

$\kappa$ -CARRAGEENAN: EIN NEUER PELLETIERHILFSSTOFF ZUR  
FEUCHTEXTRUSION/SPHÄRONISATION



**Dissertation**

zur Erlangung des akademischen Grades

doctor rerum naturalium (Dr. rer. nat.)

vorgelegt der

Mathematisch-Naturwissenschaftlich-Technischen Fakultät  
(mathematisch-naturwissenschaftlicher Bereich)  
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Apotheker Martin Bornhöft

geb. am 07.11.1972 in Kiel

Gutachter:

1. Prof. Dr. habil. Peter Kleinebudde
2. Prof. Dr. habil. Dr. h.c. Rainhard R. H. Neubert
3. Prof. Dr. habil. Wolfgang Süß

Halle (Saale), den 14. Januar 2005

**urn:nbn:de:gbv:3-000008037**

[<http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn=nbn%3Ade%3Agbv%3A3-000008037>]

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

# Inhaltsverzeichnis

<i>Inhaltsverzeichnis</i>	3
<i>Abkürzungsverzeichnis</i>	7
<b>1 Zielsetzung der Arbeit</b>	<b>11</b>
<b>2 Einleitung</b>	<b>13</b>
<b>2.1 Multipartikuläre Arzneiformen</b>	<b>13</b>
<b>2.2 Pellets</b>	<b>16</b>
2.2.1 Definitionen	16
2.2.2 Anforderungen an Pellets	17
2.2.3 Charakterisierung von Pellets	18
2.2.4 Herstellungsverfahren	21
2.2.5 Extrusion und Sphäronisation	23
2.2.5.1 Definitionen	23
2.2.5.2 Extrudertypen	27
2.2.5.3 Herstellungsprozess mittels Feuchtextrusion/Sphäronisation	28
2.2.5.4 Regelung des Extrusionsprozesses	31
<b>3 <math>\kappa</math>-Carrageenan als Pelletierhilfsstoff</b>	<b>35</b>
<b>3.1 Aufgaben eines Pelletierhilfsstoffes</b>	<b>35</b>
<b>3.2 Gründe für die Suche nach einem neuen Pelletierhilfsstoff</b>	<b>37</b>
<b>3.3 Carrageenane</b>	<b>41</b>
3.3.1 Einleitung	41
3.3.2 Struktureller Aufbau und Typeneinteilung	41
3.3.3 Produkteigenschaften	44
3.3.3.1 Elektrolyteinfluss	47
<b>3.4 Eignung von verschiedenen Carrageenantypen als Pelletierhilfsstoff</b>	<b>48</b>
3.4.1 Zielstellung und Durchführung	48
3.4.2 Ergebnisse und Diskussion	49
3.4.2.1 Pelleteigenschaften	50
3.4.2.2 Freisetzungsuntersuchungen	52
<b>3.5 Mengenmäßiger Anwendungsbereich in Formulierungen</b>	<b>54</b>
3.5.1 Zielstellung und Durchführung	54
3.5.2 Ergebnisse und Diskussion	55
<b>3.6 Optimierung des Sphäronisierungsprozesses</b>	<b>58</b>

3.6.1	Zielstellung und Durchführung	58
3.6.2	Ergebnisse und Diskussion	59
3.6.2.1	Einfluss von Ausrundungsdauer und Rotordrehzahl	59
3.6.2.2	Einfluss der Beladung	61
<b>3.7</b>	<b>Robustheit des Prozesses: Nutzbare Extrudatfeuchtebereiche</b>	<b>63</b>
3.7.1	Zielstellung und Durchführung	63
3.7.2	Ergebnisse und Diskussion	64
<b>3.8</b>	<b>Freisetzungsprofile: Theophyllinhydrat als Modellarzneistoff</b>	<b>67</b>
3.8.1	Zielstellung und Durchführung	67
3.8.2	Ergebnisse und Diskussion	68
3.8.2.1	Extrudateigenschaften	68
3.8.2.2	Pelleteigenschaften	69
3.8.2.3	Freisetzungsuntersuchungen	72
<b>3.9</b>	<b>Nutzung der Nennstromstärke als Regelparameter</b>	<b>76</b>
3.9.1	Zielstellung und Durchführung	76
3.9.2	Ergebnisse und Diskussion	77
3.9.2.1	Mischung C20/L80	78
3.9.2.2	Mischung C30/L70	78
3.9.2.3	Mischung C20/D80	79
3.9.2.4	Mischung C30/D70	79
<b>3.10</b>	<b>Optimierung einer Formulierung</b>	<b>83</b>
3.10.1	Zielstellung und Durchführung	83
3.10.2	Ergebnisse und Diskussion	85
3.10.2.1	Einfluss auf die Extrudatfeuchte	91
<b>3.11</b>	<b>Xanthinderivate: Einfluss der Löslichkeiten der Arzneistoffe</b>	<b>93</b>
3.11.1	Zielstellung und Durchführung	93
3.11.2	Ergebnisse und Diskussion	95
<b>3.12</b>	<b>Einfluss von Kaliumionen auf verschiedene Produkteigenschaften</b>	<b>99</b>
3.12.1	Zielstellung und Durchführung	99
3.12.2	Ergebnisse und Diskussion	100
3.12.2.1	Extrudat- und Pastenfeuchten	100
3.12.2.2	Pelleteigenschaften	102
3.12.2.3	Freisetzungsuntersuchungen	105
3.12.2.4	Messungen mittels dynamischer Differenzkalorimetrie	106
3.12.2.5	Penetrometrische Messungen	109
<b>4</b>	<b>Experimenteller Teil</b>	<b>113</b>
<b>4.1</b>	<b>Extrusion</b>	<b>113</b>
<b>4.2</b>	<b>Sphäronisation</b>	<b>116</b>
<b>4.3</b>	<b>Trocknung der Pellets</b>	<b>117</b>

---

<b>4.4</b>	<b>Bestimmung des Trocknungsverlustes über 24 Stunden</b>	<b>117</b>
<b>4.5</b>	<b>Bestimmung der wahren Dichte</b>	<b>117</b>
<b>4.6</b>	<b>Bestimmung der spezifischen Oberfläche</b>	<b>118</b>
<b>4.7</b>	<b>Siebanalyse von Pellets</b>	<b>119</b>
<b>4.8</b>	<b>Bildanalyse von Pellets</b>	<b>119</b>
<b>4.9</b>	<b>Dynamische Differenzkalorimetrie (DDK)</b>	<b>122</b>
<b>4.10</b>	<b>Thermogravimetrie (TG)</b>	<b>123</b>
<b>4.11</b>	<b>Bestimmung der Bruchkraft von Pellets</b>	<b>123</b>
<b>4.12</b>	<b>Bestimmung der relativen Dichte von Pellets</b>	<b>125</b>
<b>4.13</b>	<b>Penetrationsuntersuchungen</b>	<b>125</b>
<b>4.14</b>	<b>Bestimmung der Sättigungslöslichkeiten von Arzneistoffen</b>	<b>127</b>
<b>4.15</b>	<b>Gehaltsbestimmungen von Matrixpellets</b>	<b>127</b>
<b>4.16</b>	<b>Freisetzungsuntersuchungen von Matrixpellets</b>	<b>128</b>
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung der Arbeit</b>	<b>131</b>
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>133</b>
<b>7</b>	<b>Anhang</b>	<b>141</b>
<b>7.1</b>	<b>Materialtabelle</b>	<b>141</b>
<b>7.2</b>	<b>Charakterisierung der Ausgangsstoffe</b>	<b>143</b>
7.2.1	Wahre Dichte	143
7.2.1.1	Arzneistoffe	143
7.2.1.2	Hilfsstoffe	144
7.2.2	Spezifische Oberfläche	145
7.2.2.1	Arzneistoffe	145
7.2.2.2	Hilfsstoffe	147
<b>7.3</b>	<b>UV-Spektroskopie: Kalibriergeraden</b>	<b>149</b>
7.3.1	Phenazon	149
7.3.2	Theophyllinhydrat	150
7.3.3	Theophyllinmonohydrat	151
7.3.4	Coffein	152
7.3.5	Diprophyllin	153
7.3.6	Etofyllin	154
7.3.7	Theobromin	155
<b>7.4</b>	<b>Ergänzende Daten</b>	<b>156</b>
7.4.1	Ergänzende Daten zum Kapitel 3.5	156
7.4.2	Ergänzende Daten zum Kapitel 3.6	157

---

7.4.3	Ergänzende Daten zum Kapitel 3.9	158
7.4.4	Ergänzende Daten zum Kapitel 3.10	164
7.4.4.1	Erwünschtheitsprofil (FR 5min)	171
7.4.4.2	Erwünschtheitsprofil (FR 10min)	172
7.4.4.3	Erwünschtheitsprofil ( $D_{gw}$ )	173
7.4.4.4	Erwünschtheitsprofil (Ausbeute (710-1400 $\mu$ m))	174
7.4.5	Ergänzende Daten zum Kapitel 3.11	175
<b>Angaben zur Person und Bildungsgang</b>		<b>177</b>
<b>Danksagung</b>		<b>183</b>
<b>Selbsttätigkeitserklärung</b>		<b>185</b>

# Abkürzungsverzeichnis

$\varepsilon$	Porosität
$\sigma_d$	Druckfestigkeit [N/mm <sup>2</sup> ]
$\Delta h$	Differenzdruck [mm]
$\rho_r$	relative Dichte
$\rho_s$	scheinbare Dichte [g/cm <sup>3</sup> ]
$\rho_w$	wahre Dichte [g/cm <sup>3</sup> ]
AB-DDR	Arzneibuch der DDR
AF	Feuchte der Ausgangsmischung [%]
$A_p$	Projektionsfläche eines Pellets [μm <sup>2</sup> ]
AS	Arzneistoff
CCD	charge coupled device
$c_p$	spezifische Wärmekapazität
d.h.	das heißt
$D_b$	Pelletdurchmesser [mm]
DDK	Dynamische Differenzkalorimetrie
$D_{\text{Feret } 90^\circ}$	Feret-Durchmesser 90° zum max. Feret-Durchmesser [μm]
$D_{\text{Feret max.}}$	maximaler Feret-Durchmesser [μm]
$D_{\text{Feret mit.}}$	mittlerer Feret-Durchmesser [μm]
$D_{\text{gw}}$	mittlerer gewogener geometrischer Durchmesser [μm]
EF	auf die trockene Masse bezogene Extrudatfeuchte [%]
F	Korrekturfaktor Ströhlein-Areameter
$F_b$	Bruchkraft [N]
$F_p$	Kraft im Penetrationsversuch [N]
FR	prozentuale Freisetzungsrate [%]
GI-Trakt	Gastro-Intestinaltrakt

$G_p$	prozentualer Wirkstoffgehalt [%]
GP-911	Gelcarin <sup>®</sup> GP-911 NF; Handelsprodukt vorwiegend bestehend aus $\kappa$ -Carrageenan
In	Nennstromstärke [%]
In <sub>kor.</sub>	Nennstromstärke abzüglich In <sub>1</sub> [%]
In <sub>1</sub>	Nennstromstärke bei Leerlauf [%]
KHCO <sub>3</sub>	Kaliumhydrogencarbonat
m	Masse [g]
m <sub>A</sub>	Masse getrocknete Probe inklusive Schnappdeckelgefäß [g]
MCC	mikrokristalline Cellulose
m <sub>E</sub>	Masse feuchte Probe inklusive Schnappdeckelgefäß [g]
m <sub>T</sub>	Masse Schnappdeckelgefäß [g]
Mw	Mittelwert
n	Stichprobenumfang
NF	National Formularium
p	Signifikanzniveau
PC	personal computer
PF	auf die trockene Masse bezogene Pastenfeuchte [%]
Ph. Eur.	Europäisches Arzneibuch
q.s.	quantum satis
Q <sub>1</sub>	Flüssigkeitsdosierrate [g/min]
Q <sub>s</sub>	Feststoffdosierrate [g/min]
R <sup>2</sup>	Bestimmtheitsmaß
R <sup>2</sup> kor.	korrigiertes Bestimmtheitsmaß
RDZ	Rotordrehzahl [U/min]
rF	relative Luftfeuchte [%]
RT	Rundheit
s	Standardabweichung der Stichprobe
s <sub>g</sub>	geometrische Standardabweichung

---

$S_g$	spezifische Oberfläche [m <sup>2</sup> /g]
SV	Seitenverhältnis
$T_g$	Glasübergangstemperatur [°C]
TG	Thermogravimetrie
TV	Trocknungsverlust [%]
U/min	Umdrehungen pro Minute
USP 24	United States Pharmacopeia 24
Vk	Variationskoeffizient
Wdh	Wiederholung



# 1 Zielsetzung der Arbeit

Das Ziel der vorliegenden Arbeit bestand in der Etablierung eines neuen Pelletierhilfsstoffes für die Herstellung von Pellets mittels Feuchtextrusion und Sphäronisation. Unter Pelletierhilfsstoff soll in der vorliegenden Arbeit ein Stoff verstanden werden, der sowohl die Extrudierbarkeit als auch die Sphäronisierbarkeit von Formulierungen verbessert bzw. diese erst ermöglicht. Eine ausführliche Beschreibung erfolgt in Kapitel 3.1. Die Pellets sollten unter Nutzung eines gleichläufigen Doppelschneckenextruders und sich anschließender Sphäronisation hergestellt werden. Der neuartige Pelletierhilfsstoff sollte neben der Herstellung hochwertiger Pellets auch die Entwicklung von schnellfreisetzenden Pelletformulierungen ermöglichen. Im direkten Vergleich sollten die Eigenschaften des neuen Pelletierhilfsstoffes gegen den standardmäßig bei der Feuchtextrusion eingesetzten Pelletierhilfsstoff mikrokristalline Cellulose getestet werden.

In Vorversuchen hatte sich  $\kappa$ -Carrageenan als erfolgsversprechende Substanz herausgestellt. Es galt nun das Anwendungsspektrum von  $\kappa$ -Carrageenan zu evaluieren und eine Optimierung von Herstellungsprozess, Formulierungen und davon abhängenden Produkteigenschaften durchzuführen. Geeignete Methoden zur Charakterisierung der hergestellten Pellets mussten erstellt und etabliert werden. Des Weiteren sollten substanzspezifische Eigenschaften, wie der Einfluss von Gegenionenkonzentration, und die Anwendung von anderen Carrageenantypen untersucht werden. Die Einsatzmöglichkeit einer Steuerung des Extrusionsprozesses unter Anwendung eines geeigneten Regelparameters sollte geprüft werden.



## 2 Einleitung

### 2.1 Multipartikuläre Arzneiformen

Da Pellets in der Regel zu multipartikulären Arzneiformen weiterverarbeitet werden und in dieser Form zur Anwendung im Menschen kommen, sollen die multipartikulären Arzneiformen im Folgenden kurz diskutiert werden.

Multipartikuläre Arzneiformen lassen sich dadurch charakterisieren, dass sie entweder direkt aus Partikeln kleiner 2mm oder aus größeren Formkörpern, die unmittelbar nach der Einnahme durch den Patienten in Partikel kleiner 2mm zerfallen, bestehen. Im Gegensatz dazu bestehen monolithische Arzneiformen aus Partikeln, die nach der Einnahme durch den Patienten wenigstens bis zum Verlassen des Magens eine Größe von mindestens 2mm aufweisen (KLEINEBUDDE 1997A). Multipartikuläre Arzneiformen haben in den letzten Jahrzehnten zunehmend an Bedeutung gewonnen, da sie, abgesehen von einigen Nachteilen, deutliche Vorteile unter Gesichtspunkten von Biopharmazie, Arzneimittelsicherheit und Galenik aufweisen.

Aus **biopharmazeutischer Sicht** sind insbesondere die gleichmäßigeren Passagezeiten im Bereich des Gastro-Intestinaltraktes (GI-Trakt) hervorzuheben, die zu geringeren intra- und interindividuellen Schwankungen bei der Absorption von Wirkstoffen aus der Arzneiform führen. Dadurch wird eine geringere Streuung von pharmakokinetischen Zielgrößen erreicht, was eine verlässlichere Abschätzung der In-vivo-Bioverfügbarkeit ermöglicht. Die gleichmäßigeren Passagezeiten im GIT werden in der Literatur hauptsächlich auf Unterschiede bei der Passage des Magens zurückgeführt, da die Passage durch die anderen Organe des GI-Traktes geringeren Schwankungen unterliegt. Ferner üben die physiologischen und pathologischen Gegebenheiten des jeweiligen Individuums einen Einfluss auf die Gesamtpassagezeit im GI-Trakt aus. Die Magenpassage ist von vielen Faktoren abhängig, wobei Füllzustand und Art der Nahrung sowie Größe und Dichte der eingebrachten Arzneiform als Hauptfaktoren anzusehen sind. Man muss an dieser Stelle zwischen gefülltem (digestive Phase) und nüchternem Zustand (interdigestive Phase) des Magens unterscheiden. Im gefüllten Zustand wird für Partikel kleiner 2mm postuliert, dass sie den Magenpförtner (Pylorus) zusammen mit Speisebrei passieren, wobei die Partikel den Magen mit einer Kinetik nullter Ordnung verlassen sollen. Diese Passageform ist auf Partikel kleiner 2-3mm begrenzt, so dass monolithische Arzneiformen im gefüllten Zustand den Magen nicht verlassen können. In der interdigestiven Phase weist die Magenperistaltik mehrere unterschiedliche Phasen auf. In der „housekeeper wave“ genannten Phase werden unverdauliche Bestandteile durch heftige Kontraktionen aus dem Magen befördert. Nur in dieser Phase können monolithische Arzneiformen den Magen verlassen, was eine

starke Abhängigkeit von der Auftrittshäufigkeit der „housekeeper wave“ Phasen ergibt. Da diese Auftrittshäufigkeit maßgeblich von einer Vielzahl physiologischer und pathologischer Faktoren beeinflusst wird (SILBERNAGEL & DESPOPOULOS 1991), können sich größere Schwankungen in der Passagezeit des Magens ergeben. In den übrigen Phasen im nüchternen Zustand ist der Pylorus nahezu verschlossen, so dass nur Partikel kleiner 2-3mm zusammen mit Flüssigkeit den Magen verlassen können, wobei eine Kinetik erster Ordnung für diesen Vorgang postuliert wird (KRÄMER & BLUME 1994, DIGENIS 1994). In neueren Arbeiten werden die postulierten Kinetiken für Partikel kleiner 2-3mm in Frage gestellt, da auch für diese Partikel Verzögerungszeiten bei der Magenpassage festgestellt wurden (CLARKE ET AL. 1993). Weitere Vorteile sind ein schnellerer Wirkungseintritt und eine deutlich erhöhte Bioverfügbarkeit für multipartikuläre Arzneiformen im Vergleich zu monolithischen Arzneiformen mit identischem Arzneistoff und identischer Dosierung (DIGENIS 1994).

Für die **Arzneimittelsicherheit** ist die geringere Gefahr des Auftretens des sogenannten „dose dumping“ und die Verminderung einer lokalen Reizwirkung beim Austreten von Arzneistoff vorteilhaft. Beim „dose dumping“ kommt es bei Retardarzneiformen, bei denen zur Erzielung der Retardierung ein funktioneller Filmüberzug eingesetzt wird, zur spontanen Freisetzung der gesamten Arzneistoffdosis aufgrund von Beschädigungen der Arzneiform. Das „dose dumping“ ist besonders bei hochwirksamen Arzneistoffen gefürchtet, da es zu schweren Nebenwirkungen führen kann, wenn die für eine längerfristige kontinuierliche Abgabe vorgesehene Arzneistoffdosis auf einmal freigesetzt wird. Dieses Risiko ist für monolithische Arzneiformen stärker ausgeprägt, da in diesem Fall die gesamte Arzneistoffdosis in einem Formkörper enthalten ist und bei Beschädigung freigesetzt werden kann. Bei multipartikulären Arzneiformen ist die Arzneistoffdosis hingegen auf mehrere Partikel verteilt, und bei Beschädigung einiger weniger dieser Partikel wird nur ein geringer Bruchteil der gesamten Arzneistoffdosis freigesetzt. Auf der gleichen Tatsache beruht der Vorteil einer geringeren Reizwirkung an Schleimhäuten lokal freigesetzter Arzneistoffe mit Schleimhaut schädigendem Potential, wie Tetracyklinen oder nicht-steroidalen Antirheumatika.

Auf dem Gebiet der **pharmazeutischen Technologie** bietet die Möglichkeit, unverträgliche Arzneistoffe in Form verschiedener Partikel in einer Arzneiform zu vereinen, einen deutlichen Fortschritt. Ein weiterer interessanter Aspekt ist das Erreichen von vorgegebenen Freisetzungprofilen durch Kombination von Partikeln mit unterschiedlichen Freigabeeigenschaften in einer Arzneiform. Dadurch können biopharmazeutische Belange besser erfüllt und die Patientencompliance gefördert werden. Als Nachteil ist aus galenischer Sicht bei multipartikulären Arzneiformen die größere spezifische (äußere) Oberfläche im Vergleich zu monolithischen Arzneiformen zu sehen. Dadurch ist eine Modifizierung von Freisetzungseigenschaften schwieriger zu erreichen, da aufgrund der kleinen Partikelgröße nur kurze Diffusionswege zur Verfügung stehen und die Gesamtoberfläche pro Dosis größer ist. Daraus lässt sich ein höherer Bedarf an Filmbildner bei überzogenen multipartikulären Arzneiformen ableiten, der zu erhöhten Prozesszeiten und -kosten führt. Ein weiterer Nachteil ist das

größere Volumen pro applizierter Arzneistoffdosis bei multipartikulären Arzneiformen, da diese gewöhnlich nach ihrer Schütt- oder Stampfdichte dosiert werden, wohingegen durch Tablettierung hergestellte monolithische Arzneiformen nach ihrer scheinbaren Dichte dosiert werden. Dieser Nachteil kommt bei hochdosierten Arzneistoffen besonders zum Tragen.

## 2.2 Pellets

### 2.2.1 Definitionen

Pellets werden in vielen Industriebereichen, zum Beispiel der Lebensmittel-, Futtermittel-, Kunststoff-, Keramik- und Kernbrennstoffverarbeitung sowie der pharmazeutischen Industrie, eingesetzt. Dies bedingt eine Vielzahl von unterschiedlichen Definitionen für den Begriff Pellet. Eine Definition für den pharmazeutischen Bereich findet sich bei Kleinebudde (KLEINEBUDDE 1997A). Kleinebudde versteht unter **Pellets** annähernd isometrische Agglomerate mit geschlossener äußerer Form, enger Teilchengrößenverteilung und typischen Durchmessern von 0,5 bis 2mm. Anhand dieser Definition wird ersichtlich, dass es sich bei Pellets um eine Sonderform von Granulaten handelt, was auch bei einem Vergleich der Herstellungsverfahren für Granulate und Pellets erkennbar wird. Aufgrund ihrer geschlossenen Oberfläche grenzen sich Pellets von anderen Granulaten ab. Durch ihren definierten Größenbereich wird eine Abgrenzung von anderen partikulären Arzneiformen möglich. Nach Kleinebudde zählen Agglomerate kleiner 0,5mm zu den Mikropartikeln und Agglomerate größer 2mm üblicherweise zu den Tabletten. Im Rahmen einer einheitlichen Bezeichnung und neuer Entwicklungstendenzen sollte die untere Größenbegrenzung auf 0,3mm abgesenkt werden, da für neuere Arzneiformen, wie Tabletten, die überzogene Pellets enthalten, zunehmend Pellets im kleineren Größenbereich von 0,3 bis 0,5mm benötigt werden. Da die Agglomerate in diesem Größenbereich die gleichen physikalischen Merkmale aufweisen und die selben Herstellungstechnologien zu deren Herstellung eingesetzt werden, sollten diese Agglomerate auch als Pellets bezeichnet werden. Verbesserungen in der Herstellungstechnologie, zum Beispiel auf dem Gebiet der Direktpelletierung in der Rotorwirbelschicht oder auf dem Gebiet der Extrusion (FLAMENT ET AL. 2000) haben die anspruchsvolle Herstellung von Pellets in diesem Größenbereich möglich gemacht.

Eine weitere Unterscheidung von Pellets ermöglicht deren grobdisperser Aufbau. Bei **homogenen Pellets** handelt es sich um Pellets, die einheitlich aufgebaut sind und keine Kernregion erkennen lassen. **Heterogene Pellets** hingegen weisen eine erkennbare Kernregion und mindestens eine weitere andersartig zusammengesetzte Mantelregion auf (KLEINEBUDDE 1997A).

### 2.2.2 Anforderungen an Pellets

Die Anforderungen, die an Pellets gestellt werden, ergeben sich aus den Ansprüchen bei der weiteren Verarbeitung bzw. den Erfordernissen der daraus hergestellten Endprodukte. Die wichtigsten Anforderungen sind der folgenden Auflistung zu entnehmen und sollen im Folgenden erörtert werden:

- Chargenhomogenität
- enge und reproduzierbare Teilchengrößenverteilung
- runde Form und glatte Oberfläche
- ausreichende mechanische Stabilität
- definierte Freisetzungseigenschaften
- konstante Schüttdichte

Eine gute **Chargenhomogenität** ist eine unverzichtbare Voraussetzung um ein reproduzierbares Produkt zu erhalten. Wichtige Eigenschaften, wie gleichmäßiger Gehalt oder reproduzierbare Freisetzungseigenschaften, sind nur mit einem Produkt zu erreichen, das eine homogene Zusammensetzung in allen Einzelpartikeln, die zu einer Charge gehören, aufweist. Weiterhin ist auch eine Homogenität von Charge zu Charge zu fordern, die aber maßgeblich durch den Prozessablauf beeinflusst wird und damit eher den Anforderungen an den Prozess zugerechnet werden muss.

Eine enge und reproduzierbare **Teilchengrößenverteilung** führt zu einer definierten äußeren Oberfläche, die eine Grundvoraussetzung zur Erzielung von reproduzierbaren Freisetzungseigenschaften ist. Mit einer engen Teilchengrößenverteilung geht weiterhin eine hohe Ausbeute einher.

Partikel mit einer runden äußeren **Form** in Verbindung mit einer glatten **Oberflächenbeschaffenheit** eignen sich am besten für den Überzug mit funktionellen Filmüberzügen, da aufgrund der geringeren äußeren Oberfläche im Vergleich mit unregelmäßig geformten Partikeln ein geringerer Bedarf an Filmbildner besteht. Ferner sind keine Kanten vorhanden, die einen Bereich mit erhöhten Belastungen und Anforderungen an den Filmüberzug darstellen. Weiterhin bedingen die genannten Eigenschaften ein besseres Fließverhalten, was bei der weiteren Verarbeitung, wie Konfektionieren oder Verpressen von Pellets zu Tabletten, von großer Bedeutung ist. Ein weiterer Vorteil von Partikeln mit glatter Oberfläche ist ein reduzierter Abrieb, im Vergleich zu Partikeln mit rauer Oberfläche.

Eine hohe **mechanische Festigkeit** ist für weitere Verarbeitungsschritte, wie Konfektionierung, Beschichtung, Überziehen mit funktionellen Überzügen, von großer Bedeutung, damit die Pellets diese Verfahrensschritte ohne Beschädigungen überstehen. Weiterhin ist mit einer hohen mechanischen Festigkeit ein geringer Abrieb verbunden,

der zum Beispiel bei Überzugsprozessen störend wirkt oder bei hoch aktiven Wirkstoffen zu einer Gefährdung des Personals führen kann.

Definierte **Freisetzungseigenschaften** sind eine unverzichtbare Grundlage für eine reproduzierbare Bioverfügbarkeit der inkorporierten Arzneistoffe.

Konstante **Schüttdichten** sind bei der volumenmäßigen Dosierung von Pellets, zum Beispiel bei der Befüllung von Hartgelatine kapseln, von Relevanz. Die Schüttdichte wird durch weitere Eigenschaften der Pellets, wie Teilchengrößenverteilung, Oberflächenbeschaffenheit, äußere Form, wahre Dichte der Ausgangsstoffe und Porosität der Pellets, maßgeblich beeinflusst. Nach Clarke hat die scheinbare Dichte von Pellets Auswirkungen auf die Verweilzeit der Pellets im Magen (CLARKE ET AL. 1993). Für Pellets mit großen scheinbaren Dichten von ungefähr  $2,4\text{g/cm}^3$  wurde eine Verlängerung der Verweilzeit im Magen nachgewiesen.

### 2.2.3 Charakterisierung von Pellets

An dieser Stelle soll nur ein kurzer Überblick über die zur Anwendung kommenden Charakterisierungsmethoden gegeben werden, da die einzelnen Methoden ausführlich im Kapitel 4 diskutiert werden. In den aktuellen Arzneibüchern haben Pellets als Arzneiform noch keinen Niederschlag gefunden, so dass sich kaum definierte Charakterisierungsmethoden für Pellets finden lassen. Dies führt in der Praxis dazu, dass die verwendeten Methoden von denen für andere Arzneiformen beschriebenen abgeleitet werden müssen. Falls dies nicht möglich ist, sind sie vollkommen neu zu etablieren.

Zur Charakterisierung der **Größe** von Pellets kann die Siebanalyse gemäß DIN 66165 herangezogen werden, die eine Massenverteilung der Partikel liefert (DIN 66165 TEIL 1, DIN 66165 TEIL 2). Dieses Verfahren ist für ideal-sphärische Partikel verlässlich, führt jedoch für Partikel mit Abweichungen von der ideal-sphärischen Form zu verfälschten Werten. Dies ist darin begründet, dass längliche Partikel mit ihrer Stirnseite eine Siebmasche passieren können und dann in einer kleineren Siebfraction erfasst werden. Dadurch werden Kenngrößen, die aus den mittels Siebanalyse gewonnenen Daten errechnet werden, systematisch verfälscht. Deshalb wurde die Siebanalyse in dieser Arbeit nur für Pelletchargen mit ausreichend runder Form und zur Charakterisierung von Ausgangsstoffen herangezogen. Als Kenngrößen wurden der mittlere gewogene geometrische Durchmesser ( $D_{gw}$ ) und die geometrische Standardabweichung ( $s_g$ ) herangezogen. Zu deren Bestimmung wird die erhaltene Summenhäufigkeitsverteilung auf einer Wahrscheinlichkeitsskala gegen die Teilchengröße auf einer logarithmierten Skala aufgetragen. Dies führt zu einer Linearisierung der ursprünglich asymmetrischen Verteilung (MARTIN ET AL. 1987).

Eine weitere Methode zur Bestimmung der Größe, die simultan die Form miterfasst, ist die Bildanalyse, die eine Anzahlverteilung der vermessenen Pellets liefert. Die Bildanalyse zeichnet sich durch einen wesentlich größeren Arbeitsaufwand im Vergleich zur Siebanalyse aus, der aber aufgrund der größeren Menge an erhaltenen Informationen über die Pellets gerechtfertigt ist. Neben der Bestimmung von Teilchengrößenverteilung und Form ist eine Bewertung der Oberflächeneigenschaften, abhängig von der gewählten Vergrößerung, möglich. Die Bildanalyse eignet sich für die Bestimmung der Teilchengrößenverteilung von länglichen Partikeln, da die modernen Systeme relativ unempfindlich gegenüber systematischen Fehlern bei der Größenbestimmung sind. Der Bestimmung der Teilchengröße liegt die Bestimmung des Feret-Durchmessers ( $D_{\text{Feret}}$ ) zu Grunde (VOIGT 1987). Zur Charakterisierung der Form haben sich Formfaktoren, wie Seitenverhältnis (SV) oder Rundheit (RT), etabliert, die auf der Erfassung von zwei Dimensionen der Projektion beruhen. Deshalb ist eine sorgfältige Probenvorbereitung unumgänglich, um reproduzierbare und aussagekräftige Ergebnisse zu erzielen. So sollte eine Mindestanzahl von 500 Pellets, die mit einem auf statistischer Verteilung beruhenden Probenzugverfahren erhalten wurden, vermessen werden. Die Durchführung der Messungen sollte unter reproduzierbaren äußeren Bedingungen und genau festgelegter Reihenfolge erfolgen. Die in der Literatur beschriebenen dreidimensionalen Formfaktoren haben sich, obwohl sie einen höheren Informationsgehalt aufweisen und eine bessere Differenzierung erlauben, aufgrund des erheblichen Arbeitsaufwandes nicht durchsetzen können (PODCZECK & NEWTON 1995). Als Qualitätskriterium für ausreichend runde Pellets wurde in der vorliegenden Arbeit ein Seitenverhältnis von kleiner gleich 1,1 wie auch in der Literatur gefordert, festgelegt (PODCZECK ET AL. 1999).

Zur Bestimmung der **mechanischen Eigenschaften** werden die Bestimmung von Bruchkraft ( $F_B$ ), Druckfestigkeit ( $\sigma_d$ ) und Abrieb herangezogen. Zur Bestimmung der Bruchkraft von Pellets eignen sich die zur Bestimmung der Bruchkraft von Tabletten benutzten Geräte aufgrund ungenügender Empfindlichkeit nicht. In der Literatur sind verschiedene Ansätze zur Bestimmung der Bruchkraft von Pellets beschrieben worden, von denen in der vorliegenden Arbeit die bei Kleinebudde beschriebene Methode zur Anwendung gelangt (KLEINEBUDDE 1997A). Da die Bruchkraft von der Teilchengröße abhängt, ist ein Vergleich verschiedener Pelletchargen nur bedingt möglich, wenn sich die Größen der Pellets unterscheiden. Eine bessere Differenzierung erlaubt die Berechnung der Druckfestigkeit, die als Quotient aus Bruchkraft und der Bruchfläche definiert ist. Hierzu gilt die Annahme, dass runde Partikel, die entlang ihres größten Durchmessers brechen, vorliegen. Zur Bestimmung des Abriebs ist die im Europäischen Arzneibuch 1997 für Tabletten vorgegebene Methode nicht geeignet. Von Schultz und Kleinebudde wurde eine Bestimmungsmethode entwickelt, die zu aussagekräftigen Ergebnissen führt (SCHULTZ & KLEINEBUDDE 1997). Da diese Methode nicht zur Verfügung stand, wurde auf die Bestimmung des Abriebs in der vorliegenden Arbeit verzichtet.

Zur weiteren Charakterisierung der Pellets wurden die wahre und die relative Dichte bestimmt. Zur Bestimmung der wahren Dichte wurde die Gaspyknometrie mit Helium als Messgas eingesetzt. Bei diesem Verfahren kann es zu Fehlern beim Vermessen kommen, wenn sogenannte Hohlporen in den Pellets vorliegen. Um diesen Fehler zu minimieren, wurden die Pellets vor dem Messen mechanisch zerkleinert, was sich allerdings bei einigen Pelletchargen als schwierig erwies. Der Bestimmung der wahren Dichte wurde besondere Aufmerksamkeit gewidmet, da sie als Grundlage für die Bestimmung der relativen Dichte benötigt wurde. Die Bestimmung der relativen Dichte erfolgte mit einer neuen Methode, die auf der optischen Bestimmung des Volumens einer oberflächengleichen Kugel beruht, aus dem in mehreren Rechenschritten unter Nutzung der wahren Dichte und der Masse des Pellets die relative Dichte errechnet werden kann. Die Bestimmung wurde in Zusammenarbeit mit dem Institut für Lebensmittelverfahrenstechnik der Universität Karlsruhe, an dem die Methode entwickelt wurde, durchgeführt (HOGEKAMP & POHL 2002).

Eine definierte und reproduzierbare **Freisetzung** von Arzneistoffen ist ein grundlegender Anspruch, der an eine Pelletformulierung gestellt wird. Die Art des geforderten Freisetzungssprofils ist von einer Vielzahl von Faktoren abhängig, wie Art des Wirkstoffes, physiologischen Gegebenheiten, beabsichtigter Wirkort, und muss der wirkungsbezogenen Zielstellung, die mit der Arzneiform erreicht werden soll, angepasst werden. Gebräuchliche Vorgaben für Freisetzungssprofile sind eine sofortige vollständige Freisetzung, eine nach einem zeitlichen Profil gesteuerte Freisetzung oder eine Freisetzung an einem definierten Wirkort. Die Überprüfung der Freisetzungseigenschaften aus festen Arzneiformen erfolgt mit verschiedenen Methoden, die in den unterschiedlichen Arzneibüchern festgelegt sind. Leider fehlen auch hier spezifische Vorgaben für die Freisetzung aus Pellets, so dass auf Methoden, die ursprünglich für Tabletten und Kapseln entwickelt wurden, zurückgegriffen werden muss. Die zwei gebräuchlichsten Methoden sind dabei die Blattrührer- und die Drehkörbchenapparatur. Beide sind bei der Freisetzungsprüfung von Pellets mit Nachteilen behaftet. Bei der Blattrührerapparatur kommt es häufig zum Aufschwimmen der Pellets, was durch per Adhäsion gebundene Luftbläschen oder allein durch die geringen Einzelmassen der Pellets zustande kommt. Dadurch können keine reproduzierbaren Versuchsbedingungen mehr gewährleistet werden, da sich zum Beispiel die hydrodynamischen Verhältnisse grundlegend verändern. Bei der Drehkörbchenapparatur kann es, abhängig von der Teilchengrößenverteilung der Pellets, zum Durchfallen von Pellets durch die Siebmaschen des Drehkörbchens kommen. Um dies zu verhindern, müsste man sich bei Verwendung der Standarddrehkörbchen auf eine definierte Siebfraktion von Pellets festlegen, die eine kritische Mindestgröße nicht unterschreitet, was oft in der Praxis nicht möglich ist. Ferner kommt es, abhängig von der Art der Pellets, zum Quellen und anschließendem Verkleben der Pellets im Siebgewebe der Drehkörbchen. Als Folge davon ist eine reproduzierbare Hydrodynamik nicht mehr zu gewährleisten. In der vorliegenden Arbeit wurde der Blattrührerapparatur der Vorzug gegeben. Nähere Ausführungen werden an

der jeweiligen Stelle gegeben. Da der Zerfall der Arzneiform in der Regel einen Einfluss auf das Freisetzungsprofil einer Arzneiform hat, kann die Bestimmung der Zerfallszeit als schnelle Methode zur Abschätzung, ob es sich eher um eine schnellfreisetzende oder eine verzögert freisetzende Formulierung handelt, herangezogen werden. Die Apparatur des Europäischen Arzneibuches 1997 eignet sich nicht für Pellets kleiner 2 mm Durchmesser, da diese das Siebgewebe passieren können. Eine bei Schultz vorgeschlagene Methode, die auf speziellen Einsätzen für die Standardapparatur beruht, konnte in der vorliegenden Arbeit nicht angewendet werden, da es zum Verkleben der Pellets in den Einsätzen kam (SCHULTZ 1997). Deshalb wurde auf die Bestimmung der Zerfallszeit in der vorliegenden Arbeit verzichtet.

#### 2.2.4 Herstellungsverfahren

Zur Herstellung von Pellets kommen eine große Anzahl von Verfahren zur Anwendung. Eine Übersicht ist Bild 2.1 zu entnehmen. Eine ausführliche Diskussion zu den Herstellungsverfahren findet sich bei Ghebre-Sellassie (GHEBRE-SELLASSIE 1989). An dieser Stelle sollen die Verfahren nur kurz vorgestellt werden.

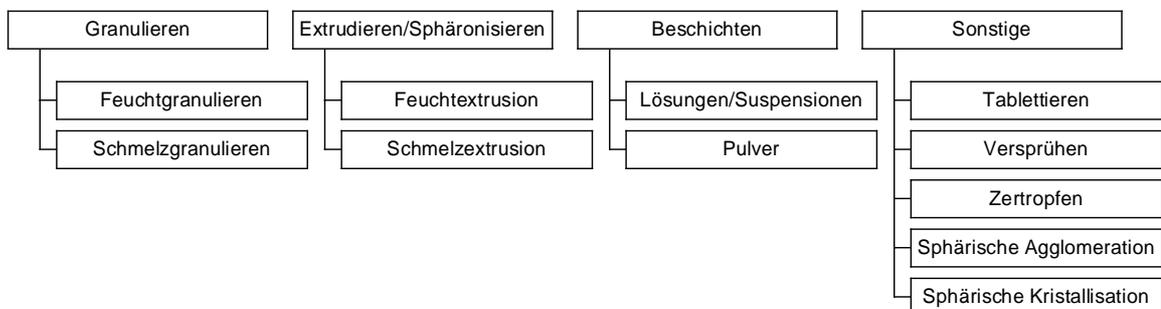


Bild 2.1: Übersicht über die zur Pelletherstellung verwendeten Verfahren

Bei den **Granulierverfahren** muss man zwischen den Feucht- und Schmelzgranulierverfahren unterscheiden. Bei den Feuchtgranulierverfahren wird eine Pulvermasse unter Verwendung einer geeigneten Granulierflüssigkeit zu einem

plastischen Granulat verarbeitet, während bei den Schmelzgranulierverfahren ein thermoplastischer Bestandteil der verwendeten Pulvermischung durch Aufschmelzen während des Prozesses zur Bildung einer plastischen Masse beiträgt. Als technische Ausrüstungen kommen Rotorwirbelschichtanlagen und Schnellmischer zur Anwendung, wobei die Rotorwirbelschichten bevorzugt für die Feuchtgranulierung Verwendung finden, während die Schnellmischer bevorzugt im Bereich der Schmelzgranulierung eingesetzt werden. Die Anwendung der Rotorwirbelschicht war in den letzten Jahren im Fokus zahlreicher Forschungsarbeiten, da deren Einsatz aufgrund neuer Bestimmungsmethoden zum Auffinden des Endpunktes des Agglomerationsprozesses effektiver und reproduzierbarer gestaltet werden kann (BÄTTIG 1996, KRISTENSEN 2001, RADTKE 1997). Die Möglichkeit der Verarbeitung von hygroskopischen Stoffen ist ein Vorteil der Schmelzgranulierung und zum Beispiel bei Thies beschrieben (THIES 1999). Die mittels der beiden genannten Verfahren hergestellten homogenen Pellets sind mit einer breiteren Teilchengrößenverteilung im Vergleich zu mittels Extrusion/Sphäronisation hergestellten Pellets behaftet, weisen aber in der Regel eine ideal-sphärische Form auf.

Auch bei den **Extrusionsverfahren** kann in Analogie zu den Granulierverfahren zwischen Feucht- und Schmelzextrusionsverfahren unterschieden werden. Auch mit diesen Verfahren werden homogene Pellets erzeugt, die durch eine enge Teilchengrößenverteilung charakterisiert sind. Die äußere Form der Pellets kann von rund über hantelförmig bis stäbchenförmig variieren. Von Vorteil bei diesen Verfahren ist die Möglichkeit, Pellets mit sehr hohen Arzneistoffbeladungen herzustellen. Weiterhin zeichnen sich die Pellets in der Regel durch eine hohe mechanische Festigkeit aus, die durch die starke Verdichtung während des Herstellungsprozesses erreicht wird. Eine ausführlichere Diskussion findet sich in Kapitel (2.2.5).

Die eingesetzten **Beschichtungsverfahren** führen zu heterogenen Pellets. Bei diesen Verfahren wird ein Startkern mit einer oder mehreren arzneistoffhaltigen Schichten überzogen. Der Auftrag des Arzneistoffes kann als Lösung, als Suspension oder als Pulver, welches mittels einer bindemittelhaltigen Lösung fixiert wird, erfolgen (JONES 1989, GOODHART & JAN 1989). Letztere Methode ermöglicht den schnellen Auftrag größerer Arzneistoffmengen, erfordert aber eine anspruchsvolle Lenkung des Prozesses. Als Startkerne werden entweder wirkstofffreie Pellets auf Basis von Zucker-Stärke-Mischungen oder mikrokristalliner Cellulose, oder größere Kristalle von Wirk- oder Hilfsstoffen eingesetzt. Eine Vielzahl von Geräten, zum Beispiel Pelletierteller, Wirbelschichtanlagen und Rotorwirbelschichtanlagen, können zur Herstellung von Pellets mittels Beschichtungsverfahren eingesetzt werden.

Einen Überblick über den aktuellen wissenschaftlichen Stand auf dem Gebiet der Wirbelschicht gibt Rubino (RUBINO 1999). Die Beschichtungsverfahren haben aufgrund des gut beherrschbaren Prozesses und der weiten Verbreitung der Geräte, die zum Teil auch für Granulierung, Direktpelletierung oder das Aufbringen von Filmüberzügen genutzt werden können, große Bedeutung erlangt.

Aus den unter der Rubrik „Sonstige“ aufgeführten Verfahren soll nur die **Tablettierung** näher betrachtet werden, da die übrigen Verfahren sich noch mehr oder minder im Entwicklungsstadium befinden oder in der Pharmazie noch keine größere Bedeutung erlangt haben. Auf dem Gebiet der Tablettierung muss zwischen der Herstellung von Pellets mittels Flachmatrizenpressen und der Herstellung von Mikrotabletten mit gebräuchlichen Tablettenpressen unterschieden werden. Grundlage beider Verfahren ist ein Kompaktiervorgang, bei dem aus einer Pulvermasse unter Druckeinwirkung ein kompakter Formkörper erhalten wird. Bei der Herstellung mittels Flachmatrizenpresse (Kollerkopfpresse) wird die Pulvermasse durch Presskoller durch eine Matrize gedrückt und anschließend die erhaltenen Endlosstränge mit Messern auf die entsprechende Länge zugeschnitten. Die erhaltenen Pellets weisen eine quadratische bis stäbchenförmige Form auf. Dieses Verfahren hat eher in anderen Industriebereichen als der Pharmazie Verbreitung gefunden. Bei den Mikrotabletten handelt es sich um Tabletten, die kleine Durchmesser im unteren mm-Bereich aufweisen, wobei derzeit die technisch bedingte Untergrenze bei 1,5mm liegt. Die Herstellung von Mikrotabletten fällt aufgrund der gegebenen Definition in den Bereich der Pelletherstellung. Mikrotabletten weisen glatte Oberflächen und eine optimal enge Teilchengrößenverteilung auf. Ihre äußere Form kann wie bei den gebräuchlichen Tabletten mannigfaltig gestaltet sein. Aufgrund ihres grobdispersen Aufbaus zählen die Mikrotabletten zu den homogenen Pellets. Die Herstellung von Mikrotabletten erfreut sich zunehmender Beliebtheit, da es sich um einen kostengünstigen Prozess mit großem Durchsatz handelt und bestehende technische Ausrüstung eingesetzt werden kann. Sofern die Herstellung als Direkttablettierung durchgeführt werden kann, können auch feuchtigkeitsempfindliche Arzneistoffe verarbeitet werden.

## 2.2.5 Extrusion und Sphäronisation

### 2.2.5.1 Definitionen

Unter **Extrusion** versteht man das kontinuierliche oder diskontinuierliche Pressen von Strängen aus formbaren Stoffen (HENSEN 1989). Als Gerätschaften kommen verschiedene Typen von Extrudern zum Einsatz. Das grundlegende Funktionsprinzip ist bei allen Typen gleich. Eine formbare Masse wird unter Druck durch eine Düsenplatte mit definierten Presskanälen gedrückt. Die Umsetzung dieses Prinzips ist bei den verschiedenen Extrudertypen aufgrund der Bauart unterschiedlich, wodurch sich eine Reihe von Vor- und Nachteilen bei den einzelnen Geräten ergeben, die im nächsten Kapitel erörtert werden. Durch den Herstellungsprozess bedingt sind zwei Dimensionen der erhaltenen Agglomerate, im Folgenden als Extrudate oder Extrudatstränge bezeichnet, vorgegeben, nur die Länge ist variabel.

Wie schon aus der Definition zu entnehmen ist, muss es sich bei den verarbeiteten Stoffen bzw. Stoffmischungen um formbare Massen handeln. Dies wird dadurch erreicht, dass eine Mischung von festen und flüssigen Bestandteilen verwendet wird, also ein mehrphasiges System vorliegt. Anhand der Art und Weise, mit der die Mehrphasigkeit erreicht wird, können zwei Arten der Extrusion unterschieden werden. Bei der **Feuchtextrusion** wird den festen Bestandteilen eine Flüssigkeit zugesetzt, die zur Verfestigung des Extrudats in der Regel in einem späteren Trocknungsschritt entfernt wird. Bei der **Schmelzextrusion** hingegen wird der flüssige Bestandteil durch Schmelzen eines thermoplastischen Stoffes während des Prozesses erzeugt, was durch Verarbeitung oberhalb des Schmelzpunktes des verwendeten Stoffes erreicht wird. Die Verfestigung des Extrudats wird durch Abkühlen erreicht, wobei es zum Erstarren der Schmelze kommt. Eine Übersicht über den Themenbereich Feuchtextrusion findet sich bei Vervaet, und Breitenbach gibt eine Übersicht über die aktuellen Aspekte der Schmelzextrusion (VERVAET ET AL. 1995, BREITENBACH 2002). Im Folgenden wird nur auf die Feuchtextrusion eingegangen, da sie die Grundlage für die vorliegende Arbeit bildet.

Entweder werden die Extrudate selber, gegebenenfalls nach Zuschneiden auf eine einheitliche Länge, eingesetzt, oder es erfolgt eine weitere Bearbeitung in sich anschließenden Prozessschritten. An die Feuchtextrusion schließt sich im pharmazeutischen Bereich in der Regel das sogenannte Sphäronisieren an, was die Herstellung von Pellets ermöglicht. Im Bereich der Schmelzextrusion kommt zum Beispiel das Kalandrieren zum Einsatz.

Unter **Sphäronisieren** versteht man das Ausrunden von Extrudatstrangbruchstücken zu sphärischen Partikeln. Zur Anwendung kommt dabei eine Rundungsmaschine, die im wesentlichen aus einem kreisförmigen, nach oben offenem und temperierbaren Produktbehälter besteht, dessen untere Begrenzung aus einer horizontal angeordneten und drehbar gelagerten runden Rotorplatte, die von einem Motor mit Steuereinheit angetrieben wird, gebildet wird. Die Oberfläche der Rotorscheibe ist mit einem definierten Profil versehen, das aufgrund seiner Rauigkeit maßgeblich zur Energieübertragung auf das zu sphäronisierende Gut beiträgt und eine gerichtete Gutbewegung bewirkt. In einem ersten Prozessschritt brechen die Extrudatstränge auf der rotierenden Platte zu kleineren Bruchstücken, die dann aufgrund ihrer plastischen Verformbarkeit zu sphärischen Partikeln ausrunden.

Die in Bild 2.2 dargestellte spiralkranzförmige Gutbewegung ergibt sich aufgrund der Überlagerung von verschiedenen Kräften. Eine durch die Rotation der Bodenplatte verursachte Zentrifugalkraft beschleunigt die Partikel nach außen, wo sie gegen die Behälterwand prallen und durch den Druck der nachfolgenden Partikel nach oben gedrückt werden. Dabei nimmt ihre Geschwindigkeit ab und die Gewichtskraft gewinnt zunehmend an Bedeutung und führt dazu, dass die Partikel wieder in Richtung auf das Zentrum der Rotorscheibe zurückfallen. Da sich während dieses Vorganges die relative

Position des Partikels zur Bodenplatte ändert, kommt noch eine rotierende Kraftkomponente hinzu.

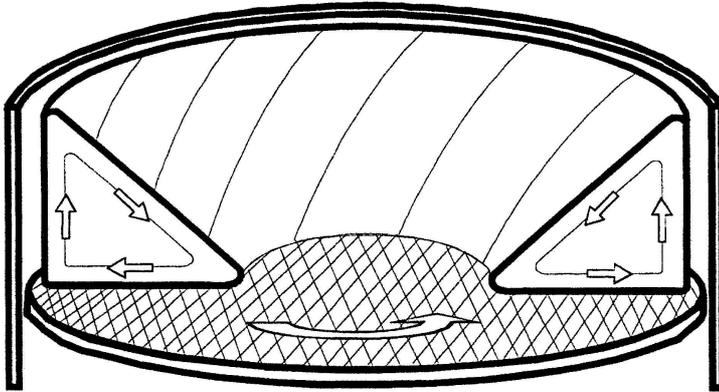


Bild 2.2: Gutfbewegung beim Sphäronisierprozess [entnommen aus KLEINEBUDE 1997A]

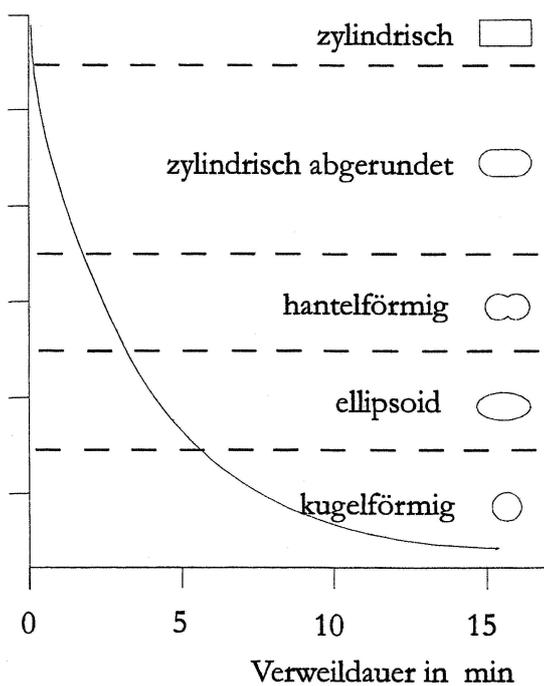


Bild 2.3: Rundung eines Extrudates in Abhängigkeit von der Ausrundungsdauer [entnommen aus KLEINEBUDE 1997A]

Die während des gesamten Vorganges auftretenden Kollisionen der Partikel untereinander oder mit der Behälterwand bzw. der Bodenplatte führen zum sukzessiven Ausrunden der Partikel, da eine sphärische Form der Partikel aufgrund verringerter Reibung dem Prozess am wenigsten Widerstand entgegengesetzt. Der Vorgang des

Ausrundens verläuft in Abhängigkeit von der Zeit in verschiedenen Phasen, wobei für die einzelnen Phasen charakteristische Ausprägungen der äußeren Form der Partikel differenziert werden können. Vorschläge zur Differenzierung wurden von Rowe und Baert publiziert (PARIKH 1997), wobei in der Praxis ein Verhalten gemäß dem von Rowe postulierten Vorschlag, wie in Bild 2.3 wiedergegeben, beobachtet werden kann (ROWE 1985).

So ist im zeitlichen Ablauf zuerst das Auftreten von zylindrischen Bruchstücken, deren Enden sich mit zunehmender Verweildauer abrunden, zu beobachten. Daraus können sich dann hantelförmige Partikel bilden, die über ein ellipsoides Zwischenstadium zu ideal-sphärischen Partikeln ausrunden können. Ob ein ideal-sphärisches Stadium erreicht wird, hängt einerseits von apparativen Einflussgrößen, wie Umdrehungszahl, Oberflächenstruktur der Rotorplatte und Beladung, andererseits von Extrudateigenschaften, wie Viskosität, Plastizität, Elastizität, Klebrigkeit und Feuchte ab. Der Extrudatfeuchte kommt dabei eine besondere Bedeutung zu, da sie maßgeblich die Plastizität beeinflusst (FIELDEN & NEWTON 1992, LINDNER 1993, SCHMIDT 1999). Bei zu trockenen Extrudaten bleibt der Prozess in der Regel auf Vorstufen stehen, da die Plastizität nicht ausreichend ist. Liegt ein zu feuchtes Extrudat vor, kommt es zu einer ausgeprägten Sekundäragglomeration der Partikel, die zu großen und unförmigen Partikeln führt. Oft ist es in der Praxis aufgrund von Einschränkungen, die in den Eigenschaften der verwendeten Formulierung oder in apparativen Beschränkungen begründet sind, nicht möglich, eine optimale Extrudatfeuchte einzustellen.

### 2.2.5.2 Extrudertypen

Auf dem Markt sind eine Vielzahl von Extrudertypen anzutreffen, die ihren Ursprung in verschiedenen Industriebereichen und der Verarbeitung verschiedener Materialien haben. Ausführliche Übersichten finden sich bei Erkoboni und Hicks & Freese (ERKOBONI 1997, HICKS & FREESE 1989). Im Folgenden sollen nur die Schneckenextruder näher diskutiert werden. Die gemachten Ausführungen beziehen sich auf die Anwendung der genannten Extrudertypen zur Feuchtextrusion.

Bei den **Schneckenextrudern** dienen Schnecken zum Transport des zu extrudierenden Materials. Liegt nur eine Schnecke vor, spricht man von **Einschneckenextrudern**, wohingegen bei **Doppelschneckenextrudern** zwei Schnecken vorhanden sind. Letztere werden weiterhin in gegenläufig oder gleichläufig, je nach Drehrichtung der Schnecken zueinander, unterteilt. Eine weitere Einteilung richtet sich nach der Anordnung der Düsenplatte relativ zur Schneckenachse. Bei einer parallelen Anordnung spricht man von radialen, bei senkrechter Anordnung von axialen Extrudern. Ein Sonderfall stellt der Kuppelextruder, der kuppelförmig erweiterte senkrecht angeordnete Düsenplatten aufweist, dar. Als weiteres Charakterisierungsmerkmal wird das Verhältnis von Durchmesser der Schnecke zur Gesamtlänge der Schnecke genutzt. Schneckenextruder stehen in verschiedenen Baugrößen zur Verfügung, so dass Durchsätze vom Labormaßstab mit wenigen kg pro Stunde bis hin zur Großproduktion von mehreren t pro Stunde möglich sind.

Die **Einschneckenextruder** sind technisch einfacher aufgebaut und daher preiswerter. Dem Vorteil einer höheren Verdichtung stehen zahlreiche Nachteile, wie geringerer Durchsatz, schlechtere Förderwirkung und fehlende Mischwirkung, gegenüber. Daraus folgt, dass der Granulierschritt in einem vorgeschalteten Verfahrensschritt außerhalb des Extruders erfolgen muss, wohingegen beim Doppelschneckenextruder dieser Verfahrensschritt im Extruder selbst erfolgen kann, was eine wesentlich flexiblere Beeinflussung des Prozesses erlaubt. Dieser Vorteil wird besonders während Entwicklungs- und Optimierungsaufgaben von Formulierungen deutlich, da Änderungen der Extrudatfeuchte während des laufenden Prozesses durchgeführt und daraus folgende Änderungen der Extrudateigenschaften sofort evaluiert werden können. Als weiterer Nachteil ist die Proportionalität von Durchsatz und Druck, die sich aus der Tatsache ergibt, dass Einschneckenextruder bauartbedingt immer vollständig gefüllt betrieben werden müssen, zu nennen.

Bei den **Doppelschneckenextrudern** ist dieser Nachteil nicht vorhanden, da sie auch teilgefüllt betrieben werden können, was deutliche Vorteile für die Prozesssteuerung aufweist, da Änderungen des Durchsatzes nicht zwangsläufig mit Änderungen des

Druckes einhergehen. Weiterhin sind ein höherer Durchsatz, eine ausgeprägte Mischwirkung und eine verbesserte Förderwirkung als Vorteile zu nennen, denen als Nachteil eine geringere Verdichtung gegenüber steht. An dieser Stelle muss zwischen gleich- und gegenläufigen Doppelschneckenextrudern differenziert werden. Während die **gleichläufigen Doppelschneckenextruder** über eine bessere Förderwirkung, die bei einer auskämmenden, selbstreinigenden Ausführung der Schnecken zu einer Zwangsförderung führt, verfügen, weisen die **gegenläufigen Doppelschneckenextruder** eine höhere Knetwirkung mit besserer Mischeffizienz auf. Durch das gleichzeitige Vorliegen von ausgeprägter Misch- und Förderwirkung wird die Granulation, wie schon im vorigen besprochen, im Extruder möglich.

Düsenplatten bei einer **radialen Anordnung** weisen in der Regel eine große Anzahl von Presskanälen mit kurzer Länge auf, während die Düsenplatten bei **axialer Anordnung** in der Regel eine geringe Anzahl an Presskanälen mit größerer Länge aufweisen. Dies liegt in den größeren Drücken begründet, denen bei axialer Anordnung standgehalten werden muss. Durch die sich entwickelnden größeren Drücke und der größeren Länge der Presskanäle wird eine stärkere Verdichtung der Extrudate als bei Extrudern mit radialer Anordnung der Düsenplatte erreicht. Als Nachteile sind bei der axialen Anordnung ein geringerer Durchsatz und eine stärkere Erwärmung der Düsenplatte aufgrund von Reibungseffekten zu nennen, die zu Problemen führen kann, da ein effektives Abführen der Wärme in der Regel nicht möglich ist. Ein Vorteil einer axialen Anordnung in Verbindung mit dem Vorliegen von stumpfen Schneckenenden, die einen Abstand von maximal 1mm zur Düsenplatte haben, liegt darin, dass der Aufbau eines Druckgradienten vermieden wird. Bei einer radialen Anordnung kann es aufgrund der größeren räumlichen Ausdehnung der Düsenplatte zu ungleichmäßigem Materialtransport und als Folge davon zu Ablagerung von Material in der Extrusionszone kommen, was die Entwicklung eines Druckgradienten fördert. Dieser kann ein Abpressen von Flüssigkeit bewirken, was ein inhomogenes Extrudat nach sich zieht. Bei Einschneckenextrudern kommt in der Regel nur die axiale Anordnung vor, während bei Doppelschneckenextrudern beide Anordnungen möglich sind.

### 2.2.5.3 Herstellungsprozess mittels Feuchtextrusion/Sphäronisation

Bei dem Herstellungsprozess mittels Feuchtextrusion/Sphäronisation muss, bedingt durch die im vorhergehenden Kapitel besprochenen apparativen Einflussgrößen, zwischen (gleichläufigen) Doppelschneckenextrudern und allen anderen Extrudertypen differenziert werden. Die jeweiligen Prozessabläufe und die vorhandenen Unterschiede sind Bild 2.4 und Bild 2.5 zu entnehmen. Der Prozess kann in mehrere Verfahrensschritte in zeitlicher Reihenfolge untergliedert werden. Am Anfang steht das Mischen der Bestandteile der Pulvermischung. Daran schließt sich die

Feuchtgranulierung an, die in Doppelschneckenextrudern auch mit dem darauf folgenden Extrusionsschritt zusammengefasst sein kann. An die Extrusion schließt sich das Ausrunden der Extrudatstränge, wie schon in Kapitel 2.2.1 erörtert, an.

Die jeweiligen Bilder geben auch eine Übersicht über die wichtigsten Parameter. Diese Parameter können in Produktgrößen, Einflussgrößen und Systemgrößen, die ihrerseits weiter in apparativ, prozedural und materiell differenziert werden, eingeteilt werden (KLEINEBUDDE 1997A). Von den Einflussgrößen, das sind alle Größen, von deren aktuellen Einstellungen während des jeweiligen Verfahrensschrittes ein Einfluss auf die Produkteigenschaften ausgeht, sind die System- und Produktgrößen abhängig. Unter Produktgrößen werden alle relevanten Produkteigenschaften der fertigen Pellets verstanden, während es sich bei Systemgrößen um messbare Größen des verwendeten Systems handelt. Ein Einteilungsschema mit ausgewählten Beispielen für den Feuchtextrusionsprozess gibt Tabelle 2.1 wieder.

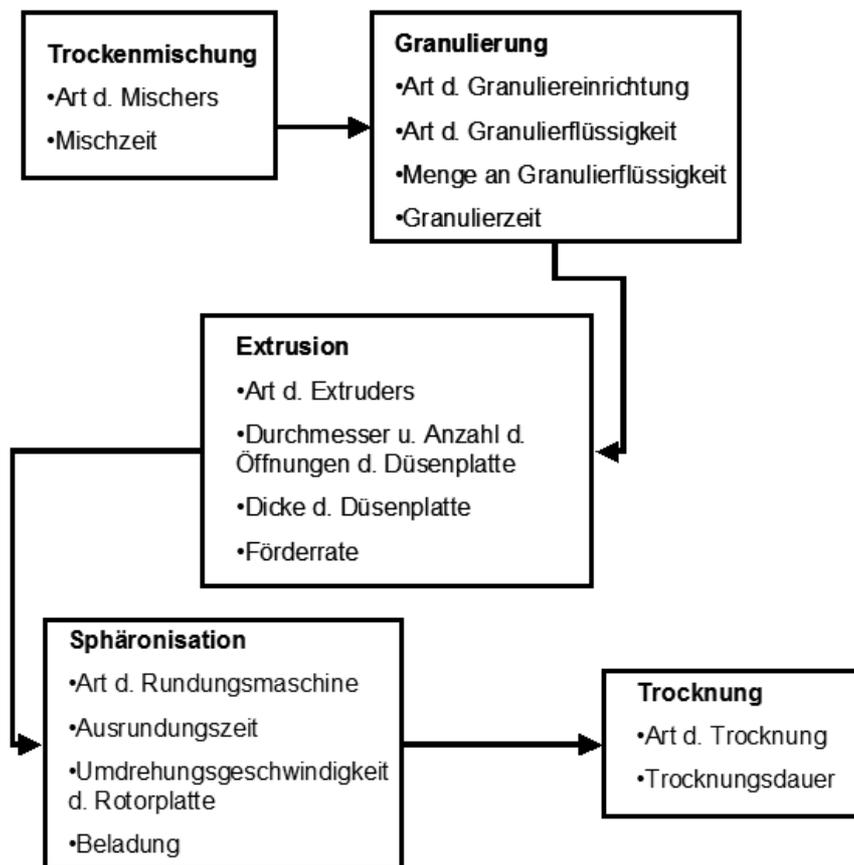


Bild 2.4: Übersicht über den Herstellungsprozess mittels Feuchtextrusion/Sphäronisation

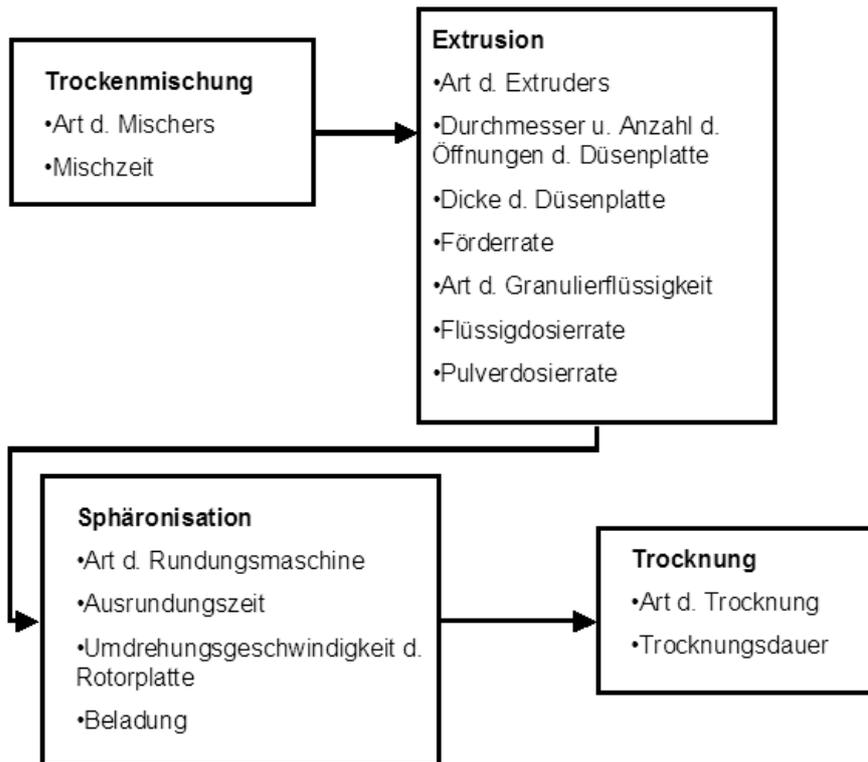


Bild 2.5: Übersicht über den Herstellungsprozess mittels Feuchtextrusion/Sphäronisation mit einem Doppelschneckenextruder

Tabelle 2.1: Einteilungsschema für Parameter mit ausgewählten Beispielen [modifiziert nach KLEINEBUDDE 1997A]

Einflussgrößen		Systemgrößen		Produktgrößen
Typ	Beispiele	Typ	Beispiele	Beispiele
apparativ:	Extrudertyp	prozedural:	Druck	Pelletgröße
	Design der Düsenplatte		Passagezeit	Pelletform
	Design der Schnecken		Nennstromstärkenaufnahme	Druckfestigkeit
prozedural:	Schneckendrehzahl	materiell:	Viskosität	Freisetzungsprofil
	Pulverdosiertrate		Extrudatfeuchte	
	Flüssigkeitsdosiertrate			
materiell:	Korngröße			
	Löslichkeit			

#### 2.2.5.4 Regelung des Extrusionsprozesses

Die Regelung des Extrusionsprozesses stellt eine komplizierte Aufgabe und eine bedeutende Herausforderung an die verwendete Technik dar. Einen fundierten Einblick in das Thema bietet Lindner in seiner Dissertationsschrift (LINDNER 1993). Das dort verwendete System beruhte auf der Regelung der Flüssigdosierrate in Abhängigkeit von der aktuell vorliegenden elektrischen Leistung des Extruderantriebes. Die Flüssigdosierrate wurde dabei stets so geregelt, dass ein vorgegebener Sollwert für die elektrische Leistung eingehalten wurde. Auf diese Weise konnte die Produktion eines homogenen Extrudates erreicht werden, was sonst aufgrund von mangelhafter Genauigkeit und Konstanz der im dortigen System vorhandenen volumetrischen Pulverdosierung nicht möglich war. Ein auf dem gleichen Prinzip beruhender Regelmechanismus wurde auch bei dem im Rahmen dieser Arbeit eingesetzten Extruder eingerichtet (siehe Bild 2.6). Das verwendete System erlaubte zusätzlich die kontinuierliche Erfassung aller wichtigen Prozessdaten (siehe auch Kapitel 4.1). Bild 2.7 gibt die Bedienoberfläche des Systems wieder.

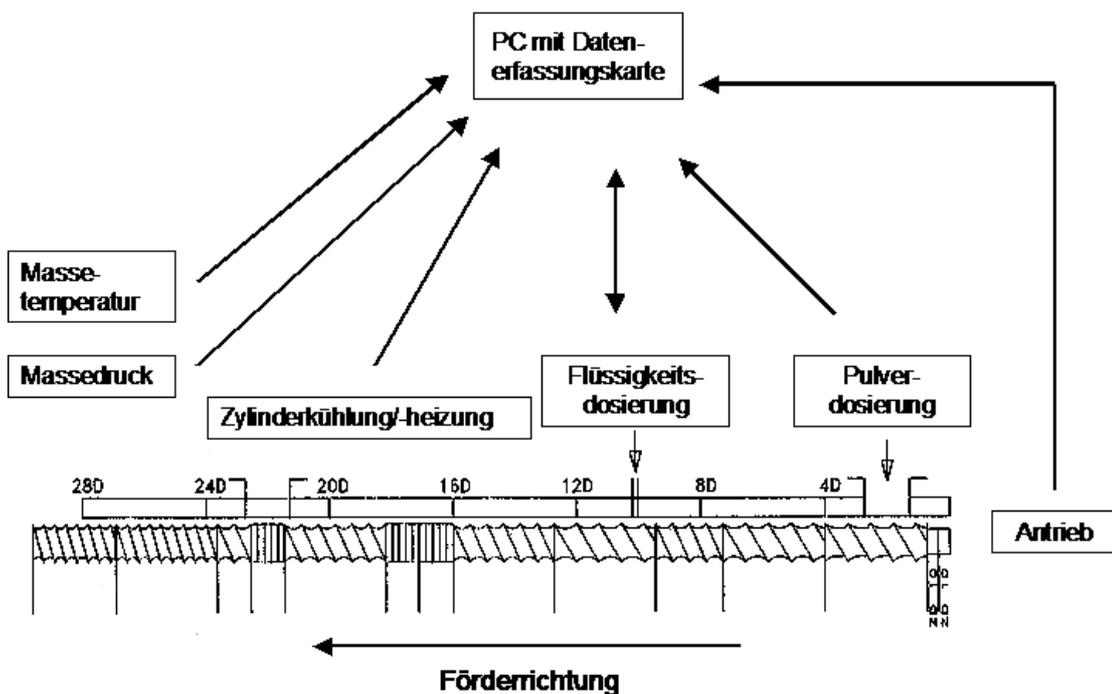


Bild 2.6: Skizze des eingesetzten Datenerfassungs- und Steuerungssystems

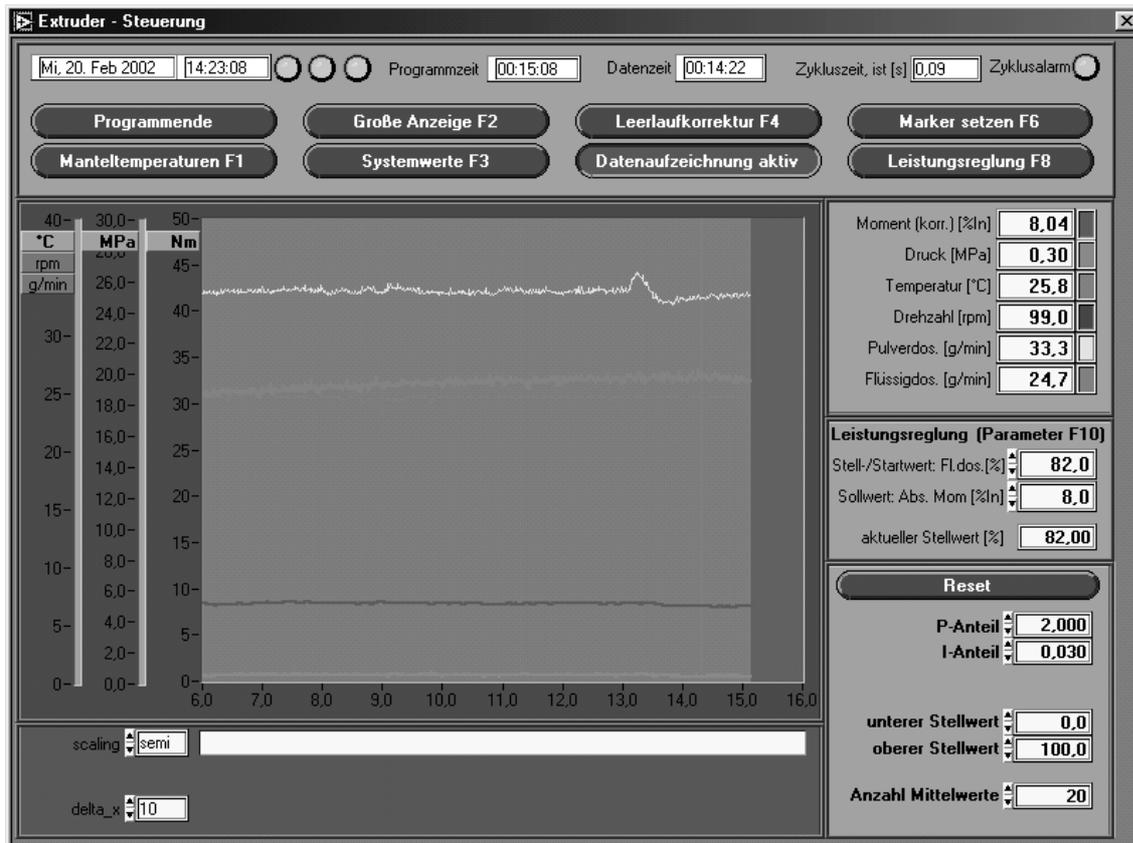


Bild 2.7: Bedienoberfläche des eingesetzten Datenerfassungs- und Regelungssystems

Da der in der vorliegenden Arbeit eingesetzte Extruder über eine hochwertige gravimetrische Pulverdosierung und ein spezielles Pumpensystem verfügte, war die Produktion eines homogenes Extrudates ohne den Einsatz einer Regelung möglich. Zum Einsatz sollte der Regelmechanismus im Rahmen der Formulierungsphase kommen. Da der im Extruder verwendete Motorstromgleichrichter nur über einen Messwertausgang für die Erfassung der Stromstärke (I) verfügte, konnte nicht die praktikablere Messgröße elektrische Leistung ( $P=U \cdot I$ ) berechnet werden, da der korrespondierende Spannungswert (U) nicht zur Verfügung stand. Es musste deshalb die prozentuale Nennstromstärke ( $I_n$ ) als Regelgröße herangezogen werden. Die prozentuale Nennstromstärke gibt die aktuell vom Extruderantrieb aufgenommene Stromstärke bezogen auf die maximal mögliche Stromstärkeaufnahme wieder. Die prozentuale Nennstromstärke stellt keine optimale Regelgröße dar, da die Messung der zu erfassenden Größe nicht ortsnah erfolgt. Dadurch wird nicht nur der zur eigentlichen Extrusion des Materials benötigte Energieeintrag erfasst, sondern es werden auch Störgrößen, wie Reibungsverluste im tauchgeschmierten Getriebe, miterfasst. Diese zusätzlichen Einflussgrößen müssen als zeitlich nicht konstant angesehen werden. So ändert sich zum Beispiel die Reibung im Getriebe in Abhängigkeit von der Viskosität des Getriebeöls, welche ihrerseits temperaturabhängig ist. Dadurch kommt es zu Verfälschungen in der Regelgröße. Eine besser geeignete Regelgröße wäre das Drehmoment, direkt an den Schäften der Extruderschnecken abgenommen, da dies eine

ortsnahe Bestimmung der zu erfassenden Messgröße erlaubt. Aufgrund vorliegender räumlicher Einschränkungen ist die Bestimmung des Drehmomentes zum jetzigen Stand der Technik mit einem vertretbaren Aufwand jedoch nicht möglich. Um den Einfluss der Störgrößen zu minimieren, wurde der Extruder vor jedem Versuchstag ohne Schnecken für 30 Minuten bei der jeweiligen Drehzahl betrieben und die prozentuale Nennstromstärkenaufnahme aufgezeichnet, um ein Aufwärmen des Systems zu ermöglichen. In Vorversuchen hatte sich gezeigt, dass sich nach 30 Minuten der Abfall der prozentualen Nennstromstärkenaufnahme im Leerlauf einer Plateauphase nähert, in der die prozentuale Nennstromstärkenaufnahme nur noch geringfügig mit der Zeit weiter absinkt. Dies musste für die Experimente in Kauf genommen werden. Da auch von Tag zu Tag geringfügige Unterschiede in den Werten der Nennstromstärkenaufnahme beim Leerlauf existierten, wurde der nach 30 Minuten Leerlauf erhaltene Wert als Tagesleerwert der Nennstromstärke ( $I_{n1}$ ) definiert und als eigentliche Regelgröße die korrigierte Nennstromstärke  $I_{nkor.}$  herangezogen (Gleichung 2.1). Dadurch wurde es möglich, Werte, die an verschiedenen Versuchstagen erfasst wurden, zu vergleichen. Die Bestimmung des Tagesleerwertes mit eingesetzten Schnecken, was als sinnvoller erachtet worden wäre, war nicht möglich, da der Betrieb des Extruders im ungefüllten Zustand nicht zulässig ist.

*Gleichung 2.1*

$$I_{nkor.} = I_n - I_{n1}$$



## **3     κ-Carrageenan als Pelletierhilfsstoff**

### **3.1     Aufgaben eines Pelletierhilfsstoffes**

Für eine erfolgreiche Extrusion und Sphäronisation muss die Ausgangsmasse eine Vielzahl von Voraussetzungen erfüllen. So muss die Masse eine ausreichende Kohäsivität aufweisen und in der Lage sein, ohne Bildung von adhäsiven Ablagerungen die Düsenplatte zu durchsetzen. Weiterhin ist eine gewisse Festigkeit von Nöten, damit die durch die Düsenplatte geprägte äußere Form auch nach Verlassen der Düsenplatte erhalten bleibt. Die erhaltenen Extrudatstränge müssen einerseits spröde genug sein, um auf der Rotorplatte der Rundungsmaschine zu gleichmäßig langen Bruchstücken zu zerbrechen. Andererseits ist eine ausreichende Plastizität notwendig, die ein Ausrunden der Extrudatstrangbruchstücke zu ideal-sphärischen Partikeln ermöglicht (ERKOBONI 1997, FIELDEN & NEWTON 1992, WOODRUFF & NUESSELE 1972). Die elastischen Eigenschaften der Formulierung hingegen sollten möglichst gering ausgeprägt sein, da diese dazu führen können, dass die Extrudatstränge nicht mehr zu Bruchstücken zerbrechen oder die durch die Düsenplatte vorgegebene äußere Form aufgrund elastischer Rückdehnung nicht aufrecht erhalten wird. Alle genannten Eigenschaften müssen in einem ausgewogenen Verhältnis zueinander vorliegen, um ein optimal zu verarbeitendes Extrudat zu ergeben. Die vorhergehend genannten Eigenschaften der Masse werden in besonderem Ausmaß von der vorliegenden Feuchte beeinflusst. Deshalb ist das Flüssigkeitsaufnahme- und Flüssigkeitsbindevermögen der vorliegenden Formulierung von großer Bedeutung. Die Formulierung muss eine gewisse Menge an Flüssigkeit aufnehmen können, um eine ausreichende Plastizität zu erlangen. Ferner muss die aufgenommene Flüssigkeitsmenge von der Formulierung derart gebunden werden, dass ein Abpressen von Flüssigkeit unter den mechanischen Belastungen während des Ausrundungsprozesses verhindert wird. Abgepresstes Wasser würde an die Oberfläche der Partikel treten und zu unkontrollierbaren Agglomerationen führen. Man muss sich bewusst sein, dass Änderungen an der Feuchte der Masse immer zur Beeinflussung aller erwähnten Eigenschaften führen. So lässt sich die Elastizität einer Formulierung durch Absenken der Feuchte soweit reduzieren, dass selbst gummielastische Extrudate zu Bruchstücken zerbrechen. Parallel dazu wird aber auch die Plastizität soweit verringert, dass die erhaltenen Bruchstücke nicht mehr in der Lage sind auszurunden. An diesem Beispiel wird verdeutlicht, um welches komplizierte System es sich handelt.

Um Formulierungen mit den erwähnten Eigenschaften zu erhalten, ist in der Regel der Zusatz eines Pelletierhilfsstoffes notwendig. Als Standardpelletierhilfsstoff hat sich mikrokristalline Cellulose (MCC) etabliert. Es gibt zur Zeit zwei Modelle, die versuchen, die herausragende Eignung dieses Stoffes als Pelletierhilfsstoff zu erklären. Das von Kleinebudde vorgestellte sogenannte Kristallit-Gel-Modell sieht MCC als unlöslichen partikulären Gelbildner, der ein dreidimensionales Gelgerüst aufbaut, welches auch nach dem Entfernen der Flüssigkeit erhalten bleibt (KLEINEBUDDE 1997B). Dabei wird postuliert, dass es während der Extrusion zum Abbau der Pulverpartikel der MCC zu kleineren Partikeln bis in den kolloidalen Bereich kommt. Die entstandenen Partikel im kolloidalen Größenbereich werden von Kleinebudde als Kristallite bezeichnet. Diese sollen für die Bildung des gequollenen, kolloidalen Gelsystems verantwortlich sein, welches den Zusammenhalt der Extrudate gewährleistet. Das von Newton und Ek propagierte Modell sieht MCC als schwammartige Substanz (EK & NEWTON 1998). Es wird postuliert, dass das Wasser zum einen in Poren und amorphen Bereichen der Cellulosefasern und zum anderen zwischen den Cellulosefasern gebunden wird. Während des Extrusionsvorganges soll unter Volumenverkleinerung das Wasser ausgepresst werden, welches dann als Gleitfilm wirkt. Nach erfolgter Extrusion vergrößert sich das Volumen wieder und das Wasser wird erneut gebunden.

### 3.2 Gründe für die Suche nach einem neuen Pelletierhilfsstoff

Die als Standardpelletierhilfsstoff vorgestellte MCC weist auch einige Nachteile auf, die dazu geführt haben, dass nach alternativen Pelletierhilfsstoffen gesucht wurde. Im Folgenden sollen die Nachteile kurz erläutert und ein Überblick über in der Literatur vorhandene Alternativen gegeben werden. Im Anschluss daran soll das in der vorliegenden Arbeit als Pelletierhilfsstoff neu eingeführte  $\kappa$ -Carrageenan vorgestellt werden.

Ein bedeutender Nachteil von Pellets, die MCC enthalten, ist die Tatsache, dass diese bei Kontakt mit Flüssigkeit nicht zerfallen. Es konnte gezeigt werden, dass MCC enthaltende Pellets während des Trocknungsvorganges schrumpfen und bei erneutem Kontakt mit Flüssigkeit eine begrenzte Quellung aufweisen (KLEINEBUDDE 1994A, KLEINEBUDDE 1994B). Der fehlende Zerfall der Pellets bewirkt eine Verlangsamung der Freisetzung von inkorporierten Arzneistoffen, wie es zum Beispiel für Riboflavin bei Vertommen beschrieben ist (VERTOMMEN & KINGET 1996). Diese Beeinflussung des Freisetzungsprofils ist dann unerwünscht, wenn eine schnelle Freisetzung des enthaltenen Arzneistoffs aus biopharmazeutischen Gesichtspunkten notwendig ist. Ein Zusatz von Zerfallshilfsmitteln zur Beseitigung dieses Problems hat sich als unwirksam erwiesen, da die Zerfallshilfsmittel während des Extrusionsprozesses inaktiviert werden (SCHRÖDER & KLEINEBUDDE 1995). Einen weiteren Nachteil stellen Zersetzungsreaktionen von Arzneistoffen in Gegenwart von MCC dar, wie sie für den Arzneistoff Ranitidin in Anwesenheit von Flüssigkeit beschrieben sind (BASIT ET AL. 1999). In diesem Fall muss auf eine Formulierung ohne MCC ausgewichen werden. Für eine Vielzahl von Stoffen konnten Adsorptionen an MCC gezeigt werden. Einen Überblick gibt Tabelle 3.1. Für den Stoff Catapol konnte ferner aufgezeigt werden, dass die Interaktion zu Änderungen auf molekularer und morphologischer Ebene der MCC führt (KOTELNIKOVA ET AL. 1999A, KOTELNIKOVA ET AL. 1999B). Adsorptionen stärkeren Ausmaßes sind besonders bei niedrigdosierten hochaktiven Wirkstoffen in Gegenwart von großen Mengen an MCC von Bedeutung, da es zu einer unvollständigen Freisetzung aus der Arzneiform kommen kann.

Bei den in der Literatur vorhandenen Vorschlägen für alternative Pelletierhilfsstoffe, die zur Herstellung von Pellets mittels Feuchtextrusion/Sphäronisation bzw. Direktpelletierung in der Rotorwirbelschicht eingesetzt werden, muss differenziert werden zwischen Vorschlägen, bei denen ein Pelletierhilfsstoff zusätzlich zu in der Formulierung enthaltener MCC verwendet wird, und Vorschlägen, bei denen der Pelletierhilfsstoff eigenständig eingesetzt wird. Für den erstgenannten Fall sind eine

Vielzahl von Literaturstellen vorhanden, in denen der Einsatz von Substanzen aus verschiedenen Hilfsstoffklassen beschrieben wird. Als Beispiele aus der Vielzahl der vorhandenen Möglichkeiten seien nur Cellulosederivate, Polyvinylpyrrolidonderivate, oberflächenaktive Stoffe, Monoglyceride oder Cyclodextrine genannt (KLEINEBUDE 1993, LAW & DEASY 1997, LAW & DEASY 1998, EDIMO ET AL. 1993, GAZZANIGA ET AL. 1998).

*Tabelle 3.1: Übersicht über Wirkstoffe, für die adsorptive Wechselwirkungen mit MCC beschrieben sind*

Wirkstoff	Literaturstelle
Acrinol, p-Aminobenzoesäure, Chlorpheniramin, Chlorpromazin, Diphenhydramin, Isoniazid, Promazin, Triflupromazin	OKADA ET AL. 1987
Ampicillin und Amoxicillin	EL-SAMALIGY ET AL. 1986
Bromhexin	QTAITAT ET AL. 1988
Catapol	KOTELNIKOVA ET AL. 1999A
Devazipid	GHANNAM ET AL. 1992
Famotidin	RIVERA & GHODBANE 1994
Fluphenazin und Promethazin	FRANZ & PECK 1982
Ibuprofen	KASSEM 1989
Ketotifen	AL-NIMRY ET AL. 1997
Nalidixinsäure	OTHMAN ET AL. 1988
Scopolamin	PRAMAR & GUPTA 1991

Hingegen sind nur wenige Literaturstellen vorhanden, bei denen die Herstellung von Pellets unter Nutzung von Formulierungen ohne MCC Zusatz beschrieben wird. Otsuka beschreibt die erfolgreiche Nutzung einer Formulierung aus Lactose, Weizenstärke, Theophyllin und wässriger Hydroxypropylcelluloselösung als Bindemittel (OTSUKA ET AL. 1994). Eine Formulierung aus Lipase-Konzentrat, hochdisperser Kieselsäure, Polyvinylpyrrolidon 30 und 90 und Alkohol als Granulierflüssigkeit wurde von Scheler erfolgreich eingesetzt (SCHELER & NÜRNBERG 2000). Basit konnte mit einer Mischung aus Ranitidin, Bariumsulfat, Glycerolmonostearat und destilliertem Wasser als Granulierflüssigkeit Pellets herstellen, die eine bessere Teilchengrößenverteilung und morphologische Gestalt aufwiesen als Pellets, die unter vergleichbaren Bedingungen mit einer MCC enthaltenden Formulierung hergestellt wurden (BASIT ET AL. 1999). In neueren Veröffentlichungen wird von Kristensen der Einsatz von Kaolin

und Bentonit und von Tho der Einsatz von Pektinderivaten beschrieben (KRISTENSEN ET AL. 2002, THO ET AL. 2001A, THO ET AL. 2001B). Kristensen untersuchte Formulierungen, bestehend aus Lactose, Kaolin oder Bentonit, destilliertem Wasser als Granulierflüssigkeit und fakultativem Zusatz von quervernetztem Polyvinylpyrrolidon, mit dem Ziel, schnellzerfallende Pellets zu erhalten. Er konnte zeigen, dass sowohl mit Kaolin als auch Bentonit, allerdings mit geringerer Ausbeute, Pellets hergestellt werden können. Formulierungen mit Kaolin wiesen einen schnellen Zerfall auf, während bei Formulierungen mit Bentonit Pellets erhalten wurden, die nicht zerfielen, sondern über längere Zeit erodierten. Tho beschreibt den Einsatz verschiedener Pektinderivate, wobei gezeigt werden konnte, dass nur die sehr schwer lösliche Pektinsäure in Mischungen mit Lactose in der Lage ist, mit destilliertem Wasser als Granulierflüssigkeit Pellets mit fast ideal-sphärischer Gestalt zu erzielen (THO ET AL. 2002). Bei anderen Pektinderivaten führte das Arbeiten mit rein wässrigen Systemen zu nicht zufriedenstellenden Ergebnissen.

In der vorliegenden Arbeit wird der Einsatz von  $\kappa$ -Carrageenan, einem sauren, hydrophilen Polysaccharid, als neuartigem Pelletierhilfsstoff beschrieben. In Vorversuchen hatte sich  $\kappa$ -Carrageenan bei der Herstellung von schnellzerfallenden Pellets mittels Feuchtextusion/Sphäronisation als erfolgversprechend herausgestellt. Detaillierte Ausführungen zu den Carrageenanen finden sich im Folgenden Kapitel. Die Carrageenane sind als Hilfsstoffe in der Lebensmittel- und der pharmazeutischen Industrie weitverbreitet, und aktuelle Monographien finden sich im amerikanischen und japanischen Arzneibuch, was für eine eventuelle spätere industrielle Nutzung von großem Vorteil ist. Im pharmazeutischen Bereich findet  $\kappa$ -Carrageenan vornehmlich Verwendung als Film- und Gelbildner, Komplexbildner, Pseudoemulgator, Suspensionsstabilisierer, geschmackskaschierender Zusatz und als Grundlage für Retard- und Kautabletten (GUO ET AL. 1998, APPLICATION BULLETIN G-31). Anhand vorhergehender Aufzählung wird deutlich, dass auch bei  $\kappa$ -Carrageenan mit Problemen hinsichtlich verzögerter Freisetzung und Komplexbildung, bevorzugt mit kationischen oder amphoteren Arzneistoffen, gerechnet werden muss. Bezüglich des Auftretens und der Anwendung von Komplexbildung finden sich in der Literatur vielfältige Angaben, so zum Beispiel zum System  $\lambda$ -Carrageenan und Diltiazemhydrochlorid oder  $\kappa$ -Carrageenan und Mefenaminsäure (BONFERONI ET AL. 2000A, BONFERONI ET AL. 2000B, ÖZSOY & BERGISADI 2000). Caram-Lelham konnte anhand von Untersuchungen des Systems Carrageenan, Amitriptylin und Wasser bezüglich amphiphiler Adsorption und Ladungsdichte zeigen, dass  $\kappa$ -Carrageenan im Vergleich zu  $\lambda$ - bzw.  $\iota$ -Carrageenan eine wesentlich schwächere Neigung zur Komplexbildung aufweist (CARAM-LELHAM & SUNDELÖF 1995). Dies wird auf die geringere Ladungsdichte von  $\kappa$ -Carrageenan im Vergleich zu den anderen Carrageenantypen zurückgeführt. Hinsichtlich der Entwicklung einer schnellfreisetzenden Pelletarzneiform deuten diese Untersuchungsergebnisse auf einen vorteilhaften Einsatz von  $\kappa$ -Carrageenan hin. In der vorliegenden Arbeit wurden bei den untersuchten Systemen keine Hinweise, zum Beispiel anhand der Interpretation von

Freisetzungsprofilen, auf eine Komplexbildung gefunden. Weitergehende Untersuchungen zu diesem Themenbereich wurden nicht durchgeführt.

Führt man eine Literaturrecherche bezüglich des Einsatzes von Carrageenan zur Herstellung von Arzneiformen mittels Extrusion/Sphäronisation durch, findet man nur wenige Angaben. In keiner Literaturstelle wird der alleinige Einsatz von Carrageenan als Pelletierhilfsstoff zur Herstellung von Pellets mittels Feuchtextrusion und anschließender Sphäronisation beschrieben. Smith beschreibt den Einsatz von Carrageenan bei der Kochextrusion von Soya-Produkten, wobei eine Sphäronisation nicht beschrieben wird (SMITH ET AL. 1982). Bei Garcia wird Carrageenan zur Erzielung einer Retardierung und Bioadhäsion bei Pellets eingesetzt, wobei die untersuchten Formulierungen zusätzlich größere Anteile MCC oder carboxymethylcellulosehaltige MCC enthielten (GARCIA & GHALY 2001). Im Rahmen einer Patentschrift, welche die Herstellung von direkt kompressiblen Granulaten mittels eines Niederdruckextrusionsverfahrens beschreibt, wird der Einsatz von Carrageenan in einer Aufzählung erwähnt, ohne dass experimentelle Versuchsergebnisse angeführt werden (MARTIN-LETELLIER & LE THIESSE 2001). Da weiterhin im vorliegenden Patent der Einsatz eines Extruders mit axialem Austrag nicht aufgeführt ist und keine Ausrundung der erhaltenen Granulate beschrieben wird, sind patentrechtliche Verletzungen hinsichtlich der in der vorliegenden Arbeit durchgeführten und publizierten Ergebnisse nicht zu befürchten.

## **3.3 Carrageenane**

### **3.3.1 Einleitung**

Vor einer detaillierten Vorstellung der Carrageenane soll an dieser Stelle angemerkt werden, dass es sich um eine Substanzklasse komplex aufgebauter Naturprodukte handelt, die aus einer Vielzahl unterschiedlicher Komponenten bestehen. Diese einzelnen Komponenten können sich in Molekulargewicht, chemischer Struktur oder Art der zur Salzbildung eingesetzten Kationen unterscheiden. Die genannten Unterschiede spiegeln sich in unterschiedlichen Produkteigenschaften, wie Fähigkeit zur Gelbildung oder Viskosität, wieder. Ferner haben die zur Gewinnung bzw. Aufreinigung eingesetzten Verfahren Auswirkungen auf die erhaltenen Produkte. Auch die am Markt vorhandenen Handelsprodukte stellen Mischungen aus verschiedenen Einzelkomponenten dar, wodurch die Einstellung von gewünschten Produkteigenschaften und die Erzielung einer Homogenität des Produktes von Charge zu Charge gewährleistet wird. Es ist deshalb notwendig, dass bei vergleichenden Betrachtungen immer das verwendete Handelsprodukt betrachtet wird, und nicht nur zum Beispiel auf den mengenmäßig dominierenden Carrageentyp geachtet wird. Erschwert wird die Situation dadurch, dass die Hersteller die genaue Zusammensetzung ihrer Produkte nicht offen legen. In der Literatur finden sich vielfältige Angaben zu Carrageenanen, die häufig sich widersprechende Informationen enthalten. Selbst in Informationsmaterial eines Herstellers finden sich widersprüchliche Aussagen. Dies mag an der im vorherigen geschilderten Komplexität der Substanzklasse liegen. In der folgenden kurzen Einführung zur Substanzklasse der Carrageenane wird deshalb bewusst nur bezug auf Literaturstellen genommen, die der Hersteller des verwendeten Handelsproduktes bereitstellt (APPLICATION BULLETIN G-24, APPLICATION BULLETIN G-31, APPLICATION BULLETIN G-39, MARINE COLLOIDS™ 1998).

### **3.3.2 Struktureller Aufbau und Typeneinteilung**

Bei Carrageenanen handelt es sich im weitesten Sinn um saure, hydrophile Polysaccharide mit Galactangrundstruktur, die durch einen Sulfatestergehalt von mindestens 20 % und eine alternierende  $\alpha$ -1,3 /  $\beta$ -1,4 glykosidische Verknüpfung der Monomeren charakterisiert sind, und aus Rotalgen (Rhodophyceae) gewonnen werden.

Das mittlere Molekulargewicht liegt in einem Bereich von 100.000 bis 500.000 Dalton. Zur Gewinnung sind Rotalgen der Familien Gigartinaceae (*Chondrus crispus*, *Gigartina species*), Solieraceae (*Euchema species*), Hypneaceae und Phylloporaceae geeignet, wobei die beiden letztgenannten von untergeordneter Bedeutung sind. Es gibt sechs Typen von Carrageenanen, die sich in ihrer chemischen Struktur unterscheiden. Bei den in Tabelle 3.2 als Vorläufer bezeichneten Typen handelt es sich um die unter physiologischen Bedingungen in der Pflanze vorliegenden Carrageenantypen. Die in der selben Tabelle als Endprodukte bezeichneten Carrageenantypen werden als Artefakte bei der Herstellung erhalten.

Tabelle 3.2: Übersicht über in der Literatur beschriebene Carrageenantypen

Vorläufer	Endprodukt
$\mu$	$\kappa$
$\nu$	$\iota$
$\lambda$	$\theta$

Durch Einwirkung von Alkalien kommt es zur intramolekularen Ringbildung mit Bildung der 3,6-Anhydrogalactosestruktur unter Abspaltung von Sulfatresten, wie in Bild 3.1 für die Umwandlung von  $\mu$ -Carrageenan in  $\kappa$ -Carrageenan dargestellt. Unter physiologischen Verhältnissen ist nur die langsame Umwandlung von  $\mu$ -Carrageenan in  $\kappa$ -Carrageenan durch das pflanzeigene Enzym Dekinkase bekannt.

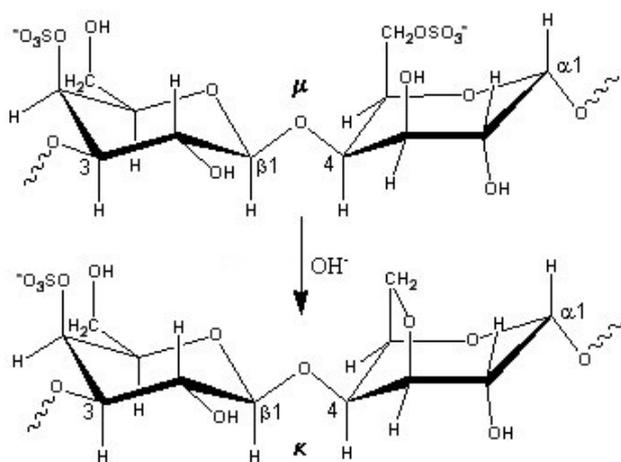


Bild 3.1: Umwandlung von  $\mu$ -Carrageenan zu  $\kappa$ -Carrageenan unter Einwirkung von Alkalien

Die drei pharmazeutisch gebräuchlichen Typen stellen  $\kappa$ -,  $\lambda$ - und  $\iota$ -Carrageenan dar, deren struktureller Aufbau durch Bild 3.2 und Tabelle 3.3 wiedergegeben wird.

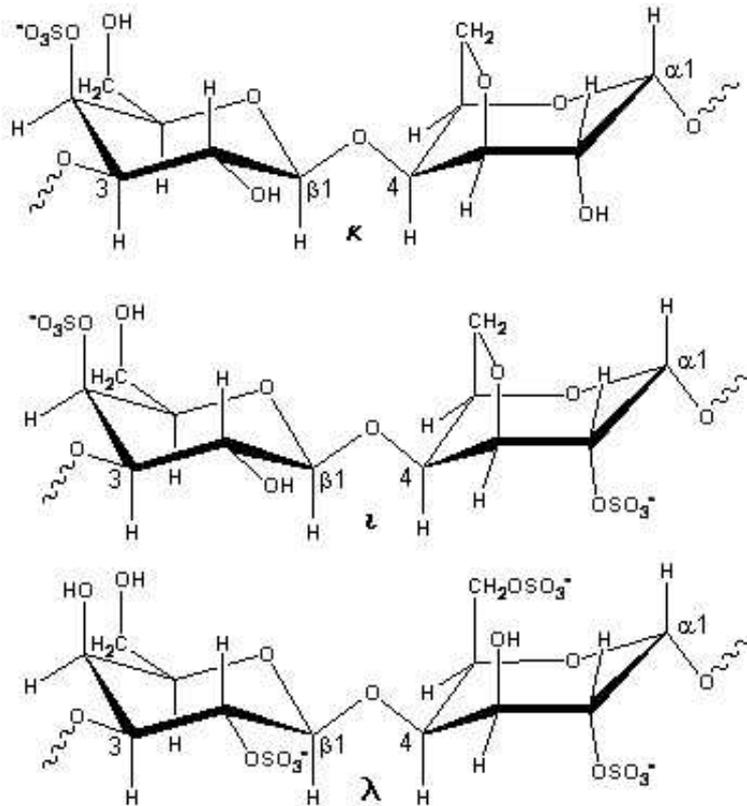


Bild 3.2: Struktureller Aufbau von  $\kappa$ ,  $\iota$  und  $\lambda$ -Carrageenan

Tabelle 3.3: Angaben zum strukturellen Aufbau der verschiedenen Carrageenotypen

Typ	Monomer 1	Monomer 2	durchschnittlicher 3,6-Anhydro- galactosegehalt	durchschnittlicher Estersulfatgehalt
$\kappa$	D-Galactose-4-sulfat	3,6-Anhydro-D- galactose	34 %	18-25 %
$\iota$	D-Galactose-4-sulfat	3,6-Anhydro-D- galactose-2-sulfat	30 %	25-34 %
$\lambda$	D-Galactose-2-sulfat	D-Galactose-2,6- disulfat	0 %	30-40 %

Während es sich bei  $\lambda$ -Carrageenan um einen nativ in den Algen vorliegenden Carrageenotyp handelt, entstehen  $\kappa$ - und  $\iota$ -Carrageenan hauptsächlich als Artefakte bei der Herstellung. Zur Herstellung der Carrageenane werden getrocknete und gereinigte

Algen zuerst einer Heißwasserextraktion unterzogen und durchlaufen anschließend mehrere Reinigungs- und Fraktionierungsschritte. Nach einer Aufkonzentrierungsphase erfolgt die Präzipitation der gelösten Carrageenane entweder mittels Alkoholfällung und sich anschließendem Abdampfen des verwendeten Lösungsmittels oder mittels Zusatz wässriger Kaliumchloridlösung. Das durch den Kaliumchloridzusatz ausgefällte Produkt kann entweder durch sich anschließende Gefriertrocknung oder durch Abpressen des Lösungsmittels nach erfolgter Gelbildung aufbereitet werden. Für  $\kappa$ -Carrageenan ist die Anwendung aller drei Methoden möglich, was an seiner Fähigkeit zu Synärese begründet ist (siehe folgende Absätze). Für  $\iota$ - und  $\lambda$ -Carrageenan ist nur die Alkoholfällung anwendbar. Produkte, die mittels Alkoholfällung gewonnen wurden, weisen eine faserige Struktur mit großer Oberfläche auf, was zu einer schnellen Hydratisierung bei Kontakt mit Flüssigkeit führt. Die mittels Kaliumchloridzusatz gewonnenen  $\kappa$ -Carrageenan-Produkte weisen eine dichtere Struktur und einen höheren Elektrolytgehalt auf, was zu einer Verlangsamung der Hydratisierung führt. Nach erfolgter Trocknung werden die erhaltenen Produkte gemahlen und falls notwendig erfolgt eine Mischung mit anderen Komponenten. Zur Gewinnung von  $\kappa$ - und  $\iota$ -Carrageenan erfolgt ein Alkalizusatz während der Heißwasserextraktion, der unter anderem die Bildung der 3,6-Anhydrogalactosestrukturen bewirkt. Durch diesen Prozess wird in großen Bereichen des Makromoleküls die regelmäßige, alternierende  $\alpha$ -1,3 /  $\beta$ -1,4 glykosidische Verknüpfung der Monomeren erreicht. Dies ermöglicht erst die Bildung von Helixstrukturen, wie sie für die Gelbildung notwendig sind.

### 3.3.3 Produkteigenschaften

Einen Überblick über die wichtigsten Eigenschaften der drei Carrageenantypen vermittelt Tabelle 3.4. Im Folgenden soll näher auf die Punkte Gelbildung, Geleigenschaften und Kaltwasserlöslichkeit eingegangen werden, da sich daran sowohl der Einfluss des unterschiedlichen strukturellen Aufbaus als auch der Einfluss verschiedener Gegenionen verdeutlichen lässt. Die Anwesenheit von geeigneten Gegenionen ist für die Gelbildung eine essentielle Voraussetzung. Die Gelbildung stellt einen thermisch reversiblen Prozess dar, d.h. es kommt in Abhängigkeit von der Temperatur zu einem Sol-Gel-Übergang. Hiermit lässt sich die Löslichkeit aller drei Carrageenantypen in Wasser oberhalb von circa 70 °C erklären. Die Gelbildung vollzieht sich beim Abkühlen in mehreren Schritten, wobei folgender Mechanismus postuliert wird. Zuerst bilden sich in partiellen Bereichen des Makromoleküls helixartige Strukturen aus, die sich dann im weiteren Verlauf bei Gegenwart geeigneter Kationen zu Doppelhelices zusammenlagern. Die Kationen bewirken, dass die negativen Ladungen der Sulfatester neutralisiert werden. Durch die geringere Abstoßung können sich die Moleküle weiter Annähern, so dass Wasserstoffbrücken zwischen den Hydroxylgruppen ausgebildet werden können, die zur Doppelhelix-

bildung führen. Diese Doppelhelixbereiche bilden unter Beteiligung von Kationen größere Aggregate, die maßgeblich für die Festigkeit des Geles sind. Diese Bereiche werden als „kristallin-artig“ bezeichnet und führen zu einer wahrnehmbaren Lichtbrechung. Dadurch werden die Polymerketten aus einer zufallsartigen Anordnung in ein hauptsächlich auf Nebenvalenzbindungen beruhendes Gelgerüst überführt. Hauptbindungsarten stellen Wasserstoffbrückenbindungen und ionische Wechselwirkungen dar. Die Fähigkeit zur Ausbildung des Gelgerüsts ist bei den Carrageenantypen unterschiedlich ausgeprägt.

Tabelle 3.4: Charakteristische Eigenschaften der verschiedenen Carrageenantypen

Eigenschaft	$\kappa$	$\iota$	$\lambda$
<b>Löslichkeit</b>			
heißes Wasser	löslich über 71 °C	löslich über 71 °C	löslich
kaltes Wasser	Na <sup>+</sup> -Salz löslich / K <sup>+</sup> -, Ca <sup>2+</sup> -, NH <sub>4</sub> <sup>+</sup> - Salze quellen	Na <sup>+</sup> -Salz löslich / Ca <sup>2+</sup> -Salz bildet thixotrope Dispersion	löslich
<b>Gelbildung</b>			
Effekt d. Kationen	stärkste Gelbildung mit K <sup>+</sup>	stärkste Gelbildung mit Ca <sup>2+</sup>	keine Gelbildung möglich
Geleigenschaften	spröde mit Synärese	elastisch mit Synärese / Thixotropie	keine Gelbildung möglich
Einfluss anderer Hydrokolloide	synergistisch	kein Effekt	kein Effekt
<b>Stabilität</b>			
neutraler u. alkalischer pH- Bereich	stabil	stabil	stabil
saurer pH-Bereich (3,8)	Sole zeigen Hydrolyse, gefördert durch erhöhte Temperatur / Gelzustand stabil bei pH-Werten > 3,8		Hydrolyse

$\kappa$ -Carrageenan bildet in Gegenwart von Kaliumionen sehr leicht Doppelhelixbereiche aus, was durch den hohen Gehalt an 3,6-Anhydrogalactose erklärt werden kann. Dieser bewirkt eine homogene lineare Struktur in weiten Teilen des Moleküls, was eine ideale

Voraussetzung zur Bildung von Helixstrukturen darstellt. Aufgrund des geringeren Sulfatierungsgrades im Vergleich zu den anderen Carrageenantypen ergibt sich eine geringere Ladungsdichte. Dies ist einer Aggregation von Doppelhelixbereichen unter Beteiligung von Kalium- bzw. Calciumionen förderlich, da Abstoßungen zwischen gleichsinnig geladenen Molekülgruppen minimiert werden. Deshalb ergibt  $\kappa$ -Carrageenan sehr feste und rigide Gele, bei denen es sogar aufgrund der starken Aggregation von Doppelhelixbereichen und der damit verbundenen Kontraktion des Gelgerüsts zum Auspressen von Wasser aus dem Gelgerüst kommen kann (Synärese).

Beim  $\iota$ -Carrageenan bedingt der zusätzlich an Position 2 der 3,6-Anhydrogalactose vorhandene Sulfatrest zum einen eine sterische Behinderung der Doppelhelixbildung und zum anderen die Möglichkeit, Brückenbindungen unter Beteiligung von divalenten Calciumionen zwischen zwei Molekülen auszubilden. Diese Faktoren, noch begünstigt durch einen geringeren Anteil an 3,6-Anhydrogalactose und der höheren Ladungsdichte, bewirken, dass die Gelbildung erschwert wird und sich folglich ein lockereres Gelgerüst, das elastische Eigenschaften aufweist, ergibt.

$\lambda$ -Carrageenan ist aufgrund des Fehlens der 3,6-Anhydrogalactosestruktur und der hohen Ladungsdichte nicht in der Lage, ein Gelgerüst auszubilden. Zusätzlich bedingt der in unregelmäßiger Anordnung vorkommende Sulfatrest an Position 2 der Galactose eine unregelmäßig geknäuelte Form des Polymerstranges. Die Polymerstränge liegen insgesamt in einer zufallsartig angeordneten Form vor. Die schwachen Wechselwirkungen zwischen den Polymerketten lassen sich schon unter Einsatz geringer Energiemengen überwinden und  $\lambda$ -Carrageenan ist deshalb schon in kaltem Wasser gut löslich.

Bei  $\kappa$ - und  $\iota$ -Carrageenan hängt die Löslichkeit in kaltem Wasser von der Art der vorhandenen Gegenionen ab. Natriumionen besitzen in hydratisierter Form einen ausreichend großen Radius, um die Wechselwirkungen zwischen den Polymerketten zu überwinden und die Polymerketten auseinander zu drängen. Dies bewirkt eine Löslichkeit in kaltem Wasser. Kalium- respektive Ammoniumionen sind aufgrund zu kleiner hydratisierter Radien nicht in der Lage, die Wechselwirkungen zwischen den Polymerketten zu überwinden. Calciumionen weisen einen ausreichend großen hydratisierten Radius auf, können aber bei 20 °C aufgrund nicht ausreichender Energie stärkere divalente Interaktionen nicht überwinden. Folglich erfolgt nur Quellung in kaltem Wasser.

Alle Carrageenantypen unterliegen einer Hydrolyse im sauren Bereich. Nach erfolgter Gelbildung sind Gele aus  $\kappa$ - und  $\iota$ -Carrageenan im Bereich von pH-Werten größer 3,8 stabil, was in der Bildung von Doppelhelices begründet liegt. Diese weisen eine höhere Resistenz gegenüber Hydrolyse auf.

### 3.3.3.1 Elektrolyteinfluss

Einen wichtigen Einfluss auf die Produkteigenschaften, wie schon anhand der vorhergehenden Erörterungen erkenntlich, haben die Art und die Konzentration der vorhandenen Elektrolyte. Deshalb sollen die generellen Auswirkungen an dieser Stelle kurz diskutiert werden. In einem definierten Konzentrationsbereich, der sowohl abhängig vom Carrageenan- als auch Elektrolyttyp ist, führt eine Erhöhung der Elektrolytkonzentration zu den im Folgenden genannten Veränderungen der Produkteigenschaften. Die Dispergierbarkeit der Carrageenane wird verbessert, da die Hydratation in Anwesenheit von Elektrolyten vermindert wird. Die vorhandene Flüssigkeit hydratisiert zuerst die vorhandenen Elektrolyte und dann das Carrageenan. Dadurch wird einer Klumpenbildung vorgebeugt. Die Lösungstemperatur erhöht sich, da weniger ungebundene Flüssigkeit im System zur Verfügung steht. Sowohl die Gelbildungs- als auch die Schmelztemperatur erhöhen sich, da es aufgrund einer schnelleren Neutralisation der negativen Ladungen der Sulfatgruppen durch die anwesenden Kationen zu einer vermehrten Bildung von Doppelhelixbereichen kommt. Damit einher geht eine Erhöhung der Gelstärke, da die Anwesenheit von Kationen dazu führt, dass die vermehrt gebildeten Doppelhelixbereiche zu einem dreidimensionalen Netzwerk verbunden werden. Wird die Elektrolytkonzentration über einen Grenzwert hinaus erhöht, tritt bei  $\kappa$ -Carrageenan ein Aussalzeffekt auf, der zu einer Unlöslichkeit führt.  $\iota$ - und  $\lambda$ -Carrageenan bleiben auch bei hohen Elektrolytkonzentrationen löslich.

Anhand der exemplarisch erörterten Produkteigenschaften erschien  $\kappa$ -Carrageenan als aussichtsreichster Carrageenantyp, um als Pelletierhilfsstoff eingesetzt zu werden. Unter Berücksichtigung der im Kapitel 3.1 genannten Anforderungen an einen Pelletierhilfsstoff und des Kristallit-Gel-Modells von Kleinebudde bezüglich MCC, erscheint ein begrenzt quellfähiger Gelbildner, der in der Lage ist ein plastisch-rigides Gelgerüst aufzubauen, als am Besten geeignet (KLEINEBUDDE 1997B). Um diese Vermutung verifizieren zu können, wurden in die erste Versuchsreihe drei verschiedene Carrageenantypen eingeschlossen.

In den folgenden Kapiteln sollen die Eigenschaften von Carrageenanen, insbesondere  $\kappa$ -Carrageenan, als Pelletierhilfsstoff näher diskutiert werden.

### 3.4 Eignung von verschiedenen Carrageenantypen als Pelletierhilfsstoff

#### 3.4.1 Zielstellung und Durchführung

In ersten Experimenten sollte herausgefunden werden, welcher Carrageenantyp sich als Pelletierhilfsstoff eignet. Zu diesem Zweck wurden die drei kommerziell erhältlichen Carrageenantypen  $\iota$ -,  $\kappa$ - und  $\lambda$ -Carrageenan in Form von vier verschiedenen Handelsprodukten (siehe Tabelle 3.5) untersucht. Die beiden  $\kappa$ -Carrageenantypen unterscheiden sich nach Herstellerangaben darin, dass der Typ GP-812 NF stärkere Gele mit höherer Neigung zu Synärese ergibt und im Vergleich zum Typ GP-911 NF, der neben einer Löslichkeit in heißem Wasser eine partielle Löslichkeit in kaltem Wasser aufweist, nur eine Löslichkeit in heißem Wasser besitzt. Diese Unterschiede sollen aus einem anderen Herstellungsprozess, maßgeblich einem unterschiedlichen Gehalt an Kaliumionen, herrühren.

Tabelle 3.5: Übersicht über die eingesetzten Handelsprodukte und Feststoffdosieraten  $Q_s$

Carrageenantyp	Handelsprodukt	$Q_s$ [g/min]
$\kappa$	Gelcarin <sup>®</sup> GP-812 NF	34,53
$\kappa$	Gelcarin <sup>®</sup> GP-911 NF	34,52
$\iota$	Gelcarin <sup>®</sup> GP-379 NF	34,61
$\lambda$	Viscarin <sup>®</sup> GP-109 NF	34,55

Ziel war es durch Änderung der Flüssigkeitsdosierate ( $Q_l$ ) über den bei der jeweiligen Rezeptur möglichen Bereich zu überprüfen, ob Extrudate erhalten werden. Der mögliche Bereich der Flüssigkeitsdosierate wurde als der Bereich zwischen dem Austreten einer dünnflüssigen Suspension aus dem Düsenkopf bei hoher Flüssigkeitsdosierate und dem Austreten extrem spröder Extrudatstränge bei niedriger Flüssigkeitsdosierate definiert. In einem zweiten Schritt sollte dann versucht werden, die erhaltenen Extrudate zu runden. Mit allen Handelsprodukten wurde eine Standardrezeptur gemäß Tabelle 3.6 hergestellt und diese Rezeptur anschließend unter Nutzung von gereinigtem Wasser mit Standardeinstellungen extrudiert. Da die Nennstromstärke ( $I_n$ ) für eventuelle spätere Auswertungen aufgezeichnet werden sollte, wurde die Ausgangsfeuchte der Pulvermischungen in die Berechnung der jeweiligen Feststoffdosierate ( $Q_s$ ) (siehe

Tabelle 3.5) einbezogen. Dies ermöglichte einen konstanten Feststoffmassenfluss von 33 g/min bei allen Experimenten. Wurden Extrudate erhalten, wurden Chargen von 300 g gesammelt und mit Standardbedingungen ausgerundet und getrocknet. Die erhaltenen Extrudate und Pellets wurden mit den Standardanalysenverfahren charakterisiert. Hierunter sollen im Rahmen dieser Arbeit die Bestimmung der Extrudatfeuchte bei Extrudaten und die Durchführung der Bildanalyse, teilweise ergänzt durch eine Siebanalyse, bei Pellets definiert werden. Bei Versuchsreihen mit Untersuchung des Freisetungsverhaltens werden Gehaltbestimmung und Freisetzungsforschungen der Pellets ebenfalls zu den Standardanalysenverfahren gezählt. Abweichungen von dem im jeweiligen Methodenteil beschriebenen Vorgehen sind jeweils bei den davon betroffenen Experimenten dokumentiert worden.

Tabelle 3.6: Für die Experimente verwendete Standardrezeptur

Anteil [%]	Rezepturbestandteil
30	Carrageenan
20	Diprophyllin
50	$\alpha$ -Lactosemonohydrat (200 mesh)

### 3.4.2 Ergebnisse und Diskussion

Es konnten mit allen vier Handelsprodukten Extrudate erhalten werden. Allerdings ließen sich nur die Extrudate, die mit den beiden  $\kappa$ -Carrageenan enthaltenden Handelsprodukten hergestellt wurden, zu Pellets ausrunden. Die Rezepturen mit  $\iota$ - und  $\lambda$ -Carrageenan ergaben Extrudate mit gummielastischen Eigenschaften und die Extrudate mit  $\lambda$ -Carrageenan neigten zudem zum Verkleben untereinander. Es konnte keine geeignete Extrudatfeuchte gefunden werden, bei der ein Ausrunden der Extrudatstränge möglich war. Bei höherer Extrudatfeuchte waren die Extrudate so elastisch, dass ein Brechen der Extrudatstränge nicht möglich war. Wurde die Extrudatfeuchte sukzessive verringert, nahmen erwartungsgemäß die elastischen Eigenschaften der Extrudate ab. Nach Unterschreiten eines gewissen Grenzwertes der Extrudatfeuchte wurden die Extrudate schlagartig spröde. In diesem Stadium brachen die Extrudatstränge zu zylindrischen Bruchstücken, die sich allerdings aufgrund fehlender Plastizität nicht Ausrunden ließen. Ein Extrudatfeuchtebereich mit ausreichender Plastizität bei gleichzeitig genügend reduzierter Elastizität wurde nicht durchlaufen. Aus diesem Grund erwiesen sich die  $\iota$ - und  $\lambda$ -Carrageentypen ungeeignet als Pelletierhilfsstoff.

Mit den beiden  $\kappa$ -Carrageenan enthaltenden Rezepturen ließen sich Extrudate erhalten, die zu Pellets guter Qualität ausrundeten, wobei jedoch ein größerer Feinanteil beobachtet wurde. Es könnte möglich sein, dass die in Kapitel 3.3 beschriebene langsamere Hydratisierung der  $\kappa$ -Carrageenan-Produkte, die mittels Kaliumchlorid-zusatz während der Herstellung erhalten werden, im Falle der Extrusion einen Vorteil im Vergleich zu den anderen Carrageenantypen, die eine schnelle Hydratisierung aufweisen, darstellt. Die fehlende Fähigkeit von  $\kappa$ -Carrageenan-Gelen zu einer Rekonstitution des Geles nach Scherbeanspruchung könnte im Vergleich zu den thixotropen Geleigenschaften des  $\iota$ -Carrageenans bei der Extrusion von Vorteil sein.

*Tabelle 3.7: Übersicht über Prozessparameter und Extrudateigenschaften der mit den  $\kappa$ -Carrageenantypen erhaltenen Pellets*

	GP-911 NF			GP-812 NF		
<b>Prozessparameter</b>						
<b>In</b>	Mw [%]	s [%]	Vk [%]	Mw [%]	s [%]	Vk [%]
	6,79	0,1	1,48	7,07	0,1	1,38
<b>Extrudateigenschaften</b>						
<b>EF</b>	Mw [%]	Vk [%]		Mw [%]	Vk [%]	
	132,6	0,54		106,9	0,70	

#### 3.4.2.1 Pelleteigenschaften

Die wichtigsten Daten der mit dem jeweiligen Handelsprodukt produzierten besten Charge sind in den folgenden Tabellen zusammengefasst: Prozessparameter und Extrudateigenschaften (Tabelle 3.7), Ergebnisse der Bildanalyse (Tabelle 3.8), Ergebnisse der Siebanalyse (Tabelle 3.9), Ergebnisse der Druckfestigkeitsuntersuchungen (Tabelle 3.10) und prozentualer Wirkstoffgehalt (Tabelle 3.11). Es ist auffällig, dass die mittleren Werte für die Nennstromstärkeaufnahme (In), die aus den aufgezeichneten Daten berechnet wurden, relativ eng beieinander liegen, während die Extrudatfeuchte (EF) um circa 26% zwischen den beiden Chargen differiert. Daraus lässt sich auf einen wesentlich höheren Wasserbedarf des Handelsproduktes GP-911 NF schließen. Hinsichtlich des Qualitätsparameters Seitenverhältnis (SV) unterscheiden sich die mit beiden Handelsprodukten erhaltenen Pelletchargen kaum und erfüllen beide die in der Literatur beschriebene Anforderung eines Seitenverhältnisses kleiner gleich 1,1 (PODCZECK ET AL. 1999). Somit kann man die erhaltenen Pellets hinsichtlich dieses Qualitätskriteriums als hochwertig bezeichnen.

Table 3.8: Übersicht über die mittels Bildanalyse ermittelten Pelleteigenschaften der mit den  $\kappa$ -Carrageentypen erhaltenen Pellets

	GP-911 NF			GP-812 NF		
$D_{\text{Feret mitt.}}$	Mw [ $\mu\text{m}$ ]	s [ $\mu\text{m}$ ]	Vk [%]	Mw [ $\mu\text{m}$ ]	s [ $\mu\text{m}$ ]	Vk [%]
	1170	132	11,30	1277	143	11,21
<b>SV</b>	Mw	s	Vk [%]	Mw	s	Vk [%]
	1,078	0,060	5,56	1,089	0,067	6,17

Bei Betrachtung der mittleren Feretdurchmesser ( $D_{\text{Feret mitt.}}$ ) ist ersichtlich, dass die mit dem Handelsprodukt GP-812 NF hergestellten Pellets einen um circa  $100\mu\text{m}$  größeren mittleren Feretdurchmesser aufweisen. Diese Tatsache wird durch die mittels Siebanalyse erhaltenen Daten belegt. Ursache könnte eine stärkere Schrumpfung der mit GP-911 NF hergestellten Pellets während des Trocknungsvorganges aufgrund der höheren Extrudatfeuchte sein, falls ein Schrumpfprozess analog zu MCC-haltigen Formulierungen vorhanden sein sollte, was aber im Rahmen der vorliegenden Arbeit nicht näher explizit untersucht wurde. Im Rahmen weiterer Experimente getätigte Beobachtungen deuten aber auf das Vorliegen eines Schrumpfprozesses hin. Die etwas niedrigere geometrische Standardabweichung ( $s_g$ ) für die mit dem Handelsprodukt GP-911 NF hergestellte Charge lässt auf eine etwas engere Teilchengrößenverteilung schließen.

Table 3.9: Übersicht über die mittels Siebanalyse ermittelten Pelleteigenschaften der mit den  $\kappa$ -Carrageentypen erhaltenen Pellets

	GP-911 NF	GP-812 NF
$D_{\text{gw}} [\mu\text{m}]$	1139	1255
$s_g$	1,14	1,18

In Bezug auf die Druckfestigkeiten ( $\sigma_d$ ) weisen beide Chargen im Vergleich zu MCC-haltigen Formulierungen (ungefährer Richtwert  $20 \text{ N/mm}^2$ ) relativ niedrige Werte auf, wobei die mit GP-812 NF hergestellten Pellets einen niedrigeren Wert aufweisen. Worin dieser Unterschied begründet ist, lässt sich nur mutmaßen, da ein kompliziertes Mehrkomponentensystem vorliegt. Eventuell bewirkt die partielle Löslichkeit des Produktes GP-911 NF in kaltem Wasser durch Anlösung den Aufbau stärkerer Bindungen innerhalb der Pellets. Ferner könnten aufgrund der höheren Extrudatfeuchte größere Anteile an Diprophyllin und  $\alpha$ -Lactosemonohydrat in Lösung gegangen sein und beim Trocknungsprozess durch Auskristallisieren vermehrt Feststoffbindungen gebildet worden sein. Die bestimmten Werte für den Gehalt an Diprophyllin stimmen bei beiden Chargen mit dem theoretisch erwarteten Gehalt überein.

Tabelle 3.10: Übersicht über die Druckfestigkeiten der mit den  $\kappa$ -Carrageenantypen erhaltenen Pellets

	GP-911 NF			GP-812 NF		
<b>Höhe d. Pellets</b>	Mw [mm]	s [mm]	Vk [%]	Mw [mm]	s [mm]	Vk [%]
	1,05	0,1	9,2	1,21	0,15	12,7
<b>Fb</b>	Mw [N]	s [N]	Vk [%]	Mw [N]	s [N]	Vk [%]
	4,44	1,14	25,6	4,31	0,84	19,4
<b><math>\sigma_d</math></b>	Mw [N/mm <sup>2</sup> ]	s [N/mm <sup>2</sup> ]	Vk [%]	Mw [N/mm <sup>2</sup> ]	s [N/mm <sup>2</sup> ]	Vk [%]
	5,2	1,25	24,1	3,8	0,85	22,1

Tabelle 3.11: Übersicht über den prozentualen Wirkstoffgehalt der mit den  $\kappa$ -Carrageenantypen erhaltenen Pellets

	GP-911 NF			GP-812 NF		
<b>G<sub>p</sub></b>	Mw [%]	s [%]	Vk [%]	Mw [%]	s [%]	Vk [%]
	20,21	0,44	2,19	20,43	0,54	2,63

### 3.4.2.2 Freisetzungsuntersuchungen

Die für beide Chargen erhaltenen Freisetzungsprofile unterscheiden sich nicht signifikant (siehe Bild 3.3). Es ist jedoch ersichtlich, dass nach 5 Minuten schon etwa 70% des enthaltenen Diprophyllins freigesetzt wurden. Dies deutet auf eine wesentlich schnellere Freisetzung in Vergleich zu MCC-haltigen Formulierungen hin, was im Rahmen dieser Arbeit an späterer Stelle noch im direkten Vergleich bei anderen Formulierungen gezeigt werden kann.

Für die weiteren Versuche wurde das Handelsprodukt GP-911 NF ausgewählt, da es aufgrund einer höheren Druckfestigkeit und eines geringeren mittleren Feretdurchmessers für weitere Versuche, wie Layering/Coating und Verpressen von gecoateten Pellets zu Tabletten, als geeigneter befunden wurde.

Die im vorherigen Kapitel anhand der Produkteigenschaften angestellten Überlegungen hinsichtlich der Eignung der Carrageenantypen als Pelletierhilfsstoff konnten durch die erhaltenen Ergebnisse belegt werden.

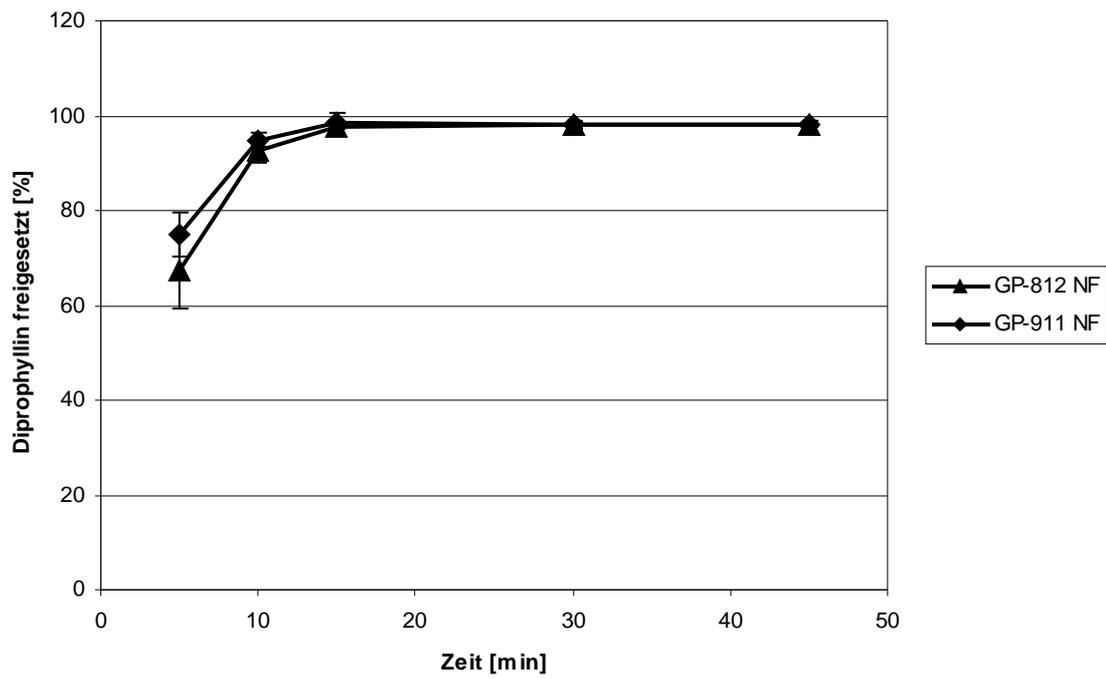


Bild 3.3: Freisetzungsprofile der mit den  $\kappa$ -Carrageentypen erhaltenen Pellets (dargestellt sind Mittelwerte aus sechs Einzelbestimmungen / Fehlerbalken geben die Standardabweichung wieder)

## 3.5 Mengenmäßiger Anwendungsbereich in Formulierungen

### 3.5.1 Zielstellung und Durchführung

Ziel der folgenden Experimente war zu überprüfen, in welchem mengenmäßigen Anteil GP-911 als Pelletierhilfsstoff in Formulierungen eingesetzt werden kann. Dazu wurden Formulierungen mit 5 bis 98% GP-911 (siehe Tabelle 3.12) hergestellt und mit gereinigtem Wasser als Granulierflüssigkeit unter Standardbedingungen extrudiert, ausgerundet, getrocknet und anschließend den Standardanalysenverfahren unterworfen. Abweichend von den Standardbedingungen wurde die Ausrundung bei 1000 Umdrehungen pro min und einer Beladung von 500g durchgeführt. Vor der Durchführung der Bildanalyse wurden die Pellets durch ein Sieb der Maschenweite 500µm abgesiebt.

Tabelle 3.12: Zusammensetzung der benutzten Formulierungen ( $x=5;10;20;30;40;50;60;98$ )

Anteil [%]	Rezepturbestandteil
2	Phenazon
x	Gelcarin <sup>®</sup> GP-911 NF
98-x	$\alpha$ -Lactosemonohydrat (200 mesh)

Als Modellarzneistoff wurde Phenazon in die Formulierungen aufgenommen, da dieser Wirkstoff auch in kleinen Konzentrationen spektrophotometrisch bestimmbar ist und zudem kostengünstig zu beschaffen war. Der Wirkstoffanteil in den Formulierungen wurde bewusst niedrig gehalten, um einerseits hohe Anteile an Pelletierhilfsstoff zu ermöglichen und andererseits den Einfluss durch den Wirkstoff selbst auf das Verhalten während der Extrusion möglichst gering zu halten. Dies war notwendig, da primär das Verhalten von GP-911 untersucht werden sollte und der Wirkstoff nur, um die Möglichkeit zur Durchführung von Freisetzungsuntersuchungen zu haben, inkorporiert wurde. Eigenen Erfahrungen zufolge hat der Wirkstoff maßgeblich Einfluss auf den Extrudierprozess. Theophyllin beispielsweise lässt sich als Monohydrat sehr gut, als Anhydrat nur unter Schwierigkeiten extrudieren. Auch unter diesem Aspekt wurde der mit 2% geringe Arzneistoffanteil gewählt. Die sich daraus ergebenden Auswirkungen auf den Freisetzungsprozess, die weiter unten im Kapitel diskutiert werden, mussten in Kauf genommen werden. Aufgrund von Materialknappheit und des hohen Preises von

GP-911 von über 40 Euro pro Kilogramm konnten die Versuche nur als Screeningversuche ohne Wiederholung durchgeführt werden. Dies bedeutet, dass nicht die Möglichkeit bestand, für jede Formulierung die optimalen Bedingungen zu ermitteln. Aus dem selben Grund musste auch der Sprung von 60 auf 98% GP-911 Anteil in der Versuchsreihe hingenommen werden, da die fehlenden Schritte in der Versuchsreihe zu materialintensiv gewesen wären. Es wurde deshalb ein Maximalwert von 98% gewählt, um dennoch Aussagen über die Eignung im Bereich hoher Anteilsmengen in Formulierungen zu erlauben.

### 3.5.2 Ergebnisse und Diskussion

Es konnten mit allen Formulierungen Extrudate erhalten werden, die sich Ausrunden ließen. Wie in Bild 3.4 zu erkennen ist, weist das Seitenverhältnis als Qualitätsparameter Werte zwischen 1,09 und 1,14 für alle Formulierungen auf. Damit ist die Forderung eines Seitenverhältnisses kleiner gleich 1,1 für optimal runde Pellets nicht erfüllt, deshalb soll an dieser Stelle nur von pelletähnlichen Agglomeraten gesprochen werden. Dieser Umstand liegt in der im vorigen Absatz erwähnten fehlenden Optimierung der Prozessparameter aufgrund von Materialknappheit begründet.

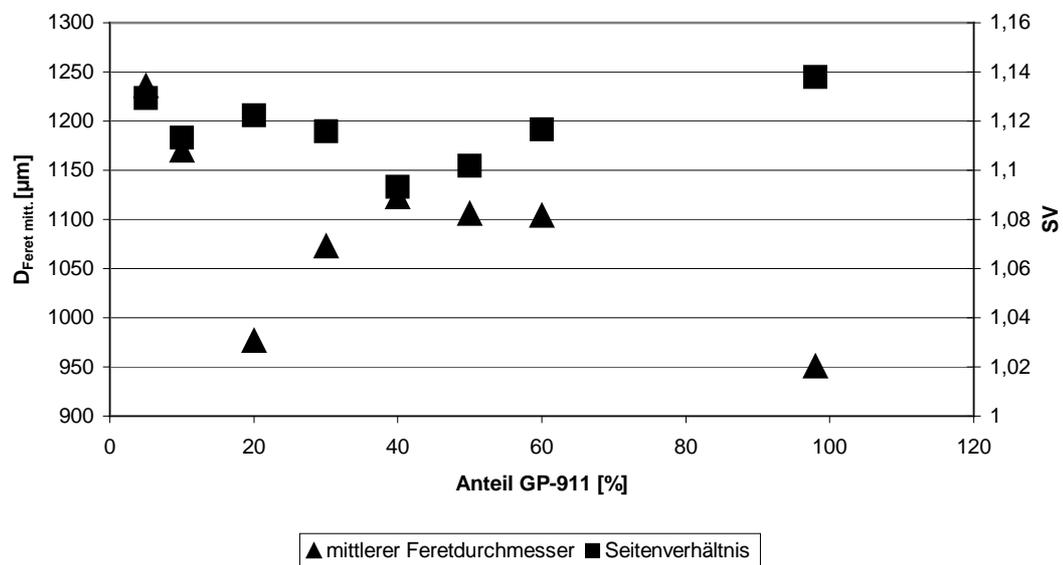


Bild 3.4: Übersicht über Seitenverhältnis und mittleren Feretdurchmesser in Abhängigkeit vom Anteil GP-911 in den Formulierungen

Es ist ein durchaus beachtenswertes Ergebnis, dass über den gesamten Bereich von 5 bis 98% GP-911 in den Formulierungen pelletähnliche Agglomerate erhalten wurden. Besonders die Tatsache, dass auch im Bereich kleiner Anteilsmengen von 5 bis 20% GP-911 verwertbare Extrudate erhalten wurden, stellt einen großen Vorteil dar, da dadurch hohe Wirkstoffbeladungen möglich werden und die Möglichkeit besteht, kostenintensiven Pelletierhilfsstoff zu sparen und durch günstigere Füllstoffe zu ersetzen. Dies stellt auch einen direkten Vorteil gegenüber mikrokristalliner Cellulose als Pelletierhilfsstoff dar, da Formulierungen mit Anteilen an MCC unter 30% in der Praxis oft schwer zu verarbeiten sind. Dies liegt in den hohen Anforderungen dieser Formulierungen an den Herstellprozess und der sich daraus ergebenden geringen Robustheit des Herstellprozesses begründet. Alle Prozessparameter, insbesondere die Extrudatfeuchte, müssen auf sehr enge Spezifikationen eingestellt werden, was die Anwendbarkeit in der Praxis oft einschränkt. Den Beobachtungen während der Herstellung der Chargen mit GP-911 als Pelletierhilfsstoff nach zu schließen, scheint der nutzbare Extrudatfeuchtebereich für die jeweiligen Formulierungen wesentlich breiter zu sein. Dieser Umstand soll in weiteren Untersuchungen näher betrachtet werden.

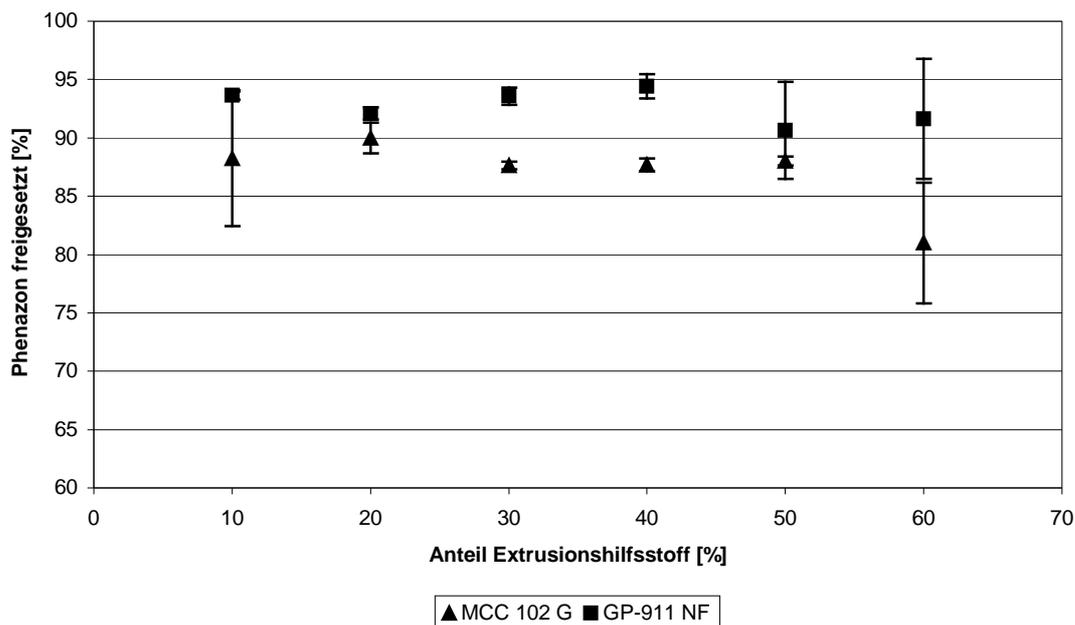


Bild 3.5: Übersicht über die prozentuale Freisetzungsrates von Phenazon nach 15 Minuten in Abhängigkeit von Pelletierhilfsstoff und dessen Anteil in der Formulierung (dargestellt sind Mittelwerte aus drei Einzelbestimmungen / Fehlerbalken geben die Standardabweichung wieder)

Eine wesentliche Zielstellung war die Erzielung einer schnelleren Freisetzung im Vergleich zu Formulierungen mit MCC als Pelletierhilfsstoff. Aus diesem Grund wurden im Anteilsbereich von 10 bis 60% an Pelletierhilfsstoff auch Formulierungen,

basierend auf der Rezeptur in Tabelle 3.12, mit MCC als Pelletierhilfsstoff hergestellt. Die erhaltenen Produkte wiesen ein annähernd ähnliches Größenspektrum auf. In Bild 3.5 sind die Freisetzungsraten von Phenazon nach 15 Minuten gegen den Anteil des jeweiligen Pelletierhilfsstoffes aufgetragen.

Es ist erkennbar, dass die Formulierungen mit GP-911 zu vergleichbaren Zeitpunkten durchweg eine höhere Menge an Phenazon freigesetzt haben als die vergleichbaren Formulierungen mit MCC. Die Unterschiede zwischen den jeweiligen Freisetzungsraten sind aber geringer als erwartet. Dies dürfte am geringen Anteil des Arzneistoffs in den Formulierungen und dessen guter Wasserlöslichkeit begründet sein, die dazu führen, dass der in den Pellets enthaltene Arzneistoff schnell in Lösung gebracht wird und anschließend durch vorhandene Poren in das Freisetzungsmittel diffundieren kann. Dadurch wird ein eventuell vorhandener stärkerer Einfluss der Art des Pelletierhilfsstoffes in der Formulierung nivelliert. Im Nachhinein betrachtet wäre ein Vergleich der Freisetzungsraten nach 5 Minuten vielleicht aufschlussreicher gewesen, nur wurden diese Daten routinemäßig nicht erfasst und stehen zur Auswertung nicht zur Verfügung. Es werden im Rahmen der vorliegenden Arbeit weitere Freisetzungsforschungen mit anderen Formulierungen präsentiert, die deutlichere Unterschiede erkennen lassen (siehe Kapitel 3.8).

## 3.6 Optimierung des Sphäronisierprozesses

### 3.6.1 Zielstellung und Durchführung

Während der vorausgegangenen Experimente wurde ein höherer Feinanteil der mit  $\kappa$ -Carrageenan als Pelletierhilfsstoff hergestellten Pelletchargen beobachtet. Ein derartiger Feinanteil ist aus ökonomischen und verfahrenstechnischen Aspekten unerwünscht, da er zum Beispiel zusätzliche Klassierschritte des fertigen Produktes nach sich zieht. Deshalb sollte durch Ermittlung optimaler Parameter für den Ausrundungsprozess dieser Feinanteil reduziert werden. Dazu wurden mit der in Tabelle 3.13 angegebenen Formulierung unter Verwendung von gereinigtem Wasser als Granulierflüssigkeit kontinuierlich Extrudate unter Standardbedingungen hergestellt und anschließend in zwei Versuchsreihen weiterverarbeitet. Durch die kontinuierliche Herstellung der Extrudate nach erfolgter Einregelung des Herstellprozesses im Extruder konnte garantiert werden, dass für alle sich anschließenden Experimente ein homogenes Extrudat mit identischen Eigenschaften zur Verfügung stand. Es wurden die Parameter Rotordrehzahl und Ausrundungsdauer zur Optimierung gewählt, da in der Literatur ein Einfluss dieser Parameter belegt ist (BAERT ET AL. 1993, VERVAET ET AL. 1995). In einer ersten Versuchsreihe wurden bei einer konstanten Rotordrehzahl von 1000 Umdrehungen pro Minute der Ausrundungsprozess nach 1, 2, 3, 4 oder 5 Minuten beendet und die erhaltenen Pellets den Standardanalysenverfahren unterworfen. In der zweiten Versuchsreihe wurden die Extrudate bei einer konstanten Ausrundungsdauer von 5 Minuten bei 500, 750 oder 1000 Umdrehungen pro Minute ausgerundet und anschließend ebenfalls den Standardanalysenmethoden unterzogen. Für den Ausrundungsprozess wurde bei allen Experimenten eine Beladung von 500g eingesetzt.

Tabelle 3.13: Für die Experimente verwendete Standardrezeptur

Anteil [%]	Rezepturbestandteil
2	Phenazon
10	Gelcarin <sup>®</sup> GP-911 NF
88	$\alpha$ -Lactosemonohydrat (200 mesh)

### 3.6.2 Ergebnisse und Diskussion

#### 3.6.2.1 Einfluss von Ausrundungsdauer und Rotordrehzahl

Wie Bild 3.6 zu entnehmen ist, unterschreitet der Qualitätsparameter Seitenverhältnis nach einer Ausrundungsdauer von 3 Minuten den Wert von 1,1 und ändert sich bei zunehmender Ausrundungsdauer nur noch marginal. Der mittlere Feretdurchmesser erreicht nach 2 Minuten Ausrundungsdauer einen Minimalwert und steigt bei anhaltender Ausrundungszeit wieder leicht an. Dies bedeutet, dass nach einer Ausrundungsdauer von 3 Minuten Pellets mit den gewünschten Eigenschaften erhalten werden können.

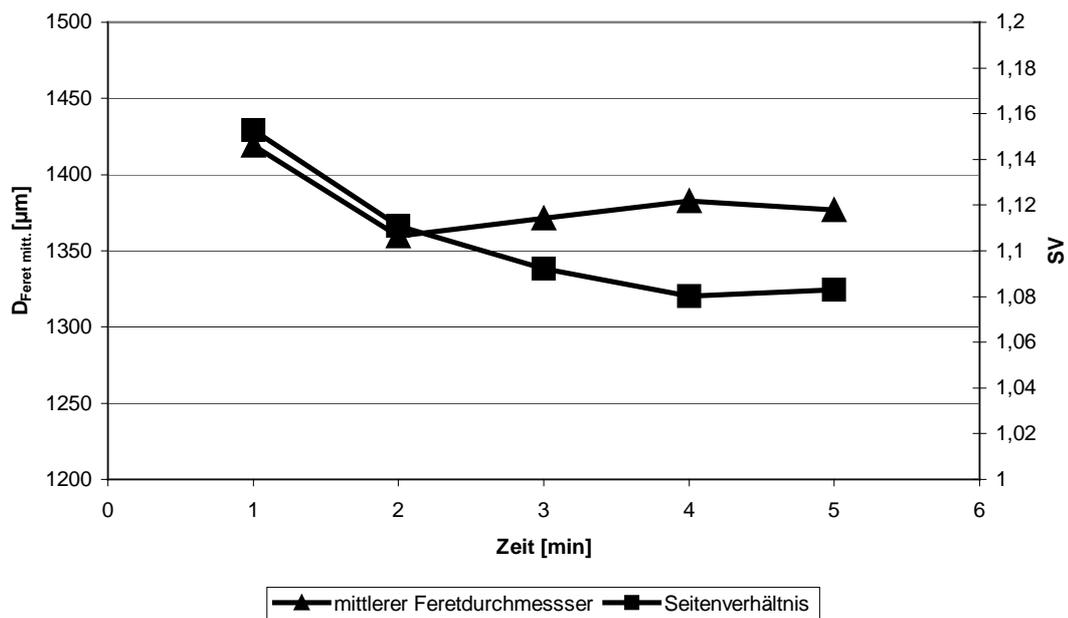


Bild 3.6: Mittlerer Feretdurchmesser und Seitenverhältnis in Abhängigkeit von der Ausrundungsdauer bei einer Rotordrehzahl von 1000 U/min

Bei Betrachtung des Einflusses der Rotordrehzahl, der in Bild 3.7 wiedergegeben ist, wird deutlich, dass eine Rotordrehzahl von 500 Umdrehungen pro Minute nicht ausreichend ist, um Pellets zu erhalten. Bei Rotordrehzahlen von 750 und 1000 Umdrehungen pro Minute werden Pellets erhalten, die den Qualitätsansprüchen genügen. Die höhere Rotordrehzahl von 1000 Umdrehungen pro Minute bewirkt nur einen etwas niedrigeren mittleren Feretdurchmesser, das Seitenverhältnis wird nicht

weiter verbessert. Der große Vorteil der geringen Rotordrehzahl von 750 Umdrehungen zeigt sich in einem deutlich verringerten Feinanteil. Dieser soll anhand der Betrachtung der geometrischen Standardabweichung, welche ein Maß für die Enge einer Teilchengrößenverteilung darstellt, verdeutlicht werden. In Bild 3.8 sind die geometrischen Standardabweichungen in Abhängigkeit von der jeweiligen Rotordrehzahl dargestellt. Die Darstellung als Säulendiagramm wurde nur zur übersichtlichen Darstellung der erhaltenen Daten gewählt. Ein funktioneller Zusammenhang zwischen den einzelnen Wertepaaren soll nicht unterstellt werden. Je niedriger der Wert für die geometrische Standardabweichung, um so mehr nähert sich die vorliegende Teilchengrößenverteilung einer monodispersen Verteilung. Eine geometrische Standardabweichung von 1 entspricht einer monodispersen Verteilung. Die ermittelte geometrische Standardabweichung von 1,22 bei einer Rotordrehzahl von 750 Umdrehungen pro Minute ist deutlich niedriger als die bei einer Rotordrehzahl von 1000 Umdrehungen pro Minute ermittelte geometrische Standardabweichung von 1,34. Diese Verringerung der geometrischen Standardabweichung ist durch eine deutlich reduzierte Produktion von Feinanteil beim Ausrundungsprozess mit niedrigerer Rotordrehzahl zu erklären. Der sehr niedrige Wert von 1,07 für die geometrische Standardabweichung bei einer Rotordrehzahl von 500 Umdrehungen pro Minute lässt sich dadurch erklären, dass das erhaltene Produkt nur aus annähernd gleichlangen zylindrischen Extrudatbruchstücken bestand, die sich bei der Siebanalyse auf einem Sieb angesammelt haben.

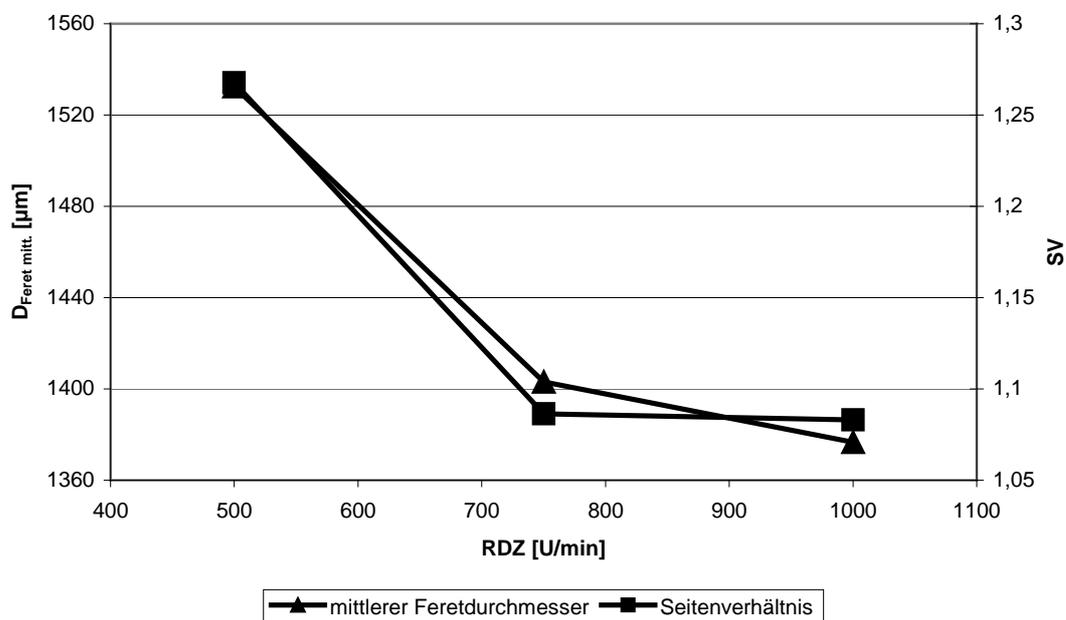


Bild 3.7: Mittlerer Feretdurchmesser und Seitenverhältnis in Abhängigkeit von der Rotordrehzahl bei einer Ausrundungsdauer von 5 Minuten

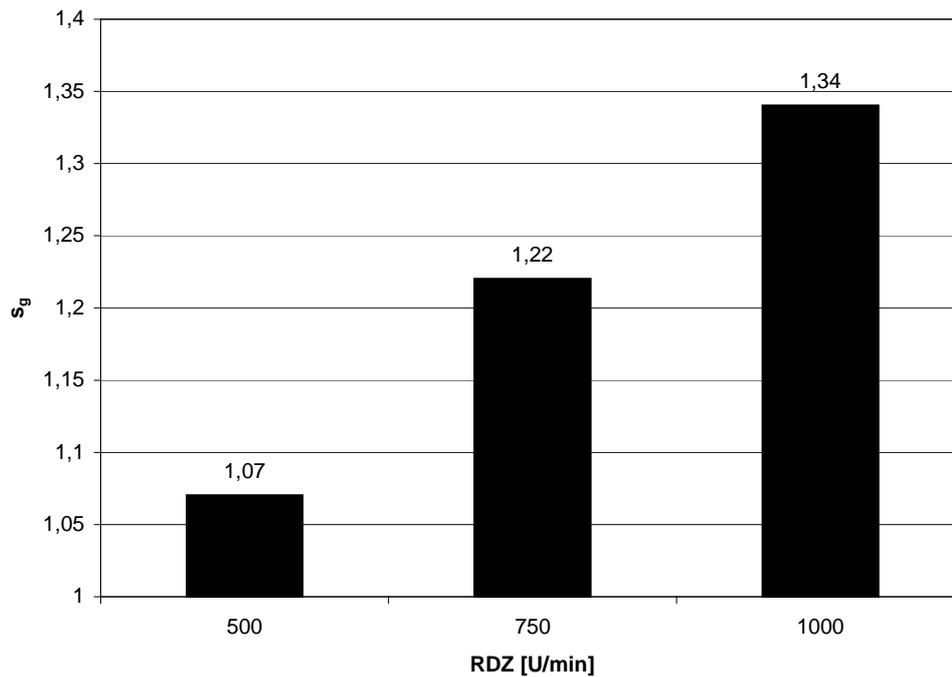


Bild 3.8: Geometrische Standardabweichung in Abhängigkeit von der Rotordrehzahl

Als optimale Prozessparameter für den Ausrundungsprozess wurden eine Rotordrehzahl von 750 Umdrehungen pro Minute bei einer Ausrundungsdauer von 5 Minuten festgelegt, da mit diesen Einstellungen qualitativ hochwertige Pellets mit einem verringerten Feinanteil produziert werden konnten. Von einer möglichen Verringerung der Ausrundungsdauer wurde abgesehen, da keine nachteiligen Auswirkungen der längeren Ausrundungsdauer von 5 Minuten im Vergleich zu 3 Minuten beobachtet wurden. Da sich in der Vergangenheit bei Formulierungen, die sich nur unter erschwerten Bedingungen zu Pellets ausrunden lassen, eine längere Ausrundungsdauer als vorteilhaft erwiesen hatte, wurde die Ausrundungsdauer bei 5 Minuten belassen.

### 3.6.2.2 Einfluss der Beladung

Die Beladung der Rundungsmaschine, die maßgeblichen Einfluss auf den Ausrundungsprozess hat und nicht mit einer eigenen Versuchsreihe untersucht wurde, soll an dieser Stelle kurz diskutiert werden (VERVAET ET AL. 1995). Die verwendete Rundungsmaschine ist standardmäßig auf eine Chargengröße von 500g feuchten Extrudates ausgelegt. Mit dieser Chargengröße konnten die meisten Formulierungen zufriedenstellend ausgerundet werden. Bei Formulierungen mit GP-911 als Pelletierhilfsstoff zeigte sich bei einer Beladung von 500g teilweise die Ausbildung

einer unvollständigen spiralkranzförmigen Gutbewegung. Dies führte dazu, dass ein Teil des jeweiligen Produktes nicht von der spiralkranzartigen Gutbewegung erfasst wurde sondern oberhalb der Gutbewegung schollenartig aufschwamm. Dadurch wurde die optimale Ausrundung behindert. Zur Minimierung dieses Effektes erfolgte eine Reduktion der Beladung auf 300g. Es zeigte sich, dass durch diese Maßnahme eine optimierte Gutbewegung erreicht wurde, die zu einem besseren Ausrunden des Produktes führte. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde, nach erfolgter Abklärung des beschriebenen Sachverhaltes, die für die jeweiligen Experimente geeigneteste Beladung ausgewählt und dokumentiert.

## 3.7 Robustheit des Prozesses: Nutzbare Extrudatfeuchtebereiche

### 3.7.1 Zielstellung und Durchführung

Die in vorausgegangenen Experimenten beobachtete höhere Robustheit des Herstellprozesses in Bezug auf nutzbare Extrudatfeuchtebereiche bei Verwendung von Formulierungen mit GP-911 als Pelletierhilfsstoff sollten in direktem Vergleich zu Formulierungen mit MCC als Pelletierhilfsstoff verifiziert werden. Dazu wurden in Vorversuchen für die benutzte Formulierung (siehe Tabelle 3.14), die mit gereinigtem Wasser als Granulierflüssigkeit unter Standardbedingungen extrudiert wurde, nutzbare Extrudatfeuchten bestimmt. In den Hauptversuchen wurden dann ausgehend von den jeweils bestimmten Extrudatfeuchten der Extrudatfeuchtebereich in geeigneten Schritten sowohl zu Bereichen höherer als auch niedriger Feuchten ausgeweitet, bis eine repräsentative Anzahl an Datenpunkten erhalten wurde. Bei der Versuchsreihe mit GP-911 als Pelletierhilfsstoff konnten die Experimente aufgrund von Materialknappheit nicht in den Bereich noch höherer Extrudatfeuchten weitergeführt werden, was ursprünglich angestrebt worden war. Nach Erhalt der Extrudate wurden diese unter Standardbedingungen bei einer Beladung von 500g ausgerundet und den Standardanalysen unterzogen. Abweichend vom standardmäßigen Vorgehen wurden bei der Bildanalyse nur 500 Partikel pro Charge vermessen. Auf einen Arzneistoff wurde in der gewählten Formulierung bewusst verzichtet, damit keine Überlagerung der auftretenden Effekte durch einen zusätzlicher Einfluss des Arzneistoffes erfolgt. Um eine möglichst deutliche Differenzierung zwischen den beiden Pelletierhilfsstoffen zu erreichen, wurde ein geringer Anteil von 10% Pelletierhilfsstoff in den Formulierungen gewählt. Bei diesem geringen Anteil ergeben sich höhere Anforderungen an den Pelletierhilfsstoff während des Herstellungsprozesses und Unterschiede sollten vermehrt erkennbar werden.

Tabelle 3.14: Für die Experimente verwendete Rezepturen

Anteil [%]	Rezepturbestandteil
10	Gelcarin <sup>®</sup> GP-911 NF oder MCC Sanaq <sup>®</sup> 102 G
90	$\alpha$ -Lactosemonohydrat (200 mesh)

### 3.7.2 Ergebnisse und Diskussion

Betrachtet man die in Bild 3.9 wiedergegebenen Verläufe von mittlerem Feretdurchmesser und Seitenverhältnis in Abhängigkeit von der Extrudatfeuchte für den Pelletierhilfsstoff MCC Sanaq<sup>®</sup> 102 G, kann man feststellen, dass der nutzbare Extrudatfeuchtebereich von circa 32 bis 36% reicht. Als nutzbarer Extrudatfeuchtebereich soll der Bereich definiert werden, in dem Pellets mit einem Seitenverhältnis kleiner gleich 1,1 und mittlerem Feretdurchmesser kleiner 1500 $\mu\text{m}$  erhalten werden. Verlässt man den nutzbaren Extrudatfeuchtebereich zu niedrigeren Extrudatfeuchten hin, steigt das Seitenverhältnis rapide an. Dies ist bedingt durch eine abnehmende Plastizität der Extrudate, die ein Ausrunden zu sphärischen Pellets nicht mehr erlaubt. Die Pelletbildung bleibt auf Vorläuferstufen, wie keulenförmigen Gebilden oder Zylindern mit abgerundeten Enden, stehen. Verlässt man hingegen den nutzbaren Extrudatfeuchtebereich hin zu höheren Extrudatfeuchten, steigt das Seitenverhältnis langsam und der mittlere Feretdurchmesser rapide an. Letzteres wird durch eine Sekundäragglomeration von Pellets zu größeren Agglomeraten hervorgerufen. Ist das Wasserbindevermögen der MCC überschritten, kommt es während des Ausrundungsprozesses zum Austreten von ungebundenem Wasser aus dem Inneren des Pellets an die Oberfläche. Dort führt die lokale Überfeuchtung zur Agglomeration der Pellets untereinander. Dieser Effekt wird in der Literatur als „snow balling“ bezeichnet.

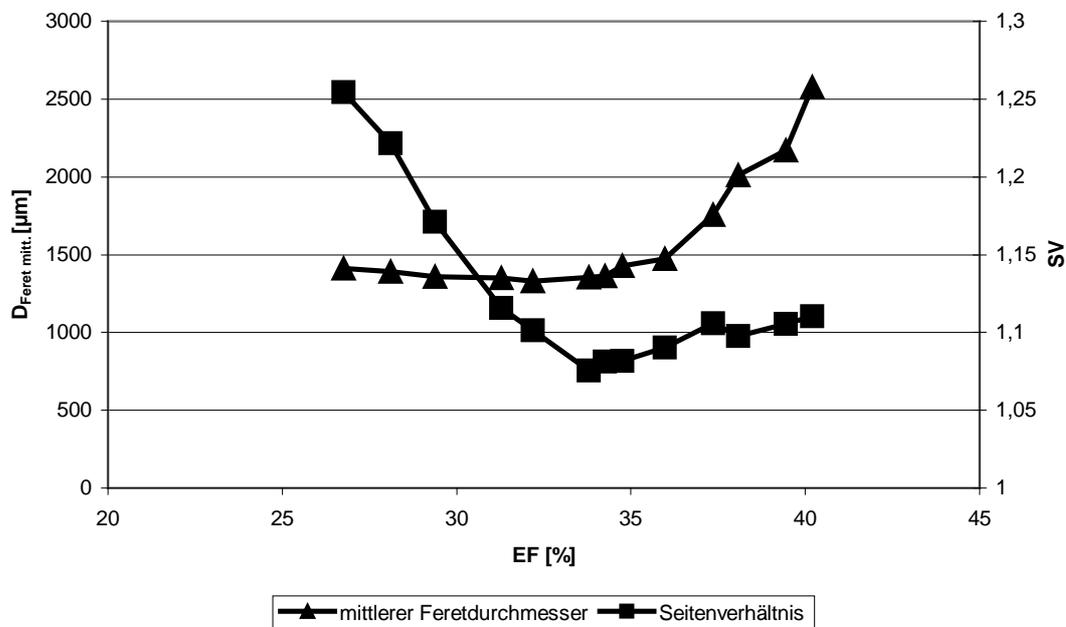


Bild 3.9: Mittlerer Feretdurchmesser und Seitenverhältnis in Abhängigkeit von der Extrudatfeuchte für Formulierungen mit MCC als Pelletierhilfsstoff

Ein völlig anderes Verhalten findet man bei den Formulierungen mit GP-911 als Pelletierhilfsstoff (siehe Bild 3.10). Nach Überschreiten eines unteren Grenzwertes für die Extrudatfeuchte von 46% weist das Seitenverhältnis bis zu einem Extrudatfeuchtwert von 61% einen Wert kleiner gleich 1,1 auf. Der mittlere Feretdurchmesser ändert sich über diesen Feuchtebereich nur marginal mit der Tendenz zu kleineren Werten mit ansteigender Extrudatfeuchte. Diese Tendenz mag mit einer stärkeren Schrumpfung während des Trocknungsprozesses erklärbar sein, wie an anderer Stelle schon diskutiert. Der nutzbare Extrudatfeuchtebereich umfasst somit eine Spanne von 15%. Aufgrund der schon erwähnten Materialknappheit konnten die Experimente mit GP-911 nicht mit noch höheren Extrudatfeuchten fortgesetzt werden. Es ist aber aufgrund von Beobachtungen zu vermuten, dass sich der nutzbare Bereich noch in den höheren Feuchtebereich fortsetzt.

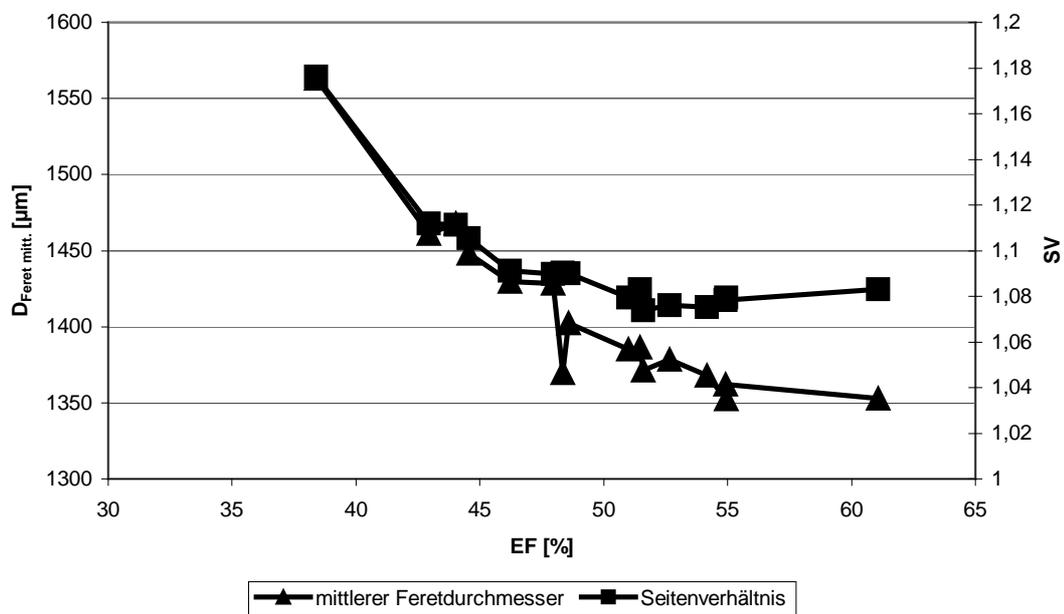


Bild 3.10: Mittlerer Feretdurchmesser und Seitenverhältnis in Abhängigkeit von der Extrudatfeuchte für Formulierungen mit GP-911 als Pelletierhilfsstoff

In Bild 3.11 sind zur besseren Vergleichbarkeit die erhaltenen Kurvenzüge von mittlerem Feretdurchmesser und Seitenverhältnis für die beiden Pelletierhilfsstoffe in ein gemeinsames Diagramm eingezeichnet. Bei dieser Art der Darstellung werden die beschriebenen unterschiedlichen Verläufe noch einmal deutlich hervorgehoben. Der große nutzbare Extrudatfeuchtebereich von Formulierungen mit GP-911 als Pelletierhilfsstoff stellt einen herausragenden Vorteil dar, da sich dadurch die Robustheit des Herstellungsprozesses stark erhöht. In der Praxis sind die Anforderungen an die Dosiertechnik beim Feuchtextrodieren schon sehr hoch, um die Extrudatfeuchte gleichmäßig auf einen Wert von +/- 2% einstellen zu können. Somit ist die Herstellung

der MCC-haltigen Formulierungen als diffiziler Prozess mit geringerer Robustheit zu bezeichnen.

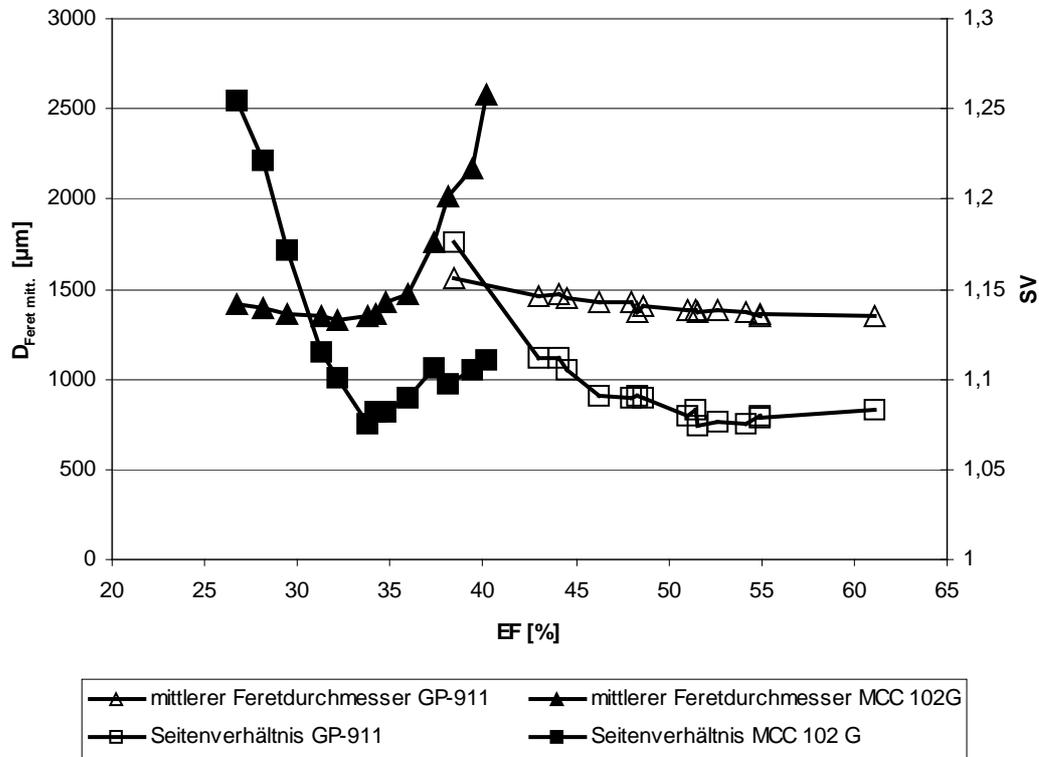


Bild 3.11: Darstellung der beiden vorhergehenden Diagramme in einem Koordinatensystem

Weiterhin ist der Darstellung zu entnehmen, dass die Formulierungen mit GP-911 eine höhere Extrudatfeuchte benötigen. Dies muss als Nachteil gewertet werden, da sich daraus ein höherer Trocknungsaufwand ergibt, der zu längeren Trocknungszeiten und erhöhten Energiekosten führt.

## 3.8 Freisetzungsprofile: Theophyllinhydrat als Modellarzneistoff

### 3.8.1 Zielstellung und Durchführung

Eine wichtige Zielstellung der Arbeit war das Auffinden einer schnellfreisetzenden Pelletformulierung, hergestellt mittels Feuchtextrusion/Sphäronisation, unter Nutzung eines neuen Pelletierhilfsstoffes. Das zu diesem Zweck untersuchte  $\kappa$ -Carrageenan hat sich in den vorausgegangen Versuchen als gut geeigneter Pelletierhilfsstoff erwiesen. Die durchgeführten Freisetzungsforschungen zeigten aber nur eine geringfügig schnellere Freisetzungsrates als zum Vergleich herangezogene Proben mit MCC Sanaq<sup>®</sup> 102 G als Pelletierhilfsstoff (siehe Kapitel 3.5). Dies wurde hauptsächlich auf die im dortigen Versuchsplan gewählte Formulierung zurückgeführt. Deshalb sollte das Freisetzungsverhalten anhand einer anderen Formulierung (siehe Tabelle 3.15) erneut, wiederum im Vergleich mit MCC Sanaq<sup>®</sup> 102 G als Pelletierhilfsstoff, getestet werden.

Tabelle 3.15: Für die Freisetzungsforschungen verwendete Formulierungen

Anteil [%]	EXCM-065	EXCM-082	EXCM-126	EXCM-128
20	Theophyllin-anhydrat	Theophyllin-anhydrat	Theophyllin-anhydrat	Theophyllin-anhydrat
30	Gelcarin <sup>®</sup> GP-911 NF	MCC Sanaq <sup>®</sup> 102 G	Gelcarin <sup>®</sup> GP-911 NF	Gelcarin <sup>®</sup> GP-911 NF
50	Granulac <sup>®</sup> 200	Granulac <sup>®</sup> 200	Granulac <sup>®</sup> 200	DICAFOS <sup>®</sup> C92-14

Als Modellarzneistoff wurde mit Theophyllinhydrat ein schlecht wasserlöslicher Arzneistoff eingesetzt, der mit einem Anteil von 20% in der Formulierung eingesetzt wurde. Die Pelletierhilfsstoffe wurden mit einem Anteil von 30% in der Formulierung eingesetzt, was dem üblichen Anteil von MCC als Pelletierhilfsstoff in Formulierungen entspricht. Diese Formulierung entspricht eher einer in der Praxis vorkommenden Formulierung, als die in Kapitel 3.5 verwendete Formulierung, die aufgrund von vorliegenden Zwängen ausgewählt worden war. In weiteren Experimenten sollte der Einfluss des verwendeten Füllstoffs untersucht werden. Dazu wurde der standardmäßig eingesetzte Füllstoff  $\alpha$ -Lactosemonohydrat (Granulac<sup>®</sup> 200) gegen Dicalciumphosphatdihydrat (DICAFOS<sup>®</sup> C92-14) ausgetauscht und die erhaltenen Pellet-

eigenschaften verglichen. Eine Übersicht über die verwendeten Formulierungen gibt Tabelle 3.15. Die Chargen EXCM-065 und EXCM-126 weisen eine identische Zusammensetzung auf, wurden aber zu verschiedenen Zeiten hergestellt. Beim Vergleich der Freisetzungprofile der beiden Pelletierstoffe wurde die Charge EXCM-065 verwendet, da diese zeitnah mit der Charge EXCM-082 hergestellt wurde. Für die Betrachtung des Füllstoffeinflusses wurden die Chargen EXCM-126 und EXCM-128 zu einem späteren Zeitpunkt hergestellt und verglichen. Aufgrund begrenzter Messkapazitäten bei der Untersuchung von Druckfestigkeit und relativer Dichte liegen für die Charge EXCM-065 keine Ergebnisse vor. Alle Formulierungen wurden mit gereinigtem Wasser unter Standardbedingungen extrudiert und anschließend bei einer Beladung von 500g mit Standardbedingungen ausgerundet und getrocknet. Neben den Standardanalysenmethoden wurden bei einem Teil der Proben zusätzlich die Druckfestigkeit und die relative Dichte bestimmt.

### 3.8.2 Ergebnisse und Diskussion

#### 3.8.2.1 Extrudateigenschaften

Betrachtet man die in Tabelle 3.16 angegebenen Ergebnisse für die Extrudatfeuchte der hergestellten Extrudate ist ersichtlich, dass die Chargen, die  $\kappa$ -Carrageenan als Pelletierhilfsstoff enthalten, eine in etwa doppelt so hohe Extrudatfeuchte wie die Vergleichscharge mit MCC als Pelletierhilfsstoff aufweisen. In Korrelation mit den gefundenen Werten für die Extrudatfeuchte stehen die zur Herstellung aufgebrauchten Werte für die Nennstromstärkenaufnahme (In) des Extruderantriebes. Betragen diese bei den Chargen mit GP-911 um die 6%, war für die Charge mit MCC eine Nennstromstärkenaufnahme von circa 9% notwendig. In der Regel geht eine höhere Extrudatfeuchte mit einer niedrigeren Nennstromstärkenaufnahme einher. Die höhere notwendige Extrudatfeuchte für die mit Dicalciumphosphatdihydrat hergestellte Charge (EXCM-128) im Vergleich zur mit  $\alpha$ -Lactosemonohydrat hergestellten Charge (EXCM-126) lässt sich durch die unterschiedlichen Löslichkeiten der verwendeten Füllstoffe erklären. Das wasserlösliche  $\alpha$ -Lactosemonohydrat geht während des Extrusionsprozesses teilweise in Lösung und trägt dadurch zum Flüssigkeits-sättigungsgrad des vorliegenden Systems bei. Dies geht mit einem erniedrigten Bedarf an Granulierflüssigkeit einher, der sich als niedrigere Extrudatfeuchte zeigt. Das Dicalciumphosphatdihydrat kann aufgrund seiner Wasserunlöslichkeit nicht zur Erhöhung des Flüssigkeitssättigungsgrades beitragen und das System weist deshalb einen höheren Bedarf an Granulierflüssigkeit auf, der sich in einer höheren Extrudatfeuchte widerspiegelt.

Tabelle 3.16: Übersicht über die Extrudatfeuchte

<b>Extrudatfeuchte</b>		
<b>EF</b>	Mw [%]	Vk [%]
EXCM-065	127,4	0,67
EXCM-082	64,1	0,46
EXCM-126	132,4	1,49
EXCM-128	144,5	5,53

### 3.8.2.2 Pelleteigenschaften

Die Ergebnisse der Bildanalyse in Tabelle 3.17 lassen erkennen, dass mit allen Formulierungen qualitativ hochwertige Pellets erhalten wurden.

Tabelle 3.17: Übersicht über die mittels Bildanalyse bestimmten Pelleteigenschaften

<b>Bildanalyse</b>			
<b>D<sub>Feret mitt.</sub></b>	Mw [ $\mu\text{m}$ ]	s [ $\mu\text{m}$ ]	Vk [%]
EXCM-065	1108	146	13,21
EXCM-082	1171	136	11,64
EXCM-126	1183	122	10,31
EXCM-128	1160	113	9,74
<b>SV</b>	Mw	s	Vk [%]
EXCM-065	1,10	0,07	6,65
EXCM-082	1,09	0,06	5,32
EXCM-126	1,09	0,07	6,42
EXCM-128	1,09	0,07	6,42

Betrachtet man die erhaltenen Werte für Druckfestigkeit (siehe Tabelle 3.18) und relative Dichte (siehe Tabelle 3.19) ist erkennbar, dass die Charge mit MCC als Pelletierhilfsstoff (EXCM-082) deutlich höhere Werte sowohl für die Druckfestigkeit als auch für die relative Dichte aufweist.

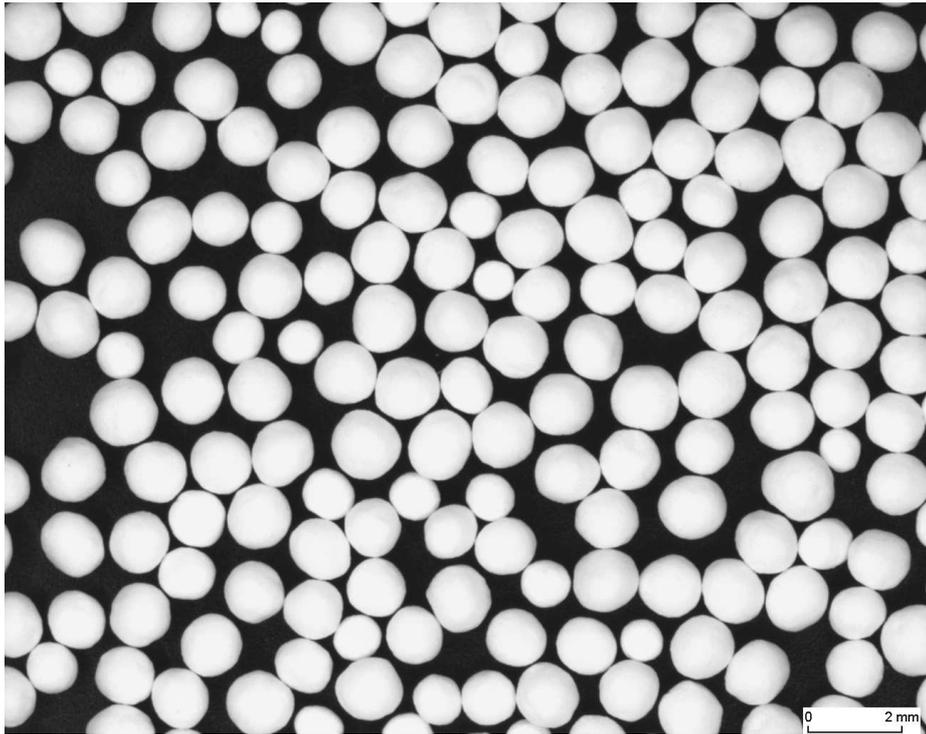
Tabelle 3.18: Übersicht über die Druckfestigkeit der erhaltenen Pellets

<b>Druckfestigkeit</b>			
Höhe	Mw [mm]	s [mm]	Vk [%]
EXCM-082	1,05	0,08	8,06
EXCM-126	0,99	0,11	11,41
EXCM-128	1,00	0,09	9,24
$F_b$	Mw [N]	s [N]	Vk [%]
EXCM-082	12,80	1,594	12,45
EXCM-126	4,28	1,045	24,41
EXCM-128	5,42	1,069	19,72
$\sigma_d$	Mw [N/mm <sup>2</sup> ]	s [N/mm <sup>2</sup> ]	Vk [%]
EXCM-082	15,1	2,61	17,33
EXCM-126	5,6	1,04	18,80
EXCM-128	6,9	1,40	20,27

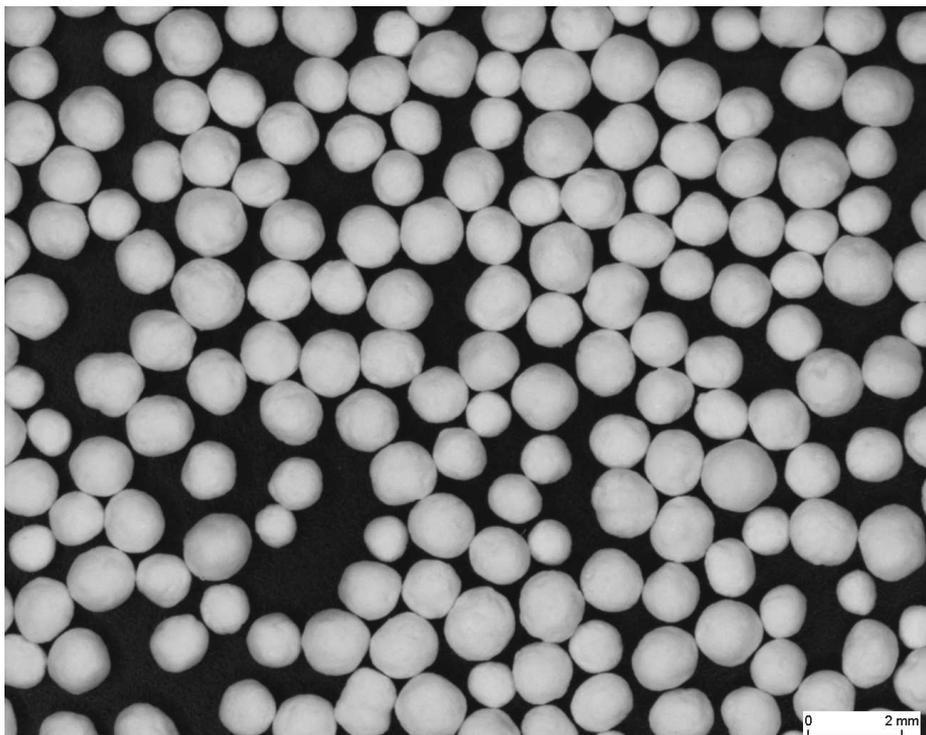
Tabelle 3.19: Übersicht über die relativen Dichten der hergestellten Pellets

$\rho_r$	Mw	s	Vk [%]
EXCM-082	0,963	0,02	1,8
EXCM-126	0,709	0,03	3,7
EXCM-128	0,670	0,03	4,5

Damit wird ein grundlegender Unterschied sichtbar. Während Formulierungen mit MCC als Pelletierhilfsstoff Pellets mit kompaktem Aufbau und damit einhergehender geringer Porosität und hohen Druckfestigkeiten ergeben, weisen die Pellets mit GP-911 einen fragileren Aufbau auf. Dieser äußert sich in einer hohen Porosität und einer geringen Druckfestigkeit, die im Hinblick auf eine weitere Verarbeitung als kritisch angesehen werden muss. Erkennbar werden diese Unterschiede auch anhand der vorliegenden stereomikroskopischen Aufnahmen.



*Bild 3.12: Stereomikroskopische Aufnahme der erhaltenen Pellets mit MCC 102 G als Pelletierhilfsstoff*



*Bild 3.13: Stereomikroskopische Aufnahme der erhaltenen Pellets mit GP-911 als Pelletierhilfsstoff*

Die mit MCC als Pelletierhilfsstoff hergestellten Pellets stellen sich als rund mit ebenmäßigen Konturen und glatter Oberflächenbeschaffenheit dar (siehe Bild 3.12). Die mit GP-911 hergestellten Pellets weisen bei etwas schlechterer Rundheit weniger ebenmäßige Konturen und eine raue Oberflächenbeschaffenheit auf (siehe Bild 3.13).

Die ermittelten mittleren Arzneistoffgehalte (Tabelle 3.20) schwanken um den theoretisch erwarteten Wert.

Tabelle 3.20: Übersicht über den Gehalt der hergestellten Pellets

Gehalt	Mw [%]	s [%]	Vk [%]
EXCM-065	18,89	0,06	0,30
EXCM-082	19,90	0,52	2,63
EXCM-126	20,19	0,60	2,97
EXCM-128	20,41	0,38	1,88

### 3.8.2.3 Freisetzungsuntersuchungen

Bei Betrachtung der erhaltenen Freisetzungsprofile für die Formulierungen auf Basis von GP-911 und MCC 102 G in Bild 3.14 lässt sich eine deutlich schnellere Freisetzung der Formulierung mit GP-911 als Pelletierhilfsstoff erkennen. Nach einer Zeit von 15 Minuten sind 96% Theophyllinhydrat bei der Formulierung mit GP-911 im Vergleich zu 64% bei der MCC-haltigen Formulierung freigesetzt worden. Die Arzneistoffliberation ist bei der Formulierung mit GP-911 nach 30 Minuten vollständig erfolgt, während für die Formulierung mit MCC auch nach 45 Minuten noch keine vollständige Liberation erfolgt ist. Dieser Unterschied in den Freisetzungsraten ist mit den beobachteten unterschiedlichen Verhalten der Pelletformulierungen während der Freisetzungsuntersuchungen zu erklären. Die Pellets mit MCC als Pelletierhilfsstoff blieben während der gesamten Freisetzungsprüfung intakt und wiesen keinerlei Zerfallserscheinungen auf. Dies ist bedingt durch den Aufbau eines Matrixsystem durch die MCC. Der inkorporierte Arzneistoff wird, nachdem er durch in den Pelletkern vorgedruckenes Freisetzungsmedium in Lösung gebracht werden konnte, nach Diffusion durch das in der Arzneiform vorhandene Porensystem an das Freisetzungsmedium abgegeben. Aufgrund dieses Liberationsmechanismus ergibt sich eine Freisetzung gemäß  $\sqrt{t}$ -Kinetik. Der vorliegende Freisetzungsverlauf für die MCC-haltige Formulierung kann mit einem Bestimmtheitsmaß von  $R^2 = 0,9733$  an eine  $\sqrt{t}$ -Kinetik angepasst werden. Die Pellets mit GP-911 als Pelletierhilfsstoff gehen bedingt durch einen Quellvorgang in einen gelartigen Zustand über. Der Quellvorgang beginnt in den äußeren Schichten und setzt sich kontinuierlich bis zur Kernregion des Pellets fort, so dass nach einer gewissen Zeitspanne das gesamte Pellet in einem gelartigen Zustand vorliegt. Anschließend zerfällt das Pellet zu flockenartigen Agglomeraten, die im Freisetzungsmedium schweben und sich schließlich vollständig auflösen. Bedingt durch den Quellvorgang kann der inkorporierte Arzneistoff durch das eindringende Freisetzungsmedium schnell in Lösung gebracht werden. Gefördert durch die vergrößerte Oberfläche aufgrund des

Zerfalls der Pellets zu flockenartigen gequollenen Agglomeraten und die damit einhergehenden verkürzten Diffusionswege kann der gelöste Arzneistoff schnell in das umgebende Freisetzungsmilieu diffundieren. Eine kontinuierliche Erosion der Pellets und der flockenartigen Agglomerate beschleunigt diesen Vorgang zusätzlich. Bedingt durch diesen Freisetzungsmechanismus wird eine im Vergleich zu MCC-haltigen Formulierungen deutlich schnellere Arzneistofffreisetzung erreicht, was als Vorteil in Hinblick auf eine spätere Anwendung zu werten ist. Als Beispiel könnte eine aus einem extrudiertem Pellet und einem funktionellem Überzug bestehende Arzneiform betrachtet werden, die im Rahmen eines gezielten drug targetings zur Liberation eines Arzneistoffes an einer spezifischen Stelle im GIT verwendet werden soll. Hat sich der funktionelle Überzug, zum Beispiel in Abhängigkeit vom im umgebenden Milieu herrschenden pH-Wert, aufgelöst bzw. ist für die umgebenden physiologischen Flüssigkeiten durchlässig geworden, soll der im Pellet inkorporierte Arzneistoff möglichst schnell freigesetzt werden, um die lokale Wirkung entfalten zu können. Dies könnte mit einer Formulierung auf Basis von GP-911 wesentlich effizienter erreicht werden.

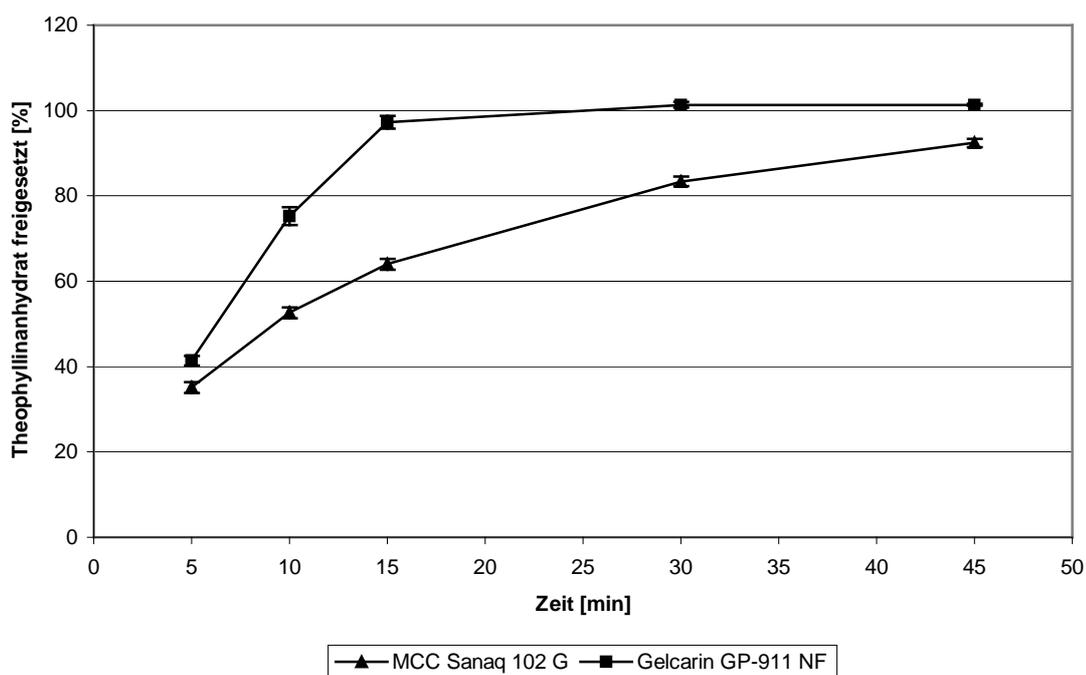


Bild 3.14: Vergleich der Freisetzungsprofile von Formulierungen mit GP-911 oder MCC 102 G als Pelletierhilfsstoff (dargestellt sind Mittelwerte aus 6 Einzelbestimmungen / Fehlerbalken geben die Standardabweichung wieder)

Bei der vorliegenden Formulierung mit GP-911 wurde das Ziel einer schnellfreisetzenden Arzneiform, die den Wirkstoff zu 100 Prozent innerhalb von 5 Minuten freisetzt, nicht erreicht, da der erwähnte Quellprozess eine Zeitdauer von 5 bis 10 Minuten bis zur völligen Durchquellung des Pellets benötigt. Während dieser Zeit

kommt es nur zu einer Freisetzung des Arzneistoffes in den äußeren Schichten, was zu einer anfänglichen Verzögerung führt. Erst nach einer Zeitdauer von 10 Minuten überwiegt der beschleunigte Freisetzungsprozess. Im Vergleich zu den etablierten Formulierungen auf Basis von MCC konnte aber eine deutliche Beschleunigung der Freisetzung erzielt werden.

Betrachtet man den Einfluss der beiden eingesetzten Füllstoffe auf die Pelleteigenschaften ist ersichtlich, dass die mit Dicalciumphosphatdihydrat hergestellten Pellets eine geringere relative Dichte und eine höhere Druckfestigkeit als die mit  $\alpha$ -Lactosemonohydrat hergestellten Pellets aufweisen. Die niedrigere relative Dichte kann ihre Begründung im größeren Partikeldurchmesser des eingesetzten Dicalciumphosphatdihydrattyps haben. Die mittlere Teilchengröße beträgt  $140\mu\text{m}$  für das verwendete Dicalciumphosphatdihydrat und  $40\mu\text{m}$  für das verwendete  $\alpha$ -Lactosemonohydrat Handelsprodukt. Die größere Teilchengröße führt dazu, dass sich die Partikel während des Extrusionsvorganges nicht so eng wie die kleineren Partikel des  $\alpha$ -Lactosemonohydrates zusammenlagern können. Daraus ergibt sich dann ein poröserer Aufbau der erhaltenen Pellets, der die niedrigere relative Dichte bedingt. Die beobachtete niedrigere Druckfestigkeit für die mit  $\alpha$ -Lactosemonohydrat hergestellten Pellets ist überraschend, da aufgrund der Löslichkeit des  $\alpha$ -Lactosemonohydrates in der Granulierflüssigkeit eine partielle Anlösung während des Extrusionsprozesses und ein dadurch bedingtes Auftreten von vermehrten Feststoffbrücken durch auskristallisierenden Füllstoff in den erhaltenen Pellets erwartet worden wäre. Aus diesen Überlegungen heraus wäre eine höhere Druckfestigkeit für die Formulierung mit  $\alpha$ -Lactosemonohydrat im Vergleich zur Formulierung mit Dicalciumphosphatdihydrat, bei dem der dargelegte Mechanismus aufgrund der fehlenden Löslichkeit in der Granulierflüssigkeit nicht möglich ist, erwartet worden. Es muss bei Betrachtung der erhaltenen Werte für die Druckfestigkeit beachtet werden, dass diese mit einer hohen relativen Standardabweichung behaftet sind, die aus dem Messverfahren herrührt. Bei den vorliegenden geringen Differenzen der erhaltenen Messwerte für die Chargen mit den verschiedenen Füllstoffen, sollten die vorangehenden Betrachtungen nur als Interpretationsversuch eines Trends aufgefasst werden.

Die mit Dicalciumphosphatdihydrat hergestellte Formulierung weist in den ersten 30 Minuten des Freisetzungsverlaufes (siehe Bild 3.15) niedrigere Freisetzungsraten als die Formulierung mit  $\alpha$ -Lactosemonohydrat auf. Dies ist wiederum auf die fehlende Löslichkeit des Füllstoffes im FreisetzungsmEDIUM zurückzuführen. Die Folge daraus ist eine Verlangsamung des im vorigen Teil dieses Kapitels beschriebenen Freisetzungsmechanismusses für Formulierungen mit GP-911 als Pelletierhilfsstoff. Durch die fehlende Löslichkeit wird das Fortschreiten des Quellprozesses behindert. Durch die hohe wahre Dichte von  $2,37\text{g/cm}^3$  des Füllstoffes bedingt neigen die Pellets und auch die sich bildenden flockenartigen Agglomerate dazu, sich während der Freisetzungsuntersuchung am tiefsten Punkt des Freisetzungsgefäßes abzusetzen

(Kegelbildung). Dadurch ist eine veränderte Hydrodynamik im Vergleich zu den Formulierungen mit  $\alpha$ -Lactosemonohydrat, die während der Freisetzungsuntersuchung im Medium schwebten, verbunden. Auch durch diesen Umstand ist eine Beeinflussung des Freisetzungsprofils möglich.

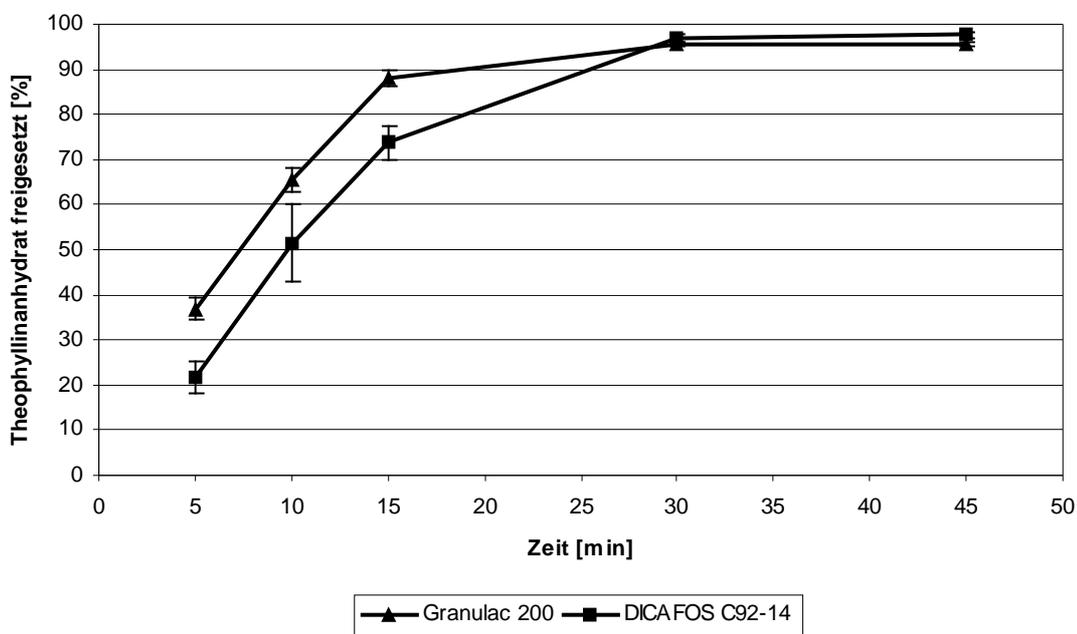


Bild 3.15: Freisetzungsprofile in Abhängigkeit vom eingesetzten Füllstoff (dargestellt sind Mittelwerte aus 6 Einzelbestimmungen / Fehlerbalken geben die Standardabweichung wieder)

Trotz des Nachteils einer im Vergleich zu Formulierungen mit  $\alpha$ -Lactosemonohydrat verringerten Freisetzungsrates wurde Dicalciumphosphatdihydrat bei einigen der folgenden Versuchsreihen als Füllstoff eingesetzt. Dies begründet sich auf Beobachtungen, dass der Ausrundungsprozess in Anwesenheit von Dicalciumphosphatdihydrat in der Formulierung robuster wird. Die Ausbildung einer spiralkranzartigen Gutbewegung wird gefördert, was auf die hohe wahre Dichte des Dicalciumphosphatdihydrates zurückgeführt wird. Dadurch wird das Verhältnis und die Beträge der einzelnen Kräfte, die am Entstehen der Gutbewegung beteiligt sind, zueinander verändert, was zu einer Optimierung der Gutbewegung führt. Dieser Vorteil erlangt besonders bei Formulierungen, die sich nur unter größeren Bemühungen ausrunden lassen, an Bedeutung.

## 3.9 Nutzung der Nennstromstärke als Regelparameter

### 3.9.1 Zielstellung und Durchführung

Es sollte überprüft werden, ob es möglich ist, eine definierte korrigierte Nennstromstärkenaufnahme zu bestimmen, mit welcher bei ähnlichen Formulierungen immer Extrudate erhalten werden, die sich zu Pellets ausrunden lassen. Es würde dann durch Vorgabe dieser korrigierten Nennstromstärkenaufnahme möglich, Extrudate ohne Kenntnis der für die jeweilige Formulierung exakt benötigten Extrudatfeuchte herzustellen, die sich mit großer Wahrscheinlichkeit zu Pellets ausrunden lassen. Unter ähnlichen Formulierungen sollen Formulierungen mit gleichem Pelletierhilfsstoff verstanden werden. In Vorversuchen hatte sich bereits herausgestellt, dass zwischen Formulierungen mit GP-911 oder MCC als Pelletierhilfsstoff deutliche Unterschiede in der benötigten Nennstromstärkenaufnahme bestehen. Eine Beschränkung der Aufgabenstellung auf Formulierungen mit dem gleichen Pelletierhilfsstoff erschien deshalb sinnvoll. Es wurden aus diesen Gründen Formulierungen untersucht, die sich nur in einem Bestandteil oder den mengenmäßigen Anteilen der enthaltenen Bestandteile unterscheiden.

Die in Tabelle 3.21 angegebenen Formulierungen, die sich im Anteil Pelletierhilfsstoff oder Art des Füllstoffes unterscheiden, wurden mit gereinigtem Wasser als Granulierflüssigkeit unter Standardbedingungen extrudiert. Mit dem feinkörnigen, wasserlöslichen  $\alpha$ -Lactosemonohydrat und dem grobkörnigen, wasserunlöslichen Dicalciumphosphatdihydrat wurden bewusst zwei Füllstoffe mit unterschiedlicher Wasserlöslichkeit und Teilchengröße gewählt. Da sowohl Teilchengröße als auch Wasserlöslichkeit einen Einfluss auf den Extrusionsprozess aufweisen, sollten durch den Füllstoff bedingte Unterschiede deutlich erkennbar sein.

Tabelle 3.21: Übersicht über die verwendeten Formulierungen und deren Bezeichnungen

Rezepturbestandteil	C20/L80	C30/L70	C20/D80	C30/D70
Gelcarin <sup>®</sup> GP-911 NF	20%	30%	20%	30%
Granulac <sup>®</sup> 200	80%	70%		
DICAFOS <sup>®</sup> C92-14			80%	70%

Da die Werte für die Nennstromstärkenaufnahme erfasst und verglichen werden sollten, wurden abweichend von den Standardbedingungen die unterschiedlichen Ausgangsfeuchten der Pulvermischungen bei der Berechnung der Feststoffdosierate berücksichtigt. Nachdem eine geeignete Extrudatfeuchte für die jeweilige Formulierung gefunden wurde, wurde die Extrudatfeuchte in geeigneten Schrittweiten sowohl zu Bereichen höherer als auch zu Bereichen niedrigerer Extrudatfeuchte verändert. Die Anzahl der durchführbaren Experimente war durch knappe Materialressourcen limitiert. Die dabei auftretenden Nennstromstärken wurden aufgezeichnet. Die Ausrundung erfolgte mit einer Beladung von 300g unter Standardbedingungen. Nach erfolgter Trocknung wurden die erhaltenen Pellets den Standardanalysenverfahren unterworfen. Aufgrund einer während der Versuchsdurchführung notwendig gewordenen erhöhten Anzahl, bezogen auf die ursprünglich geplante Anzahl, von Experimenten bei den Mischungen C20/L80, C30/L70 und C20/D80 kam es zu einem Materialmangel bei Mischung C30/D70. Es konnten die ursprünglich geplanten Experimente im Bereich niedrigerer Extrudatfeuchten nicht mehr durchgeführt werden, was die Aussagekraft der mit dieser Mischung erhaltenen Ergebnisse einschränkt. Da der Hersteller seine Carrageenanprodukte nur in Produktionskampagnen herstellt, konnte eine neue Charge erst nach einem Zeitraum von drei Monaten geliefert werden. Eine Vervollständigung der fehlenden Experimente nach dieser langen Zeitspanne und mit einer neuen Charge an Pelletierhilfsstoff erschien wenig sinnvoll und wurde deshalb nicht durchgeführt.

### 3.9.2 Ergebnisse und Diskussion

Ein Vorteil der Formulierungen mit GP-911 als Pelletierhilfsstoff, die in Kapitel 3.7 erörterte höhere Robustheit in Bezug auf den nutzbaren Extrudatfeuchtebereich, zeigte sich auch bei den vorliegenden Experimenten. Mit allen Mischungen wurden hochwertige Pellets über einen breiten Extrudatfeuchtebereich erhalten. Mit der Mischung C30/L70 konnten Extrudate über einen Extrudatfeuchtebereich von 79 bis 213%, entsprechend einer korrigierten Nennstromstärke von 5,22 bis 1,25%, erhalten werden, die sich zu pelletähnlichen Agglomeraten ausrunden ließen. Im Extrudatfeuchtebereich von 93 bis 160% konnten Pellets mit einem Seitenverhältnis kleiner gleich 1,1 hergestellt werden. Das bedeutet, dass über einen Feuchtebereich von 67% hochwertige Pellets erhalten wurden. Dieser bedeutende Vorteil erwies sich im Hinblick auf die Interpretation der erhaltenen Werte als nachteilig, da die Änderungen der Pelleteigenschaften über den untersuchten Extrudatfeuchtebereich nur gering ausfallen. Dies spricht für die hohe Robustheit des Herstellprozesses und die hohe Qualität der erhaltenen Pellets. Bei der Auswertung der Ergebnisse wurde deshalb nur versucht, einen Trend zu ermitteln, an welchem Wert für die korrigierte Nennstromstärkenaufnahme die Mehrzahl der abhängigen Variablen (Seitenverhältnis, geometrische Standardabweichung, mittlerer gewogener geometrischer Durchmesser

und mittlerer Feretdurchmesser) ihren Optimalwerten entgegenstreben. Der aufgrund eingeschränkter Materialressourcen begrenzte Versuchsraum erschwerte die Auswertung zusätzlich.

### 3.9.2.1 Mischung C20/L80

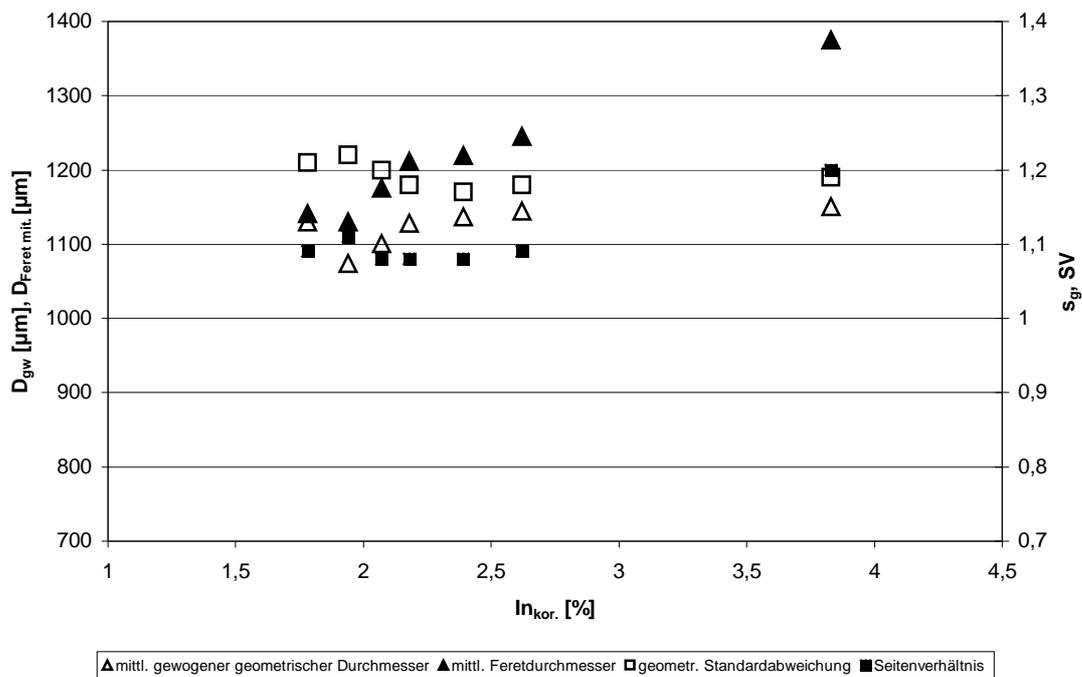


Bild 3.16: Graphische Darstellung der erhaltenen Ergebnisse für Mischung C20/L80

Für die Mischung C20/L80 ergibt sich ein Optimum für eine korrigierte Nennstromstärkenaufnahme von 2,5%. Die Werte für Seitenverhältnis und geometrische Standardabweichung weisen ein Minimum auf und die Werte von mittlerem gewogenem geometrischen Durchmesser und mittlerem Feretdurchmesser liegen im akzeptablen Bereich.

### 3.9.2.2 Mischung C30/L70

Bei der Mischung C30/L70 liegt der ermittelte optimale Bereich mit 2,5 bis 2,7% korrigierte Nennstromstärkenaufnahme zu etwas höheren Werten hin verschoben. Alle Werte der abhängigen Variablen weisen akzeptable Werte auf. Der Wert für den mittleren Feretdurchmesser liegt mit etwa  $1150\mu m$  im mittleren Bereich. Es ist bei allen Mischungen auffällig, dass die Pelletdurchmesser von Bereichen hoher Extrudatfeuchte hin zu Bereichen geringerer Extrudatfeuchte ansteigen. Dies mag in einem stärker

ausgeprägten Schrumpfungprozess der Pellets bei höheren Extrudatfeuchten während des Trocknungsprozesses begründet sein. Das Seitenverhältnis bleibt in diesen Bereichen relativ unverändert. In Bereichen sehr geringer Extrudatfeuchte runden die Pellets nicht mehr optimal aus, und es bilden sich vorwiegend längliche Vorläuferstufen, die einen höheren Pelletdurchmesser bedingen. Dieser Prozess geht einher mit einem ansteigenden Seitenverhältnis. Es ist weiterhin ersichtlich, dass der mittlere Feretdurchmesser die auftretenden Änderungen wesentlich sensitiver wiedergibt als der mittlere gewogene geometrische Durchmesser.

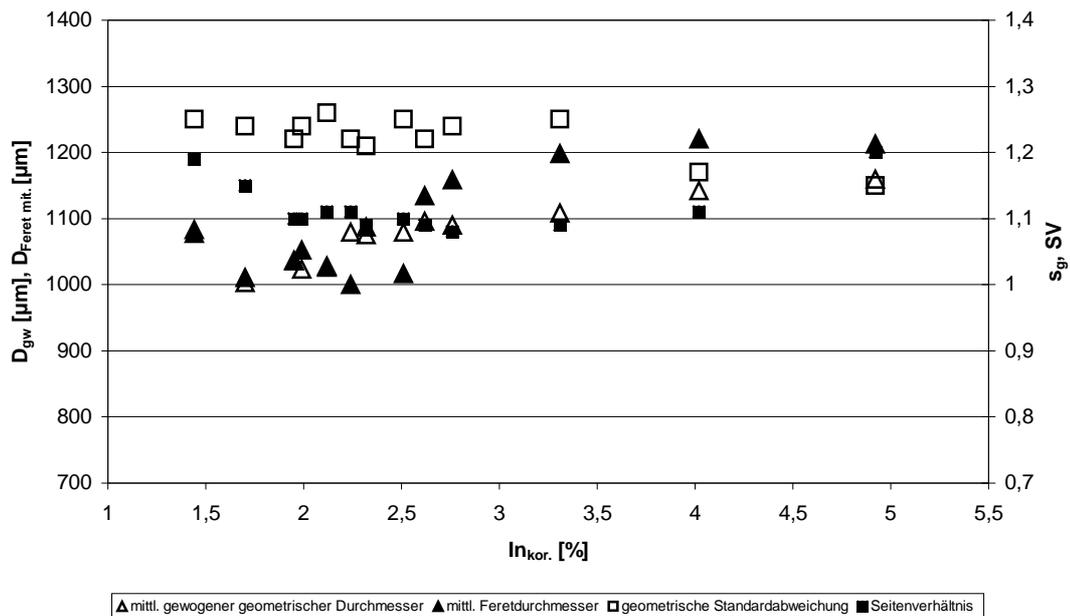


Bild 3.17: Graphische Darstellung der erhaltenen Ergebnisse für Mischung C30/L70

### 3.9.2.3 Mischung C20/D80

Der optimale Bereich der korrigierten Nennstromstärkenaufnahme für Mischung C20/D80 liegt bei 2,3 bis 2,5%. Das Seitenverhältnis weist ein Minimum und alle anderen Variablen weisen akzeptable Werte auf.

### 3.9.2.4 Mischung C30/D70

Eine Auswertung von Mischung C30/D70 ist wegen des aufgetretenen Materialmangels nicht möglich, da nur Werte für den Bereich hoher Extrudatfeuchten vorliegen. In diesem Bereich konnten hochwertige Pellets erhalten werden. Basierend auf den vorliegenden Ergebnissen der anderen drei Mischungen soll die Hypothese aufgestellt

werden, dass auch bei einer korrigierten Nennstromstärkenaufnahme von 2,5% hochwertige Pellets erhalten werden.

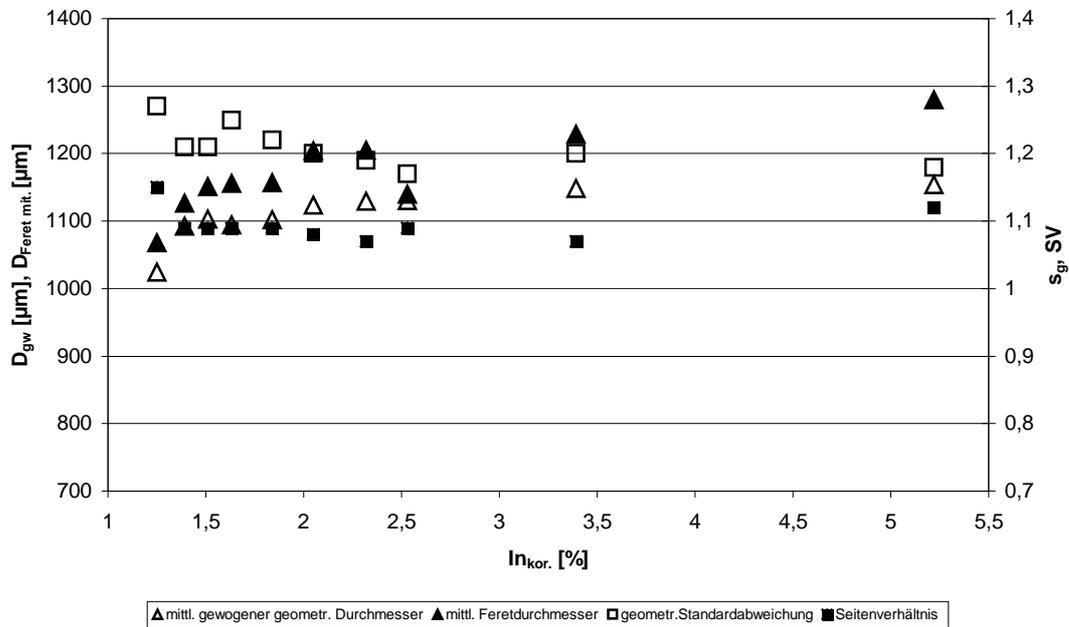


Bild 3.18: Graphische Darstellung der erhaltenen Ergebnisse für Mischung C20/D80

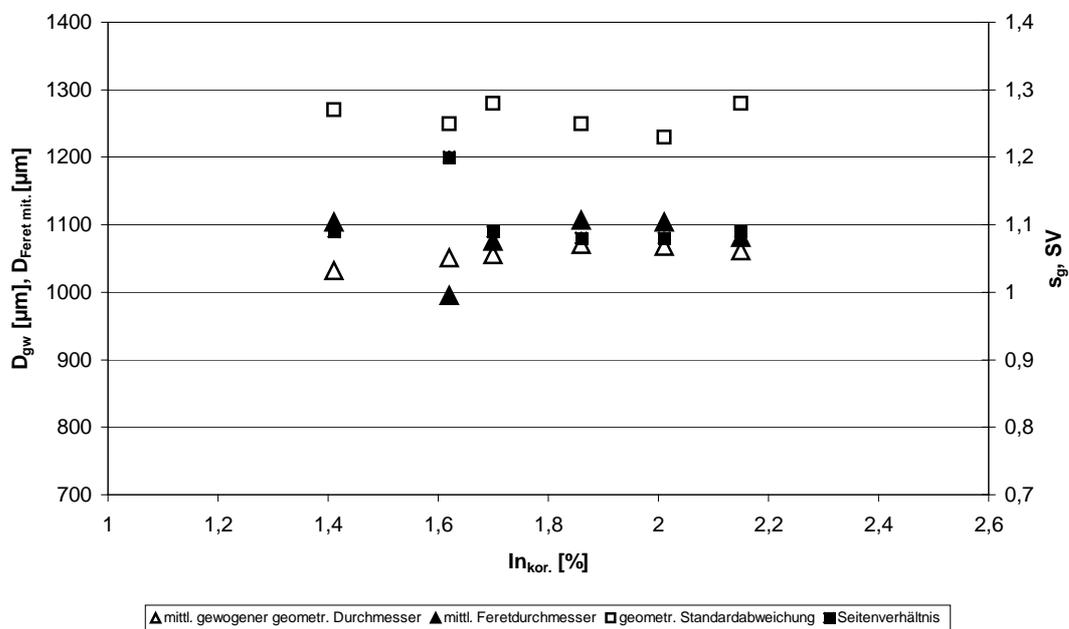


Bild 3.19: Graphische Darstellung der erhaltenen Ergebnisse für Mischung C30/D70

Die erhaltenen Ergebnisse zeigen, dass es für die drei auswertbaren Mischungen möglich ist, eine korrigierte Nennstromstärkenaufnahme zu definieren, bei der Extrudate erhalten werden, die sich zu hochwertigen Pellets ausrunden lassen. Dieser Bereich der korrigierten Nennstromstärkenaufnahme soll mit  $2,5 \pm 0,2\%$  definiert werden und für weitere Experimente als Grundlage genutzt werden. Es hat sich gezeigt, dass sowohl die Änderung des Anteils an Pelletierhilfsstoff in der Formulierung im untersuchten Bereich als auch die Art des Füllstoffes den Bereich der optimalen korrigierten Nennstromstärkenaufnahme zur Herstellung hochwertiger Pellets nur marginal verändern. In Bild 3.20 ist erkennbar, dass die optimalen Extrudatfeuchten der verschiedenen Mischungen hingegen variieren.

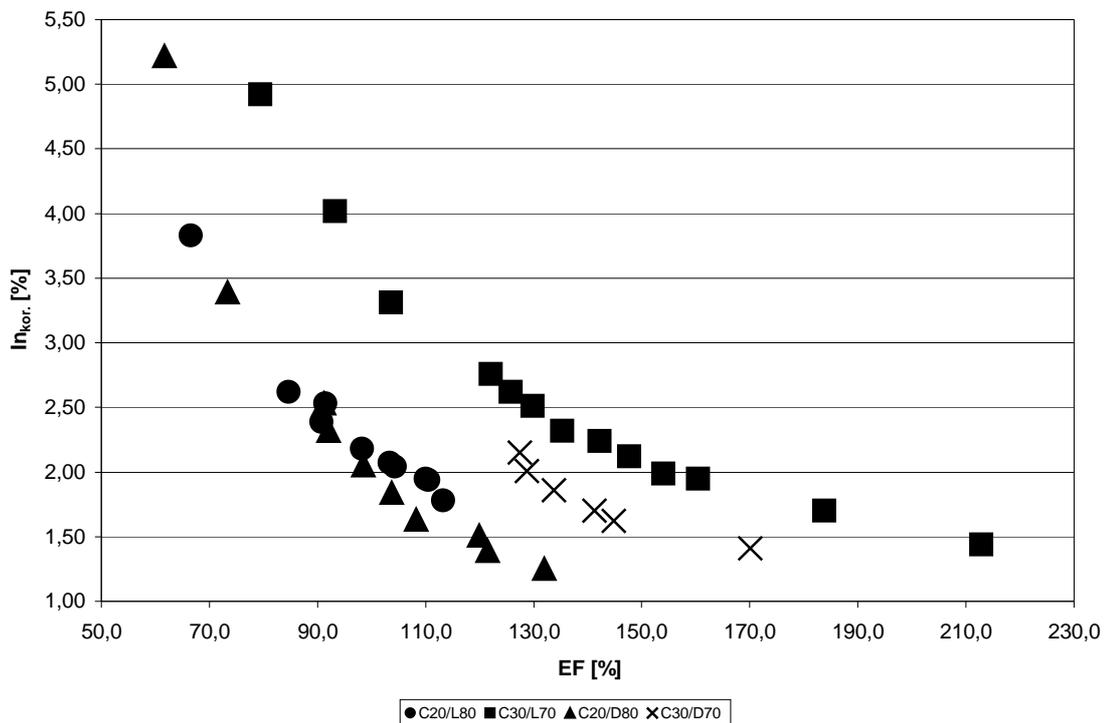


Bild 3.20: Übersicht der korrigierten Nennstromstärkenaufnahme in Abhängigkeit von der Extrudatfeuchte

Es ist deutlich ersichtlich, dass unabhängig vom Füllstoff die Mischungen mit einem Anteil von 30% Pelletierhilfsstoff eine etwa 40% höhere Extrudatfeuchte benötigen. Der Einfluss der Füllstoffe auf die benötigte Extrudatfeuchte ist eher gering, wobei ein Trend zu einer geringeren Extrudatfeuchte mit dem wasserunlöslichen Dicalciumphosphatdihydrat zu beobachten ist. Diese Beobachtung steht im Widerspruch zu der gängigen Meinung, dass ein wasserlöslicher Stoff zur Erhöhung des Flüssigkeitssättigungsgrades des Systems beiträgt, was zu einem geringeren Flüssigkeitsbedarf bei Anwesenheit wasserlöslicher Stoffe führen soll. Somit wäre ein

geringerer Extrudatfeuchtebedarf für die Mischungen mit  $\alpha$ -Lactosemonohydrat erwartet worden. Im vorliegenden Fall scheinen andere Einflussgrößen, wie Teilchengröße oder rheologische Eigenschaften des Extrudates, diesen Effekt zu überlagern.

Bei der Bestimmung der Extrudatfeuchte von Formulierungen mit Dicalciumphosphatdihydrat muss beachtet werden, dass dieses ab Temperaturen von circa 35°C Hydratwasser abgibt. Dadurch kommt es bei der Bestimmung der Extrudatfeuchte mittels Ermittlung des Trocknungsverlustes über 24 Stunden zu systematisch zu hohen Werten. Dieser Umstand musste toleriert werden, da keine anderen Analysemethoden zur Verfügung standen. Da eine quantitative Abgabe des Hydratwassers bei der Bestimmung nicht vorausgesetzt werden konnte, waren Korrekturen der erhaltenen Ergebnisse auf rechnerischem Weg nicht angezeigt.

## 3.10 Optimierung einer Formulierung

### 3.10.1 Zielstellung und Durchführung

Unter Nutzung eines Mischungsversuchsplans mit Restriktionen sollte eine Formulierung bestehend aus Theophyllinmonohydrat,  $\kappa$ -Carrageenan und Dicalciumphosphatdihydrat hinsichtlich der Qualität und dem Freisetzungsprofil der daraus hergestellten Pellets optimiert werden.

Mittels Statistica<sup>®</sup> (Version 6.0, Stat Soft, United States) wurde ein Mischungsversuchsplan mit Restriktionen aufgestellt (Tabelle 3.22 und Tabelle 3.23). Der Anteil an Theophyllinmonohydrat in den Formulierungen wurde auf einen Bereich von 20-80% begrenzt, um Formulierungen mit sinnvollen Arzneistoffgehalten zu ermöglichen. Es wurden durch diese Auswahl sowohl normaldosierte Formulierungen, worunter Formulierungen mit 50% Wirkstoffanteil verstanden werden sollen, als auch hochdosierte Formulierungen in den Versuchsraum aufgenommen, was einen größtmöglichen Bezug zur praktischen Anwendung ermöglichte. In der vorliegenden Formulierung wurde anstelle des in den vorhergehenden Versuchen benutzten Theophyllinanhydrates das Theophyllinmonohydrat benutzt, da sich gezeigt hatte, dass sich dieses wesentlich besser extrudieren lässt. Der Anteil an GP-911 in den Formulierungen wurde auf einen Bereich von 10-25% begrenzt. Dies ermöglichte einerseits sparsamen Umgang mit dem teuren Pelletierhilfsstoff und andererseits hohe Arzneistoffdosierungen. In Vorversuchen war überprüft worden, dass sich auch mit einem Anteil von nur 10% Pelletierhilfsstoff Pellets herstellen lassen, um die Auswertbarkeit des Versuchsplanes nicht zu gefährden. Ein geringer Anteil an Pelletierhilfsstoff war auch in Bezug auf eine möglichst schnelle Freisetzung des inkorporierten Arzneistoffes erwünscht. Bild 3.21 gibt einen anschaulichen Überblick über den Versuchsraum. Am Zentralpunkt 11C(2) wurden drei Wiederholungen, an den Punkten 2V und 9C(1) jeweils eine Wiederholung durchgeführt, um die Abschätzung der Fehlervariabilität und damit die statistische Absicherung zu verbessern. Alle Experimente wurden in randomisierter Reihenfolge durchgeführt.

Tabelle 3.22: Vorgegebene Restriktionen für die Faktoren Theophyllinmonohydrat und Gelcarin<sup>®</sup> GP-911 NF

Rezepturbestandteil	Mindestanteil	Maximalanteil
Theophyllinmonohydrat	20%	80%
Gelcarin <sup>®</sup> GP-911 NF	10%	25%

Tabelle 3.23: Übersicht über die einzelnen Experimente des Mischungsversuchsplans (V: Eckpunkt; C: Zentroid)

Experiment	Theophyllinmonohydrat	Gelcarin® GP-911	DICAFOS® C92-14
1 V	0,800	0,200	0,000
2 V	0,200	0,100	0,700
3 V	0,800	0,100	0,100
4 V	0,750	0,250	0,000
5 V	0,200	0,250	0,550
6 C(1)	0,775	0,225	0,000
7 C(1)	0,200	0,175	0,625
8 C(1)	0,800	0,150	0,050
9 C(1)	0,500	0,100	0,400
10 C(1)	0,475	0,250	0,275
11 C(2)	0,550	0,180	0,270

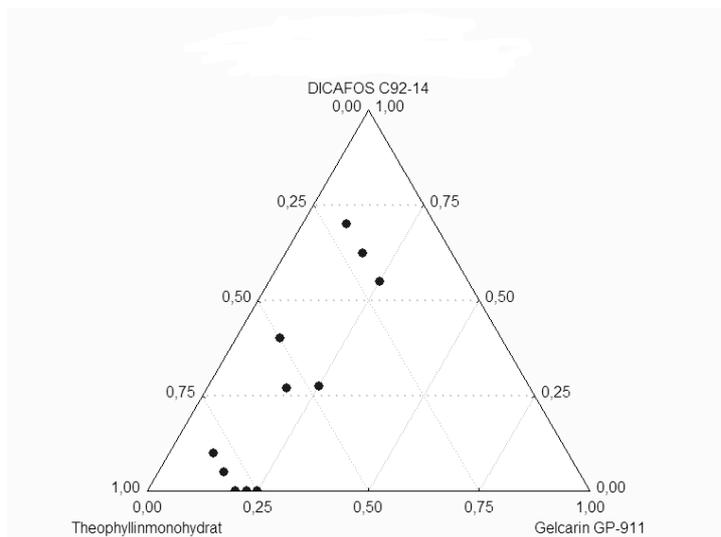


Bild 3.21: Scatterplot des von den Experimenten abgedeckten Versuchsraums

Alle Formulierungen wurden mit gereinigtem Wasser als Granulierflüssigkeit unter Standardbedingungen extrudiert. Um einen Vergleich der einzelnen Formulierungen zu ermöglichen, wurden alle Formulierungen bei einer korrigierten Nennstromstärkenaufnahme von 2,5 +/- 0,2% extrudiert und die Ausgangsfeuchte der

Mischungen bei der Berechnung der Pulverdosierrate berücksichtigt. Die gewählte korrigierte Nennstromstärkenaufnahme hatte sich in Kapitel 3.9 als optimaler Wert zur Herstellung hochwertiger Pellets aus verschiedenen Formulierungen erwiesen. Auf dieser Basis wurde vorausgesetzt, dass auch die vorliegenden Formulierungen mit jeweils optimaler Extrudatfeuchte extrudiert wurden und die bestmöglichen Pellets aus jeder Formulierung erhalten wurden. Diese sollten dann untereinander verglichen werden. Die erhaltenen Extrudate wurden mit einer Beladung von 300g unter Standardbedingungen ausgerundet und getrocknet.

Die Qualität der Pellets wurde unter Nutzung der Standardanalysenverfahren anhand der abhängigen Variablen mittlerer gewogener geometrischer Durchmesser, geometrische Standardabweichung, mittlerer Feretdurchmesser, Seitenverhältnis, Ausbeute 710-1400 $\mu\text{m}$  und Ausbeute 1000-1400 $\mu\text{m}$  bestimmt. Dabei wurden eine möglichst geringe geometrische Standardabweichung, einhergehend mit einer engen Teilchengrößenverteilung, ein Seitenverhältnis kleiner gleich 1,1 und hohe Ausbeuten der jeweiligen Fraktionen als Optimum definiert. Bei den Durchmessern wurde als wünschenswertes Optimum ein Wert von 1000 $\mu\text{m}$ , entsprechend dem Durchmesser der einzelnen Öffnungen der Düsenplatte, festgesetzt. Diese Größe wurde vor dem Hintergrund gewählt, dass die Pellets unter Umständen in einer weiteren Versuchsreihe zu einer Pellettablette verpresst werden sollten. Die Pellets sollten den inkorporierten Arzneistoff möglichst schnell freisetzen. Deshalb wurden hohe Werte für die abhängigen Variablen Freisetzungsrates nach 5 bzw. 10min (FR 5min bzw. FR 10min) gefordert.

### 3.10.2 Ergebnisse und Diskussion

Alle durchgeführten Experimente konnten ausgewertet werden. Nachdem die erhaltenen Daten in das Programm Statistica<sup>®</sup> importiert wurden, wurde zuerst die optimale Modellfunktion für jede einzelne abhängige Variable mittels ANOVA ermittelt. In Statistica<sup>®</sup> stehen lineare, quadratische, speziell kubische und kubische Modellfunktionen zur Verfügung. Die umfangreichen Rohdaten finden sich in Kapitel 7.4.4. Die Auswahl der Modellfunktion erfolgte unter der Maßgabe, dass eine möglichst einfache Modellfunktion bevorzugt werden sollte. Zur Überprüfung der Güte der Anpassung wurden der F-Wert, die statistische Signifikanz (p-Niveau), das korrigierte Bestimmtheitsmaß ( $R^2$ ) und der Fehler der Anpassung (lack of fit) betrachtet. Es wurde die Modellfunktion gewählt, die eine möglichst gute statistische Signifikanz (p-Niveau  $< 0,05$ ) und ein möglichst hohes korrigiertes Bestimmtheitsmaß aufwies. Der Fehler der Anpassung, bei dem die Variabilität der Residuen nach der Anpassung gegen die Schätzung des reinen Fehlers getestet wird, durfte für die gewählte Modellfunktion nicht signifikant sein. Ein signifikanter Fehler der Anpassung hätte bedeutet, dass es weitere signifikante Unterschiede gibt, die vom gewählten Modell nicht erfasst wurden.

In diesem Fall musste trotz guter Werte für statistische Signifikanz und korrigiertes Bestimmtheitsmaß eine andere Modellfunktion gewählt werden. Unterschieden sich zwei Modellfunktionen nur marginal in der Güte der Anpassung, wurde die einfachere Modellfunktion bevorzugt. Zusätzlich wurden zur Prüfung auf Plausibilität die Residuen auf Normalverteilung und Ausreißer überprüft und die graphische Darstellung der Prognosewerte, für die jeweils gewählte Modellfunktion, aufgetragen gegen die beobachteten Werte betrachtet, wie beispielhaft in Bild 3.22 für den mittleren gewogenen Durchmesser dargestellt. Die Ergebnisse der Modellanpassung für die abhängigen Variablen sind Tabelle 3.24 zu entnehmen.

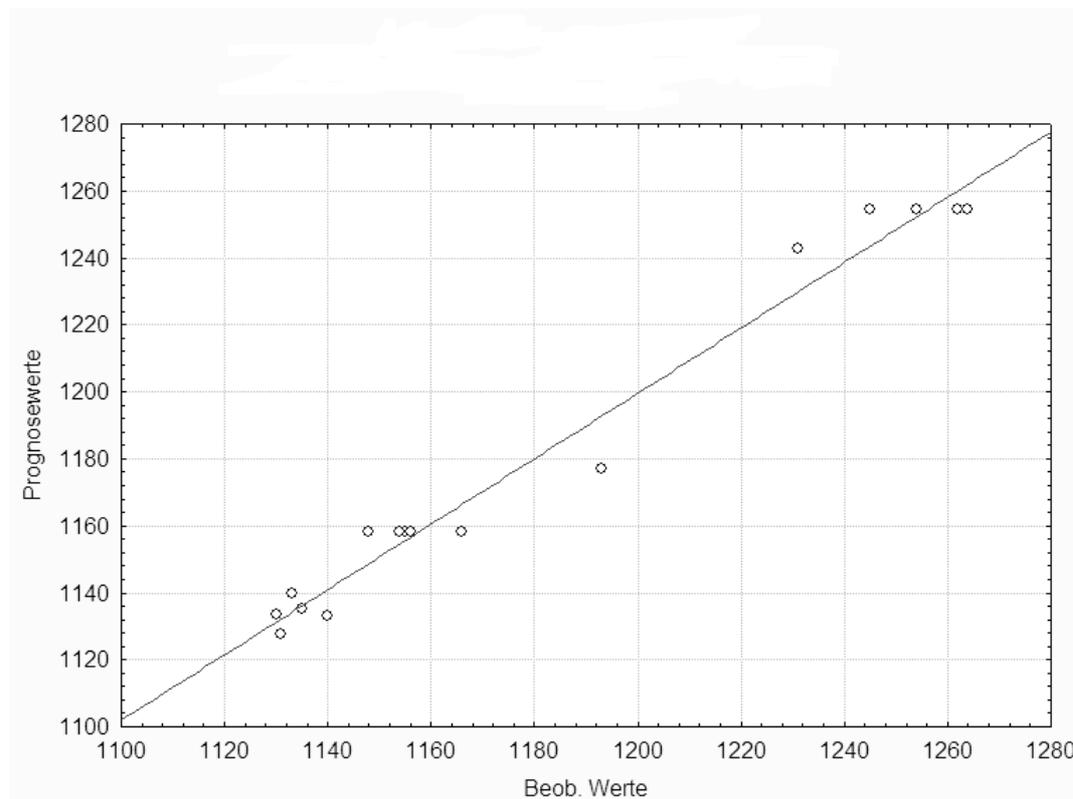


Bild 3.22: Darstellung Prognosewerte gegen beobachtete Werte für die Variable  $D_{gw}$  (Modell quadratisch)

Die hohe Robustheit des Herstellprozesses bei Verwendung von GP-911 als Pelletierhilfsstoff zeigte sich auch bei den vorliegenden Versuchen. Mit allen Formulierungen wurden hochwertige Pellets erhalten. Dies erschwerte die Auswertung des Mischungsversuchsplanes erheblich, da aufgrund der geringen Unterschiede in den Pelleteigenschaften die Modellanpassung für viele abhängige Variablen nur schwach signifikante oder nicht signifikante Ergebnisse lieferte. So konnten die wichtigen Qualitätsparameter Seitenverhältnis und geometrische Standardabweichung für die weitere Auswertung nicht herangezogen werden. Dadurch wurde die Aussagekraft des Versuchsplans massiv vermindert. Von den übrigen abhängigen Variablen wurden für die weiteren Auswertungen der mittlere gewogene geometrische Durchmesser, die Ausbeute von 710-1400  $\mu\text{m}$  und die Freisetzungsrate nach 5 Minuten gewählt, da diese

im Vergleich zu mittlerem Feretdurchmesser, Ausbeute 1000-1400 $\mu\text{m}$  und Freisetzungsrates nach 10 Minuten die bessere Modellanpassung aufwies. Bei den separaten Anpassungen einer abhängigen Variablen wird zu Vergleichszwecken auch die Freisetzungsrates nach 10 Minuten betrachtet.

Tabelle 3.24: Übersicht der für die abhängigen Variablen mittels ANOVA ermittelten Modellfunktionen

Abhängige Variable	Modell	p	R <sup>2</sup> korr.
D <sub>gw</sub>	quadratisch	0,001241	0,964
S <sub>g</sub>	kubisch	0,125568	0,657
D <sub>Feret mit.</sub>	quadratisch	0,017721	0,912
SV	speziell kubisch	0,143542	0,051
Ausbeute (710-1400 $\mu\text{m}$ )	quadratisch	0,000480	0,946
Ausbeute (1000-1400 $\mu\text{m}$ )	quadratisch	0,000115	0,929
FR 10min	speziell kubisch	0,018763	0,797
FR 5min	linear	0,000000	0,882

Zur weiteren Auswertung mussten Erwünschtheitsprofile erstellt werden. Dies kann entweder einzeln für eine abhängige Variable oder gleichzeitig für mehrere abhängige Variablen erfolgen. Bei der Erstellung von Erwünschtheitsprofilen werden Werten der abhängigen Variablen, die aus den tatsächlich gemessenen Daten gewählt werden, definierte Erwünschtheiten zugeordnet. Die Erwünschtheit kann die Werte 0,0 (niedrige Erwünschtheit), 0,5 (mittlere Erwünschtheit) und 1,0 (hohe Erwünschtheit) annehmen. Pro abhängiger Variable können drei Werte definiert werden. Die Berechnung der Erwünschtheitsprofile erfolgte unter den programmseitig definierten Vorgaben, dass die optimale Erwünschtheit auf exakten Gitterpunkten berechnet wurde und dass die Faktoren bei den Berechnungen der jeweils anderen Faktoren auf ihren Optimalwert gesetzt wurden. Für jeden Faktor wurden jeweils 10 Gitterpunkte definiert, um den Rechenaufwand in vertretbaren Größen zu halten.

Im Folgenden sind die Vorgaben zur Erstellung der Erwünschtheitsprofile (Tabelle 3.25) und die ermittelten optimalen Rezepturen mit der Angabe der erreichten Erwünschtheit (Tabelle 3.26) für die separate Anpassung jeweils einer abhängigen Variablen wiedergegeben. Die ausführlichen Daten finden sich im Anhang (Kapitel 7.4.4).

Tabelle 3.25: Vorgaben zur Bestimmung der Erwünschtheitsprofile für die separate Anpassung verschiedener abhängiger Variablen

Abhängige Variable	Wert	Erwünschtheit	Wert	Erwünschtheit	Wert	Erwünschtheit
FR 5min [%]	34,2	0,0	50,3	0,5	66,3	1,0
FR 10min [%]	71,2	0,0	84,9	0,5	98,6	1,0
D <sub>gw</sub> [μm]	1130	1,0	1197	0,5	1264	1,0
Ausbeute (710-1400μm) [%]	77,39	0,0	87,50	0,5	97,60	1,0

Tabelle 3.26: Ermittelte optimale Rezepturen unter Angabe des verwendeten Modells und der erzielten Erwünschtheit für die separate Anpassung verschiedener abhängiger Variablen

Abhängige Variable	Modell	Theophyllin-	Gelcarin <sup>®</sup>	DICAFOS <sup>®</sup>	Erzielte
		monohydrat	GP-911 NF	C92-14	
FR 5min [%]	linear	0,2	0,1	0,7	0,86
	spez.				
FR 10min [%]	kubisch	0,8	0,3	0	1,0
D <sub>gw</sub> [μm]	quadratisch	0,251	0,250	0,499	1,0
Ausbeute (710-1400μm) [%]	quadratisch	0,264	0,250	0,486	1,0

Beim Vergleich der ermittelten optimalen Rezepturen für die Anpassung der abhängigen Variablen FR 5min und FR 10min wird deutlich, wie groß der Einfluss der Rohdaten ist und welche Bedeutung der Auswahl der richtigen Variablen zukommt. Nach einer Freisetzungsdauer von 5 min hat der schlecht wasserlösliche Arzneistoff noch nicht genügend Zeit gehabt, vollständig in Lösung zu gehen, was besonders bei den hoch dosierten Formulierungen in Erscheinung tritt. Dies ermöglicht eine bessere Differenzierung der Formulierungen untereinander, bedingt aber andererseits, dass eine Formulierung mit dem geringsten Arzneistoffgehalt als optimal ermittelt wird. Betrachtet man hingegen die Freisetzungsraten nach 10 Minuten, wird die Differenzierung deutlicher schwieriger, was sich auch an der schlechteren Modellanpassung widerspiegelt. Aufgrund der längeren Freisetzungsdauer konnte der Arzneistoff auch in den höher dosierten Formulierungen in größerem Umfang in Lösung gehen. Die jetzt als optimal ermittelte Formulierung enthält den höchst möglichen Arzneistoffanteil. Somit sind die erhaltenen Ergebnisse konträr, obwohl man die gleiche abhängige Variable nur zu verschiedenen Zeiten betrachtet hat. Die Interpretation der Ergebnisse sollte also immer unter Vorbehalt und mit Sachkenntnis

erfolgen. Ferner wird ersichtlich, welche wichtiger Funktion der optimalen Versuchsplanung im Voraus zukommt. Angemerkt werden muss auch, dass die verschiedenen Optionen seitens des Programms bei der Berechnung der Erwünschtheitsprofile maßgeblichen Einfluss auf die Ergebnisse haben.

Die ermittelten optimalen Rezepturen für die Anpassung der abhängigen Variablen  $D_{gw}$  und Ausbeute 710-1400 $\mu$ m ergeben ähnliche optimale Formulierungen. Zum Erwünschtheitsprofil für die abhängige Variable  $D_{gw}$  muss angemerkt werden, dass der als Optimum definierte Wert von 1000 $\mu$ m nicht zur Anwendung kommen konnte, da dieser in den gemessenen Daten nicht enthalten ist. Eine Extrapolation außerhalb des durch Messergebnisse gesicherten Wertebereich ist nicht statthaft. Somit musste als optimaler Wert der niedrigste gemessene Wert für den mittleren gewogenen geometrischen Durchmesser bei den Einzelexperimenten definiert werden. Beachtlich ist die hohe Güte der Anpassung mit Erwünschtheitswerten von 1,0. Diese ist zum Teil in der Auswahl der Definition der Erwünschtheit der einzelnen abhängigen Variablen begründet, bei der auch dem mittleren gemessenen Wert eine Erwünschtheit von 0,5 zugeordnet wurde. Dies entspricht der programmseitigen Vorgabe. Hätte man nur dem optimalen Wert die Erwünschtheit 1,0 zugeordnet, wären die erzielten Erwünschtheiten deutlich niedriger ausgefallen.

Ziel der durchgeführten Experimente war die Ermittlung einer optimalen Rezeptur mittels gleichzeitiger Anpassung möglichst vieler abhängiger Variablen, um eine Optimierung sowohl hinsichtlich verschiedener Pelleteigenschaften, wie Durchmesser, Teilchengrößenverteilung oder Seitenverhältnis, als auch der Freisetzungsrates zu erreichen. Aufgrund der in den vorigen Absätzen diskutierten Ergebnisse standen für eine gleichzeitige Anpassung letztendlich nur die drei abhängigen Variablen  $D_{gw}$ , Ausbeute 710-1400 $\mu$ m und Freisetzungsrates nach 5 Minuten zur Verfügung.

Bei der gemeinsamen Anpassung der drei abhängigen Variablen muss beachtet werden, dass das Programm nur die Auswahl einer Modellfunktion zulässt. Dies bedeutet, dass optimale Ergebnisse nur erhalten werden, wenn allen abhängigen Variablen die gleiche Modellfunktion zugrunde liegt, was in der Praxis eher selten auftreten dürfte. Im vorliegenden Fall musste die quadratische Modellfunktion, welche die optimale Anpassung der abhängigen Variablen  $D_{gw}$  und Ausbeute 710-1400 $\mu$ m erlaubt, zur Anwendung kommen, obwohl die abhängige Variable FR 5min eine lineare Modellfunktion erfordert hätte.

Somit sollten die erhaltenen Ergebnisse des Erwünschtheitsprofils (Tabelle 3.27; Tabelle 3.28; Bild 3.23) nur als Trend gewertet werden. Ersichtlich wird dies auch an der erzielten Erwünschtheit von 0,75, die deutlich niedriger ausfällt als bei den separaten Anpassungen der abhängigen Variablen. Es ist somit mit den erhaltenen Daten und unter den gewählten Vorgaben nur eine ausreichende Anpassung möglich, wünschenswert wäre eine erzielte Erwünschtheit von 0,9 oder größer gewesen. Die

ermittelte optimale Formulierung (Tabelle 3.28) wurde als Grundlage für weitere Versuchspläne benutzt.

Tabelle 3.27: Vorgaben zur Bestimmung des Erwünschtheitsprofils für die gleichzeitige Anpassung von drei abhängigen Variablen (Modell: quadratisch)

Abhängige Variable	Wert	Erwünschtheit		Erwünschtheit		Erwünschtheit	
		Wert	Erwünschtheit	Wert	Erwünschtheit	Wert	Erwünschtheit
$D_{gw}$ [ $\mu\text{m}$ ]	1130	1,0	1197	0,5	1264	0,0	
Ausbeute (710-1000 $\mu\text{m}$ ) [%]	77,39	0,0	87,50	0,5	97,60	1,0	
FR 5min [%]	34,2	0,0	50,3	0,5	66,3	1,0	

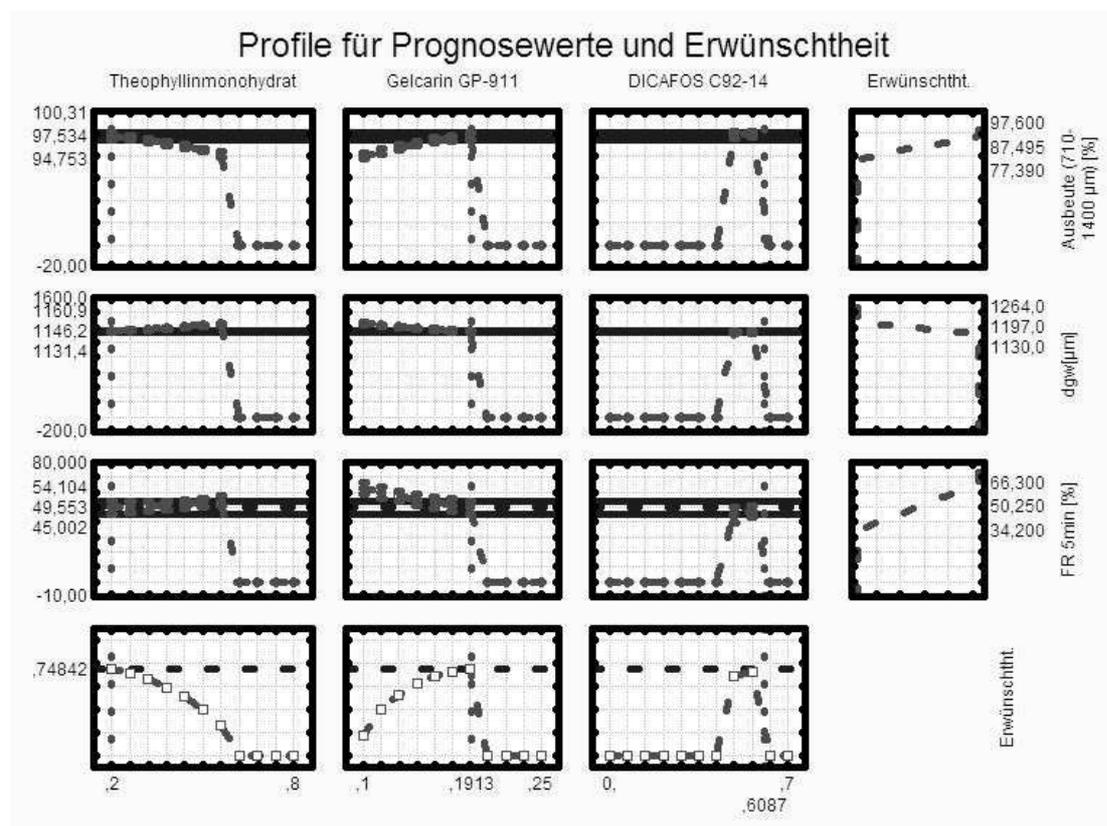


Bild 3.23: Erwünschtheitsprofil für die gleichzeitige Anpassung von drei abhängigen Variablen (Variablen: FR 5min,  $D_{gw}$ , Ausbeute (710-1400  $\mu\text{m}$ ); Modell: quadratisch)

*Tabelle 3.28: Ermittelte optimale Rezeptur bezogen auf das Erwünschtheitsprofil für die gleichzeitige Anpassung von drei abhängigen Variablen (Modell: quadratisch; erzielte Erwünschtheit 0,75)*

<b>Rezepturbestandteil</b>	<b>Anteil</b>
Theophyllinmonohydrat	0,200
Gelcarin <sup>®</sup> GP-911 NF	0,191
DICAFOS <sup>®</sup> C92-14	0,609

Es soll an dieser Stelle festgehalten werden, dass im Rahmen der durchgeführten Experimente die Herstellung von hochwertigen Pellets mit einer Arzneistoffbeladung von 80% möglich war. Somit eignet sich  $\kappa$ -Carrageenan auch als Pelletierhilfsstoff für hochdosierte Pelletformulierungen, was einen weiteren Vorteil neben der bereits erwähnten Robustheit darstellt.

#### 3.10.2.1 Einfluss auf die Extrudatfeuchte

Betrachtet man den Einfluss der einzelnen Bestandteile der Formulierung auf die benötigte Extrudatfeuchte (Bild 3.24) erkennt man, dass  $\kappa$ -Carrageenan einen deutlichen Einfluss ausübt, während der Einfluss von Arzneistoff und Füllstoff eher gering ist. Mit zunehmendem Anteil von  $\kappa$ -Carrageenan in den Formulierungen steigt die benötigte Extrudatfeuchte beträchtlich, unter der Voraussetzung der gleichen korrigierten Nennstromstärkenaufnahme während des Extrudierens. Diese Beobachtung entspricht den Ergebnissen aus vorhergehenden Experimenten.

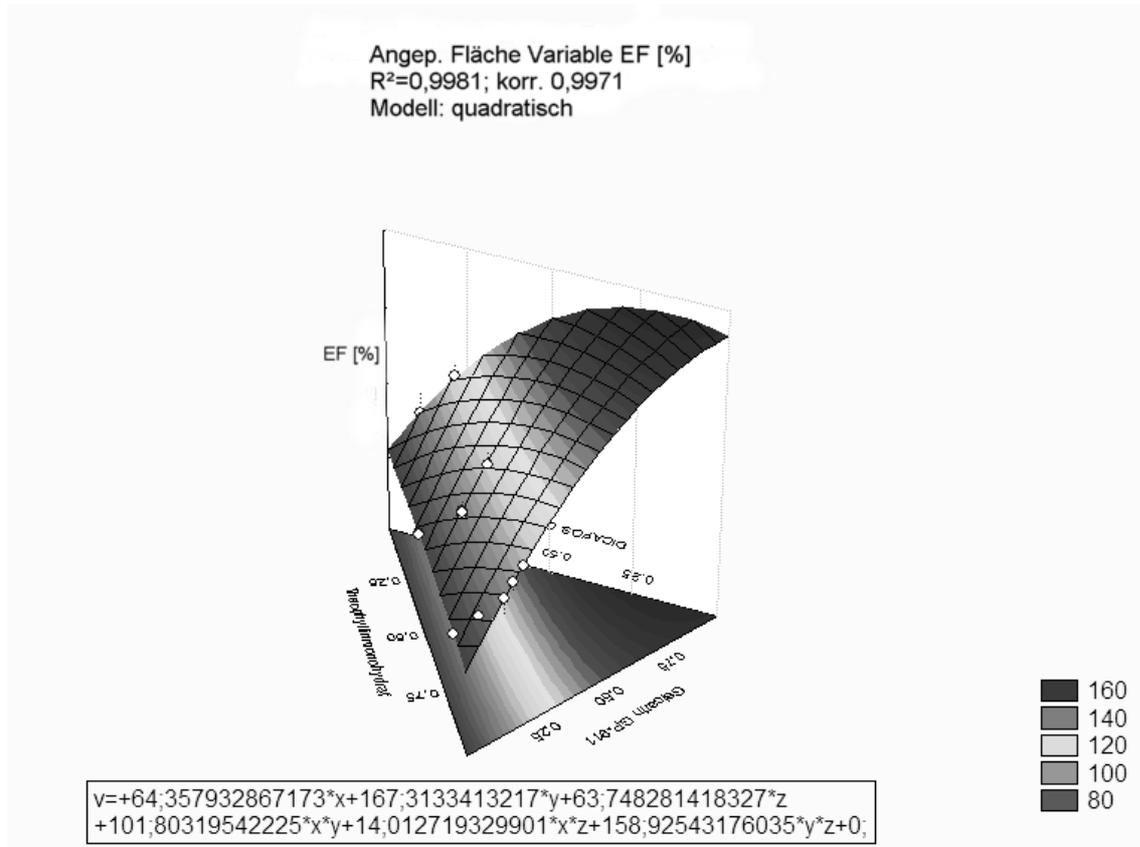


Bild 3.24: Angepasste Fläche und ermittelte Funktion (Variable: EF; Modell: quadratisch)

## **3.11 Xanthinderivate: Einfluss der Löslichkeiten der Arzneistoffe**

### **3.11.1 Zielstellung und Durchführung**

In den folgenden Experimenten sollte der Einfluss der Löslichkeit von verschiedenen Arzneistoffen auf die Extrudierbarkeit mit  $\kappa$ -Carrageenan als Pelletierhilfsstoff und die Auswirkungen auf die benötigte Extrudatfeuchte untersucht werden. Einerseits war zu überprüfen, ob ein linearer Zusammenhang zwischen Wasserlöslichkeit und benötigter Extrudatfeuchte beim Extrudieren, wie von Hileman für verschiedene Xanthinderivate und zwei modifizierte mikrokristalline Cellulosen beschrieben (HILEMAN ET AL. 1997), für Formulierungen mit  $\kappa$ -Carrageenan als Pelletierhilfsstoff gefunden werden kann. Andererseits soll der Frage nachgegangen werden, ob die Herstellung von qualitativ hochwertigen Pellets unter Nutzung einer vorgegebenen korrigierten Nennstromstärkenaufnahme auch für Formulierungen mit verschiedenen Arzneistoffen möglich ist. In vorhergehenden Versuchen (siehe Kapitel 3.7) hatte sich gezeigt, dass der Typ des verwendeten Füllstoffs nur geringen Einfluss, bei gleicher korrigierter Nennstromstärkenaufnahme, auf die Extrudierbarkeit und die benötigte Extrudatfeuchte hat. Nun sollte dieser Sachverhalt auch für unterschiedliche Arzneistoffe untersucht und überprüft werden, ob die hohe Robustheit des Herstellprozesses bei Nutzung von  $\kappa$ -Carrageenan auch in Bezug auf verschiedene Arzneistoffe gültig ist. Um den Einfluss der Löslichkeit möglichst gezielt ermitteln zu können, wurden nur Xanthinderivate genutzt, für die in der Literatur eine erfolgreiche Anwendung bei einem ähnlichen Versuchsdesign beschrieben ist (HILEMAN ET AL. 1997). Dadurch sollte ein Einfluss der chemischen Grundstruktur möglichst konstant gehalten und Interaktionen zwischen Pelletierhilfsstoff und Arzneistoff verhindert werden. Es muss angemerkt werden, dass selbst die Unterschiede in der Struktur der untersuchten Xanthinderivate, die auch die Unterschiede in den Löslichkeiten bedingen, einen Einfluss auf eine mögliche Interaktion haben könnten. Ferner kann der Einfluss von unterschiedlichen Partikeleigenschaften der Arzneistoffe nicht eliminiert werden. Es wurden fünf Xanthinderivate mit unterschiedlicher Wasserlöslichkeit (siehe Tabelle 3.29) mit gereinigtem Wasser als Granulierflüssigkeit unter Standardbedingungen extrudiert.

*Tabelle 3.29: Übersicht über die ermittelten Sättigungslöslichkeiten der verwendeten Xanthinderivate (Medium: gereinigtes Wasser; Temperatur: 37°C)*

<b>Arzneistoff</b>	<b>Sättigungslöslichkeit [g/l] bei 37°C</b>
Coffein	35,8
Diprophyllin	190,8
Etofyllin	93,6
Theobromin	0,7
Theophyllinmonohydrat	12,2

Die korrigierte Nennstromstärkenaufnahme während der Extrusion wurde auf einen Wert von 2,5 +/- 0,2% eingeregelt, der in Kapitel 3.9 als optimaler Wert für die Herstellung hochwertiger Pellets ermittelt wurde. Zusätzlich wurde die Feuchte der Ausgangsmischung bei der Berechnung der Feststoffdosiertrate berücksichtigt, um den Einfluss der Löslichkeit der Arzneistoffe vergleichen zu können. Zur Anwendung kam die in Kapitel 3.10 als Optimum ermittelte Formulierung, die aus Praktikabilitätsgründen leicht modifiziert wurde (Tabelle 3.30). Durch Einsatz dieser Formulierung wurde dafür Sorge getragen, dass mit hoher Wahrscheinlichkeit für alle Arzneistoffe Pellets erhalten wurden, um die Auswertung der Experimente nicht zu gefährden. Die Ausrundung mit einer Beladung von 300 g und die Trocknung erfolgten unter Standardbedingungen.

*Tabelle 3.30: Übersicht über die für die Experimente benutzte Formulierung*

<b>Anteil [%]</b>	<b>Rezepturbestandteil</b>
20	Arzneistoff
20	Gelcarin® GP-911 NF
60	DICAFOS® C92-14

Die erhaltenen Pellets wurden den Standardanalysenmethoden unterzogen und zusätzlich die Freisetzungsprofile bestimmt.

Tabelle 3.31: Übersicht über die verwendeten Prozessparameter des Extrusionsprozesses

Arzneistoff	In <sub>kor.</sub> [%]	Q <sub>s</sub> [g/min]	Q <sub>l</sub> [g/min]
Coffein	2,21	35,76	28,05
Diprophyllin	2,22	35,76	35,07
Diprophyllin 1. Wdh	2,36	35,77	35,07
Diprophyllin 2.Wdh	2,41	35,78	35,06
Etofyllin	2,41	35,78	25,05
Etofyllin 1. Wdh	2,25	35,81	27,05
Theobromin	2,46	35,77	25,05
Theobromin 1. Wdh	2,24	35,76	28,05
Theophyllinmonohydrat	2,19	35,78	29,55

### 3.11.2 Ergebnisse und Diskussion

Es wurden mit allen Formulierungen hochwertige Pellets erhalten, wie die Ergebnisse in Tabelle 3.32, Tabelle 3.34 und Tabelle 3.35 belegen. Die Daten zeigen, dass mit den gewählten Versuchsbedingungen auch mit unterschiedlichen Arzneistoffen Pellets erhalten werden. Dies bestätigt erneut die hohe Robustheit des Herstellprozesses. Ferner hat sich der Ansatz einer definierten Vorgabe der korrigierten Nennstromstärkenaufnahme während des Extrudierprozesses für Formulierungen mit  $\kappa$ -Carrageenan als Pelletierhilfsstoff bewährt. Es ist somit möglich, ohne Kenntnis der benötigten Extrudatfeuchte hochwertige Pellets aus verschiedenen Formulierungen zu erhalten, indem die benötigte korrigierte Nennstromstärkenaufnahme vorgegeben wird. Dies vereinfacht und beschleunigt den Entwicklungsprozess von Pelletformulierungen mittels Feuchtextrusion erheblich und führt zu einer deutlichen Materialersparnis.

Ein gerichteter Einfluss der Wasserlöslichkeit der verwendeten Arzneistoffe auf die benötigte Extrudatfeuchte lässt sich unter den gewählten Versuchsbedingungen nicht erkennen (siehe Tabelle 3.33). Dies deutet daraufhin, dass andere Faktoren, wie Partikeleigenschaften oder die rheologischen Eigenschaften der während der Extrusion entstehenden Paste, maßgeblichen Einfluss auf die zur Extrusion benötigte Extrudatfeuchte haben. Auffällig ist, dass das am besten wasserlösliche Xanthinderivat Diprophyllin die höchste Extrudatfeuchte benötigt. Eigentlich wäre, wie auch schon im Kapitel 3.7 bezüglich der Füllstoffe erörtert, eine geringere Extrudatfeuchte erwartet worden, da das gelöste Diprophyllin zur Erhöhung des Flüssigkeitssättigungsgrades des Gesamtsystems beitragen sollte.

Tabelle 3.32: Übersicht über die mittels Siebanalyse ermittelten Ergebnisse

Arzneistoff	$D_{gw}$ [ $\mu\text{m}$ ]	$S_g$
Coffein	1167	1,11
Diprophyllin	1100	1,17
Diprophyllin 1. Wdh	1094	1,18
Diprophyllin 2.Wdh	1098	1,17
Etofyllin	1153	1,15
Etofyllin 1. Wdh	1159	1,14
Theobromin	1153	1,15
Theobromin 1. Wdh	1151	1,14
Theophyllinmonohydrat	1129	1,16

Tabelle 3.33: Übersicht über die ermittelten Extrudatfeuchten

Arzneistoff	EF [%]	s [%]	Vk [%]
Coffein	96,6	3,96	4,10
Diprophyllin	123,9	4,05	3,27
Diprophyllin 1. Wdh	118,5	4,19	3,53
Diprophyllin 2.Wdh	122,9	4,41	3,59
Etofyllin	94,9	1,68	1,77
Etofyllin 1. Wdh	90,6	2,18	2,41
Theobromin	95,8	0,85	0,88
Theobromin 1. Wdh	98,0	7,23	7,38
Theophyllinmonohydrat	109,0	2,99	2,74

Tabelle 3.34: Übersicht über die mittels Bildanalyse gewonnenen Ergebnisse

<b>Bildanalyse</b>			
<b>D<sub>Feret</sub> mit. [µm]</b>	<b>Mw</b>	<b>s [µm]</b>	<b>Vk [%]</b>
Coffein	1262	138	10,91
Diprophyllin	1141	113	9,94
Diprophyllin 1. Wdh	1134	119	10,52
Diprophyllin 2. Wdh	1130	117	10,32
Etofyllin	1207	123	10,20
Etofyllin 1. Wdh	1224	124	10,15
Theobromin	1231	124	10,08
Theobromin 1. Wdh	1197	138	11,50
Theophyllinmonohydrat	1138	117	10,32
<b>SV</b>	<b>MV</b>	<b>s</b>	<b>Vk [%]</b>
Coffein	1,10	0,06	5,26
Diprophyllin	1,10	0,06	5,27
Diprophyllin 1. Wdh	1,09	0,06	5,46
Diprophyllin 2. Wdh	1,09	0,06	5,36
Etofyllin	1,07	0,04	4,02
Etofyllin 1. Wdh	1,08	0,05	4,71
Theobromin	1,08	0,06	5,52
Theobromin 1. Wdh	1,08	0,10	9,07
Theophyllinmonohydrat	1,08	0,05	4,35

Bei Betrachtung der Freisetzungsraten der verschiedenen Formulierungen innerhalb der ersten 15 Minuten (Bild 3.25) wird ein Einfluss der Löslichkeiten der Wirkstoffe sichtbar. Die Freisetzungsraten zu vergleichbaren Zeitpunkten steigt mit zunehmender Wasserlöslichkeit des Arzneistoffes an.

Tabelle 3.35: Übersicht über die Ergebnisse der Gehaltsprüfungen

Arzneistoff	G <sub>p</sub> [%]	s [%]	Vk [%]
Coffein	18,88	0,32	1,68
Diprophyllin	18,05	0,43	2,37
Diprophyllin 1. Wdh	18,76	0,24	1,28
Diprophyllin 2.Wdh	18,73	0,85	4,54
Etofyllin	18,77	0,35	1,88
Etofyllin 1. Wdh	19,51	0,34	1,73
Theobromin	17,69	0,39	2,22
Theobromin 1. Wdh	18,92	0,60	3,18
Theophyllinmonohydrat	19,32	0,56	2,89

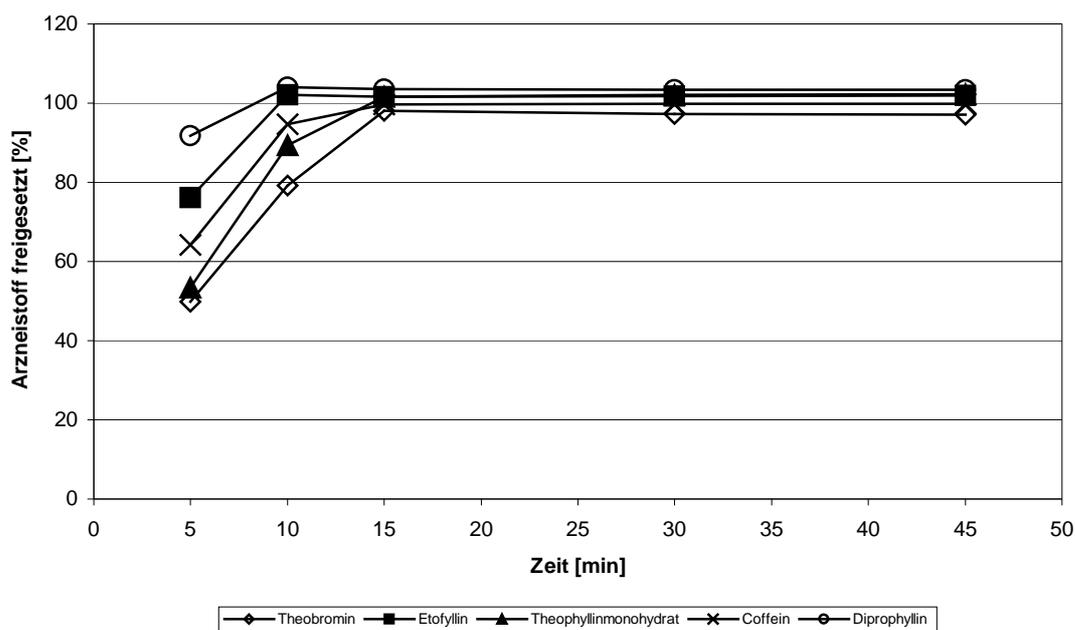


Bild 3.25: Graphische Darstellung der Freisetzungsprofile der verschiedenen Xanthinderivate (dargestellt sind Mittelwerte aus 6 Einzelbestimmungen; Fehlerbalken wurden aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht eingezeichnet)

## 3.12 Einfluss von Kaliumionen auf verschiedene Produkteigenschaften

### 3.12.1 Zielstellung und Durchführung

In der Literatur ist für den Gelbildungsmechanismus der Carrageenane ein Einfluss von Art und Konzentration der Gegenionen beschrieben (APPLICATION BULLETIN G-39). Mit Gegenionen werden die Kationen bezeichnet, die zur Salzbildung mit den Sulfatanionen der Carrageenane führen. Die in den Handelsprodukten vorliegenden Carrageenane stellen Salze verschiedener Kationen, vornehmlich Natrium, Kalium, Magnesium und Calcium, dar. Für  $\kappa$ -Carrageenan ist der stärkste Einfluss für Kaliumionen angegeben. Da vermutet wurde, dass ein Gelbildungsmechanismus auch an der Ausbildung von Bindungen während des Extrudierens beteiligt ist, sollte überprüft werden, ob auch bei der Extrusion ein Einfluss der Gegenionen festgestellt werden kann. Dazu wurden Formulierungen mit unterschiedlichen Anteilen an Kaliumhydrogencarbonat (siehe Tabelle 3.36) unter Standardbedingungen mit gereinigtem Wasser als Granulierflüssigkeit extrudiert. Bei allen Experimenten wurde eine korrigierte Nennstromstärkenaufnahme von 2,5 +/- 0,2% angestrebt (Tabelle 3.37) und die Ausgangsfeuchten der Pulvermischungen bei der Berechnung der Pulverdosierraten berücksichtigt, um eine Basis für den Vergleich der Ergebnisse zu erhalten. Die Extrudate wurden bei einer Beladung von 300g unter Standardbedingungen ausgerundet und getrocknet.

Tabelle 3.36: Für die Experimente verwendete Formulierung ( $x=0; 0,5; 1; 2,5; 5; 10\%$ )

Anteil [%]	Rezepturbestandteil
20	Diprophyllin
30	Gelcarin <sup>®</sup> GP-911 NF
x	Kaliumhydrogencarbonat
50-x	$\alpha$ -Lactosemonohydrat (200 mesh)

Die Pellets wurden den Standardanalysenmethoden unterworfen. Zusätzlich wurden die Druckfestigkeiten und die Freisetzungprofile bestimmt. Um die Änderungen der Extrudateigenschaften zu überprüfen, sollten Penetrationsuntersuchungen mit den

Extrudaten durchgeführt werden. In ersten Vorversuchen zeigte sich jedoch, dass eine Vermessung ohne eine exzessive Probenvorbereitung nicht möglich war. Die geformten Extrudatstränge ließen sich nur unter Anwendung extremer Drücke wieder in eine homogene Paste, die als Voraussetzung für eine penetrometrische Messung benötigt wurde, überführen. Da es bei der Anwendung der erforderlichen Drücke zum Abpressen von Flüssigkeit kam, wurde diese Vorgehensweise nicht weiter verfolgt. Stattdessen wurden Pasten gleicher Zusammensetzung und gleicher Feuchte unter definierten Bedingungen hergestellt und diese vermessen (Kapitel 4.9). Zur weiteren Charakterisierung wurden Untersuchungen der Pellets, Pasten und physikalischen Mischungen mittels dynamischer Differenzkalorimetrie durchgeführt.

Tabelle 3.37: Ermittelte korrigierte Nennstromstärkenaufnahmen

Anteil $\text{KHCO}_3$ [%]	$\text{In}_{\text{kor.}}$ [%]
0	2,61
0,5	2,42
1	2,57
2,5	2,64
5	2,82
10	2,6

### 3.12.2 Ergebnisse und Diskussion

#### 3.12.2.1 Extrudat- und Pastenfeuchten

Es stellte sich während der Auswertung der erhaltenen Werte für Extrudatfeuchte (EF) und Pastenfeuchte (PF) heraus, dass die berechneten Werte nicht mit den erwarteten Werten übereinstimmten (Tabelle 3.38). Nachdem die Aufzeichnungen der Feststoff- und Flüssigkeitsdosieraten des Extruders keine Abweichung von den Sollwerten erkennen ließen und die Einwaagen zur Herstellung der Pasten ebenfalls fehlerfrei waren, musste eine andere Fehlerursache vorliegen. Da die zur Bestimmung der Extrudatfeuchte eingesetzten Proben mit höheren Kaliumhydrogencarbonatanteilen nach der Bestimmung eine deutliche dunkelbraune Verfärbung aufwiesen, wurde auf eine erhöhte Zersetzung in Anwesenheit von Kaliumionen und hohen Temperaturen geschlossen. Dies führte zu einer Unbrauchbarkeit der eingesetzten Bestimmungsmethode (siehe Kapitel 4.4) für die Extrudat- bzw. Pastenfeuchte. Zur Abklärung wurden die theoretische Extrudatfeuchte ( $\text{EF}_{\text{theoret.}}$ ) anhand der aufgezeichneten Werte

für die Dosieraten und der Ausgangsfeuchten der Pulvermischungen berechnet, da keine Proben für eine erneute Bestimmung mittels Thermogravimetrie vorhanden waren. Die Pasten wurden einer erneuten, schonenderen Bestimmung der Feuchte mittels Thermogravimetrie unterzogen. Bei der Extrudatfeuchte werden die Unterschiede zwischen der gemessenen und der theoretischen Extrudatfeuchte nur bei den Formulierungen mit 5 bzw. 10% Kaliumhydrogencarbonatanteil sichtbar. Die Pasten, die unter Verwendung der jeweiligen Extrudatfeuchte (EF) als Sollwert hergestellt wurden, zeigten bei der Bestimmung mit der konventionellen Methode abweichende Ergebnisse für alle Formulierungen. Die mittels Thermogravimetrie ermittelten Werte weisen für alle Formulierungen erniedrigte Werte gegenüber den vorgegebenen Werten auf. Dies mag in einem größeren Wasserverlust durch Verdunstung während der Herstellung der Pasten im offenen Gefäß bedingt sein. Da zur Herstellung der Pasten die fehlerhaft bestimmte Extrudatfeuchte (EF) als Berechnungsgrundlage eingesetzt wurde, wurden die Pasten mit 5 bzw. 10% Kaliumhydrogencarbonatanteil mit einer zu hohen Feuchte hergestellt. Wie anhand der Ergebnisse der mittels Thermogravimetrie bestimmten Pastenfeuchte ( $PF_{TG}$ ) ersichtlich wird, führt dieser Fehler nur bei der Formulierung mit 10% Kaliumhydrogencarbonatanteil zu einer deutlichen Abweichung. Diese muss bei der Interpretation der Ergebnisse der Penetrationsmessungen Berücksichtigung finden.

Tabelle 3.38: Übersicht über die verschiedenen Extrudat- und Pastenfeuchten

Anteil $KHCO_3$ [%]	EF [%]	EF <sub>theoret.</sub> [%]	PF [%]	PF <sub>TG</sub> [%]
0	129,6	131,8	138,5	117,6
0,5	115,6	116,7	121,8	110,5
1	110,0	110,0	119,0	108,0
2,5	108,0	108,0	117,0	102,0
5	137,7	132,0	155,4	135,5
10	149,9	132,0	182,0	147,0

Die Betrachtung der theoretischen Extrudatfeuchten zeigt, dass ein zunehmender Kaliumhydrogencarbonatanteil bis zu einem Anteil von einschließlich 2,5% zu einer Abnahme der benötigten Extrudatfeuchte führt. Die Formulierungen mit 5 bzw. 10% Kaliumhydrogencarbonatanteil benötigten eine höhere Extrudatfeuchte und weisen vergleichbare Extrudatfeuchten wie die Formulierung ohne Kaliumhydrogencarbonatzusatz auf.

## 3.12.2.2 Pelleteigenschaften

Die Betrachtung der Charakterisierung der Pellets zeigt (Tabelle 3.39 und Tabelle 3.40), dass mit allen Formulierungen pelletähnliche Agglomerate erhalten wurden, wobei nur die Formulierungen mit einem Anteil von 0 bis 2,5% Kaliumhydrogencarbonat die Anforderungen für hochwertige Pellets erfüllen. Die Formulierung mit 10% Kaliumhydrogencarbonat ließ sich nur unter Schwierigkeiten ausrunden, was sich an den Werten für Seitenverhältnis und mittlerem Feretdurchmesser widerspiegelt. Es kam zum Auftreten von Sekundäragglomeraten, die neben einem wesentlich größeren Durchmesser eine eher kantige Form aufwiesen. Betrachtet man den mittleren Feretdurchmesser, zeigt sich ein Trend zu abnehmenden Durchmessern mit einem steigenden Kaliumhydrogencarbonatanteil bis einschließlich 5%. Die Werte für die geometrische Standardabweichung zeigen einen Trend zu ansteigenden Werten mit steigendem Kaliumhydrogencarbonatanteil (Tabelle 3.39). Dies harmoniert mit der Beobachtung eines höheren Feinanteils während des Ausrundens mit steigendem Kaliumhydrogencarbonatanteil.

Tabelle 3.39: Übersicht über die mittels Siebanalyse ermittelten Pelleteigenschaften

Anteil $\text{KHCO}_3$ [%]	$D_{\text{gw}}$ [ $\mu\text{m}$ ]	$S_{\text{g}}$
0	1122	1,16
0,5	1133	1,19
1	1120	1,21
2,5	1028	1,33
5	1003	1,32
10	1515	1,27

Die Druckfestigkeiten (siehe Tabelle 3.41) zeigen einen Anstieg mit steigendem Kaliumhydrogencarbonatanteil, der bis zu einem Anteil von 2,5% nur gering ausgeprägt ist. Deutliche Anstiege lassen sich bei den Formulierungen mit 5 und 10% Kaliumhydrogencarbonatanteil erkennen. Da Pellets mit  $\kappa$ -Carrageenan als Pelletierhilfsstoff deutlich niedrigere Druckfestigkeiten als Pellets mit MCC als Pelletierhilfsstoff aufweisen (siehe Kapitel 3.8), wäre dieser deutliche Anstieg der Druckfestigkeit unter dem Gesichtspunkt einer höheren Stabilität der Pellets bei weiteren Verarbeitungsprozessen erwünscht. Da die mit diesen Formulierungen hergestellten Pellets die Qualitätsanforderungen nicht erfüllen, erscheint eine praktische Anwendung jedoch als nicht sinnvoll.

Tabelle 3.40: Übersicht über die mittels Bildanalyse ermittelten Pelleteigenschaften

<b>Bildanalyse</b>			
<b>D<sub>Feret</sub> mit. [μm]</b>	<b>Mw [μm]</b>	<b>s [μm]</b>	<b>Vk [%]</b>
0% KHCO <sub>3</sub>	1160	127	10,91
0,5% KHCO <sub>3</sub>	1152	132	11,46
1% KHCO <sub>3</sub>	1162	140	12,01
2,5% KHCO <sub>3</sub>	1083	118	10,92
5% KHCO <sub>3</sub>	1008	150	14,92
10% KHCO <sub>3</sub>	1573	303	19,24
<b>SV</b>	<b>Mw</b>	<b>s</b>	<b>Vk [%]</b>
0% KHCO <sub>3</sub>	1,09	0,07	6,31
0,5% KHCO <sub>3</sub>	1,09	0,05	4,99
1% KHCO <sub>3</sub>	1,12	0,07	6,43
2,5% KHCO <sub>3</sub>	1,08	0,06	5,49
5% KHCO <sub>3</sub>	1,14	0,14	12,15
10% KHCO <sub>3</sub>	1,26	0,40	32,13

Tabelle 3.41: Übersicht über die ermittelten Druckfestigkeiten

<b>Druckfestigkeit</b>			
<b>Höhe</b>	Mw [mm]	s [mm]	Vk [%]
0% KHCO <sub>3</sub>	1,10	0,13	11,5
0,5% KHCO <sub>3</sub>	1,00	0,09	9,1
1% KHCO <sub>3</sub>	1,03	0,09	8,6
2,5% KHCO <sub>3</sub>	0,96	0,11	11,3
5% KHCO <sub>3</sub>	0,92	0,09	9,5
10% KHCO <sub>3</sub>	1,22	0,17	13,6
<b>F<sub>b</sub></b>	Mw [N]	s [N]	Vk [%]
0% KHCO <sub>3</sub>	4,44	0,92	20,8
0,5% KHCO <sub>3</sub>	4,02	0,99	24,6
1% KHCO <sub>3</sub>	4,19	0,89	21,2
2,5% KHCO <sub>3</sub>	3,94	0,85	21,6
5% KHCO <sub>3</sub>	5,26	1,05	20,0
10% KHCO <sub>3</sub>	22,51	4,60	20,4
<b><math>\sigma_d</math></b>	Mw [MPa]	s [MPa]	Vk [%]
0% KHCO <sub>3</sub>	4,7	1,24	26,2
0,5% KHCO <sub>3</sub>	5,2	1,48	28,2
1% KHCO <sub>3</sub>	5,1	1,11	21,9
2,5% KHCO <sub>3</sub>	5,5	1,15	21,0
5% KHCO <sub>3</sub>	8,1	2,01	24,9
10% KHCO <sub>3</sub>	20,4	6,98	34,3

## 3.12.2.3 Freisetzungsuntersuchungen

Alle Pellets wiesen annähernd den spezifizierten Gehalt an Diprophyllin auf (Tabelle 3.42). Die Auswertung der Freisetzungsprofile (siehe Bild 3.26) zeigt keine signifikanten Unterschiede in den Freisetzungsraten der Pellets mit Ausnahme einer verringerten Freisetzungsrates der Formulierung mit 10% Kaliumhydrogencarbonatanteil. Diese Erniedrigung mag in der verringerten Oberfläche aufgrund des größeren Pelletdurchmessers begründet sein.

Tabelle 3.42: Prozentualer Wirkstoffgehalt der Pellets

Anteil $\text{KHCO}_3$ [%]	$G_p$ [%]	s [%]	Vk [%]
0	19,7	0,13	0,68
0,5	20,1	0,28	1,41
1	20,0	0,20	0,99
2,5	20,1	0,22	1,12
5	20,2	0,17	0,86
10	19,8	0,09	0,44

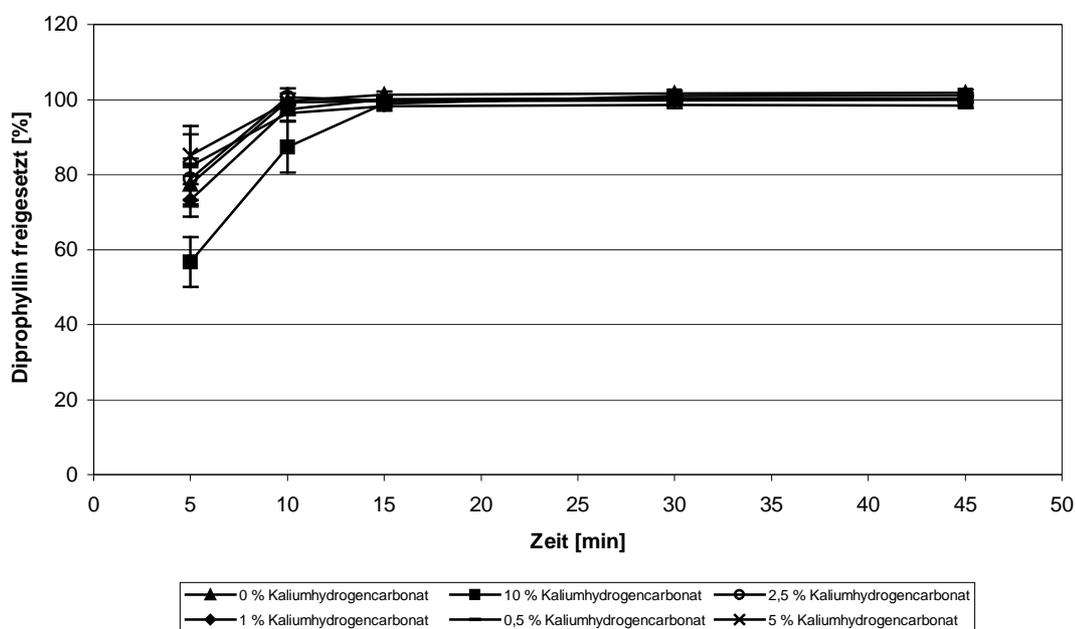


Bild 3.26: Freisetzungsprofile der Pellets mit verschiedenen Kaliumhydrogencarbonatanteilen (dargestellt sind Mittelwerte aus 6 Einzelbestimmungen / Fehlerbalken geben die Standardabweichung wieder)

### 3.12.2.4 Messungen mittels dynamischer Differenzkalorimetrie

Die Auswertungen der Messungen mittels dynamischer Differenzkalorimetrie zeigen das Auftreten eines Glasübergangs bei den vermessenen Pellets (Bild 3.27), der bei den physikalischen Mischungen (Bild 3.29) und den Pasten (Bild 3.35) nicht beobachtet wird. Dieser Glasübergang weist Glasübergangstemperaturen zwischen 47°C und 7°C auf und zeigt eine Abhängigkeit zum Kaliumhydrogencarbonatanteil in den Formulierungen. Mit steigendem Kaliumhydrogencarbonatanteil verschiebt sich die beobachtete Glasübergangstemperatur zu niedrigeren Temperaturen (siehe Tabelle 3.43).

Tabelle 3.43: Übersicht über die ermittelten Glasübergangstemperaturen

Anteil KHCO <sub>3</sub> [%]	T <sub>g</sub> [°C]	delta c <sub>p</sub> [J/(g*K)]	T <sub>g</sub> [°C]	delta c <sub>p</sub> [J/(g*K)]	T <sub>g</sub> [°C]	delta c <sub>p</sub> [J/(g*K)]
0	43,8	0,09	40,4	0,15	42,5	0,12
0,5	46	0,04	45,7	0,06	43,3	0,05
0,5	34,5	0,17	34,4	0,16	30,4	0,33
1	44,1	0,17	42,9	0,19	46,6	0,12
2,5	39,5	0,33	39,8	0,22	39,8	0,25
5	17,7	0,22	17	0,08	17,8	0,13
10	7,4	0,3	7,8	0,3	6,7	0,28

Auffällig ist die starke Ausprägung der Temperaturverschiebung für die Formulierungen mit 5 und 10% Kaliumhydrogencarbonatanteil. Die angegebenen Änderungen der spezifischen Wärmekapazitäten lassen erkennen, dass es sich um schwach ausgeprägte Glasübergänge handelt. Dass sich bei den rein physikalischen Mischungen kein zusätzlicher Glasübergang im betrachteten Temperaturbereich finden lässt, entspricht den Erwartungen. Es hat weder einen Eintrag von mechanischer Energie gegeben noch wurde gereinigtes Wasser zugesetzt, das zur Dissoziation der aktiven Gruppen führen könnte und damit als Promotor für weitere Reaktionen hätte dienen können. Bei den Pasten hingegen wäre auch ein Glasübergang ähnlich wie bei den Pellets erwartet worden, da sowohl der Eintrag mechanischer Energie als auch die Anwesenheit von gereinigtem Wasser gegeben war. Im Unterschied zu den Pellets fand bei den Pasten kein Trocknungsschritt statt, da die Pasten im feuchten Zustand vermessen wurden. Somit sind mehrere Ursachen für das Fehlen des Glasübergangs denkbar. Die Anwesenheit des gereinigten Wassers in den vermessenen Proben könnte

eine Verschiebung des Glasübergangs zu deutlich niedrigeren Temperaturen verursacht haben, ähnlich dem Effekt von Weichmachern bei synthetischen Polymeren. Es sind Glasübergänge im Temperaturbereich von 0°C bis -40°C zu beobachten, die aber nicht klar interpretiert werden können, da sich in diesem Temperaturbereich auch bei den Mischungen Glasübergänge befinden. Es wäre auch denkbar, dass für die Reaktion, die zum Auftreten des Glasübergangs bei den Pellets führt, der Trocknungsschritt eine Voraussetzung darstellt. Es sind in der Literatur für Carrageenangele Änderungen der Produkteigenschaften nach mehrmaligem Durchlaufen von Kühl- und Heizschritten beschrieben. Die dort beschriebenen Temperaturen liegen aber deutlich über den bei der Extrusion beobachteten Temperaturen. Als weitere Möglichkeit käme ein unzureichender Energieeintrag bei der Herstellung der Pasten in Frage. Die mechanische Beanspruchung bei der Herstellung der Extrudate dürfte höher und homogener sein, als dies bei der Herstellung der Pasten möglich war.

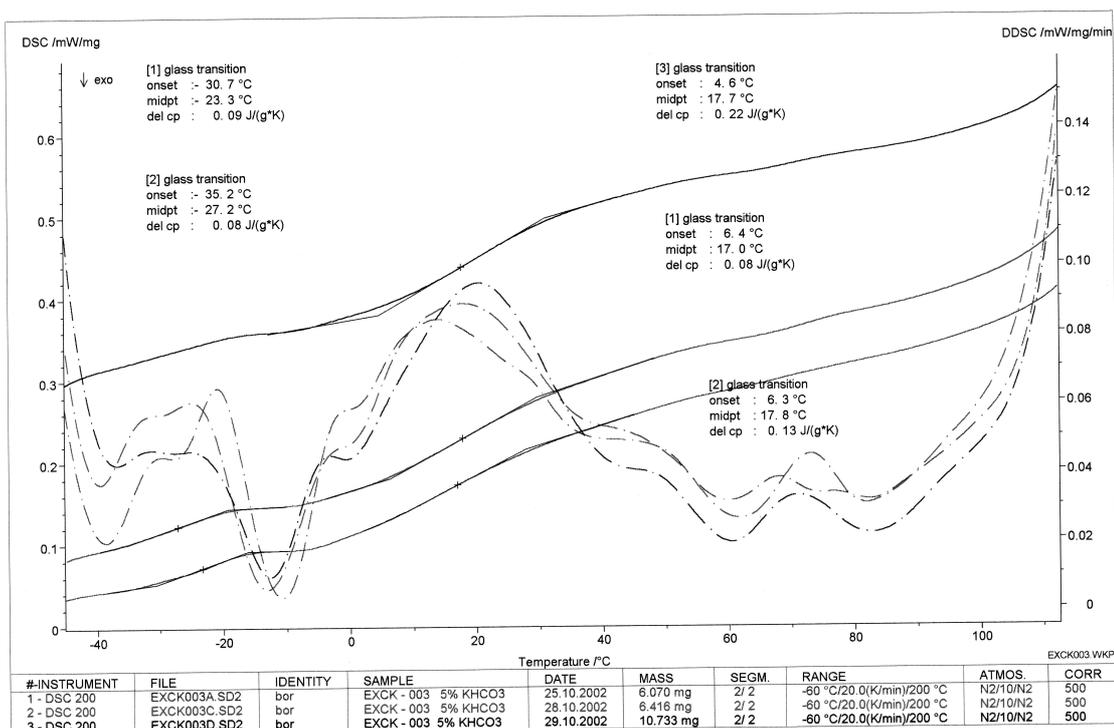


Bild 3.27: DDK-Kurven der Pellets mit 5% Kaliumhydrogencarbonatanteil

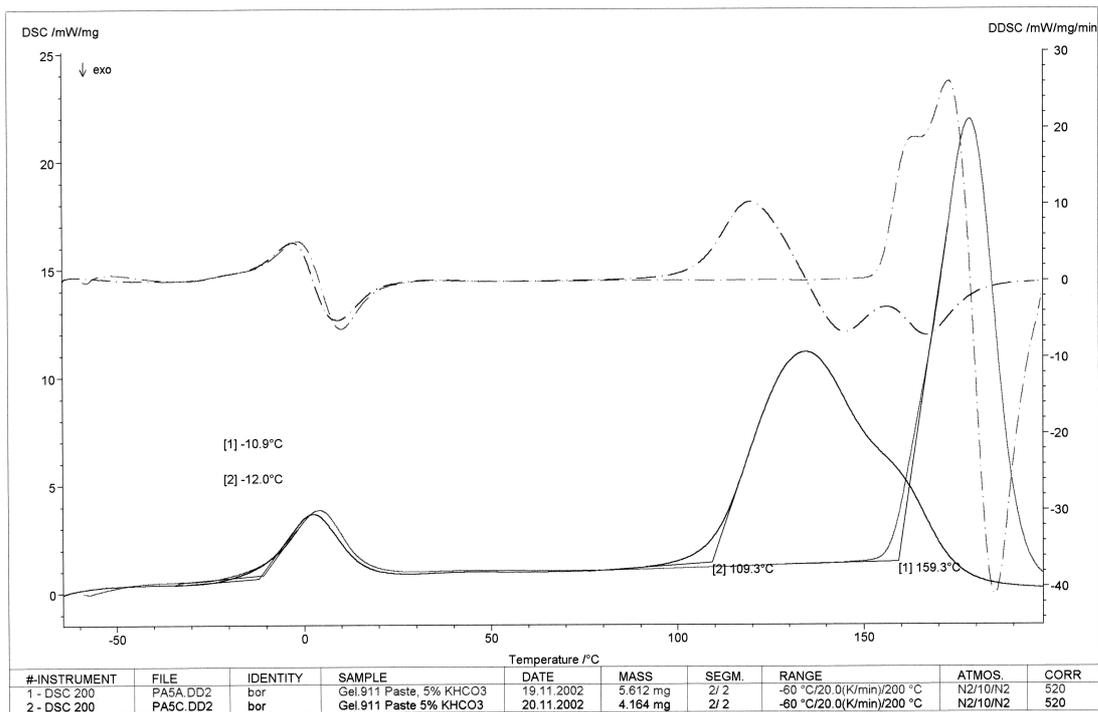


Bild 3.35: DDK-Kurven der Pasten mit 5% Kaliumhydrogencarbonatanteil

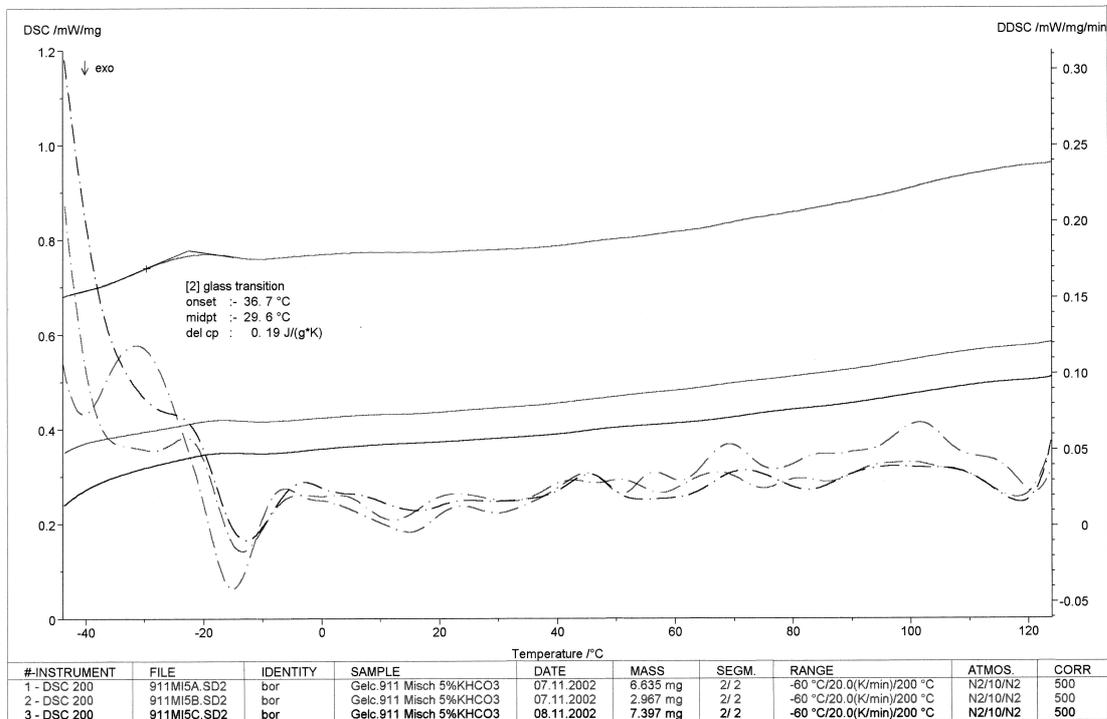


Bild 3.29: DDK-Kurven der Mischungen mit 5% Kaliumhydrogencarbonatanteil

Betrachtet man die Mittelwerte der gemessenen Glasübergangstemperaturen im Vergleich zu den gemessenen mittleren Temperaturen an der Düsenplatte während des Extrudierens (Tabelle 3.44) fällt auf, dass bei den Formulierungen, die ein gutes Extrudierverhalten aufwiesen und qualitativ hochwertige Pellets ergaben, die Glasübergangstemperaturen oberhalb der mittleren Temperaturen an der Düsenplatte liegen. Die Formulierungen mit 5 bzw. 10% Kaliumhydrogencarbonatanteil, die sich nur unter Schwierigkeiten extrudieren ließen, weisen eine Glasübergangstemperatur unterhalb der mittleren Temperatur an der Düsenplatte auf. Bei den vorliegenden Versuchen waren alle erfassten Temperaturwerte kleiner gleich 25°C. Unter der Voraussetzung, dass auch die direkt im Prozessraum im Zylinderblock auftretenden Temperaturen nicht größer als die von den Messensoren im jeweiligen Zylinderblock und an der Düsenplatte erfassten Temperaturen sind, könnte man die Hypothese ableiten, dass für eine erfolgreiche Extrusion die maßgebliche Glasübergangstemperatur oberhalb der Verarbeitungstemperatur liegen muss. Thommes berichtet über ähnliche Ergebnisse bei der Extrusion von Formulierungen, die im Wesentlichen aus einem synthetischen Polymer bestanden (THOMMES 2002). Augenfällig ist weiterhin, dass in vielen der in den vorherigen Absätzen beschriebenen Eigenschaften deutliche Unterschiede für Formulierungen mit einem Anteil von 0 bis 2,5% Kaliumhydrogencarbonat und Formulierungen mit 5 bzw. 10% Kaliumhydrogencarbonat aufgetreten sind. Dies untermauert die mittels der dynamischen Differenzkalorimetrie gefundenen Ergebnisse.

*Tabelle 3.44: Gegenüberstellung der mittleren Glasübergangstemperaturen und der mittleren Temperaturen an der Düsenplatte*

Anteil KHCO <sub>3</sub> [%]	Temperatur an der Düsenplatte [°C]	T <sub>g</sub> [°C]
0	24	42,2
0,5	24	45,0
1	24	44,5
2,5	25	39,7
5	24	17,5
10	25	7,3

### 3.12.2.5 Penetrometrische Messungen

Die bei den penetrometrischen Messungen erhaltenen Kurvenzüge, dargestellt am Beispiel für die Formulierung mit 0% Kaliumhydrogencarbonatanteil (Bild 3.37), wurden der besseren Auswertbarkeit zuerst in eine linearisierte Form (Bild 3.38) überführt und dann mittels Regressionsanalyse die Steigungen berechnet.

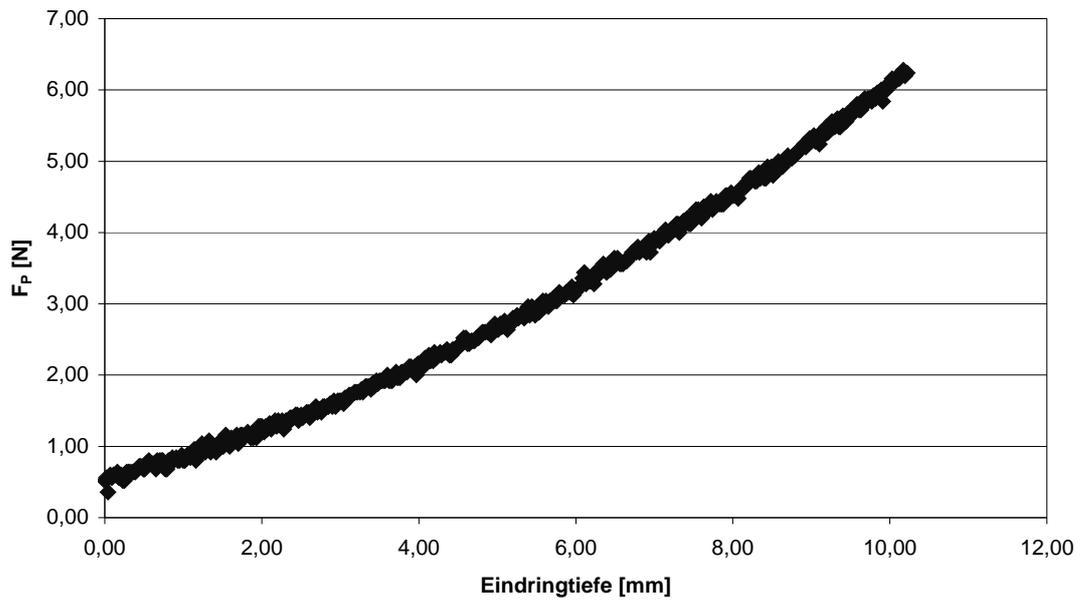


Bild 3.37: Penetrationskurve der Paste mit 0% Kaliumhydrogencarbonatanteil

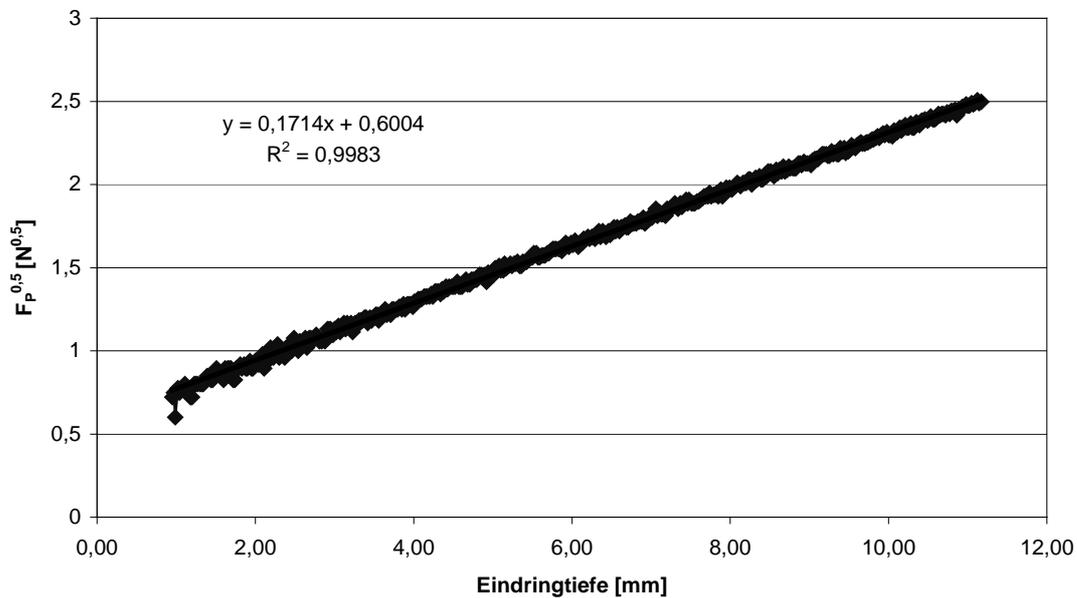


Bild 3.38: Linearisierte Penetrationskurve der Paste mit 0% Kaliumhydrogencarbonatanteil

Eine größere Steigung geht einher mit einer festeren Konsistenz der untersuchten Pasten. In Tabelle 3.45 sind die mittleren Steigungen der linearisierten Kurvenzüge zusammengefasst.

Tabelle 3.45: Übersicht über die ermittelten mittleren Steigungen der linearisierten Penetrationskurven

Anteil $\text{KHCO}_3$ [%]	Mw [ $\text{N}^{0,5}/\text{mm}$ ]	s [ $\text{N}^{0,5}/\text{mm}$ ]	Vk [%]
0	0,1660	0,0051	3,09
0,5	0,1923	0,0119	6,19
1	0,2033	0,0091	4,47
2,5	0,2095	0,0034	1,62
5	0,1344	0,0034	2,51
10	0,0876	0,0078	8,93

Bild 3.39 gibt eine graphische Darstellung der mittleren Steigungen der linearisierten Kurvenzüge gegen den Anteil an Kaliumhydrogencarbonat in den Formulierungen wieder. Es ist deutlich erkennbar, dass sich mit zunehmendem Kaliumhydrogencarbonatanteil bis zu einem Anteil von 2,5% die Festigkeit der hergestellten Pasten erhöht. Für die Formulierungen mit 5 und 10% Kaliumhydrogencarbonatanteil fallen die Werte deutlich ab. Bei dem Wert für die Formulierung mit 10% Kaliumhydrogencarbonatanteil muss die zu hohe Feuchte der Paste beachtet werden. Die gefundenen Änderungen stehen im Einklang mit den Änderungen, die bei den anderen Eigenschaften beobachtet wurden. Ob die Änderungen in der Festigkeit der Pasten nur durch die unterschiedlichen Feuchten der verschiedenen Formulierungen bedingt sind oder ob sich Änderungen in der Stärke der durch  $\kappa$ -Carrageenan gebildeten Bindungen ergeben haben, kann anhand der vorliegenden Untersuchungen nicht beantwortet werden. Dazu wären Untersuchungen an Formulierungen mit unterschiedlichem Anteil an Kaliumhydrogencarbonat, die bei gleicher Feuchte hergestellt wurden, notwendig.

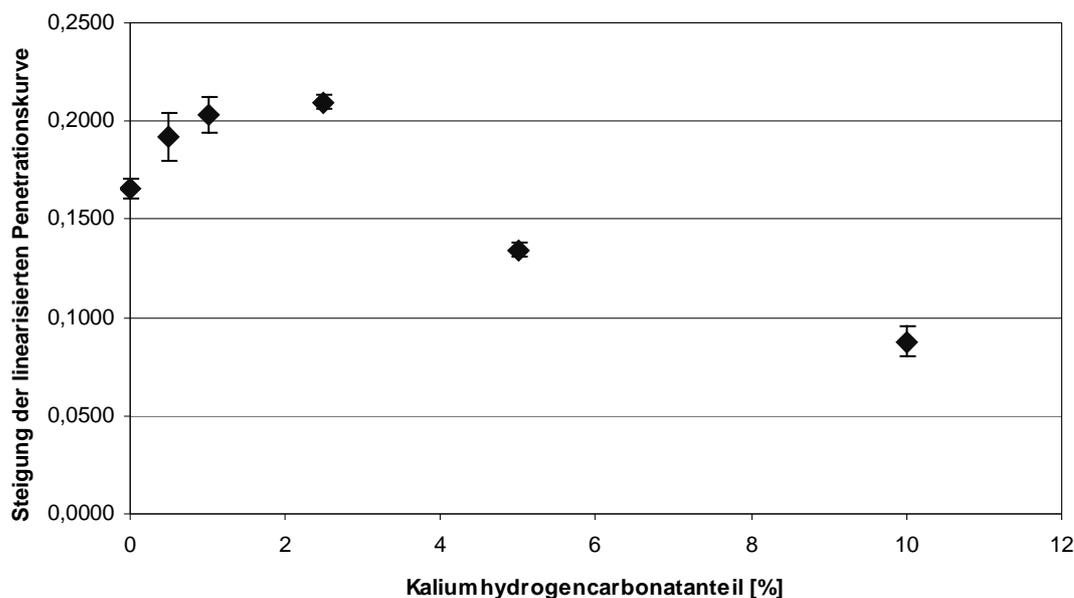


Bild 3.39: Graphische Darstellung der mittleren Steigungen der linearisierten Penetrationskurven aufgetragen gegen den Kaliumhydrogencarbonatanteil (dargestellt sind Mittelwerte aus drei Einzelwerten / Fehlerbalken geben die Standardabweichung wieder)

Es konnte gezeigt werden, dass auch bei der Extrusion ein Einfluss der Gegenionen vorhanden ist. Dieser hat in einem definierten Konzentrationsbereich positive Auswirkungen, wie eine geringere benötigte Extrudatfeuchte und eine geringfügig erhöhte Druckfestigkeit der Pellets. Bei zu hohen Konzentrationen, im vorliegenden Fall ab einem Kaliumhydrogencarbonatanteil oberhalb von 2,5% in der Formulierung, überwiegen die negativen Aspekte, wie eine schlechtere Extrudierbarkeit und die Bildung von qualitativ ungenügenden Pellets, den Vorteil einer erhöhten Druckfestigkeit. Unter Umständen macht sich hier ein Aussalzeffekt des  $\kappa$ -Carrageenans bemerkbar, wie er in Kapitel 3.3 beschrieben wird. Die thermischen Untersuchungen konnten zeigen, dass sich bei den Pellets Änderungen bei den Stoffeigenschaften nachweisen lassen, von denen vermutet wird, dass sie auf der Ausbildung veränderter Bindungsstrukturen des inkorporierten  $\kappa$ -Carrageenans beruhen. Die vorliegenden Ergebnisse müssen durch weitere Versuche abgesichert und auf weitere Kationen ausgedehnt werden. Die aufgestellte Hypothese muss ebenfalls durch systematische Untersuchungen weiter abgeklärt werden und könnte, wenn sich weitere Hinweise auf ihre Richtigkeit ergeben, interessante Impulse für die Produktentwicklung im Rahmen der Feuchtexttrusion geben.

## 4 Experimenteller Teil

### 4.1 Extrusion

Die Materialien wurden eingesetzt wie vom Lieferanten erhalten. Nach dem Abwiegen (Nagema 34.013, VEB Wägetechnik Rapido, Deutsche Demokratische Republik) der Pulverbestandteile wurden diese für 10 Minuten bei 25 Umdrehungen pro Minute in einem Labormischer (LM 20, Bohle, Deutschland) gemischt und anschließend in die gravimetrische Pulverdosierung des Extruders (KCL KT20 mit K-SF24, K-Tron Soder, Schweiz) überführt. Der gleichläufige Doppelschneckenextruder (siehe Tabelle 4.1) mit axialem Austrag (Micro 27 GL-28D, Leistritz, Deutschland) wurde bei allen Versuchen mit einer Schneckengeschwindigkeit von 100 Umdrehungen pro Minute betrieben und die Zylinderblocktemperierung wurde auf eine Solltemperatur von 20°C eingestellt. Die folgenden Düsenplatten (23 Bohrungen mit einem Durchmesser von 1mm und einer Länge von 2,5mm bzw. 45 Bohrungen mit einem Durchmesser von 0,7mm und einer Länge von 1,75mm) fanden Verwendung. Wenn nicht anderes angegeben, wurde die Düsenplatte mit Bohrungen von 1mm Durchmesser verwendet. Es wurden Schnecken mit stumpfen Enden, die einen Abstand von weniger als 1mm zu der Düsenplatte bildeten, verwendet, um einen möglichst geringen Totraum vor der Düsenplatte zu erreichen (siehe Bild 4.1). Je geringer der Totraum vor der Düsenplatte, um so niedriger ist die Tendenz zur Ablagerung von nicht gefördertem Material, welches einen Aufbau eines Druckes mit anschließendem Abpressen von Granulierflüssigkeit bewirken würde. In Bild 4.1 ist die Position des Temperatur- und des Drucksensors an der Halterung der Düsenplatte zu erkennen. Besonders der an der Düsenplatte gemessene Druck ist ein wichtiger Überwachungsparameter, da durch sich entwickelnde hohe Drücke irreparable Schäden am Extruder bewirkt werden können. Das als Granulierflüssigkeit verwendete gereinigte Wasser wurde mittels einer Kolbenhubmembranpumpe (Cerex EP-31, Bran+Luebbe, Deutschland) ausgestattet mit einem Durchflussmesser (Corimass MFC 081/K, Krohne, Deutschland) direkt aus einem Vorratsgefäß über eine mit einem Rückschlagventil versehene Düse in den Extruder gefördert. Sämtliche relevante Prozessdaten (siehe Tabelle 4.2) wurden während der Experimente mittels eines Datenerfassungssystems (MLU Halle-Wittenberg programmiert mit LabView Version 5.1, National Instruments, Vereinigte Staaten) erfasst und konnten einer späteren Auswertung zugeführt werden.

Bei allen Versuchen betrug die Feststoffdosierrate 33g/min, wobei die Ausgangsfeuchte der Pulvermischung aus Praktikabilitätsgründen nicht berücksichtigt wurde. Von diesem Vorgehen wurde bei den Versuchen abgewichen, bei denen die Nennstromstärkenaufnahme des Extruderantriebs als Regelgröße eingesetzt wurde. Bei diesen Versuchen war es notwendig, einen konstanten Massenfluß an Feststoff zu gewährleisten, da dieser maßgeblich die Nennstromstärkenaufnahme des Extruderantriebs beeinflusst. Ohne diese Maßnahme wäre ein sinnvoller Einsatz einer Regelung mittels Nennstromstärkenaufnahme bei verschiedenen Formulierungen nicht möglich gewesen. Zu diesem Zweck wurde die Ausgangsfeuchte der Pulvermischung (AF) mittels Bestimmung des Trocknungsverlustes über 24h (siehe Kapitel 4.4) bestimmt und die Feststoffdosierrate entsprechend angepasst, so dass immer ein Massenfluss von 33g Feststoff pro Minute gewährleistet wurde.

Vor dem eigentlichen Start des Extrusionsprozesses wurde zuerst das Pumpensystem mit Granulierflüssigkeit gefüllt und ein Kalibrierzyklus der Pulverdosierung, mit welchem automatisch ein Startdosierfaktor bestimmt wurde, durchgeführt. Zum Starten des Prozesses wurden alle notwendigen Einstellungen vorgenommen und der Extruderantrieb und die Flüssigkeitsdosierung eingeschaltet. Wenn der Zylinderblock des Extruders mit Granulierflüssigkeit gefüllt war, wurde die Festdosierung dazugeschaltet. Nach einer gewissen Einregelzeit des Systems wurde ein quasistationärer Zustand (KLEINEBUDE 1997A) erreicht. Dies bedeutet, dass sich ein konstanter Materialzu- und -abfluss eingestellt hat und die wichtigen Prozessparameter wie Nennstromstärkenaufnahme des Extruderantriebs und Druck an der Düsenplatte bis auf unvermeidbare Schwankungen konstante Werte angenommen haben. Jetzt wurde mit dem Sammeln von Extrudatchargen definierter Masse begonnen. Um die Qualität des hergestellten Extrudates zu überprüfen, wurden von jeder Charge Proben zur Bestimmung der auf die trockene Masse bezogenen Extrudatfeuchte (EF) mittels Bestimmung des Trocknungsverlustes über 24 h (siehe Kapitel 4.4) gezogen. Dazu wurde das Extrudat direkt nach Austritt aus der Düsenplatte in Schnappdeckelgefäßen aufgefangen und die feuchte Einwaage sofort bestimmt, um Wasserverluste durch forciertes Verdunsten bei erwärmten Extrudaten zu vermeiden.

Tabelle 4.1: Apparative Einflussgrößen des verwendeten Extruders

Größe	Einstellung
Bauart	Zweischneckenextruder
Drehrichtung	gleichläufig
Austrag	axial
Durchmesser der Schnecken	27mm
Verhältnis Schneckenlänge zu Durchmesser	28
Schneckendesign	Standard (Bild 4.2)
Spaltbreite zwischen Schneckenenden und Düsenplatte	< 1mm

Tabelle 4.2: Übersicht über die von der Datenerfassung aufgezeichneten Prozessparameter

Prozessparameter
Nennstromstärke $I_n$ [%]
Schneckendrehzahl [U/min]
Druck an der Düsenplatte [MPa]
Temperatur an der Düsenplatte [°C]
Feststoffdosierrate $Q_s$ [g/min]
Flüssigkeitsdosierrate $Q_l$ [g/min]
Temperatur in den einzelnen Zylinderblöcken [°C]

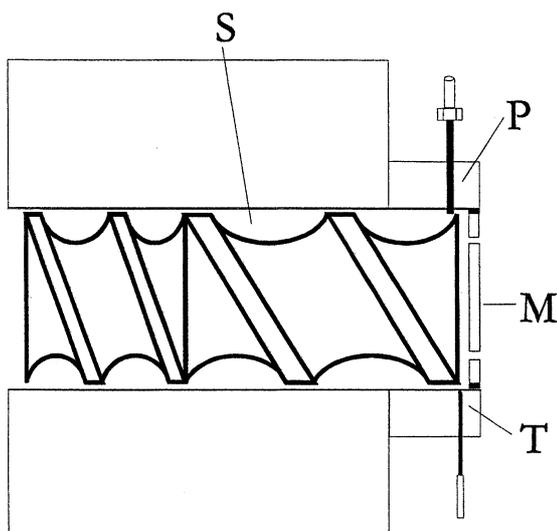


Bild 4.1: Seitliche Ansicht des Extruderkopfes mit Schnecken (S), Düsenplatte (M), Drucksensor (P) und Temperatursensor (T) [modifiziert nach SCHMIDT 1999]

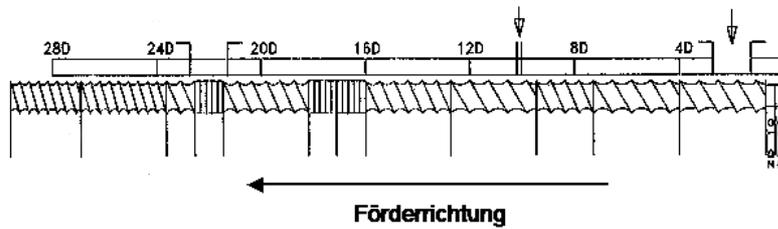


Bild 4.2: Profil der standardmäßig eingesetzten Schnecken [entnommen aus Bedienungsanleitung zum Gerät]

## 4.2 Sphäronisation

Die gesammelten Extrudatchargen wurden unverzüglich in einer Rundungsmaschine (RM 300, Schlüter, Deutschland) ausgestattet mit einer Rotorscheibe von 30cm Durchmesser und einer mit Pyramidenstümpfen besetzten Oberfläche (siehe Bild 4.3) ausgerundet. Wenn nicht anders angeben, wurden die Extrudate für 5 Minuten bei 750 Umdrehungen pro Minute ausgerundet.

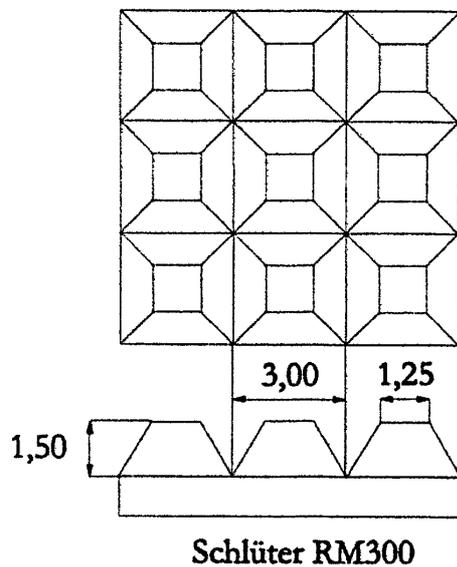


Bild 4.3: Oberflächenprofil der verwendeten Rotorplatte (Zahlenangaben in mm) [entnommen aus SCHMIDT 1999]

### 4.3 Trocknung der Pellets

Die ausgerundeten Pellets wurden für eine Zeitdauer von 30 Minuten bei einer Zulufttemperatur von 60°C in einem Wirbelschichttrockner (ST 2 EX, Aeromatic AG, Schweiz) getrocknet.

### 4.4 Bestimmung des Trocknungsverlustes über 24 Stunden

Zur Berechnung der auf die trockene Masse bezogenen Extrudatfeuchte (EF) bzw. der Ausgangsfeuchte der Pulvermischung (AF) wurde der Trocknungsverlust über 24h bei 105°C in einem Umlufttrockenschrank (Heraeus UT-6060, Kendro, Deutschland) bestimmt. Dazu wurden von jeder zu untersuchenden Charge Proben gezogen und in tarierte Schnappdeckelgefäße überführt. Die Masse der Probe vor und nach der Trocknung sowie das Leergewicht des Schnappdeckelgefäßes wurden mit einer Analysenwaage (AG 204 Deltarange, Mettler Toledo, Schweiz) bestimmt. Von jeder Charge wurde eine Dreifachbestimmung durchgeführt. Die auf die trockene Masse bezogene Extrudatfeuchte (EF) bzw. die Ausgangsfeuchte der trockenen Pulvermischungen (AF) berechnen sich nach folgender Formel:

*Gleichung 4.1*

$$EF \text{ bzw. } AF = \left( \frac{m_E - m_A}{m_A - m_T} \right) \cdot 100$$

### 4.5 Bestimmung der wahren Dichte

Die Bestimmung der wahren Dichte ( $\rho_w$ ) der untersuchten Substanzen erfolgte mittels Gasvergleichspyknometrie (AccuPyc 1330, Micromeritics, Vereinigte Staaten). Als Spülgas wurde Helium eingesetzt. Die Einwaagen, bestimmt mittels Analysenwaage (BA 210 S, Sartorius, Deutschland), der verschiedenen Substanzen wurden so gewählt,

dass das Messgefäß immer zu 80%, bezogen auf das Gesamtvolumen, gefüllt war. Das Gerät war so eingestellt, dass maximal 20 Messzyklen von jeder Probe durchgeführt wurden. Von jeder Substanz wurden je 3 Proben vermessen und anschließend Mittelwert, Standardabweichung und Variationskoeffizient berechnet. Wurden Pellets vermessen, wurden diese vor der Messung in einer Reibschale mit Pistill zerkleinert.

#### 4.6 Bestimmung der spezifischen Oberfläche

Zur Bestimmung der spezifischen massenbezogenen Oberfläche ( $S_g$ ) wurde das Verfahren der Tieftemperatur-Stickstoff-Adsorption nach Brunner, Emmett und Teller mittels eines Ströhlein-Areometers (Ströhlein, Deutschland) angewendet. Als Spülgas wurde bei allen Prozessschritten Stickstoff eingesetzt. Zuerst wurden alle Proben mit Ausnahme der Carrageenane für 1h bei 150°C im Ausheizthermostaten unter kontinuierlichem Stickstoffstrom von störenden Fremdmolekülen befreit. Die Carrageenane wurden einer Vakuumdesorption als Probenvorbereitung unterzogen, da sie bei einer Temperatur von 150°C schon Zersetzungserscheinungen aufwiesen. Nach erfolgter Probenaufbereitung wurde die genaue Einwaage ( $m$ ) mittels Differenzwägung auf einer Analysenwaage (BA 210 S, Sartorius, Deutschland) bestimmt. Während der eigentlichen Messung wurde der sich entwickelnde Druckunterschied zwischen dem die Probe enthaltenden Gefäß und einem Referenzgefäß gleichen Volumens bestimmt, der nach dem gleichzeitigen Eintauchen beider Gefäße in flüssigen Stickstoff auftritt. Beim Abkühlen der Probe kommt es zu einer spontanen Adsorption des gasförmigen Stickstoffes an der Oberfläche der Probensubstanz, die sich unter Nutzung der BET-Gleichung zur quantitativen Bestimmung der massenbezogenen spezifischen Oberfläche nutzen lässt. Als direkte Messgröße wird beim verwendeten Verfahren der Differenzdruck ( $\Delta h$ ) zwischen Proben- und Referenzgefäß erhalten, der als Höhenunterschied zwischen den beiden Manometerschenkeln abgelesen wird. Mittels Gleichung 4.2 und einem Faktor ( $F$ ), der einem zum Gerät gehörigem Nomogramm entnommen wird und abhängig vom zum Zeitpunkt der Messung herrschendem Luftdruck ist, kann die massenbezogene spezifische Oberfläche berechnet werden. Alle Messungen wurden als Dreifachbestimmungen durchgeführt.

Gleichung 4.2

$$S_g = \frac{F \cdot \Delta h}{m}$$

## 4.7 Siebanalyse von Pellets

Die Siebanalyse wurde in Anlehnung an DIN 66165 Teil 1 und 2 durchgeführt (DIN 66165 TEIL 1, DIN 66165 TEIL 2). Von dem zu analysierenden Material wurde eine möglichst homogene Probe von etwa 200g entnommen, nachdem eine grobe Durchmischung erfolgt war. Die Probe wurde auf einen Probenteiler (Retschmühle PT, Retsch KG, Deutschland) gegeben, um eine statistische Verteilung der verschiedenen Korngrößen in der Probe zu erreichen. Die Gesamtmasse von etwa 200g der Probe wurde durch den Teilungsvorgang auf 8 Einzelmassen von etwa 25g zerteilt, von denen zwei Einzelmassen aus sich gegenüberliegenden Auffanggefäßen vereinigt wurden und als Ausgangsprobe für die sich anschließende Siebanalyse dienten. Die genaue Masse der Ausgangsprobe wurde bestimmt (PJ 500 C, Kern, Deutschland) und dokumentiert.

Die so gewonnene Probe wurde auf einen Siebturm bestehend aus Analysensieben (Analysensiebe gemäß DIN/ASTM-Norm, Retsch KG, Deutschland) folgender nomineller Maschenweiten gegeben: 2000 $\mu\text{m}$ , 1400 $\mu\text{m}$ , 1000 $\mu\text{m}$ , 710 $\mu\text{m}$ , 500 $\mu\text{m}$ , 355 $\mu\text{m}$  und 250 $\mu\text{m}$ . Das Nettogewicht der einzelnen Siebe wurde vor Beginn der Siebung mittels der Analysenwaage bestimmt. Die Siebung erfolgte für eine Zeitdauer von 5 Minuten bei einer Siebamplitude von 5mm auf einer Vibrationsiebmaschine (Typ Vibro, Retsch KG, Deutschland). Diese Einstellungen wurden in Vorversuchen gemäß DIN 66165 bestimmt. Nach erfolgter Siebung wurde das Bruttogewicht der Siebe mit der Analysenwaage bestimmt.

Aus der Differenz des Brutto- und des Nettogewichts der Siebe wurde der prozentuale Anteil der Kornklassen bestimmt. Aus den erhaltenen Daten wurde der mittlere gewogene geometrische Durchmesser ( $D_{\text{gw}}$ ) und die geometrische Standardabweichung ( $s_{\text{g}}$ ) berechnet (selbstprogrammiertes Makro für Excel 2000, Microsoft GmbH, Deutschland). Definitionen für  $D_{\text{gw}}$  und  $s_{\text{g}}$  finden sich bei Martin et al. (MARTIN ET AL. 1987).

## 4.8 Bildanalyse von Pellets

Vor der Vermessung mittels Bildanalyse wurden von den einzelnen Chargen Proben mittels eines Probenteilers (Retschmühle PT, Retsch KG, Deutschland) abgetrennt und die gewonnenen Proben falls erforderlich einer Trennsiebung zum Abtrennen des Feinanteils unterworfen. Ein Abtrennen des Feinanteils wurde für notwendig erachtet,

um eine Verfälschung der Messergebnisse zu verhindern und einen Vergleich der Ergebnisse verschiedener Chargen zu ermöglichen. Kleine Pellets neigen bei der Probenvorbereitung auf dem Messtisch dazu, sich an große Pellets anzulagern. Dies führt dazu, dass die großen Pellets überdurchschnittlich aus der Analyse entfernt werden, da der verwendete Trennalgorithmus diese Anlagerungen nicht trennen kann, und bei der interaktiven Überprüfung diese Anlagerungen komplett gelöscht werden müssen. Ferner führt ein höherer Anteil an kleinen Pellets zu einer Verfälschung der Ergebnisse, da für kleinere Partikel aufgrund messtechnischer Gegebenheiten bessere Werte für die abgeleiteten Messgrößen, wie zum Beispiel Seitenverhältnis (siehe weiter unten im Kapitel), erhalten werden, die das Endergebnis der betreffenden Charge maßgeblich beeinflussen. Wenn nicht anders angegeben, wurde dazu ein Analysensieb mit einer nominellen Maschenweite von  $800\mu\text{m}$  eingesetzt. Die Bildanalyse wurde durchgeführt mit einem System bestehend aus einem Stereomikroskop (SZX 9, Olympus, Deutschland), einem Ringlicht mit Kaltlichtquelle (Highlight 3001 mit HL-VRL, Olympus, Deutschland), einer Digitalkamera (DIG 1300 C, Micromotion, Deutschland) und einem Personalcomputer ausgerüstet mit Datenerfassungskarte und der Bildbearbeitungssoftware Image C (Imtronic, Deutschland). Von jeder Probe wurden ca. 1000 Pellets mittels eines selbstprogrammierten Makroprogramms (VBA, Microsoft GmbH, Deutschland) analysiert. Die erhaltenen Daten wurden zur Ermittlung der statistischen Parameter in das Tabellenkalkulationsprogramm Excel 2000 (Microsoft GmbH, Deutschland) überführt.

Als direkte Messgrößen wurden von jedem einzelnen Pellet die Projektionsfläche ( $A_P$ ) und der Feret-Durchmesser ( $D_{\text{Feret}}$ ) unter 36 Winkeln gemessen. Der Feret-Durchmesser ist definiert als Abstand zweier Tangenten an die Teilchenprojektionsfläche senkrecht zur Messrichtung (VOIGT 1987). Aus diesen direkten Größen wurden dann die abgeleiteten Messgrößen mittlerer Feret-Durchmesser ( $D_{\text{Feret mitt.}}$ ), maximaler Feret-Durchmesser ( $D_{\text{Feret max.}}$ ), Feret-Durchmesser  $90^\circ$  zum maximalen Feret-Durchmesser ( $D_{\text{Feret } 90^\circ}$ ), Seitenverhältnis (SV) und Rundheit (RT) erhalten. Das Seitenverhältnis wurde berechnet gemäß Gleichung 4.3 und die Rundheit gemäß Gleichung 4.4. Beide Messgrößen wurden ausgewählt, weil sie sich relativ einfach bestimmen lassen und unter den zur Verfügung stehenden relativ einfach zu bestimmenden Messgrößen eine gute Reproduzierbarkeit und Richtigkeit aufweisen, was auch in der Literatur seinen Niederschlag gefunden hat (HELLEN & YLIRUUSI 1993; PODCZECK ET AL. 1999). Bei der Bestimmung des Seitenverhältnisses entstehen Fehler, die eine stärkere Ausprägung erlangen, je mehr die Pellets von der ideal sphärischen Form abweichen (LINDNER 1993; LINDNER & KLEINEBUDDE 1993). Um diesen Fehler zu minimieren, wurde in der vorliegenden Arbeit der Feret-Durchmesser unter 36 Winkeln, d.h. in einem Abstand von jeweils nur  $5^\circ$ , bestimmt. Auf diese Weise gelingt es, den auftretenden Fehler auch bei von der Idealform abweichenden Pellets gering zu halten. Bei der Bestimmung der Rundheit wurde einer Gleichung der Vorzug gegeben, der die Projektionsfläche ( $A_P$ ) als direkte Messgröße zu Grunde liegt. Die Bestimmung der Projektionsfläche ist mit einem geringeren Fehler behaftet, was sich messtechnisch

begründen lässt, als die Bestimmung des Umfanges, welcher bei anderen Gleichungen zur Berechnung der Rundheit als direkte Messgröße dient (LINDNER & KLEINEBUDE 1993).

Gleichung 4.3

$$SV = \frac{D_{\text{Ferret max.}}}{D_{\text{Ferret}90^\circ}}$$

Gleichung 4.4

$$RT = \frac{4 \cdot A_p}{\pi \cdot (D_{\text{Ferret max.}})^2}$$

Die Durchführung einer Messung erfolgte nach folgendem Ablauf. Zuerst wurde eine geeignete Anzahl, die von der Größe der zu untersuchenden Pellets und dem zur Verfügung stehenden Messfeld abhängig war, von Pellets auf den Messtisch des Stereomikroskopes verbracht, und durch leichtes Klopfen wurde erreicht, dass die Pellets alle in einer Ebene zu Liegen kamen. Ein Berühren der Pellets untereinander wurde toleriert. Nun wurde die Vergrößerung am Stereomikroskop derart ausgewählt, dass einerseits möglichst viele Pellets pro Messfeld erfasst wurden und andererseits alle Pellets scharf fokussiert dargestellt wurden. Anschließend wurde das Makro der Software gestartet. Zuerst wurde ein Livebild erzeugt, mit dessen Hilfe eine Fokussierung, eine Einstellung optimaler Lichtverhältnisse und die Einstellung von Kontrast und Helligkeit vorgenommen wurde. Weiterhin wurde die ausgewählte Vergrößerung in der Software festgelegt, die für die richtige Berechnung anhand des hinterlegten Kalibrierungsdatensatzes benötigt wurde. Nach Übernahme des Livebildes als gespeichertes Bild wurde eine automatische Bestimmung der Binarisierungsschwelle durchgeführt. Diese Bestimmung ist notwendig, da das Programm intern mit einem Binärbild arbeitet. Das Ergebnis der Binarisierung mittels der ermittelten Binarisierungsschwelle wurde optisch überprüft, da eine schlechte Binarisierung zu falschen Ergebnissen führt. War die durchgeführte Binarisierung nicht zufriedenstellend, wurde eine neue Binarisierungsschwelle manuell bestimmt und eingegeben. Während der sich anschließenden Messung durften keine Änderungen an den eingestellten Parametern mehr vorgenommen werden, da dies einen Einfluss auf die Binarisierungsschwelle zur Folge haben würde. Nun wurde die eigentliche Vermessung gestartet, wozu jeweils ein neues Bild aufgenommen und der Trennalgorithmus der Software angewendet wurde. Für jedes vermessene Pellet wurde ein Datensatz generiert, der die Ergebnisse für die im Voraus festgelegten Messgrößen enthielt. Das Ergebnis der Trennung wurde interaktiv überprüft und nicht getrennte Objekte, die nicht

automatisch entfernt worden waren, wurden manuell entfernt. Dieser Vorgang wurde so oft wiederholt, bis mindestens 1000 Pellets mit einem gültigen Datensatz erhalten worden waren. Die genierten Datensätze wurden in einer Ergebnisdatei gespeichert und anschließend in das Programm Excel 2000 (Microsoft GmbH, Deutschland) überführt, wo aus mindestens 1000 Datensätzen für die ermittelten Messgrößen Mittelwert, Standardabweichung und Variationskoeffizient unter Benutzung eines Makros berechnet wurden.

## 4.9 Dynamische Differenzkalorimetrie (DDK)

Zur Bestimmung der Glasübergangstemperatur ( $T_g$ ) von Substanzen, physikalischen Mischungen und Pellets wurde das Verfahren der dynamischen Differenzkalorimetrie gemäß DIN 53 765-A-20 herangezogen (DIN 51005; DIN 53765). Von dem in der DIN-Vorschrift angegebenen Prozessablauf wurde in Bezug auf die Probenvorbereitung derart abgewichen, dass auf eine definierte thermische Vorgeschichte verzichtet wurde. Es wurden nur die Prozessschritte 1 bis 4 der DIN-Vorschrift durchgeführt. Dies hatte seine Begründung in der Tatsache, dass sich in Vorversuchen kein zusätzlicher Effekt der aufwendigen Probenvorbereitung gezeigt hatte und die Carrageenane bei den notwendigen Temperaturen oberhalb des zu untersuchenden Glasüberganges schon Zersetzungsphänomene aufwiesen. Die Glasübergangstemperatur ist definiert als die Temperatur, bei der die Hälfte der auftretenden Änderung der spezifischen Wärmekapazität  $c_p$  erreicht wird. Die praktische Bestimmung erfolgt derart, dass die Basislinien vor und nach dem Glasübergang extrapoliert werden. Der Schnittpunkt der Mittellinie zwischen den extrapolierten Basislinien und der Messkurve gibt dann den Glasübergang an. Da es sich bei den zu messenden Glasübergängen in der Regel um sehr schwach ausgeprägte Glasübergänge ohne Relaxationspeak handelte, wurde zur optischen Interpretation zusätzlich die erste Ableitung der Kurve gebildet. Da sich in unmittelbarer Nähe des Glasüberganges in der Messkurve ein Wendepunkt des Kurvenverlaufs befindet oder der Glasübergang mit diesem Wendepunkt übereinstimmt, kann das in der ersten Ableitung auftretende Maximum als Interpretationshilfe dienen.

Die eigentliche Messung wurde mit dem System DSC 200 (Netzsch-Gerätebau GmbH, Deutschland) und der dazugehörigen Auswertesoftware DSC 200 Version 3.6 (Netzsch-Gerätebau, Deutschland) durchgeführt. Als Spülgas wurde Stickstoff eingesetzt und es kamen verschlossene Tiegel aus Aluminium als Proben- und Referenzgefäß zum Einsatz. Es wurden verschlossene Tiegel gewählt, da bei den Formulierungen, die Kaliumhydrogencarbonat enthielten, ein Entweichen von sich abspaltendem Kohlendioxid verhindert werden sollte. Das Einwiegen der Proben erfolgte auf einer Analysenfeinwaage (M2P, Sartorius, Deutschland). Im ersten Prozessschritt wurde die

Probe auf  $-60^{\circ}\text{C}$  abgekühlt und dann 5 Minuten isotherm bei dieser Temperatur gehalten, um einen Temperatenausgleich zu ermöglichen. Anschließend wurde die Probe von  $-60^{\circ}\text{C}$  auf  $200^{\circ}\text{C}$  mit einer konstanten Aufheizrate von  $20\text{K}/\text{min}$  aufgeheizt. Die erhaltenen Messkurven wurden interaktiv ausgewertet, und mit Hilfe der Auswertesoftware wurden erkennbare Glasübergänge berechnet. Sämtliche Proben wurden als Dreifachbestimmung durchgeführt.

#### **4.10 Thermogravimetrie (TG)**

Zur Untersuchung der Feuchte von ausgewählten Proben wurde eine thermogravimetrische Untersuchung durchgeführt. Die Proben wurden in Probengefäße aus Aluminiumoxid eingewogen (M2P, Sartorius, Deutschland) und mit dem System TG 209 (Netzsch-Gerätebau, Deutschland) untersucht. Als Spülgas diente in allen Fällen Stickstoff. Zuerst wurden die Proben mit einer Aufheizrate von  $5\text{K}/\text{min}$  von  $20^{\circ}\text{C}$  auf  $70^{\circ}\text{C}$  erwärmt und dann für 1h isotherm bei  $70^{\circ}\text{C}$  gehalten. Mittels der Auswertesoftware (TG 209 Version 3.6, Netzsch-Gerätebau, Deutschland) wurde der aufgetretene Masseverlust ermittelt und daraus die prozentuale Feuchte der Probe errechnet. Von allen Proben wurde eine Dreifachbestimmung durchgeführt.

#### **4.11 Bestimmung der Bruchkraft von Pellets**

Zur Bestimmung der Bruchkraft von Pellets wurde ein Universalprüfgerät (Texture Analyzer TA XT 2, Small Micro Systems, Großbritannien) eingesetzt. Dieses Gerät ermöglichte es in Kombination mit der verwendeten Software (Texture Profile Analyse, Small Micro Systems, Großbritannien) eine kontinuierliche Messung von Kraft und dazugehörigem Weg vorzunehmen. Der verwendete Kraftaufnehmer besaß eine Empfindlichkeit von  $1\text{mN}$  bei einer maximal messbaren Kraft von  $49\text{N}$ . Vor der eigentlichen Messung wurde das Gerät mittels eines externen Prüfgewichtes kalibriert. Der verwendete Messaufbau (siehe Bild 4.4) bestand aus einem Stempel und einer Glasplatte, auf der die Pellets so angeordnet wurden, dass sie einzeln unter den Stempel gebracht werden konnten. Während der eigentlichen Messung bewegte sich der Stempel mit einer konstanten Geschwindigkeit von  $1\text{mm}/\text{s}$  von einer Ausgangshöhe von  $2\text{mm}$  auf das Pellet zu. Anhand einer Triggerkraft von  $0,05\text{N}$  wurde das Auftreffen des

Stempels auf die Pelletoberfläche erkannt. Im weiteren Verlauf wurde das Pellet vom Stempel mit konstanter Geschwindigkeit bis auf die Hälfte seiner Ursprungshöhe komprimiert. Das im Kraft-Zeit-Verlauf auftretende erste Maximum wurde als Bruchkraft ( $F_b$ ) definiert. Von jeder Charge wurden mindestens 50 Pellets vermessen, da das Messverfahren mit einer großen Streuung behaftet ist. Zur weiteren Minimierung der Streuung wurde eine enge Siebfraction aus der jeweiligen Pelletcharge vermessen und die Pellets vor der Messung in einer Umgebung konstanter Feuchte gelagert, da die Feuchte der Pellets einen Einfluss auf die Bruchkraft besitzt. Wenn nicht anders angegeben, wurden die Pellets vor der Messung für mindestens 24 h über gesättigter Kaliumcarbonat-Lösung (Gleichgewichtsfeuchte 43 % rF) gelagert.

Da das Programm die gleichzeitige Aufzeichnung von Kraft und dazugehörigem Weg ermöglichte, konnte bei überwiegend sphärischen Pellets die Druckfestigkeit ( $\sigma_d$ ) gemäß Gleichung 4.5 berechnet werden. Die Druckfestigkeit ermöglicht einen besseren Vergleich zwischen verschiedenen Pelletchargen.

Gleichung 4.5

$$\sigma_d = \frac{4 \cdot F_b}{\pi \cdot D_b^2}$$

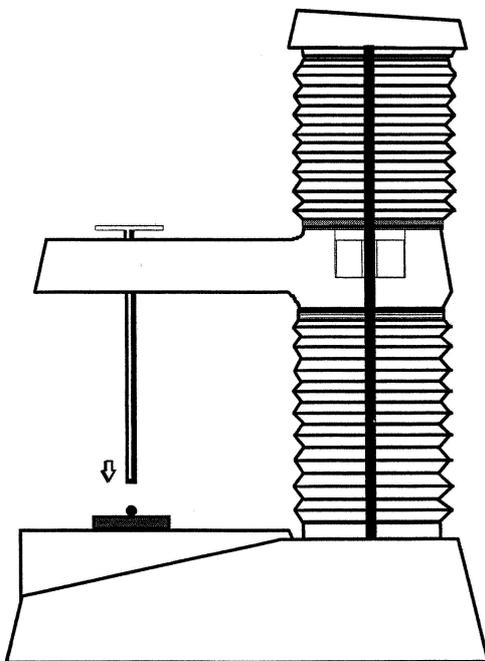


Bild 4.4: Bestimmung der Bruchkraft von Pellets mittels Texture Analyzer [entnommen aus KLEINEBUDE 1997A]

## 4.12 Bestimmung der relativen Dichte von Pellets

Die Bestimmung der relativen Dichte von Pellets wurde in Kooperation mit dem Institut für Lebensmittelverfahrenstechnik der Universität Karlsruhe durchgeführt. Die verwendete Methode wurde am dortigen Institut entwickelt. Nähere Angaben zur benutzten Methode finden sich bei HogeKamp und Pohl (HOGEKAMP & POHL 2002). Die zu untersuchenden Pellets wurden einzeln gewogen (MC 5, Sartorius, Deutschland) und dann auf den drehbaren Messtisch gebracht. Von jedem Pellet wurden Aufnahmen aus drei verschiedenen Winkelpositionen (0°, 120° und 240°) mit einem System bestehend aus drehbarem und beleuchtetem Messtisch, Stereomikroskop (SZ 40, Olympus, Deutschland) mit CCD-Kamera und PC mit der Bildbearbeitungssoftware NIH Image (National Institute of Health, Vereinigte Staaten) aufgenommen. Alle Aufnahmen wurden unter einem Winkel von 35° zur Messtischoberfläche aufgenommen. Aus den aufgenommenen Bildern wurde dann die mittlere Projektionsfläche berechnet und daraus das Volumen einer Kugel mit gleicher Projektionsfläche bestimmt. Aus dem Volumen der projektionsflächengleichen Kugel und der Einwaage errechnet sich die scheinbare Dichte ( $\rho_s$ ) des Pellets. Aus der scheinbaren Dichte und der wahren Dichte (siehe Kapitel 4.5) kann gemäß Gleichung 4.6 die Porosität ( $\varepsilon$ ) bzw. gemäß Gleichung 4.7 die relative Dichte ( $\rho_r$ ) bestimmt werden.

*Gleichung 4.6*

$$\varepsilon = 1 - \frac{\rho_s}{\rho_w}$$

*Gleichung 4.7*

$$\rho_r = 1 - \varepsilon$$

## 4.13 Penetrationsuntersuchungen

Zur Charakterisierung von Extrudaten sollten Penetrationsuntersuchungen mittels eines Kegelpenetrometers vorgenommen werden (BENBOW & BRIDGWATER 1987). Da es nur unter Anwendung sehr hoher Drücke möglich ist, aus einmal geformten Extrudatsträngen wieder eine homogene Masse zu erhalten und dabei die Gefahr

besteht, dass unkontrollierbar Wasser abgepresst wird, wurde ein anderer Weg gewählt. Es wurden Granulate mit gleicher Zusammensetzung und gleicher Feuchte wie die zu untersuchenden Extrudate benutzt. Die benutzten Pulvermischungen waren aus den vorausgegangenen Versuchen am Extruder noch vorhanden. Herstellung siehe Kapitel 4.1. In einem ersten Arbeitsschritt wurden die Pulvermischungen mit der benötigten Menge an gereinigtem Wasser in einem Intensivmischer (Mini MGT, Bohle, Deutschland) granuliert. Da der benutzte Mischer nicht über einen Zerkleinerer verfügte, wurde als Endprodukt der Granulierung ein aus kleineren oder größeren Klumpen bestehendes Granulat erhalten. Dieses wurde anschließend mittels Reibschale und Pistill zu einer homogenen Beschaffenheit verarbeitet und in Kruken mit einem Durchmesser von 6cm abgefüllt. Beim Abfüllvorgang wurde das Granulat leicht mit dem Pistill verdichtet, um eine gleichmäßige Befüllung der Kruken zu gewährleisten. Bei allen Arbeitsschritten wurde darauf geachtet, dass ein Abpressen von Wasser verhindert wird. Vor der Messung wurden die Proben verschlossen 48h in einem Exsikkator über Wasser gelagert, um die Ausbildung homogener Strukturen in den Proben zu fördern. Als Messgerät wurde ein Universalprüfgerät (FPG 7/18, Kögel, Deutschland) ausgestattet mit einem Kraftaufnehmer mit einer maximalen Belastung von 500N eingesetzt. Der Prüfkörper bestand aus einem Kegelstumpf mit aufgesetzter Halbkugel (Gesamthöhe 12,7mm; Oberer Radius des Kegelstumpfes 4,15mm; Radius der Halbkugel 1mm). Eine genaue Beschreibung des Verfahrens und des Prüfkörpers findet sich bei Freitag (FREITAG 2000). Unmittelbar vor der Messung wurden die Proben dem Exsikkator entnommen und geöffnet auf dem Messtisch des Universalmessgerätes positioniert. Nun wurde der Prüfkörper visuell bis auf die Oberfläche herangefahren und die Nullpunktkalibrierung des Gerätes vorgenommen. Während der eigentlichen Messung wurde der Prüfkörper mit einer konstanten Geschwindigkeit von 1,4mm/sec in die Probe hineingedrückt und simultan Eindringtiefe und Kraftentwicklung registriert. Der Prüfkörper wurde maximal bis zum Erreichen der oberen Prüfkörperkante in die Probe eingefahren. Die Messwerte wurden mittels eines selbstprogrammierten Programms auf einen Personalcomputer übertragen und als Textdatei gespeichert. Nach Umformatierung wurden die Daten in das Programm Excel 2000 (Microsoft GmbH, Deutschland) überführt und graphisch die Kraft gegen die Eindringtiefe aufgetragen. Dabei zeigte sich, dass der verwendete Kraftaufnehmer zu unempfindlich für die untersuchten Proben war. Die Aufzeichnung der Kraftwerte begann erst ab einer Kraft von etwa 0,5N. Für die Proben mit geringerer Feuchte stellte dies kein Problem da, da sie aufgrund ihrer festeren Konsistenz diese Kraft fast von Beginn an dem Prüfkörper entgegenstellten. Bei den feuchteren Proben jedoch wurde diese Kraft erst erreicht, wenn der Prüfkörper schon mehrere Millimeter in die Probe eingedrungen war. Dadurch startete die Kraftmessung zu einem zu späten Zeitpunkt. Auf eine ursprünglich geplante Berechnung von Schubspannungen musste aus diesem Grund verzichtet werden. Um dennoch einen Vergleich der Proben zu ermöglichen, wurden die Kurvenzüge, die einen quadratischen Zusammenhang widerspiegeln, durch Auftragung der Wurzel aus der Kraft gegen die Eindringtiefe linearisiert. Mittels linearer Regression wurde die

Steigung der erhaltenen Geraden berechnet. Von jedem Granulat wurde eine Dreifachbestimmung durchgeführt.

#### 4.14 Bestimmung der Sättigungslöslichkeiten von Arzneistoffen

Zur Bestimmung der Sättigungslöslichkeiten der untersuchten Arzneistoffe wurden die jeweiligen Einwaagen, genau gewogen (BA 210 S, Sartorius, Deutschland), in das angegebene Volumen des entsprechenden Mediums in einer Freisetzungsapparatur mit Blattrührer (ERWEKA DT 6, Erweka-Apparatebau, Deutschland) gegeben. Bei einer Badtemperatur von 37°C wurden die Suspensionen dicht verschlossen für 12 Stunden mit 100U/min gerührt. Anschließend wurde eine Probe gezogen, filtriert und nach entsprechender Verdünnung mit dem jeweiligem Medium UV-spektrophotometrisch (8451 A Diode Array Spectrophotometer, Hewlett Packard, Vereinigte Staaten bzw. Spectronic 601, Milton Roy, Vereinigte Staaten) gegen Medium als Blindwert vermessen. Mit den im Kapitel 7.3 angegebenen Kalibrierfunktionen wurde die Sättigungslöslichkeit berechnet. Von jedem Arzneistoff wurde eine zweifache Bestimmung durchgeführt. Die genauen Angaben sind Tabelle 4.3 zu entnehmen.

*Tabelle 4.3: Übersicht über die bei der Bestimmung der Sättigungslöslichkeiten gewählten Versuchsbedingungen*

Arzneistoff	Medium	Medium- volumen [ml]	Messwellenlänge [nm]	Einwaage[g]
Coffein	gereinigtes Wasser	500	272	20
Diprophyllin	gereinigtes Wasser	500	274	150
Etofyllin	gereinigtes Wasser	500	272	50
Theobromin	gereinigtes Wasser	500	272	1
Theophyllinmonohydrat	gereinigtes Wasser	500	272	8

#### 4.15 Gehaltsbestimmungen von Matrixpellets

Die Gehaltsbestimmung der Matrixpellets erfolgte mittels UV-Spektrophotometrie. Für die jeweilige Pelletcharge wurde eine geeignete Einwaage ermittelt und die Pellets auf einer Analysenwaage (BA 210 S, Sartorius, Deutschland) eingewogen. Anschließend

wurden die Pellets in 100ml Maßkolben überführt und mit dem jeweiligen Medium (siehe Tabelle 4.4) zu circa 80% aufgefüllt. Dann wurden die Proben einer Ultraschallbeschallung (UM-4, Unitra Unima Olsztyn, Ungarn bzw. Sonorex Super 10 P, Bandelin, Deutschland) für 30 Minuten unterzogen. Die Proben wurden mit dem jeweiligen Medium bis zur Eichmarke aufgefüllt und mehrmals geschüttelt. Die Proben wurden anschließend durch einen Papierfilter filtriert und gegebenenfalls mit dem jeweiligen Medium verdünnt, bevor sie UV-spektrophotometrisch (8451 A Diode Array Spectrophotometer, Hewlett Packard, Vereinigte Staaten bzw. Spectronic 601, Milton Roy, Vereinigte Staaten) gegen das jeweilige Medium als Blindwert vermessen wurden. Die jeweilige Wellenlänge ist Tabelle 4.4 zu entnehmen. Die zur Auswertung herangezogenen Kalibriergeraden sind Kapitel 7.3 zu entnehmen. Es wurden jeweils sechs Proben untersucht, mit Ausnahme von Chargen mit Phenazon, bei denen nur 3 Proben untersucht wurden.

*Tabelle 4.4: Übersicht über die verwendeten Medien und Wellenlängen bei der Gehaltsbestimmung von Matrixpellets*

Arzneistoff	Wellenlänge [nm]	Medium
Coffein	272	gereinigtes Wasser
Diprophyllin	274	gereinigtes Wasser
Etofyllin	272	gereinigtes Wasser
Phenazon	242	Phosphatpuffer pH 6,8 USP 24
Theobromin	272	gereinigtes Wasser
Theophyllinanhydrat	272	gereinigtes Wasser
Theophyllinmonohydrat	272	gereinigtes Wasser

#### 4.16 Freisetzungsuntersuchungen von Matrixpellets

Die durchgeführten Freisetzungsuntersuchungen wurden in Anlehnung an die Monographie für Theophyllin-Tabletten der USP 24 durchgeführt (USP 24). Es kam eine Freisetzungsapparatur mit Blattrührer (ERWEKA DT-6 bzw. ERWEKA DT-6R, Erweka-Apparatebau, Deutschland bzw. E1, VEB Prüfgerätewerk Medingen, Deutsche Demokratische Republik) zum Einsatz. Die Badtemperatur betrug bei allen Versuchen 37°C und die Probeneinwaagen wurden so gewählt, dass sink-Bedingungen während des gesamten Freisetzungsversuches gewährleistet wurden, d.h. die maximale

Konzentration war stets geringer als 10% der Sättigungslöslichkeit des jeweiligen Arzneistoffes bei der gegebenen Temperatur. Zu den vorgegebenen Zeiten wurden Proben durch eine Eintauchfritte (Sintr S3, Kavalier Národní Podnik Závod, Tschechoslowakei) gezogen, gegebenenfalls mit dem verwendeten Medium verdünnt und UV-spektrophotometrisch (8451 A Diode Array Spectrophotometer, Hewlett Packard, Vereinigte Staaten bzw. Spectronic 601, Milton Roy, Vereinigte Staaten) vermessen. Das entnommene Probenvolumen wurde durch frisches, temperiertes Medium ersetzt. Die benutzten Parameter wurden den jeweiligen Bedingungen angepasst. So wurde die Rührgeschwindigkeit so gewählt, dass eine Kegelbildung der Pellets am Grund des Freisetzungsgefäßes möglichst verhindert wurde. Die genauen Angaben bezüglich benutztem Medium, Mediumvolumen, Rührgeschwindigkeit und Messwellenlänge sind Tabelle 4.5 zu entnehmen. Die der Auswertung zugrundeliegenden Kalibriergeraden finden sich in Kapitel 7.3. Von allen Chargen wurde eine sechsfache Bestimmung durchgeführt und die Durchführung der Untersuchungen erfolgte chargenübergreifend in randomisierter Reihenfolge.

*Tabelle 4.5: Übersicht über die bei den Freisetzungsuntersuchungen von Matrixpellets benutzten Parameter*

Arzneistoff	Medium	Medium- volumen [ml]	Rührgeschwindig- keit [U/min]	Messwellen- länge [nm]
Coffein	gereinigtes Wasser	900	100	272
Diprophyllin	gereinigtes Wasser	900	100	274
Etofyllin	gereinigtes Wasser	900	100	272
Phenazon	Phosphatpuffer pH 6,8 USP 24	1000	100	242
Theobromin	gereinigtes Wasser	900	100	272
Theophyllin- anhydrat	gereinigtes Wasser	900	50	272
Theophyllin- monohydrat	gereinigtes Wasser	900	100	272



## 5 Zusammenfassung der Arbeit

In der vorliegenden Arbeit wurden pharmazeutische Pellets unter Verwendung von  $\kappa$ -Carrageenan als neuartigem Pelletierhilfsstoff mit dem Verfahren der Feuchtextrusion/Sphäronisation hergestellt. Zur Herstellung der Extrudate wurde ein mit einem Datenerfassungs- und Steuerungssystem ausgerüsteter Zweischneckenextruder verwendet.

Am Anfang der Arbeiten stand das Einfahren der neuen Geräte der Herstellungslinie und das Gewinnen von ersten Prozessparametern für die einzelnen Geräte der Herstellungslinie. Zugleich wurden die benötigten analytischen Methoden eingerichtet und etabliert.

Zu Beginn der Untersuchungen wurden drei Carrageentypen,  $\iota$ -,  $\kappa$ - und  $\lambda$ -Carrageenan, auf ihre Eignung als Pelletierhilfsstoff hin untersucht. Es wurde festgestellt, dass sich von den drei untersuchten Carrageentypen nur  $\kappa$ -Carrageenan zum Einsatz als Pelletierhilfsstoff bei der Feuchtextrusion eignet.

In den folgenden Versuchen konnte gezeigt werden, dass mit einem  $\kappa$ -Carrageenananteil von 5-98% in der untersuchten Formulierung pelletähnliche Agglomerate erhalten wurden. Die sich anschließenden Versuche dienten der Optimierung des Sphäronisierungsprozesses. Es gelang, den beim Sphäronisierungsprozess anfallenden Feinanteil durch Ermittlung der optimalen Prozessparameter zu verringern und die Qualität der hergestellten Pellets zu verbessern.

In der nächsten Versuchsreihe wurde eine Formulierung mit  $\kappa$ -Carrageenan als Pelletierhilfsstoff im direkten Vergleich mit einer Formulierung, die den etablierten Pelletierhilfsstoff mikrokristalline Cellulose enthielt, hinsichtlich des nutzbaren Extrudatfeuchtebereiches verglichen. Es zeigte sich, dass die Formulierung mit  $\kappa$ -Carrageenan einen wesentlich breiteren nutzbaren Extrudatfeuchtebereich aufwies, was einer deutlich höheren Robustheit des Herstellprozesses entspricht.

Ein Vergleich der erhaltenen Freisetzungsprofile zeigte als weiteren Vorteil der Formulierung mit  $\kappa$ -Carrageenan eine erhöhte Freisetzungsrate bezogen auf die Vergleichsformulierung mit mikrokristalliner Cellulose. Das Ziel, eine schnellfreisetzende Pelletformulierung mit einer Freisetzungsrate von 100% innerhalb von 5 Minuten unter Nutzung von  $\kappa$ -Carrageenan zu finden, konnte unter den gewählten Versuchsbedingungen nicht realisiert werden.

Ein weiteres Ziel der Untersuchungen war die Regelung des Extrusionsprozesses unter Nutzung der prozentualen Nennstromstärkenaufnahme als Regelparameter. Anhand der Versuche konnte gezeigt werden, dass für unterschiedliche Formulierungen mit dem gleichen Pelletierhilfsstoff, belegt für  $\kappa$ -Carrageenan, ein optimaler Wert der

prozentualen Nennstromstärkenaufnahme bestimmt werden kann, der mit der Herstellung qualitativ hochwertiger Pellets aus allen Formulierungen einhergeht. Die Nutzung dieses Wertes als Regelparameter ermöglicht die Herstellung von qualitativ hochwertigen Pellets aus Formulierungen mit dem gleichen Pelletierhilfsstoff ohne Kenntnis der benötigten Extrudatfeuchte. Dies stellt eine beträchtliche Erleichterung der Entwicklungsarbeit dar.

Die sich anschließende Versuchsreihe diente der Ermittlung einer optimalen Rezeptur für weitere Versuche unter Nutzung eines statistischen Versuchsplans und des zuvor ermittelten Optimums für die prozentuale Nennstromstärkenaufnahme. Die erhaltenen Ergebnisse bestätigten die Anwendbarkeit des Regelparameters prozentuale Nennstromstärkenaufnahme und die hohe Robustheit des Herstellprozesses unter Verwendung von  $\kappa$ -Carrageenan als Pelletierhilfsstoff. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass auch hochdosierte Pelletformulierungen mit einem Wirkstoffgehalt von bis zu 80% problemlos realisiert werden können.

Unter Verwendung fünf verschiedener Xanthinderivate mit unterschiedlichen Löslichkeiten und unter Nutzung der optimalen Nennstromstärkenaufnahme sowie der vorher als optimal ermittelten Rezeptur konnte wiederum die hohe Robustheit des Herstellprozesses bei Verwendung von  $\kappa$ -Carrageenan als Pelletierhilfsstoff belegt werden. Mit allen Wirkstoffen wurden qualitativ hochwertige Pellets erhalten.

In einer abschließenden Versuchsreihe wurde der Einfluss von Kaliumionen auf die Eigenschaften von  $\kappa$ -Carrageenan bei der Feuchtextrusion untersucht. Es konnte sowohl anhand physikalischer wie auch thermodynamischer Änderungen ein Einfluss von Kaliumionen nachgewiesen werden, der sich aber in der Praxis nicht nutzbringend einsetzen ließ.

Als Fazit ist festzustellen, dass es sich bei  $\kappa$ -Carrageenan um einen gut geeigneten Pelletierhilfsstoff für die Anwendung bei der Feuchtextrusion handelt, der sich durch eine hohe Robustheit des Herstellprozesses und eine höhere Freisetzungsrates im Vergleich zu Formulierungen mit dem etablierten Pelletierhilfsstoff mikrokristalliner Cellulose auszeichnet. Zugleich verfügt er über einen breiten Anwendungsbereich in den Formulierungen, der auch die Herstellung hochdosierter Pelletformulierungen erlaubt. Als Nachteil müssen der höhere Feuchtebedarf bei der Extrusion, die rauere Oberflächenbeschaffenheit der Pellets und der hohe Preis angesehen werden. Da in der Literatur (siehe Kapitel 3.2) keine Angaben gefunden werden konnten, die den alleinigen Einsatz von  $\kappa$ -Carrageenan als Pelletierhilfsstoff bei der Feuchtextrusion/-Sphäronisation beschreiben, darf von einem innovativen Einsatz von  $\kappa$ -Carrageenan als Pelletierhilfsstoff im Rahmen der vorliegenden Arbeit ausgegangen werden.

Ferner konnte gezeigt werden, dass eine Regelung des Extrusionsprozesses unter Nutzung der prozentualen Nennstromstärkenaufnahme als Regelparameter für Formulierungen mit  $\kappa$ -Carrageenan als Pelletierhilfsstoff möglich ist.

## 6 Literaturverzeichnis

- AL-NIMRY ET AL. 1997 Al-Nimry S.S.; Asaaf S.M.; Jalal I.M.; Najib N.M.: *Adsorption of ketotifen onto some pharmaceutical excipients*. In: Int. J. Pharm., 149 (1997), S. 115-121
- APPLICATION BULLETIN G-24 Application Bulletin G-24: *Carrageenan (reprint of technical presentation)*. Philadelphia : FMC Biopolymer
- APPLICATION BULLETIN G-31 Application Bulletin G-31: *General Carrageenan Application Technology*. Philadelphia : FMC Biopolymer
- APPLICATION BULLETIN G-39 Application bulletin G-39: *Water Gelling Properties of Carrageenan*. Philadelphia : FMC Biopolymer
- AULTON 2002 Aulton M.E. (Hrsg.): *Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design*. 2. Auflage Edinburgh : Churchill Livingstone, 2002
- BAERT ET AL. 1993 Baert L.; Vermeersch H.; Remon J.P.; Smeyers-Verbeke J.; Massart D.L.: *Study of parameters important in the spheronisation process*. In: Int. J. Pharm., 96 (1993), S. 225-229
- BASIT ET AL. 1999 Basit A.W.; Newton J.M.; Lacey L.F.: *Formulation of Ranitidine Pellets by Extrusion-Spheronization with Little or No Microcrystalline Cellulose*. In: Pharm. Dev. Tech., 4 (1999), S. 499-505
- BÄTTIG 1996 Bättig J.M.: *Untersuchungen zur Herstellung von Pellets in der Rotorwirbelschicht unter besonderer Berücksichtigung einer kontinuierlichen Arbeitsweise*. Basel, Universität, Dissertation, 1996
- BENBOW & BRIDGWATER 1987 Benbow J.J.; Bridgwater J.: *Measurement of Paste Yield by Cone Penetration*. In: Chemical Engineering Science, 42 (1987), S. 915-919
- BONFERONI ET AL. 2000A Bonferoni M.C.; Rossi S.; Ferrari F.; Bettinetti G.P.; Caramella C.: *Characterization of a diltiazem-lambda carrageenan complex*. In: Int. J. Pharm., 200 (2000), S. 207-216
- BONFERONI ET AL. 2000B Bonferoni M.C.; Rossi S.; Ferrari F.; Stavik E.; Pena-Romero A.; Caramella C.: *Factorial Analysis of the Influence of*

- Dissolution Medium on Drug Release From Carrageenan-Diltiazem Complexes.* In: AAPS Pharm. Sci. Tec., 1 (2000), article 15
- BREITENBACH 2002 Breitenbach J.: *Melt Extrusion: from process to drug delivery technology.* In: Eur. J. Pharm. Biopharm., 54 (2002), S. 107-117
- CARAM-LELHAM & SUNDELÖF 1995 Caram-Lelham N.; Sundelöf L.O.: *Some aspects on characterization and properties of charged polysaccharides. An investigation of the system carrageenan/amitriptyline/water with relation to amphiphile adsorption and charge density.* In: Int. J. Pharm., 115 (1995), S. 103-111
- CLARKE ET AL. 1993 Clarke G.M.; Newton J.M.; Short M.D.: *Gastrointestinal transit of pellets of differing size and density.* In: Int. J. Pharm., 100 (1993), S. 81-92
- DIGENIS 1994 Digenis G.A.: *In vivo behaviour of multiparticulate versus single-unit dose formulations.* In: Ghebre-Sellassie 1994
- DIN 51005 DIN 51005: *Thermische Analyse (TA): Begriffe.* Entwurf 12/1999 Berlin : Beuth Verlag, 1999
- DIN 53765 DIN 53765: *Thermische Analyse: Dynamische Differenzkalorimetrie (DDK).* Auflage 03/1994 Berlin : Beuth Verlag, 1994
- DIN 66165 TEIL 1 DIN 66165 Teil 1: *Siebanalyse : Grundlagen.* Auflage 04/1987 Berlin : Beuth Verlag, 1987
- DIN 66165 TEIL 2 DIN 66165 Teil 2: *Siebanalyse : Durchführung.* Auflage 04/1987 Berlin : Beuth Verlag, 1987
- EDIMO ET AL. 1993 Edimo A.; Leterme P.; Denis J.; Traisnel M.; Gayot A.T.: *Capacity of lipophilic auxiliary substances to give spheres by extrusion-spheronization.* In: Drug Dev. Ind. Pharm., 19 (1993), S. 827-842
- EK & NEWTON 1998 Ek R.; Newton J.M.: *Microcrystalline cellulose as a sponge as an alternative concept to the crystallite-gel model for extrusion and spheronization.* In: Pharm. Res. 15 (1998), S. 509-512
- EL-SAMALIGY ET AL. 1986 El-Samaligy M.S.; El-Mahrouk G.E.; El-Kirsh T.A.: *Adsorption-desorption effect of microcrystalline cellulose on ampicillin and amoxycillin.* In: Int. J. Pharm., 31 (1986), S. 137-144

- ERKOBONI 1997 Erkoboni D.F.: *Extrusion-Spheronization as a Granulation Technique*. In: Parikh 1997
- FIELDEN & NEWTON 1992 Fielden K.E.; Newton J.M.: *Extrusion and extruders*. In: Swarbrick & Boylan 1992
- FLAMENT ET AL. 2000 Flament M.P.; Leterme P.; Gayot A.: *Faisabilité de microgranules de 400 micromètres par extrusion-sphéronisation*. In: Ann. Pharm. Fr., 58 (2000), S. 195-200
- FRANZ & PECK 1982 Franz R.M.; Peck G.E.: *In vitro Adsorption-Desorption of Fluphenazine Dihydrochloride and Promethazine Hydrochloride by Microcrystalline Cellulose*. In: J. Pharm. Sci., 71 (1982), S. 1193-1199
- FREITAG 2000 Freitag F.: *Rheologische Untersuchungen an Pasten aus Cellulose und Wasser*. Halle, Universität, Diplomarbeit, 2000
- GARCIA & GHALY 2001 Garcia J.; Ghaly E.S.: *Evaluation of Bioadhesive Glipizide Spheres and Compacts from spheres Prepared by Extruder/Marumerizer Technique*. In: Pharm. Dev. Tech., 6 (2001), S. 407-417
- GAZZANIGA ET AL. 1998 Gazzaniga A.; Sangalli M.E.; Bruni G.; Zema L.; Vecchio C.; Giordano F.: *The Use of  $\beta$ -Cyclodextrin as a Pelletization Agent in the Extrusion/Spheronization Process*. In: Drug Dev. Ind. Pharm., 24 (1998), S. 869-873
- GHANNAM ET AL. 1992 Ghannam M.M.; Gautam J.; Restaino F.A.: *Devazipide (MK-329) Adsorption on Microcrystalline Cellulose*. In: Drug Dev. Ind. Pharm., 18 (1992), S. 973-996
- GHEBRE-SELLASSIE 1989 Ghebre-Sellassie I. (Hrsg.): *Pharmaceutical Pelletization Technology*. Auflage 1989 New York : Marcel Dekker, 1989
- GHEBRE-SELLASSIE 1994 Ghebre-Sellassie I. (Hrsg.): *Multiparticulate Oral Drug Delivery*. Auflage 1994 New York : Marcel Dekker, 1994
- GOODHART & JAN 1989 Goodhart F.W.; Jan S.: *Dry Powder Layering*. In: Ghebre-Sellassie 1989
- GUO ET AL. 1998 Guo J.H.; Skinner G.W.; Harcum W.W.; Barnum P.E.: *Pharmaceutical applications of naturally occurring water-soluble polymers*. In: Pharmaceutical science & technology today, 1 (1998), S. 254-261
- HELLEN & YLIRUUSI 1993 Hellen L.; Yliruusi J.: *Process variables of instant granulator and spheroniser : III. Shape and shape distributions of pellets*. In: Int. J. Pharm., 96 (1993), S. 217-223

- HENSEN 1989 Hensen (Hrsg.): *Handbuch der Kunststoffextrusionstechnik: Band 1 Grundlagen*. Auflage 1989 München : Hauser, 1989
- HICKS & FREESE 1989 Hicks D.C.; Freese H.C.: *Extrusion and Spheronization Equipment*. In: Ghebre-Sellassie 1989
- HILEMAN ET AL. 1997 Hileman G.A.; Upadrashta S.M.; Neau S.H.: *Drug Solubility Effects on Predicting Optimum Conditions for Extrusion and Spheronization of Pellets*. In: *Phar. Dev. Tech.*, 2 (1997), S. 43-52
- HOGEKAMP & POHL 2002 Hogekamp S.; Pohl M.: *Porosity measurement of fragile agglomerates*. In: *Powder Technology*, 130 (2003), S. 385-392
- JONES 1989 Jones D.M.: *Solution and Suspension Layering*. In: Ghebre-Sellassie 1989
- KASSEM 1989 Kassem M.A.A.: *Adsorption and solubilization of ibuprofen by pharmaceutical additives*. In: *Bull. Fac. Pharm. Cairo Univ.*, 27 (1989), S. 16-19
- KLEINEBUDDE 1993 Kleinebudde P.: *Application of low substituted hydroxypropylcellulose (L-HPC) in the production of pellets using extrusion/spheronization*. In: *Int. J. Pharm.*, 96 (1993), S. 119-128
- KLEINEBUDDE 1994A Kleinebudde P.: *Shrinking and swelling properties of pellets containing microcrystalline cellulose and low substituted hydroxypropylcellulose: I. Shrinking properties*. In: *Int. J. Pharm.* 109 (1994), S. 209-219
- KLEINEBUDDE 1994B Kleinebudde P.: *Shrinking and swelling properties of pellets containing microcrystalline cellulose and low substituted hydroxypropylcellulose: II. Swelling properties*. In: *Int. J. Pharm.* 109 (1994), S. 221-227
- KLEINEBUDDE 1997A Kleinebudde P.: *Pharmazeutische Pellets durch Extrudieren / Shäronisieren: Herstellung – Eigenschaften – Modifizierung*. Kiel, Universität, Habilitationsschrift, 1997
- KLEINEBUDDE 1997B Kleinebudde P.: *Crystallite-gel-model for microcrystalline cellulose in wet-granulation, extrusion, and spheronization*. In: *Pharm. Res.*, 14 (1997), S. 804-809
- KOTELNIKOVA ET AL. 1999A Kotelnikova N.E.; Panarin E.F.; Shchukarev A.V.; Serimaa R.; Paakkari T.; Jokela K.; Shilov S.V.; Kudina N.P.; Wegener G.; Windeisen E.; Kochetkova I.S.: *The effect of quaternary ammonium base adsorbates on the molecular and morphological structure of microcrystalline cellulose*. In:

- Carbohydrate Polymers, 38 (1999), S. 239-246
- KOTELNIKOVA ET AL. 1999B Kotelnikova N.E.; Panarin E.F.; Kudina N.P.; Yongfa H.; Su L.S.; van Fuopan: *Comparative Study of Adsorption of the Polymeric Anticeptic Catapol on Samples of Microcrystalline Cellulose of Various Natural Origins*. In: Russian J. of General Chemistry, 69 (1999), S. 1325-1332
- KRÄMER & BLUME 1994 Krämer J.; Blume H.: *Biopharmaceutical aspects of multiparticulates*. In: Ghebre-Sellassie 1994
- KRISTENSEN 2001 Kristensen J.: *Direct Pelletization in Rotary Processors*. Kopenhagen, Universität, Dissertation, 2001
- KRISTENSEN ET AL. 2002 Kristensen J.; Schæfer T.; Kleinebudde P.: *Development of fast disintegrating pellets in a rotary processor*. In: Drug Dev. Ind. Pharm., 28 (2002), S. 1201-1212
- LAW & DEASY 1997 Law M.F.L.; Deasy P.B.: *Effect of common classes of excipients on extrusion-spheronization*. In: J. Microencapsulation, 14 (1997), S. 647-657
- LAW & DEASY 1998 Law M.F.L.; Deasy P.B.: *Use of hydrophilic polymers with microcrystalline cellulose to improve extrusion-spheronization*. In: Eur. J. Pharm. Biopharm., 45 (1998), S. 57-65
- LINDNER & KLEINEBUDDE 1993 Lindner H.; Kleinebudde P.: *Anwendung der automatischen Bildanalyse zur Charakterisierung von Pellets*. In: Pharm. Ind., 55 (1993), S. 694-701
- LINDNER 1993 Lindner H.: *Entwicklung eines leistungsgeregelten Zweischneckenextruders zur Herstellung pharmazeutischer Pellets*. Kiel, Universität, Dissertation, 1993
- MARINE COLLOIDS™ 1998 Marine Colloids™ Carrageenan: *General Technology*. Philadelphia : FMC Biopolymer, 1998
- MARTIN ET AL. 1987 Martin A.; Swarbrick, J.; Cammarata, A.: *Physikalische Pharmazie: Pharmazeutisch angewandte physikalisch-chemische Grundlagen* / Stricker, H. (Hrsg.). 3., völlig neu bearb. und erw. Auflage Stuttgart : Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 1987
- MARTIN-LETELLIER & LE THIESSE 2001 Martin-Letellier S.; Le Thiesse J.-C.: *Procédé de Granulation de Matières Actives par Extrusion Basse Pression pour L'obtention de Granules Directement Compressibles*. Patent WO 02/24164 A2. Paris : Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle, 2001

- OKADA ET AL. 1987 Okada S.; Nakahara H.; Isaka H.: *Adsorption of Drugs on Microcrystalline Cellulose suspended in Aqueous Solutions*. In: Chem. Pharm. Bull. 35 (1987), S. 761-768
- OTHMAN ET AL. 1988 Othman S.; Muti H.; Shaheen O.; Awidi A.; Al-Turk W.A.: *Studies on the adsorption and solubility of nalidixic acid*. In: Int. J. Pharm., 41 (1988), S. 197-203
- OTSUKA ET AL. 1994 Otsuka M.; Gao J.; Matsuda Y.: *Effect of amount of added water during extrusion-spheronization process on pharmaceutical properties of granules*. In: Drug Dev. Ind. Pharm., 20 (1994), S. 2977-2992
- ÖZSOY & BERGISADI 2000 Özsoy Y.; Bergisadi, N.: *Preparation of mefenamic acid sustained release beads based on  $\kappa$ -carrageenan*. In: Boll. Chim. Farmac., 139 (2000), S. 120-123
- PARIKH 1997 Parikh D.M.: *Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology*. Auflage 1997 New York : Marcel Dekker, 1997
- PH.EUR. 1997 *Pharmacopoea Europea – Europäisches Arzneibuch*. 3., amtliche deutsche Ausgabe Stuttgart : Deutscher Apotheker Verlag, 1997
- PODCZECK & NEWTON 1995 Podczeck F.; Newton J.M.: *The evaluation of a three-dimensional shape factor for the quantitative assessment of the sphericity and surface roughness of pellets*. In: Int. J. Pharm., 124 (1995), S. 253-259
- PODCZECK ET AL. 1999 Podczeck F.; Rahman S.R.; Newton J.M.: *Evaluation of a standard procedure to assess the shape of pellets using image analysis*. In: Int. J. Pharm., 192 (1999), S. 123-138
- PRAMAR & GUPTA 1991 Pramar Y.; Gupta V.D.: *Quantitation of Scopolamine Hydrobromide when adsorbed onto Microcrystalline Cellulose and Sodium Carboxymethylcellulose*. In: Drug Dev. Ind. Pharm. 17 (1991), S. 2401-2407
- QTAITAT ET AL. 1988 Qtaitat M.A.; Zughul M.B.; Badwan A.A.: *Bromhexine hydrochloride adsorption by some solid excipients used in the formulation of tablets*. In: Drug Dev. Ind. Pharm., 14 (1988), S. 415-429
- RADTKE 1997 Radtke G.: *Herstellung von Retardmatrixpellets durch Direktpelletierung mit der wässrigen Polymerdispersion RS 30 D in der Wirbelschicht unter NIR-In-Prozess-Kontrolle*. Düsseldorf, Universität, Dissertation, 1997
- RIVERA & RIVERA S.L.; Ghodbane S.: *In vitro adsorption-desorption of*

- GHODBANE 1994 *famotidine on microcrystalline cellulose*. In: Int. J. Pharm. 108 (1994), S. 31-38
- ROWE 1985 Rowe R.C.: *Spheronization: a novel pill-making process?* In: Pharm. Int., (1985), S. 119-123
- RUBINO 1999 Rubino O.P.: *Fluid-Bed Technology: Overview and criteria for process selection*. In: Pharmaceutical Technology, (1999), S. 104-113
- SCHELER & NÜRNBERG 2000 Scheler S.; Nürnberg E.: *Optimierung eines Sphäronisierungsprozesses für die Herstellung Lipase-haltiger Extrusionspellets mittels faktorieller Versuchsplanung*. In: Pharm. Ind., 62 (2000), S. 236-242
- SCHMIDT 1999 Schmidt C.: *Herstellung Pharmazeutischer Pellets: Strategien zur Einflussnahme in Granulation, Extrusion, Sphäronisation*. Kiel, Universität, Dissertation, 1999
- SCHRÖDER & KLEINEBUDDE 1995 Schröder M.; Kleinebudde P.: *Development of disintegrating pellets obtained from extrusion/spheronization*. In: Pharm. Sci., 1 (1995), S. 415-418
- SCHULTZ & KLEINEBUDDE 1997 Schultz P.; Kleinebudde P.: *Determination of pellet friability by use of an air stream apparatus*. In: Pharm. Ind., 57 (1995) S. 323-328
- SCHULTZ 1997 Schultz P.: *Osmotisch induzierte, verzögerte Arzneistoff-Freisetzung aus überzogenen Pellets*. Kiel, Universität, Dissertation, 1997
- SILBERNAGEL & DESPOPOULOS 1991 Silbernagel S.; Despopoulos A.: *Taschenatlas der Physiologie*. 4., überarb. Auflage Stuttgart : Thieme, 1991
- SMITH ET AL. 1982 Smith J.; Mitchell J.R.; Ledward D.A.: *Effect of the Inclusion of Polysaccharides on Soya Extrusion*. In: Prog. Fd. Nutr. Sci., 6 (1982), S. 139-147
- SWARBRICK & BOYLAN 1992 Swarbrick J.; Boylan J.C. (Hrsg.): *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. New York und Basel : Marcel Dekker, 1992
- THIES 1999 Thies R.: *Schmelzpelletierung eines hygroskopischen Arzneistoffes in einem Schnellmischer*. Kiel, Universität, Dissertation, 1999
- THO ET AL. 2001A Tho I.; Kleinebudde P.; Sande S.A.: *Extrusion/Spheronization of Pectin-Based Formulations. I. Screening of Important Factors*. In: AAPS Pharm Sci. Tec., 2 (2001), article 26

- THO ET AL. 2001B Tho I.; Kleinebudde P., Sande S.A.: *Extrusion/Spheronization of Pectin-Based formulations. II. Effect of Additive Concentration in the Granulation Liquid*. In: AAPS Pharm. Sci. Tec., 2 (2001), article 27
- THO ET AL. 2002 Tho I.; Sande S.A.; Kleinebudde P.: *Pectinic acid, a novel excipient for production of pellets by extrusion/spheronisation: preliminary studies*. In: Eur. J. Pharm. Biopharm., 54 (2002), S. 95-99
- THOMMES 2002 Thommes M.: *Entwicklung inerter Retardmatrixpellets mit Kollidon<sup>®</sup> SR unter Verwendung von Extrusionsverfahren*. Halle, Universität, Diplomarbeit, 2002
- USP 24 USP 24: *The United States Pharmacopeia*. 24. Auflage Rockville : The United States Pharmacopeial Convention Inc., 2000
- VERTOMMEN & KINGET 1996 Vertommen J.; Kinget R.: *Influence of five selected processing and formulation variables on the release of riboflavin from pellets produced in a rotary processor*. In: STP Pharma. Sci., 6 (1996), S. 335-340
- VERVAET ET AL. 1995 Vervaet C.; Baert L.; Remon J.P.: *Extrusion-spheronisation: A Literature review*. In: Int. J. Pharm., 116 (1995), S. 131-146
- VOIGT 1987 Voigt R.: *Lehrbuch der pharmazeutischen Technologie*. 6., überarb. Auflage Weinheim : VCH, 1987
- WOODRUFF & NUESSELE 1972 Woodruff C.W.; Nuessle N.O.: *Effect of Processing Variables on Particles Obtained by Extrusion-Spheronization Processing*. In: J. Pharm. Sci., 61 (1972), S. 787-790

## 7 Anhang

### 7.1 Materialtabelle

Tabelle 7.6: Übersicht über die verwendeten Substanzen

Substanz	Qualität	Typ	Lieferant
ι-Carrageenan	NF	Gelcarin <sup>®</sup> GP-379 NF	FMC BioPolymer, Philadelphia, Vereinigte Staaten
κ-Carrageenan	NF	Gelcarin <sup>®</sup> GP-812 NF	FMC BioPolymer, Philadelphia, Vereinigte Staaten
κ-Carrageenan	NF	Gelcarin <sup>®</sup> GP-911 NF	FMC BioPolymer, Philadelphia, Vereinigte Staaten
λ-Carrageenan	NF	Gelcarin <sup>®</sup> GP-109 NF	FMC BioPolymer, Philadelphia, Vereinigte Staaten
Coffein	Ph. Eur.		BASF AG, Ludwigshafen, Deutschland
Dicalciumphosphatdihydrat	NF	DICAFOS <sup>®</sup> C 92- 14	Chemische Fabrik Budenheim, Budenheim, Deutschland
Diprophyllin	Ph. Eur.		BASF AG, Ludwigshafen, Deutschland
Etofyllin	Ph. Eur.		Verla-Pharm GmbH & Co. KG, Tutzing, Deutschland
gereinigtes Wasser	Ph. Eur.		-

Tabelle 7.7: Übersicht über die verwendeten Substanzen (Fortsetzung)

Substanz	Qualität	Typ	Lieferant
Kaliumdihydrogenphosphat	Ph. Eur.		Merck KGaA, Darmstadt, Deutschland
Kaliumhydrogencarbonat	Ph. Eur.		Riedel de Haen, Seelze/Hannover, Deutschland
$\alpha$ -Lactosemonohydrat	Ph. Eur.	Granulac <sup>®</sup> 200	Meggle, Wasserburg, Deutschland
mikrokristalline Cellulose	Ph. Eur.	MCC Sanaq <sup>®</sup> 102 G	Pharmatrans Sanaq, Basel, Schweiz
Natriumhydroxid	Ph. Eur.		Merck KGaA, Darmstadt, Deutschland
Phenazon	Ph. Eur.		Synopharm GmbH, Barsbüttel, Deutschland
Theobromin	Ph. Eur.		Synopharm GmbH, Barsbüttel, Deutschland
Theophyllinanhydrat	Ph. Eur.		BASF AG, Ludwigshafen, Deutschland
Theophyllinmonohydrat	Ph. Eur.		BASF AG, Ludwigshafen, Deutschland

## 7.2 Charakterisierung der Ausgangstoffe

### 7.2.1 Wahre Dichte

#### 7.2.1.1 Arzneistoffe

Von Phenazon war aufgrund von Materialknappheit nur eine Einfachbestimmung möglich.

Tabelle 7.8: Übersicht über die wahren Dichten der Arzneistoffe (n. b.: nicht bestimmt)

Arzneistoffe	Phenazon	Theophyllinanhydrat	Theophyllinmonohydrat	Diprophyllin	Etofyllin
$\rho_w$	1,2689	1,4903	1,4941	1,5379	1,4972
	n. b.	1,4889	1,4916	1,5378	1,4980
	n. b.	1,4912	1,4944	1,5374	1,4976
<b>Mw</b>	n. b.	1,4901	1,4934	1,5377	1,4976
<b>s</b>	n. b.	0,0009	0,0013	0,0002	0,0003

Tabelle 7.9: Übersicht über die wahren Dichten der Arzneistoffe (Fortsetzung)

Arzneistoffe	Coffein	Theobromin	Bisacodyl
$\rho_w$	1,5061	1,5295	1,3172
	1,5068	1,5361	1,3153
	1,4997	1,5342	1,3164
<b>Mw</b>	1,5042	1,5333	1,3163
<b>s</b>	0,0032	0,0028	0,0008

## 7.2.1.2 Hilfsstoffe

Tabelle 7.10: Übersicht über die wahren Dichten der Hilfsstoffe

Hilfsstoffe	Granulac 200	DICAFOS C92-14	Gelcarin GP -911	Gelcarin GP-812	MCC Sanaq 102 G
$\rho_w$	1,5735	2,3737	1,7502	1,7543	1,6016
	1,5727	2,3728	1,7480	1,7538	1,5972
	1,5743	2,3770	1,7503	1,7564	1,6028
$M_w$	1,5735	2,3745	1,7495	1,7548	1,6005
$s$	0,0007	0,0018	0,0011	0,0011	0,0024



Tabelle 7.12: Übersicht über die spezifischen Oberflächen der Arzneistoffe (kursive Werte wurden nicht zur Berechnung des Mittelwertes herangezogen) (Fortsetzung)

Probe	Einwaage (g)	Luftdruck (hPa)	Luftdruck (Torr)	Differenz-druck (mm)	Faktor (lt.Nomo-gramm)	$S_g$ (m <sup>2</sup> /g)
<b>Coffein</b>	4,7317	1010	758	22	0,141	0,656
	16,921	1011	758	62	0,1416	0,519
	16,1668	1011	758	60	0,1411	0,524
	17,3908	1011	758	68	0,1411	0,552
<b>Mw:</b>						<b>0,531</b>
<b>s:</b>						<b>0,0145</b>
<b>Etofyllin</b>	17,6123	1011	758	16	0,1408	0,128
	26,0504	1011	758	26	0,141	0,141
	27,0968	1010	758	26	0,141	0,135
<b>Mw:</b>						<b>0,135</b>
<b>s:</b>						<b>0,0053</b>
<b>Phenazon</b>	7,9748	1011	758	10	0,1407	0,176

Von Phenazon war aufgrund von Materialknappheit nur eine Einfachbestimmung möglich.



An der Richtigkeit des erhaltenen Ergebnis für DICAFOS C92-14 bestehen deutliche Zweifel, da der Wert wenig plausibel erscheint und während der Bestimmung Schwierigkeiten aufgetreten sind. Wahrscheinlich ist die gewählte Untersuchungsmethode für dieses Stoff nicht einsetzbar, oder es wird eine andere Probenaufbereitung benötigt.

## 7.3 UV-Spektroskopie: Kalibriergeraden

### 7.3.1 Phenazon

Medium: Phosphatpuffer pH 6,8 USP

Kalibrierfunktion:  $y = 49,393x - 0,0061$

Bestimmtheitsmaß:  $R^2 = 0,9996$

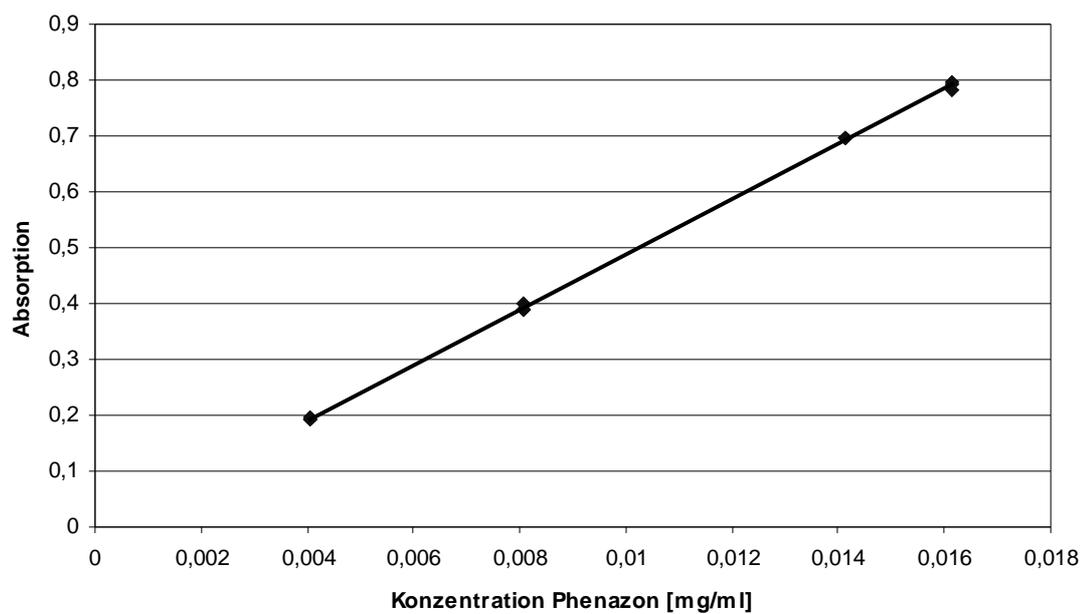


Bild 7.5: Graphische Darstellung der Kalibrierfunktion für Phenazon (Dreifachbestimmung pro Messpunkt)

### 7.3.2 Theophyllinhydrat

Medium: gereinigtes Wasser

Kalibrierfunktion:  $y = 56,899x - 0,0001$

Bestimmtheitsmaß:  $R^2 = 0,9998$

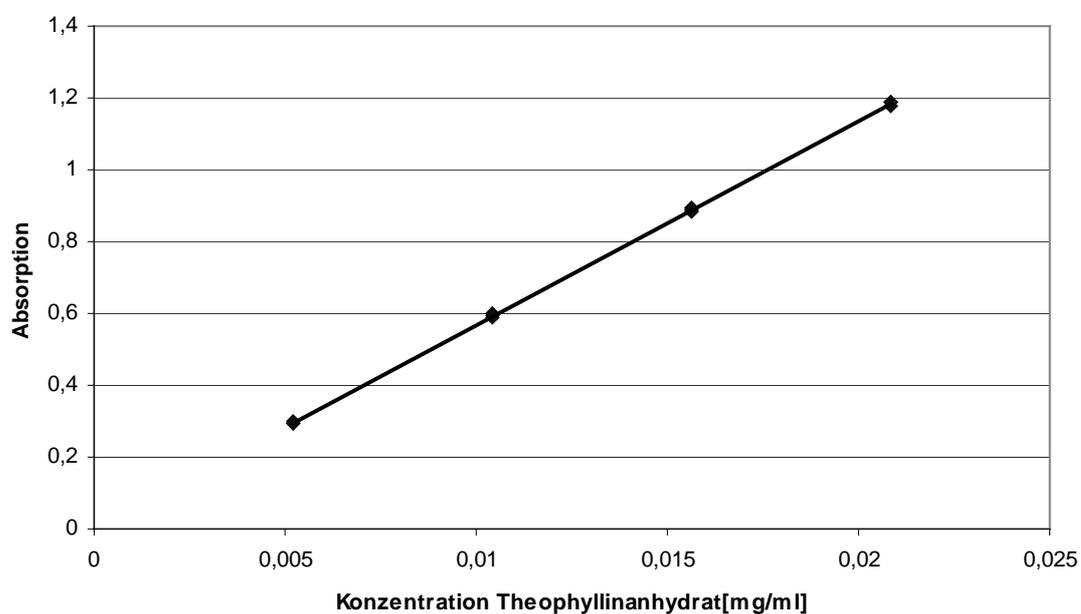


Bild 7.6: Graphische Darstellung der Kalibrierfunktion für Theophyllinhydrat (Dreifachbestimmung pro Messpunkt)

### 7.3.3 Theophyllinmonohydrat

Medium: gereinigtes Wasser

Kalibrierfunktion:  $y = 50,35x + 0,00061$

Bestimmtheitsmaß:  $R^2 = 0,9999$

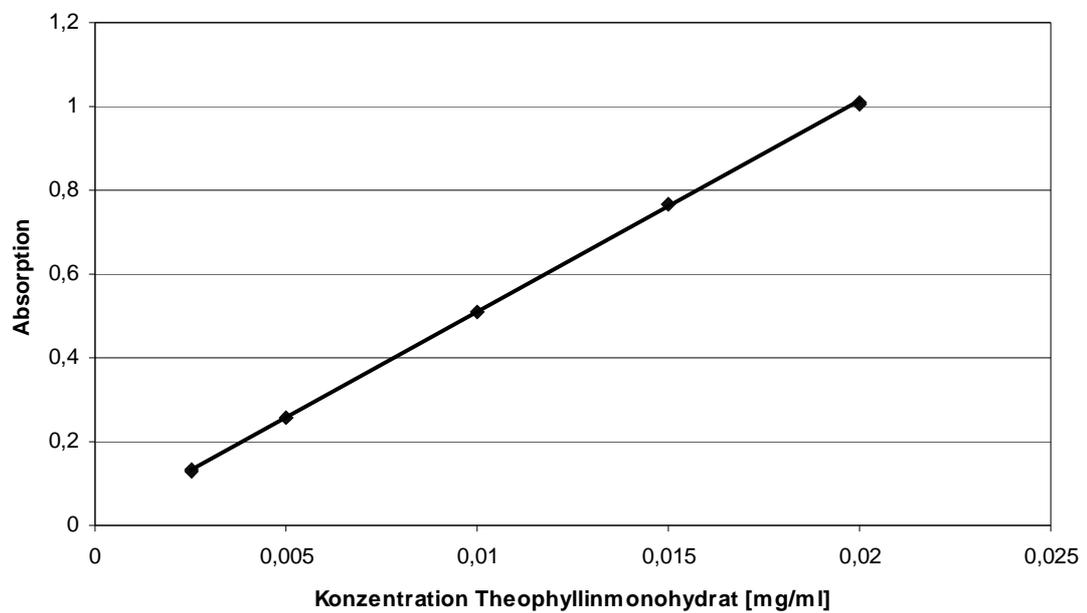


Bild 7.7: Graphische Darstellung der Kalibrierfunktion für Theophyllinmonohydrat (Zweifachbestimmung pro Messpunkt)

### 7.3.4 Coffein

Medium: gereinigtes Wasser

Kalibrierfunktion:  $y = 50,05x + 0,006$

Bestimmtheitsmaß:  $R^2 = 1$

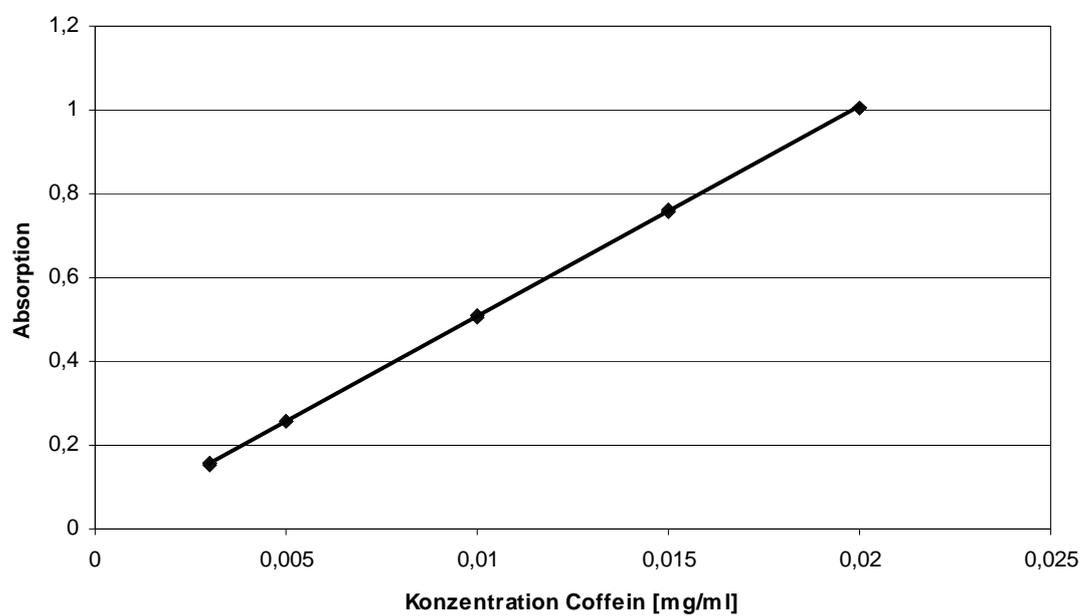


Bild 7.8: Graphische Darstellung der Kalibrierfunktion für Coffein (Dreifachbestimmung pro Messpunkt)

### 7.3.5 Diprophyllin

Medium: gereinigtes Wasser

Kalibrierfunktion:  $y = 35,95 + 0,0062$

Bestimmtheitsmaß:  $R^2 = 0,9999$

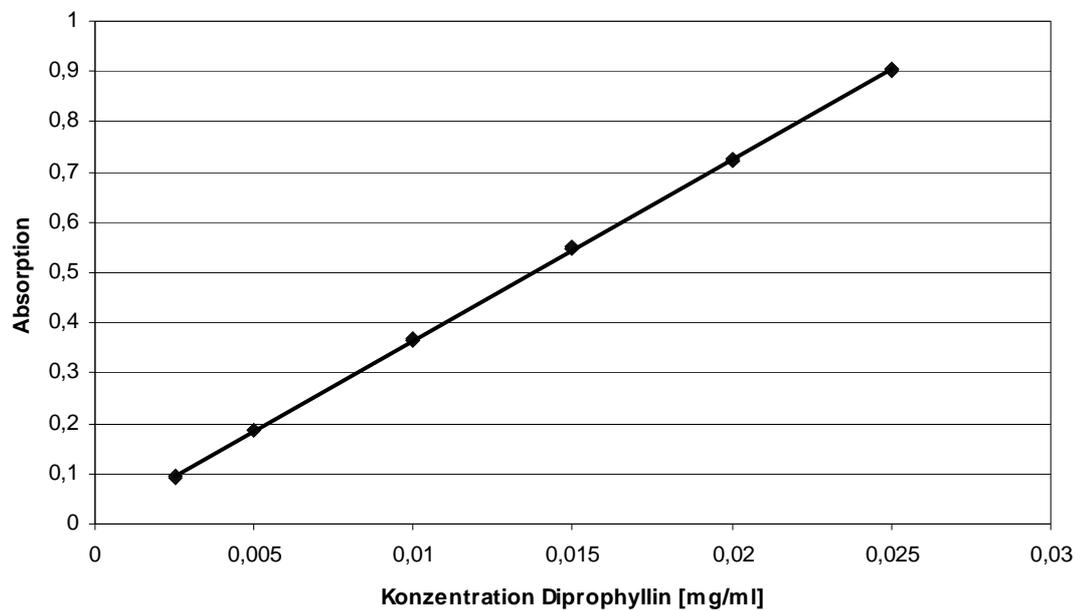


Bild 7.9: Graphische Darstellung der Kalibrierfunktion für Diprophyllin (Dreifachbestimmung pro Messpunkt)

### 7.3.6 Etofyllin

Medium: gereinigtes Wasser

Kalibrierfunktion:  $y = 42,004x + 0,0069$

Bestimmtheitsmaß:  $R^2 = 0,9995$

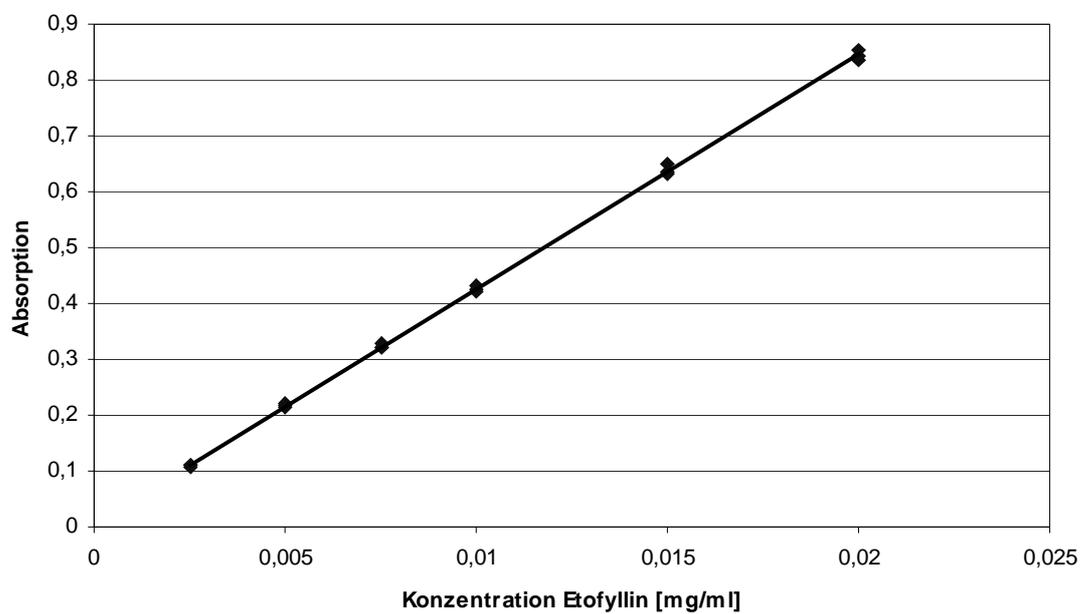


Bild 7.10: Graphische Darstellung der Kalibrierfunktion für Etofyllin (Dreifachbestimmung pro Messpunkt)

### 7.3.7 Theobromin

Medium: gereinigtes Wasser

Kalibrierfunktion:  $y = 55,855x + 0,0085$

Bestimmtheitsmaß:  $R^2 = 0,9998$

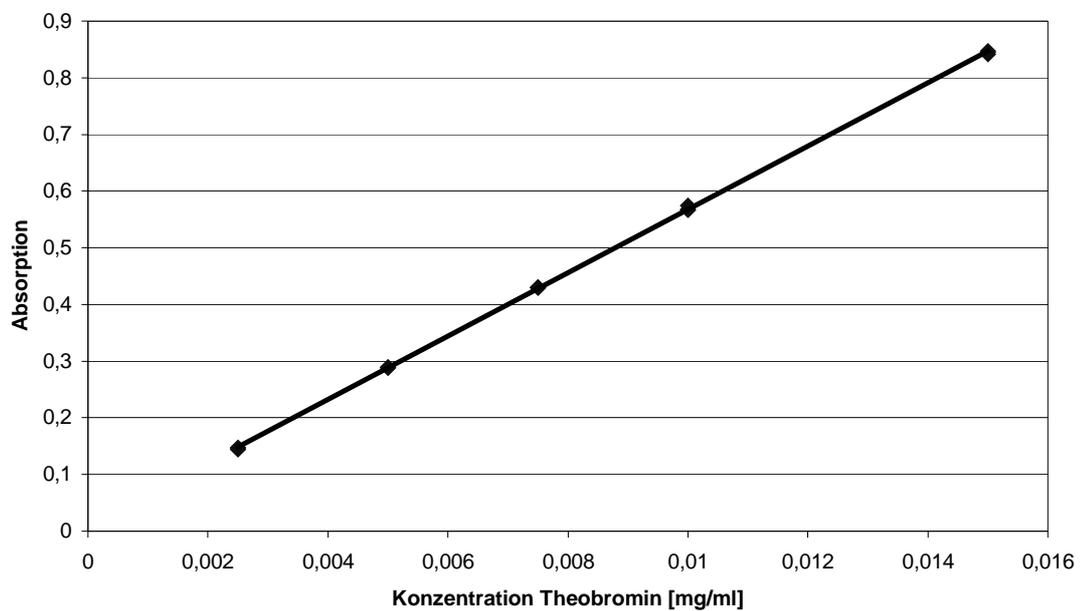


Bild 7.11: Graphische Darstellung der Kalibrierfunktion für Theobromin (Dreifachbestimmung pro Messpunkt)

## 7.4 Ergänzende Daten

### 7.4.1 Ergänzende Daten zum Kapitel 3.5

*Tabelle 7.1: Übersicht über die Extrudatfeuchten bei den Versuchen zur Ermittlung des Anwendungsbereiches*

<b>Anteil GP-911 NF [%]</b>	<b>EF [%]</b>	<b>Vk [%]</b>
5	28,3	0,99
10	43,6	0,45
20	96,4	2,13
30	107,5	0,83
40	114,9	0,74
50	152,5	0,28
60	160,0	0,67
98	292,2	0,57

### 7.4.2 Ergänzende Daten zum Kapitel 3.6

*Tabelle 7.1: Übersicht über die Extrudatfeuchten bei den Versuchen zur Optimierung der Ausrundungsdauer*

<b>Zeit [min]</b>	<b>EF [%]</b>	<b>Vk [%]</b>
1	43,9	1,99
2	44,7	2,00
3	44,9	1,31
4	44,1	0,79
5	44,3	0,54

*Tabelle 7.2: Übersicht über die Extrudatfeuchten bei den Versuchen zur Optimierung der Rotordrehzahl*

<b>RDZ [U/min]</b>	<b>EF [%]</b>	<b>Vk [%]</b>
500	44,0	0,39
750	44,2	1,36
1000	44,3	0,54

### 7.4.3 Ergänzende Daten zum Kapitel 3.9

Tabelle 7.3: Übersicht der den Auswertungen zugrundeliegenden Daten

Mischung	Feuchte [%]	Q <sub>s</sub> [g/min]	Q <sub>l</sub> [g/min]	EF	
	Ausgangsmischung			Mw [%]	Vk [%]
C20/L80	4,26	34,4	28	91,5	1,45
C20/L80	4,26	34,4	34	110	1,23
C20/L80	4,26	34,4	32	104,3	1,2
C20/L80	4,26	34,4	34	110,5	0,84
C20/L80	4,26	34,4	32	103,4	0,41
C20/L80	4,26	34,4	30	98,3	1,56
C20/L80	4,26	34,4	28	90,8	0,74
C20/L80	4,26	34,4	26	84,7	2,68
C20/L80	4,26	34,4	20	66,5	2,91
C20/L80	4,26	34,4	36	113,2	2,36
C30/L70	5,3	34,8	36	122,1	0,19
C30/L70	5,3	34,8	38	125,8	0,54
C30/L70	5,3	34,8	40	129,8	0,47
C30/L70	5,3	34,8	42	135,3	0,3
C30/L70	5,3	34,8	44	142,2	1,14
C30/L70	5,3	34,8	46	147,7	0,73
C30/L70	5,3	34,8	48	154	0,75
C30/L70	5,3	34,8	50	160,4	0,35
C30/L70	5,3	34,8	52	183,8	4,97
C30/L70	5,3	34,8	32	103,6	0,8
C30/L70	5,3	34,8	28	93,2	0,25
C30/L70	5,3	34,8	24	79,4	1,99
C30/L70	5,3	34,8	52	212,9	1,92

Tabelle 7.4: Übersicht der den Auswertungen zugrundeliegenden Daten (Fortsetzung)

Mischung	Feuchte [%]	Q <sub>s</sub> [g/min]	Q <sub>l</sub> [g/min]	EF	
	Ausgangsmischung			Mw [%]	Vk [%]
C20/D80	7,7	35,5	28	91,2	2,84
C20/D80	7,7	35,5	30	92,1	1,24
C20/D80	7,7	35,5	32	98,5	1,85
C20/D80	7,7	35,5	34	103,7	1,25
C20/D80	7,7	35,5	36	108,2	1,73
C20/D80	7,7	35,5	38	119,9	2,4
C20/D80	7,7	35,5	40	121,5	0,67
C20/D80	7,7	35,5	42	131,9	1,4
C20/D80	7,7	35,5	24	73,4	1,38
C20/D80	7,7	35,5	20	61,7	1,78
C30/D70	8,3	35,7	40	127,4	1,89
C30/D70	8,3	35,7	42	128,8	1,43
C30/D70	8,3	35,7	44	133,8	3,23
C30/D70	8,3	35,7	46	141,3	2,6
C30/D70	8,3	35,7	48	144,8	1,97
C30/D70	8,3	35,7	52	170,1	1,11

Tabelle 7.5: Übersicht der den Auswertungen zugrundeliegenden Daten (Fortsetzung)

Mischung	In [% ]		In <sub>1</sub> [%]		In <sub>kor.</sub> [%]
	M <sub>w</sub>	s	M <sub>w</sub>	s	
C20/L80	6,68	0,05	4,15	0,04	2,53
C20/L80	6,1	0,04	4,15	0,04	1,95
C20/L80	6,19	0,04	4,15	0,04	2,04
C20/L80	6,09	0,05	4,15	0,04	1,94
C20/L80	6,22	0,06	4,15	0,04	2,07
C20/L80	6,33	0,04	4,15	0,04	2,18
C20/L80	6,54	0,05	4,15	0,04	2,39
C20/L80	6,77	0,07	4,15	0,04	2,62
C20/L80	7,98	0,15	4,15	0,04	3,83
C20/L80	5,93	0,07	4,15	0,04	1,78
C30/L70	7,03	0,08	4,27	0,03	2,76
C30/L70	6,89	0,04	4,27	0,03	2,62
C30/L70	6,78	0,03	4,27	0,03	2,51
C30/L70	6,59	0,03	4,27	0,03	2,32
C30/L70	6,51	0,04	4,27	0,03	2,24
C30/L70	6,39	0,04	4,27	0,03	2,12
C30/L70	6,26	0,04	4,27	0,03	1,99
C30/L70	6,22	0,04	4,27	0,03	1,95
C30/L70	5,97	0,06	4,27	0,03	1,7
C30/L70	7,58	0,1	4,27	0,03	3,31
C30/L70	8,29	0,1	4,27	0,03	4,02
C30/L70	9,19	0,12	4,27	0,03	4,92
C30/L70	5,71	0,04	4,27	0,03	1,44

Tabelle 7.6: Übersicht der den Auswertungen zugrundeliegenden Daten (Fortsetzung)

Mischung	In [% ]		In <sub>1</sub> [%]		In <sub>kor.</sub> [%]
	Mw	s	Mw	s	
C20/D80	6,64	0,05	4,32	0,03	2,32
C20/D80	6,37	0,05	4,32	0,03	2,05
C20/D80	6,16	0,04	4,32	0,03	1,84
C20/D80	5,95	0,05	4,32	0,03	1,63
C20/D80	5,83	0,03	4,32	0,03	1,51
C20/D80	5,71	0,03	4,32	0,03	1,39
C20/D80	5,57	0,02	4,32	0,03	1,25
C20/D80	7,71	0,08	4,32	0,03	3,39
C20/D80	9,54	0,1	4,32	0,03	5,22
C30/D70	6,47	0,08	4,32	0,03	2,15
C30/D70	6,33	0,06	4,32	0,03	2,01
C30/D70	6,18	0,07	4,32	0,03	1,86
C30/D70	6,02	0,04	4,32	0,03	1,7
C30/D70	5,94	0,05	4,32	0,03	1,62
C30/D70	5,73	0,1	4,32	0,03	1,41

Tabelle 7.7: Übersicht der den Auswertungen zugrundeliegenden Daten (Fortsetzung)

Mischung	Siebanalyse		Bildanalyse			
	D <sub>gw</sub> [μm]	s <sub>g</sub>	D <sub>Feret mit.</sub> [μm]	s [μm]	SV	s
C20/L80	1138	1,16	1225,87	132,22	1,08	0,06
C20/L80	1104	1,19	1176,29	193,38	1,2	0,08
C20/L80	1106	1,18	1166,38	138,64	1,09	0,09
C20/L80	1074	1,22	1129,98	177,12	1,11	0,11
C20/L80	1101	1,2	1175,2	138,76	1,08	0,07
C20/L80	1128	1,18	1211,29	137,71	1,08	0,08
C20/L80	1137	1,17	1219,34	138,38	1,08	0,08
C20/L80	1145	1,18	1245,13	153,38	1,09	0,09
C20/L80	1151	1,19	1375,09	203,82	1,2	0,12
C20/L80	1130	1,21	1141,52	145,53	1,09	0,08
C30/L70	1090	1,24	1158,45	125,33	1,08	0,09
C30/L70	1096	1,22	1134,29	127,44	1,09	0,12
C30/L70	1079	1,25	1016,77	220,31	1,1	0,11
C30/L70	1076	1,21	1087,03	135,01	1,09	0,12
C30/L70	1079	1,22	999,94	181,11	1,11	0,16
C30/L70	1026	1,26	1027,82	158,32	1,11	0,13
C30/L70	1023	1,24	1052,53	130,53	1,1	0,13
C30/L70	1037	1,22	1035,98	124,47	1,1	0,09
C30/L70	1003	1,24	1011,06	143,79	1,15	0,17
C30/L70	1108	1,25	1198,18	131,69	1,09	0,1
C30/L70	1142	1,17	1220,07	183,89	1,11	0,08
C30/L70	1160	1,15	1213,13	344,55	1,2	0,13
C30/L70	1083	1,25	1077,15	172,17	1,19	0,2

Tabelle 7.8: Übersicht der den Auswertungen zugrundeliegenden Daten (Fortsetzung)

Mischung	Siebanalyse		Bildanalyse			
	$D_{gw}$ [ $\mu\text{m}$ ]	$S_g$	$D_{\text{Feret mit.}}$ [ $\mu\text{m}$ ]	$s$ [ $\mu\text{m}$ ]	SV	$s$
C20/D80	1129	1,19	1204,99	113,61	1,07	0,05
C20/D80	1124	1,2	1204,09	126,18	1,08	0,12
C20/D80	1102	1,22	1156,98	160,37	1,09	0,07
C20/D80	1094	1,25	1155,81	141,34	1,09	0,06
C20/D80	1103	1,21	1150,97	141,39	1,09	0,16
C20/D80	1093	1,21	1126,37	153,88	1,09	0,06
C20/D80	1024	1,27	1068,26	191,9	1,15	0,14
C20/D80	1148	1,2	1229,07	128,58	1,07	0,05
C20/D80	1154	1,18	1279,86	244,47	1,12	0,08
C30/D70	1061	1,28	1081,68	165,27	1,09	0,11
C30/D70	1068	1,23	1103,74	132,74	1,08	0,07
C30/D70	1071	1,25	1106,7	113,7	1,08	0,07
C30/D70	1056	1,28	1075,14	141,5	1,09	0,07
C30/D70	1051	1,25	994,86	195,17	1,2	0,09
C30/D70	1032	1,27	1103,69	123,16	1,09	0,1

## 7.4.4 Ergänzende Daten zum Kapitel 3.10

Tabelle 7.9: Übersicht über Einstellungen und Ergebnisse des Mischungsversuchsplans

Versuch	Theophyllin- monohydrat	Gelcarin GP-911 <sup>®</sup>	DICAFOS <sup>®</sup> C92- 14	Feuchte Ausgangsmischung [%]
Wdh C(2)	0,55	0,18	0,27	8,24
8C(1)	0,8	0,15	0,05	8,36
6C(1)	0,775	0,225	0	8,78
9C(1)	0,5	0,1	0,4	7,7
Wdh 9C(1)	0,5	0,1	0,4	7,7
5V	0,2	0,25	0,55	8,24
Wdh C(2)	0,55	0,18	0,27	8,24
Wdh C(2)	0,55	0,18	0,27	8,24
10C(1)	0,475	0,25	0,275	8,57
3V	0,8	0,1	0,1	8,06
2V	0,2	0,1	0,7	7,34
Wdh 2V	0,2	0,1	0,7	7,34
7C(1)	0,2	0,175	0,625	7,79
4V	0,75	0,25	0	8,9
1V	0,8	0,2	0	8,66
11C(2)	0,55	0,18	0,27	8,24

Tabelle 7.10: Übersicht über Einstellungen und Ergebnisse des Mischungsversuchsplans (Fortsetzung)

Versuch	Q <sub>s</sub> [g/min]	Q <sub>1</sub> [g/min]	In <sub>korr.</sub> [%]	EF [%]	D <sub>gw</sub> [μm]	s <sub>g</sub>	D <sub>Feret mit.</sub> [μm]	SV
Wdh C(2)	35,72	36,5	2,35	93	1166	1,15	1197,3	1,085
8C(1)	35,76	23	2,32	79,2	1193	1,17	1271,1	1,089
6C(1)	35,9	29,5	2,38	97,8	1140	1,2	1211,9	1,087
9C(1)	35,54	18,5	2,51	67,6	1254	1,19	1292,8	1,074
Wdh 9C(1)	35,54	18,5	2,59	67	1264	1,19	1328,5	1,077
5V	35,72	31,5	2,41	113,5	1131	1,17	1182	1,082
Wdh C(2)	35,72	26,5	2,54	90,6	1148	1,17	1207,4	1,079
Wdh C(2)	35,72	26,5	2,64	91,1	1155	1,15	1207,1	1,087
10C(1)	35,83	32	2,49	109,2	1135	1,16	1175,9	1,091
3V	35,66	18,5	2,54	66	1231	1,19	1297,7	1,078
2V	35,42	18	2,67	64,3	1262	1,19	1332	1,101
Wdh 2V	35,42	18	2,86	63,6	1245	1,17	1313,7	1,074
7C(1)	35,57	35,5	2,51	89	1156	1,14	1198,5	1,073
4V	35,94	31,5	2,73	103,7	1130	1,17	1180,6	1,089
1V	35,86	27,5	2,49	91,5	1133	1,19	1185,5	1,089
11C(2)	35,72	26,5	2,59	92,3	1154	1,14	1199,9	1,083

Tabelle 7.11: Übersicht über Einstellungen und Ergebnisse des Mischungsversuchsplans (Fortsetzung)

Versuch	Ausbeute		FR 10min [%]	FR 5min [%]
	(710-1400 $\mu\text{m}$ ) [%]	(1000-1400 $\mu\text{m}$ ) [%]		
Wdh C(2)	94,61	89,67	82,58	43,7
8C(1)	89,53	86,658	93,81	38,69
6C(1)	94,63	88,79	91,35	34,2
9C(1)	79,7	77,77	92,11	58,21
Wdh 9C(1)	77,47	75,41	93,91	57,37
5V	97,6	88,38	76,92	44,78
Wdh C(2)	95,29	89,32	88,13	42,7
Wdh C(2)	96,78	91,2	85,88	44,78
10C(1)	97,47	88,86	71,21	41,91
3V	82,23	79,3	94,79	49,27
2V	77,39	74,55	90,42	57,78
Wdh 2V	81,79	79,53	98,59	66,3
7C(1)	96,47	90,18	89,87	53,92
4V	96,7	87,77	97,19	36,83
1V	95,79	89,27	96,75	41,84
11C(2)	97,06	91,33	79,79	42,82

Tabelle 7.12: Übersicht über die Modellanpassung der abh. Variablen mittels ANOVA

Modell	SQ Effekt	FG Effekt	MQ Effekt	SQ Fehler	FG Fehler	MQ Fehler
<b>D<sub>gw</sub></b>						
Linear	35720,05	2	17860,02	4344,888	13	334,2222
Quadrat.	3392,05	3	1130,68	952,840	10	95,2840
Spez. kubisch	33,18	1	33,18	919,663	9	102,1848
Kubisch	319,75	3	106,58	599,914	6	99,9857
Gesamt, korr.	40064,94	15	2671,00			
<b>S<sub>g</sub></b>						
Linear	0,001224	2	0,000612	0,004351	13	0,000335
Quadrat.	0,002200	3	0,000733	0,002151	10	0,000215
Spez. kubisch	0,000289	1	0,000289	0,001862	9	0,000207
Kubisch	0,001098	3	0,000366	0,000764	6	0,000127
Gesamt, korr.	0,005575	15	0,000372			
<b>D<sub>Feret mit.</sub></b>						
Linear	42840,76	2	21420,38	7820,295	13	601,5611
Quadrat.	4848,48	3	1616,16	2971,816	10	297,1816
Spez. kubisch	1,72	1	1,72	2970,101	9	330,0112
Kubisch	915,89	3	305,30	2054,210	6	342,3684
Gesamt, korr.	50661,05	15	3377,40			
<b>SV</b>						
Linear	0,000104	2	0,000052	0,000762	13	0,000059
Quadrat.	0,000128	3	0,000043	0,000634	10	0,000063
Spez. kubisch	0,000141	1	0,000141	0,000493	9	0,000055
Kubisch	0,000089	3	0,000030	0,000405	6	0,000067
Gesamt, korr.	0,000866	15	0,000058			
<b>Ausbeute (710-1400 µm)</b>						
Linear	755,9070	2	377,9535	187,6111	13	14,43163
Quadrat.	153,7238	3	51,2413	33,8874	10	3,38874
Spez. kubisch	3,6135	1	3,6135	30,2738	9	3,36376
Kubisch	9,5307	3	3,1769	20,7431	6	3,45719
Gesamt, korr.	943,5181	15	62,9012			

Tabelle 7.13: Übersicht über die Modellanpassung der abh. Variablen mittels ANOVA (Fortsetzung)

Modell	SQ Effekt	FG Effekt	MQ Effekt	SQ Fehler	FG Fehler	MQ Fehler
<b>Ausbeute (1000-1400 <math>\mu\text{m}</math>)</b>						
Linear	341,5352	2	170,7676	185,4867	13	14,26821
Quadrat.	160,3970	3	53,4657	25,0897	10	2,50897
Spez. kubisch	2,9880	1	2,9880	22,1017	9	2,45574
Kubisch	3,5849	3	1,1950	18,5167	6	3,08612
Gesamt, korr.	527,0219	15	35,1348			
<b>FR 10min</b>						
Linear	375,1348	2	187,5674	541,6197	13	41,66306
Quadrat.	327,9762	3	109,3254	213,6436	10	21,36436
Spez. kubisch	101,7416	1	101,7416	111,9020	9	12,43355
Kubisch	18,4872	3	6,1624	93,4148	6	15,56913
Gesamt, korr.	916,7546	15	61,1170			
<b>FR 5min</b>						
Linear	1095,161	2	547,5805	124,7450	13	9,59577
Quadrat.	33,966	3	11,3221	90,7787	10	9,07787
Spez. kubisch	5,575	1	5,5754	85,2033	9	9,46703
Kubisch	22,602	3	7,5341	62,6010	6	10,43351
Gesamt, korr.	1219,906	15	81,3271			

Tabelle 7.14: Übersicht über die Modellanpassung der abh. Variablen mittels ANOVA (Fortsetzung)

<b>Modell</b>	<b>F</b>	<b>p</b>	<b>R<sup>2</sup></b>	<b>R<sup>2</sup> korr.</b>
<b>D<sub>gw</sub></b>				
Linear	53,43758	0,000001	0,891554	0,874870
Quadrat.	11,86645	0,001241	0,976218	0,964326
Spez. kubisch	0,32467	0,582753	0,977046	0,961743
Kubisch	1,06598	0,430831	0,985026	0,962566
Gesamt, korr.				
<b>S<sub>g</sub></b>				
Linear	1,828207	0,199688	0,219520	0,099446
Quadrat.	3,408685	0,061221	0,614121	0,421182
Spez. kubisch	1,397637	0,267411	0,665991	0,443318
Kubisch	2,873768	0,125568	0,862936	0,657340
Gesamt, korr.				
<b>D<sub>Feret mit.</sub></b>				
Linear	35,60798	0,000005	0,845635	0,821887
Quadrat.	5,43829	0,017721	0,941339	0,912009
Spez. kubisch	0,00520	0,944105	0,941373	0,902288
Kubisch	0,89172	0,497517	0,959452	0,898630
Gesamt, korr.				
<b>SV</b>				
Linear	0,889492	0,434452	0,120373	0,000000
Quadrat.	0,670824	0,589122	0,267738	0,000000
Spez. kubisch	2,567531	0,143542	0,430271	0,050452
Kubisch	0,437816	0,734181	0,532591	0,000000
Gesamt, korr.				
<b>Ausbeute (710-1400 µm)</b>				
Linear	26,18925	0,000028	0,801158	0,770567
Quadrat.	15,12105	0,000480	0,964084	0,946126
Spez. kubisch	1,07425	0,327033	0,967914	0,946523
Kubisch	0,91893	0,486325	0,978015	0,945038
Gesamt, korr.				

Tabelle 7.15: Übersicht über die Modellanpassung der abh. Variablen mittels ANOVA (Fortsetzung)

<b>Modell</b>	<b>F</b>	<b>p</b>	<b>R<sup>2</sup></b>	<b>R<sup>2</sup> korr.</b>
<b>Ausbeute (1000-1400 µm)</b>				
Linear	11,96840	0,001128	0,648047	0,593901
Quadrat.	21,30978	0,000115	0,952393	0,928590
Spez. kubisch	1,21675	0,298619	0,958063	0,930105
Kubisch	0,38721	0,766605	0,964865	0,912163
Gesamt, korr.				
<b>FR 10min</b>				
Linear	4,502008	0,032687	0,409199	0,318306
Quadrat.	5,117186	0,021163	0,766957	0,650435
Spez. kubisch	8,182823	0,018763	0,877937	0,796561
Kubisch	0,395809	0,761022	0,898103	0,745257
Gesamt, korr.				
<b>FR 5min</b>				
Linear	57,06480	0,000000	0,897742	0,882010
Quadrat.	1,24722	0,343915	0,925585	0,888378
Spez. kubisch	0,58893	0,462491	0,930156	0,883593
Kubisch	0,72211	0,574502	0,948684	0,871709
Gesamt, korr.	81,3271			

## 7.4.4.1 Erwünschtheitsprofil (FR 5min)

Tabelle 7.16: Vorgaben zur Bestimmung des Erwünschtheitsprofils (Modell: linear)

Abhängige Variable	Wert	Erwünschtheit	Wert	Erwünschtheit	Wert	Erwünschtheit
FR 5min [%]	34,2	0,0	50,3	0,5	66,3	1,0

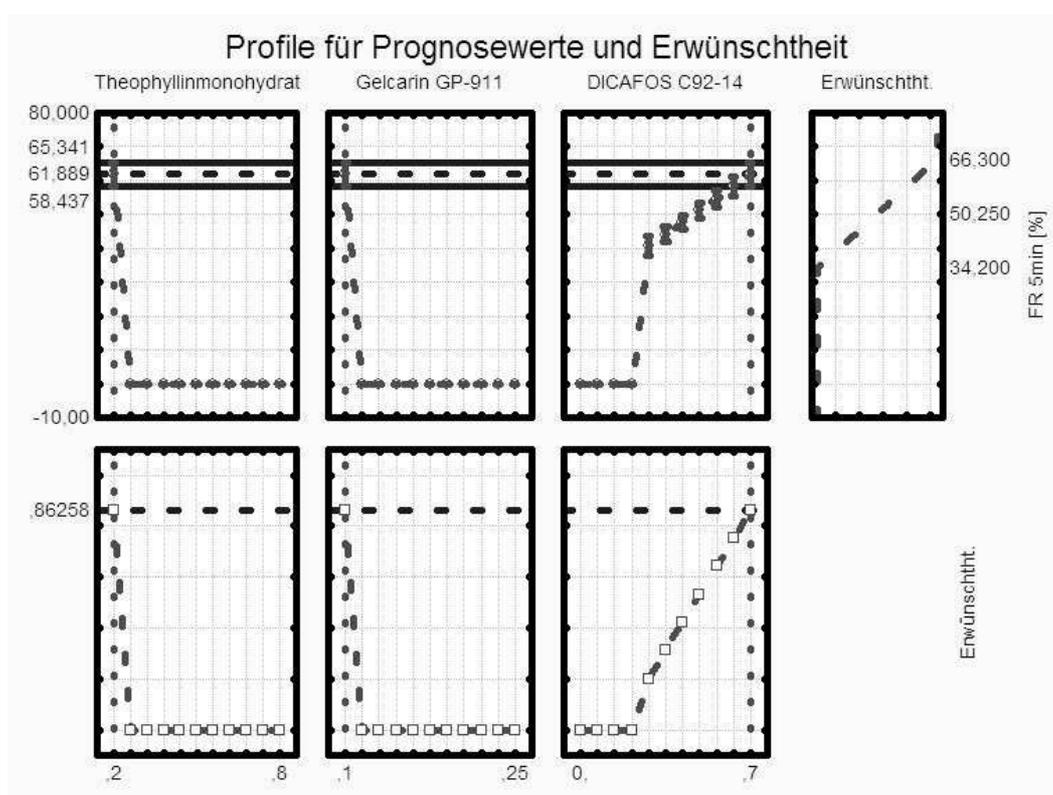


Bild 7.12: Erwünschtheitsprofil (Variable: FR 5min; Modell: linear)

Tabelle 7.17: Ermittelte optimale Rezeptur bezogen auf das Erwünschtheitsprofil (Modell: linear; erzielte Erwünschtheit 0,862583)

Rezepturbestandteil	Anteil
Theophyllinmonohydrat	0,200
Gelcarin <sup>®</sup> GP-911 NF	0,100
DICAPOS <sup>®</sup> C92-14	0,700

## 7.4.4.2 Erwünschtheitsprofil (FR 10min)

Tabelle 7.18: Vorgaben zur Bestimmung des Erwünschtheitsprofils (Modell: speziell kubisch)

Abhängige Variable	Wert	Erwünschtheit	Wert	Erwünschtheit	Wert	Erwünschtheit
FR 10min [%]	71,2	0,0	84,9	0,5	98,6	1,0

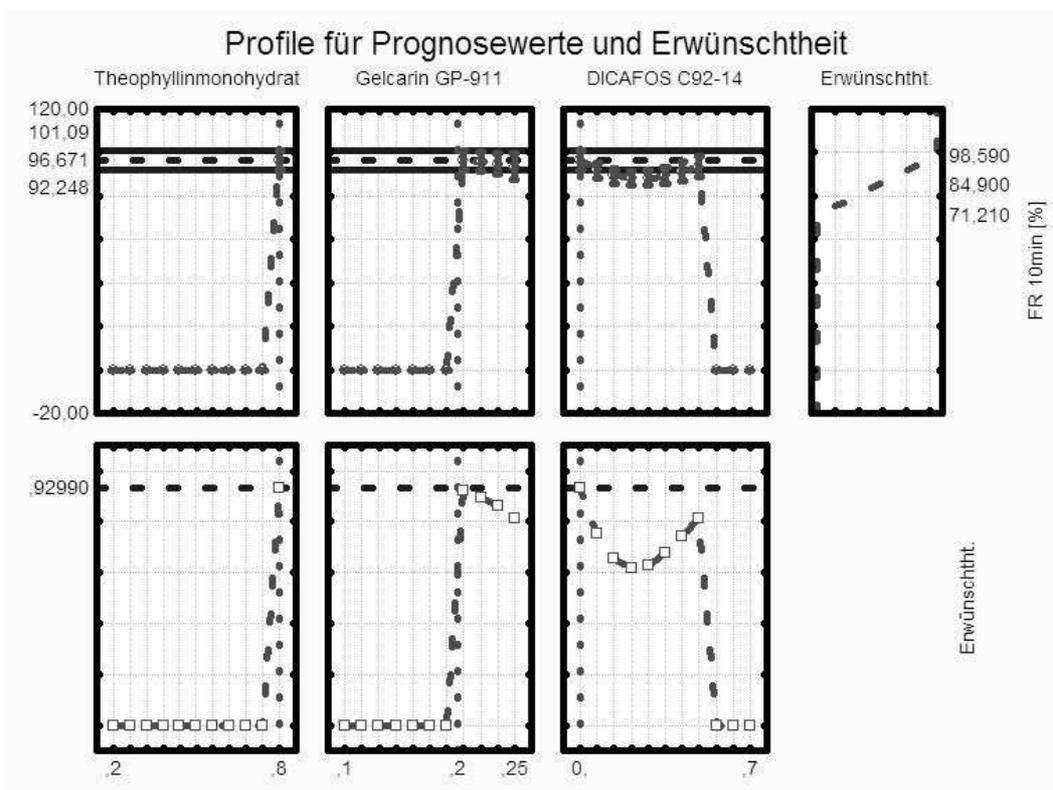


Bild 7.13: Erwünschtheitsprofil (Variable: FR 10min; Modell: speziell kubisch)

Tabelle 7.19: Ermittelte optimale Rezeptur bezogen auf das Erwünschtheitsprofil (Modell: speziell kubisch; erzielte Erwünschtheit 1,00000)

Rezepturbestandteil	Anteil
Theophyllinmonohydrat	0,800
Gelcarin <sup>®</sup> GP-911 NF	0,200
DICAPOS <sup>®</sup> C92-14	0,000

7.4.4.3 Erwünschtheitsprofil ( $D_{gw}$ )

Tabelle 7.20: Vorgaben zur Bestimmung des Erwünschtheitsprofils (Modell: quadratisch)

Abhängige Variable	Wert	Erwünschtheit	Wert	Erwünschtheit	Wert	Erwünschtheit
$D_{gw}$ [ $\mu\text{m}$ ]	1130	1,0	1197	0,5	1264	1,0

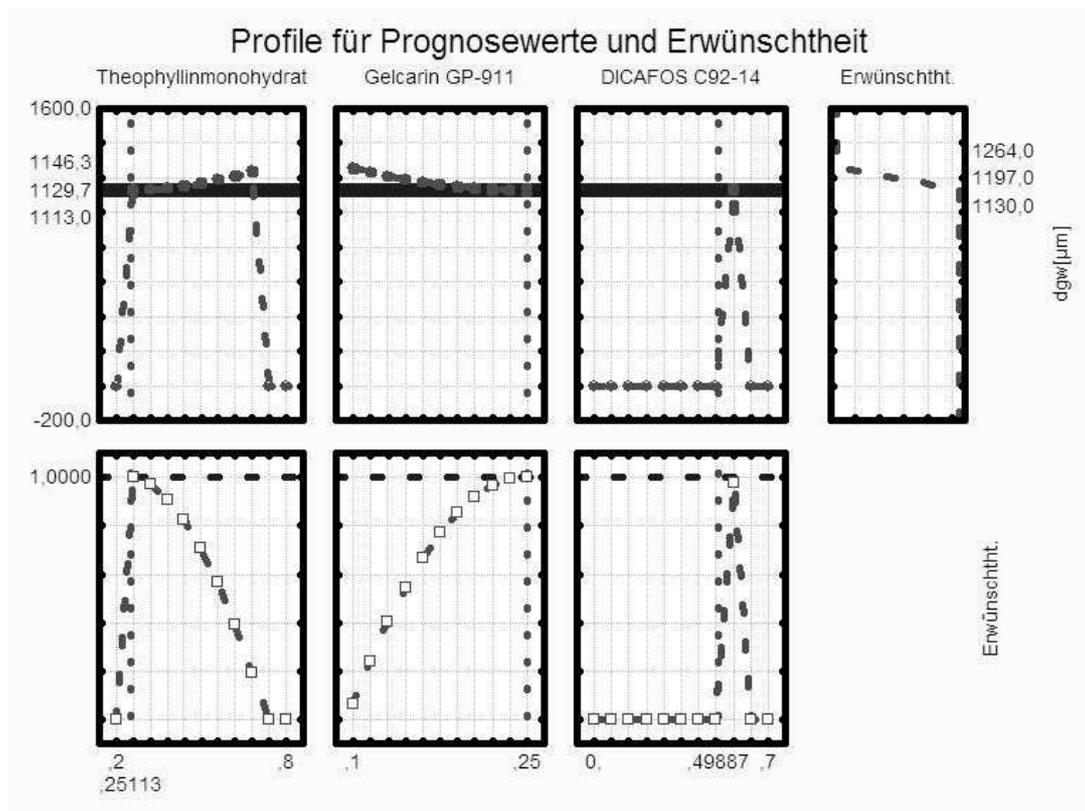
Bild 7.14: Erwünschtheitsprofil (Variable:  $D_{gw}$ ; Modell: quadratisch)

Tabelle 7.21: Ermittelte optimale Rezeptur bezogen auf das Erwünschtheitsprofil (Modell: quadratisch; erzielte Erwünschtheit 1,00000)

Rezepturbestandteil	Anteil
Theophyllinmonohydrat	0,251
Gelcarin <sup>®</sup> GP-911 NF	0,250
DICAPOS <sup>®</sup> C92-14	0,499

## 7.4.4.4 Erwünschtheitsprofil (Ausbeute (710-1400µm))

Tabelle 7.22: Vorgaben zur Bestimmung des Erwünschtheitsprofils (Modell: quadratisch)

Abhängige Variable	Wert	Erwünschtheit	Wert	Erwünschtheit	Wert	Erwünschtheit
Ausbeute (710-1400µm) [%]	77,39	0,0	87,50	0,5	97,60	1,0

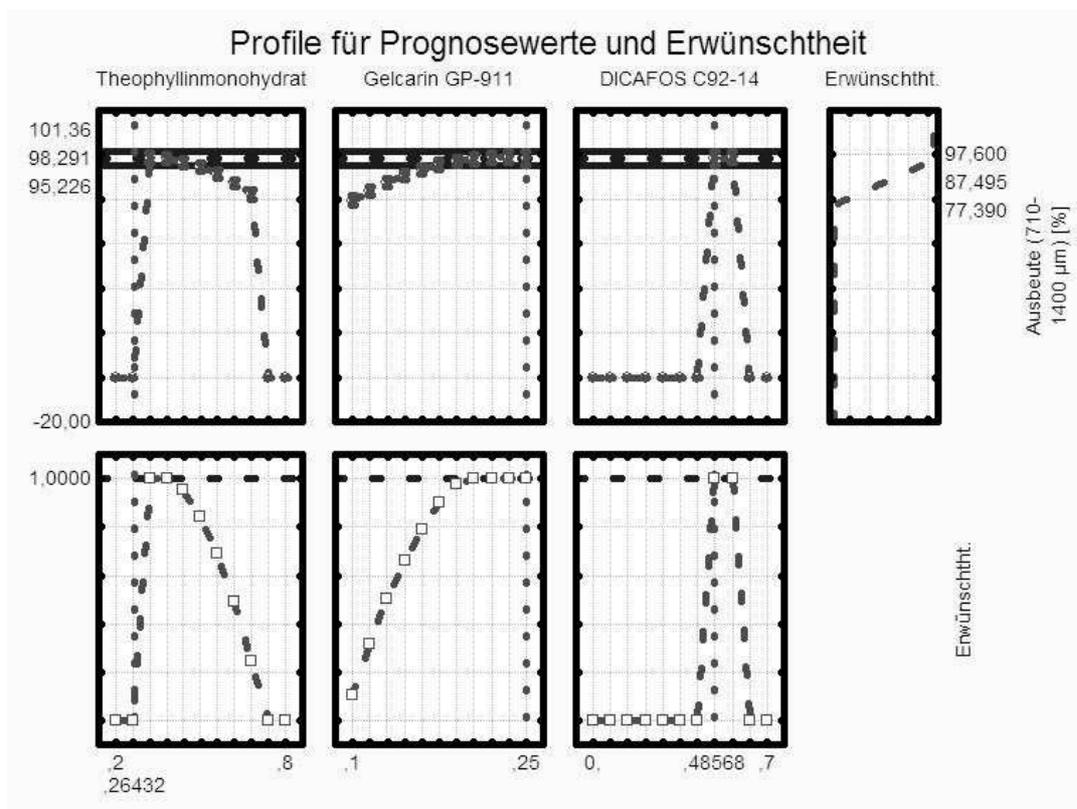


Bild 7.15: Erwünschtheitsprofil (Variable: Ausbeute (710-1400µm); Modell: quadratisch)

Tabelle 7.23: Ermittelte optimale Rezeptur bezogen auf das Erwünschtheitsprofil (Modell: quadratisch; erzielte Erwünschtheit 1,00000)

Rezepturbestandteil	Anteil
Theophyllinmonohydrat	0,264
Gelcarin® GP-911 NF	0,250
DICAPOS® C92-14	0,486

### 7.4.5 Ergänzende Daten zum Kapitel 3.11

*Tabelle 7.1: Übersicht über die ermittelten Steigungen nach Linearisierung der bei den Penetrationsversuchen ermittelten Kurven*

<b>KHCO<sub>3</sub> [%]</b>	<b>Steigung 1</b>	<b>R<sup>2</sup></b>	<b>Steigung 2</b>	<b>R<sup>2</sup></b>	<b>Steigung 3</b>	<b>R<sup>2</sup></b>
0	0,1612	0,9981	0,1653	0,9981	0,1714	0,9983
0,5	0,1822	0,9981	0,2054	0,9985	0,1892	0,999
1	0,1928	0,9978	0,2079	0,9987	0,2091	0,9983
2,5	0,2124	0,9971	0,2104	0,9983	0,2058	0,9991
5	0,1367	0,9945	0,1305	0,995	0,1359	0,9582
10	0,0933	0,9964	0,0909	0,9929	0,0787	0,9939



## **Angaben zur Person und Bildungsgang**

Martin Bornhöft  
Wilhelmstr. 52 e-f  
65183 Wiesbaden

### **Lebenslauf**

#### **Persönliche Daten**

geb. am 07.11.1972 in Kiel  
ledig

#### **Berufstätigkeit**

- |                 |   |
|-----------------|---|
| 02/2003-heute   | Stellvertretender Geschäftsstellenleiter der Arbeitsgemeinschaft für Pharmazeutische Verfahrenstechnik e. V. (APV)  |
| 01/1999-01/2003 | Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Institut für Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie, AG Arzneiformenlehre, wiss. Mitarbeiter mit Zielstellung Promotion: Bearbeitung des eigenen Dissertationsthemas, Betreuung von internationalen Kooperationen und Industriekooperationen, Betreuung von Diplomanden, Anleitung und Betreuung der technischen Angestellten, Durchführung praktischer und theoretischer Lehrveranstaltungen für Studenten |

## **Ausbildung**

18.12.1998	Approbation als Apotheker / Pharmazeutische Prüfung Note: sehr gut
06/1998-11/1998	2. prakt. Halbjahr bei der Firma Boehringer Ingelheim Pharma KG Deutschland, Biberach/Riß, Bereich galenische Entwicklung
12/1997-05/1998	1. prakt. Halbjahr in der Hansa-Apotheke, Neumünster
10/1993-11/1997	Studium an der Christian-Albrechts-Universität Kiel, Fachrichtung Pharmazie

## **Schule und Zivildienst**

06/1992-08/1993	Zivildienst, Deutsches Rotes Kreuz, Plön, Bereich mobiler sozialer Hilfsdienst und Altenpflege, Ausbildung zum Pflegediensthelfer
27.05.1992	Abitur, Internatsgymnasium Schloß Plön, Note: 1,8
08/1983-05/1992	Internatsgymnasium Schloß Plön
08/1973-06/1983	Grundschule Wankendorf

## **Sonstiges**

10/1999-01/2003	Delegierter der 3. Kammerversammlung und Mitglied des Fortbildungsausschusses der Apothekerkammer Sachsen-Anhalt
seit 05/1999	Mitglied der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft
seit 03/1999	Mitglied der Arbeitsgemeinschaft für Pharm. Verfahrenstechnik e.V.

## **Veröffentlichungen**

M. Bornhöft, A. Friese, P. Kleinebudde & K. Pintye-Hódi  
Direct pelletization of diclofenac sodium in a rotary processor  
*Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* **333** Suppl. 2 (2000) S62.

- A. Claviez, M. Bornhöft, C. J. Partsch, U. Heimann, W. Marg, P. Kleinebudde, M. Suttorp  
Mikroverkapseltes, geschmacksneutrales NaCl zur Substitutionstherapie bei Säuglingen und Kleinkindern mit Hyponatriämie  
*Monatsschrift Kinderheilkunde* **149** Suppl 2 (2001) S134.
- J. Breitkreutz, M. Bornhöft, F. Wöll & P. Kleinebudde  
Pediatric formulations containing sodium benzoate for the treatment of nonketonic hyperglycinemia  
*Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* **334** Suppl. 2 (2001) 23.
- P. Razny, M. Bornhöft & P. Kleinebudde  
Tableting of coated pellets: Influence of core materials  
*Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* **334** Suppl. 2 (2001) 72.
- K.M. Picker, M. Bornhöft, P. Kleinebudde, P. Kasa & K. Pintye-Hódi  
Tableting of Diclofenac pellets coated with Eudragit L 30 D: Evaluation of different excipients.  
*PharmSci* **3** (2001) Issue 3
- M. Bornhöft & P. Kleinebudde  
Assessment of  $\kappa$ -Carrageenan as alternative extrusion aid to microcrystalline cellulose  
*Proc. 4<sup>th</sup> World Meeting on Pharm. Biopharm. & Pharm. Tech.* (2002) 623-624.
- M. Bornhöft & P. Kleinebudde  
 $\kappa$ -Carrageenan: A new extrusion aid for the production of fast release pellets  
*Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* **335** Suppl. 1 (2002) 108.
- J. Breitkreutz, M. Bornhöft, F. Wöll & P. Kleinebudde  
Pediatric drug formulations of sodium benzoate: I. Coated granules with a hydrophilic binder  
*Eur J Pharm Biopharm* **56** (2003) Issue 2
- M. Thommes, M. Bornhöft & P. Kleinebudde  
 $\kappa$ -Carrageenan as extrusion aid: Pellets with high drug load and effect of different excipients on dissolution profiles  
*Proc. International Meeting on Pharm. Biopharm. & Pharm. Tech.* (2004) 825-826.
- A. Claviez, M. Bornhöft, C. J. Partsch, U. Heimann, W. Marg, P. Kleinebudde, M. Suttorp  
Hyponatriämie bei Säuglingen und Kleinkindern: Substitutionstherapie mit mikroverkapseltem, geschmacksneutralem Kochsalz  
*Monatsschrift Kinderheilkunde* Online First (2004) 10.1007/s00112-003-0863-2

M. Bornhöft, M. Thommes & P. Kleinebudde

Preliminary assessment of carrageenan as excipient for extrusion/spheronisation

*Eur J Pharm Biopharm* **59** (2005) 127-131

Martin Bornhöft

Wiesbaden, den 12.09.2004





## **Danksagung**

Mein herzlicher Dank gilt all denjenigen, die zum Entstehen dieser Arbeit beigetragen haben.

An erster Stelle ist Herr Prof. Dr. Peter Kleinebudde zu nennen, unter dessen Leitung die Arbeit entstand und der mir die Möglichkeit eröffnete, mich mit diesem interessanten Forschungsthema aus dem Bereich der Pharmazeutischen Technologie zu beschäftigen und mir stets die erforderliche Unterstützung gewährte. Besonders für die ständige Bereitschaft zu offenen und lebendigen Diskussionen sei gedankt. Sein Vorbild als akkurater, kritischer Forscher und nicht zuletzt die zwischenmenschlichen Seiten der Zusammenarbeit werden mir stets in Erinnerung bleiben.

Ich möchte mich bei allen technischen Mitarbeitern und Mitarbeiterinnen des Institutes für die Unterstützung bei den zu bewältigenden Forschungs- und Lehrtätigkeiten und das immer angenehme Betriebsklima bedanken. Allen voran gebührt mein besonderer Dank Frau Marlies Lackner, ohne deren tatkräftige Unterstützung bei den praktischen und analytischen Arbeiten das Entstehen der vorliegenden Arbeit nicht möglich gewesen wäre. Nicht unerwähnt bleiben soll an dieser Stelle ihr unermüdlicher Einsatz bei den zahlreichen und zeitaufwendigen Industriekooperationen. Weiterer Dank gebührt Frau Kerstin Schwarz und Frau Simone Kniesa, die durch die Durchführung der verschiedensten analytischen Prüfungen zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben und mich auf den Arbeitsgebieten Filmcoating und Rotorwirbelschicht unterstützt haben. Für die Instandhaltung sämtlicher technischer Anlagen und der Anfertigung spezieller Apparaturen sei dem gesamten Werkstattteam unter Leitung von Herrn Dieter Reese herzlich gedankt.

Für die Kooperation bei der Durchführung analytischer Prüfungen sei Herrn Dr. Firas El-Saleh und Herrn Dr. Frank Mindermann (Lehrstuhl für Pharmazeutische Technologie der CAU Kiel) und Herrn Dr. Stefan Hogeckamp (Institut für Lebensmittelverfahrenstechnik der TH Karlsruhe) herzlich gedankt.

Die in der Arbeit eingesetzten Substanzen wurden von den Lieferanten großzügig zur Verfügung gestellt. Den Firmen BASF, Boehringer Ingelheim, Chemische Fabrik Budenheim, Lehmann&Voss, Meggle und Pharmatrans Sanaq sei dafür gedankt.

Meinen wissenschaftlichen Kollegen möchte ich für die stete Diskussionsbereitschaft danken und der „Kulturtruppe“ für die vielen gemeinsamen Unternehmungen. Besonderer Dank gilt Frau Dr. Konstanze Jahn für das Lektorat der vorliegenden Arbeit.

Meinen Eltern danke ich für ihren Zuspruch, ihre Geduld und ihre stetige Unterstützung.



## **Selbsttätigkeitserklärung**

Hiermit erkläre ich gemäß §5 Absatz 2b der Promotionsordnung des mathematisch-naturwissenschaftlichen Bereiches der Mathematisch-Naturwissenschaftlich-Technischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe. Weiterhin habe ich keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt und die den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht. Die Arbeit wurde bisher keiner anderen Universität zur Begutachtung vorgelegt. Des Weiteren erkläre ich, dass ich mich nicht früher um den Doktorgrad beworben habe.

Martin Bornhöft

Wiesbaden, den 12.09.2004

