

**Entwicklung und Charakterisierung einer Mikrokristalline Cellulose  
freien Pelletformulierung für die Herstellung von Pellets mittels  
Feuchtextrusion/ Sphäronisation**

Dissertation  
zur Erlangung des  
Doktorgrades der Naturwissenschaften (Dr. rer. nat.

der

Naturwissenschaftlichen Fakultät I - Biowissenschaften -

der Martin-Luther-Universität  
Halle-Wittenberg,

vorgelegt

von Herrn Martin Gernot Hahn

geb. am 06.10.1980 in Halle




Gutachterin/Gutachter:

1. Prof. Dr. rer. nat. habil. Dagmar Fischer

2. Prof. Dr. rer. nat. habil. Dr. h. c. Reinhard Neubert

3. Prof. Dr. rer. nat. habil. Karsten Mäder

Halle (Saale), 30.06.2015



„In einer Fünftelsekunde kannst du eine Botschaft rund um die Welt senden. Aber es kann Jahre dauern, bis sie von der Außenseite eines Menschenschädels nach innen dringt.“ Charles Kettering

# Inhaltsverzeichnis

<b>INHALTSVERZEICHNIS</b>	<b>D</b>
<b>ABKÜRZUNGEN</b>	<b>G</b>
<b>1 EINLEITUNG</b>	<b>1</b>
1.1 Pharmazeutische Pellets	1
1.2 Die Bedeutung multipartikulärer Darreichungsformen	2
1.3 Herstellverfahren von pharmazeutischen Pellets und deren Abgrenzung zu Granulaten	5
1.4 Feuchtextrusion/ Sphäronisation	6
1.5 Anforderungen an Hilfsstoffe für die Feuchtextrusion/ Sphäronisation	7
1.6 Einfluss von pharmazeutischen Hilfsstoffen auf die Freisetzung aus pharmazeutischen Darreichungsformen	8
1.7 Zielstellung	10
<b>2 THEORETISCHER TEIL</b>	<b>11</b>
2.1 Herstellung von Pellets mittels Feuchtextrusion/ Sphäronisation	11
2.2 Hilfsstoffe für die Pelletherstellung mittels Feuchtextrusion/ Sphäronisation	12
2.2.1 Mikrokristalline Cellulose	12
2.2.2 Lactose	14
2.2.3 Dicalciumphosphat	15
2.2.4 Sorbitol und Mannitol	15
2.2.5 Alternative Hilfsstoffe zur Verbesserung der Freisetzungseigenschaften MCC-basierter Pelletformulierungen	15

2.3	<b>Hilfsstoffe zur Herstellung von MCC-freien Pellets mittels Feuchtextrusion/ Sphäronisation</b>	<b>16</b>
2.4	<b>Theorie und Hintergrundwissen</b>	<b>17</b>
2.4.1	Partikelcharakterisierung	17
2.4.2	Partikelgrößen	19
2.4.3	Partikelgrößenverteilung und Partikelgrößenverteilungs-statistik	21
2.4.4	Partikelform	24
<b>3</b>	<b>MATERIALIEN UND METHODEN</b>	<b>26</b>
3.1	<b>Materialien</b>	<b>26</b>
3.1.1	Geräte	26
3.1.2	Weißes Dextrin	26
3.1.3	Glycerolmonostearat	27
3.1.4	Isomalt	27
3.1.5	Lactose	28
3.1.6	Macrogol-15-Hydroxystearat	28
3.1.7	Mikrokristalline Cellulose	29
3.1.8	Prednisolon	29
3.1.9	Propafenonhydrochlorid	29
3.1.10	Wachsmaisstärke	29
3.2	<b>Methoden</b>	<b>30</b>
3.2.1	Pelletherstellung	30
3.2.1.1	Trockenmischung	30
3.2.1.2	Granulierung	30
3.2.1.3	Extrusion	30
3.2.1.4	Sphäronisation	30
3.2.1.5	Trocknung der Pellets	31
3.2.2	Pelletcharakterisierung	31
3.2.2.1	Siebanalyse	31
3.2.2.2	Bildanalyse OLYMPUS Stream®1,6	31
3.2.2.3	Automatisierte Bildanalyse Morphologi G3®	33
3.2.2.4	Laserlichtbeugung Mastersizer® 3000	34
3.2.2.5	Atmosphärische Rasterelektronenmikroskopie (ESEM)	34

3.2.2.6	Wirkstofffreisetzungsuntersuchungen	35
3.2.2.7	Bestimmung der mittleren in vitro Auflösungszeit	36
<b>4</b>	<b>ERGEBNISSE UND DISKUSSION</b>	<b>37</b>
4.1	Vorversuche zur Eignung von Hilfsstoffen für MCC-freie Pelletformulierungen	37
4.2	Auswahl der Hilfsstoffe für die MCC-freien Pelletformulierungen	40
4.3	Auswahl der Modell-Wirkstoffe	43
4.4	Pelletformulierungen	45
4.5	Charakterisierung der Pelletgröße und -form	48
4.5.1	Bildanalyse von Arzneimitteln, welche auf unterschiedlichen Pelletformulierungen basieren	52
4.5.2	Reproduzierbarkeit der Pelletformulierungen	56
4.5.3	Vergleich der Bildanalysemethoden OLYMPUS Stream® 1.6 mit Malvern Morphologi® G3 und tendenzielle Aussagen zu den Pelletformulierungen hinsichtlich Partikel-Größe und -Form	63
4.5.4	Ergebnisse der Laserlichtbeugung	68
4.5.5	Graphischer Vergleich der Partikelgrößenverteilungen mittels Siebanalyse, zwei Bildanalyse-methoden und Laserlichtbeugung	69
4.6	Untersuchungen der Oberflächenstruktur mittels atmosphärischer Rasterelektronenmikroskopie	74
4.7	Bestimmung der Wirkstofffreisetzungen	76
<b>5</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK</b>	<b>83</b>
<b>6</b>	<b>ANHANG</b>	<b>I</b>
6.1	Literaturverzeichnis	I
6.2	Veröffentlichungen	XVII
6.2.1	Beitrag zu einer wissenschaftlichen Fachtagung	XVII
6.3	Danksagung	XVIII
6.4	CURRICULUM VITAE	XIX
6.5	Selbstständigkeitserklärung	XX

## Abkürzungen

1,1-GPM	1-O- $\alpha$ -D-Glucopyranosyl-D-Mannitol-Dihydrat
1,6-GPS	6-O- $\alpha$ -D-Glucopyranosyl-D-Sorbitol
$A_{\text{spez}}$	spezifische Oberfläche
AUC	Area Under the Curve (dt. Fläche unter der Kurve)
ABC	Area Between the Curves (dt. Fläche zwischen den Kurven)
AV	Aspectverhältnis
BCS	Biopharmaceutical Classification System(dt.: biopharmazeutisches Klassifizierungssystem)
bd	braunes Dextrin
BE	Bioequivalence (dt.: Bioäquivalenz)
BV	Bioverfügbarkeit
ca.	circa
CCD	Charge-Coupled-Device (dt.: ladungsgekoppeltes Bauelement)
$C_{\text{max}}$	maximale Konzentration
D[1, 0]	arithmetische Mittelwert
D[3, 2]	Sauter-Durchmesser
D[4, 3]	Broucker-Durchmesser
DIN	Deutsche Industrie Norm
$d_p$	Durchmesser projektionsflächengleicher Kreis
$d_{\text{Sieb}}$	Durchmesser ermittelt durch analytisches Sieben
$d_v$	Durchmesser volumengewichtet
Dv10	Perzentil 10 des volumengewichteten Durchmesser
Dv50	Perzentil 50 des volumengewichteten Durchmesser
Dv90	Perzentil 90 des volumengewichteten Durchmesser
ESEM	Environmental scanning electron microscopy (dt.: atmosphärische Rasterelektronenmikroskopie)
$FD_{\text{mittel}}$	mittlerer Feret Durchmesser
FExSph	Feuchtextusion/ Sphäronisation
G3	Morphologi <sup>®</sup> G3
gD	gelbes Dextrin
GMS	Glycerolmonostearat
HCl	Salzsäure
HPMC	Hydroxypropylmethylcellulose
HS15	Macrogol-15-Hydroxystearat
IM	Isomalt
ISO	International Organization for Standardization (dt.: Internationale Organisation für Normierung)
Max	Maximum
MCC	Microcrystalline cellulose (dt.: mikrokristalline Cellulose)
$MDT_{\text{in vitro}}$	Mean <i>in vitro</i> dissolution time (dt.: mittlere <i>in vitro</i> Auflösungszeit)
MP	Mega Pixel
Min	Minimum

mpD	multipartikuläre Darreichungsformen
MS	Mastersizer® 3000
MW	Mittelwert
n.d.	nicht durchgeführt
n.g.	nicht gemessen
OS	OLYMPUS Stream® 1.1
PF	Prüfliquidität
Ph. Eur.	Pharmacopoea Europaea (dt.: Europäisches Arzneibuch)
PO <sub>4</sub>	Phosphat
Propafenon HCl	Propafenonhydrochlorid
Q <sub>0,1</sub>	0,1-Quantil
Q <sub>0,5</sub>	0,5-Quantil
Q <sub>0,9</sub>	0,9-Quantil
RGB-Bild	Bild basierend auf den Grundfarben rot, grün und blau
RT	Rundheit
SD <sub>rel</sub>	relative empirische Standardabweichung
SEM	Scanning electron microscopy (dt.: Rasterelektronenmikroskopie)
t <sub>1/2</sub>	Zeitpunkt des Erreichens der halbmaximalen Konzentration
t <sub>max</sub>	Zeitpunkt des Erreichens von C <sub>max</sub>
U/min	Umdrehungen pro Minute
wD	weißes Dextrin
wESD	weißes Erbsenstärkedextrin
WMS	Wachsmaisstärke



# 1 Einleitung

## 1.1 Pharmazeutische Pellets

Pelletierungsverfahren sind wohlbekanntes Verfahren, welche seit Beginn des 20ten Jahrhunderts im großtechnischen Maßstab entwickelt und weiterentwickelt wurden. Unter anderem in der Lebensmittel-, metallverarbeitenden und chemischen Industrie wurden die Vorteile von kleinen, annähernd isometrischen Partikeln mit einer gleichmäßigen Oberfläche frühzeitig genutzt. Vor allem die gute Fließfähigkeit, Erhöhung der Schüttdichte, Minderung von Stäuben, verbesserte Transportfähigkeit und eine große Oberfläche (im Vergleich zu größeren Einheiten) der Pellets ermöglichen eine Optimierung bisheriger Verfahren. Daher wurden unterschiedlichste Herstellungsverfahren entwickelt. Die ersten pharmazeutischen Pellets wurden bereits in den 1950er Jahren zum Beispiel unter Verwendung eines Pelletiertellers hergestellt. Die Etablierung von Extrusions-Sphäronisationsverfahren in der pharmazeutischen Industrie ermöglichte ab den 1970er Jahren eine weite Verbreitung von Pellets in der Herstellung von pharmazeutischen Erzeugnissen. Weitere Verfahren wurden ebenfalls den Bedürfnissen der pharmazeutischen Industrie angepasst und übernommen <sup>1,2</sup>.

Unter Pellets versteht man im pharmazeutischen Sprachgebrauch isometrische, häufig sphärische Partikel mit einem Durchmesser von 300 µm bis 2000 µm. Insbesondere die guten Fließeigenschaften und die daraus resultierende Möglichkeit einer genauen Dosierung (günstig zum Beispiel bei der Hartkapselbefüllung) waren Gründe für die anfängliche Verwendung. Jedoch standen und stehen die in der Herstellung aufwendigeren Pellets mit den Granulaten in direkter Konkurrenz. Für spezielle Anwendungen, wie zum Beispiel die Nutzung von funktionellen Überzügen, weisen Pellets einige entscheidende Vorteile auf. Die durch Prozessoptimierung resultierende enge Partikelgrößenverteilung und die ideale Oberfläche (geringe Porosität und Kantenfreiheit) sind aus galenischer Sicht Gründe für die Verwendung von Pellets.

Hinzu kommen partikelgrößenabhängige Eigenschaften, wie die schnelle und reproduzierbarere Magenpassage, sowie eine gleichmäßige Verteilung im jeweiligen Abschnitt des Gastrointestinaltraktes während der Passage. Deshalb wurden die ursprünglich zur Hartkapselbefüllung genutzten Pellets in ihrem Aufbau weiterentwickelt (zum Beispiel ein oder mehrere funktionelle Überzüge) und sind häufig funktioneller Bestandteil von multipartikulären Darreichungsformen (mpD) <sup>1-5</sup>.

## 1.2 Die Bedeutung multipartikulärer Darreichungsformen

Multipartikuläre Darreichungsformen (mpD) sind aufgrund ihrer Vorteile gegenüber sogenannten monolithischen Darreichungsformen, besonders in Bezug auf magensaftresistente Darreichungsformen und Darreichungsformen mit einer veränderten Wirkstofffreisetzung, eine etablierte Variante. Mit mpD ist es möglich reproduzierbarer den Ort und / oder den Zeitraum der Freisetzung zu steuern. Die daraus resultierenden biopharmazeutischen Vorteile gegenüber monolithischen Darreichungsformen rechtfertigen die bei mpD in der Regel aufwendige, anspruchsvolle und somit auch kostenintensive Herstellung <sup>6</sup>.

Die Bezeichnung mpD ist ein Sammelbegriff unterschiedlichster pharmazeutischer Erzeugnisse. Das Zuordnungskriterium ist eine Vielzahl von Partikeln kleiner 2 bis 3 mm, welche zur einzeldosierten Einnahme bestimmt sind <sup>7,8</sup>. Die Partikel sind häufig Pellets, Granulate oder Minitabletten. Meist werden diese in Kapseln oder Sachets gefüllt, aber auch das Pressen zu Tabletten wird praktiziert. Generell kann bei mpD davon ausgegangen werden, dass es im Vergleich zu monolithischen Darreichungsformen bei der Wirkstofffreisetzung und Resorption zu weniger intra- und interindividuellen Unterschieden kommt <sup>6</sup>.

Ursächlich hierfür sind die gleichmäßigeren Passagezeiten im Gastrointestinaltrakt. Insbesondere die Passage des Magenschließmuskels (Pylorus) ist hier von besonderer Bedeutung. Hauptfaktoren für die Magenpassage sind Menge und Art der im Magen befindlichen Nahrung. Das Entleerungsverhalten des nüchternen und mit Nahrung gefüllten Magens ist stark unterschiedlich.

Während der Nüchternperiode kommt es zu einem vierphasigen Motilitätsmuster durch Muskelkontraktionen (der interdigestiven Motilität, engl. Interdigestive Migrating Motor Complex), welche die Magenentleerung von Objekten größer 2 bis 3 mm trotz geschlossenen Pylorus verantworten. Die Dauer der einzelnen Phasen ist stark unterschiedlich. In Phase 1 ist der Magen weitgehend in Ruhe, während in Phase 2 schon erste Kontraktionen einsetzen. Phase 3 ist gekennzeichnet durch starke Kontraktionen mit Öffnung des Pylorus, die auch als „housekeeper waves“ bezeichnet werden. Während in der darauffolgenden Phase 4, welche als Übergangsphase einzuordnen ist, die Kontraktionen wieder abklingen. Objekte wie nichtzerfallene monolithische Arzneiformen werden aufgrund ihrer Größe fast ausschließlich in Phase 2 und 3 in den Dünndarm entleert. Abgesehen von Extrema (< 1 min und bis zu 2 Stunden) werden solche Objekte innerhalb von 20 bis 60 min nach Einnahme entleert<sup>9</sup>. Objekte mit einer Größe kleiner 2 bis 3 mm zeigen zwar ein ähnliches Entleerungsmuster mit einer Halbwertszeit von 20 bis 40 min, werden somit im Vergleich schneller entleert, und es wurden bisher keine Extrema beobachtet. Die Aufnahme einer größeren Flüssigkeitsmenge kann dazu führen, dass Objekte mit einer Größe von ungefähr 2 mm den geschlossenen Pylorus zusammen mit der Flüssigkeit passieren<sup>9</sup>.

Im gefüllten Zustand ändert sich die Motilität des Magen wesentlich. Es ist von regelmäßigen Kontraktionen, welche durch unregelmäßige ergänzt werden auszugehen und die Öffnung des Pylorus beträgt ca. 1,5 mm im Durchmesser. Ziel der Kontraktionen ist es den Mageninhalt vorbei am Antrum zum Pylorus zu transportieren. Während der Antrum Passage wird der Mageninhalt weiter zerkleinert und klassiert. Für Objekte wie zum Beispiel nicht zerfallene monolithische Arzneiformen ist es aufgrund ihrer Größe höchst unwahrscheinlich, dass diese aus dem Magen zusammen mit der Nahrung in den Dünndarm entleert werden. Diese verbleiben meist bis zur nächsten Nüchternperiode um dann mit einer „housekeeper wave“ in den Dünndarm überführt zu werden. Objekte mit einer Größe von ungefähr 2 mm und kleiner werden hingegen mit der zerkleinerten Nahrung zusammen in den Dünndarm entleert<sup>10</sup>. Dies trifft für zerfallene Arzneiformen sowie Granulate und Pellets der entsprechenden Größe zu. Sollten Objekte > 1,5 cm sein, ist eine Passage des Pylorus nüchtern sowie nach Nahrungsaufnahme unwahrscheinlich

jedoch nicht unmöglich. Zusammenfassend ist der Übergang Magen zu Dünndarm bei mpD unabhängiger vom Ernährungszustand. Da die nichtzerfallenden Monolithen im Gegensatz zu den mpD auf die „housekeeper waves“ angewiesen sind<sup>8-11</sup>.

Weiterhin ist aus biopharmazeutischer Sicht die bessere räumliche Verteilung der mpD am Resorptionsort vorteilhaft. Dies kann zum Beispiel die Absättigung einer transporterabhängigen Aufnahme verhindern oder aufgrund von mehr Resorptionsfläche die Aufnahme beschleunigen. Die bessere Verteilung der mpD im Gastrointestinaltrakt kann sogar die Therapietreue der Patienten begünstigen. Zum Beispiel können mpD besser verträglich sein, da lokal hohe Wirkstoffkonzentration und daraus resultierende Schleimhautreizung vermieden werden. Weiterhin besitzen mpD Vorteile gegenüber den monolithischen Arzneiformen hinsichtlich der Arzneimittelsicherheit, da das Risiko für ein „dose dumping“ stark minimiert ist. Der Begriff „dose dumping“ steht für eine überhöhte Freisetzung einer als retardiert bestimmten Wirkstoffdosis. Dieser Zustand kann bei Wirkstoffen mit einer geringen therapeutischen Breite sogar toxische unerwünschte Arzneimittelwirkungen verursachen<sup>4,12</sup>.

## 1.3 Herstellverfahren von pharmazeutischen Pellets und deren Abgrenzung zu Granulaten

Zur Herstellung pharmazeutischer Pellets können mehrere Verfahren eingesetzt werden <sup>2,8,13,14</sup>:

- Feuchtextrusion/ Sphäronisation
- Schmelzextrusion/ Sphäronisation
- Methoden der Wirbelschicht
  - Sprühgranulation
  - Solution Layering  
(Auftrag von Schichten aus einer Lösung heraus)
  - Dry Powder Layering  
(Auftrag von Schichten mittels Pulver und Bindemittel)
  - Suspension Layering  
(Auftrag von Schichten aus einer Suspension heraus)
  - Direktpelletierung
- Intensivmischer-Pelletierung
- Sprüherstarrung
- Sprühzerstäubung
- Herstellung mittels Pelletierteller.

Die meiste Verbreitung haben Verfahren welche auf Wirbelschichtmethoden und FExSph beruhen. Trotz der vielfältigen Verwendung von Pellets sind diese nicht im europäischen Arzneibuch monographiert. Die zum Teil sehr ähnlichen Herstellfahren sowie die zu großen Teilen gleichen Eigenschaften rechtfertigen eine Einordnung der Pellets als eine Sonderklasse der Granulate <sup>15</sup>. Im Allgemeinen ist die Oberfläche von Pellets geschlossener und ausgerundeter. Die Porosität von Pellets ist im Vergleich zu Wirbelschichtgranulaten geringer. Die Fließfähigkeit von Pellets ist besser und die Schüttdichte geringer, was unter anderem bei der Kapselfüllung von Vorteil ist. Kugeln weisen im Verhältnis zum Volumen die kleinste Oberfläche auf, was im Hinblick auf das Aufbringen von funktionellen Überzügen sowie bei der modifizierten Freisetzung von Wirkstoffen von Bedeutung ist <sup>2,8</sup>. Der Aufbau von Pellets, kann in zwei

grundlegende Klassen unterteilt werden. Als homogenes Pellet bezeichnet man ein Pellet bei dem der Wirkstoff homogen verteilt vorliegt. Hier sind Wirkstoffanteile von bis zu 80 % möglich. Bei den inhomogenen Pellets, welche sich aus einem Kern und mindestens einer Hüllschicht (Mantel und / oder funktioneller Überzug) zusammensetzen, ist die Wirkstoffbeladung geringer <sup>2</sup>.

## 1.4 Feuchtextrusion/ Sphäronisation

Eines der am häufigsten angewandten Verfahren zu Pelletherstellung ist die Feuchtextrusion/ Sphäronisation (FExSph), bei der ein Pulver durch Befeuchten in ein Extrudat überführt und anschließend ausgerundet wird. Obwohl dieses Verfahren aus vier bis fünf Prozessschritten besteht (siehe Absatz 2.1 ab Seite 11), weist es Vorzüge in Vergleich zu den anderen Herstellverfahren auf <sup>3,8,16</sup>. Ein besonderer Vorzug dieses Verfahrens ist die Möglichkeit eines hohen Durchsatzes an Material, insbesondere wenn der Extrusionsprozess mit mehreren Sphäronisern kombiniert ist <sup>13,17</sup>. Im Vergleich zu den ebenfalls häufig verwendeten nicht kontinuierlichen Wirbelschichtprozessen kann man von einer wesentlich reduzierten Prozesszeit und Temperaturbelastung ausgehen. Eine Temperierung ist, falls erforderlich, für Extruder sowie Sphäroniser verfügbar. Im Vergleich zur Pelletherstellung mittels Wirbelschicht-Sprühgranulation, -Layering und -Direktpelletierung kann man mit der FExSph Pellets herstellen, welche sich durch eine engere Partikelgrößenverteilung und gleichmäßigere Oberfläche auszeichnen <sup>13</sup>. Allerdings kann nicht jede befeuchtete Pulvermischung erfolgreich mit der FExSph zu Pellets entsprechender Güte verarbeitet werden. Grundvoraussetzung ist eine plastische Masse, welche während des Extrudierens homogen bleibt und dennoch spröde genug ist um beim Sphäronisieren zu brechen. Für die anschließende Ausrundung der Bruchstücke zu Pellets während des Sphäronisierens sind plastische Eigenschaften nötig. Ein Verkleben sollte generell nicht Auftreten. Diese Anforderungen schränken die zur Verfügung stehenden Hilfsstoffe enorm ein <sup>3,7</sup>.

## 1.5 Anforderungen an Hilfsstoffe für die Feuchtextrusion/ Sphäronisation

Das Ziel der Feuchtextrusion/ Sphäronisation (FExSph) sind in der Regel Pellets einer ausreichenden Qualität hinsichtlich Form, Partikelgrößenverteilung und mechanischer Stabilität. Diese Anforderungen lassen sich am besten mit Mikokristalline Cellulose (MCC) basierten Pelletformulierungen umsetzen. Der Goldstandard für die Pelletherstellung mittels FExSph ist deshalb MCC <sup>7</sup>. Für Pellets ausreichender Qualität ist meist ein MCC-Anteil von 20 % bis 50 % nötig.

Liew et al. 2005 fassten folgende Eigenschaften für einen idealen Hilfsstoff für die FExSph zusammen <sup>16</sup>:

- Granulierte Feststoffe bilden eine kohesive plastische Masse, die während des Extrudierens homogen bleibt. Das Extrudat muss spröde genug sein, um primäre Bruchstücke zu Beginn des Sphäronisierens zu erhalten. Diese Bruchstücke müssen eine ausreichende Plastizität aufweisen um zu sphärischen Partikeln geformt werden zu können.

Desweiteren wird gefordert:

- hohe Kapazität in Bezug auf Wasser-Absorptionsvermögen und -Retentionsvermögen
- keine oder sehr geringe Löslichkeit in der Granulierflüssigkeit
- Bindemittleigenschaften um ausreichend feste Pellets zu formen
- große Oberfläche um Interaktionen mit Wasser und anderen Pulverpartikel eingehen zu können
- keine Interaktionen der Pelletformulierung mit dem Wirkstoff, welche die Wirkstofffreisetzung verzögern und / oder vermindern.

Diese Kriterien werden bis auf eine potenzielle Beeinflussung der Wirkstofffreisetzung von MCC konkurrenzlos erfüllt. Ein ungenügender Zerfall oder die Adsorption des Wirkstoffes kann bei Verwendung von MCC zur Minderung der Wirkstofffreisetzung bei schwer löslichen und / oder geringdosierten Wirkstoffen führen (siehe Abschnitt 2.2.1 ab Seite 12). MCC ist deshalb nicht bei allen Problemstellungen als Hilfsstoff für die

FExSph geeignet<sup>7</sup>. Wenn die Verwendung von MCC als Voraussetzung für die Durchführbarkeit eines FExSph-Prozesses angesehen wird, ist es möglich, dass eine Herstellung mittels FExSph bei schwer löslichen und / oder geringdosierten Wirkstoffen aufgrund von Freisetzungproblemen nicht sinnvoll ist.

## 1.6 Einfluss von pharmazeutischen Hilfsstoffen auf die Freisetzung aus pharmazeutischen Darreichungsformen

Die *in vitro* sowie auch *in vivo* Freisetzung von Wirkstoffen aus pharmazeutischen Darreichungsformen ist abhängig von den Umgebungsbedingungen. *In vitro* werden die für die Freisetzung relevanten Bedingungen durch Arzneibuchmonographierte Prüfungen simuliert. Unter diesen reproduzierbaren Bedingungen lassen sich Aussagen zur Qualität und zum wahrscheinlichen Freisetzungverhalten der Formulierung *in vivo* treffen. Dort sind die Umgebungsbedingungen wesentlich komplexer. Einflussfaktoren bei der oralen Anwendung wie Ernährung, Enzymsekretion, Darmmotilität und mikrobieller Status sind aufgrund der intraindividuellen und interindividuellen Variabilität der Menschen nur bedingt simulierbar. Diese Variabilität erfordert die Entwicklung von Formulierungen, welche den jeweiligen Wirkstoff *in vitro* sowie *in vivo* vergleichbar und reproduzierbar freisetzen. Bei der Entwicklung von Arzneimitteln sollten daher Hilfsstoffe verwendet werden, die sich bei unterschiedlichsten Bedingungen möglichst gleich verhalten.

Die Anzahl von den in Arzneibüchern monographierten und somit für die Entwicklung von Formulierungen zur Verfügung stehenden Hilfsstoffen ist überschaubar. Zwar können auch nicht monographierte Hilfsstoffe verwendet werden, jedoch verkompliziert dies den regulatorischen Aufwand enorm. Gegenbenenfalls ist es auch schwierig längerfristig Hilfsstoffqualitäten einer ausreichenden Güte zu beziehen. Viele der monographierten Hilfsstoffe sind natürliche, halbsynthetische oder synthetische Polymere. Deren Eigenschaften sind primär von der Molekülgröße, der Molekulargewichtsverteilung und den jeweiligen funktionellen Gruppen abhängig. Dies wird am Beispiel von Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) deutlich, einem Polymer, welches zum Beispiel zur Herstellung von Tabletten mit modifizierter



Wirkstofffreisetzung verwendet werden kann. Dieser Celluloseether zeigt ein von Ionenstärke und pH Wert abhängiges Freisetzungsverhalten<sup>18-22</sup>. HPMC wird häufig als Matrixbildner in monolytischen, erosionsabhängig freisetzenden Formulierungen eingesetzt. Das Ausmaß und die Geschwindigkeit der Wirkstofffreisetzung sind im Falle von HPMC von der Quellung sowie der Abscherung der bereits gequollenen äußeren Schichten abhängig. Wenn nun unvermeidbare Einflussfaktoren wie die zur Quellung verfügbare Wassermenge und Darmmotilität, die sowohl inter- als auch intraindividuell beim Menschen variieren, noch durch weitere, zusätzliche Einflussfaktoren wie beispielsweise die Ionenstärke und den pH-Wert ergänzt werden, kann die Bioverfügbarkeit *in vivo* sehr starken Schwankungen unterliegen. Dieser Sachverhalt ist vor allem bei Wirkstoffen mit einer geringen therapeutischen Breite in Hinblick auf Wirksamkeit und unerwünschte Arzneimittelwirkungen *in vivo* von großer Bedeutung.

Bei der Auswahl von Hilfsstoffen müssen neben dem freisetzungsbeeinflussenden Verhalten der Hilfsstoffe weitere Sachverhalte bedacht werden. Häufig verwendete und im europäischen Arzneibuch (Ph. Eur.) monographierte Hilfsstoffe wie Lactose, Mannitol und Sorbitol können die Verweilzeiten im humanen Gastrointestinaltrakt stark beeinflussen<sup>23</sup>. Diese können beispielsweise durch Lactoseintoleranz stark verkürzt sein. Typische Symptome einer Lactoseintoleranz sind Diarrhoe, Flatulenzen und sogar Emesis<sup>24</sup>. Die laxierende Wirkung von Sorbitol ist weitgehend bekannt, des Weiteren ist Sorbitol auch von Menschen mit einer hereditären Fruktoseintoleranz zu meiden. Das Ausmaß des potenziellen Einfusses von Sorbitol und Mannitol auf die Bioverfügbarkeit wird vom Ausschuss für Humanarzneimittel der europäischen Arzneimittelagentur für ausreichend evident bewertet. Daher empfiehlt dieser für generische Arzneimittel qualitative und quantitative Gleichheit von bioverfügbarkeitsbeeinflussenden Hilfsstoffen zum Originator, um eine Bioäquivalenz-Studie im Zulassungsverfahren zu vermeiden<sup>25</sup>. Bei der Erarbeitung einer Formulierung sollten diese komplexen Sachverhalte berücksichtigt werden.

## 1.7 Zielstellung

Das Ziel dieser Arbeit ist die Entwicklung einer Pelletformulierung, welche für die Herstellung von pharmazeutischen Pellets mittels Feuchtextrusion und anschließender Sphäronisation geeignet ist. Diese Pelletformulierung soll potenziell *in vivo* Vorteile in Bezug auf das Freisetzungsverhalten von schwer löslichen und gering dosierten Wirkstoffen im Vergleich zu Mikokristalline Cellulose (MCC) basierten Pelletformulierungen aufzeigen. Weiterhin wird ein robustes Freisetzungsverhalten gegenüber den im menschlichen Gastrointestinaltrakt vorkommenden Einflüssen angestrebt. Daher darf das Freisetzungsverhalten der Pelletformulierung nicht von folgenden Sachverhalten abhängig sein:

- pH-Wert im physiologischen Bereich
- Salzkonzentration des Speisebreies
- körpereigener Enzymsekretion
- Einflüssen spezieller Ernährung (z. B. fettreich/ fettarm)
- Abbau durch Mikroorganismen.

Die Beeinflussung der gastrointestinalen Verweilzeit durch die Pelletformulierung bzw. deren Bestandteile oder Abbauprodukte ist ebenfalls auszuschließen. Das Ziel ist es somit ein inter- und intraindividuell unterschiedliches Freisetzungsverhalten zu minimieren oder zu vermeiden. Bei der Auswahl der Hilfsstoffe werden ausschließlich arzneibuchmonographierte Substanzen berücksichtigt. Diese Hilfsstoffe sind hinsichtlich ihrer Qualität und Eigenschaften umfänglich charakterisiert und somit auch gegebenenfalls industriell einsetzbar. Auf den Einsatz von Mikrokristalliner Cellulose wird aufgrund ihres potenziellen Einflusses auf die Freisetzung von schwer löslichen und gering dosierten Wirkstoffen verzichtet. Die zu entwickelnde Pelletformulierung soll den heute üblicherweise bevorzugten MCC-haltigen Pelletformulierungen in der Komplexität des Herstellungsverfahrens sowie im Hinblick auf die Eigenschaften der resultierenden Pellets ebenbürtig sein. Die Charakterisierung des Freisetzungsverhaltens der Pelletformulierungen erfolgt mittels arzneibuchkonformen *in vitro* Tests. Die Beurteilung der Pelletformulierungen hinsichtlich Herstellungsverfahren und Eigenschaften der resultierenden Pellets wird anhand pharmazeutisch technologischer Anforderungen vorgenommen. Das *in vivo*

Verhalten der Pelletformulierungen wird anhand der chemisch-physikalischen und humanphysiologischen Eigenschaften der eingesetzten Hilfsstoffe sowie anhand der *in vitro* Tests abgeleitet. Im Rahmen dieser Arbeit ist keine Erhebung von *in vivo* Daten vorgesehen.

## 2 Theoretischer Teil

### 2.1 Herstellung von Pellets mittels Feuchtextrusion/ Sphäronisation

Die FExSph kann in vier bis fünf Prozessschritte eingeteilt werden<sup>3,8,16</sup>. Das Herstellen einer homogenen Mischung und deren Befeuchtung (Granulierung) bilden die ersten zwei Prozessschritte. Im Anschluss wird das Granulat mit Hilfe eines Extruders verdichtet und in zylindrische Form gebracht. Um sphärische Partikel zu erhalten müssen die Extrudate noch im Sphäroniser in kleinere Untereinheiten gebrochen und ausgerundet werden. Als letzten Prozessschritt kann man die Trocknung ansehen<sup>13</sup>.

Die Granulierung dient zur Herstellung einer plastisch verformbaren Mischung. Hierzu können zum Beispiel Planetenmischer oder Intensivmischer verwendet werden. Während der Granulierung sollte das Verdunsten von Granulierflüssigkeit auf ein Minimum beschränkt werden. Das Ausmaß der Verdunstung ist von der Art der Granulierflüssigkeit, zum Beispiel Wasser oder Wasser-Alkohol-Mischungen, sowie vom Mischer bzw. Granulator abhängig. Am Ende dieses Prozessschrittes sollte die Granulierflüssigkeit homogen und reproduzierbar im Granulat verteilt sein.

Die Extrusion ist das Ausformen des noch losen Granulates in zylindrische Einzelstränge, indem es unter Druck durch eine formgebende Öffnung gepresst wird. Der Grad der Verdichtung und die thermische und mechanische Belastung des Extrudates resultieren bei gleicher Formulierung aus dem verwendeten Extrudertyp sowie dem Durchmesser der Presskanäle. Verwendet werden Schnecken-, Planetwalzen-, Sieb- und Kolben-Extruder. Die Einzelstränge dürfen nicht verkleben

und die Granulierflüssigkeit sollte nicht austreten. Der Durchmesser der Presskanäle bedingt den Durchmesser der Extrudatstränge und liegt meist zwischen 600 µm und 1000 µm. Aufgrund ihres Eigengewichtes brechen die Extrudatstränge meist in mittlere Untereinheiten (bis zu mehrere dm lang) <sup>13,17</sup>.

Die anschließende Sphäronisation bedingt die endgültige Partikelform. Üblicherweise werden Sphäroniser mit einem Durchmesser des Rundungsbehälters von 120 mm bis 900 mm verwendet. Die Rundungsplatten sind meist mit sogenannten abgesägten Pyramidenstümpfen profiliert und werden mit Umdrehungsgeschwindigkeiten von 500 U/min ± 300 U/min betrieben. Bedingt durch Prall-, Reibungs- und Rotationskräfte bricht das Extrudat, wenn es ausreichend spröde ist, in kleine Untereinheiten (1000 µm) und wird dann bei ausreichender Plastizität zu sphärischen Partikel geformt. Eine Prozessdauer von 2 min wird in der Regel nicht unterschritten und 10 min werden selten überschritten <sup>3,13,26</sup>. Die Ausrundung erfolgt über mehrere Zwischenstufen vom Zylinder, zum abgerundeten Zylinder, zur Hantel und abschließend bis zur Kugel <sup>27</sup>. Größere Anteile von Abrieb sollten vermieden werden.

Die Trocknung ist der finale Prozessschritt. Je nach Trocknungsart und Trocknungsverlauf entstehen unterschiedliche Strukturen im Pellet sowie auf dessen Oberfläche. Die Trocknung beeinflusst somit gegebenenfalls die mechanischen Eigenschaften und / oder die Wirkstofffreisetzung der Pellets. Pellets werden meist in Hordentrocknern oder Wirbelschichtanlagen getrocknet <sup>3,28</sup>.

## 2.2 Hilfsstoffe für die Pelletherstellung mittels

### Feuchtextrusion/ Sphäronisation

#### 2.2.1 Mikrokristalline Cellulose

MCC wird aus Zellstoff oder Rohcellulose durch Erwärmen mit Mineralsäuren und anschließender mechanischer Zerkleinerung gewonnen. Die Mineralsäuren bedingen eine vermehrte Hydrolyse der amorphen Bereiche. Dadurch resultiert eine im Vergleich zum Ausgangsstoff nicht mehr faseriger Cellulose, welche sich durch kleinere Fragmente (< 100 µm) und einen geringeren Polymerisationsgrad (< 300)

auszeichnet. Die Prozessführung sowie die Art der Trocknung bestimmen die resultierende Qualität<sup>29</sup>. Hauptsächlich werden die MCC-Qualitäten hinsichtlich Partikelgröße, Bulkdichte und Wassergehalt charakterisiert.

Aufgrund ihres rheologischen Verhaltens bei der Granulierung sowie der Extrusion/Sphäronisation hat sich MCC als Standardpelletierhilfsstoff etabliert. Kein anderer Hilfsstoff weist solch geeignete Bindemittleigenschaften auf. MCC adsorbiert große Mengen an Wasser und ist auch in der Lage diese unter Krafteinwirkung zurückzuhalten. Diese für die Extrusion wichtigen Eigenschaften resultieren aus der großen Oberfläche und inneren Porosität der MCC. Bei der FExSph erhält man unter Verwendung von MCC-Pellets mit:

- hoher Sphärizität
- geringem Abrieb
- hoher Dichte
- glatter Oberfläche.

Der Wassergehalt und die Verfahrensparameter sind über eine breite Spanne variabel, ohne dass sich die Eigenschaften der Pellets wesentlich ändern<sup>2</sup>. Aufgrund der bisher unerreichten Robustheit im Herstellungsverfahren gelten Pelletformulierungen, welche auf MCC basieren, derzeit als Goldstandard für die Pelletherstellung mittels FExSph<sup>7</sup>.

Es gibt momentan zwei Modelle, die die überragenden Eigenschaften von MCC in Bezug auf die FExSph erklären, das Kristallit-Gel-Modell und das Molekular-Schwamm-Modell.

Das Kristallit-Gel-Modell beschreibt einen Abbau der Pulverpartikel während der Extrusion bis hin zu kolloidalen Strukturen, welche dann quellen und ein Gelgerüst ausbilden. Das Gelgerüst gewährleistet den Zusammenhalt des Extrudats und behält auch nach Entfernen der Granulierflüssigkeit seinen dreidimensionalen Aufbau bei<sup>30</sup>. Das Molekular-Schwamm-Modell beschreibt das Eindringen von Wasser in Poren, amorphe Bereiche der Cellulosefasern, sowie in Bereiche zwischen die einzelnen Cellulosefasern. Es beschreibt damit die Entstehung einer Art schwammähnlichen Struktur. Auftretende Kräfte während der Extrusion bedingen ein Austreten von Granulierflüssigkeit aus dieser Struktur und eine reversible Volumenminderung, die

Granulierflüssigkeit fungiert dann als Gleitfilm. Nach erfolgter Extrusion wird die ausgetretene Granulierflüssigkeit erneut gebunden. Diese schwammähnliche Struktur ist für das Brechen der Extrudatstränge und die Verfestigung während der Sphäronisation verantwortlich <sup>31</sup>.

MCC wird im human Organismus weder gespalten noch resorbiert und beeinflusst die gastrointestinale Verweilzeit nicht. Trotz all dieser Vorteile ist MCC in Verbindung mit FExSph als Herstellungsverfahren nicht für alle Wirkstoffe oder Freisetzungsmechanismen geeignet. Beschrieben wird unter anderem die Adsorption von Wirkstoffen an die Cellulosefasern <sup>32-34</sup> sowie das Zurückhalten des Wirkstoffs durch ungenügendes Zerfallsverhalten der Pellets bei Flüssigkeitskontakt <sup>35,36</sup>. Weiterhin wurden chemische Wechselwirkungen zwischen MCC und Wirkstoffen diskutiert, meist unter Verwendung von Wasser als Granulierflüssigkeit <sup>7,37-40</sup>. MCC kann daher aufgrund von Freisetzungs- oder Stabilitätsproblemen bei schwer löslichen, gering dosierten oder leicht hydrolysierbaren Wirkstoffen ein ungeeigneter Hilfsstoff zur Pelletierung mittels FExSph sein.

### 2.2.2 Lactose

Lactose wird häufig als Füllmittel verwendet <sup>41</sup>. Bedingt durch ihre Löslichkeit in wässrigen Medien kann Lactose in MCC-basierten Pellets als Porenbildner fungieren und damit die Freisetzung von schwer löslichen oder gering dosierten Wirkstoffen potenziell verbessern <sup>42</sup>. Als Disaccharid besteht Lactose aus je einem Molekül D-Glucose und D-Galactose. Im menschlichen Verdauungstrakt wird Lactose durch das Enzym Lactase gespalten. Allerdings ist die Bildung von Lactase im adulten humanen Organismus meist gemindert. Die Symptome, welche aufgrund einer Malabsorption von Lactose ausgelöst werden, werden als Lactoseintoleranz bezeichnet und korrelieren nach Überschreiten eines Schwellenwertes mit der aufgenommenen Menge <sup>43,44</sup>. Lactose in Fertigarzneimitteln hat aufgrund der geringen Menge keine ausgeprägten gastrointestinalen Effekte <sup>45</sup>. Jedoch sollte man bei der Wahl dieses Hilfsstoffes, die durch die aktuelle Lactoseintoleranzdiskussion ausgelöste psychologische Wirkung auf den Anwender berücksichtigen.

### 2.2.3 Dicalciumphosphat

Dicalciumphosphat ist ein anorganisches und wasserunlösliches Füllmittel, welches mehr Granulierflüssigkeit als die wasserlöslichen Füllmittel wie zum Beispiel Lactose und Sorbitol erfordert <sup>42,46,47</sup>. Durch die Löslichkeit in Säuren, wie zum Beispiel im Magensaft <sup>48</sup>, können vom pH-Wert abhängige unterschiedliche Wirkstofffreisetzungen auftreten. Zusätzlich liegen im Säuren auch noch zweifach positiv geladene Calciumionen vor, welche Interaktionen mit Wirkstoffen eingehen können. Für den Fall, dass Dicalciumphosphat nicht gelöst wird, kann sich die Freisetzung von Wirkstoffen im Gegensatz zu anderen pH-unabhängig löslichen Füllmitteln wie Lactose verzögern <sup>8,49,50</sup>.

### 2.2.4 Sorbitol und Mannitol

Sorbitol sowie Mannitol sind sechsfache Zuckeralkohole die sich nur durch ihre Stereochemie unterscheiden. Sorbitol ist im Vergleich zu Mannitol besser löslich in wässrigen Medien, hygroskopischer, resorbierbar und metabolisierbar. Bedingt durch ihre Löslichkeit in wässrigen Medien, können beide Hilfsstoffe in MCC-basierten Pellets als Porenbildner fungieren und damit die Freisetzung von schwer löslichen oder gering dosierten Wirkstoffen potenziell verbessern <sup>51,52</sup>. Dukić et al. 2007 nutzten Sorbitol um die Oberflächeneigenschaften und das Freisetzungsverhalten von stärkebasierten Pellets zu verbessern <sup>53,54</sup>. Insbesondere die Hygroskopizität des Sorbitols kann zum Beispiel auf Wirkstoffstabilitäten negativ auswirken. Analog zur Lactose sollten mögliche physiologische und psychologische Aspekte bedacht werden. Vor allem die potenzielle Beeinflussung der gastrointestinalen Verweilzeit durch Sorbitol kann Einfluss auf die Bioverfügbarkeit haben <sup>25,55-57</sup>.

### 2.2.5 Alternative Hilfsstoffe zur Verbesserung der Freisetzungseigenschaften MCC-basierter Pelletformulierungen

Um die unter dem Abschnitt Mikrokristalline Cellulose (ab Seite 12) beschriebenen Nachteile von MCC-basierten Pelletformulierungen auszugleichen, gibt es momentan mehrere Ansätze. Zum Beispiel kann durch Verwendung eines Füllstoffs, der entweder löslich ist oder den Wassereinstrom durch Gewährleistung einer ausreichenden Porosität ermöglicht, die Freisetzung des Wirkstoffs aus dem Pellet verbessert

werden. Beispiele hierfür sind zusätzlich zu den bereits erwähnten Füllmitteln Glucose, Stärken, Stärkederivate und Cyclodextrine<sup>47,58</sup>. Die Löslichkeit des Wirkstoffs oder die Benetzung kann durch den Einsatz von oberflächenaktiven Substanzen verbessert werden. Hierbei werden zum Beispiel Natriumdodecylsulfat, Polysorbate oder selbstemulgierende Systeme eingesetzt<sup>59-63</sup>. Auch ein verbesserter Zerfall der Pellets durch Zusatz von Sprengmitteln wie Carboxymethyl-Cellulose oder -Stärke wird angestrebt<sup>51</sup>.

## 2.3 Hilfsstoffe zur Herstellung von MCC-freien Pellets mittels Feuchtextrusion/ Sphäronisation

Als arzneibuchmonographierte Substanzen waren Stärken und Stärkederivate schon frühzeitig im Fokus um MCC-freie Pellets herzustellen<sup>64</sup>. Otsuka et al. 1994 konnten unter Verwendung von Stärke, Lactose und HPMC als Bindemittel Pellets herstellen, welche 10 % Wirkstoff enthielten<sup>65</sup>. Weitere Arbeitsgruppen trieben die Entwicklung stärkebasierter Formulierungen voran. Die besten Ergebnisse wurden mit Formulierungen erzielt, welche WMS enthielten<sup>58,66,67</sup>. Stärkebasierte Pellets wiesen allerdings oft unzureichende Formfaktoren auf. Dieser Umstand wurde erst durch eine neuartige thermisch und enzymatisch modifizierte kristalline Stärke überwunden. Aufgrund ihrer Kristallinität ist diese Stärke nicht wasserlöslich und nicht stark quellend, kann aber durch die Vielzahl von Hydroxylgruppen und geringer Partikelgröße Wasser anhaften. Qualitativ hochwertige Pellets konnten unter Verwendung dieser Stärke und HPMC als Bindemittel erzielt werden. Stärkebasierte Pelletformulierungen sind jedoch in Bezug auf den Wassergehalt während der Herstellung generell sensitiver als MCC-haltige<sup>53,54,68</sup>.

Ein weiterer arzneibuchmonographierter Hilfsstoff ist  $\kappa$ -Carrageen, welcher von Bornhöft et al. 2005 im Rahmen eines Screenings der Carrageensubtypen für die Pelletherstellung mittels FExSph eingeführt wurde<sup>69</sup>. Dessen Erfolge konnten durch Thommes et al. 2006 bis 2007 noch ausgebaut werden<sup>46,50,70,71</sup>.  $\kappa$ -Carrageen ist hinsichtlich der Form und Partikelgröße den MCC-haltigen Pelletformulierungen äquivalent und zeichnet sich durch einen schnellen Zerfall und somit einer



schnelleren Freisetzung von schwer löslichen Wirkstoffen aus<sup>64</sup>. Im Vergleich zu MCC-haltigen Formulierungen lassen sich jedoch die möglichen ionischen Wechselwirkungen und eine geringere mechanische Stabilität als nachteilig anführen<sup>7</sup>.

Quervernetztes Polyvinylpyrrolidon mit geringer Partikelgröße konnte in Verbindung mit Lactose erfolgreich zur Pelletherstellung mittels FExSph eingesetzt werden. Diese Formulierung zeichnete sich durch schnellen Zerfall sowie hohe Wirkstoffbeladung aus<sup>72</sup>.

Pektin, welches bisher in der USP- aber nicht in der Ph. Eur.-monographiert wurde<sup>73</sup>, ist vornehmlich durch Zusätze von Additiven ebenfalls zur Pelletierung mittels FExSph geeignet<sup>74-78</sup>. Wechselwirkungen von Pektinsäuren mit dem Wirkstoff oder ionische Wechselwirkungen zugesetzter Calciumionen schränken die Einsatzmöglichkeiten von Pektinen ein<sup>7</sup>.

Chitosan, ein kationisches Polymer, welches durch Deacetylierung aus Chitin gewonnen wird, konnte ebenfalls zur Pelletherstellung mittels FExSph eingesetzt werden<sup>49,64,79,80</sup>. Neben der ionischen Natur dieses Hilfsstoffs sind weitere Nachteile wie der eingegrenzte pH-Bereich der Granulierflüssigkeit und die Notwendigkeit von Bindemittel- oder Alginsäurezusatz zu nennen. Somit ist für diesen Hilfsstoff ebenfalls nicht von einer universellen Verwendung analog zur MCC auszugehen.

## 2.4 Theorie und Hintergrundwissen

### 2.4.1 Partikelcharakterisierung

Ein Partikel ist eine diskrete Untereinheit eines Materials. In der pharmazeutischen Technologie beschreibt der Begriff Partikel Feststoffe (Pulver, Granulate, Pellets, Suspensionen, Aerosole), Tröpfchen (Emulsionen, Aerosole) oder Gasblasen. Somit ist nach dieser Auffassung ein Partikel ein disperses Material, welches von seiner umgebenden, kontinuierlichen Phase durch eine Phasengrenze abgrenzt ist. Aus Gründen der Qualitätssicherung sowie um Prozesse stabil zu gestalten und damit letztlich das Produkt reproduzierbar auf der gewünschten Qualitätsstufe zu halten,

werden Partikel neben derer chemischen Zusammensetzung auf eine Vielzahl von Eigenschaften geprüft. Diese Prüfungen beschreiben meist die physikalischen Eigenschaften, da diese direkten Einfluss auf die wichtige Eigenschaften wie zum Beispiel Fließverhalten, Löslichkeit, Mischbarkeit, Komprimierbarkeit und Abrieb haben. Pharmazeutisch-technologisch sind dabei für Pellets folgende Parameter von besonderer Bedeutung:

- Partikelgröße
- Partikelform
- Oberflächeneigenschaften
- mechanische Eigenschaften
- Mikrostruktur der Oberfläche.

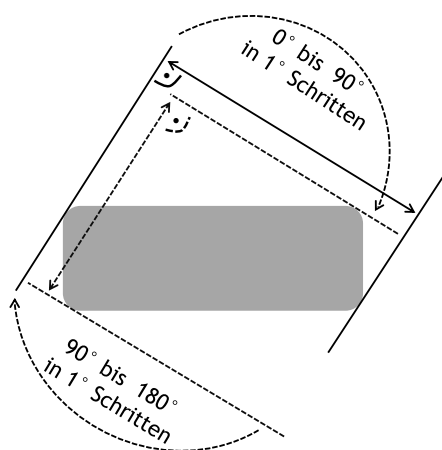
Im Rahmen dieser Arbeit wurden vorrangig die Partikelgröße und Partikelform untersucht. Die mechanischen Eigenschaften der Pelletformulierungen wurden nicht charakterisiert, da die untersuchten Pelletformulierungen bei der Siebanalyse nicht messbare Feinanteile aufwiesen und somit nicht von einer mechanischen Instabilität auszugehen ist. Die Oberflächeneigenschaften und die Mikrostruktur der Oberfläche wurden mittels Lichtmikroskop und atmosphärischer Rasterelektronenmikroskopie untersucht <sup>81</sup>.

Wenn eine Feststoffprobe hinsichtlich der Partikelgröße und / oder Partikelform charakterisiert wird, ist die analytische Methode sowie deren Ausführung von immenser Bedeutung für die resultierenden Daten <sup>82</sup>. Bei der klassischen Bildanalyse eines Pulvers nehmen die Partikel die mechanisch stabilste Position auf dem Probenträger ein, und es wird eine zweidimensionale Projektion dreidimensionaler Objekte ausgewertet. Dagegen werden bei der Partikelcharakterisierung eines Pulvers mittels Laserlichtbeugung zufällig orientierte Partikel durch die Messzelle transportiert. Um zu demonstrieren, dass diese Methoden zu schwer vergleichbaren Resultaten führen, eignet sich das Beispiel einer monomodalen, nadelförmigen Partikelprobe. Man wird bei der gleichmäßigen Ausrichtung der Bildanalyse Ergebnisse erzielen, welche auf eine monomodale Verteilung der Partikelgröße und Partikelform hinweisen, da ein nadelförmiger Partikel im zweidimensionalen Bild immer als längliche, fast rechteckige Form erscheint. Wenn dieselben nadelförmigen Partikel

mittels einer anderen Methode in zufälliger Ausrichtung charakterisiert werden, reichen die der ermittelten Flächen von kreisförmig bis zu fast rechteckigen Strukturen unterschiedlichster Durchmesser. Dies führt dazu, dass man vor allem bei isotropen nicht sphärischen Partikeln mit der Bildanalyse eher monodisperse Ergebnisse hinsichtlich Partikelform und Partikelgröße feststellt und mit der Laserlichtbeugung in der Regel von polydispersen Partikelgrößen-Verteilungen ausgehen wird<sup>81,83</sup>. Bei den Bildanalysemethoden die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführt wurden, sind die Partikel immer statisch auf einem Probensträger unter einer Optik mit Bilderfassung ausgerichtet. Neuerdings werden auch Methoden verwendet, bei denen die Partikel mittels einer gerichteten Strömung an einer Optik mit Bilderfassung vorbeigeführt werden. Diese Methoden werden ebenfalls als Bildanalyse bzw. dynamische Bildanalyse bezeichnet, weisen aber im Gegensatz zur herkömmlichen Bildanalyse eine zufällige Partikelorientierung auf<sup>82</sup>, und werden im Zusammenhang mit dieser Arbeit nicht berücksichtigt.

## 2.4.2 Partikelgrößen

Die Partikelgröße zählt zu den Routinemessungen um disperse Systeme, Hilfsstoffe oder Wirkstoffe zu charakterisieren. Durch die Vielzahl von unterschiedlichen Messmethoden und Ergebnisdarstellungen ist es notwendig die präsentierten Ergebnisse und deren Aussage anhand einiger theoretischer Grundlagen zu bewerten.



**Abbildung 1** Schematische Darstellung der Ermittlung des mittleren Feret Durchmessers, welcher der Mittelwert von 180 Einzelmessungen pro Objekt ist.

Partikel sind 3-dimensionale Objekte und solange diese nicht isometrisch sind (Kugeln oder Würfel), kann man sie nicht mit einem einzigen 1-dimensionalen Wert wie zum Beispiel dem Radius oder der Kantenlänge vollständig beschreiben. Dies ist ein generelles Problem bei der Angabe von Partikelgrößen<sup>84</sup>. Aus diesem Grund wird die Partikelgröße bei regelmäßig geformten Partikeln ( $> 1 \mu\text{m}$ ) vorzugsweise durch Angabe einer oder mehrerer Hauptabmessungen und bei unregelmäßig geformten Partikeln als statistische Länge zum Beispiel nach Feret angegeben<sup>85</sup>. Weiterhin sollte berücksichtigt werden, dass die verwendete Analytik auf unterschiedlichsten physikalischen Eigenschaften wie zum Beispiel Streulichtintensität, Fläche, Volumen, elektrische Leitfähigkeit, Teilchenmasse und Sinkgeschwindigkeit beruht. Zur besseren Auswertbarkeit und Vergleichbarkeit werden aus den ermittelten Messergebnissen häufig folgende Äquivalentdurchmesser errechnet<sup>81,86,87</sup>:

- Äquivalentdurchmesser einer Kugel gleichen Volumens
- Äquivalentdurchmesser einer Kugel gleicher Oberfläche
- Äquivalentdurchmesser einer Kugel gleicher Projektionsfläche
- Äquivalentdurchmesser einer Kugel gleicher Sinkgeschwindigkeit.

Generell sollte beachtet werden, dass unterschiedliche Messmethoden unterschiedliche Äquivalentmodelle nutzen und somit auch nicht zwingend zu den gleichen Ergebnissen bei identischer Probe gelangen.

Für die Charakterisierung von Pelletformulierungen wird üblicherweise durch analytisches Sieben ein 2-dimensionaler Durchmesser ermittelt, welcher mehr durch die Breitenausdehnung als durch die Länge bestimmt ist<sup>88</sup>. Weiterhin werden auch Bildanalyse-Methoden eingesetzt, bei denen meist der Feret Durchmesser oder der Durchmesser projektionsflächengleicher Kreis ermittelt werden. Der mittlere Feret Durchmesser<sup>87</sup> ist der gemittelte Abstand von 180 parallelen, im Abstand von  $1^\circ$  an sich gegenüberliegenden Objekträndern angelegten Tangenten (Abbildung 1 auf Seite 19). Als Durchmesser projektionsflächengleicher Kreis definiert man den Durchmesser eines Kreises, welcher dieselbe Fläche hat wie die Projektionsfläche des Partikels<sup>82,84</sup>.

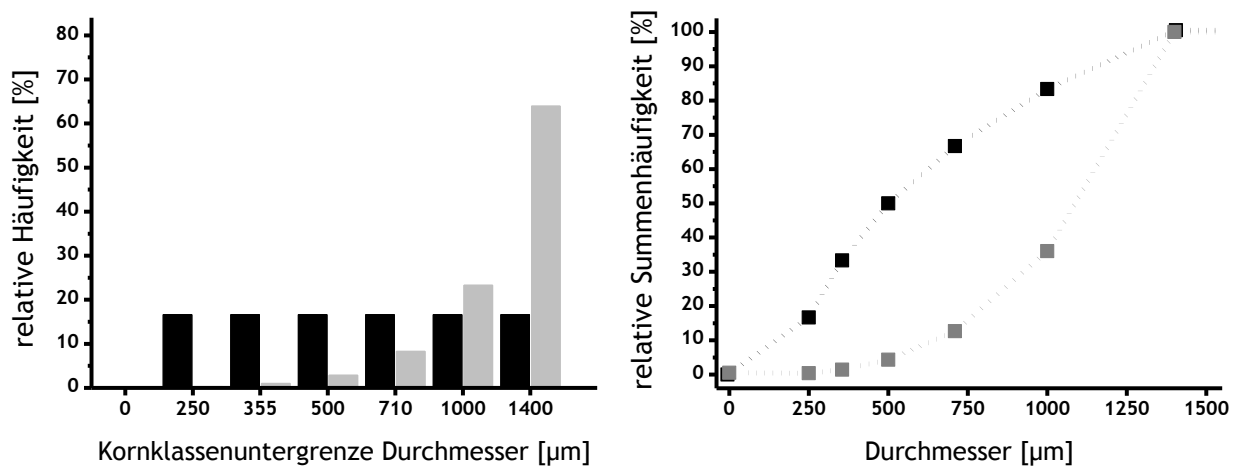
### 2.4.3 Partikelgrößenverteilung und Partikelgrößenverteilungsstatistik

In der Praxis bestehen die Proben aus Partikeln unterschiedlicher Größe. Zur Darstellung einer Partikelgrößenverteilung ist es üblich, diese als Häufigkeitsverteilung und / oder Summenhäufigkeitsverteilung darzustellen. Diese Verteilungen lassen sich je nach verwendeter analytischer Methode und Auswertemodus wie folgt einteilen <sup>81,86</sup>:

- massengewichtete Verteilung
- anzahlgewichtete Verteilung
- volumengewichtete Verteilung
- intensitätsgewichtete Verteilungen.

Die primäre Auswertung der klassischen Siebanalyse ergibt eine massengewichtete Verteilung, welche nur unter der Bedingung konstanter Feststoffdichte und gleicher Partikelform mit einer volumengewichteten Verteilung übereinstimmt. Die Bildanalyse liefert primär anzahlgewichtete Verteilungen <sup>84</sup>, bei dieser wird jedes einzelne Partikel unabhängig von seiner Größe gleich gewichtet. Die Anzahl-Verteilungen sind besonders geeignet für Proben unbekannter Verteilung und Proben, bei denen eine hohe Auflösung erwünscht ist. Verteilungen, welche mit der Laserlichtbeugung ermittelt werden, sind primär volumengewichtete Verteilungen, können aber in andere Verteilungsarten umgerechnet werden. Bei den volumengewichteten-Verteilungen wird das Volumen der einzelnen Partikel gewichtet und somit ist der relative Beitrag des Partikels ungefähr proportional zur dritten Potenz des Durchmessers dieses Partikels. Zur Vollständigkeit soll auch noch die Intensitäts-Verteilung erwähnt werden, welche unter anderem mit Geräten der dynamischen Laserlichtstreuung primär ermittelt wird. Die dynamische Lichtstreuung ist für Partikel  $< 1-5 \mu\text{m}$  (unterliegen der Brownschen Molekularbewegung) geeignet und somit für Pellets ungeeignet. Bei der Intensitäts-Verteilung hängt der Beitrag eines Partikels von der Intensität des gestreuten Lichts ab. Legt man bei der Berechnung die Rayleigh-Approximation zugrunde, ergibt sich für sehr kleine Partikel eine relative Gewichtung proportional zur sechsten Potenz des Durchmessers <sup>81</sup>. Der Effekt, dass unterschiedliche Messmethoden bei der Bestimmung der Partikelgrößenverteilung sehr

unterschiedliche Ergebnisse bedingen können, soll durch Abbildung 2 verdeutlicht werden. Die exemplarische Probe besteht aus je einem Partikel der Größe 250  $\mu\text{m}$ , 350  $\mu\text{m}$ , 500  $\mu\text{m}$ , 710  $\mu\text{m}$ , 1000  $\mu\text{m}$  und 1400  $\mu\text{m}$ . Die Anzahl-Verteilung wichtet jeden Partikel gleich mit  $\sim 16,7\%$ . Die Volumen-Verteilung betont dagegen eher die großen Partikel, da rein rechnerisch ein zehnfach größeres Partikel ca. tausendfach höher gewichtet wird<sup>81,84</sup>. Je nach zu untersuchendem Sachverhalt wird für die Bewertung eine geeignete Messmethode und Auswertung zugrunde gelegt.



**Abbildung 2** Beispiel für die grafische Partikelgrößen-Auswertung anhand einer Anzahl-Verteilung und einer Volumen-Verteilung, beiden Verteilungen liegt die selbe Probe zugrunde, Abbildung modifiziert nach Malvern Instruments Limited 2012<sup>81,84</sup>

Bei der Auswertung von Partikelgrößenverteilungen stehen mehrere statistische Parameter zur Verfügung, meist werden folgende Parameter angegeben:

- Mittelwert
- Median
- Modus
- mittlerer Oberflächen-Durchmesser
- mittlerer Volumen-Durchmesser
- Quantile.

Die Auswahl der geeigneten statistischen Parameter ist abhängig von der Partikelgrößenverteilung der Probe, der analytischen Methode, dem Zweck der

Partikelgrößenbestimmung und ob die Daten mit anderen Messungen oder Proben vergleichbar sein sollen.

Partikelgrößenverteilungen sind in der Regel nicht normalverteilt und auch bimodale, multimodale oder asymmetrische Verteilungen müssen bei der Auswertung berücksichtigt werden<sup>90</sup>. Möchte man zum Beispiel die vorrangige Partikelgröße angeben, hat man die Wahl zwischen dem arithmetischen Mittelwert, dem Modus (Wert mit der höchsten Frequenz) und dem Median (50 % der Population liegen darüber/darunter). Bei nichtnormalverteilten Proben ist davon auszugehen, dass diese Werte nicht äquivalent sind. Der arithmetische Mittelwert ( $D[1, 0]$ ) ist am bedeutendsten, wenn die Partikelanzahl von Interesse ist<sup>85</sup>. Also zum Beispiel bei einer partikelzählenden Methode wie der Bildanalyse<sup>81</sup>. Der arithmetische Mittelwert kann nur exakt berechnet werden, wenn die genaue Anzahl der Partikel einer Probe bestimmt wurde und ist somit auf die partikelzählenden Methoden limitiert. Der Sauter-Durchmesser oder mittlerer Oberflächen-Durchmesser ( $D[3, 2]$ ) ist definiert als der Durchmesser gleicher Kugeln, welche dasselbe Volumen-Oberflächen-Verhältnis haben wie die Partikel der untersuchten Probe. Dieser Durchmesser betont die Anwesenheit von kleinen Partikeln in einer Größenverteilung und eignet sich besonders für Sachverhalte, bei denen die Oberfläche einen entscheidenden Einfluss hat, wie zum Beispiel bei Lösungs- oder Adsorptionsvorgängen. Der De Brouckere-Durchmesser oder mittlerer Volumen-Durchmesser ( $D[4, 3]$ ) ist von Bedeutung, da dieser Mittelwert die Größe der Partikel, welchen den Großteil des Probenvolumens ausmachen, wiedergibt. Dieser Durchmesser betont die Anwesenheit von großen Partikeln in einer Größenverteilung. Für volumengewichtete Daten (zum Beispiel durch Laserlichtbeugung gemessene), ist es von Interesse anzugeben, welcher Prozentsatz unterhalb von einer bestimmten Partikelgröße liegt. Üblicherweise werden das 10 %-, 50 %- und 90 %-Perzentil ( $Dv_{10}$ ,  $Dv_{50}$  und  $Dv_{90}$ ) angegeben. Die Angabe dieser Parameter ermöglicht es neben einer generellen Aussage zur Verteilung erhöhte Anteile von kleinen oder großen Partikeln zum Beispiel Abrieb oder Agglomerate zu ermitteln<sup>81</sup>.

#### 2.4.4 Partikelform

Die Partikelform sollte ermittelt werden, wenn Proben mit den Partikelgrößen sehr eng beieinanderliegen oder deren Eigenschaften stark von der Partikelform abhängen. Möglicherweise könnten zwei verschiedene Partikel-Spezies, zum Beispiel kubische und sphärische Partikel, in der Auswertung denselben Äquivalent-Durchmesser erzeugen<sup>84</sup>. Ein weiteres Beispiel für die Notwendigkeit der Bestimmung von Partikelformen ist eine Probe nadelförmiger, monodispers verteilter Partikel. Weder mit der Siebanalyse noch mit der Laserlichtbeugung würde man bei Unkenntnis der Partikelform valide Ergebnisse erzielen<sup>83</sup>. Wie aus den Abschnitten 2.4.2 und 2.4.3 hervorgeht, ist es nicht trivial die Größe dreidimensionaler Partikel mit einem Wert zu erfassen. Dies gilt auch für die Partikelform. In der Literatur finden sich einige Form-Faktoren. Folgende Auflistung soll einen kurzen Überblick über die bekanntesten geben<sup>84,91,92</sup>:

- Aspectverhältnis
- Rundheit
- Konvexität
- Elongation
- Form-Faktor  $e_R$
- Form-Faktor nach Stokes.

Auch bei der Bestimmung der Partikelform gilt es zu beachten, mit welcher analytischen Methode die Daten ermittelt wurden. Insbesondere die Probenvorbereitung und die daraus resultierende Ausrichtung der Partikel sind von Interesse für die Interpretation der Daten. Zur Auswertung der Pelletformulierungen wurden die gebräuchlichen und bekannten Form-Faktoren Aspectverhältnis und Rundheit ausgewählt. Das Aspectverhältnis ist definiert als das Verhältnis der Breite zur Länge. Die Länge ist die Achse, welche die am weitesten entfernten Punkte der Projektionsfläche verbindet und die Breite ist die im rechten Winkel dazu stehende maximale Ausbreitung des Partikels<sup>92,93</sup>. Dieser Formfaktor eignet sich um regulär geformte Partikel wie zum Beispiel Sphären, Kuben oder Nadeln zu beschreiben<sup>81</sup>. Er vermag es allerdings nicht einen Quader von einem Kreis zu unterscheiden (siehe Tabelle 4 Seite 49). Das Aspectverhältnis ist mehr ein Hinweis auf die Form als auf die



Regelmäßigkeit der Ausformung bzw. Rauigkeit der Oberfläche eines Partikels<sup>83</sup>. Um Partikel hinsichtlich ihrer Form zu charakterisieren sollte mindestens noch ein zweiter Form-Faktor angegeben werden. Welcher dabei verwendet wird, hängt von der geometrischen Form und Regelmäßigkeit der Partikel ab. Weiterhin sollte beim Vorhandensein zweier Partikelspezies darauf geachtet werden, dass die verwendeten Form-Faktoren eine ausreichende Sensitivität hierfür besitzen. Bei der Pelletherstellung treten zum Beispiel sphärische Pellets, stäbchenförmige Pellet-Vorstufen und Agglomerate auf. Würde man die Konvexität als Form-Faktor angeben, muss man den Umfang der konvexen Hülle eines Partikels durch den tatsächlichen Umfang teilen. Die Ergebnisse der erwähnten Partikel-Spezies wären dann annähernd eins und diese somit kaum unterscheidbar.

Der Form-Faktor Rundheit beschreibt die Abweichung der Projektionsfläche von einem Kreis. Daher ist der Form-Faktor Rundheit insbesondere für sphärische Partikel als Kontrollgröße geeignet<sup>83</sup>. Der Form-Faktor Rundheit entspricht dem Verhältnis des Umfangs eines flächengleichen Kreises zum Umfang der Projektionsfläche des untersuchten Partikels (Formel 1 Seite 25)<sup>2,82,91,94</sup>. Daher ergibt sich für einen Kreis eine Rundheit von 1 und für eine irregulär gezackte Projektionsfläche ein Wert der gegen 0 tendiert<sup>84</sup>. Als alleinige Partikelcharakterisierung ist der Form-Faktor Rundheit nicht geeignet, da Änderungen des Wertes entweder durch die Partikelform oder Oberflächenrauigkeit verursacht werden können<sup>81</sup>. Weiterhin ist bedingt durch den Umfang der Projektionsfläche im Nenner, der Form-Faktor Rundheit stark von der Auflösung des zugrunde liegenden Bildes abhängig<sup>92</sup>.

$$R = 4 * \pi * \frac{\text{Fläche}}{\text{Umfang}^2}$$

**Formel 1** *Formel zur Berechnung des Formfaktors Rundheit*<sup>91</sup>

## 3 Materialien und Methoden

### 3.1 Materialien

#### 3.1.1 Geräte

**Tabelle 1** Auflistung der verwendeten Geräte

Gerät	Verwendung	Fabrikat
Analysator Laserlichtbeugung	Partikelgrößenbestimmung	Mastersizer® 3000
atmosphärisches Rasterelektronenmikroskop	Mikroskopie	Philips® ESEM XL 30 FEG
automatisierte Freisetzungsapparatur	Freisetzungsuntersuchungen	Prüfgerät Wirkstoff- Freigabe PTWS 310 und UV-Spektrometer SA 500 von Pharma Test®
automatisiertes Mikroskop mit Bilderfassung	automatisierte Bildanalyse	Morphologi G3®
Doppelschneckenextruder radial	Extrusion	Fuji Denki Kōgyō
Hordentrockner	Trocknung der Pellets nach Sphäronisation	LMIM
Mikroskop	Bildanalyse	Olympus SZX 9
Mikroskopkamera	Bildanalyse OLYMPUS Stream®1,6	Canon PowerShot® G5
Planetenmischer	Trockenmischung Granulierung	Kenwood Chef Titanium 1400 W
Schlauchpumpe	Granulierung	Watson Marlow 101
Siebe und Siebmaschine	Siebanalyse	Retsch
Sphäroniser	Sphäronisation	Fuji Denki Kōgyō

#### 3.1.2 Weißes Dextrin

Weißes Dextrin ist ein Stärke-Abbauprodukt. Im industriellen Herstellungsprozess führen thermische und acide Bedingungen zu Kettenverkürzungen und dem Aufbrechen von kristallinen Bereichen. Das Wasseraufnahmevermögen ist ähnlich dem

von Weizenstärke um den Faktor 5 geringer als bei MCC pH-101<sup>67,95</sup>. Die verwendete Variante ist ein weißes Erbsenstärkedextrin (wESD) mit der Bezeichnung Tackidex® B735 und wurde von der Firma Roquette® bezogen. Dextrine mit dem Ursprung Maisstärke, Kartoffelstärke und Maniokstärke sind im Ph. Eur. monographiert<sup>96</sup>.

### 3.1.3 Glycerolmonostearat

Glycerolmonostearat (GMS) ist ein nicht-ionischer, grenzflächenaktiver Hilfsstoff, welcher häufig in halbfesten Zubereitungen, in Festen Zubereitungen und beim Coating von Tabletten genutzt wird. GMS besteht zu 40 % bis 55 % aus dem Mono-Ester der Stearinsäure und Palmitinsäure mit Glycerol<sup>97</sup>. Der Anteil von Palmitinsäure bestimmt die Zuordnung zu den drei spezifizierten GMS-Typen. Das verwendete GMS (Kolliwax® GMS I) wurde von der BASF bezogen und entspricht dem Typ I mit 40 % bis 60 % Stearinsäure im Fettsäureanteil.

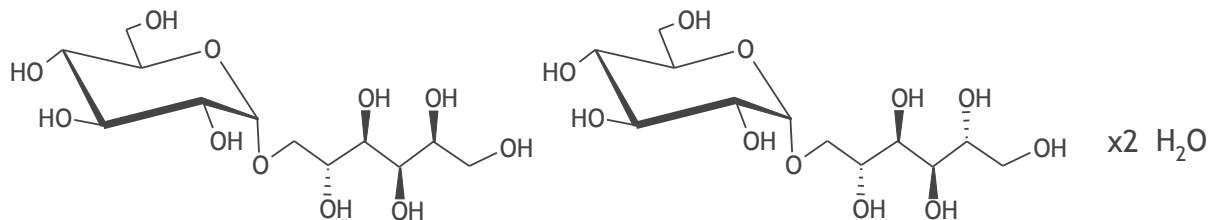
### 3.1.4 Isomalt

Isomalt (IM) ist ein Zuckeraustauschstoff, welcher aus der Zuckerrübe gewonnen wird. Die Herstellung erfolgt über einen Zwei-Stufenprozess. Zuerst wird Saccharose enzymatisch in Isomaltulose umgesetzt und danach katalytisch zu IM hydriert. Die Hydrierung führt zu den Stereoisomeren 6-O- $\alpha$ -D-Glucopyranosyl-D-Sorbitol (1,6-GPS) und 1-O- $\alpha$ -D-Glucopyranosyl-D-Mannitol-Dihydrat (1,1-GPM) (siehe Abbildung 3 auf Seite 28). Die verfügbaren Qualitäten unterscheiden sich:

- im Herstellungs-Verfahren durch Agglomeration oder Mahlen
- in der Partikelgröße
- im Verhältnis 1,6-GPS zu 1,1-GPM.

IM ist unter anderem für die Tablettierung, Granulierung, Pelletierung, als Bestandteil von pharmazeutischen Überzügen, als Kapselfüllstoff und für die Herstellung von Lutschtabletten und Lösungen geeignet<sup>99</sup>. Besonders die chemische Stabilität aufgrund des Fehlens einer reduzierenden Gruppe und die geringe Hygroskopizität erweitern die Einsatzmöglichkeiten im Vergleich zu Zuckeralkoholen oder Zuckern. Die verwendete Qualität entspricht den Anforderungen des Ph. Eur.<sup>100</sup>, und wurde

von der Firma BENEOPalatinit GmbH bezogen. Der Handelsname lautet galenIQ® 801. Diese Qualität ist insbesondere für die Feuchtgranulierung geeignet. Die durch Mahlen hergestellten Partikel des galenIQ® 801 weisen eine Partikelgröße von mindestens 90 % < 50 µm auf <sup>101</sup>.



**Abbildung 3** Strukturformeln von (links) 6-O-α-D-Glucopyranosyl-D-Sorbitol und (rechts) Glucopyranosyl-D-Mannitol-Dihydrat

### 3.1.5 Lactose

Lactose (Milchzucker) ist ein Disaccharid aus D-Galactose und D-Glucose, es gibt zwei Stereoisomere (α- und β-Form). Lactose kommt in folgenden kommerziellen Formen vor: α-Lactose-Monohydrat, β-Lactose und amorphe Lactose. Die verfügbaren Qualitäten sind kristallines α-Lactose-Monohydrat, wasserfreie-, sprühgetrocknete- (amorpher Anteil) und agglomerierte Lactose. Für die Versuche wurde Pharmatose® 125M (α-Lactose-Monohydrat, gesiebt) der Firma DFE pharma verwendet <sup>98</sup>.

### 3.1.6 Macrogol-15-Hydroxystearat

Macrogol-15-Hydroxystearat (HS15) ist ein nicht-ionischer Solubilisator und grenzflächenaktives Agens. Es wird durch die Reaktion von 15 Mol Ethylenoxid mit 1 Mol 12-Hydroxystearinsäure hergestellt. Bei dieser Reaktion entstehen Macrogol-Mono- und Di-Ester der 12-Hydroxystearinsäure und ca. 30 % des Macrogols verbleiben frei. Macrogol-15-Hydroxystearat wird unter anderem für die Herstellung von wässrigen Parenteralia für Vitamin A, D, E, K, sowie Miconazol und Nifedipin genutzt <sup>102</sup>.

### 3.1.7 Mikrokristalline Cellulose

MCC ist eine chemisch und mechanisch prozessierte Cellulose. Dies geschieht meist durch Erwärmen unter Einfluss von Mineralsäuren. Durch die Säurebehandlung werden die amorphen Bestandteile herausgelöst, so dass die Kristallinität zunimmt und der Polymerisationsgrad abnimmt. Es resultiert eine nicht mehr faserige Cellulose, welche sich durch Fragmente im Mikrometerbereich, geringeren Polymerisationsgrad und Zunahme der Kristallinität auszeichnet<sup>29</sup>. Für die Versuche wurde Avicel® PH 101 der Firma FMC BioPolymer bezogen.

### 3.1.8 Prednisolon

Prednisolon ist ein synthetisches Glucocorticoid der Klasse 1. Die verwendete mikronisierte Substanz wurde von der Firma Ferring Arzneimittel GmbH bezogen. Die Identitätsprüfung wurde gegen eine Referenz, bezogen über die Firma Caelo GmbH, mittels Infrarot-Spektroskopie durchgeführt<sup>103,104</sup>.

### 3.1.9 Propafenonhydrochlorid

Propafenon HCl ist ein Klasse-1C-Antiarrhythmikum. Die verwendete Substanz wurde von der Firma Abbott GmbH und Co.KG bezogen. Die Identitätsprüfung wurde gegen ein Referenz-Fertigarzneimittel der Firma Hexal AG mittels Infrarot-Spektroskopie durchgeführt<sup>105,106</sup>.

### 3.1.10 Wachsmaisstärke

Die in Europa verwendeten gebräuchlichen Stärken wie Weizenstärke, Kartoffelstärke oder Maisstärke enthalten je nach Pflanzenart 20 % bis 30 % Amylose und 70 % bis 80 % Amylopektin. Begründet durch eine natürliche Mutation der Wachsmaispflanze enthält Wachsmaisstärke (WMS) fast keine Amylose<sup>107</sup>. Die verwendete Qualität Waxy Maize Starch N-200 wurde von der Firma Roquette® bezogen. Dieser Grade wird durch Nassvermahlung prozessiert, nicht pregelatinisiert und ist arzneibuchkonform<sup>108,109</sup>.

## 3.2 Methoden

### 3.2.1 Pelletherstellung

#### 3.2.1.1 Trockenmischung

Alle Bestandteile der Trockenmischung wurden quantitativ verwogen und im Planetenmischer für 10 min gemischt. Gemischt wurde generell mit dem Planetenmischer Kenwood Chef auf Stufe 4 mittels K-Rührer.

#### 3.2.1.2 Granulierung

Der Trockenmischung wurde die Granulierflüssigkeit Wasser mittels Schlauchpumpe zudosiert, um eine homogene Verteilung der Granulierflüssigkeit zu erreichen. Im Anschluss wurde für 20 min granuliert. Granuliert wurde generell mit dem Planetenmischer Kenwood Chef auf Stufe 3 mittels K-Rührer.

Im Fall der Prednisolon WMS/wESD/IM/GMS/HS15-Pellets wurden alle Hilfsstoffe bis auf GMS und HS15 wie beschrieben vorgranuliert. In einem separaten Ansatz wurden GMS und HS15 bei 70 °C geschmolzen, das Prednisolon homogen verteilt und mit 60 g Wasser gleicher Temperatur ergänzt. Diese Mischung wurde bis zur Zugabe zur vorgranulierten Mischung bei 70 °C gerührt. Die wirkstoffhaltige Mischung wurde der vorgranulierten Mischung zuportioniert und die finale Rezeptur anschließend für weitere 5 min granuliert.

#### 3.2.1.3 Extrusion

Direkt im Anschluss an die Granulierung wurde das komplette Granulat extrudiert. Dafür wurde ein gegenläufiger Doppelschneckenextruder verwendet. Die eingesetzte Matrizenplatte war radial angeordnet und die Presskanäle hatten einen Durchmesser und eine Länge von 1 mm. Die Umdrehungsgeschwindigkeit des Extruderantriebs betrug 65 U/min. Der Extrudatvorlauf und Extrudatnachlauf wurden verworfen.

#### 3.2.1.4 Sphäronisation

Zur Sphäronisation wurde ein Sphäroniser ausgerüstet mit einer 250 mm Rotorplatte eingesetzt. Deren Profil entsprach Pyramidenstümpfen von ca. 1,5 mm Höhe und

3,0 mm Kantenlänge. Die Beladung war generell 130 g Extrudat und es wurde über 5 min mit einer Drehzahl von 600 U/min sphäronisiert.

### 3.2.1.5 Trocknung der Pellets

Die Pellets wurden in einem Hordentrockner über 2 h bei 40 °C getrocknet

## 3.2.2 Pelletcharakterisierung

### 3.2.2.1 Siebanalyse

Die Durchführung sowie die Auswertung der Siebanalyse erfolgten konform zur Monographie Bestimmung der Partikelgrößenverteilung durch analytisches Sieben des Europäischen Arzneibuches<sup>88</sup> und in Anlehnung an die Normen DIN 66 165-1, DIN 66 165-2, DIN ISO 2395 und DIN 66 141<sup>86,110-112</sup>. Um Fehler durch die Probennahme zu vermeiden, wurden drei vollständige Chargen der jeweiligen Formulierung gesiebt. Bedingt durch die Gesamtmasse der Chargen mussten diese ggf. in mehrere Proben aufgeteilt werden. Die Siebung wurde mit Analysensieben der Firma Retsch der Spezifikation 200 x 50 mm und folgenden nominellen Maschenweiten durchgeführt: 2000 µm, 1400 µm, 1000 µm, 710 µm, 500 µm, 355 µm und 250 µm. Für den Fall, dass mehr als 50 % bezogen auf die Gesamtmasse der Probe auf einem Analysensieb als Rückstand verblieben, wurde ein Zwischen-Sieb verwendet. Dafür wurden Siebe der Spezifikation 200 x 50 mm mit den nominellen Maschenweiten 850 µm oder 600 µm verwendet. Die Maschinensiebung wurde mit einer Siebmaschine vom Typ Retsch Vibro durchgeführt. Als Endpunkt der Siebung wurden die Kriterien des Europäischen Arzneibuches herangezogen. Der prozentuale Anteil der Siebfractionen (Kornklassen) wurde aus der Massedifferenz der Analysensiebe vor und nach der Siebung in Bezug zur Gesamtmasse errechnet.

### 3.2.2.2 Bildanalyse OLYMPUS Stream<sup>®</sup>1,6

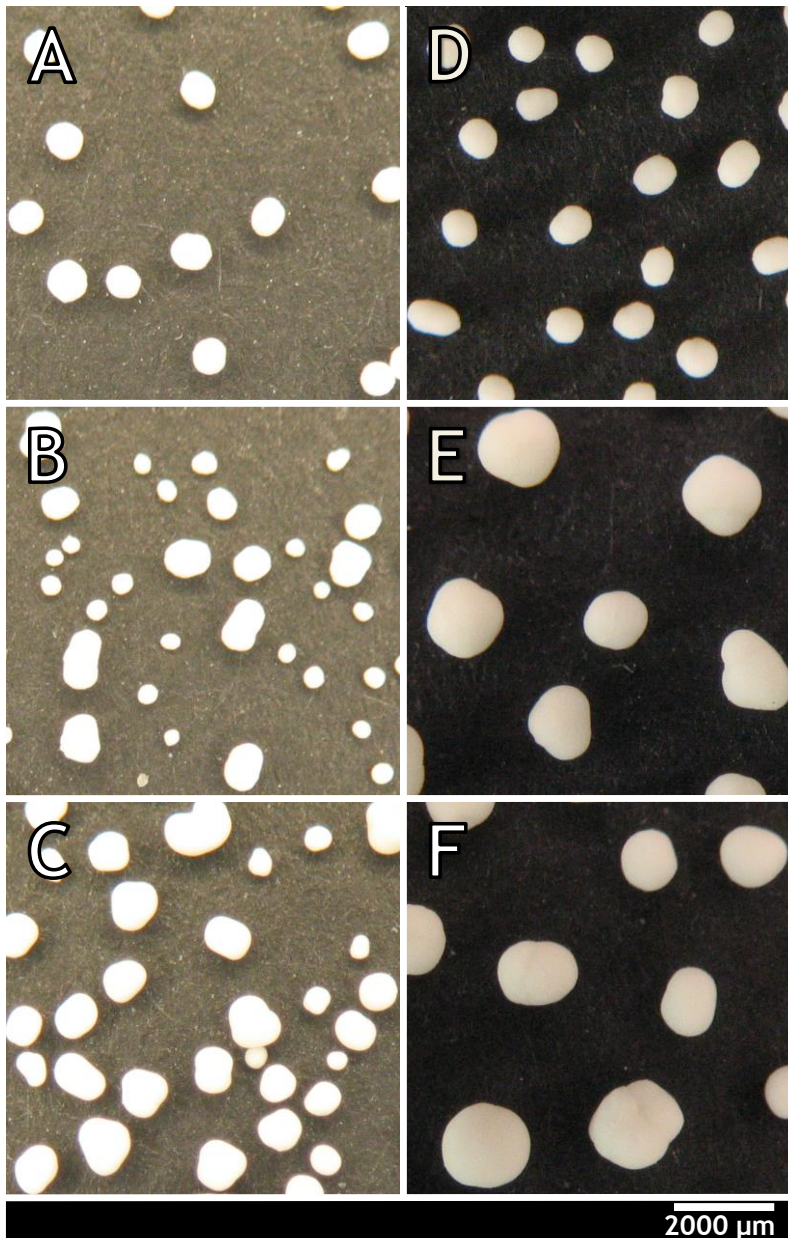
Die Methode Bildanalyse OLYMPUS Stream<sup>®</sup>1,6 beinhaltet das manuelle Anfertigen von Fotos der zu untersuchenden Pellets mit einem Auflichtmikroskop und die softwaregestützte bildanalytische Auswertung. Zur Probenvorbereitung wurde im Falle der Fertigarzneimittel pro Arzneimittel eine ausreichende Menge an Hartkapseln bzw. Sachets geöffnet, zu einer Mischprobe vereint und bildanalytisch ausgewertet.

Bei den Pelletformulierungen wurden aus jeder Charge 6 repräsentative Proben mit einem Handprobennehmer gewonnen. Diese Proben wurden verlustfrei zu einer Mischprobe pro Charge vereint und bildanalytisch ausgewertet. Dazu wurden die Pellets zunächst auf schwarzem Untergrund lichtmikroskopisch mit Auflichtfunktion dokumentiert. Anlagerungen von mehreren Pellets aneinander wurden von Hand minimiert. Das verwendete Mikroskop war ein OLYMPUS® SZX9 Stereomikroskop, welches mit einem OLYMPUS® Ringlicht als Lichtquelle und einem 0,5x Objektiv ausgestattet wurde. Die Bilder wurden mit einer Canon PowerShot® G5 Digitalkamera unter Nutzung eines Kameraadapters angefertigt. Abbildung 4 auf Seite 33 zeigt jeweils einen Bildausschnitt der für die Bildanalyse der Pelletformulierungen angefertigten Bilder. Als Steuereinheit für die Digitalkamera wurde ein Computer mit der Software RemoteCapture® der Firma Canon® Europe Ltd verwendet. Die Bilder wurden mit der maximalen Auflösung von 2592 \* 1944 Pixel gespeichert. Jede Mischprobe wurde in ihrer Gesamtheit fotografiert. Zur Auswertung der Bilder wurde die Software OLYMPUS Stream® 1.6 verwendet. Vor Durchführung der Bildanalyse wurden die Bilder kalibriert und die sich noch berührenden Pellets mit den morphologischen Filtern „Öffnen“ und „Trennen“ getrennt. Zwischen der Anwendung der morphologischen Filter wurde das RGB-Bild in ein Binärbild umgewandelt. Im Anschluss an diese Vorgänge wurde die Funktion Zählen und Messen ausgeführt. Die Software OLYMPUS Stream® 1.6 berechnete für jedes Objekt unter anderem folgende zweidimensionale Parameter:

- mittleren Feret Durchmesser ( $FD_{\text{mittel}}$ )
- Durchmesser projektionsflächengleicher Kreis ( $d_p$ )
- Aspectverhältnis (AV)
- Rundheit (RT).

Pro Charge wurden mindestens 600 Pellets vermessen, was in der Literatur als ausreichend beschrieben wird<sup>68,113</sup>. Dabei betrug der Durchschnitt ca. 750 Pellets pro Charge, das entspricht 4 bis 6 Bilder.





**Abbildung 4** Beispielhafte Bildausschnitte der mikroskopischen Bilder der hergestellten Pellets; links - Propafenon HCl: (A) MCC, (B) MCC/Lactose, (C) WMS/wESD/IM; rechts - Prednisolon: (D) MCC, (E) WMS/wESD/IM, (F) WMS/wESD/IM/GMS/HS15

### 3.2.2.3 Automatisierte Bildanalyse Morphologi G3<sup>®</sup>

Das Morphologi G3<sup>®</sup> der Firma Malvern ist ein vollständig automatisiertes Gerät zur Bestimmung von Partikelgröße und Partikelform. Es verfügt über eine integrierte druckluftbetriebene Dispergiereinheit für trockene Pulver, welche die Probe reproduzierbar verteilt. Für die Bilderfassung wird die Probe mit Hilfe des

motorisierten Mikroskopisches unter der Mikroskopoptik abgerastert und automatisch fokussiert. Die Mikroskopoptik ist ein Hellfeld-, Dunkelfeld-System von Nikon®. Für die Messungen wurde ein 2,5x CFI 60 Objektiv verwendet. Die Bilder wurden mit einer 5 MP Kamera aufgenommen. Der CCD Sensor ist 7,2 mm mal 5,4 mm groß (ein Pixel hat eine Dimension von 2,78 µm mal 2,78 µm). Das System erfasst Bilder einzelner Partikel. Die Mischproben der einzelnen Chargen jeder Pelletformulierung wurden für die automatisierte Bildanalyse zu einer Mischprobe vereint. Um optimale und repräsentative Probenmengen der Dispergiereinheit zuführen zu können, wurden mittels Rotary Micro Riffler™ (Quantachrome® GmbH und Co. KG) entsprechende Proben abgetrennt und bildanalytisch ausgewertet. Es wurden mindesten 500 Partikel vermessen, was in der Literatur als ausreichend beschrieben wird<sup>50,113</sup>. Die durchschnittliche Partikelanzahl entsprach ca. 840 Partikel pro Pelletformulierung.

#### 3.2.2.4 Laserlichtbeugung Mastersizer® 3000

Der Mastersizer® der Firma Malvern ist ein Gerät zur Partikelgrößenbestimmung auf Basis der Laserlichtbeugung. Bei diesem Messverfahren wird die Intensität des gestreuten Lichts winkelabhängig gemessen, während eine dispergierte Probe durch einen oder zwei Laserstrahlen geleitet wird. Die Lichtintensitäten an den verschiedenen Sensoren ergeben ein Beugungsmuster. Hieraus wird die Partikelgröße anhand verschiedener Modelle errechnet. Für die Berechnung werden üblicherweise zwei Modelle genutzt, die Fraunhofer-Näherung und die Mie-Theorie. Da die untersuchten Partikel > 50 µm sind und keine Transparenz aufweisen, wurde die Fraunhofer-Näherung zur Auswertung gewählt<sup>81</sup>. Um die Pellets für die Messung ausreichend zu dispergieren, wurde die Trockendispergiereinheit Aero S gewählt. Agglomerate werden mittels der Aero S hauptsächlich durch Scherung und unter Vermeidung von Prallflächen getrennt. Zur Charakterisierung der Pelletformulierungen wurden die bereits durch das Morphologi G3® charakterisierten Mischproben verwendet.

#### 3.2.2.5 Atmosphärische Rasterelektronenmikroskopie (ESEM)

In Ergänzung zur Lichtmikroskopie mittels Auflicht wurden einzelne Pellets der Formulierung vor und nach der Freisetzung mit der atmosphärischen

Rasterelektronenmikroskopie untersucht <sup>114,115</sup>. Diese Technik weist im Vergleich zur herkömmlichen Rasterelektronenmikroskopie (SEM) einige Vorteile auf. Die Probe wird bei der ESEM analog zur SEM durch einen Elektronenstrahl abgerastert. Im Gegensatz zur SEM wird die Probe keinem Hochvakuum ausgesetzt. Dadurch können auch nicht vakuumbeständige Proben (feuchte Proben) untersucht werden. Typische Drücke im Probenraum der ESEM sind Werte von 0,013 mbar bis 1,3 mbar <sup>116</sup>. Weiterhin entfällt die meist aufwendige Probenvorbereitung, welche bei der SEM zur Veränderung oder Zerstörung der Probe führen kann. Alle ESEM-Bilder wurden mit einem Philips® ESEM XL 30 FEG (Feldemission) angefertigt. Dieses Gerät hat folgende Kenngrößen: eine Primärstrahlenergie von 0,2 keV bis 30 keV, Atmosphärendrücke im ESEM-Mode von 1 mbar bis 10 mbar und eine maximale Auflösung von 2 nm. Für die Bilder in Abbildung 12 auf Seite 75 wurde der sogenannte Wet-Mode mit einer Anregungsspannung von 12 keV und 1,7 mbar Stickstoffatmosphäre gewählt.

### 3.2.2.6 Wirkstofffreisetzungsuntersuchungen

Die Durchführung der Freisetzungsuntersuchungen erfolgte konform zu den Monographien Wirkstofffreisetzung aus festen Arzneiformen und Empfehlungen zur Bestimmung der Wirkstofffreisetzung des Europäischen Arzneibuches <sup>117,118</sup>. Hierzu wurde eine automatische Freisetzungsapparatur verwendet, welche sich aus folgenden Geräten zusammensetzte: Prüfgerät Wirkstoff-Freigabe PTWS 310 von Pharma Test® und UV-Spektrometer SA 500 von Pharma Test®. Die Steuerung der automatischen Freisetzungsapparatur sowie die Auswertung und Dokumentation der Daten erfolgte über die Software Argus/Dissolution® 1.3.0018 von solvias®. Alle Freisetzungsuntersuchungen wurden mit 900 ml Medium, Edelstahlpaddles, einer Paddledrehzahl von 100 U/min und bei 37 °C durchgeführt. Als Prüflüssigkeiten wurden Salzsäure-Prüflüssigkeit pH 1,2 <sup>118</sup>, Phosphat-Pufferlösung pH 6,8 R 1 <sup>120</sup> und entionisiertes Wasser <sup>121</sup> verwendet. Alle Prüflüssigkeiten wurden mittels Ultraschall entgast. Die Konzentration der Wirkstoffe in den Prüflüssigkeiten wurde UV-spektroskopisch bestimmt. Für Propafenon HCl wurde das Absorptionmaximum der Wellenlänge 306 nm und eine Pelleteinwaage von 3000 mg Pellets gewählt. Dies entspricht 108 mg Propafenon HCl pro Vessel. Prednisolon wurde am Absorptionmaximum der Wellenlänge 247 nm <sup>123</sup> und einer Pelleteinwaage von 300 mg Pellets gemessen (entspricht 8 mg Prednisolon pro Vessel). Die im Europäischen

Arzneibuch geforderten Sinkbedingungen wurden somit eingehalten. Für jede Charge wurden mindestens drei Freisetzungsforschungen pro Prüfliquidität durchgeführt. Nicht zerfallene Pellets wurden von der Prüfliquidität getrennt und getrocknet.

### 3.2.2.7 Bestimmung der mittleren *in vitro* Auflösungszeit

Die mittlere *in vitro* Auflösungszeit (engl.: mean *in vitro* dissolution time,  $MDT_{in vitro}$ ) ist definiert als das erste statistische Moment einer kumulativen *in vitro* Konzentrations-Zeit-Kurve<sup>124,125</sup>. Berechnet wurde die  $MDT_{in vitro}$  aus der gemittelten kumulativen *in vitro* Konzentrations-Zeit-Kurve der jeweiligen Pelletformulierung (n=3, geometrischer MW, Software Origin 9.0 Pro der Firma OriginLab®). Dafür wurde die Fläche zwischen der kumulativen *in vitro* Konzentrations-Zeit-Kurve und deren Asymptote durch Integration bestimmt. Diese Fläche wird im Englischen als „area between the curves“ (ABC) bezeichnet (siehe Abbildung 5 auf Seite 37). Die zweite relevante Fläche zur Berechnung der  $MDT_{in vitro}$  ist die Fläche unter der kumulativen *in vitro* Konzentrations-Zeit-Kurve (engl.: area under the curve, AUC). Bei einer vollständigen Freisetzung des Wirkstoffes aus der Pelletformulierung entspricht die AUC 100 %, daher kann man die  $MDT_{in vitro}$  entsprechend Formel 2 berechnen. Für den Fall, dass während des Prüfzeitraumes nicht der komplette Wirkstoff in der Prüfliquidität gelöst wurde, wurde auf ein Extrapolieren des Graphen verzichtet. Die  $MDT_{in vitro}$  wurde in diesem Fall mit der Näherung größer eines bestimmten Zeitwertes angegeben.

$$MDT_{in vitro} = \frac{ABC}{c_{tmax}} = \frac{ABC}{100 \%}$$

**Formel 2** Berechnung der mittleren *in vitro* Auflösungszeit ( $MDT_{in vitro}$ ) unter der Voraussetzung einer 100 % Freisetzung des Wirkstoffes in Anlehnung an Podczek 1993<sup>125</sup>. ABC (engl.: area between the curves) und AUC (engl.: area under the curve) entsprechen den jeweiligen Flächen einer kumulativen *in vitro* Konzentrations-Zeit-Kurve,  $c_{tmax}$  ist die maximal freigesetzte Konzentration des Wirkstoffes.

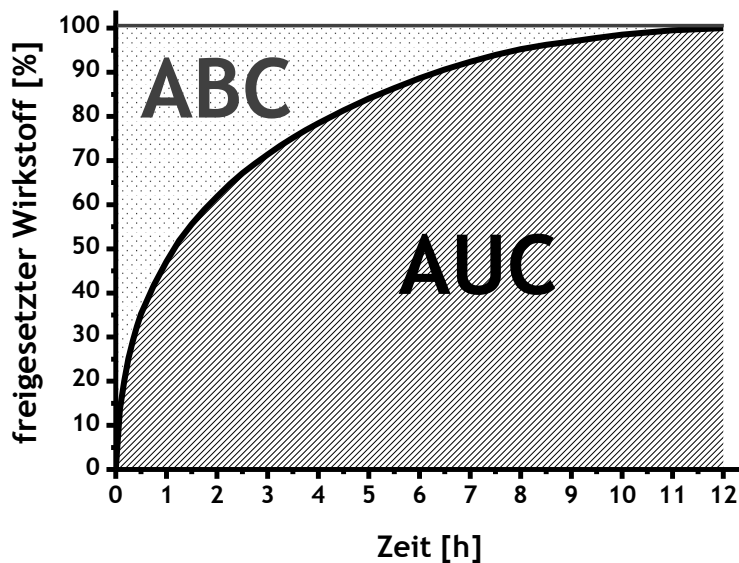


Abbildung 5 Darstellung der Flächen ABC (engl.: area between the curves) und AUC (engl.: area under the curve) an einer beispielhaften kumulativen *in vitro* Konzentrations-Zeit-Kurve.

## 4 Ergebnisse und Diskussion

### 4.1 Vorversuche zur Eignung von Hilfsstoffen für MCC-freie Pelletformulierungen

Auf der Suche nach einem geeigneten Hilfsstoff um MCC als Pelletierhilfsstoff zu ersetzen wurde die Gruppe der Stärken und Stärkederivate schon frühzeitig und intensiv untersucht<sup>7</sup>. Erfolge konnten unter anderem mit kristalliner amylosereicher Stärke<sup>53,54,68</sup> und nativer Stärke mit einem Zusatz von pregelatinisierter Wachsmaisstärke oder Dextrinen<sup>66,67</sup> erzielt werden. Bei den Pelletformulierungen, welche auf kristalliner amylosereicher Stärke basierten, wurde als Bindemittel Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) und als lösliches Füllmittel Sorbitol eingesetzt<sup>53,54,68</sup>. Die Pelletformulierungen aus nativer Stärke mit Zusatz von pregelatinisierter Wachsmaisstärke oder Dextrin hatten einen Schmiermittelzusatz von 5 % Talkum. Junilla et al. 2000 konnten erfolgreich MCC-haltige Pellets mit einem

Zusatz von bis zu 40 % Wachsmaisstärke (WMS) herstellen <sup>58</sup>. Als Grund für die Eignung dieser Mischungen zur Pelletherstellung mittels FExSph wird vor allem das Wasser-Absorptionsvermögen und -Retentionsvermögen der verwendeten Stärken oder Stärkederivate angeführt. Anhand dieser publizierten Daten und den Eigenschaften von WMS ist eine potenzielle Eignung von WMS für die FExSph wahrscheinlich. Diese Annahme wird auch durch ein höheres Wasseraufnahmevermögen von WMS im Vergleich zu anderen Stärken und Stärkederivaten unterstützt <sup>126,127</sup>.

**Tabelle 2** Qualitative und quantitative Zusammensetzung der wirkstofffreien Vorversuchs-Pelletiermischungen. Der mittleren Spalte kann man die prozentualen Anteile der Hilfsstoffe entnehmen, die Reihenfolge der Hilfsstoffe entspricht der ersten Spalte. Die Pelletiermischung, welche jeweils die besten Ergebnisse nach abgeschlossener FExSph aufzeigte ist fett markiert. Auf die Angabe der verwendeten Mengen an Granulierflüssigkeit wurde verzichtet. Alle Angaben sind in Masseprozent.

Pelletiermischung	Anteil der Hilfsstoffe [%]	optimal zu erzielendes Ergebnis
WMS N200	100	Extrudat nicht sphäronisierbar
WMS N200 Cleargum® CB 95 (modifizierte WMS)	<b>90+10</b> 70+30	Stäbchen & Abrieb nach Sphäronisieren
WMS N200 Tackidex® B147 (weißes Dextrin)	90+10	Stäbchen & Abrieb nach Sphäronisieren
WMS N200 Tackidex® B735 (weißes Dextrin)	90+10 80+20 <b>70+30</b>	Stäbchen & Abrieb nach Sphäronisieren
WMS N200 Tackidex® B735 (weißes Dextrin) Pargel® PGM (Kollagen)	<b>69,1+29,6+1,3</b> 68,3+29,2+2,5 66,5+28,5+5	Vorstufen & wenige Pellets nach Sphäronisieren
WMS N200 Tackidex® B735 (weißes Dextrin) Pharmacoat® 606 (HPMC)	<b>69,3+29,7+1</b> 67,9+29,1+3	Vorstufen & wenige Pellets nach Sphäronisieren
WMS N200 Tackidex® B735 (weißes Dextrin) Pharmacoat® 606 (HPMC) Pearlitol® 50C (Mannitol)	<b>62,3+26,7+1+10</b> 55,3+23,7+1+20 48,3+20,7+1+30	Vorstufen & wenige Pellets nach Sphäronisieren
WMS N200 Tackidex® B735 (weißes Dextrin) Pearlitol® 50C (Mannitol)	63+27+10 56+24+20	Extrudat nicht sphäronisierbar
WMS N200 Tackidex® B735 (weißes Dextrin) Emcompress® (CaHPO <sub>4</sub> *2H <sub>2</sub> O) Pharmacoat® 606 (HPMC)	<b>55,3+23,7+20+1</b> 48,3+20,7+30+1 41,3+17,7+40+1	Stäbchen & verklebender Abrieb nach Sphäronisieren
WMS N200 Tackidex® B735 (weißes Dextrin) Emcompress® (CaHPO <sub>4</sub> *2H <sub>2</sub> O)	<b>56+24+20</b> 49+21+30	Stäbchen & verklebender Abrieb nach Sphäronisieren

WMS N200 Tackidex® B735 (weißes Dextrin) Pharmatose® 125M (Laktose)	<b>56+24+20</b> 49+21+30	klebrige Vorstufen
WMS N200 Tackidex® B735 (weißes Dextrin) Pharmatose® 125M (Laktose) Lipoxol® 6000 (Polyethylenglycol)	54+23+20+3 <b>55,3+23,7+20+1</b>	klebrige Vorstufen & Pellets
WMS N200 Tackidex® B735 (weißes Dextrin) Lipoxol® 6000 (Polyethylenglycol)	66,5+28,5+5	Extrudat nicht sphäronisierbar
WMS N200 GalenIQ® 801 (Isomalt)	82,5+17,5 <b>80+20</b> 77,5+22,5	klebrige Vorstufen & Pellets
WMS N200 Tackidex® B735 (weißes Dextrin) GalenIQ® 801 (Isomalt)	63+27+10 59,5+22,5+15 <b>57,8+24,7+17,5</b> 56+24+20	<b>Pellets</b>
WMS N200 GalenIQ® 801 (Isomalt) Syloid® 244 FP (Siliciumdioxid)	<b>82,1+17,4+0,5</b> 77,1+22,4+0,5 76+22+2	klebrige Pellets
WMS N200 GalenIQ® 801 (Isomalt) Pruv® (Natriumstearyl fumarat) Syloid® 244 FP (Siliciumdioxid)	81,3+17,2+1+0,5	Extrudat nicht sphäronisierbar
WMS N200 GalenIQ® 801 (Isomalt) Pharmacoat 606® (HPMC) Syloid® 244 FP (Siliciumdioxid)	81+17+1,5+0,5 81,3+17,2+1+0,5 80,4+17,1+2+0,5 <b>79,6+16,9+3+0,5</b>	<b>Pellets</b>

Aufgrund der Annahme, dass Wachsmaisstärke (WMS) als Hilfsstoff zur Pelletherstellung mittels FExSph geeignet ist wurde eine Vielzahl von wirkstofffreien Vorversuchen durchgeführt. Mit Ansätzen aus reiner WMS sowie Mischungen von WMS mit modifizierter WMS oder Dextrinen konnten keine ausreichenden Ergebnisse erzielt werden (siehe Tabelle 2 ab Seite 38). Es wurden nach dem Sphäronisieren nur Stäbchen und keine Hanteln oder Pellets erhalten. Ursächlich hierfür war die mangelnde Plastizität des Extrudates. Eine Erhöhung des Anteils der Granulierflüssigkeit resultierte in einem Verkleben des Extrudates während des Sphäronisierens. Dieser Effekt konnte nur teilweise durch den Zusatz eines Bindemittels (Kollagen, HPMC) reduziert werden. Weder der Zusatz von löslichen

(Lactose, Mannitol) und unlöslichen ( $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ) Füllmitteln hatte positive Effekte auf das Ergebnis. Zusätzlich wurde der Effekt eines Zusatzes von Polyethylenglycol (Verbesserung der Plastizität), Natriumstearylformurat (Schmiermittel) und Siliciumdioxid (Verbesserung der Wasserverteilung & Aufnahme) untersucht. Diese Zusätze konnten ebenfalls keine wesentlichen Verbesserungen erzielen. Bei diesem relativ breiten Screening von möglichen Hilfsstoffen als Zusatz zu WMS sollte das generelle Verhalten der WMS in Bezug auf die FExSph charakterisiert werden.

Als ein weiterer zu testender Hilfsstoff kam das unter anderem in der Feuchtgranulierung verwendete Isomalt (IM) infrage. Bereits der alleinige Zusatz von Isomalt (GalenIQ® 801) zu WMS resultierte in klebrigen Vorstufen (Stäbchen, Hanteln) und Pellets. Weder Änderungen des Verhältnisses Isomalt zu WMS noch Variationen des Anteils der Granulierflüssigkeit (entionisiertes Wasser) führten zu einem besseren Ergebnis. Die Problematik des Klebens konnte jedoch durch den Zusatz von weißem Erbsenstärkedextrin (Tackidex® B735) oder HPMC (Pharmacoat 606®) und Siliciumdioxid (Syloid® 244 FP) behoben werden.

## 4.2 Auswahl der Hilfsstoffe für die MCC-freien Pelletformulierungen

Bei der Auswahl der Hilfsstoffe sollten den bereits beschriebenen Anforderungen an Robustheit gegenüber Umgebungsbedingungen während der Freisetzung sowie der Vermeidung von Einflüssen auf die gastrointestinale Verweilzeit der Darreichungsform besondere Aufmerksamkeit gewidmet werden (siehe Absatz 1.6 ab Seite 8 und Absatz 1.7 ab Seite 10). Ausgehend von den Vorversuchen (siehe Absatz 4.1 ab Seite 37) wurden für die Pelletierung mittels FExSph Wachsmaisstärke (WMS), weißes Erbsenstärkedextrin (wESD), Isomalt (IM) und entionisiertes Wasser (Granulierflüssigkeit) ausgewählt.

Als Ersatz für MCC bei der FExSph ist ein Hilfsstoff geeignet, welcher ausreichende Bindemittleigenschaften hat und die Bildung einer plastischen Masse zulässt. Weiterhin sollte dieser Hilfsstoff nicht toxisch, bioabbaubar, biokompatibel und preiswert sein<sup>128</sup>. Für die Substitution von MCC sind native Stärken interessant, da sie



bioabbaubar und untoxisch sind. Leider erwies sich jedoch die Plastizität der Extrudate als nicht ausreichend um Pellets mit akzeptabler Sphärizität zu erhalten. Wachsmaisstärke (WMS) hingegen weist bessere Extrusionseigenschaften als die amylosehaltigen nativen Stärken auf<sup>7</sup>. Im Unterschied zu den amylosehaltigen Stärken ist bei wachstypigen Stärken das Wasseraufnahme- und Wasserrückhaltevermögen im kalten Zustand um bis zu 60 % erhöht<sup>126,127</sup>, was einen sehr starken Einfluss auf die Qualität des Extrudates hat.

Da Stärke ein Energieträger in Form von Kohlenhydraten ist und auch verdaut wird, sollte man diesen Umstand in Hinblick auf Typ 2-Diabetiker nicht vernachlässigen. Weiterhin wird WMS fälschlicherweise im Zusammenhang mit dem beim Bodybuilding gewünschten hohen Energieeintrag in Muskelzellen beworben. Dieser Umstand beruht auf der Tatsache, dass Amylopektin *in vitro* schneller enzymatisch abgebaut wird als Amylose<sup>129</sup> und somit hohe Blutglukose- und Insulin-Spiegel resultieren würden, die den Glukoseeinstrom in die Zellen forcieren. Diese Schlussfolgerung vernachlässigt allerdings den hohen Polymerisierungsgrad des Amylopektins der WMS sowie die dichte Schichtung im Stärkekorn<sup>107,130</sup>. Maisstärke und Wachsmaisstärke unterscheiden sich in Bezug auf die schnellverdaulichen, langsamverdaulichen und verdauungsresistenten Anteile nur unwesentlich<sup>131</sup>. Tatsächlich besitzt WMS einen um den Faktor 0,6 geringeren glykämischen Index als Glukose und weist daher eine verzögerte und abgeflachte Insulinausschüttung auf<sup>132</sup>. Im Gegensatz zur MCC kommt es aufgrund der Bioabbaubarkeit und Verstoffwechslung von Stärke zwar zu einer Glukoseaufnahme, diese ist allerdings durch die geringe Dosis und den physiologischen Verlauf der Verdauung von WMS vernachlässigbar klein. Nahrungsmittel haben einen sehr viel größeren Einfluss auf den Glukosestatus.

Isomalt (IM) ist ein Polyol, welcher aus Saccharose durch enzymatische Umwandlung und Hydrierung gewonnen wird. IM gehört zu den schwerverdaulichen Kohlenhydraten und zeigt nur eine geringe Wirkung auf den Blutglukose- und Insulin-Spiegel. Isomalt ist somit auch für Diabetiker geeignet<sup>133,134</sup>. Nur ein geringer Anteil des IM wird im Dünndarm hydrolysiert, unverdautes IM kann jedoch im Kolon teilweise durch Mikroorganismen abgebaut werden. Die Gruppe der schwerverdaulichen Kohlenhydrate und die Zuckeralkohole können Einfluss auf die gastrointestinale Verweilzeit haben. IM hat eine partielle strukturelle Ähnlichkeit zu den

Zuckeralkoholen Sorbitol und Mannitol, so dass die Schlussfolgerung, IM könnte ähnliche Effekte auf die gastrointestinale Verweilzeit haben, nahe liegt. Die Effekte auf die humane Verdauung wurden deshalb umfassend untersucht. Fritz et al. zeigten bereits 1985 dass die orale Einnahme von 50 g IM pro Tag über einen Zeitraum von 7 Tagen toleriert wird <sup>135</sup>. Im direkten Vergleich mit Sorbitol überzeugte IM mit einer wesentlich besseren Verträglichkeit. Während einer klinischen Studie an 10 Probanden, die eine Einnahme von 31,5 g Sorbitol oder IM pro Tag über 7 Tage beinhaltete, zeigten 5 Probanden nach der Einnahme von Sorbitol Diarrhoe, jedoch kein Proband der IM-Gruppe <sup>136</sup>. Eine weitere klinische Studie mit 58 achtjährigen Kindern als Probanden untersuchte die Einnahme von bis zu 25 g IM zusätzlich zur normalen, nicht reglementierten Nahrung, welche auch schwerverdauliche Kohlenhydrate und / oder Polyole enthält. Die Menge von zusätzlichen 25 g IM wurde als Orientierungswert für eine gastrointestinale Symptombefreiheit bei Schulkindern vorgeschlagen <sup>137</sup>. Dieser Richtwert wurde durch eine weitere, an 41 Kindern und Jugendlichen durchgeführte klinische Studie mit bis zu 35 g IM zusätzlich zur Nahrung bestätigt <sup>138</sup>. Zusammenfassend ist also davon auszugehen, dass die Menge IM, welche durch feste orale Darreichungsformen eingenommen wird, auch bei mehrfacher Einnahme am Tag keinen Einfluss auf die gastrointestinale Verweilzeit beim Menschen hat. IM kann als Ersatz für Zuckeralkohole und Zucker angesehen werden und zeigt für die Formulierung außerdem noch Vorteile hinsichtlich der Stabilität aufgrund seiner geringeren Hygroskopizität.

Dextrine besitzen als Stärke-Abbauprodukte eine geringere Molekülgröße als Stärke. Dextrine werden industriell als Klebemittel, Verdicker oder Bindemittel eingesetzt. Die Sonderformen Cyclodextrine, Maltodextrin und die resistenten Dextrine werden in diesem Abschnitt nicht behandelt, da diese Sonderformen sich aufgrund ihrer enzymatischen Herstellung wesentlich in ihren Eigenschaften unterscheiden. Dextrine werden in weiße (wD), gelbe (gD) und braune Dextrine (bD) eingeteilt. Ausschlaggebend für die Namensgebung ist die Farbe, welche durch Parameter des Herstellungsprozesses bedingt wird (hohe Temperatur, acider Einfluss). Bei wD ist die Temperatur geringer und die Dauer des Röstvorgangs kürzer als bei gD und bD. Die bei diesem industriellen Verfahren wirkenden Prozesse resultierten in einer Kettenverkürzung durch Hydrolyse sowie einem Anstieg von amorphen und

semikristallinen Bereichen<sup>95</sup>. Deshalb haben Dextrine im Vergleich zum Ausgangsstoff Stärke eine verbesserte Wasserlöslichkeit. Das Wasseraufnahmevermögen von wD liegt zwischen dem von Weizenstärke und Maisstärke, das von gD ist gering<sup>67,126</sup>. Die Molekülgröße von gD liegt zwischen der von wD und bD. Dextrine werden analog zu den gelatinisierten Stärken schnell durch die Verdauungsenzyme gespalten, und gehören somit zu den schnell verfügbaren Kohlenhydraten. Damit ist ein hoher glykämischer Index und eine einhergehende ausgeprägte Insulinantwort verbunden<sup>129,132</sup>. Dieser Sachverhalt sollte bei dem zu verwendenden Massenanteil in einer Formulierung berücksichtigt werden. Bei der Dextrinifizierung kann es aber je nach Steuerung des Herstellprozesses auch zur Rekondensation (der Bildung von neuen glykosidischen Bindungen) kommen. Da bei der Rekondensation häufig auch  $\alpha$ -1,3 und  $\alpha$ -1,5 glykosidische Bindungen entstehen, ist dann die Verdauung durch die humanen Amylasen nicht mehr gegeben. Dextrine, welche  $\alpha$ -1,3 und  $\alpha$ -1,5 glykosidische Bindungen aufweisen, werden somit mittel bis langsam verdaut und weisen einen Faseranteil von bis zu 30 % auf. Es ist bei diesen Dextrinen demzufolge nicht von einem hohen glykämischen Index und einer einhergehenden ausgeprägten Insulinantwort auszugehen (im Gegensatz zu nativen Stärken). Tackidex® B735 ist aufgrund seines Herstellverfahrens und der dabei entstandenen  $\alpha$ -1,3 und  $\alpha$ -1,5 glykosidischen Bindungen in die Gruppe der mittel bis langsam verdaulichen Kohlenhydrate einzuordnen. Unverdautes Dextrin wird dann vollständig oder teilweise im Colon fermentiert.

### 4.3 Auswahl der Modell-Wirkstoffe

Durch geeignete Hilfsstoffe kann im Vergleich zu MCC-basierten Pelletformulierungen das Freisetzungsverhalten von schwer löslichen und / oder gering dosierten Wirkstoffen verbessert werden. Daher war neben der pH-unabhängigen Löslichkeit im physiologischen Bereich auch die Einstufung schwer löslich eine Grundvoraussetzung für die Auswahl eines Modellwirkstoffs. Die pH-unabhängige Löslichkeit ermöglicht es bei den *in vitro* Wirkstofffreisetzung-Untersuchungen das Verhalten der Pelletformulierung besser zu beurteilen. Das Freisetzungsverhalten der Pelletformulierungen wird anhand von Prüflösungen die den physiologischen Bereich

abdecken bestimmt. Aufgrund der geringen Löslichkeit und der Relevanz in oralen Darreichungsformen wurden das Antiarrhythmikum Propafenonhydrochlorid und das Glucocorticoid Prednisolon als Modellwirkstoffe gewählt.

Propafenonhydrochlorid (Propafenon HCl) ist das Salz eines sekundären Amins und liegt als Racemat vor. Die Löslichkeit dieses Hydrochlorids in Wasser wird vom Ph. Eur. sowie vom Hagers Handbuch der Drogen und Arzneistoffe als schwer löslich eingestuft (1 g löst sich bei einer Temperatur von 15 °C bis 25 °C in 100 ml bis 1000 ml Wasser)<sup>105,106,139</sup>. Weder polymorphe Kristallformen, stabile Hydrate oder stabile Solvate wurden bisher in der Literatur beschrieben<sup>105,106</sup>. Eine pH-unabhängige Löslichkeit im physiologischen Bereich liegt vor. Experimentell ermittelte Löslichkeiten werden mit 4,2 mg/ml bei 22,5 °C<sup>140</sup> bis 5,4 mg/ml bei 25 °C<sup>141</sup> im pH-Bereich von pH 1 bis pH 6,8 angegeben. Die experimentellen Ergebnisse hinsichtlich der Verteilungskoeffizienten lassen auf eine gute Permeation schließen. Mannhold et al. 1990 ermittelten folgende Werte: der logP-Wert beträgt 4,6, der logD bei pH = 5,0 beträgt 0,01 und der pKa-Wert beträgt 9,6<sup>142</sup>. Die *in vivo* Resorption ist größer 90 % und die maximale Plasmakonzentration wird innerhalb von 2 Stunden erreicht<sup>143,144</sup>. Zum Lösen der maximalen peroralen Einzeldosierung von 300 mg Propafenon HCl bedarf es ca. 70 ml des entsprechenden Puffers. Daher ist Propafenon HCl nach Biopharmaceutical Classification System (BCS) in die BCS-Klasse 1 einzuordnen. Da für eine hohe Löslichkeit nach BCS die höchste orale Einzeldosierung von 300 mg Propafenon HCl im pH-Bereich von pH 1 bis pH 6,8 bei 37 ± 1 °C in 250 ml des jeweiligen Puffers löslich sein muss. Eine hohe Permeabilität nach BCS erfordert eine *in vivo* Resorption von mindestens 85 %<sup>145,146</sup>.

Prednisolon tritt in mindestens zwei polymorphen Formen auf, weiterhin werden instabile Hydrate und instabile wässrige Solvate beschrieben<sup>147,148</sup>. Ein herkömmlicher FExSph-Prozess bei Verwendung der stabilen polymorphen Form II führt nicht zur Bildung einer anderen polymorphen Form. Die während des FExSph-Prozess gebildeten Hydrate oder Solvate erweisen sich nicht als stabil und die Bildung von amorphen Anteilen wurde nicht beobachtet<sup>147</sup>. Alle Formen werden in Wasser als sehr schwer löslich nach Ph. Eur. klassifiziert<sup>103,104</sup>, das bedeutet 1 g löst sich bei einer Temperatur von 15 °C bis 25 °C in 1000 ml bis 10000 ml Wasser<sup>139</sup>. Experimentell wurde eine Löslichkeit von 0,21 mg/ml bei 25 °C ermittelt<sup>147</sup>.

Prednisolon ist eine neutrale Substanz, für die logP-Werte von 1,4 bis 1,6 experimentell ermittelt wurden<sup>149,150</sup>. Nach den Kriterien des Ausschusses für Humanarzneimittel der europäischen Arzneimittelagentur wurde Prednisolon der BCS-Klasse 1 zugeordnet<sup>151,152</sup>, da die höchste perorale Einzeldosierung von 50 mg Prednisolon im pH-Bereich von pH 1 bis pH 6,8 bei  $37 \pm 1$  °C in 250 ml des jeweiligen Puffers löslich ist und *in vivo* vollständig resorbiert wird. Dies entspricht einer hohen Löslichkeit und Permeabilität nach BCS<sup>145</sup>.

Zusammenfassend kann man für beide Modell-Wirkstoffe von einer pH-unabhängigen Löslichkeit im pH-Bereich von pH 1 bis pH 6,8 ausgehen. Die Löslichkeit ist als schwer löslich bzw. sehr schwer löslich nach Ph. Eur. zu bewerten. Ein Unterschied dieser Substanzen ist, dass Propafenon HCL im für die Freisetzungsuntersuchungen relevanten pH-Bereich protoniert vorliegt, wohingegen Prednisolon eine neutrale Substanz ist. Damit ergibt sich die Möglichkeit, potenzielle Wirkstoff-Hilfsstoff-Interaktionen wie ionische Wechselwirkungen und Wasserstoffbrückenbindungen und deren Einfluss auf die Wirkstofffreisetzung im Vergleich zu beurteilen. Die Klassifizierung nach BCS hat keinen weiteren Einfluss auf die Aussagen, die aus den Versuchen hervorgehen, da die Klassifizierung nach BCS hinsichtlich der Löslichkeit und Permeation einen Bezug zur höchsten oralen Einzeldosierung darstellt. Die Diskussion dieses Sachverhalts sollte die unterschiedliche Definition von Ph. Eur. und BCS verdeutlichen. Somit können auch schwer lösliche und sehr schwer lösliche Substanzen nach Ph. Eur. der BCS-Klasse 1 zugeordnet werden.

#### 4.4 Pelletformulierungen

Basierend auf der Zielstellung MCC-freie Pellets zu produzieren, wurden im Rahmen dieser Arbeit zahlreiche Pelletiermischungen entwickelt und hergestellt (siehe Absatz 4.1 ab Seite 37). Für die Entwicklung von MCC-freien Pelletformulierungen wurde die Pelletiermischung bestehend aus WMS (WMS N200), wESD (Tackidex® B735) und IM (GalenIQ® 801) ausgewählt. Es wurden insgesamt drei Stärke/Polyol-basierte Pelletformulierungen (zwei Modell-Wirkstoffe, eine mit oberflächenaktiven Substanzen) und drei MCC-basierte Pelletformulierungen (zwei Modell-Wirkstoffe,

eine mit Laktose) hergestellt. Die quantitative und qualitative Zusammensetzung der Formulierungen ist in Tabelle 3 angegeben.

**Tabelle 3** *Quantitative und qualitative Zusammensetzung der Pelletformulierungen. Die Prozentangabe für Wasser bezieht sich auf 100 % Feststoffanteil. Alle Angaben sind in Masseprozent.*

Pelletformulierungen Inhaltsstoff	Propafenon HCl			Prednisolon		
	MCC	MCC/ Lactose	WMS/ wESD/IM	MCC	WMS/ wESD/IM	WMS/ wESD/IM/ GMS/HS15
	Anteil [%]					
Wirkstoff [%]	3,60			2,67		
MCC [%]	96,4	62,2	-	97,3	-	-
Lactose [%]	-	34,2	-	-	-	-
Wachsmaisstärke [%]	-	-	55,7	-	56,1	45,4
Dextrin [%]	-	-	23,8	-	24,0	19,4
Isomalt [%]	-	-	16,9	-	17,2	19,5
Glycerolmonostearat [%]	-	-	-	-	-	6,5
Macrogol-15-Hydroxystearat [%]	-	-	-	-	-	6,5
Wasser [%/100 %]	126,1	75	36,4	123,3	36,4	27,3

Für die MCC-freien Stärke/Polyol-haltigen Pelletformulierungen (Propafenon HCl WMS/ wESD/IM, Prednisolon WMS/wESD/IM und Prednisolon WMS/wESD/IM/GMS/HS15) wurde ein festes Verhältnis von WMS und wESD zueinander gewählt. Das Verhältnis WMS zu wESD betrug 7 zu 3. Eine alleinige Mischung von WMS und wESD ergab in Vorversuchen Pellets, welche nicht den definierten Anforderungen hinsichtlich Prozessierbarkeit und Sphärizität entsprachen. Der Zusatz von Isomalt zur Stärke/Dextrin-Mischung verbesserte diese Eigenschaften. Bei einem Verhältnis von

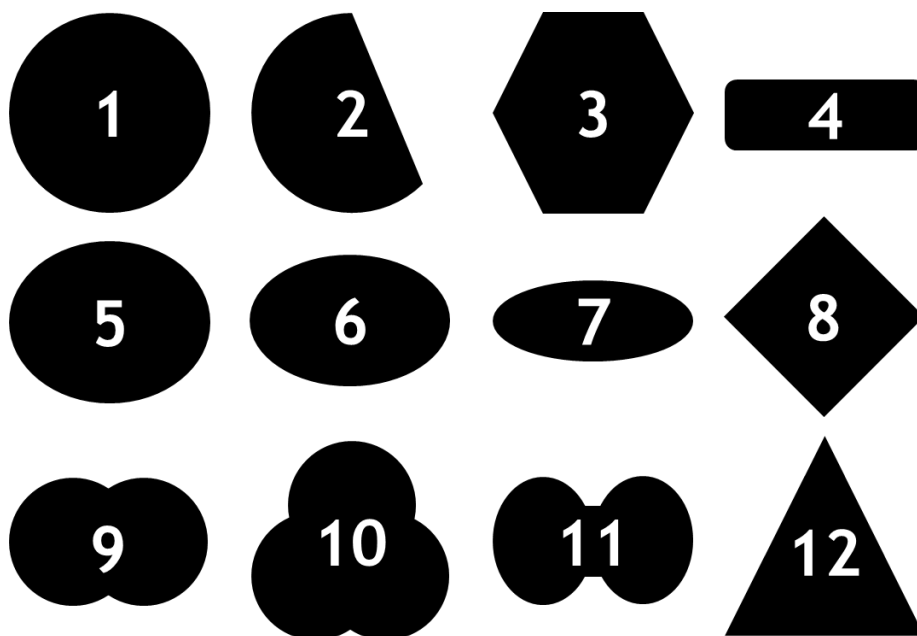
3 Teilen IM zu 14 Teilen der Mischung von WMS und wESD konnten qualitativ hochwertige Pellets produziert werden. IM reduzierte das Kleben während des Sphäronisierprozesses. Die resultierende Partikelgröße der Pellets wurde reduziert und Agglomerate einzelner Pellets waren mechanisch leicht zu trennen.

Aufgrund der häufigen Notwendigkeit des Zusatzes von oberflächenaktiven Substanzen oder hydrophoben Substanzen zur Löslichkeitsverbesserung von sogenannten Backstein-Wirkstoffen<sup>59,60,62,63</sup> wurde geprüft, ob die WMS-wESD-IM-Mischung einen Zusatz solcher Substanzen toleriert. Ziel bei der Charakterisierung der Pelletformulierung Prednisolon WMS/wESD/IM/GMS/HS15 war es, den Einfluss dieser Substanzen auf die morphologischen, Zerfall- und Freisetzungseigenschaften der Pellets zu ermitteln. Es wurde eine 1:1-Mischung von Glycerolmonostearat (GMS) und Macrogol-15-Hydroxystearat (HS15) gewählt. Pellets mit einem Masseanteil der GMS-HS15-Mischung (bezogen auf den Feststoffanteil) von 13 % konnten mit einer Verhältnisverschiebung von 4,2 Teilen IM zu 14 Teilen WMS-wESD-Mischung hergestellt werden. Weiterhin wurde der Anteil an Granulierflüssigkeit reduziert, um Pellets ausreichender Güte zu erhalten.

Die Verhältnisse der Hilfsstoffe zueinander wurden aufgrund von publizierten Erkenntnissen<sup>7,58,64,64-67</sup> und aufgrund der Vorversuche gewählt. Die drei MCC-haltigen Pelletformulierungen wurden hergestellt um einen direkten Vergleich zu den Stärke/Polyol-haltigen Pelletformulierungen zu ermöglichen. Der Zusatz von 34 % Lactose als löslicher Füllstoff zu MCC ist in diesem Verhältnis noch üblich. Er ermöglicht eine Freisetzungsverbesserung durch Porenbildung und beeinflusst die morphologischen Parameter nur geringfügig<sup>30,42,46,50</sup>. Der Herstellungsprozess war für alle Pelletformulierungen bis auf die Pelletformulierung Prednisolon WMS/wESD/IM/GMS/HS15 identisch. Durch den Zusatz von GMS und HS15 musste dieser leicht variiert werden um eine homogene Verteilung von Hilfsstoffen und Modell-Wirkstoff im Granulat zu gewährleisten (Abschnitt 3.2.1.2 auf Seite 30). Prozessparameter wie Lochgröße der Matrizenbohrungen, Extrudereinstellungen und Sphäronisereinstellungen wurden ebenfalls konstant gehalten um eine Vergleichbarkeit zu gewährleisten.

## 4.5 Charakterisierung der Pelletgröße und -form

Zur Charakterisierung der Pelletformulierungen hinsichtlich der Partikelgröße wurden die Siebanalyse, die Bildanalyse, die automatisierte Bildanalyse und die Laserlichtbeugung verwendet. Die Partikelform wurde mit der Bildanalyse und der automatisierten Bildanalyse charakterisiert. Die erhaltenen Daten basieren auf unterschiedlichen Partikelorientierungen, verschiedenen Äquivalentdurchmessern und verschiedenen gewichteten Verteilungen und sind somit nur bedingt direkt vergleichbar<sup>153</sup>. Es wird von vergleichbaren Ergebnissen der verwendeten Bildanalysemethoden ausgegangen, da diese eine gleichmäßige Partikelorientierung aufweisen.



**Abbildung 6** Geometrische Formen die beispielhaft mit der Bildanalyse Software OLYMPUS Stream® 1.6 ausgewertet wurden, Abbildung modifiziert nach<sup>83,84,91</sup>

Unterscheiden werden sich die Ergebnisse dieser bildanalytischen Methoden gegebenenfalls durch eine potenzielle anwenderbedingte, subjektive Beeinflussung bei der Bildanalyse, welche bei der automatisierten Bildanalyse ausgeschlossen werden kann<sup>83</sup>. Unterschiede werden auch durch die Leistungsfähigkeit der Optik und Bilderfassung, der Fokussierung des einzelnen Partikels und durch die Auflösung der Bilder resultieren<sup>91</sup>. Ein weiterer die Ergebnisse beeinflussende Faktor ist die



softwaregestützte Auswertung. Als Beispiel hierfür soll die Abbildung 6 auf Seite 48 und deren Auswertung (Tabelle 4) dienen. Die zugrundeliegende Bilddatei wurde im Hinblick auf die Charakterisierung der Pellets mit der Bildanalysemethode OLYMPUS Stream® 1.6, mit zwei morphologischen Filtern überarbeitet und in ein binäres Bild umgewandelt (siehe Abschnitt Bildanalyse OLYMPUS Stream®1,6; Seite 31). Dieses Vorgehen dient der Trennung von sich berührenden Partikeln.

**Tabelle 4** Auswertung der geometrischen Formen aus Abbildung 6 mit der Bildanalyse Software OLYMPUS Stream® 1.6, Aspectverhältnis (AV), Rundheit (RT), mittlerer Feret Durchmesser ( $FD_{\text{mittel}}$ ) und Durchmesser projektionsflächengleicher Kreis ( $d_p$ )

geometrische Form	Nummer Abbildung 6 auf Seite 48	AV	RT	$FD_{\text{mittel}}$ [Pixel]	$d_p$ [Pixel]	Differenz $FD_{\text{mittel}} - d_p$ [Pixel]
Kreis	1	1,01	0,90	236	235	1
Kreisausschnitt	2	1,43	0,78	216	202	14
Hexagon	3	1,24	0,82	243	231	12
Stäbchen	4	2,84	0,64	196	157	39
Ellipse dick	5	1,24	0,89	214	212	2
Ellipse mittel	6	1,53	0,85	196	189	7
Ellipse schmal	7	2,50	0,68	173	149	24
Quader	8	1,01	0,80	211	188	23
zwei überlappende Kreise	9	1,55	0,80	203	193	10
drei überlappende Kreise	10	1,09	0,80	236	226	10
Hantel	11	1,56	0,65	210	190	20
Dreieck	12	1,24	0,55	239	187	52

Die daraus folgende Verpixelung der Außenlinie des Partikels hat bei dieser Methode durchaus Folgen für die Auswertung, da der Formfaktor Rundheit den Wert Umfang quadriert in seiner Berechnung beinhaltet (Formel 1 auf Seite 25). Hieraus ergibt sich ein von der Auflösung des Bildes abhängiger Effekt, welcher auch als „Coastline of Britain Problem“ bekannt ist<sup>92,154</sup>. Dieser Effekt hat zur Folge, dass unter Nutzung der Methode OLYMPUS Stream® 1.6 für einen Kreis (Abbildung 6 auf Seite 48; Nummer 1),

welcher bei der zweidimensionalen Bildanalyse ein vollkommen rundes Pellet im binären Bild ideal beschreibt, ein Aspectverhältnis von 1,01 anstelle von 1,00 sowie eine Rundheit von 0,90 anstelle von 1,00 errechnet wird. Dieses Ergebnis wird durch eine von Podczec et al. 1999 an Kugellagerkugeln durchgeführten weiteren Bildanalysemethode bestätigt. Die acht untersuchten ideal runden Kugeln wiesen im Durchschnitt ein Aspectverhältnis von  $1,01 \pm <0,01$  und eine Rundheit von  $0,94 \pm <0,01$  auf<sup>91</sup>. Hileman et al. 1997 löst diesen durch die mangelnde Auflösung bedingten Effekt auf die Berechnung der Rundheit, in dem er den Durchmesser mit dem Faktor 0.9399 multipliziert und den Bruch umkehrt. Rundheitswerte für Pellets von 0,83 werden von Hileman et al. 1997 als akzeptabel bewertet<sup>155</sup>.

Im Falle der Auswertung der geometrischen Formen (Tabelle 4 auf Seite 49 aus Abbildung 6 auf Seite 48), mit der Bildanalysemethode OLYMPUS Stream® 1.6, können mehrere für die bildanalytische Partikelcharakterisierung wichtige Sachverhalte verdeutlicht werden:

- Die in Abbildung 6 enthaltenen geometrischen Strukturen haben zwar fast dieselbe maximale Ausdehnung, werden aber durch die verwendeten Durchmesser sehr unterschiedlich bewertet. Die länglichen Strukturen werden als kleiner bewertet.
- Der Durchmesser projektionsflächengleicher Kreis ( $d_p$ ) ergibt Werte, welche kleiner sind als die des mittleren Feret Durchmessers ( $FD_{\text{mittel}}$ ). Bei länglichen Strukturen wie Stäbchen (zum Beispiel nadelförmiges Partikel) ist dieser Effekt noch verstärkt.
- Das Aspectverhältnis als Formfaktor vermag nicht die einzelnen geometrischen Formen zu unterscheiden. Daher erzielt ein Kreis denselben Wert wie ein Quader und ein Dreieck denselben Wert wie eine Ellipse<sup>156</sup>.
- Der Formfaktor Rundheit bewertet einen Kreis besser als einen Quader. Jedoch bewertet er die überlappenden Kreise (zum Beispiel agglomerierte Pellets) gleich einem Quader.

Das Beispiel verdeutlicht, dass grundsätzlich alle Partikelspezies einer Probe bekannt sein sollten. Bei der Angabe eines Durchmessers als Maß für die Partikelgröße sollte in Betracht gezogen werden, welches Ziel verfolgt wird. Soll eine Überschreitung /

Unterschreitung eines Minimal- oder Maximalwertes ermittelt oder die möglichst gleichrangige Bewertung aller Partikel einer Probe durchgeführt werden. Auch die Angabe von nur einem Formfaktor birgt das Risiko eine Partikelspezies zu vernachlässigen. Die Kombination aus einem besser zwei Durchmessern und mindestens zwei Formfaktoren sollte für die Charakterisierung einer bekannten Probe ausreichen<sup>81,89</sup>.

Im Falle der Partikelcharakterisierung der hergestellten Pelletformulierungen handelt es sich um Stichproben, welche mindestens 500 einzelne Partikel enthalten<sup>50,68,113</sup>. Die aus den Einzelwerten der Stichproben errechneten statistischen Parameter, wie Lage- und Streuungsparameter, werden zur Charakterisierung herangezogen. Jedoch weisen die Grundgesamtheiten von pharmazeutisch genutzten Pulvern wie Granulaten und Pellets unterschiedliche Verteilungen auf<sup>90</sup>. Sollte die Stichprobe zum Beispiel normalverteilt sein, würden das arithmetische Mittel und dessen Standardabweichung ausreichen um diese komplett zu beschreiben. Um zum Beispiel eine logarithmische Normalverteilung komplett zu beschreiben, sind im Gegensatz zur Normalverteilung der Median als Lageparameter und die Standardabweichung des geometrischen Mittelwertes als Streuungsparameter geeignet<sup>90,113,157</sup>.

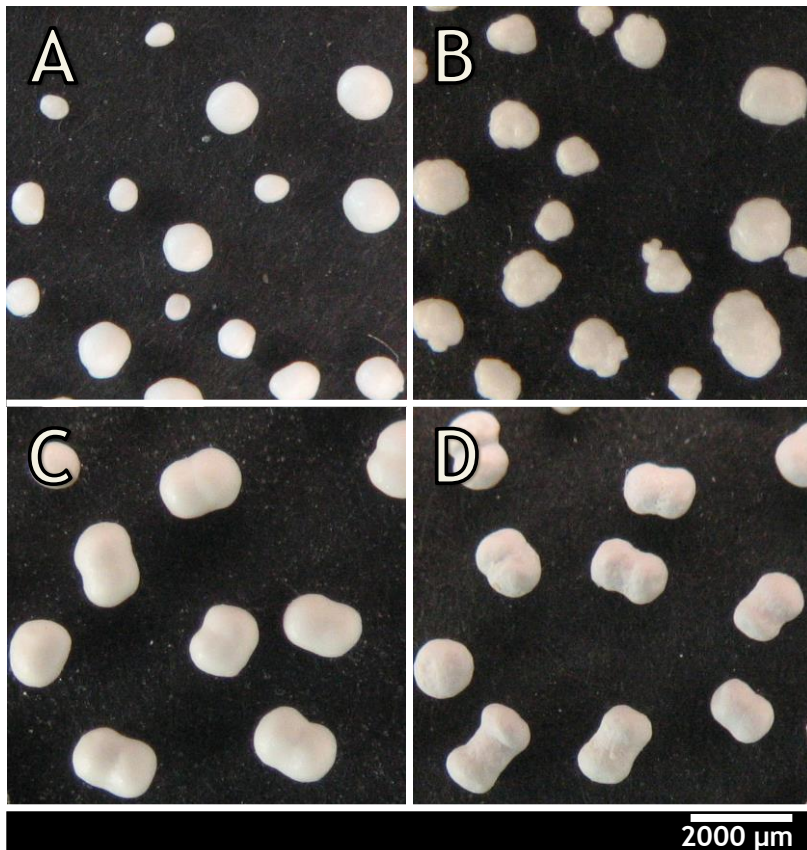
Die Angabe statistischer Parameter soll auch eine vergleichende Bewertung unterschiedlicher Pelletformulierungen zulassen. Die Mehrheit der publizierten Daten zu Partikelcharakterisierungen von Pelletformulierungen geben die statistischen Parameter, welche die Normalverteilung oder logarithmische Normalverteilung komplett beschreiben an. Die Angabe des arithmetischen Mittels und dessen Standardabweichung wird in zahlreichen Publikationen bevorzugt<sup>36,50,51,53,58,66,67,76,91,158</sup>. Aber auch die Angabe des Medians<sup>8,50,70,77,158-161</sup> und der geometrischen Standardabweichung<sup>8,162-164</sup> sind häufige Praxis. Deshalb werden bei der Auswertung der für diese Arbeit erhobenen Daten das arithmetische Mittel, das 0,1-Quantil, das 0,5-Quantil (entspricht dem Median), das 0,9-Quantil, die relative Standardabweichung sowie die Extremwerte angegeben.

#### 4.5.1 Bildanalyse von Arzneimitteln, welche auf unterschiedlichen Pelletformulierungen basieren

Dieser Abschnitt soll anhand von vier beliebig ausgewählten Fertigarzneimitteln, welche auf Pelletformulierungen basieren, eine Vergleichsgrundlage hinsichtlich Partikelgröße und Partikelform für die hergestellten Pelletformulierungen darstellen. Alle vier Arzneimittel sind in Deutschland zugelassen und entsprechen somit den Qualitätskriterien des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte. Drei dieser Arzneimittel enthalten Pellets in Hartkapseln und ein Arzneimittel enthält Pellets in einem Sachet:

- Tamsulosin beta 0,4 mg retard (Kapsel-Durchmesser 6,2 mm)
- Duspatal® 200 mg retard (Kapsel-Durchmesser 6,8 mm)
- Euphylong® 250 mg retardiert (Kapsel-Durchmesser 6,8 mm)
- Salofalk® 1000 mg Granu-Stix® (Sachet als Primärpackmittel).

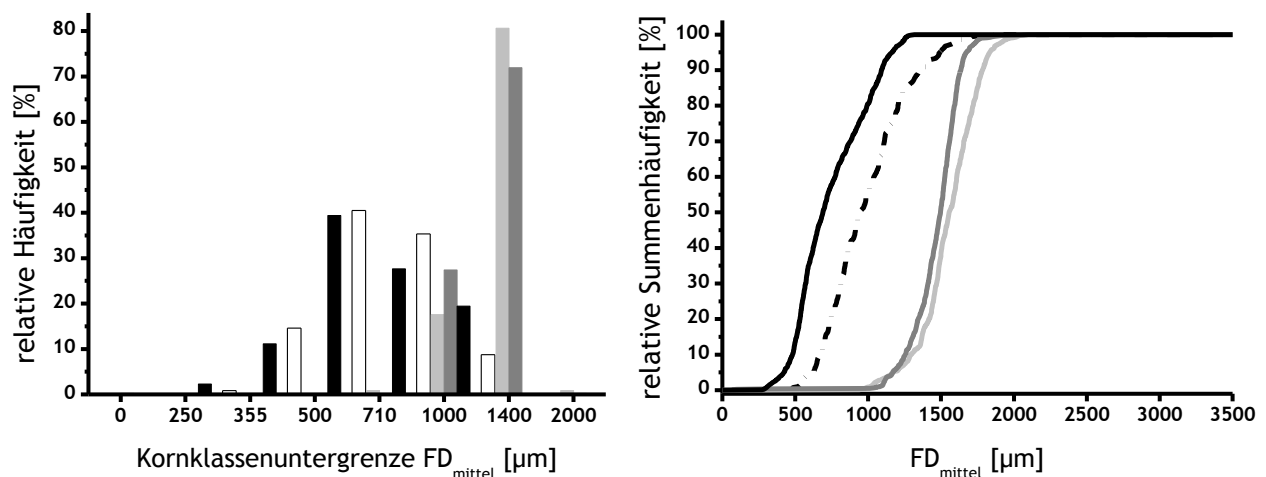
Die Fertigarzneimittel zeigen im mikroskopischen Bild eine heterogene Zusammensetzung hinsichtlich Partikelgröße und Form (Abbildung 7 auf Seite 53). Die Pelletgröße, die Pelletgrößen-Verteilung und die Pelletform beeinflussen die prozesstechnologischen und Freisetzungseigenschaften der Pellets. Zum Beispiel gehören zu den wesentlichsten Faktoren bei der Hartkapsel-Befüllung die Partikelgröße und die Partikelgrößen-Verteilung. Je größer die Pellets sind, umso variabler ist die Füllmasse in Bezug auf den für Pellets üblichen mittleren Größenbereich von 0,8 mm bis 1,2 mm. Beim Vorhandensein von sehr unterschiedlichen Partikelgrößen ist mit einer räumlichen Trennung der Partikel, zum Beispiel aufgrund von Erschütterungen bei Verarbeitung oder Transport, zu rechnen<sup>166</sup>. Auch im Falle des Aufbringens von funktionalen Überzügen ist die Partikelgröße von Bedeutung. Dies ist begründet in der relativ zum Volumen größeren Oberfläche bei kleineren Pellets. Dadurch wird im Verhältnis mehr Überzugsmaterial bei kleinen Pellets benötigt, um Überzüge gleicher Dicke zu generieren. Eine potenzielle Polydispersität der Partikelgröße spielt je nach verwendeten Überzugsverfahren sowie hinsichtlich einer gleichmäßigen Dicke des Überzugs eine untergeordnete Rolle.



**Abbildung 7** Beispielhafte Bildausschnitte aus Bildern der Pellets von: (A) Tamsulosin beta 0,4 mg retard, (B) Duspatal® 200 mg retard, (C) Euphylong® 250 mg retardiert, (D) Salofalk® 1000 mg Granu-Stix®

Bei Pellets, welche durch FExSph hergestellt wurden, ist von einer polydispersen Verteilung auszugehen. Eine besonders weite und / oder bimodale Partikelgrößen-Verteilung sind als ungünstig anzusehen. Die Ergebnisse der Bildanalyse zeigen, dass das Arzneimittel Tamsulosin beta 0,4 mg retard mit einem  $FD_{\text{mittel}}$  von 742  $\mu\text{m}$  im unteren Bereich der durch FExSph hergestellten Pellets einzuordnen ist und das Arzneimittel Duspatal® 200 mg retard mit einem  $FD_{\text{mittel}}$  von 986  $\mu\text{m}$  im mittleren Bereich (Abbildung 8 auf Seite 54, Tabelle 5 auf Seite 55). Für beide Arzneimittel liegt eine monomodale und breite Partikelgrößen-Verteilung vor. Die Arzneimittel Euphylong® 250 mg retardiert und Salofalk® 1000 mg Granu-Stix® sind in Bezug auf ihre Partikelgröße als groß und in Bezug auf die Partikelgrößen-Verteilung als eng zu bewerten. Nach Rowe et al. 2005 ist bei Euphylong® 250 mg retardiert aufgrund der großen Partikelgröße bei der Hartkapsel-Befüllung von einer potenziellen Variabilität auszugehen (Salofalk® 1000 mg Granu-Stix® weisen ein Sachet als Primärpackmittel

auf) <sup>165</sup>. Hinsichtlich der Partikelform wird für Pellets in der Literatur ein Aspectverhältnis von 1,00 bis 1,20 als nötig erachtet <sup>26,50,70,91,158,159,170-172</sup>. In Bezug auf die Rundheit sind die publizierten Anforderungen heterogener. Rundheitswerte von  $> 0,93$  <sup>94</sup>,  $> 0,88$  <sup>158</sup> und  $> 0,83$  <sup>155</sup> werden für Pellets mit einer akzeptablen Rundheit gefordert <sup>91</sup>. Formfaktoren die außerhalb der oben genannten Grenzen liegen sind als ein Hinweis auf verschlechterte Fließeigenschaften zu werten, dies kann zu Problemen bei der Hartkapsel-Befüllung führen <sup>165,171</sup>



**Abbildung 8** Bildanalytische Ergebnisse zur Partikelgrößenverteilung mittels des Parameters *mittlerer Feret Durchmesser* ( $FD_{\text{mittel}}$ ), ermittelt mit der Methode OLYMPUS Stream<sup>®</sup>. (links) Dargestellt als Histogramm der prozentualen Anteile der Kornklassen und (rechts) als Verteilungssummenkurve. Der Arzneimittel ■ Tamsulosin beta 0,4 mg retard; □ / --- Duspatal<sup>®</sup> 200 mg retard; ■ Euphylong<sup>®</sup> 250 mg retardiert; ■ Salofalk<sup>®</sup> 1000 mg Granu-Stix<sup>®</sup>

Die Fließeigenschaften sind von besonderer Bedeutung für die Abfüllung in Hartkapseln. Sollten diese zu schlecht sein oder einer Variabilität unterliegen, würden die Arzneimittel nicht der Prüfung auf Gleichförmigkeit des Gehaltes entsprechen <sup>173</sup>. Weiterhin sind bei ungenügenden Formfaktoren auch Probleme beim Aufbringen von funktionalen Überzügen zu erwarten <sup>174,175</sup>. Eine starke Abweichung der Partikelform von der gewünschten sphärischen Form eines Pellets erschwert die Berechnung des Überzugauftrages und das Auftragen eines gleichmäßig dicken Überzugs. Ein unregelmäßig dicker diffusionskontrollierter Überzug kann das Freisetzungsprofil stark beeinflussen. Bei einem pH-kontrolliert-freisetzenden Überzug kann der Wirkstoff am falschen Ort freigesetzt werden. Dies kann zur Minderung der Resorption oder

Wirkverlust (Omeprazol z.B. zersetzt sich im sauren Milieu des Magens) führen. Daher müssten zumindest zwei der Arzneimittel-Beispiele (Euphylong® 250 mg retardiert und Salofalk® 1000 mg Granu-Stix®, siehe Tabelle 5) beim Herstellen und Abfüllen als potenziell problematisch eingeschätzt werden.

**Tabelle 5** Bildanalytische Ergebnisse zur Partikelgröße und Partikelform mittels der Parameter mittlerer Feret Durchmesser ( $FD_{\text{mittel}}$ ), Durchmesser projektionsflächengleicher Kreis ( $d_p$ ), Aspectverhältnis (AV) und Rundheit (RT), die Zeilen geben die statistischen Parametern zu den jeweiligen Arzneimitteln an, ermittelt mit der Methode OLYMPUS Stream®

Pellets Statistik	Tamsulosin beta 0,4 mg retard				Duspatal® 200 mg retard			
	$FD_{\text{mittel}}$ [ $\mu\text{m}$ ]	$d_p$ [ $\mu\text{m}$ ]	AV	RT	$FD_{\text{mittel}}$ [ $\mu\text{m}$ ]	$d_p$ [ $\mu\text{m}$ ]	AV	RT
MW	742	723	1,17	0,93	986	953	1,20	0,89
Min	271	261	1,01	0,74	471	454	1,01	0,69
Max	1318	1302	2,17	1,03	1879	1778	1,62	0,96
$Q_{0,1}$	482	463	1,06	0,91	666	639	1,08	0,85
$Q_{0,5}$	690	669	1,14	0,93	949	919	1,18	0,90
$Q_{0,9}$	1091	1073	1,29	0,96	1355	1318	1,33	0,93
$SD_{\text{rel}}$ [%]	32,1	32,7	10,3	2,9	27,2	27,2	8,7	4,4
Pellets Statistik	Euphylong® 250 mg retardiert				Salofalk® 1000 mg Granu-Stix®			
	$FD_{\text{mittel}}$ [ $\mu\text{m}$ ]	$d_p$ [ $\mu\text{m}$ ]	AV	RT	$FD_{\text{mittel}}$ [ $\mu\text{m}$ ]	$d_p$ [ $\mu\text{m}$ ]	AV	RT
MW	1552	1500	1,28	0,87	1472	1416	1,30	0,86
Min	941	911	1,01	0,73	1010	996	1,02	0,58
Max	2069	1902	1,81	0,93	2101	1870	1,98	1,01
$Q_{0,1}$	1295	1268	1,09	0,83	1261	1223	1,12	0,80
$Q_{0,5}$	1557	1511	1,27	0,87	1497	1438	1,28	0,87
$Q_{0,9}$	1786	1703	1,45	0,91	1636	1574	1,49	0,91
$SD_{\text{rel}}$ [%]	12,7	11,7	11,1	3,9	10,3	9,6	11,6	5,0

Alle ausgewählten Arzneimittel sind mit einem oder mehreren funktionalen Überzügen versehen. Das in Hartkapseln mit einem Durchmesser von 6,8 mm abgefüllte Euphylong® 250 mg retardiert weist zum Beispiel ein mittleres AV von 1,28 auf, wobei 10 % der Pellets sogar ein AV von 1,45 überschreiten. Auch die Werte für die Rundheit unterschreiten den aus der Literatur ableitbaren Grenzwert von 0,90. Für Euphylong® 250 mg retardiert wurde eine mittlere Rundheit von 0,87 ermittelt und das 0,1-Quantil lag bei 0,83. Zusammenfassend sind Tamsulosin beta 0,4 mg retard

und Duspatal® 200 mg retard, wenn man die publizierten Werte für das AV zugrunde legt, als grenzwertig einzuschätzen. Euphylong® 250 mg retardiert und Salofalk® 1000 mg Granu-Stix® liegen außerhalb dieser Spezifikationen. Was die Rundheitswerte betrifft, ist Tamsulosin beta 0,4 mg retard als gut ausgerundet zu bewerten, da sowohl das arithmetische Mittel und das 0,1-Quantil oberhalb von 0,90 liegen. Duspatal® 200 mg retard, Euphylong® 250 mg retardiert und Salofalk® 1000 mg Granu-Stix® weisen Rundheitswerte für das Mittel sowie das 0,1-Quantil unterhalb von 0,90 auf und sind somit als nicht ausreichend sphärisch zu bewerten. Bei der mikroskopischen Betrachtung der Pellets sind die Rundheitswerte kleiner 0,90 nachvollziehbar (vgl. Abbildung 7 auf Seite 53). Die Pellets von Duspatal® 200 mg retard ähneln sehr Pellets, welche durch Agglomeration in einer Wirbelschichtanlage hergestellt wurden und zeigen auch die hierfür typische Brombeer-Struktur. Bei den Arzneimitteln Euphylong® 250 mg retardiert und Salofalk® 1000 mg Granu-Stix® sind sehr häufig Pelletvorstufen, wie sogenannte Hanteln oder abgerundete Zylinder, klar zu erkennen. Deshalb ist es wahrscheinlich, dass diese Arzneimittel durch Extrusion mit anschließender Sphäronisation hergestellt wurden.

#### 4.5.2 Reproduzierbarkeit der Pelletformulierungen

Eine Pelletformulierung muss bei gleichem Herstellungsprozess reproduzierbar zu gleich guten Ergebnissen hinsichtlich Pelletgröße und Pelletform führen. Deshalb wurden pro Pelletformulierung jeweils drei Chargen hergestellt und bildanalytisch bewertet. Da die Grundgesamtheit der hergestellten Pellets stets eine sehr große Pelletanzahl aufwies, wurden für die Bildanalyse repräsentative Stichproben genommen (siehe Absatz 3.2.2.2. auf Seite 31). Es wird davon ausgegangen, dass der Herstellungsprozess (Kapitel 3.2.1 ab Seite 30) in Verbindung mit der jeweiligen Pelletformulierung (Tabelle 3 auf Seite 46) zu einem reproduzierbaren Ergebnis führt, wenn sich die hergestellten Chargen hinsichtlich der Partikelform- und Partikelgrößenverteilung nicht unterscheiden.

Dass die hergestellten Chargen zu einem reproduzierbaren Ergebnis führen wurde mittels statistischer Tests an Hand der Partikelgrößenverteilung untersucht. Die Reproduzierbarkeit der Partikelformverteilung wurde nicht überprüft, da die Projektionsfläche die Grundlage für die Berechnung des  $FD_{\text{mittel}}$ , des  $d_p$ , des



Aspectverhältnisses und der Rundheit ist (Abschnitt 2.4.2 ab Seite 19 & Abschnitt 2.4.4 ab Seite 24). Die folgenden Tabellen geben die statistischen Parameter der einzelnen Chargen pro Pelletformulierung als Ergebnisse der Bildanalyse in Bezug auf die Partikelgröße mittels  $FD_{\text{mittel}}$  (Tabelle 6) und  $d_p$  (Tabelle 7 auf Seite 58) an. Die statistischen Parameter hinsichtlich der Partikelform sind mittels AV (Tabelle 8 auf Seite 59) und RT (Tabelle 9 auf Seite 60) analog angegeben.

**Tabelle 6** Bildanalytische Ergebnisse der Pellets in Bezug auf den mittleren Feret Durchmesser ( $FD_{\text{mittel}}$ ), ermittelt mit der Methode OLYMPUS Stream®

Pellets $FD_{\text{mittel}}$	Propafenon HCl			Prednisolon		
	MCC	MCC/ Lactose	WMS/ wESD/IM	MCC	WMS/ wESD/IM	WMS/ wESD/IM/ GMS/HS15
	<b>Charge 1</b>					
MW [ $\mu\text{m}$ ]	731	739	942	883	1521	1410
Min [ $\mu\text{m}$ ]	395	349	325	509	739	551
Max [ $\mu\text{m}$ ]	1053	1301	1804	1327	2471	1989
$Q_{0,1}$ [ $\mu\text{m}$ ]	516	440	645	765	1083	1148
$Q_{0,5}$ [ $\mu\text{m}$ ]	774	767	925	880	1553	1409
$Q_{0,9}$ [ $\mu\text{m}$ ]	915	1034	1252	1007	1894	1665
$SD_{\text{rel}}$ [%]	21,2	31,1	25,2	11,7	20,5	14,6
	<b>Charge 2</b>					
MW [ $\mu\text{m}$ ]	759	779	921	913	1530	1400
Min [ $\mu\text{m}$ ]	470	349	340	643	890	790
Max [ $\mu\text{m}$ ]	1075	1302	1766	1317	2507	1977
$Q_{0,1}$ [ $\mu\text{m}$ ]	546	458	609	800	1182	1137
$Q_{0,5}$ [ $\mu\text{m}$ ]	797	819	910	908	1535	1391
$Q_{0,9}$ [ $\mu\text{m}$ ]	931	1049	1242	1035	1891	1670
$SD_{\text{rel}}$ [%]	19,4	29,1	27,5	10,2	17,8	15,4
	<b>Charge 3</b>					
MW [ $\mu\text{m}$ ]	831	722	961	878	1574	1321
Min [ $\mu\text{m}$ ]	372	348	367	546	860	766
Max [ $\mu\text{m}$ ]	1101	1274	1607	1308	2537	2012
$Q_{0,1}$ [ $\mu\text{m}$ ]	718	435	665	774	1211	1048
$Q_{0,5}$ [ $\mu\text{m}$ ]	845	737	944	877	1586	1321
$Q_{0,9}$ [ $\mu\text{m}$ ]	929	1022	1271	977	1919	1587
$SD_{\text{rel}}$ [%]	12,9	31,0	24,7	10,3	17,7	15,6

Die Reproduzierbarkeit der  $FD_{\text{mittel}}$ -Verteilung der Chargen einer Pelletformulierung wurde mittels statistischer Tests (Software Origin 9.0 Pro der Firma OriginLab®) überprüft. Zuerst wurde mit dem Shapiro-Wilk-Test auf dem Signifikanzniveau  $\alpha = 0,05$  getestet, welche Stichproben der Chargen keine Normalverteilung aufweisen. Nach Durchführung des Shapiro-Wilk-Tests kann man davon ausgehen, dass alle hergestellten Chargen bis auf die Chargen der Pelletformulierung Prednisolon WMS/wESD/IM/GMS/HS15 nicht normalverteilt sind.

**Tabelle 7** Bildanalytische Ergebnisse der Pellets in Bezug auf den Durchmesser projektionsflächengleicher Kreis ( $d_p$ ), ermittelt mit der Methode OLYMPUS Stream®

Pellets $d_p$	Propafenon HCl			Prednisolon		
	MCC	MCC/ Lactose	WMS/ wESD/IM	MCC	WMS/ wESD/IM	WMS/ wESD/IM/ GMS/HS15
	<b>Charge 1</b>					
MW [ $\mu\text{m}$ ]	753	715	911	860	1488	1385
Min [ $\mu\text{m}$ ]	356	334	312	496	727	514
Max [ $\mu\text{m}$ ]	1059	1190	1684	1297	2434	1965
$Q_{0,1}$ [ $\mu\text{m}$ ]	529	427	628	749	1061	1128
$Q_{0,5}$ [ $\mu\text{m}$ ]	796	741	900	858	1523	1386
$Q_{0,9}$ [ $\mu\text{m}$ ]	900	991	1198	975	1858	1636
$SD_{\text{rel}}$ [%]	18,4	30,1	24,0	11,3	20,5	14,7
	<b>Charge 2</b>					
MW [ $\mu\text{m}$ ]	740	754	890	885	1488	1373
Min [ $\mu\text{m}$ ]	454	336	328	627	873	773
Max [ $\mu\text{m}$ ]	1043	1211	1693	1287	2442	1945
$Q_{0,1}$ [ $\mu\text{m}$ ]	532	444	590	784	1144	1112
$Q_{0,5}$ [ $\mu\text{m}$ ]	782	801	888	881	1493	1365
$Q_{0,9}$ [ $\mu\text{m}$ ]	903	1010	1185	993	1840	1648
$SD_{\text{rel}}$ [%]	19,2	28,2	26,1	9,7	17,9	15,5
	<b>Charge 3</b>					
MW [ $\mu\text{m}$ ]	812	699	931	853	1532	1295
Min [ $\mu\text{m}$ ]	356	334	354	533	833	749
Max [ $\mu\text{m}$ ]	1059	1180	1560	1277	2459	1971
$Q_{0,1}$ [ $\mu\text{m}$ ]	702	421	646	759	1167	1029
$Q_{0,5}$ [ $\mu\text{m}$ ]	827	717	919	856	1546	1292
$Q_{0,9}$ [ $\mu\text{m}$ ]	908	978	1223	940	1866	1563
$SD_{\text{rel}}$ [%]	11,6	30,7	23,5	9,7	17,8	15,7

Bei der Auswertung mittels eines statistischen Tests müssen allerdings mehrere Sachverhalte berücksichtigt werden. Bei einem Test mit einer hohen Teststärke ist es

wahrscheinlicher, dass dieser die Vermutung (nicht normalverteilt) annimmt, falls diese dem wahren Wert entspricht. Folglich sind falsch negative Entscheidungen unwahrscheinlicher. Der Shapiro-Wilk-Test zeichnet sich durch eine hohe Teststärke aus und ist auch für kleine Stichprobenumfänge geeignet. Für die Entscheidung ob man die Vermutung annimmt oder verwirft wird häufig der p-Wert (Signifikanzwert) genutzt. Dieser Wert gibt in Bezug auf den durchgeführten Shapiro-Wilk-Tests an, wie wahrscheinlich bei Vorliegen einer Normalverteilung es ist ein solches Stichprobenergebnis zu erhalten. Wenn der p-Wert < dem Signifikanzniveau ( $\alpha = 0,05$ ) ist, wurde vom Vorliegen einer nicht normalverteilten Verteilung ausgegangen. Die p-Werte der durchgeführten Shapiro-Wilk-Tests sind Tabelle 10 auf Seite 60 zu entnehmen.

**Tabelle 8** Bildanalytische Ergebnisse der Pellets in Bezug auf das Aspectverhältnis, ermittelt mit der Methode OLYMPUS Stream®

Pellets AV	Propafenon HCl			Prednisolon		
	MCC	MCC/ Lactose	WMS/ wESD/IM	MCC	WMS/ wESD/IM	WMS/ wESD/IM/ GMS/HS15
	<b>Charge 1</b>					
MW	1,16	1,22	1,20	1,21	1,16	1,15
Min	1,04	1,02	1,02	1,02	1,01	1,01
Max	1,85	2,21	1,78	1,66	1,57	1,56
Q <sub>0,1</sub>	1,05	1,12	1,06	1,07	1,06	1,06
Q <sub>0,5</sub>	1,14	1,20	1,23	1,19	1,14	1,13
Q <sub>0,9</sub>	1,30	1,42	1,41	1,40	1,29	1,27
SD <sub>rel</sub> [%]	9,9	12,6	10,3	10,5	8,4	7,5
	<b>Charge 2</b>					
MW	1,17	1,21	1,22	1,25	1,19	1,16
Min	1,02	1,03	1,02	1,02	1,02	1,02
Max	1,81	1,79	1,80	1,66	1,81	1,48
Q <sub>0,1</sub>	1,00	1,16	1,14	1,08	1,07	1,06
Q <sub>0,5</sub>	1,10	1,21	1,21	1,23	1,16	1,15
Q <sub>0,9</sub>	1,30	1,42	1,41	1,44	1,36	1,28
SD <sub>rel</sub> [%]	10,5	11,9	11,7	11,1	10,8	7,6
	<b>Charge 3</b>					
MW	1,14	1,22	1,20	1,24	1,18	1,17
Min	1,02	1,01	1,03	1,02	1,02	1,02
Max	1,69	1,84	1,64	1,69	1,83	1,63
Q <sub>0,1</sub>	1,05	1,13	1,11	1,07	1,06	1,06
Q <sub>0,5</sub>	1,11	1,25	1,19	1,21	1,15	1,15
Q <sub>0,9</sub>	1,28	1,43	1,39	1,45	1,33	1,30
SD <sub>rel</sub> [%]	7,7	12,1	9,4	11,6	10,4	8,1

**Tabelle 9** Bildanalytische Ergebnisse der Pellets in Bezug auf die Rundheit (RT), ermittelt mit der Methode OLYMPUS Stream®

Pellets RT	Propafenon HCl			Prednisolon		
	MCC	MCC/ Lactose	WMS/ wESD/IM	MCC	WMS/ wESD/IM	WMS/ wESD/IM/ GMS/HS15
	<b>Charge 1</b>					
MW	0,91	0,92	0,89	0,91	0,89	0,90
Min	0,64	0,68	0,74	0,84	0,79	0,83
Max	0,99	0,95	0,93	0,96	0,94	0,93
Q <sub>0,1</sub>	0,89	0,88	0,86	0,88	0,87	0,89
Q <sub>0,5</sub>	0,93	0,92	0,94	0,92	0,90	0,91
Q <sub>0,9</sub>	0,95	0,94	0,95	0,94	0,92	0,92
SD <sub>rel</sub> [%]	4,4	5,9	4,4	2,4	2,3	1,5
	<b>Charge 2</b>					
MW	0,92	0,92	0,90	0,91	0,88	0,90
Min	0,80	0,75	0,74	0,79	0,72	0,82
Max	0,97	0,93	0,95	0,95	0,93	0,94
Q <sub>0,1</sub>	0,88	0,83	0,84	0,87	0,84	0,89
Q <sub>0,5</sub>	0,91	0,92	0,94	0,91	0,89	0,90
Q <sub>0,9</sub>	0,96	0,95	0,95	0,93	0,91	0,92
SD <sub>rel</sub> [%]	4,5	5,6	5,0	2,9	3,4	1,5
	<b>Charge 3</b>					
MW	0,91	0,93	0,89	0,91	0,88	0,90
Min	0,76	0,79	0,78	0,80	0,75	0,81
Max	0,97	0,97	0,96	0,97	0,93	0,94
Q <sub>0,1</sub>	0,91	0,83	0,84	0,87	0,84	0,88
Q <sub>0,5</sub>	0,93	0,90	0,91	0,92	0,89	0,91
Q <sub>0,9</sub>	0,95	0,94	0,93	0,94	0,91	0,92
SD <sub>rel</sub> [%]	2,2	5,9	3,3	2,9	3,1	1,7

**Tabelle 10** p-Werte der Verteilungen, welche mittels des Shapiro-Wilk-Tests auf nicht Normalverteilung der Partikelgröße ( $FD_{mittel}$  ermittelt mit der Methode OLYMPUS Stream®) getestet wurden

Pellets Charge	Propafenon HCl			Prednisolon		
	MCC	MCC/ Lactose	WMS/ wESD/IM	MCC	WMS/ wESD/IM	WMS/ wESD/IM/ GMS/HS15
	<b>p-Wert</b>					
1	0	0	0,010	< 0,001	< 0,001	0,147
2	0	0	0,023	< 0,001	0,032	0,069
3	0	0	0,009	< 0,001	0,034	0,052

Für den Fall, dass von einer Normalverteilung der Partikelgröße ausgegangen werden kann, wurden im Anschluss der F-Test und der t-Test durchgeführt. Falls diese Tests keinen signifikanten Unterschied ergaben, war statistisch nicht vom Vorliegen eines Unterschiedes hinsichtlich der Partikelgrößenverteilung auszugehen.

Bei den Chargen der Pelletformulierung Prednisolon WMS/wESD/IM/GMS/HS15 kann nach Durchführung des F-Tests ( $\alpha = 0,05$ ) hinsichtlich ihrer Varianzen kein Unterschied angenommen werden. Für zwei dieser Chargen kann nach Durchführung des t-Test ( $\alpha = 0,05$ ) hinsichtlich ihrer Mittelwerte ebenfalls kein Unterschied angenommen werden. Der statistische Unterschied der Mittelwerte der Charge 1 und Charge 2 zur Charge 3 ist signifikant. Aber nach Betrachtung der Werte für Mittelwert, Median (siehe Tabelle 6 auf Seite 57) und unter Berücksichtigung des potenziellen Einflusses in Realität, kann dieser Unterschied vernachlässigt werden.

Um die Partikelgrößenverteilung der Chargen der nicht normalverteilten Pelletformulierungen zu vergleichen, wurde ein nicht-parametrischer Test verwendet. Hierzu wurde der in der Partikelcharakterisierung häufig genutzte Kolmogorov-Smirnov-Test ( $\alpha = 0,01$ ) gewählt<sup>113,164,177,178</sup>. Der Kolmogorov-Smirnov-Test ist ein Test mit einer geringen Teststärke und für kleine Stichprobenumfänge geeignet. Bei einem Test mit einer geringen Teststärke ist es wahrscheinlicher, dass dieser nicht die Vermutung (unterschiedliche Verteilungen) annimmt falls diese dem wahren Wert entspricht. Folglich sind falsch negative Entscheidungen wahrscheinlicher. Für die Entscheidung ob man die Vermutung annimmt oder verwirft wird beim Kolmogorov-Smirnov-Test der D-Wert (Differenzwert) herangezogen. Wenn der D-Wert  $<$  dem Signifikanzniveau ( $\alpha = 0,01$ ), ist wurde vom Vorliegen von zwei unterschiedlichen Verteilungen ausgegangen. Die D-Werte sind Tabelle 11 auf Seite 62 zu entnehmen<sup>113,177</sup>.

Bei allen drei Chargen der Pelletformulierung Propafenon HCl MCC ist von einer unterschiedlichen Verteilung der Partikelgröße ( $FD_{\text{mittel}}$ ) in Bezug auf die Grundgesamtheit auszugehen. Für diese Pelletformulierung ist demzufolge nicht von einer Reproduzierbarkeit hinsichtlich Partikelgrößenverteilung ( $FD_{\text{mittel}}$ ) auszugehen. Für die beiden anderen MCC-haltigen Pelletformulierungen (Propafenon HCl MCC/Lactose und Prednisolon MCC) ist dieser Trend nicht zu

bestätigen, da hier für eine von drei Chargen eine unterschiedliche Grundgesamtheit angenommen werden kann. Ein möglicher Grund für die hinsichtlich ihrer Partikelgrößenverteilung verschiedenen Chargen der MCC-haltigen Pelletformulierungen ist die nicht optimierte Menge Wasser als Granulierflüssigkeit<sup>179,180</sup>. Bei den zwei WMS-haltigen Pelletformulierungen Propafenon HCl WMS/wESD/IM und Prednisolon WMS/wESD/IM konnten jeweils keine verschiedenen Partikelgrößenverteilungen der hergestellten Chargen angenommen werden.

**Tabelle 11** *D-Werte der Verteilungen, welche mittels des Kolmogorov-Smirnov-Tests auf unterschiedliche Partikelgrößen-Verteilung ( $FD_{mittel}$  ermittelt mit der Methode OLYMPUS Stream®) getestet wurden*

Pellets Charge	Propafenon HCl			Prednisolon		
	MCC	MCC/ Lactose	WMS/ wESD/IM	MCC	WMS/ wESD/IM	WMS/ wESD/IM/ GMS/HS15
	<b>D-Wert</b>					
1 mit 2	< 0,001	< 0,001	0,078	< 0,001	0,023	n.d.
1 mit 3	< 0,001	0,229	0,136	0,139	0,010	n.d.
2 mit 3	< 0,001	< 0,001	0,060	< 0,001	0,014	n.d.

Anhand der Ergebnisse der statistischen Tests (siehe Tabelle 10 auf Seite 60 und Tabelle 11 auf Seite 61) ist bis auf die Pelletformulierung Propafenon HCl MCC in Bezug auf die Partikelgrößenverteilung je Charge, von einer ausreichenden Reproduzierbarkeit auszugehen. Bei Aussagen, die aufgrund statistischer Tests getroffen werden, sind prinzipiell der nachzuweisende Effekt, dessen Bedeutung und die Qualität der Daten zu berücksichtigen. Die Reproduzierbarkeit der Partikelgrößenverteilung ist in diesem Fall primär aus zwei Gründen von Interesse. Bei einer hohen Variabilität der Partikelgröße ist von einer Beeinflussung der Wirkstoff-Freisetzung (z.B. kleine Partikel setzen schneller frei) und von Abweichungen bei Gleichförmigkeit des Gehaltes bzw. Masse einzeldosierter Arzneiformen auszugehen (z.B. Abfüllung in Hartkapseln). Ergebnisse zur Wirkstoff-Freisetzung werden im Absatz 4.7 ab Seite 76 diskutiert. Untersuchungen des Einflusses der Partikelgrößenverteilungen und deren Diversität auf maschinelle Abfüllung in

Hartkapseln oder Tablettierprozesse wurden nicht durchgeführt. Da diese Sachverhalte bei Eintreten direkt Einfluss auf die Qualität des Produktes haben, muss eine fehlende Reproduzierbarkeit hinsichtlich Partikelgröße als Risiko gewertet werden. Deshalb sind reproduzierbare Prozesse vorzuziehen. Weiterhin ist bei der Interpretation der statistischen Parameter und Ergebnisse zu berücksichtigen, dass an einer Charge 6 Stichproben genommen wurden (siehe Absatz 3.2.2.2 ab Seite 31). Eine Erhöhung des Stichprobenumfangs würde die Aussagekraft der statistischen Tests verstärken.

#### **4.5.3 Vergleich der Bildanalysemethoden OLYMPUS Stream® 1.6 mit Malvern Morphologi® G3 und tendenzielle Aussagen zu den Pelletformulierungen hinsichtlich Partikel-Größe und -Form**

Um die Ergebnisse der Bildanalyse zu erhärten, wurde eine automatisierte Bildanalyse (Malvern Morphologi® G3) durchgeführt. Die Daten wurden mit geeigneten statistischen Tests untersucht. Nähere Informationen zur Durchführung der Tests siehe Absatz 4.5.2 ab Seite 56. Mittels des Shapiro-Wilk-Tests wurde auf dem Signifikanzniveau  $\alpha = 0,05$  getestet, ob die Mischproben, welche für die Methode Morphologi® G3 verwendet wurden, in Bezug auf die Partikelgröße nicht normalverteilt sind. Bei jeder der Mischproben kann vom Vorliegen einer nicht normalverteilten Verteilung ausgegangen werden, auch bei der Pelletformulierung Prednisolon WMS/wESD/ IM/GMS/HS15. Im Unterschied dazu waren die einzelnen Chargen dieser Formulierung bei Ermittlung der Daten mit OLYMPUS Stream® normal verteilt (vgl. Kapitel 4.5.2 ab Seite 56). Die p-Werte sind in Tabelle 12 auf Seite 64 aufgeführt.

Um zu ermitteln, ob die durch beide Bildanalysemethoden erhobenen, Daten einer Grundgesamtheit entstammen, wurde mittels des nichtparametrischen Kolmogorov-Smirnov-Test ( $\alpha = 0,01$ ) auf nicht Vergleichbarkeit der Proben getestet<sup>113,164,177,178</sup>. Die D-Werte sind in Tabelle 13 auf Seite 64 aufgeführt. Alle getesteten Partikelgrößenverteilungen, welche durch die jeweiligen Bildanalyse Methoden ermittelt wurden, können als verschieden angenommen werden. Unter Berücksichtigung der Ergebnisse des Shapiro-Wilk-Tests und des Kolmogorov-Smirnov-Test für beide Bildanalysemethoden, ist davon auszugehen, dass

diese nicht zu vergleichbaren Ergebnissen führen. Als Grund für dieses Ergebnis wird eine unbeabsichtigte, durch den Anwender bedingte subjektive Beeinflussung bei der Bildanalyse vermutet. Diese ist bei der automatisierten Bildanalyse ausgeschlossen<sup>83</sup>. Des Weiteren wird das Ergebnis durch systematische Unterschiede, wie Probennahme, Bilderfassung, und unterschiedliche softwaregestützte Auswertungen beeinflusst<sup>81,89</sup>.

**Tabelle 12** *p*-Werte der Verteilungen, welche mittels des Shapiro-Wilk-Tests auf nicht Normalverteilung der Partikelgröße ( $FD_{mittel}$  ermittelt mit der Methode Morphologi<sup>®</sup> G3) getestet wurden

Pellets Charge	Propafenon HCl			Prednisolon		
	MCC	MCC/ Lactose	WMS/ wESD/IM	MCC	WMS/ wESD/IM	WMS/ wESD/IM/ GMS/HS15
	p-Wert					
1 bis 3 gepoolt	0	< 0,001	< 0,001	< 0,001	n.g.	0,003

**Tabelle 13** *D*-Werte der Verteilungen, welche mittels des Kolmogorov-Smirnov-Tests auf unterschiedliche Partikelgrößen-Verteilung ( $FD_{mittel}$ ) getestet wurden,  $FD_{mittel}$  ermittelt mit der Methode OLYMPUS Stream<sup>®</sup> (Daten gepoolt) oder der Methode Morphologi<sup>®</sup> G3

Pellets Methode	Propafenon HCl			Prednisolon		
	MCC	MCC/ Lactose	WMS/ wESD/IM	MCC	WMS/ wESD/IM	WMS/ wESD/IM/ GMS/HS15
	D-Wert					
G3 gepoolt mit Stream gepoolt	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	n.g.	< 0,001

Die folgenden Tabellen geben die statistischen Parameter der einzelnen Pelletformulierungen, welche mit zwei verschiedenen Bildanalysemethoden ermittelt wurden an. Die Daten wurden ausgewertet hinsichtlich des  $FD_{mittel}$  (Tabelle 14 auf Seite 65),  $d_p$  (Tabelle 15 auf Seite 65), des AV (Tabelle 16 auf Seite 66) sowie der RT (Tabelle 17 auf Seite 66) an.



**Tabelle 14** Bildanalytische Ergebnisse der Pellets in Bezug auf den *mittleren Feret Durchmesser* ( $FD_{\text{mittel}}$ ), ermittelt mit der Bildanalyse Software OLYMPUS Stream® 1.6 und Methode Morphologi® G3

Pellets $FD_{\text{mittel}}$	Propafenon HCl			Prednisolon		
	MCC	MCC/ Lactose	WMS/ wESD/IM	MCC	WMS/ wESD/IM	WMS/ wESD/IM/ GMS/HS15
<b>Bildanalyse Software OLYMPUS Stream® 1.6 gepoolt</b>						
MW [ $\mu\text{m}$ ]	772	744	942	891	1541	1376
Min [ $\mu\text{m}$ ]	372	348	325	509	739	551
Max [ $\mu\text{m}$ ]	1101	1302	1804	1327	2537	2012
$Q_{0,1}$ [ $\mu\text{m}$ ]	544	442	646	780	1158	1102
$Q_{0,5}$ [ $\mu\text{m}$ ]	814	772	928	886	1558	1373
$Q_{0,9}$ [ $\mu\text{m}$ ]	925	1033	1258	1007	1907	1644
$SD_{\text{rel}}$ [%]	18,4	30,4	25,0	10,9	18,6	15,5
<b>Morphologi® G3</b>						
MW [ $\mu\text{m}$ ]	820	863	1086	884	n.g.	1307
Min [ $\mu\text{m}$ ]	480	333	628	505	n.g.	586
Max [ $\mu\text{m}$ ]	1624	1400	1741	1219	n.g.	1903
$Q_{0,1}$ [ $\mu\text{m}$ ]	592	476	812	750	n.g.	990
$Q_{0,5}$ [ $\mu\text{m}$ ]	820	888	1051	879	n.g.	1319
$Q_{0,9}$ [ $\mu\text{m}$ ]	952	1149	1400	1040	n.g.	1561
$SD_{\text{rel}}$ [%]	13,6	24,3	18,6	11,1	n.g.	13,2

**Tabelle 15** Bildanalytische Ergebnisse der Pellets in Bezug auf den *Durchmesser projektionsflächengleicher Kreis* ( $d_p$ ), ermittelt mit der Bildanalyse Software OLYMPUS Stream® 1.6 und Methode Morphologi® G3

Pellets $d_p$	Propafenon HCl			Prednisolon		
	MCC	MCC/ Lactose	WMS/ wESD/IM	MCC	WMS/ wESD/IM	WMS/ wESD/IM/ GMS/HS15
<b>Bildanalyse Software OLYMPUS Stream® 1.6 gepoolt</b>						
MW [ $\mu\text{m}$ ]	753	720	911	865	1502	1350
Min [ $\mu\text{m}$ ]	356	334	312	496	727	514
Max [ $\mu\text{m}$ ]	1059	1211	1693	1297	2459	1971
$Q_{0,1}$ [ $\mu\text{m}$ ]	529	429	626	764	1125	1079
$Q_{0,5}$ [ $\mu\text{m}$ ]	796	753	904	864	1522	1345
$Q_{0,9}$ [ $\mu\text{m}$ ]	900	994	1207	970	1859	1616
$SD_{\text{rel}}$ [%]	18,4	29,9	24,6	10,4	18,7	15,6
<b>Morphologi® G3</b>						
MW [ $\mu\text{m}$ ]	743	766	978	801	n.g.	1217
Min [ $\mu\text{m}$ ]	345	312	564	476	n.g.	321
Max [ $\mu\text{m}$ ]	936	1134	1552	1157	n.g.	1845
$Q_{0,1}$ [ $\mu\text{m}$ ]	562	432	749	698	n.g.	924
$Q_{0,5}$ [ $\mu\text{m}$ ]	763	800	946	795	n.g.	1217
$Q_{0,9}$ [ $\mu\text{m}$ ]	833	960	1218	893	n.g.	1463
$SD_{\text{rel}}$ [%]	13,2	24,1	18,4	10,5	n.g.	18,0

**Tabelle 16** Bildanalytische Ergebnisse der Pellets in Bezug auf das Aspectverhältnis, ermittelt mit der Bildanalyse Software OLYMPUS Stream® 1.6. und Methode Morphologi® G3

Pellets AV	Propafenon HCl			Prednisolon		
	MCC	MCC/ Lactose	WMS/ wESD/IM	MCC	WMS/ wESD/IM	WMS/ wESD/IM/ GMS/HS15
	<b>Bildanalyse Software OLYMPUS Stream® 1.6 gepoolt</b>					
MW	1,16	1,22	1,21	1,23	1,18	1,16
Min	1,02	1,01	1,02	1,02	1,01	1,01
Max	1,85	2,21	1,80	1,69	1,83	1,63
Q <sub>0,1</sub>	1,05	1,14	1,13	1,07	1,06	1,06
Q <sub>0,5</sub>	1,11	1,22	1,21	1,21	1,15	1,15
Q <sub>0,9</sub>	1,29	1,42	1,41	1,43	1,33	1,28
SD <sub>rel</sub> [%]	9,7	12,2	10,6	11,2	10,1	7,8
	<b>Morphologi® G3</b>					
MW	1,12	1,23	1,20	1,20	n.g.	1,16
Min	1,00	1,00	1,00	1,00	n.g.	1,00
Max	2,00	1,92	1,85	1,92	n.g.	2,22
Q <sub>0,1</sub>	1,04	1,06	1,06	1,06	n.g.	1,05
Q <sub>0,5</sub>	1,12	1,20	1,19	1,19	n.g.	1,15
Q <sub>0,9</sub>	1,33	1,52	1,45	1,43	n.g.	1,30
SD <sub>rel</sub> [%]	9,7	12,7	11,4	10,8	n.g.	8,3

**Tabelle 17** Bildanalytische Ergebnisse der Pellets in Bezug auf die Rundheit (RT), ermittelt mit der Bildanalyse Software OLYMPUS Stream® 1.6 und Methode Morphologi® G3

Pellets RT	Propafenon HCl			Prednisolon		
	MCC	MCC/ Lactose	WMS/ wESD/IM	MCC	WMS/ wESD/IM	WMS/ wESD/IM/ GMS/HS15
	<b>Bildanalyse Software OLYMPUS Stream® 1.6 gepoolt</b>					
MW	0,91	0,92	0,89	0,91	0,88	0,90
Min	0,64	0,68	0,74	0,79	0,72	0,81
Max	0,99	0,97	0,96	0,97	0,94	0,94
Q <sub>0,1</sub>	0,90	0,85	0,84	0,87	0,85	0,89
Q <sub>0,5</sub>	0,93	0,92	0,93	0,92	0,89	0,91
Q <sub>0,9</sub>	0,96	0,95	0,94	0,94	0,91	0,92
SD <sub>rel</sub> [%]	4,1	5,8	4,3	2,7	3,1	1,6
	<b>Morphologi® G3</b>					
MW	0,95	0,93	0,92	0,90	n.g.	0,94
Min	0,73	0,74	0,78	0,76	n.g.	0,77
Max	0,98	1,00	0,98	1,00	n.g.	0,99
Q <sub>0,1</sub>	0,92	0,87	0,86	0,86	n.g.	0,91
Q <sub>0,5</sub>	0,95	0,94	0,93	0,91	n.g.	0,95
Q <sub>0,9</sub>	0,97	0,97	0,96	0,93	n.g.	0,97
SD <sub>rel</sub> [%]	2,5	4,7	4,6	3,2	n.g.	3,1

Bei dem Vergleich der Ergebnisse der beiden verschiedenen bildanalytischen Methoden hinsichtlich der statistischen Parameter der jeweiligen Pelletformulierungen, sind folgende Tendenzen feststellbar:

- Die Methode Morphologi<sup>®</sup> G3 bewertet in Bezug auf die Parameter Aspectverhältnis und Rundheit die Partikel als runder.
- Keine der beiden Bildanalysemethoden bewertet die Partikel tendenziell als größer oder weniger streuend.

Bei der Betrachtung der statistischen Parameter der Pelletformulierungen hinsichtlich formulierungs-bedingter Tendenzen kann man Folgendes feststellen:

- Die MCC-haltigen Pelletformulierungen führen zu kleineren Pellets als die WMS-haltigen Pelletformulierungen.
- Die WMS- und Prednisolon-haltigen Pelletformulierungen führen zu den größten Pellets.
- Die Pelletformulierungen Prednisolon WMS/wESD/IM und Prednisolon-WMS/wESD/IM/GMS/HS15 sind in Bezug auf die Partikelgröße außerhalb des für die Hartkapsel-Befüllung günstigen Größenbereichs.
- Die Pelletformulierung Propafenon HCl MCC und Prednisolon-WMS/wESD/IM/GMS/HS15 weisen das beste Aspectverhältnis auf.
- Unter Beachtung der Fachliteratur (AV von  $< 1,20$  für pharmazeutische Pellets<sup>26,50,70,91,158,159,170-172</sup>) weisen die Pelletformulierungen Propafenon HCl MCC und Prednisolon WMS/wESD/IM/GMS/HS15 eine ausreichende Ausrundung auf. Alle anderen Pelletformulierungen sind zumindest als grenzwertig zu betrachten.
- Der Formfaktor Rundheit zeigt, dass die Pelletformulierung Propafenon HCl MCC am besten ausgerundet ist. Dieser vermag aber nicht die anderen Pelletformulierungen untereinander klar zu differenzieren. Mit Werten von 0,89 bis 0,95, in Bezug auf das 0,5-Quantil, kann man alle Pelletformulierungen als ausreichend rund betrachten .

#### 4.5.4 Ergebnisse der Laserlichtbeugung

Als eine der schnellsten und am einfachsten durchzuführenden Messmethode wurde zur Partikelcharakterisierung der Pelletformulierungen auch die Laserlichtbeugung gewählt<sup>153</sup>. Insbesondere für die Pelletformulierungen Propafenon HCl MCC und Prednisolon WMS/wESD/IM/GMS/HS15, welche in der Bildanalyse die besten Formfaktoren aufzeigten, ist diese Methode besonders gut geeignet. Sollte die Probe allerdings sphärische und / oder stäbchenförmige Partikel (z.B. Pelletvorstufen) aufweisen, müssen die Ergebnisse mit besonderer Sorgfalt interpretiert werden<sup>81,89</sup>. Denn bei der Laserlichtbeugung handelt es sich um eine Methode, bei der die Partikel einer zufälligen Ausrichtung unterliegen. Deshalb können auch monodisperse, stäbchenförmige Proben Ergebnisse liefern, welche auf eine polydisperse Probe schließen lassen (siehe Abschnitt 2.4.1 ab Seite 17). In einem solchen Fall bietet sich ein Vergleich zu bildanalytischen Daten an.

**Tabelle 18** Ergebnisse der Laserlichtbeugung (ermittelt mit dem Mastersizer® 3000), angegeben sind die Partikelgröße mittels Sauter-Durchmesser, Broucker-Durchmesser, die Perzentile des volumengewichteten Durchmessers sowie die spezifische Oberfläche und die Gleichförmigkeit

Pellets Laser- Beugung	Propafenon HCl			Prednisolon		
	MCC	MCC/ Lactose	WMS/ wESD/IM	MCC	WMS/ wESD/IM	WMS/ wESD/IM/ GMS/HS15
D <sub>[3, 2]</sub> [µm]	732	774	955	799	1540	1420
D <sub>[4, 3]</sub> [µm]	754	827	1060	833	1730	1600
Dv10 [µm]	593	576	661	623	1040	957
Dv50 [µm]	741	803	998	812	1630	1490
Dv90 [µm]	940	1110	1560	1070	2590	2430
A <sub>spez</sub> [m <sup>2</sup> /kg]	8,20	7,75	6,28	7,51	3,88	4,23
Gleichförmigkeit	0,15	0,20	0,28	0,16	0,29	0,30

Auffällig ist, dass die Pelletformulierung Propafenon HCl MCC, welche die rundesten Partikel aufweist, in Bezug auf die Partikelgröße und im Vergleich zu beiden Bildanalysemethoden als kleiner bewertet wird. Die Pelletformulierung Prednisolon WMS/wESD/IM/GMS/HS15 wird anhand ihrer Formfaktoren (Bildanalyse) ebenfalls als ausreichend rund bewertet. Im Gegensatz zur Pelletformulierung

Propafenon HCl MCC wird sie in Bezug auf die Partikelgröße im Vergleich zu beiden Bildanalysemethoden als größer bewertet (Tabelle 18 auf Seite 68 im Vergleich mit Tabelle 14 und 15 auf Seite 65).

Dieses Ergebnis könnte darin begründet liegen, dass die Laserlichtbeugung eine volumengewichtete und die Bildanalyse eine anzahlgewichtete Methode sind und Volumen-Verteilungen größere Partikel stärker wichten (siehe Abschnitt 2.4.3 auf Seite 21 und Abbildung 2 auf Seite 22). Von statistischen Tests zum Vergleich der mit dem Mastersizer<sup>®</sup> 3000 ermittelten Volumenverteilungen (Laserlichtbeugung) mit den Masseverteilungen (Siebanalyse) oder Anzahl-Verteilungen (Bildanalyse) wurde abgesehen. Die Verschiedenheit der Werte, beziehungsweise statistischen Parametern, geht klar aus den tabellierten Werten und den graphischen Darstellungen der Partikelgrößenverteilungen der Pelletformulierungen hervor (im Abschnitt 4.5.5 ab Seite 71).

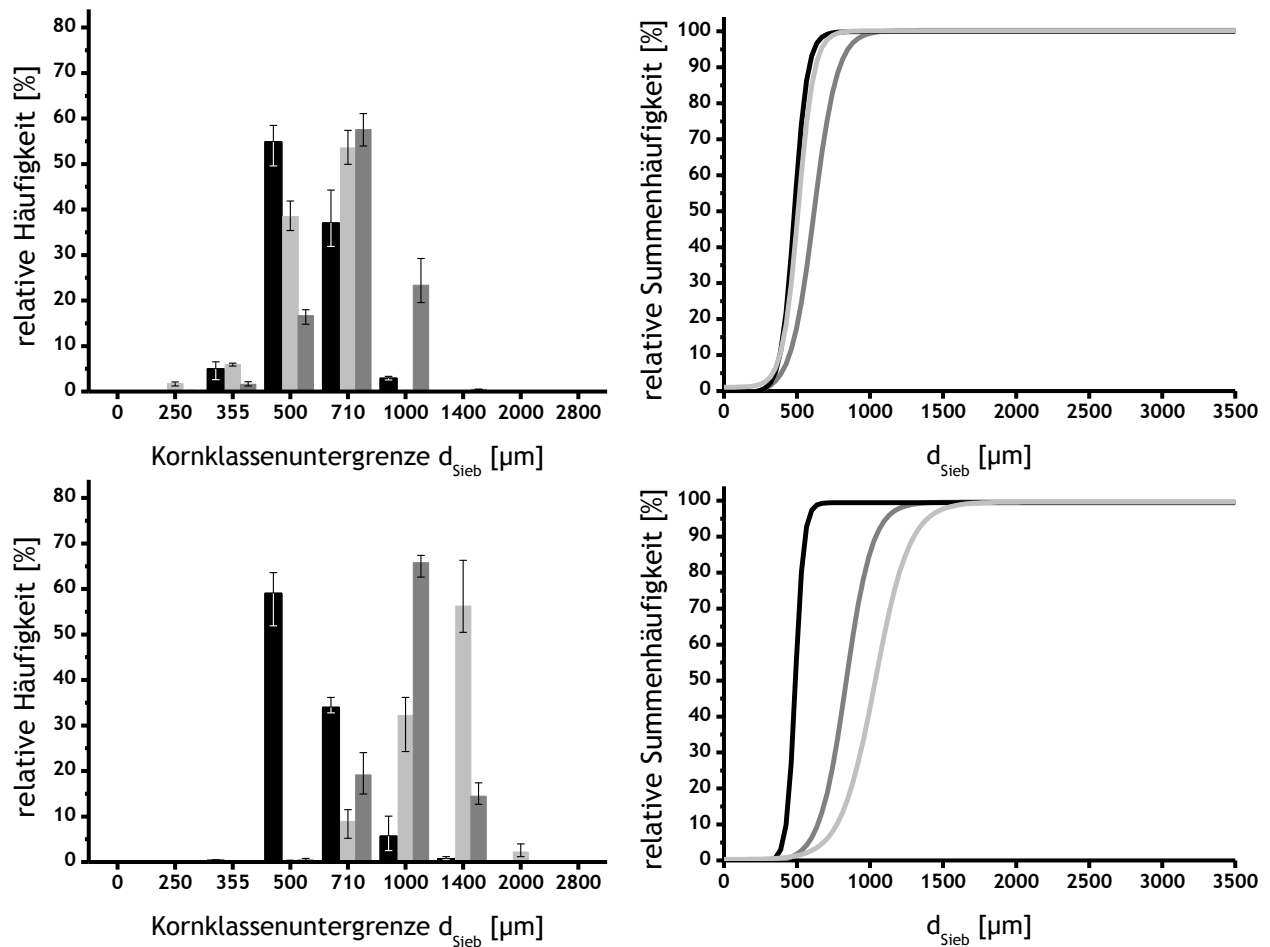
#### **4.5.5 Graphischer Vergleich der Partikelgrößenverteilungen mittels Siebanalyse, zwei Bildanalyse-methoden und Laserlichtbeugung**

In diesem Abschnitt werden die Partikelgrößenverteilungs-Daten graphisch dargestellt und bewertet. Die Ergebnisse der Siebanalyse, einer Masseverteilung, werden separat dargestellt (Abbildung 9 auf Seite 71). Bei der Siebanalyse basieren die Verteilungssummenkurven nicht auf den Rohdaten der Messungen sondern, im Gegensatz zu den anderen Methoden, auf einem sigmoidalen Boltzmann-Fit des prozentualen Anteils der Kornklassen. Die Siebanalyse wurde arzneibuchkonform durchgeführt und die jeweiligen Siebe wurden entsprechend ausgewählt<sup>88</sup>. Hieraus ergibt sich die Klasseneinteilung des Histogramms. Die Verwendung von Zwischensieben bei > 50 % der Gesamtmasse auf einem Sieb wurde auf Grund der Übersichtlichkeit und der Gewährleistung einer Vergleichbarkeit der Pelletformulierungen untereinander nicht graphisch berücksichtigt. Die Klasseneinteilung wurde auch für alle anderen Partikelgrößencharakterisierungs-Methoden verwendet. Die Siebanalyse ist die Methode, welche meist die kleinsten Partikelgrößen für die untersuchten Pelletformulierungen angibt. Dies kann allerdings nicht ausschließlich mit einer stärkeren Gewichtung der Partikelbreite bei dieser Methode erklärt werden<sup>88</sup>, denn der Effekt trifft auch für die Pelletformulierungen

Propafenon HCl MCC und Prednisolon WMS/wESD/IM/GMS/HS15 mit gut ausgerundeten Pellets zu. Abrieb und Partikelzerkleinerung von Einzelpartikeln oder Agglomeraten wurde nicht beobachtet. Die Klassenbreite hätte insbesondere bei den engverteilten Pelletformulierungen für die vergleichende Darstellung enger gewählt werden müssen, jedoch wurden methodenbedingt keine Siebanalysedaten hierzu erhoben. Die Verteilungssummenkurven eignen sich somit besser für eine vergleichende Betrachtung. Auch hier ergibt die Siebanalyse im Vergleich der Methoden untereinander die kleinsten Partikelgrößen.

Interessant ist vor allem der Vergleich der durch Laserlichtbeugung erhaltenen Daten mit denen der durch Bildanalyse-Verfahren (Abbildung 10 auf Seite 72 und Abbildung 11 auf Seite 73) und mittel Siebanalyse (Abbildung 9 auf Seite 71) ermittelten Daten. Bei den Pelletformulierungen mit kleineren Partikelgrößen (alle MCC-basierten) liegen die Ergebnisse der Laserlichtbeugung zwischen denen der Siebanalyse und Bildanalyse-Methoden. Im Gegensatz dazu ermittelt die Laserlichtbeugung bei den Pelletformulierungen mit großen Pellets die größten Partikelgrößen.

Die Bildanalyse-Methoden sind in der graphischen Darstellung hinsichtlich Partikelgrößen-Ergebnisse sehr ähnlich. Tendenziell bewertet die Methode Morphologi<sup>®</sup> G3 geringfügig größer als die Methode OLYMPUS Stream<sup>®</sup> 1,6. Zusätzlich zeigen die Verteilungssummenkurven der Bildanalyse-Methoden bei den Pelletformulierungen Propafenon HCl MCC und Propafenon HCl MCC/Lactose bimodale Verteilungen auf (Abbildung 10 auf Seite 72). Die bimodalen Verteilungen wurden weder bei der Auswertung der Siebanalyse noch bei der Laserlichtbeugung ermittelt. Im Falle der Siebanalyse ist es durch die breite Klassierung mittels der 355  $\mu\text{m}$  250  $\mu\text{m}$  und 500  $\mu\text{m}$  Siebe zu erklären. In Bezug auf die Laserlichtbeugung kommt der Effekt, dass kleinere Partikel nicht so stark wie die großen gewichtet werden zum Tragen. Die höhere Auflösung der Bildanalysemethoden ermöglicht es demzufolge, die vorhandenen aber nicht stark ausgeprägten bimodalen Verteilungen zu ermitteln (siehe Absatz 2.4.3. ab Seite 21). Zu beachten ist allerdings, dass die Auswertung der statistischen Parameter sowie die Histogramme der Bildanalyse-Methoden ebenfalls keine bimodalen Verteilungen erkennen ließen. Eine graphische Auswertung sollte somit zusätzlich zur Angabe der statistischen Parameter in Form einer Verteilungskurve oder Verteilungssummenkurve erfolgen.



**Abbildung 9 Siebanalytische Ergebnisse** zur Partikelgrößenverteilung dargestellt als: (links) Histogramm der prozentualen Anteile der Kornklassen und (rechts) Verteilungssummenkurve als sigmoidaler Boltzmann-Fit des prozentualen Anteils der Kornklassen; (oben) Propafenon HCl: ■ MCC, □ MCC/Lactose, ■ WMS/wESD/IM; (unten) Prednisolon: ■ MCC, □ WMS/wESD/IM, ■ WMS/wESD/IM/GMS/HS15; Fehlerbalken geben die minimale und maximale Abweichung vom arithmetischen Mittelwert an

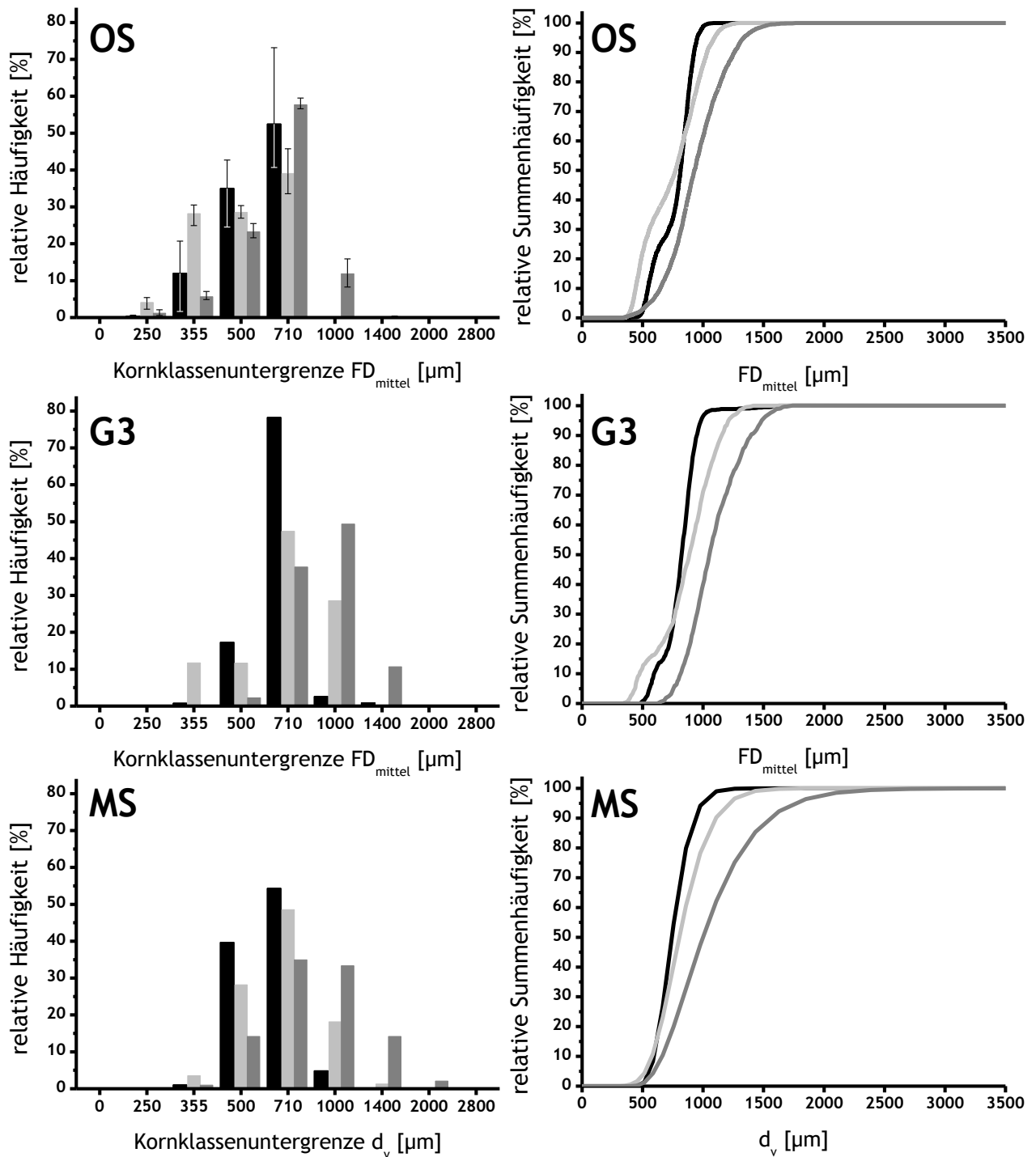


Abbildung 10 Ergebnisse zur Partikelgrößenverteilung ermittelt mit (OS) OLYMPUS Stream® 1.6, (G3) Morphologi® G3 und (MS) Mastersizer® 3000 dargestellt als: (links) Histogramm der prozentualen Anteile der Kornklassen und (rechts) Verteilungssummenkurve; Propafenon HCl: ■ MCC; ■ MCC/Lactose, ■ WMS/wESD/IM; Fehlerbalken geben die minimale und maximale Abweichung vom arithmetischen Mittelwert an



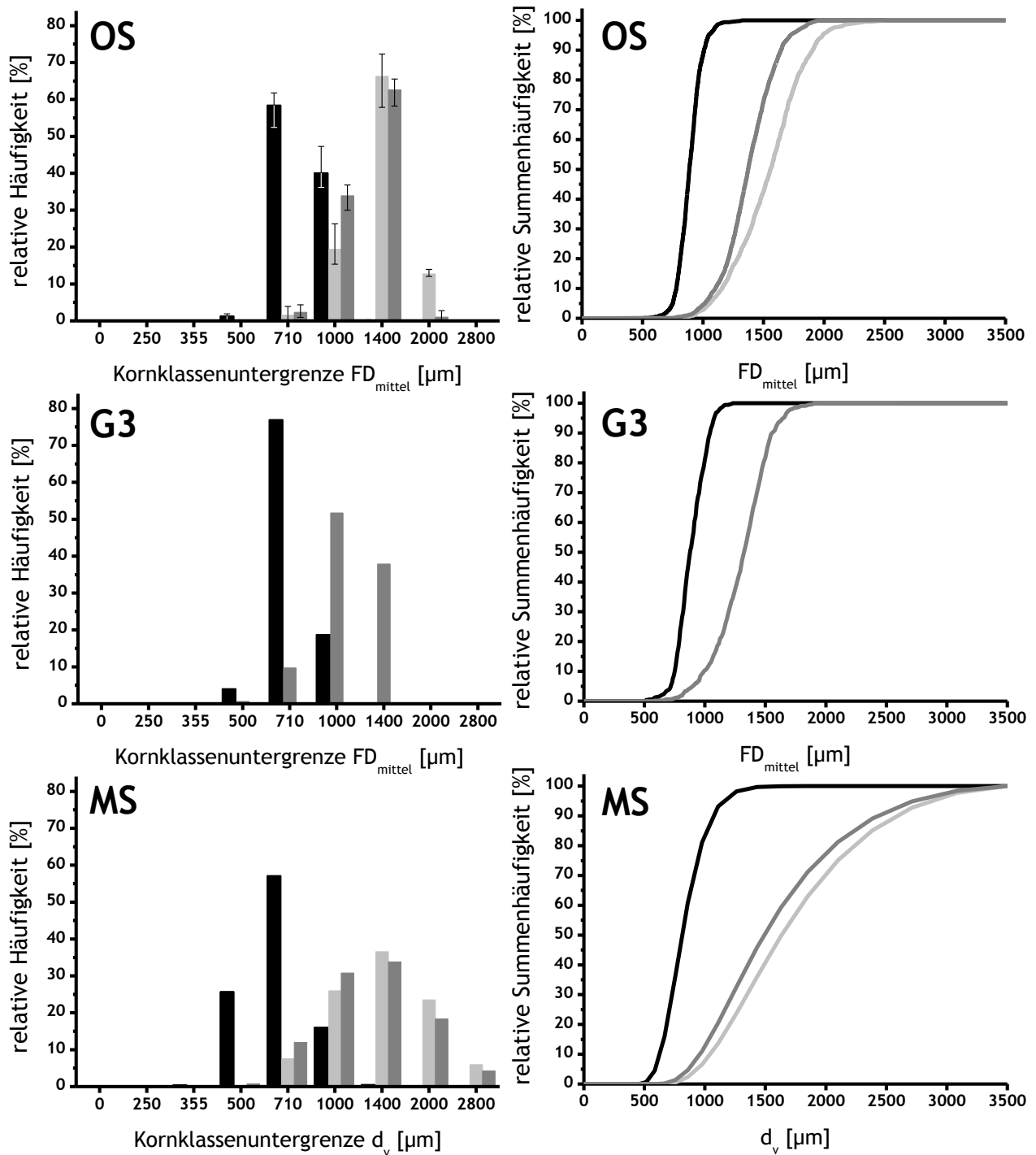


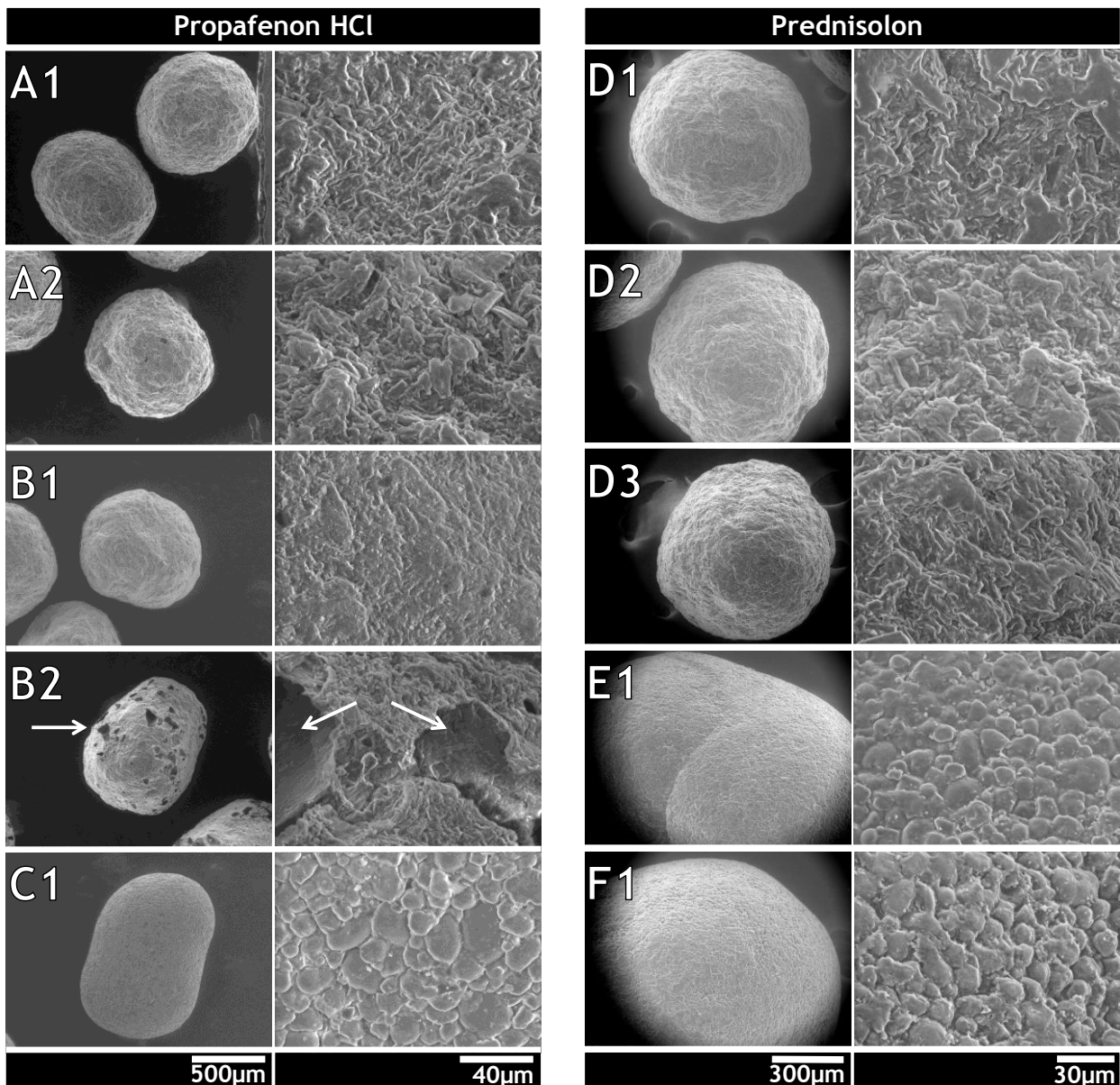
Abbildung 11 Ergebnisse zur Partikelgrößenverteilung ermittelt mit (OS) OLYMPUS Stream® 1.6, (G3) Morphologi® G3 und (MS) Mastersizer® 3000 dargestellt als: (links) Histogramm der prozentualen Anteile der Kornklassen und (rechts) Verteilungssummenkurve; Prednisolon: ■ MCC; ■ WMS/wESD/IM, ■ WMS/wESD/IM/GMS/HS15; Fehlerbalken geben die minimale und maximale Abweichung vom arithmetischen Mittelwert an

## 4.6 Untersuchungen der Oberflächenstruktur mittels atmosphärischer Rasterelektronenmikroskopie

Die Oberflächenstruktur der Pellets aus den unterschiedlichen Pelletformulierungen wurde mittels atmosphärischer Rasterelektronenmikroskopie (engl. Environmental scanning electron microscopy, ESEM) untersucht. Besonderes Augenmerk wurde dabei folgenden Punkten gewidmet:

- Rauigkeit der Oberfläche
- Ausbildung von Poren
- Existenz von Rissen
- Erkennbarkeit von Strukturen eingesetzter Hilfsstoffe.

Die ESEM-Untersuchungen wurden an allen Pelletformulierungen nach Herstellung durchgeführt. Für den Fall, dass die Pellets nicht während der Wirkstofffreisetzung-Untersuchungen zerfielen (alle MCC-haltigen) wurden an diesen danach ebenfalls ESEM-Untersuchungen durchgeführt. Da die Wirkstoffkonzentration beider Wirkstoffe in den Pelletformulierungen unterhalb von 4 % liegt und die Wirkstoffe schwer- bzw. sehr schwer löslich sind, ist es fraglich, ob diese sich während des Granulierens in relevanten Mengen gelöst haben. Daher ist nicht davon auszugehen, dass die Wirkstoffe selbst als Bindemittel fungiert haben. Auch ist nicht von einer Porenbildung auszugehen, welche durch gelösten Wirkstoff während der Freisetzung untersucht verursacht werden kann. Wenn man die rein Wirkstoff- und MCC-haltigen Pellets betrachtet (Abbildung 12 auf Seite 75; A und D) gibt es nur geringfügige Unterschiede der Oberflächenstruktur. Nach Kontakt mit der Prüfflüssigkeit kann man die Struktur der MCC besser erkennen. Aber eine Porenbildung oder eine wesentliche Auflockerung der Struktur sind nicht erkennbar. Dagegen sieht man im Falle der MCC/Lactose-basierten Pelletformulierung (Abbildung 12 auf Seite 75; B) vor Kontakt mit der Prüfflüssigkeit die glatteste Oberfläche und danach eine poröse Struktur. Dieser Umstand ist durch die teilweise Lösung des Füllstoffes Lactose während der Granulierung bedingt. Die teilweise Löslichkeit kann auch gut nachvollzogen werden, da vor Kontakt mit der



**Abbildung 12** ESEM-Bilder für (links) Propafenon HCl: (A1) MCC nach Herstellung, (A2) MCC nach 12 h Freisetzung in HCL pH 1,2, (B1) MCC/Lactose nach Herstellung, (B2) MCC/Lactose nach 12 h Freisetzung in HCL pH 1,2, (C1) WMS/wESD/IM nach Herstellung; (rechts) Prednisolon: (D1) MCC nach Herstellung, (D2) MCC nach 12 h Freisetzung in HCL pH 1,2, (D3) MCC nach 12 h Freisetzung in H<sub>2</sub>O<sub>ionisiert</sub>, (E1) WMS/wESD/IM nach Herstellung, (F1) WMS/wESD/IM/GMS/HS15 nach Herstellung

Prüfliquidität die MCC-Strukturen nur wesentlich schwächer im Vergleich zu den rein MCC-haltigen Pelletformulierungen erkennbar sind. Und nach Kontakt mit der Prüfliquidität noch zusätzlich zum Aufbrechen der glatten Oberflächenstruktur große Poren entstehen (in Abbildung 12 mit Pfeilen gekennzeichnet). Diese kann man der

während des Granulierens ungelösten Lactose zuschreiben. Bei den Stärke/Polyolhaltigen Formulierungen stehen nur Bilder vor Kontakt mit der Prüfflüssigkeit zur Verfügung, da diese im Gegensatz zu den MCC-haltigen Pelletformulierungen zerfallen. Bei diesen Bildern lässt sich eindeutig erkennen wie die Pellets aus den unlöslichen Stärkebestandteilen und den teilweise löslichen Bestandteilen der Stärke, den Polyol Isomalt und gegebenenfalls der GMS/HS15-Mischung zusammengesetzt sind (Abbildung 12 C, E und F). Diese Pellets sind im Gegensatz zu den MCC-haltigen nicht aus einer zusammenhängenden dreidimensionalen Struktur aufgebaut sondern aus Einzelstrukturen, welche durch gelöste und wieder getrocknete Bestandteile und durch die Einflüsse des FExSph zusammengehalten werden.

## 4.7 Bestimmung der Wirkstofffreisetzungen

Die aus unterschiedlichen Formulierungen hergestellten Pellets wurden mit *in vitro* Freisetzungsforschungen charakterisiert um zu untersuchen, ob diese sich für eine Freisetzung der gering dosierten schwer löslichen Modell-Wirkstoffe eignen. Für die Freisetzungsforschungen wurden verschiedene Prüfflüssigkeiten verwendet. Diese sollten insbesondere die *in vivo* sehr variablen Faktoren pH-Wert und Ionenstärke berücksichtigen. Eine von pH-Wert und / oder Ionenstärke abhängige Freisetzung wäre ein klarer Nachteil gegenüber üblichen MCC-basierten Pelletformulierungen. Das Freisetzungsverhalten der Stärke/Polyol-basierten Pelletformulierungen ist gekennzeichnet durch Lösungs- und Zerfallsprozesse. Bei diesen Prozessen ist aufgrund der eingesetzten Hilfsstoffe eine enzymatische Beteiligung nicht erforderlich. Auch ist davon auszugehen, dass spezielle Ernährung und der mikrobielle Status des Anwenders keinen wesentlichen Einfluss auf die Lösungs- und Zerfallsprozesse haben. Die Wirkstofffreisetzung aus den Stärke/Polyol-basierten Pellets ist somit analog derer von MCC-basierten Pellets unabhängig von Enzymen, spezieller Ernährung und mikrobiologischen Abbau. Deshalb wurde von einer Erweiterung der *in vitro* Prüfung hinsichtlich enzymatischen Abbaues, Simulation von spezieller Ernährung und Abbaues durch Mikroorganismen abgesehen. Um die Reproduzierbarkeit der Wirkstofffreisetzung aus den Pelletformulierungen zu untersuchen wurden von den drei produzierten Chargen jeder Formulierung jeweils

drei Freisetzungsprofile pro Freisetzungsmedium erstellt. Als Freisetzungsmedien wurden arzneibuchkonform Salzsäure Prüfflüssigkeit pH 1,2 und Phosphat-Pufferlösung pH 6,8 R 1 oder entionisiertes Wasser gewählt. Die Prüfflüssigkeit Phosphat-Pufferlösung pH 6,8 R 1 wurde aufgrund ihrer neunfach höheren Ionenstärke der Phosphat-Pufferlösung pH 6,8 vorgezogen (Tabelle 19) <sup>118</sup>.

**Tabelle 19** Parameter der Prüfflüssigkeiten, welche untereinander im Ph. Eur. monographiert sind, errechnet mit der Software CurTiPot<sup>®</sup> 3.6.1

Parameter	Salzsäure Prüfflüssigkeit pH 1,2	Phosphat- Pufferlösung pH 6,8	Phosphat- Pufferlösung pH 6,8 R 1
Ionenstärke [mol/l]	0,135	0,095	0,843
Puffercapazität [mol/l pH±1]	-	0,028	0,166

Die grafische Darstellung als kumulative Konzentrations-Zeit-Kurve beruht daher auf den arithmetischen Mittelwerten aus neun Messwerten der jeweiligen Pelletformulierung (Abbildung 13 auf Seite 78 und Abbildung 14 auf Seite 79). Die Schwankung um den Mittelwert ist in der Regel kleiner 1 % und in Anbetracht des Wägefehlers bei der Einwaagemasse der Pellets und der resultierenden Konzentration des Wirkstoffes in der Prüfflüssigkeit als methodenbedingt anzusehen. Aufgrund der geringen Streuung bei mindestens 9 Einzelmessungen aus insgesamt 3 verschiedenen Chargen sind alle untersuchten Pelletformulierungen in Bezug auf ihre Freisetzungskarakteristik und den Wirkstoffgehalt als reproduzierbar anzusehen.

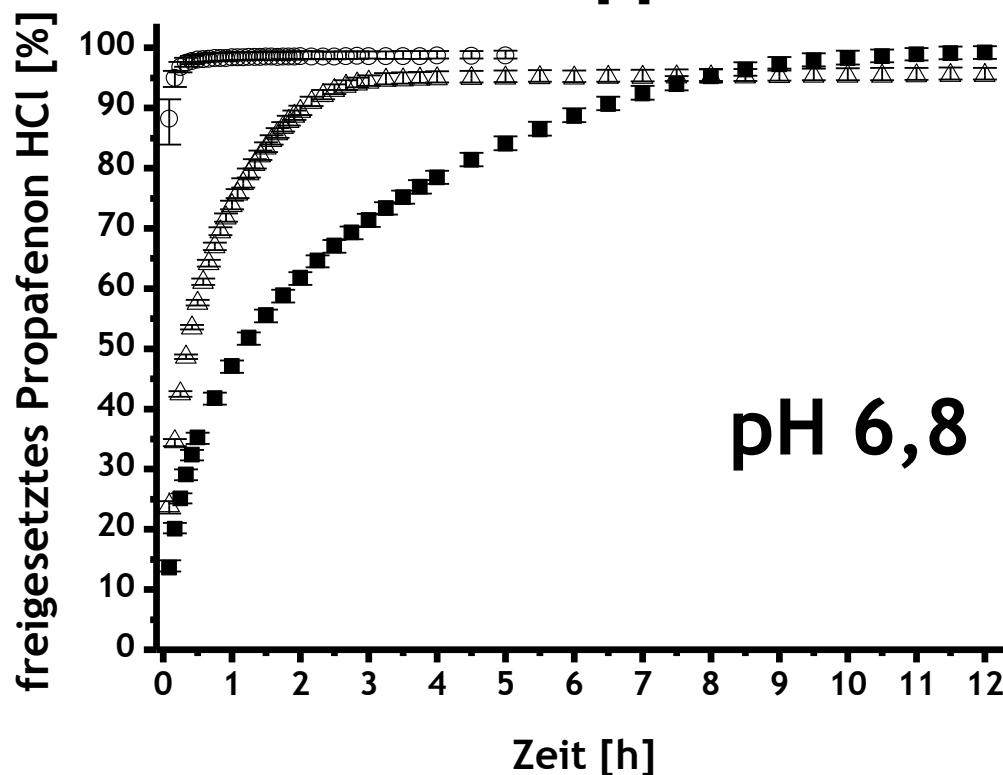
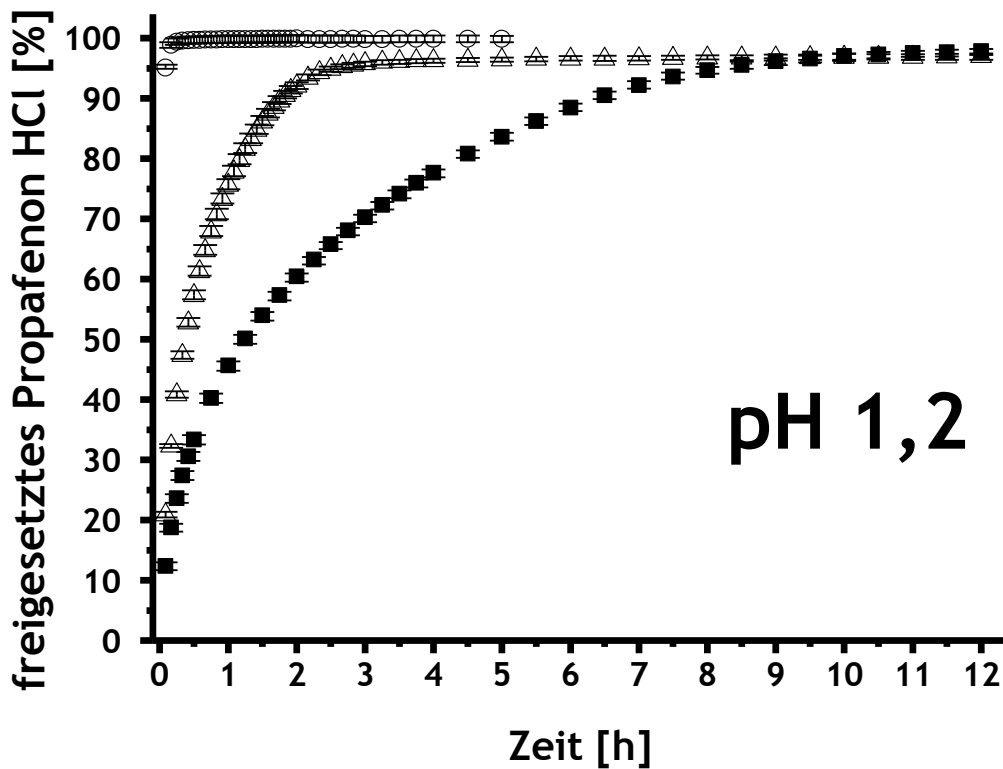


Abbildung 13 Kumulative Freisetzung von Propafenon HCl in HCl pH 1,2 und  $PO_4$ -Puffer pH 6,8 R 1; ■ MCC-Pellets; △ MCC/Lactose-Pellets; o WMS/wESD/IM-Pellets; die Fehlerbalken zeigen die minimale bzw. maximale Abweichung vom arithmetischen Mittelwert

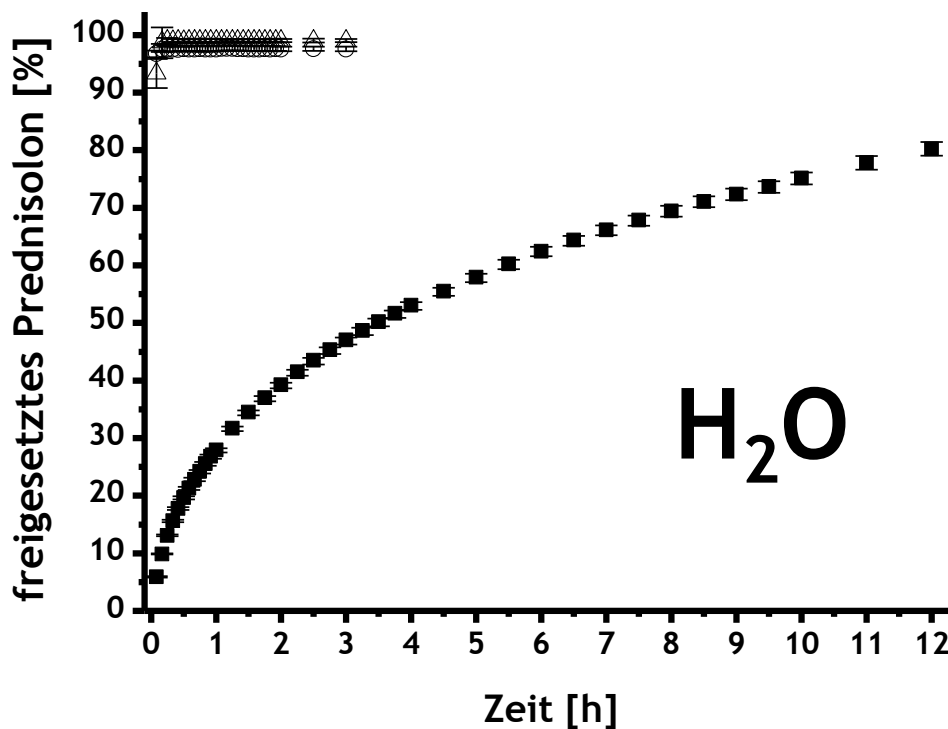
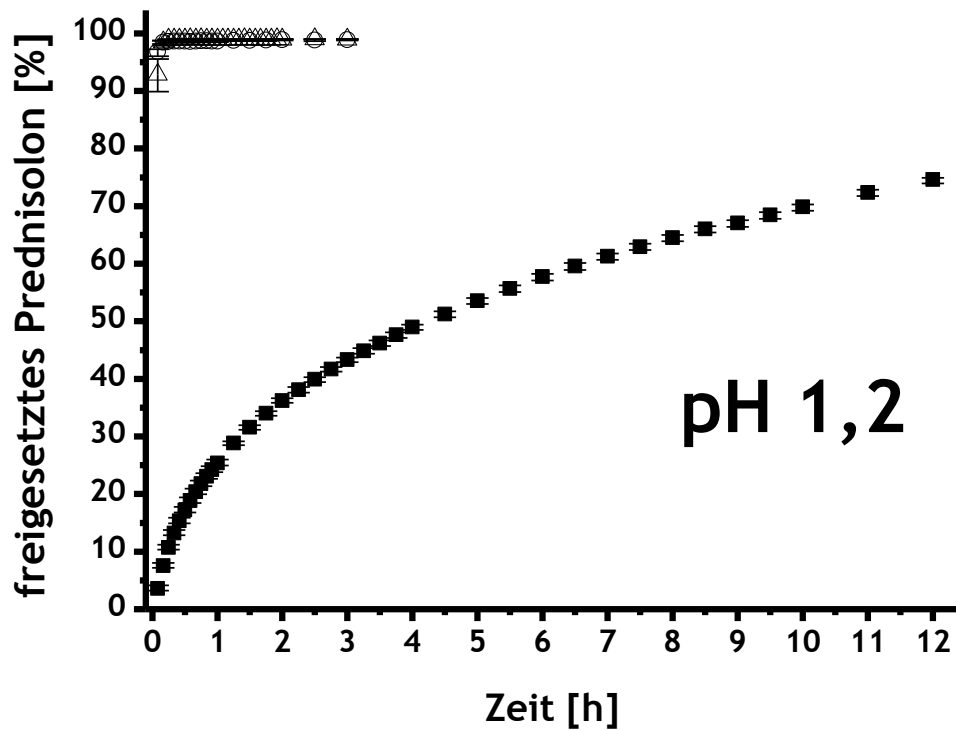


Abbildung 14 Kumulative Freisetzung von Prednisolon in HCl pH 1,2 und H<sub>2</sub>O entionisiert; ■ MCC-Pellets, Δ WMS/wESD/IM-Pellets, ○ WMS/wESD/IM/GMS/HS15-Pellets, die Fehlerbalken zeigen die minimale bzw. maximale Abweichung vom arithmetischen Mittelwert

Propafenon HCl und Prednisolon haben im pH-Bereich der Prüfflüssigkeiten (pH 1 bis pH 6,8) bzw. in Wasser eine gleichbleibende Löslichkeit<sup>140,141,151,152</sup>. Da in den unterschiedlichen Prüfflüssigkeiten keine Unterschiede in der Freisetzungskarakteristik aufgetreten sind, kann geschlussfolgert werden, dass der pH-Wert und die Ionenstärke keinen Einfluss auf die Freisetzung der Wirkstoffe aus den Pelletformulierungen haben. Es ist daher davon auszugehen, dass die untersuchten Pelletformulierungen robust gegenüber pH-Änderungen im physiologischen Bereich sind und auch die Ionenstärke des umgebenden Mediums zu vernachlässigen ist. Dies ist ein Vorteil gegenüber Formulierungen, welche diese Effekte aufzeigen<sup>22,181</sup>, da *in vivo* der pH-Wert und die Ionenstärke im Gastrointestinaltrakt sehr variabel sind<sup>182</sup>.

Die Daten der Freisetzungstudien zeigen klar, dass keine der MCC-haltigen Pelletformulierungen, den Anforderungen des Europäischen Arzneibuches an eine Darreichungsform mit unveränderter Wirkstofffreisetzung entspricht<sup>117</sup>. Eine Verzögerung in der Wirkstofffreisetzung ist bei den prednisolonhaltigen MCC-Pellets besonders stark ausgeprägt (Abbildung 14 auf Seite 79). Trotz unvollständiger Freisetzung wurden die Freisetzungstudien nach 12 h für die prednisolonhaltigen MCC-Pellets abgebrochen. Es ist davon auszugehen, dass *in vivo* die Pellets nach dieser Zeit vermutlich die für die Resorption maßgeblich verantwortlichen Dünndarmabschnitte des Verdauungstrakts verlassen haben<sup>9,10</sup> und so nicht der gesamte Teil der Prednisolondosis (hier als Modell-Wirkstoff) resorbiert worden wäre. Demgegenüber zeigten alle Stärke/Polyol-basierten Pelletformulierungen eine Freisetzung von mehr als 85 % des Wirkstoffes innerhalb der ersten 15 min (Abbildung 13 auf Seite 78 und Abbildung 14 auf Seite 79) und entsprechen somit den Anforderungen der europäischen Arzneimittel-Agentur (Guideline on the Investigation of Bioequivalence) an eine einzeldosierte feste Darreichungsform mit sehr schneller Freisetzung<sup>145</sup>.



Zum direkten Vergleich von Freisetzungskurven, welche eine unterschiedliche Freisetzungskinetik aufweisen, sind Parameter wie  $c_{\max}$ ,  $t_{\max}$  und  $t_{1/2}$  nicht als alleinige Vergleichsparameter geeignet. Diese Parameter berücksichtigen die zugrundeliegenden Freisetzungskinetiken nur unzureichend. Häufig werden für feste Arzneiformen folgende Freisetzungskinetiken beschrieben <sup>183</sup>:

- Kinetik erster Ordnung
- Korsmeyer-Peppas-Kinetik
  - Kinetik nullter Ordnung
  - Higuchi-Kinetik
- Hixon-Crowell-Kinetik
- Weibull-Kinetik
- logistische Kinetik

Kumulative Konzentrations-Zeit-Kurven kann man als eine kumulative statistische Verteilung auffassen. Unter diesem Gesichtspunkt ergibt sich die Möglichkeit die Momentanalyse als eine von der Freisetzungskinetik unabhängige Methode zu nutzen <sup>124,125</sup>. Parameter der Momentanalyse wie das erste statistische Moment, welches dem arithmetischen Mittel der kumulativen *in vitro* Konzentrations-Zeit-Kurve entspricht, sind abhängig vom Konzentrations-Zeit-Profil jedoch unabhängig von der zugrundeliegenden Freisetzungskinetik. Das arithmetische Mittel der kumulativen *in vitro* Konzentrations-Zeit-Kurve wird als mittlere *in vitro* Auflösungszeit (engl.: mean *in vitro* dissolution time,  $MDT_{in\ vitro}$ ) bezeichnet. Der Vergleich der  $MDT_{in\ vitro}$  Daten der Pelletformulierungen (Tabelle 20 auf Seite 82) zeigt deutlich eine extrem verlängerte Wirkstofffreisetzung bei den MCC-Pellets für beide Wirkstoffe.

Auch der Zusatz von 34,4 % Lactose (MCC/Lactose-Pellets) bewirkt bei den propafenonhaltigen Pellets nur eine Halbierung der  $MDT_{in\ vitro}$  im Vergleich zu den rein MCC-haltigen. Die  $MDT_{in\ vitro}$  der MCC-Pellets und MCC/Lactose-Pellets ist um ein vielfaches größer, als bei den Stärke/Polyol-basierten Pellets. Die Lactose fungiert in der Pelletformulierung MCC/Lactose in Bezug auf die Wirkstofffreisetzung als Porenbildner und begünstigt die Diffusion des Propafenon HCl in die Prüf Flüssigkeit. Die ESEM-Untersuchungen bestätigen diesen Sachverhalt, bei den MCC/Lactose-Pellets sind größer Poren zu erkennen (Abbildung 12 auf Seite 75). Ein minimales Eindringen

der Freisetzungsmedien in die MCC-Pellets erklärt die zwar stark retadierte aber vollständige Freisetzung des Propafenon HCl.

**Tabelle 20** Berechnete  $MDT_{in vitro}$ -Werte der Pelletformulierungen

Pellets pH	Propafenon HCl			Prednisolon		
	MCC	MCC/ Lactose	WMS/ wESD/IM	MCC	WMS/ wESD/IM	WMS/ wESD/IM/ GMS/HS15
	$MDT_{in vitro}$ [min]					
1,2	142	59	3	> 335	4	4
6,8	138	70	8	n.g.	n.g.	n.g.
6,0 bis 7,0	n.g.	n.g.	n.g.	> 305	5	4

Beim Prednisolon ist anzunehmen, dass der hydrophobere Charakter des Wirkstoffs oder die Adsorptionseffekte von Prednisolon an MCC<sup>32</sup> die Freisetzung erheblich verlangsamen und auch ein Teil des Wirkstoffs in den Pellets verbleibt. In Summe führt dies zu großen  $MDT_{in vitro}$  Werten. Die mangelhafte Prednisolonfreisetzung wäre gemäß Ph. Eur. auch nicht für Darreichungsformen mit verlängerter oder verzögerter Wirkstofffreisetzung akzeptabel. Demgegenüber weisen alle Stärke/Polyol-basierten Pelletformulierungen  $MDT_{in vitro}$  Werte kleiner 10 min auf. Durch den Zerfall der Stärke/Polyol-basierten Pelletformulierung ist eine Dispersion des Wirkstoffes in der Prüflüssigkeit und eine schnelle Auflösung gewährleistet. Weiterhin ist festzustellen, dass der Zusatz von jeweils 6,5 Teilen Macrogol-15-Hydroxystearat (HLB≈15) und Glycerolmonostearat (HLB≈3) den Zerfall der Stärke/Polyol-basierten Pelletformulierung nicht verzögert. Eine Verbesserung der Lösungsgeschwindigkeit für Prednisolon durch die grenzflächenaktiven Substanzen Macrogol-15-Hydroxystearat und Glycerolmonostearat kann bedingt durch die Frequenz der Konzentrationsbestimmung und die schnelle vollständige Lösung des Prednisolons während der Freisetzungsuntersuchungen nicht bestätigt werden.

Zusammenfassend zeigen die Freisetzungsuntersuchungen eine deutliche Überlegenheit der Stärke/Polyol-basierten Pelletformulierungen gegenüber den MCC-basierten Pelletformulierungen in Bezug auf Geschwindigkeit und Ausmaß der Wirkstofffreisetzung. Zudem zeigte sich die Freisetzung als unabhängig vom pH-Wert

und der Ionenstärke des Freisetzungsmediums. Die entwickelten Stärke/Polyol-basierten Pelletformulierungen stellen für schwer lösliche und gering dosierte Wirkstoffe eine attraktive und sinnvolle Alternative zu den standardmäßig verwendeten MCC-basierten Formulierungen dar.

## 5 Zusammenfassung und Ausblick

Im Rahmen dieser Arbeit wurden Stärke/Polyol-basierte Pelletformulierungen entwickelt, welche als Alternative zu den heute standardmäßig verwendeten MCC-haltigen Pelletformulierungen verwendet werden können.

Die Prozessierbarkeit der Stärke/Polyol-basierten Pelletformulierung erwies sich als geringfügig schlechter als die Prozessierbarkeit der MCC-basierten Pelletformulierungen. Dies kann aus den Partikelform-Parametern Rundheit und Aspectverhältnis abgeleitet werden. Hinsichtlich der Partikelgrößen-Verteilung zeigten die Stärke/Polyol-basierten Pelletformulierungen auch breitere Verteilungen. Aber im Gegensatz zu den MCC-basierten konnten keine bimodalen Verteilungen beobachtet werden, welche es zu vermeiden gilt. Die Stärke/Polyol-basierten Pelletformulierungen sind sensitiver in Bezug auf die verwendete Menge Granulierflüssigkeit, welche auch um ca. zwei Drittel geringer war als bei den MCC-basierten Pellets. Die Reduzierung der relativen Menge an Granulierflüssigkeit führt meist auch zu verkürzten Trocknungszeiten und / oder Energieaufwand. Dieser Fakt ist auch von ökonomischem Interesse, da somit Betriebszeit der Anlage und / oder Energiekosten reduziert werden können. Das Herstellverfahren sowie die Qualität der Pellets entsprechen aber zweifelsfrei den üblichen pharmazeutischen Anforderungen, was anhand der Daten von zugelassenen Fertigarzneimitteln demonstriert werden konnte.

In Bezug auf die verwendeten Partikelgrößen- und Partikelform-Messverfahren lassen sich folgende Schlussfolgerungen treffen:

- Die Laserlichtbeugung eignet sich für stabile und bereits charakterisierte Prozesse. Für Prozesse, bei denen Grenzwerte berücksichtigt werden sollen oder deren Stabilität untersucht werden soll, ist die Bildanalyse informativer.
- Bildanalyse-Methoden zeichnen sich durch eine höhere Auflösung aus, weiterhin werden die kleineren Partikel stärker gewichtet. Bei den hergestellten Pelletformulierungen konnten ausschließlich die Bildanalyse-Methoden bimodale Verteilungen bei den Pelletformulierungen Propafenon HCl MCC und Propafenon HCl MCC/Lactose ermitteln. Diese Information ist von Interesse, da eine bimodale Partikelgrößen-Verteilung als Hinweis auf eine Notwendigkeit der Prozessoptimierung gewertet werden kann.
- Ebenfalls vorteilhaft ist, dass die Bildanalyse-Methoden als einzige Methoden die Partikelform einer großen Anzahl von Partikeln ermitteln. Der enorme Aufwand der Bildanalyse-Verfahren, welcher bei der automatisierten Bildanalyse schon gemindert ist, darf jedoch nicht vernachlässigt werden.
- Zur Partikelgrößenbestimmung wurde auch die Siebanalyse herangezogen. Bei diesem Verfahren sind die stärkere Wichtung der Breite von nicht sphärischen Partikel, die geringe Auflösung und die Probenmenge nachteilig.
- Zur Charakterisierung einer Pelletformulierung ist die Kombination von Methoden der Laserlichtbeugung und der Bildanalyse vorteilhaft und ausreichend.

Den geringfügigen Nachteilen hinsichtlich der Prozessierbarkeit stand ein überragendes *in vitro* Freisetzungsverhalten der Stärke/Polyol-basierten Pellets im Vergleich zu den MCC-basierten Pellets gegenüber. Es konnte anhand der Modellwirkstoffe Propafenon HCl und Prednisolon gezeigt werden, dass die entwickelten Stärke/Polyol-basierten Pelletformulierungen insbesondere für die Freisetzung von schwer löslichen und gering dosierten Wirkstoffen geeignet sind. Die Freisetzung aus diesen Pelletformulierungen war im physiologischen Bereich unabhängig von pH-Werten und Ionenstärken. Weiterhin erfordert die Freisetzung keine enzymatische oder mikrobielle Aktivität. Ebenfalls ist nicht von Einflüssen spezieller Ernährung, wie zum Beispiel fettarm oder fettreich auszugehen. Die

Unabhängigkeit von pH-Wert und Salzkonzentration in den zu erwartenden physiologischen Grenzen wurde durch entsprechende *in vitro* Tests nachgewiesen. Ausgehend vom molekularen Aufbau der verwendeten Hilfsstoffe wurde eine Autonomie in Bezug auf das Freisetzungsverhalten gegenüber spezieller Ernährung und enzymatischen oder mikrobiellen Abbau abgeleitet. Gerade ein enzymatischer oder mikrobieller Abbau kann zum Beispiel durch die Einnahme von Arzneimitteln (Enzyminhibitoren oder Antibiotika) beeinflusst werden. Zusammenfassend ist deshalb von einer Robustheit der Pelletfreisetzung gegenüber intra- oder interindividuellen Unterschieden der Anwender auszugehen.

Weiterhin sind die entwickelten Formulierungen aufgrund der verwendeten Hilfsstoffe auch für Patientenpopulationen mit besonderen Merkmalen, wie Diabetiker oder lactose- bzw. sorbitolintolerante Patienten, geeignet.

Die verwendeten Hilfsstoffe sind alle arzneibuchmonographiert und in der Lebensmittelindustrie sowie der pharmazeutischen Industrie seit Jahrzehnten bekannt und genutzt. Ihre Eigenschaften sind daher gut charakterisiert und ein Einsatz in pharmazeutischen Zubereitungen ist als risikofrei einzuschätzen.

Der Einfluss auf das Freisetzungsverhalten von oberflächenaktiven Substanzen oder hydrophoben Substanzen als zusätzlicher Bestandteil der Stärke/Polyol-basierten Pelletformulierungen wurde ebenfalls untersucht. Hintergrund hierfür ist die häufige Notwendigkeit dieser Substanzen zur Löslichkeitsverbesserung von sogenannten Backstein-Wirkstoffen. Der Zusatz von je 6,5 % Glycerolmonostearat und Macrogol-15-Hydroxystearat, welche den Einsatz von grenzflächenaktiven Substanzen zur Löslichkeitsverbesserung simulieren, wurde durch die Stärke/Polyol-basierte Pelletformulierung ohne Änderung des Freisetzungsverhaltens toleriert.

Auf der Basis der vielversprechenden Ergebnisse sind weitere Untersuchungen mit anderen Wirkstoffen durchzuführen. Weiterhin ist die Verwendbarkeit der Pellets bei Überzugsverfahren mit wässrigen Dispersionen oder Lösungen zu testen. Die Prozessierbarkeit der Stärke/Polyol-basierten Pellets kann aufgrund potenzieller Lösungs- oder Zerfallsprozesse bei Kontakt mit Wasser problematisch sein. Die Bedeutung der entwickelten Stärke/Polyol-basierten Pelletformulierung würde sich in Kombination mit „wässrigen“ Überzugsverfahren enorm erweitern. Die Option des

Verzichtet von organischen Lösungsmitteln bei Überzugsverfahren bedeutet gleichzeitig den Verzicht auf einen komplexen und kostenintensiven Prozess. Das Aufbringen von „wässrigen“ Überzügen zählt zu den Standardprozessen und ermöglicht neben einer universelleren Einsetzbarkeit der Pelletformulierungen technologischen Fortschritt.

Unabhängig von der Art des Überzugsverfahrens ist insbesondere bei magensaftresistenten Überzügen eine bessere Eignung der Stärke/Polyol-basierten Pelletformulierung wahrscheinlich. Magensaftresistente Überzüge sind pH-abhängig löslich, dieser Lösungsvorgang bedarf nach Erreichen des jeweiligen pH-Wertes im Gastrointestinaltrakt (meist  $> \text{pH } 5,5$ ) einer gewissen Zeit. Die entwickelte Stärke/Polyol-basierte Pelletformulierung würde mit einer schnelleren und vollständigeren Freisetzung des Wirkstoffs einer herkömmlichen MCC-basierten Formulierung überlegen sein, indem sie den zur Resorption des Wirkstoffs verfügbaren Zeitraum verlängert. Dies könnte bei säureinstabilen, schlecht permeablen Arzneistoffen durchaus von biopharmazeutischer Relevanz sein.

Bei der Verwendung von Wasser als Granulierflüssigkeit oder als Bestandteil einer Überzugs-Dispersion oder -Lösung, müssen immer potenzielle chemische oder physikalische Interaktionen berücksichtigt werden. Zusätzlich sollten auch weiterführende Stabilitätsuntersuchungen durchgeführt werden, um Inkompatibilitäten, Freisetzung-Minderungen oder Zerfalls-Minderungen über einen Zeitraum von mindestens drei bis fünf Jahre abschätzen zu können.

Hinsichtlich des *in vivo* Verhaltens wurde definiert, dass die Pellets keinen Einfluss auf die gastrointestinale Verweilzeit aufweisen dürfen. Ebenso wurde ein robustes Freisetzungsverhalten hinsichtlich intra- und inter-individuellen Unterschieden gefordert. Es wurde auch diskutiert, dass übliche pharmazeutische Hilfsstoffe (z.B. Lactose, Sorbitol & HPMC) im Gegensatz zur Stärke/Polyol-basierten Pelletformulierung dies nicht umfassend aufweisen. Es ist demzufolge von Interesse, ob die Verwendung von Stärke/Polyol-basierten Pellets positive Effekte zum Beispiel im Rahmen einer Arzneimitteltherapie (*in vivo*) bedingen.

## 6 Anhang

### 6.1 Literaturverzeichnis

- 1 Ghebre-Selassie I. Pharmaceutical Pelletization Technology. Drugs and the pharmaceutical sciences 37<sup>th</sup> ed. New York: Marcel Dekker Inc.; 1989. ISBN: 0-8247-8085-X.
- 2 Gröbel CA. Dissertation: Herstellung von Pellets durch Extrusion und Sphäronisation - Systematische Rezepturenentwicklung als Grundlage für ein wissenschaftliches System. HeiDOK Universitätsbibliothek Heidelberg 2004: pp 1-164. Link: [http://archiv.ub.uni-heidelberg.de/volltextserver/4929/1/Dissertation\\_Endversion.pdf](http://archiv.ub.uni-heidelberg.de/volltextserver/4929/1/Dissertation_Endversion.pdf).
- 3 Vervaet C, Baert L and Remon JP. Extrusion-Sphäronisation - A Literature-Review. International Journal of Pharmaceutics 1995; 116(2): pp 131-146.
- 4 Bodmeier R. Tableting of Coated Pellets. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 1997; 43(1): pp 1-8.
- 5 Godek E. Comparing Drug Layering and Direct Pelletization Processes. Pharmaceutical Technology 2014; 38(3): pp 72-79.
- 6 Phale MD and Gothoskar AV. Multiunit Particulate Systems: A Current Drug-Delivery Technology. Pharmaceutical Technology 2011; 35(7): pp 60-66.
- 7 Dukic-Ott A, Thommes M, Remon JP, Kleinebudde P and Vervaet C. Production of Pellets via Extrusion-Sphäronisation without the Incorporation of Microcrystalline Cellulose: A Critical Review. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 2009; 71(1): pp 38-46.
- 8 Bornhöft M. Dissertation: k-Carrageenan: Ein neuer Pelletierhilfsstoff zur Feuchtexttrusion/Sphäronisation. Hochschulschriften der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg 2005: pp 1-175. Link: <http://sundoc.bibliothek.uni-halle.de/diss-online/05/05H045/t1.pdf>.
- 9 Weitschies W. Eine Reise durch den Verdauungstrakt. Pharmazeutische Zeitung 2001; 14: pp 41-46. Link: <http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=22572>.
- 10 Davis SS, Hardy JG and Fara JW. Transit of Pharmaceutical Dosage Forms Through the Small-Intestine. Gut 1986; 27(8): pp 886-892.

- 11 Nicolaus M. Dissertation: Regulation der gastroduodenalen Motilität und Perzeption durch endogenes Stickstoffmonoxid (NO) beim Menschen: Wirkungen und cholinerge Interaktion. Medizinische Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität zu München, Elektronische Dissertationen der LMU München 2003: pp 1-121. Link: [http://edoc.ub.uni-muenchen.de/1939/1/Nicolaus\\_Mathias.pdf](http://edoc.ub.uni-muenchen.de/1939/1/Nicolaus_Mathias.pdf).
- 12 Genton P. Progress in Pharmaceutical Development Presentation with Improved Pharmacokinetics: A New Formulation for Valproate. *Acta Neurologica Scandinavica* 2005; 112: pp 26-32.
- 13 Glatt GmbH. Internet Auftritt: Verfahrenstechniken zur Pelletierung am 28.09.2014. Link: <http://www.glatt.com/de/verfahren/pelletierung/>.
- 14 Pauli A. Dissertation: Herstellung von Retardmatrixpellets durch Schmelzagglomeration in der Wirbelschicht. docserv Universitäts- und Landesbibliothek Heinrich Heine Universität Düsseldorf 2005: pp 1-201. Link: <http://docserv.uni-duesseldorf.de/servlets/DerivateServlet/Derivate-3168/1168.pdf>.
- 15 Directorate for the Quality of Medicines and Health Care of the Council of Europe. Granules. In: *European Pharmacopoeia 7.0 ed.* 2011. pp 713-718. ISBN: 978-3-7692-5379-5.
- 16 Liew CV, Gu L, Soh JLP and Heng PWS. Functionality of Cross-Linked Polyvinylpyrrolidone as a Spheronization Aid: A Promising Alternative to Microcrystalline Cellulose. *Pharmaceutical Research* 2005; 22(8): pp 1387-1398.
- 17 Vervaet C, Baert L, Risha PA and Remon JP. The Influence of the Extrusion Screen on Pellet Quality Using An Instrumented Basket Extruder. *International Journal of Pharmaceutics* 1994; 107(1): pp 29-39.
- 18 Mitchell K, Ford JL, Armstrong DJ, Elliott PNC, Rostron C and Hogan JE. The Influence of Additives on the Cloud Point, Disintegration and Dissolution of Hydroxypropylmethylcellulose Gels and Matrix Tablets. *International Journal of Pharmaceutics* 1990; 66(1-3): pp 233-242.
- 19 Bajwa GS, Hoebler K, Sammon C, Timmins P and Melia CD. Microstructural Imaging of Early Gel Layer Formation in HPMC Matrices. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 2006; 95(10): pp 2145-2157.
- 20 Tritt-Goc J and Pislewski N. Magnetic Resonance Imaging Study of the Swelling Kinetics of Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) in water. *Journal of Controlled Release* 2002; 80(1-3): pp 79-86.
- 21 Guichet X, Fleury M and Kohler E. Effect of Clay Aggregation on Water Diffusivity Using Low Field NMR. *Journal of Colloid and Interface Science* 2008; 327(1): pp 84-93.



- 22 Eisenächer F, Schädlich A and Mäder K. Monitoring of Internal pH Gradients within Multi-Layer Tablets by Optical Methods and EPR Imaging. *International Journal of Pharmaceutics* 2011; 417(1-2): pp 204-215.
- 23 Makins R and Ballinger A. Gastrointestinal Side Effects of Drugs. *Expert Opinion on Drug Safety* 2003; 2(4): pp 421-429.
- 24 Eadala P, Waud JP, Matthews SB, Green JT and Campbell AK. Lactose Intolerance and Inflammatory Bowel Disease. *Gut* 2008; 57: pp A115-A115.
- 25 European Medicines Agency. Positions on Specific Questions Addressed to the Pharmacokinetics Working Party. Committee for Human Medicinal Products, 2014; Review 10(EMA/618604/2008): pp 1-50. Link: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500002963.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002963.pdf).
- 26 Lovgren K and Lundberg PJ. Determination of Sphericity of Pellets Prepared by Extrusion Spheronization and the Impact of Some Process Parameters. *Drug Development and Industrial Pharmacy* 1989; 15(14-16): pp 2375-2392.
- 27 Rowe RC. Spheronization - A Novel Pill-Making Process. *Pharmacy International* 1985; 6(5): pp 119-123.
- 28 Dyer AM, Khan KA and Aulton ME. Effect of the Drying Method on the Mechanical and Drug-Release Properties of Pellets Prepared by Extrusion-Spheronization. *Drug Development and Industrial Pharmacy* 1994; 20(20): pp 3045-3068.
- 29 Bauer-Brandl und Ritschel. Mikrokristalline Cellulose. In: *Die Tablette Handbuch der Entwicklung, Herstellung und Qualitätssicherung* 3. Auflage. 2012. pp 96-97. ISBN: 978-3-87193-407-0.
- 30 Kleinebudde P. The Crystallite-Gel-Model for Microcrystalline Cellulose in Wet-Granulation, Extrusion, and Spheronization. *Pharmaceutical Research* 1997; 14(6): pp 804-809.
- 31 Ek R and Newton JM. Microcrystalline Cellulose as a Sponge as an Alternative Concept to the Crystallite-Gel-Model for Extrusion and Spheronization. *Pharmaceutical Research* 1998; 15(4): pp 509-511.
- 32 Okada S, Nakahara H and Isaka H. Adsorption of Drugs on Microcrystalline Cellulose Suspended in Aqueous-Solutions. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* 1987; 35(2): pp 761-768.
- 33 AlNimry SS, Assaf SM, Jalal IM and Najib NM. Adsorption of Ketotifen onto some Pharmaceutical Excipients. *International Journal of Pharmaceutics* 1997; 149(1): pp 115-121.
- 34 Rivera SL and Ghodbane S. In-Vitro Adsorption-Desorption of Famotidine on Microcrystalline Cellulose. *International Journal of Pharmaceutics* 1994; 108(1): pp 31-38.

- 35 Vertommen J and Kinget R. The Influence of Five Selected Processing and Formulation Variables on the Release of Riboflavin from Pellets Produced in a Potary Processor. *Sciences et techniques pharmaceutiques - Pharama Science* 1996; 6(5): pp 335-340.
- 36 Alvarez L, Concheiro A, Gomez-Amoza JL, Souto C and Martinez-Pacheco R. Powdered Cellulose as Excipient for Extrusion-Spheronization Pellets of a Cohesive Hydrophobic Drug. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 2003; 55(3): pp 291-295.
- 37 Nikolic L, Tasic L, Jovanovic M and Djuric Z. Effect of Selected Direct Compression Excipients on the Stability of Acetylsalicylic-Acid Tablets. *Pharmazeutische Industrie* 1995; 57(11): pp 958-963.
- 38 Basit AW, Newton JM and Lacey LF. Formulation of Ranitidine Pellets by Extrusion-Spheronization with Little or no Microcrystalline Cellulose. *Pharmaceutical Development and Technology* 1999; 4(4): pp 499-505.
- 39 Brandl M, Magill A, Rudraraju V and Gordon MS. Approaches for Improving the Stability of Ketorolac in Powder Blends. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 1995; 84(10): pp 1151-1153.
- 40 Patel NK, Patel IJ, Cutie AJ, Wadke DA, Monkhouse DC and Reier GE. The Effect of Selected Direct Compression Excipients on the Stability of Aspirin as a Model Hydrolyzable Drug. *Drug Development and Industrial Pharmacy* 1988; 14(1): pp 77-98.
- 41 Fielden KE, Newton JM and Rowe RC. The Influence of Lactose Particle-Size on Spheronization of Extrudate Processed by A Ram Extruder. *International Journal of Pharmaceutics* 1992; 81(2-3): pp 205-224.
- 42 Costa FO, Pais AACC and Sousa JJS. Analysis of Formulation Effects in the Dissolution of Ibuprofen Pellets. *International Journal of Pharmaceutics* 2004; 270(1-2): pp 9-19.
- 43 Brummer RJM, Karibe M and Stockbrugger RW. Lactose-Malabsorption - Optimalization of Investigational Methods. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 1993; 28: pp 65-69.
- 44 He T, Priebe MG, Zhong Y, Huang C, Harmsen HJM, Raangs GC, Antoine JM, Welling GW and Vonk RJ. Effects of Yogurt and Bifidobacteria Supplementation on the Colonic Microbiota in Lactose-Intolerant Subjects. *Journal of Applied Microbiology* 2008; 104(2): pp 595-604.
- 45 Montalto M, Gallo A, Santoro L, D'Onofrio F, Curigliano V, Covino M, Cammarota G, Grieco A, Gasbarrini A and Gasbarrini G. Low-Dose Lactose in Drugs neither Increases Breath Hydrogen Excretion nor Causes Gastrointestinal Symptoms. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2008; 28(8): pp 1003-1012.

- 46 Thommes M and Kleinebudde P. Use of Kappa-Carrageenan as Alternative Pelletisation Aid to Microcrystalline Cellulose in Extrusion/Spheronisation II. Influence of Drug and Filler Type. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 2006; 63(1): pp 68-75.
- 47 Sousa JJ, Sousa A, Podczeczek F and Newton JM. Factors Influencing the Physical Characteristics of Pellets Obtained by Extrusion-Spheronization. *International Journal of Pharmaceutics* 2002; 232(1-2): pp 91-106.
- 48 Bauer-Brandl und Ritschel. Hilfsstoffe für die Direkttablettierung. In: *Die Tablette Handbuch der Entwicklung, Herstellung und Qualitätssicherung* 3. Auflage. 2012. pp 135-137. ISBN: 978-3-87193-407-0.
- 49 Santos H, Veiga F, Pina M, Podczeczek F and Sousa J. Physical Properties of Chitosan Pellets Produced by Extrusion-Spheronisation: Influence of Formulation Variables. *International Journal of Pharmaceutics* 2002; 246(1-2): pp 153-169.
- 50 Thommes M and Kleinebudde P. Use of Kappa-Carrageenan as Alternative Pelletisation Aid to Microcrystalline Cellulose in Extrusion/Spheronisation. I. Influence of Type and Fraction of Filler. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 2006; 63(1): pp 59-67.
- 51 Goyanes A, Souto C and Martinez-Pacheco R. A Comparison of Chitosan-Silica and Sodium Starch Glycolate as Disintegrants for Spheronized Extruded Microcrystalline Cellulose Pellets. *Drug Development and Industrial Pharmacy* 2011; 37(7): pp 825-831.
- 52 Goyanes A, Souto C and Martinez-Pacheco R. Control of Drug Release by Incorporation of Sorbitol or Mannitol in Microcrystalline-Cellulose-Based Pellets Prepared by Extrusion-Spheronization. *Pharmaceutical Development and Technology* 2010; 15(6): pp 626-635.
- 53 Dukic-Ott A, De Beer T, Remon JP, Baeyens W, Foreman P and Vervaet C. In-vitro and In-vivo Evaluation of Enteric-Coated Starch-Based Pellets Prepared via Extrusion/Spheronisation. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 2008; 70(1): pp 302-312.
- 54 Dukic A, Mens R, Adriaensens P, Foreman P, Gelan J, Remon JP and Vervaet C. Development of Starch-Based Pellets via Extrusion/Spheronisation. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 2007; 66(1): pp 83-94.
- 55 Adkin DA, Davis SS, Sparrow RA, Huckle PD and Wilding IR. The Effect of Mannitol on the Oral Bioavailability of Cimetidine. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 1995; 84(12): pp 1405-1409.
- 56 Adkin DA, Davis SS, Sparrow RA, Huckle PD, Phillips AJ and Wilding IR. The Effects of Pharmaceutical Excipients on Small-Intestinal Transit. *British Journal of Clinical Pharmacology* 1995; 39(4): pp 381-387.

- 57 Chen ML, Straughn AB, Sadrieh N, Meyer M, Faustino PJ, Ciavarella AB, Meibohm B, Yates CR and Hussain AS. A Modern View of Excipient Effects on Bioequivalence: Case Study of Sorbitol. *Pharmaceutical Research* 2007; 24(1): pp 73-80.
- 58 Junnila R, Palviainen P, Heinamaki J, Myllarinen P, Forssell P and Yliruusi J. Waxy Corn Starch: A Potent Cofiller in Pellets Produced by Extrusion-Spheronization. *Pharmaceutical Development and Technology* 2000; 5(1): pp 67-76.
- 59 Abdalla A and Mäder K. Preparation and Characterization of a Self-Emulsifying Pellet Formulation. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 2007; 66(2): pp 220-226.
- 60 Abdalla A, Klein S and Mäder K. A New Self-Emulsifying Drug Delivery System (SEDDS) for Poorly Soluble Drugs: Characterization, Dissolution, in vitro Digestion and Incorporation into Solid Pellets. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 2008; 35(5): pp 457-464.
- 61 Nicklasson F and Alderborn G. Modulation of the Tableting Behaviour of Microcrystalline Cellulose Pellets by the Incorporation of Polyethylene Glycol. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 1999; 9(1): pp 57-65.
- 62 Newton JM, Pinto MR and Podczec F. The Preparation of Pellets Containing a Surfactant or a Mixture of Mono- and Di-Glycerides by Extrusion/Spheronization. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 2007; 30(3-4): pp 333-342.
- 63 Podczec F, Alessi P and Newtona JM. The Preparation of Pellets Containing non-Ionic Surfactants by Extrusion/Spheronization. *International Journal of Pharmaceutics* 2008; 361(1-2): pp 33-40.
- 64 Otero-Espinar FJ, Luzardo-Alvarez A and Blanco-Mendez J. Non-MCC Materials as Extrusion-Spheronization Aids in Pellet Production. *Journal of Drug Delivery Science and Technology* 2010; 20(4): pp 303-318.
- 65 Otsuka M, Gao J and Matsuda Y. Effect of Amount of Added Water During Extrusion-Spheronization Process on Pharmaceutical Properties of Granules. *Drug Development and Industrial Pharmacy* 1994; 20(19): pp 2977-2992.
- 66 Sergio AP, Isabel DFDC, Jose BM and Otero-Espinar FJ. Fast and Controlled Release of Triamcinolone Acetonide from Extrusion-Spheronization Pellets Based on Mixtures of Native Starch with Dextrin or Waxy Maize Starch. *Drug Development and Industrial Pharmacy* 2007; 33(9): pp 945-951.
- 67 Prieto SA, Mendez JB and Espinar FJO. Starch-Dextrin Mixtures as Base Excipients for Extrusion-Spheronization Pellets. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 2005; 59(3): pp 511-521.

- 68 Dukic-Ott A, Remon JP, Foreman P and Vervaet C. Immediate Release of Poorly Soluble Drugs from Starch-Based Pellets Prepared via Extrusion/Spheronisation. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 2007; 67(3): pp 715-724.
- 69 Bornhöft M, Thommes M and Kleinebudde P. Preliminary Assessment of Carrageenan as Excipient for Extrusion/Spheronisation. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 2005; 59(1): pp 127-131.
- 70 Thommes M and Kleinebudde P. Properties of Pellets Manufactured by Wet Extrusion/Spheronization Process Using Kappa-Carrageenan: Effect of Process Parameters. *AAPS Pharmaceutical Science Technology* 2007; 8(4).
- 71 Thommes M and Kleinebudde P. The Behavior of Different Carrageenans in Pelletization by Extrusion/Spheronization. *Pharmaceutical Development and Technology* 2008; 13(1): pp 27-35.
- 72 Verheyen P, Steffens KJ and Kleinebudde P. Use of Crospovidone as Pelletization Aid as Alternative to Microcrystalline Cellulose: Effects on Pellet Properties. *Drug Development and Industrial Pharmacy* 2009; 35(11): pp 1325-1332.
- 73 The United States Pharmacopeial Convention. Pectin. *United States Pharmacopeia 33th revision National Formulary 28nd edition* 2009: pp 4224-4225. ISBN: 978-3-7692-5013-8.
- 74 Tho I, Anderssen E, Dyrstad K, Kleinebudde P and Sande SA. Quantum Chemical Descriptors in the Formulation of Pectin Pellets Produced by Extrusion/Spheronisation. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 2002; 16(3): pp 143-149.
- 75 Tho I, Sande SA and Kleinebudde P. Pectinic Acid, a Novel Excipient for Production of Pellets by Extrusion/Spheronisation: Preliminary Studies. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 2002; 54(1): pp 95-99.
- 76 Tho I, Sande SA and Kleinebudde P. Disintegrating Pellets from a Water-Insoluble Pectin Derivative Produced by Extrusion/Spheronisation. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 2003; 56(3): pp 371-380.
- 77 Tho T, Kleinebudde P and Sande SA. Extrusion/Spheronization of Pectin-Based Formulations. II. Effect of Additive Concentration in the Granulation Liquid. *AAPS Pharmaceutical Science Technology* 2001; 2(4): pp 27.
- 78 Tho T, Kleinebudde P and Sande SA. Extrusion/Spheronization of Pectin-Based Formulations. I. Screening of Important Factors. *AAPS Pharmaceutical Science Technology* 2001; 2(4): pp 26.
- 79 Charoenthai N, Kleinebudde P and Puttipipatkachorn S. Use of Chitosan-Alginate as Alternative Pelletization Aid to Microcrystal Line Cellulose in

- Extrusion/Spheronization. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 2007; 96(9): pp 2469-2484.
- 80 Cui FD, Yang L, Jin J, Piao HZ, Lin WH and Cun DM. Preparation and in vitro evaluation of pH, time-based and enzyme-degradable pellets for colonic drug delivery. *Drug Development and Industrial Pharmacy* 2007; 33(9): pp 999-1007.
- 81 Malvern Instruments Limited. A Basic Guide to Particle Characterization. Inform White Paper 2012: pp 1-24. Link: <http://www.malvern.com/en/support/resource-center/Whitepapers/WP120620BasicGuidePartChar.aspx>.
- 82 Patchigolla K and Wilkinson D. Crystal Shape Characterisation of Dry Samples using Microscopic and Dynamic Image Analysis. *Particle and Particle Systems Characterization* 2009; 26(4): pp 171-178.
- 83 Lachmanski L and Hessemann R. Partikelform-ein Parameter gewinnt an Bedeutung. *LaborPraxis* 2007; 4: pp 28-30.
- 84 Malvern Instruments Limited. Particle Size and Shape Measurement Using Image Analysis. application note 2012; MRK664-01: pp 1-4. Link: <http://www.malvern.com/en/support/default.aspx>.
- 85 Alderliesten M. Mean Particle Diameters Part II: Standardization of Nomenclature. *Particle and Particle Systems Characterization* 1991; 8(3): pp 237-241.
- 86 Deutsches Institut für Normung e.V. DIN 66 141 Darstellung von Korn-(Teilchen-)größenverteilungen; Grundlagen. Beuth Verlag GmbH 1974: pp 1-23.
- 87 Bauer Frömring Führer. Größendefinitionen von Durchmesserangaben. In: *Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie* 8.Auflage. 2006. pp 300-301. ISBN: 3-8047-2222-9.
- 88 Directorate for the Quality of Medicines and Health Care of the Council of Europe. 2.9.38. Particle-Size Distribution Estimation by Analytical Sieving. In: *European Pharmacopoeia* 7.0 ed. 2011. pp 315-317. ISBN: 978-3-7692-5379-5.
- 89 Wingfield M. Partikelgröße (morphologische Parameter) mit modernen Methoden bestimmen: Methodenvergleich-Fehlerbetrachtung-Variabilität. Malvern Seminar for Applicants pharma gally ch 2009: pp 1-102. Link: <http://www.pharma.gally.ch/UserFiles/File/Partikelgroesse%20Wingfield%20090623.pdf>.
- 90 Brittain H. Representations of Particle Shape, Size, Distribution. *Pharmaceutical Technology North America* 2001; 7: pp 62-66.
- 91 Podczeck F, Rahman SR and Newton JM. Evaluation of a standardised procedure to assess the shape of pellets using image analysis. *International Journal of Pharmaceutics* 1999; 192(2): pp 123-138.
- 92 Bouwman AM, Bosma JC, Vonk P, Wesselingh JHA and Frijlink HW. Which shape factor(s) best describe granules? *Powder Technology* 2004; 146(1-2): pp 66-72.

- 93 Schneiderhöhn P. Eine vergleichende Studie über Methoden zur quantitativen Bestimmung von Abrundung und Form von Sandkörnern. Heidelberg Beiträge zur Mineralogie und Petrographie, Bd 4 1954(3): pp 172-191.
- 94 Wan LSC, Heng PWS and Liew CV. Spheronization Conditions on Spheroid Shape and Size. International Journal of Pharmaceutics 1993; 96(1-3): pp 59-65.
- 95 Nakazawa Y and Wang YJ. Acid Hydrolysis of Native and Annealed Starches and Branch-Structure of their Naegeli Dextrins. Carbohydrate Research 2003; 338(24): pp 2871-2882.
- 96 Directorate for the Quality of Medicines and Health Care of the Council of Europe. Dextrin. In: European Pharmacopoeia 7.0 ed. 2011. pp 1820-1821. ISBN: 978-3-7692-5379-5.
- 97 BASF SE. Kollicream® Grades und Kollisolv® MCT Grades. Technical Information 2012(03\_111144e-00): pp 1-8. Link: <http://www.pharma-ingredients.basf.com/Excipients/Home.aspx>.
- 98 Bauer-Brandl und Ritschel. Lactose. In: Die Tablette Handbuch der Entwicklung, Herstellung und Qualitätssicherung 3. Auflage. 2012. pp 99-103. ISBN: 978-3-87193-407-0.
- 99 Saska Z, Dredan J, Balogh E, Luhn O, Shafir G and Antal I. Effect of Isomalt as Novel Binding Agent on Compressibility of Poorly Compactable Paracetamol Evaluated by Factorial Design. Powder Technology 2010; 201(2): pp 123-129.
- 100 Directorate for the Quality of Medicines and Health Care of the Council of Europe. Isomalt. In: European Pharmacopoeia 7.0 ed. 2011. pp 2284-2284. ISBN: 978-3-7692-5379-5.
- 101 BENEOPalatinit GmbH. galenIQ® 801. Certificate of Analysis 2010(Batch L 833): pp 1-2.
- 102 BASF SE. Solutol® HS 15. Technical Information 2010(03\_030748e-07): pp 1-8. Link: <http://www.pharma-ingredients.basf.com/Excipients/Home.aspx>.
- 103 Hagers Handbuch der Drogen und Arzneistoffe. Prednisolon. In: HagerROM ed. 2006. pp 1-5. ISBN: 978-3-540-28233-4.
- 104 Directorate for the Quality of Medicines and Health Care of the Council of Europe. Prednisolone. In: European Pharmacopoeia 7.2 ed. 2011. pp 3698-3700. ISBN: 978-3-7692-5379-5.
- 105 Hagers Handbuch der Drogen und Arzneistoffe. Propafenonhydrochlorid. In: HagerROM ed. 2006. pp 1-4. ISBN: 978-3-540-28233-4.
- 106 Directorate for the Quality of Medicines and Health Care of the Council of Europe. Propafenone Hydrchloride. In: European Pharmacopoeia 6.0 ed. 2008. pp 2764-2766. ISBN: 978-92-871-6054-6.

- 107 Swinkels JJM. Composition and Properties of Commercial Native Starches. *Starke* 1985; 37(1): pp 1-5.
- 108 Directorate for the Quality of Medicines and Health Care of the Council of Europe. Maize starch. In: *European Pharmacopoeia 7.0 ed.* 2011. pp 2422-2423. ISBN: 978-3-7692-5379-5.
- 109 The United States Pharmacopeial Convention. Starch. *United States Pharmacopeia 27th revision National Formulary 22nd edition 2004 (1st Supplement)*: pp 3181-ISBN: 978-0119891911.
- 110 Deutsches Institut für Normung e.V. DIN 66 165-1 Partikelgrößenanalyse; Siebanalyse; Grundlagen. Beuth Verlag GmbH 1987: pp 1-5.
- 111 Deutsches Institut für Normung e.V. DIN 66 165-2 Partikelgrößenanalyse; Siebanalyse; Durchführung. Beuth Verlag GmbH 1987: pp 1-5.
- 112 Deutsches Institut für Normung e.V. DIN ISO 2395:1990 Analysensiebe und Siebanalyse - Begriffe. Beuth Verlag GmbH 1999: pp 1-9.
- 113 Vigneau E, Loisel C, Devaux MF and Cantoni P. Number of particles for the determination of size distribution from microscopic images. *Powder Technology* 2000; 107(3): pp 243-250.
- 114 Wilhelm E, Aberle T, Burchard W and Landers R. Peculiarities of aqueous amaranth starch suspensions. *Biomacromolecules* 2002; 3(1): pp 17-26.
- 115 Fechner PM. Dissertation: Raman-Spektroskopie und Atmosphärische Rasterelektronenmikroskopie-Charakterisierung Pharmazeutischer Hilfsstoffe. *Hochschulschriften der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg* 2005: pp 1-64. Link: <http://sundoc.bibliothek.uni-halle.de/diss-online/05/06H028/prom.pdf>.
- 116 Donald AM. The Use of Environmental Scanning Electron Microscopy for Imaging Wet and Insulating Materials. *Nature Materials* 2003; 2(8): pp 511-516.
- 117 Directorate for the Quality of Medicines and Health Care of the Council of Europe. 2.9.3. Dissolution Test for Solid Dosage Forms. In: *European Pharmacopoeia 7.3 ed.* 2012. pp 3797-3803. ISBN: 978-92-871-6962-4.
- 118 Directorate for the Quality of Medicines and Health Care of the Council of Europe. 5.17.1. Recommendations on Dissolution Testing. In: *European Pharmacopoeia 7.0 ed.* 2011. pp 665-667. ISBN: 978-3-7692-5379-5.
- 119 Klein S. Anwendung und Vergleich unterschiedlicher Dissolutionmethoden Teil 1: Auswahl des Gerätes. *TechnoPharm* 2012; 2(1): pp 54-61.
- 120 Directorate for the Quality of Medicines and Health Care of the Council of Europe. 4.1.3. Buffer Solutions. In: *European Pharmacopoeia 7.4 ed.* 2012. pp 4220-4225. ISBN: 978-92-871-6962-4.



- 121 Directorate for the Quality of Medicines and Health Care of the Council of Europe. Purified Water. In: European Pharmacopoeia 7.0 ed. 2011. pp 3224-3224. ISBN: 978-3-7692-5379-5.
- 122 Gey MH. Molekülspektroskopie. In: Instrumentelle Analytik und Bioanalytik 2. ed. 2008. pp 211-289. ISBN: 978-3-540-73803-9.
- 123 Selvan RT, Prakash PP and Ashok R. Development and Validation of Analytical Method for Estimation of Prednisolone in Bulk and Tablets Using UV-Visible Spectroscopy. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* 2011; 3(4): pp 184-186.
- 124 Tanigawara Y, Yamaoka K, Nakagawa T and Uno T. New Method for the Evaluation of Invitro Dissolution Time and Disintegration Time. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* 1982; 30(3): pp 1088-1090.
- 125 Podczeczek F. Comparison of In-Vitro Dissolution Profiles by Calculating Mean Dissolution Time (Mdt) Or Mean Residence Time (Mrt). *International Journal of Pharmaceutics* 1993; 97(1-3): pp 93-100.
- 126 Shand PJ. Textural, Water Holding, and Sensory Properties of Low-Fat Pork Bologna with Normal or Waxy Starch Hull-Less Barley. *Journal of Food Science* 2000; 65(1): pp 101-107.
- 127 Bhatti RS. Milling of Regular and Waxy Starch Hull-Less Barleys for the Production of Bran and Flour. *Cereal Chemistry* 1997; 74(6): pp 693-699.
- 128 Yoon HS, Kweon DK and Lim ST. Effects of Drying Process for Amorphous Waxy Maize Starch on Theophylline Release from Starch-Based Tablets. *Journal of Applied Polymer Science* 2007; 105(4): pp 1908-1913.
- 129 Anderson GH, Catherine NLA, Woodend DM and Wolever TMS. Inverse Association Between the Effect of Carbohydrates on Blood Glucose and Subsequent Short-Term Food Intake in Young Men. *American Journal of Clinical Nutrition* 2002; 76(5): pp 1023-1030.
- 130 Zhang GY, Venkatachalam M and Hamaker BR. Structural Basis for the Slow Digestion Property of Native Cereal Starches. *Biomacromolecules* 2006; 7(11): pp 3259-3266.
- 131 Zhang GY, Ao ZH and Hamaker BR. Slow Digestion Property of Native Cereal Starches. *Biomacromolecules* 2006; 7(11): pp 3252-3258.
- 132 Sands AL, Leidy HJ, Hamaker BR, Maguire P and Campbell WW. Consumption of The Slow-Digesting Waxy Maize Starch Leads to Blunted Plasma Glucose and Insulin Response but Does Not Influence Energy Expenditure or Appetite in Humans. *Nutrition Research* 2009; 29(6): pp 383-390.
- 133 Gostner A, Blaut M, Schaffer V, Kozianowski G, Theis S, Klingenberg M, Dombrowski Y, Martin D, Ehrhardt S, Taras D et al. Effect of Isomalt

- Consumption on Faecal Microflora and Colonic Metabolism in Healthy Volunteers. *British Journal of Nutrition* 2006; 95(1): pp 40-50.
- 134 Livesey G. Health Potential of Polyols as Sugar Replacers, with Emphasis on Low Glycaemic Properties. *Nutrition Research Reviews* 2003; 16(2): pp 163-191.
- 135 Fritz M, Siebert G and Kasper H. Dose Dependence of Breath Hydrogen and Methane in Healthy-Volunteers After Ingestion of A Commercial Disaccharide Mixture, Palatinit. *British Journal of Nutrition* 1985; 54(2): pp 389-400.
- 136 Lee A, Zumbe A and Storey D. Breath Hydrogen After Ingestion of the Bulk Sweeteners Sorbitol, Isomalt and Sucrose in Chocolate. *British Journal of Nutrition* 1994; 71(5): pp 731-737.
- 137 Storey DM, Lee A and Zumbe A. The Comparative Gastrointestinal Response of Young Children to the Ingestion of 25 g Sweets Containing Sucrose or Isomalt. *British Journal of Nutrition* 2002; 87(4): pp 291-297.
- 138 Paige DM, Bayless TM and Davis LR. Palatinit Digestibility in Children. *Nutrition Research* 1992; 12(1): pp 27-37.
- 139 Directorate for the Quality of Medicines and Health Care of the Council of Europe. 1. General Notices. In: *European Pharmacopoeia 7.0 ed.* 2011. pp 4455-4455. ISBN: 978-3-7692-5379-5.
- 140 Bergström CAS, Luthman K and Artursson P. Accuracy of Calculated pH-Dependent Aqueous Drug Solubility. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 2004; 22(5): pp 387-398.
- 141 Völgyi G, Baka E, Box KJ, Comer JE and Takacs-Novak K. Study of pH-Dependent Solubility of Organic Bases. Revisit of Henderson-Hasselbalch Relationship. *Analytica Chimica Acta* 2010; 673(1): pp 40-46.
- 142 Mannhold R, Dross KP and Rekker RF. Drug Lipophilicity in Qsar Practice .1. A Comparison of Experimental with Calculative Approaches. *Quantitative Structure-Activity Relationships* 1990; 9(1): pp 21-28.
- 143 Hii JTY, Duff HJ and Burgess ED. Clinical Pharmacokinetics of Propafenone. *Clinical Pharmacokinetics* 1991; 21(1): pp 1-10.
- 144 Kroemer HK, Funckbrentano C, Silberstein DJ, Wood AJJ, Eichelbaum M, Woosley RL and Roden DM. Stereoselective Disposition and Pharmacologic Activity of Propafenone Enantiomers. *Circulation* 1989; 79(5): pp 1068-1076.
- 145 European Medicines Agency. Guideline on the Investigation of Bioequivalence. Committee for Medicinal Products for Human Use, 2010; Review 1(CPMP/EWP/QWP/1401/98): pp 1-27. Link: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2010/01/WC500070039.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070039.pdf).
- 146 Food and Drug Administration. Guidance for Industry Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral

- Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System. Center for Drug Evaluation and Research 2000: pp 1-13. Link: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm070246.pdf>.
- 147 Sotthivirat S, Lubach JW, Haslam JL, Munson EJ and Stella VI. Characterization of Prednisolone in Controlled Porosity Osmotic Pump Pellets Using Solid-State NMR Spectroscopy. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 2007; 96(5): pp 1008-1017.
  - 148 Veiga MD, Cadorniga R and Lozano R. Thermal Study of Prednisolone Polymorphs. *Thermochimica Acta* 1985; 96(1): pp 111-115.
  - 149 Qu XZ, Khutoryanskiy VV, Stewart A, Rahman S, Papahadjopoulos-Sternberg B, Dufes C, McCarthy D, Wilson CG, Lyons R, Carter KC et al. Carbohydrate-Based Micelle Clusters which Enhance Hydrophobic Drug Bioavailability by up to 1 Order of Magnitude. *Biomacromolecules* 2006; 7(12): pp 3452-3459.
  - 150 Machatha SG and Yalkowsky SH. Comparison of the Octanol/Water Partition Coefficients Calculated by ClogP<sup>®</sup>, ACDlogP and KowWin<sup>®</sup> to Experimentally Determined Values. *International Journal of Pharmaceutics* 2005; 294(1-2): pp 185-192.
  - 151 Vogt M, Derendorf H, Kramer J, Junginger HE, Midha KK, Shah VP, Stavchansky S, Dressman JB and Barends DM. Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Prednisone. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 2007; 96(6): pp 1480-1489.
  - 152 Varma MV, Gardner I, Steyn SJ, Nkansah P, Rotter CJ, Whitney-Pickett C, Zhang H, Di L, Cram M, Fenner KS et al. pH-Dependent Solubility and Permeability Criteria for Provisional Biopharmaceutics Classification (BCS and BDDCS) in Early Drug Discovery. *Molecular Pharmaceutics* 2012; 9(5): pp 1199-1212.
  - 153 Beckmann W. (Editor). Characterization of Crystalline Products (Hilfiker R.). In: *Crystallization: Basic Concepts and Industrial Applications* 1<sup>st</sup> ed. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.; 2013. pp 149-171. ISBN: 978-3-527-32762-1.
  - 154 Mandelbrot B. How Long Is Coast of Britain - Statistical Self-Similarity and Fractional Dimension. *Science* 1967; 156(3775): pp 636-641.
  - 155 Hileman GA, Upadrashta SM and Neau SH. Drug Solubility Effects on Predicting Optimum Conditions for Extrusion and Spheronization of Pellets. *Pharmaceutical Development and Technology* 1997; 2(1): pp 43-52.
  - 156 Podczek F and Newton JM. The Evaluation of A 3-Dimensional Shape Factor for the Quantitative Assessment of the Sphericity and Surface-Roughness of Pellets. *International Journal of Pharmaceutics* 1995; 124(2): pp 253-259.
  - 157 Paine AJ. Error-Estimates in the Sampling from Particle-Size Distributions. *Particle and Particle Systems Characterization* 1993; 10(1): pp 26-32.

- 158 Hellen L and Yliruusi J. Process Variables of Instant Granulator and Spheroniser III Shape and Shape Distributions of Pellets. *International Journal of Pharmaceutics* 1993; 96(1-3): pp 217-223.
- 159 Roblegg E, Schrank S, Griesbacher M, Radl S, Zimmer A and Khinast J. Use of the Direct Compression Aid Ludiflash (R) for the Preparation of Pellets via Wet Extrusion/Spheronization. *Drug Development and Industrial Pharmacy* 2011; 37(10): pp 1231-1243.
- 160 Fechner PM, Wartewig S, Futing M, Heilmann A, Neubert RHH and Kleinebudde P. Properties of Microcrystalline Cellulose and Powder Cellulose after Extrusion/Spheronization as Studied by Fourier Transform Raman spectroscopy and Environmental Scanning Electron Microscopy. *AAPS Pharmaceutical Science* 2003; 5(4).
- 161 Sousa JJ, Sousa A, Podczeczek F and Newton JM. Influence of Process Conditions on Drug Release from Pellets. *International Journal of Pharmaceutics* 1996; 144(2): pp 159-169.
- 162 Schäfer T, Holm P and Kristensen HG. Melt Granulation in a Laboratory Scale High Shear Mixer. *Drug Development and Industrial Pharmacy* 1990; 16(8): pp 1249-1277.
- 163 Stöber W, Fink A and Bohn E. Controlled Growth of Monodisperse Silica Spheres in Micron Size Range. *Journal of Colloid and Interface Science* 1968; 26(1): pp 62-69.
- 164 Heitbrink WA, Baron PA and Willeke K. Coincidence in Time-Of-Flight Aerosol Spectrometers - Phantom Particle Creation. *Aerosol Science and Technology* 1991; 14(1): pp 112-126.
- 165 Rowe RC, York P, Colbourn EA and Roskilly SJ. The Influence of Pellet Shape, Size and Distribution on Capsule Filling - A Preliminary Evaluation of Three-Dimensional Computer Simulation Using a Monte-Carlo Technique. *International Journal of Pharmaceutics* 2005; 300(1-2): pp 32-37.
- 166 Samyn JC and Murthy KS. Experiments in Powder Blending and Unblending. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 1974; 63(3): pp 370-375.
- 167 Wesdyk R, Joshi YM, Jain NB, Morris K and Newman A. The Effect of Size and Mass on the Film Thickness of Beads Coated in Fluidized-Bed Equipment. *International Journal of Pharmaceutics* 1990; 65(1-2): pp 69-76.
- 168 Husson I, Leclerc B, Spenlehauer G, Veillard M, Puisieux F and Couarraze G. Influence of Size Polydispersity on Drug Release from Coated Pellets. *International Journal of Pharmaceutics* 1992; 86(2-3): pp 113-121.
- 169 Wesdyk R, Joshi YM, Devincintis J, Newman AW and Jain NB. Factors Affecting Differences in Film Thickness of Beads Coated in Fluidized-Bed Units. *International Journal of Pharmaceutics* 1993; 93(1-3): pp 101-109.

- 170 Kleinebudde P. Use of A Power-Consumption-Controlled Extruder in the Development of Pellet Formulations. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 1995; 84(10): pp 1259-1264.
- 171 Chopra R, Podczek F, Newton JM and Alderborn G. The Influence of Pellet Shape and Film Coating on The Filling of Pellets into Hard Shell Capsules. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 2002; 53(3): pp 327-333.
- 172 Hellen L, Yliruusi J and Kristoffersson E. Process Variables of Instant Granulator and Spheroniser II Size and Size Distributions of Pellets. *International Journal of Pharmaceutics* 1993; 96(1-3): pp 205-216.
- 173 Directorate for the Quality of Medicines and Health Care of the Council of Europe. 2.9.40. Uniformity of Dosage Units. In: *European Pharmacopoeia* 7.4 ed. 2012. pp 4101-4103. ISBN: 978-92-871-6962-4.
- 174 Chopra R, Alderborn G, Podczek F and Newton JM. The Influence of Pellet Shape and Surface Properties on the Drug Release from Uncoated and Coated Pellets. *International Journal of Pharmaceutics* 2002; 239(1-2): pp 171-178.
- 175 Chopra R, Alderborn G, Newton JM and Podczek F. The Influence of Film Coating on Pellet Properties. *Pharmaceutical Development and Technology* 2002; 7(1): pp 59-68.
- 176 Hans Uhlemann and Lothar Mörl. Partikel Aufbau durch Agglomeration. In: *Wirbelschicht-Sprühgranulation 2000*: pp 114-115. ISBN: 3-540-66985-X
- 177 Morawska L, Thomas S, Jamriska M and Johnson G. The Modality of Particle Size Distributions of Environmental Aerosols. *Atmospheric Environment* 1999; 33(27): pp 4401-4411.
- 178 Morawska L, He CR, Hitchins J, Gilbert D and Parappukaran S. The Relationship Between Indoor and Outdoor Airborne Particles in the Residential Environment. *Atmospheric Environment* 2001; 35(20): pp 3463-3473.
- 179 Shah RD, Kabadi M, Pope DG and Augsburg LL. Physico-Mechanical Characterization of the Extrusion-Spheronization Process. Part II: Rheological Determinants for Successful Extrusion and Spheronization. *Pharmaceutical Research* 1995; 12(4): pp 496-507.
- 180 Kleinebudde P. Shrinking and Swelling Properties of Pellets Containing Microcrystalline Cellulose and Low Substituted Hydroxypropylcellulose: I. Shrinking Properties. *International Journal of Pharmaceutics* 1994; 109(3): pp 209-219.
- 181 Kavanagh N and Corrigan OI. Swelling and Erosion Properties of Hydroxypropylmethylcellulose (Hypromellos) matrices - Influence of Agitation Rate and Dissolution Medium Composition. *International Journal of Pharmaceutics* 2004; 279(1-2): pp 141-152.

- 182 Garbacz G and Klein S. Dissolution Testing of Oral Modified-Release Dosage Forms. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 2012; 64(7): pp 944-968.
- 183 Costa FO, Sousa JJS, Pais AACC and Formosinho SJ. Comparison of dissolution profiles of Ibuprofen pellets. *Journal of Controlled Release* 2003; 89(2): pp 199-212.
- 184 Tanigawara Y, Yamaoka K, Nakagawa T and Uno T. Moment Analysis for the Separation of Mean In vivo Disintegration, Dissolution, Absorption, and Disposition Time of Ampicillin Products. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 1982; 71(10): pp 1129-1133.
- 185 Yamaoka K, Nakagawa T and Uno T. Statistical Moments in Pharmacokinetics. *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics* 1978; 6(6): pp 547-558.
- 186 Haginaka J, Yamaoka K, Nakagawa T, Nishimura Y and Uno T. Evaluation of Effect of Food Ingestion on Bioavailability of Cephalexin by Moment Analysis. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* 1979; 27(12): pp 3156-3159.
- 187 Mc Namara PJ, Foster TS, Digenis GA, Patel RB, Craig WA, Welling PG, Rapaka RS, Prasad VK and Shah VP. Influence of Tablet Dissolution on Furosemide Bioavailability - A Bioequivalence Study. *Pharmaceutical Research* 1987; 4(2): pp 150-153.

## 6.2 Veröffentlichungen

### 6.2.1 Beitrag zu einer wissenschaftlichen Fachtagung

Hahn MG. Mäder K. MCC-Free Pellets for Poorly Soluble Actives. 8<sup>th</sup> World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, Istanbul (Turkey) 2012. (Poster)

## 6.3 Danksagung

Mein Dank gilt jedem, der mich während des Entstehens dieser Arbeit unterstützt hat.

An erster Stelle ist mein Doktorvater Prof. Dr. rer. nat habil. Karsten Mäder zu nennen.

Professor Mäder ich möchte mich bei Ihnen für die Bereitstellung des Themas, die fachliche Leitung sowie den Diskurs bedanken. Weiterhin werden mir Ihr ubiquitäres Interesse sowie Ihre Menschlichkeit in Erinnerung bleiben. Danke für die Zeit in Ihrer Arbeitsgruppe.

Aus dem universitären Umfeld möchte ich weiterhin Prof. Dr. rer. nat Judith Kuntsche und Dr. rer. nat Hendrik Metz für die wissenschaftliche Unterstützung danken. M.SC. Natalia Dudzinska, welche mich im Rahmen ihrer Masterarbeit bei den Versuchen zu den prednisolonhaltigen Pelletformulierungen unterstützte, möchte ich für ihre akkurate und verlässliche Arbeitsweise danken. Herrn Reese, dem Leiter der Feinmechanik Werkstatt sowie seinen Mitarbeitern, bin ich zu großem Dank verpflichtet. Es gab während meiner Promotionszeit einige Geräte, die ohne die schnelle und kreative Unterstützung der Feinmechaniker nicht in Betrieb gesetzt werden hätten können oder betriebsbereit gehalten wurden wären. Den Mitgliedern der Arbeitsgruppe Mäder möchte ich für eine tolle Zeit Danken. Es gibt so einiges was in Erinnerung bleiben wird und es sind Freundschaften entstanden, die hoffentlich ein Leben lang halten.

Insbesondere möchte ich meiner Frau Claudia danken. Das Schreiben der Arbeit fand fast ausschließlich nach Feierabend statt. Dies war in Hinblick auf unsere zwei kleinen Kinder und ihre Berufstätigkeit oft anstrengend. Mir die Freiräume zum Schreiben zu gewähren, hat das Gelingen dieser Arbeit erst ermöglicht.

Meinen Eltern danke ich für die schon Jahrzehnte andauernde allumfassende Unterstützung.



## 6.4 CURRICULUM VITAE

### Persönliche Daten

Name Martin Gernot Hahn  
 Geburtsdatum 06.10.1980  
 Geburtsort Halle (Saale)

### Ausbildung und Berufliche Entwicklung

Seit 07/2012 Wissenschaftlicher Mitarbeiter in der Pharmazeutischen Entwicklung bei der mibe GmbH Arzneimittel, Brehna

04/2008 - 06/2012 Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Pharmazie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

01/2008-06/2012 Teilzeittätigkeit als Apotheker in der Die grüne Apotheke, Halle

12/2007 Approbation als Apotheker

11/2007 Dritter Abschnitt der Pharmazeutischen Prüfung

4/2007-10/2007 Pharmaziepraktikant in der Arbeitsgruppe Membrantransport am Biozentrum der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

10/2006-03/2007 Pharmaziepraktikant in der Die grüne Apotheke, Halle

10/2006 Zweiter Abschnitt der Pharmazeutischen Prüfung

08-09/2005 Praktikum in der Qualitätskontrolle der Coca-Cola-Erfrischungsgetränke AG, Aseptische Abfüllung, Halle

09/2004 Erster Abschnitt der Pharmazeutischen Prüfung

10/2001-09/2006 Pharmaziestudium an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

2000 Abitur am Wilhelm-von-Humboldt-Gymnasium in Halle

1997-1998 Besuch der 12. Klasse der Calera-Highschool, Calera Oklahoma USA

## 6.5 Selbstständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass ich die vorgelegte Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe. Die Ergebnisse dieser Arbeit wurden unter Anleitung von Herrn Professor Dr. rer. nat. habil. Karsten Mäder selbstständig erarbeitet.

Weiterhin habe ich keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet und inhaltlich oder wörtlich übernommene Stellen als solche kenntlich gemacht. Beiträge von Kooperationspartnern zu den Ergebnissen dieser Arbeit habe ich eindeutig gekennzeichnet. Ich respektiere die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis der DFG und habe keinerlei Daten gefälscht.

Ich habe bisher noch keine Promotionsversuche unternommen und diese Arbeit wurde keiner anderen Fakultät vorgelegt.

---

Ort, Datum

---

Martin Gernot Hahn