

**ENTWICKLUNG EINES MATRIXRETARDGRANULATES  
ZUM EINSATZ IN MULTIPARTIKULÄREN ARZNEIFORMEN  
UNTER ANWENDUNG DER TROCKENGRANULIERUNG**

**DISSERTATION**

**der Fakultät für Chemie und Pharmazie  
der Eberhard-Karls-Universität Tübingen  
zur Erlangung des Grades eines Doktors  
der Naturwissenschaften**

**2005**

**vorgelegt von**

**STEFANIE CHRISTIAN**

Tag der mündlichen Prüfung:

14. Dezember 2005

Dekan:

Prof. Dr. Stefan Laufer

1. Berichterstatter:

Prof. Dr. Peter Christian Schmidt

2. Berichterstatter:

Prof. Dr. Rolf Daniels

Die vorliegende Arbeit entstand unter der Leitung von

Herrn Prof. Dr. Peter C. Schmidt und Herrn Dr. Karl G. Wagner

am Lehrstuhl für Pharmazeutische Technologie der Eberhard-Karls-Universität Tübingen.

Meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. P. C. Schmidt, danke ich für die Möglichkeit, die Arbeit an seinem Lehrstuhl durchführen zu können. Die Teilnahme an Weiterbildungsveranstaltungen zum Fachapotheker für Pharmazeutische Technologie, dem Besuch von Kongressen, Seminaren und Messen, sowie die Exkursionen zu verschiedenen Firmen haben dazu beigetragen meinen technologischen Horizont zu erweitern und meine Begeisterung für das Gebiet der Pharmazeutischen Technologie zu fördern.

Meinem Betreuer, Herrn Dr. K. G. Wagner, gebührt mein Dank für die Überlassung des interessanten und facettenreichen Themas, dessen Bearbeitung mir viel Freude bereitet hat. Neben seiner steten Hilfsbereitschaft und zahlreichen Diskussionen haben viele Impulse und Anregungen von seiner Seite zum guten Gelingen der Arbeit geführt.

Herrn Prof. Dr. R. Daniels danke ich für die Erstellung des Zweitgutachtens.

Herrn G. Beckmann von der Firma Retsch Technology danke ich für die Möglichkeit zur Durchführung der bildanalytischen Untersuchungen. Seine Erfahrung und Diskussionsbereitschaft haben die Arbeit entscheidende Schritte vorangebracht. Herrn T. Pruschitzki möchte ich für die Unterstützung bei den Messungen meinen Dank aussprechen.

Der Firma Gerteis Maschinen + Processengineering, Jona, Schweiz, danke ich für die Möglichkeit zur Durchführung von Kompaktierungsversuchen auf dem Micro-Pactor.

Der Firma Ritter Pharma Technik, Hamburg, gebührt mein Dank für die kostenlose Bereitstellung von Stempelwerkzeugen für die Tablettierungsversuche.

Frau Renate Beer, Frau Martina Brenn, Herrn Roland Walker und Herrn Klaus Weyhing möchte ich für ihre Unterstützung während meiner Zeit am Lehrstuhl meinen Dank aussprechen.

Herrn Geiger und seinem Werkstatt-Team gilt mein Dank für die stets sehr schnelle Hilfe bei kleineren Reparaturen, sowie Frau Söllinger und Herrn Walker in der Chemikalienausgabe für ihre ständige Hilfsbereitschaft und ihre freundliche Art.

Meinen ehemaligen und derzeitigen Kolleginnen und Kollegen danke ich für das angenehme Arbeitsklima, die Zusammenarbeit und die fachlichen Diskussionen.

Frau Martina Günther, Familie Maus und Frau Ragna Wischumerski möchte ich besonders dafür danken, dass sie mich immer motiviert und unterstützt haben. Unsere vielen gemeinsamen Unternehmungen haben dazu beigetragen, dass ich mich in Tübingen sehr wohl gefühlt habe.

Familie Maus möchte ich für das sorgfältige Korrekturlesen des Manuskriptes meinen Dank aussprechen.

Meinen Eltern danke ich dafür, dass sie in den letzten 31 Jahren immer an mich geglaubt haben und ihre Tür für mich jederzeit offen stand. Egal ob schulische, berufliche oder private Sorgen, Ihr seid immer für mich da, sprecht Mut zu und spendet Trost!

Herrn Dr. Matthias Hauck danke ich für seine unendliche Geduld und seinen Zuspruch. Mit vielen Diskussionen und bei der Lösung messtechnischer Probleme hast Du mich in der „Tübinger Zeit“ unterstützt. Dein Verständnis und Dein Einsatz vor allem in den letzten Wochen haben diese Arbeit möglich gemacht. Dafür danke ich Dir von ganzem Herzen!

### **Besondere Hinweise**

Die Fehlerbalken in den Abbildungen geben den 95 % Vertrauensbereich des Mittelwertes an.

Gesetzlich geschützte Warenzeichen werden ohne besondere Kennzeichnung verwendet.

Teile dieser Arbeit wurden bereits veröffentlicht beziehungsweise vorgestellt:

Christian, S. und Wagner, K. G.

“Matrix granules for multiple unit dosage forms – Requirements and properties for dry granulation“

Vortrag, DPhG Jahrestagung, 9. – 12. Oktober, Berlin 2002, Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem. 335, Suppl. 1, S. 54 (2002)

Christian, S. und Wagner, K. G.

“Prediction of dissolution profiles from matrix granules prepared by dry granulation”

Vortrag, DPhG Jahrestagung, 8. – 11. Oktober, Würzburg 2003, Abstract im Tagungsband S. 54 (2003)

Christian, S. und Wagner, K. G.

“Prediction of dissolution from irregular shaped matrix granules of different sizes prepared by dry granulation”

Poster, Proc. International Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, 15. – 18. March, Nuremberg, S. 201-202 (2004)

Christian, S. und Wagner, K. G.

“Prediction of dissolution profiles from irregular shaped matrix granules”

Vortrag, DPhG Doktorandentagung, März, Freudenstadt, 2004

Christian, S. und Wagner, K. G.

“Matrix granules prepared by dry granulation – Optimization of sustained release properties”

Vortrag, DPhG Jahrestagung, 6. – 9. Oktober, Regensburg 2004, Abstract im Tagungsband (ISBN 3-00-014723-3), S. 87 (2004)

Christian, S. und Wagner, K. G.

“Particle size: its importance in determining active pharmaceutical ingredients release”

Manufacturing chemist (ISSN 0262-4230), 76(6), S. 20-21 (2005)

## VERZEICHNIS DER ABKÜRZUNGEN

|            |  |
|------------|--|
| anhydr.    | anhydricum   |
| bzw.       | beziehungsweise                                    |
| ca.        | circa  |
| CCD        | Central Composite Design                           |
| Ch.-B.     | Chargenbezeichnung                                 |
| $d_{50}$   | mittlere Partikelgröße                             |
| et al.     | et alii  |
| Gran.      | Granulat   |
| in die     | zum Zeitpunkt des Pressdruckmaximums               |
| Kap.       | Kapitel  |
| KF         | Konfidenzintervall                                 |
| Konv.      | Konvexität   |
| m/m        | Masse in Masse                                     |
| out of die | nach Ausstoß aus der Matrize                       |
| Ph. Eur.   | Europäisches Arzneibuch                            |
| REM        | Rasterelektronenmikroskop                          |
| S.         | Seite  |
| $S_{rel}$  | relative Standardabweichung                        |
| SD         | Standardabweichung                                 |
| SPHT       | Sphärizität  |
| SVR        | Oberflächen-Volumen-Verhältnis                     |
| $SVR_{BA}$ | Oberflächen-Volumen-Verhältnis aus der Bildanalyse |
| Symm       | Symmetrie  |
| UpM        | Umdrehungen pro Minute                             |
| V/V        | Volumen in Volumen                                 |
| Vers.      | Version  |





# INHALTSVERZEICHNIS

|          |   |           |
|----------|---|-----------|
| <b>1</b> | <b>Einleitung und Zielsetzung</b> .....   | <b>1</b>  |
| <b>2</b> | <b>Matrixretardgranulate - Freisetzung, Anforderungen, verwendete Polymere</b> ...                        | <b>3</b>  |
| 2.1      | Freisetzung aus inerten Matrices .....  | 4         |
| 2.1.1    | Higuchi-Gleichung.....  | 5         |
| 2.1.2    | Gleichung nach Korsmeyer und Peppas .....   | 6         |
| 2.1.3    | Weibull-Funktion.....   | 7         |
| 2.2      | Anforderungen an theophyllinhaltige Matrixretardgranulate.....  | 8         |
| 2.3      | Rezepturbestandteile des Matrixretardgranulates.....  | 9         |
| 2.3.1    | Ammonium Methacrylat Copolymer Typ B.....   | 10        |
| 2.3.2    | Ethylcellulose.....   | 12        |
| 2.4      | Vorhersage von Freisetzungprofilen.....   | 14        |
| 2.4.1    | Das Oberflächen-Volumen-Verhältniss.....  | 14        |
| 2.4.2    | Vorhersage von Freisetzungprofilen über den Parameter SVR .....   | 14        |
| 2.5      | Zusammenfassung .....   | 16        |
| <b>3</b> | <b>Rezeptur- und Prozessparameter als Einflussgrößen auf das Retardierungs-</b><br><b>verhalten</b> ..... | <b>17</b> |
| 3.1      | Binäre Mischungen.....  | 18        |
| 3.1.1    | Binäre Mischungen aus Theophyllin und Eudragit RS PO .....  | 18        |
| 3.1.1.1  | Freisetzung in Abhängigkeit des Pressdruckes .....  | 18        |
| 3.1.1.2  | Einfluss des Eudragitanteils auf die Freisetzungsgeschwindigkeit.....                                     | 21        |
| 3.1.2    | Binäre Mischungen aus Theophyllin und Ethylcellulose .....  | 24        |
| 3.1.3    | Einfluss der Partikelgröße des Modellarzneistoffs Theophyllin.....  | 26        |
| 3.2      | Ternäre Mischungen.....   | 30        |
| 3.2.1    | Einsatz einer Polymermischung.....  | 31        |
| 3.2.2    | Rezepturoptimierung mit einem 2 <sup>2</sup> Central Composite Design.....                                | 33        |
| 3.2.3    | Interpretation der Ergebnisse des 2 <sup>2</sup> CCD mit Hilfe der Perkolationstheorie                    | 36        |
| 3.3      | Zusammenfassung .....   | 39        |

---

|          |   |           |
|----------|---|-----------|
| <b>4</b> | <b>Vergleich der Eigenschaften binärer und ternärer Mischungen .....</b>              | <b>41</b> |
| 4.1      | Kompressionseigenschaften und Freisetzung aus Tabletten.....                          | 41        |
| 4.2      | Freisetzung aus Matrixgranulaten.....   | 43        |
| 4.3      | Verringerung der Initialfreisetzung, Vergleich der Retardierungseigenschaften.....    | 45        |
| 4.4      | Zusammenfassung.....  | 49        |
| <b>5</b> | <b>Modellentwicklung zur Vorhersage von Freisetzungsprofilen aus Granulaten .....</b> | <b>51</b> |
| 5.1      | Mathematische Beschreibung der Freisetzungsprofile von Granulaten .....               | 52        |
| 5.1.1    | Higuchi-Gleichung.....  | 52        |
| 5.1.2    | Weibull-Funktion .....  | 54        |
| 5.2      | Dynamische Bildanalyse zur Bestimmung des $SVR_{BA}$ .....                            | 55        |
| 5.2.1    | Parameter zur Bestimmung der Partikelform und ihre Berechnung .....                   | 56        |
| 5.2.2    | Verknüpfung von $SVR_{BA}$ mit den $k_{63,2}$ %-Werten der Freisetzung.....           | 59        |
| 5.3      | Validierung des Vorhersagemodells .....   | 60        |
| 5.4      | Zusammenfassung.....  | 62        |
| <b>6</b> | <b>Vergleich zweier Trockengranulierungsverfahren .....</b>                           | <b>63</b> |
| 6.1      | Ermittlung einer Maschinenkennlinie.....  | 64        |
| 6.2      | Überprüfung der Porositätsbestimmungsmethode.....                                     | 70        |
| 6.3      | Zusammenfassung.....  | 72        |
| <b>7</b> | <b>Überprüfung der Modelle.....</b>   | <b>74</b> |
| 7.1      | Walzenkompaktierung im Produktionsmaßstab .....                                       | 74        |
| 7.2      | Vorhersage der Freisetzungsprofile aus den Granulatfraktionen der Schülpen.....       | 77        |
| 7.3      | Zusammenfassung.....  | 79        |
| <b>8</b> | <b>Experimenteller Teil.....</b>  | <b>80</b> |
| 8.1      | Materialien .....   | 80        |
| 8.1.1    | Substanzen.....   | 80        |
| 8.2      | Geräte zur allgemeinen Verwendung.....  | 81        |
| 8.3      | Datenverarbeitung.....  | 81        |
| 8.4      | Charakterisierung der Ausgangssubstanzen und Pulvermischungen.....                    | 82        |
| 8.4.1    | Partikelgrößenbestimmung mittels Laserbeugung.....                                    | 82        |
| 8.4.2    | Dichtebestimmung .....  | 82        |
| 8.4.3    | Schütt- und Stampfdichte .....  | 82        |
| 8.5      | Herstellung der Pulvermischungen .....  | 83        |
| 8.6      | Tablettierung und Untersuchung der Tabletteneigenschaften .....                       | 83        |

---

|           |  |            |
|-----------|--|------------|
| 8.6.1     | Tablettenpresse Korsch EK II.....                                | 83         |
| 8.6.1.1   | Instrumentierung der Tablettenpresse.....                        | 83         |
| 8.6.1.2   | Justierung der Maschine, Datenerfassung und Datenanalyse.....    | 84         |
| 8.6.1.3   | Stauchungskorrektur.....   | 85         |
| 8.6.1.4   | Kompressionsanalyse.....   | 86         |
| 8.6.1.5   | Dichte und Porositätsberechnung.....                             | 87         |
| 8.6.2     | Handeinwaage und externe Schmierung.....                         | 87         |
| 8.6.3     | Tensile strength.....  | 88         |
| 8.6.4     | Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen.....                    | 88         |
| 8.7       | Herstellung und Charakterisierung der Abbaugranulate.....        | 88         |
| 8.7.1     | Abbaugranulierung mittels Walzenmühle.....                       | 88         |
| 8.7.2     | Siebanalyse und Granulatfraktionierung.....                      | 89         |
| 8.7.3     | Dynamische Bildanalyse.....                                      | 89         |
| 8.8       | Walzenkompaktierung.....   | 92         |
| 8.8.1     | Kompaktierung mit dem Micro-Pactor.....                          | 92         |
| 8.8.1.1   | Aufbau des Micro-Pactors.....                                    | 92         |
| 8.8.1.2   | Charakterisierung der Schülpen.....                              | 95         |
| 8.8.2     | Kompaktierung mit dem Macro-Pactor.....                          | 95         |
| 8.8.2.1   | Aufbau des Macro-Pactors.....                                    | 95         |
| 8.8.2.2   | Charakterisierung der Schülpen.....                              | 97         |
| 8.9       | Wirkstofffreisetzung und Gehaltsbestimmung.....                  | 98         |
| 8.9.1     | UV-spektralphotometrische Gehaltsbestimmung von Theophyllin..... | 98         |
| 8.9.1.1   | UV-Spektralphotometer.....                                       | 98         |
| 8.9.1.2   | Kalibrierung und Validierung.....                                | 99         |
| 8.9.2     | Freisetzungsuntersuchungen.....                                  | 99         |
| <b>9</b>  | <b>Zusammenfassung.....</b>                                      | <b>101</b> |
| <b>10</b> | <b>Literaturverzeichnis.....</b>                                 | <b>106</b> |
| <b>11</b> | <b>Anhang.....</b>   | <b>116</b> |
| 11.1      | Firmenverzeichnis.....   | 116        |
| 11.2      | Dichten und Partikelgrößen.....                                  | 118        |
| 11.3      | Ergebnisse der Einzelversuche des 2 <sup>2</sup> CCD.....        | 119        |
| 11.4      | UV-Spektrum von Theophyllin.....                                 | 120        |



# 1 EINLEITUNG UND ZIELSETZUNG

Perorale Arzneiformen mit verzögerter Wirkstofffreisetzung haben in der Arzneimitteltherapie eine große Bedeutung. Sie gewährleisten konstante Blutspiegel über einen längeren Zeitraum und verhindern das Auftreten von Spitzenplasmaspiegeln, was zu einer Verminderung von Nebenwirkungen führt. Zusammen mit einer verringerten Applikationsfrequenz wird die Compliance der Patienten deutlich verbessert. In der Therapie können monolithische oder multipartikuläre Arzneiformen angewendet werden, wobei letztere aus biopharmazeutischen Gesichtspunkten überlegen sind, da geringere inter- und intraindividuelle Blutspiegelschwankungen auftreten und die Bioverfügbarkeit erhöht wird (Follonier und Doelker 1992, Scheidel et al. 1994).

Die Untereinheiten multipartikulärer Arzneiformen können aus Pellets, Extrudaten, Granulaten oder Mikrotabletten bestehen. Die verzögerte Wirkstofffreisetzung dieser Systeme kann sowohl durch Überziehen der fertigen Untereinheiten, als auch durch Einbettung des Arzneistoffs in eine Gerüstmatrix oder durch Bindung an Ionenaustauscher erreicht werden. Dabei haben überzogene Partikel den Nachteil, dass Beschädigungen des Films zu einer unkontrollierten Wirkstofffreigabe, dem „dose dumping“, führen und beim Patienten Überdosierungen verursachen können. Bei Matrices hingegen besteht diese Gefahr nicht und der Überzugsschritt entfällt. Als Matrixbildner werden neben Gelbildnern, Fetten und Wachsen meist Polymere eingesetzt. Die chemischen und physikalischen Eigenschaften der Matrixbildner bestimmen den Mechanismus der Wirkstofffreisetzung. Bei Verwendung unlöslicher, nicht quellender Polymere erfolgt die Freigabe des Arzneistoffs diffusionskontrolliert (Lippold 1974) über Poren und die Freisetzungsgeschwindigkeit ist von der Partikelgröße, respektive der Oberfläche der Untereinheiten, abhängig. Aus kleinen Einzelpartikeln resultiert eine höhere Freisetzungsrate, da diese eine verhältnismäßig große spezifische Oberfläche haben. Deshalb ist es schwierig, mit diesen Systemen eine effektive Retardierung zu erreichen.

Die Herstellung von Matrices kann entweder durch Schmelzeinbettung (Follonier et al. 1995), Feucht- (Rey et al. 2000) oder Trockengranulierung (Grulke 2004) erfolgen, wobei die letztgenannte Herstellungsmethode nur mit Druck arbeitet. Dieses Verfahren

eignet sich vor allem für temperatur- und feuchtigkeitsempfindliche Wirkstoffe und ermöglicht zudem eine schnelle Herstellung der Untereinheiten in nur zwei einfachen Verfahrensschritten. Die Trockengranulierung erfolgt durch Direkttablettierung oder Walzenkompaktierung mit anschließender Abbaugranulation. Die Direkttablettierung mit Exzenterpressen ist ein Verfahren mit niedrigem Durchsatz und daher für die Produktion ungeeignet. Aufgrund des geringen Substanzbedarfs eignet sie sich jedoch für die frühe Phase der Formulierungsentwicklung. Der Einsatz instrumentierter Exzenterpressen ermöglicht über kompressionsanalytische Untersuchungen, bei gleichmäßiger und reproduzierbarer Kraftübertragung, die Charakterisierung der Kompressionseigenschaften einer Rezeptur (Dressler 2002). Der Walzenkompaktor ist für die Entwicklungsphase weniger geeignet, da selbst bei halbkontinuierlich arbeitenden matrizenbetriebenen Laborkompaktoren die benötigten Substanzmengen fünf bis zehnmal höher sind als bei Exzenterpressen. Der Einsatz von Walzenkompaktoren ist hingegen im Bereich der Produktion weit verbreitet. Da der Walzenkompaktierungsprozess jedoch noch nicht vollständig beschrieben ist, erfolgt die Wahl der geeigneten Maschinenparameter meist empirisch (Kleinebudde 2004). Es wäre daher von großer Bedeutung, wenn die in Vorversuchen auf der Exzenterpresse gewonnenen Erkenntnisse über ein einfaches Modell auf einen Walzenkompaktor in den Produktionsmaßstab übertragen werden könnten. Ein weiteres Problem der Walzenkompaktierung ist, dass die entstehenden Schülpen und Granulate prozessbedingte Porositätsschwankungen aufweisen (Herold und Sommer 2004, Bultmann et al. 2004), die schwer zu quantifizieren sind (Woell und Kleinebudde 2003). Diese Schwankungen beeinflussen die Produktqualität von Retardmatrices hinsichtlich des Freisetzungsverhaltens negativ, da diese maßgeblich durch die Porosität der Matrix gesteuert wird (Higuchi 1963, Lippold 1974).

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es daher, ein Matrixretardgranulat zu entwickeln, das Bestandteil einer multipartikulären Arzneiform sein kann und durch ein Trockengranulierungsverfahren hergestellt werden kann. Anhand von bildanalytisch bestimmten Form- und Größenparametern der Granulatpartikel soll ein Modell zur Vorhersage von Freisetzungprofilen etabliert werden. Des Weiteren soll eine Methode entwickelt werden, die die Übertragbarkeit des Kompressionsverhaltens von einer instrumentierten Exzenterpresse auf einen Walzenkompaktor im Produktionsmaßstab ermöglicht. Zusätzlich sollen Lösungsansätze für die bei der Walzenkompaktierung auftretenden, prozessbedingten Porositätsschwankungen und die damit verbundenen Schwierigkeiten der Porositätsbestimmung aufgezeigt werden.

## **2 MATRIXRETARDGRANULATE - FREISETZUNG, ANFORDERUNGEN UND VERWENDETE POLYMERE**

Die Eigenschaften von Polymermatrices als Retardarzneiformen werden durch die Auswahl des Polymers bestimmt. Für Retardformen ist eine pH-Wert unabhängige Wirkstofffreisetzung wünschenswert. Häufig werden Matrixtabletten eingesetzt, die sich durch Direkttablettierung in nur einem Arbeitsschritt herstellen lassen. Dafür eignet sich der Einsatz direktverpressbarer, unlöslicher Polymere wie Eudragit RS PO (Buckton et al. 1991, Sánchez-Lafuente et al. 2002 a und b, Sadeghi et al. 2004) und verschiedener Ethylcellulose Typen (Upadrashta et al. 1993, Pollock und Sheskey 1996, Shlieout und Zessin 1996). Aufgrund der Substanzeigenschaften dieser Polymere ist bei ihrer Verwendung die Entstehung einer porösen unlöslichen, nichterodierenden und nichtquellenden, inerten Matrix zu erwarten. Trotzdem wird im Zusammenhang mit Eudragit RS PO von einer Erosionsneigung während der in-vitro-Freisetzung berichtet (Boza et al. 1999).

Die Erosion kann bei den vorliegenden Matrixsystemen, bei denen die Wirkstofffreisetzung diffusionskontrolliert erfolgt, zu einer Verschlechterung der Retardierungseigenschaften führen. Die Ursachen für das Auftreten von Erosion können durch mangelnde mechanische Festigkeit der Arzneiform oder bei hohen Wirkstoffgehalten durch einen zu niedrigen Volumenanteil an Polymer in der Mischung hervorgerufen werden. Damit das Matrixgerüst auch nach Herauslösen des Wirkstoffs noch als dreidimensionales zusammenhängendes Gerüst vorliegt, muss der Volumenanteil des Polymers an der Gesamtmischung mindestens 30 % betragen (Blattner et al. 1990, Bonny und Leuenberger 1991), nur dann kann nach der Perkolationstheorie (Blattner et al. 1990) ein sogenannter infiniter Cluster entstehen. Die Berechnung dieser Volumenanteile in einer binären Mischung erfolgt nach Egermann und Frank (1992).

Die Verwendung von Matrices als Bestandteile multipartikulärer Arzneiformen ist nicht sehr weit verbreitet, da es schwierig ist, eine effektive Retardierung bei kleiner Partikelgröße zu erreichen. Rey et al. (2002) beschreiben ein solches System auf der Basis von Mikrotabletten. Im Bereich der Matrixgranulate liegt nur eine Arbeit vor. In dieser berichtet Grulke (2004) von Versuchen, ein theophyllinhaltiges Matrixretard-

granulat auf der Basis von Ethylcellulose durch Walzenkompaktierung herzustellen, wobei keine ausreichende Verzögerung der Wirkstofffreisetzung gelingt.

Da die Wirkstofffreisetzung aus inerten Matrices neben rezepturabhängigen Faktoren (Lippold 1974) maßgeblich von der Porosität, der Größe und Geometrie der Arzneiform abhängt, wurde immer wieder versucht, den Zusammenhang zwischen Freisetzungsrate und Tablettengeometrie mathematisch zu beschreiben (Cobby 1974 a und b, Jambhekar et al. 1986, Kosmidis et al. 2003 b), um eine Vorhersage der Freisetzungsprofile zu ermöglichen. Bei der Modellentwicklung werden sehr unterschiedliche Ziele verfolgt. Siepmann et al. versuchen Freisetzungsprofile bereits aus den Rezepturdaten vorherzusagen (1999 und 2002) oder die Dimensionen einer Tablette mit dem gewünschten Freisetzungsprofil zu berechnen (1998 und 2000). Diese Modelle sind mathematisch komplex, damit alle Einflussgrößen erfasst werden. Einige Parameter müssen dabei in eigens dafür angelegten Versuchen bestimmt werden.

### 2.1 Freisetzung aus inerten Matrices

Im vorliegenden Fall wird Theophyllin in eine unlösliche Polymermatrix eingearbeitet. Bei den in-vitro-Freisetzungsforschungen gelangt das Lösungsmittel über Poren in die Matrix und der Wirkstoff löst sich darin auf. Die Freisetzung des gelösten Arzneistoffes erfolgt diffusionskontrolliert analog des 1. Fickschen Diffusionsgesetzes (Gleichung 2-1). Der Massenfluss  $J$  (die Masse  $M$ , die pro Zeiteinheit  $t$  eine Flächeneinheit  $A$  durchwandert) ist abhängig vom Konzentrationsgradienten  $dc$  entlang einer Diffusionsstrecke  $dx$  und dem Diffusionskoeffizienten  $D$  (= Proportionalitätskonstante).

$$J = \frac{dM}{A \cdot dt} = -D \cdot \frac{dc}{dx}$$

**Gleichung 2-1**

$J$  = Massenfluss ( $\text{mol/s} \cdot \text{m}^2$ )

$M$  = Masse ( $\text{mol}$ )

$A$  = Flächeneinheit ( $\text{m}^2$ )

$t$  = Zeit ( $\text{s}$ )

$D$  = Diffusionskoeffizient ( $\text{m}^2/\text{s}$ )

$dc$  = Konzentrationsgradient ( $\text{mol}/\text{m}^3$ )

$dx$  = Diffusionsstrecke ( $\text{m}$ )



### 2.1.1 Higuchi-Gleichung

Zur Beschreibung der Freigabekinetik aus Matrixsystemen kann die sogenannte „Higuchi-Gleichung“ (Gleichung 2-2) herangezogen werden (Higuchi, 1961 und 1963), die ursprünglich nur für planare Oberflächen Anwendung fand. Die treibende Kraft bei der Wirkstofffreigabe ist der Konzentrationsgradient zwischen Lösungsmedium und Diffusionsfront. Aus der Higuchi-Gleichung lässt sich ableiten, dass die freigesetzte Wirkstoffmenge pro Flächeneinheit eine Funktion der Zeit ist. Die insgesamt freigesetzte Wirkstoffmenge ist dabei umso größer, je größer die Gesamtoberfläche ist, die dem Freisetzungsmittel ausgesetzt ist.

$$Q = \sqrt{\frac{D \cdot \varepsilon}{\tau} \cdot (2A - \varepsilon C_S) \cdot C_S \cdot t} = k_H \cdot \sqrt{t} \quad \text{Gleichung 2-2}$$

$Q$  = freigesetzte Wirkstoffmenge pro Flächeneinheit (mol/m<sup>2</sup>)

$D$  = Diffusionskoeffizient des Arzneistoffs im Freisetzungsmittel (m<sup>2</sup>/s)

$\varepsilon$  = Porosität

$\tau$  = Krümmung der Poren

$A$  = Gehalt an Arzneistoff (mol/m<sup>3</sup>)

$C_S$  = Sättigungslöslichkeit (mol/m<sup>3</sup>)

$t$  = Zeit (s)

$k_H$  = rezepturabhängige Proportionalitätskonstante

Aus Gleichung 2-2 wird deutlich, dass die Freisetzungsgeschwindigkeit bei einem bestimmten Wirkstoffgehalt von den physikalischen Eigenschaften des Wirkstoffs und der Porosität der Matrix abhängig ist. Diese Parameter können zu einer rezepturabhängigen Konstante  $k_H$  zusammengefasst werden. Homogene Porengröße und gleichmäßige Porenverteilung vorausgesetzt, ist die Freisetzungsrate nur noch eine Funktion der Zeit und der Oberfläche. Bei der Auftragung der kumulativ freigesetzten Wirkstoffmenge über die Wurzel der Zeit ergibt sich nach Gleichung 2-2 eine Gerade. Für die Anwendbarkeit der Higuchi-Gleichungen gelten folgende Anforderungen bzw. Vereinfachungen. Die dem Freisetzungsmittel zugängliche Oberfläche darf sich während der Freigabeuntersuchung nicht durch Quellung oder Erosion der Arzneiform verändern. Für eine konstante Lösungsgeschwindigkeit des Arzneistoffs müssen während der Untersuchung Sink-Bedingungen herrschen. Die Porositätsänderung durch herausgelösten Wirkstoff bleibt bei diesem Modell unberücksichtigt. Da die in der Diffusionsschicht befindliche Arzneistoffmenge vernachlässigt wird, gilt das vorliegende Modell nur bis zu einer freigesetzten Wirkstoffmenge von 60 % (Higuchi 1963, Lippold 1974). Die Menge an ungelöstem Arzneistoff in der Matrix muss deutlich

größer sein als dessen Sättigungslöslichkeit, damit ein gleichmäßiges Konzentrationsgefälle vorliegt (Higuchi 1961 und 1963).

### 2.1.2 Gleichung nach Korsmeyer und Peppas

Peppas (1985) leitet aus dem 1. Fickschen Diffusionsgesetz eine semiempirische Beziehung (Gleichung 2-3) ab, mit der sich ebenfalls die Freisetzungskinetik von Arzneiformen charakterisieren lässt.

$$\frac{M_t}{M_\infty} = k \cdot t^n \qquad \text{Gleichung 2-3}$$

$M_t$  = freigesetzte Arzneistoffmenge zum Zeitpunkt  $t$  (mol)

$M_\infty$  = insgesamt freigesetzte Arzneistoffmenge (mol)

$k$  = Freisetzungsgeschwindigkeitskonstante (1/s)

$t$  = Zeit (s)

$n$  = dimensionsloser die Kinetik beschreibender Exponent

Der Exponent  $n$  und die Geschwindigkeitskonstante  $k$  hängen stark von der Geometrie der Arzneiform ab (Lindner et al. 1996). Bei Arzneiformen, bei denen eine Initialfreisetzung oder eine Lag-time auftritt, beginnt die Freisetzungskurve nicht im Ursprung. Um Fehler bei der Berechnung des Freisetzungsexponenten und der Geschwindigkeitskonstante zu vermeiden, muss dies berücksichtigt werden. Dazu wird ein Korrekturfaktor eingeführt (Gleichung 2-4).

$$\frac{M_t}{M_\infty} = k \cdot t^n + b \qquad \text{Gleichung 2-4}$$

$b$  = Korrekturfaktor

Der Einfluss der Geometrie auf den Freisetzungsexponenten  $n$  ist für verschiedene Freisetzungskinetiken in Tabelle 2-1 dargestellt. Ebenso wie die Higuchi-Gleichung liefert die Gleichung nach Korsmeyer und Peppas nur hinreichend genaue Anpassungen bis zu einer freigesetzten Wirkstoffmenge von 60 %.

**Tabelle 2-1**

*Freisetzungskinetik und -mechanismus in Abhängigkeit des Freisetzungsexponenten  $n$  für verschiedene geometrische Körper*

| <i>Freisetzungsexponent <math>n</math></i> |                   |                   | <i>Kinetik und Freisetzungsmechanismus</i>                 |
|--|-------------------|-------------------|--|
| <i>Planare Fläche</i>                      | <i>Zylinder</i>   | <i>Kugel</i>      |  |
| 0,5  | 0,45              | 0,43              | $\sqrt{t}$ -Kinetik: Ficksche Diffusion (Case I)           |
| $0,5 < n < 1$                              | $0,45 < n < 0,89$ | $0,43 < n < 0,85$ | Anomaler Transport   |
| 1,0  | 0,89              | 0,85              | Kinetik nullter Ordnung: Erosion oder Relaxation (Case II) |

### 2.1.3 Weibull-Funktion

Eine weitere Funktion zur Beschreibung von Freisetzungprofilen unterschiedlicher Kinetiken ist die mehrparametrische Weibull-Funktion (Langenbucher 1976, Heinrich et al. 1986) (Gleichung 2-5).

$$W_t = 1 - e^{-\left(\frac{t}{k_{63,2\%}}\right)^d}$$

**Gleichung 2-5**

$W_t$  = freigesetzte Wirkstoffmenge zum Zeitpunkt  $t$

$t$  = Zeit (s)

$k_{63,2\%}$  = Zeitpunkt zu dem 63,2 % des Wirkstoffs freigesetzt sind (s)

$d$  = Formfaktor der Kurve

Ein großer Vorteil der Weibull-Funktion gegenüber den bisher vorgestellten Gleichungen ist, dass sie ihre Gültigkeit bis zur vollständigen Wirkstofffreisetzung behält (Kosmidis et al. 2003 b). Des Weiteren können auch Freisetzungprofile von Arzneiformen mit Lag-time und/oder unvollständiger Wirkstofffreisetzung beschrieben werden (Langenbucher 1976). Die beiden Parameter der Weibull-Funktion,  $d$  und  $k_{63,2\%}$ , können aus der kumulativ, über die Zeit aufgetragenen Wirkstoffmenge mittels nichtlinearer Regression bestimmt werden. Der Parameter  $d$  beschreibt die Kurvenform (Langenbucher 1976), während  $k_{63,2\%}$  den Zeitpunkt angibt an dem 63,2 % des enthaltenen Wirkstoffs freigesetzt sind. Kosmidis et al. (2003 a) finden einen Zusammenhang zwischen  $k_{63,2\%}$  und der spezifischen Oberfläche der untersuchten Arzneiform.

## 2.2 Anforderungen an theophyllinhaltige Matrixretardgranulate

Das Ziel dieser Arbeit ist die Entwicklung eines Matrixretardgranulates unter Anwendung von Trockengranulierungsverfahren (Direkttablettierung und Walzenkompaktierung). Dabei entstehen Tabletten oder Schülpen als Zwischenprodukte, die mit Mühlen oder Granulatorsieben zu Granulaten abgebaut werden. Sollen diese Granulate Bestandteile einer multipartikulären Arzneiform sein, muss die Produktqualität dieser über eine homogene und reproduzierbare Wirkstofffreisetzung der Untereinheiten sichergestellt werden. Eine einheitliche Porositätsverteilung innerhalb der Granulate ist dafür unabdingbar. Bei der Walzenkompaktierung entstehen jedoch Porositätsschwankungen über den Schülpenquerschnitt (Herold und Sommer 2004, Bultmann et al. 2004), die nach der Abbaugranulation zu Partikeln mit intergranulär unterschiedlichen Porositäten führen. Durch die Wahl geeigneter Hilfsstoffe könnten diese Schwankungen ausgeglichen werden. Dazu muss jedoch vorab der Arbeitsbereich ermittelt werden, in dem diese Forderung erfüllt ist.

Die Freisetzungsgeschwindigkeit einer Arzneiform ist bei konstanter Porosität eine Funktion der Partikelgröße und der Partikelform. Die Verknüpfung dieser Einflussgrößen mit der Freisetzungseigenschaft ermöglicht die Vorhersage der Freisetzungseigenschaften beliebiger Arzneiformen bekannter Form und Größe. Das bei der Abbaugranulation entstehende Granulat zeigt, im Gegensatz zu monodispersen Pellets und Mikrotabletten, eine breite Partikelgrößenverteilung bei großer Formenvielfalt. Das resultierende Freisetzungsverhalten dieses Granulates ist daher sehr unterschiedlich. Soll für solche Granulate ein Vorhersagemodell basierend auf Form und Größenparametern entwickelt werden, muss eine genaue Charakterisierung bezüglich dieser Parameter erfolgen. Durch eine Fraktionierung des Granulates mit Siebeinsätzen entstehen Gruppen, innerhalb derer das Freisetzungsverhalten der enthaltenen Partikel ähnlich ist (Faham et al. 2000). Wenn sich diese inhomogenen Korngrößenfraktionen durch eine mittlere Partikelgröße und –form beschreiben ließen, wäre ein Vorhersagemodell auch in diesem Fall anwendbar. Damit könnten die Größenfraktionen eines Abbaugranulates mit dem gewünschten Freisetzungsverhalten gezielt ermittelt oder sogar durch Mischen verschiedener Größenfraktionen eine multipartikuläre Arzneiform mit einem definierten Freisetzungsprofil hergestellt werden.

Um ein einfaches Vorhersagemodell entwickeln zu können, das auf der Größe bzw. Oberfläche der Arzneiform basiert, muss diese Oberfläche während der Freisetzung

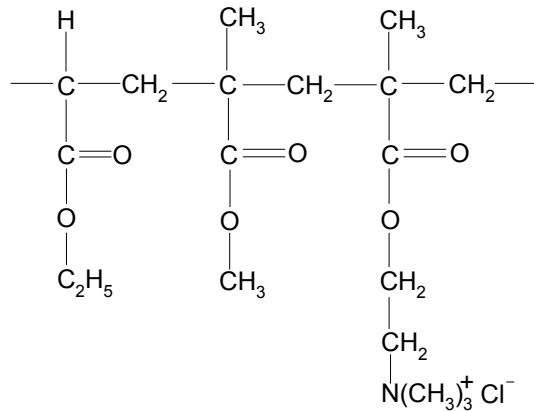
konstant bleiben. Das bedeutet, dass weder Quellung noch Erosion der Tabletten und Granulate während der Freisetzungsuntersuchungen auftreten darf. Gleichzeitig ist auch eine einheitliche und konstante Porosität nötig, da dieser Parameter die Freisetzungsgeschwindigkeit mit beeinflusst (Higuchi 1963).

### 2.3 Rezepturbestandteile des Matrixretardgranulates

Als Modellarzneistoff dient wasserfreies Theophyllin, das mit einer Löslichkeit von 8,3 mg/ml bei 25 °C (Shaik et al. 1987) eine mäßig lösliche Substanz darstellt. Der Wirkstoffgehalt der fertigen Arzneiform soll dabei mindestens 50 % betragen. Das Hilfsstoffgerüst (= Matrix), in welches der Arzneistoff eingebettet wird, besteht aus hydrophoben Polymeren. Diese Matrix löst sich unter physiologischen Bedingungen idealerweise weder auf, noch quillt oder erodiert sie. Damit ein Trockengranulierungsverfahren angewendet werden kann, müssen sich die Pulvermischungen aus Wirkstoff und Polymer(en) direkt verpressen lassen und nach der Verdichtung eine hinreichende Festigkeit aufweisen. Bei der Walzenkompaktierung auftretende Porositätsschwankungen sollen durch elastische Polymere ausgeglichen werden. Substanzen mit hoher elastischer Rückdehnung könnten beim Überpressen annähernd konstante Porositäten, unabhängig vom angelegten Pressdruck, zeigen. Wird bei der Walzenkompaktierung in diesem Bereich gearbeitet, wären die verbleibenden Porositätsschwankungen durch die ausgleichend wirkende Elastizität vernachlässigbar. Dieser Bereich lässt sich im Rahmen der Entwicklung vorab durch Tablettieren (biplane Tabletten, Ø 16 mm) der Reinsubstanzen auf einer instrumentierten Exzenterpresse ermitteln, indem die Porositäten bei verschiedenen Pressdrücken bestimmt werden. Durch den Vergleich der Tablettenporositäten zum Zeitpunkt des Pressdruckmaximums (= „in die“) und nach Ausstoß aus der Matrize (= „out of die“) kann die Elastizität des Polymers abgeschätzt werden. Die elastische Rückdehnung bei einem bestimmten Pressdruck entspricht dabei der Porositätsdifferenz zwischen dem „out of die“ und dem „in die“ Wert.

### 2.3.1 Ammonium Methacrylat Copolymer Typ B

Ammonium Methacrylat Copolymer Typ B ist auch bekannt unter dem Handelsnamen Eudragit RS. Die chemische Zusammensetzung des Polymers ist in Abbildung 2-1 dargestellt.



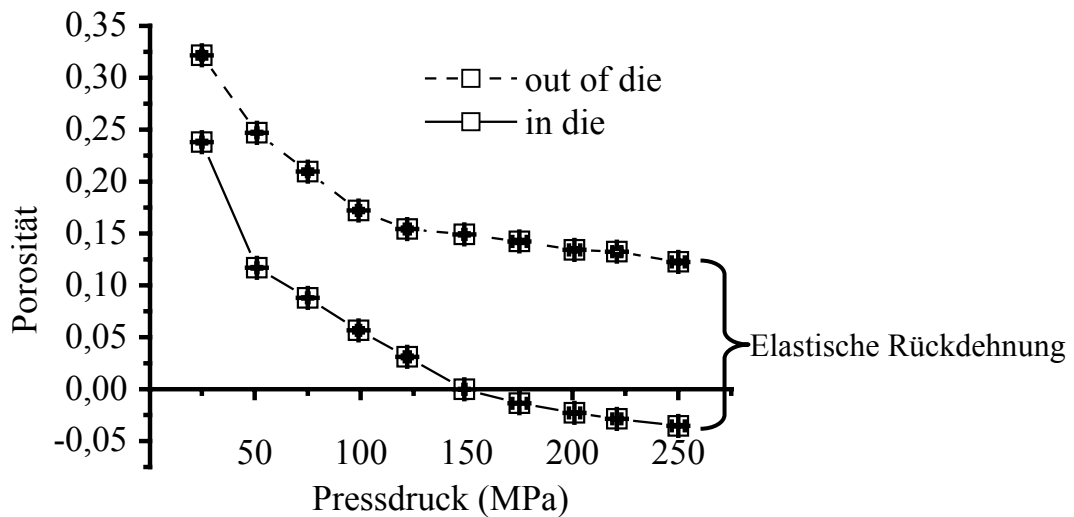
Ethylacrylat    Methacrylat    Trimethylammonioethylmethacrylat  
 1            :            2            :            0,1

#### Abbildung 2-1

*Chemische Zusammensetzung des Polymers Eudragit RS*

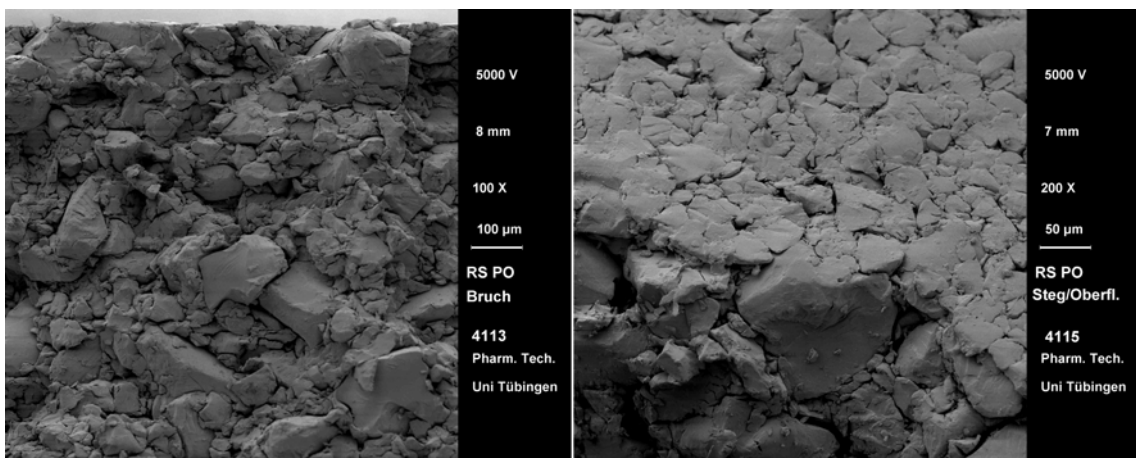
Es handelt sich um ein in wässrigen Lösungsmitteln unlösliches Polymer mit geringer Permeabilität. Diese wird durch die Anzahl quartärer Ammoniumgruppen (QAGs) bestimmt. Aufgrund ihrer hohen Basizität liegen die QAGs über einen weiten pH-Bereich (2 bis 8) als Salze vor. Daher ist die Freisetzungsrates aus Eudragit RS-haltigen Arzneiformen innerhalb des physiologischen Bereiches nahezu pH-Wert unabhängig. Das Polymer eignet sich aufgrund dieser Eigenschaften zur Herstellung von Retardarzneiformen (Lehmann, 1967 und 1984). Im Rahmen dieser Arbeit kommt die direkttablettierbare pulverisierte Variante, mit dem Handelsnamen Eudragit RS PO, zum Einsatz.

Abbildung 2-2 zeigt das Porosität-Pressdruck-Profil von Tabletten aus Eudragit RS PO. Ab 175 MPa Pressdruck erfolgt Festkörperkompression des Polymers, was zu negativen Porositäten „in die“ führt. Ab diesem Pressdruck findet ausschließlich elastische Deformation statt, wodurch die Porositäten der Tabletten „out of die“ annähernd konstant bleiben. Das Polymer hat bei 250 MPa Pressdruck eine extrem hohe elastische Rückdehnung von 18 %.



**Abbildung 2-2**

*Porositäts-Pressdruck-Profil von Tabletten ( $\varnothing 16$  mm, biplan) aus Eudragit RS PO (98,7 % Eudragit RS PO, 1 % Magnesiumstearat, 0,3 % Aerosil 200);  $n = 10$*



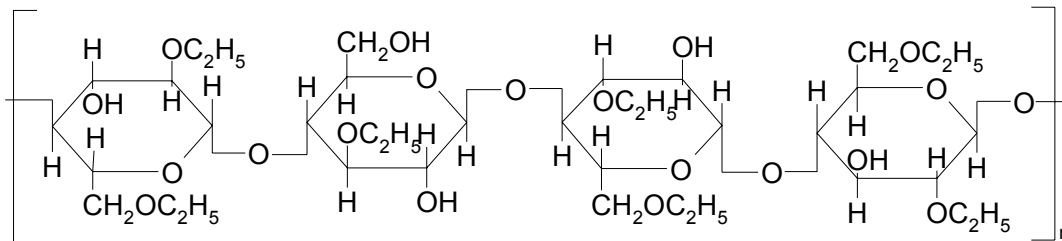
**Abbildung 2-3**

*REM-Aufnahmen einer Eudragit RS PO-Tablette hergestellt mit einem Pressdruck von 200 MPa. Links: diametrale Bruchfläche; rechts: Tablettenoberfläche*

Wie Abbildung 2-3 zeigt, findet durch die Kompression von Eudragit RS PO zu einer Tablette keine ausgeprägte plastische Verformung der Einzelpartikel statt. Es bildet sich ein poröses Agglomerat aus Einzelpartikeln, deren Individualzustand erhalten bleibt. Dadurch ist die mechanische Festigkeit der Tabletten (Zugfestigkeit: 0,9 N/mm<sup>2</sup> bei 250 MPa Pressdruck) sehr niedrig.

### 2.3.2 Ethylcellulose

Ethylcellulose entsteht durch Ethoxylierung der freien Hydroxylgruppen von Cellulose. Je höher der durchschnittliche Polymerisationsgrad der verwendeten Cellulose ist, umso höher ist die Viskosität des Produktes. Die allgemeine Formel von Ethylcellulose ist in Abbildung 2-4 dargestellt.

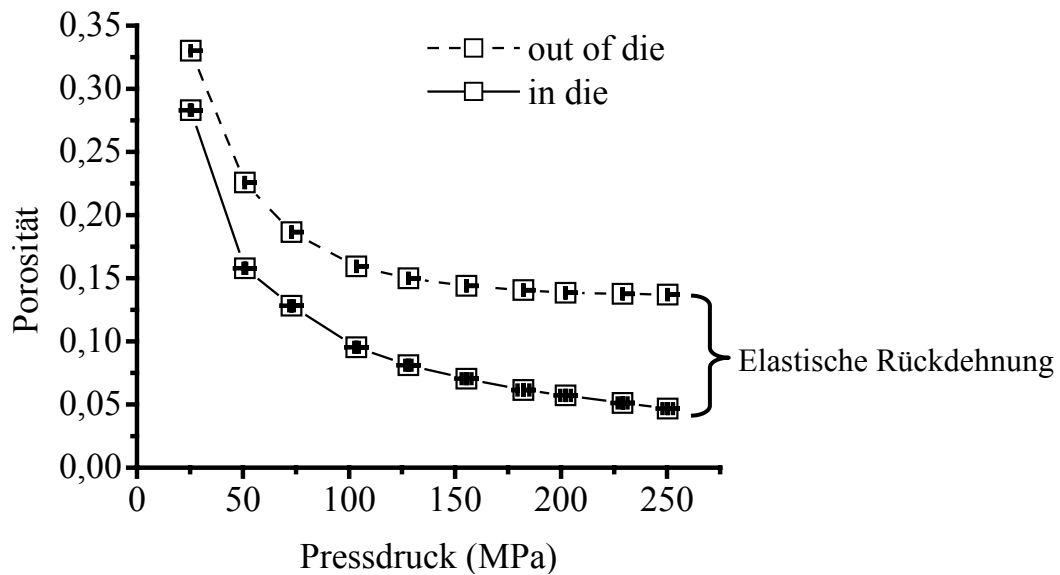


**Abbildung 2-4**

*Ausschnitt aus der Strukturformel von Ethylcellulose*

Der Polymerisationsgrad beeinflusst die Kompressionseigenschaften der Ethylcellulose stark. Das Polymer kann wegen seiner guten plastischen Verformbarkeit (Katikaneni et al. 1995) direkttablettiert werden und liefert Tabletten mit hoher mechanischer Festigkeit. Da Ethylcellulosen mit niedriger Viskosität (10 mPas) besser plastisch verformbar sind als höher viskose (100 mPas) (Upadrashta et al. 1994, Shlieout und Zessin 1997) fällt die Wahl auf ein Produkt mit niedriger Viskosität. Ethylcellulose ist in Wasser unlöslich, wenig permeabel und quillt nicht. Die Freisetzung aus ethylcellulosehaltigen Tabletten ist im physiologischen Bereich pH-Wert unabhängig. Das Polymer ist daher, ebenso wie Eudragit RS PO, häufig Bestandteil von Retardformulierungen. Das verwendete Ethocel Standard 10 FP premium (= EC 10 FP) ist eine mikronisierte Ethylcellulose ( $d_{50} = 6 \mu\text{m}$ ) mit einer Viskosität von 10 mPas und einem Ethoxylgehalt von 49 %. Abbildung 2-5 zeigt das Porositäts-Pressdruck-Profil dieser Substanz. Ab einem Pressdruck von 125 MPa ist die Porosität „out of die“ der Tabletten annähernd konstant (Shlieout und Zessin 1996). Bei den angelegten Pressdrücken ist keine Festkörperkompression zu beobachten. Die elastische Rückdehnung beträgt 9 % und ist damit nur halb so ausgeprägt wie die Elastizität von Eudragit RS PO.

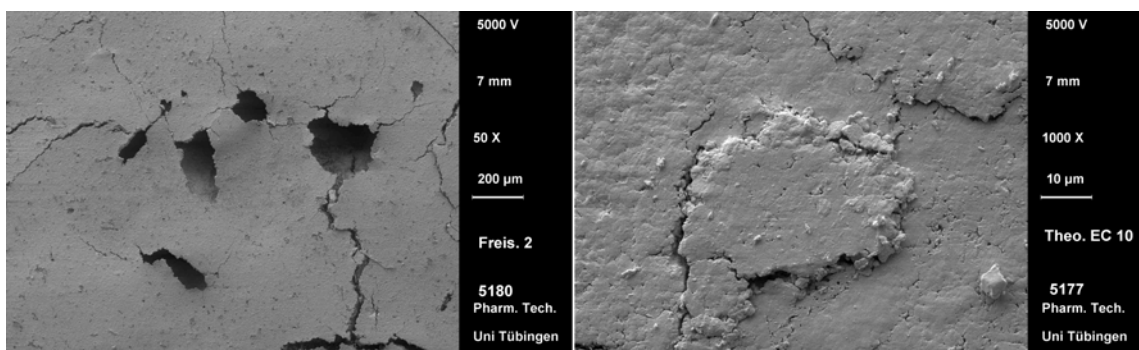




**Abbildung 2-5**

*Porositäts-Pressdruck-Profil von Tabletten ( $\varnothing$  16 mm, biplan) aus EC 10 FP (98,7 % Ethylcellulose, 1 % Magnesiumstearat, 0,3 % Aerosil 200); n = 10*

Abbildung 2-6 zeigt die Oberfläche einer ethylcellulosehaltigen Tablette. Im Gegensatz zur Eudragittablette lassen sich bei kleiner Vergrößerung (50-fach) auf den REM-Aufnahmen keine Primärpartikel mehr erkennen. Erst bei starker Vergrößerung (1000-fach) zeigt sich, dass die Einzelpartikel zu größeren, geschlossenen Flächen vereinigt sind. Dies wird durch plastisches Fließen verursacht (Pollock und Sheskey 1996) und bedingt die hohe mechanische Festigkeit der Tabletten. Die Zugfestigkeit beträgt 5,0 N/mm<sup>2</sup> bei einem Pressdruck von 250 MPa.



**Abbildung 2-6**

*REM-Aufnahme einer Matrixtablette aus 50 % EC 10 FP und 50 % Theophyllin; links: Tablettenoberfläche nach einer Freisetzungsuntersuchung, Ethylcellulosematrix mit herausgelösten Theophyllin-Partikeln (Hohlräume); rechts: Tablettenoberfläche stark vergrößert; die Individualpartikel der Ethylcellulose sind kaum noch erkennbar, sie bilden eine glatte zusammenhängende Oberfläche, die den Wirkstoff überzieht.*

## 2.4 Vorhersage von Freisetzungprofilen

In der vorliegenden Arbeit sollen in einem semiempirischen Ansatz Rezeptur- und Verfahrensparameter getrennt werden. Im Idealfall kann so anhand des Freisetzungprofils einer definierten Form (z. B. Tablette) eine Rezeptur- und Prozesskonstante ermittelt werden, mit deren Hilfe durch Bestimmung einer Form- und Größenkonstante dann das Freisetzungprofil jeder beliebigen Granulatgrößenfraktion gleicher Rezeptur vorhergesagt werden kann.

### 2.4.1 Das Oberflächen-Volumen-Verhältnis

Je größer die Oberfläche einer Arzneiform ist, umso höher ist die Freisetzungsgeschwindigkeit, weshalb kleine Granulate einen enthaltenen Wirkstoff schneller freisetzen als rezepturgleiche verhältnismäßig größere Tabletten. Da eine Veränderung der Oberfläche bei gleicher Geometrie gleichzeitig eine Volumenänderung zur Folge hat, scheint es sinnvoll für einen geometrischen Körper nicht dessen absolute Oberfläche, sondern eine volumennormierte Oberfläche zu verwenden. Dazu wird der Faktor „Oberflächen-Volumen-Verhältnis“ eingeführt, der sich aus dem Quotienten der Oberfläche und des Volumens eines Körpers berechnet und kurz mit SVR bezeichnet wird.

### 2.4.2 Vorhersage von Freisetzungprofilen über den Parameter SVR

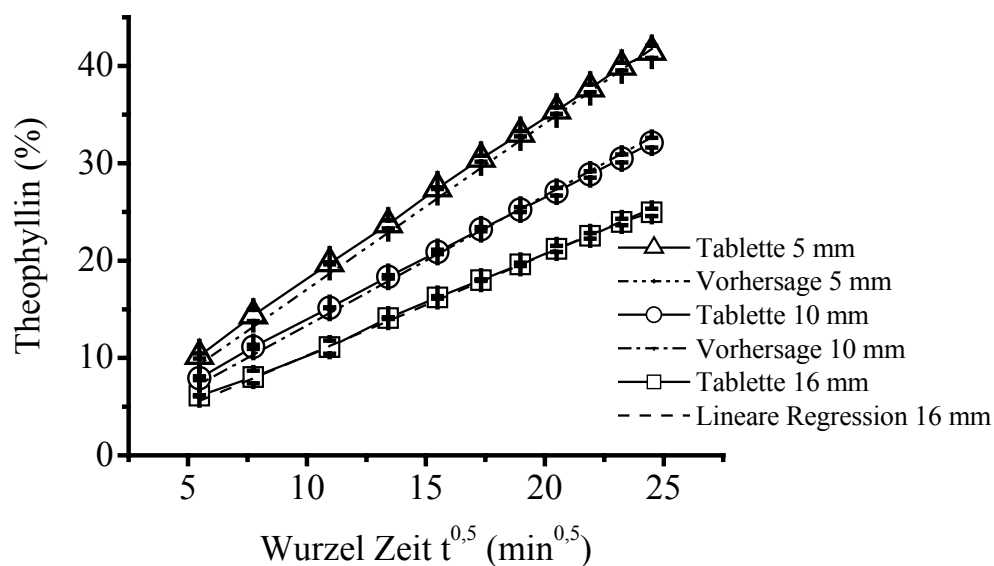
Die Anwendbarkeit des SVR zur Vorhersage eines Freisetzungprofils wird im Experiment überprüft. Aus einer Pulvermischung (50 % Theophyllin, 22,5 % Eudragit RS PO, 27,5 % EC 10 FP) werden biplane runde Tabletten mit unterschiedlichen SVR hergestellt. Die Tabletten haben dabei Steghöhen von 1,5 bis 2,5 mm und Durchmesser von 5, 10 und 16 mm. Die Tablettierung erfolgt bei einem Pressdruck von 200 MPa. Zunächst wird das Freisetzungprofil aus Tabletten mit einem Durchmesser von 16 mm experimentell bestimmt. Da es sich um eine inerte Matrix handelt, erfolgt die Freisetzung diffusionskontrolliert und lässt sich mit dem Quadratwurzelgesetz nach Higuchi beschreiben. Über eine lineare Regression wird die Geradengleichung des Freisetzungprofils der 16 mm Tabletten ermittelt (Gleichung 2-6, **I**). Das Bestimmtheitsmaß  $R^2$  beträgt 0,9988. Aus der Higuchi-Gleichung lässt sich die Hypothese ableiten, dass die Steigung dieser Geraden das Produkt aus einer rezepturabhängigen Proportionalitätskonstante  $k_H$  und SVR ist. Ist diese Annahme richtig, kann  $k_H$  aus der Geradensteigung und dem SVR dieser Tabletten ( $SVR_{16\text{ mm}} = 1,03\text{ mm}^{-1}$ ) berechnet werden. Es ergibt sich daraus eine Freisetzungsgleichung (Gleichung 2-6, **II**), die für

diese Formulierung als allgemeingültig postuliert wird. Ist dieses Postulat richtig, können mit dieser Gleichung die Freisetzungsprofile der 10 und 5 mm Tabletten vorhergesagt werden, indem die entsprechenden SVR ( $SVR_{10\text{ mm}} = 1,33\text{ mm}^{-1}$  und  $SVR_{5\text{ mm}} = 1,70\text{ mm}^{-1}$ ) in Gleichung 2-6 II eingesetzt werden. Die entsprechenden Freisetzungsprofile werden berechnet und die Vorhersagen im Experiment überprüft. Abbildung 2-7 zeigt den Vergleich der experimentell ermittelten und der vorhergesagten Freisetzungsprofile.

$$W(\sqrt{t}) = 1,01056 \cdot \sqrt{t} \quad I$$

$$W(\sqrt{t}) = 0,9807 \cdot SVR \cdot \sqrt{t} \quad II$$

**Gleichung 2-6**



**Abbildung 2-7**

Vergleich der über das SVR vorhergesagten (gestrichelte Linien) und experimentell ermittelten (Linien mit Symbolen) Freisetzungsprofile von Tabletten ( $\varnothing$  10 und 5 mm) (50 % Theophyllin, 22,5 % Eudragit RS PO, 27,5 % EC 10 FP, Pressdruck 200 MPa). Für Tabletten ( $\varnothing$  16 mm; Pressdruck 200 MPa) gleicher Rezeptur ist das experimentell ermittelte (Linie mit Symbolen) Freisetzungsprofil und die Regressionsgerade (gestrichelt) dargestellt.  $n = 3$

Die vorhergesagten Freisetzungsprofile stimmen sehr gut mit den experimentell ermittelten überein. Die Abweichungen sind kleiner als 2 %. Dieses Ergebnis bestätigt die Hypothese, dass die Freisetzungsgeschwindigkeit aus Tabletten, neben einer rezepturabhängigen Konstante, hauptsächlich von SVR abhängt. Das Modell ermöglicht mit Hilfe des SVR eine sehr präzise Vorhersage des Freisetzungsverhaltens.

### 2.5 Zusammenfassung

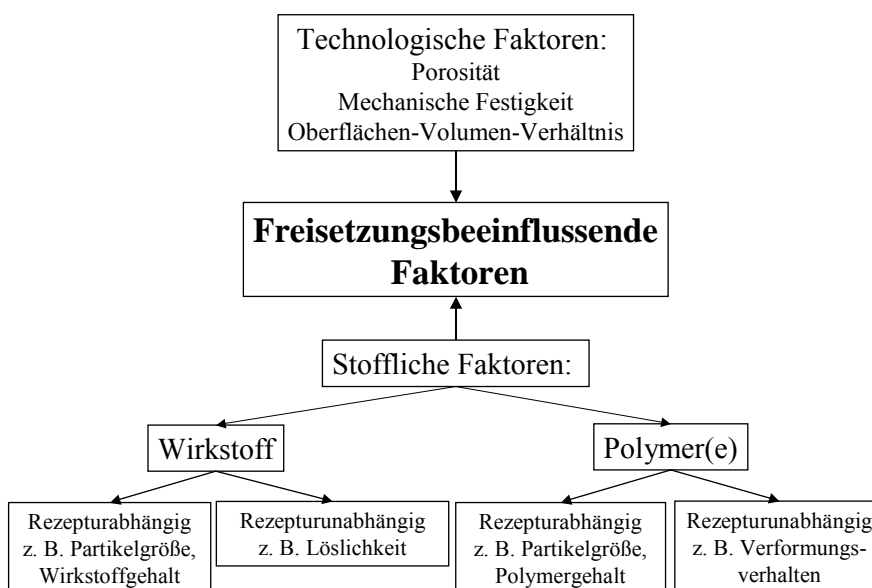
Unter Verwendung von hydrophoben Polymeren Eudragit RS PO und Ethylcellulose soll ein theophyllinhaltiges Matrixretardgranulat mit hohem Wirkstoffanteil entwickelt werden, das mit Walzenkompaktierung und Direkttablettierung, hergestellt werden kann. Beide Polymere bilden unlösliche poröse nichtquellende und nichterodierende, inerte Matrices aus, deren Wirkstofffreisetzung im physiologischen Bereich vom pH-Wert unabhängig ist und diffusionskontrolliert erfolgt. Die Freisetzungskinetik aus diesen Matrices kann mit der Higuchi-Gleichung, der Gleichung nach Korsmeyer und Peppas und der Weibull-Funktion beschrieben werden. Aus der Higuchi-Gleichung lässt sich ableiten, dass die Freisetzung bei einheitlicher Porosität eine Funktion der Zeit und der Oberfläche bzw. der Geometrie der Arzneiform ist. Matrixretardgranulate haben eine sehr große Oberfläche bezogen auf ihr Volumen und setzen deshalb den Wirkstoff deutlich schneller frei als Tabletten. Die Rezepturentwicklung eines Matrixretardgranulates mit direktverpressbaren Polymeren, dessen Freisetzungsgeschwindigkeit über die Oberfläche und die Porosität gesteuert wird, ist daher schwierig.

Eine Untersuchung der Kompressionseigenschaften der Polymere Eudragit RS PO und Ethylcellulose mit einer instrumentierten Exzenterpresse ergibt für Eudragit RS PO eine hohe elastische Rückdehnung, die bei 250 MPa 18 % beträgt. Ab 175 MPa Pressdruck wird das Polymer nur noch elastisch verformt und die Porositäten der entstehenden Tabletten unterscheiden sich kaum noch. Die plastische Verformbarkeit des Eudragits ist gering, weshalb die Tabletten keine hohe Festigkeit haben. Im Gegensatz dazu hat Ethylcellulose eine hohe Plastizität und die elastische Rückdehnung beträgt bei 250 MPa Pressdruck nur 9 %. Die Festigkeit der Tabletten ist deutlich höher als bei Verwendung von Eudragit RS PO.

Aus der Geometrie einer Arzneiform, die die Freisetzungsgeschwindigkeit maßgeblich beeinflusst, kann das Oberflächen-Volumen-Verhältnis SVR berechnet werden. Mit diesem Parameter lässt sich bei bekannter Freisetzungskarakteristik und konstanter Porosität einer Arzneiform das Freisetzungsprofil von Arzneiformen mit anderen SVR vorhersagen. Es wird an rezepturgleichen Tabletten unterschiedlicher SVR gezeigt, dass die Abweichungen zwischen Vorhersage und Experiment geringer als 2 % sind.

### 3 REZEPTUR- UND PROZESSPARAMETER ALS EINFLUSSGRÖSSEN AUF DAS RETARDIERUNGSVERHALTEN

Im Folgenden sollen die Rezeptur- und Prozesseinflüsse auf das Retardierungsverhalten der Matrices untersucht werden. Eine Auswahl potentieller Einflussfaktoren ist in Abbildung 3-1 dargestellt.



**Abbildung 3-1**

*Eine Auswahl freisetzungsbeflussender Faktoren für Matrixretardarzneiformen*

Um diese Einflüsse zu untersuchen, werden biplane Tabletten ( $\varnothing$  16 mm) mit einem Pressdruck von 200 MPa hergestellt. Die Effektivität der Retardierung und die Erosionsneigung einer Formulierung wird anhand von Freisetzungsuntersuchungen beurteilt. Ist die freigesetzte Theophyllinmenge nach zehn Stunden  $\leq 20\%$  und tritt keine Erosion auf, wird die Formulierung als geeignet betrachtet. Zur Untersuchung von Kompressionseigenschaften einer Rezeptur werden Reihenversuche bei verschiedenen Pressdrücken (25 bis 250 MPa) durchgeführt. Über die Porositäts-Pressdruck-Profile und die Freisetzungsprofile der Tabletten verschiedener Pressdrücke erfolgt die Beurteilung, ob und ab welchem Grenzwert die Forderung nach annähernd konstanter Porosität und damit pressdruckunabhängiger Freisetzung erfüllt ist. Dies ist nötig, um

ein Matrixretardgranulat auf einem Walzenkompaktor und anschließender Abbaugranulierung mit einheitlicher und reproduzierbarer Freisetzung herstellen zu können.

### 3.1 Binäre Mischungen

Anhand der binären Gemische Theophyllin/Eudragit RS PO und Theophyllin/Ethylcellulose soll der Einfluss des Pressdrucks, des Wirkstoffanteils in der Mischung sowie der Einfluss der Teilchengröße des Theophyllins auf die in-vitro-Arzneistofffreisetzung aus Tabletten untersucht werden.

#### 3.1.1 Binäre Mischungen aus Theophyllin und Eudragit RS PO

##### 3.1.1.1 Freisetzung in Abhängigkeit des Pressdruckes

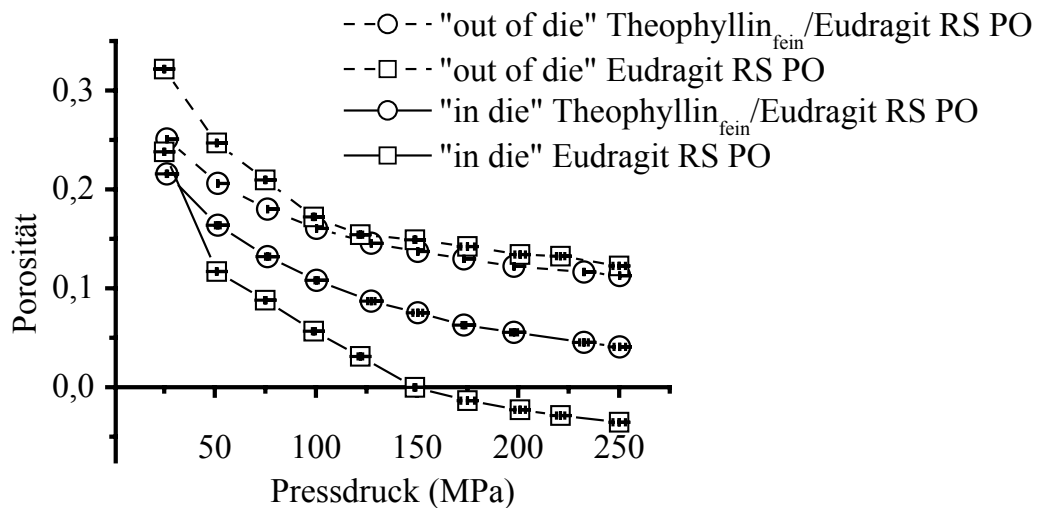
Mit untenstehender Pulvermischung (Tabelle 3-1) wird ein Porositäts-Pressdruck-Profil erstellt und anschließend die Freisetzung aus Tabletten in Abhängigkeit vom Pressdruck untersucht. Dabei soll überprüft werden, ob Eudragit RS PO auch in einer Pulvermischung das Rückdehnungsverhalten dominiert, ab welchem Pressdruck die Porosität als annähernd konstant betrachtet werden kann und ob sich dieser Pressdruckbereich direkt aus dem Porositätsverlauf ermitteln lässt.

**Tabelle 3-1**

*Zusammensetzung der Tablettiermischung*

| <i>Substanz</i>   | <i>d<sub>50</sub> (μm)</i> | <i>m/m (%)</i> |
|---|----------------------------|----------------|
| Theophyllin anhydr. Pulver 200 (= Theophyllin <sub>fein</sub> ) | 10                         | 70             |
| Eudragit RS PO  | 80                         | 30             |

Das Porositäts-Pressdruck-Profil der Pulvermischung und der Porositätsverlauf der Reinsubstanz Eudragit RS PO sind in Abbildung 3-2 dargestellt. Mit steigender Presskraft wird das Pulverbett in der Matrice stärker verdichtet und die Porosität der Tablette sinkt. Die Porositäts-Pressdruck-Kurven nähern sich mit zunehmendem Pressdruck einem Grenzwert an.



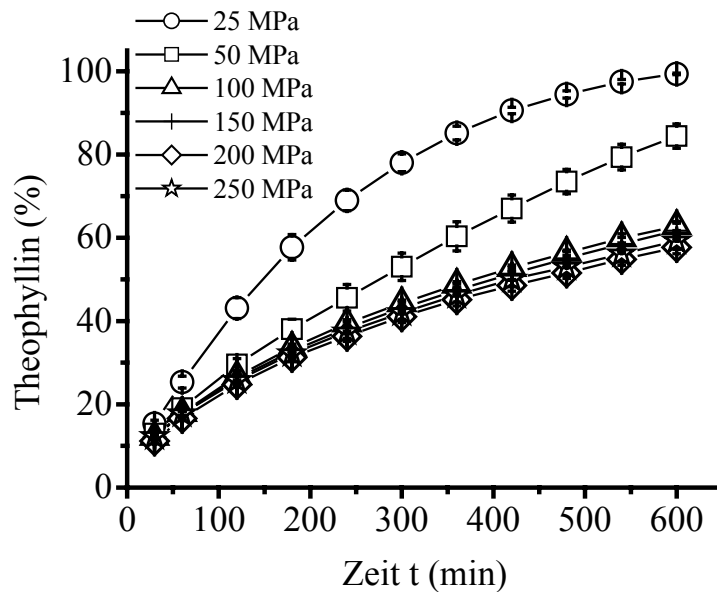
**Abbildung 3-2**

*Porositäts-Pressdruck-Profile der binären Mischung aus 70 % Theophyllin<sub>fein</sub> und 30 % Eudragit RS PO (runde Symbole) und der Reinsubstanz Eudragit RS PO (quadratische Symbole); durchgezogene Linien zeigen den Porositätsverlauf „in die“ und gestrichelte Linien „out of die“;  $n = 10$*

Da die elastische Rückdehnung der Tabletten zum Zeitpunkt des maximalen Pressdruckes noch nicht erfolgt ist, sind die Porositätswerte „in die“ niedriger als nach Ausstoß aus der Matrize. Der Abstand beider Porositätskurven „in die“ und „out of die“ zeigt das Ausmaß der elastischen Rückdehnung an. Die Ausgangsrezeptur enthält 70 % des plastisch verformbaren Theophyllins<sub>fein</sub>, das selbst wenig Rückdehnung zeigt. Dadurch verringert sich die elastische Rückdehnung bei einem Pressdruck von 250 MPa auf 9 % im Vergleich zur Reinsubstanz Eudragit RS PO, deren Rückdehnung 18 % beträgt. Im Gegensatz zur Reinsubstanz Eudragit RS PO, ist bei der binären Mischung keine Festkörperkompression zu beobachten (2.3.1). Das Eudragit RS PO dominiert somit das Rückdehnungsverhalten. Ab einem Pressdruck von 175 MPa wird die Reinsubstanz Eudragit RS PO überpresst und ab ca. 100 MPa verändern sich die Porositäten „out of die“ der binären Mischung kaum noch. Ein Polymeranteil von 30 % scheint zur Einstellung der annähernd konstanten Porosität ausreichend zu sein.

Ab einem Pressdruck von 100 MPa beeinflussen die geringen Porositätsunterschiede das Freisetzungsverhalten nicht mehr signifikant (Abbildung 3-3). Dadurch wird die Annahme bestätigt, dass die Porosität der Tabletten dieser binären Mischung ab 100 MPa als konstant betrachtet werden kann, was sich auch aus dem Porositäts-Pressdruck-Profil abschätzen lässt. Um sicherzustellen, dass der gewählte Arbeitsbereich

tatsächlich im Bereich der annähernd konstanten Porosität liegt, werden im Folgenden alle Versuche mit einem Pressdruck von 200 MPa durchgeführt.



**Abbildung 3-3**

*Freisetzungsprofile aus Tabletten ( $\varnothing$  16 mm) der binären Mischung (70 % Theophyllin<sub>fein</sub>, 30 % Eudragit RS PO) bei verschiedenen Pressdrücken;  $n = 3$*

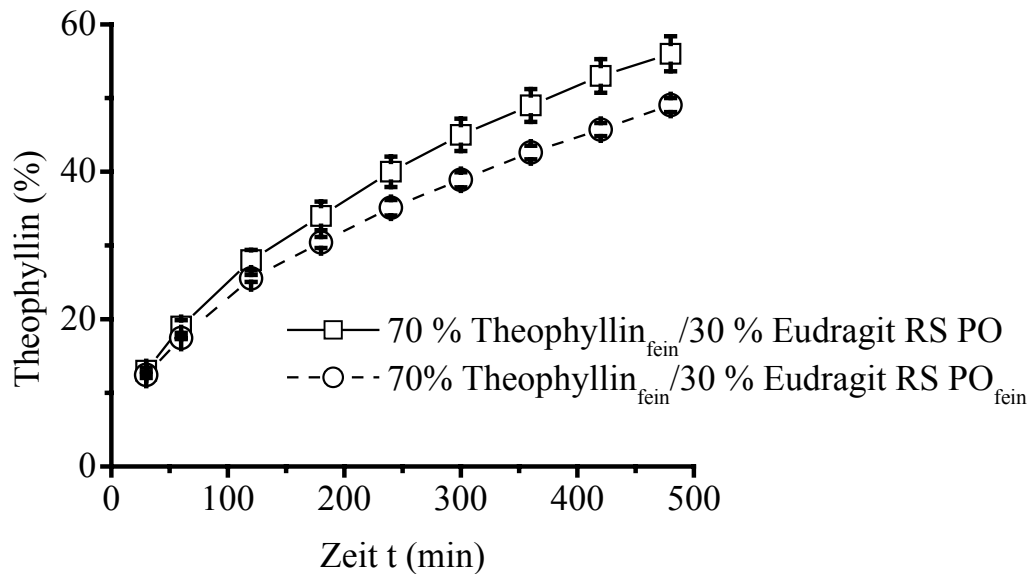
Obwohl die Mischung die Forderung nach pressdruckunabhängiger Freisetzung erfüllt, eignet sie sich wegen einer ausgeprägten Erosion nicht zur Herstellung einer nichterodierenden Matrix. Zudem sind aus den Tabletten mit annähernd konstanter Porosität nach zehn Stunden bereits 55 % des Theophyllins freigesetzt, was für daraus hergestellte Matrixgranulate eine unzureichende Retardierung bedeuten würde.

Auch durch den Einsatz von gemahlenem Eudragit RS PO (= Eudragit RS PO<sub>fein</sub>; Tabelle 3-2) lässt sich weder die Erosion verhindern, noch die Freisetzungsgeschwindigkeit deutlich reduzieren (Abbildung 3-4). Ab zwei Stunden zeigen Tabletten mit dem gemahlenen Eudragit RS PO<sub>fein</sub> ( $d_{50} = 8 \mu\text{m}$ ) eine marginal bessere Retardierung, da die Erosion aufgrund erhöhter Festigkeit (Zugfestigkeit  $2,93 \text{ N/mm}^2$  versus  $1,77 \text{ N/mm}^2$ ) langsamer voranschreitet.



**Tabelle 3-2***Zusammensetzung der Tablettiermischung mit Eudragit RS PO<sub>fein</sub>*

| Substanz                       | $d_{50}$ ( $\mu\text{m}$ ) | $m/m$ (%) |
|--------------------------------|----------------------------|-----------|
| Theophyllin <sub>fein</sub>    | 10                         | 70        |
| Eudragit RS PO <sub>fein</sub> | 6                          | 30        |

**Abbildung 3-4**

*Vergleich der Freisetzungsgeschwindigkeit in Abhängigkeit der Partikelgröße des eingesetzten Polymers (Tabletten biplan,  $\varnothing$  16 mm; Pressdruck 200 MPa);  $n = 3$*

### 3.1.1.2 Einfluss des Eudragitanteils auf die Freisetzungsgeschwindigkeit

Für die Erosion der Tabletten gibt es zwei mögliche Ursachen. Erstens wird die Tablette durch die Rührerbewegung im Probengefäß bewegt, wodurch bei geringer mechanischer Festigkeit Erosion auftreten kann und zweitens ist der Theophyllinanteil in der Ausgangsrezeptur mit 70 % sehr hoch. Eine Berechnung der Volumenanteile der Rezepturbestandteile (Tabelle 3-1) nach Egermann und Frank (1992) ergibt für Eudragit RS PO einen Anteil von 17 % (Tabelle 3-3) am Gesamtvolumen der Pulvermischung. Der Matrixanteil liegt damit weit unter der Perkolationschwelle von 30 % (Blattner et al. 1990), wodurch keine Ausbildung eines infiniten Clusters erfolgen kann. Nach dem Herauslösen des Wirkstoffs zerfällt die Matrix, da sie selbst nicht als zusammenhängendes Gerüst vorliegt. Es ist naheliegend, durch eine Erhöhung des Matrixanteils die Erosion zu unterbinden und dadurch gleichzeitig die Retardierung zu

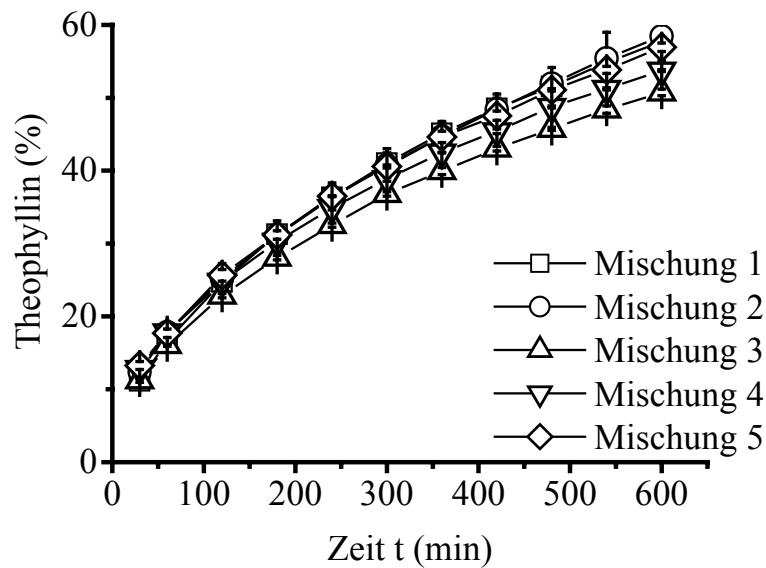
verbessern. In einer Versuchsreihe wird das Mischungsverhältnis Theophyllin<sub>fein</sub>/Eudragit RS PO variiert. Tabelle 3-3 zeigt neben den Rezepturen auch die entsprechenden Volumenanteile der Einzelsubstanzen. Falls die unvollständige Ausbildung eines dreidimensionalen Polymernetzwerkes die alleinige Ursache der Erosion ist, darf ab Mischung 3 keine Erosion mehr auftreten.

**Tabelle 3-3**

*Rezepturen und Volumenanteile verschiedener Mischungen aus Theophyllin<sub>fein</sub> und Eudragit RS PO*

| Rezepturen                  | m/m (%) | V/V (%) |  |
|-----------------------------|---------|---------|--|
| <b>Mischung 1</b>           |         |         |  |
| Theophyllin <sub>fein</sub> | 70      | 83      |  |
| Eudragit RS PO              | 30      | 17      |  |
| <b>Mischung 2</b>           |         |         |  |
| Theophyllin <sub>fein</sub> | 60      | 75      |  |
| Eudragit RS PO              | 40      | 25      |  |
| <b>Mischung 3</b>           |         |         |  |
| Theophyllin <sub>fein</sub> | 50      | 67      | Perkolationsschwelle<br>Eudragit RS PO |
| Eudragit RS PO              | 50      | 33      |  |
| <b>Mischung 4</b>           |         |         |  |
| Theophyllin <sub>fein</sub> | 40      | 58      |  |
| Eudragit RS PO              | 60      | 42      |  |
| <b>Mischung 5</b>           |         |         |  |
| Theophyllin <sub>fein</sub> | 30      | 47      |  |
| Eudragit RS PO              | 70      | 53      |  |

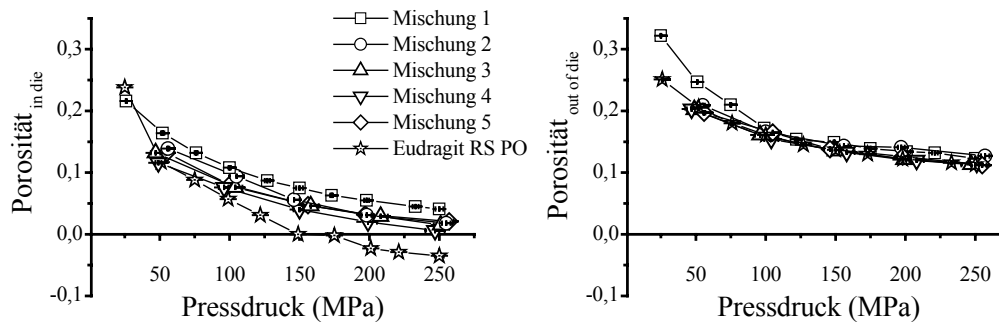
Von allen Mischungen werden Porositäts-Pressdruck-Profile ermittelt und aus Tabletten, die mit 200 MPa gepresst sind, die entsprechenden Freisetzungprofile bestimmt (Abbildung 3-5). Wider Erwarten verringert sich die Freisetzungsrage mit zunehmendem Polymeranteil innerhalb des untersuchten Zeitraums von 10 Stunden kaum. Auch die Erosion kann durch eine Erhöhung des Polymeranteils nicht verhindert werden.



**Abbildung 3-5**

Freisetzungsprofile aus Tabletten ( $\varnothing$  16 mm; Pressdruck: 200 MPa) in Abhängigkeit des Polymergehalts. **Mischung 1:** 70 % Theophyllin<sub>fein</sub>, 30 % Eudragit RS PO; **Mischung 2:** 60 % Theophyllin<sub>fein</sub>, 40 % Eudragit RS PO; **Mischung 3:** 50 % Theophyllin<sub>fein</sub>, 50 % Eudragit RS PO; **Mischung 4:** 40 % Theophyllin<sub>fein</sub>, 60 % Eudragit RS PO; **Mischung 5:** 30 % Theophyllin<sub>fein</sub>, 70 % Eudragit RS PO;  $n = 3$

Eine Erklärung für dieses Ergebnis liefert die Betrachtung der Porositäts-Pressdruck-Profile (Abbildung 3-6). „In die“ unterscheiden sich die Kurvenverläufe der verschiedenen Rezepturen: je höher der Anteil an elastischem Polymer ist, umso niedriger ist auch die Porosität. Für die Porositätsverläufe „out of die“ ergibt sich ein anderes Ergebnis. Ab 100 MPa Pressdruck sind die Porositäten der untersuchten Mischungen gleich, da Eudragit RS PO das Rückdehnungsverhalten dominiert. Aufgrund dessen, dass die Porositäten unabhängig vom Verhältnis Wirkstoff/Polymer sind, dringt pro Zeiteinheit immer gleich viel Freisetzungsmedium in die Tabletten ein. Nachdem sich das Theophyllin aufgelöst hat zerfällt das übrige Polymergerüst, aufgrund mangelnder Festigkeit. Dadurch bilden sich während der Freisetzung ständig neue Oberflächen an denen sich dieser Prozess wiederholt und eine diffusionskontrollierte Freisetzung kann nur begrenzt stattfinden.



**Abbildung 3-6**

Vergleich der Porositäts-Pressdruck-Profile verschiedener binärer Mischungen und der Reinsubstanz Eudragit RS PO; Links: Porosität „in die“, rechts: Porosität „out of die“; **Mischung 1:** 70 % Theophyllin<sub>fein</sub>, 30 % Eudragit RS PO; **Mischung 2:** 60 % Theophyllin<sub>fein</sub>, 40 % Eudragit RS PO; **Mischung 3:** 50 % Theophyllin<sub>fein</sub>, 50 % Eudragit RS PO; **Mischung 4:** 40 % Theophyllin<sub>fein</sub>, 60 % Eudragit RS PO; **Mischung 5:** 30 % Theophyllin<sub>fein</sub>, 70 % Eudragit RS PO;  $n = 10$

Obwohl sich Eudragit RS PO hervorragend eignet, um Tabletten konstanter Porosität herzustellen, vermag eine binäre Mischung aus diesem Polymer und Theophyllin die Forderung nach einer erosionsbeständigen Matrix nicht zu erfüllen. Die hohe Elastizität und gleichzeitig geringe plastische Verformbarkeit des Polymers bedingt eine geringe mechanische Festigkeit der Tabletten. Hydrodynamisch stabile Gerüste bilden sich erst bei sehr geringen Wirkstoffgehalten. Bei Polymergehalten über 85 % ist auch für Eudragit RS PO eine Abhängigkeit der Freisetzungsrates vom Polymergehalt beschrieben (Sánchez-Lafuente et al. 2002 a und b).

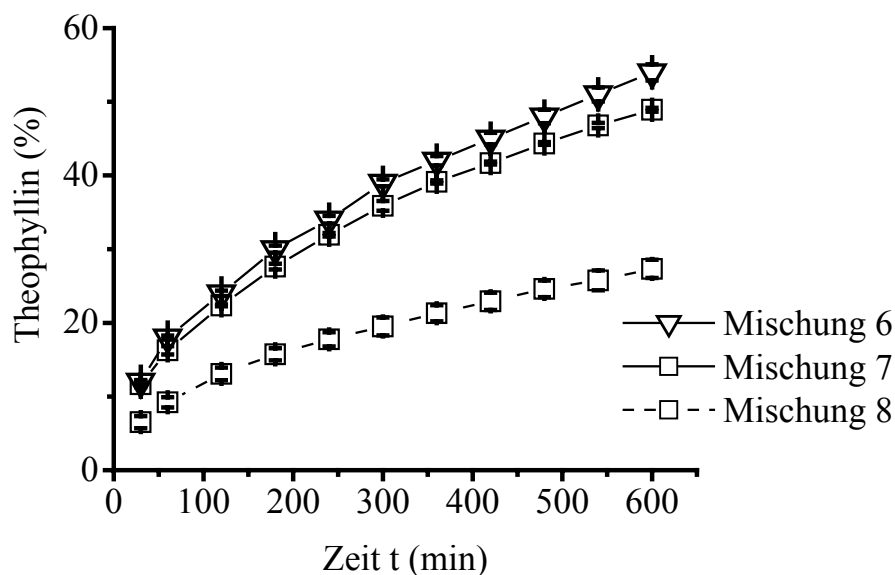
### 3.1.2 Binäre Mischungen aus Theophyllin und Ethylcellulose

Bei der Verwendung von Ethylcellulose entstehen aufgrund ihrer guten plastischen Verformbarkeit Tabletten mit hoher mechanischer Festigkeit (2.3.2). Deshalb ist eine im Vergleich zu Eudragit RS PO geringere Erosionstendenz zu erwarten. Im Rahmen der folgenden Untersuchungen soll der Einfluss der Partikelgröße und des Polymergehaltes ermittelt werden (Tabelle 3-4). Die Pulvermischungen werden mit einem Pressdruck von 200 MPa tablettiert und anschließend die Theophyllinfreisetzung bestimmt. Die Zusammensetzungen sind so gewählt, dass die Perkolationschwellen beider Substanzen überschritten werden.

**Tabelle 3-4***Zusammensetzung ethylcellulosehaltiger Mischungen*

|                                  | <i>Bestandteile</i>                            | $d_{50}$ ( $\mu\text{m}$ ) | $m/m$ (%) | $V/V$ (%) |
|----------------------------------|--|----------------------------|-----------|-----------|
| <i>Mischung 6</i> <sup>(N)</sup> | Theophyllin <sub>fein</sub>                    | 10                         | 50        | 69        |
|                                  | Ethocel Premium NF 10                          | 190                        | 50        | 31        |
| <i>Mischung 7</i> <sup>(H)</sup> | Theophyllin <sub>fein</sub>                    | 10                         | 70        | 68        |
|                                  | Ethocel Standard 10 FP premium<br>(= EC 10 FP) | 6                          | 30        | 32        |
| <i>Mischung 8</i> <sup>(H)</sup> | Theophyllin <sub>fein</sub>                    | 10                         | 50        | 46        |
|                                  | EC 10 FP                                       | 6                          | 50        | 54        |

(H): Handeinwaage und externe Schmierung (8.6.2); (N): Mischungen mit 1 % Magnesiumstearat und 0,3 % Aerosil 200

**Abbildung 3-7**

*Theophyllin*freisetzung aus Tabletten ( $\varnothing$  16 mm; Pressdruck 200 MPa) in Abhängigkeit von der Partikelgröße und des Matrixanteils am Beispiel verschiedener binärer ethylcellulosehaltiger Mischungen: **Mischung 6**: 50 % Theophyllin<sub>fein</sub>, 50 % Ethocel Premium NF; **Mischung 7**: 70 % Theophyllin<sub>fein</sub>, 30 % EC 10 FP; **Mischung 8**: 50 % Theophyllin<sub>fein</sub>, 50 % EC 10 FP;  $n = 3$

Abbildung 3-7 zeigt die Freisetzungsergebnisse der drei Mischungen. Während der Freisetzung treten, bedingt durch die hohe mechanische Festigkeit, erwartungsgemäß keine Anzeichen von Erosion auf. Die Wirkstofffreisetzung erfolgt durch einen

Diffusionsprozess, dessen Geschwindigkeit von der Porosität und der Krümmung der Porengänge kontrolliert wird (Higuchi 1963). Deshalb haben sowohl der Wirkstoffgehalt, als auch die Partikelgröße des verwendeten Polymers einen entscheidenden Einfluss auf die Freisetzungsrates. Das Eindringen des Wassers ist durch den erhöhten hydrophoben Matrixanteil behindert und die Diffusionsfront schreitet langsamer voran (Bonny und Leuenberger 1991, Boza et al. 1999). Aus diesem Grund ist bei Tabletten der Mischung 8 (50 % Theophyllin<sub>fein</sub>, 50 % EC 10 FP) die Theophyllinfreisetzung im Vergleich zu Mischung 7 (70 % Theophyllin<sub>fein</sub>, 30 % EC 10 FP) stark verzögert.

Beim Vergleich von Mischung 6 (50 % Theophyllin<sub>fein</sub>, 50 % Ethocel Premium NF 10 ( $d_{50} = 190 \mu\text{m}$ )) und Mischung 8 (50 % Theophyllin<sub>fein</sub>, 50 % EC 10 FP ( $d_{50} = 6 \mu\text{m}$ )), die sich nur hinsichtlich der Partikelgröße des eingesetzten Polymers unterscheiden, lässt sich eine deutliche Verbesserung der Retardierung durch mikronisiertes EC 10 FP ( $d_{50} = 6 \mu\text{m}$ ) erkennen. Bei der Verpressung kleiner Teilchen entstehen kleinere Poren als bei groben Partikeln. Die kleinen Poren sind miteinander verbunden und es entsteht ein Verbindungssystem mit vielen Windungen, das die gesamte Arzneiform durchzieht. Dadurch verlängern sich die Diffusionswege in der Arzneiform, die Diffusionsfront schreitet langsamer voran und die Wirkstofffreisetzung wird verringert.

Die langsamste Wirkstofffreisetzung wird bei der Reduktion des Wirkstoffgehaltes von 70 auf 50 % und dem Einsatz einer mikronisierten Ethylcellulose erzielt. Es zeigt sich, dass Ethylcellulose besser zur Retardierung von Theophyllin geeignet ist als Eudragit RS PO.

### **3.1.3 Einfluss der Partikelgröße des Modellarzneistoffs Theophyllin**

Große Partikel haben, im Vergleich zu kleinen Teilchen, eine niedrigere spezifische Oberfläche, deshalb ist ihre Auflösungsgeschwindigkeit langsamer. Eine Verringerung der Auflösungsgeschwindigkeit kann wiederum die Wirkstofffreisetzung verlangsamen. Diese Einflussgröße wird am Beispiel des Modellarzneistoffs Theophyllin und den Polymeren Eudragit RS PO und EC 10 FP untersucht.

Zusätzlich zu Theophyllin<sub>fein</sub> wird das durch Walzenkompaktierung hergestellte Theophyllin anhydr. Gran. 0,2/0,7 (= Theophyllin<sub>grob</sub>) in binären Mischungen untersucht. Die mittleren Partikelgrößen der Einzelsubstanzen sind in Tabelle 3-5 aufgelistet.

**Tabelle 3-5***Mittlere Partikelgrößen der Einzelbestandteile*

| <i>Bestandteil</i>             | <i>d<sub>50</sub> (μm)</i> |
|--------------------------------|----------------------------|
| Theophyllin <sub>fein</sub>    | 10                         |
| Theophyllin <sub>grob</sub>    | 200                        |
| Eudragit RS PO <sub>fein</sub> | 8                          |
| EC 10 FP                       | 6                          |

Für binäre Mischungen, deren Einzelbestandteile sehr unterschiedliche Partikelgrößen haben, ist die Ausbildung sogenannter interaktiver Mischungen beschrieben (Egermann 1983). Aufgrund interpartikulärer Wechselwirkungen adhären feine Partikel an einem groben Träger (Egermann 1983). Im vorliegenden Fall sollte demnach beim Mischen des groben Wirkstoffs mit einem feinen Polymer eine Beschichtung des Theophyllins mit dem Martixbildner erfolgen. Im Idealfall sind nach der Tablettierung die einzelnen Granulatkörner mit einer Polymerschicht überzogen, die das Eindringen von Wasser behindert, was die Wirkstofffreisetzung zusätzlich verlangsamen könnte. Um das zu untersuchen, werden drei Mischungen (Tabelle 3-6) mit einem Pressdruck von 200 MPa tablettiert und die Freisetzungsprofile der Tabletten bestimmt.

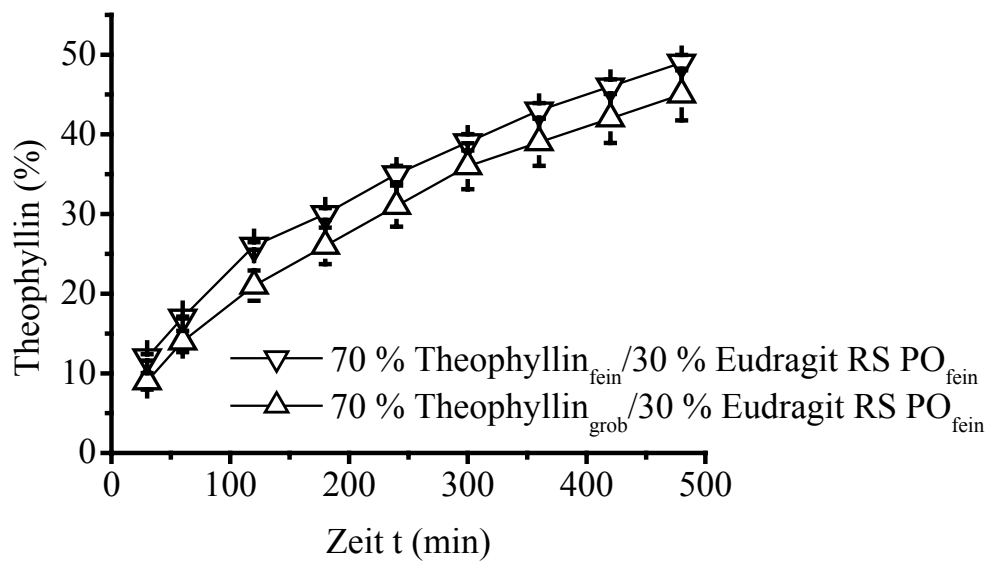
**Tabelle 3-6***Rezepturzusammensetzung der Tablettiermischungen und die Volumenanteile der Einzelbestandteile in der jeweiligen Mischung*

|                       | <i>Bestandteile</i>            | <i>m/m (%)</i> | <i>V/V (%)</i> |
|-----------------------|--------------------------------|----------------|----------------|
| <i>Mischung 9(H)</i>  | Theophyllin <sub>grob</sub>    | 70             | 62             |
|                       | Eudragit RS PO <sub>fein</sub> | 30             | 38             |
| <i>Mischung 10(H)</i> | Theophyllin <sub>grob</sub>    | 70             | 50             |
|                       | EC 10 FP                       | 30             | 50             |
| <i>Mischung 11(N)</i> | Theophyllin <sub>grob</sub>    | 50             | 32             |
|                       | EC 10 FP                       | 50             | 68             |

(H): Handeinwaage und externe Schmierung (8.6.2); (N): Mischungen mit 1 % Magnesiumstearat und 0,3 % Aerosil 200

Da für ethylcellulosehaltige Tabletten eine Abhängigkeit der Freisetzungsrates vom Polymeranteil beobachtet wurde (Abbildung 3-7), werden sowohl Tabletten mit 30 %, als auch mit 50 % Polymeranteil untersucht. In allen Mischungen sind die jeweiligen Perkolationschwellenwerte der Bestandteile überschritten.

Für Mischung 9 (70 % Theophyllin<sub>grob</sub>, 30 % Eudragit RS PO<sub>fein</sub>) lässt sich, gegenüber der Mischung mit 70 % Theophyllin<sub>fein</sub> und 30 % Eudragit RS PO<sub>fein</sub>, erwartungsgemäß keine signifikante Verringerung der Freisetzungsrates feststellen (Abbildung 3-8), da die Erosionsproblematik weiterhin besteht.



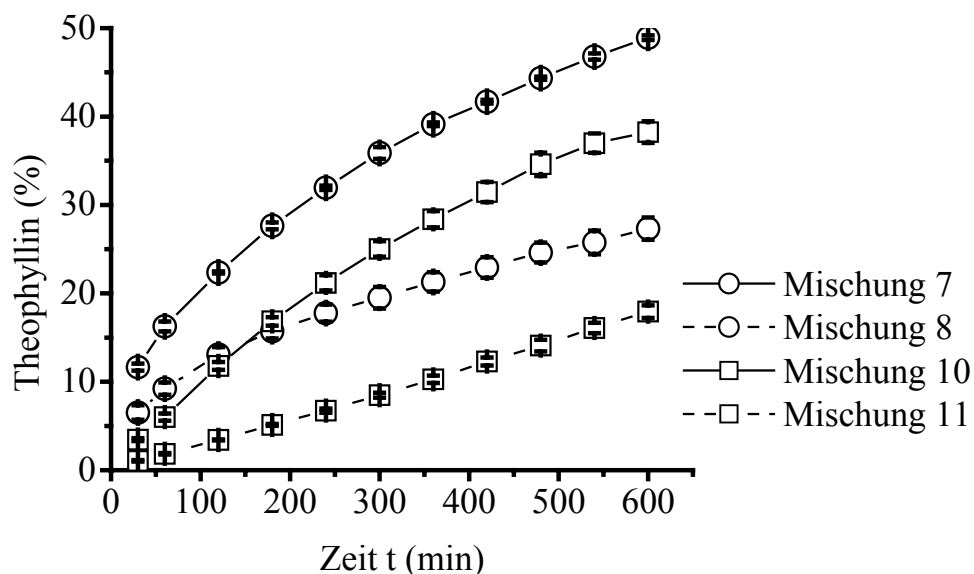
**Abbildung 3-8**

Freisetzung aus Tabletten ( $\varnothing$  16 mm; Pressdruck 200 MPa) in Abhängigkeit von der Teilchengröße des eingesetzten Theophyllins; **binäre Mischung** aus 70 % Theophyllin<sub>fein</sub> und 30 % Eudragit RS PO<sub>fein</sub>; **binäre Mischung** aus 70 % Theophyllin<sub>grob</sub> und 30 % Eudragit RS PO<sub>fein</sub> (= **Mischung 9**);  $n = 3$

Die leichte Verbesserung der Retardierung wird durch die langsamere Auflösung der größeren Theophyllinpartikel verursacht. Da sich die Freisetzungsrates selbst innerhalb der ersten Stunde nicht deutlich von der des feinpartikulären Wirkstoffes unterscheidet, ist die Ausbildung einer interaktiven Mischung zwischen diesen beiden Substanzen unwahrscheinlich.

Bei der Betrachtung der Ergebnisse, die mit ethylcellulosehaltigen Tabletten erzielt werden, ist eine Verbesserung der Retardierung durch Theophyllin<sub>grob</sub> erkennbar (Abbildung 3-9).





**Abbildung 3-9**

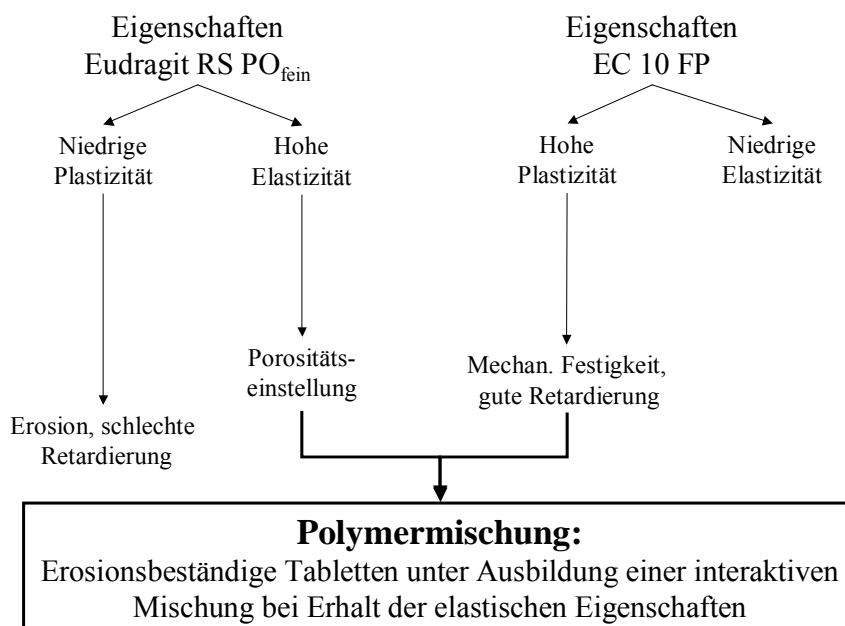
Freisetzung aus Tabletten ( $\varnothing$  16 mm; Pressdruck 200 MPa) in Abhängigkeit von der Teilchengröße des eingesetzten Theophyllins und des Polymergehaltes ethylcellulosehaltiger binärer Mischungen: **Mischung 7**: 70 % Theophyllin<sub>fein</sub>, 30 % EC 10 FP; **Mischung 8**: 50 % Theophyllin<sub>fein</sub>, 50 % EC 10 FP; **Mischung 10**: 70 % Theophyllin<sub>grob</sub>, 30 % EC 10 FP; **Mischung 11**: 50 % Theophyllin<sub>grob</sub>, 50 % EC 10 FP;  $n = 3$

Aufgrund der langsameren Auflösungsgeschwindigkeit des Theophyllins<sub>grob</sub> verringert sich die Freisetzung nach zehn Stunden um ca. 10 %, unabhängig vom Polymeranteil. Bei Tabletten, die Theophyllin<sub>fein</sub> enthalten, ist eine Initialfreisetzung innerhalb der ersten 30 Minuten zu beobachten. Die an der Oberfläche liegenden Wirkstoffkristalle lösen sich schnell, wenn sie mit dem FreisetzungsmEDIUM in Kontakt kommen (Pather et al. 1998). Bildet sich jedoch eine interaktive Mischung, in der Polymerpartikel das Theophyllin umgeben, wird dies unterbunden. Durch die ausgeprägte plastische Verformbarkeit bildet die Ethylcellulose einen fast vollständigen Film um den Wirkstoff und erschwert dadurch deutlich das Eindringen des FreisetzungsmEDIUMS (Barra et al. 2000), wodurch eine „Lag-time“ entsteht. Diese ist umso länger, je höher der Matrixanteil ist. Erst nach drei Stunden überschreitet die FreisetzungsrATE der Mischung 10 (70 % Theophyllin<sub>grob</sub>, 30 % EC 10 FP) die der Mischung 8 (50 % Theophyllin<sub>fein</sub>, 50 % EC 10 FP). Diese Ergebnisse lassen die Vermutung zu, dass aus Theophyllin<sub>grob</sub> und EC 10 FP eine interaktive Mischung entsteht.

Mischung 11 (50 % Theophyllin<sub>grob</sub>, 50 % EC 10 FP) erfüllt als erste der untersuchten Formulierungen die Anforderungen nach Erosionsbeständigkeit und einer nach zehn Stunden freigesetzten Theophyllinmenge von weniger als 20 %.

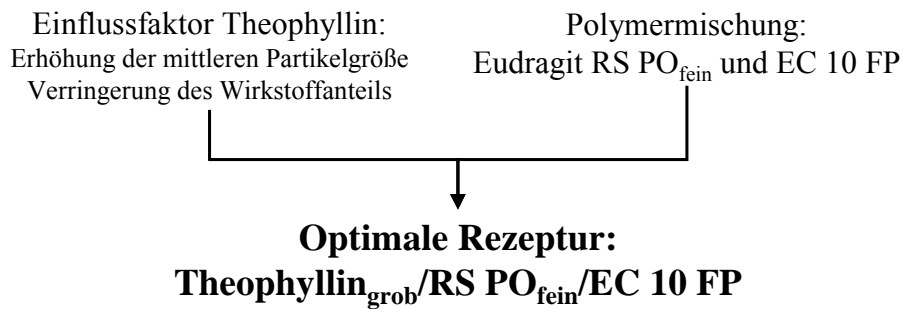
### 3.2 Ternäre Mischungen

Durch den Einsatz von Polymermischungen lassen sich häufig synergistische Effekte erzielen, die zu einer Verbesserung der Retardierung führen (Cameron und McGinity 1987, Hashem et al. 1994, Sánchez-Lafuente et al. 2002 a und b). Im Folgenden soll deshalb die Eignung einer Polymermischung aus Eudragit RS PO<sub>fein</sub> und EC 10 FP untersucht werden, um die Effektivität der Retardierung zu verbessern. Abbildung 3-10 verdeutlicht das Konzept, welches der verwendeten Polymerkombination zugrunde liegt und das aus den Ergebnissen des Kapitels 3.1 abgeleitet ist. In der Formulierung soll Eudragit RS PO<sub>fein</sub> für konstante Porosität der Tabletten sorgen (Abbildung 3-2), während EC 10 FP für die mechanische Festigkeit und die Retardierung des Theophyllins verantwortlich ist. Durch Kombination mit den Einflussfaktoren des Wirkstoffs (Partikelgröße und Theophyllingehalt) sind möglicherweise alle Vorteile in einer Rezeptur (Abbildung 3-11) vereint.



**Abbildung 3-10**

*Gründe für den Einsatz einer Polymermischung abgeleitet aus den Polyeigenschaften von Eudragit RS PO und Ethylcellulose.*

**Abbildung 3-11**

*Qualitative Zusammensetzung einer Rezeptur mit optimalen Eigenschaften, abgeleitet aus den Ergebnissen des Kapitels 3.1*

### 3.2.1 Einsatz einer Polymermischung

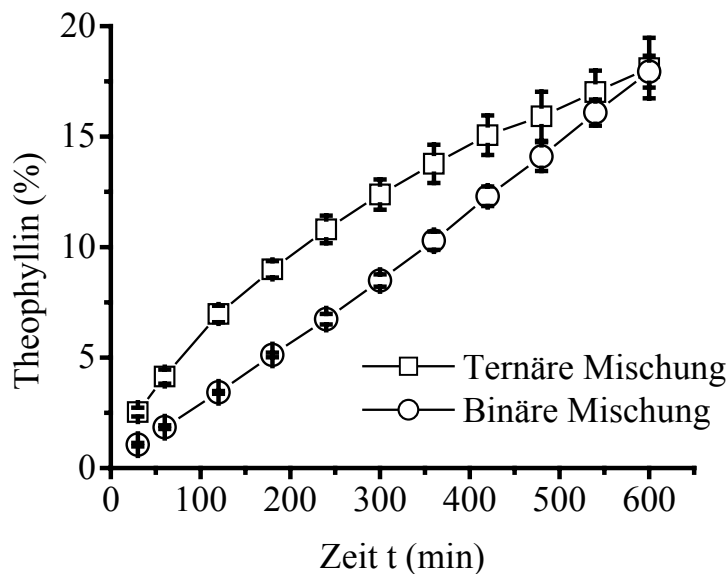
Aus den Ergebnissen des Kapitels 3.1.1 ist bekannt, dass ein Eudragit RS PO-Anteil von 30 % ausreicht, um das Rückdehnungsverhalten zu bestimmen und eine einheitliche Porosität zu gewährleisten. Für einen Theophyllin<sub>grob</sub>-Gehalt von 50 % ergab sich eine gute Retardierung der ethylcellulosehaltigen Tabletten (Abbildung 3-9). EC 10 FP ist für die Retardierung und aufgrund der plastischen Verformbarkeit für die mechanische Festigkeit der Tabletten verantwortlich. Es wird überprüft, ob sich dies mit einem Anteil von 20 % noch erreichen lässt. Tabelle 3-7 zeigt die genaue Zusammensetzung der ternären Mischung, die bei einem Pressdruck von 200 MPa tablettiert wird.

**Tabelle 3-7**

*Rezepturzusammensetzung der ternäre Mischung*

| Bestandteile                   | $d_{50}$ ( $\mu\text{m}$ ) | m/m (%) |
|--------------------------------|----------------------------|---------|
| Theophyllin <sub>grob</sub>    | 200                        | 50      |
| Eudragit RS PO <sub>fein</sub> | 8                          | 30      |
| EC 10 FP                       | 6                          | 20      |

Das Freisetzungsprofil der Tabletten wird bestimmt (Abbildung 3-12) und mit dem der binären Mischung 11 (50 % Theophyllin<sub>grob</sub>, 50 % EC 10 FP) verglichen. Die prozentual freigesetzte Theophyllinmenge beträgt nach zehn Stunden für beide Mischungen ca. 18 % (Abbildung 3-12).



**Abbildung 3-12**

Vergleich der Theophyllinfreisetzung aus Tabletten ( $\varnothing$  16 mm; Pressdruck 200 MPa) der **binären Mischung** (= **Mischung 11**; 50 % Theophyllin<sub>grob</sub> und 50 % EC 10 FP) und der **ternären Mischung** (50 % Theophyllin<sub>grob</sub>, 30 % Eudragit RS PO<sub>fein</sub> und 20 % EC 10 FP);  $n = 3$

Die Tabletten der ternären Mischung bleiben während der Freisetzungsuntersuchungen völlig intakt. Ein Gehalt von 20 % EC 10 FP gewährleistet daher eine ausreichende mechanische Festigkeit und erhält gleichzeitig die Retardierungseigenschaften, was deutlich macht, dass der Modellarzneistoff mit dieser Polymermischung sehr gut retardiert werden kann. Diese Mischung erfüllt bereits die Forderung nach einer Wirkstofffreigabe von  $\leq 20$  % nach zehn Stunden.

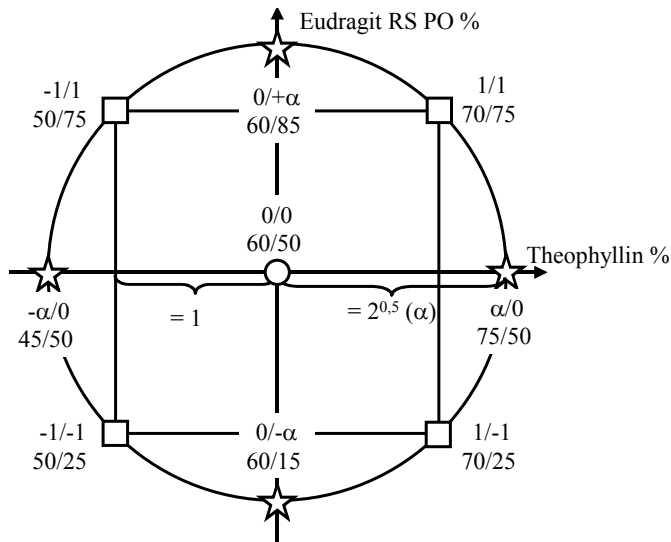
Auffällig ist der unterschiedliche Verlauf der Freisetzungsprofile beider Mischungen (Abbildung 3-12). Beide Formulierungen setzen nach zehn Stunden die gleiche Wirkstoffmenge frei. Für die binäre Mischung 11 (50 % Theophyllin<sub>grob</sub> ( $d_{50} = 200 \mu\text{m}$ ) und 50 % EC 10 FP ( $d_{50} = 6 \mu\text{m}$ )) ist ein annähernd linearer Verlauf zu erkennen, was bedeutet, dass pro Zeitintervall immer die gleiche Menge an Arzneistoff freigesetzt wird. Da bei den vorliegenden Partikelgrößenverhältnissen wahrscheinlich eine interaktive Mischung entsteht, könnte sich durch die hohe plastische Verformbarkeit eine zusammenhängende Schicht aus EC 10 FP ausbilden, die den Wirkstoff mit einer hydrophoben Hülle umgibt. Die bei der Verpressung entstehende Tablettenoberfläche besteht aus einer gleichmäßigen und glatten Ethylcelluloseschicht (Abbildung 2-6, S. 13), die eine Diffusionsbarriere für das wässrige FreisetzungsmEDIUM darstellt. Dieses kann deshalb nur langsam durch die kleinen Risse und Poren in die Tablette eindringen. Die Diffusionsfront schreitet gleichmäßig voran, was den linearen Verlauf

des Freisetzungsprofils erklären würde. In der ternären Mischung ist neben 20 % Ethylcellulose 30 % Eudragit RS PO enthalten. Die zugehörigen Freisetzungsprofile der Tabletten flachen im Laufe der Untersuchung ab. Durch den Eudragit-Anteil in der Mischung ist anzunehmen, dass die zusammenhängende EC 10 FP Schicht an der Tablettenoberfläche von Eudragit RS PO-Partikeln unterbrochen wird. Diese verformen sich kaum plastisch und bilden, als Reinsubstanz verpresst, stark poröse Körper aus (Abbildung 2-3, S. 11). An diesen Stellen der Tablettenoberfläche der ternären Mischung ist das Eindringen des Freisetzungsmediums erleichtert. Durch die hohe elastische Rückdehnung des Eudragit RS PO ist bei der ternären Mischung jedoch eine geringere intragranuläre Porosität zu erwarten, als bei binären Mischungen aus Theophyllin und Ethylcellulose. Dies würde dazu führen, dass die Diffusionsfront in der Tablette hergestellt aus der ternären Mischung langsamer voranschreiten kann. Die freigesetzte Theophyllinmenge wäre dann zu Beginn der Freisetzungsuntersuchungen höher, was den gekrümmten Verlauf des Freisetzungsprofils erklären würde. Nach diesem Ergebnis ist es wahrscheinlich, dass ein synergistischer Effekt der beiden Polymere vorliegt.

### 3.2.2 Rezepturoptimierung mit einem 2<sup>2</sup> Central Composite Design

Die Ergebnisse der ternären Mischung sind bezüglich der Retardierung und der mechanischen Festigkeit der Tabletten sehr vielversprechend. Mit Hilfe der statistischen Versuchsplanung sollen die Rezepturbestandteile (= Faktoren) im Hinblick auf die Freisetzungsgeschwindigkeit (= Zielgröße) weiter optimiert werden. Im Rahmen dieser Arbeit wird ein 2<sup>2</sup> Central Composite Design (= 2<sup>2</sup> CCD) verwendet, um die optimale Rezepturzusammensetzung zu finden.

Die gewählte Zielgröße ist die prozentual freigesetzte Wirkstoffmenge aus Tabletten nach zehn Stunden. Die beiden Faktoren sind der Massenanteil an Theophyllin<sub>grob</sub> **in der Gesamtmischung** und der Massenanteil an Eudragit RS PO<sub>fein</sub> **in der Polymermischung**, die jeweils auf einem hohen (+ 1) und einem niedrigen (- 1) Niveau untersucht werden (= „Würfelpunkt“-versuche). Das mittlere oder Ausgangsniveau beider Faktoren ist der Zentralpunkt (0), der dem Nullpunkt eines kartesischen Koordinatensystems entspricht. Damit auch quadratische Einflüsse mit dem Versuchsplan erfasst werden, sind vier sogenannte „Sternpunkte“ nötig. Sie befinden sich auf dem Umkreis des Quadrates. Ihre Niveaus tragen die Bezeichnung  $\pm \alpha$ . Abbildung 3-13 zeigt den Aufbau des 2<sup>2</sup> CCDs.



**Abbildung 3-13**

Schematische Darstellung des  $2^2$  CCDs (○ = Zentralpunkt; □ = Würfelpunkt; ☆ = Sternpunkt)

Die zugehörigen Massenanteile der jeweiligen Niveaus sind in Tabelle 3-8 dargestellt. Als Anmerkung findet sich dort auch die Berechnung der dritten Rezepturkomponente EC 10 FP. Würfel- und Sternpunktversuche werden dreimal, der Zentralversuch achtmal wiederholt. Der Versuchsplan umfasst somit 48 Einzelversuche (= Freisetzungsversuche aus Tabletten).

**Tabelle 3-8**

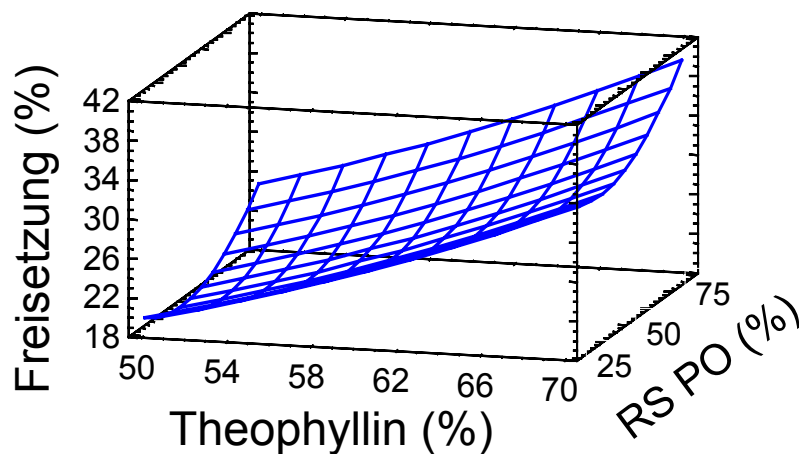
Den Niveaus zugehörige Theophyllin- und Eudragitanteile

| Niveaus | Theophyllin m/m (%) in der Gesamtmischung | Eudragit RS PO m/m (%) in der Polymermischung |
|---------|---|---|
| + α     | 75  | 85  |
| + 1     | 70  | 75  |
| 0*      | 60  | 50  |
| - 1     | 50  | 25  |
| - α     | 45  | 15  |

\* Zentralpunkt: 60 % Theophyllin, 40 % Polymermischung; Anteil Eudragit RS PO in der Polymermischung 50 %; d. h. 20 % in der Gesamtmischung → Rezepturzusammensetzung in m/m (%): Theophyllin/RS PO/Ethylcellulose 60/20/20

Die Pulvermischungen werden mit einem Pressdruck von 200 MPa tablettiert und die freigesetzte Wirkstoffmenge nach zehn Stunden bestimmt. Zu Validierungszwecken erfolgt die Berechnung der zugehörigen Antwortoberfläche mit zwei verschiedenen

Statistikprogrammen (The Unscrambler, Version 7.01 und Statgraphics Plus, Version 5.1). Über eine ANOVA-Varianzanalyse wird die Anpassungsgüte des Modells bestimmt. Beide Programme liefern das gleiche Ergebnis, die Antwortoberfläche (Abbildung 3-14) zeigt einen annähernd linearen Einfluss des Theophyllingehaltes und für Eudragit RS PO<sub>fein</sub> findet sich eine quadratische Abhängigkeit. Mit Hilfe der zugehörigen Funktion (Gleichung 3-1) lässt sich die Freisetzung (= FS) nach zehn Stunden bei anderen Mischungsverhältnissen berechnen. Die beiden Faktoren beeinflussen die Freisetzungsratesignifikant (Abbildung 3-15). Die Ergebnisse der ANOVA-Varianzanalyse liefern ein Bestimmtheitsmaß von 0,997.

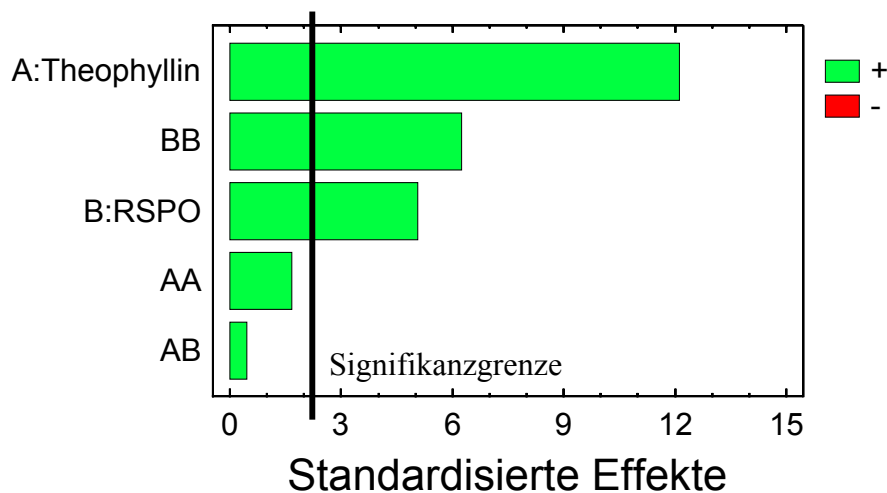


**Abbildung 3-14**

*Antwortoberfläche des 2<sup>2</sup> CCDs; Faktoren: Theophyllingehalt in der Gesamtmischung und Anteil an Eudragit RS PO in der Polymermischung, Zielgröße: Freisetzung nach zehn Stunden*

$$FS (\%) = 30,03 - 0,52T - 0,550RSPO + 0,0096T^2 + 0,0014T \cdot RSPO + 0,0058RSPO^2$$

**Gleichung 3-1**



**Abbildung 3-15**

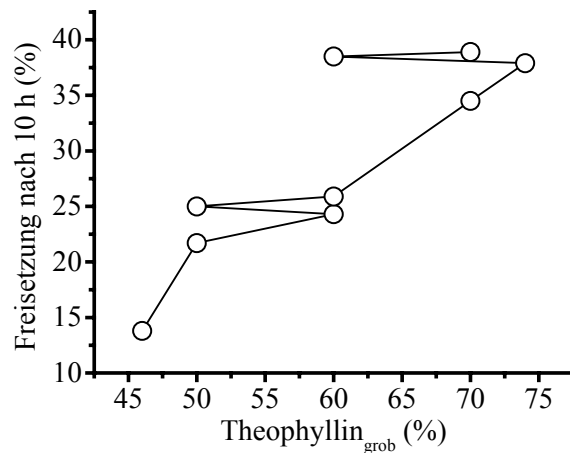
*Effekte, Wechselwirkungen und quadratische Effekte der Faktoren Theophyllingehalt in der Gesamtmischung und Anteil an Eudragit RS PO in der Polymermischung auf die Theophyllinfreisetzung nach zehn Stunden; alle Balken, die den schwarzen Strich schneiden sind signifikante Einflüsse: Theophyllinanteil, Eudragit RS PO Anteil und dessen quadratischer Effekt*

Der quadratische Einfluss des Eudragits ist größer, als der Einfluss des Faktors selbst (Abbildung 3-15), was nicht möglich ist. Um die Anpassungsgüte des berechneten Modells an die experimentellen Daten zu bestimmen, wird ein „Lack-of-fit“-Test durchgeführt. Der „Lack-of-fit“ beträgt im vorliegenden Fall Null. Werte, die kleiner sind als 0,05, zeigen, dass die experimentellen Daten nicht mit der ermittelten Antwortoberfläche beschrieben werden können.

### 3.2.3 Interpretation der Ergebnisse des 2<sup>2</sup> CCD mit Hilfe der Perkolationstheorie

Nach Abbildung 3-14 ist der Zusammenhang zwischen Theophyllingehalt und Freisetzungsrates fast linear. Um dies zu überprüfen wird die gemessene prozentual freigesetzte Wirkstoffmenge gegen den Theophyllingehalt aufgetragen. Liegt tatsächlich ein linearer Zusammenhang zwischen dem Faktor und der Zielgröße vor, müsste sich eine Gerade ergeben (Abbildung 3-16).



**Abbildung 3-16**

Zusammenhang zwischen der prozentual freigesetzten Theophyllinmenge nach zehn Stunden und dem Theophyllingehalt m/m (%) in den untersuchten Tabletten des 2<sup>2</sup> CCD. Die Punkte sind die Mittelwerte der Einzelversuche (siehe Anhang).

Bei der Verbindung der Punkte nach aufsteigendem Theophyllingehalt entsteht kein linearer Zusammenhang. Es besteht eine Diskrepanz zwischen experimentellen Daten und dem vorliegenden Modell. Die Versuchsergebnisse lassen sich also nicht mit der errechneten Funktion (Gleichung 3-1) beschreiben. Das bestätigen auch die drei durchgeführten Kontrollversuche, deren experimentell ermittelte Freisetzungsraten ebenfalls nicht mit der errechneten übereinstimmt (Tabelle 3-9).

**Tabelle 3-9**

Ergebnisse der Kontrollversuche (Mittelwert aus drei Einzelversuchen) des 2<sup>2</sup> CCD und Vergleich mit nach Gleichung 3-1 berechneten Werten. Einzelversuche siehe Anhang

| Rezeptur<br>(Theophyllin <sub>grob</sub> /Eudragit RS PO <sub>fein</sub> ) | Freisetzung nach 10 h<br>(%) | Berechnete<br>Freisetzung (%) |
|--|------------------------------|-------------------------------|
| 50/45*   | 20                           | 18                            |
| 55/40*   | 20                           | 21,5                          |
| 65/70*   | 28                           | 33                            |

\* Die Berechnung der Einzelbestandteile erfolgt analog Tabelle 3-8

Aus den Versuchen mit binären Mischungen ist bekannt (3.1.2), dass die Retardierung vom Anteil an EC 10 FP in der Gesamtmischung abhängt. Um zu überprüfen, ob dies auch bei ternären Mischungen zutrifft, werden die Volumenanteile der Ethylcellulose in den untersuchten Mischungen berechnet. Die Berechnung erfolgt nach Egermann und

Frank (1992), deren Formeln für binäre Mischungen gelten. Um im Fall des durchgeführten 2<sup>2</sup> CCDs die zugehörigen Volumenanteile der Substanzen in den verwendeten ternären Mischung errechnen zu können, muss das Egermannsche Modell angepasst werden. Dies geschieht durch eine Vereinfachung: da sowohl die Partikelgrößen, als auch die wahre Dichten der beiden Polymere annähernd gleich sind, werden diese zuerst als eine Komponente betrachtet und die Volumenanteile für Theophyllin<sub>grob</sub> und die gesamte Polymermischung berechnet. In einem zweiten Schritt werden die Volumenanteile von Ethylcellulose und Eudragit RS PO<sub>fein</sub> in dieser Polymermischung errechnet und auf die gesamte Rezeptur bezogen. Der Volumenanteil EC 10 FP wird mit der freigesetzten Wirkstoffmenge der Tabletten verglichen, die im Rahmen des 2<sup>2</sup> CCDs untersucht wurden. Für Tabletten, die vergleichbare Mengen an Theophyllin<sub>grob</sub> enthalten, nimmt die Freisetzungsgeschwindigkeit mit zunehmendem Volumenanteil an EC 10 FP ab (Tabelle 3-10). Der Einfluss der Ethylcellulose bleibt jedoch bei der Durchführung des 2<sup>2</sup> CCD unberücksichtigt.

**Tabelle 3-10**

*Abhängigkeit der Freisetzung (= FS) nach zehn Stunden vom Theophyllingehalt und dem Volumenanteil an EC 10 FP in der Gesamtmischung*

| <i>Theophyllin<sub>grob</sub> (m/m %)</i> | <i>Versuch</i> | <i>EC 10 FP (V/V %)</i> | <i>FS nach 10 h (%)</i> |
|---|----------------|-------------------------|-------------------------|
| 70-79                                     | 70/75          | 0,11                    | 39                      |
|   | 75/70          | 0,20                    | 38                      |
|   | 70/25          | 0,44                    | 35                      |
| 60-69                                     | 60/85          | 0,08                    | 40                      |
|   | 65/70K         | 0,15                    | 28                      |
|   | 60/50          | 0,27                    | 27                      |
|   | 60/15          | 0,50                    | 25                      |
| 50-59                                     | 50/75          | 0,16                    | 26                      |
|   | 55/40K         | 0,37                    | 20                      |
|   | 50/45K         | 0,36                    | 20                      |
|   | 50/25          | 0,50                    | 23                      |
| 40-49                                     | 45/50          | 0,35                    | 15                      |

K = Kontrollversuch

Eine vollständige Aufklärung des Zusammenhangs zwischen der Freisetzungsgeschwindigkeit und der Rezepturzusammensetzung ist im vorliegenden Fall nicht möglich (siehe Theophyllingehalte 50-59 %). Der Grund dafür ist vermutlich eine Interaktion der Polymermischung, die mit diesem Versuchsplan nicht ermittelt werden kann. Diese Wechselwirkung kann die Tabletteneigenschaften (z. B. die Porosität) beeinflussen, die bei der Versuchsdurchführung unbeachtet blieben. Festzustellen ist, dass mit Hilfe der statistischen Versuchsplanung selbst keine optimale Rezeptur gefunden wird. Da alle Tabletten erosionsbeständig sind, wird entsprechend der Freisetzungsergebnisse, eine Rezeptur ausgewählt. Diese wird im Folgenden hinsichtlich ihrer Tablettierungseigenschaften genauer untersucht. Die Wahl fällt auf den Kontrollversuch 50/45, da dieser der Zusammensetzung des Versuchs ternäre Mischung (Tabelle 3-7, S. 31) ähnlich ist und mit 20 % Wirkstofffreisetzung nach zehn Stunden die Forderung nach einer Theophyllinfreigabe von  $\leq 20$  % erfüllt.

### 3.3 Zusammenfassung

Tabletten binärer Mischungen aus Theophyllin und Eudragit RS PO zeigen ausnahmslos Erosion und können deshalb den Wirkstoff nicht ausreichend retardieren. Das elastische Eudragit RS PO ist jedoch in der Lage, die Porosität von Tabletten über weite Pressdruckbereiche annähernd konstant zu halten und ab 100 MPa Pressdruck eine pressdruckunabhängige Wirkstofffreisetzung zu gewährleisten. Mit binären ethylcellulosehaltigen Mischungen ist hingegen eine gute Retardierung des Theophyllins zu erzielen und die Tabletten weisen hohe Festigkeiten auf. Es zeigt sich eine Abhängigkeit der Freisetzungsgeschwindigkeit von der Partikelgröße und dem Matrixanteil des Polymers. Eine Erhöhung der mittleren Partikelgröße des Wirkstoffs führt bei binären Mischungen nur bei der Verwendung von Ethylcellulose zur Ausbildung einer interaktiven Mischung und dadurch zu einer Verbesserung der Retardierung.

Um die positiven Eigenschaften der Substanzen in einer Rezeptur zu vereinen, fällt die Wahl auf eine ternäre Mischung, die den Wirkstoff Theophyllin<sub>grob</sub> mit einer mittleren Partikelgröße von 200  $\mu\text{m}$ , sowie die beiden Polymere Eudragit RS PO<sub>fein</sub> ( $d_{50} = 8 \mu\text{m}$ ) und EC 10 FP ( $d_{50} = 6 \mu\text{m}$ ) in mikronisierter Form enthält. Eudragit RS PO dient in der Formulierung zur Porositätseinstellung und EC 10 FP zur Einstellung der Tablettenfestigkeit und der Retardierung.

Zwei der untersuchten Rezepturen werden im Folgenden für die Herstellung eines Matrixretardgranulates verwendet. Es handelt sich um eine binäre Mischung aus 50 % Theophyllin<sub>grob</sub> und 50 % EC 10 FP und eine ternäre Mischung aus 50 % Theophyllin<sub>grob</sub>, 22,5 % Eudragit RS PO<sub>fein</sub> und 27,5 % EC 10 FP. Beide Formulierungen erfüllen die Anforderung nach Erosionsbeständigkeit und ihre Wirkstofffreisetzung nach 10 Stunden beträgt nur ca. 20 %.

## 4 VERGLEICH DER EIGENSCHAFTEN BINÄRER UND TERNÄRER MISCHUNGEN

Die in Kapitel 3 durchgeführte Rezepturentwicklung und Optimierung hat zwei Formulierungen mit guten Retardierungseigenschaften hervorgebracht. Es handelt sich dabei um eine ternäre Mischung aus Theophyllin<sub>grob</sub> ( $d_{50} = 200 \mu\text{m}$ ), Eudragit RS PO<sub>fein</sub> ( $d_{50} = 8 \mu\text{m}$ ) und EC 10 FP ( $d_{50} = 6 \mu\text{m}$ ) und eine binäre Mischung aus Theophyllin<sub>grob</sub> und EC 10 FP. Mit Hilfe der Kompressionsanalyse und anhand von Freisetzungserhebungen soll überprüft werden, ob die Tabletten dieser Rezepturen auch die Forderungen nach konstanter Porosität über weite Pressdruckbereiche und pressdruckunabhängiger Freisetzung erfüllen. Ist dies sichergestellt, kann durch Abbaugranulierung aus Tabletten ein Matrixretardgranulat hergestellt und anhand von Freisetzungserhebungen geprüft werden, ob auch die Granulatfraktionen den Modellarzneistoff ausreichend retardieren.

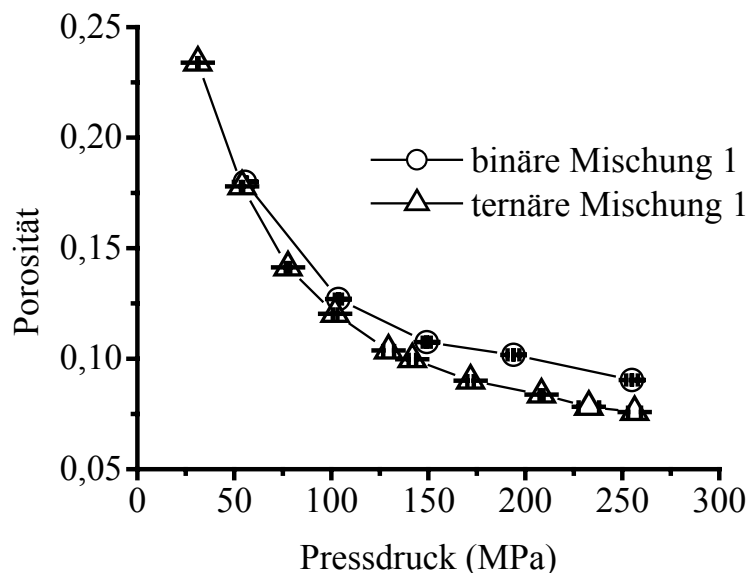
### 4.1 Kompressionseigenschaften und Freisetzung aus Tabletten

Die beiden Pulvermischungen (Tabelle 4-1) werden bei verschiedenen Pressdrücken tablettiert. Es zeigt sich, dass die Tablettenporositäten „out of die“ (Abbildung 4-1) der ternären Mischung, bei gleichen Pressdrücken, trotz des enthaltenen Eudragit RS PO niedriger sind, als die der binären Mischung. Wegen der hohen elastischen Rückdehnung des Eudragits, wäre ein Porositätsverlauf zu erwarten, der über dem der binären Mischung liegt. Durch die Krafteinwirkung während der Tablettierung beginnt Ethylcellulose plastisch zu fließen (2.3.2). Dadurch werden die Theophyllinpartikel von einer zusammenhängenden Ethylcelluloseschicht umgeben. Eudragit RS PO erfährt hauptsächlich eine elastische Deformation (2.3.1) und dehnt sich in der Dekompressionsphase wieder aus. Dadurch wird die Ethylcelluloseschicht stärker auf das Theophyllin gedrückt als bei Tabletten, die nur Ethylcellulose enthalten und die Porengröße verringert sich. Dieses Ergebnis deutet auf die in Kapitel 3 angesprochene Polymerinteraktion hin, die zu einer Verringerung der Wirkstofffreisetzung aus Granulaten der ternären Mischung gegenüber denen der binären Mischung führen könnte.

**Tabelle 4-1**

Rezepturzusammensetzung der untersuchten binären und ternären Mischungen

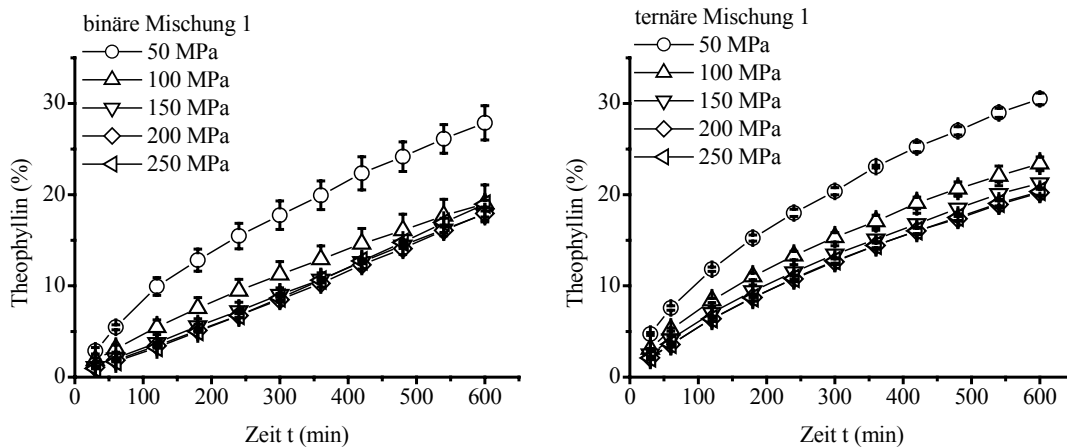
| Bestandteil                    | $d_{50}$ ( $\mu\text{m}$ ) | m/m (%) |
|--------------------------------|----------------------------|---------|
| <i>Binäre Mischung 1</i>       |                            |         |
| Theophyllin <sub>grob</sub>    | 200                        | 50      |
| EC 10 FP                       | 6                          | 50      |
| <i>Ternäre Mischung 1</i>      |                            |         |
| Theophyllin <sub>grob</sub>    | 200                        | 50      |
| Eudragit RS PO <sub>fein</sub> | 8                          | 22,5    |
| EC 10 FP                       | 6                          | 27,5    |

**Abbildung 4-1**

Porositäts-Pressdruck-Profile („out of die“) der **ternären Mischung 1** (50 % Theophyllin<sub>grob</sub>, 22,5 % Eudragit RS PO<sub>fein</sub>, 27,5 % EC 10 FP) und der **binären Mischung 1** (50 % Theophyllin<sub>grob</sub>, 50 % EC 10 FP) im Vergleich;  $n = 10$

Aus Abbildung 4-1 ist ebenfalls zu entnehmen, dass sich die Tablettenporositäten „out of die“ ab 150 MPa Pressdruck kaum noch verringern. Um die Relevanz dieser Porositätsunterschiede beurteilen zu können, wird die Wirkstofffreisetzung in Abhängigkeit vom Pressdruck untersucht (Abbildung 4-2). Ab 150 MPa Pressdruck unterscheiden sich die Freisetzungprofile der Tabletten nicht mehr signifikant. Die kumulativ freigesetzte Theophyllinmenge beträgt bei beiden Mischungen nach zehn

Stunden ca. 20 %. Da alle Tabletten erosionsbeständig sind, eignen sich die ausgewählten Rezepturen zur Herstellung eines Matrixretardgranulates. Um sicher innerhalb des Bereiches der porositätsunabhängigen Freisetzung zu sein, erfolgt die Abbaugranulation mit bei 200 MPa gepressten Tabletten.

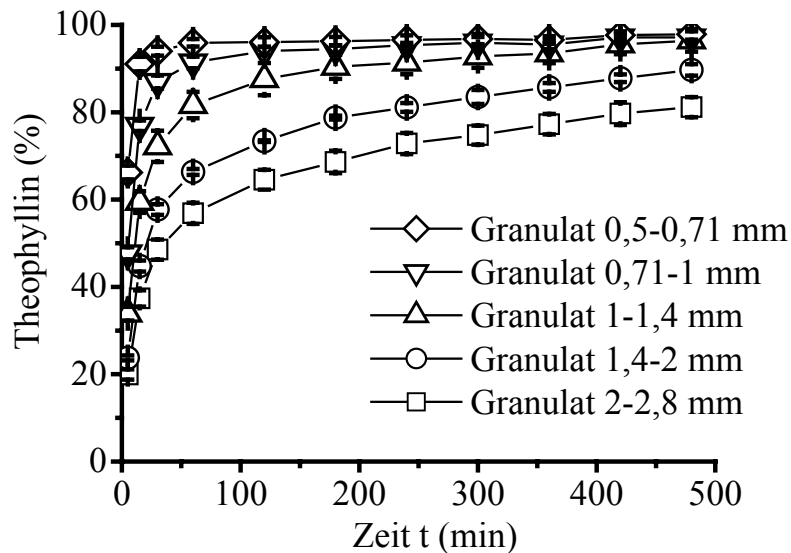


**Abbildung 4-2**

*Pressdruckabhängigkeit der Freisetzung aus Tabletten ( $\varnothing$  16 mm). Links: **binäre Mischung 1** (50 % Theophyllin<sub>grob</sub>, 50 % EC 10 FP); rechts: **ternäre Mischung 1** (50 % Theophyllin<sub>grob</sub>, 22,7 % Eudragit RS PO<sub>fein</sub>, 27,5 % EC 10 FP); n = 3*

## 4.2 Freisetzung aus Matrixgranulaten

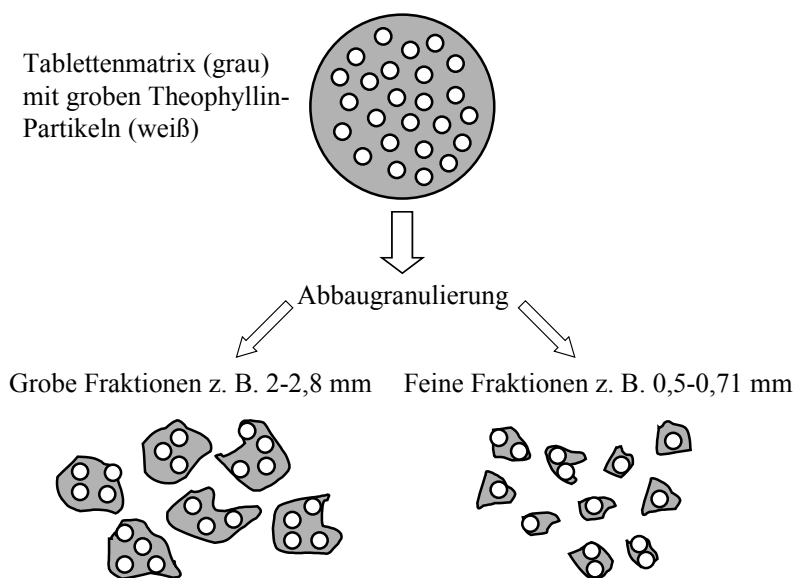
Am Beispiel der ternären Mischung 1 wird die Wirkstofffreisetzung aus Granulaten untersucht. Tabletten werden mit einer Walzenmühle abgebaut und anschließend durch Sieben in fünf verschiedene Größenfraktionen unterteilt: 2-2,8 mm, 1,4-2 mm, 1-1,4 mm, 0,71-1 mm, 0,5-0,71 mm. Die Freisetzungsprofile der Individualpartikel innerhalb einer Siebfraction sind dabei sehr ähnlich (Faham et al. 2000). Die verwendete Walzenmühle eignet sich sehr gut für die Zerkleinerung, da das Granulat insgesamt grob und der Feinanteil mit 7 % sehr niedrig ist. Als Feinanteil werden alle Partikel bezeichnet, die kleiner als 500  $\mu\text{m}$  sind. Diese Teilchen können den Wirkstoff praktisch nicht mehr retardieren und sind daher als Bestandteil einer Matrixretardarzneiform ungeeignet. Die Freisetzungsprofile der Fraktionen werden bestimmt (Abbildung 4-3). Dabei zeigen die beiden größten Granulate (2-2,8 und 1,4-2 mm) eine Wirkstofffreigabe von 80-90 % nach acht Stunden. Sie sind in der Lage, den Wirkstoff zu retardieren.



**Abbildung 4-3**

Freisetzungsprofile aus Granulatfraktionen: **ternäre Mischung 1** (50 % Theophyllin<sub>grob</sub>, 22,5 % Eudragit RS PO<sub>fein</sub>, 27,5 % EC 10 FP; Pressdruck 200 MPa);  $n = 3$

Alle Fraktionen haben jedoch eine hohe Initialfreisetzung (= „Burst“), was dazu führt, dass kleine Granulate den Wirkstoff nicht mehr retardieren können. Dieser „Burst“ wird durch die, mit 0,2 mm im Bezug auf die Granulatgröße, relativ groben Theophyllinpartikeln verursacht (Abbildung 4-4).



**Abbildung 4-4**

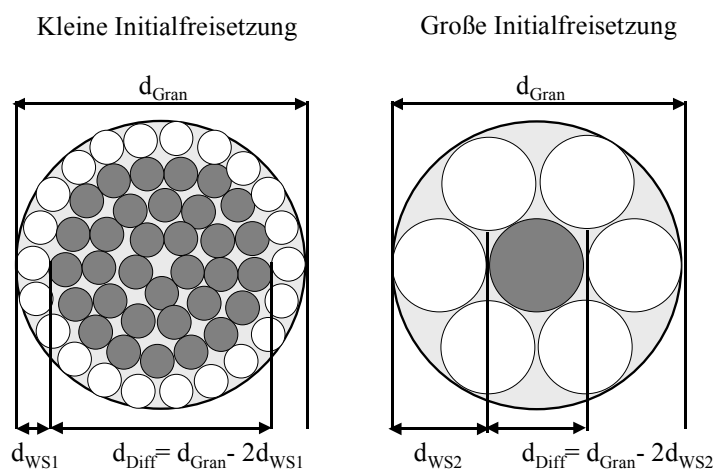
Ursache der hohen Initialfreisetzung



Die oberflächennahen Wirkstoffpartikel lösen sich auf und sind für die Initialfreisetzung verantwortlich. Die übrigen Wirkstoffteilchen sind von der Matrix umgeben, weshalb ihre Freigabe verzögert erfolgt. Bei größeren Granulatfraktionen ist die Anzahl der oberflächennahen Theophyllinpartikel geringer als bei kleinen Granulatfraktionen bei denen praktisch der gesamte Wirkstoff an der Oberfläche liegt, weshalb keine Retardierung mehr erfolgt.

### 4.3 Verringerung der Initialfreisetzung und Vergleich der Retardierungseigenschaften

Bei der Verwendung einer Trockengranulierungsmethode zur Herstellung von Unter-einheiten für multipartikuläre Arzneiformen wird immer eine hohe Initialfreisetzung auftreten, da die Matrix durch den Zerkleinerungsprozess „aufgebrochen“ wird und die Wirkstoffpartikel sich teilweise an der Oberfläche der Abbaugranulate befinden. Der „Burst“ ist dabei abhängig vom Anteil an Wirkstoff, der sich an der Oberfläche eines Granulatkorns befindet. Abbildung 4-5 zeigt dies für idealisierte, kugelförmige Wirkstoffpartikel und Granulatkörner.



**Abbildung 4-5**

*Initialfreisetzung in Abhängigkeit von der Partikelgröße des Wirkstoffs ( $d_{\text{WS}}$ ) bei zwei gleichgroßen kugelförmigen Granulatkörnern; weiße Partikel: oberflächennaher Wirkstoff, der sich beim Kontakt mit dem Freisetzungsmedium sofort auflöst und die Initialfreisetzung verursacht; dunkelgraue Partikel: in der Matrix eingebettete Wirkstoffpartikel, die diffusionskontrolliert freigesetzt werden; hellgrau: Matrixsubstanz.*

Die Initialfreisetzung lässt sich näherungsweise aus den Größenverhältnissen zwischen Granulat Korn und Wirkstoffpartikel berechnen (Gleichung 4-1). Diese Gleichung ergibt sich, wenn das Volumen der äußeren Kugelschale (mit dem Wirkstoff an der Oberfläche) zum Gesamtvolumen des Granulatkorns ins Verhältnis gesetzt wird.

$$WS_{initial} = \frac{V_{Kugelschale}}{V_{Gesamt}} = \frac{d_{Gran}^3 - d_{Diff}^3}{d_{Gran}^3} = \frac{d_{Gran}^3 - (d_{Gran} - 2 \cdot d_{WS})^3}{d_{Gran}^3} \quad \text{Gleichung 4-1}$$

$WS_{Initial}$  = initiale Wirkstofffreisetzung

$V_{Kugelschale}$  = Volumen der Kugelschale des Granulatkorns ( $m^3$ )

$V_{Gesamt}$  = Gesamtvolumen des Granulatkorns ( $m^3$ )

$d_{Gran}$  = Durchmesser des Granulats ( $m$ )

$d_{WS}$  = mittlere Partikelgröße des Wirkstoffs ( $m$ )

$d_{Diff}$  = Durchmesser des Granulatkorns aus dem die Freisetzung diffusionskontrolliert erfolgt ( $m$ )

Es liegt nahe diesen „Burst“ durch eine Verringerung der Partikelgröße des Theophyllins zu vermindern. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass eine Verringerung der Teilchengröße aufgrund ihrer größeren spezifischen Oberfläche gleichzeitig eine Erhöhung der Auflösungsgeschwindigkeit bewirkt, die wiederum eine schnellere Wirkstofffreisetzung zur Folge hat. Der Zusammenhang zwischen der Auflösungsgeschwindigkeit und der Partikelgröße lässt sich aus der Noyes-Whitney-Gleichung (Gleichung 4-2) ableiten.

$$\frac{dM}{dt} = \frac{D}{h} \cdot (C_s - C) \cdot A_{spez.} = k_{WS} \cdot A_{spez.} \quad \text{Gleichung 4-2}$$

$dM/dt$  = Auflösungsgeschwindigkeit ( $mol/s$ )

$D$  = Diffusionskoeffizient ( $m^2/s$ )

$h$  = Dicke der Diffusionsschicht ( $m$ )

$C_s$  = Sättigungskonzentration ( $mol/m^3$ )

$C$  = Konzentration ( $mol/m^3$ )

$A_{spez.}$  = spezifische Oberfläche ( $m^2$ )

$k_{WS}$  = wirkstoffabhängige Konstante

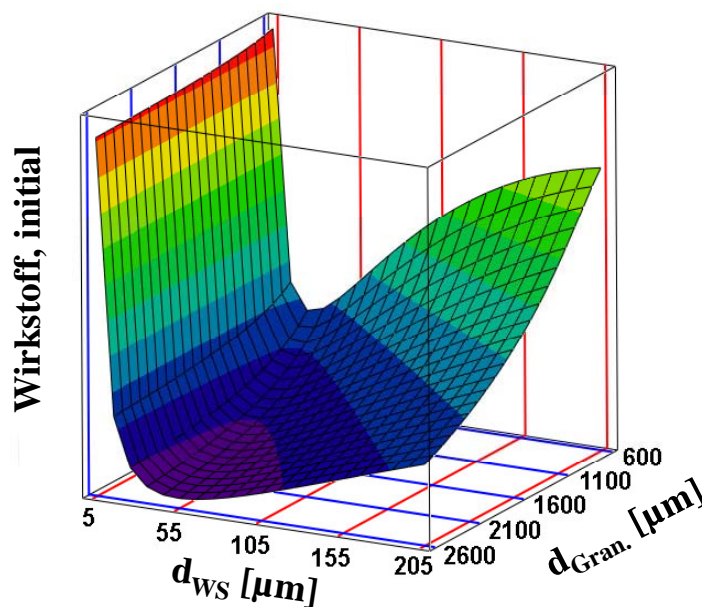
Die Auflösungsgeschwindigkeit kann als Produkt aus einer substanzabhängigen Konstante ( $k_{WS}$ ) und der spezifischen Oberfläche der Teilchen angesehen werden. Unter der Annahme, dass die Wirkstoffteilchen Kugeln sind, kann die Auflösungsgeschwindigkeit in Abhängigkeit des Teilchendurchmessers angegeben werden. Die spezifische Oberfläche errechnet sich aus dem Verhältnis der Kugeloberfläche zu deren Volumen. Dieses Verhältnis eingesetzt in obige Gleichung ergibt Gleichung 4-3.

$$\frac{dM}{dt} = k_{WS} \cdot \frac{6 \cdot \pi \cdot d_{WS}^2}{\pi \cdot d_{WS}^3} = k_{WS} \cdot \frac{6}{d_{WS}}$$

Gleichung 4-3

$d_{WS}$  = Durchmesser der Wirkstoffpartikel (m)

Die Auflösungsgeschwindigkeit des Wirkstoffs ist umgekehrt proportional zum Teilchendurchmesser  $d_{WS}$ . Eine unendlich kleine Teilchengröße würde nach dieser Gleichung eine unendlich hohe Auflösungsgeschwindigkeit zur Folge haben, deshalb kann die Teilchengröße nicht beliebig klein gewählt werden. Abbildung 4-6 verdeutlicht den empirisch gefundenen Zusammenhang zwischen der Initialfreisetzung, der Partikelgröße des Wirkstoffs und der Granulatgröße. Erwartungsgemäß ist für kleinere Granulatfraktionen der „Burst“ immer höher als für größere Granulatkörner. Das Ausmaß der Initialfreisetzung ist aber vor allem von der Partikelgröße des Wirkstoffs und dessen Auflösungsgeschwindigkeit abhängig. Ein Minimum des „Burst“ für alle Fraktionen ist bei ca. 50  $\mu\text{m}$  zu erkennen. Deshalb wird zur Optimierung das Theophyllin anhydr. Gran. 0,2/0,7 (= Theophyllin<sub>grob</sub>;  $d_{50}$  = 200  $\mu\text{m}$ ) durch Theophyllin anhydr. Pulver (= Theophyllin<sub>mittel</sub>;  $d_{50}$  = 50  $\mu\text{m}$ ) ersetzt (Tabelle 4-2).



**Abbildung 4-6**

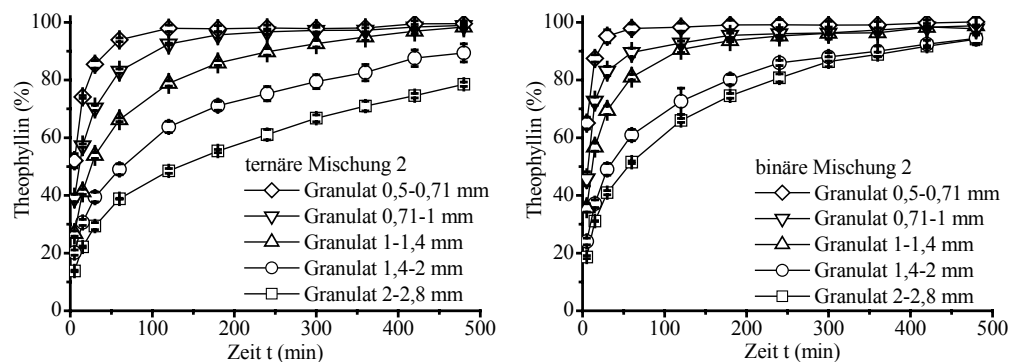
Darstellung der Initialfreisetzung in Abhängigkeit der Partikelgröße des Wirkstoffs ( $d_{WS}$ ) und der Größe der Granulatfraktion ( $d_{Gran}$ ). Ein Minimum der Initialfreisetzung ist unabhängig von  $d_{Gran}$  bei einem  $d_{WS}$  von 50  $\mu\text{m}$  zu erkennen.

**Tabelle 4-2**

Rezepturzusammensetzung der Tablettiermischungen, die Theophyllin<sub>mittel</sub> enthalten

| Bestandteil                    | $d_{50}$ ( $\mu\text{m}$ ) | m/m (%) |
|--------------------------------|----------------------------|---------|
| <i>Binäre Mischung 2</i>       |                            |         |
| Theophyllin <sub>mittel</sub>  | 50                         | 50      |
| EC 10 FP                       | 6                          | 50      |
| <i>Ternäre Mischung 2</i>      |                            |         |
| Theophyllin <sub>mittel</sub>  | 50                         | 50      |
| Eudragit RS PO <sub>fein</sub> | 8                          | 22,5    |
| EC 10 FP                       | 6                          | 27,5    |

Um zusätzlich die Retardierungseigenschaften der binären und ternären Mischung vergleichen zu können, werden zwei Pulvermischungen, die Theophyllin<sub>mittel</sub> enthalten, (Tabelle 4-2) mit einem Pressdruck von 200 MPa tablettiert und mit einer Walzenmühle abgebaut. Aus den Granulatfraktionen beider Mischungen werden die zugehörigen Freisetzungprofile ermittelt (Abbildung 4-7).

**Abbildung 4-7**

Freisetzung aus Granulatfraktionen (Pressdruck 200 MPa) im Vergleich. Links: **ternäre Mischung 2** (50 % Theophyllin<sub>mittel</sub>, 22,5 % Eudragit RS PO<sub>fein</sub>, 27,5 % EC 10 FP); rechts: **binäre Mischung 2** (50 % Theophyllin<sub>mittel</sub>, 50 % EC 10 FP);  $n = 3$

Für die ternäre Mischung 2 zeigt sich eine deutliche Verringerung der Initialfreisetzung durch den Einsatz eines Theophyllins mit einer kleineren mittlerer Teilchengröße von 50  $\mu\text{m}$ . Für die größte Fraktion sinkt dabei der Wert von 50 auf 30 % (nach 30 Minuten). Die Freigabemenge beläuft sich nach acht Stunden auf 70 % und ist gegenüber der ternären Mischung 1 (Abbildung 4-3) um 10 % verringert. Das

Retardierungsverhalten wird durch diese Maßnahme deutlich verbessert. Der limitierende Faktor für eine weitere Verbesserung der Retardierung ist die Löslichkeit des Arzneistoffs (Shaikh et al. 1987, Tahara et al. 1996). Bei Einarbeitung eines Wirkstoffs mit geringerer Löslichkeit als 8,3 mg/ml (25 °C) wäre eine effektivere Retardierung möglich.

Ein Vergleich der ternären und binären Mischung (Abbildung 4-7) zeigt, dass die Retardierung der ternären Mischung effektiver ist. Durch die Kombination aus der elastischen Rückdehnung von Eudragit RS PO und der plastischen Verformbarkeit von Ethylcellulose haben die Granulate der ternären Mischung eine niedrigere intragranuläre Porosität (Abbildung 4-1). Die Diffusionsfront schreitet langsamer voran, weshalb die Freisetzungsgeschwindigkeit der Granulate der ternären Mischung niedriger ist als die der binären Mischung. Gleichzeitig bestätigt sich die Vermutung, dass die langsamere Wirkstofffreisetzung in den ersten Stunden der Freigabeuntersuchungen aus Tabletten binärer Mischung (Abbildung 3-12, S. 32) durch die als Barriere wirkende gleichmäßige zusammenhängende Oberfläche aus Ethylcellulose (Abbildung 2-6, S. 13) verursacht wird. Diese Oberfläche wird durch den Zerkleinerungsprozess zerstört und das Freisetzungsmittel kann ungehindert in die vorhandenen Poren eindringen, die größer sind als die der ternären Mischung.

#### 4.4 Zusammenfassung

Die Kompressionseigenschaften und das Freisetzungsverhalten von Tabletten einer binären und einer ternären Tablettiermischung werden gegenübergestellt. Aus den Porositäts-Pressdruck-Profilen wird deutlich, dass die Tablettenporosität „out of die“ der ternären Mischung 1 (50 % Theophyllin<sub>grob</sub>, 22,5 % Eudragit RS PO<sub>fein</sub>, 27,5 % EC 10 FP), trotz eines Eudragit RS PO-Gehaltes von 22,5 %, signifikant niedriger ist als die der binären Mischung 1 (50 % Theophyllin<sub>grob</sub>, 50 % EC 10 FP). Die Freisetzungsentwicklungen von Tabletten unterschiedlicher Pressdrücke ergeben für beide Rezepturen eine pressdruckunabhängige Freisetzung ab 150 MPa und die freigesetzte Theophyllinmenge beträgt nach zehn Stunden jeweils 20 %. Aus den Tabletten der ternären Mischung 1 (50 % Theophyllin<sub>grob</sub>, 22,5 % Eudragit RS PO<sub>fein</sub>, 27,5 % EC 10 FP) werden mit einer Walzenmühle Matrixgranulate mit einem Feinanteil von weniger als 7 % hergestellt und in verschiedene Siebfractionen unterteilt. Die Initialfreisetzung dieser Granulate ist sehr hoch, kann jedoch durch eine Verringerung der mittleren Theophyllinteilchengröße von 200 auf 50 µm (Theophyllin<sub>mittel</sub>)

vermindert werden. Der Vergleich der Freisetzungsprofile von Granulatfraktionen binärer (50 % Theophyllin<sub>mittel</sub>, 50 % EC 10 FP) und ternärer (50 % Theophyllin<sub>mittel</sub>, 22,5 % Eudragit RS PO<sub>fein</sub>, 27,5 % EC 10 FP) Mischungen, die Theophyllin<sub>mittel</sub> enthalten, zeigt, dass die ternäre Mischung die Wirkstofffreisetzung stärker verzögert. Dieses Ergebnis bestätigt die Vermutung, dass es beim Einsatz einer Polymermischung zu einem synergistischen Effekt kommt.

## 5 MODELLENTWICKLUNG ZUR VORHERSAGE VON FREISETZUNGSPROFILEN AUS GRANULATEN

Wie bereits in Kapitel 2.4.2 gezeigt wurde, ist für Körper mit bekanntem SVR eine Vorhersage des Freisetzungsprofils möglich. Für Arzneiformen mit einfacher und reproduzierbarer Geometrie, wie Pellets mit gleichem Durchmesser oder Mikrotableten, ist das SVR der Einzelpartikel und somit deren Freisetzungsverhalten gleich. Liegen bei gleichem Volumen verschiedene Geometrien nebeneinander vor, ist die Freisetzungsgeschwindigkeit der verschiedenen Körper unterschiedlich und es kann kein definiertes SVR berechnet werden. Ein zusätzliches Problem entsteht, wenn die Arzneiformen sehr unregelmäßig geformt sind, da sich für solche Körper auch bei bekannter Geometrie kein SVR berechnen lässt. Deshalb ist es schwierig, die Freisetzungsprofile von Arzneiformen vorherzusagen, die eine große Formenvielfalt zeigen und unregelmäßig geformt sind. Ein weiterer Einflussfaktor auf die Freisetzungsgeschwindigkeit ist die Partikelgröße, da sich mit ihr bei gleicher Geometrie auch das SVR verändert. Das Freigabeverhalten der Einzelpartikel unterschiedlicher Größe kann bei breiten Partikelgrößenverteilungen nicht vorhergesagt werden. Das vorliegende Abbaugranulat hat sowohl eine breite Partikelgrößen-, als auch Formverteilung, zusätzlich sind die einzelnen Granulatkörner unregelmäßig geformt. Eine Vorhersage des Freisetzungsprofils aus dem unfraktionierten Produkt ist daher nicht möglich. Die durch Sieben hergestellten Granulatfraktionen zeigen jedoch ein einheitliches Freisetzungsverhalten (Abbildung 4-7), weil dadurch die Verteilungsbreite der Partikelgröße verringert wird. Durch die Bestimmung einer mittleren Partikelgröße und -form dieser Granulatfraktionen könnte ein mittleres SVR berechnet werden, mit dem eine Vorhersage des Freisetzungsprofils möglich würde.

Eine bewährte Methode zur Größen- und Formbestimmung ist die Bildanalyse (Bowen et al. 2002, Podczeczek et al. 1999, Pons et al. 2002). Gelingt es, bildanalytisch für die vorliegenden Granulatfraktionen ein sogenanntes  $SVR_{BA}$  zu bestimmen und mit der Freisetzungsgeschwindigkeit zu verknüpfen, können Vorhersagen getroffen werden. Dazu muss zunächst eine mathematische Funktion gefunden werden, mit der sich die verschiedenen Freisetzungsprofile ausreichend genau beschreiben lassen.

## 5.1 Mathematische Beschreibung der Freisetzungsprofile von Granulaten

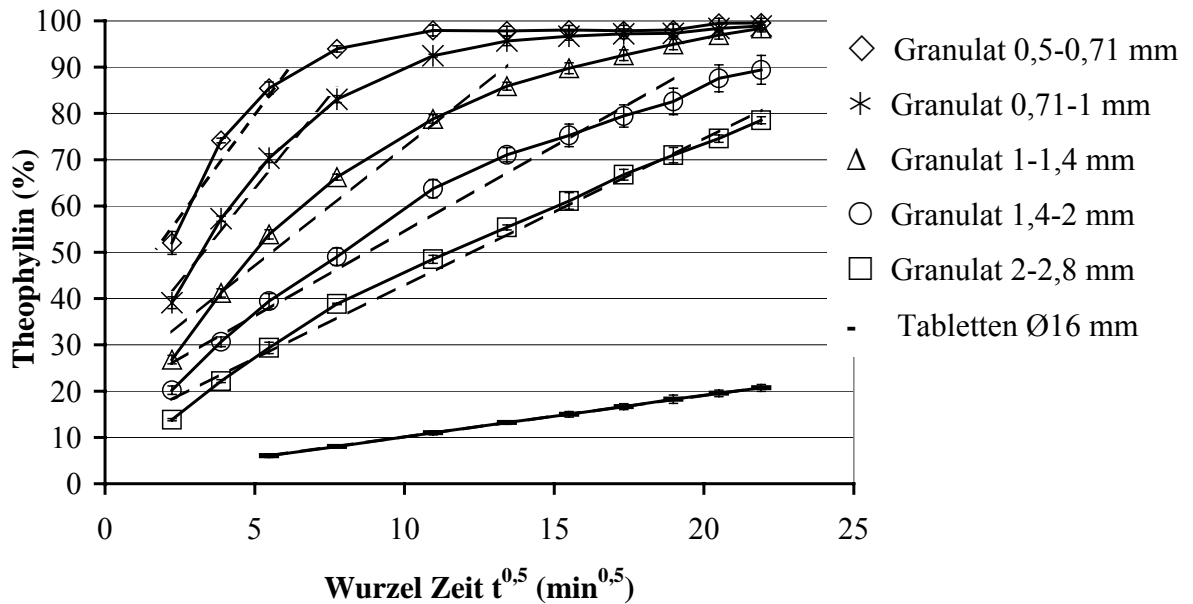
Unter Verwendung von Granulaten aus Tabletten der ternären Mischung 2 (50 % Theophyllin<sub>mittel</sub>, 22,5 % Eudragit RS PO<sub>fein</sub>, 27,5 % EC 10 FP) soll eine Funktion gefunden werden, welche die Freisetzungsprofile der verschiedenen Granulatfraktionen gut beschreibt.

### 5.1.1 Higuchi-Gleichung

Da die Freisetzung aus unlöslichen nicht quellbaren und erosionsbeständigen Matrices diffusionskontrolliert erfolgt, liegt es nahe, zur Beschreibung der Freisetzungsprofile das Quadratwurzelgesetz nach Higuchi (Gleichung 2-2, S. 5) heranzuziehen. Die Auftragung der prozentualen Wirkstofffreisetzung erfolgt über die Wurzel der Zeit. Es konnte bereits für erosionsbeständige Matrixtabletten (50 % Theophyllin, 22,5 % Eudragit RS PO, 27,5 % EC 10 FP) gezeigt werden, dass sich deren Freisetzungsprofile mit dem Quadratwurzelgesetz beschreiben lassen. Es wird deshalb versucht, die Higuchi-Gleichung auch für die Beschreibung der Freisetzungsprofile der Granulatfraktionen heranzuziehen.

Dazu werden aus experimentellen Daten über lineare Regression die Ausgleichsgeraden der Tabletten und daraus hergestellter Granulatfraktionen bis zu einer Wirkstofffreisetzung von 60 % ermittelt, um innerhalb des Gültigkeitsbereichs des Modells zu bleiben. Abbildung 5-1 zeigt sowohl die Ergebnisse der Freisetzungsuntersuchungen, als auch die zugehörigen Regressionsgeraden. Die Theophyllinfreisetzung aus Tabletten lässt sich erwartungsgemäß sehr gut mit dem Quadratwurzelgesetz beschreiben ( $R^2 = 0,9995$ ). Bei den Granulatfraktionen ist ein Trend zu erkennen; je kleiner die Granulatfraktionen werden, umso geringer ist das Bestimmtheitsmaß (Tabelle 5-1) der linearen Regression. Dieses Modell eignet sich daher nur sehr begrenzt zur Beschreibung der Freisetzungsprofile aus Retardgranulaten.



**Abbildung 5-1**

Freisetzungsprofile (durchgezogene Linien mit Symbolen) von Tabletten und Granulatfraktionen der **ternären Mischung 2** (50 % Theophyllin<sub>mittel</sub>, 22,5 % Eudragit RS PO<sub>fein</sub>, 27,5 % EC 10 FP; Pressdruck 200 MPa) und die Ausgleichsgeraden der linearen Regression (gestrichelte Linien).

**Tabelle 5-1**

Bestimmtheitsmaß der linearen Regression der Tabletten (Ø 16 mm) und Granulatfraktionen der **ternären Mischung 2** (50 % Theophyllin<sub>mittel</sub>, 22,5 % Eudragit RS PO<sub>fein</sub>, 27,5 % EC 10 FP)

|                              | Bestimmtheitsmaß $R^2$ |
|------------------------------|------------------------|
| Tabletten 16 mm              | 0,9999                 |
| Granulatfraktion 2-2,8 mm    | 0,9900                 |
| Granulatfraktion 1,4-2 mm    | 0,9705                 |
| Granulatfraktion 1-1,4 mm    | 0,9600                 |
| Granulatfraktion 0,71-1 mm   | 0,9744                 |
| Granulatfraktion 0,5-0,71 mm | 0,9517                 |

Die Ursache für diese schlechte Übereinstimmung ist eine Überlagerung von Initialfreisetzung und diffusionskontrollierter Wirkstofffreisetzung. Beim Überschreiten der 60 % Grenze der Wirkstofffreisetzung verliert das Quadratwurzelgesetz seine Gültigkeit. Die 60 % Grenze ist für die Fraktion 0,5 bis 0,71 mm bereits nach zehn

Minuten erreicht und die Diffusionsphase entfällt. Diese Tatsache limitiert den Einsatz der Higuchi-Gleichung für Granulate. Je kleiner die Partikelgröße ist, umso größer ist SVR und die Initialfreisetzung. Für Tabletten behält die Higuchi-Gleichung ihre Gültigkeit. Die Initialfreisetzung ist wegen des kleinen SVR ( $= 1,03 \text{ mm}^{-1}$ ) vernachlässigbar. Auch die Anwendung der Gleichung nach Korsmeyer und Peppas (2.1.2, S. 6) eignet sich aus diesem Grund nicht für die Beschreibung der Freisetzung aus Granulaten.

### 5.1.2 Weibull-Funktion

Die Weibull-Funktion (Gleichung 2-5, S. 7) ist mehrparametrig und eignet sich daher besser für die Anpassung verschiedener Freisetzungskurven (Langenbacher 1976, Heinrich et al. 1986). Die beiden Parameter der Weibull-Funktion,  $d$  und  $k_{63,2\%}$ , können mittels nichtlinearer Regression bestimmt werden. Mit den Freisetzungsprofilen der Granulatfraktionen einer ternären Mischung wird die nichtlineare Regression durchgeführt, wobei die Computersoftware Mirocal Origin 6.0 die Anpassung mehrerer Kurven gleichzeitig erlaubt (Tabelle 5-2). Das Ergebnis der Anpassung ist in Abbildung 5-2 dargestellt.

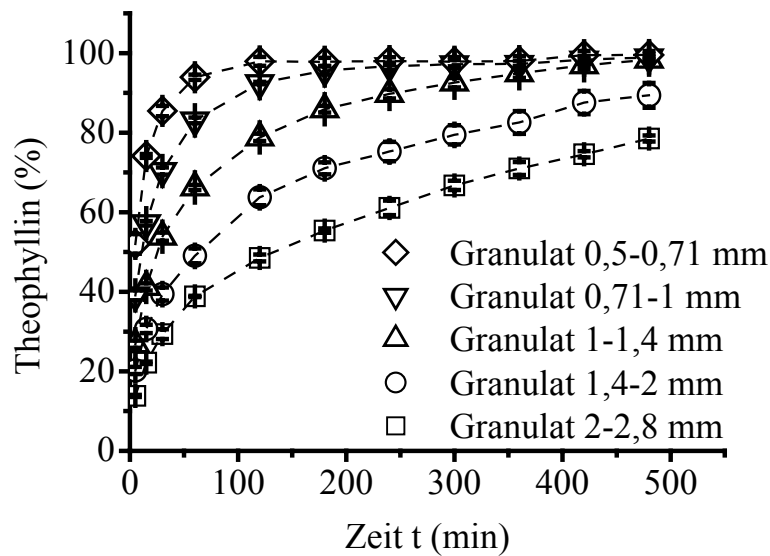
**Tabelle 5-2**

*Ergebnis der mathematischen Anpassung der Freisetzungskurven der ternären Mischung 2 (50 % Theophyllin<sub>mittel</sub>, 22,5 % Eudragit RS PO<sub>fein</sub>, 27,5 % EC 10 FP; Pressdruck 200 MPa) unter Anwendung der Weibull-Funktion.*

| Granulatfraktion (mm)   | $k_{63,2\%}$       |
|-------------------------|--------------------|
| 2-2,8                   | $240 \pm 5,6$      |
| 1,4-2                   | $120 \pm 2,7$      |
| 1-1,4                   | $53 \pm 14$        |
| 0,71-1                  | $22 \pm 0,7$       |
| 0,5-0,71                | $10 \pm 0,3$       |
| Kurvenparameter $d$     | $0,52 (\pm 0,005)$ |
| $R^2$ (Weibull-Fitting) | 0,99684            |

Der Kurvenparameter  $d$  wird für alle Kurven gemeinsam bestimmt ( $d = 0,52$ ) und die entsprechenden  $k_{63,2\%}$ -Werte berechnet. Je kleiner die Fraktion ist, umso niedriger wird

$k_{63,2}\%$ . Das Bestimmtheitsmaß der Regression beträgt 0,99795. Dies unterstreicht die Eignung der Funktion für die Beschreibung der vorliegenden Kurvenschar.



**Abbildung 5-2**

*Freisetzungsprofile der Granulatfraktionen der ternären Mischung 2 (50 % Theophyllin<sub>mittel</sub>, 22,5 % Eudragit RS PO<sub>fein</sub>, 27,5 % EC 10 FP; Pressdruck 200 MPa): experimentelle Daten (= Symbole) und Ergebnisse der nichtlinearen Regression (= gestrichelte Linien).  $n = 3$*

Kosmidis et al. (2003 a) sehen einen Zusammenhang zwischen spezifischer Oberfläche und dem  $k_{63,2}\%$ -Parameter. Daraus lässt sich die Hypothese ableiten, dass  $k_{63,2}\%$  funktional mit SVR zusammenhängt, während  $d$  vor allem durch Rezeptur- und Prozessparameter beeinflusst wird.

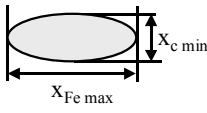


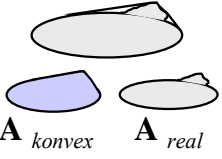
## 5.2 Dynamische Bildanalyse zur Bestimmung des $SVR_{BA}$

Bevor ein funktionaler Zusammenhang zwischen SVR und  $k_{63,2}\%$  etabliert werden kann, muss die mittlere Partikelgröße und -form der unregelmäßigen Granulatteilchen bestimmt werden. Hierfür eignen sich besonders bildanalytische Verfahren. Für die Bestimmung repräsentativer Größen- und Formfaktoren ist die konventionelle Bildanalyse aufgrund zu geringer Partikelzahlen wenig geeignet. Eine Alternative stellt das dynamische Bildanalyzesystem Camsizer (Retsch, 8.7.3) dar. Neben der Bestimmung von Partikelgrößenverteilungen und Formparametern ist auch die Ermittlung einer volumenbezogenen Oberfläche möglich, die als  $SVR_{BA}$  bezeichnet wird. Für die Berechnung dieser volumenspezifischen Oberfläche stehen verschiedene geometrische Körper zur Auswahl. Um den geeignetsten auswählen zu können, werden die Granulatfraktionen in Vorversuchen analysiert. Es muss sichergestellt sein, dass Partikelgrößen-

verteilung und Formverteilung innerhalb der verschiedenen Fraktionen gleich sind. Auf der Grundlage der Formverteilungen und den Mittelwerten der Formparameter kann der Körper ausgewählt werden, welcher sich zur Berechnung von  $SVR_{BA}$  am besten eignet.

### 5.2.1 Parameter zur Bestimmung der Partikelform und ihre Berechnung

Die einfachste zweidimensionale Projektionsform eines Partikels ist ein Kreis. Deshalb werden üblicherweise Formparameter benutzt, die die Abweichung der Partikelform von einem Kreis angeben. Die in dieser Arbeit verwendeten Formparameter zeigt Abbildung 5-3.

| Parameter                                  | Formel   | Kenngröße   |
|--|--|---|
| $\frac{\text{Breite } b}{\text{Länge } l}$ | $\frac{x_{c \text{ min}}}{x_{Fe \text{ max}}}$                       |    |
| Sphärizität (SPHT)                         | $\frac{4\pi A}{U^2}$   |    |
| Symmetrie (Symm)                           | $\frac{1}{2} \left( 1 + \min \left( \frac{r_1}{r_2} \right) \right)$ |   |
| Konvexität (Konv)                          | $\sqrt{\frac{A_{\text{real}}}{A_{\text{konvex}}}}$                   |  |

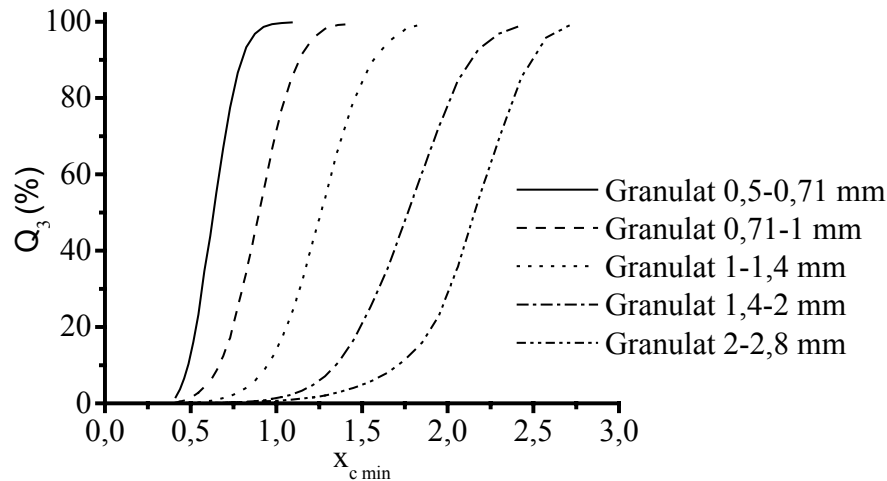
**Abbildung 5-3**

*Formparameter der Bildanalyse mit Berechnungsformel (Abkürzungen in Klammern); U = Umfang, A = Fläche, r = Radius, S = Schwerpunkt,  $x_{FE \text{ max}}$  = Ferret-Durchmesser,  $x_{c \text{ min}}$  = maximale Breite*

Das Verhältnis Breite zu Länge gibt Auskunft, ob es sich um längliche Partikel handelt. Die Sphärizität beschreibt die Abweichung der Partikel von der Kreisform. Für den Symmetrieparameter wird durch den imaginären Schwerpunkt des Partikels eine Gerade gelegt, die den Schwerpunkt und seinen entferntesten Punkt enthält. Der Quotient  $r_1/r_2$  der Streckenlängen zwischen dem Schwerpunkt und den Schnittpunkten mit dem Umfang ( $r_1$  und  $r_2$ ) ist umso kleiner, je unsymmetrischer das Teilchen ist. Zur Beurteilung der Konvexität wird die tatsächliche Fläche ( $A_{\text{real}}$ ) mit der konvexen Fläche ( $A_{\text{konvex}}$ ), die dem Inhalt der mit Schnurzug umspannten Projektionsfläche des Partikels entspricht, ins Verhältnis gesetzt.

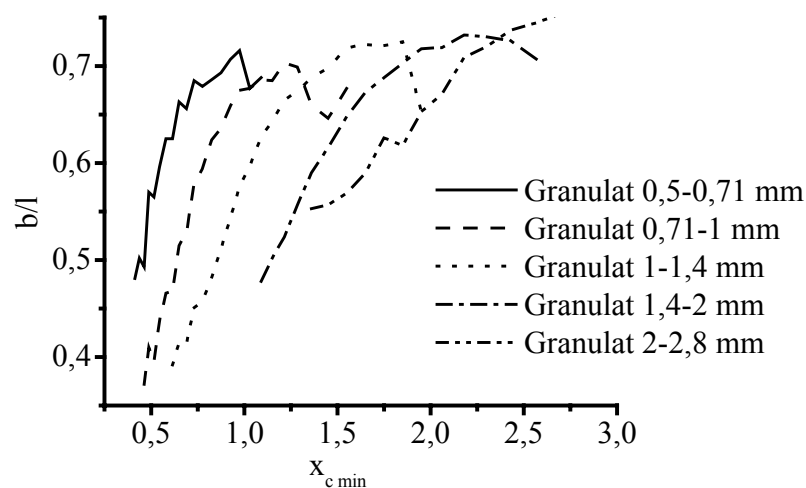
Zur Charakterisierung der Granulate werden die Partikelgrößenverteilung und die Formverteilung der fünf Granulatfraktionen mit dem Camsizer bestimmt und über die

Partikelgröße  $x_{c \min}$  aufgetragen. Abbildung 5-4 zeigt die Partikelgrößenverteilung innerhalb der Granulatfraktionen und Abbildung 5-5 einen Formverteilungsgraphen, stellvertretend ist der des Parameters „Breite/Länge“ aufgeführt.



**Abbildung 5-4**

Partikelgrößenverteilung, bestimmt mit dem Camsizer, innerhalb der Granulatfraktionen der **ternären Mischung 2** (50 % Theophyllin<sub>mittel</sub>, 22,5 % Eudragit RS PO<sub>fein</sub>, 27,5 % EC 10 FP; Pressdruck 200 MPa): volumenbezogene Summenverteilung  $Q_3$  über die Partikelgröße  $x_{c \min}$ ;  $n = 2$



**Abbildung 5-5**

Verteilung des Parameters  $b/l$ , bestimmt mit dem Camsizer, innerhalb der Granulatfraktionen der **ternären Mischung 2** (50 % Theophyllin<sub>mittel</sub>, 22,5 % Eudragit RS PO<sub>fein</sub>, 27,5 % EC 10 FP; Pressdruck 200 MPa) über die Partikelgröße  $x_{c \min}$ ;  $n = 2$

Sowohl die Partikelgrößenverteilung als auch die Formverteilung der einzelnen Fraktionen sind vergleichbar, was auf ein ähnliches Bruchverhalten der Partikel innerhalb der Siebfraktionen schließen lässt. Die mittleren Partikelgrößen entsprechen in etwa der Klassenmitte der Siebfraktionen. Tabelle 5-3 zeigt neben der mittleren Partikelgröße auch die Mittelwerte der Formparameter der untersuchten Granulatfraktionen.

**Tabelle 5-3**

*Mittlere Partikelgröße und Mittelwerte der Formparameter verschiedener Siebfraktionen der ternären Mischung 2 (50 % Theophyllin<sub>mittel</sub>, 22,5 % Eudragit RS PO<sub>fein</sub>, 27,5 % EC 10 FP; Pressdruck 200 MPa).*

| Parameter     | Granulatfraktionen (mm) |          |         |         |         |
|---------------|-------------------------|----------|---------|---------|---------|
|               | 0,5 – 0,71              | 0,71 – 1 | 1 – 1,4 | 1,4 – 2 | 2 – 2,8 |
| $d_{50}$ (mm) | 0,653                   | 0,924    | 1,296   | 1,817   | 2,214   |
| $b/l$         | 0,612                   | 0,607    | 0,637   | 0,661   | 0,682   |
| SPHT          | 0,808                   | 0,786    | 0,799   | 0,807   | 0,823   |
| Symm          | 0,853                   | 0,851    | 0,860   | 0,867   | 0,874   |
| Konv          | 0,991                   | 0,987    | 0,988   | 0,987   | 0,988   |

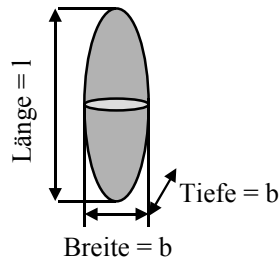
Insgesamt sind die Partikel länglich und zeigen eine deutliche Abweichung von der Kreisform. Da die Projektion der Partikel nur eine zweidimensionale Darstellung ist, bietet sich ein Rotationskörper zur Berechnung von  $SVR_{BA}$  an. Durch die länglichen Teilchen entsteht dabei ein Ellipsoid. Da die Breite  $b \times x_{c \min}$  entspricht, mit der das Partikel die Siebmasche passiert, wird als Modellkörper ein Ellipsoid des Typs 1, b, b ausgewählt. Abbildung 5-6 zeigt das Ellipsoid und die Berechnung seiner Kenngrößen, die sich von der Kugel ableiten lassen. Für die Oberflächenberechnung des Ellipsoids, sind die unterschiedlichen Krümmungen zu berücksichtigen.

**Berechnung eines Ellipsoids Länge, Breite, Breite (l, b, b)**

Länge l und Breite b ( $l > b$ )

$\mu = b/l$  ( $\mu < 1$ )

$\Rightarrow b = \mu \cdot l$



Berechnung des Volumens:  $V_{\text{Ellipsoid}} = \pi/6 \cdot l^3 \cdot \mu^2$

Berechnung der Projektionsfläche:  $A_{\text{Ellipsoid}} = \pi/4 \cdot l^2 \cdot \mu$

Berechnung der Oberfläche:  $S_{\text{Ellipsoid}} = \pi \cdot l^2 \cdot s(\mu)$

Krümmung:  $s(\mu) = \mu(0,5\mu + 0,5(\arcsin(1-\mu^2)^{0,5}/(1-\mu^2)^{0,5}))$

**Abbildung 5-6**

*Berechnung der Kenngrößen eines Rotationsellipsoids aus dem Formparameter Breite/Länge*

**5.2.2 Verknüpfung von  $SVR_{BA}$  mit den  $k_{63,2}$  %-Werten der Freisetzung**

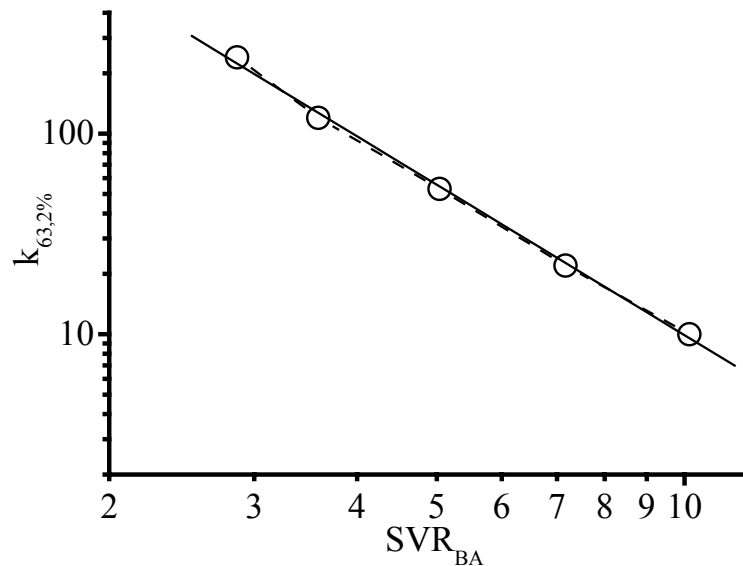
In einem zweiten Messdurchgang werden die  $SVR_{BA}$  (Tabelle 5-4) der Granulatfraktionen mit dem ausgewählten Rotationsellipsoid ermittelt und gegen die entsprechenden  $k_{63,2}$  %-Werte (Tabelle 5-2) aufgetragen.

Die doppelt logarithmische Auftragung in Abbildung 5-7 ergibt einen linearen Zusammenhang ( $R^2 = 0,9990$ ), aus dem sich die  $k_{63,2}$  %-Werte für jedes  $SVR_{BA}$  zwischen 3 und 10 ermitteln lassen (Gleichung 5-1).

**Tabelle 5-4**

*$SVR_{BA}$  ( $n = 2$ ) und Ergebnisse des Weibull-Fittings der ternären Mischung 2 (50 % Theophyllin<sub>mittel</sub>, 22,5 % Eudragit RS PO<sub>fein</sub>, 27,5 % EC 10 FP; Pressdruck 200 MPa)*

| Granulatfraktion (mm) | $k_{63,2}$ %  | $SVR_{BA}$       |
|-----------------------|---------------|------------------|
| 2-2,8                 | $240 \pm 5,6$ | $2,86 \pm 0,02$  |
| 1,4-2                 | $120 \pm 2,7$ | $3,59 \pm 0,05$  |
| 1-1,4                 | $53 \pm 14$   | $5,04 \pm 0,03$  |
| 0,71-1                | $22 \pm 0,7$  | $7,17 \pm 0,03$  |
| 0,5-0,71              | $10 \pm 0,3$  | $10,14 \pm 0,07$ |



**Abbildung 5-7**

Korrelation von  $SVR_{BA}$  und  $k_{63,2\%}$  der Weibull-Funktion am Beispiel der **ternären Mischung 2** (50 % Theophyllin<sub>mittel</sub>, 22,5 % Eudragit RS PO<sub>fein</sub>, 27,5 % EC 10 FP; Pressdruck 200 MPa). Beide Parameter sind logarithmisch aufgetragen (gestrichelte Linie mit Symbolen). Die durchgezogene Linie ist das Ergebnis der linearen Regression.

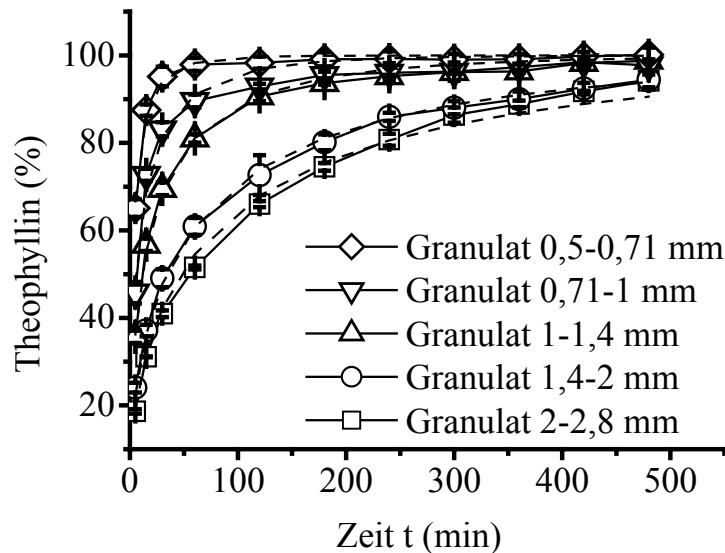
$$\log_{10} k_{63,2\%} = 3,50 \cdot \log_{10} SVR_{BA} - 2,50$$

**Gleichung 5-1**

### 5.3 Validierung des Vorhersagemodells

Anhand der binären Mischung 2 (50 % Theophyllin<sub>mittel</sub>, 50 % EC 10 FP; Pressdruck 200 MPa) wird der mathematische Zusammenhang überprüft. Über nichtlineare Regression werden aus den Freisetzungsprofilen der Granulatfraktionen (Abbildung 5-8) der Parameter  $d$  und die jeweiligen  $k_{63,2\%}$  bestimmt. Mit Hilfe des Camsizers (Retsch) werden die  $SVR_{BA}$  der verschiedenen Granulatfraktionen ermittelt; die Werte sind in Tabelle 5-5 aufgelistet. Der rezepturabhängige Parameter, der die Kurvenform der Freisetzungsprofile bestimmt, resultiert aus der Anpassung und beträgt  $d = 0,53$ . Abbildung 5-8 und das Bestimmtheitsmaß der nichtlinearen Regression (Tabelle 5-5) zeigen, dass die Weibull-Funktion die Kurvenschar beider Rezepturen erneut sehr gut beschreibt. Der Zusammenhang zwischen  $SVR_{BA}$  und  $k_{63,2\%}$  ist für die untersuchte Rezeptur in Abbildung 5-9 gezeigt. Das Bestimmtheitsmaß der linearen Näherung in der doppelt logarithmischen Darstellung (Gleichung 5-2) beträgt 0,9977. Dies bestätigt die Gültigkeit und Übertragbarkeit des in 5.2.2 entwickelten mathematischen Zusammenhangs, der in Kapitel 7 an einer Modellrezeptur getestet wird.



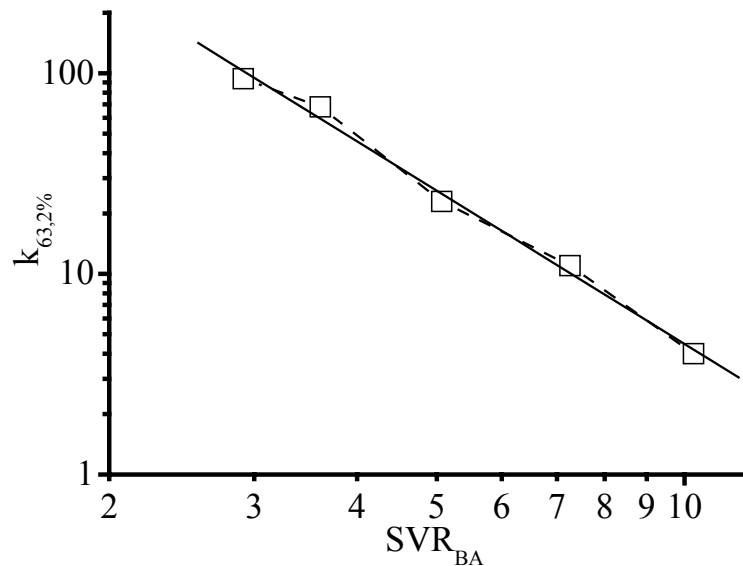
**Abbildung 5-8**

Freisetzungprofile der Granulatfraktionen (durchgezogene Linien mit Symbolen) der **binären Mischung 2** (50 % Theophyllin<sub>mittel</sub>, 50 % EC 10 FP; Pressdruck 200 MPa) und die Ergebnisse der nichtlinearen Regression (gestrichelte Linien);  $n = 3$

**Tabelle 5-5**

$SVR_{BA}$  ( $n = 2$ ) und Weibull-Parameter ( $d$  und  $k_{63,2\%}$ ) verschiedener Granulatfraktionen der **binären Mischung 2** (50 % Theophyllin<sub>mittel</sub>, 50 % EC 10 FP; Pressdruck 200 MPa)

| Granulatfraktion (mm)   | $k_{63,2\%}$       | $SVR_{BA}$       |
|-------------------------|--------------------|------------------|
| 2-2,8                   | $104 \pm 3,5$      | $2,91 \pm 0,03$  |
| 1,4-2                   | $68 \pm 2,7$       | $3,61 \pm 0,04$  |
| 1-1,4                   | $23 \pm 1,1$       | $5,07 \pm 0,04$  |
| 0,71-1                  | $11 \pm 0,6$       | $7,26 \pm 0,07$  |
| 0,5-0,71                | $4 \pm 0,3$        | $10,26 \pm 0,01$ |
| Kurvenparameter $d$     | $0,53 (\pm 0,001)$ | -                |
| $R^2$ (Weibull-Fitting) | 0,99367            | -                |

**Abbildung 5-9**

Korrelation der Parameter  $k_{63,2\%}$  und  $SVR_{BA}$  der **binären Mischung 2**. Beide Parameter sind logarithmisch aufgetragen (gestrichelte Linie mit Symbolen). Die durchgezogene Linie ist das Ergebnis der linearen Regression.

$$\log_{10} k_{63,2\%} = 3,19 \cdot \log_{10} SVR_{BA} - 2,54$$

**Gleichung 5-2**

#### 5.4 Zusammenfassung

Die Weibull-Funktion eignet sich zur Beschreibung der Freisetzungsprofile inhomogener Granulatfraktionen bis zur vollständigen Wirkstofffreisetzung. Der Wert des Weibull-Parameters  $k_{63,2\%}$  einer Granulatfraktion ist von deren  $SVR$  abhängig. Die dynamische Bildanalyse ermöglicht die Bestimmung eines  $SVR_{BA}$  direkt aus dem Granulat auf der Grundlage eines Rotationsellipsoids  $l, b, b$ . Zwischen den beiden Parametern  $k_{63,2\%}$  und  $SVR_{BA}$  besteht ein mathematischer Zusammenhang, der sich auf andere Rezepturen übertragen lässt.

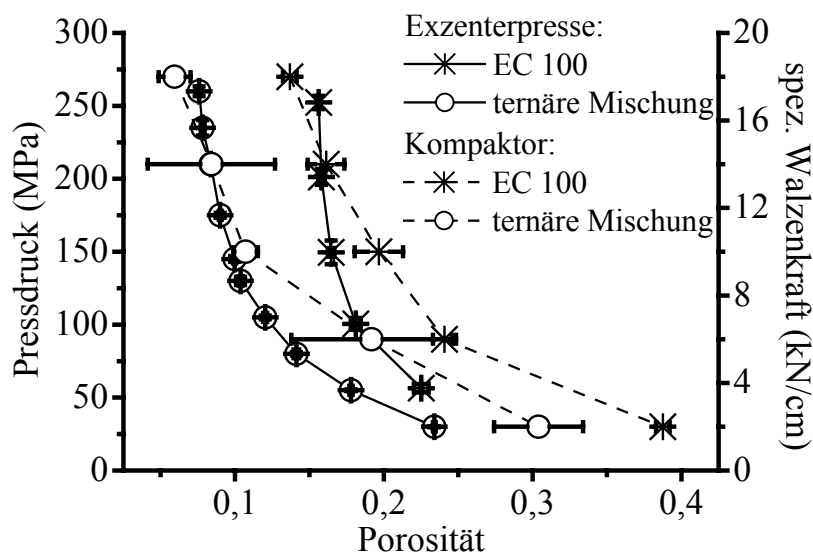
## **6 VERGLEICH ZWEIER TROCKENGRANULIERUNGS- VERFAHREN**

Die Walzenkompaktierung ist ein Trockengranulierungsverfahren mit hohem Durchsatz, wobei die entstehenden Granulate Zwischenprodukte sind, die zu Tabletten verpresst werden (Parrott 1981, Freitag und Kleinebudde 2003). Während des Kompaktiervorgangs geht, abhängig von der angelegten spezifischen Walzenkraft, ein großer Teil der plastischen Verformbarkeit verloren (Bultmann 2002). Um bei der Weiterverarbeitung des Granulates zu Tabletten eine ausreichende Festigkeit zu erzielen, werden niedrigere spezifische Walzenkräfte bei der Kompaktierung (Freitag und Kleinebudde 2003) benutzt. Die Walzenkompaktierung könnte jedoch auch zur Herstellung von Matrixgranulaten eingesetzt werden, die Bestandteile multipartikulärer Arzneiformen sind. Auf diese Weise können in zwei Verfahrensschritten die fertigen Untereinheiten hergestellt werden. Diese müssen eine einheitliche Porosität aufweisen, denn nur so kann eine homogene und reproduzierbare Freisetzung sichergestellt werden. Dies könnte durch Überpressen der Pulvermischung bei hohen spezifischen Walzenkräften erreicht werden, wobei die plastische Verformbarkeit des Materials zum größten Teil verloren geht.

Bis heute ist der Walzenkompaktierungsprozess noch nicht in allen Einzelheiten verstanden, die Parametereinstellung beruht auf Erfahrungswerten und wird empirisch ermittelt (Kleinebudde 2004). Die theoretischen Ansätze zur Auslegung von Walzenpressen sind zwar mannigfaltig (Johanson 1965, Pietsch 1970, Herrmann und Rieger 1977), sie ermöglichen jedoch keine Vorhersage der Produktqualität. Von pharmazeutischer Seite aus gibt es einige Versuche die geeignete Maschineneinstellung mit Hilfe statistischer Versuchsplanung zu ermitteln. Dies scheitert aber daran, dass zu viele Faktoren die Produkteigenschaften beeinflussen (Falzone 1992). Deshalb wird ein Modell entwickelt mit dessen Hilfe die Kompaktierfähigkeit einer Mischung aufgrund kompressionsanalytischer Daten aus der Tablettierung vorhergesagt werden kann. Damit sollte eine Übertragung der Tablettierungsergebnisse der Exzenterpresse über einen Labor- auf einen Walzenkompaktor im Produktionsmaßstab möglich sein.

### 6.1 Ermittlung einer Maschinenkennlinie

Die Korrelationsmöglichkeit zwischen Direkttablettierung und Walzenkompaktierung wird anhand verschiedener Tablettierhilfsstoffe und einer theophyllinhaltigen Pulvermischung (ternäre Mischung 1: 50 % Theophyllin<sub>grob</sub>, 22,5 % Eudragit RS PO<sub>fein</sub>, 27,5 % EC 10 FP) untersucht. Für die Versuche wird ein mit Matrize betriebener Laborkompaktor (Micro-Pactor, Gerteis; 8.8.1.1) verwendet. Da die Pulverzufuhr bei diesem Gerät nicht über Förderschnecken erfolgt, sind keine Porositätsschwankungen über den Schülpenquerschnitt zu erwarten (Busies 2001). Die Hilfsstoffe werden wegen ihres unterschiedlichen Verformungsverhaltens ausgewählt: Ethocel Standard 100 FP premium (= EC 100), Avicel PH 101 (= PH 101) und Avicel PH 105 (= PH 105) sind plastisch verformbare Substanzen (Katikaneni 1995, Doelker et al. 1995); EC 100 ist eine gemahlene Ethylcellulose mit einem Viskositätsgrad von 100 mPas; die beiden Avicel-Typen sind verschiedene Siebfraktionen mikrokristalliner Cellulose, wobei PH 105 die kleinere mittlere Teilchengröße besitzt. Das feinpulverige  $\alpha$ -Lactose Monohydrat Granulac 200 und das Dicalciumphosphat Dihydrat DiTab sind sprödebrüchige Substanzen (Lerk 1993, Bolhuis und Zuurman 1995, Schmidt und Herzog 1993). Die ternäre Mischung wird als plastisch verformbar betrachtet. Zusätzlich haben alle Materialien eine elastische Komponente, die bei spröden Substanzen meist gering ausgeprägt ist. Alle Pulvermischungen enthalten 1 % Magnesiumstearat und 0,3 % Aerosil 200. Beim Verpressen der Mischungen entstehen in Abhängigkeit des angelegten Pressdrucks und der Substanzeigenschaften Produkte unterschiedlicher Porosität. Für beide Trockengranulierungsmethoden werden Porositätsprofile ermittelt, an die über Regressionsverfahren mathematische Modelle angepasst werden. Die Porosität „out of die“ kann aus den Abmessungen der Tabletten errechnet werden. Für die untersuchten Schülpenstücke findet das gleiche Verfahren Anwendung, obwohl die Höhe der 16 cm langen Schülpen variiert. Diese Schwankungen sind im mittleren Schülpenbereich (4 bis 12 cm) relativ gering, weshalb der Kompaktierungsprozess in diesem Abschnitt als kontinuierlich betrachtet werden kann (Erling 2000, Bicans und Steffens 2002). Aus diesem Bereich werden mit einer Rasierklinge 2 cm lange Stücke herausgeschnitten und deren Porosität aus den Abmessungen berechnet. Abbildung 6-1 zeigt diese Porositätsprofile am Beispiel von EC 100 und der ternären Mischung. Die Schülpen- und Tablettenporositäten der übrigen Substanzen sind in Tabelle 6-1 aufgelistet.

**Abbildung 6-1**

Pressdruck-Porositäts- (durchgezogene Linien) bzw. spezifische Walzenkraft-Porositäts-Profile (gestrichelte Linien) der **ternären Mischung 1** (50 % Theophyllin<sub>grob</sub>, 22,5 % Eudragit RS PO<sub>fein</sub>, 27,5 % EC 10 FP) und EC 100;  $n = 9$

**Tabelle 6-1**

Porositäten der Schülpenstücke (Micro-Pactor) und Tabletten verschiedener Substanzen bei unterschiedlichen Pressdrücken bzw. spezifischen Walzenkräften;  $n = 9$

| Substanz      | Tabletten        |               | Micro-Pactor Schülpen     |               |
|---------------|------------------|---------------|---------------------------|---------------|
|               | Pressdruck (MPa) | Porosität (%) | Spez. Walzenkraft (kN/cm) | Porosität (%) |
| Avicel PH 101 | 49 ± 0,5         | 30 ± 0,2      | 2                         | 52 ± 0,94     |
|               | 108 ± 0,6        | 16 ± 0,2      | 6                         | 35 ± 1,47     |
|               | 149 ± 1,0        | 11 ± 0,2      | 10                        | 23 ± 1,72     |
|               | 198 ± 2,2        | 9 ± 0,2       | 14                        | 16 ± 1,87     |
|               | 249 ± 1,7        | 7 ± 0,1       | 18                        | 13 ± 1,38     |
| Avicel PH 105 | 45 ± 0,6         | 30 ± 0,2      | 2                         | 49 ± 5,8      |
|               | 98 ± 1,0         | 17 ± 0,1      | 6                         | 33 ± 4,7      |
|               | 149 ± 0,9        | 11 ± 0,1      | 10                        | 21 ± 3,8      |
|               | 204 ± 5,1        | 8 ± 0,3       | 14                        | 12 ± 3,4      |
|               | 257 ± 4,9        | 6 ± 0,1       | 18                        | 11 ± 3,6      |

Fortsetzung **Tabelle 6-1**

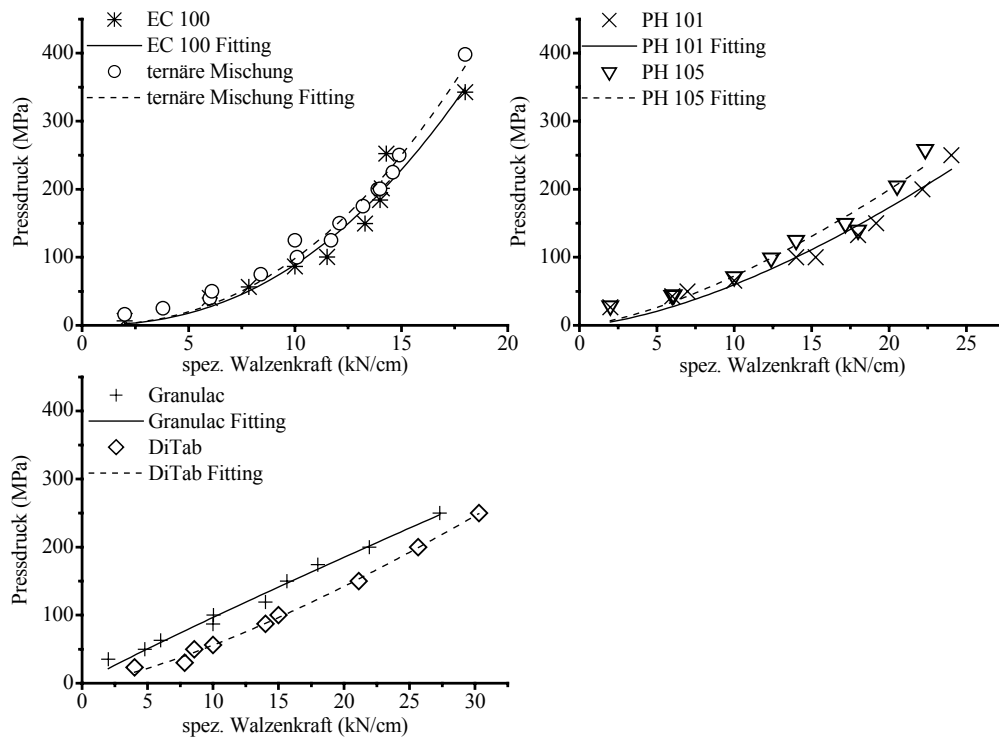
|              |           |          |    |             |
|--------------|-----------|----------|----|-------------|
|              | 48 ± 5,2  | 22 ± 0,7 | 2  | 29 ± 0,98   |
|              | 101 ± 1,4 | 16 ± 0,1 | 6  | 20 ± 0,43   |
| Granulac 200 | 152 ± 1,7 | 13 ± 0,1 | 10 | 17 ± 0,44   |
|              | 205 ± 2,0 | 10 ± 0,1 | 14 | 14 ± 0,67   |
|              | 250 ± 3,3 | 8 ± 0,1  | 18 | 11 ± 0,59   |
|              | 49 ± 0,3  | 33 ± 0,1 | 4  | 41 ± 1,6    |
|              | 99 ± 0,3  | 28 ± 0,1 | 6  | 35 ± 1,0    |
| DiTab        | 156 ± 0,7 | 24 ± 0,1 | 10 | 32 ± 0,5    |
|              | 206 ± 0,6 | 22 ± 0,1 | 14 | 28 ± 0,4    |
|              | 257 ± 0,3 | 21 ± 0,1 | 18 | Keine Daten |

Über die Porosität kann einer spezifischen Walzenkraft ein entsprechender Pressdruck zugeordnet werden und umgekehrt. Abbildung 6-2 zeigt diese Maschinenkennlinien für die untersuchten Substanzen. Die Kurven wurden mit nichtlinearer Regression an eine Funktion  $y = ax^b$  angepasst. Die Variable  $a$  gibt die Steilheit der Kurve an, der Exponent  $b$  bestimmt die Kurvenform,  $x$  ist die spezifische Walzenkraft und  $y$  der Pressdruck. Je größer der Wert für  $b$  ist, umso stärker gekrümmt ist die Maschinenkennlinie. Die ermittelten Werte der Variablen  $a$  und  $b$ , sowie das Bestimmtheitsmaß  $R^2$  der Anpassung sind Tabelle 6-2 zu entnehmen.

**Tabelle 6-2**

*Ergebnisse der Regressionsanalyse der Maschinenkennlinien und der Heckel-Plots*

| Substanz         | Variablen der Regression |       |        | Regression der Heckel-Plots         |
|------------------|--------------------------|-------|--------|-------------------------------------|
|                  | $a$                      | $b$   | $R^2$  | $R^2 (\pm 95 \% KF)$                |
| EC 100           | 0,421                    | 2,325 | 0,9620 | 0,96457 ( $\pm 0,0015$ )            |
| Ternäre Mischung | 0,482                    | 2,308 | 0,9817 | 0,97568 ( $\pm 0,0049$ )            |
| PH 101           | 1,746                    | 1,534 | 0,9577 | 0,98777 ( $\pm 0,0004$ )            |
| PH 105           | 2,496                    | 1,462 | 0,9532 | 0,99159 ( $\pm 0,0009$ )            |
| DiTab            | 2,499                    | 1,349 | 0,9960 | 0,99063 ( $\pm 9,6 \cdot 10^{-5}$ ) |
| Granulac 200     | 11,204                   | 0,936 | 0,9877 | 0,99923 ( $\pm 0,005$ )             |

**Abbildung 6-2**

*Aus Porositäten errechnete Maschinenkennlinien (Symbole) der untersuchten Substanzen und zugehörige mathematische Anpassung (Linien).*

Der Verlauf der Maschinenkennlinie ist substanzabhängig (Abbildung 6-2). EC 100 und die ternäre Mischung ergeben identische Kennlinien, was zeigt, dass die Ethylcellulose das Verformungsverhalten der ternären Mischung stark beeinflusst. Abbildung 6-1 zeigt die Pressdruck-/spezifische Walzenkraft-Porositäts-Profile der beiden Substanzen. Es wird deutlich, dass für den Maschinenkennlinienverlauf nicht die absolute Porosität bei einem bestimmten Pressdruck bzw. einer definierten spezifischen Walzenkraft entscheidend ist, da die absoluten Porositäten der beiden Substanzen verschieden sind. Vielmehr sind die Kurvenverläufe der Profile beider Verfahren entscheidend. In Abbildung 6-2 sind auch für die beiden Siebfraktionen der mikrokristallinen Cellulose (PH 101 und PH 105) gleiche Kennlinien zu beobachten. Für Granulac 200 und DiTab werden fast lineare Zusammenhänge gefunden, die jedoch parallelverschoben sind. Insgesamt zeigen die plastischen Substanzen einen gekrümmten und die spröden Materialien einen linearen Verlauf. Bei der Betrachtung der Kennlinie von EC 100 entspricht eine spezifische Walzenkraft von 18 kN/cm etwa 350 MPa Pressdruck, für Avicel nur ca. 150 MPa. Daher ist die Verdichtung durch einen Walzenkompaktierungsprozess für mikrokristalline Cellulose weniger effektiv als für Ethylcellulose. Da bei beiden Trockengranulierungsverfahren die Kraftübertragung auf das Pulverbett

unterschiedlich ist, sind die Kennlinienverläufe materialabhängig und werden hauptsächlich durch die elastische Komponente einer Substanz beeinflusst. Um diesen Verlauf aus der Kompressionsanalyse vorhersagen zu können, besteht die Möglichkeit, die Elastizität mit Hilfe des Heckel-Plots zu ermitteln.

Das Kompressionsmodell nach Heckel (Heckel 1961 a und b) beschreibt die Dichteänderung einer Substanz unter Druck. Der sogenannte Heckel-Plot eines Pressvorgangs wird über Gleichung 6-1 errechnet und in drei charakteristische Bereiche eingeteilt (siehe Insert Abbildung 6-3 I-III).

$$\ln \frac{1}{1-D} = kP + A$$

**Gleichung 6-1**

$D$  = relative Dichte = scheinbare Dichte ( $\text{kg/m}^3$ )/wahre Dichte ( $\text{kg/m}^3$ )

$k$  = Konstante (Maß für die plastische Verformbarkeit)

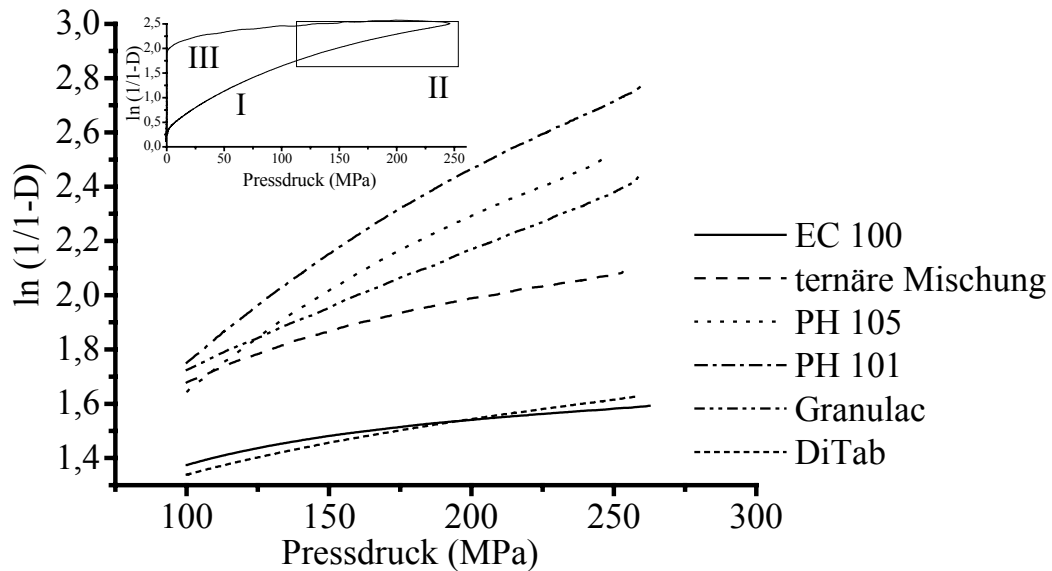
$P$  = Pressdruck (MPa)

$A$  = Achsenabschnitt (Maß für die Partikelneuorientierung)

In der Kompressionsphase beschreibt der erste Abschnitt (I) des Heckel-Plots die Partikelneuorientierung bei niedrigen Pressdrücken und der zweite Bereich (II) die plastische Verformung der Substanz bei höheren Pressdrücken. Der dritte Bereich (III) ist die Dekompressionsphase. Um den Anteil der elastischen Deformation zu bestimmen, eignet sich der zweite Abschnitt. Bei rein plastischer Verformung steigt der Heckel-Plot in diesem Abschnitt linear an. Je höher der elastische Anteil ist, umso schlechter wird das Bestimmtheitsmaß  $R^2$  der linearen Regression in diesem Pressdruckbereich (hier: zwischen 100 und 250 MPa). Abbildung 6-3 zeigt diesen Bereich des Heckel-Plots für die untersuchten Materialien. Alle Substanzen ergeben Kurven mit unterschiedlichen Krümmungen. Für jede Substanz werden zehn Heckel-Plots untersucht und aus dem Bestimmtheitsmaß der linearen Regression werden der Mittelwert und das 95 % Konfidenzintervall berechnet. Ein Vergleich der Mittelwerte mit dem Newman-Keuls-Test ergibt, dass diese signifikant verschieden sind (Signifikanzniveau 99,9 %). Einzige Ausnahme sind PH 105 und DiTab, die sich voneinander nicht unterscheiden, aber im Vergleich zu den übrigen Substanzen signifikant verschieden sind (Tabelle 6-2). Die Auftragung des Exponenten  $b$  der nichtlinearen Regression (= Formparameter der Maschinenkennlinie) über den Mittelwert des Bestimmtheitsmaßes aus dem Heckel-Plot (Abbildung 6-4) macht

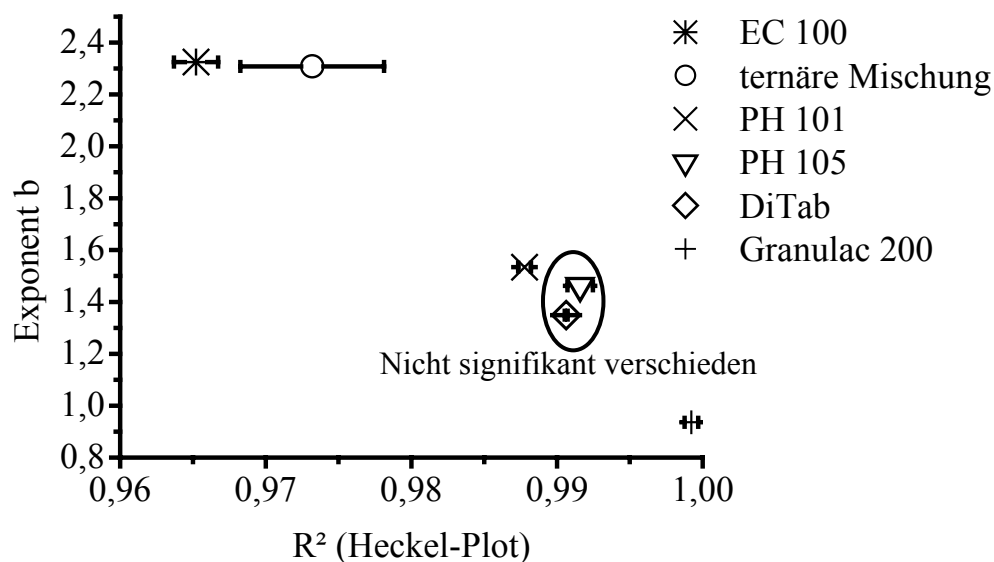


deutlich, dass Substanzen mit höherer Elastizität eine stärker gekrümmte Maschinenkennlinie haben. Auf Grundlage dieser Ergebnisse ist es möglich, aus dem Heckel-Plot den Verlauf der Maschinenkennlinie abzuschätzen.



**Abbildung 6-3**

Ausschnitt des Heckel-Plots der untersuchten Substanzen im **Pressdruckbereich von 100 bis 250 MPa**. Das Insert zeigt beispielhaft den Verlauf eines Heckel-Plots, der Kasten den Bereich, mit dem die lineare Regression durchgeführt wird.



**Abbildung 6-4**

Darstellung des Exponenten  $b$  der Regression der Maschinenkennlinien über das Bestimmtheitsmaß  $R^2$  ( $n = 10$ ) der linearen Regression des Heckel-Plots (Tabelle 6-2)

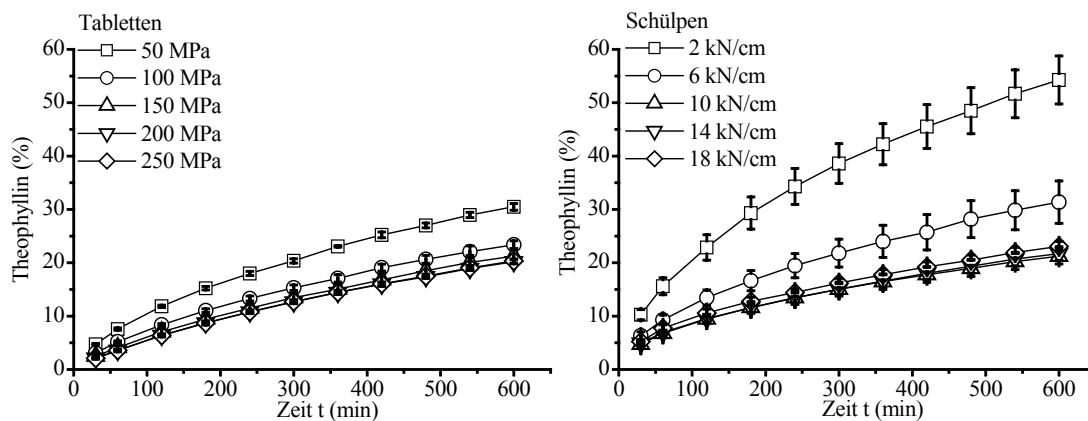
Die Ursache dafür, dass der Kompaktierungsvorgang für elastische Substanzen besonders effektiv ist, kann mit der unterschiedlichen Kraftübertragung während des Verdichtungsvorgangs begründet werden. Bei der Walzenkompaktierung handelt es sich, im Gegensatz zur Tablettierung, um einen kontinuierlichen Produktionsprozess. Eine Tablette entsteht durch Verdichtung eines definierten Pulvervolumens in einer Matrize mit Ober- und Unterstempel. Dieser Vorgang kann als „dreidimensionale“ Verdichtung betrachtet werden, da das Pulver von allen Seiten begrenzt ist. Die während des Kompressionsvorganges entstehende elastische Energie kann nicht aus dem System entweichen und behindert dadurch das plastische Fließen der Substanz. Bei der Walzenkompaktierung läuft der Verdichtungsvorgang nur „zweidimensional“ ab, da kontinuierlich Pulver in den Spalt hinein und Schülpen aus diesem heraus transportiert werden. Dabei kann die entstehende elastische Energie während der Verdichtung entweichen und plastisches Fließen ungehindert stattfinden. Für ein definiertes Pulvervolumen dauert die Verdichtung bei der Walzenkompaktierung im Vergleich zur Tablettierung relativ lange und entspricht einer verlängerten Druckhaltezeit (Sheskey et al. 1999). Für Substanzen mit niedriger Fließgrenze wird dadurch andauerndes plastisches Fließen möglich.

Mit der Erkenntnis, dass die Elastizität die entscheidende Materialeigenschaft ist, die den Kompaktierungsvorgang bestimmt, kann in Zukunft mit Hilfe der Kompressionsanalyse der geeignete Arbeitsbereich der Walzenkompaktierung im Vorfeld abgeschätzt und so der Verfahrenswechsel vereinfacht werden.

## 6.2 Überprüfung der Porositätsbestimmungsmethode

Nachdem eine Korrelation der beiden Trockengranulierungsverfahren gelungen ist, muss noch geklärt werden, ob die angewendete Methode zur Porositätsbestimmung der Schülpen ausreichend genau ist. Als Indikator dienen hierzu Freisetzungsuntersuchungen, die mit der wirkstoffhaltigen ternären Mischung 1 (50 % Theophyllin, 22,7 % Eudragit RS PO, 27,5 % EC 10 FP) durchgeführt werden. Schülpen und Tabletten sollten bei gleicher Porosität und ähnlichem SVR die gleiche Wirkstoffmenge freisetzen. Daher ermöglichen die Freisetzungsuntersuchungen die Beurteilung, ob beide Trockengranulierungsmethoden zu gleichen Produkten führen. Aus Tabletten und Schülpenstücken werden die Freisetzungsprofile in Abhängigkeit des Pressdrucks bzw. der spezifischen Walzenkraft ermittelt. Erwartungsgemäß ist eine Verringerung der

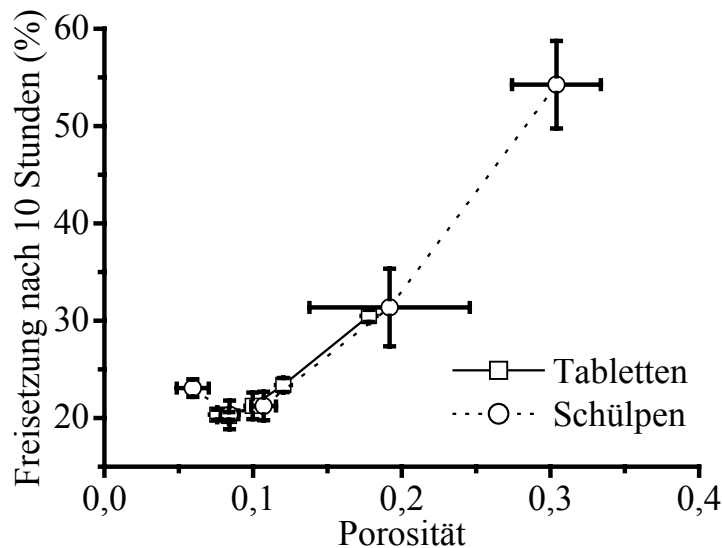
Freisetzungsrate mit zunehmendem Pressdruck bzw. steigender spezifischer Walzenkraft zu beobachten (Abbildung 6-5).



**Abbildung 6-5**

Freisetzungsrate der ternären Mischung 1 (50 % Theophyllin<sub>grob</sub>, 22,5 % Eudragit RS PO<sub>fein</sub>, 27,5 % EC 10 FP). Links: aus Tabletten (Ø 16 mm) in Abhängigkeit vom Pressdruck, rechts: aus Schülpen in Abhängigkeit von der spezifischen Walzenkraft; n = 3

Die maximal freigesetzte Theophyllinmenge nach 10 Stunden beträgt 20 %. Dieser Grenzwert wird für Schülpen ab 10 kN/cm und für Tabletten ab 150 MPa erreicht. Die Auftragung der Wirkstofffreisetzung nach 10 Stunden über die Porosität zeigt für beide Produkte den gleichen Zusammenhang (Abbildung 6-6). Für Porositäten < 12 % zeigt sich keine weitere Verringerung der Freisetzung. Für Schülpen sind die Porositätsschwankungen deutlich größer als für Tabletten, es kann aber nicht geklärt werden, ob diese Unterschiede auf den Produktionsprozess selbst oder die Porositätsbestimmung zurückzuführen sind. Die Ergebnisse zeigen jedoch, dass die Bestimmungsmethode zu ausreichend genauen Werten führt, was durch Abbildung 6-6 bestätigt wird. Mit beiden Trockengranulierungsmethoden entstehen Produkte mit gleichen Freisetzungseigenschaften, die durch ihre Porosität bestimmt sind.



**Abbildung 6-6**

Prozentual freigesetzte Wirkstoffmenge (nach zehn Stunden) in Abhängigkeit von der Tabletten- und Schülpenporosität (**ternäre Mischung 1**: 50 % Theophyllin<sub>grob</sub>, 22,5 % Eudragit RS PO<sub>fein</sub>, 27,5 % EC 10 FP);  $n = 3$

### 6.3 Zusammenfassung

Es wird eine Methode entwickelt, die es ermöglicht, die beiden Trockengranulierungsverfahren Direkttablettierung und Walzenkompaktierung zu korrelieren. Dies erfolgt mit Hilfe einer Maschinenkennlinie, die den Zusammenhang zwischen Pressdruck und spezifischer Walzenkraft beschreibt. Diese Kennlinie kann über die Porosität aus den Pressdruck-Porositäts- und spezifische Walzenkraft-Porositäts-Profilen berechnet werden. Für Substanzen mit unterschiedlichem Verdichtungsverhalten sind die Kennlinienverläufe verschieden. Diese können aus den Daten der Kompressionsanalyse abgeschätzt werden, da ein höherer elastischer Anteil in einer stärker gekrümmten Maschinenkennlinie resultiert.

Die Porositätsbestimmung aus Schülpen ist wegen deren Höhenprofil ein kritischer Punkt. Dennoch erweist sich die Berechnung dieses Parameters aus den Schülpenabmessungen als hinreichend genau. Mit Hilfe einer theophyllinhaltigen Pulvermischung wird anhand der Freisetzungsprofile untersucht, ob beide Trockengranulierungsverfahren gleiche Zwischenprodukte liefern. Die Freisetzungsuntersuchungen mit Schülpen und Tabletten ergeben nach zehn Stunden eine Wirkstofffreisetzung von 20 %. Ab 150 MPa bzw. 10 kN/cm erfolgt die Freisetzung unabhängig vom angelegten Druck, was jeweils einer Porosität von ca. 12 % entspricht. Tabletten und Schülpen zeigen die gleiche Abhängigkeit zwischen der prozentual

---

freigesetzten Theophyllinmenge und der berechneten Porosität. Die obigen Ergebnisse bestätigen, dass die Korrelation der beiden Trockengranulierungsmethoden über die Porosität gültig ist und beide Verfahren zu Produkten mit gleichen Freisetzungseigenschaften führen. Es ist somit gelungen, ein allgemeingültiges Modell zu entwickeln, das auf leicht zugänglichen Parametern basiert.

## 7 ÜBERPRÜFUNG DER MODELLE

Abschließend wird die Anwendbarkeit der Modelle anhand einer Testrezeptur überprüft. Dies beinhaltet die Abschätzung der geeigneten Parameter für den Kompaktierungsprozess im Produktionsmaßstab aus der Tablettierung, sowie die Vorhersage der Freisetzungprofile der Granulatfraktionen mit Hilfe des  $SVR_{BA}$ . Dazu wird die Testrezeptur auf einem Macro-Pactor (Gerteis) kompaktiert, durch anschließende Abbaugranulierung ein Matrixgranulat hergestellt, in verschiedene Siebfraktionen geteilt und mittels dynamischer Bildanalyse die  $SVR_{BA}$  der Granulatfraktionen bestimmt. Über den in Kapitel 5.2.2 ermittelten Zusammenhang zwischen den  $k_{63,2\%}$ -Werten der Weibull-Funktion und dem  $SVR_{BA}$  kann deren Freisetzungsprofil berechnet und mit den gemessenen Profilen verglichen werden. Damit kann die Qualität der Vorhersage beurteilt werden.

### 7.1 Walzenkompaktierung im Produktionsmaßstab

Die ternäre Mischung 2 (Tabelle 7-1), das Matrixgranulat mit den besten Retardierungseigenschaften, wird im Folgenden als Testrezeptur verwendet. Da die Kompaktierung im Produktionsmaßstab durchgeführt wird beträgt die Ansatzgröße 10 kg.

**Tabelle 7-1**

*Rezepturzusammensetzung der Testrezeptur „ternäre Mischung 2“*

| <i>Substanz</i>                | <i><math>d_{50}</math> (<math>\mu\text{m}</math>)</i> | <i>m/m (%)</i> |
|--------------------------------|---|----------------|
| Theophyllin <sub>mittel</sub>  | 50  | 50             |
| Eudragit RS PO <sub>fein</sub> | 8   | 22,5           |
| EC 10 FP                       | 6   | 27,5           |

Die Testrezeptur wird auf einem kraft- und spaltkontrollierten Macro-Pactor (Gerteis; 8.8.2.1) zu Schülpen verpresst. Da die Pulverzufuhr vom Vorratsgefäß zum Spalt über Förderschnecken erfolgt, ergeben sich Porositätsschwankungen über den Schülpenquerschnitt (Bultmann et al. 2004, Herold und Sommer 2004). Diese Unterschiede

werden durch das Polymer Eudragit RS PO ausgeglichen, das infolge Festkörperkompression beim Überpressen nach Abgabe der elastischen Energie eine annähernd konstante Porosität ergibt. Der Bereich, bei dem die Überpressung erfolgt, wird mit dem Kompaktor bei einer spezifischen Walzenkraft von ca. 10 kN/cm erreicht. Es wird eine Messreihe bei verschiedenen spezifischen Walzenkräften (2/6/10/14/18 kN/cm) durchgeführt. Die gewählte Spaltbreite liegt für alle Versuche bei 2,5 mm, was den Parametern der vorangegangenen Versuche entspricht. Da die Spaltbreite den Einzugswinkel beeinflusst, resultieren bei unterschiedlichen Spaltbreiten für gleiche spezifische Walzenkraft Schülpfen unterschiedlicher Porosität (Lammens und Pörtner 2000). Um die Kraft- und Spaltvariationen zu minimieren, wird der Macro-Pactor im vollautomatischen Betrieb gefahren (Shlieout et al. 2002). Beim Überpressen der Pulvermischung entstehen aufgrund der starken plastischen Verformung der Ethylcellulose Spannungen in den Schülpfen, die zu deren Abplatzen von der gewölbten Walzenoberfläche führen, wodurch feine Risse entstehen. Wegen der schlechten Fließfähigkeit des Pulvers können keine Schülpfen mit spezifischer Walzenkraft von 18 kN/cm hergestellt werden, da die geforderte Spaltbreite von 2,5 mm nicht erreicht wird.

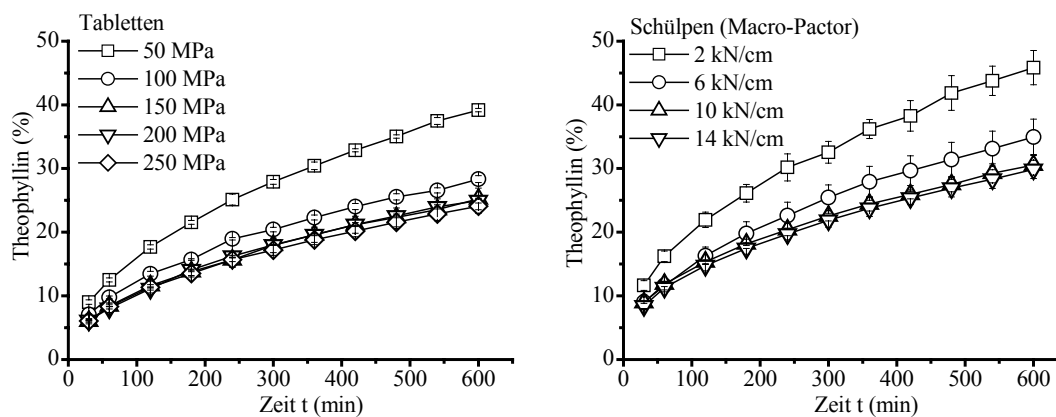
Um abzuschätzen, ob die Direkttablettierung und die Walzenkompaktierung zu Produkten mit gleichen Freisetzungseigenschaften führen, muss die Schülpfenporosität ermittelt und mit denen der Tabletten verglichen werden. Dies gestaltet sich schwierig, da trotz der Spaltkontrolle gewisse Höhenvariationen auftreten und die abgeplatzen Schülpfenstücke sehr unregelmäßig sind. Die Ermittlung der Schülpfenporosität stellt ein generelles Problem dar. Üblicherweise erfolgt die Porositätsbestimmung anhand ausgestanzter zylindrischer Stücke bekannter Abmessung (Woell und Kleinebudde 2003). Die Porositätsberechnung findet, analog zu Tabletten, aus den Abmessungen quaderförmiger Schülpfenstücke statt, die mit einer Rasierklinge aus den Bruchstücken herausgeschnitten werden. Das Ergebnis der Bestimmung ist in Tabelle 7-2 aufgelistet. Die Konfidenzintervalle sind für niedrige Walzendrücke relativ groß, was eventuell durch Kraftschwankungen hervorgerufen wird, die sich bei geringer Verdichtung stärker auswirken. Zusätzlich können Messfehler der brüchigen und nicht immer regelmäßigen Stücke das Ergebnis verfälschen.

**Tabelle 7-2**

Ergebnis der Porositätsbestimmung aus Schülpen (Macro-Pactor); ternäre Mischung 2 (50 % Theophyllin<sub>mittel</sub>, 22,5 % Eudragit RS PO<sub>fein</sub>, 27,5 % EC 10 FP); n = 3

| Spez. Walzenkraft (kN/cm) | Porosität (± 95 % KF) |
|---------------------------|-----------------------|
| 2                         | 0,25 (± 0,05)         |
| 6                         | 0,20 (± 0,05)         |
| 10                        | 0,16 (± 0,03)         |
| 14                        | 0,13 (± 0,01)         |

Weiterhin werden mit diesen Schülpenstücken Freisetzungsuntersuchungen durchgeführt, um herauszufinden, ob sich die Freisetzungprofile einem Grenzwert annähern. Ein Vergleich der Wirkstofffreigabe zwischen Tabletten verschiedener Pressdrücke und Schülpenstücken verschiedener spezifischer Walzenkräfte zeigt, dass die Freisetzungsgeschwindigkeit ab 150 MPa bzw. ab 10 kN/cm gleich ist (Abbildung 7-1).

**Abbildung 7-1**

Freisetzungprofile aus Tabletten und Schülpenstücken (Macro-Pactor) hergestellt bei verschiedenen Pressdrücken (links) resp. spezifischen Walzenkräften (rechts) aus der Testrezeptur „ternäre Mischung 2“ (50 % Theophyllin<sub>mittel</sub>, 22,5 % Eudragit RS PO<sub>fein</sub>, 27,5 % EC 10 FP); n = 3

Diese Ergebnisse lassen den Rückschluss zu, dass durch die Verwendung von Eudragit RS PO die Porositätsschwankungen wie erwartet nivelliert werden, was durch die kleinen Fehlerbalken zusätzlich untermauert wird. Obwohl die berechneten SVR für Tabletten und Schülpen annähernd gleich sind ( $SVR = 1,03 \text{ mm}^{-1}$ ), ist die prozentual freigesetzte Theophyllinmenge nach zehn Stunden aus Schülpen höher als bei den entsprechenden Tabletten, was durch bei der Kompaktierung entstandene Risse erklärt



werden kann. Dadurch steht mehr Oberfläche zur Verfügung in die das Freisetzungsmedium eindringen kann, was wiederum die Wirkstofffreigabe beschleunigt. Dies stellt jedoch kein Problem dar, weil die Schülpen noch zu Matrixretardgranulaten abgebaut werden, welche die eigentlichen Endprodukte darstellen. Falls Risse die erhöhte Freisetzung verursachen, so müssten sich diese durch die Zerkleinerung eliminieren lassen, da sie als Sollbruchstellen fungieren. Die Produktqualität der Granulate dürfte dadurch nicht weiter beeinflusst werden.

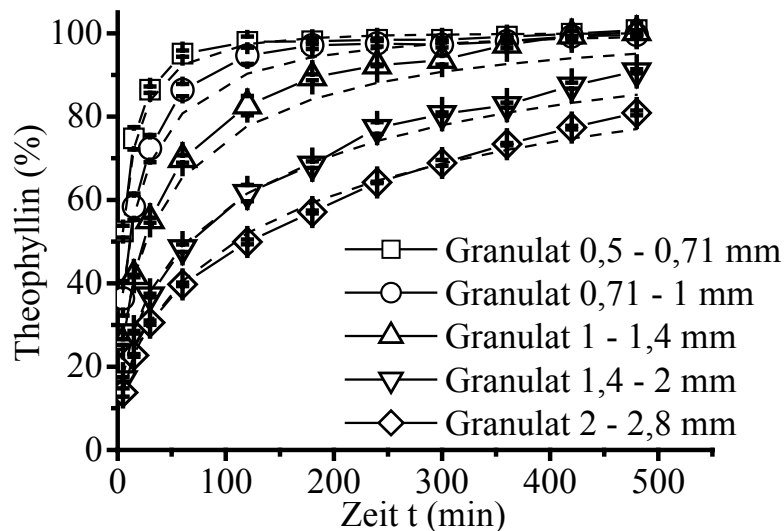
## 7.2 Vorhersage der Freisetzungsprofile aus den Granulatfraktionen der Schülpen

Da für Schülpen ab 10 kN/cm spezifischer Walzenkraft die Freisetzungsrates unabhängig von der angelegten Kraft ist, werden die Schülpen der 14 kN/cm Charge für die Abbaugranulation ausgewählt. Durch Siebung entstehen die folgenden fünf Korngrößenfraktionen: 2-2,8 mm, 1,4-2 mm, 1-1,4 mm, 0,71-1 mm und 0,5-0,71 mm. Die Oberflächen-Volumen-Verhältnisse (=  $SVR_{BA}$ ) werden mit dem Camsizer (Retsch) ermittelt. Aus dem in Kapitel 5.2.2 (S. 59) hergestellten Zusammenhang (Gleichung 5-1) werden die entsprechenden  $k_{63,2\%}$ -Werte der einzelnen Fraktionen errechnet. Tabelle 7-3 zeigt die zugehörigen Daten. Die zweite, rezepturabhängige Variable der Weibull-Funktion  $d$ , nimmt im vorliegenden Fall den Wert 0,52 (Tabelle 5-4) an. Aus  $d$  und  $k_{63,2\%}$  wird das Freisetzungsprofil der Granulatfraktionen berechnet. Zusätzlich werden die tatsächlichen Freisetzungsprofile im Experiment bestimmt und mit den berechneten verglichen. Abbildung 7-2 zeigt die Ergebnisse. Die Fehlerbalken aller Fraktionen sind sehr klein, was belegt, dass weder Porositätsschwankungen noch Risse die Produktqualität negativ beeinflussen.

**Tabelle 7-3**

$SVR_{BA}$  aus der Bildanalyse und  $k_{63,2\%}$ , berechnet aus dem Vorhersagemodell für das Abbaugranulat der Testrezeptur „ternäre Mischung 2“ (50 % Theophyllin, 22,5 % Eudragit RS PO, 27,5 % EC 10 FP) aus Macro-Pactorschülpen (14 kN/cm Charge)

| Granulatfraktion (mm) | $SVR_{BA}$ | $k_{63,2\%}$ |
|-----------------------|------------|--------------|
| 2-2,8                 | 2,87       | 222          |
| 1,4-2                 | 3,54       | 131          |
| 1-1,4                 | 5,11       | 53           |
| 0,71-1                | 7,29       | 22           |
| 0,5-0,71              | 10,32      | 9            |

**Abbildung 7-2**

Vergleich der vorhergesagten (gestrichelte Linien) und der gemessenen (durchgezogene Linien mit Symbolen) Freisetzungprofile der Granulatfraktionen aus Macro-Pactorschülpen am Beispiel der Testrezeptur „ternäre Mischung 2“ (50 % Theophyllin<sub>mittel</sub>, 22,5 % Eudragit RS PO<sub>fein</sub>, 27,5 % EC 10 FP);  $n = 3$

Mit dem Vorhersagemodell können die Freisetzungprofile beliebiger Granulatfraktionen auf Grundlage des Oberflächen-Volumen-Verhältnisses präzise vorhergesagt werden. Das  $SVR_{BA}$  kann für Granulatfraktionen unterschiedlicher Größe mit dynamischer Bildanalyse problemlos und schnell ermittelt werden. Die Abweichungen zwischen den vorhergesagten und gemessenen Freisetzungprofilen von weniger als fünf Prozent unterstreichen die Güte des Vorhersagemodells. Gleichzeitig ist die Anwendbarkeit der Korrelationsmethode von der Direkttablettierung auf den Walzenkompaktierungsprozess bewiesen.

### 7.3 Zusammenfassung

Ein Großansatz einer Modellrezeptur wird auf einem Walzenkompaktor im Produktionsmaßstab verarbeitet. Die Maschineneinstellungen für den Kompaktierungsprozess werden aus dem zuvor entwickelten Modell (6.1) abgeleitet. Durch den Einsatz von Eudragit RS PO werden die durch Förderschnecken verursachten Porositätsschwankungen der Schülpen minimiert. Dies eröffnet die Möglichkeit, die Walzenkompaktierung zur Herstellung von Granulaten mit einheitlicher Produktqualität anzuwenden. Die Porositätsbestimmung aus den Schülpenstücken kann aus deren Abmessungen erfolgen. Die Freisetzungsprofile der Schülpen sind, wie vorhergesagt, ab einer spezifischen Walzenkraft von 10 kN/cm konstant, zeigen jedoch im Vergleich zu entsprechenden Tabletten eine höhere Theophyllinfreisetzung. Diese, durch Risse in den Schülpen verursachte, erhöhte Freigabegeschwindigkeit kann unberücksichtigt bleiben. Die Risse nivellieren sich bei der Zerkleinerung zu Granulaten und verändern daher die Produktqualität der Matrixgranulate nicht. Die SVR der Siebfractionen des Abbaugranulates werden durch dynamische Bildanalyse ermittelt. Mit Hilfe des Vorhersagemodells wird aus den Bildanalyseergebnissen das Freisetzungsprofil der Granulatfraktionen errechnet und mit experimentell ermittelten Daten verglichen. Die Vorhersage der Wirkstofffreisetzung liefert mit einer Abweichung von weniger als fünf Prozent gegenüber dem Experiment ein sehr präzises Ergebnis.

Sowohl die Anwendbarkeit der Korrelation zwischen Direkttablettierung und Walzenkompaktierung, als auch die Gültigkeit des Vorhersagemodells sind anhand der verwendeten ternären Pulvermischung gezeigt worden. Dies ermöglicht in Zukunft eine erleichterte Formulierungsentwicklung, die mit Hilfe einfacher Modelle optimiert und auf Produktionsbedingungen übertragen werden kann.

## 8 EXPERIMENTELLER TEIL

### 8.1 Materialien

#### 8.1.1 Substanzen

**Tabelle 8-1**

*Verwendete Materialien*

| <i>Substanz</i>   | <i>Ch.-B.</i>            | <i>Hersteller/Lieferant</i>  |
|---|--------------------------|------------------------------|
| Aerosil 200   | 2351                     | Degussa AG                   |
| Avicel PH 101   | 6250                     | FMC Corp./Lehmann & Voss Co. |
| Avicel PH 105   | 5723                     | FMC Corp./Lehmann & Voss Co. |
| DiTab Dihydrat  | 6799                     | Rhodia GmbH                  |
| Ethocel NF Standard<br>( $d_{50} = 190 \mu\text{m}$ )               | MG 05013T01              | Hercules GmbH                |
| Ethocel Standard 10 FP premium<br>( $d_{50} = 6 \mu\text{m}$ )      | RB24013T10               | Dow Chemical Europe          |
| Ethocel Standard 100 FP premium<br>( $d_{50} = 40 \mu\text{m}$ )    | RG20013T10               | Dow Chemical Europe          |
| Eudragit RS PO<br>( $d_{50} = 75 \mu\text{m}$ )                     | 0470438069<br>0461238135 | Röhm GmbH & Co. KG           |
| Eudragit RS PO <sub>fein</sub><br>( $d_{50} = 8 \mu\text{m}$ )      | 0860408266               | Röhm GmbH & Co. KG           |
| Granulac 200  | 00710                    | Meggle GmbH                  |
| Magnesiumstearat  | 0266                     | Bärlocher GmbH               |
| Theophyllin anhydr. Pulver 200<br>( $d_{50} = 10 \mu\text{m}$ )     | 346954/01<br>001E84AX10  | Knoll AG<br>BASF AG          |
| Theophyllin anhydr. Pulver<br>( $d_{50} = 50 \mu\text{m}$ )         | 421341AX10               | BASF AG                      |
| Theophyllin anhydr. Gran. 0,2/0,7<br>( $d_{50} = 200 \mu\text{m}$ ) | 252331AX10               | BASF AG                      |
| Ölsäure   | K91145571916             | Merck KGaA                   |

## 8.2 Geräte zur allgemeinen Verwendung

**Tabelle 8-2**

*Allgemein verwendete Geräte*

| <i>Gerät</i>                          | <i>Hersteller/Lieferant</i> |
|---------------------------------------|-----------------------------|
| Laborwaage Mettler AE 200             | Mettler-Toledo              |
| Laborwaage Mettler AT 216 Delta Range | Mettler-Toledo              |
| Laborwaage Mettler PC 1210            | Mettler-Toledo              |
| Laborwaage Mettler P 6100             | Mettler-Toledo              |
| Ultra-Turrax T25                      | Janke & Kunkel              |
| Ultraschallbad Sonorex Super RK 510 H | Bandelin                    |
| Vibrofix VF1 Electronic               | Janke & Kunkel              |

## 8.3 Datenverarbeitung

Personal Computer: Pentium 4; 2,40 GHz, 512 MB RAM, 40 GB Festplatte

**Tabelle 8-3**

*Verwendete Software*

| <i>Software</i>                        | <i>Hersteller</i> |
|--|-------------------|
| Windows 2000, Service Pack 4           | Microsoft         |
| Microsoft Word 2000 für Windows        | Microsoft         |
| Microsoft Excel 2000 für Windows       | Microsoft         |
| Microsoft Power Point 2000 für Windows | Microsoft         |
| Isis Draw 2.4                          | MDL               |
| VCH Biblio für Windows 32 Bit          | Wiley-VCH         |
| Mirocal Origin 6.0                     | Mirocal Software  |

## 8.4 Charakterisierung der Ausgangssubstanzen und Pulvermischungen

### 8.4.1 Partikelgrößenbestimmung mittels Laserbeugung

Die Partikelgrößenbestimmung erfolgt mit einem Laserbeugungsgerät Malvern 2000 (Malvern) und der Trockendispergierungseinheit Scirocco 2000 (Malvern) bei unterschiedlichen Dispergierdrücken. Für feinputikuläre, kohäsive Pulver werden zur Desagglomeration Dispergierdrücke von 2 bis 4 bar angelegt, während gröbere und granuliert Substanzen bei Drücken von 0 bis 1 bar vermessen werden. Die Vibrationsintensität der Rüttelrinne wird den Fließeigenschaften des Pulvers angepasst, um während der Messung eine optische Dichte zwischen 2 und 10 % zu erreichen. Dabei werden nur Messwerte erfasst, die innerhalb dieses Bereiches liegen. Pro Substanz und Dispergierdruck werden drei Messzyklen a zehn Sekunden durchgeführt und der Mittelwert gebildet. Um Störeinflüsse zu eliminieren, erfolgt vorab eine Hintergrundmessung ohne Substanz, die vom Messergebnis subtrahiert wird. Die Auswertung erfolgt nach der Mie-Theorie mit einem Brechungsindex von 1,52 und einer Absorption von 0,1.

### 8.4.2 Dichtebestimmung

Die Bestimmung der wahren Dichte erfolgt mit einem Gasvergleichspyknometer Modell 930 (Beckman). Vor jedem Messzyklus wird der Startwert mit einer Leermessung ( $n = 3$ ) überprüft und anschließend mit einer Stahlkugel bekannten Volumens ein Korrekturfaktor ermittelt (Mittelwert aus drei Messungen). Damit werden Fehler, die durch Temperatur- und Luftfeuchtigkeitsschwankungen zustande kommen, eliminiert. Es werden 8-10 g Pulver auf einer Analysenwaage AE 200 (Mettler) eingewogen (Füllungsgrad des Probengefäßes ca. 75 %) und dreimal das wahre Volumen bestimmt. Der Quotient aus Einwaage und korrigiertem Volumen ergibt die Dichte. Pro Einzelsubstanz bzw. Pulvermischung wird drei Mal eingewogen und aus den insgesamt neun Messungen der Mittelwert, die Standardabweichung und das 95 % Konfidenzintervall errechnet.

### 8.4.3 Schütt- und Stampfdichte

Die Schütt- und Stampfdichten der Ausgangssubstanzen werden analog der Vorschrift 2.9.15 „scheinbare Dichte“ der Ph. Eur. 2005 bestimmt. Für sehr voluminöse Pulver reduziert sich die Einwaage auf 50 bzw. 75 g.

## 8.5 Herstellung der Pulvermischungen

Zur Agglomeratzerstörung werden alle Substanzen, mit Ausnahme des granulierten Theophyllins, vorab durch ein Sieb der lichten Maschenweite 800  $\mu\text{m}$  gesiebt. Für Aerosil 200 und Magnesiumstearat wird ein 315  $\mu\text{m}$  Sieb verwendet. Die Bestandteile werden bis auf das Schmiermittel eingewogen und Aerosil 200 aufgesiebt. Für kleine Ansätze von 20 oder 50 g werden 50 bzw. 100 ml Braungläser mit Schraubverschluss verwendet, ab 250 g bis 1 kg 2-Liter Turbulagläser und für den 10 kg Großansatz eine 20 l Röhnradtrommel. Der Füllungsgrad der Gefäße liegt bei 70 %, um optimale Mischbedingungen zu gewährleisten (Egermann 1995). Die Mischzeit beträgt sowohl im Turbula-Mischer (T2C, W. A. Bachofen) bei 42 UpM, als auch im Röhnradmischer (Eigenbau) bei 40 UpM 15 Minuten und für die interaktiven Mischungen 30 Minuten. Anschließend wird Magnesiumstearat aufgesiebt und weitere fünf Minuten gemischt. Die kleinen Ansätze werden extern geschmiert (8.6.2), für sie entfällt der Magnesiumstearatzusatz und damit der zweite Mischungsschritt.

## 8.6 Tablettierung und Untersuchung der Tabletteneigenschaften

### 8.6.1 Tablettenpresse Korsch EK II

#### 8.6.1.1 Instrumentierung der Tablettenpresse

Die Tablettierung erfolgt auf einer instrumentierten Exzenterpresse Korsch EK II (Korsch Pressen) mit runden biplanen Stempeln des Durchmessers 16 mm (Ritter). Am Oberstempelhalter sind vier Dehnungsmessstreifen (DMS) des Typs 6/120 LY 11 (Hottinger Baldwin Messtechnik) angebracht und zu einer Wheatstonschen Vollbrücke verschaltet. Die Messanordnung ist temperaturkompensiert. Zur Erfassung der Unterstempelkraft dient ein piezoelektrischer Kraftaufnehmer Typ 9041 (Kistler), der mit 10 kN Vorspannung unterhalb der Unterlegscheibe des Unterstempelhalters angebracht ist. Eine ausführliche Beschreibung der Instrumentierung findet sich bei Herzog (1991). Die Unterstempelinstrumentierung ermöglicht gleichzeitig die Erfassung von Rest- und Ausstoßkraft durch eine Triggerung, montiert an der Antriebsachse: Zur Triggerung schließt eine Nockenwelle einen Schalter sobald der Unterstempel sich hebt, um die Tablette auszustoßen. Der Messbereich der Oberstempelinstrumentierung reicht von 1 bis 50 kN und von 1 bis 25 kN für die Unterstempelinstrumentierung. Die Wegmessung des Oberstempels erfolgt über einen inkrementellen optischen Weggeber MT 2571

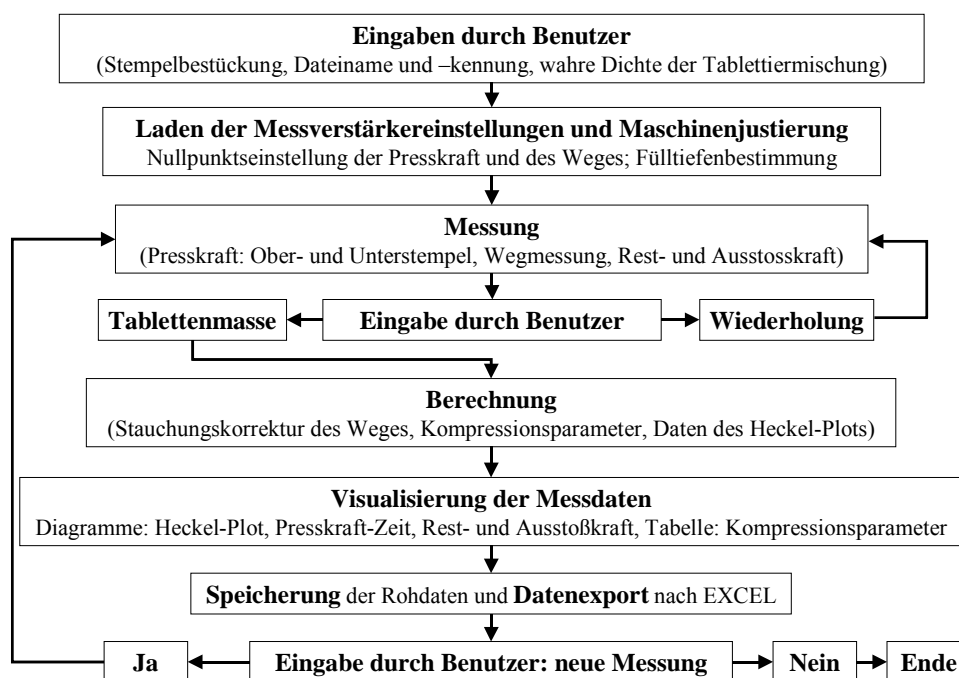
(Heidenhain). Beim Absenken des Oberstempels wird der am Maschinengehäuse befestigte Geber, über einen am Oberstempelhalter fixierten Kragen mit Ausleger, betätigt. Die Auflösung beträgt  $0,4\ \mu\text{m}$  bei einer Präzision von  $0,2\ \mu\text{m}$  über den Messbereich von 25 mm. Der durch Maschinen- und Stempelstauchung bedingte Fehler der Wegmessung wird vorab über eine Stempel-Stempel-Pressung ermittelt (8.6.1.3) Eine genaue Beschreibung der Weginstrumentierung und Kalibrierung findet sich bei Dressler (2002) und Dressler et al. (2001).

#### 8.6.1.2 Justierung der Maschine, Datenerfassung und Datenanalyse

Zur Erfassung der Rohdaten der Kraft- und Wegmessung dient ein MGC Plus Messverstärker Grundsystem (HBM), das die entsprechenden Messverstärker als wechselbare Einschubkarten enthält. Das MGC Plus ist an den Computer über eine Schnittstelle angeschlossen, über die sich das Messsystem via Computer mit der Software Catman Version 3.1 (HBM) konfigurieren und steuern lässt. Die Steuerung erfolgt über eine softwarespezifische Skriptsprache.

Über eine Bedieneroberfläche wird der Stempeldurchmesser ausgewählt und die wahre Dichte der Pulvermischung eingegeben. Die Maschine wird vom Bediener justiert, nachdem die Kalibrierwerte übertragen sind. Zuerst werden Ober- und Unterstempelkraft tariert, anschließend Ober- und Unterstempel mit einer Kraft von 300 N aufeinander gefahren, um den Nullpunkt der Wegmessung zu ermitteln. Dieser Weg entspricht einer Tablettensteghöhe von  $0\ \mu\text{m}$ . Der Eintauchpunkt des Oberstempels in die Matrize bzw. die Fülltiefe wird mit einem 5 mm Endmaß bestimmt. Aufgelegt auf die Matrizenoberseite, wird es vom Oberstempel mit einer Kraft von 300 N angetastet. Der gemessene Weg, abzüglich der 5 mm, entspricht der Fülltiefe. Die Erfassung der Daten einer Messreihe erfolgt mit Hilfe des Skriptes Kompressionsanalyse (Abbildung 8-1). Für jede Einzelmessung werden die Kompressionsparameter in einer EXCEL-Tabelle abgelegt. Mit Hilfe dieser Gesamtauswertung lassen sich die Mittelwerte, Standardabweichungen und Konfidenzintervalle der Messreihe errechnen. Die Rohdaten der Einzelmessungen sind in einer sogenannten Datenbasis abgelegt. So kann zusätzlich die Veränderung einzelner Tablettierungsparameter, z. B. der Dichte oder des Weges, während des Pressvorganges analysiert werden. Diese Einzeldaten lassen sich nach EXCEL exportieren und auswerten.

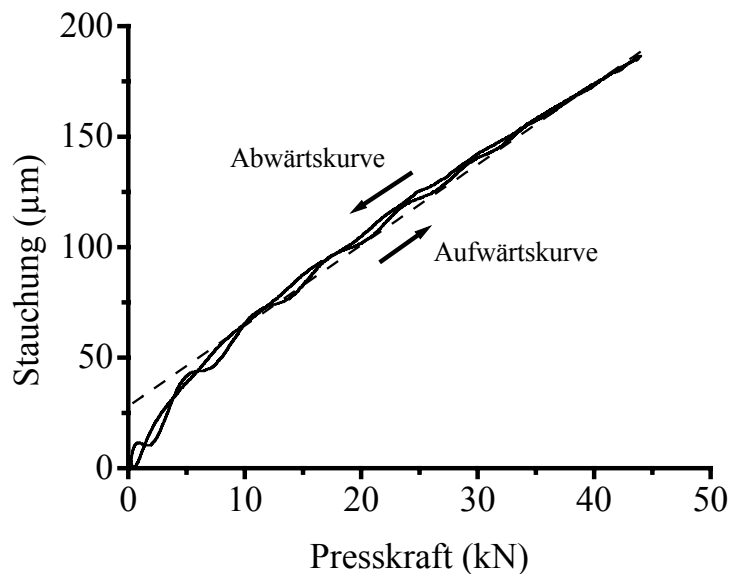


**Abbildung 8-1**

*Fließschema des Catman Skriptes für die Kompressionsanalyse zur Messwerterfassung und Berechnung von Kompressionsparametern während des Tablettierungsvorgangs, modifiziert nach Dressler (2002).*

### 8.6.1.3 Stauchungskorrektur

Das Programm Kompressionsanalyse wurde vom ursprünglichen 10 mm biplanen runden Tablettierwerkzeug, um das 16 mm Werkzeug erweitert. Da Maschine und Stempelwerkzeug eine individuelle pressdruckabhängige Stauchung erfahren, muss diese, wie bereits erwähnt, durch eine Stempel-auf-Stempel-Pressung ermittelt werden. Die Maschine wird, wie unter 8.6.1.2 beschrieben, justiert und anschließend zehn Stempel-auf-Stempel-Pressungen mit 45 kN durchgeführt. Die gemessenen Weg-Kraft-Daten werden in einer EXCEL-Tabelle abgelegt. Aus dem annähernd linearen Bereich der Aufwärtskurven werden mittels linearer Regression die Geradengleichungen ermittelt und die Mittelwerte der Steigungen und Achsenabschnitte gebildet. Die resultierende Gleichung wird in das Skript für die Kompressionsanalyse implementiert. Bei der Tablettierung wird die ermittelte Stauchung vom gemessenen Weg subtrahiert. Abbildung 8-2 zeigt den Verlauf einer Stempel-auf-Stempel-Pressung. Die periodischen Schwankungen in der Aufwärtskurve sind durch Schwingungen in der Maschine bedingt, verursacht durch den Einkuppelungsvorgang beim Start des Pressvorgangs, die auf den am Oberstempelhalter befestigten Kragen übertragen werden.



**Abbildung 8-2**

*Ermittlung der Gesamtstauchung der Tablettenpresse Korsch EK II durch eine Stempel-auf-Stempel-Pressung mit einem biplanen runden 16 mm Stempelwerkzeug. Die unterbrochene Linie ist die Ausgleichsgerade der linearen Regression.*

#### 8.6.1.4 Kompressionsanalyse

Es wird 620 mg ( $\pm 20$  mg) Pulvermischung, über einen Kammerfüllschuh oder von Hand (8.6.2) in die Matrize gefüllt, komprimiert und die Tablettierungsdaten mit dem Skript für die Kompressionsanalyse erfasst. Jede Messreihe besteht aus zehn Tabletten. Für Vorversuche werden 200 MPa Pressdruck angelegt. Um das Kompressionsverhalten der Einzelsubstanzen und Pulvermischungen untersuchen zu können, wird der Pressdruck, im Bereich von 25-250 MPa, jeweils in 25 bzw. 50 MPa Schritten erhöht.

Nach der Kompression wird die Masse (AE 200; Mettler) der fertigen Tablette zur Berechnung des Heckel-Plots und der übrigen Kompressionsparameter eingegeben. Die Steghöhe  $h$ , Dichte  $\rho$  und Porosität  $\varepsilon$  zum Zeitpunkt des maximalen Pressdrucks werden angegeben. Da sie während des Pressvorganges ermittelt werden, sind sie im Folgenden mit dem Index „in die“ versehen. Es ist bekannt, dass bei der Tablettierung nicht die gesamte aufgewendete Energie in der Tablette verbleibt, sondern ein Teil als elastische Rückdehnung (= el. Rück.) in der Dekompressionsphase wieder abgegeben wird. Dieser Anteil ist sowohl substanz- als auch pressdruckabhängig und macht sich in einer Veränderung der Tablettensteghöhe bemerkbar. Diese kann nach Ausstoß aus der Matrize (Index „out of die“) mit einer Mikrometerschraube (Mitutoyo) gemessen werden. Die Berechnung erfolgt in Anlehnung an Armstrong und Haines-Nutt (1974)

nach Gleichung 8-1. Um verschiedene Tablettensteghöhen miteinander zu vergleichen, eignet sich eine prozentuale Angabe. Die Steghöhenänderung, durch die elastische Rückdehnung, erfordert die Berechnung der dazugehörigen Dichte und Porosität der Tablette „out of die“.

$$el. Rück. (\%) = \frac{h_{out\ of\ die} - h_{in\ die}}{h_{in\ die}} \cdot 100 \quad \text{Gleichung 8-1}$$

#### 8.6.1.5 Dichte und Porositätsberechnung

Die Porosität  $\varepsilon$  der Tabletten wird nach Gleichung 8-2 aus der scheinbaren Dichte (Gleichung 8-3) der Tablette ( $\rho_{schein} = \rho_{out\ of\ die}$ ) und der wahren Dichte ( $\rho_{wahr}$ ) (8.4.2) der Pulvermischungen berechnet:

$$\varepsilon = 1 - \frac{\rho_{schein}}{\rho_{wahr}} \quad \text{Gleichung 8-2}$$

$$\rho_{schein} = \frac{m}{h \cdot \pi \cdot \left(\frac{d}{2}\right)^2} \quad \text{Gleichung 8-3}$$

$m$  = Tablettenmasse (kg)

$h$  = Steghöhe (m)

$d$  = Tablettendurchmesser (m)

Für die Dichte und Porosität „in die“, wird die Steghöhe  $h$ , gemessen zum Zeitpunkt des Pressdruckmaximums und für die Dichte und Porosität „out of die“ die Steghöhe  $h$ , gemessen nach Ausstoß aus der Matrize eingesetzt.

#### 8.6.2 Handeinwaage und externe Schmierung

Für kleine Ansätze und Mischungen, die wegen ihrer schlechten Fließfähigkeit inakzeptable Masseschwankungen verursachen, werden 620 mg ( $\pm 2$  mg) auf einer Analysenwaage AE 200 (Mettler) genau abgewogen und von Hand in die Matrize gefüllt. Bei Ansätzen, die kein Schmiermittel enthalten, wird die Matrize vor Befüllung mit einem ölsäuregetränkten Mullstopfen ausgestrichen. Die Schmierung wird nach jeder zweiten Tablette wiederholt.

### 8.6.3 Tensile strength

Die Bruchfestigkeit (BF) von zehn Tabletten wird direkt nach Beendigung einer Messreihe mit dem automatischen Bruchfestigkeitsprüfgerät TBH 30 (Erweka) gemessen. Daraus wird mit Hilfe der zuvor bestimmten Steghöhe ( $h_{\text{out of die}}$ ), dem Durchmesser ( $d$ ) und der Bruchkraft die Tensile strength TS (= Zugfestigkeit) (Frocht 1945) berechnet (Gleichung 8-4). Über diese auf die Fläche normierte Größe, können Tabletten verschiedener Steghöhen und Durchmesser miteinander verglichen werden.

$$TS \left( \frac{N}{mm^2} \right) = \frac{2 \cdot BF}{\pi \cdot d \cdot h_{\text{out of die}}} \quad \text{Gleichung 8-4}$$

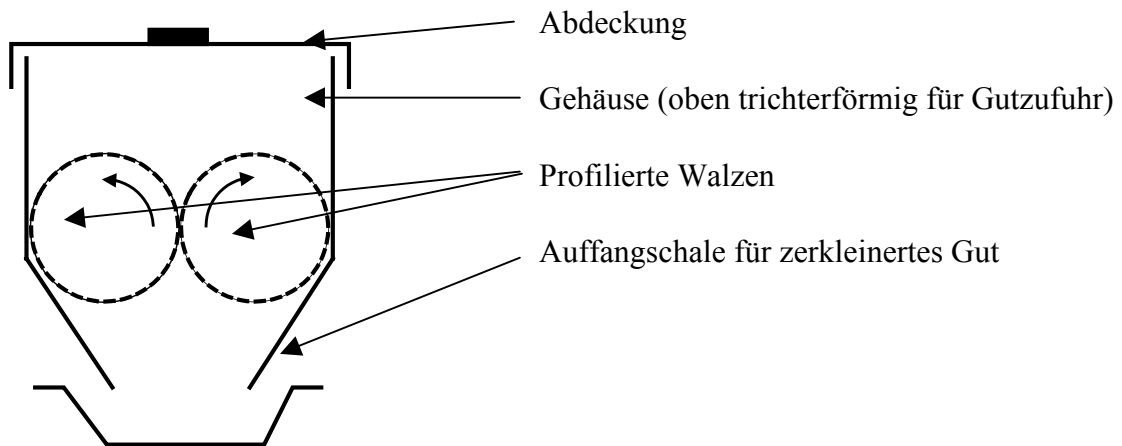
### 8.6.4 Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen

Pulvermischungen und Tabletten, werden mit Leit C auf dem Probenhalter fixiert, mit Gold gesputtert (viermal 60 Sekunden bei 2,1 kV und 20 mA; Sputter Coater E5100; Bio-Rad) und unter dem REM DSM 940 A (Carl-Zeiss) analysiert. Die Beschleunigungsspannung beträgt 2-7 kV bei 20-5000facher Vergrößerung. Die Bilder werden mit einer Kamera aufgenommen (Contax M 167 MT, Yashica-Kyocera) und digitalisiert (Orion 5, E.L.I. sprl.)

## 8.7 Herstellung und Charakterisierung der Abbaugranulate

### 8.7.1 Abbaugranulierung mittels Walzenmühle

Die Matrixgranulate werden durch Abbaugranulierung aus Tabletten bzw. Schülpen hergestellt. Ziel ist es, möglichst grobe Granulatkörner und wenig Feinanteil zu erhalten. Die Walzenmühle (TG2, Erweka) besteht aus einem Zuführtrichter und zwei sich gegenläufig nach außen drehenden profilierten Walzen. Diese Mühle ist auf einem Antriebsaggregat (AR 400, Erweka) montiert. Die Zerkleinerung erfolgt bei 80 UpM. Große Schülpenstücke werden vorab von Hand zerbrochen. Das Granulat fällt in eine Metallauffangschale. Der Aufbau der Walzenmühle ist in Abbildung 8-3 dargestellt.

**Abbildung 8-3**

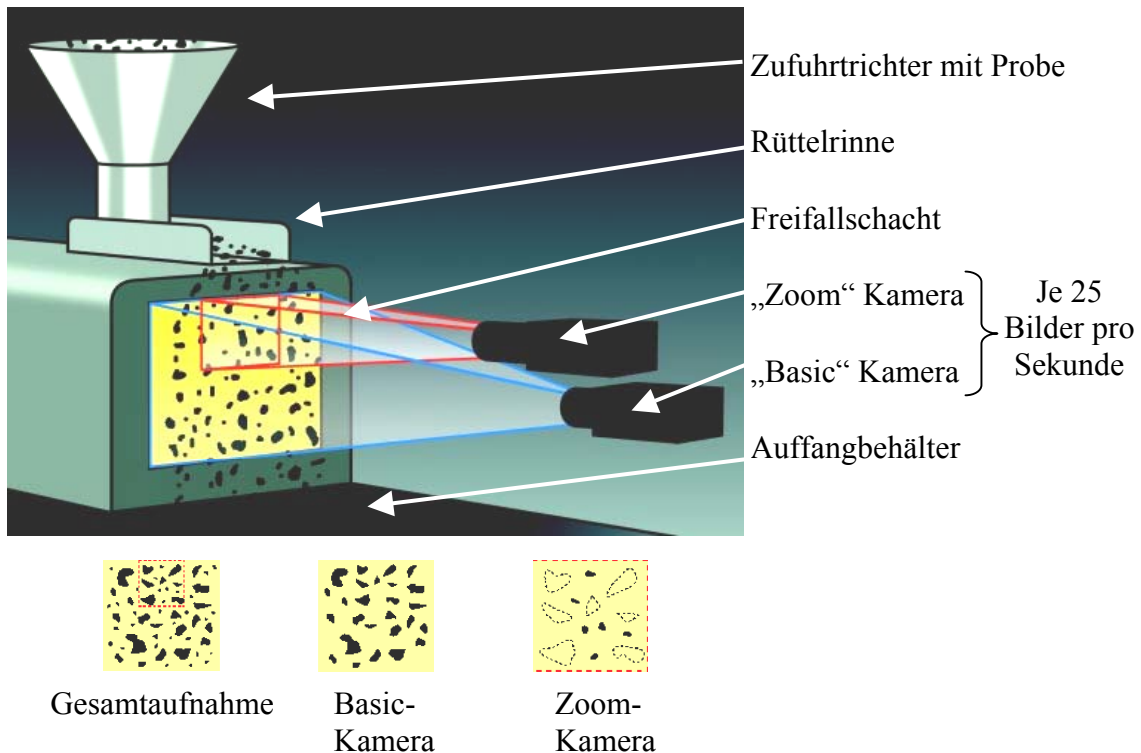
*Schematischer Aufbau der Walzenmühle TG2 (Erweka)*

### 8.7.2 Siebanalyse und Granulatfraktionierung

Um verschiedene Größenfraktionen des Granulates zu erhalten, wird eine Siebung durchgeführt. Die Bestimmung der Siebzeit ergibt eine Dauer von vier Minuten. Die Einwaage pro Durchgang liegt bei 100 g Granulat (PC 1210, Mettler), das auf der Laborsiebmaschine RETAC 3D (Retsch) bei 50 % der Maximalintensität gesiebt wird. Die lichte Maschenweite der eingesetzten Analysensiebe (Retsch) beträgt 500, 710, 1000, 1400, 2000 (geflochtene Edelstahlsiebe) und 2800  $\mu\text{m}$  (Lochblech). Anschließend werden die Rückstandsmassen auf einer Laborwaage (PC 1616, Mettler) bestimmt und diese prozentual bezogen auf die Einwaage, gemäß DIN 66 165 berechnet. Partikel kleiner 500  $\mu\text{m}$  werden als Feinanteil definiert. Nur die Siebrückstände zwischen 500 und 2000  $\mu\text{m}$  sind Gegenstand weiterer Untersuchungen. Alle Granulatfraktionen werden getrennt in braunen Schraubdeckelgläsern aufbewahrt.

### 8.7.3 Dynamische Bildanalyse

Das dynamische Bildanalyse-System Camsizer (Retsch) dient zur Bestimmung der Partikelgrößen- und Partikelformverteilung innerhalb der verschiedenen Granulatfraktionen aus 8.7.2 und ermöglicht zusätzlich die Ermittlung des Oberflächen-Volumen-Verhältnisses der gesamten Fraktion. Den Aufbau des Camsizers zeigt Abbildung 8-4.

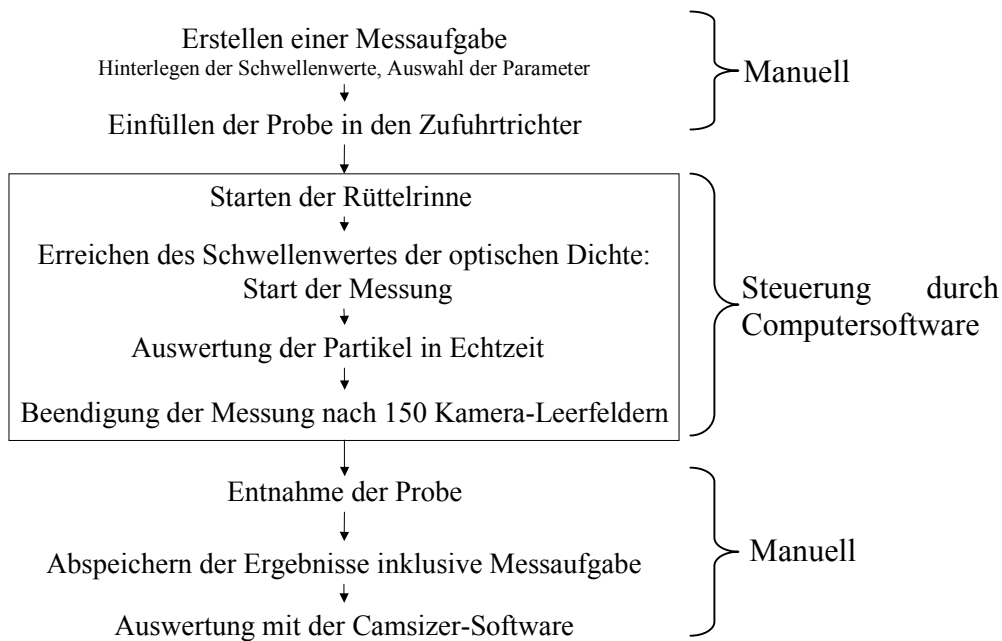
**Abbildung 8-4***Schematischer Aufbau des Bildanalyse-Systems Camsizer<sup>1</sup>*

Die Probe wird in einem Zufuhrtrichter vorgelegt und über eine 40 mm breite Rüttelrinne zum Freifallschacht befördert. Der Trichterauslauf befindet sich für alle Messungen 4 mm oberhalb der Rinne. Eine Lichtquelle strahlt die Granulatkörner während des Fallens von hinten an. Zwei CCD-Kameras erfassen die Silhouetten der Teilchen mit je 25 Bildern pro Sekunde. Die optische Dichte der Partikel im Freifallschacht beträgt 0,5 %, um Fehler durch sich überlagernde Teilchen zu verhindern und wird über die variable Rüttelgeschwindigkeit der Rinne gesteuert. Das System startet die Messung automatisch, wenn beide Kameras diesen Schwellenwert detektieren. Die beiden Kameras mit verschiedenen Auflösungen, sind untereinander angeordnet. Das ermöglicht die gleichzeitige Bestimmung kleiner und großer Partikel in Proben mit breiter Partikelgrößenverteilung. Da die Beschleunigung kleiner Teilchen geringer ist, werden sie im oberen Drittel des Freifallschachtes, von der hochauflösenden Zoom-Kamera erfasst. Größere und somit schnellere Partikel von der tiefer montierten Basic-Kamera. Die Kameras sind synchronisiert und die Auswertung der Daten erfolgt in Echtzeit. Die Einzelpartikel fallen im Auffangbehälter auf eine

<sup>1</sup> Für die Überlassung der Abbildung danke ich der Fa. Retsch

---

federnde Unterlage, um Brechen und Abrieb zu vermeiden. Die Messung endet automatisch nach 150 Leerfeldern der beiden Kameras. Die Messdauer beträgt, je nach Probengröße, 1 bis 5 Minuten. Falls nicht anders angegeben, erfolgt eine Wiederholungsmessung, um die Reproduzierbarkeit zu überprüfen. Angegeben ist jeweils der Mittelwert aus zwei Messungen. Kleine Probenmengen werden mehrmals hintereinander vermessen und diese Einzelmessungen in einer Datei zusammengefasst, um eine statistisch gesicherte Auswertung zu bekommen. Die Granulatfraktionen enthalten, durch Abrieb und Transport bedingt, unterschiedliche Staubanteile. Der Staub wird bei der Messung, durch einen angelegten Unterdruck von  $-100$  mbar seitlich im Freifallschacht, abgesaugt. Die Auswertung schließt Partikel unterhalb eines Schwellenwertes von  $400 \mu\text{m}$  aus und verhindert dadurch die Verfälschung des Ergebnisses. Die Auswertung und graphische Darstellung erfolgt durch die Camsizer-Software (Version 3.30). Neben der Partikelgröße werden die Formparameter Breite ( $= x_{c \text{ min}}$ ), Länge ( $= x_{Fe \text{ max}}$ ), Sphärizität, Symmetrie, Verhältnis Breite/Länge ( $= b/l$ ), Konvexität und ein Oberflächen-Volumen-Verhältnis ( $= \text{SVR}$ ) für ein Ellipsoid vom Typ 1,  $b, b$  ( $= \text{Länge, Breite, Breite}$ ) berechnet. Angaben zu Auswahlkriterien und Berechnung der Parameter finden sich in Kapitel 5.2.1. Alle Versuchsdaten und Steuerungsparameter werden in einer sogenannten Messaufgabe hinterlegt, die zusammen mit der Ergebnisdatei abgespeichert wird. Darin sind die Größen- und Formverteilungen der Probe, sowie die Mittelwerte ausgewählter Einzelparameter, abgelegt. Das Fließschema (Abbildung 8-5) zeigt den zeitlichen Ablauf und die Vorgehensweise bei einer Messung. Die Kalibrierung des Systems erfolgt mit einem elektronenlithographisch hergestellten Referenzobjekt, auf das Partikel unterschiedlicher Größe eingraviert sind.

**Abbildung 8-5**

*Fließschema: Vorgehensweise bei einer Messung mit dem Camsizer*

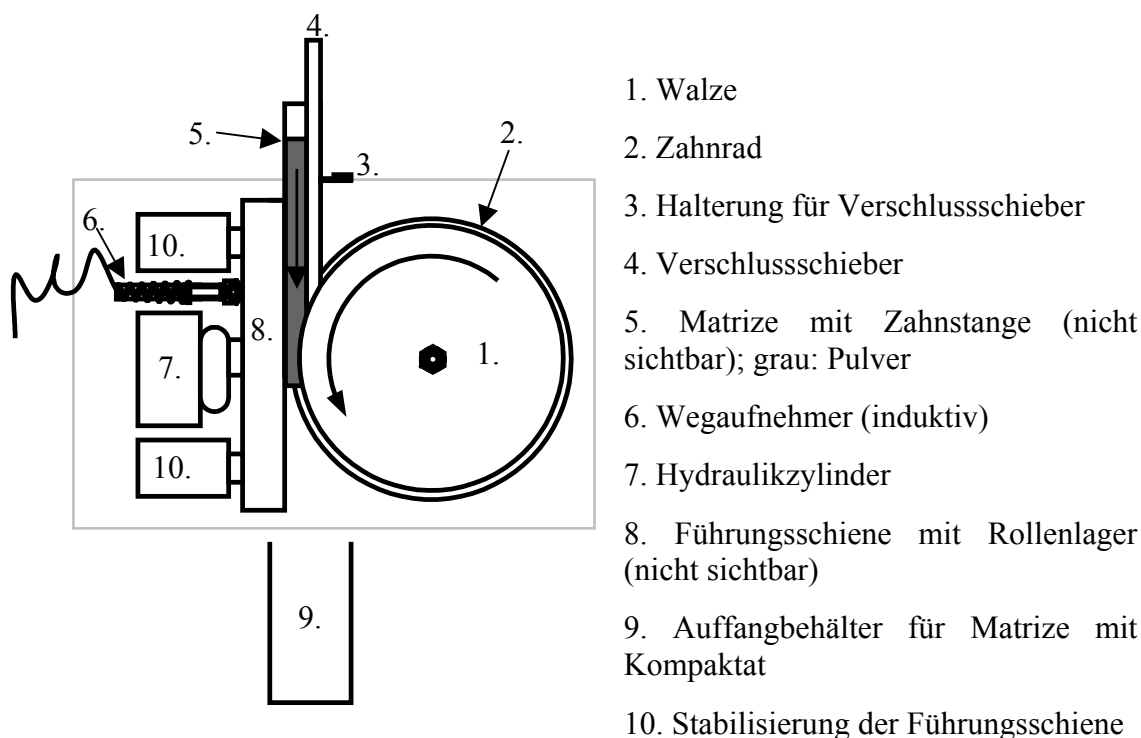
## 8.8 Walzenkompaktierung

### 8.8.1 Kompaktierung mit dem Micro-Pactor

#### 8.8.1.1 Aufbau des Micro-Pactors

Der Micro-Pactor (Gerteis) ist ein speziell für den Labormaßstab entwickelter Walzenkompaktor mit konstanter Kraftübertragung bei variabler Spaltbreite. Er hat, im Gegensatz zu herkömmlichen Kompaktoren, nur eine Walze und keine Granuliereinheit. Der Kompaktierungsvorgang erfolgt durch das Abrollen der Walze entlang einer pulvergefüllten rinnenförmigen Matrize. Abbildung 8-6 zeigt den schematischen Aufbau und Tabelle 8-4 gibt einen Überblick über die Maschinenkenndaten des Micro-Pactors. Die benötigten Pulvermengen liegen zwischen 3 und 7 g pro Schülpe, was die Anwendung des Micro-Pactors in der Entwicklungsphase ermöglicht. Die Fülltiefe der Matrize wird über die Wahl des Verschlussschiebers eingestellt.



**Abbildung 8-6**

*Schematische Darstellung der Kompaktiereinheit des Micro-Pactors (Aufsicht, ohne Maschinenschrank und Computer).*

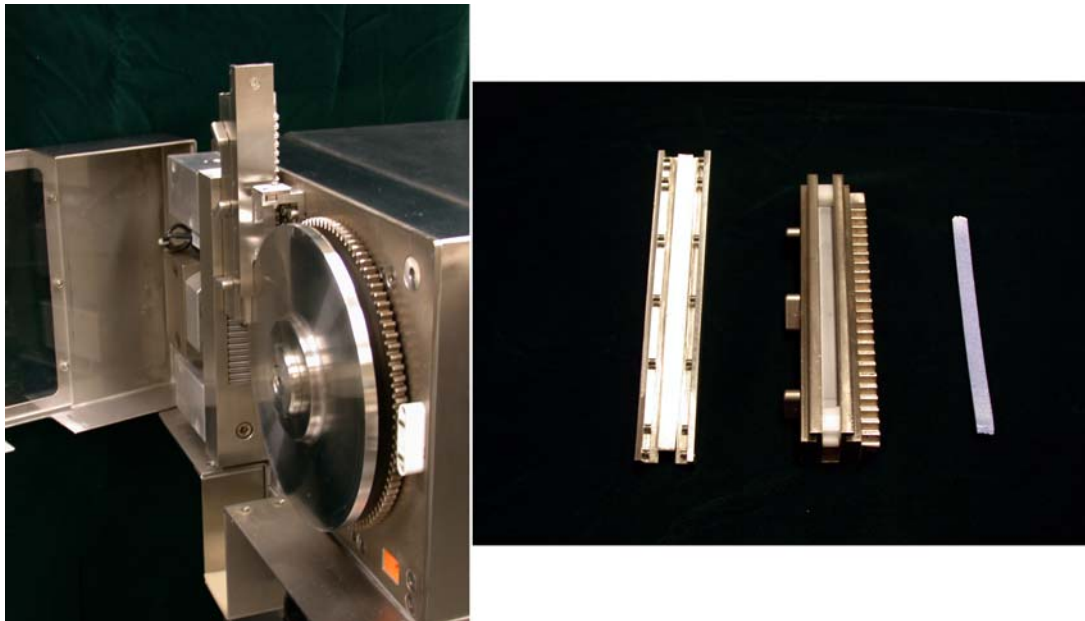
**Tabelle 8-4**

*Maschinenkenndaten des Micro-Pactors (Gerteis)*

| <i>Maschinenparameter</i>                | <i>Einstellungen</i> |
|--|----------------------|
| Walzendurchmesser (glatt oder randriert) | 250 mm               |
| Walzenbreite                             | 10 mm                |
| Spezifische Walzenkraft                  | 0,1-20 kN/cm         |
| Walzendrehzahl                           | 0,05-3 UpM           |
| Matrize: Länge zu Breite                 | 150 mm zu 10 mm      |
| Matrizenfülltiefe                        | 4-6-8 mm             |
| Pressspalt                               | Variabel             |
| Durchsatz                                | 3-7 g/Schülpe        |

Die Pulvermischung wird außerhalb des Gerätes mit einem Kunststoffreiter (Eigenbau für die entsprechenden Füllhöhen) in das Matrizenunterteil gefüllt und anschließend der zugehörige Verschlusschieber (4, 6 oder 8 mm Fülltiefe) aufgesetzt. Dabei werden die durch absichtliche Überfüllung überschüssigen Pulvermengen abgestreift und anschließend wird die Matrize vertikal in das Gerät eingesetzt. Der Verschlusschieber

wird in der Halterung befestigt und die Schutztür geschlossen. Die Eingabe der Versuchsbedingungen und eines Dateinamens erfolgt über die Bedieneroberfläche der Software (Micropactor V40D, Version 9, basierend auf LabVIEW). Eine Aufstellung der Versuchsparameter gibt Tabelle 8-5. Das Gerät kann ausschließlich mit dem Computer gesteuert werden. Die Datenübertragung läuft über eine serielle RS232-Schnittstelle. Nachdem die eingestellte Walzenkraft über ein Hydraulikaggregat aufgebaut ist, beginnen sich Walze und Zahnrad zu drehen. Abbildung 8-7 zeigt den Micro-Pactor mit eingesetzter Matrize vor dem Versuchsbeginn.



**Abbildung 8-7**

*Links: Seitenansicht des Micro-Pactors bei geöffneter Schutztür mit Walze und dahinterliegendem Zahnrad bei eingesetzter Matrize. Rechts: Verschlusschieber, Matrize mit Zahnstange und Schülpe (von links)*

Die Zähne des Zahnrads und der Zahnstange an der Matrize greifen ineinander und ziehen die Matrize ein, dabei sorgt die Führungsschiene für ein gleichmäßiges Anpressen. Das Rollenlager verhindert ein Verkanten während der Verdichtung. Ein Drucksensor am Hydraulikaggregat zeichnet die spezifische Walzenkraft auf, ein induktiver Weggeber misst den Spalt und das Motordrehmoment wird angezeigt. Die Matrize mit Schülpe fällt in einen Behälter, der Verschlusschieber verbleibt in der Halterung. Die Maschine stoppt nach der aus den Versuchsparametern errechneten Zeit. Die Versuchszeit beginnt bereits mit dem Druckaufbau. Um ein vorzeitiges Anhalten der Maschine zu verhindern, muss daher ein Zeitfaktor eingegeben werden, der diese Zeitverluste berücksichtigt. Danach kann die fertige Schülpe aus dem Matrizenunterteil

entnommen werden. Die aufgezeichneten Parameter der Kompaktierung lassen sich nach EXCEL exportieren und stehen für weitere Auswertungen zur Verfügung.

### **Tabelle 8-5**

*Versuchsparameter bei der Walzenkompaktierung mit einem Micro-Pactor*

| <i>Maschinenparameter</i> | <i>Einstellung</i> |
|---------------------------|--------------------|
| Walzenoberfläche          | Glatt              |
| Fülltiefe Matrize         | 8 mm               |
| Geschwindigkeit           | 3 UpM              |
| Zeitfaktor                | 0,5 bzw. 0,75      |
| Versuchsdauer             | 10 bzw. 15 s       |
| Spezifische Walzenkraft   | 2-6-10-14-18 kN/cm |
| Spaltbreite               | Variabel           |

#### 8.8.1.2 Charakterisierung der Schülpen

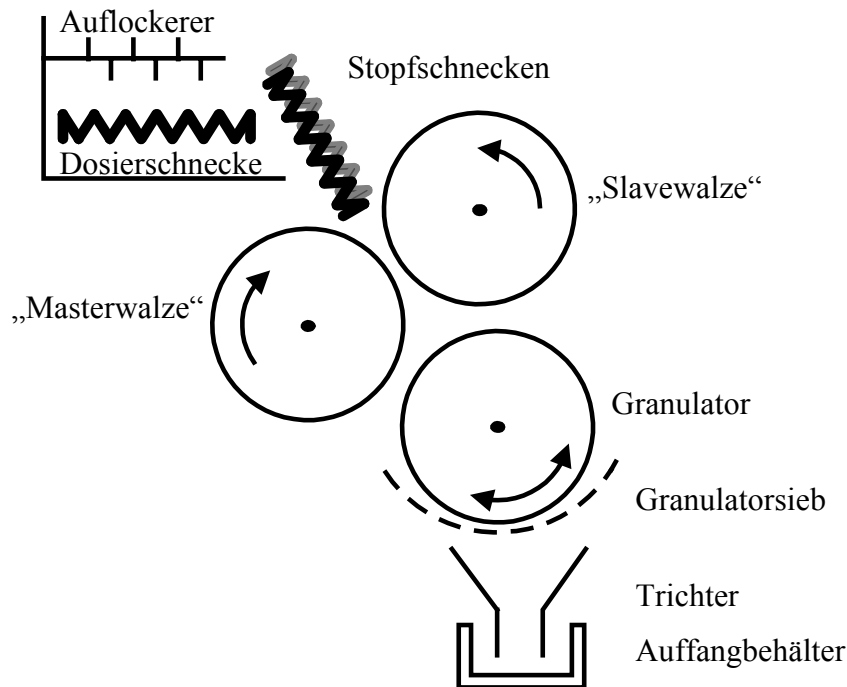
Die Schülpen weisen ein unterschiedliches Höhenprofil auf. Zu Beginn sind sie sehr dünn, am Ende verdickt. Die Schülpe wird alle 20 mm markiert und die zugehörigen Steghöhen mit einer Mikrometerschraube (Mitutoyo) gemessen. Im Bereich von 40 bis 120 mm ist die Höhe konstant, damit kann dieser Teil des Prozesses als kontinuierlich angesehen werden. Aus diesem Teil der gewogenen Schülpe (AE 200, Mettler) werden mit einer Rasierklinge drei 20 mm lange Stücke geschnitten und aus den Abmessungen das Volumen der Quader ermittelt. Aus diesem Volumen und der Masse der Schülpenstücke werden die scheinbare Dichte und die Porosität (8.6.1.5) berechnet. Alle Werte sind Mittelwerte aus je drei Stücken dreier verschiedener Schülpen ( $n = 9$ ).

## **8.8.2 Kompaktierung mit dem Macro-Pactor**

### 8.8.2.1 Aufbau des Macro-Pactors

Der Macro-Pactor (Gerteis) ist schematisch in Abbildung 8-8 dargestellt und besteht aus Zuführeinheit, Kompaktierzone und Granuliereinheit. Im Gegensatz zum Micro-Pactor, handelt es sich um ein spalt- und kraftkontrolliertes Gerät mit zwei gegeläufigen Walzen. Einen Überblick über die Maschinenkenndaten gibt Tabelle 8-6. Ein 10 kg Ansatz wird bei verschiedenen spezifischen Presskräften zu Schülpen verpresst.

Der Pulvervorrat befindet sich in einem Dosiertrichter mit Auflockerer, der eine Brückenbildung verhindert.



**Abbildung 8-8**

*Schema eines Macro-Pactors, bestehend aus Zuführ-, Verdichtungs- und Granuliereinheit.*

**Tabelle 8-6**

*Maschinenkenndaten des Macro-Pactors 3 W 100 (Gerteis)*

| <i>Maschinenparameter</i>                | <i>Einstellungen</i> |
|--|----------------------|
| Walzendurchmesser (glatt oder randriert) | 250 mm               |
| Walzenbreite                             | 100 mm               |
| Spezifische Walzenkraft                  | 1-20 kN/cm           |
| Walzendrehzahl                           | 1-30 UpM             |
| Pressspalt                               | 1-6 mm               |
| Durchsatz                                | 400-500 kg/h         |

Die Dosierschnecke transportiert das Gut zu den beiden Stopfschnecken, die den Materialfluss in die Kompaktiereinheit kontrollieren. Dabei erfolgt eine leichte Vorverdichtung des Pulvers. Um die Spaltbreite konstant zu halten, regulieren die Stopf-

schnecken die Pulverzuführung automatisch. Die Presswalzen, angeordnet in einem Winkel von  $30^\circ$ , sind unabhängig voneinander angetrieben, und rotieren gegenläufig zur Mitte, mit gleicher Geschwindigkeit. Wobei die beweglich gelagerte Walze („Slavewalze“) über einen hydraulischen Regelmechanismus mit der eingestellten Walzenkraft gegen die fixierte „Masterwalze“ drückt. Zwei seitlich an der Masterwalze befindliche Stahlkragen sorgen für die Abdichtung des Spaltes. Die Schülpen werden durch zwei Abstreifer von der Walze getrennt oder platzen von selbst ab. Die Granuliereinheit kommt nicht zum Einsatz, die Schülpenstücke werden in einer Tüte aufgefangen. Tabelle 8-7 zeigt die gewählten Prozessparameter und Maschineneinstellungen.

**Tabelle 8-7**

*Parameter bei der Kompaktierung mit dem Macro-Pactor*

| <i>Parameter</i>               | <i>Einstellungen</i> |
|--------------------------------|----------------------|
| Walzenoberfläche               | Glatt                |
| Spaltbreite (Zielspalt)        | 2,5 mm               |
| Walzendrehzahl                 | 3 UpM                |
| Spezifische Walzenkraft        | 2-6-10-14-18 kN/cm   |
| Dosierschnecke/Förderschnecken | 21 UpM/54,5 UpM      |

#### 8.8.2.2 Charakterisierung der Schülpen

Mit einer Rasierklinge werden 20 mm lange und 10 mm breite Stücke aus den aufgefangenen Schülpenbruchstücken geschnitten. Die Auswahl der Schülpenstücke erfolgt zufällig. Die zugeschnittenen Stücke werden auf der Analysenwaage (AE 200, Mettler) gewogen, mit der Mikrometerschraube (Mitutoyo) vermessen und daraus die scheinbare Dichte und Porosität der einzelnen Stücke berechnet.

## 8.9 Wirkstofffreisetzung und Gehaltsbestimmung

### 8.9.1 UV-spektralphotometrische Gehaltsbestimmung von Theophyllin

#### 8.9.1.1 UV-Spektralphotometer

Alle Messungen werden mit einem Zweistrahlphotometer des Typs Perkin Elmer Lambda 16 (Perkin Elmer) durchgeführt. Als Referenz dient eine mit demineralisiertem Wasser gefüllte Quarzglasküvette (Schichtdicke 1 cm). Das Gerät verfügt über einen automatischen Probeneinzug mit einer Durchflussküvette aus Quarzglas (Schichtdicke 1 cm). Das Gerät ist über eine Schnittstelle an einen Computer angeschlossen, der die Absorptionswerte auf dem Bildschirm anzeigt (Software UV Data Manager, Version 1.16, Perkin Elmer). Das Absorptionsmaximum von Theophyllin in wässriger Lösung liegt bei 272 nm und wird durch Aufnahme eines Spektrums ermittelt (siehe Anhang). Vorab wird eine Hintergrundmessung mit demineralisiertem Wasser durchgeführt, deren Spektrum von den gemessenen Werten subtrahiert wird (Parameter siehe Tabelle 8-8).

#### **Tabelle 8-8**

*Parameter zur Erstellung des Theophyllinspektrums*

| <i>Parameter</i>       | <i>Einstellung</i> |
|------------------------|--------------------|
| Wellenlängenbereich    | 900 bis 100 nm     |
| Geschwindigkeit        | 2 nm/s             |
| Datenaufnahmeintervall | 500 ms             |
| Spaltbreite            | 0,1 nm             |

Die Proben der Freisetzungsforschungen (8.9.2) werden nach steigendem Theophyllingehalt vermessen. Der Arbeitsbereich der Absorption liegt zwischen 0,2 bis 0,8. Höher konzentrierte Proben werden mit einer Eppendorf Pipette (Eppendorf) verdünnt und mit einem Schüttler (Vibrofix VF1, Janke & Kunkel) gemischt. Die Absorptionsmessung erfolgt gegen demineralisiertes Wasser bei einer Wellenlänge von 272 nm. Aus der Absorption errechnet sich mit Hilfe der Kalibrierfunktion die Probenkonzentration.

### 8.9.1.2 Kalibrierung und Validierung

Die Ergebnisse der Kalibrierung und Validierung sind dem Anhang zu entnehmen.

#### ***Linearität***

Es wird eine Kalibriergerade aus zehn Messpunkten, die äquidistant über den Messbereich verteilt sind, erstellt. Eine Stammlösung aus 220 mg Theophyllin (AT 261 Delta Range, Mettler), gelöst zu 1000 ml in einem Messkolben, dient zur Herstellung der Kalibrierlösungen. Jede Lösung wird sechs Mal vermessen.

#### ***Richtigkeit (Wiederfindung)***

Eine Stammlösung, die Theophyllin, Eudragit RS PO und Ethylcellulose im gleichen Verhältnis wie die Tablettenrezeptur enthält, wird hergestellt. Durch Verdünnen der Stammlösung werden drei Analysenlösungen mit einem Wirkstoffgehalt von 90 %, 100 % und 110 %, bezogen auf den Gehalt der zu untersuchenden Tabletten erstellt. Die Absorptionen werden ermittelt, wobei jede Lösung dreimal vermessen wird. Aus den Ergebnissen erfolgt die Berechnung der Wiederfindungsrate.

#### ***Systempräzision***

Eine gewogene Tablette wird in 900 ml demineralisiertem Wasser mit dem Ultra-Turrax T25 (Janke & Kunkel) zerkleinert und anschließend eine halbe Stunde gerührt. Aus dem Gefäß werden sechs Proben (je 5 ml) entnommen, verdünnt und die Absorption bestimmt. Der Mittelwert und die Standardabweichung werden berechnet.

#### ***Methodenpräzision***

Sechs gewogene Tabletten werden, wie unter *Systempräzision* beschrieben, zerkleinert und gerührt. Aus jedem Probengefäß wird eine Probe entnommen und diese je drei Mal nach Verdünnung UV-photometrisch vermessen. Der Mittelwert und die Standardabweichung werden berechnet.

## **8.9.2 Freisetzungsuntersuchungen**

Tabletten und Schülpenstücke werden vor der Freisetzungsuntersuchung gewogen (AE 200, Mettler); bei Granulaten werden (entsprechend der Tablettenmasse) ca. 620 mg abgewogen. Die Untersuchungen erfolgen gemäß der Monographie 2.9.13 „Wirkstofffreisetzung aus festen Arzneiformen“ nach Ph. Eur. 2005 nach der Blattrührermethode unter den in Tabelle 8-10 angegebenen Bedingungen. Die Einzelkomponenten des verwendeten Sotax AT7 (Sotax) sind in Tabelle 8-9 aufgeführt.

**Tabelle 8-9***Einzelkomponenten des Freisetzungsgertes Sotax AT7*

| <i>Gerätekomponente</i> | <i>Typbezeichnung</i>  |
|-------------------------|------------------------|
| Pumpe                   | Kolbenhubpumpe CY 7-50 |
| Probensammler           | Typ C 613              |
| Software                | Sotax DOS-Version 2.2  |

**Tabelle 8-10***Versuchsbedingungen der Freisetzungsuntersuchungen*

| <i>Parameter</i>        | <i>Versuchsbedingungen</i>      |
|-------------------------|---------------------------------|
| Rührergeschwindigkeit   | 50 UpM                          |
| Freisetzungsmedium      | 900 ml demineralisiertes Wasser |
| Temperatur              | 37 °C ± 0,5                     |
| Probenvolumen           | 5 ml, ohne Mediumsubstitution   |
| Anzahl der Bestimmungen | Dreifach                        |

Die Versuchsdauer beträgt zehn Stunden für Tabletten und Schülpen bzw. acht Stunden für Granulate. Der Probenzug erfolgt mit einer Kolbenhubpumpe in vorab festgelegten Zeitabständen ohne Volumenausgleich. Vor der Probensammlung werden 15 ml Lösung durch das Schlauchsystem gepumpt. So werden Fehler durch das Totvolumen der Schläuche vermieden. Die Austrittsöffnung wird nach dem Probenzug mit Druckluft gesäubert. Durch Vorschalten eines Glassfaserfilters (Typ 13400-25-S, Sartorius) können keine Partikel in die Pumpe oder die Probengefäße gelangen. Nach Beendigung der Untersuchung werden Tabletten, Schülpen und Granulate mit einem Ultra-Turrax T25 (Janke & Kunkel) zwei Minuten lang zerkleinert und für weitere 30 Minuten gerührt. Proben von 5 ml werden gezogen, entsprechend verdünnt und UV-spektralphotometrisch vermessen. Dieser Gehalt entspricht, zusammen mit den Summen aller Einzelproben, dem 100 % Wert an Theophyllin.



## 9 ZUSAMMENFASSUNG

Das Ziel der Arbeit ist, ein theophyllinhaltiges Matrixretardgranulat mit hohem Wirkstoffanteil zu entwickeln, das Bestandteil einer multipartikulären Arzneiform sein kann. Die Herstellung soll mit einem Trockengranulierungsverfahren und anschließender Abbaugranulierung erfolgen.

### **Probleme bei der Entwicklung eines Matrixretardgranulates**

Gerüstmatrices werden häufig in Form von Tabletten zur Verzögerung der Wirkstofffreisetzung verwendet. Werden als Gerüstbildner hydrophobe Polymere eingesetzt, entstehen poröse unlösliche, nichtquellende und erosionsbeständige, inerte Matrices, bei denen die Wirkstofffreisetzung im Gegensatz zu sich auflösenden erodierenden Matrices über Porendiffusion erfolgt. Bei gleicher Rezeptur und gleicher Porosität hängt die Freisetzungsgeschwindigkeit inerter Matrices nur von deren Oberfläche bzw. Geometrie ab. Je kleiner die Arzneiform wird, umso größer wird ihr Verhältnis von Oberfläche zu Volumen und damit die Freisetzungsgeschwindigkeit. Deshalb ist es schwierig, eine effektive Retardierung mit einem durch Trockengranulierung hergestellten Matrixretardgranulat zu erreichen. Zusätzlich ist der Wirkstoff Theophyllin relativ gut löslich. Da Retardarzneiformen wegen des längeren Applikationsintervalls höher dosiert sind, soll das Granulat einen Wirkstoffgehalt von mindestens 50 % haben.

Die bei der Abbaugranulierung entstehenden Granulatpartikel haben, anders als Pellets oder Mikrotabletten, eine breite Partikelgrößen- und Formverteilung und zeigen daher ein sehr unterschiedliches Freisetzungsverhalten. Aus dem nach der Kompaktierung und Zerkleinerung anfallenden, unfraktionierten Granulat kann deshalb keine multipartikuläre Arzneiform mit einem definierten Freisetzungsverhalten hergestellt werden.

Die Trockengranulierung mit instrumentierten Exzenterpressen oder Walzenkompaktoren ist ein schnelles und einfaches Herstellungsverfahren für Matrices. Die Walzenkompaktierung ist wegen ihres hohen Durchsatzes ein geeignetes Verfahren für den Produktionsbereich. Durch die Verwendung von Förderschnecken entstehen jedoch bei der Kompaktierung in den Schülpen Porositätsschwankungen, die das

Freisetungsverhalten der inerten Matrixretardgranulate negativ beeinflussen und den Einsatz von Walzenkompaktoren in diesem Bereich bisher limitieren. Bei der Direkttablettierung entstehen Produkte mit einheitlicher Porosität und über kompressionsanalytische Untersuchungen können zudem die Rezeptureigenschaften mit kleinen Substanzmengen ermittelt werden. Die Anwendung von Exzenterpressen beschränkt sich wegen des geringen Durchsatzes auf die frühe Entwicklungsphase. Die Übertragung von Rezepturen von einer Exzenterpresse auf den Walzenkompaktor würde die Formulierungsentwicklung stark vereinfachen, ist jedoch wegen fehlender Modelle zur Zeit noch nicht möglich.

### **Substanzauswahl, Rezepturentwicklung, Lösungsansätze und Modellentwicklung**

Für die Herstellung der inerten Matrices werden die beiden direktverpressbaren Polymere Eudragit RS PO (Ammonium Methacrylat Copolymer Typ B, Ph. Eur.) und Ethylcellulose ausgewählt. Beide Substanzen sind unlöslich, nicht quellend und gewährleisten eine pH-Wert unabhängige Wirkstofffreisetzung über den gesamten Gastrointestinaltrakt. Die Untersuchung der Kompressionseigenschaften der Polymere ergibt, dass Eudragit RS PO eine sehr hohe elastische Rückdehnung hat und nur wenig plastisch verformbar ist. Die hohe Elastizität bedingt gleichzeitig eine geringe Festigkeit der Tabletten. Bereits bei Pressdrücken von 175 MPa wird Eudragit überpresst und es tritt Festkörperkompression auf. Dabei wird das Material nur noch elastisch verformt, wodurch nach Ausstoß der Tablette aus der Matrize annähernd konstante Tablettenporositäten entstehen. Diese hohe Elastizität des Eudragits könnte die bei der Walzenkompaktierung auftretenden Porositätsschwankungen minimieren. Ethylcellulose (EC 10 FP) zeigt bei den angelegten Pressdrücken eine ausgeprägte plastische Verformbarkeit, die in einer hohen Festigkeit der Tabletten resultiert. Die elastische Rückdehnung ist nur halb so hoch, wie bei Eudragit RS PO und für EC 10 FP ist keine Festkörperkompression zu beobachten.

Die Rezepturentwicklung des erosionsbeständigen Matrixretardgranulates erfolgt anhand von Tabletten. Es werden sowohl binäre Mischungen aus Theophyllin und Eudragit RS PO respektive Theophyllin und Ethylcellulose (EC 10 FP), als auch ternäre Mischungen aus Theophyllin und beiden Polymeren verwendet. Dabei werden die Einflussfaktoren Pressdruck, Theophyllingehalt und Partikelgröße des Wirkstoffs bzw. des Polymers untersucht. Für binäre Mischungen aus Theophyllin und Eudragit RS PO gelingt es aufgrund der hohen Elastizität des Polymers und der daraus resultierenden

geringen Festigkeit der Tabletten nicht, eine erosionsbeständige Matrix mit ausreichenden retardierenden Eigenschaften zu entwickeln. Tabletten einer binären Mischung aus 50 % Theophyllin ( $d_{50} = 200 \mu\text{m}$ ) und 50 % EC 10 FP ( $d_{50} = 6 \mu\text{m}$ ) zeigen wegen der guten plastischen Eigenschaften der Ethylcellulose keine Erosion und retardieren den Wirkstoff effektiv. Eine ternäre Mischung (50 % Theophyllin ( $d_{50} = 200 \mu\text{m}$ ), 22,5 % Eudragit RS PO ( $d_{50} = 8 \mu\text{m}$ ) und 27,5 % EC 10 FP ( $d_{50} = 6 \mu\text{m}$ )) bildet ebenfalls eine erosionsbeständige Matrix mit guten Retardierungseigenschaften. Durch den Einsatz der Polymermischung entstehen Produkte mit hoher Festigkeit durch die Plastizität der Ethylcellulose und mit annähernd konstanter Porosität durch das elastische Eudragit RS PO. Freisetzungsforschungen mit Tabletten verschiedener Pressdrücke dieser binären und ternären Mischung ergeben für beide Formulierungen ab 150 MPa eine pressdruckunabhängige Freisetzung. Die durch Abbaugranulation und Sieben hergestellten Granulatfraktionen der ternären Mischung zeigen bei Freisetzungsforschungen eine sehr hohe Initialfreisetzung, die durch eine Verringerung der Partikelgröße des Theophyllins von 200 auf  $50 \mu\text{m}$  deutlich reduziert werden kann. Ein Vergleich der Retardierungseigenschaften der Granulatfraktionen aus der ternären (50 % Theophyllin ( $d_{50} = 50 \mu\text{m}$ ), 22,5 % Eudragit RS PO ( $d_{50} = 8 \mu\text{m}$ ) und 27,5 % EC 10 FP ( $d_{50} = 6 \mu\text{m}$ )) und binären (50 % Theophyllin ( $d_{50} = 50 \mu\text{m}$ ) und 50 % EC 10 FP ( $d_{50} = 6 \mu\text{m}$ )) Mischung ergibt, dass die ternäre Mischung den Wirkstoff besser retardiert.

Die Freisetzung aus inerten Polymermatrices ist, unter der Voraussetzung annähernd konstanter Porosität, eine Funktion der Zeit, rezepturabhängiger Parameter und der Geometrie der Arzneiform. Letztere lässt sich mit dem sogenannten Oberflächen-Volumen-Verhältnis (SVR) beschreiben und ist für regelmäßige Körper, z. B. biplane Tabletten, leicht zu berechnen. Es wird gezeigt, dass es möglich ist, das Freisetzungsprofil für Tabletten einer Rezeptur mit verschiedenen SVR vorherzusagen, wenn die Freisetzungseigenschaften einer Tablette bekannt sind. Die Vorhersage weicht weniger als 2 % vom Experiment ab. Um für ein unregelmäßiges Abbaugranulat ein solches Vorhersagemodell zu entwickeln, wird das Granulat durch Sieben fraktioniert. Dadurch wird die Verteilungsbreite der Partikelgröße verringert und die Granulate innerhalb einer Fraktion zeigen einheitliches Freisetzungsverhalten. Die Bestimmung der für eine Vorhersage benötigten Partikelgröße und -form ist im Gegensatz zu Tabletten aufgrund der Inhomogenität des Granulates problematisch. Durch den Einsatz eines dynamischen Bildanalyse-Systems (BA) kann jedoch eine mittlere Partikelgröße

und –form sowie ein entsprechendes mittleres SVR ( $= SVR_{BA}$ ) bestimmt werden. Um ein Modell zur Vorhersage von Freisetzungprofilen in Abhängigkeit des  $SVR_{BA}$  zu entwickeln, werden die Freisetzungseigenschaften der Granulatfraktionen der ternären Mischung über nichtlineare Regression mit der zweiparametrischen ( $d, k_{63,2\%}$ ) Weibull-Funktion angepasst. Der die Kurvenform beschreibende Parameter  $d$  ist eine rezeptur- und prozessabhängige Konstante. Für den Parameter  $k_{63,2\%}$  ergibt sich eine direkte Abhängigkeit von SVR. Er gibt den Zeitpunkt an, an dem 63,2 % des enthaltenen Wirkstoffs freigegeben sind und wird umso kleiner, je größer SVR wird. Die Auftragung von  $k_{63,2\%}$  über  $SVR_{BA}$  ergibt einen funktionalen Zusammenhang. Dadurch lässt sich allein durch die Kenntnis der Rezeptur- und Prozesskonstanten  $d$  und der Bestimmung von  $SVR_{BA}$  der Freisetzungsverlauf der Granulate über diesen mathematischen Zusammenhang vorhersagen. Mit diesem Modell können Granulatfraktionen mit der gewünschten Freisetzung gezielt isoliert oder definierte Freisetzungprofile durch Mischen verschiedener Granulatfraktionen erzeugt werden.

Soll die auf der instrumentierten Exzenterpresse entwickelte Rezeptur auf einem Walzenkompaktor hergestellt werden, wird ein Modell benötigt, mit dessen Hilfe die Ergebnisse der Tablettierung auf den Kompaktor übertragen werden können. Zur Modellentwicklung wird ein Laborkompaktor verwendet. Aus Porositätsdaten von Tabletten und Schülpen wird eine Maschinenkennlinie ermittelt, die den Zusammenhang zwischen Pressdruck (MPa) und spezifischer Walzenkraft (kN/cm) zeigt. Daraus kann für einen bestimmten Pressdruck die korrespondierende Walzenkraft ermittelt werden. Aus den Porositätsdaten ergibt sich, dass sich die Porositäten der Tabletten und Schülpen ab einem Pressdruck von 150 MPa bzw. ab einer spezifischen Walzenkraft von 10 kN/cm nicht mehr unterscheiden, was durch Freisetzungsforschungen bestätigt wird. Dies zeigt, dass beide Trockengranulierungsverfahren zu Produkten mit gleichen Freisetzungseigenschaften führen und die Maschinenkennlinie eine Übertragung der Rezepturen von einer Exzenterpresse auf einen Walzenkompaktor im Labormaßstab ermöglicht.

### **Modellüberprüfung**

Anhand einer Testrezeptur (50 % Theophyllin ( $d_{50} = 50 \mu\text{m}$ ), 22,5 % Eudragit RS PO ( $d_{50} = 8 \mu\text{m}$ ) und 27,5 % EC 10 FP ( $d_{50} = 6 \mu\text{m}$ )) werden die Anwendbarkeit der Maschinenkennlinie und das Modell zur Vorhersage von Freisetzungprofilen überprüft. Gleichzeitig wird ermittelt, ob sich die durch Förderschnecken hervorgerufenen

---

Porositätsschwankungen durch den Einsatz des elastischen Polymers Eudragit RS PO minimieren lassen. Die Testrezeptur wird auf einem Walzenkompaktor im Produktionsmaßstab kompaktiert. Die Maschinenparameter ergeben sich aus der Maschinenkennlinie und den Versuchen mit dem Laborkompaktor. Die Freisetzungsgeschwindigkeit aus Schülpfen ist ab einer spezifischen Walzenkraft von 10 kN/cm konstant. Die aus den Schülpfen hergestellten Abbaugranulate werden fraktioniert und das  $SVR_{BA}$  dieser Fraktionen bestimmt. Das dem  $SVR_{BA}$  entsprechende  $k_{63,2\%}$  wird aus dem zuvor ermittelten funktionalen Zusammenhang dieser beiden Parameter berechnet und die Freisetzungsprofile vorhergesagt. Die Abweichungen zwischen der Vorhersage und dem Experiment sind kleiner als fünf Prozent. Dieses Ergebnis beweist die Gültigkeit des Vorhersagemodells und zeigt gleichzeitig, dass es gelungen ist die prozessbedingten Porositätsschwankungen mit Hilfe des elastischen Eudragit RS PO zu minimieren.

In der vorliegenden Arbeit ist es erstmals gelungen, eine Rezeptur für ein Retardgranulat zu entwickeln, die mit verschiedenen Trockengranulierungsverfahren hergestellt werden kann. Dieses Matrixretardgranulat kann in multipartikulären Arzneiformen eingesetzt werden. Es ist gezeigt worden, dass diese auf der Exzenterpresse entwickelte Formulierung auch im Produktionsmaßstab auf einem Walzenkompaktor hergestellt werden kann. Außerdem ist es gelungen, ein semiempirisches Modell zu entwickeln, mit dem sich Freisetzungsprofile von Granulatfraktionen bei Kenntnis ihres Oberflächen-Volumen-Verhältnisses vorhersagen lassen.

## 10 LITERATURVERZEICHNIS

Armstrong, N. A. und Haines-Nutt, R. F.

“Elastic recovery and surface area changes in compacted powder systems”

Powder Technol. **9**, 287-290 (1974)

Barra, J.; Falson-Rieg, F. und Doelker, E.

“Modified drug release from inert matrix tablets prepared from formulations of identical composition but different organisations”

J. Controlled Release **65**, 419-428 (2000)

Bicane, F. und Steffens, K.-J.

“Basic investigations of roller compaction”

Proc. 4<sup>th</sup> World Meeting ADRITELF/APGI/APV, Florence, 8/11 April 2002. 221-222 (2002)

Blattner, D.; Kolb, M. und Leuenberger, H.

“Percolation theory and compactibility of binary powder systems“

Pharm. Res. **7**, 113-117 (1990)

Bolhuis, G. K. und Zuurman, K.

“Tableting properties of experimental and commercially available lactose granulations for direct compression”

Drug Dev. Ind. Pharm. **21**, 2057-2071 (1995)

Bonny, J. D. und Leuenberger, H.

“Matrix type controlled release systems: I. effects of percolation on drug dissolution kinetics”

Pharm. Acta Helv. **66**, 160-164 (1991)

Bowen, P.; Sheng, J. und Jongen, N.

“Particle size distribution measurement of anisotropic-particles cylinders and platelets-practical examples”

Powder Technol. **128**, 256-261 (2002)

- Boza, A.; Caraballo, I.; Alvarez-Fuentes, J. und Rabesco, A. M.  
“Evaluation of Eudragit<sup>®</sup> RS-PO Ethocel<sup>®</sup> 100 matrices for the controlled release of lobenzarit disodium”  
Drug Dev. Ind. Pharm. **25**, 229-233 (1999)
- Buckton, G.; Efentakis, M. und Hussain, Z.  
“Modelling drug release from matrix formulations by use of thermodynamics activation parameters and extrathermodynamics”  
Eur. J. Pharm. Biopharm. **37**, 154-158 (1991)
- Bultmann, J. M.  
“Multiple compaction of microcrystalline cellulose in a roller compactor”  
Eur. J. Pharm. Biopharm. **54**, 59-64 (2002)
- Bultmann, J. M.; Brudy, J. A. und Farrenkopf, J.  
“Investigation of the tamping unit in roll compaction“  
Proc. International Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, Nuremberg, 15-18 March 2004, 9-10 (2004)
- Busies, H.  
“Trockengranulierung mit Hilfe der Walzenkompaktierung”  
Diplomarbeit, Rheinische Friedrich-Wilhelms Universität, Bonn, 1-4 (2001)
- Cameron, C. G. und McGinity, J. W.  
“Controlled-release theophylline tablet formulations containing acrylic resins, II. Combination resin formulations“  
Drug Dev. Ind. Pharm. **13**, 1409-1427 (1987)
- Cobby, J.; Mayersohn, M. und Walker, G. C.  
“Influence of shape factors on kinetics of drug release from matrix tablets I: theoretical”  
J. Pharm. Sci. **63**, 725-732 (1974 a)
- Cobby, J.; Mayersohn, M. und Walker, G. C.  
“Influence of shape factors on kinetics of drug release from matrix tablets II: experimental”  
J. Pharm. Sci. **63**, 732-737 (1974 b)

DIN 66165

“Siebanalyse”

Beuth Verlag GmbH, Berlin (1987), 30-33

Doelker, E.; Massuelle, D.; Veuillez, F. und Humbert-Droz, P.

“Morphological, packing, flow and tableting properties of new Avicel types”

Drug Dev. Ind. Pharm. **21**, 643-661 (1995)

Dressler, J. A.

“Vergleichende Untersuchung pharmazeutischer Hilfsstoffe unter Einsatz eines inkrementalen Weggebers zur präzisen Wegmessung an einer Exzenterpresse“

Dissertation, Eberhard-Karls-Universität, Tübingen, 103-126 (2002)

Dressler, J. A.; Wagner, K. G.; Wahl, M. A. und Schmidt, P.C.

“Comparison of incremental and inductive displacement transducer on an eccentric tablet press”

Pharm. Ind. **63**, 886-893 (2001)

Egermann, H.

“Ordered mixtures – Interactive mixtures“

Powder Technol. **36**, 117-118 (1983)

Egermann, H.

“Mischen von Feststoffen“

in Nürnberg, E.; Baumann, W. (Hrsg.) „Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis“

Band 2

Springer, Berlin Heidelberg New York, 5. Auflage S. 568-582 (1995)

Egermann, H. und Frank, P.

“Novel approach to estimate quality of binary random powder mixtures: samples of constant volume. I: derivation of equation”

J. Pharm. Sci. **81**, 551-555 (1992)

Erling, S.

“Trockengranulierung – Entwicklung einer Basisrezeptur für die Walzenkompaktierung mit Hilfe von Exzenterpresse, Mikro-Pactor und Produktionspactor“

Diplomarbeit, Rheinische Friedrich-Wilhelms Universität, Bonn, 58-61 (2000)



- Faham, A.; Prinderre, P.; Farah, N.; Eichler, K. D.; Kalatzis, G. und Joachim, J.  
“Hot-melt coating technology. I. Influence of Compritol 888 Ato and granule size on theophylline release”  
Drug Dev. Ind. Pharm. **26**, 167-176 (2000)
- Falzone, A. M.  
“Effects of changes in roller compactor parameters on granulations produced by compaction”  
Drug Dev. Ind. Pharm. **18**, 469-489 (1992)
- Follonier, N. und Doelker, E.  
“Biopharmaceutical comparison of oral multiple-unit and single-unit sustained release dosage forms”  
S. T. P. Pharm. Sci. **2**, 141-158 (1992)
- Follonier, N.; Doelker, E. und Cole, E. T.  
“Various ways of modulating the release of diltiazem hydrochloride from hot-melt extruded sustained release pellets prepared using polymeric materials”  
J. Controlled Release **36**, 243-250 (1995)
- Freitag, F. und Kleinebudde, P.  
“Walzenkompaktierung und Trockengranulierung pharmazeutischer Hilfsstoffe am Beispiel von Magnesiumcarbonat”  
Chem. Ing. Techn. **75**, 1760-1763 (2003)
- Frocht, M. M.  
“Photoelasticity”  
John Wiley & Sons, New York (1945), 116-157
- Gulke, R.  
“Untersuchung zur Herstellung nichtquellender Matrix-Retardgranulate durch Walzenkompaktierung”  
Dissertation, Halle, Deutschland, 22-35 (2004)
- Hashem, F. M.; El-Shaboury, M. H. und Gabr, K. E.  
“Formulation and release kinetics of sustained release phenylpropylamine hydrochloride granules and tablets”  
Drug Dev. Ind. Pharm. **20**, 1795-1805 (1994)

Heckel, R. W.

“Analysis of powder compaction phenomena”

Trans. Metall. Soc. AIME **221**, 1001-1008 (1961 a)

Heckel, R. W.

“Density-pressure relationships in powder compaction”

Trans. Metall. Soc. AIME **221**, 671-675 (1961 b)

Heinrich, J.; Chalabala, M. und Rak, J.

“Auflösungskurve und Weibull-Funktion“

Acta Pharm. Technol. **32**, 94-96 (1986)

Herold, D. J. und Sommer, K.

“Determination of the stress distribution in a specially instrumented roll press during powder compaction“

Proc. International Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, Nuremberg, 15-18 March 2004, 11-12 (2004)

Herrmann, W. und Rieger, R.

“Auslegung von Walzenpressen”

Aufbereitungs-Technik **18**, 648-655 (1977)

Herzog, R.

“Calciumphosphate in der Tablettierung“

Dissertation, Eberhard-Karls-Universität, Tübingen, 173-185 (1991)

Higuchi, T.

“Rate of release of medicaments from ointment bases containing drugs in suspension”

J. Pharm. Sci. **50**, 874-875 (1961)

Higuchi, T.

“Mechanism of sustained-action medication“

J. Pharm. Sci. **52**, 1145-1149 (1963)

Jambhekar, S. S.; Makoid, M. C. und Cobby, J.

“Relationship between planar and all-surface rate constants for drugs formulated in nondisintegrating cylindrical slow-release tablets”

J. Pharm. Sci. **76**, 146-148 (1987)

---

Johanson, J. R.

“A rolling theory for granular solids”

Trans. ASME J. Appl. Mech. **32**, 842-848 (1965)

Katikaneni, P. R.; Upadrashta, S. M.; Rowlings, C. E.; Neau, S. H. und Hileman, G. A.

“Consolidation of ethylcellulose: effect of particle size, press speed, and lubricants“

Int. J. Pharm. **117**, 13-21 (1995)

Kleinebudde, P.

“Roll compaction/dry granulation: pharmaceutical applications”

Eur. J. Pharm. Biopharm. **58**, 317-326 (2004)

Kosmidis, K.; Argyrakis, P. und Mancheras, P.

“A reappraisal of drug release laws using Monte Carlo simulation: the prevalence of the Weibull function“

Pharm. Res. **20**, 988-995 (2003 a)

Kosmidis, K.; Argyrakis, P. und Mancheras, P.

“Fractal kinetics in drug release from finite fractal matrices“

J. Chem. Phys. **119**, 6373-6377 (2003 b)

Lammens, R. F. und Pörtner, C.

“Control of product quality during dry granulation with roll compactors”

Proc. 3rd World Meeting APV/APGI, Berlin, 3-6 April 2000, 69-70 (2000)

Langenbucher, F.

“Parametric Representation of dissolution-rate curves by RRSBW distribution“

Pharm. Ind. **38**, 472-477 (1976)

Lehmann, K.

“Acrylharze zur Herstellung von Depot-Arzneiformen“

Pharm. Ind. **6**, 396-398 (1967)

Lehmann, K.

“Formulation of controlled release tablets with acrylic resins”

Acta Pharm. Fenn. **93**, 55-74 (1984)

Lerk, C. F.

“Consolidation and compaction of lactose”

Drug Dev. Ind. Pharm. **19**, 2359-2398 (1993)

Lindner, W. D.; Möckel, J. E. und Lippold, B. C.

“Controlled release of drugs from hydrocolloid embeddings”

Pharmazie **51**, 263-272 (1996)

Lippold, B. C.

“Einführung in die Biopharmazie“

Deut. Apoth.-Ztg. **114**, 441-446 (1974)

Parrott, E. L.

“Densification of powders by concavo-convex roller compactor”

J. Pharm. Sci. **70**, 288-291 (1981)

Pather, S. I.; Rusell, I.; Syce, J. A. und Neau, S. H.

“Sustained release theophylline tablets by direct compression part I: formulation and in vitro testing“

Int. J. Pharm. **164**, 1-10 (1998)

Peppas, N. A.

“Analysis of fickian and non-fickian drug release from polymers”

Pharm. Acta Helv. **60**, 110-111 (1985)

Ph. Eur. 5

“2.9.15 Apparent density“

European Pharmacopoeia **5.0**, Volume 1

Council of Europe Strasbourg, 241-242 (2005)

Ph. Eur. 5

“2.9.3 Dissolution test for solid dosage forms“

European Pharmacopoeia **5.3**

Council of Europe Strasbourg, 3353-3362 (2005)

Pietsch, W.

“Die Bedeutung der Walzenkonstruktion von Brikettier-, Kompaktier- und Pelletiermaschinen für ihre technische Anwendung“

Aufbereitungs-Technik **3**, 128-138 (1970)

Podczeck, F.; Rahman, S. R. und Newton, J. M.

“Evaluation of a standardised procedure to assess the shape of pellets using image analysis”

Int. J. Pharm. **192**, 123-138 (1999)

Pollock, D. K. und Sheskey, P. J.

“Micronized ethylcellulose: opportunities in direct-compression controlled-release tablets“

Pharm. Technol. **20**, 120-130 (1996)

Pons, M.-N.; Vivier, H.; Delcour, V.; Authelin, J.-R. und Paillères-Hubert, L.

“Morphological analysis of pharmaceutical powders“

Powder Technol. **128**, 276-286 (2002)

Rey, H.; Wagner, K. G.; Wehrlé, P. und Schmidt, P. C.

“Development of matrix-based theophylline sustained-release microtablets“

Drug Dev. Ind. Pharm. **26**, 21-26 (2000)

Sadeghi, F.; Afrasiabi Garekani, H. und Goli, F.

“Tableting of Eudragit RS and propranolol hydrochloride solid dispersion: effect of particle size, compaction force, and plasticizer addition on drug release”

Drug Dev. Ind. Pharm. **30**, 759-766 (2004)

Sánchez-Lafuente, C.; Faucci, M. T.; Fernández-Arévalo, M.; Álvarez-Fuentes, J.; Rabesco, A. M. und Mura, P.

“Development of sustained release matrix tablets of didanosine containing methacrylic and ethylcellulose polymers”

Int. J. Pharm. **234**, 213-221 (2002 a)

Sánchez-Lafuente, C.; Furlanetto, S.; Fernández-Arévalo, M.; Álvarez-Fuentes, J.; Rabesco, A. M.; Faucci, M. T.; Pinzauti, S. und Mura, P.

“Didanosine extended-release matrix tablets: optimization of formulation variables using statistical experimental design“

Int. J. Pharm. **237**, 107-118 (2002 b)

Scheidel, B.; Blume, H.; Walter, K.; Stanislaus, F. und Babej-Dölle, R. M.

“Untersuchungen zur Bioverfügbarkeit von magensaftresistent überzogenen Diclofenac-Zubereitungen“

Drug. Res. **44**, 544-549 (1994)

Schmidt, P. C.; Herzog, R.

“Calcium phosphates in pharmaceutical tableting 2. comparison of tableting properties”  
Pharm. World Sci. **15**, 116-122 (1993)

Sheskey, P.; Pacholke, K.; Sackett, G.; Maher, L. und Polli, J.

“Effect of process scale-up on robustness of tablets, tablet stability, and predicted in vivo performance”  
Pharm. Technol. **24**, 30-52 (2000)

Shlieout, G. und Zessin, G.

“Investigation of ethylcellulose as a matrix former and a new method to regard and evaluate the compaction data“  
Drug Dev. Ind. Pharm. **22**, 313-319 (1996)

Shlieout, G. und Zessin, G.

“Zur Untersuchung der Eigenspannung von Ethylcellulose-Tabletten mit Hilfe der thermomechanischen Analyse“  
Pharmazie **52**, 713-717 (1997)

Shlieout, G.; Lammens, R. F.; Kleinebudde, P. und Bultmann, M.

“Dry granulation with a roller compactor part II: evaluating the operation modes”  
Pharm. Tech. Eur. **9**, 32-39 (2002)

Siepmann, J.; Ainaoui, A.; Vergnaud, J. M. und Bodmeier, R.

“Calculation of the dimensions of drug-polymer devices based on diffusion parameters”  
J. Pharm. Sci. **87**, 827-832 (1998)

Siepmann, J.; Kranz, H.; Bodmeier, R. und Peppas, N. A.

“HPMC-matrices for controlled drug delivery: a new model combining diffusion, swelling, and dissolution mechanisms and predicting the release kinetics”  
Pharm. Res. **16**, 1748-1755 (1999)

Siepmann, J.; Kranz, H.; Peppas, N. A. und Bodmeier, R.

“Calculation of the required size and shape of hydroxypropyl ethylcellulose matrices to achieve desired drug release profiles”  
Int. J. Pharm. **201**, 151-164 (2000)

---

Siepmann, J.; Streubel, A. und Peppas, N. A.

“Understanding and predicting drug delivery from hydrophilic matrix tablets using the ‘Sequential Layer’ model“

Pharm. Res. **19**, 306-314 (2002)

Shaikh, N. A.; Abidi, S. E. und Block, L. H.

“Evaluation of ethylcellulose as a matrix for prolonged release formulations. I. water soluble drugs: acetaminophen and theophylline”

Drug Dev. Ind. Pharm. **13**, 1345-1369 (1987)

Tahara, K.; Yamamoto, K. und Nishihata, T.

“Application of model-independent and model analysis for the investigation of effect of drug solubility on its release rate from hydroxypropyl methylcellulose sustained release tablets”

Int. J. Pharm. **133**, 17-27 (1996)

Upadrashta, S. M.; Katikaneni, P. R.; Hileman, G. A. und Keshary, P. R.

“Direct compression controlled release tablets using ethylcellulose matrices“

Drug Dev. Ind. Pharm. **19**, 449-460 (1993)

Woell, F. und Kleinebudde, P.

“Charakterisierung der Porosität von Schülpen: Stanzmethode und NIRS-Methode“

Chem. Ing. Tech. **75**, 1756-1759 (2003)

# 11 ANHANG

## 11.1 Firmenverzeichnis

Bärlocher GmbH, Riesstr. 16, D-80992 München  
BASF AG, Carl-Bosch-Str. 38, D-68056 Ludwigshafen  
Beckman Instruments Inc., Frankfurter Ring 115, D-80807 München  
Bio-Rad Laboratories GmbH, Heidemannstrasse 164, D-80939 München  
Carl Zeiss AG, Carl-Zeiss-Str. 22, D-73447 Oberkochen  
Degussa AG, Postfach 11 05 33, D-60314 Frankfurt/Main  
Engelsmann AG, Frankenthaler Str. 137-141, D-67059 Ludwigshafen  
Enorica GmbH, Hans-Böckler-Ring 47, D-22851 Norderstedt  
Eppendorf AG, Barkhausenweg 1, D-22339 Hamburg  
Erweka GmbH, Ottostr. 20-22, D-63150 Heusenstamm  
Europhos, Joseph Wauters Strasse 101, B-4480 Engis  
Gerteis Maschinen + Processengineering AG, Stampfstr. 74, CH-8645 Jona  
Haidenhain GmbH, Dr.-Johannes-Haidenhain-Str. 5, D-83301 Traunreut  
Heraeus Instruments GmbH, Postfach 1561, D-63450 Hanau  
Hercules GmbH, Paul-Thomas-Str. 56/58, D-40599 Düsseldorf  
Hottinger-Baldwin Messtechnik GmbH, Im Tiefen See 45, D-64293 Darmstadt  
IKA Werke GmbH & Co. KG, Janke & Kunkel-Str. 10, D-79219 Staufen  
Janke & Kunkel (siehe IKA)  
Kistler Instruments GmbH, Eulachstr. 22, CH-Winterthur  
Korsch Pressen AG, Breitenbachstr. 1, D-13509 Berlin  
Lehmann & Voss & Co., Postfach 30 34 24, D-20311 Hamburg  
Malvern Instruments GmbH, Rigipsstr. 19, D-71083 Herrenberg  
Meggler GmbH, Megglestrasse 6-12, D-83512 Wasserburg  
Memmert GmbH+Co.KG, Postfach 1720, D-91107 Schwabach  
Mettler Toledo GmbH, Ockerweg 3, D-35396 Gießen  
Microsoft GmbH, Edisonstr. 1, D-85716 Unterschleißheim  
Millipore GmbH, Hauptstr. 87, D-65760 Eschborn  
Mitutoyo Messgeräte GmbH, Borsigstr. 8-10, D-41469 Neuss  
Perkin-Elmer GmbH, Postfach 1011, D-88662 Überlingen



---

Retsch GmbH & Co. KG, Rheinische Straße 36, D-42781 Haan

Ritter Pharma-Technik GmbH, Neumann-Reichardt Strasse 36-387, D-22041 Hamburg

Röhm GmbH Co. KG, Kirschenallee, D-64293 Darmstadt

Sartorius AG, Weender Landstr. 94-108, D-37075 Göttingen

Schleicher & Schuell GmbH, Hahnestr. 3, D-37586 Dassel

Sotax GmbH, Wallbrunnstrasse 24, D-79539 Lörrach

VCH Verlagsgesellschaft, Boschstr. 12, D-69469 Weinheim

W. A. Bachofen Maschinenfabrik, Utengasse 15/17, CH-4002 Basel

## 11.2 Dichten und Partikelgrößen

**Tabelle 11-1**

*Dichten zur Berechnung der Volumenanteile*

| <i>Substanz</i>                   | <i>Wahre Dichte<br/>(g/cm<sup>3</sup>)</i> | <i>Schüttdichte<br/>(g/cm<sup>3</sup>)</i> | <i>Stampfdichte<br/>(g/cm<sup>3</sup>)</i> |
|-----------------------------------|--|--|--|
| Ethocel Standard 10 FP premium    | 1,25                                       | 0,291*                                     | 0,361*                                     |
| Ethocel Standard 100 FP premium   | 1,26                                       | 0,326*                                     | 0,435*                                     |
| Eudragit RS PO                    | 1,19                                       | 0,563                                      | 0,777                                      |
| Eudragit RS PO feinst vermahlen   | 1,20                                       | 0,345*                                     | 0,479*                                     |
| Theophyllin anhydr. Pulver 200    | 1,48                                       | 0,272*                                     | 0,381*                                     |
| Theophyllin anhydr. Pulver        | 1,48                                       | 0,384                                      | 0,463                                      |
| Theophyllin anhydr. Gran. 0,2/0,7 | 1,47                                       | 0,647                                      | 0,761                                      |

\*Einwaage: 50 g

**Tabelle 11-2**

*Mit Laserbeugung bestimmte Partikelgrößen der Ausgangssubstanzen*

| <i>Substanz</i>                   | <i>d<sub>10</sub> (μm)</i> | <i>d<sub>50</sub> (μm)</i> | <i>d<sub>90</sub> (μm)</i> |
|-----------------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| Ethocel NF Premium                | 26                         | 190                        | 376                        |
| Ethocel Standard 10 FP premium    | 2,3                        | 6                          | 11                         |
| Ethocel Standard 100 FP premium   | 13                         | 40                         | 81                         |
| Eudragit RS PO                    | 17                         | 75                         | 236                        |
| Eudragit RS PO feinst vermahlen   | 3,5                        | 8                          | 15                         |
| Theophyllin anhydr. Pulver 200    | 2,5                        | 10                         | 25                         |
| Theophyllin anhydr. Pulver        | 8                          | 50                         | 227                        |
| Theophyllin anhydr. Gran. 0,2/0,7 | 10                         | 200                        | 417                        |

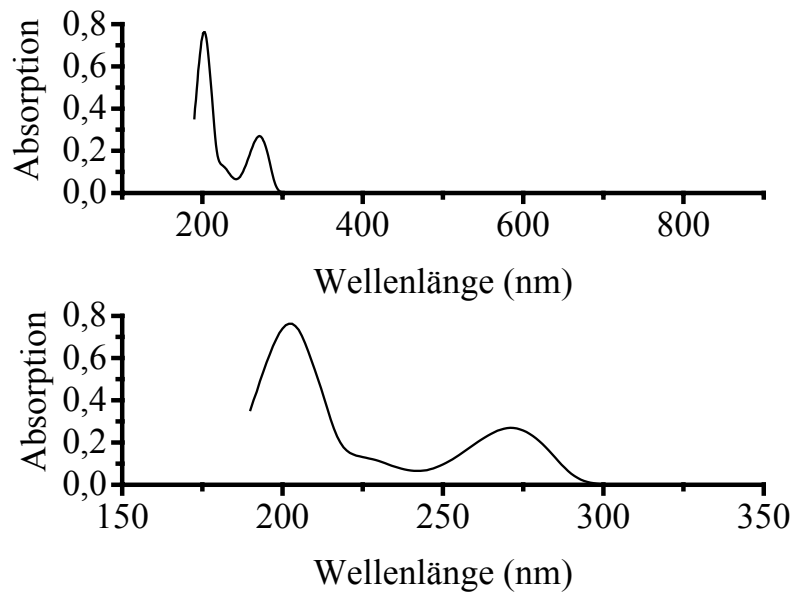
11.3 Ergebnisse der Einzelversuche des 2<sup>2</sup> CCD**Tabelle 11-3**

*Ergebnisse der Freisetzungsforschungen, angegeben als prozentual freigesetzte Theophyllinmenge nach zehn Stunden, der Einzelversuche und deren Mittelwerte; „Würfelpunkt“- und „Sternpunkt“-versuche: n = 3; Zentralpunktversuche: n = 8*

| <i>Versuchsbezeichnung</i> | <i>Einzelversuch 1</i> | <i>Einzelversuch 2</i> | <i>Einzelversuch 3</i> | <i>Mittelwert</i> |
|----------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|-------------------|
| 75/70                      | 37,5                   | 37,9                   | 37,3                   | 37,6              |
| 70/75                      | 39,6                   | 38,9                   | 38,1                   | 38,9              |
| 70/25                      | 34,8                   | 34,2                   | 34,5                   | 35,5              |
| 65/70K                     | 25,5                   | 26,4                   | 31,4                   | 27,8              |
| 60/15                      | 25,6                   | 24,3                   | 26,3                   | 25,4              |
| 55/40K                     | 18,4                   | 18,7                   | 21,5                   | 19,5              |
| 50/75                      | 25,0                   | 25,0                   | 28,0                   | 26,0              |
| 50/45K                     | 20,2                   | 19,9                   | 20,6                   | 20,2              |
| 50/25                      | 21,7                   | 22,5                   | 24,5                   | 22,9              |
| 45/50                      | 15,1                   | 13,8                   | 16,5                   | 15,1              |
| 60/50Z                     | 26,0                   | 28,5                   | 26,1                   | } 26,8            |
|                            | 25,9                   | 25,9                   | 27,3                   |                   |
|                            | 26,8                   | 27,5                   |                        |                   |

K = Kontrollversuch; Z = Zentralpunktversuch

## 11.4 UV-Spektrum von Theophyllin

**Abbildung 11-1**

*Theophyllin Spektrum des Wellenlängenbereichs von 100 bis 900 nm (oben) und Ausschnitt (150 bis 350 nm) mit Absorptionsmaximum bei 272 nm (unten)*

**Tabelle 11-4**

*Ergebnisse der Kalibrierung und Validierung der UV-Gehaltsbestimmungsmethode für Theophyllin*

| <i>Parameter</i>                      | <i>Ergebnis</i>         |
|---------------------------------------|-------------------------|
| Messbereich (mg/100 ml)               | 0,22 bis 2,20           |
| Anzahl der Konzentrationen            | 10                      |
| Zahl der Parallelbestimmungen         | 6                       |
| R <sup>2</sup>                        | 0,9997                  |
| S <sub>rel</sub> (%)                  | 0,24                    |
| Kalibrierfunktion                     | $y = 0,574 x + 0,00029$ |
| Methodenpräzision (mg/100 ml); n = 18 | 32,75                   |
| S <sub>rel</sub> (%)                  | 3,6                     |
| Systempräzision (mg/100 ml); n = 6    | 32,51                   |
| S <sub>rel</sub> (%)                  | 0,41                    |
| Wiederfindungsrate (%); n = 3         |                         |
| Sollwert 90                           | Istwert 93              |
| S <sub>rel</sub> (%)                  | 0,29                    |
| Sollwert 100                          | Istwert 103             |
| S <sub>rel</sub> (%)                  | 0,43                    |
| Sollwert 110                          | Istwert 114             |
| S <sub>rel</sub> (%)                  | 0,64                    |



Meine akademischen Lehrer waren die Damen und Herren:

Bremmecker, Dilg, Fahr, Gillmann, Haake, Haeberlein, Imming, Kissel, Klumpp,  
Kriegelstein, Kuschinsky, Lohhöfer, Matern, Matusch, Petersen, Radsak Schmidt, Seitz,  
Wahl und Wichtl

## CURRICULUM VITAE

Stefanie Christian  
Am Ziegelbronnen 4/1  
76332 Bad Herrenalb

geboren: 26.06.1974 in Nürnberg  
Familienstand: ledig  
Eltern: Dr. Götz Christian, Apotheker und Chemiker  
Ursula Christian, geb. Obremski, Metallographin  
Geschwister: keine

### SCHULBILDUNG

09.1980-07.1984 Grundschole Neuwerker Weg in Stein/Deutenbach  
09.1984-07.1991 Gymnasium Stein  
09.1991-07.1993 Hardenberg Gymnasium Fürth, Abitur im Juli 93

### BERUFLICHER WERDEGANG

09.1993-07.1995 PTA-Schole Nürnberg  
09.1995-02.1996 Praktikum in der Tannen Apotheke Stein  
08.03.1996 Prüfung zur Pharmazeutisch technischen Assistentin

04.1996-03.2000 Studium der Pharmazie an der Universität Marburg  
20.03.1998 1. Abschnitt der Pharmazeutischen Prüfung  
29.03.2000 2. Abschnitt der Pharmazeutischen Prüfung

05.2000-10.2000 Praktikum bei Merck KGaA, Darmstadt  
11.2000-04.2001 Praktikum in der Spital-Apotheke Nürnberg  
29.05.2001 3. Abschnitt der Pharmazeutischen Prüfung  
07.06.2001 Approbation als Apothekerin

06.2001-09.2001 Angestellte Apothekerin in der Spital-Apotheke Nürnberg

01.2002 Beginn der Dissertation im Fach Pharmazeutische Technologie an der Universität Tübingen unter Leitung von Herrn Prof. Dr. P. C. Schmidt

Titel: „Entwicklung eines Matrixretardgranulates zum Einsatz in multipartikulären Arzneiformen unter Anwendung der Trockengranulierung“

seit 01.2002 Wissenschaftliche Angestellte am Lehrstuhl für Pharmazeutische Technologie der Universität Tübingen

14.12.2005 Promotionsprüfung