

**Tablettieren von Pellets :
Komprimierbarkeit, Kompaktierbarkeit
und Integrität in Kombination mit
mikrokristalliner Cellulose und
Polyethylenglykol**

Dissertation

Zur Erlangung des Doktorgrades
des Fachbereiches Chemie
der Universität Hamburg

vorgelegt von

Peter Kühl

aus Hamburg

Hamburg 1999

Tag der mündlichen Prüfung: 13.01.2000

Gutachter: Prof. Dr. J. B. Mielck
Prof. Dr. K. Nagorny

Die vorliegende Arbeit entstand auf Anregung und unter Leitung von

Prof. Dr. J. B. Mielck

in der Zeit von August 1995 bis Oktober 1999 in der Abteilung Pharmazeutische Technologie des Institutes für Pharmazie an der Universität Hamburg.

Meinem Doktorvater und Lehrer, Herrn Prof. Dr. J. B. Mielck gilt mein besonderer Dank für die Unterstützung bei der Realisierung dieser Arbeit, für die vielen hilfreichen Anregungen und für die konstruktiven Diskussionen im Laufe der Arbeit.

Diese Arbeit wäre auch nicht zustande gekommen ohne die Kooperation und Hilfe aller Mitarbeiter der Abteilung für Pharmazeutische Technologie.

Vielen Dank

Insbesondere gilt desweiteren mein Dank:

Frau P. Belda, Frau M. Kumpugdee und Herrn Dr. P. Lennartz für den fachlichen Austausch sowie die Hilfe und Unterstützung im Labor

Herrn W. Schüler und den Mitarbeitern der Werkstatt für die tatkräftige Hilfe bei allen angefallenen technischen Problemen

Herrn W. Ritter und Herrn R. Ritter, Ritter Pharmatechnik GmbH, Hamburg, für die kostenlose Belieferung mit Präzisions-Tablettierwerkzeugen

Frau R. Walter und Herrn Dr. D. Keyser vom Institut für Zoologie der Universität Hamburg für die umfangreichen Anfertigungen an REM-Aufnahmen

Frau P. Boseke und Frau K. Urlaub, Asche AG, Hamburg, für die Möglichkeit der Nutzung des Texture Analyzers

Den Unternehmen Hoechst AG, Knoll AG, Lehmann & Voss, Röhm GmbH, Synthapharm und H. G. Werner GmbH & Co für die kostenlos zur Verfügung gestellten Materialien

Zuletzt möchte ich meinem Vater und Nicole für das Korrekturlesen und meiner ganzen Familie für die moralische Unterstützung danken.



Inhaltsverzeichnis

1. Allgemeiner Teil

1.1 Thematische Einführung	1
1.2. Problemstellungen und Lösungsansätze	4
1.3. Modellvorstellungen und Zielsetzungen	11
1.4 Auswertung von Tablettierdaten	15
1.4.1. Kraft-Weg-Verläufe	16
1.4.2. Kraft-Zeit-Verläufe	19

2. Material und Methoden

2.1. Materialien	23
2.1.1. Auswahl der Materialien	23
2.1.2. Avicel PH 200	24
2.1.3. Polyglykol 4000 / 6000 Pulver	26
2.1.4. Neutral Pellets	28
2.1.5. Theophyllin	28
2.1.6. Pharmacoat 603	29
2.1.7. Eudragit RS/RL 30 D und Triethylcitrat	29
2.1.8. Calciumphosphat	30
2.2. Herstellung von Theophyllin-Pellets	31
2.2.1. Wirkstoffbeschichtung im Wirbelbett	31
2.2.1.1. Versuchsanlage	31
2.2.1.2. Vorversuche	33
2.2.1.3. Sprühsuspension	34
2.2.1.4. Herstellung	35
2.2.2. Überziehen mit einem retardierenden Film	36
2.2.2.1. Überzug	37
2.2.2.2. Herstellung	37
2.3. Methoden der Pulvertechnologie	40
2.3.1. Bestimmung der Dichten	40
2.3.2. Partikelgrößenverteilungen	41
2.3.3. Klassieren von Pellets	42

2.3.4. Equilibrieren und Mischen	43
2.3.5. Bestimmung von Schütt- und Stampfdichten	43
2.4. Tablettierung	44
2.4.1. Tablettiermaschine	44
2.4.2. Datenaufnahme	44
2.4.3. Kraftmessung und Kalibrierung	45
2.4.4. Wegmessung und Kalibrierung	47
2.4.5. Stempelstauchungsversuche	47
2.4.6. Prinzip der Verdichtungen	49
2.4.7. Versuchspläne	52
2.4.8. Matrizenbefüllung	54
2.5. Untersuchungsmethoden	56
2.5.1. Daten der Komprimierungen	56
2.5.1.1. Aufbereitung der Daten	56
2.5.1.2. Berechnung von Parametern	56
2.5.2. mechanische Eigenschaften der Komprimat	58
2.5.2.1. langsame elastische Rückdehnung	58
2.5.2.2. Festigkeit	58
2.5.2.3. Friabilität	58
2.5.3. Eigenschaften der Pellets vor und nach Tablettierung	59
2.5.3.1. Masse und Durchmesser	59
2.5.3.2. Dichte von Theophyllin-Pellets	59
2.5.3.3. Festigkeit	61
2.5.3.4. Charakterisierung mittels Bildanalyse	64
2.5.3.4.a. Bestimmung der Schichtdicken	64
2.5.3.4.b. Bestimmung von Formfaktoren	66
2.5.3.5. Rasterelektronenmikroskopie	70
2.5.4. Freisetzung	71
2.5.4.1. Gehaltsbestimmung von Theophyllin-Pellets	71
2.5.4.2. Versuchsaufbau	74
2.5.4.3. Validierung	75
2.5.4.4. Versuchsdurchführung	77
2.5.4.5. Methoden der Auswertung	78

3. Ergebnisse und Diskussion

3.1. Schüttgüter	79
3.1.1. Mischungen von pulverförmigen Matrix-Materialien	79
3.1.2. Mischungen aus Matrix und Pellets	79
3.1.3. Schüttdichte von Pellets in der Matrize	81
3.2. Tablettierversuche	83
3.2.1. Matrix-Materialien	83
3.2.1.1. Verdichtungsdaten	83
3.2.1.2. Druckfestigkeit	86
3.2.2. Komprimat mit Neutralpellets in unterschiedlichen Anteilen	88
3.2.2.1. Verdichtungsdaten	88
modifizierte Weibullfunktion	92
Porositäts-Druck-Beziehung nach Heckel	94
Kawakita-Gleichung	100
3.2.2.2. Untersuchungen an Komprimaten	104
3.2.3. Komprimat mit Neutralpellets unterschiedlicher Größe	112
3.2.3.1. Verdichtungsdaten	112
3.2.3.2. tensile strength	114
3.2.4. Komprimat mit Theophyllin-Pellets	116
3.2.4.1. Verdichtungsdaten	116
3.2.4.2. tensile strength	122
3.3. Integrität der Pellets	124
3.3.1. Freisetzung	124
3.3.1.1. Gehalt der Theophyllin-Pellets	124
3.3.1.2. Freisetzungsversuche	124
3.3.2. Bildanalytische Untersuchungen an Pellets	135
3.3.2.1. Neutral Pellets	135
3.3.2.2. Theophyllin-Pellets	136
3.3.3. Rasterelektronenmikrographien	142
3.3.3.1. Komprimat mit Neutral Pellets	142
3.3.3.2. Tablettierte und originale Theophyllin-Pellets	143

4. Gesamtbetrachtungen

4.1. gemeinsame Betrachtung der Untersuchungsergebnisse	155
4.2. offene Fragestellungen	161
4.3. Gesamtüberblick	162
Summary	167
Zusammenfassung	172
Anhang	175
Literaturverzeichnis	184
Geräteliste	193
Software	196
Lebenslauf	197

1. Allgemeiner Teil

1.1. Thematische Einführung

In der Langzeittherapie mit einem Arzneistoff ist der Erfolg der Behandlung abhängig von der Einstellung möglichst konstanter Plasmakonzentrationen innerhalb des therapeutischen Konzentrationsbereichs. Dazu muss der Patient möglichst genau das Dosierungsintervall einhalten. Je kleiner die Eliminationshalbwertszeit des Arzneistoffes, desto kürzer muss das Dosierungsintervall ausfallen. Dies gilt insbesondere dann, wenn der therapeutische Konzentrationsbereich sehr klein ausfällt [22]. Mit zunehmender Einnahmehäufigkeit nimmt auch die Unsicherheit der Therapie zu und die Compliance kann beeinträchtigt sein. Aus diesem Grunde besitzen feste Formulierungen aus dem Bereich der Depotarzneiformen eine große Bedeutung in der Dauertherapie.

Durch perorale Depotarzneiformen können Dosierungsintervalle wesentlich verlängert werden und gleichzeitig auch gleichmäßigere Plasmakonzentrationen erzielt werden [36].

Dieses Ziel lässt sich erreichen mit der Entwicklung von quellbaren, aber nicht zerfallenden Trägersystemen, die den Wirkstoff dispers einbetten, oder durch Überzugsverfahren, die die Arzneiform mit einem nicht löslichen quellbaren Film ummanteln.

Überzüge bieten den Vorteil, dass sich Systeme gut entwickeln lassen, bei denen über einen recht großen Zeitraum weitgehend konstante Freisetzungsgeschwindigkeiten erreicht werden. Allerdings bergen sie das Risiko einer spontanen Freisetzung der gesamten Dosis, wenn der Überzug die Arzneiform nicht vollständig versiegelt hat oder nachträglich Beschädigungen an diesem auftreten (dose dumping). Die Folge wäre eventuell eine Überschreitung der minimalen toxischen Plasmakonzentration. Dieses Risiko fällt umso größer aus, je größer die Wirkstoffeinheit ist, welche einen schadhafte Überzug besitzt. Folglich lässt sich die Wahrscheinlichkeit von fehlerhaft schnellem Freisetzungsverhalten minimieren, wenn anstatt einer monolithischen „single-unit“-Arzneiform ein Arzneistoffträger gewählt wird, der in möglichst viele einzelne Untereinheiten zerfällt [36]. Solche Systeme werden als „multiple-unit“-Arzneiformen bezeichnet, wobei die Untereinheiten ihrerseits zum Zwecke eines modifizierten Frei-

setzungsverhalten überzogen sind.

Der Einsatz von „multiple-unit“-Arzneiformen hat stetig an Bedeutung gewonnen, da er mit der Nutzung weiterer biopharmazeutischer Vorteile verbunden ist. Insbesondere bei Arzneistoffen, deren therapeutische Konzentrationsbereiche relativ klein sind, bestehen erhöhte Anforderungen an die Reproduzierbarkeit der Pharmakokinetik der Formulierung. So konnte in vergleichenden Studien zwischen single-unit-Arzneiformen und multiple-unit-Arzneiformen gezeigt werden, dass die Verläufe der Plasmaspiegel bei multipartikulären Darreichungsformen einheitlicher ausfallen [51].

Wesentlichen Einfluss auf den Absorptionsverlauf und damit letztendlich auf Bioverfügbarkeit nimmt die Art und Menge an Mageninhalt zum Zeitpunkt der Applikation. Die Absorption vieler Arzneistoffe ist im Zustand erfolgter Nahrungsaufnahme gegenüber nüchternem Zustand verzögert. Da als Hauptabsorptionsort der Dünndarm fungiert, ist als entscheidender Faktor für die Stetigkeit der Blutspiegelwerte die Magenverweilzeit anzusehen, die im Gegensatz zur Passagezeit im Dünndarm (3-4h) stark schwankt [21, 93, 72]. Neben dem Magenfüllzustand des Patienten beeinflussen auch dessen Gesundheitszustand, emotionale Situation und Körperlage die Magenentleerungsgeschwindigkeit [22]. Der Einfluss dieser Faktoren kann aber durch die Wahl einer Darreichungsform minimiert werden, die trotz Mageninhalt recht zügig den Magen verlässt.

Der Magen bereitet seinen Inhalt für die Absorption vor, indem er ihn durch Kontraktionswellen im Bereich des proximalen Corpus sowie des Antrums in Richtung Magenausgang (Pylorus) drückt. Diese Propulsivbewegung befördert die flüssigen Bestandteile und kleinere Partikel aus dem Magen heraus. Größere feste Anteile werden aber durch den verschlossenen Pylorus zurückgestoßen und dabei zerkleinert [9]. Dieser Selektionsmechanismus des Pylorus bedingt, dass schnell zerfallende multiple-unit-Arzneiformen mit Untereinheiten wesentlich schneller den Magen verlassen als monolithische Arzneiformen [8]. Solche Untereinheiten sind in der Regel Pellets mit einem Durchmesser von weniger als 2 mm. Es wurde nachgewiesen, dass der Unterschied in der Magenverweilzeit zwischen Tablette und Pellets umso größer ausfällt, je kalorienreicher die eingenommene Nahrung war [20]. Das hat für pellethaltige Arzneiformen besser inter- und intraindividuell reproduzierbare Plasmakonzentrationsverläufe zur Folge [7, 51].

Außer der Größe [48] der nicht zerfallenden Partikel nimmt auch deren Dichte Einfluss

auf die Magenverweilzeit. Je stärker sich die Dichte der Magenflüssigkeit angleicht, desto schneller können die Partikel mit dieser den Magen verlassen [8, 77].

Aufgrund der im Vergleich zu gewöhnlichen Granulaten sehr einheitlichen, spezifischen Oberfläche von Pellets, eignen sich diese sehr gut für Überzugsverfahren. Die guten Fließeigenschaften von Pellets sind von großem Vorteil bei der Befüllung von Hartgelatine-Steckkapseln. Die Kapsel stellt auch die übliche Trägerarzneiform für Pellets dar.

Der Anteil der Darreichungsform Hartgelatine-Kapsel unter den neuen festen, peroralen Arzneimittel-Entwicklungen hat in Europa stetig zugenommen. Zum einen ist dies bedingt durch verbesserte Produktionsleistungen von Kapselabfüllmaschinen, die derzeit bei maximal 200000 Kapseln/Stunde liegen [83]. Zum anderen liegt dieser Trend begründet in der zunehmenden Entwicklung von Pellet-Präparaten mit modifiziertem Freisetzungverhalten, die den gestiegenen pharmakokinetischen Anforderungen besser gerecht werden können als die „single-unit“-Arzneiform Tablette.

Trotzdem bietet die Tablette gegenüber der Kapsel einige Vorteile: In der Regel stößt die Tablette beim Patienten auf größere Akzeptanz. Dies liegt zum Teil darin mitbegründet, dass sich die Passage durch die Speiseröhre häufig unproblematischer als bei Kapseln gestaltet. Zudem lässt sich die Tablette als teilbare Arzneiform konzipieren, wodurch eine individuelle Dosisanpassung sehr einfach erlangt werden kann [14]. Auch wenn sich die Technologie zur Abfüllung von Hartgelatinesteckkapseln verbessert hat [83], sind die Produktionsleistungen von Tablettiermaschinen wesentlich höher, sodass auch insgesamt die Produktionskosten geringer ausfallen können. Der Einsatz von Hochleistungs-Tablettiermaschinen ist weltweit verbreitet und es bestehen in vielen Betrieben ausreichend große Produktionskapazitäten. Die verstärkte Nutzung dieser bereits vorhandenen Technologie für die Entwicklung von multipartikulären Arzneiformen wäre deshalb aus den genannten Gründen wünschenswert.

1.2. Problemstellungen und Lösungsansätze

Das Tablettieren von Pellets hat sich zu einem eigenständigen Themengebiet in der pharmazeutisch technologischen Forschung entwickelt, da es viele komplexe Problemstellungen beinhaltet. Dieses Kapitel soll daher zunächst einmal einen Überblick über die in der Literatur beschriebenen Untersuchungen und Lösungsversuche geben. Die Tablettierbarkeit von Pellets unterscheidet sich grundlegend von der von pulverförmigen Haufwerken, die in der Direkttablettierung eingesetzt werden. So gilt mikrokristalline Cellulose als sehr gut kompaktierbares Material, granuliert in Form von Pellets gehen diese Eigenschaften aber vollständig verloren [88].

Aufgrund ihrer kugelartigen Gestalt und ihrer glatten Oberflächen besitzen Pellets eine sehr kleine spezifische Oberfläche. Sie müssen erst stark deformiert werden, um untereinander ausreichend Kontaktflächen für die Ausbildung von Bindungskräften zu schaffen. Zur Interpretation der Verdichtungen ist es notwendig bei der Abnahme der Porosität zwischen inter- und intragranulärer Porosität zu unterscheiden. Die Reduktion der intergranulären Porosität und damit auch die resultierende Festigkeit der Komprimat wird durch das Ausmaß an Deformation der Pellets kontrolliert [44]. Inwieweit gleichzeitig zur Deformation bereits die Abnahme der intragranulären Porosität einsetzt, ist bedingt durch die spezifischen Eigenschaften der Pellets, insbesondere deren Ausgangsporosität. Zusätzlich kann während der Verdichtung auch eine Fragmentation der Pellets eintreten.

Da in Pelletpackungen nur eine kleine Anzahl an Kontaktpunkten zwischen den Partikeln besteht, konzentrieren sich bei Kompressionsvorgängen die Kräfte sehr stark an diesen Punkten. Die Verteilung der Kräfte im Haufwerk fällt umso homogener aus, je kleiner die Größe der Pellets ist. Demzufolge sind bei größeren Pellets aufgrund stärkerer Deformation an den Kontaktpunkten höhere Festigkeiten der Komprimat beobachtet worden [45].

Die Produktion von Pellets anstelle von gewöhnlichen Granulaten ist in der Regel aber nur sinnvoll, wenn ihre kugelförmige Gestalt im Trägersystem erhalten bleibt. Überzogene Pellets mit einem modifizierten Freisetzungverhalten erfordern, dass während der Tablettierung der Überzug keinen Schaden nimmt. Sowohl Deformationen als auch Frakturen bergen das Risiko von Filmrupturen mit der Folge einer zu schnellen Wirkstofffreisetzung. Es ist daher unerlässlich, zum Tablettieren von Pellets Hilfsstoffe

einzusetzen, die in der Lage sind, die Pellets vor möglichen Schäden zu schützen und ein kohärentes Trägersystem mit ausreichender mechanischer Festigkeit auszubilden. Ein solches Trägersystem wird im Folgenden als Matrix bezeichnet. Die vom Tablettierwerkzeug in das Haufwerk eingebrachte kinetische Energie muss möglichst vollständig durch die Materialien der Matrix absorbiert werden und effektiv zu Bindungsenergien gewandelt werden, ohne dass die Pellets dabei nennenswert belastet werden. Zum überwiegenden Teil werden in den wissenschaftlichen Arbeiten zu diesem Zweck pulverförmige Tablettierhilfsstoffe eingesetzt. Da sich aber bei Mischungen von Pellets mit pulverförmigen Materialien das Problem der Entmischungstendenz stellt, wurden auch andere Konzepte gewählt.

Die Tablettierhilfsstoffe können ebenfalls in Form von Pellets eingesetzt werden. Diese Pellets sollten eine wesentliche geringere mechanische Widerstandsfähigkeit besitzen als die wirkstoffhaltigen überzogenen Pellets [5]. Sehr leicht deformierbare Pellets mit einem Anteil an Glycerylmonostearat bzw. Glycerylpalmitostearat wurden dazu zum Beispiel eingesetzt [67,61]

Eine weitere Möglichkeit ist es, im Sprühverfahren die überzogenen Pellets mit Schutzschichten zu ummanteln. Altaf et al. verwendeten Schichten aus mikrokristalliner Cellulose beziehungsweise Mannitol, wobei der Schutzeffekt allerdings gering ausfiel [2]. In weiteren Versuchen wurden Zwischenschichten aus Polyethylenglykol und Polyethylenoxid eingesetzt. Um einen schnellen Zerfall der Tablette zu gewährleisten, konnte dabei auf mikrokristalline Cellulose als äußerste Schutzschicht aber nicht verzichtet werden [3].

Der Vorteil von pulverförmigen Tablettierhilfsstoffen besteht darin, dass sie die Pellets umschließen und besser zueinander in Abstand halten können. Kontaktpunkte zwischen Pellets müssen prinzipiell als Zonen erhöhter Belastung angesehen werden. Die Isolierung der Pellets in der Matrix gewährleistet, dass Adhäsionen oder gar Verschmelzungen zwischen Pellets verhindert werden [14]. Ein schneller Zerfall in die Untereinheiten der Multiple-Unit-Arzneiform ist damit gegeben.

Zur Ermittlung des Ausmaßes an Beschädigung der überzogenen Pellets dient das veränderte Freisetzungverhalten der Pellets nach der Tablettierung. Dabei wurden die wichtigsten Einflussfaktoren auf das Freisetzungverhalten untersucht, wozu das Ausmaß der Verdichtung, der Pelletanteil, die Pelletgröße, die Materialien der Matrix und die Eigenschaften des Pelletüberzuges zählen.

Das Ausmaß der Verdichtung wird nahezu in allen Arbeiten auf bestimmte Maximaldrücke des Oberstempels eingestellt. Maganti und Çelik dagegen justierten den Grad der Verdichtung auf bestimmte intergranuläre Porositäten, verwendeten dabei allerdings keinerlei Hilfsstoffe [63]. Die aufgewendeten Drücke sind über einen sehr unterschiedlich großen Bereich variiert worden. Der Vergleich der Ergebnisse ist nur sehr eingeschränkt möglich, da der Druck, der am Oberstempel registriert wurde, als Reaktion des verdichteten Haufwerkes auf den Zwang zur Volumenreduktion in der Matrize zu verstehen ist. Dieser Widerstand gegenüber dem Stempelwerkzeug ist damit eine abhängige Größe, die von den vielfältigen Eigenschaften des Haufwerkes beeinflusst wird. Dieses Problem stellt sich besonders für sehr heterogene Haufwerke, wie es Mischungen pulverförmiger Materialien mit Pellets darstellen.

Die Komprimierung führt stets zu deutlich beschleunigtem Freisetzungverhalten. Wenn es sich nicht um Filmüberzüge handelt, sondern um matrixartig retardierte Pellets, die durch die Komprimierung teils fusionieren, ergibt sich aus dem verzögerten Zerfall eine verlangsamte Freisetzung [39]. Ohne negative Auswirkung ist die Komprimierung auch für Pellets mit extrem dicken plastischen Filmen [65].

Der Einfluss der Presskraft fällt verhältnismäßig klein aus, sobald Drücke aufgewendet wurden, die zur Bildung stabiler Komprimare ausreichend hoch sind [11, 67, 5, 80].

Von Beschädigungen sind besonders stark Pellets betroffen, die sich unmittelbar an der Oberfläche der Tablette befinden und nicht vollständig in die Matrix eingebettet sind [5]. Es besteht auch die Gefahr, dass sich Pellets innerhalb der Matrize an der Oberfläche des Haufwerkes anreichern [39].

Zur Klärung der Fragestellung, inwieweit verschiedene übliche Tablettierhilfsstoffe sich aufgrund ihrer Eigenschaften während einer Komprimierung als Matrixbildner und als protektive Materialien eignen, wurden vergleichende Untersuchungen durchgeführt [11, 6, 85]. Alle Studien charakterisieren die Eignung auf Basis einer einheitlichen Komprimierung der pellehaltigen Mischung auf bestimmte Maximaldrücke. Zur Beurteilung muss dabei stets berücksichtigt werden, inwieweit die Komprimierung zu Presslingen mit ausreichender Festigkeit führte. Aulton et al. konnten mit reiner Lactose und einem Pelletanteil von 60 % (m/m) keine Komprimare mit zufriedenstellenden mechanischen Eigenschaften bilden. Sie gingen bereits während des Abriebtests zu Bruch. Mit einem Anteil aus 50 % mikrokristalline Cellulose in der Matrix konnte dagegen deren Eigenschaften optimiert werden [5].

Sowohl Torrado und Augsburgers als auch B  chard und Leroux beurteilten Polyethylenglykol (PEG) als das am besten geeignete Material, auch wenn noch deutliche Schädigungen der Pellets detektiert wurden. Mit PEG 8000 ergaben sich keine spontan zerfallenden sondern erodierende Tabletten [6]. Auch mit PEG 3350 waren die Zerfallszeiten deutlich verlängert, weswegen Polyethylenglykol auch mit mikrokristalliner Cellulose und quervernetztem Polyvinylpyrrolidon als Sprengmittel kombiniert wurde [85]. Alle drei Materialien zeichnen sich durch sehr gute Kompressibilität aus. Diese besagt ein günstiges Verhältnis des Anstiegs an relativer Dichte des Haufwerkes während der Komprimierung gegenüber dem resultierenden Druckanstieg.

Beckert et al. beobachteten bei Tabletten mit PEG 6000 als Matrixmaterial sprodbruchiges Verhalten, obwohl der Abrieb unter 1 % lag. Ungeachtet der unterschiedlichen erzielten Bruchfestigkeiten wurde im Vergleich zu PEG 6000 und mikrokristalliner Cellulose (Avicel PH200) Cellactose als vorteilhaft bewertet [11].

Um Entmischungserscheinungen zu minimieren und ausreichende Mischungsguten zu erzielen, wurden Qualitäten von pulverförmigen Materialien eingesetzt, die Anteile an größeren Partikeln beinhalten.

Die Gleichförmigkeit der Masse und des Gehaltes von pellethaltigen Tabletten sind stark abhängig vom Pelletanteil der Mischungen. Beckert fand für Pelletanteile von 50 % (m/m) in Kombination mit pulverförmigen Tablettierhilfsstoffen ausreichend stabile, homogene Mischungen unter Produktionsbedingungen an einer Rundläufer-Tablettiermaschine. Dies wurde mit der Perkolationstheorie nach Leuenberger begründet, gemäß der sich ab einem bestimmten Volumenanteil des Grobanteils in Mischungen dieser ein zusammenhängendes Cluster ausbildet. Im Vergleich von drei verschiedenen Qualitäten an mikrokristalliner Cellulose ergaben sich Vorteile für die gut fließfähige grobkörnige Qualität Avicel PH200 [10].

Auch bezüglich der Integrität der Pellets nach dem Tablettieren spielt der Pelletanteil eine wesentliche Rolle. Allgemein lässt sich feststellen, dass der protektive Effekt der Matrix umso größer ist, je kleiner der Pelletanteil ausfällt [85, 11, 67]. Die Wahrscheinlichkeit, dass die Pellets vollständig durch die Matrix isoliert werden und Kontaktpunkte zwischen den Pellets beziehungsweise zwischen Pellets und den Tablettierwerkzeugen während der Verdichtung vermieden werden, steigt mit zunehmenden Matrixanteil. Allerdings bestehen unterschiedliche Ergebnisse hinsichtlich des kritischen Pelletanteils, ab dem mit einer deutlichen Verschlechterung des Freisetzung-

verhalten zu rechnen ist. Sarisuta und Punpreuk fanden keinen signifikanten Unterschied in der Freisetzung von Tabletten mit einem Anteil von 50 % und 70 % [80], während Aulton et al. den Pelletanteil auf 60 % limitieren, um eine effektive Funktion der Matrix zu gewährleisten [5]. Bei Mount und Schwartz ergab sich bereits zwischen 25 % und 50 % Pelletanteil eine starke Erhöhung des schnell freigesetzten Wirkstoffanteils [67].

Der Grund für die schlechte Vergleichbarkeit der Ergebnisse liegt darin begründet, dass die gewählten Pelletanteile Massenanteile darstellen. Die während der Tablettierung vonstattengehende Volumenreduktion setzt aber ein genaueres Kenntnis über das Volumen, welches die Pellets im Haufwerk einnehmen, voraus. Dies erfordert die Bestimmung der Dichte der eingesetzten Pellets. In den meisten Veröffentlichungen finden sich dazu keinerlei Angaben, betrachtet man aber die unterschiedlichen Methoden der Pelletherstellung, kann wohl von sehr unterschiedlichen Dichten ausgegangen werden.

Als weiterer Einflussfaktor auf die Belastbarkeit der Pellets während des Tablettierens kommt die Pelletgröße in Betracht. Ohne den Zusatz einer Matrix beobachteten Ragnarsson et al. Pellets mit einem mittleren Durchmesser von 0,85 mm einen deutlich höheren Anteil an schnell freigesetztem Wirkstoff als bei Pellets der Größe von 0,44 mm [75].

Ein Vorteil für Pellets mit kleinerem Durchmesser von durchschnittlich 0,5 mm wurde auch von Haslam et al. für Tabletten mit einem Pelletanteil von 50 % festgestellt [38]. Dagegen konnten Valleri und Mura keinen wesentlichen Einfluss der Pelletgröße auf die Änderung des Freisetzungsverhalten durch das Tablettieren nachweisen [87].

Die Überzüge müssen soweit optimiert werden, dass der Film die zu erwartenden Deformationen der Pellets ohne Rupturen toleriert. Die Ermittlung der mechanischen Eigenschaften erfolgt zum Beispiel mit der Bestimmung von Spannungs-Dehnungs-Diagrammen gegossener Filme nach DIN 53455 [59]. Die Dehnungslänge in Prozent der Ausgangslänge, die sogenannte Reißdehnung, und die maximale Spannung zum Zeitpunkt des Reißens, Reißfestigkeit, dienen zur Charakterisierung des eingesetzten Überzugsmaterials. Alternativ kann durch die Absenkung eines spitzen Messkörpers auf die eingespannten Filmproben ein punktförmiger Dehnungsstress bis zur Ruptur ausgeübt werden [15].

Desweiteren kann die Bestimmung der Eindringhärte nach Vickers oder Brinell ange-

wandt werden [5].

Für retardierende Überzüge werden in der Regel als Polymere entweder Ethylcellulose oder Polyacrylat-Harze eingesetzt. Ethylcellulose-Filme gelten grundsätzlich als sehr spröde mit geringer Reißdehnung ($< 5\%$) [14]. Aus diesem Grund gingen für mit Ethylcellulose überzogene Pellets die retardierenden Eigenschaften nach dem Tablettieren bei Béchard und Leroux nahezu vollständig verloren [6].

Polyacrylat-Harze dagegen lassen sich mit Zusatz von ausreichenden Mengen an Weichmacher flexibler gestalten [59]. Eudragit NE 30D (Poly-ethylacrylat-methylmethacrylat) zeigt bereits ohne Weichmacherzusatz genügend Flexibilität. Für die Überzüge vom Typ Eudragit RS/RL (Poly-ethylacrylat-methylmethacrylat-trimethylammonioethylmethacrylat-chlorid) sind Weichmacher Zusätze von ungefähr 20 % erforderlich. Lehmann et al. gehen davon aus, dass Reißdehnungen von mehr als 75 % als Anforderung zum Tablettieren von Pellets bereits ausreichen. Ein zunehmender Anteil an Weichmachern reduziert im Bereich von 10 bis 30 % Massenanteilen die Festigkeit der Filme deutlich, verbessert aber gleichzeitig die Dehnungstoleranz erheblich.

Maganti und Çelik konnten mit zunehmenden Überzugsmengen an Ethylcellulose ein zunehmend zeitabhängiges Verhalten der Pellets während der Komprimierung feststellen. Mit steigender Geschwindigkeit des Oberstempels nahm die Kompressibilität der Pellets für dickere Ethylcellulose-Überzüge stärker ab [63].

Bei mechanischen Untersuchungen an isolierten Filmen finden im Vergleich zur Dauer eines Verdichtungs Vorganges beim Tablettieren sehr langsame Belastungsverläufe statt. Bodmeier und Paeratakul untersuchten die Abhängigkeit der Reißfestigkeit und Reißdehnung von Eudragit RS 30D-Filmen von der Geschwindigkeit der ausgeübten Dehnung. Die Flexibilität der Filme verschlechtert sich mit zunehmender Geschwindigkeit der Belastung [15]. Dabei sind die untersuchten Geschwindigkeiten noch deutlich kleiner als die, die während der Tablettierung auftreten. Dies ist bei der Beurteilung der Reißdehnungen zu berücksichtigen.

Auch die Filmdicke beeinflusst deren Widerstandsfähigkeit gegenüber Rupturen [15]. Die Bestimmung der Reißdehnung erfolgt an dickeren Filmen als es bei überzogenen Pellets üblich ist. Mitrevej et al. konnten die Überzugsmenge an Eudragit RS mit 50 % Massenzunahme soweit optimieren, dass sich keinerlei Verschlechterung des Freisetzungsverhalten durch das Tablettieren ergab [65]. Bei der Optimierung der Filmdicke

muss aber zugleich berücksichtigt werden, dass mit zunehmender Filmdicke auch die Freisetzungsgeschwindigkeit abnimmt. Es besteht daher auch die Möglichkeit, den retardierenden Überzug, der unzureichende mechanische Eigenschaften besitzt, mit zusätzlichen, wasserlöslichen Schutzschichten zu ummanteln. Überzüge bestehend aus Hydroxypropylmethylcellulose konnten von Haslam et al. dazu eingesetzt werden, den relativ spröden Film aus Celluloseacetatbutyrat zumindest teilweise vor Schäden zu schützen [38].

Die Vielfältigkeit der Einflussfaktoren gestaltet es äußerst schwierig einen Vergleich zwischen den verschiedenen Arbeiten, die sich mit Änderung des Freisetzungsverhaltens der Pellets nach dem Tablettieren beschäftigen, zu ziehen. Es können nur rein qualitative Aussagen getroffen werden, wobei sich die Einflussfaktoren nicht eindeutig voneinander abgrenzen lassen. Dieses ist aber für das Verständnis der Vorgänge während des Tablettierens sehr heterogener Haufwerke, wie es Mischungen aus Pellets und pulverförmigen Hilfsstoffen darstellen, notwendig. Ob zur Klärung der Mechanismen die Interpretation der Kraft- und Wegdaten von aufgezeichneten Verdichtungsverläufen beitragen kann, ist noch weitgehend ungeklärt. Es ist in den sehr unterschiedlichen Modellsystemen kaum nachzuvollziehen, inwieweit die maximale Kraft am Oberstempel während der Verdichtung durch den Widerstand der Pellets mitverursacht wurde. Da der registrierte Maximaldruck während des Tablettierens aber als Inprozesskontrollgröße verwendet wird, ist es unabdingbar, zu dieser Fragestellung mehr Informationen zu erlangen.

1.3. Modellvorstellungen und Zielsetzungen

Zur Betrachtung der Verdichtung von pellethaltigen Haufwerken sind zunächst theoretische Modellvorstellungen notwendig, von denen abgeleitet sich die Zielsetzungen der beabsichtigten Untersuchungen formulieren lassen.

In der noch unverdichteten Schüttung ist die Art, wie die Partikel gepackt sind, vornehmlich durch die bestehenden Partikelformen beeinflusst. [91]. In der initialen Phase der Verdichtung kommt es im Pulverbett durch Relativbewegungen der Partikel zu einer Neuordnung der Packung. Dabei entstehen vermehrt Kontaktpunkte zwischen den Partikeln. Der Reibungswiderstand steht der Verdichtung der Partikelpackung dabei entgegen [70]. Haufwerke, die aus Mischungen von pulverförmigen Hilfsstoffen mit Pellets bestehen, stellen aufgrund der sehr unterschiedlichen Partikelgrößen und Form ein extrem heterogenes System dar, auf das die Theorien zu den Verdichtungsmechanismen nicht direkt übertragbar sind. Für Pellets ohne Matrix entfällt die Phase der Vorverdichtung wegen der hohen Schüttdichte nahezu. In die Matrix eingebettet dagegen, besitzen die Pellets keine eigene, interpartikuläre Porosität mehr. Das Verdichtungsverhalten wird zunächst allein durch die Abnahme der Porosität der Matrix geprägt. Aus diesen Überlegungen heraus ist die folgende Modellbetrachtung sinnvoll :

Das Haufwerk besteht aus einem System mit zwei Kompartimenten . Die pulverförmigen Bestandteile bilden die Matrix. Die Matrix stellt die kohärente Volumeneinheit dar, die verdichtet werden soll. Die Kontaktflächen des Pulverbettes zu den Pellets sind als eine zusätzliche innere Oberfläche anzusehen. Die Pellets sollen durch die Tablettierung in Form und Größe keinerlei Veränderung erfahren. Sie stellen damit das Kompartiment dar, welches während der Verdichtung ein unverändertes Volumen einnimmt. Pellets sind Agglomerate, die bedingt durch das Herstellungsverfahren bereits wesentlich geringere Porositäten als pulverförmige Materialien besitzen. Fällt die innere Porosität der Pellets sehr klein aus, wäre es gewährleistet, dass keine Änderung ihrer Dichte erfolgt. Die Oberfläche der Pellets bietet zu jedem Zeitpunkt der Verdichtung genügend Widerstand, damit die Porosität der Matrix weiter vermindert wird. (Abb. 1a)).

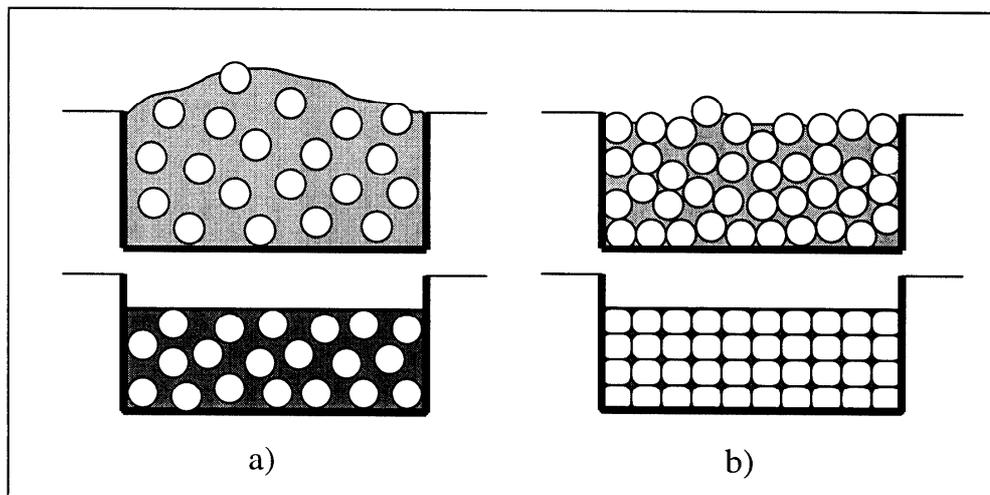


Abb. 1: Komprimierung von pelleshaltigen Schüttgütern : Betrachtung im Modell mit zwei Kompartimenten, a) ausreichende Menge / b) unzureichende Menge an Matrix

Die Modellbetrachtungen beruhen also auf einer extrem unterschiedlichen Komprimierbarkeit einzelner Pellets gegenüber pulverförmigen Haufwerken. Einen Vergleich der Komprimierbarkeit von pulverförmiger, mikrokristalliner Cellulose mit Pellets, die aus dieser hergestellt wurden, stellten Maganti und Çelik an [62]. Die Agglomerate setzten erst bei wesentlich kleineren Porositäten der Verdichtung denselben Widerstand entgegen wie das Pulver.

Die Betrachtung pelleshaltiger Mischungen als Systeme mit zwei Kompartimenten soll es ermöglichen, die Verdichtungen von Haufwerken mit sehr unterschiedlichen Anteilen an Pellets in einer Weise miteinander zu vergleichen, die eine sinnvolle Interpretation ermöglicht. Dazu wird die Verdichtung so gewählt, dass sich für die Matrix beim kleinsten Abstand zwischen den Stempeln eine definierte Restporosität ergibt. Die Porosität wird als das Verhältnis des Gasvolumens zum gesamten Volumen, welches verdichtet wurde, definiert. Bei Einbezug des Volumens der Pellets ergäben sich für Haufwerke mit höherem Pelletanteil für die Matrix viel geringere Verdichtungen als für Haufwerke mit geringem Pelletanteil.

Die Zielsetzung dieser Arbeit soll es aber sein die Eigenschaften der Matrix in Abhängigkeit vom Pelletanteil und Pelletgröße zu charakterisieren. Das Verhalten während der Komprimierung von verschiedenen Matrixsystemen sowie deren Fähigkeit, die Pellets in einem stabilen Verbundsystem zusammenzuhalten, soll auf der Basis der

oben dargestellten Modellbetrachtung ermöglicht werden. Ein Vergleich von Systemen mit Pellets unterschiedlicher Dichte wird damit ebenfalls sinnvoll.

Das Ausmaß der Verdichtung ist innerhalb dieses Modells limitiert. Wenn der Pelletanteil gegenüber der Matrixmenge zu groß ausfällt, kann im Verlauf der Verdichtung der Volumenanteil der Matrix so gering werden, dass dieser kleiner ausfällt, als der gesamte Zwischenraum der Pellets zu dem Zeitpunkt, wenn diese in direkten Kontakt zueinander treten. Dann werden diese zwangsläufig deformiert und eventuell auch verdichtet (Abb.1b)). Diese maximale Menge an Pellets ist dann erreicht, wenn ihr Volumenanteil zum Zeitpunkt der größten Verdichtung dem der Pellets in Schüttung ohne Matrix entspricht.

Für regelmäßige Schüttungen von idealen gleichgroßen Kugeln bestehen vier mögliche Typen der Packung [17] : Tabelle 1

Packungstyp	Volumenanteil an Feststoff [%]	Koordinatenzahl (Anzahl der Kontaktpunkte pro Kugel)
kubisch	52,4	6
orthorhombisch	60,5	8
tetragonal-sphäroidal	69.8	10
rhombohedral	74.1	12

Tab. 1: Packungen von idealen Kugeln

Abbildung 2 veranschaulicht die vier Packungstypen durch die Betrachtungen von den drei möglichen Raumrichtungen aus.

Zusätzlich zur Untersuchung der Kompressibilität und Kompaktierbarkeit verschiedener Matrixsysteme soll deren Vermögen, die Integrität der Pellets während des Komprimierens zu bewahren, in Erfahrung gebracht werden. Dazu sollen retardierend überzogene, wirkstoffhaltige Pellets eingesetzt werden, deren Freisetzungverhalten nach der Tablettierung untersucht wird. Die Menge an schnell freigesetztem Wirkstoff erlaubt dann einen Rückschluß auf das Ausmaß an Filmrupturen, die während der Tablettierung entstanden sind. Der Überzug dient vornehmlich der Detektion der Belastungen an der Oberfläche der Pellets. Er wird daher so dünn gehalten, dass bereits lokale Belastungen zu Filmrupturen führen können Mit der Hilfe von mikroskopischer

Bildanalyse soll der Umfang an Deformationen der Pellets erfasst werden. Die Rasterelektronenmikroskopie ermöglicht aufgrund der hohen Auflösung die Erkennung feinsten Risse und Filmrupturen auf den Pelletoberflächen. Außerdem sollen die Betrachtungen von Tablettenbruchflächen und -oberflächen über die heterogenen Belastungsverhältnisse innerhalb der sich bildenden Tablette Aufschluss geben.

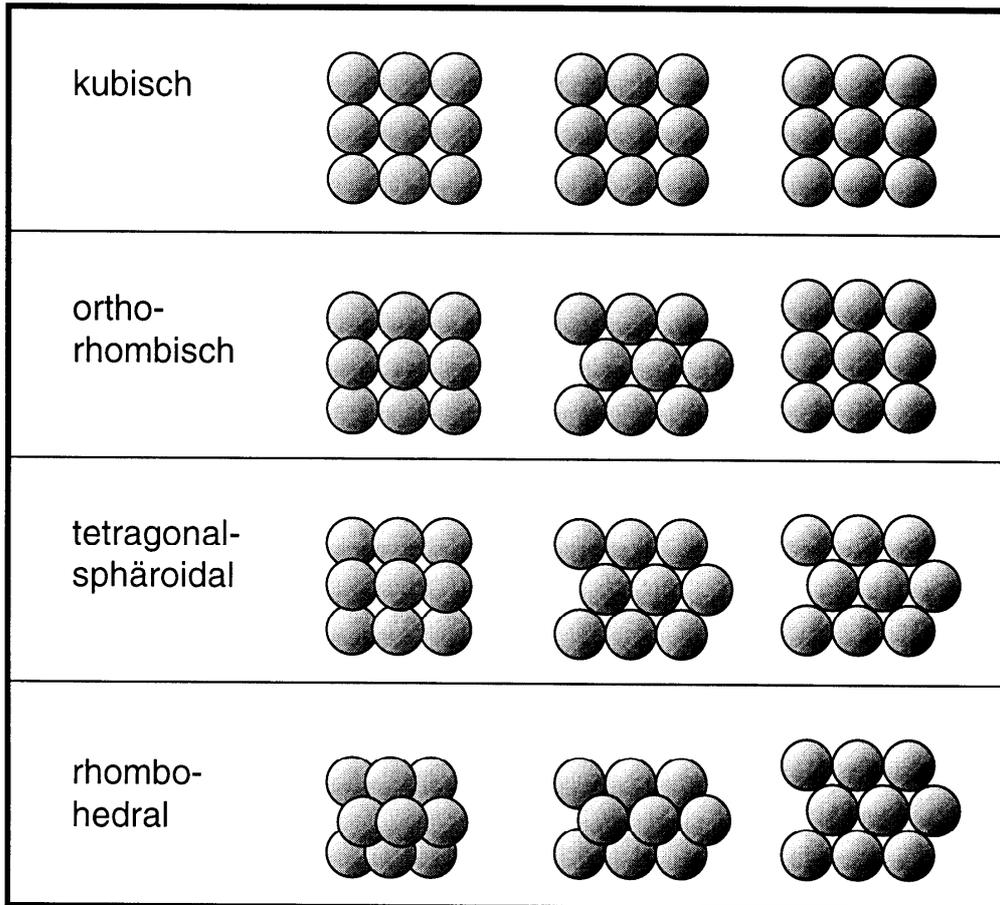


Abb.2: Packungstypen von idealen Kugeln aus drei Raumrichtungen betrachtet

1.4. Auswertung von Tablettierdaten

Zur Ermittlung des Verdichtungsverhaltens verschiedener Schüttgüter werden die Kraftverläufe einzelner Komprimierungsvorgänge aufgezeichnet. Nach Anpassung mathematischer Modelle an den tatsächlichen Verlauf werden Parameter ermittelt, die zur Charakterisierung dienen sollen. Da die Aufnahmefrequenz bekannt ist, lässt sich die Kraft gegenüber dem zeitlichen Verlauf einer Bewegungsperiode der Stempel betrachten. Zu experimentellen Zwecken verwendete Exzenter-Tablettiermaschinen führen mit den Oberstempeln über die Zeit betrachtet eine sinusförmige Bewegung in Richtung der Verdichtung durch. Die Geschwindigkeit und damit auch die im Haufwerk eingetragene kinetische Energie des Oberstempels ist zu keinem Zeitpunkt der Verdichtung konstant [52].

Ein ideal elastisches Material in der Matrize reagiert ohne zeitliche Verzögerung mit einem Widerstand gegenüber der Bewegung des Oberstempels, der gemäß Hook'schem Gesetz proportional zur Eintauchtiefe des Oberstempels ist. Für den insgesamt auftretenden Druck ergäbe sich dabei ein absolut spiegelgleicher Verlauf zwischen den Phasen vor- sowie rückläufiger Stempelbewegung. Der Zeitpunkt des Druckmaximums fiel mit dem Punkt zusammen, an dem der Abstand zwischen den Stempeln den kleinsten Wert angenommen hat.

Nun zeigen Schüttgüter aber ein sehr komplexes Verhalten während der Verdichtung. Dabei spielen mehr oder weniger ausgeprägt in unterschiedlichen Phasen der Verdichtung plastische Verformungsvorgänge eine Rolle, welche im Gegensatz zur elastischen Verformung ein stark zeitabhängiges Phänomen darstellen. Wenn man die Position des Oberstempels über eine bestimmte Zeit in einem konstanten Abstand hält, wird der Widerstand des Haufwerkes gegenüber den Stempeln in dem Ausmaß abnehmen, wie eine plastische Verformung stattgefunden hat. Daher zeigt sich in Verdichtungsdurchläufen das Phänomen, dass zum Zeitpunkt des kleinsten Stempelabstandes, dem sogenannten „unteren Totpunkt“, das Druckmaximum bereits überschritten ist [81] (Seite 22, Abb.3). Um eine Darstellung des Kraftverlaufs unabhängig von der Stempelgeschwindigkeit zu ermöglichen, muss zusätzlich der Weg, gemessen als Abstand der Stempeloberflächen zueinander, synchron zur Kraft aufgezeichnet werden.

1.4.1. Kraft-Weg-Verläufe

Porositäts-Druck-Funktion nach Heckel :

Der aufgezeichnete Weg des Oberstempels gibt eine Information über das Volumen, welches dem Haufwerk zur Verfügung steht.

Der Verdichtungszustand kann sowohl durch die Porosität (ε) als auch durch die relative Dichte (d_{rel}) angegeben werden, wobei sich beide Größen zu 1 ergänzen. Eine in der Tablettier-Forschung mittlerweile sehr etablierte Auswertemethode ist die Darstellung der Kraft- und Wegdaten nach Transformation mit der Beziehung nach Heckel. Demnach ist die Abnahme der Porosität mit steigendem Druck (P) proportional zur Porosität analog einer Abhängigkeit 1.Ordnung [40].

$$\frac{-d\varepsilon}{dP} = k \cdot \varepsilon \quad (1)$$

$$\ln \frac{1}{\varepsilon} = \ln \frac{1}{(1 - d_{rel})} = k \cdot P \quad (2)$$

Die Darstellung gemäß Gleichung 2 dient dazu, den Verdichtungsprozess ab der Matrizenfüllung in zwei aufeinanderfolgende Phasen unterteilen zu können. In der ersten, nicht linearen Phase findet die Umordnung der Partikelpackung durch individuelle Partikelbewegungen statt. Diese Phase wird wesentlich durch Partikelgröße und Form beeinflusst. Darauf folgt ein linearer Bereich, der ganz von den Verformungseigenschaften des Materials geprägt ist [41].

Die unmittelbare Auswertung der Daten eines einzigen Verdichtungsprozesses wird von Heckel als Darstellung „at pressure“ bezeichnet. Im Gegensatz dazu ist die Ermittlung der Porosität auch nachträglich an den fertigen Komprimaten möglich („zero pressure“). Als Druckwerte der Verdichtungen werden dann die Maximaldrücke gewählt.

Duberg und Nyström haben die Funktion von Heckel für pharmazeutische Hilfsstoffe angewandt, um deren Verdichtungsmechanismen besser interpretieren zu können [28]. Das Ausmaß der drei Mechanismen plastische und elastische Verformung sowie Fragmentierung sollten auf diese Weise evaluiert werden. Die initiale nicht lineare

Phase beinhaltet vornehmlich eine Fragmentierung der Partikel. Die Steigung des linearen Abschnitts dient zur Charakterisierung der Kompressibilität, die im wesentlichen die plastische Verformbarkeit widerspiegelt, aber auch einen bestimmten Anteil an reversibler Verformung beinhaltet. Die reziproke Steigung, der Fließdruck (yield pressure), wird als charakteristische Kenngröße verwendet. Als weiterer Abschnitt folgt die Phase der Dekompression. Sie erlaubt es, das Ausmaß an schneller elastischer Verformung zu ermitteln, da sich die Porosität zum Zeitpunkt des Abhebens des Oberstempels von der Tablette ungefähr zu dem Zeitpunkt festlegen lässt, bei dem keinerlei Druck mehr am Stempel detektiert wird.

Paronen verglich die Kompressibilität von Pulvern, die nach Heckel durch den Vergleich der Methode unter Last („at pressure“) und der Methode ohne Last („zero pressure“) bestimmt wurden. So konnte langsame von der schnellen elastischen Rückdehnung unterschieden werden [71].

Der Grad an Fragmentierung in der initialen Phase der Verdichtung wurde von Duberg und Nyström mit Hilfe eines linearen Korrelationskoeffizienten charakterisiert [27]. Die Bereiche der nicht linearen und linearen Phasen wurden willkürlich bei bestimmten Druckbereichen festgelegt. Es bedarf aber eines Kriteriums, ab wann der Druckverlauf sich im linearen Bereich befindet. Dies ist insbesondere wegen der Tatsache von Bedeutung, dass ein Steigungsmaß innerhalb einer halblogarithmischen Skalierung bestimmt wird [53]. Der Bereich stellt hinsichtlich seiner Lage und Länge für jedes Material eine charakteristische Größe dar und fällt für plastisch deformierbare Materialien verhältnismäßig groß aus. Hinch definierte den linearen Bereich, indem er ausgehend vom Abschnitt mit der kleinsten Steigung nur Druckwerte zuließ, deren Abweichung ein bestimmtes Vielfaches der Standardabweichung von der Geraden nicht überschritten haben [42].

Die Anwendung der Heckel-Funktion zur Interpretation der Verdichtungsmechanismen ist nur für pulverförmige Haufwerke sinnvoll, da die Aufteilung des ansteigenden Kraftverlaufes in zwei verschiedene Phasen nicht auf Agglomerate, wie es Granulate und Pellets darstellen, übertragbar ist. Die Porositätsabnahme kann nicht zwischen inter- und intragranulärem Anteil differenziert werden [90]. Inwieweit die Festigkeit einzelner Agglomerate mit den Parametern korreliert, die durch uniaxiale Verdichtungen derselben Agglomerate in gepackter Form erstellt wurden, untersuchten Adams und McKeown. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass sich die Porositäts-Druck-Beziehung

nach Heckel im Gegensatz zur Kawakita-Gleichung nicht zur Charakterisierung von Agglomeraten eignet [1].

Kawakita-Gleichung:

Die Beziehung nach Kawakita betrachtet die Verdichtung in Form einer Volumenverminderung bezogen auf ein Ausgangsvolumen (V_0). Der Grad an Volumenreduktion (C) steht in folgender empirisch gefundener Beziehung zum Druck [47]:

$$c = \frac{V_0 - V_P}{V_0} = \frac{a \cdot b \cdot P}{1 + b \cdot P} \quad (3)$$

Die Konstante a spiegelt nach Kawakita die Ausgangsporosität des Materials wider. Dem liegt die Überlegung zugrunde, dass sich bei sehr hohem Druck das Kompressionsmaß C einem Grenzwert, der Konstante a , annähert und dann dem gesamten Hohlraumvolumenanteil gleichkommt. Die Konstante b bestimmt die Krümmung der Kurve. Je größer b ausfällt, desto besser ist die Komprimierbarkeit des untersuchten Materials. In reziproker Darstellung stellt b einen Druck dar, der notwendig ist, um die Porosität des Pulverbettes auf die Hälfte des Ausgangswertes zu reduzieren. Für lockere weiche Materialien ergaben sich für beide Konstanten gute Korrelationen mit den physikalischen Eigenschaften der untersuchten Materialien. Es konnte aber keine allgemein gültige Beziehung zwischen den ermittelten Konstanten und den physikalischen Eigenschaften nachgewiesen werden. Die Kawakita-Gleichung beinhaltet gegenüber der Heckel-Gleichung den Vorteil, dass keine zusätzlichen Informationen in die Funktion mit einfließen müssen. Es wird auf ein Ausgangsvolumen bezogen. Die Massen, die bei verschiedenen untersuchten Haufwerken aufgrund unterschiedlicher Dichten einzelner Komponenten stark variieren können, haben keinerlei Einfluss bei einem Vergleich des Verdichtungsverhaltens.

Kompressionsarbeit :

Die Kraft während eines Verdichtungs Vorganges lässt sich auch direkt gegenüber dem zurückgelegten Weg des Oberstempel betrachten.

Die Integration der registrierten Kraft über den Weg der gesamten Kontaktzeit führt zu einem Gesamtbetrag an Kompressionsenergie (W_{comp}), die vom verdichteten Haufwerk aufgenommen wurde. Die Kraft, die nach Durchqueren des unteren Totpunktes

noch in Erscheinung tritt, repräsentiert den Anteil an vom Haufwerk wieder abgegebener elastischer Verformungsenergie (W_{elast}). Der prozentuale Anteil an elastischer Arbeit von der im unteren Totpunkt vom Stempel maximal geleisteten Arbeit (W_{max}) hängt sehr stark von der Geschwindigkeit des Stempels ab und macht nur einen Bruchteil der gesamten wieder freiwerdenden Energie in Form von Rückdehnung aus [53].

$$W_{\text{max}} = \int_{s_0}^{s_{\text{max}}} F \cdot ds \quad (4)$$

$$W_{\text{comp}} = W_{\text{max}} - W_{\text{elast}} \quad (5)$$

Die Differenz zwischen der maximal aufgewendeten Energiemenge und der elastischen Energie beinhaltet alle Arbeit, die zur Fragmentierung, Verformung und für Reibung aufgewendet wurde [33]. Von der freiwerdenden Wärmeenergie ist der weitaus größere Anteil nicht auf Reibung sondern auf die plastische Verformung zurückzuführen [32].

1.4.2. Kraft-Zeit-Verläufe

Mit der Betrachtung der Kraft über die Zeit können sehr gut zeitabhängige Unterschiede im Verdichtungsverhalten ermittelt werden. Bei Rundlauf-Tablettiermaschinen ergibt sich aus der Konstruktion, dass der Oberstempel für ein gewisses Zeitintervall in der Position der maximalen Eintauchtiefe in der Matrize verweilt. Aus diesem Grunde ist die zeitliche Betrachtung des Verdichtungsvorganges an Rundlauf-tablettiermaschinen essentiell. Aber auch bei Exzenter-Tablettiermaschinen ist eine solche zeitliche Auswertung sinnvoll, da in der Phase der größten Verdichtung kurz vor dem unteren Totpunkt der Oberstempel seine Geschwindigkeit sehr rasch vermindert. Eine Betrachtung über die Zeit gewichtet bei der Charakterisierung des Materials stärker die Endphase der Verdichtung. Es besteht daher der Bedarf die an Exzenter-Tablettiermaschinen erstellten Kraft-Zeit-Verläufe durch charakteristische Parameter zu umschreiben.

Die Auswertung der Fläche unter der Kurve bietet sich an. Emschermann und Müller

bildeten den Flächenquotienten des Flächenanteils nach dem Druckmaximum im Verhältnis zur Fläche unter der Kurve vor Erreichen des Druckmaximums [31]. Die Phase des absteigenden Druckes nach dem Maximum wurde von Yliruusi und Antikainen in der Form ausgewertet, dass die Differenz des tatsächlichen Kraftverlaufs gegenüber dem Verlauf einer ideal symmetrischen Kraft-Zeit-Kurve gebildet und anschließend charakterisiert wurde [92].

Chilamkurti nutzte die maximale Steigung, die Breite auf halber Höhe und den Wendepunkt der Kurve, um verschiedene Materialien zu charakterisieren [16].

Modifizierte Weibullfunktion :

Im Bestreben, den Kraft-Zeit-Verlauf in möglichst wenigen Parametern möglichst umfassend zu beschreiben, führten Dietrich und Mielck eine Anpassung mittels der differentiellen Funktion für linkssteile Verteilungen nach Weibull durch [24]. Anstelle der ursprünglich vorgesehenen Häufigkeitsverteilung von Partikeln unterschiedlicher Größe trat die Verteilung der Druckwerte über die Zeit. Die Funktion wurde von Konkel so modifiziert, dass die Zeit der Verdichtung zwischen Schwellenwerten des Druckes für Anfang und Ende normiert vorliegt und eine Spiegelung zu einem rechtssteilen Verlauf nicht mehr durchgeführt werden musste. In der folgenden Form sind nur noch zwei Parameter (β, γ) zur Charakterisierung des Kraft-Zeit-Verlaufs notwendig [50]:

$$p(t) = p_{OS,max} \cdot \left(\frac{t_{end} - t}{t_{end} - t_{max}} \right)^\gamma \cdot e^{\left(1 - \left(\frac{t_{end} - t}{t_{end} - t_{max}} \right)^\gamma \right)} \quad (6)$$

$$\beta = \frac{t_{end} - t_{max}}{t_{end} - t_{anf}} \cdot 100 \quad (7)$$

$p_{OS,max}$ = Maximaldruck am Oberstempel

t_{anf} = Zeit am Anfangspunkt der Kontaktzeit

t_{end} = Zeit am Endpunkt der Kontaktzeit

t_{max} = Zeit am Druckmaximum

Die Parameter β und γ sind in Kombination gut dafür geeignet, von verschiedenen Materialien das Kompressionsverhalten zu beschreiben. Mit sogenannten β/γ -Diagrammen können die Charakteristika sowohl von reinen Hilfsstoffen und Arzneistoffen als auch von unterschiedlichen Mischungen differenziert werden [52,35]. Der Parameter β ist ein Maß für die relative Lage des Druckmaximums innerhalb der Kontaktzeit des Oberstempels. Er gibt den prozentualen noch verbleibenden Zeitanteil ab dem Druckmaximum bis zum Endpunkt der Verdichtung an, der auch als Entlastungszeit bezeichnet werden kann. Der Parameter γ bestimmt das Ausmaß an Symmetrie des Kurvenverlaufs. Die theoretisch erzielbaren Werte liegen zwischen 1 für eine Exponentialfunktion und 3,3 für einen symmetrischen Kurvenzug in Form einer Normalverteilung. Die γ -Werte fallen umso höher aus, je steiler der Druckanstieg auf das Druckmaximum zuläuft. Dies ist verbunden mit einem langsamen Druckanstieg in der initialen Phase, weshalb der Rückschluss möglich ist, dass es sich um ein stark fragmentierendes Material handelt [52]. Materialien, die sich sehr leicht durch plastische Verformungsvorgänge komprimieren lassen, zeigen sowohl niedrige β - als auch γ -Werte. Ein zunehmendes Ausmaß an elastischem Verhalten spiegelt sich in zunehmenden β - sowie γ -Werten wider [52].

Bei der Interpretation der Parameter muss die Güte der Anpassung in Form der Standardabweichung der Druckwerte berücksichtigt werden. Für sehr gut plastisch deformierbare Materialien wurden allgemein schlechtere Anpassungen festgestellt. Die von Picker komprimierten Celluloseether-Derivate zeigten im angepassten Kurvenverlauf zu früh und zu niedrig auftretende Druckmaxima [73]. Für mikrokristalline Cellulose ergibt sich eine ähnliche Art an Fehler in der Anpassung, wie man in Abbildung 3 veranschaulicht sieht.

Auch die mittels modifizierter Weibull-Funktion angepasste Druck-Zeit-Kurve kann einer weiteren Auswertung unterzogen werden. Der Flächenanteil nach dem Druckmaximum in der errechneten Kurve bildet den „elastischen Anteil“. Zur Interpretation der β - und γ -Werte kann die Betrachtung des elastischen Anteils hilfreich sein [82].

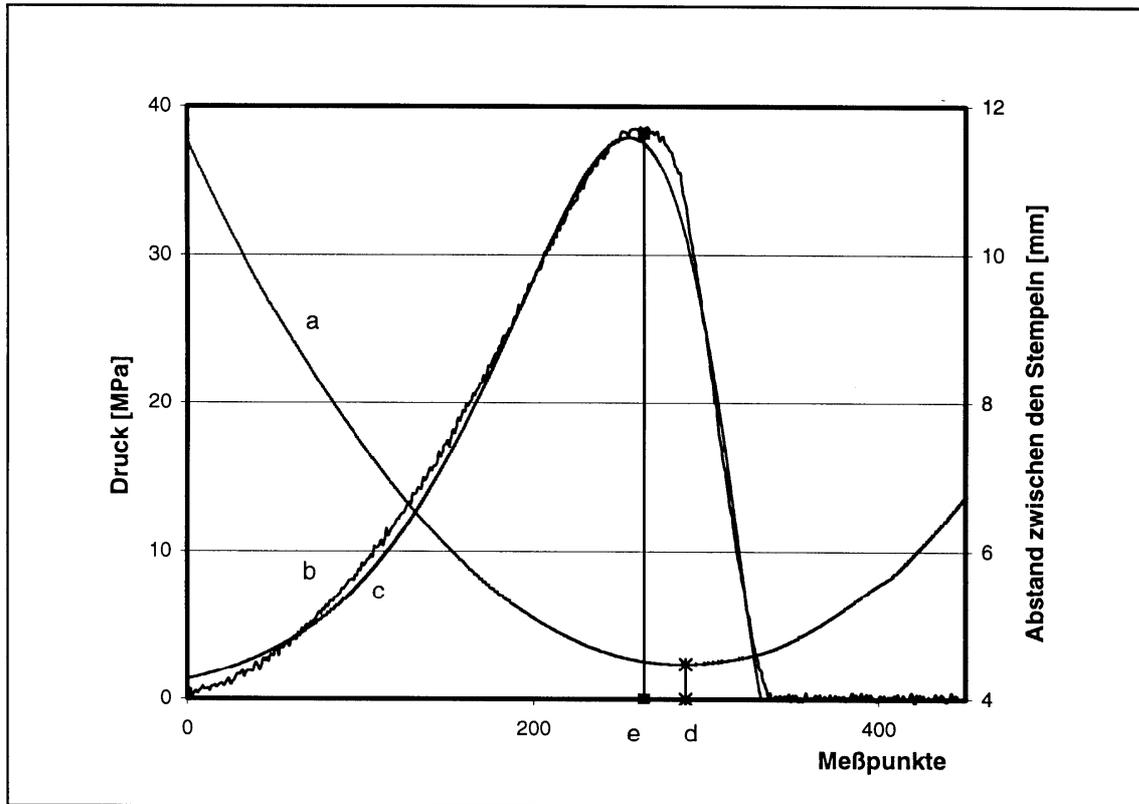


Abb. 3 : Kraft- und Weg-Verlauf eines Verdichtungsvorganges am Beispiel von Avicel PH200 verdichtet auf maximalen relativen Verdichtungsgrad von 0,70

- a: Weg des Oberstempels
- b: unglätteter Druckverlauf am Oberstempel
- c: errechneter Druckverlauf durch Anpassung mittels modifizierter Weibull-Funktion
- d: Position des Wegminimums
- e: Position des Druckmaximums

2. Material und Methoden

2.1. Materialien

2.1.1. Auswahl der Materialien

Zur Bildung von Trägermatrices in pellehaltigen Tabletten sollen pulverförmige, sehr gut plastisch deformierbare Füllstoffe eingesetzt werden, die zur Direkttablettierung Verwendung finden. Zusätzlich zur guten Deformierbarkeit sollte eine ausreichende Porosität im Haufwerk bestehen, um in den Schüttungen den Abstand zwischen den Pellets groß genug zu halten.

Als Modellpellets wurden zum einen Pellets mit sehr geringer innerer Porosität und hoher mechanischer Widerstandsfähigkeit ausgewählt. Diese sollen grundlegende Untersuchungen zur Kompressibilität und Kompaktierbarkeit von pellehaltigen Haufwerken ermöglichen. Zum anderen sollten retardierend überzogene wirkstoffhaltige Pellets eingesetzt werden, um Freisetzungsversuche mit pellehaltigen Tabletten durchführen zu können. Die wirkstoffhaltigen Pellets sind zu diesem Zweck wie im Kapitel 2.2. beschrieben eigens hergestellt und überzogen worden.

Folgende Materialien wurden verwendet:

Avicel PH200 (Lehmann&Voss, Lot No. M539C)

Polyglykol 4000 Pulver (Hoechst, Lot No. 106307869)

Polyglykol 6000 Pulver (Hoechst, Lot No. 106311497)

Neutral Pellets (H.G.Werner GmbH & Co.)

Art.Nr.08100, zu mind. 75 % Fraktion 500-600 μm (Lot No. 08100050)

Art.Nr.08200, zu mind. 75 % Fraktion 600-710 μm (Lot No. 08200043)

Art.Nr.08300, zu mind. 75 % Fraktion 710-850 μm (Lot No. 08300998)

Art.Nr.08410, zu mind. 80 % Fraktion 850-1000 μm (Muster 07.10.92)

Art.Nr. 08530, zu mind. 90 % Fraktion 1000-1180 μm (Muster 07.10.92)

Theophyllin wasserfrei, Pulver (Knoll AG, Lot No. 92577)

Pharmacoat 603 (Syntapharm, Lot No. 510480)

Calciumphosphat BP 93 (Synopharm, Lot No. 96030180)

Eudragit RS 30D (Röhm GmbH, Lot No. 0480418082)

Eudragit RL 30D (Röhm GmbH, Lot No. 0480316054)

Triethylcitrat (Merck-Schuchardt, Lot No. 54518412)

2.1.2. Avicel PH200

Das Produkt Avicel PH200 gehört zu den mikrokristallinen Cellulosen (MCC), für die in der USP und der Ph.Eur. miteinander harmonisierte Monographien bestehen.

Bei MCC handelt es sich um partiell depolymerisierte α -Cellulose, die aus Zellstoff gewonnen wurde. Durch teilweise Hydrolyse mit Salzsäure wird der Polymerisationsgrad der α -Cellulose auf ungefähr 220 abgesenkt. Anschließend erfolgt eine Zerkleinerung und Sprühtrocknung. Das Produkt besitzt im allgemeinen einen deutlich höheren Kristallinitätsgrad als gepulverte Cellulose [37]. In der Zusammensetzung lassen sich mikroskopisch faserförmige Partikel und größere unregelmäßig geformte Agglomerate unterscheiden (Abb.4) [54].

In der Direkttablettierung wird mikrokristalline Cellulose aufgrund der sehr effizienten Funktion als Füll- und Bindemittel eingesetzt. Die hohe Bindekapazität für Wirkstoffanteile liegt in der sehr geringen Schüttdichte und der sehr breiten Partikelgrößenverteilung mit begründet. Zu dem ist die Kompressibilität von MCC sehr gut, wie es die ermittelten Fließdrücke aus Verdichtungsfunktionen nach Heckel veranschaulichen [68, 54]. Demnach handelt es sich hauptsächlich um plastische Verformungsvorgänge. Bei verhältnismäßig niedrigen Verdichtungsgraden, bis ungefähr 0,6, stellten Ek et al. eine leichte Zunahme der Kristallinität fest, die auf die Lösung der Verspannungen verursacht durch den Sprühtrocknungsprozess zurückführbar ist [30].

Es sind nur verhältnismäßig geringe Maximaldrücke notwendig, um Komprimat ausreichender Festigkeit zu erzielen, wobei aber auch eine starke Abhängigkeit vom Wassergehalt besteht [25]. MCC besitzt eine hohe spezifische Oberfläche, wovon ein Anteil von ungefähr 90 % die Regionen der intrapartikulären Poren belegt [64].

Die verschiedenen Typen an MCC wurden durch die Variation der mechanischen Bearbeitung, sowie der Hydrolyse- und Sprühtrocknungsbedingungen in ihren Eigenschaften differenziert. Im Wesentlichen unterscheiden sich die verschiedenen Typen hinsichtlich Partikelform und -größenverteilung sowie dem Wassergehalt, der gemäß den Herstellerspezifikationen unterschiedlich ist und in der Ph.Eur. auf maximal 6 % beschränkt ist.

Avicel PH200 wurde speziell zu dem Zweck besserer Fließfähigkeit entwickelt. So besitzt dieser Typ größere Aggregate, die sich durch eine vergleichsweise runde Form

auszeichnen [26]. Die massenbezogene mittlere Korngröße liegt ungefähr bei $200\mu\text{m}$ [54, 68]. Gemäß Spezifikation bestehen folgende Anforderungen: Nicht weniger als 10 % dürfen oberhalb $260\mu\text{m}$ und 50 % zwischen $150\mu\text{m}$ und $200\mu\text{m}$ liegen. Die Schütt- und Stampfdichte liegen höher als bei anderen MCC-Typen. Der Wassergehalt soll wie bei den feinkörnigeren Typen Avicel PH101 und PH102 5 % nicht überschreiten. Die Partikelgrößenverteilung der unterschiedlichen Typen hat keinen erkennbaren Einfluss auf die sorbierte Feuchte [29]. Die gute Fließfähigkeit als auch der niedrige Hausner-Faktor von Avicel PH200 haben eine bessere Gleichförmigkeit der Masse von Tabletten zur Folge [54, 68, 26]. Bei einem Vergleich der Kompressibilität mittels Porositäts-Druck-Funktion nach Heckel ergaben sich für Avicel PH200 die kleinsten Fließdrücke [54]. Bei Avicel-Typen, die auf denselben Maximaldruck verdichtet wurden, besaßen Komprimat aus Avicel PH200 die kürzesten Zerfallszeiten [54]. Grundsätzlich können aber alle MCC-Typen aufgrund des Quellvermögens und der hohen Porosität als Zerfallsbeschleuniger eingesetzt werden.



Abb. 4: Avicel PH200 in lichtmikroskopischer Ansicht

2.1.3. Polyglykol 4000 P / 6000 Pulver

Polyglykole stellen Polyethylenglykole dar, die wegen ihres stark duktilen Verhaltens unter Belastung wie andere Polymere in der Direkttablettierung als Hilfsstoffe verwendet werden können. Die äußerst leicht plastisch deformierbaren Polyethylenglykole (PEG), von denen insbesondere Typen mit einer mittleren Molekülmasse von 4000 bis 6000 in der Tablettierung zum Einsatz kommen, sind sowohl als Bindemittel als auch als Fließregulierungsmittel und Schmiermittel einsetzbar. Bei Untersuchungen des Verdichtungsverhaltens pulverförmiger PEG ergaben sich sehr gute Kompressibilitäten bis zu einem Kompressionsdruck von ungefähr 80 MPa. Bei einer Belastung über diese Druckschwelle hinaus nimmt die Porosität kaum mehr ab und die Bruchfestigkeit der Komprimatete kaum mehr zu [55, 60]. Diese Erscheinung lässt sich mit dem besonderen Verdichtungsmechanismus der Polyethylenglykole erklären. Der weitaus größte Anteil an Volumenreduktion lässt sich durch plastische Deformation mit nur sehr geringem Druckanstieg durchlaufen. Anschließend kommt es zu oberflächlichen Schmelzungen der Partikelunebenheiten und infolgedessen zur fast vollständigen Ausfüllung des restlichen Hohlraumvolumens durch Sinterbrücken. Dies ist bedingt durch die niedrig liegenden Schmelztemperaturen, die lokal unter Belastung überschritten werden können. Bei Untersuchung der diametralen Dehnungsfestigkeit von Pulverkomprimaten aus PEG unterschiedlicher Kettenlänge ergaben sich nach Extrapolation der tensile-strength-Werte auf 0 % Porosität relativ geringe Festigkeiten trotz plastischen Verhaltens. Der Young'sche Modul als charakteristische Stoffeigenschaft nimmt mit zunehmender Kettenlänge der PEG zu, was eine zunehmende Starrheit der PEG charakterisiert [4]. Die Druckfestigkeit besitzt in Abhängigkeit von der molaren Masse ein Maximum bei ungefähr 10.000 g/mol. Mit zunehmender Kettenlänge der PEG nimmt der Widerstand gegenüber der Verdichtung, bei gleichen Porositäten betrachtet, zu [55, 60].

Im Bereich eines mittleren Molekulargewichtes von 4000 g/mol bis 6000 g/mol wird ein Übergangsbereich für die innere Struktur der Polyethylenglykole beschrieben. Unterhalb von 4000 g/mol liegen die Polymerketten innerhalb der lamellaren Kristallite gestreckt vor. Oberhalb von ungefähr 6000 g/mol liegen bei Raumtemperatur die Ketten ausschließlich gefaltet vor [56].

Die eingesetzten Chargen der PEG „Polyglykol 4000 Pulver“ und „Polyglykol 6000

Pulver“ besitzen gemäß Hersteller eine mittlere molare Masse von 4160 g/mol beziehungsweise von 6340 g/mol. Die Erstarrungsbereiche liegen bei 53 - 58 °C für Polyglykol 4000 und zwischen 55 und 60 °C für Polyglykol 6000.

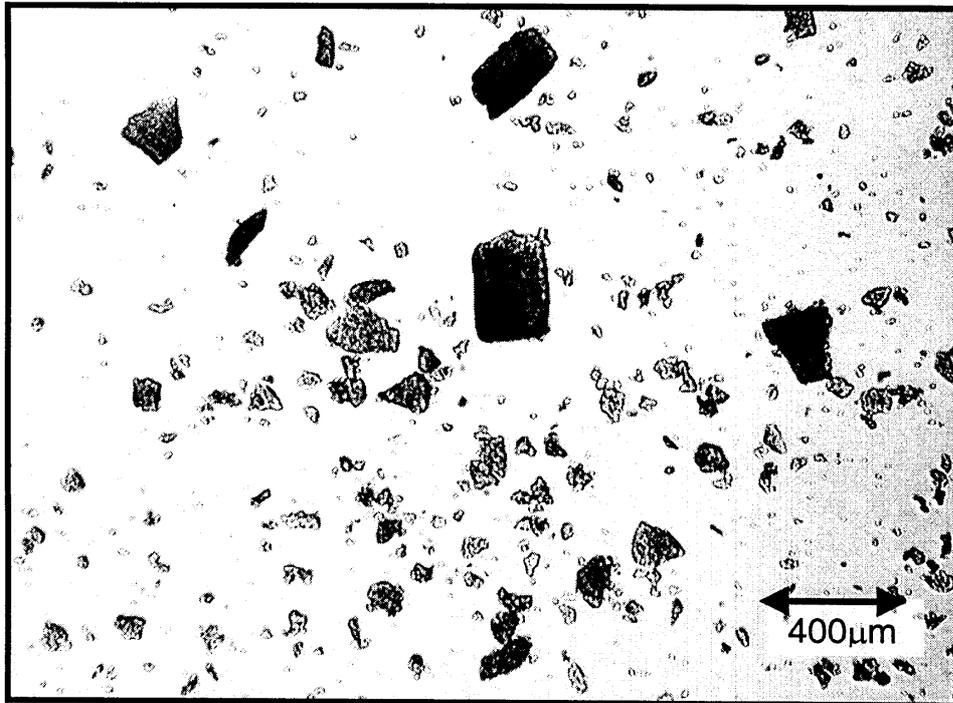


Abb. 5: Polyglykol 4000 Pulver in lichtmikroskopischer Ansicht

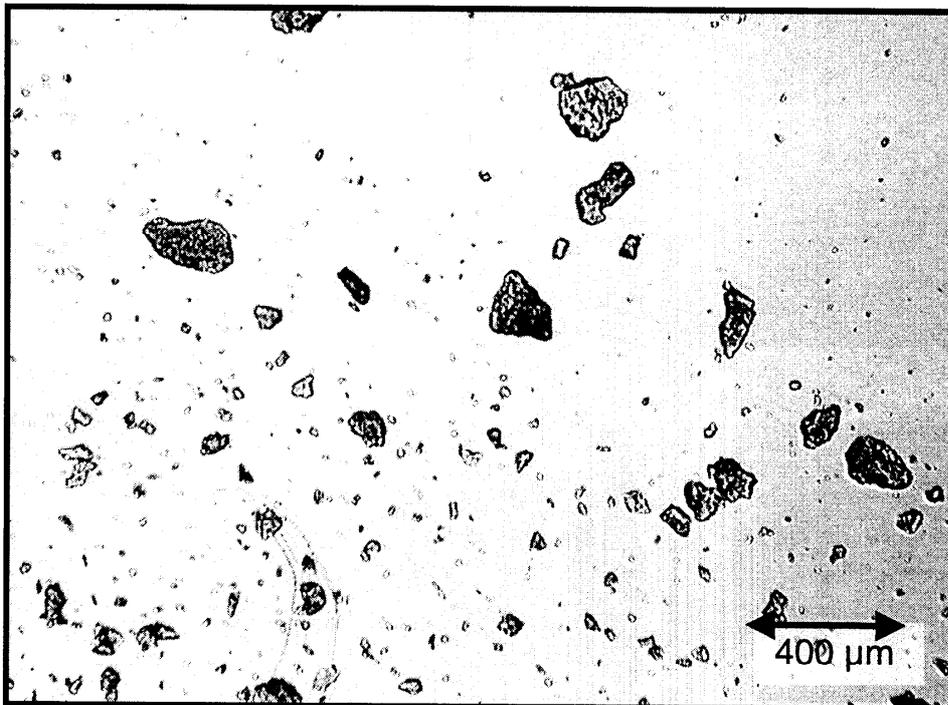


Abb. 6: Polyglykol 6000 Pulver in lichtmikroskopischer Ansicht

2.1.4. Neutral Pellets

Neutral Pellets stellen wirkstofffreie sphärische Agglomerate dar, die der USP/NF-Monographie für „Sugar Spheres“ entsprechen und demnach zu 62,5 bis 91,5 % bezogen auf die Trockensubstanz aus Saccharose und zum restlichen Anteil aus Maisstärke bestehen sollen [86]. Der Trocknungsverlust soll maximal 4 % betragen.

Die Herstellung erfolgt durch Aufbaugranulation in Dragierkesseln ausgehend von Saccharosekristallen, die mit Zuckersirup besprüht werden, wobei die Maisstärke als Andeckpuder fungiert. Der Vorteil dieser Herstellungsmethode liegt in der Erzielung sehr massiver Pellets, die aufgrund ihrer sehr hohen mechanischen Belastbarkeit und dem geringen Abrieb im Wirbelschichtverfahren als Pelletkern mit einer definierten Arzneistoffschicht beschichtet werden können. Die scheinbare Dichte von Neutral Pellets liegt bei $1,52 \text{ g/cm}^3$, ermittelt mit einem Quecksilber-Pyknometer [79]. Da die beiden Ausgangssubstanzen selbst wahre Dichten zwischen $1,5$ und $1,6 \text{ g/cm}^3$ besitzen [18], fällt die intrapartikuläre Porosität für Neutral Pellets sehr gering aus.

2.1.5. Theophyllin

Theophyllin wird zur Therapie von chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen eingesetzt. Der Hauptwirkungsmechanismus beruht auf der Hemmung der Phosphodiesterase. Neben der bronchodilatierenden Wirkung besitzt Theophyllin auch eine antiinflammatorische, immunmodulierende Wirkung. Sowohl die Ig-E vermittelte Freisetzung von Entzündungsmediatoren als auch die Aktivität von Lymphocyten konnte durch die Gabe von Theophyllin bei Asthmatikern herabgesetzt werden [37, 84].

Wegen der geringen therapeutischen Breite und der großen interindividuellen Variabilität der Clearance ist eine genaue Einstellung und Überwachung der Blutspiegel notwendig [49]. An Theophyllin-Retardpräparate zur Dauertherapie sind daher aus biopharmazeutischer Sicht besonders hohe Anforderungen zu stellen.

In Wasser ist Theophyllin schwer löslich (1 Teil auf 150 Teile). Zum therapeutischen Einsatz in flüssigen Arzneiformen kommt daher das leicht lösliche Theophyllin-Ethylendiamin [37]. In der Herstellung überzogener Theophyllin-haltiger Granulate und Pellets bildet sich beim Einsatz wässriger Lösungsmittel intermediär das Monohydrat. In Butanol auskristallisiertes wasserfreies Theophyllin geht erst ab einer relativen Luftfeuchtigkeit von 84 % in das Monohydrat über. Dagegen wandelt sich Theophyllin,

welches durch Dehydratation des Theophyllin-Monohydrates gewonnen wurde, bereits bei 61 % r.F. vollständig in das Monohdrat um. Das Monohdrat stellt aber unterhalb von ungefähr 50 % r.F. keine stabile Form dar [34].

2.1.6. Pharmacoat 603

Die Substanz entspricht in ihrer Zusammensetzung den Spezifikationen der USP-Monographie „Hydroxypropyl Methylcellulose“, die 4 verschiedene Typen differenziert. Es handelt sich um den partiellen (2-Hydroxy)propyl- und Methyl-Ether der Cellulose. Die verschiedenen Typen unterscheiden sich hinsichtlich des Substitutionsgrades der beiden Substituenten, der für die Methyl-Gruppe bei 1,4 - 1,9 und für Hydroxypropyl-Gruppe bei 0,13 - 0,23 liegt. Pharmacoat 603 gehört zum Substitutionstyp „2910“ der USP und besitzt damit eine niedrige Viskosität von 3 mPa s in 2 %iger Lösung. Die mittlere Molmasse fällt mit 12600 g/mol vergleichsweise zu anderen Typen niedrig aus [37].

Wegen der niedrigen Viskosität dieses Typs und der deutlichen Herabsetzung der Oberflächenspannung eignet sich Pharmacoat 603 für den Einsatz in Sprühlösungen als Bindemittel und Filmbildner. Die Substanz wurde im Rahmen der Herstellung von Theophyllin-Pellets als Hilfsstoff bei der Wirkstoffbeschichtung eingesetzt.

2.1.7. Eudragit RS/RL 30 D und Triethylcitrat

Eudragit RS/RL sind Acrylharze, die als retardierende, unlösliche Filmüberzüge Verwendung finden. Beide Typen sind Copolymerisate aus Methyl-Methacrylat und Ethyl-Acrylat im Verhältnis 2:1. Ein verbleibender Anteil an Methacrylsäuregruppen ist zusätzlich mit Trimethylammoniummethylchlorid-Einheiten verestert [58]. Der Anteil dieser stark solvatisierbaren Gruppierungen entscheidet über die Quellbarkeit des unlöslichen Überzugmaterials. Bei Eudragit RS ist das Verhältnis des Restes mit quartären Stickstoff gegenüber dem Methyl-Rest 1:20, bei Eudragit RL dagegen 1:10. Der Typ Eudragit RL besitzt daher eine wesentlich höhere Permeabilität. In Form der vom Hersteller erhältlichen 30 prozentigen, wässrigen Dispersion sind die beiden Typen in jedem Verhältnis miteinander mischbar und auf diese Weise der Retardierungseffekt der Überzüge variierbar [57]. Die Quellbarkeit von Eudragit-RS/RL-Filmen hängt vom Dissoziationsgrad der Chloridionen ab, der von der Anionenart und -menge im wässrigen Medium mit beeinflusst wird. Für die Durchführung von Freisetzungsunter-

suchungen ist eine definierte Überschussmenge an Chloridionen im Freigabemedium in Form eines Natriumchlorid-Zusatzes sinnvoll, um ein reproduzierbares Freigabeverhalten des Films zu erreichen [12].

Ein Zusatz von 10 - 20 % Weichmacher zur Sprühdispersion ist notwendig, um die Mindestfilmbildetemperatur auf unter 20 °C abzusenken, damit eine homogene Filmbildung im Wirbelschichtverfahren gewährleistet ist [57].

Bodmeier und Paeratakul untersuchten die mechanischen Eigenschaften von Filmen aus Eudragit RS mit unterschiedlichen Weichmacheranteilen mittels einer punktierten Stressanalyse. Bei Filmen mit 20 % an wasserlöslichen Triethylcitrat (TEC) hat sich die Reißdehnung gegenüber Filmen mit 10 % TEC auf das Zehnfache erhöht [15]. Die Bestimmung der Reißdehnung nach DIN 53 455 ergab für Eudragit-RS-Filme mit 20 % TEC-Zusatz Werte von 300 % [59].

2.1.8. Calciumphosphat

Calciumphosphat beziehungsweise Tri-Calciumphosphat stellt stöchiometrisch kein einheitliches Produkt dar, soll aber gemäß BP 93 zu mindestens 90 % aus $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ bestehen. Es entspricht im wesentlichen der USP-Monographie „Tribasic Calcium Phosphate“. Die Substanz ist schwach hygroskopisch und in verdünnten Mineralsäuren löslich. Die Dichte beträgt $3,14 \text{ g/cm}^3$ [19].

Bei der verwendeten Qualität handelt es sich um ein sehr feines Pulver, welches als Hilfsmittelzusatz in Sprühsuspensionen eingesetzt wurde, um Adhäsions- und Kohäsionserscheinungen im Wirbelschichtprozess (2.2.1.) zu unterbinden.

2.2. Herstellung von Theophyllin-Pellets

2.2.1. Wirkstoffbeschichtung im Wirbelbett

Neutralpellets wurden als Starterkerne in der Wirbelschicht eingesetzt, um mit Theophyllin beschichtet zu werden. Wegen der schlechten Löslichkeit des Theophyllins war es notwendig eine wässrige Suspension im Sprühverfahren aufzutragen. Dazu wurde das „Bottom-spray-Verfahren“ mit einem Wurstereinsatz gewählt.

2.2.1.1. Versuchsanlage

Um mit kleineren Ansatzmengen arbeiten zu können, kam als Wirbelschichtgerät ein Uniglatt-Gerät {50} zum Einsatz, das erst mit Temperaturmessstellen ausgerüstet werden musste, damit eine stabile, reproduzierbare Prozessführung möglich werden konnte. Als Temperaturfühler wurden 3 Thermoelemente {43} verwendet. Abbildung 7 gibt eine schematische Anordnung der verwendeten Anlage wieder, in der auch die Positionen der Temperaturfühler ersichtlich sind.

Legende zur Abbildung 7 :

- 1 Die Sprühsuspension befindet sich im Becherglas auf einer Waage und wird durch einen Silikonschlauch (Innendurchmesser: 2mm, Länge: 2m) angesogen. Homogene Partikelverteilung erfolgt durch einen Magnetrührer {24}.
- 2 Eine Waage {31} mit digitalem Datenausgang registriert die Massenabnahme des Suspensionsansatzes während der Sprühzeit.
- 3 Schlauchpumpe {34}
- 4 Zuluft
Die Zuluftmenge wird manuell über die Stellung der Zuluftklappe reguliert.
- 5 Lochbodenplatte (\varnothing : 10 cm) mit darüberliegendem, feinmaschigem Drahtnetz
- 6 Zweistoffdüse {51} bestehend aus einem Flüssigkeitseinsatz (\varnothing : 1,2 mm und 1,0 mm) und einer Luftkappe
- 7 Steigrohr (Länge: 18,2 cm, \varnothing : 5 cm) aus Stahl
- 8 Linseis-Datenaufnahmesystem {7}
Es wurden simultan die Temperaturen der Zuluft, der Abluft und des Produktbettes sowie die Masse der Sprühsuspension aufgezeichnet.
Aufnahmefrequenz für alle 4 Kanäle: 0,1 Hz
- 9 Abluft

10 D/A-Wandler {9}

Die digitalen Daten der Waage mussten für das Dateaufnahmesystem in Milliampère umgewandelt werden. Gewählter Messbereich: 1000 g, Präzision: 1 g

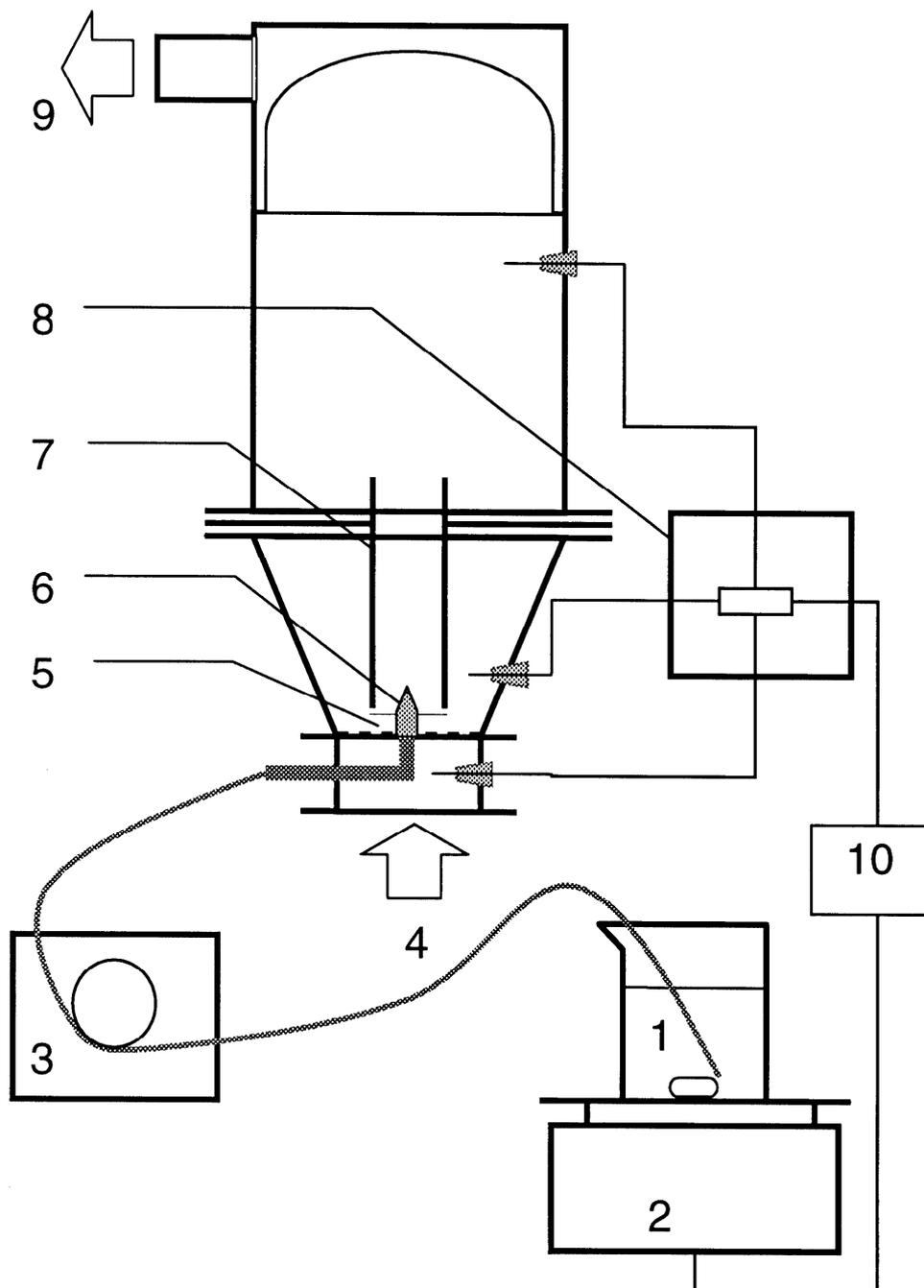


Abb. 7: Versuchsanordnung für die Pelletherstellung in der Wirbelschicht

2.2.1.2. Vorversuche

Eine Reihe von Vorversuchen waren notwendig, um die wichtigsten Prozessparameter zu optimieren. Dazu wurden Neutral Pellets der Größe von 0,85 - 1,00 mm in einer Ansatzmenge von 200 g mit einer 3,6 %igen HPMC-Lösung besprüht. Zur optischen Beurteilung der Auftragsmenge und der Gleichförmigkeit der Beschichtung wurde der HPMC-Lösung der wasserlösliche rote Farbstoff Ponceau 4R (Synopharm Lot No. 93050190) zugesetzt.

Der Vorteil des Wurster-Verfahrens liegt in der gleichmäßigeren und schnelleren Produktumwälzung begründet. Der Produktfluss ist innerhalb des Steigrohres mit der Sprührichtung der Düse gleichgerichtet. Die Menge an Pellets, die pro Zeiteinheit den Sprühkegel passiert, wird durch den Zuluftstrom und auch durch den Abstand des Steigrohres zur Bodenplatte bestimmt. Je kleiner dieser Abstand ausfiel, desto stärker wurden Pellets in das Steigrohr hineingesogen und dort beschleunigt. Beim Austritt aus dem Steigrohr darf die Flugkurve der Pellets nicht zu hoch ausfallen, da das Uniglatt-Gerät nur einen kleinen Expansionsraum besitzt. Daher war der Minimalabstand zum Boden limitiert. Das ermittelte Optimum lag bei 8 mm. Zu beachten war, dass die Zuluftströmung einen bestimmten Mindestwert, einzustellen über die Zuluftklappe, nicht unterschreiten durfte, um keine Kumulation der Wärmeenergie im Gerät zu verursachen. Dies hätte einen unkontrollierbaren Anstieg der Zulufttemperatur zur Folge gehabt.

Der Winkel des Sprühkegels musste möglichst klein eingestellt werden, damit die Innenwandung des Steigrohres nicht benetzt worden wäre, sonst wären Verklebungen aufgetreten. Bei schlecht eingestellten Sprühkegeln kam es stets zum Aufbau größerer Agglomerate, die an der Innenwandung anhafteten und den Strömungskreislauf empfindlich störten. Zur Optimierung des Sprühkegels wurden der Sprühdruck und die Stellung des Flüssigkeitseinsatzes gegenüber der Luftkappe variiert. Durch Besprühen von Papierbögen, die sich in einem definierten Abstand zur Düse befanden, konnte anhand der Größe der kreisförmig besprühten Fläche der Winkel des Sprühkegels ermittelt werden. Auch die Symmetrie des Sprühkegels konnte so überprüft werden.

Die Zuluftmenge nahm im Laufe des Prozesses ab, da der Abluftfilter der Luftströmung einen zunehmenden Widerstand entgegenseetzte. Diese Änderung im Prozess machte sich durch einen Anstieg der Zulufttemperatur bemerkbar. Durch leichtes Öff-

nen der Zuluftklappe konnte die Zulufttemperatur für die Sprühzeit konstant in einem Bereich von 55 – 60 °C gehalten werden.

2.2.1.3. Sprühsuspension

Die Voraussetzung dafür, dass Theophyllin im wässrigen Medium einsetzbar ist, ist die Herstellung von sehr fein zerkleinertem Theophyllin-Monohydrat.

Zu diesem Zweck wurden jeweils 100 g wasserfreies Theophyllin in 750 g destilliertem Wasser bei Raumtemperatur zum Monohydrat umkristallisiert, welches nach etwa zwei Minuten unter Rühren in langen monoklinen Nadeln ausfiel. Die Kristallsuspension wurde anschließend mit einer Glasfritte (\varnothing : 20 cm) unter Anschluss einer Wasserstrahlpumpe abfiltriert. Die gewonnene, nasse Masse wurde dann auf einer mit Zellstoff ausgelegten Horde ausgestrichen und bei 40 % r.F. und 22,5 °C {18} 3 Tage zur Trocknung gelagert.

Eine weitere Lagerung erfolgte dann in einem Exsiccator, indem sich eine gesättigte Lösung von Kaliumbromid befand. Diese Lösung erzeugt eine relative Luftfeuchtigkeit von 81,6 % r.F. bei 20 °C [69]. Die hohe Luftfeuchtigkeit sollte die Wasserdesorption des Monohydrates vermeiden.

Die Zerkleinerung des Theophyllin-Monohydrates erfolgte mit einer Luftstrahlmühle {16}. Anschließend wurde der Wassergehalt mit einer Thermowaage {44} ermittelt. Mit einer Heizrate von 10 °C/min wurden die Proben auf 100 °C erhitzt und die Masseänderung dabei aufgezeichnet {6}, {S1}. Die theoretische Masseabnahme von 9,1 % wurde nicht erreicht, sodass man von Desorptionserscheinungen während des Zerkleinerungsprozesses ausgehen kann. Probeweise wurde das frisch zerkleinerte Theophyllin-Monohydrat in 3 %iger HPMC-Lösung dispergiert und über einen Zeitraum von 4h mikroskopisch beobachtet {26}. Innerhalb dieses Zeitraumes vergrößerten sich die Partikel nicht über eine Länge von 10 μ m hinaus. Damit war die Suspension fein genug, um mit ihr homogene Wirkstoffschichten auf Neutral Pellets im Wirbelbett aufzubauen.

Die Zusammensetzung der Sprühsuspension wurde so konzipiert, dass der gesamte Feststoffanteil 30 % beträgt.

Der Feststoffanteil teilt sich wie folgt auf:	66 %	Theophyllin wasserfrei
	22,6 %	Calciumphosphat
	11,4 %	HPMC

Die Einwaage an Theophyllin-Monohydrat wurde entsprechend dem ermittelten Was-

sergehalt nach Zerkleinerung korrigiert.

HPMC diente als Bindemittel. Calciumphosphat fungierte als Antistatikum, Antikohäsivum und Antiadhäsivum. Aufgrund der hohen Dichte dient Calciumphosphat auch dazu, mit zunehmender Schichtdicke der Pellets deren scheinbare Dichte zu erhöhen, damit sich das Flugverhalten im Wirbelbett nicht verschlechtert.

Theophyllin-Monohydrat und Calciumphosphat werden nacheinander in 75 % des Wasseranteils mit einem Ultra-Turrax {46} in einem Becherglas dispergiert. Die HPMC wurde in den restlichen 25 % der Wassermenge gelöst und anschließend beide Ansätze miteinander vereinigt. Während des Sprühprozesses wurde ein Magnetrührer {24} zur Homogenisierung eingesetzt.

2.2.1.4. Herstellung

Aufgrund der langen Prozessdauer und der starken Massenzunahme der Pellets während der Beschichtung wurde die Herstellung in vier Abschnitte aufgeteilt. Als Ausgangsmaterial wurden 150 g Neutral Pellets der Fraktion 630 - 800 μm verwendet. In jedem folgenden Herstellungsabschnitt wurden stets 150 g des Zwischenproduktes eingesetzt. Zum Abschluss eines jeden Abschnittes erfolgte eine Klassierung der gewonnenen Theophyllin-Pellets mit Analysensieben {3}. Nach dem zweiten Abschnitt wurden 150 g nur aus der Fraktion 800 – 1000 μm zur Weiterverarbeitung eingesetzt. Die Tabelle 2 zeigt eine Übersicht der während der Herstellung erhaltenen Fraktionen. Die Massezunahme der Pellets im Verhältnis zur Menge an versprühten Feststoffanteil wurde als Ausbeute berechnet.

Nach Abschnitt	Anteile der Fraktionen in [%]						Ausbeute [%]
	<0,63 mm	0,63 – 0,80 mm	0,80 - 1,00 mm	1,0 – 1,25 mm	1,25 – 1,60 mm	>1,60 mm	
1	0,2	46,3	52,9	0,6			82
2		5,3	82,2	10,5			82
3		0,3	49,1	50,1	0,5		78
4		0,1	44,2	53,7	1,9	0,1	67

Tab. 2: Verteilung der Theophyllin-Pellets auf die Fraktionen während der Herstellung

Zusätzlich wurde die Masse von jeweils 100 abgezählten Pellets aus den einzelnen Fraktionen bestimmt ($n = 3$), um deren Massenzunahme während des Prozesses zu charakterisieren (Tab. 3) {4}.

Herstellungsstadium :	Spezifische Massen in den Fraktionen, [mg / 100 Pellets] :		
	0,63 - 0,80 mm	0,80 - 1,00 mm	1,00 - 1,25 mm
Starterkerne	33	-	-
Nach 1. Abschnitt	33	55	-
Nach 2. Abschnitt	36	52	73
Nach 3. Abschnitt	-	54	86
Nach 4. Abschnitt	-	62	96

Tab. 3: Massenzunahme der Theophyllinpellets während der Herstellung

Gewählte Prozessparameter :

Sprühdüse: Flüssigkeitseinsatz: \varnothing 1,2 mm,
0,2 mm vorstehend gegenüber der Luftkappe
Sprühdruk: 0,9 bar

Abstand des Steigrohres zum Lochboden: 8 - 9 mm

Vorheizzeit : 15 - 20 min

Zulufttemperatur : 55 – 60 °C

Zuluftklappe: schrittweise leichte Öffnung, wenn eine Zulufttemperatur von 60 °C erreicht wurde

Temperaturdifferenz zwischen Abluft und Zuluft :

Im ersten Abschnitt 3 – 4 °C

Folgende Abschnitte 6 – 8 °C

Effektive Gesamtsprühzeit : 202 min

Mittlere Sprühgeschwindigkeit : 4 g/min

Nachrocknungszeit : 5 min

2.2.2. Überziehen mit einem retardierenden Film

2.2.2.1. Versuchsanlage :

Es wurde das Verfahren, das zum Beschichten der Pellets mit Theophyllin im Uniglatt gewählt wurde (siehe 2.2.1.1.), für das Überziehen weitgehend übernommen.

Es hatte sich gezeigt, dass im Uniglatt die Zulufttemperatur für längere Prozesszeiten unterhalb von 55 °C nicht zu kontrollieren ist, da die geringen Zuluftmengen zur Erzeugung eines Wirbelbettes gleichzeitig nur im begrenzten Maße die gebildete Wärmeenergie des Gerätes abführen können. Zulufttemperaturen von 55 bis 60 °C sind aber für die Verarbeitung von Eudragit-RS/RL-Dispersionen zu hoch, da eine zu schnelle Trocknung der versprühten Tröpfchen eintritt. Es sind Sprühtrocknungseffekte sowie unzureichende Koaleszenz der Filmartikel auf der Pelletoberfläche zu erwarten. Aus diesem Grunde musste das Wirbelschichtgerät mit einer zusätzlichen Luftkühlung zur Abfuhr der Betriebswärme ausgestattet werden. Zwei Ventilatoren {48} wurden in die Seitenwände des Uniglatt-Gerätes eingebaut, je einen, der für Luftzuführung und für Luftabfuhr auf der gegenüberliegenden Seite sorgt. So konnte während des Prozesses ein kontinuierlicher Luftstrom über den Heizungsblock des Gerätes geleitet werden. Die Zulufttemperatur konnte nach dieser Installation auf maximal 50 °C begrenzt werden.

2.2.2.2. Überzug

Zum Einsatz kommen sollte eine bestimmte Kombination aus einer Eudragit RS- und einer Eudragit RL-Dispersion. Die mechanischen Eigenschaften des Films sollten durch den Zusatz von Weichmacher in den Konzentrationen 10 % und 20 % der Polymermenge variiert werden.

In Vorversuchen wurden Theophyllin-Pellets mit Filmdispersionen mit unterschiedlichen Anteilen an Eudragit RS 30D und Eudragit RL 30D besprüht, wobei ein Weichmacheranteil von 10 % Triethylcitrat (TEC) gewählt wurde. Für ein Verhältnis von 4 Teilen Eudragit RS zu 1 Teil Eudragit RL ergab sich in Freisetzungsuntersuchungen eine nahezu vollständige Freisetzung innerhalb 8h. Die Auftragsmenge an Polymer wurde mit ungefähr 3 % sehr gering gehalten, um gegenüber mechanischen Belastungen verhältnismäßig empfindliche Filme zu erhalten.

2.2.2.3. Herstellung

Aufgrund der begrenzten Menge an Theophyllin-Pellets wurden für jeden Überzugsprozess nur 40 g eingesetzt und mit Neutral Pellets einer anderen Größe der Ansatz auf 150 g aufgefüllt. Die Neutral Pellets konnten die Bildung eines homogenen Wirbelbettes gewährleisten und ließen sich nachträglich durch Siebung wieder abtrennen. Als Theophyllin-Pellets wurden die Fraktionen 800 - 1000 µm und 1000 - 1250 µm getrennt voneinander jeweils mit einer Filmdispersion mit 10 % und 20 % TEC-Zusatz

befilmt, sodass vier verschiedene Theophyllin-Pellet-Chargen erhalten wurden (Tab.4).

Eingesetztes Material :		Chargenbezeichnungen:	
Fraktion der nicht überzogenen Theophyllin-Pellets	Fraktion der verwendeten Neutral Pellets	Film mit 10 % TEC	Film mit 20 % TEC
0,8 - 1,0 mm („klein“)	1,12 - 1,25 mm	K10	K20
1,0 - 1,25 mm („groß“)	0,71 - 0,85 mm	G10	G20

Tab. 4: überzogene Theophyllin-Pellets: Chargenbezeichnungen und verwendete Fraktionen an „Dummy“-Pellets

Als Trennmittel wurde zusätzlich Calciumphosphat eingesetzt.

Folgende Filmdispersionen wurden verwendet :

Eudragit RS 30 D	19,2
Eudragit RL 30 D	4,8
Calciumphosphat	6
Triethylcitrat	0,7 (10 % TEC) bzw. 1,4 (20 % TEC)
Destilliertes Wasser	ad 100

Herstellung der Filmdispersion:

Die Menge an Triethylcitrat wurde in ungefähr 40 % der vorgesehenen Wassermenge gelöst und daraufhin die gesamte Menge an Eudragit RS 30D und Eudragit RL 30D hinzugefügt. Der Ansatz wurde für 3 h mit einem Magnetrührer {24} leicht gerührt. In den restlichen 60 % des Wassers wurde das Calciumphosphat mit Hilfe eines Ultra-Turrax {45} dispergiert. Unmittelbar vor Prozessbeginn wurden die beiden Ansätze miteinander vereinigt.

Gewählte Prozessparameter:

Sprühdüse: Flüssigkeitseinsatz: \varnothing 1,0 mm,
0,2 mm vorstehend gegenüber der Luftkappe
Sprühdruk: 0,9 bar

Abstand des Steigrohres zum Lochboden: 8 - 9 mm

Vorheizzeit : 10 - 14 min

Zulufttemperatur : 45 – 50 °C

Zuluftklappe: schrittweise leichte Öffnung, wenn eine Zulufttemperatur von annähernd 50 °C erreicht wurde

Temperaturdifferenz zwischen Abluft und Zuluft : 5 – 6 °C

Sprühzeit : 21 - 22 min

Mittlere Sprühgeschwindigkeit : 4,7 - 4,8 g/min

Nachtrocknungszeit : 5 min

Die aus der Massenzunahme berechneten aufgetragenen Mengen an Polymer waren

für K10 : 3,5 %

K20 : 3,3 %

G10 : 2,8 %

G20 : 3,2 %

Die Pelletchargen wurden um nachträgliche Änderungen der Filmeigenschaften zu vermeiden, bei 80 °C {41} für 1 h im Wärmeschrank {49} temperiert. Dies geschah in Anlehnung an Untersuchungen von überzogenen Theophyllin-Pellets, die unter unterschiedlichen Curing-Bedingungen gelagert wurden [66].

2.3. Methoden der Pulvertechnologie

2.3.1. Bestimmung der wahren Dichten

Zur Bestimmung der wahren Dichten der Matrixmaterialien Avicel PH200, Polyglykol 4000 Pulver und Polyglykol 6000 Pulver wurde ein Helium-Vergleichspyknometer verwendet {38}. Die Dichten der Mischungen aus Avicel PH200 mit Polyglykolen wurden aus den ermittelten Dichten der Reinsubstanzen berechnet. Ebenfalls wurden die Dichten der drei Fraktionen an Neutral Pellets, 630 – 800 μm , 800 – 1000 μm und 1000 – 1250 μm , mit Hilfe des Gasvergleichspyknometers bestimmt.

Avicel PH200 wurde für 9h bei 62 - 64 °C {39} im Wärmeschrank {49} getrocknet. Die Polyglykole und Neutral Pellets wurden durch Lagerung über Phosphorpentoxid in einem Exsiccator für mindestens 1 Woche getrocknet. Neutral Pellets der Fraktion 1000 – 1250 μm wurden zusätzlich im Mörser zerkleinert, um zum Vergleich die Dichtebestimmung unter Ausschluß möglicher eingeschlossener Porosität zu ermöglichen.

Jeweils 3 Proben von 11 – 15 g genau gewogen {4} wurden für 10 min mit Helium gespült und dann dreifach vermessen. In Tabelle 5 sind die ermittelten Dichten aufgelistet.

Material	Wahre Dichte [g/cm ³]	S (n = 9)
Avicel PH200	1,564	0,006
Polyglykol 4000	1,229	0,005
Polyglykol 6000	1,231	0,006
Neutral Pellets 630-800 μm	1,547	0,004
Neutral Pellets 800-1000 μm	1,570	0,003
Neutral Pellets 1000-1250 μm	1,544	0,004
Neutral Pellets 1000-1250 μm , pulverisiert	1,575	0,006

Tab. 5: Dichten mit dem Gasvergleichspyknometer bestimmt

Der Unterschied zwischen den gemessenen Porositäten von intakten und zerkleinerten Neutral Pellets (\varnothing : 1,00 – 1,25 mm) entspricht einer sehr geringen Restporosität der Pellets von 2 %.

2.3.2. Partikelgrößenverteilungen

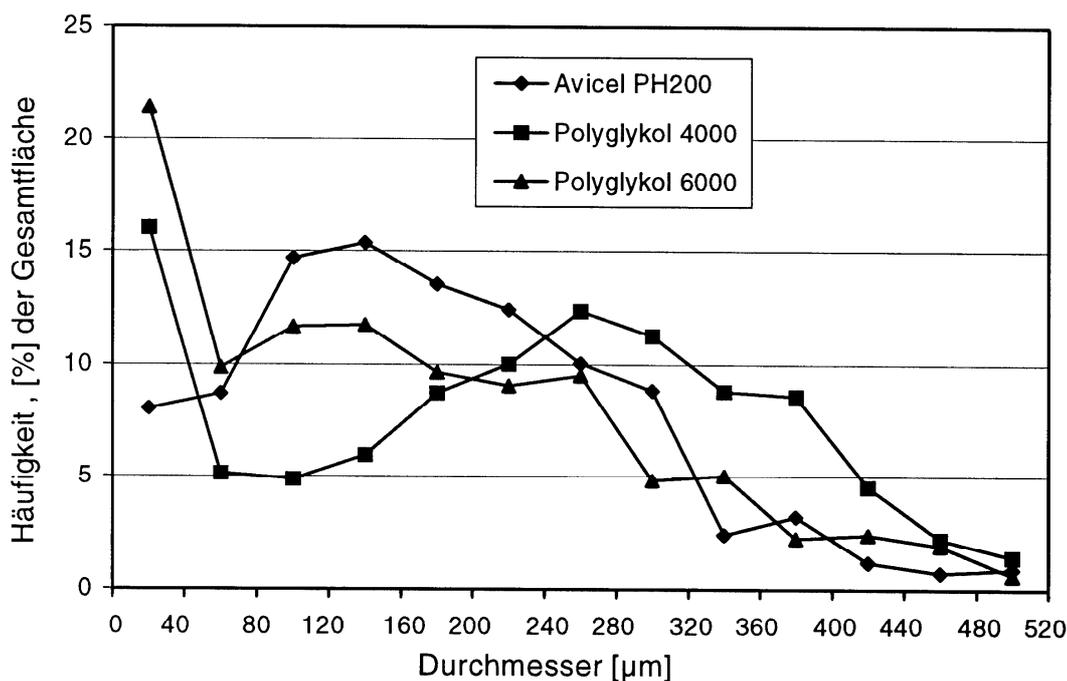


Abb. 8: Partikelgrößenverteilung der Matrixmaterialien, aus den Projektionsflächen der Partikel mittels Bildanalyse bestimmt

Die pulverförmigen Materialien, die als Matrixbildner zum Einsatz kommen sollten, wurden hinsichtlich ihrer Partikelgrößenverteilung charakterisiert :

Dazu wurde als Untersuchungsverfahren die Bildanalyse gewählt. Die benötigten Bilder wurden mit einer digitalen Kamera {1}, die auf einem Mikroskop {26} installiert wurde, aufgenommen. Die Aufnahmen wurden von in Silikonöl dispergierten Proben gemacht, die im Durchlicht mit polarisiertem Licht betrachtet wurden.

Der mit einem 50 mm - Kalibriermaß (Leica 10310345) kalibrierte Bildmaßstab betrug in horizontaler und in vertikaler Richtung 3,3 µm/ Pixel. Die Bildgröße von 768 x 576 Pixel entsprach einem Bildausschnitt von 2,53 x 1,91 mm.

Die digitalen Bilder wurden durch das Bildanalyseprogramm KS 400 {S6} aufgenommen und anschließend ausgewertet. Zunächst wurde aus dem 3-Kanal-Farbbild ein Grau-

skalabild erstellt. Anhand der Grauwerthäufigkeitsverteilung der Pixel wurde für die Umwandlung in ein binäres Bild ein bestimmter Grauwert als Schwellenwert festgelegt. Die Projektionsflächen der einzelnen Partikel im mikroskopischen Bild ergaben zusammenhängende Pixelregionen. Eingeschlossene Lücken der Pixelregionen wurden ausgefüllt. Die Flächengrößen wurden aus der Pixelanzahl der Regionen berechnet und ihnen der Durchmesser eines Kreises mit gleicher Fläche zugeordnet. Diese Durchmesser bildeten die Kornklassengrenzen in der Auswertung der Verteilung. Als Häufigkeitsmaß diente die Summe an Flächen innerhalb einer Kornklasse in Form eines prozentualen Anteils von der Gesamtfläche aller Partikel. Abbildung 8 zeigt die Ergebnisse der Verteilungen für 13 Kornklassen der einheitlichen Klassenbreite von 40 μm . Ausgewertet wurden mehr als 20.000 Partikel, damit auch der Grobanteil ausreichend stark berücksichtigt wurde. Alle drei Materialien zeigen ein sehr breites Verteilungsmuster. Der Feinanteil der Polyglykole liegt höher als der von Avicel PH200. Die für Avicel PH200 ermittelte mittlere Korngröße (d_{50}) fällt bei der Auswertung der Flächenäquivalente naturgemäß niedriger aus als bei der Bestimmung von Massenverteilungen.

In Tabelle 9 sind charakteristische Kenngrößen wiedergegeben.

Material	Feinanteil <40 μm	d_{50} [μm]	d_{90} [μm]	Häufigste Fraktion [μm] (excl. Feinanteil)
Avicel PH200	8 %	170	310	120-160
Polyglykol 4000	16 %	240	390	240-280
Polyglykol 6000	21 %	140	340	120-160

Tab. 6: Kenngrößen zur Partikelgrößenverteilung

2.3.3. Klassieren von Pellets

Die verwendeten Chargen an Neutral Pellets wurden mit Hilfe von Analysensieben {3} mit 20 cm im Durchmesser klassiert. Auf diese Weise wurden für Neutral Pellets und Theophyllin-Pellets einheitliche, scharf begrenzte Fraktionen geschaffen werden.

Um bessere Trennleistungen beim Sieben zu erzielen, kam ein Luftstrahlsieb {23} zum Einsatz. Dazu wurden die Neutral Pellets wurden in Portionen von 20 g für 1 min bei einer niedrigen Unterdruckeinstellung von 1000 Pa gesiebt. Pellets, die in den Ma-

schen verklemt vorlagen, wurden zwischenzeitlich mit einem Borstenpinsel entfernt. Folgende Fraktionen wurden auf diese Weise gebildet:

- für Starterkerne in der Wirbelschicht: 500 – 630 μm
- 3 verschiedene Fraktionen zur Untersuchung des Einflusses der Pelletgröße in Tablettierversuchen: 630 – 800 μm , 800 – 1000 μm und 1000 – 1250 μm

2.3.4. Equilibrieren und Mischen

Die Matrixmaterialien und Neutralpellets wurden zur Einstellung der Gleichgewichtsfeuchte für mindestens 3 Tage offen in Porzellanschalen im klimatisierten Raum {18} bei $22,5 \pm 1$ °C und 39 ± 1 % relativer Feuchte gelagert.

Für die Anfertigung von Mischungen zur Tablettierung als auch zur Bestimmung von Schütt- und Stampfdichten wurde ein Schleudermischer mit 54 U/min verwendet {35}. Die Massenanteile für eine Gesamtmenge von 50 g wurden in ein 300-ml-Weithalsglas eingewogen {31} und anschließend der Ansatz für 5 min gemischt.

2.3.5. Bestimmung von Schütt- und Stampfdichten

Die Versuche wurden mit equilibrierten Materialien im klimatisierten Raum {18} durchgeführt. Eine Ansatzmenge von 50 g wurde direkt aus dem Weithalsglas über einen Aluminium-Pulvertrichter in den Messzylinder des Stampfvolumeters überführt. Nach jeweils 0, 10, 500 und 1250 Hüben des Stampfvolumeters {37} wurde das Volumen der Schüttung abgelesen. Die Ablesegenauigkeit ist mit $\pm 0,5$ cm^3 der limitierende Faktor für die Präzision der Untersuchungsmethode, sodass drei Probenansätze als ausreichend angesehen wurden.

Es wurden unterschiedliche Mischungsverhältnisse von Avicel PH200 zu Polyglykol, und auch unterschiedliche Massenanteile an Neutral Pellets untersucht.

Ergebnisse sind unter 3.1. dargestellt.

2.4. Tablettierung

2.4.1. Tablettiermaschine

Die Tablettierversuche wurden auf einer Exzentertablettiermaschine vom Typ „Fette Hanseaten Exacta XI“ {13} durchgeführt. Die Maschine ist an Oberstempel- und Unterstempelhalter mit in Vollbrücken geschalteten Dehnungsmessstreifen ausgestattet. Zusätzlich erfolgte eine Instrumentierung mit zwei induktiven Wegaufnehmern {17} (2.4.4.).

Es wurden plane, scharfkantige Stempel von 14 mm im Durchmesser eingesetzt {40}. Der verhältnismäßig große Durchmesser der Stempel wurde gewählt, da sehr geringe Verdichtungsgrade eingestellt werden sollten. Die dabei an den Dehnungsmessstreifen auftretenden absoluten Kraftsignale sollten aufgrund des Signalrauschens nicht zu klein ausfallen.

Alle untersuchten Verdichtungen wurden bei einer konstanten Tablettiergeschwindigkeit von 25 Hub/min durchgeführt. Die Fülltiefe wurde mit Hilfe einer Tiefenmessschraube {45} auf 20,00 mm justiert.

Die Tablettiermaschine befindet sich im klimatisierten Raum bei $22,5 \pm 1$ °C und 39 ± 1 % r. F. {18}.

2.4.2. Datenaufnahme

Die Spannungssignale der beiden Wegaufnehmer {17} wurden vor der Verstärkung zusammengeschaltet. Das gemittelte Wegsignal als auch die Kraftsignale von Ober- und Unterstempel wurden jeweils in einem Modul eines Messverstärkers {25} mit einer Trägerfrequenz von 9,6 kHz verstärkt. Ein A/D-Wandler {2} wandelte mit einer Auflösung von 16 bit und einer Aufnahme Frequenz von 1,5 kHz die Spannungswerte in digitale Daten um. Die Aufnahme und Speicherung der Daten wurde durch die Auswertungssoftware ASYST {S5} auf einem PC {29} gesteuert. Das Wegsignal wurde auf einen zusätzlichen Kanal übertragen, der dazu diente die Datenaufnahme ab einer bestimmten Position des Oberstempels auszulösen. Jeder aufgenommene Verdichtungsdurchlauf bestand aus 700 Messpunkten entsprechend einem Zeitintervall von 466 ms.

2.4.3. Kraftmessung und Kalibrierung

Zur Kalibrierung der Kraftsignale waren drei verschiedene Kraftbereiche von maximal 6 kN, 12,5 kN und 25 kN vorgesehen. Neben dem Messbereich 1 erforderte der Kraftbereich bis 25 kN einen zweiten Messbereich 2. Zwei verschiedene Kraftmesszellen (bis 6 kN: {20}, bis 12,5 kN bzw. 25 kN: {19}) wurden als Referenzen eingesetzt und jeweils am Oberstempelhalter montiert. Das Referenzsignal wurde verstärkt durch ein Gleichspannungsmodul des Messverstärkersystems {25}.

Die Kraftkalibrierung erfolgte quasistatisch, indem anstatt des Handlaufrades eine Eisenstange als Hebelarm montiert wurde und mit Hilfe dieser manuell eine bestimmte Belastung durch das Herunterfahren der am Oberstempelhalter angebrachten Kraftmesszelle erzeugt wurde. Das Schema der durchgeführten Kalibrierprozedur entspricht der von Belda entwickelten Umsetzung der DIN 51301[13]. Aus 10 verschiedenen über den vorgesehenen Kraftbereich gleichmäßig verteilten Messpunkten ergab sich jeweils eine Messreihe. Zu Beginn jeder Messreihe erfolgte dreimaliges kurzes Vollbelasten. Nach einer Wartezeit von 6 - 7 min wurden die Nullpunkte der Kraftsignale von Ober- und Unterstempel am Messverstärker neu eingestellt, bevor die Aufnahme einer neuen Messreihe erfolgte. Zwischen den einzelnen Messpunkten wurde eine Wartezeit von 3 min eingehalten. Für alle 3 Kraftbereiche wurden an 3 verschiedenen Tagen jeweils 3 Messreihen erstellt. Der Einfluss des Messbereiches konnte in der Kalibrierung unberücksichtigt bleiben, da das digital arbeitende Messverstärkersystem nur mit einer analogen Verstärkungsstufe arbeitet.

Die aufgenommenen bit-Werte der Messpunkte stellen jeweils den Mittelwert aus einem Kollektiv von 700 Messwerten dar. Dadurch konnten durch Signalrauschen verursachte Fehler verhindert werden. In ASYST {S5} wurden die bit-Werte in [N]- und [mV]-Werte umgerechnet und anschließend in Excel {S4} mittels Polynom-Anpassung ersten bis dritten Grades Kalibrierfunktionen erstellt. Die Kalibrierfunktionen der 3 Messtage wurden jeweils für den Kraftbereich bis 12,5 kN und 25 kN gemittelt. Zur Anpassung wurde ein Polynom 3. Grades gewählt, auch wenn die Anpassungsgüte dadurch nur geringfügig verbessert wurde. Tabelle 7 und 8 zeigen die Ergebnisse der Kalibrierungen für Ober- bzw. Unterstempel. Die Kalibrierfunktion für den Bereich bis 6 kN wurde vom Messbereich 1 auf den Messbereich 2 rechnerisch übertragen.

Kraftbereich	Messbereich [mV/V]	m_1 [N/mV]	m_2 [N/mV ²]	m_3 [N/mV ³]	b [N]	s_y	r^2
6 kN	1	1,43778	$-1,7 \cdot 10^{-5}$	$3,3 \cdot 10^{-9}$	3,6	8,213	0,999986
6 kN	2	2,87556	$-3,4 \cdot 10^{-5}$	$6,6 \cdot 10^{-9}$	7,2	16,426	0,999986
12,5 kN	1	1,40479	$3,7 \cdot 10^{-6}$	$-1,8 \cdot 10^{-10}$	14,4	12,338	0,999993
25 kN	2	2,82634	$8,2 \cdot 10^{-6}$	$-3,8 \cdot 10^{-10}$	15,6	12,83	0,999998

Tab. 7 : Kalibrierung des Kraftsignals vom Oberstempels

Kraftbereich	Messbereich [mV/V]	m_1 [N/mV]	m_2 [N/mV ²]	m_3 [N/mV ³]	b [N]	s_y	r^2
6 kN	1	1,22473	$-6,3 \cdot 10^{-5}$	$5,5 \cdot 10^{-9}$	2,3	7,008	0,999990
6 kN	2	2,44946	$-1,3 \cdot 10^{-4}$	$1,1 \cdot 10^{-8}$	4,6	14,016	0,999990
12,5 kN	1	1,20312	$1,6 \cdot 10^{-6}$	$-7,2 \cdot 10^{-11}$	7,8	13,502	0,999991
25 kN	2	2,43723	$-2,8 \cdot 10^{-6}$	$3,4 \cdot 10^{-10}$	8,5	37,82	0,999982

Tab. 8 : Kalibrierung des Kraftsignals vom Unterstempels

Um bis zu einer Kraft von ungefähr 12 kN mit einer einheitlichen Kalibrierfunktion arbeiten zu können, wurden für beide Messbereiche die Kalibrierfunktionen der beiden Kraftmessdosen gemittelt (Tab. 9)

Kraftbereich	Messbereich [mV/V]		m_1 [N/mV]	m_2 [N/mV ²]	m_3 [N/mV ³]	b [N]
12,5 kN	1	OS	1,42128	$-6,6 \cdot 10^{-6}$	$1,6 \cdot 10^{-9}$	9,0
		US	1,21393	$-2,4 \cdot 10^{-6}$	$2,4 \cdot 10^{-10}$	5,0
25 kN	2	OS	2,85095	$-1,3 \cdot 10^{-5}$	$3,1 \cdot 10^{-9}$	11,4
		US	2,44336	$-7,7 \cdot 10^{-6}$	$7,2 \cdot 10^{-10}$	-1,9

Tab. 9 : zusammengesetzte Analysenfunktionen

2.4.4. Wegmessung und Kalibrierung

Zur Montage der beiden induktiven Wegaufnehmer {17} an der Tablettiermaschine sind Befestigungen konstruiert worden, die von Dietrich erstmals eingesetzt und ausführlich beschrieben wurden [23]. Am Oberstempelhalter mit Schrauben angezogen befand sich die Befestigung für die Tauchanker der Wegaufnehmer. Die Spulen waren diametral zueinander in einer Halterung fixiert, die auf die Unterstempelführung aufgestülpt wurde. Die Ausrichtung der Wegaufnehmer, betrachtet in der Ebene, die senkrecht zur Bewegungsrichtung des Oberstempels steht, war um 45° zur Achse des Exzenters gedreht. Diese Anordnung ermöglichte es, Fehler in der Wegmessung, die durch Kippbewegungen des Oberstempels verursacht wurden, zu eliminieren. Auslenkungen von der Verdichtungsachse haben in der gewählten Anordnung einen entgegengesetzten Einfluss auf die Wegmessung, sodass sich die Abweichungen bei einer Mittelung der Wegsignale aufheben.

Die Kalibrierung des Wegsignals konnte mit zylindrischen Parallelendmaßen {27} durchgeführt werden. Ein Endmaß von 4,000 mm wurde auf dem Unterstempel platziert und der Oberstempel manuell mit einer Belastung von umgerechnet 80 - 100 N aufgesetzt. Um die maximale Linearität der Wegaufnehmersignale auszunutzen, mussten die Anker zentral in den Spulen justiert werden. Dazu wurden die Wegsignale jeweils einzeln an den Messverstärker angeschlossen und die Position des jeweiligen Ankers so optimiert, dass die Brückenverstimmung möglichst klein ausfiel ($< 0,005V$). Die Signale der justierten Wegaufnehmer wurden wieder zusammenschaltet und auf dem Niveau von 4,000 mm ein Nullabgleich vollzogen. Der Messbereich wurde anschließend kalibriert, indem mit einem Endmaß von 6,000 mm eine Spannung von 2,000V für das zusammenschaltete verstärkte Messsignal eingestellt wurde. 1 V des Ausgangssignals entsprach damit genau 1 mm. Die Wegkalibrierung wurde auf diese Weise für jeden Versuchstag durchgeführt.

2.4.5. Stempelstauchungsversuche

Der gemessene Abstand zwischen Stempel­flächen muss um den Betrag korrigiert werden, um den die Stempel in Abhängigkeit von den auftretenden Kräften gestaucht werden. Zur Ermittlung eines Stauchungsfaktors wurden dynamische Stempelstauchungsversuche durchgeführt. Die Stempel wurden mit Matrize eingebaut und eine feste Exzentereinstellung gewählt. Durch schrittweises Verringern der Fülltiefe konn-

ten die Stempelpositionen so zueinander eingestellt werden, dass sich im unteren Totpunkt eine Maximalkraft von nahezu 12 kN bzw. 25 kN aufbaute. Für beide Kraftbereiche wurden im Maschinenbetrieb zehnmalig Kraft-Weg-Verläufe aufgenommen und anschließend das Kraftmittel von Ober- und Unterstempel gebildet. Mittels linearer Regression wurden Stauchungsfaktoren bestimmt. Als Schwellenwert zur Bildung des Datenkollektivs für die linearen Regressionen wurde ein Stauchungsweg von $\geq 20 \mu\text{m}$ gewählt. Der y-Abschnitt blieb unberücksichtigt. Zwischen den untersuchten Kraftbereichen ergab sich kein signifikanter Unterschied in den gemittelten Regressionsgeraden. Folgende mittlere Stauchungsfaktoren wurden ermittelt:

$3,46 \pm 0,03 \mu\text{m/kN}$ für den Kraftbereich bis 12 kN

$3,43 \pm 0,01 \mu\text{m/kN}$ für den Kraftbereich bis 25 kN

Aufgrund der ausgeprägten Hysterese der aufgenommenen Kraft-Weg-Verläufe ergaben sich mittlere Residuen der Weg-Werte gegenüber der linearen Stauchungsfunktion von $\pm 3 \mu\text{m}$. Abbildung 9 zeigt beispielhaft die einzelnen Residuen eines Stempelstauchungsdurchlaufes gegenüber der linearen Stauchungsfunktion für den gesamten Kraftbereich bis 25 kN.

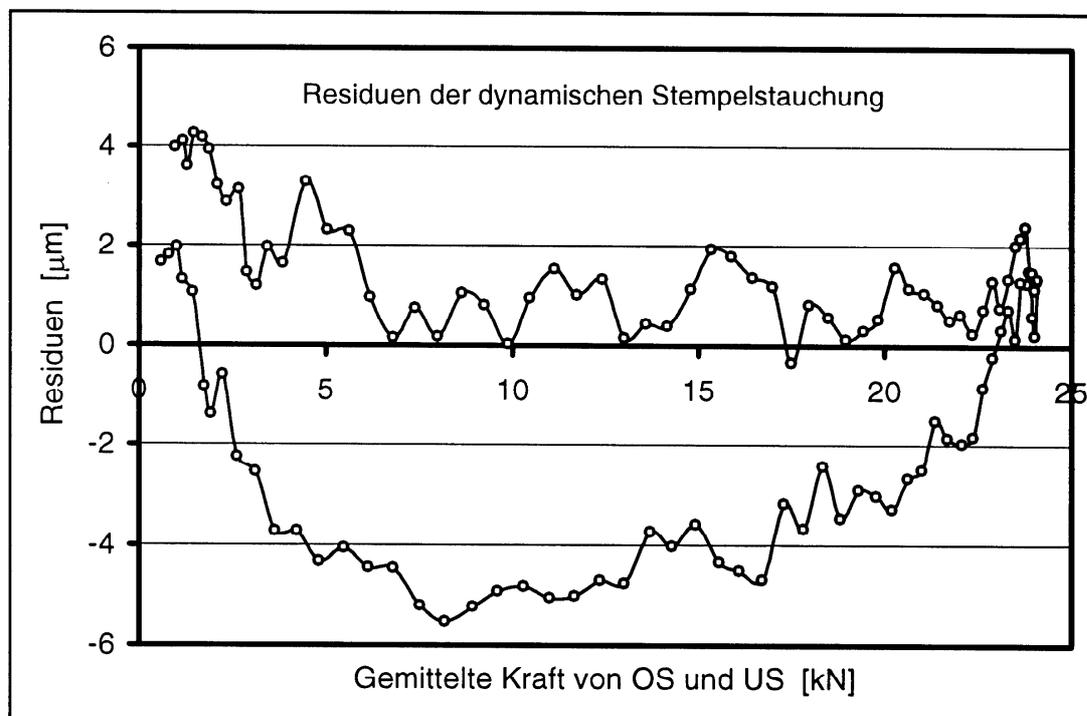


Abb. 9: Residuen des Weges gegenüber einer linearen Funktion

2.4.6. Prinzip der Verdichtungen

Es wurden Einzelverdichtungen durchgeführt, indem jeweils nur für einen Durchlauf der Exzenter bei laufendem Motor eingekuppelt wurde. Das Ausmaß der Verdichtung wurde auf bestimmte Verdichtungsgrade eingestellt. Das Volumen zum Zeitpunkt des kleinsten Abstandes zwischen den Stempelflächen sollte für alle Komprimateteile gleich sein, um das Verhältnis von Durchmesser zu Steghöhe für alle Komprimateteile konstant zu halten. Zu diesem Zweck wurde der Exzenter stets auf ein Wegminimum von 4,50 mm mit einer Toleranzgrenze von maximal $\pm 10 \mu\text{m}$ eingestellt. Für die eingestellte Steghöhe ergibt sich ein Volumen von $0,693 \text{ cm}^3$.

Die Variation des Verdichtungsgrades erfolgte über unterschiedliche Massen, die in die Matrizenbohrung eingefüllt wurden. Gemäß den Modellvorstellungen von 1.3. sollten die gewählten Verdichtungsgrade allein auf die zu komprimierende pulverförmige Matrix bezogen werden. Das Volumen, welches durch die Pellets im Pulverbett eingenommen wird, muss dazu vom Gesamtvolumen zwischen den Stempelflächen abgezogen werden. Dass der Verdichtungsgrad der Matrix auch tatsächlich erzielt wird, setzt voraus, dass das Volumen der Pellets sich während der Verdichtung nicht verändert.

Prinzipiell gilt für die Einwaageberechnung:

Einwaage = wahre Dichte * Verdichtungsgrad * Volumen im Wegminimum

Bei der Berechnung der notwendigen Gesamteinwaage an pellethaltigen Schüttgut müssen 2 Bedingungen zugleich erfüllt sein :

- die Einhaltung eines bestimmten Massenanteils an Pellets
- eine bestimmte Restporosität innerhalb des Volumenanteils der Matrix zum Zeitpunkt der maximalen Verdichtung

Zur Berechnung wurden folgende Parameter verwendet:

D_d : Verdichtungsgrad der Matrix

M_M, V_M, ρ_M : Masse, Volumen und wahre Dichte der Matrix

M_P, V_P, ρ_P : Masse, Volumen und scheinbare Dichte der Pellets

M_{Tab}, V_{Tab} : Masse und Volumen des gesamten Komprimaten

f : Massenanteil an Pellets

Die Masse teilt sich in 2 Anteile auf:

$$M_P = f \cdot M_{\text{Tab}} \quad \text{und} \quad M_M = (1-f) \cdot M_{\text{Tab}} \quad (8)$$

Das Matrixvolumen lässt sich mit Kenntnis des Pelletanteils und dessen Dichte ermitteln:

$$V_M = V_{\text{Tab}} - V_P \quad , \quad V_P = \frac{M_{\text{Tab}} \cdot f}{\rho_P} \quad (9)$$

$$V_M = V_{\text{Tab}} - \frac{M_{\text{Tab}} \cdot f}{\rho_P} \quad (10)$$

Für den angestrebten Verdichtungsgrad der Matrix gilt folgender Zusammenhang:

$$Dd = \frac{M_M}{V_M \cdot \rho_M} \quad (11)$$

Nach Einsetzen des Terms für die Masse der Matrix aus (8) und des Terms für das Volumen der Matrix aus (10) kann die Gleichung (11) nach der zu berechnenden Gesamtmasse umgestellt werden :

$$M_{\text{Tab}} = \frac{V_{\text{Tab}}}{\left(\frac{(1-f)}{Dd_M \cdot \rho_M} + \frac{f}{\rho_P} \right)} \quad (12)$$

Abbildung 10 veranschaulicht den Verlauf der einzuwiegenden Massen für einzelne Tabletten in Abhängigkeit eines zunehmenden Pelletanteils.

Die maximal einsetzbare Menge an Pellets ist bezüglich des Volumens im Wegminimum von $0,693 \text{ cm}^3$ limitiert, da dieses Volumen nicht vom Schüttvolumen des Pelletanteils erreicht werden darf. Die Schütthöhen von verschiedenen Pelletmengen in der Matrice sind zu diesem Zweck bestimmt worden (3.1.3.).

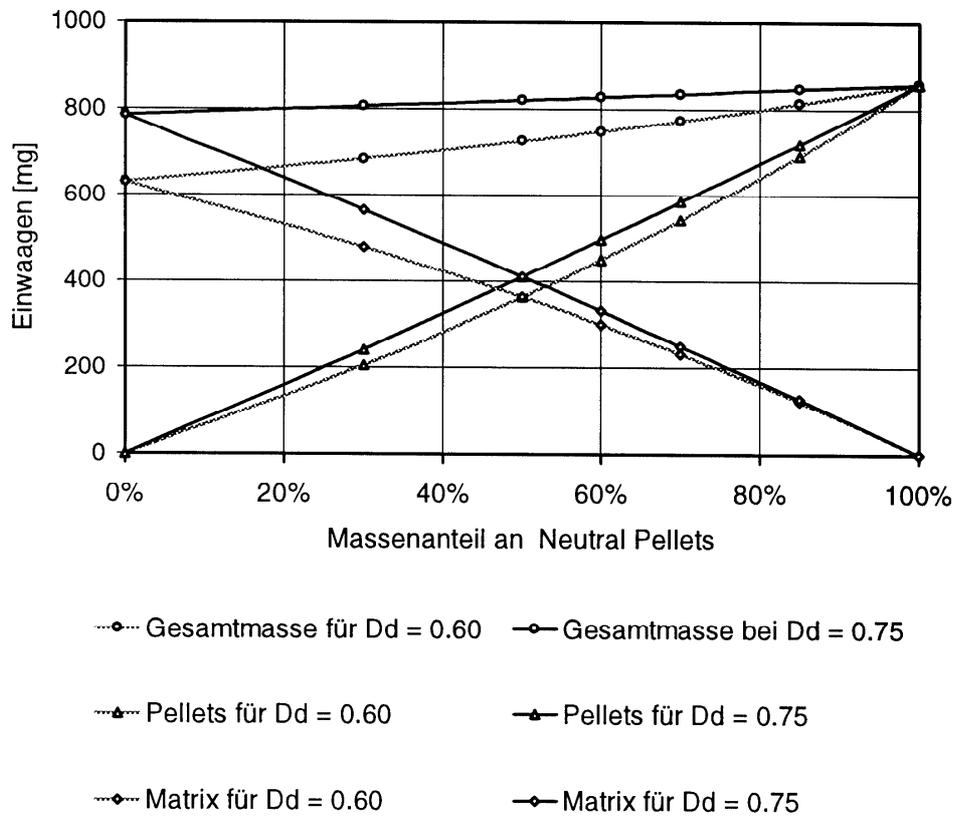


Abb. 10 : funktionaler Zusammenhang zwischen Einwaagemengen und Pelletanteil unter Berücksichtigung des Verdichtungsgrades der Matrix am Beispiel der Matrix aus Avicel PH200 und 5 % Polyglykol 4000

2.4.7. Versuchspläne

Untersuchungen zu den Matrixmaterialien:

Die Tablettiereigenschaften von mikrokristalliner Cellulose und Polyethylenglykol sollten kombiniert werden. Zu diesem Zweck sollte das Verdichtungsverhalten der Reinstoffen als auch das verschiedener Mischungen untersucht werden. Aufgrund der Zielsetzung, die Maximalbelastung von Pellets während des Tablettierens zu minimieren, war es von Interesse das Verhältnis von Druckfestigkeit zu Maximaldruck durch die Auswahl einer geeigneten binären Mischung zu optimieren. Vorrangiges Ziel war also die Erstellung von sogenannten Kompressionsprofilen (3.2.1.). Gleichzeitig sollte aber auch das Prinzip der Komprimierung auf definierte Verdichtungsgrade eingehalten werden. Da die Substanzen sich in ihren Schütt- und Stampfdichten deutlich unterscheiden (3.1.1.) und kleine Verdichtungsgrade gewählt werden sollten, erforderte dies im Versuchsplan (Tabelle 10), dass die gewählten Verdichtungsgrade je nach Mischungsverhältnis gestaffelt werden mussten. Folgende Verdichtungsgrade (Dd) wurden sowohl für Polyglykol 4000 als auch für Polyglykol 6000 als PEG-Komponente untersucht:

Mischungen: MCC : PEG [%]	Verdichtungsgrade									
	0,50	0,55	0,60	0,65	0,70	0,75	0,80	0,85	0,90	0,95
100 : 0	+	+	+	+	+					
85 : 15		+	+	+	+					
70 : 30			+	+	+	+				
50 : 50				+	+	+	+			
30 : 70					+	+	+	+		
0 : 100							+	+	+	+

Tab. 10: Versuchsplan zur Komprimierung der Matrixmaterialien

Jeweils 10 Verdichtungsverläufe wurden aufgenommen und ausgewertet.

Inwieweit sich PEG 4000 von PEG 6000 hinsichtlich Komprimierbarkeit und Kompaktierbarkeit unterscheidet, sollte zusätzlich untersucht werden.

Untersuchungen zum Pelletanteil:

Matrices mit 3 verschiedenen Anteilen an Polyglykol 4000 wurden für die Untersuchungen ausgewählt : 5 %, 15 % und 30 %. Dies diente vornehmlich dazu den Einfluss des Pelletanteils eindeutiger und sicherer interpretieren zu können.

Als Pelletanteile wurden 0 %, 30 %, 50 % und 60 % (m/m) untersucht, wozu Neutral Pellets der Größe 1,00 - 1,25 mm zum Einsatz kamen. Um das Verdichtungsverhalten der pellehaltigen Systeme besser charakterisieren zu können, waren auch 2 Verdichtungsgrade vorgesehen, die nur sehr instabile Komprimata ergeben und von daher als Vorstufen zu Tabletten zu betrachten sind. Folgende 4 Verdichtungsgrade wurden gewählt : 0,60 / 0,65 / 0,70 / 0,75

Zur Auswertung wurden jeweils 7 Verdichtungsverläufe aufgezeichnet.

Untersuchungen zur Pelletgröße:

Inwieweit die Pelletgröße Einfluss nimmt, wurde untersucht, indem zusätzlich die Pelletgrößen 0,63 - 0,80 mm und 0,80 - 1,00 mm in einem Anteil von 50 % (m/m) tabletiert wurden. 2 verschiedene Matrices waren dafür vorgesehen: Mischungen aus Avicel PH 200 mit jeweils 30 % Polyglykol 4000 bzw. Polyglykol 6000.

Die Datenkollektive bestehen aus jeweils 7 Aufnahmen.

Tablettierung von überzogenen Theophyllin-Pellets:

Zur Herstellung von Komprimaten, die wirkstoffhaltige Pellets beinhalten, sollten möglichst identische Voraussetzungen zu den Tablettierversuchen mit Neutral Pellets geschaffen werden. Zu diesem Zweck wurden die Theophyllin-Pellets in die gleichen Fraktionen wie die Neutral Pellets aufgeteilt. In der Schüttung zu Beginn des Komprimierungsprozesses sollte der gewählte Pelletanteil denselben Volumenanteil einnehmen wie die Neutral Pellets. Aus diesem Grunde wurde, wie es unter 2.5.3.2. beschrieben ist, die scheinbare Dichte der Theophyllin-Pellets bestimmt. Die eingesetzten Pelletanteile entsprechen 60 % und 50 % Massenanteilen an Neutral Pellets.

Tabelle 11 zeigt, welche Volumenanteile sich für diese Pelletmengen in Abhängigkeit vom theoretischen Verdichtungsgrad (Dd) der Matrix ergeben.

Massenanteil an Neutral Pellets	Dd	korrespondierender Volumenanteil	Massenanteile an Theophyllin-Pellets
50 %	0,70	39,9 %	G10 44,5 % G20 44,1 %
	0,75	41,6 %	K10 44,3 % K20 44,1 %
60 %	0,70	49,9 %	G10 54,6 % G20 54,2 %
	0,75	51,6 %	K10 54,4 % K20 54,2 %

Tab. 11: volumenäquivalente Pelletanteile

Die gewählten theoretischen Verdichtungsgrade der Matrix waren: 0,70 und 0,75
Als Matrix wurde Avicel PH 200 mit 30 % Polyglykol 4000 ausgewählt.

2.4.8. Matrizenbefüllung

Die benötigten Massen an Pellets und Matrixmischung wurden berechnet und für jeden Pressling einzeln auf einer Analysenwaage {4} im klimatisierten Raum {18} eingewogen. Schwankende Pelletanteile aufgrund von Mischungsinhomogenitäten konnten so vermieden werden. Parameter, die in der Auswertung der Verdichtungsdaten errechnet werden, unterliegen somit bezüglich des Pelletgehaltes keinen Streuungen. Die Einwaage erfolgte direkt in Vials, die mit einem speziellen Verschluss versehen wurden (Abb.11).

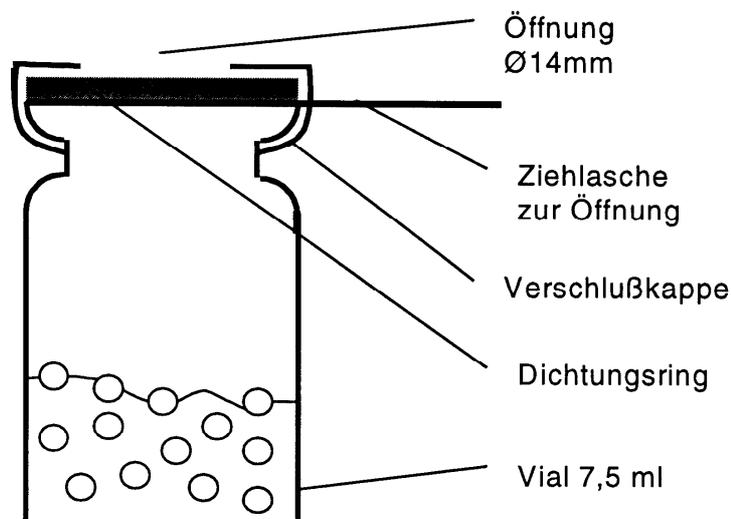


Abb. 11: Gefäß zum Mischen und Befüllen

Der Mischvorgang erfolgte manuell im verschlossenen Vial, indem das Gefäß liegend langsam 10-mal um die eigene Achse gedreht wurde.

Die erzielten Mischungen stellten äußerst instabile Systeme dar. Sobald heterogene Haufwerke, wie es Pellets in Kombination mit pulverförmigen Haufwerken darstellen, zum freien Fließen gelangen, tritt eine Auftrennung der Komponenten ein. Pellets liegen dann nicht mehr homogen verteilt und isoliert in der Matrix vor. Die Matrize ließ sich also nicht durch einen einfachen Schüttvorgang befüllen.

Aus diesem Grund war der Vialverschluss mit einer Ziehflasche ausgestattet. Das Vial wurde verschlossen kopfüber genau auf die Matrizenbohrung gestellt und dann durch schnelles Herausziehen der Lasche der Vialinhalt in die Matrize entleert. Relativbewegungen der Partikel zueinander, die die Ursache für Segregationserscheinung darstellen, konnten so minimiert werden. Abschließend wurde die Oberfläche der Schüttung in der Matrize mit einem zylindrischen Teflonstab geglättet. Die Eindringtiefe des Stabes konnte durch die Justierbarkeit der Stablänge begrenzt werden, sodass der Stab keine Verdichtung bewirken konnte.

2.5. Untersuchungsmethoden

2.5.1. Daten der Komprimierungen

2.5.1.1. Aufbereitung der Daten

Die aus den Verdichtungen gewonnenen Daten in Form von bit-Werten von 0 bis 32767 wurden in ASYST {S5} mit Hilfe von Kalibrierfaktoren für die Kraftwerte von Ober- und Unterstempel (2.4.3.) in [kN]-Werte beziehungsweise für den Weg in [μm]-Werte umgerechnet. Die Ergebnisse der Stempelstauchung (2.4.5.) fanden Berücksichtigung bei der Berechnung des gemessenen Abstandes zwischen den Stempelflächen. Der ermittelte Stauchungsfaktor bezieht sich auf Ober- und Unterstempel zusammen. Anteilig im Verhältnis der Längen von Oberstempel zu Unterstempel wurde der Stauchungsfaktor für das jeweilige Kraftsignal der Stempel aufgeteilt. Die Weg-Werte wurden dann in Abhängigkeit von Ober- und Unterstempelkraft korrigiert.

Die Berechnung von Parametern, die den Verdichtungsverlauf charakterisieren, erfolgten durch ASYST. Die grafische Darstellung von Einzelverdichtungen erfolgte in Excel {S4} nach dem Importieren und Aufbereiten der Rohdaten.

2.5.1.2. Berechnung von Parametern

Die ermittelten Kraftwerte wurden in [MPa]-Werte umgerechnet und anschließend der Maximaldruck von Ober- und Unterstempel ($P_{OS \max}$, $P_{US \max}$) an der ungeglätteten Druckkurve ermittelt.

Das Verhältnis von $P_{US \max}$ zu $P_{OS \max}$ wurde als Parameter R berechnet, um zu beurteilen, inwieweit während der Verdichtung eine axiale Kraftübertragung stattgefunden hat. Je kleiner der Faktor ausfällt, desto stärker sind radiale Kräfte während der Komprimierung aufgetreten. Dieser Parameter wird normalerweise dazu eingesetzt, die Effizienz von Schmiermittelzusätzen zu beurteilen.

Die Kompressionsarbeit wurde berechnet. Im unteren Totpunkt des Oberstempels, dem Wegminimum von 4,5 mm, hat der Oberstempel die maximale Arbeit (W_{\max}) geleistet. Aus der Phase zwischen Wegminimum und Abhebepunkt des Oberstempels, ergibt sich der Anteil an elastischer Arbeit (W_{elast}).

$$W_{\text{elast}} = W_{\max} - W_{\text{abheb}} \quad (13)$$

Die Bedingung für den Abhebepunkt des Oberstempels ist wie bei Konkel [50]

definiert als der Punkt, bei dem die Abweichung von einem Polynom 0.Grades erstmals wieder größer wird. Der Berechnung der Arbeit liegt ein geglätteter Geschwindigkeitsverlauf des Oberstempels zugrunde.

$$W = \int_{t_1}^{t_2} F \cdot v_{\text{geglättet}} \cdot dt \quad (14)$$

Bei der Auswertung des Verdichtungsverlaufs gemäß der Porositäts-Druck-Beziehung nach **Heckel** wurde für die Berechnung der relativen Dichte (d_{rel}) des Haufwerkes das Volumen der Pellets vom Gesamtvolumen zwischen den Stempeln abgezogen, da sich die Verdichtung nur auf die Matrix beziehen sollte. Zur Bestimmung des linearen Bereichs, innerhalb dem eine Ermittlung einer Steigung möglich ist, wurde derselbe Algorithmus verwendet, wie er bei Hinsch [42] bereits beschrieben wurde.

Die **modifizierte Weibull-Funktion** wurden den Druck-Zeit-Verläufen im Gauß-Newton-Verfahren angepasst. Die Kurvenanpassung begann und endete nach jeweils 50 Datenpunkten in Folge, bei denen der Druck von 1 MPa am Oberstempel überschritten wurde. Die Parameter β und γ aus der Kurvenanpassung wurden in Diagrammen gegeneinander dargestellt. Die Anpassungsgüten unterscheiden sich bei den Verdichtungsverläufen von binären Mischungen aus Avicel PH200 und Polyglykol relativ stark. Mit zunehmendem Verdichtungsgrad verbesserte sich prinzipiell die Anpassungsgüte.

Die schlechteste Anpassung ergab eine durchschnittliche Standardabweichung (s) der Druckwerte von 3,6 % für Polyglykol 4000 bei dem niedrigsten gewählten Verdichtungsgrad (D_d) von 0,80. Die beste Anpassungsgüte ergab sich beim höchsten gewählten D_d von 0,95 für Polyglykol 6000 mit einem durchschnittlichen Wert für s von 1,4 %.

Für die Tablettierversuche mit unterschiedlichen Pelletanteilen ergab sich folgender Bereich für die Anpassungsgüte:

Schlechteste Anpassung: $s = 3,0$ % für 0 % Pellets und eine Matrix mit 30 % Polyglykol 4000 bei $D_d = 0,60$

Beste Anpassung: $s = 1,2$ % für 60 % Neutral Pellets und eine Matrix mit 5 % Polyglykol 4000 bei $D_d = 0,75$

Hierbei lässt sich feststellen, dass die Anpassung umso besser ausfällt, je kleiner der Polyglykolgehalt in der Matrix ist und je höher der Pelletanteil ausfällt.

Die Anpassung der Kraft-Weg-Daten an die **Kawakita**-Funktion setzt die Definition eines Ausgangsvolumens V_0 mit einem korrespondierenden Druck voraus, auf das in der Berechnung der Volumenreduktion Bezug genommen wird. Hierzu wurde das Volumen bei dem Messpunkt gewählt, ab dem mindestens 5 Messpunkte in Folge einen Druck von ≥ 1 MPa besitzen. Die Auswertung wurde bis zum Maximaldruck des Oberstempels durchgeführt. Die Anpassung erfolgte ebenfalls mit einem Gauß-Newton-Verfahren in ASYST. Die mittlere Abweichung der gemessenen und umgerechneten Werte gegenüber der Anpassungsfunktion lag stets unter 1 % an Volumenreduktion „C“.

2.5.2. Mechanische Eigenschaften der Komprimat

Die Untersuchungen fanden alle unter denselben Klimabedingungen statt wie auch das Tablettieren (2.4.1.).

2.5.2.1. Langsame elastische Rückdehnung

Mindestens 24 h bis maximal 32 h nach Auswurf wurden die Höhe (h) und der Durchmesser (d) der Tabletten bestimmt {8}. Innerhalb dieser Zeitspanne bauen sich die Verspannungen im Komprimaten in Form von langsamer elastischer Rückdehnung vollständig ab. Die gemessenen Dimensionen dienen zur Berechnung eines zylindrischen Volumens. Die Zunahme des Volumens gegenüber dem zum Zeitpunkt der maximalen Verdichtung wurde von 7 Presslingen in Prozent berechnet.

2.5.2.2. Festigkeit

An 5 Exemplaren der unter 2.5.2.1. vermessenen Presslinge wurde die diametrale Druckfestigkeit (c_s) mit einem Bruchfestigkeitstester {39} bestimmt. Zur Berechnung der tensile strength (t_s) wurden die zuvor bestimmten Tablettendimensionen (d,h) verwendet.

$$t_s = \frac{2 \cdot (c_s)}{\pi \cdot d \cdot h} \quad (15)$$

2.5.2.3. Friabilität

Gemäß der Prüfung der Friabilität von nicht überzogenen Tabletten in der Ph. Eur. wurden 5 Tabletten durch 100-maliges Drehen in der Trommel eines Testers {15} mit einer Drehzahl von 25 min^{-1} mechanisch belastet. Der Masseverlust der Komprimat konnte mittels einer Analysenwaage {4} individuell bestimmt werden, da vor dem Test

die Komprimierte unterschiedlich markiert wurden.

Während des Testes brachen teilweise auch einzelne Pellets heraus und trennten sich von der Matrix. Aufgrund dieser Beobachtung wurde von der Gesamtheit der Tabletten der abgebrochene Grobanteil, der nur aus Pellets bestand, mit einem Sieb mit der Maschenweite von 500 μm aufgefangen und ausgewogen.

2.5.3. Eigenschaften der Pellets

2.5.3.1. Masse und Durchmesser

Zur Ermittlung einer durchschnittlichen Masse von Pellets einer bestimmten Fraktion wurde jeweils dreimal 100 Pellets abgezählt und auf einer Analysenwaage deren Gewicht bestimmt.

Ebenfalls wurde von jeweils 50 Pellets deren Durchmesser bestimmt {8}. Durch vorsichtiges Absenken des Messkopfes auf die liegende Probe wurde deren Höhe ermittelt, die dem Durchmesser gleichgesetzt wurde.

In Tabelle 12 befindet sich eine Aufstellung aller für Tablettversuche eingesetzter Pellettypen.

Pellettyp		Fraktion	\bar{M} (n = 300) [μg]	\bar{d} , s (n = 50) [μm]
Neutral Pellets		630 – 800 μm	326	701 \pm 70
		800 – 1000 μm	748	894 \pm 57
		1000 – 1250 μm	1051	1043 \pm 49
Überzogene Theophyllin-Pellets	K10	800 – 1000 μm	675	937 \pm 46
	K20	800 – 1000 μm	657	927 \pm 40
	G10	1000 – 1250 μm	1118	1133 \pm 56
	G20	1000 - 1250 μm	1122	1132 \pm 47

Tab. 12: mittlere Massen (\bar{M}) und Durchmesser (\bar{d}) von Pellets

2.5.3.2. Dichte von Theophyllin-Pellets

Im Gegensatz zu den Neutral Pellets (2.3.1.) konnte für die überzogenen Theophyllin-Pellets zur Dichtebestimmung kein Verfahren mit Gas als Medium gewählt werden, da sich in der Messkammer kein konstanter Druck einstellte. Durch kleine Poren drang kontinuierlich Gas in die poröse Wirkstoffschicht ein.

Alternativ wurde daher die Dichte der Theophyllin-Pellets mit einem Pyknometer {32}

ermittelt, welches zur Bestimmung „relativer Dichten“ von Flüssigkeiten gemäß Arzneibuch eingesetzt wird. Als flüssiges, gegenüber den Pellets indifferentes Medium wurde dickflüssiges Paraffin Ph.Eur. (Vaselin-Fabrik E. Wasserfuhr GmbH, Lot. No.: 38839.010G7) verwendet.

Mit den folgenden Parametern wurde die scheinbare Dichte der 4 Theophyllin-Pellet-Chargen berechnet:

- Volumen des Pyknometers: $V_{\text{Pyc}} = 25,618 \text{ cm}^3$ für $20,3 \text{ °C}$
- Masse des Pyknometers: $m_{\text{Pyc}} = 36,8168 \text{ g}$
- Wahre Dichte von dickflüssigem Paraffin bei $20,3 \text{ °C}$: $\rho_{\text{Pa}} = 0,8623 \text{ g/cm}^3$
- Masse der Probe

Die Bestimmung wurde im klimatisierten Raum {18} bei 22 °C durchgeführt.

Die Probenmenge von ungefähr 500 mg wurde auf einer Analysenwaage {4} genau abgewogen und in das Pyknometer überführt. Das Pyknometer wurde dann mit dickflüssigem Paraffin aufgefüllt, das zuvor im Eisbad gekühlt wurde. Der Inhalt des Pyknometers erwärmte sich langsam und beim Erreichen einer Temperatur von $20,3 \text{ °C}$ wurde die Masse des gefüllten Pyknometers auf der Analysenwaage bestimmt.

Zur Validierung der Methode wurde zunächst die Dichte von Glaskugeln ($\varnothing : 1,4 \text{ mm}$) bestimmt, bei denen davon ausgegangen werden konnte, dass sie keinerlei Poren besitzen. Daher sollte festgestellt werden, ob man mittels der Methode mit dem Gasvergleichspyknometer zu vergleichbaren Ergebnissen kommt. Folgende Tabelle 13 zeigt, dass es sich um vergleichbare Werte mit einer Differenz handelt, die im Rahmen der Messgenauigkeit liegt.

Dichte von Glaskugeln ($\varnothing : 1,4 \text{ mm}$) bestimmt mit:	Dichte [g/cm ³]	S (n = 3)
Helium-Vergleichspyknometer	2,940	0,007
Pyknometer mit Paraffin	2,931	0,030

Tab. 13: Dichte von Glaskugeln im Vergleich der Bestimmungsmethoden

Die Methode mittels dickflüssigem Paraffin wurde daher als geeignet angesehen, um die scheinbare Dichte der überzogenen Theophyllin-Pellets zu bestimmen.

Tabelle 14 zeigt die Ergebnisse.

Charge an Theophyllin-Pellets:	Scheinbare Dichte [g/cm ³]	S (n = 3)
K10	1,239	0,003
G10	1,240	0,001
K20	1,231	0,002
G20	1,217	0.005

Tab. 14: Dichten der verwendeten Chargen an Theophyllin-Pellets

2.5.3.3. Festigkeit

Die mechanische Belastbarkeit und Widerstandsfähigkeit der Pellets sollte charakterisiert werden, um Rückschlüsse ziehen zu können auf deren Verhalten während des Tablettiervorganges. Mit Hilfe eines Texture Analyzers {42} konnten Weg-Kraft-Diagramme aufgezeichnet und ausgewertet werden.

Die Proben wurden auf einen planen, massiven Metallblock gelegt. Ein planer Messkopf von 2 mm im Durchmesser senkte sich mit einer konstanten Geschwindigkeit von 0,1 mm/s über eine vorgegebene Wegstrecke von 0,5 mm ab. Der vom Messkopf zurückgelegte Weg ist proportional zur Messzeit.

Ladezelle: bis 5 kg (Empfindlichkeit: $\pm 0,1$ g)

Kalibrierung: Auflage eines 2 kg-Gewichtes

Datenaufnahme: 100 Messpunkte/s

100 Messpunkte entsprechen 100 μ m an Wegdistanz

Kraftsignale in [N]

Empfindlichkeit der Wegmessung: 2,5 μ m

Die aufgezeichneten Kraft-Weg-Diagramme zeigen für alle Pellettypen einen instabilen Bruchvorgang mit einem annähernd linearen Bereich vor dem Erreichen der Maximalkraft.

Aus diesem Grund wurde nicht nur die Bruchfestigkeit (cs) von jeweils 7 Proben bestimmt, sondern auch mittels linearer Regression eine Steigung (Rk) errechnet. Trotz des linearen Bereiches liegen keine Erkenntnisse darüber vor, inwieweit es sich um eine reversible Verformung handelt. Deshalb war die Errechnung von Elastizitätsmodulen gemäß Hooke'schem Gesetz nicht möglich. Bei den Theophyllin-Pellets konnte beobachtet werden, dass die Wirkstoffschicht und der Kern nicht immer gemeinsam

brachen. Wenn zwei getrennte Bruchereignisse stattfanden, brach aber stets erst die Wirkstoffschicht, auf deren Kraftmaximum sich dann die Berechnung der Bruchfestigkeit bezieht.

Die Auswertung erfolgte in Excel. Nach Importieren der ASCII-Dateien wurden die Wegdaten normiert als Stauchungsweg. Der Weg wurde für den ersten Messpunkt größer einem Schwellenwert von 0,05 N gleich Null gesetzt. Die lineare Regression der Kraft in [N] gegen den Stauchungsweg (Δl) wurde ab einem einheitlichen Schwellenwert von 0,25 N vorgenommen. Die exakte Bestimmung des Ausgangsdurchmessers des individuellen Pellets war mit dem Texture Analyzer nicht möglich. Mit Hilfe des mittleren Durchmessers (d_m), deren Ermittlung unter 2.5.3.1. beschrieben wurde, konnte die maximale Kraft (F) zur Bewirkung eines Bruchs in einen für Kugeln gültigen maximalen Oberflächendehnungsstress $\sigma_f(s)$ (Shipway und Hutchings) umgerechnet werden, wie er von Salako, Podczeck und Newton zur Charakterisierung von Pellets angewendet wurde [78].

$$\sigma_f(s) = \frac{0,4 \cdot F}{\pi \cdot r^2} \quad (16)$$

$\sigma_f(s)$ stellt ein Maß für die Dehnungsfestigkeit (tensile strength, t_s) von Pellets dar. Zur Veranschaulichung der unterschiedlichen Deformierbarkeiten der Pellets wurde aus dem mittleren linearen Regressionkoeffizienten ein Deformationsfaktor D_f gebildet.

In Tabelle 15 sind die Ergebnisse der Bruchfestigkeitsanalysen aufgelistet.

Zusätzlich wurden auch nicht überzogene Theophyllin-Pellets untersucht. Es zeigten sich aber keine signifikanten Unterschiede gegenüber den Pellets mit Film, woraus geschlossen werden kann, dass sich mit dem gewählten Messverfahren kein erkennbarer Einfluss auf die Widerstandsfähigkeit der Pellets ergab.

Abbildung 12 stellt einzelne beispielhafte Kraft-Weg-Verläufe der Bruchversuche von verschiedenen Pellettypen zusammen.

Die Ergebnisse zeigen, dass sich alle Theophyllin-Pellets im Vergleich zu den Neutral Pellets wesentlich leichter deformieren lassen. Dies ist auf die poröse Wirkstoffschicht bestehend aus Theophyllin und HPMC zurückzuführen. Auch die Festigkeit der Theophyllin-Pellets ist größer, was aber nicht auf den Überzug zurückführbar ist. Aufgrund der Belastungen während des Tablettierens ist zu erwarten, dass Neutral Pellets (NP) wesentlich schneller mit Bruchvorgängen reagieren.

wesentlich schneller mit Bruchvorgängen reagieren.

Pellettyp		cs [N]	σ_f (s) [MPa]	Rk [N/mm]	Df [$\mu\text{m}/\text{N}$]
Neutral Pellets	630 - 800 μm	3,0 $\pm 1,1$	3,1 $\pm 1,1$	63,3 $\pm 7,6$	16 ± 2
	800 - 1000 μm	5,4 $\pm 1,4$	3,4 $\pm 0,9$	67,4 $\pm 3,1$	15 ± 1
	1000 - 1250 μm	7,2 $\pm 1,0$	3,4 $\pm 0,6$	75,6 $\pm 3,0$	13 ± 1
überzogene Theophyllin- Pellets	K10	7,1 $\pm 1,0$	4,1 $\pm 0,6$	47,8 $\pm 1,3$	21 ± 1
	K20	6,6 $\pm 1,1$	3,9 $\pm 0,6$	48,2 $\pm 1,8$	21 ± 1
	G10	9,9 $\pm 0,8$	3,9 $\pm 0,3$	53,5 $\pm 2,0$	19 ± 1
	G20	9,4 $\pm 1,3$	3,7 $\pm 0,5$	50,1 $\pm 1,5$	20 ± 1

Tab. 15: Bruchanalyse von Pellets

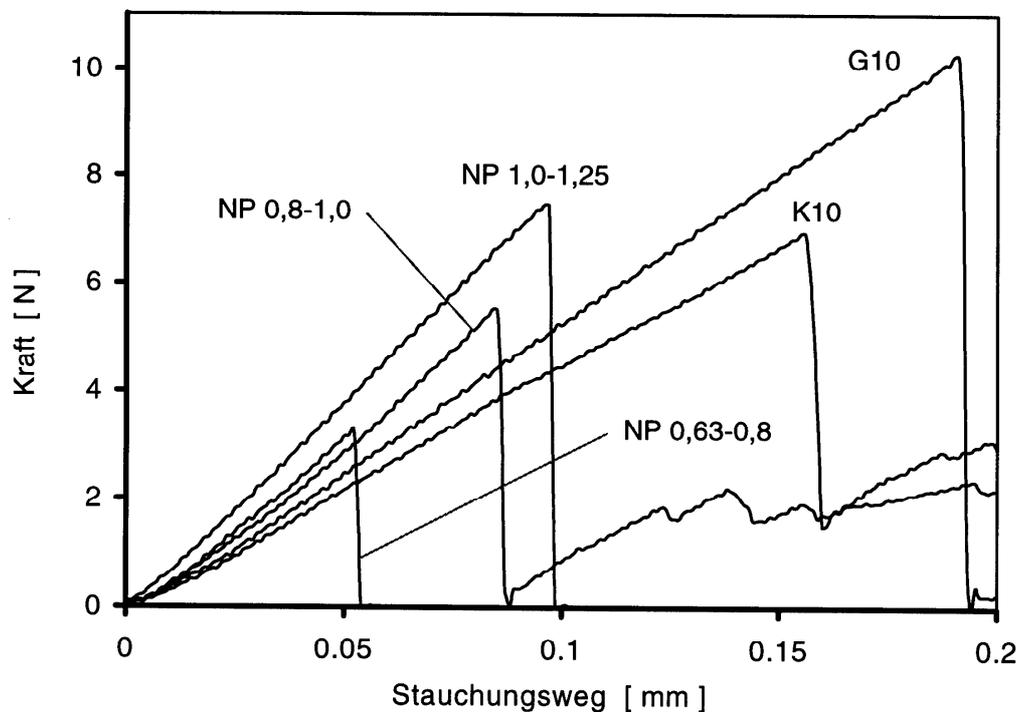


Abb. 12: Kraft-Weg-Verläufe von verschiedenen Pellettypen

Beispiele für Theophyllin-Pellets K10 und G10 und für 3 Fraktionen an Neutral Pellets (NP, Maschenweite in mm)

2.5.3.4. Charakterisierung mittels Bildanalyse

Die Bildanalyse ermöglicht es, die Form und Größe der eingesetzten Pellets mit Hilfe geeigneter Formfaktoren zu charakterisieren. Die Bestimmung der Formfaktoren diente vornehmlich dazu Deformationserscheinungen an Theophyllin-Pellets erfassen zu können und in zweiter Linie dazu, die Güte der Pelletform zu charakterisieren. Zu diesen Zwecken wurden die Theophyllin-Pellets im Zustand vor und nach einer Tabletierung bildanalytisch untersucht. Der Vergleich der ermittelten Formfaktoren von originalen mit den bereits tablettierte Pellets konnte für eine Aussage über das Ausmaß an Deformationen genutzt werden. Die Ergebnisse der bildanalytischen Untersuchungen befinden sich unter 3.3.2., während die verwendeten Formfaktoren, mit denen sich die Pelletbeschädigungen beschreiben lassen, in diesem Kapitel unter b) vorgestellt werden. Zusätzlich wurde die Bildanalyse auch dazu verwendet, die mittlere Wirkstoffschichtdicke und Filmdicke der Theophyllin-Pellets zu bestimmen. Die Schichtdicken sind in diesem Kapitel unter a) wiedergegeben.

Eine digitale Kamera {1} mit 3 Farbkanälen wurde auf einen Tubus geschraubt, der auf einem Lichtmikroskop {26} installiert war. Die Aufnahme und Speicherung der Bilder erfolgte durch das Bildverarbeitungssystem KS 400 {S6} auf einem PC. Zunächst wurden Farbbilder vom Format 576 x 768 Pixel aufgenommen und anschließend in Grauwert-Bilder mit 256 verschiedenen Grauwerten umgewandelt. Für jede neue Installation der Kamera wurde der Abbildungsmaßstab sowohl in horizontaler als auch in vertikaler Richtung getrennt mit Hilfe eines Kalibriermaßes (Leica 10310345) kalibriert.

a) Bestimmung der Schichtdicken:

Die Pellets wurden mit einem Skalpell gezielt möglichst zentral gespalten. Pelletflächen mit verhältnismäßig ebenen Bruchflächen wurden auf einem mit beidseitig klebender Folie versehenen Objektträger planparallel fixiert und anschließend unter dem Mikroskop im Auflicht betrachtet. Für jeden Pellettyp wurden ausgewählte Querschnittsflächen untersucht und 6 Bilder zur Auswertung mit einem Ausschnitt von 750 x 1000 µm aufgenommen. Durch manuelles, dreimaliges Einzeichnen eines Vektors auf dem Bildschirm pro Bild ergab sich ein Kollektiv von 18 Messwerten jeweils für die Wirkstoffschichtdicke und die Überzugsdicke.

Der kalibrierte Bildmaßstab war 1,33 µm/ Pixel.

Tabelle 16 zeigt die ermittelten Schichtdicken. Der Unterschied in der Dicke der Wirkstoffschicht zwischen der Fraktion 1,00 - 1,25 mm (G10/G20) und der Fraktion 0,80 - 1,00 mm (K10/K20) fällt verhältnismäßig gering aus. An den Unterschieden in der Pelletgröße sind die Durchmesser der Starterkerne maßgeblich mit beteiligt. Die Dicke des Überzuges fällt wie beabsichtigt gering aus. Trotzdem wurde stets ein geschlossener Film beobachtet.

Pellettyp	Dicke der Wirkstoffschicht [μm]	Dicke des Überzuges [μm]
G10	196 \pm 28	21 \pm 4
G20	199 \pm 13	23 \pm 4
K10	171 \pm 16	17 \pm 3
K20	170 \pm 31	19 \pm 4

Tab. 16: bildanalytische Bestimmung von Schichtdicken

Die Abbildung 13 stellt die rasterelektronenmikroskopische Aufnahme eines Pelletquerschnitts in Aufsicht dar, in dem das Verhältnis vom Starterkern zur Wirkstoffschicht deutlich wird.

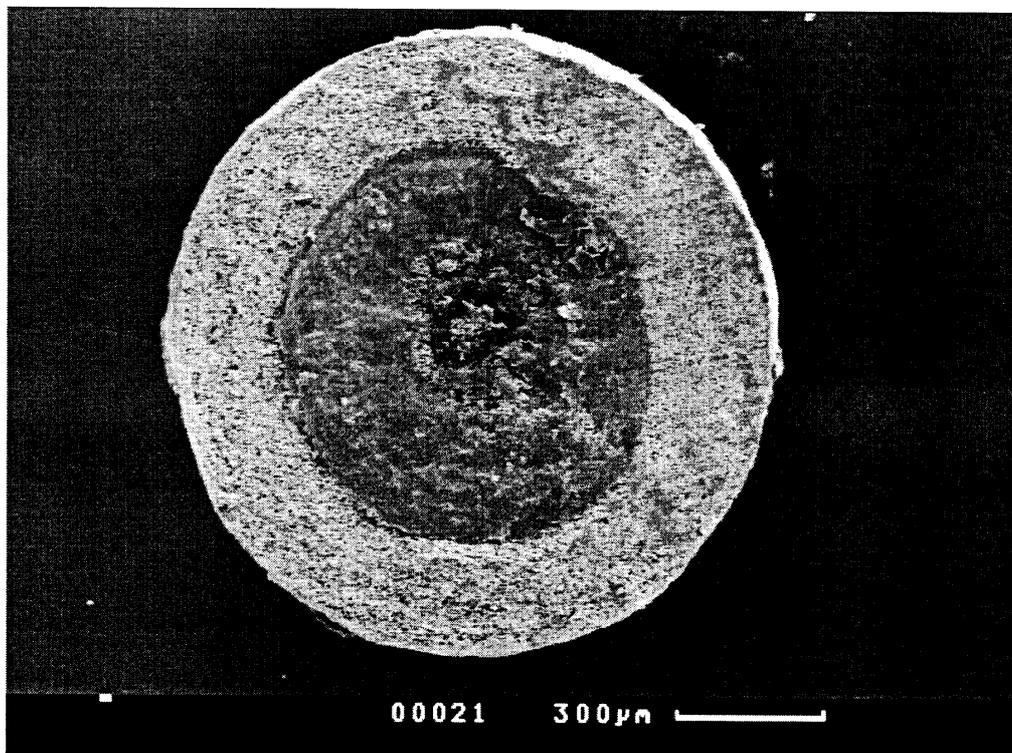


Abb. 13: REM-Aufnahme eines Querschnitts durch ein Theophyllin-Pellet „G10“

In Abbildung 14 ist der Filmüberzug über der porösen Wirkstoffschicht im Detail zu erkennen.

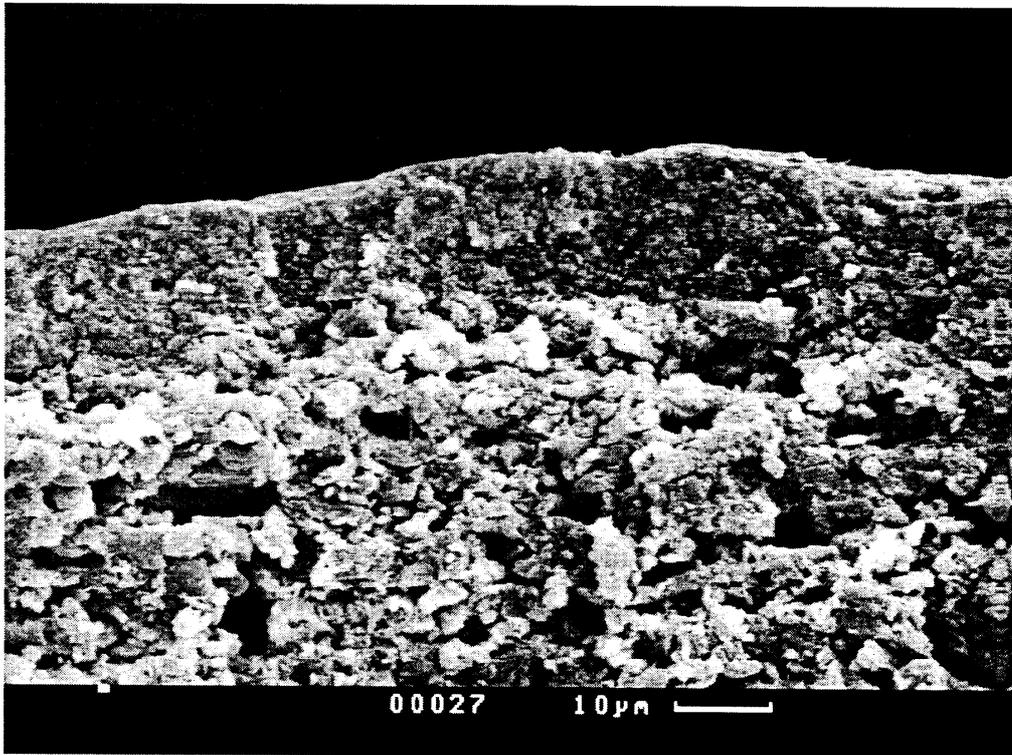


Abb. 14: REM-Aufnahme eines Querschnitts durch ein Theophyllin-Pellet „G20“, Detail

b) Bestimmung von Formfaktoren

Zur Auswertung kamen Projektionsflächen der Pellets im Unterlicht. Die aufgenommenen Grauwert-Bilder mussten zunächst in binäre Bilder umgewandelt werden. Anhand der Häufigkeitsverteilung der Pixel eines Bildes über die Grauwertskala wurde ein Schwellenwert ausgewählt, der die zu untersuchenden Objekte exakt von ihrem Hintergrund trennt. Die Ausleuchtung der Proben musste hinsichtlich der Stärke so gewählt werden, dass der Bildkontrast ausreichend groß ist, um einen präzisen Schwellenwert setzen zu können. Zu starke Beleuchtung erschwerte die Trennung aufgrund des Einfalls von Streulicht. Die exakte Trennung des Objektes vom Hintergrund konnte bei starker Ausschnittsvergrößerung durch direkte Gegenüberstellung des binären mit dem originalen Bild überprüft und beurteilt werden. Allgemein ist in den Bereichen die Trennung erschwert, wo der Projektionsrand des Objektes nicht exakt in der fokussierten Bildebene liegt. Dieser Fehler lässt sich nicht vollständig

ausschließen und begrenzt die Empfindlichkeit der bildanalytischen Methode.

Aus grundsätzlichen Überlegungen heraus wurde ein möglichst großer Vergrößerungsmaßstab gewählt. Der gemessene Umfang sollte möglichst umfassend Rauigkeiten und Unebenheiten erfassen. Insgesamt 48 Pellets wurden einzeln im Bildmaßstab von 3,3 μm / Pixel aufgenommen. Die Pellets wurden auf einem Objektträger mit Hilfe von durchscheinender beidseitig klebender Folie fixiert, sodass sie nicht in der Lage waren, eine Position mit möglichst tief liegendem Massenschwerpunkt einzunehmen.

Die Aufbereitung der Pellets aus den Tabletten wurde nach dem folgenden Schema vorgenommen:

Als Proben dienten einzelne Viertel von Tabletten, die zunächst per Hand vorsichtig in kleinste Stücke zerbrochen wurden. Der Großteil an Pellets ließ sich auf diese Weise vereinzeln, war aber noch mit Matrixpartikeln behaftet. Einige Pellets kohärierte miteinander, sodass sie mit dem Skalpell voneinander getrennt wurden. Der Feinanteil der Tablettenprobe wurde mit einem Sieb (\varnothing : 800 μm) abgetrennt. Die stark anhaftenden Matrixpartikel ließen sich nicht allein mechanisch abtrennen. Daher war es unverzichtbar die Pellets für 1 min in ein Wasserbad zugeben, wo sich die PEG- und MCC-Partikel ablösen ließen. Danach konnte anhaftendes Wasser mit Zellstoff sofort wieder entfernt werden. Sehr stark beschädigte Pellets entzogen sich bei dieser Probenaufbereitung der Auswertung, da größere Mengen Wasser in das Innere der Pellets eindringen konnten. Allerdings war die Anzahl an so stark beschädigten Pellets sehr gering, sodass der Fehler bei der Probennahme vertretbar war.

Zur Charakterisierung der Pellets wurden die folgenden berechneten Formfaktoren ausgewählt:

D_c : Durchmesser eines Kreises mit gleicher Fläche wie die untersuchte Region

D_c dient zur Beschreibung der Pelletgröße.

Die folgenden Verhältnismaße f_r , p_r und h_r detektieren alle Abweichungen von der idealen Kreisform, bewerten aber verschiedene Arten von Abweichungen unterschiedlich.

f_r : Verhältnis von minimalem zu maximalem Feret-Durchmesser

$$f_r = F_{\min} / F_{\max}$$

p_r : Verhältnis vom Umfang P_c eines Kreises mit gleicher Fläche wie die untersuchte Region zum gemessenem, an der Kontur ermitteltem Umfang P_m

$$p_r = P_c / P_m$$

h_r : Verhältnis der kleinen Halbachse b zur großen Halbachse a einer angepassten Ellipse mit gleicher Fläche wie die untersuchte Region

$$h_r = b / a$$

Im Bestreben die verschiedenen Arten an Abweichungen von der idealen Kreisform möglichst umfassend in einem einzigen Formfaktor zu berücksichtigen, entwickelten Podczeck und Newton einen zweidimensionalen Formfaktor (e_R), der den Faktor p_r mit der normierten Exzentrizität einer flächenäquivalenten Ellipse [74] kombiniert.

$$e_R = p_r - \sqrt{1 - \left(\frac{b}{a}\right)^2} \quad (17)$$

Dieser Formfaktor gewichtet Abweichungen von der Isometrie eines Kreises stärker als oberflächliche Unebenheiten und Rauigkeiten. Zur Beurteilung der Deformationserscheinungen von Pellets nach einer Tablettierung ist das letztgenannte Erscheinungsbild aber von gleichwertiger Bedeutung. Zur Charakterisierung der Güte von Pellets aus unterschiedlichen Herstellungsprozessen ist der Formfaktor e_R geeignet. Zur Detektierung von Pelletbeschädigungen wurde aber ein kombinierter Formfaktor ph_r entwickelt, der Rauigkeitsphänomene und Anisometrie gleich stark gewichtet:

$$ph_r = p_r + h_r - 1 \quad (18)$$

Zur Veranschaulichung, wie die einzelnen Formfaktoren Abweichungen von der Kreisform zu bewerten vermögen, werden hier die Formfaktoren von den geometrischen Grundfiguren Ellipse, Quadrat und Rechteck bestimmt. Der Vergleich beruht auf der Vorgabe, dass alle Körper die gleiche Fläche besitzen wie ein vorgegebener Kreis mit dem Radius r .

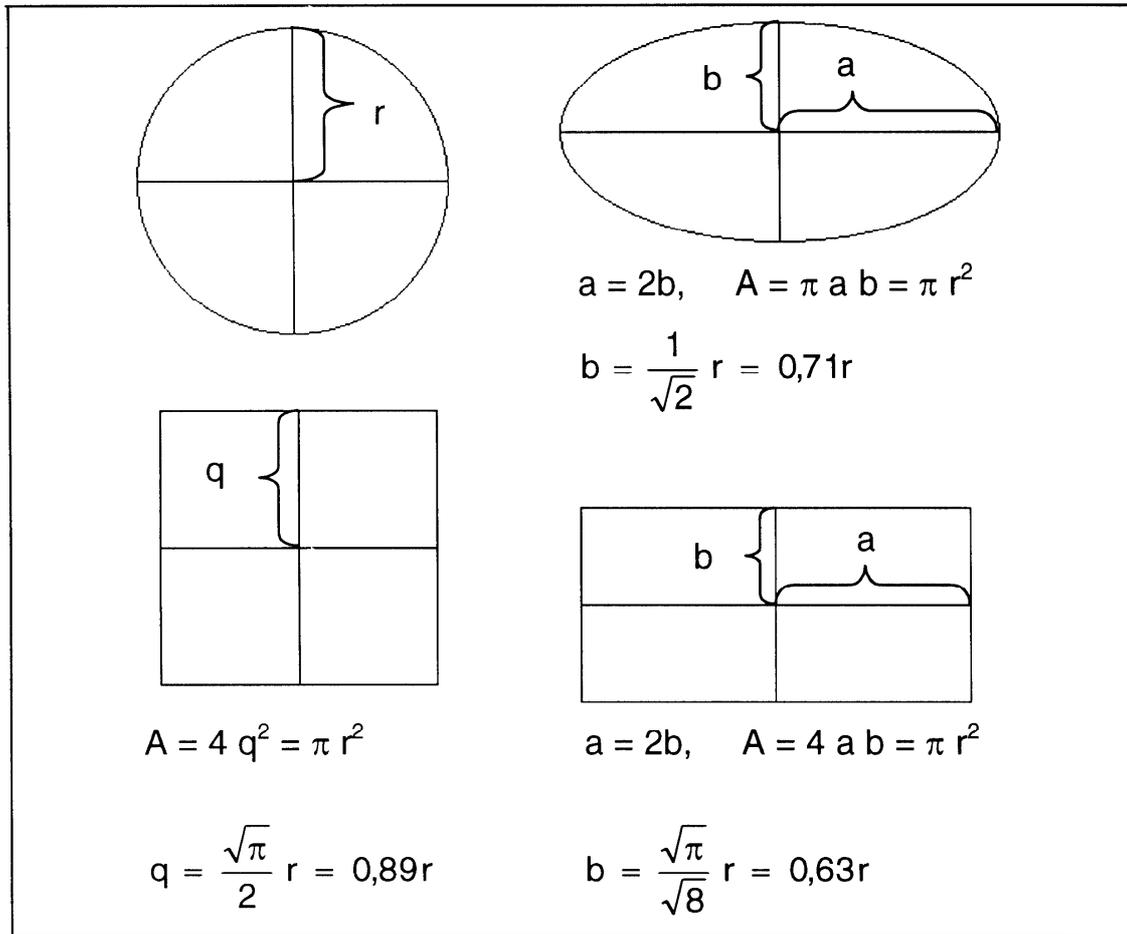


Abb. 15: flächengleiche geometrische Grundfiguren

Die Tabelle 17 zeigt eine Aufstellung von Formfaktoren für den Fall, dass die Länge vom Rechteck wie auch von der Ellipse doppelt so lang ist wie die Breite.

Geometrische Form	f_r	p_r	h_r	ph_r
Kreis	1	1	1	1
Quadrat	0,71	0,89	1	0,89
Ellipse	0,5	1	0,5	0,5
Rechteck	0,45	0,84	0,5	0,34

Tab. 17: Formfaktoren von geometrischen Grundfiguren, Verhältnis 2:1 von Länge zu Breite für Ellipse und Rechteck

Validierung des Verfahrens zur Bestimmung von Formfaktoren:

Inwieweit das verwendete bildanalytische Verfahren in der Lage ist, eine ideale Kugelform in den berechneten Formfaktoren wiederzugeben, wurde evaluiert. Als Untersuchungsobjekte mit nahezu idealer Kugelform dienten Präzisions-Stahlkugeln mit einem Durchmesser von $1,000 \pm 0,001$ mm [21]. Sie wurden genauso wie die untersuchten Pellets im Durchlicht bei einem Bildmaßstab von $3,3 \mu\text{m}/\text{Pixel}$ betrachtet. Die erzielten durchschnittlichen Werte für die berechneten Faktoren von insgesamt 13 Stahlkugeln sind in Tabelle 18 wiedergegeben.

n =13	D_c [μm]	f_r	p_r	h_r	e_R	ph_r
Mittelwert s	999 ± 1	0,991 $\pm 0,003$	0,947 $\pm 0,005$	0,997 $\pm 0,001$	0,876 $\pm 0,015$	0,944 $\pm 0,005$

Tab. 18: Validierung der Bildanalyse: Formfaktoren von Präzisions-Stahlkugeln

In der projizierten Fläche der Stahlkugeln lässt sich sehr präzise deren Durchmesser wiederfinden. Streulichteinflüsse sind also bei der gewählten Objektbeleuchtung nicht vorhanden. Der relative Umfang p_r fällt im Vergleich zu den beiden anderen Verhältnisfaktoren f_r und h_r recht niedrig aus. In diesem Faktor spiegelt sich die Güte wider, mit der sich der Rand der Projektionsflächen auflösen lässt. Die Pixelauflösung und optische Unschärfen limitieren die Empfindlichkeit des Bildanalyseverfahrens hinsichtlich detektierbarer Oberflächenrauigkeit. Der maximal mögliche Wert für den zusammengesetzten Formfaktor ph_r beträgt 0,94.

2.5.3.5. Rasterelektronenmikroskopie

Die Tablettenbruchstücke, die nach der Durchführung der Druckfestigkeitstests (2.5.2.2.) erhalten wurden, boten die Möglichkeit die Pellets nach dem Tablettieren innerhalb der Matrix betrachten zu können. Die Rasterelektronenmikroskopie ermöglichte die Erkennung feinsten Haarrisse auf der Oberfläche der Pellets.

Von ausgewählten Tablettenbruchstücken der Tablettierversuche mit Neutral Pellets und Theophyllin-Pellets wurden in Aufsicht mit 20-facher Vergrößerung Ausschnitte aus den Bruchflächen als Rasterelektronenmikrographien aufgenommen [33].

Bei Tabletten mit wirkstoffhaltigen, überzogenen Pellets wurden diese zusätzlich aus der Tablette heraus präpariert, um die Schäden im Überzug besser betrachten zu können.

Von der Struktur der Tablettenoberflächen wurden Aufnahmen in 40-facher Vergrößerung angefertigt.

Zur Untersuchung der Beschaffenheit des Überzuges wurden in 1000 – 1600-facher Vergrößerung Ausschnitte aus Filmoberflächen von intakten und defekten Pellets, sowie von Filmhüllen aus den Freisetzungsversuchen aufgenommen.

Zusätzlich erfolgte die Aufnahme von Theophyllin-Pellets in ihrer Querschnittsfläche, nachdem sie mit einem Skalpell geteilt wurden.

2.5.4. Freisetzung

2.5.4.1. Gehaltsbestimmung von Theophyllin-Pellets

Die Gehaltsbestimmungen an Theophyllin wurden mit einem UV-Spektralphotometer {36} durchgeführt.

Kalibrierung:

Die vorgesehene Kalibrierung ist vom Konzentrationsbereich her auf die in den Freisetzungsversuchen (2.5.5.) zu erwartenden Höchstkonzentrationen an Theophyllin abgestimmt. Zur direkten Übertragbarkeit der Ergebnisse der Kalibrierung auf die Absorptionswerte in den Freisetzungsversuchen wurde auch dasselbe Medium (isotonisierter Phosphatpuffer pH 7,4) als Lösungsmittel und dieselben Küvetten (Durchflussküvetten, $d = 0,1 \text{ cm}$) verwendet.

Die Absorptionswerte für Theophyllin wurden bei dem Absorptionsmaximum von 272 nm anhand von 9 verschiedenen Konzentrationen im Bereich von 5 bis 200 mg/1000 ml kalibriert. Die Konzentrationen der Messreihen entstanden durch Verdünnung einer hergestellten Stammlösung von 250 mg genau gewogen {5} auf 1000 ml Puffer. Für jede der 3 Messreihen wurden Stammlösung und Verdünnung neu hergestellt und jede Konzentration jeweils dreimalig vermessen.

Die einzelnen Messreihen wurden getrennt mit TOCCATA {S3} hinsichtlich ihrer Linearität mit dem Test nach Fischer und hinsichtlich eines signifikanten Unterschiedes zum Nullpunkt mit dem Test nach Mager geprüft. Eine homogene Regression für alle Messreihen war erst nach Elimination von Ausreißern auf einem Signifikanzniveau

von 99,5 % möglich. Der Grund für das hohe Vertrauensniveau liegt in der vergleichsweise zur Herstellung der Verdünnungsreihen sehr hohen Präzision der Absorptionmessung des Spektralphotometers, die eine geringe Messwertstreuung verursachte.

Die aus allen 3 Messreihen vereinigten Messwerte ließen eine homogene lineare Regression zu. Folgende Ergebnisse der Kalibrierung wurden ermittelt ($n = 81$, $p=0,005$):

Steigung [l/mg] : $5,6233 \cdot 10^{-3} \pm 5,3 \cdot 10^{-6}$

Nachweisgrenze [mg/l] : 0,9

Bestimmungsgrenze [mg/l] : 1,9

Probenaufbereitung:

250 mg überzogene Theophyllin-Pellets wurden im Mörser zerstoßen und quantitativ auf eine Aluminium-Wägeschale eines Infrarot-Feuchtigkeitsbestimmers {11} überführt. Auf dem Feuchtigkeitsbestimmer erfolgte eine Trocknung der Probe bei 85 °C mittels Infrarotstrahlung. Die getrocknete Probe wird genau gewogen {5} und in einen 100-ml-Messkolben überführt. Die vollständige Lösung aller löslichen Bestandteile wurde durch das Stellen des Ansatzes in ein Ultraschallbad {46} für 5 min gewährleistet.

Anschließend erfolgte die Abtrennung der unlöslichen Bestandteile, insbesondere des Calciumphosphats, in einer Zentrifuge {52} für 3 min bei 2000 U/min. Die dekantierte Lösung wurde dann mit Hilfe einer Spritze durch einen Filtervorsatz {12} der Porengröße 0,45 µm filtriert. Vor der Vermessung wurde die Lösung 1:10 verdünnt.

Für die Ermittlung des Gehaltes wurden 5 Proben aufgearbeitet und jeweils der Mittelwert von 3 gemessenen Absorptionswerten genommen.

Validierung

Zur Überprüfung der Spezifität der Absorptionmessung bei 272 nm wurde von den löslichen Pellethilfsstoffen Pharmcoat 603 und den Neutral Pellets Spektren in 0,001 %iger Lösung aufgenommen. Es konnten keine signifikanten Absorptionswerte detektiert werden.

Die Linearität der Absorptionmessung ist im Rahmen der Kalibrierung überprüft worden.

Es wurden die Bestandteile der Pellets bis auf den Filmüberzug einzeln in der unge-

führen Mengenzusammensetzung der Pellets eingewogen, wobei die Masse an Theophyllin genau vermerkt wurde. Es erfolgte eine identische Behandlung der Substanzgemische wie für die Pellets analog dem beschriebenen Verfahren zur Aufbereitung der Proben. Die aus der Absorptionsmessung ermittelten Mengen an Theophyllin der Substanzgemische in Bezug zu den eingewogenen Mengen ergaben für das Verfahren eine Richtigkeit von 100,0 % mit einer Präzision von 0,5 % ($n = 5$).

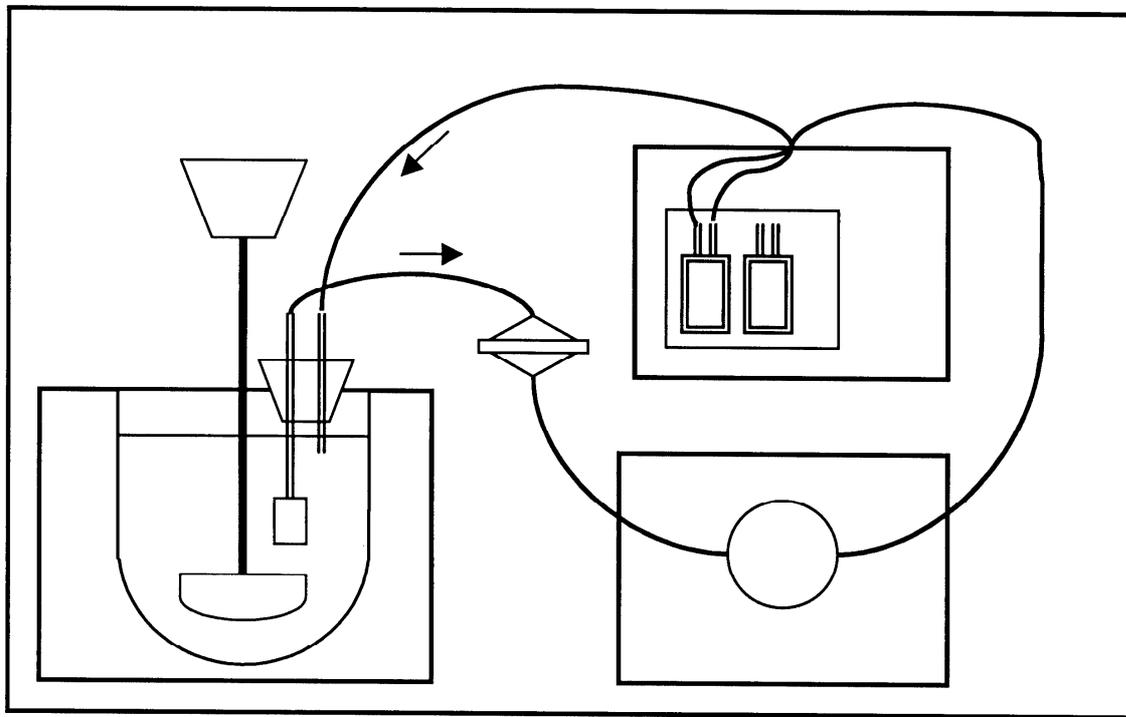
2.5.4.2. Versuchsaufbau

Abb. 16: Versuchsaufbau zur Freisetzung

Die Freisetzungsversuche fanden in einer Blattrührer-Apparatur {14} gemäß der Ph.Eur.1997 statt. Die in der USP vorgeschlagenen Methoden zur Untersuchung des Freisetzungsverhaltens von Theophyllin-Präparaten beziehen sich zum einen auf Tabletten ohne modifiziertes Freigabeverhalten oder auf Kapseln mit retardierter Freigabe. Die folgenden Versuchsbedingungen wurden daher unabhängig von Arzneibuchvorgaben gewählt :

Freisetzungsmedium: Phosphatpuffer pH 7,4; 0,05 molar nach USP

Dazu wurde eine 0,2 molare KH_2PO_4 -Lsg. mit 0,2 molarer NaOH-Lsg. genau auf pH 7,4 eingestellt {31} und anschließend entsprechend verdünnt.

Der Puffer wurde zum Schluss mit 0,36 % NaCl isotonisiert, um eine definierte Überschussmenge an Chlorid-Ionen im Medium aus den unter 2.1.7. genannten Gründen vorliegen zu haben.

Temperatur: $37 \pm 0,5 \text{ }^\circ\text{C}$

Volumen: 1000 ml

Rührgeschwindigkeit:	100 U/min
Detektion:	UV-photometrisch {37} bei 272 nm im geschlossenen Kreislauf mit Durchflussküvetten {10} und Referenzküvette {10}
Schlauchsystem:	Polyethylenschläuche (\varnothing : 1 mm) mit Silikonschlauch-Verbindungsstücken
Pumpgeschwindigkeit:	3 ml/min {35}
Filter:	Filterhalter mit Porengröße 0,45 μm {12}, Ansaugstutzen als Vorfilter

Eine schematische Anordnung der Versuchskomponenten ist in Abbildung 16 dargestellt.

2.5.4.3. Validierung

Die folgenden Versuchsfaktoren wurden hinsichtlich ihres Einflusses auf die Ergebnisse der Freisetzungsversuche überprüft.

Filter:

Die verwendeten Membranfilter aus Celluloseacetat {12} wurden auf ihr Sorptionsvermögen hin überprüft, indem eine Theophyllin-Lösung vor und nach mehrmaligen Filtrieren vermessen wurde. Es ergab sich eine absorbierte Menge, die unter 0,1 mg lag.

Fördersystem:

Es wurde das Gesamtvolumen an Flüssigkeit in den Schläuchen und der Durchflussküvette bestimmt. Mit einem Volumen von 5 ml und einer gewählten Pumpengeschwindigkeit von 3 ml/min ergibt sich eine „Austauschzeit“ von 1 min 40 s. Die Zeitspanne zwischen zwei Messwerten sollte größer als diese Austauschzeit sein.

Temperierung:

Die Heizregeltechnik der verwendeten Freisetzungsapparatur wurde überprüft, indem im Heizbetrieb mittels zweier Thermoelemente, die an eine Datenerfassungsstation {7} angeschlossen waren, der Temperaturverlauf von Außenbad und Freisetzungsgefäß aufgezeichnet wurde. Das geforderte Temperaturintervall von $\pm 0,5$ °C wurde eingehalten.

Konstanz der Absorptionsmessung :

Inwieweit es zu einer Änderung der Absorptionswerte einer wässrigen Theophyllin-Lösung bei Tageslicht und Raumtemperatur über einen Zeitraum von 8 h kommt, wurde überprüft, indem alle 15 min ein Lösungsansatz über den vorgesehenen Zeitraum vermessen wurde. Bei der Auswertung wurde eine Trendlinie angepaßt. Die Abnahme Absorptionswerte entsprach gemäß der Trendlinie einer Menge von 1,1 mg/l mit einer mittleren Abweichung von 0,2 mg/l in 8 h. Dieser Trend beinhaltet auch eine Drift des Spektralphotometers.

Robustheit:

Der Einfluss der Temperatur auf die vermessenen Absorptionen sollte unter den Bedingungen der Freisetzung untersucht werden. Dazu wurde eine Lösung von 100 mg auf 1000 ml jede Minute im geschlossenen Kreislauf mit Durchflussküvetten vermessen. Innerhalb des Beobachtungszeitraums von 100 min wurde die Temperatur der Lösung im Freisetzungsgefäß von 24,5 °C auf 37,7 °C gesteigert und anschließend wieder auf 35 °C abkühlen gelassen. Ein Einfluss der Temperatur war nicht zu erkennen. Die Kalibrierung der Theophyllin-Absorption bei Raumtemperatur aus 2.5.4.1. ist daher auf die Freisetzungsversuche übertragbar.

Es ergab sich jedoch im Trend eine temperaturunabhängige Abnahme der Absorptionswerte, die hochgerechnet auf 8 h einer Menge von 1,9 mg/l Theophyllin entsprach.

Richtigkeit:

Die Absorptionswerte wurden unter den Bedingungen der Freisetzungsversuche mit 10 Messwerten pro Minute untersucht, indem abgestuft alle 5 min eine Menge an Theophyllin-Lösung dem Freisetzungsgefäß hinzupipettiert wurde, die genau 25 mg entsprach. In der letzten Minute eines jeden Zeitintervalls zwischen 2 Injektionen wurde aus 10 Messwerten ein Mittelwert zur Überprüfung der Richtigkeit und die Standardabweichung zur Beurteilung der Präzision der gemessenen Absorption gebildet. Tabelle 19 stellt die Ergebnisse aller untersuchten Konzentrationsstufen dar.

Erwartete Konz. [mg/l]	Gefundene Konz. [mg/l]	Richtigkeit [%]	Präzision [%]
24,88	25,04	100,58	0,09
49,50	49,77	100,46	0,04
73,89	74,23	100,43	0,03
98,04	98,27	100,22	0,03
121,95	122,01	100,06	0,02
145,63	145,39	99,81	0,02
169,08	168,65	99,73	0,02
192,31	191,42	99,46	0,02
215,31	214,09	99,45	0,02
Im Durchschnitt	----	100,02	----

Tab. 19: Validierung der Freisetzung

2.5.4.4. Versuchsdurchführungen

1000 ml an Phosphatpuffer wurden im Freisetzungsgefäß unter Rühren auf 37 °C temperiert. Zum Start der Datenaufnahme erfolgte ein automatischer Nullabgleich. Die Messwerte wurden alle 10 min aufgenommen. Solange die Messwertanzahl 100 nicht überschritt konnte für die untersuchten Tabletten die Messrate auch auf 12 pro Stunde erhöht werden.

Die Untersuchungszeiträume innerhalb derer die Freisetzung abgeschlossen war, waren für die untersuchten Pellettypen sehr unterschiedlich:

G10 : 540 min

G20 : 420 min

K10 : 360 min

K20 : 270 min

Jeweils 5 einzelne Tabletten pro Versuchsgruppe sowie 5-mal 500 mg der originalen Theophyllin-Pellets wurden untersucht. Die untersuchten Tabletten unterschieden sich hinsichtlich ihres Pelletanteils von 44 % bzw. 54 % (m/m) und bezüglich des theoretisch zu erzielenden Verdichtungsgrades der Matrix von 0,70 bzw. 0,75.

Alle untersuchten Tabletten zerfielen im Freisetzungsmedium sofort innerhalb der ersten Minute. Die Pellets ließen sich durch die Blattrührerrotationen stets leicht aufwir-

beln. Einzelne Pellets flotierten, wenn der Überzug defekt war und der unlösliche Anteil des Inhaltes das Pellet verlassen konnte. Insgesamt waren die Voraussetzungen gegeben, um Freisetzungsvorgänge zu erzielen, die allein auf die Summe der Freisetzungsscharakteristika der individuellen Pellets zurückführbar sind.

2.5.4.5. Methoden der Auswertung

Die aufgezeichneten Daten konnten nach Konvertierung in ASCII-Dateien in EXCEL {S4} importiert werden, um dort die Auswertung vorzunehmen.

Der Bezugspunkt für die prozentual freigesetzte Menge war der Absorptionwert, der sich nicht mehr als $1 \cdot 10^{-3}$ gegenüber dem vorhergehenden Wert geändert hat. Für alle untersuchten Tabletten war diese Bedingung am Ende der unter 2.5.4.4. angegebenen Untersuchungszeiträume erfüllt, sodass die Absorptionen am letzten Messpunkt einheitlich gleich 100 % gesetzt wurden.

Das Freisetzungsverhalten von multiplen Arzneiformen ist als Summe der einzelnen Freisetzungsergebnisse individueller Pellets zu betrachten. Der Verlauf unterliegt damit einer statistischen Verteilung der Pelleteigenschaften, die die Freisetzung beeinflussen, wozu die Filmdicke und die spezifische Oberfläche gehören [43]. Eine Anpassung von Modellgleichungen an den ermittelten Verlauf erscheint daher nicht sinnvoll, da die Modelle sich auf einzelne Wirkstoffeinheiten beziehen. Prinzipiell bestimmen zwei Mechanismen die Freisetzung aus einem intakt überzogenen Pellet. Neben Diffusionsvorgängen spielt der osmotische Druck eine wesentliche Rolle, der sich aufbaut, wenn sich innerhalb des Pellets eine konzentrierte Lösung bildet [76].

Im Zentrum des Interesses der durchgeführten Freisetzungsvorgänge stand die Zunahme des Anteils an schnell freigesetztem Wirkstoff, die auf einen Verlust der Barrierefunktion des Überzuges bei einem Teil der Pellets schließen lässt.

Bei Betrachtung der Verläufe der Freisetzungsgeschwindigkeiten über die Zeit wird deutlich, dass der nicht retardierte Anteil aus defekten Pellets nach 20 min praktisch vollständig in Lösung gegangen ist. Der Prozentsatz an freigesetztem Theophyllin nach 20 min (F_{20}) wurde daher zur Interpretation herangezogen. Als charakteristische Zeit wurde die Zeit ausgewählt, bei der 50 % des Wirkstoffs freigesetzt vorlagen (t_{50}).

3. Ergebnisse und Diskussion

3.1. Schüttgüter

3.1.1. Mischungen von pulverförmigen Matrix-Materialien

In Abbildung 17 ist der Verlauf der Schütt- und Stampfdichten in Abhängigkeit vom Polyglykol-Anteil, sowohl für PEG 4000 als auch für PEG 6000 in Mischungen mit Avicel PH200 dargestellt.

Der PEG-Anteil erhöht kontinuierlich die scheinbare Dichte. Bereits sehr geringe Anteile an PEG erhöhen deutlich die Dichte der Mischungen, trotz der gegenüber Avicel PH200 geringeren wahren Dichte der PEG.

Der initiale Erhöhung der Dichten zwischen 0 % und 5 % PEG zeigt, dass der höhere Feinanteil der PEG (2.3.2.) die Hohlräume des äußerst porösen Avicel PH200 teils ausfüllt. Unterschiede zwischen den beiden Polyglykolarten werden erst in den Stampfdichten ab einer Konzentration von ≥ 70 % sichtbar. Insgesamt nimmt die Volumenreduktion der Mischungen durch das Stampfen mit zunehmenden PEG-Anteil kaum zu. Es handelt sich offensichtlich über den gesamten Konzentrationsbereich um recht stabile Mischungen, was aufgrund der breiten Partikelgrößenverteilung der Materialien plausibel erscheint.

3.1.2. Mischungen aus Matrix und Pellets

Abbildung 18 stellt die Schütt- und Stampfdichten der 3 verschiedenen zur Tablettierung verwendeten Matrixmischungen in Kombination mit Neutral Pellets (\varnothing : 1,0 - 1,25 mm) dar.

Bei einem Pellet-Massenanteil von 84 % ist ungefähr der Punkt erreicht, ab dem die Pellets eine vollständig kohärente Packung ausbilden. Aus diesem Grund bestehen ab diesem Punkt auch keinerlei Unterschiede mehr in Abhängigkeit vom Matrixtyp.

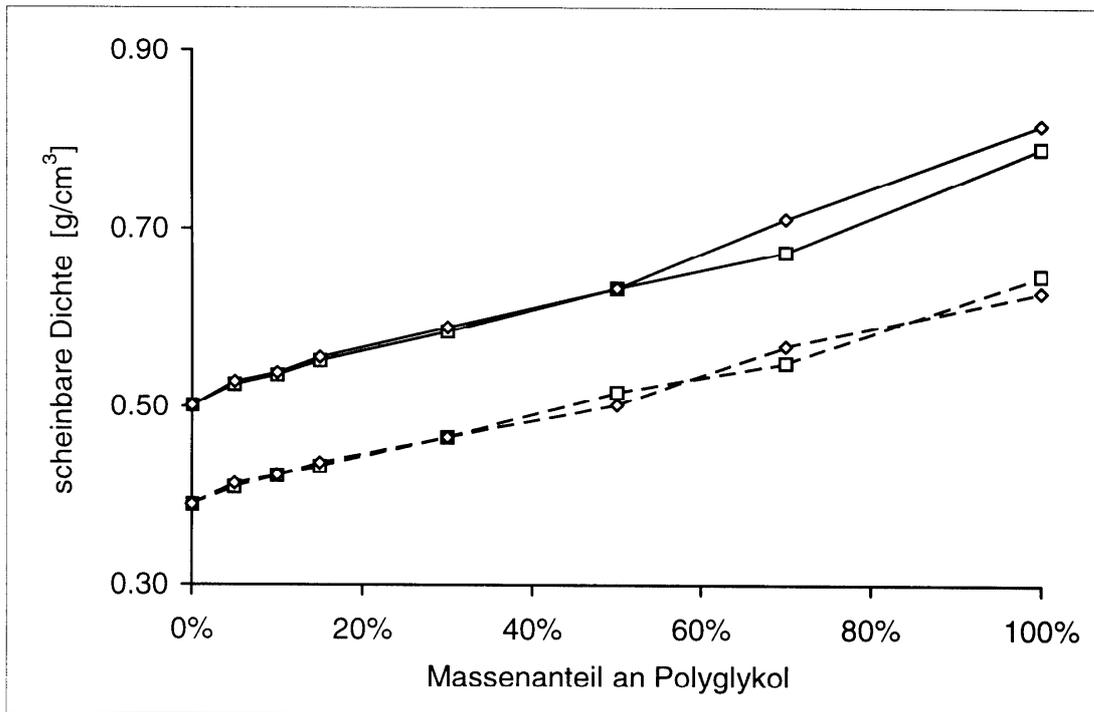


Abb. 17: scheinbare Dichten von Mischungen aus Polyglykol und Avicel PH200:
 Schüttdichten; — Stampfdichten; ◇ PEG6000; □ PEG4000

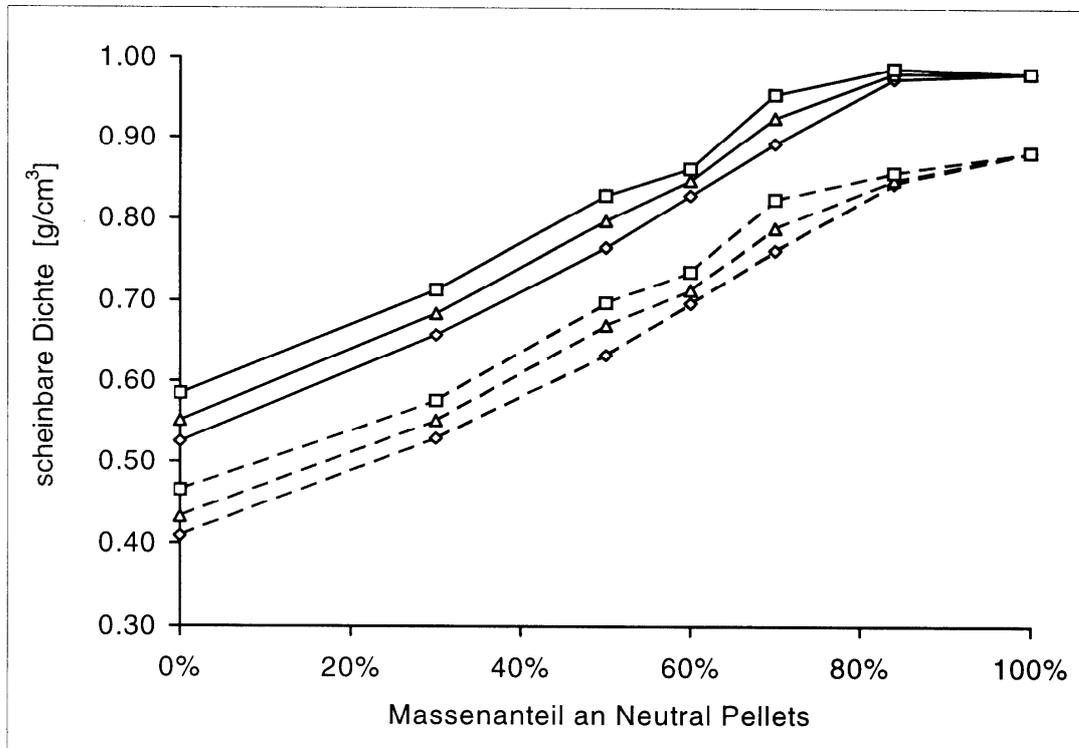


Abb. 18: Scheinbare Dichten von Mischungen aus Neutral Pellets und Matrixmischungen;
 □ 30 % PEG4000; △ 15 % PEG4000; ◇ 5 % PEG4000
 Schüttdichten; — Stampfdichten; ◇ PEG6000; □ PEG4000

Bei Erhöhung des Pelletanteils ändern sich Schütt- und Stampfdichten kaum mehr. Wenn man davon ausgeht, dass die Matrix sich innerhalb der Hohlräume der Pelletpackung befindet, müssten sich theoretisch im Bereich von 84 % (m/m) an Neutral Pellets höhere scheinbare Dichten ergeben, die wesentlich größer als die für die reine Pelletpackung ausfallen müssten.

Die experimentellen Ergebnisse spiegeln die Tatsache wider, dass lokale Auftrennungen zwischen Pellets und Matrix zu einer Störung der Pelletpackung führen.

Die Schüttdichten von Mischungen mit 30 % Pelletanteil fallen ebenfalls verhältnismäßig gering aus ausgehend von der Vorstellung, dass die Pellets theoretisch durch die Matrix eingeschlossen werden und keine eigene interpartikuläre Porosität besitzen. Dies zeigt dass, auch umgekehrt die homogene Packung des Pulverbettes der Matrix durch Pellets gestört wird.

3.1.3. Schüttdichte von Pellets in der Matrize

Es wurde untersucht, welche Schütthöhen in der Matrize sich für die Pelleteinwaagen, die in der Tablettierung vorgesehenen waren, ergeben. Die Pelletmassen wurden in die Matrize direkt eingefüllt und die Oberfläche der Schüttung mit einem Teflonstempel geglättet. Die Höhe der Pelletpackung wurde dann ermittelt, indem der Oberstempel vorsichtig abgesenkt wurde, bis ein Kraftsignal von ungefähr umgerechnet 30 N in Erscheinung trat. In dieser Position wurde das Wegsignal, dessen Nullniveau auf 4,000 mm Höhe eingestellt war, notiert.

Abbildung 19 zeigt den Zusammenhang zwischen Pelletmassen und Schütthöhen für die drei verschiedenen eingesetzten Pelletgrößen. Die Schütthöhe muss sich deutlich unterhalb des ebenfalls eingezeichneten Stegminimums von 4,50 mm befinden, damit die Modellvorstellung gemäß 1.3. erfüllt werden kann. Für die durchgeführten Versuchspläne war die höchste Pelleteinwaage bei 60 % Pelletanteil und einer Matrix mit 5 % PEG 4000 bei einem Verdichtungsgrad der Matrix von $D_d = 0,75$ gegeben. Zum Zeitpunkt der stärksten Verdichtung entspräche der Pelletanteil einem Volumenanteil von 53 %. In den entsprechenden Presslingen käme damit die Pelletdichte dem Volumenanteil einer kubischen Packung von 52,4 % ungefähr gleich. Die Ergebnisse aus der Bestimmung der Schütthöhe zeigen aber, dass die Pellets ohne Matrixzusatz dichter als in einer kubischen Packung angeordnet vorliegen. Es ergibt sich ein Fest-

stoffanteil von 56 %, der sich zwischen der kubischen und der orthorhombischen Ordnung befindet. Ausgehend von dieser Pelletdichte resultiert für die Tablettierversuche als kleinste Differenz der minimal möglichen Steghöhe gegenüber dem unteren Totpunkt des Oberstempels ein Betrag von 200 μm .

Niedrigere Verdichtungsgrade bedeuten zugleich auch geringere Pelleteinwaagen. Die Abbildung 19 besitzt zusätzlich noch das eingezeichnete Lot für die Pelletmasse bei $D_d = 0,60$ (60 % NP; Matrix: 5 % PEG 4000). Die Wahl von 70 % (m/m) NP würde bereits bei $D_d = 0,60$ die Steghöhe von 4,5 mm überschreiten und ist daher mit den Modellvorstellungen von 1.3. nicht vereinbar.

Zwischen den 3 Pelletgrößen zeigen sich keine signifikanten Unterschiede in der Schütthöhe.

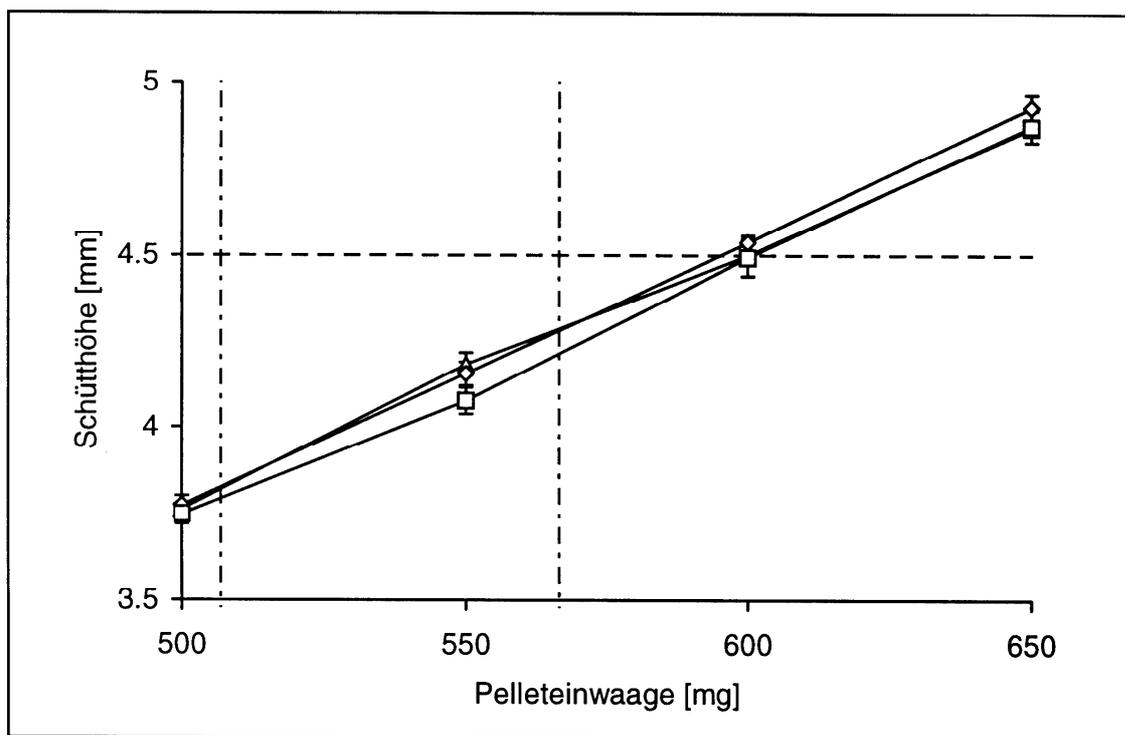


Abb. 19: Schütthöhen von Neutral Pellets in der Matrice

Fractionen: \diamond : 0,8-1,0 mm; Δ : 1,0-1,25 mm, \square : 0,6-0,8 mm

Horizontale : Stegminimum des Oberstempels

Vertikale : Pelleteinwaagen für 60 % NP; Matrix: 5 % PEG 4000; D_d : 0,60 und 0,75

3.2. Tablettversuche

3.2.1. Matrix-Materialien

3.2.1.1. Verdichtungsdaten

Zunächst galt es die Unterschiede zwischen den als plastisch verformbar geltenden Materialien Avicel PH200 und Polyglykol im Verdichtungsverhalten zu untersuchen. Abbildung 20 betrachtet die maximal verrichtete Arbeit des Oberstempels in Abhängigkeit vom erzielten Maximaldruck (vergl. 2.4.7., Tab.10). Die mikrokristalline Cellulose unterscheidet sich deutlich von den Polyglykolen dadurch, dass sich wesentlich größere Beträge an Kompressionsarbeit ergeben. Aufgrund der hohen Porosität der MCC wird über einen sehr großen Bereich der Kontaktzeit des Oberstempels Verformungsarbeit geleistet. Dies bedeutet in Hinsicht auf die Funktion als Matrix-Material, dass Avicel PH200 innerhalb des Verdichtungsprozesses frühzeitig in der Lage ist, die kinetische Energie des Oberstempels zu absorbieren.

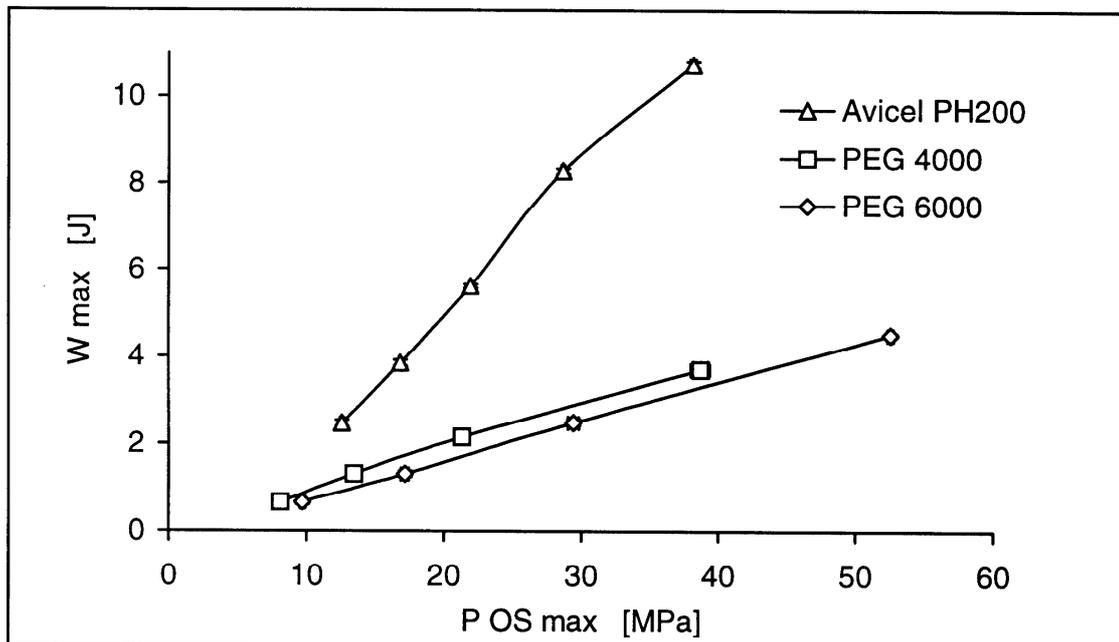


Abb. 20: Darstellung der Arbeit des Oberstempels bis zum Wegminimum gegenüber dem Druckmaximum

Im Vergleich der beiden PEG zueinander wird bei PEG 4000 bezogen auf denselben Maximaldruck mehr Kompressionsarbeit verrichtet. Unter Berücksichtigung des prozentualen Anteils an elastischer Arbeit, die in Abbildung 21 dargestellt ist, ergeben

sich in der Effizienz der Ausnutzung eines bestimmten Maximaldruckes Vorteile für PEG 4000. Es zeigt eine geringere elastische Verformung als PEG 6000.

Insgesamt fällt der elastische Anteil für alle 3 Materialien verhältnismäßig niedrig aus.

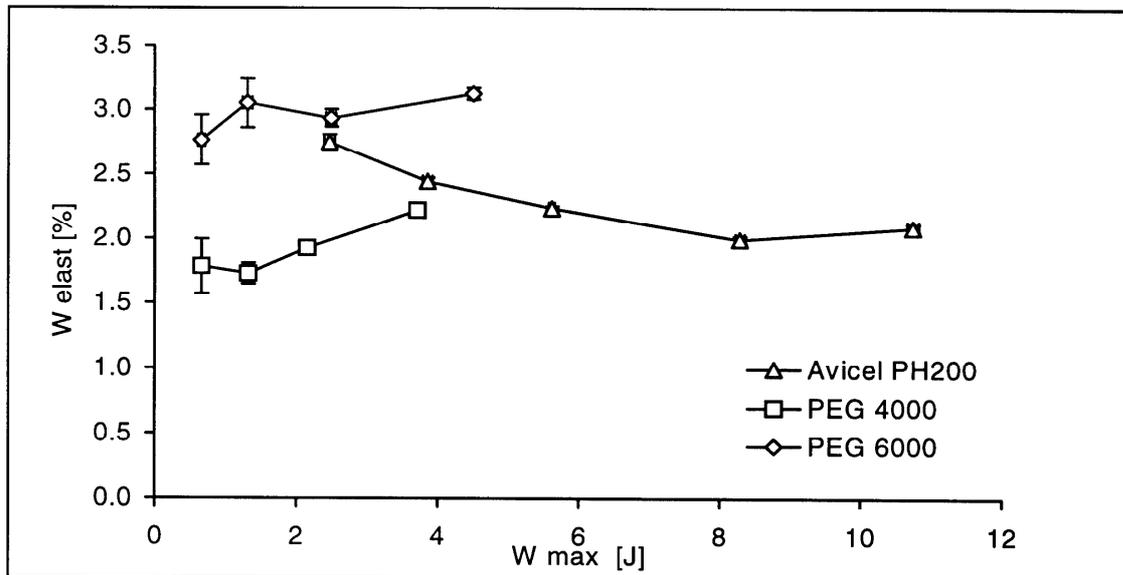


Abb. 21: Elastischer Anteil der Arbeit in Abhängigkeit von der maximalen Arbeit bis zum Wegminimum

Der Unterschied im Verdichtungsverhalten zwischen den Polyglykolen wird im β / γ -Diagramm in Abbildung 21 deutlich.

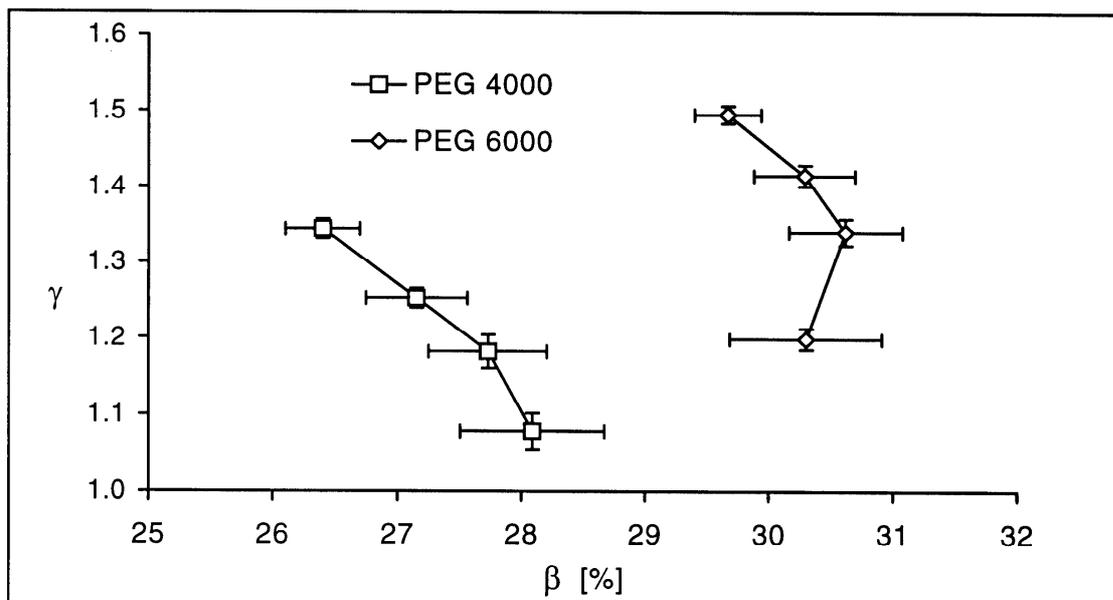


Abb. 22: β / γ -Diagramm von Polyglykolen bei $Dd = 0,80 / 0,85 / 0,90 / 0,95$ (Dd zunehmend mit steigenden γ -Werten)

Der β -Wert von PEG 6000 fällt höher aus, was auf ein stärker elastisches Verhalten schließen lässt. Mit zunehmenden Verdichtungsgraden ändert sich die relative Lage des Druckmaximums nur wenig. Ein zunehmend steilerer Druckanstieg führte aber zur kontinuierlichen Zunahme des γ -Wertes mit dem Verdichtungsgrad.

In dem untersuchten Bereich an Verdichtungen lassen die β - und γ -Werte aber nicht auf ein ausgeprägt plastisches Verhalten der Polyglykole schließen.

Die Auswirkungen eines zunehmenden Polyglykolgehaltes in Mischungen mit Avicel PH200 auf den Parameter β zeigt Abbildung 23 für einen Verdichtungsgrad von 0,70. Der PEG-Anteil erhöht den β -Wert der Matrixmischung. Mit PEG 6000 zeigen sich stets höhere Werte als für PEG 4000.

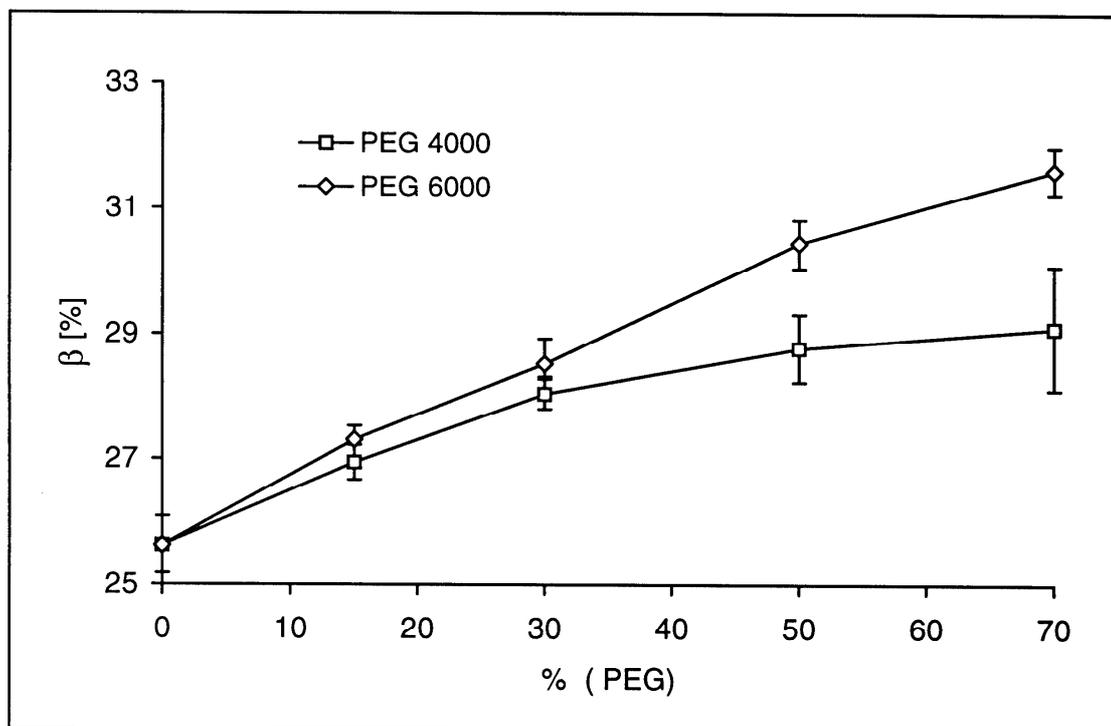


Abb. 23: Darstellung des Parameters β in Abhängigkeit des PEG-Anteils in Mischungen mit Avicel PH200, $D_d = 0,70$

Bei der Auswertung in der Druck-Porositäts-Funktion nach Heckel ergaben sich für die untersuchten Mischungen die Steigungsparameter (kH), die in Abbildung 24 dargestellt sind. Mit zunehmenden Polyglykol-Anteil treten steigende Heckel-Parameter auf, was für eine verbesserte Kompressibilität der Mischungen spricht.

Hierbei tritt das kürzerkettige PEG als der leichter komprimierbare Hilfsstoff-Zusatz in Erscheinung.

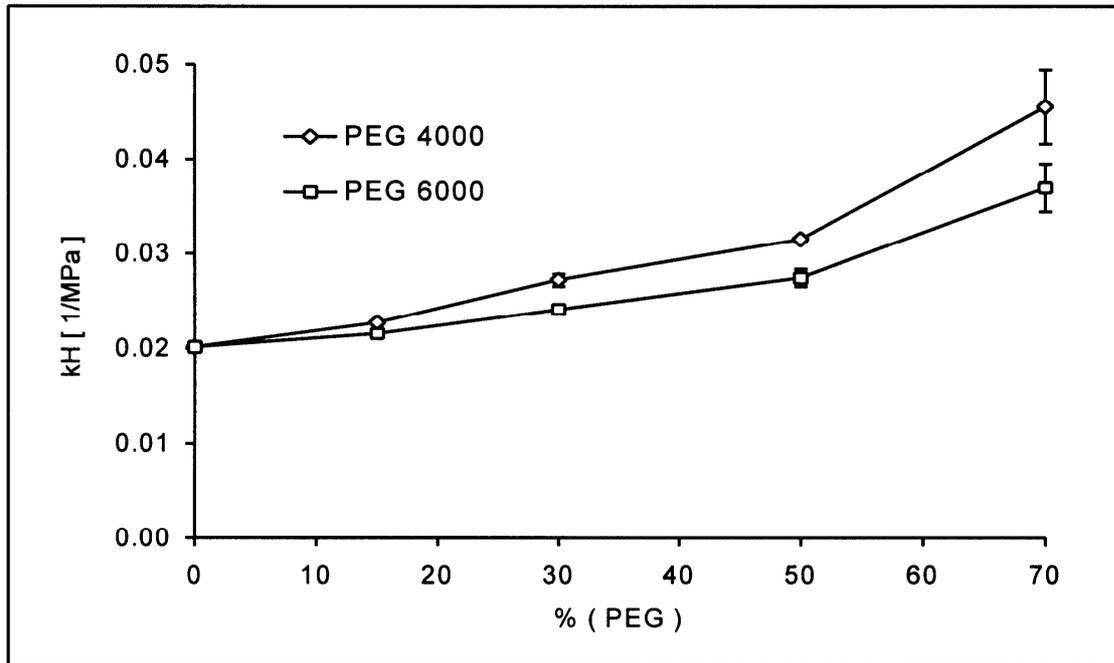


Abb. 24: Darstellung des Steigungsparameters der Heckel-Gleichung in Abhängigkeit vom PEG-Anteil in Mischungen mit Avicel PH200, $D_d = 0,70$

3.2.1.2. Druckfestigkeit

Die Druckfestigkeit von Komprimaten aus Mischungen von Avicel PH200 mit Polyglykol 4000 bzw. 6000 wurde untersucht. Die erhaltenen Werte wurden in Bezug zum Maximaldruck des Oberstempels gesetzt. In Abbildung 25 ist für Mischungen mit PEG 4000 und in Abbildung 26 für Mischungen mit PEG 6000 dieser Zusammenhang in „Kompressionsprofilen“ dargestellt.

Avicel PH200 in Reinsubstanz zeigt das weitaus beste Verhältnis von erzielter Druckfestigkeit gegenüber aufgewendeten Druck. Mit zunehmendem Maximaldruck ergibt sich im Gegensatz zum PEG ein überproportionaler Anstieg der Druckfestigkeit. Sowohl PEG 4000 als auch PEG 6000 bewirken schon in geringen Zusatzmengen von weniger als 30 % PEG eine deutliche Absenkung der Festigkeit der Presslinge. Erst ab einem Anteil von mehr als 50 % PEG verbessert sich die Druckfestigkeit der Presslinge wieder. In jedem Falle bewirkt die Kombination von Polyglykol mit Avicel PH200, dass oberhalb eines bestimmten Maximaldruckes sich höhere Festigkeiten erzielen lassen als mit reinem Polyglykol.

Die Verschlechterung der Festigkeit der Mischungen gegenüber der reinen mikrokristallinen Cellulose kann damit erklärt werden, dass die sehr verschiedenartig gestalteten Partikel der beiden Materialien schlechter miteinander Kontaktflächen

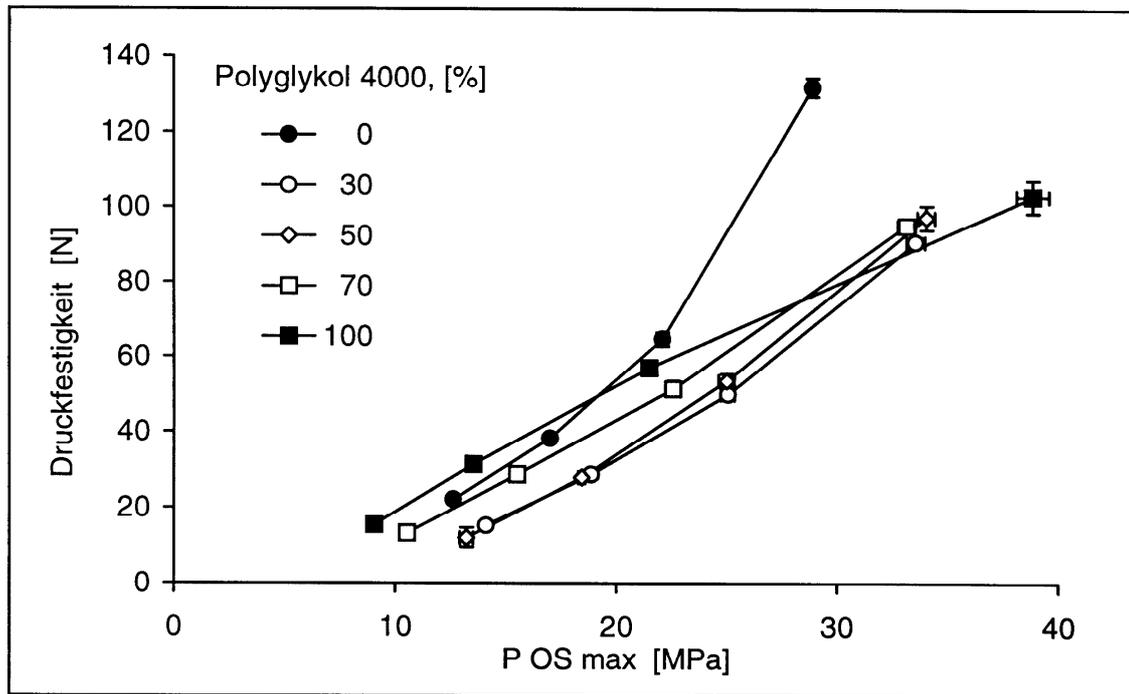


Abb. 25: Kompressionsprofile von Avicel PH200, PEG 4000 und deren Mischungen

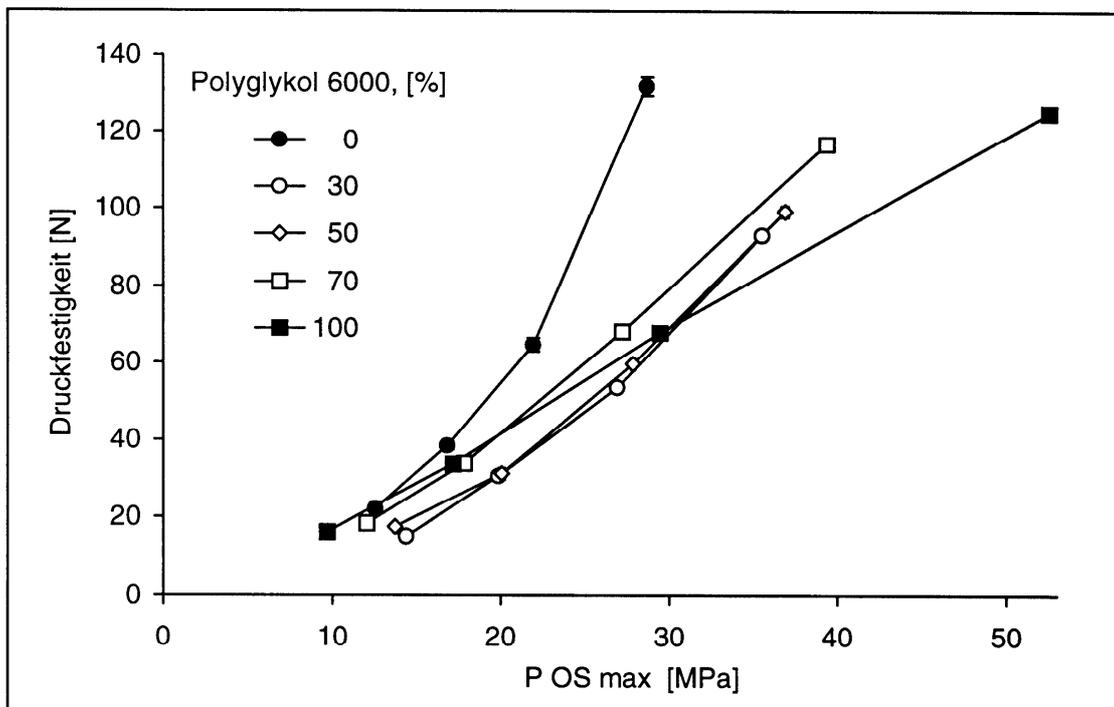


Abb. 26: Kompressionsprofile von Avicel PH200, PEG 6000 und deren Mischungen

ausbilden können als mit gleichartigen Partikeln ähnlicher Oberflächenbeschaffenheit.

Auch in der Kompaktierbarkeit ergibt sich ein leichter Vorteil für PEG 4000 gegenüber dem PEG 6000. Da beide Materialien einer sehr breiten Partikelgrößenverteilung unterliegen, lässt sich der Unterschied der mechanischen Eigenschaften nur auf die durch die Kettenlänge der Polymere bedingten Unterschiede in der Kristallstruktur zurückführen. Aus der besseren plastischen Verformbarkeit des PEG 4000 resultiert auch eine höhere Festigkeit der Presslinge.

3.2.2. Komprimate mit Neutral Pellets in unterschiedlichen Anteilen

3.2.2.1. Verdichtungsdaten

Die Maximaldrücke, die sich aus den unterschiedlichen Verdichtungsgraden der Matrix und unterschiedlichen Neutral Pellet-Anteilen ergeben haben, sind in Abbildung 27 zu sehen.

Bereits bei dem kleinsten gewählten Verdichtungsgrad von 0,60 fallen die Druckwerte in Abhängigkeit eines zunehmenden Pelletanteils deutlich größer aus als bei der reinen Matrix. Dieser Unterschied nimmt mit steigender Verdichtung zu.

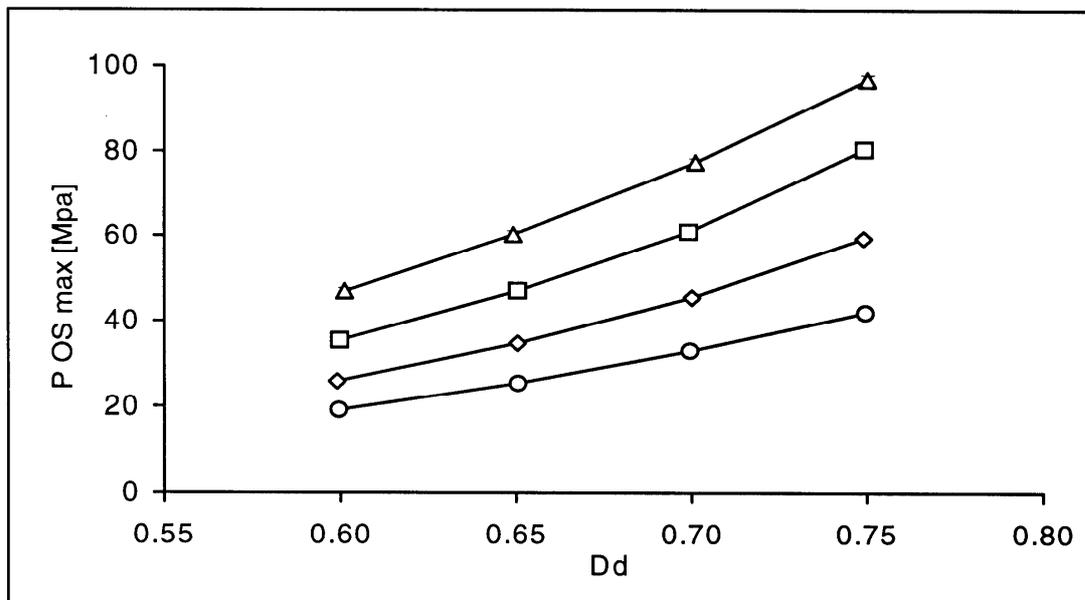


Abb. 27: Maximaldruck des Oberstempels, Matrix: 15 % PEG 4000, Pelletanteile: -o- 0 % NP, -◊- 30 % NP, -◻- 50 % NP, -◻- 60 % NP

Der Pelletgehalt prägt das Verdichtungsverhalten so stark, dass die Eigenschaften der Matrixmaterialien nicht unabhängig vom Pelletanteil betrachtet werden können, auch wenn sich der Verdichtungsgrad auf die Matrix-Porosität bezieht.

Inwieweit die Neutral Pellets innerhalb des Pulverbettes der Matrix den Widerstand gegenüber einer Verdichtung erhöhen, lässt sich zunächst bei Betrachtung der Arbeit bis zum Erreichen des Wegminimums bewerten. In Abbildung 28 sind die W_{\max} -Werte gegen die 4 untersuchten Verdichtungsgrade der Matrix aufgetragen.

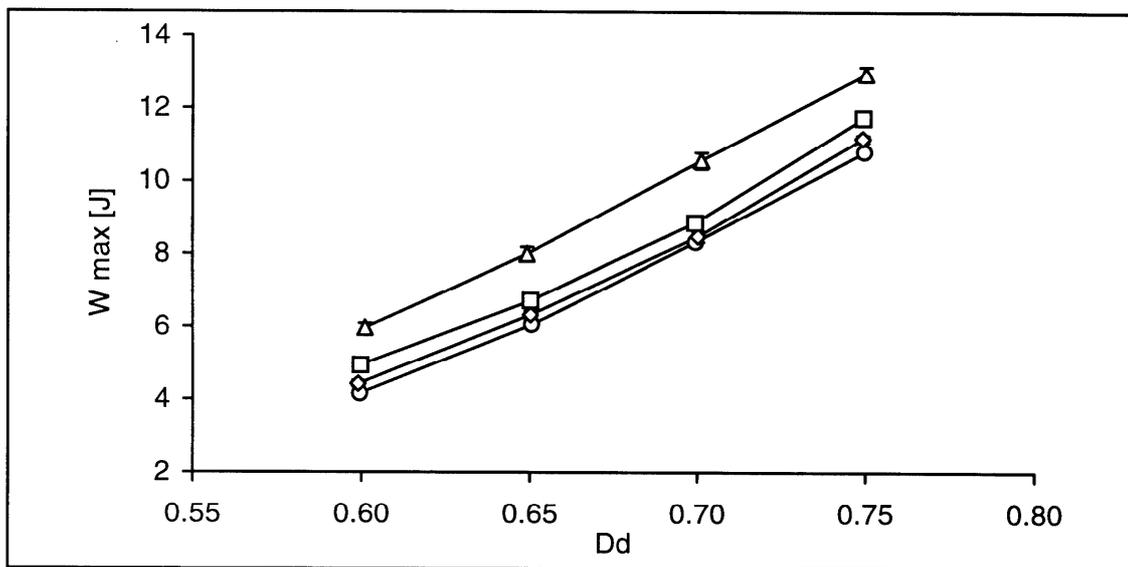


Abb. 28: Arbeit bis zum Wegminimum in Bezug zum Verdichtungsgrad der Matrix
 -o- 0 % NP , -◊- 30 % NP , -□- 50 % NP , -Δ- 60 % NP

Obwohl der Maximaldruck in Abbildung 27 recht kontinuierlich mit dem Pelletanteil zunimmt, ergibt sich durch Integration des gesamten Druckverlaufs bis zum Druckmaximum, dass bis zu 50 % NP W_{\max} nur relativ gering ansteigt. Erst mit 60 % NP steigen die Arbeitswerte stärker an. Dieser Sachverhalt ist in Abbildung 29 für $Dd = 0,75$ und alle 3 Matrices noch einmal veranschaulicht. Zwischen 50 % und 60 % (m/m), entsprechend 42 % und 52 % (V/V), wird die Pelletkonzentration innerhalb des Pulverbettes bereits so hoch, dass Pellets miteinander durch unmittelbare Nachbarschaft oder Ausbildung direkter Kontaktpunkte, die weitere Verdichtung behindern. Wenn kohärente Strukturen zwischen den massiv gebauten Pellets im Verlauf der Verdichtung auftreten, erhöhen diese merklich den Widerstand des Haufwerkes und schirmen gleichzeitig bestimmte Areale an pulverförmiger Matrix vor einer weitergehenden Kompression ab. Da die Verteilung der Pellets innerhalb der Matrix nicht ideal gleich-

förmig ist, erscheint es plausibel, dass der kritische Pelletanteil schon erreicht ist, bevor er einem Volumenanteil gleich dem einer kubischen Packung entspricht.

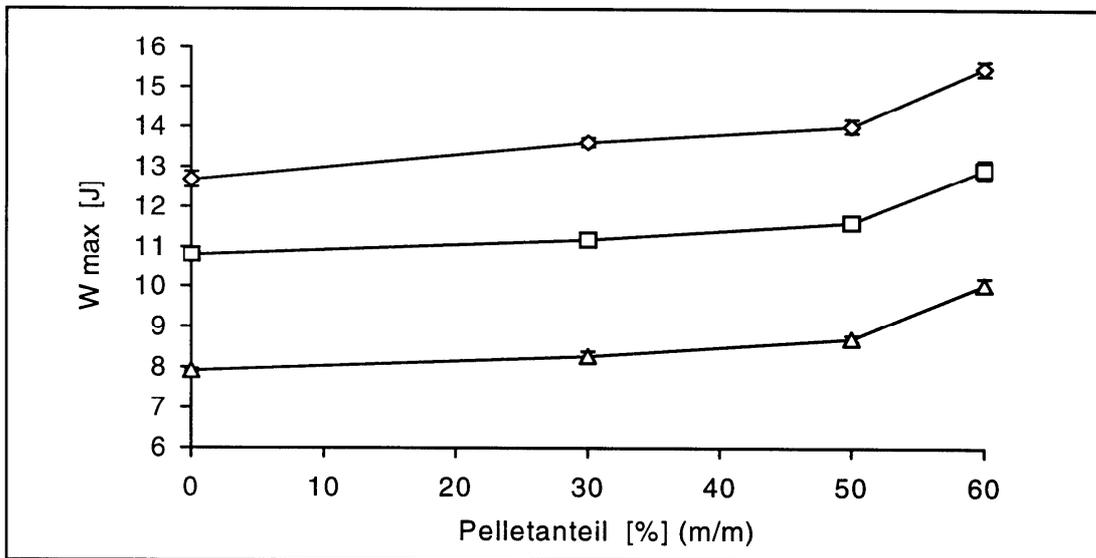


Abb. 29: Verlauf von W_{max} mit dem Pelletanteil, $D_d = 0,75$, 3 Matrices:
 - Δ - 5 % PEG 4000, - \square - 15 % PEG 4000, - \diamond - 30 % PEG 4000

Der elastische Anteil der Arbeit ist in Abbildung 30 für die Matrix mit 5 % PEG 4000 und in Abbildung 31 für die Matrix mit 30 % PEG 4000 wiedergegeben. Da die eingestellten Verdichtungen eine große Menge an Restporosität beinhalten, nimmt der Anteil an elastischer Arbeit für die reine Matrix mit zunehmender Verdichtung noch nicht zu. Die eingesetzten Matrixmischungen sind sogar durch eine leichte Abnahme gekennzeichnet. Der Pelletanteil führt zu einer Erhöhung des elastischen Anteils. Das Diagramm zeigt, wie der charakteristische Trend des elastischen Anteils der Arbeit sich mit dem Pelletanteil ändert. Bei 60 % NP steigt der absolute Betrag an elastischer Arbeit überproportional zur maximal verrichteten Arbeit an.

Ausgehend von der Betrachtung, dass der Pelletanteil in der Matrix die Kraftübertragung vom Oberstempel aus durch das Pulverbett hindurch auf den Unterstempel empfindlich stören könnte, wurde eine Untersuchung des Verhältnisses der Maximaldrücke von Oberstempel zu Unterstempel vorgenommen, die in Abbildung 32 beispielhaft für die Matrix mit 30 % PEG 4000 wiedergegeben ist. Es lässt sich nicht erkennen, dass sich durch den Pelletanteil in der Kraftübertragung im Haufwerk etwas wesentlich geändert hat. Mit zunehmender Verdichtung verschlechtert sich das Verhältnis, radiale Kraftkomponenten nehmen zu. Die Abnahme des R-Wertes fällt für

50 % NP stärker aus als für die reine Matrix. Insgesamt gesehen sind aber alle R-Werte aber verhältnismäßig groß.

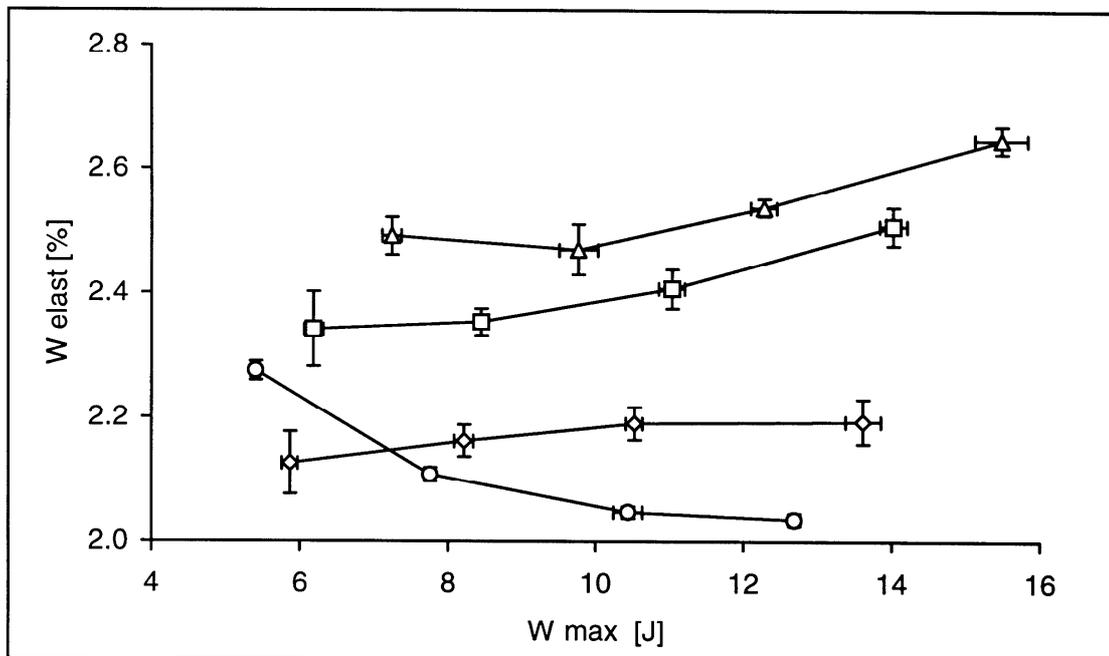


Abb. 30: Anteil an elastischer Arbeit bezogen auf W_{max} , Matrix: 5 % PEG 4000
 -o- 0 % NP, -◇- 30 % NP, -□- 50 % NP, -△- 60 % NP

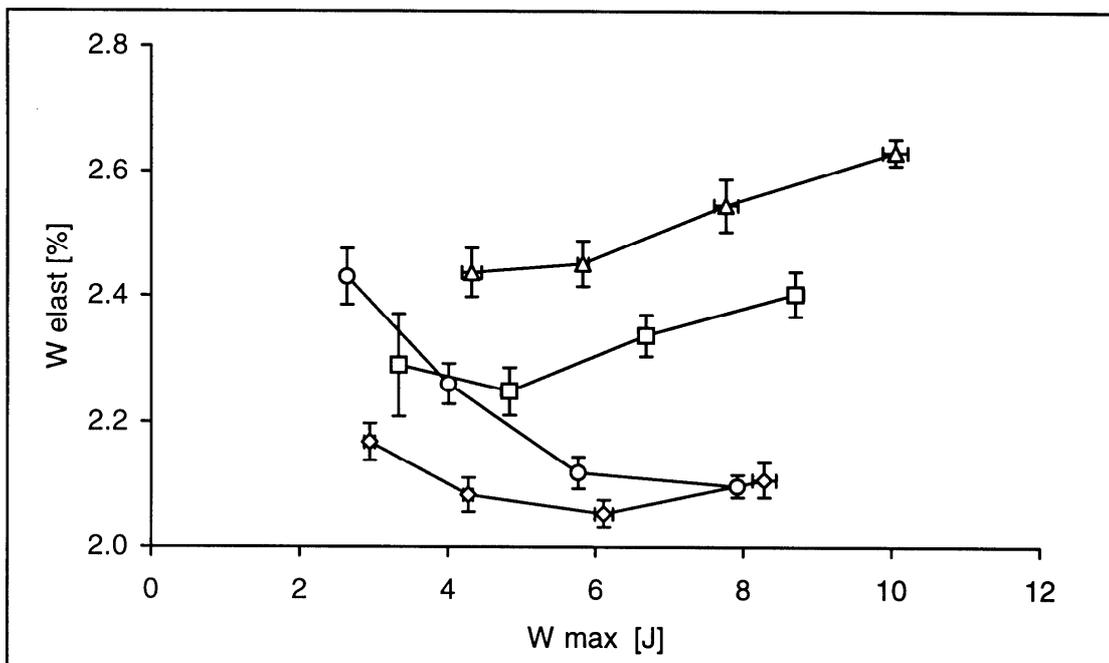


Abb. 31: Anteil an elastischer Arbeit bezogen auf W_{max} , Matrix: 30 % PEG 4000
 -o- 0 % NP, -◇- 30 % NP, -□- 50 % NP, -△- 60 % NP

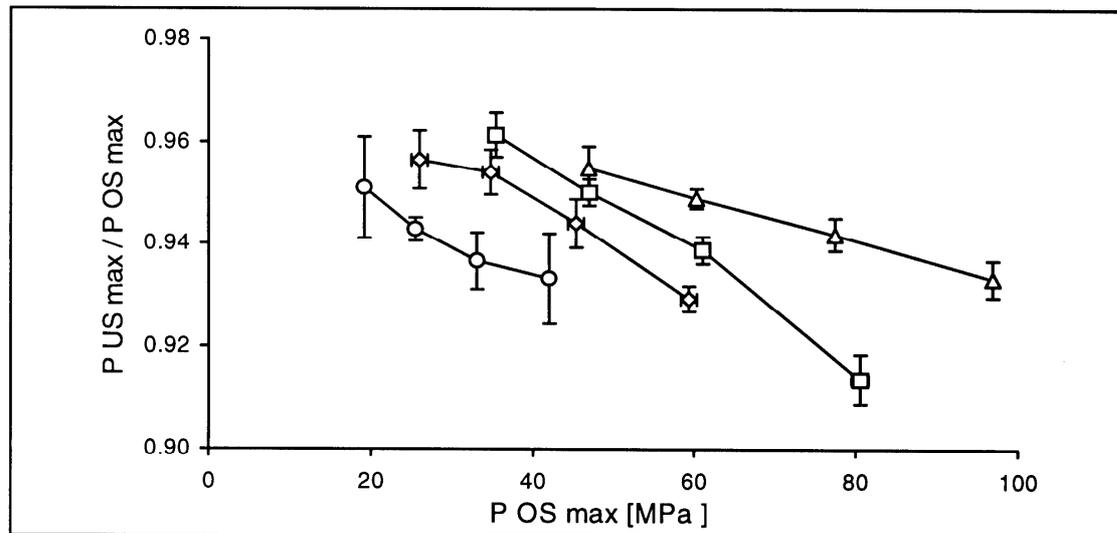


Abb. 32: R -Wert gegen Maximaldruck des Oberstempels, Matrix: 15 % PEG 4000
 ○- 0 % NP, ◊- 30 % NP, ◻- 50 % NP, △- 60 % NP

Kurvenanpassung mit der modifizierten Weibullfunktion :

Nach Anpassung der modifizierten Weibullfunktion an die Druck-Zeit-Verläufe der Verdichtungen wurden die in Abbildung 33 und 34 für die Matrices mit 5 % und 30 % PEG 4000 dargestellten Parameter β und γ gewonnen. Die reinen Matrices zeichnen sich dadurch aus, dass mit zunehmender Verdichtung der γ -Wert sich nicht ändert, die Lage des Druckmaximums sich aber verschiebt. Der β -Wert nimmt stark ab. Dieses Verhalten ist typisch für mikrokristalline Cellulose [52], die relativ gering verdichtet wurde. Die hohe Porosität kann durch plastische Verformungsvorgänge irreversibel vermindert werden, sodass nach dem Druckmaximum nur noch eine kurze mit steigendem Dd kaum zunehmende Zeitspanne auf eine schnelle elastische Rückdehnung abfällt. Prozentual gesehen, wie es der Parameter β wiedergibt, kommt es zur Abnahme dieses Zeitanteils. Bei einem Anteil von 30 % NP in der Matrix zeigt sich noch ein sehr ähnliches Verhalten wie für die reine Matrix, wobei die γ -Werte bereits leicht erhöht sind. Insgesamt hat ein zunehmender Pelletanteil den Einfluss, dass er die Zunahme des γ -Wertes verstärkt und die Abnahme des β -Wertes vermindert. Da die Druck-Zeit-Funktion den Druckverlauf im Bereich höherer Verdichtung stärker gewichtet, macht sich der Pelletanteil in der zeitlichen Betrachtung des Verdichtungs Vorganges deutlich bemerkbar. In der Endphase der Verdichtung wird der Volumenanteil der Pellets im Haufwerk so groß, dass er darüber entscheidet inwiefern die Matrix

Wechselwirkungen zwischen den Pellets zu unterbinden vermag.

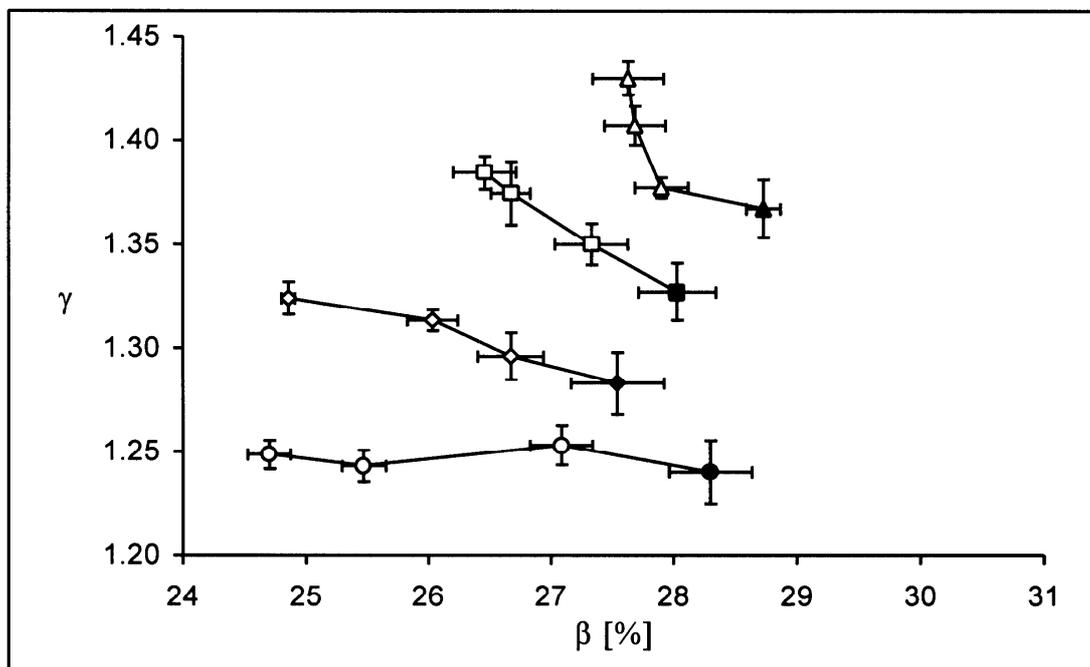


Abb. 33: β / γ - Diagramm, Matrix: 5 % PEG 4000, -o- 0 % NP, -◇- 30 % NP, -□- 50 % NP, -△- 60 % NP, Verdichtungsgrad $D_d = 0,60 / 0,65 / 0,70 / 0,75$
Kleinster D_d : grau gefülltes Symbol

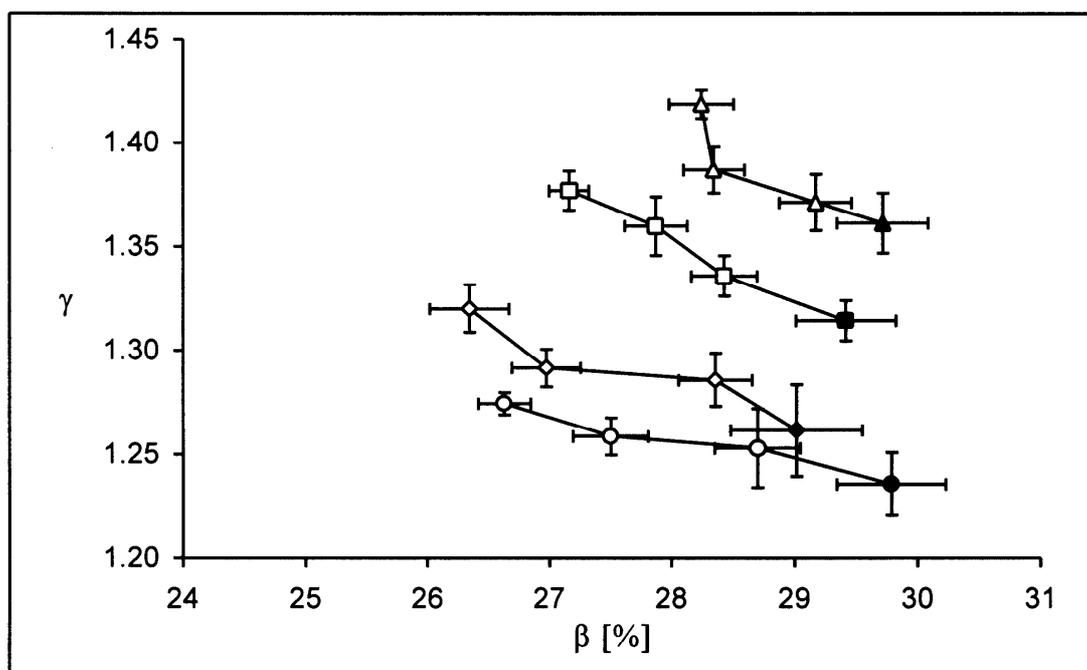


Abb. 34: β / γ - Diagramm, Matrix: 30 % PEG 4000, -o- 0 % NP, -◇- 30 % NP, -□- 50 % NP, -△- 60 % NP, Verdichtungsgrad $D_d = 0,60 / 0,65 / 0,70 / 0,75$
Kleinster D_d : grau gefülltes Symbol

Je höher der Pelletanteil ist, desto steiler läuft der Druck in der Endphase der Kompression auf das Druckmaximum zu. Dies drückt sich in den γ -Werten aus.

Die Unterschiede zwischen den dargestellten Matrixsystemen fallen gering aus. Der höhere PEG-Anteil bewirkt nur insgesamt höhere β -Werte.

Die zunehmend steileren Druckanstiege mit größer werdendem Anteil an Neutral Pellets sind auch bei Betrachtung des Druckes gegenüber dem Weg in Abbildung 35 ersichtlich. Der Pelletanteil verringert die Schütthöhe, sodass der Oberstempel über eine kürzere Wegstrecke dieselbe Verdichtung schneller durchläuft als bei der reinen Matrix. Eine Neutral-Pellet-Menge von 60 % (m/m) bewirkt eine Verminderung der Wegstrecke, in der der Oberstempel in Kontakt mit dem Haufwerk steht, von fast 3 mm.

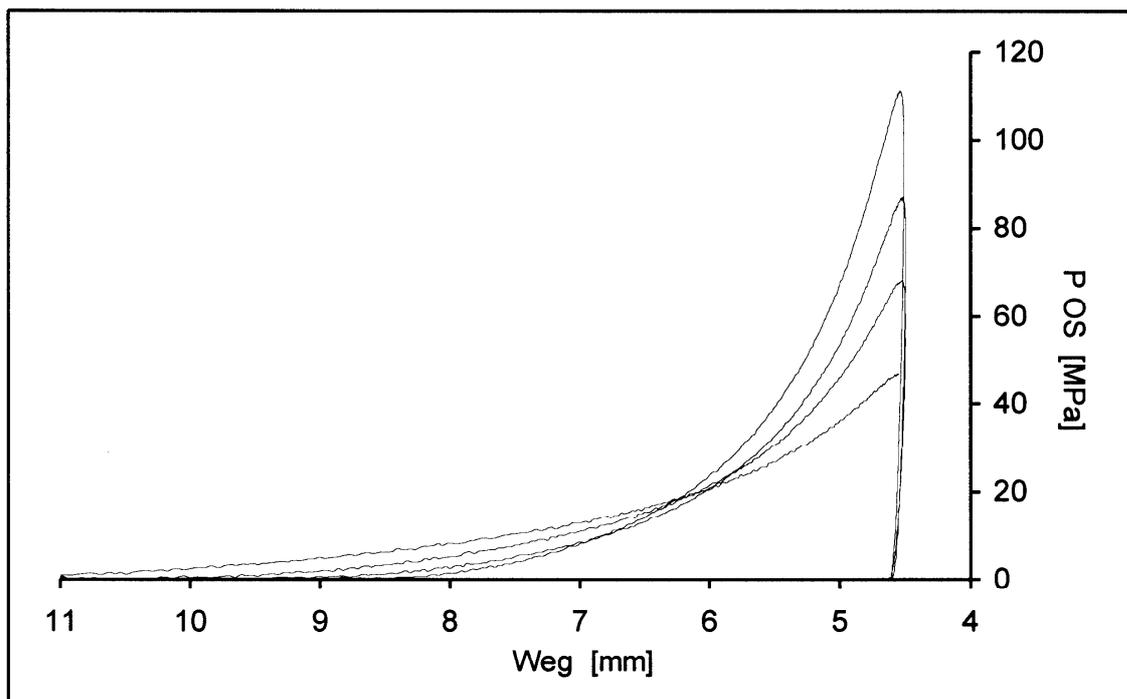


Abb. 35: Darstellung des Oberstempelweges gegen den Druck, Matrix: 5 % PEG 4000, $D_d = 0,75$, mit steigendem Maximaldruck: 0 / 30 / 50 / 60 % NP

Auswertungen mit der Porositäts-Druck-Beziehung nach Heckel:

Die Neutral Pellets erhöhen die durchschnittliche relative Dichte der gesamten Schüttung in der Matrize. Die eingestellten Verdichtungsgrade, die sich ausschließlich auf die Matrix beziehen, müssen in der Porositäts-Druck-Beziehung nach Heckel ebenfalls Berücksichtigung finden, wenn ein Vergleich zwischen Systemen mit

unterschiedlichen Pelletanteilen beabsichtigt wird.

In Abbildung 36 wurden die momentanen relativen Dichten aus dem gesamten Volumen zwischen den Stempelflächen und der Gesamtmasse des Presslings berechnet. Mit zunehmendem Pelletanteil ist der Kurvenverlauf der initialen Verdichtungsphase stärker gekrümmt. Dies kann mit der Umordnung des Pulverbettes und mit der Verschiebung von Partikeln zueinander interpretiert werden. Mit einem zunehmend heterogenen Charakter durch einen größer werdenden Pelletanteil, gewinnen solche Phänomene an Bedeutung. Insbesondere die Pellets werden in der anfänglichen Phase ihre relative Position in der Matrix noch verändern, bevor die eigentlichen Deformationserscheinungen an den Matrixpartikeln eintreten.

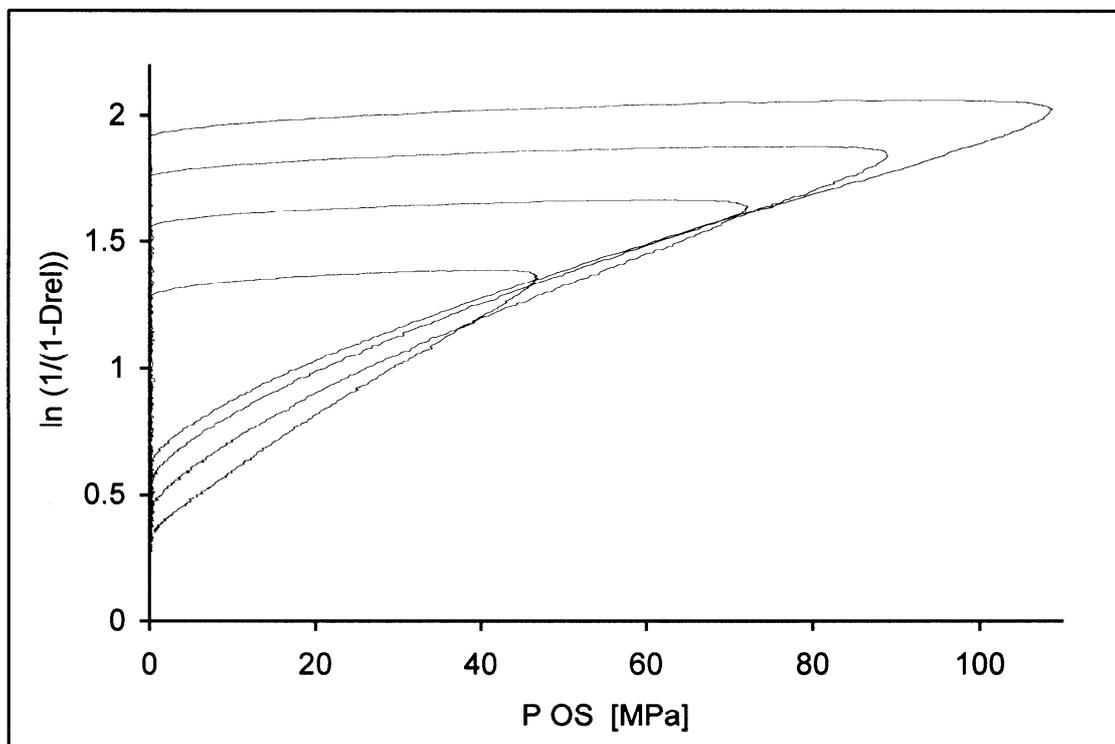


Abb. 36: Verdichtungsverläufe dargestellt als Porositäts-Druck-Beziehung nach Heckel, Drel bezogen auf die Gesamtmasse und das Gesamtvolumen, mit steigendem Maximaldruck die Pelletanteile: 0 / 30 / 50 / 60 % NP, Matrix: 5 % PEG 4000, $D_d = 0,75$

Die Kurvenverläufe ermöglichen aber keine sinnvolle Auswertung der Steigung der linearen Abschnitte, weil die Bereiche an durchschrittenen relativen Verdichtungen auf der logarithmischen Achse unterschiedliche Lagen besitzen. Um eine Auswertung zu ermöglichen, wurde alternativ die relative Dichte des Volumenkompartiments der Matrix berechnet.

Abbildung 37 zeigt dieselben Kompressionsverläufe wie in Abbildung 36 für die Matrix mit 5 % PEG 4000 bei einem maximalen Verdichtungsgrad der Matrix von 0,75. Erst mit der Matrix als Bezugssystem wird deutlich, wie stark der Pelletanteil die Kompressibilität der Matrix herabsetzt. Der initiale Druckanstieg erfolgt für alle Pelletanteile ungefähr bei der gleichen relativen Dichte, was indirekt bestätigt, dass die Unterteilung des Haufwerkes in zwei verschiedene Kompartimente sinnvoll ist.

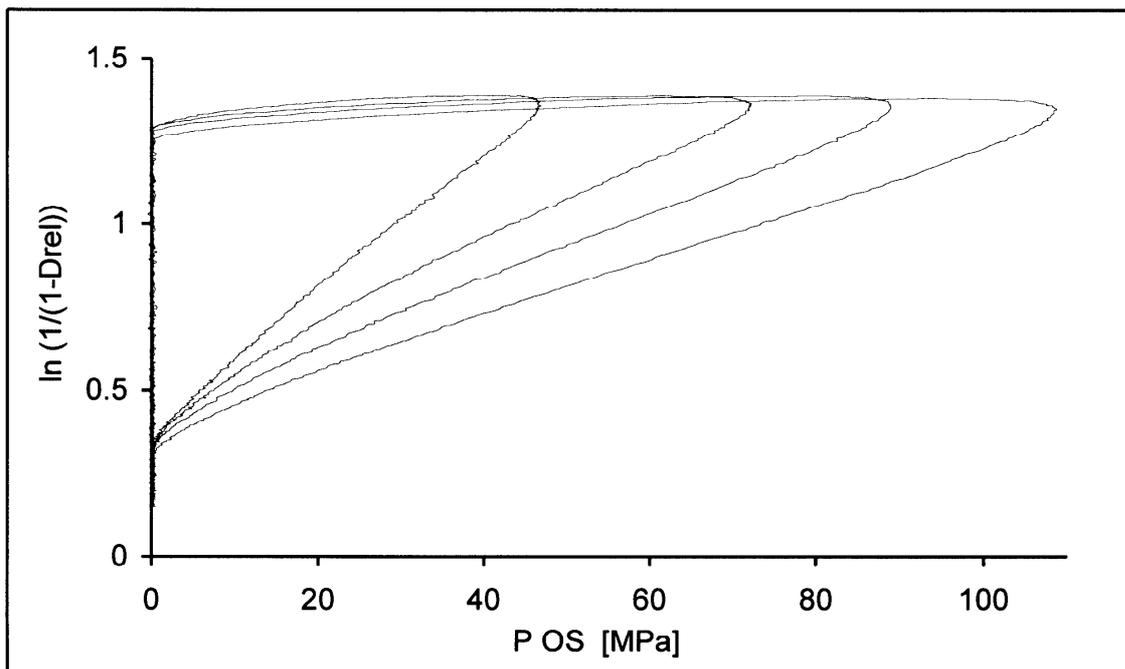


Abb. 37: Verdichtungsverläufe dargestellt als Porositäts-Druck-Beziehung nach Heckel, Drel bezogen auf die Matrix, hier: 5 % PEG 4000, $D_d = 0,75$, mit steigendem Maximaldruck die Pelletanteile: 0 / 30 / 50 / 60 % NP

Allerdings weichen die relativen Dichten auf Höhe des initialen Druckanstiegs von pelleshaltigen Mischungen gegenüber der reinen Matrix leicht ab. Bei der Matrix mit 5 % PEG 4000 ergibt sich diese Abweichung erst für einen Pelletanteil von 60 %, bei der Matrix mit 30 % PEG 4000, wie in Abbildung 38 zu sehen, macht sich der Pelletanteil schon bei kleineren Mengen bemerkbar. So haben die Untersuchungen der Schütt- und Stampfdichten (3.1.2.) gezeigt, dass der Pelletanteil die Pulverdichte der Matrix entscheidend beeinflusst. Die relative Dichte der Matrix stellt einen Durchschnittswert dar. Lokal können innerhalb der Matrix, verursacht durch eine inhomogene Verteilung der Pellets, abweichende relative Dichten auftreten, die dazu führen, dass sich frühzeitig ein Widerstand am Oberstempel bemerkbar macht.

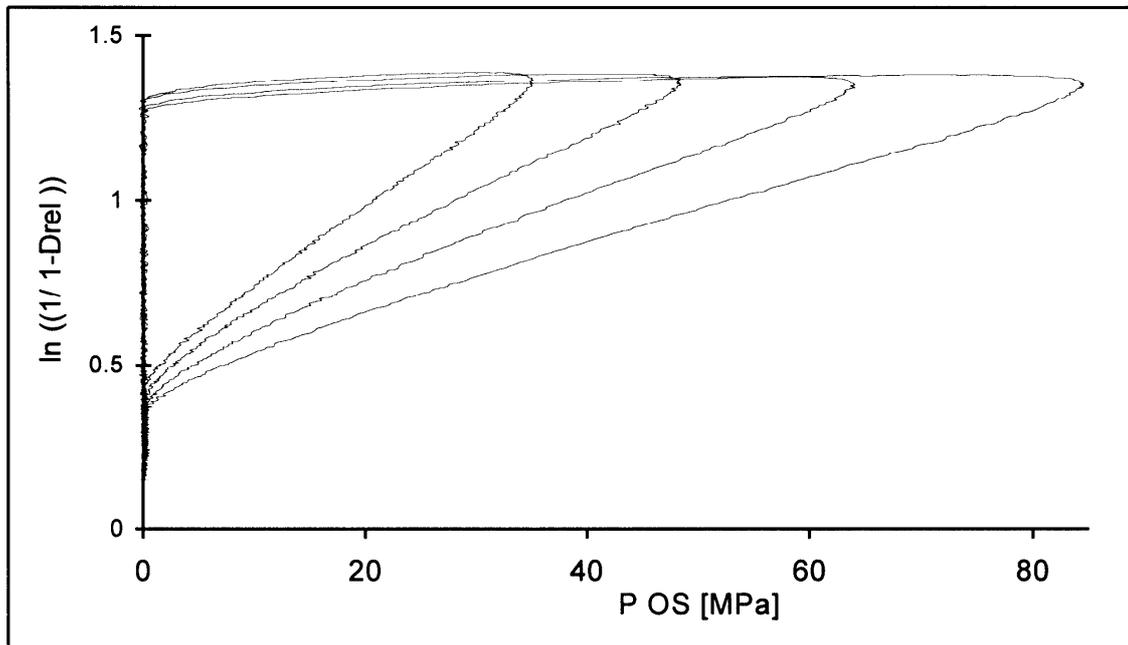


Abb. 38: Verdichtungsverläufe dargestellt als Porositäts-Druck-Beziehung nach Heckel, Drel bezogen auf die Matrix, hier: 30 % PEG 4000, $D_d = 0,75$, mit steigendem Maximaldruck die Pelletanteile: 0 / 30 / 50 / 60 % NP

Der Unterschied der 3 untersuchten Matrices hinsichtlich ihrer scheinbaren Dichten ist in der Porositäts-Druck-Beziehung nach Heckel in Abbildung 39 wiederzufinden.

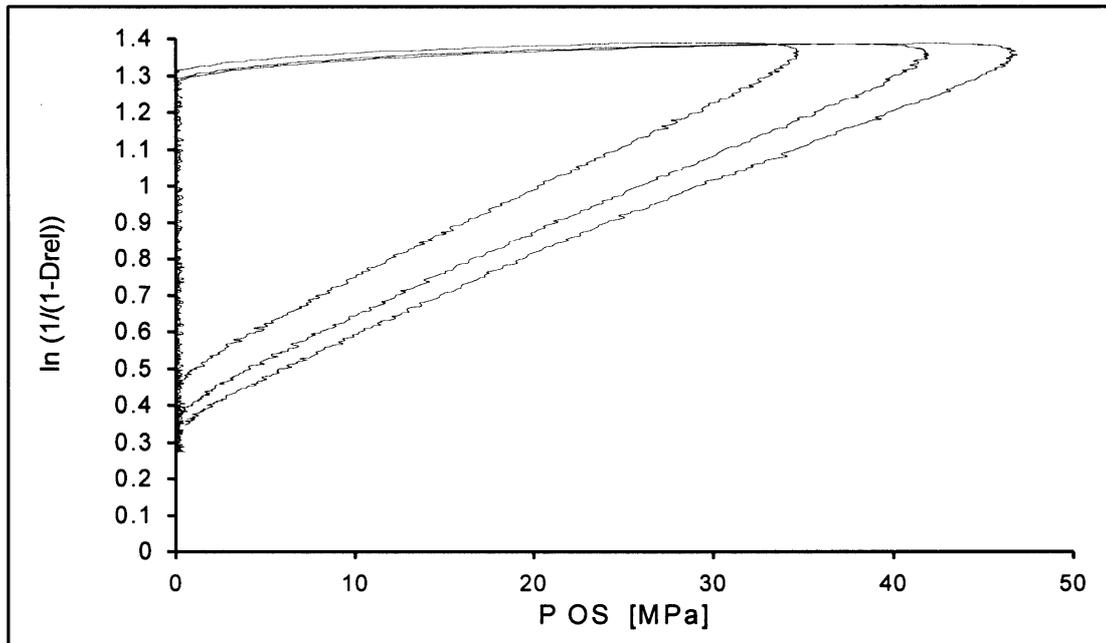


Abb. 39: Verdichtungsverläufe dargestellt als Porositäts-Druck-Beziehung nach Heckel, $D_d = 0,75$, Matrices ohne Pellets in Reihenfolge steigender Maximaldrücke: 30 % / 15 % / 5 % PEG 4000

Die Druckverläufe der reinen Matrices zeichnen sich durch einen sehr großen linearen Bereich aus, was für die ausgeprägt plastischen Eigenschaften spricht. Der Anteil an schneller elastischer Rückdehnung nach dem Verdichtungsmaximum fällt sehr gering aus. Vergleicht man die relativen Dichten beim initialen Druckanstieg mit denen der Matrices, die 50 % (m/m) NP beinhalten, stellt man fest, dass die Unterschiede in pellethaltigen Mischungen kleiner geworden sind (Abbildung 40).

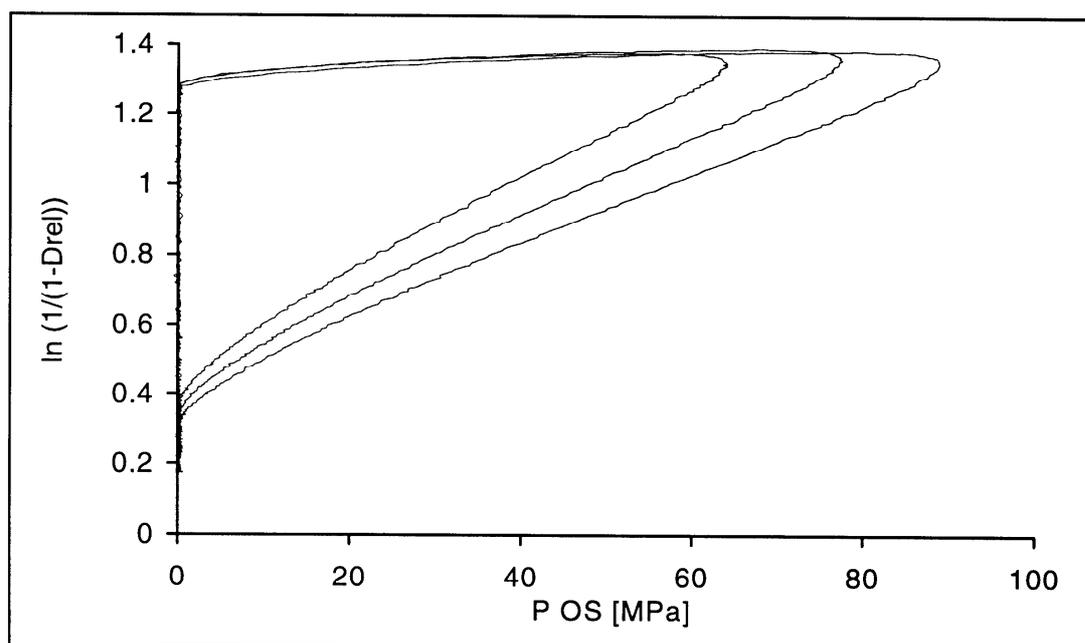


Abb. 40: Verdichtungsverläufe dargestellt als Porositäts-Druck-Beziehung nach Heckel, $D_d = 0,75$, 50 % NP, Matrices in Reihenfolge steigender Maximaldrücke: 30 % / 15 % / 5 % PEG 4000

Die Stampfdichten der reinen Matrices lassen sich als relative Dichten ausdrücken und mit dem Term der Heckel-Funktion zu folgenden Werten berechnen (Tabelle 20):

Matrix	Stampfdichte als relative Dichte ($D_{rel,tap}$)	$\ln(1/(1-D_{rel,tap}))$
5 % PEG 4000	0,34	0,41
15 % PEG 4000	0,36	0,45
30 % PEG 4000	0,40	0,51

Tab. 20: Stampfdichten der reinen Matrices als Werte in der Porositäts-Druck-Beziehung nach Heckel

Die berechneten Werte zeigen den Unterschied der Stampfdichten im Vergleich zu den Schwellenwerten der aufgezeichneten Verdichtungsverläufe in Abbildung 40, ab

denen ein Druckanstieg stattgefunden hat. Bevor die Matrix ihre theoretische Stampfdichte erreicht hat, verursachen die eingebetteten Pellets bereits einen detektierbaren Druckanstieg.

In Abbildung 41 befinden sich die aus den linearen Bereichen errechneten mittleren Steigungsparameter (kH) der Heckel-Funktion für den höchsten gewählten Verdichtungsgrad von 0,75. Das Diagramm zeigt eine für alle 3 Matrices im gleichen Maße vonstatten gehende Abnahme der Kompressibilität mit zunehmendem Pelletanteil.

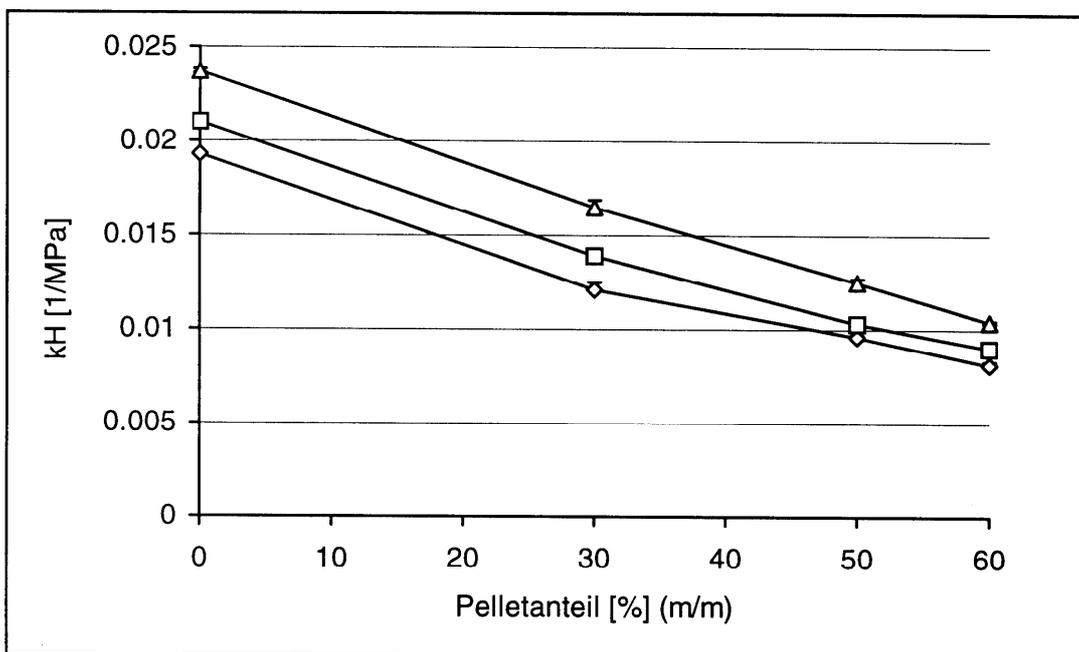


Abb. 41: Steigungsparameter kH der Heckel-Funktion, $Dd = 0,75$
Matrices: Δ - 30 % / \square - 15 % / \diamond - 5 % PEG 4000

Bei kleineren Verdichtungsgraden fällt der Heckel-Parameter kH größer aus. In Abbildung 42 ist für alle Matrices beim kleinsten untersuchten Verdichtungsgrad von 0,60 der Verlauf des Heckelparameters mit dem Pelletanteil zu sehen. Der Einfluss des Pelletanteils fällt hierbei stärker aus als bei $Dd = 0,75$. Dies zeigt, dass die Matrix ihr Volumen nicht erst stark reduziert haben muss, bevor die Pellets Einfluss auf die Kompressibilität des gesamten Systems nehmen. Vielmehr besteht der erhöhte Widerstand schon sehr frühzeitig.

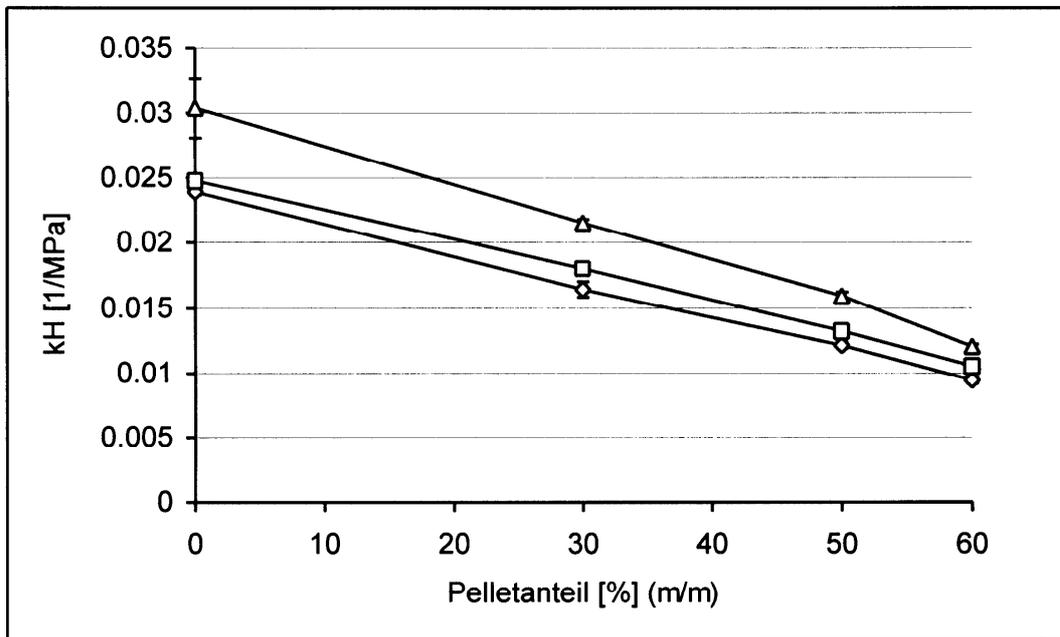


Abb. 42: Steigungsparameter k_H der Heckel-Funktion, $D_d = 0,60$
 Matrices: Δ - : 30 % / \square - 15 % / \diamond - 5 % PEG 4000

Kurvenanpassung mit der Kawakita-Gleichung:

Während mit der Berechnung der Heckel-Parameter gezielt nur ausgewählte Abschnitte der Verdichtung ausgewertet wurden, dient die Berechnung der Parameter a und b aus der Kawakita-Gleichung nach Kurvenanpassung dazu, dem ganzen Verdichtungsverlauf ab 1 MPa bis zum Druckmaximum Rechnung zu tragen. In Abbildung 43 ist die Volumenreduktion C bezogen auf das Volumen beim Schwellenwert von 1 MPa gegen den Druck des Oberstempels für einzelne ausgesuchte Kompressionsvorgänge dargestellt. Die Anpassung mittels Kawakita-Gleichung soll den Grenzwert für C , gegen den die Kurve laufen würde, mit Hilfe des Parameters a ermitteln.

Welcher Zusammenhang zwischen a und der Ausgangsporosität des verdichteten Haufwerkes besteht, soll die Gegenüberstellung in Tabelle 21 zeigen.

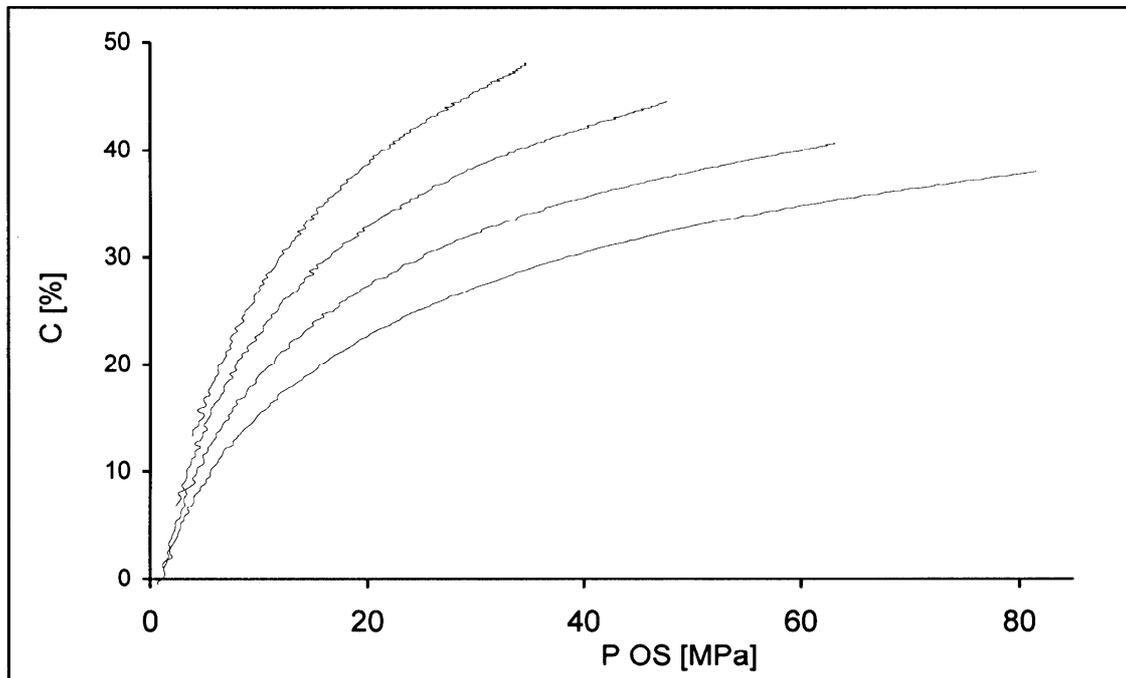


Abb. 43: prozentuale Volumenreduktion C einzelner Verdichtungsverläufe gegenüber dem Druck des Oberstempels, Datenintervall: 1 MPa bis Druckmaximum, $D_d = 0,75$, mit steigendem Druckmaximum zunehmender Pelletanteil: 0 / 30 / 50 / 60 % Neutral Pellets, Matrix: 30 % PEG 4000

Matrix	Pelletanteil	Parameter a	Porosität der Schüttvolumina
5 % PEG 4000	0	$0,789 \pm 0,005$	0,736
	30	$0,643 \pm 0,005$	0,658
	50	$0,557 \pm 0,003$	0,590
	60	$0,522 \pm 0,003$	0,549
15 % PEG 4000	0	$0,771 \pm 0,006$	0,715
	30	$0,628 \pm 0,004$	0,638
	50	$0,543 \pm 0,006$	0,562
	60	$0,502 \pm 0,004$	0,535
30 % PEG 4000	0	$0,744 \pm 0,005$	0,682
	30	$0,601 \pm 0,004$	0,612
	50	$0,515 \pm 0,005$	0,537
	60	$0,480 \pm 0,006$	0,514

Tab.21: Vergleich von ermittelten Werte für Parameter a der Kawakita-Gleichung mit den Porositäten der Schüttvolumina

Für die reinen Matrices wird die Ausgangsporosität mit Hilfe des Parameters a überschätzt. Mit zunehmenden Pelletanteil dagegen ergeben sich zunehmend zu gering

ausfallende Werte für den Parameter a . Der Rückschluss vom ermittelten Wert aus dem Bereich, in dem die Kurvenanpassung stattgefunden hat, auf die Gesamtporosität setzt voraus, dass sich das Krümmungsverhalten homogen auch bei höheren Verdichtungen fortsetzen würde. Dies ist aber kaum zu erwarten, da es sich um Mischungen handelt. Insbesondere der Pelletanteil wird den Druckverlauf in der Art beeinflussen, dass die Porosität der Matrix zu gering eingeschätzt wird. Die Pellets werden selbst nicht verdichtet, erhöhen aber den Widerstand erheblich.

Da Parameter a und b unmittelbar miteinander im Zusammenhang stehen, sind beide Parameter nur als charakteristische Kenngrößen für die vorgenommene Verdichtung zu betrachten.

Das Diagramm in Abbildung 44 veranschaulicht die Unterschiede zwischen verschiedenen Pelletanteilen.

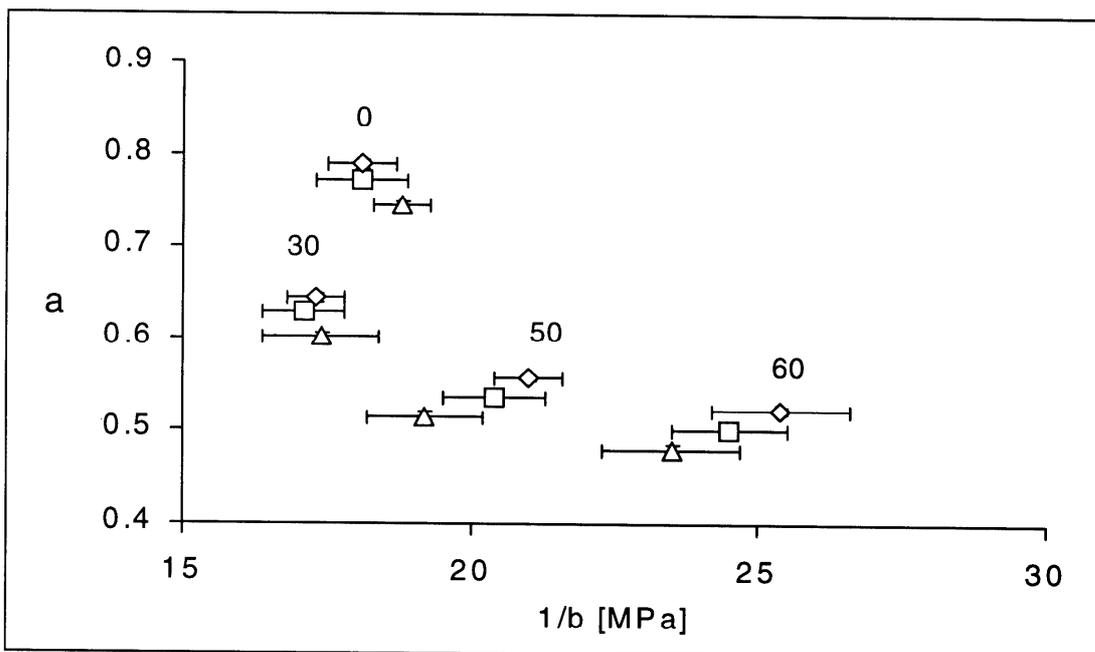


Abb. 44: Diagramm für die Parameter der Kawakita-Funktion, mit abnehmenden Werten für a zunehmender Pelletanteil: 0 / 30 / 50 / 60 %, $D_d = 0,75$,
Matrices: Δ - : 30 % / \square - 15 % / \diamond - 5 % PEG 4000

In dem Maß wie der Parameter a zu hoch ausfällt, fällt auch „ $1/b$ “ als Maß für den Widerstand gegenüber einer Komprimierung zu hoch aus. Mit zunehmendem Pelletanteil steigt der Druck von „ $1/b$ “, der notwendig ist, um die theoretische Ausgangsporosität auf die Hälfte zu vermindern. Abbildung 45 stellt den Therm „ $1/b$ “ gegen den Pelletanteil dar. Es sind in der Komprimierbarkeit mit zunehmendem Pelletanteil leichte Vorteile für einen höheren PEG-Anteil zu erkennen.

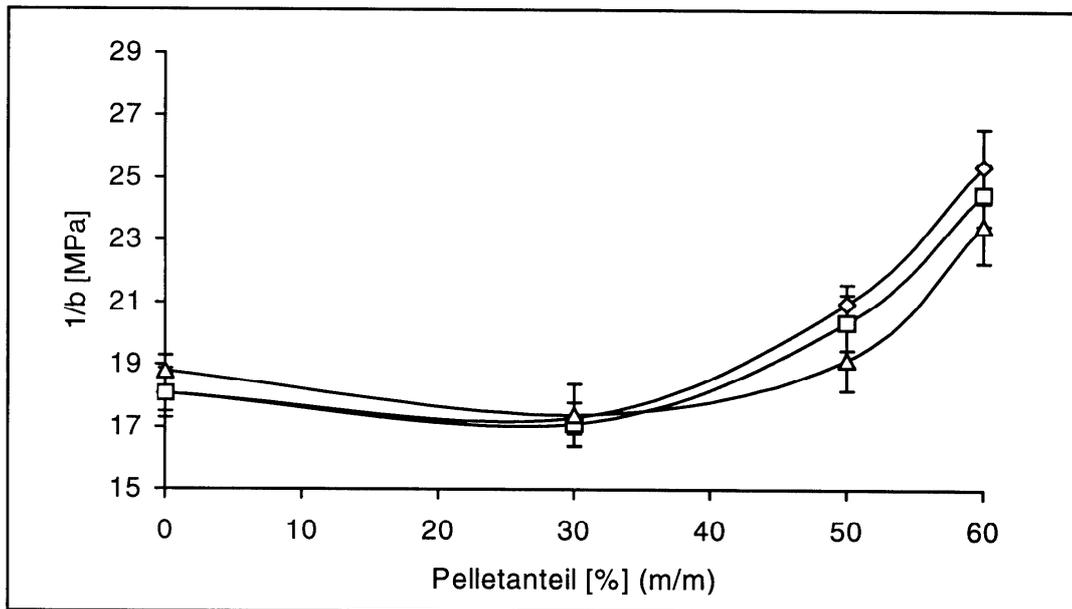


Abb. 45: reziproker Kawakita-Parameter b im Verlauf mit zunehmendem Pelletanteil $Dd = 0,75$, Matrices: \triangle - : 30 % / \square - 15 % / \diamond - 5 % PEG 4000

Die Darstellung der Residuen der Volumenreduktion gegenüber dem Druck dient dazu, den Druckbereich näher zu charakterisieren, in dem die Anpassung mittels Kawakita-Gleichung nicht optimal möglich war. Der Vergleich zwischen reiner Matrix und pellethaltigen Mischungen offenbart den folgenden Unterschied:

Bei 0 % kann die Anpassung im mittleren Druckbereich die tatsächliche Krümmung nicht vollständig nachvollziehen (Abbildung 46).

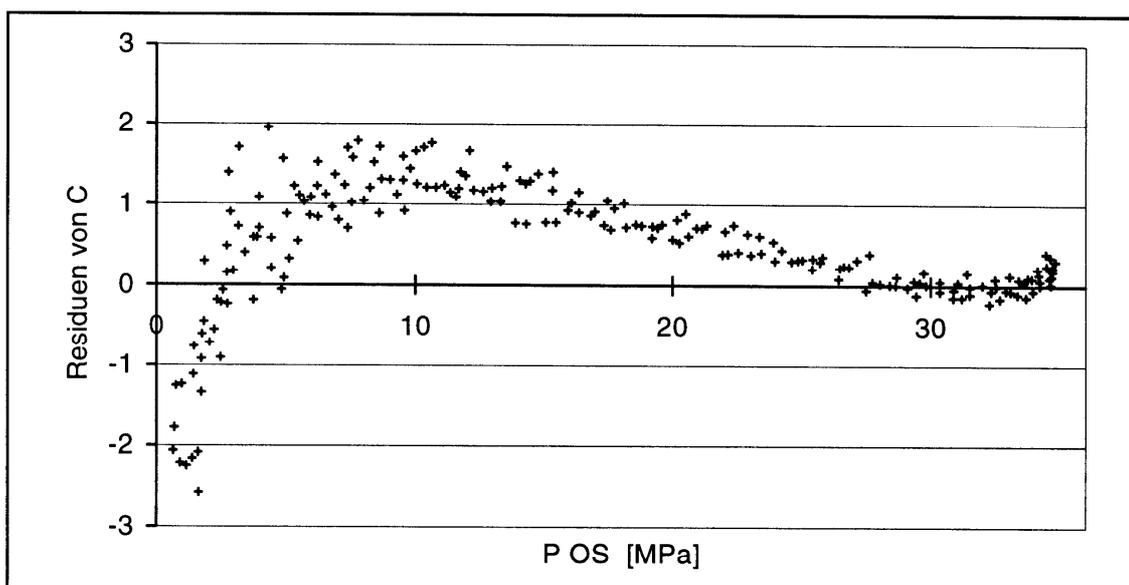


Abb. 46: Residuen der Volumenreduktion C einer Verdichtung ohne Neutral Pellets; Matrix: 30 % PEG 4000

Bei 60 % Pelletanteil entsteht in der Anpassung mit der Kawakita-Gleichung für den mittleren Druckbereich dagegen eine etwas zu ausgeprägte Krümmung (Abbildung 47).

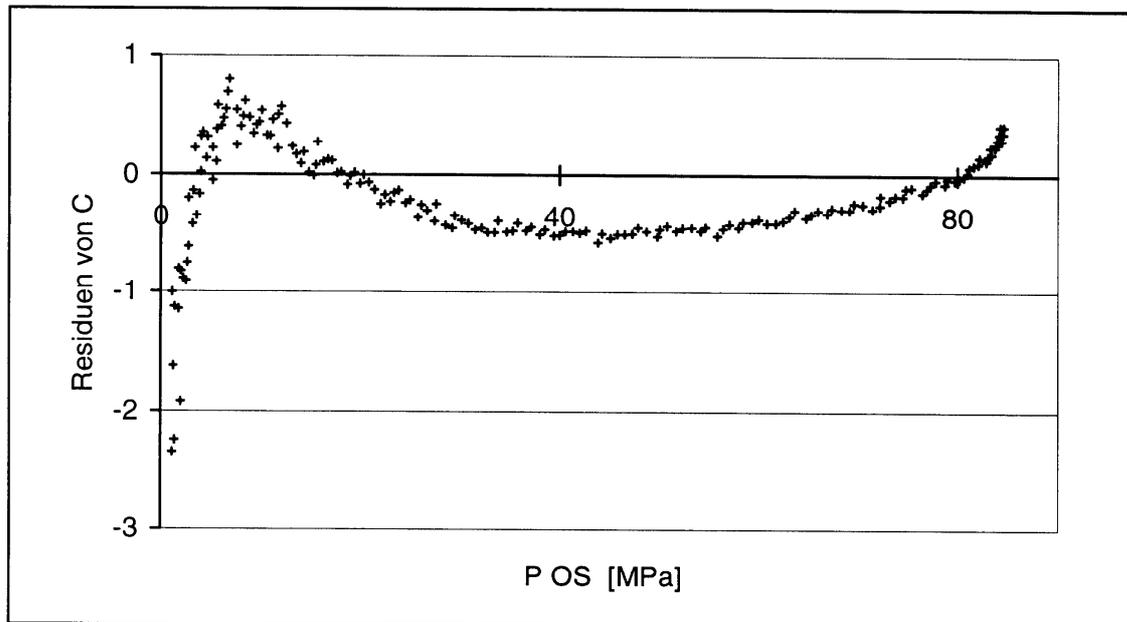


Abb. 47: Residuen der Volumenreduktion C einer Verdichtung von 60 % Neutral Pellets, Matrix: 30 % PEG 4000

3.2.2.2. Untersuchungen an Komprimaten:

Zwar war das Ausmaß an elastischer Rückdehnung unter der Last des Oberstempels bei allen Pelletanteilen verhältnismäßig gering, doch ist es sehr gut möglich, dass sich Verspannungen im Komprimaten gebildet haben, die sich erst nachträglich langsam durch Volumenausdehnung teilweise wieder lösen. Zu diesem Zweck dient die Bestimmung der prozentualen Volumenexpansion nach 24 h. Es lässt sich nicht feststellen, inwieweit die Rückdehnung durch die Matrix oder durch die Neutral Pellets verursacht wurde. Daher bezieht sich die elastische Rückdehnung auf den gesamten Pressling. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die eingewogenen Massen mit steigendem Pelletanteil und Verdichtungsgrad zunehmen.

In Abbildung 48 ist für die Matrix mit 30 % PEG 4000 mit unterschiedlichen Pelletanteilen die elastische Rückdehnung (ER) in Abhängigkeit vom Verdichtungsgrad der Matrix dargestellt. Mit steigendem Verdichtungsgrad nimmt unabhängig vom Pelletgehalt die Rückdehnung der Presslinge recht kontinuierlich ab. Das Ausmaß an plastischer Deformation vermindert die Möglichkeit, die Verspannungen durch

Volumenzunahme zu lösen. Mit zunehmendem Pelletanteil verringert sich das Ausmaß an elastischer Rückdehnung ebenfalls, da die Matrixmenge im Pressling geringer ausfällt. Die Steigerung des Pelletanteils von 50 % auf 60 % führt zu einer überproportionalen Abnahme der Rückdehnung. Stark verdichtete Zonen in den bereits recht klein ausfallenden Zwischenräumen der Pellets oder die direkte Ausbildung von Kontaktflächen zwischen den Pellets können die Ursache sein.

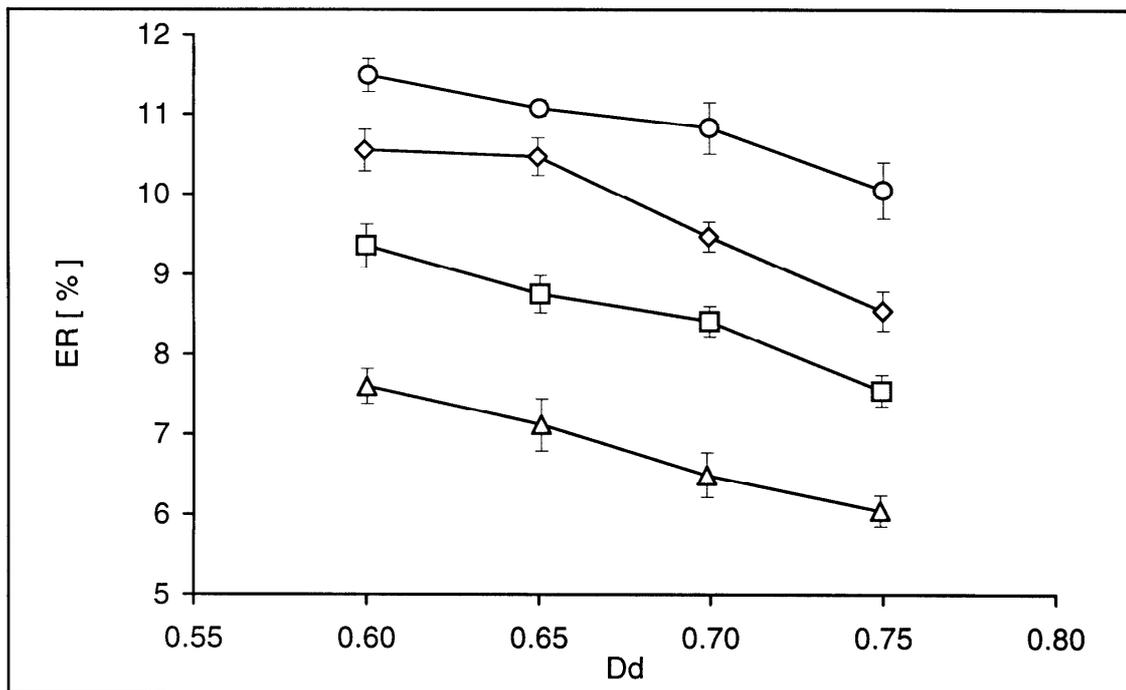


Abb. 48: langsame elastische Rückdehnung nach 24 h in Abhängigkeit von D_d , Matrix: 30 % PEG 4000, -○- 0 % NP, -◊- 30 % NP, -□- 50 % NP, -△- 60 % NP

Wenn man die Rückdehnung auf die jeweilige Masse an Matrix in den Presslingen bezieht, ergibt sich in Betrachtung pro 1 g Matrix mit steigendem Pelletanteil bis 50 % eine Zunahme der langsamen Rückdehnung, die in Abbildung 49 als spezifische Rückdehnung (ER_s) bezeichnet wird. Bei dieser Betrachtungsweise wird deutlich, dass die isoliert in der Matrix vorliegenden Pellets das Ausmaß an Verspannungen, das sich erst langsam durch Rückdehnung wieder abbauen kann, steigern. Für einen Pelletanteil von 60 % stehen zusätzliche Bindungsmechanismen innerhalb des Presslings, die durch die hohe Pelletdichte bedingt sind, der langsamen elastischen Rückdehnung entgegen.

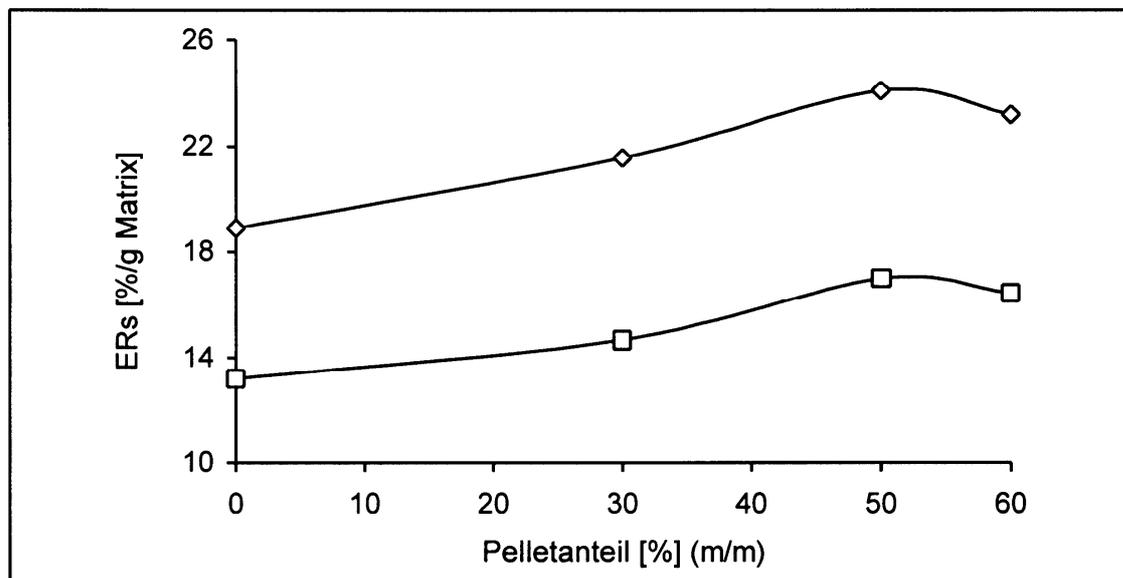


Abb. 49: Darstellung der spezifischen elastischen Rückdehnung der Matrix gegenüber dem Pelletanteil, Matrix: 30 % PEG 4000, \diamond - Dd = 0,60 , \square - Dd = 0,75

Tensile strength

Die diametrale Druckfestigkeit wurde bestimmt und als tensile strength mit Hilfe der Tablettendimensionen nach langsamer, elastischer Rückdehnung berechnet. In der Regel sind die Presslinge mittig in zwei Teile zerbrochen. Vereinzelt trat bei pellethaltigen Presslingen zusätzlich ein drittes kleineres Bruchstück auf. Die erzielten Druckfestigkeitswerte unterschieden sich aber nicht von den regulären Bruchvorgängen, sodass sie in die Auswertung mit einbezogen wurden. Für die Presslinge mit unterschiedlichen Pelletgehalten wurden in den Abbildungen 50 und 51 deren tensile strength gegen die eingestellten Verdichtungsgrade der Matrix aufgetragen. Mit zunehmendem Dd steigen für pellethaltige Komprimat genauso wie für die reine Matrix die tensile strength überproportional an. In Abhängigkeit von einem größeren Anteil an PEG 4000 in der Matrix fallen die Festigkeiten niedriger aus. Der Unterschied in der tensile strength in Abhängigkeit vom Pelletanteil der Komprimat ist beim höchsten Dd am ausgeprägtesten. Mit steigendem Pelletanteil nimmt zwangsläufig die Menge an Matrix, die die Pellets einbetten sollen, ab. Die Abnahme der tensile strength bis zu einem Gehalt von 50 % an Neutral Pellets besagt indirekt auch, dass die Pellets nicht merklich zur Festigkeit der Komprimat beitragen. Kontaktflächen zwischen Matrix und Pelletoberfläche erzeugen keine nennenswerten Bindekräfte. Der Bruchvorgang erfolgt stets an den schwächsten Kontaktzonen zwischen den Partikeln. Daher wer-

den durch den Bruch vorzugsweise Pellets freigelegt. Die mit zunehmenden Pelletanteil kleiner ausfallenden Stege aus Matrix zwischen den Pellets geben dem Stress schneller nach.

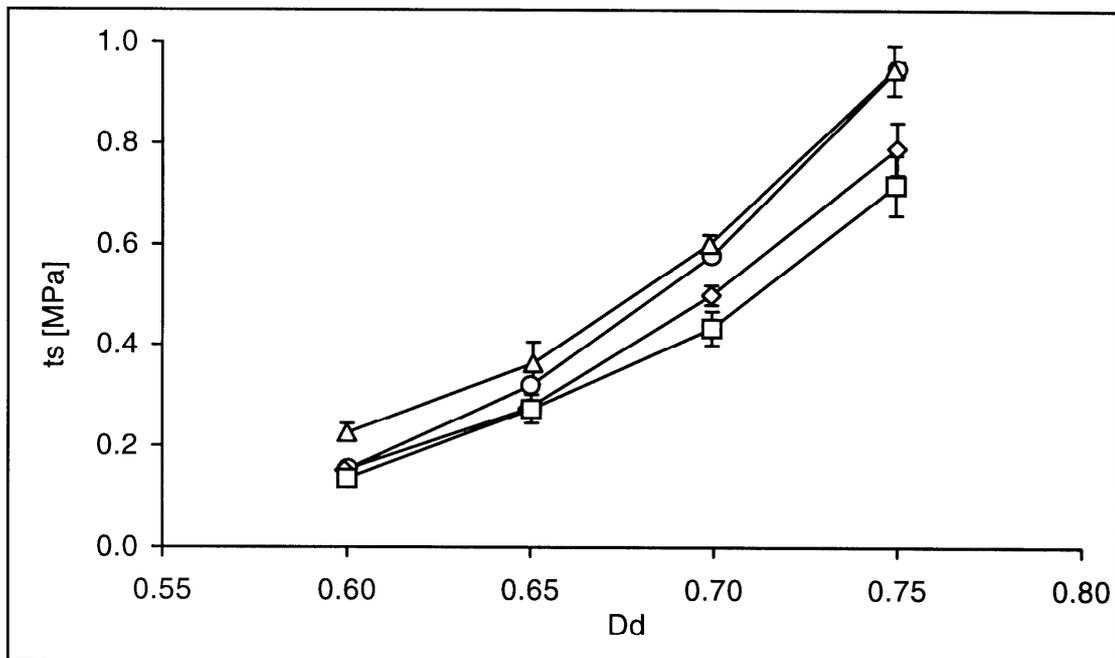


Abb. 50: tensile strength in Abhängigkeit von Dd, Matrix: 30 % PEG 4000, -○- 0 % NP, -◇- 30 % NP, -□- 50 % NP, -△- 60 % NP

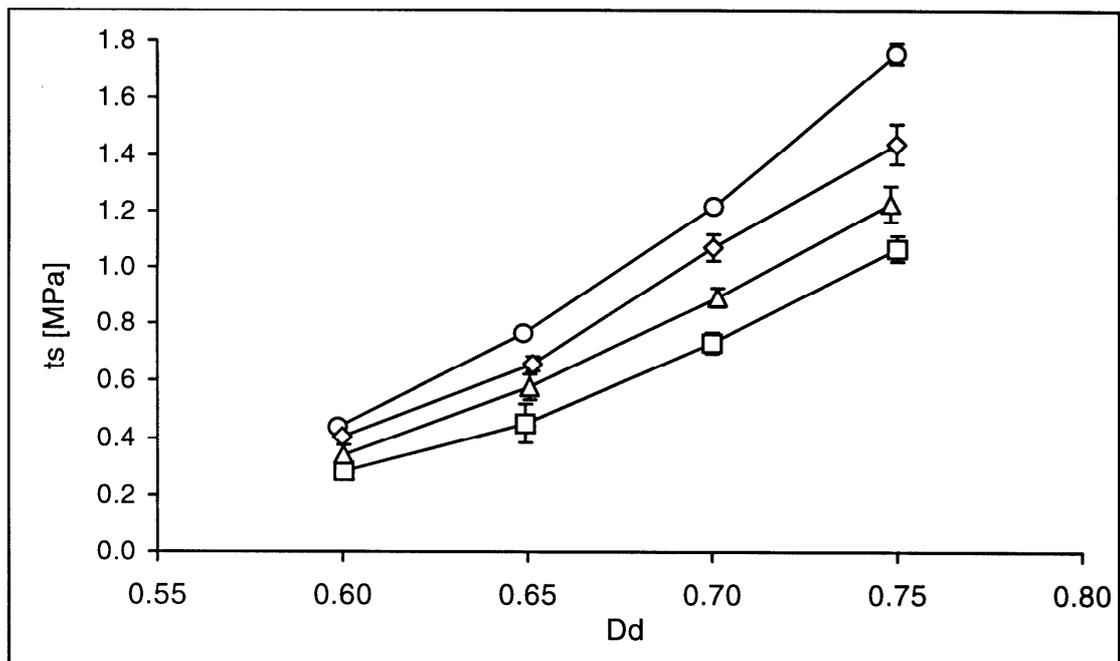


Abb. 51: tensile strength in Abhängigkeit von Dd, Matrix: 5 % PEG 4000, -○- 0 % NP, -◇- 30 % NP, -□- 50 % NP, -△- 60 % NP

Die weitere Steigerung des Pelletanteils auf 60 % NP bewirkt bei allen drei untersuchten Matrices in gleicher Weise wieder eine Zunahme der tensile strength. Für die Matrix mit 30 % PEG 4000 und 60 % NP ist die tensile strength beim höchsten Dd von 0,75 sogar genauso groß wie die der reinen Matrix. Da der Volumenanteil von 60 % (m/m) ungefähr dem der Feststofffraktion einer kubischen Packung nahekommt, ist die Wahrscheinlichkeit groß, dass die Pellets untereinander wirksame Kontaktflächen ausgebildet haben, die wesentlich zur Gesamtfestigkeit der Komprimat beitragen. Zwischen 46 und 51 % (V/V) an Pellets zum Zeitpunkt der größten Verdichtung (für $D_d = 0,60$ bis $=0,75$) besteht ein Übergangsbereich, in dem die Fähigkeit der Matrix, die Pellets zu isolieren, nicht mehr vollständig gewährleistet ist.

Der Verlauf der tensile strength in Abhängigkeit des Pelletanteils ist für alle 3 Matrices beim Verdichtungsgrad von 0,75 in Abbildung 52 abgebildet.

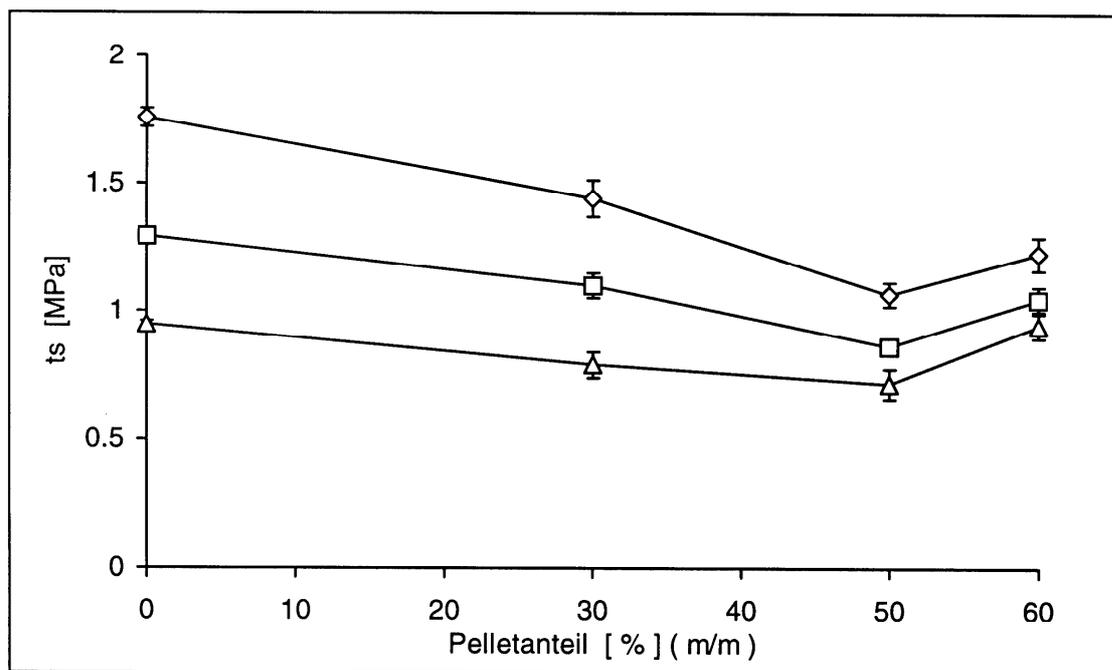


Abb. 52: Darstellung der tensile strength von Komprimaten tablettiert bei $D_d = 0,75$ in Abhängigkeit vom Pelletanteil, Matrices: \diamond - 5 % / \square - 15 % / \triangle - 30 % PEG 4000

Die Abnahme der Festigkeit mit zunehmenden Pelletanteil für Presslinge mit einer Matrix, die zu 30 % aus PEG 4000 besteht, fällt vergleichsweise klein aus. Dies kann als ein Indiz dafür gewertet werden, dass der PEG-Anteil an der von den Pellets zusätzlich geschaffenen inneren Oberfläche im Haufwerk besser deformiert werden kann, als dies innerhalb der Pulvermischung möglich ist. Ausgiebige plastische Deformationen und Fließvorgänge zeigt PEG 4000 erst bei Verdichtungsgraden, die hö-

her als die für die Matrix gewählten liegen, wie es die Untersuchungen der reinen Matrixmaterialien unter 3.2.1. zeigten. Möglich wäre, dass an den zusätzlichen, inneren Flächen PEG-Partikel besser als die sehr porösen MCC-Partikel nach Deformation in engen Kontakt zu den Pellets treten können. Die rasterelektronenmikroskopischen Aufnahmen unter 3.3.3.1. stützen diese Interpretation zur Rolle des PEG-Anteils in der Matrix.

Bei Betrachtung der tensile strength in Bezug zum Maximaldruck des Oberstempels ergeben sich für Presslinge mit 50 % an Neutral Pellets gegenüber Presslingen der reinen Matrices die in Abbildung 53 zu sehenden Unterschiede.

Vergleichsweise zu den anderen Matrices ist das Verhältnis der tensile strength zum Maximaldruck bei Presslingen mit 50 % Neutral Pellets für die Matrix mit 30 % PEG-Anteil etwas günstiger. Für die reine Matrix ohne Pellets führt dagegen ein möglichst kleiner Polyglykolgehalt zu den höchsten Werten für die tensile strength.

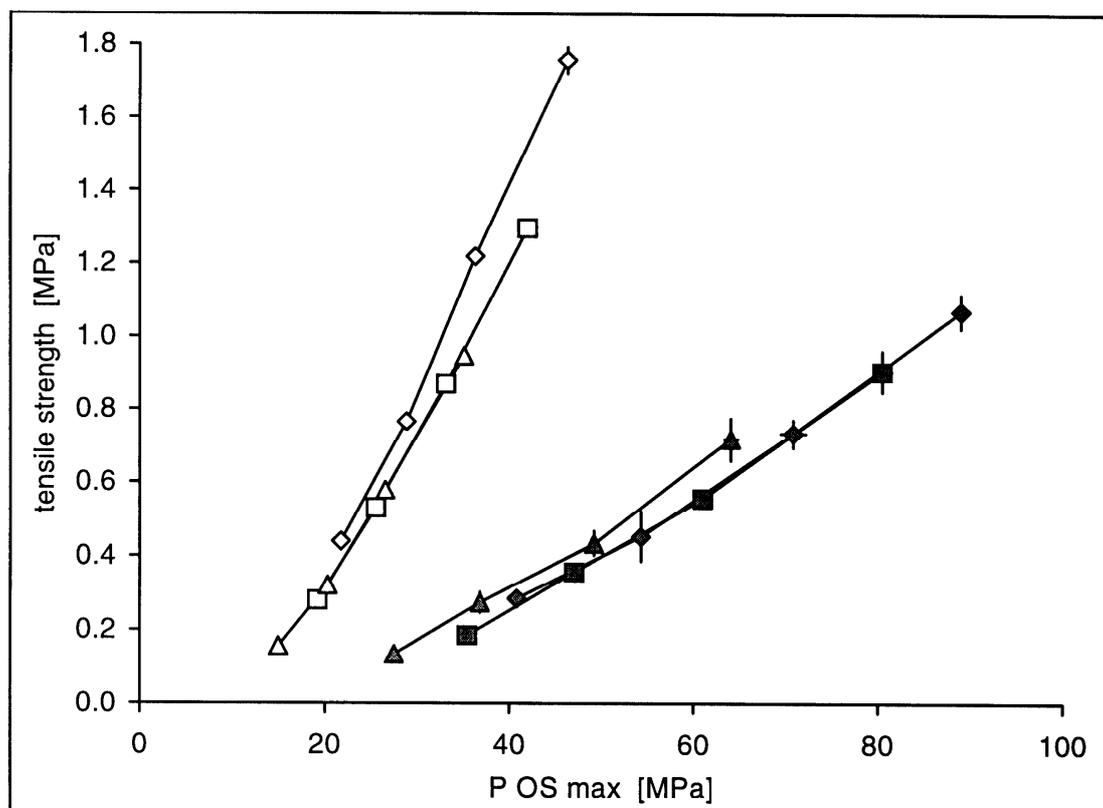


Abb. 53: Kompressionsprofile der Matrices ohne Pellets (leere Symbole) und mit 50 % Neutral Pellets (grau gefüllte Symbole), Matrices: \diamond - 5 %/ \square - 15 %/ \triangle - 30 % PEG 4000

Friabilität:

Die Untersuchung der Friabilität stellt für die hergestellten, planen, scharfkantigen Presslinge einen Belastungstest für die Kantenregionen dar. Bereits in verhältnismäßig homogenen, pulverförmigen Haufwerken führt die koaxiale Verdichtung zu einer inhomogenen Verteilung der Belastung mit der Folge, dass auch die Porosität im fertigen Komprimaten regionale Unterschiede aufweist. Die Kantenbereiche der Oberseiten sind am stärksten verdichtet. Zur Unterseite hin besteht ein Gradient abnehmender Dichte [46]. Aus diesem Grund wurden bei der Untersuchung der Friabilität vornehmlich Abbrüche an den Kanten der Unterseite festgestellt. Die Pellets stören zusätzlich die Homogenität des Kraftfeldes während der Verdichtung. Es war deutlich zu beobachten, dass auf der Unterseite der Presslinge in den Regionen zwischen den Pellets sich lockeres kaum verdichtetes Matrixmaterial befand, dass maßgeblich zum Masseverlust während des Abriebtestes beigetragen hat. Der Pelletanteil steigert die Inhomogenität der Dichteverteilung in der Matrix und daher nimmt auch der Masseverlust zu.

Abbildung 54 zeigt die Verläufe des Masseverlustes für Presslinge mit einer Matrix mit 5 % PEG 4000 und verschiedenen Pelletanteilen.

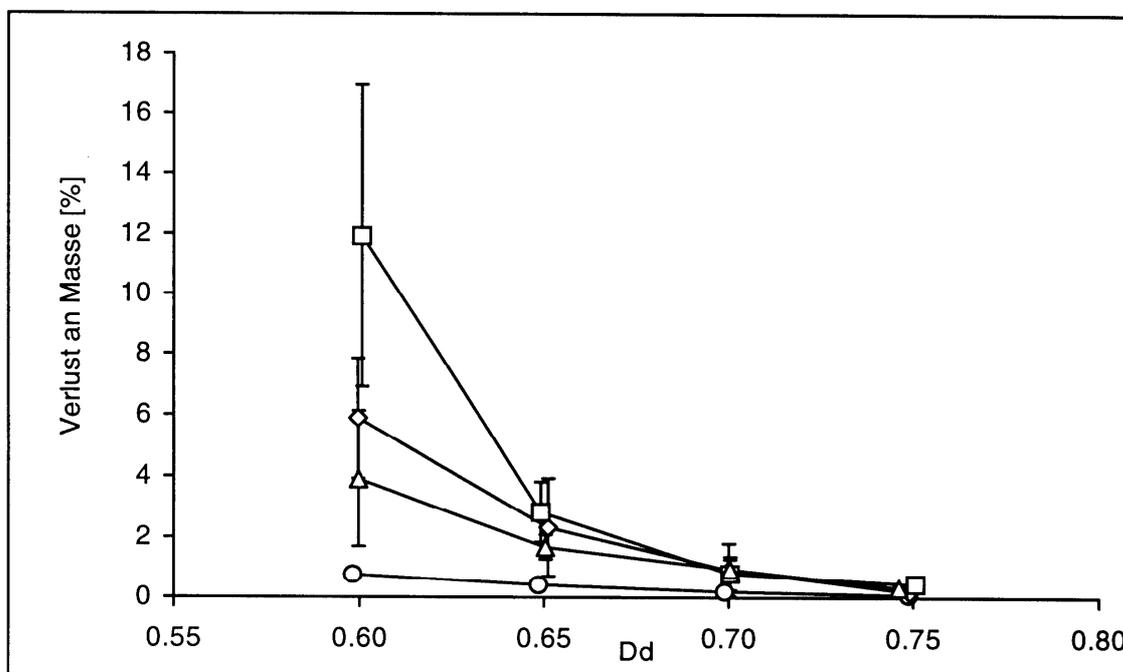


Abb. 54: Massenverluste im Friabilitätstest in Abhängigkeit vom Verdichtungsgrad D_d , Matrix: 5 % PEG 4000, -o- 0 % / -◊- 30 % / -□- 50 % / -Δ- 60 % NP

Während die reine Matrix schon beim kleinsten Dd einen Masseverlust von $<1\%$ zeigt, bewirkt der Pelletanteil, dass erst bei einem Dd von 0,75 mit einem Masseverlust von weniger als 1% zu rechnen ist. Für einen Pelletanteil von 60% verbessert sich die mechanische Beständigkeit der Presslinge wieder, was mit der auch verbesserten Druckfestigkeit der Komprimat im Einklang steht. Dies kann mit einer partiellen Kohärenz des Pelletanteils begründet werden, die die Befreiung der Pellets aus der Matrix erschwert.

Der Verlust an Pellets korreliert mit dem gesamten Masseverlust. Beim geringsten Dd sind die pellethaltigen Komprimat teilweise vollständig zerbrochen. Für die Matrices mit einem höheren PEG-Anteil fielen die Werte der Friabilität höher aus. Die Massenverluste werden in ihrem Ausmaß entscheidend durch die Güte der Verteilung an Pellets in der Matrix beeinflusst. Daher ergibt sich eine große Varianz für die Friabilitäten der pellethaltigen Komprimat.

3.2.3. Komprimierte mit Neutral Pellets unterschiedlicher Größe

3.2.3.1. Verdichtungsdaten

Zur Untersuchung des Einflusses der Pelletgröße auf die Komprimierbarkeit pellethaltiger Mischungen wurden 3 verschiedene Fraktionen an Neutral Pellets tablettiert. Um besser beurteilen zu können, inwieweit erhaltene Unterschiede tatsächlich auf die verwendete Fraktion an Pellets zurückzuführen sind, wurde eine zweite Matrix mit einem Polyglykolgehalt von 30 % PEG 6000 anstatt PEG 4000 eingesetzt.

Dass die Pelletgröße keine erkennbare Einflussgröße darstellt zeigt bereits die Darstellung der maximal verrichteten Arbeit des Oberstempels in Bezug zum Maximaldruck in Abbildung 55.

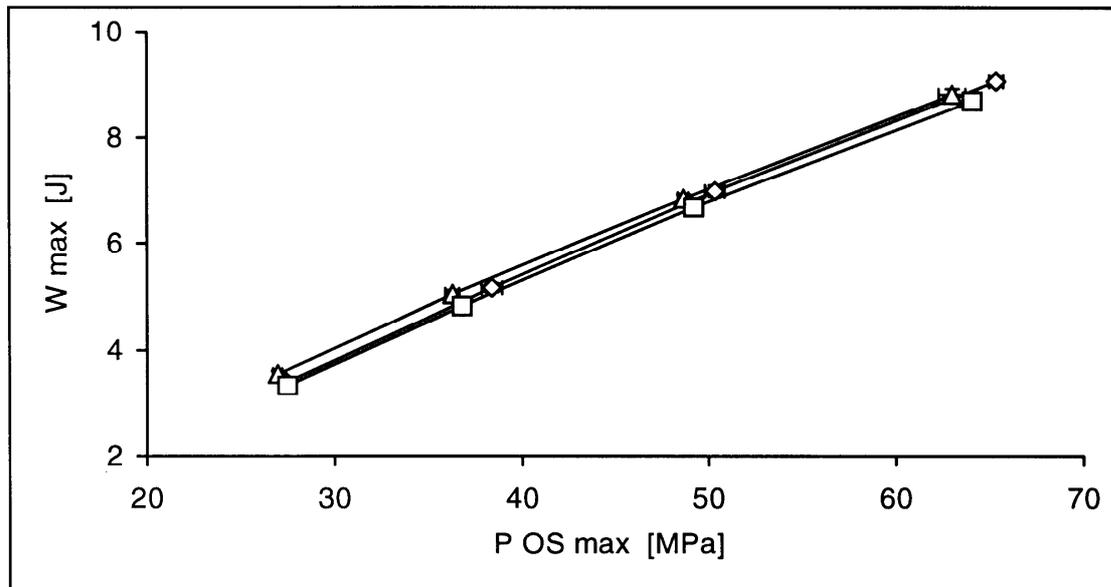


Abb. 55: maximale Arbeit des Oberstempels in Bezug zum Maximaldruck für drei verschiedene Neutral Pellets Fraktionen im Anteil von 50 %: \square - 1,0-1,25 mm, \diamond - 0,8-1,0 mm, \triangle - 0,63- 0,8 mm, Matrix: 30 % PEG 4000

Bei genauerer Betrachtung der Druck-Zeit-Verläufe ergaben sich nach Anpassung der modifizierten Weibullfunktion für die Parameter β und γ die in Abbildung 56 zu sehenden Unterschiede zwischen den einzelnen Pellet-Fraktionen. Die Werte für γ steigen für alle Fraktionen in gleicher Weise mit zunehmenden Verdichtungsgrad an. Mit abnehmender Pelletgröße ist eine leichte Verschiebung der β -Werte hin zu kleineren Beträgen zu erkennen, was für eine bessere plastische Komprimierbarkeit der Matrix mit abnehmender Pelletgröße sprechen würde. Allerdings handelt es sich um einen geringfügigen Effekt.

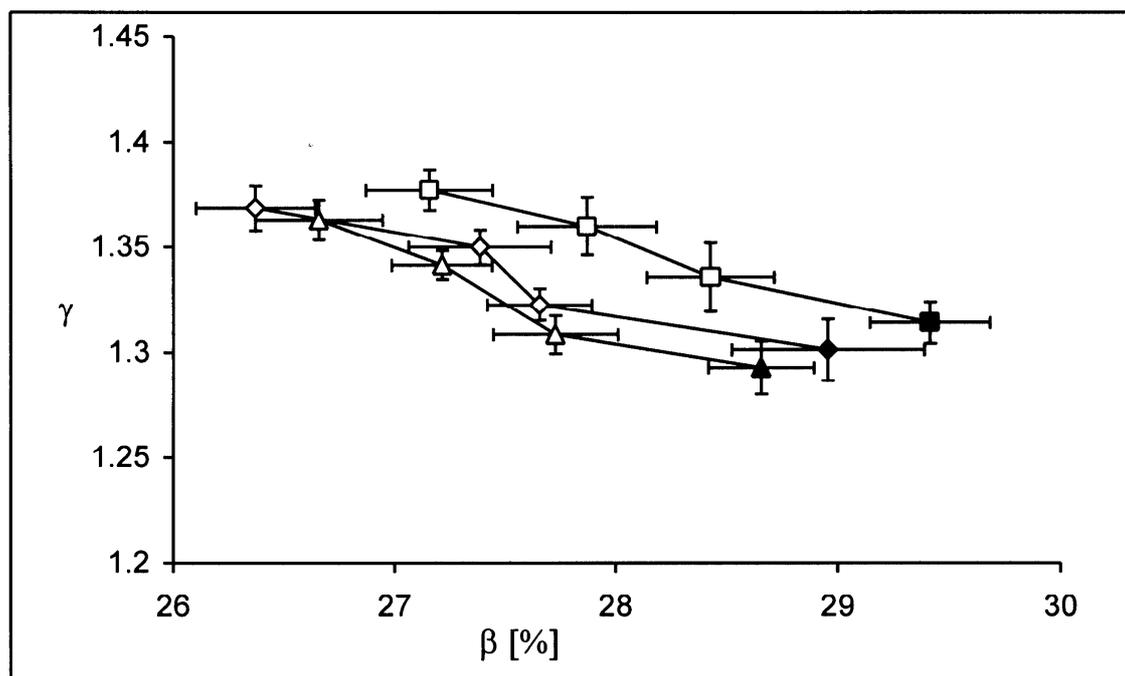


Abb. 56: β / γ -Diagramm von 50 % Neutral Pellets der Fraktionen: -□- 1,0-1,25 mm, -◇- 0,8-1,0 mm, -△- 0,63-0,8 mm, Matrix: 30 % PEG 4000, Dd: 0,60 (grau gefüllte Symbole) / 0,65 / 0,70 / 0,75

Die Auswertung der Porositäts-Druck-Verläufe in der Heckel-Beziehung ergab für die ermittelten Steigungen des linearen Bereichs keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Pelletgrößen. Bei kleineren Verdichtungsgraden zeigt die Pelletfraktion mit dem kleinsten Durchmesser zwar eine etwas bessere Kompressibilität, die in Abbildung 57 dargestellten Werte für den Heckel-Parameter lassen aber keine eindeutige Interpretation bezüglich der Pelletgröße zu.

Ausgehend von der Betrachtung, dass Pellets Kugeln darstellen, bedeutet die Abnahme des mittleren Pelletdurchmessers von 1043 μm für die größte Fraktion auf 701 μm für die kleinste Fraktion (siehe 2.5.3.1.) theoretisch eine antiproportional verlaufende Zunahme der spezifischen Oberfläche der Pellets. Dies ist gleichbedeutend mit einer Zunahme der inneren Grenzfläche zwischen Pellets und Matrix. Der Unterschied an innerer Grenzfläche der Komprimat ist aber zu gering, um sich auf das Verdichtungsverhalten auszuwirken. Desweiteren muß berücksichtigt werden, dass sich die Pellets neben der spezifischen Oberfläche auch in anderer Hinsicht unterscheiden. Die mechanische Widerstandsfähigkeit der Neutral Pellets, die unter 2.5.3.3. untersucht wurde, nimmt zusätzlich Einfluss. Zu berücksichtigen sind auch die Partikelform und Oberflächenbeschaffenheit, hinsichtlich der sich die Pellets durchaus

unterscheiden. Auf die Ergebnisse der bildanalytischen Charakterisierung der Neutral Pellets wird unter 3.3.2.1. eingegangen.

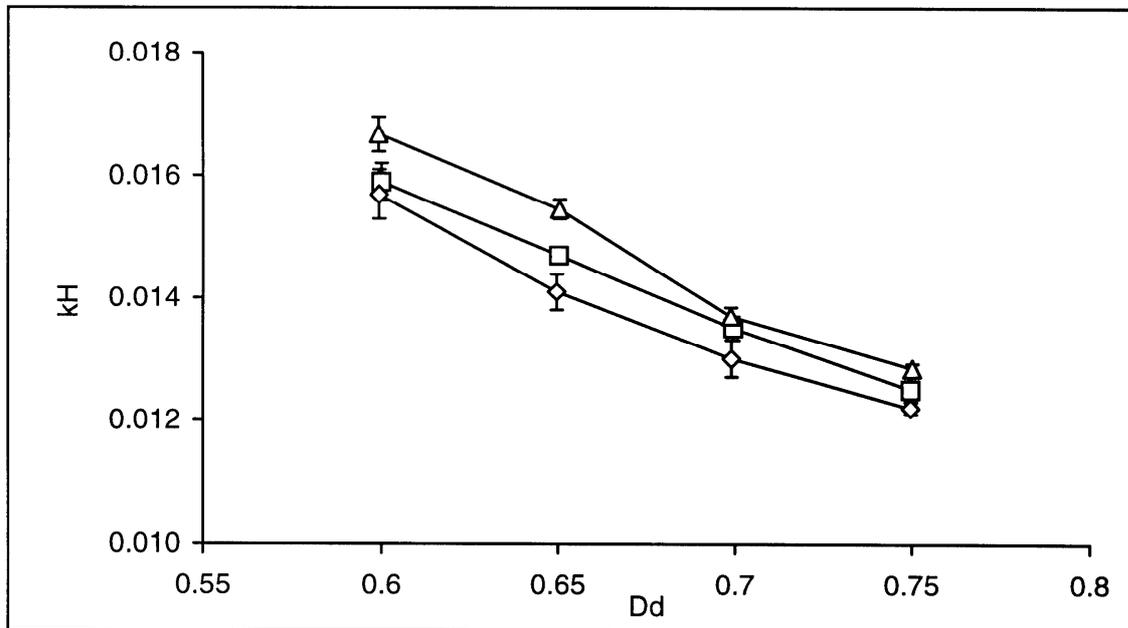


Abb. 57: Heckelparameter in Abhängigkeit von D_d für 50 % an Neutral Pellets der Fraktionen: \square - 1,00-1,25 mm, \diamond - 0,80-1,00 mm, \triangle - 0,63-0,80 mm, Matrix: 30 % PEG 4000

3.2.3.2. tensile strength

Wenn im Verdichtungsverhalten der Mischungen mit 50 % Pelletanteil kaum Unterschiede für Neutral Pellets von unterschiedlicher Größe festgestellt werden konnten, so ist auch bei der Untersuchung der Festigkeit der erhaltenen Komprimat mit einem solchen Ergebnis zu rechnen. In Abbildung 58 und 59 sind die Werte für die tensile strength in Abhängigkeit vom Maximaldruck für 50 % Pelletanteil 3 verschiedener Fraktionen an Neutral Pellets dargestellt. In Abbildung 58 bestand die Matrix zu 30 % aus PEG 4000. Hierbei ergaben sich keine Unterschiede, die sich eindeutig auf die Pelletgröße zurückführen ließen. Genauso wie auch in Abbildung 59, in der die Ergebnisse der Matrix mit 30 % PEG 6000 zu sehen sind, fielen die Festigkeiten von Komprimaten mit den größten Neutral Pellets etwas geringer aus. Aber auch bezüglich der Festigkeit sind andere Eigenschaften der Pellets als Einflussfaktoren von gleichrangiger Bedeutung, zu denen die Oberflächenbeschaffenheit und Partikelform zu zählen sind.

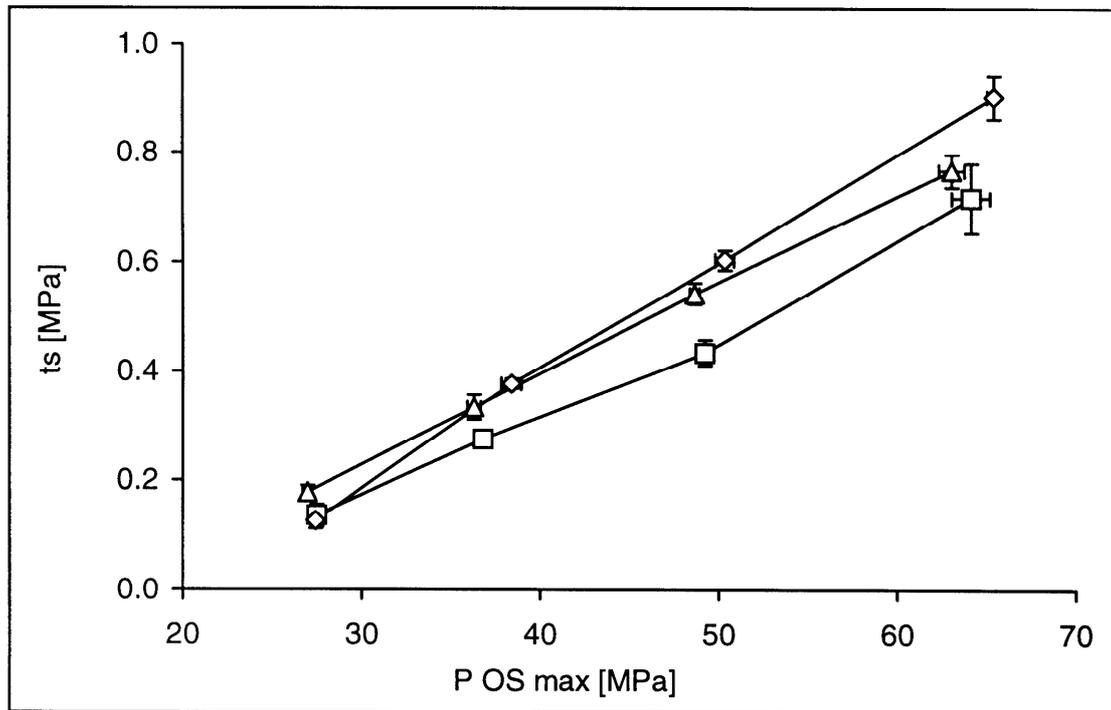


Abb. 58: Kompressionsprofile von 50 % an Neutral Pellets der Fraktionen:
□- 1,00-1,25 mm, ◇- 0,80-1,00 mm, △- 0,63-0,80 mm, Matrix: 30 % PEG 4000

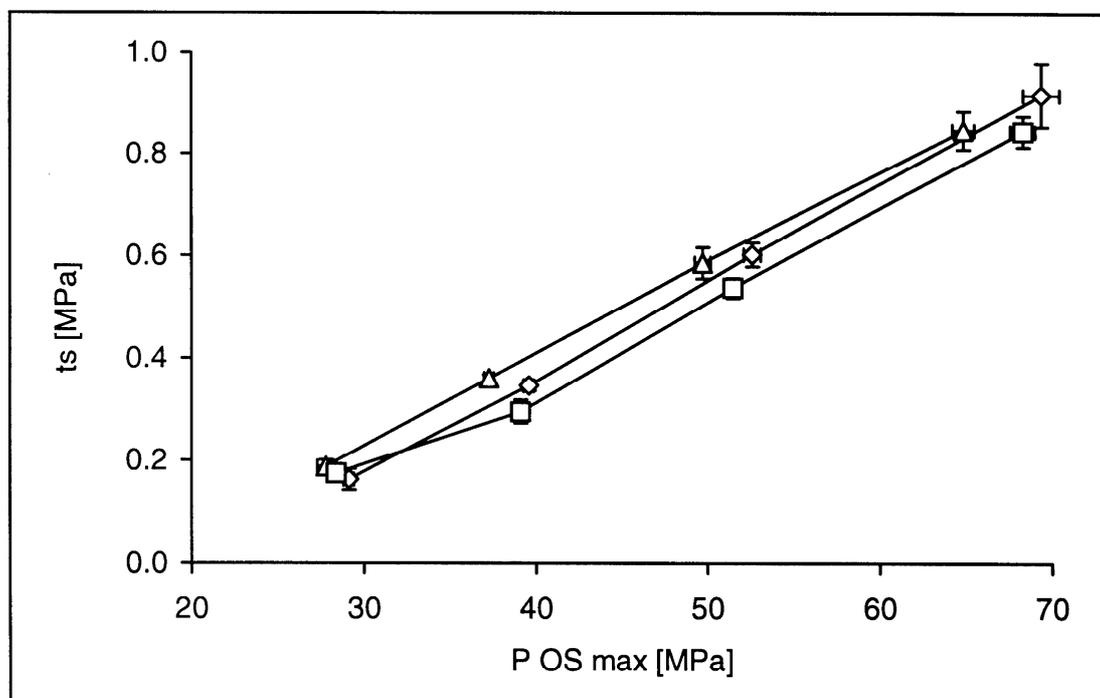


Abb. 59: Kompressionsprofile von 50 % an Neutral Pellets der Fraktionen:
□- 1,00-1,25 mm, ◇- 0,80-1,0 mm, △- 0,63-0,80 mm, Matrix: 30 % PEG 4000

3.2.4. Komprimat mit Theophyllin-Pellets

3.2.4.1. Verdichtungsdaten

Die Tablettierung von überzogenen Theophyllin-Pellets diene ausschließlich dazu, Freisetzungsversuche durchführen zu können. Aus diesem Grund wurden nur die Verdichtungsgrade für die Matrix aus den Tablettierversuchen mit Neutral Pellets übernommen, die Komprimat mit ausreichender Festigkeit erzeugten. Dies waren die Verdichtungsgrade 0,70 und 0,75. Dass die Matrix tatsächlich zum Zeitpunkt der stärksten Verdichtung diese relative Dichten besitzt, setzt voraus, dass die Pellets während der Komprimierung das Volumen, welches sie einnehmen, nicht vermindern. Für Neutral Pellets mit ihrer äußerst geringen inneren Porosität ließ sich diese Annahme aufstellen, für die überzogenen Theophyllin-Pellets nicht. Die unter 2.5.3.2. bestimmten scheinbaren Dichten der Theophyllin-Pellets lassen auf eine sehr große Restporosität innerhalb der Wirkstoffschicht schließen, die bedingt durch das Herstellungsverfahren nicht vermieden werden konnte. Bereits die mechanische Analyse einzelner Pellets unter 2.5.3.3. zeigte, dass sich die Theophyllin-Pellets wesentlich leichter deformieren lassen als Neutral Pellets.

Mit 44 % bzw. 54 % an Theophyllin-Pellets wurden für die Tablettierung Mengenteile gewählt, die dasselbe Volumen wie 50 % bzw 60 % Neutral Pellets einnehmen. Auch wenn für die Theophyllin-Pellets nicht zu erwarten war, dass mit ihnen mittlere Verdichtungsgrade der Matrix von 0,70 und 0,75 zu erzielen sind, wurden im folgenden trotzdem diese Verdichtungsgrade als theoretisch beabsichtigte Einstellungsparameter weiterhin verwendet.

Die Verdichtungsverläufe von Mischungen der Matrix aus 30 % PEG 4000 mit Theophyllin-Pellets haben schließlich auch ein deutlich anderes Verhalten als Verläufe von vergleichbaren Mischungen mit Neutral Pellets gezeigt. Die Maximaldrücke von Ober- und Unterstempel fielen wesentlich niedriger aus. In Abbildung 59 sind beispielhaft die Druck-Weg-Verläufe der zwei verschiedenen volumenäquivalenten Mengen an Neutral Pellets (NP) bzw. Theophyllin-Pellets (G10) gegenübergestellt. Die Drucksteigerung, die ein höherer Pelletanteil bewirkt, fällt für die Theophyllin-Pellets (TP) nur noch gering aus. Der Unterschied im Druckverlauf zwischen Theophyllin-Pellets und Neutral Pellets lässt sich schon zu einem Zeitpunkt von verhältnismäßig geringer Verdichtung entsprechend einer Steghöhe von ungefähr 6,5 mm ausmachen.

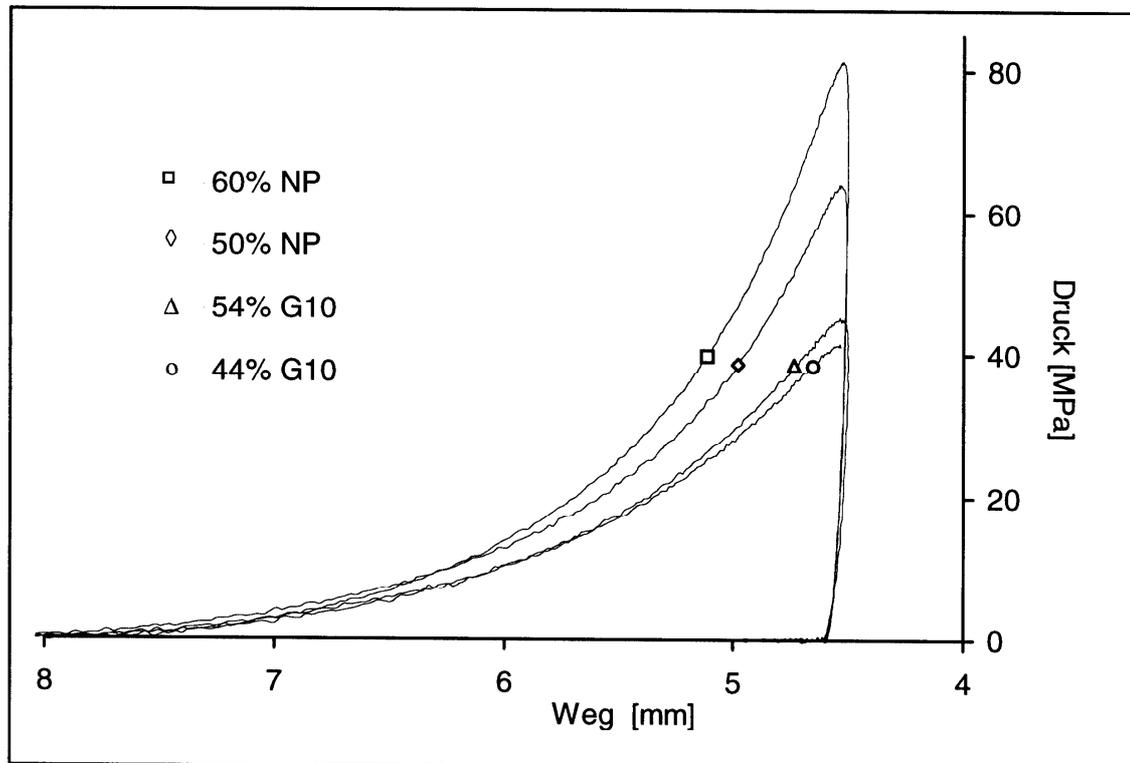


Abb. 59: Druck-Weg-Verläufe 2 verschiedener Volumenanteile an Pellets: Vergleich zwischen Theophyllin-Pellets (Charge G10) und Neutral-Pellets (NP), Pelletgröße: 1,00-1,25 mm, Matrix: 30 % PEG 4000, $D_d = 0,75$

Der Druck läuft für Theophyllin-Pellets viel weniger steil auf den Maximaldruck zu.

Die in Abbildung 59 dargestellten Verdichtungsverläufe wurden in der folgenden Abbildung noch einmal in der Form der Porositäts-Druck-Beziehung nach Heckel wiedergegeben, wobei zusätzlich als Vergleich die reine Matrix mit aufgeführt wurde. Die Größe „Drel“ stellt dabei die theoretisch zu erwartende relative Dichte der Matrix dar. Die Betrachtungsweise von der Matrix aus ermöglicht es Abweichungen vom Verdichtungsverhalten der reinen Matrix, die auf das zweite Kompartiment zurückzuführen sind, anhand des Kurvenverlaufes zu erkennen. Diese Bewertung kann allerdings nur qualitativer Art sein. Steigungsparameter können von Theophyllin-Pellet haltigen Mischungen nicht bestimmt werden, da der tatsächliche Verdichtungsgrad der Matrix nicht exakt bekannt ist.

Sowohl die TP- als auch die NP- haltigen Mischungen zeigen in gleicher Weise einen gegenüber der reinen Matrix verfrühten initialen Druckanstieg. In der Schüttung ohne Last liegen unabhängig vom Pellettyp vergleichbare Verhältnisse vor. Die Unterschiede zwischen den Pellettypen machen sich aber bereits sehr frühzeitig unter Last be-

merkbar. Während die Kurvenverläufe von Mischungen mit Neutral Pellets mit steigenden Druckwerten genauso wie die reine Matrix in einen linearen Bereich übergehen, zeigen die Theophyllin-Pellets haltigen Mischungen mit zunehmendem Druck ein gekrümmtes Verhalten. Dies kann so gedeutet werden, dass sich der Druckverlauf aus zwei unterschiedlichen Verdichtungsmechanismen zusammensetzt. Neben der Deformation der Matrix findet gleichzeitig stetig ein Nachgeben der Pellets in Form einer Deformation und Verdichtung statt, sodass die Matrix sich partiell einer kontinuierlich fortschreitenden Verdichtung entzieht. Trotzdem erhöht auch der Pelletanteil an Theophyllin-Pellets den Widerstand der Schüttung gegenüber einer Verdichtung.

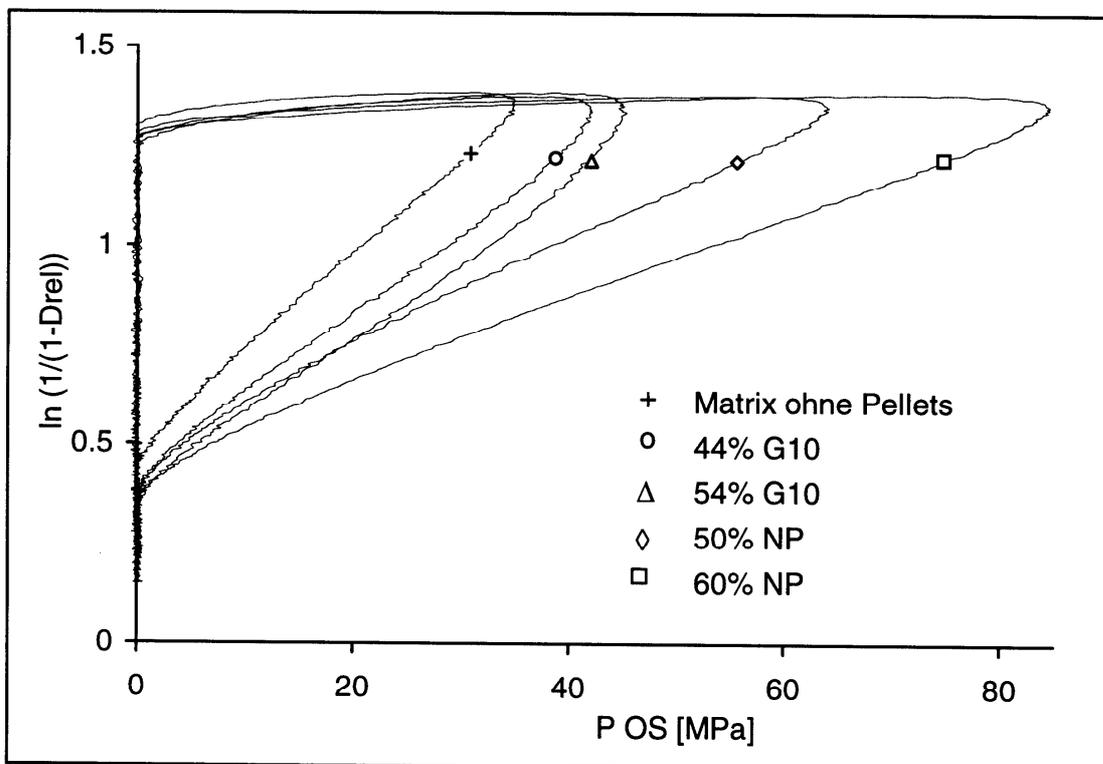


Abb. 60: Porositäts-Druck-Darstellung nach Heckel für zwei verschiedene volumenäquivalente Pelletanteile und für die reine Matrix: Vergleich zwischen Theophyllin-Pellets und Neutral Pellets, Matrix: 30 % PEG 4000, $D_d = 0,75$

Auch für die Tablettierung der Theophyllin-Pellets gilt prinzipiell, dass nicht die absolute Menge an Pellets sondern das Mengenverhältnis von Matrix zu Pellets den Druckverlauf der Komprimierung bestimmt. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass die Theophyllin-Pellets keine Kohärenz untereinander entwickeln. Die Druckanstiege geschehen in ständiger Wechselwirkung mit der Matrix. Dazu ist in Abbildung 61 beispielhaft für Theophyllin-Pellets der Charge G10 der Druckverlauf von beiden Ver-

dichtungsgraden und beiden Pelletanteilen, die untersucht wurden, dargestellt.

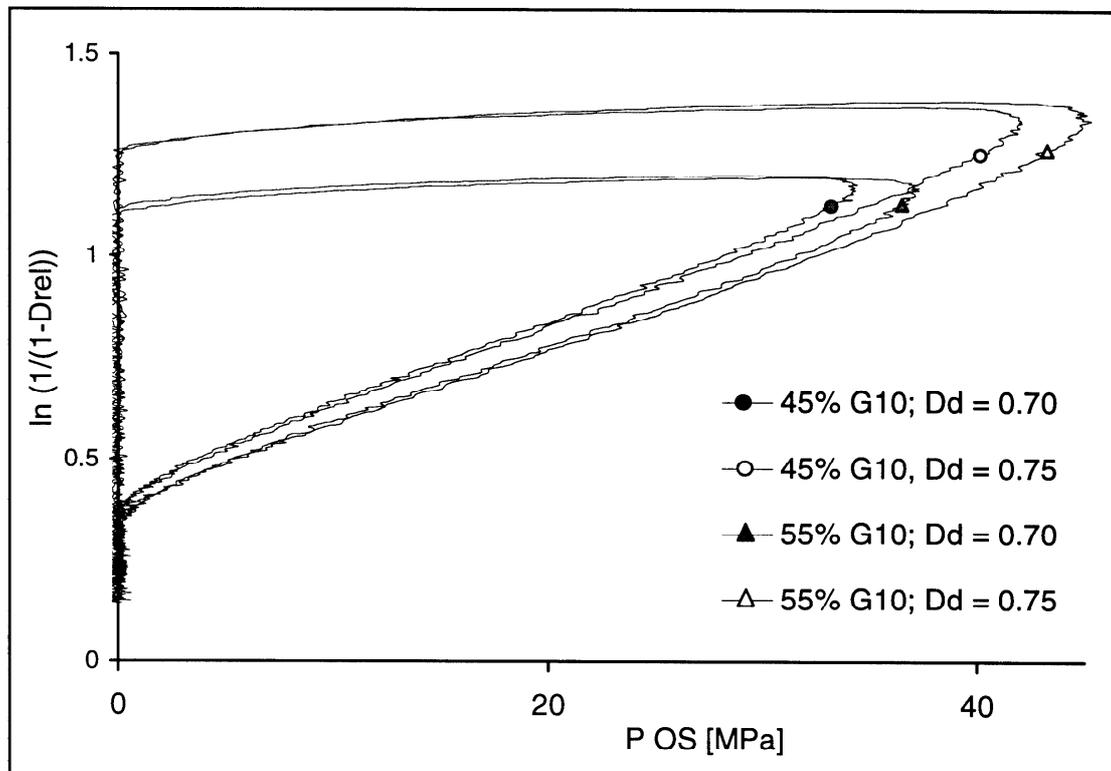


Abb. 61: Porositäts-Druck-Beziehung nach Heckel für Theophyllin-Pellets G10 in der Matrix mit 30 % PEG 4000, Unterschied bezüglich Verdichtungsgrad und Pelletanteil

Zur weiteren Auswertung Theophyllin-Pellet haltiger Mischungen dient die Kawakita-Gleichung, da diese es ermöglicht eine Berechnung von Parameter vorzunehmen, ohne dass zusätzliche Informationen bezüglich der relativen Dichte des untersuchten Haufwerkes notwendig sind. In Abbildung 62 sind beispielhaft der Verläufe der Volumenreduktion C gemäß der Kawakita-Gleichung gegenüber dem Oberstempeldruck für 44 % und 54 % an Theophyllin-Pellets im Vergleich zu den volumenäquivalenten Mengen an Neutral Pellets dargestellt. Die Druckverläufe der TP-haltigen Mischungen sind weniger stark gekrümmt und die Volumenreduktion läuft steiler auf das Druckmaximum zu. Dies spiegelt sich in höheren Werten für den Parameter a wider. Ab einer Volumenreduktion von mehr als 10 % macht sich der Unterschied im Pellettyp zunehmend bemerkbar.

In Tabelle 22 sind die durch eine Anpassung mit der Kawakita-Gleichung ermittelten Parameter a und b zusammengestellt. Es lässt sich für die Theophyllin-Pellets haltigen Mischungen nicht exakt sagen, welches Volumen die Pellets zum Zeitpunkt der stärksten Verdichtung einnehmen, da sie unter Last ihr Volumen vermindern.

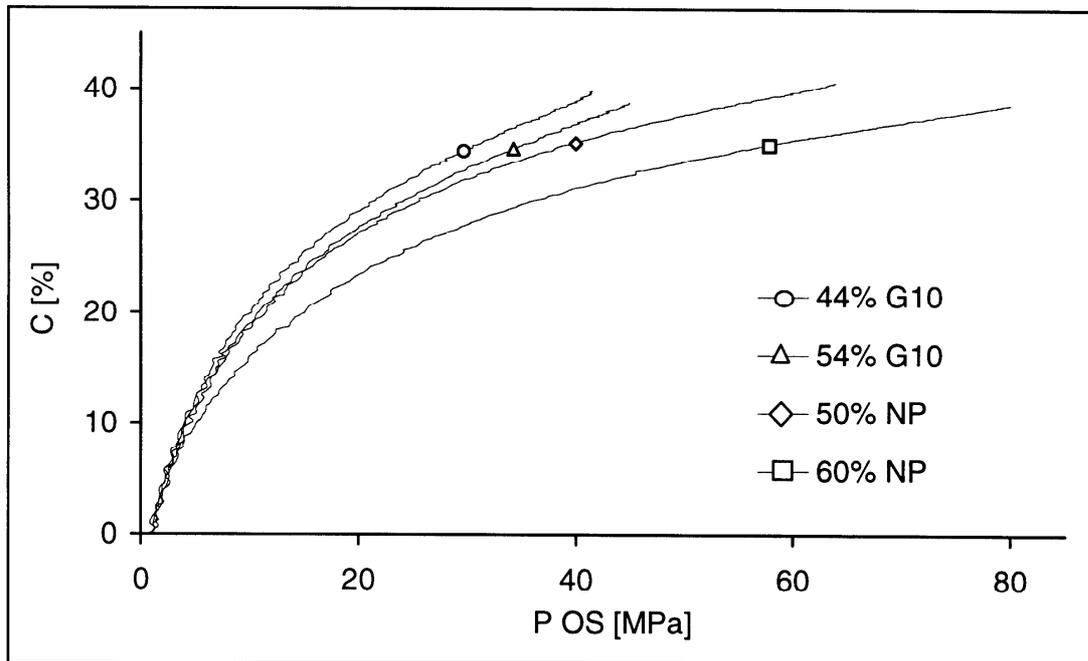


Abb. 62: Volumenreduktion C gegenüber dem Druck des Oberstempels, Datenbereich: 1 MPa bis Druckmaximum, Vergleich zwischen Theophyllin-Pellets (G10) und Neutral Pellets (NP), Matrix: 30 % PEG 4000, $D_d = 0,75$

Volumenanteil der Pellets bei 1 MPa	Massenanteile der Pellets	Kawakita-Parameter a	Kawakita-Parameter $1/b$ [MPa]
25 % (V/V)	50 % NP	$0,515 \pm 0,005$	$19,2 \pm 1,0$
	44 % G10	$0,588 \pm 0,011$	$20,9 \pm 1,8$
	44 % G20	$0,590 \pm 0,009$	$21,6 \pm 1,6$
32 % (V/V)	60 % NP	$0,480 \pm 0,006$	$23,5 \pm 1,2$
	54 % G10	$0,556 \pm 0,008$	$21,2 \pm 0,8$
	54 % G20	$0,562 \pm 0,004$	$22,3 \pm 1,1$

Tab. 22: Parameter der Anpassung mit der Kawakita-Gleichung

Zu Beginn der Verdichtung lässt sich dagegen aber ein Zeitpunkt definieren, an dem ein Massenanteil von 44 % bzw 54 % an Theophyllin-Pellets denselben Volumenanteil einnimmt wie ein Massenanteil von 50 % bzw. 60 % an Neutral Pellets. Das Volumen zwischen den Stempelflächen zum Zeitpunkt, wenn der Druck des Oberstempels 1MPa erreicht, dient als Bezugsgröße bei der Berechnung der Volumenreduktion C .

Aus diesem Grund wurde auch der Volumenanteil der Pellets zum Zeitpunkt des Erreichens dieses Schwellenwertes berechnet. Die bei 1 MPa eingetretene scheinbare Dichte entspricht ungefähr der Stampfdichte des Haufwerkes. In Tabelle 22 werden also pellethaltige Systeme hinsichtlich des Komprimierungsverhalten miteinander verglichen, die dieselben Ausgangsbedingungen besitzen.

Die Werte für den Parameter a von Mischungen mit Theophyllin-Pellets fallen deutlich höher aus als bei vergleichbaren Mischungen mit Neutral Pellets. Der Parameter a stellt theoretisch die Ausgangsporosität des Systems dar. Dabei beinhaltet a hier zusätzlich die innere Porosität der Theophyllin-Pellets, die im Druckverlauf detektiert wurde. Dass diese Porosität in Erscheinung tritt, besagt, dass die Pellets nicht nur verstärkt deformiert sondern auch verdichtet wurden. Die Differenz zwischen den Beträgen für den Parameter a von TP- und NP-haltigen Mischungen entspricht einer Porosität von 7,5 bis 8 %. Dieser Wert überschätzt die tatsächliche zusätzliche Porosität der Pellets. Die Kurvenanpassung fand nur in einem Verdichtungsbereich statt, indem nur die poröse Wirkstoffschicht der Pellets mitbelastet wurde, die Pelletkerne aber noch keinen Einfluss auf den Druckverlauf genommen haben. Obwohl die Maximaldrücke bei Tablettierung von TP- und NP-haltiger Mischungen sich deutlich voneinander unterscheiden, hat dies kaum Auswirkung auf den Parameter b , da die Anpassung mit der Kawakita-Gleichung für Mischungen mit Neutral-Pellets bereits von einer geringeren Ausgangsporosität ausgeht.

Die Flexibilität des sehr dünnen Überzuges von ungefähr 20 μm (2.5.3.4.) hat keinen erkennbaren Einfluss auf die Parameter der Kawakita-Gleichung. Die Charge G20 mit einem Weichmacherzusatz von 20 % im Überzug besitzt den flexibleren Film [15]. Aber bereits bei der Untersuchung der Festigkeit einzelner Pellets unter 2.5.3.3. hatte die Filmbeschaffenheit keinen erkennbaren Einfluss auf die Stauchbarkeit der Pellets. Ebenfalls ausgewertet wurden die Verdichtungsverläufe der kleineren Theophyllin-Pellets (K10, K20) von 0,8 - 1,0 mm im Durchmesser. Die ermittelten Werte für die Parameter a und b besaßen keinerlei Unterschiede zu den Mischungen mit großen Theophyllin-Pellets.

3.2.4.2. tensile strength

Das deutlich andere Verdichtungsverhalten von Theophyllin-Pellet haltigen Mischungen im Vergleich zu den Mischungen mit Neutral Pellets hat auch Auswirkungen auf die Festigkeit der entstandenen Komprimat. Die Matrix besitzt in Kombination mit Theophyllin-Pellets eine höhere mittlere Porosität nach dem Tablettieren, als dies nach Einstellung des theoretischen Verdichtungsgrad der Matrix möglich wäre. Die Abbildungen 63 und 64 zeigen die tensile strength Werte von Tabletten mit 44 % und 54 % Theophyllin-Pellets im Vergleich zu Tabletten mit volumenäquivalenten Mengen an Neutral Pellets bei den theoretischen Verdichtungsgraden 0,70 bzw. 0,75. Volumenäquivalente Mengen an Pellets bedeuten auch, dass jeweils dieselbe absolute Menge an Matrix verdichtet wurde. Zur Einschätzung des Einflusses der Oberflächenbeschaffenheit der Pellets auf die Festigkeit der Tabletten wurden die Ergebnisse der beiden Theophyllin-Pellettypen mit unterschiedlichen Überzügen gegenübergestellt.

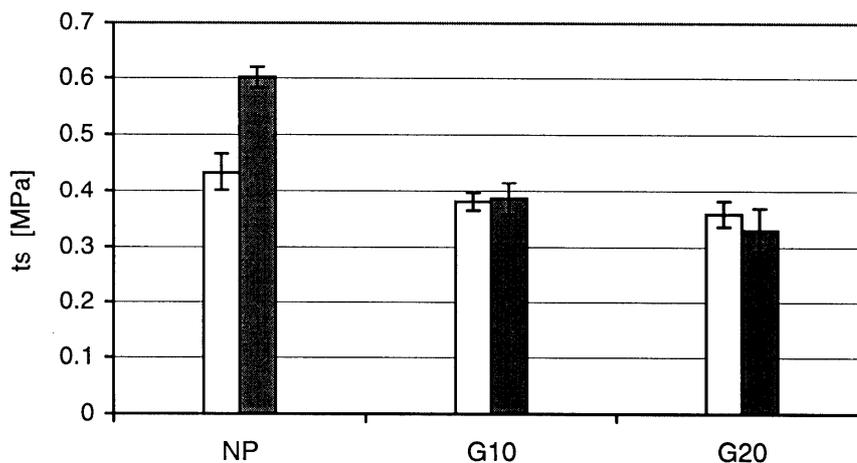


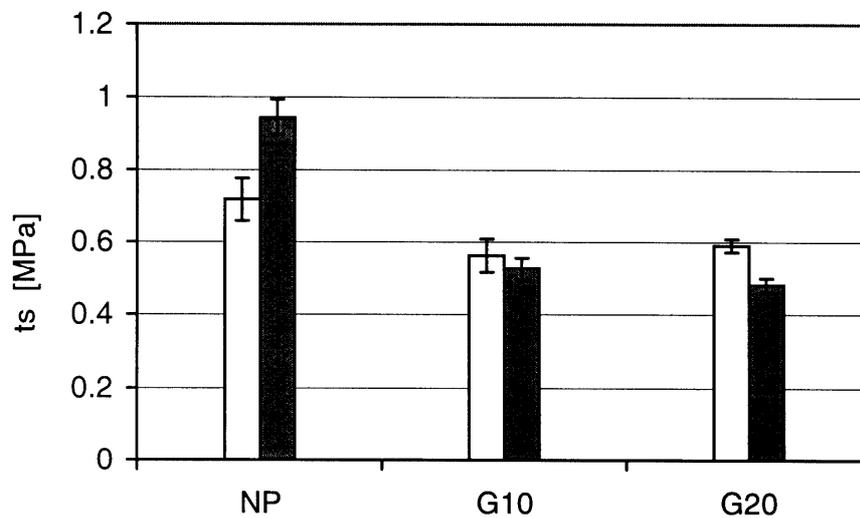
Abb. 63: tensile strength nach Komprimierung auf $Dd = 0,70$, Matrix: 30 % PEG 4000
 weiße Balken: 427 mg Matrix, 50 % NP, 44 % G10, 44 % G20
 graue Balken: 356 mg Matrix, 60 % NP, 54 % G10, 54 % G20

Insgesamt gesehen fällt die Festigkeit der Theophyllin-Pellets haltigen Tabletten geringer aus als bei Neutral Pellets haltigen Tabletten. Dies lässt sich darauf zurückführen, dass sich die Theophyllin-Pellets an der Verdichtung beteiligt haben.

Die Steigerung des Pelletanteils bewirkt bei Theophyllin-Pellets im Gegensatz zu den Neutral Pellets keine Zunahme der Festigkeit. Der Volumenanteil an Pellets in der Tablette ist für 60 % bzw. 54 % (m/m) so hoch, dass die Ausbildung von Kontaktflächen zwischen den Pellets zu erwarten ist. Doch im Gegensatz zu den Neutral Pellets ge-

ben die Theophyllin-Pellets zu stark nach, als dass ein genügend hoher Druck entsteht, der eine Zone hoher Bindefestigkeit zwischen den Pellets ausbildet. Der Unterschied in den tensile strength Werten von TP- und NP-haltigen Tabletten fällt dementsprechend beim höheren Verdichtungsgrad auch größer aus.

Zwischen den Theophyllin-Pellet-Chargen lässt sich kein signifikanter Unterschied feststellen. Verantwortlich für die geringere Festigkeit ist das Verdichtungsverhalten der porösen Wirkstoffschicht, die während der Komprimierung in ständiger Wechselbeziehung zur Matrix steht.



*Abb. 64: tensile strength nach Komprimierung auf $D_d = 0,75$, Matrix: 30 % PEG 4000
weiße Balken: 445 mg Matrix, 50 % NP, 44 % G10, 44 % G20
graue Balken: 368 mg Matrix, 60 % NP, 54 % G10, 54 % G20*

3.3. Integrität der Pellets

3.3.1. Freisetzung

3.3.1.1. Gehalt der Theophyllin-Pellets

Die photometrische Bestimmung des Theophyllin-Gehaltes der 4 verschiedenen Pellet-Chargen G10, G20, K10 und K20 führte zu den folgenden Ergebnissen (Tabelle 23):

Fraktion [mm]	Triethylcitrat-Zusatz im Überzug	Ghargen-bezeichnung	Gehalt an Theophyllin [%]	s
0,80-1,00	10 %	K10	35,1	0,2
	20 %	K20	34,9	0,5
1,00-1,25	10 %	G10	36,6	0,4
	20 %	G20	36,5	0,3

Tab. 23: Gehalt an Theophyllin der hergestellten Pelletchargen

Der größere Pelletdurchmesser der Chargen G10 und G20 bedingt nur einen geringfügig höheren Gehalt an Theophyllin. Dies steht im Einklang mit dem recht kleinen Unterschied in der unter 2.5.3.4. mikroskopisch bestimmten Wirkstoffschichtdicke.

Die für die Freisetzungsversuche hergestellten Tabletten variieren in ihrem Theophyllin-Gehalt in Abhängigkeit des Massenanteils an Theophyllin-Pellets und des eingestellten theoretischen Verdichtungsgrad der Matrix zwischen 123 mg und 160 mg.

3.3.1.2. Freisetzungsversuche

Die Untersuchung des Freisetzungsvorganges von Theophyllin-Pellet haltigen Tabletten im Vergleich zu den originalen Pelletchargen bezieht 2 Einflussgrößen des Tablettvorganges mit ein. Dies sind der Massenanteil an Pellets und der theoretische Verdichtungsgrad der Matrix (Dd). Für die zwei untersuchten Faktoren auf jeweils zwei Niveaus sollen folgende Abkürzungen gewählt werden:

44 % Pellets, Dd = 0,70 : W70

44 % Pellets, Dd = 0,75 : W75

54 % Pellets, Dd = 0,70 : V70

54 % Pellets, Dd = 0,75 : V75

Die Auswirkungen, die das Tablettieren auf das Freisetzungverhalten der Pellets hat, werden in den Grafiken der Abbildungen 67 bis 74 nacheinander für die 4 verschiedenen Pellettypen dargestellt. Der spontan, nicht retardiert freisetzende Wirkstoffanteil wurde jeweils einer genaueren Betrachtung unterzogen, indem die Freisetzungsgeschwindigkeit innerhalb der ersten 90 min wiedergegeben wird.

Wenn Unterschiede in den Auswirkungen des Tablettierens bestehen, so können diese mit dem Pellettyp in Zusammenhang gebracht werden. Wie die Abbildung 65 zeigt, unterscheiden sich die 4 verschiedenen, retardierend überzogenen Pellettypen hinsichtlich ihres Freisetzungsverhaltens deutlich. Die Chargen K10 und K20 mit kleinerer Pelletgröße besitzen eine höhere spezifische Oberfläche. Setzt man für die intakten Pellets eine diffusionsgesteuerte oder eine über den osmotischen Druck kontrollierte Freisetzung voraus, so besteht theoretisch eine proportionale Abhängigkeit zur Filmfläche [75]. Zusätzlich ist zu erwähnen, dass bei gleicher Filmauftragsmenge die Pellets mit höherer spezifischer Oberfläche auch eine dünnere Überzugsschicht erhalten. Die ermittelten Dicken der Überzüge befinden sich in Tabelle 16 unter 2.5.3.4.

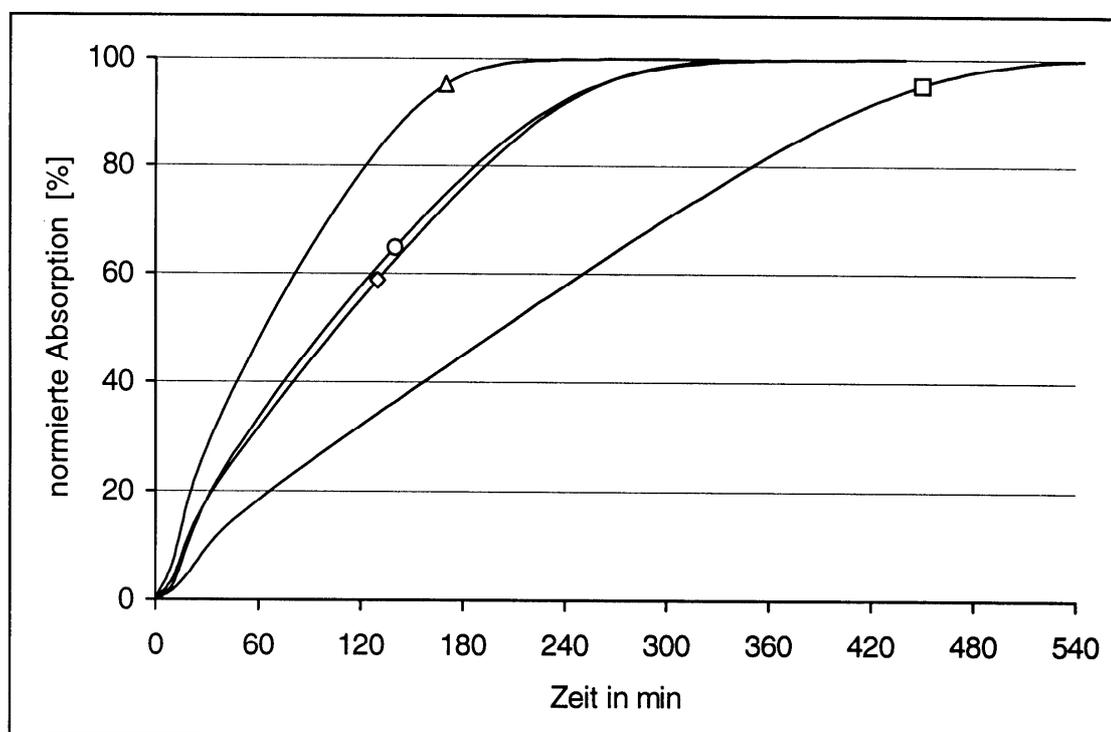


Abb. 65: Freisetzungsverläufe der originalen Theophyllin-Pellets, Typen: Δ K20, \circ G20, \diamond K10, \square G10

Der Weichmacherzusatz beeinflusst ebenfalls stark das Freisetzungsverhalten. Da es sich bei Triethylcitrat um einen wasserlöslichen Weichmacher handelt, erhöht ein zunehmender Anteil im Film dessen Permeabilität. Bei Betrachtung der Freisetzungsgeschwindigkeiten in Abbildung 66 lässt sich für alle Pellettypen eine kurze initiale Phase mit hohen Freisetzungsgeschwindigkeiten feststellen. Dies ist wohl auf einen kleinen Anteil an fehlerhaft überzogenen Pellets zurückzuführen. Da die Filmüberzüge sehr dünn gewählt wurden, führen Abweichungen von der mittleren Filmdicke zu starken Unterschieden im Freisetzungsverhalten. Aus diesem Grund gibt es keinen Zeitraum, in dem die Gesamtheit aller Pellets einer Tablette eine konstante Freisetzungsgeschwindigkeit bewirken.

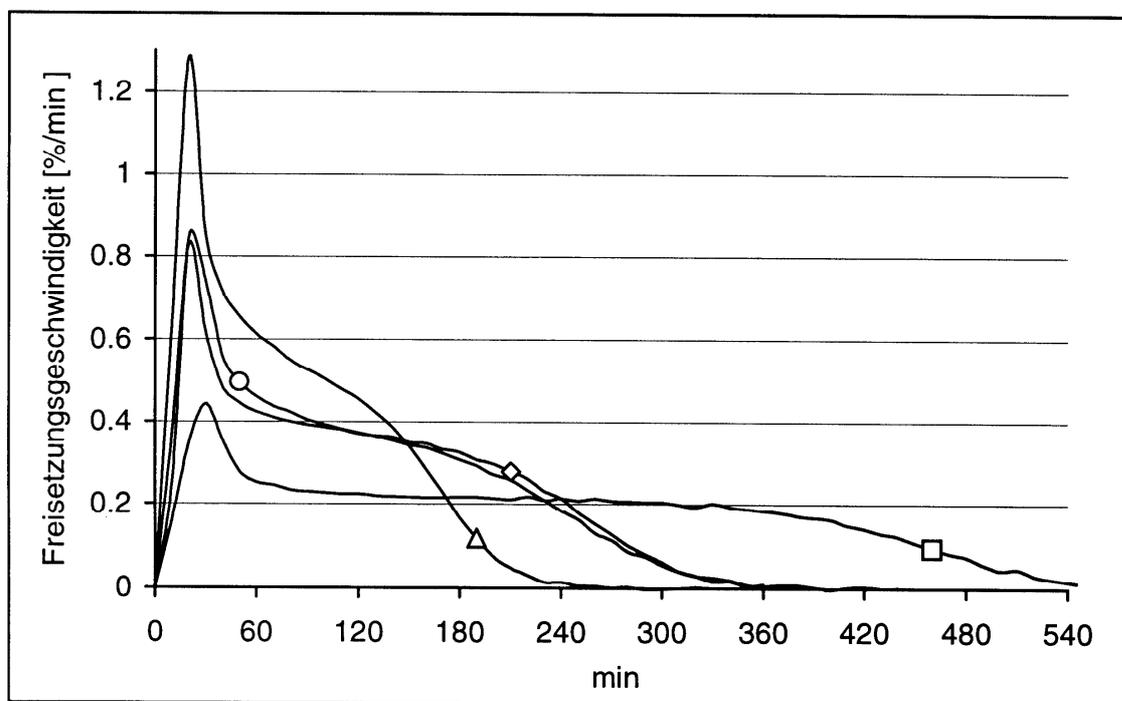


Abb. 66: Verlauf der Freisetzungsgeschwindigkeit der originalen Theophyllin-Pellets, Typen: Δ K20, \circ G20, \diamond K10, \square G10

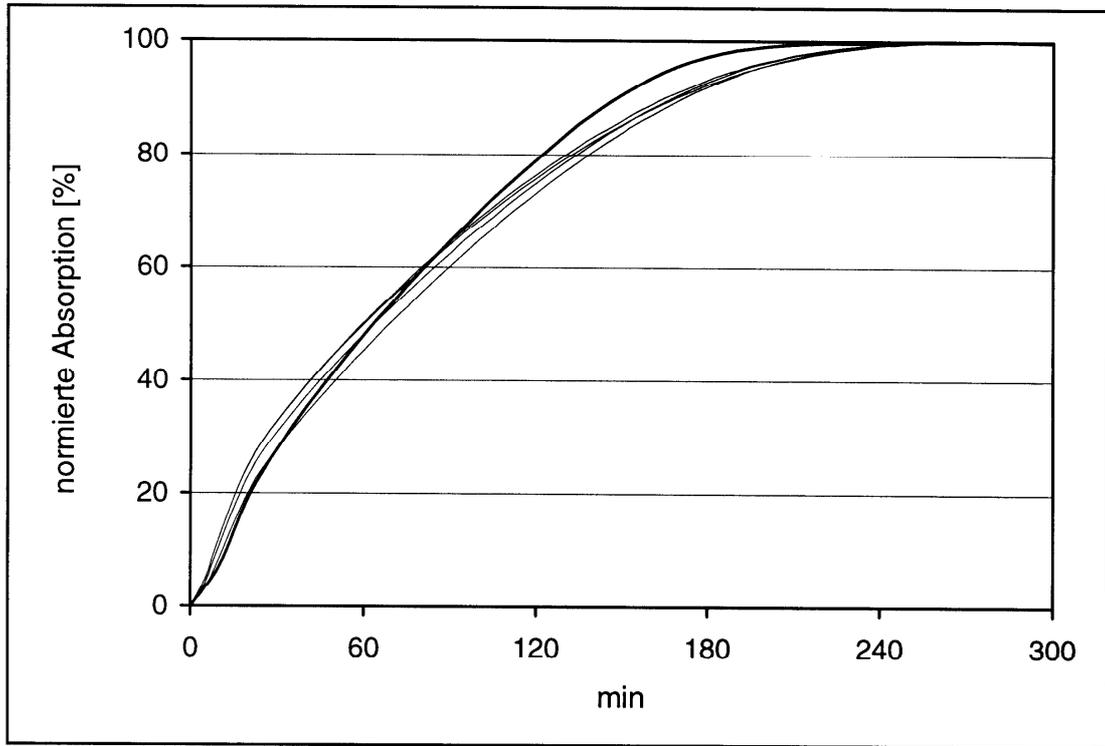


Abb. 67: Vergleich des Freisetzungsverlaufs: Tabletten und originale Pellets K20

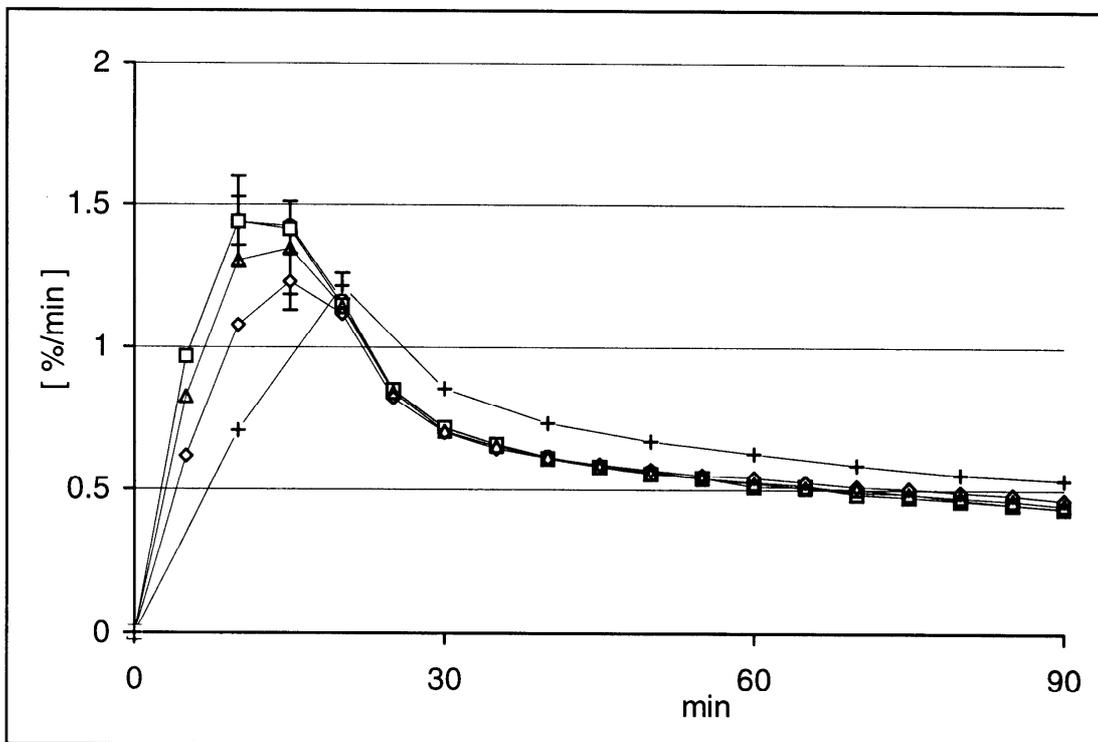


Abb. 68: Freisetzungsgeschwindigkeit von Pellets K20, tablettiert und original + original, Δ w70, \diamond w75, \square v70, \circ v75

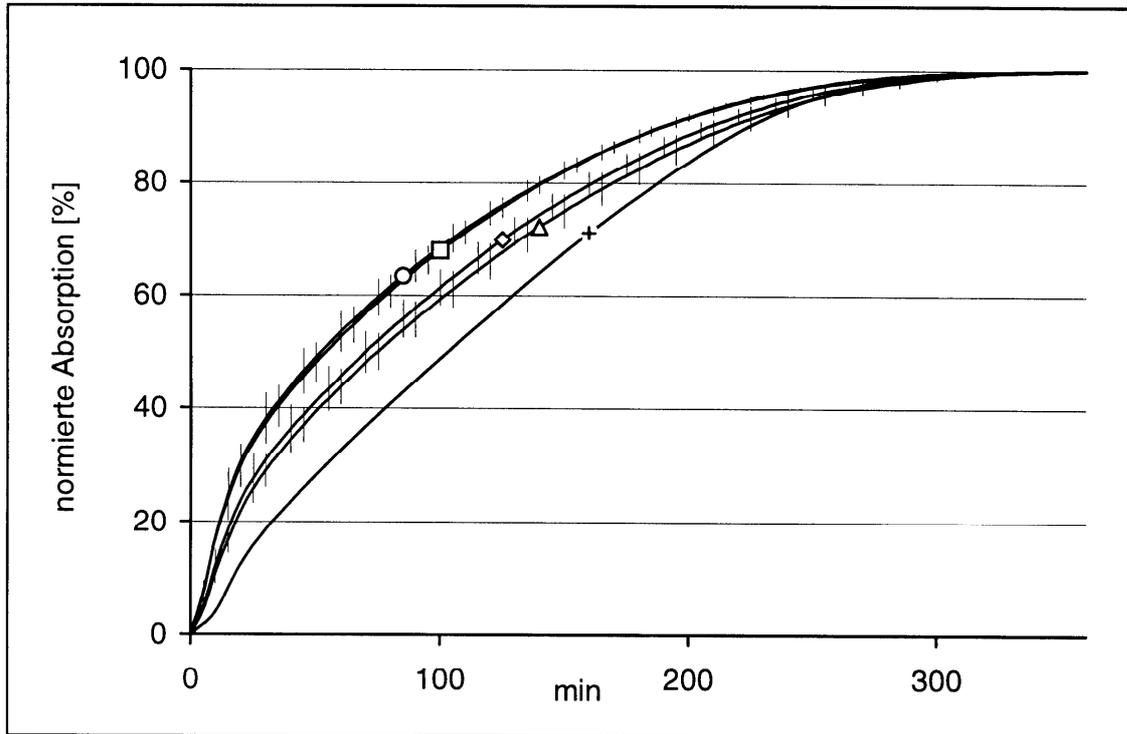


Abb. 69: Vergleich des Freisetzungsverlaufs: Tabletten und originale Pellets K10
+ original, Δ w70, \diamond w75, \square v70, o v75

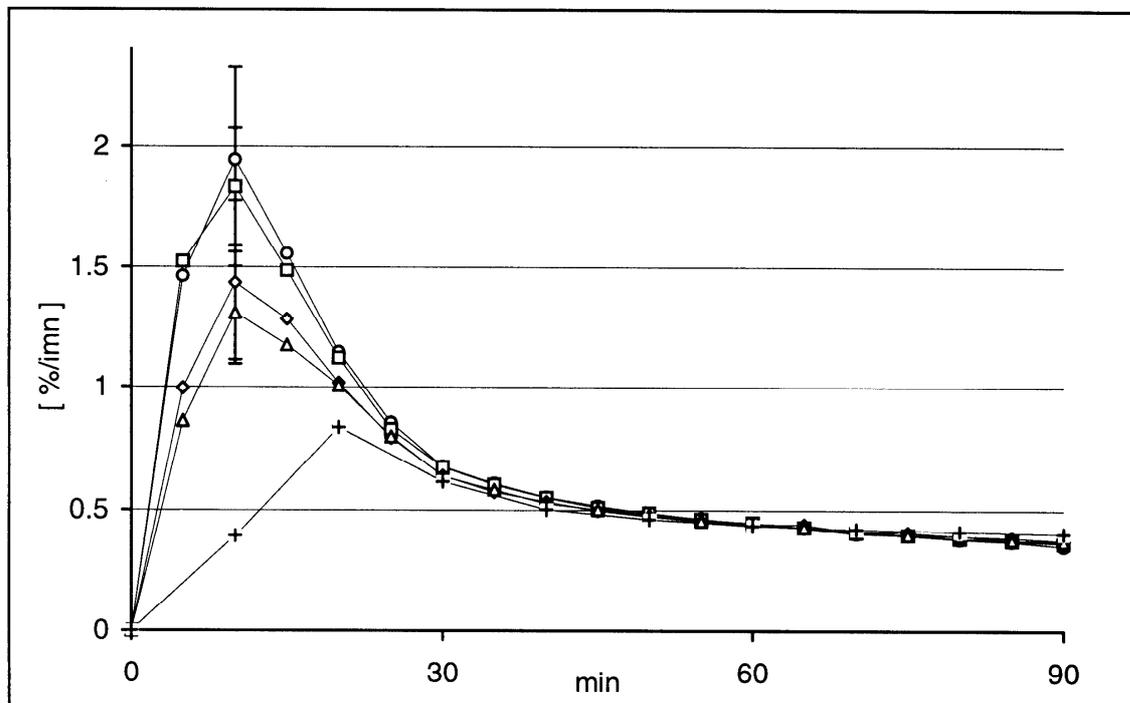


Abb. 70: Freisetzungsgeschwindigkeit von Pellets K10, tablettiert und original
+ original, Δ w70, \diamond w75, \square v70, o v75

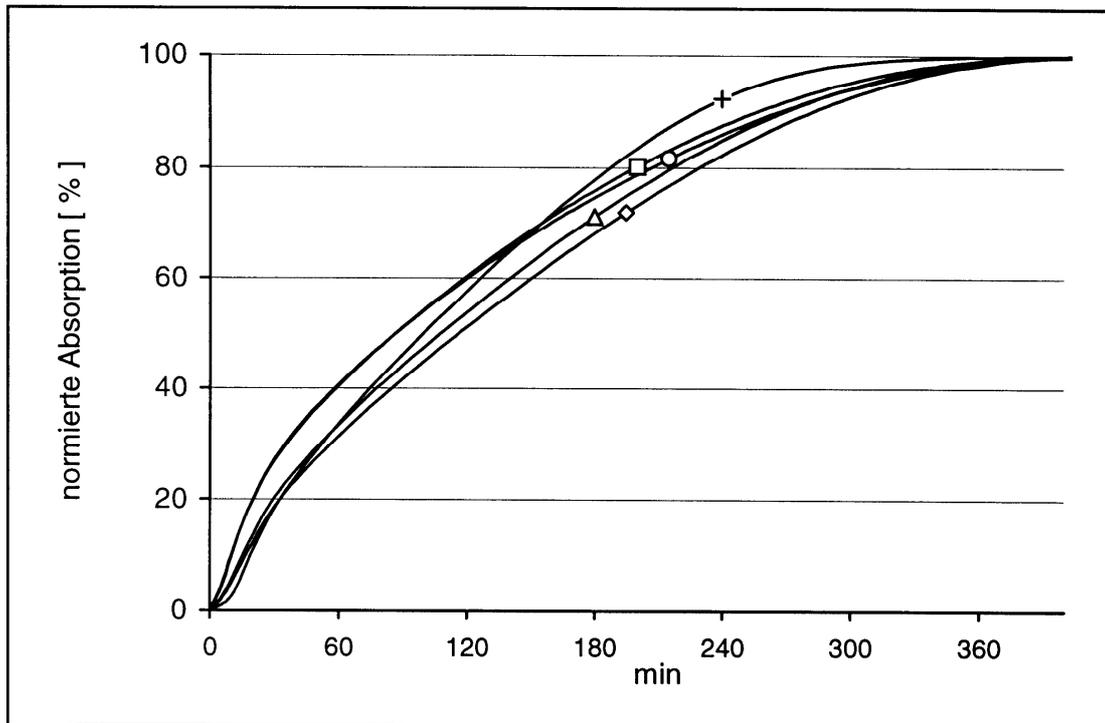


Abb. 71: Vergleich des Freisetzungsverlaufs: Tabletten und originale Pellets **G20** + original, Δ w70, \diamond w75, \square v70, o v75

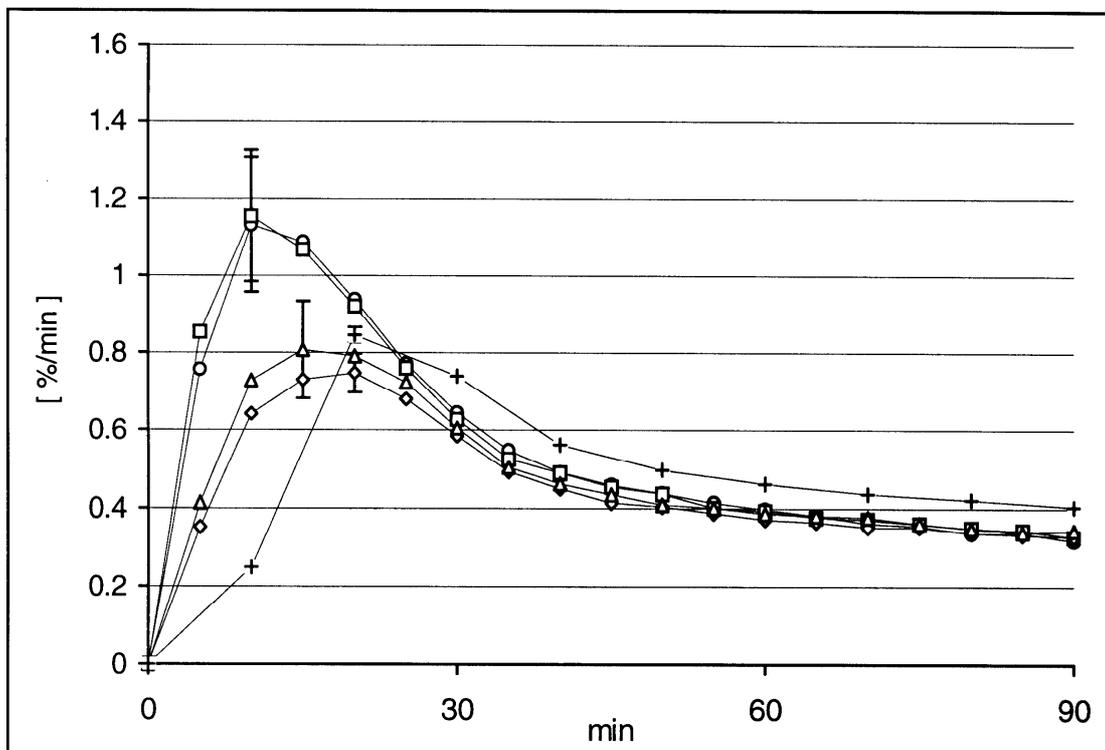


Abb. 72: Freisetzungsgeschwindigkeit von Pellets **G20**, tablettiert und original + original, Δ w70, \diamond w75, \square v70, o v75

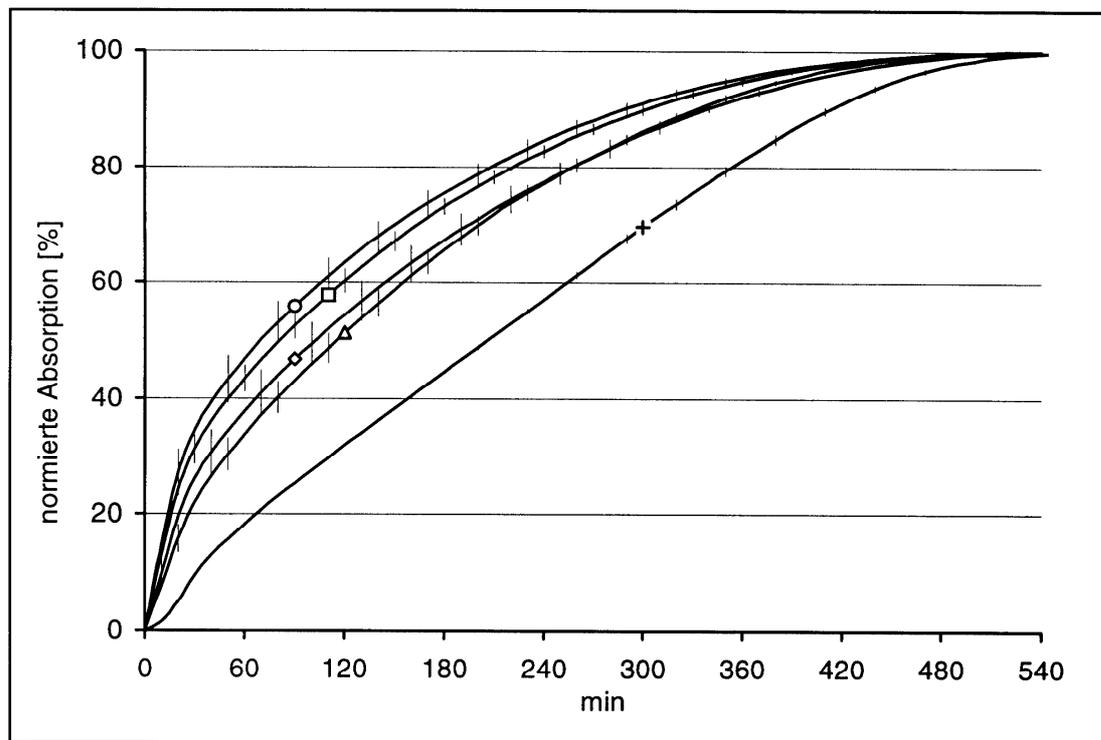


Abb. 73: Vergleich des Freisetzungsverlaufs: Tabletten und originale Pellets **G10** + original, Δ w70, \diamond w75, \square v70, o v75

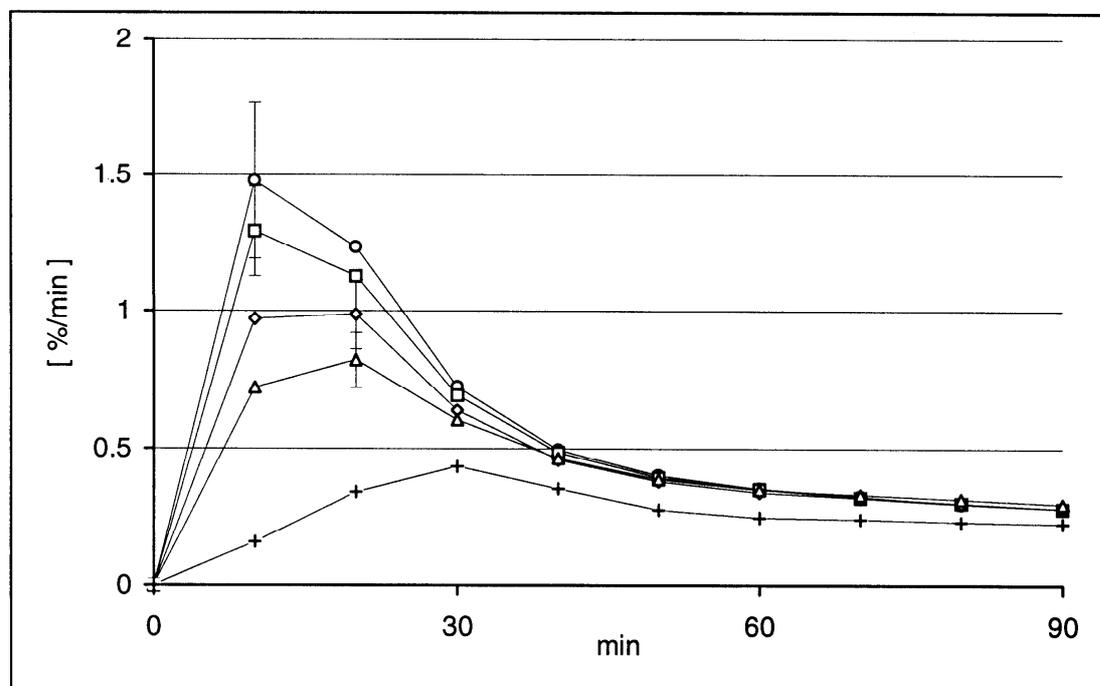


Abb. 74: Freisetzungsgeschwindigkeit von Pellets **G10**, tablettiert und original + original, Δ w70, \diamond w75, \square v70, o v75

Für den Pellettyp K20 folgte aus dem Tablettieren nur eine geringe Änderung des Freisetungsverhalten. Die Einflussgrößen Verdichtungsgrad und Pelletanteil bewirken hierbei kaum Unterschiede. Alle Tabletten zeigen gegenüber den nicht komprimierten Pellets sogar eine stärker verzögerte Freisetzung, nachdem initial innerhalb der ersten 20 min vermehrt Theophyllin sich im Medium gelöst hat. Die erniedrigte Freisetzungsgeschwindigkeit kann aber nicht allein auf die geringere Anzahl an verbliebenen intakten Pellets zurückgeführt werden.

Die Pelletcharge K10 mit dem im Vergleich zu K20 weniger flexiblen Überzug zeigt nach dem Tablettieren erheblich größere Unterschiede im Freisetungsverhalten. Der schnell freigesetzte Anteil nahm stark zu. Während der Verdichtungsgrad wenig Einfluss nahm, führte dagegen der höhere Pelletanteil zu einem verstärkten Ausmaß an Filmschäden. Im Gegensatz zu den Theophyllin-Pellets K20 bewirkte das Tablettieren aber keine Verlängerung des Freisetzungszeitraums. Die für die maximale Freisetzungsgeschwindigkeit eingetragenen Standardabweichungen von jeweils 5 Tabletten zeigen, dass mit zunehmender Verdichtung die Streuung zunimmt.

Betrachtet man die Auswirkungen des Tablettierens auf die größeren Pellettypen G10 und G20, so ist eine Übereinstimmung in Abhängigkeit von der Überzugsart festzustellen. Die Pellets G20 zeigen in gleicher Weise wie K20 nach der Tablettierung eine stärker verzögerte Freisetzung. Im Unterschied zu den kleinen Pellets führt aber ein hoher Pelletanteil von 54 % in den Tabletten zu einer deutlichen Steigerung des schnell freigesetzten Wirkstoffanteils. Der Verdichtungsgrad ist dabei aber ohne Einfluss.

Für die am stärksten retardierten Theophyllin-Pellets G10 wirkt sich die Tablettierung auch am gravierendsten aus. Sowohl die Erhöhung des Pelletanteils als auch eine stärkere Verdichtung haben eine erkennbare Erhöhung der schnell freigesetzten Theophyllinmenge zur Folge. Die maximale Freisetzungsgeschwindigkeit wird mit zunehmenden Ausmaß an beschädigten Pellets zu einem früheren Zeitpunkt erreicht. Die Streuung der Freisetzungsgeschwindigkeit zeigt wie unterschiedlich groß die Filmschäden der einzelnen Tabletten ausfallen. Als wichtigste Einflussgröße kommt hierbei die Güte der Verteilung der Pellets in der Matrix in Betracht. Insbesondere Pellets, die sich partiell ungeschützt an der Oberfläche der Schüttung befinden, sind erhöhten Belastungen ausgesetzt.

Zur Charakterisierung der effektiven Verzögerung der Theophyllin-Freisetzung dient die Zeit bei der 50 % der Wirkstoffmenge freigesetzt vorliegen (t_{50}). In Tabelle 24 sind die entsprechenden Werte zusammengestellt.

Pellettyp	original	W70	W75	V70	V75
K10	103 ± 0	76 ± 8	70 ± 9	54 ± 7	52 ± 8
K20	64 ± 1	64 ± 8	70 ± 5	60 ± 5	59 ± 3
G10	203 ± 3	115 ± 9	102 ± 14	81 ± 8	69 ± 12
G20	101 ± 1	108 ± 10	116 ± 5	87 ± 9	87 ± 6

Tab. 24: t_{50} -Werte in min für tablettierte und originale Theophyllin-Pellets

Das verzögerte Freisetzungverhalten nach dem Tablettieren von Pellets mit einem Überzug, der zu 20 % TEC beinhaltet, äußert sich auch in den Werten für t_{50} , für den Fall, dass der Anteil an schnell freigesetztem Theophyllin sehr gering ausfällt. Dies ist der Fall für Tabletten mit dem geringeren Pelletanteil von 44 % (m/m). Für die Pellets G20 bewirkt eine höhere Verdichtung sogar eine Verstärkung dieses Effektes. Da alle Tabletten vollständig innerhalb der ersten Minute zerfallen sind, lässt sich dieser Effekt nur auf eine veränderte Eigenschaft des Films zurückführen. So kann der Film, der sich bedingt durch den höheren Weichmacheranteil flexibler und duktiler verhält, unter Druck oberflächlich so verformt worden sein, dass seine Permeabilität abgenommen hat. Neben der Bildung von Rupturen ist der Film also während des Tablettierens auch noch anderen physikalischen Eigenschaftsänderungen ausgesetzt. Für die Pellets mit dem weitaus weniger dehnungsfähigen Überzug hatte die mechanische Belastung während des Tablettierens sehr große Verluste an intakten Filmen zur Folge. Geht man davon aus, dass die Ruptur in der Oberfläche eines Films zu einer völlig unverzögerten Freisetzung der Wirkstoffmenge des betroffenen Pellets führt, kann man eine gute Korrelation zwischen prozentualen Anteil an beschädigten Pellets innerhalb einer Tablette und der innerhalb der ersten 20 min freigesetzten Menge an Theophyllin (F_{20}) annehmen.

Tabelle 25 gibt die F_{20} - Werte aller untersuchten Tabletten wieder und stellt gleichzeitig den schnell freisetzenden Anteil der entsprechenden originalen Pellets gegenüber.

Sinnvoll erscheint es, den F_{20} -Werte der originalen Pellets von den Werten der Tabletten abzuziehen, um ein Maß für das Ausmaß an Pelletbeschädigung zu erhalten.

Pellettyp	original	W70	W75	V70	V75
K10	12 ± 0,4	21,7 ± 2,5	23,6 ± 4,2	29,8 ± 3,8	30,5 ± 4,7
K20	19,3 ± 0,6	23,1 ± 3,7	20,2 ± 2,0	24,8 ± 2,3	25,0 ± 1,2
G10	5,1 ± 0,2	15,8 ± 2,4	19,6 ± 3,6	24,2 ± 2,5	27,1 ± 4,0
G20	11,0 ± 0,1	13,7 ± 2,7	12,4 ± 1,6	20,0 ± 2,7	20,1 ± 2,1

Tab. 25: F_{20} – Werte in Prozent für tablettierte und originale Theophyllin-Pellets

Bei den Pellettypen K10 und G10 wirkt sich sowohl der Pelletanteil als auch der Verdichtungsgrad auf das Ausmaß an Filmbeschädigungen aus. Der Pelletanteil stellt aber den wichtigeren Einflussfaktor dar. Diese Tatsache stützt die These, dass hohe Belastungen innerhalb des Haufwerkes in den Bereichen zu erwarten sind, in denen sich Pellets sehr nahe kommen oder sogar in direkten Kontakt zueinander treten. Außerdem steigt mit höherer Pelletdichte auch die Wahrscheinlichkeit eines direkten Kontaktes zu den Stempeln. Die Matrix kann solche Risiken nicht vollständig verhindern. Auch für einen Pelletanteil von 44 % (m/m), der unterhalb des kritischen Übergangsbereiches von 46 bis 51 % (V/V) liegt, sind die Auswirkungen des Tablettierens deutlich erkennbar.

Es muss aber auch erwähnt werden, dass der Einfluss des Verdichtungsmaßes sehr wohl erkennbar ist, da in Abhängigkeit einer zunehmenden Presskraft in einer anderen Untersuchung keine Verschlechterung des Freisetzungsverhaltens festgestellt wurde [11].

Auch für die Pellettypen K20 und G20 macht sich die Tablettierung in einer merklichen Erhöhung des schnell freisetzenen Wirkstoffanteils bemerkbar. Die Reißdehnung von 300 % für Eudragit RS-Filme mit einem TEC-Anteil von 20 % [59] garantiert nicht die vollständige Integrität der Pellets unter den sehr schnellen Belastungsbedingungen des Tablettierens.

Die Differenzen der F_{20} -Werte zwischen Tabletten und den originalen Pellets sind in der folgenden Tabelle für 44 % und 54 % Pelletanteil bei $D_d = 0,75$ dargestellt.

Tablettenart	K10	G10	K20	G20
W75	11,6	14,5	0,9	1,4
V75	18,5	22	5,7	8,1

Tab. 26: Zunahme der F_{20} -Werte in Prozent von Tabletten gegenüber den originalen Pellets

Die Zunahme an schnell freigesetztem Theophyllin von Tabletten gegenüber den nicht tablettierte Pellets fällt für die kleinen Pellettypen K10 und K20 geringer aus als für die großen Pellettypen. Dass kleinere Pellets für die Integrität während des Tablettierprozesses von Vorteil sind, wurde auch schon in anderen Untersuchungen festgestellt [38,75].

3.3.2. Bildanalytische Untersuchungen an Pellets

3.3.2.1. Neutral Pellets

Im Zuge der bildanalytischen Auswertung von Pellets wurden auch Formfaktoren der drei verschiedenen Fraktionen an Neutral Pellets bestimmt. Allerdings war es nicht möglich tablettierte Pellets zu untersuchen, da sich die Beschädigungen der Pellets vornehmlich in Frakturen äußerten. Das sprödebrüchige Verhalten der Neutral Pellets führte teils zu vollständigen Brüchen. Ein großer Teil der beschädigten Pellets hätte sich damit einer Auswertung entzogen.

Im Kapitel 3.2.3. wurde bereits darauf hingewiesen, daß neben der Pelletgröße auch die Gestalt der Pellets Einfluss auf die Komprimierbarkeit und Kompaktierbarkeit nehmen können. Deshalb sollen an dieser Stelle die drei Fraktionen an Neutral Pellets mittels Formfaktoren in ihrer Güte differenziert werden. Tabelle 27 zeigt die Ergebnisse für die unter 2.5.3.4. vorgestellten Formfaktoren ($n = 48$).

Fraktion :	D_c [μm]	f_r	p_r	h_r	ph_r	e_r
0,63 – 0,80 mm	777 ± 62	0,90 $\pm 0,05$	0,93 $\pm 0,01$	0,91 $\pm 0,06$	0,83 $\pm 0,06$	0,53 $\pm 0,13$
0,80 – 1,00 mm	1012 ± 45	0,89 $\pm 0,05$	0,92 $\pm 0,01$	0,90 $\pm 0,05$	0,82 $\pm 0,06$	0,50 $\pm 0,11$
1,00 – 1,25 mm	1109 ± 31	0,91 $\pm 0,04$	0,93 $\pm 0,01$	0,92 $\pm 0,05$	0,85 $\pm 0,05$	0,55 $\pm 0,11$

Tab. 27: Formfaktoren von Neutral Pellets, 3 Fraktionen

Die ermittelten kreisäquivalenten Durchmesser D_c aller 3 Fraktionen fallen größer aus als die jeweilige Fraktionsmitte und auch größer als die unter 2.5.3.1. ermittelten mittleren Durchmesser. Dies ist bedingt durch die Abweichungen der Form der Pellets von der idealen Isometrie. Bei der Fraktionenbildung mittels Sieben besteht die Tendenz, daß die kleineren Abmaße eines Pellets darüber entscheiden, ob das Pellet das entsprechende Sieb passiert oder von diesem zurückgehalten wird. Pellets mit einer ausgeprägteren Anisometrie bewirken folglich einen höheren Wert für D_c in der entsprechenden Fraktion. In den untersuchten Fraktionen wird die Einheitlichkeit des Wertes für D_c mit zunehmender Pelletgröße besser.

Die größte Fraktion besitzt die am besten ausgestaltete Kugelform, wobei sich dies in

allen Formfaktoren widerspiegelt. Wesentliche Unterschiede in den Formfaktoren zwischen den untersuchten Fraktionen ergeben sich allerdings nicht. Da die Formfaktoren der Fraktion 0,63 – 0,80 mm besser ausfallen als die der Fraktion 0,80 – 1,0 mm, lässt sich kein eindeutiger Zusammenhang zwischen der Güte der Kugelgestalt und der Größe der Pellets erstellen. Von den drei Verhältnismaßen f_r , p_r und h_r fiel der Faktor p_r am höchsten aus, was darauf schließen lässt, dass alle Neutral Pellets recht glatte Oberflächen besitzen.

3.3.2.2. Theophyllin-Pellets

Neben originalen Theophyllin-Pellets von allen 4 hergestellten Pellettypen wurden die entsprechenden Pellets aus den Tabletten untersucht, bei denen die stärksten Beschädigungen stattgefunden haben. Dies sind die Tabletten mit einem Pelletanteil von 54 % und einem theoretischen Verdichtungsgrad der Matrix von 0,75.

In der Tabelle 28 sind zunächst die Formfaktoren für die originalen Pellets zusammengestellt ($n = 48$). Zusätzlich sind auch die Faktoren der nicht überzogenen Theophyllin-Pellets (GU, KU) mit aufgeführt.

	D_c [μm]	f_r	p_r	h_r	ph_r	e_r
GU	1197 ± 48	0,93 $\pm 0,03$	0,92 $\pm 0,01$	0,94 $\pm 0,04$	0,86 $\pm 0,04$	0,60 $\pm 0,11$
G10	1214 ± 58	0,94 $\pm 0,04$	0,93 $\pm 0,01$	0,95 $\pm 0,04$	0,88 $\pm 0,04$	0,64 $\pm 0,11$
G20	1219 ± 49	0,94 $\pm 0,04$	0,93 $\pm 0,01$	0,95 $\pm 0,04$	0,88 $\pm 0,05$	0,64 $\pm 0,12$
KU	1012 ± 44	0,91 $\pm 0,05$	0,92 $\pm 0,01$	0,92 $\pm 0,05$	0,84 $\pm 0,06$	0,54 $\pm 0,13$
K10	1041 ± 48	0,91 $\pm 0,06$	0,94 $\pm 0,01$	0,92 $\pm 0,06$	0,85 $\pm 0,06$	0,56 $\pm 0,14$
K20	1036 ± 41	0,91 $\pm 0,05$	0,93 $\pm 0,01$	0,92 $\pm 0,05$	0,85 $\pm 0,06$	0,56 $\pm 0,14$

Tab. 28: Formfaktoren von originalen Theophyllin-Pellets

Die kreisäquivalenten Durchmesser D_C aller Pellettypen fallen größer aus als die unter 2.5.3.1. bestimmten mittleren Durchmesser. Für die kleinen Pelletgrößen von KU, K10 und K20 sind die Durchmesser sogar größer als die Maschenweite des zur Fraktionierung von KU verwendeten Siebs. Ein Grund für die sehr großen Werte für D_C ist auch hier wie bei den Neutral Pellets die Abweichung der Form der Pellets von der idealen Kugelform.

Die Verhältnismaße f_r , p_r und h_r unterscheiden sich bei allen Pellettypen nur geringfügig, da die üblichen Unebenheiten, Anisometrien und Rauigkeiten sich auf alle Faktoren auswirken. Die Faktoren f_r und h_r liegen für alle Theophyllin-Pellets höher als für die Neutral Pellets. Der Faktor p_r , welcher speziell Oberflächenrauigkeiten berücksichtigt, fällt für die nicht überzogenen Pellets (KU, GU) nur geringfügig niedriger aus als für die überzogenen Pellets. Die Wirkstoffschicht beinhaltet also eine recht feindispers verteilte Porosität, die sehr einheitliche Verhältnisse an den Pelletoberflächen gewährleistet. Insgesamt hat sich die Gestalt der Pellets nach dem Überziehen leicht verbessert.

Kleinere Pelletgrößen unterscheiden sich etwas von den größeren hinsichtlich des Formfaktors h_r . So beinhaltet die kleinere Fraktion, die mit einem Sieb abgetrennt wurde, naturgemäß eher die Pellets mit der größeren Anisometrie.

In den nun folgenden Tabellen 29 und 30 sind die Formfaktoren von Pellets wiedergegeben, die bereits tablettiert wurden. Tabelle 29 zeigt zunächst Pellets aus den Tabletten mit dem höheren Pelletanteil von 54 %.

Pellettyp	D_C [μm]	f_r	p_r	h_r	ph_r	e_r
G10	1206 ± 58	0,84 $\pm 0,09$	0,90 $\pm 0,02$	0,85 $\pm 0,09$	0,75 $\pm 0,11$	0,41 $\pm 0,16$
G20	1183 ± 58	0,84 $\pm 0,06$	0,91 $\pm 0,02$	0,85 $\pm 0,07$	0,76 $\pm 0,08$	0,40 $\pm 0,11$
K10	1021 ± 42	0,84 $\pm 0,07$	0,90 $\pm 0,02$	0,85 $\pm 0,08$	0,75 $\pm 0,10$	0,41 $\pm 0,15$
K20	1021 ± 52	0,85 $\pm 0,06$	0,91 $\pm 0,02$	0,86 $\pm 0,07$	0,77 $\pm 0,08$	0,41 $\pm 0,12$

Tab. 29: Formfaktoren von tablettierten Pellets: 54 % Theophyllin-Pellets, $D_d = 0,75$ Matrix: 30 % PEG 4000

Die drei Formfaktoren f_r , p_r und h_r haben sich durch das Tablettieren im unterschiedlichen Maße erniedrigt. Am wenigsten spiegeln sich die Deformationserscheinungen im Faktor p_r wider. In der Regel ist die Filmoberfläche der Pellets glatt geblieben und nicht aufgeplatzt. Die Filmrupturen, die sich bei den Freisetzungsuntersuchungen bemerkbar machten, sind in den Umrissen der projizierten Flächen nahezu nicht detektierbar. Dafür sind die ausgiebigen Verformungen deutlich in den Formfaktoren f_r und h_r wiederzufinden. Die vor dem Tablettieren auszumachenden Unterschiede in den Formfaktoren zwischen kleinen und großen Theophyllin-Pellets, entfallen nach der Komprimierung ganz.

Mit einer kleineren Pellettdichte in den Tabletten ist auch eine geringere Deformation der Pellets zu erwarten. Daher wurden zusätzlich noch die Formfaktoren von Pellets des Typs G20 und K20 bestimmt, die aus Tabletten mit einem Pelletanteil von 44 % herauspräpariert wurden. Tabelle 30 zeigt, dass die Formfaktoren höher ausfallen.

	D_c [μm]	f_r	p_r	h_r	ph_r	e_r
G20	1196 ± 43	0,87 $\pm 0,08$	0,92 $\pm 0,01$	0,88 $\pm 0,08$	0,80 $\pm 0,09$	0,48 $\pm 0,17$
K20	1015 ± 47	0,88 $\pm 0,07$	0,92 $\pm 0,01$	0,88 $\pm 0,08$	0,81 $\pm 0,09$	0,49 $\pm 0,16$

Tab. 30: Formfaktoren von tablettierten Theophyllin-Pellets: 44 % Theophyllin-Pellets, $D_d = 0,75$, Matrix: 30 % PEG 4000

Um besser beurteilen zu können, in welcher Weise die Pellets verformt wurden, sind in den Abbildungen 75 und 76 je 6 einzelne Beispiele von deformierten Pellets für große und kleine Pellettypen abgebildet. In beiden Abbildungen sind an den Pellets partielle Abflachungen und Einbeulungen der Oberflächen zu beobachten, die entstanden sind durch zu enge Nachbarschaft zu anderen Pellets. Treten die Verformungen an zwei gegenüberliegenden Seiten auf (K6, G6), so hat dies großen Einfluss auf den Formfaktor h_r . Sehr kantige Verformungserscheinungen (K3, G1) könnten von einem unmittelbaren Kontakt zu den Stempelflächen herrühren.

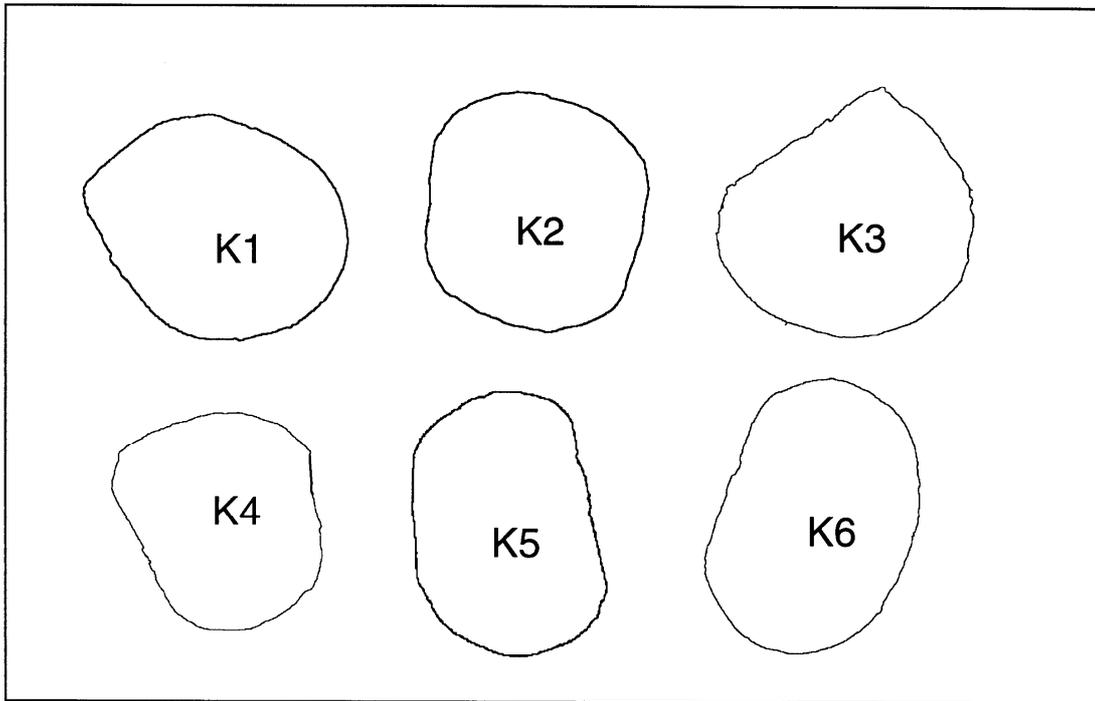


Abb. 75: Umrise der projizierten Flächen von tablettierte Theophyllin-Pellets vom Typ K20

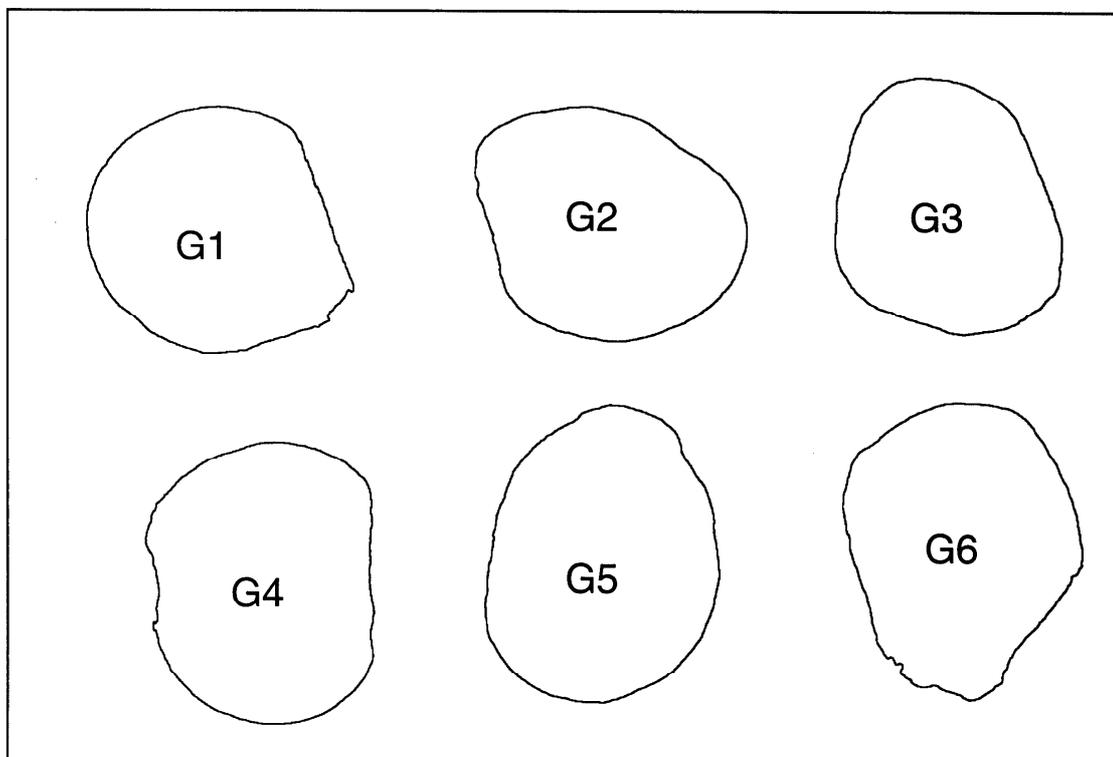


Abb. 76: Umrise der projizierten Flächen von tablettierte Theophyllin-Pellets des Typs G20

Für die abgebildeten Exemplare sind in Tabelle 31 die ermittelten Formfaktoren zusammengestellt, um deren Werte mit dem individuellen Erscheinungsbild der Pellets vergleichen zu können. Die dargestellten Pelletbeispiele sind in einer Rangfolge abnehmender Werte für die zusammengesetzten Formfaktoren ph_r und e_r angeordnet. Die Exemplare G3 bis G6 und K4 bis K6 sind stärker deformiert, als dies im Durchschnitt mit den Pellets beim Tablettieren eines Pelletanteils von 54% bei $D_d = 0,75$ geschah.

Nr	f_r	p_r	h_r	ph_r	e_r
K1	0,85	0,91	0,86	0,77	0,40
K2	0,82	0,92	0,85	0,77	0,39
K3	0,83	0,86	0,89	0,75	0,40
K4	0,82	0,88	0,80	0,68	0,28
K5	0,69	0,89	0,69	0,58	0,17
K6	0,65	0,88	0,65	0,53	0,12
G1	0,85	0,90	0,89	0,79	0,44
G2	0,83	0,92	0,83	0,75	0,36
G3	0,76	0,91	0,76	0,67	0,26
G4	0,74	0,90	0,73	0,63	0,22
G5	0,71	0,91	0,71	0,62	0,21
G6	0,71	0,88	0,72	0,61	0,19

Tab. 31: Formfaktoren einzelner tablettierter Theophyllin-Pellets

Da in der Art, wie die Pellets verformt wurden, keine wesentlichen Unterschiede bestehen, führen die Formfaktoren f_r und h_r für alle Pellets zu ähnlichen Werten. Der Faktor f_r fällt nur dann deutlich niedriger aus als h_r , wenn kantige Umrisslinien in Erscheinung treten (K3, G1).

Daß die Deformationen einhergingen mit einer Verdichtung der porösen Wirkstoffschicht, läßt sich aus den kreisäquivalenten Durchmessern D_c der tablettierten Pellets in Tabelle 29 ersehen. Bei allen Pellettypen hat der Wert für D_c abgenommen.

Bei den mechanischen Belastungstests, die unter 2.5.3.3. an Theophyllin-Pellets durchgeführt wurden, ergab sich, dass die Wirkstoffschicht unter diametraler

punktartiger Belastung mit ungefähr $20 \mu\text{m}/\text{N}$ nachgibt. Vergleicht man demgegenüber die Belastungen, die beim Tablettieren aufgetreten sind, so erscheinen die entstandenen Deformationen der Pellets nach dem Tablettieren als verhältnismäßig klein. Für Tabletten mit 54% Pelletanteil und einem theoretischen Verdichtungsgrad der Matrix von 0,75 wurden Maximalkräfte von 6,5 – 6,9 kN am Oberstempel registriert. Der Pelletanteil entspricht einer Anzahl von ungefähr 390 großen Pellets ($\varnothing : 1,12 \text{ mm}$). Die theoretisch auf ein Pellet entfallende Kraft von 17 bis 18 N hätte bei direkter Übertragung zu ausgeprägteren Deformationen und einer wesentlich stärkeren Verminderung des kreisäquivalenten Durchmesser geführt, als dies tatsächlich der Fall war. Daher ist davon auszugehen, dass die Matrix den größten Teil der Kraft abfangen kann und für eine gleichmäßige Belastungsverteilung über die Pelletoberfläche hinweg sorgt.

Aufgrund der völlig unterschiedlichen Belastungsart, sind die unter 2.5.3.3. durchgeführten Belastungen der Pellets schwer mit den Begebenheiten während der Tablettierung vergleichbar.

3.3.3. Rasterelektronenmikrographien

3.3.3.1. Komprimierte mit Neutral Pellets

Die Tablettenoberseiten geben aufgrund ihrer Oberflächenbeschaffenheit eine Auskunft über die Art und Weise, mit der die Matrixpartikel komprimiert wurden. Insbesondere die gebildeten Kontaktbereiche zwischen Partikeln aus mikrokristalliner Cellulose und Polyglykol können in dieser Ansicht gut charakterisiert werden.

In Abbildung 77 ist ein Ausschnitt aus einer geschlossenen Matrixoberfläche zu sehen, in dem die flächigen, dunkleren Regionen die deformierten PEG-Partikel darstellen. Zwischen den PEG-Partikeln und ihrer Umgebung bestehen keine klaren Abgrenzungen mehr, da die Partikel sich unter Druck verflüssigt haben und in der Lage waren angrenzende Hohlräume zwischen MCC-Partikeln auszufüllen.

In einem größeren Maßstab ist in Abbildung 78 abermals eine Tablettenoberseite betrachtet worden. Neben den dunklen Flecken, verursacht durch die PEG-Partikel, lassen sich bestimmte Regionen ausmachen, die weniger bis keine erkennbare Restporosität mehr zeigen. Diese stärker verdichteten Regionen sind durch die unmittelbare Nähe von Pellets entstanden, die sich unterhalb der geschlossenen Decke aus Matrixmaterial befinden. Ein Ausschnitt aus Abbildung 78 in stärkerer Vergrößerung zeigt den Aufbruch einer stark verdichteten Oberflächenregion, der höchst wahrscheinlich von Rückdehnungserscheinungen eines Pellets herrührt (Abbildung 79).

Für den Fall, dass ein Pellet nicht vollständig in der Matrix eingebettet vorlag, sondern in direkten Kontakt zum Oberstempel getreten ist, wird auch dieses deformiert, wie in Abbildung 80 in einer Aufsicht einer Tablette zu sehen ist.

Die Betrachtung der Bruchflächen gibt einen Blick auf die Neutral Pellets in der Tablette frei. Die in der Bruchfläche freigelegte Menge an Pellets und das Ausmaß an zu erkennenden Pelletbeschädigungen können die Verhältnisse für den jeweiligen Tablettyp nicht in repräsentativer Weise wiedergeben. Daher ist eine Bewertung der Bilder in Abhängigkeit vom Pelletanteil, der Matrixart und dem Verdichtungsgrad nur sehr eingeschränkt möglich.

In den Abbildung 81 bis 88 sind Ausschnitte von Bruchflächen unterschiedlicher Tabletten abgebildet.

Die in Abbildung 81 abgebildete Tablette besitzt einen geringen Pelletanteil von 30 %. Trotzdem lassen sich deutlich Frakturen feststellen. Die von einzelnen Pellets hinter-

lassenen Mulden in der Matrix zeigen im Vergleich zu den Bruchflächen innerhalb der Matrix, dass an der Oberfläche der Pellets eine verstärkte Deformation der Matrixpartikel stattgefunden hat.

Bei einem Anteil von 60 % an Neutral Pellets fällt die Intensität der Frakturen für die jeweils betroffenen Pellets stärker aus (Abbildung 82). Besonders die Pellets die auf der Oberseite der Tablette Kontakt zum Oberstempel hatten, sind stark beschädigt.

Die Abbildung 83 veranschaulicht besonders gut, dass die relative Position der Pellets zueinander zu sehr unterschiedlichen Belastungsverhältnissen führt. Die Richtung der Frakturlinien entspricht ungefähr der Richtung der Krafteinwirkung, die zu dieser Fraktur geführt haben. Häufig gehen die zu beobachtenden Frakturlinien von benachbarten Pellets aus.

Die Homogenität der Porositätsverteilung in der Matrix ist durch die Pellets stark vermindert. Als ein Beispiel dafür kann Abbildung 84 betrachtet werden. Auf der Tablettenunterseite, die sich auf der rechten Seite befindet, lässt sich ein Bereich ausmachen, in dem die Porosität deutlich größer ausfällt. Demgegenüber wirkt das Erscheinungsbild der Matrix in den Bruchflächen von Tabletten mit kleinen Pellets (\varnothing : 0,63 – 0,80 mm) homogener. Als Beispiele dafür sind die Abbildungen 85 und 86 dargestellt.

3.3.3.2. Tablettierte und originale Theophyllin-Pellets

Das Ausmaß an Filmrupturen im Überzug der Pellets nach dem Tablettieren ließ sich durch die Freisetzungsversuche quantifizieren. Anhand der Rasterelektronenmikrographien sollen einige Filmrupturen beispielhaft dargestellt werden. Abbildung 87 zeigt ein stärker deformiertes Pellet, das aus einer Tablette mit 54 % Pelletanteil und einem theoretischen Verdichtungsgrad der Matrix von 0,75 herauspräpariert wurde. Das Pellet ist mit einem wenig flexiblen, nur 10 % Weichmacher beinhaltenden Film überzogen. Es zeigt zahlreiche Rupturen im Überzug, die aus einem oberflächlichen Dehnungsstress resultierten. Ein Ausschnitt aus diesem Bild in starker Vergrößerung stellt Abbildung 88 dar. Da die Risse mit teilweise weniger als 5 μm in der Breite sehr fein ausfallen, kann man davon ausgehen, dass der Film sich sehr spöde verhält. Aber auch für den flexibleren Film mit 20 % Triethylcitrat als Weichmacherzusatz zeigen sich viele sehr feine Risse. Dazu ist in Abbildung 89 ein Theophyllin-Pellet des Typs G20 zu sehen, welches aus einer Tablette mit 54 % Pelletanteil stammt.

Abbildung 90 stellt ein Detail der Filmoberfläche des Pellets im vorhergehenden Bild in starker Vergrößerung dar.

Neben den isolierten Pellets sollen auch zwei Beispiele für Tablettenbruchflächen von Theophyllin-Pellet haltigen Tabletten gezeigt werden. Die Abbildung 91 stammt von einer Tablette mit 54 % der großen Pellets (\varnothing : 1,0 - 1,25 mm) des Typs G10, Abbildung 92 von einer Tablette mit 54 % kleiner Pellets (\varnothing : 0,8 - 1,0 mm) des Typs K10. Bei genauerer Beobachtung der Pelletoberflächen erkennt man, dass die Filmrupturen die Folge ausgiebiger Deformationen der porösen Wirkstoffschichten sind. Dass die Nachbarschaft zweier Pellets auch dann noch zu lokalen Überlastungen der Überzüge führen kann, wenn sich noch eine dünne Matrixschicht zwischen den Pellets befindet, zeigt die Abbildung 93 bzw. Abbildung 94 im vergrößerten Ausschnitt. Hierbei handelt es sich um Pellets mit dem flexibleren Überzug des Typs K20.

Die Überzüge der intakten Überzüge wurden genauer in der Aufsicht betrachtet. Abbildung 95 zeigt die Oberfläche eines Überzuges mit 10 % Weichmacheranteil. Es sind einige Poren mit einem Durchmesser von 2 bis 3 μm zu sehen, wie sie auch bei den anderen Pelletchargen anzutreffen waren. Im Vergleich sind auch die Filmhüllen, die nach den Freisetzungsversuchen zurückgehalten und getrocknet wurden, betrachtet worden. Das Erscheinungsbild der Filmhüllen unterschied sich bis auf eine etwas glattere Oberfläche nicht von den originalen Filmüberzügen. Dazu ist in Abbildung 96 die Filmoberfläche eines Pellets des Typs K10 nach Freisetzung wiedergegeben.

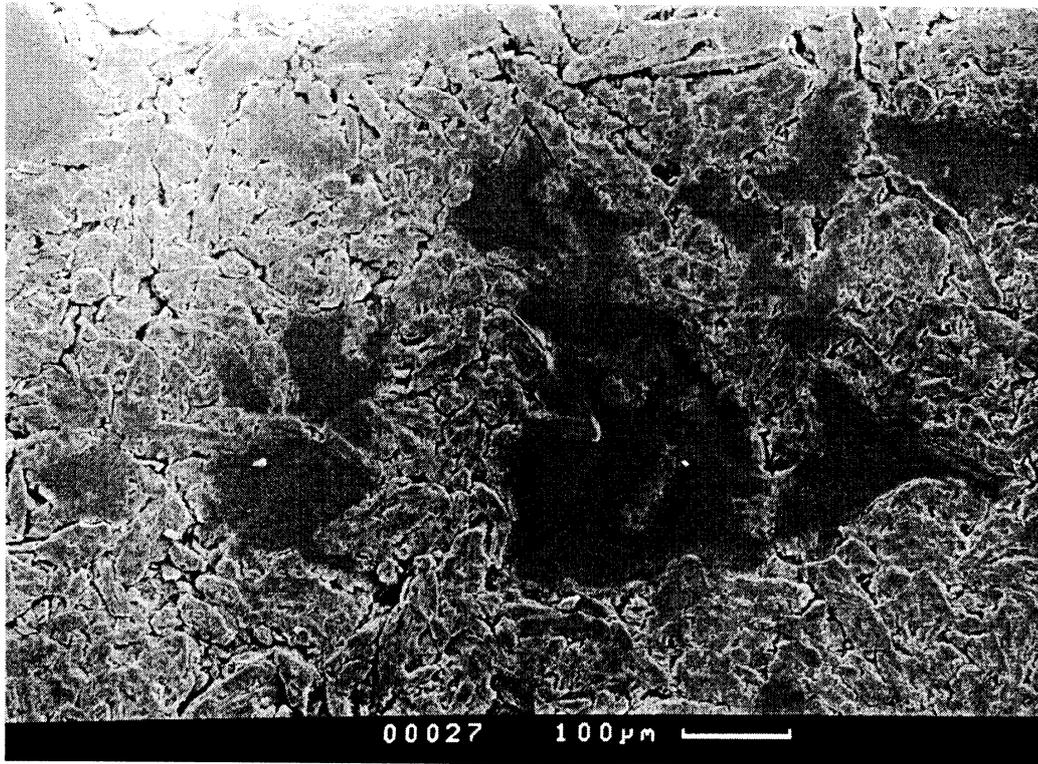


Abb. 77: Aufsicht auf eine Tablettenoberseite, 30 % NP, Matrix: 30 % PEG 4000, $D_d = 0,75$

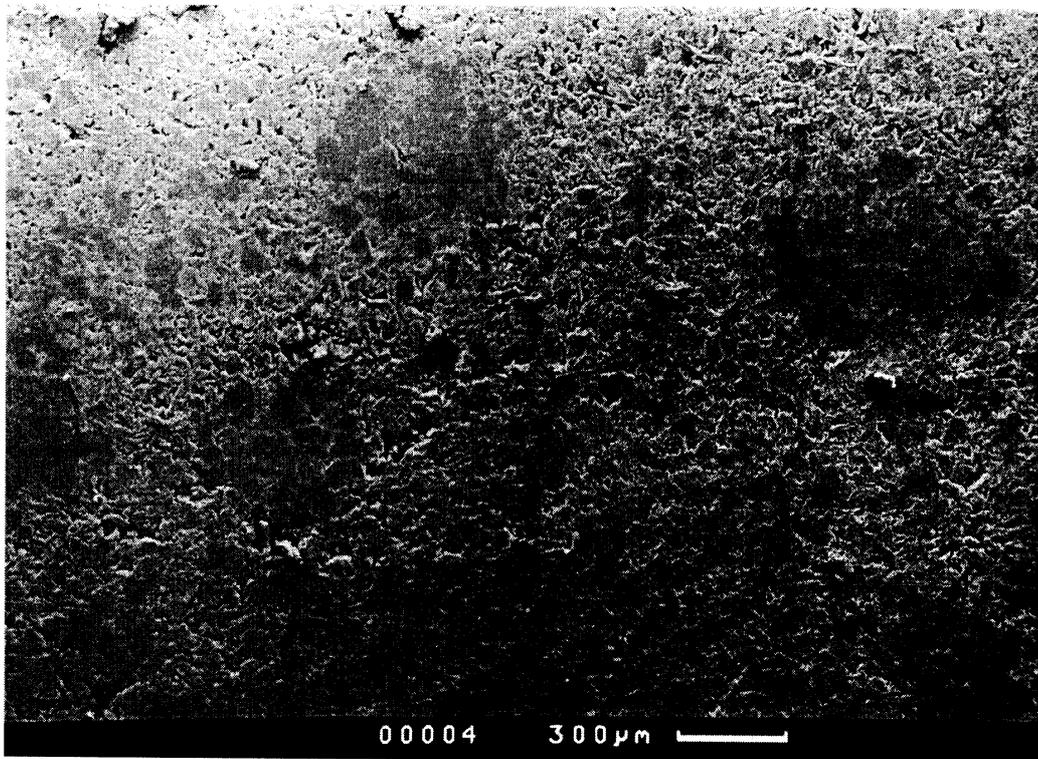


Abb. 78: Aufsicht auf eine Tablettenoberseite, 50 % NP ($\varnothing : 0,63-0,8 \text{ mm}$), Matrix: 30 % PEG 6000, $D_d = 0,75$

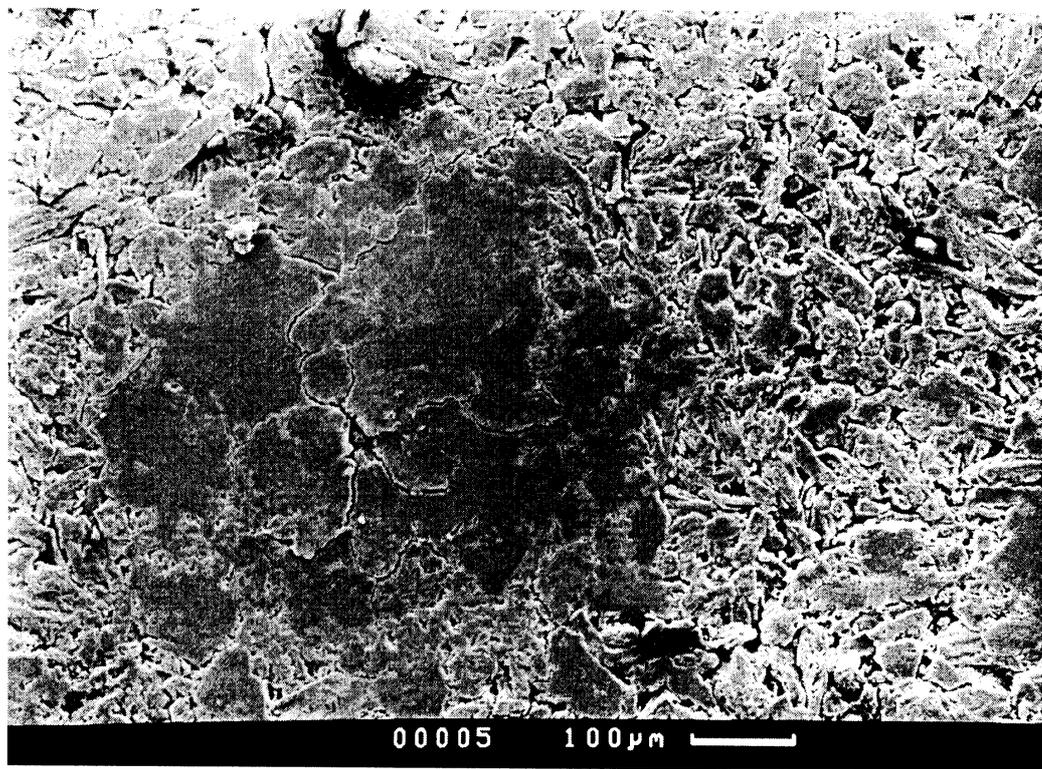


Abb. 79: Aufsicht auf eine Tablettenoberseite (Ausschnitt aus Abbildung 78)

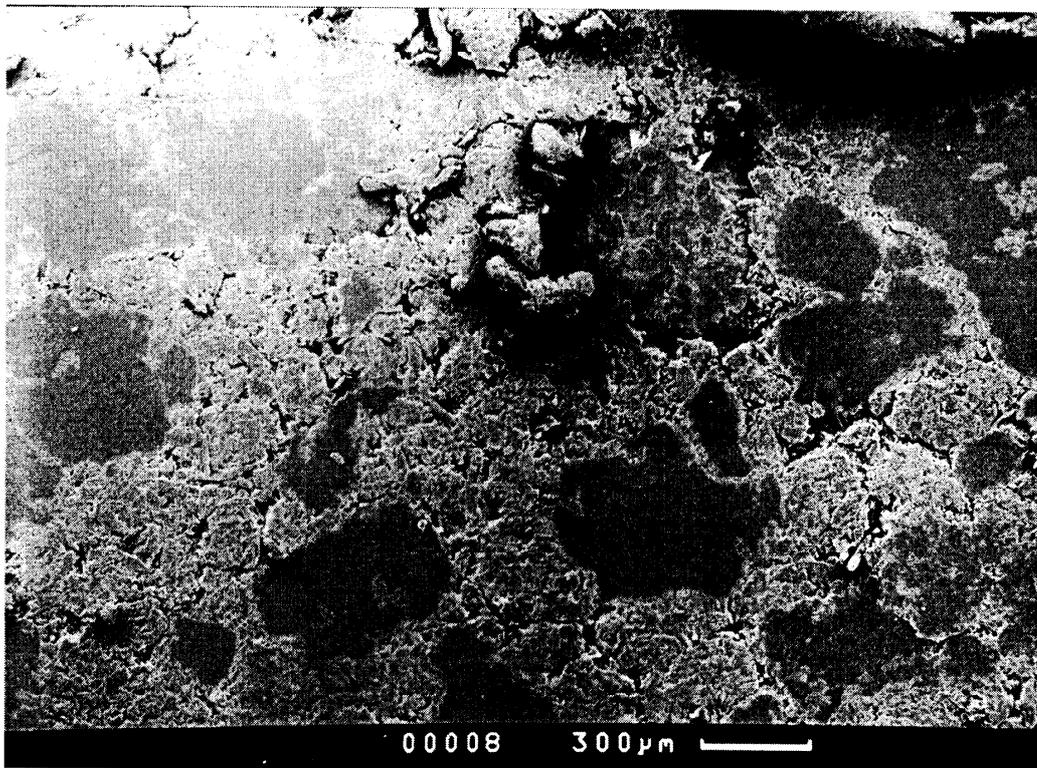


Abb. 80: Aufsicht auf eine Tablettenoberseite, 50 % NP (\varnothing : 0,63-0,80 mm), Matrix: 30 % PEG 4000, $D_d = 0,75$

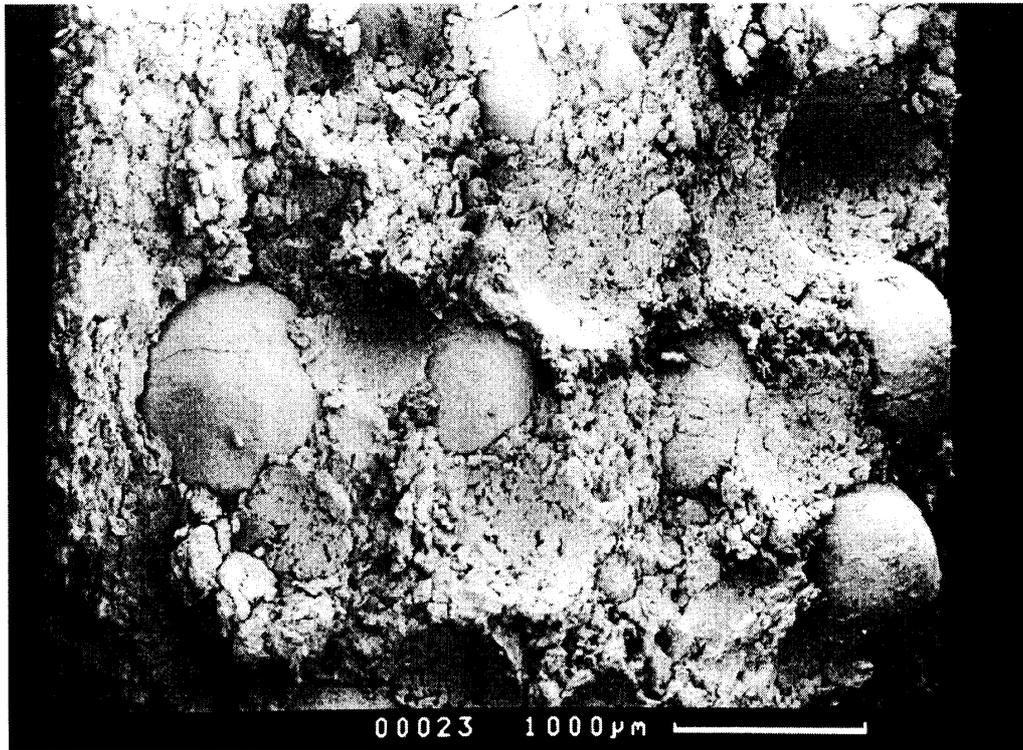


Abb. 81: Tablettenbruchfläche, 30 % NP (\varnothing : 1,0-1,25 mm), Matrix: 30 % PEG 4000, $D_d = 0,75$

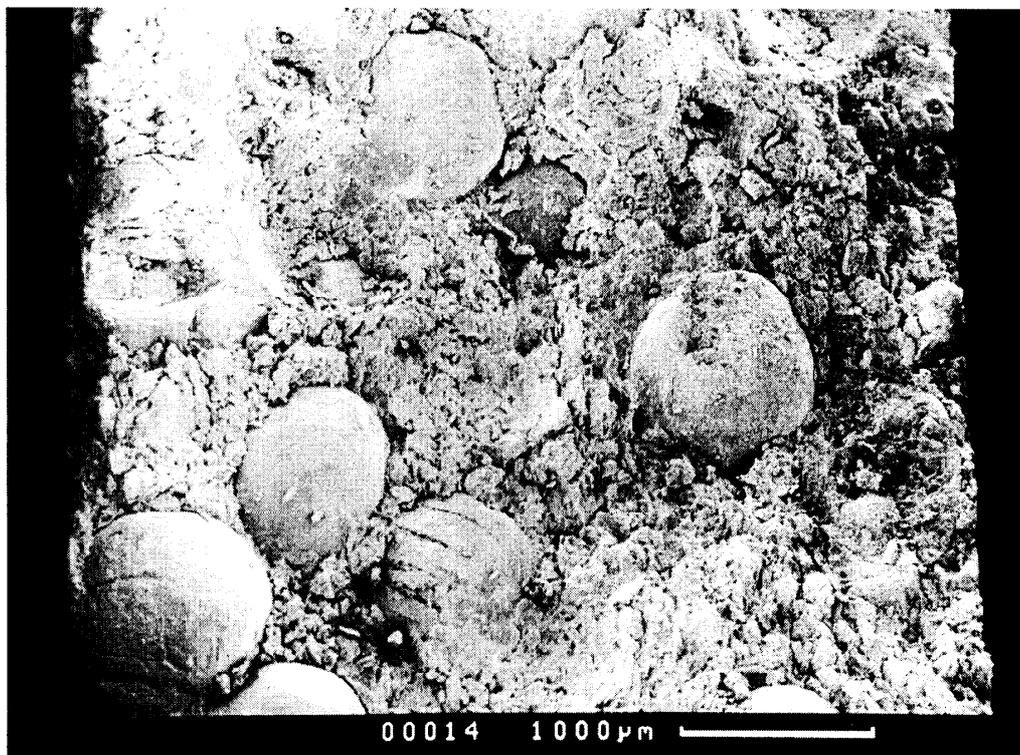


Abb. 82: Tablettenbruchfläche, 60 % NP (\varnothing : 1,0-1,25 mm), Matrix: 30 % PEG 4000, $D_d = 0,75$

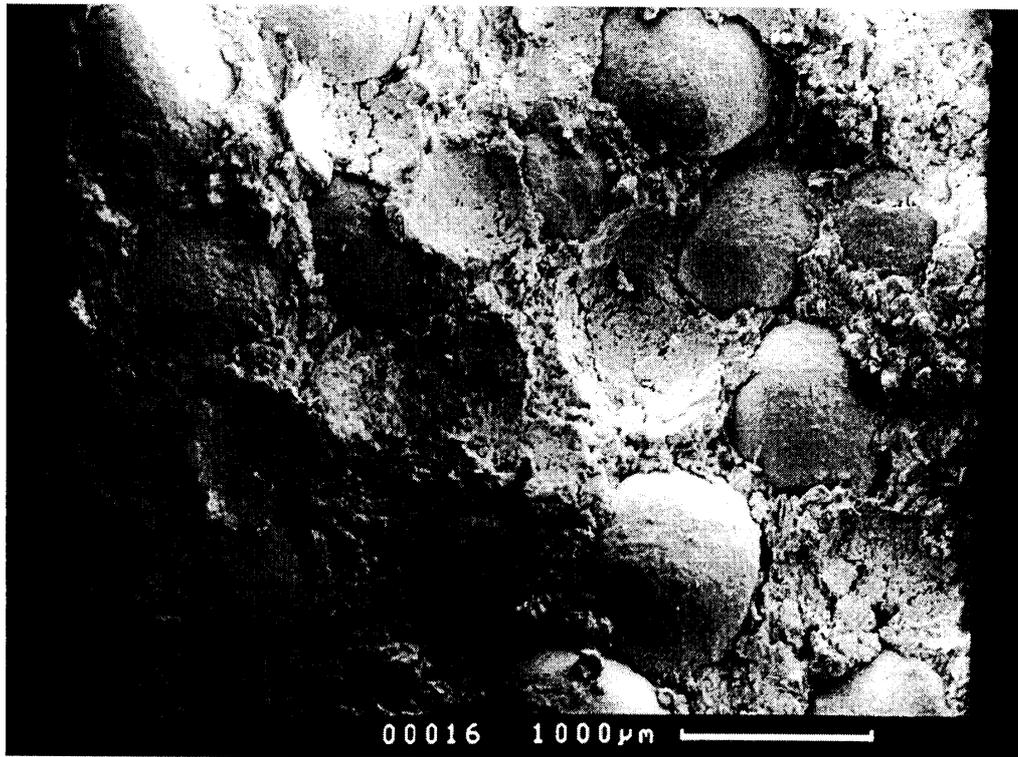


Abb. 83: Tablettenbruchfläche, 60 % NP (\varnothing : 1,0-1,25 mm), Matrix: 5 % PEG 4000, $D_d = 0,75$

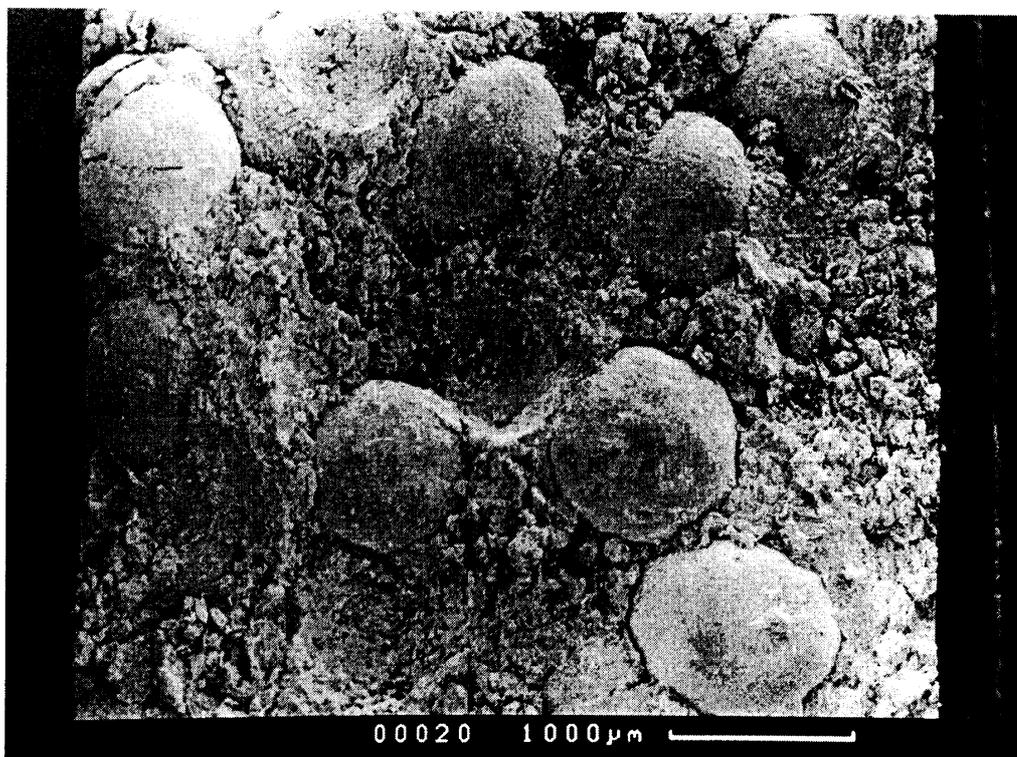


Abb. 84: Tablettenbruchfläche, 50 % NP (\varnothing : 1,0-1,25 mm), Matrix: 30 % PEG 4000, $D_d = 0,70$

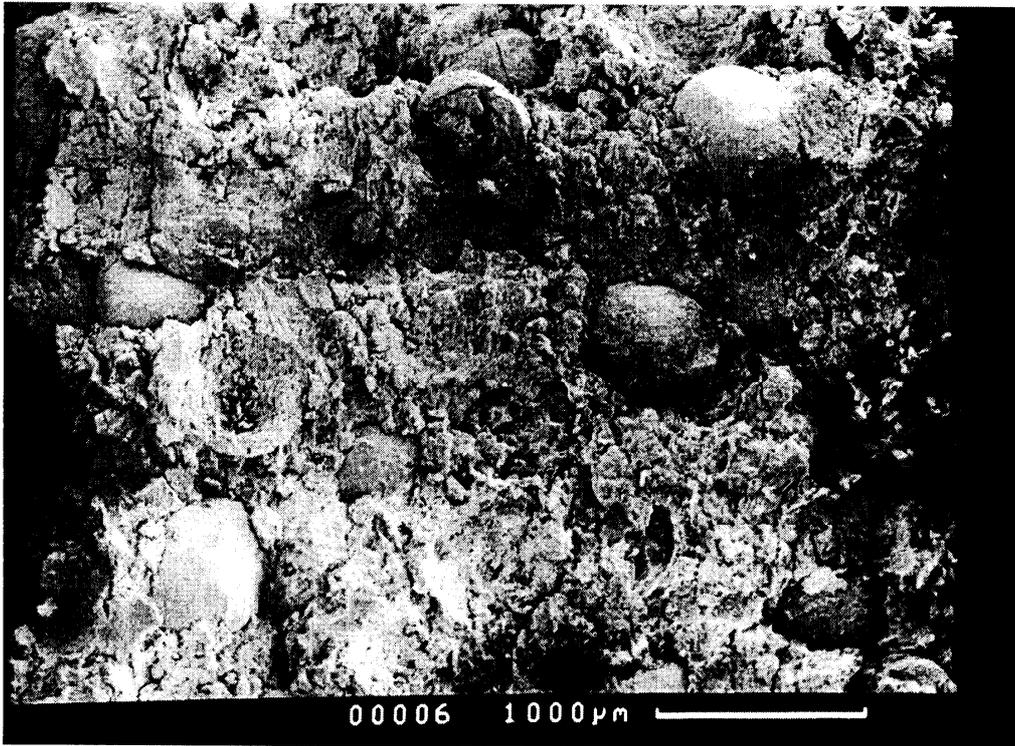


Abb. 85: Tablettenbruchfläche, 50 % NP (\varnothing : 0,63-0,80 mm), Matrix: 30 % PEG 4000, $D_d = 0,75$

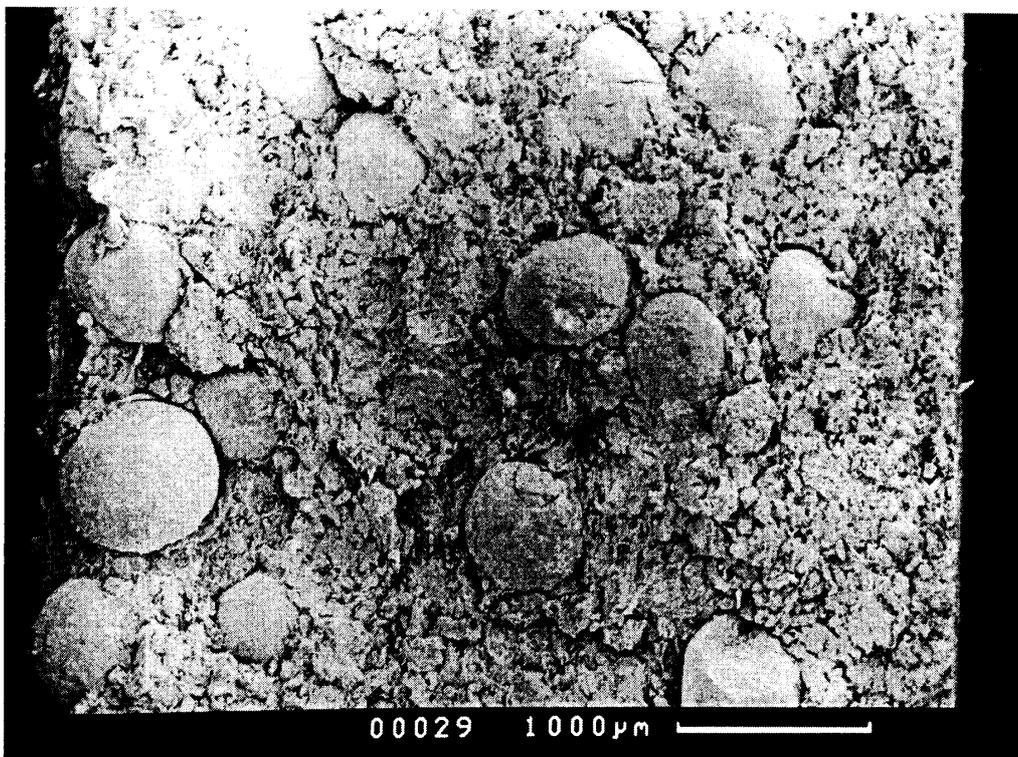


Abb. 86: Tablettenbruchfläche, 50 % NP (\varnothing : 0,63-0,80 mm), Matrix: 30 % PEG 6000, $D_d = 0,75$

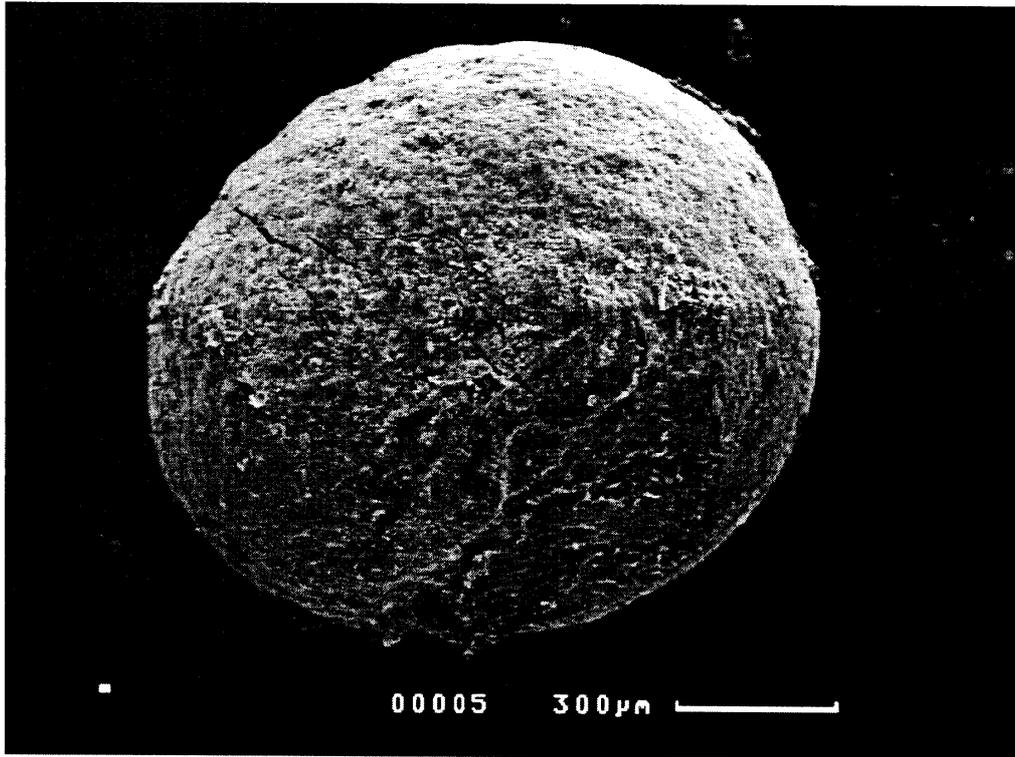


Abb. 87: Theophyllin-Pellet G10 aus einer Tablette (54 % Pellets, $D_d = 0,75$) herauspräpariert

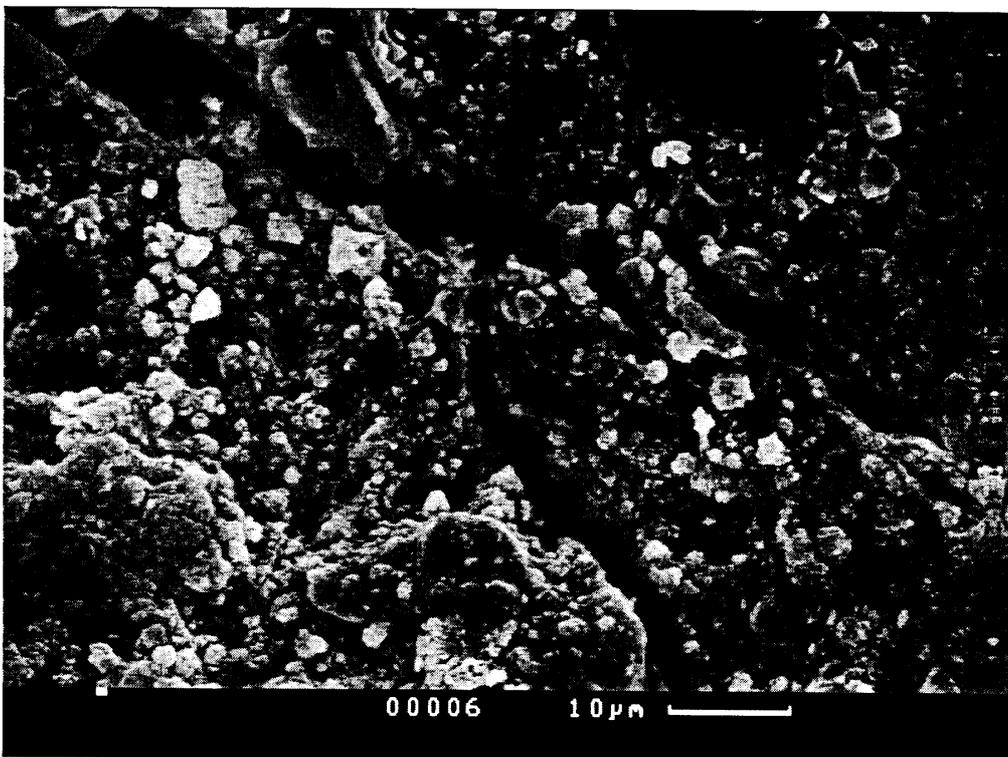


Abb. 88: Detail aus Abbildung 87: Filmruptur in einem deformierten Theophyllin-Pellet G10

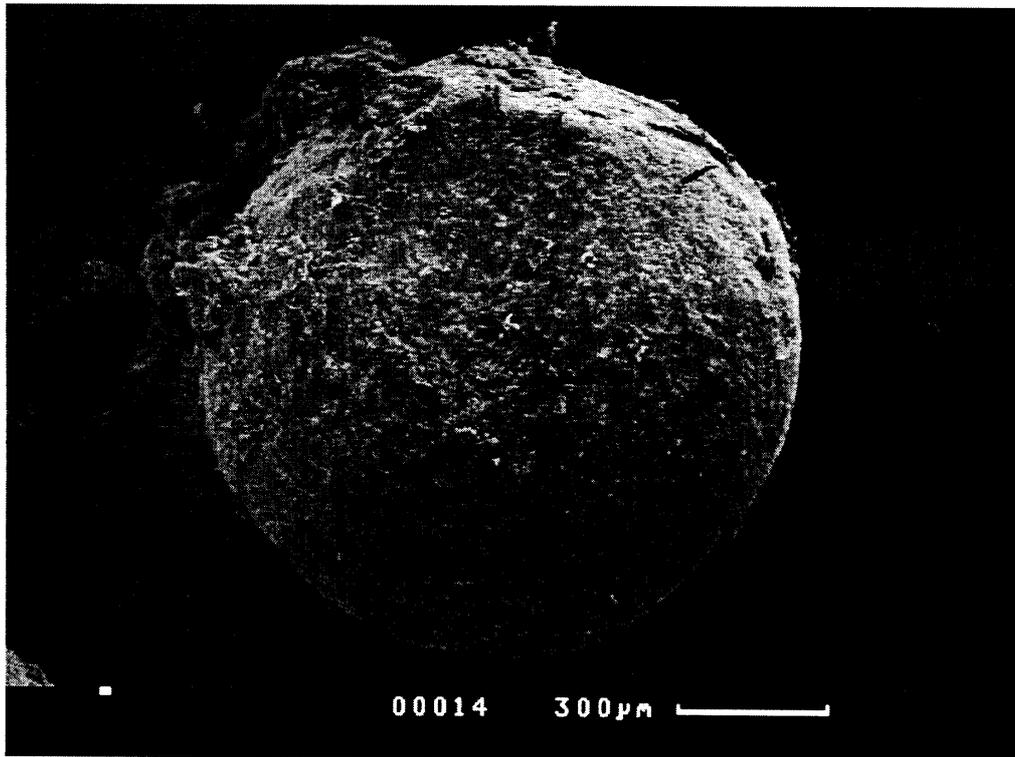


Abb. 89: Theophyllin-Pellet G20 aus einer Tablette (54 % Pellets, $D_d = 0,75$) herauspräpariert

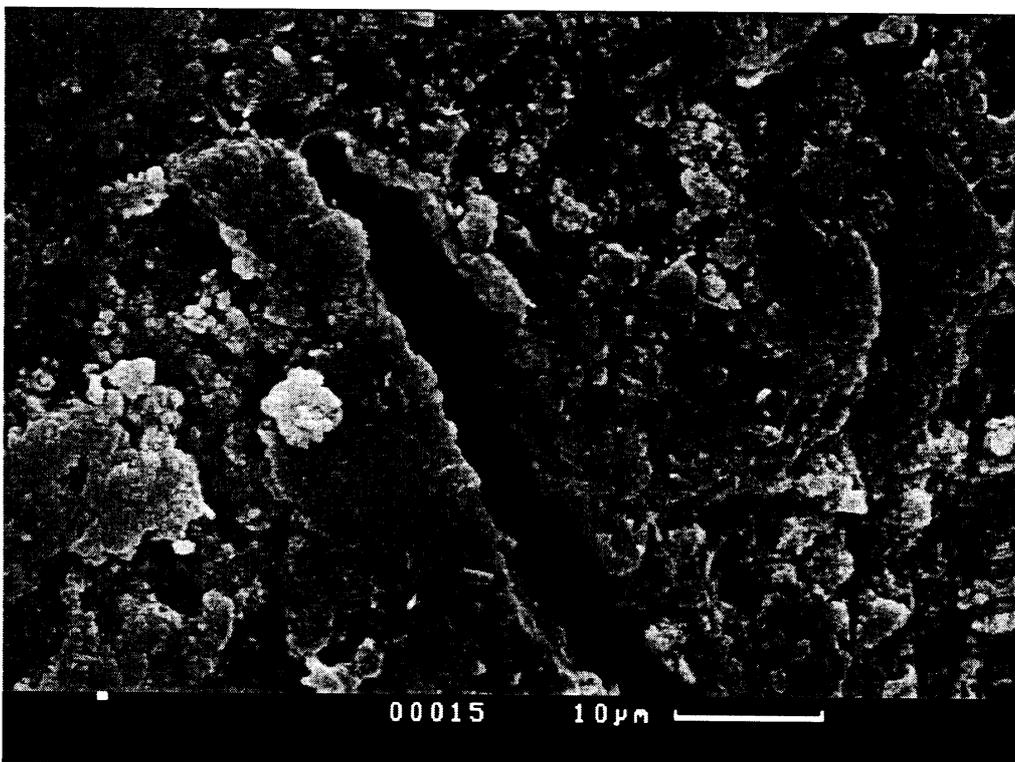


Abb. 90: Detail aus Abbildung 89: Filmruptur in einem Theophyllin-Pellet G20

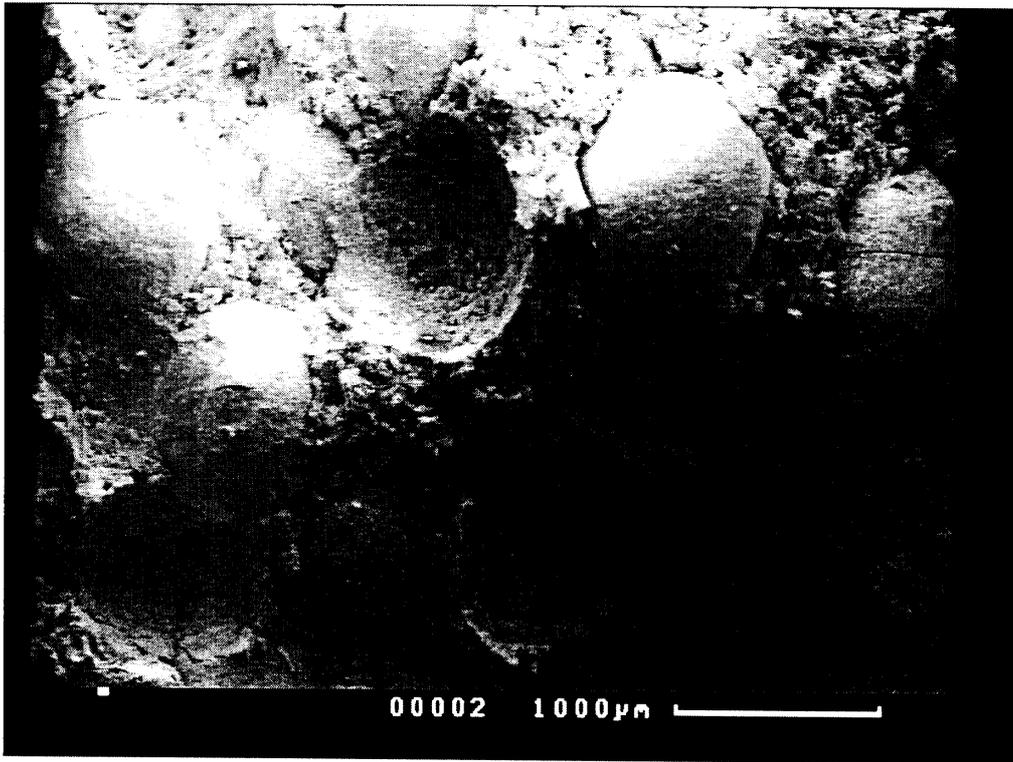


Abb. 91: Tablettenbruchfläche, 54 % Pellets G10, Matrix: 30 % PEG 4000, $D_d = 0,75$

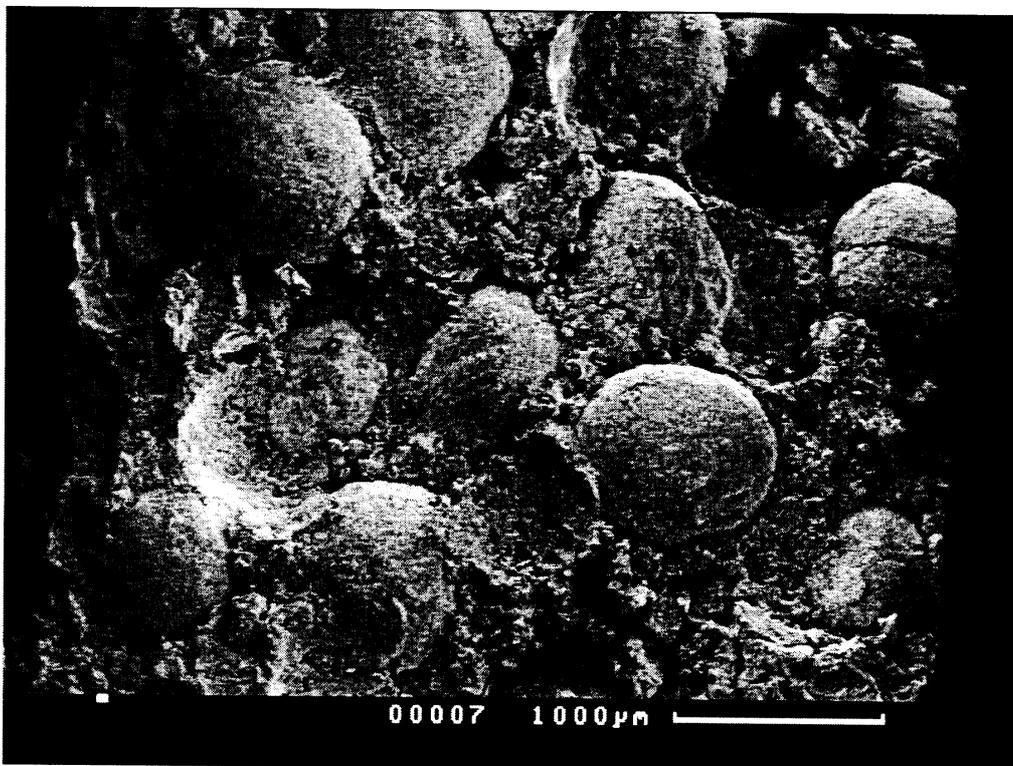


Abb. 92: Tablettenbruchfläche, 54 % Pellets K10, Matrix: 30 % PEG 4000, $D_d = 0,75$

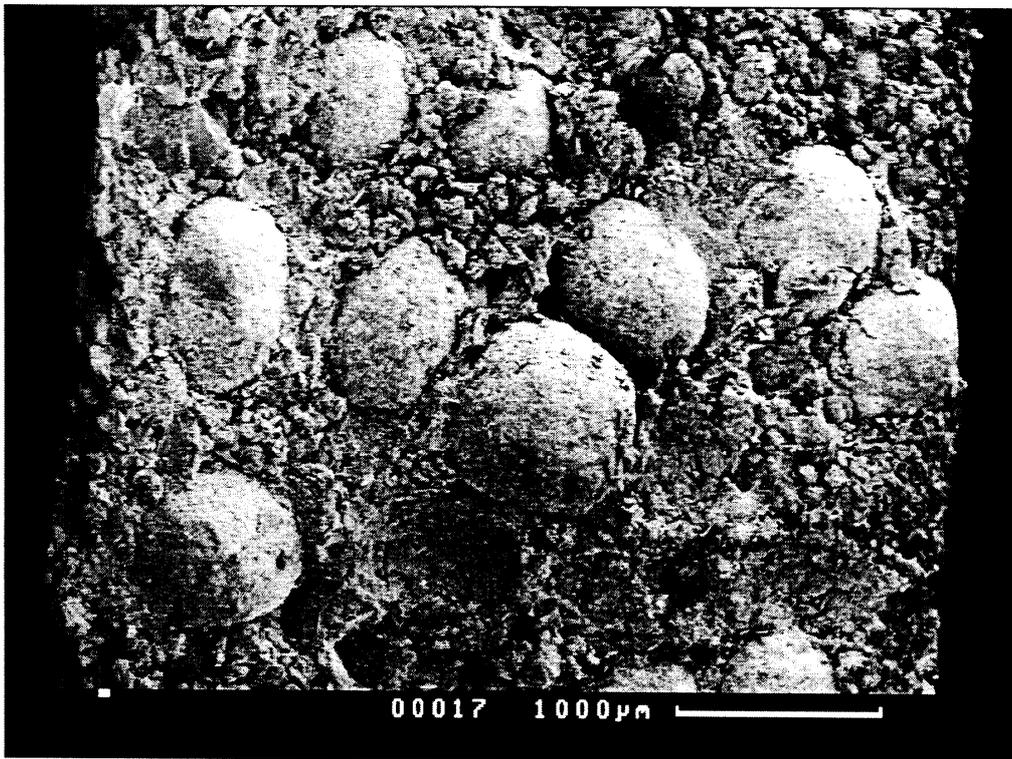


Abb. 93: Tablettenbruchfläche, 54 % Pellets K20, Matrix: 30 % PEG 4000, $D_d = 0,75$

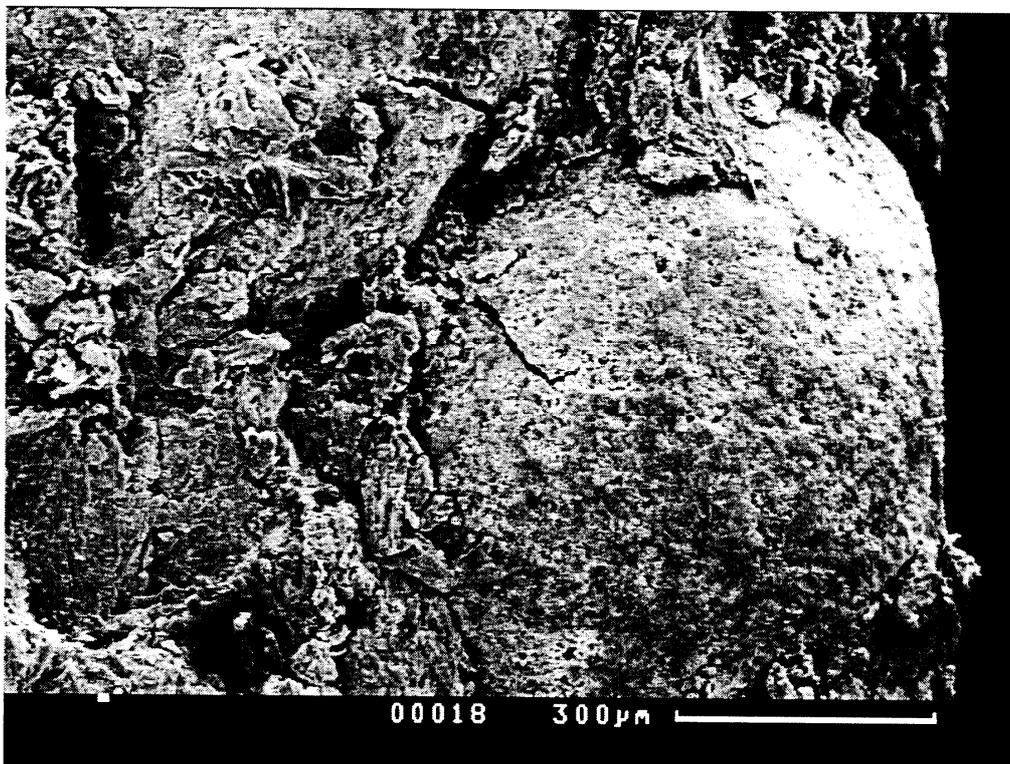


Abb. 94: Detail aus Abbildung 93

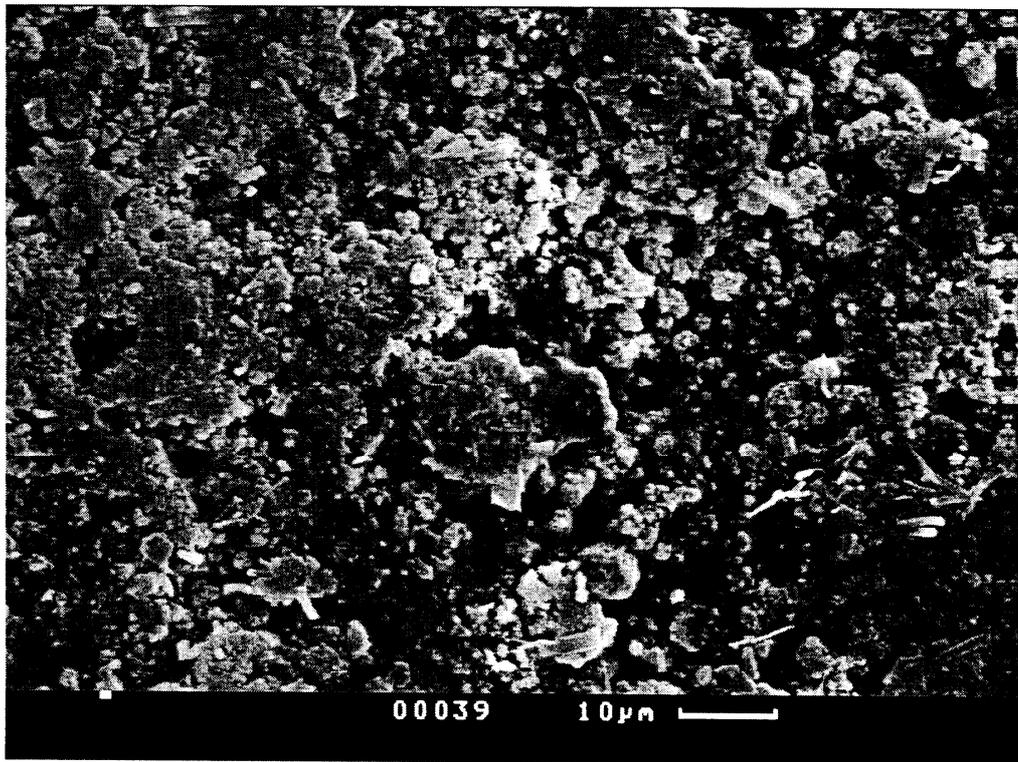


Abb. 95: Aufsicht einer Filmoberfläche, Pellettyp K10

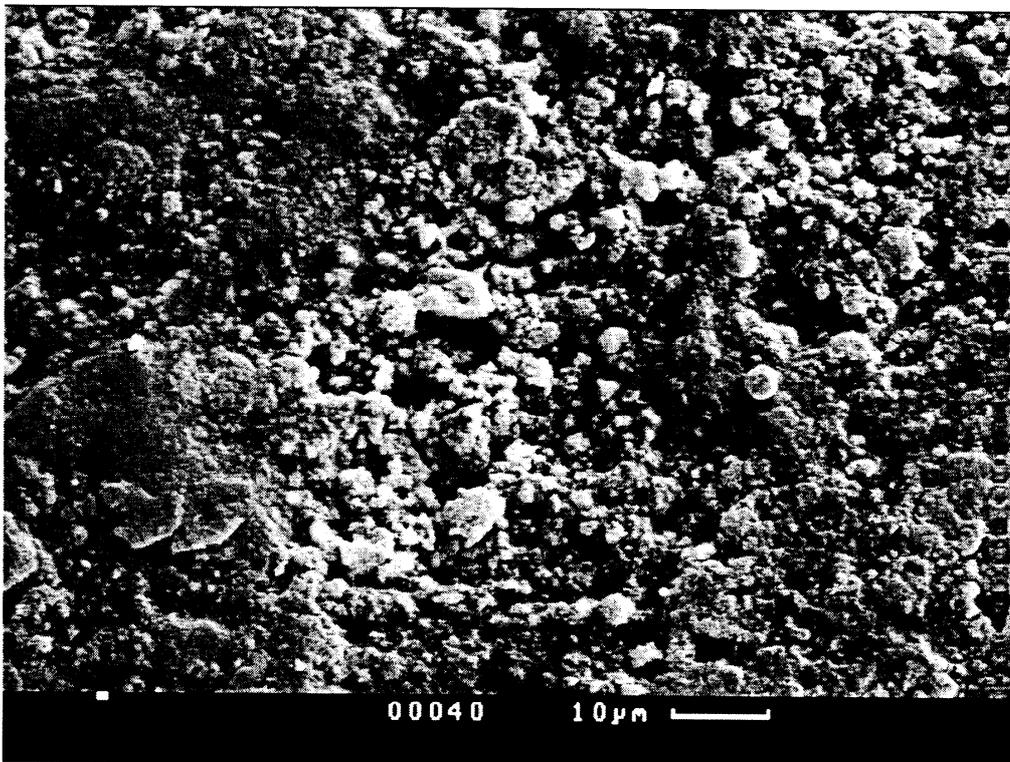


Abb.96: Aufsicht einer Filmoberfläche nach der Freisetzung, Pellettyp K10

4. Gesamtbetrachtungen

4.1. Gemeinsame Betrachtung der Untersuchungsergebnisse

Das Tablettieren von Pellets stellt insofern eine Sonderform des Tablettierens dar, als dass nur ein Teilvolumen der gesamten Matrizenfüllung tatsächlich komprimiert werden soll. Für die großtechnische Umsetzung des Tablettierens von Pellets stellt sich dabei die grundlegende Frage, inwieweit sich der registrierte Druck als Größe zur Steuerung und Kontrolle des Verfahrens nutzen lässt. Der gemessene Druck kann sich in ganz unterschiedlichen Anteilen aus dem Widerstand der zu verdichtenden Matrix als auch der Pellets zusammensetzen. In welcher Weise der Pelletanteil zum Verdichtungsverhalten beiträgt lässt sich nur in Erfahrung bringen, wenn Informationen über die Volumenverhältnisse im Haufwerk während der Komprimierung erfasst werden können. Dazu ist zum einen eine Wegmessung für die Bestimmung des Abstandes zwischen den Stempeln und zum anderen die Kenntnis der Dichte der Pellets erforderlich. Diese beiden Informationen sind die grundlegende Voraussetzung dafür, die Verdichtung so zu steuern, dass dem Pelletanteil genügend Raum zur Verfügung steht, um nicht ausgiebig deformiert und verdichtet zu werden. Dies kann über den Maximaldruck allein nicht in Erfahrung gebracht werden. Aber auch wenn es gewährleistet ist, dass der Pelletanteil inkohärent in der Matrix isoliert vorliegt, ist die Frage, wie die Pellets Einfluss auf das Verdichtungsverhalten des gesamten Systems nehmen. Als weiterer Schritt bei der Formulierung von pellethaltigen Tabletten müsste geklärt werden, inwieweit sich die Auswertung der Tablettierdaten überhaupt dazu eignet, Rückschlüsse auf die Integrität der Pellets nach dem Tablettieren ziehen zu können. Hierauf nimmt die Art der Belastung der Pellets, die lokal gesehen sehr unterschiedlich ausfallen kann, entscheidenden Einfluss.

Als neuer Ansatzpunkt zur Klärung der Zusammenhänge während des Tablettierens zwischen der Matrix und der Pelletart und -menge diene die Einstellung der Verdichtung auf bestimmte Verdichtungsgrade der Matrix als Zielgröße. Diese Versuchsmethodik ermöglichte es für den Pelletanteil einen Bereich anhand der Verdichtungsdaten zu ermitteln, innerhalb dem mit einer rapiden Zunahme der Wechselwirkungen zwischen den Pellets zu rechnen ist. Dieser kritische Bereich liegt mit 42 bis 46 %

(V/V) niedriger als dies aus theoretischen Überlegungen zu erwarten wäre. 42 % (V/V) betrug der Anteil bei der Verdichtung von 50 % (m/m) Neutral Pellets auf einen Verdichtungsgrad von 0,75 und 46 % (V/V) für 60 % (m/m) bei einem Verdichtungsgrad von 0,60. Der Feststoffanteil aus Schüttungen von Neutral Pellets ohne Matrix in der Matrize betrug demgegenüber 56 % (V/V).

Während bei der Auswertung der Verdichtungsdaten mit Hilfe der Bestimmung des Heckelparameters kH und anhand der Parameter β und γ der modifizierten Weibullfunktion mit steigendem Pelletanteil eine recht kontinuierliche Verschlechterung der Komprimierbarkeit festgestellt wurde, konnte mit der Berechnung der maximalen Kompressionsarbeit eine relativ sprunghafte Erhöhung des Verdichtungswiderstandes innerhalb des kritischen Volumenbereiches ermittelt werden. Bei der Auswertung mit der Kawakita-Gleichung wurde zwar ebenfalls der Druckverlauf bis zum Wegminimum ausgewertet, die Anpassung der Funktion an den Kurvenverlauf konnte aber nicht vollständig die Ausgangsporosität des Haufwerkes von seiner Komprimierbarkeit trennen. Aus diesem Grund fiel die Änderung des Parameters b mit steigenden Pelletanteil nicht so sprunghaft aus, wie es für die Arbeit W_{\max} der Fall war.

Für Komprimat aus Neutral Pellets bestätigte sich der kritische Volumenanteil in der Änderung der mechanischen Eigenschaften. Die Steigerung des Pelletanteils von 50 % (m/m) auf 60 % (m/m) führte zu niedrigeren Friabilitäten und zu höheren Druckfestigkeiten.

Ein steigender Pelletanteil bewirkte für Neutral Pellets eine starke Druckzunahme verbunden mit einer deutlichen Abnahme der Kompressibilität. Für diesen Fall ist es daher vorstellbar, dass der Maximaldruck auch als Kontrollgröße zur Überwachung der Gleichförmigkeit des Pelletanteils während des Tablettierens geeignet ist. Neutral Pellets besitzen aufgrund ihrer äußerst geringen Restporosität eine sehr hohe Widerstandsfähigkeit gegenüber einer Verdichtung. Anders sahen die Verhältnisse für die tablettierte Theophyllin-Pellets aus. Die Steigerung des Pelletanteils von 44 % (m/m) auf 54 % (m/m) bewirkte nur eine äußerst geringe Zunahme des Maximaldruckes am Oberstempel von maximal 3 MPa. Dies legt die Vermutung nahe, dass die Theophyllin-Pellets im größeren Maße deformiert und auch verdichtet wurden. Bei einer vergleichenden Betrachtung der Verdichtungsverläufe von NP- und TP-haltigen Mischungen in der Darstellung mit der Druck-Porositätsbeziehung nach Heckel, zeigte sich,

dass die Theophyllin-Pellets schon zu einem sehr frühen Zeitpunkt der Verdichtung einen geringeren Widerstand leisteten als die Neutral Pellets. Es besteht also während der gesamten Verdichtung eine Wechselwirkung zwischen Matrix und Pellets. So konnte mit Hilfe der Kawakita-Gleichung unabhängig von der Kenntnis der scheinbaren Dichten der Pellets für Theophyllin-Pellet haltige Haufwerke eine wesentlich größere Porosität anhand des Druckverlaufs detektiert werden als für Neutral Pellet haltige Mischungen. Die leichte Abnahme der kreisäquivalenten Durchmesser bei der bildanalytischen Auswertung der tablettierten Pellets spricht auch für eine Verdichtung der Theophyllin-Pellets. Im Gegensatz zu den NP-haltigen Komprimaten bewirkte die Steigerung des Pelletanteils von Theophyllin-Pellets über den kritischen Volumenanteil hinaus keine Zunahme der Werte für die tensile strength. Aufgrund des frühzeitigen Nachgebens der Theophyllin-Pellets unter Last blieben erhöhte Wechselwirkungen zwischen einzelnen Pellets aus.

Für die Theophyllin-Pellets kann der Maximaldruck keinerlei Information über den Pelletgehalt der Mischung liefern, da die pulverförmige Matrix gegenüber der Wirkstoffschicht im Verlauf der Verdichtung vergleichbare Porositäten erreicht und daher auch ein ähnliches Verdichtungsverhalten zeigt. Die verschiedenen Anteile an Theophyllin-Pellets ließen sich aber anhand der errechneten Werte für den Parameter a der Kawakita-Gleichung differenzieren.

Bei der Formulierung geeigneter Pellets für die Tablettierung stellt sich auch die Frage, welche Pelletgröße optimal ist. Dass die Verdichtungsdaten kaum einen Einfluss der Pelletgröße auf die Komprimierbarkeit der Systeme erkennen ließen, erscheint plausibel, wenn man sich vergegenwärtigt, dass die gemessenen Druckwerte integrale Größen darstellen. Inhomogenitäten der Belastungsverhältnisse innerhalb des Haufwerkes fallen zwar höchstwahrscheinlich auch in Abhängigkeit von der Pelletgröße unterschiedlich stark aus, lassen sich aber über den Druckverlauf der Verdichtung nicht ermitteln. Bei Betrachtung von Druck-Zeit-Verläufen mittels einer Anpassung mit der modifizierten Weibullfunktion konnte mit zunehmender Pelletgröße eine leichte Zunahme der β -Werte festgestellt werden, was auf eine etwas stärkere schnelle elastische Rückdehnung des gesamten Systems hindeutet. Komprimata mit der größten Fraktion an Neutral Pellets besitzen gleichzeitig auch die geringsten Werte für die tensile strength.

Bei der Bestimmung des Steigungsparameters kH der Heckelgleichung ergab sich für die mittlere Pelletfraktion die geringste Kompressibilität, was den Schluss zulässt, dass neben der Größe auch andere Faktoren wie die Pelletgestalt einen Einfluss nehmen. Die ermittelten Formfaktoren aller drei untersuchten Pelletfraktionen zeigten Unterschiede, wobei die mittlere Fraktion an Neutral Pellets die größten Abweichungen von der idealen Kugelform besaß.

Wenn die Druckverläufe auch nicht die lokalen Unterschiede der Belastungsverhältnisse erfassen können, so sind diese doch entscheidend für die Integrität der Pellets. Die Freisetzungsversuche stellen indirekt einen Nachweis der lokalen Belastungen der Pelletoberflächen dar. Zu diesem Zweck wurden die Dicken des retardierenden Überzuges der Pellets sehr gering gehalten, um empfindliche Systeme bezüglich des Freisetzungsverhaltens zu erhalten. So konnte durch die Freisetzungsverläufe ein Unterschied im Ausmaß an Filmschäden nicht nur in Abhängigkeit vom Pelletanteil sondern auch von der Pelletgröße festgestellt werden. Die Zunahme des schnell freigesetzten Wirkstoffanteils durch das Tablettieren fiel für den kleineren Pellettyp geringer aus. Dieses Ergebnis stellte sich unabhängig von der Flexibilität des gewählten Filmüberzuges ein. Die rasterelektronenmikroskopischen Aufnahmen in Kombination mit bildanalytischen, mikroskopischen Auswertungen von tablettierten Theophyllin-Pellets geben einen Einblick in die Mechanismen, nach denen Filmrupturen entstanden sein könnten. Demnach ist der direkte Kontakt zwischen den Pellets oder zu den Stempelflächen als die Hauptursache für die Schäden anzusehen. Deren unmittelbare Nachbarschaft führte bei Neutral Pellets zu Frakturen und bei den Theophyllin-Pellets zu Deformationen, in deren Folge der Überzug aufplatzte.

Die Wahrscheinlichkeit einer partiellen Kohärenz der Pellets steigt mit deren Mengenanteil. In den Freisetzungsversuchen stellte der Pelletanteil gegenüber dem Verdichtungsgrad den bedeutsameren Einflussfaktor auf die Integrität der Theophyllin-Pellets dar. Eine Reduzierung des Theophyllin-Pellet-Anteils von 54 % auf 44 % (m/m) führte zu einer sehr deutlichen Verringerung der Deformationserscheinungen, die sich in höheren ermittelten Formfaktoren äußerte. Insgesamt lässt sich also ein enger Zusammenhang zwischen Pelletanteil, Deformationserscheinungen und Filmrupturen feststellen. Wie die Verlängerung der Freisetzungsdauer durch das Tablettieren von Theophyllin-Pellets mit einem Film, der 20 % Triethylcitrat enthält, zeigte, können die

mechanischen Belastungen der Pellets neben der Rissbildung noch zusätzliche Auswirkungen auf die Eigenschaften des Films haben. Die unterschiedliche Flexibilität der Überzüge macht sich zwar in den Freisetzungsversuchen deutlich bemerkbar, beeinflusste aber nicht merklich die ausgewerteten Verdichtungsdaten. Allerdings wäre wohl für Überzüge mit einer Dicke von erheblich mehr als 20 μm auch eine Auswirkung auf den Druckverlauf während des Tablettierens zu erwarten gewesen.

Die homogene Verteilung der Pellets innerhalb der Schüttung in der Matrize ist von großer Bedeutung, da während der Verdichtung nicht mit wesentlichen, relativen Positionsänderungen der Pellets zueinander zu rechnen ist, sondern mit einer Verringerung der Abstände zueinander. Bereits die Schüttungen im Messzylinder des Stampfvolumeters zeigten, dass sowohl Schütt- als auch Stampfdichten niedriger ausfallen als dies ausgehend von der Annahme, dass die Pellets einfach von der Matrix eingeschlossen werden, zu erwarten war. Die Störung der Packung aus Matrixpartikeln durch die Pellets verursacht ungleichmäßige Porositätsverteilungen in der Matrix. Dies hat Auswirkungen auf den Verdichtungsprozess, wie es sich anschaulich in den Porositäts-Druck-Beziehungen nach Heckel mit Bezug auf die mittlere relative Dichte der Matrix zeigen ließ. Beinhaltet die Matrix Pelletanteile, setzt die Komprimierung schon bei geringeren mittleren relativen Dichten ein, da vermutlich bereits Zonen mit einer deutlich höheren Dichte existieren. Einige der dargestellten Rasterelektronenmikrographien von Tablettenbruchflächen zeigen die bestehenden lokalen Unterschiede in der Porosität der Matrix. Die Festigkeit der Komprimat nimmt mit zunehmendem Pelletanteil bis 50 % (m/m) nicht nur ab, sondern die Werte für die Druckfestigkeit variieren auch wesentlich stärker, da die Verteilung der Pellets in der Matrix großen Einfluss auf den Bruchvorgang nimmt.

Im Rahmen der Untersuchungen zur Auswahl einer geeigneten Mischung aus mikrokristalliner Cellulose und Polyethylenglykol wurde auch ermittelt, welche Verdichtungsgrade für die verschiedenen Mischungsverhältnisse gewählt werden müssen, um Komprimat mit ausreichender Festigkeit zu erhalten. Die Schütt- und Stampfdichten von Matrixmischungen nehmen mit zunehmendem Polyglykol-Anteil zu. Im Gegensatz zum Polyglykol fixiert die mikrokristalline Cellulose umfangreiche Anteile an Porosität intragranulär. Bei der Vorgabe bestimmter Verdichtungsgrade spiegeln die gewonnenen Verdichtungsdaten zum großen Teil diese Tatsache wider, die sich schon an den

scheinbaren Dichten der Mischungen erkennen lässt. Mit zunehmendem PEG-Anteil, betrachtet beim Verdichtungsgrad von 0,70, verbessert sich die Kompressibilität, die Druckfestigkeit der erhaltenen Komprimat verschlechtert sich aber erheblich. Auch vergrößert sich der Zeitanteil der Kontaktzeit des Oberstempels nach dem Druckmaximum, wie an den ermittelten Werten für den Parameter β aus der modifizierten Weibullfunktion ersichtlich wird. Dies ist im Wesentlichen das Resultat einer durch den PEG-Anteil verursachten Verkürzung der Kontaktzeit vor Erreichen des Druckmaximums. Im Vergleich von PEG 4000 mit PEG 6000 zeichnete sich PEG 4000 als das Material mit stärker plastischem Verformungsverhalten aus, weshalb der Großteil der Versuche zum Tablettieren von Pellets mit PEG 4000 durchgeführt wurde. Wegen der starken Einbußen in der Festigkeit durch den PEG-Anteil, konnte der PEG-Anteil nur wenig variiert werden. Das sehr gute Verhältnis von Verdichtungsgrad zur resultierenden Druckfestigkeit für mikrokristalline Cellulose ermöglichte es, hohe Pelletanteile von ungefähr 50 % (V/V) zu einem stabilen Pressling zu verarbeiten. Deshalb wurde der PEG-Anteil auf maximal 30 % beschränkt.

Die Besonderheit von Polyethylenglykolen, unter Druckbelastung ausgeprägtes plastisches Fließverhalten zu zeigen, ließ sich anhand von REM-Aufnahmen von Tablettenoberseiten nachvollziehen. Die beobachteten Unterschiede im Ausmaß an plastischer Verformung der PEG-Partikel innerhalb der Matrix lassen den Rückschluss zu, dass es sich um inhomogene Druckverhältnisse in der Matrix in Abhängigkeit von der Nähe zu einzelnen Pellets handelt.

Es lässt sich vermuten, dass die PEG-Partikel an den Oberflächen eher dazu neigen, sich unter Last partiell zu verflüssigen. Theoretisch lassen sich Pellets als eine Quelle für zusätzliche Oberflächen betrachten, an denen der PEG-Anteil zu einer vermehrten Bildung von interpartikulären Kontaktflächen sorgen könnte. Die beobachteten Auswirkungen des PEG-Anteils auf die Festigkeit der Komprimat in Abhängigkeit vom Pelletanteil blieben aber gering. Mit zunehmendem Pelletanteil gleichen sich die drei eingesetzten Matrices mit unterschiedlichen PEG-Gehalt hinsichtlich ihrer Kompressibilität immer weiter an, wie die Berechnung der Werte für den Heckelparameter kH ergab. Der Vorteil in der Komprimierbarkeit der Matrix mit 30 % PEG 4000, der sich aus der Ermittlung des Parameters b der Kawakita-Gleichung feststellen ließ, fiel zu gering aus, als dass weitere Interpretationen anstellbar sind.

4.2. offene Fragestellungen

Im Rahmen der durchgeführten Untersuchungen traten einige Fragestellungen auf, zu deren Klärung weitergehende Untersuchungen sinnvoll sind. Diese sollen hier kurz vorgestellt werden:

- Welchen Einfluss hat die Stempelgeometrie auf die Kraftübertragung innerhalb des sehr heterogenen pellethaltigen Haufwerkes und welche Auswirkungen ergeben sich für verschiedene Stempelgeometrien auf die Integrität der Pellets?
- Weitergehende Untersuchungen zum Einfluss des PEG-Anteils in der Matrix auf die Integrität der Pellets sind sinnvoll, da sich Anhaltspunkte dafür ergaben, dass PEG-Partikel an der Oberfläche der Pellets verstärkt plastisch deformiert werden.
- Welcher Zusammenhang besteht zwischen der ursprünglichen Form und Oberflächenbeschaffenheit der Pellets und deren Komprimierbarkeit in Kombination mit einer Matrix sowie der daraus resultierenden Festigkeit der Komprimat? Diese Frage stellt sich, da leichte Unterschiede in der Komprimierbarkeit und Kompaktierbarkeit von verschiedenen Neutral Pellet Fraktionen auftraten, diese aber nicht der Pelletgröße zuzuweisen waren.
- Inwieweit ließe sich die Beschädigungen der Pellets weiter minimieren, wenn direkte Kontakte von Pellets zu den Stempeln vermieden werden? Die Konzeption einer Dreischichtentablette wäre dafür ein möglicher Lösungsansatz.
- Da Pellets mit großer innerer Porosität durch das Tablettieren auch dann verdichtet werden können, wenn sie in einer pulverförmigen Matrix eingebettet vorliegen, wären Untersuchungen zur Änderung der scheinbaren Dichte der Pellets durch das Tablettieren aufschlussreich. Das Ausmaß an Verdichtung sollte insbesondere in Abhängigkeit vom Verdichtungsgrad der Matrix und dem Pelletanteil näher geklärt werden. Entsprechende Untersuchungen wurden bisher nur für die Komprimierung von Pellets ohne Zusatz von pulverförmigen Matrixmaterialien durchgeführt [45].

4.3. Gesamtüberblick

Für die Entwicklung von peroralen, multipartikulären Arzneiformen bieten sich als Trägersystem die Steckkapsel und die Tablette an. Als partikuläre Wirkstoffeinheiten mit einem modifizierten Freisetzungverhalten werden in der Regel Pellets eingesetzt. Üblicherweise werden die überzogenen Pellets in Kapseln abgefüllt, die im Magen relativ schnell zerfallen und die einzelnen Pellets freigeben. Solche als multiple unit - Arzneiformen bezeichneten Systeme werden wegen der Vorteile bei der Wirkstoffabsorption in bestimmten Fällen monolithischen Arzneiformen vorgezogen.

Trotz der Vorteile, die die Arzneiform Tablette gegenüber der Kapsel bietet, ist die Herstellung von pellehaltigen Tabletten problematisch, da der Tablettiervorgang für die Pellets eine erhebliche mechanische Belastung darstellt. Das angestrebte Freisetzungverhalten der Arzneiform geht durch die entstandenden Beschädigungen der Filmüberzüge verloren. Kohäsionen zwischen einzelnen Pellets können den Zerfall der Tablette verhindern oder aber es lassen sich erst gar keine Komprimat mit ausreichender Festigkeit herstellen. Wichtigste Voraussetzung für das Tablettieren von Pellets ist daher der Einsatz von Hilfsstoffen, die aufgrund ihrer plastischen Verformbarkeit und ihrer hohen Porosität in der Lage sind, die Pellets vor zu starken Belastungen zu schützen. Außerdem bilden sie eine kohärente Matrix zwischen den Pellets aus, um die notwendige mechanische Stabilität der Tabletten zu gewährleisten.

Idealerweise werden die Pellets durch die Matrix eingebettet und liegen vollständig isoliert vor. Während der Verdichtung ändert der Pelletanteil nicht sein Volumen. Auf der Grundlage dieser Betrachtung sollten Untersuchungen zum Verdichtungsverhalten verschiedener Matrices vorgenommen werden. Dadurch dass die Verdichtungen auf die Matrix Bezug nehmen, ist ein Vergleich von Systemen mit unterschiedlichen Pelletanteilen und unterschiedlichen Pelletarten möglich. Die Verdichtungen wurden auf bestimmte maximale relative Dichten der Matrix eingestellt. Während das Volumen zwischen den Stempeln zum Zeitpunkt der maximalen Verdichtung für alle Komprimierungen konstant gehalten wurde, wurde der Verdichtungsgrad über die Masse variiert. Für die Durchführung von Einzelverdichtungen mussten dazu die notwendigen Massen an Pellets und Matrix mit einer eigens dafür entwickelten Formel berechnet werden.

Als pulverförmige Materialien für die Matrix wurden Mischungen der plastisch deformierbaren Materialien mikrokristalline Cellulose (Avicel PH200) und Polyethylenglykol 4000 bzw. 6000 (Polyglykol Pulver) eingesetzt. Als Modellpellets zur Durchführung grundlegender Untersuchungen zur Komprimierbarkeit und Kompaktierbarkeit von pellethaltigen Mischungen wurden Neutral Pellets eingesetzt, die aufgrund der äußerst geringen Porosität geeignet waren.

Um geeignete Matrices aus Avicel PH200 und Polyglykol (PEG) auszuwählen, wurden die Reinmaterialien und unterschiedliche Mischungen sowohl mit PEG 4000 als auch mit PEG 6000 bei verschiedenen Verdichtungsgraden tablettiert. Die Druckfestigkeit in Bezug zum aufgewendeten Maximaldruck wurde bereits durch geringe PEG-Anteile erheblich herabgesetzt. Der PEG-Anteil verminderte auch die Porosität der Schüttung, was sich in einer Verringerung der vom Oberstempel verrichteten Kompressionsarbeit äußerte. Daher wurde der PEG-Anteil für die Untersuchungen an pellethaltigen Mischungen auf maximal 30 % (m/m) beschränkt. PEG 4000 zeigte im Vergleich zu PEG 6000 plastischere Verformungseigenschaften.

Um den Einfluss des Pelletanteils auf das Verdichtungsverhalten der Matrices zu untersuchen, wurden die Pelletanteile von 0 %, 30 %, 50 % und 60 % (m/m) tablettiert. Für die Matrices wurde Avicel PH200 in Mischung mit 5 %, 15 % und 30 % (m/m) an PEG 4000 eingesetzt.

An die gewonnenen Druck/Zeit-Verläufe der Verdichtungen wurde die modifizierte Weibullfunktion angepasst, um mit Hilfe der Parameter β und γ die Unterschiede in Abhängigkeit vom Pelletanteil zu charakterisieren.

Die Kraft/Weg-Verläufe lieferten die Beträge an verrichteter Maximalarbeit und elastischer Arbeit. Das Verhältnis des Maximaldrucks vom Oberstempels zu dem des Unterstempels wurde untersucht, um festzustellen, ob mit zunehmenden Pelletanteil sich der Anteil an radialen Kraftkomponenten während der Kompression im Haufwerk ändert.

Die Darstellung der Verdichtungsverläufe in der Porositäts-Druck-Beziehung nach Heckel erforderte bei der Berechnung der relativen Dichte der Matrix die Subtraktion des Volumenanteils der Pellets vom Gesamtvolumen. Zur Ermittlung der Kompressibilität pellethaltiger Mischungen wurden für die linearen Bereiche der Kurven die Werte

für den Steigungsparameter kH berechnet.

Zur Auswertung des Druckverlaufs unabhängig von einer zusätzlichen Information über die Dichten der gewählten Pellets und Matrices diente die Anpassung mit der Kawakita-Gleichung. Sie ermöglichte es, den Verdichtungsprozess auf das gesamte Volumen zwischen den Stempeln unabhängig vom Pelletanteil zu beziehen.

Die Druckfestigkeiten und die Dimensionen der Presslinge nach 24 Stunden wurden bestimmt, um die langsame elastische Rückdehnung und die tensile strength Werte zu ermitteln. Zur Charakterisierung der mechanischen Stabilität wurde zusätzlich auch die Friabilität der Presslinge untersucht.

Als wesentliches Ergebnis aus der Untersuchung der Verdichtungsdaten ergab sich eine Verschlechterung der Komprimierbarkeit mit zunehmendem Pelletanteil. Bei der Auswertung der Kompressionsarbeit ließ sich ein drastischer Anstieg des Widerstandes gegenüber einer Verdichtung bei einer Steigerung des Pelletanteils von 50 % (m/m) auf 60 % (m/m) feststellen, was einem Bereich von 42 % (V/V) bis 46 % (V/V) entspricht. Innerhalb dieses Bereiches fällt der Volumenanteil bereits so hoch aus, dass schon bei geringerer Verdichtung mit erheblichen Wechselwirkungen und auch mit direkten Kontakten zwischen den Pellets zu rechnen ist. Die Ergebnisse zur Untersuchung der Presslinge stehen mit dieser Beobachtung im Einklang. Nachdem mit zunehmendem Pelletanteil bis 50 % (m/m) eine Abnahme der tensile strength zu verzeichnen war, zeigten Presslinge mit 60 % (m/m) wieder höhere Werte. Auch die Friabilität, die verursacht durch die Pellets gegenüber der reinen Matrix stark zugenommen hat, fällt für Presslinge mit 60 % (m/m) wieder geringer aus. Diese Phänomene lassen sich auf Bindekräfte zwischen den Pellets an den Kontaktzonen zurückführen.

Inwieweit die Pelletgröße Einfluss nimmt auf die Komprimierbarkeit und Kompaktierbarkeit pellethaltiger Mischungen wurde untersucht. Dazu wurden zwei zusätzliche Fraktionen an Neutral Pellets in einem Anteil von 50 % (m/m) tablettiert, wobei als Matrix Avicel PH200 mit 30 % PEG 4000 bzw. 6000 zum Einsatz kam. Die untersuchten Verdichtungsdaten konnten nur geringfügige Unterschiede im Verdichtungsverhalten der verschiedenen Fraktionen an Neutral Pellets zu erkennen geben und ein Zusammenhang mit der Pelletgröße war nicht feststellbar. Die Charakterisierung der Form der verschiedenen Neutral Pellet Fraktionen durch die Bestimmung von Formfaktoren führte zu der Annahme, dass die Formbeschaffenheit der Pellets zusätzlich

Einfluss auf die Druckverläufe der Verdichtungen nimmt.

Die Integrität von tablettierten Pellets war ein weiterer Gegenstand von Untersuchungen. In rasterelektronenmikroskopischen Aufnahmen von Tablettenbruchflächen zeigten Neutral Pellets zahlreiche unterschiedlich ausgeprägte Frakturen. Anhand dieser Frakturen wurden die Auswirkungen des Abstandes zwischen benachbarten Pellets auf deren Integrität ersichtlich.

Die Bestimmung eines quantitativen Ausmaßes an Pelletbeschädigungen in Abhängigkeit vom Verdichtungsgrad und dem Pelletanteil konnte indirekt mit Hilfe von Freisetzungsversuchen durchgeführt werden. Zu diesem Zweck wurden als Modellpellets wirkstoffhaltige, retardierend überzogene Pellets entwickelt. Auf Neutral Pellets als Starterkerne wurde in der Wirbelschicht Theophyllin in Form einer wässrigen, bindemittelhaltigen Suspension aufgesprüht und anschließend mit einer Eudragit RS/RL Dispersion überzogen. Die Eigenschaften der Theophyllin-Pellets wurden hinsichtlich der Flexibilität des Überzuges und hinsichtlich der Pelletgröße variiert. Die Filme enthielten zu 10 % oder 20 % den Weichmacher Triethylcitrat. Die Pellets wurden in zwei Fraktionen aufgeteilt, sodass sich insgesamt vier verschiedene Typen an Theophyllin-Pellets ergaben.

Die Theophyllin-Pellets wurden auf die theoretischen Verdichtungsgrade der Matrix von 0,70 und 0,75 in Kombination mit einer Matrix, die zu 30 % PEG 4000 beinhaltet, tablettiert. Die gewählten Pelletanteile stellten Mengen an Pellets mit gleichem Volumen wie die Einwaagen von 50 % bzw. 60 % (m/m) an Neutral Pellets dar. Dies setzte voraus, dass die scheinbare Dichte der Theophyllin-Pellets bestimmt wird. Da eine Messung mit dem Druckvergleichspyknometer die Porosität in der überzogenen Wirkstoffschicht der Theophyllin-Pellets mit erfasst, wurde eine Bestimmung in einem Pyknometer mit dickflüssigem Paraffin als Medium gewählt.

Das Tablettieren von volumenäquivalenten Mengen an Pellets machte einen Vergleich der Verdichtungsdaten von Theophyllin-Pellets mit denen von Neutral Pellets möglich. 44 % bzw. 54 % (m/m) an Theophyllin-Pellets zeigten einen deutlich geringeren Verdichtungswiderstand als 50 % bzw. 60 % (m/m) Neutral Pellets. Da davon auszugehen war, dass die Theophyllin-Pellets deshalb wesentlich geringere Drücke verursachten, weil sie nicht nur ausgiebig deformiert sondern auch verdichtet wurden, verbot sich die Bestimmung des Steigungsparameters kH aus dem linearen Bereich der

Porositätsfunktion nach Heckel. Alternativ war aber eine Auswertung mit der Kawakita-Gleichung möglich. Durch eine Anpassung mit dieser Gleichung ließ sich ermitteln, dass die innere Porosität der Theophyllin-Pellets während der Verdichtung zusätzlich vermindert wurde.

Zum Vergleich wurden auch einzelne Pellets in Bruchtests einem diametralen Dehnungsstress ausgesetzt und Kraft/Weg-Verläufe aufgezeichnet, um die mechanische Belastbarkeit und Deformierbarkeit der eingesetzten Pellettypen abzuschätzen. Theophyllin-Pellets waren leichter deformierbar und brachen bei größerem Stress als Neutral Pellets.

Die Deformationerscheinungen an den Theophyllin-Pellets nach dem Tablettieren wurden anhand von mikroskopischen Aufnahmen mit Hilfe eines Bildanalyseverfahrens erfasst. Durch die Bestimmung von Formfaktoren konnte die starke Abhängigkeit des Ausmaßes an Deformationen vom Pelletanteil nachgewiesen werden.

In den durchgeführten Freisetzungsversuchen zerfielen alle untersuchten Tabletten sofort. Die Änderungen im Freisetzungsverlauf wurden durch die Beschädigungen der Pelletüberzüge während des Tablettierens verursacht. Die Zunahmen an schnell freigesetzten Wirkstoffanteilen gegenüber den originalen Pellets wurden ermittelt. Der Pelletanteil erwies sich im Vergleich zum Verdichtungsgrad als der bedeutendere Einflussfaktor auf das Ausmaß an Filmschäden. Durch die höhere Flexibilität der Filme mit 20 % Triethylcitrat-Zusatz ließen sich die Filmrupturen stark reduzieren. Desweiteren zeigte sich, dass eine kleinere Pelletgröße die Wahrscheinlichkeit von Filmbeschädigungen ebenfalls verringern kann.

Insgesamt lässt sich feststellen, dass sich das Ausmaß an Pelletbeschädigungen durch das Tablettieren begrenzen lässt, selbst wenn es sich wie bei den eingesetzten Modellpellets um Pellets mit sehr dünnen empfindlichen Überzügen handelt. Die Voraussetzungen dafür sind, dass zwei Anforderungen im Verfahren Berücksichtigung finden:

1. die präzise Einhaltung eines definierten Volumenanteils an Pellets zum Zeitpunkt der maximalen Verdichtung
2. die nachweisliche Einhaltung einer definierten minimalen Steghöhe für die Schüttung zwischen den Stempeln

4.3. Summary

In the development of oral multiparticulate dosage forms, capsules and tablets both serve as carrier systems. As a rule, the individual particles of such systems are formulated as pellets with controlled release profiles. Usually, such pellets are filled into capsules, which will disintegrate relatively fast in the stomach and will set individual pellets free. Such systems, called multiple unit dosage forms, are preferred in certain cases to single unit dosage forms due to the advantages in reproducible drug absorption, and due to the greater safety.

In spite of the advantages of tablets, the production of tablets containing pellets is problematic in contrast to that of capsules because the process of tableting represents a serious mechanical threat to the pellets. The drug release behaviour of the dosage form may get lost due to the damage of coatings. Cohesions between single pellets might prevent disintegration of the tablet, or eventually no compacts of sufficient hardness might not be prepared.

The most important requirement for tableting pellets is the use of excipients able to protect pellets from strong load due to plastical deformation behaviour and their high porosity. Besides, excipients should build a coherent matrix between pellets and so guarantee the necessary mechanical stability of tablets.

Ideally, pellets are cushioned by the matrix and are completely isolated. During densification the portion of pellets does not variate its volume. On the basis of this view the densification behaviour of different matrices was to be investigated. Relating the densification to the matrix enabled the comparison of systems with different volume proportions and types of pellets. The densification experiments were adjusted to predefined degrees of densifications referred to the matrix. While the volume between the punches was held constant, the degree of densification was varied by the mass. For carrying out single densifications the necessary masses of pellets and matrix had to be calculated by means of an equation developed for this purpose.

As materials for the matrix, blends of the plastically deformable materials microcrystalline cellulose (Avicel PH200) and polyethyleneglycole 4000 resp. 6000 (Polyglykol Powder) were used. Sugar spheres served as model pellets to carry out substantial examinations of the compressibility of mixtures containing pellets. They were suitable because of their very low porosity.

In order to choose suitable matrices composed of Avicel PH200 and Polyglykol (PEG), pure materials and different mixtures with PEG 4000 and with PEG 6000 respectively were tabletted to different degrees of densification.

The crushing strength in relation to the applied maximum pressure was diminished considerably already by low portions of PEG. PEG lowered also the porosity of poured mixtures, expressed in a decreased work of compression performed by the upper punch. Therefore the amount of PEG was limited to 30 % (m/m) in the studies on mixtures containing pellets. PEG 4000 in comparison to PEG 6000 exhibited a more plastical deformation behaviour.

Concentrations of 0 %, 30 %, 50 % and 60 % (m/m) of pellets were tabletted in order to assess the influence of their proportion on the compression behaviour of the matrices. Mixtures containing 5 %, 15 % and 30 % (m/m) PEG 4000 and Avicel PH200 were employed as matrices.

The modified Weibull function was fitted to the pressure-time courses characterizing them by means of the obtained parameters β and γ .

The force-displacement courses provided the magnitudes of performed maximum work and elastic work. The ratios between upper and lower punch maximum pressure were studied in order to examine whether increasing proportions of pellets affect the loss of pressure transmission due to radial force components during compression.

When the Heckel equation, a widely used porosity-pressure function, is to be applied to mixtures of matrix-forming powders and pellets, the volume fraction of the pellets has to be subtracted from the volume under any given pressure. Thus, the porosity function was based on the volume fraction of the matrix forming-materials alone. The compressibility of mixtures containing pellets was then investigated by calculating the slope parameter kH within the linear region of the Heckel plots.

Independent of any additional information about the densities of chosen pellets and matrices, also the Kawakita-function was fitted to the respective function of volume and pressure. In contrast to the Heckel function, this function enabled to relate the process of compression to the total volume between the punches independent of the pellet proportion.

The crushing strength and the compact dimensions 24 hours after ejection were measured in order to determine slow elastic recovery and tensile strength. Furthermore, the friability of the tablets was examined in order to characterize the

mechanical robustness.

The main result of the studies of compression data was that increasing portions of pellets impair the compressibility. The analysis of compression work revealed a drastic increase in the resistance to densification with an increase in the amount of pellets from 50 % (m/m) to 60 % (m/m), which is equal to a range from 42 % (V/V) to 46 % (V/V). Within this range the portion of volume was so high that even at light densification considerable interactions and also direct contacts between pellets are to be expected. The results of the studies on compacts were in agreement with this observation.

With an increasing amount of sugar spheres up to 50 % (m/m) the tensile strength decreased and was followed by increasing values for compacts containing 60 % (m/m). The friability increased markedly from that of pure matrix to 50 % (m/m) pellets, and was in return diminished for compacts containing 60 % (m/m) of sugar spheres. These phenomena refer to bonding forces at contact zones between pellets.

It was examined, in how far the pellet size influences the compressibility and compactibility of mixtures containing pellets. Therefore two additional narrow size fractions of sugar spheres in a proportion of 50 % (m/m) were tableted using a matrix of Avicel PH200 containing 30 % PEG 4000 and 6000 respectively.

Only little differences in the compression behaviour of different size fractions of sugar spheres were detected. A dependence on the pellet size was not ascertainable. Characterizing the shape by means of shape factors led to the assumption that the shape of pellets additionally influences the pressure courses of compression.

The integrity of tableted pellets was another subject of the studies. In scanning electron microscopy photograms, taken from the surfaces generated in crushing tests of the tablets, sugar spheres showed numerous fractures of different intensities. By means of these fractures the effect of the distance between neighbouring pellets on their integrity became obvious.

By performing release tests, the quantitative extent of pellet damages, which is dependent on the degree of densification and the pellet portion, was determined. For this purpose, coated drug pellets with sustained release were developed as model pellets. An aqueous suspension of theophylline, in addition with a soluble binder, was spray-layered on sugar spheres in a fluidized-bed process. The product was divided into two size fractions. Both batches were coated afterwards with dispersions of

Eudragit RS/RL. Ten or twenty percent triethylcitrate were added as plasticizers. Thus, four different types of theophylline-pellets were obtained.

Since the theophylline pellets have a lower density than the sugar spheres, 44 % and 54 % (m/m) had to be used in mixtures with the matrix-forming powder to achieve the same volume fractions for these pellets as with 50 % and 60 % (m/m) respectively for sugar spheres. These four mixtures were tabletted to theoretical degrees of densification of 0,70 and 0,75 referred to the matrix. This required the investigation of the apparent density of theophylline pellets. Since measurements with a gas pycnometer will include the porosity of the coated drug layer, a pycnometer filled with viscous paraffin oil as a medium was used for investigation instead.

Tabletting pellet contents of equal volumes made possible to compare the densification data of theophylline pellets with that of sugar spheres. Forty-four percent resp. 54 % (m/m) of theophylline pellets showed a clearly lower resistance to densification than 50 resp. 60 % (m/m) of sugar spheres.

It had to be assumed that the theophylline pellets caused substantial lower pressures because they were not only deformed, but also densified. Therefore, it was impossible to calculate slope parameter kH for the matrix from linear region of the Heckel porosity-pressure function of these mixtures. Alternatively, an evaluation using Kawakita equation was undertaken. By means of fitting this function, the reduction of internal porosity of theophylline pellets in addition to that of the matrix was detected during compression.

In comparison, single pellets were subjected to diametral tensile stress in crushing tests. Force displacement courses were recorded in order to assess the mechanical robustness and deformability. Theophylline pellets were more easily deformed and broke at higher stress than sugar spheres.

Deformation phenomena at theophylline pellets resulting from tabletting were detected using microscopic photograms for an image-analysis procedure. The determination of shape factors proved the strong dependence of the extent of deformation on the pellet proportion.

During the release studies all tablets examined disintegrated at once. By damaging the pellet coating, the tabletting process caused different changes in the release courses. The increase of the dissolving part of drug was investigated, with regard to the original pellets. In comparison to the degree of densification the pellet portion

proved to be the more important factor, having influence upon the extent of film damage. An addition of 20 % triethylcitrate enhanced the flexibility of the film and reduced by this means the incidence of film ruptures. Furthermore, it became apparent that smaller pellet sizes lessen the probability of film damages.

Alltogether it is ascertainable that the extent of pellet damage caused by tableting can be limited even in the case of using pellets, coated with a very thin, sensitive film, as the employed modell pellets were. The limitation of pellet damage can be realized on the condition that two requirements in the process are taken into account:

1. the precise compliance with a defined volume portion of pellets at the point of maximum densification;
2. the provable compliance with a defined minimum height of the powder bed between the punches.

Zusammenfassung:

Das Tablettieren von Pellets beinhaltet grundlegende Problemstellungen, die im Rahmen dieser Dissertation an Systemen aus Pellets in Kombination mit pulverförmigen Hilfsstoffmischungen bearbeitet wurden.

Der Tablettiervorgang stellt für die Pellets, die zum Zweck einer kontrollierten Wirkstofffreigabe mit einem Film überzogen sind, eine erhebliche mechanische Belastung dar. Das angestrebte Freisetzungverhalten der Arzneiform geht durch die entstandenen Beschädigungen der Filmüberzüge verloren. Wichtigste Voraussetzung für das Tablettieren von Pellets ist daher der Einsatz von Hilfsstoffen, die aufgrund ihrer plastischen Verformbarkeit und ihrer hohen Porosität in der Lage sind, die Pellets vor zu starken Belastungen zu schützen. Außerdem bilden sie eine kohärente Matrix zwischen den Pellets aus, um die notwendige mechanische Stabilität der Tabletten zu gewährleisten. Zu diesem Zweck wurden mikrokristalline Cellulose und Polyethylenglykol für die Tablettierversuche ausgewählt.

Ausgehend von der Annahme, dass die isoliert in der Matrix vorliegenden Pellets ihr Volumen während der Verdichtung nicht ändern, wurden die Verdichtungen auf bestimmte relative maximale Dichten der Matrix eingestellt. Die Verdichtungsgrade wurden durch die Variation der berechneten Einwaagemengen erzielt. Das minimale Volumen zwischen den Stempeln wurde dabei für alle Verdichtungen konstant gehalten. Zur Ermittlung geeigneter Matrixmischungen bestehend aus mikrokristalliner Cellulose (Avicel PH200) und Polyethylenglykol (PEG 4000/ 6000) wurden zunächst die Reimaterialien und unterschiedliche Mischungen bei verschiedenen Verdichtungsgraden tablettiert.

Anschließend folgten Tablettierversuche in denen unterschiedliche Pelletanteile und Pellets unterschiedlicher Größe in Kombination mit drei verschiedenen Matrixmischungen komprimiert wurden. Als Modellpellets wurden dazu Neutral Pellets eingesetzt, die aufgrund der äußerst geringen Porosität geeignet waren.

Die während der Verdichtung aufgetretenen Kräfte an Ober- und Unterstempel, sowie der Abstand der Stempelflächen zueinander, wurden gemessen und aufgezeichnet. Die erhaltenen Verdichtungsdaten wurden in Hinsicht auf den Einfluss des Pelletanteils untersucht und ausgewertet. Die normierten Druck/Zeit-Verläufe wurden parametrisiert, indem die modifizierte Weibullfunktion angepasst wurde. Eine Darstellung der Druckverläufe in Abhängigkeit der Porosität des Matrixanteils erfolgte mit der Porosi-

täts-Druck-Beziehung nach Heckel, um eine vergleichende Bewertung der Verdichtungsvorgänge vorzunehmen. Die Berechnung der prozentualen Volumenreduktion in Abhängigkeit vom Druck diente dazu, durch eine Funktionsanpassung (Kawakita-Gleichung) die Druckverläufe mit Hilfe von zwei Parametern zu charakterisieren.

Die maximale Kompressionsarbeit sowie der elastische Anteil dieser Arbeit und das Verhältnis der Maximaldrücke von Ober- und Unterstempel zueinander waren weitere Größen, die zur Auswertung herangezogen wurden.

Die angefertigten Komprimare wurden auf ihre Friabilität, die langsame elastische Rückdehnung und ihre Druckfestigkeit hin untersucht.

Zur Durchführung von Untersuchungen zur Integrität von Pellets wurden retardierend überzogene, wirkstoffhaltige Pellets hergestellt. Im Wirbelschichtverfahren wurden Neutral Pellets mit Theophyllin beschichtet und anschließend mit unlöslichem Acrylharzlack (Eudragit RS/RL) in einem sehr dünnen, empfindlichen Film überzogen. Die erhaltenen Theophyllin-Pellets wurden in Anteilen, die im Vergleich zu den Neutral Pellets volumenäquivalente Mengen darstellen, und mit den gleichen Matrixmischungen wie für Neutral Pellets tablettiert. Die ausgewerteten Verdichtungsdaten konnten mit denen der Neutral Pellets haltigen Mischungen verglichen werden.

Mit den Theophyllin-Pellets haltigen Tabletten und originalen Theophyllin-Pellets wurden Freisetzungversuche durchgeführt, um das Ausmaß an Filmschäden, das durch das Tablettieren verursacht wurde, zu ermitteln. Dabei konnte der Einfluss der Pelletgröße, des Pelletanteils, der Filmflexibilität und des Verdichtungsgrades auf die Änderung des Freisetzungsverhaltens durch das Tablettieren ermittelt werden.

Als weitere Methoden zur Untersuchung der Integrität der Pellets nach dem Tablettieren wurden die Rasterelektronenmikroskopie und ein mikroskopisches Bildanalyseverfahren gewählt. Rasterelektronenmikrographien konnten kleinste Filmrupturen und Frakturen nachweisen. Anhand der Projektionsflächen von mikroskopisch betrachteten Pellets vor und nach der Tablettierung konnten Formfaktoren bestimmt werden, mit denen sich die Deformationserscheinungen der Theophyllin-Pellets erfassen ließen.

Insgesamt ließ sich feststellen, dass ein zunehmender Pelletanteil den Widerstand gegenüber einer Verdichtung der Matrix auch dann erhöhte, wenn die Pellets inkohärent in der Matrix vorlagen. Es ließ sich ein Bereich für den Volumenanteil an Pellets von 42 bis 46 % ermitteln, in dem die Pellets eine partielle Kohärenz aufbauen. Wie stark der Pelletanteil den Druckverlauf beeinflusst, hängt ganz wesentlich von der in-

trapartikulären Porosität der Pellets ab. Die Integrität der Pellets wird durch lokale Belastungen beeinträchtigt, die durch die Nähe bzw. den direkten Kontakt zu anderen Pellets und zu den Stempeln verursacht werden.

Die Ergebnisse zeigen, dass die Entwicklung von zerfallenden, pellethaltigen Tabletten unter weitestgehender Bewahrung der Integrität der Pellets unter der Voraussetzung realisierbar ist, dass das Volumenverhältnis vom Pelletanteil zum Matrixanteil während der Verdichtung bekannt ist. Die Pellets müssen nicht nur hinsichtlich der mechanischen Eigenschaften des Überzuges sondern auch hinsichtlich ihrer Porosität optimiert werden. Der Massenanteil an Pellet muss entsprechend der Dichte der Pellets beschränkt werden.

Anhang:

Wegen des großen Umfangs an gewonnenen Verdichtungsdaten werden im Anhang vollständig alle berechneten und ausgewerteten Parameter tabellarisch zusammengefasst. Zusätzlich beinhalten die Tabellen auch die Ergebnisse der Untersuchungen der angefertigten Komprimite.

In den Tabellen werden für die untersuchten Parameter die folgenden Abkürzungen gewählt:

- P OS : maximaler Druck am Oberstempel
P US : maximaler Druck am Unterstempel
R : Verhältnis von maximalem Oberstempel- zu Unterstempeldruck
 W_{\max} : Arbeit verrichtet vom Oberstempel bis zur maximalen Verdichtung
 W_{elast} : elastischer Anteil der Arbeit verrichtet vom Oberstempel
 β, γ : Parameter aus der Anpassung mit der modifizierten Weibullfunktion
KH : Steigung der linearen Region aus der Darstellung der Verdichtungsverläufe in der Druck-Porositätsbeziehung nach Heckel; Porosität auf die Matrix bezogen
a, b : Parameter aus der Anpassung mit der Kawakita-Gleichung
ts : tensile strength der Komprimite
fri : Friabilität der Komprimite (Masseverlust in Prozent)
: Komprimite sind vollständig zerbrochen
ER: langsame elastische Rückdehnung der Komprimite (Volumenausdehnung in Prozent)

Jedem Parameter sind zwei Zeilen zugeordnet. Die erste Zeile gibt die Mittelwerte und die zweite die Standardabweichungen wieder.

Matrices ohne Pellets:

Matrix	5 % PEG 4000				15 % PEG 4000				30 % PEG 4000			
Dd	0,60	0,65	0,70	0,75	0,60	0,65	0,70	0,75	0,60	0,65	0,70	0,75
P OS [MPa]	21,7	28,8	37,6	46,3	19,2	25,5	33,1	42,0	14,9	20,3	26,5	35,1
	0,2	0,1	0,2	0,15	0,2	0,1	0,2	0,3	0,1	0,1	0,1	0,2
P US [MPa]	20,5	27,1	35,2	43,0	18,3	24,0	31,0	39,2	14,2	19,1	25,0	32,9
	0,2	0,1	0,19	0,2	0,2	0,1	0,1	0,2	0,1	0,1	0,2	0,2
R	0,943	0,939	0,936	0,928	0,951	0,943	0,937	0,933	0,949	0,945	0,945	0,936
	0,008	0,002	0,003	0,004	0,010	0,002	0,006	0,009	0,011	0,004	0,004	0,009
W _{max} [J]	5,40	7,75	10,44	12,69	4,16	6,07	8,32	10,81	2,63	4,01	5,77	7,92
	0,06	0,08	0,20	0,06	0,05	0,05	0,07	0,07	0,05	0,04	0,04	0,04
W _{elast} [%]	2,27	2,11	2,05	2,03	2,35	2,21	2,12	2,08	2,43	2,26	2,12	2,10
	0,02	0,01	0,01	0,01	0,03	0,01	0,01	0,02	0,05	0,03	0,03	0,02
β	28,3	27,1	25,5	24,7	29,1	27,6	26,5	25,6	29,8	28,7	27,5	26,6
	0,3	0,3	0,2	0,2	0,5	0,3	0,2	0,3	0,4	0,3	0,3	0,2
γ	1,24	1,25	1,24	1,25	1,25	1,25	1,26	1,27	1,24	1,25	1,26	1,27
	0,02	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,02	0,02	0,01	0,01
kH [Mpa ⁻¹ *10 ⁻²]	2,39	2,23	2,02	1,93	2,48	2,36	2,22	2,10	3,04	2,67	2,56	2,37
	0,02	0,01	0,01	0,01	0,02	0,02	0,01	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
a	-	-	-	0,789	-	-	-	0,771	-	-	-	0,744
	-	-	-	0,005	-	-	-	0,006	-	-	-	0,005
b	-	-	-	0,055	-	-	-	0,055	-	-	-	0,053
	-	-	-	0,002	-	-	-	0,003	-	-	-	0,001
ts [MPa]	0,44	0,77	1,25	1,76	0,28	0,53	0,87	1,30	0,16	0,32	0,58	0,95
	0,01	0,01	0,02	0,04	0,01	0,01	0,01	0,02	0,00	0,01	0,01	0,01
fri [%]	0,8	0,4	0,2	0,1	2,1	0,7	0,3	0,1	7,0	1,7	0,7	0,3
	0,1	0,2	0,0	0,0	0,2	0,1	0,0	0,0	0,8	0,4	0,1	0,0
ER [%]	12,7	10,2	10,2	11,1	12,2	11,5	10,9	10,9	11,5	11,1	10,8	10,0
	0,2	0,2	0,2	0,10	0,2	0,1	0,3	0,4	0,2	0,2	0,3	0,1

30 % Neutral Pellets \varnothing : 1,00 – 1,25 mm

Matrix	5 % PEG 4000				15 % PEG 4000				30 % PEG 4000			
Dd	0,60	0,65	0,70	0,75	0,60	0,65	0,70	0,75	0,60	0,65	0,70	0,75
P OS [MPa]	30,6	41,4	52,8	68,7	26,0	34,8	45,4	59,3	19,7	26,7	36,0	48,4
	0,7	0,6	0,6	1,6	0,4	0,3	0,5	0,6	0,2	0,2	0,5	0,9
P US [MPa]	28,9	38,8	49,1	63,2	24,8	24,5	33,2	42,8	18,8	25,8	34,0	45,4
	0,7	0,5	0,6	1,3	0,4	0,3	0,3	0,5	0,2	0,2	0,4	1,1
R	0,946	0,937	0,929	0,920	0,957	0,954	0,944	0,929	0,954	0,965	0,945	0,941
	0,004	0,005	0,004	0,006	0,006	0,004	0,005	0,002	0,004	0,008	0,007	0,006
W _{max} [J]	5,86	8,22	10,52	13,62	4,43	6,34	8,47	11,18	2,94	4,27	6,11	8,28
	0,11	0,13	0,11	0,24	0,08	0,10	0,15	0,10	0,07	0,06	0,12	0,16
W _{elast} [%]	2,13	2,16	2,19	2,19	2,26	2,16	2,15	2,16	2,17	2,08	2,05	2,11
	0,05	0,03	0,03	0,04	0,06	0,04	0,02	0,01	0,03	0,03	0,02	0,03
β	27,5	26,7	26,0	24,9	28,8	27,2	26,5	25,5	29,0	28,4	27,0	26,3
	0,4	0,3	0,2	0,1	0,5	0,5	0,3	0,2	0,5	0,3	0,3	0,3
γ	1,28	1,30	1,31	1,32	1,29	1,29	1,30	1,33	1,26	1,29	1,29	1,32
	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,02	0,01	0,01	0,02	0,01	0,01	0,01
kH [Mpa ⁻¹ *10 ⁻²]	1,64	1,45	1,34	1,21	1,80	1,66	1,52	1,39	2,15	2,04	1,82	1,65
	0,06	0,03	0,02	0,04	0,05	0,03	0,03	0,03	0,03	0,02	0,03	0,04
a	-	-	-	0,643	-	-	-	0,628	-	-	-	0,601
	-	-	-	0,005	-	-	-	0,004	-	-	-	0,004
b	-	-	-	0,058	-	-	-	0,058	-	-	-	0,058
	-	-	-	0,002	-	-	-	0,002	-	-	-	0,003
ts [MPa]	0,41	0,66	1,07	1,44	0,27	0,42	0,70	1,10	0,15	0,275	0,50	0,79
	0,01	0,03	0,05	0,07	0,03	0,03	0,04	0,05	0,01	0,01	0,02	0,05
fri [%]	5,9	2,3	0,9	0,2	5,4	4,3	0,9	0,3	56,1	4,5	1,2	0,5
	2,0	1,6	0,9	0,1	0,7	1,4	0,3	0,1	18,0	1,5	0,7	0,3
ER [%]	11,5	11,0	10,2	9,7	10,9	10,8	10,5	9,7	10,5	9,9	9,5	8,5
	0,3	0,4	0,4	0,2	0,3	0,2	0,2	0,2	0,3	0,2	0,4	0,3

50 % Neutral Pellets \varnothing : 1,00 – 1,25 mm

Matrix	5 % PEG 4000				15 % PEG 4000				30 % PEG 4000			
Dd	0,60	0,65	0,70	0,75	0,60	0,65	0,70	0,75	0,60	0,65	0,70	0,75
P OS [MPa]	40,8	54,3	70,9	89,0	35,4	47,0	61,0	77,7	27,5	36,8	49,2	64,1
	0,4	0,3	1,4	1,0	0,3	0,4	0,4	0,9	0,3	0,4	0,3	0,7
P US [MPa]	39,1	51,0	65,3	83,2	34,0	44,7	57,3	73,4	26,8	35,2	46,5	59,5
	0,3	0,3	1,2	0,8	0,4	0,4	0,3	0,9	0,8	0,5	0,3	0,8
R	0,959	0,940	0,921	0,935	0,961	0,950	0,939	0,945	0,976	0,958	0,946	0,928
	0,004	0,002	0,003	0,004	0,004	0,003	0,003	0,003	0,032	0,006	0,004	0,003
W _{max} [J]	6,18	8,45	11,03	14,03	4,94	6,72	8,85	11,62	3,34	4,83	6,68	8,71
	0,13	0,10	0,17	0,18	0,06	0,10	0,14	0,17	0,09	0,10	0,08	0,11
W _{elast} [%]	2,34	2,35	2,41	2,51	2,33	2,37	2,43	2,50	2,29	2,25	2,34	2,40
	0,06	0,02	0,03	0,03	0,03	0,04	0,02	0,03	0,08	0,04	0,03	0,04
β	28,0	27,3	26,7	26,5	28,4	28,0	27,8	26,6	29,4	28,4	27,9	27,2
	0,3	0,3	0,2	0,3	0,4	0,2	0,2	0,2	0,4	0,3	0,3	0,2
γ	1,33	1,35	1,37	1,38	1,33	1,35	1,38	1,37	1,31	1,34	1,36	1,38
	0,01	0,01	0,02	0,01	0,02	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
kH [Mpa ⁻¹ *10 ⁻²]	1,21	1,09	0,99	0,96	1,32	1,22	1,12	1,03	1,59	1,47	1,35	1,25
	0,002	0,02	0,02	0,01	0,02	0,02	0,01	0,01	0,03	0,03	0,01	0,02
a	-	-	-	0,557	-	-	-	0,543	-	-	-	0,515
	-	-	-	0,003	-	-	-	0,006	-	-	-	0,005
b	-	-	-	0,048	-	-	-	0,048	-	-	-	0,052
	-	-	-	0,001	-	-	-	0,002	-	-	-	0,003
ts [MPa]	0,29	0,45	0,73	1,07	0,19	0,36	0,56	0,86	0,14	0,27	0,43	0,72
	0,01	0,07	0,04	0,05	0,01	0,02	0,02	0,03	0,01	0,03	0,03	0,06
fri [%]	11,9	2,8	0,8	0,5	#	4,3	1,6	0,4	#	10,4	1,8	0,5
	5,0	1,0	0,6	0,2	#	1,6	0,8	0,2	#	6,0	1,0	0,1
ER [%]	11,1	10,3	9,7	8,5	10,4	9,5	9,0	8,5	9,4	8,8	8,4	7,6
	0,4	0,4	0,3	0,2	0,3	0,2	0,2	0,2	0,3	0,2	0,0	0,4

60 % Neutral Pellets \varnothing : 1,00 – 1,25 mm

Matrix	5 % PEG 4000				15 % PEG 4000				30 % PEG 4000			
Dd	0,60	0,65	0,70	0,75	0,60	0,65	0,70	0,75	0,60	0,65	0,70	0,75
P OS [MPa]	53,5	68,9	86,2	108,3	46,9	60,2	77,5	96,9	37,7	49,2	63,1	80,9
	0,5	1,1	0,9	2,3	0,7	1,0	0,9	1,2	0,7	0,5	0,7	0,5
P US [MPa]	51,2	64,7	80,2	99,0	44,8	57,2	73,0	90,4	36,3	47,0	59,9	76,3
	0,6	0,7	0,8	1,8	0,7	1,0	0,8	1,0	0,7	0,5	0,7	0,5
R	0,956	0,940	0,930	0,915	0,955	0,949	0,942	0,933	0,962	0,956	0,949	0,943
	0,006	0,006	0,003	0,005	0,004	0,002	0,003	0,004	0,004	0,003	0,005	0,002
W _{max} [J]	7,24	9,77	12,28	15,48	5,97	7,99	10,57	12,96	4,32	5,83	7,77	10,05
	0,13	0,26	0,18	0,36	0,12	0,19	0,22	0,19	0,13	0,08	0,16	0,17
W _{elast} [%]	2,49	2,47	2,54	2,65	2,46	2,51	2,53	2,72	2,44	2,45	2,55	2,63
	0,03	0,04	0,01	0,02	0,04	0,03	0,02	0,03	0,04	0,04	0,04	0,02
β	28,7	27,9	27,7	27,6	29,2	28,6	27,8	27,8	29,7	29,2	28,3	28,2
	0,1	0,2	0,2	0,3	0,5	0,2	0,4	0,2	0,4	0,3	0,3	0,3
γ	1,37	1,38	1,41	1,43	1,37	1,39	1,39	1,42	1,36	1,37	1,39	1,42
	0,01	0,00	0,01	0,01	0,02	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
kH [Mpa ⁻¹ *10 ⁻²]	0,94	0,90	0,86	0,81	1,05	0,98	0,94	0,90	1,20	1,15	1,09	1,04
	0,02	0,02	0,01	0,02	0,02	0,02	0,01	0,02	0,02	0,01	0,02	0,00
a	-	-	-	0,522	-	-	-	0,502	-	-	-	0,480
	-	-	-	0,003	-	-	-	0,004	-	-	-	0,006
b	-	-	-	0,039	-	-	-	0,041	-	-	-	0,043
	-	-	-	0,002	-	-	-	0,002	-	-	-	0,002
ts [MPa]	0,34	0,58	0,89	1,23	0,25	0,48	0,77	1,05	0,23	0,37	0,60	0,95
	0,03	0,05	0,03	0,06	0,04	0,03	0,07	0,05	0,02	0,04	0,02	0,05
fri [%]	3,9	1,7	1,0	0,3	42,9	3,8	1,4	0,5	-	2,8	1,0	0,8
	2,2	0,4	0,3	0,1	23,5	3,6	0,4	0,1	-	0,8	0,2	0,4
ER [%]	9,1	8,8	6,4	7,7	9,0	8,3	7,5	6,9	7,6	7,1	6,5	6,0
	0,2	0,3	0,2	0,4	0,2	0,3	0,3	0,2	0,4	0,3	0,2	0,1

50 % Neutral Pellets \varnothing : 0,80 - 1,00 mm

Matrix	30 % PEG 4000				30 % PEG 6000			
Dd	0,60	0,65	0,70	0,75	0,60	0,65	0,70	0,75
P OS [MPa]	27,4	38,4	50,34	65,4	29,1	39,6	52,6	69,4
	0,1	0,6	0,5	0,4	0,3	0,3	0,5	1,1
P US [MPa]	26,5	36,3	47,0	61,6	27,8	37,2	49,3	63,2
	0,2	0,5	0,5	0,4	0,3	0,4	0,3	0,6
R	0,966	0,945	0,933	0,927	0,956	0,943	0,937	0,912
	0,003	0,003	0,004	0,004	0,007	0,006	0,008	0,008
W _{max} [J]	3,40	5,16	6,99	9,08	3,60	5,13	7,12	9,48
	0,06	0,08	0,11	0,09	0,09	0,06	0,12	0,16
W _{elast} [%]	2,15	2,13	2,15	2,27	2,23	2,28	2,30	2,33
	0,03	0,01	0,04	0,02	0,05	0,03	0,05	0,03
β	29,0	27,7	27,4	26,4	29,2	28,4	27,9	27,4
	0,4	0,2	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
γ	1,30	1,32	1,35	1,37	1,33	1,34	1,37	1,40
	0,02	0,01	0,01	0,01	0,01	0,02	0,01	0,01
kH [Mpa ⁻¹ *10 ⁻²]	1,57	1,41	1,30	1,22	1,48	1,34	1,25	1,14
	0,04	0,03	0,03	0,01	0,03	0,01	0,02	0,02
a	-	-	-	0,522	-	-	-	0,513
	-	-	-	0,002	-	-	-	0,004
b	-	-	-	0,057	-	-	-	0,050
	-	-	-	0,001	-	-	-	0,003
ts [MPa]	0,13	0,38	0,60	0,90	0,16	0,35	0,60	0,92
	0,01	0,01	0,02	0,04	0,02	0,01	0,02	0,06
fri [%]	#	2,4	0,7	0,6	#	3,5	1,3	0,6
	#	0,8	0,1	0,3	#	1,2	0,3	0,1
ER [%]	9,2	8,0	7,5	7,7	8,7	8,1	7,6	7,2
	0,3	0,2	0,2	0,3	0,2	0,2	0,3	0,2

50 % Neutral Pellets \varnothing : 0,63 - 0,80 mm

Matrix	30 % PEG 4000				30 % PEG 6000			
	0,60	0,65	0,70	0,75	0,60	0,65	0,70	0,75
Dd	0,60	0,65	0,70	0,75	0,60	0,65	0,70	0,75
P OS [MPa]	27,0	36,3	47,7	63,0	27,8	37,3	49,7	64,9
	0,3	0,4	0,4	0,7	0,5	0,3	0,5	0,6
P US [MPa]	25,7	34,2	45,1	58,6	26,5	35,1	46,4	59,1
	0,3	0,3	0,4	0,7	0,4	0,3	0,4	0,7
R	0,955	0,942	0,946	0,930	0,955	0,941	0,934	0,911
	0,008	0,004	0,001	0,003	0,011	0,008	0,003	0,004
W _{max} [J]	3,51	5,05	6,69	8,83	3,53	4,99	6,86	9,12
	0,06	0,08	0,04	0,12	0,13	0,07	0,11	0,11
W _{elast} [%]	2,08	2,08	2,17	2,22	2,23	2,20	2,25	2,25
	0,05	0,02	0,02	0,04	0,05	0,03	0,02	0,03
β	28,7	27,7	26,8	26,7	29,1	28,1	27,6	26,9
	0,2	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,2	0,2
γ	1,29	1,31	1,31	1,36	1,31	1,33	1,35	1,38
	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
kH [Mpa ⁻¹ *10 ⁻²]	1,67	1,55	1,37	1,28	1,48	1,34	1,25	1,14
	0,03	0,02	0,01	0,01	0,03	0,01	0,02	0,02
a	-	-	-	0,528	-	-	-	0,523
	-	-	-	0,002	-	-	-	0,003
b	-	-	-	0,052	-	-	-	0,055
	-	-	-	0,002	-	-	-	0,001
ts [MPa]	0,18	0,33	0,45	0,77	0,19	0,36	0,59	0,85
	0,01	0,02	0,01	0,03	0,01	0,01	0,03	0,04
fri [%]	#	6,6	1,3	0,9	#	5,3	2,17	0,8
	#	1,8	0,5	0,5	#	0,5	0,9	0,2
ER [%]	9,0	8,2	8,1	7,3	8,5	7,9	7,4	7,1
	0,2	0,4	0,3	0,3	0,3	0,2	0,2	0,1

44 % Theophyllin-Pellets, Matrix: 30 % PEG 4000:

Pellettyp	G10		G20		K10		K20	
Dd	0,70	0,75	0,70	0,75	0,70	0,75	0,70	0,75
P OS [MPa]	34,7	42,0	33,1	41,2	33,8	41,2	33,5	40,5
	0,4	0,5	0,4	0,7	0,3	0,5	0,5	0,3
P US [MPa]	33,3	40,1	31,7	38,9	32,5	39,0	32,2	38,4
	0,4	0,4	0,3	0,5	0,2	0,4	0,5	0,3
R	0,961	0,953	0,956	0,944	0,961	0,946	0,963	0,948
	0,006	0,004	0,005	0,004	0,005	0,005	0,004	0,005
W _{max} [J]	5,29	6,73	5,05	6,57	5,20	6,60	5,21	6,46
	0,07	0,10	0,12	0,20	0,09	0,10	0,18	0,08
W _{elast} [%]	2,52	2,53	2,48	2,45	2,48	2,44	2,47	2,45
	0,04	0,02	0,02	0,03	0,05	0,04	0,04	0,02
β	29,1	28,7	29,2	28,6	29,1	28,4	28,7	28,3
	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,2	0,4	0,3
γ	1,34	1,35	1,33	1,34	1,34	1,34	1,33	1,34
	0,01	0,01	0,02	0,01	0,01	0,1	0,01	0,01
a	-	0,588	-	0,590	-	0,588	-	0,586
	-	0,011	-	0,009	-	0,010	-	0,011
b	-	0,048	-	0,047	-	0,050	-	0,052
	-	0,004	-	0,004	-	0,004	-	0,004
ts [MPa]	0,38	0,56	0,36	0,59	0,39	0,59	0,43	0,60
	0,02	0,05	0,02	0,02	0,01	0,04	0,57	0,04
fri [%]	-	-	-	-	-	-	-	-
	-	-	-	-	-	-	-	-
ER [%]	8,8	8,2	8,5	8,2	8,8	8,2	9,0	8,2
	0,1	0,2	0,3	0,5	0,3	0,1	1,3	0,2

54 % Theophyllin-Pellets, Matrix: 30 % PEG 4000:

Pellettyp	G10		G20		K10		K20	
Dd	0,70	0,75	0,70	0,75	0,70	0,75	0,70	0,75
P OS [MPa]	37,8	45,1	35,4	42,3	37,1	43,4	35,5	42,4
	0,6	0,5	0,3	0,5	0,6	0,5	0,2	0,2
P US [MPa]	36,0	43,0	34,0	40,1	35,6	41,0	34,1	40,0
	0,4	0,5	0,4	0,3	0,5	0,4	0,2	0,3
R	0,955	0,954	0,961	0,948	0,959	0,946	0,961	0,943
	0,005	0,005	0,005	0,005	0,004	0,003	0,004	0,002
W _{max} [J]	5,41	6,77	5,08	6,25	5,38	6,48	5,12	6,36
	0,12	0,13	0,11	0,08	0,19	0,14	0,12	0,08
W _{elast} [%]	2,67	2,65	2,66	2,61	2,62	2,60	2,58	2,54
	0,03	0,04	0,03	0,04	0,04	0,03	0,02	0,04
β	29,4	28,7	29,4	29,2	29,0	29,0	29,2	28,9
	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,2	0,4	0,4
γ	1,36	1,36	1,35	1,36	1,35	1,37	1,35	1,36
	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,02	0,01
a	-	0,556	-	0,562	-	0,557	-	0,566
	-	0,008	-	0,004	-	0,009	-	0,008
b	-	0,047	-	0,045	-	0,048	-	0,047
	-	0,002	-	0,002	-	0,003	-	0,003
ts [MPa]	0,39	0,53	0,33	0,48	0,38	0,53	0,40	0,57
	0,03	0,03	0,04	0,02	0,03	0,03	0,02	0,04
fri [%]	-	-	-	-	-	-	-	-
	-	-	-	-	-	-	-	-
ER [%]	8,2	8,1	8,3	7,7	8,1	8,0	8,0	7,7
	0,3	0,3	0,3	0,3	0,2	0,1	0,2	0,2

Literaturverzeichnis:

- 1 Adams, M. J., McKeown, R., 1996
Micromechanical analyses of the pressure-volume relationships for powders under confined uniaxial compression
Powder Tech. 88, 155-163
- 2 Altaf, S. A., Hoag, S. W., Ayres, J. W., 1998
Bead Compacts. I. Effect of Compression on maintenance of polymer coat integrity in multilayered bead formulations
Drug Dev. Ind. Pharm. 24, 737-746
- 3 Altaf, A. S., Hoag, S. W., Ayres, J. W., 1999
Bead Compacts. II. Evaluation of rapidly disintegrating compressed bead formulations
Drug Dev. Ind. Pharm. 25, 635-642
- 4 Al-Nasassrah, M. A., Podczek, F., Newton, J. M., 1998
The effect of an increase in chain length on the mechanical properties of polyethylene glycols
Eur. J. Pharm. Biopharm. 46, 31-38
- 5 Aulton, M. E., Dyer, A. M., Khan, K. A., 1994
The strength and compaction of millispheres
Drug Dev. Ind. Pharm. 20, 3069-3104
- 6 Béchard, S. R., Leroux, J. C., 1992
Coated pelletized dosage form: Effect of compaction on drug release
Drug Dev. Ind. Pharm. 18, 1927-1944
- 7 Bechgaard, H., 1982
Critical factors influencing gastrointestinal absorption – What is the role of pellets ?
Acta Pharm. Technol. 28, 149-157
- 8 Bechgaard, H., Ladefoged, K., 1978
Distribution of pellets in the gastrointestinal tract. The influence on transit time exerted by the density or diameter of pellets.
J. Pharm. Pharmacol. 30, 690-692
- 9 Beck, T., 1998
Zur Anatomie des Menschen: Magen, Dünn- und Dickdarm
Pharm. Ztg. 143 (Nr.42), 3649-3662
- 10 Beckert, T., 1995
Verpressen von magensaftresistenten überzogenen Pellets zu zerfallenden Tabletten
Dissertation, Universität Tübingen
- 11 Beckert, T. E., Lehmann, K., Schmidt, P. C., 1996
Compression of enteric-coated pellets to disintegrating tablets
Int. J. Pharm. 143, 13-23

- 12 Beckert, T., Lynenskjold, E., Petereit, H.-U., 1997
Ionen für reproduzierbare Freigabeuntersuchungen mit Eudragit RS 30 D
Herstellerinformation Röhm, Pharma Polymere NEWS 4, 5
- 13 Belda, P. M., Mielck, J. B., 1998
The tableting machine as an analytical instrument: qualification of the
measurement devices for punch forces and validation of the calibration procedures
Eur. J. Pharm. Biopharm. 46, 381-395
- 14 Bodmeier, R., 1997
Tableting of coated pellets
Eur. J. Pharm. Biopharm. 43, 1-8
- 15 Bodmeier, R., Paeratakul, O., 1993
Dry and wet strengths of polymeric films prepared from an aqueous colloidal
polymer dispersion Eudragit RS30D
Int. J. Pharm. 96, 128-138
- 16 Chilamkurti, R. N., Rhodes, C. T., Schwartz, J. B., 1982
Some studies on compression properties of tablet matrices using a computerized
instrumented press
Drug Dev. Ind. Pharm. 8, 63
- 17 Cumberland, D. J., Crawford, R. J.,
The packing of particles
Handbook of powder technologie Vol.6, Elsevier, p.16
- 18 Darmon, V., Geiger, S., Tchoreloff, P., Sanial, P., Couarraze, L., 1998
Physicochemical properties of Neutral Pellets
Proc. 2nd World Meeting APGI/APV, Paris, 453-454
- 19 Daskalakis, S. A., Poola, N. R., 1994
Tribasic Calcium Phosphate
In: Wade, A., Weller, P., J. (Eds.)
Handbook of Pharmaceutical Excipients, Second Edition, 1994
- 20 Davis, S. S., Hardy, J. G., Taylor, M. J., Whalley, D. R., Wilson, C. G., 1984
A comparative study of the gastrointestinal transit of a pellet and tablet formulation
Int. J. Pharm. 21, 167-177
- 21 Davis, S. S., Khosla, R., Wilson, C. G., Washington, N., 1987
Gastrointestinal transit of a controlled release pellet formulation of tiaprofenic acid
and the effect of food
Int. J. Pharm. 35, 253-258
- 22 Derendorf, H., Garrett, E., 1987
Pharmakokinetik
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, p. 36/ p. 82 - 84
- 23 Dietrich, R., 1983
Versuch einer Parametrisierung des zeitlichen Verlaufs der Verdichtung bei der
Tablettierung am Beispiel zweier polymorpher Modifikationen von Chlorpropamid
Dissertation, Universität Hamburg

- 24 Dietrich, R., Mielck, J. B., 1984
Parametrisierung des zeitlichen Verlaufs der Verdichtung bei der Tablettierung mit Hilfe der modifizierten Weibull-Funktion
Pharm. Ind. 46, 863-868
- 25 Doelker, E., 1993
Comparative compaction properties of various microcrystalline cellulose types and generic products
Drug Dev. Ind. Pharm. 19, 2399-2471
- 26 Doelker, E., Massuelle, D., Veuillez, F., Humbert-Droz, P., 1995
Morphological, packing, flow and tableting properties of new avicel types
Drug Dev. Ind. Pharm. 21, 643-661
- 27 Duberg, M., Nyström, C., 1986
Studies on direct compression of tablets
VI. Evaluation of methods for the estimation of particle fragmentation during compaction
Acta Pharm. Suec. 19, 421-436
- 28 Duberg, M., Nyström, C., 1986
Studies on direct compression of tablets
XVII. Porosity-pressure curves for the characterization of volume reduction mechanism in powder compression
Powder Tech. 46, 67-75
- 29 Ek, R., Alderborn, G., Nyström, C., 1994
Particle analysis of microcrystalline cellulose: differentiation between individual particles and their agglomerates
Int. J. Pharm. 111, 43-50
- 30 Ek, R., Wormald, P., Östelius, J., Iversen, T., Nyström, C., 1995
Crystallinity index of microcrystalline cellulose particles compressed into tablets
Int. J. Pharm. 125, 257-264
- 31 Emschermann, B., Müller, F., 1981
Auswertung der Kraftmessung beim Tablettieren
Pharm. Ind. 43, 191-194
- 32 Führer, C., 1978
Kristallographische Vorgänge bei der Tablettenbildung
Acta Pharm. Tech. Supp.6, 129-147
- 33 Führer, C., Schmidt, M., 1981
Mechanischer Energieumsatz beim Verpressen isotroper Pulvermischungen
Acta Pharm. Tech. 27, 215
- 34 Griesser, U. J., Burger, A., 1995
Phase changes of Theophylline crystal forms under different moisture conditions
Proc. 1st World Meeting APGI/APV, Budapest, 40-41

- 35 Haaks, C., 1988
Anwendbarkeit und Aussagekraft zweier Pressgleichungen zur Charakterisierung des Verformungsverhaltens binärer Mischungen
Dissertation, Universität Hamburg
- 36 Harris, M. R., Ghebre-Sellassie, I., 1997
Aqueous Polymeric Coating for Modified Release oral dosage forms
In: Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms
Ed.: McGinity, J. W., Drugs and the pharmaceutical sciences vol.79,
Marcel Dekker, New York, p.82
- 37 Hartke, K., Hartke, H., Mutschler, E., Rücker, G., Wichtl, M.,
Kommentar zur Ph.Eur. 1997
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart
- 38 Haslam, J. L., Forbes, A. E., Rork, G. S., Pipkin, T. L., Slade, D. A., Khossravi, D.,
1998
Tableting of controlled release multiparticulates, the effect of millisphere size and protective overcoating
Int. J. Pharm. 173, 233-242
- 39 Haubitz, H., Mehnert, W., Frömming, K.-H., 1996
Preparation of theophylline multiple units tablets
Pharm. Ind. 58, 83-86
- 40 Heckel, R. W., 1961
Density-Pressure Relationships in Powder Compaction
Trans. Metall. Soc., A.I.M.E., 221, 671-675
- 41 Heckel, R. W., 1961
An analysis of powder compaction phenomena
Trans. Metall. Soc., A.I.M.E., 221, 1001-1008
- 42 Hinsch, J., 1983
Anwendbarkeit einiger Pressgleichungen auf die Tablettierung polymorpher Modifikationen des Tolbutamid
Dissertation, Universität Hamburg
- 43 Hoffman, A., Donbrow, M., Gross, S. T., Benita, S., Bahat, R., 1986
Fundamentals of release mechanism interpretation in multiparticulate systems: determination of substrate release from single microcapsules and relation between individual and ensemble release kinetics
Int. J. Pharm. 29, 195-211
- 44 Johansson, B., Alderborn, G., 1995
Degree of pellet deformation during compaction and its relationship to the tensile strength of tablets formed of microcrystalline cellulose pellets
Int. J. Pharm. 132, 207-220

-
- 45 Johansson, B., Nicklasson, F., Alderborn, G., 1998
Effect of pellet size on degree of deformation and densification during compression and on compactibility of microcrystalline cellulose pellets
Int. J. Pharm. 163, 35-48
- 46 Kandeil, A. Q., DeMalherbe, M. C., Critchley, S., Dokainish, M., 1977
The use of hardness in the study of compaction behaviour and die loading
Powder Technol. 17, 253-260
- 47 Kawakita, K., Lüdde, K.-H., 1970/71
Some Considerations on powder compression equations
Powder Tech. 4, 61-68
- 48 Khosla, R., Davis, S., S., 1990
The effect of tablet size on the gastric emptying of non-disintegrating tablets
Int. J. Pharm. 62, R9-R11
- 49 Kloft, C., Jaehde, U., 1998
Dosisindividualisierung
In Jaehde, Radziwill, Mühlebach, Schunack; Lehrbuch der klinischen Pharmazie
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, p. 159-162
- 50 Konkel, P., Mielck, J. B., 1997
Associations of parameters characterizing the time course of the tableting process on a reciprocating and on a rotary tableting machine for high-speed production
Eur. J. Pharm. Biopharm. 44, 289-301
- 51 Krämer, J., Blume, H., 1994
Biopharmaceutical aspects of multiparticulates
In: Multiparticulate oral drug delivery
Ed.: Ghebre-Sellassie, I., Drugs and the pharmaceutical sciences vol.65,
Marcel Dekker, New York
- 52 Krause, P., 1991
Einflüsse des Geschwindigkeitsverlaufs in Exzenter-Tablettiermaschinen auf die Verdichtungseigenschaften von pharmazeutischen Haufwerken
Dissertation, Universität Hamburg
- 53 Krycer, I., Pope, D. G., 1982
The interpretation of powder compaction data – a critical review
Drug Dev. Ind. Pharm. 8, 307-342
- 54 Lahdenpää, E., Niskanen, M., Yliruusi, J., 1996
Study of some essential physical characteristics of three Avicel PH grades using a mixture design
Eur. J. Pharm. Biopharm. 42, 177-182
- 55 Lahrib, H., Wells, J. I., Rubinstein, M. H., 1997
Compressing polyethylene glycols: effect of compression pressure and speed
Int. J. Pharm. 147, 199-205

- 56 Lahrib, H., Wells, J. I., Rubinstein, M. H., Ricart, G., 1997
Characterization of PEGs using matrix-assisted laser desorption/ionisation mass spectrometry and other related techniques
Int. J. Pharm. 147, 187-198
- 57 Lehmann, K., 1986
In Wasser dispergierbare, hydrophile Acrylharze mit abgestufter Permeabilität für diffusionsgesteuerte Wirkstoffabgabe aus Arzneiformen
Acta Pharm. Technol. 32, 146-152
- 58 Lehmann, K., 1989
Design of controlled release dosage forms
Informationsbroschüre, Central Research and Development Pharm., Röhm GmbH
- 59 Lehmann, K., Petereit, H.-U., Dreher, D., 1993
Schnellzerfallende Tabletten mit gesteuerter Wirkstoffabgabe
Pharm. Ind. 55, 940-947
- 60 Lin, C.-W., Cham, T. M., 1995
Compression behaviour and tensile strength of heat-treated polyethylene glycols
Int. J. Pharm. 118, 169-179
- 61 Lundqvist, Å. E. K., Podczek, F., Newton, J. M., 1998
Compaction of, and drug release from, coated drug pellets mixed with other pellets
Eur. J. Pharm. Biopharm. 46, 369-379
- 62 Maganti, L., Çelik, M., 1992
Compaction studies on pellets I. uncoated pellets
Int. J. Pharm. 95, 29-42
- 63 Maganti, L., Çelik, M., 1993
Compaction studies on pellets: II. Coated pellets
Int. J. Pharm. 103, 55-67
- 64 Marshall, K., Sixsmith, D., 1974
Some physical characteristics of microcrystalline cellulose: 1. powders for pharmaceutical use
Drug Dev. Commun. 1, 51-71
- 65 Mitrevej, A., et al., 1998
Fabrication of multiunit controlled-release phenylpropanolamine hydrochloride tablets
Drug Dev. Ind. Pharm. 24, 793-796
- 66 Monells Pagés, R., Lippold, B. C., 1998
Effect of the pore former HPMC on drug release from film-coated pellets and investigation of their release stability
Proc. 2nd World Meeting APGI/APV, Paris, 381-382
- 67 Mount, D. L., Schwartz, J. B., 1996
Formulation and compaction of nonfracturing deformable coated beads
Drug Dev. Ind. Pharm. 22, 609-621

-
- 68 Muñoz-Ruiz, A., Antequera, M. V. V., Perales, M. C. M., Ballesteros, R. J.-C., 1994
Tabletting properties of new granular microcrystalline cellulose
Eur. J. Pharm. Biopharm. 40, 36-40
- 69 Nyqvist, H., 1983
Saturated salt solutions for maintaining specified relative humidities
Int. J. Pharm. Tech. & Prod. Mfr. 4, 47-48
- 70 Nyström, C., Alderborn, G., Duberg, M., Karehill, P.-G., 1993
Bonding surface area and bonding mechanism – two important factors for the
understanding of powder compactibility
Drug Dev. Ind. Pharm. 19, 2143-2196
- 71 Paronen, P., 1986
Heckel plots as indicators of elastic properties of pharmaceuticals
Drug Dev. Ind. Pharm. 12, 1903-1912
- 72 Peh, K. K., Yuen, K. H., 1996
Indirect gastrointestinal monitoring and absorption of theophylline
Int. J. Pharm. 139, 95-103
- 73 Picker, K. M., Mielck, J. B., 1998
Effect of relative humidity during tabletting on matrix formation of hydrocolloids:
Densification behaviour of cellulose ethers
Pharm. Dev. Tech. 3, 31-41
- 74 Podczek, F., Newton, J. M., 1994
A shape factor to characterize the quality of spheroids
J. Pharm. Pharmacol. 46, 82-85
- 75 Ragnarsson, G., Sandberg, A., Jonsson, U. E., Sjögren, J., 1987
Development of a new controlled release Metoprolol Product
Drug Dev. Ind. Pharm. 13, 1495-1509
- 76 Ragnarsson, G., Sandberg, A., Johansson, M. O., Lindstedt, B., Sjögren, J., 1992
In vitro release characteristics of a membrane-coated pellet formulation – influence
of drug solubility and particle size
Int. J. Pharm. 79, 223-232
- 77 Ruhnke, A., 1989
Einfluss der Dichte von Pellets auf die Verweildauer im Magen und die Absorption
eines Modell-Arzneistoffes
Dissertation Universität Hamburg
- 78 Salako, M., Podczek, F., Newton, J. M., 1998
Investigation into the deformability and tensile strength of pellets
Int. J. Pharm. 168, 49-57
- 79 Saleh, F. E., Kleinebudde, P., 1998
Use of powder pycnometry to determine the porosity of pellets
Proc. 2nd World Meeting APGI/APV, Paris, 455-456

- 80 Sarisuta, N., Punpreuk, K., 1994
In vitro properties of film-coated diltiazem hydrochloride pellets compressed into tablets
J. Controlled Release 31, 215-222
- 81 Schierstedt, D., Müller, F., 1982
Rückdehnung und Relaxation während der Tablettierung mit Exzentermaschinen
Pharm. Ind. 44, 932-937
- 82 Stark, G., Mielck, J. B., 1995
Tabletting of powder mixtures : Parameters of evolved pressure-time profiles indicate percolation thresholds during tabletting
Eur. J. Pharm. Biopharm. 41, 206-214
- 83 Stegemann, S., 1998
Hartgelatine kapseln – Aktueller Stand und Perspektiven
Pharm. Ztg. Prisma 5 (Nr.1), 42-56
- 84 Tohda, Y., Nakahara, H., Kubo, H., Ohkawa, K., Fukuoka, M., Nakajima, S., 1998
Effects of theophylline on lymphocyte phosphodiesterase activity
Eur. Respir. J. 12, 24-29
- 85 Torrado, J. J., Augsburger, L. L., 1994
Effect of different excipients on the tableting of coated particles
Int. J. Pharm. 106, 149-155
- 86 United States Pharmacopea XXIII, NF 18, Monographie
Pharmacopeial Convention Inc., Rockville MD, 1995
- 87 Valleri, M., Mura, P., 1995
Factors influencing the release of aminophylline from tableted ethylcellulose microcapsules
Drug Dev. Ind. Pharm. 21, 2139-2146
- 88 Wang, C., Zhang, G., Shah, N. H., Infeld, M. H., Malick, A. W., McGinity, J. W., 1993
Compaction properties of spheronized binary granular mixtures
Drug Dev. Ind. Pharm. 21, 753-779
- 89 Werner, D. W.
Pellets – eine moderne Arzneiform mit vielfältigen Anwendungsmöglichkeiten
Informationsblatt H. G. Werner GmbH & Co. Drageefabrik, Tornesch
Sonderdruck aus Pharma International
- 90 Wikberg, M., Alderborn, G., 1990
Compression characterization of granulated materials II. Evaluation of granule fragmentation during compression by tablet permeability
Int. J. Pharm. 62, 229-241
- 91 Wray, P. E., 1992
The physics of tablet compaction revisited
Drug Dev. Ind. Pharm. 18, 627-658

- 92 Yliruusi, J. K., Antikainen, O. K., 1997
New parameters derived from tablet compression curves.
Part I. force-time curve
Drug Dev. Ind. Pharm. 23, 69-79
- 93 Yuen, K. H., Deshmukh, A. A., Newton, J. M., Short, M., Melchor, R., 1993
Gastrointestinal transit and absorption of theophylline from a multiparticulate
controlled release formulation
Int. J. Pharm. 97, 61-67

Geräteliste:

- {1} 3-CCD Color Camera HV-C20
Hitachi Denshi Ltd., J-Tokyo
- {2} Analog/Digital-Wandlerkarte DT 2827
Data Translation Inc., USA-Marlboro, MA
- {3} Analysensiebe gemäß DIN 4188
Retsch GmbH & Co. KG, Haan
- {4} Analysenwaage Mettler AE 166
Mettler Waagen GmbH, Gießen
- {5} Analysenwaage Typ 1712 MP8
Sartorius GmbH, Göttingen
- {6} Datenaufnahmesystem Control 300
Delphin Systeme GmbH, Kürten-Eichhof
- {7} Datenerfassungsstation Linseis LSB36-III
Linseis GmbH, Selb
- {8} Digimatic Indicator 543
Mitotuyo Corp., J-Tokyo
- {9} Digital/Analog-Converter Typ YDA 01Z
Sartorius GmbH, Göttingen
- {10} Durchflussküvetten QS 0.100 cm , mit Apertur
Hellma GmbH & Co., Müllheim
- {11} Feuchtigkeitsbestimmer MA 30
Sartorius AG, Göttingen
- {12} Filterhalter gebrauchsfertig, 0,45µm, FP 030/20 Weißbrand
Schleicher & Schuell GmbH, Dassel
- {13} Exzenter-Tablettiermaschine Hanseaten Exacta XI
W.Fette GmbH, Schwarzenbek
- {14} Freisetzungsapparatur DT
Erweka Apparatebau GmbH, Heusenstamm
- {15} Friabilitätstester gemäß Ph.Eur.
Eigenbau, Universität Hamburg
- {16} Gegenstrahlmühle Typ Forschung 1047
Bauermann & Co., Sohlingen-Ohlrip

- {17} Induktive Wegaufnehmer Typ W10
Hottinger Baldwin Messtechnik GmbH, Darmstadt
- {18} Klimaanlage RB 2000S
Weiss Klimatechnik GmbH, Reiskirchen
- {19} Kraftaufnehmer C4,
Hottinger Baldwin Messtechnik GmbH, Darmstadt
- {20} Kraftaufnehmer GTM-K-6kN
Gassmann Theiss Meßtechnik GmbH, Seeheim-Jugenheim
- {21} Kugeln aus Wälzlagerstahl
RB-1, Kugelklasse: G20W
SKF GmbH Verkauf Maschinenbau und Handel, Hamburg
- {22} Leistungsregler IKA Thyristorregler TR50
Janke & Kunkel GmbH & Co. KG, Staufen
- {23} Luftstrahlsieb Alpine A200 LS
Alpine AG, Augsburg
- {24} Magnetrührer IKA-KMO
Janke & Kunkel GmbH & Co. KG, Staufen
- {25} Messverstärkersystem MGC
MC 55 S6 (Trägerfrequenzmodul), MC 10 (Gleichspannungsmodul)
Hottinger Baldwin Messtechnik GmbH, Darmstadt
- {26} Mikroskop Leitz Orthoplan
Ernst Leitz, Wetzlar
- {27} Parallelendmaße gemäß DIN 861, zylindrisch, Ø 9mm
Kolb & Baumann, Aschaffenburg
- {28} Personalcomputer Commodore PC 40-III/ PC 10-II
Commodore Electronics Ltd., USA-Westchester
- {29} Personalcomputer Sicomp 32-20
Siemens AG, München
- {30} pH-Meter Typ E 512
Metrohm AG, CH-Herisau
- {31} Präzisionswaage Typ 1907004
Sartorius AG, Göttingen
- {32} Pyknometer genau justiert, 25 ccm, Blaubrand Duran, mit Thermometer und
Seitenkapillare
Brand GmbH & Co., Wertheim

-
- {33} Rasterelektronenmikroskop Cam Scan DV4
Cambridge Scanning Comp. Ltd., GB-Cambridge
 - {34} Schlauchpumpe mp-ge
Ismatec SA, CH-Zürich
 - {35} Schleudermischer Turbular System Schatz T2/A
Willi Bachofen, CH-Basel
 - {36} Spektralphotometer Uvikon 930
Bio-TEK Kontron Instruments GmbH, Neufahrn
 - {37} Stampfvolumeter STAV 2003
Engelsmann AG, Ludwigshafen
 - {38} Stereopycnometer SPY-2
Quantachrome Corp., USA-Syosset, NY
 - {39} Tablettenbruchfestigkeitstester TBH 28
Erweka Apparatebau GmbH, Heusenstamm
 - {40} Tablettierwerkzeuge
Ritter Pharmatechnik GmbH, Hamburg
 - {41} Temperatur-Messgerät Pt100 testo 720
testoterm GmbH, AUS-Wien
 - {42} Texture Analyzer TA XT2
Stable Micro Systems, GB-Haslemere
 - {43} Thermoelemente Nickel-Chromnickel Typ K
Thermocoax, F-Suresnes
 - {44} Thermowaage TG 760
Stanton Redcroft, GB-London

 - {45} Tiefenmessschraube TESA, 50 mm BR-LG
Hahn & Kob, Stuttgart
 - {46} Ultra Turrax Typ T45/6G
Janke & Kunkel GmbH & Co. KG, Staufen
 - {47} Ultraschallbad Sonorex Super RK 1028 BH
Bandelin electronic, Berlin
 - {48} Ventilatoren Modell 98 XH, 12 W
ETRI, F-Neuilly

- {49} Wärmeschrank Typ ET 5084
Heraeus, Hanau

- {50} Wirbelschichtgerät Uniglatt Modell
Glatt GmbH Process Technology, Binzen

- {51} Zweistoffdüse Modell 970/0 S3
Gustav Schlick GmbH & Co., Untersiemau

- {52} Zentrifuge Medifuge
Heraeus Sepatech GmbH, Hanau

Software :

- {S1} GW BASIC
Commodore Electronics Ltd., USA-Westchester

- {S2} KONVERT 4.0 Linseis Software
Linseis GmbH, Selb

- {S3} TOCCATA Version 910226
Frontini, R., 1993
Dissertation Universität Hamburg

- {S4} EXCEL 97
Microsoft Corp., USA

- {S5} ASYST Scientifics Software System Vers. 4.0
Keithley Instruments Inc., USA-Taunton, MA

- {S6} KS 400 Imaging System 3.0
Carl Zeiss Vision GmbH, Eching

Lebenslauf

Geburtsdatum	06.05.1968
Geburtsort	Hamburg
1974 bis 1978	Grundschule in Henstedt-Ulzburg
1978 bis 1987	Gymnasium Schulzentrum Henstedt-Ulzburg
August 1987 bis März 1989	Zivildienst in der Paracelsus-Klinik in Henstedt-Ulzburg
Oktober 1989 bis April 1994	Studium der Pharmazie an der Universität Hamburg
März 1992	Erster Abschnitt der Pharmazeutischen Prüfung
April 1994	Zweiter Abschnitt der Pharmazeutischen Prüfung
Mai 1994 bis Oktober 1994	Erste Hälfte des Praktischen Jahres in der Krankenhausapotheke der Universitätsklinik Eppendorf in Hamburg
November 1994 bis April 1995	Zweite Hälfte des Praktischen Jahres in der Columbus Apotheke in Hamburg-Hummelsbüttel
Juni.1995	Dritter Abschnitt der Pharmazeutischen Prüfungen Erteilung der Approbation zum Apotheker
August 1995	Beginn der Promotionsarbeit in der Abteilung Pharmazeutische Technologie des Institutes für Pharmazie an der Universität Hamburg
Oktober 1995 bis September 1999	wissenschaftlicher Mitarbeiter des Institutes für Pharmazie

