

Untersuchungen zur Herstellung nichtquellender Matrix-Retardgranulate durch Walzenkompaktierung

Dissertation



zur Erlangung des akademischen Grades

doctor rerum naturalium (Dr. rer. nat.)

vorgelegt der

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

von Herrn Diplom Pharmazeut

Ralf Grulke

geb. am 28.02.1972 in Ibbenbüren

Gutachter:

1. Prof. Dr. habil. P. Kleinebudde
2. PD Dr. habil. K.-M. Picker-Freyer
3. Prof. Dr. habil. K.-J. Steffens

Halle (Saale), 23.7.2004

urn:nbn:de:gbv:3-000007037

[<http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn=nbn%3Ade%3Agbv%3A3-000007037>]

Abkürzungs- und Symbolverzeichnis

ρ	Wahre Dichte
ε	Porosität
ρ_x	Schüttgutedichte bei vorgegebener Normalspannung
σ_x	Aufgegebene Normalspannung
Σ	Summe
%	Prozent; von Hundert
σ_1	Größte Hauptspannung [kPa]
σ_c	Einaxiale Druckfestigkeit [kPa]
τ	Gewundenheitsfaktor
°	Winkleinheit Grad
°C	Temperaturangabe Grad Celsius
$\mu\text{g/ml}$	Dichteeinheit Mikrogramm pro Milliliter
μm	Längeneinheit Mikrometer
Abb.	Abbildung
AS	Arzneistoff
AS_i	Ist Arzneistoffmenge
AS_s	Soll Arzneistoffmenge
BP	Britisches Arzneibuch
c	Konzentration
c_0	Gesamtwirkstoffkonzentration
c_s	Löslichkeit des Wirkstoffes
cP	Centipoise
d	Teilchendurchmesser
D	Diffusionskoeffizient
D	Massenbezogener Durchgang
D	Scheinbare Dichte
d.h.	das heißt
d'	statistischer Teilchendurchmesser
DIN	Deutsche Industrie Norm
EC	Ethylcellulose
et al.	und andere
FF	Fließfähigkeit nach Jenike
f_1	Relativer Fehler
f_2	Gleichheitsfaktor
Flac	Flow Lac®; Lactose
g	Gewichtseinheit Gramm
g/ml	Dichteeinheit Gramm pro Milliliter
gef.	gefüllt
GEW_i	Ist Granulateinwaage
GEW_s	Soll Granulateinwaage
Gl.	Gleichung
H_y	Harmonisches Mittel
HCl	Salzsäure
HF	Hausner-Faktor
HPC	Hydroxypropylcellulose
HPMC	Hydroxypropylmethylcellulose

ISO	International Organization for Standardization
K	Kompressibilitätsfaktor
Kap.	Kapitel
kg	Gewichtseinheit Kilogramm
kg/m ³	Dichteeinheit Kilogramm pro Kubikmeter
kN/cm	Kilonewton pro Zentimeter
kPa	Kilopascal
KSR	Kollidon® Sustained Release
l	Volumeneinheit Liter
M	Mol
m	Masse
mbar	Druckeinheit Millibar
MCC	Mikrokristalline Cellulose
mg	Gewichtseinheit Milligramm
mg/ml	Dichteeinheit Milligramm pro Milliliter
min	Zeiteinheit Minute
mm	Längeneinheit Millimeter
mm/min	Geschwindigkeitseinheit Millimeter pro Minute
mPa*s	Millipascal mal Sekunde
M _r	Relative Molekülmasse
MW	Mittelwert
<i>n</i>	Stichprobenumfang
NF	National Formulary der USA
nm	Wellenlänge Nanometer
PBD	Plackett-Burman-Design
Ph. Eur.	Pharmacopoea Europaea (Europäisches Arzneibuch)
<i>Q</i>	Abgegebene Wirkstoffmenge je Flächeneinheit nach der Zeit <i>t</i>
R	Massenbezogener Siebrückstand
<i>R_t</i>	Gemessene Arzneistoffkonzentration
R ²	Bestimmtheitsmaß
R ² _{korr.}	korrigiertes Bestimmtheitsmaß
REM	Rasterelektronenmikroskop
RRSB	Rosin-Rammler-Sperling-Bennet
s	Zeiteinheit Sekunde
Stabw.	Standardabweichung
<i>T_t</i>	Gemessene Arzneistoffkonzentration
t ₅₀	Zeit, nach der 50 % Arzneistoff freigesetzt wurden
t ₈₀	Zeit, nach der 80 % Arzneistoff freigesetzt wurden
Tab.	Tabelle
U/min	Geschwindigkeitseinheit Umdrehungen pro Minute
USP	United States Pharmacopeia
V	Volumen
<i>V</i>	Einaxiale Verdichtbarkeit
W	Wiederfindungsrate
<i>w_t</i>	Gewichtungsfaktor
<i>y_i</i>	Werte der Stichprobe
z.B.	zum Beispiel

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
1.1.	Die Walzenkompaktierung	1
1.2.	Typen von Walzenkompaktoren	2
1.3.	Mini-Paktor der Firma Gerteis	4
1.4.	Retardarzneiformen durch Walzenkompaktierung	6
1.5.	Matrixbildner und Matrixarzneiformen	8
1.6.	Zielsetzung der Arbeit	9
2.	Materialien	11
2.1.	Theophyllin	11
2.2.	Ethylcellulose	12
2.3.	Glyceroldibehenat / Compritol® 888 ATO	13
2.4.	Glycerolpalmitostearat / Precirol® ATO 5	14
2.5.	Polyvinylacetat-Povidon / Kollidon® SR	14
2.6.	Mikrokristalline Cellulose	15
2.7.	Sprühgetrocknete Lactose / Flow Lac® 100	15
3.	Methoden	17
3.1.	Mischungen	17
3.2.	Kompaktierungen	17
3.3.	Schüttdichten	17
3.4.	Stampfdichten	18
3.5.	Carr-Index	18
3.6.	Siebanalyse und Feinanteil	18
3.7.	Kalibrierung des UV-Vis-Spektrometers mit Theophyllin	19
3.8.	Freisetzung	19
3.9.	Auswertungen der Freisetzungen	20
3.10.	Gehaltsbestimmung von Theophyllin aus den Lipidgranulaten	20
4.	Ethylcellulose	22
4.1.	Screening	22
4.2.	Der kombinierte Zwei- und Dreistufenplan	26
4.3.	Einfluss der Korngröße	31
4.4.	Vergleich der beiden Ethylcellulose-Arten	33
4.5.	Zusammenfassung	35
5.	Compritol® 888 ATO	36
5.1.	Vorversuch	36
5.2.	2 ² -Versuchsplan	36
5.3.	Erhöhung des Arzneistoffgehalts in den Granulaten	42
5.4.	Zusammenfassung	44
6.	Precirol® ATO 5	45
6.1.	Vorversuche	45
6.2.	Der kombinierte Zwei- und Dreistufenplan	45
6.3.	2 ² -Versuchsplan	54
6.4.	Erhöhung des Arzneistoffgehalts in den Granulaten	58
6.5.	Freisetzung der Precirol-Granulate über 48 Stunden	60
6.6.	Zusammenfassung	61

7.	Freisetzungsveränderung durch Zusatz von Hilfsstoffen in Precirol - Granulaten	63
7.1.	Vorbetrachtungen	63
7.2.	Vergleich der Granulate aus Precirol, Hilfsstoff und Theophyllin	63
7.2.1.	Granulate mit dem Hilfsstoff Flow Lac	64
7.2.2.	Granulate mit dem Hilfsstoff Mikrokristalline Cellulose	67
7.2.3.	Granulate mit dem Hilfsstoff Kollidon SR	68
7.3.	Zusammenfassung	70
8.	Precirol-Kollidon SR-Granulate	72
8.1.	Vorbetrachtungen	72
8.2.	Versuchsplan	72
8.3.	Zusammenfassung	78
9.	Freisetzungen von Granulatmischungen	80
9.1.	Vorbetrachtungen	80
9.2.	Herstellung der Granulatmischungen	80
9.3.	Freisetzungen der Granulatmischungen	81
9.4.	Vergleich der Granulatmischungen mit den granulierten Mischungen	82
9.5.	Zusammenfassung	83
10.	Schüttguteigenschaften und Kompaktierverhalten	84
10.1.	Problematik	84
10.2.	Einzugsverhalten und Verdichtung	84
10.3.	Aufbau und Messprozedur des JENIKE-Schergeräts	85
10.4.	Ergebnisse der Untersuchungen	88
10.5.	Zusammenfassung	93
11.	Zusammenfassung	95
12.	Ausblick	98
13.	Anhang	100
13.1.	Lipolyse der Lipidgranulate	100
13.2.	Porosität der Schülpen	102
13.2.1.	Porositätsmessung der Schülpen	102
13.2.1.1.	Scheinbare Dichte	102
13.2.1.2.	Wahre Dichte	102
13.2.1.3.	Porosität	102
13.3.	Test der Freisetzungskurven auf Ähnlichkeit	106
13.4.	Wertetabellen	114
13.5.	Siebanalysen	122
13.6.	Momentanfließorte der Mischungen	129
14.	Literaturverzeichnis	131

1. Einleitung

1.1. Die Walzenkompaktierung

Die Walzenkompaktoren, so genannte Wälzdruckmaschinen, sind seit Mitte des 19. Jahrhunderts bekannt, wurden aber nur in ganz bestimmten Industriezweigen eingesetzt. Das wichtigste Anwendungsgebiet war die Verarbeitung von Feinkohle zu Briketts in der Kohleindustrie [1]. Die Notwendigkeit der ökonomischen Agglomeration feinkörniger Zwischen- und Endprodukte zur Verbesserung ihrer allgemeinen Eigenschaften verhalf zu der verbreiteten Anwendung von Walzenkompaktoren. Mittlerweile werden Walzenkompaktoren in der Werkstoffproduktion und in der Chemischen, Lebensmittel- und Pharmazeutischen Industrie eingesetzt [2-4], in der Letzteren vornehmlich, seitdem der Produktionsprozess überwacht und dokumentiert werden kann [5,6].

Die Walzenkompaktierung stellt ein Grundverfahren dar und beruht auf dem Prinzip der Pressagglomeration, d.h. der Kornvergrößerung eines feindispersen Schüttgutes durch äußeren Druck. Dies geschieht dadurch, dass das Schüttgut von einer oder zwei Förderschnecken zu den sich gegensinnig drehenden Glatt- oder Profilwalzen transportiert, von ihnen eingezogen und im Walzenspalt zusammengepresst wird. Der sich vom Einzugspunkt an aufbauende Pressdruck erreicht kurz vor dem engsten Walzenspalt sein Maximum und fällt dann wieder steil ab. Bei diesem Vorgang erfährt das aufgegebene Material durch Verminderung des Hohlraumvolumens der Schüttung eine etwa eineinhalb- bis dreifache Verdichtung. Durch den Verdichtungsprozess entsteht ein flaches, tafelförmiges Agglomerat, welches Schülpe genannt wird [7-10]. Die Kompaktierung in Verbindung mit den nachgeschalteten Zerkleinerungs- und Klassiervorgängen stellt das Kompaktiergranulierverfahren dar [10].

1.2. Typen von Walzenkompaktoren

Die Walzenkompaktoren, die sich auf dem Markt befinden und in der Pharmazie angewendet werden, unterscheiden sich in ihrem Aufbau und damit in der Materialzuführung zu den Walzen (Abb. 1.1).

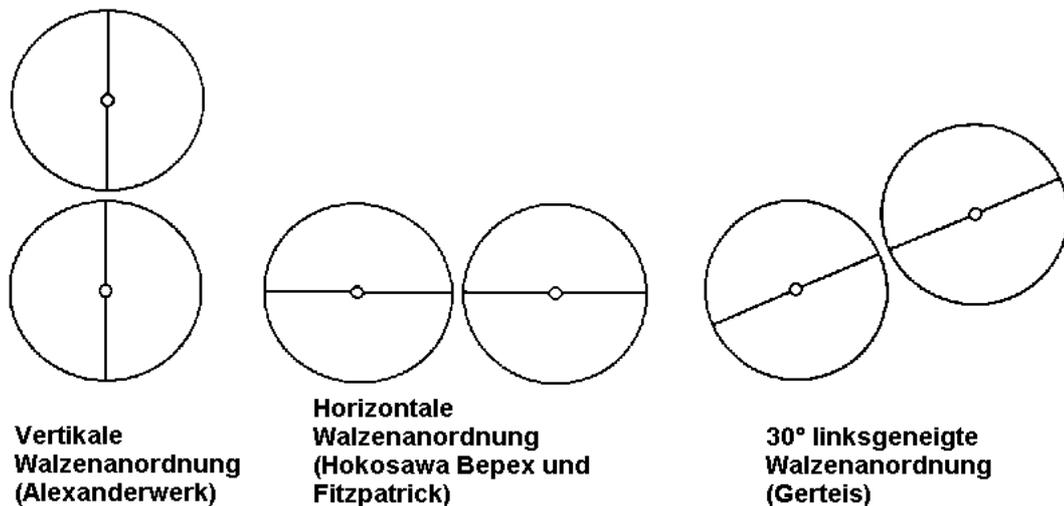


Abb. 1.1: Die Anordnung der Walzen bei den verschiedenen Herstellern [6]

Besonders die von den Alexanderwerken hergestellten Kompaktoren fallen durch vertikal angeordnete Walzen auf (Abb. 1.1). Die Schnecke fördert zum einen das Material zu den Walzen und zum anderen ist sie dafür zuständig, das zugeführte Material zu entlüften. Im Aufgabetrichter befindet sich hierzu eigens eine Kammer, damit die überschüssige Luft entweicht. Hier kann sich allerdings das Pulver unterschiedlich lange im Kompaktierbereich aufhalten, was zu einer Aufwärmung führt und somit die Qualität des Produktes negativ beeinflusst [6]. Zudem sind die Geräte so ausgelegt, dass ein Vakuum zur Entlüftung des Materials kurz vor den Walzen angelegt werden kann. Dies verbessert das Einzugsverhalten des Gutes in den Walzenspalt [4,6,11].

Die Walzenkompaktoren der Firma Hosokawa Bepex besitzen horizontal eingebaute Walzen. Die Materialzuführung verläuft hier über eine konisch zulaufende Schnecke [3,6] (Abb. 1.2).

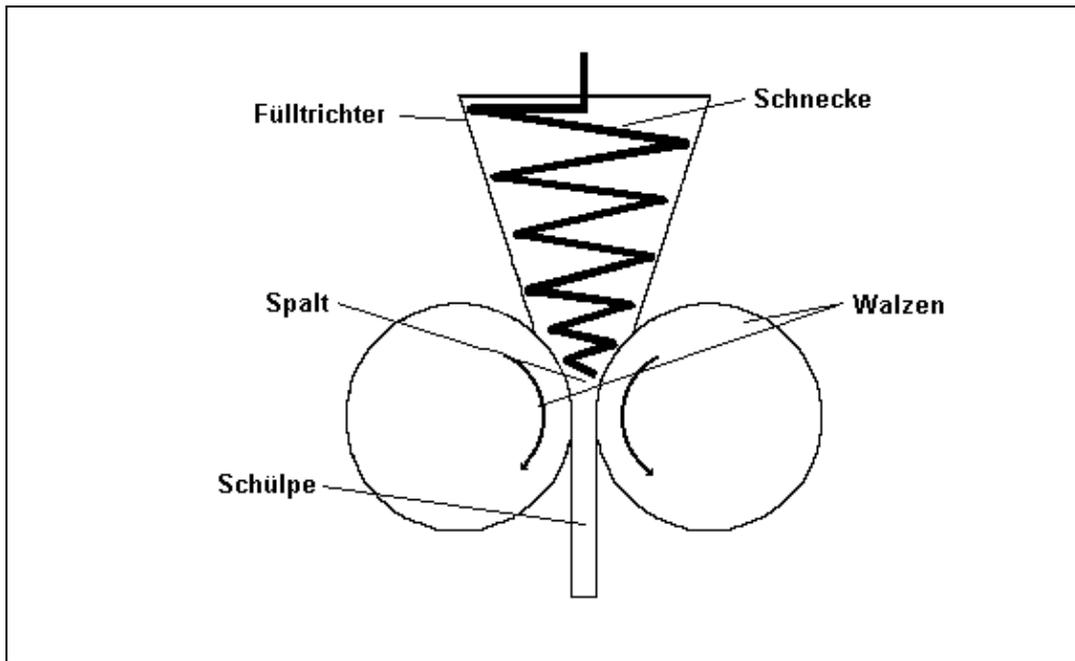


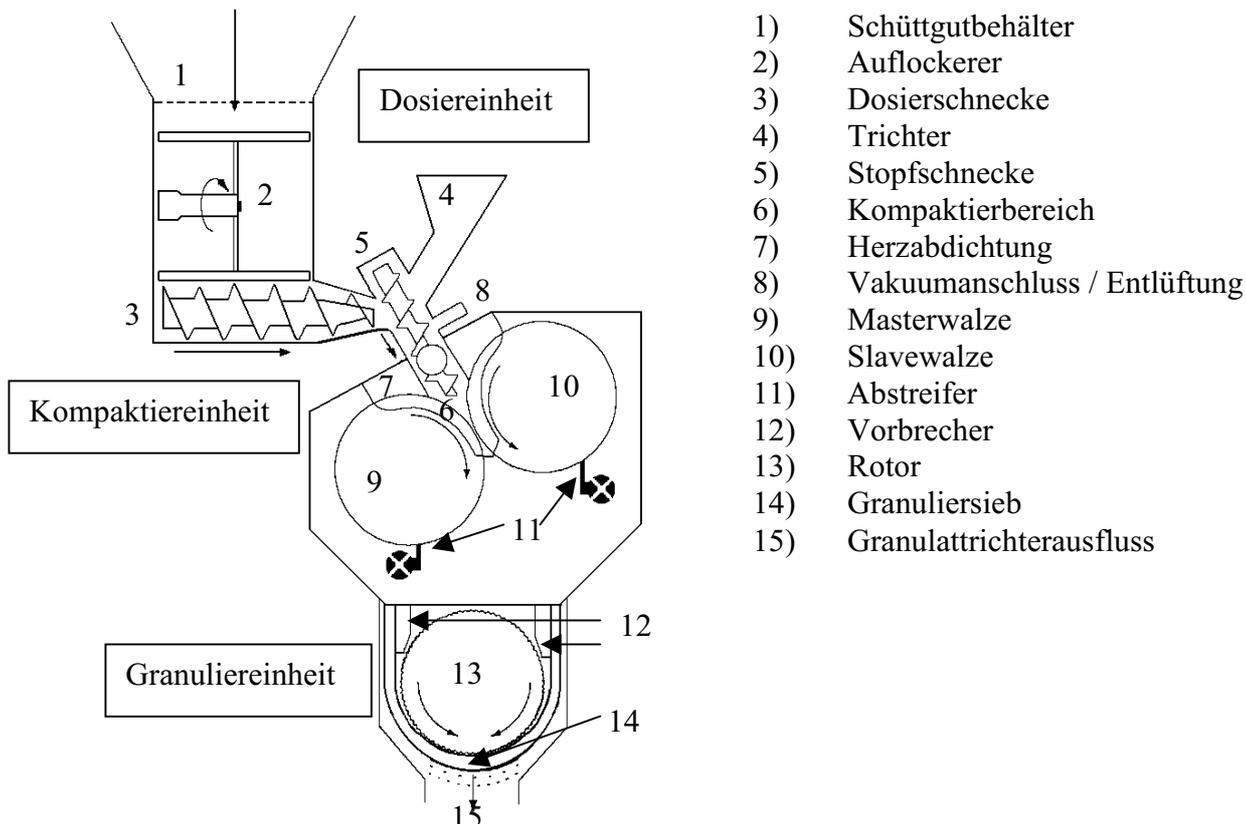
Abb. 1.2: Kompaktor mit konisch zulaufender Füllschnecke

Auch die Firma Fitzpatrick produziert Walzenkompaktoren mit horizontal angebrachten Walzen, jedoch wird die Zuführung des Materials hier über zwei Schnecken gewährleistet. Die erste Schnecke ist horizontal angeordnet und fördert das Material zu einer zweiten, die vertikal angeordnet ist. Diese fördert das Material zum Einzug der Walzen [2,6]. Das hat den Vorteil, dass hier die statische Höhe keinen Einfluss auf die Verdichtung des Pulvers hat. Der Nachteil bei horizontal angebrachten Walzen ist, dass das Material unkompaktiert herausbefördert werden kann [6].

Die Walzenkompaktoren der Firma Gerteis besitzen im Pulvertrichter einen Auflockerer, darunter befindet sich die horizontal angeordnete Dosierschnecke, die das Material zur Stopfschnecke führt. Die Kompaktierwalzen sind in einem Winkel von 30° zur Horizontalen angebracht. Die Stopfschnecke steht senkrecht zur Achse der Walzen. Dieses hat einen positiven Einfluss auf die Produktzufuhr [6] und damit auf die Qualität der Schülpen und Granulate [11], weil sich hier zum einen das Pulver durch die Gravitation nicht zu lange im Kompaktierbereich aufhalten kann, und zum anderen ein Durchrieseln des Pulvers durch den Spalt, gerade beim Anfahren des Kompaktors, verhindert wird. Eine weitere Besonderheit bei den Kompaktoren dieser Firma besteht darin, dass jede Maschine einen Walzendurchmesser von 250 mm hat. Die Variation liegt in der Breite der Walzen, wodurch das Scale-up vereinfacht wird, weil der Einzugswinkel bei jedem Material stets der Gleiche bleibt [6].

1.3. Mini-Paktor der Firma Gerteis

Der Mini-Paktor® der Firma Gerteis (Jona, Schweiz) besteht aus einer feststehenden (master roll) und einer hydraulisch beweglichen Walze (slave roll), die jedoch nicht bei jedem Kompaktorhersteller zu finden ist (Kompaktiereinheit Abb. 1.3). Jede Kompaktierwalze hat einen Durchmesser von 250mm und eine Breite von 25mm.



- 1) Schüttgutbehälter
- 2) Auflockerer
- 3) Dosierschnecke
- 4) Trichter
- 5) Stopfschnecke
- 6) Kompaktierbereich
- 7) Herzabdichtung
- 8) Vakuumschluss / Entlüftung
- 9) Masterwalze
- 10) Slavewalze
- 11) Abstreifer
- 12) Vorbrecher
- 13) Rotor
- 14) Granuliersieb
- 15) Granulattrichterausfluss

Abb. 1.3: Schematische Darstellung des Walzenkompaktors der Firma Gerteis

Die Walzen werden mit dem zu kompaktierenden Material über eine Dosier- und eine Stopfschnecke versorgt (Dosiereinheit Abb. 1.3). Die Trennung von Dosier- und Stopfschnecke bewirkt, dass die statische Höhe der Materialsäule einen möglichst geringen Einfluss auf die gleichmäßige Beschickung der Presswalzen hat [12]. Das kompaktierte Produkt, die Schülpe, gelangt direkt in den Granulieraum, der aus zwei Vorbrechern, einem Granulatorrotor und einer Granuliersiebhalterung besteht. In der Halterung befindet sich ein auswechselbares Sieb. Hierdurch können Granulate verschiedener Granulatkorngrößen hergestellt werden (Granuliereinheit Abb. 1.3).

Der Kompaktor wird durch ein Speicherprogrammierbares System (SPS), SIMATIC S7 (Siemens, München), gesteuert, welches den Verlauf der Änderungen der Prozessparameter während der Herstellung auf dem Bildschirm graphisch darstellt. Dieses Steuersystem von

Siemens enthält die notwendigen Prozeduren, um den Gerteis Walzenkompaktor zu steuern. Das Programm ist in folgende Bereiche aufgeteilt: Startvorbereitung, Produktionsstart-Prozeduren, Tipp-Betrieb, automatischer Betrieb, Stop-Prozeduren und Notaus-Prozedur.

Die Anlage wird durch entsprechende Eingaben an der Bedieneroberfläche mit Hilfe des Software-Programms Siemens WinCC V5 gesteuert. Die eingestellten Parameter für eine bestimmte Produktion können als Rezepturen abgespeichert werden, wodurch eine schnelle und sichere Reproduktion der Kompaktoreinstellungen ermöglicht wird [12].

Der Walzenkompaktor der Firma Gerteis bietet mehrere Vorteile. Vor allem verfügt das Gerät über die Möglichkeit der Spaltregelung [6,13]. Dies gewährleistet eine konstante Qualität der Schülpen und somit der Granulate. Konstante Granulateigenschaften liefern konstante Tabletteneigenschaften oder Kapselbefüllungen. Weiterhin haben diese Walzenkompaktoren den Vorteil, dass durch Anlegen eines Vakuums sogar schlecht einziehbares Pulver kompaktiert werden kann [11].

Der Kompaktor bietet die Möglichkeit, verschiedene Parameter zu verändern sowie drei verschiedene Regelmodi für den Kompaktierprozess einzustellen. Die Regelmodi sind der vollautomatische, automatische und manuelle Betrieb [6]. Der vollautomatische Betrieb des Kompaktors bezeichnet die Betriebseinstellung, in der die Dosier- und Stopfschnecke drehmomentgeregelt sind und der Spalt konstant gehalten wird. Die Drehzahl wird über das Drehmoment der Schnecken variiert und somit eine konstante Fördermenge in den Einzugsbereich gewährleistet. Durch die Förderung einer konstanten Pulvermenge zur Stopfschnecke kommt es zu einer konstanten Vorverdichtung des Materials. Die automatische Einstellung reguliert nur die Spaltbreite. Das bedeutet, dass die Materialzufuhr durch die Drehgeschwindigkeit der Dosier- und Stopfschnecke geregelt wird, so dass der Spalt zwischen den Walzen innerhalb vorher festgelegter Schwankungsbreiten konstant gehalten wird. Im manuellen Modus wird keine Spaltregelung gewährleistet, und die Förderung des Materials erfolgt drehmomentunabhängig. Da das Pulver somit nicht in konstanten Mengen befördert werden kann, variiert der Spalt entsprechend der Menge an zugeführtem Pulver im Kompaktierbereich [6].

1.4. Retardarzneiformen durch Walzenkompaktierung

Die Walzenkompaktierung wird mehr und mehr für die pharmazeutische Forschung interessant; die Grundlagen der Walzenkompaktiertechnik sind in der Ingenieurwissenschaft, der Verfahrenstechnik zu suchen, z.B. bei den schon zitierten PIETSCH [1], ZISSELMAR [8], JOHANSON [9] und SCHUBERT [7].

COHN et al. [14] brachten 1966 die erste Publikation mit pharmazeutischer Relevanz heraus. Sie kompaktierten Kaliumchlorid und variierten die Kompaktierkraft, die Art der Walzen, ihre Oberflächenbeschaffenheit und die Füllschneckengeschwindigkeit. Zielgrößen waren die Granulateigenschaften und die Tablettierbarkeit. 14 Jahre später publizierten JEROME et al. [15] zum ersten Mal eine Instrumentierung bei der Walzenkompaktierung. Sie zeigten, dass verschiedene Walzen, verschiedene Einstellungen und variierendes Ausgangsmaterial zu unterschiedlichen Qualitäten der Granulate führten. Sie verdeutlichten, dass eine Instrumentierung sinnvoll ist, um die optimale Einstellung für ein Produkt zu finden. SHESKEY et al. [16] untersuchten den Einfluss veränderbarer Kompaktierparameter auf die Wirkstofffreisetzung aus Tabletten, die aus den Kompaktaten hergestellt wurden. Verwendet wurden die quellenden Matrixbildner HPMC und Methylcellulose, als Modellarzneistoff diente Nikotinamid. Dass die aus Methylcellulose hergestellten Tabletten härter waren als diejenigen, die aus HPMC hergestellt wurden, kann mit der Polymermorphologie der beiden Matrixbildner beschrieben werden. Eine geringere Kompaktierkraft führt zu einer härteren Tablette, weil härtere Granulate dazu tendieren, sich bei einer erneuten Kompaktierung [17] bzw. Tablettierung [18,19] weniger zu verformen als unbehandeltes Material. Außerdem konnte das Recyclen von Feinanteil das Problem des ungleichmäßigen Wirkstoffgehaltes in den Formulierungen minimieren. Die Wirkstofffreigabe ist jedoch unabhängig von der Beschaffenheit und der Härte der Tablette. SHESKEY und DASBACH [20] beschrieben die Evaluierung von neun Polymeren, die zuvor der Walzenkompaktierung unterzogen wurden, als Trockenbinder für Retard-Tablettenformulierungen. Sie untersuchten den Einfluss der Kompaktierkraft auf das Granulat, die physikalischen Tabletteneigenschaften und die Arzneistofffreisetzung aus den Tabletten bei drei verschiedenen Polymerkonzentrationen. Frühere Beobachtungen, dass eine niedrigere Kompaktierkraft Tabletten mit einer höheren Bruchfestigkeit und einem geringeren Abrieb ergeben, bestätigten sich wieder. Die Arzneistofffreisetzung wird von der Polymerkonzentration beeinflusst und auch in diesem Fall weniger von der angewandten Kompaktierkraft.

INGHELBRECHT et al. [21] kompaktierten Pulver, welche zuvor in der Wirbelschicht befeuchtet wurden. Dazu wurden 2 %ige HPMC-Lösungen mit unterschiedlichen

Viskositäten der HPMC verwendet. Dieses führte zu besseren Granulat- und Tabletteneigenschaften, und der Feinanteil konnte erheblich gesenkt werden gegenüber dem Pulver, das zuvor nicht befeuchtet wurde. Die Freisetzungsrates der Tabletten nahm ab mit der Zunahme der Viskosität der verwendeten HPMC-Arten. Eine controlled-release Formulierung wird produziert, wenn man HPMC mit hohen Viskositäten verwendet. Dies erklären sie mit der Quellbarkeit des feinverteilten Polymers zwischen den Partikeln, das die Poren in der Formulierung verstopft und somit die Freisetzung verzögert.

SHEKESKEY und HENDREN [22] untersuchten die Freisetzung von Theophyllin aus Tabletten sowie die Eigenschaften von Granulaten und Tabletten, die entweder mit HPMC direkt tablettiert, vorher kompaktiert oder in einem Schnellmischer zu Granulaten geformt wurden. Die Veränderung der Schnecken- und Walzendrehgeschwindigkeit hatte nur einen kleinen Einfluss auf die physikalischen Eigenschaften der Tabletten und der Freisetzung. Die Walzenoberflächen hatten keinen messbaren Effekt auf Korngrößenverteilung, Tablettenabrieb, Bruchfestigkeit und Freisetzung. Die Granulierungsmethode hat großen Einfluss auf die Tabletteneigenschaften und die Arzneistofffreisetzung. Für die Granulate der Schnellmischergranulierungsmethode ergaben sich geringere Schütt- und Stampfdichten als für die der beiden anderen Methoden. Zudem waren die Granulate runder und loser agglomeriert. Die Granulate der Walzenkompaktierungen zeigten glattere Oberflächen und waren dichter agglomeriert. Ein höherer Anteil an HPMC verzögerte wie erwartet die Freisetzung des Theophyllins aus der Tablette.

SKINNER et al. [23] untersuchten Hydroxypropylcellulose (HPC) als Trockenbinder im Walzenkompaktierprozess. In einer Rezeptur mischten sie HPC in Anteilen von 4, 6 und 8 % (m/m) hinzu. Drei Kompaktierkräfte wurden für jede Rezeptur angelegt. Diese Granulate wurden an einer Rundläuferpresse zu Tabletten verarbeitet. Sie wurden untersucht auf Deckeln, Abrieb, Ausstoßkraft und Arzneistofffreisetzung. Mit der Erhöhung der HPC-Konzentration sanken das Deckeln und der Abrieb. Bei einer Konzentration von 8 % HPC trat kein Deckeln mehr auf. HPC ist ein geeignetes Trockenbindemittel bei der Walzenkompaktierung. Die hergestellten Tabletten zeigten gute physikalische Eigenschaften.

SHEKESKEY et al. [24] untersuchten die Scale-up Problematik an drei Kompaktoren unterschiedlicher Größe anhand der Modellsubstanzen HPMC und Theophyllin. Aus den Granulaten wurden Tabletten gepresst und auf deren Freisetzung untersucht. Alle Tabletten entsprachen den physikalischen Anforderungen, unabhängig davon, mit welcher Maschine die Granulate produziert wurden. Die Tablettenfestigkeit stieg leicht mit den Kompaktaten aus der Labor-, über die Pilot- zur Produktionsmaschine an. Die Tabletten aus den Granulaten der

Produktionsmaschine setzten das Theophyllin schneller frei. Das HPMC machte beim Scale-up keine Probleme, es war leicht von dem Labor- auf den Produktionsmaßstab zu übertragen. In den, vor allem von SHESKEY, formulierten Artikeln geht man von der Formulierung einer Tablette mit einer Verzögerung der Freisetzung aus, deren Komponenten oder Mischungen zuvor der Walzenkompaktierung unterzogen wurden. Die systematische Untersuchung der variablen Kompaktierparameter zeigt vor allen Dingen, dass die Polymerkonzentration und die Kompaktierkraft einen Einfluss auf die Freisetzung haben. Keinen oder nur einen geringen Einfluss zeigten Schnecken- und Walzendrehgeschwindigkeit sowie die Walzenoberflächen.

1.5. Matrixbildner und Matrixarzneiformen

Ziel der Anwendung einer jeden Retardarzneiform ist es, eine konstante Wirkstoff-Plasmakonzentration [25-27] zu erhalten, verbunden mit dem Vorteil, die Einnahmefrequenz für den Patienten verringern zu können. Im Allgemeinen werden Arzneiformen als Retardarzneiform bezeichnet, wenn sie den Wirkstoff auf eine geeignete Art und Weise modifiziert freigeben. Hinsichtlich des zeitlichen Ablaufes der Wirkstofffreigabe wird unterschieden zwischen (Tab. 1.1):

Tab. 1.1: Übersicht der modifizierten Freisetzung

Verzögerte Freigabe / delayed release	magensaftresistente Arzneiformen
Gestaffelte Freigabe / repeat action release	zeitlich gestaffelte Freigabe
Hinhaltende Freigabe / prolonged release	Geschwindigkeit der Freisetzung nimmt ab
Gleichmäßig hinhaltende Freigabe / sustained release	Konstante Geschw. über einen bestimmten Zeitraum

Matrixarzneiformen sind Formulierungen, die durch das sogenannte Einbettungsverfahren entstehen. Der Hilfsstoff bildet eine Matrix, die je nach Hilfsstoff langsam aufgelöst oder abgebaut wird oder gänzlich unlöslich ist und schließlich mit den Fäces ausgeschieden wird [26]. Das Auflösungsmedium, im Körper Magen- und Darmsaft, muss erst in die Matrix eindringen und den Wirkstoff lösen, damit dieser durch Diffusion austritt und dem Organismus zur Verfügung steht. Es kann zwischen heterogenen, porenhaltigen und homogenen, porenfreien Matrices unterschieden werden. Entweder erfolgt die Freigabe durch Diffusion des Wirkstoffes durch die Matrix (Gl. 1.1) oder durch interpartikuläre Zwischenräume, die durch porenbildende Zusätze erhöht werden können (Gl. 1.2).

Bei einer porenfreien Matrix gilt:

$$Q = \sqrt{D \cdot (2c_o - c_s) \cdot c_s \cdot t} \quad (\text{Gl. 1.1})$$

Bilden sich jedoch Poren bzw. liegt von vornherein eine porenhaltige Matrix vor, muss die Porosität berücksichtigt werden:

$$Q = \sqrt{D \frac{\varepsilon}{\tau} (2c_o - \varepsilon \cdot c_s) \cdot c_s \cdot t} \quad (\text{Gl. 1.2})$$

Q = nach der Zeit t aus der Matrix je Flächeneinheit abgegebene Wirkstoffmenge

D = Diffusionskoeffizient

ε = Porosität der Matrix

τ = „Gewundenheitsfaktor“; beschreibt die Porenstruktur der Matrix

c_o = Gesamtwirkstoffkonzentration aus der Matrix

c_s = Löslichkeit des Wirkstoffes

Neben dem verwendeten Hilfsstoff beeinflussen die Porosität, Kapillarstruktur und Oberfläche des Formlings die Freisetzung. Diese können wiederum wesentlich durch die Herstellungstechnologie beeinflusst werden. Die Formeln (Gl. 1.1 & 1.2), die auf der Grundlage des Quadratwurzelgesetzes [28] basieren, lassen erkennen, dass der Wirkstoff nicht mit konstanter Geschwindigkeit freigesetzt wird. Die Freigabe nimmt mit der Quadratwurzel der Zeit ab.

1.6. Zielsetzung der Arbeit

Ziel dieser Arbeit ist die Entwicklung von Matrix-Retardgranulaten mit Hilfe des Mini-Paktors® der Firma Gerteis durch Untersuchungen des Einflusses von Rezepturveränderungen und Variationen der Kompaktierparameter auf die Freisetzung.

Zur Herstellung von Matrixarzneiformen kann man verschiedene Hilfsstoffe verwenden. Werden quellende Hilfsstoffe eingesetzt, dann können die so entstandenen Granulate durch ihre Ausdehnungs- und Haftfähigkeit zu einer monolithischen Arzneiform verkleben und somit die Freisetzung verlängern. Ein Vorteil von nichtquellenden Hilfsstoffen ist die Möglichkeit zur Weiterverarbeitung zur Multiple-Unit-Form. Zudem bieten die so hergestellten Matrix-Retardgranulate mit einem Durchmesser unter 2 mm den Vorteil, dass

sie bei geschlossenem Sphinkter den Pylorus passieren können, so dass die Verweilzeit im Magen erheblich verkürzt wird. Die Suche nach einem geeigneten Hilfsstoff gestaltete sich komplizierter, weil die Entwicklung der Matrix-Retardgranulate mit nichtquellenden Hilfsstoffen angestrebt wurde.

Die Freisetzung eines Wirkstoffes aus Retardgranulaten, die mittels eines Walzenkompaktors hergestellt wurden, ist in der Literatur bisher noch nicht beschrieben worden. Zwar wurden Matrixbildner, meistens allerdings quellende, durch die Kompaktierung zu Granulaten verarbeitet, aber sie wurden nie auf ihre Freisetzung untersucht. Aus den jeweiligen Granulaten wurden Matrix-Tabletten hergestellt, auf deren Freisetzungsanalysen die Beurteilung der Kompaktierverfahren basiert [16,20-23].

In dieser Arbeit wurden die Matrixbildner Ethylcellulose, Compritol und Precirol verwendet. Auswirkungen durch Veränderung der spezifischen Kompaktierkraft, der Granuliersiebmaschenweite und der Rezeptur der hergestellten Granulate, besonders des Arzneistoffgehalts, auf die Freisetzungen wurden beobachtet.

Zu dem lipophilen Matrixbildner Precirol wurden in der zu kompaktierenden Rezeptur weitere Hilfsstoffe hinzugegeben, um die Freisetzung des Arzneistoffes zu modifizieren. Nach vielversprechenden Ergebnissen mit dem Hilfsstoff Kollidon SR wurden weitere Rezepturveränderungen mit diesem Stoff vorgenommen.

Aufgrund der schwierigen Verarbeitung der Fette mit dem Kompaktor, die sich durch automatische Abschaltung der Maschine durch Sollüberschreitungen bemerkbar machte, wurden weiterführende Untersuchungen in Kooperation mit dem Institut für Mechanische Verfahrenstechnik durchgeführt, um dieses Phänomen zu erklären.

2. Materialien

2.1. Theophyllin

Theophyllin (Abb. 2.1) ist ein Xanthinderivat (1,3-Dimethyl-2,6(1H,3H)-purindion oder 1,3-Dimethylxanthin). Die Substanz hat eine relative Molmasse von 180,2, das Monohydrat von 198,2. Der Schmelzpunkt liegt bei 270-274 °C. Es ist ein weißes, geruchloses, amorphes oder kristallines Pulver mit bitterem Geschmack. Seine Wasserlöslichkeit beträgt 1:120 [27,29]. Theophyllin wirkt positiv inotrop und erweitert die Herzkranz- sowie die peripheren Gefäße. Es ist stark broncholytisch, kaum diuretisch und schwächer zentral erregend als Coffein. Die Halbwertszeit beträgt 4-9 Stunden. Theophyllin besitzt eine schmale therapeutische Breite, wobei die therapeutisch günstigen Plasmaspiegel bei 5-15 µg/ml liegen. Die übliche Applikation erfolgt intravenös oder peroral durch Gabe einer flüssigen Zubereitung bei schweren Asthmaanfällen bzw. beim Status asthmaticus. Zur Asthmaprophylaxe werden Theophyllin-Präparate meistens in retardierter Form eingesetzt. Theophyllin zur Unterstützung der Herzglykosidtherapie einzusetzen, ist nur noch wenig gebräuchlich [27,30]. Von Theophyllin gibt es zur Zeit 26 Präparate. Die meisten sind Lösungen oder Retardarzneiformen, allerdings gibt es auch eine Formulierung als Brausetablette [31].

Theophyllin wird sehr häufig als Modellarzneistoff für die Entwicklung von Retardformulierungen genutzt, auch in Kombinationen mit Hilfsstoffen, die in dieser Arbeit Verwendung finden [32-39]. Dies lässt sich mit seiner klinischen Bedeutung, seiner pH-unabhängigen Löslichkeit im physiologischen Bereich und der chemischen Stabilität wässriger Theophyllinlösungen erklären [29]. Wie KOCH [40] anhand eines Vergleiches verschiedener Xanthinderivate feststellte, lassen sich aus Theophyllin bereits mit niedrigen Presskräften feste Tabletten herstellen. Im Unterschied zu PICKER [41] und PODCZEK UND WENZEL [42], die von plastischer Verformung bzw. von plastischem Fließen fragmentierter Partikel ausgehen, interpretierte er das Verformungsverhalten als sprödebrüchig. Durch die gute Tablettierbarkeit des Theophyllins wurde eine gute Kompaktierbarkeit in einem Walzenkompaktor postuliert. Das Europäische Arzneibuch [43] führt sowohl Anhydrat als auch Monohydrat. In dieser Arbeit wurde Theophyllin-Monohydrat der Firma BASF (Ludwigshafen, Deutschland) [Lot. No.: 27627933] verwendet.

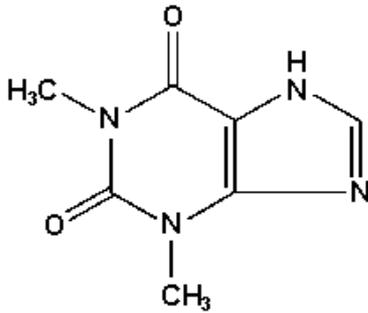


Abb. 2.1: Strukturformel von Theophyllin

2.2. Ethylcellulose

Ethylcellulose (EC) (Abb. 2.2) ist ein geschmackloses, weißes bis gelbliches, frei fließendes Pulver [43,44]. Es ist ein nichtionischer, wasserunlöslicher Celluloseether mit mittleren molekularen Massen zwischen 150.000 und 300.000. Die Herstellung erfolgt über das Einwirken von Ethylchlorid auf Alkalicellulose [27]. Die Viskositätsskala reicht von 3 bis über 5000 mPa*s. Da Ethylcellulose wasserunlöslich ist, werden die Viskositäten üblicherweise an 5 %igen Ethylcellulose-Lösungen in einem Gemisch aus Toluol und Ethanol 80 + 20 bestimmt [44]. Ethylcellulosen sind in einer großen Zahl organischer Lösungsmittel, z.B. einwertigen Alkoholen, Ethern, Ketonen, Propylenglycol und chlorierten Kohlenwasserstoffen löslich, wobei die Löslichkeit mit steigendem Substitutionsgrad zunimmt. Wegen ihrer Unlöslichkeit in Wasser kann Ethylcellulose für Retardüberzüge oder Einbettungen verwendet werden, aus denen die Wirkstoffe durch Diffusion freigesetzt werden [25,27].

EC ist monographiert im Europäischen [43] (Ph. Eur.) und Britischen [45] (BP) Arzneibuch und im National Formulary (NF) [46] der USA.

Ethylcellulose wird als Matrixbildner bei der Herstellung von Retardtabletten eingesetzt [39,47-49]. Es entstehen harte Tabletten, die wenig Abrieb aufweisen [44]. Auch als Bindemittel für die Granulatherstellung wird EC eingesetzt, so dass es nahe liegt, EC als Matrixbildner für die Trockengranulierung zu verwenden. In dieser Arbeit wurden Aqualon® 7 cP (= mPa*s) [Lot. No.: 43568] und 100 cP [Lot. No.: 43195] der Firma Hercules (Rijswijk, Niederlande) verwendet.

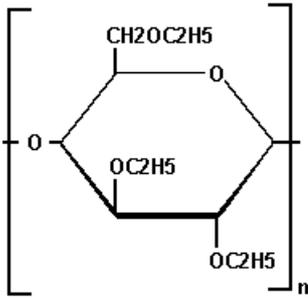


Abb. 2.2: Strukturformel eines Ethylcellulosemonomers

2.3. Glyceroldibehenat / Compritol® 888 ATO

Compritol ist ein 2,3-Dihydroxypropyldocosanoat (Abb. 2.3). Es ist ein feines, weißes Pulver mit einem schwachen Geruch, welches nicht löslich ist in Wasser, Ethanol, Hexan und Mineralöl, aber in erwärmtem Chloroform und Dichlormethan [44]. Der Schmelzpunkt liegt zwischen 65 und 77 °C.

Monographiert ist es im BP [45], Ph.Eur. [43] und USP/NF [46]. Das Europäische Arzneibuch beschreibt Glyceroldibehenat als eine Mischung aus Diglyceriden, hauptsächlich Glyceroldibehenat, mit variablen Anteilen von Mono- und Triglyceriden. Das USP/NF hingegen beschreibt es als eine Mischung aus Glyceriden, die hauptsächlich mit Behensäure verestert sind. Sie spezifizieren, dass der Gehalt von Monoglyceriden zwischen 12 und 18 % liegen soll.

Compritol wird aus Pflanzen gewonnen und durch Veresterung der Bestandteile Glycerol und Behensäure (C₂₂-Fettsäure) hergestellt [44].

Verwendet wird es in Kosmetika, als Viskositätserhöher, in Lebensmitteln und in verschiedenen Arzneiformulierungen, z.B. als Schmiermittel, als lipophiler Hilfsstoff für Filmüberzüge sowie als Hilfsstoff für Retardformulierungen [38,44,50-57]. Verwendet wurde Compritol® 888 ATO von Gattefossé (Saint-Priest, Frankreich) [Lot. No.: 22792].

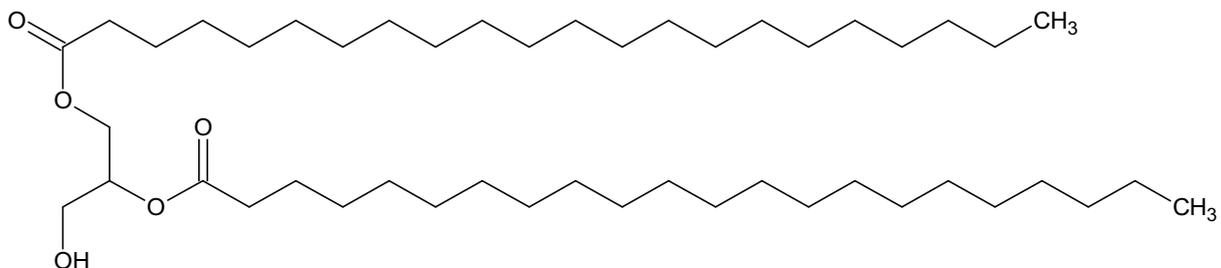


Abb. 2.3: Strukturformel Compritol

2.4. Glycerolpalmitostearat / Precirol® ATO 5

Precirol ist eine Mischung aus Mono-, Di- und Triglyceriden der Palmitin- und Stearinsäure (C₁₆ und C₁₈) (Abb. 2.4). Es ist ein feines, weißes Pulver mit einem schwachen Geruch. Löslich ist es in Chloroform und Dichlormethan, nicht löslich hingegen in Ethanol, Wasser und Mineralöl [44]. Der Schmelzpunkt liegt zwischen 53 und 57°C [58]. Precirol entspricht der Monographie Glyceroldistearat im Europäischen Arzneibuch [43].

Hergestellt wird es durch direkte Veresterung der Stearin- und Palmitinsäure mit Glycerol ohne Katalysatoren. Precirol wird nur aus pflanzlichen Rohstoffen hergestellt [58].

Einsatz in der pharmazeutischen Herstellung findet es als Schmiermittel, Auflösungszeitverzögerer, als Mittel für festere Tabletten sowie als lipophiler Matrixbildner für Retardarzneiformen [36-38,44,59-62].

Bei den Versuchen wurde Precirol® ATO 5 von Gattefossé [Lot. No.: 25550, Saint-Priest, Frankreich] verwendet.



Abb. 2.4: Diester im Precirol® ATO 5

2.5. Polyvinylacetat-Povidon / Kollidon® SR

Kollidon SR ist ein weißes bis gelbliches, frei fließendes Pulver. Kollidon SR wird hergestellt aus 80 % Polyvinylacetat (Abb. 2.5), 19 % Povidon (Abb.2.6), 0,8 % Natriumlaurylsulfat und 0,2 % Siliciumdioxid [63]. Diese physikalische Mischung wird in einem speziellen Sprühtrocknungsverfahren hergestellt, wodurch kugelförmige Partikel entstehen, die innen hohl sind und an der Oberfläche Siliciumdioxid tragen [63,64]. Kollidon SR ist ein Matrixbildner, der unter Druck sehr leicht feste kohärente Matrices bildet [65], die sich auch bei Ionenkonzentrations- und pH-Wert-Änderungen nicht verändern. Vorwiegend wird es aufgrund seiner guten plastischen Verformbarkeit für die Herstellung von Retardtabletten mittels Direkttablettierung genutzt [63,65-69]. Informationen über Kollidon SR-haltige Pellets gibt es erst seit 2002 [64], über Kollidon SR-haltige Granulate wurde bisher in der Literatur noch nicht berichtet. In dieser Arbeit wurde Kollidon SR der Firma BASF (Ludwigshafen, Deutschland) [Lot. No.: 51-9022] benutzt.

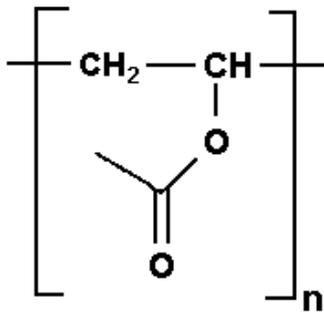


Abb. 2.5: Strukturformel Polyvinylacetat

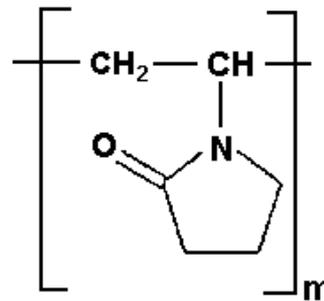


Abb. 2.6: Strukturformel Povidon

2.6. Mikrokristalline Cellulose (MCC)

Mikrokristalline Cellulose (MCC) ist ein weißes, feines oder körniges, geruchloses Pulver. MCC hat die Summenformel $(C_6H_{10}O_5)_n$, die mittlere Molekülmasse beträgt bei einem Polymerisationsgrad von $n = 220$, $M_r = 35460 \pm 3240$. Gewonnen wird MCC aus zerkleinertem Holz, das durch einen sauren Sulfit- oder alkalischen Sulfid-Aufschluss von Lignin und Hemicellulosen weitgehend befreit wird. Ligninreste werden in der nachfolgenden Bleiche mit Chlor-, Chlordioxid- oder Hypochlorit-Lösung entfernt. Die zurückbleibende α -Cellulose wird durch partielle Hydrolyse mit verdünnter HCl (z.B. 2,5 M HCl, 105 °C, 15 min) in mikrokristalline Cellulose überführt. Die Aufschwemmung wird mechanisch zerkleinert und anschließend sprühgetrocknet [70].

MCC ist physiologisch unbedenklich, wasserunlöslich, chemisch praktisch vollkommen inert und besitzt zerfallsbeschleunigende, nicht-klebende und adsorbierende Eigenschaften [70].

Verwendet wird die MCC auf Grund der guten plastischen Verformbarkeit als Trockenbindemittel für die Direkttablettierung oder Kompaktierung, als Tabletten- und Kapselfüllmittel und als Quellmittel. Verwendet wurde MCC 102 G von der Pharmatrans Sanaq AG (Basel, Schweiz) mit der Lot. No.: 240358.

2.7. Sprühgetrocknete Lactose (Flow Lac® 100)

Lactose, auch Milchzucker genannt, ist ein Disaccharid bestehend aus Galactose und Glucose, die β -1,4-glykosidisch verknüpft sind. Dabei handelt es sich um ein weißes bis fast weißes, geruchloses, leicht süß schmeckendes Pulver, das in verschiedenen Partikelgrößen erhältlich ist. Lactose Monohydrat hat die Summenformel $C_{12}H_{22}O_{11} \cdot H_2O$ und eine Molekülmasse von $M_r = 360,3$. Milchzucker wird aus der Molke von Kuhmilch gewonnen. Durch Modifizierung von Trocknungs- oder Kristallisationsschritten können unterschiedliche Qualitäten erhalten werden. Diese unterscheiden sich in ihrem Gehalt an kristallinem und

2. Materialien

amorphem Milchzucker, in α - und β -Lactose sowie in der Hydrat- bzw. Anhydratform. Das Europäische Arzneibuch [43] beschreibt nur α -Lactose Monohydrat, das USP XXII beschreibt noch die β -Form und die wasserfreie Lactose [70]. Lactose kommt zum Einsatz als Füll- oder Bindemittel bei der Tablettierung und als Füllmittel in der Kapselherstellung. Verwendet wurde Flow Lac® 100 der Firma Meggle (Wasserburg, Deutschland) mit der Lot. No.: L061414921D18450499.

3. Methoden

3.1. Mischungen

Die Ansätze der Arzneistoff-Hilfsstoff-Mischungen beziehen sich auf eine Masse von 500 g. Vor dem Mischen der Pulver mit einem Erweka (Heusenstamm, Deutschland) Kubusmischer Typ KB15 (3,5 l) 5 min auf Stufe 6 wurden die Ansätze durch ein Sieb mit der lichten Maschenweite 500 µm gegeben, um größere Agglomeration zu vermeiden.

3.2. Kompaktierungen

Außer den in den Versuchsplänen untersuchten Parametern wurden alle Einstellungen am Mini-Paktor® der Firma Gerteis (Jona, Schweiz) bei der Herstellung konstant gehalten. Als Abdichtungssystem wurde das Kragensystem bei der Ethylcellulose und das Herzsystem bei den anderen Stoffen gewählt.

Der Auflockerer, der dem Dosiersystem vorgeschaltet ist, drehte sich mit einer Geschwindigkeit von 30 U/min, die Kompaktierwalzen hatten eine eingestellte Geschwindigkeit von 3 U/min. Der Granulatorrotor drehte mit 30 U/min und einem Drehwinkel von 360° in beiden Richtungen. Die Förderkonstante wurde auf 0,656 gehalten, und das Verhältnis Stopf-/Dosierschnecke betrug 130. Die Drehmomentregelung für die Dosierschnecke und der Spaltregler waren eingeschaltet.

Mischungen mit Compritol und Precirol als Matrixbildner wurden grundsätzlich mit kordierten Walzen und einem Vakuum von 500 mbar kompaktiert, weil sich die Materialien sonst nicht oder nur schlecht kompaktieren ließen.

3.3. Schüttdichten

Die Schüttdichte wurde mit Hilfe einer Prüfvorrichtung, die nach ISO/R 60 und DIN 53468 geeignet ist, ermittelt [71]. Das Pulver wurde in den Trichter gegeben, der durch einen Drehhebel verschlossen ist. Nach dem Öffnen floss das Haufwerk in den darunter stehenden Behälter mit bestimmtem Volumen, und das überschüssige Pulver wurde mit einem Salbenspatel entfernt. Zur Ermittlung der Dichte wurde das Eigengewicht des Behälters vom Gesamtgewicht subtrahiert, und das somit erhaltene Gewicht des Pulvers durch das Volumenfassungsvermögen des Behälters dividiert (Gl. 3.1). Die Bestimmung wurde für jede Charge dreimal wiederholt.

Schüttdichte=(Masse des gef. Behälters – Masse des leeren Behälters)/100 [g/ml] (Gl. 3.1)

3.4. Stampfdichten

Die Stampfdichte wurde über die Einwaage von 100 g Granulat in einen 250 ml fassenden Messzylinder ermittelt. Dieser wurde im Stampfvolumeter STAV 2003 (Engelsmann, Ludwigshafen) eingespannt, und das Pulverbett mit 1250 Stampfbewegungen verdichtet (Gl. 3.2) [43]. Die Untersuchung wurde dreimal wiederholt.

$$\text{Stampfdichte} = \text{Masse des Haufwerkes} / \text{eingenommenes Volumen} \quad [\text{g/ml}] \quad (\text{Gl. 3.2})$$

3.5. Carr-Index

Der Carr-Index (Gl. 3.3) wird durch den Quotienten aus der Differenz zwischen Stampf- und Schüttdichte und der Stampfdichte, multipliziert mit 100, beschrieben.

$$\text{Carr-Index} = (\text{Stampfdichte} - \text{Schüttdichte}) / \text{Stampfdichte} * 100 \quad (\text{Gl. 3.3})$$

3.6. Siebanalyse und Feinanteil

Die Siebanalyse wurde mit einem Luftstrahlsiebgerät der Firma Hosokawa (Augsburg, Deutschland), Alpine 200 LS-N mit einer Einwaage von jeweils 50 g durchgeführt. Die Klassierung der Granulate wurde mit acht Sieben unterschiedlicher lichter Maschenweiten von 32 μm , 63 μm , 90 μm , 125 μm , 250 μm , 355 μm , 500 μm und 710 μm vorgenommen. Der Feinanteil wurde definiert mit einer Korngröße < 90 μm .

Ausgewertet wurden die Siebanalysen mit Hilfe einer Summenverteilung und eines RRSB-Netzes. Durch Eintragung in ein RRSB-Netz können die Granulate mit der Gleichmäßigkeitzahl n und dem Korngrößenparameter d' charakterisiert werden. Die Korngröße d' ergibt sich aus dem Schnittpunkt der ermittelten RRSB-Geraden mit der Geraden im Netz bei $R = 36,8 \%$ und hat die Bedeutung einer statistisch gemittelten Korngröße. Die Gleichmäßigkeitzahl n dient als Richtungsfaktor der RRSB-Geraden und beschreibt die Breite der Korngrößenverteilung. Bei konstanter Korngröße d' weist ein größerer Wert für n auf eine geringere Streuung der Korngröße im Haufwerk hin und umgekehrt [72]. Die RRSB-Gerade [27] basiert auf folgender Gleichung:

$$1-D = R = \exp(-(d/d')^n) \quad (\text{Gl. 3.4})$$

oder logarithmiert:

$$\log(-\ln R) = n * \log(d/d') \quad (\text{Gl. 3.5})$$

D = massenbezogener Durchgang

R = massenbezogener Siebrückstand

d = Teilchendurchmesser

d' = statistischer Teilchendurchmesser

Der Korngrößenparameter (d') ist eine charakteristische Korngröße, während n die Steilheit der Verteilung widerspiegelt. Als für die Verteilung charakteristische Korngröße wählt man $d = d'$ und erhält für $R = 100 \cdot e^{-1} = 36,8 \%$ bzw. für $D = 63,2 \%$. Die charakteristische Korngröße d' ist also diejenige, bei der die Durchgangssumme $63,2 \%$ bzw. Rückstandssumme $36,8 \%$ beträgt [25].

3.7. Kalibrierung des UV-Vis-Spektrometers mit Theophyllin

Zur Freisetzung und Gehaltsbestimmung war es notwendig, eine Kalibrierung (Absorption gegen die Konzentration) durchzuführen. Es wurden 50 mg Theophyllin genau eingewogen und in einem 500 ml Messkolben mit demineralisiertem, entgastem Wasser gelöst. Diese Stammlösung diente dazu, Lösungen mit den Konzentrationen 1, 2, 3, 5, 8, 10, 15 und 20 $\mu\text{g/ml}$ herzustellen. Dazu wurden 1, 2, 3, 5, 8, 10, 15 und 20 ml Stammlösung auf 100 ml mit Wasser aufgefüllt. Die Lösungen wurden drei mal bei einer Wellenlänge von 273 nm gegen Wasser als Blindwert mit dem UV-Vis-Spektrometer Spectronic 601 (Milton Roy Company, USA) vermessen (Gl. 3.6). Nach dem Austausch der UV-Lampe war eine Rekalibrierung notwendig (Gl. 3.7). Für die Absorption für Theophyllin in Wasser bei 273 nm ergaben sich folgende Gleichungen:

$$E_{\text{Theophyllin-Monohydrat},273\text{nm}} = 0,0512 c + 0,0027 \quad \text{mit } R^2 = 0,9998 \quad (\text{Gl. 3.6})$$

$$E_{\text{Theophyllin-Monohydrat},273\text{nm}} = 0,0518 c - 0,0005 \quad \text{mit } R^2 = 0,9999 \quad (\text{Gl. 3.7})$$

3.8. Freisetzung

Die Freisetzungen erfolgten in Anlehnung an die Methode der Freisetzung für Theophyllinkapseln des USP 24 / NF 19 bzw. USP 26 [46]. Es wurde mit einer Paddle-Apparatur und einer Umdrehung der Paddles von 50 U/min gearbeitet. Das Freisetzungsmedium fasste ein Volumen von 1000 ml und war auf $37 \pm 0,5 \text{ }^\circ\text{C}$ temperiert.

Eingebracht wurden ca. 500 mg genau gewogene Granulatprobe und nach 10, 20, 40, 60, 90, 120 min und dann stündlich bis 480 min jeweils 10 ml Probe entnommen, die auf 100 ml mit Wasser aufgefüllt wurden. Das entnommene Probenvolumen wurde durch temperiertes demineralisiertes Wasser ergänzt. Die Absorption wurde mit dem UV-Vis-Spektrometer Spectronic 601 (Milton Roy Company, USA) bei einer Wellenlänge von 273 nm gemessen. Die Untersuchungen für jedes Granulat bzw. jede Granulatfraktion wurden dreimal an unterschiedlichen Tagen wiederholt, um systematische Fehler zu vermeiden. Aus den

gemessenen Werten wurden Mittelwert und Standardabweichung berechnet und graphisch in Diagrammen als kumulative Summenkurve dargestellt.

3.9. Auswertungen der Freisetzung

Die einfachste Art der Auswertung der Freisetzungssummenkurve ist die Ermittlung der t_{50} und t_{80} Werte, d.h. die Zeit zu ermitteln, nach der 50 bzw. 80 % des Arzneistoffes aus der Formulierung herausgetreten sind. Die Berechnung der Werte erfolgte mit Hilfe des Programms MS-Excel nach folgenden Formeln (Gl. 3.8 & Gl. 3.9)

$$t_{50} = x_1 + (x_2 - x_1) * (50 - y_1) / (y_2 - y_1) \quad (\text{Gl. 3.8})$$

$$t_{80} = x_1 + (x_2 - x_1) * (80 - y_1) / (y_2 - y_1) \quad (\text{Gl. 3.9})$$

x_1 = Zeit in min bei y_1

x_2 = Zeit in min bei y_2

y_1 = Nächst niedrigere gemessene Konzentration in [%] zur 50 bzw. 80% Marke

y_2 = Nächst höhere gemessene Konzentration in [%] zur 50 bzw. 80% Marke

Der Nachteil dieser Auswertungsmethode besteht darin, dass diese einzelnen Werte nicht den Gesamtverlauf der Freisetzung wiedergeben. Um nun aber vergleichende Aussagen über die Freisetzungskurven machen zu können, wurde die von Moore und Flanner [73] beschriebene Methode angewandt. Mit dem sog. „Similarity-Factor“, frei übersetzt dem Gleichheitsfaktor f_2 (Gl. 3.11), und f_1 (Gl. 3.10), dem sog. „Relative Error“, dem relativen Fehler zwischen zwei zu vergleichenden Kurven wurden je zwei Freisetzungskurven miteinander verglichen. Als Vergleich wurde der Mittelwert des Messzeitpunkts der jeweiligen Freisetzungskurve genommen.

$$f_1 = \left\{ \frac{\sum_{t=1}^n |R_t - T_t|}{\sum_{t=1}^n R_t} \right\} \times 100 \quad (\text{Gl. 3.10})$$

R_t = Gemessene Arzneistoffkonzentration zum Zeitpunkt t der einen Charge

T_t = Gemessene Arzneistoffkonzentration zum Zeitpunkt t der zu vergleichenden Charge

Der f_1 Faktor gibt den Prozentwert der Fehler zwischen zwei Kurven wieder, die man vergleicht. Der f_1 Faktor sollte bei einem Vergleich zwischen 0 und 15 liegen.

$$f_2 = 50 \cdot \log \left\{ \left[1 + \frac{1}{n} \sum_{t=1}^n w_t (R_t - T_t)^2 \right]^{-0.5} \times 100 \right\} \quad (\text{Gl. 3.11})$$

R_t = Gemessene Arzneistoffkonzentration zum Zeitpunkt t der einen Charge

T_t = Gemessene Arzneistoffkonzentration zum Zeitpunkt t der zu vergleichenden Charge

w_t = Gewichtungsfaktor = 1

In der Formel steht R_t für den Gehalt der Referenzprobe zur Zeit t, T_t für den Gehalt der Testprobe zur Zeit t, n für die Anzahl an Probennahmen und w_t für den Gewichtungsfaktor, der hier gleich eins gesetzt wurde, was die FDA (U.S. Food and Drug Administration) empfiehlt. Der Gleichheitsfaktor variiert zwischen 0 und 100, wobei $f_2 = 0$ bedeutet, dass sich die Freisetzungen gar nicht ähnlich und $f_2 = 100$, dass sie identisch sind. Auch von der FDA und der EMEA (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products) wurde der Similarity-Faktor als ein Kriterium für die Beurteilung der Ähnlichkeit zwischen zwei in vitro Freisetzungsprofilen übernommen. Sie empfehlen, dass zwei Kurven ähnlich sind, wenn f_2 zwischen 50 und 100 liegt [74].

3.10. Gehaltsbestimmung von Theophyllin aus den Lipidgranulaten

25 mg Granulat wurden mit einer Mikrowaage genau eingewogen, mit 10 ml Wasser versetzt und die erhaltene Suspension für zwei Stunden in ein auf 75 °C temperiertes Ultraschallbad gegeben. Dann wurde die Heizung ausgeschaltet und weiter beschallt, bis das Bad auf ca. 40 °C abgekühlt war, damit das Fett wieder erstarren konnte. Diese Lösung wurde über Nacht stehen gelassen und durch einen Sterilfilter gegeben. 1 ml der filtrierten Lösung wurde auf 100 ml mit Wasser aufgefüllt und die Absorption im UV-Vis-Photospektrometer bei 273 nm gemessen. Die so ermittelten Wiederfindungsraten wurden bei den gemessenen Konzentrationen der Freisetzung berücksichtigt (Gl. 3.12).

$$\frac{AS_s \cdot GEW_i \cdot W}{GEW_s \cdot 100} = AS_i \quad (\text{Gl. 3.12})$$

AS_s = Soll Arzneistoffmenge [mg]

GEW_s = Soll Granulateinwaage [mg]

W = Wiederfindungsrate [%]

AS_i = Ist Arzneistoffmenge [mg]

GEW_i = Ist Granulateinwaage [mg]

4. Ethylcellulose (EC)

4.1. Screening

Um eine erste Tendenz zu bekommen, welche Faktoren einen hauptsächlich Einfluss auf die Freisetzung der so hergestellten Granulate haben, wurde ein Screening mit Hilfe eines Plackett-Burman-Designs (PBD) erstellt. Dieser Versuchsplan, benannt nach den Autoren PLACKETT UND BURMAN [75], besitzt die Auflösung III mit zwölf Versuchen. Die Auflösung gibt Aufschluss über die ungünstigste Vermengung, wobei die kleinste Buchstabenanzahl (=Faktoren) im Generator für die ungünstigste Vermengung steht. Theoretisch sind bis zu elf Faktoren mit diesem Versuchsplan zu bestimmen [76]. Es wird jedoch empfohlen, mindestens zwei der Spalten nicht zu belegen, da bei einer Auflösung von III die Gefahr besteht, dass die Vermengungen der Faktoren mit den Zweifach-Wechselwirkungen (2 FWW) die Effekte der Faktoren verfälschen. Deshalb wurden neun variable Faktoren (Tab. 4.1) untersucht. Die Versuche wurden mit Hilfe des Software-Programms Statistica erstellt und randomisiert. Gewählt wurden folgende Faktoren und Faktorstufen.

Tab. 4.1: Auflistung der Faktoren und deren Faktorstufen des PBD

Faktor	-1	+1
EC-Art	7 cP	100 cP
Kompaktierwalze	glatt	kordiert
Kompaktierkraft [kN/cm]	7	17
Granuliersiebmaschenweite [mm]	0,8	1,5
Granulatorrotor	Stern	Muldentaschen
Vakuum [bar]	1	0,5
Spaltbreite zwischen den Walzen [mm]	1	4
Bindemittelzusatz Kollidon® VA64	ohne	5%
AS/EC	0,25	0,5

Die Eigenschaften der hergestellten Granulate unterscheiden sich deutlich von den Eigenschaften der eingesetzten nativen Ethylcellulose. Bei allen gemessenen Zielgrößen der Granulate (Tab. 4.2) konnten die Eigenschaften verbessert werden, wie z.B. höhere Dichten und geringerer Feinanteil oder sie verschlechterten sich nur geringfügig, wie z.B. der Carr-Index. Gerade der Feinanteil und die geringere Korngröße der Granulate haben, wenn man sich die Gleichungen (Gl. 1.1 & 1.2) für die matrixkontrollierte Freisetzung ansieht, einen negativen Einfluss auf die Verzögerung der Arzneistofffreisetzung. Denn je geringer die

4. Ethylcellulose

Korngröße ist, desto größer wird die Oberfläche und somit auch die Angriffsfläche für das Lösungsmedium Wasser, das in die Granulatkörner hinein diffundiert. Außerdem benötigt das Medium weniger Wegstrecke durch die Matrix, um den Arzneistoff herauszulösen. Beides führt dazu, dass die Verzögerung negativ beeinflusst wird.

Tab. 4.2: Veränderungen der Zielparameter im Vergleich zum Ausgangsstoff

	Schüttdichte [g/ml]	Stampfdichte [g/ml]	Carr-Index	Feinanteil [%]
EC 7cP nativ	0,432 ±0,001	0,524 ±0,015	18 ±2,41	53,2 ±0,06
EC 7cP kleinster Wert nach Kompaktierung	0,483	0,612	18	6,8
EC 7cP höchster Wert nach Kompaktierung	0,561	0,688	25	16,7
EC 100 cP nativ	0,339 ±0,006	0,399 ±0,004	15 ±2,09	15,3 ±2,90
EC 100 cP kleinster Wert nach Kompaktierung	0,451	0,544	19	5,2
EC 100 cP höchster Wert nach Kompaktierung	0,480	0,602	23	14,8

Um zu betrachten, welche veränderten Faktoren einen signifikanten Einfluss auf die Zielgröße haben, bedient man sich eines Paretdiagramms. Die Irrtumswahrscheinlichkeit, mit der der Einfluss der Faktoren geschätzt wird, beträgt 5%. Bei den Paretdiagrammen der Zielgrößen des PBD, in diesem Fall Schütt- und Stampfdichte, Carr-Index, Feinanteil, Gleichmäßigkeitszahl n und Korngrößenparameter d' sowie t_{50} und t_{80} Werte, zeigt sich nur bei den Dichten ein signifikanter Einfluss der Ethylcelluloseart, und bei der Stampfdichte zusätzlich ein Einfluss des Arzneistoffgehaltes. Alle anderen festlegbaren Faktoren, wie die Kompaktierkraft oder die Siebgröße haben nur einen Einfluss, der nicht signifikant ist (Abb. 4.1 & 4.2).

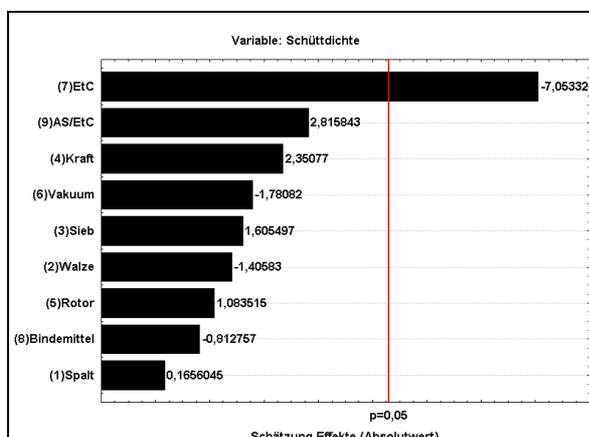


Abb. 4.1: Paretdiagramm Schüttdichte

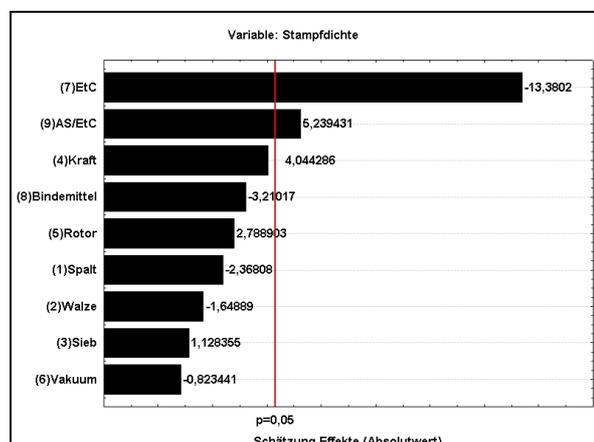


Abb. 4.2: Paretdiagramm Stampfdichte

Besonders interessant ist, dass die Kompaktierkraft keinen wesentlichen Einfluss auf die Dichten der Kompaktate hat, obwohl sie gerade für die Granulatqualität, insbesondere für die Dichte, verantwortlich sein sollte.

Die Freisetzungen der Granulate aus dem PBD wurden zuerst mit der Basketmethode untersucht. Dies hatte den vermeintlichen Vorteil, dass die Granulate in das Medium getaucht wurden, ohne zu sedimentieren oder aufzurahmen. Die so ermittelten Freisetzungsdaten zeigten durchaus retardierende Eigenschaften, jedoch weisen die hohen Standardabweichungen bei den entsprechenden Messzeiten darauf hin, dass diese Methode starken Schwankungen unterliegt (Abb. 4.3).

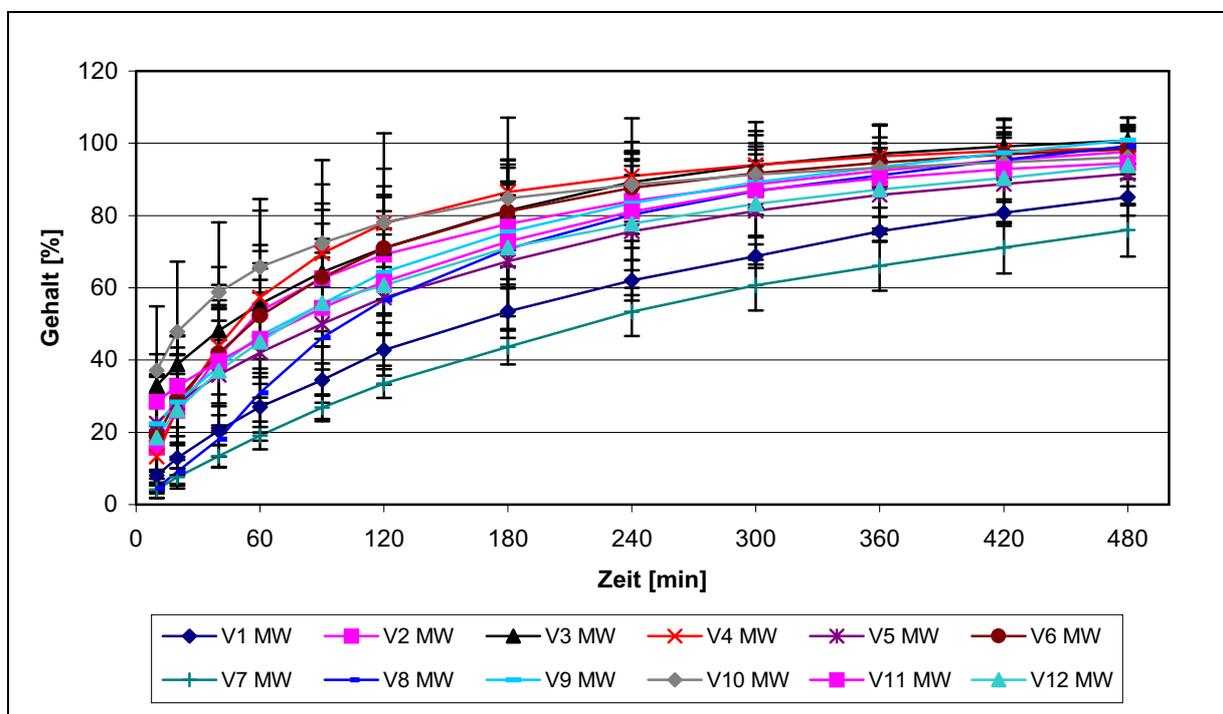


Abb. 4.3: Freisetzungen der Granulate aus dem PBD mit der Basketmethode (V = Versuchsnummer, siehe Anhang)

Offensichtlich wurden Artefakte geschaffen. Die Granulate verstopften während der Freisetzung die Maschen des Siebes. Dadurch kam es zu einem Konzentrationsgradienten zwischen dem Inneren des Körbchens und dem restlichen Freisetzungsmedium. Zusätzlich war die Durchmischung des Mediums bei der Basketmethode mangelhaft. Mit dieser Methode bekommt man folglich Ergebnisse, die für eine Retardarzneiform gute t_{50} und t_{80} Werte zeigen, aus denen aber aufgrund der hohen Standardabweichungen keine fundierte Aussage zur Freisetzung abgeleitet werden kann.

Um eine gesicherte Aussage über die Freisetzung machen zu können, wurden die Granulate mittels einer Paddle-Apparatur untersucht. Dabei ist darauf zu achten, dass sich im

4. Ethylcellulose

Freisetzungsbecherboden kein Häufchen, ein sog. Coning, bildet, welches wieder zu Artefakten führen könnte. Diese Voraussetzung wurde bei einer Drehgeschwindigkeit der Paddles von 50 U/min gewährleistet.

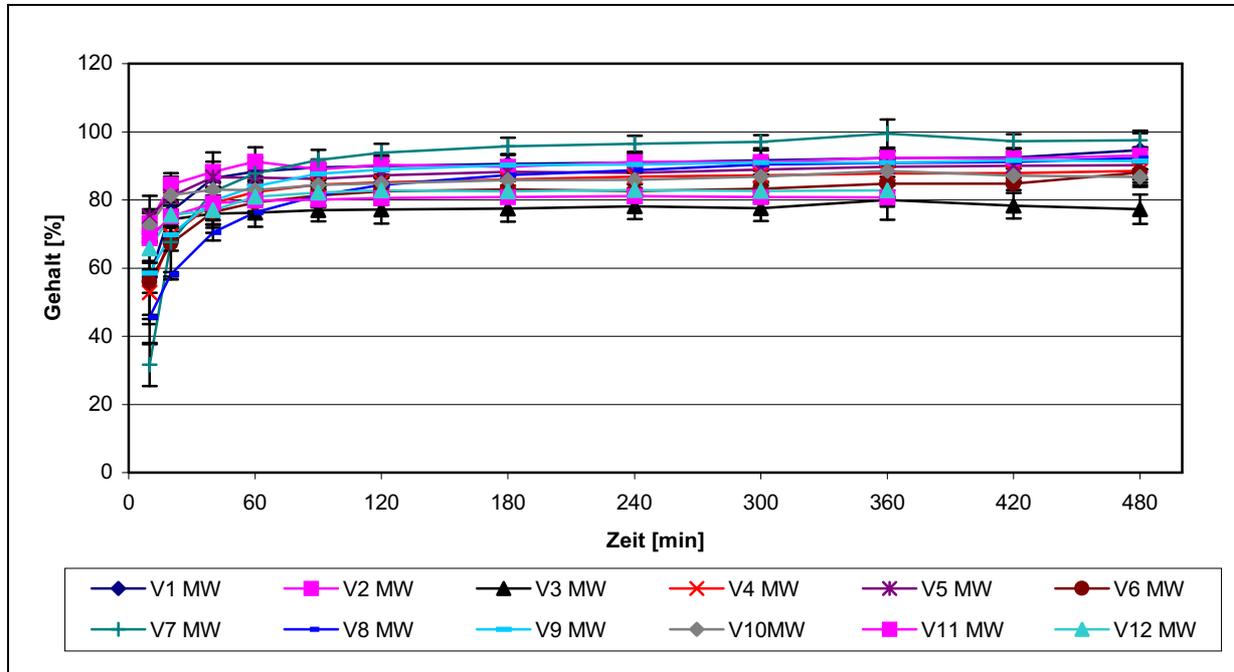


Abb. 4.4: Freisetzungen der Granulate aus dem PBD mit der Paddlemethode (V = Versuchsnummer, siehe Anhang)

Die Graphik (Abb. 4.4) zeigt die Freisetzungen der Granulate aus dem PBD mittels Paddle-Apparatur. Hier erkennt man, dass der Wirkstoff schon nach 90 min vollständig aus den Granulaten freigesetzt wurde. Im Gegensatz zu den Freisetzungen mit der Basketmethode sind hier die Standardabweichungen relativ niedrig, und man kann davon ausgehen, dass die Werte robust sind.

Allgemein zeigt sich, dass keine der mit dem PBD ausgewählten Kombinationen der Herstellungsparameter zu Granulaten mit Retardcharakteristik führt. Man kann keinen signifikanten Einfluss der Kompaktier- und Rezepturparameter auf die Freisetzung des Theophyllins aus den Granulaten erkennen. Betrachtet man die Formel für Matrix-Retardarzneiformen (Gl. 1.1 & 1.2), ist zu erkennen, dass hier höchstwahrscheinlich die Maschenweite des Granuliersiebes zu klein gewählt wurde. Da die Korngrößen der Granulate klein sind, muss das Freisetzungsmedium nur kurze Wege innerhalb der Granulate zurücklegen. Zusätzlich bedingen kleine Korngrößen eine größere Oberfläche, die eine größere Angriffsfläche für das Lösungsmedium darstellt. Außerdem kann der Anteil an Theophyllin in der Formulierung zu hoch sein, so dass keine ausreichende Einbettung des Wirkstoffes in die Matrix gewährleistet wird. Um diese Vermutung zu prüfen, wurden in

weiteren Versuchen ein größeres Granuliersieb gewählt und der Arzneistoffgehalt reduziert (Tab. 4.3).

4.2. Der kombinierte Zwei- und Dreistufenplan

Für die weiteren Versuche wurde auf die Ethylcellulose mit der niedrigen Viskosität zurückgegriffen, weil aus anderen Arbeiten bekannt ist, dass mit ihr am ehesten eine Retardierung zu erwarten ist [33,39,47,49,77,78].

Tab. 4.3: Einstellungen der Faktoren des kombinierten Zwei- und Dreistufenplans

EC-Art	Arzneistoff- gehalt [%]	Kraft [kN/cm]	Maschenweite [mm]	Rotor	Walzen	Spalt [mm]
7cP	5	7	2	Muldentaschen	glatt	2,5
7cP	10	7	2	Muldentaschen	glatt	2,5
7cP	15	7	2	Muldentaschen	glatt	2,5
7cP	5	17	2	Muldentaschen	glatt	2,5
7cP	10	17	2	Muldentaschen	glatt	2,5
7cP	15	17	2	Muldentaschen	glatt	2,5

Der Arzneistoffgehalt wurde mit 5, 10 und 15 % variiert, die Kompaktierkraft mit 7 und 17 kN/cm. Um größere Granulate zu erhalten, wurde das größte Granuliersieb mit einer lichten Maschenweite von 2 mm verwendet.

Die nach dem kombinierten Zwei- und Dreistufenplan hergestellten Granulate zeigen deutlich andere Eigenschaften als die native Ethylcellulose (Tab.4.2). Interessant ist bei diesem Versuchsplan die Untersuchung der Einflüsse der einzelnen Faktoren auf die Zielgrößen. Dazu wurde wieder neben den Graphen der angepassten Fläche ein Paretdiagramm erstellt, um die Einflüsse der Faktoren bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % sichtbar zu machen.

4. Ethylcellulose

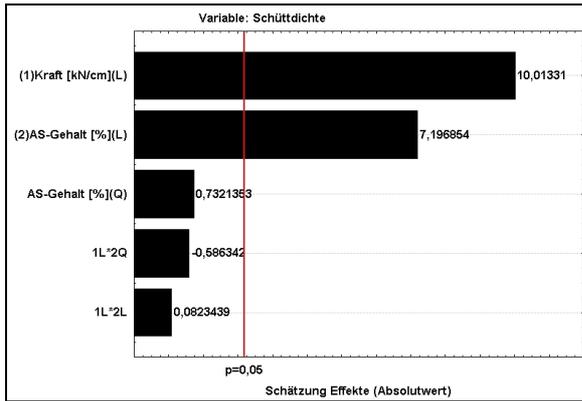


Abb. 4.5: Pareto diagramm Schüttdichte ($R^2_{\text{korr}}=0,902$)

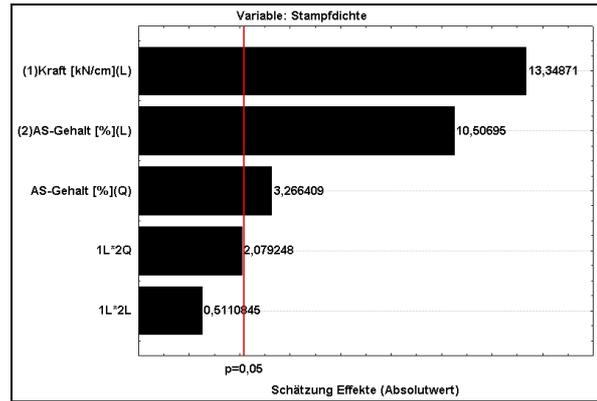


Abb. 4.6: Pareto diagramm Stampfdichte ($R^2_{\text{korr}}=0,946$)

Bei den Pareto diagrammen der beiden Haufwerksdichten (Abb. 4.5 & 4.6) erkennt man, dass die Kraft und der Theophyllingehalt einen signifikanten Einfluss haben. Der Arzneistoffgehalt hat bei der Stampfdichte außerdem quadratische Interaktionseffekte (Q), lineare Interaktionseffekte sind mit einem L gekennzeichnet. Bei den Berechnungen der quadratischen Interaktionseffekte werden die originalen Faktoreinstellungen umkodiert, so dass die Schätzungen der quadratischen Effekte in der Größe mit den Schätzungen der linearen Haupteffekte vergleichbar sind. In diesem Fall erfolgt die Interpretation der quadratischen Haupteffekte in analoger Weise zu denen der linearen Haupteffekte.

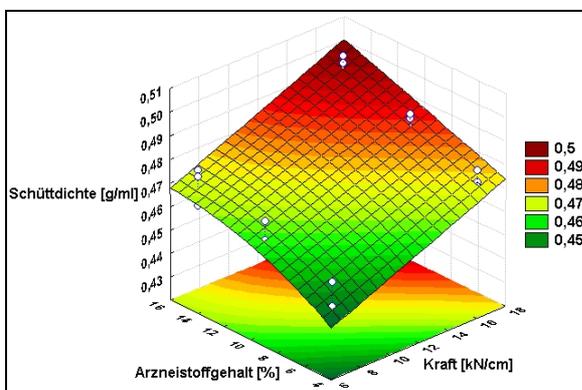


Abb. 4.7: Diagramm der angepassten Fläche für die Schüttdichte

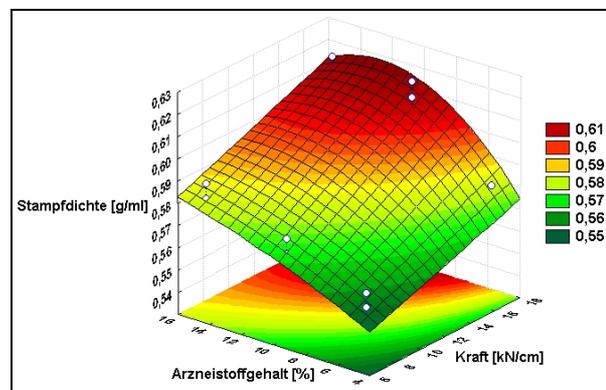


Abb. 4.8: Diagramm der angepassten Fläche für die Stampfdichte

Die Schüttdichte (Abb. 4.7) der Granulate steigt wie erwartet mit der Verdichtung des Materials durch die Kompaktierkraft, aber auch der Arzneistoffgehalt hat hier einen Einfluss auf die Zielgröße. Dieses kann dadurch erklärt werden, dass Theophyllin eine höhere Dichte besitzt als Ethylcellulose. Bei der Stampfdichte (Abb. 4.8), die höher ist als die Schüttdichte, zeigt die angepasste Fläche einen Abfall der Dichte mit zunehmendem Theophyllingehalt von 10 auf 15 %, und hoher Kompaktierkraft. Betrachtet man die Absolutwerte (Tab. 4.4), erkennt man, dass die Dichte nicht abnimmt, sondern auf einem Niveau bleibt. Das kann damit erklärt

4. Ethylcellulose

werden, dass sich bei der Änderung der Konzentration von 10 auf 15 % Theophyllingehalt das Verdichtungsverhalten der Mischungen bei dieser Kompaktierkraft nicht wesentlich ändert.

Tab. 4.4: Vergleich der Stampfdichten bei unterschiedlichem Arzneistoffgehalt

	Stampfdichte [g/ml]	Standardabweichung
17kN/cm 10%	0,610	0,007
17kN/cm 15%	0,612	0,004

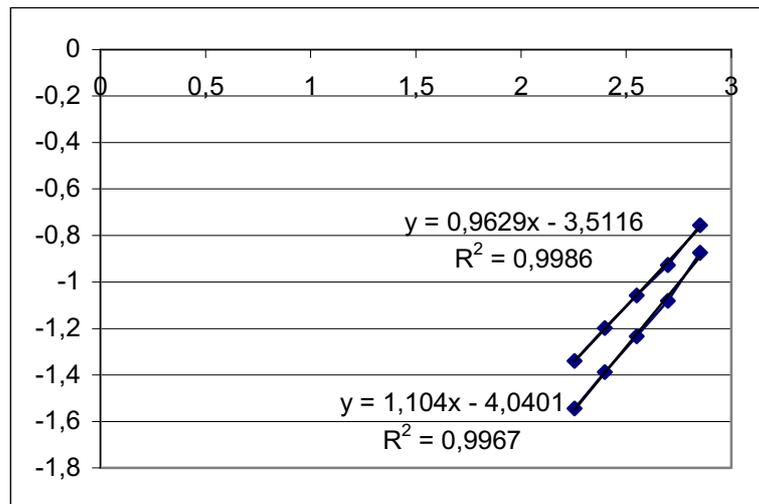


Abb. 4.9: Achsenskalierung Abszisse: log der Siebmaschenweite; Ordinate: log log der Rückstandssumme.

RRSB-Verteilung für das Granulat Ethylcellulose 7 cP, 15 % Arzneistoff, 17 kN/cm Kompaktierkraft für die Fraktion 180 - 710 μm ($n = 1,10$; $d' = 2121$; $R^2 = 0,9967$) und für Ethylcellulose 7 cP, 5% Arzneistoff, 7 kN/cm Kompaktierkraft für die Fraktion 180-710 μm ($n = 0,96$; $d' = 1841$; $R^2 = 0,9986$)

Die Abbildung 4.9 zeigt eine Darstellung der Geraden der RRSB-Verteilung mit dem höchsten und dem niedrigsten Bestimmtheitsmaß aus der Analyse der Granulate der Fraktion 180 - 710 μm . Dass die RRSB-Geraden nur bis zu einer Korngröße von 710 μm betrachtet werden, obwohl die Granulate bei Maschenweiten bis 2,00 mm hergestellt wurden, ist damit zu begründen, dass der Luftstrahlsiebsatz nur bis 710 μm als größtes Analysensieb ausgestattet war. Ein Wechsel der Siebanalyse auf die Rüttelsiebanalyse wurde deswegen nicht vollzogen, weil die Vergleichbarkeit zwischen den beiden Analysenarten nicht gegeben ist. Zwar ist das Extrapolieren der d' Werte der RRSB-Verteilung auf über 1000 μm nicht üblich, aber weil es mit allen Granulaten durchgeführt wurde, ist die Vergleichbarkeit dieser Daten gegeben. Die Paretdiagramme (Abb. 4.10 & 4.11) zeigen, dass beide Einzelfaktoren, also die spezifische Kompaktierkraft und der Theophyllingehalt und deren Wechselwirkungen

4. Ethylcellulose

einen signifikanten Einfluss auf die Gleichmäßigkeitszahl n und auf den Korngrößenparameter d' haben.

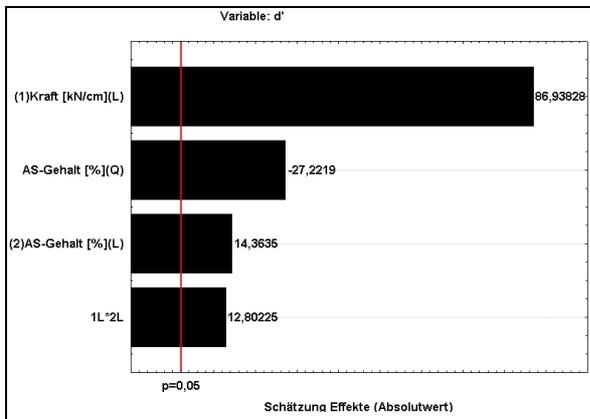


Abb. 4.10: Paretodigramm für d'
($R^2_{\text{korr}}=0,998$)

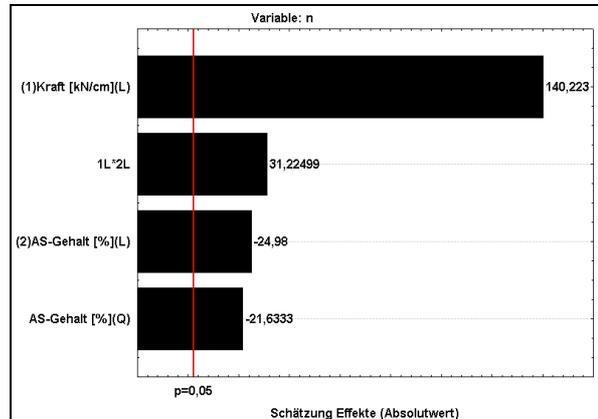


Abb. 4.11: Paretodigramm für n
($R^2_{\text{korr}}=0,999$)

Dass der Feinanteil (Abb. 4.12) durch die Kompaktierung deutlich unter 10 % gesenkt werden konnte, ist als sehr positiv zu beurteilen, da gerade der hohe Feinanteil immer wieder ein negativer Effekt bei der Walzenkompaktierung / Trockengranulierung ist [17,79,80]. Der geringe Feinanteil spricht dafür, dass die beiden eingesetzten Stoffe ein annähernd gleiches Verformungsverhalten bei der Komprimierung aufweisen.

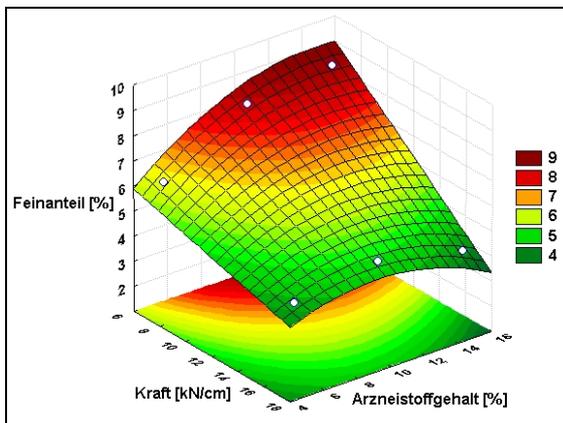


Abb. 4.12: Diagramm der angepassten Fläche für den Feinanteil

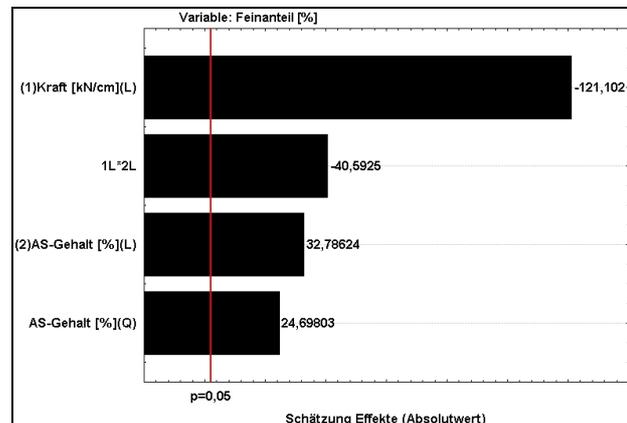


Abb. 4.13: Paretodigramm für den Feinanteil ($R^2_{\text{korr}}=0,999$)

Das Paretodigramm (Abb. 4.13) zeigt, dass beide Faktoren und ihre Wechselwirkungen einen Einfluss auf den Feinanteil haben, den deutlichsten Effekt kann man jedoch bei der Kompaktierkraft erkennen. Bei allen aufgezeigten Zielgrößen der Granulatanalyse zeigt immer wieder die Kompaktierkraft einen signifikanten Einfluss. Daraus lässt sich ableiten, dass die Kompaktierkraft eine große Bedeutung für die Veränderung von

Granulateigenschaften besitzt. Auch wenn sich die Kompaktierkraft als Haupteinflussfaktor für die Freisetzung herausstellen sollte, darf der geringere Einfluss des Arzneistoffgehaltes nicht vernachlässigt werden, da er bei allen dargestellten Zielgrößen signifikant ist.

Die Freisetzung der Granulate (Abb. 4.14) zeigen in diesem Versuchsplan die deutlichste Verzögerung bei 17 kN/cm Kompaktierkraft und 5 % Theophyllinanteil. 50 % des Arzneistoffs sind nach ca. 70 min freigesetzt, und der t_{80} Wert wird nach 5 Stunden erreicht. Bei der 15 %-Formulierung und gleicher Kompaktierkraft wird der t_{80} Wert schon nach 3 Stunden erreicht. Die Freisetzung der Granulate, die bei 7 kN/cm hergestellt wurden, verlaufen schneller, t_{50} Werte sind schon nach einer Stunde, und t_{80} Werte nach 90 min überschritten. Bei beiden Kräften nimmt die Freisetzungsrates in der Reihenfolge 15, 10 und 5 % Theophyllinkonzentration kontinuierlich ab. Die Granulate einer Kompaktierkraft sind untereinander durch den Similarity-Faktor als ähnlich zu bezeichnen (siehe Anhang).

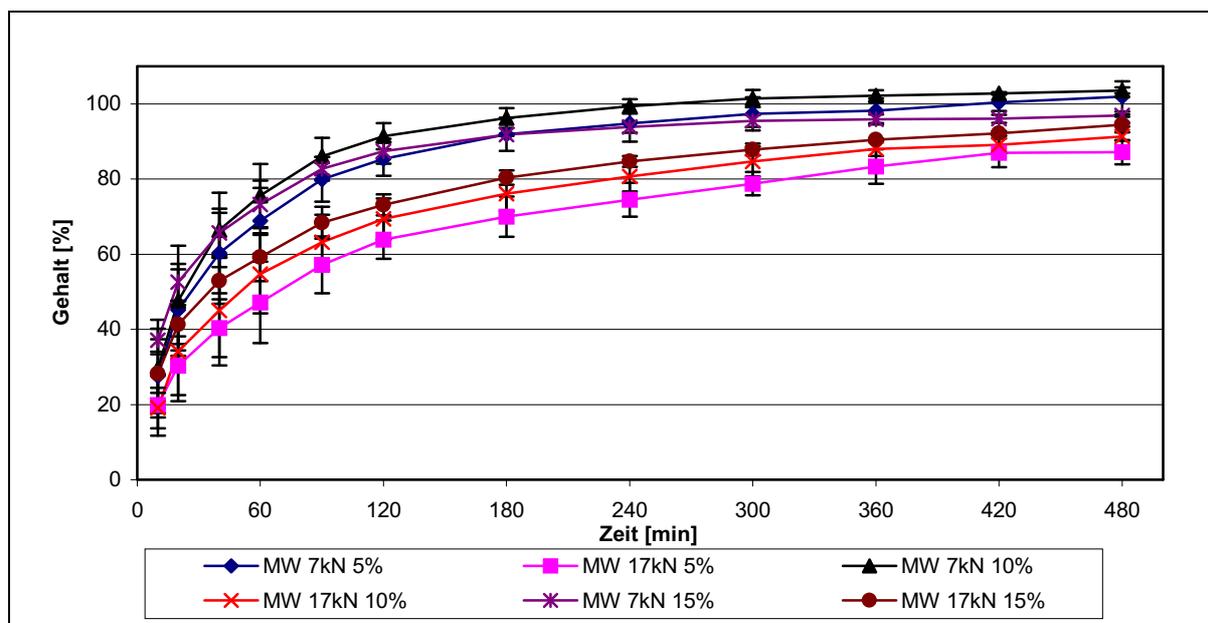


Abb. 4.14: Freisetzung aus den Granulaten des kombinierten Versuchsplans

Die Graphik (Abb. 4.15) mit den t_{50} Werten zeigt deutlich einen Anstieg der Werte mit der Zunahme der Kompaktierkraft und der Abnahme des Theophyllingehaltes in der Formulierung. Bestätigt wird dies durch das Paretdiagramm (Abb. 4.16), in dem die Kompaktierkraft den deutlichsten Einfluss auf die t_{50} Werte, und der Arzneistoffgehalt einen etwas geringeren signifikanten Einfluss auf die Zielgröße hat. Dasselbe Bild zeigt sich für die t_{80} Werte, denn auch hier sind der Theophyllingehalt und die Kraft signifikante Faktoren für die Freisetzung (Abb. 4.17 & 4.18). Hinzu kommt aber, dass die lineare Wechselwirkung der Faktoren ebenfalls einen signifikanten Einfluss aufzeigt.

4. Ethylcellulose

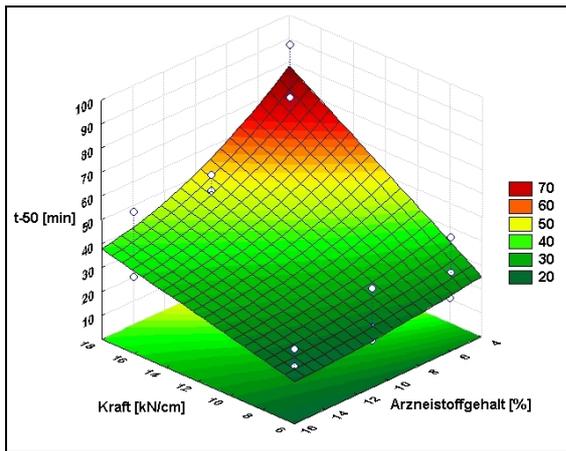


Abb. 4.15: Diagramm der angepassten Fläche für die t_{50} Werte

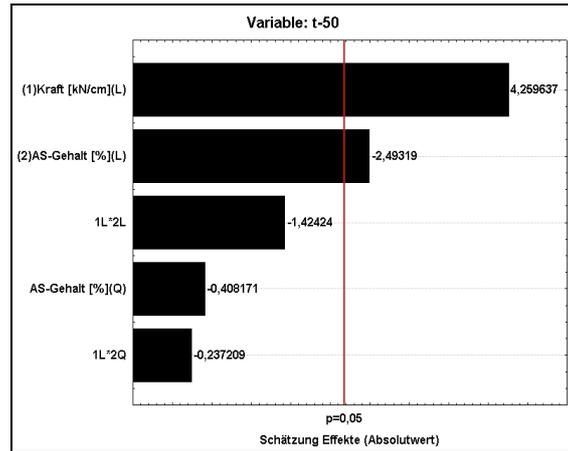


Abb. 4.16: Pareto diagramm für die t_{50} Werte ($R^2_{\text{korr}}=0,560$)

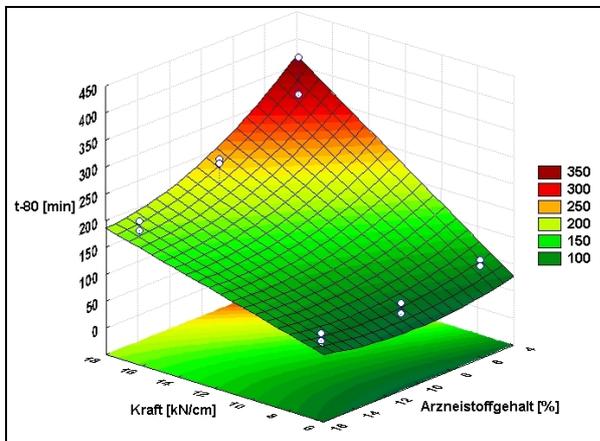


Abb. 4.17: Diagramm der angepassten Fläche für die t_{80} Werte

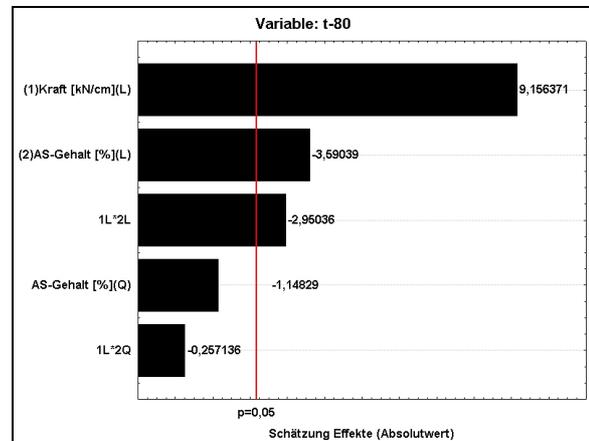


Abb. 4.18: Pareto diagramm für die t_{80} Werte ($R^2_{\text{korr}}=0,857$)

4.3. Einfluss der Korngröße

Weil man davon ausgehen kann, dass sich im Feinanteil Theophyllin befindet, welches sich sofort im Freisetzungsmedium löst, dürfte es einen Effekt haben, wenn man nur bestimmte Kornklassen der Freisetzungsanalyse unterzieht. Getrennt in Kornklassen könnten mit den Granulaten bessere Verzögerungsergebnisse erzielt und diese durch Mischungen bestimmter Kornklassenfraktionen gezielt gesteuert werden. Zur Untersuchung dieser These wurde die Granulatfraktion $>1400 \mu\text{m}$ ausgewählt (Abb. 4.19). Falls sich die Vermutung bestätigt, dass die Granulat Korngröße einen Einfluss auf die Freisetzung hat, könnte gleichzeitig die aufgestellte These aus dem PBD [Kap 4.1.] gefestigt werden, dass die Granulat Körner zu klein sind, um eine Verzögerung hervorzurufen.

Gegenüber den Gesamtgranulaten erkennt man eine deutliche Verzögerung der Freisetzung. Die Freisetzungsrates ist bei den Kompaktaten, die bei 7 kN/cm hergestellt wurden, am höchsten. Hier gibt es deutlichere Unterschiede zwischen den angewandten Kräften als bei

4. Ethylcellulose

den Gesamtgranulaten. Der zweite Faktor in den Freisetzungprofilen ist der Arzneistoffgehalt.

Der t_{50} Wert wird bei den 17 kN/cm 5 % Granulaten erst nach über 100 min und der t_{80} Wert nach 8 Stunden noch nicht ganz erreicht. Hier erkennt man eine deutliche Verzögerung der Wirkstofffreisetzung.

Bei der Granulat-Fraktion sind, wie schon beim Gesamtgranulat, die Freisetzungen der Granulate bei einer Kompaktierkraft als gleichartig zu bezeichnen. Freisetzungen von den Granulaten zwischen den beiden Kompaktierkräften sind nicht mehr als gleich anzusehen. Was auch schon die schon die Abb. 4.19 vermuten lässt.

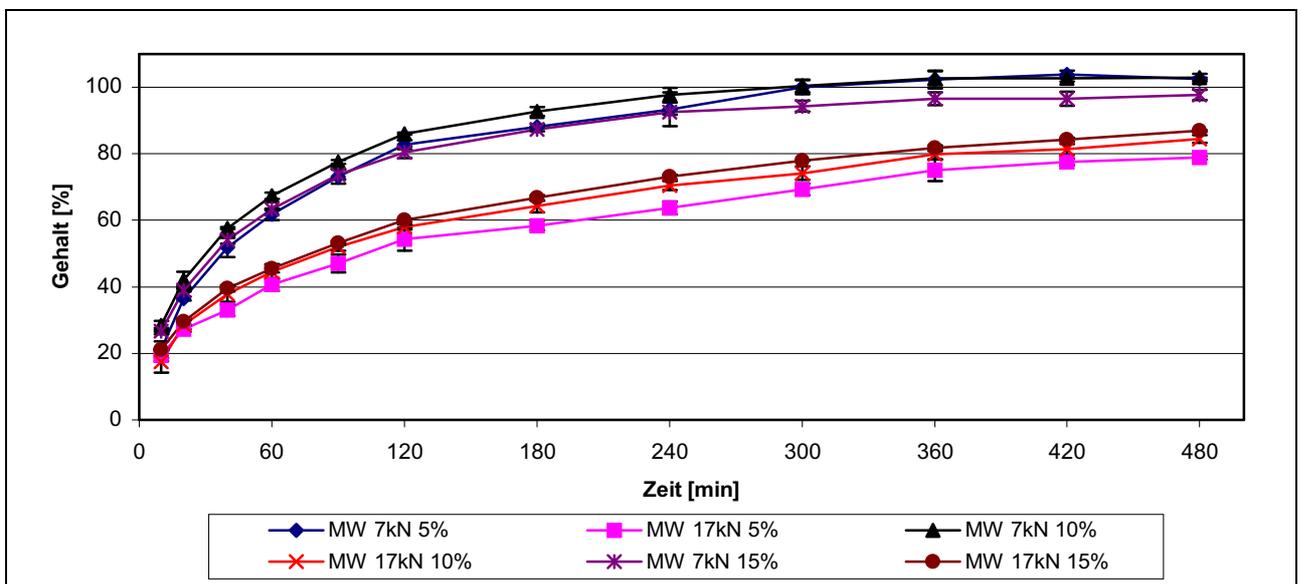


Abb. 4.19: Freisetzungen der Granulatfraktion >1400 µm

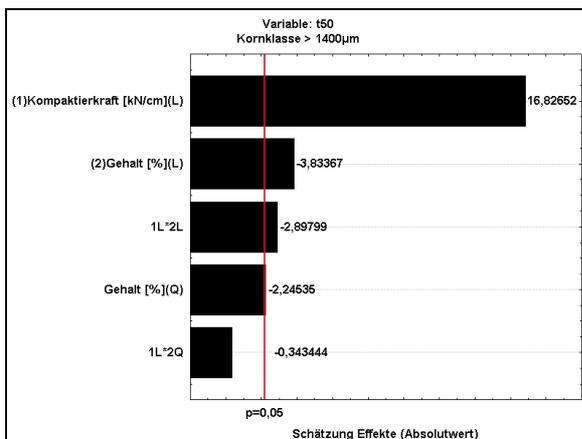


Abb. 4.20: Pareto diagramm für die t_{50} Werte der Fraktionen >1400 µm ($R^2_{\text{korr}}=0,947$)

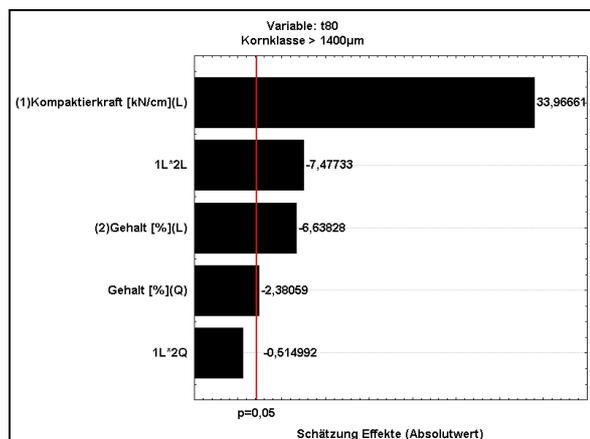


Abb. 4.21: Pareto diagramm für die t_{80} Werte der Fraktionen >1400 µm ($R^2_{\text{korr}}=0,987$)

Bei der Freisetzung der 7 kN/cm Granulate sieht man, dass der t_{50} Wert bei ca. 40 min erreicht wird, die Kenngröße t_{80} nach spätestens zwei Stunden. Betrachtet man zu beiden t -Werten die Paretodiagramme (Abb. 4.20 & 4.21), wird das erwartete Ergebnis sichtbar, dass die Kompaktierkraft einen signifikanten Einfluss hat, aber auch die lineare Interaktion des Arzneistoffgehaltes und die Wechselwirkung dieser zwei Faktoren einen signifikanten Einfluss zeigen. Nur gering, aber dennoch signifikant, ist die quadratische Interaktion des Theophyllingehaltes.

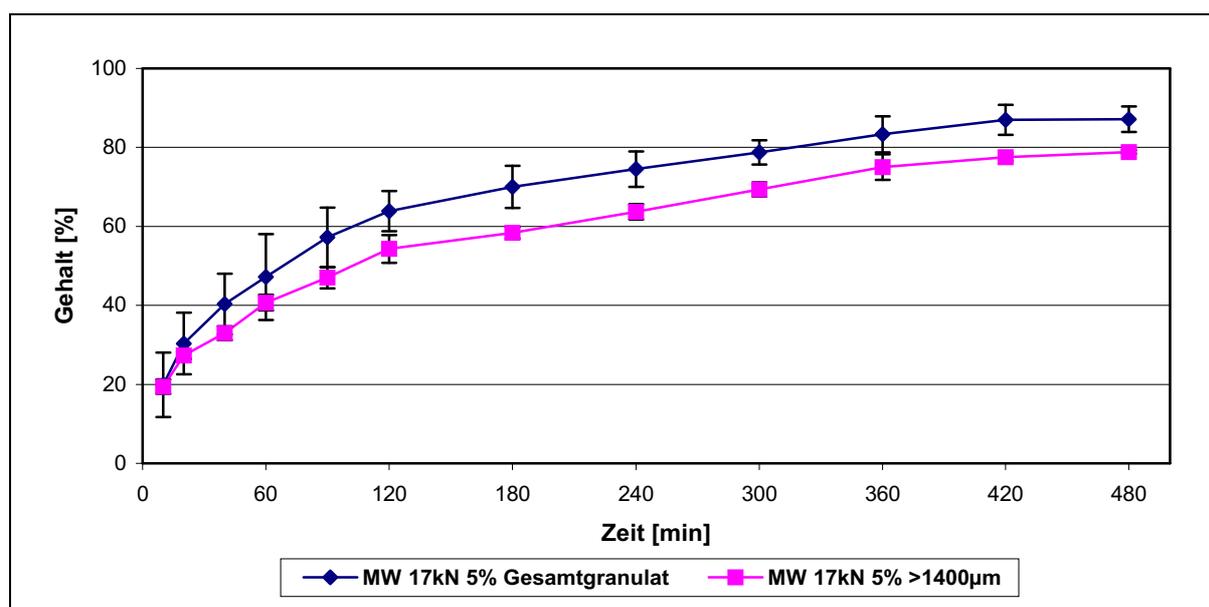


Abb. 4.22: Vergleich der Freisetzungen des Gesamtgranulats und der Granulatfraktion $>1400 \mu\text{m}$

Damit kann festgehalten werden, dass die Freisetzungsgeschwindigkeit abhängig von der entsprechenden Granulat Korngröße ist. Zur Übersicht ist in Abb. 4.22 die Freisetzungskurve der Granulatfraktion $>1400 \mu\text{m}$ im Vergleich zu der des Gesamtgranulats aufgezeigt.

4.4. Vergleich der beiden Ethylcellulose-Arten

Nachdem klar geworden ist, dass sich die Freisetzung der Granulate durch die Kompaktierkraft und den Arzneistoffgehalt modifizieren lässt, und die Korngröße ein nicht zu vernachlässigender Faktor ist, um überhaupt eine Verzögerung in der Freisetzung des Arzneistoffes aus den Granulaten zu erzeugen, ist es interessant zu wissen, welchen Einfluss die Ethylcellulose-Art auf die Freisetzung hat. Die schon zuvor erwähnten Studien [33,39,47,49,77,78] legen die Vermutung nahe, dass die Freisetzungverzögerung mit steigender Viskosität deutlich verringert wird. Dadurch, dass die Kompaktierkraft und der Arzneistoffgehalt einen signifikanten Einfluss auf die Freisetzung haben, wurde für den

4. Ethylcellulose

Vergleich mit der Ethylcellulose 100 cP die Einstellung 17 kN/cm und 5 % Theophyllingehalt gewählt. Alle anderen Einstellungen am Kompaktor wurden konstant gehalten (Tab 4.1).

Der Vergleich des Freisetzungsverhaltens zwischen den zwei Ethylcellulose-Arten (Abb. 4.21) zeigt deutlich, dass die Ethylcellulose 100 cP hier keine Verzögerung aufbaut. Der t_{50} Wert ist nach ca. 15 min erreicht und t_{80} nach einer Stunde. Die EC 7 cP hat deutlich bessere Verzögerungswerte bei gleichen Einstellungen, denn selbst Granulate, die bei nur 7 kN/cm hergestellt wurden, verzögern offensichtlich die Freisetzung von Theophyllin besser. Das ist durch vorangegangene Untersuchungen zu erklären. Bei verschiedenen REM-Aufnahmen von EC-Arten nach der Verpressung bzw. Tablettierung zeigt sich, dass die EC 7 cP feiner ist als EC-Arten mit höheren Viskositäten [39,78]. Die Tabletten aus den höher viskosen EC-Arten zeigen eine deutlich unebenere Oberfläche und größere Freiräume als die Tabletten der EC 7 cP. Diese Freiräume sind Poren, in die das Freisetzungsmittel leicht eindringen und den Arzneistoff herauslösen kann.

Durch den Similarity-Faktor sind die Granulate der EC 100 cP und EC 7 cP, die bei 17 kN/cm hergestellt wurden, als nicht ähnlich zu betrachten. Allerdings ist mit der EC 7cP 7 kN/cm gerade noch eine Ähnlichkeit zu verzeichnen.

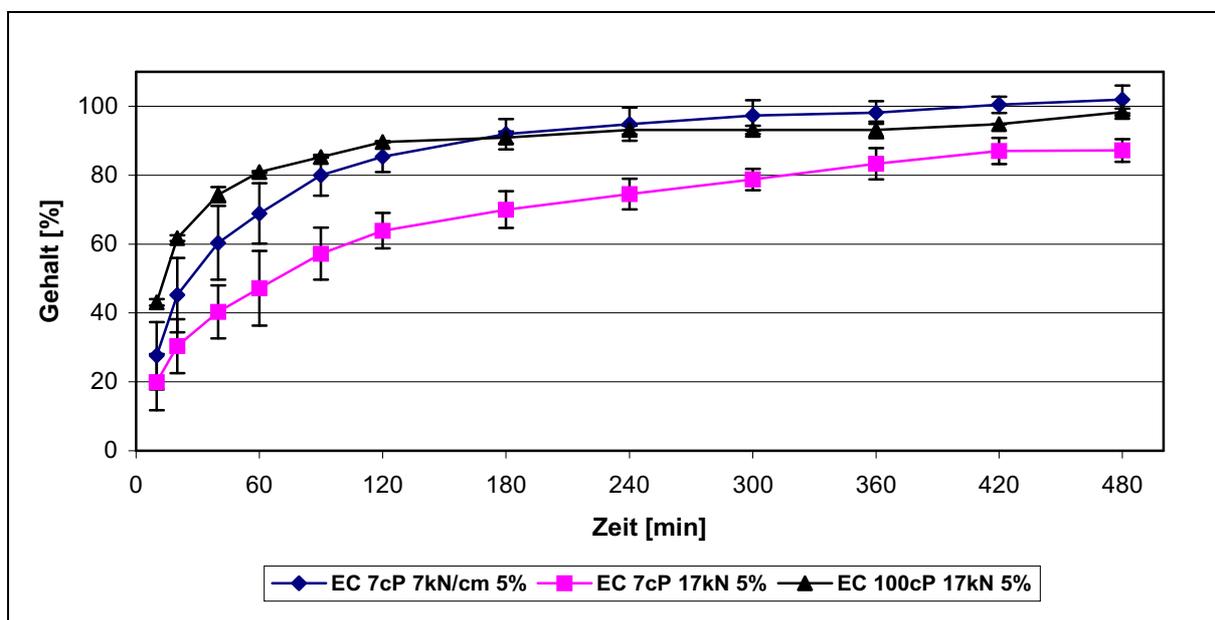


Abb. 4.21: Vergleich der Freisetzen zwischen den Ethylcellulose-Arten

Die Ethylcellulose 100 cP ist für die Herstellung von Matrix-Trockengranulaten nicht geeignet, denn man benötigt Abmessungen einer Tablette, um einen Retardeffekt mit dieser Ethylcellulose-Art erzielen zu können.

4.5. Zusammenfassung

Bei beiden Versuchsplänen konnte gezeigt werden, dass die Eigenschaften durch die Kompaktierung gegenüber den Ausgangsmaterialien verbessert wurden.

Beim PBD-Versuchsplan hatten besonders die EC-Art und der Arzneistoffgehalt Einfluss auf die Granulateigenschaften. Die Einstellungen am Kompaktor waren hier so gewählt, dass der in den nachfolgenden Versuchen hervorstechende Einflussfaktor, die Kompaktierkraft, keinen signifikanten Effekt hatte. Bei diesem PBD-Design wurden Granuliersiebgrößen von 0,8 und 1,25 mm gewählt, die aber eindeutig zu gering waren. Es konnte keine deutliche Verzögerung der Arzneistofffreisetzung beobachtet werden.

Der zusammengesetzte Versuchsplan zeigte bei den untersuchten Granulateigenschaften, dass die spezifische Kompaktierkraft und der Arzneistoffgehalt einen signifikanten Einfluss auf die Zielgrößen haben, häufig aber auch die Wechselwirkungen der beiden Faktoren. Die Dichten der Granulate wurden mit zunehmender Kompaktierkraft höher.

Die Freisetzungverzögerung des Theophyllins aus dem Granulat wurde von beiden Faktoren beeinflusst. Alle Variationen erreichten den t_{80} Wert. Die längste Verzögerung wurde bei den gewählten Parametern 17 kN/cm Kompaktierkraft und 5 % Theophyllin erzielt, die kürzeste bei 7 kN/cm 15 %, alle anderen Kurven lagen dazwischen in der Reihenfolge der abnehmenden Kompaktierkraft und des zunehmenden Gehaltes an Theophyllin in den Granulaten.

Die Freisetzung der Granulatfraktion $>1400 \mu\text{m}$ zeigte eine weitere Verzögerung. Der t_{80} Wert wurde erst kurz nach acht Stunden erreicht. Die Reihenfolge der Freisetzungsgeschwindigkeiten der Granulatfraktion hatte sich im Vergleich zum Gesamtgranulat nicht verändert. Signifikant waren die beiden Faktoren Kompaktierkraft und Arzneistoffgehalt.

Der Vergleich der EC-Arten in Bezug auf die Freisetzung zeigt, dass die Ethylcellulose 100 cP nicht dazu geeignet ist, Granulate herzustellen, die die Freisetzung des Arzneistoffes verzögern. Dass die Freisetzungsraten höher liegen würde, war durch die Literatur eindeutig belegt. Um aber hier von einer Verzögerung der Freisetzung sprechen zu können, muss die Matrix die geometrischen Abmessungen einer Tablette besitzen.

Mit der EC 7 cP ist es möglich, mit ausreichend hoher Kompaktierkraft, einem Granuliersieb großer Maschenweite und geringem Arzneistoffgehalt Granulate mit dem Kompaktor zu produzieren, welche den Arzneistoff verzögert freisetzen. Dieses kann durch die Verwendung grober Kornklassenfraktionen noch forciert werden.

5. Compritol® 888 ATO

5.1. Vorversuch

Compritol wurde in zahlreichen Studien [38,51,56,57,81] als Hilfsstoff für Retardformulierungen genutzt. Die Hoffnung, eine Verzögerung der Arzneistofffreisetzung zu finden, war groß, außerdem hatte noch niemand zuvor eine fettige oder fettartige Substanz kompaktiert. Um dieses schwer einziehbare Pulver kompaktieren zu können, wurden zum einen die kordierten Walzen benutzt, und zum anderen ein Vakuum zur Entlüftung angelegt, um ein besseres Einzugsverhalten der Substanz zu gewährleisten [11]. Trotz dieser Maßnahmen ist es nicht möglich, die Substanz mit höheren Kompaktierkräften als 3 kN/cm zu kompaktieren. Bei höheren Kräften bildet sich zwischen den Walzen ein Pfropf aus dem zu kompaktierenden Material, so dass aus dem Spalt nur ein sehr schmales, dünnes Band und keine Schülpe mehr gefördert wird. Der Spalt konnte sich erst gar nicht aufbauen bzw. sank nach kürzester Zeit ab. Nur bei 3 kN/cm oder den darunter liegenden Kompaktierkräften war es möglich, einen kontinuierlichen Produktionsprozess aufrecht zu erhalten und Schülpfen mit einer vorgegebenen Dicke zu produzieren.

5.2. 2²-Versuchsplan

Aus den Erkenntnissen der Vorversuche, dass sich Compritol nur bei geringen Kräften kompaktieren lässt und aus den Ergebnissen der vorangegangenen Studie zur Ethylcellulose, dass die Kompaktierkraft einen wesentlichen Einfluss auf die Freisetzung des Arzneistoffes hat, wurde für die weiteren Versuche die höchst mögliche Kompaktierkraft von 3 kN/cm ausgewählt. Da die Bandbreite der einflussreichsten Parameter bei der Kompaktierung dieses Materials recht schmal ist, wurde ein 2²-Versuchsplan als ausreichend angesehen, um die möglichen Effekte zu beobachten. Als einstellbare unabhängige Parameter wurden die Maschenweite des Granuliersiebs und der Arzneistoffgehalt gewählt (Tab. 5.1).

Tab. 5.1: 2²-Versuchsplan, unabhängige Variablen

	-1	+1
Arzneistoffgehalt [%]	10	20
Granuliersieb [mm]	1,25	2,00

Die Ergebnisse dieses Versuchsplans zeigen eine deutliche Verbesserung der Eigenschaften der Granulate gegenüber denen des nativen Compritols (Tab. 5.2). Während die Schütt- und

Stampfdichten erhöht werden konnten, wurden der Carr-Index und der Feinanteil (<12%) gesenkt. Die Granulate konnten weiterhin in einem Größenbereich von 63-500 µm durch eine RRSB-Verteilung beschrieben werden ($R^2 > 0,9779$).

Tab. 5.2: Eigenschaften des nativen Compritols

Compritol® 888 ATO	Werte
Schüttdichte [g/ml]	0,415 ±0,002
Stampfdichte [g/ml]	0,574 ±0,002
Carr-Index	27,7 ±0,47
Feinanteil [%]	80,6 ±0,26

Die Schüttdichten der Granulate des 2²-Versuchsplans variieren nicht besonders stark voneinander, denn ihre Werte liegen im Durchschnitt in einem Bereich von 0,479-0,492 [g/ml], d.h. der Unterschied beträgt maximal nur 13 mg/ml (Abb. 5.1). Die Interpretation der Werte gestaltet sich auf Grund der geringen Unterschiede schwierig.

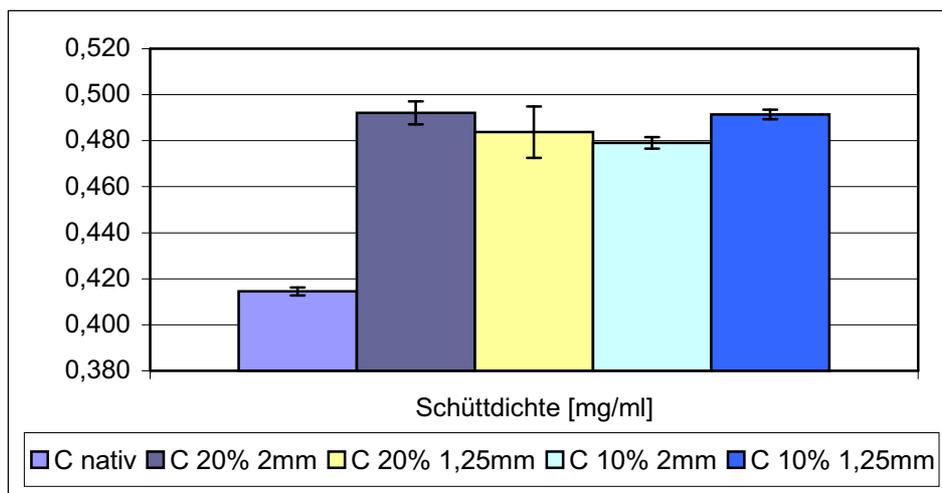


Abb. 5.1: Schüttdichten der Compritol-Granulate im Vergleich zum unbehandelten Compritol

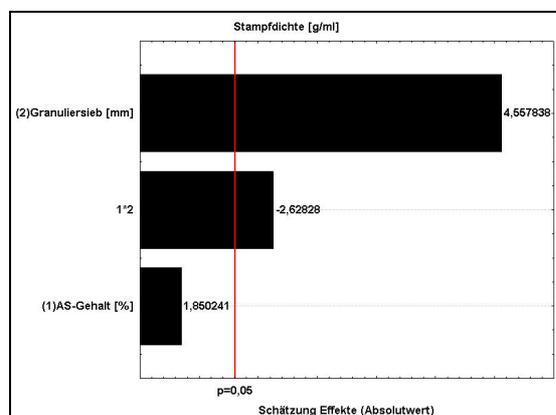


Abb. 5.2: Pareto diagramm für die Stampfdichten ($R^2_{\text{kor}}=0,719$)

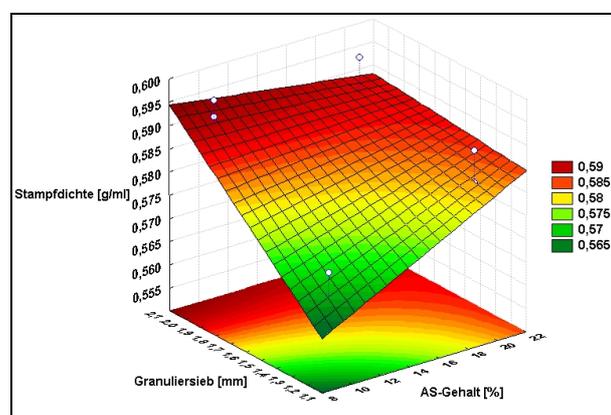


Abb. 5.3: Diagramm der angepassten Fläche für die Stampfdichten

Die Stampfdichten, die ca. 100 mg/ml größer sind als die Schüttdichten, streuen mehr. Einen signifikanten Einfluss auf die Stampfdichte haben die Maschenweite des Granuliersiebs und die Wechselwirkung zwischen der Maschenweite und dem Arzneistoffgehalt (Abb. 5.2). Im Diagramm der angepassten Fläche wird aber nur deutlich, dass die Stampfdichte mit dem geringen Arzneistoffgehalt und dem kleineren Granuliersieb geringer ist als die Stampfdichten bei den anderen Einstellungen.

Bei der aus den Dichten berechneten Größe Carr-Index zeigt sich ein signifikanter Einfluss durch die Wechselwirkung der beiden einstellbaren Faktoren und die Maschenweite des Granuliersiebs. Andere Erkenntnisse lassen sich daraus nicht ableiten.

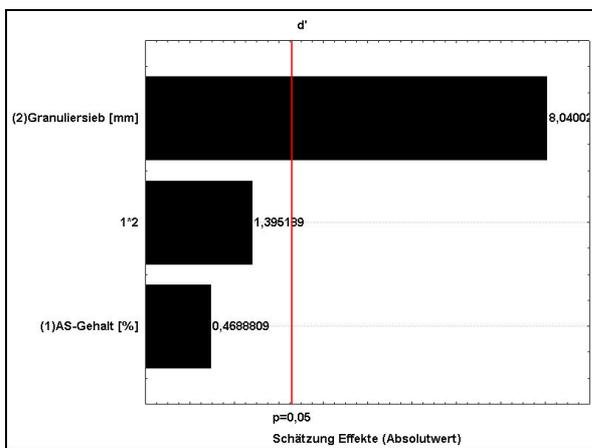


Abb. 5.4: Paretodigramm für die Korngrößenparameter ($R^2_{\text{kor}}=0,853$)

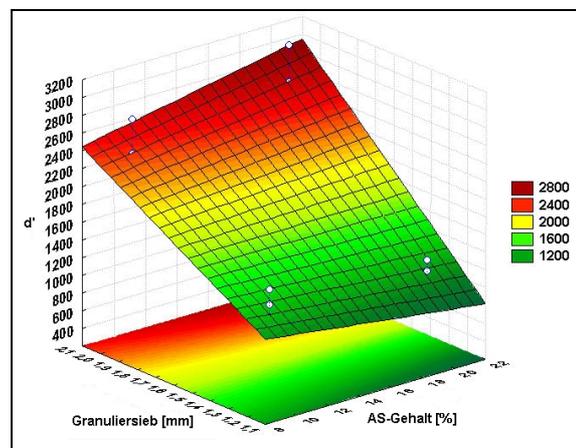


Abb. 5.5: Diagramm der angepassten Fläche für die Korngrößenparameter

Bei den Ergebnissen der RRSB-Verteilung nimmt der d' -Wert im Durchschnitt einen Wert von 1170 bis zu 2671 μm ein. Der signifikante Einflussfaktor ist, wie zu erwarten war, die Maschenweite des Granuliersiebs (Abb. 5.4). Dieses wird durch das Diagramm der angepassten Fläche veranschaulicht (Abb. 5.5).

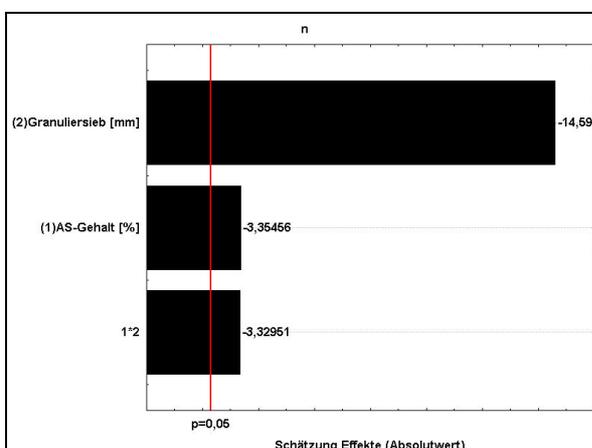


Abb. 5.6: Paretodigramm für die Steigung ($R^2_{\text{kor}}=0,955$)

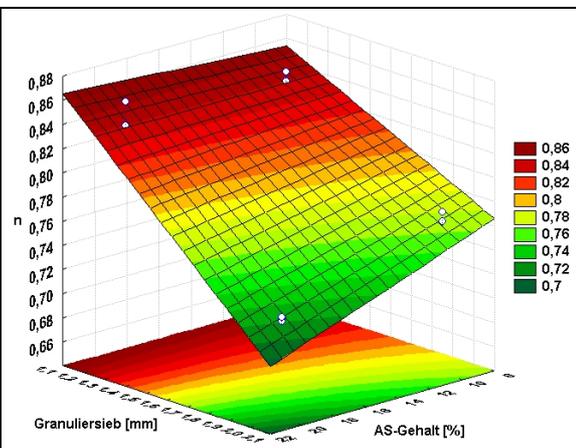


Abb. 5.7: Diagramm der angepassten Fläche für die Steigung

Ein ähnliches Bild ergibt sich aus den Steigungen (n) der RRSB-Geraden. Die durchschnittlichen Werte liegen bei 0,72 - 0,84. Im Gegensatz zu den d' -Werten zeigen beide Faktoren und deren Wechselwirkungen einen signifikanten Einfluss auf das Ergebnis (Abb. 5.6). Betrachtet man das Diagramm der angepassten Fläche (Abb. 5.7) im Vergleich zu dem der d' -Werte, so erkennt man, dass d' abnimmt, wenn die Steigung n zunimmt, d.h. dass mit größerem Korngrößenparameter eine größere Streuung im Haufwerk zu erwarten ist.

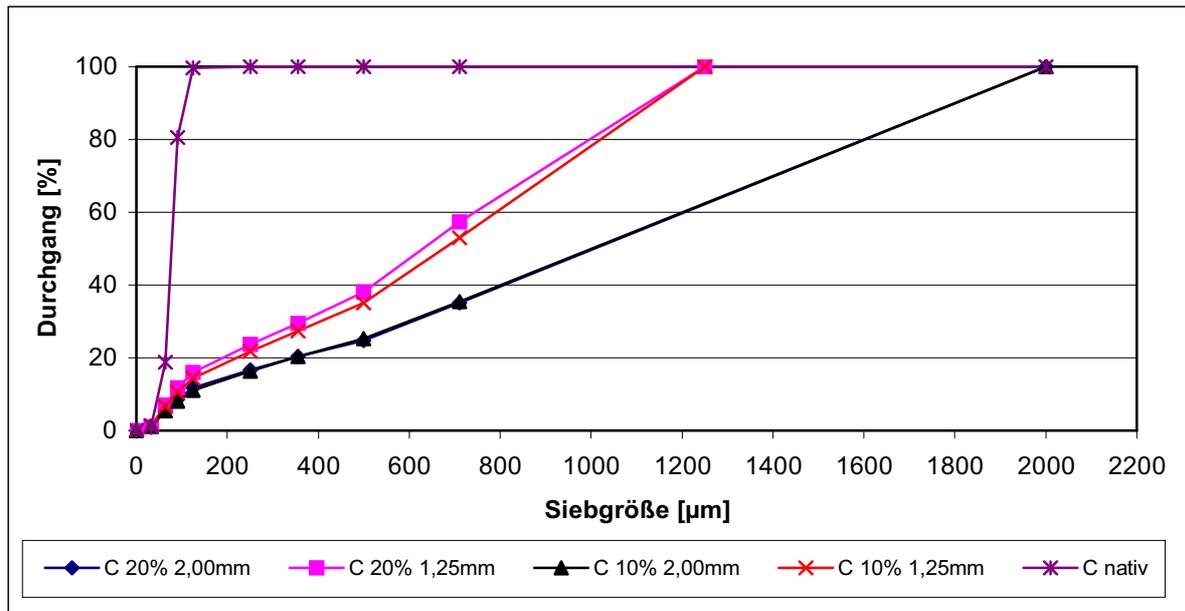


Abb. 5.8: Durchgangssummen der Siebanalyse

Zum Abschluss der Granulatanalyse ist der Feinanteil zu betrachten, der gegenüber dem Ausgangsstoff um über 68 % reduziert werden konnte. Einen Feinanteil ($<90 \mu\text{m}$) unter 12 % kann man als gut bezeichnen. Der Feinanteil sinkt mit zunehmender Maschenweite des Granuliersiebs und mit Abnahme des Theophyllinanteils (Abb. 5.10). Einen signifikanten Einfluss auf den Feinanteil hat jedoch nur die Größe des Granuliersiebs (Abb. 5.9). Die erhaltenen Daten wurden aus der Siebanalyse berechnet, die beispielhaft in der Abbildung 5.8 für die Compritol-Granulate als Durchgangssummenverteilung aufgetragen wurden. Deutlich ist der Unterschied zum nativen Compritol zu sehen. Wegen der begrenzten Siebanzahl bei der Luftstrahlsiebanalyse wurde angenommen, dass die Maschenweite der Granuliersiebe einen 100%igen Durchgang des Granulates ermöglichen.

Von wesentlichem Interesse ist die Interpretation der Ergebnisse der Freisetzung, d.h. die Überprüfung, ob die Freisetzung des Theophyllins aus den Compritol-Granulaten verzögert wird und, falls dieses zutrifft, welcher Faktor die Freisetzung am besten verzögert.

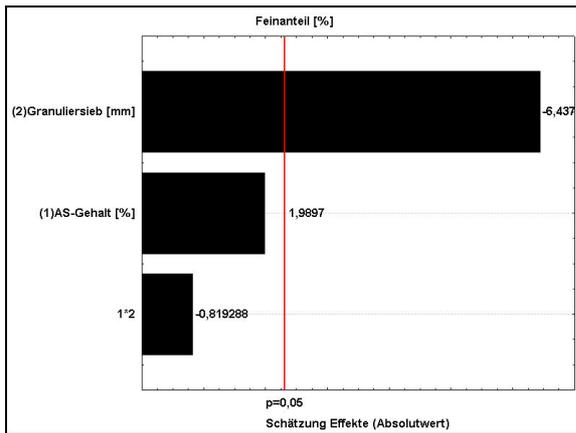


Abb. 5.9: Paretdiagramm für den Feinanteil ($R^2_{\text{kor}}=0,797$)

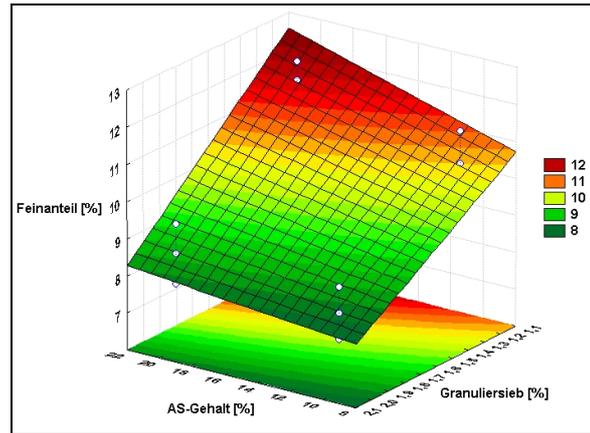


Abb. 5.10: Diagramm der angepassten Fläche für den Feinanteil

Alle Ergebnisse wurden mit der Wiederfindungsrate korrigiert. Trägt man die gemessene Konzentration als Anteil in Prozent des gesamten Theophyllingehalts gegen die Zeit auf, so zeigt sich für die vier Granulate folgendes Bild (Abb. 5.11).

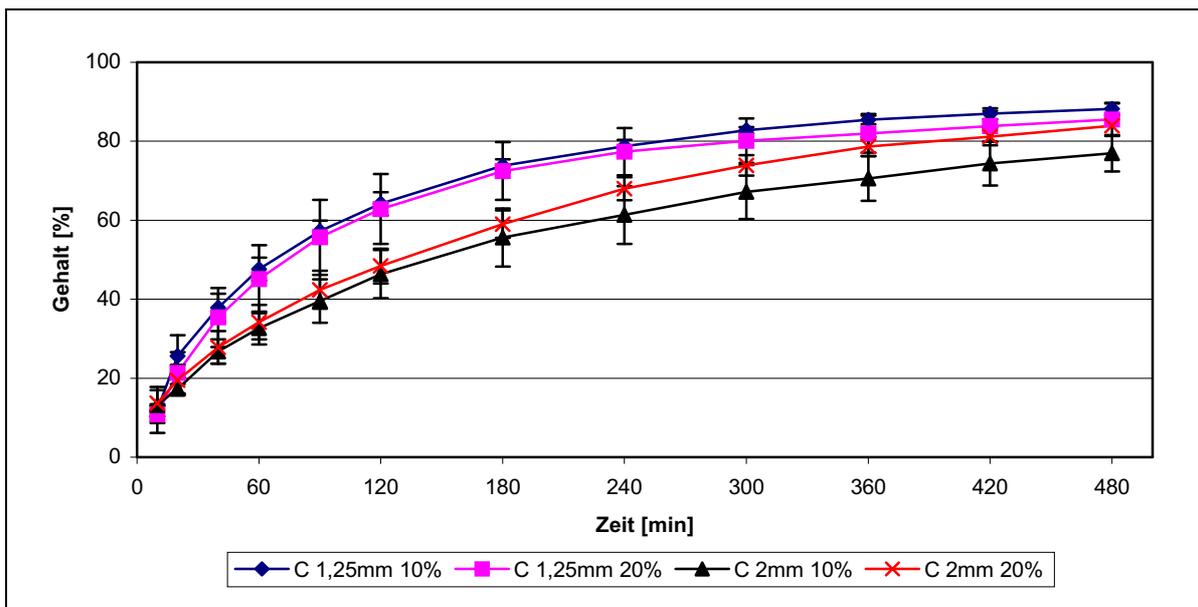


Abb. 5.11: Freisetzungen der Compritol-Granulate aus dem 2^2 -Versuchsplan

Deutlich sieht man, dass die Freisetzungskurven der Granulate, die mit einem Granuliersieb mit der Maschenweite von 2,00 mm hergestellt wurden, unterhalb der Freisetzungskurven derjenigen Granulate verlaufen, die mit einem 1,25 mm Sieb hergestellt wurden. Die Ähnlichkeiten sind durch den Similarity-Faktor bei den Freisetzungskurven für die Granulate, die bei derselben Siebmaschenweite hergestellt wurden, belegt. Dieses entspricht den Erwartungen, die von den Ergebnissen der Ethylcellulose-Granulate abgeleitet werden konnten. Ob der Arzneistoffgehalt einen Einfluss auf die Freisetzung hat, ist aus diesem

Diagramm nicht ersichtlich. Die Endkonzentration des Theophyllins liegt nach 8 Stunden bei 77 bis 88 % der eingesetzten Arzneistoffmenge.

Die t_{50} Werte derjenigen Granulate, die mit dem größeren Sieb hergestellt wurden, liegen zwischen 120 und 150 min, während die feinkörnigen Granulate den Wert schon nach 60-80 min erreichen (Abb. 5.13). Betrachtet man dazu das Paretodiagramm (Abb. 5.12) der t_{50} Werte, erkennt man den signifikanten Einfluss des Granuliersiebs. Der Theophyllingehalt hat auf die t_{50} Werte dagegen keinen signifikanten Einfluss.

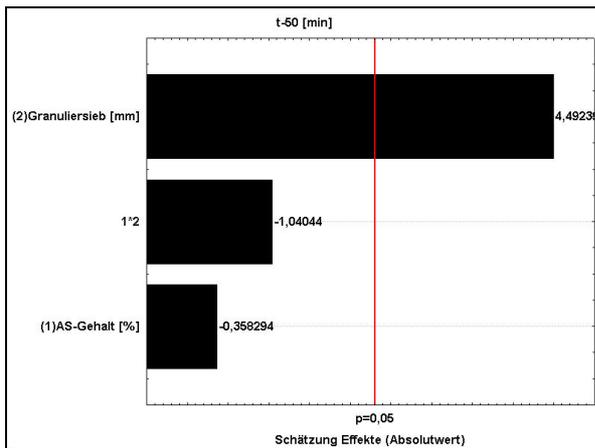


Abb. 5.12: Paretodiagramm für die t_{50} Werte ($R^2_{\text{korri}}=0,626$)

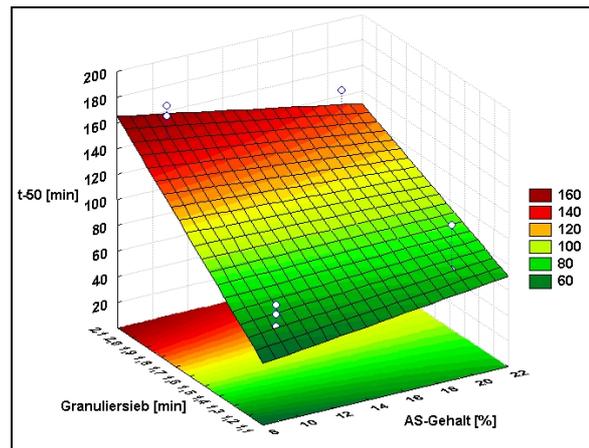


Abb. 5.13: Diagramm der angepassten Fläche für die t_{50} Werte

Die t_{80} Werte verhalten sich ähnlich wie die t_{50} Werte (Abb. 5.15). Sie werden nach vier bis acht Stunden erreicht, wobei die größeren Granulat Körner längere Zeit benötigen, um den Arzneistoff freizusetzen. Hier ist ebenfalls die Granuliersiebmaschenweite der signifikante Einflussfaktor (Abb. 5.14).

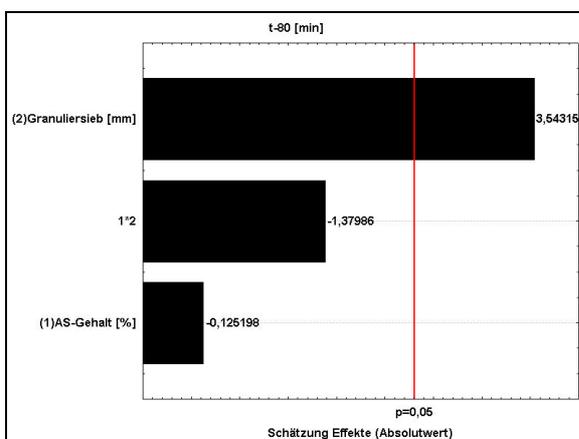


Abb. 5.14: Paretodiagramm für die t_{80} Werte ($R^2_{\text{korri}}=0,551$)

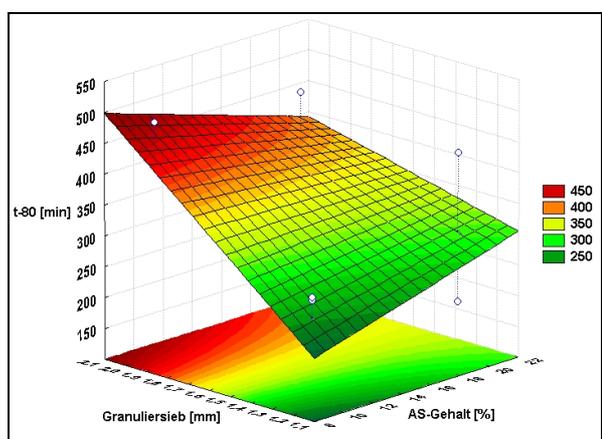


Abb. 5.15: Diagramm der angepassten Fläche für die t_{80} Werte

Auf die Verzögerung der Freisetzung der Compritol-Granulate hat nur das Granuliersieb einen signifikanten Einfluss. Der Arzneistoffgehalt zeigt jedoch keinen Einfluss auf die Freisetzung. Dies kann bedeuten, dass die Theophyllinpartikel, selbst bei einem Arzneistoffanteil von 20 %, gut eingeschlossen werden. Hierbei handelt es sich allerdings nicht um einen hermetischen Einschluss, denn sonst würde sich kein Theophyllin herauslösen. Man kann also von einer Matrixarzneiform sprechen.

5.3. Erhöhung des Arzneistoffgehalts in den Granulaten

Wie die 2²-Versuche gezeigt haben, hat der Arzneistoffgehalt keinen Einfluss auf die Freisetzung des Theophyllins aus den Compritol-Granulaten. Um zu erfahren, wie hoch man die Compritol-Granulate mit Arzneistoff beladen kann und bis zu welcher Grenze eine Verzögerung noch gewährleistet wird, wurden Versuche mit Arzneistoffgehalten von 40, 50 und 60 % durchgeführt. Die Granulate wurden mit einem Granuliersieb mit einer lichten Maschenweite von 2,00 mm und bei einer Kompaktierkraft von 3 kN/cm hergestellt.

Die Granulateigenschaften haben sich deutlich gegenüber denen des nativen Compritols verändert. Mit Anstieg der Arzneistoffkonzentrationen sind ein Ansteigen der Bulkdichten und eine Abnahme des Feinanteils auf unter 10 % zu beobachten (Tab. 5.3).

Tab. 5.3: Übersicht Granulateigenschaften mit hohem Arzneistoffanteil

	Compritol 888 ATO	Compritol mit 40% AS	Compritol mit 50% AS	Compritol mit 60% AS
Schüttdichte	0,415 ±0,002	0,554 ±0,002	0,574 ±0,002	0,598 ±0,003
Stampfdichte	0,574 ±0,002	0,670 ±0,004	0,690 ±0,010	0,722 ±0,018
Carr-Index	28 ±0,470	17,2 ±0,711	16,8 ±1,431	17,1 ±2,192
Feinanteil [%]	80,6 ±0,26	6,6 ±1,796	6,1 ±0,409	5,4 ±0,492

Die Ergebnisse (Abb. 5.16) zeigen, dass die Freisetzungen der Granulate mit 40 und 50 % Theophyllin sich nicht wesentlich unterscheiden. Die Freisetzungskurve mit 60 % Arzneistoff zeigt eine schnellere Freisetzung.

Der t₅₀ Wert wird bei dem 60 % arzneistoffhaltigen Granulat schon nach 40 min erreicht, bei den anderen Granulaten erst nach einer Stunde der Freisetzung. Für den t₈₀ Wert braucht das Granulat mit 60 % Arzneistoff drei Stunden und 24 Minuten, die weniger beladenen Granulate erreichen diesen Wert erst nach fünf Stunden und 43 Minuten. Allerdings zeigt der Similarity-Faktor keine großen Unterschiede in der Freisetzung zwischen den einzelnen Granulaten an.

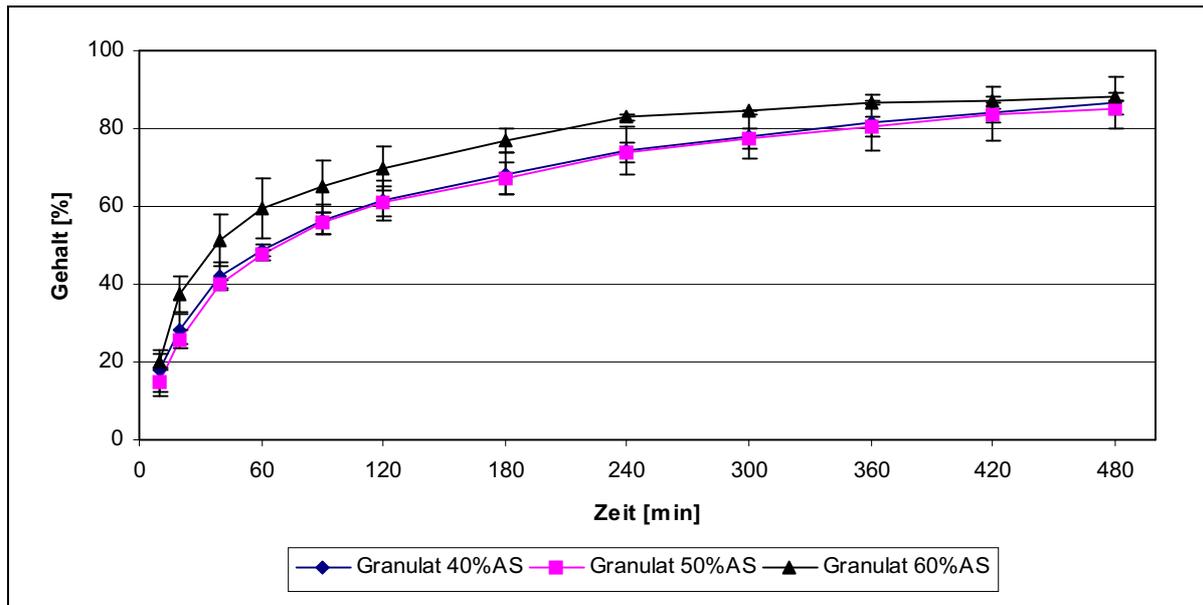


Abb. 5.16: Freisetzung der Compritol-Granulate mit einem Arzneistoffgehalt von 40, 50 und 60 %

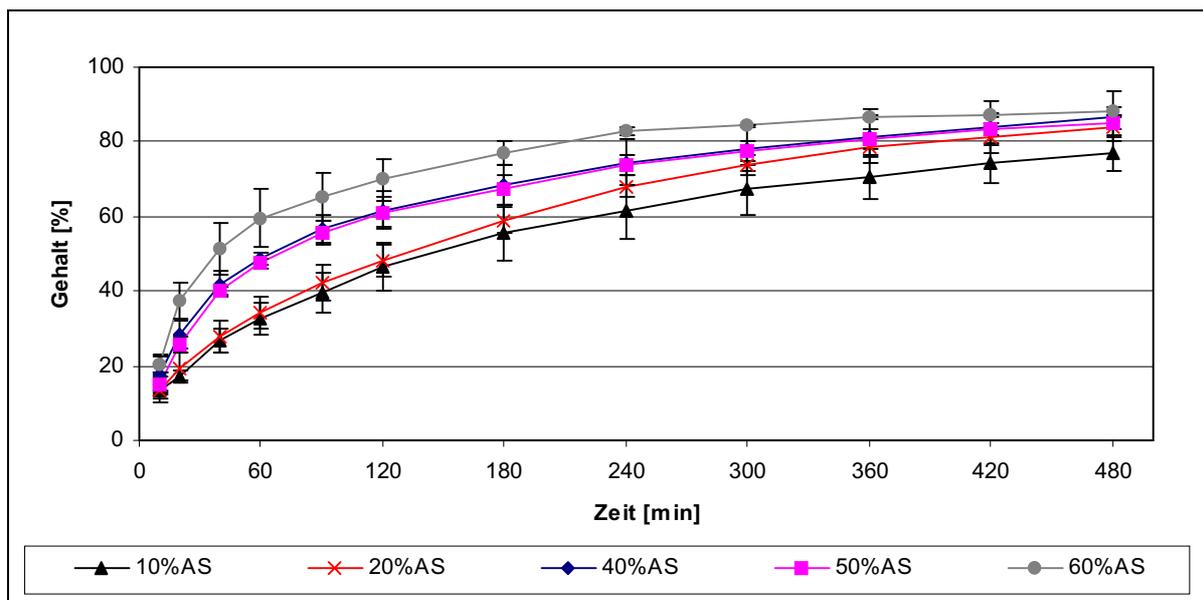


Abb. 5.17: Freisetzungen der Granulate, 2 mm Granuliersieb

Betrachtet man dazu die Granulate aus dem 2²-Versuchsplan (Abb. 5.17), die ebenfalls mit einem 2,00 mm Granuliersieb hergestellt wurden, zeigt sich deutlich die Verzögerung der Freisetzungsgeschwindigkeit mit Abnahme der Theophyllinkonzentration. Zwischen den t_{50} Werten der höchsten und niedrigsten Konzentration liegen 110 Minuten, also fast zwei Stunden, zwischen den t_{80} Werten vier Stunden und 30 Minuten.

Die Kurven zwischen den Granulaten mit 10 % Arzneistoffgehalt und den mit 40-60% Theophyllin sind durch die Ergebnisse des Similarity-Faktors als nicht Ähnlich zu betrachten.

Die Freisetzung des 20 % Arzneistoffgehalt-Granulat ist hingegen ähnlich zu dem Granulat mit 40 % Wirkstoff in der Formulierung.

Das bedeutet, dass hier mit dem Anteil des Wirkstoffgehaltes die Freisetzung variierbar ist. Eine Beeinflussung der Freisetzung durch die Konzentration des eingesetzten Arzneistoffes ist damit möglich und bei der Formulierung der Matrix-Retardgranulate zu berücksichtigen.

5.4. Zusammenfassung

Bei allen Compritol-Granulaten werden die Eigenschaften gegenüber der Ausgangssubstanz verbessert. Der Feinanteil ($<90 \mu\text{m}$) kann von über 80 % auf unter 12 % gesenkt werden. Die Granulate lassen sich mit einer RRSB-Verteilung beschreiben und man kann postulieren, dass die Streuung mit größerem Korngrößenparameter im Haufwerk zunimmt. Schütt- und Stampfdichte sowie die daraus berechnete Größe Carr-Index ergaben keine großen Unterschiede, so dass hier weitere Aussagen schwer abzuleiten sind.

Die Freisetzungen aus dem 2^2 -Versuchsplan lassen sich am deutlichsten durch die Veränderung der Granuliersiebmaschenweite beeinflussen. Ein gröberes Sieb und damit größere Granulatkörner ergeben eine bessere Verzögerung der Wirkstofffreisetzung. Die t_{50} und t_{80} Werte zeigen dieses deutlich, die Paretiogramme beweisen diese Annahme. Der Arzneistoffgehalt hat bei diesem 2^2 -Plan offensichtlich keinen Einfluss auf die Freisetzung.

Dadurch war es interessant, zu untersuchen, ob sich die Granulate mit mehr Arzneistoff beladen lassen. Hier zeigte sich, dass sich selbst bei einem Granulat mit 60 % Arzneistoff die Freisetzung noch verzögern lässt. Der t_{50} Wert war zwar schon nach 40 Minuten erreicht, aber der t_{80} Wert konnte über drei Stunden verzögert werden. Mit der Veränderung des Arzneistoffgehaltes kann die Freisetzung stark variiert werden, der t_{50} Wert zwischen 40 - 150 Minuten und der t_{80} zwischen drei bis acht Stunden.

Mit Compritol lassen sich Granulate mit einer Verzögerung der Wirkstofffreisetzung herstellen. Selbst mit kleineren Maschenweiten des Granuliersiebs, also mit einem geringeren Durchmesser der Granulatkörner, lassen sich akzeptable Ergebnisse erzielen. Auch sind gute Verzögerungsergebnisse mit höheren Arzneistoffgehalten zu erreichen. Ein Nachteil bei der Kompaktierung von Compritol ist, dass hier keine höheren Kompaktierkräfte als 3 kN/cm angewendet werden können.

6. Precirol® ATO 5

6.1. Vorversuche

In Vorversuchen verhielt sich Precirol bei der Kompaktierung ähnlich wie Compritol hinsichtlich des Einzugsverhaltens und der Höhe der anwendbaren spezifischen Kompaktierkraft. Deshalb war es auch hier notwendig, kordierte Walzen zu benutzen und ein Vakuum anzulegen, um den Einzug des Materials in den Walzenspalt zu gewährleisten. Kompaktierkräfte von über 3 kN/cm konnten nicht angelegt werden, weil dann die eingestellte Breite des Spalts nicht gehalten wurde.

Es gibt mehrere Studien, die über die modifizierte Freisetzung von Arzneistoffen mit Einsatz des Hilfsstoffs Precirol berichten, sei es in Tabletten oder als Pellets [36-38,62,82]. Deswegen wurde es in dieser Arbeit als Hilfsstoff für die Herstellung von Matrix-Retardgranulaten durch Walzenkompaktierung eingesetzt.

6.2. Der kombinierte Zwei- und Dreistufenplan

In diesem Versuchsplan wurden die spezifische Kompaktierkraft mit 1, 2 und 3 kN/cm sowie das Granuliersieb mit einer lichten Maschenweite von 1,25 und 2 mm variiert, und der Anteil des Theophyllins von 10 % und alle weiteren Einstellungen konstant gehalten (Tab. 6.1.).

Tab. 6.1: Einstellungen des kombinierten Zwei- und Dreistufenplans

Spezifische Kompaktierkraft [kN/cm]	Granuliersieb [mm]	AS-Gehalt [%]	Rotor	Walzen	Spalt [mm]
1	1,25	10	Muldentaschen	kordiert	2,5
2	1,25	10	Muldentaschen	kordiert	2,5
3	1,25	10	Muldentaschen	kordiert	2,5
1	2,00	10	Muldentaschen	kordiert	2,5
2	2,00	10	Muldentaschen	kordiert	2,5
3	2,00	10	Muldentaschen	kordiert	2,5

Die Granulate aus dem kombinierten Versuchsplan zeigen deutliche Veränderungen gegenüber dem unverarbeiteten Precirol. Die Haufwerkseigenschaften wurden verändert, und der Feinanteil konnte erheblich auf 2 – 18 % je nach Einstellungen des Kompaktors gesenkt werden (Tab. 6.4). Die Korngrößenverteilungen ließen sich mit dem RRSB-Netz beschreiben, wodurch n und d' zur Interpretation herangezogen werden konnten (Abb. 6.9). Das

Bestimmtheitsmaß variierte von $R^2 = 0,992$ bis $R^2 = 0,999$ für den Korngrößenbereich von 90 μm bis einschließlich 500 μm .

Tab. 6.2: Übersicht Eigenschaften des Precirols

Precirol® ATO 5	Werte
Schüttdichte [g/ml]	0,410 \pm 0,005
Stampfdichte [g/ml]	0,498 \pm 0,003
Carr-Index	17,7 \pm 0,470
Feinanteil [%]	50,2 \pm 0,1

Die Schüttdichte der Granulate variiert zwischen 0,373 und 0,474 g/ml (Abb. 6.3). Die berechnete Frage, die sich hier stellt, warum die Schüttdichte gegenüber dem Precirolpulver abnimmt, kann man damit begründen, dass durch die Kompaktierung, besonders bei hohen spezifischen Kompaktierkräften, eine Art Schuppung und Abblättern der Schülpe zu beobachten ist. Das bedingt schuppenartige Granulate, die entsprechende Hohlräume im Haufwerk verursachen und damit die Schüttdichte reduzieren. Der Aufbau des Pulverbettes wird von der Partikelgröße und der Partikelform bestimmt. Nadel- und stäbchenförmige Partikel ergeben meist eine lockere Packung, da sie sich nur mit ihren Kanten und Spitzen berühren und die Zwischenräume luftgefüllt sind [26]. Das wird durch den negativen Wert der Kompaktierkraft im Paretodiagramm gestützt. Die beiden mikroskopischen Aufnahmen (Abb. 6.1 & 6.2) zeigen die Precirol-Granulate, die mit 10 % Theophyllin, einem 2 mm Granuliersieb und unterschiedlicher spezifischer Kompaktierkraft hergestellt wurden. Deutlich erkennt man die unterschiedliche Form der Granulate und ihre Beschaffenheit. Die Produkte aus der Kompaktierung mit 1 kN/cm sehen in ihrer Form eher schneeballähnlich aus (Abb. 6.1), und man erkennt die agglomerierten Teilchen in den Granulatkörnern (rote Pfeile). Die Granulate, die bei einer Kraft von 3 kN/cm hergestellt wurden, sind in Ihrer Form länglicher, durch blaue Pfeile gekennzeichnet, und flacher, was das Durchscheinen des Hintergrundes, hier gekennzeichnet mit einem roten Pfeil, belegt (Abb. 6.2). Die Agglomeration der einzelnen Precirolpartikel zu Granulatkörnern ist hier nicht mehr zu erkennen. Die Partikel wurden durch die einwirkende spezifische Kompaktierkraft und höchstwahrscheinlich durch Schmelzen derartig komprimiert, dass das Granulat als ein Partikel angesehen werden könnte. Auf die Schüttdichte haben alle Faktoren, außer der quadratischen Wechselwirkung der spezifischen Kompaktierkraft, einen signifikanten Einfluss (Abb. 6.4).

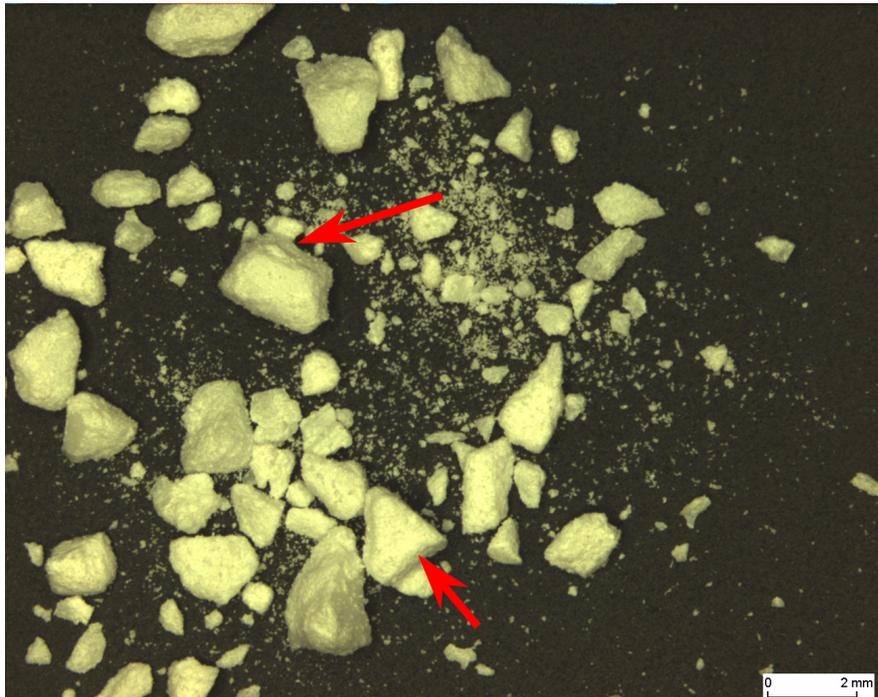


Abb. 6.1: Precirol-Granulat bei 1 kN/cm Kompaktierkraft, 2 mm Granuliersieb und 10% Theophyllin

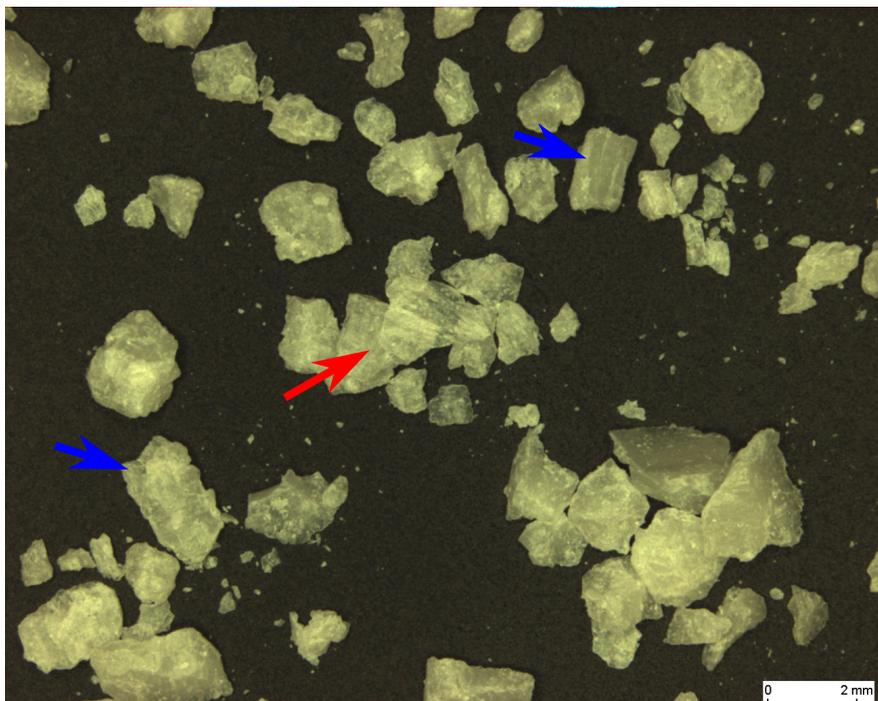


Abb. 6.2: Precirol-Granulat bei 3 kN/cm Kompaktierkraft, 2 mm Granuliersieb und 10% Theophyllin

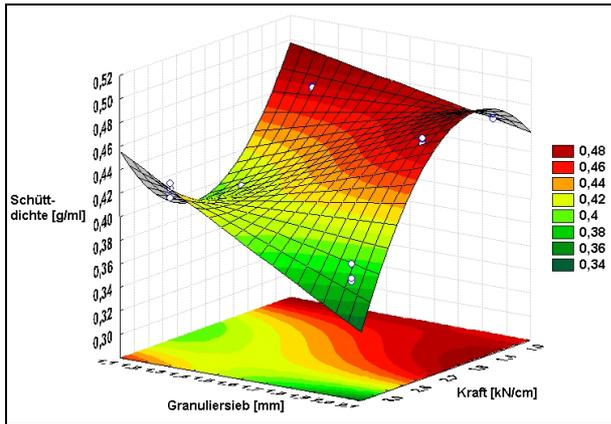


Abb. 6.3: Diagramm der angepassten Fläche für die Schüttdichten

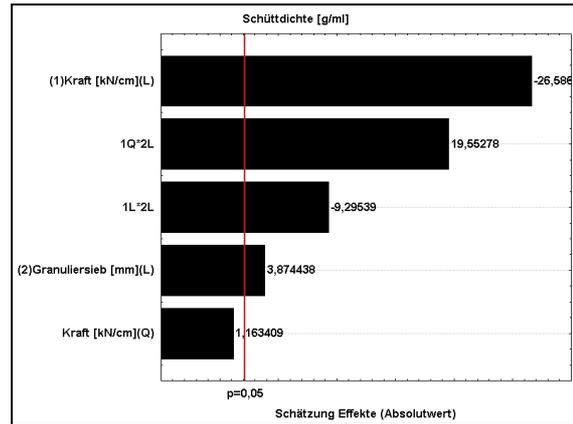


Abb. 6.4: Paretodigramm für die Schüttdichten ($R^2_{\text{kor}}=0,986$)

Bei den Granulaten liegt der Wert für die Stampfdichte, 0,521 - 0,625 g/ml, durchgängig höher als beim nativen Material (Tab. 6.2 & Abb. 6.5). Man erkennt Korrelationen zwischen Schütt- und Stampfdichten (Abb. 6.3 & 6.5). Es besteht keine übliche Gesetzmäßigkeit, dass mit steigender Kompaktierkraft die Bulkdichten zunehmen, weil bei höheren angelegten Kräften die Schuppungen an den Schülpfen deutlicher auftreten, und damit die Form der Granulate beeinflusst wird. Zusätzlich hat auch das größere Granuliersieb einen negativen Einfluss auf die Stampfdichte, d.h. dass man hier mit dem größeren Sieb Granulate erhält, die eine geringe Stampfdichte besitzen. Die Begründung hierfür ist, dass die bei der größeren Kraft auftretende Schuppung zu stärker schuppenartigen Granulaten führt, die sich schlechter unter den definierten Bedingungen verdichten lassen. Für die Stampfdichte haben beide einstellbaren Faktoren und ihre Wechselwirkungen einen signifikanten Einfluss auf das Ergebnis (Abb. 6.6).

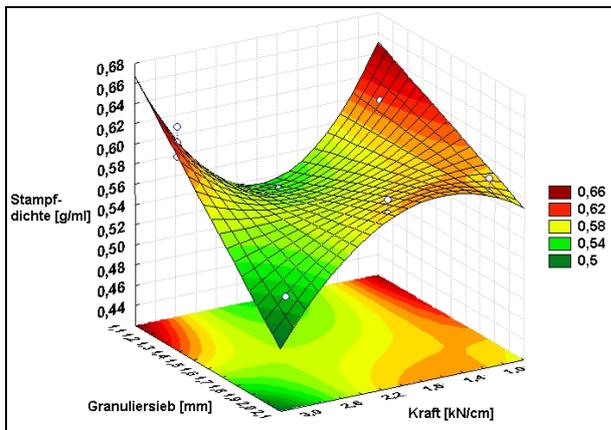


Abb. 6.5: Diagramm der angepassten Fläche für die Stampfdichten

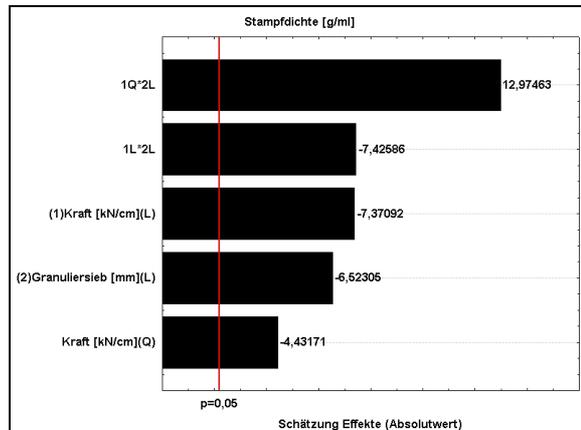


Abb. 6.6: Paretodigramm für die Stampfdichten ($R^2_{\text{kor}}=0,952$)

Die aus der Schütt- und Stampfdichte zu berechnende Größe Carr-Index ist in der folgenden Tabelle (Tab. 6.3) zusammengestellt.

Tab. 6.3: Übersicht Carr-Index

Granulat	Carr-Index
1,25mm 1kN/cm	23,1 ±0,165
1,25mm 2kN/cm	25,4 ±0,320
1,25mm 3kN/cm	30,4 ±0,735
2,00mm 1kN/cm	19,5 ±1,036
2,00mm 2kN/cm	19,5 ±1,533
2,00mm 3kN/cm	27,2 ±1,530

Die Tabelle (Tab. 6.3) zeigt, dass die Kompressibilität der Granulate, beschrieben durch den Carr-Index, schlechter ist als die des reinen Precirols (Tab. 6.2). Deshalb ist bei einer Weiterverarbeitung der Granulate zu Tabletten mit einer geringen Qualität zu rechnen. Bei der höheren Kompaktierkraft sind die Haufwerkseigenschaften schlechter als bei den niedrigeren. Man erkennt, dass der Carr-Index niedrigere und damit günstigere Werte aufweist, wenn die Granulate mit einem Granuliersieb mit einer Maschenweite von 2,00 mm hergestellt werden. Die Ergebnisse aus der Untersuchung des Feinanteils zeigen eine starke Reduktion der Masse der Korngröße <90 µm, die im besten Fall unter 3 % liegt (Abb. 6.7). Deutlich ist zu sehen, dass die höhere spezifische Kompaktierkraft und das größere Sieb das Granulat mit dem geringsten Feinanteil liefern (Tab. 6.4).

Tab. 6.4: Feinanteile der Precirol-Granulate mit Standardabweichungen

Granulat	Feinanteil [%]
1 kN/cm; 1,25 mm; 10% Theophyllin	17,9 ±0,9
2 kN/cm; 1,25 mm; 10% Theophyllin	6,8 ±0,2
3 kN/cm; 1,25 mm; 10% Theophyllin	5,0 ±0,4
1 kN/cm; 2 mm; 10% Theophyllin	12,5 ±1,3
2 kN/cm; 2 mm; 10% Theophyllin	6,7 ±0,5
3 kN/cm; 2 mm; 10% Theophyllin	2,6 ±0,0

Den höchsten Feinanteil erhält man entsprechend bei der niedrigen Kompaktierkraft und dem Sieb mit der geringeren Maschenweite. Trotzdem konnte bei dieser Einstellung der Kompaktierung und Zusammensetzung der Rezeptur der Feinanteil im Vergleich zum nativen Precirol (Tab. 6.2) um 32 % gesenkt werden.

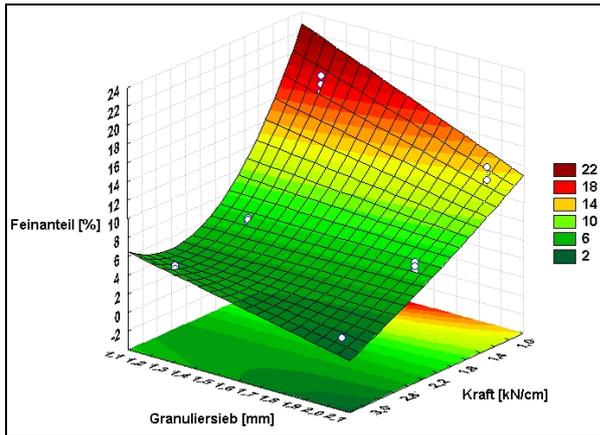


Abb. 6.7: Diagramm der angepassten Fläche für den Feinanteil

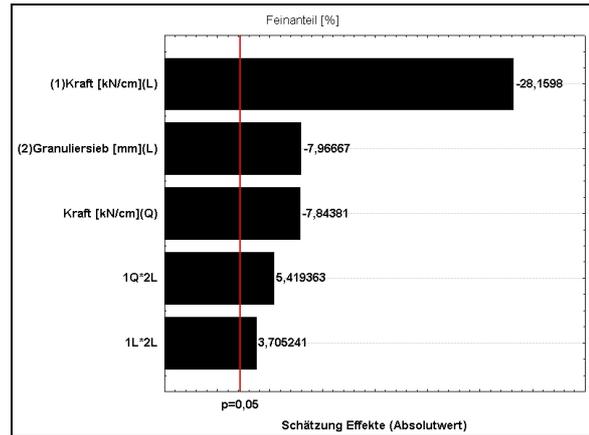


Abb. 6.8: Paretodigramm für den Feinanteil ($R^2_{\text{korr}}=0,983$)

Den deutlichsten Einfluss hat die Kompaktierkraft auf den Feinanteil wie durch das Paretodigramm (Abb. 6.8) bestätigt wird. Aber auch das Granuliersieb und die Wechselwirkungen der Faktoren haben einen signifikanten Einfluss auf die Reduktion des Feinanteils.

Die Ergebnisse aus dem RRSB-Netz zeigen, dass die Steigung n bei den Granulaten, die mit dem Sieb 1,25 mm hergestellt wurden, größer ist als bei denen mit einem Sieb der Maschenweite 2,00 mm.

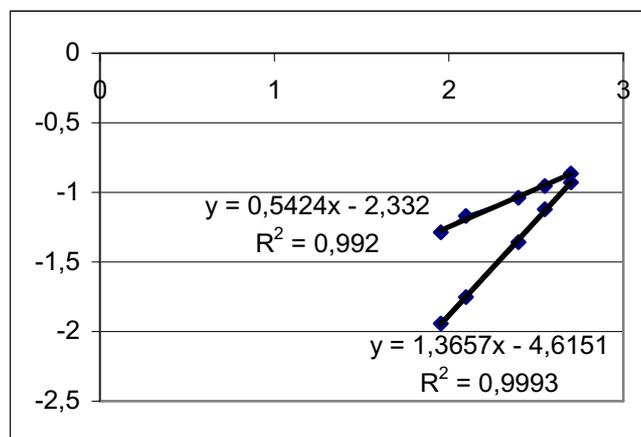


Abb. 6.9: Achsenskalierung Abszisse: log der Siebmaschenweite; Ordinate: log log der Rückstandssumme.

RRSB-Geraden der Precirol-Granulate mit dem besten und dem schlechtesten Bestimmtheitsmaß

Das kann man damit erklären, dass bei den „gröberen“ Granulaten insgesamt weniger Granulatkörner in dem Bereich 90 – 500 μm liegen, und dass der Anstieg der Geraden, der durch n ausgedrückt wird, somit ebenfalls geringer ist (Abb. 6.10 & 6.11). Außerdem ist hierbei zu beachten, dass der Anteil, der im untersuchten Bereich liegt, bedingt durch die unterschiedlichen Granuliersiebe, groß ist. Der minimale Anteil, der bei den Granulaten zu

finden ist, welche mit einem 2 mm Sieb hergestellt wurden, beträgt 24,6 %, der maximale Anteil bei den Granulaten, die mit dem 1,25 mm Sieb hergestellt wurden, liegt bei 58,5 %.

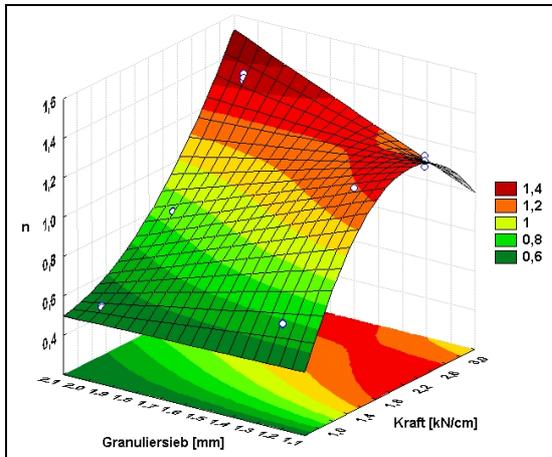


Abb. 6.10: Diagramm der angepassten Fläche für n

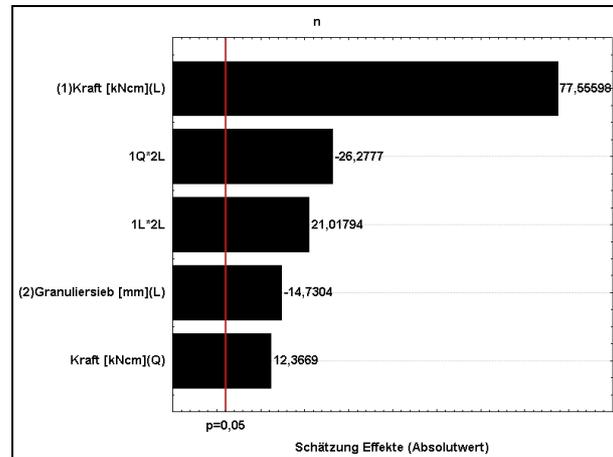


Abb. 6.11: Paretodiagramm für n
($R^2_{\text{korr}}=0,998$)

Der Korngrößenparameter d' (Abb. 6.12 & 6.13) zeigt einen Anstieg bei geringer spezifischer Kompaktierkraft und größerer Granuliersiebmaschenweite, die anderen Kombinationen zeigen ein fast gleichmäßiges Niveau der d' Werte. Dabei ist zu bemerken, dass der d' Wert für die Einstellung 2,00 mm Granuliersieb und 1 kN/cm spezifische Kompaktierkraft wesentlich höher liegt als bei den anderen Granulaten. Dieses kann daran liegen, dass diese Aussage wenig zuverlässig ist, weil im Mittel von der Masse des Granulates nur 24,6 % in diesem Bereich liegen und mehr als 30 % des Granulates eine Korngröße von $> 710 \mu\text{m}$ aufweisen.

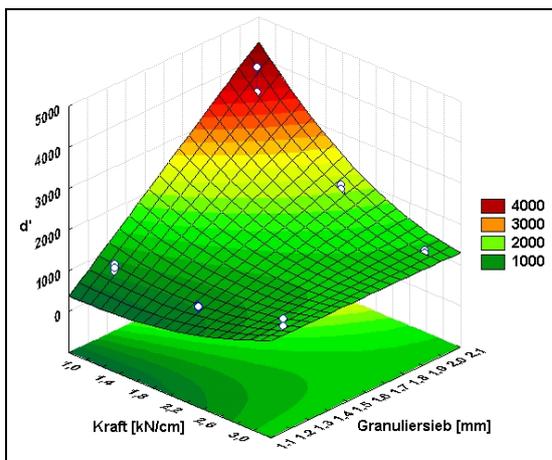


Abb. 6.12: Diagramm der angepassten Fläche für d'

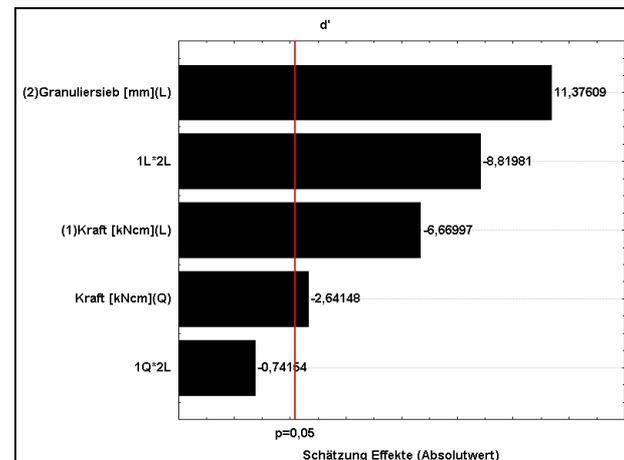


Abb. 6.13: Paretodiagramm für d'
($R^2_{\text{korr}}=0,956$)

Die Freisetzen des Theophyllins aus den Granulaten des kombinierten Versuchsplans zeigen, dass diese desto besser verzögert werden, je höher die angelegte Kompaktierkraft und je größer die Maschenweite des Granuliersiebs war (Abb. 6.14). Dies zeigt sich zum einen an den Freisetzungprofilen und zum anderen an den daraus ermittelten Kenngrößen t_{50} und t_{80} , die untereinander verglichen wurden.

Zu sehen ist, dass die Kombination aus dem Granuliersieb 2 mm mit den beiden Kräften 2 und 3 kN/cm die beste Verzögerung der Theophyllin-Freigabe aus den Granulaten ergibt. Die anderen Kombinationen liegen deutlich über diesen Freisetzungskurven. Die Freisetzungskurve bei 1 kN/cm und 2 mm zeigt hier die schnellste Wirkstoffabgabe, obwohl sie bei 1,25 mm und gleicher Kraft zu erwarten wäre. Weil sich die Kurven nur geringfügig unterscheiden, was auch der Similarity-Faktor bestätigt ($f_1 = 8,18$; $f_2 = 58,71$), kann davon ausgegangen werden, dass es sich hier um zufällige Ungenauigkeiten handelt. Was nicht mehr als Ungenauigkeit bezeichnet werden kann, ist die Tatsache, dass das Granulat aus der Einstellung 1,25 mm und 3 kN/cm eine Freisetzungskurve zeigt, die am Ende des Betrachtungszeitraumes zwischen denen derjenigen Granulate liegt, die bei 1 kN/cm hergestellt wurden (Abb. 6.14). Da die höhere Kraft, wie oben erwähnt, zur Schuppung der Schülpe führt, und sie durch ein 1,25 mm Sieb gedrückt wurde, zeigt das Granulat eine schuppenartige teilweise auch stäbchenartige Form, so dass die Freisetzung durch die Granulatform beeinflusst wird.

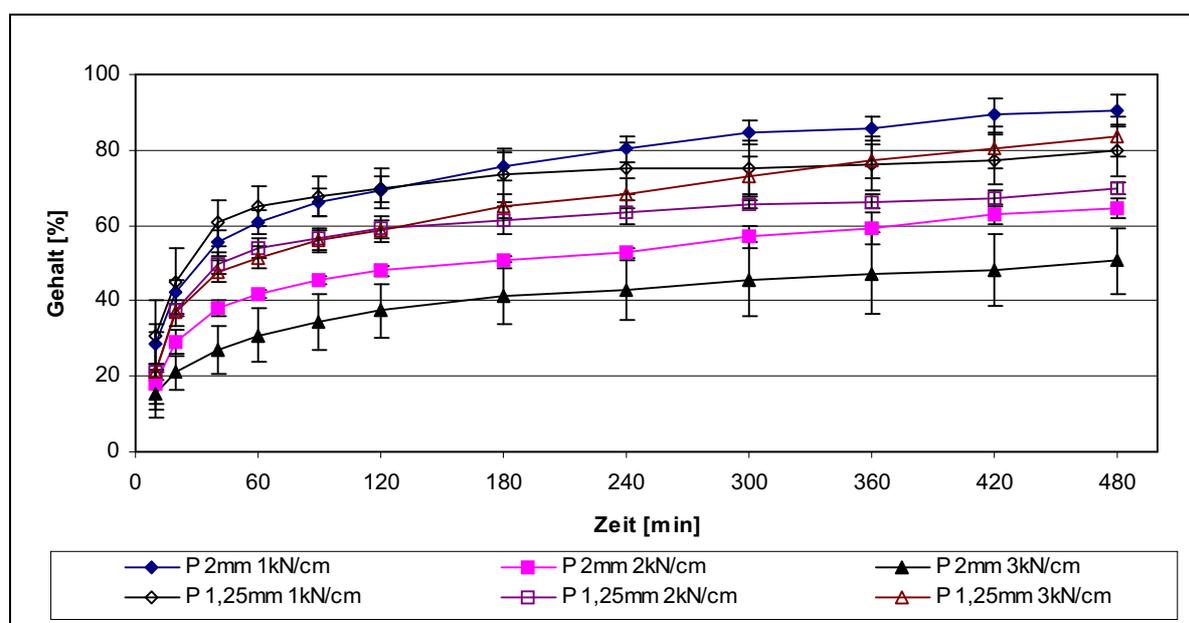


Abb. 6.14: Freisetzen der Precirol-Granulate aus dem kombinierten zwei- und dreistufigen Versuchsplan

Bis auf das Granulat 3 kN/cm und 1,25 mm, welches Ähnlichkeiten mit den Granulaten, die mit einem 1,25 mm Sieb hergestellt wurden, zeigen sich keine Gleichartigkeiten mehr, die durch den Similarity-Faktor belegt werden.

Die t_{50} Werte zeigen (Abb. 6.15), dass die Verzögerung mit der Größe der Maschenweite des Siebs und der Höhe der Kompaktierkraft steigt. Geringe Unterschiede zeigen sich bei den Granulaten, die mit dem Sieb der lichten Maschenweite 1,25 mm hergestellt wurden. Aus dem Parediagramm (Abb. 6.16) kann abgelesen werden, dass das Granuliersieb und die Kompaktierkraft sowie deren Wechselwirkung signifikante Auswirkungen auf den t_{50} Wert haben.

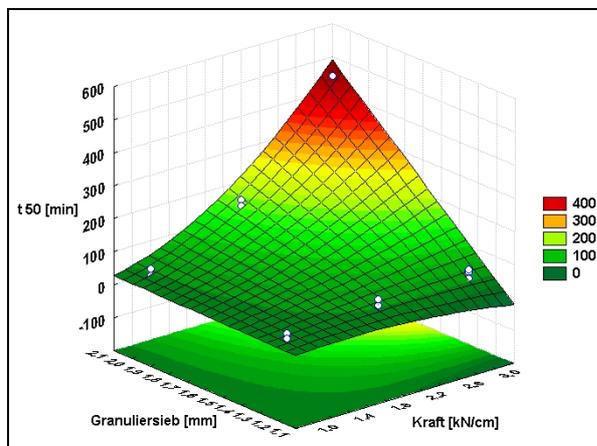


Abb. 6.15: Diagramm der angepassten Fläche für t_{50}

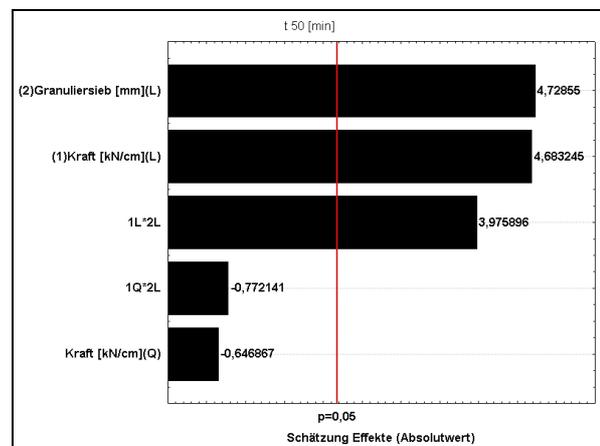


Abb. 6.16: Parediagramm für t_{50}
($R^2_{\text{kor}}=0,768$)

Auch auf den t_{80} Wert hat die Kompaktierkraft einen starken Einfluss (Abb. 6.17 & 6.18). Auffällig ist der Verlauf der t_{80} Werte im Diagramm der angepassten Fläche, wenn man die Veränderung der Kompaktierkraft bei der geringeren Siebmaschenweite verfolgt. Die große Streuung, die durch das korrigierte Bestimmtheitsmaß $R^2_{\text{kor}} = 0,531$ ausgedrückt wird, kann durch die Schuppung der Schülpe bei höheren Kompaktierkräften und der damit verbundenen Granulatform interpretiert werden. Bei dem größeren Granuliersieb scheint dieses auch der Fall zu sein. Die t_{80} Werte liegen über 480 min, wobei man hier davon ausgehen kann, dass die Granulate, die bei 3 kN/cm produziert wurden, später die 80 % Konzentrationsmarke erreichen, als die, die bei 2 kN/cm hergestellt wurden. Diese Annahme wird zusätzlich durch die Abbildung (Abb. 6.14) der Freisetzungprofile untermauert. Zudem könnte man davon ausgehen, dass durch ein kleineres Granuliersieb eine größere Streuung in der Freisetzung des Arzneistoffes besteht.

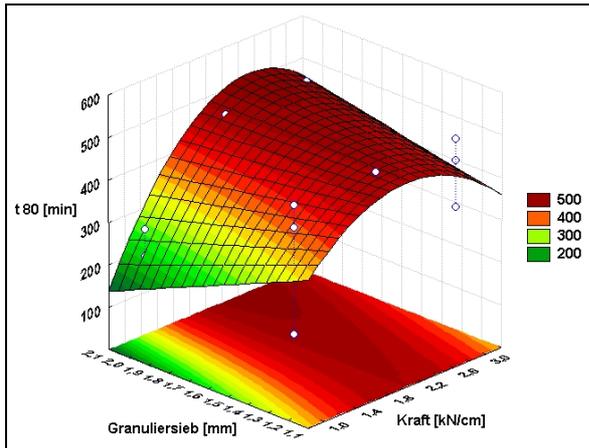


Abb. 6.17: Diagramm der angepassten Fläche für t_{80}

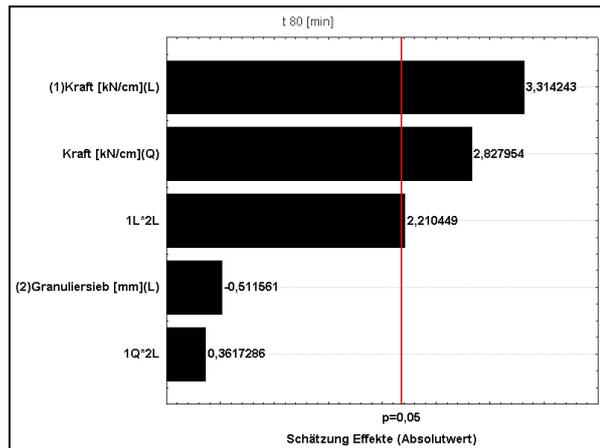


Abb. 6.18: Paretdiagramm für t_{80}
($R^2_{\text{kor}}=0,531$)

6.3. 2²-Versuchsplan

Der kombinierte Versuchsplan zeigte deutlich den Einfluss der Granuliersiebgröße und der Kompaktierkraft. Um das Precirol direkt mit dem ähnlichen lipophilen Matrixbildner Compritol vergleichen zu können, wurde ein 2²-Versuchsplan mit Precirol entworfen, in dem der Arzneistoffgehalt und die Granuliersiebgröße variiert wurden (Tab. 6.5). Die spezifische Kompaktierkraft wurde, wie beim Compritol, auf 3 kN/cm eingestellt.

Tab. 6.5: 2²-Versuchsplan

	-1	+1
Arzneistoffgehalt [%]	10	20
Granuliersieb [mm]	1,25	2,00

Bei den so hergestellten Granulaten zeigen sich, wie auch bei dem kombinierten Versuchsplan, Unterschiede zum nativen Precirol (Tab. 6.2).

Die Schüttdichte steigt mit höherem Theophyllingehalt im Granulat und mit einem kleineren Granuliersieb. Dieses kann wieder damit erklärt werden, dass sich bei einer Kompaktierkraft von 3 kN/cm die Schülpe, wie beim kombinierten Plan schon erläutert, schuppt, und damit, besonders beim 2,00 mm Sieb, eine Granulatform vorherrscht, die Hohlräume ausbildet (Abb. 6.19). Durch diese Besonderheit ist auch leicht zu erklären, dass beide Faktoren und deren Wechselwirkung auf die Schüttdichte einen signifikanten Einfluss haben, wie es das Paretdiagramm belegt (Abb. 6.20).

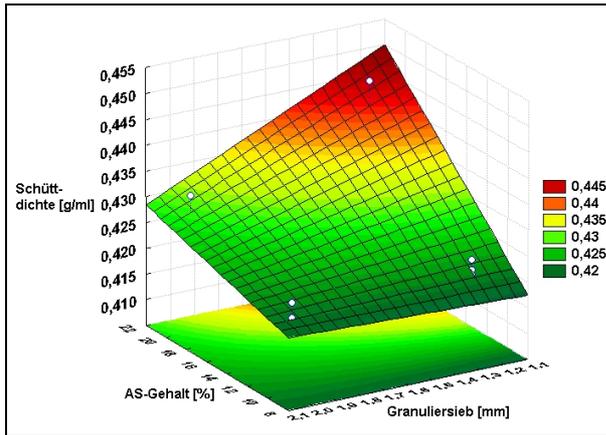


Abb. 6.19: Diagramm der angepassten Fläche für die Schüttdichte

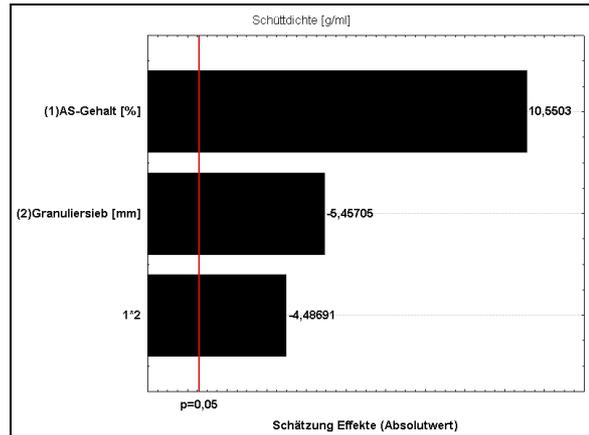


Abb. 6.20: Paretodiagramm für die Schüttdichte ($R^2_{\text{korr}}=0,935$)

Die Stampfdichte zeigt ein ähnliches Bild wie die Schüttdichte, aber auf höherem Niveau. Hier steigt die Dichte mit dem Theophyllingehalt und dem kleineren verwendeten Granuliersieb. Allerdings ist der Einfluss der Wechselwirkung der beiden Faktoren nicht signifikant. Der Carr-Index zeigt den kleinsten Wert von 17,0 bei der Kombination 20 % Arzneistoffgehalt und 1,25 mm Granuliersieb. Die anderen drei Einstellungen führen zu Werten von 19,5 – 20,5 (Abb. 6.21). Einen signifikanten Einfluss hat weder die Maschenweite des Granuliersiebes noch der Arzneistoffgehalt in den Formulierungen, dafür aber die Wechselwirkung dieser beiden Faktoren (Abb. 6.22).

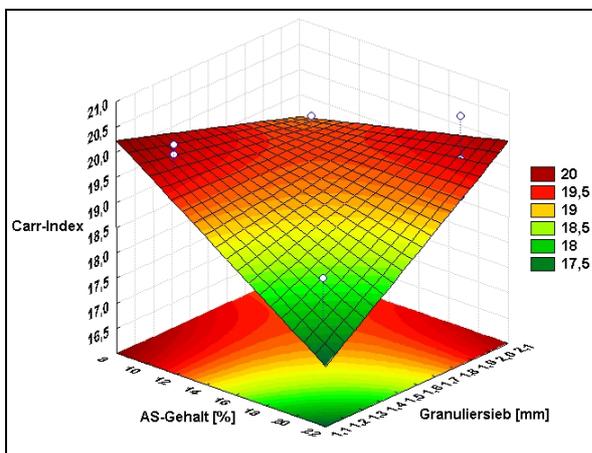


Abb. 6.21: Diagramm der angepassten Fläche für den Carr-Index

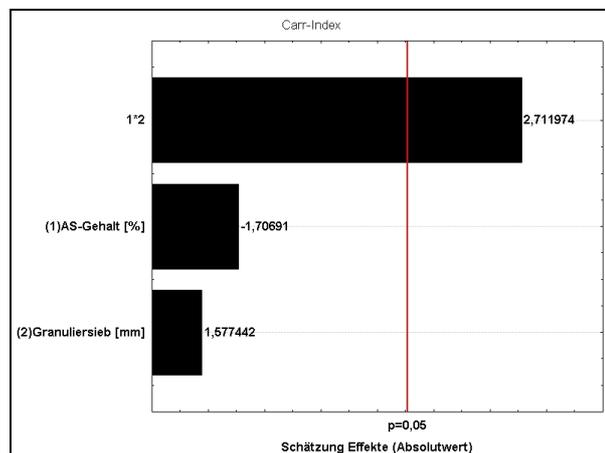


Abb. 6.22: Paretodiagramm für den Carr-Index ($R^2_{\text{korr}}=0,470$)

Der Feinanteil konnte um mehr als 44% gegenüber dem reinen Precirol von 50,2 % auf 5 % gesenkt werden. Mit einem Feinanteil (Abb. 6.23) zwischen 2,5 und 5 % kann man von einem sehr geringen Feinanteil sprechen. Er wird maßgeblich von beiden einstellbaren Parametern beeinflusst (Abb. 6.24). Um den geringsten Feinanteil zu erhalten, muss ein grobes Granuliersieb und wenig Arzneistoffanteil gewählt werden.

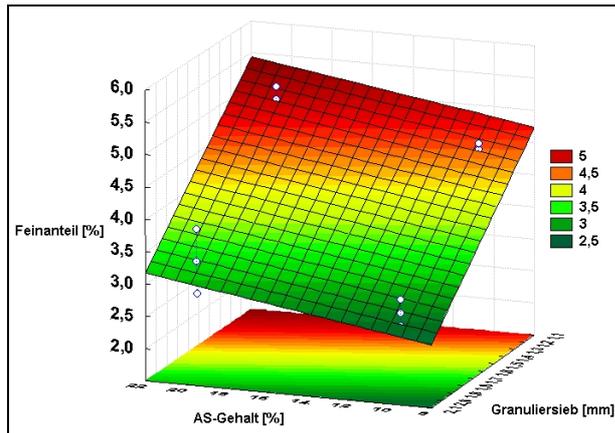


Abb. 6.23: Diagramm der angepassten Fläche für den Feinanteil

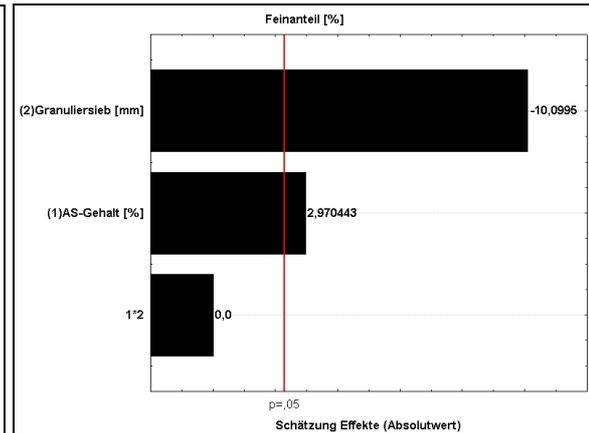


Abb. 6.24: Paretodigramm für den Feinanteil ($R^2_{\text{kor}}=0,907$)

Die Kenngrößen aus dem RRSB-Netz zeigen gute Korrelationen zwischen 63 und 500 μm mit Bestimmtheitsmaßen zwischen $R^2 = 0,994$ und $R^2 = 0,999$. Die Steigung der Geraden n variiert bei den vier Granulaten zwischen 1,20 und 1,26 im Mittelwert, allerdings hat hier kein Faktor einen Einfluss auf das Ergebnis, weil $R^2_{\text{kor}} = 0$ ist. Der Korngrößenparameter d' beginnt mit einem Mittelwert von 1028 μm und endet mit 1635 μm . Hier hat die Größe des Granuliersiebs eine deutliche Variation des d' -Wertes zufolge ($R^2_{\text{kor}} = 0,725$). Hier kann man die Ergebnisse in Frage stellen, weil die extrapolierten Werte weit über dem untersuchten Bereich liegen.

Bei der Freisetzung (Abb. 6.25) erkennt man, dass die Granuliersiebmaschenweite den deutlichsten Einfluss auf die Freisetzung hat. Granulate, die mit dem 2 mm Sieb hergestellt wurden, zeigen eine deutliche Verzögerung, die signifikant ist zu den beiden anderen Granulaten. Dass hier die Freisetzung des Granulates mit 2 mm Granuliersieb und 20 % Arzneistoffgehalt fehlt, liegt daran, dass es bei der Kompaktierung Probleme gab. Der Kompaktor stellte sich selbständig ab, weil die Spaltbreite geringer war als die zulässige eingestellte Abweichung. Dieses führte dazu, dass die Ausbeute geringer war, und der Rest nicht mehr einem repräsentativen Querschnitt der Granulatkörner entsprach, die der Freisetzung zugeführt werden sollten. Es ist jedoch davon auszugehen, dass die Freisetzungskurve nur geringfügig höher liegt als die der 2,00 mm 10 % Arzneistoffgehalt Granulate. Das kann durch die Freisetzung mit dem Matrixbildner Compritol (Abb.5.9) untermauert werden. Denn hier liegt das so hergestellte Granulat nur knapp über dem des Granulates mit 10 % AS-Gehalt. Die Granulate, die mit der lichten Maschenweite von 1,25 mm hergestellt wurden, zeigen eine schnellere Freisetzung. Der Similarity-Faktor zeigt eine deutliche Ähnlichkeit der Freisetzungskurven der 1,25 mm Granulate mit $f_1 = 2,90$ und $f_2 = 85,43$.

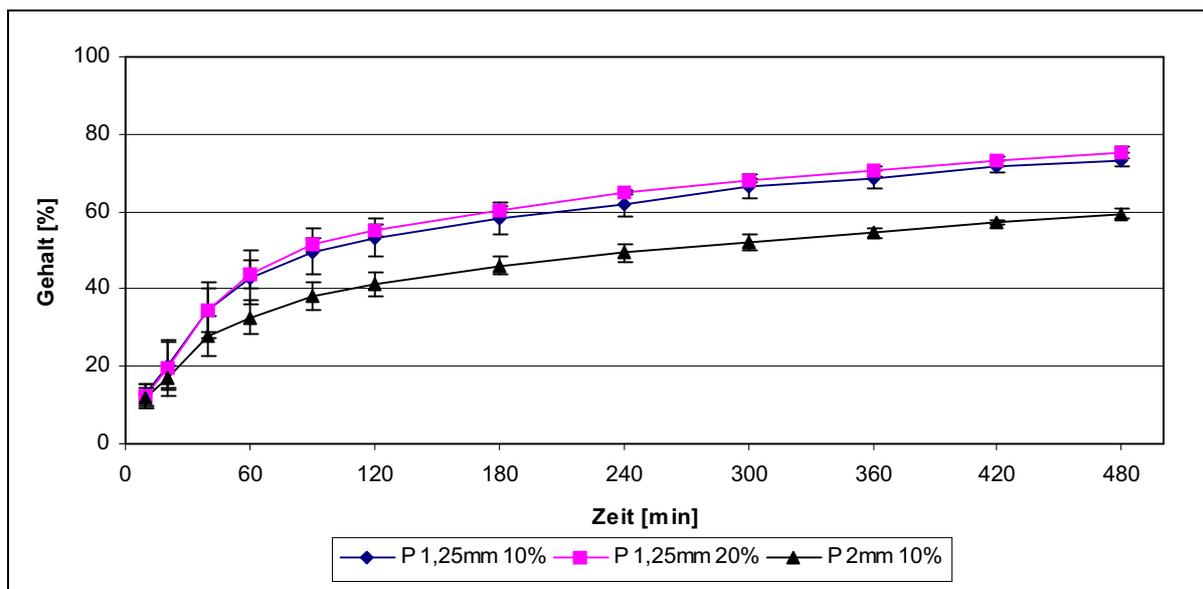


Abb. 6.25: Freisetzung der Precirol-Granulate aus dem 2²-Versuchsplan

Das Granulat, welches den t_{50} Wert als erstes, nämlich nach 83 Minuten, erreicht, wurde mit der Kombination 1,25 mm und 20 % hergestellt. Der niedrigere AS-Gehalt kann diesen Wert nur um 10 min hinauszögern. Die Kombination 10 % und 2 mm erreicht die t_{50} Marke erst nach 253 Minuten, wodurch sich also eine Verzögerung von 2½ Stunden gegenüber den anderen Granulaten ergibt.

Nicht alle der Precirol-Granulate erreichen bei der Freisetzung die t_{80} Marke. Im Gegensatz dazu gab es bei den Compritol-Granulaten des 2²-Versuchsplans (Abb. 5.9.) drei Granulate, die innerhalb von 8 Stunden über der t_{80} Marke lagen, und das Granulat, welches beim Compritol am besten verzögerte, reichte mit >78 % des Gesamttheophyllingehalts an diese Marke heran. Die Verzögerung mit Precirol erfolgt deutlich besser als mit Compritol, denn selbst das Precirol-Granulat, welches das Theophyllin am schnellsten freisetzt, ist in der Freisetzung langsamer als das Compritol-Granulat, welches die Freisetzung des Arzneistoffes am besten verzögert.

Die langsamere in vitro Freisetzung des Theophyllins aus den Precirol-Granulaten könnte an den unterschiedlichen Schmelzpunkten der Lipid-Matrixbildner liegen. Der Schmelzpunkt des Precirols liegt ca. 20°C unter dem des Compritols. Durch die aufgewendete Kraft bei der Kompaktierung könnte die Energie in Wärme umgewandelt und somit das Material erhitzt werden. Es kann demnach sein, dass der Schmelzpunkt von Precirol erreicht und das Theophyllin eingeschmolzen wird. Diese Vermutung müsste aber durch eingehende Untersuchungen bestätigt werden.

6.4. Erhöhung des Arzneistoffgehalts in den Granulaten

Im Gegensatz zum Compritol wurde hier die Kompaktierkraft variiert und nicht der Arzneistoffgehalt, da man davon ausgehen kann, dass gleiche Veränderungen ähnliche Effekte bei den Lipiden hervorrufen. Der Arzneistoffgehalt in der Formulierung wurde auf 60% erhöht, die spezifische Kompaktierkraft auf 2 und 3 kN/cm eingestellt, und durch die hohe Masse an plastisch verformbarem Theophyllin in der Formulierung konnte auch die Kompaktierkraft von 4 kN/cm angewendet werden. Bei dieser Mischung konnte der Spalt zwischen den Walzen gehalten werden, so dass eine Schülpe erzeugt wurde.

Der Arzneistoffgehalt wurde auf 60% erhöht, der Precirolanteil betrug damit nur 40%. Das verwendete Granuliersieb hatte eine lichte Maschenweite von 2,00 mm. Folgende Ergebnisse wurden mit diesen Versuchen ermittelt.

Tab. 6.6.: Ergebnisse der Granulateigenschaften mit 60% Arzneistoffgehalt

	Precirol 40% Theophyllin 60%; 2 kN/cm	Precirol 40% Theophyllin 60%; 3 kN/cm	Precirol 40% Theophyllin 60%; 4 kN/cm
Schüttdichte [mg/ml]	0,546 ±0,004	0,539 ±0,004	0,505 ±0,003
Stampfdichte [mg/ml]	0,647 ±0,002	0,644 ±0,006	0,612 ±0,002
Carr-Index	15,5 ±0,894	16,3 ±0,194	17,5 ±0,804
Feinanteil [%]	10,03 ±0,354	7,22 ±0,028	4,80 ±0,141
n	0,84 ±0,006	0,85 ±0,021	1,09 ±0,015
d' [µm]	1205 ±17,58	1887 ±147,08	1375 ±82,01

Das Abfallen der Schütt- und Stampfdichten (Tab. 6.6) mit zunehmender spezifischer Kompaktierkraft ist wieder mit der stäbchenartigen Form der Granulate zu erklären, die ausgeprägter ist, je höher die angewendete Kompaktierkraft ist. Es werden im Haufwerk mehr Hohlräume ausgebildet.

Der Carr-Index steigt mit Zunahme der Kraft, eine Beobachtung, die ebenfalls mit der Form der Granulate zu erklären ist. Die volumetrische Dosierung wird mit Granulaten, die mit der höheren Kraft hergestellt wurden, ungenauer. Der Feinanteil kann innerhalb der Versuchsreihe um die Hälfte gesenkt werden. Die Spanne reicht von 10 bis 5 % Feinanteil mit einer Korngröße, die mit kleiner 90 µm festgelegt wurde.

Eine Extrapolation der d' Werte ist schwierig, da sie weit von dem größten Sieb, welches zur Analyse benutzt wurde, entfernt liegt. Allerdings liegen sie innerhalb des Bereichs, der durch das Granuliersieb rein theoretisch möglich sein dürfte. Die Steigung n beträgt 0,84 bis 1,09.

Die Genauigkeit der RRSB-Geraden im Bereich von 90 – 710 μm beträgt, ausgedrückt durch das Bestimmtheitsmaß, $R^2 = 0,9833 - 0,9989$.

Bei der Betrachtung der Freisetzung (Abb. 6.26) zeigt sich ein erwartetes Bild, dass die Granulate mit höherem Theophyllingehalt schneller freisetzen als die, die nur 10 % Arzneistoff enthalten, und dass mit höherer Kraft die Verzögerung größer ist.

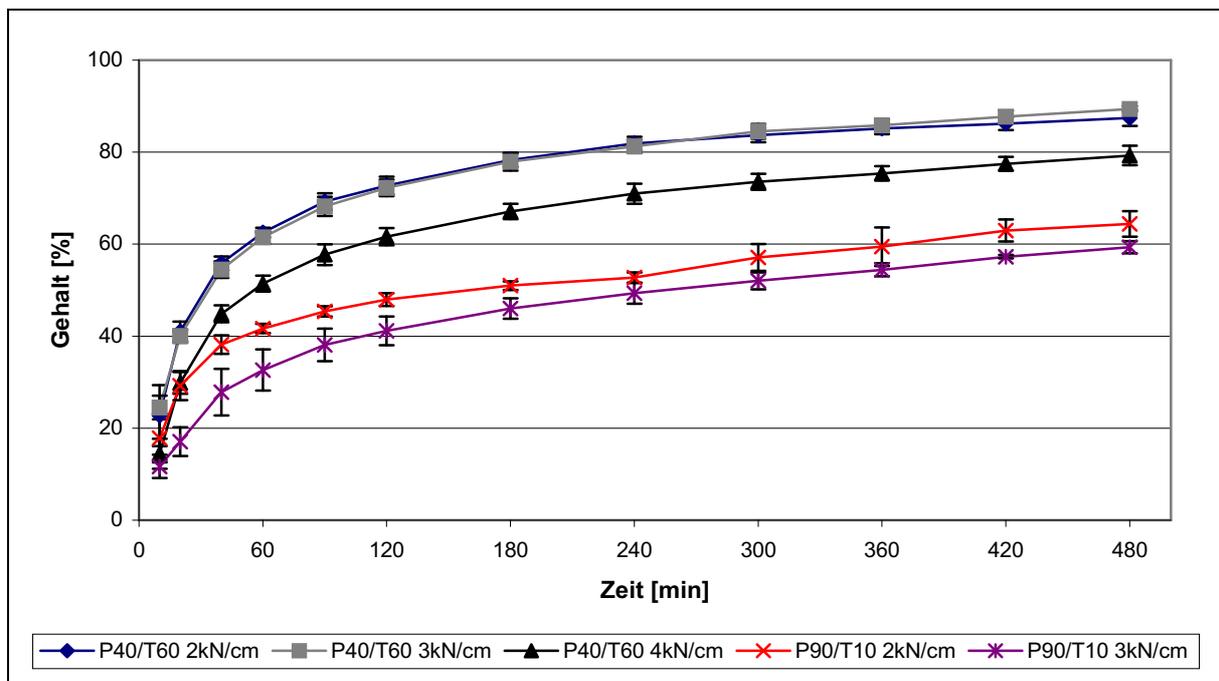


Abb. 6.26: Freisetzungen der Granulate mit 60 % und 10 % Theophyllin bei unterschiedlichen Kompaktierkräften

Weiter ist zu sehen, dass sich die Freisetzungen von den Granulaten, die mit 2 und 3 kN/cm Kompaktierkraft hergestellt wurden, nicht deutlich voneinander unterscheiden. Was der Similarity-Faktor zwischen diesen beiden Freisetzungskurven belegt, mit $f_1 = 1,53$ und $f_2 = 90,74$ sind sie als nahe zu identisch zu bezeichnen. Die Freisetzung der 4 kN/cm Granulate unterscheiden sich, nach den Werten des Similarity-Faktors, von den Freisetzungen der 2 und 3 kN/cm Granulaten. Dieses Ergebnis legt die Vermutung nahe, dass bei Änderung der Kompaktierkraft von 3 zu 4 kN/cm etwas nicht makroskopisch sichtbares mit den Materialien geschieht, das das Freisetzungsverhalten beeinflusst. Die einfachste Erklärung könnte ein Schmelzen der Lipide bei der höher angewendeten Kraft sein, die somit die Theophyllinpartikel umschließen könnten.

Zum Vergleich sind die Freisetzungen der Granulate mit 10 % Theophyllin, die bei 2 und 3 kN/cm spezifischer Kompaktierkraft hergestellt wurden, in der Abbildung zusätzlich dargestellt. Zu sehen ist, dass die Erhöhung des Theophyllins eine erheblich schnellere Freisetzung zufolge hat. Diese kann auch durch die Erhöhung der Kompaktierkraft nicht

kompensiert werden. Ob eine höhere Kompaktierkraft zu einer weiteren Verzögerung führt, bleibt spekulativ, da die Spaltbreite nicht innerhalb der festgelegten Grenzen gehalten werden kann, wenn eine höhere Kraft angewendet wird.

Nimmt man zu dieser Beobachtung noch die t Werte hinzu, so wird deutlich, dass sich die Freisetzung der Granulate, die mit der höheren Kompaktierkraft produziert wurden, von der Freisetzung der anderen Granulate mit 60 % Arzneistoff unterscheidet.

Der t_{50} Wert bei den 2 kN/cm Granulaten liegt bei 32 min, bei 3 kN/cm bei 34 min mit einer Standardabweichung von je 2 min. Das Granulat mit 4 kN/cm Kompaktierkraft hat einen t_{50} Wert von 56 min \pm 5 min.

Die Zeit, nach der 80 % des Arzneistoffes freigesetzt wurden, liegt bei den Granulaten mit 2 und 3 kN/cm bei 209 \pm 25 min und 217 \pm 27 min, bei den Granulaten, die mit 4 kN/cm hergestellt wurden, wird die 80 % Marke erst nach 467 \pm 23 min erreicht. Der Einfluss des Theophyllinanteils in der Formulierung ist deutlich.

6.5. Freisetzung der Precirol-Granulate über 48 Stunden

Weil die Granulate bei der Freisetzung nach 8 Stunden nicht die 100 % des eingesetzten Arzneistoffes freisetzen, stellte sich die Frage, ob bei den hergestellten Precirol-Granulaten das Theophyllin vollständig heraus gelöst wird. Wenn alles freigesetzt wird, dann handelt es sich um eine Matrixformulierung, wenn dies aber nicht der Fall sein sollte, dann muss man davon ausgehen, dass der eingesetzte Arzneistoff an manchen Stellen der Matrix hermetisch vom Hilfsstoff eingeschlossen wird. Um dieses zu untersuchen, wurde eine Freisetzung über 48 Stunden durchgeführt. Alle Bedingungen der Freisetzungen wurden konstant gehalten. Ausgewählt wurden die Granulate mit 10 % Theophyllinanteil, weil aus den vorherigen Freisetzungsforschungen hervorgeht, dass die Granulate mit mehr Arzneistoffgehalt nicht nur eine schnellere, sondern auch eine vollständige Freisetzung des Theophyllins zulassen. Außerdem konnte dadurch gleichzeitig noch einmal der Unterschied zwischen den verwendeten Granuliersieben untersucht werden.

Die Probenentnahme wurde bei diesem Langzeitversuch anders durchgeführt, als bei den anderen Freisetzungen. Der erste Probenzug war nach 30 Minuten, der zweite nach 60 Minuten und der dritte nach 120 Minuten.

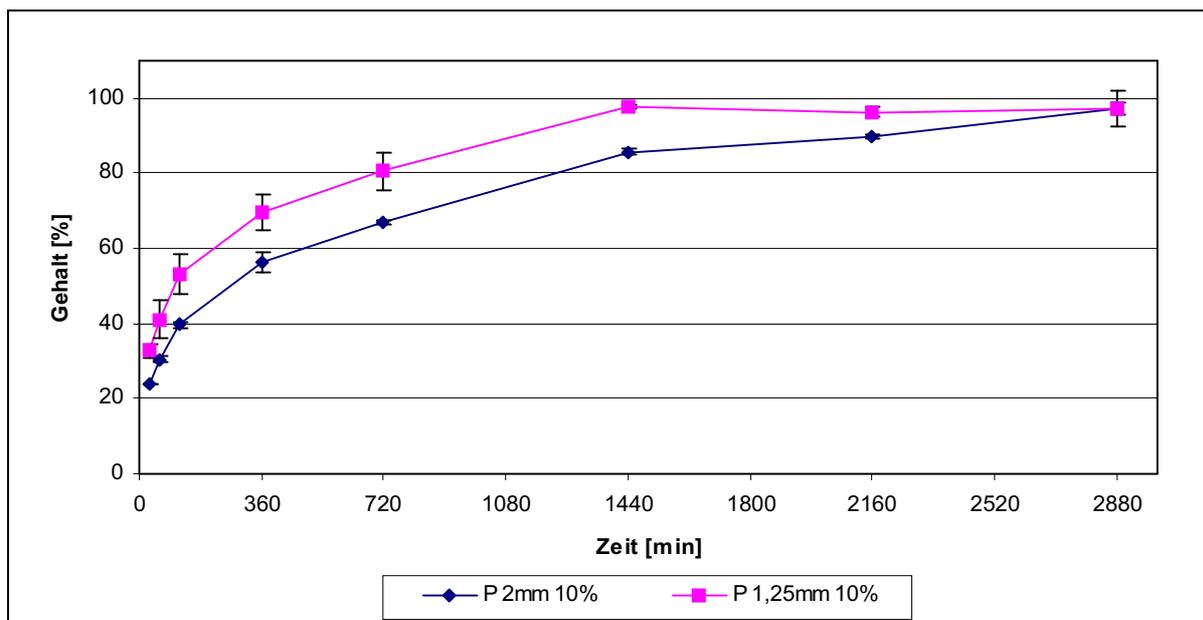


Abb. 6.27: 48 Stunden Freisetzungen der Precirol-Granulate

Das Diagramm (Abb. 6.27) zeigt die deutlich höher verlaufende Freisetzungskurve der Granulate, die mit dem Sieb kleinerer Maschenweite hergestellt wurden. Die Anfangskonzentrationen nach 30 Minuten Freisetzung betragen beim 1,25 mm Granulat im Mittel 32,88 % und beim 2,00 mm Granulat 23,76 % und unterscheiden sich im Niveau nicht von den Werten anderer Freisetzungen. Weiter ist zu erkennen, dass bei der Charge Precirol 1,25 mm 10 % nach 1440 min (24 Stunden) 97,7 % des eingesetzten Arzneistoffes herausgelöst wurden. Der t_{50} Wert ist nach 1 Stunde und 48 Minuten erreicht, die 80 % Marke nach weiteren 10 Stunden. Das Granulat, welches mit dem weitmaschigeren Sieb hergestellt wurde, setzt über 97 % des Wirkstoffes nach 2 Tagen frei. Die Konzentration von 50 % des eingesetzten Theophyllins wird nach 4½ Stunden erreicht. 20 Stunden dauert es bei dieser Formulierung, um 80 % des Wirkstoffes herauszulösen. Von einem hermetischen Einschluss des Arzneistoffes ist nach diesem Ergebnis nicht mehr auszugehen. Die Precirol-Granulate verzögern die Freisetzung des Theophyllins gut und sind eindeutig vom Typ der Matrix-Retardarzneiform.

6.6. Zusammenfassung

Bei der Herstellung der Granulate mit dem Matrixbildner Precirol fiel auf, dass die bei höheren Kompaktierkräften produzierten Schülpfen schuppenartig ausfranst. Dieses hatte zur Folge, dass die Schütt- und Stampfdichte nicht die erwarteten Werte annahmen, weil durch die eher schuppen- und stäbchenartig gestalteten Granulatkörner Hohlräume im

Haufwerk ausgebildet werden. Damit sind auch die unüblichen Werte beim Carr-Index zu erklären.

Der Feinanteil beim zusammengesetzten Zwei- und Dreistufenplan konnte erheblich gesenkt werden. Trotz oder gerade wegen der stäbchenförmigen Granulate, die bei der großen Maschenweite des Granuliersiebes und der höchsten Kompaktierkraft entstehen, ist der geringste Feinanteil zu verzeichnen. Bei der Freisetzung der Granulate aus dem kombinierten Versuchsplan zeigt sich die deutlichste Verzögerung bei der Einstellung 3 kN/cm spezifischer Kompaktierkraft und 2 mm Granuliersieb. Trotz der schuppenartigen Formen der Granulate ist das erwartete Resultat eingetreten. Dieses könnte sich mit einer geringeren Porosität in der Schülpe und in den Granulaten erklären lassen.

Bei dem 2²-Versuchsplan, bei dem der Arzneistoffgehalt und das Granuliersieb variiert wurden, beobachtet man bei den Haufwerkseigenschaften unerwartete Werte, die wieder durch die entstehenden Hohlräume erklärt werden können. Der Feinanteil sank hier unter 5 %, bei der Einstellung 2 mm Granuliersieb und 10 % Arzneistoff ist der niedrigste Feinanteil zu verzeichnen. Die Freisetzungen werden in erster Linie durch das eingesetzte Granuliersieb und durch den Arzneistoffgehalt beeinflusst. Die Granulate, die mit dem gröberen Sieb hergestellt wurden, verzögern deutlich besser als die, die mit einem 1,25 mm Sieb hergestellt wurden. Der höhere Arzneistoffgehalt in den Granulaten bewirkt eine geringfügig schnellere Freisetzung als ein niedriger Arzneistoffgehalt in der Formulierung.

Mit der Erhöhung des Theophyllins auf 60 % in der Formulierung ist die Freisetzung aus den Granulaten schneller, eine höhere Kompaktierkraft führt zu einer Verringerung der Freisetzungsgeschwindigkeit bei gleichem Arzneistoffgehalt.

Durch die Freisetzung über 2 Tage konnte bewiesen werden, dass der Hilfsstoff Precirol, mit dem die Granulate hergestellt wurden, wirklich eine Matrix ausbildet und nicht den Wirkstoff hermetisch einschließt. Nach 48 Stunden wurden beim schlechtesten wirkstofffreisetzenden Granulat fast 100 % des eingesetzten Theophyllins freigesetzt, wodurch auf eine Matrix-Retardarzneiform geschlossen werden kann.

7. Freisetzungsveränderung durch Zusatz von Hilfsstoffen in Precirol-Granulaten

7.1. Vorbetrachtungen

In den in Kapitel 5 und 6 beschriebenen Versuchen zeigte sich eine bessere Verzögerung der Freisetzung des Theophyllins aus den Precirol-Granulaten als aus den Compritol-Granulaten. Somit war es naheliegend, dass es bei Precirol-Granulaten mehr Möglichkeiten zur Modifikation der Freisetzung durch verschiedene Zusätze geben könnte. Deswegen wurde für die weiteren Versuche der Matrixbildner Precirol verwendet. Durch den Einsatz von Hilfsstoffen sollte herausgefunden werden, ob es möglich ist, die Freisetzung gezielt zu modifizieren, und ob durch Zugabe eines Hilfsstoffs eine höhere Kompaktierkraft angelegt werden kann, ohne dass die Spaltbreite unter den Sollwert absinkt. Außerdem sollte dadurch untersucht werden, ob kordierte Walzen immer noch notwendig sind, um das Material einzuziehen, wenn ein gut kompaktierbarer Hilfsstoff in der Mischung vorhanden ist.

Als Zusätze für die Precirol-Granulate wurden Mikrokristalline Cellulose 102 (MCC), Flow Lac® 100 und Kollidon® SR (KSR) in einem Massenanteil von 50 % verwendet. Der Arzneistoff Theophyllin wurde mit 10 % Massenanteil zugesetzt. Kompaktiert wurden die Mischungen bei spezifischen Kompaktierkräften von 2, 3 und 4 kN/cm. Auf ein Vakuum wurde nicht verzichtet, weil dieser Einflussfaktor sonst hätte Berücksichtigung finden müssen und ein direkter Vergleich zu den reinen Precirol-Granulaten somit nicht möglich wäre.

7.2. Vergleich der Granulate aus Precirol, Hilfsstoff und Theophyllin

In der nachfolgenden Tabelle sind die Variationen der Hilfsstoffe und der Kompaktierkraft dieser Versuchsreihe aufgelistet (Tab. 7.1). Die Kompaktierungen waren mit einer Zusammensetzung aus 50 % Hilfsstoff, 40% Precirol und 10% Theophyllin bei allen drei in der Tabelle genannten spezifischen Kompaktierkräften durchführbar. Die Schülpen wurden mit Ansteigen der Kompaktierkraft schlechter, in der Form, dass an den Schülpen Einrisse entstanden, oder nur kleine Schülpenbruchstücke produziert wurden.

Tab. 7.1: Versuchsübersicht für die Herstellung der Granulate

Hilfsstoff Anteil 50 %	Spezifische Kompaktierkraft [kN/cm]	Arzneistoffgehalt [%]	Precirolgehalt [%]	Walzen	Maschenweite [mm]	Spalt [mm]
Flow Lac 100	2	10	40	glatt	2,00	2,5
Flow Lac 100	3	10	40	glatt	2,00	2,5
Flow Lac 100	4	10	40	glatt	2,00	2,5
MCC 102	2	10	40	glatt	2,00	2,5
MCC 102	3	10	40	glatt	2,00	2,5
MCC 102	4	10	40	glatt	2,00	2,5
Kollidon SR	2	10	40	glatt	2,00	2,5
Kollidon SR	3	10	40	glatt	2,00	2,5
Kollidon SR	4	10	40	glatt	2,00	2,5

7.2.1. Granulate mit dem Hilfsstoff Flow Lac®

Bei den Granulaten, die zu 50 % den Hilfsstoff Flow Lac enthalten, zeigten die Schülpfen eine stark eingerissene und schuppenartig aufgeraute Oberfläche. Dadurch ist die Abnahme der Schüttdichte und der Stampfdichte mit zunehmender Kompaktierkraft zu erklären. Wie schon bei den Precirol-Granulaten ist auch bei diesen Granulaten die Stäbchenform offensichtlich. Diese Form führt zu niedrigeren Dichten, wie in Kapitel 6 beschrieben wurde. Der Carr-Index steigt mit zunehmender spezifischer Kompaktierkraft (Tab. 7.2). Die Verschlechterung dieser Eigenschaft ist ebenfalls durch die stäbchenartige Form der Granulate zu erklären. Im RRSB-Netz konnte die Verteilung des Korngrößenbereichs von 90 – 710 µm dieser Granulate mit Bestimmtheitsmaßen von $R^2 = 0,989 - 0,994$ beschrieben werden. Mit zunehmender spezifischer Kompaktierkraft nimmt die Streuung der Korngröße innerhalb des Haufwerks ab, das heißt also, dass n mit zunehmender Kompaktierkraft steigt. Mit zunehmender Kraft nimmt die charakteristische Korngröße d' ab. Der Feinanteil, der in einem Bereich von 11 – 15 % liegt (Tab. 7.3), ist nicht sehr hoch, jedoch lieferten z.B. die Precirol-Granulate aus dem 2²-Versuchsplan einen geringeren Feinanteil von 2,5 – 6 %. Der höhere Feinanteil bei den Flow Lac-Precirol-Granulaten gegenüber den Granulaten, die mit den anderen Hilfsstoffen Kollidon SR und MCC hergestellt wurden, ist dadurch bedingt, dass die sprödebrüchige Lactose bei dem Kompaktierprozess nicht genügend Druck erfährt, weil das Precirol die Energie absorbiert [79,80]. Liegen die losen Lactose-Anhäufungen nach der Granulierung an der Granulatoberfläche, so tritt dieses nicht ausreichend kompaktierte Flow Lac als Feinanteil auf.

Tab. 7.2: Granulateigenschaften der Granulate mit 50 % Flow Lac

	Schüttdichte [g/ml]	Stampfdichte [g/ml]	Carr-Index
Flow Lac 50 %; 2 kN/cm	0,556 ±0,006	0,641 ±0,004	13,2 ±1,41
Flow Lac 50 %; 3 kN/cm	0,534 ±0,001	0,629 ±0,007	15,1 ±0,88
Flow Lac 50 %; 4 kN/cm	0,527 ±0,010	0,629 ±0,004	16,2 ±2,11

Tab. 7.3: Granulateigenschaften der Granulate mit 50% Flow Lac

	n	d'	Feinanteil [%]
Flow Lac 50 %; 2 kN/cm	0,67 ±0,014	1633 ±254,57	12,95 ±1,57
Flow Lac 50 %; 3 kN/cm	0,74 ±0,012	1121 ±76,43	14,05 ±0,95
Flow Lac 50 %; 4 kN/cm	0,80 ±0,001	1158 ±38,87	11,66 ±0,30

Um diese Hypothese zu untermauern, wurde folgende Analyse in Anlehnung an die in der Diplomarbeit von GRULKE beschriebene Methode durchgeführt [79]. Die Granulate wurden durch Sieben in die Fraktionen < 90 µm und > 90 µm getrennt. Von jeder Fraktion wurden 10 g genau eingewogen, in 100 ml demineralisiertes Wasser gegeben und 10 min lang gut gerührt. Nur die Stoffe Lactose und Theophyllin sind wasserlöslich, während Precirol als Festbestandteil im Wasser zurückbleibt. Das Precirol wird abfiltriert und mit 100 ml demineralisiertem Wasser noch einmal gespült. Der Filterkuchen wird 24 Stunden lang bei 30° C getrocknet, auf 20° C abgekühlt und genau gewogen. Dieser Rückstand ist der Precirolanteil in der entsprechenden Fraktion. Durch Subtrahieren dieser Masse von den eingewogenen 10 g errechnet man die Masse der Lactose und des Theophyllins. Dieser Anteil kann auf Prozente umgerechnet werden.

Die Abbildung 7.1 zeigt, dass der Anteil der löslichen Stoffe bei dem Feinanteil fast doppelt so hoch ist wie im Grobanteil > 90 µm. Damit ist die aufgestellte Hypothese eindeutig belegt, dass im Feinanteil mehr Lactose vorhanden ist, weil die Energie nicht ausreicht, um die sprödebrüchige Lactose zu komprimieren.

7. Freisetzungsveränderung durch Zusatz von Hilfsstoffen in Precirol-Granulaten

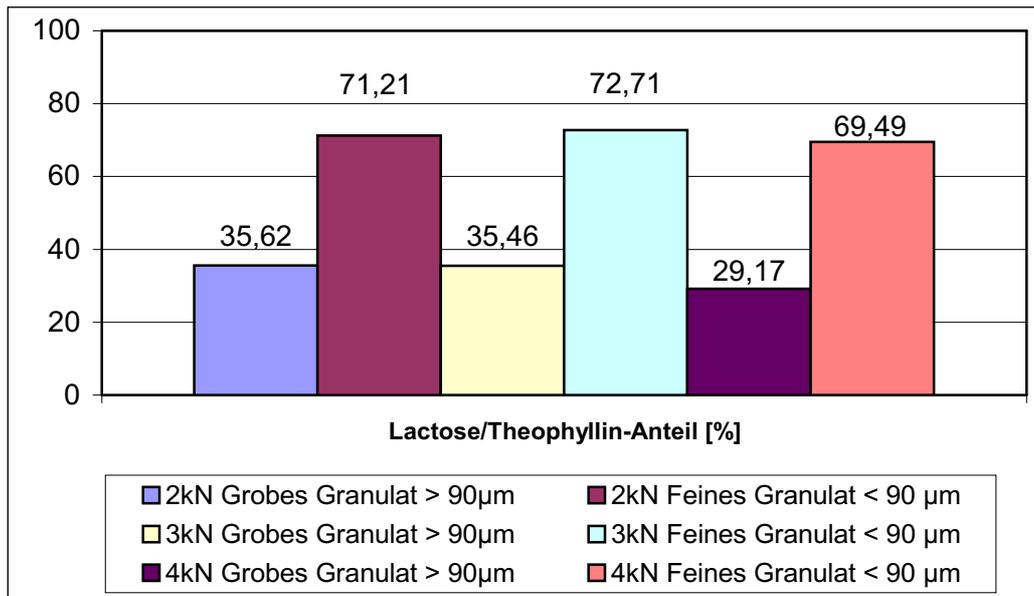


Abb. 7.1: Anteil der löslichen Bestandteile bei Fein- und Grobanteil des Granulats

Die Freisetzungskurven der Granulate zeigen, dass der Großteil des Arzneistoffes nach 90 Minuten aus der Formulierung freigesetzt wurde (Abb. 7.2). Die Kompaktierkraft zeigt nur am Anfang der Freisetzung einen geringfügigen Einfluss auf die Verzögerung, der aber nicht von Bedeutung ist, da bei allen drei Granulaten der t_{80} Wert < 90 Minuten ist.

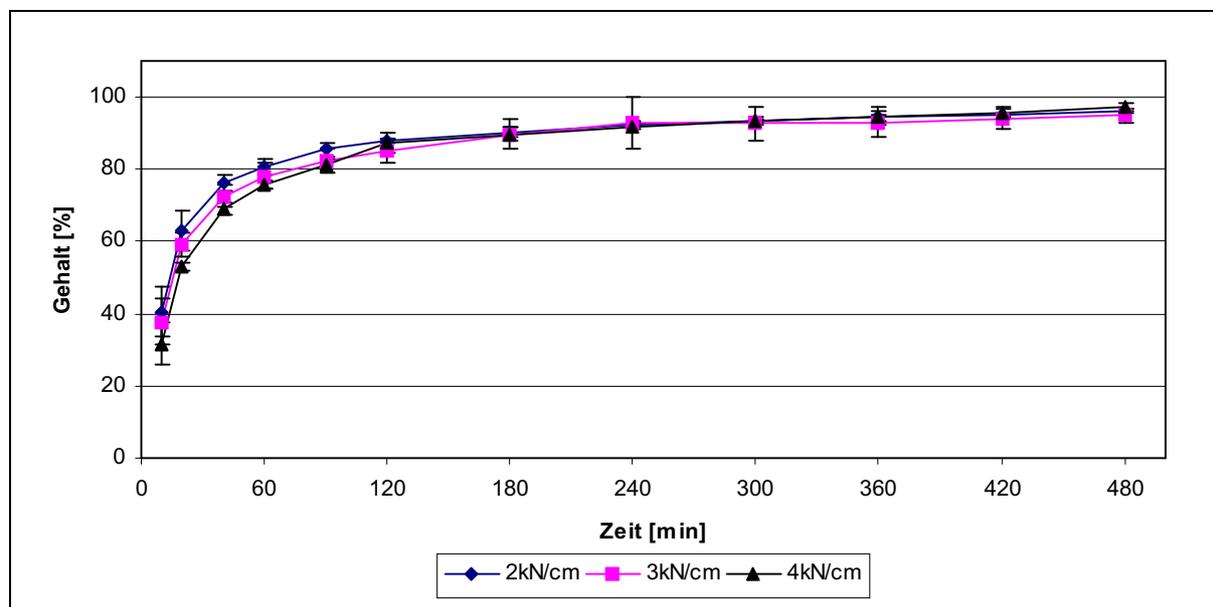


Abb. 7.2: Freisetzungskurven der Granulate mit 50 % Flow Lac, 40 % Precirol und 10 % Theophyllin

Es ist festzuhalten, dass der Zusatz von Lactose zu einer erheblich schnelleren Freisetzung des Theophyllins aus den Granulaten führt. Die angewendeten Kompaktierkräfte zeigen hier keinen Einfluss auf die Verzögerung des Wirkstoffes, was durch die Ähnlichkeit mit dem Similarity-Faktor zusätzlich begründet ist.

7.2.2. Granulate mit dem Hilfsstoff Mikrokristalline Cellulose

Die Granulateigenschaften dieser Zusammensetzung zeigen, dass Schütt- und Stampfdichte mit zunehmender spezifischer Kompaktierkraft ansteigen. Die daraus zu berechnende Größe Carr-Index steigt an, wenn die Kompaktierkraft erhöht wird. Das bedeutet, dass die Unterschiede zwischen Schütt- und Stampfdichten größer werden, wenn die Kompaktierkraft erhöht wird (Tab. 7.4). Die Verteilung der Korngröße der Granulate mit dem Hilfsstoff Mikrokristalline Cellulose im Korngrößenbereich von 90 - 710 µm konnte im RRSB-Netz mit einer Geraden beschrieben werden, die Bestimmtheitsmaße von $R^2 = 0,982 - 0,996$ aufweist. Die Granulate, die bei höheren spezifischen Kompaktierkräften hergestellt wurden, zeigen größere n-Werte. Im Gegensatz dazu sinkt der Korngrößenparameter d' . Das heißt, dass mit zunehmender Kompaktierkraft sowohl die Streuung der Größe der Granulat Körner als auch die durchschnittliche Korngröße abnimmt. Der Feinanteil beträgt mit diesem Hilfsstoff weniger als 10 %. Betrachtet man die Feinanteile bei 2 und 4 kN/cm, so sieht man, dass dieser um über die Hälfte gesenkt wurde, wenn man die doppelte Kompaktierkraft anwendete (Tab. 7.5).

Tab. 7.4: Granulateigenschaften der Granulate mit 50 % MCC

	Schüttdichte [g/ml]	Stampfdichte [g/ml]	Carr-Index
MCC 50 %; 2 kN/cm	0,466 ±0,004	0,555 ±0,002	15,9 ±1,00
MCC 50 %; 3 kN/cm	0,468 ±0,004	0,559 ±0,003	16,3 ±0,73
MCC 50 %; 4 kN/cm	0,469 ±0,002	0,615 ±0,009	23,7 ±1,40

Tab. 7.5: Granulateigenschaften der Granulate mit 50 % MCC

	n	d'	Feinanteil [%]
MCC 50 %; 2 kN/cm	0,89 ±0,006	1008 ±95,68	9,96 ±0,62
MCC 50 %; 3 kN/cm	1,11 ±0,011	967 ±25,48	6,36 ±0,04
MCC 50 %; 4 kN/cm	1,21 ±0,0064	946 ±55,29	4,84 ±0,58

Die Freisetzungen der Granulate mit dem Hilfsstoff MCC zeigen einen Einfluss der Kompaktierkraft, die bei deren Herstellung angewendet wurde (Abb. 7.3). Je höher die angewendete spezifische Kompaktierkraft ist, desto langsamer ist die Theophyllinfreisetzung, allerdings kann man nicht von einer klassischen Wurzel-Zeit-Kinetik bei der Freisetzung sprechen. Die t_{50} Werte werden schon nach 10 bis 30 Minuten überschritten, nach einer

weiteren Stunde haben alle Granulate die 80 % Marke erreicht und nach vier Stunden haben die Granulate mit MCC den gesamten Arzneistoff freigesetzt.

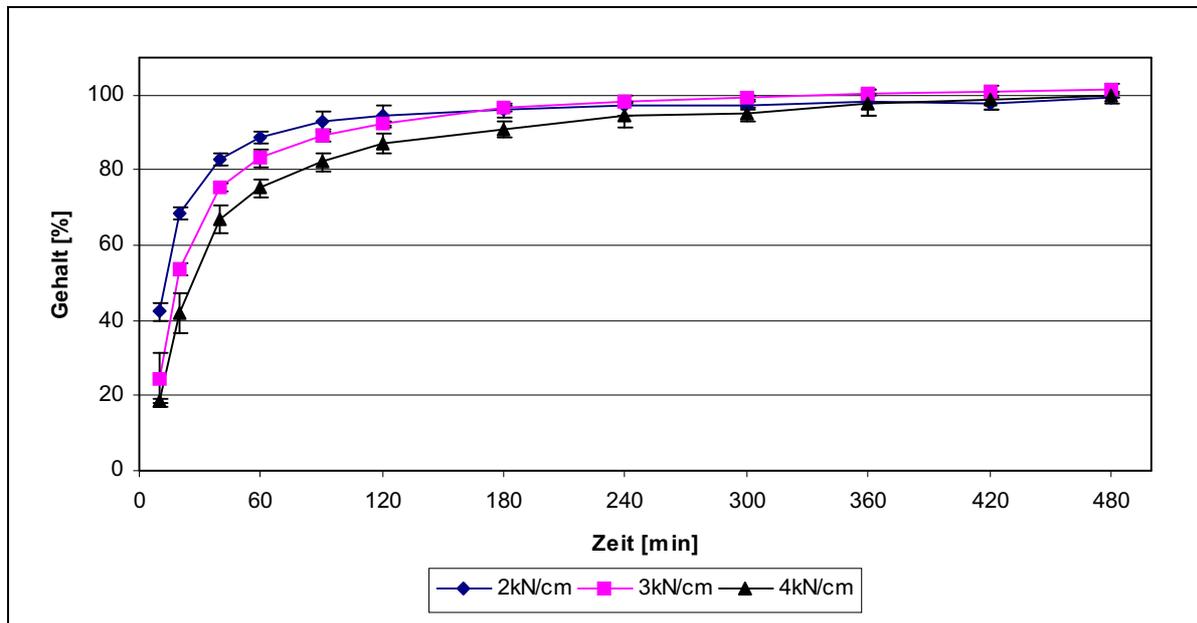


Abb. 7.3: Freisetzungen der Granulate mit 50 % MCC, 40 % Precirol und 10 % Theophyllin, die bei unterschiedlichen Kompaktierkräften produziert wurden.

Der Zusatz von MCC führt dazu, dass die Freisetzung nicht mehr wesentlich verzögert wird, und man erkennt den Einfluss der spezifischen Kompaktierkraft auf die Wirkstoffabgabe. Die Freisetzungskurve der 4 kN/cm Granulate unterscheidet sich von den Freisetzungen der Granulate, die bei 2 und 3 kN/cm spezifischer Kompaktierkraft hergestellt wurden. Die Freisetzungskurven der 2 und 4 kN/cm Granulate dürfen begründet durch den Similarity-Faktor als nicht gleichartig bezeichnet werden. Die Freisetzung des Arzneistoffes ist bei niedrigeren Kompaktierkräften schneller als bei den Granulaten, die mit Flow Lac produziert wurden. Bei der Kompaktierkraft 4 kN/cm ist die Freisetzung des Theophyllins aus den Granulaten, die mit dem zugesetzten Hilfsstoff Flow Lac hergestellt wurden, schneller. MCC ist also, wie auch Flow Lac, nicht geeignet, die Freisetzung zu modifizieren.

7.2.3. Granulate mit dem Hilfsstoff Kollidon SR

Die Bulkdichten der Granulate, die mit Kollidon SR hergestellt wurden, steigen mit zunehmender spezifischer Kompaktierkraft. Der Carr-Index bleibt bei allen drei Kompaktierkräften auf gleichem Niveau, Unterschiede zwischen den einzelnen Carr-Indices sind nicht bedeutend (Tab. 7.6). Die Partikeln der Korngrößenklassen von 90 – 710 μm können mit einer RRSB-Verteilung beschrieben werden. Die Bestimmtheitsmaße variieren von $R^2 = 0,983 - 0,988$. Die aus der RRSB-Geraden ermittelten Steigungen n steigen mit der

7. Freisetzungsveränderung durch Zusatz von Hilfsstoffen in Precirol-Granulaten

höheren Kompaktierkraft. Der Korngrößenparameter d' der Granulate, die bei 3 kN/cm produziert wurden, hat den geringsten Wert. Der Feinanteil verringert sich mit steigender Kompaktierkraft und erreicht Werte von 8 - 11 % (Tab. 7.7).

Tab. 7.6: Granulateigenschaften der Granulate mit 50 % Kollidon SR (KSR)

	Schüttdichte [g/ml]	Stampfdichte [g/ml]	Carr-Index
KSR 50 %; 2 kN/cm	0,439 ±0,002	0,519 ±0,008	15,4 ±1,00
KSR 50 %; 3 kN/cm	0,450 ±0,004	0,533 ±0,002	15,6 ±0,76
KSR 50 %; 4 kN/cm	0,458 ±0,004	0,544 ±0,002	15,8 ±0,94

Tab. 7.7: Granulateigenschaften der Granulate mit 50 % KSR

	n	d'	Feinanteil [%]
KSR 50 %; 2 kN/cm	0,75 ±0,015	1486 ±184,63	10,53 ±1,37
KSR 50 %; 3 kN/cm	0,78 ±0,009	1462 ±0,91	9,72 ±0,22
KSR 50 %; 4 kN/cm	0,78 ±0,007	1738 ±163,77	8,38 ±0,36

Die Freisetzung des Theophyllins aus den Granulaten verzögert sich umso mehr, je höher die spezifische Kompaktierkraft bei der Herstellung ist (Abb. 7.4). 50 % des Arzneistoffes werden nach 10 – 25 Minuten freigesetzt. Die Freisetzung bis zur 80 % Marke kann bis zu 160 Minuten, also 2 Stunden und 40 Minuten, verzögert werden, wie hier z.B. bei der höchsten angewendeten Kompaktierkraft von 4 kN/cm. Weiterhin erkennt man, dass die erste gemessene Konzentration des freigesetzten Theophyllins höher liegt als bei den Granulaten mit MCC und Flow Lac. Dieser Burst ist nur zum Teil über den Feinanteil zu erklären, da die KSR-Granulate nur im Vergleich zu den MCC-Granulaten einen höheren Feinanteil aufweisen, nicht aber im Vergleich zum eingearbeiteten Hilfsstoff Flow Lac. Hier sind wohl die Eigenschaften des Hilfsstoffes Kollidon SR dafür verantwortlich, dass die Granulate einen derartig hohen Burst bei der Freisetzung erfahren. Vielleicht ist es auf den Anteil des grenzflächenaktiven Natriumlaurylsulfats im Kollidon SR zurückzuführen. Hier wären aber noch eingehende Untersuchungen notwendig, um diese Vermutung abzusichern.

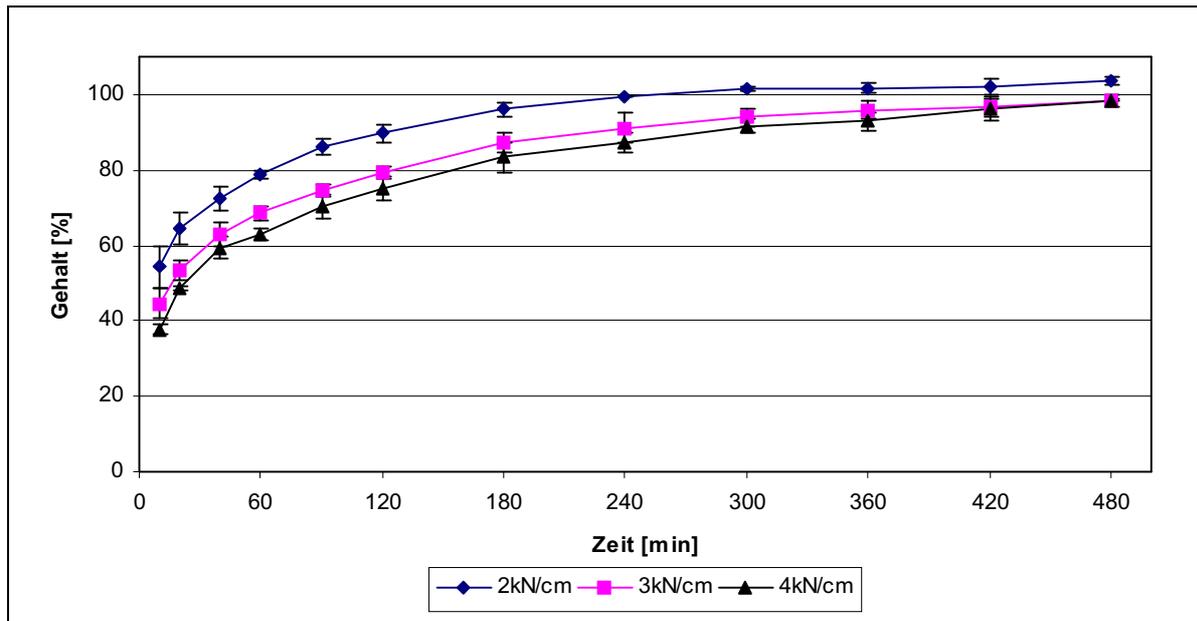


Abb. 7.4: Freisetzungen der Granulate mit 50 % KSR, 40 % Precirol und 10 % Theophyllin, die bei unterschiedlichen Kompaktierkräften produziert wurden.

Kollidon SR scheint am geeignetsten zu sein, die Freisetzung des Theophyllins aus den Precirol-Granulaten zu modifizieren. Deutlich ist der Einfluss der spezifischen Kompaktierkraft auf die Lösung des Arzneistoffes aus der Formulierung. Mit Hilfe des Similarity-Faktors ist zu erkennen, dass das Granulat, welches mit 2 kN/cm hergestellt wurde mit dem Granulat, welches bei 4 kN/cm hergestellt wurde, nicht mehr als Gleichartig zu bewerten sind. Das 3 kN/cm Granulat allerdings weist im Vergleich zu den beiden anderen Granulate Ähnlichkeiten auf. Festzuhalten ist hier, je höher die angewendete Kraft ist, desto langsamer löst sich der Wirkstoff heraus.

7.3. Zusammenfassung

Es ist festzuhalten, dass sich alle Precirol-Theophyllin-Hilfsstoffmischungen bei den angewendeten Kompaktierkräften mit glatten Walzen zu Schülpen verarbeiten ließen. Zwar war die Qualität durch die Einrisse in den Schülpen nicht befriedigend, allerdings verbesserte ein Zusatz von gut zu kompaktierenden Hilfsstoffen die Verarbeitung des Precirols trotz glatter Walzen erheblich, weil der Kompaktor während des Produktionsprozesses stabiler läuft.

Die Hilfsstoffe konnten, bis auf Flow Lac, die Abnahme der Bulkdichten, die bei den Precirol-Granulaten (Kap. 6) mit höherer angewendeter Kompaktierkraft aufgefallen war, kompensieren. Alle Granulate konnten mit einer RRSB-Verteilung beschrieben werden. Abweichungen von dem Erwarteten traten nur bei dem Hilfsstoff Lactose auf. Der Feinanteil

lag bei den Granulaten unter 15 %, wobei hier die Lactose den größten Feinanteil aufwies, was durch das sprödebrüchige Verformungsverhalten zu erklären ist.

Durch die Versuche mit den verschiedenen Hilfsstoffen konnte gezeigt werden, dass ihr Zusatz sich unterschiedlich auf die Freisetzung eines Wirkstoffes auswirkt, und sehr unterschiedliche Ergebnisse durch Variation der Kompaktierkraft entstehen. Während die Kraft bei der Mischung mit Flow Lac keinen großen Einfluss auf die Freisetzung des Theophyllins hat, kann man bei den Granulaten mit Kollidon SR eine deutliche Abhängigkeit der Freisetzung des Arzneistoffes von der angewendeten Kompaktierkraft beobachten.

Aufgrund der guten Kompaktierbarkeit, der Granulateigenschaften und der Verzögerung der Wirkstofffreisetzung aus der Mischung mit Precirol, Theophyllin und Kollidon SR scheint der Hilfsstoff Kollidon SR von den drei untersuchten am geeignetsten zu sein, um mit der Variation des Massenanteils des Hilfsstoffes und der Kompaktierkraft die Freisetzung des Theophyllins aus den Retardgranulaten zu modifizieren. Aus diesem Grund wurde der Hilfsstoff Kollidon SR für weitere Untersuchungen zur Freisetzungsmodifikation eingesetzt.

8. Precirol - Kollidon SR - Granulate

8.1. Vorbetrachtungen

Die Untersuchungen aus Kapitel 7 zeigen, dass mit Kollidon SR ein Hilfsstoffzusatz gefunden wurde, mit dem man die Freisetzung aus den Precirol-Granulaten modifizieren kann. Weil bei 50 % Kollidon SR-Anteil in den Granulaten die Freisetzung des Arzneistoffes zu schnell erfolgte, wurde in diesem Versuchsplan der Kollidon SR-Anteil gesenkt. Durch die Abnahme des Anteils verschlechtert sich wiederum das Kompaktierverhalten, so dass bei diesem Versuchsplan kordierte Walzen als notwendig angesehen wurden.

8.2. Versuchsplan

Es sollte der Einfluss des Kollidon SR (KSR) in verschiedenen Gewichtsanteilen auf die Freisetzung und die Granulateigenschaften untersucht werden. Zusätzlich sollte der wesentliche Einflussfaktor, der auf die Freisetzung wirkt, nicht außer acht gelassen werden, nämlich die spezifische Kompaktierkraft. Der Kollidon SR-Anteil wurde variiert mit 10, 20, 30, 40 und 50 %, der Theophyllinanteil betrug immer 10 %, und der Precirolanteil wurde dem Kollidon SR-Anteil entsprechend reduziert. Alle 5 Mischungen wurden jeweils bei einer Kompaktierkraft von 2, 3 und 4 kN/cm kompaktiert und zu Granulaten verarbeitet. Alle weiteren Parameter wurden konstant gehalten (Tab. 8.1).

Tab. 8.1: Einstellungen am Kompaktor

Kompaktierwalze	kordiert
Spaltbreite zwischen den Walzen [mm]	2,5
Granuliersiebmaschenweite [mm]	2,00
Granulatorrotor	Muldentaschen
Vakuum [bar]	0,5

Die Granulate wurden auf ihre Eigenschaften untersucht. Die Schüttdichten der Granulate variieren zwischen 0,385 und 0,460 g/ml. Die Dichten steigen mit zunehmendem Kollidon SR-Anteil in den Granulaten, wie auch die Graphik der angepassten Fläche zeigt (Abb. 8.1). Man sieht, dass die Schüttdichte mit zunehmender Kraft bis zu einem Anteil von 30 % Kollidon SR abnimmt. Hier weisen die Schülpen schuppenartige Aufrauungen, entstanden durch die hohe Kompaktierkraft, auf, die sich auf die Granulatform auswirken und somit im Haufwerk Hohlräume verursachen.

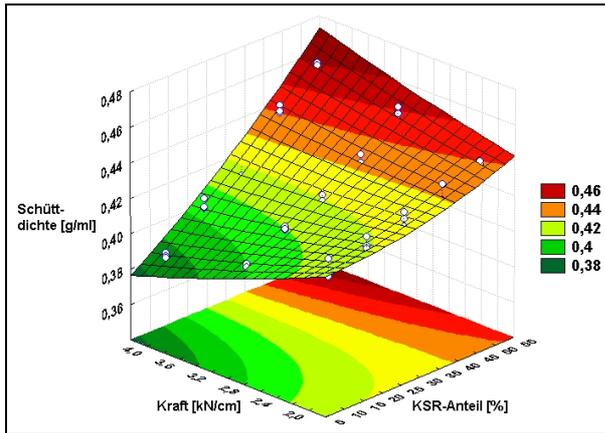


Abb. 8.1: Diagramm der angepassten Fläche für die Schüttdichte

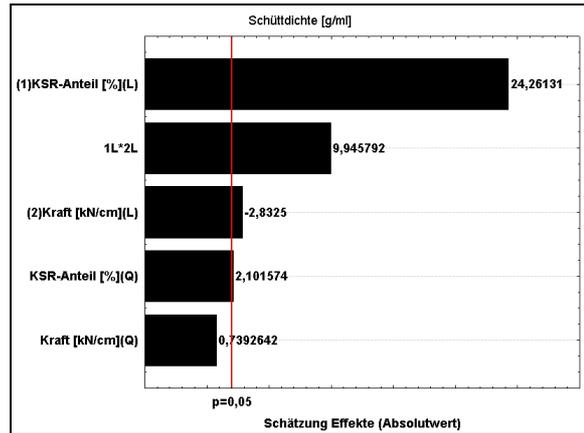


Abb. 8.2: Pareto diagramm für die Schüttdichte ($R^2_{\text{korr}}=0,941$)

Signifikante Faktoren, die Einfluss auf die Schüttdichte haben, sind der Kollidon SR-Anteil, die Wechselwirkung von KSR-Anteil und Kompaktierkraft sowie diese selbst (Abb. 8.2). Verallgemeinert kann man sagen, dass mit steigendem Anteil des Kollidon SRs und mit steigender Kraft bei höheren KSR-Anteilen die Schüttdichte erhöht wird. Bei niedrigeren Kollidon SR-Anteilen nimmt die Schüttdichte bei höheren spezifischen Kompaktierkräften ab. Die Grenze liegt bei 30 % Kollidon SR-Anteil.

Die Stampfdichte zeigt im Diagramm der angepassten Fläche ein sehr ähnliches Bild wie das der Schüttdichte. Sie variiert allerdings zwischen 0,478 und 0,546 g/ml. Bei einem Kollidon SR Anteil unter 30 % ist wieder eine Abnahme der Dichte mit zunehmender Kompaktierkraft zu verzeichnen. Der Kollidon SR-Anteil und die Wechselwirkung zwischen dem Anteil und der spezifischen Kompaktierkraft wirken sich signifikant auf die Stampfdichte aus ($R^2_{\text{korr}} = 0,883$).

Der Carr-Index (15,0 – 20,4) steigt mit der Zunahme der Kompaktierkraft und mit der Verringerung des Kollidon SR-Anteils. Das heißt, dass die Unterschiede zwischen den Bulkdichten somit größer werden. Bei beiden untersuchten Parametern sind der Anteil des Kollidon SRs und die Kompaktierkraft die signifikanten Faktoren ($R^2_{\text{korr}} = 0,54$).

Aus den Siebanalysen konnte bei einer Korngröße zwischen 90 und 710 μm eine RRSB-Verteilung festgestellt werden (Bestimmtheitsmaße $R^2 = 0,979 - 0,999$). Die Steigungen n aus den RRSB-Geraden steigen mit der Abnahme des Kollidon SR Anteils in den Granulaten und mit Zunahme der angewendeten Kompaktierkraft (Abb. 8.3). Die Streuung der Granulat Korngröße in dem Haufwerk wird, je mehr Precirol in dem Granulat vorhanden ist, geringer. Als Einflussfaktoren sind der Kollidon SR-Anteil, die Kompaktierkraft und deren Wechselwirkung zu verzeichnen (Abb. 8.4).

Der aus der RRSB-Geraden ermittelte Korngrößenparameter d' steigt mit der Erhöhung des Kollidon SR-Anteils. Ab einem Anteil von 30 % steigt der d' Wert bei Zunahme der angelegten Kompaktierkraft (Abb. 8.5). Die Werte bis 30 % Kollidon SR-Anteil zeigen ein gleiches Niveau.

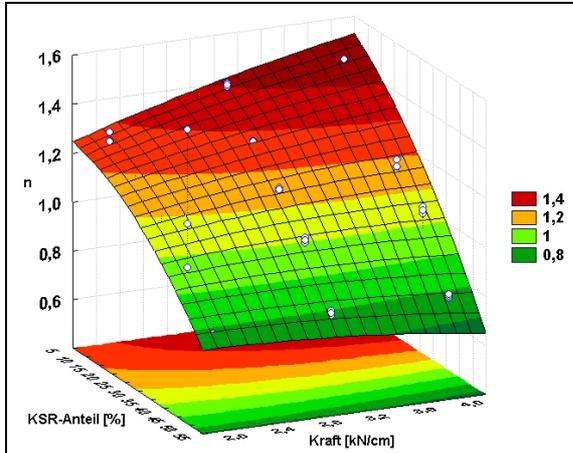


Abb. 8.3: Diagramm der angepassten Fläche für die Steigung n

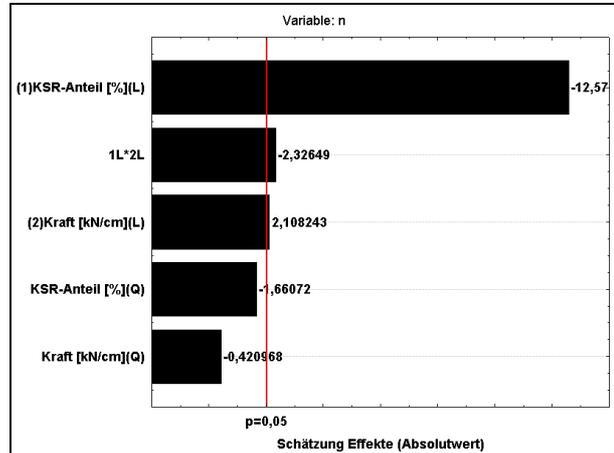


Abb. 8.4: Paretodigramm für die Steigung n ($R^2_{\text{kor}}=0,790$)

Die signifikanten Einflussfaktoren beim Korngrößenparameter sind der Kollidon SR-Anteil in quadratischer und linearer Wechselwirkung und die Interaktionseffektwechselwirkungen zwischen dem Kollidon SR-Anteil und der Kompaktierkraft (Abb. 8.6).

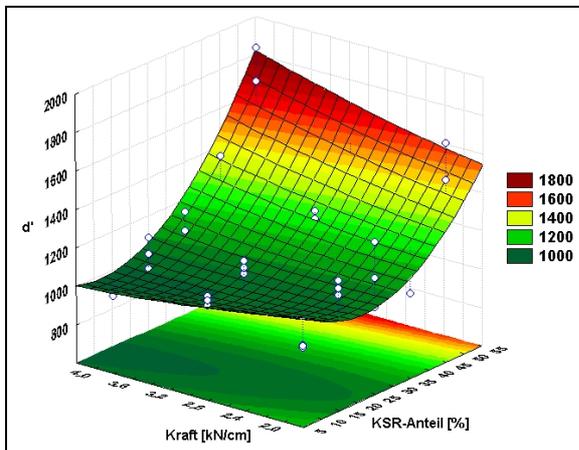


Abb. 8.5: Diagramm der angepassten Fläche für d'

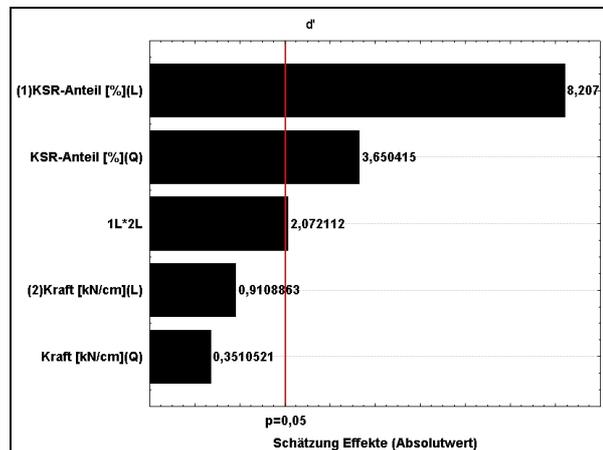


Abb. 8.6: Paretodigramm für d' ($R^2_{\text{kor}}=0,648$)

Der Feinanteil $< 90\mu\text{m}$ liegt zwischen 2,84 % und 11,90 % (Abb. 8.7) und steigt mit der Zunahme von Kollidon SR in den Granulaten an. Die Kompaktierkraft scheint nur einen geringen Einfluss auf den Feinanteil zu haben. Betrachtet man dazu das Paretodigramm (Abb. 8.8), erkennt man signifikante lineare und quadratische Einflüsse durch Veränderung des Kollidon SR-Anteils und einen signifikanten linearen Einfluss der Kompaktierkraft. Eine

8. Precirol – Kollidon SR - Granulate

Besonderheit ist hier, dass mit zunehmendem Kollidon SR in den Granulaten der d' Wert ansteigt und gleichzeitig auch der Feinanteil zunimmt. Hier kann man davon ausgehen, dass sowohl viele kleinere, als auch viele größere Granulatkörner vorhanden sind.

Zu den Granulateigenschaften lässt sich sagen, dass erst ab einem Anteil von 30 % Kollidon SR in den Granulaten die Eigenschaften des Kollidon SRs zu tragen kommen bzw. die beobachteten Eigenschaften der reinen Precirol-Granulate aufgehoben werden.

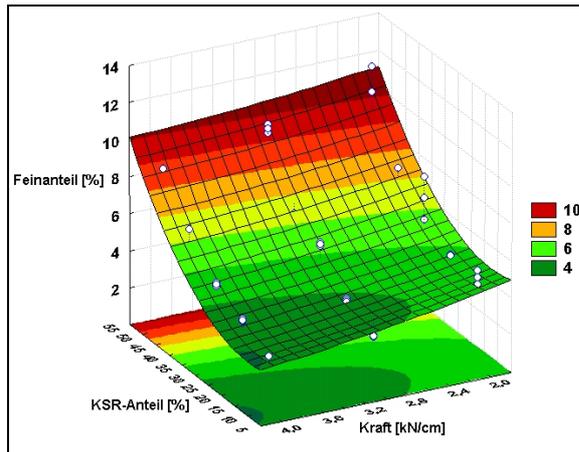


Abb. 8.7: Diagramm der angepassten Fläche für den Feinanteil <90 μm

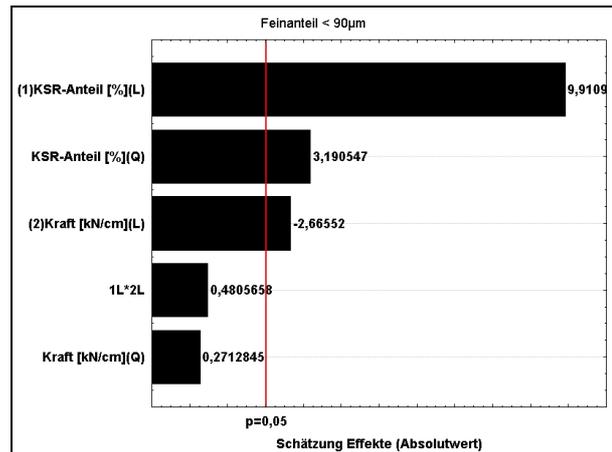


Abb. 8.8: Pareto diagramm für den Feinanteil <90 μm ($R^2_{\text{kor}}=0,716$)

Die Freisetzungskurven zeigen, dass die Freisetzungen mit zunehmendem Kollidon SR-Gehalt schneller verlaufen. Hier sind keine Unterschiede zwischen den Kompaktierkräften zu erkennen. Mit zunehmender Kompaktierkraft nehmen die Freisetzungsgeschwindigkeiten innerhalb einer Kollidon SR-Anteilsgruppe ab (Abb. 8.9 – 8.11).

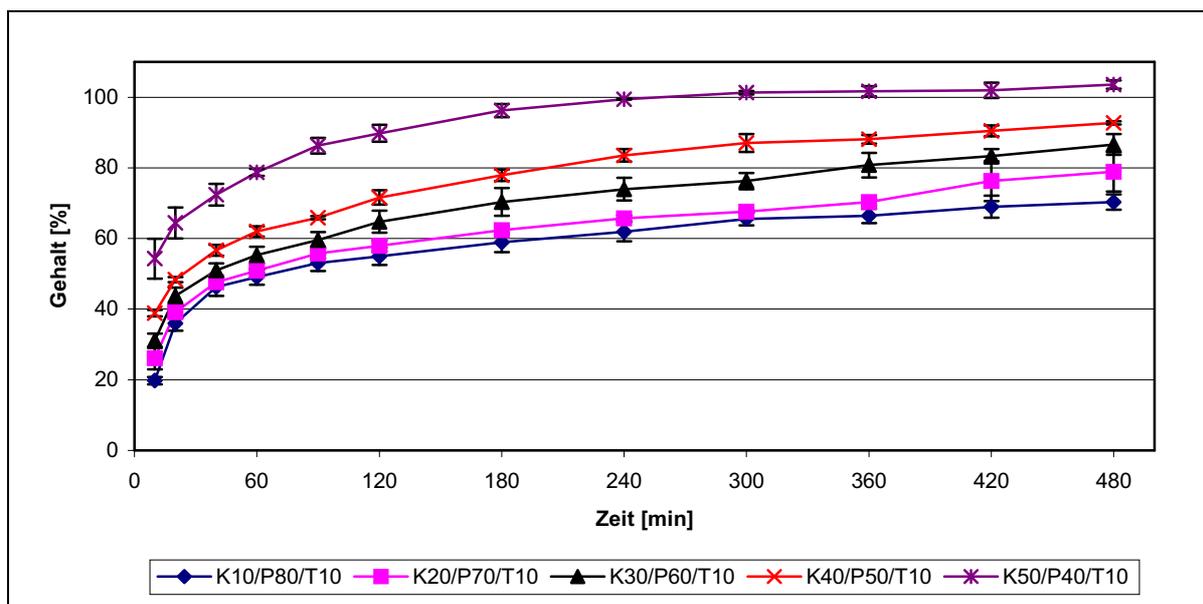


Abb. 8.9: Freisetzungen der Granulate bei einer Kompaktierkraft von 2 kN/cm

Bei den Granulaten, die mit 2 kN/cm hergestellt wurden, sieht man deutliche Unterschiede zwischen den einzelnen Freisetzungskurven (Abb. 8.9). Auffällig ist hier, dass sich die Standardabweichungen zwischen den Granulaten mit 10 und 20% Kollidon SR überschneiden, es liegt also kein großer Unterschied zwischen den Freisetzungen vor. Was der Similarity-Faktor bestätigt.

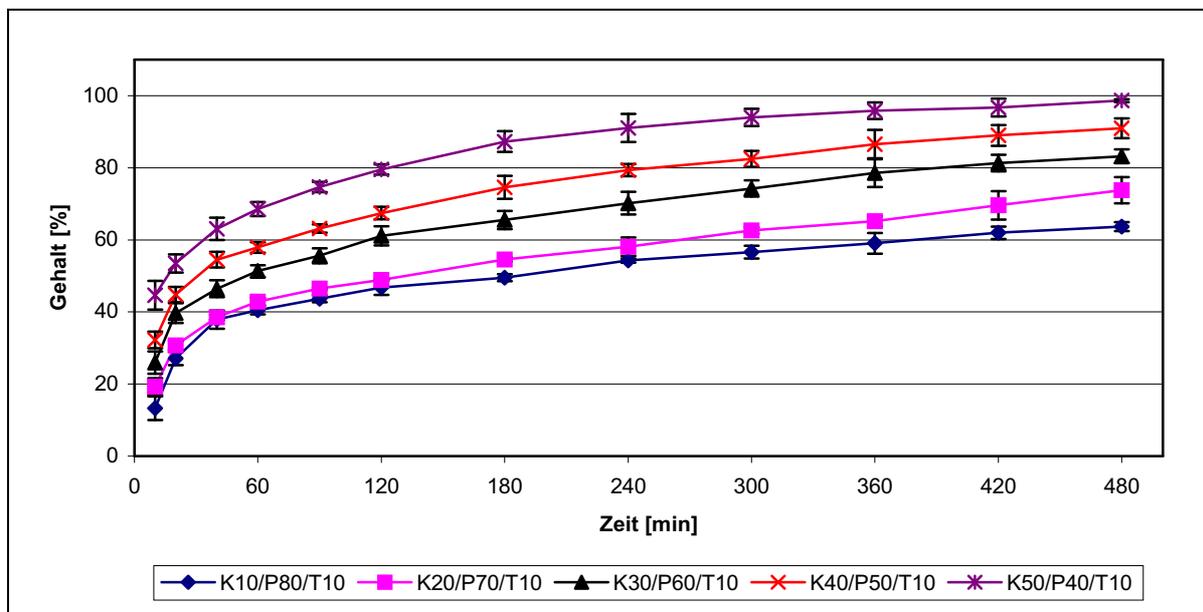


Abb. 8.10: Freisetzungen der Granulate bei einer Kompaktierkraft von 3 kN/cm

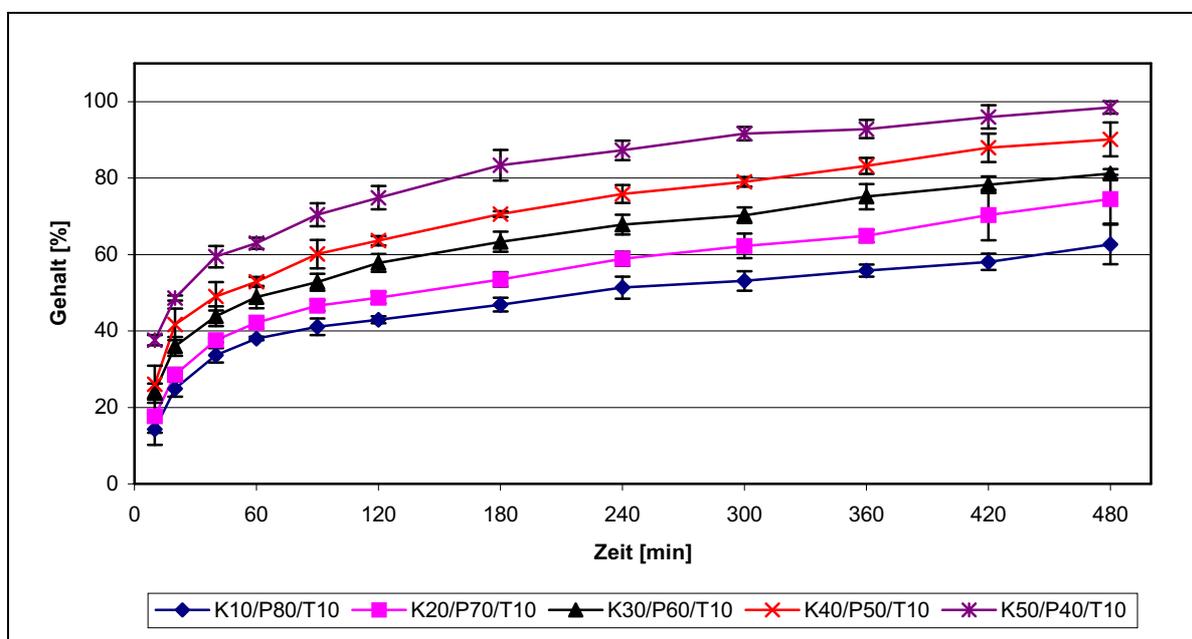


Abb. 8.11: Freisetzungen der Granulate bei einer Kompaktierkraft von 4 kN/cm

Bei einer spezifischen Kompaktierkraft von 3 kN/cm zeigen die Freisetzungsprofile Unterschiede zwischen den einzelnen Granulaten der verschiedenen Kollidon SR-Anteile (Abb. 8.10). Bei den Anteilen von 10 und 20 % Kollidon SR sieht man nach 120 Minuten

einen Unterschied zwischen den Freisetzungskurven. Jedoch ist hier festzuhalten, das jeweils die nächsten Kurven einer Freisetzung einander ähnlich sind, laut dem Similarity-Faktor, bis auf die 50 % KSR-Granulate zu den 40 % KSR-Granulate.

Bei den Freisetzen der Kollidon SR-haltigen Granulate, die bei 4 kN/cm produziert wurden, sind die Unterschiede zwischen den einzelnen Granulaten schon nach 60 Minuten deutlich. Die Abstände der Freisetzungsprofile zueinander sind gleichmäßiger als bei den beiden anderen Kompaktierkräften (Abb. 8.11). Die Similarity-Faktoren ergeben das gleiche Bild wie bei den 3 kN/cm Granulaten.

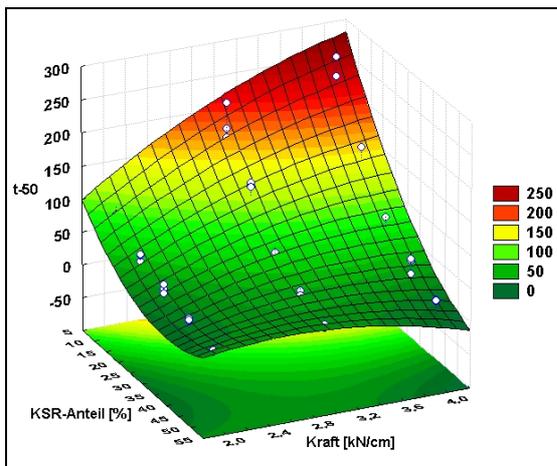


Abb. 8.12: Diagramm der angepassten Fläche für t_{50} Werte

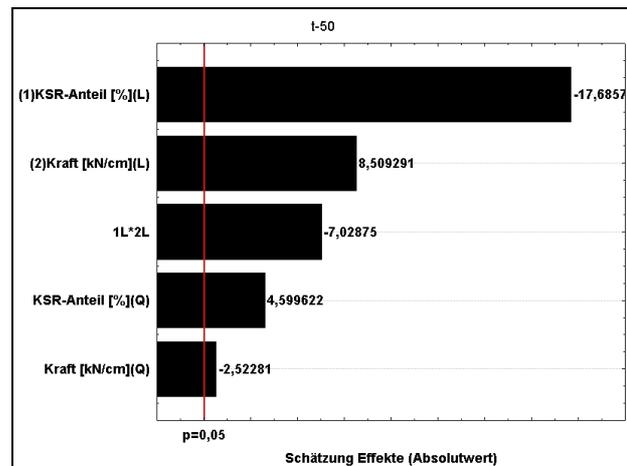


Abb. 8.13: Parediagramm für t_{50} Werte ($R^2_{\text{korr}}=0,912$)

Die Zeit, die benötigt wird, um 50 % des Theophyllins freizusetzen, steigt mit der Zunahme der angewendeten spezifischen Kompaktierkraft und mit der Abnahme an Kollidon SR in den Formulierungen (Abb. 8.12). Bei mehr als 30 % Kollidon SR in den Granulaten sind die Unterschiede bei den t_{50} Werten nur noch gering. Das bedeutet, dass die Freisetzen kaum noch durch die Kompaktierkraft und den Anteil an Kollidon SR modifiziert werden können. Als signifikante Einflussfaktoren sind im Parediagramm alle Möglichkeiten verzeichnet (Abb. 8.13).

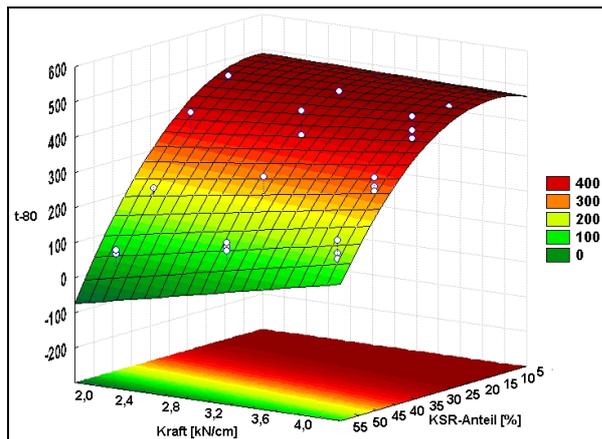


Abb. 8.14: Diagramm der angepassten Fläche für t_{80} Werte

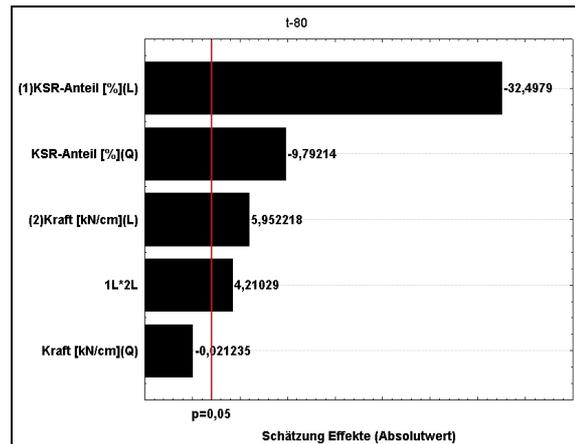


Abb. 8.15: Paretodiagramm für t_{80} Werte ($R^2_{\text{kor}}=0,965$)

Betrachtet man dazu die angepasste Fläche für die t_{80} Werte, so ist zu erkennen (Abb. 8.14), dass bei den Granulaten bis zu 30 % Kollidon SR die Granulate diese Marke erst nach über 480 Minuten erreichen. Bei höherem Kollidon SR-Anteil wird diese Marke schneller erreicht. Die Kompaktierkraft hat ebenfalls einen Einfluss auf die Freisetzung. Je höher die spezifische Kompaktierkraft ist, mit der die Granulate hergestellt werden, desto länger dauert es, bis die t_{80} Marke erreicht wird. Das Paretodiagramm zeigt (Abb. 8.15), dass außer der quadratischen Interaktionen der Kompaktierkraft alle Faktoren einen signifikanten Einfluss auf das Ergebnis der t_{80} Werte haben.

8.3. Zusammenfassung

Mit den unterschiedlichen Anteilen an Kollidon SR in den Granulaten werden die Eigenschaften der Granulate und die Freisetzung beeinflusst. Die Granulateigenschaften wie Schütt- und Stampfdichten steigen mit Zunahme von Kollidon SR in den Granulaten, bei geringen Anteilen von Kollidon SR, d.h. unter 30 %, erkennt man, dass mit zunehmender Kraft die Dichten abnehmen, ein typisches Verhalten für Precirol-Granulate (Kap. 6). Die Unterschiede zwischen den beiden Dichten werden umso größer, je höher die spezifische Kompaktierkraft und je geringer der Kollidon SR-Anteil war. Dieses zeigen die aus den Bulkdichten ermittelten Carr-Indices. Aus der RRSB-Verteilung kann man ableiten, dass die Streuung der Granulatkorngrößen mit der Zunahme der Kompaktierkraft und der Verringerung des Kollidon SR-Anteils abnimmt. Der d' Wert zeigt einen Anstieg mit der Kollidon SR Zunahme. Ab einem Anteil von 30 % Kollidon SR hat die zunehmende spezifische Kompaktierkraft einen Anstieg für die d' Werte zur Folge. Der Feinanteil mit einer Korngröße kleiner als 90 μm konnte auf unter 12 % gesenkt werden.

Die Freisetzungskurven zeigen, dass die Freisetzungen umso mehr verzögert werden, wenn die Kompaktierkräfte erhöht werden. Gleiches gilt, wenn der Kollidon SR-Anteil verringert wird. Zieht man die t_{50} und t_{80} Werte hinzu, so erkennt man, dass das Erreichen dieser Freisetzungsmarken unter gleichen Voraussetzungen verzögert wird. Auffällig ist aber, dass bei einem Anteil von mehr als 30 % Kollidon SR die Freisetzung des Theophyllins offensichtlich kaum noch zeitlich beeinflusst wird.

Der Burst, also die Freisetzung des Theophyllins bei der ersten Probennahme, in diesem Fall 10 min, verringert sich mit zunehmender Kompaktierkraft. Bei einer spezifischen Kompaktierkraft von 2 kN/cm variiert der Burst, je nach Kollidon SR-Anteil zwischen 19,75 % und 54,32 %, bei 4 kN/cm nur noch zwischen 14,31 % und 37,60 %. Dieser Burst steigt innerhalb einer Kompaktierkraft mit Zunahme des Kollidon SR-Anteils.

Bei 30 % Kollidon SR in den Granulaten ist wohl eine Eigenschaftsgrenze der hergestellten Granulate zu sehen. An dieser Grenze verändern sich die Eigenschaften der Granulate und die Freisetzungen des Theophyllins aus den Granulaten wesentlich.

9. Freisetzungen von Granulatmischungen

9.1. Vorbetrachtungen

Nachdem die Freisetzungen aus den Granulaten, die mit Precirol, Kollidon SR und Theophyllin hergestellt wurden, untersucht wurden, stellte sich die Frage, wie die Freisetzung modifiziert werden kann, wenn man separat, aber unter gleichen Bedingungen, hergestellte Granulate von Kollidon SR und Theophyllin bzw. Precirol und Theophyllin mischt. Der Theophyllingehalt soll dabei 10 % von der Gesamtmasse betragen.

9.2. Herstellung der Granulatmischungen

Separat werden Kollidon SR und 10 % Theophyllin zusammengegeben, gemischt, der Kompaktierung unterzogen und das wirkstoffhaltige Kollidon SR Granulat aufgefangen. Genauso werden die Granulate mit dem Hilfsstoff Precirol hergestellt. Die Kompaktierkräfte für jede Mischung betragen 2 und 3 kN/cm. Die Kompaktierkraft 4 kN/cm konnte nicht untersucht werden, weil die Precirol-Mischung sich nicht bei dieser angelegten Kraft kompaktieren lässt. Die weiteren Einstellungen des Kompaktors sind in Tabelle 9.1 aufgelistet.

Tab. 9.1: Einstellungen am Kompaktor

Kompaktierwalzen	kordiert
Spaltbreite zwischen den Walzen [mm]	2,5
Granuliersiebmaschenweite [mm]	2,00
Granulatorrotor	Muldentaschen
Vakuum [bar]	0,5

Von den so hergestellten vier Granulaten, Kollidon SR 90 % mit Theophyllin 10 % bei 2 kN/cm und 3 kN/cm und Precirol 90 % mit Theophyllin 10 % bei 2 kN/cm und 3 kN/cm, wurden jeweils die 2 kN/cm und die 3 kN/cm Granulate untereinander gemischt, so dass jeweils 10 % Theophyllin in der Gesamtmischung enthalten sind und dass der Anteil an Kollidon SR von 10 % bis 50 % in 10 %-Schritten steigt (Tab. 9.2) bzw. der Precirolanteil in 10 %-Schritten abnimmt. Die so entstandenen Mischungen wurden im Einwaagegefäß, welches in einen Röhrenradmischer eingespannt wurde, für 5 Minuten gemischt. Anschließend wurde die jeweilige Granulatmischung auf ca. 500 mg mit dem Probenteiler abgeteilt und so je drei Proben der Freisetzungsanalyse zugeführt.

Tab. 9.2: Mischungen der Granulate für die jeweilige Kompaktierkraft.

Theophyllin [%]	Kollidon SR [%]	Precirol [%]	Anteile für eine 10 g Mischung
10	10	80	K = 1,11 g + P = 8,89 g
10	20	70	K = 2,22 g + P = 7,78 g
10	30	60	K = 3,33 g + P = 6,67 g
10	40	50	K = 4,44 g + P = 5,56 g
10	50	40	K = 5,55 g + P = 4,45 g

K = Kollidon SR-Granulat
P = Precirol-Granulat

9.3. Freisetzungen der Granulatmischungen

Alle Freisetzungen der Granulatmischungen (Abb. 9.1 & 9.2) innerhalb einer Kompaktierkraft zeigen einen ähnlichen Kurvenverlauf, jedoch parallel verschoben zu höheren Theophyllinkonzentrationen bei steigendem Kollidon SR-Anteil. Je mehr Kollidon SR-Granulate in der Mischung vorhanden sind, desto schneller wird das Theophyllin freigesetzt. Bei den Granulaten, die mit der höheren Kraft hergestellt wurden, verzögerte sich die Freisetzung des Arzneistoffs stärker.

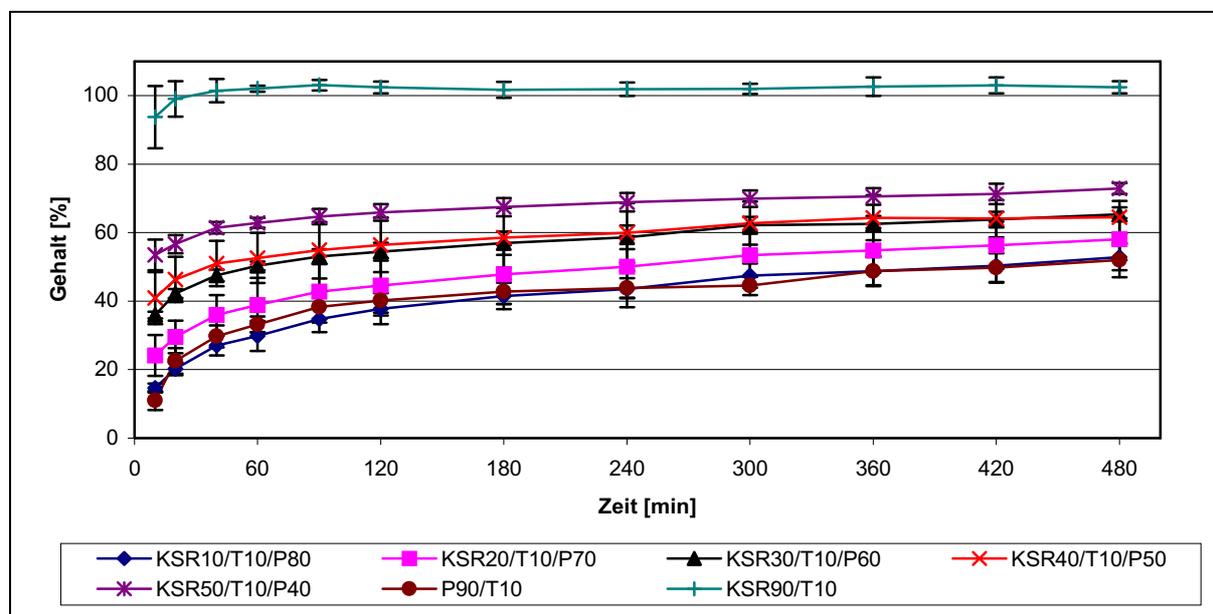


Abb. 9.1: Freisetzungen der Granulatmischungen bei 2 kN/cm

Die Freisetzungen zeigen keine Fächerung, wie bei den anderen Granulaten aus Precirol und Kollidon SR zu sehen ist (Kap. 8). D.h. also, dass durch das Mischen von einzelnen Granulaten eine Arzneiform mit einer Initialdosis entwickelt werden kann. Bei den anderen

Granulaten, die aus verschiedenen Pulvermischungen hergestellt wurden, kann man dagegen durch die Variation der Hilfsstoffanteile das Freisetzungsprofil beeinflussen.

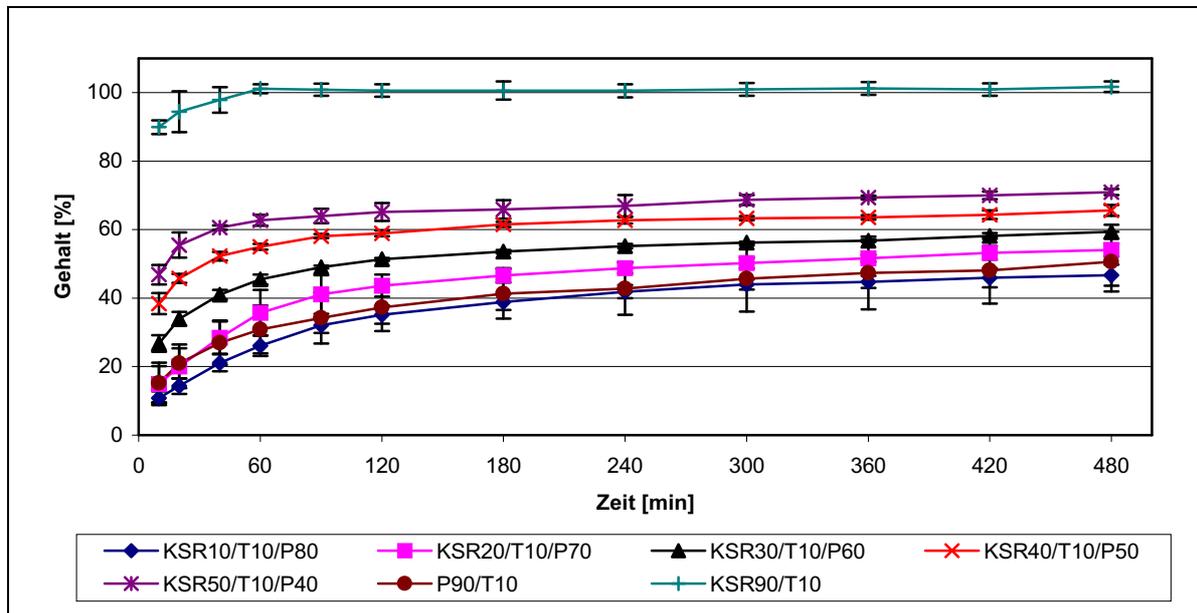


Abb. 9.2: Freisetzungen der Granulatmischungen bei 3 kN/cm

9.4. Vergleich der Granulatmischungen mit den granulierten Mischungen

Berücksichtigt man die beiden Möglichkeiten, das Kollidon SR als Hilfsstoff anteilig in den Granulaten zu verarbeiten, nämlich nach der internen Methode, also als Pulver, oder nach der externen Methode, also als eigenes Granulat, so ergibt sich eine Vielzahl von Möglichkeiten, die Freisetzung des Theophyllins zu variieren (Abb. 9.3). Innerhalb der beiden Möglichkeiten gibt es mehr Variationsmöglichkeiten durch die interne Methode. Bei der externen Methode wird klar, dass das Theophyllin aus den Kollidon SR-Granulaten sehr schnell freigesetzt wird, und die Wirkstofffreigabe nur durch das Precirol-Granulat verzögert wird. Dieses zeigten die Freisetzungen der Kollidon SR-Granulate, die bei 2 und 3 kN/cm hergestellt wurden und die nach 40 Minuten schon 100 % des Theophyllins freigesetzt hatten. Bei Freisetzungen aus den Precirol-Granulaten kann es sehr lange dauern, die gesamten 100% Arzneistoff freizusetzen, wie in der 48 Stunden-Untersuchung gezeigt werden konnte (Kap. 6.4). Welche Möglichkeit zur Verzögerung genutzt wird, sollte von der Indikation abhängig gemacht werden. Außerdem müsste unter diesen Umständen noch die Fettverdauung des Precirols im tierischen und/oder menschlichen Organismus Berücksichtigung finden, um die geeignetsten Parameter für diese Granulate zu finden.

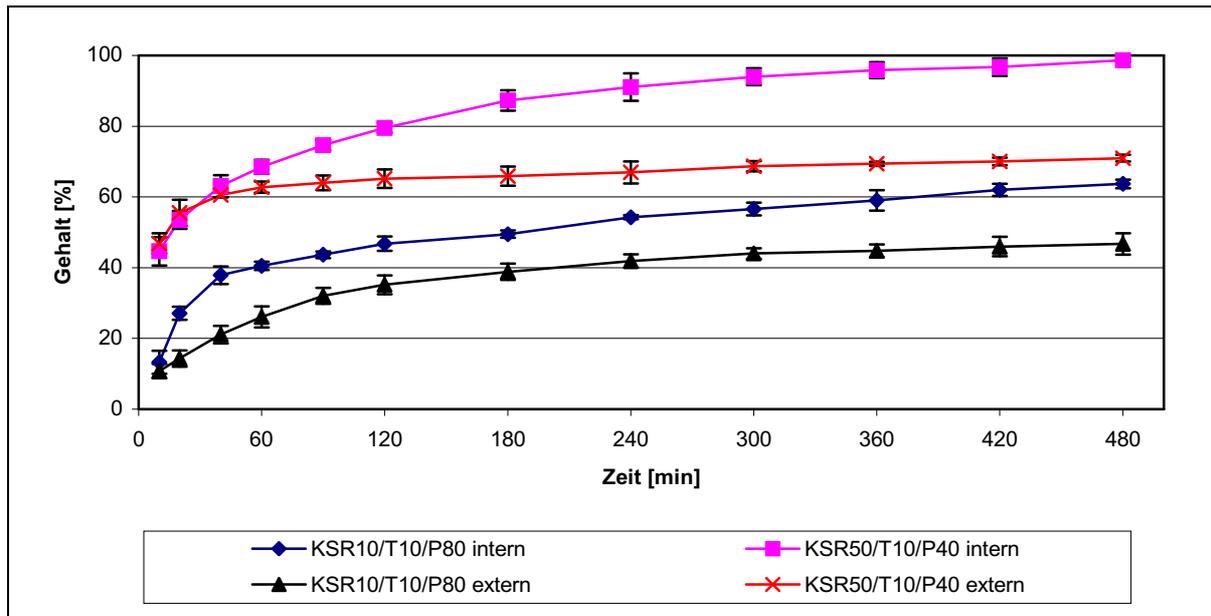


Abb. 9.3: Vergleich der Freisetzungen der kompaktierten Mischungen (intern) mit den Granulatmischungen (extern) bei einer spezifischen Kompaktierkraft von 3 kN/cm

Außerdem könnte es von großem Interesse sein, Kollidon SR bei höheren Kräften zu kompaktieren, was zu einer Verzögerung der Freisetzung des Arzneistoffes führen könnte. Grund zu dieser Annahme gibt die Eigenschaft des Kollidon SRs, sich bei einer spezifischen Kompaktierkraft von mehr als 14 kN/cm so kompaktieren zu lassen, dass das Pulver durch den angewendeten Druck schmilzt, und die Schülpe sich plastisch verformen lässt. Dieses lässt die Vermutung zu, dass die Freisetzung des Arzneistoffes durch das Schmelzen erheblich verzögert werden kann. Der Bereich zwischen 4 und 14 kN/cm lassen noch weitere Verzögerungen eines Arzneistoffes zu, die noch genauer untersucht werden müssten.

9.5. Zusammenfassung

Es wurde untersucht, inwiefern sich die Freisetzung verändert, wenn die beiden Komponenten Kollidon SR und Precirol einzeln, jeweils mit einem Arzneistoffanteil von 10 %, kompaktiert, und diese Granulate dann in einem bestimmten Verhältnis miteinander gemischt werden. Je geringer der Anteil an Kollidon SR-Granulaten in den Mischungen ist, desto mehr verzögert sich die Freisetzung des Arzneistoffes. Durch die Variation des Kollidon SR-Granulatanteils wurden die Freisetzungskurven parallel zueinander verschoben. Diese Vorgehensweise scheint geeignet zu sein, um eine Arzneiform mit Initialdosis zu entwickeln. Um andere Freisetzungsprofile zu entwickeln, scheint es sinnvoll zu sein, die Kollidon SR-Granulate mit höheren Kompaktierkräften herzustellen. Der Vergleich, der beiden Methoden, externe und interne, zeigt deutlich, dass die Möglichkeiten einer Veränderung der Theophyllinfreisetzung vielfältig sind.

10. Schüttguteigenschaften und Kompaktierverhalten

10.1. Problematik

Bei den Kompaktierversuchen mit Precirol und Compritol wurde festgestellt, dass sich ab einer Kompaktierkraft >3 kN/cm das zu kompaktierende Pulver nicht mehr zur Schülpe verarbeiten ließ, also es nicht von den Walzen in den Spalt eingezogen wurde. Stattdessen wurde aus dem Spalt nur ein sehr schmales Band gefördert, das wahrscheinlich nur aufgrund der Verwendung kordierter Walzen zustande kam. Kurz darauf wurde der Kompaktierprozeß automatisch abgebrochen, da sich das Drehmoment der Stopfschnecke so sehr erhöhte, dass es über den zulässigen Grenzen lag. Bei der anschließenden Demontage konnte festgestellt werden, dass das Pulver zwischen Walzen und Stopfschnecke stark verdichtet wurde. Die Verdichtung war dabei so extrem, dass das formschlüssig verdichtete Material von der Stopfschnecke geschraubt werden musste. Diese Beobachtung führte zu folgender Vermutung: Ab einer bestimmten spezifischen Kompaktierkraft, die einstellbar ist, ist die Wandreibung, also die Reibung zwischen Walze und Pulver, in diesem Fall Precirol und Compritol, größer als die Reibung der Partikel untereinander.

Um diese Vermutung abzusichern, wurden Untersuchungen zur Schüttgutklassifizierung durchgeführt [83-85]. Untersucht wurden die Mischungen Precirol 90% Theophyllin 10% (513); Kollidon SR 50% Precirol 40% Theophyllin 10% (514), Compritol 90% Theophyllin 10% (515) und Ethylcellulose 90% Theophyllin 10% (516). In Klammern steht eine interne Zuordnungsnummer. Es muss hier erwähnt werden, dass die Wandreibung natürlich vom Wandmaterial abhängig ist und die gezogenen Schlussfolgerungen nicht allgemein gültig sind.

10.2. Einzugsverhalten und Verdichtung

Unter dem Einfluss der Schwerkraft, der Reibungskräfte der rotierenden Walzen und in gewissem Maße unter dem Druck der Stopfschnecke wird das Material in den Spalt eingezogen. β_1 (Abb. 10.1) stellt den Aufgabewinkel dar, der mit dem Einzugswinkel übereinstimmen sollte. Hier finden hauptsächlich Umorientierungen der Partikel statt. β_2 kennzeichnet den Eintritt in den Verdichtungsbereich, hier dominieren elastische und plastische Verformungen. Im letzten Teil, β_3 , werden in Abhängigkeit von den Guteigenschaften plastische Verformungen und/oder Bruchereignisse der Partikeln festgestellt. Hier wird auch das Maximum der Presskraft erreicht. β_4 stellt den elastischen Verformungswinkel der Walzen dar. Er legt die Austrittsebene der Schülpe ohne

Berücksichtigung ihrer elastischen Rückdehnung fest. Bei elastischer Rückdehnung folgt eine Schülpendicke s_2 , die größer ist als die Spaltbreite s_1 [7].

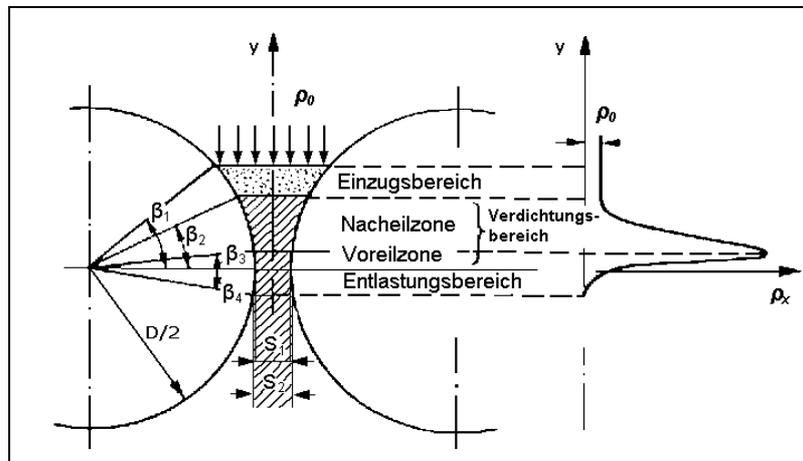


Abb. 10.1: Verdichtungsgebiete und Verteilung des spezifischen Pressdruckes auf einer Walzenpresse [7]

Das beobachtete Phänomen lässt sich dadurch erklären, dass sich das Material nicht oder nicht optimal einziehen lässt. Entweder ist die Wandreibung, also die Reibung zwischen den Pulverpartikeln und dem Walzenmaterial, erheblich höher als die Reibung der Partikeln untereinander, oder aber das Material zeigt hier die Eigenschaften eines Fettes und schmiert im Einzugsbereich durch die hohe Kraftereinwirkung.

10.3. Aufbau und Messprozedur des JENIKE-Schergeräts [86]

In Abb. 10.2 ist die Scherzelle des Geräts nach JENIKE dargestellt. Der an seiner Unterseite geschlossene Bodenring (1) ist auf der Grundplatte (2) des Geräts fixiert. Der Scherring (3) liegt lose auf dem Bodenring (1) auf. Das zu untersuchende Schüttgut befindet sich in der Scherzelle und wird vom Scherdeckel (4) abgedeckt. Die Schüttgutprobe wird über eine zentrische Aufnahme (5) am Scherdeckel mit einer Normallast F_N belastet, die in der Regel über ein Hängersystem und Gewichtsstücke erzeugt wird. Normallast bedeutet, dass deren Wirkungsrichtung im rechten Winkel zur Scherfläche, also normal zur Wirkungsebene, liegt. Zum Scheren der Schüttgutprobe fährt der durch einen Motor angetriebene Scherstift (8) langsam (1-2 mm/min) horizontal gegen den am Scherdeckel (4) befestigten Bügel (6). Die Scherkraft F_s , die sich dabei einstellt, wird gemessen. Sie wird vom Bügel (6) teils auf den Scherdeckel (4), teils über den Stift (7) auf den Scherring (3) übertragen. Zur Vorbereitung einer Messung werden Scherring (3) und Füllring (9) (Abb. 10.3) um eine Wandstärke zum Scherstift (8) versetzt auf den Bodenring (1) gelegt. Nach Einfüllen des Schüttguts wird

überstehendes Material vorsichtig mit einem Spachtel abgestreift, um eine horizontale Oberfläche in Höhe der Oberkante des Füllrings zu erreichen.

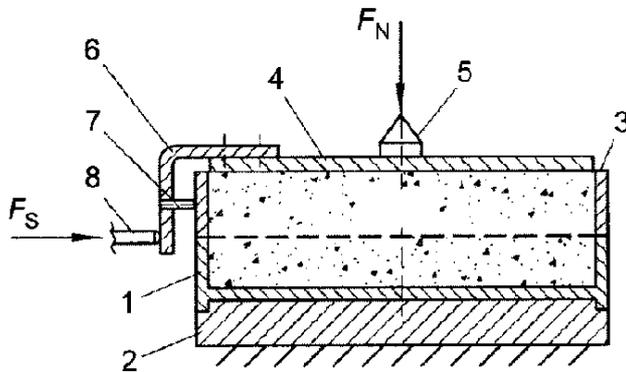


Abb. 10.2: Scherzelle nach Jenike

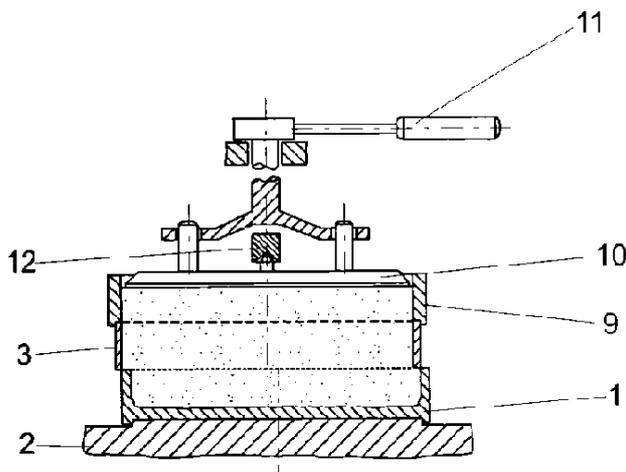


Abb. 10.3: Probenvorbereitung beim Schergerät nach Jenike

Beim JENIKE-Schergerät ist der Scherweg auf die doppelte Wandstärke der Ringe (1) und (3), also etwa 6 mm, beschränkt. Deshalb muss stationäres Fließen auf einem sehr kurzen Scherweg erreicht werden. Dies ist nur möglich, wenn die Probe schon nahezu kritisch verfestigt ist, denn dann ist nur noch ein relativ kurzer Scherweg bis zum Erreichen des stationären Fließens nötig. Deshalb muss die Probe vor dem Anscheren noch durch das so genannte Twisten vorverfestigt werden.

Zum Twisten wird der Twistdeckel (10) auf die ebene Schüttgutoberfläche aufgesetzt und über das Hängersystem (12) mit derjenigen Normalkraft F_N belastet, die auch beim Anscheren verwendet werden soll. Die schwingenden Drehbewegungen werden über den Handhebel (11) und die Stifte des Twistdeckels (10) so auf die Probe übertragen, dass keine zusätzlichen Normalkräfte ausgeübt werden (Abb. 10.3). Durch das Twisten soll neben der Vorverfestigung auch ein gewisser Schüttgutdichteausgleich in der Schüttgutprobe erreicht werden. Eine Überverfestigung ist aber zu vermeiden, da beim Anscheren stets mit einer unterverfestigten Probe zu beginnen ist. Die Anzahl der erforderlichen Twistbewegungen ist von Schüttgut zu Schüttgut unterschiedlich und kann auch von Fließort zu Fließort variieren. Sie wird in Vorversuchen ermittelt. Bei sehr kompressiblen Schüttgütern kann es vorkommen, dass der Twistdeckel so weit einsackt, dass ein- oder mehrmals nachgefüllt werden muss. Gemäß kann beim Twisten auch eine gegenüber der Normallast F_N beim Anscheren größere Normallast verwendet werden, wenn mit F_N keine hinreichende Verfestigung erreicht wird.

Nach dem Twisten werden zunächst vorsichtig der Füllring (9) und dann der Twistdeckel (10) abgehoben. Das überstehende Schüttgut wird in Höhe der Oberkante des Scherrings (3) abgestreift, wobei die Probe keinesfalls lokal verdichtet werden darf. Im letzten Schritt der Probenvorbereitung wird der Scherdeckel (4) zentrisch auf die Schüttgutoberfläche gelegt und dabei so positioniert, dass zwischen Stift (7) und Scherring (3) ein Spalt von 0,1 bis 0,2 mm verbleibt (Abb. 10.2). Anschließend wird die Schüttgutprobe wieder über den Hänger (12) mit der zum Anscheren benötigten Normallast F_N belastet. Der Scherring (3) wird bei gleichzeitigem leichtem Drehen um seine Achse um ca. 0,2 mm angehoben, damit er den Bodenring (1) nicht berührt.

Die Achse des Scherstifts (8) muss in der gleichen Ebene liegen wie die geometrische Scherebene, das ist die Trennfläche zwischen Bodenring (1) und Scherring (3). Nur dann erzeugt die Scherkraft kein Moment in der geometrischen Scherebene. Zum Anscheren wird der Vorschub des Scherstifts (8) eingeschaltet. Die zum Scheren erforderliche Scherkraft F_s wird über die Zeit registriert ($x-t$ -Schreiber, Messwerterfassung), wobei sich der bekannte Verlauf für eine unterverfestigte Probe ergibt. Erst anhand des Verlaufs der Scherkraft F_s über die Zeit kann beurteilt werden, ob die Vorverfestigung (Twisten) die gewünschte Verfestigung der Probe gebracht hat. Zeigt sich ein Verlauf der Scherkraft über die Zeit, so wurde die Probe bei der Probenvorbereitung überverfestigt und eignet sich nicht zum Abscheren. In diesem Fall muss mit einer neuen Schüttgutprobe die Anzahl an Twistbewegungen vermindert werden. Angestrebt wird ein Verlauf der Scherkraft, der beim Anscheren einer unterverfestigten Probe entsteht. Nach Erreichen des stationären Fließens, das durch eine konstante Scherkraft auf dem Schreiber angezeigt wird, wird der Scherstift (8) wieder zurückgefahren, bis die Scherkraft F_s auf null abgefallen ist.

Zum Abscheren wird die Normallast F_N reduziert, indem die Gewichtslast auf dem Hänger (12) verringert wird. Der Scherstift (8) wird wieder gegen den Bügel (6) gefahren. Die Scherkraft steigt an (elastische Verformung) und erreicht ein Maximum, das umso stärker ausgeprägt ist, desto schlechter ein Schüttgut fließt. Danach fällt die Scherkraft wieder ab. Das Abscheren ist damit beendet und der Scherstift (8) wird wieder zurückgefahren, um die Probe zu entlasten. Zum Abschluss der Messung wird die gesamte Scherzelle mit Schüttgut gewogen. Aus der Schüttgutmasse und dem bekannten Volumen der Scherzelle, Innenvolumen von Bodenring (1) und Scherring (3), wird die Schüttgutdichte berechnet. Zur Ermittlung weiterer Punkte des zu messenden Fließorts wird der gesamte Vorgang wiederholt, wobei vorzugsweise Schüttgut genommen wird, das noch nicht für einen Scherversuch verwendet oder vor Wiederverwendung gut aufgelockert wurde.

10.4. Ergebnisse der Untersuchungen

Die Mischungen wurden im Hinblick auf die Fließfähigkeit FF nach Jenike, den kinematischen Wandreibungswinkel φ_w , den inneren Reibungswinkel φ_i , die einaxiale Verdichtbarkeit V und den Böschungswinkel φ_B untersucht. Allgemein ist zu den Schüttgütern zu sagen, dass alle Mischungen vom vorhergehenden Mischprozess noch viel Luft enthielten, also sehr locker waren, und in diesem Zustand nicht in der Jenike-Scherzelle untersucht werden konnten. Deswegen mussten die Schüttgüter mechanisch vorbeansprucht werden. Die Produkte wurden durch eine Normallast vorverdichtet und anschließend durch ein 500 μm Sieb passiert. Die Drehschwingungen (Twists) zum Erreichen des stationären Fließens in der Jenike-Scherzelle [83-85] wurden in Bezug auf die verwendete Anschernormallast mit einer um 5 kg höheren Normallast durchgeführt. Dies entspricht bezogen auf die Scherzellenfläche einer um 6,92 kPa erhöhten Normalspannung (Wirkungsrichtung im rechten Winkel zur Scherfläche). Daraus kann man schließen, dass sich alle Mischungen sehr stark plastisch verhalten.

Um die Ergebnisse der Schüttgutklassifizierung in Bezug zu den Kompaktiereigenschaften setzen zu können, wurde eine empirische Punktbewertung von 1 bis 10 erstellt, wobei 1 Punkt sehr schlechte und 10 Punkte sehr gute Kompaktiereigenschaften widerspiegeln.

Der Mischung mit Compritol (515) wurden zwei Punkte gegeben, da hier ein Vakuum angelegt und kordierte Walzen benutzt werden mussten, und nur eine Kraft von maximal 3 kN/cm angelegt werden konnte. Der Mischung mit Precirol (513) wurde ein Punkt mehr als der Compritolmischung gegeben, weil die Spaltbreite während des Kompaktierprozesses weniger schwankte. Der Mischung Kollidon SR, Precirol und Theophyllin (514) wurden 5 Punkte gegeben, da hier eine Kraft von über 3 kN/cm angelegt und auch glatte Walzen verwendet werden konnten. Die Ethylcellulosemischung (516) wurde mit 10 Punkten bewertet, da hier kein Vakuum benötigt wurde und glatte Walzen benutzt werden konnten. Bei einer Kompaktierkraft von 17 kN/cm und sogar von 20 kN/cm, der höchsten anlegbaren Kraft, ließen sich die Mischungen kompaktieren, ohne dass die Spaltbreite vom Sollwert abwich. Diese Wertung wurde mit den Ergebnissen der Schüttgutuntersuchungen verglichen und in Tabelle 10.1. dargestellt.

10. Schüttguteigenschaften und Kompaktierverhalten

Tab.10.1: Vergleich der empirischen Kompaktierbarkeit mit den gemessenen Schüttgutdaten

Produkt	Kompaktierbarkeit (empirisch)	Böschungswinkel	einaxiale Verdichtbarkeit ¹⁾	Kompressibilitätsfaktor nach Johanson ²⁾	Fließfähigkeit nach Jenike ³⁾	Wandreibungswinkel ⁴⁾	Wandreibungswinkel ⁵⁾	Differenz der Wandreibungswinkel	innerer Reibungswinkel ⁶⁾	Effektiver Reibungswinkel ⁶⁾
	Punkte									
515	2	42	47,7	19,6	3,8 - 5,3	24,5	13,0	11,5	24,4	29,7
513	3	42	28,9	23,2	3,0 - 4,4	18,5	11,5	7	25,5	32,0
514	5	32	16,3	37,1	5,0 - 7,5	15,5	9,5	6	29,6	34,2
516	10	34	12,8	38,4	4,5 - 5,8	10,0	10,0	0	34,2	38,7

¹⁾ im Bereich der Normalspannung von 0 bis 42,6 kPa

²⁾ im Bereich der Normalspannung von 8 bis 42,6 kPa,

³⁾ im Bereich der Anschernormalspannung von 2,6 bis 28,9 kPa

⁴⁾ extrapoliert auf die Normalspannung 0,

⁵⁾ asymptotischer Endwert oberhalb einer Normalspannung von 50 kPa,

⁶⁾ bei einer Anschernormalspannung von 28,9 kPa

Zunächst sollen die in Tabelle 10.1 verwendeten Maße für die Verdichtbarkeit V und K sowie die Fließfähigkeit FF erläutert werden. Die einaxiale Verdichtbarkeit wurde in einer Messzelle mit den Abmessungen der Jenike-Scherzelle (Durchmesser 95 mm, Höhe 30 mm) bestimmt. Im untersuchten Bereich der von außen aufgetragenen Normalspannung von 0 bis 42,6 kPa wurden 13 Messpunkte ermittelt (Abb.: 10.4). Die Verdichtbarkeit wurde nach der Gleichung

$$V = \frac{\rho_{42,5} - \rho_0}{\rho_0} \cdot 100\%$$

V = einaxiale Verdichtbarkeit

ρ_0 = lockerste Schüttgutdichte [kg/m³]

$\rho_{42,5}$ = Schüttgutdichte bei der angegebenen Normalspannung [kg/m³]

berechnet.

Für den Kompressibilitätsfaktor nach Johanson [87] gilt

$$K = \frac{\log \frac{\sigma_{42,5}}{\sigma_{8,0}}}{\log \frac{\rho_{42,5}}{\rho_{8,0}}}$$

K = Kompressibilitätsfaktor

$\sigma_{42,5}$ = Aufgegebene Normalspannung [kPa]

$\sigma_{8,0}$ = Aufgegebene Normalspannung [kPa]

$\rho_{42,5}$ = Schüttgutedichte bei vorgegebener Normalspannung [kg/m³]

$\rho_{8,0}$ = Schüttgutedichte bei vorgegebener Normalspannung [kg/m³]

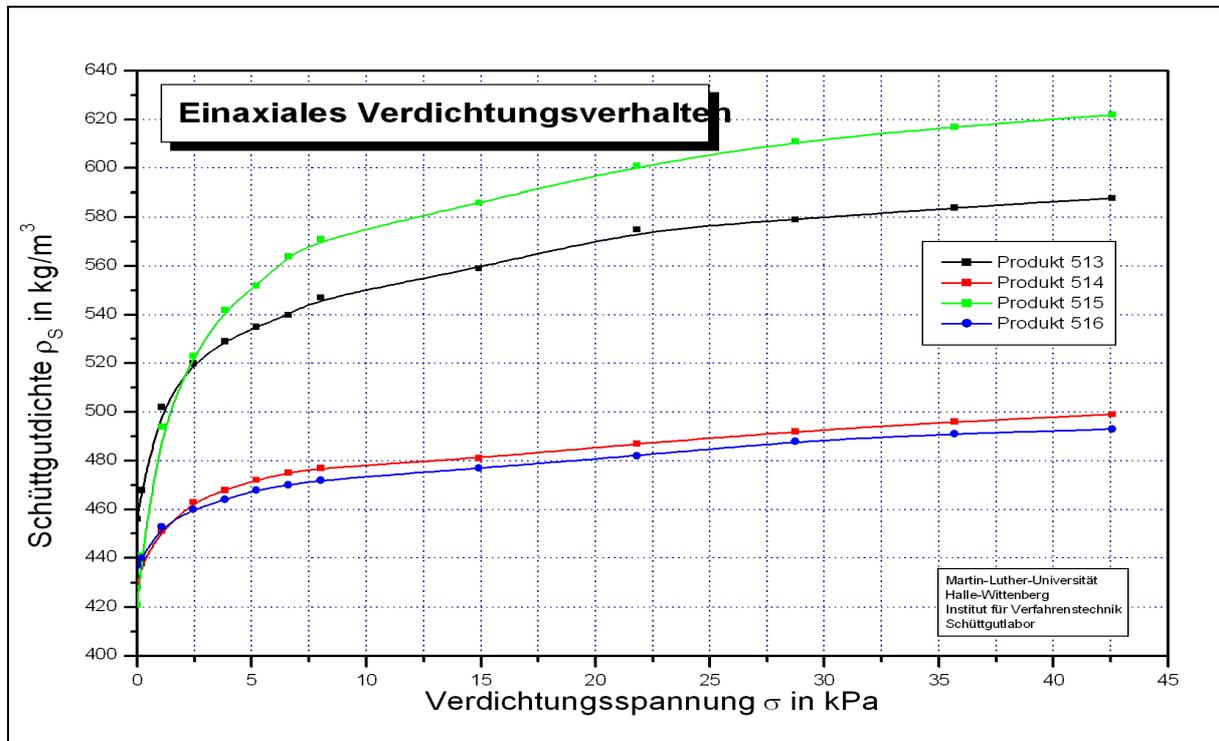


Abb. 10.4: Einaxiales Verdichtungsverhalten der Mischungen

Für die Berechnung von K wurde im vorliegenden Fall der annähernd linear verlaufende Normalspannungsbereich von 8 bis 42,5 kPa der einaxialen Verdichtungskurve ausgewählt.

Die Größe FF ist ein Maß zur qualitativen Beurteilung der Fließfähigkeit von Schüttgütern nach Jenike [88] (Abb. 10.5). Sie berechnet sich aus der für die jeweiligen Fließorte ermittelten größten Hauptspannung σ_1 und der einaxialen Druckfestigkeit σ_c zu

$$FF = \frac{\sigma_1}{\sigma_c}$$

FF = Fließfunktion nach Jenike

σ_1 = größte Hauptspannung [kPa]

σ_c = einaxiale Druckfestigkeit [kPa]

Je größer der Zahlenwert von FF , desto besser ist das Fließverhalten. In Tabelle 10.1 ist der Wertebereich von FF auf eine Anschernormalspannung von 2,6 bis 28,9 kPa bezogen.

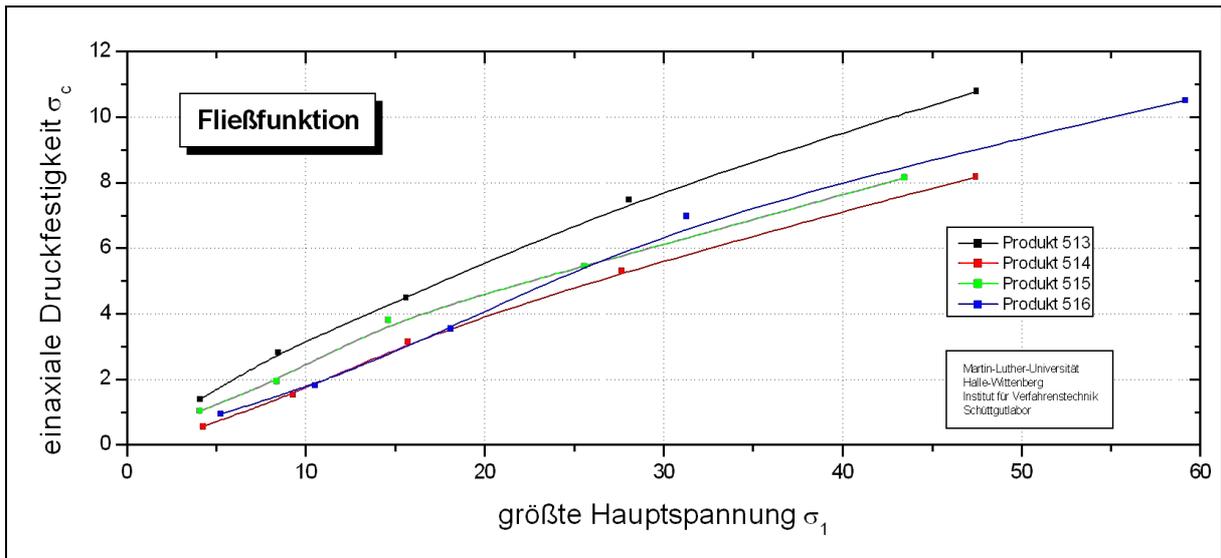


Abb. 10.5: Fließfunktion (FF) nach Jenike

Die gemessenen Wandfließorte (Abb. 10.6) verlaufen für die Produkte mit Precirol (513, 514) und Compritol (515) leicht gekrümmt. Dies bedeutet, dass der Wandreibungswinkel von der Normalspannung abhängig ist. Die für diese drei Produkte auf die Normalspannung 0 extrapolierten Wandreibungswinkel φ_{W0} und die asymptotischen Endwerte φ_{WEnd} , welche bei etwa 50 kPa erreicht werden, sind in Tabelle 10.1 aufgeführt. Für das Produkt mit Ethylcellulose (516) ergibt sich der Wandfließort als Gerade durch den Koordinatenursprung. Dies bedeutet, dass der Wandreibungswinkel (Abb. 10.7) spannungsunabhängig ist. Die in Tabelle 10.1 aufgeführte Differenz der Wandreibungswinkel $\varphi_{W0} - \varphi_{WEnd}$ verdeutlicht den Effekt der Spannungsabhängigkeit.

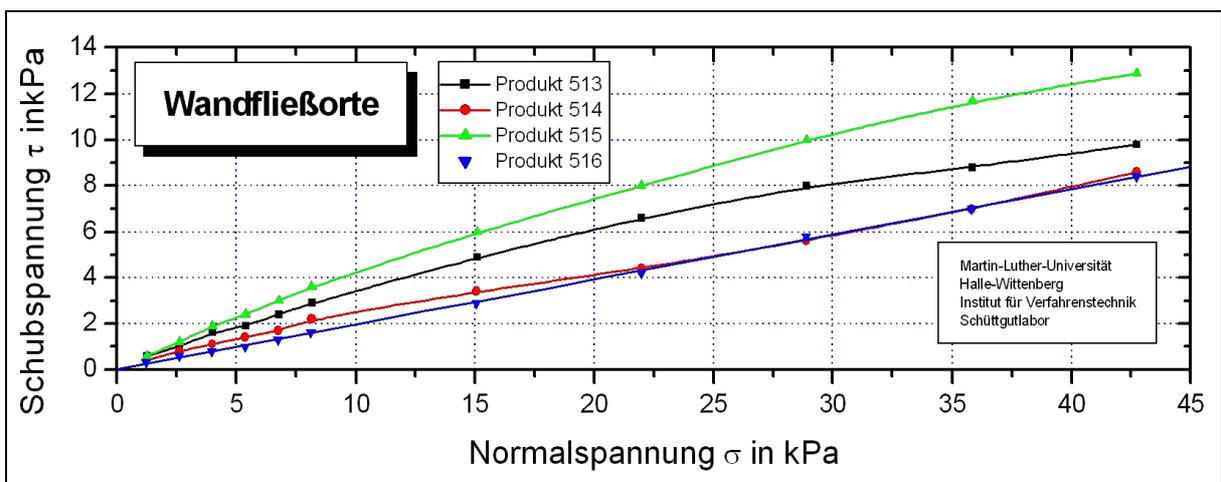


Abb. 10.6: Wandfließorte der Mischungen

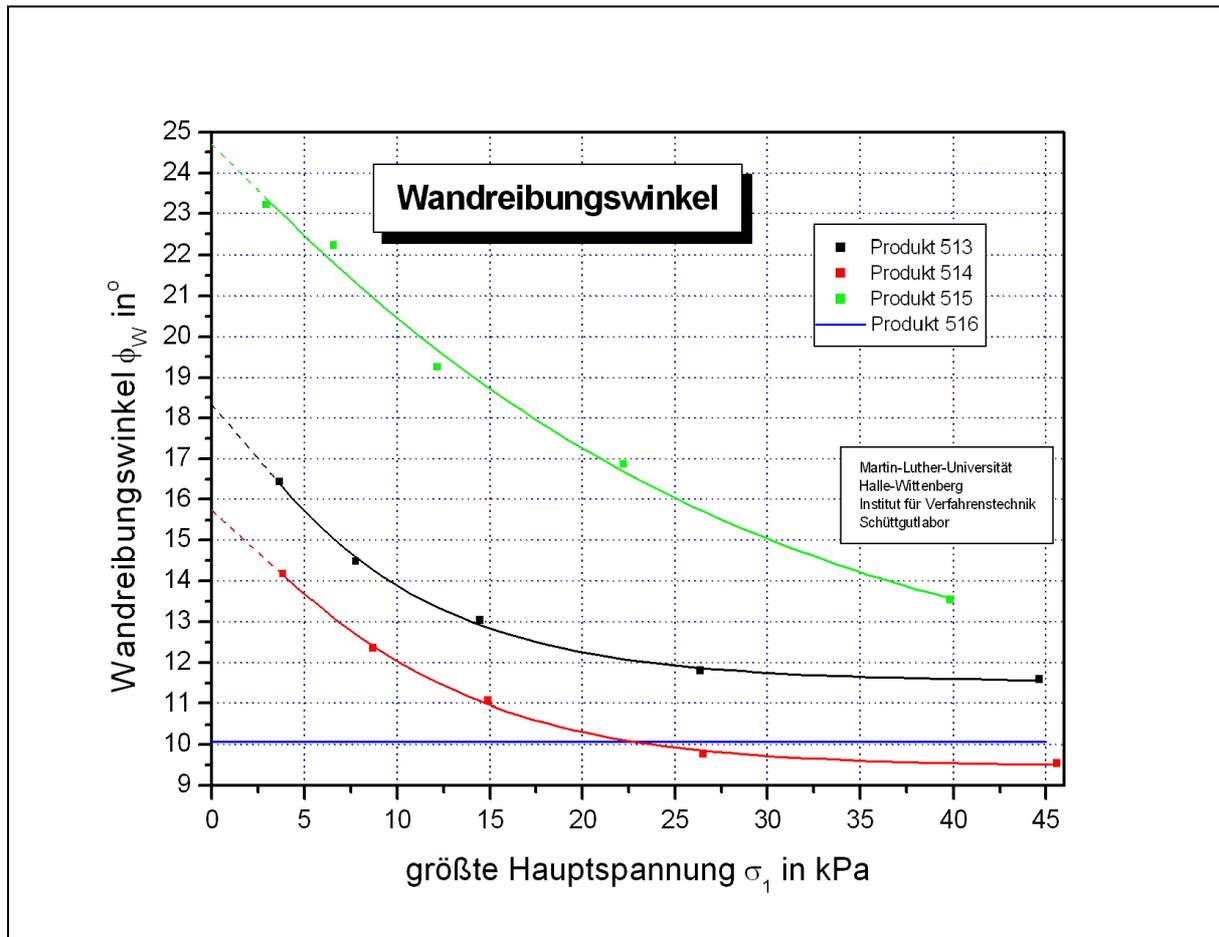


Abb. 10.7: Wandreibungswinkel der Mischungen

Tabelle 10.1 lässt relativ klare Tendenzen der Abhängigkeit des Kompaktierverhaltens von den dort aufgeführten Schüttgutkenngrößen erkennen. Man muss jedoch festhalten, dass diese Fakten nur für die untersuchten Stoffgemische gelten und infolge der geringen Anzahl der untersuchten Produkte und der eingeschränkten Variierbarkeit der Geometrie- und Betriebsgrößen des verwendeten Walzenkompaktors nur bedingt verallgemeinerungswürdig sind.

Aus Tabelle 10.1. sollen dennoch folgende Thesen für das Kompaktierverhalten der untersuchten Produkte abgeleitet werden:

- Ob eine Aussage anhand der Ergebnisse des Böschungswinkels ableitbar ist, müssten weitere Untersuchungen untermauern. Im vorliegenden Fall kann man sagen, dass mit Zunahme des Böschungswinkels die Kompaktierbarkeit schlechter wird.
- Mit der Zunahme der einaxialen Verdichtbarkeit V bzw. mit Abnahme des Kompressibilitätsfaktors K nach Johanson [87] verschlechtert sich die Kompaktierbarkeit. Die hohe Verdichtbarkeit kommt daher zustande, dass die Mischungen viel Luft mit sich führen, welche zuvor entweichen muss. Zusätzlich muss hier noch bemerkt werden, dass

die Produkte 513, 514 und 515 sich nur mit einem angelegten Vakuum kompaktieren lassen.

- Der Wandreibungswinkel bei einer relativ hohen Normalspannung von 50 kPa steigt in der Reihung der Produkte 514, 513 und 515 um insgesamt 3,5 Grad an. Er bewegt sich jedoch im Vergleich zu der überwiegenden Anzahl untersuchter Schüttgüter mit 9,5 bis 13,0 Grad auf relativ niedrigem Niveau. In gleicher Reihenfolge verschlechtert sich die Kompaktierbarkeit. Betrachtet man die Abnahme des Wandreibungswinkels mit zunehmender Normalspannung im Bereich von 0 bis 50 kPa so lässt sich feststellen, dass der extrapolierte Wert des Wandreibungswinkels von 15,5 bis 24,5 Grad bei einer Normalspannung von 0 kPa relativ hoch ist und bei 50 kPa um so stärker abnimmt, je größer sein Wert bei 0 kPa ist. Je größer also der Wandreibungswinkel ist und je stärker er von der Normalspannung abhängt, desto schlechter wird das Kompaktierverhalten. Dies lässt sich mit folgender Hypothese erklären: Am oberen Ende der Einzugszone herrschen sehr kleine Spannungen und folglich hohe Wandreibungswinkel zwischen Produkt und Walzen. Daher wird hier sehr viel Produkt eingezogen. Mit abnehmender Spaltweite erhöht sich die Spannung und der Wandreibungswinkel nimmt ab. Dies führt dazu, dass das Produkt im immer enger werdenden Spalt von den Walzen nicht mehr im erforderlichen Maße mitgenommen wird. Dadurch kommt es zu Störungen im Schülpenaufbau und im Extremfall zu Produktstau. Dieser Effekt wird durch die Wirkung der Stopfschecke noch verstärkt
- Mit der Zunahme des inneren Reibungswinkels φ_i bzw. des effektiven Reibungswinkels φ_e nimmt die Kompaktierbarkeit zu.
- Bei den Materialien 513 und 515, die einen Fließfaktor FF unter 4 besitzen, also schwer fließend bzw. kohäsiv sind, kann man die Kompaktierbarkeit als schlecht einstufen. Die Materialien mit Werten für FF von über 4 und damit leicht fließend, ließen sich gut bzw. sehr gut kompaktieren.

10.5. Zusammenfassung

Es konnte gezeigt werden, dass das schlechte Einzugsverhalten der Precirol- und Compritolmischungen in den Walzenspalt eng mit der einaxialen Verdichtbarkeit V , dem Kompressibilitätsfaktor K nach Johanson und den Reibungswinkeln korreliert. Über den Wandreibungswinkel φ_w , den inneren Reibungswinkel φ_i und den effektiven Reibungswinkel φ_e lassen sich Aussagen zur Kompaktierbarkeit eines Schüttgutes ableiten.

Die Kompaktierbarkeit der untersuchten Mischungen verbessert sich bei kleiner werdendem Wandreibungswinkel, insbesondere aber mit Verringerung des Gradienten des Wandreibungswinkels in Abhängigkeit von der Normalspannung. Es ist weiterhin zu beobachten, dass sich das Kompaktierverhalten bei Zunahme der inneren Reibung verbessert. Hierzu eine Hypothese aufzustellen, ist angesichts der komplizierten, bisher ungeklärten Spannungsverhältnisse im Walzenspalt verfrüht. Der umgekehrte Fall, die aufwendigen Scherversuche vor eine Kompaktierung zu schalten, um zu sehen, ob eine Kompaktierung die gewünschten Ergebnisse bringt, ist aus Zeitgründen für die Praxis nicht angebracht. Hier wird man auf Machbarkeitsstudien nicht verzichten können. Das Gleiche gilt auch für den Fließfaktor nach Jenike. Recht aussagekräftig erscheint das Verdichtungsverhalten, welches mit geringem Aufwand bestimmbar ist. Dabei ist die einaxiale Verdichtbarkeit V ein Maß für die beginnende Verdichtung, wogegen der Kompressibilitätsfaktor K nach Johanson die Verhältnisse bei der weiteren Kompaktierung beschreibt. Für künftige Untersuchungen sollte dieser über einen größeren Druckbereich erfasst werden. Um den leicht zu erfassenden Böschungswinkel für Aussagen der Kompaktierbarkeit eines Produktes heranziehen zu können, benötigt man weitere eingehende Untersuchungen, die die Vermutung des Zusammenhanges untermauern.

11. Zusammenfassung

Die Entwicklung von nichtquellenden Matrix-Retardgranulaten durch die Trockengranulierung mit einem Gerteis Mini-Paktor® war Gegenstand dieser Arbeit.

Die Granulate aus dem Plackett-Burman-Design mit Ethylcellulose zeigten keine wesentlichen Verzögerungen der Freisetzungen des Theophyllins. Postuliert wurde, dass die gewählten Granuliersiebe mit 0,8 und 1,25 mm eine zu geringe Maschenweite besaßen. Im zusammengesetzten Versuchsplan mit Ethylcellulose 7 cP konnte gezeigt werden, dass durch eine Kompaktierkraft von 17 kN/cm und einen Gehalt an Theophyllin von 5 % die beste Verzögerung erreicht wurde. Mit Zunahme des Arzneistoffgehaltes wurde die Freisetzung schneller, wesentlich schneller wurde sie aber bei der geringeren Kompaktierkraft von 7 kN/cm. Die Untersuchung der Korngrößenfraktion $>1400 \mu\text{m}$ zeigte eine weitere Verzögerung gegenüber dem gesamten Granulat. 80 % der Arzneistofffreisetzung wurden erst nach 8 Stunden erreicht. Die spezifische Kompaktierkraft und der Theophyllingehalt sind die Parameter, die die Freisetzungen beeinflussen. Ein Vergleich der Viskositäten der Ethylcellulosen zeigte, dass nicht jede Viskosität der Ethylcellulose dazu geeignet ist, eine Matrix aufzubauen, um eine Verzögerung der Freisetzung zu erreichen. Die Ethylcellulose 100 cP ist für die Herstellung von Retard-Matrixgranulaten als nicht geeignet einzustufen.

Mit der Ethylcellulose 7 cP, hoher Kompaktierkraft und geringem Arzneistoffgehalt ist es möglich, ein Granulat durch die Walzenkompaktierung zu erzeugen, das den eingesetzten Wirkstoff verzögert aus der Matrix freigibt. Die Eigenschaften der Granulate änderten sich, die Dichten nahmen mit Anstieg der Kompaktierkraft zu, der Feinanteil nahm ab.

Die Herstellung der Matrix-Granulate aus Compritol gestaltete sich aufwendiger, weil hier kordierte Walzen benutzt und ein Vakuum angelegt werden mussten, und keine Kompaktierkraft über 3 kN/cm angewendet werden konnte. Die Freisetzungen aus dem 2² Versuchsplan zeigten, dass die Maschenweite des Granuliersiebes zwar einen wesentlichen Einfluss auf die Verzögerung hat, dass aber auch die Granulate, die mit einem kleineren Sieb hergestellt wurden, schon eine annehmbare Verzögerung ergaben. Durch Einsatz eines größeren Siebes werden größere Granulatkörner gewonnen, die die Theophyllinfreisetzung entsprechend besser verzögern. Der Einfluss des Arzneistoffgehaltes ist bei diesem Hilfsstoff nicht wesentlich. Selbst ein Arzneistoffgehalt von 60 % in den Granulaten führt noch zu einer Verzögerung der Freisetzung. Die 80 % Marke wird erst nach drei Stunden erreicht. Nachteile beim Compritol sind die Notwendigkeit zur Anlegung eines Vakuums und die Einschränkung der Kompaktierkraft bis 3 kN/cm. Die Granulateigenschaften zeichnen sich durch einen

geringen Feinanteil unter 12 % und durch die Beschreibung des Haufwerks durch eine RRSB-Gerade aus.

Bei dem Matrixbildner Precirol musste der gleiche Aufwand wie bei Compritol betrieben werden, denn es war nicht möglich, eine höhere spezifische Kompaktierkraft als 3 kN/cm anzulegen, wenn kein weiterer Hilfsstoff in den Granulaten verarbeitet wurde. Die Schülpfen wiesen Einrisse und Abschuppungen auf. Dadurch nahmen die Granulate eine stäbchenartige Form an, die zu geringen Dichten des Haufwerkes führte. Trotzdem wurde der Feinanteil erheblich gegenüber dem Ausgangsstoff gesenkt. Bei dem zusammengesetzten Versuchsplan konnten mit der höchsten Kompaktierkraft von 3 kN/cm und dem Granuliersieb mit der Maschenweite 2 mm die besten Verzögerungen der Theophyllinfreisetzung verzeichnet werden.

Der 2² Versuchsplan, bei dem der Arzneistoffgehalt und das Granuliersieb variiert wurden, zeigte die Maschenweite den größten Einfluss auf die Freisetzung des Arzneistoffes aus dem Granulat. Ein höherer Arzneistoffgehalt hat, wie bei Compritol, nur einen geringen Einfluss auf das Heraustreten des Theophyllins aus der Matrix. Mit einer Freisetzung, die 48 Stunden dauerte, konnte gezeigt werden, dass der gesamte eingesetzte Arzneistoff vollständig freigesetzt wird. Mit Precirol kann man Granulate herstellen, die den Wirkstoff verzögert freisetzen, die also die Freigabe retardieren.

Die Granulate, die mit Precirol und den Hilfsstoffen MCC, Lactose und KSR hergestellt wurden, konnten mit einer RRSB-Verteilung beschrieben werden, und der Feinanteil lag unter 15 %. Die zugesetzten Hilfsstoffe zeigten eine unterschiedliche Freisetzung, wobei die Granulate mit Lactose am schnellsten und die mit KSR das Theophyllin am langsamsten freisetzen. Besonders beim KSR zeigte die höhere angelegte Kompaktierkraft einen Einfluss auf die Freigabe des Arzneistoffes. Diese Mischung zeichnete sich durch eine gute Kompaktierbarkeit aus. Von den drei untersuchten Hilfsstoffen ist Kollidon SR am geeignetsten, um die Freisetzung des Theophyllins aus Precirol-Granulaten zu beeinflussen.

Die Veränderungen des Massenanteils des KSRs von 10 bis 50 % in 10 % Schritten in den Mischungen mit Precirol zeigten eine deutliche Veränderung der Freisetzungskurven. Dabei waren bis zu einem Anteil von 30 % KSR nur geringe Unterschiede zu den Precirol-Granulaten zu verzeichnen, erst darüber wurden deutliche Veränderungen sichtbar. Die Granulate zeigten eine höhere Dichte mit der Zunahme des KSRs und der Kompaktierkraft. Die Granulate konnten mit einer RRSB-Geraden beschrieben, und der Feinanteil unter 12 % gesenkt werden. Die Freisetzung des Arzneistoffes wurden mit steigender Kompaktierkraft und geringerem KSR-Anteil stärker verzögert.

Stellt man Kollidon SR-Granulate mit 10 % Theophyllin her und mischt diese anschließend mit Precirol-Granulaten, die ebenfalls einen Arzneistoffanteil von 10 % enthalten, so wird die Freisetzungskurve parallel zu höheren Konzentrationen verschoben. Diese Art scheint geeignet zu sein, um Granulatmischungen mit einer Initialdosis herzustellen. Auch hier zeigen höhere Kompaktierkräfte eine geringere Freisetzungsgeschwindigkeit.

Mit Kollidon SR ist es möglich, die Freisetzung aus Precirol-Granulaten zu modifizieren oder Granulatmischungen herzustellen, die eine Initialdosis enthalten und anschließend eine Retardierung aufzeigen.

Die Untersuchungen zur Schüttgutcharakteristik wurden im Zusammenhang mit der Kompaktierbarkeit betrachtet. Die schlechte Kompaktierbarkeit der Compritol- und Precirolmischungen korreliert mit der einaxialen Verdichtbarkeit, dem Kompressibilitätsfaktor nach Johanson und den Reibungswinkeln. Der innere Reibungswinkel eines Stoffes sollte erheblich größer sein als der Wandreibungswinkel, damit das Material von den Walzen eingezogen werden kann. Mit zunehmender Kompressibilität und mit abnehmender Verdichtbarkeit ist ein Schüttgut besser zu kompaktieren.

12. Ausblick

Allgemein wäre es wünschenswert, die hier untersuchten Matrixbildner mit anderen Arzneistoffen zu kombinieren, um den Einfluss der Arzneistoffeigenschaften, wie z.B. Hydrophilie und Lipophilie zu ermitteln. Die Suche nach weiteren Hilfsstoffen, die die Herstellung von Matrix-Retardgranulaten ermöglichen, ist noch nicht abgeschlossen. Die Retardgranulate könnten nicht nur in Kapseln abgefüllt, sondern auch zu Multipartikulären Tabletten verarbeitet werden. Dazu wäre es notwendig, eine Rezeptur zu entwickeln, die eine schonende Tablettierung der Granulatkörner zulässt, so dass die Granulate, besonders in Hinblick auf die Freisetzung, intakt bleiben, also bei der Tablettierung z.B. ein Bruch der Granulatkörner vermieden wird.

Bei der Ethylcellulose wäre es möglich, noch weitere Viskositäten der Ethylcellulose, z.B. 50 cP, und deren Einfluss auf die Freisetzung zu untersuchen. Auch die Herstellung von größeren Granulaten durch Einsatz von Sieben mit einer größeren Maschenweite könnte die Freisetzungsgeschwindigkeit weiter verzögern. Hier ist aber zu beachten, dass diese Granulate nicht mehr den geschlossenen Sphinkter passieren können.

Eingehend wurde in dieser Arbeit das Zusammenspiel der Hilfsstoffe Precirol und Kollidon SR untersucht. Ähnliche Ergebnisse sind mit dem Hilfsstoff Compritol und Kollidon SR zu erwarten, jedoch wären noch eingehende Versuche notwendig, um diese Annahme zu bestätigen.

Interessant und wichtig wären bei den Fettgranulaten Untersuchungen zur enzymatischen Abbaubarkeit der Glyceride im Magen-Darm-Trakt. Erste Untersuchungen einer Lipolyse zeigten für Precirol-Granulate, dass auf die Verdaubarkeit dieser Granulate die Kompaktierkraft, mit der diese hergestellt wurden, einen großen Einfluss hat. Weitergehende Untersuchungen sind hier nicht nur wünschenswert, sondern notwendig, um die Freisetzung des Arzneistoffes im menschlichen Körper vorherzusagen.

Vielversprechend ist die Herstellung von Granulaten mit dem Hilfsstoff Kollidon SR mit höheren angelegten spezifischen Kompaktierkräften. Allerdings sind Kräfte über 14 kN/cm zu vermeiden, da hier das Kollidon SR durch die Kompaktierung so stark erwärmt wird, dass es schmilzt und sich die entstandenen Schülpen plastisch verformen und nicht mehr in Bruchstücken in den Granulator fallen.

Ein interdisziplinäres Untersuchungsgebiet wäre die Erstellung einer Korrelation zwischen den Schüttguteigenschaften und der Kompaktierbarkeit eines Stoffes. Hierzu wäre es interessant zu wissen, ob sich die in dieser Arbeit gefundenen Ergebnisse mit anderen

Materialien bestätigen und ob sich diese über einen größeren Druckbereich aufrecht erhalten lassen. Ein großer Fortschritt wäre es, über den Böschungswinkel Aussagen über die Kompaktierbarkeit eines Stoffes ableiten zu können. Alle diese vielversprechenden Ansätze sind es Wert, in einer größeren Studie und interdisziplinär untersucht zu werden.

13. Anhang

13.1. Lipolyse der Lipidgranulate

Um erste Trenderkenntnisse zu bekommen, wie sich die Lipidgranulate aus Precirol und Compritol unter den Bedingungen des Fettabbaues im Magen-Darm-Trakt verhalten, wurde eine in vitro-Lipolyse durchgeführt.

Die Untersuchung wurde nach dem Modell von N.H. ZANGENBERG et al. [89] durchgeführt. Die Zusammensetzung der 30 ml Lipolyseflüssigkeit ist wie folgt:

Na ⁺	mM	150	
Trizma-Base	mM	2	
Lipase	units/ml	400	1 mg = 6 USP units, deshalb 2 g Lipasepulver verwendet, in 8 ml Wasser gelöst und abzentrifugiert; der Überstand wurde verwendet und auf 30 ml Gesamtvolumen aufgefüllt.
Gallensalzextrakt	ml	2	(10 mM bezogen auf Gesamtvolumen)
Volumen (t=0 min)	ml	30	

Die Einwaage der Granulat-Probe betrug 1 g, der Probenzug betrug 5 µl. Die Proben wurden mittels HPTLC detektiert. Das Laufmittel war Ethylacetat mit Hexan über 11 Gradienten, wobei der Hexananteil auf 100 % anstieg.

Tab. 13.1: Lipolyse der Precirol-Granulate, 3 kN/cm; Anteile der Ölsäure und des Trioleins
Die % AUC beziehen sich immer auf den Anteil an allen detektierten Banden.

Precirol, 10% Theophyllin, 3 kN/cm	ÖS [%]	TO [%]
T = ½ h	25,07	24,19
T = 1 h	21,11	30,28
T = 2 h	33,08	22,40
T = 3 h	39,55	15,35
T = 4 h	39,99	15,53

Tab. 13.2: Lipolyse der Precirol-Granulate, 1 kN/cm; Anteile der Ölsäure und des Trioleins

Precirol, 10% Theophyllin, 1 kN/cm	ÖS [%]	TO [%]
T = ½ h	13,06	32,35
T = 1 h	25,08	22,91
T = 2 h	37,85	15,83
T = 3 h	41,90	14,18
T = 4 h	33,63	20,84
T = 4 h	42,36	13,18
T = 4 h	71,04	8,84

Es ist ersichtlich, dass ein Teil des Trioleins durch die Lipolyse zur Ölsäure abgebaut wird. Bei dem Granulat Precirol 1 kN/cm gibt es drei t = 4 h Proben, weil sich in der Prüfflüssigkeit makroskopisch drei verschiedene "Phasen" gebildet haben. Von jeder dieser "Phasen" wurde eine

Probe gezogen. In der untersten Phase betrug der Ölsäureanteil 71 % der AUC aller detektierten Banden.

Tab. 13.3: Lipolyse der Compritol-Granulate, 3 kN/cm; Anteile der Ölsäure, des Mono- und Dioleins

Compritol, 10 % Theophyllin, 3 kN/cm	MO [%]	DO 1-3 [%]	DO 1-2 [%]	ÖS [%]
T = 0 h	6,23	14,57	27,24	51,95
T = ½ h	12,33	23,34	31,66	32,67
T = 1 h	11,77	21,19	32,52	34,52
T = 2 h	15,54	25,69	35,00	23,78
T = 3 h	18,26	25,31	34,11	22,31
T = 4 h	18,00	24,74	33,31	23,95

MO = Monoolein

DO 1-3 = 1,3-Diolein ÖS = Ölsäure

1-2 DO = 1,2-Diolein TO = Triolein

Bei der Analyse des Compritol-Granulates wurde das Triolein nicht weiter ausgewertet, weil dort keine klaren Peaks zu erkennen waren. Anders als beim Precirol-Granulat dürfen diese beim Compritol-Granulat auch nicht auftreten.

Zum Zeitpunkt T = 0 h kann man den Wert der Ölsäure als Mess- oder Pipettierungenauigkeit interpretieren, weil die Konzentration der Ölsäure natürlich nicht sinken kann. Bei Mono- und Diolein sieht man einen Anstieg von höchstens 12 %. Also kann man sagen, dass hier das Granulat kaum angegriffen und abgebaut wird, was auch makroskopisch zu beobachten war. Beim Compritol-Granulat erkennt man, dass es kaum durch die Lipolyse angegriffen wird.

Vergleicht man die Precirol-Granulate untereinander, so ist deutlich, dass Granulate, die bei 3 kN/cm angewendeter spezifischer Kompaktierkraft hergestellt wurden, weniger in der Lipolyse angegriffen werden als die, die bei 1 kN/cm hergestellt wurden.

Vergleicht man die unterschiedlichen Lipidgranulate bei gleicher Kompaktierkraft, so ist auch deutlich, dass Compritol-Granulate weniger von der Lipolyseflüssigkeit angegriffen werden als die aus Precirol hergestellten Granulate.

Durch diese ersten Analysen konnte festgestellt werden, dass mit einer ausreichenden Kompaktierkraft Lipidgranulate hergestellt werden können, die auch unter in vivo-Bedingungen intakt bleiben. Eine Herstellung von Retardgranulaten mit diesen Lipiden scheint damit sinnvoll zu sein.

13.2. Porosität der Schülpen

13.2.1. Porositätsmessung der Schülpen

13.2.1.1. Scheinbare Dichte

Die Porositätsberechnung der Schülpe wurde nach der Stanzmethode, die WÖLL [90] in seiner Dissertation beschreibt, durchgeführt. Dazu wurde ein Stanzmesser mit einem Innendurchmesser von 20 mm benutzt, um runde Stückchen aus den Schülpen zu gewinnen. Mit einer Mikrometerschraube wurde zuvor die Dicke der Schülpe bestimmt. Somit erhält man die exakten geometrischen Abmessungen der Schülpe, so dass das genaue Volumen berechnet werden kann. Von dem runden Schülpenstück oder den Schülpenbruchstücken wurde die Masse mit einer Analysenwaage ermittelt. Aus der Masse (m) und dem Volumen (V) wurde die scheinbare Dichte (D) berechnet (Gl. 13.1):

$$D = \frac{m}{V} \quad (\text{Gl. 13.1})$$

13.2.1.2. Wahre Dichte

Mit einem Heliumpyknometer (Accupyc 1330, Micromeritics, USA) wurde die wahre Dichte ρ der eingesetzten Ausgangsstoffe bestimmt. Aus den so ermittelten Dichten wurden die wahren Dichten der Mischungen bzw. Granulate über das harmonische Mittel (Gl. 13.2) berechnet. Das harmonische Mittel ist der Kehrwert eines aus Kehrwerten berechneten arithmetischen Mittels. Es ist immer kleiner als das geometrische Mittel, und dieses ist kleiner als das arithmetische Mittel.

Das harmonische Mittel berechnet sich nach der Formel:

$$\frac{1}{H_y} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \frac{1}{y_i} \quad (\text{Gl. 13.2})$$

H_y = Harmonisches Mittel

n = Stichprobenumfang

y_i = Werte der Stichprobe

13.2.1.3. Porosität

Die Porosität berechnet sich aus der scheinbaren Dichte, die über die Stanzmethode erhalten wurde, dividiert durch die wahre Dichte multipliziert mit 100 (Gl. 13.3). Die Porosität ist also eine prozentuale Angabe ohne Dimension.

$$\varepsilon = \left[1 - \frac{D}{\rho} \right] \cdot 100 \quad (\text{Gl. 13.3})$$

ε = Porosität in Prozent

D = Scheinbare Dichte [g/ml]

ρ = Wahre Dichte [g/ml]

Nachdem die Porositätsbestimmung mittels der Stanzmethode in unserer Arbeitsgruppe etabliert worden ist, wurde diese Maßnahme bei den verbleibenden Kompaktierungen eingesetzt und ausgewertet. Obwohl hier kordierte Walzen benutzt wurden und die geometrischen Muster der Kordierung eigentlich berücksichtigt werden müssten, ist man hier davon ausgegangen, dass diese Ungenauigkeit bei allen Schülpen auftritt, sich aber eine Tendenz bei der Porosität exakt genug berechnen lässt, damit man Relationen zwischen der Porosität und der Freisetzung erkennen kann. Bestätigt werden konnte, dass die Methode sehr empfindlich ist und daher nicht geeignet ist für Schülpen, die Risse aufweisen. Gerade bei höher angewendeten Kompaktierkräften zeigten die Schülpen deutliche Schuppungen oder Einrisse, welche einen erheblichen Einfluss auf die ermittelte Porosität haben, oder einen nicht ausgeprägten Walzenabdruck, so dass die Kordierung nur schwach auf der Schülpe abgedruckt war. Das alles sind Faktoren, die die Porositätsberechnungen mit Fehlern behaften. Somit ist die Methode gerade für fettartige Stoffe wie Precirol und Compritol als ungeeignet einzustufen. Erst bei hohen Zusätzen an plastisch gut verformbaren Materialien, wie z.B. Kollidon SR, bekommt man annähernd richtige Ergebnisse. Diese Methode eignet sich nur, wenn man wirklich einwandfreie Schülpen produzieren kann, d.h. ohne Schuppungen, Einrisse, Abbröckelungen oder unausgeprägten Kordierungsabdruck der Walzen auf den Schülpen. Dabei sollte man beachten, dass die Benutzung der kordierten Walzen für die Porositätsbestimmung nur dann in Betracht gezogen werden sollte, wenn sich mit den glatten Walzen keine Schülpe produzieren lässt.

In Abb. 13.1. sind beispielhaft die Porositäten der Precirol-Granulate mit den Hilfsstoffen dargestellt. Nur beim Kollidon SR als Hilfsstoff waren die Schülpen für diese Untersuchung verwertbar. Auch hier ist ein Abfallen der Porosität mit Zunahme der Kompaktierkraft zu beobachten. Bei dem Hilfsstoff MCC hingegen steigt die Porosität bei 4 kN/cm deutlich an gegenüber der 3 kN/cm Schülpe, und die Standardabweichung ist sehr hoch. Das liegt daran, dass die Schülpe teilweise Einrisse aufwies und abgeblättert war. Die Qualität der Schülpe, die bei 4 kN/cm produziert wurde, war optisch schlechter als die derjenigen Schülpen, die bei 3 kN/cm produziert wurden. Bei dem Hilfsstoff Lactose sehen wir keine großen Unterschiede in der Porosität, aber auch hier waren die Schülpen bei der höheren Kraft schlechter in ihrer Beschaffenheit.

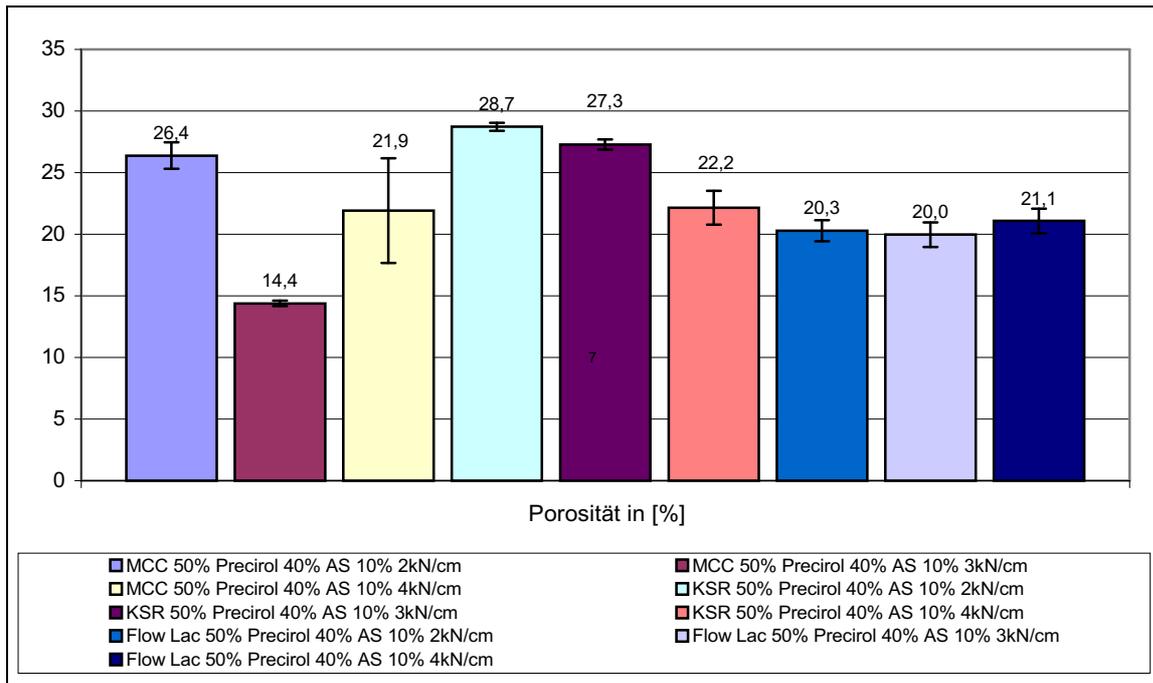


Abb. 13.1: Porositäten der Precirol-Hilfsstoff-Granulate

Das ist auch der Grund, warum die Porosität bei den Betrachtungen im Hauptteil dieser Arbeit keine Berücksichtigung fand, jedoch sollen die Werte niemandem vorenthalten werden. Die Werte sind auf den folgenden Seiten dargestellt.

	Porosität der	
	Schülpe [%]	Stabw.
Precirol, AS 10% 1kN/cm	13,00	0,285
Precirol, AS 10% 2kN/cm	12,47	1,378
Precirol, AS 10% 3kN/cm	Keine verwertb. Schülpen	
Precirol, AS 60% 2kN/cm	15,95	2,101
Precirol, AS 60% 3kN/cm	8,54	1,013
Hilfsstoffmischungen		
MCC 50% Precirol 40% AS 10% 2kN/cm	26,38	1,075
MCC 50% Precirol 40% AS 10% 3kN/cm	14,39	0,213
MCC 50% Precirol 40% AS 10% 4kN/cm	21,92	4,241
KSR 50% Precirol 40% AS 10% 2kN/cm	28,72	0,322
KSR 50% Precirol 40% AS 10% 3kN/cm	27,28	0,408
KSR 50% Precirol 40% AS 10% 4kN/cm	22,16	1,373
Flow Lac 50% Precirol 40% AS 10% 2kN/cm	20,29	0,857
Flow Lac 50% Precirol 40% AS 10% 3kN/cm	19,96	0,998
Flow Lac 50% Precirol 40% AS 10% 4kN/cm	21,08	0,998
	Porosität der	
	Schülpe [%]	Stabw.
Kollidon SR Mischungen		
KSR 10% Precirol 80% AS 10% 2kN/cm	17,46	1,228
KSR 10% Precirol 80% AS 10% 3kN/cm	15,75	0,688
KSR 10% Precirol 80% AS 10% 4kN/cm	Keine verwertb. Schülpen	
KSR 20% Precirol 70% AS 10% 2kN/cm	18,21	0,312
KSR 20% Precirol 70% AS 10% 3kN/cm	17,64	2,234
KSR 20% Precirol 70% AS 10% 4kN/cm	17,82	2,358
KSR 30% Precirol 60% AS 10% 2kN/cm	22,49	0,885
KSR 30% Precirol 60% AS 10% 3kN/cm	19,90	1,387
KSR 30% Precirol 60% AS 10% 4kN/cm	22,10	1,635
KSR 40% Precirol 50% AS 10% 2kN/cm	28,47	0,608
KSR 40% Precirol 50% AS 10% 3kN/cm	22,88	1,093
KSR 40% Precirol 50% AS 10% 4kN/cm	22,97	2,610

13.3. Test der Freisetzungskurven auf Ähnlichkeit

Um Aussagen zu den Unterschieden zwischen den Freisetzungskurven machen zu können, wurden sie mit Hilfe des Similarity-Faktors beurteilt. Dazu wurden die Mittelwerte der beiden Kurven zu den 12 Probenzeiten ermittelt, miteinander verglichen und daraus die f_1 und f_2 Werte berechnet, die die Ähnlichkeit von zwei Freisetzungskurven beschreiben [Kap. 3.9].

Berechnungsbeispiel:

Tab. 13.4: Freisetzungskurven, die ähnlich sind

Precirol 1,25mm 10% mit Precirol 1,25mm 20%

Zeit	MW 1,25 10%	Stabw	MW 1,25 20%	Stabw
10	12,691	2,953	12,334	2,947
20	20,296	5,829	19,564	7,222
40	34,293	7,202	34,613	5,728
60	43,017	7,004	43,784	3,430
90	49,631	5,862	51,450	1,621
120	53,294	4,795	54,941	1,543
180	58,190	4,046	60,411	0,810
240	61,891	2,904	65,027	0,514
300	66,475	3,182	67,875	0,591
360	68,404	2,402	70,403	1,469
420	71,491	1,637	73,085	1,191
480	73,324	1,899	75,136	1,500

	Rt		Differenz Rt -Tt zum Quadrat	Rt-Tt	Rt-Tt zum Betrag	
	MW 1,25 10%	Tt MW 1,25 20%				
10	12,691	12,334	0,13	0,36	0,36	
20	20,296	19,564	0,54	0,73	0,73	
40	34,293	34,613	0,10	-0,32	0,32	
60	43,017	43,784	0,59	-0,77	0,77	
90	49,631	51,450	3,31	-1,82	1,82	
120	53,294	54,941	2,71	-1,65	1,65	
180	58,190	60,411	4,93	-2,22	2,22	
240	61,891	65,027	9,83	-3,14	3,14	
300	66,475	67,875	1,96	-1,40	1,40	
360	68,404	70,403	4,00	-2,00	2,00	
420	71,491	73,085	2,54	-1,59	1,59	
480	73,324	75,136	3,28	-1,81	1,81	
	613,00		Summe	33,92	Summe	17,80
			Innere Klammer	0,5112	f1	2,90
			f2	85,43		

Kurven sind ähnlich

Tab. 13.5: Freisetzungskurven, die nicht ähnlich sind

Precirol 1,25mm 10% mit Precirol 2mm 10%

Zeit	MW 1,25 10%	Stabw	MW 2 20%	Stabw
10	12,691	2,953	11,674	2,540
20	20,296	5,829	17,067	3,135
40	34,293	7,202	27,827	5,068
60	43,017	7,004	32,636	4,464
90	49,631	5,862	38,079	3,528
120	53,294	4,795	41,128	3,133
180	58,190	4,046	45,983	2,224
240	61,891	2,904	49,324	2,298
300	66,475	3,182	52,028	1,849
360	68,404	2,402	54,440	1,393
420	71,491	1,637	57,279	0,377
480	73,324	1,899	59,365	1,320

	Rt		Tt		Differenz Rt -Tt zum Quadrat	Rt-Tt	Rt-Tt zum Betrag	
	MW 1,25 10%	MW 2 20%	MW 1,25 10%	MW 2 20%				
10	12,691	11,674			1,03	1,02	1,02	
20	20,296	17,067			10,42	3,23	3,23	
40	34,293	27,827			41,81	6,47	6,47	
60	43,017	32,636			107,77	10,38	10,38	
90	49,631	38,079			133,44	11,55	11,55	
120	53,294	41,128			148,01	12,17	12,17	
180	58,190	45,983			149,03	12,21	12,21	
240	61,891	49,324			157,95	12,57	12,57	
300	66,475	52,028			208,72	14,45	14,45	
360	68,404	54,440			194,97	13,96	13,96	
420	71,491	57,279			201,98	14,21	14,21	
480	73,324	59,365			194,83	13,96	13,96	
	613,00				Summe	1549,98	Summe	126,17
					Innere Klammer	0,0877	f1	20,58
					f2	47,14		

Kurven sind nicht ähnlich

Ergebnisse der Ähnlichkeitsprüfungen:**Ethylcellulose**

7kN/cm 5%	mit	7kN/cm 10%
-----------	-----	------------

f1		5,02
----	--	------

f2		66,659
----	--	--------

Kurven sind ähnlich

7 kN/cm 10%	mit	7kN/cm 15%
-------------	-----	------------

f1		6,062
----	--	-------

f2		63,593
----	--	--------

Kurven sind ähnlich

7kN/cm 5%	mit	7kN/cm 15%
-----------	-----	------------

f1		4,756
----	--	-------

f2		66,168
----	--	--------

Kurven sind ähnlich

17kN/cm 5%	mit	17kN/cm 10%
------------	-----	-------------

f1		7,226
----	--	-------

f2		64,159
----	--	--------

Kurven sind ähnlich

17kN/cm 10%	mit	17kN/cm 15%
-------------	-----	-------------

f1		6,781
----	--	-------

f2		63,648
----	--	--------

Kurven sind ähnlich

17kN/cm 5%	mit	17kN/cm 15%
------------	-----	-------------

f1		13,32
----	--	-------

f2		50,535
----	--	--------

Kurven sind ähnlich

7kN/cm 5%	mit	17kN/cm 15%
-----------	-----	-------------

f1		11,720
----	--	--------

f2		52,336
----	--	--------

Kurven sind ähnlich

Ethylcellulose Fraktion >1400µm

7kN/cm 5%	mit	7kN/cm 10%
-----------	-----	------------

f1		4,74
----	--	------

f2		67,69
----	--	-------

Kurven sind ähnlich

7kN/cm 5%	mit	7kN/cm 15%
-----------	-----	------------

f1		4,40
----	--	------

f2		69,00
----	--	-------

Kurven sind ähnlich

7kN/cm 10%	mit	7kN/cm 15%
------------	-----	------------

f1		5,84
----	--	------

f2		65,25
----	--	-------

Kurven sind ähnlich

17kN/cm 5%	mit	17kN/cm 10%
------------	-----	-------------

f1		8,12
----	--	------

f2		66,27
----	--	-------

Kurven sind ähnlich

17kN/cm 10%	mit	17kN/cm 15%
-------------	-----	-------------

f1		3,85
----	--	------

f2		79,31
----	--	-------

Kurven sind ähnlich

17kN/cm 5%	mit	17kN/cm 15%
------------	-----	-------------

f1		11,67
----	--	-------

f2		58,54
----	--	-------

Kurven sind ähnlich

7kN/cm 5%	mit	17kN/cm 15%
-----------	-----	-------------

f1		24,90
----	--	-------

f2		34,25
----	--	-------

Kurven sind nicht ähnlich

17kN/cm 5%	mit	17kN/cm 5%
------------	-----	------------

>1400µm	mit	Gesamt
---------	-----	--------

f1		14,744
----	--	--------

f2		53,350
----	--	--------

Kurven sind ähnlich

EC 100cP 5%	mit	EC 7cP 5%
-------------	-----	-----------

17kN/cm	mit	7kN/cm
---------	-----	--------

f1		10,08
----	--	-------

f2		52,38
----	--	-------

Kurven sind ähnlich

EC 100cP 5%	mit	EC 7cP 5%
-------------	-----	-----------

17kN/cm	mit	17kN/cm
---------	-----	---------

f1		22,02
----	--	-------

f2		35,18
----	--	-------

Kurven sind nicht ähnlich

Compritol 2²-Versuchsplan

C 1,25mm 10%	mit	C 1,25mm 20%
f1		3,79
f2		78,30

Kurven sind ähnlich

C 1,25mm 10%	mit	C 2mm 10%
f1		21,76
f2		42,26

Kurven sind nicht ähnlich

C 1,25mm 10%	mit	C 2mm 20%
f1		15,29
f2		49,00

Kurven sind nicht ähnlich

C 1,25mm 20%	mit	C 2mm 10%
f1		19,00
f2		45,61

Kurven sind nicht ähnlich

C 1,25mm 20%	mit	C 2mm 20%
f1		12,28
f2		52,98

Kurven sind ähnlich

C 2mm 10%	mit	C 2mm 20%
f1		8,38
f2		65,25

Kurven sind ähnlich

Compritol AS-Gehalt 40-60%Granuliersieb 2 mm Prozentangabe ist
der Arzneistoffgehalt

C 40%	mit	C 50%
f1		2,15
f2		86,98

Kurven sind ähnlich

C 40%	mit	C 60%
f1		11,24
f2		56,34

Kurven sind ähnlich

C 50%	mit	C 60%
f1		13,69
f2		53,09

Kurven sind ähnlich

Compritol Vergleich der 2mm Granulate Prozentangabe ist der Arzneistoffgehalt

C 2mm 10%	mit	C 40%
f1		25,20
f2		44,80

Kurven sind nicht ähnlich

C 2mm 10%	mit	C 50%
f1		22,50
f2		46,79

Kurven sind nicht ähnlich

C 2mm 10%	mit	C 60%
f1		39,27
f2		34,99

Kurven sind nicht ähnlich

C 2mm 20%	mit	C 40%
f1		15,52
f2		51,23

Kurven sind ähnlich

C 2mm 20%	mit	C 50%
f1		13,03
f2		53,82

Kurven sind ähnlich

C 2mm 20%	mit	C 60%
f1		28,50
f2		38,92

Kurven sind nicht ähnlich

2² Versuchsplan Precirol

Kompaktierkraft 3kN/cm

P 1,25mm 10% mit P 1,25mm 20%

f1 2,90

f2 85,43

Kurven sind ähnlich

P 1,25mm 10% mit P 2mm 10%

f1 20,58

f2 47,14

Kurven sind nicht ähnlich

P 1,25mm 20% mit P 2mm 10%

f1 22,56

f2 44,36

Kurven sind nicht ähnlich

Granulat mit 2mm 20% AS-Gehalt nicht geprüft.

Kombinierter Plan AS-Gehalt 10%**P 2mm 1kN/cm mit P 2mm 2kN/cm**

f1 31,48

f2 32,45

Kurven sind nicht ähnlich

P 2mm 1kN/cm mit P 2mm 3kN/cm

f1 46,73

f2 23,92

Kurven sind nicht ähnlich

P 2mm 2kN/cm mit P 2mm 3kN/cm

f1 22,26

f2 47,98

Kurven sind nicht ähnlich

P 1,25mm 1kN/cm mit P 1,25mm 2kN/cm

f1 15,51

f2 49,14

Kurven sind nicht ähnlich

P 1,25mm 1kN/cm mit P 1,25mm 3kN/cm

f1 11,52

f2 52,91

Kurven sind ähnlich

P 1,25mm 2kN/cm mit P 1,25mm 3kN/cm

f1 8,94

f2 57,62

Kurven sind ähnlich

P 1,25mm 1kN/cm mit P 2mm 1kN/cm

f1 8,18

f2 58,71

Kurven sind ähnlich

P 1,25mm 2kN/cm mit P 2mm 2kN/cm

f1 15,51

f2 49,14

Kurven sind nicht ähnlich

P 1,25mm 3kN/cm mit P 2mm 3kN/cm

f1 38,70

f2 30,71

Kurven sind nicht ähnlich

**Vergleiche zwischen
den Precirolversuchsplänen
Precirol 1,25mm 10% 3 kN/cm**

MW V1	mit	MW V2
-------	-----	-------

f1		17,47
----	--	-------

f2		51,11
----	--	-------

Kurven sind ähnlich

Precirol 2mm 10% 3 kN/cm

MW V1	mit	MW V2
-------	-----	-------

f1		12,36
----	--	-------

f2		62,27
----	--	-------

Kurven sind ähnlich

Vergleiche bei 60% Arzneistoff

P40 T60 2kN/cm und P40 T60 3kN/cm

MW 2kN	mit	MW 3kN
--------	-----	--------

f1		1,53
----	--	------

f2		90,74
----	--	-------

Kurven sind ähnlich

P40 T60 2kN/cm und P40 T60 4kN/cm

MW 2kN	mit	MW 4kN
--------	-----	--------

f1		14,890
----	--	--------

f2		49,205
----	--	--------

Kurven sind nicht ähnlich

P40 T60 3kN/cm und P40 T60 4kN/cm

MW 3kN	mit	MW 4kN
--------	-----	--------

f1		14,97
----	--	-------

f2		49,20
----	--	-------

Kurven sind nicht ähnlich

**Hilfsstoff Flow Lac
in Precirol-Granulaten**

2kN/cm	mit	3kN/cm
--------	-----	--------

f1		2,43
----	--	------

f2		79,64
----	--	-------

Kurven sind ähnlich

2kN/cm	mit	4kN/cm
--------	-----	--------

f1		3,93
----	--	------

f2		65,63
----	--	-------

Kurven sind ähnlich

3kN/cm	mit	4kN/cm
--------	-----	--------

f1		2,93
----	--	------

f2		75,04
----	--	-------

Kurven sind ähnlich

**Hilfsstoff MCC
in Precirol-Granulaten**

2kN/cm	mit	3kN/cm
--------	-----	--------

f1		5,86
----	--	------

f2		56,33
----	--	-------

Kurven sind ähnlich

2kN/cm	mit	4kN/cm
--------	-----	--------

f1		10,30
----	--	-------

f2		45,01
----	--	-------

Kurven sind nicht ähnlich

3kN/cm	mit	4kN/cm
--------	-----	--------

f1		6,55
----	--	------

f2		60,01
----	--	-------

Kurven sind ähnlich

**Hilfsstoff Kollidon SR
in Precirol-Granulaten**

2kN/cm	mit	3kN/cm
--------	-----	--------

f1		9,79
----	--	------

f2		52,56
----	--	-------

Kurven sind ähnlich

2kN/cm	mit	4kN/cm
--------	-----	--------

f1		13,98
----	--	-------

f2		44,55
----	--	-------

Kurven sind nicht ähnlich

P 40% AS 10%

3kN/cm	mit	4kN/cm
--------	-----	--------

f1		4,65
----	--	------

f2		68,70
----	--	-------

Kurven sind ähnlich

**Precirol-Kollidon SR-Granulate Vergleich bei gleicher
Kompaktierkraft**

Arzneistoff 10%

KSR-Precirol Granulate 2kN/cm

KSR 10%	mit	KSR 20%
f1		7,31
f2		66,78
Kurven sind ähnlich		
KSR 20%	mit	KSR 30%
f1		11,15
f2		58,03
Kurven sind ähnlich		
KSR 30%	mit	KSR 40%
f1		11,14
f2		56,40
Kurven sind ähnlich		
KSR 40%	mit	KSR 50%
f1		21,66
f2		40,02
Kurven sind nicht ähnlich		

KSR-Precirol Granulate 3kN/cm

KSR 10%	mit	KSR 20%
f1		10,16
f2		63,25
Kurven sind ähnlich		
KSR 20%	mit	KSR 30%
f1		20,03
f2		49,09
Kurven sind nicht ähnlich		
KSR 30%	mit	KSR 40%
f1		12,27
f2		55,82
Kurven sind ähnlich		
KSR 40%	mit	KSR 50%
f1		15,13
f2		48,79
Kurven sind nicht ähnlich		

KSR-Precirol Granulate 4kN/cm

KSR 10%	mit	KSR 20%
f1		15,86
f2		56,01
Kurven sind ähnlich		
KSR 20%	mit	KSR 30%
f1		15,47
f2		54,86
Kurven sind ähnlich		
KSR 30%	mit	KSR 40%
f1		11,54
f2		57,32
Kurven sind ähnlich		
KSR 40%	mit	KSR 50%
f1		15,80
f2		49,01
Kurven sind nicht ähnlich		

Precirol-Kollidon SR-Granulate
Vergleich bei gleichem Kollidon SR-Gehalt
 Arzneistoff 10%

10% KSR Granulate			20% KSR Granulate		
2kN/cm	mit	3kN/cm	2kN/cm	mit	3kN/cm
f1		14,88	f1		12,61
f2		54,32	f2		56,05
Kurven sind ähnlich			Kurven sind ähnlich		
2kN/cm	mit	4kN/cm	2kN/cm	mit	4kN/cm
f1		19,72	f1		13,32
f2		48,06	f2		54,68
Kurven sind nicht ähnlich			Kurven sind ähnlich		
3kN/cm	mit	4kN/cm	3kN/cm	mit	4kN/cm
f1		6,06	f1		1,57
f2		75,19	f2		92,79
Kurven sind ähnlich			Kurven sind ähnlich		
30% KSR Granulate			40% KSR Granulate		
2kN/cm	mit	3kN/cm	2kN/cm	mit	3kN/cm
f1		5,63	f1		4,66
f2		70,38	f2		71,04
Kurven sind ähnlich			Kurven sind ähnlich		
2kN/cm	mit	4kN/cm	2kN/cm	mit	4kN/cm
f1		9,95	f1		9,62
f2		59,15	f2		56,26
Kurven sind ähnlich			Kurven sind ähnlich		
3kN/cm	mit	4kN/cm	3kN/cm	mit	4kN/cm
f1		4,58	f1		5,20
f2		75,86	f2		69,91
Kurven sind ähnlich			Kurven sind ähnlich		
50% KSR Granulate					
2kN/cm	mit	3kN/cm			
f1		9,79			
f2		52,56			
Kurven sind ähnlich					
2kN/cm	mit	4kN/cm			
f1		13,98			
f2		44,55			
Kurven sind nicht ähnlich					
3kN/cm	mit	4kN/cm			
f1		4,65			
f2		68,70			
Kurven sind ähnlich					

13.4. Wertetabellen

Ergebnisse des Plackett-Burman-Designs (t Werte ermittelt nach der Paddle-Methode)

Die zweite Spalte für eine Ergebnisreihe gibt die jeweilige Standardabweichung wieder.

Vers.-Nr.	Schüttdichte [g/ml]		Stampfdichte [g/ml]		Hausner-Faktor		Carr-Index		Feinanteil [%] <125µm	
Vers.-Nr. 1	0,509	0,005	0,676	0,009	1,33	0,029	24,6	1,61	16,80	2,10
Vers.-Nr. 2	0,483	0,002	0,612	0,004	1,27	0,005	21,1	0,32	15,50	1,50
Vers.-Nr. 3	0,466	0,001	0,591	0,004	1,27	0,011	21,0	0,66	14,90	1,10
Vers.-Nr. 4	0,500	0,004	0,647	0,005	1,29	0,013	22,6	0,76	14,20	1,40
Vers.-Nr. 5	0,465	0,008	0,602	0,007	1,29	0,036	22,7	2,10	11,40	0,40
Vers.-Nr. 6	0,464	0,003	0,600	0,004	1,29	0,012	22,6	0,72	5,25	0,65
Vers.-Nr. 7	0,561	0,004	0,688	0,005	1,23	0,005	18,5	0,37	13,10	0,40
Vers.-Nr. 8	0,508	0,046	0,636	0,005	1,26	0,013	20,0	1,09	6,80	0,20
Vers.-Nr. 9	0,534	0,001	0,649	0,000	1,22	0,002	17,8	0,15	11,20	0,20
Vers.-Nr. 10	0,451	0,002	0,564	0,004	1,25	0,011	20,0	0,73	9,80	0,40
Vers.-Nr. 11	0,480	0,001	0,595	0,000	1,24	0,002	19,3	0,11	9,00	0,10
Vers.-Nr. 12	0,434	0,003	0,544	0,006	1,25	0,017	20,2	1,08	9,40	0,20

Feinanteil hier kleiner 125µm, weil zu dem Zeitpunkt ein Sieb mit der Maschenweite 90µm noch nicht vorhanden war.

Vers.-Nr.	n		d' [µm]		t 50 [min]		t 80 [min]	
Vers.-Nr. 1	1,31	0,175	478,2	57,1	9,8	4,3	24,4	9,5
Vers.-Nr. 2	1,32	0,179	515,2	23,4	6,8	0,3	16,0	2,4
Vers.-Nr. 3	1,42	0,035	456,5	10,9	8,9	2,9	231,2	183,8
Vers.-Nr. 4	1,27	0,034	522,8	19,2	10,0	2,4	47,3	10,5
Vers.-Nr. 5	1,28	0,035	665,8	11,6	6,7	0,5	23,9	13,9
Vers.-Nr. 6	1,63	0,040	756,3	80,6	9,0	0,5	92,2	68,5
Vers.-Nr. 7	0,91	0,047	1045,9	160,1	15,4	2,6	35,5	11,8
Vers.-Nr. 8	1,19	0,012	1118,5	1,4	13,5	0,3	83,1	7,4
Vers.-Nr. 9	0,93	0,014	1199,3	77,2	8,0	0,2	41,9	2,6
Vers.-Nr. 10	1,65	0,015	500,5	14,2	8,5	2,8	19,2	0,9
Vers.-Nr. 11	1,52	0,004	608,2	4,0	7,3	0,2	100,9	66,5
Vers.-Nr. 12	1,52	0,004	586,6	7,5	7,6	0,5	51,9	26,8

Einstellungen des Plackett-Burman-Designs

Vers.-Nr.	Spalt [mm]	Walze	Sieb [mm]	Sp. Komp.-		Vakuum	EC [cP]	Binde-	AS/EC
				Kraft [kN/cm]	Rotor				
Vers.-Nr. 1	1	k	0,8	17	w	1	7	0	0,5
Vers.-Nr. 2	4	k	0,8	7	s	0,5	7	5	0,25
Vers.-Nr. 3	4	g	0,8	7	w	0,5	100	0	0,5
Vers.-Nr. 4	1	g	0,8	7	s	1	7	0	0,25
Vers.-Nr. 5	1	k	1,5	7	s	1	100	5	0,5
Vers.-Nr. 6	1	g	1,5	17	s	0,5	100	0	0,25
Vers.-Nr. 7	4	k	1,5	17	s	0,5	7	0	0,5
Vers.-Nr. 8	4	g	1,5	17	w	1	7	5	0,25
Vers.-Nr. 9	1	g	1,5	7	w	0,5	7	5	0,5
Vers.-Nr. 10	1	k	0,8	17	w	0,5	100	5	0,25
Vers.-Nr. 11	4	g	0,8	17	s	1	100	5	0,5
Vers.-Nr. 12	4	k	1,5	7	w	1	100	0	0,25

k = kordiert; g = glatt; s = Sternrotor; w = Walzenrotor = Muldentaschenrotor

Ethylcellulose

Ergebnisse des kombinierten Zwei- und Dreistufenplans

	Spez. Komp.- kraft		Schütt- dichte [g/ml]	Stampf- dichte [g/ml]	Hausner- Faktor	Carr- Index	Feinanteil [%]	
	[kN/cm]	Arzneist.- gehalt [%]					<125µm	
EC 7kN/cm 5%	7	5	0,448 0,007	0,556 0,006	1,24 0,021	19,3 1,39	6,2 0,05	
EC 17kN/cm 5%	17	5	0,474 0,004	0,581 0,000	1,23 0,009	17,9 0,62	4,5 0,95	
EC 7kN/cm 10%	7	10	0,462 0,005	0,573 0,004	1,24 0,011	19,2 0,71	8,2 0,40	
EC 17kN/cm 10%	17	10	0,485 0,003	0,610 0,007	1,26 0,021	20,4 1,35	4,9 0,10	
EC 7kN/cm 15%	7	15	0,470 0,008	0,584 0,004	1,24 0,020	19,5 1,29	8,6 0,20	
EC 17kN/cm 15%	17	15	0,496 0,003	0,612 0,004	1,23 0,004	19,0 0,29	4,2 0,10	

	Spez. Komp.- kraft		n	d' [µm]	t 50 [min]	t 80 [min]
	[kN/cm]	Arzneist.- gehalt [%]				
EC 7kN/cm 5%	7	5	0,96 0,006	1841,29 32,6	28,32 12,7	93,14 20,9
EC 17kN/cm 5%	17	5	1,09 0,006	1925,04 188,7	69,01 25,5	317,78 67,4
EC 7kN/cm 10%	7	10	0,88 0,039	1783,64 120,0	22,81 11,1	69,95 18,7
EC 17kN/cm 10%	17	10	1,07 0,004	1992,51 56,0	48,68 4,3	222,45 47,3
EC 7kN/cm 15%	7	15	0,87 0,006	1846,60 38,6	19,69 4,8	79,55 13,5
EC 17kN/cm 15%	17	15	1,10 0,011	2120,49 18,0	37,38 14,0	178,84 19,4

Compritol 888 ATO
Ergebnisse des 2² Versuchsplans

	Arznei- stoff- gehalt [%]	Maschen- weite [mm]	Schütt- dichte [g/ml]	Stampfdichte [g/ml]	Hausner-Faktor	Carr-Index	n
Compritol 20% 2,00mm	20	2,00	0,492 0,005	0,588 0,006	1,20 0,001	16,3 0,088	0,72 0,002
Compritol 20% 1,25mm	20	1,25	0,484 0,011	0,583 0,005	1,20 0,024	17,0 1,650	0,84 0,020
Compritol 10% 2,00mm	10	2,00	0,479 0,003	0,591 0,005	1,23 0,010	18,9 0,668	0,77 0,008
Compritol 10% 1,25mm	10	1,25	0,491 0,002	0,569 0,004	1,16 0,008	13,4 0,583	0,84 0,008

			d [µm]	Feinanteil [%]	t 50 [min]	t 80 [min]
Compritol 20% 2,00mm	20	2,00	2671 377	8,60 0,80	128 23	395 55
Compritol 20% 1,25mm	20	1,25	1171 120	11,70 0,50	78 26	308 121
Compritol 10% 2,00mm	10	2,00	2375 349	8,10 0,70	149 37	456 41
Compritol 10% 1,25mm	10	1,25	1318 157	10,50 0,90	67 8	257 21

Compritol 888 ATO
Ergebnisse der Veränderung des Arzneistoffgehalts

	Arznei- stoff- gehalt [%]	Maschen- weite [mm]	Schütt- dichte [g/ml]	Stampfdichte [g/ml]	Hausner-Faktor	Carr-Index	Feinanteil [%]
Compritol 40% 2,00mm	40	2,00	0,554 0,002	0,670 0,004	1,21 0,011	17,22 0,771	6,60 1,80
Compritol 50% 2,00mm	50	2,00	0,574 0,002	0,690 0,010	1,20 0,020	16,77 1,431	6,09 0,41
Compritol 60% 2,00mm	60	2,00	0,598 0,003	0,722 0,018	1,21 0,032	17,08 2,192	5,37 0,49

			t 50 [min]	t 80 [min]	n	d [µm]
Compritol 40% 2,00mm	40	2,00	66 6	344 102	0,91 0,010	1570 305
Compritol 50% 2,00mm	50	2,00	70 5	348 34	0,99 0,040	1416 50
Compritol 60% 2,00mm	60	2,00	39 7	204 23	0,97 0,004	1182 29

Ergebnisse des kombinierten Zwei- und Dreistufenplans

	spez.		Schüttdichte [g/ml]		Stampfdichte [g/ml]		Hausner-Faktor		Carr-Index		Feinanteil [%]	
	Kompaktier- kraft [kN/cm]	Maschen- weite [mm]										
Precirol-Granulat 1,25mm 1kN/cm 10%	1	1,25	0,469	0,001	0,610	0,000	1,30	0,003	23,1	0,165	17,90	0,90
Precirol-Granulat 1,25mm 2kN/cm 10%	2	1,25	0,405	0,002	0,543	0,000	1,34	0,006	25,4	0,320	6,80	0,20
Precirol-Granulat 1,25mm 3kN/cm 10%	3	1,25	0,424	0,006	0,610	0,015	1,44	0,015	30,4	0,735	5,00	0,40
Precirol-Granulat 2,00mm 1kN/cm 10%	1	2,00	0,472	0,003	0,586	0,008	1,24	0,016	19,5	1,036	12,50	1,30
Precirol-Granulat 2,00mm 2kN/cm 10%	2	2,00	0,472	0,003	0,586	0,008	1,24	0,024	19,5	1,533	6,70	0,50
Precirol-Granulat 2,00mm 3kN/cm 10%	3	2,00	0,379	0,008	0,521	0,000	1,37	0,029	27,2	1,530	2,60	0,00

	spez.		n		d' [µm]		t 50 [min]		t 80 [min]	
	Kompaktier- kraft [kN/cm]	Maschen- weite [mm]								
Precirol-Granulat 1,25mm 1kN/cm 10%	1	1,25	0,684	0,004	909	85	25,35	9,30	361,57	162
Precirol-Granulat 1,25mm 2kN/cm 10%	2	1,25	1,191	0,001	827	23	43,80	10,49	480,00	0
Precirol-Granulat 1,25mm 3kN/cm 10%	3	1,25	1,148	0,028	1220	158	53,58	13,82	410,21	82
Precirol-Granulat 2,00mm 1kN/cm 10%	1	2,00	0,537	0,005	3589	574	38,55	15,68	236,57	45
Precirol-Granulat 2,00mm 2kN/cm 10%	2	2,00	0,843	0,006	2046	102	162,30	21,52	480,00	0
Precirol-Granulat 2,00mm 3kN/cm 10%	3	2,00	1,347	0,019	1350	63	384,13	166,05	480,00	0

Ergebnisse des 2²-Versuchsplans

	Arznei- stoff- gehalt [%]	Maschen- weite [mm]	Schütt- dichte [g/ml]	Stampf- dichte [g/ml]	Hausner-Faktor	Carr-Index	Feinanteil [%]
Precirol-Granulat 10% 2,00mm 3kN/cm	10	2,00	0,421 0,002	0,521 7,45E-09	1,24 0,005	19,3 0,334	2,80 0,200
Precirol-Granulat 20% 2,00mm 3kN/cm	20	2,00	0,429 0,002	0,534 0,003	1,24 0,012	19,7 0,805	3,30 0,500
Precirol-Granulat 10% 1,25mm 3kN/cm	10	1,25	0,422 0,002	0,525 0,002	1,25 0,008	19,7 0,528	4,50 0,100
Precirol-Granulat 20% 1,25mm 3kN/cm	20	1,25	0,443 0,003	0,540 0,002	1,22 0,013	18,0 0,901	5,00 0,200

	Arznei- stoff- gehalt [%]	Maschen- weite [mm]	n	d' [µm]	t 50 [min]	t 80 [min]
Precirol-Granulat 10% 2,00mm 3kN/cm	10	2,00	1,20 0,005	1635 134	253,25 42	480,00 0
Precirol-Granulat 20% 2,00mm 3kN/cm	20	2,00	1,22 0,102	1582 319	xxx xxx	xxx xxx
Precirol-Granulat 10% 1,25mm 3kN/cm	10	1,25	1,26 0,025	1039 28	96,57 34	480,00 0
Precirol-Granulat 20% 1,25mm 3kN/cm	20	1,25	1,22 0,020	1028 64	83,00 9	480,00 0

AS-Gehalt 60%

	Siebmaschen- Kraft		Schüttdichte [g/ml]	Stampfdichte [g/ml]	Hausner-Faktor	Carr-Index	Feinanteil [%]
	weite [mm]	[kN/cm]					
P40% T 60% 2kN/cm	2	2	0,546 0,004	0,647 0,002	1,18 0,013	15,5 0,894	10,03 0,354
P40% T 60% 3kN/cm	2	3	0,539 0,004	0,644 0,006	1,19 0,003	16,3 0,194	7,22 0,028
P40% T 60% 4kN/cm	2	4	0,505 0,003	0,612 0,002	1,21 0,012	17,5 0,804	4,80 0,141

	Siebmaschen- Kraft		n	d' [µm]	t 50 [min]	t 80 [min]
	weite [mm]	[kN/cm]				
P40% T 60% 2kN/cm	2	2	0,84 0,006	1205 17,58	32 2	209 25
P40% T 60% 3kN/cm	2	3	0,85 0,021	1887 147,08	34 2	217 27
P40% T 60% 4kN/cm	2	4	1,09 0,015	1375 82,01	56 5	467 23

Precirol-Hilfsstoff-Granulate

	Hilfsstoff	Kraft		Schüttdichte [g/ml]		Stampfdichte [g/ml]		Hausner-Faktor		Carr-Index		Feinanteil [%]	
		[kN/cm]											
MCC 50% P40% T 10% 2kN/cm	MCC	2	0,466	0,004	0,555	0,002	1,19	0,014	15,9	1,002	9,96	0,620	
MCC 50% P40% T 10% 3kN/cm	MCC	3	0,468	0,004	0,559	0,003	1,19	0,010	16,3	0,729	6,36	0,040	
MCC 50% P40% T 10% 4kN/cm	MCC	4	0,469	0,002	0,615	0,009	1,31	0,024	23,7	1,402	4,84	0,580	
KSR 50% P40% T 10% 2kN/cm	KSR	2	0,439	0,002	0,519	0,008	1,18	0,015	15,4	1,072	10,53	1,370	
KSR 50% P40% T 10% 3kN/cm	KSR	3	0,450	0,004	0,533	0,002	1,18	0,011	15,6	0,764	9,72	0,220	
KSR 50% P40% T 10% 4kN/cm	KSR	4	0,458	0,004	0,544	0,002	1,19	0,013	15,8	0,939	8,38	0,360	
Flac 50% P40% T 10% 2kN/cm	Flac	2	0,556	0,006	0,641	0,004	1,15	0,019	13,2	1,415	12,95	1,570	
Flac 50% P40% T 10% 3kN/cm	Flac	3	0,534	0,001	0,629	0,007	1,18	0,012	15,1	0,879	14,05	0,950	
Flac 50% P40% T 10% 4kN/cm	Flac	4	0,527	0,010	0,629	0,004	1,21	0,030	16,2	2,108	11,66	0,300	

	Hilfsstoff	Kraft		n	d' [µm]		t 50 [min]		t 80 [min]	
		[kN/cm]								
MCC 50% P40% T 10% 2kN/cm	MCC	2	0,89	0,006	1008	96	13	0,61	36	2
MCC 50% P40% T 10% 3kN/cm	MCC	3	1,11	0,011	967	25	19	0,72	52	4
MCC 50% P40% T 10% 4kN/cm	MCC	4	1,21	0,064	946	55	33	10,70	81	11
KSR 50% P40% T 10% 2kN/cm	KSR	2	0,75	0,015	1485	185	9	0,93	66	5
KSR 50% P40% T 10% 3kN/cm	KSR	3	0,78	0,009	1462	1	16	3,13	126	11
KSR 50% P40% T 10% 4kN/cm	KSR	4	0,78	0,007	1738	164	23	1,69	159	27
Flac 50% P40% T 10% 2kN/cm	Flac	2	0,67	0,014	1633	255	14	2,69	58	10
Flac 50% P40% T 10% 3kN/cm	Flac	3	0,74	0,012	1121	76	16	2,02	74	21
Flac 50% P40% T 10% 4kN/cm	Flac	4	0,80	0,001	1158	39	18	0,69	85	9

Precirol-Kollidon SR-Granulate

	KSR- Anteil [%]	Kraft [kN/cm]	Schütt- dichte [g/ml]	Stampf- dichte [g/ml]	Hausner-Faktor	Carr-Index	Feinanteil [µm]
KSR 10% Precirol 80% Theophyllin 10% 2kN/cm	10	2	0,415 0,006	0,501 0,006	1,21 0,030	17,23 2,052	4,82 0,380
KSR 10% Precirol 80% Theophyllin 10% 3kN/cm	10	3	0,398 0,002	0,489 0,001	1,23 0,009	18,69 0,560	2,88 0,040
KSR 10% Precirol 80% Theophyllin 10% 4kN/cm	10	4	0,387 0,002	0,481 0,006	1,24 0,011	19,59 0,683	3,00 0,001
KSR 20% Precirol 70% Theophyllin 10% 2kN/cm	20	2	0,421 0,004	0,507 0,003	1,21 0,014	17,01 0,984	4,94 0,040
KSR 20% Precirol 70% Theophyllin 10% 3kN/cm	20	3	0,411 0,001	0,502 0,003	1,22 0,004	18,01 0,278	3,69 0,090
KSR 20% Precirol 70% Theophyllin 10% 4kN/cm	20	4	0,407 0,003	0,494 0,004	1,21 0,006	17,66 0,382	3,84 0,060
KSR 30% Precirol 60% Theophyllin 10% 2kN/cm	30	2	0,426 0,004	0,511 0,002	1,20 0,012	16,73 0,824	6,94 1,160
KSR 30% Precirol 60% Theophyllin 10% 3kN/cm	30	3	0,420 0,002	0,503 0,004	1,20 0,010	16,49 0,692	5,65 0,090
KSR 30% Precirol 60% Theophyllin 10% 4kN/cm	30	4	0,410 0,006	0,499 0,001	1,22 0,020	17,93 1,316	4,68 0,100
KSR 40% Precirol 50% Theophyllin 10% 2kN/cm	40	2	0,430 0,006	0,511 0,005	1,19 0,016	15,89 1,102	4,56 2,920
KSR 40% Precirol 50% Theophyllin 10% 3kN/cm	40	3	0,432 0,003	0,515 0,003	1,19 0,014	16,14 0,962	6,21 0,010
KSR 40% Precirol 50% Theophyllin 10% 4kN/cm	40	4	0,443 0,002	0,537 0,008	1,21 0,023	17,40 1,573	5,38 0,860
KSR 50% Precirol 40% Theophyllin 10% 2kN/cm	50	2	0,439 0,002	0,519 0,008	1,18 0,015	15,44 1,072	10,53 1,370
KSR 50% Precirol 40% Theophyllin 10% 3kN/cm	50	3	0,450 0,004	0,533 0,002	1,18 0,011	15,59 0,764	9,72 0,220
KSR 50% Precirol 40% Theophyllin 10% 4kN/cm	50	4	0,458 0,004	0,544 0,002	1,19 0,013	15,82 0,939	8,38 0,360

Precirol-Kollidon SR-Granulate

	KSR- Anteil [%]	Kraft [kN/cm]	n		d' [µm]		t 50 [min]		t 80 [min]	
Kollidon SR 10% Precirol 80% Theophyllin 10% 2kN/cm	10	2	1,27	0,037	950	7	68,1	16,3	480,0	0
Kollidon SR 10% Precirol 80% Theophyllin 10% 3kN/cm	10	3	1,43	0,006	1049	25	194,6	27,2	480,0	0
Kollidon SR 10% Precirol 80% Theophyllin 10% 4kN/cm	10	4	1,47	0,000	938	0	231,3	36,8	480,0	0
Kollidon SR 20% Precirol 70% Theophyllin 10% 2kN/cm	20	2	1,14	0,006	1169	39	53,9	6,3	480,0	0
Kollidon SR 20% Precirol 70% Theophyllin 10% 3kN/cm	20	3	1,27	0,002	1140	34	132,0	3,4	480,0	0
Kollidon SR 20% Precirol 70% Theophyllin 10% 4kN/cm	20	4	1,28	0,026	1075	80	137,3	20,2	480,0	0
Kollidon SR 30% Precirol 60% Theophyllin 10% 2kN/cm	30	2	1,01	0,012	1149	170	37,7	6,4	480,0	0
Kollidon SR 30% Precirol 60% Theophyllin 10% 3kN/cm	30	3	1,15	0,007	981	39	54,4	7,4	480,0	0
Kollidon SR 30% Precirol 60% Theophyllin 10% 4kN/cm	30	4	1,17	0,026	1115	90	66,8	15,4	480,0	0
Kollidon SR 40% Precirol 50% Theophyllin 10% 2kN/cm	40	2	1,21	0,288	1067	83	24,1	2,2	480,0	0
Kollidon SR 40% Precirol 50% Theophyllin 10% 3kN/cm	40	3	1,01	0,010	1227	39	30,7	4,4	480,0	0
Kollidon SR 40% Precirol 50% Theophyllin 10% 4kN/cm	40	4	1,06	0,014	1185	225	44,8	12,2	480,0	0
Kollidon SR 50% Precirol 40% Theophyllin 10% 2kN/cm	50	2	0,75	0,015	1485	185	9,3	0,9	480,0	0
Kollidon SR 50% Precirol 40% Theophyllin 10% 3kN/cm	50	3	0,78	0,009	1462	1	15,9	3,1	480,0	0
Kollidon SR 50% Precirol 40% Theophyllin 10% 4kN/cm	50	4	0,78	0,007	1738	164	22,8	1,7	480,0	0

13.5. Siebanalysen

Ethylcellulose

Siebmaschen-

Siebmaschen- weite [µm]	Ver.-Nr. 1		Ver.-Nr. 2		Ver.-Nr. 3		Ver.-Nr. 4		Ver.-Nr. 5		Ver.-Nr. 6	
	Rückstand [g]	Stabw										
710	4,90	0,900	8,00	0,100	3,90	0,300	6,95	0,550	28,90	0,900	40,20	4,000
500	32,00	2,100	30,50	0,800	26,65	1,150	33,10	1,500	20,33	0,666	20,30	0,200
355	17,15	0,050	14,35	0,250	21,62	0,076	16,05	0,150	15,55	0,150	14,35	0,750
250	12,20	0,100	10,15	0,050	15,50	0,100	11,55	0,150	11,35	0,250	10,75	1,550
180	8,95	0,250	8,10	0,000	8,65	0,250	8,70	0,200	6,80	0,200	5,80	0,700
125	8,35	0,150	11,88	3,039	9,35	0,250	10,25	0,150	5,75	0,050	4,00	0,800
0	16,80	2,100	15,50	1,500	14,90	1,100	14,20	1,400	11,40	0,400	5,25	0,650

Siebmaschen- weite [µm]	Ver.-Nr. 7		Ver.-Nr. 8		Ver.-Nr. 9		Ver.-Nr. 10		Ver.-Nr. 11		Ver.-Nr. 12	
	Rückstand [g]	Stabw										
710	45,70	2,200	50,65	0,150	50,15	1,050	3,75	0,150	8,18	0,301	22,70	0,800
500	14,90	0,300	18,35	0,150	14,75	0,050	32,20	1,200	38,20	0,100	22,40	0,000
355	8,75	0,150	9,40	0,000	8,25	0,050	22,40	0,400	19,75	0,150	18,65	0,250
250	7,05	0,250	6,50	0,000	6,15	0,150	15,75	0,250	13,00	0,000	13,85	0,050
180	5,10	0,800	4,60	0,100	4,85	0,350	9,60	0,400	7,30	0,000	8,00	0,200
125	5,90	1,200	4,10	0,000	5,05	0,350	6,90	0,600	5,35	0,150	5,55	0,050
0	13,10	0,400	6,80	0,200	11,20	0,200	9,80	0,400	9,00	0,100	9,40	0,200

Ethylcellulose Kombiniertes Zwei und Dreistufenplan

Siebmaschen- weite [μm]	Ethylcellulose AS 5 %, 7 kN/cm		Ethylcellulose AS 5 %, 17 kN/cm		Ethylcellulose AS 10 %, 7 kN/cm		Ethylcellulose AS 10 %, 17 kN/cm		Ethylcellulose AS 15 %, 7 kN/cm		Ethylcellulose AS 15 %, 17 kN/cm	
	Rückstand [g]	Stabw	Rückstand [g]	Stabw	Rückstand [g]	Stabw	Rückstand [g]	Stabw	Rückstand [g]	Stabw	Rückstand [g]	Stabw
710	67,15	0,495	72,80	6,223	63,95	0,919	71,40	0,849	64,45	0,495	73,95	0,071
500	9,35	0,212	9,20	1,414	9,40	0,566	9,35	0,212	9,30	0,141	9,15	0,071
355	5,65	0,212	5,20	1,273	5,90	0,424	5,30	0,141	5,70	0,141	4,85	0,071
250	4,70	0,000	3,85	1,061	4,80	0,283	3,95	0,212	4,65	0,071	3,60	0,000
180	3,60	0,000	2,75	0,778	3,90	0,141	2,95	0,071	3,85	0,071	2,65	0,071
125	3,80	0,141	2,45	0,636	4,15	0,071	2,55	0,071	3,75	0,212	2,20	0,141
0	6,25	0,071	4,45	1,344	8,20	0,566	4,90	0,141	8,60	0,283	4,20	0,141

Compritol 2²-Versuchsplan

Siebmaschen- weite [μm]	Compritol AS 10%, 1,25mm		Compritol AS 10%, 2,00mm		Compritol AS 20%, 1,25mm		Compritol AS 20%, 2,00mm	
	Rückstand [g]	Stabw						
710	23,55	1,626	32,30	1,697	21,35	1,768	32,45	1,202
500	8,90	0,000	5,05	0,212	9,65	0,354	5,20	0,283
355	3,90	0,141	2,45	0,212	4,30	0,424	2,15	0,212
250	2,80	0,141	2,00	0,283	2,90	0,141	1,90	0,283
125	3,70	0,566	2,70	0,283	3,85	0,354	2,45	0,212
90	1,90	0,141	1,45	0,212	2,10	0,141	1,55	0,212
63	1,95	0,354	1,35	0,212	2,30	0,283	1,45	0,212
32	2,60	0,141	2,10	0,283	3,05	0,071	2,40	0,283
0	0,70	0,141	0,60	0,000	0,50	0,000	0,45	0,071

Compritol Arzneistoffgehalt

Siebmaschen- weite [µm]	Compritol AS 40%, 2mm		Compritol AS 50%, 2mm		Compritol AS 60%, 2mm	
	Rückstand [g]	Stabw	Rückstand [g]	Stabw	Rückstand [g]	Stabw
710	31,80	3,400	31,44	0,055	29,59	0,400
500	4,40	0,500	4,45	0,050	4,15	0,050
355	3,00	0,500	3,14	0,051	3,05	0,050
250	2,10	0,500	2,19	0,012	2,10	0,000
180	2,00	0,400	2,08	0,025	2,45	0,050
90	3,55	0,650	3,74	0,350	6,45	0,350
0	3,30	1,100	3,04	0,250	2,68	0,301

Precirol 2²-Versuchsplan

Siebmaschen- weite [µm]	Precirol AS 10%, 1,25mm		Precirol AS 10%, 2,00mm		Precirol AS 20%, 1,25mm		Precirol AS 20%, 2,00mm	
	Rückstand [g]	Stabw						
710	20,7	0,141	31,05	1,768	20,40	0,566	30,30	1,273
500	12,4	0,141	7,85	0,354	12,20	0,283	8,25	0,071
355	5,75	0,071	3,80	0,283	5,70	0,000	3,85	0,212
250	4,2	0,424	2,65	0,495	4,05	0,212	2,90	0,283
125	3,5	0,141	2,40	0,283	3,80	0,424	2,50	0,566
90	1,2	0,141	0,85	0,212	1,35	0,071	0,55	0,495
63	0,85	0,212	0,35	0,071	0,90	0,141	0,70	0,283
32	1,35	0,071	0,90	0,141	1,30	0,141	0,85	0,071
0	0,05	0,071	0,15	0,071	0,30	0,141	0,10	0,000

Precirol kombinierter Zwei- und Dreistufen-Versuchsplan

Siebmaschen- weite [μm]	Precirol AS 10%, 1,25mm, 1kN/cm		Precirol AS 10%, 2mm, 1kN/cm		Precirol AS 10%, 1,25mm, 2kN/cm	
	Rückstand [g]	Stabw	Rückstand [g]	Stabw	Rückstand [g]	Stabw
710	17,3	1,556	31,45	2,192	17,35	0,778
500	8,15	0,071	3,80	0,424	11,25	0,071
355	4,7	0,141	2,45	0,354	6,40	0,141
250	3,4	0,283	1,90	0,141	4,80	0,141
125	4,6	0,283	2,50	0,283	5,15	0,212
90	2,9	0,141	1,65	0,071	1,65	0,071
63	4,6	0,707	3,10	0,566	1,90	0,141
32	3,5	0,283	2,45	0,071	1,35	0,071
0	0,85	0,354	0,70	0,283	0,15	0,071

Siebmaschen- weite [μm]	Precirol AS 10%, 2mm, 2kN/cm		Precirol AS 10%, 1,25mm, 3kN/cm		Precirol AS 10%, 2mm, 3kN/cm	
	Rückstand [g]	Stabw	Rückstand [g]	Stabw	Rückstand [g]	Stabw
710	31,90	0,990	23,05	2,333	31,70	0,707
500	5,00	0,141	11,10	0,141	6,70	0,283
355	3,05	0,212	5,35	0,636	3,95	0,071
250	2,45	0,071	3,50	0,566	3,00	0,283
125	2,95	0,354	3,45	0,636	2,70	0,141
90	1,30	0,141	1,05	0,071	0,65	0,071
63	1,75	0,354	1,10	0,283	0,75	0,071
32	1,45	0,071	1,15	0,071	0,55	0,071
0	0,15	0,071	0,25	0,071	0,00	0,000

Precirol mit 60% Theophyllin

Siebmaschen- weite [μm]	Pre. 40% Theo. 60% 2 kN/cm		Pre. 40% Theo. 60% 3 kN/cm		Pre. 40% Theo. 60% 4 kN/cm	
	Rückstand [g]	Stabw	Rückstand [g]	Stabw	Rückstand [g]	Stabw
710	26,43	0,361	30,77	1,018	30,45	0,764
500	5,18	0,007	5,96	0,375	5,88	0,078
355	3,53	0,000	3,27	0,354	3,67	0,191
250	3,01	0,021	2,44	0,078	2,86	0,014
125	4,53	0,057	2,34	0,148	3,44	0,622
90	2,31	0,099	1,62	0,049	1,30	0,028
63	2,42	0,085	1,55	0,007	1,16	0,078
32	2,57	0,078	1,36	0,007	1,24	0,007
0	0,02	0,014	0,70	0,014	0,00	0,000

Precirol mit Hilfsstoffen

Siebmaschen- weite [μm]	MCC 50%		MCC 50%		MCC 50%	
	P 40% T 10% 2kN/cm	Rückstand [g] Stabw	P 40% T 10% 3kN/cm	Rückstand [g] Stabw	P 40% T 10% 4kN/cm	Rückstand [g] Stabw
710	25,02	1,817	25,15	0,580	26,39	0,127
500	5,03	0,035	6,48	0,092	6,12	0,000
355	3,24	0,184	4,20	0,148	4,22	0,339
250	3,11	0,255	3,78	0,141	3,33	0,622
125	6,03	0,629	5,24	0,184	5,41	0,523
90	2,60	0,276	1,97	0,014	2,11	0,297
63	2,27	0,240	1,49	0,099	1,37	0,071
32	2,08	0,226	1,35	0,014	0,59	0,686
0	0,63	0,028	0,34	0,057	0,46	0,346

Siebmaschen- weite [μm]	KSR 50%		KSR 50%		KSR 50%	
	P 40% T 10% 2kN/cm	Rückstand [g] Stabw	P 40% T 10% 3kN/cm	Rückstand [g] Stabw	P 40% T 10% 4kN/cm	Rückstand [g] Stabw
710	28,12	2,256	28,24	0,071	30,48	1,188
500	4,74	0,113	5,07	0,078	4,54	0,000
355	2,79	0,177	2,81	0,092	2,56	0,156
250	2,47	0,064	2,55	0,049	2,28	0,163
125	3,92	0,700	3,85	0,120	3,45	0,403
90	2,70	0,233	2,63	0,014	2,50	0,212
63	2,78	0,735	2,54	0,092	2,20	0,127
32	1,99	0,247	1,82	0,078	1,51	0,148
0	0,49	0,014	0,50	0,014	0,48	0,021

Siebmaschen- weite [μm]	Flow Lac 50%		Flow Lac 50%		Flow Lac 50%	
	P 40% T 10% 2kN/cm	Rückstand [g] Stabw	P 40% T 10% 3kN/cm	Rückstand [g] Stabw	P 40% T 10% 4kN/cm	Rückstand [g] Stabw
710	27,42	2,305	23,63	1,188	24,65	0,686
500	5,05	0,007	5,90	0,078	6,09	0,064
355	3,01	0,184	3,72	0,092	3,84	0,134
250	2,08	0,495	3,22	0,071	3,28	0,141
125	3,70	1,181	4,09	0,389	3,97	0,000
90	2,27	0,332	2,42	0,226	2,36	0,134
63	1,96	0,290	2,33	0,255	2,17	0,085
32	2,24	0,226	2,54	0,205	2,10	0,134
0	2,28	0,594	2,16	0,212	1,56	0,007

Precirol-Kollidon SR-Granulate

Siebmaschen- weite [µm]	KSR 10%		KSR 10%		KSR 10%	
	P 80% T 10% 2kN/cm	Rückstand [g] Stabw	P 80% T 10% 3kN/cm	Rückstand [g] Stabw	P 80% T 10% 4kN/cm	Rückstand [g] Stabw
710	24,49	0,120	27,31	0,361	20,38	xx
500	8,09	0,085	8,52	0,290	6,95	xx
355	5,36	0,198	5,10	0,184	4,45	xx
250	4,06	0,007	3,48	0,240	3,18	xx
125	4,23	0,071	3,17	0,156	3,00	xx
90	1,36	0,057	0,98	0,042	0,90	xx
63	1,16	0,156	0,69	0,007	0,62	xx
32	1,00	0,000	0,71	0,049	0,58	xx
0	0,25	0,113	0,03	0,014	0,00	xx

Siebmaschen- weite [µm]	KSR 20%		KSR 20%		KSR 20%	
	P 40% T 10% 2kN/cm	Rückstand [g] Stabw	P 40% T 10% 3kN/cm	Rückstand [g] Stabw	P 40% T 10% 4kN/cm	Rückstand [g] Stabw
710	28,26	0,509	28,46	0,806	27,71	1,874
500	6,41	0,163	7,36	0,092	7,16	0,615
355	4,25	0,177	4,32	0,346	4,45	0,339
250	3,21	0,170	3,33	0,071	3,55	0,290
125	3,87	0,148	3,46	0,099	3,87	0,389
90	1,55	0,148	1,24	0,134	1,34	0,198
63	1,29	0,085	1,00	0,007	1,02	0,042
32	1,18	0,057	0,83	0,099	0,89	0,007
0	0,00	0,000	0,02	0,028	0,00	0,007

Siebmaschen- weite [µm]	KSR 30%		KSR 30%		KSR 30%	
	P 80% T 10% 2kN/cm	Rückstand [g] Stabw	P 80% T 10% 3kN/cm	Rückstand [g] Stabw	P 80% T 10% 4kN/cm	Rückstand [g] Stabw
710	27,23	3,274	25,46	0,827	27,84	1,584
500	5,70	0,148	6,79	0,106	6,55	0,170
355	3,68	0,311	4,32	0,078	4,19	0,424
250	3,34	0,587	3,77	0,198	3,36	0,226
125	4,61	1,025	4,80	0,368	4,09	0,580
90	1,97	0,382	2,04	0,170	1,63	0,113
63	1,99	0,566	1,65	0,007	1,35	0,177
32	1,48	0,255	1,18	0,057	0,97	0,092
0	0,00	0,000	0,00	0,000	0,01	0,014

13. Anhang

Siebmaschen- weite [μm]	KSR 40%		KSR 40%		KSR 40%	
	P 40% T 10% 2kN/cm	Rückstand [g] Stabw	P 40% T 10% 3kN/cm	Rückstand [g] Stabw	P 40% T 10% 4kN/cm	Rückstand [g] Stabw
710	28,75	2,270	28,58	0,587	28,36	3,967
500	5,31	0,283	5,43	0,148	5,45	0,354
355	3,61	0,057	3,55	0,184	3,69	0,651
250	3,04	0,042	3,04	0,035	3,32	0,672
125	4,72	0,240	4,27	0,120	4,35	1,237
90	2,30	0,148	2,05	0,092	1,99	0,445
63	1,40	0,827	1,66	0,021	1,55	0,403
32	0,82	1,160	1,41	0,021	1,29	0,205
0	0,06	0,078	0,03	0,035	0,00	0,000

Siebmaschen- weite [μm]	KSR 50%		KSR 50%		KSR 50%	
	P 40% T 10% 2kN/cm	Rückstand [g] Stabw	P 40% T 10% 3kN/cm	Rückstand [g] Stabw	P 40% T 10% 4kN/cm	Rückstand [g] Stabw
710	28,12	2,256	28,24	0,071	30,48	1,188
500	4,74	0,113	5,07	0,078	4,54	0,000
355	2,79	0,177	2,81	0,092	2,56	0,156
250	2,47	0,064	2,55	0,049	2,28	0,163
125	3,92	0,700	3,85	0,120	3,45	0,403
90	2,70	0,233	2,63	0,014	2,50	0,212
63	2,78	0,735	2,54	0,092	2,20	0,127
32	1,99	0,247	1,82	0,078	1,51	0,148
0	0,49	0,014	0,50	0,014	0,48	0,021

13.6. Momentanfließorte der Mischungen (Mohr'sche Kreise)

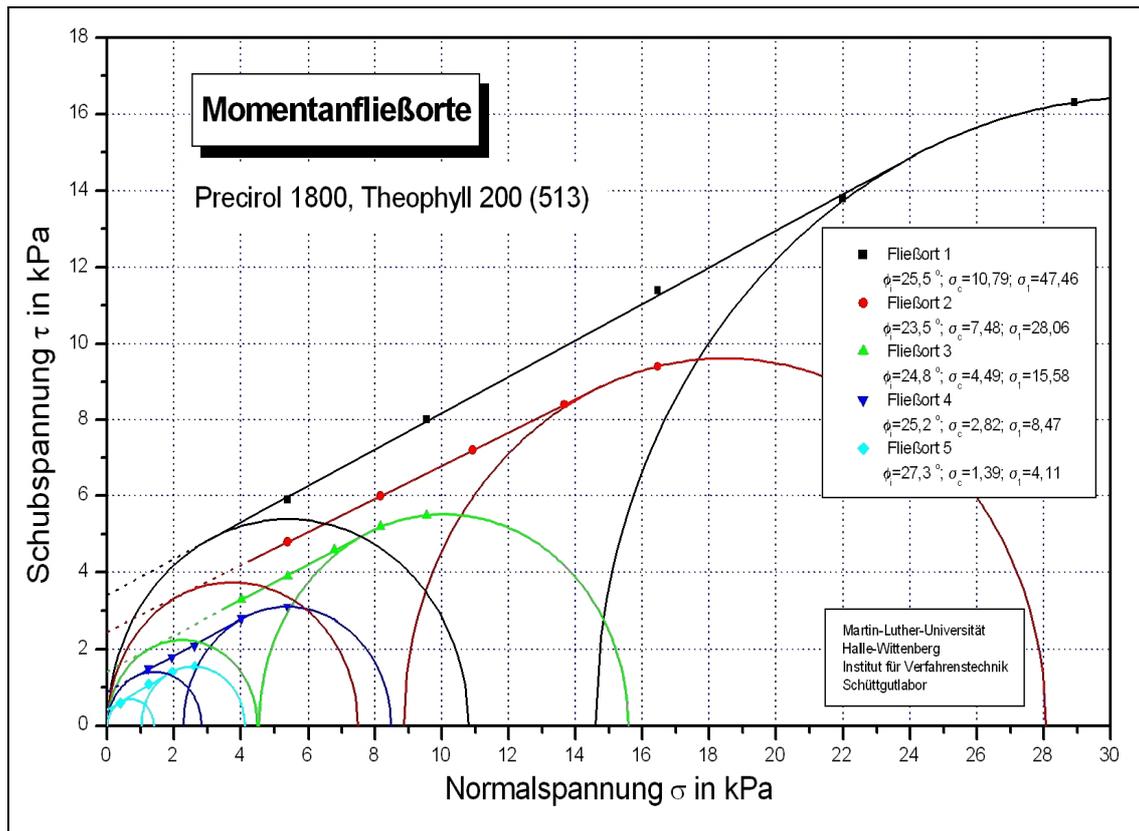


Abb. 13.2: Momentanfließorte Precirol, 10% Theophyllin

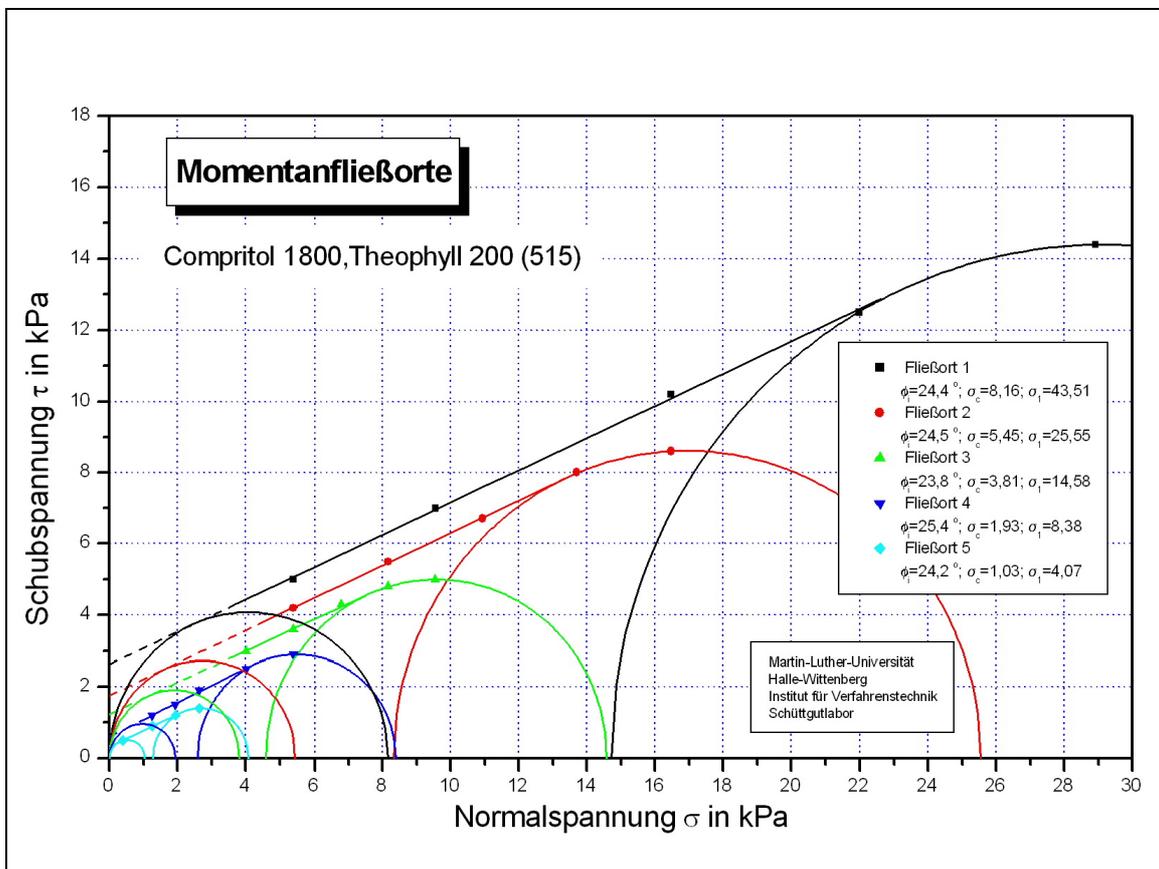


Abb. 13.3: Momentanfließorte Compritol, 10% Theophyllin

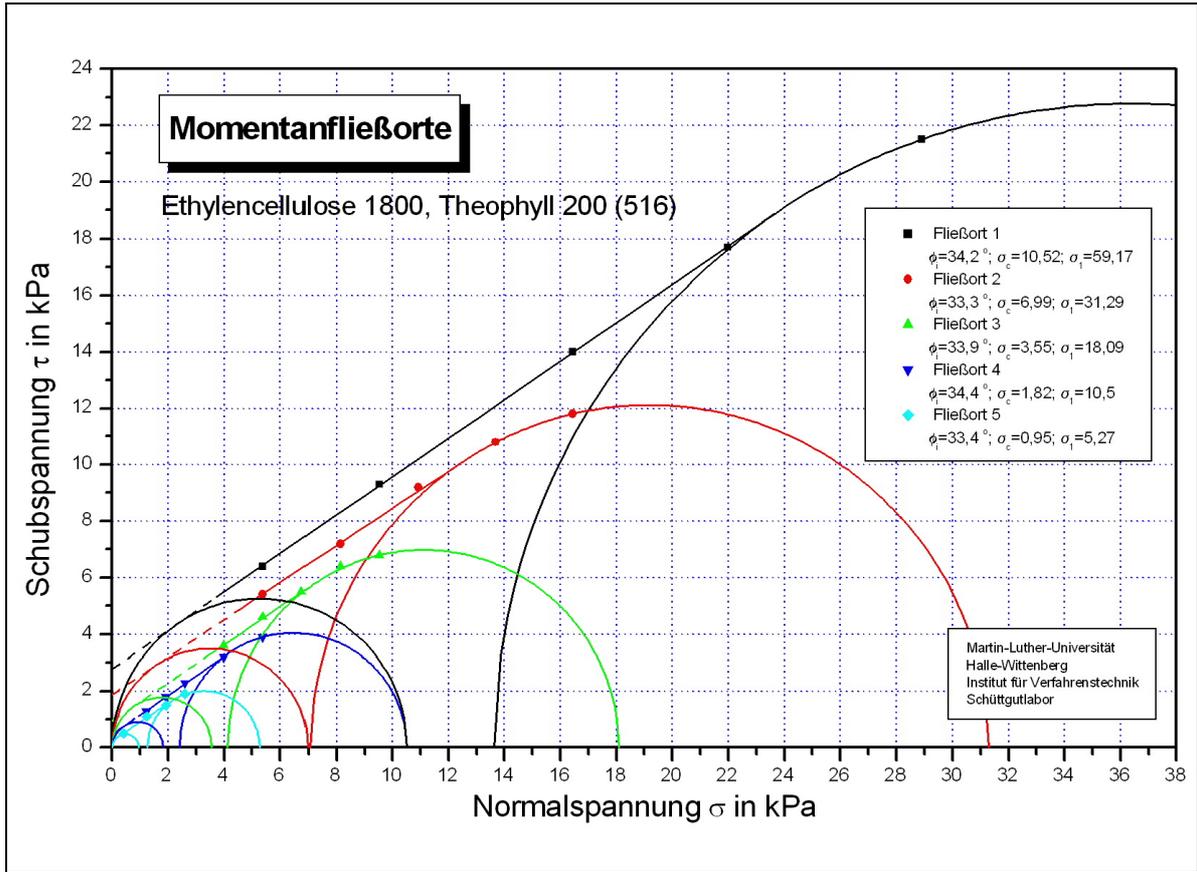


Abb. 13.4: Momentanfließorte Ethylcellulose, 10% Theophyllin

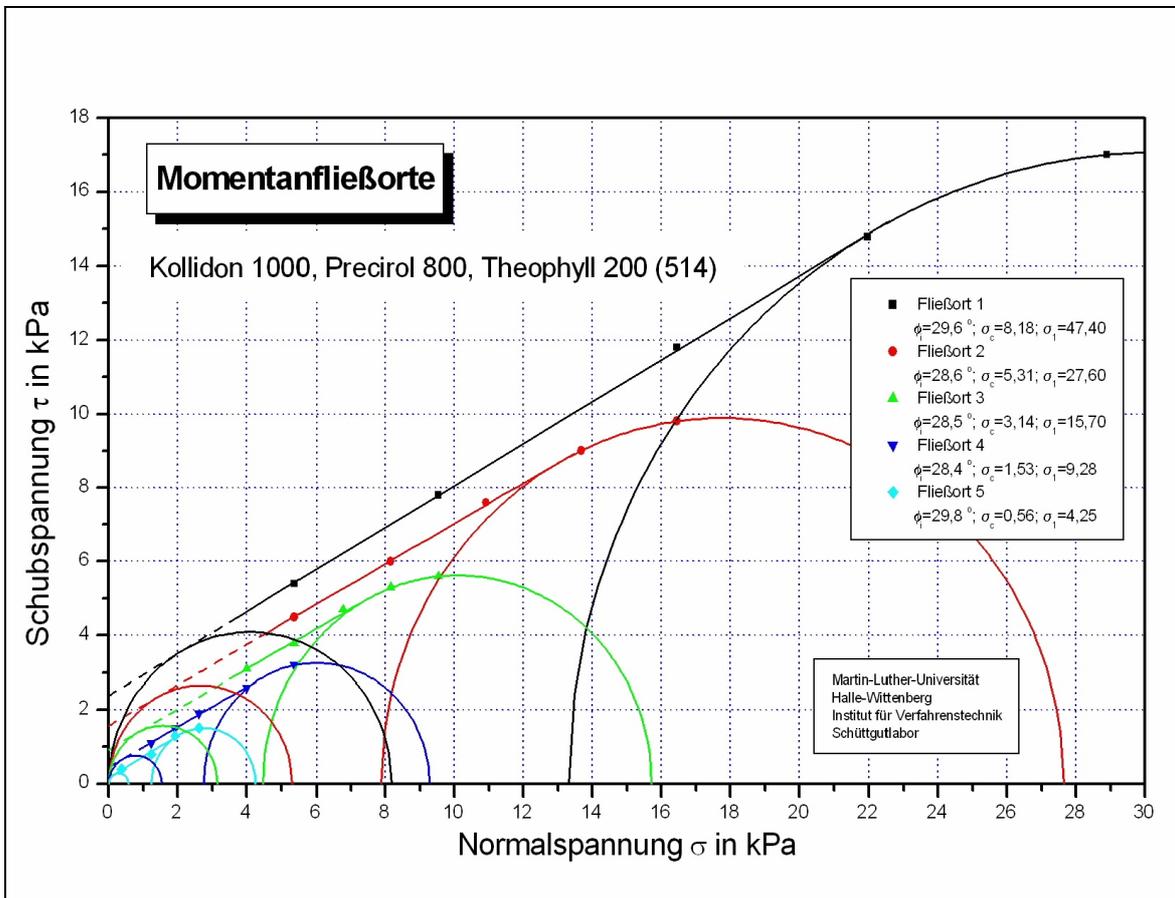


Abb. 13.5: Momentanfließorte Kollidon SR 50%, Precirol 40%, Theophyllin 10%

Literatur

1. W.Pietsch; Die Bedeutung der Walzenkonstruktion von Brikettier-, Kompaktier- und Pelletiermaschinen für ihre technische Anwendung; Aufbereitungs-Technik; 1970, (3); 128-138.
2. Firmeninformation Fitzpatrick; <http://www.fitzpatrick.de>; 2003,
3. Firmeninformation Hokosawa Bepex; <http://www.bepex.de>; 2003,
4. Firmeninformation Alexanderwerk; <http://www.alexanderwerk.de>; 2003,
5. R.F.Lammens; Roller Compaction, Qualification/Calibration of measurement systems; Proc.2nd World Meeting APGI and APV on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, Paris; 1998, 143-144.
6. G.Shlieout, R.F.Lammens und P.Kleinebudde; Dry granulation with a roller compactor- Part I: The functional units and operation modes; Pharmaceutical Technology Europe; 2000, 12 (11); 24-35.
7. Heinrich Schubert; Handbuch der Mechanischen Verfahrenstechnik-Kapitel Walzenpressen; 2003, 475-498.
8. R.Zisselmar; Kompaktiergranulieren mit Walzenpressen; Chemische Ingenieur Technik; 1987, 59 (10); 779-787.
9. J.R.Johanson; A Rolling Theory for Granular Solids; Journal of Applied Mechanics; 1965, 32 (4); 842-848.
10. S.Wennerstrum; Ten things you need to consider when choosing and installing a roller press system; Powder and Bulk Engineering; 2000, 14 (2); 37-50.
11. R.W.Miller; Advances in pharmaceutical roller compactor feed system designs; Pharmaceutical Technology; 1994, 18 (3); 154-162.
12. Gerteis; Betriebsanleitung; 2000,
13. G.Shlieout, R.F.Lammens, P.Kleinebudde und M.Bultmann; Dry Granulation With A Roller Compactor Part II: Evaluating the Operation Modes; Pharmaceutical Technology Europe; 2002, 14 (9); 32-39.
14. R.Cohn, H.Heilig und A.Delorimier; Critical evaluation of the compactor; Journal of Pharmaceutical Sciences; 1966, 55 (3); 328-331.
15. E.Jerome, A.Delacourte, P.Leterme und J.C.Guyot; The measurement of resulting forces on a roller compactor; Drug Development and Industrial Pharmacy; 1991, 17 (12); 1571-1591.
16. P.J.Sheskey, T.D.Cabelka, R.T.Robb und B.M.Boyce; Use of roller compaction in the preparation of controlled-release hydrophilic matrix tablets containing methylcellulose and hydroxypropylmethylcellulose polymers; Pharmaceutical Technology; 1994, 18 (9); 132-150.

17. J.M.Bultmann; Multiple compaction of microcrystalline cellulose in a roller compactor; *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*; 2002, 54; 59-64.
18. M.L.Malkowska und K.A.Khan; Effect of recompression on the properties of tablets prepared by dry granulation; *Drug Development and Industrial Pharmacy*; 1983, 9 (3); 331-347.
19. P.J.Sheskey und T.D.Cabelka; Reworkability of Sustained-Release Tablet Formulations Containing HPMC Polymers; *Pharmaceutical Technology*; 1992, June (7); 60-74.
20. P.J.Sheskey und T.P.Dasbach; Evaluation of various polymers as dry binders in the preparation of an immediate-release tablet formulation by roller compaction; *Pharmaceutical Technology*; 1995, 19 (10); 98-112.
21. S.Inghelbrecht und J.P.Remon; Reducing dust and improving granule and tablet quality in the roller compaction process; *International Journal of Pharmaceutics*; 1998, 171; 195-206.
22. P.J.Sheskey und J.Hendren; The effects of roll compaction equipment variables, granulation technique, and HPMC polymer level on a controlled-release matrix model drug formulation; *Pharmaceutical Technology*; 1999, 23 (3); 90-106.
23. G.W.Skinner, W.W.Harcum, P.E.Barnum und J.-H.Guo; The evaluation of fine-particle hydroxypropylcellulose as a roller compaction binder in pharmaceutical applications; *Drug Development and Industrial Pharmacy*; 1999, 25 (10); 1121-1128.
24. P.J.Sheskey, K.Pacholke, G.Sackett, L.Maher und J.Polli; Roll compaction granulation of a controlled-release matrix tablet formulation containing HPMC: Effect of process scale-up on robustness of tablets, tablet stability, and predicate in vivo performance; *Pharmaceutical Technology*; 2000, 24 (9); 30-52.
25. K.H.Bauer, K.-H.Frömming und C.Führer; *Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie*; 7.überarbeitete und erweiterte Auflage; Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart; 2002,
26. R.Voigt; *Pharmazeutische Technologie*; 7.überarbeitete Auflage; Ullstein Mosby GmbH & Co.KG, Berlin; 1993,
27. A.Burger und W.Wachter; *Hunnius - Pharmazeutisches Wörterbuch*; 8.neubearbeitete und erweiterte Auflage, de Gruyter, Berlin, New York; 1998,
28. T.Higuchi; Mechanism of Sustained-Action Medication - Theoretical Analysis of Rate of Release of Solid Drugs Dispersed in Solid Matrices; *Journal of Pharmaceutical Sciences*; 1963, 52 (12); 1145-1149.
29. H.Roth, K.Eger und R.Troschütz; *Arzneistoffanalyse*; 3.korrigierte Auflage, Gustav-Fischer-Verlag, Stuttgart; 1997, 608-624.

30. E.Mutschler; Arzneimittelwirkungen; 7.Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart; 1996, 516-516.
31. Rote Liste 2003; Editio Cantor Verlag für Medizin und Naturwissenschaften GmbH, Aulendorf, 2003,
32. K.H.Yuen, A.A.Deshmukh und J.M.Newton; Development and in vitro evaluation of a multiparticulate sustained release theophylline formulation; Drug Development and Industrial Pharmacy; 1993, 19 (8); 855-874.
33. S.M.Upadrashta, P.R.Katikaneni, G.A.Hileman und P.R.Keshary; Direct compression controlled release tablets using ethylcellulose matrices; Drug Development and Industrial Pharmacy; 1993, 19 (4); 449-460.
34. P.Kulvanich, P.Leesawat und V.Patomchaivivat; Release Characteristics of the Matrices Prepared from Co-spray-Dried Powders of Theophylline and Ethylcellulose; Drug Development and Industrial Pharmacy; 2002, 28 (6); 727-739.
35. S.I.Pather, I.Russell, J.A.Syce und S.H.Neau; Sustained release theophylline tablets by direct compression; International Journal of Pharmaceutics; 1998, 164; 1-10.
36. R.Bodmeier, O.Paeratakul, H.Chen und W.Zhang; Formation of Sustained Release Wax Matrices within Hard Gelatin Capsules in a Fluidized Bed; Drug Development and Industrial Pharmacy; 1990, 16 (9); 1505-1519.
37. D.Saraiya und S.Bolton; The Use of Precirol to Prepare Sustained Release Tablets of Theophylline and Quinidine Gluconate; Drug Development and Industrial Pharmacy; 1990, 16 (13); 1963-1969.
38. N.H.Shaikh, S.E.De Yanes, A.J.Shukla, L.H.Block, C.C.Collins und J.C.Price; Effect of Different Binders on Release Characteristics of Theophylline from Compressed Microspheres; Drug Development and Industrial Pharmacy; 1991, 17 (6); 793-804.
39. G.Shlieout; Ethylcellulose als Matrixbildner; Modifizierung und Anwendung eines mathematischen Modells zur besseren Charakterisierung ihrer mechanischen Eigenschaften; Dissertation Halle-Wittenberg; 1996,
40. H.Koch; Bewertung der Preßeigenschaften pharmazeutischer Wirk- und Hilfsstoffe anhand von Preßkraft-Zeit-Kurven; Dissertation Marburg; 1990,
41. K.M.Picker; Hydrophile Matrixtabletten: Tablettierung und Freisetzung - unter besonderer Berücksichtigung der relativen Feuchte während der Herstellung; Dissertation Hamburg; 1995,
42. F.Podczeczek und U.Wenzel; Untersuchungen zur Direkttablettierung von Arzneistoffen; Pharmazeutische Industrie; 1989, 51 (5); 524-527.
43. Auszüge aus dem Europäischen Arzneibuch [PhEur]; 2002, (4. Ausgabe 2002 Band 2 Monographien)

44. R.C.Rowe, P.J.Sheskey und P.J.Weller; Handbook of Pharmaceutical Excipients; 4.Auflage, Pharmaceutical Press and American Pharmaceutical Association; 2003,
45. British Pharmacopoeia 2002 [BP2002]; 2002,
46. The United States Pharmacopeia / The National Formulary [USP26 / NF21]; 2003,
47. P.R.Katikaneni, S.M.Upadrashta, S.H.Neau und A.K.Mitra; Ethylcellulose matrix controlled release tablets of a water-soluble drug; International Journal of Pharmaceutics; 1995, 123; 119-125.
48. G.H.Klinger, E.S.Ghali, S.C.Porter und J.B.Schwartz; Formulation of controlled release matrices by granulation with a polymer dispersion; Drug Development and Industrial Pharmacy; 1990, 16 (9); 1473-1490.
49. D.K.Pollock und P.J.Sheskey; Micronized Ethylcellulose: Opportunities in direct compression controlled release tablets; Pharmaceutical Technology; 1996, 20 (9); 120-130.
50. P.Prinderre, E.Cature, P.Piccerelle, G.Kalantzis, J.Kaloustian und J.Joachim; Evaluation of some protective agents on stability and controlled release of oral pharmaceutical forms by fluid bed technique; Drug Development and Industrial Pharmacy; 1997, 23 (8); 817-826.
51. P.Barthelemy, J.P.Laforet, N.Farah und J.Joachim; Compritol 888 ATO: an innovative hot-melt coating agent for prolonged-release drug formulation; European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics; 1999, 47; 87-90.
52. A.S.Achanta, P.S.Adusumilli, K.W.James und C.T.Rhodes; Hot-Melt Coating: Water Sorption Behavior of Excipient Films; Drug Development and Industrial Pharmacy; 2001, 27 (3); 241-250.
53. N.O.Iloanusi und J.B.Schwartz; The effect of wax on compaction of microcrystalline cellulose beads made by Extrusion and spheronization; Drug Development and Industrial Pharmacy; 1998, 24 (1); 37-44.
54. A.A.Obaidat und R.M.Obaidat; Controlled release of Tramadol hydrochloride from Matrices prepared using Glyceryl Behenate; European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics; 2001, 52; 231-235.
55. A.S.Achanta, P.S.Adusumilli, K.W.James und C.T.Rhodes; Thermodynamic Analysis of Water Interaction with Excipient Films; Drug Development and Industrial Pharmacy; 2001, 27 (3); 227-240.
56. Y.-E.Zhang und J.B.Schwartz; Melt Granulation and Heat Treatment for Wax Matrix-Controlled Drug Release; Drug Development and Industrial Pharmacy; 2003, 29 (2); 131-138.
57. J.Hamdani, A.J.Moes und K.Amighi; Evaluation of Pellets Prepared by the Melt Pelletization Process Using a Mixture of Compritol and Precirol as Lipidic Binders; Proc.4th World Meeting ADRITELF/APGI/APV on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, Florence; 2002, 203-204.

58. Produktinformationen der Firma Gattefossé; 2003,
59. A.Edimo, P.Leterme, J.Denis, M.Traisnel und A.T.Gayot; Capacity of lipophilic auxiliary substances to give spheres by extrusion-spheronization; Drug Development and Industrial Pharmacy; 1993, 19 (7); 827-842.
60. Z.-H.Gao, A.J.Shukla, J.R.Johanson und W.R.Crowley; Controlled release of a contraceptive steroid from biodegradable and injectable gel formulations: in vitro evaluation; Pharmaceutical Research; 1995, 12 (6); 857-863.
61. Z.-H.Gao, W.R.Crowley, A.J.Shukla, J.R.Johanson und J.F.Reger; Controlled release of a contraceptive steroid from biodegradable and injectable gel formulations: in vivo evaluation; Pharmaceutical Research; 1995, 12 (6); 864-868.
62. S.Malamataris, A.Panagopoulou und P.Hatzipantou; Controlled release from glycerol palmito-stearate matrices prepared by dry-heat granulation and compression at elevated temperature; Drug Development and Industrial Pharmacy; 1991, 17 (13); 1765-1777.
63. BASF Technical Informations; A sustained release excipient based on polyvinyl acetate and povidone for matrix formulations. Kollidon SR; 1-8.
64. M.Thommes; Entwicklung inerter Retardmatrixpellets mit Kollidon SR unter Verwendung von Extrusionsverfahren; Diplomarbeit Halle-Wittenberg; 2002,
65. K.Kolter; Compression Behaviour of Kollidon SR; Proc.4th World Meeting ADRITELF/APGI/APV on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, Florence; 2002, 119-120.
66. Z.J.Shao, M.I.Farooqi, S.Diaz, A.K.Krishna und N.A.Muhammad; Effects of Formulation Variables and Post-compression Curing on Drug Release from a New Sustained-Release Matrix Material: Polyvinylacetate-Povidone; Pharmaceutical Development and Technology; 2001, 6 (2); 247-254.
67. T.Steenpaß, W.Frauenhofer und K.Kolter; The Development of Sustained Release Floating Systems Based on Kollidon SR; Proc.4th World Meeting ADRITELF/APGI/APV on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, Florence; 2002, 1-1.
68. T.Steenpaß, T.C.Rock und K.Kolter; Influence of Excipients on Drug Dissolution of Sustained Release Tablets Based on Kollidon SR; Proc.4th World Meeting ADRITELF/APGI/APV on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, Florence; 2002, 1-1.
69. T.Steenpaß, T.C.Rock und K.Kolter; Kollidon SR - Based Sustained Release Formulations of Different Drugs; Proc.4th World Meeting ADRITELF/APGI/APV on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, Florence; 2002, 1-1.
70. H.P.Fiedler; Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete; 4.überarbeitete und ergänzte Auflage, Editio Cantor Verlag, Aulendorf; 1996,

71. DIN 53468 Vorschrift Schüttgüter; Beuth Verlag GmbH; 1978,
72. P.H.List; Arzneiformenlehre; 4.durchgesehene Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart; 1985,
73. J.W.Moore und H.H.Flanner; Mathematical Comparison of Dissolution Profiles; Pharmaceutical Technology; 1996, (6); 64-74.
74. P.Costa und J.M.S.Lobo; Modeling and Comparison of dissolution; European Journal of Pharmaceutical Sciences; 2001, 13; 123-133.
75. R.L.Plackett und J.P.Burman; The Design of optimum multifactorial experiments; Biometrika; 1946, 33; 303-325.
76. W.Kleppmann; Taschenbuch Versuchsplanung - Produkte und Prozesse optimieren; Carl Hanser Verlag, München, Wien; 1998,
77. S.-Y.Lin und K.-H.Lin; Water uptake and drug release behaviour of drug-loaded compacts prepared from different grades of ethylcellulose; European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics; 2001, 42 (3); 193-198.
78. G.Shlieout und G.Zessin; Investigation of Ethylcellulose as a Matrix Former and a New Method to Regard and Evaluate the Compaction Data; Drug Development and Industrial Pharmacy; 1996, 22 (4); 313-319.
79. R.Grulke; Walzenkompaktierung von binären und ternären Mischungen pharmazeutischer Hilfsstoffe; Diplomarbeit; Halle-Wittenberg; 2000,
80. S.Inghelbrecht und J.P.Remon; Roller compaction and tableting of microcrystalline cellulose / drug mixtures; International Journal of Pharmaceutics; 1998, 161 (161); 215-224.
81. A.A.Obaidat und R.M.Obaidat; Controlled release of Tramadol hydrochloride form Matrices prepared using Glyceryl Behenate; European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics; 2001, 52; 231-235.
82. W.Erni, M.Zeller und N.Piot; Fettpellets als Zwischenform für perorale Depotarzneiformen; Acta Pharmaceutica Technologica; 1980, 26 (3); 165-171.
83. A.W.Jenike; Gravity Flow of Bulk Solids; Engng.Exp.Station, Bull.; 1961, 108
84. A.W.Jenike; Storage and Flow of Bulk Solids; Engng.Exp.Station, Bull.; 1964, 123
85. The Inst.of Chem.Engrs.(Hrsg.); Standard Shear Testing; Technique for Particulate Solids Using the Jenike Shear Cell; 1989,
86. J.Schwedes und D.Schulze; Lagern von Schüttgütern, in: Handbuch der mechanischen Verfahrenstechnik; Band 2; Wiley-VCH Weinheim; 2003, 1137-1253.
87. W.Herrmann und R.Rieger; Auslegung von Walzenpressen; Aufbereitungstechnik; 1977, (12); 648-655.

88. Heinrich Schubert; Handbuch der Mechanischen Verfahrenstechnik-Kapitel Messen der Fließeigenschaften von Schüttgütern; 2003, 1139-1159.
89. N.H.Zangenberg, A.Müllertz, H.G.Kristensen und L.Hovgaard; A dynamic in vitro lipolysis model I. Controlling the rate of lipolysis by continuous addition of calcium; European Journal of Pharmaceutical Sciences; 2001, 14; 115-122.
90. F.Wöll; Entwicklung von Methoden zur Charakterisierung von Schülpen; Dissertation Halle-Wittenberg; 2003,

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe. Ich habe keine andere als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt und die den Werken wörtlich oder inhaltlich entnommen Stellen als solche kenntlich gemacht.

Ralf Grulke

Halle,

Name: Ralf Grulke

Geburtsdatum/-ort 28.02.1972, Ibbenbüren / Kreis Steinfurt
Familienstand ledig
Staatsangehörigkeit deutsch
Titel Diplom-Pharmazeut

Berufliche Tätigkeit Seit Oktober 2003
 Fachspezialist für galenische Entwicklung
 der Firma Biologische Heilmittel Heel GmbH in Baden-Baden

Oktober 1999- September 2003
 Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Pharmazeutische
 Technologie und Biopharmazie an der Martin-Luther-Universität Halle-
 Wittenberg in der Arbeitsgruppe von Herrn Prof. Dr. P. Kleinebudde

Diplom 5. März 2000
 Erlangung des Akademischen Grades „Diplom-Pharmazeut“ mit der
 Arbeit „Walzenkompaktierung binärer und ternärer Mischungen
 pharmazeutischer Hilfsstoffe“
 Die Arbeit entstand unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. P.
 Kleinebudde.

Approbation 29. Oktober 1999
 Approbation als Apotheker

Pharmaziepraktikum 28. Oktober 1999
 3. Staatsexamen in Halle

April 1999 - September 1999
 Institut für Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie an der
 Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

Oktober 1998 - März 1999
 Hufeisenapotheke in Halle

Studium Oktober 1994 - September 1998
 Pharmaziestudium an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
 23. September 1998
 2. Staatsexamen in Halle
 30. September 1996
 1. Staatsexamen in Halle

Ersatzdienst Juli 1993 - September 1994
 von-Bodelschwingh-Krankenhaus, Ibbenbüren
 Pflegedienst auf der Gastro-Enterologischen Station

Schulausbildung 1990 - 1993
 Johannes-Kepler-Gymnasium, Ibbenbüren

1984 - 1990
 von-Bodelschwingh-Hauptschule, Ibbenbüren

1978 - 1984
 Grundschulen in Ibbenbüren und Rheine

Halle,

Ralf Grulke

Ich danke...

... Herrn Prof. Dr. P. Kleinebudde für die Arbeits- und Lernmöglichkeit in seiner Arbeitsgruppe, die Überlassung des interessanten und innovativen Themas und der steten Diskussionsbereitschaft.

... den Firmen Gattefossé, Hercules und BASF für die Materialspenden.

... Herrn Dr. rer. nat. G. Shlieout für die Einarbeitung am Kompaktor und die wertvollen Anregungen.

... Herrn Dr.-Ing. J. Runge vom Institut für Mechanische Verfahrenstechnik an der Martin-Luther-Universität für die Untersuchungen der Schüttguteigenschaften und die Versuche mit der Scherzelle.

... Herrn Dr. rer. nat. F. Woell für die gute, unkomplizierte Zusammenarbeit und die stete Diskussionsbereitschaft während der gemeinsamen Promotionszeit.

... Frau M. Lackner für die technische Durchführung von Untersuchungen und die freundschaftliche und fürsorgliche Unterstützung als Laborkollegin.

... Frau Dipl. Pharm. A. Rübe für die Durchführung der Lipolyse.

... Frau PD Dr. habil. K.M. Picker-Freyer für wertvolle Diskussionen und für die kollegiale Zusammenarbeit.

... Frau K. Schwarz und Frau M. Büchner für die zuverlässige Zusammen- und Zuarbeit.

... bei allen Mitarbeitern am Institut für Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie, die mich bei der Anfertigung meiner Arbeit unterstützt haben.

... Herrn J. Lerche für die unkomplizierte Unterstützung, wenn es darum ging, etwas schnell zu reparieren, zu verpacken, einzuladen oder sonstige ausgefallene Wünsche zu realisieren.

... Herrn D. Reese und seinem Team für die schnelle und kompetente Hilfe bei Reparatur oder Instandhaltungsarbeiten, besonders am Kompaktor.

... ganz besonders meiner Freundin J. Albers für das Korrekturlesen der Arbeit und ihre Geduld und Unterstützung.

... last but not least meinem lieben Vater D. Grulke für die langjährige, geleistete Unterstützung.