

# **Entwicklung von Tabletten mit Festen Dispersionen aus Piroxicam in PEG 4000**

**Dissertation**

Zur Erlangung des Doktorgrades  
des Fachbereiches Chemie  
der Universität Hamburg

vorgelegt von

**Janina Julia Bielefeldt**

aus Hamburg

Hamburg 2005

Gutachter: Prof. Dr. J. B. Mielck  
Prof. Dr. D. Geffken

Tag der Disputation: 15.07.2005

Die vorliegende Arbeit entstand auf Anregung und unter Leitung von

Prof. Dr. J. B. Mielck

in der Zeit vom November 2001 bis Mai 2005 in der Abteilung Pharmazeutische Technologie des Instituts für Pharmazie an der Universität Hamburg.

Meinem Doktorvater und Lehrer, Herrn Prof. Dr. Jobst B. Mielck, gilt mein besonderer Dank für die herzliche Aufnahme in seinen Arbeitskreis, die Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit und für sein stets offenes Ohr nicht nur in wissenschaftlichen Angelegenheiten.

Herrn Prof. D. Geffken gilt mein besonderer Dank für die so bereitwillige Übernahme des Korreferates.

Bedanken möchte ich mich auch bei allen Mitarbeitern und Ehemaligen des Arbeitskreises:

Bei Stefanie Welzel, Edna Wallmann und Natascha Fleischmann für die hilfreichen Diskussionen und die schöne Zeit im gemeinsamen Labor, bei Ulrike Kraas für viele wertvolle Tipps und noch mehr gute Laune und bei Carsten Röttger für seinen Ideenreichtum.

Petra Borbe danke ich sehr herzlich für ihre stete Hilfsbereitschaft und Unterstützung während meiner Arbeit und im Praktikum.

Ein besonderer Dank geht auch an Petra Belda für ihre kompetente Einführung und Unterstützung bei der Tablettierung, sowie für die hilfreichen Diskussionen in fachlichen Fragen.

Frau Walter und Herrn Dr. Keyser vom Institut für Zoologie der Universität Hamburg danke ich für Anfertigung der REM-Aufnahmen und Frau Nina Schober, Institut für Physikalische Chemie, für die Erstellung der Röntgendiffraktogramme. Außerdem danke ich den Mitarbeitern der Abteilung der Pharmazeutischen Technologie in Kiel für die zeitweise Überlassung der Rotor-Stator-Mühle.

Ich danke auch den Firmen, die mit der kostenlosen Bereitstellung ihrer Produkte diese Arbeit unterstützt haben: Colorcon Limited, JRS Pharma GmbH und Meggle GmbH.

Ein herzlicher Dank geht an Christiane Lieb für ihre unkomplizierte und kompetente Einführung in die Software SPSS.

Danke auch an Klaudia, Renata und Tobi, die unsere Mittagspause zu einer „chemischen“ Abwechslung machten.

Dafür, dass sie mein Leben so bereichern und immer für mich da sind, möchte ich allen meinen Freunden herzlich danken, ganz besonders:

Christina & Daniel, Tina & Petros und Ike.

Mein größter Dank aber geht an meine Eltern, dafür, dass sie mich mit ihrer Unterstützung und ihrem Vertrauen zu einem so glücklichen Menschen werden ließen.

---

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG</b>	<b>1</b>
1.1	Einführung	1
1.2	Problemstellung	4
<b>2</b>	<b>ALLGEMEINER TEIL</b>	<b>5</b>
<b>2.1</b>	<b>Feste Dispersionen</b>	<b>5</b>
2.1.1	Definition	5
2.1.2	Herstellung	5
2.1.2.1	Schmelzmethode	5
2.1.2.2	Lösungsmethode	6
2.1.2.3	Schmelz-Lösungsmethode	6
2.1.2.4	Schmelzextrusion	6
2.1.3	Charakterisierung	7
<b>2.2</b>	<b>Tablettierung</b>	<b>7</b>
2.2.1	Der Tablettiervorgang	7
2.2.2	Auswertung der beim Tablettierprozess aufgezeichneten Daten	8
<b>2.3</b>	<b>Freisetzung</b>	<b>10</b>
<b>2.4</b>	<b>Statistische Versuchsplanung</b>	<b>12</b>
<b>3</b>	<b>MATERIALIEN</b>	<b>15</b>
<b>3.1</b>	<b>Auswahl der Materialien</b>	<b>15</b>
<b>3.2</b>	<b>Wirkstoff: Piroxicam</b>	<b>15</b>
<b>3.3</b>	<b>Hilfsstoffe für die Festen Dispersionen</b>	<b>17</b>
3.3.1	Polyethylenglykol 4000	17
3.3.2	Natriumlaurylsulfat	19
3.3.3	Polyvinylpyrrolidon	20
<b>3.4</b>	<b>Tablettierhilfsstoffe</b>	<b>20</b>
3.4.1	Dicalciumphosphatdihydrat	20
3.4.2	MicroceLac 100	22
3.4.3	Starch 1500	23
3.4.4	Vivasol	25

---

<b>4</b>	<b>METHODEN</b>	<b>26</b>
<b>4.1</b>	<b>Untersuchung der Festen Dispersionen und Hilfsstoffe</b>	<b>26</b>
4.1.1	Dynamische Differenzkalorimetrie (DSC)	26
4.1.2	Thermomikroskopie (HSM)	26
4.1.3	Röntgendiffraktometrie (XRD)	27
4.1.4	Hochdruck-Flüssigkeitschromatographie (HPLC)	28
4.1.4.1	Validierung	28
4.1.4.2	Kalibrierung der Gehaltsmessung	31
4.1.5	Laserdiffraktometrie	32
4.1.6	Messung der Partikeldichten	32
<b>4.2</b>	<b>Mischen</b>	<b>33</b>
<b>4.3</b>	<b>Tablettierung</b>	<b>33</b>
4.3.1	Tablettiermaschine und Tablettierwerkzeug	33
4.3.2	Kraftmessung und -kalibrierung	33
4.3.3	Wegmessung und -kalibrierung	34
4.3.4	Datenaufnahme	34
4.3.5	Durchführung der Tablettierung	35
<b>4.4</b>	<b>Untersuchung der Komprimare</b>	<b>36</b>
4.4.1	Daten aus dem Verlauf der Komprimierung	36
4.4.2	Mechanische Eigenschaften der Komprimare	37
4.4.2.1	Langsame elastische Rückdehnung	37
4.4.2.2	Bruchfestigkeit	37
4.4.3	Freisetzung	37
4.4.3.1	Versuchsaufbau	37
4.4.3.2	Kalibrierung der Gehaltsmessung	39
4.4.3.3	Validierung	41
4.4.3.4	Durchführung	44
4.4.3.5	Auswertung	44
4.4.4	Rasterelektronenmikroskopie	46
<b>4.5</b>	<b>Herstellung der Festen Dispersion</b>	<b>47</b>
4.5.1	Probleme der bisherigen Herstellungsverfahren	47
4.5.2	Löslichkeit von Piroxicam in PEG 4000 bei verschiedenen Temperaturen	48
4.5.3	Kristallisationsinhibition	54
4.5.4	Zerkleinerung	55

---

<b>4.6</b>	<b>Versuchsplanung der Tablettierung</b>	<b>56</b>
4.6.1	Varianzanalyse	56
4.6.2	Auswahl der Faktoren	57
4.6.2.1	Art des Bindemittels	57
4.6.2.2	Volumenanteil des Bindemittels	58
4.6.2.2.1	Perkolationsschwelle zwischen Fester Dispersion und DCP	60
4.6.2.2.2	Perkolationsschwelle zwischen Fester Dispersion und MC	64
4.6.2.2.3	Perkolationsschwelle zwischen Fester Dispersion und Starch	67
4.6.2.2.4	Zusammenfassung über die Perkolationsschwellen	70
4.6.2.3	Volumenanteil des Sprengmittels	70
4.6.2.4	Konzentration des Wirkstoffes in der Festen Dispersion	72
4.6.2.5	Art der Festen Dispersion	73
4.6.3	Versuchsplan	75
<b>4.7</b>	<b>Herstellung der Mischungen für die Tablettierung</b>	<b>78</b>
4.7.1	Herstellung der Festen Dispersionen	78
4.7.2	Eigenschaften der Dispersionen	80
4.7.2.1	Korngrößenverteilung	80
4.7.2.2	Schmelzpunkte	81
4.7.2.3	Gehalt an Piroxicam in den Festen Dispersionen	82
4.7.3	Herstellung der Mischungen	83
<b>5</b>	<b>ERGEBNISSE UND DISKUSSION</b>	<b>84</b>
<b>5.1</b>	<b>Pulverförmige Feste Dispersionen und Piroxicam: Freisetzungseigenschaften</b>	<b>84</b>
<b>5.2</b>	<b>Tablettrierte Feste Dispersionen mit Hilfsstoffen</b>	<b>87</b>
5.2.1	Überblick	87
5.2.2	Nicht tablettierbare Mischungen	90
5.2.2.1	Volumenanteil des Bindemittels	91
5.2.2.2	Art des Bindemittels	92
5.2.2.3	Art der Festen Dispersion	93
5.2.2.4	Reduktion des Versuchplanes	96
5.2.2.5	Mögliche Ursachen	96
5.2.3	Vergleich der Freisetzungzeit mit der mean dissolution time und der mean residence time	100
5.2.4	Ergebnisse der Varianzanalyse	103
5.2.5	Einflüsse der Formulierung auf die Freisetzungsgeschwindigkeit	105
5.2.5.1	Einflüsse der Faktoren auf die Freisetzungzeit	106
5.2.5.1.1	Einfluss des Volumenanteils des Bindemittels	106
5.2.5.1.2	Einfluss der Art des Bindemittels	108

---

5.2.5.1.3 Einfluss der Konzentration des Wirkstoffes in der Festen Dispersion	112
5.2.5.1.4 Einfluss des Volumenanteils des Sprengmittels	116
5.2.5.1.5 Dreidimensionale Darstellung der Ergebnisse	118
5.2.5.2 Die Freisetzungszeit in Bezug auf Verdichtungsgrad und Druck	120
5.2.6 Einflüsse der Formulierung auf die aus der Tablettierung gewonnenen Daten	124
5.2.6.1 Einflüsse der Formulierung auf Druck, Verdichtungsgrad und Rückdehnung	125
5.2.6.2 Einflüsse der Formulierung auf die Festigkeit	131
5.2.6.3 Benötigte Arbeit bei unterschiedlichen Formulierungen	134
5.2.7 Porositätsfunktion nach Heckel	139
5.2.7.1 Verdichtungsverlauf bei Tabletten mit unterschiedlichen Anteilen Bindemittel	139
5.2.7.2 Verdichtungsverlauf bei Tabletten mit unterschiedlichen Bindemitteln	143
5.2.7.3 Steigungsparameter kH nach Heckel bei verschiedenen Formulierungen	145
5.2.8 Bestimmung der Morphologie der Substanzen und Tabletten mittels Rasterelektronenmikroskopie	148
5.2.8.1 REM-Aufnahmen der gemahlten Festen Dispersionen	148
5.2.8.2 REM-Aufnahmen der tablettierten Festen Dispersionen	152
5.2.8.3 REM-Aufnahmen der tablettierten Mischungen	156
<b>6 GESAMTBETRACHTUNG</b>	<b>161</b>
<b>7 ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>166</b>
7.1 Zusammenfassung	166
7.2 Summary	170
<b>8 ANHANG</b>	<b>174</b>
<b>9 LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>179</b>
<b>10 GERÄTELISTE</b>	<b>187</b>
<b>11 SOFTWARE</b>	<b>192</b>
<b>12 LEBENS LAUF</b>	<b>193</b>



---

Abbildungsverzeichnis:

Abbildung 3.1:	rasterelektronenmikroskopische Aufnahme agglomerierter Piroxicam-Partikel in 4000-facher Vergrößerung.	17
Abbildung 3.2:	rasterelektronenmikroskopische Aufnahme von Emcompress in 70-facher Vergrößerung.	21
Abbildung 3.3:	rasterelektronenmikroskopische Aufnahme von Emcompress in 1000-facher Vergrößerung.	21
Abbildung 3.4:	rasterelektronenmikroskopische Aufnahme von MicroceLac 100 in 70-facher Vergrößerung.	22
Abbildung 3.5:	rasterelektronenmikroskopische Aufnahme von MicroceLac 100 in 1160-facher Vergrößerung.	23
Abbildung 3.6:	rasterelektronenmikroskopische Aufnahme von Starch 1500 in 70-facher Vergrößerung.	24
Abbildung 3.7:	rasterelektronenmikroskopische Aufnahme von Starch 1500 in 500-facher Vergrößerung.	24
Abbildung 3.8:	rasterelektronenmikroskopische Aufnahme von Vivasol in 200-facher Vergrößerung.	25
Abbildung 4.1:	UV-Spektrum von Piroxicam in Methanol-Phosphatpuffer-Lösung; Markierung von 292 nm und 355 nm.	29
Abbildung 4.2:	Chromatogramm von Piroxicam bei 292 nm (klein) und 355 nm (groß).	30
Abbildung 4.3:	HPLC-Kalibrierfunktion (—) von Piroxicam mit Vertrauensbereich (···) und Vorhersagebereich (---).	31
Abbildung 4.4:	Kalibrierfunktion (homogen) (—) von Piroxicam mit Vertrauensbereich (···) und Vorhersagebereich (---).	40
Abbildung 4.5:	UV-Spektrum aller Hilfsstoffe und Piroxicam (P).	42
Abbildung 4.6:	DSC-Kurven von Piroxicam (P), PEG 4000 (PEG) und Fester Dispersion (SD) (Heizgeschwindigkeit 10 K min <sup>-1</sup> ).	48
Abbildung 4.7:	Empfindlichkeit der DSC gegenüber verschiedenen Piroxicam-Mengen (Heizgeschwindigkeit 10 K min <sup>-1</sup> ).	49
Abbildung 4.8:	bei 70 °C und Schmelz-Lösungsmethode hergestellte Feste Dispersion von Piroxicam in PEG 4000; dieselbe Probe bei verschiedenen Temperaturen des Aufheizprozesses (Heizgeschwindigkeit 1 K min <sup>-1</sup> ) unter dem Mikroskop im polarisierten Licht (Kantenlänge der Bilder entspricht 1 mm).	50
Abbildung 4.9:	bei 140 °C hergestellte Feste Dispersion von Piroxicam in PEG 4000; dieselbe Probe bei verschiedenen Temperaturen des Aufheizprozesses (Heizgeschwindigkeit 1 K min <sup>-1</sup> ) unter dem Mikroskop im polarisierten Licht (Kantenlänge der Bilder entspricht 1 mm).	51

---

Abbildung 4.10: Temperatur bei denen sich die zur Herstellung der Festen Dispersion eingesetzte Piroxicam-Menge innerhalb von 10 min vollständig löst und Abschätzung einer geeigneten Herstellungstemperatur (----).	53
Abbildung 4.11: Röntgendiffraktogramme von PEG und Piroxicam, sowie einer Festen Dispersion mit 10 % (m/m) Piroxicam.	54
Abbildung 4.12: Eigenschaften (a) minimale Höhe unter Komprimierung ( $h_{\min}$ ), b) Verdichtungsgrad unter Komprimierung ( $VD_{\min}$ ), c) Rückdehnung nach 24 h, d) Bruchfestigkeit nach 24 h von DCP ( $\blacktriangle$ ), MC ( $\bullet$ ), Starch ( $\blacksquare$ ) und Feste Dispersion mit 10 % Piroxicam ( $\blacklozenge$ ) bei verschiedenen maximalen Oberstempeldrücken.	59
Abbildung 4.13: minimale Tablettenhöhe, $h_{\min}$ , unter Komprimierung bei steigenden Anteilen des wahren Volumens von DCP in der Tablettiermischung; tablettiert auf 150 MPa maximalen Druck am Oberstempel.	61
Abbildung 4.14: Tablettenhöhe nach 24 h, $h_{24h}$ , bei steigenden Anteilen des wahren Volumens von DCP in der Tablettiermischung; tablettiert auf 150 MPa maximalen Druck am Oberstempel.	61
Abbildung 4.15: Bruchfestigkeit nach 24 h bei steigenden Anteilen des wahren Volumens von DCP in der Tablettiermischung; tablettiert auf 150 MPa maximalen Druck am Oberstempel.	62
Abbildung 4.16: maximaler Oberstempeldruck, $p_{OS,max}$ , bei steigenden Anteilen des wahren Volumens von DCP in der Tablettiermischung; tablettiert auf 50 N Bruchfestigkeit der Tablette.	62
Abbildung 4.17: Freisetzungzeit, $t_{80\%}$ , bei steigenden Anteilen des wahren Volumens von DCP in der Tablettiermischung; tablettiert auf 50 N Bruchfestigkeit der Tablette (Wert bei 40 % DCP fehlt).	63
Abbildung 4.18: Tablettenhöhe nach 24 h, $h_{24h}$ , bei steigenden Anteilen des wahren Volumens von MC in der Tablettiermischung; tablettiert auf 150 MPa maximalen Druck am Oberstempel.	65
Abbildung 4.19: maximaler Oberstempeldruck, $p_{OS,max}$ , bei steigenden Anteilen des wahren Volumens von MC in der Tablettiermischung; tablettiert auf 50 N Bruchfestigkeit der Tablette.	65
Abbildung 4.20: Verdichtungsgrad nach 24 h, $VD_{24h}$ , bei steigenden Anteilen des wahren Volumens von MC in der Tablettiermischung; tablettiert auf 50 N Bruchfestigkeit der Tablette.	66

---

Abbildung 4.21: Freisetzungszeit, $t_{80\%}$ , bei steigenden Anteilen des wahren Volumens von MC in der Tablettiermischung; tablettiert auf 50 N Bruchfestigkeit der Tablette.	66
Abbildung 4.22: minimale Tablettenhöhe, $h_{\min}$ , unter Komprimierung bei steigenden Anteilen des wahren Volumens von Starch in der Tablettiermischung; tablettiert auf 150 MPa maximalen Druck am Oberstempel.	68
Abbildung 4.23: Tablettenhöhe nach 24 h, $h_{24h}$ , bei steigenden Anteilen des wahren Volumens von Starch in der Tablettiermischung; tablettiert auf 150 MPa maximalen Druck am Oberstempel.	68
Abbildung 4.24: Rückdehnung nach 24 h bei steigenden Anteilen des wahren Volumens von Starch in der Tablettiermischung; tablettiert auf 150 MPa maximalen Druck am Oberstempel.	69
Abbildung 4.25: minimaler Verdichtungsgrad, $VD_{\min}$ , unter Komprimierung bei steigenden Anteilen des wahren Volumens von Starch in der Tablettiermischung; tablettiert auf 50 N Bruchfestigkeit der Tablette.	69
Abbildung 4.26: Abhängigkeit der Freisetzungszeit, $t_{80\%}$ , von dem Sprengmittelanteil ( $V_{\text{wahr}}$ ) bei Mischungen mit 70 % Bindemittel (DCP (▲), MC (●), Starch (■)); $n = 1$ .	71
Abbildung 4.27: Abhängigkeit der Freisetzungszeit, $t_{80\%}$ , von dem Sprengmittelanteil ( $V_{\text{wahr}}$ ) bei Mischungen mit 40 % ( $V_{\text{wahr}}$ ) Bindemittel (DCP (▲), MC (●), Starch (■)); $n = 1$ .	71
Abbildung 4.28: freigesetzter Anteil an Piroxicam gegen die Zeit bei Fester Dispersion ohne (—) und mit Tensid (---) (Dispersion unzerkleinert in Gelatine kapseln).	74
Abbildung 4.29: Abkühlkurven der Festen Dispersionen bei der Herstellung; Dispersion mit 10 % (grau) und 20 % (schwarz) Piroxicam (jeweils ohne Tensid).	79
Abbildung 4.30: Korngrößenverteilung der Festen Dispersionen ohne (SD) und mit (SD+T) Tensid mit unterschiedlichen Piroxicam-Konzentrationen (P).	80
Abbildung 4.31: Korngrößenverteilung der Festen Dispersionen (Zuordnung vgl. Abb. 4.30) und Hilfsstoffe.	81
Abbildung 5.1: Vergleich (Mittelwert und Standardabweichung) der Freisetzungszeit, $t_{80\%}$ , von Piroxicam als Pulver und als Feste Dispersion; Piroxicam (dunkelgrau), Feste Dispersion ohne Tensid mit 10 % Piroxicam (hellgrau), Feste Dispersion ohne Tensid mit 20 % Piroxicam (mittelgrau), Feste Dispersion mit Tensid mit 10 % Piroxicam (hellgrau-gestreift), Feste Dispersion mit Tensid mit 20 % Piroxicam (mittelgrau-gestreift); $n=6$ .	84

---

Abbildung 5.2:	Vergleich der Freisetzungszeit ( $t_{80\%}$ ), mean dissolution time (MDT) und mean residence time (MRT) bei pulverförmigem Piroxicam (a), gemahlener Fester Dispersion (b) und tablettierter Fester Dispersion (c).	86
Abbildung 5.3:	Freisetzungszeit, $t_{80\%}$ , aller untersuchten Tabletten dargestellt gegen die Nummer der Mischungen aus dem Versuchsplan (mit Bewertungskriterien 45 min (schwarze Linie) (nach USP) und 15 min (punktierte Linie) (nach FIP)).	88
Abbildung 5.4:	Beispiele für unterschiedliche Freisetzungskurven der untersuchten Tabletten (je 6 Tabletten einer Mischung); a) Formulierung mit 70 % ( $V_{\text{wahr}}$ ) MC, SD mit 10 % (m/m) P und 8 % ( $V_{\text{wahr}}$ ) Sprengmittel, b) Formulierung mit 70 % ( $V_{\text{wahr}}$ ) DCP, SD mit 10 % (m/m) P und 0 % ( $V_{\text{wahr}}$ ) Sprengmittel, c) Formulierung mit 70 % ( $V_{\text{wahr}}$ ) MC, SD mit 20 % (m/m) P und 8 % ( $V_{\text{wahr}}$ ) Sprengmittel, b) Formulierung mit 70 % ( $V_{\text{wahr}}$ ) DCP, SD mit 10 % (m/m) P und 0 % ( $V_{\text{wahr}}$ ) Sprengmittel.	89
Abbildung 5.5:	Mittlere Freisetzungszeit, $t_{80\%}$ , der Tabletten aus dem Versuchsplan, die, unabhängig von ihrer sonstigen Zusammensetzung, 40 % bzw. 70 % (V/V) Bindemittel enthielten; dunkelgrau: Faktorstufe beteiligt an nicht tablettierbaren Mischungen.	91
Abbildung 5.6:	Mittlere Freisetzungszeit, $t_{80\%}$ , der Tabletten aus dem Versuchsplan, die, unabhängig von ihrer sonstigen Zusammensetzung, DCP, MC bzw. Starch als Bindemittel enthielten; dunkelgrau: Faktorstufe beteiligt an nicht tablettierbaren Mischungen.	92
Abbildung 5.7	Mittlere Freisetzungszeit, $t_{80\%}$ , der Tabletten aus dem Versuchsplan, die, unabhängig von ihrer sonstigen Zusammensetzung, Feste Dispersion ohne (SD) bzw. mit Tensid (SD+T) enthielten; dunkelgrau: Faktorstufe beteiligt an nicht tablettierbaren Mischungen.	93
Abbildung 5.8:	Mittlere Freisetzungszeit, $t_{80\%}$ , der Tabletten aus dem Versuchsplan, die, unabhängig von ihrer sonstigen Zusammensetzung, 40 % bzw. 70 % (V/V) Bindemittel enthielten; differenziert nach Fester Dispersion ohne (hellgrau) und mit (dunkelgrau) Tensid.	94
Abbildung 5.9:	Mittlere Freisetzungszeit, $t_{80\%}$ , der Tabletten aus dem Versuchsplan, die, unabhängig von ihrer sonstigen Zusammensetzung, DCP, MC bzw. Starch als Bindemittel enthielten; differenziert nach Fester Dispersion ohne (hellgrau) und mit (dunkelgrau) Tensid.	94

- Abbildung 5.10: Mittlere Freisetzungzeit,  $t_{80\%}$ , der Tabletten aus dem Versuchsplan, die, unabhängig von ihrer sonstigen Zusammensetzung, 0 %, 4 % bzw. 8 % (V/V) Sprengmittel enthielten; differenziert nach Fester Dispersion ohne (hellgrau) und mit (dunkelgrau) Tensid. 95
- Abbildung 5.11: Mittlere Freisetzungzeit,  $t_{80\%}$ , der Tabletten aus dem Versuchsplan, die, unabhängig von ihrer sonstigen Zusammensetzung, 10 bzw. 20 % (m/m) Piroxicam in der Festen Dispersion enthielten; differenziert nach Fester Dispersion ohne (hellgrau) und mit (dunkelgrau) Tensid. 95
- Abbildung 5.12: Bruchfestigkeit von Tabletten aus reiner SD mit 10 % P (—◇—), SD mit 20 % P (...◇...), SD+T mit 10 % P (—◆—), SD+T mit 20 % P (...◆...), sowie DCP (▲), MC (●) und Starch (■) bei unterschiedlichen maximalen Oberstempeldrücken,  $p_{OS,max}$ , (jeweils (% m/m)). 96
- Abbildung 5.13: Rückdehnung nach 24 h der Bindemittel (DCP (▲), MC (●) und Starch (■)) bei steigenden maximalen Drücken ( $p_{OS,max}$ ). 97
- Abbildung 5.14: Mittlerer maximaler Druck,  $p_{max,geom.}$ , der Tabletten aus dem Versuchsplan, die, unabhängig von ihrer sonstigen Zusammensetzung, 40 % (V/V) Bindemittel enthielten; differenziert nach Fester Dispersion ohne (hellgrau) und mit (dunkelgrau) Tensid. 98
- Abbildung 5.15: Verdichtungsgrad nach 24 h,  $VD_{24h}$ , der Tabletten aus dem Versuchsplan, die, unabhängig von ihrer sonstigen Zusammensetzung, 40 % (V/V) Bindemittel enthielten; differenziert nach Fester Dispersion ohne (hellgrau) und mit (dunkelgrau) Tensid. 99
- Abbildung 5.16: Vergleich zwischen der Freisetzungzeit ( $t_{80\%}$ ), mean dissolution time (MDT) und mean residence time (MRT) der tablettierten Mischungen (von links nach rechts nach fallenden  $t_{80\%}$ -Werten angeordnet). 100
- Abbildung 5.17: Vergleich der Freisetzungzeit ( $t_{80\%}$ ) gegen mean residence time (□), mean residence time gegen mean dissolution time (△) und Freisetzungzeit ( $t_{80\%}$ ) gegen mean dissolution time (○). 101
- Abbildung 5.18: Teilausschnitt des unteren Bereiches der Abb. 5.17 mit Schwerpunkt auf den Vergleich von a)  $t_{80\%}$  gegen MRT (□), b) MRT gegen MDT (△) und c)  $t_{80\%}$  gegen MDT (○). 102
- Abbildung 5.19: Freisetzungzeit,  $t_{80\%}$ , der Tabletten dargestellt gegen die Nummer der Mischungen aus dem Versuchsplan (mit Bewertungskriterien 45 min (schwarze Linie) (nach USP) und 15 min (punktierte Linie) (nach FIP)). 105

- Abbildung 5.20: Freisetzungzeit,  $t_{80\%}$ , von Tabletten mit 40 % (○) und 70 % (●) Bindemittel (% V/V) dargestellt gegen die Nummer der Mischungen aus dem Versuchsplan (mit Bewertungskriterien 45 min (schwarze Linie) (nach USP) und 15 min (punktierte Linie) (nach FIP)). 107
- Abbildung 5.21: Mittlere Freisetzungzeit,  $t_{80\%}$ , der Tabletten aus dem Versuchsplan, die, unabhängig von ihrer sonstigen Zusammensetzung, 40 bzw. 70 % (V/V) Bindemittel enthielten. 107
- Abbildung 5.22: Freisetzungzeit,  $t_{80\%}$ , von Tabletten mit DCP (▲), MC (●) und Starch (■) dargestellt gegen die Nummer der Mischungen aus dem Versuchsplan (mit Bewertungskriterien 45 min (schwarze Linie) (nach USP) und 15 min (punktierte Linie) (nach FIP)). 108
- Abbildung 5.23: Mittlere Freisetzungzeit,  $t_{80\%}$ , der Tabletten aus dem Versuchsplan, die, unabhängig von ihrer sonstigen Zusammensetzung, DCP, MC bzw. Starch als Bindemittel enthielten. 109
- Abbildung 5.24: Freisetzungzeit,  $t_{80\%}$ , von Tabletten mit 70 % DCP (▲), 70 % MC (●) und 70 % Starch (■), sowie 40 % DCP (△), 40 % MC (○) und 40 % Starch (□) (jeweils (% V/V)) dargestellt gegen die Nummer der Mischungen aus dem Versuchsplan (mit Bewertungskriterien 45 min (schwarze Linie) (nach USP) und 15 min (punktierte Linie) (nach FIP)). 109
- Abbildung 5.25: Mittlere Freisetzungzeit,  $t_{80\%}$ , der Tabletten aus dem Versuchsplan, die, unabhängig von ihrer sonstigen Zusammensetzung, DCP, MC bzw. Starch als Bindemittel enthielten; differenziert nach 40 % (hellgrau) und 70 % (dunkelgrau) Bindemittel (jeweils (% V/V)). 110
- Abbildung 5.26: Vergrößerung des unteren Bereiches von Abb. 5.24 (70 % DCP (▲), 70 % MC (●), 70 % Starch (■) und 40 % MC (○) (jeweils (% V/V))). 111
- Abbildung 5.27: Freisetzungzeit,  $t_{80\%}$ , von Tabletten mit 70 % DCP (▲), 70 % MC (●) und 70 % Starch (■), sowie 40 % DCP (△), 40 % MC (○) und 40 % Starch (□) (jeweils (% V/V)), dargestellt gegen die Nummer der Mischungen aus dem Versuchsplan; mit eingezeichnet ist die Standardabweichung (mit Bewertungskriterien 45 min (schwarze Linie) (nach USP) und 15 min (punktierte Linie) (nach FIP)). 111
- Abbildung 5.28: Mittlere Freisetzungzeit,  $t_{80\%}$ , der Tabletten aus dem Versuchsplan, die, unabhängig von ihrer sonstigen Zusammensetzung, 10 % bzw. 20 % (m/m) Piroxicam (P) in der Festen Dispersion enthielten. 113

- Abbildung 5.29: Freisetzungszeit,  $t_{80\%}$ , von Tabletten mit Fester Dispersion mit 10 % ( $\diamond$ ) und 20 % ( $\blacklozenge$ ) Piroxicam (% m/m) dargestellt gegen die Nummer der Mischungen aus dem Versuchsplan (mit Bewertungskriterien 45 min (schwarze Linie) (nach USP) und 15 min (punktierte Linie) (nach FIP)). 113
- Abbildung 5.30: Mittlere Freisetzungszeit,  $t_{80\%}$ , der Tabletten aus dem Versuchsplan, die, unabhängig von ihrer sonstigen Zusammensetzung, 10 % bzw. 20 % (m/m) Piroxicam (P) in der Festen Dispersion enthielten; differenziert nach 40 % (hellgrau) und 70 % (dunkelgrau) Bindemittel (jeweils (% V/V)). 115
- Abbildung 5.31: Mittlere Freisetzungszeit,  $t_{80\%}$ , der Tabletten aus dem Versuchsplan, die, unabhängig von ihrer sonstigen Zusammensetzung, DCP, MC bzw. Starch als Bindemittel enthielten; differenziert nach Dispersion mit 10 % (hellgrau) und 20 % (dunkelgrau) Piroxicam (jeweils (% m/m)). 115
- Abbildung 5.32: Freisetzungszeit,  $t_{80\%}$ , von Tabletten mit Fester Dispersion mit 0 % ( $\blacktriangle$ ), 4 % ( $\circ$ ) und 8 % ( $\blacksquare$ ) Sprengmittel (jeweils (% V/V), dargestellt gegen die Nummer der Mischungen aus dem Versuchsplan (mit Bewertungskriterien 45 min (schwarze Linie) (nach USP) und 15 min (punktierte Linie) (nach FIP)). 116
- Abbildung 5.33: Mittlere Freisetzungszeit,  $t_{80\%}$ , der Tabletten aus dem Versuchsplan, die, unabhängig von ihrer sonstigen Zusammensetzung, 0 %, 4 % bzw. 8 % (V/V) Sprengmittel enthielten. 117
- Abbildung 5.34: Mittlere Freisetzungszeit,  $t_{80\%}$ , der Tabletten aus dem Versuchsplan, die, unabhängig von ihrer sonstigen Zusammensetzung, 0 %, 4 % bzw. 8 % (V/V) Sprengmittel enthielten; differenziert nach 40 % (hellgrau) und 70 % (dunkelgrau) Bindemittel (jeweils (% V/V)). 117
- Abbildung 5.35: Mittlere Freisetzungszeit,  $t_{80\%}$ , der Tabletten aus dem Versuchsplan, die, unabhängig von ihrer sonstigen Zusammensetzung, 0 %, 4 % bzw. 8 % (V/V) Sprengmittel enthielten; differenziert nach DCP (hellgrau), MC (mittelgrau) und Starch (dunkelgrau) (jeweils (% V/V)). 118
- Abbildung 5.36: dreidimensionale Darstellung der Freisetzungszeit,  $t_{80\%}$ , gegen den Bindemittelanteil und Sprengmittelanteil. Zusätzlich zum Koordinatennetz (schwarze Linien) sind die  $t_{80\%}$  im 15-Minuten-Intervallen farblich in den Ebenen markiert (Farbskala links obere Mitte in der Abb.). 119

- Abbildung 5.37: Freisetzungszeit,  $t_{80\%}$ , im Vergleich zum Verdichtungsgrad nach 24 h,  $VD_{24h}$  (mit Bewertungskriterien 45 min (schwarze Linie) (nach USP) und 15 min (punktierte Linie) (nach FIP)). 121
- Abbildung 5.38: Freisetzungszeit,  $t_{80\%}$ , im Vergleich zum Verdichtungsgrad nach 24 h,  $VD_{24h}$  (DCP (▲), MC (●) und Starch (■)) (mit Bewertungskriterien 45 min (schwarze Linie) (nach USP) und 15 min (punktierte Linie) (nach FIP)). 121
- Abbildung 5.39: Freisetzungszeit,  $t_{80\%}$ , im Vergleich zum Verdichtungsgrad nach 24 h,  $VD_{24h}$  (70 % DCP (▲), 70 % MC (●) und 70 % Starch (■), sowie 40 % DCP (△), 40 % MC (○) und 40 % Starch (□)) (jeweils (% V/V)) (mit Bewertungskriterien 45 min (schwarze Linie) (nach USP) und 15 min (punktierte Linie) (nach FIP)). 122
- Abbildung 5.40: Freisetzungszeit,  $t_{80\%}$ , im Vergleich zum maximalen Druck,  $p_{max,geom.}$ , (mit Bewertungskriterien 45 min (schwarze Linie) (nach USP) und 15 min (punktierte Linie) (nach FIP)). 123
- Abbildung 5.41: Freisetzungszeit,  $t_{80\%}$ , im Vergleich zum maximalen Druck,  $p_{max,geom.}$ , (70 % DCP (▲), 70 % MC (●) und 70 % Starch (■), sowie 40 % DCP (△), 40 % MC (○) und 40 % Starch (□)) (jeweils (% V/V)) (mit Bewertungskriterien 45 min (schwarze Linie) (nach USP) und 15 min (punktierte Linie) (nach FIP)). 124
- Abbildung 5.42: Mittlerer maximaler Druck,  $p_{max,geom.}$ , der Tabletten aus dem Versuchsplan, die, unabhängig von ihrer sonstigen Zusammensetzung, DCP, MC bzw. Starch als Bindemittel enthielten; differenziert nach 40 % (hellgrau) und 70 % (dunkelgrau) Bindemittel (jeweils (% V/V)). 125
- Abbildung 5.43: Mittlerer maximaler Druck,  $p_{max,geom.}$ , der Tabletten aus dem Versuchsplan, die, unabhängig von ihrer sonstigen Zusammensetzung, DCP, MC bzw. Starch als Bindemittel enthielten; differenziert nach Dispersion mit 10 % (hellgrau) und 20 % (dunkelgrau) Piroxicam (jeweils (% m/m)). 127
- Abbildung 5.44: Mittlerer Verdichtungsgrad nach 24 h,  $VD_{24h}$ , der Tabletten aus dem Versuchsplan, die, unabhängig von ihrer sonstigen Zusammensetzung, 10 % bzw. 20 % (m/m) Piroxicam in der Festen Dispersion enthielten; differenziert nach 40 % (hellgrau) und 70 % (dunkelgrau) Bindemittel (jeweils (% V/V)). 127
- Abbildung 5.45: Mittlerer maximaler Druck,  $p_{max,geom.}$ , der Tabletten aus dem Versuchsplan, die, unabhängig von ihrer sonstigen Zusammensetzung, 0 %, 4 % bzw. 8 % (V/V) Sprengmittel enthielten. 128



- Abbildung 5.46: Mittlerer Verdichtungsgrad nach 24h,  $VD_{24h}$ , der Tabletten aus dem Versuchsplan, die, unabhängig von ihrer sonstigen Zusammensetzung, 0 %, 4 % bzw. 8 % (V/V) Sprengmittel enthielten. 128
- Abbildung 5.47: Maximaler Druck,  $p_{max,geom.}$ , im Vergleich zur Rückdehnung nach 24 h (70 % DCP (▲), 70 % MC (●) und 70 % Starch (■), sowie 40 % DCP (△), 40 % MC (○) und 40 % Starch (□)) (jeweils (% V/V)). 129
- Abbildung 5.48: mittlere Rückdehnung nach 24 h der Tabletten aus dem Versuchsplan, die, unabhängig von ihrer sonstigen Zusammensetzung, 0 %, 4 % bzw. 8 % (V/V) Sprengmittel enthielten. 130
- Abbildung 5.49: Veränderung der Bruchfestigkeit nach 24 h zur Ausgangsbruchfestigkeit von 50 N der Tabletten aus dem Versuchsplan, die, unabhängig von ihrer sonstigen Zusammensetzung, DCP, MC bzw. Starch als Bindemittel enthielten; differenziert nach 40 % (hellgrau) und 70 % (dunkelgrau) Bindemittel (jeweils (% V/V)). 131
- Abbildung 5.50: Veränderung der Bruchfestigkeit nach 24 h zur Ausgangsbruchfestigkeit von 50 N der Tabletten aus dem Versuchsplan, die, unabhängig von ihrer sonstigen Zusammensetzung, 40 bzw. 70 % (V/V) Bindemittel enthielten; differenziert nach 0 % (hellgrau), 4 % (mittelgrau) und 8 % (dunkelgrau) Sprengmittel (jeweils (% V/V)). 132
- Abbildung 5.51: Veränderung der Bruchfestigkeit nach 24 h zur Ausgangsbruchfestigkeit von 50 N der Tabletten aus dem Versuchsplan, die, unabhängig von ihrer sonstigen Zusammensetzung, DCP, MC bzw. Starch als Bindemittel enthielten; differenziert nach 0 % (hellgrau), 4 % (mittelgrau) und 8 % (dunkelgrau) Sprengmittel (jeweils (% V/V)). 133
- Abbildung 5.52: Bruchfestigkeit nach 24 h im Vergleich zur Rückdehnung nach 24 h (70 % DCP (▲), 70 % MC (●) und 70 % Starch (■), sowie 40 % DCP (△), 40 % MC (○) und 40 % Starch (□) (jeweils (% V/V)) (mit Ausgangsbruchfestigkeit (punktierte Linie). 133
- Abbildung 5.53: Mittlere benötigte Bruttoarbeit,  $W_{brutto}$ , für die Tabletten aus dem Versuchsplan, die, unabhängig von ihrer sonstigen Zusammensetzung, DCP, MC bzw. Starch als Bindemittel enthielten; differenziert nach 40 % (hellgrau) und 70 % (dunkelgrau) Bindemittel (jeweils (% V/V)). 134
- Abbildung 5.54: Mittlere benötigte relative elastische Arbeit ( $W_{elast.}$ ) für die Tabletten aus dem Versuchsplan, die, unabhängig von ihrer sonstigen Zusammensetzung, DCP, MC bzw. Starch als Bindemittel enthielten; differenziert nach 40 % Bindemittel (hellgrau) und 70 % Bindemittel (dunkelgrau). 135

- Abbildung 5.55: Mittlere benötigte Reibungsarbeit ( $W_{\text{reib.}}$ ) für die Tabletten aus dem Versuchsplan, die, unabhängig von ihrer sonstigen Zusammensetzung, DCP, MC bzw. Starch als Bindemittel enthielten; differenziert nach 40 % Bindemittel (hellgrau) und 70 % Bindemittel (dunkelgrau). 137
- Abbildung 5.56: Mittlere benötigte Nettoarbeit ( $W_{\text{netto}}$ ) für die Tabletten aus dem Versuchsplan, die, unabhängig von ihrer sonstigen Zusammensetzung, DCP, MC bzw. Starch als Bindemittel enthielten; differenziert nach 40 % (hellgrau) und 70 % (dunkelgrau) Bindemittel (jeweils (% V/V)). 138
- Abbildung 5.57: Verdichtungsverlauf als Porositäts-Druck-Beziehung nach Heckel für Tabletten mit 50 N Bruchfestigkeit aus DCP und Fester Dispersion mit 20 % (m/m) Piroxicam: 0 % (●), 40 % (○), 70 % (□) und 100 % DCP (■) (% V/V). 139
- Abbildung 5.58: Verdichtungsverlauf als Porositäts-Druck-Beziehung nach Heckel für Tabletten mit 50 N Bruchfestigkeit aus MC und Fester Dispersion mit 20 % (m/m) Piroxicam: 0 % (●), 40 % (○), 70 % (□) und 100 % MC(■) (% V/V). 141
- Abbildung 5.59: Verdichtungsverlauf als Porositäts-Druck-Beziehung nach Heckel für Tabletten mit 50 N Bruchfestigkeit aus Starch und Fester Dispersion mit 20 % (m/m) Piroxicam: 0 % (●), 40 % (○), 70 % (□) und 100 % Starch(■) (% V/V). 142
- Abbildung 5.60: Verdichtungsverlauf als Porositäts-Druck-Beziehung nach Heckel für Tabletten mit 50 N Bruchfestigkeit mit 40 % (V/V) Bindemittel (und Fester Dispersion mit 20 % (m/m) Piroxicam) (DCP (△), MC (○), und Starch (□)). 143
- Abbildung 5.61: Verdichtungsverlauf als Porositäts-Druck-Beziehung nach Heckel für Tabletten mit 50 N Bruchfestigkeit mit 70 % (V/V) Bindemittel (und Fester Dispersion mit 20 % (m/m) Piroxicam) (DCP (△), MC (○), und Starch (□)). 144
- Abbildung 5.62: Steigungsparameter  $k_H$  der Heckelfunktion bei Tabletten mit 50 N Bruchfestigkeit aus unterschiedlichen Volumenanteilen Bindemittel und Fester Dispersion mit 20 % (m/m) Piroxicam ((DCP (△), MC (○), und Starch (□)). 145
- Abbildung 5.63: Steigungsparameter  $k_H$  der Heckelfunktion bei Tabletten aus reinem Bindemittel bzw. Fester Dispersion mit unterschiedlichen Verdichtungsgraden (VD) ((DCP (-▲-), MC (-●-), Starch (-■-), SD mit 10 % Piroxicam (-◇-) und SD mit 20 % Piroxicam (...◇...)) (jeweils (% m/m))) (größeres Symbol entspricht Tabletten mit 50 N Bruchfestigkeit). 146
- Abbildung 5.64: wie Abb. 5.63, zusätzlich eingezeichnet sind die Tabletten mit 50 N Bruchfestigkeit mit 40 % (offene Symbole) und 70 % (geschlossene Symbole) Bindemittel (jeweils (% V/V)) von DCP (△, ▲), MC (○, ●) und Starch (□, ■). 147

---

Abbildung 5.65: rasterelektronenmikroskopische Aufnahme einer Festen Dispersion mit 10 % (m/m) Piroxicam bei 4000-facher Vergrößerung.	149
Abbildung 5.66: rasterelektronenmikroskopische Aufnahme einer Festen Dispersion mit 20 % (m/m) Piroxicam bei 1000-facher Vergrößerung.	149
Abbildung 5.67: rasterelektronenmikroskopische Aufnahme einer Festen Dispersion mit 20 % (m/m) Piroxicam bei 4000-facher Vergrößerung.	150
Abbildung 5.68: rasterelektronenmikroskopische Aufnahme einer Festen Dispersion mit 10 % (m/m) Piroxicam mit Tensid bei 500-facher Vergrößerung.	150
Abbildung 5.69: rasterelektronenmikroskopische Aufnahme einer Festen Dispersion mit 10 % (m/m) Piroxicam mit Tensid bei 4000-facher Vergrößerung.	151
Abbildung 5.70: rasterelektronenmikroskopische Aufnahme einer Festen Dispersion mit 20 % (m/m) Piroxicam mit Tensid bei 4000-facher Vergrößerung.	151
Abbildung 5.71: rasterelektronenmikroskopische Aufnahme einer Tablette aus Fester Dispersion mit 10 % (m/m) Piroxicam bei 40-facher Vergrößerung (von der Tablettenoberseite (links) bis ca. 60 % in die Tablette hinein (rechts)).	153
Abbildung 5.72: rasterelektronenmikroskopische Detail-Aufnahme der Bruchfläche einer Tablette aus Fester Dispersion mit 10 % (m/m) Piroxicam bei 500-facher Vergrößerung.	153
Abbildung 5.73: rasterelektronenmikroskopische Detail-Aufnahme der Bruchfläche einer Tablette aus Fester Dispersion mit 20 % (m/m) Piroxicam bei 500-facher Vergrößerung.	154
Abbildung 5.74: rasterelektronenmikroskopische Detail-Aufnahme der Bruchfläche einer Tablette aus Fester Dispersion mit 10 % (m/m) Piroxicam mit Tensid bei 500-facher Vergrößerung.	154
Abbildung 5.75: rasterelektronenmikroskopische Detail-Aufnahme der Bruchfläche einer Tablette aus Fester Dispersion mit 20 % (m/m) Piroxicam mit Tensid bei 500-facher Vergrößerung.	155
Abbildung 5.76: Vergleich von rasterelektronenmikroskopischen Übersichtsaufnahmen von Bruchflächen von Tabletten mit Dispersion mit 10 % (m/m) Piroxicam in 40-facher Vergrößerung (um 90° nach rechts gedreht: von links nach rechts: 40 % Bindemittel, 70 % Bindemittel, 70 % Bindemittel mit 8 % Sprengmittel; von oben nach unten: DCP, MC, Starch (jeweils (% V/V))) (von der Tablettenoberseite (links) bis ca. 60 % in die Tablette hinein (rechts)).	157

Abbildung 5.77: rasterelektronenmikroskopische Detail-Aufnahme der Bruchfläche einer Tablette mit 40 % (V/V) DCP und Fester Dispersion mit 10 % (m/m) Piroxicam bei 250-facher Vergrößerung.	158
Abbildung 5.78: rasterelektronenmikroskopische Detail-Aufnahme der Bruchfläche einer Tablette mit 40 % (V/V) MC und Fester Dispersion mit 10 % (m/m) Piroxicam bei 500-facher Vergrößerung.	158
Abbildung 5.79: Detail-Ausschnitt aus Abb. 5.78 mit 2000-facher Vergrößerung.	159
Abbildung 5.80: rasterelektronenmikroskopische Detail-Aufnahme der Bruchfläche einer Tablette mit 70 % (V/V) MC und Fester Dispersion mit 20 % (m/m) Piroxicam bei 2000-facher Vergrößerung.	159
Abbildung 5.81: rasterelektronenmikroskopische Detail-Aufnahme der Bruchfläche einer Tablette mit 40 % (V/V) Starch und Fester Dispersion mit 10 % (m/m) Piroxicam bei 250-facher Vergrößerung.	160
Abbildung 5.82: rasterelektronenmikroskopische Detail-Aufnahme der Bruchfläche einer Tablette mit 70 % (V/V) Starch und Fester Dispersion mit 10 % (m/m) Piroxicam bei 250-facher Vergrößerung.	160

---

Tabellenverzeichnis:

Tabelle 4.1:	Validierung der Freisetzung	43
Tabelle 4.2:	Untersuchte Faktoren	75
Tabelle 4.3:	Versuchsplan	76
Tabelle 4.4:	Ausbeute bei der Herstellung der Dispersionen für die Varianzanalyse	79
Tabelle 4.5:	Schmelzpunkte der Festen Dispersion (°C); (n =2)	81
Tabelle 4.6:	Piroxicam-Gehalte (% ± 95 % VB) der Festen Dispersionen (n = 6)	82
Tabelle 4.7:	Partikeldichten (n = 9)	83
Tabelle 5.1:	Zusammensetzung der nicht tablettierbaren Mischungen	90
Tabelle 5.2:	Ergebnisse der Varianzanalyse	104
Tabelle 5.3:	Verdichtungsgrad nach 24 Stunden bei tablettierten einzelnen Substanzen	122
Tabelle 5.4:	Maximaler Druck, $p_{\max, \text{geom.}}$ , tablettierter einzelner Substanzen	125
Tabelle 5.5:	Rückdehnung von Tabletten aus einzelnen Substanzen nach Tablettierung auf dieselbe Bruchfestigkeit von 50 N	130
Tabelle 5.6:	Bruttoarbeit für Tabletten aus einzelnen Substanzen bei Tablettierung auf dieselbe Bruchfestigkeit von 50 N	134
Tabelle 5.7:	Elastische Arbeit für Tabletten aus einzelnen Substanzen bei Tablettierung auf dieselbe Bruchfestigkeit von 50 N	136
Tabelle 5.8:	Reibungsarbeit für Tabletten aus einzelnen Substanzen bei Tablettierung auf dieselbe Bruchfestigkeit von 50 N	137

Abkürzungsverzeichnis:

Abb.	Abbildung
Ch.B.	Chargen-Bezeichnung
DCP	Emcompress (Dicalciumphosphatdihydrat)
DSC	Dynamische Differenzkalorimetrie
EMA	europäische Zulassungsbehörde
FDA	US-amerikanische Zulassungsbehörde
FIP	International Pharmaceutical Federation
h	Stunde (hora)
HPLC	Hochdruck-Flüssigkeitschromatographie
HPMC	Hydroxypropylmethylcellulose
HSM	Heiztischmikroskopie (hot stage microscopy)
ICH	International Conference on Harmonisation
Kap.	Kapitel
Konz.	Konzentration
MC	MicroceLac 100
MDT	mean dissolution time
min	Minuten
MRT	mean residence time
n	Anzahl der Untersuchungen
PEG	Polyethylenglycol
$p_{\max, \text{geom.}}$	geometrischer Mittelwert des maximalen Ober- und Unterstempeldruckes
Ph.Eur.	Pharmacopaea Europaea (Europäisches Arzneibuch)
$p_{\text{OS}, \text{max}}$	maximaler Oberstempeldruck
PVP	Polyvinylpyrrolidon
rpm	Umdrehungen pro Minute (rounds per minute)
RT	Raumtemperatur
s	Sekunde
SD	Feste Dispersion (solid dispersion)
SD+T	tensidhaltige Feste Dispersion
SM	Sprengmittel
Starch	Starch 1500 (modifizierte Stärke)
$t_{80\%}$	Zeit, nach der 80 % des Wirkstoffes freigesetzt wurden

---

Tab.	Tabelle
UV	Ultraviolett
VD <sub>24h</sub>	Verdichtungsgrad nach 24 Stunden
vgl.	vergleiche
W	Arbeit (work)
XRD	Röntgenpulverdiffraktometrie
( <i>Name(n), Jahr</i> )	siehe Literaturverzeichnis
{ }	siehe Geräteliste
< >	siehe Softwareliste

Gesetzlich geschützte Warenzeichen werden ohne besondere Kennzeichnung verwendet.





# 1 Einleitung

## 1.1 Einführung

Damit ein Arzneistoff aus einer festen oral applizierten Arzneiform an seinen Wirkort gelangen kann, muss er sich -im Allgemeinen nach Zerfall der Arzneiform- lösen, um im gelösten Zustand resorbiert werden zu können. Viele Arzneistoffe zeigen jedoch eine schlechte Wasserlöslichkeit, so dass die Auflösungsgeschwindigkeit zum geschwindigkeitsbestimmenden Schritt wird.

An dieser Stelle greift das Prinzip der Festen Dispersionen an: ein fein verteilter (wenn möglich sogar gelöster) Wirkstoff in einer hydrophilen festen Trägersubstanz. Durch die kleine Teilchengröße des Arzneistoffes entsteht eine sehr große Oberfläche, so dass sich nach Auflösen des Trägers der Wirkstoff schneller lösen und teilweise Übersättigung der Lösung erreicht werden kann.

Neben der Verbesserung der Löslichkeit stellen Feste Dispersionen auch eine Möglichkeit dar, bei hochwirksamen und deshalb sehr niedrig dosierten Arzneistoffen durch eine Volumenzunahme eine Verbesserung der Gleichförmigkeit des Gehaltes zu erreichen und auch die Gefahr der Erzeugung toxischer Stäube zu reduzieren.

Diesem vielversprechenden Prinzip steht die Tatsache gegenüber, dass es heutzutage nur sehr wenige Fertigarzneimittel auf dem Markt gibt, die Feste Dispersionen enthalten, z.B. Grispeg (Sandoz) und Cesamet (Lilly). Schon daraus kann geschlossen werden, dass es noch ungelöste Probleme im Zusammenhang mit diesen Systemen gibt.

Eines der Hauptprobleme ist die schlechtere Stabilität des Arzneistoffes, welche durch die große Oberfläche der Partikel in dem Träger bedingt wird. Auf diesem Gebiet wurde mittlerweile intensiv geforscht und ein neues Problem rückt weiter in den Vordergrund:

Wie kann man die Festen Dispersionen am besten applizieren? Eine Möglichkeit wäre das direkte Ausgießen von Schmelze in Kapseln. Der Nach-

teil dieser Methode ist allerdings die verhältnismäßig kleine Oberfläche, welche zu langsamerer Auflösung führt.

Oft stellte schon die Zerkleinerung der Festen Dispersion ein Problem dar, weil die Dispersionen häufig zäh oder wachstartig sind (Serajuddin, 1999). Aber auch die Abfüllung gemahlener Dispersion in Kapseln, gegebenenfalls unter Zusatz von Hilfsstoffen, ist nur bedingt geeignet, da die Kapselbefüllung im Vergleich zur Tablettierung ein anfälligeres und teureres Verfahren ist.

Die ideale Arzneiform in diesem Zusammenhang stellt die Tablette dar, weil sie, neben einem günstigen Herstellungsprozess, auch bei den Patienten gut akzeptiert ist.

Über den Versuch, Feste Dispersionen zu tablettieren, gibt es sehr wenige Untersuchungen. Allen et al. beobachteten bei Tabletten aus Fester Dispersion mit Dextrose und mikrokristalliner Cellulose, dass sich die Freisetzung deutlich verlangsamte und den Vorteil der Dispersion im gemahlenden Zustand gegenüber dem Arzneistoff deutlich minderte (Allen et al., 1977). Auch andere Autoren berichten, dass es nicht zu einem Zerfall der Tabletten, sondern nur zu Erosion kommt und damit zu einer langsamen Wirkstofffreigabe, was beim Einsatz von Festen Dispersionen als Freisetzungsbeschleuniger unerwünscht ist (Ford und Rubinstein, 1980; Akbuğa et al., 1988).

Jedoch wurden die bisher genannten Untersuchungen nicht gezielt unter dem Aspekt der Tablettierung gemacht, sondern eine bestimmte Feste Dispersion hinsichtlich ihrer Freisetzungseigenschaften und Stabilität untersucht, um dann zusätzlich mit einer „Standard“-Tablettenformulierung die Freisetzung aus einer Tablette zu testen.

Sjökvist und Nyström haben das Thema unter dem Aspekt der Tablettierbarkeit betrachtet und zu diesem Zweck gezielt Xylitol als Trägermaterial für die Festen Dispersionen verwendet, welches auch ein klassisches Bindemittel in der Tablettierung ist. Sie erhielten Tabletten, die gute Freisetzungseigenschaften zeigten (Sjökvist und Nyström, 1990).

---

Beim überwiegenden Anteil der bisher hergestellten und untersuchten Dispersionen wurden allerdings Polyethylenglykole und PVP als Träger für die Dispersionen verwendet (Ford, 1986; Foster et al. 2002). Ob und unter Zusatz welcher Hilfsstoffe sich diese Festen Dispersionen tablettieren lassen, so dass die Freisetzung gegenüber der pulverförmigen Dispersion nicht negativ beeinflusst wird, wurde bisher nicht untersucht.

## 1.2 Problemstellung

Auf der Basis einer Festen Dispersion aus PEG (dem am häufigsten verwendeten Träger für Feste Dispersionen) sollen Tabletten hergestellt werden, die auf der einen Seite einen stabilen Formling ergeben, auf der anderen Seite aber auch eine schnelle Wirkstofffreisetzung zeigen. Die dafür benutzte Dispersion soll bezüglich ihrer Stabilität ausreichend untersucht worden sein. Die Wahl fiel auf die Kombination Piroxicam, als stabilen und leicht zu detektierenden Wirkstoff, in PEG 4000. Bezüglich ihrer Stabilität wurde diese Dispersion von Haack detailliert analysiert (Haack, 2001).

Um genauere Aussagen über verschiedene Einflussgrößen bei der Tablettierung machen zu können, sollen diese Größen mit der Methode der statistischen Versuchsplanung untersucht werden.

Da für Stabilitätsuntersuchungen nur kleine Ansätze der Dispersion hergestellt werden mussten (ca. 10 g), muss von der Herstellungsmethode ausgehend eine Maßstabsvergrößerung auf ca. 500 g durchgeführt und die Dispersion anschließend zerkleinert werden.

Zusammenfassend sollen folgende Ziele im Rahmen dieser Arbeit erreicht werden:

- Maßstabsvergrößerung der Herstellung der Festen Dispersion (Piroxicam in PEG 4000) von 10 g auf 500 g
- Zerkleinerung der Festen Dispersion auf eine geeignete Korngröße ohne große Substanzverluste
- Herstellung tablettierbarer Mischungen und Untersuchung der Tablettiereigenschaften dieser Mischungen
- schnelle und vollständige Freisetzung des Wirkstoffes (Piroxicam) aus den Tabletten
- Quantifizierung von Faktoren, welche die Tablettierbarkeit und die Freisetzungsgeschwindigkeit beeinflussen, durch statistische Methoden wie die mehrfaktorielle univariate Varianzanalyse

## **2 Allgemeiner Teil**

### **2.1 Feste Dispersionen**

#### **2.1.1 Definition**

Das Konzept der Festen Dispersionen wurde eingeführt durch Sekiguchi und Obi, die feststellten, dass die eutektische Mischung einer schwerlöslichen Substanz (Sulfathiazol) in einem wasserlöslichen Träger (Urea) eine höhere Freisetzungsgeschwindigkeit hatte, als der Wirkstoff allein (Sekiguchi und Obi, 1961).

Der Begriff der „Festen Dispersion“, als System zur Erhöhung der Löslichkeit schwerlöslicher Arzneistoffe, wurde 1971 durch Chiou und Riegelman folgendermaßen definiert: Eine Feste Dispersion ist „eine Dispersion eines oder mehrerer Wirkstoffe in einem inerten Träger oder einer Matrix in festem Zustand, hergestellt durch die Schmelz-, Lösungs- oder Schmelz-Lösungsmethode“ (Chiou und Riegelman, 1971).

#### **2.1.2 Herstellung**

Neben den eben genannten klassischen Methoden, Feste Dispersionen herzustellen, wird heute auch die Schmelzextrusion als Herstellungsmethode genannt (Forster et al., 2002). Im Folgenden werden die wesentlichen Aspekte der Methoden einschließlich ihrer Vor- und Nachteile beschrieben (Chiou und Riegelman, 1971; Ford, 1986; Serajuddin, 1999).

##### **2.1.2.1 Schmelzmethode**

Bei der Schmelzmethode werden Wirkstoff und Träger gemischt, bis zur homogenen Schmelze erhitzt und anschließend abgekühlt. Schnelles Abkühlen führt häufig zu einem geringeren Kristallinitätsgrad des Wirkstoffes und damit zu einer noch schnelleren Freisetzung. Langsames Abkühlen (bei Raumtemperatur) führt oft zu stabileren Systemen, da es weniger zu Nachkristallisation des Wirkstoffes oder des Trägers kommt.

Vorteile sind die relative Einfachheit und Wirtschaftlichkeit der Methode. Nachteilig sind die hohen Temperaturen, die häufig nötig sind und gegebene

nenfalls zu Zersetzung des Wirkstoffes und/oder des Trägers führen können. Außerdem sind nicht alle Wirkstoffe und Träger in der Schmelze mischbar.

Wird die Schmelze in einer gekühlten Umgebung versprüht, spricht man von Sprüherstarrung (Kreuter, 1999). Der Vorteil hierbei ist, dass der häufig sehr schwierige Schritt der Zerkleinerung entfällt.

#### 2.1.2.2 Lösungsmethode

Bei der Lösungsmethode werden Arzneistoff und Träger gemeinsam in einem geeigneten, meist organischen Lösungsmittel gelöst und anschließend wird das Lösungsmittel verdampft. Beim Entfernen des Lösungsmittels kann der Wirkstoff im Träger ausfallen und es kann je nach Dauer des Prozesses zu Kristallwachstum kommen.

Vorteile der Methode sind die geringen thermischen Belastungen und die Eignung der Methode für Träger, die nicht oder nur unter Zersetzung schmelzen (z.B. PVP oder HPMC). Nachteilig sind jedoch die entstehenden großen Lösungsmittelmengen, v.a. in Scale-up-Prozessen, und die Restlösungsmittelgehalte in den Dispersionen. Zudem ist der apparative Aufwand deutlich größer als bei der Schmelzeinbettung,

Das Lösungsmittel kann auch mittels Sprühtrocknung entfernt werden. Hier entfällt ebenfalls die anschließende Zerkleinerung der Dispersion.

#### 2.1.2.3 Schmelz-Lösungsmethode

Bei dieser Methode wird nur der Wirkstoff in einem Lösungsmittel gelöst und dann die Lösung zu der Schmelze des Trägers gegeben. Hierzu wird zwar weniger Lösungsmittel verwendet als für die Lösungsmethode, die Probleme im Zusammenhang mit der grundsätzlichen Verwendung eines Lösungsmittels bleiben aber bestehen.

#### 2.1.2.4 Schmelzextrusion

Die Schmelzextrusion kommt wie die Schmelzmethode ohne Lösungsmittel aus und besitzt zusätzlich den Vorteil, dass die thermische Belastung deutlich geringer ist. Im Gegensatz zur Schmelzmethode genügt hier eine

anteilige Verflüssigung der Mischung bis zu dem Punkt, an dem sie formbar wird. Die Methode eignet sich auch für nicht schmelzende Träger und lässt sich zudem gut für große Mengen verwenden. Der Nachteil der Methode liegt jedoch darin, dass man auch bei Verwendung eines Extruders im Labormaßstab dennoch größere Substanzmengen von 5-10 g benötigt, die häufig im frühen Stadium der Entwicklung nicht zur Verfügung stehen (Forster et al., 2002).

### **2.1.3 Charakterisierung**

Für die Charakterisierung der Festen Dispersionen werden hauptsächlich vier Methoden benutzt:

- die dynamische Differenzkalorimetrie (DSC)
- die Heitzschmikroskopie (Hot-Stage-Microscopy (HSM))
- die Röntgenpulverdiffraktometrie (X Ray Powder Diffraction (XRPD))
- und die Freisetzungsgeschwindigkeit

Eine dieser Methoden kann allein nicht ausreichend die Dispersionen charakterisieren und sollte immer in Kombination mit anderen eingesetzt werden. Die Methoden und die verwendeten Messbedingungen werden detailliert in Kapitel 4.1 und 4.4 beschrieben.

## **2.2 Tablettierung**

### **2.2.1 Der Tablettiervorgang**

Bei der Tablettierung kommt es durch Verdichtung von pulverförmigem Material zwischen zwei Stempeln zu solch einer Verformung des Haufwerkes, dass es schließlich zu einer Tablette mit geringer Restporosität verdichtet wird.

Zu Anfang des Verdichtungs Vorganges kommt es zunächst zum Ver- und Zusammenschieben der einzelnen Partikel. Sobald eine Volumenreduktion durch Verschieben allein nicht mehr möglich ist, kommt es zur Verformung der Partikel.

Bei binären Mischungen kommt es häufig dazu, dass eine Substanz das Pulver wie ein Netz kohärent durchzieht, sie perkoliert. Sie dominiert dann auch häufig die Eigenschaften der Mischung und der Tablette (Leuenberger et al., 1987) (vgl. auch Kapitel 4.6.2.2).

Die Verformungseigenschaften von Partikeln verschiedener Substanzen können in drei Hauptmechanismen eingeteilt werden:

- **elastische Verformung:**  
Diese erfolgt spontan nach dem Hookeschen Gesetz und ist vollkommen reversibel. Bei Feststoffen gibt es immer einen elastischen Bereich. Je nach Substanz ist er jedoch mehr oder weniger stark ausgeprägt.
- **plastische Verformung:**  
Hierbei kommt es zu einer bleibenden Verformung, die von der angewendeten Kraft und zugleich von der Zeitdauer der Krafteinwirkung abhängig ist. Die plastische Verformung wird auch Kaltfließen genannt.
- **Bruch:**  
Zu Bruch kommt es oberhalb der Belastbarkeitsgrenze. Es entstehen mehrere kleinere individuelle Partikel. Kommt es direkt nach dem elastischen Bereich zum Bruch, wird dies als Sprödbbruch bezeichnet. Ein duktiler Bruch folgt auf eine plastische Verformung.

Welche Verformungsmechanismen bei den verschiedenen Substanzen dominieren, ist unterschiedlich. Die im Rahmen dieser Arbeit verwendeten Substanzen sind in Kapitel 3 diesbezüglich genauer charakterisiert.

Nach der Entlastung des Komprimates kommt es zu einer elastischen Rückdehnung. Wird diese durch umgebende Partikel zusammen mit genügend festen Bindungen behindert, verbleiben Spannungen in der Tablette, welche die Festigkeit des Komprimates beeinträchtigen.

### **2.2.2 Auswertung der beim Tablettierprozess aufgezeichneten Daten**

Während des Tablettiervorganges können in Abhängigkeit von der Zeit die aufgewendete Kraft und der von den Stempeln zurückgelegte Weg aufgezeichnet werden. Durch Kombination dieser drei Größen (und daraus abge-



leiteten Parametern) lassen sich Rückschlüsse auf den Prozess der Verdichtung ziehen.

Die Vielzahl an Vorschlägen zur Auswertung von Tablettierdaten spiegelt die allgemeine Schwierigkeit im tiefgreifenden Verständnis des Tablettiervorganges wider. Außerdem sind die experimentellen Parameter so vielgestaltig (insbesondere das Weg-Zeit-Profil der Maschine bzw. deren Einstellung), dass die Art der Durchführung der Experimente mehr Einfluss auf die Ergebnisse haben kann als die untersuchten Substanzen. Daher lassen sich Literaturdaten selten vergleichen; dies ist meist nur innerhalb einer Arbeit möglich (Ritschel und Bauer-Brandl, 2002).

Abgeleitet aus den Kraftdaten lassen sich z.B. maximale Drücke ermitteln. In Kombination der Kraft- und Zeitdaten werden die Parameter der modifizierten Weibullfunktion ermittelt. Die Wegdaten dienen z.B. zur Berechnung des Verdichtungsgrades. Aus der Kombination der Kraft- und Wegdaten lässt sich u.a. die Arbeit oder auch die Parameter nach Heckel berechnen. Die im Rahmen dieser Arbeit ermittelten Parameter werden in den Kapiteln 4.4.1 und 4.4.2 genauer beschrieben.

Die Heckel-Gleichung wird sehr häufig benutzt und beschreibt die Abnahme der Porosität im Verlauf der Verdichtung. Nach Heckel wird durch die Auftragung des  $\ln$  des reziproken Wertes der Porosität gegen den Druck ein linearer Zusammenhang gefunden (Funktion 1. Ordnung) (Heckel, 1961a; Heckel, 1961b):

$$\ln\left(\frac{1}{1-D}\right) = k \cdot P + A$$

D: relative Dichte

P: Druck

k, A: Konstanten

$1/k$  beschreibt dabei den Widerstand, den die Substanz der Verformung entgegensetzt, und wird mit dem „mean yield pressure“ in Zusammenhang gebracht. Die Konstante A ist von geringer Aussagekraft, da sie stark vom

eingesetzten Druck und der Geschwindigkeit abhängt. Vergleichende Aussagen sind auch hier nur innerhalb eines Versuchsaufbaus möglich (York, 1978). Innerhalb eines Aufbaus kann jedoch das Verdichtungsverhalten pharmazeutischer Hilfsstoffe mit Hilfe des Heckeldiagramms ausreichend gut beschrieben werden (Duberg und Nyström, 1986).

## 2.3 Freisetzung

Die Wirkstofffreisetzung erfolgt durch Lösen des Wirkstoffes aus der Tablette oder Tablettenbestandteilen. Der Lösungsvorgang eines Stoffes wird nach der Gleichung von Noyes und Whitney, erweitert durch Nernst und Brunner, beschrieben (Noyes und Whitney, 1897; Nernst, 1904; Brunner, 1904):

$$\frac{dc}{dt} = \frac{D \cdot F}{h \cdot V} \cdot (c_s - c_t)$$

c: Konzentration der Lösung

t: Zeit

D: Diffusionskoeffizient ( $\text{m}^2 \text{t}^{-1}$ )

F: Oberfläche

h: Dicke der adherierenden Lösungsmittelschicht

V: Volumen

$c_s$ : Sättigungskonzentration

$c_t$ : Konzentration zum Zeitpunkt t

Da bei einer zerfallenden Tablette die benetzte Oberfläche des Wirkstoffes meist größer ist, wird aus dieser, bei sonst gleichen Bedingungen, der Wirkstoff wesentlich schneller in Lösung gehen.

Tabletten aus Festen Dispersionen zeigen jedoch häufig nur Erosion. Einen Zerfall bei diesen Tabletten zu erreichen, könnte zu einer entscheidenden Verbesserung der Freisetzung führen.

Bei den Festen Dispersionen aus den hydrophilen Trägern und schwerlöslichen Arzneistoffen kann die Freisetzung auch durch den Anteil des im

Träger gelösten Arzneistoffes beeinflusst werden. Die Freisetzung dieses Anteils wird durch die Lösungsgeschwindigkeit des Trägers bestimmt, die Freisetzung des kristallinen Anteils wird zunächst auch durch die Lösungsgeschwindigkeit des Trägers und zusätzlich nach Auflösen des Trägers durch die Lösungsgeschwindigkeit des Wirkstoffes bestimmt. Die Vorgänge überlagern sich in den Freisetzungskurven.

Bezüglich der Auswertemethoden und Parameter, die zur Beschreibung der Freisetzung herangezogen werden, gibt es eine große Anzahl an Vorschlägen in der Literatur.

Die verschiedenen Methoden, um Freisetzungskurven zu vergleichen, lassen sich in verschiedene Gruppen einteilen:

- Modell-abhängige Methoden:

Diese Methoden dienen der Ermittlung der Freisetzungskinetik einzelner Arzneiformen. Sie dienen auch der Ermittlung von Parametern, die bei gleicher Kinetik miteinander verglichen werden können.

- Modell-unabhängige Methoden:

- Vergleich von zwei Kurven:

Verglichen werden können mittels t-Test „1-Punkt-Werte“ (z.B.  $t_{80\%}$ ) und Werte, die aus dem gesamten Kurvenverlauf ermittelt wurden (z.B. AUC („area under the curve“), MDT („mean dissolution time“), MRT („mean residence time“)) oder (ohne t-Test) Berechnung von nur einem Parameter direkt aus den Werten zweier Untersuchungen (z.B. similarity factor (von der FDA und EMEA als Vergleichskriterium zweier Freisetzungskurven übernommen)).

Anwendung findet diese Art von Vergleichen z.B. bei Bioäquivalenzuntersuchungen.

- Vergleich mehrerer Kurven:

In diesem Fall ist ein Vergleich mittels Varianzanalyse möglich. Als Parameter können wieder einzelne Werte oder aus dem Kurvenverlauf berechnete Werte dienen.

Da im Rahmen dieser Arbeit die Einflussgrößen der Formulierung und Tablettierung auf die Freisetzung mittels mehrfaktorieller Varianzanalyse untersucht werden sollen und nicht davon ausgegangen werden darf, dass alle Tabletten die gleiche Freisetzungskinetik aufweisen (deutliche Unterschiede z.B. bei zerfallenden und erodierenden Tabletten), bietet es sich an, auf die Modell-unabhängigen Methoden zurückzugreifen.

Die Bestimmung der  $t_{80\%}$  (oder ähnlicher Werte) ist eine einfache und sehr häufig benutzte Methode, um Freisetzungprofile zu parametrisieren. Als Nachteil wäre jedoch zu erwähnen, dass hierbei nicht der gesamte Kurvenverlauf berücksichtigt wird.

Die MDT (mean dissolution time) und die MRT (mean residence time), bei deren beider Berechnung alle Messwerte eingehen, spielen in der Pharmakokinetik und Biopharmazie eine große Rolle. Dabei wird häufig versucht, die in vitro ermittelten MDT-Werte mit den in vivo ermittelten MRT-Werten zu korrelieren. Für in vitro Freisetzungsforschungen werden die MRT-Werte jedoch auch benutzt.

Beide Parameter haben ihren Ursprung in der Analyse der statistischen Momente. Dabei wird die normierte Freisetzungskurve als Schätzung der Dichtefunktion der Verweilzeiten der Wirkstoffmoleküle in der galenischen Zubereitung betrachtet. Das arithmetische Mittel dieser Funktion wird über das erste statistische Moment berechnet (Voegelé, 1985). Das arithmetische Mittel aus dem Freisetzungsprofil, also der Darstellung der freigesetzten Wirkstoffmenge gegen die Zeit, wird die MDT genannt, das arithmetische Mittel des sogenannten „residence profile“, der Darstellung der noch in der Arzneiform befindlichen Wirkstoffmenge gegen die Zeit, entspricht der MRT (Podczek, 1992).

Die Auswahl und Berechnung der im Rahmen dieser Arbeit verwendeten Parameter ist in Kapitel 4.4.3.5 beschrieben.

## 2.4 Statistische Versuchsplanung

Bei der klassischen Versuchsplanung wird nur eine Variable bzw. ein Faktor zur Zeit verändert. Die übrigen Variablen werden bei den Versuchen

konstant gehalten. Dem liegt die Annahme zugrunde, dass andernfalls die Zuordnung des Messergebnisses zu den Einflussgrößen nicht erfolgen kann. Außerdem scheint bei diesem Vorgehen zunächst die Versuchsanzahl geringer zu sein. Jedoch ist das Risiko vorhanden, dass Wechselwirkungen, d.h. synergistische Effekte der Faktoren in Kombination, übersehen werden.

Bei der statistischen Versuchplanung wird hingegen jede Faktorstufe mit jeder kombiniert, um mit einem Minimum an Versuchen und einer möglichst kleinen Irrtumswahrscheinlichkeit die positiven und negativen Einflussgrößen auf Qualität, Ausbeute oder Kosten eines Produktes zu erkennen (Sucker, 1971).

Die Anzahl der nötigen Versuche lässt sich leicht mit der  $x^n$ -Formel berechnen. „n“ steht für die Anzahl der Faktoren, „x“ für die Anzahl der Stufen eines Faktors. So ergeben sich z.B. für ein Design mit zwei Faktoren (z.B. Volumenanteil Bindemittel und Volumenanteil Sprengmittel) auf jeweils drei Stufen (z.B. viel, mittel oder wenig)  $2^3$ , also acht Versuche (vgl. auch Kapitel 4.6.1).

Unter dem Aspekt der Tablettierung Fester Dispersionen sind folgende Einflussgrößen hinsichtlich der Zusammensetzung der Dispersionen oder im Bereich der Tablettierung als unabhängige, d.h. gezielt variierbare Variablen denkbar:

- Konzentration des Wirkstoffes in der Dispersion
- weitere Hilfsstoffe in der Dispersion (z.B. Tenside)
- Herstellungsmethode der Dispersion
- Art des Trägers in der Dispersion
- maximaler Pressdruck
- Verdichtungsgrad
- Bindemittelanteil
- Sprengmittelanteil
- Schmiermittelanteil

Als abhängige, d.h. als gemessene Variable sind z.B. folgende Parameter der Tabletten bzw. der Tablettenchargen denkbar:

- maximaler Pressdruck<sup>1</sup>
- Bruchfestigkeit
- Maße der Tablette (Höhe, Durchmesser) oder Verdichtungsgrad
- Masse(-schwankungen)
- Friabilität
- Zerfall
- Freisetzung

In Kapitel 4.6.2 wird detailliert beschrieben, welche Faktoren und Faktorstufen im Rahmen dieser Arbeit untersucht wurden.

---

<sup>1</sup> Wenn z.B. der maximale Pressdruck nicht als unabhängiger Parameter gewählt wurde, kann er als abhängiger ausgewertet werden.

## 3 Materialien

### 3.1 Auswahl der Materialien

An die Auswahl der Materialien wurden verschiedene Bedingungen gestellt: Der Wirkstoff sollte schlecht wasserlöslich, sowie schnell und einfach quantifizierbar sein. Der Träger der Festen Dispersion sollte ein typischer Vertreter seiner Art und die mit dem Wirkstoff hergestellte Dispersion (bei RT) mindestens sechs Monate chemisch und physikalisch stabil sein. Gegebenenfalls sollte ein Tensid mit in die Dispersionen eingearbeitet werden, um die Freisetzung des Wirkstoffes zusätzlich zu verbessern. Außerdem sollten die Bindemittel für die Tablettierung typische Vertreter unterschiedlicher Verdichtungseigenschaften darstellen und das Sprengmittel sollte, im Hinblick auf eine möglichst schnelle Freisetzung, besonders effektiv sein.

### 3.2 Wirkstoff: Piroxicam

Piroxicam ist ein weißes bis schwach gelbes, kristallines Pulver. Die Verbindung kommt in zwei polymorphen Formen vor, die sich allerdings in ihren physikalischen und pharmakologischen Eigenschaften so wenig unterscheiden, dass dies in dieser Arbeit nicht weiter berücksichtigt wurde (Kozjek et al., 1985). Die Substanz schmilzt bei 196-201 °C (Neubeck, 2000). Vrečer et al. fanden eine dritte polymorphe Form des Piroxicams, welche allerdings nur aus mit festem Kohlendioxid gekühltem Ethanol auskristallisiert (Vrečer et al., 2003). Diese Form wurde von Sheth et al. bestätigt (Sheth et al., 2004). In Wasser bildet sich außerdem ein gelbes Monohydrat (Reynolds und Martindale, 1998).

Piroxicam ist praktisch unlöslich in Wasser und Cyclohexan, wenig löslich in Methanol und Ethanol und löslich in einigen Lösungsmitteln, wie z.B. Dichlormethan und Chloroform. Die Grenze für die Bezeichnung „praktisch unlöslich“ ist nach Ph.Eur. eine geringere Löslichkeit, als ein Masse-Teil Wirkstoff in zehntausend Teilen Lösungsmittel (das entspricht weniger als 100 mg in 1 kg Lösungsmittel). Haack ermittelte eine Sättigungskon-

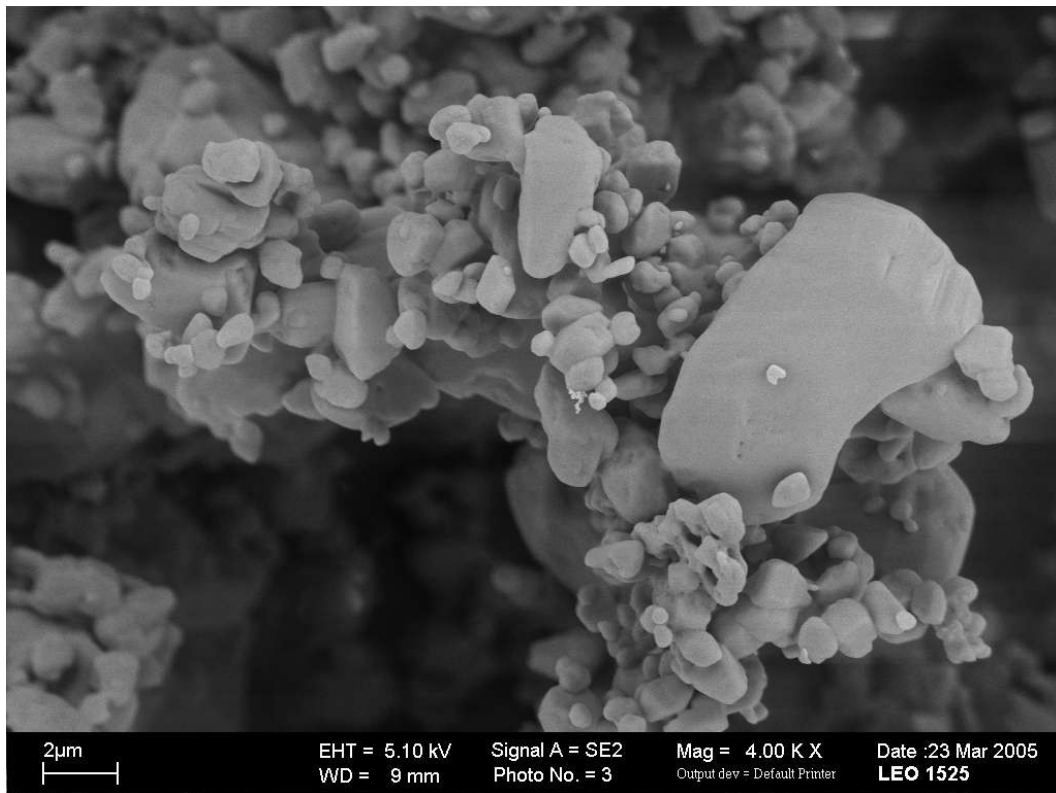
zentration von Piroxicam in Wasser von  $6.1 \text{ mg l}^{-1}$  ( $25 \text{ }^\circ\text{C}$ ) und  $8.1 \text{ mg l}^{-1}$  ( $40 \text{ }^\circ\text{C}$ ) (Haack, 2001). In  $0.1 \text{ N HCl}$  ist die Sättigungskonzentration etwas höher und liegt bei  $11.9 \text{ mg l}^{-1}$  (Kozjek et al., 1985). Bei Zugabe von  $5 \%$  (m/V) PEG 4000 zu Wasser ergab sich bei  $25 \text{ }^\circ\text{C}$  eine Sättigungskonzentration von  $61 \text{ mg l}^{-1}$  und bei  $40 \text{ }^\circ\text{C}$  eine Sättigungskonzentration von  $147 \text{ mg l}^{-1}$  für Piroxicam (Haack, 2001). Vrečer et al. fanden für Form I und II in künstlichem Magensaft bei pH 1.2 und  $37 \text{ }^\circ\text{C}$  eine Sättigungskonzentration von  $184.9$  bzw.  $186.3 \text{ mg l}^{-1}$  und für das Hydrat eine Sättigungskonzentration von  $84.5 \text{ mg l}^{-1}$  (Vrečer et al., 2003).

Piroxicam kann leicht photometrisch bestimmt werden (vgl. Kapitel 4.4.3.2).

Pharmakologisch gesehen gehört Piroxicam zu der Klasse der sauren, nicht steroidalen Antirheumatika (NSAR). Die Tagesdosis beträgt  $10\text{-}20 \text{ mg}$  und kann, aufgrund der langen Halbwertszeit von Piroxicam, einmal täglich appliziert werden. Da Piroxicam schlecht löslich ist, aber gut resorbiert wird, wird es nach dem BCS-System in Klasse II eingeordnet.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde Piroxicam der Firma Synopharm GmbH (Ch.B.: 202A181) verwendet (Abb. 3.1). Dieses hatte laut Analysenzertifikat einen Piroxicam-Gehalt von  $100.12 \%$  (berechnet auf die getrocknete Substanz).





*Abbildung 3.1: rasterelektronenmikroskopische Aufnahme agglomerierter Piroxicam-Partikel in 4000-facher Vergrößerung.*

### 3.3 Hilfsstoffe für die Festen Dispersionen

#### 3.3.1 Polyethylenglykol 4000

Polyethylenglykole (PEG) werden aus Oxiran unter Ringöffnung und anschließender Anlagerung weiterer Ethylenoxideinheiten dargestellt. Der Zusatz des Molekulargewichts gibt ihre mittlere Molekülmasse an. Je nach Molekülmasse kann man verschiedene Aggregatzustände unterscheiden, wobei die PEG mit einem Molekulargewicht über 1000 fest sind (Hoechst AG, 1992).

PEG 4000 ist ein festes, weißes, wachsartiges Pulver. Der Schmelzpunkt liegt bei 59.6 °C (Beaumont et al., 1966).

Feste PEG werden u.a. als Salben- und Suppositoriengrundlage, als wasserlösliches Gleitmittel, als Bindemittel und als Träger zur Herstellung Fester Dispersionen in der pharmazeutischen Technologie verwendet. Für letzteres sind sie aufgrund ihrer guten Wasserlöslichkeit, ihres niedrigen

Schmelzpunktes von 55 °C bis 65 °C und ihres im geschmolzenen Zustand guten Lösungsvermögens für viele Wirkstoffe sehr gut (v.a. für Schmelzeinbettungen) geeignet (Craig, 1990). Ihre hohe Viskosität beim Abkühlen behindert die Kristallisation eines gelösten Wirkstoffes und falls es doch dazu kommen sollte, so sind die Ausfällungen in der Regel sehr fein partikulär und nicht aggregiert, so dass eine große Wirkstoffoberfläche entsteht. Die Erhöhung der Löslichkeit erfolgt außerdem über Wechselwirkungen des Wirkstoffes mit PEG im Freisetzungsmedium oder durch hydrotrope Effekte des PEG (Craig, 1990).

PEG streben, wie alle Makromoleküle, die in regelmäßigen Abständen Heteroatome enthalten, nach einer Konformation, in der diese Funktionen eine bestimmte gegenseitige Anordnung annehmen können. Im Allgemeinen handelt es sich dabei um Spiral-, Schrauben- bzw. Wendelstrukturen, die als sogenannte Helices spezielle Konformationsisomere darstellen (Hüttenrauch und Fricke, 1981). Tadokoro fand für PEG einen helikalen Aufbau, wobei sieben Monomere eine Periode von 1,93 nm Länge und zwei Ketten eine Doppelhelix ergeben. Da bis zum Erreichen der alten Ausgangsposition zwei Windungen durchlaufen werden müssen, spricht man von einer  $7_2$ -Helix (Tadokoro et al., 1964). Heun und Breitzkreutz bestätigten durch Molecular Modeling diese Struktur für mittel- und langkettige PEG als die energetisch günstigste (Heun und Breitzkreutz, 1994). Die einzelnen Helices lagern sich zu Lamellen zusammen, welche bei höhermolekularem PEG gefaltet sind (Larhrib et al., 1997).

Das den Lamellen übergeordnete Prinzip sind Spherulite. Sie entstehen aus einem Kristallisationskeim, dem sich radiales Wachstum anschließt (Barnes et al., 1961). Der Kristallinitätsgrad von PEG variiert mit der Kettenlänge und der thermischen Vorbehandlung. Hier weisen PEG mit einem Molekulargewicht von 6000 mit bis zu 95 % kristallinem Anteil den höchsten Kristallinitätsgrad auf (Craig, 1990).

Bei der Tablettierung zeichnen sich feste PEG durch eine ausgeprägte plastische Verformbarkeit aus. Schon geringe Drücke führen zu einer sehr geringen Porosität (Al-Angari et al., 1984). Kombiniert mit anderen Materialien neigt PEG dazu, die Poren in dem anderen Material während des

Tablettenvorganges aufzufüllen (Olsson et al., 1998). Hierbei kommt es aber durchaus zu synergistischen Effekten, was die Bruchfestigkeit der Tabletten betrifft. Da PEG die Kapillarität der Tabletten stark vermindert und dadurch der Zerfall verschlechtert werden kann, wird PEG üblicherweise nur in bis zu Anteilen von 5 % zu einer Tablettiermischung gegeben (Hoechst AG, 1992). Larhrib et al. bemerkten bei der Tablettierung von reinem PEG, dass es oberhalb von 82 MPa zum Anschmelzen des Materials kam, was auf der Tablettenoberfläche und auch an den Stempeln zu beobachten war (Larhrib et al., 1997). Ab diesem Druck ergaben sich auch keine steigenden Bruchfestigkeiten mehr. Bei PEG, das vor der Tablettierung wärmebehandelt worden war, zeigte sich eine deutlich bessere Tablettierbarkeit von langsam abgekühltem PEG zu schnell abgekühltem PEG. Das langsam abgekühlte PEG verhielt sich sogar noch besser, als das unbehandelte (Larhrib und Wells, 1997a).

Das hier verwendete PEG 4000 (Macrogol 4000 Pulver) stammte von der Firma Synopharm GmbH und hatte die Ch.B. 021A198.

### **3.3.2 Natriumlaurylsulfat**

Handelsübliches Natriumlaurylsulfat ist ein Gemisch aus verschiedenen Natriumalkylsulfaten mit der Hauptkomponente Natriumlaurylsulfat. Es wird als Tensid v.a. für Dermatika und als Benetzungsmittel eingesetzt. Natriumlaurylsulfat ist ein weißes bis blass-gelbes Pulver (Wade und Weller, 1994).

Als Zusatz zu Festen Dispersionen, um die Freisetzung und Freisetzungsgeschwindigkeit zu erhöhen, werden in letzter Zeit häufiger Tenside eingesetzt (Serajuddin, 1999). Sjökvist et al. untersuchten verschiedene Tenside und fanden, dass Natriumlaurylsulfat besonders geeignet war, sowohl das Ausmaß der Freisetzung als auch deren Geschwindigkeit zu erhöhen (Sjökvist et al., 1992).

Die für diese Versuche verwendete Substanz stammte von der Firma Caelo GmbH und hatte die Ch.B. 40543294.

### 3.3.3 Polyvinylpyrrolidon

Polyvinylpyrrolidon (PVP) ist in sehr unterschiedlichen Molekulargewichtsbereichen von 2 000 bis 1 500 000 erhältlich. Es verfügt über die Eigenschaft, die Rekristallisation eines Wirkstoffes zu vermindern oder sogar zu inhibieren. Dies wurde auch bei Festen Dispersionen schon erfolgreich genutzt. Dabei wird es bei der Herstellung der Dispersion der Wirkstoff-Träger-Schmelze zugefügt (Urbanetz, 1999).

Die für diese Versuche verwendeten Kollidon 17 PF (Ch.B.: 70868068E0) und Kollidon 25 (Ch.B.: 99305788Q0) wurden von der Firma BASF AG, Ludwigshafen, zur Verfügung gestellt.

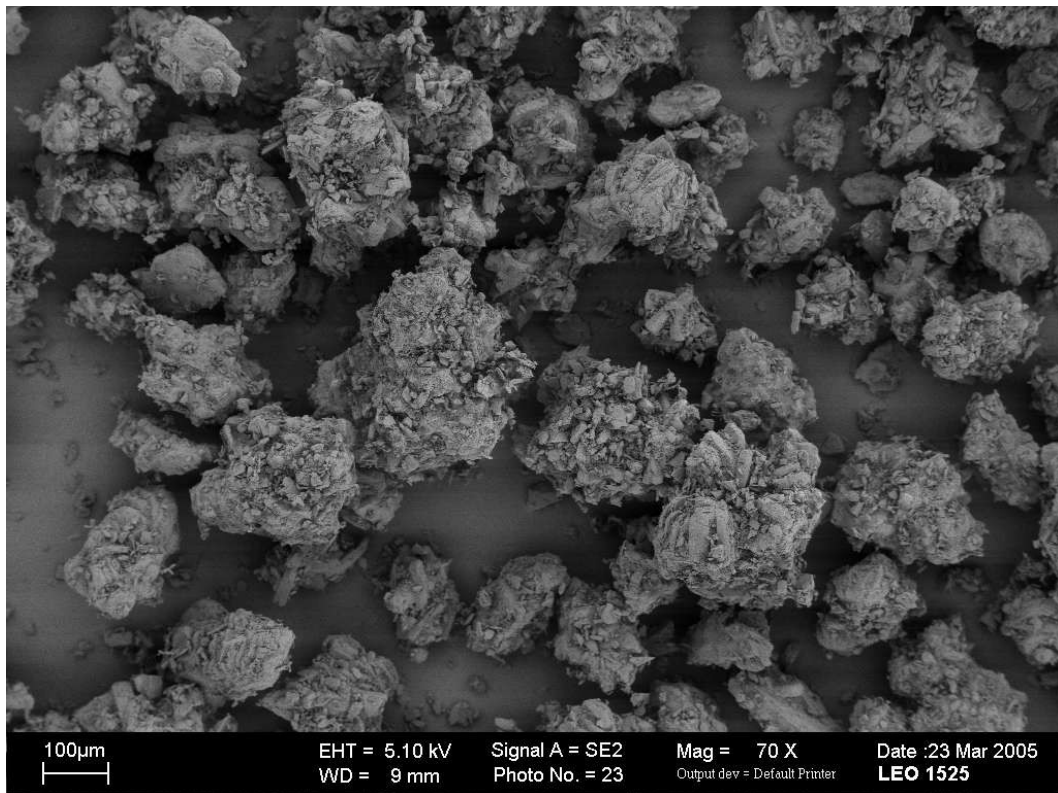
## 3.4 Tablettierhilfsstoffe

### 3.4.1 Dicalciumphosphatdihydrat

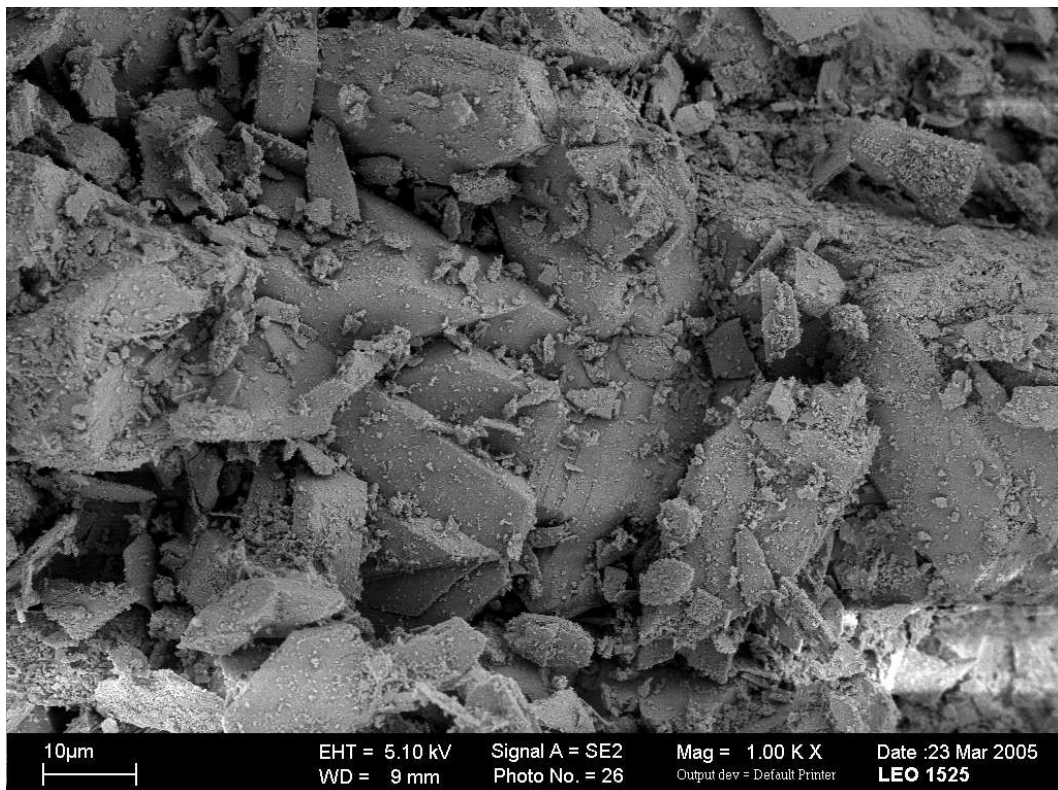
Dicalciumphosphatdihydrat (DCP) ist ein direkttablettierbares Füll- und Bindemittel, welches sowohl aufgrund seiner guten Fließ- und Kompriemiereigenschaften, als auch wegen seines geringen Preises häufig verwendet wird. DCP ist ein typischer Vertreter für sprödebrüchige Bindemittel. Es ist praktisch unlöslich in Wasser, in Säure jedoch löslich. Tabletten mit DCP ohne Sprengmittel zerfallen sehr schlecht, der Zusatz von Sprengmittel ist daher nötig (Wade und Weller, 1994).

Laut Herstellerangaben beträgt der einer Formulierung üblicherweise zugeetzte Anteil an DCP 20-50 %, obwohl auch schon außerhalb dieses Bereiches erfolgreich gearbeitet wurde (Emcompress-Produktinformation, 2004). Larhrib und Wells zeigten, dass die Kombination von DCP mit PEG 10 000 zu gut direkttablettierbaren Mischungen führte (Larhrib und Wells, 1997b).

Für diese Arbeit wurde Emcompress (Abb. 3.2 und 3.3) von der Firma JRS Pharma GmbH (Ch.B.: D06M) zur Verfügung gestellt. Die ermittelte Korngrößenverteilung ist in Kap. 4.7.2.1, Abb. 4.31 dargestellt.



*Abbildung 3.2: rasterelektronenmikroskopische Aufnahme von Em-compress in 70-facher Vergrößerung.*



*Abbildung 3.3: rasterelektronenmikroskopische Aufnahme von Em-compress in 1000-facher Vergrößerung.*

### 3.4.2 MicroceLac 100

MicroceLac 100 (MC) ist ein sprühgetrockneter, direkttablettierbarer Compound-Hilfsstoff, der aus 75 % alpha-Lactose-Monohydrat und aus 25 % mikrokristalliner Cellulose besteht (MicroceLac 100-Produktinformation, 2004). Durch die Sprühtrocknung entsteht ein Pulver mit sehr guten Fließeigenschaften. Die guten Presseigenschaften erreicht man durch Kombination der sprödebrüchigen Eigenschaften der Lactose mit den plastischen Eigenschaften der mikrokristallinen Cellulose (Ritschel und Bauer-Brandl, 2002). Die Tabletten zeigen sehr gute Pressdruck-Härte-Profile. MC ist u.a. besonders gut für die Herstellung von Tabletten mit hohem Wirkstoffgehalt sowie für schlecht fließende Wirkstoffe geeignet (MicroceLac 100-Produktinformation, 2004).

Für diese Arbeit wurde MicroceLac 100 (Abb. 3.4 und 3.5) von der Firma Meggle (Ch.B.: L0406 A4931) zur Verfügung gestellt. Die ermittelte Korngrößenverteilung ist in Kap. 4.7.2.1, Abb. 4.31 dargestellt.

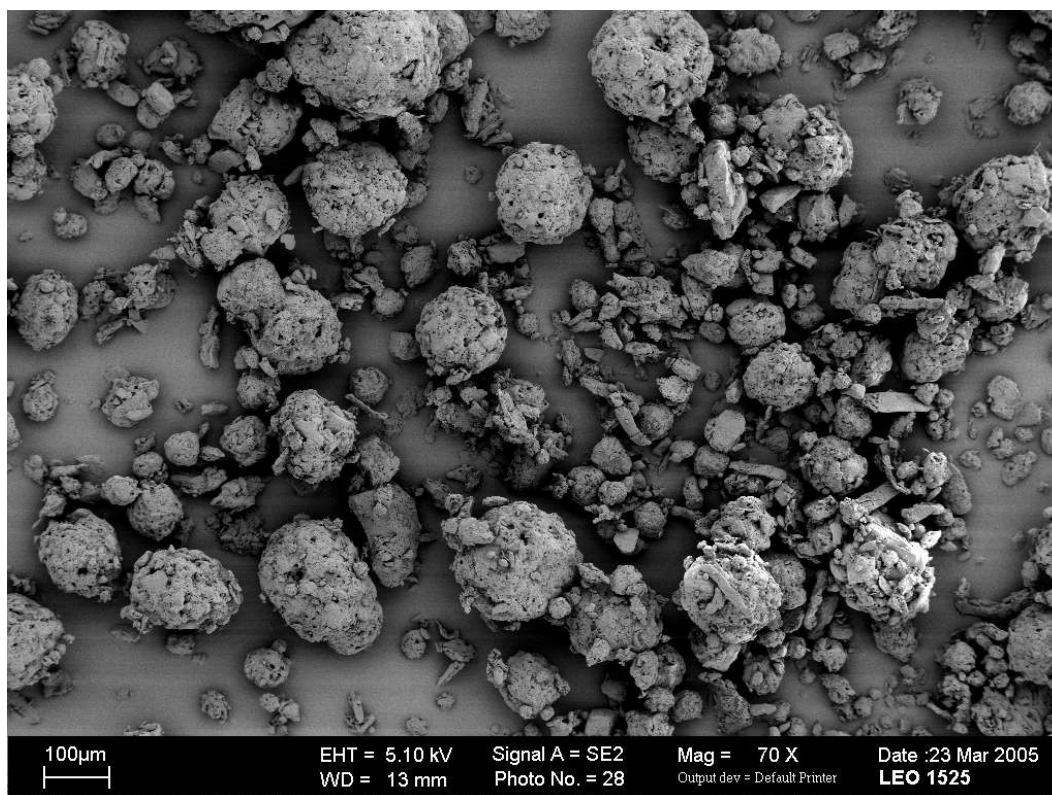
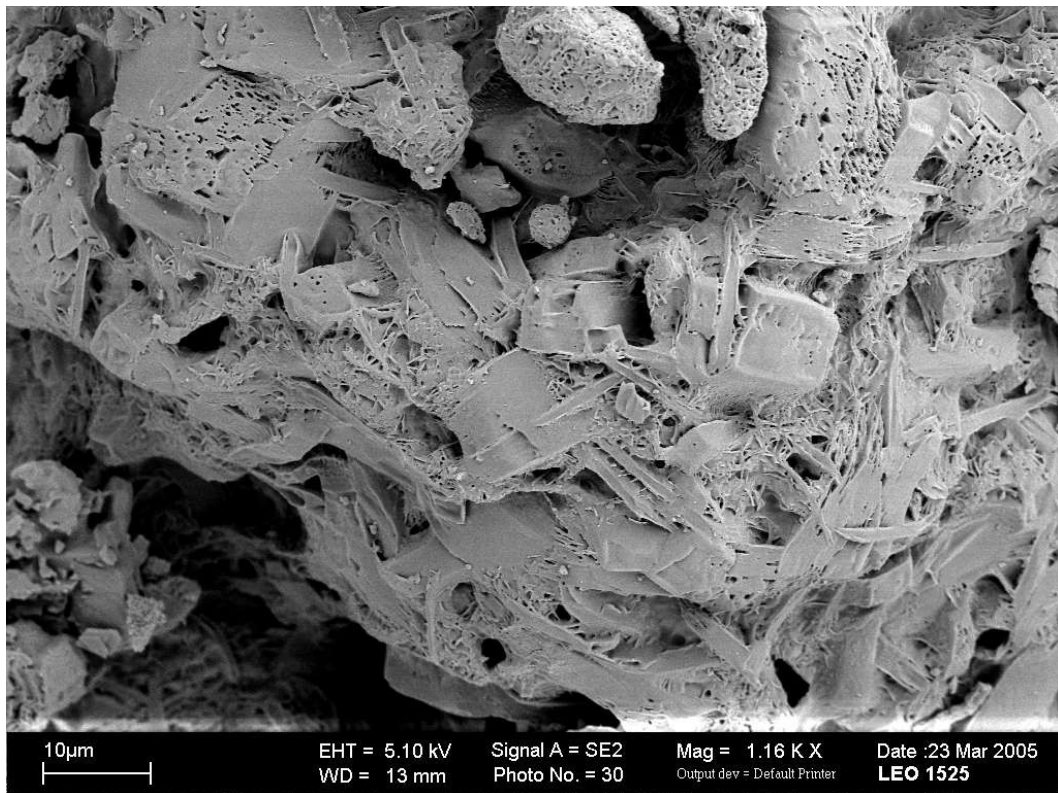


Abbildung 3.4: rasterelektronenmikroskopische Aufnahme von MicroceLac 100 in 70-facher Vergrößerung.



*Abbildung 3.5: rasterelektronenmikroskopische Aufnahme von MicroceLac 100 in 1160-facher Vergrößerung.*

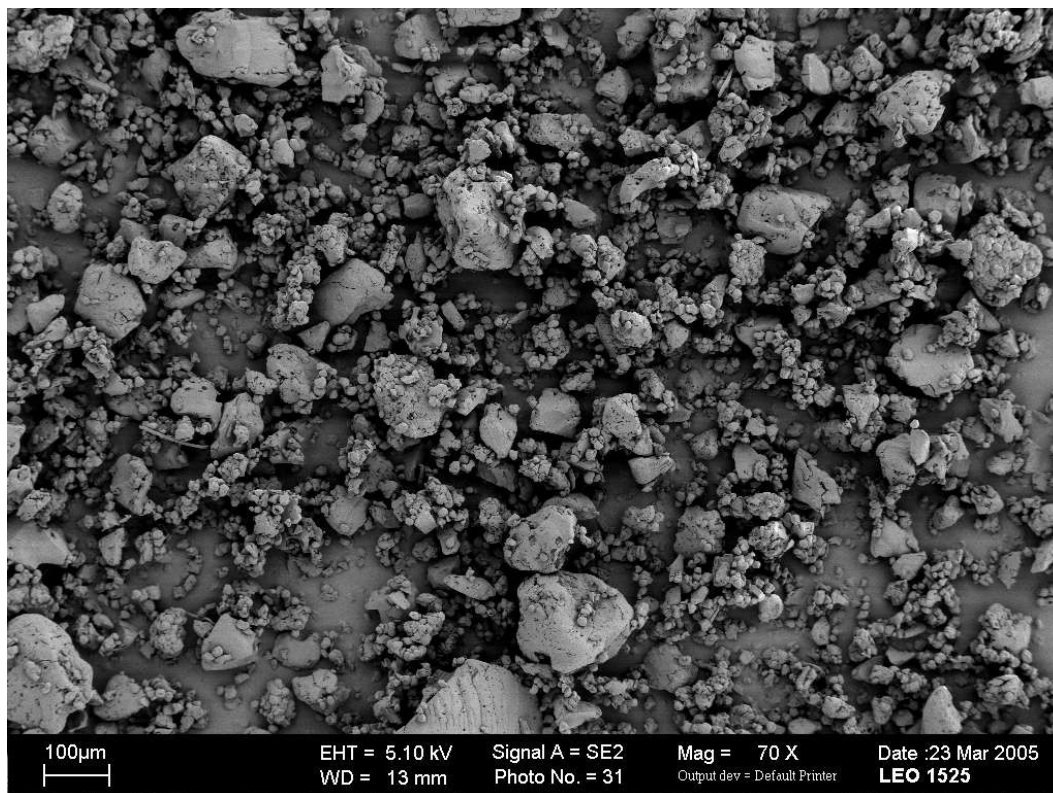
### 3.4.3 Starch 1500

Starch 1500 (Starch), eine modifizierte Maisstärke, wird durch Kompaktierung und anschließende Zerkleinerung gewonnen. Dabei handelt es sich um eine physikalische Veränderung. Das Produkt ist freifließend, direkttabletierbar und zeichnet sich durch eine geringere Rückdehnung im Vergleich zu der nativen Stärke aus (Ritschel und Bauer-Brandl, 2002). Die elastischen Eigenschaften sind jedoch immer noch stärker ausgeprägt als bei den meisten anderen Bindemitteln.

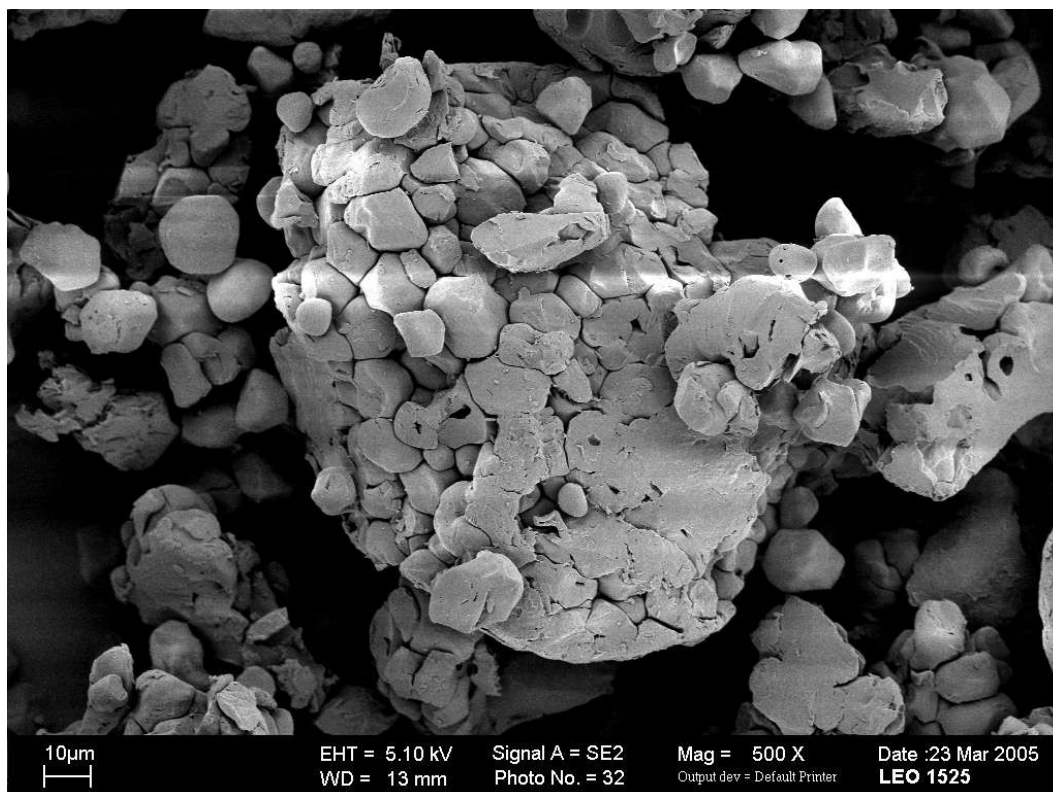
Da das Produkt selber zerfallsfördernd wirkt, kann häufig auf weitere Sprengmittel verzichtet werden (Starch 1500-Produktinformation, 2004).

Für diese Arbeit wurde Starch 1500 (Abb. 3.6 und 3.7) von der Firma Colorcon Limited (Ch.B.: IN507820) zur Verfügung gestellt. Die ermittelte Korngrößenverteilung ist in Kap. 4.7.2.1, Abb. 4.31 dargestellt.





*Abbildung 3.6: rasterelektronenmikroskopische Aufnahme von Starch 1500 in 70-facher Vergrößerung.*



*Abbildung 3.7: rasterelektronenmikroskopische Aufnahme von Starch 1500 in 500-facher Vergrößerung.*



### 3.4.4 Vivasol

Vivasol, eine quervernetzte Carboxymethylcellulose, gehört zu der Gruppe der sogenannten „Supersprengmittel“. Bei diesen gegenüber den herkömmlichen besonders wirksamen Sprengmitteln handelt es sich um chemisch veränderte, sehr hydrophile Stoffe, deren Wasserlöslichkeit durch Quervernetzung herabgesetzt wurde (Ritschel und Bauer-Brandl, 2002).

Normalerweise wird Vivasol in einer Konzentration von 1-3 % einer Formulierung zugesetzt (Vivasol-Produktinformation, 2004). In vielen Untersuchungen stellte sich quervernetzte Carboxymethylcellulose als das effektivste unter den „Supersprengmitteln“ heraus (Sakr et al., 1993; Velasco Antequera et al., 1994).

Für diese Arbeit wurde Vivasol (Abb. 3.8) von der Firma JRS Pharma GmbH (Ch.B.: 3211041005) zur Verfügung gestellt. Die ermittelte Korngrößenverteilung ist in Kap. 4.7.2.1, Abb. 4.31 dargestellt.

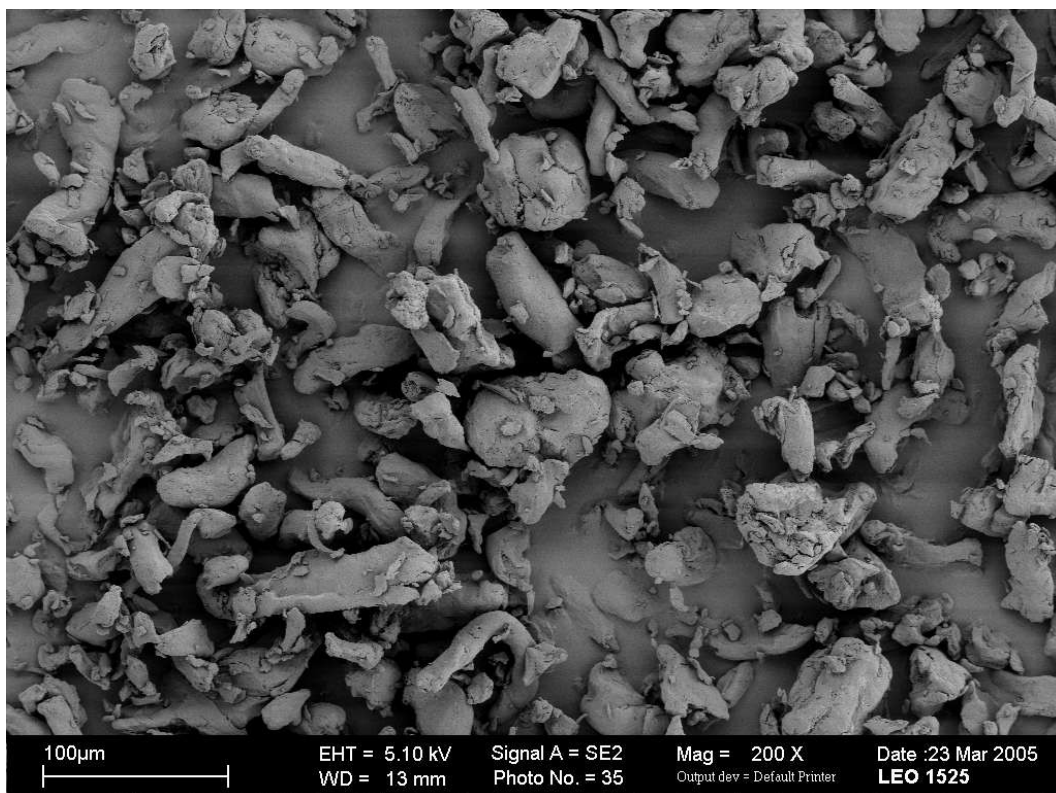


Abbildung 3.8: rasterelektronenmikroskopische Aufnahme von Vivasol in 200-facher Vergrößerung.

## 4 Methoden

### 4.1 Untersuchung der Festen Dispersionen und Hilfsstoffe

#### 4.1.1 Dynamische Differenzkalorimetrie (DSC)

Bei der DSC werden in einem beheizbaren Ofen ein Messtiegel und ein Referenztiegel in zwei voneinander getrennten Räumen kontrolliert aufgeheizt, wobei die Temperaturen der Tiegel gleich gehalten werden. Die Differenz der Aufheizleistung wird protokolliert (Leistungskompensationsprinzip). Vorgänge, die von einer endothermen oder exothermen Wärmetönung begleitet werden (z.B. Schmelzen, (Re-) Kristallisieren, Glasübergänge, Modifikationsumwandlungen), führen dazu, dass der Messtiegel stärker oder weniger stark aufgeheizt werden muss. Die Untersuchungen lassen sich nur bei gleicher Heizgeschwindigkeit vergleichen (Riesen und Widmann, 1984).

Untersucht wurden die Festen Dispersionen. Für die Untersuchungen wurde ein Gerät der Firma Perkin Elmer {3, 4}, <S6> verwendet. Die Tiegel {5} waren verschlossen und nicht gelocht. Die Einwaage betrug im Allgemeinen zwischen 3 und 10 mg (Ausnahme: um die Nachweisgrenze für Piroxicam abzuschätzen, wurden Einwaagen ab 0.3 mg verwendet). Die Heizgeschwindigkeit betrug  $10 \text{ K min}^{-1}$ . Es wurde der Bereich von 30 bis  $230 \text{ }^\circ\text{C}$  untersucht.

#### 4.1.2 Thermomikroskopie (HSM)

Bei der Thermomikroskopie (Hot-Stage-Microscopy) wird eine Probe kontrolliert aufgeheizt und dabei mikroskopisch beobachtet. Durch die Verwendung polarisierten Lichtes einer Wellenlänge lassen sich optisch isotrope Stoffe (amorphe Substanzen, Schmelzen) von optisch anisotropen Stoffen (viele Kristalle) unterscheiden. Letztere erscheinen dann im Mikroskop hell bzw. anders gefärbt. So können Schmelzvorgänge und Kristallisation besonders gut beobachtet werden (Schenk, 1997). In diesem Zusammenhang ist die Thermomikroskopie eine ideale Ergänzung zu der DSC.

Es wurde ein Heiztisch der Firma Mettler {28} zusammen mit einem Leitz Mikroskop {27} bei 40-facher Vergrößerung verwendet. Die Heizgeschwindigkeit betrug  $1-10 \text{ K min}^{-1}$ . Dabei wurde in einem ersten Schritt die Probe schnell mit  $10 \text{ K min}^{-1}$  aufgeheizt. Für genauere Untersuchungen wurde ab  $50 \text{ °C}$  (also  $10 \text{ K}$  vor dem Schmelzbereich des PEG) in  $1 \text{ K min}^{-1}$ -Schritten gearbeitet. Um die Löslichkeit von Piroxicam in PEG bei verschiedenen Temperaturen zu beurteilen, wurde die Temperatur für jeweils  $10 \text{ min}$  gehalten, bevor sie um ein Grad erhöht wurde. Die Untersuchungen wurden mit Photos einer digitalen Kamera {29}, <S3> dokumentiert.

### 4.1.3 Röntgendiffraktometrie (XRD)

Röntgenstrahlung stellt einen Teil des elektromagnetischen Spektrums mit Wellenlängen von  $10^{-8}$  bis  $10^{-10} \text{ m}$  dar. Beugungsuntersuchungen nutzen den Bereich von  $0.02$  bis  $0.25 \text{ nm}$ . Die am häufigsten verwendete Strahlung ist die  $\text{CuK}_{\alpha}$ -Strahlung (Wellenlänge:  $0.15418 \text{ nm}$ ). Es ergeben sich Beugungswinkel von  $4-50^{\circ}$  („Röntgenweitwinkelbereich“).

Die Röntgenpulverdiffraktometrie (X Ray Powder Diffraction) dient neben der Identifizierung von Substanzen hauptsächlich der Untersuchung des Kristallinitätsgrades einer Probe. Hierzu kann man auch die Bestimmung des Mengenanteils einer kristallinen Substanz in einer amorphen zählen. Die Nachweisgrenze einer Komponente in einer anderen liegt bei  $5-10 \%$  (m/m).

Begrenzt wird das Verfahren u.a. durch die Partikelgröße. Bei einer Partikelgröße unter  $0.5 \mu\text{m}$  wird die Zahl der interferenzfähigen Netzebenen zu gering, was die Reflexe verbreitert. Bei einer Partikelgröße über  $10 \mu\text{m}$  kommt es zu einer mechanischen Behinderung der Partikel untereinander, sowie einer nicht ausreichenden Partikelanzahl im Probenhalter, so dass keine statistische Orientierungsverteilung mehr gewährleistet ist. Aus Gründen der statistischen Orientierungsverteilung ist es auch wichtig, keine Textureffekte bei der Probenpräparation zu verursachen (Beyer und Maasz, 1987).

Im Rahmen dieser Arbeit wurde ein Röntgendiffraktometer {34} mit  $\text{CuK}_\alpha$ - Anode {35} mit folgenden Goniometer {36}- Einstellungen verwendet:

Röhrenspannung:	35 kV
Röhrenstrom:	30 mA
Goniometergeschwindigkeit:	$0.05^\circ \text{ s}^{-1}$
Winkelbereich ( $2\Theta$ ):	$4-40^\circ$

#### 4.1.4 Hochdruck-Flüssigkeitschromatographie (HPLC)

Die HPLC diente zur Gehaltsbestimmung des Piroxicams in den Festen Dispersionen.

##### 4.1.4.1 Validierung

Es wurde die von Haack validierte Methode verwendet (Haack, 2001).

Geräte und Einstellungen:

Pumpe:	P 100, Spectra Series, mit Gradientenoption Thermo Separation Products {12}
Degasser:	X-Act, 4-Channel, Jour Research {15}
Autosampler:	HPLC 360 Autosampler, Kontron Instruments {14}
Detektor:	BT 8200, HPLC UV/Vis-Detektor, Biotronik {13}
Datenaufnahme:	A/D-Wandlerkarte, SCPA GmbH {19}
Datenauswertung:	Software ChromStar 4.06, SCPA GmbH <S1>
Säule:	Phenomenex Prodigy ODS (3) RP 18, 250 x 4.6 mm i.D., 5 $\mu\text{m}$ , 100 $\text{\AA}$ , Charge 331915 {16}
Vorsäule:	Phenomenex Prodigy ODS (3) RP 18, 30 x 4.6 mm i.D., 5 $\mu\text{m}$ , 100 $\text{\AA}$ , Charge 229506 {17}
Vorsäulenfilter:	Upchurch A 103x, stainless steal mit PEEK, 0.5 $\mu\text{m}$ mittlere Probengröße {18}
Fließmittel:	70 Methanol + 30 Puffer pH 3 R (Europäisches Arzneibuch, 2003) (V + V)
Flussrate:	$0.7 \text{ ml min}^{-1}$

Wellenlänge: 350 nm

Einspritzvolumen: 20  $\mu$ l

Retentionszeit: 9.5 min (Piroxicam-Peak)

Da Haack bei 292 nm detektiert hatte, um Zersetzungsprodukte mitzufassen, Piroxicam aber in dem verwendeten Methanol-Puffer-Gemisch ein Maximum bei 355 nm hat (Abb. 4.1), wurde nach der Überprüfung der Übereinstimmung der Retentionszeit einer Piroxicam-Fließmittellösung bei der höheren Wellenlänge gemessen (Abb. 4.2). Es wurde die gleiche Lösung eingespritzt, die unterschiedliche Höhe der Peaks ergibt sich aus der unterschiedlichen Absorption bei den verschiedenen Wellenlängen.

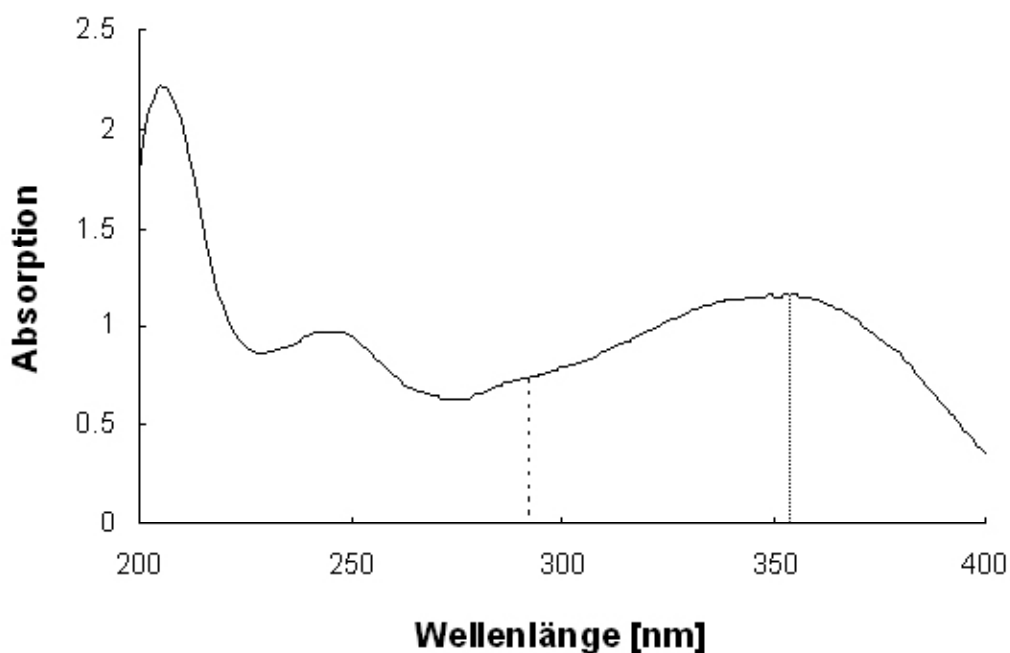


Abbildung 4.1: UV-Spektrum von Piroxicam in Methanol-Phosphatpuffer-Lösung; Markierung von 292 nm und 355 nm.

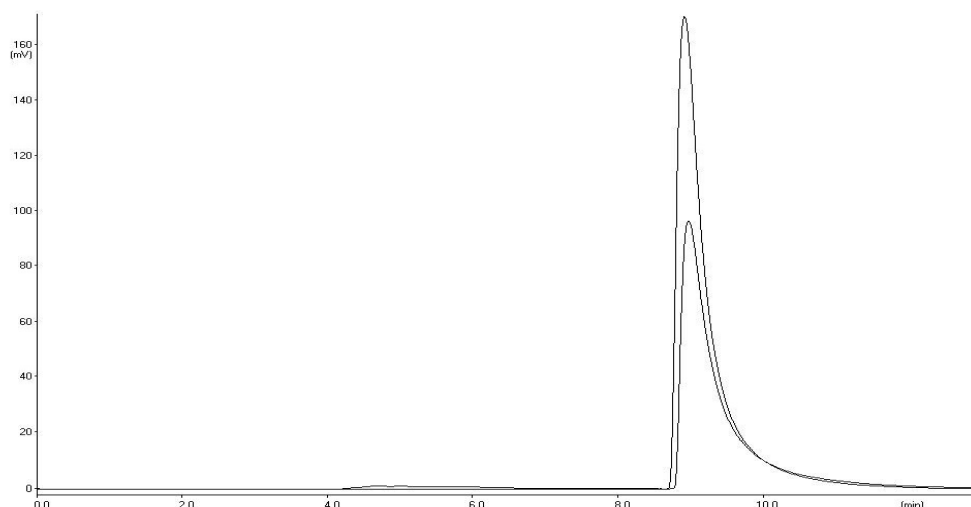


Abbildung 4.2: Chromatogramm von Piroxicam bei 292 nm (klein) und 355 nm (groß).

Das zur Überprüfung und Einstellung der Pufferlösung verwendete pH-Meter {22, 23} misst den pH-Wert mit einer Glaselektrode. Die Kalibrierung erfolgte bei Raumtemperatur durch eine Zweipunkt-Kalibrierung mit einer Pufferlösung pH 4 (pH  $4.01 \pm 0.02$  bei 25 °C, Mettler-Toledo, Art. Nr. 9863) und pH 7 (pH  $7.00 \pm 0.02$  bei 25 °C, Mettler-Toledo, Art. Nr. 9865). Die Genauigkeit des Gerätes wird vom Hersteller mit  $\pm 0.01$  pH-Einheiten angegeben.

Das Fließmittel wurde jeweils vor der Verwendung frisch hergestellt, das verwendete Wasser wurde frisch destilliert. Die gewünschten Volumina an wässrigen und organischen Komponenten wurden getrennt voneinander abgemessen, zusammengegeben und zur Entgasung 15 min im Ultraschallbad {24} behandelt.

Die verwendeten Materialien wiesen analytische Reinheit auf:

Methanol (LiChrosolv), Artikel Nr. UN 1230, Merck KgaA, D-Darmstadt  
o-Phosphorsäure 85 %, Chargennr. 83560, Riedel-de-Haën, D-Karlsruhe

Probenvorbereitung:

Die Proben wurden im HPLC-Fließmittel gelöst. Dazu wurden 10 mg der 10 %igen Festen Dispersion bzw. 5 mg der 20 %igen Festen Dispersion, genau gewogen {53}, mit Fließmittel versetzt, zur Beschleunigung des Lösungsvorganges kurz mit Ultraschall {24} behandelt und auf 10 ml mit

Fließmittel aufgefüllt. Nach Filtration durch einen Cellulosemembran-Filter {21} mit einer mittleren Porengröße von  $0.2\ \mu\text{m}$  wurden diese Lösungen sofort in Braunglas-Injektionsfläschchen {20} gefüllt, in denen sie bis zur Einspritzung dicht verschlossen standen. Von jeder Substanz wurden drei Proben untersucht. Die Reihenfolge der Proben war zufällig. Jede Probe wurde zweimal eingespritzt.

#### 4.1.4.2 Kalibrierung der Gehaltsmessung

Die Kalibrierung wurde über die Peakflächen durchgeführt. Aus 20 verschiedenen Einwaagen wurden Piroxicam-Lösungen, wie unter „Probenvorbereitung“ beschrieben, hergestellt und vermessen.

Die Messwerte wurden mit TOCCATA <S8> hinsichtlich ihrer Linearität und eines signifikanten Unterschiedes zum Nullpunkt mit dem Test nach Mager (Mager, 1982) geprüft. Eine homogene Regression war zulässig.

In Abb. 4.3 sind die Messwerte und die errechnete Regressionsgerade dargestellt.

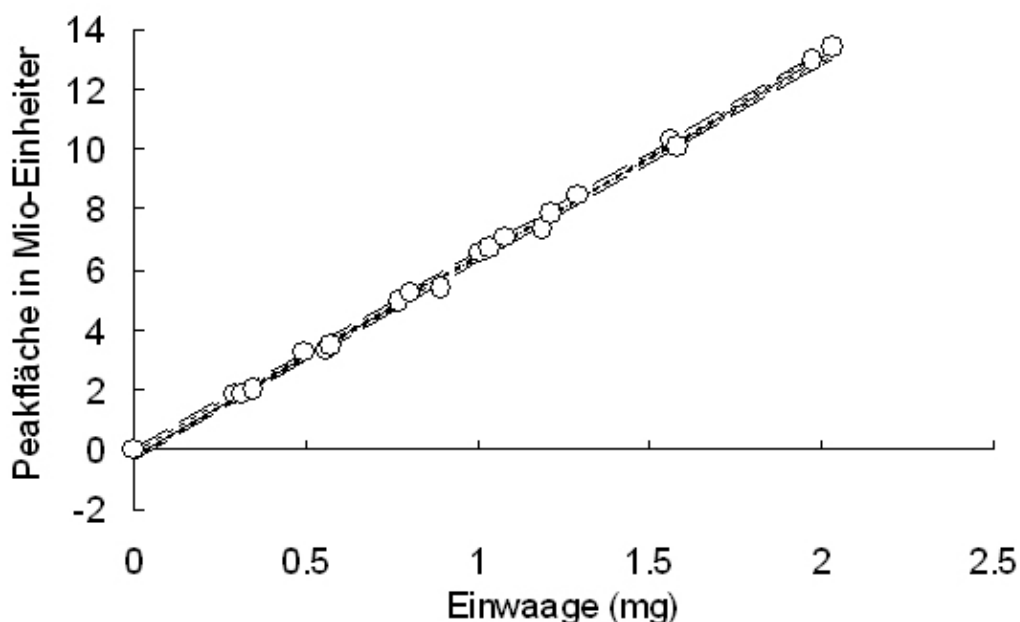


Abbildung 4.3: HPLC-Kalibrierfunktion (—) von Piroxicam mit Vertrauensbereich (···) und Vorhersagebereich (---).

Folgende Ergebnisse wurden ermittelt ( $n = 20$ ,  $p = 0.01$ ):

Steigung [Flächeneinheit  $\text{mg}^{-1}$ ]:  $6458952 \pm 121333$

Nachweisgrenze [ $\mu\text{g ml}^{-1}$ ]: 8.5 (extrapolierter Wert)

Bestimmungsgrenze [ $\mu\text{g ml}^{-1}$ ]: 17.1 (extrapolierter Wert)

#### 4.1.5 Laserdiffraktometrie

Die Partikelgrößenverteilung wurde mittels Laserdiffraktometrie bestimmt. Gemessen wird bei der Laserdiffraktometrie das Beugungsspektrum eines Laserstrahls an einem Partikelkollektiv. Dieses kann als Suspension oder - wie im Rahmen dieser Arbeit - als Aerosol vorliegen. Letzteres wird durch eine Trockendispergiereinheit hergestellt und hat den Vorteil der einfacheren Probenaufarbeitung und -entsorgung. Aus der Intensitätsverteilung werden die Äquivalentdurchmesser kugelförmiger Partikel berechnet, die dasselbe Beugungsspektrum erzeugen (Müller und Schuhmann, 1996).

Der Messbereich lag bei 0.5-175  $\mu\text{m}$  für das Piroxicam und bei 4.5-875  $\mu\text{m}$  für alle anderen Substanzen. Jede Substanz wurde dreifach vermessen {26}, <S9>.

#### 4.1.6 Messung der Partikeldichten

Die Partikeldichten der Festen Dispersionen und der Tablettierhilfsstoffe wurden mittels eines Helium-Vergleichspyknometers {2} ermittelt. Die Dichten der Tablettiermischungen wurden aus den Dichten der Einzelsubstanzen berechnet.

Die Proben wurden vor der Messung drei Tage in einem Exsiccator über Phosphorpentoxid getrocknet. Jeweils drei Proben von 20 bis 55 g genau gewogen {51} wurden für 10 min mit Helium gespült und dann dreifach vermessen.



## 4.2 Mischen

Die einzelnen Substanzen jeder Tablettiermischung wurden abgewogen {51} und in 200 ml Schraubdeckelgläser (Füllungsgrad etwa 20 %) gegeben. Je sechs Gläser wurden in dem Mischbehälter eines Turbulamischers {30} 45 min bei 40 Umdrehungen  $\text{min}^{-1}$  gemischt.

## 4.3 Tablettierung

### 4.3.1 Tablettiermaschine und Tablettierwerkzeug

Die Untersuchungen wurden auf einer Exzentertablettiermaschine Fette Hanseaten E I {39} durchgeführt.

Als Stempelwerkzeug wurden plane, scharfkantige Stempel mit einem Durchmesser von 10 mm benutzt. Die Fülltiefe war durchgehend auf 11 mm eingestellt. Die Tablettiergeschwindigkeit betrug 30 Hub  $\text{min}^{-1}$ .

Es war zusätzlich ein Frequenzumrichter {40} eingebaut. Auf diese Weise konnte die Maschine stärker beschleunigt werden und nach dem Kompriemieren elektrisch gebremst werden (durch Umschalten auf Gleichstrom), so dass es nicht zu einer Doppelpressung der Tabletten kommen konnte.

Die Tablettiermaschine war bezüglich der Kraft- und Wegmessung instrumentiert (Details s. Kap. 4.3.3 & 4.3.4).

Die Versuche wurden im klimatisierten Raum bei  $22.5 \pm 1 \text{ }^\circ\text{C}$  und  $49 \pm 1 \text{ \% r.F.}$  {25} durchgeführt.

### 4.3.2 Kraftmessung und -kalibrierung

Zur Messung der auftretenden Kräfte dienten an beiden Stempeln Piezo-Kraftaufnehmer, die unter einer Vorspannung zwischen Stempel und Stempelhalter eingebaut waren. Der Aufbau wird bei Krause sowie Belda und Mielck detailliert beschrieben (Krause, 1991; Belda und Mielck, 1998). Die Maschine war dynamisch kalibriert (Oberstempelpiezo gegen eine Burster-

Kraftmessdose, anschließend Unterstempelpiezo gegen den Oberstempelpiezo; jeweils drei verschiedene Einbaustellungen).

### 4.3.3 Wegmessung und -kalibrierung

Der Weg der Stempel wurde durch zwei induktive Wegaufnehmer gemessen. Diese waren mit Aluminiumhaltern zu beiden Seiten der Stempel am Ober- und Unterstempelhalter befestigt. Durch die paarige Anordnung sollten Messungenauigkeiten durch Kippbewegungen verringert werden. Eine detaillierte Abbildung befindet sich bei Belda und Mielck (Belda und Mielck, 1999).

Zur Kalibrierung der Wegmessung wurden zylindrische Parallelendmaße verwendet {46}. Das 2 mm Endmaß wurde zentrisch auf dem Unterstempel platziert und der Oberstempel vorsichtig auf das Endmaß gefahren, so dass ein Kraftsignal von 100 N erreicht wurde. In vier derartigen Versuchen wurde das Endmaß jeweils um 90 °C gedreht und der Wert notiert. Mit dem Mittelwert wurde ein Nullabgleich gemacht. Dieses Vorgehen wurde mit dem 5 mm Endmaß wiederholt und der Mittelwert auf 3.000 V eingestellt. 1 V des Ausgangssignals entsprechen damit genau 1 mm.

Diese Kalibrierung wurde täglich vor dem Tablettieren überprüft. Bei Abweichungen der Differenz der Ergebnisse (soll: 3.000 V) von über 0.1 % wurde nachkalibriert, andernfalls wurde die Abweichung über einen Faktor korrigiert.

### 4.3.4 Datenaufnahme

Die durch die Piezo-Kraftaufnehmer {41} erzeugte Ladung wurde durch einen Ladungsverstärker {43} in entsprechende Spannungssignale umgesetzt.

Die Wegaufnehmer {42} wurden parallel geschaltet, um Mittelwerte zu erhalten, wodurch der Einfluss durch Kippbewegungen der Stempel vermindert wurde. Die Signale der Wegaufnehmer wurden durch einen 5 kHz Trägerfrequenzmessverstärker {45} verstärkt.

Die Spannungssignale der Kraft- und Wegaufnehmer wurden durch einen A/D-Wandler {44} mit 16 bit und einer Aufnahme­frequenz von 1.5 kHz digitalisiert. Die Aufnahme und Speicherung der Daten erfolgte mit der Software LabVIEW <S4>. Je Messung wurden 700 Messpunkte aufgenommen, wobei der Datenaufnahmebeginn über den Stempelabstand (10.1 mm) ausgelöst wurde.

#### **4.3.5 Durchführung der Tablettierung**

Alle Tabletten hatten das gleiche Partikelvolumen (berechnet aus den Partikeldichten) von 288 mm<sup>3</sup>. Dieser Wert hatte sich für die verschiedenen Hilfsstoffe in Vorversuchen als praktikabel erwiesen. Die Matrizenwand und die Stempelflächen wurden vor jedem Tablettiervorgang mit Magnesiumstearat 10 s mit Hilfe eines rotierenden Filzkörpers - angetrieben durch einen Motor {47} mit Winkelstück (üblich in der Dentaltechnik) bei 10 000 rpm - geschmiert. Die Tablettiermischung wurde für jede Tablette einzeln eingewogen {51}, in die Matrize gefüllt und die Pulveroberfläche mit Hilfe eines zylindrischen Teflonstabes vorsichtig geglättet.

Die Tablettiermaschine wurde aus der oberen Position des Oberstempels heraus gestartet. Die Datenaufnahme begann durch Triggerung über die Wegmessung. Nachdem der Oberstempel die Matrize wieder verlassen hatte, wurde die Maschine gebremst und der Datensatz gespeichert.

Die Bruchfestigkeit der Tabletten nach Auswurf wurde bestimmt {1} und die Eintauchtiefe des Oberstempels so variiert, dass Tabletten mit einer Bruchfestigkeit von 50 N erhalten wurden. Je Pulvermischung wurden 11 Tabletten hergestellt.

## 4.4 Untersuchung der Komprimierte

### 4.4.1 Daten aus dem Verlauf der Komprimierung

Die aufgenommenen bit-Werte wurden über die Kalibrierfunktionen in kN-Werte für die Kraft und  $\mu\text{m}$ -Werte für den Weg umgerechnet. Der Weg wurde um die Stempelstauchung korrigiert. Die Stauchung wurde für den Ober- und Unterstempel gemäß der jeweils dort herrschenden Kraft und der Längenteile der Stempelschäfte bezogen auf ihre Gesamtlänge getrennt berechnet.

Die Datenanalyse erfolgte mit LabVIEW <S4>, die anschließende Darstellung in Excel <S2>.

Die ermittelten Kraftwerte wurden in Ober- und Unterstempeldruck umgerechnet und daraus der geometrische Mittelwert ( $p_{\text{max,geom}}$ ) zwischen den Maximalwerten berechnet. Dieser Parameter wurde gewählt, weil er dem exponentiellen Reibungsverlauf mit der Tablettenhöhe am nächsten kommt. Für die numerische Integration wurde die Trapezformel benutzt. Die Kontaktzeit wurde festgelegt als die Zeit, in welcher der  $p_{\text{geom}}$  größer oder gleich 1 MPa war.

Bei den Untersuchungen zur Festlegung des Volumenverhältnisses von Fester Dispersion zu Bindemittel (vgl. Kapitel 4.6.2.2) wurde –in Anlehnung an Untersuchungen von Leuenberger et al. (Leuenberger et al., 1987)– der Maximaldruck am Oberstempel ( $p_{\text{OS,max}}$ ) verwendet.

Aus dem Stegminimum ließ sich der Verdichtungsgrad (VD) ermitteln.

Die Bruttoarbeit ( $W_{\text{brutto}}$ ) wird aus der Kraft und dem Stempelabstand (Integral unter der Kraft-Weg-Kurve) berechnet. Die Reibungsarbeit ( $W_{\text{Reib}}$ ) ist die Differenz aus der am Oberstempel und der im Mittel im Pulverbett geleisteten Arbeit. Die elastische Arbeit ( $W_{\text{elast}}$ ) ist die Arbeit von der maximalen Verdichtung bis zum Ende der Kontaktzeit. Die Nettoarbeit ( $W_{\text{netto}}$ ) ist die Bruttoarbeit abzüglich der Reibungs- und der elastischen Arbeit. Dies ist die scheinbar zur bleibenden Verformung genutzte Arbeit,

wobei die langsame elastische Rückdehnung unberücksichtigt bleibt. Angaben in Prozent beziehen sich auf die Bruttoarbeit.

Der Heckel-Parameter K wurde als Steigung der Regressionsgeraden durch den linearen Bereich des Heckel-Plots berechnet. Der lineare Bereich wurde festgelegt als der Bereich, in dem die größte Abweichung der Interpolationskurve von der Regressionsgerade (gelegt durch den Wendepunkt des aufsteigenden Bereiches) nicht mehr als das Sechsfache der mittleren Abweichung beträgt.

#### **4.4.2 Mechanische Eigenschaften der Komprimat**

Die Untersuchungen fanden unter denselben Klimabedingungen statt wie das Tablettieren (Kapitel 4.3.1).

##### **4.4.2.1 Langsame elastische Rückdehnung**

Mindestens 24 h bis maximal 32 h nach Auswurf wurden die Höhe und der Durchmesser der Tabletten bestimmt {11}. Die gemessenen Dimensionen dienen zur Berechnung eines zylindrischen Volumens. Die Zunahme des Volumens gegenüber dem zum Zeitpunkt der maximalen Verdichtung wurde von 11 Presslingen in Prozent berechnet.

##### **4.4.2.2 Bruchfestigkeit**

An je drei Exemplaren der unter 4.4.2.1 vermessenen Presslinge wurde die diametrale Bruchfestigkeit mit einem Bruchfestigkeitstester {1} bestimmt.

#### **4.4.3 Freisetzung**

##### **4.4.3.1 Versuchsaufbau**

Die Freisetzung von Piroxicam aus den Tabletten wurde in einer Blattrührer-Apparatur Sotax AT 7 {6} gemäß der Ph. Eur. 04 (Europäisches Arzneibuch 04, 2003) untersucht. Das Freisetzungsmedium wurde hierbei durch den Schaft des Rührers abgesaugt, filtriert {7}, durch die sich im Photometer befindlichen Durchflussküvetten {10} gepumpt {8} und in das Freisetzungsgefäß zurückgeführt.

Unter Beachtung der Empfehlungen der FDA (FDA, 1997) und FIP (Möller und Siewert, 1995) wurden folgende Versuchsbedingungen gewählt:

- FreisetzungsmEDIUM: 0.1 N HCl  
(gewünscht ist eine schnell freisetzende Arzneiform, d.h. der Freisetzungsort ist der Magen)
- Temperatur:  $37 \pm 0.5$  °C
- Rührgeschwindigkeit:  $100 \text{ U min}^{-1}$
- Detektion: UV-photometrisch {9} bei 333 nm
- Schlauchsystem: Polyethylenschläuche ( $\varnothing$ : 1 mm) mit Silikon-schlauchverbindungsstücken
- Pumpgeschwindigkeit:  $14 \text{ ml min}^{-1}$
- Volumen: 500 oder 1000 ml  
(abhängig von der Menge an Piroxicam in der Tablette)

Da Feste Dispersionen prinzipiell mit schwerlöslichen Arzneistoffen hergestellt werden, kann nicht gewährleistet werden, dass Sink-Bedingungen (Endkonzentration bei der Freisetzung  $< 10$  % der Sättigungskonzentration), eingehalten werden können. Diese sind zwar im Allgemeinen bei Freisetzungsuntersuchungen gewünscht, aber nicht obligatorisch (FDA, 1997).

Wie in Kapitel 3.2 erwähnt, fanden Vrečer et al. eine Sättigungskonzentration (pH 1.2; 37 °C) von etwa  $186 \text{ mg l}^{-1}$  (Vrečer et al., 2003). Da die maximale Piroxicam-Menge in einer Tablette im Hauptversuch 43.8 mg betrug, lag die sich ergebende Konzentration immer noch deutlich unter der Sättigungskonzentration. Um aber den Einfluss der Sättigung, der die Freisetzung verlangsamen kann, für die Tabletten möglichst klein zu halten, wurde die Menge des Freisetzungsmediums variiert.

Für Tabletten mit maximal 23 mg Piroxicam/Tablette wurden 500 ml 0.1 N HCl und für Tabletten mit maximal 46 mg Piroxicam/Tablette wurden 1000 ml 0.1 N HCl verwendet. Dadurch wurde die Spanne des erreich-

ten Sättigungsgrades von 36 % (12 bis 48 % der Sättigungskonzentration) auf 12 % (12 bis 24 % der Sättigungskonzentration) gesenkt.

Das in den Dispersionen enthaltene PEG spielte bei der Erhöhung der Sättigungskonzentration eine kleine Rolle, da sich maximal PEG-Konzentrationen von 0.04 % (m/V) ergeben, die von Haack untersuchten Konzentrationen dagegen bei mindestens 5 % (m/V) lagen (Haack, 2001).

Die Variation der Menge des Freisetzungsmediums hatte den zusätzlichen Vorteil, dass dadurch der kalibrierte Konzentrationsbereich ideal ausgenutzt werden konnte.

#### 4.4.3.2 Kalibrierung der Gehaltsmessung

Die Kalibrierung wurde im Konzentrationsbereich auf die zu erwartende Höchstkonzentration an Piroxicam abgestimmt. Die Küvetten besaßen eine Schichtdicke von 0.2 cm. Die Absorptionswerte für Piroxicam wurden bei dem Absorptionsmaximum von 333 nm (vgl. Kapitel 4.3.3.3 Abb. 4.6) anhand von acht verschiedenen Konzentrationen im Bereich von 4 bis 60 mg l<sup>-1</sup> kalibriert. Die Konzentrationen der Messreihe entstanden durch acht Einzeleinwaagen des Piroxicams, genau gewogen {53}, und Auffüllen auf 100.0 ml 0.1 N HCl. Um die Löslichkeit des Piroxicams zu erhöhen und keine Sättigung zu erreichen, wurde der 0.1 N Salzsäure 5 % (m/V) PEG zugesetzt. Dies erhöht die Löslichkeit des Piroxicams ohne die Absorption zu beeinflussen (Haack, 2001). Jede Lösung wurde dreifach vermessen. In Abb. 4.4 sind die Messwerte und die errechnete Regressionsgerade dargestellt.

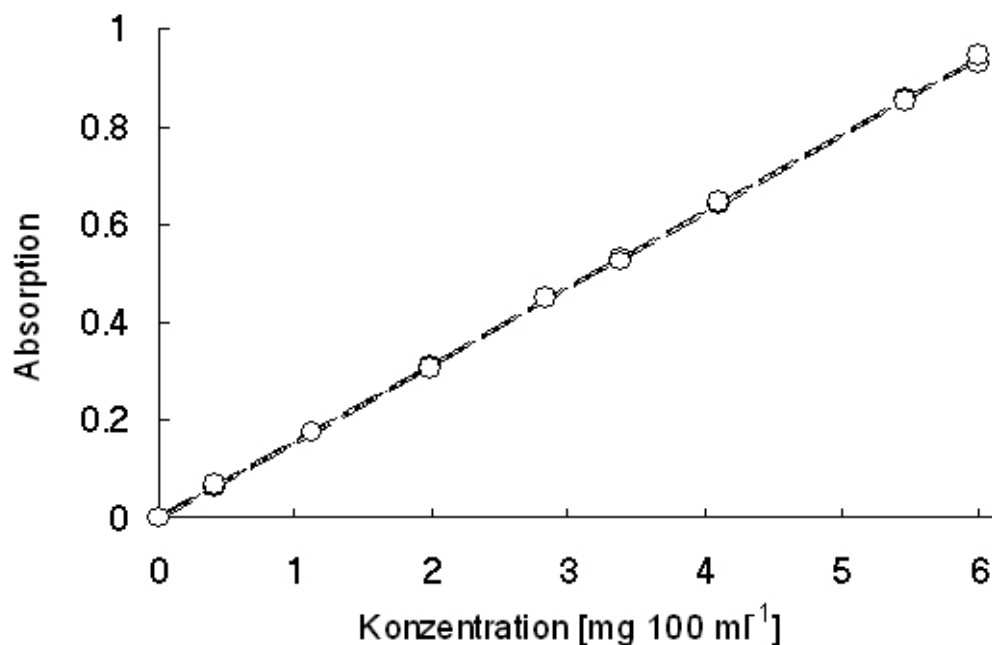


Abbildung 4.4: Kalibrierfunktion (homogen) (—) von Piroxicam mit Vertrauensbereich (···) und Vorhersagebereich (---).

Die Messwerte wurden mit TOCCATA <S8> hinsichtlich ihrer Linearität und eines signifikanten Unterschiedes zum Nullpunkt mit dem Test nach Mager (Mager, 1982) geprüft. Eine homogene Regression war zulässig. Folgende Ergebnisse wurden ermittelt ( $n = 18$ ,  $p = 0.05$ ):

Steigung [ $l\ mg^{-1}$ ]:  $0.1563849 \pm 4.9 \cdot 10^{-4}$

Nachweisgrenze [ $mg\ l^{-1}$ ]: 0.480 (extrapolierter Wert)

Bestimmungsgrenze [ $mg\ l^{-1}$ ]: 0.961 (extrapolierter Wert)

Die Kalibrierung wurde so angelegt, dass der höchste gemessene Wert 30 % über der maximal zu erwartenden Piroxicam-Menge in einer Tablette lag. Das entspricht einer Piroxicam-Konzentration von  $60\ mg\ l^{-1}$ . Die Kalibrierung deckt also eine Piroxicam-Menge von  $46\ mg\ Tablette^{-1}$  ab (bei der Verwendung von 1 Liter Freisetzungsmittel), ohne den als 100 % angestrebten Bereich zu überschreiten.



#### 4.4.3.3 Validierung

Die folgenden Versuchsfaktoren wurden hinsichtlich ihres Einflusses auf die Ergebnisse der Freisetzungsversuche überprüft. Bei der Validierung wurde die ICH-Guideline für Methodenentwicklung berücksichtigt (ICH, 1996).

- Schlauchsystem:

Das Volumen im Schlauchsystem betrug zwischen 10.2 und 11.8 ml. Die Zeitverzögerung, die zwischen Abpumpen aus den Freisetzungsgefäßen und Erreichen der Küvetten entstand, betrug für alle Freisetzungsgefäße 29 s.

- Adsorption an Filter und Schlauchsystem:

Die verwendeten Glasfaserfilter wurden auf ihr Sorptionsvermögen hin überprüft. Hierzu wurde eine Piroxicam-Lösung hergestellt, die 130 % der maximal in einer Tablette enthaltenen Piroxicam-Menge enthielt, und 5 Stunden durch das System gepumpt. Die Konzentration wurde zu Beginn und jede Stunde gemessen. Es ergab sich keine Änderung der Absorption.

- Temperierung:

Die Heizregeltechnik der verwendeten Freisetzungsapparatur wurde überprüft, indem über 5 Stunden jede halbe Stunde die Temperatur der Lösung in den Freisetzungsgefäßen mit einem Anschützthermometer {48} gemessen wurde. Durch das beständige Zupumpen kalter Lösung aus dem Schlauchsystem kühlte die Lösung im Freisetzungsgefäß stärker aus. Deswegen musste die Soll-Temperatur der Freisetzungsapparatur auf 37.8 °C erhöht werden. Die Temperatur in den Freisetzungsgefäßen lag zwischen 36.7 und 37.2 °C. Die Abweichung des Thermofühlers am Gerät betrug maximal 0.1 °C vom Anschützthermometer. Damit wurde das geforderte Temperaturintervall von  $37 \pm 0.5$  °C eingehalten.

- Eigenabsorption der verwendeten Hilfsstoffe:

Es wurden Spektren von jedem Hilfsstoff aufgenommen. Dazu wurden Lösungen bzw. Suspensionen (bei nicht/schlecht löslichen Hilfsstoffen) hergestellt, welche die doppelte der im Hauptversuch maximal vorkommenden Menge der jeweiligen Substanz enthielten, filtriert {37} und die Absorption gemessen. Abbildung 4.5 zeigt, dass die Hilfsstoffe bei 333 nm nicht absorbieren. Das zusätzlich gezeigte Piroxicam entspricht der Tablette (aus dem Hauptversuch) mit dem geringstem Piroxicam-Gehalt.

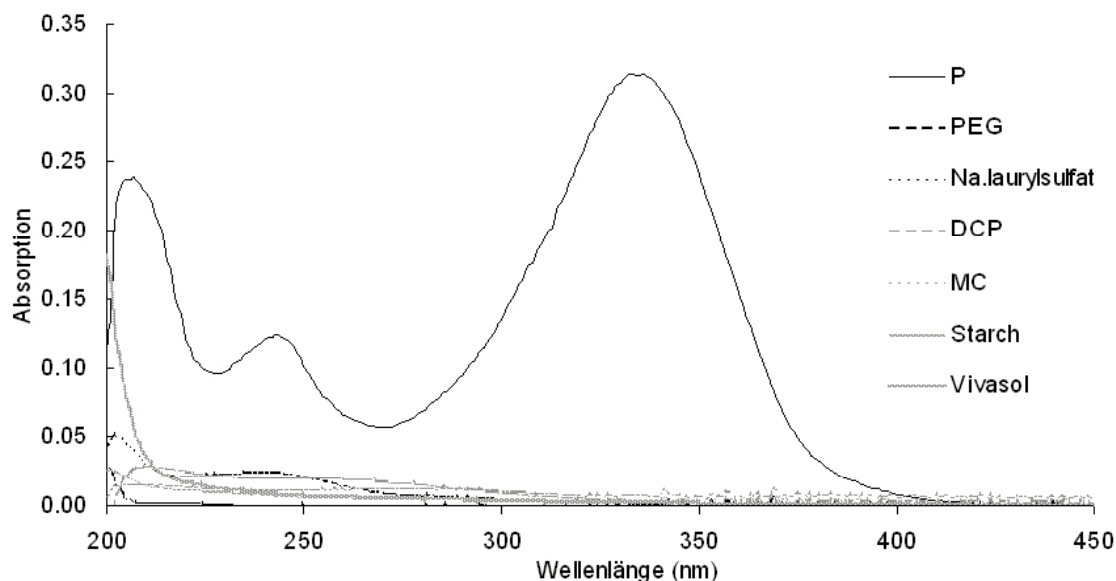


Abbildung 4.5: UV-Spektrum aller Hilfsstoffe und Piroxicam (P).

- Veränderung der Absorption bei längeren Messzeiten:

Dass sich bei längeren Messzeiten weder eine Änderung der Absorptionswerte durch Lichteinfluss oder Temperatur, noch eine Drift des Spektralphotometers ergibt, wurde schon durch den Punkt „Adsorption an Filter und Schlauchsystem“ gezeigt.

- Einfluss der Temperatur:

Der Einfluss der Temperatur wurde untersucht, indem die unter „Adsorption an Filter und Schlauchsystem“ genannte Piroxicam-Lösung von Raumtemperatur innerhalb einer Stunde auf 40 °C erwärmt und danach vier Stunden wieder abkühlen lassen wurde. Während dieser Zeit wurde

die Absorption beim Erwärmen alle 10 min und beim Abkühlen halbstündlich gemessen. Ein Einfluss der Temperatur war nicht zu erkennen. Die Kalibrierung der Gehaltsmessung von Piroxicam konnte also bei Raumtemperatur durchgeführt werden.

- **Richtigkeit:**

Die Richtigkeit ist ein Maß für die Übereinstimmung zwischen dem als wahr angenommenen und dem gemessenen Gehalt.

Dazu wurde eine Lösung von 100 mg Piroxicam auf 1000.0 ml 0,1 N HCl (mit 10 % (m/V) PEG) hergestellt. 500 ml Freisetzungsmedium wurden vorgelegt und alle 10 min 100.0 ml der Piroxicam-Lösung (entspricht 10 mg Piroxicam) hinzugegeben. Kurz vor dem Hinzugeben wurde aus 10 Messwerten ein Mittelwert zur Überprüfung der Richtigkeit und die Standardabweichung zur Beurteilung der Präzision gebildet. Tabelle 4.1 stellt die Ergebnisse dar.

Tabelle 4.1: Validierung der Freisetzung

<b>Erwartete Konz.</b> <b>(mg l<sup>-1</sup>)</b>	<b>Gefundene Konz.</b> <b>(mg l<sup>-1</sup>)</b>	<b>Richtigkeit</b> <b>(%)</b>	<b>Präzision</b> <b>(%)</b>
16.67	16.62	99.70	0.04
28.57	28.51	99.79	0.02
37.50	37.50	100.00	0.04
44.44	44.48	100.09	0.03
50.00	50.02	100.04	0.05
Mittelwert		99.92	0.04

Der Gehalt wird folglich richtig und präzise bestimmt.

- **Wiederfindung:**

Es wurde in 500 ml 0.1 N HCl, die eine Mischung aller Tabletterhilfsstoffe in realen Konzentrationen enthielt, 25 mg Piroxicam aufgelöst und vermessen. Der Gehalt betrug 100,23 %. Piroxicam kann also auch in Anwesenheit von Hilfsstoffen bestimmt werden.

#### 4.4.3.4 Durchführung

Die 0.1 N Salzsäure wurde in den Freisetzungsvesseln unter Rühren auf 37 °C gebracht.

Das pulverförmige Piroxicam sowie die pulverförmigen Dispersionen wurden aus Gelatinekapseln, beschwert mit spiralförmigen Sinkern aus V2A-Stahl, freigesetzt.

Es wurde mit einem Küvettenwechsler mit sechs Küvetten und einer Referenzküvette gearbeitet. Das Aufnahmeprogramm zieht automatisch Abweichungen der weiteren fünf Messküvette zur Kalibrierküvette von den Absorptionswerten ab. Die Datenaufnahme erfolgte 29 s nach Zugabe der Tabletten, um die Verzögerung durch das Schlauchsystem auszugleichen. Das Intervall zwischen zwei Messungen betrug minimal 30 s und maximal 2.4 min. Die Messung wurde frühestens nach 15 nicht mehr steigenden Absorptionswerten beendet. Es wurden jeweils sechs Tabletten der gleichen Zusammensetzung untersucht.

#### 4.4.3.5 Auswertung

Die aufgezeichneten Daten konnten nach der Konvertierung in ASCII-Dateien in Excel <S2> importiert und dann dort ausgewertet werden.

Die letzten zehn Werte wurden gemittelt und mit der eingesetzten Piroxicam-Menge verglichen. Für die weitere Auswertung wurde dieser gemittelte Wert gleich 100 % gesetzt.

Die graphische Darstellung der Wirkstoff-Freisetzung erfolgte durch kumulative Auftragung der freigesetzten Piroxicam-Menge gegen die Zeit.

Zur Beschreibung der Freisetzungskurven wurden drei unterschiedliche Parameter, nämlich  $t_{80\%}$ , MDT und MRT, ermittelt bzw. berechnet:

Die Zeit, nach der 80 % des Piroxicams freigesetzt worden waren ( $t_{80\%}$ ), wurde durch Interpolation ermittelt. Der Fehler durch die Interpolation ist in diesem Fall verhältnismäßig klein, da durch die kontinuierliche Messung 100 Messwerte pro Kurve zur Verfügung standen. Der  $t_{80\%}$ -Wert wurde in Anlehnung an die Anforderungen an Piroxicam-Kapseln in der USP (USP, 1995) gewählt. Laut USP soll (im ersten Schritt der Akzeptanz-Kriterien)

aus jeder von sechs Kapseln nach 45 min nicht weniger als 80 % des Wirkstoffes freigesetzt worden sein. Laut der FIP-Guideline für Freisetzungstests von festen oralen Arzneiformen (Möller und Siewert, 1995) liegt eine „sehr schnelle“ Freisetzung vor, wenn mindestens 80 % des Wirkstoffes innerhalb von 15 min freigesetzt werden.

Für die Bewertung der Freisetzung wurden in Anlehnung daran zwei Bewertungskriterien festgelegt:

- 6 Tabletten setzen im Schnitt 80 % Piroxicam in maximal 45 min frei  
→ Freisetzung akzeptabel
- 6 Tabletten setzen im Schnitt 80 % Piroxicam in maximal 15 min frei  
→ Freisetzung sehr gut

Die MDT wurde mit folgender Formel berechnet (Podczeck, 1992):

$$MDT = \frac{ABC}{a_{\max}}$$

ABC: Fläche zwischen den Kurven („area between curves“);  
Fläche zwischen der kumulativen Freisetzungskurve  
und deren Asymptote

$a_{\max}$ : maximal freigesetzte Menge (100 %)

Die Fläche zwischen den Kurven wurde durch einfache numerische Integration unter Anwendung der Trapezregel berechnet. Bei der Berechnung mittels Trapezen muss zwar ein Fehler einkalkuliert werden, aber da die Anzahl der Messwerte sehr hoch ist, ist dieser verhältnismäßig klein.

Die MRT wurde mit folgender Formel berechnet (Podczeck, 1992):

$$MRT = \frac{\int t \cdot c_t dt}{AUC}$$

t: Zeit

c<sub>t</sub>: Wirkstoffgehalt in der Arzneiform zum Zeitpunkt t  
(in % des Ausgangsgehaltes)

AUC: Fläche unter der Kurve des „residence profiles“

Auch hier wurde die Trapezregel zur Berechnung verwendet.

Podczeck fand, dass sich die MRT durch Berechnung mittels Trapezregel und Vergleich mit einem Referenzwert, der durch die graphischen Bestimmung des Schwerpunktes ermittelt wurde, ausreichend gut beschreiben lässt. Die MDT entsprach nur bei einer Freisetzungskinetik nullter Ordnung genau dem Referenzwert (Podczeck, 1992). Da die mittels Trapezmethode berechneten Werte für die MDT in den Untersuchungen von Podczeck den Referenzwerten im Vergleich zu anderen Berechnungsmethoden aber bei einer Freisetzungskinetik erster Ordnung am nächsten kamen, wurde im Rahmen dieser Arbeit auf diese Berechnung zurück gegriffen.

Die dreidimensionale Darstellung der Ergebnisse erfolgte mit der Software Origin <S5> mit der Methode nach Renka und Cline.

#### 4.4.4 Rasterelektronenmikroskopie

Das Prinzip der Rasterelektronenmikroskopie (REM) basiert auf dem Lichtmikroskop, wobei anstelle des Lichts Elektronen erzeugt werden. Der von der Kathode erzeugte primäre Elektronenstrahl trifft auf die Probe und erzeugt Sekundärelektronen, die für die Bilderzeugung genutzt werden.

Der Vorteil der REM liegt nicht nur in seiner hohen Auflösung (je nach Gerätetyp bis hinab zu ca. 10 nm), sondern auch in seiner großen Tiefenschärfe (Schmidt und Weyhing, 2004).

Die Tabletten wurden für die Untersuchung mit der Hand geteilt, die Pulver wurden ohne weitere Behandlung eingesetzt. Nach der Präparation auf den Probenhaltern wurden die Proben mit Gold bedampft und anschließend unter dem Rasterelektronenmikroskop {33} untersucht.

## 4.5 Herstellung der Festen Dispersion

### 4.5.1 Probleme der bisherigen Herstellungsverfahren

Momentan gibt es zwei Herstellungsverfahren, die in der Literatur für Dispersionen aus Piroxicam und PEG 4000 verwendet werden:

- das Schmelzverfahren (Bhattacharyya et al., 1993; Pan et al., 2000)
- das Schmelz-Lösungsverfahren (Fernandez et al., 1992; Haack, 2001)

Pan et al. arbeiten beim Schmelzen bei 200 °C im Ölbad. Eigene Untersuchungen ergaben auf diesem Weg eine zähe, mittelbraune, unangenehm riechende Masse. Wahrscheinlich war es zu Zersetzungsreaktionen des PEG gekommen. Diese Dispersion wurde nicht weiter untersucht.

Bhattacharyya et al. arbeiten auch im Ölbad und erhitzen, bis eine homogene Schmelze entstanden ist. Weitere Angaben zu Temperatur oder Dauer, sowie Aussehen der Dispersion werden nicht gemacht.

Fernández et al. verwenden Chlorform, um das darin gelöste Piroxicam zu einer PEG-Schmelze von 70 °C zu geben.

Haack verwendet aufgrund der geringeren Toxizität Dichlormethan statt Chloroform.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde zunächst aufgrund der oben genannten Nachteile der anderen Methoden die Herstellungsmethode nach Haack verwendet. Dieses brachte jedoch bei den größeren Ansatzmengen, die für eine Tablettierung benötigt werden, folgende Probleme mit sich:

- Bei der Maßstabsvergrößerung werden absolut gesehen erheblich mehr Lösungsmittelmengen benötigt, die verdampft werden müssen. Für einen Ansatz von 300 g Dispersion (mit 10 % Piroxicam) wurden z.B. 350 ml Dichlormethan benötigt.

- Das Abdampfen dauert länger, so dass das Piroxicam in der PEG-Schmelze wieder auskristallisiert. Die oben genannte Menge benötigte 50 min (bei 70 °C, Normaldruck, gerührt), bis kein Geruch von Dichlormethan mehr wahrnehmbar war. Mikroskopisch waren z.T. Kristallnadeln von 60 µm Länge zu beobachten.
- In der Festen Dispersion können leicht Lösungsmittelreste verbleiben. Diese zu entfernen und die Entfernung auch nachzuweisen (z.B. mittels Headspace-Analyse) ist sehr aufwändig und wurde im Rahmen dieser Arbeit nicht durchgeführt.

#### 4.5.2 Löslichkeit von Piroxicam in PEG 4000 bei verschiedenen Temperaturen

Die nach der Schmelz-Lösungsmethode hergestellte Feste Dispersion wurde näher untersucht. Die Abb. 4.6 zeigt die DSC-Kurven von Piroxicam, PEG 4000 und Fester Dispersion:

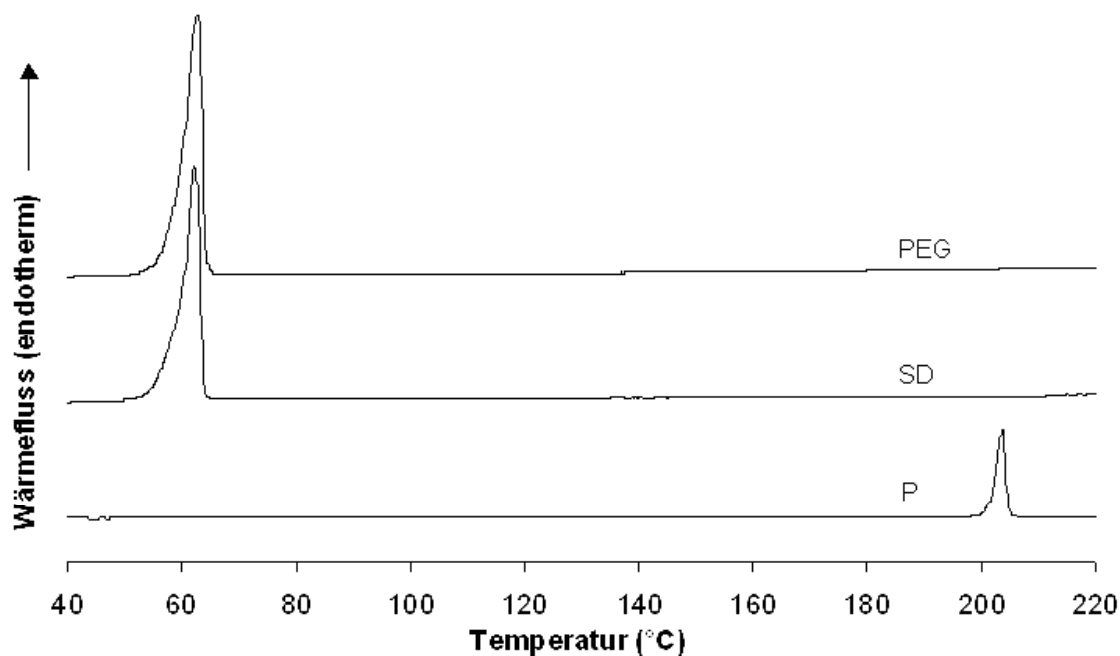


Abbildung 4.6: DSC-Kurven von Piroxicam (P), PEG 4000 (PEG) und Fester Dispersion (SD) (Heizgeschwindigkeit  $10 \text{ K min}^{-1}$ ).



Auffällig ist, dass sich in der DSC-Kurve der Dispersion keine Schmelzendotherme des Piroxicams finden lässt. Um zu untersuchen, ob u.U. zu geringe Mengen an Piroxicam untersucht wurden (der Wirkstoff macht nur 10 % der Einwaage aus), wurde von verschiedenen Piroxicam-Mengen die DSC-Kurve aufgenommen (Abb. 4.7). Die Kurven sind zwecks Übersichtlichkeit parallel nach oben verschoben. Die größte Schmelzendotherme entspricht der des Piroxicams in Abbildung 4.6 (das Maximum ist durch die im Verhältnis deutlich größere Menge zu schmelzender Substanz leicht verschoben, eine geringere Heizgeschwindigkeit wäre unter Umständen besser gewesen):

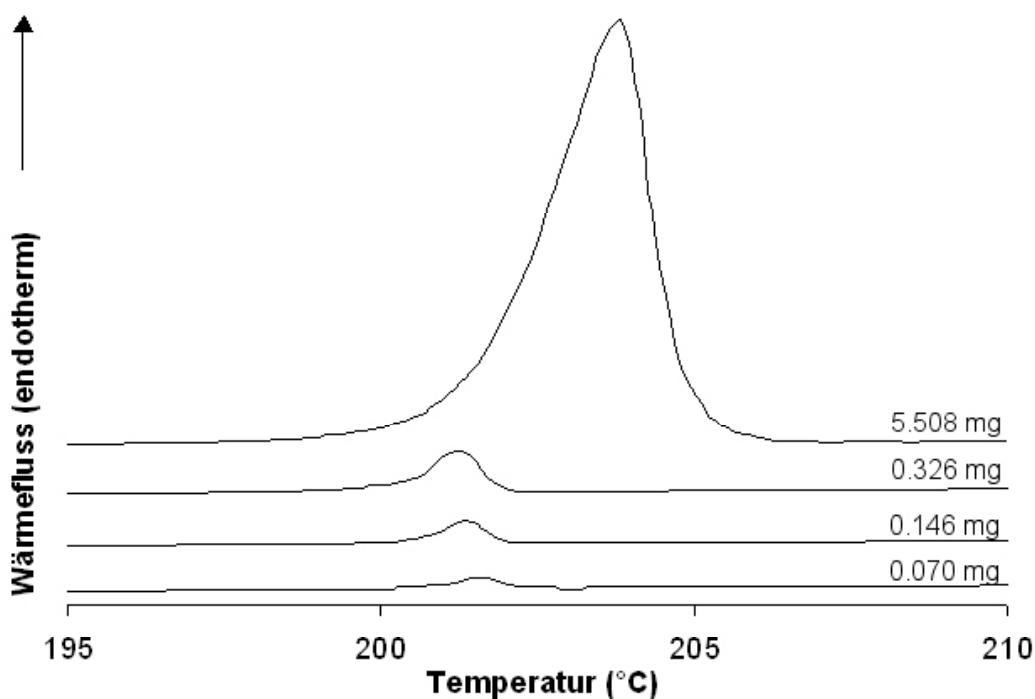
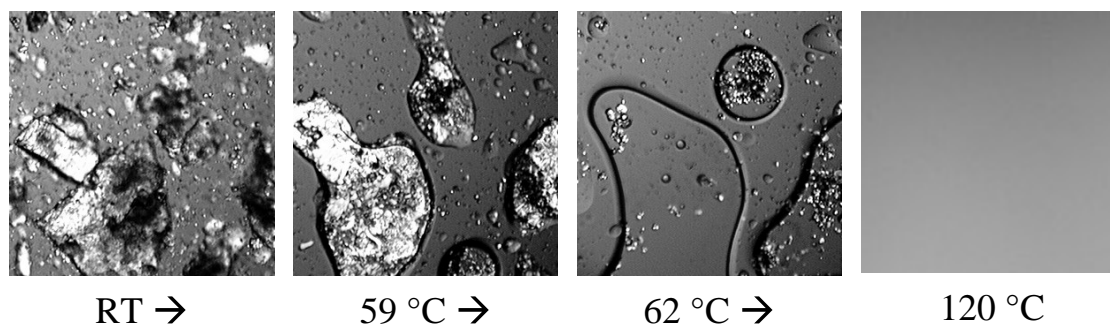


Abbildung 4.7: Empfindlichkeit der DSC gegenüber verschiedenen Piroxicam-Mengen (Heizgeschwindigkeit  $10 \text{ K min}^{-1}$ ).

Ab 0.146 mg kann man eine Schmelzendotherme deutlich erkennen. In der in Abbildung 4.6 gezeigten DSC-Kurve der Festen Dispersion war jedoch (auch bei Vergrößerung des entsprechenden Bereichs) keine Schmelzendotherme zu erkennen, obwohl in der verwendeten Einwaage der Dispersion 0.706 mg Piroxicam enthalten waren. Das Piroxicam lag also bei diesen Temperaturen nicht mehr genügend kristallin in der Dispersion vor.

Um die Vorgänge genauer zu untersuchen, wurde die Dispersion unter dem Heitzmikroskop im polarisierten Licht betrachtet (Abb. 4.8). Die Probe wurde in der Reibschale zerkleinert. Die Untersuchungen wurden wie in Kapitel 4.1.2 beschrieben durchgeführt.



*Abbildung 4.8: bei 70 °C und Schmelz-Lösungsmethode hergestellte Feste Dispersion von Piroxicam in PEG 4000; dieselbe Probe bei verschiedenen Temperaturen des Aufheizprozesses (Heizgeschwindigkeit  $1 \text{ K min}^{-1}$ ) unter dem Mikroskop im polarisierten Licht (Kantenlänge der Bilder entspricht 1 mm).*

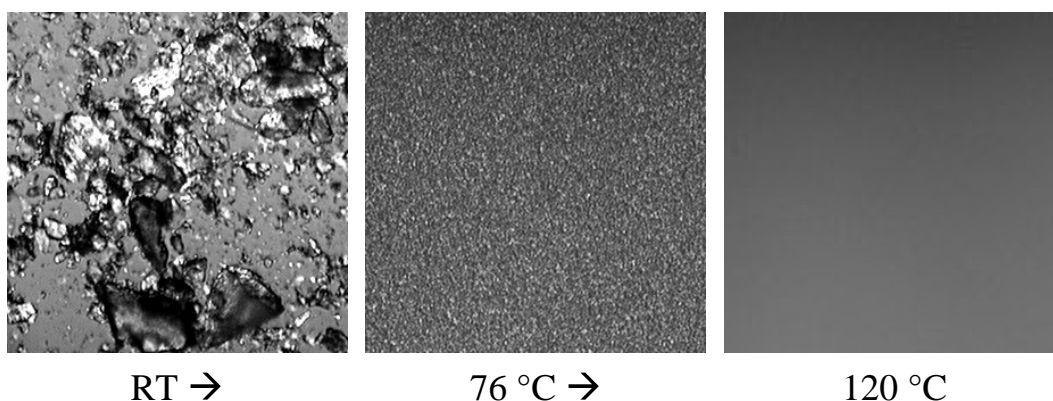
Bei Raumtemperatur (RT) sind einzelne Partikel der Festen Dispersion zu erkennen. Da PEG selber teilkristallin ist, können unter dem Polarisationsmikroskop die Kristalle des PEG nicht von denen des Piroxicams unterschieden werden. Bei 59 °C begann das PEG zu schmelzen, die Effekte des kristallinen PEG sind aber noch gut zu erkennen. Bei 62 °C ist das PEG vollständig geschmolzen und Piroxicam-Kristalle sind deutlich innerhalb des geschmolzenen PEG sichtbar. Bei 120 °C hatten sich die Piroxicam-Kristalle vollständig in der Schmelze gelöst.

Es schien also möglich zu sein, Piroxicam molekular in PEG zu dispergieren, ohne dass das Piroxicam vorher in einem Lösungsmittel gelöst und ohne dass bei 200 °C, dem Schmelzpunkt von Piroxicam, gearbeitet werden muss.

Um diese Vermutung zu überprüfen, wurde eine neue 10 %ige Piroxicam-Dispersion bei 140 °C hergestellt. Die Herstellung bei 140 °C wurde gewählt, um die Lösungsgeschwindigkeit zu erhöhen, und somit das PEG nicht zu lange den thermischen Belastungen auszusetzen. Hierzu wurde das

PEG im Ölbad auf 140 °C erhitzt, dann das Piroxicam hinzugefügt und solange mit einem Flügelrührer {37} gerührt, bis eine klare Lösung entstanden war (etwa 10 min).

Abbildung 4.9 zeigt die Ergebnisse der mikroskopischen Untersuchungen:



*Abbildung 4.9: bei 140 °C hergestellte Feste Dispersion von Piroxicam in PEG 4000; dieselbe Probe bei verschiedenen Temperaturen des Aufheizprozesses (Heizgeschwindigkeit  $1 \text{ K min}^{-1}$ ) unter dem Mikroskop im polarisierten Licht (Kantenlänge der Bilder entspricht 1 mm).*

Die Aufnahmen bei RT und 120 °C unterscheiden sich nicht von denen der nach der Schmelz-Lösungsmethode hergestellten Dispersion (Abb. 4.8). Bei der Aufnahme bei 76 °C sind die PEG-Tröpfchen zusammen geflossen und die Piroxicam-Kristalle sind sichtbar. Die Aufnahme bei 76 °C zeigt sogar einen möglichen Vorteil der höheren Herstellungstemperatur: die Kristalle sind deutlich kleiner. Dies könnte einen zusätzlichen Vorteil bezüglich der Freisetzung ergeben. Eine Differenzierung in einzelne Partikel war bei der Vergrößerung, die bei gleichzeitiger Benutzung des Heiztisches möglich war (40-fach), nicht möglich.

Aufgrund der Möglichkeit, auf ein Lösungsmittel zu verzichten und der gleichmäßigeren, kleineren Kristalle, wurde die Herstellung durch Lösen des Piroxicams in geschmolzenem PEG bei einer höheren Temperatur und anschließendem Abkühlen in dünner Schicht auf Aluminiumfolie bei Raumtemperatur im folgenden für alle weiteren Dispersionen beibehalten (vgl. Kapitel 4.5.1).

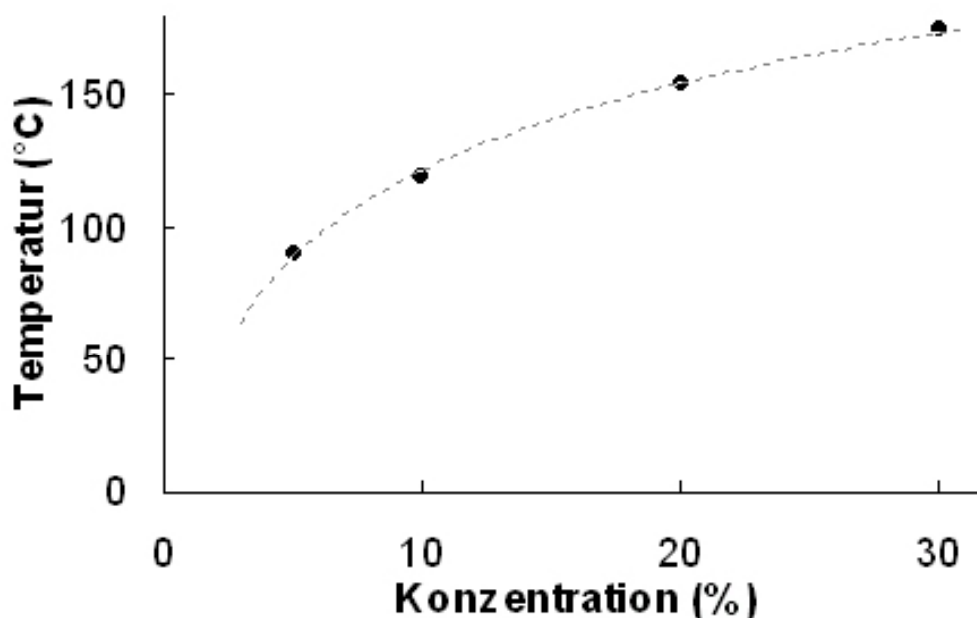
Da auch Dispersionen mit 20 % Piroxicam hergestellt werden sollten, wurden auch diese bezüglich der Temperatur, bei der sich das Piroxicam innerhalb einer bestimmten Zeitspanne (hier: 10 min) löst, untersucht. In diesem Zusammenhang soll noch einmal deutlich gemacht werden, dass es sich bei den Ergebnissen dieser Untersuchungen nicht um die „Löslichkeit“ im klassischen Sinne (mit entsprechender Sättigungskonzentration z.B. nach 48 h) handelt. Die hier ermittelte Löslichkeit entspricht mehr einer bei Herstellung von Dispersionen „praktisch erreichbaren Löslichkeit“, da bei der Herstellung nur eine begrenzte Zeit für den Lösungsvorgang zur Verfügung steht, um Zersetzungsreaktionen v.a. des PEG 4000 zu vermeiden.

Es wurde auch untersucht, ob eine Herstellung mit 30 % Piroxicam möglich war. Bei Temperaturen, bei denen sich das Piroxicam innerhalb der vorgegebenen 10 min vollständig im PEG löste, kam es allerdings schon zu deutlicher Zersetzung des PEG.

Zusätzlich wurden Dispersionen mit 0.5 %, 1 %, 2 % und 5 % Piroxicam hergestellt und untersucht, um abzuschätzen, ab welcher Konzentration eine Feste Dispersion mit komplett gelöstem Piroxicam erhalten wird. Bisher wurde keine Methode in der Literatur beschrieben, welche die Bestimmung der Löslichkeit eines Wirkstoffes in einem festen Träger ermöglichte (Serajuddin, 1999). Ausweichend wird z.B. vorgeschlagen, die Löslichkeit in einem chemisch verwandten, aber flüssigen Stoff (in diesem Fall z.B. PEG 400) zu untersuchen. Dabei gilt dann die Annahme, dass sich die Löslichkeiten in dem flüssigen und festen Stoff nur geringfügig unterscheiden, was aber nicht unbedingt der Fall ist.

Als Alternative wurde im Rahmen dieser Arbeit untersucht, ob knapp oberhalb des Schmelzpunktes von PEG Piroxicam-Kristalle in der Schmelze der Festen Dispersionen vorhanden waren. Bei 5 % waren deutlich Kristalle zu erkennen, bei den niedrigeren Konzentrationen waren keine Kristalle mehr zu beobachten.

Das Ergebnis dieser Untersuchungen ist in Abb. 4.10 dargestellt:



*Abbildung 4.10: Temperatur bei denen sich die zur Herstellung der Festen Dispersion eingesetzte Piroxicam-Menge innerhalb von 10 min vollständig löst und Abschätzung einer geeigneten Herstellungstemperatur (----).*

Die eingezeichnete Linie dient nur dem Abschätzen einer geeigneten Temperatur zur Herstellung einer Festen Dispersion und spiegelt keine mathematische Funktion wieder. Bei 60-62 °C, dem Schmelzbereich der Festen Dispersion, kann man eine Konzentration von 3 % abschätzen. Falls es nicht noch deutlich zu nachträglicher Kristallisation von Piroxicam in dem festen PEG kommt, wäre dies ungefähr der Anteil an Piroxicam in der Dispersion, der tatsächlich gelöst vorliegt. Der weitaus größere Teil liegt kristallin vor.

Die Röntgendiffraktometrie ist in diesem Zusammenhang nicht weiter aufschlussreich. Eine 10 %ige Feste Dispersion wirkt im Diffraktogramm, was Piroxicam-Kristalle betrifft, amorph (Abb. 4.11).

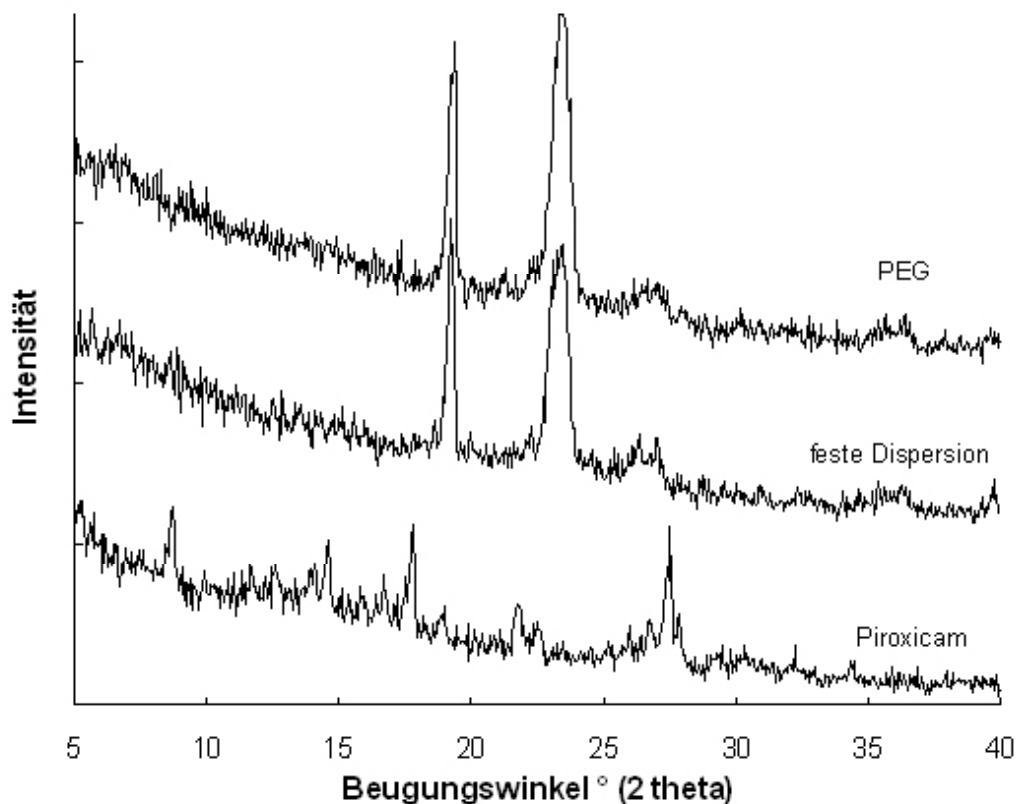


Abbildung 4.11: Röntgendiffraktogramme von PEG und Piroxicam, sowie einer Festen Dispersion mit 10 % (m/m) Piroxicam.

### 4.5.3 Kristallisationsinhibition

Urbanetz fand, dass sich durch Zusatz von PVP K17 zu einer Festen Dispersion aus Nimodipin bzw. Griseofulvin mit PEG 2000 die Kristallisation des Wirkstoffes in der Dispersion deutlich vermindern ließ. Dabei waren mehr als 40 % PVP K17 in PEG 2000 löslich. Die Löslichkeit von PVP K25 betrug unter 10 % (Urbanetz, 1999).

Mit dem Ziel, die Kristallisation von Piroxicam in PEG 4000 zu verringern, wurde versucht, PVP K17 und PVP K25 in einer PEG 4000-Schmelze zu lösen. Die Löslichkeit betrug unter 0.28 % (sichtbar ungelöste Bestandteile

bei 70, 100 und 120 °C). Eine Verringerung der Kristallisation war auf diese Weise nicht möglich.

#### 4.5.4 Zerkleinerung

Da die Dispersion eine eher wachsartige Konsistenz hat, waren viele Mühlen zur Zerkleinerung der Dispersion nicht geeignet. Gute Ergebnisse wurden unter Verwendung einer Rotor-Stator-Mühle des Typs Pulverisette 14 {31} mit einem Siebring {32} mit Trapezlöchern (Durchmesser 2 mm) erzielt. Als Markierung ist auf dem Ring ein Pfeil angebracht, da es bei dieser Mühle möglich ist, den Ring auf zwei verschiedenen Arten in das Gerät einzusetzen, was das Mahlergebnis beeinflusst. Der Pfeil auf dem Siebring zeigte bei allen Mahlprozessen im Rahmen dieser Arbeit nach oben. Dadurch lagen die Sieblöcher in der Flugbahn der Partikel und ein Zusetzen des Siebringes konnte verhindert werden.

Die Feste Dispersion, die in den Vorversuchen verwendet wurde, musste nicht vorgekühlt werden. Die Dispersionen, die für den Hauptversuch hergestellt wurden, mussten, aufgrund der zu dem Zeitpunkt durch die Jahreszeit bedingten sehr hohen Raumtemperaturen über 30 °C, im Eisbad vorgekühlt werden.

Die gemahlene Dispersion wurde über ein Sieb {38} mit einer lichten Maschenweite von 315 µm gegeben und die gröberen Partikel erneut gemahlen und gesiebt. Der Siebdurchgang wurde für die weiteren Versuche verwendet.

## 4.6 Versuchsplanung der Tablettierung

### 4.6.1 Varianzanalyse

Es sollte eine mehrfaktorielle univariate Varianzanalyse der Versuchsergebnisse durchgeführt werden. Häufig wird diese auch mit der Abkürzung ANOVA (Analysis of Variance) benannt. Die Varianzanalyse ist ein Verfahren, das die Wirkung einer (oder mehrerer) unabhängiger Variablen auf eine (oder mehrere) abhängige Variable untersucht. Für die unabhängigen Variablen wird dabei lediglich Nominalskalierung verlangt, während die abhängige Variable metrisches Skalenniveau aufweisen muss. Die unabhängigen Variablen werden als Faktoren bezeichnet, die einzelnen Ausprägungen als Faktorstufen (oder Niveaus).

Der Effekt eines Faktors stellt den Unterschied zwischen dem Mittelwert aller Messungen und dem Mittelwert der Messungen, bei denen der Faktor auf niedrigem Niveau oder der Messungen, bei denen der Faktor auf hohem Niveau eingestellt war, dar.

Mit der Varianzanalyse kann dann geprüft werden, ob die Unterschiede der Effekte statistisch signifikant sind. Prinzipiell wird die Varianzanalyse folgendermaßen durchgeführt: Die Varianz zwischen den Faktorstufen (als Maß für den Einfluss des Faktors) wird durch die Varianz innerhalb der Faktorstufen (als Maß für die zufällige Streuung der Ergebnisse) geteilt und auf Signifikanz geprüft (Varianzhomogenität vorausgesetzt). Mathematisch wird es bei mehr als einem Faktor komplizierter, die Durchführung bleibt jedoch dieselbe: Es wird jede Faktorstufe mit jeder anderen kombiniert und untersucht.

Zusätzlich kann geprüft werden, ob es bei mehreren Faktoren zu überadditiven Effekten kommt. Einflussfaktoren, deren Wechselwirkungen signifikant waren, dürfen nicht als Hauptfaktoren interpretiert werden (Backhaus et al., 2003).

Da man bei dieser Analyse von einem linearen Zusammenhang zwischen den einzelnen Faktorstufen ausgeht, dies aber häufig nicht der Fall ist, dient



die Varianzanalyse primär der Gewinnung eines Überblickes über die vorhandenen Effekte und Wechselwirkungen (Retzlaff et al., 1978).

Im Rahmen dieser Arbeit wurde ein  $3^2 \cdot 2^3$  Faktorenplan aufgestellt (zur Auswahl der Faktoren und Faktorstufen s. Kapitel 4.6.2). Als abhängige Variable wurde  $t_{80\%}$  ausgewählt (vgl. Kap. 5.2.3). Zur Auswertung diente die Software SPSS <S7>. Die mittlere Varianz wurde über die Quadratsumme mit Typ III berechnet. Die Signifikanz wurde mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % geprüft.

## 4.6.2 Auswahl der Faktoren

Unter den möglichen Faktoren, welche die Tablettiereigenschaften und die Freisetzung beeinflussen könnten (vgl. Kapitel 2.4) wurden folgende als besonders interessant erachtet und daher genauer untersucht:

- Art des Bindemittels
- Volumenanteil des Bindemittels in der Tablette
- Volumenanteil des Sprengmittels in der Tablette
- Konzentration des Wirkstoffes in der Festen Dispersion
- Zugabe von Tensid zu der Festen Dispersion

Im Folgenden soll näher darauf eingegangen werden, aus welchem Grund die jeweiligen Faktoren und Faktorstufen gewählt wurden.

### 4.6.2.1 Art des Bindemittels

Ausgewählt wurden:

- Dicalciumphosphatdihydrat (DCP)
- MicroceLac 100 (MC)
- Starch 1500 (Starch)

Die verschiedenen Bindemittel wurden aufgrund ihrer unterschiedlichen Verformungseigenschaften (vgl. Kapitel 3.4.) ausgewählt und in Probetablettierungen auf ihre generelle Eignung in Kombination mit Fester Dis-

person (mit 10 % Wirkstoff) bezüglich ihrer mechanischen Festigkeit überprüft.

#### 4.6.2.2 Volumenanteil des Bindemittels

Je nach Mischungsverhältnis von Fester Dispersion und Bindemittel kommt es zu unterschiedlichen Tablettier- und Tabletteneigenschaften.

Um geeignete Faktorstufen für die Volumenanteile des Bindemittels festzulegen, wurde die Perkolationstheorie herangezogen. Die Perkolationstheorie beschreibt das Ausbilden von zusammenhängenden Gebieten, sogenannten Clustern, bei zufallsbedingtem Besetzen von Gebieten. Ein Cluster perkoliert das System, wenn er sich ohne Unterbrechung von der einen Seite des Systems bis zur anderen Seite ausdehnt.

Bei binären Mischungen überwiegt zunächst eine Substanz, aber bei steigendem Anteil der zweiten kommt es häufig ab einer bestimmten Grenze zu einer sprunghaften Änderung der Eigenschaften und die zweite Substanz dominiert. Diese Grenze wird Perkolationsschwelle genannt (Holman, 1988).

Im Rahmen dieser Arbeit sollten zwei Faktorstufen für den Volumenanteil des Bindemittels untersucht werden: eine, bei der der Volumenanteil des Bindemittels unterhalb und eine, bei der der Volumenanteil des Bindemittels oberhalb der Perkolationsschwelle lag. Es sollte also auf dem einen Niveau die Feste Dispersion und auf dem anderen das Bindemittel die Eigenschaften der Tabletten dominieren.

Leuenberger et al. ermittelte die Perkolationsschwellen bei Tabletten, die bei demselben maximalen Oberstempeldruck ( $p_{OS,max}$ ) hergestellt wurden. Dieser sollte möglichst hoch sein, da beobachtet wurde, dass sich die Eigenschaften bei niedrigeren Drücken häufig nicht mehr sprunghaft ändern (Leuenberger et al., 1987).

Um einen geeigneten  $p_{OS,max}$  zu ermitteln, wurden zunächst die Reinsubstanzen bei verschiedenen Drücken tablettiert und verglichen (Abb. 4.12).

Eine Tablettierung auf 150 MPa ( $p_{OS,max}$ ) schien geeignet zu sein, um deutliche Unterschiede in der minimalen Höhe  $h_{min}$  (Graph a) und dem Verdich-

tungsgrad VD (Graph b) unter Komprimierung zu erhalten. Dieser Wert entspricht auch dem Bereich, der bei Leuenberger für eine Mischung aus PEG 4000 und Coffein erfolgreich untersucht wurde (Leuenberger et al., 1987). Manche Eigenschaften lassen sich nur bei bestimmten Stoffen deutlich unterscheiden (die Rückdehnung nach 24 h bei Starch (Graph c) oder die Bruchfestigkeit bei MC (Graph d)).

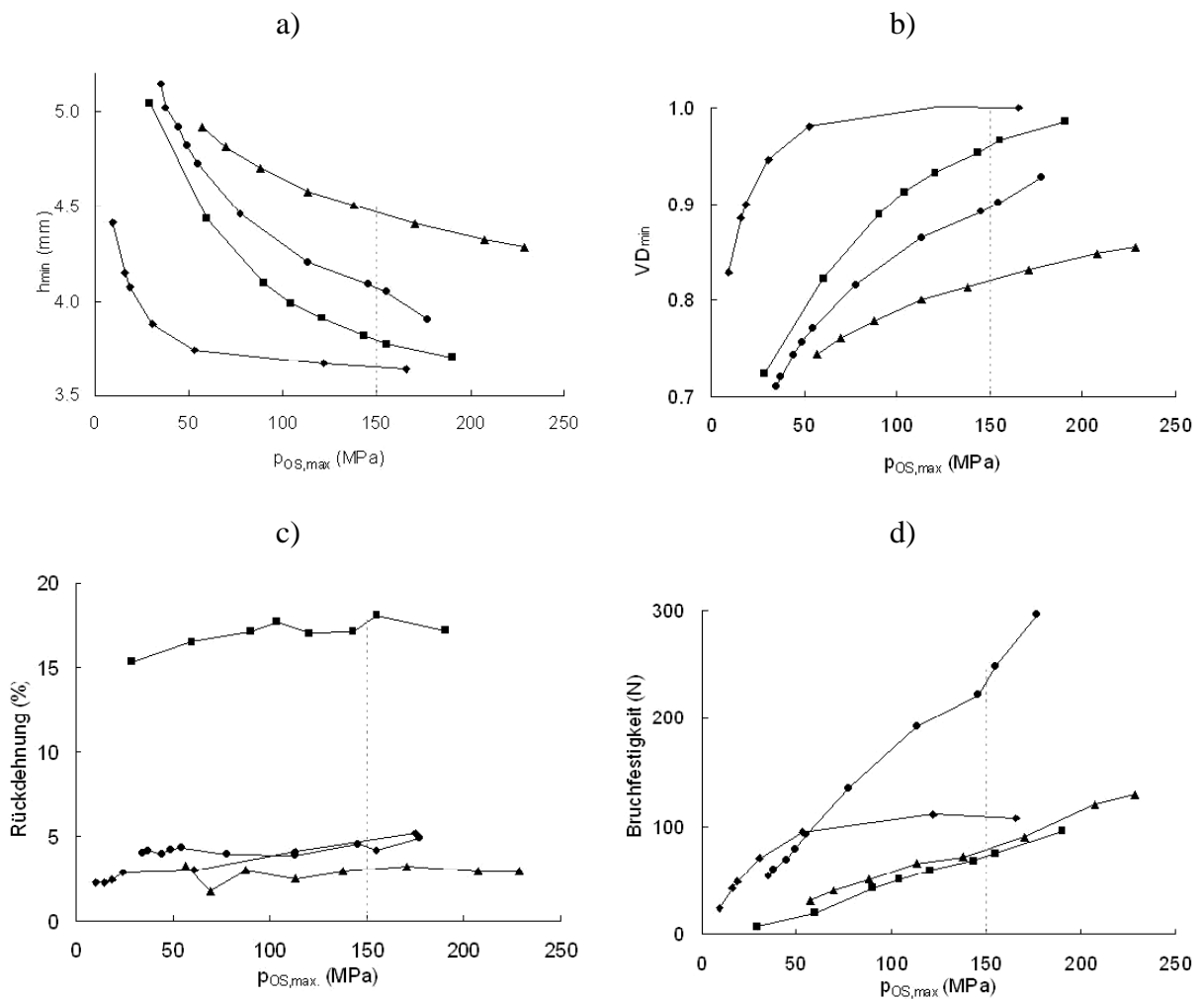


Abbildung 4.12: Eigenschaften (a) minimale Höhe unter Komprimierung ( $h_{min}$ ), b) Verdichtungsgrad unter Komprimierung ( $VD_{min}$ ), c) Rückdehnung nach 24 h, d) Bruchfestigkeit nach 24 h von DCP (▲), MC (●), Starch (■) und Feste Dispersion mit 10 % Piroxicam (◆) bei verschiedenen maximalen Oberstempeldrücken.

Da eine gute Freisetzung der Tabletten ein wichtiges Ziel dieser Arbeit sein sollte, wurden, trotz der oben zitierten Einwände, auch Tabletten mit niedrigerem Druck hergestellt. Dies diente dazu, die Lage der Perkolatonschwelle bei den später verwendeten Tablettierbedingungen (vgl. Kapi-

tel 4.3.5) zu überprüfen. Tablettiert wurde auf gleiche Bruchfestigkeit nach Auswurf. Wie im Folgenden gezeigt wird, konnte auch auf diese Weise die Perkolationsschwelle leicht bestimmt werden.

Die Perkolationsschwelle wurde ermittelt, indem an die beiden linearen Teile der Kurve per Augenmaß Geraden angepasst wurden. Der Schnittpunkt der beiden Geraden ergab dann die Perkolationsschwelle. Die Angaben der Anteile der Bindemittel erfolgt in Volumenprozent der wahren Volumina. Die Parameter mit denen sich eine Perkolationsschwelle zwischen Fester Dispersion und Bindemittel ermitteln ließ (sich also zwei lineare Bereiche in der Kurve ergaben), variierte von Bindemittel zu Bindemittel

#### 4.6.2.2.1 Perkolationsschwelle zwischen Fester Dispersion und DCP

Bei den Tabletten, die auf einen bestimmten Maximaldruck tablettiert worden waren, ließen sich anhand der minimalen Höhe unter Komprimierung, der Höhe nach 24 h und der Bruchfestigkeit Perkolationsschwellen ermitteln. Bei den Tabletten, die auf 50 N Bruchfestigkeit tablettiert wurden, ließ sich die Perkolationsschwelle anhand von  $p_{OS,max}$  und  $t_{80\%}$  ermitteln.

- Aufgetragen gegen die minimale Höhe ergibt sich eine Perkolationsschwelle bei 55 % (Abb. 4.13).
- Für die Höhe gemessen nach 24 h verschiebt sich der Wert nur sehr leicht zu 53 % (Abb. 4.14).
- Die Bruchfestigkeit steigt bis zur Perkolationsschwelle bei 46 % an und fällt dann wieder ab (Abb. 4.15).
- Tablettiert auf 50 N Bruchfestigkeit ergibt sich für die  $p_{OS,max}$  eine Perkolationsschwelle bei 59 % (Abb. 4.16).
- Auch anhand der  $t_{80\%}$  konnte man eine Perkolationsschwelle ermitteln (bei 58 %). Die Werte schwankten hier allerdings etwas stärker (Abb. 4.17). Auffällig ist auch, dass bei überwiegendem Bindemittelanteil (ohne Sprengmittel-Zusatz) die Freisetzung langsamer wird.

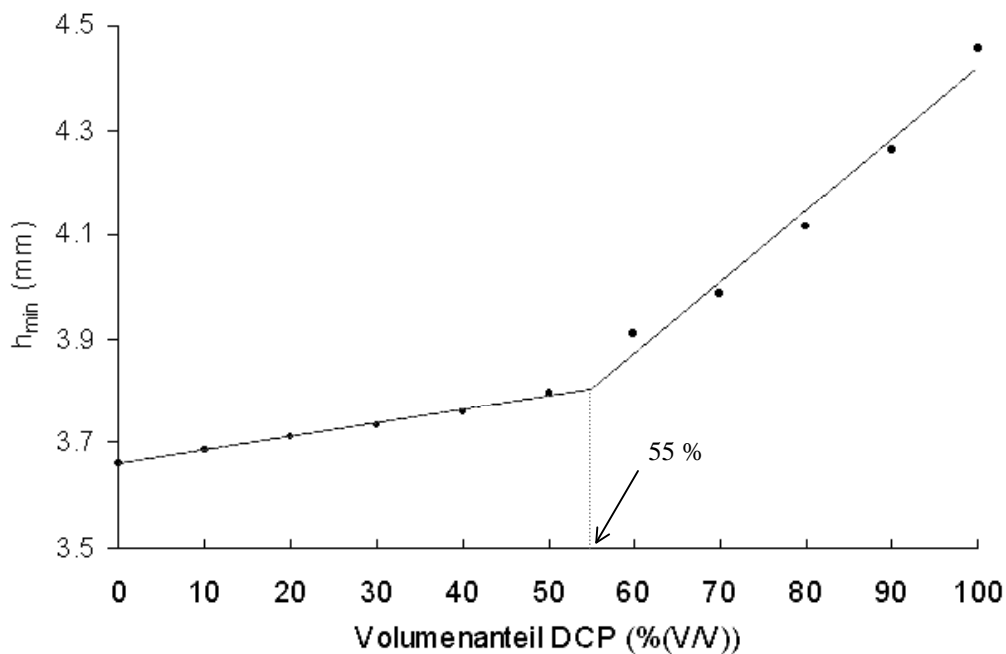


Abbildung 4.13: minimale Tablettenhöhe,  $h_{min}$ , unter Komprimierung bei steigenden Anteilen des wahren Volumens von DCP in der Tablettiermischung; tablettiert auf 150 MPa maximalen Druck am Oberstempel.

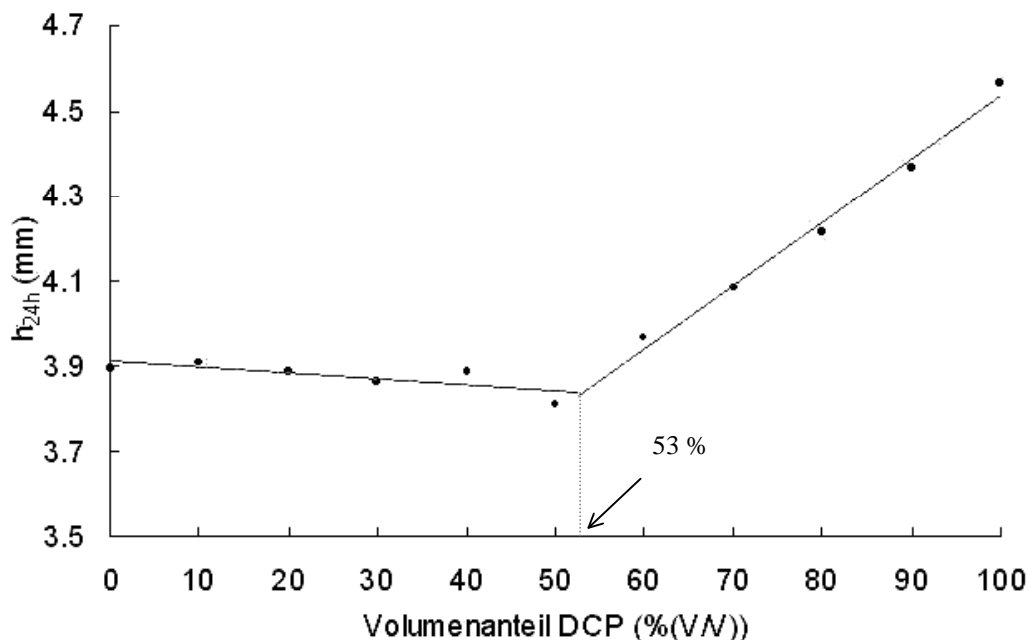


Abbildung 4.14: Tablettenhöhe nach 24 h,  $h_{24h}$ , bei steigenden Anteilen des wahren Volumens von DCP in der Tablettiermischung; tablettiert auf 150 MPa maximalen Druck am Oberstempel.

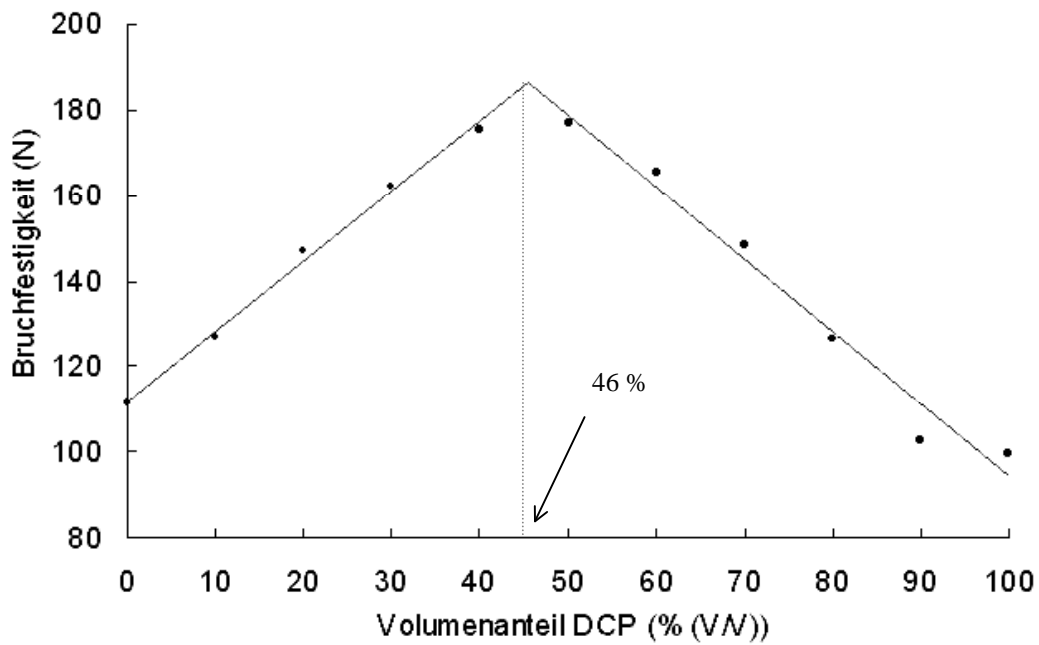


Abbildung 4.15: Bruchfestigkeit nach 24 h bei steigenden Anteilen des wahren Volumens von DCP in der Tablettiermischung; tablettiert auf 150 MPa maximalen Druck am Oberstempel.

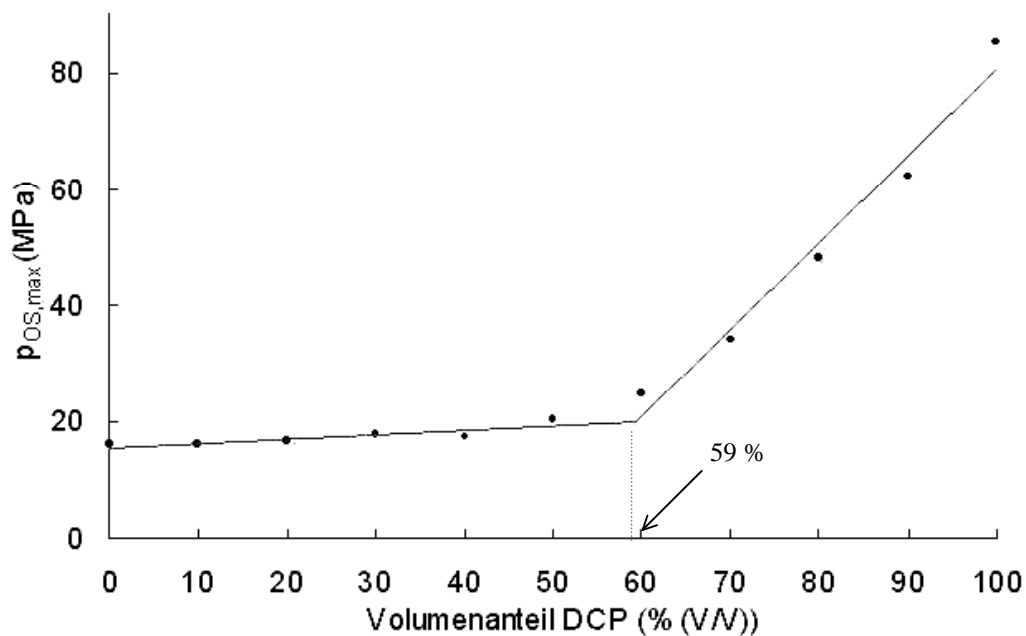


Abbildung 4.16: maximaler Oberstempeldruck,  $p_{OS,max}$ , bei steigenden Anteilen des wahren Volumens von DCP in der Tablettiermischung; tablettiert auf 50 N Bruchfestigkeit der Tablette.

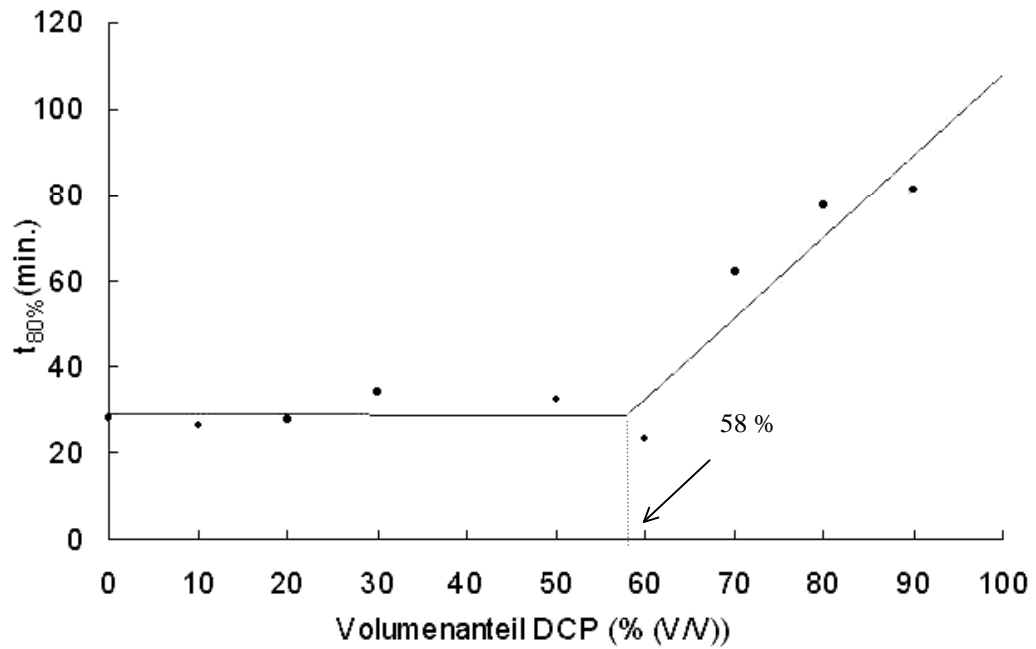


Abbildung 4.17: Freisetzungzeit,  $t_{80\%}$ , bei steigenden Anteilen des wahren Volumens von DCP in der Tablettiermischung; tablettiert auf 50 N Bruchfestigkeit der Tablette (Wert bei 40 % DCP fehlt).

#### 4.6.2.2.2 Perkolationsschwelle zwischen Fester Dispersion und MC

Bei den Tabletten, die auf einen bestimmten Maximaldruck tablettiert worden waren, ließ sich bei der Höhe nach 24 h eine Perkolationsschwelle ermitteln. Bei den Tabletten, die auf 50 N Bruchfestigkeit tablettiert wurden, ließ sich die Perkolationsschwelle bei dem  $p_{OS,max}$ , dem Verdichtungsgrad nach Rückdehnung und bei  $t_{30\%}$  ermitteln. Trotz des großen Unterschiedes der Bruchfestigkeiten bei den Reinsubstanzen konnte in diesem Fall keine Perkolationsschwelle ermittelt werden, da es keine deutlich linearen Bereiche in der Kurve gab.

- Aufgetragen gegen die Höhe nach 24 h ergab sich eine Perkolationsschwelle bei 63 % (Abb. 4.18).
- Tablettiert auf 50 N Bruchfestigkeit ergab sich für die  $p_{OS,max}$  eine Perkolationsschwelle bei 65 % (Abb. 4.19).
- Aufgetragen gegen den Verdichtungsgrad nach 24 h errechnete sich eine Perkolationsschwelle bei 62 % (Abb. 4.20).
- Auch bei der Freisetzung zeigte sich eine Änderung. Die Perkolationsschwelle lag bei 68 % MC (Abb. 4.21).



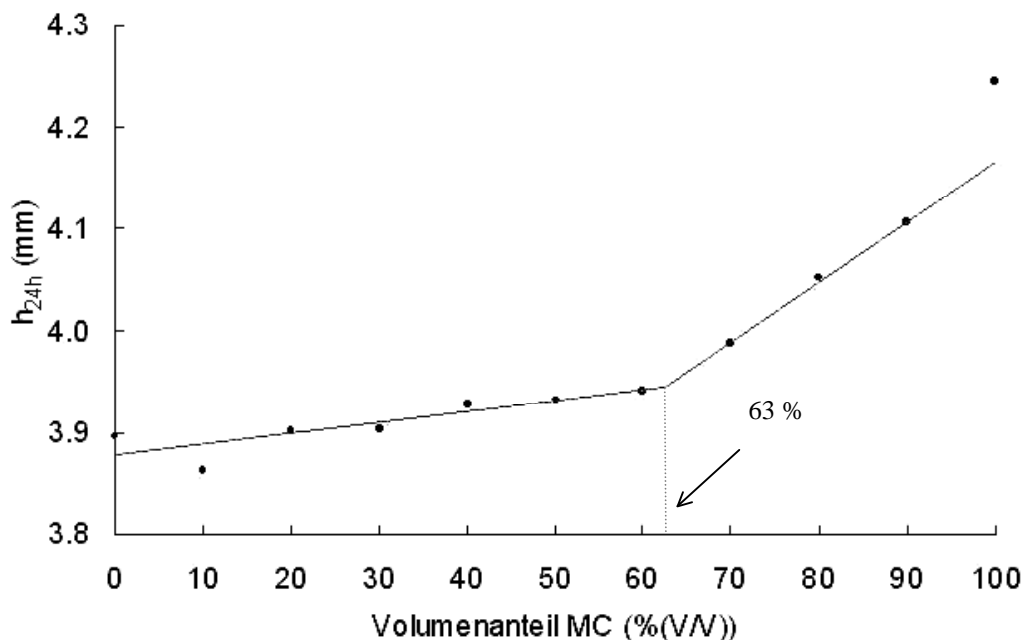


Abbildung 4.18: Tablettenhöhe nach 24 h,  $h_{24h}$ , bei steigenden Anteilen des wahren Volumens von MC in der Tablettiermischung; tablettiert auf 150 MPa maximalen Druck am Oberstempel.

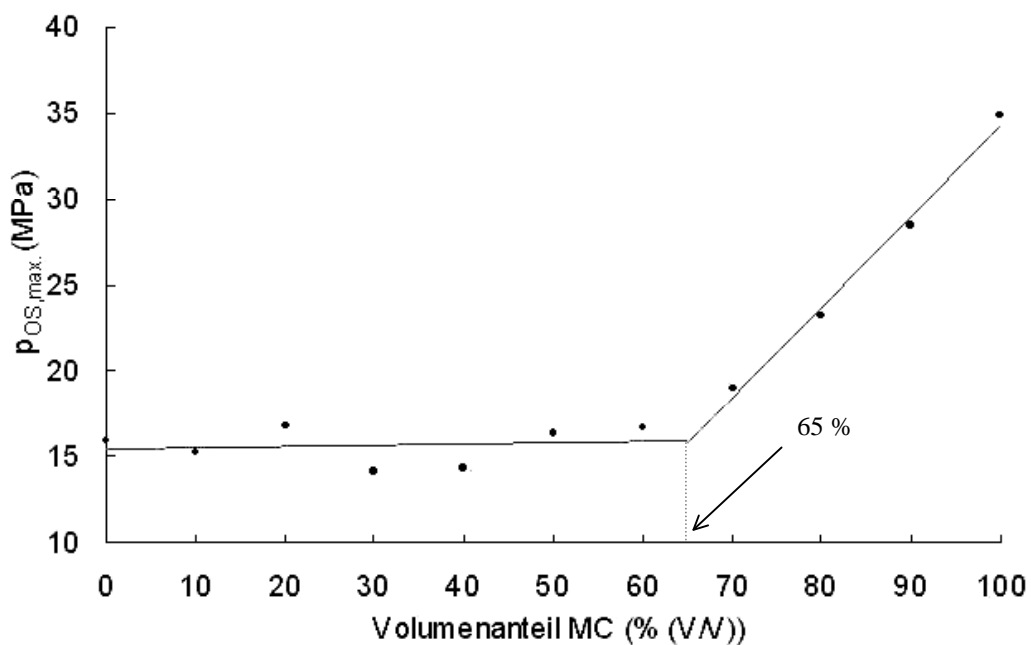


Abbildung 4.19: maximaler Oberstempeldruck,  $p_{OS,max}$ , bei steigenden Anteilen des wahren Volumens von MC in der Tablettiermischung; tablettiert auf 50 N Bruchfestigkeit der Tablette.

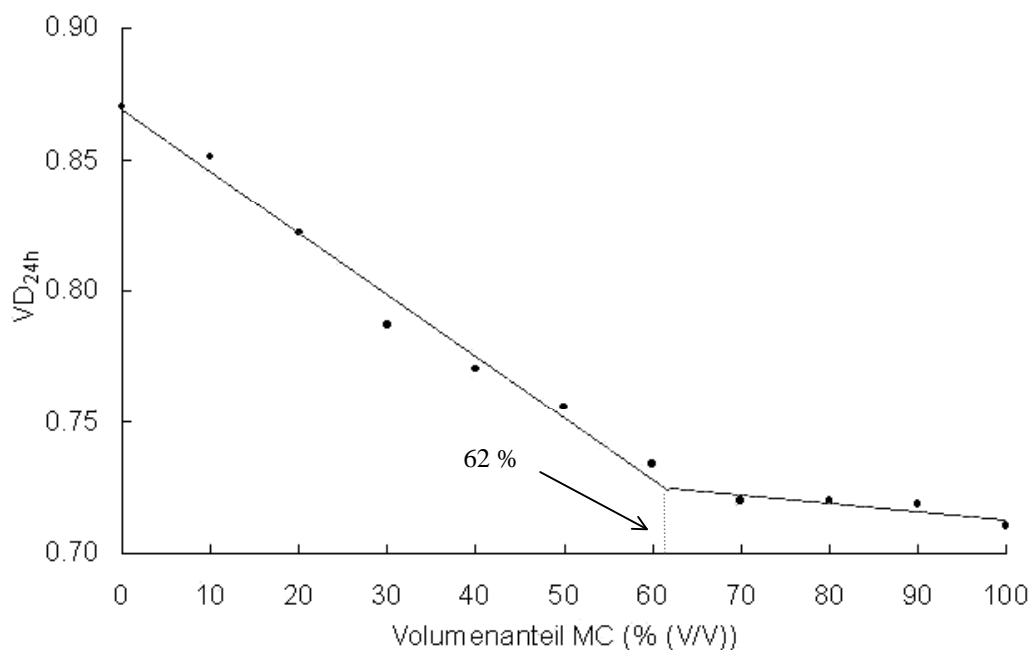


Abbildung 4.20: Verdichtungsgrad nach 24 h,  $VD_{24h}$ , bei steigenden Anteilen des wahren Volumens von MC in der Tablettiermischung; tablettiert auf 50 N Bruchfestigkeit der Tablette.

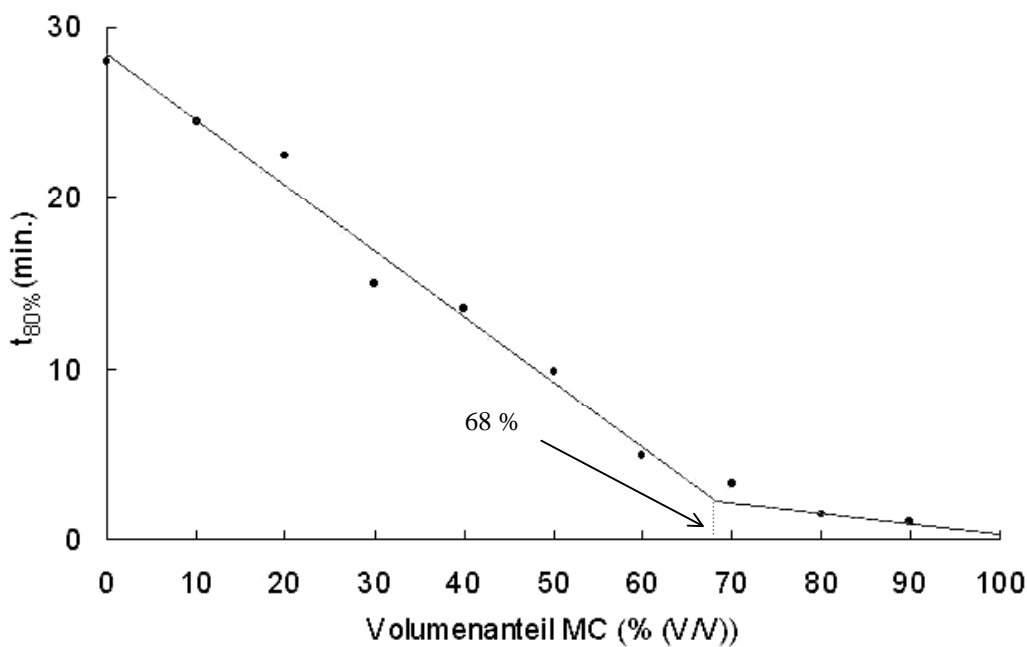


Abbildung 4.21: Freisetzungzeit,  $t_{80\%}$ , bei steigenden Anteilen des wahren Volumens von MC in der Tablettiermischung; tablettiert auf 50 N Bruchfestigkeit der Tablette.

#### 4.6.2.2.3 Perkolationsschwelle zwischen Fester Dispersion und Starch

Bei den Tabletten, die auf einen bestimmten Maximaldruck tablettiert worden waren, ließ sich bei der minimalen Höhe und bei der Höhe nach 24 h sowie bei der Rückdehnung eine Perkolationsschwelle ermitteln. Bei den Tabletten, die auf 50 N Bruchfestigkeit tablettiert wurden, ließ sich die Perkolationsschwelle bei dem Verdichtungsgrad unter Komprimierung ermitteln. Da sich der Wert für reines Starch stark von den anderen unterschied, wurde er nicht mit in die angepasste Gerade einbezogen.

- Die minimal Höhe zeigte bei dominierender SD fast keine Änderung und stieg ab 48 % Starch deutlich an (Abb. 4.22).
- Für die Höhe nach 24 h verschiebt sich die Perkolationsschwelle zu 41 % (Abb. 4.23).
- Bei Starch als Hilfsstoff ließ sich auch eine Perkolationsschwelle bestimmen (bei 40 %), wenn man die Rückdehnung nach 24 h gegen den Starch-Anteil auftrug (Abb. 4.24).
- Die Auftragung gegen den minimalen Verdichtungsgrad (bei 50 N Bruchfestigkeit) ergab eine Perkolationsschwelle bei 41 % (Abb. 4.25).

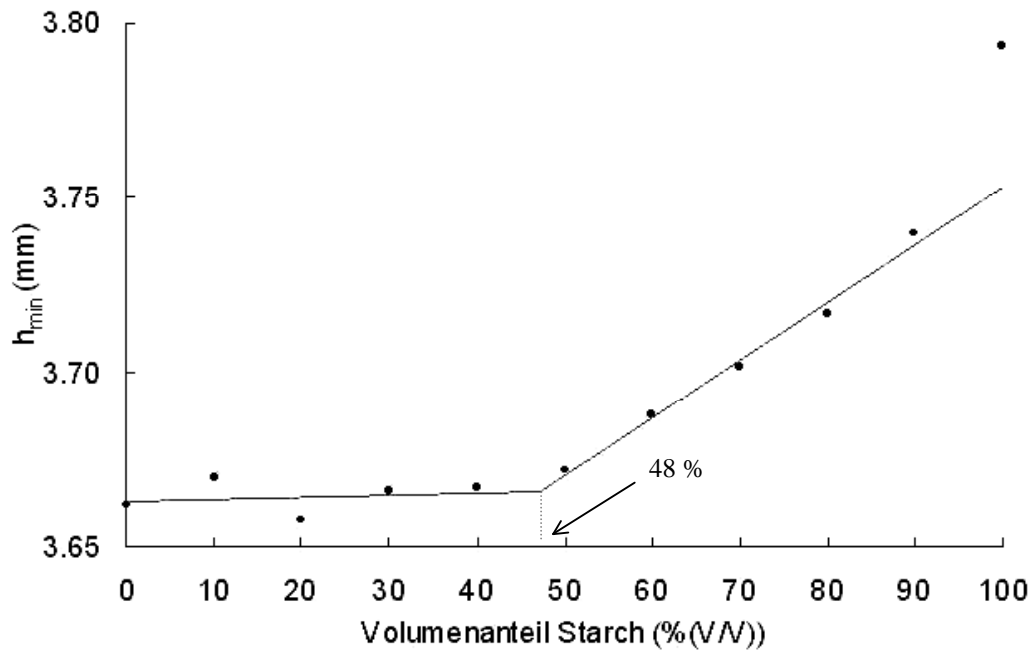


Abbildung 4.22: minimale Tablettenhöhe,  $h_{min}$ , unter Komprimierung bei steigenden Anteilen des wahren Volumens von Starch in der Tablettiermischung; tablettiert auf 150 MPa maximalen Druck am Oberstempel.

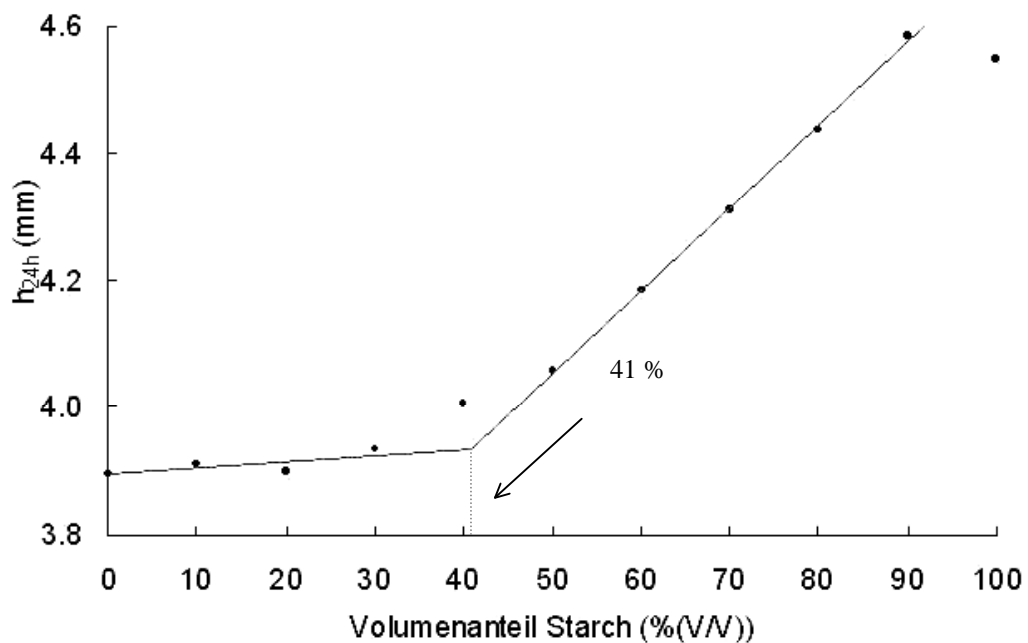


Abbildung 4.23: Tablettenhöhe nach 24 h,  $h_{24h}$ , bei steigenden Anteilen des wahren Volumens von Starch in der Tablettiermischung; tablettiert auf 150 MPa maximalen Druck am Oberstempel.

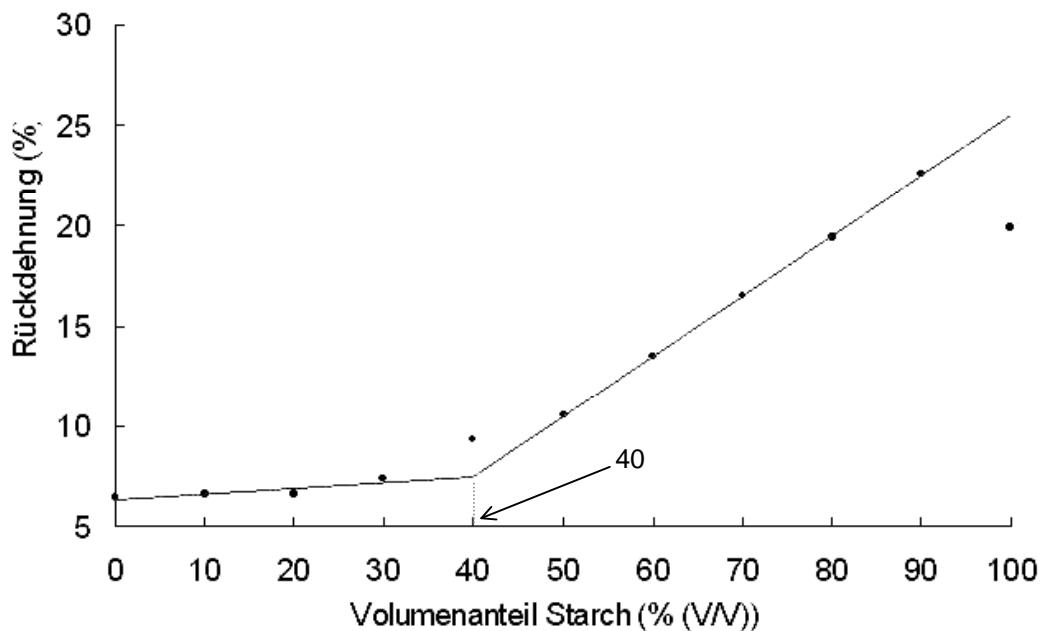


Abbildung 4.24: Rückdehnung nach 24 h bei steigenden Anteilen des wahren Volumens von Starch in der Tablettiermischung; tablettiert auf 150 MPa maximalen Druck am Oberstempel.

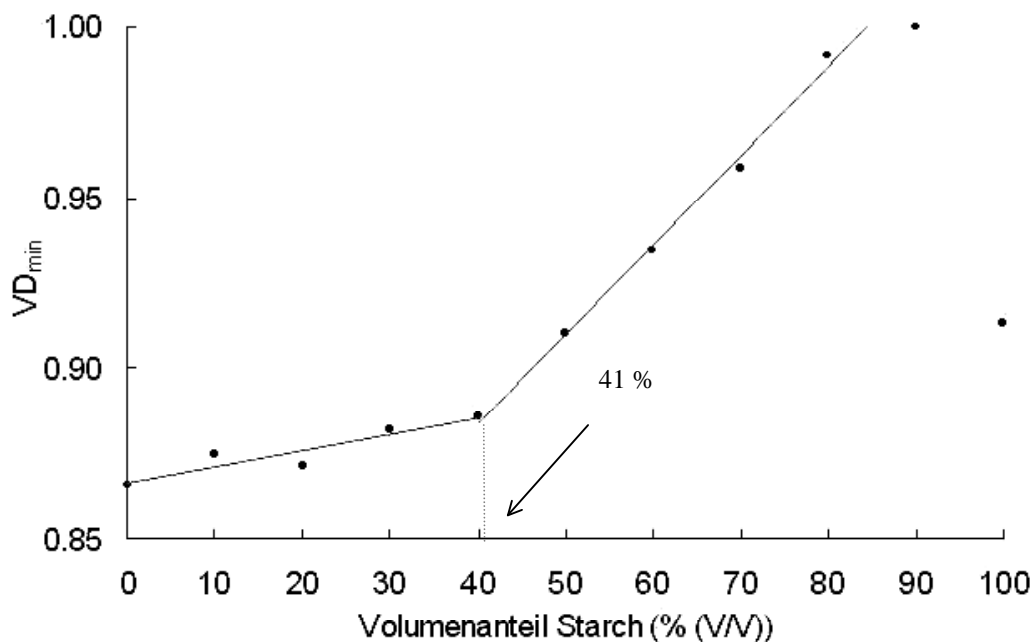


Abbildung 4.25: minimaler Verdichtungsgrad,  $VD_{\min}$ , unter Komprimierung bei steigenden Anteilen des wahren Volumens von Starch in der Tablettiermischung; tablettiert auf 50 N Bruchfestigkeit der Tablette.

#### 4.6.2.2.4 Zusammenfassung über die Perkolationsschwellen

Sowohl bei einer Tablettierung auf einen maximalen Druck, als auch auf eine bestimmte Bruchfestigkeit ließen sich leicht Perkolationsschwellen bestimmen. Die Ergebnisse der beiden unterschiedlichen Methoden unterschieden sich nur wenig. Die Perkolationsschwelle für DCP-Mischungen liegt bei 54 %, für MC-Mischungen bei 65 % und für Starch-Mischungen bei 43 %. Der niedrigste ermittelte Wert lag bei 40 % und der höchste bei 68 %.

Die Faktorstufen wurden daher folgendermaßen festgelegt<sup>2</sup>:

- untere Stufe: 40 % (V/V) Bindemittel
- obere Stufe: 70 % (V/V) Bindemittel

#### 4.6.2.3 Volumenanteil des Sprengmittels

Als Sprengmittel wurde Vivasol (Croscarmellose-Natrium; vgl. Kapitel 3.4.4) verwendet. Da MC und Starch selber eine leichte bis mittlere Sprengkraft besitzen, DCP hingegen im Allgemeinen nicht ohne Sprengmittel anwendbar ist (vgl. Kapitel 3.4.1), wurden die Voruntersuchungen etwas stärker auf das DCP ausgerichtet.

Es wurden folgende Mischungen untersucht:

- Mischungen mit 70 % DCP und 0, 2, 4, 8, 12 und 16 % ( $V_{\text{wahr}}$ ) Vivasol (Abb. 4.26)
- Mischungen mit 70 % MC bzw. Starch und 0 und 8 % ( $V_{\text{wahr}}$ ) Vivasol (Abb. 4.26)
- Mischungen mit 40 % DCP, MC bzw. Starch und 0 und 8 % ( $V_{\text{wahr}}$ ) Vivasol (Abb. 4.27)

---

<sup>2</sup> Die Angabe bezieht sich nur auf das Verhältnis zu der festen Dispersion, d.h auch bei Zugabe von z.B. Sprengmittel ändert sich das Verhältnis 4+6 bzw. 7+3 nicht.

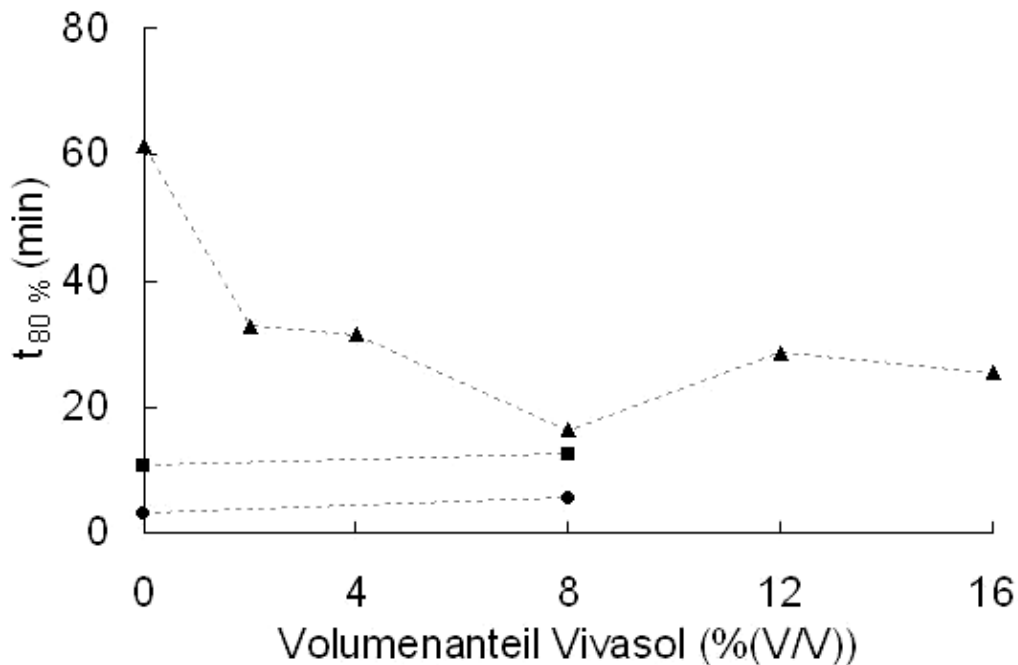


Abbildung 4.26: Abhängigkeit der Freisetzungzeit,  $t_{80\%}$ , von dem Sprengmittelanteil ( $V_{wahr}$ ) bei Mischungen mit 70 % Bindemittel (DCP (▲), MC (●), Starch (■));  $n = 1$ .

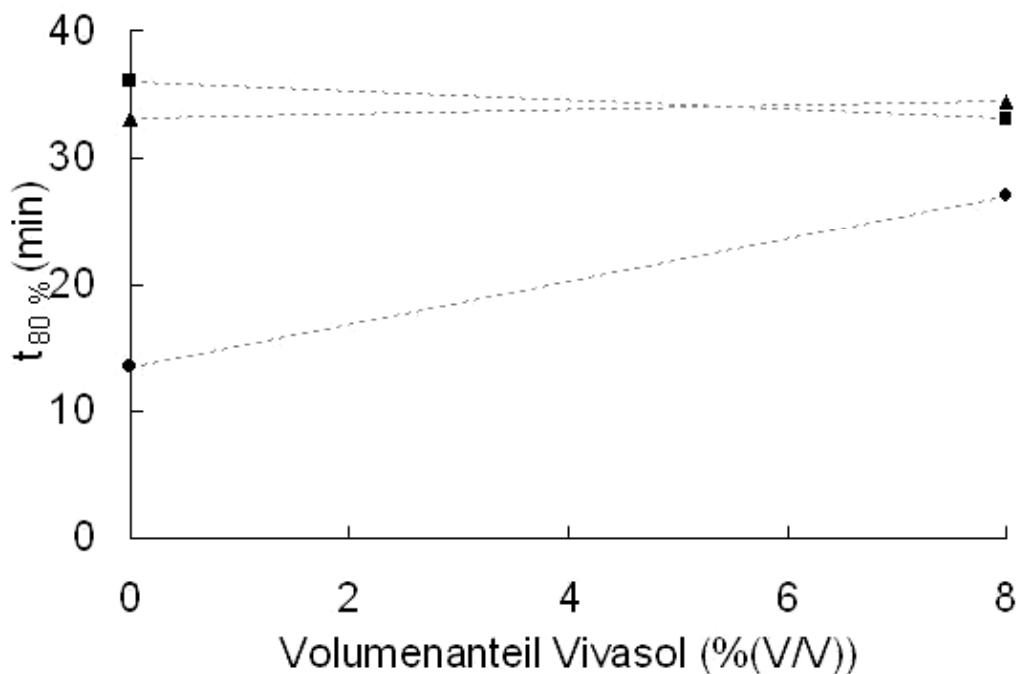


Abbildung 4.27: Abhängigkeit der Freisetzungzeit,  $t_{80\%}$ , von dem Sprengmittelanteil ( $V_{wahr}$ ) bei Mischungen mit 40 % ( $V_{wahr}$ ) Bindemittel (DCP (▲), MC (●), Starch (■));  $n = 1$ .

Eine Zugabe von Sprengmittel zu Tabletten mit überwiegend DCP konnte die Freisetzung deutlich beschleunigen. Auf Mischungen mit weniger DCP und Mischungen mit MC oder Starch hatte die Zugabe von Sprengmittel kaum einen bis sogar teilweise negativen Einfluss. Da die Bindemittel selber eine Sprengwirkung zeigen, kann der Anteil von 8 % auch schon zu hoch gewesen sein. Daher wurde noch eine mittlere Stufe eingefügt.

Folgende drei Faktorstufen wurden ausgewählt:

- 0 % (V/V) Sprengmittel
- 4 % (V/V) Sprengmittel
- 8 % (V/V) Sprengmittel

#### 4.6.2.4 Konzentration des Wirkstoffes in der Festen Dispersion

Da auf der einen Seite die Konzentration des Wirkstoffes in der Dispersion nicht zu gering sein sollte, damit die Tabletten nicht zu groß werden, auf der anderen Seite aber die Konzentration auch nicht so hoch werden sollte, dass man die Dispersion nicht mehr ohne Lösungsmittel herstellen kann, wurden folgende zwei Faktorstufen festgelegt:

- 10 % (m/m) Piroxicam in PEG 4000
- 20 % (m/m) Piroxicam in PEG 4000



#### 4.6.2.5 Art der Festen Dispersion

In den letzten zwei Jahrzehnten wurden vermehrt Tenside den Festen Dispersionen zugesetzt, um die Freisetzung und/oder die Freisetzungsgeschwindigkeit des Wirkstoffes aus der Dispersion zu verbessern (Serajuddin, 1999). Sjökvist et al. haben besonders gute Erfahrungen mit dem Zusatz von Natriumlaurylsulfat zu einer Dispersion aus Griseofulvin und PEG 3000 gemacht (Sjökvist et al., 1992).

Um zu untersuchen, ob Natriumlaurylsulfat auch einen positiven Einfluss auf die Dispersionen mit Piroxicam hat, wurde der 10 %igen Dispersion bei der Herstellung 1 % Natriumlaurylsulfat (vgl. Kapitel 3.3.2) zugesetzt. Da zu dem Zeitpunkt der Untersuchungen die Mühle nicht zur Verfügung stand und andere Zerkleinerungsverfahren nur sehr ungleichmäßige Ergebnisse lieferten, wurde die Schmelze in Gelatine kapseln gegossen, um eine möglichst vergleichbar große (bzw. kleine) Oberfläche bei allen Proben zu erreichen.

Die Freisetzungsuntersuchungen zeigten, dass das Ausmaß der Freisetzung zwar gleich bleibt, die Freisetzungsgeschwindigkeit bei der Dispersion mit Tensid (SD+T) jedoch erhöht wird ( $t_{80\%}$  von 2.9 h auf gut 2.2 h) (Abb. 4.28). Die verhältnismäßig langsame Freisetzung liegt an der kompakten Form, welche die Schmelze in den Kapseln angenommen hat.

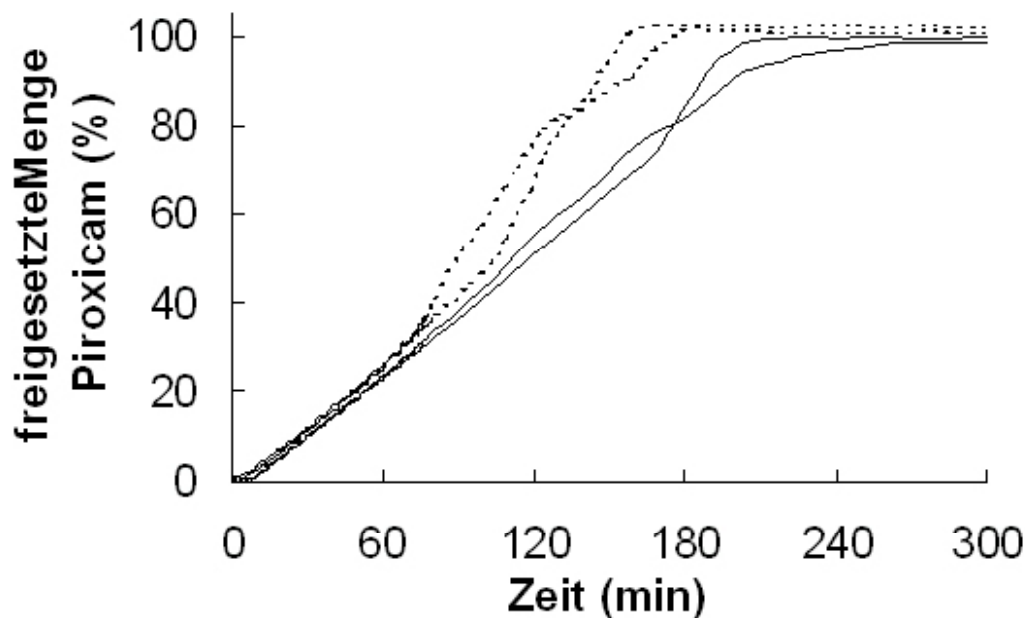


Abbildung 4.28: freigesetzter Anteil an Piroxicam gegen die Zeit bei Fester Dispersion ohne (—) und mit Tensid (---) (Dispersion unzerkleinert in Gelatinekapseln).

In der Annahme, dass sich der Unterschied in der Freisetzungsgeschwindigkeit bei gemahlten Proben erhalte, wurde die Tensidzugabe zu der Dispersion als zusätzlicher Faktor aufgenommen. Folgende Faktorstufen wurden gewählt:

- 0 % Tensid in der Dispersion → SD
- 1 % Tensid in der Dispersion → SD+T

### 4.6.3 Versuchsplan

Zusammen gefasst wurden folgende Faktoren untersucht (Tab. 4.2):

Tabelle 4.2: Untersuchte Faktoren

Nr.	Faktor	Stufe 1	Stufe 2	Stufe 3
A	Volumenanteil ( $V_{\text{wahr}}$ ) Bindemittel	40 %	70 %	
B	Typ Bindemittel	DCP	MC	Starch
C	Konzentration (m/m) P in der SD	10 %ig	20 %ig	
D	Art der SD	SD	SD+T (SD + Tensid)	
E	Volumenanteil ( $V_{\text{wahr}}$ ) Sprengmittel	0 %	4 %	8 %

Für die Varianzanalyse wurde als abhängige Größe  $t_{80\%}$  ermittelt. Konstant gehalten wurden bei der Tablettierung das Partikelvolumen und die Bruchfestigkeit (vgl. Kapitel 4.3.5).

Aus den gewählten Faktoren ergab sich der in Tab. 4.3 aufgeführte Versuchsplan. Die Versuche wurden in zufälliger Reihenfolge durchgeführt. Diese ist in der letzten Tabellenspalte aufgeführt.

Tabelle 4.3: Versuchsplan

Mischungsnr.	A B C D E	Volumenant. BM	Bindemittel	Konz. P in SD	Art SD	Volumenant. SM	Versuchsnr.
1.	1 1 1 1 1	40% DCP		10% SD	0%		4.
2.	1 1 2 1 1	40% DCP		20% SD	0%		59.
3.	1 1 1 2 1	40% DCP		10% SD+T	0%		12.
4.	1 1 2 2 1	40% DCP		20% SD+T	0%		22.
5.	2 1 1 1 1	70% DCP		10% SD	0%		1.
6.	2 1 2 1 1	70% DCP		20% SD	0%		29.
7.	2 1 1 2 1	70% DCP		10% SD+T	0%		31.
8.	2 1 2 2 1	70% DCP		20% SD+T	0%		53.
9.	1 1 1 1 2	40% DCP		10% SD	4%		57.
10.	1 1 2 1 2	40% DCP		20% SD	4%		52.
11.	1 1 1 2 2	40% DCP		10% SD+T	4%		39.
12.	1 1 2 2 2	40% DCP		20% SD+T	4%		67.
13.	2 1 1 1 2	70% DCP		10% SD	4%		46.
14.	2 1 2 1 2	70% DCP		20% SD	4%		55.
15.	2 1 1 2 2	70% DCP		10% SD+T	4%		13.
16.	2 1 2 2 2	70% DCP		20% SD+T	4%		58.
17.	1 1 1 1 3	40% DCP		10% SD	8%		35.
18.	1 1 2 1 3	40% DCP		20% SD	8%		30.
19.	1 1 1 2 3	40% DCP		10% SD+T	8%		63.
20.	1 1 2 2 3	40% DCP		20% SD+T	8%		62.
21.	2 1 1 1 3	70% DCP		10% SD	8%		72.
22.	2 1 2 1 3	70% DCP		20% SD	8%		2.
23.	2 1 1 2 3	70% DCP		10% SD+T	8%		69.
24.	2 1 2 2 3	70% DCP		20% SD+T	8%		25.
25.	1 2 1 1 1	40% MC		10% SD	0%		10.
26.	1 2 2 1 1	40% MC		20% SD	0%		51.
27.	1 2 1 2 1	40% MC		10% SD+T	0%		19.
28.	1 2 2 2 1	40% MC		20% SD+T	0%		50.
29.	2 2 1 1 1	70% MC		10% SD	0%		42.
30.	2 2 2 1 1	70% MC		20% SD	0%		66.
31.	2 2 1 2 1	70% MC		10% SD+T	0%		26.
32.	2 2 2 2 1	70% MC		20% SD+T	0%		36.
33.	1 2 1 1 2	40% MC		10% SD	4%		37.
34.	1 2 2 1 2	40% MC		20% SD	4%		24.
35.	1 2 1 2 2	40% MC		10% SD+T	4%		6.

Mischungsnr.	A B C D E	Volumenant. BM	Bindemittel	Konz. P in SD	Art SD	Volumenant. SM	Versuchsnr.
36.	1 2 2 2 2	40% MC		20% SD+T	4%		17.
37.	2 2 1 1 2	70% MC		10% SD	4%		28.
38.	2 2 2 1 2	70% MC		20% SD	4%		9.
39.	2 2 1 2 2	70% MC		10% SD+T	4%		48.
40.	2 2 2 2 2	70% MC		20% SD+T	4%		71.
41.	1 2 1 1 3	40% MC		10% SD	8%		11.
42.	1 2 2 1 3	40% MC		20% SD	8%		60.
43.	1 2 1 2 3	40% MC		10% SD+T	8%		41.
44.	1 2 2 2 3	40% MC		20% SD+T	8%		3.
45.	2 2 1 1 3	70% MC		10% SD	8%		14.
46.	2 2 2 1 3	70% MC		20% SD	8%		65.
47.	2 2 1 2 3	70% MC		10% SD+T	8%		61.
48.	2 2 2 2 3	70% MC		20% SD+T	8%		43.
49.	1 3 1 1 1	40% Starch		10% SD	0%		5.
50.	1 3 2 1 1	40% Starch		20% SD	0%		70.
51.	1 3 1 2 1	40% Starch		10% SD+T	0%		68.
52.	1 3 2 2 1	40% Starch		20% SD+T	0%		21.
53.	2 3 1 1 1	70% Starch		10% SD	0%		15.
54.	2 3 2 1 1	70% Starch		20% SD	0%		40.
55.	2 3 1 2 1	70% Starch		10% SD+T	0%		27.
56.	2 3 2 2 1	70% Starch		20% SD+T	0%		23.
57.	1 3 1 1 2	40% Starch		10% SD	4%		45.
58.	1 3 2 1 2	40% Starch		20% SD	4%		7.
59.	1 3 1 2 2	40% Starch		10% SD+T	4%		34.
60.	1 3 2 2 2	40% Starch		20% SD+T	4%		47.
61.	2 3 1 1 2	70% Starch		10% SD	4%		33.
62.	2 3 2 1 2	70% Starch		20% SD	4%		18.
63.	2 3 1 2 2	70% Starch		10% SD+T	4%		64.
64.	2 3 2 2 2	70% Starch		20% SD+T	4%		32.
65.	1 3 1 1 3	40% Starch		10% SD	8%		44.
66.	1 3 2 1 3	40% Starch		20% SD	8%		8.
67.	1 3 1 2 3	40% Starch		10% SD+T	8%		54.
68.	1 3 2 2 3	40% Starch		20% SD+T	8%		16.
69.	2 3 1 1 3	70% Starch		10% SD	8%		49.
70.	2 3 2 1 3	70% Starch		20% SD	8%		38.
71.	2 3 1 2 3	70% Starch		10% SD+T	8%		20.
72.	2 3 2 2 3	70% Starch		20% SD+T	8%		56.

## 4.7 Herstellung der Mischungen für die Tablettierung

### 4.7.1 Herstellung der Festen Dispersionen

Es wurden vier verschiedene Feste Dispersionen hergestellt: 10 und 20 % (m/m) Piroxicam in PEG 4000 ohne (SD) und mit jeweils 1 % (m/m) Natriumlaurylsulfat (SD+T). Die Ansatzgröße betrug jeweils 500 g {52}.

Das PEG wurde (gegebenenfalls mit dem Natriumlaurylsulfat zusammen) geschmolzen und bei Erreichen der Herstellungstemperatur (10 %ige Dispersionen: 140 °C, 20 %ige Dispersionen: 160 °C; das Ölbad war jeweils 10 °C wärmer) wurde das Piroxicam dazu gegeben und mit einem Flügelrührer {37} gerührt. Nachdem sich das Piroxicam vollständig gelöst hatte (Dauer: 25 min), wurde die Dispersion in dünner Schicht (2-3 mm dick) auf einer Aluminiumfolie, die auf einer gefliesten Laborbank lag, ausgegossen. Da die Abkühltemperatur eine Rolle beim Kristallisationsverhalten des PEG spielt, wurde die Temperatur an drei verschiedenen Punkten (zwei am Rand, einer in der Mitte) der Schicht mittels Thermoelementen {49, 50} (kalibriert gegen ein Anschützthermometer {48}) kontrolliert (Abb. 4.29). Für eine bessere Übersichtlichkeit werden in Abbildung 4.29 nur die Dispersionen ohne Tensid gezeigt. Die Kurven mit Tensid zeigten keine Unterschiede zu den abgebildeten Kurven. Das Thermoelement in der Mitte der Fläche zeigte jeweils eine leicht erhöhte Temperatur gegenüber denen am Rand der Fläche. Da die Dispersionen mit 20 % Piroxicam bei höherer Temperatur hergestellt wurden, zeigten sie auch nach einer bestimmten Zeit jeweils eine leicht höhere Temperatur als die niedriger konzentrierten Dispersionen.

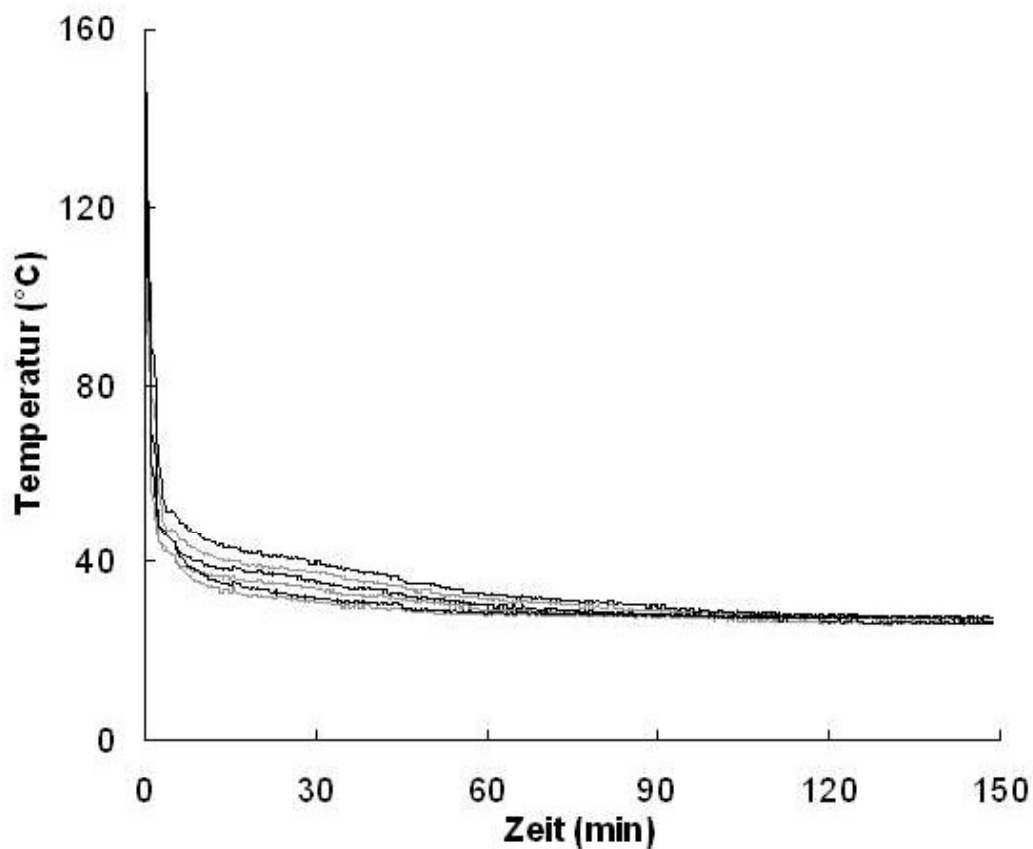


Abbildung 4.29: Abkühlkurven der Festen Dispersionen bei der Herstellung; Dispersion mit 10 % (grau) und 20 % (schwarz) Piroxicam (jeweils ohne Tensid).

Anschließend wurden die Dispersionen, wie in Kapitel 4.4.4 beschrieben, gemahlen. Die Ausbeuten sind in Tabelle 4.4 aufgeführt.

Tabelle 4.4: Ausbeute bei der Herstellung der Dispersionen für die Varianzanalyse

Ausbeute (Einwaage = 100 %)	10 % SD (%)	20 % SD (%)	10 % SD+T (%)	20 % SD+T (%)
nach dem Abkühlen	97.8	96.1	95.7	96.5
nach dem Mahlen	77.2	84.6	80.0	80.6

## 4.7.2 Eigenschaften der Dispersionen

### 4.7.2.1 Korngrößenverteilung

Aus Abb. 4.30 wird ersichtlich, dass die zerkleinerten Festen Dispersionen sich in ihrer Korngrößenverteilung, bestimmt mittels Laserdiffraktometrie (vgl. Kap. 4.1.5), nicht unterscheiden.

Die mittlere Korngröße der gemahlene und gesiebte Feste Dispersionen lag bei etwa 80  $\mu\text{m}$ .

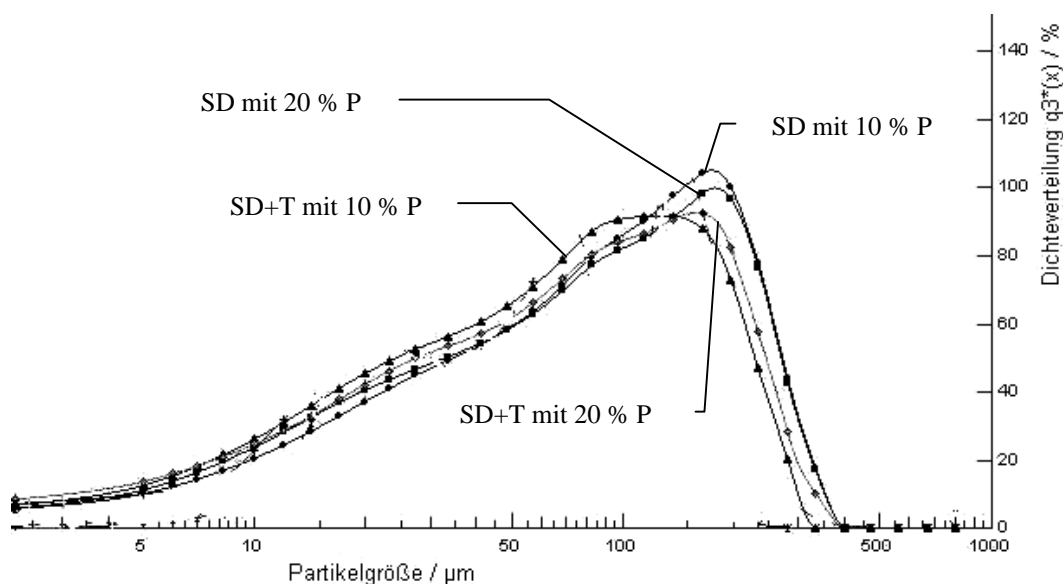


Abbildung 4.30: Korngrößenverteilung der Festen Dispersionen ohne (SD) und mit (SD+T) Tensid mit unterschiedlichen Piroxicam-Konzentrationen (P).

Auch die in Abbildung 4.31 zusätzlich dargestellten Tablettierhilfsstoffe wiesen nicht so große Abweichungen untereinander auf, als dass Entmischung befürchtet werden musste. Außerdem zeigten die Vorversuche, dass eine hergestellte Tablettiermischung von der ersten bis zur letzten Tablette keine Tendenz hinsichtlich der untersuchten Eigenschaften, wie Verdichtungsgrad, minimale Höhe oder Bruchfestigkeit, aufweist.



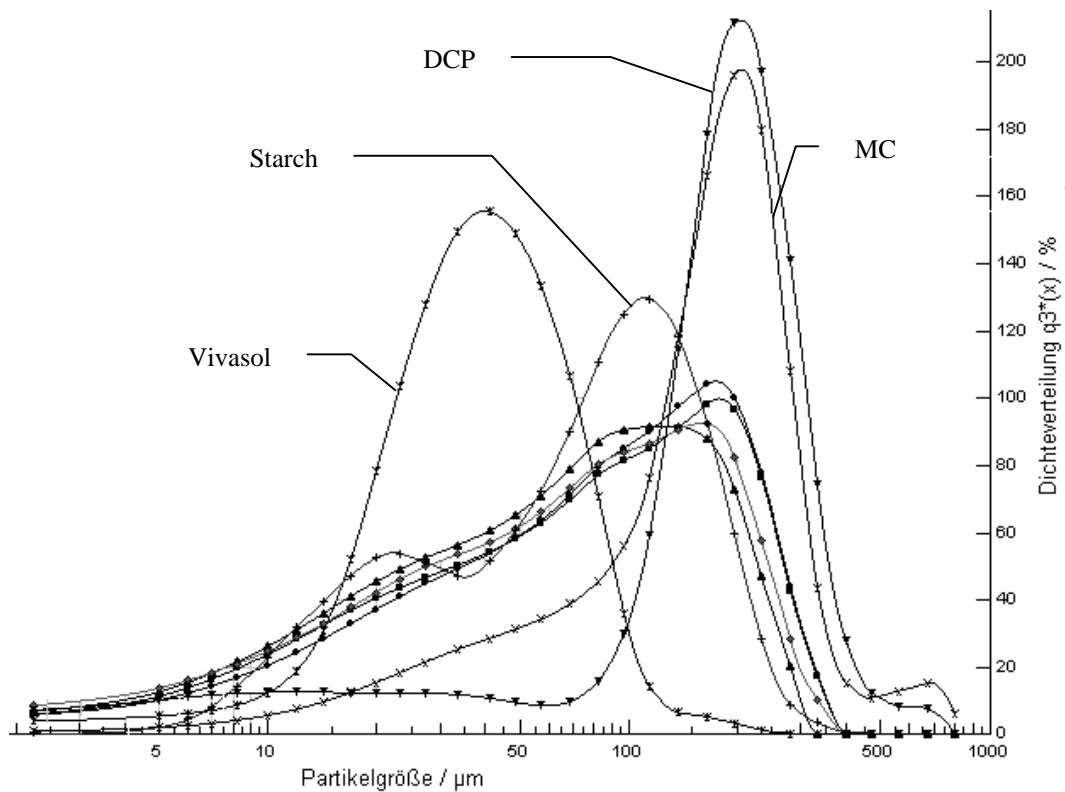


Abbildung 4.31: Korngrößenverteilung der Festen Dispersionen (Zuordnung vgl. Abb. 4.30) und Hilfsstoffe.

#### 4.7.2.2 Schmelzpunkte

Die Bestimmung der Schmelzpunkte mittels DSC zeigte kaum Unterschiede zwischen den Dispersionen. Bei Erhöhung der Konzentration des Piroxicams sinkt die Schmelztemperatur um etwa eineinhalb Grad, bei Tensidzugabe um ca. ein halbes Grad (Tab. 4.5).

Tabelle 4.5: Schmelzpunkte der Festen Dispersion (°C); (n = 2)

	10 %	20 %
<b>SD</b>	62.7	61.4
<b>SD+T</b>	62.4	60.7

#### 4.7.2.3 Gehalt an Piroxicam in den Festen Dispersionen

Die Gehaltsbestimmung des Piroxicams in den Festen Dispersionen mittels HPLC (vgl. Kap. 4.1.4) und Photometer (vgl. Kap. 4.4.3) lieferte folgende Ergebnisse (Tab. 4.6):

Tabelle 4.6: Piroxicam-Gehalte ( $\% \pm 95\% \text{ VB}$ ) der Festen Dispersionen ( $n = 6$ )

	SD		SD+T	
	10 % P	20% P	10 % P	20 % P
Bestimmung mittels HPLC	9.69 $\pm$ 0.48	18.12 $\pm$ 0.89	9.60 $\pm$ 0.33	18.67 $\pm$ 0.64
Bestimmung mittels Photometer	9.97 $\pm$ 0.20	19.35 $\pm$ 0.44	9.98 $\pm$ 0.15	19.18 $\pm$ 0.33

Die Unterschiede zwischen den Ergebnissen der beiden Methoden waren nicht signifikant ( $\alpha = 0.05$ ). Die etwas höhere Streuung der HPLC-Methode lässt sich durch die aufwändigere Probenvorbereitung erklären.

### 4.7.3 Herstellung der Mischungen

In Tabelle 4.7 sind die ermittelten Partikeldichten der Dispersionen und Tablettierhilfsstoffe aufgelistet:

Tabelle 4.7: Partikeldichten der Festen Dispersionen ohne (SD) und mit (SD+T) Tensid (n = 9).

<b>Substanz</b>	<b>Dichte (g cm<sup>-3</sup>)</b>	<b>Substanz</b>	<b>Dichte (g cm<sup>-3</sup>)</b>
SD mit 10 % P	1.2508 ± 0.0018	DCP	2.3475 ± 0.0032
SD mit 20 % P	1.2669 ± 0.0025	MC	1.5515 ± 0.0021
SD+T mit 10 % P	1.2473 ± 0.0015	Starch	1.4954 ± 0.0012
SD+T mit 20 % P	1.2685 ± 0.0026	Vivasol	1.5825 ± 0.0020

Aus den Partikeldichten wurden die Dichten der Mischungen (zur Ermittlung des Verdichtungsgrades während und nach der Tablettierung) und die Einwaagen für die Tablettiermischungen (zur Einhaltung bestimmter wahren Volumina in den Mischungen) errechnet. Es wurden Mischungen für je 30 Tabletten eingewogen {51} und gemischt {30} (vgl. Kap. 4.2).

## 5 Ergebnisse und Diskussion

Zunächst soll eine Übersicht über das Freisetzungsverhalten der reinen Dispersion und der tablettierten Mischungen gegeben werden. Dann werden Schwierigkeiten beim Tablettieren diskutiert. Im Anschluss daran werden die Ergebnisse der Varianzanalyse des Faktorexperimentes dargestellt und der Einfluss der verschiedenen Faktoren auf  $t_{80\%}$  und die weiteren Tablettenparameter detailliert untersucht, sowie Gründe für Unterschiede diskutiert.

### 5.1 Pulverförmige Feste Dispersionen und Piroxicam: Freisetzeigenschaften

Zunächst wurde die  $t_{80\%}$  des pulverförmigen Piroxicams und der pulverförmigen Festen Dispersionen ermittelt (Abb. 5.1 (links und mitte)).

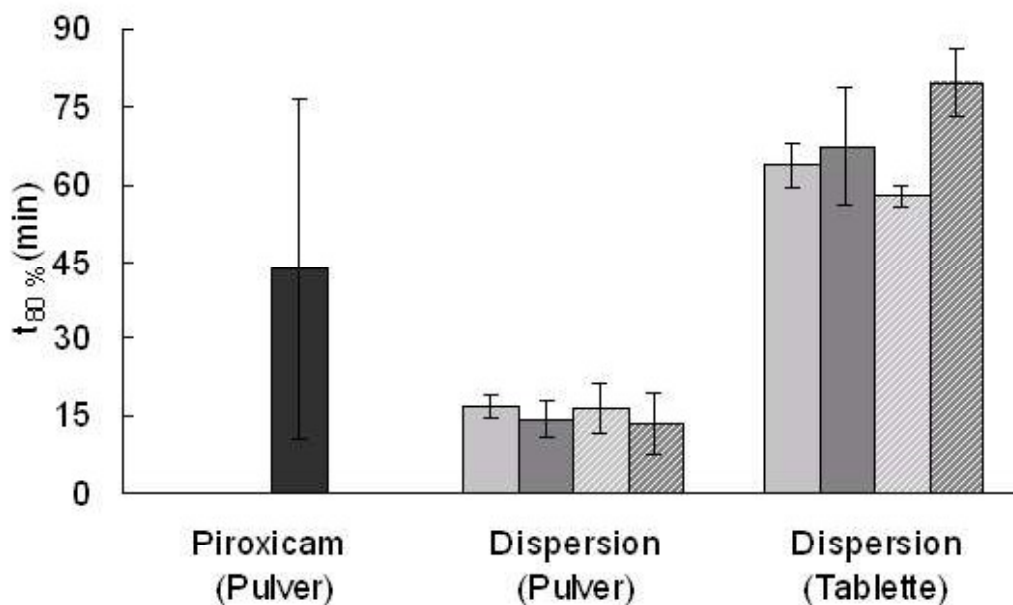


Abbildung 5.1: Vergleich (Mittelwert und Standardabweichung) der Freisetzezeit,  $t_{80\%}$ , von Piroxicam als Pulver und als Feste Dispersion; Piroxicam (dunkelgrau), Feste Dispersion ohne Tensid mit 10 % Piroxicam (hellgrau), Feste Dispersion ohne Tensid mit 20 % Piroxicam (mittelgrau), Feste Dispersion mit Tensid mit 10 % Piroxicam (hellgrau-gestreift), Feste Dispersion mit Tensid mit 20 % Piroxicam (mittelgrau-gestreift);  $n=6$ .

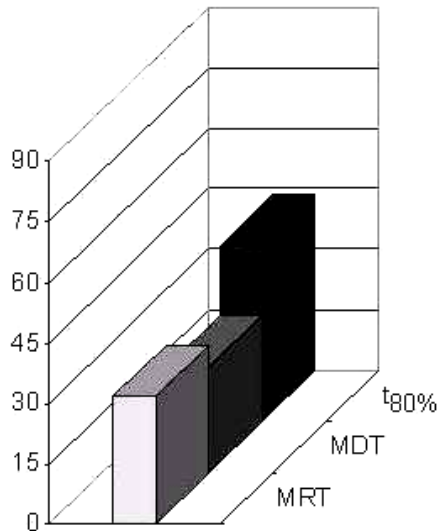
Die Ergebnisse decken sich mit denen anderer Arbeitsgruppen (Bhattacharyya et al., 1993; Pan et al., 2000; Fernandez et al., 1992): das Piroxicam löste sich zwar vollständig, aber langsam ( $t_{80\%}$  bei 44 min), und die Unterschiede zwischen den einzelnen Proben sind groß. Die Dispersionen setzten dreimal schneller frei ( $t_{80\%}$  bei 15 min) und streuten nur wenig.

Das Phänomen, dass tablettierte Feste Dispersionen wieder deutlich schlechtere Freisetzung zeigen, wie andere Arbeitsgruppen es schon bei anders zusammengesetzten Festen Dispersionen beobachtet hatten (Allen et al., 1977; Ford und Rubinstein, 1980; Akbuğa et al., 1988), konnte auch hier für Tabletten aus Fester Dispersion ohne Hilfsstoffe gezeigt werden (Abb. 5.1 (rechts)). Die  $t_{80\%}$  sind sehr viel größer und liegen sogar weit über denen des reinen Piroxicams.

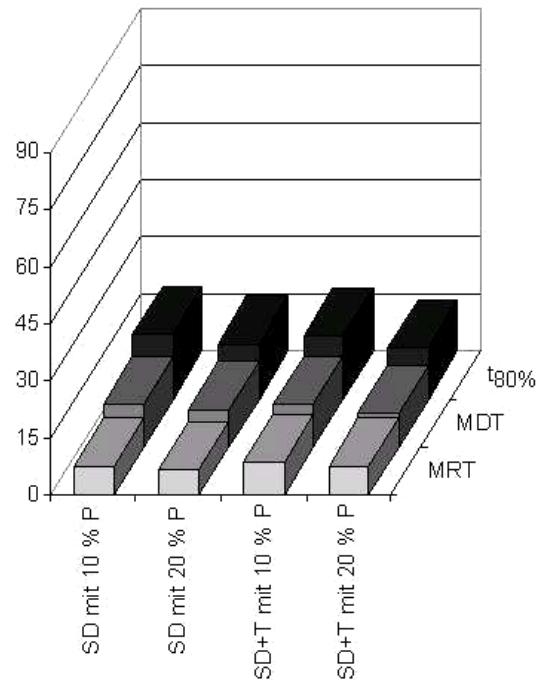
Die in den Vorversuchen beobachtete Verbesserung der Freisetzungsgeschwindigkeit bei Zugabe von Tensid zu der SD10 zeigte sich hier immer noch, aber bezogen auf die Dispersion mit 20 % Piroxicam drehte sich das Verhältnis um und die tensidhaltige Feste Dispersion setzten den Wirkstoff langsamer frei. Die gemahlene Feste Dispersion unterschieden sich in ihrer  $t_{80\%}$  nicht signifikant. Der vermutete Effekt, dass tensidhaltige Dispersionen schneller freisetzen, scheint bei gemahlene Feste Dispersionen vernachlässigbar gering zu sein.

Da der  $t_{80\%}$ -Wert sich nur auf einen engen Bereich der Freisetzungskurve bezieht, wurde versucht, mit Hilfe der MDT und/oder MRT mehr Information zu den Vorgängen zu erhalten (Abb. 5.2).

a) Piroxicam-Pulver



b) gemahlene Feste Dispersion



c) tablettierte Feste Dispersion

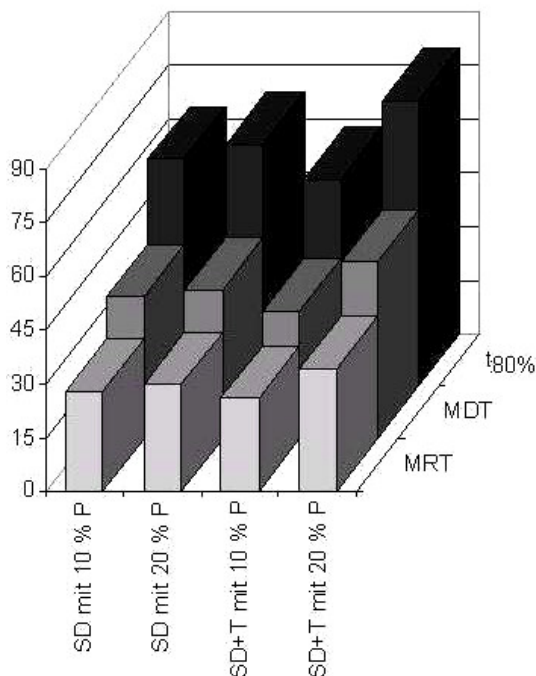


Abbildung 5.2: Vergleich der Freisetzungzeit ( $t_{80\%}$ ), mean dissolution time (MDT) und mean residence time (MRT) bei pulverförmigem Piroxicam (a), gemahlener Fester Dispersion (b) und tablettierter Fester Dispersion (c).

Diese Parameter zeigten jedoch relativ zu der  $t_{80\%}$  das gleiche Verhalten. Aus diesen wenigen Daten lässt sich kein Vorteil für einen der Parameter erkennen.

Die Werte für die MDT und MRT sind beim Piroxicam vertauscht. Dies lässt sich mit der sehr starken Streuung der Einzelfreisetzungen begründen.

Ein detaillierter Vergleich der Werte für  $t_{80\%}$ , MDT und MRT erfolgt bei den tablettierte Mischungen in Kapitel 5.2.3.

## 5.2 Tablettierte Feste Dispersionen mit Hilfsstoffen

### 5.2.1 Überblick

Durch Zusatz von Tablettierhilfsstoffen sollte erreicht werden, dass sich die sehr schlechten Freisetzungseigenschaften der tablettierte reinen Dispersionen mit einer mittleren  $t_{80\%}$  von 67 min wieder dem Freisetzungverhalten der gemahlene Feste Dispersion ( $t_{80\%}$  von 15 min) annähern und gleichzeitig eine stabile Tablette erhalten wird.

Alle Tabletten setzen den Wirkstoff vollständig frei. Sie unterscheiden sich daher nur in ihrer Freisetzungsgeschwindigkeit. Abb. 5.3 zeigt die  $t_{80\%}$  aller tablettierte Mischungen.

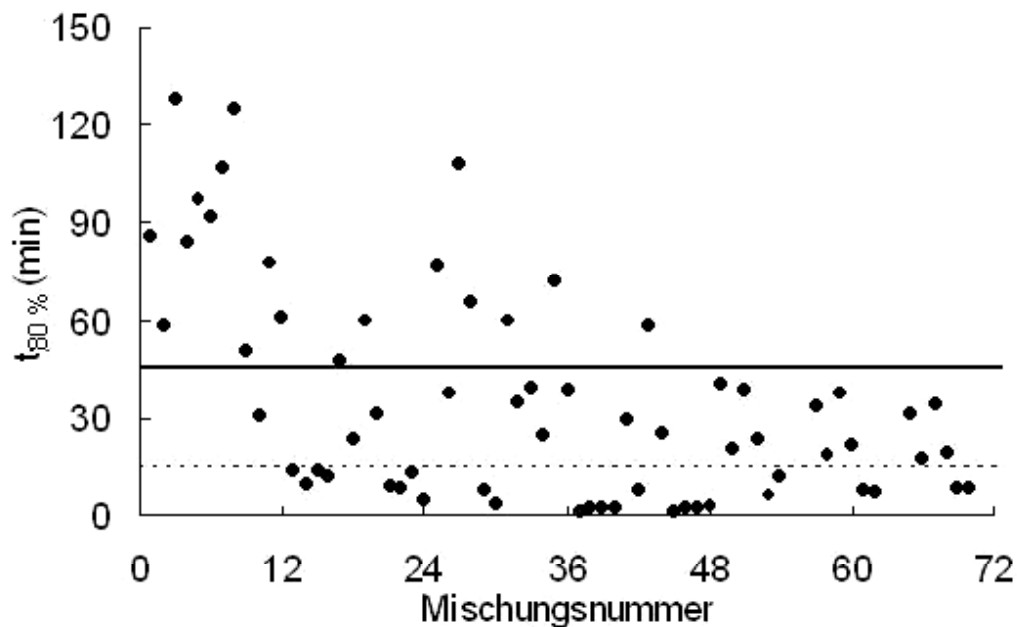


Abbildung 5.3: Freisetzungszeit,  $t_{80\%}$ , aller untersuchten Tabletten dargestellt gegen die Nummer der Mischungen aus dem Versuchsplan (mit Bewertungskriterien 45 min (schwarze Linie) (nach USP) und 15 min (punktierte Linie) (nach FIP)).

Wie in der Abbildung zu sehen ist, ist es in starkem Maße möglich, die Freisetzungsgeschwindigkeit durch Variation der Hilfsstoffe erheblich zu verändern. So war zwar bei einigen Tabletten die Freisetzung, bezogen auf die tablettierte reinen Dispersionen, zusätzlich verzögert, auf der anderen Seite jedoch war es möglich, Tabletten herzustellen, die 80 % des Wirkstoffes innerhalb von weniger als 15 min freisetzen und damit noch deutlich schneller als die pulverisierten Festen Dispersionen freisetzen. So erfüllen etliche Tabletten die Anforderungen an akzeptable Tabletten ( $t_{80\%}$  innerhalb von 45 min) und viele auch die Anforderungen an sehr gute Tabletten ( $t_{80\%}$  innerhalb von 15 min).

In Abb. 5.4 sind die Freisetzungskurven von vier verschiedenen Mischungen beispielhaft dargestellt. Beispiel a) stellt die schnellste aufgetretene Freisetzung dar. Durch anfängliche hohe Konzentrationen im Bereich der Absaugvorrichtung wurden kurzzeitig Konzentrationen über 100 % gemessen. In Beispiel b) ist die langsamste Freisetzung dargestellt. Um 100 % zu erreichen, wurden ca. 3 Stunden benötigt. Beispiel c) zeigt die Freisetzungskurven mit der geringsten Streuung zwischen den sechs Tabletten und



Beispiel d) zeigt die Freisetzungskurven mit der stärksten Streuung zwischen den sechs Tabletten.

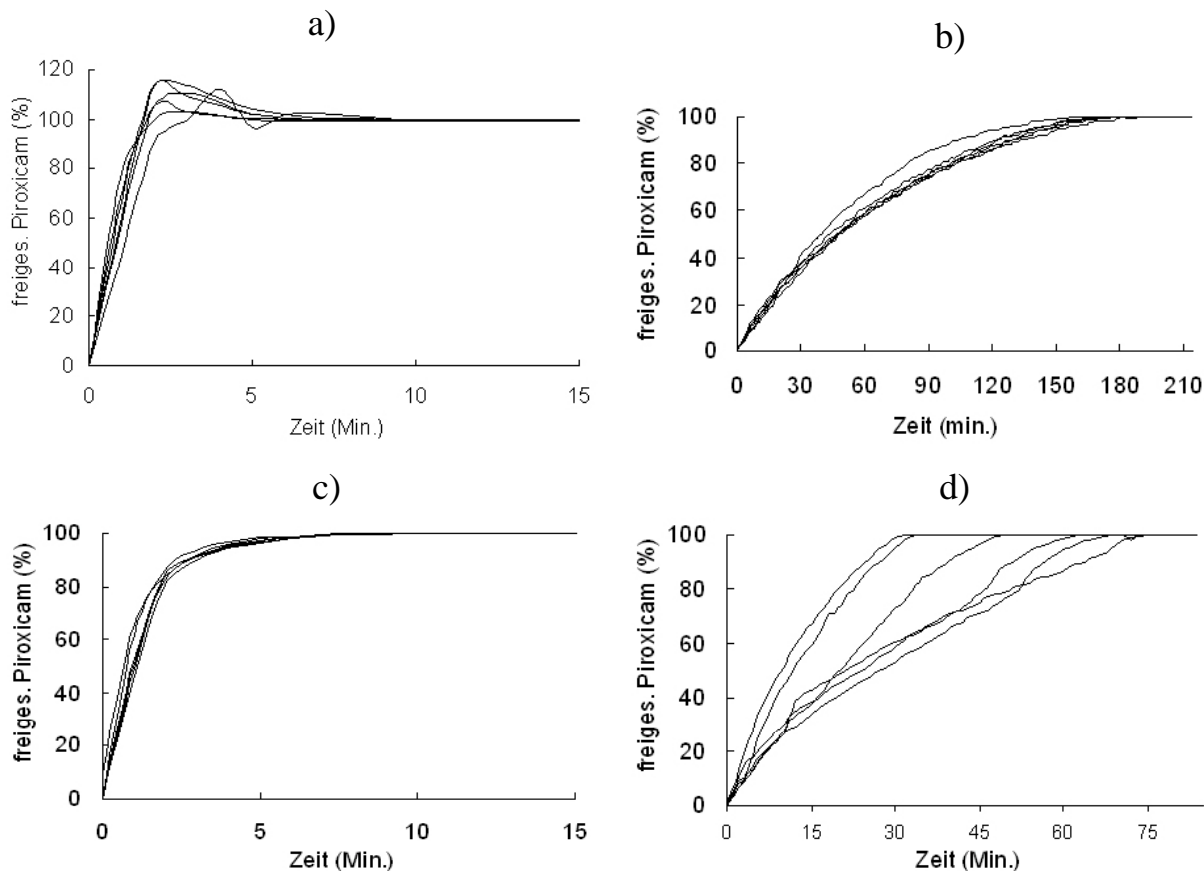


Abbildung 5.4: Beispiele für unterschiedliche Freisetzungskurven der untersuchten Tabletten (je 6 Tabletten einer Mischung); a) Formulierung mit 70 % ( $V_{wahr}$ ) MC, SD mit 10 % (m/m) P und 8 % ( $V_{wahr}$ ) Sprengmittel, b) Formulierung mit 70 % ( $V_{wahr}$ ) DCP, SD mit 10 % (m/m) P und 0 % ( $V_{wahr}$ ) Sprengmittel, c) Formulierung mit 70 % ( $V_{wahr}$ ) MC, SD mit 20 % (m/m) P und 8 % ( $V_{wahr}$ ) Sprengmittel, b) Formulierung mit 70 % ( $V_{wahr}$ ) DCP, SD mit 20 % (m/m) P und 0 % ( $V_{wahr}$ ) Sprengmittel.

Die Beispiele stellen die Extreme der untersuchten Mischungen dar. Die restlichen Mischungen liegen mit ihrem Verhalten dazwischen. Die Kurvenverläufe waren sehr gleichmäßig, plötzliche Änderungen in der Steigung einzelner Kurven (wie z.B. in Abb. 5.4 d) waren selten und deutlich auf Zerfallen in zwei oder mehr Stücke der Tablette zurückzuführen.

Was in Abb. 5.3 nicht sofort auffällt ist, dass nur 66 Mischungen dargestellt wurden. Sechs der untersuchten 72 Mischungen ließen sich nicht auf 50 N Bruchfestigkeit tablettieren. Die Gründe dafür und die Auswirkungen auf die Analyse werden im Folgenden näher betrachtet.

### 5.2.2 Nicht tablettierbare Mischungen

Das auftretende Problem, das durch die sechs nicht tablettierbaren Mischungen entsteht, ist ein unvollständiger Versuchsplan, der so nicht weiter mit der Varianzanalyse ausgewertet werden kann (bzw. nicht, ohne dass die Genauigkeit der Analyse erheblich darunter leidet).

Um sich dem Problem besser zu nähern, wurden die entsprechenden Mischungen und die beteiligten Faktorstufen zunächst genauer betrachtet (Tab. 5.1).

Tabelle 5.1: Zusammensetzung der nicht tablettierbaren Mischungen

Mischungsnr.	Volumenanteil Bindemittel	Art Bindemittel	Konz. P in SD	SD/ SD+T	Volumenanteil Sprengmittel
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮
55	70 %	Starch	10 %	SD+T	0 %
56	70 %	Starch	20 %	SD+T	0 %
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮
63	70 %	Starch	10 %	SD+T	4 %
64	70 %	Starch	20 %	SD+T	4 %
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮
71	70 %	Starch	10 %	SD+T	8 %
72	70 %	Starch	20 %	SD+T	8 %

Jede dieser Mischungen enthält 70 % Starch und tensidhaltige Feste Dispersion. Da es keine anderen Mischungen dieser qualitativen Zusammensetzung gibt, führt die Kombination dieser drei Faktorstufen (70 % Bindemittel, Starch als Bindemittel und Tensid in der Dispersion) offenbar ausschließlich zu nicht tablettierbaren Mischungen.

Diese Mischungen können nicht einfach unbeachtet gelassen werden, da es bei qualitativen Faktoren und Auswertung mit Varianzanalyse keinen einfachen Ersatz für nicht realisierbare Faktorstufenkombinationen gibt (Kleppmann, 2003).

Eine Möglichkeit, das Problem zu lösen, ist jedoch die Reduktion des Versuchsplanes um einen Faktor, der bei jeder Mischung, die nicht tablettierbar war, beteiligt ist und die anschließende Auswertung nur auf die ver-

bliebenen Faktoren zu beziehen. In diesem Fall ergäbe das drei einzelne Varianzanalysen. Falls aber eine der beteiligten Faktorstufen immer zu schlechteren Ergebnissen im Vergleich zu den anderen Faktorstufen führt, reicht es jedoch aus, nur diesen Faktor bei der Auswertung nicht zu berücksichtigen.

Die drei beteiligten Faktorstufen wurden daher auf ihren Einfluss auf die  $t_{80\%}$  untersucht.

#### 5.2.2.1 Volumenanteil des Bindemittels

Der Vergleich der mittleren  $t_{80\%}$  mit 40 % bzw. 70 % Bindemittel (Abb. 5.5) zeigt, dass die Verwendung von viel Bindemittel im Allgemeinen zu deutlich schnellerer Freisetzung führt. Ein Verzicht auf diesen Faktor sollte daher möglichst vermieden werden.

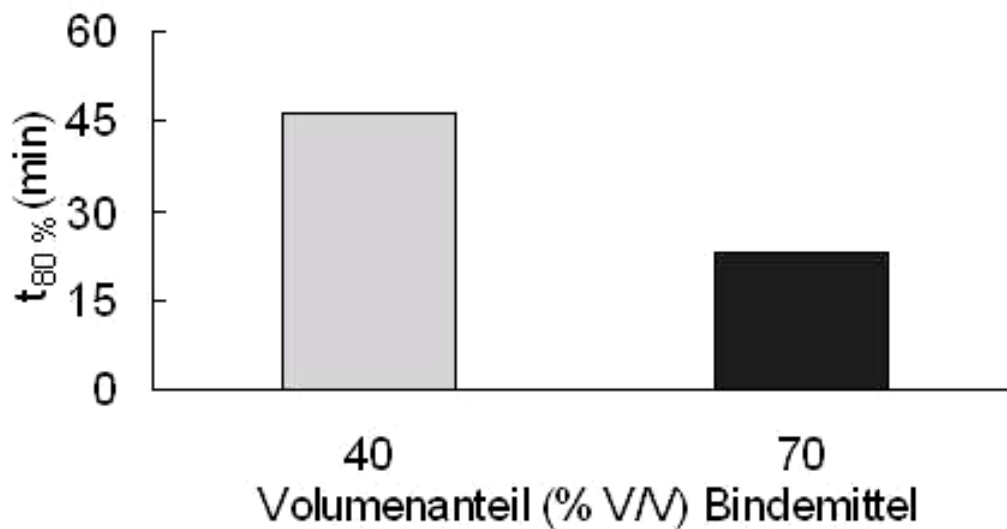


Abbildung 5.5: Mittlere Freisetzungszeit,  $t_{80\%}$ , der Tabletten aus dem Versuchsplan, die, unabhängig von ihrer sonstigen Zusammensetzung, 40 % bzw. 70 % (V/V) Bindemittel enthielten; dunkelgrau: Faktorstufe beteiligt an nicht tablettierbaren Mischungen.

### 5.2.2.2 Art des Bindemittels

Bei dem Faktor „Art des Bindemittels“ war die Faktorstufe „Starch“ an den nicht tablettierbaren Mischungen beteiligt.

In Abb. 5.6 ist deutlich zu sehen, dass Starch die  $t_{80\%}$  im Schnitt am besten senken kann. Auch in diesem Fall sollte möglichst nicht auf diese Faktorstufe verzichtet werden.

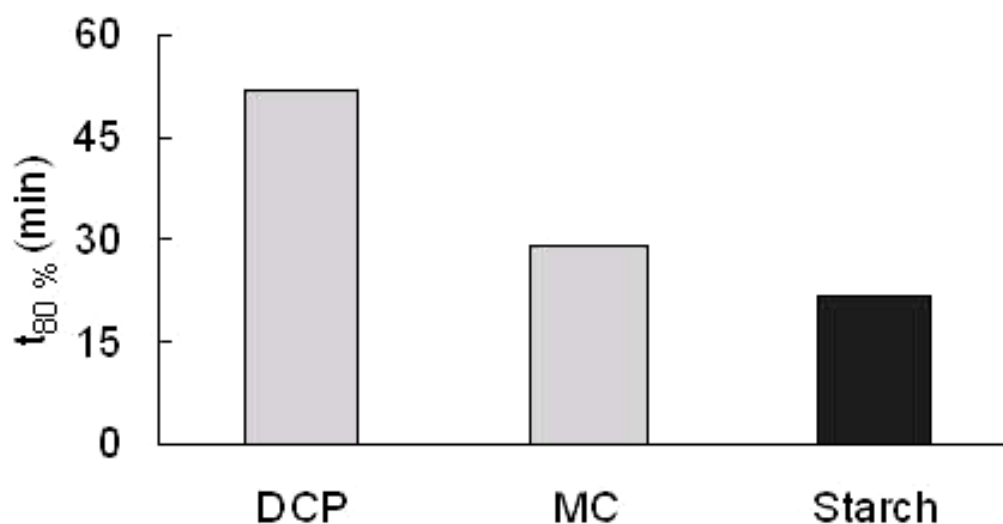


Abbildung 5.6: Mittlere Freisetzungzeit,  $t_{80\%}$ , der Tabletten aus dem Versuchsplan, die, unabhängig von ihrer sonstigen Zusammensetzung, DCP, MC bzw. Starch als Bindemittel enthielten; dunkelgrau: Faktorstufe beteiligt an nicht tablettierbaren Mischungen.

### 5.2.2.3 Art der Festen Dispersion

Anders ist es beim Vergleich von tensidfreien und tensidhaltigen Festen Dispersionen. Die tensidhaltigen Festen Dispersionen zeigen im Schnitt eine niedrigere Freisetzungsgeschwindigkeit als die Dispersionen ohne Tensid (Abb. 5.7).

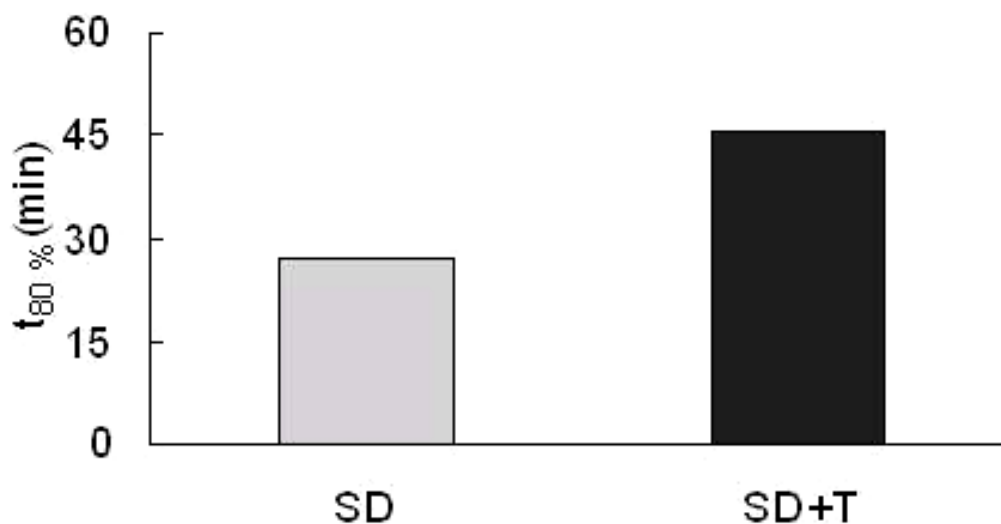


Abbildung 5.7 Mittlere Freisetzungzeit,  $t_{80\%}$ , der Tabletten aus dem Versuchsplan, die, unabhängig von ihrer sonstigen Zusammensetzung, Feste Dispersion ohne (SD) bzw. mit Tensid (SD+T) enthielten; dunkelgrau: Faktorstufe beteiligt an nicht tablettierbaren Mischungen.

Dass dieses Verhältnis bei allen weiteren Faktoren so erhalten bleibt, lässt sich aus den nächsten Abbildungen erkennen (Abb. 5.8 bis 5.11).

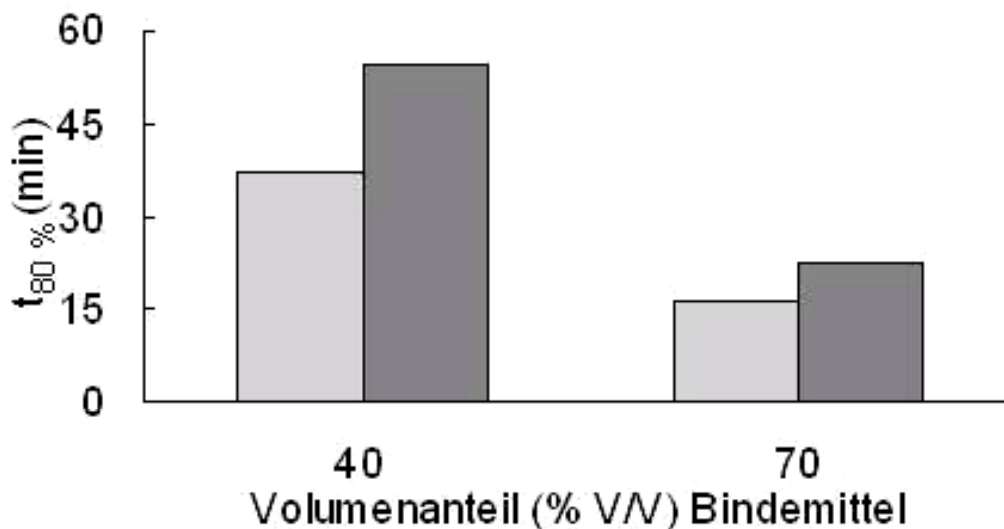


Abbildung 5.8: Mittlere Freisetzungszeit,  $t_{80\%}$ , der Tabletten aus dem Versuchsplan, die, unabhängig von ihrer sonstigen Zusammensetzung, 40 % bzw. 70 % (V/V) Bindemittel enthielten; differenziert nach Fester Dispersion ohne (hellgrau) und mit (dunkelgrau) Tensid.

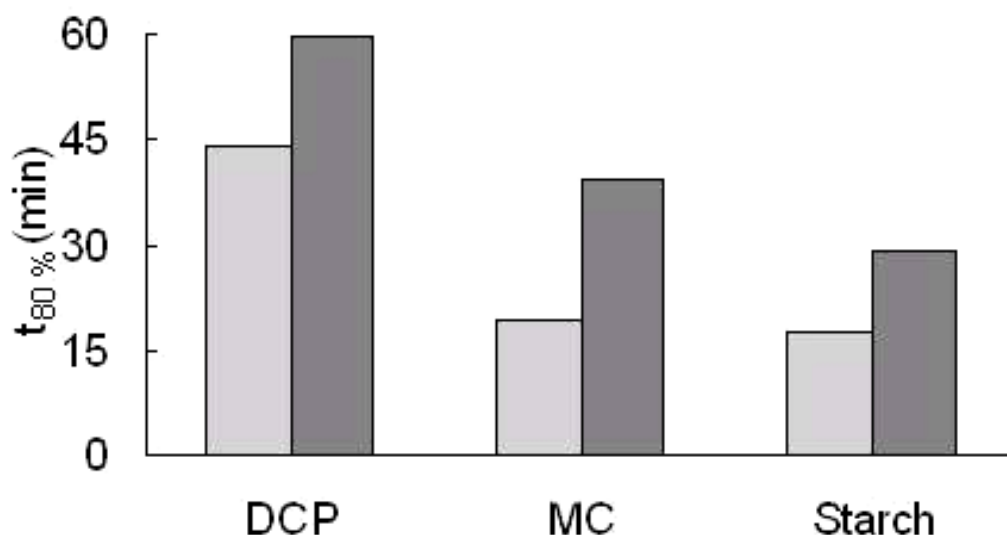


Abbildung 5.9: Mittlere Freisetzungszeit,  $t_{80\%}$ , der Tabletten aus dem Versuchsplan, die, unabhängig von ihrer sonstigen Zusammensetzung, DCP, MC bzw. Starch als Bindemittel enthielten; differenziert nach Fester Dispersion ohne (hellgrau) und mit (dunkelgrau) Tensid.

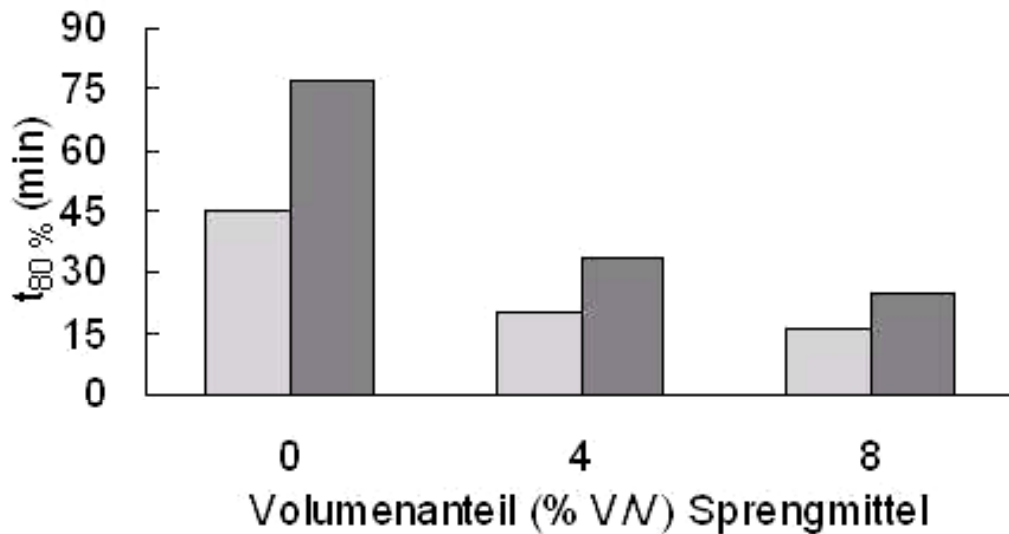


Abbildung 5.10: Mittlere Freisetzungzeit,  $t_{80\%}$ , der Tabletten aus dem Versuchsplan, die, unabhängig von ihrer sonstigen Zusammensetzung, 0 %, 4 % bzw. 8 % (V/V) Sprengmittel enthielten; differenziert nach Fester Dispersion ohne (hellgrau) und mit (dunkelgrau) Tensid.

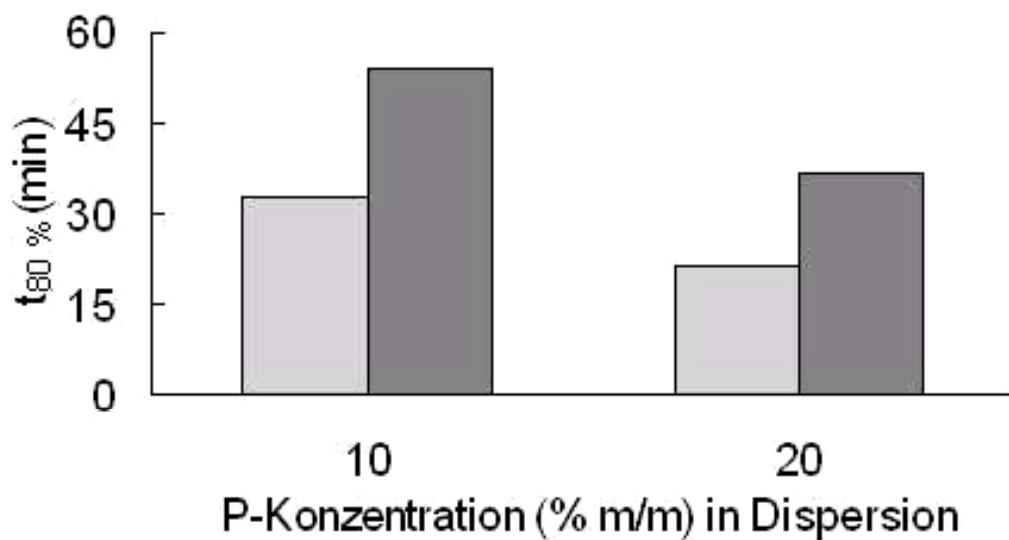


Abbildung 5.11: Mittlere Freisetzungzeit,  $t_{80\%}$ , der Tabletten aus dem Versuchsplan, die, unabhängig von ihrer sonstigen Zusammensetzung, 10 bzw. 20 % (m/m) Piroxicam in der Festen Dispersion enthielten; differenziert nach Fester Dispersion ohne (hellgrau) und mit (dunkelgrau) Tensid.

#### 5.2.2.4 Reduktion des Versuchplanes

Da tensidhaltige Dispersionen immer zu schlechteren Ergebnissen führten als tensidfreie, wurden sie in den weiteren Verlauf der Auswertung nicht mit einbezogen. Die Anzahl der zu untersuchenden Tablettiermischungen reduzierte sich somit auf 36.

#### 5.2.2.5 Mögliche Ursachen

Um Gründe für die schlechte Tablettierbarkeit und die schlechteren Eigenschaften der tensidhaltigen Tabletten zu finden, wurden die Tablettierdaten der reinen Festen Dispersion und der Mischungen näher betrachtet.

In Abb. 5.12 ist zu sehen, dass Tabletten aus tensidhaltigen Festen Dispersionen nur eine maximale Bruchfestigkeit von 80 N erreichen, wohingegen Tabletten aus Festen Dispersionen ohne Tensid immerhin eine Bruchfestigkeit von 100 N erreichen. Dies könnte den entscheidenden Unterschied ausgemacht haben, dass in Verbindung mit weiteren Hilfsstoffen nicht die vorgesehene Bruchfestigkeit erreicht werden konnte.

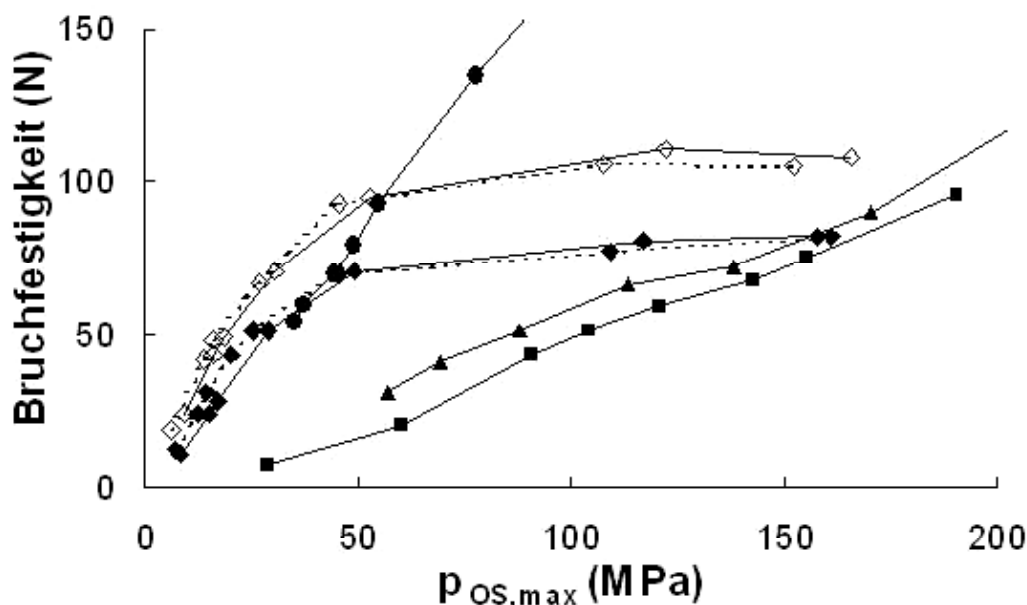


Abbildung 5.12: Bruchfestigkeit von Tabletten aus reiner SD mit 10 % P (—◇—), SD mit 20 % P (...◇...), SD+T mit 10 % P (—◆—), SD+T mit 20 % P (...◆...), sowie DCP (▲), MC (●) und Starch (■) bei unterschiedlichen maximalen Oberstempeldrücken,  $p_{OS,max}$  (jeweils (% m/m)).



Zusätzlich wird für die Tablettierung von Starch im Gegensatz zu MC wesentlich mehr Druck benötigt, um die gleiche Bruchfestigkeit zu erreichen. DCP und Starch unterscheiden sich in dieser Hinsicht zwar nicht sehr stark, aber da Starch zusätzlich eine drei- bis viermal größere Rückdehnung zeigt (Abb. 5.13), kann diese Kombination leicht zu einem schlechten Zusammenhalt in den Tabletten führen.

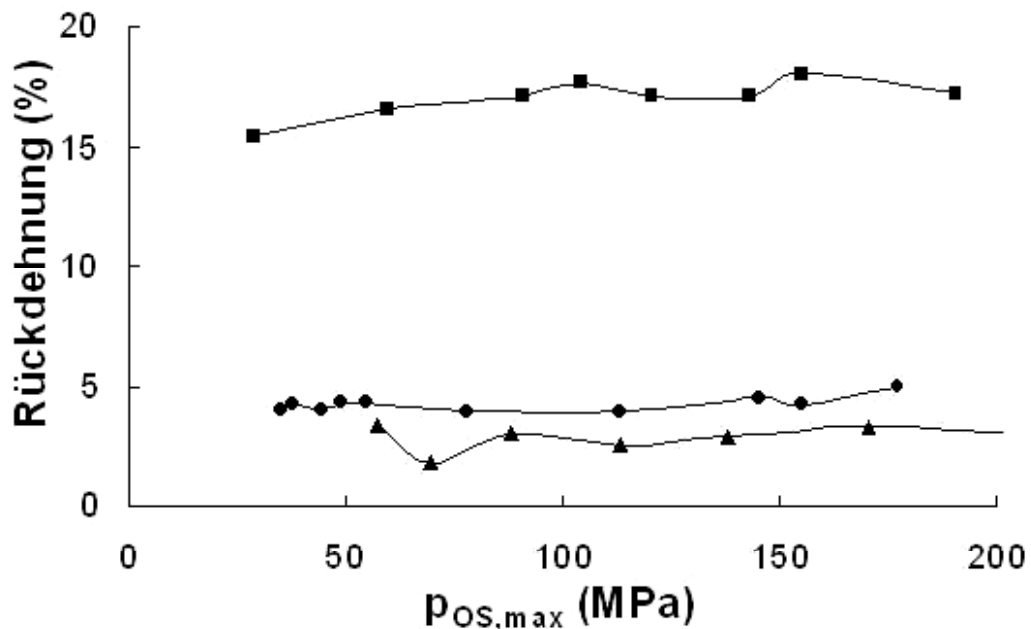


Abbildung 5.13: Rückdehnung nach 24 h der Bindemittel (DCP (▲), MC (●) und Starch (■)) bei steigenden maximalen Drücken ( $p_{OS,max}$ ).

Die schlechteren Freisetzungseigenschaften der tensidhaltigen Tabletten können dadurch begründet sein, dass für die Herstellung der Tabletten mehr Druck benötigt wird, um die gleiche Festigkeit zu erreichen (Abb. 5.14), wodurch der Verdichtungsgrad erhöht wird (Abb. 5.15), was zu einem schlechteren Eindringen des Freisetzungsmediums in die Tablette und damit zu langsamerer Freisetzung führen könnte.

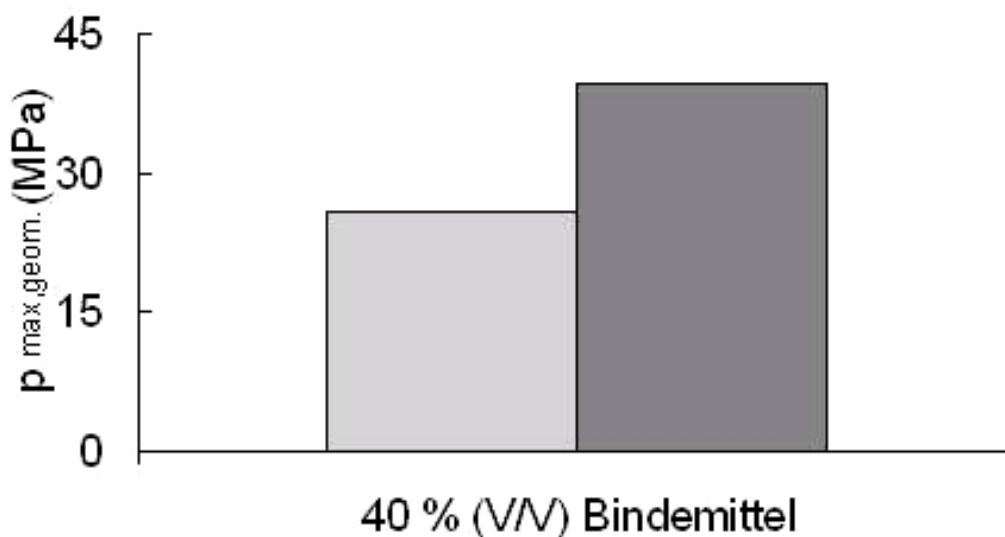
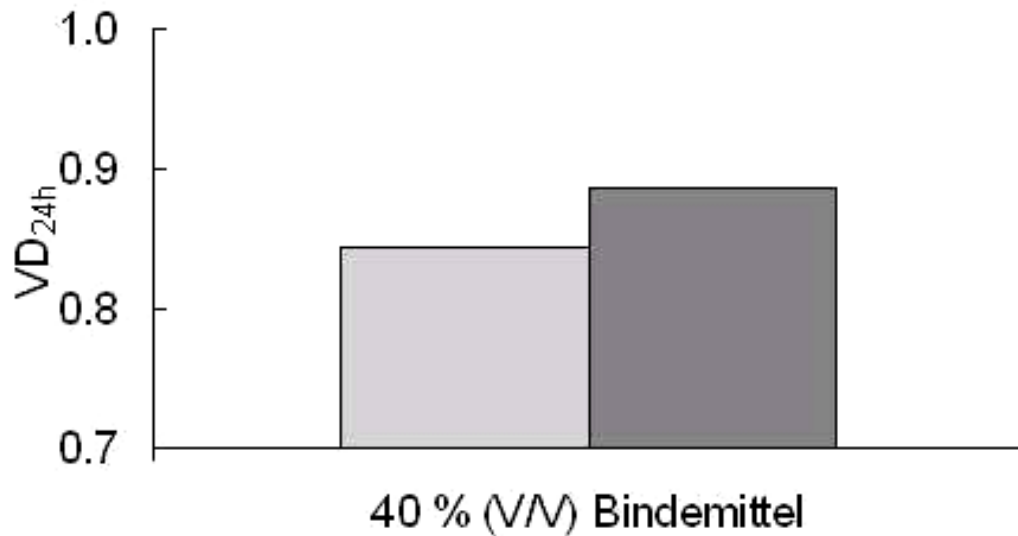


Abbildung 5.14: Mittlerer maximaler Druck,  $p_{max,geom.}$ , der Tabletten aus dem Versuchsplan, die, unabhängig von ihrer sonstigen Zusammensetzung, 40 % (V/V) Bindemittel enthielten; differenziert nach Fester Dispersion ohne (hellgrau) und mit (dunkelgrau) Tensid.



*Abbildung 5.15: Verdichtungsgrad nach 24 h,  $VD_{24h}$ , der Tabletten aus dem Versuchsplan, die, unabhängig von ihrer sonstigen Zusammensetzung, 40 % (V/V) Bindemittel enthielten; differenziert nach Fester Dispersion ohne (hellgrau) und mit (dunkelgrau) Tensid.*

Rückschlüsse vom Verdichtungsgrad auf Freisetzungseigenschaften sind jedoch bei unterschiedlichen Formulierungen häufig nicht möglich, so dass dies nur ein Hinweis auf einen möglichen Ursache sein kann.

### 5.2.3 Vergleich der Freisetzungzeit mit der mean dissolution time und der mean residence time

Um zu überprüfen, ob die verwendete  $t_{80\%}$  einen geeigneten Wert für die Beschreibung der Freisetzungskurven darstellt, wurden die  $t_{80\%}$ -Werte mit denen der MDT und MRT verglichen.

In Abb. 5.16 sind die Ergebnisse der Berechnung der Werte für MDT, MRT und  $t_{80\%}$  gezeigt.

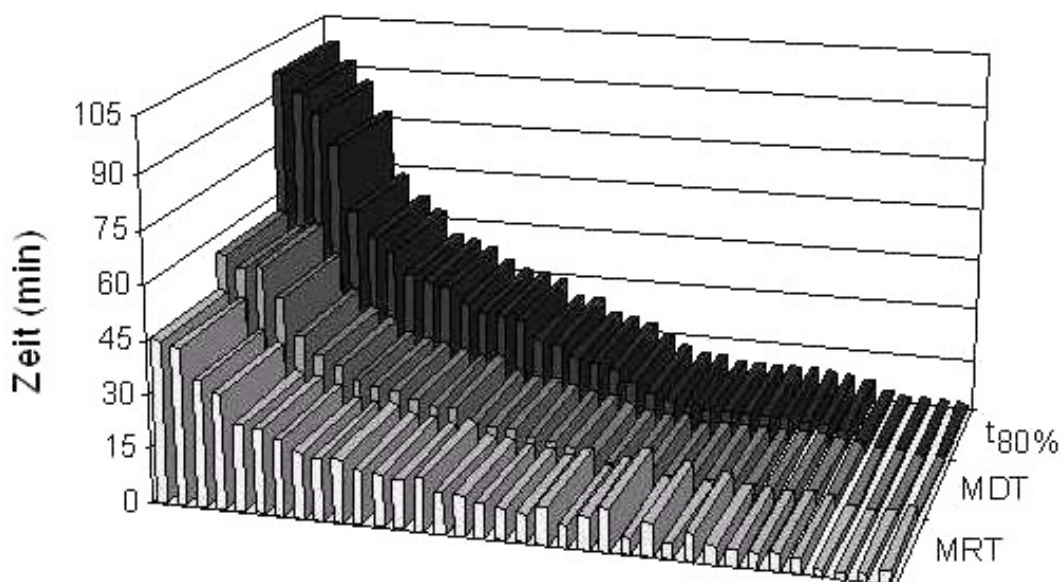


Abbildung 5.16: Vergleich zwischen der Freisetzungzeit ( $t_{80\%}$ ), mean dissolution time (MDT) und mean residence time (MRT) der tablettierte Mischungen (von links nach rechts nach fallenden  $t_{80\%}$ -Werten angeordnet).

Es ist zu erkennen, dass die MRT die kleinsten Werte ergibt und die  $t_{80\%}$  die höchsten. Bei sehr schneller Freisetzung nähern sich die Werte einander stark an. Die Werte der MRT zeigen im Bereich der schnellen Freisetzung eine Abweichung von der Reihenfolge, die sich durch die Anordnung nach der  $t_{80\%}$  ergibt.

Allerdings sind aus dieser Art der Darstellung bisher keine Gründe für oder gegen einen Parameter abzulesen.

Um die Ergebnisse besser miteinander vergleichen zu können, wurde eine andere Art der Darstellung gewählt. In Abb. 5.17 werden die Ergebnisse für die Mischungen jeweils paarweise gegenübergestellt. Es ergeben sich für alle drei Vergleiche lineare Abhängigkeiten.

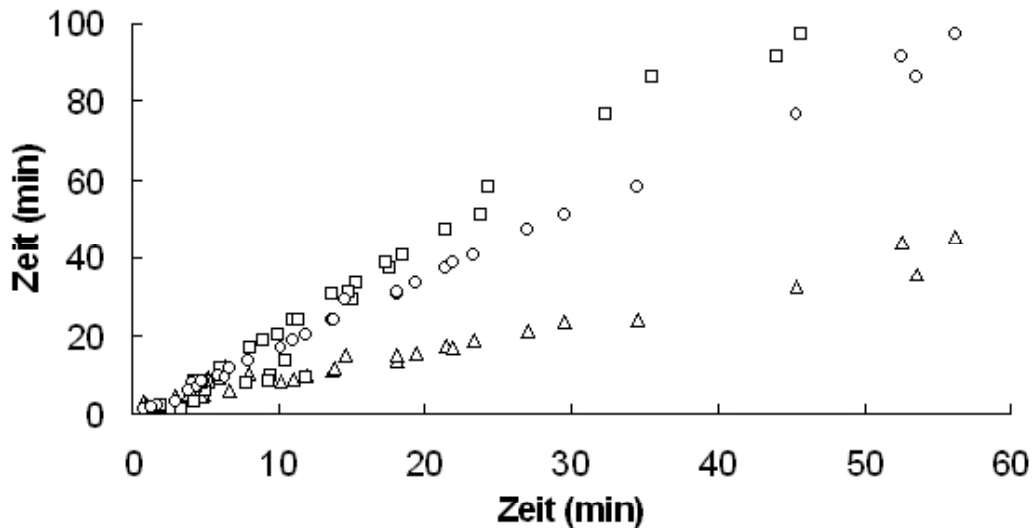


Abbildung 5.17: Vergleich der Freisetzungzeit ( $t_{80\%}$ ) gegen mean residence time (□), mean residence time gegen mean dissolution time (△) und Freisetzungzeit ( $t_{80\%}$ ) gegen mean dissolution time (○).

Das bedeutet, zumindest im Rahmen dieser Arbeit, dass prinzipiell jeder der drei Parameter dazu geeignet ist, als Maß für die Freisetzungsgeschwindigkeit herangezogen zu werden.

Zugleich bedeuten diese Ähnlichkeiten, dass die Verläufe der Freisetzung für alle untersuchten Tabletten ähnlich sind.

Die Werte für die  $t_{80\%}$  sind ca. 1.7 mal größer als die für die MDT und 2.2 mal größer als die Werte für die MRT. Das Verhältnis zu den Werten für die MRT gilt jedoch nur bei  $t_{80\%}$ -Werten über 15 min, darunter sinkt es z.T. auf nur 0.5 ab. Bei sehr schneller Freisetzung liegt also keine Linearität zwischen den Werten für die  $t_{80\%}$  und MRT vor.

Dieser Bereich der sehr schnellen Freisetzung wurde daher genauer betrachtet (Abb. 5.18).

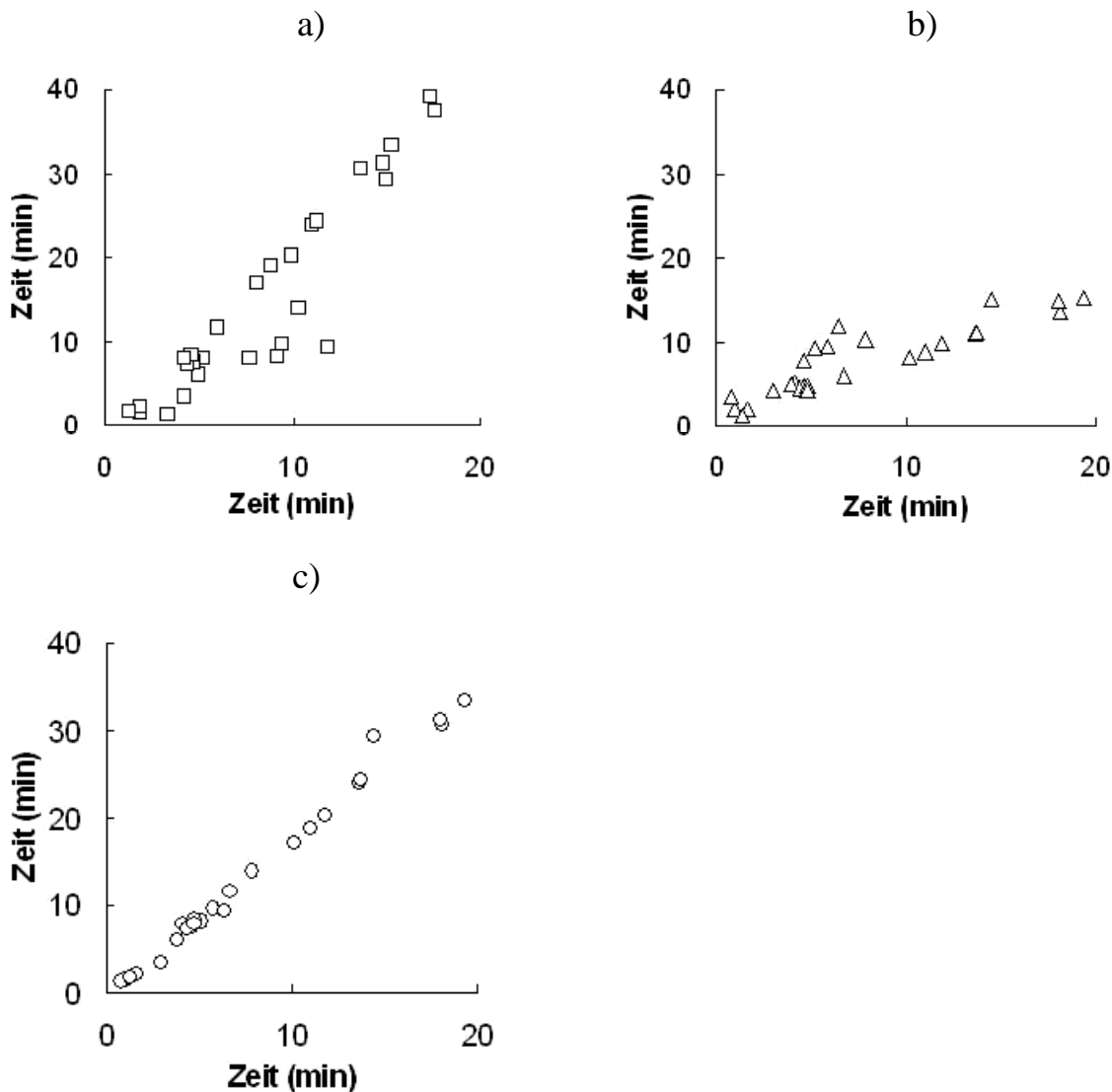


Abbildung 5.18: Teilausschnitt des unteren Bereiches der Abb. 5.17 mit Schwerpunkt auf den Vergleich von a)  $t_{80\%}$  gegen MRT ( $\square$ ), b) MRT gegen MDT ( $\triangle$ ) und c)  $t_{80\%}$  gegen MDT ( $\circ$ ).

Besonders bei dem Vergleich von  $t_{80\%}$  gegen MRT (Abb. 5.18 a) sind die Abweichungen von der Geraden im unteren Bereich besonders ausgeprägt. Auch bei dem Vergleich von MRT zu MDT (Abb. 5.18 b) gibt es Abweichungen, die jedoch nicht so stark ausgeprägt sind. Die besten Ergebnisse lieferte der Vergleich von  $t_{80\%}$  und MDT (Abb. 5.18 c).

Somit können die Freisetzungsprofile im Rahmen dieser Untersuchungen mit den  $t_{80\%}$ -Werten ebenso gut beschrieben werden, wie mit der MDT,

obwohl mit den  $t_{80\%}$ -Werten nur ein einziger interpolierter „Punkt“ der Freisetzungskurve erfasst wird. Zusätzlich stellt dieser Wert eine sehr anschauliche Größe dar.

Im weiteren Verlauf der Auswertung wurden dementsprechend die  $t_{80\%}$ -Werte verwendet.

#### **5.2.4 Ergebnisse der Varianzanalyse**

Durch das Ausklammern der tensidhaltigen Tabletten aus dem Versuchsplan konnte wieder ein vollständiger Plan erhalten werden und die Varianzanalyse (vgl. Kap. 4.6.1) durchgeführt werden.

Die Ergebnisse (Tab. 5.2) zeigen, dass hochsignifikante übergeordnete Wechselwirkungen auftraten. Dies hatte zur Folge, dass die darunter liegenden Wechselwirkungen oder Faktoren nicht mehr als Hauptfaktoren interpretiert werden durften.

Zusätzlich trat Heteroskedastizität auf, was bei nichtmetrischen Faktoren allerdings häufiger der Fall ist. Das bedeutet, dass die Versuchsstreuung nicht mehr nur zufällig war, sondern durch die Faktoren beeinflusst war. So streuten z.B. Tabletten mit DCP oder ohne Sprengmittel stärker als andere Tabletten (Näheres s. Kapitel 5.2.4).

Tabelle 5.2: Ergebnisse der Varianzanalyse

Quelle		Mittlere Varianz	F-Wert	Signifikanz	Bewertung <sup>3</sup>
Faktor 1	(Volumenanteil Bindemittel)	23529.256	811.119	< 0.001	***
Faktor 2	(Art Bindemittel)	15678.363	540.477	< 0.001	***
Faktor 3	(Konz. P in SD)	7022.401	242.082	< 0.001	***
Faktor 4	(Volumenanteil Sprengmittel)	17446.930	601.444	< 0.001	***
2-fache Wechselwirkungen	1•2	2191.056	75.532	< 0.001	***
	1•3	5824.012	200.770	< 0.001	***
	1•4	380.447	13.115	< 0.001	***
	2•3	231.129	7.968	< 0.001	***
	2•4	6790.953	234.103	< 0.001	***
	3•4	211.254	7.282	0.001	**
3-fache Wechselwirkungen	1•2•3	43.320	1.493	0.227	-
	1•2•4	3316.287	114.322	< 0.001	***
	1•3•4	185.998	6.412	0.002	**
	2•3•4	97.696	3.333	0.012	*
4-fache Wechselwirkungen	1•2•3•4	27.530	0.949	0.437	-

Da die Varianzanalyse jedoch primär der Gewinnung eines Überblickes über die vorhandenen Effekte und Wechselwirkungen dient (vgl. Kapitel 4.6.1), waren die Einschränkungen nicht sehr groß und eine erste Rangfolge der Faktoren auf den Einfluss der  $t_{80\%}$  konnte aufgestellt werden:

<sup>3</sup> Erklärung: \*\*\* : hochsignifikanter Unterschied; \*\* : signifikanter Unterschied; \* : indifferent; - : kein Hinweis auf Unterschied (Kleppmann, 2003)



Volumenanteil Bindemittel > Volumenanteil Sprengmittel >  
Art Bindemittel > Konzentration Piroxicam in Fester Dispersion

Dabei ist zu beachten, dass die Rangfolge vom Versuchsplan abhängig und nicht allgemein gültig ist. So könnte sich z.B der Einfluss des Sprengmittels verringern, wenn nur noch die Stufen 4 % und 8 % geprüft würden. Tiefere Einblicke in die Ergebnisse kann nur eine detaillierte Analyse der Ergebnisse geben.

### 5.2.5 Einflüsse der Formulierung auf die Freisetzungsgeschwindigkeit

Durch das Entfernen der tensidhaltigen Tabletten aus der Analyse verringert sich der Anteil schlechter Tabletten, während sich der sehr schnell freisetzender Tabletten erhöht (Abb. 5.19).

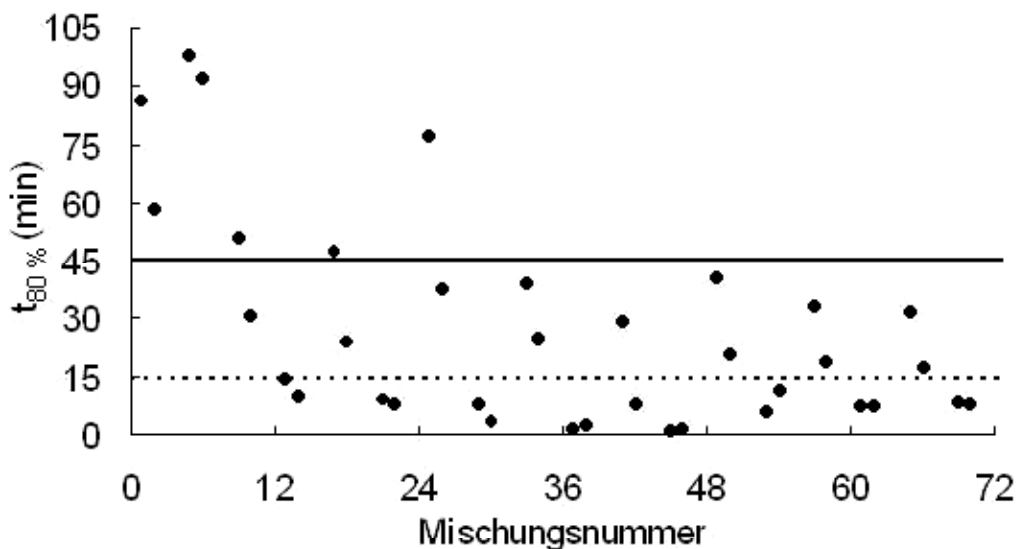


Abbildung 5.19: Freisetzungszeit,  $t_{80\%}$ , der Tabletten dargestellt gegen die Nummer der Mischungen aus dem Versuchsplan (mit Bewertungskriterien 45 min (schwarze Linie) (nach USP) und 15 min (punktierter Linie) (nach FIP)).

Welche Kombinationen von Faktorstufen besonders geeignet sind, um schnell freisetzende Tabletten zu erhalten, ergibt sich bei der Unterteilung in die einzelnen Faktoren.

### 5.2.5.1 Einflüsse der Faktoren auf die Freisetzungzeit

#### 5.2.5.1.1 Einfluss des Volumenanteils des Bindemittels

Bei der Differenzierung der Ergebnisse in Mischungen mit 40 % Bindemittel (Bindemittelanteil unterhalb der Perkolationsschwelle) und 70 % Bindemittel (Bindemittelanteil oberhalb der Perkolationsschwelle) ergeben sich sehr große Unterschiede zwischen den  $t_{80\%}$  (Abb. 5.20).

Mit Ausnahme von zwei Tabletten, die sehr langsame Freisetzung zeigen, liegen die  $t_{80\%}$  aller Tabletten mit 70 % Bindemittel unterhalb von 15 min, d.h. sie zeigen sehr schnelle Freisetzung. Dieser Unterschied tritt auch bei dem Vergleich der Mittelwerte aller Tabletten mit 40 % bzw. 70 % Bindemittel deutlich hervor (Abb. 5.21).

Die Tabletten mit einem hohen Anteil Fester Dispersion, mit einer mittleren  $t_{80\%}$  von 37 min, zeigen zwar schon eine Verbesserung der Freisetzungsgeschwindigkeit gegenüber der tablettierte reinen Dispersion ( $t_{80\%}$  von 65 min), bei den Tabletten mit überwiegendem Anteil Bindemittel werden jedoch mit einer  $t_{80\%}$  von 17 min sogar wieder die Vorzüge der pulverförmigen Dispersionen ( $t_{80\%}$  von 16 min) erreicht.

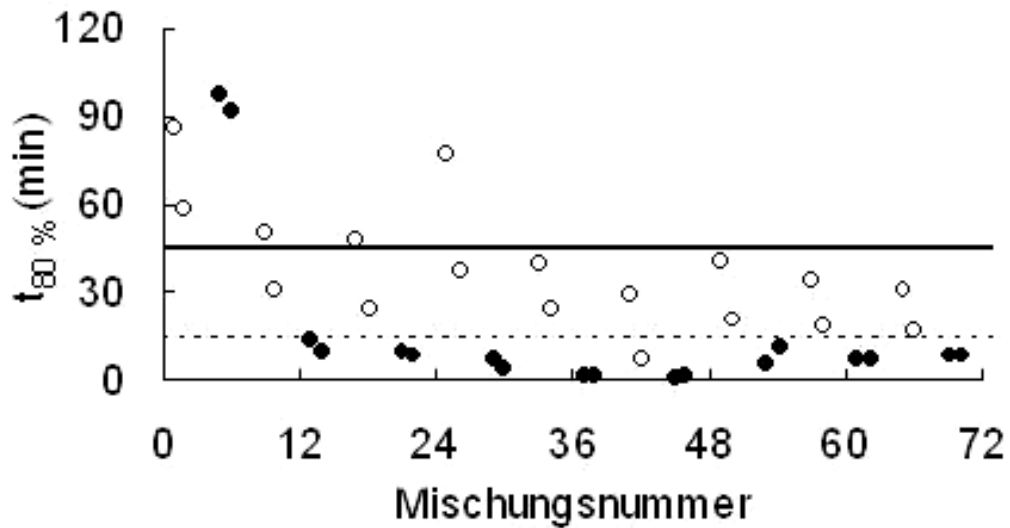


Abbildung 5.20: Freisetzungszeit,  $t_{80\%}$ , von Tabletten mit 40 % (○) und 70 % (●) Bindemittel (% V/V) dargestellt gegen die Nummer der Mischungen aus dem Versuchsplan (mit Bewertungskriterien 45 min (schwarze Linie) (nach USP) und 15 min (punktierte Linie) (nach FIP)).

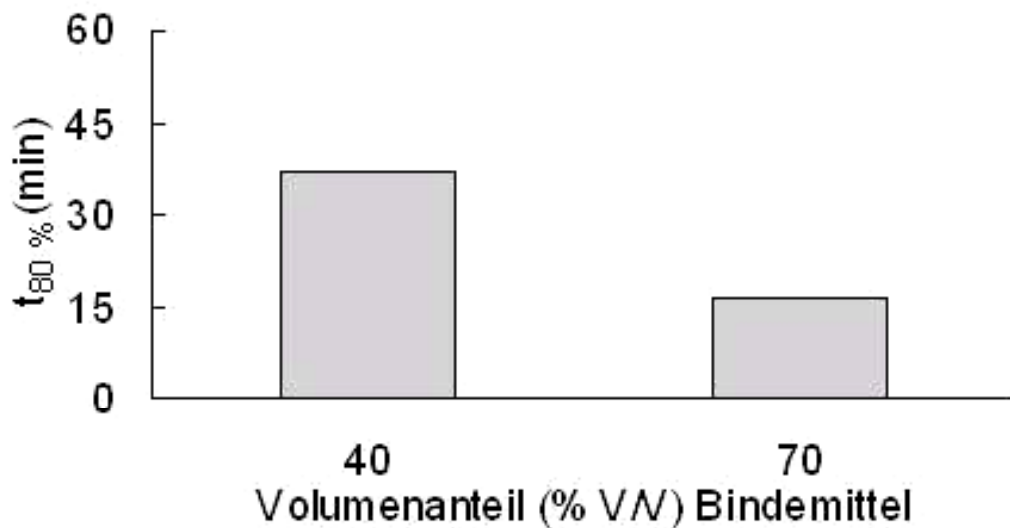


Abbildung 5.21: Mittlere Freisetzungszeit,  $t_{80\%}$ , der Tabletten aus dem Versuchsplan, die, unabhängig von ihrer sonstigen Zusammensetzung, 40 bzw. 70 % (V/V) Bindemittel enthielten.

### 5.2.5.1.2 Einfluss der Art des Bindemittels

Werden die  $t_{80\%}$  der einzelnen Mischungen nach der Art des verwendeten Bindemittels unterschieden (Abb. 5.22 & 5.23), so zeigen sich auch hier deutliche Unterschiede in den Freisetzungseigenschaften der Tabletten.

So sind z.B. sechs der sieben Tabletten, die oberhalb der 45 min-Grenze liegen, mit DCP hergestellt worden, was sich auch in der durchschnittlichen  $t_{80\%}$  von 44 min widerspiegelt. Der Unterschied zwischen MC und Starch ist gering ( $t_{80\%}$  von 19 bzw. 18 min). Bei Mischungen mit MC setzt zwar eine Tablette sehr langsam frei, dafür liegen auch viele Tabletten mit MC sehr nahe an der Abszisse.

Bei der Differenzierung der beiden Faktoren „Volumenanteil Bindemittel“ und „Art Bindemittel“ gleichzeitig (Abb. 5.24), zeigt sich, neben den schon beschriebenen Vorteilen von 70 % Bindemittel im Allgemeinen, dass die beiden besonders langsam freisetzenden Tabletten mit 70 % Bindemittel mit DCP hergestellt wurden.

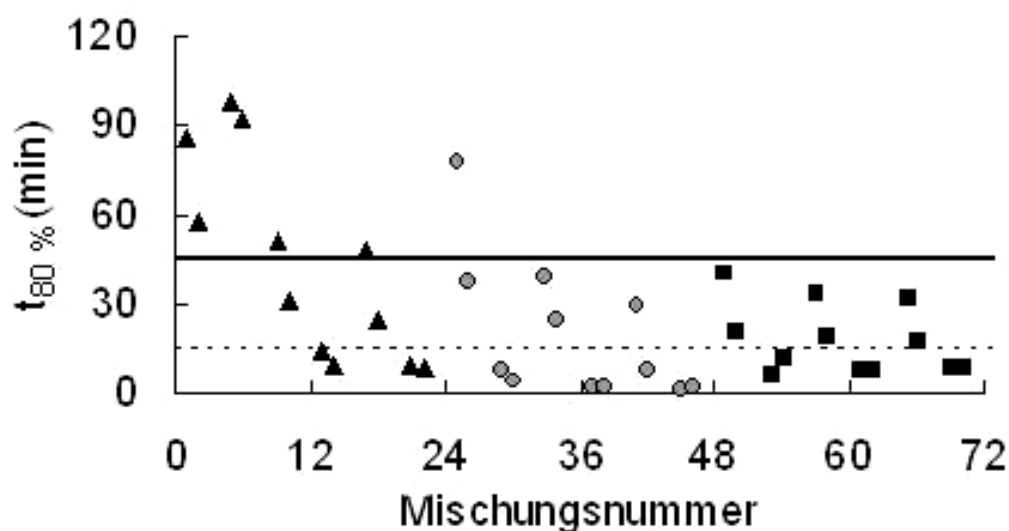


Abbildung 5.22: Freisetzungzeit,  $t_{80\%}$ , von Tabletten mit DCP (▲), MC (●) und Starch (■) dargestellt gegen die Nummer der Mischungen aus dem Versuchsplan (mit Bewertungskriterien 45 min (schwarze Linie) (nach USP) und 15 min (punktierte Linie) (nach FIP)).

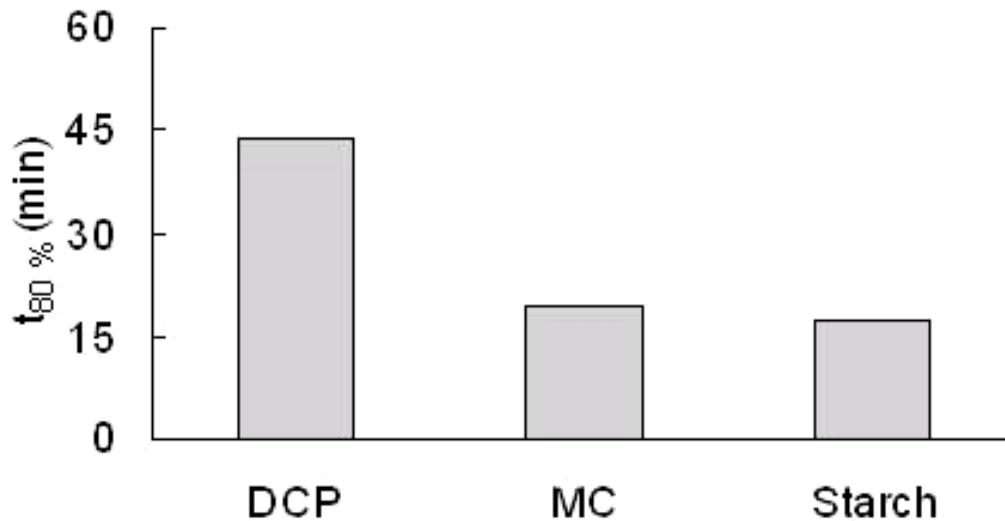


Abbildung 5.23: Mittlere Freisetzungzeit,  $t_{80\%}$ , der Tabletten aus dem Versuchsplan, die, unabhängig von ihrer sonstigen Zusammensetzung, DCP, MC bzw. Starch als Bindemittel enthielten.

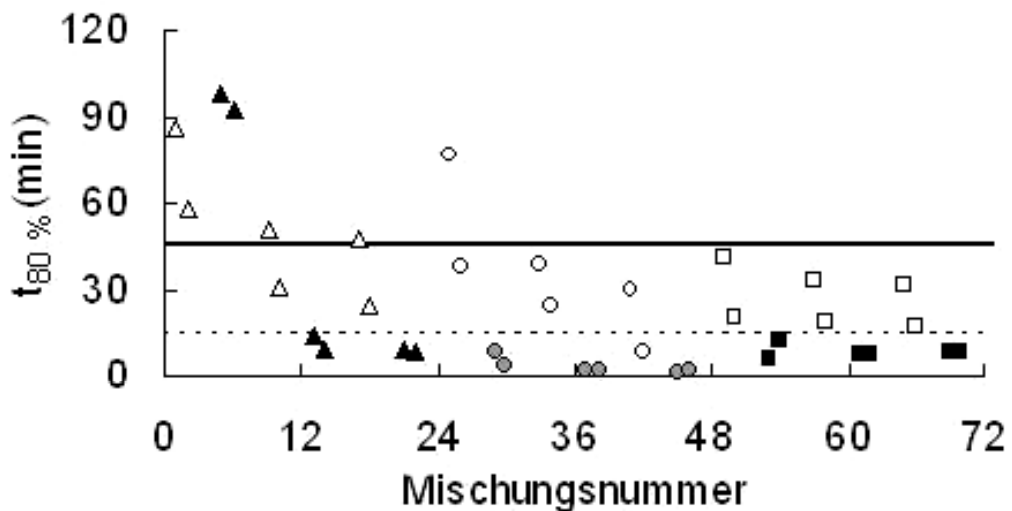


Abbildung 5.24: Freisetzungzeit,  $t_{80\%}$ , von Tabletten mit 70 % DCP ( $\blacktriangle$ ), 70 % MC ( $\bullet$ ) und 70 % Starch ( $\blacksquare$ ), sowie 40 % DCP ( $\triangle$ ), 40 % MC ( $\circ$ ) und 40 % Starch ( $\square$ ) (jeweils (% (V/V)) dargestellt gegen die Nummer der Mischungen aus dem Versuchsplan (mit Bewertungskriterien 45 min (schwarze Linie) (nach USP) und 15 min (punktirierte Linie) (nach FIP)).

Was den Unterschied zu den vier sehr gut freisetzenden Tabletten mit 70 % DCP ausmacht, lässt sich anhand der bisher untersuchten Faktoren noch nicht feststellen.

Im Schnitt setzen die Tabletten mit 70 % DCP (natürlich auch bedingt durch die zwei langsam freisetzenden Tabletten) sogar langsamer frei als die Tabletten mit 40 % MC oder Starch (Abb. 5.25).

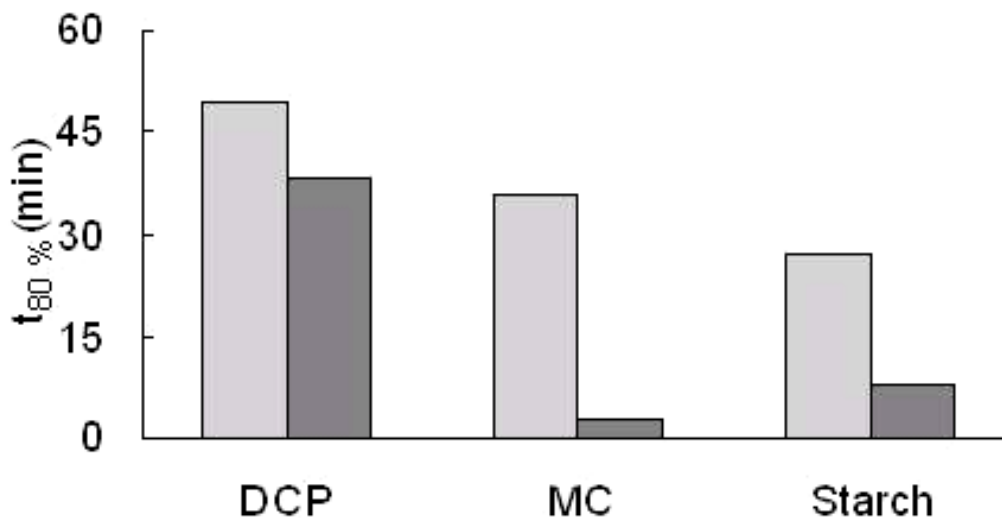


Abbildung 5.25: Mittlere Freisetzungzeit,  $t_{80\%}$ , der Tabletten aus dem Versuchsplan, die, unabhängig von ihrer sonstigen Zusammensetzung, DCP, MC bzw. Starch als Bindemittel enthielten; differenziert nach 40 % (hellgrau) und 70 % (dunkelgrau) Bindemittel (jeweils (% V/V)).

Zusätzlich ist sowohl in dieser Abbildung, aber vor allem in Abb. 5.26 deutlich erkennbar, dass Tabletten mit 70 % MC besonders schnell freisetzen und die  $t_{80\%}$  nicht nur unter 15 min, sondern bei fünf von den sechs Tabletten sogar unter 5 min liegt. Bei Tabletten mit 70 % Starch liegen immerhin fünf der sechs  $t_{80\%}$  der Tabletten unterhalb von unter 10 min. Die durchschnittliche  $t_{80\%}$  liegt mit 70 % MC bei 3 min, mit 70 % Starch bei 8 min.

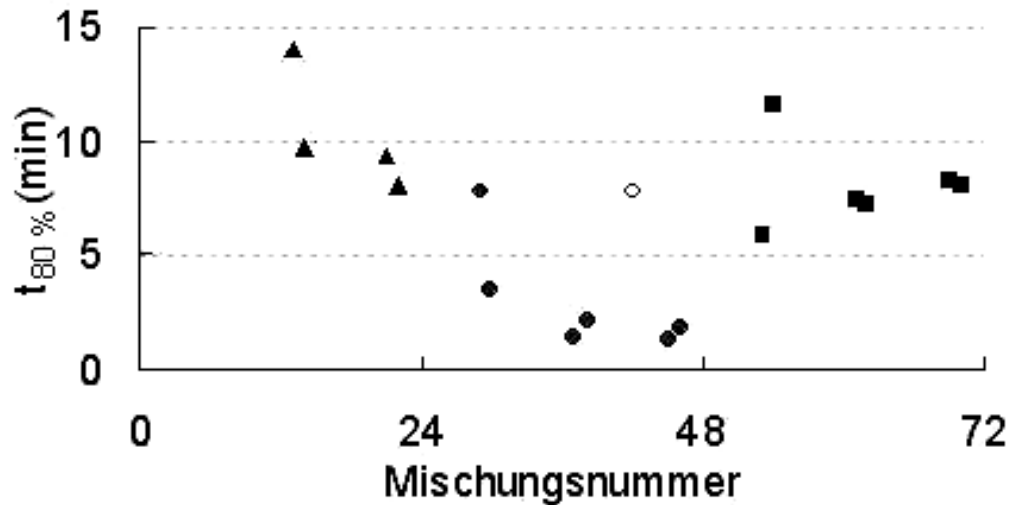


Abbildung 5.26: Vergrößerung des unteren Bereiches von Abb. 5.24 (70 % DCP (▲), 70 % MC (●), 70 % Starch (■) und 40 % MC (○) (jeweils (% V/V))).

Auch bei Betrachtung der Standardabweichungen der  $t_{80\%}$  (ingezeichnet in Abb. 5.27) zeigt sich der Vorteil von MC und Starch gegenüber DCP. Die Tabletten mit DCP streuen wesentlich stärker. Von den übrigen Tabletten zeigt nur MC bei zwei von den zwölf Tabletten etwas stärkere Streuung.

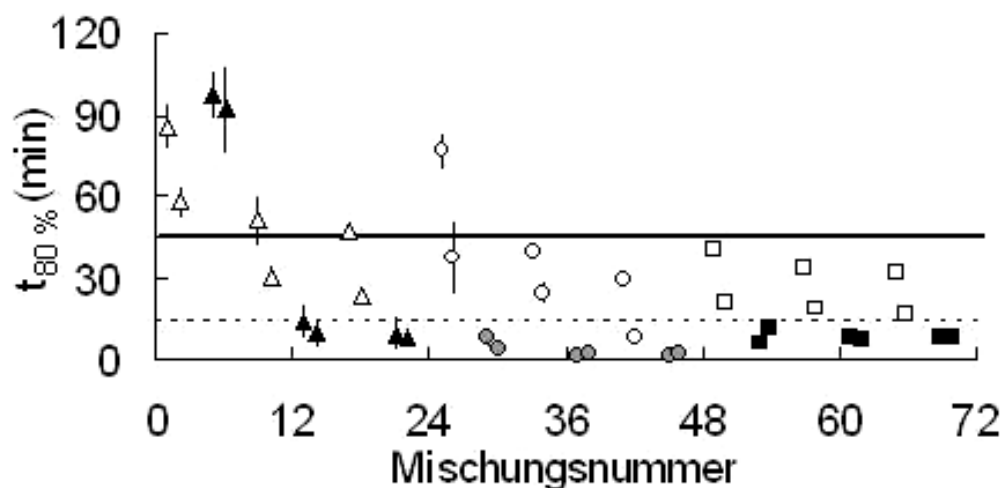


Abbildung 5.27: Freisetzungzeit,  $t_{80\%}$ , von Tabletten mit 70 % DCP (▲), 70 % MC (●) und 70 % Starch (■), sowie 40 % DCP (△), 40 % MC (○) und 40 % Starch (□) (jeweils (% V/V)), dargestellt gegen die Nummer der Mischungen aus dem Versuchsplan; mit eingezeichnet ist die Standardabweichung (mit Bewertungskriterien 45 min (schwarze Linie) (nach USP) und 15 min (punktierte Linie) (nach FIP)).

Der Grund hierfür könnte darin liegen, dass die mit DCP hergestellten Tabletten grundsätzlich Erosion zeigten. Die Tabletten zerbrachen dann meistens und das innerhalb einer Charge nach unterschiedlichen Zeiten, so dass sich stärker streuende  $t_{80\%}$  ergaben. Auch die zwei stärker streuenden mit MC hergestellten Tabletten zeigten statt Zerfall Erosion. Die restlichen Tabletten mit MC und die mit Starch zeigten dagegen Zerfall.

#### 5.2.5.1.3 Einfluss der Konzentration des Wirkstoffes in der Festen Dispersion

Der Unterschied zwischen Tabletten mit 10 %iger Fester Dispersion und 20 %iger Fester Dispersion war nicht so stark ausgeprägt wie bei den die Bindemittel betreffenden Faktoren.

Dennoch lagen die  $t_{80\%}$  der Tabletten mit der höherkonzentrierten Festen Dispersion im Schnitt um 12 min niedrigere als die mit der niedriger konzentrierten Festen Dispersion (Abb. 5.28).

Dass die 20 %ige Feste Dispersion aus den Tabletten schneller freisetzte, hat den zusätzlichen Vorteil, dass die Tabletten im Falle einer Produktion bei gleichem Wirkstoffgehalt kleiner wären. Dieser Vorteil ist nicht unerheblich, da durch den hohen Anteil an Träger in einer Festen Dispersion sich das benötigte Volumen für eine Arzneiform erheblich vergrößert.

Abb. 5.29 zeigt zusätzlich, dass die schnellere Freisetzung (mit einer Ausnahme) für alle ansonsten gleichen Mischungen gilt, bzw. sich für sehr schnell freisetzende Tabletten angleicht (Tabletten mit 10 %iger bzw. 20 %iger Fester Dispersion liegen jeweils als „Paar“ dicht beieinander).



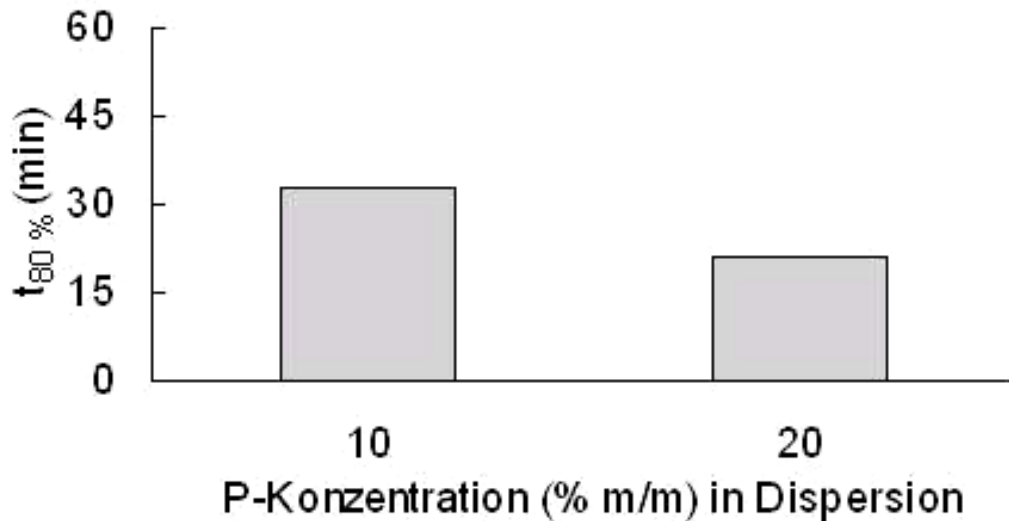


Abbildung 5.28: Mittlere Freisetzungzeit,  $t_{80\%}$ , der Tabletten aus dem Versuchsplan, die, unabhängig von ihrer sonstigen Zusammensetzung, 10 % bzw. 20 % (m/m) Piroxicam (P) in der Festen Dispersion enthielten.

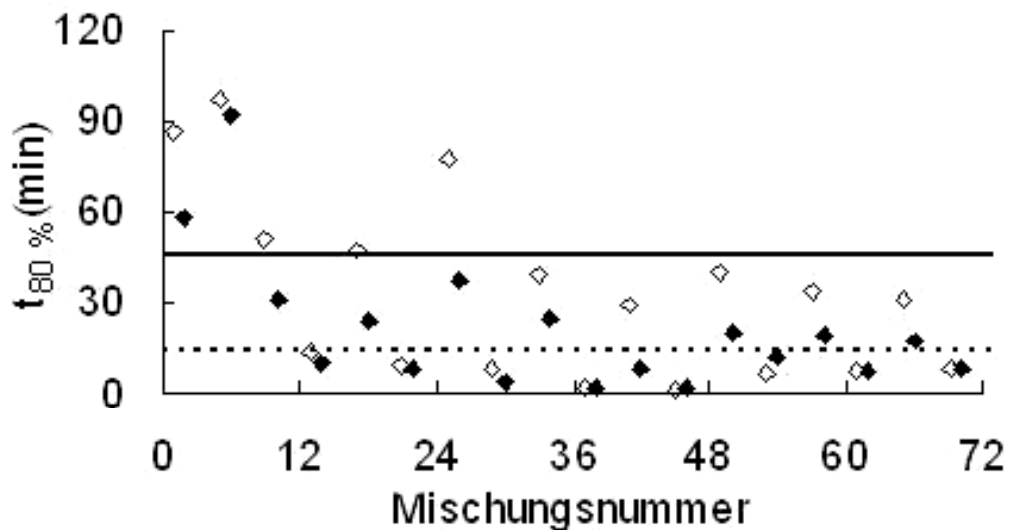


Abbildung 5.29: Freisetzungzeit,  $t_{80\%}$ , von Tabletten mit Fester Dispersion mit 10 % ( $\diamond$ ) und 20 % ( $\blacklozenge$ ) Piroxicam (% m/m) dargestellt gegen die Nummer der Mischungen aus dem Versuchsplan (mit Bewertungskriterien 45 min (schwarze Linie) (nach USP) und 15 min (punktierter Linie) (nach FIP)).

Wenn, neben der Konzentration des Wirkstoffes, auch nach dem Anteil des Bindemittels unterschieden wird (Abb. 5.30), zeigt sich, dass der Unterschied in der Freisetzungsgeschwindigkeit vor allem die Tabletten mit 40 % Bindemittel betrifft und die Tabletten mit mehr Bindemittel unabhängig von der Wirkstoffkonzentration in der Festen Dispersion ähnlich schnell freisetzen.

Vorteilhaft bleibt dennoch, dass die Tabletten mit 20 %iger Dispersion bei gleicher Dosis Piroxicam kleiner wären. Ob die schnellere Freisetzung aus Tabletten mit der höher konzentrierten Festen Dispersion auf Feste Dispersionen mit anderen Wirkstoffen übertragbar ist, wurde noch nicht untersucht.

Bei einer zusätzlichen Differenzierung nach der Art des Bindemittels (Abb. 5.31) ergaben sich die kürzesten Freisetzungzeiten für Tabletten mit MC und Starch mit 20 %iger Dispersion.

Bei den 10 %igen Dispersionen zeigte die Verwendung von Starch leichte Vorteile gegenüber der Verwendung von MC. Beide Bindemittel führten aber zu schneller freisetzenden Tabletten als DCP.

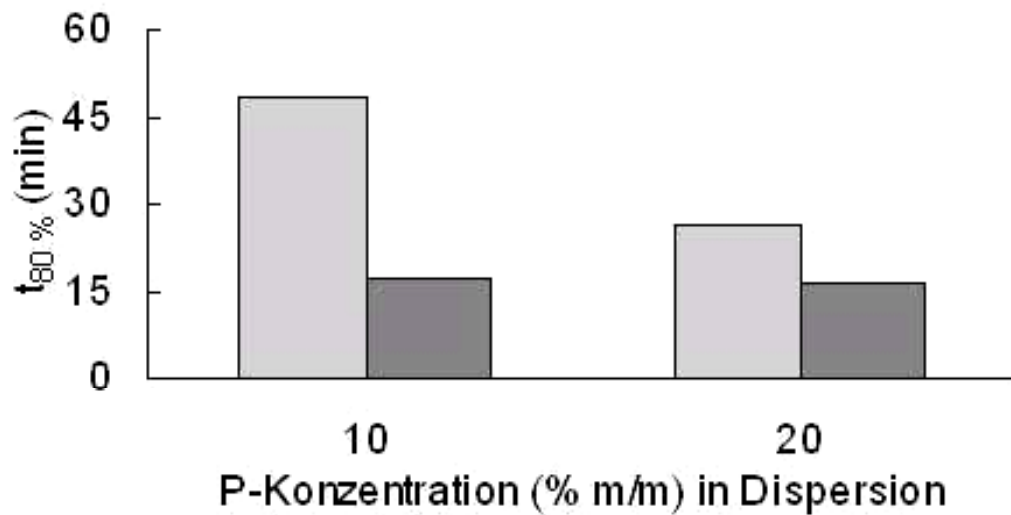


Abbildung 5.30: Mittlere Freisetzungzeit,  $t_{80\%}$ , der Tabletten aus dem Versuchsplan, die, unabhängig von ihrer sonstigen Zusammensetzung, 10 % bzw. 20 % (m/m) Piroxicam (P) in der Festen Dispersion enthielten; differenziert nach 40 % (hellgrau) und 70 % (dunkelgrau) Bindemittel (jeweils % V/V).

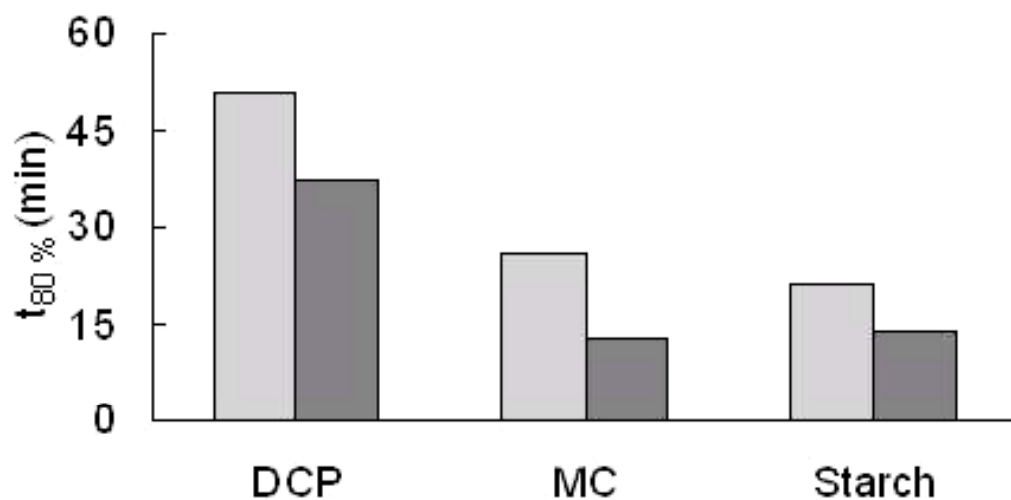


Abbildung 5.31: Mittlere Freisetzungzeit,  $t_{80\%}$ , der Tabletten aus dem Versuchsplan, die, unabhängig von ihrer sonstigen Zusammensetzung, DCP, MC bzw. Starch als Bindemittel enthielten; differenziert nach Dispersion mit 10 % (hellgrau) und 20 % (dunkelgrau) Piroxicam (jeweils % m/m).

#### 5.2.5.1.4 Einfluss des Volumenanteils des Sprengmittels

Tabletten, deren  $t_{80\%}$  im Mittel größer als 45 min ist, enthalten zum überwiegenden Teil (fünf von sieben Tabletten) kein Sprengmittel (Abb. 5.32).

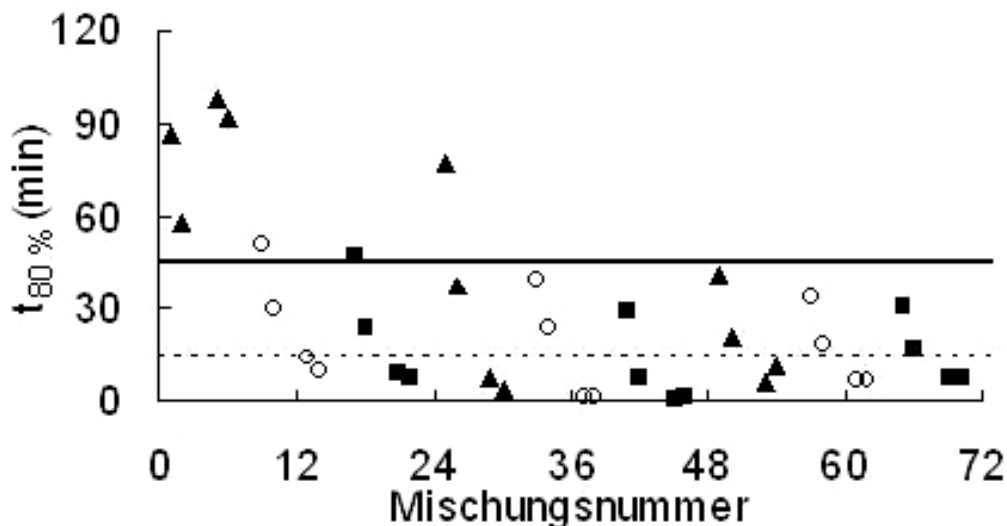


Abbildung 5.32: Freisetzungzeit,  $t_{80\%}$ , von Tabletten mit Fester Dispersion mit 0 % ( $\blacktriangle$ ), 4 % ( $\circ$ ) und 8 % ( $\blacksquare$ ) Sprengmittel (jeweils (% V/V), dargestellt gegen die Nummer der Mischungen aus dem Versuchsplan (mit Bewertungskriterien 45 min (schwarze Linie) (nach USP) und 15 min (punktete Linie) (nach FIP)).

Dabei setzen die beiden Tabletten mit 70 % DCP ohne Sprengmittel am langsamsten frei (in Abb. 5.32 dritte und vierte Mischung von links), im Gegensatz zu allen anderen Tabletten mit 70 % Bindemittel, die innerhalb von 15 min freisetzen (vgl. Abb. 5.20). Dies zeigt auch in diesem Zusammenhang deutlich, dass bei Tabletten mit DCP als Bindemittel ein Sprengmittelzusatz unumgänglich ist (vgl. Kapitel 3.4.1).

Der generelle Einfluss einer Zugabe eines Sprengmittels (Abb. 5.33) ist deutlich größer (Verbesserung der  $t_{80\%}$  um 25 min), als die Erhöhung der Konzentration des Sprengmittels von 4 % auf 8 % (Verbesserung der mittleren  $t_{80\%}$  um 3 min).

Die Verbesserung der Freisetzung durch Zusatz von Sprengmittel zu Tabletten mit 70 % Bindemittel ist besonders ausgeprägt (Abb. 5.34), wohin-

gegen Tabletten mit 40 % Bindemittel weniger stark auf den Zusatz des Sprengmittels reagieren, aber, im Gegensatz zu Tabletten mit 70 % Bindemittel, bei Verdopplung der Sprengmittelanteil noch eine Verbesserung der Freisetzung zeigen.

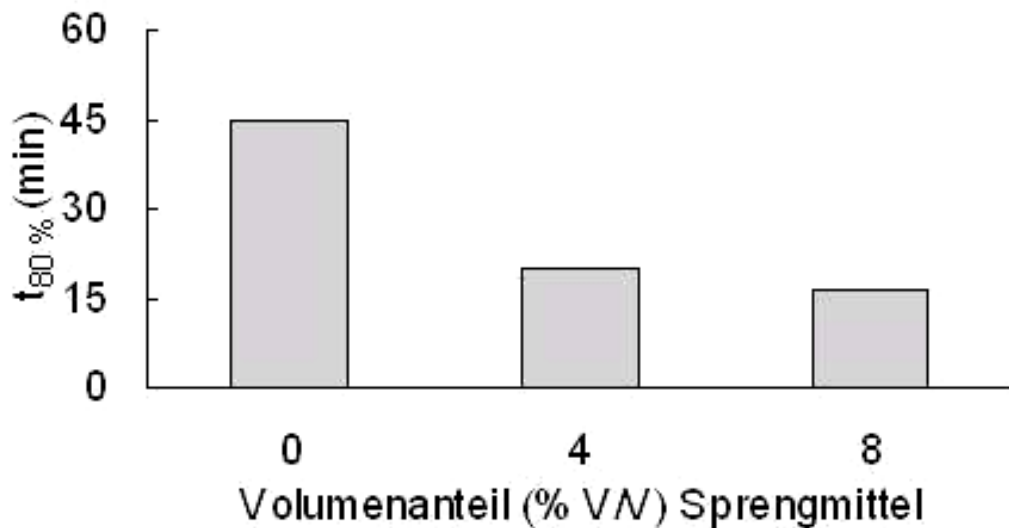


Abbildung 5.33: Mittlere Freisetzungszeit,  $t_{80\%}$ , der Tabletten aus dem Versuchsplan, die, unabhängig von ihrer sonstigen Zusammensetzung, 0 %, 4 % bzw. 8 % (V/V) Sprengmittel enthielten.

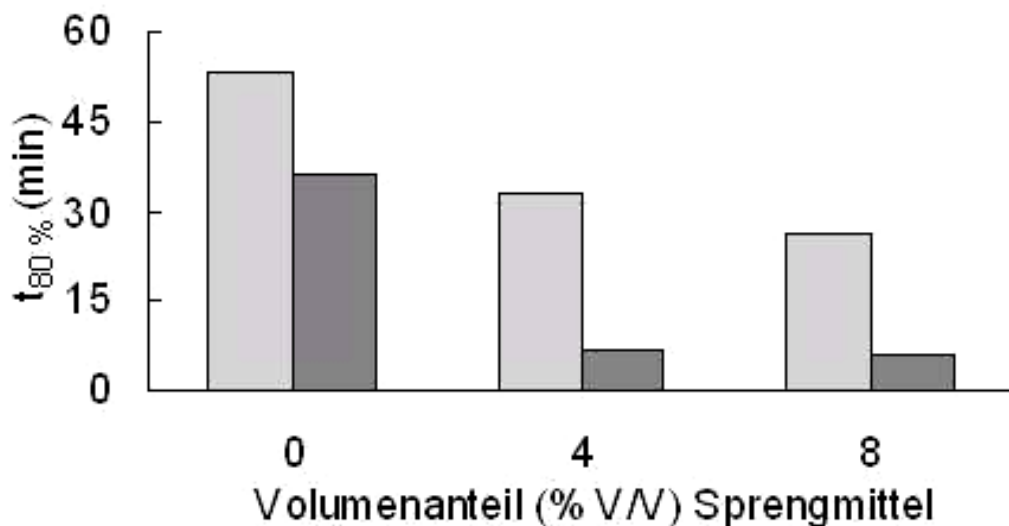


Abbildung 5.34: Mittlere Freisetzungszeit,  $t_{80\%}$ , der Tabletten aus dem Versuchsplan, die, unabhängig von ihrer sonstigen Zusammensetzung, 0 %, 4 % bzw. 8 % (V/V) Sprengmittel enthielten; differenziert nach 40 % (hellgrau) und 70 % (dunkelgrau) Bindemittel (jeweils (% V/V)).

Auch in Bezug auf den Zusatz von Sprengmittel (Abb. 5.35) verhalten sich MC und Starch wieder sehr ähnlich, während DCP ein deutlich anderes Verhalten zeigt. Bei den beiden zuerst genannten Bindemitteln reicht ein geringerer Volumenanteil Sprengmittel aus, um die Freisetzung zu beschleunigen. Während sich bei den Tabletten mit MC noch eine leichte Verbesserung der  $t_{80\%}$  bei 8 % Sprengmittel zeigt, ist dies bei Tabletten mit Starch nicht der Fall.

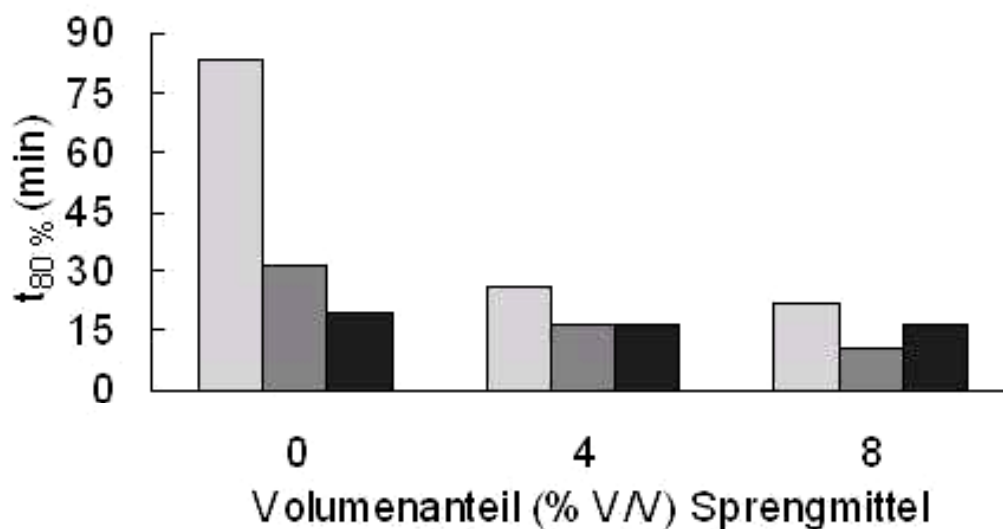


Abbildung 5.35: Mittlere Freisetzungzeit,  $t_{80\%}$ , der Tabletten aus dem Versuchsplan, die, unabhängig von ihrer sonstigen Zusammensetzung, 0 %, 4 % bzw. 8 % (V/V) Sprengmittel enthielten; differenziert nach DCP (hellgrau), MC (mittelgrau) und Starch (dunkelgrau) (jeweils % V/V).

#### 5.2.5.1.5 Dreidimensionale Darstellung der Ergebnisse

Durch die dreidimensionale Darstellung (Abb. 5.36) können die Unterschiede zwischen den Formulierungen schnell erfasst werden. Da die Ebenen aber nur aus neun Werten (0 %, 40 % und 70 % Bindemittel; 0 %, 4 % und 8 % Sprengmittel) aufgebaut sind, können sie auch nur zu einer groben Abschätzung der verschiedenen Einflüsse dienen.

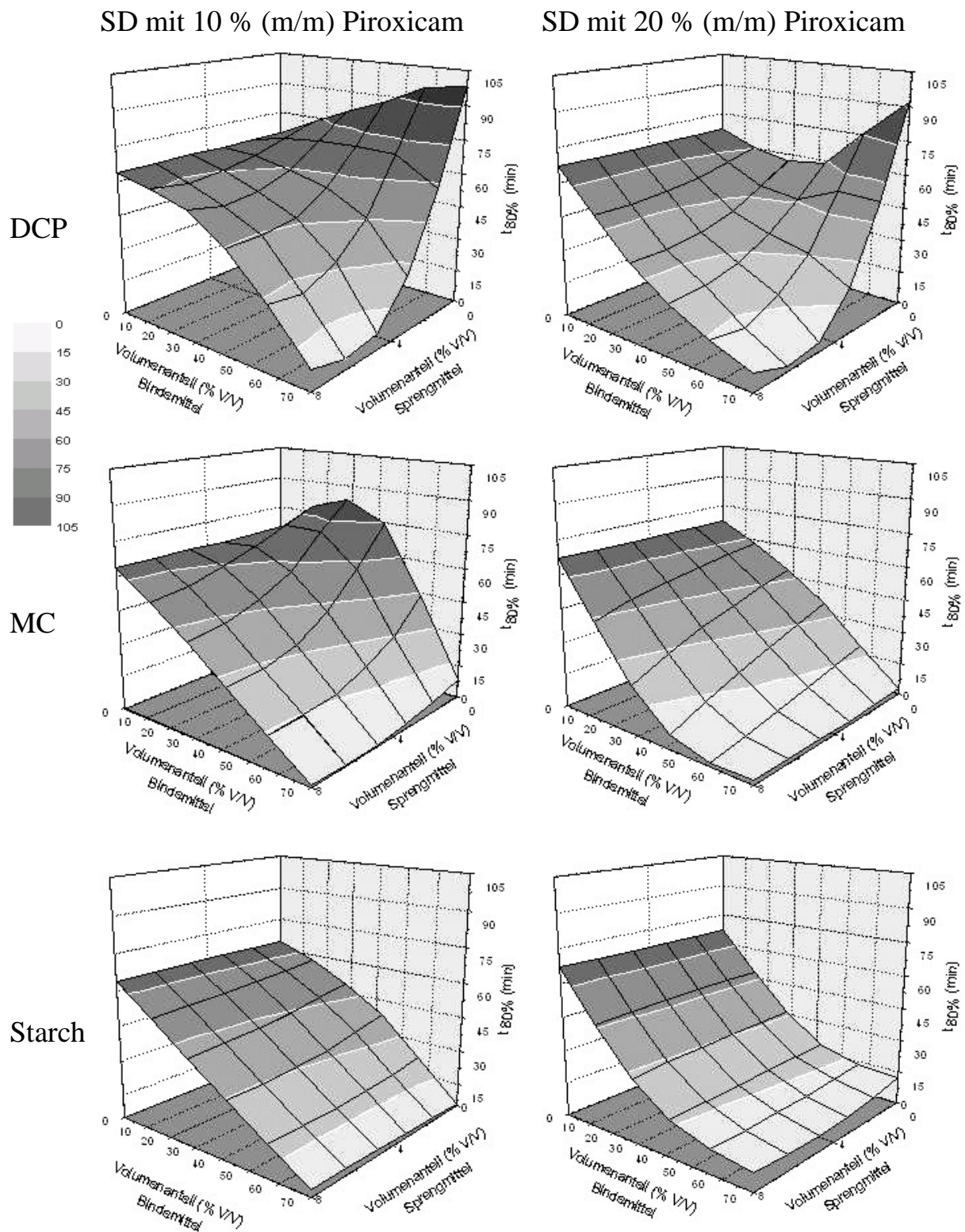


Abbildung 5.36: dreidimensionale Darstellung der Freisetzungzeit,  $t_{80\%}$  gegen den Bindemittelanteil und Sprengmittelanteil. Zusätzlich zum Koordinatennetz (schwarze Linien) sind die  $t_{80\%}$  im 15-Minuten-Intervallen farblich in den Ebenen markiert (Farbskala links obere Mitte in der Abb.).

Die Freisetzungzeiten  $t_{80\%}$  wurden in Intervalle von 15 min eingeteilt und farbig markiert. Die hellste Fläche, welche die Tabletten darstellt, deren  $t_{80\%}$  unter 15 min liegt, ist bei der Kombination von 20 %iger Dispersion und MC und Starch als Bindemittel am größten. Bei MC als Bindemittel wurde die Freisetzung bei geringen Volumenanteilen Bindemittel gegenüber den Tabletten ohne Bindemittel leicht verzögert. Bei Erhöhung der Binde- und/oder Sprengmittelanteile setzten die Tabletten dann aber wesentlich schneller frei. Am schwierigsten ist es, mit DCP schnell freisetzungsfähige Tabletten zu erhalten, was daran liegt, dass DCP selbst die Freisetzung noch verzögert und nur die Kombination aus viel Bindemittel und Sprengmittel gleichzeitig schnell freisetzungsfähige Tabletten ergibt.

#### 5.2.5.2 Die Freisetzungzeit in Bezug auf Verdichtungsgrad und Druck

Da im Rahmen dieser Arbeit sowohl das wahre Volumen der Tablette als auch die Bruchfestigkeit (nach Auswurf) konstant gehalten wurden, sind der Verdichtungsgrad und der für die Tablettierung bei jeweils gleichem Geschwindigkeitsverlauf der Verdichtung benötigte maximale Druck zu abhängigen Parametern geworden.

Da Tabletten mit einem geringeren Verdichtungsgrad eine höhere Porosität besitzen, könnte zunächst vermutet werden, dass dies eine schnellere Freisetzung begünstigt, da das Freisetzungsmittel so schneller in die Tablette eindringt und auf diese Weise die Zerfalls- und Auflösungs Vorgänge in Gang setzt (und umgekehrt). Das dies nicht unbedingt der Fall sein muss, zeigt Abbildung 5.37.

Zwar setzten Tabletten mit einem Verdichtungsgrad von etwa 0.73 schnell frei, aber auch Tabletten mit einem Verdichtungsgrad von fast 1 zeigten sehr schnelle Freisetzung. Und bei Tabletten mit dem Verdichtungsgrad 0.8 fanden sich sowohl sehr schnell als auch sehr langsam freisetzungsfähige Tabletten.

Die Art der Formulierung beeinflusst also die Freisetzungsgeschwindigkeit im weitaus stärkeren Maße als die Porosität der Tablette.



Um die verschiedenen Einflüsse besser zu verstehen, wurden die Tabletten nach der Art des Bindemittels differenziert (Abb. 5.38).

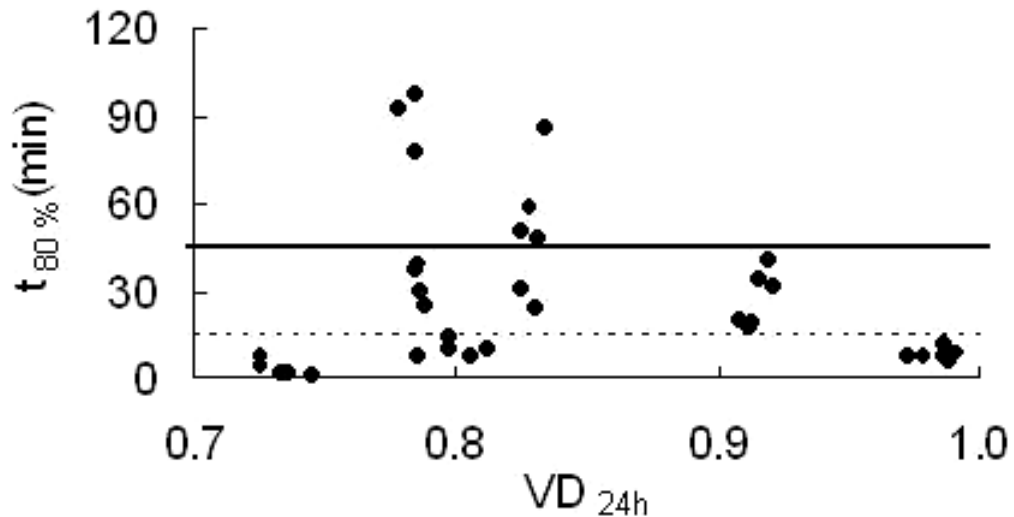


Abbildung 5.37: Freisetzungzeit,  $t_{80\%}$ , im Vergleich zum Verdichtungsgrad nach 24 h,  $VD_{24h}$  (mit Bewertungskriterien 45 min (schwarze Linie) (nach USP) und 15 min (punktierter Linie) (nach FIP)).

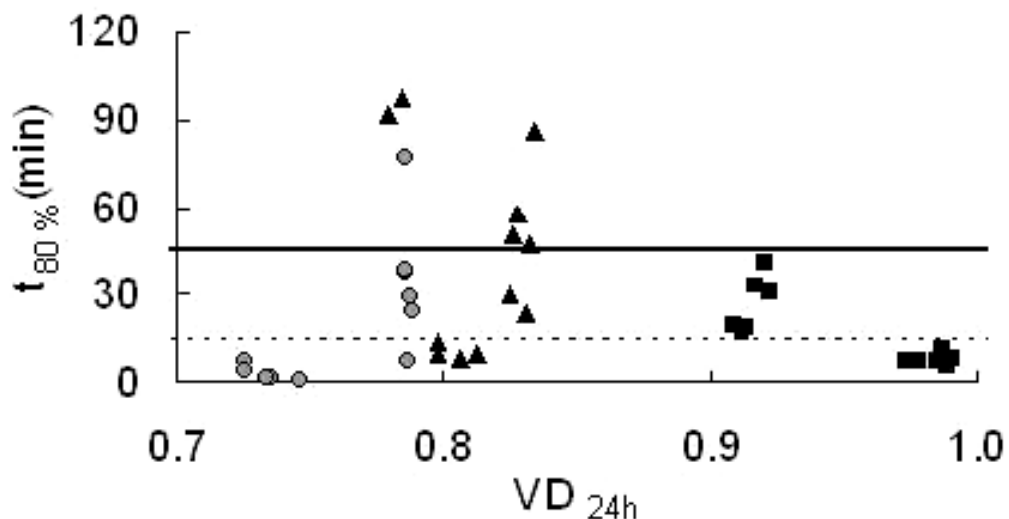


Abbildung 5.38: Freisetzungzeit,  $t_{80\%}$ , im Vergleich zum Verdichtungsgrad nach 24 h,  $VD_{24h}$  (DCP ( $\blacktriangle$ ), MC ( $\bullet$ ) und Starch ( $\blacksquare$ )) (mit Bewertungskriterien 45 min (schwarze Linie) (nach USP) und 15 min (punktierter Linie) (nach FIP)).

Dabei zeigte sich, dass Tabletten mit MC den geringsten Verdichtungsgrad aufweisen, Tabletten mit DCP knapp oberhalb von 0.8 liegen und Tabletten mit Starch einen Verdichtungsgrad von deutlich über 0.9 haben. Bei Tabletten mit MC bzw. DCP zeigt sich innerhalb desselben Bindemittels die Tendenz, bei höherem Verdichtungsgrad langsamer freizusetzen. Bei den Tabletten mit Starch dreht sich das Verhältnis jedoch um und die am höchsten verdichteten Tabletten setzen deutlich schneller frei.

Da offensichtlich die alleinige Unterscheidung in die verschiedenen Bindemittel nicht ausreichte, wurden die Mischungen zusätzlich in die unterschiedlichen Volumenanteile des Bindemittels aufgeteilt (Abb. 5.39) und mit den Verdichtungsgraden der Tabletten mit 50 N Bruchfestigkeit aus den einzelnen Substanzen verglichen (Tab. 5.3).

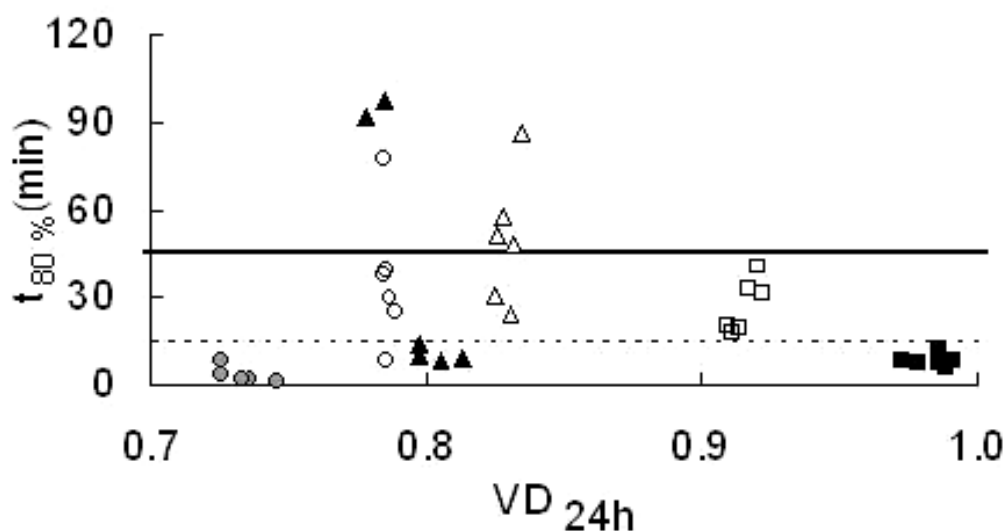


Abbildung 5.39: Freisetzungzeit,  $t_{80\%}$ , im Vergleich zum Verdichtungsgrad nach 24 h,  $VD_{24h}$  (70 % DCP ( $\blacktriangle$ ), 70 % MC ( $\bullet$ ), sowie 40 % DCP ( $\triangle$ ), 40 % MC ( $\circ$ ) und 40 % Starch ( $\blacksquare$ )) (jeweils (% V/V)) (mit Bewertungskriterien 45 min (schwarze Linie) (nach USP) und 15 min (punktierte Linie) (nach FIP)).

Tabelle 5.3: Verdichtungsgrad nach 24 Stunden bei tablettierte einzelnen Substanzen

Substanz	DCP	MC	Starch	SD mit 10 % Piroxicam	SD mit 20 % Piroxicam
$VD_{24h}$	0.76	0.68	0.78	0.87	0.87

Bei den Tabletten mit hohem Anteil DCP bzw. MC tendiert der Verdichtungsgrad in die Richtung des Verdichtungsgrades der Tabletten aus reinem Bindemittel, bei denen mit geringerem Anteil an Bindemittel eher in die Richtung der reinen Dispersionen. Bei Tabletten mit Starch als Bindemittel dagegen sind die Verdichtungsgrade der Mischungen gegenüber denen der einzelnen Substanzen stark erhöht. Die Kombination von Starch mit Fester Dispersion scheint den Zusammenhalt in der Tablette zu verringern, so dass das Tablettiergut wesentlich stärker verdichtet werden muss, um die gleiche Festigkeit der Tabletten zu erreichen.

Auch aus dem aufgewendeten maximalen Druck für die Tablettierung (Abb. 5.40) lassen sich keine Rückschlüsse auf die Freisetzungsgeschwindigkeit ziehen.

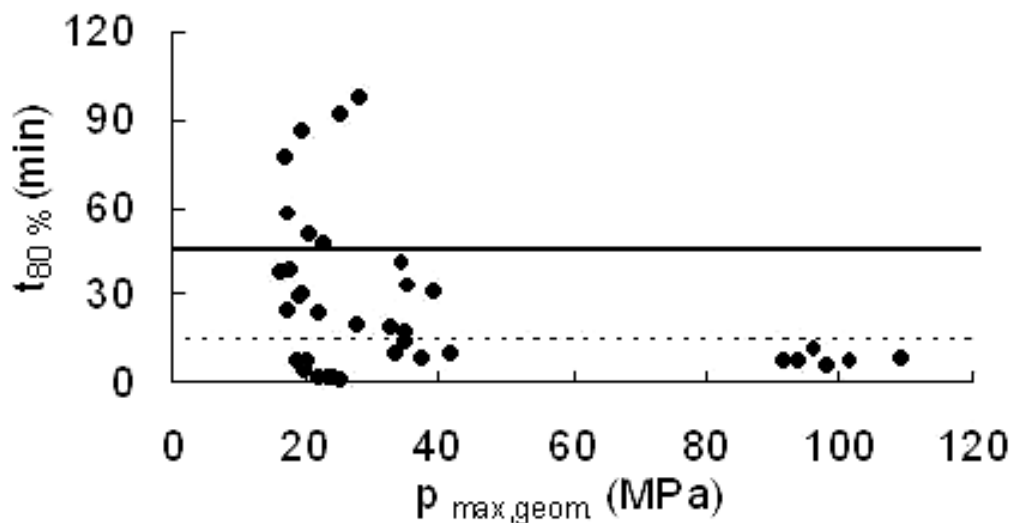


Abbildung 5.40: Freisetzungszeit,  $t_{80\%}$ , im Vergleich zum maximalen Druck,  $p_{\max,geom.}$ , (mit Bewertungskriterien 45 min (schwarze Linie) (nach USP) und 15 min (punktierte Linie) (nach FIP)).

So wurde der Großteil der Tabletten mit maximalen Drücken zwischen 20 und 40 MPa hergestellt, wobei bei den Tabletten, die mit ca. 20 MPa hergestellt wurden, auch jene waren, die am langsamsten freisetzen. Zusätzlich gab es eine Gruppe von Tabletten, die mit etwa 100 MPa hergestellt werden mussten, um die Anforderungen an die Tablettierung zu erfüllen. Diese zeigte jedoch sehr gute Freisetzungseigenschaften.

Bei der Unterscheidung in die verschiedenen Bindemittel und Bindemittelanteile (Abb. 5.41) zeigt sich, dass diese Gruppe die Tabletten mit 70 % Starch darstellt. Die Verdichtung auf nahezu porenfreie Tabletten benötigt auch erheblich mehr Druck bei der Tablettierung.

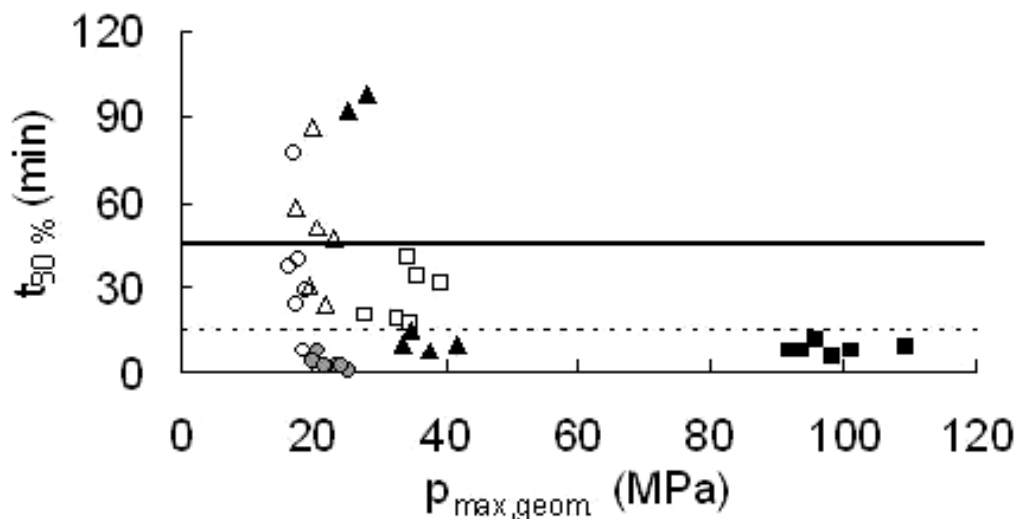


Abbildung 5.41: Freisetzungzeit,  $t_{80\%}$ , im Vergleich zum maximalen Druck,  $p_{\max,geom.}$  (70 % DCP ( $\blacktriangle$ ), 70 % MC ( $\bullet$ ) und 70 % Starch ( $\blacksquare$ ), sowie 40 % DCP ( $\triangle$ ), 40 % MC ( $\circ$ ) und 40 % Starch ( $\square$ )) (jeweils (% V/V)) (mit Bewertungskriterien 45 min (schwarze Linie) (nach USP) und 15 min (punktirierte Linie) (nach FIP)).

### 5.2.6 Einflüsse der Formulierung auf die aus der Tablettierung gewonnenen Daten

Unabhängig von der Freisetzungsgeschwindigkeit lohnt es sich, weitere Parameter, die während oder nach der Tablettierung ermittelt wurden, genauer zu untersuchen und zu vergleichen, um mehr Informationen über die Tablettiereigenschaften Fester Dispersionen zu erhalten.

### 5.2.6.1 Einflüsse der Formulierung auf Druck, Verdichtungsgrad und Rückdehnung

Vor allem zur Tablettierung der Tabletten mit MC wurde besonders wenig Druck benötigt (Abb. 5.42). Aber auch die Tabletten mit 40 % Starch, die einen Verdichtungsgrad nach 24 h von über 0.9 hatten, konnten mit weniger als 40 MPa Druck hergestellt werden.

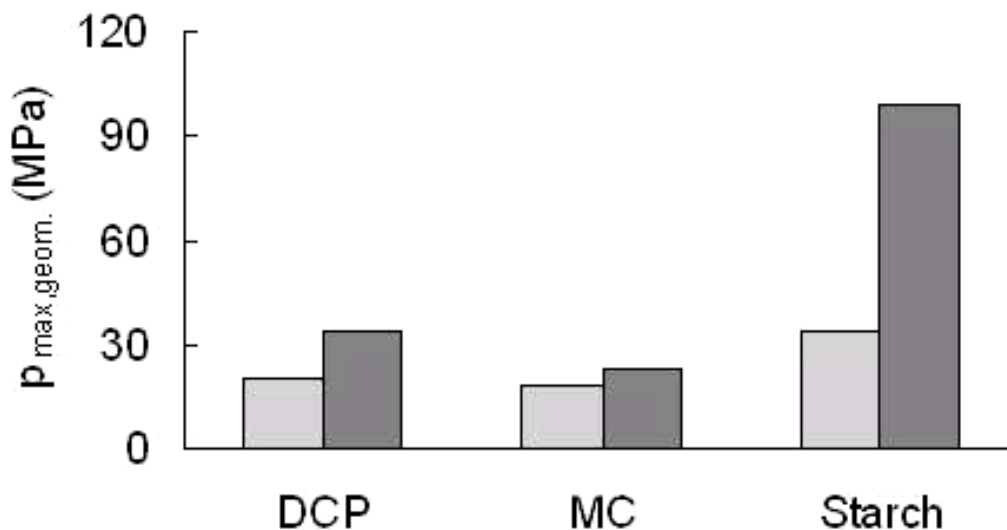


Abbildung 5.42: Mittlerer maximaler Druck,  $p_{max,geom.}$ , der Tabletten aus dem Versuchsplan, die, unabhängig von ihrer sonstigen Zusammensetzung, DCP, MC bzw. Starch als Bindemittel enthielten; differenziert nach 40 % (hellgrau) und 70 % (dunkelgrau) Bindemittel (jeweils (% V/V)).

Tabelle 5.4 zeigt die maximalen Drücke, welche für die Tablettierung der einzelnen Substanzen auf 50 N Bruchfestigkeit benötigt wurden:

Tabelle 5.4: Maximaler Druck,  $p_{max,geom.}$ , tablettierter einzelner Substanzen

Substanz	DCP	MC	Starch	SD mit 10 % P	SD mit 20 % P
$p_{max,geom.}$ (MPa)	82	33	97	17	15

Werden die Drücke, die für die Mischungen benötigt werden, mit denen für die einzelnen Substanzen verglichen, zeigt sich, dass die benötigten Drücke durch den Ersatz von Volumenteilen Bindemittel durch Feste Dispersion

deutlich gesenkt werden, die Tablettierung also erleichtert wird. Eine Ausnahme bilden die Tabletten mit hohem Starch-Anteil, bei denen sich der benötigte Druck nicht von dem unterscheidet, der für Tabletten aus reinem Starch benötigt wird.

Die Unterschiede zwischen den benötigten Drücken für Tabletten aus reiner 10 %iger bzw. 20 %iger Fester Dispersion waren gering, daher verwundert es nicht, dass sich auch die Tabletten ihrer Mischungen in dieser Hinsicht nur wenig voneinander unterscheiden (Abb. 5.43).

Auch der Unterschied in den sich ergebenden Verdichtungsgraden bei Tabletten mit 10 %iger oder 20 %iger Fester Dispersion ist so gering (Abb. 5.44), dass die unterschiedliche Freisetzungsgeschwindigkeit vor allem zwischen 10 %iger und 20 %iger Fester Dispersion bei Tabletten mit 40 % Bindemittel (vgl. Abb. 5.30) hiermit nicht erklärt werden kann.

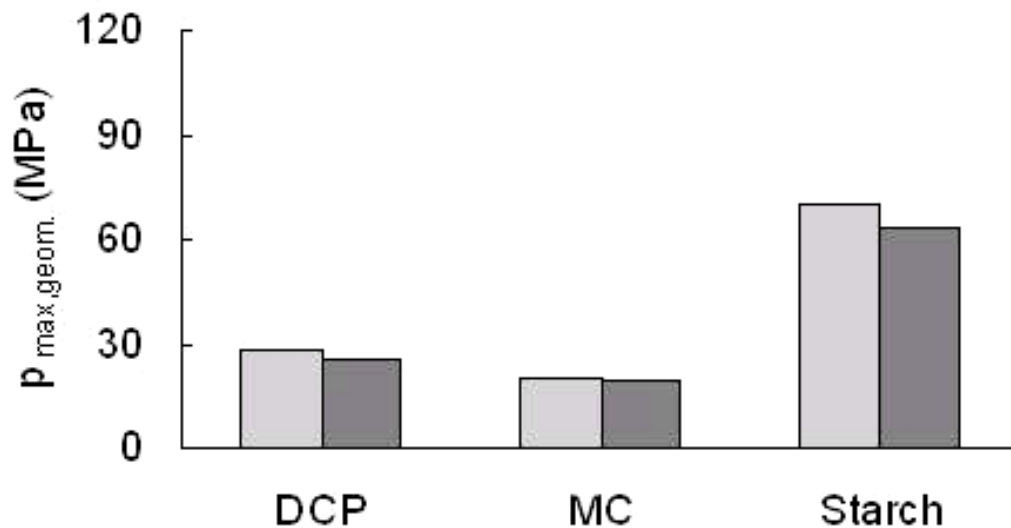


Abbildung 5.43: Mittlerer maximaler Druck,  $p_{max,geom.}$ , der Tabletten aus dem Versuchsplan, die, unabhängig von ihrer sonstigen Zusammensetzung, DCP, MC bzw. Starch als Bindemittel enthielten; differenziert nach Dispersion mit 10 % (hellgrau) und 20 % (dunkelgrau) Piroxicam (jeweils % m/m)).

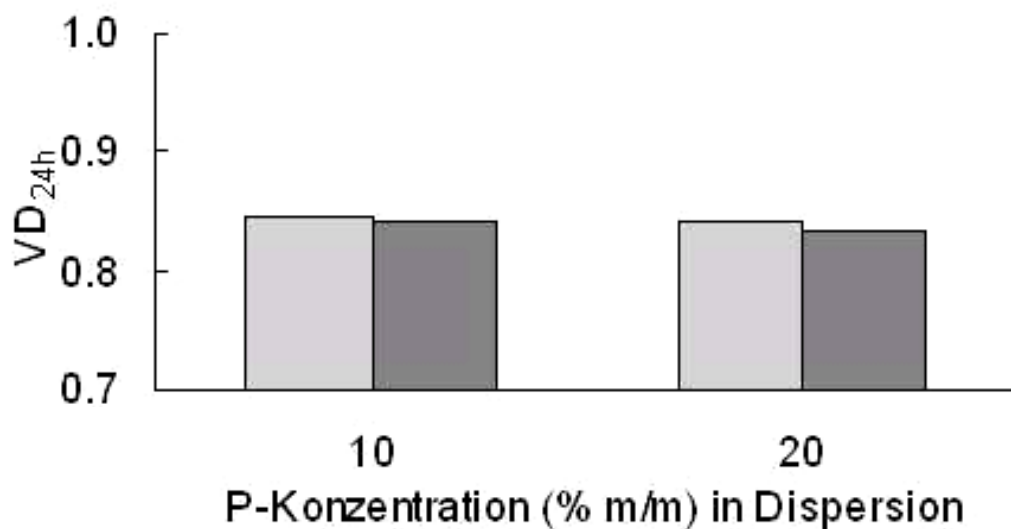


Abbildung 5.44: Mittlerer Verdichtungsgrad nach 24 h,  $VD_{24h}$ , der Tabletten aus dem Versuchsplan, die, unabhängig von ihrer sonstigen Zusammensetzung, 10 % bzw. 20 % (m/m) Piroxicam in der Festen Dispersion enthielten; differenziert nach 40 % (hellgrau) und 70 % (dunkelgrau) Bindemittel (jeweils % V/V)).

Die Zugabe von Sprengmittel zu einer Formulierung beeinflusst sowohl den benötigten Druck (Abb. 5.45) als auch den resultierenden Verdichtungsgrad (Abb. 5.46) nur geringfügig.

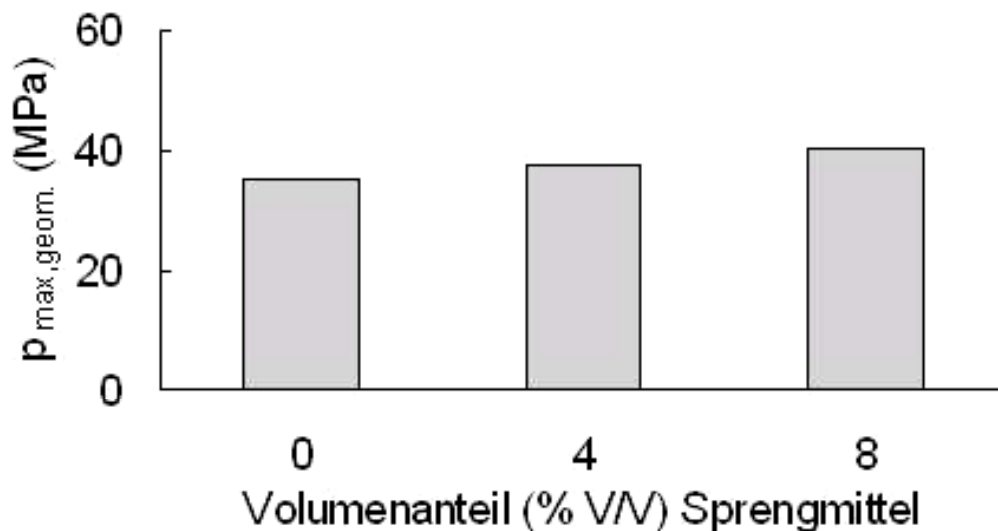


Abbildung 5.45: Mittlerer maximaler Druck,  $p_{\max, \text{geom.}}$ , der Tabletten aus dem Versuchsplan, die, unabhängig von ihrer sonstigen Zusammensetzung, 0 %, 4 % bzw. 8 % (V/V) Sprengmittel enthielten.

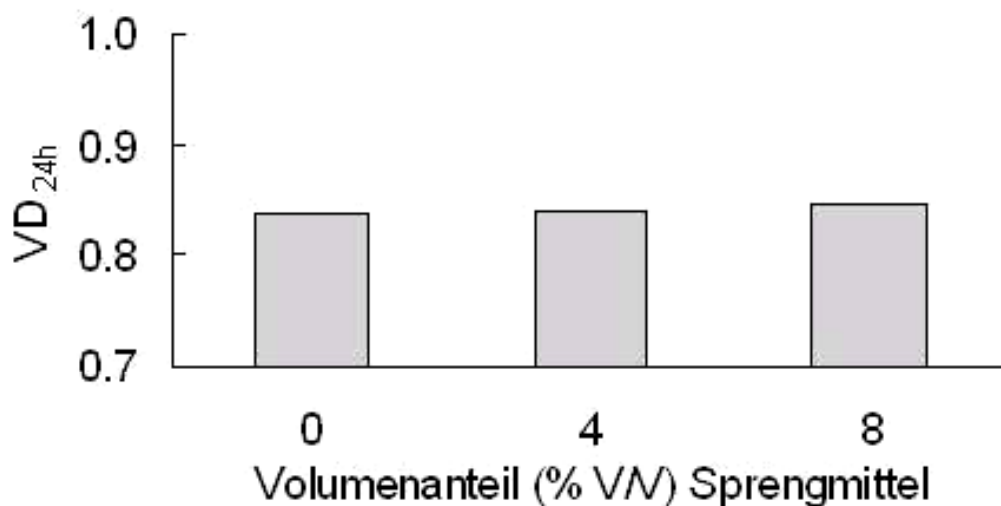


Abbildung 5.46: Mittlerer Verdichtungsgrad nach 24h,  $VD_{24h}$ , der Tabletten aus dem Versuchsplan, die, unabhängig von ihrer sonstigen Zusammensetzung, 0 %, 4 % bzw. 8 % (V/V) Sprengmittel enthielten.



Bei steigenden Anteilen an Sprengmittel steigen sowohl die maximalen Drücke als auch die Verdichtungsgrade leicht an. Bezogen auf den aufzuwendenden Druck bedeutet das, dass die Verdichtungseigenschaften sich etwas verschlechtert haben. Der immense Vorteil für die Freisetzungsgeschwindigkeit, der aus einer Zugabe von Sprengmittel zu der Formulierung entsteht, überwiegt den leicht erhöhten Wert aber bei Weitem.

Je höher der benötigte Druck war, desto höher war auch die Rückdehnung, welche die Tabletten nach der Tablettierung zeigten (Abb. 5.47).

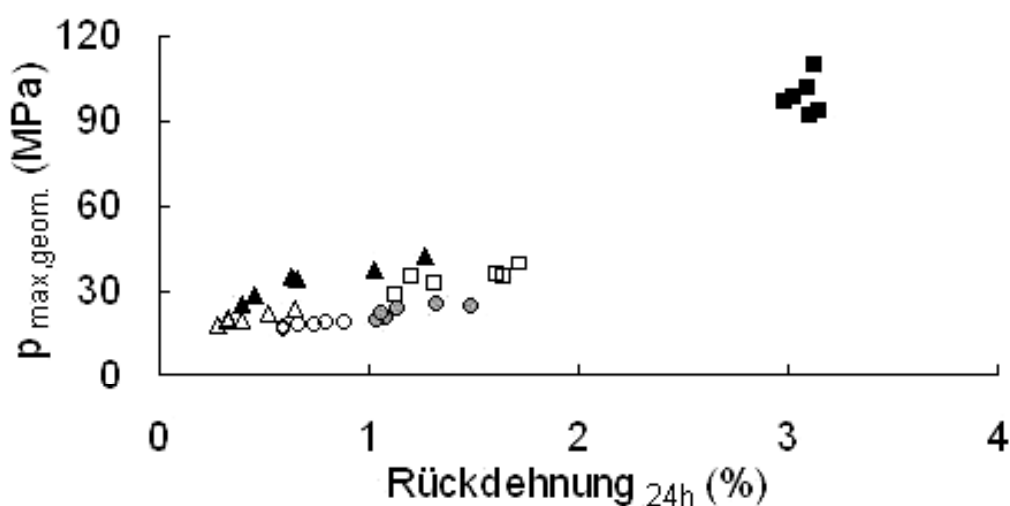


Abbildung 5.47: Maximaler Druck,  $p_{max,geom.}$ , im Vergleich zur Rückdehnung nach 24 h (70 % DCP (▲), 70 % MC (●) und 70 % Starch (■), sowie 40 % DCP (△), 40 % MC (○) und 40 % Starch (□)) (jeweils (% V/V)).

Besonders ausgeprägt zeigt sich dies wieder bei den Tabletten, die 70 % Starch enthalten.

Tabletten mit DCP dehnten sich am wenigsten zurück. Das ist damit zu erklären, dass DCP zu den ausgeprägt sprödebrüchigen Tablettierhilfsstoffen gehört und nur eine sehr geringe elastische Verformung zeigt.

Verglichen mit der Rückdehnung, welche die einzelnen Substanzen nach der Tablettierung zeigen (Tab. 5.5), ist die Rückdehnung der Mischungen durchweg geringer. Selbst die Tabletten mit 70 % Starch, das alleine tablettiert eine Rückdehnung von fast 18 % zeigte, zeigen „nur noch“ eine Rückdehnung von etwa 3 %.

Tabelle 5.5: Rückdehnung von Tabletten aus einzelnen Substanzen nach Tablettierung auf dieselbe Bruchfestigkeit von 50 N

Substanz	DCP	MC	Starch	SD mit 10 % Piroxicam	SD mit 20 % Piroxicam
Rückdehnung <sub>24h</sub> (%)	3.0	4.0	17.7	2.5	2.5

Auch durch einen steigenden Sprengmittelanteil vergrößerte sich die Rückdehnung (Abb. 5.48). Die Unterschiede waren jedoch auch hier äußerst gering.

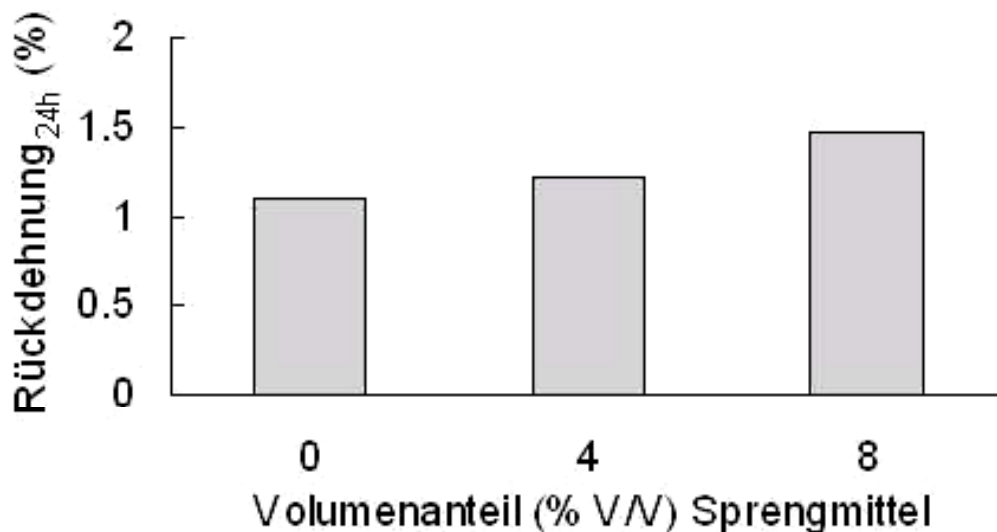


Abbildung 5.48: mittlere Rückdehnung nach 24 h der Tabletten aus dem Versuchsplan, die, unabhängig von ihrer sonstigen Zusammensetzung, 0 %, 4 % bzw. 8 % (V/V) Sprengmittel enthielten.

### 5.2.6.2 Einflüsse der Formulierung auf die Festigkeit

Es wurde auch untersucht, in welchem Maße die Tabletten nach der Tabletierung nachhärten oder an Festigkeit verlieren.

Bezogen auf die unterschiedlichen Bindemittel und Bindemittelanteile, zeigen die Tabletten, die überwiegend Feste Dispersion enthielten, eine stärkere Tendenz zum Nachhärten, als die Tabletten, die in überwiegendem Anteil das jeweilige Bindemittel enthielten (Abb. 5.49).

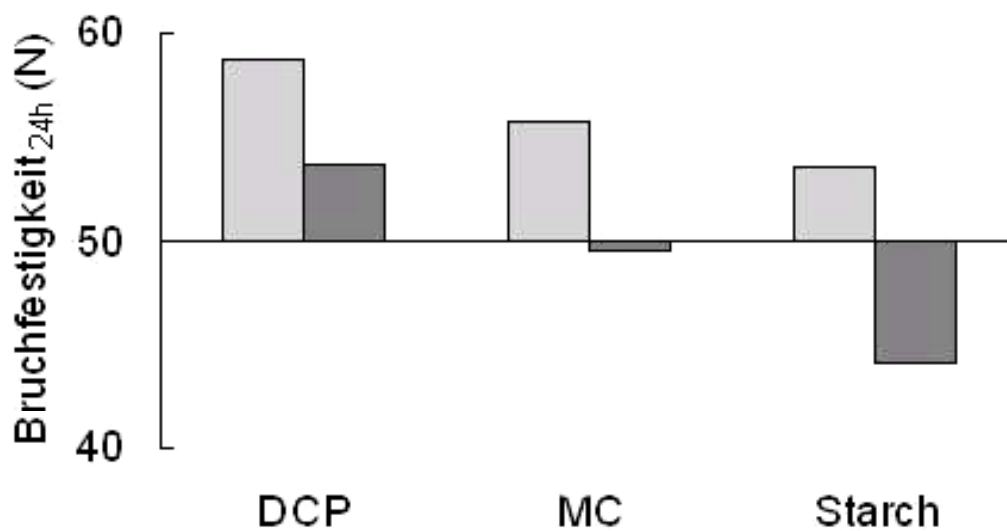


Abbildung 5.49: Veränderung der Bruchfestigkeit nach 24 h zur Ausgangsbruchfestigkeit von 50 N der Tabletten aus dem Versuchsplan, die, unabhängig von ihrer sonstigen Zusammensetzung, DCP, MC bzw. Starch als Bindemittel enthielten; differenziert nach 40 % (hellgrau) und 70 % (dunkelgrau) Bindemittel (jeweils (% V/V)).

Dabei zeigten Tabletten mit DCP grundsätzlich die Tendenz zum Nachhärten. Tabletten mit 40 % MC und Starch zeigten diese Tendenz auch, wohingegen Tabletten mit 70 % MC keine Veränderung der Bruchfestigkeit zeigten und Tabletten mit 70 % Starch an Festigkeit verloren hatten.

Die unterschiedlichen Volumenanteile Sprengmittel zeigten dagegen keinen Einfluss auf die Bruchfestigkeit der Tabletten (Abb. 5.50).

In dieser Abbildung wird zusätzlich auch noch einmal der Unterschied zwischen den Tabletten mit wenig Bindemittel (Nachhärtung) und viel Bindemittel (keine/weniger Nachhärtung) deutlich.

Auch in Verbindung mit den unterschiedlichen Bindemitteln zeigte sich keine Beeinflussung durch das Sprengmittel (Abb. 5.51).

Wird die Bruchfestigkeit gegen die Rückdehnung der Tabletten aufgetragen (Abb. 5.52), so ist gut zu erkennen, dass eine erhöhte Rückdehnung auch zu einer verringerten Festigkeit der Tabletten führt. Da die Rückdehnung bei Starch am stärksten ausgeprägt ist, ergeben sich für die Tabletten mit dem höchsten Anteil an Starch auch die geringsten Bruchfestigkeiten.

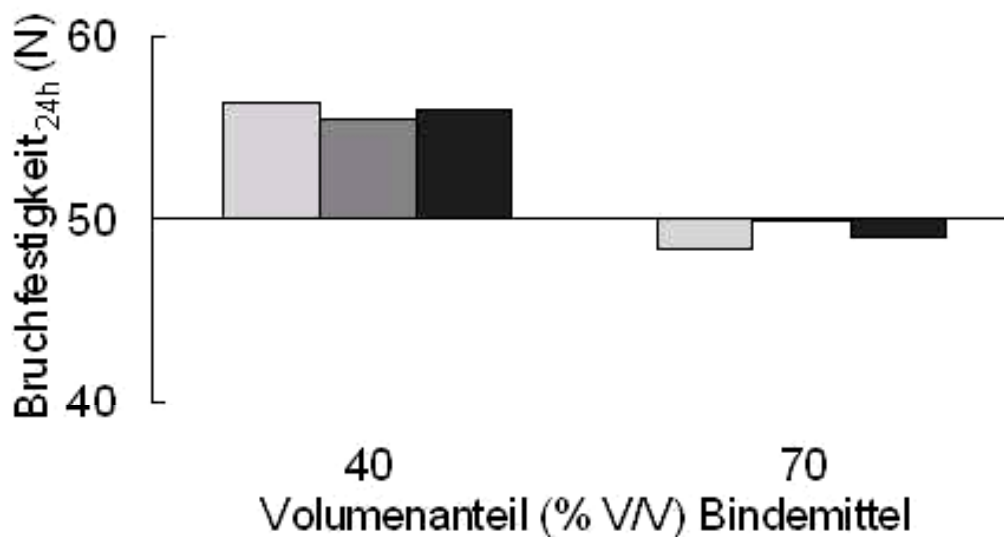


Abbildung 5.50: Veränderung der Bruchfestigkeit nach 24 h zur Ausgangsbruchfestigkeit von 50 N der Tabletten aus dem Versuchsplan, die, unabhängig von ihrer sonstigen Zusammensetzung, 40 bzw. 70 % (V/V) Bindemittel enthielten; differenziert nach 0 % (hellgrau), 4 % (mittelgrau) und 8 % (dunkelgrau) Sprengmittel (jeweils (% V/V)).

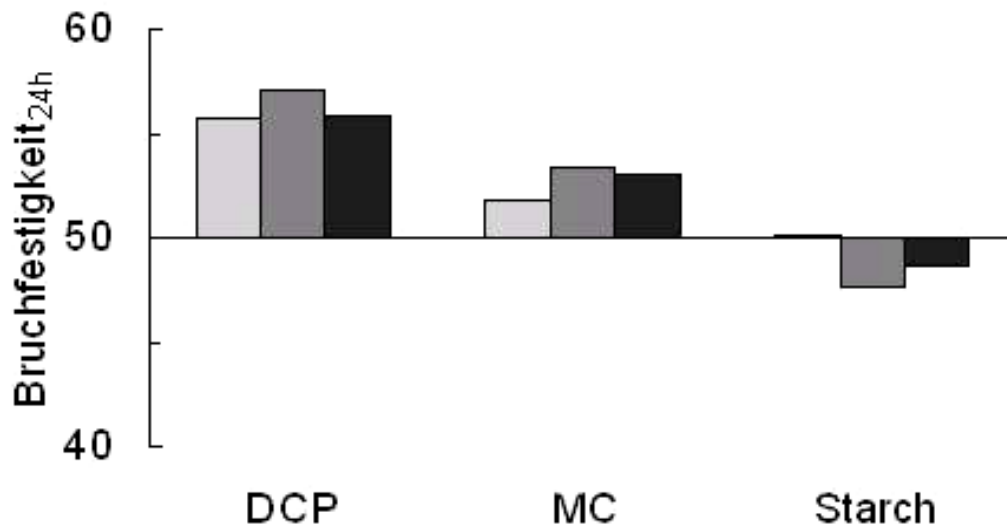


Abbildung 5.51: Veränderung der Bruchfestigkeit nach 24 h zur Ausgangsbruchfestigkeit von 50 N der Tabletten aus dem Versuchsplan, die, unabhängig von ihrer sonstigen Zusammensetzung, DCP, MC bzw. Starch als Bindemittel enthielten; differenziert nach 0 % (hellgrau), 4 % (mittelgrau) und 8 % (dunkelgrau) Sprengmittel (jeweils (% V/V)).

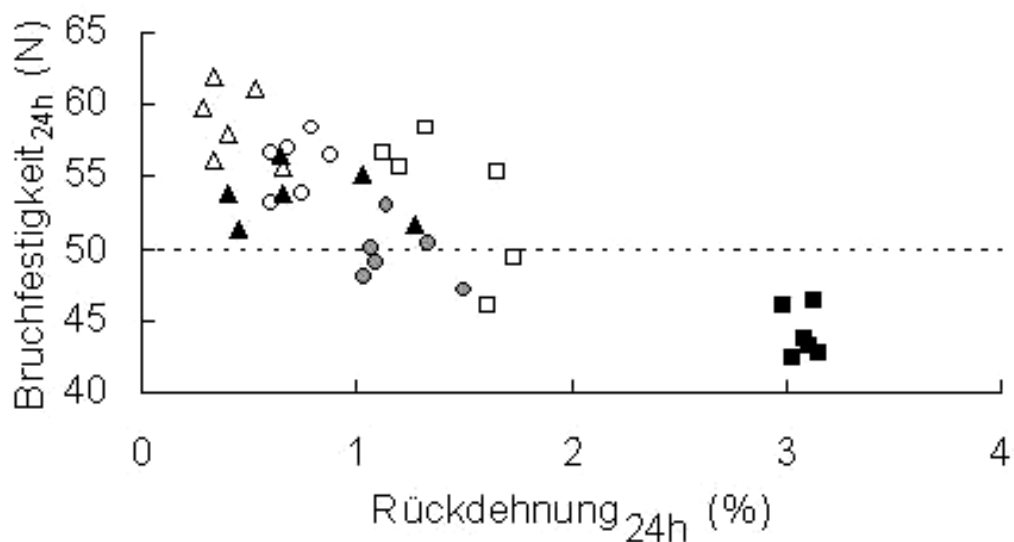


Abbildung 5.52: Bruchfestigkeit nach 24 h im Vergleich zur Rückdehnung nach 24 h (70 % DCP (▲), 70 % MC (●) und 70 % Starch (■), sowie 40 % DCP (△), 40 % MC (○) und 40 % Starch (□) (jeweils (% V/V)) (mit Ausgangsbruchfestigkeit (punktierte Linie)).

### 5.2.6.3 Benötigte Arbeit bei unterschiedlichen Formulierungen

Bei Betrachtung der Bruttoarbeit, die pro Tablette aufgewendet werden musste (Abb. 5.53), fallen auch hier besonders die Tabletten mit 70 % Starch dadurch auf, dass für sie bis zu dreimal soviel Energie aufgewendet werden muss, wie für die Tabletten mit weniger oder gar keinem Starch.

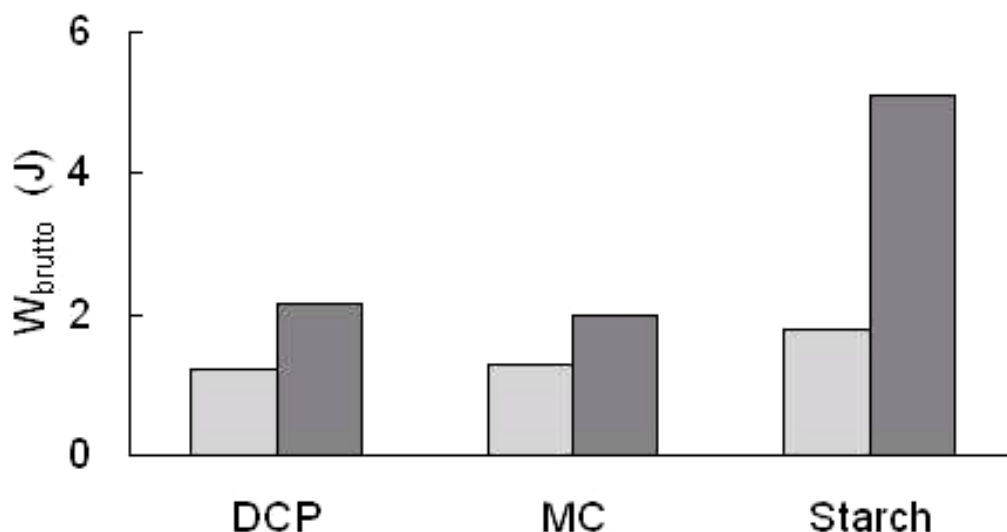


Abbildung 5.53: Mittlere benötigte Bruttoarbeit,  $W_{\text{brutto}}$ , für die Tabletten aus dem Versuchsplan, die, unabhängig von ihrer sonstigen Zusammensetzung, DCP, MC bzw. Starch als Bindemittel enthielten; differenziert nach 40 % (hellgrau) und 70 % (dunkelgrau) Bindemittel (jeweils (% V/V)).

Außerdem ließen sich grundsätzlich die Mischungen mit 40 % (V/V) Bindemittel mit weniger Energieaufwand zu Tabletten mit 50 N Bruchfestigkeit tablettieren, was sich leicht mit der sehr geringen Bruttoarbeit, die für die Tablettierung der reinen Festen Dispersion nötig war, erklären lässt (Tab. 5.6). Auf der anderen Seite zeigten sie auch das schlechtere Freisetzungsverhalten (vgl. z.B. Abb. 5.21 & 5.25).

Tabelle 5.6: Bruttoarbeit ( $W_{\text{brutto}}$ ) für Tabletten aus einzelnen Substanzen bei Tablettierung auf dieselbe Bruchfestigkeit von 50 N

Substanz	DCP	MC	Starch	SD mit 10 % Piroxicam	SD mit 20 % Piroxicam
$W_{\text{brutto}}$ (J)	4.8	3.4	7.1	0.9	0.9

Die Arbeit, die beim Tablettiervorgang „verloren“ geht, d.h., nicht für die Formung der Tablette umgesetzt werden kann, setzt sich aus der elastischen Arbeit und der Reibungsarbeit zusammen.

Der Anteil, der als elastische Arbeit verloren geht, ist bei dem trotz Modifizierung immer noch recht elastischen Material Starch bei den Tabletten mit 70 % Starch mit etwa sechs Prozent vom Gesamtenergieaufwand am größten (Abb. 5.54). Auch die Tabletten mit 40 % Starch zeigen noch einen knapp doppelt so großen Anteil an elastischer Arbeit verglichen mit den Tabletten, die mit DCP oder MC hergestellt wurden.

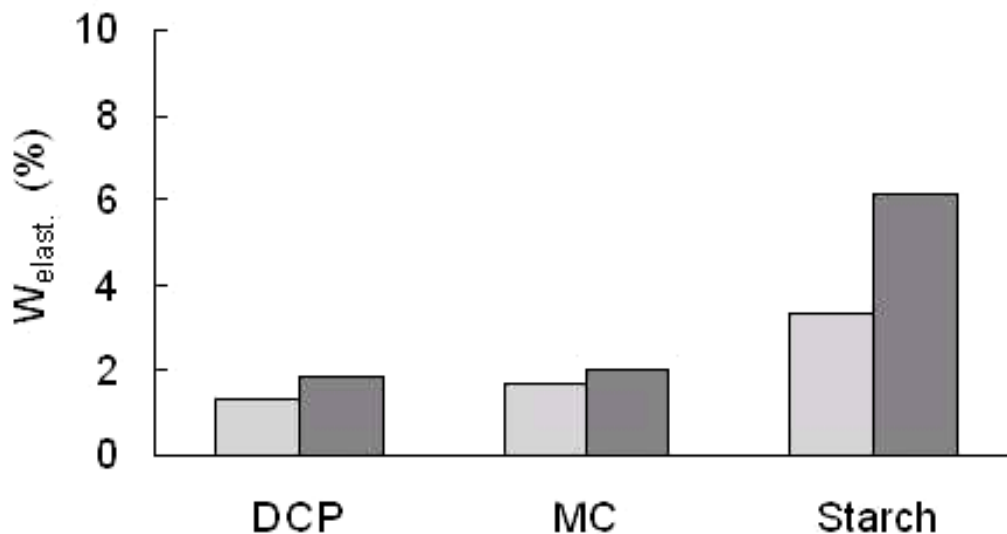


Abbildung 5.54: Mittlere benötigte relative elastische Arbeit ( $W_{elast.}$ ) für die Tabletten aus dem Versuchsplan, die, unabhängig von ihrer sonstigen Zusammensetzung, DCP, MC bzw. Starch als Bindemittel enthielten; differenziert nach 40 % Bindemittel (hellgrau) und 70 % Bindemittel (dunkelgrau).

Verglichen mit den Werten der elastischen Arbeit für die Tablettierung der einzelnen Substanzen (Tab. 5.7) zeigt sich für die Mischungen eine Verringerung des Anteils an elastischer Arbeit. Ausnahmen bilden auch hier wieder die Tabletten mit 70 % Starch bei denen sich keine Änderung gegenüber den Tabletten aus reinem Starch zeigte.

Tabelle 5.7: Elastische Arbeit für Tabletten aus einzelnen Substanzen bei Tablettierung auf dieselbe Bruchfestigkeit von 50 N

Substanz	DCP	MC	Starch	SD mit 10 % Piroxicam	SD mit 20 % Piroxicam
<b>Anteil elastischer Arbeit (%)</b>	2.8	8.5	6.0	13.0	13.0

Der Wert für die elastische Arbeit ist für die Festen Dispersionen außergewöhnlich hoch in Anbetracht der Tatsache, dass die Tabletten mit hohem Anteil Fester Dispersion weniger elastische Arbeit verbrauchten und die Tabletten aus reiner Fester Dispersion nur eine geringe Rückdehnung zeigten (vgl. Tab. 5.5). Da aber die Bruttoarbeit für diese Tabletten schon sehr klein war (0.9 J), kann der Wert auch etwas ungenauer sein als die anderen.

Bei dem Anteil der Arbeit, die als Reibungsarbeit verloren geht, dreht sich das Verhältnis um (Abb. 5.55): bei den Tabletten mit Starch (v.a. bei denen mit 70 % Starch) wird deutlich weniger Energie für Reibung verbraucht.



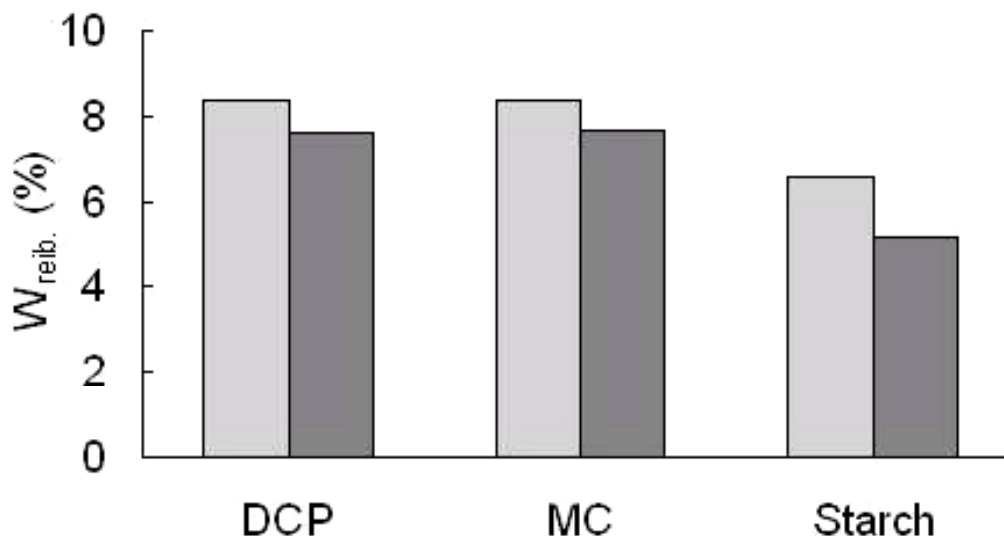


Abbildung 5.55: Mittlere benötigte Reibungsarbeit ( $W_{\text{reib.}}$ ) für die Tabletten aus dem Versuchsplan, die, unabhängig von ihrer sonstigen Zusammensetzung, DCP, MC bzw. Starch als Bindemittel enthielten; differenziert nach 40 % Bindemittel (hellgrau) und 70 % Bindemittel (dunkelgrau).

Verglichen mit den Werten für die einzeln tablettierte Substanzen (Tab. 5.8) ergibt sich v.a. für die Mischungen mit MC eine Reduktion des Anteils an Reibungsarbeit an der Gesamtarbeit. Bei den Mischungen mit nur 40 % Bindemittel, also 60 % Fester Dispersion, ist der Anteil an Reibungsarbeit zwar jeweils leicht erhöht, aber verglichen mit dem höheren Anteil an Reibungsarbeit, der für die Tablettierung der reinen Festen Dispersion benötigt wurde, ist er deutlich verringert. Allerdings gilt auch für diesen hohen Wert, dass er sich bei einem so kleinen Ausgangswert der Bruttoarbeit nur mit einer geringeren Messgenauigkeit ermitteln lässt.

Tabelle 5.8: Reibungsarbeit für Tabletten aus einzelnen Substanzen bei Tablettierung auf dieselbe Bruchfestigkeit von 50 N

Substanz	DCP	MC	Starch	SD mit 10 % Piroxicam	SD mit 20 % Piroxicam
Anteil Reibungsarbeit (%)	7.3	15.3	6.4	21.7	21.7

Nach Abzug der für Elastizität und Reibung benötigten Arbeit von der Bruttoarbeit wurde die Nettoarbeit erhalten (Abb. 5.56).

Die Nettoarbeit hat sich zwar für die Tabletten mit 70 % Starch am stärksten reduziert, auf der anderen Seite wird für diese Tabletten weiterhin am meisten Energie benötigt.

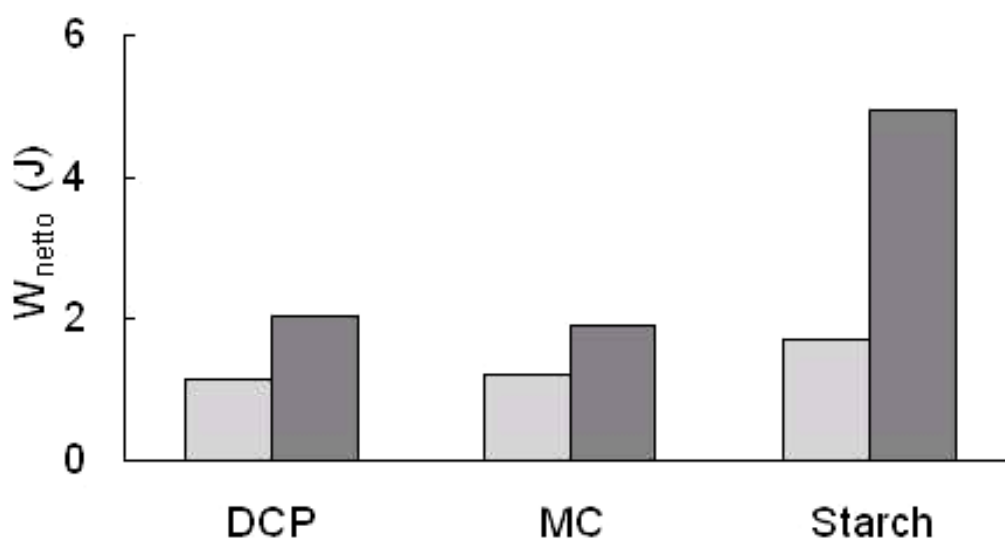


Abbildung 5.56: Mittlere benötigte Nettoarbeit ( $W_{\text{netto}}$ ) für die Tabletten aus dem Versuchsplan, die, unabhängig von ihrer sonstigen Zusammensetzung, DCP, MC bzw. Starch als Bindemittel enthielten; differenziert nach 40 % (hellgrau) und 70 % (dunkelgrau) Bindemittel (jeweils (% V/V)).

## 5.2.7 Porositätsfunktion nach Heckel

### 5.2.7.1 Verdichtungsverlauf bei Tabletten mit unterschiedlichen Anteilen Bindemittel

In Abb. 5.57 sind die sogenannten Heckel-Plots der Tabletten mit unterschiedlichen Anteilen DCP dargestellt.

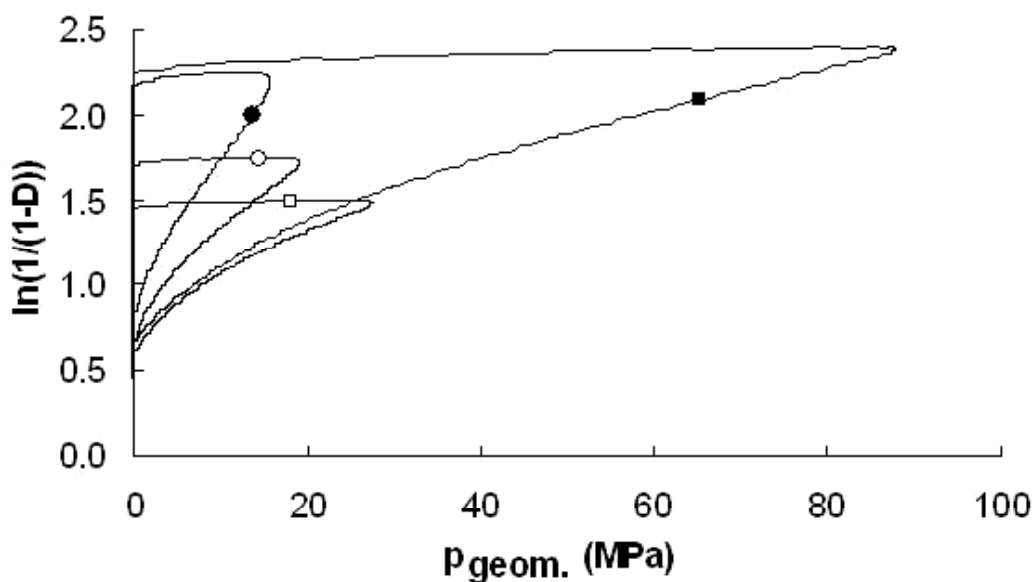


Abbildung 5.57: Verdichtungsverlauf als Porositäts-Druck-Beziehung nach Heckel für Tabletten mit 50 N Bruchfestigkeit aus DCP und Fester Dispersion mit 20 % (m/m) Piroxicam: 0 % (●), 40 % (○), 70 % (□) und 100 % DCP (■) (% V/V).

Im Vergleich zu den drei Kurven mit Fester Dispersion wird für die Tabletten aus reinem DCP ein wesentlich höherer maximaler Druck benötigt, um die festgelegten 50 N Bruchfestigkeit zu erreichen. Dabei müssen sowohl diese Tabletten, als auch die aus reiner Dispersion für die gleiche Festigkeit auf eine wesentlich niedrigere Porosität gebracht werden, als die Mischungen dieser beiden Substanzen.

Die Aufwärtsskurven der Tabletten mit 70 % und 100 % DCP ähneln sich stark, wobei die der Tabletten mit 70 % DCP sogar noch leicht unterhalb der mit 100 % verläuft, d.h. die Komprimierbarkeit ist bei dieser Formulierung sogar etwas schlechter. Da für die Tablette mit 70 % DCP mit der

flacheren Aufwärtskurve insgesamt deutlich weniger Druck benötigt wird, wird hier jedoch auch deutlich, dass die Heckelgleichung nur die Verdichtung des Pulvers beschreibt und nicht aus der Form der Aufwärtskurve auf den Zusammenhalt innerhalb der Tablette geschlossen werden kann.

Je größer der Anteil an Fester Dispersion in den Tabletten dann wird, desto steiler verläuft der lineare Teil der Aufwärtskurve, d.h. desto geringer wird der Widerstand gegen die Verdichtung. Für eine gleiche Bruchfestigkeit müssen die Tabletten mit mehr Dispersion jedoch auch stärker verdichtet werden.

Die Aufwärtskurve der Tabletten aus reiner Dispersion und auch die der Tabletten mit nur 40 % Bindemittel geht deutlich schneller in einen angenähert linearen Teil über, als die der Tabletten mit überwiegendem Anteil DCP, was nach Heckel für die ausgeprägt plastischen Eigenschaften der Festen Dispersion spricht. Je mehr DCP in den Tabletten enthalten ist, desto ausgeprägter ist der nicht lineare Bereich, in dem die Fragmentierung der Partikel dominiert.

Alle vier Formulierungen zeigen im rückläufigen Teil der Kurve eine leichte, wenig ausgeprägte schnelle elastische Rückdehnung.

Abbildung 5.58 zeigt die Heckel-Plots der Tabletten mit unterschiedlichen Volumenanteilen MC.

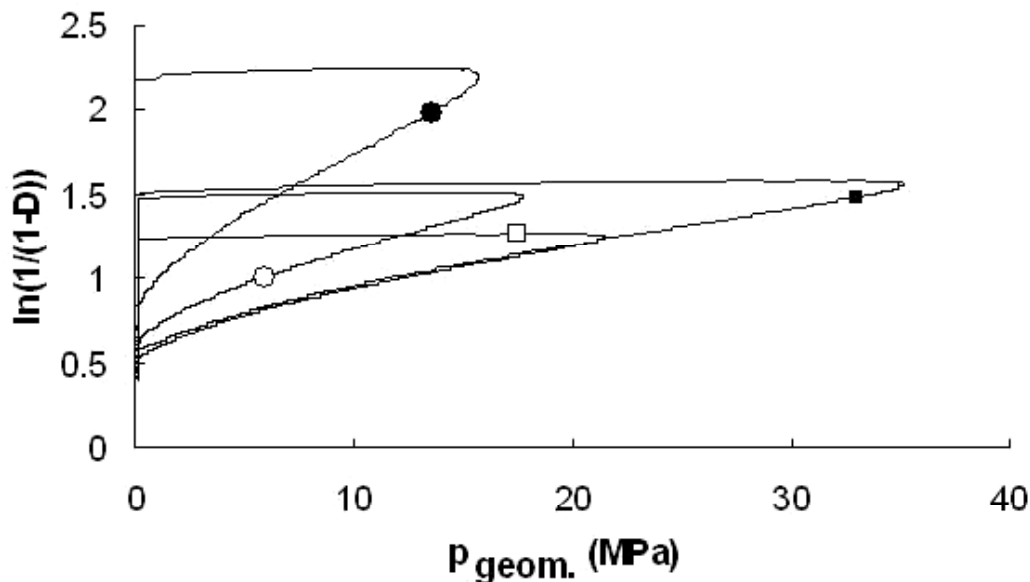


Abbildung 5.58: Verdichtungsverlauf als Porositäts-Druck-Beziehung nach Heckel für Tabletten mit 50 N Bruchfestigkeit aus MC und Fester Dispersion mit 20 % (m/m) Piroxicam: 0 % (●), 40 % (○), 70 % (□) und 100 % MC (■) (% V/V).

Auch hier wird für die Tabletten aus reinem MC der höchste Druck benötigt, allerdings ist dieser Wert, verglichen mit den Werten für reines DCP oder Starch, immer noch sehr klein. Bei den Tabletten mit 70 % und 100 % MC ist die Ähnlichkeit in der Aufwärtskurve noch ausgeprägter als bei den Tabletten mit DCP. Und auch hier wird bei den Tabletten mit 70 % Bindemittel die geforderte Festigkeit eher bei niedrigeren Drücken erreicht, so dass auch die Porosität größer bleibt.

Bei den Tabletten mit weniger Bindemittel zeigt sich wieder der geringere Widerstand gegen die Verdichtung durch die größere Steigung im linearen Teil der Aufwärtskurve, und auch für das Erreichen der 50 N Bruchfestigkeit wird noch weniger Druck benötigt.

Der annähernd lineare Teil der Aufwärtskurve wird bei den Tabletten mit MC generell besonders schnell erreicht und ist besonders ausgeprägt, was

beides die gute plastische Verformbarkeit dieses Bindemittels widerspiegelt.

Auch bei den Tabletten mit MC ist die schnelle elastische Rückdehnung zwar erkennbar, aber wenig ausgeprägt.

Im Gegensatz dazu zeigten die Tabletten mit Starch als Bindemittel (Abb. 5.59) mit 70 % und 100 % Starch ein sehr ausgeprägt elastisches Verhalten.

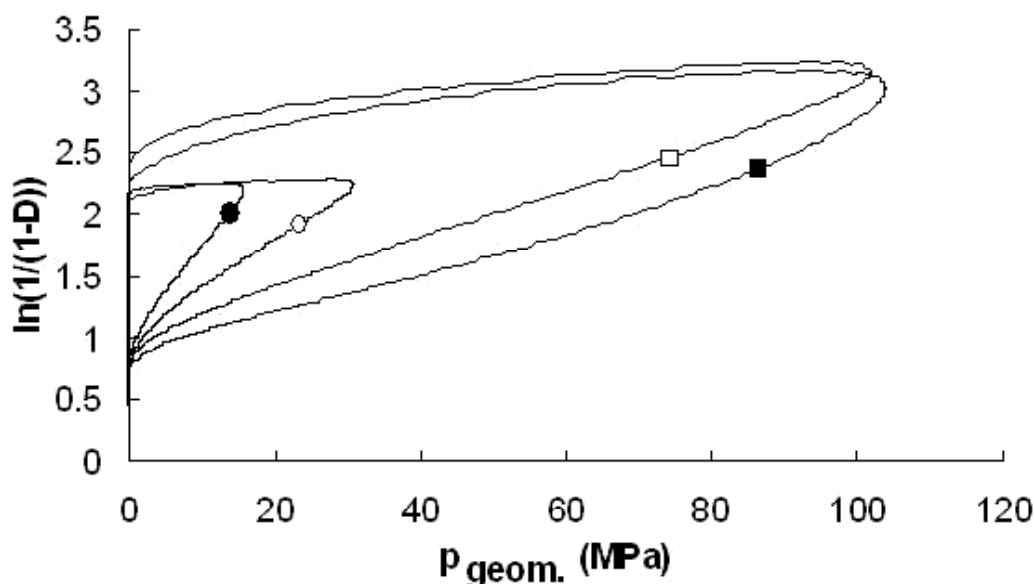


Abbildung 5.59: Verdichtungsverlauf als Porositäts-Druck-Beziehung nach Heckel für Tabletten mit 50 N Bruchfestigkeit aus Starch und Fester Dispersion mit 20 % (m/m) Piroxicam:

0 % (●), 40 % (○), 70 % (□) und 100 % Starch(■) (% V/V).

Zum einen ist dies sehr deutlich in dem rückläufigen Teil der Kurve erkennbar, aber auch der aufsteigenden Teil, in dem der lineare Bereich nur kurz ist, wird schon vor dem Maximum deutlich durch das elastische Verhalten geprägt. Bei den Tabletten mit 40 % oder ohne Bindemittel ist nur eine geringe, schnelle elastische Rückdehnung zu beobachten.

Die Kurven der Tabletten mit 70 % und 100 % Starch ähneln sich in der Form im gesamten Kurvenverlauf, wobei die Tabletten aus reinem Starch in der Aufwärtskurve einen deutlich flacheren Kurvenverlauf zeigen, was auf einen größeren Widerstand gegen die Verdichtung im Vergleich zu den

Tabletten mit 70 % Starch schließen lässt. Im Gegensatz zu den Tabletten mit 70 % DCP oder MC wird für die Tabletten mit 70 % Starch fast ebenso viel maximaler Druck benötigt, wie für die Tabletten aus reinem Bindemittel.

Die Tabletten mit 40 % Starch ähneln dagegen eher den Tabletten aus reiner Fester Dispersion. Allerdings ist die Komprimierbarkeit schlechter und der benötigte Druck für die geforderten 50 N Bruchfestigkeit ist höher.

#### 5.2.7.2 Verdichtungsverlauf bei Tabletten mit unterschiedlichen Bindemitteln

Werden die Tabletten mit 40 % Bindemittel untereinander verglichen (Abb. 5.60), zeigt sich auch hier wieder nur ein geringer Unterschied in dem maximal benötigten Druck, der bei den Tabletten mit Starch am höchsten ist.

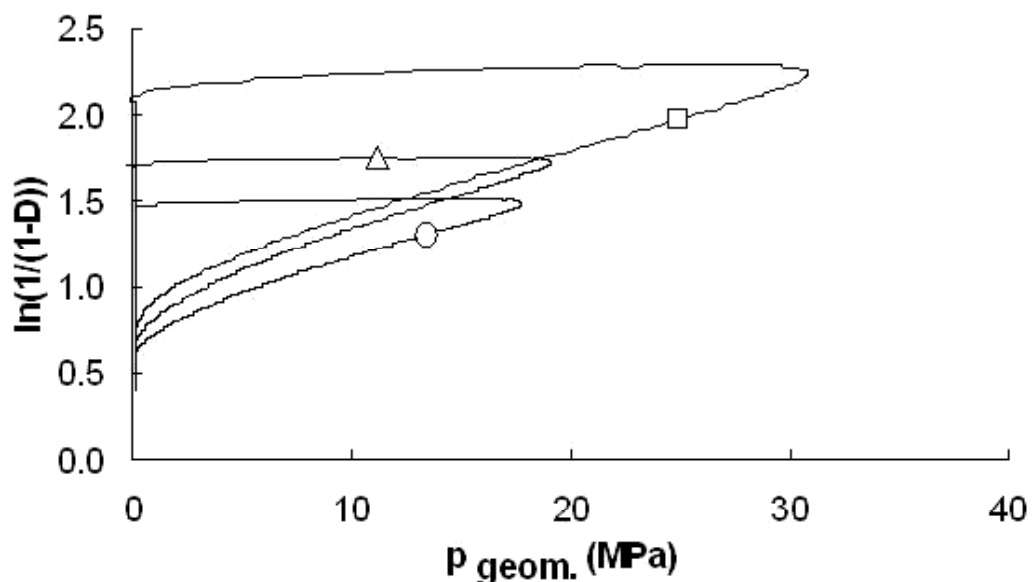


Abbildung 5.60: Verdichtungsverlauf als Porositäts-Druck-Beziehung nach Heckel für Tabletten mit 50 N Bruchfestigkeit mit 40 % (V/V) Bindemittel (und Fester Dispersion mit 20 % (m/m) Piroxicam) (DCP ( $\Delta$ ), MC ( $\circ$ ), und Starch ( $\square$ )).

Der Verlauf der Aufwärtskurven ist ähnlich, allerdings bei den unterschiedlichen Bindemitteln gegeneinander verschoben, was durch die unterschiedliche relative Dichte beim initialen Druckerhöhung, die im Allgemeinen etwa

der Stampfdichte (wurde hier nicht separat bestimmt) entspricht, hervorgehoben wird.

Die schnelle elastische Rückdehnung ist insgesamt für die Tabletten mit 40 % Bindemittel gering. Auch hier zeigen die Tabletten mit Starch die stärkste Ausprägung.

Bei den Tabletten mit 70 % Bindemittel (Abb. 5.61) fällt im direkten Vergleich wieder Starch besonders durch die ausgeprägt schnelle elastische Rückdehnung und den besonders hohen maximalen Druck auf.

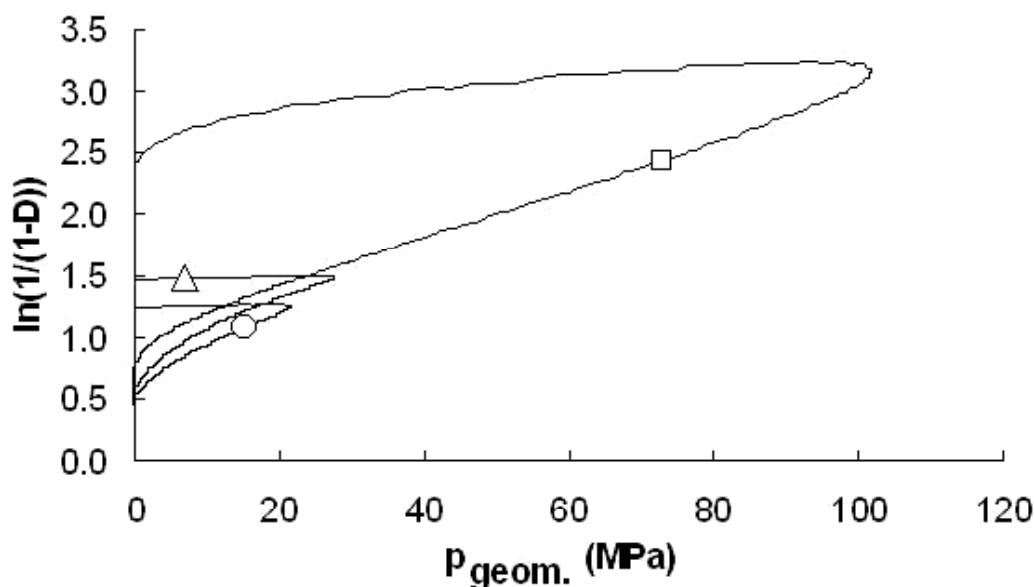


Abbildung 5.61: Verdichtungsverlauf als Porositäts-Druck-Beziehung nach Heckel für Tabletten mit 50 N Bruchfestigkeit mit 70 % (V/V) Bindemittel (und Fester Dispersion mit 20 % (m/m) Piroxicam) (DCP ( $\Delta$ ), MC ( $\circ$ ), und Starch ( $\square$ )).

Auch hier ähneln sich die Steigungen in der Aufwärtskurve, sind aber wieder durch die unterschiedliche relative Dichte beim initialen Kurvenanstieg gegeneinander verschoben.



### 5.2.7.3 Steigungsparameter $kH$ nach Heckel bei verschiedenen Formulierungen

Auch beim Vergleich der Steigungen des linearen Teils der Aufwärtskurve im Heckel-Plot (Abb. 5.62) zeigt sich wieder die ausgeprägt gute Komprimierbarkeit der Festen Dispersionen durch den hohen  $kH$ -Wert.

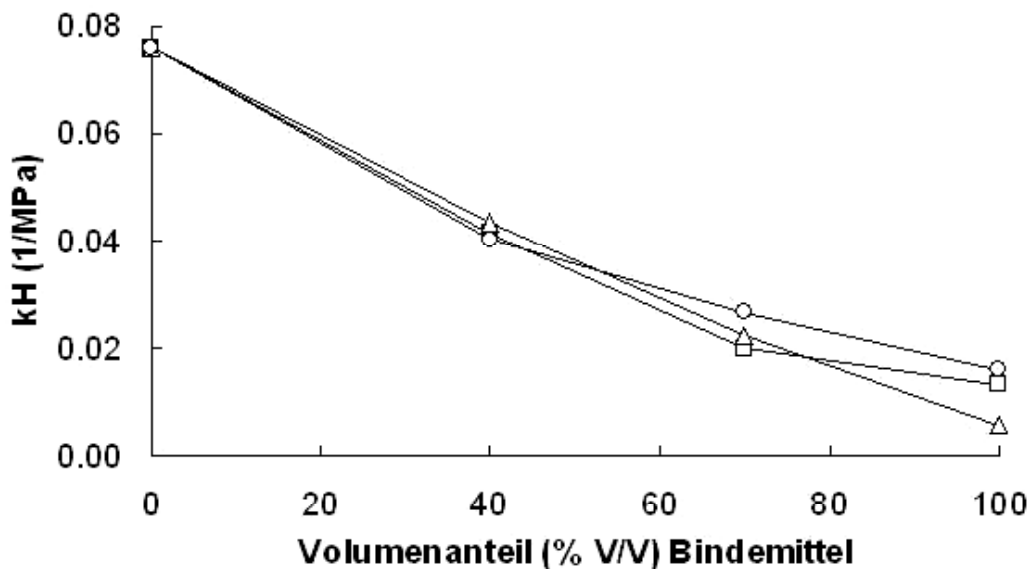


Abbildung 5.62: Steigungsparameter  $kH$  der Heckelfunktion bei Tabletten mit 50 N Bruchfestigkeit aus unterschiedlichen Volumenanteilen Bindemittel und Fester Dispersion mit 20 % (m/m) Piroxicam ((DCP ( $\Delta$ ), MC ( $\circ$ ), und Starch ( $\square$ )).

Bei Steigerung des Bindemittelanteils sinkt der Wert für die Steigung für alle Bindemittel kontinuierlich ab.

Von den drei Bindemitteln zeigt MC ab 70 % Volumenanteil in der Tablette die höchsten Steigungswerte und damit die beste Komprimierbarkeit. DCP und Starch lassen sich erst bei den Tabletten aus den reinen Hilfsstoffen unterscheiden, wobei DCP die geringste Steigung, also die schlechteste Komprimierbarkeit zeigt.

Üblicherweise werden nur Tablettierverläufe, die mit der gleichen maximalen Presskraft oder dem gleichen Verdichtungsgrad erzeugt wurden, mittels der Darstellung nach Heckel verglichen, da die Kurvenform von den Versuchsbedingungen abhängt. Im Rahmen dieser Arbeit wurde jedoch im

Hinblick auf vergleichbare Freisetzungsuntersuchungen nicht die maximale Presskraft oder der Verdichtungsgrad, sondern die Bruchfestigkeit konstant gehalten. Daher wurde der Einfluss der unterschiedlichen Verdichtungsgrade auf den Steigungsparameter der Heckelgleichung für die Tabletten aus reinem Bindemittel und Fester Dispersion untersucht (Abb. 5.63).

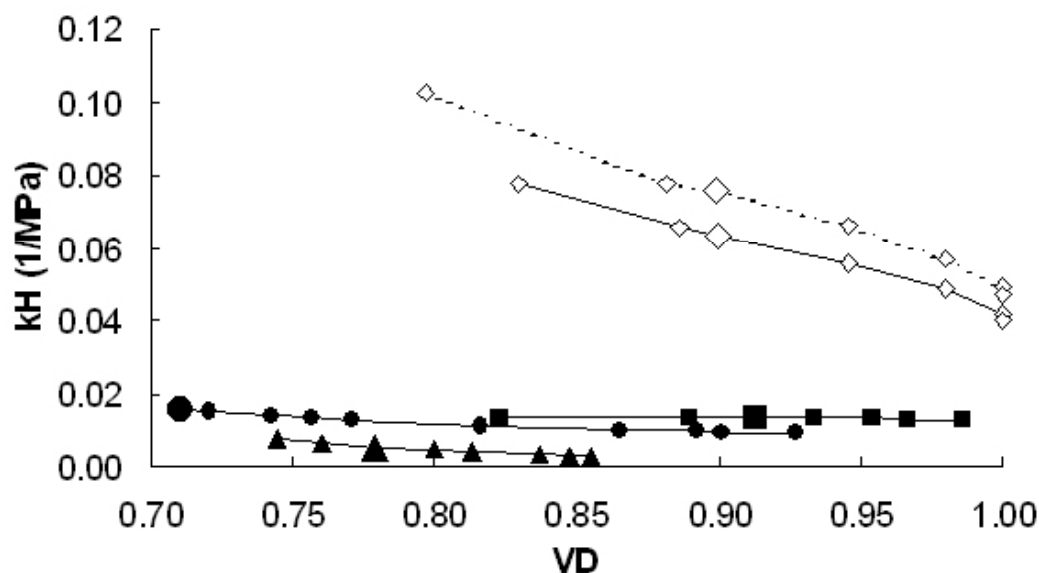


Abbildung 5.63: Steigungsparameter  $kH$  der Heckelfunktion bei Tabletten aus reinem Bindemittel bzw. Fester Dispersion mit unterschiedlichen Verdichtungsgraden (VD) ((DCP (-▲-), MC (-●-), Starch (-■-), SD mit 10 % Piroxicam (-◇-) und SD mit 20 % Piroxicam (··◇··)) (jeweils (% m/m)) (größeres Symbol entspricht Tabletten mit 50 N Bruchfestigkeit).

Es zeigt sich bei den drei untersuchten Bindemitteln zwar, dass die Steigung bei höheren Verdichtungsgraden geringer wird, der Unterschied zwischen geringem und hohem Verdichtungsgrad ist für die einzelnen Substanzen aber gering. Am stärksten ist der Einfluss bei den Tabletten aus DCP.

Bei den Festen Dispersion ist der Einfluss, den der Verdichtungsgrad auf die Steigung hat, wesentlich größer und die Steigung wird deutlich geringer bei steigendem Verdichtungsgrad. Aber auch bei hoher Verdichtung (VD nahe 1) ist die Steigung bei den Festen Dispersionen noch mehr als doppelt so groß, wie die größte auftretende Steigung der Bindemittel. Hierin zeigt sich wieder die sehr gute Komprimierbarkeit der Festen Dispersionen.

Bei den Festen Dispersionen zeigt sich außerdem, dass die Feste Dispersion mit 20 % Wirkstoffgehalt im Vergleich zu der Feste Dispersion mit 10 % Wirkstoffgehalt eine noch bessere Komprimierbarkeit besitzt.

In Abb. 5.64 sind zusätzlich zu den Tabletten aus den reinen Bindemitteln und Festen Dispersionen auch die Tabletten mit 50 N Bruchfestigkeit aus den Mischungen dieser Substanzen eingetragen.

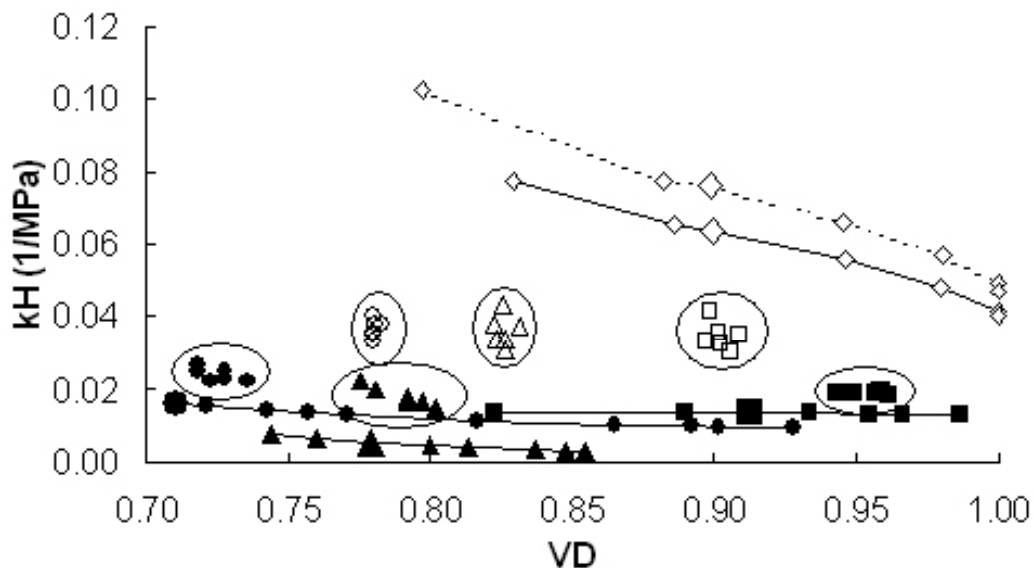


Abbildung 5.64: wie Abb. 5.63, zusätzlich eingezeichnet sind die Tabletten mit 50 N Bruchfestigkeit mit 40 % (offene Symbole) und 70 % (geschlossene Symbole) Bindemittel (jeweils (% V/V)) von DCP ( $\Delta$ ,  $\blacktriangle$ ), MC ( $\circ$ ,  $\bullet$ ) und Starch ( $\square$ ,  $\blacksquare$ ).

Die  $kH$  der Tabletten aus den Mischungen bezogen auf den Verdichtungsgrad liegen zwischen denen der  $kH$  aus den reinen Bindemitteln und Dispersionen. Abgesehen von den Tabletten mit 70 % Starch, deren Verdichtungsgrad deutlich höher ist als der der Einzelsubstanzen, liegen die  $kH$  der Tabletten aus den Mischungen, bezogen auf den Verdichtungsgrad, in etwa auf der gedachten Verbindungslinie zwischen den Tabletten mit 50 N Bruchfestigkeit der einzelnen Substanzen. Allerdings entspricht die Lage auf der Linie weder dem Volumen- noch dem Massenverhältnis der Zusammensetzung, sondern die Mischungen sind (bezogen auf die hier verwendeten Volumenverhältnisse) zu den reinen Bindemitteln hin verschoben.

## 5.2.8 Bestimmung der Morphologie der Substanzen und Tabletten mittels Rasterelektronenmikroskopie

### 5.2.8.1 REM-Aufnahmen der gemahlene Feste Dispersionen

Die verschiedenen Feste Dispersionen zeigten einige Unterschiede unter dem Rasterelektronenmikroskop.

So war die Oberfläche der Partikel der Feste Dispersion mit 10 % Piroxicam relativ glatt und einzelne größere und auch kleine Kristalle waren gut zu erkennen (Abb. 5.65).

Dagegen zeigte die 20 %ige Feste Dispersion (Abb. 5.66 und 5.67) naturgemäß sehr viel mehr Kristalle. Teilweise könnte es sich hierbei neben der kubischen auch um die nadelförmige Modifikation des Piroxicams handeln. Neben den Kristallen fällt aber vor allen Dingen die löcherige Struktur der Feste Dispersion auf. Diese könnte der Grund für die verglichen mit der 10 %igen Dispersion schnelleren Freisetzung aus der 20 %igen Dispersion sein. Da sich die Abkühlkurven der beiden Dispersionen nicht voneinander unterscheiden, lässt sich die Ursache für diese Struktur nur in der höheren Temperatur während der Herstellung oder in der höheren Piroxicam-Konzentration suchen.

Die tensidhaltigen Feste Dispersionen (Abb. 5.68 bis 5.70) erscheinen unregelmäßiger als die tensidfreien 10 %igen, aber auch nicht so löcherig, wie die 20 %igen Feste Dispersion. Auch hier sind wieder Piroxicam-Kristalle deutlich zu erkennen, wobei in der 20 %igen Feste Dispersion wieder wesentlich mehr zu sehen sind. Innerhalb der beiden Feste Dispersionen scheint es eine gerichtete Struktur zu geben, die unter Umständen durch das Ausgießen in dünner Schicht entstanden sein könnte.

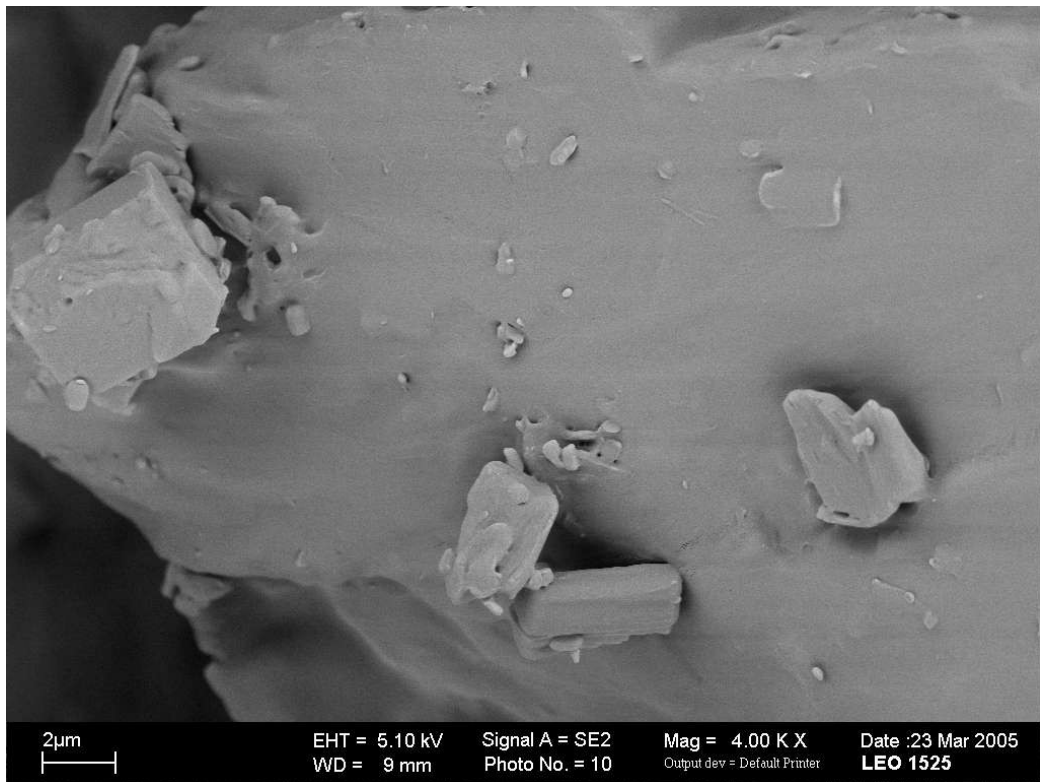


Abbildung 5.65: rasterelektronenmikroskopische Aufnahme einer Festen Dispersion mit 10 % (m/m) Piroxicam bei 4000-facher Vergrößerung.

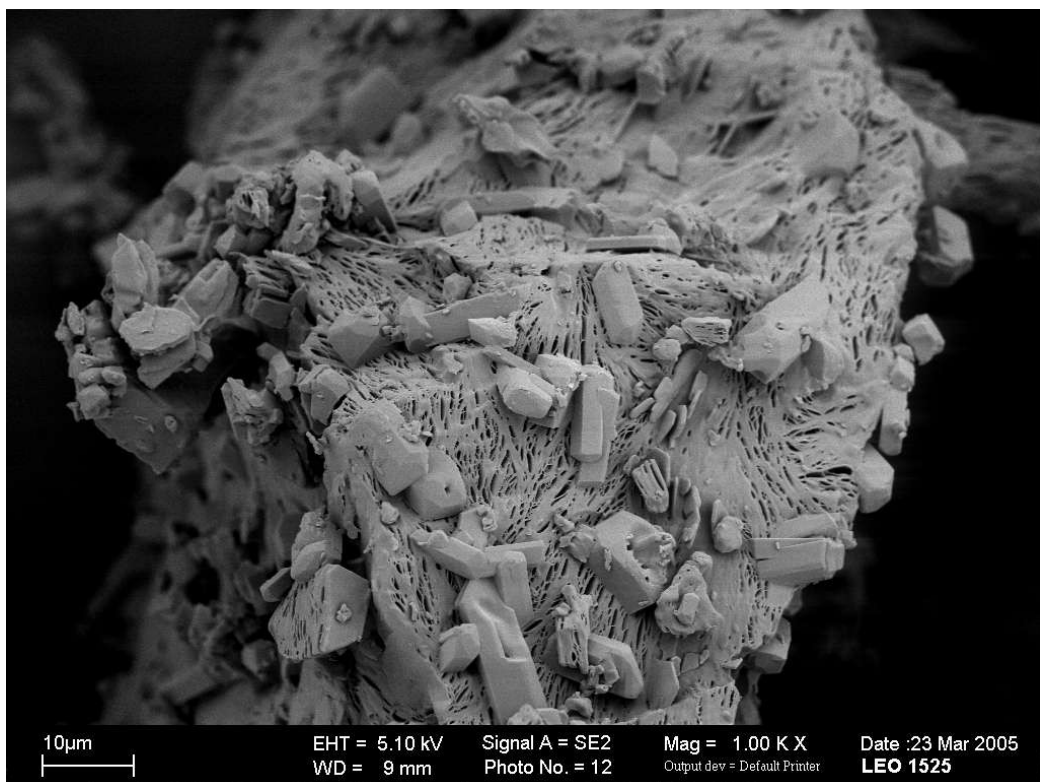


Abbildung 5.66: rasterelektronenmikroskopische Aufnahme einer Festen Dispersion mit 20 % (m/m) Piroxicam bei 1000-facher Vergrößerung.

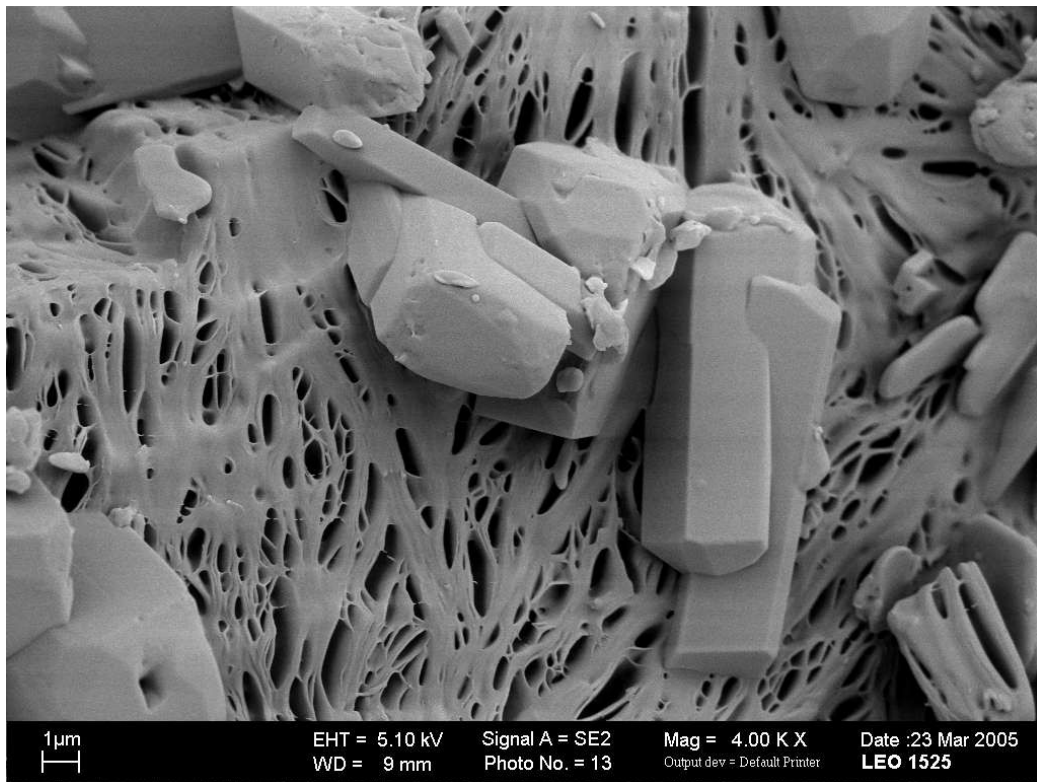


Abbildung 5.67: rasterelektronenmikroskopische Aufnahme einer Festen Dispersion mit 20 % (m/m) Piroxicam bei 4000-facher Vergrößerung.

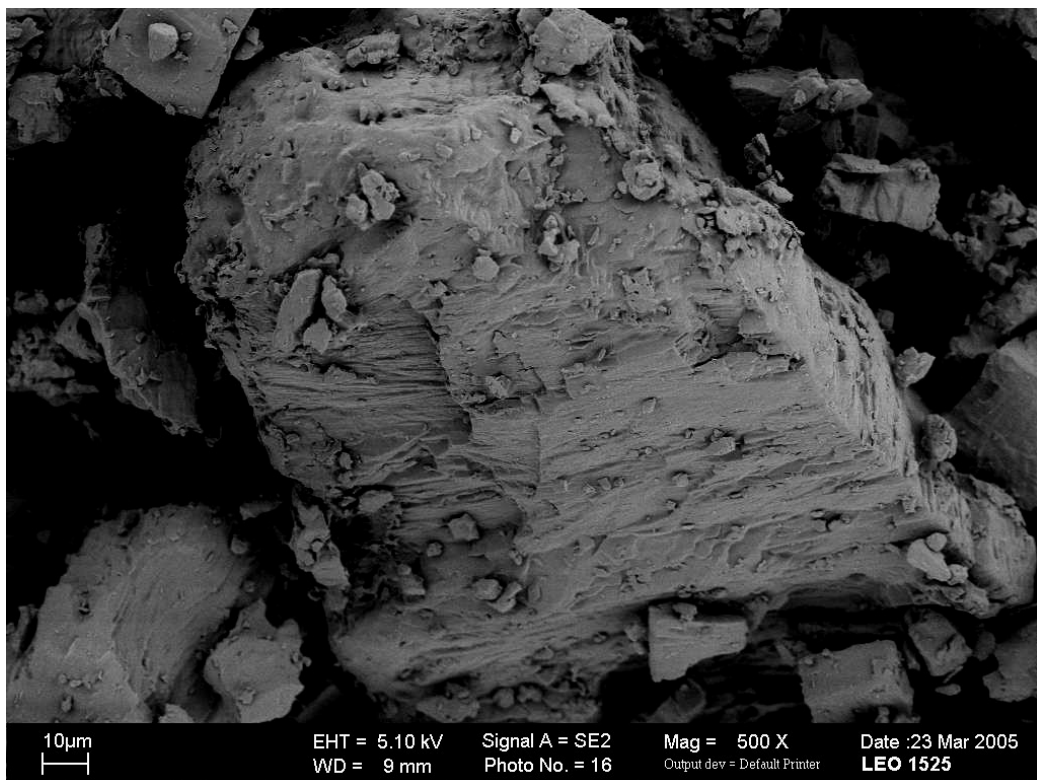
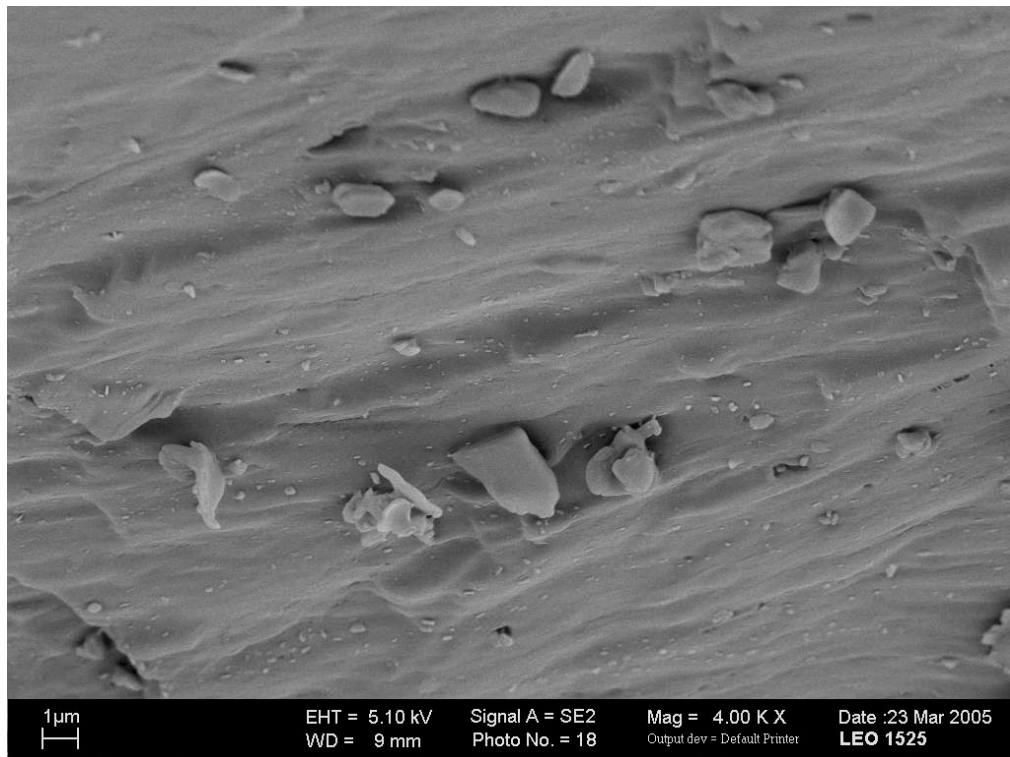
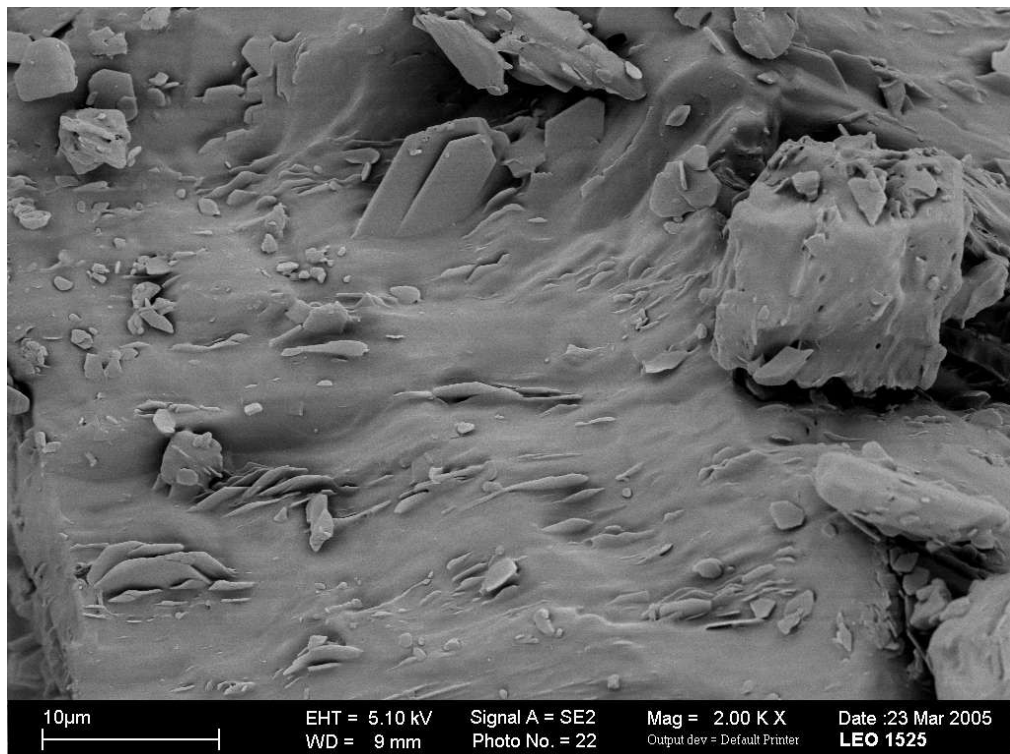


Abbildung 5.68: rasterelektronenmikroskopische Aufnahme einer Festen Dispersion mit 10 % (m/m) Piroxicam mit Tensid bei 500-facher Vergrößerung.



*Abbildung 5.69: rasterelektronenmikroskopische Aufnahme einer Festen Dispersion mit 10 % (m/m) Piroxicam mit Tensid bei 4000-facher Vergrößerung.*



*Abbildung 5.70: rasterelektronenmikroskopische Aufnahme einer Festen Dispersion mit 20 % (m/m) Piroxicam mit Tensid bei 4000-facher Vergrößerung.*

### 5.2.8.2 REM-Aufnahmen der tablettierten Festen Dispersionen

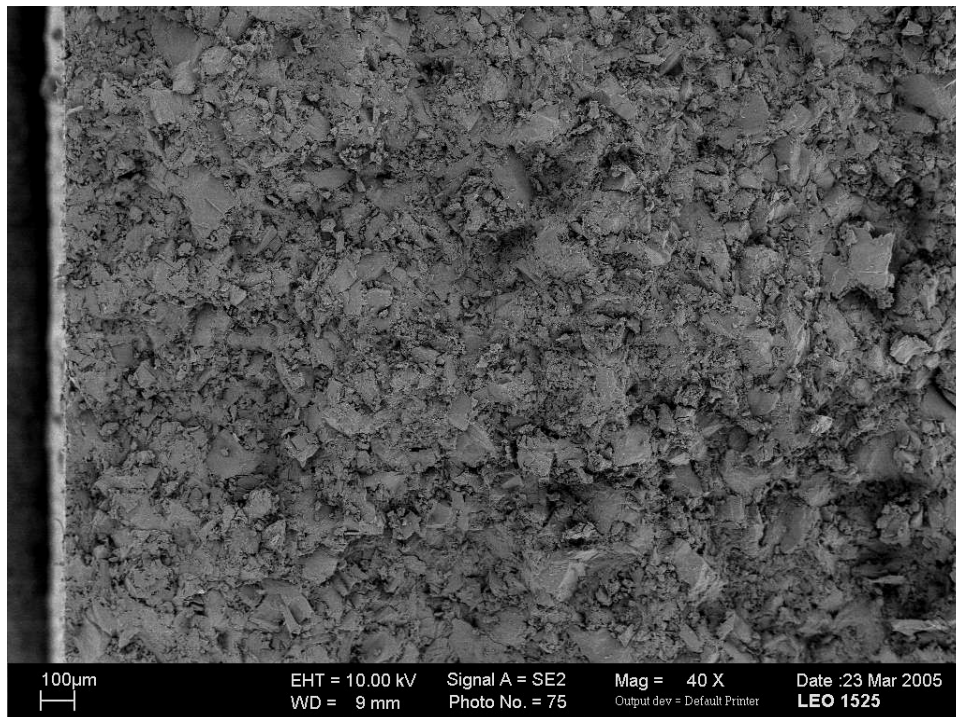
Die Tabletten der reinen Festen Dispersionen sind alle hochverdichtet (Verdichtungsgrad nahe 1) und unterscheiden sich in der Übersichtsaufnahme nicht voneinander. Beispielhaft ist eine Tablette der tablettierten 10 %igen Festen Dispersion dargestellt (Abb. 5.71).

Bei der tablettierten 10 %igen Festen Dispersion (Abb. 5.72) ist an einigen Bruchflächen auch eine löcherige Struktur zu erkennen. Diese ist aber nicht so ausgeprägt, wie bei der tablettierten 20 %igen Festen Dispersion (Abb. 5.73).

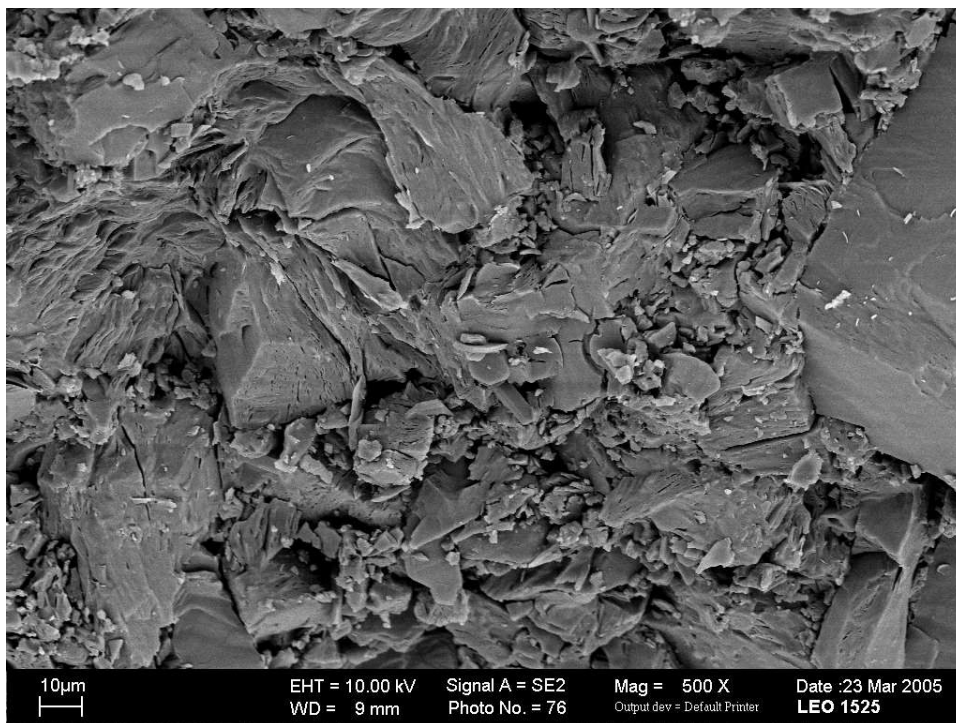
Die beiden tensidhaltigen tablettierten Festen Dispersionen sind voneinander kaum zu unterscheiden (Abb. 5.74 und 5.75). Beide zeigen nicht die löcherige Struktur der tensidfreien Festen Dispersion. Bei der tablettierten 20 %igen Festen Dispersion mit Tensid scheint die Struktur, die fast geschichtet wirkt, ausgeprägter zu sein.

In allen REM-Aufnahmen der tablettierten Festen Dispersionen ist gut zu erkennen, wie stark die Partikel v.a. an den Kanten deformiert und ineinander geschoben worden sind.





*Abbildung 5.71: rasterelektronenmikroskopische Aufnahme einer Tablette aus Fester Dispersion mit 10 % (m/m) Piroxicam bei 40-facher Vergrößerung (von der Tablettenoberseite (links) bis ca. 60 % in die Tablette hinein (rechts)).*



*Abbildung 5.72: rasterelektronenmikroskopische Detail-Aufnahme der Bruchfläche einer Tablette aus Fester Dispersion mit 10 % (m/m) Piroxicam bei 500-facher Vergrößerung.*

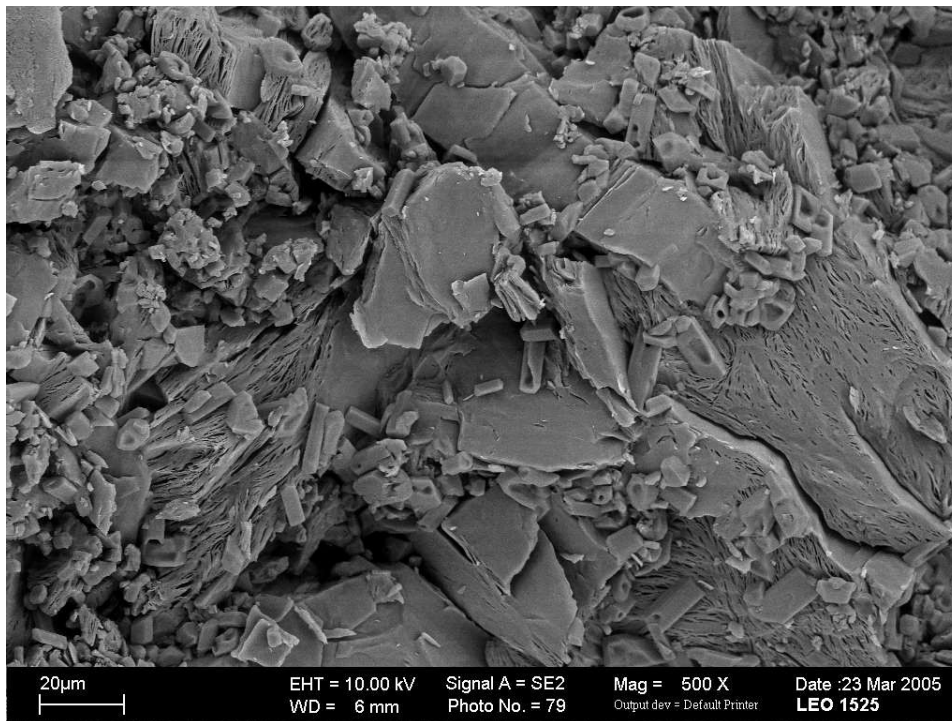


Abbildung 5.73: rasterelektronenmikroskopische Detail-Aufnahme der Bruchfläche einer Tablette aus Fester Dispersion mit 20 % (m/m) Piroxicam bei 500-facher Vergrößerung.

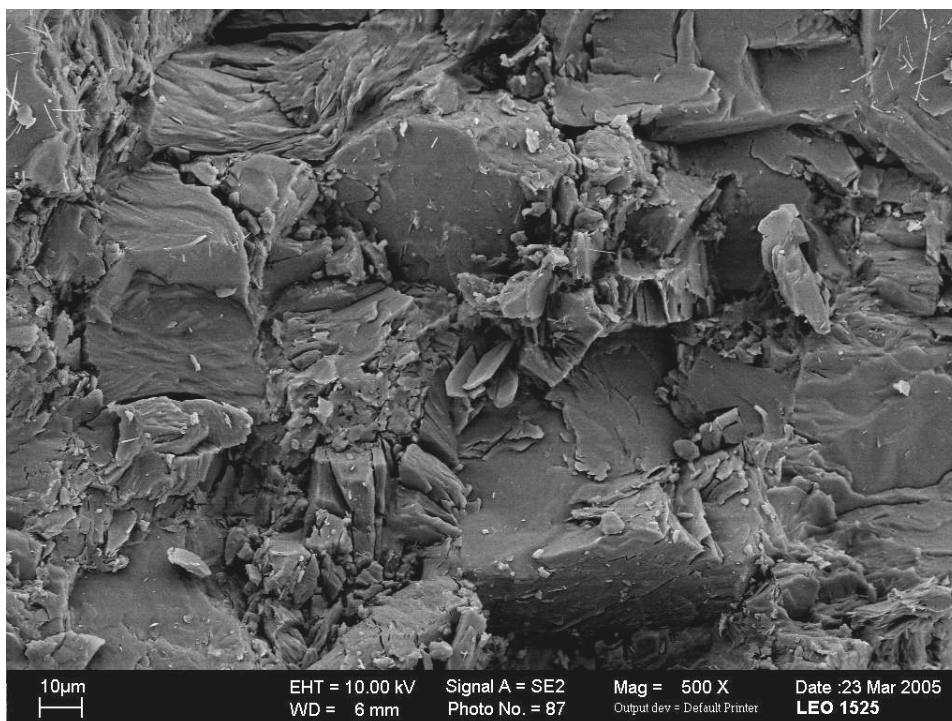
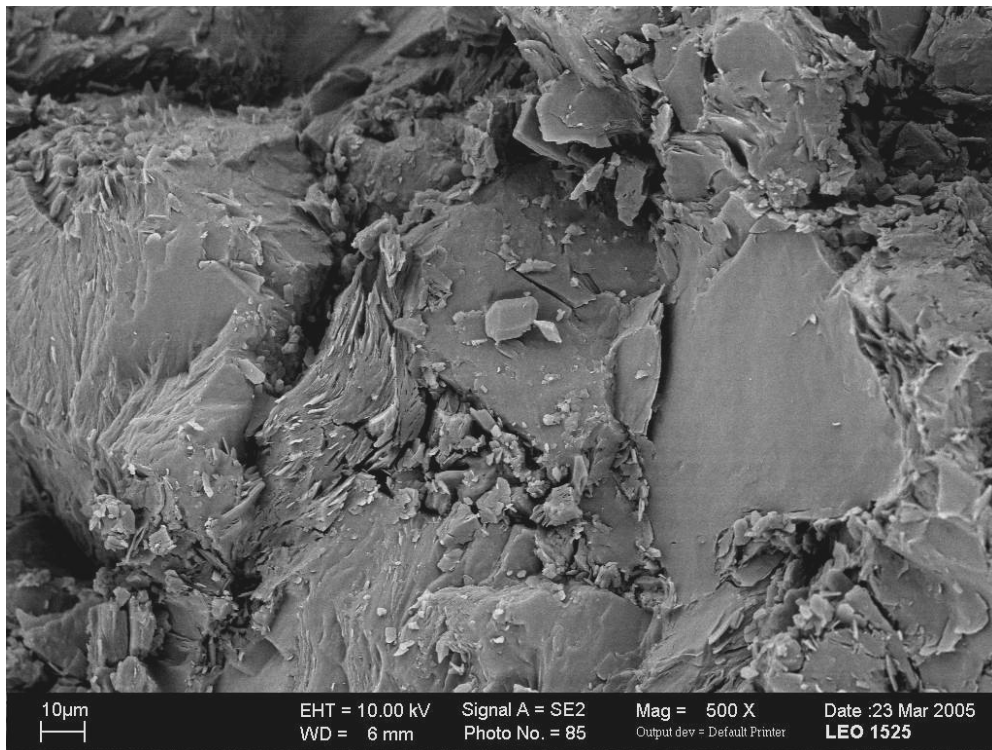


Abbildung 5.74: rasterelektronenmikroskopische Detail-Aufnahme der Bruchfläche einer Tablette aus Fester Dispersion mit 10 % (m/m) Piroxicam mit Tensid bei 500-facher Vergrößerung.



*Abbildung 5.75: rasterelektronenmikroskopische Detail-Aufnahme der Bruchfläche einer Tablette aus Fester Dispersion mit 20 % (m/m) Piroxicam mit Tensid bei 500-facher Vergrößerung.*

### 5.2.8.3 REM-Aufnahmen der tablettierte Mischungen

Die REM-Aufnahmen von den Bruchflächen der tablettierte Mischungen zeigten keine strukturellen Unterschiede (Abb. 5.76). Einzig die Tabletten mit 70 % Starch zeigen eine weniger ebene Bruchfläche, wie es bei hochverdichteten Tabletten häufig der Fall ist.

In Abb. 5.77 ist deutlich ein Dispersionspartikel zu sehen, dass regelrecht von einem sich erst bei wesentlich höheren Belastungen verformenden DCP-Partikel gespalten wurde.

Auch gegenüber dem leicht verformbaren MC werden die Partikel der Festen Dispersion noch eher verformt (Abb. 5.78 bis 5.80).

Im Detailausschnitt (Abb. 5.79) ist deutlich ein Abdruck eines MC-Partikels zu erkennen. In Abb. 5.80 ist auch ein Dispersions-Partikel zu erkennen, welches auf ein noch intaktes MC-Partikel geschoben wurde. In dieser Abbildung sind sowohl die Piroxicam-Kristalle als auch die auch bei der 10 %igen Dispersion z.T. auftretende löcherige Struktur zu erkennen.

Auch wenn die Partikel der Festen Dispersion sich sehr leicht verformen lassen, sind in den Tabletten mit DCP und MC noch deutlich Bruchkanten aus dem Zerkleinerungsprozess zu erkennen.

Das ist auch bei den Tabletten mit 40 % Starch so (Abb. 5.81). Zusätzlich sind in Primärpartikel zerfallende Starch-Partikel zu erkennen.

Den Tabletten mit 70 % Starch (Abb. 5.82) ist dagegen auch deutlich anzusehen, dass sie hochverdichtet wurden: die Kanten der Partikel der Festen Dispersion sind stark abgerundet. Ob die kleinen Abstände zwischen den Partikel, die z.T. auftreten, durch die starke Rückdehnung bei diesen Tabletten oder nur durch das manuelle Brechen entstanden sind, lässt sich aus den Aufnahmen nicht abschätzen.

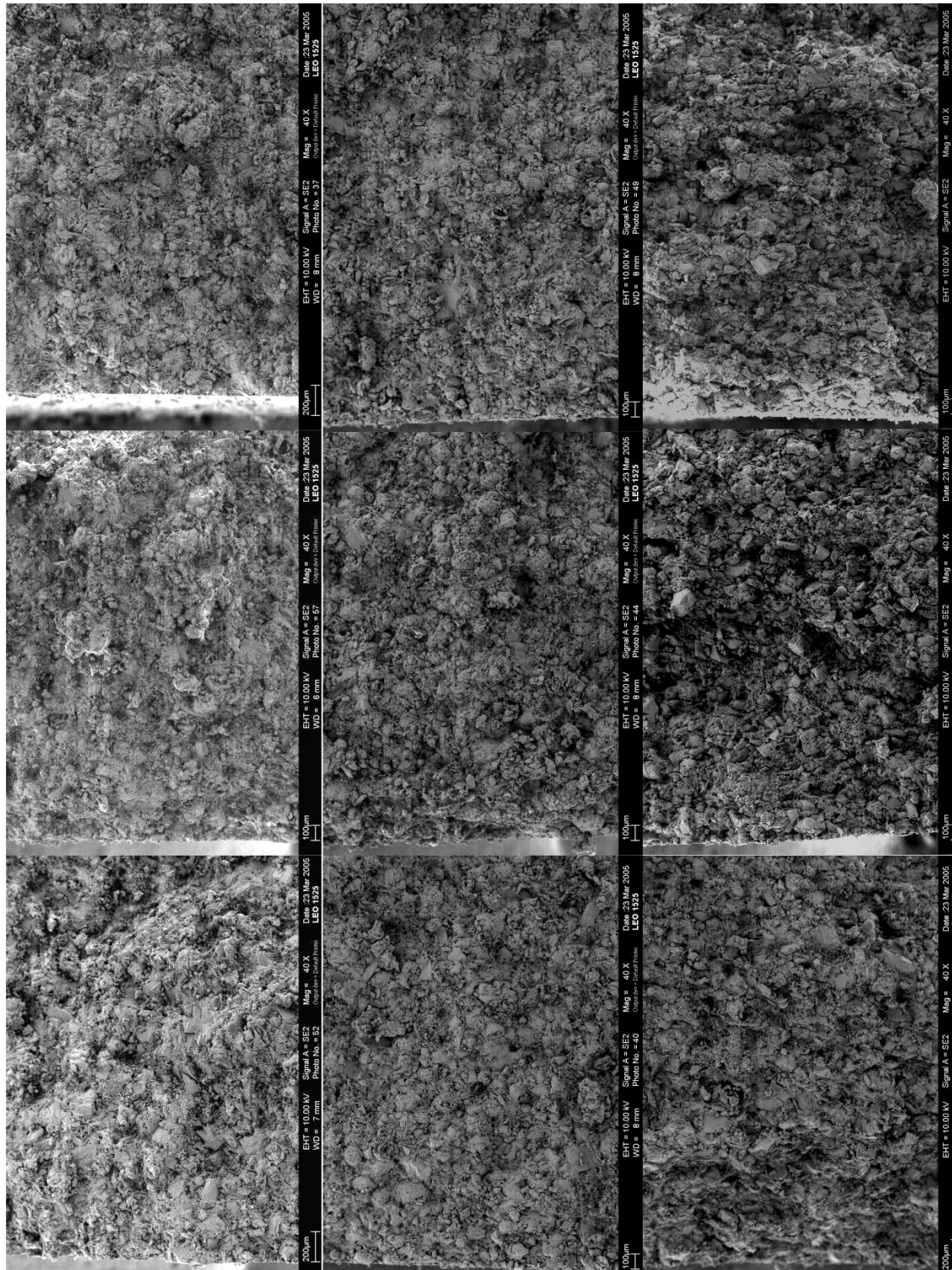
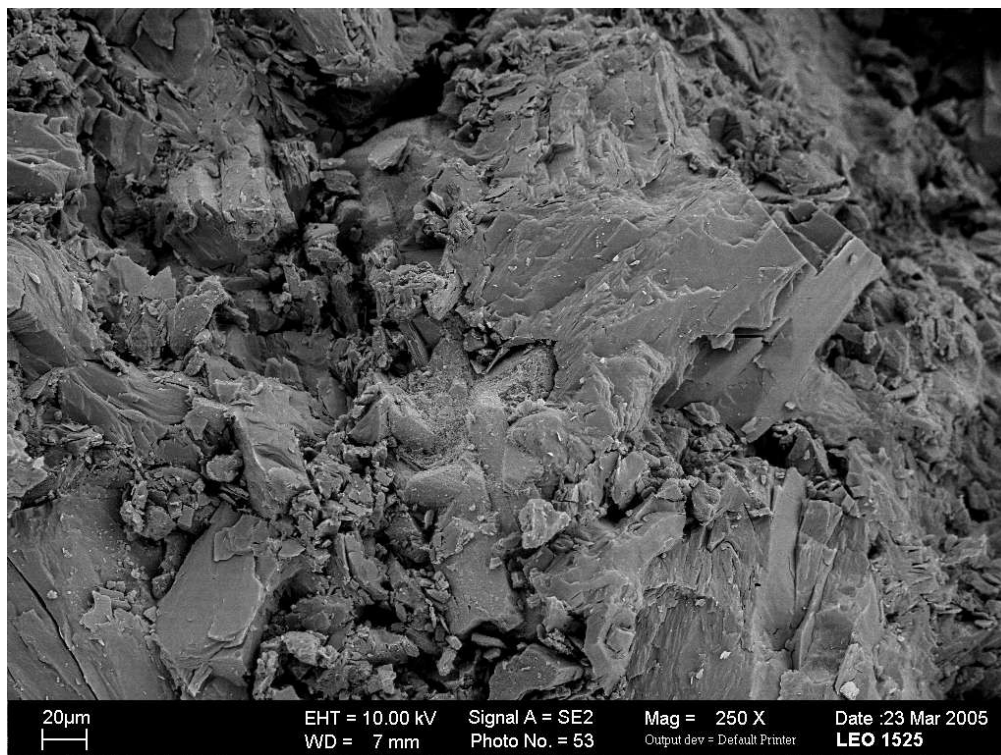
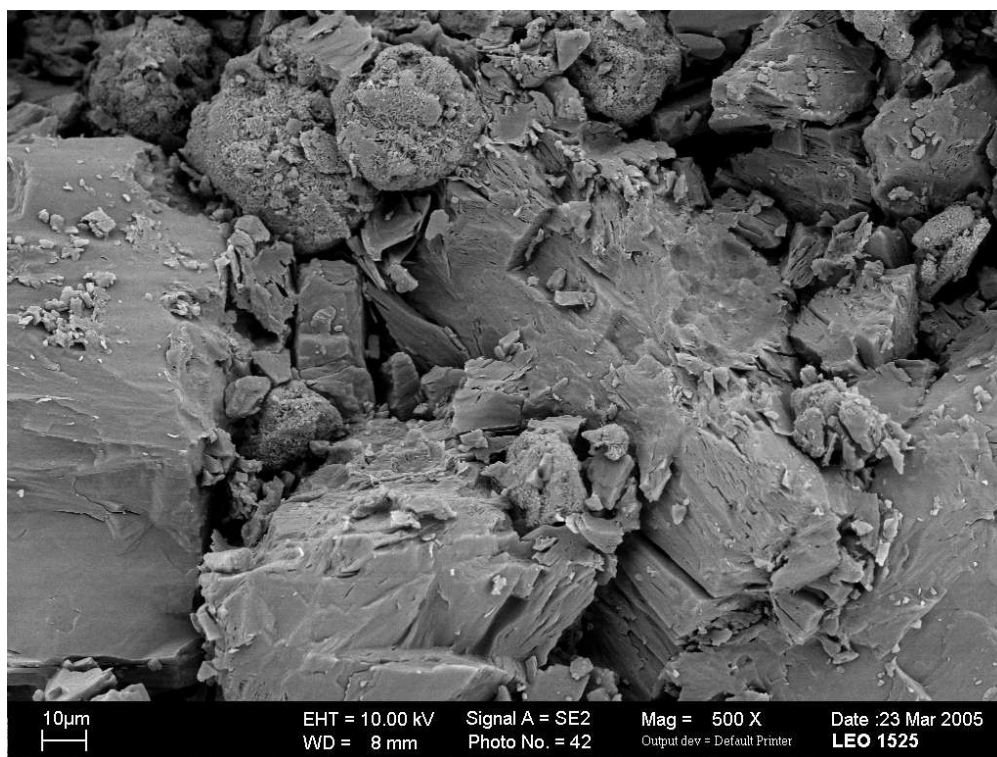


Abbildung 5.76: Vergleich von rasterelektronenmikroskopischen Übersichtsaufnahmen von Bruchflächen von Tabletten mit Dispersion mit 10 % (m/m) Piroxicam in 40-facher Vergrößerung (um 90° nach rechts gedreht: von links nach rechts: 40 % Bindemittel, 70 % Bindemittel, 70 % Bindemittel mit 8 % Sprengmittel; von oben nach unten: DCP, MC, Starch (jeweils (% V/V))) (von der Tablettenoberseite (links) bis ca. 60 % in die Tablette hinein (rechts)).

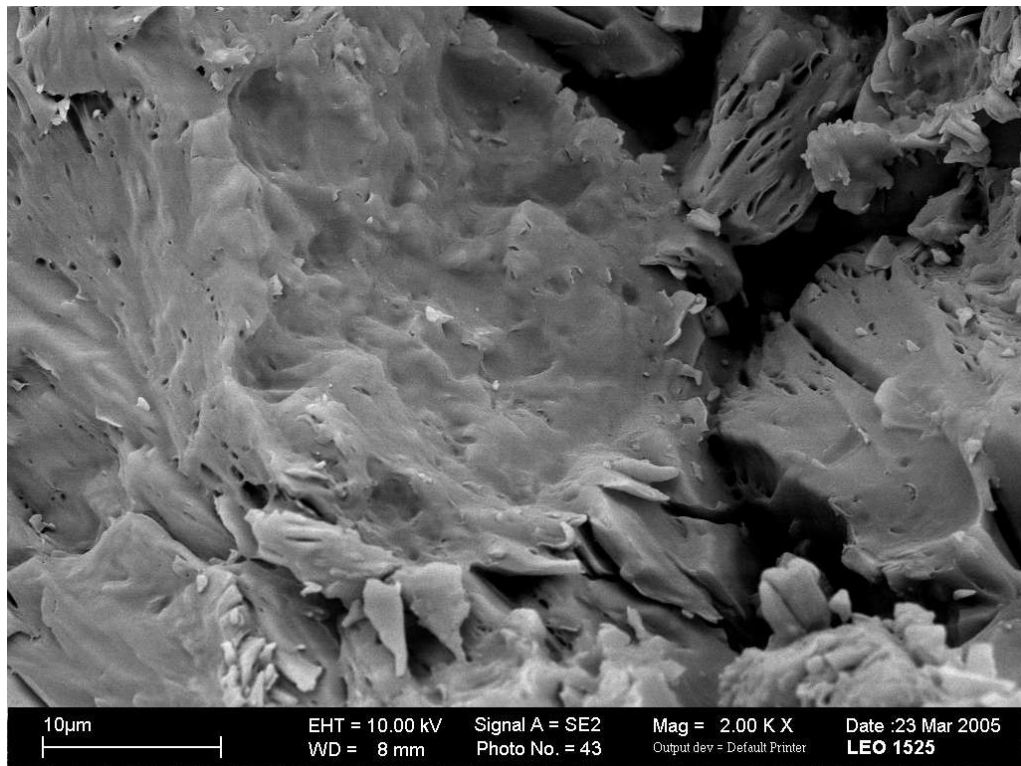




*Abbildung 5.77: rasterelektronenmikroskopische Detail-Aufnahme der Bruchfläche einer Tablette mit 40 % (V/V) DCP und Fester Dispersion mit 10 % (m/m) Piroxicam bei 250-facher Vergrößerung.*



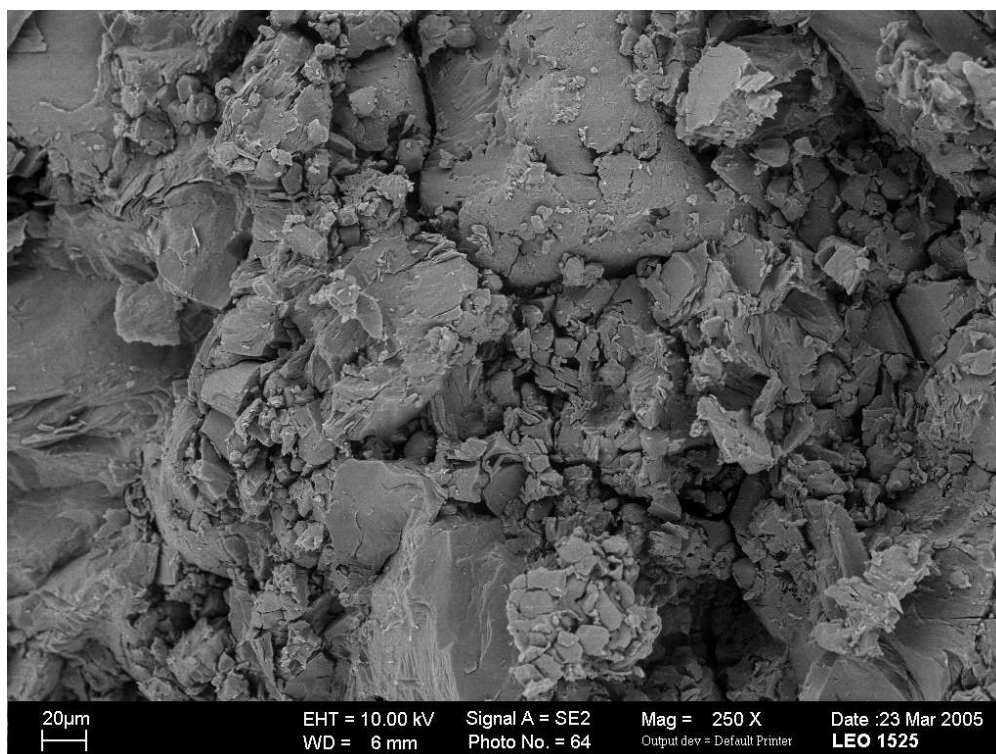
*Abbildung 5.78: rasterelektronenmikroskopische Detail-Aufnahme der Bruchfläche einer Tablette mit 40 % (V/V) MC und Fester Dispersion mit 10 % (m/m) Piroxicam bei 500-facher Vergrößerung.*



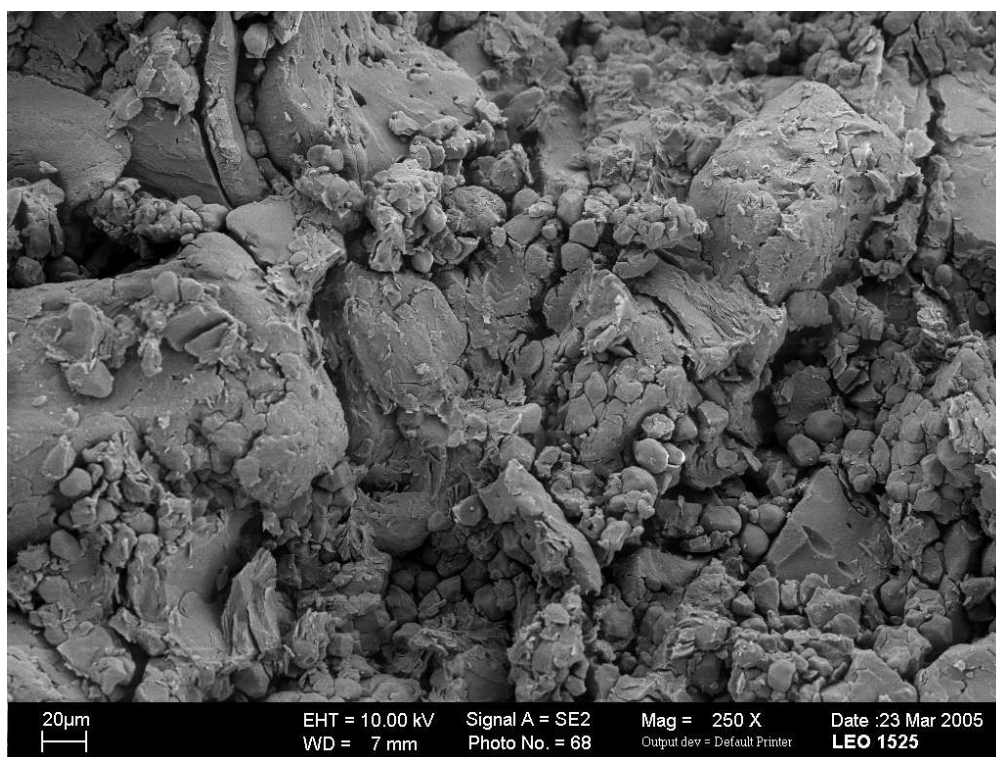
*Abbildung 5.79: Detail-Ausschnitt aus Abb. 5.78 mit 2000-facher Vergrößerung.*



*Abbildung 5.80: rasterelektronenmikroskopische Detail-Aufnahme der Bruchfläche einer Tablette mit 70 % (V/V) MC und Fester Dispersion mit 20 % (m/m) Piroxicam bei 2000-facher Vergrößerung.*



*Abbildung 5.81: rasterelektronenmikroskopische Detail-Aufnahme der Bruchfläche einer Tablette mit 40 % (V/V) Starch und Fester Dispersion mit 10 % (m/m) Piroxicam bei 250-facher Vergrößerung.*



*Abbildung 5.82: rasterelektronenmikroskopische Detail-Aufnahme der Bruchfläche einer Tablette mit 70 % (V/V) Starch und Fester Dispersion mit 10 % (m/m) Piroxicam bei 250-facher Vergrößerung.*



## 6 Gesamtbetrachtung

Insgesamt konnten folgende Erkenntnisse im Rahmen dieser Arbeit gewonnen werden:

Eine Maßstabsvergrößerung des Ansatzes zur Herstellung der Festen Dispersionen konnte erfolgreich durchgeführt werden, indem die Herstellungstemperatur soweit erhöht wurde, dass sich der Wirkstoff im geschmolzenen Dispersionsmittel (PEG 4000) vollständig innerhalb einer für die Herstellung angemessenen Zeit lösen konnte. Der Schmelzpunkt des Wirkstoffes, bei dem schon starke Zersetzungsprozesse des Trägers einsetzen, musste hierbei also nicht erreicht werden. Der größte Vorteil dieser Methode bestand in dem Verzicht auf ein Lösungsmittel. Besonders hilfreich für die Verbesserung der Herstellungsmethode war dabei die Heitzschmikroskopie unter polarisiertem Licht.

Es zeigte sich zunächst problematisch, die Feste Dispersion auf reproduzierbare Weise zu zerkleinern, da sie noch weicher ist als reines PEG 4000, und von der Konsistenz an Kerzenwachs erinnert. Gute Ergebnisse konnten jedoch mit einer Rotor-Stator-Mühle erhalten werden. Die Mahlung mit einem Siebring mit einem Lochdurchmesser von 2 mm und anschließender Siebung über ein Sieb mit einer lichten Maschenweite von 315  $\mu\text{m}$  ergab eine reproduzierbare mittlere Korngröße von etwa 80  $\mu\text{m}$ .

Ziel bei der Tablettierung war es, Mischungen herzustellen, die sich auf der einen Seite gut tablettieren lassen und auf der anderen Seite Tabletten ergeben, die den Wirkstoff Piroxicam vollständig und schnell freisetzen. Im Vergleich zu den Untersuchungen von Sjökvist und Nyström, welche die Tablettierbarkeit von Festen Dispersionen mit einem in der Tablettierung üblichen Träger untersuchten (vgl. Kap. 1.1), konnte hier gezeigt werden, dass dies auch mit PEG 4000 gelingt. PEG 4000 wird zwar als Träger für Feste Dispersionen häufig, aber bei der Tablettierung nur selten und in geringen Volumenanteilen eingesetzt. Die hergestellten Tabletten setzten ausnahmslos vollständig und teilweise in kürzester Zeit (deutlich schneller als die pulverisierte, nicht tablettierte Dispersion) das Piroxicam frei.

Allerdings kam es dabei in ausgeprägtem Maße darauf an, wie die Mischungen zusammengesetzt waren. So ließen sich einige Mischungen, die hohe Anteile von Starch in Kombination mit tensidhaltiger Fester Dispersion enthielten, gar nicht auf die geforderte Bruchfestigkeit von 50 N tablettieren. In Verbindung mit der im Rahmen dieser Arbeit verwendeten Fester Dispersion aus PEG 4000 und Piroxicam zeigte die Zugabe von einem Tensid (Natriumlaurylsulfat) insgesamt auch keinen positiven Effekt auf die Freisetzungsgeschwindigkeit.

Zusätzlich ergaben Mischungen mit einem hohen Anteil an Fester Dispersion ohne Sprengmittel häufig Tabletten, die sehr langsam freisetzten.

Die Spanne, in der 80 % des Wirkstoffes freigesetzt wurde,  $t_{80\%}$ , reichte von 1.3 bis 128 Minuten.

Die von anderen Arbeitsgruppen bisher untersuchten tablettierten Fester Dispersionen (vgl. Kap. 1.1) enthielten zumeist einen hohen Anteil an Fester Dispersion, so dass bei einer Erhöhung des Bindemittelanteils über die Perkolationsschwelle in Bezug auf den Volumenanteil des Bindemittels in der Tablette die Möglichkeit besteht, die Freisetzung deutlich zu verbessern.

Oberhalb der Perkolationsschwelle wurde die Freisetzungsgeschwindigkeit stark von den Eigenschaften des Bindemittels bestimmt und der Wirkstoff wurde wesentlich schneller freigesetzt (bei DCP nur bei gleichzeitiger Verwendung von Sprengmittel).

Der Volumenanteil an Bindemittel hatte insgesamt den größten Einfluss auf die Freisetzungsgeschwindigkeit. Der Nachteil eines großen Bindemittelanteils liegt leider darin, dass die Tabletten bei gleicher Wirkstoffmenge pro Tablette deutlich größer werden, vor allem, da auch der Träger der Fester Dispersion schon einen großen Volumenanteil einnimmt. Auch in diesem Zusammenhang erscheint es sinnvoll, die Perkolationsschwelle zwischen Bindemittel und Fester Dispersion zu bestimmen. Auf diese Weise kann leicht der minimal nötige Bindemittelanteil für eine gute Freisetzung ermittelt werden.

Bei den drei verschiedenen Bindemitteln, die untersucht wurden, zeigten sich große Unterschiede im Einfluss auf die Eigenschaften der Tabletten:

Für die Verwendung von Dicalciumphosphatdihydrat (DCP) als Bindemittel spricht zum einen, dass es günstig ist und zur Tablettierung nur maximale Drücke ( $p_{\max, \text{geom.}}$ ) von etwa 35 MPa je Tablette aufgewendet werden mussten. Da DCP grundsätzlich ein Sprengmittel zugesetzt werden muss, war dies auch in Kombination mit Fester Dispersion unerlässlich und in einem Anteil von 8 % noch deutlich wirksamer als in niedrigerer Konzentration. Allerdings streuten die Werte bei DCP-haltigen Tabletten am stärksten und die Tabletten zeigten schon innerhalb eines Tages Nachhärtung.

Die besten Tabletten, was sowohl die Tablettier- als auch die Freisetzungseigenschaften ( $t_{80\%}$ ) betrifft, wurden mit dem Compound-Hilfsstoff MicroceLac 100 (MC) erhalten. Bei einem Anteil von 70 % (V/V) MC lag die  $t_{80\%}$  meist sogar unter 5 min. Die Streuung zwischen den Ergebnissen war gering und pro Tablette wurden nur ein maximaler Druck ( $p_{\max, \text{geom.}}$ ) von 20 MPa benötigt. Ein Zusatz von 4 % (V/V) Sprengmittel zu den Tablettiermischungen war ausreichend. Als relativ neuer, moderner Tablettierhilfsstoff ist MC auf der anderen Seite auch der teuerste.

Die Tabletten, die mit der modifizierten Stärke Starch 1500 (Starch) hergestellt worden waren, zeigten ein ähnlich gutes Freisetzungsverhalten wie die mit MC hergestellten Tabletten. Die Streuung zwischen den Werten war hier besonders gering. Bei der Verwendung von Sprengmittel waren 4 % den 8 % (V/V) sogar vorzuziehen. Allerdings wurde bei der Verwendung von 70 % (V/V) Bindemittel, die für eine schnelle Freisetzung auch hier unerlässlich war, je Tablette ein maximaler Druck von etwa 100 MPa ( $p_{\max, \text{geom.}}$ ) benötigt. Auch die Rückdehnung war bei den Tabletten mit Starch am ausgeprägtesten, was wohl auch zu der geringeren Festigkeit der Tabletten führte.

Neben dem Bindemittelanteil war eine weitere sehr wichtige Einflussgröße die Zugabe von Sprengmittel. Dabei war, bei den gewählten Stufen 0 %, 4 % und 8 % (V/V), vor allem die Zugabe grundsätzlich entscheidend, die Menge an Sprengmittel (4 bzw. 8 %) war eher zweitrangig. Der Einfluss auf den maximalen Druck ( $p_{\max, \text{geom.}}$ ) und den Verdichtungsgrad nach 24 h

( $VD_{24h}$ ) waren minimal. Die Rückdehnung der Tabletten nahm zwar mit steigendem Sprengmittelanteil zu, dies hatte jedoch keinen Einfluss auf die Festigkeit der Tabletten.

Bezogen auf die Wirkstoffkonzentration in der Festen Dispersion zeigte die höher konzentrierte Feste Dispersion (20 % statt 10 % (m/m)) im Rahmen dieser Arbeit eine schnellere Freisetzung. Auch wenn dies bei anderen Festen Dispersionen nicht unbedingt der Fall sein wird, kann es dennoch sinnvoll sein, die höher konzentrierte Dispersion zu verwenden, da somit bei gleichem Wirkstoffanteil in der Tablette deutlich weniger Feste Dispersion eingesetzt werden muss, wodurch der Bindemittelanteil erhöht werden kann. Es zeigte sich auch, dass, je höher der Anteil an Bindemittel in einer Tablette war, desto geringer war der Unterschied in der Freisetzungsgeschwindigkeit zwischen den verschiedenen konzentrierten Festen Dispersionen. Die aus der Tablettierung gewonnenen Daten für Tabletten mit Fester Dispersion mit 10 % und 20 % (m/m) Piroxicam unterschieden sich nicht oder nur sehr geringfügig.

Die Tabletten, welche den Wirkstoff besonders schnell freisetzten, zeigten eine Freisetzungsgeschwindigkeit, die noch weit über der der pulverförmigen Festen Dispersionen lag.

Die neben der  $t_{80\%}$  als „Ein-Punkt-Methode“ ermittelten Werte für die mean dissolution time (MDT) und mean residence time (MRT) als Charakteristikum für den Freisetzungsverlauf ergaben im Rahmen dieser Arbeit weder große Vor- noch Nachteile gegenüber einer Charakterisierung mittels  $t_{80\%}$ , die deshalb als der anschaulichste Wert weiter verwendet wurde. Zugleich bedeuten diese Ähnlichkeiten, dass die Verläufe der Freisetzung für alle untersuchten Tabletten ähnlich sind.

Die Ergebnisse der Varianzanalyse zeigten schon signifikante Unterschiede bei den übergeordneten Wechselwirkungen, so dass aus den Ergebnissen nur eine Reihenfolge der Faktoren nach Stärke des Einflusses auf die  $t_{80\%}$  aufgestellt werden konnte.

Für weiterführende Untersuchungen bieten sich ähnliche Untersuchungen wie in dieser Arbeit mit anderen Festen Dispersionen (Wirkstoff, Träger,

Zusatzstoffe, wie zum Beispiel Tenside) an. Auf diese Weise könnten die Ergebnisse dieser Arbeit auf eine allgemeiner gültige Stufe gestellt werden.

Auch bei den Faktorstufen bieten sich einige Variationen an: Starch sollte in Kombination mit anderen Bindemitteln untersucht werden, mit dem Ziel, seine Vorteile zu erhalten und die Nachteile zu mindern. Auch weitere Bindemittel wie mikrokristalline Cellulose (als günstigere Alternative zu dem Compound-Bindemittel MC) bieten sich für Untersuchungen an.

Zusätzlich stehen noch Untersuchungen nach Lagerung über einen bestimmten Zeitraum bei festgelegten klimatischen Bedingungen aus. Das betrifft auf der einen Seite die Veränderungen der Tabletteneigenschaften wie Festigkeit und Freisetzungverhalten, aber auch die physikalische und chemische Stabilität des Wirkstoffes in der Tablette.

## 7 Zusammenfassung

### 7.1 Zusammenfassung

Feste Dispersionen stellen eine Möglichkeit dar, einen schwerlöslichen Arzneistoff besser und/oder schneller in Lösung zu bringen, indem dieser durch Lösen oder Schmelzen fein in einem hydrophilen Träger wie z.B. Polyethylenglykol verteilt wird. Seit den frühen 1960iger Jahren wird erforscht, welche Träger geeignet und wie physikalisch und chemisch stabil die Dispersionen sind. Über die Möglichkeit jedoch, diese Festen Dispersionen in eine Arzneiform zu überführen, gibt es kaum Untersuchungen.

Ziel dieser Arbeit war es, das Tablettier- und Freisetzungverhalten einer Festen Dispersion genauer zu untersuchen. Hierzu wurde eine Feste Dispersion aus Piroxicam und PEG 4000 ausgewählt, deren ausreichende Stabilität bekannt war. Ausgehend von der bisherigen Herstellungsmethode sollte eine Maßstabsvergrößerung durchgeführt und die Feste Dispersion anschließend auf eine für die Tablettierung geeignete Korngröße gebracht werden. Es sollten Mischungen aus der Dispersion und unterschiedlichen Tablettierhilfsstoffen hergestellt werden, die auf der einen Seite gut tablettierbar sein und auf der anderen Seite den Wirkstoff möglichst schnell aus der Tablette freisetzen sollten. Die Faktoren, welche die Tablettierbarkeit und die Freisetzungsgeschwindigkeit beeinflussen, sollten durch statistische Methoden, wie die mehrfaktorielle univariate Varianzanalyse, quantifiziert werden.

Eine Maßstabsvergrößerung konnte durchgeführt werden, indem auf die ursprüngliche Zugabe von organischem Lösungsmittel verzichtet und die Dispersion stattdessen bei einer Temperatur hergestellt wurde, bei der sich der Wirkstoff innerhalb einer für die Herstellung geeigneten Zeit in dem geschmolzenen Träger löste. Hierbei waren als unterstützende Analysemethoden vor allem die Heitzschmikroskopie und die DSC hilfreich. Zerkleinert werden konnte die von der Konsistenz her wachsartige Feste Dispersion mit einer Rotor-Stator-Mühle. Die Feste Dispersion wurde zusätzlich mittels Röntgenpulverdiffraktometrie charakterisiert. Die Korngrößen-

verteilung wurde mittels Laserbeugung, der Wirkstoffgehalt mittels HPLC bestimmt.

Es wurde ein Versuchsplan für eine  $3^2 \cdot 2^3$ -faktorielle Varianzanalyse aufgestellt.

Dabei wurden die Bindemittel Emcompress (Dicalciumphosphatdihydrat), MicroceLac 100 (Compound-Hilfsstoff aus mikrokristalliner Cellulose und Lactose) sowie Starch 1500 (modifizierte Maisstärke) aufgrund ihrer unterschiedlichen Tablettiereigenschaften ausgewählt.

Bei dem Volumenanteil der Bindemittel wurden 40 % und 70 % (V/V) untersucht. Diese Anteile wurden durch Ermittlung der Perkolationsschwelle in Bezug auf den Volumenanteil des Bindemittels der binären Mischung aus Fester Dispersion und Bindemittel festgelegt.

Als Sprengmittel wurde Vivasol (quervernetzte Carboxymethylcellulose) in den Volumenanteilen 0 %, 4 % und 8 % (V/V) eingesetzt.

Bei der Festen Dispersion wurden zwei verschiedene Wirkstoffkonzentrationen (10 % und 20 % (m/m)) und der Einfluss der Zugabe eines Tensids zu der Festen Dispersion (0 % und 1 % (m/m)) untersucht.

Aus den 72 verschiedenen Mischungen dieser Substanzen wurden mit einer instrumentierten Exzenter-Tablettiermaschine biplane Tabletten hergestellt, die im Hinblick auf möglichst gleiche Voraussetzungen bei der Wirkstofffreisetzung alle auf eine Bruchfestigkeit von 50 N tablettiert wurden. Das Partikelvolumen war hierbei für alle Tabletten gleich. Als Vergleich wurden auch Tabletten aus der Festen Dispersion ohne weitere Hilfsstoffe hergestellt.

Aus den während der Tablettierung aufgezeichneten Kraft- und Wegdaten wurden verschiedene Parameter ermittelt: maximaler Druck, maximaler Verdichtungsgrad, benötigte Arbeit und der Steigungsparameter nach Heckel. Nach 24 Stunden wurden die Rückdehnung und der Verdichtungsgrad nach Rückdehnung sowie die Bruchfestigkeit ermittelt. Zusätzlich wurde die Wirkstofffreisetzung untersucht und die Zeit, nach der 80 % des Wirkstoffes freigesetzt wurde ( $t_{80\%}$ ), sowie die mean dissolution time und mean residence time berechnet. Es wurden außerdem Aufnahmen der für die

Tablettiermischungen verwendeten Substanzen und der hergestellten Tabletten mit dem Rasterelektronenmikroskop angefertigt.

Die Untersuchungen ergaben folgende Ergebnisse:

Bei den Tabletten, die nur aus Fester Dispersion hergestellt wurden, zeigte sich eine erhebliche Abnahme der Freisetzungsgeschwindigkeit gegenüber dem pulverförmigen Wirkstoff.

Die Ergebnisse der Varianzanalyse zeigten eine Signifikanz bei fast allen übergeordneten Wechselwirkungen. Dies hatte zur Folge, dass die darunter liegenden Wechselwirkungen oder Faktoren nicht mehr als Hauptfaktoren interpretiert werden durften.

Mischungen, die aus 70 % (V/V) Starch und tensidhaltiger Dispersion hergestellt waren, ließen sich nicht tablettieren. Die anderen Mischungen ließen sich meistens gut tablettieren und alle Tabletten setzten den Wirkstoff vollständig, aber mit unterschiedlicher Geschwindigkeit frei.

Dabei zeigte im Rahmen dieser Arbeit die tensidhaltige Dispersion grundsätzlich eine niedrigere Freisetzungsgeschwindigkeit als die tensidfreie.

Die Dispersion mit 20 % (m/m) Piroxicam zeigte eine etwas schnellere Freisetzung als die mit 10 % (m/m). Bei zunehmendem Bindemittelanteil wurde der Unterschied in der Freisetzungsgeschwindigkeit deutlich geringer.

Am stärksten wurde die Freisetzungsgeschwindigkeit durch die Verwendung eines Bindemittelanteils oberhalb der Perkolationsschwelle (70 % (V/V) Bindemittel) erhöht.

Den zweitgrößten Einfluss hatte die Zugabe des Sprengmittels. Dabei war vor allem die Zugabe grundsätzlich entscheidend, der Anteil an Sprengmittel war bei den gewählten Stufen (0 %, 4 %, 8 % (V/V)) eher zweitrangig.

Die verschiedenen Bindemittel zeigten sehr unterschiedliche Einflüsse auf die Eigenschaften der Tabletten:

Mit Emcompress hergestellte Tabletten konnten mit relativ niedrigem maximalen Druck hergestellt werden. Sie benötigten in jedem Fall den Zusatz von relativ großen Volumenanteilen an Sprengmittel. Es konnten zwar



auch von ihrer Freisetzungseigenschaft her akzeptable Tabletten hergestellt werden, aber die Formulierung war mit diesem Bindemittel am schwierigsten und die Streuung innerhalb der Ergebnisse am größten. Außerdem neigten die Tabletten zum Nachhärten.

Mit Starch 1500 als Bindemittel ließen sich schnell freisetzen Tabletten mit geringer Streuung innerhalb der Ergebnisse herstellen. Es waren auch nur geringe Sprengmittelanteile nötig. Allerdings wurde gerade für die schnell freisetzen Tabletten mit etwa 100 MPa ( $p_{\max, \text{geom.}}$ ) je Tablette ein relativ hoher maximaler Druck benötigt. Auch die Rückdehnung war bei den Tabletten mit Starch 1500 am ausgeprägtesten, was zu einer geringeren Festigkeit der Tabletten führte.

Die besten Tabletten wurden mit MicroceLac 100 erhalten, was sowohl die Tablettier- als auch die Freisetzungseigenschaften (geringer maximaler Druck und  $t_{80\%}$  unter 5 min (bei 70 % (V/V) Bindemittel)) betrifft. Ein Zusatz von 4 % (V/V) Sprengmittel zu den Tabletten war ausreichend.

Die Tabletten, welche den Wirkstoff besonders schnell freisetzen, zeigten eine Freisetzungsgeschwindigkeit, die weit über jener der pulverförmigen Festen Dispersionen lag. Somit konnte durch die Tablettierung mit den Hilfsstoffen nicht nur die bei der tablettierten reinen Festen Dispersion verlangsamte Freisetzung aufgehoben, sondern der Effekt der verbesserten Freisetzungsgeschwindigkeit bei Festen Dispersionen durch geeignete Formulierung der Tabletten noch verstärkt werden.

## 7.2 Summary

Solid dispersions (SD) represent a possibility to increase the dissolution rate of drugs with low aqueous solubility by dissolving or melting the drug in a hydrophilic carrier e.g. polyethylene glycol (PEG). Since the early 1960's the research was focused on the different suitable carriers and the physical and chemical stability of these systems. But there are hardly any investigations about the preparation of the dosage form tablet from the SDs.

The aim of this study was to examine the properties of the SDs during compression and dissolution. A SD of piroxicam in PEG 4000 was chosen due to its good stability. Based on the manufacturing method previously used, a scale-up should be accomplished, and afterwards the SD should be pulverized to a suitable particle size for compression. The formulations of tablets formed by SD and additional excipients should on one hand provide good compression properties and on the other hand good release of the drug from the tablets. The factors which affect the compression properties and the dissolution properties should be quantified by statistic methods like the multifactorial univariate analysis of variance.

A scale-up was accomplished by increasing the temperature (instead of using an organic solvent) of dispersing the drug powder in the molten carrier, until the drug was completely dissolved in the carrier, within a convenient time. To achieve this the supportive analytical methods of hot stage microscopy (HSM) and differential scanning calorimetry (DSC) were valuable. To reduce the particle size of the waxy SD, a rotor-stator mill gave good results. The SD was additionally analysed by X-ray powder diffraction (XRPD). The particle size was examined by laser diffraction, the drug content of the SD by HPLC.

The study was conducted according to a  $3^2 \cdot 2^3$  factorial design with the following factors: kind of binder, true volume fraction of binder in the tablet, true volume fraction of disintegrant in the tablet, mass concentration of piroxicam in the SD, and surfactant in the SD.

As binders, Emcompress (dicalciumphosphate dihydrate), MicroceLac 100 (compound of microcrystalline cellulose and  $\alpha$ -lactose monohydrate), and Starch 1500 (pregelatinized starch), respectively, were chosen due to their differing properties during compression.

As the volume fractions of the binders in the tablets, 40 % and 70 % (v/v) were chosen in order to obtain contents of binder below and above the percolation threshold.

As a disintegrant, Vivasol (croscarmellose sodium) was used in true volume fractions of 0 %, 4 % and 8 % (v/v).

In the SD, two different concentration of piroxicam (10 % and 20 % (w/w)) and the influence of the addition of a surfactant (0 % and 1 % (w/w) sodium lauryl sulfate) were examined.

Out of the 72 different mixtures of these materials, biplane tablets were produced with an eccentric tableting machine. To obtain similar conditions for the drug release from of the tablets, they were produced to a crushing strength of 50 N. The true volume was the same for every tablet. Tablets of only SD (without further excipients) were also produced for comparison.

From the data on upper and lower punch forces and displacements recorded during the compression, various parameters were determined: maximum geometric pressure, degree of densification, net work and the parameter  $kH$  of the Heckel equation. After 24 hours, the elastic recovery, the degree of densification after elastic recovery, and the crushing strength were examined. In addition, the release of piroxicam was studied and from these data, the time after 80 % of the drug was dissolved ( $t_{80\%}$ ), the mean dissolution time (MDT) and the mean residence (MRT) time were determined. With scanning electron microscopy (SEM) pictures of the pulverized SD and the tablets were taken.

In this investigation the following results were obtained:

The tablets containing only SD showed a strong deceleration of the dissolution rate for piroxicam, compared to the pulverized SD.

The results of the analysis of variance showed a significance for almost all of the higher-ranking interactions so that the underlying interactions or factors were not to be interpreted as main factors.

Mixtures containing 70 % (v/v) Starch 1500 as binder and surfactant in the SD, could not be compressed to the required crushing strength of 50 N. The other mixtures could be compressed mostly very easily, and all of the tablets released 100 % of the piroxicam, however with a different dissolution rate.

In this study, the tablets made from SD with a surfactant always showed a slower dissolution rate compared to the SD without the surfactant.

The SD with 20 % (w/w) piroxicam in the SD showed a higher dissolution rate compared to the SD with 10 % (w/w) piroxicam. With increasing fraction of the binder, the difference in dissolution rate became very small.

By choosing a volume fraction of the binder above the percolation threshold (70 % (v/v)), the increase in the dissolution rate was higher than with any other factor.

The second largest influence was the addition of a disintegrant whereas the amount of disintegrant was of a lesser importance.

The different binders led to tablets with very different properties:

Tablets with Emcompress as a binder could be produced with low maximum pressure. They needed in any case the addition of a disintegrant in relatively high proportions. It was possible to produce tablets with good dissolution properties but only in a small range of variables and the tablets of one mixture showed higher dispersal than with the other binders. Additionally the tablets tended to increase in crushing strength after one day.

With Starch 1500 as binder the tablets showed a high dissolution rate and a low deviation within one mixture. But for the very fast dissolving tablets a very high maximum pressure of 100 MPa was needed. The elastic recovery was high, too, which induced a lower crushing strength of the tablets.

The best tablets (referring to a low maximum pressure as well as to a  $t_{80\%}$  under 5 min) were received when MicroceLac 100 was used as a binder. A volume fraction of 4 % disintegrant was sufficient to obtain tablets with very good dissolution properties.

The tablets with a high dissolution rate showed a dissolution that was much faster than of the pulverized SD. It can therefore be deduced that it is not only possible to preserve the good dissolution properties of the SDs but to even improve them by choosing the appropriate excipients.

## 8 Anhang

Wegen des großen Umfanges der gewonnenen Daten werden im Anhang alle ausgewerteten Parameter der untersuchten Mischungen tabellarisch zusammengefasst.

In den Tabellen werden folgende Abkürzungen verwendet:

MW:	Mittelwert
s:	Standardabweichung
n.b.:	nicht bestimmt
n:	Anzahl der Versuche
VD <sub>min</sub> :	minimaler Verdichtungsgrad unter Komprimierung
VD <sub>24h</sub> :	Verdichtungsgrad nach 24 h
Bruchf.:	Bruchfestigkeit nach 24 h
Rückdehn.:	Rückdehnung nach 24 h
p <sub>max,geom.</sub> :	maximaler geometrischer Druck
kH:	Steigungsparameter nach Heckel
W <sub>brutto</sub> :	Bruttoarbeit
W <sub>Reib.</sub> :	Reibungsarbeit
W <sub>elast.</sub> :	elastische Arbeit
W <sub>netto</sub> :	Nettoarbeit
MDT:	mean dissolution time
MRT:	mean residence time
t <sub>80%</sub> :	Zeit, nach der 80 % des Wirkstoffes freigesetzt waren

Nr.	VD <sub>min</sub>		VD <sub>24h</sub>		Bruchf. (N)		Rückdehn. (%)		P <sub>max,geom.</sub> (MPa)	kH [1/MPa]
	(n=11)		(n=11)		(n=3)		(n=11)			
	MW	s	MW	s	MW	s	MW	s		
1	0.8311	0.0006	0.8344	0.0008	58	0.0	0.40	0.04	19.71	0.037
2	0.8256	0.0006	0.8279	0.0009	60	0.6	0.28	0.06	17.41	0.043
3	0.8652	0.0004	0.8671	0.0007	56	1.7	0.23	0.06	24.72	0.036
4	0.8529	0.0009	0.8555	0.0007	56	2.5	0.31	0.05	20.17	0.042
5	0.7808	0.0006	0.7844	0.0011	51	3.8	0.45	0.07	28.16	0.020
6	0.7753	0.0005	0.7784	0.0008	54	2.5	0.39	0.09	25.45	0.022
7	0.7907	0.0006	0.7937	0.0006	55	1.2	0.38	0.06	30.42	0.019
8	0.7918	0.0003	0.7951	0.0006	56	1.0	0.41	0.05	28.54	0.021
9	0.8228	0.0006	0.8255	0.0010	56	1.0	0.33	0.09	20.61	0.034
10	0.8223	0.0006	0.8250	0.0008	62	2.6	0.33	0.06	19.44	0.038
11	0.8566	0.0007	0.8604	0.0006	59	3.5	0.44	0.07	27.01	0.031
12	0.8533	0.0004	0.8568	0.0005	58	2.0	0.42	0.04	23.52	0.036
13	0.7921	0.0005	0.7972	0.0009	56	1.2	0.64	0.07	34.96	0.016
14	0.7920	0.0006	0.7972	0.0010	54	3.2	0.66	0.07	33.61	0.018
15	0.7952	0.0008	0.8007	0.0009	53	1.2	0.69	0.07	35.26	0.017
16	0.7999	0.0006	0.8057	0.0005	52	1.5	0.73	0.04	36.00	0.017
17	0.8260	0.0005	0.8314	0.0012	56	0.6	0.65	0.15	22.98	0.031
18	0.8263	0.0011	0.8306	0.0014	61	1.0	0.52	0.06	21.95	0.034
19	0.8562	0.0008	0.8630	0.0009	57	1.0	0.80	0.10	30.35	0.027
20	0.8524	0.0006	0.8580	0.0011	57	1.2	0.66	0.13	25.23	0.033
21	0.8024	0.0006	0.8126	0.0009	52	0.6	1.27	0.12	41.86	0.014
22	0.7973	0.0006	0.8055	0.0010	55	2.6	1.03	0.12	37.49	0.016
23	0.8047	0.0008	0.8127	0.0014	54	2.1	0.99	0.15	40.62	0.015
24	0.8080	0.0005	0.8173	0.0010	52	3.6	1.15	0.10	41.12	0.015
25	0.7803	0.0009	0.7849	0.0011	53	2.5	0.60	0.06	16.90	0.038
26	0.7802	0.0009	0.7849	0.0011	57	2.5	0.60	0.06	16.39	0.040
27	0.8154	0.0011	0.8204	0.0012	56	0.6	0.61	0.06	22.50	0.033
28	0.8118	0.0009	0.8161	0.0010	57	0.6	0.53	0.05	19.86	0.038
29	0.7176	0.0007	0.7254	0.0007	49	0.0	1.09	0.05	20.55	0.025
30	0.7176	0.0007	0.7250	0.0005	48	2.0	1.04	0.06	19.88	0.027
31	0.7452	0.0008	0.7531	0.0013	54	0.6	1.06	0.13	24.46	0.024
32	0.7457	0.0010	0.7533	0.0012	56	1.5	1.02	0.06	23.93	0.025
33	0.7798	0.0011	0.7856	0.0014	54	1.2	0.75	0.07	17.94	0.035
34	0.7831	0.0009	0.7884	0.0011	57	2.0	0.67	0.09	17.56	0.038
35	0.8125	0.0011	0.8196	0.0012	55	0.6	0.87	0.09	22.94	0.033
36	0.8131	0.0008	0.8192	0.0009	58	1.0	0.75	0.07	21.73	0.035

Nr.	VD <sub>min</sub>		VD <sub>24h</sub>		Bruchf. (N)		Rückdehn. (%)		P <sub>max,geom.</sub> (MPa)	kH [1/MPa]
	(n=11)		(n=11)		(n=3)		(n=11)			
	MW	s	MW	s	MW	s	MW	s		
37	0.7275	0.0014	0.7358	0.0017	53	1.0	1.14	0.06	23.60	0.023
38	0.7279	0.0011	0.7356	0.0010	50	2.0	1.07	0.03	21.97	0.025
39	0.7512	0.0095	0.7602	0.0097	58	1.0	1.19	0.05	28.44	0.021
40	0.7542	0.0007	0.7625	0.0010	60	1.0	1.09	0.05	26.76	0.023
41	0.7799	0.0012	0.7867	0.0014	56	1.5	0.88	0.10	19.14	0.033
42	0.7797	0.0014	0.7859	0.0016	58	2.1	0.79	0.09	18.60	0.035
43	0.8248	0.0012	0.8323	0.0016	60	0.6	0.91	0.08	26.90	0.030
44	0.8102	0.0010	0.8178	0.0012	55	2.1	0.94	0.07	21.89	0.034
45	0.7355	0.0010	0.7453	0.0011	50	1.2	1.34	0.05	25.44	0.022
46	0.7226	0.0007	0.7334	0.0009	47	1.0	1.49	0.04	24.25	0.022
47	0.7614	0.0007	0.7723	0.0007	56	0.6	1.43	0.08	30.65	0.020
48	0.7525	0.0013	0.7633	0.0014	53	0.6	1.44	0.07	28.86	0.021
49	0.9090	0.0014	0.9199	0.0015	56	0.6	1.20	0.10	34.46	0.035
50	0.8988	0.0010	0.9089	0.0013	57	2.1	1.13	0.07	27.67	0.041
51	0.9709	0.0011	0.9856	0.0011	54	1.2	1.51	0.09	67.38	0.031
52	0.9531	0.0008	0.9674	0.0014	56	1.0	1.50	0.13	47.68	0.036
53	0.9593	0.0016	0.9883	0.0016	42	1.5	3.02	0.10	98.58	0.020
54	0.9581	0.0016	0.9867	0.0017	46	1.0	2.98	0.08	96.13	0.020
55	nicht tablettierbar									
56	nicht tablettierbar									
57	0.9022	0.0015	0.9168	0.0018	46	2.0	1.61	0.09	35.40	0.033
58	0.9011	0.0024	0.9130	0.0034	58	2.5	1.32	0.22	32.75	0.036
59	0.9742	0.0014	0.9920	0.0013	53	0.6	1.83	0.07	78.39	0.029
60	0.9540	0.0008	0.9697	0.0013	53	3.2	1.65	0.08	54.36	0.032
61	0.9564	0.0008	0.9859	0.0007	44	0.6	3.08	0.08	101.58	0.019
62	0.9487	0.0008	0.9785	0.0010	43	1.5	3.15	0.09	94.02	0.019
63	nicht tablettierbar									
64	nicht tablettierbar									
65	0.9062	0.0009	0.9217	0.0015	49	5.1	1.72	0.10	39.45	0.031
66	0.8970	0.0022	0.9118	0.0027	55	2.1	1.65	0.09	34.76	0.033
67	0.9694	0.0011	0.9905	0.0015	49	0.6	2.18	0.05	77.86	0.027
68	0.9535	0.0012	0.9727	0.0013	52	0.6	2.02	0.07	58.83	0.030
69	0.9611	0.0019	0.9911	0.0024	46	1.5	3.13	0.10	109.52	0.018
70	0.9436	0.0007	0.9728	0.0010	43	1.5	3.10	0.09	91.72	0.018
71	nicht tablettierbar									
72	nicht tablettierbar									



Nr.	W <sub>brutto</sub> [J]	W <sub>Reib.</sub> [%]	Welast. [%]	W <sub>netto</sub> [J]	MDT (min.)	MRT (min.)	t <sub>80%</sub> (min.)	
	(n=11)	(n=11)	(n=11)	(n=11)	(n=6)	(n=6)	(n=6)	MW
1	1.154	8.392	1.166	1.044	53.55	35.48	86.0	8.8
2	1.119	9.101	1.081	1.005	34.48	24.30	58.0	5.9
3	1.387	7.672	1.253	1.263	n.b.	n.b.	127.6	10.5
4	1.230	8.638	1.196	1.109	n.b.	n.b.	84.2	4.3
5	1.855	8.569	2.139	1.656	56.19	45.61	97.5	9.0
6	1.766	7.798	1.283	1.606	52.56	44.08	92.0	16.0
7	1.988	7.334	1.431	1.814	n.b.	n.b.	107.3	3.8
8	1.930	7.643	1.338	1.756	n.b.	n.b.	125.0	5.1
9	1.184	8.242	1.451	1.069	29.45	23.77	50.9	9.4
10	1.224	8.631	1.290	1.102	18.06	13.59	30.6	3.5
11	1.495	7.419	1.633	1.360	n.b.	n.b.	77.7	2.0
12	1.395	8.329	1.486	1.258	n.b.	n.b.	60.3	9.4
13	2.175	7.132	1.765	1.982	7.86	10.36	14.0	6.3
14	2.184	8.171	1.945	1.962	5.80	9.46	9.7	5.3
15	2.189	6.363	1.894	2.008	n.b.	n.b.	14.0	10.9
16	2.269	7.198	1.795	2.065	n.b.	n.b.	11.6	7.4
17	1.310	7.875	1.509	1.187	27.00	21.42	47.4	4.0
18	1.349	8.131	1.458	1.220	13.60	10.98	24.0	1.4
19	1.659	7.162	1.928	1.508	n.b.	n.b.	59.8	6.1
20	1.459	7.868	1.647	1.320	n.b.	n.b.	31.6	1.7
21	2.494	6.974	2.104	2.268	6.38	11.90	9.3	6.0
22	2.346	7.174	1.966	2.132	5.13	9.21	8.1	3.5
23	2.440	6.674	2.097	2.226	n.b.	n.b.	13.4	4.9
24	2.489	7.211	1.833	2.264	n.b.	n.b.	5.1	6.2
25	1.226	8.426	1.569	1.103	45.30	32.30	76.9	6.9
26	1.255	8.608	1.503	1.128	21.49	17.63	37.4	14.1
27	1.584	7.804	1.693	1.434	n.b.	n.b.	108.2	24.4
28	1.450	8.605	1.738	1.300	n.b.	n.b.	65.0	10.8
29	1.810	7.941	1.877	1.632	4.63	7.73	7.9	3.5
30	1.822	8.146	1.792	1.641	2.97	4.25	3.5	0.6
31	2.128	7.462	1.782	1.931	n.b.	n.b.	59.4	2.9
32	2.137	7.892	1.754	1.931	n.b.	n.b.	34.7	1.9
33	1.293	8.519	1.755	1.160	21.80	17.29	39.1	2.5
34	1.324	8.441	1.617	1.191	13.73	11.28	24.4	4.0
35	1.602	7.535	1.874	1.452	n.b.	n.b.	72.5	6.2
36	1.563	8.082	1.892	1.407	n.b.	n.b.	38.3	5.7

Nr.	$W_{\text{brutto}}$ [J]	$W_{\text{Reib.}}$ [%]	$W_{\text{elast.}}$ [%]	$W_{\text{netto}}$ [J]	MDT (min.)	MRT (min.)	$t_{80\%}$ (min.)	
	(n=11)	(n=11)	(n=11)	(n=11)	(n=6)	(n=6)	(n=6)	MW
37	2.056	7.921	2.367	1.845	0.98	1.97	1.5	0.3
38	1.958	7.681	1.908	1.770	1.61	1.91	2.1	0.5
39	2.391	6.854	2.346	2.171	n.b.	n.b.	2.1	0.3
40	2.326	7.127	2.001	2.114	n.b.	n.b.	2.4	0.3
41	1.344	7.920	1.918	1.212	14.45	15.01	29.3	3.2
42	1.389	8.241	1.809	1.250	4.14	5.22	7.9	1.2
43	1.847	7.451	1.955	1.673	n.b.	n.b.	58.2	4.4
44	1.570	8.017	1.955	1.414	n.b.	n.b.	24.8	3.9
45	2.189	7.095	2.220	1.985	0.80	3.36	1.3	0.2
46	2.100	7.389	2.113	1.900	1.32	1.39	1.8	0.1
47	2.549	6.747	2.112	2.323	n.b.	n.b.	2.1	0.3
48	2.443	7.093	2.283	2.214	n.b.	n.b.	3.1	0.4
49	1.726	6.706	3.390	1.552	23.30	18.50	40.5	2.9
50	1.491	6.860	3.030	1.343	11.86	9.93	20.3	1.8
51	2.631	6.055	5.171	2.336	n.b.	n.b.	38.1	2.9
52	2.077	6.683	3.997	1.855	n.b.	n.b.	23.9	1.5
53	4.870	5.180	6.096	4.321	3.88	5.05	5.9	3.1
54	4.745	5.196	6.534	4.188	6.66	6.01	11.6	3.1
55	nicht tablettierbar							
56	nicht tablettierbar							
57	1.827	6.267	3.383	1.650	19.32	15.30	33.4	1.1
58	1.782	6.622	3.115	1.608	11.04	8.91	18.9	1.1
59	3.068	5.791	5.712	2.715	n.b.	n.b.	37.2	1.8
60	2.377	6.292	4.484	2.121	n.b.	n.b.	21.3	0.8
61	5.181	5.201	5.932	4.604	4.62	4.74	7.5	2.5
62	4.895	5.236	5.969	4.347	4.38	4.43	7.3	2.6
63	nicht tablettierbar							
64	nicht tablettierbar							
65	2.089	6.347	3.714	1.879	17.99	14.79	31.2	2.8
66	1.936	6.578	3.414	1.743	10.10	8.11	17.0	2.1
67	3.204	5.557	5.581	2.847	n.b.	n.b.	34.3	3.3
68	2.646	6.065	4.687	2.362	n.b.	n.b.	19.6	1.2
69	5.731	5.107	6.449	5.068	4.78	4.67	8.3	2.3
70	4.962	5.088	5.735	4.425	4.75	4.27	8.0	1.7
71	nicht tablettierbar							
72	nicht tablettierbar							

## 9 Literaturverzeichnis

- Akbuğa J, Gürsoy A, Yetimoğlu F. 1988.  
Preparation and properties of tablets prepared from furosemide-PVP solid dispersions systems.  
Drug Dev. Ind. Pharm. 14: 2091-2108.
- Al-Angari AA, Kennerley JW, Newton JM. 1984.  
The compaction properties of polyethylene glycols.  
J. Pharm. Pharmacol. 37: 151-153.
- Allen LV, Levinson RS, Martono DD. 1978.  
Dissolution Rates of Hydrocortisone and Prednisone Utilizing Sugar Solid Dispersion Systems in Tablet Form.  
J. Pharm. Sci. 67(7): 979-981.
- Backhaus K, Erichson B, Plinke W, Weiber R. 2003.  
Multivariate Analysenmethoden, 9. Auflage.  
Springer-Verlag: Berlin Heidelberg. S 117-153.
- Barnes WJ, Luetzel WG, Price FP. 1961.  
Crystallization of Poly-(Ethylene Oxide) in Bulk  
J. Phys. Chem. 65: 1742-1748.
- Beaumont RH, Clegg B, Gee G, Herbert JBM, Marks DJ, Roberts RC, Sims D. 1966.  
Heat Capacities of Propylene Oxide and of Some Polymers of Ethylene and Propylene Oxides.  
Polymer 7: 401-417.
- Belda PM, Mielck JB. 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.
- Belda PM, Mielck JB. 1999.  
The tableting machine as an analytical instrument: qualification of the tableting machine and the instrumentation with respect to the determination of punch separation and validation of the calibration procedures.  
Eur. J. Pharm. Biopharm. 47: 231-245.
- Beyer C, Maasz J. 1987.  
Röntgendiffraktometrie in der Pharmazie.  
Pharmazie in unserer Zeit 16(1): 12-29.

- Bhattacharyya M, Basu SK, Gupta BK, Ghosal SK, Mandal SC, Chattaraj SC. 1993.  
Formulation and in vitro- in vivo characterization of solid dispersions of piroxicam.  
Drug Dev. Ind. Pharm. 19(6): 739-747.
- Brunner E. 1904.  
Reaktionsgeschwindigkeit in heterogenen Systemen.  
Z. physik. Chemie 47: 56-102.
- Chiou WL, Riegelman S. 1971.  
Pharmaceutical Applications of Solid Dispersion Systems.  
J. Pharm. Sci. 60: 1281-1302.
- Craig DQM. 1990.  
Polyethylene Glycols and Drug Release.  
Drug Dev. Ind. Pharm. 16(17): 2501-2526.
- 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.
- Emcompress-Produktinformation. 2004.  
JRS Pharma GmbH, D-Rosenberg.
- Europäisches Arzneibuch 4.04. 2003.  
Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart.
- FDA 1997.  
Guidance for Industry- Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms.
- Fernandez M, Rodriguez IC, Margarit MV, Cerezo A. 1992.  
Characterization of solid dispersions of piroxicam/ polyethylene glycol 4000.  
Int. J. Pharm. 84: 197-202.
- Ford JL, Rubinstein MH. 1980.  
Formulation and aging of tablets prepared from indomethacin-poly(ethylene glycol) 6000 solid dispersions.  
Pharm. Acta Helv. 55: 1-7.

- Ford JL. 1986.  
The Current Status of Solid Dispersions.  
Pharm. Acta Helv. 61(3): 69-88.
- Forster A, Rades T, Hempenstall J. 2002  
Selection of Suitable Drug and Excipient Candidates to Prepare Glass Solutions by Melt Extrusion for Immediate Release Oral Formulations.  
Pharm. Tech. Europe 10: 27-37.
- Haack D. 2001.  
Physikalische und chemische Veränderungen in Festen Dispersionen: Einfluss von hydrophilen Polymeren auf die Stabilität von Piroxicam.  
Dissertation Universität Hamburg.
- Heckel RW. 1961a.  
Density-pressure relationships in powder compaction.  
Trans. Metall. Soc. A.I.M.E. 221: 671-675
- Heckel RW. 1961b.  
An analysis of powder compaction phenomena.  
Trans. Metall. Soc. A.I.M.E. 221: 1001-1008
- Heun G, Breitreutz J. 1994.  
Structures and molecular attributes of polyethylene glycols.  
Pharmazie 94: 562-565.
- Hoechst AG. 1992.  
Polyethylenglykole.  
Marketing und Technischer Service Spezialitäten.
- Holman LE. 1988.  
The relationship between porosity and some mechanical properties of pharmaceutical one and two component compacts.  
Dissertation Universität Basel.
- Hüttenrauch R, Fricke S. 1981.  
Bedeutung der Helix-Struktur für die Eigenschaften der Polyethylenglykole.  
Acta Pharm. Tech. 27: 93-98.
- ICH. 1996.  
ICH Harmonised Tripartite Guideline: Validation of Analytical Procedures: Methodology.  
ICH Steering Committee.

- Kleppmann W. 2003.  
Taschenbuch Versuchsplanung - Produkte und Prozesse optimieren.  
Carl Hanser Verlag: München. S 81 & 267-269.
- Kozjek F, Golic L, Zupet P, Palka E, Vodopivec P, Japelj M. 1985.  
Physico-chemical properties and bioavailability of two crystal forms of piroxicam.  
Acta Pharm. Jugosl. 35: 275-281.
- Krause P. 1991.  
Einflüsse des Geschwindigkeitsverlaufs in Exzenter-Tablettiermaschinen auf die Verdichtungseigenschaften von pharmazeutischen Haufwerken.  
Dissertation Universität Hamburg.
- Kreuter J. 1999.  
Feste Dispersionen. S 262-274.  
in: Herzfeldt CD, Kreuter J. 1999  
Grundlagen der Arzneiformenlehre, Galenik 2.  
Springer-Verlag: Berlin Heidelberg.
- Larhrib H, Wells JI. 1997a.  
Compression of thermally treated Polyethylene glycol 10000.  
Int. J. Pharm. 153: 51-58.
- Larhrib H, Wells JI. 1997b.  
Polyethylene glycol and dicalcium phosphate mixtures: effect of tableting pressure.  
Int. J. Pharm. 159: 75-83.
- Larhrib H, Wells JI, Rubinstein MH. 1997.  
Compressing polyethylene glycols: the effect of compression pressure and speed.  
Int. J. Pharm. 147: 199-205.
- Larhrib H, Wells JI, Rubinstein MH, Ricart G. 1997.  
Characterization of PEGs using matrix-assisted laser desorption/ionization mass spectrometry and other related techniques.  
Int. J. Pharm. 147(2): 187-198.
- Leuenberger H, Rohera BD, Haas C. 1987.  
Percolation theory- a novel approach to solid dosage form design.  
Int. J. Pharm. 38: 109-115.
- Mager H. 1982.  
Moderne Regressionsanalyse.  
Sauer + Sauerländer Verlag: Frankfurt/M.-Aarau.

- MicroceLac 100-Produktinformation. 2004.  
Meggler GmbH, D-Wasserburg.
- Möller H, Siewert M. 1995.  
FIP Guidelines for Dissolution Testing of Solid Oral Products.  
Pharm. Ind. 57(5): 362-369.
- Müller RH, Schuhmann R. 1996.  
Teilchengrößenmessung in der Laborpraxis.  
Wiss. Verlagsgesellschaft mbH: Stuttgart.
- Nernst W. 1904.  
Theorie der Reaktionsgeschwindigkeit in heterogenen Systemen.  
Z. physik. Chemie 47: 52-55.
- Neubeck M. 2000.  
Piroxicam in Kommentar zur Ph.Eur. NT 2000.  
Hrsg.: Hartke K, Hartke H, Mutschler E, Rücker G, Wichtl M.  
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH: Stuttgart.
- Noyes AA, Whitney WR. 1897.  
The rate of solution of solid substances in their own solutions.  
J. Amer. Chem. Soc. 19: 930-934.
- Olsson H, Mattson S, Nyström C. 1998.  
Evaluation of the effect of addition of polyethylene glycols of differing  
molecular weights on the mechanical strength of sodium chloride and so-  
dium bicarbonate tablets.  
Int. J. Pharm. 171: 31-44.
- Pan RN, Chen JH, Chen RRL. 2000.  
Enhancement of Dissolution and Bioavailability of Piroxicam in Solid  
Dispersion System.  
Drug Dev. Ind. Pharm. 26(9): 989-994.
- Podczek F. 1992.  
Comparison of in vitro dissolution profiles by calculating mean dissolution  
time (MDT) or mean residence time (MRT).  
Int. J. Pharm. 97: 93-100.
- Retzlaff G, Rust G, Waibel. 1978.  
Statistische Versuchsplanung, 2. Auflage.  
Verlag Chemie: Weinheim, New York. S 42-43.

- Reynolds JEF, Martindale W. 1998.  
Piroxicam.  
The Extra Pharmacopoeia, 29<sup>th</sup> Edition. London: The Royal Pharmaceutical Society.
- Riesen R, Widmann G. 1984  
Thermoanalyse: Anwendungen, Begriffe, Methoden. Heidelberg: Hüthig.
- Ritschel WA, Bauer-Brandl A. 2002.  
Die Tablette: Handbuch der Entwicklung, Herstellung und Qualitätssicherung, 2. Auflage.  
Editio-Cantor-Verlag: Aulendorf. S 106-117 & 430-444.
- Sakr A, Bose M, Menon A, 1993.  
Comparative effectiveness of super disintegrants on the characteristics of directly compressed triamteren hydrochlorothiazide tablets.  
Pharm. Ind. 55(10): 953-957.
- Schenk D. 1979.  
Physikalisch-chemische Untersuchungen zur Charakterisierung von Sprühprodukten unter besonderer Berücksichtigung der Röntgendiffraktometrie und Differentialthermoanalyse.  
Acta Pharm. Tech. 24(4): 241-281.
- Schmidt PC, Weyhing K. 2004.  
Arzneiformen unter dem Rasterelektronenmikroskop.  
Dt. Apotheker Ztg. 18: 48-52.
- Sekiguchi K, Obi N. 1961.  
Studies on Absorption of Eutectic Mixture. I. A Comparison of the Behaviour of Eutectic Mixture of Sulfathiazole and that of Ordinary Sulfathiazole in Man.  
Chem. Pharm. Bull. 9: 866-872.
- Serajuddin ATM, 1999.  
Solid Dispersion of Poorly Water-Soluble Drugs: Early Promises, Subsequent Problems, and Recent Breakthroughs.  
J. Pharm. Sci. 88(10): 1058-1066.
- Sheth AR, Bates S, Muller FX, Grant DJW. 2004.  
Polymorphism in Piroxicam.  
Crystal Growth & Design 4(6): 1091-1098.



Sjökvist E, Nyström C, Aldén M, Caram-Lelham N. 1992.  
Physicochemical aspects of drug release. XIV. The effects of some ionic and non-ionic surfactants on properties of a sparingly soluble drug in solid dispersions.

Int. J. Pharm. 79: 123-133.

Sjökvist E, Nyström C. 1990.

Physicochemical aspects of drug release. XI. Tableting properties of solid dispersions, using xylitol as carrier material.

Int. J. Pharm. 67: 139-153.

Starch 1500-Produktinformation. 2004.

Colorcon Limited, GB-Dartford.

Sucker H. 1971.

Methoden zum Planen und Auswerten von Versuchen. I. Factorial Design, eine Einführung.

Informationsdienst der APV 17(1/2): 52-68.

Tadokoro H, Chatani Y, Yoshihara T, Tahara S, Murahashi S. 1964.

Structural studies on polyethers,  $[-(\text{CH}_2)_m\text{-O-}]_n$ . II. Molecular structure of poly(ethylene oxide).

Macromol. Chem. 73: 109-127

Urbanetz NA. 1999.

Stabilität und Stabilisierung Fester Dispersionen auf der Basis von Polyethylenglykol.

Dissertation Universität Düsseldorf.

USP XXIII. 1995.

Piroxicam Capsules.

USP Convention Inc., USA-Rockville, MD.

Velasco Antequera MV, Muñoz-Ruiz A, Monedero Perales MC, Jiménez-Castellanos Ballesteros MR. 1994.

Effect of the Addition of Three Disintegrants on the Tabletability of Calcium-Phosphate Based Materials.

Eur. J. Pharm. Biopharm. 40(5): 344-347.

Vivasol-Produktinformation. 2004.

JRS Pharma GmbH, D-Rosenberg.

Voegele D. 1985.

Zur Bedeutung der Verteilungsfunktion der Freisetzungzeiten für die Galenik.

Dissertation Universität Düsseldorf.

Vrečer F, Vrbinc M, Meden A. 2003.

Characterization of piroxicam crystal modifications.

Int. J. Pharm. 256: 3-15.

Wade A, Weller PJ. 1994.

Handbook of Pharmaceutical Excipients, Second Edition.

The Pharmaceutical Press: London.

York P. 1979.

A consideration of experimental variables in the analysis of powder compaction behaviour.

J. Pharm. Pharmacol. 31: 244-246.

## 10 Geräteliste

### Bruchfestigkeitsmessung

1. Tablettenbruchfestigkeitstester TBH 28  
Erweka Apparatebau GmbH, D-Heusenstamm

### Dichtebestimmung

2. Stereopycnometer SPY- 2  
Quantachrome Corp., USA-Syosset, NY

### DSC

3. Differential Scanning Calorimeter DSC 7  
Perkin Elmer, D-Überlingen
4. Thermal Analysis Controller TAC 7/ DX  
Perkin Elmer, D-Überlingen
5. DSC Aluminium-Tiegel, KIT No. 0219-0041  
Perkin Elmer, D-Überlingen

### Freisetzung

6. Auflösungsgerät Sotax AT 7  
Sotax AG, CH-Basel
7. Glass Microfibre Filters GF/D, 25 mm Ø  
Whatman International Ltd., GB-Maidstone
8. Minipuls 3, Peristaltic Pump  
Gilson Medical Electronics, F-Villiers-le-Bel
9. Spektralphotometer Uvikon 930 mit Probenwechsler  
BIO-TEK Kontron Instruments GmbH, D-Neufahrn
10. Durchflussküvetten QS 0.200 cm  
Hellma GmbH & Co., D-Müllheim

## Höhenmessung

11. Digimatic Indicator 543  
Mitotuyo Corp., J-Tokyo

## HPLC-Anlage und Zubehör

12. Pumpe P 1000  
TSP, D-Darmstadt
13. UV-Detektor BT 8200 mit variabler Wellenlänge  
Durchflusszelle 8 µl, Schichttiefe 10.0 mm, Time Constant fast,  
Range 0.005  
Biotronik GmbH, D-Maintal
14. Autosampler HPLC 360  
Kontron, D-Neufahrn
15. Degasser X-Act 4 Channel  
Jour Research, S-Onsala
16. Säule Prodigy ODS (3), RP 18, 250 x 4.6 mm i.D., 5 µm, 100 Å  
Phenomenex, USA-Torrance, Ca
17. Vorsäule Prodigy ODS (3), RP 18, 30 x 4.6 mm i.D., 5 µm, 100 Å  
Phenomenex, USA-Torrance, Ca
18. Vorsäulenfilter A 103x, stainless steel mit PEEK, 0.5 µm mittlerer  
Porendurchmesser  
Upchurch, USA-Oak Harbor
19. A/D-Wandlerkarte mit zwei Aufnahmekanälen  
SCPA, D-Stuhr
20. Braunglasvial 1 ml, N 11-1  
Macherey & Nagel, D-Düren
21. Rotilabo-Spritzenfilter steril,  
0.22µm Zellulosemischester, Art. P664.1  
Carl Roth GmbH & Co, D-Karlsruhe
22. pH-Meter MP 225  
Mettler-Toledo GmbH, CH-Schwerzenbach

23. pH-Einstabmesskette InLab 410  
Mettler-Toledo GmbH, CH-Schwerzenbach
24. Ultraschallbad Sonorex Super RK 1028 BH  
Bandelin, D-Berlin

### **Klimaanlage**

25. Klimaanlage RB 2000S  
Weiss Klimatechnik GmbH, D-Reiskirchen

### **Laserdiffraktometer**

26. Sympatec Laserdiffraktometer (Helos/ Rodos)  
Sympatec GmbH, D-Clausthal-Zellerfeld

### **Mikroskopie**

27. Mikroskop Orthoplan, Vergrößerungen 40-, 100- und 400-fach  
Leitz, D-Wetzlar
28. Heiztisch FP 52  
Mettler, D-Gießen
29. 3-CCD Color Camera HV-C20  
Hitachi Denshi Ltd., J-Tokyo

### **Mischer**

30. Schleudermischer Turbula System Schatz T2/A  
Willi Bachofen, CH-Basel

### **Mühle**

31. Rotor-Schnellmühle, „Pulverisette 14“  
Schlagrotor Edelstahl, 12 Rippen  
Fritsch, D-Idar-Oberstein
32. Siebring mit Trapezloch 2 mm  
Fritsch, D-Idar-Oberstein

### **REM**

33. Rasterelektronenmikroskop Leo 1525 Gemini  
Zeiss, D-Oberkochen

**Röntgendiffraktometer**

34. Röntgendiffraktometer Iso-Debeyeflex 1001  
Seifert, D-Ahrensburg
35. Kupfer Anode mit  $\text{CuK}_\alpha$ -Strahlung, Wellenlänge: 154,2 pm und  
Zählrohr  
Berthold, D-Norderstedt
36. Goniometer  
Philipps, NL-Eindhoven

**Rührer**

37. Laborrührer Type RZR  
Heikolph Elektro KG, D-Kelheim

**Siebe**

38. Kressner Rezeptursieb,  $\varnothing$  40 cm  
Linke Industrie Technik GmbH, D-Kassel

**Tablettierung**

39. Exzenter-Tablettiermaschine Hanseaten Exacta I  
W. Fette GmbH, D-Schwarzenbek
40. Frequenzumrichter Typ 613 E1C  
Lenze Aerzen GmbH, D-Hameln
41. Quarzkristall-Messunterlagscheiben Type 9021  
Kistler, CH-Winterthur
42. Wegaufnehmer Typ W 10, Genauigkeitsklasse 0.2  
Hottinger Baldwin Messtechnik GmbH, D-Darmstadt
43. Ladungsverstärker Type 5054 A  
Kistler, CH-Winterthur
44. 16 bit A/D-Wandlerkarte, PCI-MIO-16XE-10  
National Instruments, D-München
45. Trägerfrequenzmessverstärker Typ KWS 3082 A  
Hottinger Baldwin Messtechnik GmbH, D-Darmstadt

46. Parallelendmaße gemäß DIN 861,  
zylindrisch,  $\varnothing$  9 mm, Genauigkeitsklasse 1  
Kolb & Baumann, D-Aschaffenburg
47. Mikromotor Bravo TD, 30 000 rpm, mit Winkelstück  
Hager & Werken GmbH & Co. KG, D-Duisburg

### **Temperaturmessung**

48. Anschützthermometer-Thermometer  
Brand, D-Wertheim/Main
49. Thermoelemente Nickel-Chromnickel Typ K  
Thermocoax, F-Suresnes
50. Datenerfassungsstation Linseis LSB36-III  
Linseis GmbH, D-Selb

### **Waagen**

51. Analysenwaage AE 166  
Mettler Waagen GmbH, D-Gießen
52. Analysenwaage BL 1500  
Sartorius GmbH, D-Göttingen
53. Analysenwaage Micro M 500 P  
Sartorius GmbH, D-Göttingen

## 11 Software

- S1 ChromStar 4.06  
SCPA, D-Stuhr
- S2 Excel 2000  
Microsoft Corp., USA
- S3 KS 400 Imaging System 3.0  
Carl Zeiss Vision GmbH, D-Eching
- S4 LabVIEW, Version 7.0  
National Instruments, D-München
- S5 Origin Version 7.0  
OriginLab Corporation, USA-Northampton MA
- S6 Pyris Series Thermal Analysis Version 4.01  
Perkin Elmer, D-Überlingen
- S7 SPSS Version 10.0  
SPSS Inc., GB-Working
- S8 TOCCATA Version 9/91, Dr. R. Frontini  
Statistikprogramm zur Auswertung der Linearen Regression
- S9 Windox 3.2  
Sympatec GmbH, D-Clausthal-Zellerfeld



## 12 Lebenslauf

Geburtsdatum	13.01.1976
Geburtsort	Hamburg
1982-1988	Grundschule und Orientierungstufe in Hamburg und Bremen
1988-1996	Altes Gymnasium in Bremen
1992-1993	Auslandsaufenthalt in Schweden
Okt. 1996 – Okt. 2000	Studium der Pharmazie in Hamburg
Sept. 1998	1. Abschnitt der Pharmazeutischen Prüfung
Okt. 2000	2. Abschnitt der Pharmazeutischen Prüfung
Nov. 2000 – Apr. 2001	1. Teil des Praktischen Jahres bei der IDEA AG in München
Mai 2001 – Okt. 2001	2. Teil des Praktischen Jahres in der Feen-Apotheke in Hamburg
Dez. 2001	3. Abschnitt der Pharmazeutischen Prüfung Erteilung der Approbation zur Apothekerin
Nov. 2001 – Apr. 2005	wissenschaftliche Mitarbeiterin in der Abteilung Pharmazeutische Technologie des Institutes für Pharmazie an der Universität Hamburg
seit Nov. 2001	Beginn der Promotionsarbeit in dieser Abteilung

