®] < Eurylon[®] < Erbse < Mais < Kartoffel. Das Wasseraufnahmevermögen bietet ein ähnliches Bild, wobei der Unterschied Waxilys[®] – Eurylon nur marginal ist: Eurylon[®] < Waxilys[®] < Erbse < Mais < Kartoffel. Bei Eurylon[®] und Wachsmaisstärkeextrudaten nimmt die Wasseraufnahme recht schnell einen konstanten Wert an, der darauf hinweist, daß die Quellung dieser Extrudate abgeschlossen ist. Der Quellprozeß bildet eine Gelmatrix, die um so dicker wird, je mehr Wasser das Extrudat aufnehmen kann. Hinzu kommt, daß sie die Eindringgeschwindigkeit des Wassers zum anfangs noch vorhandenen trockenen Matrixkern abbremst. Wie unter Freichel O.L., 2002 beschrieben, führen nichterodierende Polymermatrixsysteme zu einer diffusionskontrollierten Freisetzung. Im Falle der amorphen Stärkematrix liegt ein Hydrogel-Gerüst vor, das aufgrund seiner Quervernetzung und Kompaktheit einen unlöslichen Gelkörper bildet, der nach einer Fickschen Diffusion freisetzt. Bei Matrixsystemen, bei denen die von außen nach innen fortschreitende Hydratation der Polymerketten schneller abläuft als die Diffusion der Arzneimoleküle aus dem entstehenden

Gel, findet man Freisetzungen ähnlich dem Wurzel Zeitgesetz nach Higushi und kann somit folgendermaßen beschrieben werden:

Lösungsmatrix:
$$Q = 2 \cdot F \cdot C_Q \cdot \sqrt{\frac{D \cdot t}{\pi}}$$

Suspensionsmatrix:
$$Q = F \cdot \sqrt{D \cdot C_S \cdot (2 \cdot C_Q - C_S) \cdot t}$$

Q = freigesetzte Arzneistoffmenge zur Zeit t

F = Freisetzungsoberfläche

D = Diffusionskoeffizient des Arzneistoffs im gequollenen Polymer

C_Q = Arzneistoffkonzentration in der Quellungszone vor der Diffusionsschicht

C_S = Sättigungskonzentration in der Quellungszone vor der Diffusionsschicht

4.1.1.4.1.7 Zusammenfassung der Versuchsreihen

Bei einer Wirkstoffbeladung von 10 % Tramadol*HCl ließen sich die festen Lösungen am Brabender Einschneckenextruder leicht herstellen. Das Erscheinungsbild der Extrudate ähnelt sehr den Extrudaten auf Phenazonbasis. Bei Vergleich der Strangaufweitungen der Produkte fällt auf, daß die Abnahme ähnlich stark ausfällt wie für die phenazonhaltigen Extrudate. Die Abnahme der Viskosität aufgrund des Weichmachereffektes des Wirkstoffzusatzes wird ebenfalls in einer Abnahme der SME und der Tg deutlich. Nur die auf Erbsenstärke basierenden Extrudate weisen eine unwesentliche Abnahme der SME auf. Um den Energieeintrag auf einem ausreichend hohen Niveau trotz abnehmender Scherbeanspruchung zu halten, wurde auch in diesem Fall die Extrusionsgeschwindigkeit etwas reduziert, so daß der thermische Energieeintrag durch die langsamere Passage erhöht wird. Die Glasübergangstemperatur beläuft sich auf einem ähnlichen Niveau wie das der phenazonhaltigen Extrudate. Sie schwankt in einem Bereich von 70-73 °C. Ein Blick auf die Röntgendiffraktogramme der Extrudate bestätigt deren amorphen Zustand. Die Herstellung einer festen Lösung konnte somit erfolgreich durchgeführt werden.

Stärke	Charge	Tramadol-	Wasser-	Extrusions-		Strangauf-	SME	Wasser-	Tg
		zusatz	zusatz	geschwindigkeit	geschwindigkeit				
		[%]	[%]	[g/Min]	[cm/Min]		[kJ/kg]	[%]	[°C]
Mais	230805a	10	10	10,9	35	1,04	177	11,5	70
Kartoffel	250805e	10	10	13,3	34	1,20	122	11,0	73
Eurylon®	240805c	10	10	12,7	44	1,02	168	10,7	73
Waxilys®	250805a	10	10	13,4	47	1,04	136	11,2	73
Erbse	250805c	10	10	13,9	38	1,14	348	10,8	70

Tab. 4.20 Eigenschaften der tramadolhaltigen Extrudate

Eine Übersicht einiger Qualitätsparameter ist in Tabelle 4.21 aufgeführt.

Stärke	Färbung	Extrudierbarkeit mit 10 % Tramadol	Strangauf- weitung	Trockenrisse vorhanden	Tg [°C]
Mais	milchig	sehr gut	sehr gering	ja	70
Kartoffel	milchig	gut	mittel	nein	73
Eurylon®	gelb	sehr gut	sehr gering	nein	73
Waxilys®	weiß	gut	sehr gering	ja	73
Erbse	klar	sehr gut	gering	nein	70

Tab. 4.21 Eigenschaften der tramadolhaltigen Extrudate

4.1.1.4.2 Extrusion mit 20 % Wirkstoffanteil

Im zweiten Teil wurden für die Untersuchungen der Beladungsmöglichkeiten der Extrudate auch höhere Wirkstoffkonzentrationen als 10 % genutzt, um die Nutzung höherer Wirkstoffkonzentrationen auf den Extrusionsprozeß zu untersuchen. Die Untersuchungen wurden wiederum mit Hilfe von fünf verschiedenen nativen Stärken durchgeführt. Der Einfluß des Zusatzes von 20 % Tramadol*HCl als Modellarzneistoff auf die Prozeßbedingungen wurde mit denen der 10 % wirkstoffhaltigen Extrudate verglichen. Die zu analysierenden Parameter beinhalten die gleichen Faktoren wie bei den beladenen Extrudaten unter 4.1.1.4.1.

4.1.1.4.2.1 Maisstärke-Tramadol*HCl

Mit 20 % Tramadol*HCl beladene feste Lösungen auf Maisstärkebasis wurden unter den in Punkt 4.1.1.4.1 aufgeführten Prozeßparametern extrudiert, wobei ein Wasserzusatz von 15 % erfolgte. Die Extrusionsgeschwindigkeit wurde so gewählt, daß ein möglichst amorphes

Produkt entsteht. Die Fülltrichtereinstellung betrug hierfür 4,5. Da die Prozeßzeiten aufgrund des zunehmenden Weichmachereffektes und des höheren Wirkstoff und Wasseranteils weiter abnehmen, wurde die Extrusionsgeschwindigkeit weiter reduziert. Die Strangtemperatur bei Passieren der Düse wurde mittels einer Infrarot-Pistole (Quicktemp 860-T3, Testo, Altstaedten GmbH, Frechen) gemessen. In Tabelle 4.22 sind einige der Extrudateigenschaften aufgelistet. Der mechanische Energieeintrag nimmt aufgrund des abnehmenden Drehmoments bei den 20 % wirkstoffhaltigen Extrudaten sehr stark ab (s. Tab. 4.22). Die Produkttemperatur befindet sich deutlich unterhalb 100 °C, aber immer noch oberhalb der Verkleisterungstemperatur der genutzten Stärke.

Charge	Wirkstoff-	Wasser-	Extrusions-		Strangauf-	SME	Wasser-	Tg	Strang-
	zusatz	zusatz	geschwindigkeit	geschwindigkeit					
	[%]	[%]	[g/Min]	[cm/Min]		[kJ/kg]	[%]	[°C]	[°C]
070206b	20	15	8,4	32	1,0	33	8,2	67	78-82

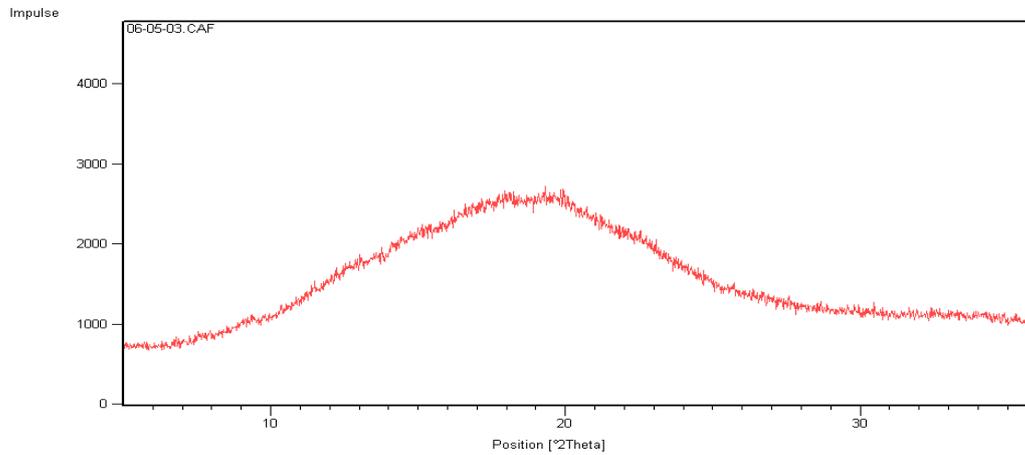
Tab. 4.22 Eigenschaften der tramadolhaltigen Extrudate auf Maisstärkebasis

Auf Maisstärke basierende 20 % wirkstoffhaltige Extrudate weisen keinerlei Strangaufweitung auf und besitzen eine gelblich trübe Färbung. Getrocknete Extrudatstränge härten nach und sind leicht brüchig. Die Extrusionsgeschwindigkeit von 8,4 g/Min reicht aus, um ein amorphes Produkt herzustellen. Die Glasübergangstemperatur wird durch den Wirkstoffzusatz nur geringfügig herabgesetzt und liegt mit 67 °C immer noch deutlich oberhalb Körpertemperatur.



Abb. 4.63 Maisstärke-Tramadol-Extrudat Ch. Bez. 070206b

Maisstärke bei Zusatz von 20 % Tramadol*HCl ließ sich befriedigend zu amorphen Produkten verarbeiten. Das Röntgendiffraktogramm zeigt keinerlei scharf abgegrenzte Peaks, die auf kristallines Tramadol hinweisen (s. Abb. 4.61).



Tab. 4.64 Röntgenweitwinkeldiffraktogramm von Maisstärke-Tramadol-Extrudat Ch. Bez. 070206b

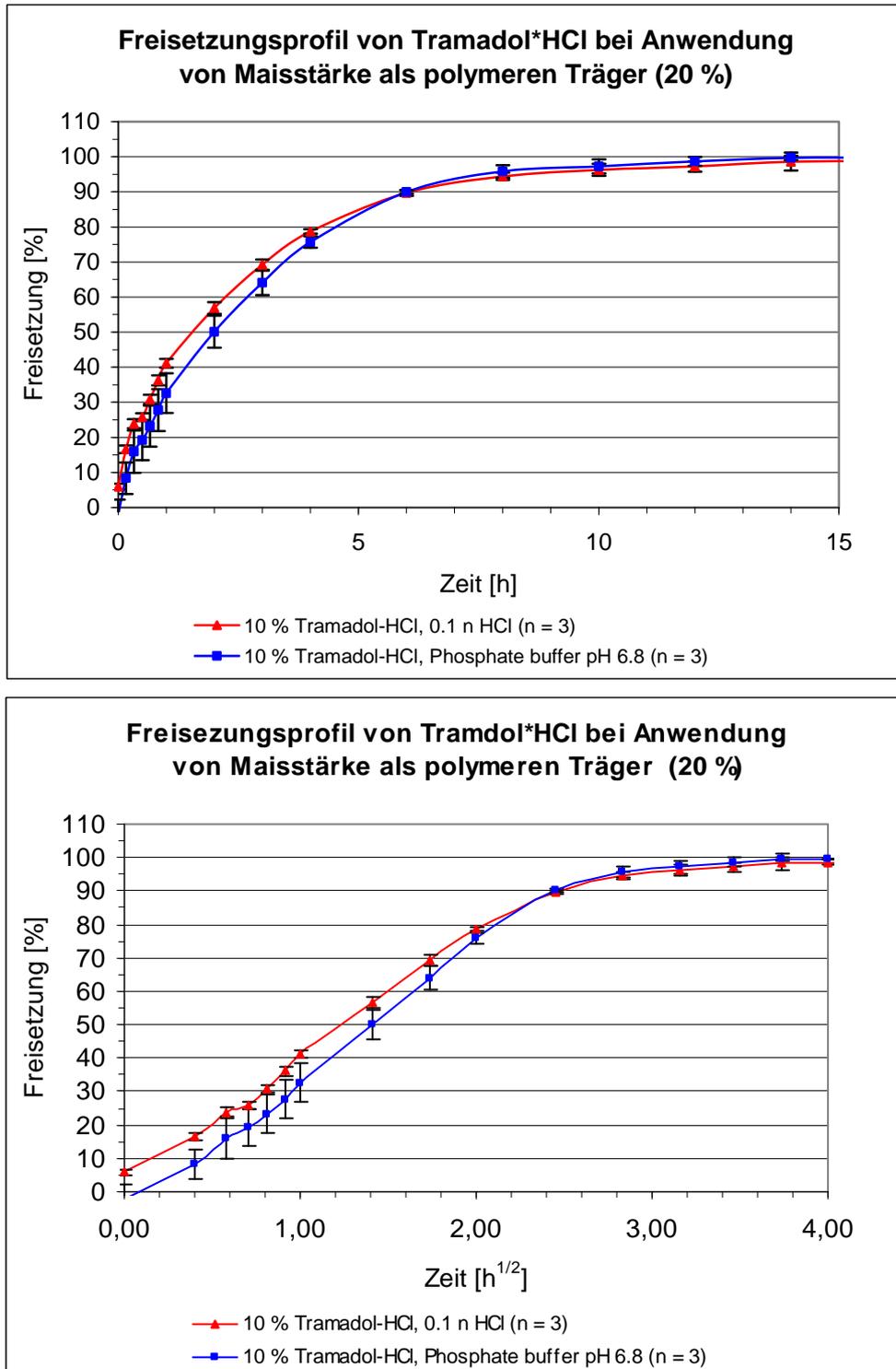


Abb. 4.65 Freisetzungprofil: Maisstärke-Tramadol-Extrudat Ch. Bez. 070205b

Anhand Abbildung 4.62 kann man deutlich erkennen, daß sich die Freisetzungsgeschwindigkeit bei Anwendung einer höheren Wirkstoffbeladung, wie zu erwarten war, deutlich erhöht. Das Extrudat setzt den Wirkstoff nun nicht mehr innerhalb von 18-20 Stunden, sondern innerhalb von 8-11 Stunden frei. Der Retardierungseffekt nimmt deutlich ab.

4.1.1.4.2.2 Kartoffelstärke-Tramadol*HCl

Auf Kartoffelstärke basierende 20 % tramadolhaltige Extrudate wurden analog den auf Maisstärke basierenden hergestellt. Die ursprünglich von den Placeboextrudaten bekannte sehr hohe Strangaufweitung verringert sich mit dem Wirkstoffeinsatz aufgrund des Weichmachereffektes des Wirkstoffes und des zugesetzten Wasseranteils beträchtlich. Der hydrophile Wirkstoff steigert die molekulare Beweglichkeit der Stärkemoleküle, so daß die Scherbeanspruchung vor Düsenaustritt abnimmt. Hinzu kommt der für die Extrusion genutzte leicht größere Wasseranteil von 15 %. Beide Faktoren führen zu einem Extrudat, das nahezu keinerlei Strangaufweitung mehr besitzt. Die Dosierung wurde mit den gleichen Einstellungen wie unter 4.1.1.4.2.1 durchgeführt. Um die genaue Strangtemperatur am Düsenausgang zu erfassen, wurde diese wiederum mit einer Infrarot Pistole gemessen. Die exakten Extrudateigenschaften werden in Tabelle 4.23 aufgeführt.

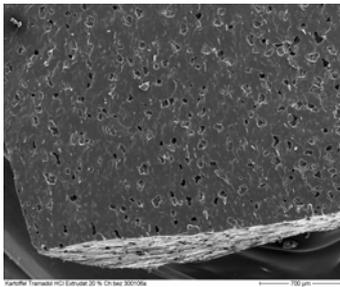
Charge	Wirkstoff-	Wasser-	Extrusions-		Strangauf-	SME	Wasser-	Tg	Strang-
	zusatz	zusatz	geschwindigkeit	geschwindigkeit					
	[%]	[%]	[g/Min]	[cm/Min]		[kJ/kg]	[%]	[°C]	[°C]
300106a	20	15	11,9	39	1,02	67	8,7	55	77-81

Tab. 4.23 Eigenschaften der tramadolhaltigen Extrudate auf Kartoffelstärkebasis

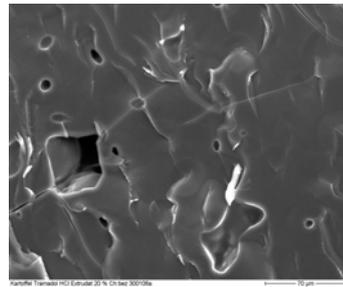
Kartoffelstärkeextrudate mit einem Wirkstoffanteil von 20 % ließen sich gut mit den gewählten Extrusionsparametern verarbeiten. Aus Tabelle 4.23 wird die sehr geringe Strangaufweitung von 1,02 im Vergleich zu der des Placebos mit 1,50 deutlich. Die SME sinkt aufgrund der schon erwähnten Weichmachereffekte des Wirkstoffes und des leicht erhöhten Wasseranteils sehr deutlich auf einen Wert von 67 kJ/kg ab. Auch spielt die fehlende Eigenviskosität des 20 % Wirkstoffanteils eine Rolle. Die weißlich ausgeprägte Färbung des Extrudates entstammt Mikroluftblasen innerhalb des Extrudates (s Abb. 4.64) und beruht nicht auf kristallinen Wirkstoffnestern (s. Abb. 4.65).



Abb. 4.66 Kartoffelstärke-Tramadol-Extrudat Ch. Bez. 300106a



40x Vergrößerung



400x Vergrößerung

Abb. 4.67 Rasterelektronische Aufnahmen: Kartoffelstärke-Tramadol-Extrudat Ch. Bez. 300106a

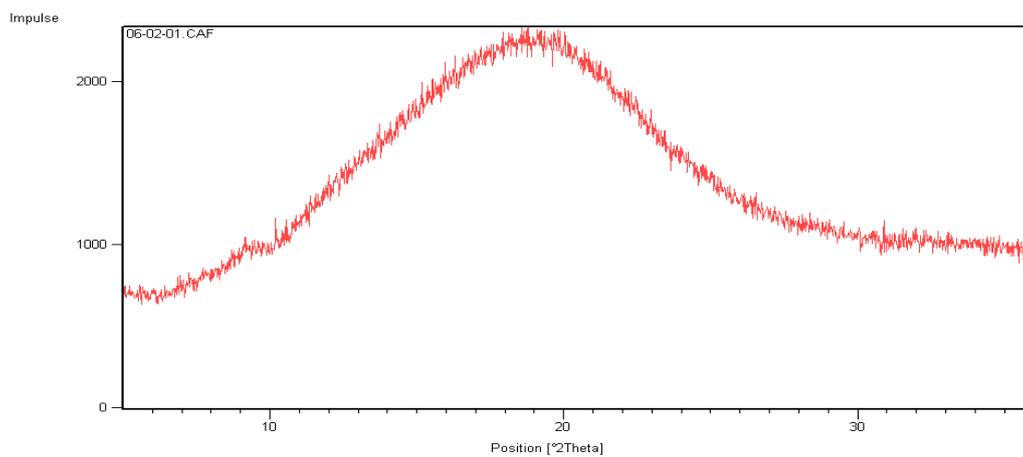


Abb. 4.68 Röntgenweitwinkeldiffraktogramm von Kartoffelstärke-Tramadol-Extrudat Ch. Bez. 300106a

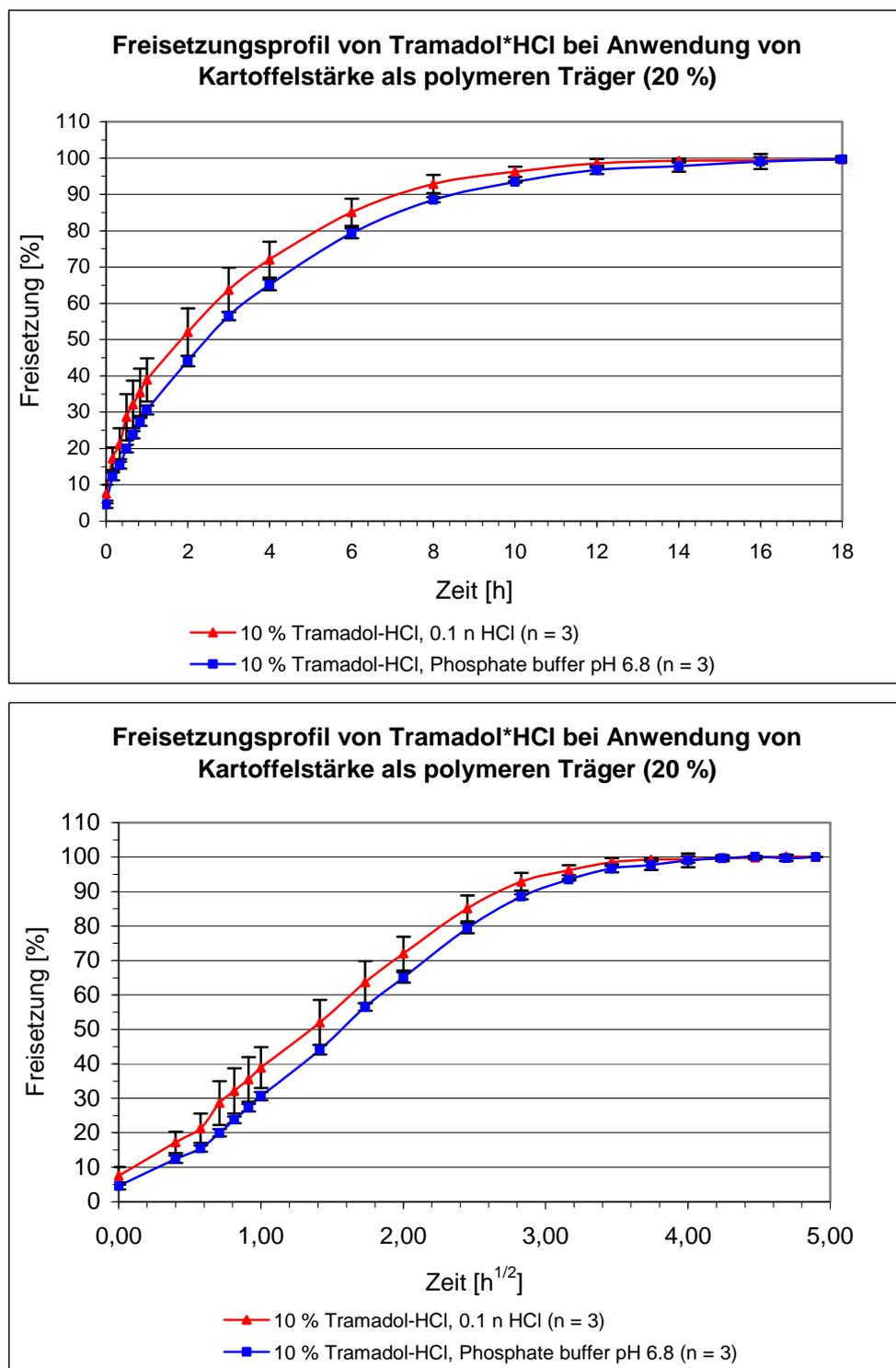


Abb. 4.69 Freisetzungprofil: Kartoffelstärke-Tramadol-Extrudat Ch. Bez. 300106a

Auch bei den mit 20 % Wirkstoff beladenen Extrudaten auf Kartoffelstärke wird der Rückgang der Retardierung sichtbar. Der Wirkstoff wird nun innerhalb von 10-13 Stunden anstelle von 22-24 Stunden freigesetzt. Die Freisetzung erfolgt nahezu nach einem Wurzel-Zeit Gesetz (s. Abb. 4.66).

4.1.1.4.2.3 Eurylon[®] -Tramadol*HCl

Hochamylosemaisstärke wurde unter Einsatz des erhöhten Wirkstoffzusatzes von 20 % extrudiert. Hierfür wurde Eurylon[®] unter den gleichen Bedingungen extrudiert wie die Maisstärke unter 4.1.1.4.2.1. Hochamylosemaisstärke ließ sich gut unter den genannten Extrusionsbedingungen zu amorphen Produkten ohne Strangaufweitung verarbeiten. Ihre typische Gelbfärbung und leichte Haifischhautstruktur sind in Abb. 4.67 sichtbar.

Charge	Wirkstoff-	Wasser-	Extrusions-		Strangauf-	SME	Wasser-	Tg	Strang-
	zusatz	zusatz	geschwindigkeit	geschwindigkeit					
	[%]	[%]	[g/Min]	[cm/Min]		[kJ/kg]	[%]	[°C]	[°C]
310106b	20	15	8,6	32	1,0	111	8,3	68	79-83

Tab. 4.24 Eigenschaften der tramadolhaltigen Extrudate auf Eurylon[®]basis

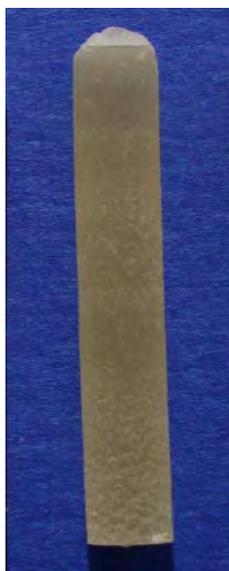


Abb. 4.70 Eurylon[®]-Tramadol-Extrudat Ch. Bez. 310106b

Die Abnahme der SME und der Tg wird auch für Charge 310106b deutlich. Der Durchsatz mußte reduziert werden, um den fehlenden mechanischen Energieeintrag durch eine kürzere Verweilzeit im temperierten Zylinder wieder auszugleichen. Die Extrusionsgeschwindigkeit mit 8,6 g/min liegt auf ähnlich niedrigem Niveau wie bei Maisstärke mit 20 % Wirkstoff. Die Strangtemperatur steigt trotz der längeren Verweilzeit im Extruder nicht auf die Düsensegmenttemperatur von 95 °C an. Somit bleibt die thermische Belastung innerhalb eines akzeptablen Rahmens (d.h. unterhalb 100 °C), so daß es zu keinem Aufpoppen kommt. Ungelöste Wirkstoffnester sind im Röntgendiffraktogramm (s. Abb. 468) nicht sichtbar.

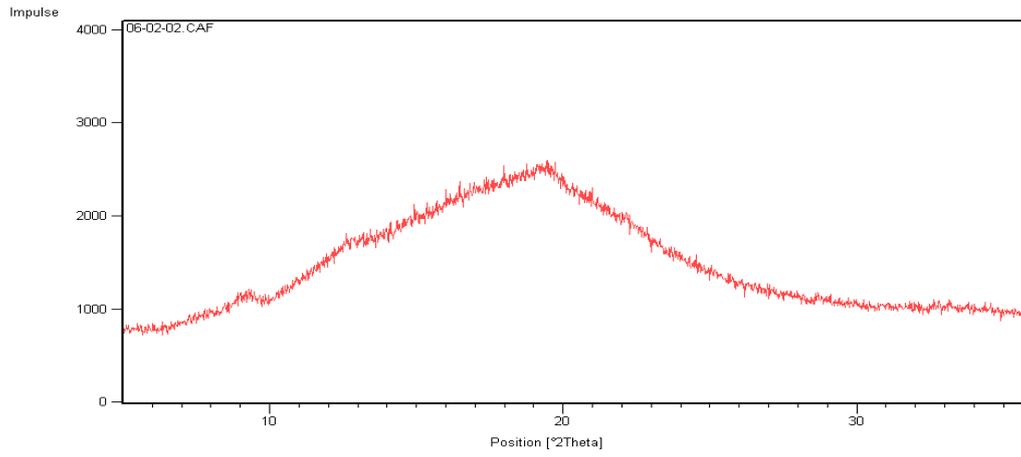


Abb. 4.71 Röntgenweitwinkeldiffraktogramm von Eurylon[®]-Tramadol-Extrudat Ch. Bez. 310106b

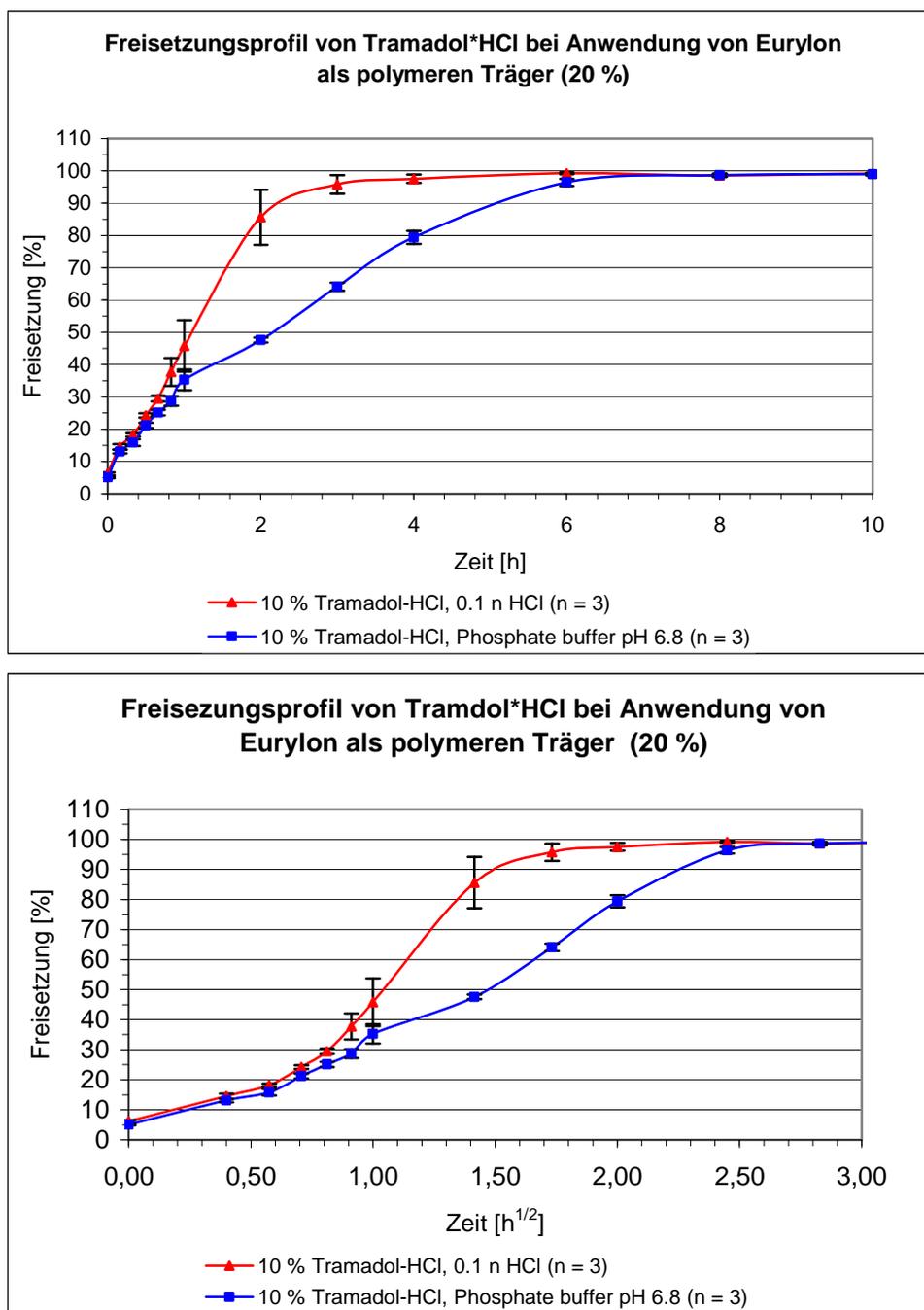


Abb. 4.72 Freisetzungsprofil: Eurylon[®]-Tramadol-Extrudat Ch. Bez. 310106b

Bei der Freisetzung fällt auf, daß Eurylon[®] den Wirkstoff in 0,1 N HCl etwas schneller freisetzt als im Phosphatpuffer pH 6,8. Hydrolytische Eigenschaften der Salzsäure könnten hier eine Rolle spielen. Der Gesamtwirkstoffanteil wird innerhalb einer Zeitspanne von 4-5 Stunden (0,1 N HCl) und 6-7 Stunden (Phosphatpuffer pH 6,8) freigesetzt. Insbesondere im Fall von Eurylon[®] findet eine drastische Beschleunigung der Freisetzung durch den erhöhten Wirkstoffanteil statt. Somit lassen sich mit dieser Art der Formulierung rasche Freisetzen

erzielen. Eine Freisetzung nach Wurzel Zeit ist nur noch ansatzweise vorhanden. Die Freisetzungskinetik besitzt deutliche Abweichungen von dem Wurzel-Zeitgesetz (s. Abb. 4.70).

4.1.1.4.2.4 Waxilys[®] 200-Tramadol*HCl

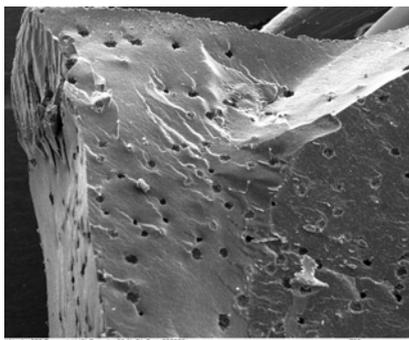
Wachsmaisstärke wurde ebenfalls unter den gleichen Bedingungen wie Maisstärke mit 20 % Wirkstoffzusatz extrudiert, um einen Einblick in die Extrusion von Wachsmaisstärke bei Einsatz des erhöhten Wirkstoffzusatzes zu erhalten. Wachsmaisstärke ließ sich befriedigend unter den genannten Extrusionsbedingungen zu amorphen Produkten ohne Strangaufweitung verarbeiten. Ihre typische gelblich weiße Färbung ist in Abb. 4.70 sichtbar. Die gewonnenen Extrudate zeichnen sich durch eine ausgeprägte Sprödb Brüchigkeit und leichte Haifischhautstruktur aus.

Charge	Wirkstoff-	Wasser-	Extrusions-		Strangauf-	SME	Wasser-	Tg	Strang-
	zusatz	zusatz	geschwindigkeit	geschwindigkeit					
	[%]	[%]	[g/Min]	[cm/Min]		[kJ/kg]	[%]	[°C]	[°C]
090206a	20	15	8,1	31	1,0	51	8,4	64	79-83

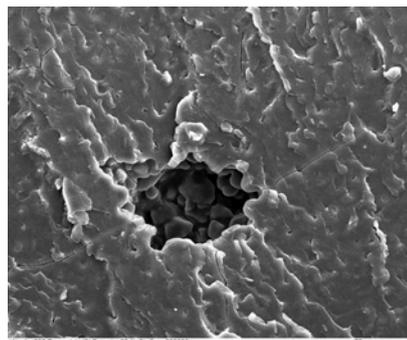
Tab. 4.25 Eigenschaften der tramadolhaltigen Extrudate auf Waxilys[®] 200basis



Abb. 4.73 Waxilys[®] 200-Tramadol-Extrudat Ch. Bez. 090206a



40x Vergrößerung



400x Vergrößerung

Abb. 4.74 Rasterelektronische Aufnahmen eines Wachsmaisstärke-Tramadol-Extrudates Ch. Bez. 090206a

Das Phänomen der SME-Abnahme wird auch bei Charge 090206a deutlich. Die Extrudatkennzahlen ähneln sehr denen auf Eurylon[®]basis. Hier spielen ebenfalls Weichmachereffekte eine große Rolle. Das milchig weiße Aussehen beruht auf eingeschlossenen Luftblasen (s. Abb. 4.71).

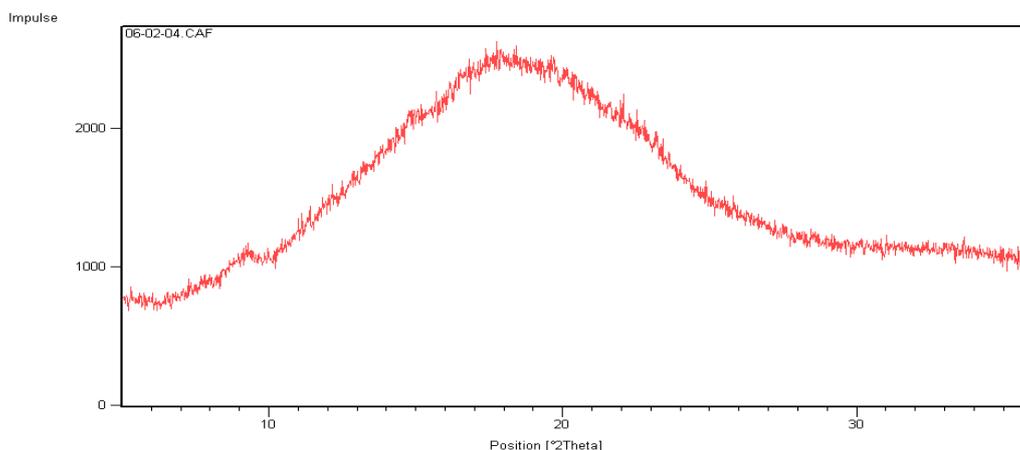


Abb. 4.75 Röntgenweitwinkeldiffraktogramm von Waxyls[®] 200-Tramadol-Extrudat Ch. Bez. 090206a

Das Extrudat ist komplett verglast. Der Peak bei 9 [°2Theta] stammt von dem Aluminiumprobenhalter.

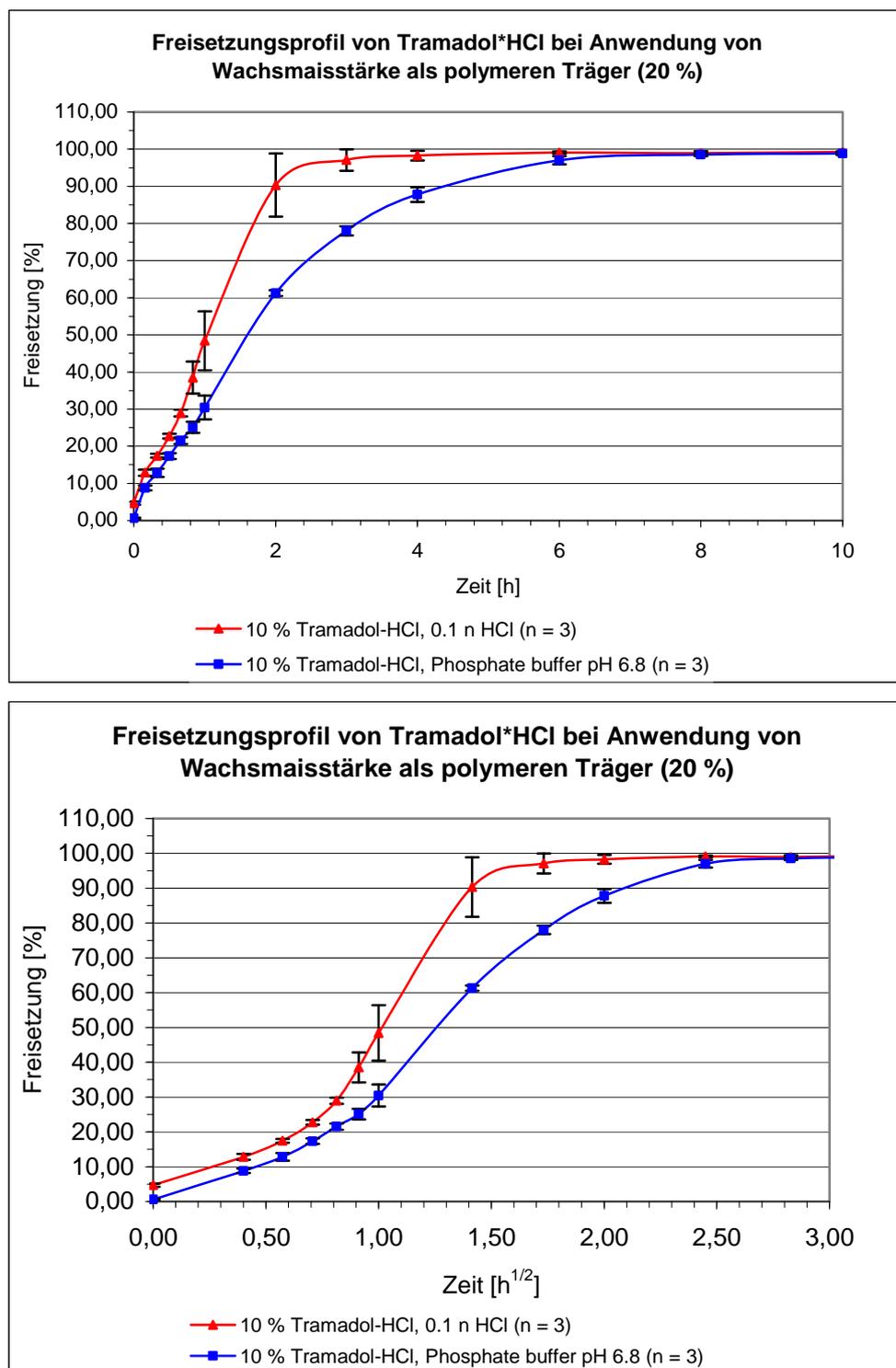


Abb. 4.76 Freisetzungprofil: Waxilys[®]200-Tramadol-Extrudat Ch. Bez. 090206a

Wachsmaisstärkeextrudate setzen den Wirkstoff innerhalb von 4-5 Stunden (0,1 N HCl) und 5-6 Stunden (Phosphatpuffer pH 6,8) frei. Dies entspricht nahezu der gleichen Retardierung der auf Hochamylosemaisstärke basierenden Extrudate. Bei einer Auftragung der Freisetzung gegen die Wurzel Zeit ist erkennbar, daß diese nur ansatzweise nach dem Wurzel-Zeit-Gesetz erfolgt.

4.1.1.4.2.5 Erbsenstärke-Tramadol*HCl

Tramadol*HCl wurde mit Erbsenstärke ebenfalls in einer Konzentration von 20 % verarbeitet. Die genutzten Extrusionsparameter waren die gleichen wie unter 4.1.1.4.2.1. Jedoch ließ sich die Stärke nur ausreichend zu einem Extrudat verarbeiten. Ausreichend deshalb, da die gefertigten Extrudate nicht vollständig verglast wurden. Die wirkstoffhaltigen Produkte enthielten noch teilweise unaufgeschlossene Stärkekörner. Morphologisch ähneln sich auf Kartoffelstärke und Erbsenstärke basierende Extrudate mit einem Wirkstoffanteil von 20 %. Beide weisen eine ausgeprägte Weißfärbung (s. Abb. 4.74) aufgrund von Mikroluftblasen auf. Da die Viskosität der Schmelze aufgrund der Weichmachereffekte stark abnimmt und somit schneller transportiert wird, aber die Dosierung herunterreguliert werden muß, um noch ein annähernd amorphes Produkt zu erhalten, wird auch viel Luft in das Produkt eingearbeitet. Ein längerer Zylinder durch den die Passagezeit erhöht wird, könnte hierbei Abhilfe schaffen. Eine Haifischhaut, so wie sie bei den Wachsmaisstärkeextrudaten auftritt, ist nicht vorhanden, wohl aber die Sprödbrüchigkeit. Eine Übersicht der Kennzahlen liefert Tabelle 4.26.

Charge	Wirkstoff-	Wasser-	Extrusions-		Strangauf-	SME	Wasser-	Tg	Strang-
	zusatz	zusatz	geschwindigkeit	geschwindigkeit					
	[%]	[%]	[g/Min]	[cm/Min]		[kJ/kg]	[%]	[°C]	[°C]
150206a	20	15	9,3	39	1,0	71	8,7	72	77-83

Tab. 4.26 Eigenschaften der tramadolhaltigen Extrudate auf Erbsenstärkebasis

Bei Betrachtung des Röntgendiffraktogramms fällt auf, daß der Wirkstoff amorph vorliegt, aber die Erbsenstärke nicht komplett verglast werden konnte. Es liegt eine teilamorphe Matrix mit einem amorphen Wirkstoff vor.



Abb. 4.77 Erbsenstärke-Tramadol-Extrudat Ch. Bez. 150206a

Das Röntgenweitwinkeldiffraktogramm weist deutliche Peaks der nativen Erbsenstärkekörner auf, die nicht vollständig verglast wurden (s. Abb. 4.76). Scharfe Peaks des Tramadol*HCl sind nicht sichtbar.

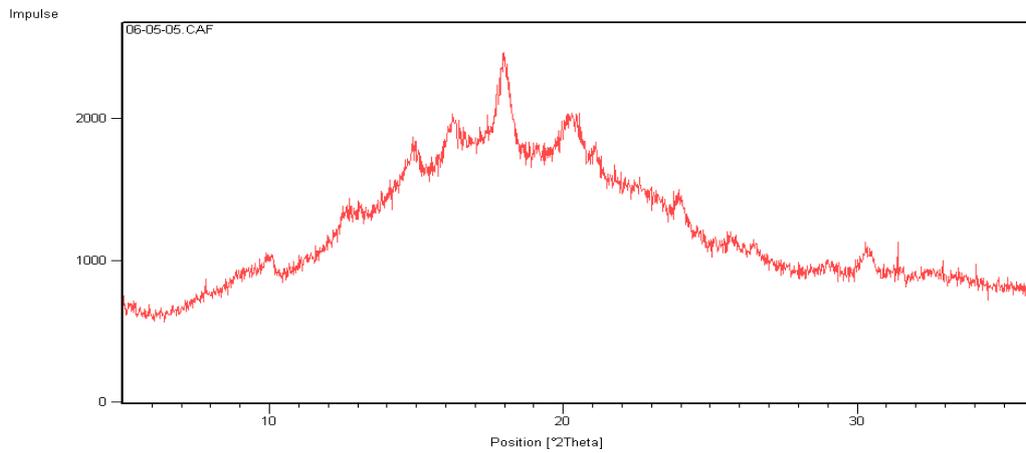
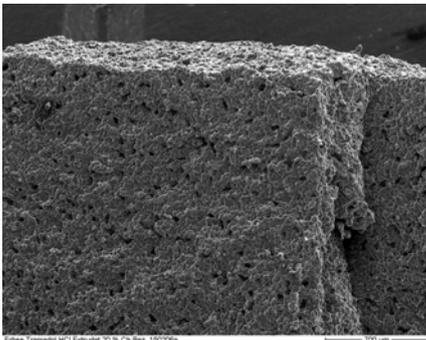
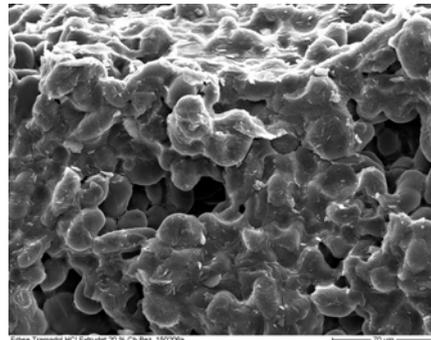


Abb. 4.78 Röntgenweitwinkeldiffraktogramm von Erbsenstärke-Tramadol-Extrudat Ch. Bez. 150206a



40x Vergrößerung



400x Vergrößerung

Abb. 4.79 Rasterelektronische Aufnahmen eines Erbsenstärke-Tramadol-Extrudates Ch. Bez. 150206a

In Abbildung 4.77 sind noch unveränderte Erbsenstärkekörner deutlich sichtbar. Der mechanische und thermische Energieeintrag reichte nicht aus, um die native Stärke zusammen mit dem Wirkstoff vollständig zu verglasen.

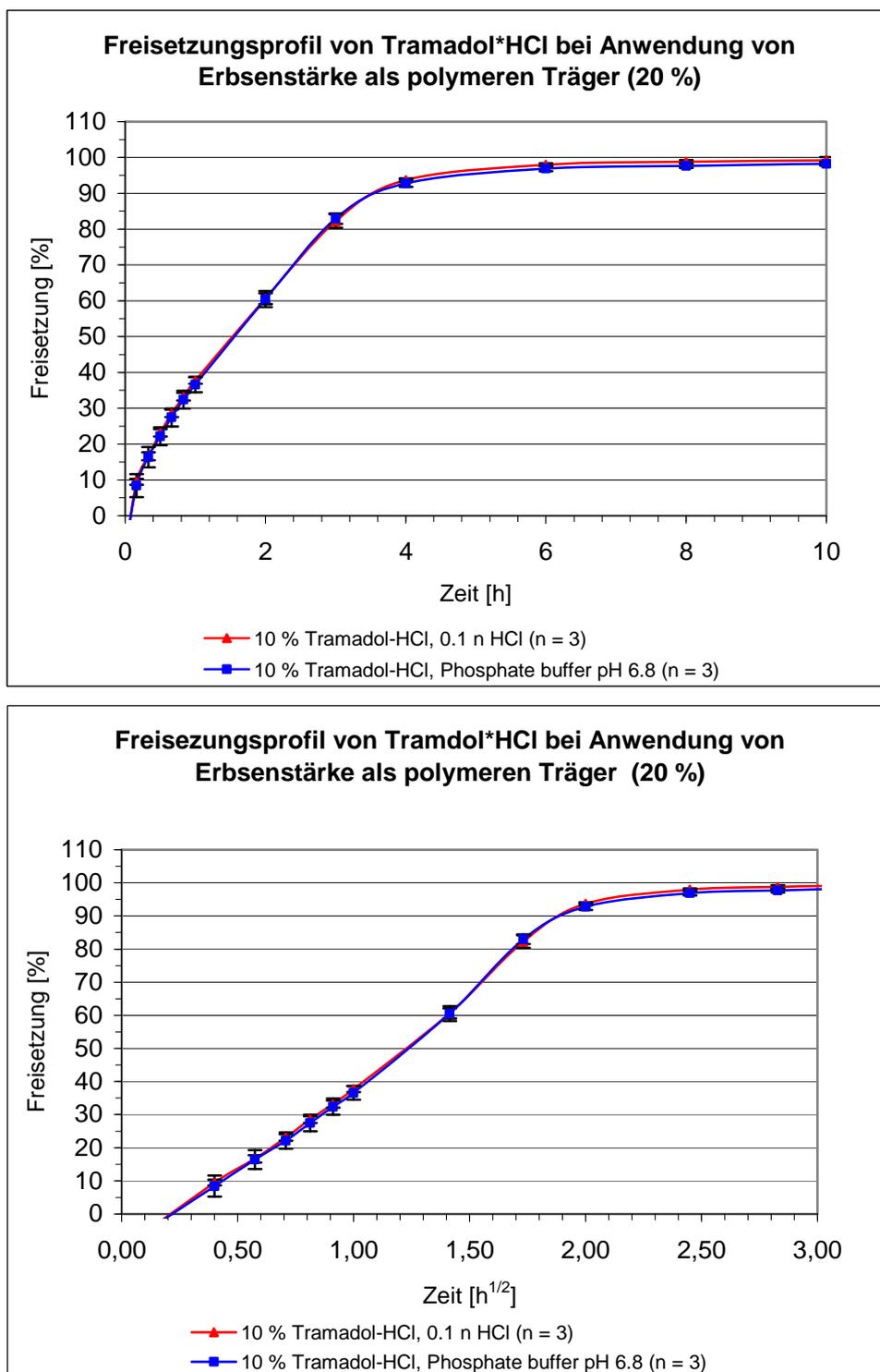


Abb. 4.80 Freisetzungprofil: Erbsenstärke-Tramadol-Extrudat Ch. Bez. 150206a

Das nicht vollständig amorphe Extrudat setzt den Wirkstoff innerhalb von 4-6 Stunden frei. Die nicht vollständig verglasten Extrudate weisen den geringsten Retardierungseffekt auf. Auf den rasterelektronenmikroskopischen Aufnahmen wird die mit Luftlöchern und nur teilweise verkleisterten Stärkekörnern durchsetzte Oberfläche sichtbar. Diese ermöglicht zusätzlich eine

schnellere Wirkstofffreisetzung. Das Extrudat setzt den Wirkstoff nach dem Wurzel-Zeitgesetz frei (s. Abb. 4.78).

4.1.1.4.2.6 Wasseraufnahme der Extrudate mit einem Wirkstoffanteil von 20 %

Die Wasseraufnahme der mit 20 % Tramadol*HCl beladenen Extrudate wurde analog 4.1.1.4.1.6 durchgeführt. Während der Freisetzung erfolgte eine teilweise Erosion der Wachsmaisstärkematrix. Durch den Erosionsprozeß verringert sich die Masse der Matrix, da ein Teil der Matrix im Freisetzungsmedium suspendiert vorlag, anstelle auf dem Metallkorb zu verbleiben. Die Quellkapazität steigt in folgender Reihenfolge: Waxilys[®] < Erbse < Eurylon[®] < Mais < Kartoffel (s. Abb. 4.82). Die Retardierung bietet wiederum ein ähnliches Bild: Waxilys[®] < Erbse < Eurylon[®] < Mais < Kartoffel. Die nicht vollständige Verglasung der auf Erbsenstärke basierenden Extrudate führt zu einer geringeren Retardierung, da die Oberfläche leicht vergrößert wird.

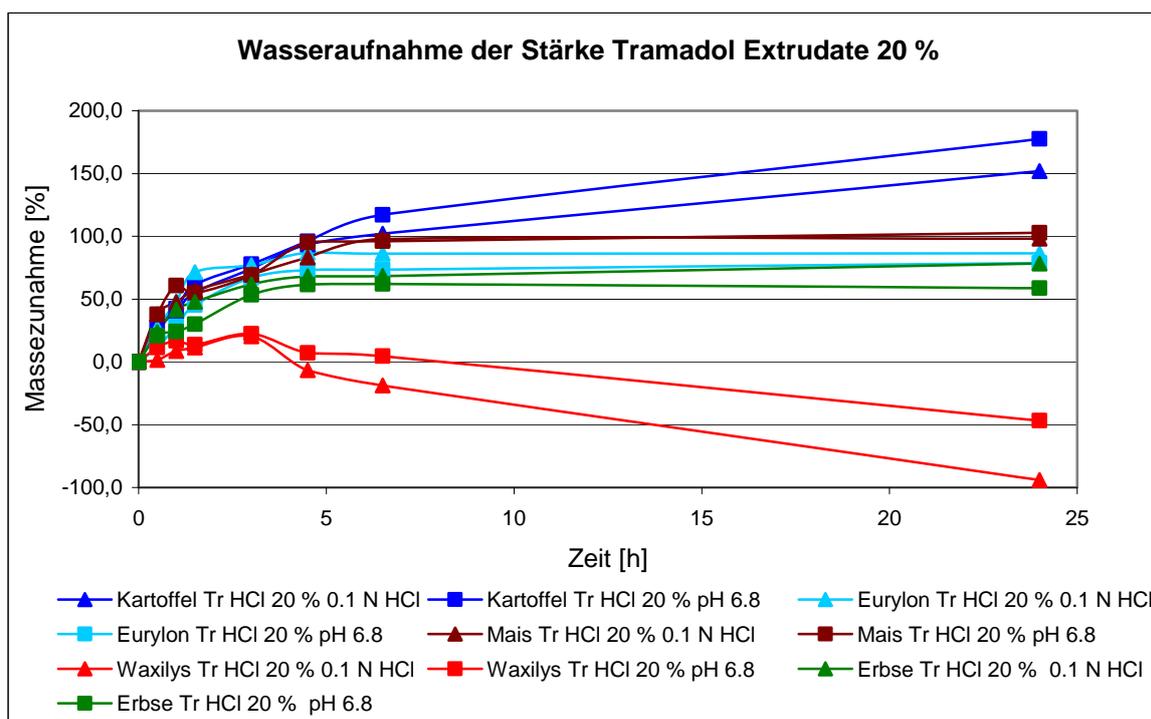


Abb. 4.81 Wasseraufnahme der tramadolhaltigen Extrudate (20 %)

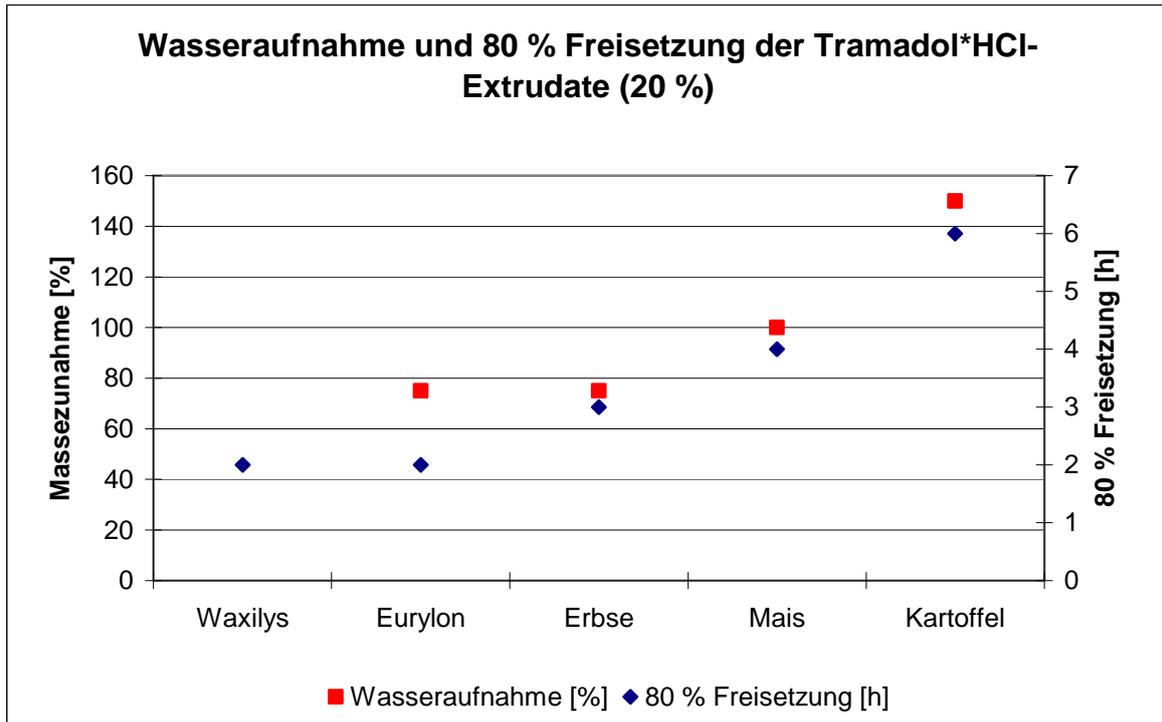


Abb. 4.82 Wasseraufnahme und 80 % Freisetzung der Tramadol*HCl-Extrudate 20 %

4.1.1.4.2.7 Zusammenfassung der Versuchsreihen

Die Stärkemischungen mit einem Wirkstoffanteil von 20 % ließen sich mit unterschiedlichem Erfolg zu amorphen Produkten verarbeiten. So ließ sich Kartoffelstärke gut verarbeiten, wohingegen Eurylon[®], Waxilys[®] und Mais nur noch befriedigende Produkte lieferten. Erbsenstärke ließ sich nicht zu einem amorphen Extrudat verarbeiten. Die Extrudate werden mit steigendem Wirkstoffanteil aufgrund zunehmenden Lufteinschlusses mit sinkender Dosierleistung immer milchiger. Der zunehmende Weichmachereffekt des höheren Tramadolanteils in Kombination mit einem Wasserzusatz von 15 % verursacht eine starke Abnahme der Scherkräfte. Die Beladungsgrenze für die Herstellung einer festen Lösung mit Tramadol*HCl lag für vier der fünf genutzten Stärken bei 20 %. Erbsenstärke ließ sich bei Nutzung von 20 % Wirkstoff nur noch zu einem teilamorphen Produkt verarbeiten. Die Strangaufweitung sinkt bei allen Chargen auf einen sehr geringen Wert von 1,0-1,02 ab. Die Glasübergangstemperaturen belaufen sich auf Werte leicht unterhalb der 10 % wirkstoffhaltigen Extrudate. Ein Grund ist der höhere Wirkstoffanteil mit einer Glasübergangstemperatur von 50 °C, der laut Gordon Taylor durch den höheren Massenanteil eine Senkung herbeiführt. Bei Betrachtung der Freisetzungsgeschwindigkeiten fällt die wesentlich geringere Retardierung aufgrund des höheren Wirkstoffanteils auf (Higushi).

Charge	Wirkstoff-zusatz [%]	Wasser-zusatz [%]	Extrusions-geschwindigkeit		Strangauf-weitung	SME [kJ/kg]	Wasser-gehalt [%]	Tg [°C]	Strang-temperatur [°C]
			[g/Min]	[cm/Min]					
070206b	20	15	8,4	32	1,0	33	8,2	67	78-82
300106a	20	15	11,9	39	1,02	67	8,7	55	77-81
310106b	20	15	8,6	32	1,0	111	8,3	68	79-83
090206a	20	15	8,1	31	1,0	51	8,4	64	79-83
150206a	20	15	9,3	39	1,0	71	8,7	72	77-83

Tab. 4.27 Eigenschaften der tramadolhaltigen Extrudate mit einem Wirkstoffanteil von 20 %

Eine Übersicht einiger Qualitätsparameter ist in Tabelle 4.21 aufgeführt

Stärke	Färbung	Extrudierbarkeit mit 20 % Tramadol	Strangauf-weitung	Trockenrisse vorhanden	Tg [°C]
Mais	milchig	befriedigend	keine	ja	67
Kartoffel	weiß	gut	sehr gering	nein	55
Eurylon [®]	gelb	befriedigend	keine	nein	68
Waxilys [®]	weiß	befriedigend	keine	ja	64
Erbsen	weiß	schlecht	keine	nein	72

Tab. 4.28 Eigenschaften der tramadolhaltigen Extrudate

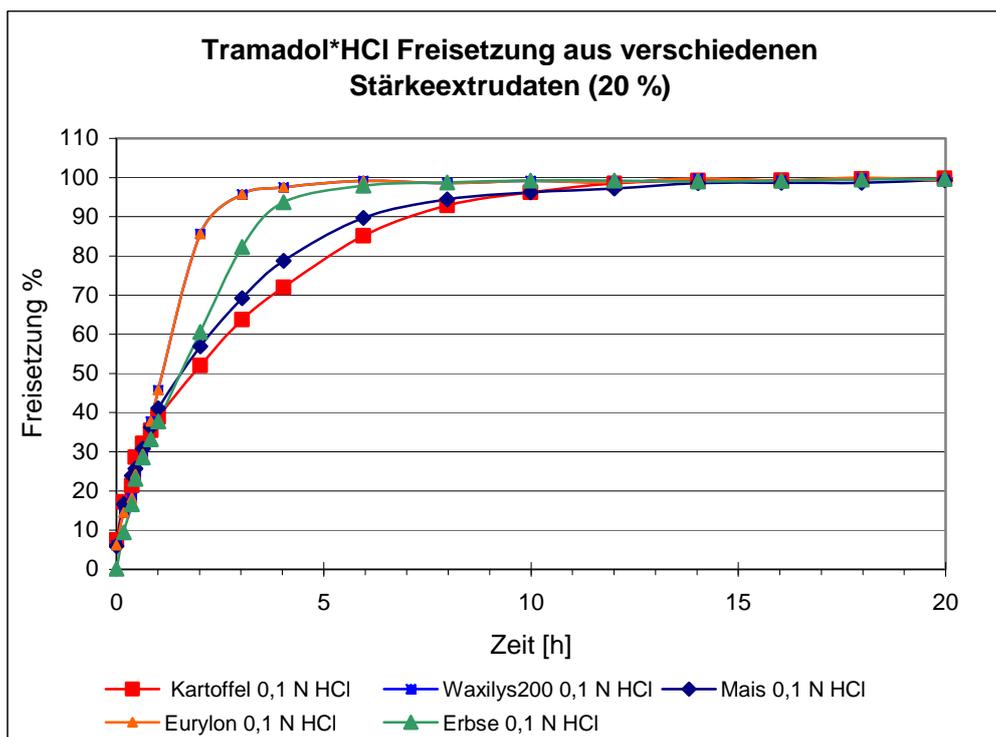


Abb. 4.83 Freisetzungsprofil: Stärke-Tramadol-Extrudate (20 % Wirkstoffanteil)

Bei Vergleich der Freisetzungsprofile in saurem Milieu (pH 1) wird deutlich, daß insbesondere Wachsmaisstärkeextrudate und Maisstärkeextrudate den Wirkstoff innerhalb von 4-5 Stunden sehr schnell freisetzen. Die Freisetzungsgeschwindigkeit von tramadolhaltigen Erbsenstärkeextrudate mit 4-6 Stunden liegt zwischen den Extrudaten auf Kartoffel und Waxilys[®]200extrudaten. Kartoffelstärke und Maisstärkeextrudate lassen das Opioid innerhalb von 10-13 Stunden frei. Bis zu einer Freisetzungszeitpanne von einer Stunde ist kein Freisetzungsgeschwindigkeitunterschied zwischen den einzelnen Stärken zu erkennen. Nach einem Zeitraum von einer Stunde kommt es zu einer Variation der Freisetzungsgeschwindigkeit. Die Freisetzungsprofile und damit die zu erwartende Bioverfügbarkeit kann durch die Wahl der genutzten Stärke beeinflusst werden. Da die Löslichkeit von Tramadol*HCl in wäßrigen Medien mit 1:1 sehr hoch ist und in dem Extrudat nur 120 mg Tramadol*HCl vorliegen, fanden alle Freisetzungen unter sink-Bedingungen statt, so daß es zu keinerlei Übersättigung im Freisetzungsmedium kommen konnte. Die Herstellung einer amorphen Retardarzneiform gelang in vier der fünf Fälle.

4.1.1.5. Beurteilung der Lagerungsstabilität der wirkstoffhaltigen Extrudate

Die Stabilität im Falle der Festen Lösung beinhaltet dessen Beständigkeit des amorphen Zustandes und aller damit verbundenen Eigenschaften gegenüber verschiedenen Einflußfaktoren (Luftfeuchtigkeit, Temperatur). Die Stabilitätsprüfungen ermitteln experimentell das Ausmaß der Instabilität des stofflichen Systems - in diesem Fall der wirkstoffhaltigen festen Lösung auf Stärkebasis. Laut Hancock B. und Zografi G. kann die Wasseraufnahme durch hohe Luftfeuchten dazu führen, daß die Glasübergangstemperatur unterhalb Raumtemperatur abfällt und es somit zu einem Anstieg der molekularen Beweglichkeit kommt. Die amorphen Moleküle haben dadurch die Möglichkeit, leichter zu rekristallisieren, wodurch sie ihren kristallinen, energiearmen Zustand erhalten.

4.1.1.5.1 Dynamische Wasserdampfsorption (DVS)

Feuchtigkeit wirkt als Weichmacher und Beschleuniger von Rekristallisierungseffekten (Lakshaman, P. Jay, et al. 2008). Um die Wassersorption genauer zu untersuchen, wurden Extrudate vorsichtig mit einer Stahlfeile geraspelt und das Pulver mittels Dynamischer Wasserdampfsorption (DVS) untersucht (s. 3.26).

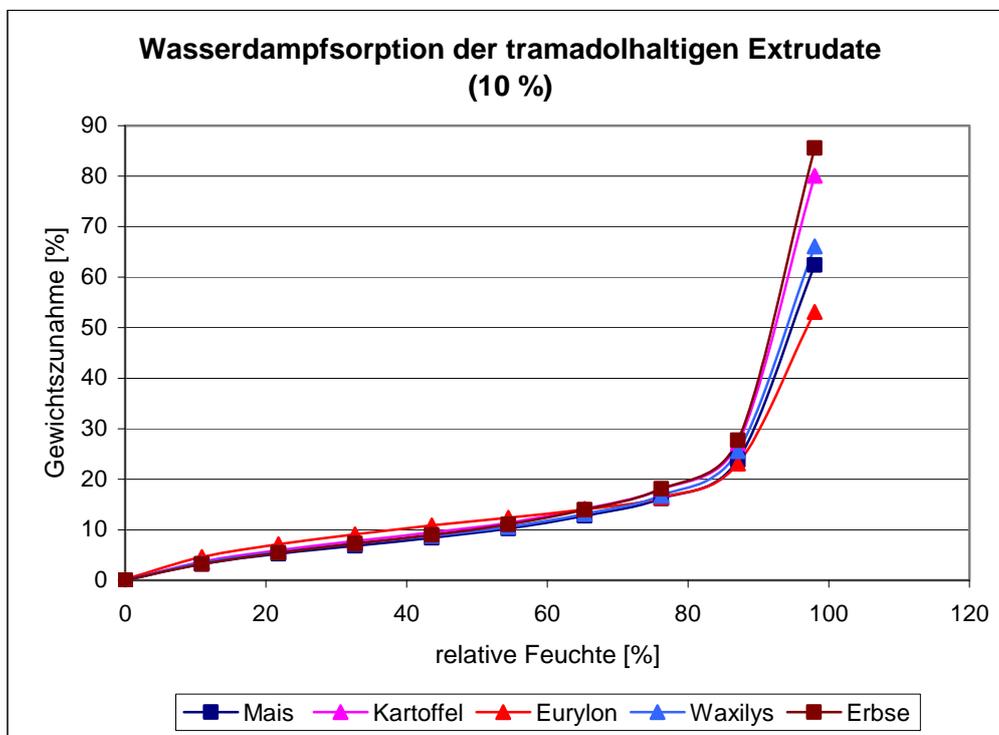


Abb. 4.84 Wasserdampfsorption der 10 % tramadolhaltigen Extrudate

Bei etwa 78 % rF nimmt das Extrudat deutlich Wasser bis zu einem Wert von 55-85 % Gewichtszunahme auf. Somit befindet sich die kritische Hygroskopizität unter Raumtemperatur (25 °C) bei 78 % Luftfeuchtigkeit. Erbsenstärke und Kartoffelstärke als polymeres Trägermaterial nehmen tendenziell mehr Feuchtigkeit auf als die anderen genutzten Stärken (s. Abb. 4.82). Ein auf dieser Retardarzneiform beruhendes Präparat würde daher in einer luftdicht und gut verschlossenen Primärverpackung gelagert werden. Mit höherer Beladung an gut wasserlöslichem Wirkstoff findet eine deutlich stärkere Wasserdampfsorption statt. Hier nimmt die Gewichtszunahme von 75-95 % zu. Dies liegt an dem höheren Wirkstoffanteil, der aufgrund seiner Hydrophilie weiteres Wasser zu binden vermag (s. Abb. 4.83).

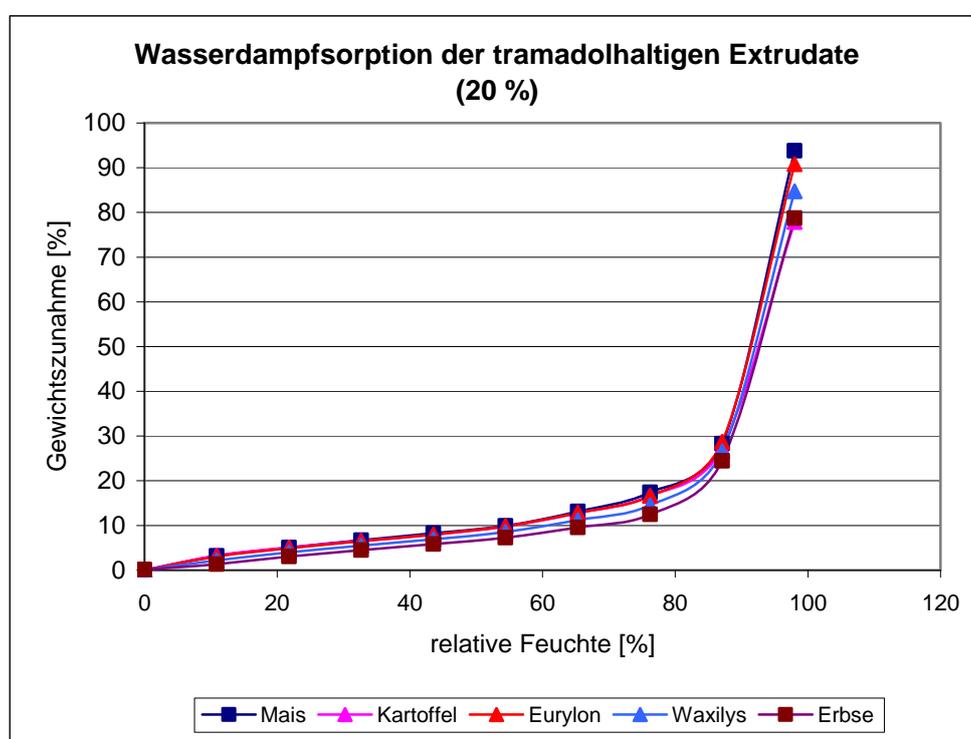


Abb. 4.85 Wasserdampfsorption der 20 % tramadolhaltigen Extrudate

4.1.1.5.2 Freisetzung nach Lagerung

Mit Hilfe der Freisetzung sollte der Lagerungseinfluß unter Klimazone II Bedingungen (25 °C, 60 % rF) auf die Freisetzungseigenschaften untersucht werden. Die Proben wurden hierfür über einen Zeitraum von 2 Jahren gelagert und in bestimmten Zeitabständen das Freisetzungverhalten untersucht. Anfangs werden die Freisetzungprofile der 10 % wirkstoffhaltigen Extrudate mit Tramadol*HCl aufgeführt. Zwecks besserer Überschaubarkeit wurden nur die Freisetzungen zum Lagerungszeitpunkt 0, 12, 24 Monate im Diagramm aufgeführt. In Abbildung 4.84 und 4.85 wird deutlich, daß sich die Freisetzungprofile auch

nach zweijähriger Lagerung nicht deutlich verändern. Der Retardierungseffekt bleibt nach zwei Jahren immer noch stabil, so daß von einer lagerungsstabilen Arzneiform ausgegangen werden kann.

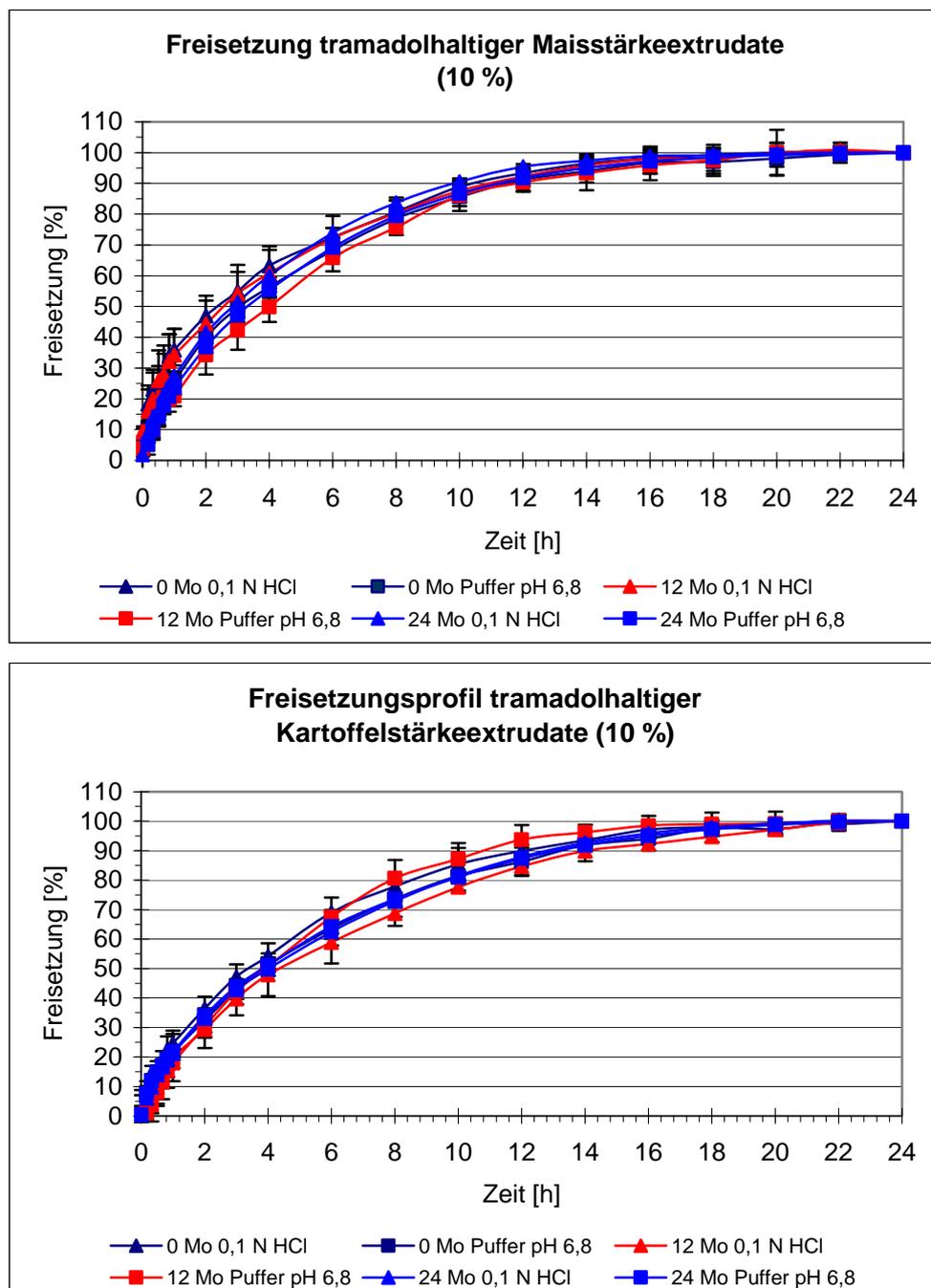


Abb. 4.86 Freisetzung: 10 % tramadolhaltige Extrudate auf Mais und Kartoffelbasis

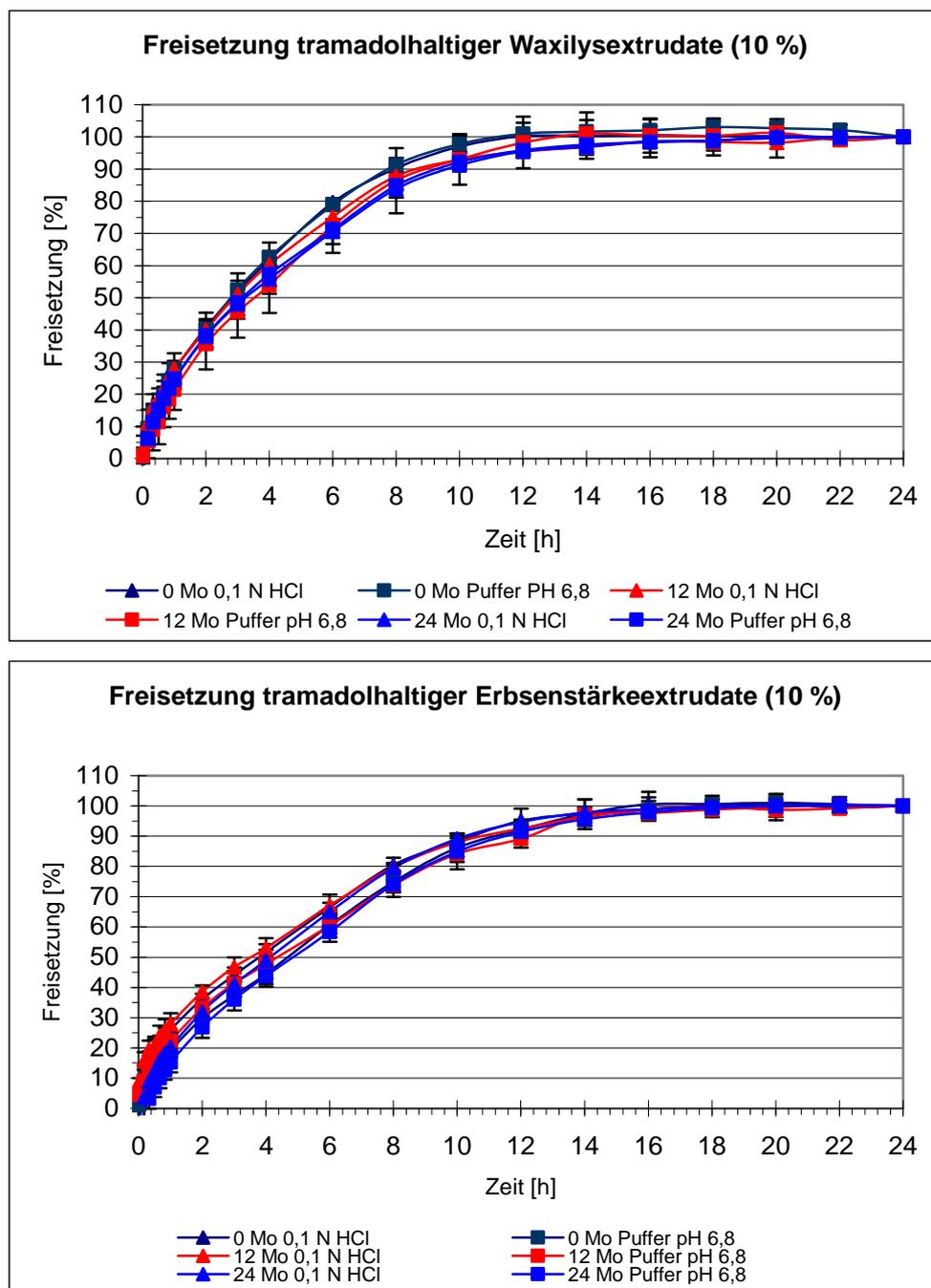


Abb. 4.87 Freisetzung: 10 % tramadolhaltige Extrudate auf Waxilyls® und Erbsenstärkebasis

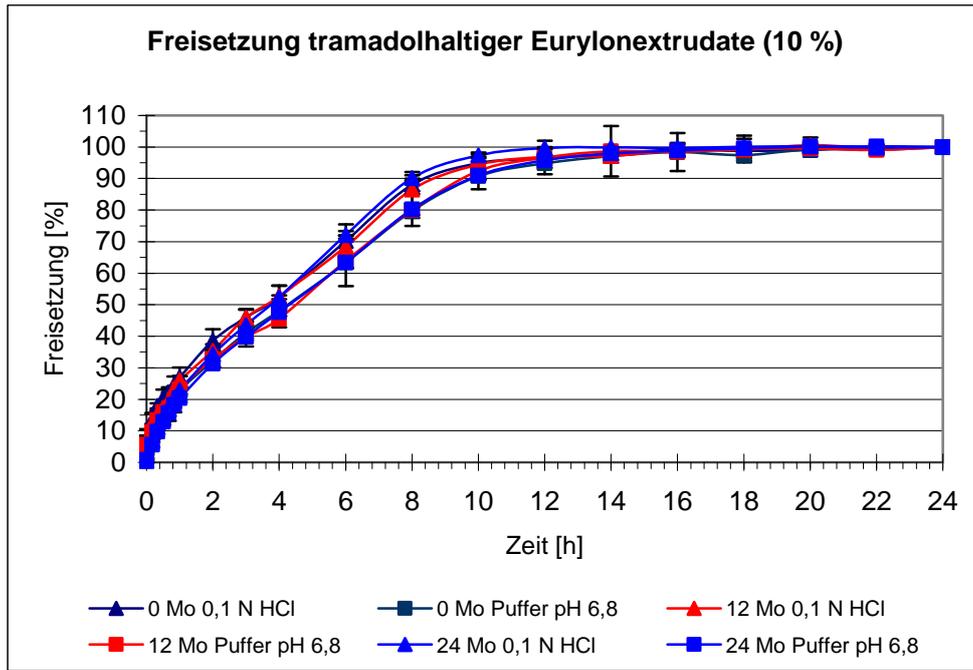


Abb. 4.88 Freisetzung: 10 % tramadolhaltige Extrudate auf Eurylon[®] basis

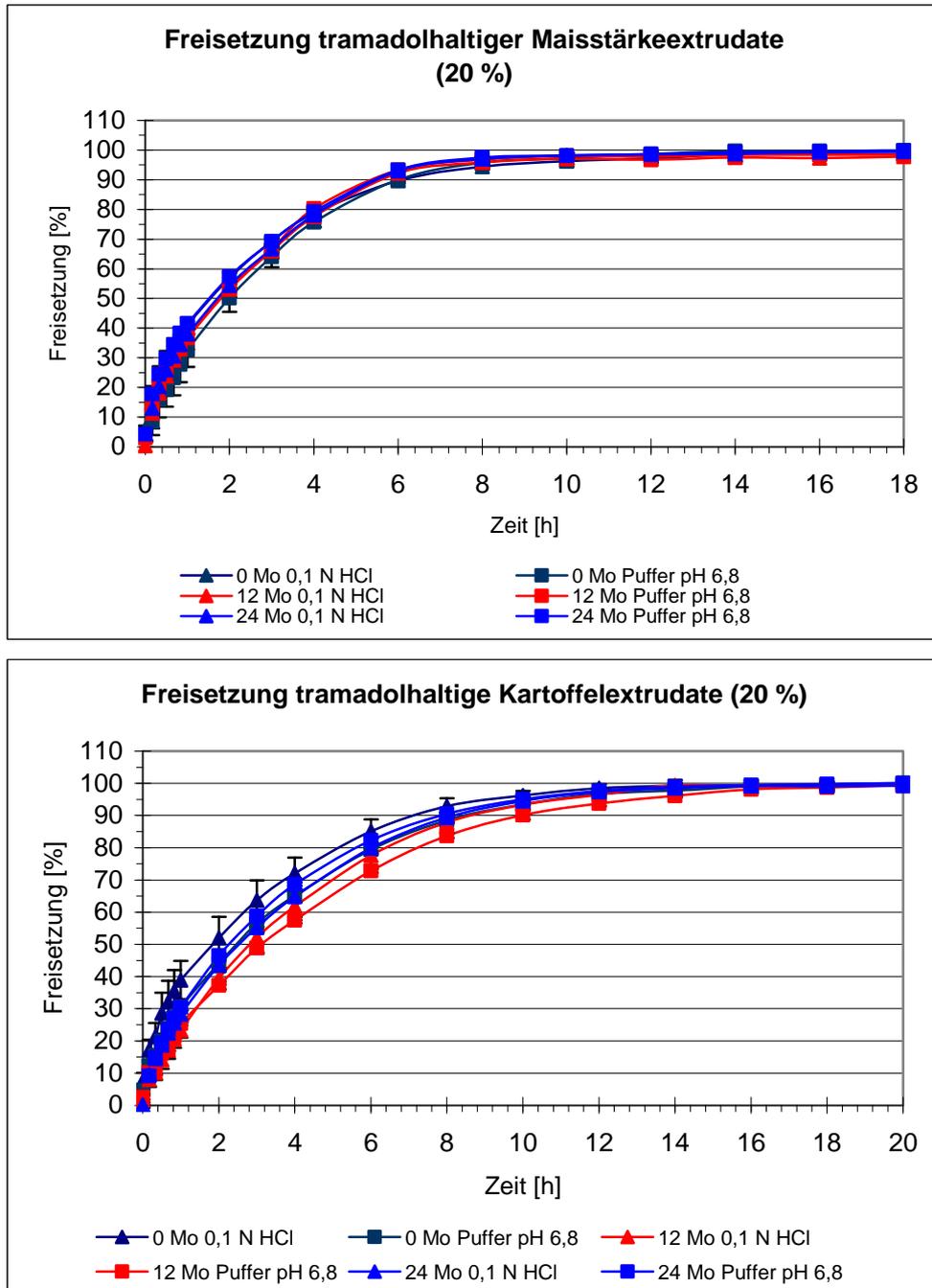


Abb. 4.89 Freisetzung: 20 % tramadolhaltige Extrudate auf Maisstärke und Kartoffelstärkebasis

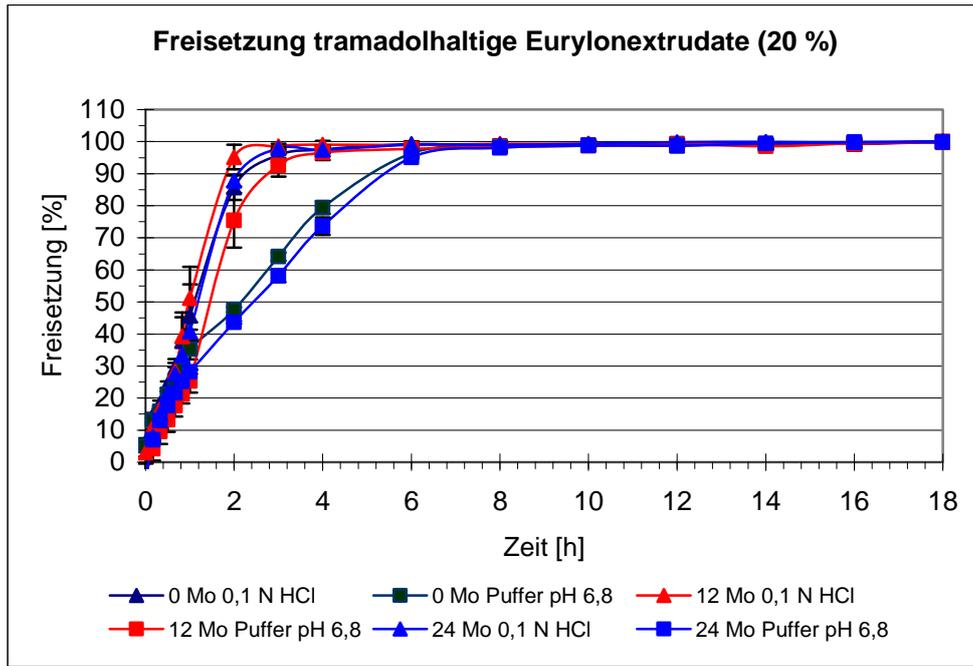


Abb. 4.90 Freisetzung: 20 % tramadolhaltige Extrudate auf Eurylon[®] basis

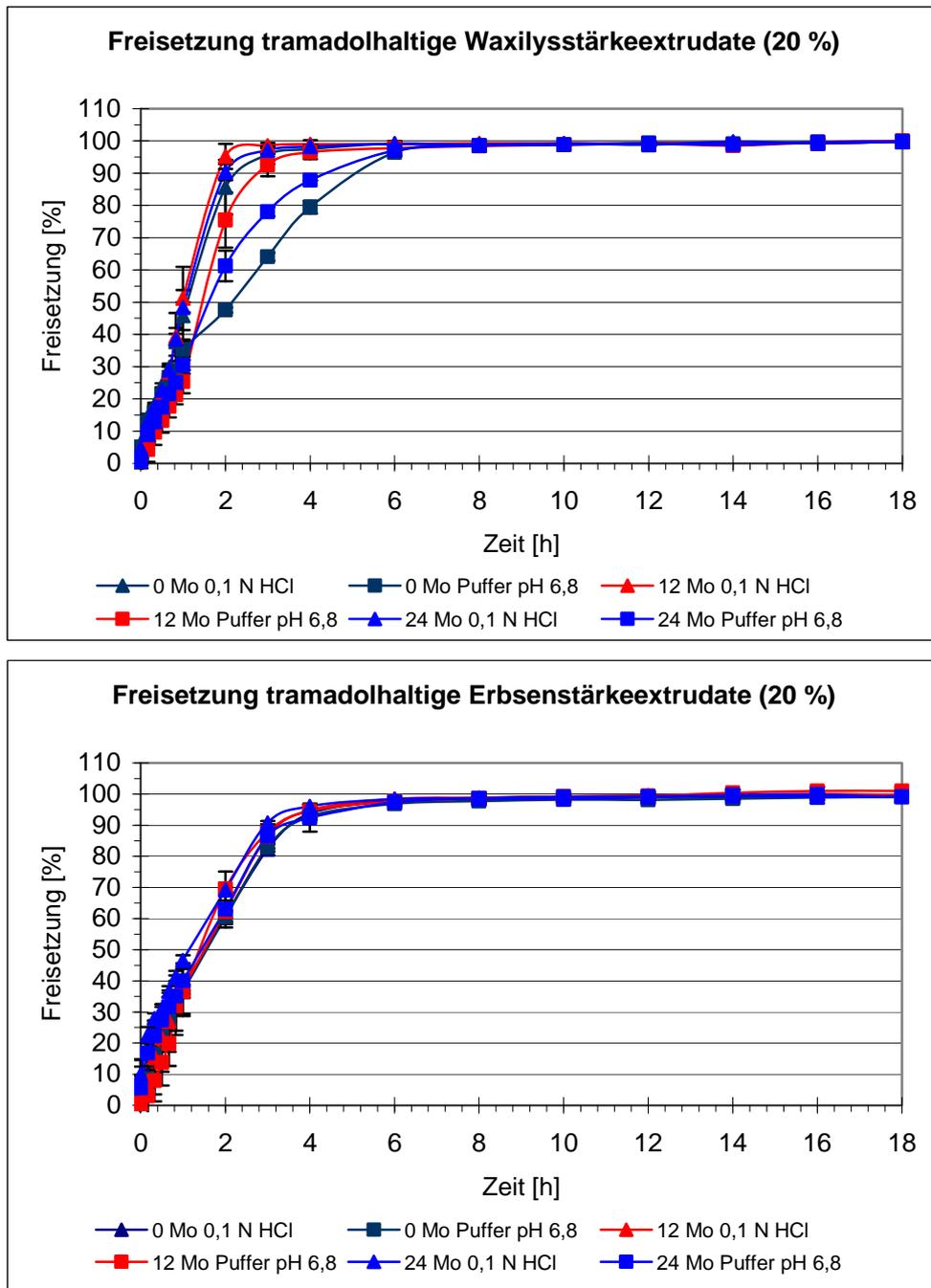


Abb. 4.91 Freisetzung: 20 % tramadolhaltige Extrudate auf Waxilys[®], und Erbsenstärkebasis

Für die wirkstoffhaltigen Formulierungen mit einem Wirkstoffgehalt von 20 % macht sich das gleiche Verhalten bemerkbar. Auch hier findet keinerlei deutliche Freisetzungprofiländerung statt. Jedoch weisen die Extrudate aus Eurylon[®] und Wachsmaisstärke Unterschiede in der Freisetzung für 0,1 N HCl und Puffer pH 6,8 auf. Eventuell findet eine Teilhydrolyse der Stärkematrix statt, die eine höhere Freisetzungsrates im sauren Medium ermöglicht. Auf Rekristallisierungen kann dieses Verhalten nicht zurückgeführt werden, da in den Röntgendiffraktogrammen keine Rekristallisierungspeaks sichtbar sind.

4.1.1.5.3 Kristallinität

Amorphe Systeme besitzen aufgrund ihres höheren Energiegehaltes die Neigung, wieder in den stabileren, kristallinen Zustand überzugehen. Die Herstellung einer glasartigen, festen Lösung mit einem geeigneten Hilfsstoff (in diesem Fall Stärke) kann die Rekristallisation verhindern, da die molekulardisperse Verteilung den Kontakt zwischen den Arzneistoffmolekülen erschwert. Hinzu kommt noch die Reduzierung der molekularen Beweglichkeit im glasartigen Träger. Um den Nachweis zu erbringen, daß es auch nach einer Lagerungszeit von zwei Jahren zu keiner deutlichen Rekristallisation kommt, wurden die Extrudate in regelmäßigen Abständen röntgendiffraktometrisch analysiert.

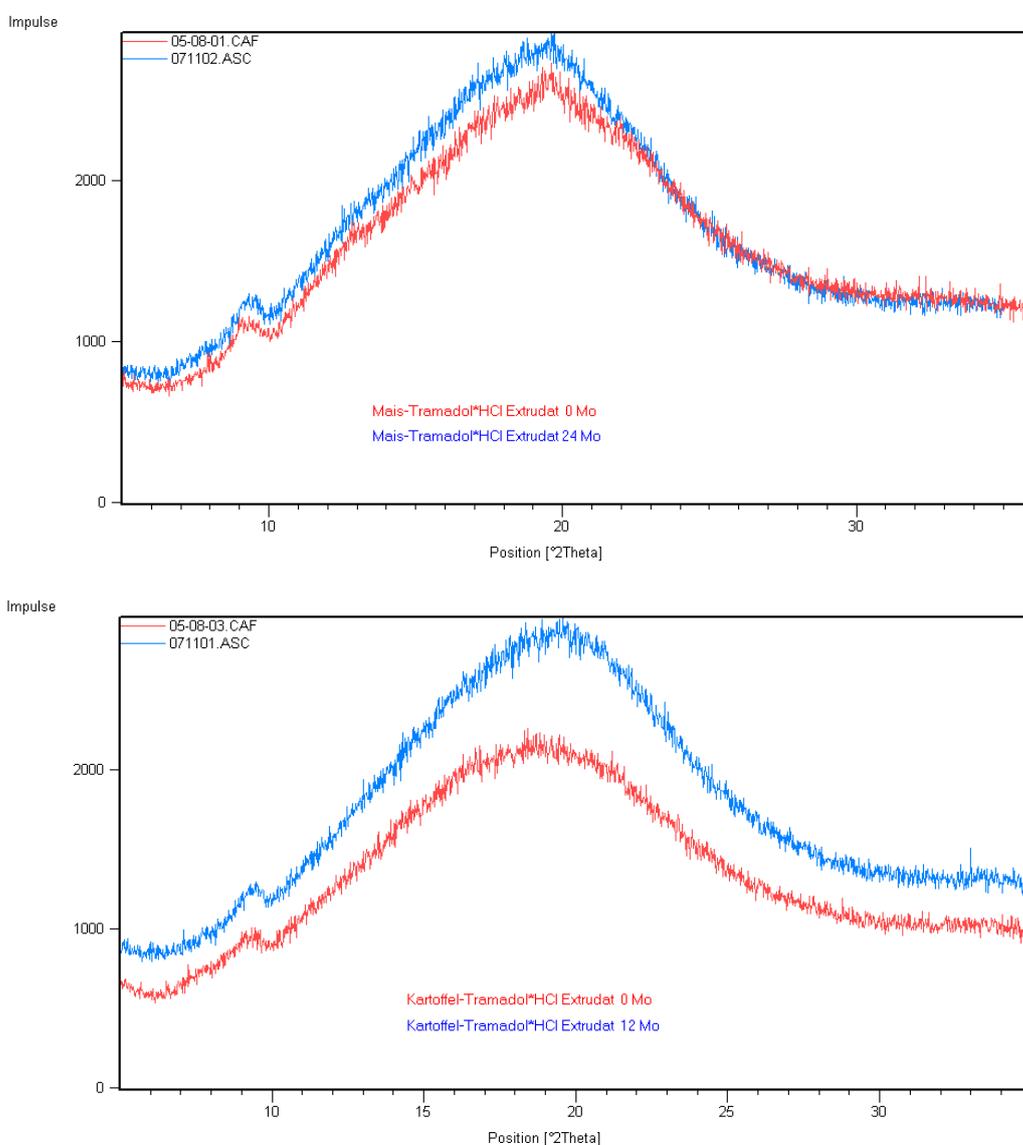


Abb. 4.92 Röntgendiffraktogramm tramadolhaltiger Extrudate auf Mais - und Kartoffelstärkebasis

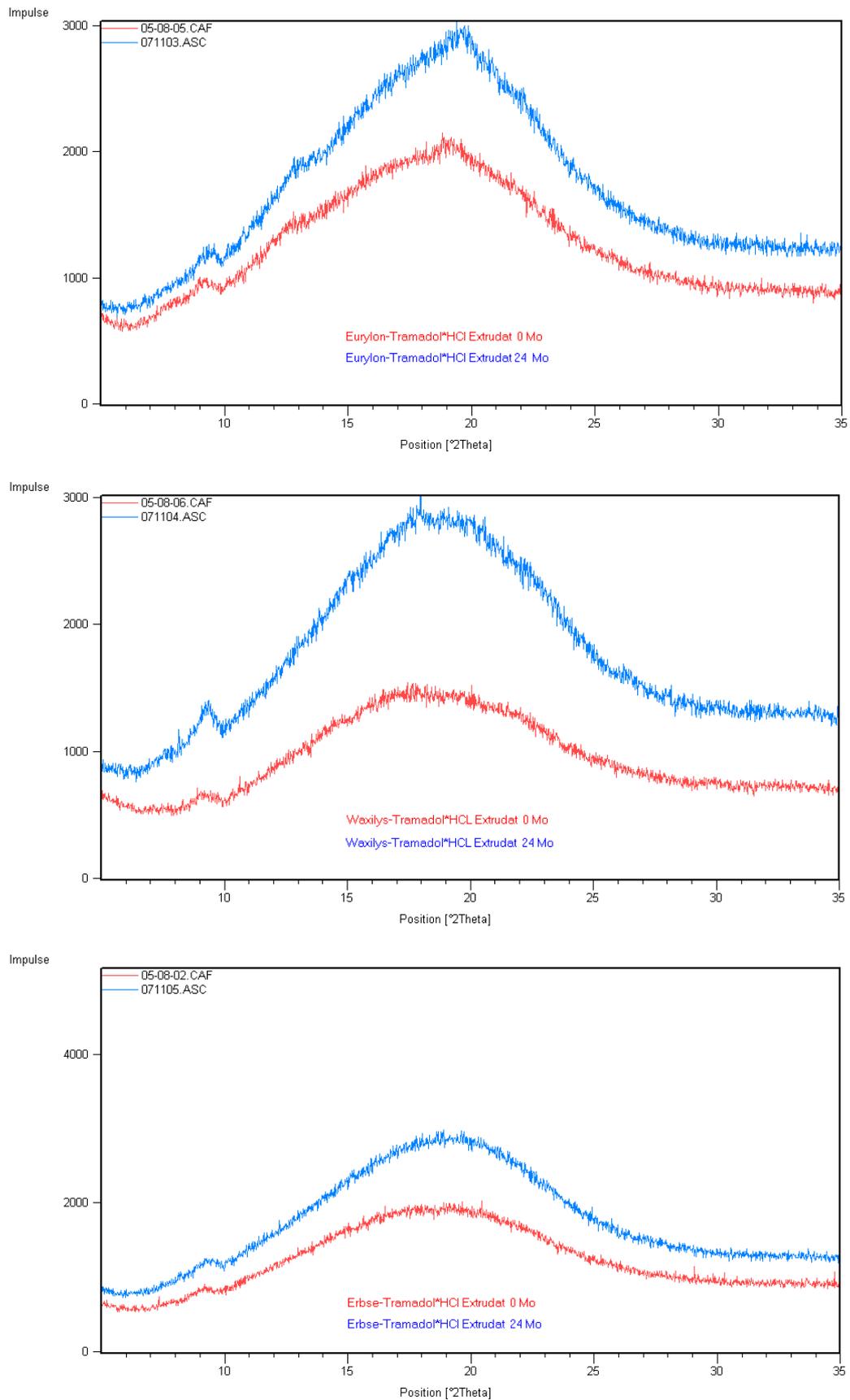


Abb. 4.93 Röntgendiffraktogramm tramadolhaltiger Extrudate auf Eurylon[®] -, Waxilys[®] - und Erbsenstärkebasis

Die Diffraktogramme der wirkstoffhaltigen Extrudate mit einem Tramadolgehalt von 10 % verdeutlichen die Lagerungsstabilität der festen Lösungen. Es kommt zu keiner nachweisbaren Rekristallisierung des Wirkstoffes oder der Stärkematrix. Der bei allen Diffraktogrammen sichtbare Peak bei 9 [2° Theta] stammt von dem Aluminiumprobenhalter.

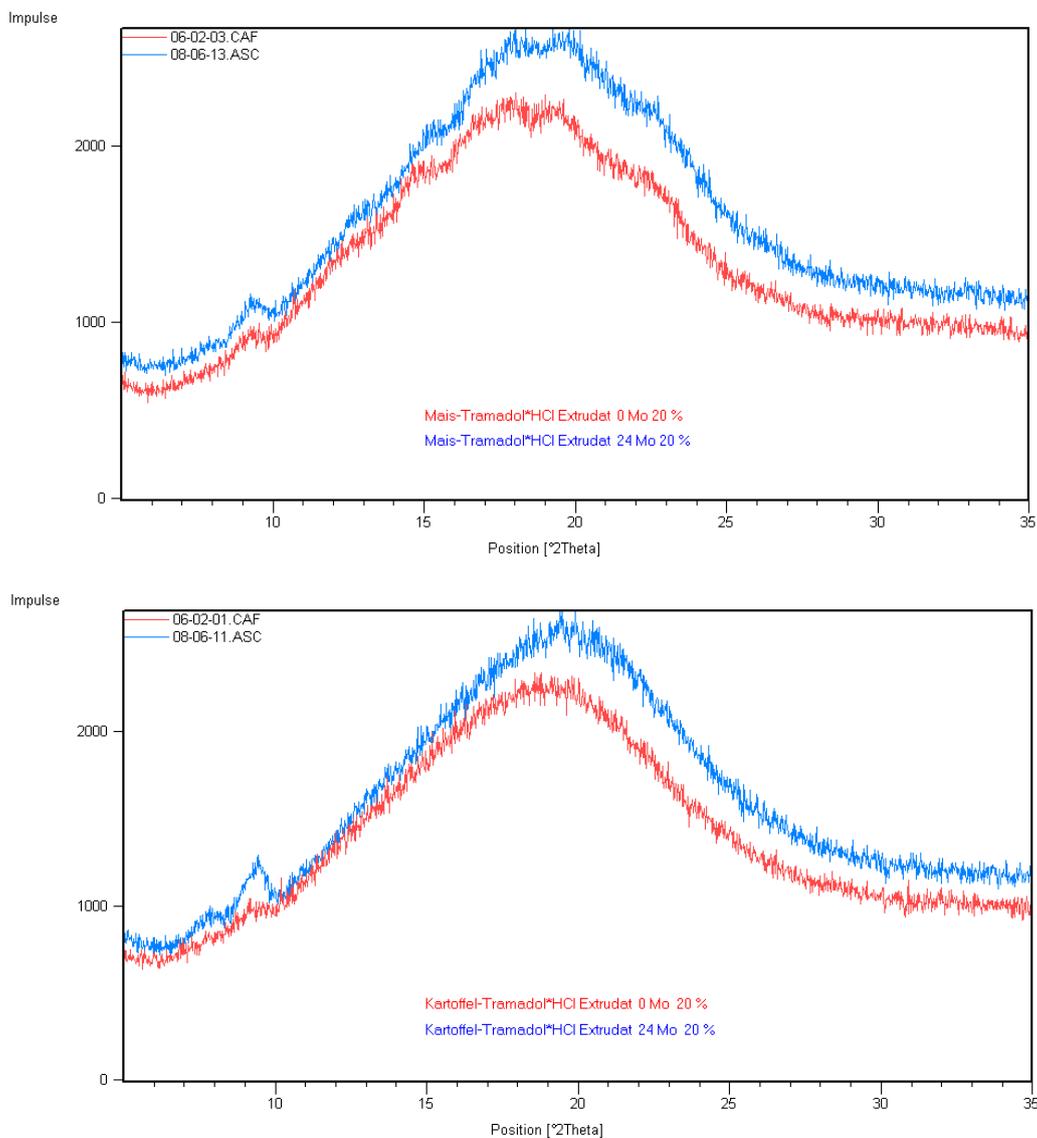


Abb. 4.94 Röntgendiffraktogramm tramadolhaltiger Extrudate auf Mais - und Kartoffelbasis mit einem Wirkstoffgehalt von 20 %

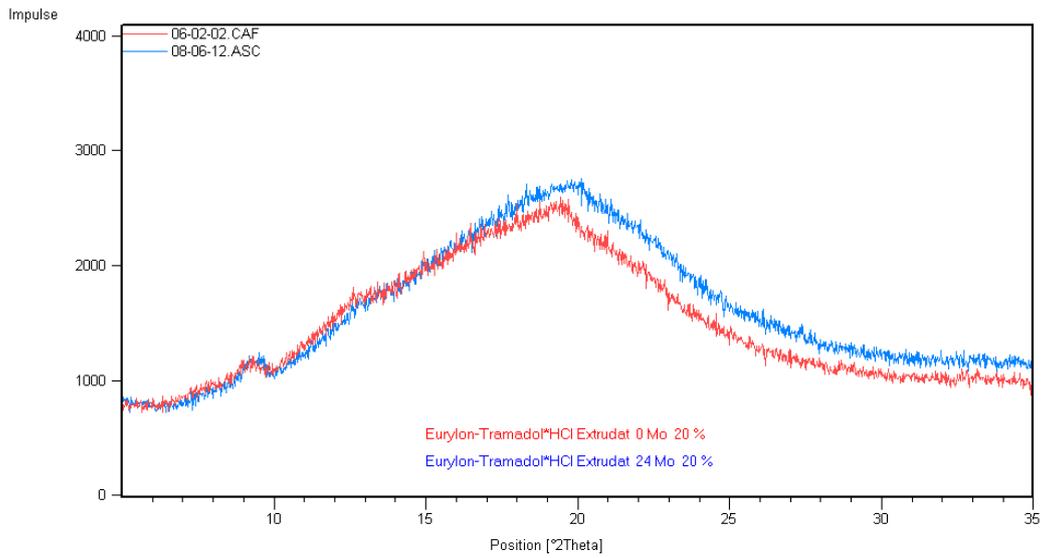


Abb. 4.95 Röntgendiffraktogramm tramadolhaltiger Extrudate auf Eurylon[®]basis mit einem Wirkstoffgehalt von 20 %

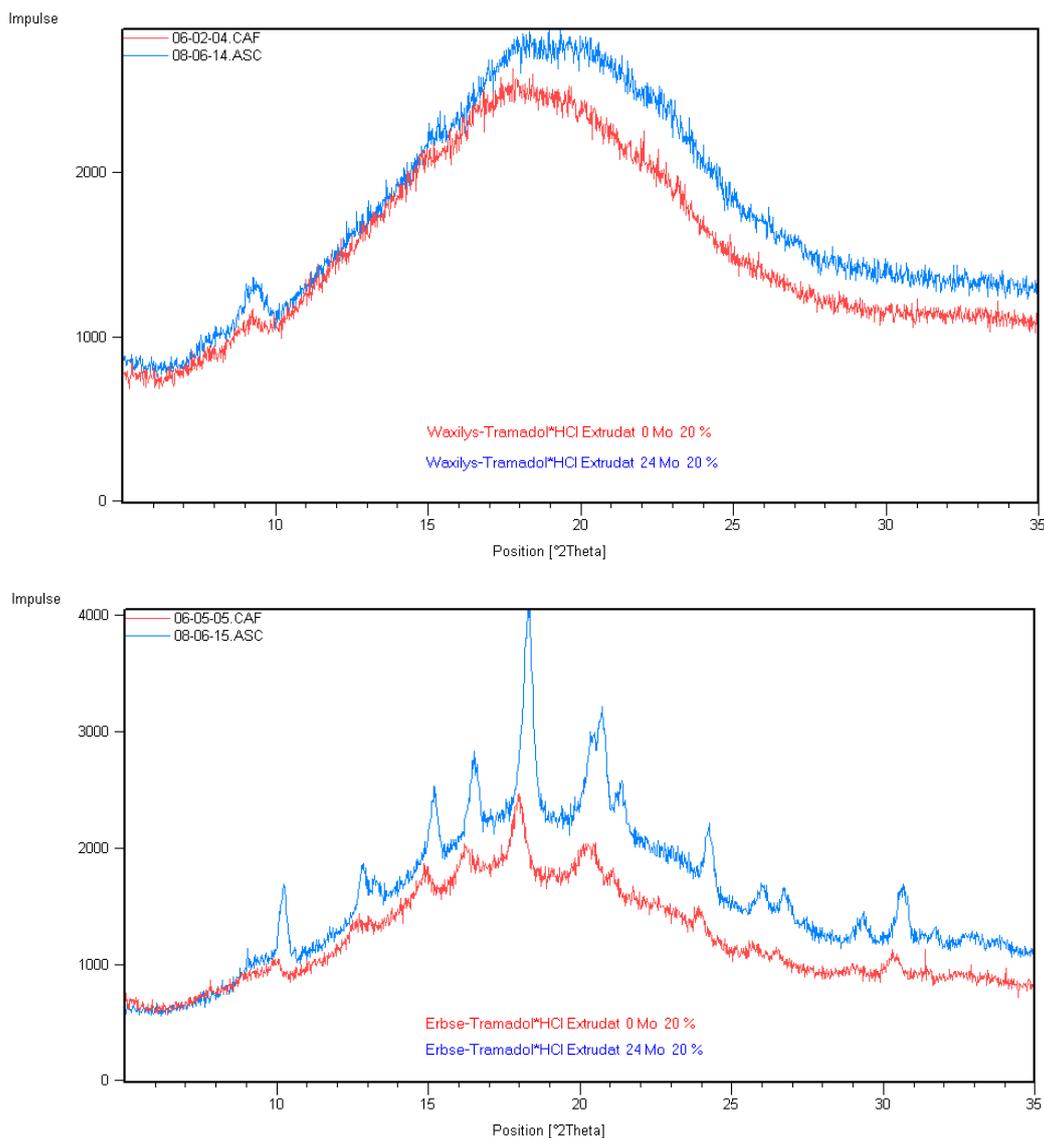


Abb. 4.96 Röntgendiffraktogramm tramadolhaltiger Extrudate auf Waxilys[®] und Erbsenstärkebasis mit einem Wirkstoffgehalt von 20 %

Mit 20 % Tramadol*HCl beladene Extrudate auf Mais,- Kartoffel,- Eurylon^{®*}- und Wachsmaisstärkebasis weisen keine Tendenzen zur Rekristallisierung auf. Die 20 % wirkstoffhaltigen Extrudate auf Maisstärke - und Wachsmaisstärkebasis weisen kleinere kristalline Anteile im Diffraktogramm auf, die von nicht vollständig verglasten Stärkenestern stammen (s. Abb. 4.92 u. 4.94). Auf Erbsenstärke basierende 20 % wirkstoffhaltige Extrudate ließen sich nicht zu amorphen Produkten verarbeiten (s. Abb. 4.94).

4.1.1.5.4 Glasübergangstemperatur

Neben Freisetzung, Kristallinität und Wasserdampfsorption spielt die Glasübergangstemperatur ebenfalls eine wichtige Rolle als Produktparameter. Laut Zografi G. 1994 besitzt die T_g einen großen Einfluß auf die chemischen, physikalischen und viskoelastischen Eigenschaften. Daher wurde der Wassergehalt der Extrudate mittel Thermogravimetrie und deren Glasübergangstemperatur in regelmäßigen Abständen mit Hilfe der DMA analysiert. Die hierfür vorbereiteten Proben wurden unter Klimazone II Bedingungen gelagert.

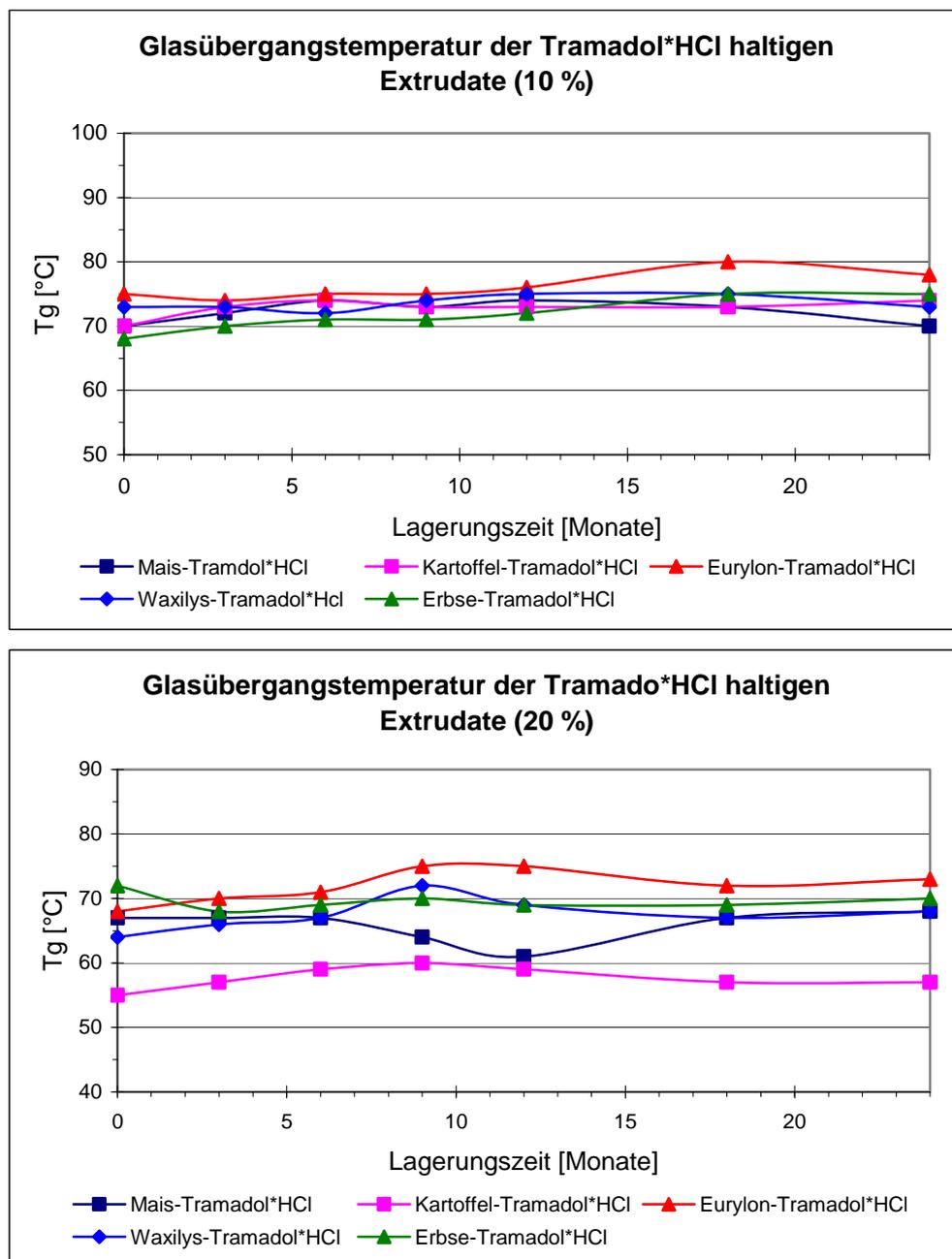


Abb. 4.97 Glasübergangstemperatur tramadolhaltiger Extrudate auf Stärkebasis

Abbildung 4.95 veranschaulicht die Lagerungsstabilität der Extrudate. Die Glasübergangstemperatur schwankt nur in einem unerheblichen Rahmen von meist 5 °C. Laut Hancock B.C 1994 ist die T_g ein wesentlicher Einflußfaktor für die molekulare Beweglichkeit eines polymeren Trägersystems. Bei größeren T_g-Schwankungen würden die Polymerketten den gelösten Wirkstoff nicht gleich effektiv retardieren. Im allgemeinen sollte die T_g etwa 50 °C oberhalb der Lagerungstemperatur liegen, um mögliche Rekristallisationen oder Polymerkettenbewegungen zu verhindern. Da die Glasübergangstemperatur durch den Wassergehalt sehr beeinflusst wird, wurde dieser ebenfalls in regelmäßigen Abständen untersucht.

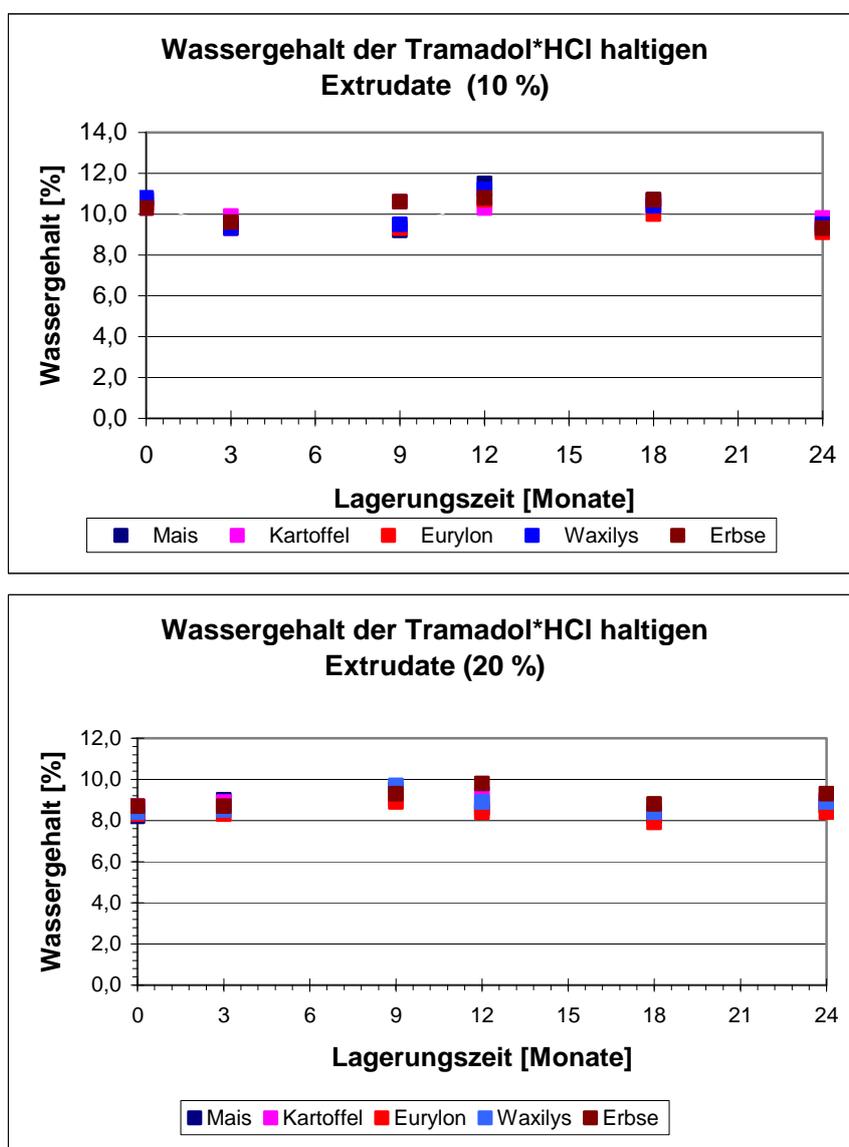


Abb. 4.98 Wassergehalt tramadolhaltiger Extrudate auf Stärkebasis

Der Wassergehalt ändert sich nur geringfügig im Laufe der Lagerungszeit. Minimale Schwankungen können aufgrund von Luftfeuchtigkeitsunterschieden im Umgebungsraum hervorgerufen werden, da eine wetterbedingte hohe Luftfeuchte zu erhöhter Wasserdampfsorption kurz vor der TGA-Messung führen kann. Abschließend kann festgestellt werden, daß sich die amorphen Produkte als lagerungsstabil erwiesen haben. Freisetzungprofile, Kristallinität, Wassergehalt, Wasserdampfsorption und Glasübergangstemperaturen deuten auf ein robustes System hin, da diese Faktoren keinen deutlichen Änderungen unterliegen.

4.1.1.7 Einsatz einer Schlitzdüse

Für Versuche mit dem Polysaccharid Fructan wurde eine Schlitzdüse genutzt. Diese ermöglicht die Herstellung von Extrudatbändern ähnlich den Lakitzbändern in der Süßwarenindustrie. Das Polysaccharid Fructan wurde als potentieller Weichmacher der Mischungszusammensetzung hinzugefügt, um dessen Einfluß zu beobachten.



Abb. 4.99 Schlitzdüse

4.1.1.7.1 Mais

Zuerst wurden auf Maisstärke basierende wirkstoffhaltige Extrudate gefertigt. Die Vorbereitung der Vormischung erfolgte analog 4.1.1.4. Folgende Extrudereinstellungen wurden genutzt: Einzug 66 °C, Zylinder 85 °C, Düsensegment 95 °C, Schneckenfrequenz 100 U/Min. Die Fülltrichtereinstellung betrug 5,0, die Pyknometerdichte des Phenazons 1,2569 g/cm³. Des Weiteren wurden noch Chargen mit vier und acht Prozent Fructananteil versehen, um dessen Einfluß auf die Extrudierbarkeit und Produkteigenschaften beobachten zu können. Fülltrichtereinstellungen hierfür betragen 4,5 bzw. 4,25. Die Extrudatkenngrößen sind in Tabelle 4.29 eingegeben.

Charge	Wirkstoff-zusatz	Fructan-zusatz	Wasser-zusatz	Extrusions-geschwindigkeit		Strangauf-weitung	SME	Wasser-gehalt	Tg
				[g/Min]	[cm/Min]				
		[%]	[%]				[kJ/kg]	[%]	[°C]
010408a	10	0	10	8,5	19,3	1,10	278	9,3	70
010408b	10	4	10	9,3	22,1	1,04	229	8,5	68
010408c	10	8	10	10,5	30,7	1,00	15	7,9	63

Tab. 4.29 Eigenschaften der Phenazon und fructanhaltigen Extrudate



Abb. 4.100 Maisstärkeextrudate mit 10 % Phenazon, 10 % Phenazon + 4 % Fructan und 8 % Fructan (jeweils von links nach rechts)

Bei einem Wirkstoffzusatz von 10 % sowie zusätzlichen 4 % Fructananteil reicht die eingebrachte Energie aus, um ein vollständig amorphes Produkt zu erhalten. Fructan erwies sich wie erwartet als Weichmacher für den Extrusionsprozeß, da es keine zähviskose Stärkeschmelze bilden kann und somit die Gesamtviskosität bei steigendem Anteil abnimmt. Hinzu kommt, daß es eine ebenso hohe Wasserlöslichkeit wie der Wirkstoff Tramadol*HCl besitzt. Van der Burgt M.C. et al. 1996 nutzte Glycerol als Weichmacher. Fructan fungiert innerhalb der Stärkepolymermatrix als Weichmacher. Eine Reduktion der Viskosität macht sich einerseits im Absinken des Drehmomentes und der SME bemerkbar (s. Tab. 4.29). Diese sinkt bei einem Fructanzusatz von 8 % auf einen Wert, der eine vollständige Verglasung aufgrund fehlender Scherkräfte nicht zuläßt. Die Strangaufweitung nimmt ebenfalls deutlich ab. Die Glasübergangstemperatur sinkt geringfügig mit steigendem Fructananteil.

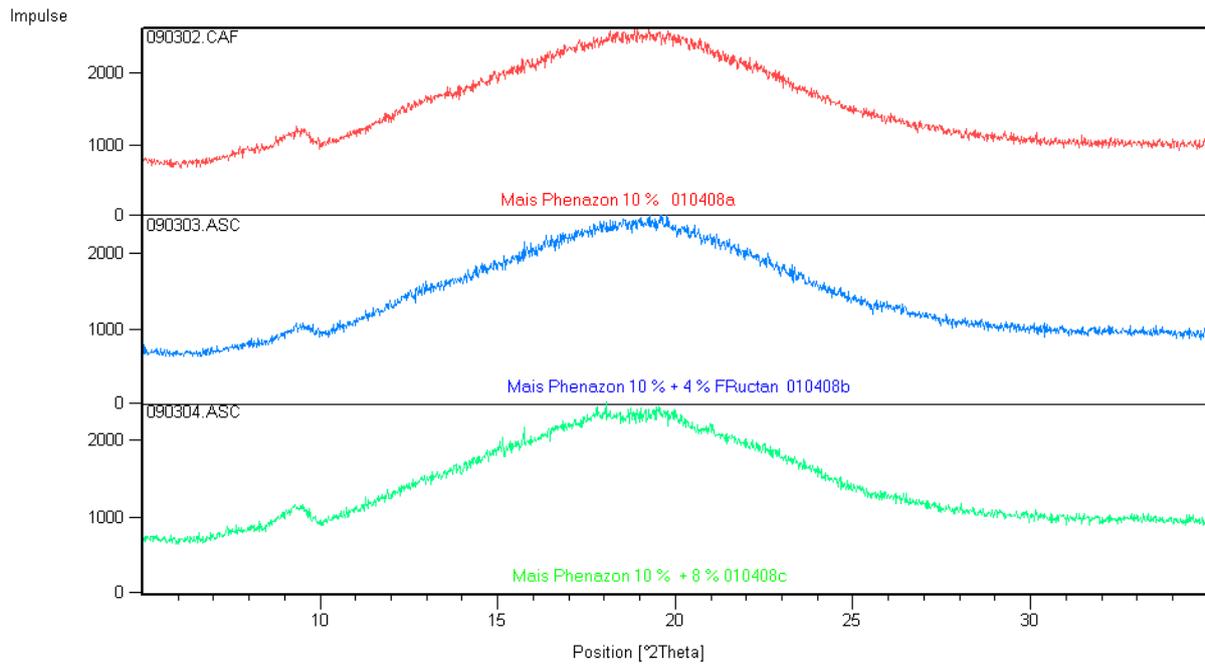


Abb. 4.101 Röntgenweitwinkeldiffraktogramm der Chargen 010408a, b, c

Bei Nutzung von 10 % Phenazon mit zusätzlich 4 % Fructan erfolgt vollständige Verglasung. In Abb. 4.100 wird dieser Sachverhalt anschaulich gemacht. Bei Charge 010408c werden geringe Anteile an nicht amorphisierter Stärke sichtbar (Peaks bei etwa 18 und 20 $^{\circ}$ Theta).

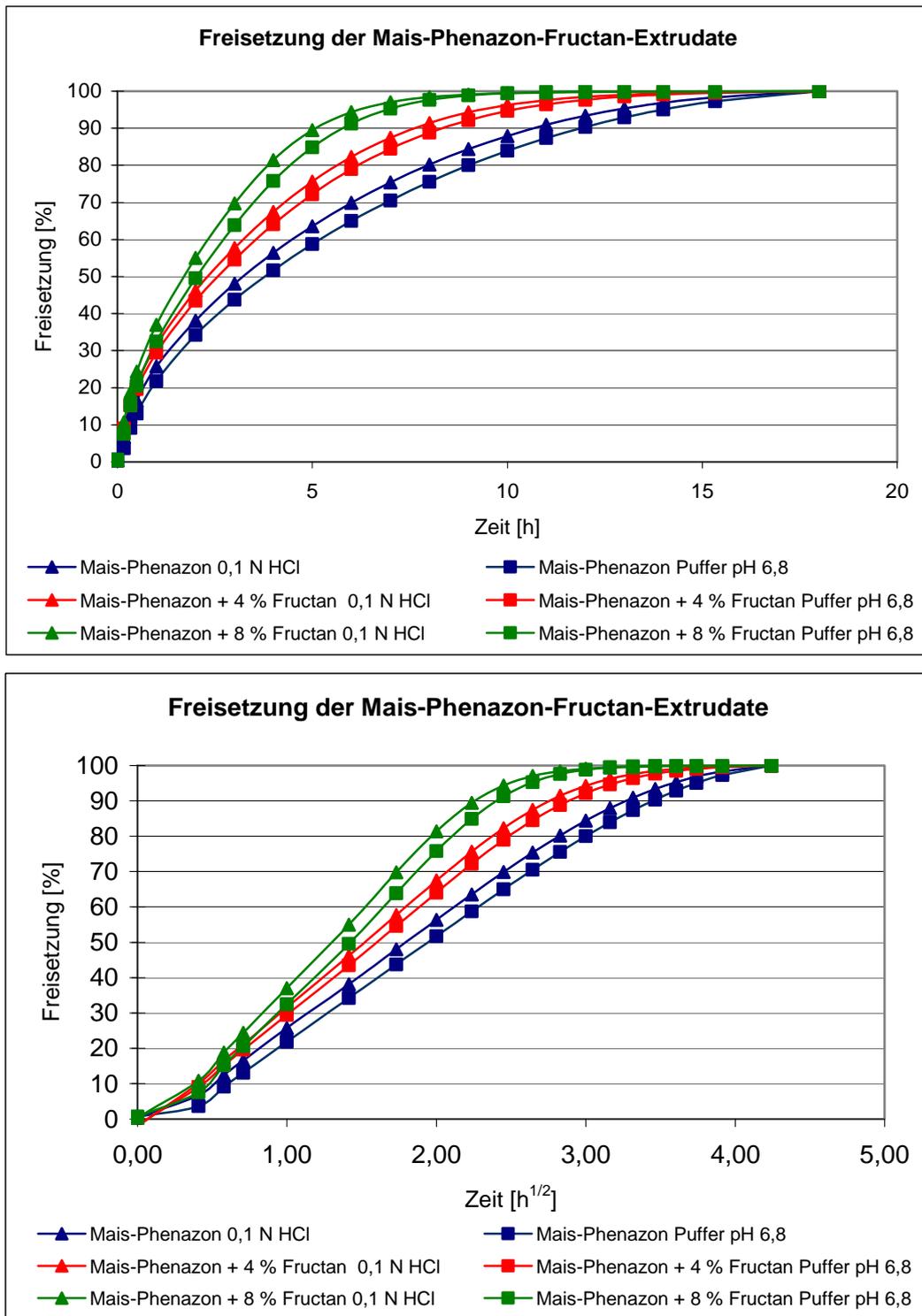


Abb. 4.102 Freisetzung der Chargen 010408a, b, c

Anhand der Freisetzungsprofile wird der von Henrist D. and Remon J.P. 1999 beschriebene Effekt der Freisetzungsgeschwindigkeitserhöhung bei steigendem Weichmacheranteil in Form gut wasserlöslicher Moleküle deutlich. Der Massenanteil der zu vergleichenden Stärke nimmt mit steigendem Fructananteil ab, so daß der Anteil des retardierenden Polymers innerhalb der Matrix abnimmt. Die Stärkematrix löst sich in dem Freisetzungsmedium nicht auf, sondern

schwillt unter Wasseraufnahme leicht an, so daß der Diffusionsweg verlängert wird. Extrudate mit Phenazon setzen den Wirkstoff innerhalb von 16-18 h frei. Bei Einsatz von zusätzlich 4 % Fructan beschleunigt sich die Freisetzung auf 12-14 h bzw. mit 8 % Fructan auf 8-10 h.

4.1.1.7.2 Kartoffel

Neben der häufig genutzten Maisstärke wurde auch Kartoffelstärke genutzt, da diese aufgrund der hohen Viskosität der Stärkeschmelze bei der Extrusion ein höheres Drehmoment aufbaut. Der Einfluß des Fructans könnte an dieser Stärke deutlicher zum tragen kommen. Die Vorbereitung der Mischungen und die genutzten Extrudereinstellungen wurden analog der Versuche unter 4.1.1.7.1. durchgeführt. Es wurden wiederum 3 Chargen gefertigt, die sich nur in ihrem Fructananteil unterscheiden und nicht im Wirkstoffanteil. Tabelle 4.30 führt einige der Extrudateigenschaften auf.

Charge	Wirkstoff-zusatz	Fructan-zusatz [%]	Wasser-zusatz [%]	Extrusions-geschwindigkeit		Strangauf-weitung	SME [kJ/kg]	Wasser-gehalt [%]	T _g [°C]
				[g/Min]	[cm/Min]				
020408a	10	0	10	13,6	25,2	1,20	193	8,6	73
020408b	10	4	10	12,3	27,4	1,10	175	8,2	72
020408c	10	8	10	13,9	36,0	1,04	30	7,3	69

Tab. 4.30 Eigenschaften der Phenazon und fructanhaltigen Extrudate

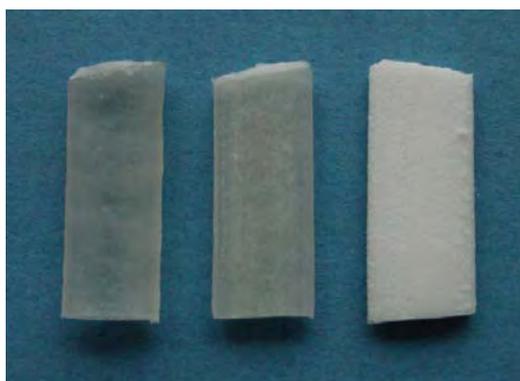


Abb. 4.103 Kartoffelstärkeextrudate mit 10 % Phenazon, 10 % Phenazon + 4 % Fructan und 8 % Fructan (jeweils von links nach rechts)

Kartoffelstärke mit 10 % Wirkstoffzusatz sowie zusätzlichen 4 % Fructananteil ließ sich optisch gesehen zu einem amorphen Produkt verarbeiten. Bei Nutzung von zusätzlich 8 % Fructan erscheint das Extrudat milchig weiß. Fructan erwies sich auch hier als Weichmacher für den Extrusionsprozeß, da es keine zähviskose Stärkeschmelze bilden kann und somit die

Gesamtviskosität bei steigendem Anteil abnimmt. Eine Reduktion der Viskosität macht sich einerseits im Absinken des Drehmomentes und der SME bemerkbar (s. Tab. 4.30). Diese sinkt bei Nutzung von 8 % Fructanzusatz auf einen Wert, der eine vollständige Verglasung der Stärkekörner aufgrund fehlender Scherkräfte nicht zuläßt. Die Strangaufweitung nimmt ebenfalls deutlich ab. Die Glasübergangstemperatur sinkt geringfügig mit steigendem Fructananteil.

Unter dem Rasterelektronenmikroskop wird deutlich, daß immer noch unaufgeschlossene Stärkekörner sichtbar sind (s. Abb. 4.103). Bei Einsatz von 8 % Fructan nehmen die Scherkräfte derart ab, daß die Stärkekörner nicht mehr mechanisch zerkleinert werden.

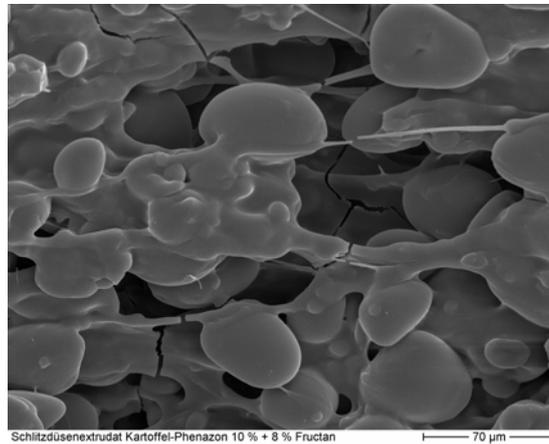


Abb. 4.104 Oberfläche eines Kartoffelstärke-Phenazon Extrudates mit 8 % Fructan bei 400 x Vergrößerung

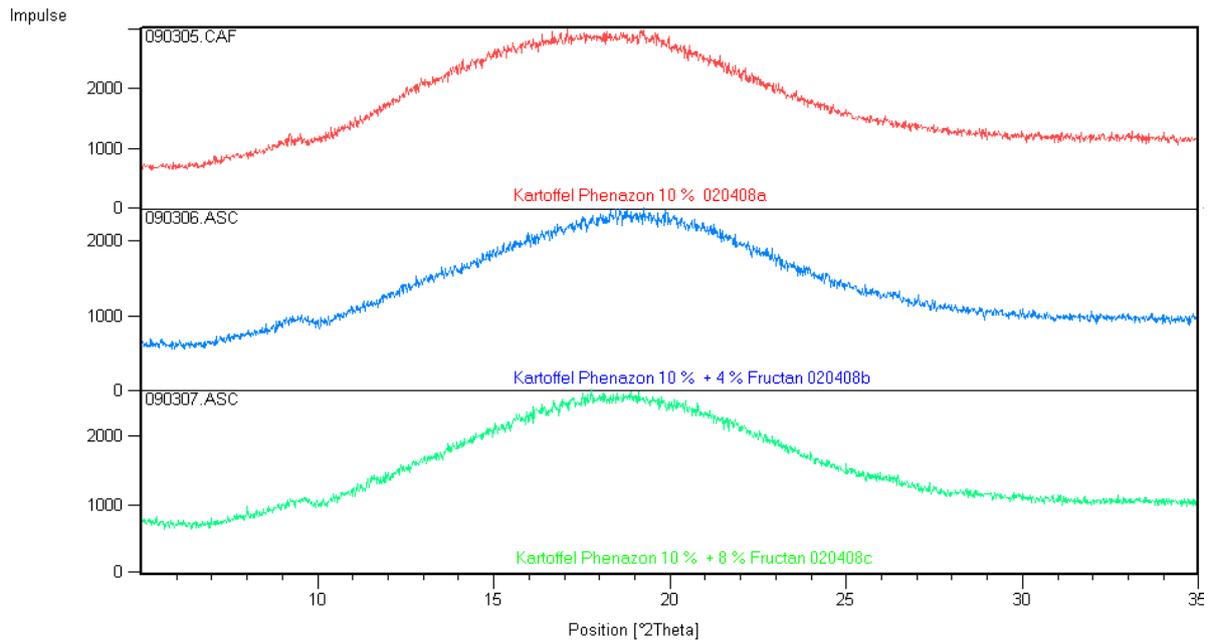


Abb. 4.105 Röntgenweitwinkeldiffraktogramm der Chargen 020408a, b, c

Trotz konturenhaft sichtbarer Kartoffelstärkekörner, die auf Abb. 4.103 sichtbar werden, erscheint das Extrudat im Röntgendiffraktogramm amorph.

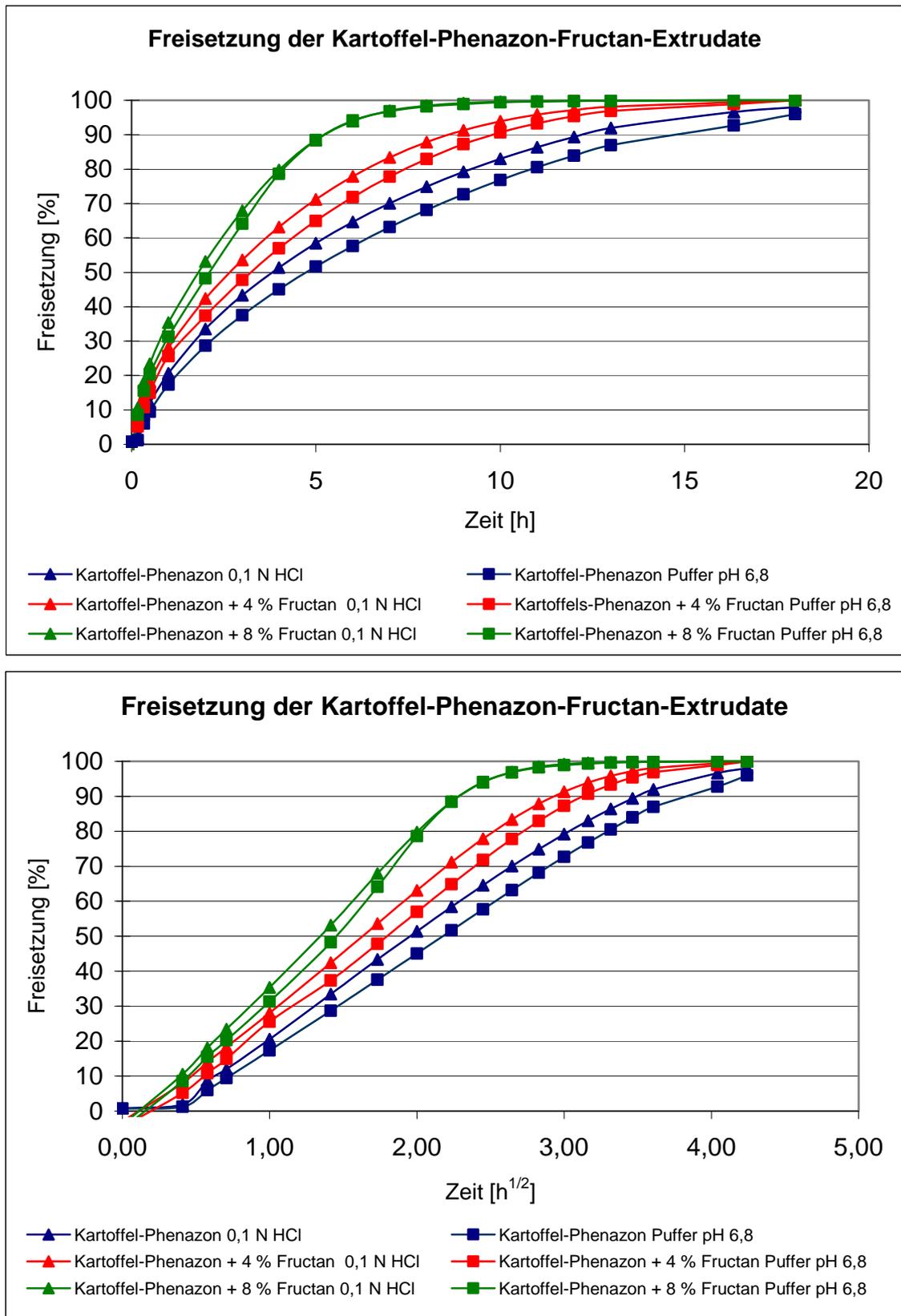


Abb. 4.106 Freisetzung der Chargen 020408a, b, c

Aus dem Freisetzungsprofil wird das gleiche Phänomen der Freisetzungsgeschwindigkeitserhöhung (4.1.1.7.1) deutlich. Der höhere Anteil des Fructans

ist dafür verantwortlich. Fructanhaltige Extrudate auf Kartoffelstärkebasis weisen einen höheren Retardierungseffekt auf als diejenigen auf Maisstärkebasis. Die Freisetzung erfolgt annähernd dem Wurzel-Zeit-Gesetz nach Higushi.

4.1.1.7.3 Zusammenfassung

Der Einsatz der Schlitzdüse konnte erfolgreich durchgeführt werden. Mit nahezu den gleichen Extrusionsparametern wie für die 10 % wirkstoffhaltigen Extrudate mit Tramadol*HCl ließen sich meist amorphe Produkte herstellen. Der Fructanzusatz hat unter anderem folgenden Einfluß:

Abnahme des Drehmomentes während des Extrudierens und damit der Viskosität der Stärkeschmelze, so daß Scherkräfte abnehmen. Fructan fungiert als Weichmacher. Die Freisetzung wird bei steigendem Fructanzusatz etwas beschleunigt. Die Glasübergangstemperatur sinkt nur in einem geringen Maße. Ab einem Zusatz von 8 % Fructan läßt sich Maisstärke nicht mehr vollständig zu einem amorphen Produkt verarbeiten. Da ein Fructanzusatz die Freisetzung beschleunigen kann, könnte das stark fruktosehaltige Polysaccharid als Freisetzungsbeschleuniger genutzt werden. Dabei muß jedoch auf die starke Abnahme des mechanischen Energieeintrages geachtet werden.

4.1.2 Versuche am Zweischneckenextruder ZSE HP27

Neben dem kleinen Brabender Einschneckenextruder wurde ein moderner Zweischneckenextruder der Firma Leistritz Extrusionstechnik AG, Nürnberg, für einige Versuche genutzt. In der pharmazeutischen Industrie hat sich der wesentlich flexiblere Zweischneckenextruder gegenüber dem Einschneckenextruder durchgesetzt. Er vereint die Prozeßschritte Mischen, Homogenisieren, Formen, Austragen und in einigen Fällen Trocknen. Die Versuche dienten der Untersuchung der Extrusionsparameter auf die Eigenschaften des Extrudates. Des Weiteren sollte der Einfluß von Titandioxid, gehärtetem Erdnußöl, Sojalecithin und dem Wirkstoff Tramadol*HCL auf die Extrusion hin untersucht werden. Der gleichläufige Zweischneckenextruder ZSE 27 HP wurde mit einer Rundstrangdüse von 5 mm Durchmesser gefahren. Der Zylinder einschließlich Einzug und Düsensegment besitzt acht Segmente, die über Heizpatronen separat temperiert werden können. Es wurden fördernde Schneckenelemente mit einer Steigung von 30 mm und einer Länge von 90 cm genutzt. Der Durchmesser betrug 27 mm. Um eine Zudosierung von Flüssigkeiten wie Wasser zu

ermöglichen, wurde das zweite Segment mit einer Öffnung für eine Dosierpumpe ausgerüstet. Die Dosierung der vorgefertigten Pulvermischung ohne Wasseranteil erfolgt mittels gravimetrischer Dosierung, die Wasserzudosierung über eine Dosierpumpe.

4.1.2.1 Kartoffelstärke

Um den Einfluß von Temperaturen oberhalb 100 °C auf das Produkt beim Extrudieren zu untersuchen, wurden erste Vorversuche mit nativer Kartoffelstärke durchgeführt. Es wurde 17 % Wasser zudosiert.

Temperaturprofil:

Einzug	25 °C
Zudosierung	50 °C
weitere Zylinderabschnitte	160 °C
Düsensegmentbereich	120 °C
Schneckenfrequenz:	75 °C
Düsendurchmesser:	5 mm

Während der Extrusion kam es aufgrund zu hoher Drehmomentspitzen zum Festfahren des Extruders.

Ein darauffolgender Versuch mit Kartoffelstärke wurde mit einer höheren Schneckenfrequenz durchgeführt, um ein erneutes Festfahren zu verhindern.

Charge	Wirkstoff-zusatz	Wasser-zusatz	Extrusions-geschwindigkeit	Strangauf-weitung	Wasser-gehalt	T _g
	[%]	[%]	[g/Min]		[%]	[°C]
D	0	17	138	aufgepoppt	11,4	74

Tab. 4.31 Eigenschaften des Extrudats auf Kartoffelstärkebasis

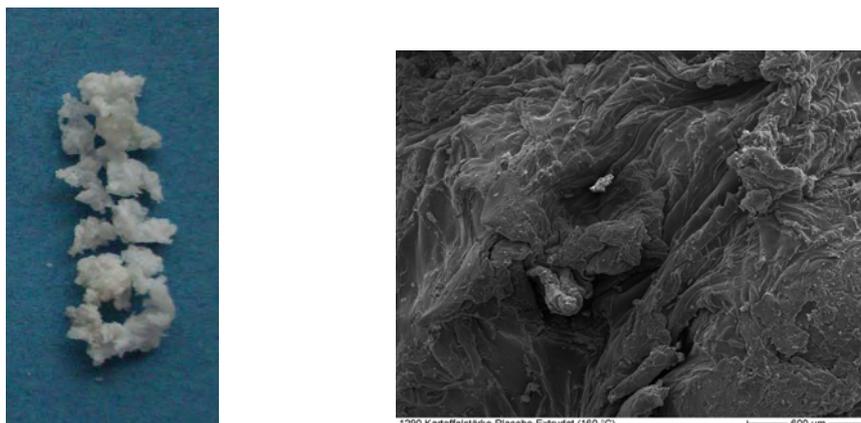


Abb. 4.107 Extrudat der Charge D

rasterelektronenmikroskopische Aufnahme

In Abb. 4.106 wird das krümelig-poröse Aussehen des Extrudates deutlich. Bei den Temperaturen deutlich oberhalb 100 °C kam es zum schlagartigen Verdampfen des Wassers, so daß kein kompaktes Extrudat herstellbar war. Eine effektive Retardierung läßt sich mit solch einem Produkt nicht bewerkstelligen. Auf der rasterelektronenmikroskopischen Aufnahme wird die poröse Oberfläche deutlich. Im Röntgendiffraktogramm erweist sich das Extrudat als vollständig amorphisiert.

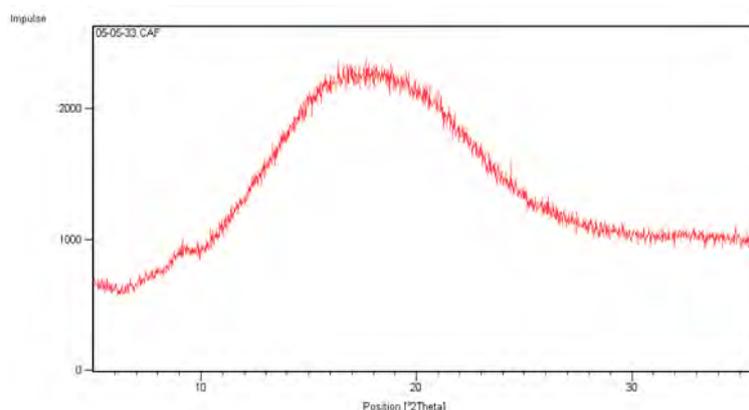


Abb. 4.108 Röntgendiffraktogramm der Charge D: Kartoffelstärke

4.1.2.2 Kartoffelstärke mit Weichmacher

Im nächsten Schritt sollte der Einfluß der Weichmachermischung auf die Extrudierbarkeit und Eigenschaften des fertigen Extrudats untersucht werden. Hierfür wurde die Mischung in einem Intensivmischer der Firma Stephan vorgemischt. Wasser wurde vor Ort zudosiert und die Mischung mit einer Schneckenfrequenz von 75 U/min mit folgendem Temperaturprofil bei Nutzung einer 5 mm Rundstrangdüse extrudiert:

Temperaturführung:

Einzug	25 °C
Zudosierungssegment	50 °C
weitere Zylinderabschnitte	100 °C
Düsensegmentbereich	100 °C

Rezeptur:

Kartoffelstärke	810 g
Wasser	170 g
Hydriertes Erdnußöl	5 g
Sojalecithin	5 g
Titandioxid	5 g

Unter den angegebenen Bedingungen entstand ein aufgeschäumtes Produkt, da das Wasser nach Passieren der Düse schlagartig verdampfte. Aufgrund der Weichmachereigenschaften des hydrierten Erdnußöls und des Sojalecithins wurden die Scherkräfte auf die Stärkemoleküle reduziert, so daß trotz der hohen Temperatur von 100 °C nicht alle Stärkekörner restlos zerstört wurden (s. Abb. 108). Im Röntgendiffraktogramm sind noch schwache Peaks bei 17 [2 °Theta] sichtbar, sowie der ausgeprägte Peak des Titandioxides bei 25 [2°Theta]. Das gelb gefärbte Sojalecithin und das weiße Titandioxid geben dem Produkt eine leicht gelbliche Färbung.

Charge	Extrusions- geschwindigkeit	Strangauf- weitung	Wasser- gehalt	Tg
	[g/Min]		[%]	[°C]
C	139	aufgepoppt	11,2	83

Tab. 4.32 Eigenschaften des Extrudats auf Kartoffelstärkebasis + Weichmacher

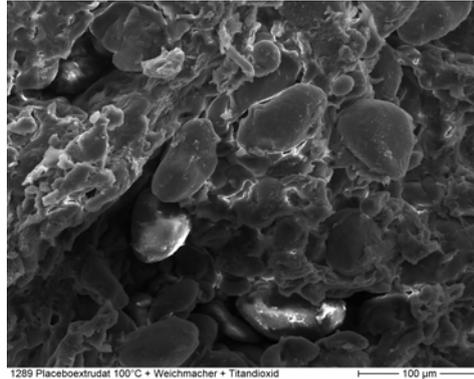


Abb. 4.109 Extrudat der Charge C

rasterelektronenmikroskopische Aufnahme

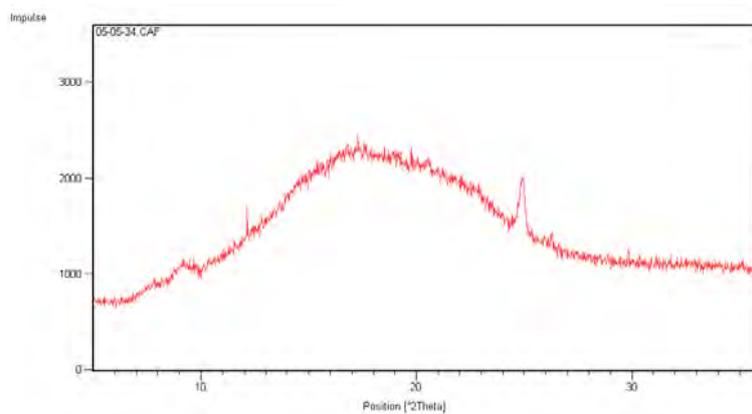


Abb. 4.109 Röntgendiffraktogramm der Charge C: Kartoffelstärke + Weichmachermischung

Der Peak bei 25 [2° Theta] stammt von dem Titandioxid.

4.1.2.3 Kartoffelstärke mit Weichmacher und Tramadol*HCl

Den Abschluß der Arbeiten an dem Zweischnellenextruder stellen Versuche mit Kartoffelstärke, Weichmacher und Wirkstoffzusatz. Dabei wurden zwei verschiedene Temperaturprofile genutzt:

Temperaturführung:

A		B	
Einzug	25 °C	Einzug	25 °C
Zudosierungssegment	50 °C	Zudosierungssegment	50 °C
weitere Zylinderabschnitte	160 °C	weitere Zylinderabschnitte	120 °C
Düsensegmentbereich	120 °C	Düsensegmentbereich	120 °C

Rezeptur:

Kartoffelstärke	810 g
Wasser	170 g
Tramadol*HCl	100 g
Hydriertes Erdnussöl	10 g
Sojalecithin	5 g
Titandioxid	5 g

Charge	Extrusions- geschwindigkeit	Strangauf- weitung	Wasser- gehalt	Tg
	[g/Min]		[%]	[°C]
A	139	aufgepoppt	11,1	67
B	132	aufgepoppt	10,9	77

Tab. 4.33 Eigenschaften des Extrudats auf Kartoffelstärkebasis + Weichmacher + Tramadol*HCl



Abb. 4.110 Extrudat der Charge A und B (von l. nach r.) Kartoffelstärke + Weichmachermischung + Tramadol*HCl

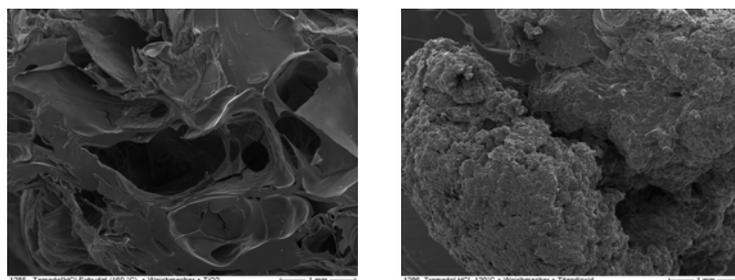


Abb. 4.111 rasterelektronenmikroskopische Aufnahme der Charge A und B (von l. nach r.) Kartoffelstärke + Weichmachermischung + Tramadol*HCl

Anhand der Abb. 4.110 u. 4.111 wird das stark aufgepoppte Extrudat sichtbar. Im Rasterelektronenbild der Charge A werden deutliche Gänge innerhalb des Extrudates sichtbar, durch die der Wasserdampf schlagartig freigesetzt wurde. Durch den hohen thermischen Energieeintrag wurden Stärke und Wirkstoff vollständig verglast (s Abb. 4.112). Deutlich zu erkennen ist der Zinkoxidpeak bei 25 [2°Theta]. Durch das Aufpoppen wird die Herstellung eines glatten und runden Extrudatstranges, der sich über geeignete Schneidwerkzeuge zu Pellets verarbeiten ließe, unmöglich gemacht.

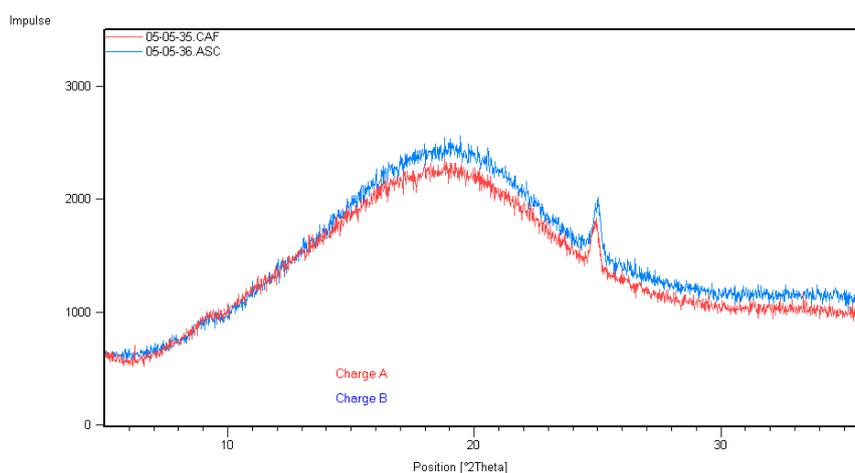


Abb. 4.112 Röntgendiffraktogramm der Chargen A und B: Kartoffelstärke + Weichmacher + Tramadol*HCl

4.1.2.4 Zusammenfassende Beurteilung der Versuche an der ZSE HP 27

Der Zweischnckenextruder weist im Vergleich zum genutzten Brabender-Einschnckenextruder einige Vorteile für die Stärkeextrusion auf:

- Es entsteht eine höhere Flexibilität durch Schneckenkonfigurierung über Schneckenelemente.
- Gravimetrische Dosierung ermöglicht exaktes Zudosieren der Vormischung.
- Dosierpumpe für Flüssigkeiten ermöglichen ein Zudosieren erst im Extrusionsprozeß.
- Zwei sich teilweise freikämmende Schneckenelemente reduzieren die Gefahr des Festfahrens.
- Zylinderaufteilung in einzelne Segmente mit Heizpatronen und Flüssigtemperierung ermöglicht breitere Variation der Temperaturprofile und rasches Aufheizen / Abkühlen.
- Eine GMP-konforme Herstellung über spezielle Pharmaextruder ist möglich.

- Durch den längeren Zylinderabschnitt kann mehr mechanische Energie anstelle thermischer Energie für die Stärkeamorphisierung genutzt werden. Dadurch können auch hitzeempfindliche Substanzen verarbeitet werden.
- Nachgeschaltete Pelletizer oder Schneidwerkzeuge sind in der Lage das Extrudat in einem nachgeschalteten Prozeß auszuformen.

Die Extrusionen bei Temperaturen ab 100 °C führten zu einem aufgepoppten Produkt. Bei Temperaturen von 160 °C und Nutzung einer Schneckenfrequenz von 75 U/Min kam es zum schlagartigen festfahren des Extruders. Der Zusatz der Weichmacher reduziert die Glasübergangstemperatur geringfügig. Ein Aufpoppen des Extrudates tritt bei Temperaturen ab 100 °C dennoch auf. Titandioxid verschafft dem Extrudat eine deutliche Weißfärbung, Erdnußöl und Lecithin weisen Weichmachereigenschaften auf, wobei Lecithin auch emulgierenden Charakter besitzt. Die Nutzung des Zweisechneckenextruders ermöglicht eine flexiblere Gestaltung der Mischung aufgrund der größeren segmentierten Zylinderlänge in Kombination mit zwei Schneckenschäften, die moduliert bestückt werden können. Da die Zylinderlänge um den Faktor Vier länger ausfällt, kann mehr mechanische Energie und thermische Energie für den Amorphisierungsprozess eingebracht werden. Zu hohe Extrusionstemperaturen führen zu unschönen aufgepoppten Extrudatsträngen.

4.1.3 Ramanspektroskopie der wirkstoffhaltigen Extrudate

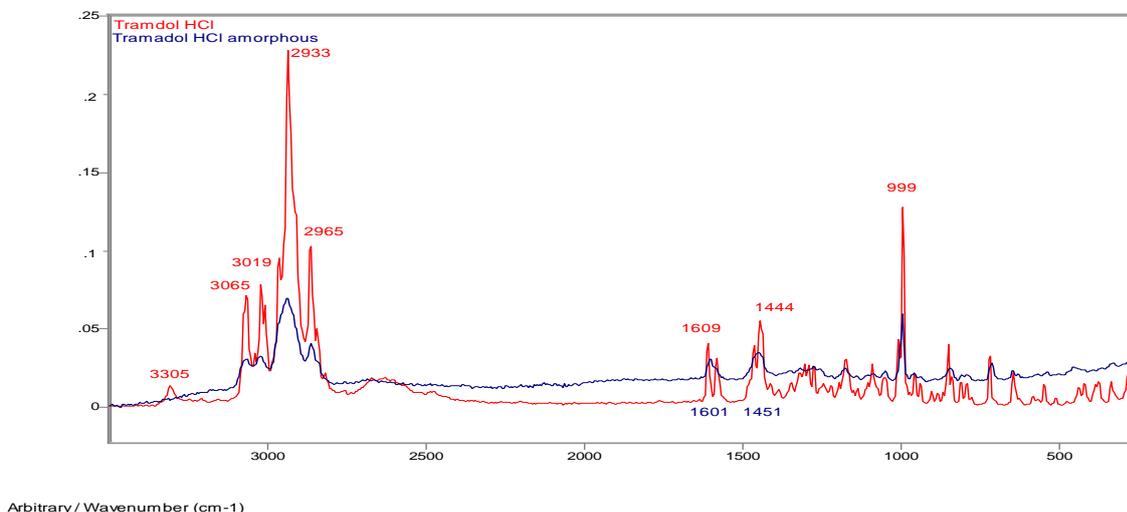
Die Ramanspektroskopie wird laut Rantaen J. 2005 zunehmend in der Analytik polymorpher Formen genutzt. So kann mit ihr eine Rekrystallisierung detektiert werden oder aber es können quantitative Bestimmungen polymorpher Formen in Pulvern oder anderen festen Substanzen durchgeführt werden. Minimaler Präparierungsaufwand, verbunden mit hoher Empfindlichkeit für polymorphe Formen, machen Ramanspektroskopie zu einem geeigneten Verfahren für eine Detektierung von Unterscheiden zwischen der amorphen und kristallinen Form eines Polymers. In diesem Fall wurden kristalline Rohmaterialien, amorphe Placeboextrudate und wirkstoffhaltige Extrudate miteinander verglichen. Die jeweils kristallinen Formen weisen scharf abgegrenzte, deutlich sichtbare Peaks auf, die amorphen Formen eher kleinere und abgeschwächte Peaks.

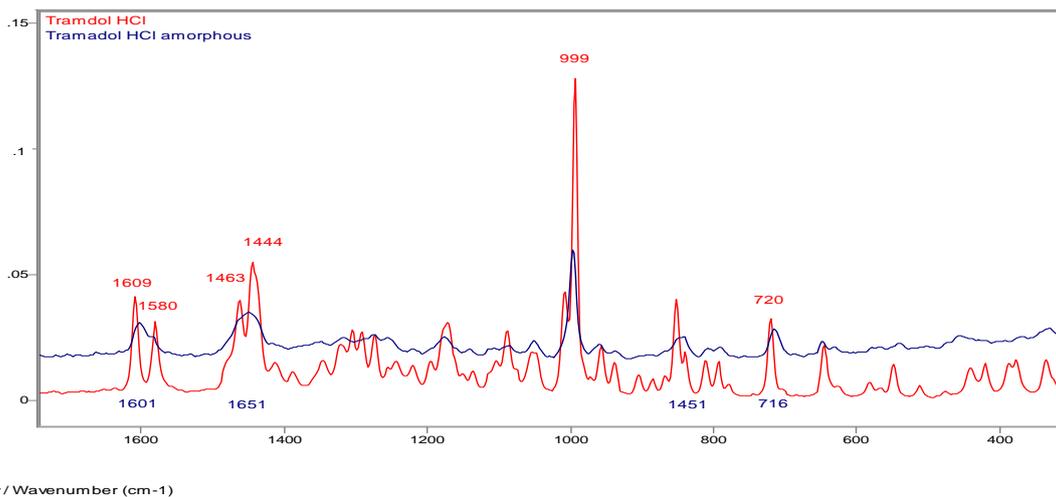
4.1.3.1 Kartoffel-Tramadol*HCl Extrudat

Zu Beginn wurde die Ausgangssubstanz Tramadol*HCl mit amorphisiertem Tramadol*HCl verglichen. Amorphes Tramadol*HCl wurde über Aufschmelzen und anschließendes schlagartiges Abkühlen unter flüssigem Stickstoff gewonnen. In Abb. 113 sind charakteristische Peaks des kristallinen Tramadols erkennbar. Diese befinden sich insbesondere bei 3065, 3019, 2933, 2965, und 999 cm^{-1} . Die amorphe Form weist an den gleichen Positionen abgeschwächte und breitere Peaks auf.

Mittels der Raman Spektroskopie wird ebenfalls untersucht, ob Stärke und Wirkstoff amorph vorliegen. Hierfür wurden verschiedene ramanspektroskopische Aufnahmen miteinander verglichen:

- Tramadol*HCl (kristallin)
- Native Kartoffelstärke
- Kartoffelstärkeplaceboextrudat
- Kartoffel-Tramadol*HCl extrudat (10 %)
- Kartoffel-Tramadol*HCl extrudat (20 %)

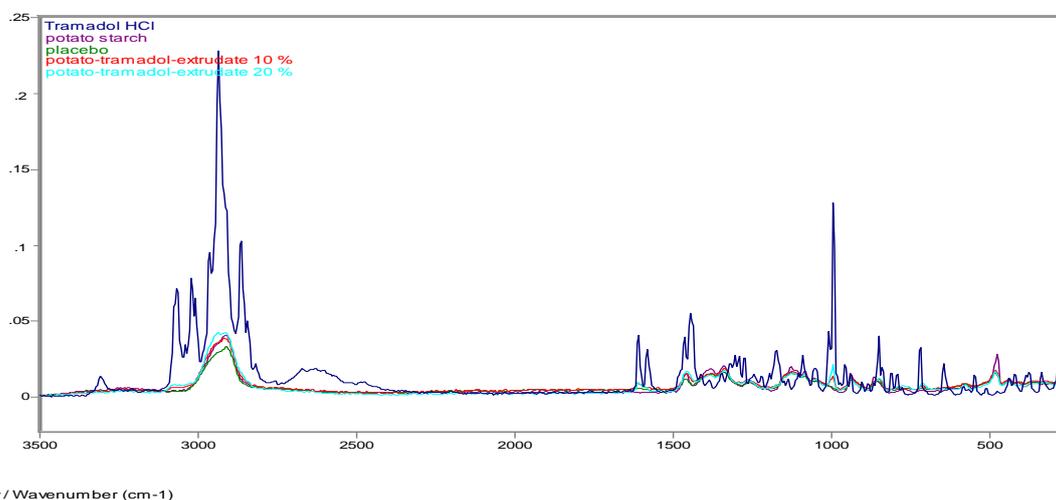




144

Abb. 4.113 Rammanspektrogramm von kristallinem und amorphem Tramadol*HCl

In Abb. 113 wird deutlich, daß der Wirkstoff durch den Extrusionsprozeß amorphisiert wird und sich während des Extrusionsprozeß keine im Ramanspektrogramm nachweisbaren Abbauprodukte gebildet haben. Stärke und ihre verglasten Varianten verursachen im Spektrogramm keine scharf abgegrenzten Peaks. Bei steigendem Tramadol*HCl Gehalt nimmt die Intensität des Peaks bei etwa 2900 und 999 cm^{-1} leicht zu.



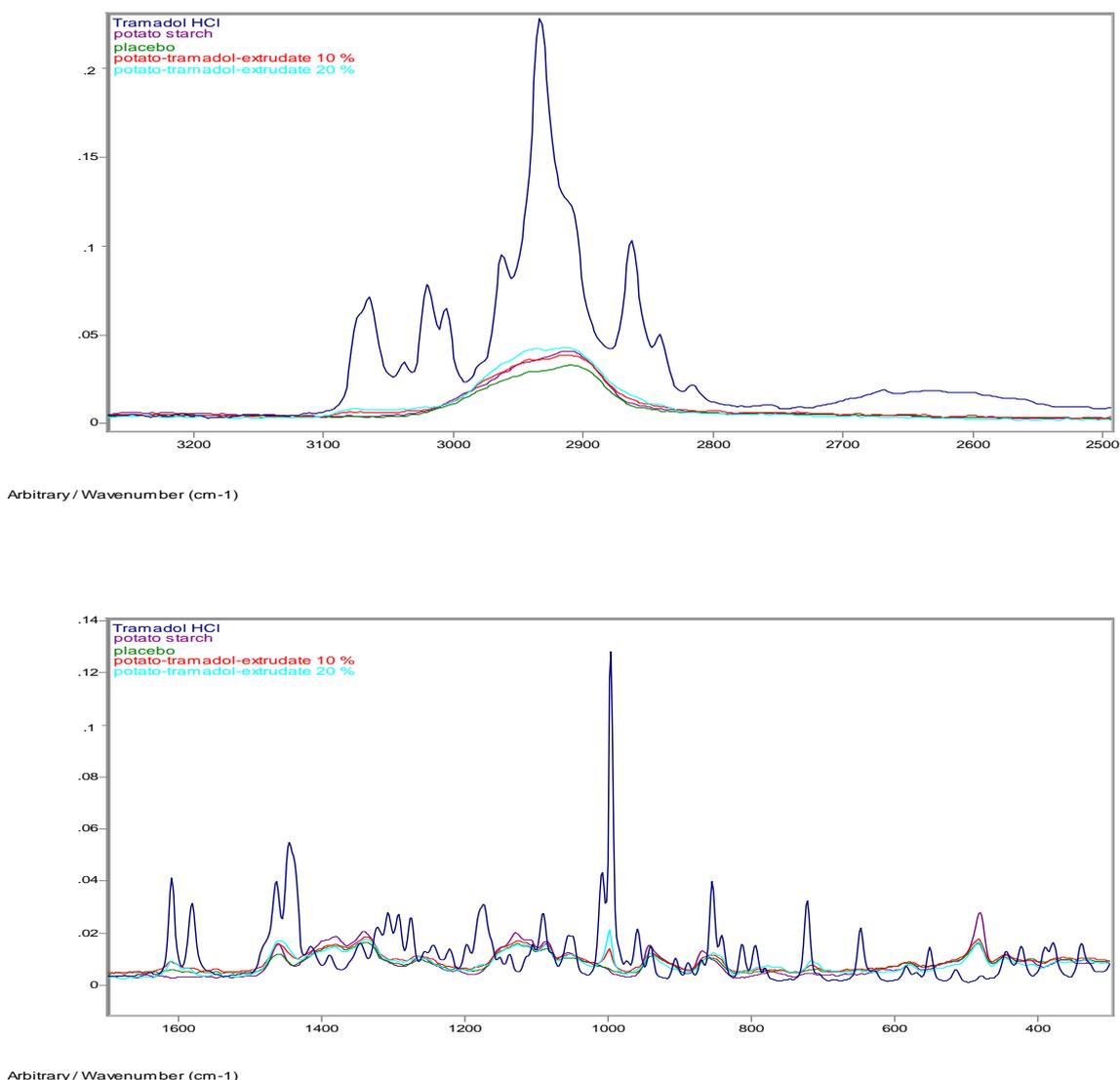


Abb. 4.114 Rammanspektrogramm der Ausgangssubstanzen, des Placeboextrudates und der wirkstoffhaltigen Extrudate

4.1.3.2 Zusammenfassung

Die Ramanspektroskopie war in der Lage, die Umwandlung der kristallinen Ausgangssubstanzen in die amorphe Form sichtbar zu machen. Die charakteristischen Peaks des Tramadol*HCl wurden durch den Amorphisierungsprozeß stark abgeschwächt, veränderten ihre Position jedoch nicht. Mit dieser Methode lassen sich Verunreinigungen oder gar Abbauprodukte des Wirkstoffes nachweisen, da bei deren Auftreten neue Peaks oder starke Peakverschiebungen auftreten würden. Ein Vorteil ist der sehr geringe Probenverbrauch für eine Messung.

4.1.3.3 Hyper-DSC

Neben der herkömmlichen DLDK mit Heizraten von 10 °C/Min wird speziell für schlecht detektierbare Glasübergänge die sog. Hyper-DSC genutzt. Hyper-DSC nutzt Scanraten, die weit oberhalb der 10 °C/Min liegen. Üblich sind Raten von 100-500 °C/Min. Da die Rate um ein Vielfaches erhöht wird, vergrößert sich dementsprechend die Empfindlichkeit einer Messung bei Probenmengen von 1-5 mg. Die Glasübergangstemperaturen wurden neben der DMA für eine Reihe von Proben auch mittels Hyper-DSC bestimmt, um einen Vergleich der zwei Methoden zu ermöglichen. Folgende DSC-Einstellungen wurden genutzt: Aufheizen von -60 °C auf 160 °C mit einer Rate von 200 °C/Min. In Tabelle 4.34 und 4.35 werden die Meßergebnisse der Hyper-DSC im Vergleich zu denen der DMA aufgeführt.

Tg der tramdolhaltigen Extrudate (10 %) bei Nutzung der Hyper-DSC				
Heizrate: 200K/Min im Vergleich zur DMA				
Stärke	Charge	Einwaage [mg]	Tg [°C] DSC	Tg [°C] DMA
Mais	230805a	4,2	72	70
Kartoffel	250805e	4,8	73	68
Eurylon®	240805c	5,0	74	71
Waxilys®200	250805a	4,4	75	73
Erbse	250805c	4,2	76	68

Tab. 4.34 Glasübergangstemperaturen der wirkstoffhaltigen Extrudate (10 %)

Tg der tramdolhaltigen Extrudate (20 %) bei Nutzung der Hyper-DSC				
Heizrate: 200K/Min im Vergleich zur DMA				
Stärke	Charge	Einwaage [mg]	Tg [°C] DSC	Tg [°C] DMA
Mais	070206b	4,5	68	67
Kartoffel	300106a	4,7	65	55
Eurylon®	310106b	4,5	77	68
Waxilys®200	090206a	4,2	74	64
Erbse	150206a	5,5	73	72

Tab. 4.35 Glasübergangstemperaturen der wirkstoffhaltigen Extrudate (20 %)

Die gemessenen Glasübergangstemperaturen der Dynamisch-mechanischen-Analyse liegen etwas unterhalb denen der Hyper-DSC. Bei sehr schnellen Aufheizraten kommt es zu einer minimalen Glasübergangstemperaturverschiebung in Richtung höherer Temperaturen, da die Energieübertragung von dem Ofen zur Probe durch das Probengefäß etwas verzögert wird (Pera Stefano 2007). Mit der Hyper-DSC bestimmte Glasübergänge liegen um 1-10 °C höher als die mit DMA bestimmten Glasübergänge.

5. Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurden die Herstellung amorpher Stärke-Tramadol*HCl-Extrudate an einem Einschneckenextruder und Zweisneckenextruder und die Lagerung und die Analyse der Produkte untersucht. Einflußfaktoren wie Feuchte, Wirkstoffart, Wirkstoffbeladung und Extrudereinstellung waren Gegenstand der Untersuchungen. Im ersten Teil werden wirkstofffreie und phenazonhaltige Produkte hergestellt und analysiert. Der zweite Teil befaßt sich mit der Herstellung wirkstoffhaltiger Extrudate auf Tramadol*HCl-Basis und deren Untersuchung auf hinreichende Lagerungsstabilität. Die Analysen umfassen Kristallinität, Freisetzung, Wasserdampfsorption und Gehalt, Glasübergangstemperatur und Morphologie.

Einfluß steigender Zusätze an Wasser auf die Extrusion wirkstofffreier Stärkeextrudate

Die Untersuchungen fanden an wirkstofffreien Extrudaten auf Mais,- Kartoffel,- Erbsen,- Eurylon – und Wachsmaisstärkebasis statt. Es kann gezeigt werden, daß ein Zusammenhang zwischen der eingesetzten Wassermenge und dem mechanischen Energieeintrag in Form von mittlerem Drehmoment pro extrudierter Masse besteht. Die über das mittlere Drehmoment bestimmte SME korreliert mit dem Wasserzusatz. Ab einem bestimmten Wasserzusatz reicht die eingebrachte mechanische Energie aufgrund der Weichmachereigenschaften des Wassers nicht mehr aus, um das Produkt vollständig zu verkleistern.

Für die Bestimmung der SME, bezogen auf das mittlere Drehmoment werden das Drehmoment und die Extrusionsgeschwindigkeit während des Extrusionsprozesses bestimmt. Röntgendiffraktometrische Untersuchungsverfahren zeigten, daß bis zu einem für die jeweilige Stärke maximalen Wasserzusatz eine vollständige Amorphisierung der Stärkematrix statt findet. Morphologische Betrachtungen mit Hilfe rasterelektronenmikroskopischer Aufnahmen bestätigen den glasartigen Zustand des Extrudates. Der mit dem Wasserzusatz einhergehende Weichmachereffekt läßt sich mit abnehmender Strangaufweitung in Korrelation bringen und gibt einen ersten Einblick in die Anwendbarkeit der Stärke.

Phenazonhaltige Extrudate

Im nächsten Teil wurde ein kostengünstiger und leicht zu quantifizierender Modellarzneistoff für erste Vorversuche genutzt. Das genutzte Phenazon weist eine sehr hohe Wasserlöslichkeit und UV-Detektierbarkeit auf. Zur Untersuchung der Extrusion einer festen Lösung wurde eine phenazonhaltige Wasser-Maisstärke-Mischung auf dem Brabender-Einschneckenextruder verarbeitet. Die Herstellung einer festen Lösung am Beispiel von

Phenazon-Stärke-Extrudaten gelingt in einem akzeptablen Rahmen. Da der optimale Wasserzusatz für die Herstellung der Placebos 10 % beträgt, wurden die folgenden wirkstoffhaltigen Extrudate mit diesem Wasserzusatz extrudiert. Die Versuche zeigten, daß eine Anpassung der Extrusionsgeschwindigkeit auf den Wirkstoffzusatz notwendig ist, um eine feste Lösung zu erhalten. Extrudate mit Phenazon zeigten im Röntgendiffraktogramm amorphes Charakter und eine etwas niedrigere Glasübergangstemperatur als das entsprechende Placebo. Da sich das Phenazon in der feuchten Stärkemischung löst und keine hohe Eigenviskosität wie die Stärkeschmelze aufweist, fungiert es als Weichmacher, der die Strangaufweitung ebenfalls verringert.

Tramadolhaltige Extrudate

Im Hauptteil dieser Arbeit werden wirkstoffhaltige Extrudate mit dem Modellarzneistoff Tramadol*HCl hergestellt und eingehend untersucht. Neben der Untersuchung der Extrudierbarkeit steht ebenso die Analyse der Lagerungsversuche der wirkstoffhaltigen Produkte im Vordergrund. Die Extrusion wurde sowohl an einem Einschneckenextruder- als auch an einem Zweischneckenextruder durchgeführt. Die wirkstoffhaltigen Extrudate wurden einerseits mit 10 % und 20 % Tramadol*HCl beladen und nach der Extrusion bei 25 °C 60 % rF gelagert. In bestimmten Zeitabständen werden Kristallinität, Feuchte, Freisetzung und Glasübergangstemperatur untersucht. Bei der unter Wasserzusatz sehr klebrigen Erbsenstärke liegt die Beladungsgrenze schon unterhalb 20 % Wirkstoffzusatz. Ihr hoher Proteingehalt spielt hierbei eine Rolle. Bei Nutzung von 20 % Tramadol*HCl reicht die eingebrachte Energie nicht mehr aus, um die Stärkekörner vollständig zu verkleistern.

Kristallinität

Mit Hilfe regelmäßig durchgeführter röntgendiffraktometischer Untersuchungen wird nachgewiesen, daß sowohl die Wirkstoff- als auch die Stärkematrix amorph vorliegen und es zu keiner Rekristallisierung kommt. Im Rahmen der Untersuchung wird ersichtlich, daß es bei den Extrudaten auf Mais,- Kartoffel,- Wachsmaisstärke und Eurylon[®] mit einem Wirkstoffzusatz von 10 und 20 % zu keiner nachweisbaren Rekristallisierung über den Lagerungszeitraum von zwei Jahren kommt. Erbsenstärkeextrudate mit einer Wirkstoffbeladung von 10 % weisen ein analoges Verhalten auf, wobei mit einem Wirkstoffanteil von 20 % kristalline Anteile der unaufgeschlossenen Stärkekörner vorhanden

sind. Neben der Röntgendiffraktometrie wurden einige vergleichende Untersuchungen mit ramanspektroskopischen Aufnahmen durchgeführt. Diese führen zu gleichen Ergebnissen.

Freisetzung

Neben der Untersuchung der Kristallinität steht die Untersuchung der Freisetzung im Fokus dieser Arbeit. Es kann eine Beziehung zwischen der genutzten Stärke, der Wirkstoffbeladung und der Freisetzungsgeschwindigkeit aufgestellt werden. Alle Freisetzungsfunden fanden über 24 h bei 37 °C in 0,1 N HCl und Phosphatpuffer pH 6,8 statt. Die Freisetzungsgeschwindigkeit der wirkstoffhaltigen Extrudate (10 %) steigt in der Reihenfolge Kartoffelstärke < Maisstärke < Erbsenstärke < Eurylon® Waxilyl®200 an. Für 300 mg tramdolhaltige Extrudatstücke mit einem Anteil von 10 % liegt diese bei 22-24 h (Kartoffelstärke), 18-20 h (Maisstärke), 14-16 h (Erbsenstärke), 13-15 h Eurylon® und 10-12 h (Waxilyl®200). Die Freisetzungskinetik folgt annähernd dem Wurzel-Zeit-Gesetz nach Higushi. Es handelt sich um eine diffusionskontrollierte Matrixretardarzneiform. Untersuchungen der wirkstoffhaltigen Extrudaten mit einem Anteil von 20 % Tramadol*HCl ergeben schnellere Freisetzungsraten in der Reihenfolge Kartoffelstärke < Maisstärke < Eurylon® < Waxilyl®200 < Erbsenstärke. Die Freisetzungzeiten betragen 10-13 h (Kartoffelstärke), 8-11 h (Maisstärke), 6-7 h (Eurylon®), 5-6 h (Waxilyl200) und 4-6 h Erbsenstärke. Die deutliche Zunahme der Freisetzungsgeschwindigkeit der Extrudate auf Erbsenstärkebasis mit 20 % Tramadol*HCl beruht neben dem höheren Wirkstoffanteil auf einer unvollständigen Amorphisierung der Stärkekörner. Lagerungsversuche führten zu dem Schluß, daß die Freisetzung über einen geräumten Zeitrahmen (mindestens zwei Jahre) nahezu unverändert bleibt. Dieser Sachverhalt könnte für spätere Anwendungen von hohem Stellenwert sein.

Wasseraufnahme

Parallel zu den Freisetzungsfunden wurden Untersuchungen der Wasseraufnahmefähigkeiten der Stärkematrixsysteme durchgeführt. Hauptaugenmerk lag auf den tramadolhaltigen Extrudaten. Für die Untersuchungen wurden 500 mg Extrudatstücke in einer Blattrührerapparatur über einen Zeitraum von 24 h quellen gelassen. Die prozentuale Wasseraufnahme für 10 % wirkstoffhaltige Extrudate läßt sich wie folgt einordnen: Eurylon® < Waxilyl® < Erbse < Mais < Kartoffel. Der genaue Wert der prozentualen Wasseraufnahme beträgt 200 % (Kartoffel), 150 % (Mais), 100 % (Erbse), 75 % (Waxilyl®), und 60 % (Eurylon®).

Mit steigendem Wirkstoffanteil nimmt die Fähigkeit, unter Wasseraufnahme zu quellen leicht ab, da der Wirkstoff selber keine Fähigkeiten zum Quellen besitzt, sondern sich nur auflöst. Im Fall der Wachsmaisstärkeextrudate wird durch den hohen Wirkstoffanteil die strukturelle Stabilität der amorphen Matrix vermutlich herabgesetzt, so daß es während des 24-stündigen Quellprozesses unter Freisetzungsbedingungen durch die Paddelrotation zu einer leichten Matrixerosion kommt. Das Wasseraufnahmevermögen besitzt folgende Rangordnung: Waxilys® < Erbse < Eurylon® < Mais < Kartoffel. Die genauen Werte liegen bei: 150 % (Kartoffel), 100 % (Mais), 80 % (Eurylon®), 75 % (Erbse) und -50 % (Waxilys®200).

Glasübergangstemperatur

Als vierter wichtiger Qualitätsparameter wird die Glasübergangstemperatur der wirkstofffreien und wirkstoffhaltigen Extrudate untersucht. Sowohl die Dynamisch-Mechanische-Analyse – als auch dynamisch-differenzkalorimetrische Untersuchungen werden hierfür genutzt. Die Glasübergangstemperaturen der Placebos liegen in einem Temperaturbereich von 98-87 °C und damit deutlich oberhalb Körpertemperatur. Die Glasübergangstemperaturen der 10 % wirkstoffhaltigen Extrudate liegen bei 73-70 °C (DMA) bzw. 72-76 °C (Hyper-DSC). Extrudate mit 20 % Wirkstoffanteil weisen Glasübergangstemperaturen von 72-55 °C (DMA) bzw. 74-65 °C (Hyper-DSC) auf. Deutlich ist der Weichmachereffekt des Tramadol*HCl anhand der abnehmenden Tg der Extrudate mit zunehmendem Wirkstoffanteil erkennbar. Aufgrund der sehr hohen Heizrate der Hyper-DSC von 200 °C pro Minute findet eine Verschiebung der Glasübergangstemperaturen zu höheren Temperaturen hin statt. Die DMA basiert auf Veränderungen der mechanischen Eigenschaften der Probe unter einem Temperaturprogramm bei einer sinusförmigen Spannung von 1 Hz. Im Gegensatz dazu wird bei der Dynamischen-Differenzkalorimetrie der Wärmefluß gemessen. Regelmäßige Untersuchungen der Glasübergangstemperatur im Zuge der Lagerungsversuche führen zu dem Ergebnis, daß sich diese nicht deutlich ändert.

Dynamische-Wasserdampfsorption (DVS)

Um die Luftfeuchtigkeitsempfindlichkeit der festen Lösung abschätzen zu können, wurde die Methode der Dynamischen-Wasserdampfsorption genutzt. Wirkstoffhaltige Extrudate werden hierfür in passende Bruchstücke zerkleinert und einem Sorptionsprogramm unterworfen, das von 0-98 % rF in 10 Stufen die Feuchte bei konstanten 25 °C ansteigen läßt. Der Übergang von einer Feuchtigkeitsstufe zur nächsten erfolgt, wenn sich die Masse der Probe um weniger als 0,05 % ändert. Wirkstoffhaltige Extrudate mit 10 % Tramadol*HCl weisen eine kritische

Hygroskopizität von 78 % rF auf, ab der sie hohe Mengen an Wasser (55-85 %) aufnehmen. Extrudate mit einer Wirkstoffbeladung von 20 % Tramadol*HCl besitzen die gleiche kritische Hygroskopizität und nehmen 75-95 % Wasser auf. Ein erhöhter hydrophiler Wirkstoffanteil führt dementsprechend zu einer leicht stärkeren Hygroskopizität.

Versuche am Leistritz ZSE HP 27 Zweischneckenextruder

Abschließend befaßt sich diese Arbeit mit der Extrusion von Weichmacher- und wirkstoffhaltigen Extrudaten auf einem Zweischneckenextruder bei Temperaturen oberhalb 100 °C. Die Produkte waren unregelmäßig geformt und aufgrund des Aufpoppens sehr porös. Genutzte Weichmacher wie Lecithin und hydriertes Erdnußöl verhindern ein Festfahren des Extruders. Der Zweischneckenextruder verbindet die Vorteile einer flexibleren Schneckenkonfigurierung mit einer größeren Zylinderlänge, so daß mehr mechanische Energie in das Produkt eingebracht werden kann. Die höhere Prozeßtemperatur führt zu einem leichten Glasübergangstemperaturabfall aufgrund des zunehmenden Abbaus der Stärke. Die Fertigung eines kompakten Extrudatstranges ist bei Nutzung von Zylindersegmenttemperaturen ab 100 °C nicht durchführbar.

Ausblick

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit beschreiben die erfolgreiche Herstellung einer Retardarzneiform auf Basis einer festen Lösung. Extrudierte amorphe Stärke bildet die Diffusionsbarriere für eine retardierte Freisetzung. Über die Wahl der Stärke, die Wirkstoffbeladung und den Kristallinitätsgrad kann die Freisetzungsgeschwindigkeit gesteuert werden. Untersuchungen der Lagerungsstabilität belegen, daß keine deutliche Rekristallisierung, Freisetzungprofiländerung oder Glasübergangstemperaturänderung auftritt. Die Beladungsgrenze für die Arbeiten am Brabender-Einschneckenextruder liegt außer bei Erbsenstärke bei 20 %. Arbeiten an einem Leistritz-Zweischneckenextruder lassen den Schluß zu, daß für eine kompakte, effektiv retardierende Extrudatform Extrusionen unterhalb 100 °C zu empfehlen sind. Feste Lösungen auf Stärkebasis könnten für Retardierungen von hochwirksamen Opioidanalgetika von Interesse sein, da ein schnelles Herauslösen des Opioids unmöglich gemacht wird. Dadurch wird die Gefahr des Mißbrauches verringert. Mittels der Düsenplatte nachgeschalteter Pelletiereinheiten sollte es möglich sein, auch Pellets herzustellen, die eine raschere Freisetzung ermöglichen. Da eine Freisetzung in wäßriger Umgebung stattfindet, könnten kleinere Extrudateinheiten, beladen mit Düngemittel oder Insektiziden, im landwirtschaftlichen Sektor für eine Freisetzung bei Regenwetter

genutzt werden. Da Pflanzen den Dünger nur bei ausreichender Bodenfeuchtigkeit aufnehmen können, würde sich eine derartige Nutzung als vorteilhaft erweisen.

6. Anhang

6.1 Pyknometrisch ermittelte Partikeldichten

Substanz	Partikeldichte [g/cm ³]	Standardabweichung
Phenazon	1,256	0,0073
Tramadol*HCl	1,308	0,0261
Agavenfructan	1,442	0,0073
Eisenoxid	1,655	0,0002
Kartoffelstärke	1,516	0,0126
Maisstärke	1,511	0,0022
Erbsenstärke	1,563	0,0065
Eurylon [®]	1,515	0,0085
Waxilys [®] 200	1,568	0,0086
Kartoffel-Placebo-Extrudat	1,567	0,0041
Kartoffel-Phenazon-Extrudat	1,511	0,0156
Kartoffel-Tramadol-Extrudat 10 %	1,632	0,0102
Kartoffel-Tramadol-Extrudat 20 %	1,355	0,0060
Kartoffel-Schlitzdüse 0 % Fructan	1,499	0,0006
Kartoffel-Schlitzdüse 4 % Fructan	1,504	0,0014
Kartoffel-Schlitzdüse 8 % Fructan	1,509	0,0037
Mais-Placebo-Extrudat	1,541	0,0167
Mais-Phenazon-Extrudat	1,516	0,0214
Mais-Tramadol-Extrudat 10 %	1,544	0,0245
Mais-Tramadol-Extrudat 20 %	1,421	0,0025
Mais-Schlitzdüse 0 % Fructan	1,496	0,0019
Mais-Schlitzdüse 4 % Fructan	1,479	0,0013
Mais-Schlitzdüse 8 % Fructan	1,463	0,0011
Erbse-Placebo-Extrudat	1,537	0,0030
Erbse-Phenazon-Extrudat	1,526	0,0163
Erbse-Tramadol-Extrudat 10 %	1,578	0,0478
Erbse-Tramadol-Extrudat 20 %	1,315	0,0014
Eurylon [®] -Placebo-Extrudat	1,550	0,0227
Eurylon [®] -Phenazon-Extrudat	1,513	0,0125
Eurylon [®] -Tramadol-Extrudat 10 %	1,558	0,0143
Eurylon [®] -Tramadol-Extrudat 20 %	1,464	0,0054
Waxilys [®] 200-Placebo-Extrudat	1,558	0,0083
Waxilys [®] 200-Phenazon-Extrudat	1,436	0,0051
Waxilys [®] 200-Tramadol-Extrudat 10 %	1,444	0,0005
Waxilys [®] 200-Tramadol-Extrudat 20 %	1,433	0,0356

6.2 Wassergehalt bestimmt über Thermogravimetrie

Substanz	Wassergehalt [%]
Kartoffelstärke	14,7
Maisstärke	12,1
Erbsenstärke	12,4
Eurylon [®]	13,0
Waxilys [®] 200	11,8
Kartoffel-Placebo-Extrudat	10,9
Kartoffel-Phenazon-Extrudat	9,6
Kartoffel-Tramadol-Extrudat 10 %	11,0
Kartoffel-Tramadol-Extrudat 20 %	8,7
Kartoffel-Schlitzdüse 0 % Fructan	8,6
Kartoffel-Schlitzdüse 4 % Fructan	8,2
Kartoffel-Schlitzdüse 8 % Fructan	8,3
Mais-Placebo-Extrudat	10,7
Mais-Phenazon-Extrudat	8,6
Mais-Tramadol-Extrudat 10 %	11,5
Mais-Tramadol-Extrudat 20 %	8,2
Mais-Schlitzdüse 0 % Fructan	9,3
Mais-Schlitzdüse 4 % Fructan	8,5
Mais-Schlitzdüse 8 % Fructan	7,9
Erbse-Placebo-Extrudat	11,0
Erbse-Phenazon-Extrudat	9,3
Erbse-Tramadol-Extrudat 10 %	10,8
Erbse-Tramadol-Extrudat 20 %	8,7
Eurylon [®] -Placebo-Extrudat	11,9
Eurylon [®] -Phenazon-Extrudat	8,6
Eurylon [®] -Tramadol-Extrudat 10 %	10,7
Eurylon [®] -Tramadol-Extrudat 20 %	8,3
Waxilys [®] 200-Placebo-Extrudat	10,7
Waxilys [®] 200-Phenazon-Extrudat	10,8
Waxilys [®] 200-Tramadol-Extrudat 10 %	11,2
Waxilys [®] 200-Tramadol-Extrudat 20 %	8,4

6.3 Verkleisterungstemperatur

Substanz	Verkleisterungstemperatur [°C]	SD	Mittelwert [°C]
Kartoffelstärke (Messung1)	57,5		
Kartoffelstärke (Messung2)	57,4		
Kartoffelstärke (Messung3)	57,8	0,208	57,56
Maisstärke (Messung1)	63,6		
Maisstärke (Messung2)	63,6		
Maisstärke (Messung3)	63,9	0,173	63,7
Erbsenstärke (Messung1)	53,3		
Erbsenstärke (Messung2)	55,0		
Erbsenstärke (Messung3)	56,1	1,411	54,8
Eurylon [®] (Messung1)	68,5		
Eurylon [®] (Messung2)	71,1		
Eurylon [®] (Messung3)	79,3	5,637	73
Waxilys [®] 200(Messung1)	65,6		
Waxilys [®] 200(Messung2)	64,3		
Waxilys [®] 200(Messung3)	64,2	0,723	64,7

6.4 Amylosegehalt

Substanz	Amylosegehalt der Stärke [%]	Mittelwert [%]
Kartoffel (Messung1)	21,4	
Kartoffel (Messung2)	24,3	22,9
Maisstärke (Messung1)	20,0	
Maisstärke (Messung2)	20,1	20,1
Erbsenstärke (Messung1)	43,2	
Erbsenstärke (Messung2)	43,6	43,4
Eurylon [®] (Messung1)	31,5	
Eurylon [®] (Messung2)	31,4	31,5
Waxilys [®] 200(Messung1)	0,9	
Waxilys [®] 200(Messung2)	1,0	1,0

7. Literaturverzeichnis

- Bauer, K.H., Frömming, K. H., Führer, C.** Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie, 6. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, **1999**
- Europäisches Arzneibuch Band II**, 6. Ausgabe, Monographien Mais-, Kartoffelstärke, Deutscher Apothekerverlag Stuttgart, Govi-Verlag, Eschborn, **2006**
- Tegge, G.** Stärke und Stärkederivate, 3. Auflage, B. Behr's Verlag GmbH&Co. KG, Hamburg **2004**
- Hunnius**, Pharmazeutisches Wörterbuch, 8. Auflage, Walter de Gruyter Verlag, Berlin, **1998**
- Kommentar zum Europäischen Arzneibuch 4.03**, Monographie Kartoffelstärke, Grundwerk mit 24. Ergänzungslieferung, Wissenschaftliche Verlags-gesellschaft Stuttgart, Govi-Verlag, Eschborn, **2006**
- Kommentar zum Europäischen Arzneibuch 4.03**, Monographie Maisstärke, Grundwerk mit 24. Ergänzungslieferung, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Govi-Verlag, Eschborn, **2006**
- Kommentar zum Europäischen Arzneibuch 5.0**, Monographie Tramadol-hydrochlorid, Grundwerk mit 24. Ergänzungslieferung, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Govi-Verlag, Eschborn, **2006**
- Kommentar zum Europäischen Arzneibuch 5.0**, Monographie Phenazon, Grundwerk mit 24. Ergänzungslieferung, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Govi-Verlag, Eschborn, **2006**
- Kommentar zum Europäischen Arzneibuch 5.0**, Monographie hydriertes Erdnussöl, Grundwerk mit 24. Ergänzungslieferung, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Govi-Verlag, Eschborn, **2006**
- Kommentar zum Europäischen Arzneibuch 5.0**, Monographie Titandioxid, Grundwerk mit 24. Ergänzungslieferung, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Govi-Verlag, Eschborn, **2006**
- Greif, H., Limper, A., Fattmann, G., Seibel, S.** Technologie der Extrusion Lern- und Arbeitsbuch für die Aus- und Weiterbildung, Carl Hanser Verlag, München, **2004**
- Rauwendal, C.**, Polymer Extrusion, 4th edition, Hanser publisher, Munich, **2001**
- Ghebre-Sellassie, I., Martin, C.**, Pharmaceutical Extrusion Technology, Marcel Dekker, Inc. New York, Basel, **2003**
- Vijn, I., Smeekens, S.** Fructan: More Than a Reserve Carbohydrate?, Plant Physiology, Vol. 120, S. 351-359, **1999**
- Ziegelitz, R., Popper, L.**, bmi aktuell, Eine Information für die Ernährungs- und Verbraucherberatung, Lecithin – bewährte Funktionalität, Ausgabe 1, **2005**

Römpp, Lexikon Chemie, 10. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **1997**

Rein, H., Extrudierte orale Arzneiformen auf Stärkebasis, Habilitationsschrift, Bonn, **2003**

Rein, H., Mikroverkapseln mit Stärke, Marburg, **1993**

Göber, G., Surmann, P., Arzneimittelkontrolle Drug Control, Grundlagen und Methoden der Prüfung und Standardisierung von Arzneimitteln, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, **2005**

Ultrapyknometer 1000 T Benutzerhandbuch, Quantachrome Partikelmeßtechnik, Odelzhausen, Deutschland

Ehrenstein, G. W., Riedel, G., Trawiel, P., Praxis der Thermischen Analyse von Kunststoffen, Carl Hanser Verlag, München, **1998**

Allgemeine Methoden Europäischen Arzneibuch 5.0, Dichte von Feststoffen, Grundwerk mit 24. Ergänzungslieferung, Wissenschaftliche Verlags-gesellschaft Stuttgart, Govi-Verlag, Eschborn, **2005**

Unterlagen zum Seminar Pharmazeutisch-technologische Analysenmethoden, 3. Auflage, Pharmazeutische Technologie der Rheinischen-Friedrich-Wilhelms-Universität, 2008

Skoog, D. A., Leary, J. J., Instrumentelle Analytik, Grundlage der Geräte und Anwendungen, 4. Auflage, Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York, **1996**

Flegler, John W. Heckman, Karen L. Klomparens, Elektronenmikroskopie. Grundlagen, Methoden und Anwendungen, 1. Auflage, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, **1995**

Elias, Hans-Georg, Makromoleküle, Struktur Eigenschaften Synthesen Stoffe Technologie, 4. Auflage, Hüthig & Wepf Verlag Basel, **1980**

Van der Burgt, M.C., Van der Woude and Janssen, L.P.B., The Influence of Plasticizer on Extruded Thermoplastic Starch, Journal of vinyl & additive technology, June **1996**

R.M. Van den Einde, A.J. van der Goot, R.M. Boom, Understanding Molecular Weight Reduction of Starch during Heating-shearing Processes, Journal of food science, Vol. 68, Nr. 8, **2003**

Lakshman Jay P., Cao Yu, Kowalski James and Serajuddin T.M., Application of Melt Extrusion in the Development of a Physically and Chemically Stable High-Energy Amorphous Solid Dispersion of a Poorly Water-Soluble Drug, Molecular Pharmaceutics, September **2008**

Hancock B.C., Shamblin S.L. and Zografi G., Molecular Mobility of Amorphous Pharmaceutical Solids Below their Glass Transition Temperatures, Pharmaceutical Research, Vol. 12, No. 6, **1995**

Hancock B.C. and Zografi G., Characteristics and Significance of the Amorphous State in Pharmaceutical Systems, Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 86, No. 1, **1997**

Hancock B.C. and Zografi G., The Relationship Between the Glass Transition Temperature and the Water Content of Amorphous Pharmaceutical Solids, Pharmaceutical Research, Vol. 11, No. 4, **1994**

Gomez M.H. and Aguilera J.M., A Physicochemical Model for Extrusion of Corn Starch, Journal of Food Science, Vol. 49, **1984**

Van Den Einde R.M., Understanding Molecular Weight Reduction of Starch During Heating-shearing Processes, Journal of Food Science, Vol. 68, No. 8, **2003**

Breitenbach J., Melt extrusion: from process to drug delivery technology, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, Vol. 54, **2002**

Prodduturi S., Urman K.L., Otaigbe J.U. and Repka M.A., Stabilization of Hot-Melt Extrusion Formulations Containing Solid Solutions Using Polymer Blends, AAPS PharmaSciTech, Vol. 8, **2007**

Henrist D., Remon J.P., Influence of the formulation composition on the in vitro characteristics of hot stage extrudates, International Journal of pharmaceutics Vol. 188, **1999**

Freichel O.L., Hydrokolloidretardarzneiformen mit endbeschleunigter Freisetzung, Düsseldorf, **2002**

Rantanen J., A process analytical tool, European pharmaceutical review, Issue 1, **2005**

Pera Stefano, Hyper DSC for polymorphism, purity, stability, Portugal, **2007**

8. Abkürzungen und Symbole

°	Winkelgrad	
%	Prozent	
Abb.	Abbildung	
Et al.	Et alii (und andere)	
SME	Spezifisch-mechanische-Energie	[kJ/kg]
D	Schneckendurchmesser	[mm]
L	Schneckenlänge	[mm]
M	mittlere Drehmoment	[J]
kJ	Kilojoule	
t	Extrusionsdauer	[s]
m	extrudierte Masse	[kg]
w	zur Schneckendrehung benötigte Arbeit	[J]
ε	Wirkungsgrad	
P	Leistung	[W]
v	Extrusionsgeschwindigkeit	[kg]
U	Spannung	[V]
I	Stromstärke	[I]
τ	Schubspannung	[Pascal]
F	Kraft	[Newton]
A	Fläche	[m ²]
PVP	Polyvinylpyrrolidon	
T _g	Glasübergangstemperatur	[°C]
Φ	Volumenfraktion	
P	Dichte	[g/cm ³]
ΔH _∞	maximal mögliche Enthalpierreaxation bei gegebener Temperatur	
T _a	Aufbewahrungstemperatur	[°C]
Δc _p	Unterschied der Wärmekapazität des Gases und der unterkühlten Schmelze	
K	Kelvin	
RS	Resistente Stärke	
ATP	Adenosintriphosphat	
mm	Millimeter	
μm	Mikrometer	
nm	Nanometer	
Min	Minute	
μl	Mikroliter	
g	Gramm	
mg	Milligramm	
°C	Grad Celsius	
UV	Ultraviolett	
ml	Milliliter	
Hz	Herz	[s ⁻¹]
UpM	Umdrehung pro Minute	
ΔT	Temperaturdifferenz	
ΔP	Heizleistungsdifferenz	
ΔQ	Wärmestromänderung	
DIN	Deutsches Institut für Normierungen	
E'	Speichermodul	
E''	Verlustmodul	

δ	Phasenverschiebung
cm	Centimeter
λ	Wellenlänge
T	Temperatur
DVS	Dynamische Wasserdampfsorption
DSC	Differential Scanning Calorimetry: Dynamische Differenzkaloremetrie
TGA	Thermogravimetrie
GÄ	Glucose Äquivalent Wert
EuAb	Europäisches Arzneibuch
Ch.-B.	Chargenbezeichnung
$S_0 N_0$	Elektronischer Schwingungsgrundzustand
$S_1 N_1$	Erster schwingungsangeregter Zustand