Praktische Minitablettierung

Aspekte der Entwicklung und Untersuchung einer Minitabletten-Formulierung für einen autoadhäsiven Wirkstoff

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
des Fachbereiches Chemie
der Universität Hamburg

vorgelegt von

Ulrike Kraas

aus Tübingen

Hamburg 2005

Gutachter:	Prof. Dr. J. B. Mielck
	Prof. Dr. W. Kaminsky
Tag der Disputation:	18. November 2005

Die vorliegende Arbeit entstand auf Anregung und unter der Leitung von

Herrn Prof. Dr. Jobst B. Mielck

in der Zeit vom Oktober 2000 bis August 2005 in der Abteilung Pharmazeutische Technologie am Institut für Pharmazie der Universität Hamburg.

Ganz besonders danke ich meinem Doktorvater, Lehrer und Skipper für die herzliche Aufnahme in seinen Arbeitskreis und die Überlassung des interessanten Themas. Sein jederzeit offenes Ohr, die vielen wertvollen Anregungen und fruchtbaren Diskussionen waren mir eine große Hilfe. Sein unerschöpflicher Optimismus, seine Menschlichkeit und Güte werden mir immer ein großes Vorbild bleiben.

Dank an dieser Stelle auch an alle anderen Personen und Firmen, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben:

Herrn Dr. Franke und Herrn Dr. Lennartz von der Desitin Arzneimittel GmbH danke ich für ihren Rat und ihre Diskussionsbereitschaft, für den zur Verfügung gestellten Sultiam-Rohstoff, für die Überlassung einer Rundläufertablettiermaschine und ganz besonders für die großzügige Möglichkeit, bei Desitin im Hause Granulatchargen herstellen zu dürfen - wobei ich mich bei Herrn Raimer und Herrn Plaumann sowie bei Herrn Hüner, Herrn Wagner und Herrn Worms für ihre Hilfsbereitschaft bedanken möchte.

Ein großer Dank geht an die Firma Ritter Pharma-Technik für die Anfertigung und Überlassung der exzellenten Mehrfach-Minitablettierwerkzeuge.

Der Firma DIOSNA Diercks & Söhne GmbH möchte ich für die zeitweise Überlassung eines Pharmamischers und den Firmen BASF AG, FMC BioPolymers, Lehmann & Voss & Co. und Röhm GmbH & Co. KG für die großzügige Überlassung von Hilfsstoffen danken.

Meinen Kollegen sei gedankt für die Unterstützung und die guten Anregungen, aber insbesondere auch für die vielen schönen Momente, die mir die Promotionszeit unvergesslich machen werden. Mein Dank gilt Dr. Detlev Haack, Dr. Annette Grave, Dr. Edna Wallmann, Dr. Janina Bielefeldt, Stefanie Welzel und Natascha Fleischmann. Ein besonderes Dankeschön geht an meine Labor-Nachbarn Dr. Jan-Peter Mittwollen, der mich in die Geheimnisse der Minitablettierung einwies und an Carsten Röttger für seine nie endende Hilfsbereitschaft.

Danken möchte ich allen ständigen Mitarbeitern des Pharmazeutischen Instituts, die

mich während meiner Arbeit unterstützt haben, insbesondere Frau Petra Belda für ihre wertvolle Hilfe bei Fragen rund um die Tablettierung und Herrn Dr. Albrecht Sakmann, Frau Petra Borbe und Herrn Wulf Schüler für ihre stete und tatkräftige Hilfsbereitschaft.

Desweiteren danke ich Herrn Holger Stockhusen für zahlreiche Reparaturen an elektronischen Geräten jeglicher Art, Frau Zeise und ihren Mitarbeitern sowie Herrn Ruth und seinen Mitarbeitern für die Konstruktion verschiedenster Spezialanfertigungen von Küvettenhalter bis Kalibrierwerkzeug.

Bedanken möchte ich mich auch bei Frau Walter vom Zoologischen Institut der Universität Hamburg für die Geduld während der zeitraubenden Sitzungen am Rasterelektronenmikroskop.

Nicht zuletzt danke ich meinen Eltern, Geschwistern und Freunden für die moralische Unterstützung bei der Anfertigung dieser Arbeit und darüberhinaus meinem Vater, Dr. rer. nat. Ekkehard Kraas, für seine Hilfestellung bei statistischen Fragestellungen.
Ein ganz besonderes Dankeschön gilt meinem lieben Freund Matthias für seine Unterstützung und seine Geduld während der Höhen und Tiefen der Promotionszeit.

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung und Problemstellung 1

1.1 Einleitung 1

1.2 Problemstellung 6

2 Allgemeiner Teil 7

2.1 Anziehungskräfte zwischen Pulverpartikeln 7

2.2 Granulierung 7

2.3 Der Tablettiervorgang 11

2.4 Wirkstofffreisetzung 14

3 Material und Methoden 17

3.1 Material 17

3.1.1 Sultiam 18

3.1.2 Beschreibung und Charakterisierung der Hilfsstoffe 22

3.1.2.1 Lactochem Powder 22

3.1.2.2 Avicel PH 101 23

3.1.2.3 Kollidon 30 26

3.1.2.4 Aerosil 26

3.1.2.5 Magnesiumstearat 27

3.1.2.6 Kollicoat SR 30 D 30

3.1.2.7 Kollicoat IR 31

3.1.2.8 D - (–) - Mannitol 31

3.1.2.9 Eudragit RL 30 D 31

3.1.2.10 Talkum 32

3.1.2.11 Sicovit Rot 32

3.2 Methoden 34

3.2.1 Pulvertechnologische Untersuchungen der Ausgangsstoffe 34

3.2.1.1 Partikeldichten 34

3.2.1.2 Laserdiffraktometrie 34
3.2.1.3 Rasterelektronenmikroskopie 35
3.2.2 Granulierung 36
3.2.2.1 Schnellmischer 36
3.2.2.2 Versuchsplan und Versuchsdurchführung 39
3.2.3 Pulvertechnologische Untersuchungen der Granulate 44
3.2.3.1 Partikeldichten 44
3.2.3.2 Haufwerksdichten 44
3.2.3.3 Siebanalyse 46
3.2.3.4 Luftstrahlsiebung 50
3.2.3.5 Fließeigenschaften 51
3.2.3.5.1 Fließgeschwindigkeit 51
3.2.3.5.2 Stockungstendenz 51
3.2.3.6 Rasterelektronenmikroskopie 52
3.2.3.7 Tablettiermischungen 53
3.2.4 Tablettierung mit der Exzentertablettiermaschine 54
3.2.4.1 Tablettiermaschine und Tablettierwerkzeug 54
3.2.4.2 Datenaufnahme 54
3.2.4.3 Kraftkalibrierung und –messung 55
3.2.4.4 Wegkalibrierung und –messung 56
3.2.4.5 Stempelstauchung 57
3.2.4.6 Prinzip der Tablettierversuche 58
3.2.4.7 Versuchsplan und Versuchsdurchführung 59
3.2.4.8 Maximaler Verdichtungsgrad 60
3.2.4.9 Druckfestigkeit 61
3.2.4.10 Schnelle und langsame elastische Rückdehnung 61
3.2.4.11 Gleichförmigkeit der Masse und des Gehalts 62
3.2.5 Tablettierung mit einer Rundläufertablettiermaschine 62
3.2.5.1 Tablettiermaschine und Tablettierwerkzeug 62

3.2.5.2 Datenaufnahme 63
3.2.5.3 Kraftkalibrierung 63
3.2.5.4 Untersuchung verschiedener Fülleinrichtungen 66
3.2.5.5 Produktion von Minitabletten 70
3.2.5.5.1 Versuchsbedingungen 70
3.2.5.5.2 Regelung des Tablettierprozesses 71
3.2.6 Untersuchung der Tabletten aus der Rundläuferproduktion 77
3.2.6.1 Gleichförmigkeit der Masse und des Gehalts 77
3.2.6.1.1 Gleichförmigkeit der Masse 77
3.2.6.1.2 Gleichförmigkeit des Gehalts: Kalibrierung und Durchführung 78
3.2.6.2 Mittlerer Verdichtungsgrad 82
3.2.6.3 Mechanische Eigenschaften 82
3.2.6.4 Langsame elastische Rückdehnung 82
3.2.6.5 Rasterelektronenmikroskopie 82
3.2.6.6 Freisetzungsuntersuchungen 83
3.2.6.7 Validierung der Freisetzungsuntersuchungen 86
3.2.6.7.1 Temperaturkonstanz 86
3.2.6.7.2 Schlauchpumpe 86
3.2.6.7.3 Verzögerungszeit 86
3.2.6.7.4 Desorption 86
3.2.6.7.5 Adsorption von Sultiam im Schlauchsystem 87
3.2.6.7.6 Photometer-Drift 87
3.2.6.7.7 Einfluss von Licht und Temperatur 88
3.2.6.7.8 Sättigungskonzentration von Sultiam 89
3.2.6.7.9 Sink-Bedingungen während der Freisetzung 90
3.2.6.7.10 Spezifität 91
3.2.6.7.11 Robustheit – Temperatureinfluss 93
3.2.6.7.12 Richtigkeit, Präzision und Ansprechzeit 93

3.2.6.7.13 Kalibrierung 95
3.2.6.8 Versuchsdurchführung der Freisetzungsversuche 99
3.2.6.9 Auswertung der Freisetzungsversuche 100
3.2.7 Friabilität der Minitabletten 104
3.2.8 Befilmung der Minitabletten 106
3.2.8.1 Befilmungsapparatur 106
3.2.8.2 Versuchspläne und Durchführung 108
3.2.9 Untersuchung der befilmten Tabletten 112
3.2.9.1 Freisetzung 112
3.2.9.2 Mikroskopische Untersuchungen 113

4 **Ergebnisse und Diskussion** 115
4.1 Granulateigenschaften 115
4.1.1 Korngrößenverteilung 115
4.1.2 Fließeigenschaften 120
4.1.3 Zusammenhang zwischen Fließfähigkeit und Korngrößenverteilung 126
4.1.4 Feinanteil (Luftstrahlsiebung) 130
4.1.5 Haufwerksdichten 134
4.1.6 Rasterelektronenmikroskopie 138
4.1.7 Maßstabsvergrößerung 145
4.1.8 Zusammenfassung der Granulierversuche 152
4.2 Tablettierung 154
4.2.1 Partikeldichten der Tablettiermischungen 154
4.2.2 Exzentertablettiermaschine 156
4.2.2.1 Maximaler Oberstempeldruck 156
4.2.2.2 Kompressionsprofile und Kompaktibilität 157
4.2.2.3 Elastische Rückdehnung 159
4.2.2.4 Test-Produktionsläufe 161
4.2.3 Rundläufertablettiermaschine 162

4.2.3.1 Vergleich verschiedener Fülleinrichtungen 162
4.2.3.2 Tablettenproduktion 168
4.2.3.2.1 Gleichförmigkeit der Presskräfte 168
4.2.3.2.2 Gleichförmigkeit der Masse 168
4.2.3.2.3 Gleichförmigkeit des Gehalts 170
4.2.3.2.4 Mittlerer Verdichtungsgrad und Druckfestigkeit 170
4.2.3.2.5 Langsame elastische Rückdehnung 171
4.2.3.2.6 Rasterelektronenmikroskopie 171
4.2.4 Zusammenfassung der Tablettierversuche 174
4.2.5 Praxisrelevante Beobachtungen bei der Minitablettierung 175
4.2.6 Freisetzungsuntersuchungen 177
4.2.6.1 Einzelfreisetzungen 177
4.2.6.2 Mehrfachfreisetzungen 186
4.2.6.3 Zusammenfassung der Freisetzungsuntersuchungen 194
4.3 Befilmungsversuche 195
4.3.1 Friabilität der Minitabletten 195
4.3.2 Beurteilung des Befilmungsprozesses 199
4.3.3 Einfluss von Filmbildner, Schichtdicke und Porenbildner auf die Freisetzung der Minifilmtabletten 200
4.3.4 Lichtmikroskopie 207
4.3.5 Rasterelektronenmikroskopie 207
4.3.6 Diskussion der Befilmungsversuche 211

5 Zusammenfassung 214

6 Summary 218

Literaturverzeichnis 223

Geräteverzeichnis 231

Softwareverzeichnis 235

Lebenslauf 236

Abkürzungsverzeichnis

bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
d_{50}	charakteristische Korngröße
d_{80-20}	Streuungsparameter einer Korngrößenverteilung
d. h.	das heißt
D_{rel}	Verdichtungsgrad
dx	Streuungsparameter einer Korngrößenverteilung
MDT	mittlere Auflösezeit (mean dissolution time)
MW	Mittelwert
% (m / V)	g Substanz in 100 ml (geläufige Konzentrationsangabe für Lösungen)
n	Stichprobenanzahl
n. d.	nicht durchgeführt
Ph. Eur.	Europäisches Arzneibuch (Pharmacopoeia Europaea)
PVA	Polyvinylalkohol
r^2	Bestimmtheitsmaß
r. F.	relative Luftfeuchtigkeit
REM	Rasterelektronenmikroskop
S	Flüssigkeitssättigungsgrad
s	Standardabweichung
s_{rel}	relative Standardabweichung
u. a.	unter anderem
UpM	Umdrehungen pro Minute
USP	Arzneibuch der Vereinigten Staaten von Amerkika (United States Pharmacopoeia)
VD	Verdichtungsgrad
V_{min}	Tablettenvolumen im Wegminimum
z. B.	zum Beispiel

Hinweise zum Literatur-, Geräte- und Softwareverzeichnis

[ ] Die in eckigen Klammern eingeschlossenen Hinweise beziehen sich auf das Literaturverzeichnis (Seite 223ff)

{ } Die in geschweiften Klammern eingeschlossenen Hinweise beziehen sich auf das Geräteverzeichnis (Seite 231ff)

( ) Die in runden Klammern eingeschlossenen Hinweise beziehen sich auf das Softwareverzeichnis (Seite 235)

1 Einleitung und Problemstellung

1.1 Einleitung

Tabletten sind die bekannteste und am häufigsten verwendete Arzneifom zur oralen Anwendung. Sie bieten gegenüber anderen Arzneiformen Vorteile wie einfache Anwendbarkeit und hohe Akzeptanz durch die Patienten sowie eine ausgereifte und kostengünstige Herstelltechnologie. Gegenüber flüssigen Zubereitungen macht sich insbesondere die höhere Lagerstabilität für hydrolyseempfindliche Wirkstoffe und die genauere Dosierbarkeit positiv bemerkbar.

Im Idealfall kann die täglich benötigte Arzneistoffdosis durch die Applikation einer Tablette zugeführt werden. Bei Wirkstoffen mit kurzer Eliminationshalbwertszeit oder geringer therapeutischer Breite kann jedoch eine Erhöhung der Einnahmefrequenz notwendig sein, um geeignete Plasmaspiegel zu erhalten. Alternativ kann die Wirkstofffreisetzung aus der Arzneiform derart modifiziert werden, dass sie über einen längeren Zeitraum erfolgt. Eine verlängerte Wirkstofffreisetzung führt aufgrund der reduzierten Einnahmehäufigkeit und gleichmäßigeren Wirkstoffspiegel insbesondere für chronisch erkrankte Patienten zu einer Verbesserung der Lebensqualität und zu einer höheren Therapietreue.

Eine verlangsamte Freisetzung des Wirkstoffes kann u. a. durch Überziehen der Tablette mit in Wasser quellbaren Polymeren, die eine Diffusionsbarriere für die Wirkstoffmoleküle darstellen, erreicht werden. Wird im einfachsten Falle die gesamte Tablette durch einen Filmüberzug retardiert, geht man allerdings die Gefahr ein, dass es bei einer mechanischen Beschädigung des Filmüberzuges zu einer schnellen Freisetzung der gesamten Dosis kommt. Dieser sogenannte „burst-effect“ kann zur Folge haben, dass die Wirkstoffkonzentration im Plasma in toxische Bereiche ansteigt. Die Gefahr lässt sich durch die Verwendung von sogenannten Mehrkompartiment-Arzneiformen, in denen die Gesamtdosis auf mehrere Untereinheiten aufgeteilt ist, minimieren, da es relativ unwahrscheinlich ist, dass es für alle Untereinheiten gleichzeitig zu einem Versagen des Retardierungsprinzipes kommt.
Mehrkompartiment-Arzneiformen weisen gegenüber monolithischen Arzneiformen den weiteren Vorteil auf, dass die Pharmakokinetik sehr viel gleichmäßiger und nahezu unabhängig von der Nahrungsaufnahme ist. Dies ist dadurch zu begründen, dass kleine

Partikel den Magen auch im gefüllten Zustand durch den ständig leicht geöffneten Pylorus verlassen und sich über den Gastrointestinaltrakt verteilen können. Große Retard-Tabletten verlassen den Magen dagegen erst im Zuge der kräftigen Magenkontraktionen einige Stunden nach Nahrungsaufnahme.

Mehrkompartiment-Arzneiformen bestehen üblicherweise aus Wirkstoffpellets, die mit einem retardierenden oder auch magensaftresistenten Film überzogen und in Kapseln abgefüllt wurden.
Eine interessante Alternative zu Pellets stellen Tabletten außergewöhnlich kleiner Dimensionen - sogenannte Minitabletten - dar. Es gibt keine einheitliche Definition, ab welcher Größe eine Tablette als „Minitablette“ bezeichnet werden kann. Laut Lennartz [50] sollte erst bei Tabletten mit einem Durchmesser von weniger als 3 mm von Minitabletten gesprochen werden - begründet auf technologischen Besonderheiten, die sich erst ab diesem Durchmesser bemerkbar machen. Wie klein eine Minitablette tatsächlich sein muß, ergibt sich letztendlich aus physiologischen Vorgaben: Um den Pylorus des Magens in intakter Form passieren zu können, dürfen retardierte oder magensaftresistent überzogene Minitabletten nicht wesentlich größer als 2 mm sein. Nur dann sind sie aus pharmakokinetischer Sicht den monolithischen Arzneiformen überlegen.

Minitabletten weisen gegenüber Pellets folgende Vorteile auf:
Für ihre Herstellung sind übliche Tablettiermaschinen mit entsprechend kleinen Stempelwerkzeugen verwendbar. Pelletierverfahren erfordern dagegen spezielle Apparaturen und teilweise sehr lange Prozesszeiten. Die Herstellung von Minitabletten ist deshalb schneller und kostengünstiger.

Außerdem weisen Minitabletten eine höhere Einheitlichkeit in Größe und Form auf. Im Gegensatz dazu sind insbesondere Pellets, die durch Extrusions-/ Sphäronisationsverfahren hergestellt wurden, durch unregelmäßige Formen und eine breite Größenverteilung gekennzeichnet. Aufgrund verschieden großer spezifischer Oberflächen zeigen die einzelnen Größenfraktionen deutliche Unterschiede in der Freisetzung [36].

Bei Befilmungsprozessen macht sich die glattere Oberfläche von Minitabletten positiv bemerkbar, da die Menge an Überzugsmaterial, die für einen bestimmten Retardierungseffekt oder für die Erzielung von Magensaftresistenz benötigt wird, geringer ist [68].

Der größte Nachteil von Minitabletten im Vergleich zu Pellets ist in der minimalen

Größe zu sehen, die technisch bedingt bei ca. 1 mm liegt. Ursächlich für diese untere Grenze ist zum einen die mechanische Stabilität der kleinen Stempelwerkzeuge, zum anderen die Fließfähigkeit pharmazeutischer Pulver [26]. Pellets können dahingegen deutlich kleiner sein.

Aus wissenschaftlicher Sicht weisen Minitabletten interessante technologische Aspekte auf: Im Vergleich zu Tabletten normaler Dimensionen können deutlich verbesserte Kompaktiereigenschaften für schlecht tablettierbare Arzneistoffe beobachtet werden. Dieses Phänomen wurde erstmals von Pich und Moest [68] für Tablettiermischungen aus 99,5 % Pankreatin patentiert, die sich zu Minitabletten mit einem Durchmesser von weniger als 2.5 mm, aber nicht zu Tabletten mit einem Durchmesser von 10 mm tablettieren ließen.

Die Besonderheiten der Kompaktierung zu Minitabletten konnten durch die Arbeiten von Flemming [27] für den Tablettierhilfsstoff Cellactose und von Lennartz [50] für Paracetamol-Tablettiermischungen bestätigt werden. Die beiden Arbeiten zeigten, dass das Material bei der Minitablettierung im Vergleich zur Tablettierung in normalen Dimensionen der Verdichtung einen geringeren Widerstand entgegensetzt, d. h. bei gleichem Druck ergeben sich Tabletten geringerer Porosität. Außerdem war bei den Paracetamol-Minitabletten eine deutlich reduzierte Deckeltendenz zu beobachten.
Als Ursache für die günstigeren Tablettiereigenschaften wurden eine höhere Engergieübertragung im Pressling und das Auftreten von strukturellen Unterschieden insbesondere im Randbereich der Tabletten postuliert: Die Autoren diskutieren, dass bei Minitabletten der Einfluss einer durch Scherkräfte hochverdichteten Randschicht zunimmt, da die Oberfläche im Verhältnis zum Volumen bei Minitabletten im Vergleich zu Tabletten normaler Dimensionen größer ist.

Bemerkenswert ist, dass die leichtere Verdichtbarkeit nur für gewölbte Minitabletten nachgewiesen werden konnte. Untersuchungen von Mittwollen [55] zeigen für plane Minitabletten keine auffälligen Unterschiede im Verdichtungsverhalten und in der Festigkeit zu größeren Tabletten.

Die Aufklärung der inneren Struktur von Minitabletten ist Gegenstand aktueller Forschung an der Universität Hamburg.

Die Minitablette als Bestandteil von Mehrkompartiment-Arzneiformen erfreut sich auch in der pharmazeutischen Praxis einem steigenden Bekanntheitsgrad, wie die Beispiele in Tabelle 1 zeigen.

Die Dosierung und Applikation dieser Minitabletten erfolgt mit verschiedenen Hilfsmitteln. Meist werden Minitabletten in Kapseln abgefüllt. Für höhere Dosierungen, bei denen die benötigte Anzahl an Minitabletten nicht mehr in übliche Kapselgrößen gefüllt werden kann, bieten sich Sachets an. Alternativ ist auch die Verpackung der Minitabletten in kleinen Glasflaschen möglich, wobei die Dosierung mit Hilfe eines Zähllöffels, einem planen „Löffel“ mit Vertiefungen, erfolgt.

Tabelle 1 Beispiele für Minitabletten-Präparate auf dem deutschen Arzneimittelmarkt [75]

Wirkstoff	Präparatebeispiel	Applikationsform
Natriumvalproat	Orfiril long 500 mg	Kapseln
	Orfiril long 1000 mg	Sachets
Omeprazol	Omeprazol ratiopharm NT	Kapseln
	Omeprazol AbZ	Kapseln
Pankreatin	Zahlreiche Präparate, u. a.:	
	Ozym 10.000 / 20.000	Kapseln
	Panzytrat 10.000 / 25.000	Kapseln
	Panzytrat o.k.	Schraubglas mit Zähllöffel

Darüberhinaus ist die Anwendung von Minitabletten für die individuelle Dosierung hochpotenter Wirkstoffe denkbar. Eine genaue Anpassung der Dosierung an den individuellen Bedarf jedes Patienten stellt einen zukunftsweisenden Ansatz zur Optimierung der Arzneimitteltherapie dar. Insbesondere in der Pädiatrie besteht ein hoher Bedarf für feinabgestufte Dosierungsmöglichkeiten in Abhängigkeit von der Alters- bzw. Entwicklungsstufe.

Die Arzneiform Tablette ist allerdings für eine Feinabstimmung der Dosis nur bedingt geeignet. So ist meist nur eine begrenzte Anzahl verschiedener Dosierungen verfügbar. Durch die Kombination von Tabletten verschiedener Stärken lässt sich in der therapeutischen Praxis eine Anpassung der Dosis in gewissem Rahmen erreichen. Diese Vorgehensweise bringt eine hohe Fehlerrate mit sich, da der Patient gleichzeitig mit

verschiedenen Tablettenstärken umgehen muß. Auch die Teilung von Tabletten mit Hilfe von Bruchkerben oder Tablettenteilern ist nur eine unzureichende Möglichkeit, die Dosis anzupassen. So können z. B. ältere Patienten die notwendige Kraft und Geschicklichkeit häufig nicht mehr aufbringen. Außerdem ist das Teilen von Tabletten meistens mit einer Verschlechterung der Gleichförmigkeit der Masse verbunden, da Bruchstücke verloren gehen können.

Minitabletten bieten dagegen eine einfache Möglichkeit, die Dosis zu individualisieren. Eine wichtige Voraussetzung für eine derartige Anwendung ist, dass die einzelnen Minitabletten so gleichförmig wie möglich sind und die hohen Qualitätsanforderungen an Einzelkompartiment-Arzneiformen bezüglich Gleichförmigkeit der Masse, Gehalt und Freisetzung erfüllen.

Darüberhinaus werden Dosiervorrichtungen benötigt, die das Zählen der Minitabletten vereinfachen. Hierzu gibt es einige interessante Neuentwicklungen. So entwarfen Bredenberg et al. [10] einen automatischen Spender zur Applikation von Minitabletten, der einen Vorrat an Minitabletten in einer Kassette enthält und die gewählte individuelle Gesamtdosis mit Hilfe einer Lichtschranke abzählt und auf Knopfdruck entleert.

Breitkreuz et al. meldeten den in [9] beschriebenen Dosierspender microDOSE zum Patent an. Dabei handelt es sich um eine Vorrichtung, die auf der Öffnung von Mehrdosenbehältnissen, wie z. B. Glasflaschen, angebracht wird. Mit Hilfe einer drehbaren Lochscheibe kann die gewünschte Dosis an Minitabletten oder anderen Mikropartikeln abgeteilt und entnommen werden.

1.2 Problemstellung

Im Rahmen dieser Arbeit sollte eine Formulierung für Retardminitabletten für den Modellarzneistoff Sultiam entwickelt werden. Aus technologischer Sicht zeichnete sich der verwendete Wirkstoff, bedingt durch eine sehr feine Korngrößenverteilung, durch extrem hohe Autoadhäsivität und dementsprechend schlechte Fließeigenschaften aus. In der Literatur wurde bisher vor allem auf die Direkttablettierung als geeignetes Verfahren für die Herstellung von Minitabletten hingewiesen [26], [49], [55], da diese einfach und kostengünstig ist. Allerdings schränkt dies den Einsatz auf sehr gut fließfähige Mischungen aus Wirkstoffen mit speziellen, meist hochpreisigen Tablettierhilfsstoffen ein.

Aufgrund der schlechten Fließfähigkeit des Sultiams war eine Direkttablettierung von vornherein ausgeschlossen. Deshalb wurde zur Diskussion gestellt, ob eine klassische Feuchtgranulierung mit einem Schnellmischer zu Granulaten führen kann, die die hohen Anforderungen an die für eine Minitablettierung benötigte Fließfähigkeit durch kleine Öffnungen erfüllt. Das Herstellverfahren der Feuchtgranulierung wurde gewählt, da es einen einfachen und kostengünstigen Prozessschritt darstellt und die benötigten Geräte zur Standardausrüstung eines Pharmaherstellers gehören.

Im Rahmen der Entwicklung der Minitablettenformulierung sollte herausgearbeitet werden, welche Besonderheiten und speziellen Probleme sich bei der Anpassung von Prozessschritten wie Granulierung, Tablettierung und Befilmung an die Herstellung und Verarbeitung von Minitabletten ergeben können, die von Tabletten normaler Dimensionen nicht bekannt sind.

Ein weiterer Schwerpunkt dieser Arbeit bestand darin, die häufig betonte Gleichförmigkeit von Minitabletten genauer zu hinterfragen, da diese insbesondere für die Anwendung von Minitabletten im Rahmen der individuellen Arzneimitteltherapie eine große Rolle spielt. Im Mittelpunkt des Interesses stand dabei die Untersuchung der Gleichförmigkeit der Wirkstofffreisetzung aus einzelnen Minitabletten. Um eine statistisch signifikante und darüber hinaus praxisrelevante Aussage zu erhalten, sollte eine große Stichprobe von Minitabletten, die einem möglichst praxisnahen Herstellprozess auf einer Rundläufertablettiermaschine entstammten, untersucht werden.

2 Allgemeiner Teil

2.1 Anziehungskräfte zwischen Pulverpartikeln

Zwischen Pulverpartikeln in losen Haufwerken wirken Anziehungskräfte. Von Bedeutung sind vor allem Lifshitz-van-der-Waals-, Kapillar- sowie elektrostatische Kräfte. Feinkörnige, nicht frei fließende Pulver, in denen hohe Anziehungskräfte wirken, werden in der pharmazeutischen Praxis und Literatur üblicherweise als „kohäsiv“ bezeichnet, obwohl Kohäsion im physikalisch korrekten Sinne in losen Pulverhaufwerken nicht auftritt.

Kohäsion im physikalischen Sinne liegt vor, wenn der Abstand (von chemisch gleichartigen Teilchen) nicht größer als ca. 1 nm ist, da die beteiligten Anziehungskräfte, z. B. London-van-der-Waals-Kräfte, nur über kurze Distanzen wirksam sind. In losen Pulverhaufwerken sind dagegen die Abstände zwischen den Pulverpartikeln deutlich größer als die Reichweite der für Kohäsionsphänomene bedeutsamen Kräfte.
Podczeck [71] diskutierte deshalb, die Begriffe „Adhäsion“ für Pulverpartikel aus chemisch unterschiedlichem Material und „Autoadhäsion“ für Pulverpartikel aus chemisch gleichem Material zu verwenden.

In der vorliegenden Arbeit wird im folgenden dennoch der physikalisch nicht korrekte Begriff „kohäsiv“ zur Beschreibung von nicht frei fließenden Haufwerken verwendet, um der weiten Verbreitung dieses technischen Begriffes in der Pharmazie Rechnung zu tragen. Da im Zusammenhang mit den untersuchten Pulverhaufwerken nicht von Anziehungskräften auf molekularer Ebene gesprochen wird, können darüberhinaus Mißverständnisse ausgeschlossen werden.

2.2 Granulierung

Unter pharmazeutischen Granulaten versteht man grobkörnige Haufwerke, die aus zusammengelagerten Pulverpartikeln bestehen. Granulate werden durch Agglomerationsprozesse, bei denen kleine Primärpartikel in größere Sekundärpartikel überführt werden, hergestellt.
Mit einer Granulierung soll üblicherweise die Fließfähigkeit von feinen Pulvern verbessert werden, um die Dosiergenauigkeit während der Tablettierung zu erhöhen. Darüberhinaus hat die Granulierung den Vorteil, dass durch plastisch verformbare Bindemittelbrücken zwischen den Pulverpartikeln die Kompaktiereigenschaften

verbessert werden können. Außerdem wird die Entmischungstendenz von Wirk- und Hilfsstoffen verringert.
Während bei einer Direkttablettierung die Eigenschaften des Wirkstoffes einen erheblichen Einfluss auf die Verarbeitbarkeit haben, werden bei einer Granulierung die nativen pulvertechnologischen Eigenschaften des Wirkstoffs, wie z. B. Korngrößenverteilung und Partikelform, durch den Einschluss der Wirkstoffpartikel in Granulatkörner überdeckt. Dadurch können reproduzierbare Fließ- und Tablettiereigenschaften erhalten werden.

Um Agglomerate zu erhalten, müssen zwischen den einzelnen Primärpartikeln Bindungen aufgebaut werden. Die Bindungsarten werden nach Rumpf [77] in fünf verschiedene Typen eingeteilt:

- Festkörperbrücken (ausgebildet durch erhärtende Bindemittel, plastisches Fließen, Sintern unter Druck- oder Temperatureinwirkung oder chemische Reaktionen)
- Frei bewegliche Flüssigkeitsbrücken (Kapillarkräfte und Oberflächenspannung)
- Nicht frei bewegliche Flüssigkeitsbrücken (Wasserstoffbrückenbindungen über hochviskose Bindemittellösungen oder Wassersorptionsschichten)
- Anziehungskräfte zwischen Festkörpern (Elektrostatische Kräfte oder molekulare Kräfte wie z. B. van-der-Waals-Kräfte)
- Formschlüssige Bindungen (Verhaken oder Verfilzen von unregelmäßigen oder faserartigen Partikeln)

Um Bindungen zwischen Pulverpartikeln zu erzielen, sind verschiedene Herstellmethoden denkbar. In der pharmazeutischen Technologie unterscheidet man zwischen Feucht- und Trockengranulierung. Das häufigste Verfahren ist dabei die Feuchtgranulierung, bei der Lösungsmittel wie Wasser und Ethanol oder Bindemittellösungen als Granuliermittel eingesetzt werden können. Die gleichmäßige Verteilung der Granulierflüssigkeit im Pulver erfolgt üblicherweise in Mischern, Extrudern oder in Wirbelschichtgeräten.
Bei der Verwendung von reinem Lösungsmittel entstehen sogenannte Krustengranulate: Während der Granulierung löst sich ein Bestandteil der Pulvermischung in der Granulierflüssigkeit. Diese Lösung bildet Flüssigkeitsbrücken zwischen den nicht gelösten Feststoffpartikeln. Beim Abtrocknen des Lösungsmittels kristallisieren die gelösten Bestandteile und bilden Feststoffbrücken aus.

Bei der Klebstoffgranulierung werden Lösungen von meist polymeren Bindemitteln eingesetzt. Die nach Abtrocknen des Lösungsmittels entstehenden Festkörperbrücken weisen eine hohe Plastizität auf und ergeben starke Bindungen.

Die Trockengranulierung, insbesondere die Kompaktierung, ist für feuchteempfindliche Wirkstoffe geeignet. Die Bindungen zwischen den Pulverpartikeln werden hier durch die Anwendung von hohen mechanischen Drücken bewirkt. Die dabei auftretenden Partikelbindungen sind mit denen der Tablettierung vergleichbar (siehe Kapitel 2.3).

Bei der Schmelzerstarrungsgranulierung werden geschmolzene Bindemittel (insbesondere Hartfette oder Wachse) mit dem Pulver vermischt. Beim Erstarren der Bindemittel entstehen Festkörperbrücken.

Im Folgenden soll das Verfahren der Feuchtgranulation näher beschrieben werden:
Der Agglomerationsprozess ist durch verschiedene, parallel ablaufende auf- und abbauende Prozesse charakterisiert. Als erste Phase der Feuchtgranulation tritt die sogenannte Nucleation (Keimbildung) auf, die durch das Entstehen kleiner Agglomerate aus den Primärpartikeln gekennzeichnet ist. Ein weiterer Aufbau der Agglomerate kann durch Koaleszenz von zwei oder mehreren Nucleoli erfolgen. Hierfür müssen die Agglomerate eine gewisse Plastizität und Oberflächenklebrigkeit aufweisen. Ein zweiter Aufbaumechanismus ist die Anlagerung von Feingut an bereits entstandene Granulatkörner. Zu den abbauenden Mechanismen gehören Bruch von Granulatkörnern und Abrieb. Welcher der Mechanismen überwiegt, hängt von dem komplexen Zusammenspiel zwischen Substanzeigenschaften und Prozess- und Maschinenparametern ab.

Bei der Beschreibung der Feuchtgranulation spielt der Begriff des Flüssigkeitssättigungsgrades eine zentrale Rolle. Der Flüssigkeitssättigungsgrad S ist definiert als das Verhältnis zwischen flüssigkeitserfülltem Porenvolumen zum gesamten Porenvolumen in einem Agglomerat [76, Seite 272].

$$S = \frac{H \cdot (1-\varepsilon) \cdot \rho_S}{\varepsilon} \qquad \textit{Gleichung 1}$$

S	*Flüssigkeitssättigungsgrad*
H	*Feuchtigkeitsgehalt, berechnet auf getrocknete Feststoffmasse [cm^3 / g]*
ε	*intragranuläre Porosität*
ρ_S	*Partikeldichte [g / cm^3]*

Nach dieser Vorstellung ist die Flüssigkeitssättigung abhängig von der Flüssigkeitsmenge und von der Porosität. Eine Zunahme der Granulierflüssigkeitsmenge, sowie eine Abnahme der Porosität führen beide zu einer erhöhten Flüssigkeitssättigung.

Die Nukleationsphase als erster Schritt des Granulatkornaufbaus kann nach Newitt et al. [65] und Barlow [2] in Abhängigkeit vom Flüssigkeitssättigungsgrad in 4 charakteristische Stadien eingeteilt werden (siehe Abbildung 1; nach Kristensen et al. [45]).

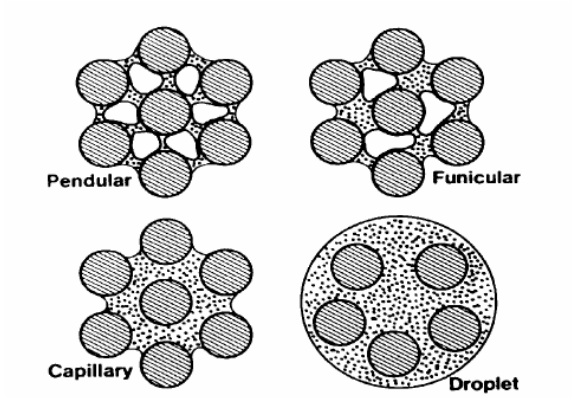

Abbildung 1 Verschiedene Stadien der Flüssigkeitssättigung im Laufe einer Feuchtgranulierung

Bei geringer Flüssigkeitsmenge bis zu ca. 25 % Flüssigkeitssättigung liegt das sogenannte Brückenstadium (pendular state) vor. Hier befindet sich die Flüssigkeit als dünner Film auf den Partikeln und in Flüssigkeitsbrücken zwischen den Partikeln. Die Luft bildet noch eine koährente Phase aus. Bei zunehmender Flüssigkeitsmenge wird ein Übergangsstadium (funicular state) durchschritten, bei dem mit Luft gefüllte Hohlräume zu finden sind. Im Kapillarstadium (capillary state) sind alle Hohlräume zwischen den Partikeln mit Flüssigkeit gefüllt. Dieses Stadium tritt ab einer Flüssigkeitssättigung von ca. 80 % auf. Bei weiterer Erhöhung der Wassermenge auf über 100 % Flüssigkeitssättigung spricht man von übersättigten Agglomeraten oder dem Tropfenstadium (droplet state). Die einzelnen Partikel liegen in einem Tropfen suspendiert vor, der durch die Oberflächenspannung der Flüssigkeit zusammengehalten wird. Da die Bindungskräfte zwischen den einzelnen Partikeln im Tropfenstadium sehr gering sind, sollte dieser Zustand bei einer Granulation vermieden werden.

Die Übergänge von einem Stadium zum nächsten wurden hier mit der zunehmenden Flüssigkeitsmenge erklärt. Sie können zusätzlich durch eine fortschreitende Verdichtung der Granulatpartikel durch die im Mischer wirkenden Scher- und Massekräfte beschleunigt werden.

Ein weiteres Anwachsen der Nucleoli zu größeren Granulatkörnern erfolgt, wie oben beschrieben, durch Koaleszenz und Anlagerung von Feinanteil. Kristensen et. al [45] konnten zeigen, dass der kinetische Verlauf des Granulatkornwachstums in Schnellmischern durch verschiedene Prozessparameter, wie z. B. Mischergeschwindigkeit, Granulierdauer und Geschwindigkeit der Flüssigkeitszugabe, beeinflusst wird und dass diese Einflüsse vereinfachend durch den Sättigungsgrad beschrieben werden können.

2.3 Der Tablettiervorgang

Die Herstellung von Tabletten erfolgt durch die axiale Verdichtung eines pulverförmigen Haufwerkes zwischen zwei Stempeln. Der Vorgang kann folgendermaßen beschrieben werden:
Das zu tablettierende Gut wird in eine Matrize gefüllt, die nach unten durch den Unterstempel verschlossen ist. Mit Hilfe der Unterstempelhöhe wird das Füllvolumen in der Matrizenbohrung und damit die Tablettenmasse reguliert. Mit dem Absenken des Oberstempels und dem ersten Kontakt zwischen Pulverbett und Oberstempelfläche beginnt der eigentliche Verdichtungsvorgang, bei dem das dem Haufwerk zur Verfügung stehende Volumen immer weiter reduziert wird. Das Haufwerk reagiert durch eine Verringerung der Gasphase, da die Feststoffdichte nicht erhöht werden kann. Zu Beginn des Verdichtungsvorganges werden die Partikel zusammengeschoben, wobei es teilweise zu einer Umorientierung der Partikel kommen kann. Das Haufwerk setzt der Verdichtung zu diesem Zeitpunkt nur einen geringen Widerstand entgegen und es werden noch keine bleibenden Bindungen zwischen den Partikeln aufgebaut. Diese Phase der Verdichtung findet ihr Ende, wenn die dichteste Packung der Partikel erreicht ist oder eine weitere Porositätsverminderung durch Reibung oder Verkeilen von Partikeln verhindert wird.

Eine weitere Volumenverminderung führt zu einer Verformung der Partikel. Dabei tritt zunächst eine elastische, reversible Verformung auf. Nach Überschreiten der materialabhängigen Fließ- bzw. Bruchgrenze setzt irreversible Verformung durch plastisches Fließen, Sprödbruch oder durch eine Kombination der beiden Mechanismen ein. Daneben

können viskoelastische Vorgänge beteiligt sein, die durch eine gleichzeitige elastische und plastische Verformung gekennzeichnet sind. Das Verhältnis von reversibler zu irreversibler Verformung ist hierbei material- und zeitabhängig.
Diese Phase der Verdichtung ist durch einen zunehmenden Widerstand des Haufwerkes und damit durch einen Anstieg der an Matrize und Stempeln auftretenden Kräfte gekennzeichnet.

Entscheidend für die Bildung einer Tablette ist die Kompaktierbarkeit des Materials, d. h. die Fähigkeit zur Ausbildung von bleibenden interpartikulären Bindungen. Die Verformung während des Verdichtungsvorganges führt zu einer Vergrößerung der Gesamtkontaktflächen der Partikel. Dabei bewirken insbesondere Bruchvorgänge das Entstehen neuer Oberflächen. Durch den Anstieg der Kontaktflächen nehmen die Bindungskräfte zwischen den Partikeln zu, wobei intermolekulare Kräfte (van-der-Waals-Kräfte) eine goße Rolle spielen. Darüberhinaus tragen formschlüssige Bindungen oder Feststoffbrücken, die durch Sinterungsvorgänge entstehen können, zu den Bindungskräften in einer Tablette bei [67].

Nach Entlastung der Tablette durch Abheben des Oberstempels setzt eine Rückdehnung der elastisch verformten Partikel ein. Dadurch wird ein Teil der entstandenen Bindungen wieder aufgelöst. Elastisch verformte Partikel, die durch umgebende Partikel an einer Rückdehnung gehindert werden, verursachen Restspannungen im Komprimat. Für den Zusammenhalt einer Tablette ist es wesentlich, dass die nach elastischer Rückdehnung verbleibenden Bindungskräfte größer als die der Bindung entgegenwirkenden Spannungen sind.
Als Reaktion eines Pulverhaufwerkes auf seine Verdichtung übt dieses eine Kraft auf Stempel und Matrizen aus, was zu einer elastischen Verformung der Maschinenteile führt. Diese Verformungen können indirekt mittels Dehnmessstreifen oder piezoelektrischer Kraftaufnehmer gemessen werden.
Durch die Instrumentierung von Tablettiermaschinen mit Kraftaufnehmern und mit Sensoren zur Bestimmung des Abstands der Stempel (z. B. induktive Wegaufnehmer) können Daten über den Kräfteverlauf und den Verlauf der Volumenreduktion während des Verdichtungsvorganges erhalten werden. Diese Daten können genutzt werden, um Einsichten in den Tablettiervorgang oder in Materialeigenschaften von Tablettiergütern zu bekommen und um Rezepturen zu optimieren oder Tablettierprozesse zu steuern.

Zur Herstellung von Tabletten stehen Exzenter- und Rundläufertablettiermaschinen zur Verfügung. Bei den Exzenterpressen wandelt ein Exzenter die kreisförmige Bewegung eines Schwungrades in eine vertikale Bewegung des Oberstempels. Dessen Geschwindigkeit nimmt bei der Abwärtsbewegung immer weiter ab, erreicht im Umkehrpunkt Null und wird bei der Aufwärtsbewegung wieder beschleunigt. Bei Exzentertablettiermaschine gibt es demnach keine Zeitspanne, in der der Abstand zwischen Ober- und Unterstempel konstant bleibt. Die Verdichtung des Komprimats wird nur durch die Eintauchtiefe des Oberstempels bedingt, der Unterstempel wird während des Tablettiervorgangs nicht bewegt.

Exzentertablettiermaschinen mit Einfachwerkzeug erbringen verhältnismäßig geringe Produktionsleistungen. Sie werden jedoch aufgrund des geringen Materialbedarfs gerne in der pharmazeutischen Forschung und Entwicklung eingesetzt.

Bei den Rundläufertablettiermaschinen sind auf einem horizontalen Rotor mehrere Stempelpaare und die dazugehörigen Matrizen angeordnet. Pro Umlauf wird eine den Stempelpaaren entsprechende Anzahl an Tabletten erzeugt. Die Verdichtung wird durch Ober- und Unterstempel, die durch Druckrollen aufeinander zugeführt werden, gleichzeitig bewirkt. Durch entsprechend geformte Stempelwerkzeuge mit planen Stempelkopfflächen kann während der Verdichtung zwischen den Druckrollen eine sogenannte Druckhaltezeit erreicht werden, bei der der Abstand von Ober- und Unterstempel konstant gehalten wird. Dies soll zeitabhängige, plastische Verformungsvorgänge begünstigen. Da es allerdings unter konstanter Verdichtung zu einer Druckabnahme kommt, sollte man statt von einer Druckhaltezeit eher von einer Weghaltezeit (englisch: „dwell time“) sprechen.

Die Auswurfleistung von modernen Rundläufertablettiermaschinen beträgt bis zu 330.000 Tabletten pro Stunde und bei den sogenannten Dreifachrundläufern mit drei Füll- und Presstationen sogar bis zu 1,5 Millionen Tabletten pro Stunde.

2.4 Wirkstofffreisetzung

Das Freisetzungsverhalten von schnellfreisetzenden Tabletten wird durch die Benetzung der Tabletten mit dem Auflösungsmedium, den Zerfall der Tabletten sowie die Auflösung der nach dem Zerfall vorliegenden Feststoffpartikel bestimmt.

Die Kinetik des Lösungsvorganges von Feststoffen wurde erstmals von Noyes und Whitney [66] durch folgenden Zusammenhang beschrieben:

$$\frac{dc}{dt} = K \cdot (c_S - c) \qquad \textit{Gleichung 2}$$

dc / dt	*Lösungsgeschwindigkeit*
K	*Proportionalitätskonstante*
c_s	*Sättigungskonzentration*
c	*zur Zeit t im umgebenden Lösungsmittel herrschende Konzentration*

Nernst [64] und Brunner [11] erweiterten die Gleichung auf der Grundlage des Fick´schen Diffusionsgesetzes:

$$\frac{dc}{dt} = \frac{D \cdot A}{h \cdot V} \cdot (c_S - c) \qquad \textit{Gleichung 3}$$

D	*Diffusionskoeffizient*
A	*Oberfläche der Grenzschicht*
h	*Dicke der adhärierenden, unbeweglichen Diffusionsschicht*
V	*Volumen des Lösungsmittels*
(cs – c) / h	*Konzentrationsgradient*

Die beiden Geschwindigkeitsgleichungen gehen von der Vorstellung aus, dass an der Grenzfläche zwischen Feststoff und Lösungsmittel eine dünne, gesättigte Flüssigkeitsschicht existiert, an der Moleküle aus dem zu lösenden Feststoff in den molekulardispersen Zustand übergehen. Der geschwindigkeitsbestimmende Schritt des Lösungsvorganges ist die Diffusion der bereits gelösten Moleküle aus dieser Grenzschicht in das Innere des Lösungsmittels. Dadurch sinkt die Konzentration in der Grenzschicht vorübergehend unter die Sättigungskonzentration, wodurch weitere Moleküle aus dem Feststoff in die

Grenzschicht übertreten können.

Aus den obigen Gleichungen folgt, dass bei der experimentellen Bestimmung der Freisetzungsgeschwindigkeit von Tabletten Versuchsparameter wie Temperatur, Volumen und Agitation des Freisetzungsmediums konstant gehalten werden müssen, um vergleichbare Versuchsergebnisse zu erhalten.
Außerdem sollten sogenannte „sink-Bedingungen“ eingehalten werden. Darunter versteht man Versuchsbedingungen, bei denen die Konzentration im umgebenden Medium gegenüber der Sättigungskonzentration vernachlässigbar gering bleibt und die Freisetzungsgeschwindigkeit nicht beeinflusst. Sink-Bedingungen werden in der Praxis dadurch eingehalten, dass das Volumen des Freisetzungsmediums so groß gewählt wird, dass die Konzentration nach Auflösung 10 bis 20 % der Sättigungskonzentration nicht überschreitet.

Auch die Wirkstofffreisetzung aus Retardtabletten, die mit einem in Wasser quellbaren, aber nicht löslichen Polymerfilm überzogen sind, erfolgt diffusionskontrolliert. Die treibende Kraft ist das Konzentrationsgefälle zwischen dem Tabletteninneren und dem umgebenden Medium.
Für den Aufbau dieses Konzentrationsgefälles ist zunächst das Eindringen von Wasser durch die Filmmembran in den Tablettenkern und das Lösen des enthaltenen Wirkstoffes notwendig. Die Konzentration im Inneren der „Diffusionszelle“ entspricht am Anfang des Freisetzungprozesses der Sättigungskonzentration des Wirkstoffes. Der geschwindigkeitsbestimmende Schritt der Wirkstoffreisetzung ist in diesem Fall nicht der Übertritt der gelösten Moleküle von der Grenzschicht des Feststoffes in das Lösungsmittel, sondern die Diffusion der gelösten Moleküle durch die Filmmembran. Der Diffusionskoeffizient der gelösten Wirkstoffmoleküle in dieser Membran bestimmt die Freisetzungsgeschwindigkeit und ist von der Hydrophilie des Wirkstoffes und von der Quellung des Polymers in Wasser abhängig.
Die Oberfläche des Filmüberzuges bleibt im Idealfall während der Freisetzung unverändert, so dass sich eine konstante Freisetzungsgeschwindigkeit ergibt. Erst wenn die Konzentration in der Diffusionszelle unter die Sättigungskonzentration des Wirkstoffes absinkt, geht die Freisetzung von einer Kinetik nullter Ordnung in die einer ersten Ordnung über.

3 Material und Methoden

3.1 Material

Folgende Substanzen wurden verwendet:

Sultiam	zur Verfügung gestellt von Desitin Arzneimittel GmbH	drei Qualifizierungschargen eines Rohstoffherstellers, in dieser Arbeit bezeichnet als S1, S2, S3
Lactochem Powder	Borculodomo Ingredients	Charge 208012
Avicel PH101	FMC BioPolymer	Charge 6206C
Kollidon 30	BASF	Charge 054278
Aerosil 200	Degussa	Charge 1238
Magnesiumstearat	Riedel-de Haën	Charge 92550
Kollicoat SR 30 D	BASF	Charge 09319109 T0
Eudragit RL 30D	Röhm Pharma Polymere	Charge G031116172
Propylenglykol	Synopharm	Charge 0302A168
Talkum	Synopharm	Charge 0310A061
Sicovit Rot 30	BASF	Charge 0300099360
Kollicoat IR	BASF	Charge 52491297V0
Mannitol	Riedel-de Haën	Charge 5232

als Versuchssubstanzen für die Rundläufertablettierung:

Flowlac	Meggle	Charge A9384D832
Cellactose	Meggle	A9106D431

3.1.1 Sultiam

Sultiam ist ein Sulfonamid folgender chemischer Struktur:

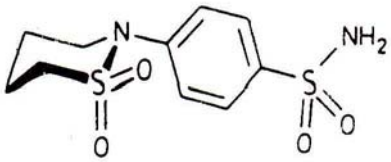

Abbildung 2 Chemische Struktur von Sultiam
2-(4-Sulfamoylphenyl)-1,2-thiazinan-1,1-dioxid, $C_{10}H_{14}N_2O_4S_2$,,
M_r: 290.37 g, pka: 10.0 [74])

Sultiam wird in oraler Form als Antiepileptikum für die Behandlung der Rolando-Epilepsie eingesetzt. Diese Epilepsieform tritt bei Kindern und Jugendlichen auf und macht ca. 15-20 % aller Epilepsien in diesem Alter aus. Sie zeigt eine hohe Rate an Spontanremissionen und weist einen gutartigen Verlauf und eine sehr günstige Prognose auf [21], [44].

In Deutschland steht ein schnellfreisetzendes Sultiam-Präparat in zwei Dosierungen (Ospolot 200 mg /- 50 mg, Desitin Arzneimittel GmbH) zur Verfügung, das als Reserve-Antiepileptikum zur Behandlung der Rolando-Epilepsie bei Versagen anderer Therapien zugelassen ist.

Die Wirkung von Sultiam beruht vermutlich auf einer Hemmung der Carbonat-Dehydratase. Dadurch wird eine azidotische Stoffwechsellage erzeugt, in welcher die Krampfneigung geringer ist [62].

Die Dosierung erfolgt in Abhängigkeit vom Körpergewicht in drei Einzeldosen pro Tag und wird einschleichend bis zu einer Tagesdosis von ca. 5 bis 10 mg pro kg Körpergewicht gesteigert. Sultiam wird nach oraler Gabe rasch und vollständig, bevorzugt aus dem oberen Dünndarmabschnitt resorbiert [21].

Sultiam ist in Wasser sehr schlecht löslich (1:2000). In alkalischen Lösungen weist Sultiam durch Salzbildung eine sehr gute Löslichkeit auf [35][34]. Der Schmelzpunkt liegt laut Hersteller und verschiedenen anderen Quellen bei 185-188 °C [8], [35].

Bei dem verwendeten Sultiam-Rohstoff handelte es sich um drei verschiedene Chargen aus dem Qualifizierungsprozess eines Rohstoffherstellers. Das Material war ein weißes, sehr feines Pulver. Im Hinblick auf die Fragestellung dieser Arbeit war insbesondere die feine Korngrößenverteilung von großer Bedeutung, da sie für die hohe Kohäsivität und die extrem schlechten Fließeigenschaften des Rohstoffes verantwortlich war.

Die Korngrößenverteilung wurde mittels Laserdiffraktometrie untersucht. Für alle drei verwendeten Sultiam-Chargen war die Korngrößenverteilung im unteren Bereich vergleichbar: die häufigste Korngröße lag zwischen 8 und 9 µm, ca. 10 % der Partikel waren kleiner als 3 µm und 50 % kleiner als 8 - 10 µm. Im groben Korngrößenbereich zeigte sich ein weiteres Maximum, das unterschiedlich stark ausgeprägt war: Bei Charge S1 und S2 traten ca. 5 % grobe Agglomerate bis zu einer Größe von 200 µm, bei Charge S3 ca. 5 - 10 % Agglomerate bis ca. 300 µm auf. In Abbildung 3 ist beispielhaft die Korngrößenverteilung von Charge S2 dargestellt.

Bei der Betrachtung des Sultiam-Pulvers im Rasterelektronenmikroskop konnte die Partikelform beurteilt werden (Abbildung 4 undAbbildung 5):
Es waren vorwiegend längliche, plattenartige Partikel der Größenordnung 2 bis 30 µm mit relativ glatter Oberflächenstruktur zu finden. Die anisometrische Partikelform ist vermutlich neben der feinen Korngröße eine weitere Ursache für die schlechten Fließeigenschaften des Wirkstoffpulvers.
Vereinzelt traten Wirkstoffaggregate in einer Größenordnung von bis zu 200 µm auf (siehe Abbildung 6) - dies bestätigt das zweite Maximum, das bei der Laser-diffraktometrie beobachtet wurde.

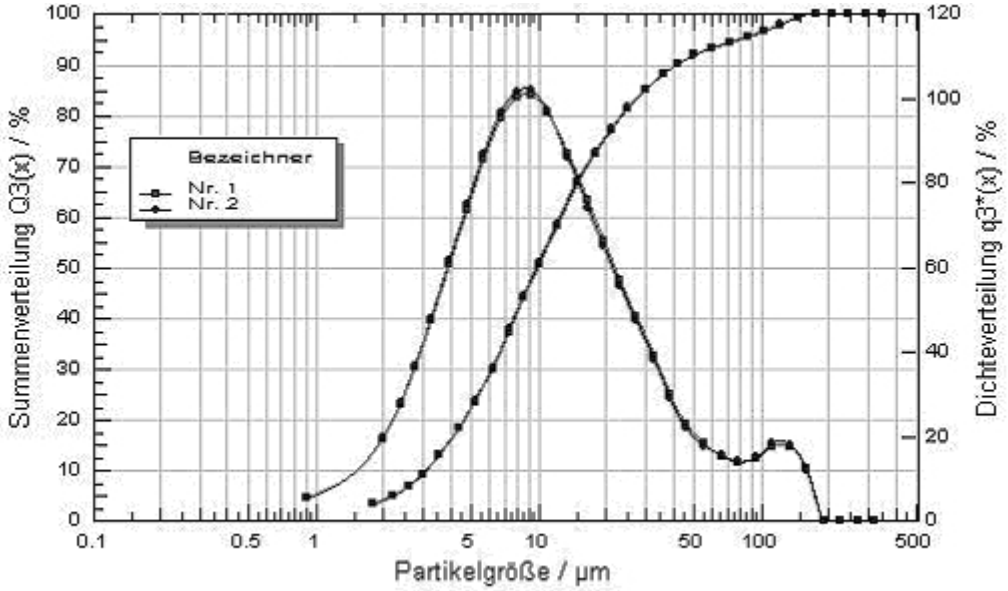

Abbildung 3 Korngrößenverteilung von Sultiam (Charge S2), Laserdiffraktometrie {3} (Pulverdispergierung, Treibdruck 2.5 bar, Unterdruck 45 mbar, n = 2)

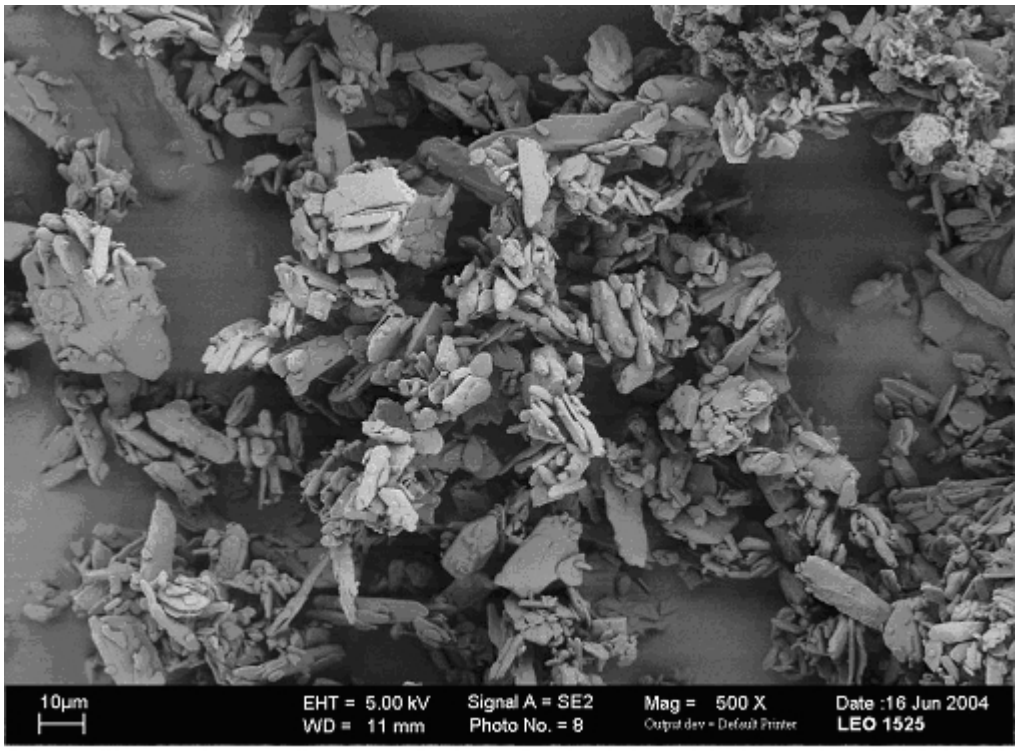

Abbildung 4 Sultiam-Rohstoff (Charge S1), REM-Aufnahme, 500fache Vergrößerung

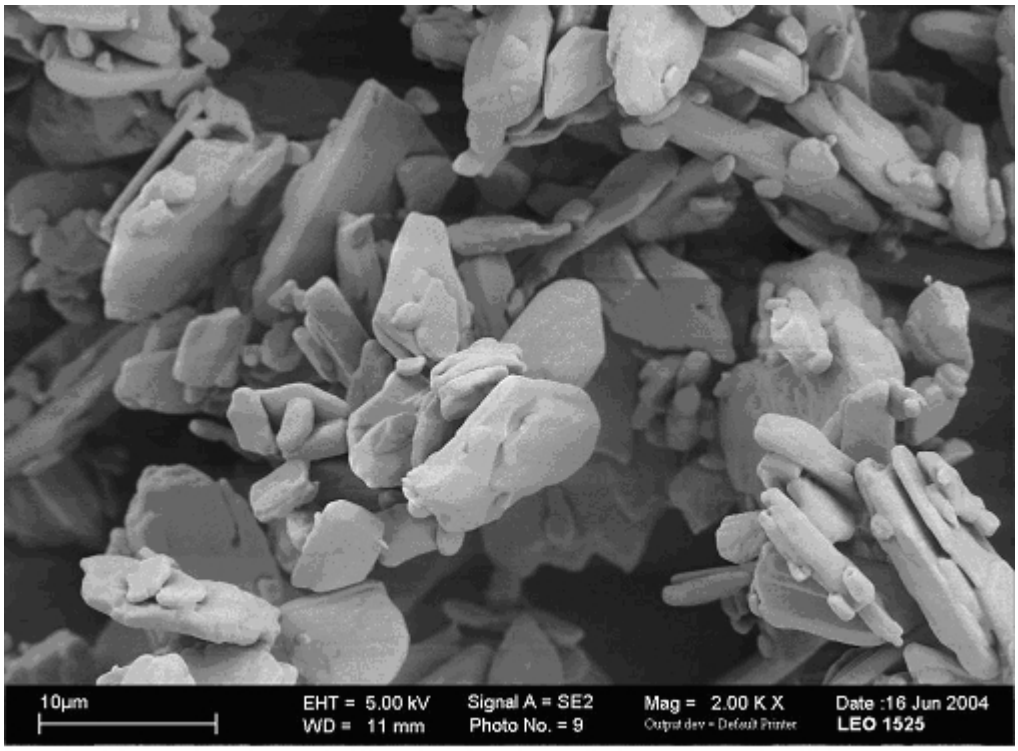

Abbildung 5 Sultiam-Rohstoff (Charge S1), REM-Aufnahme, 2000fache Vergrößerung

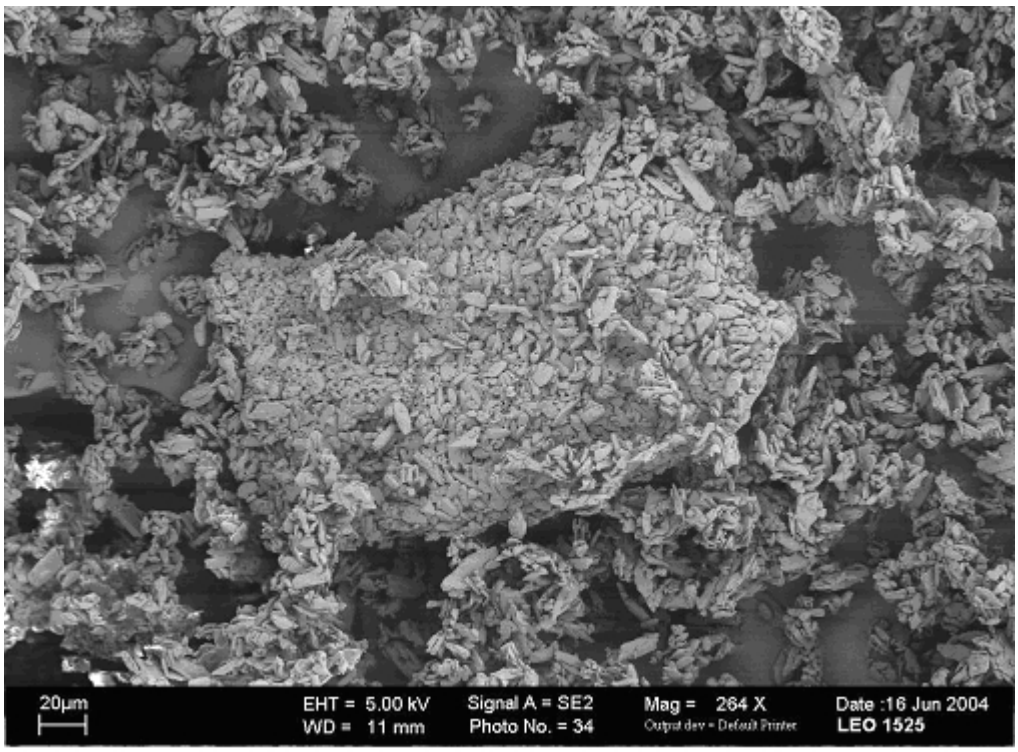

Abbildung 6 Sultiam-Rohstoff (Charge S3), REM-Aufnahme, 264fache Vergrößerung

3.1.2 Beschreibung und Charakterisierung der Hilfsstoffe

3.1.2.1 Lactochem Powder

Bei dem Produkt Lactochem Powder handelt es sich um gemahlenes α – Lactosemonohydrat in Arzneibuch-Qualität (Ph. Eur, USP).

α - Lactosemonohydrat ist ein gebräuchlicher Tablettierhilfstoff, der in gemahlener Form insbesondere für die Feuchtgranulierung gut geeignet ist, da er feste Granulatkörner und harte Tabletten ergibt [76, Seite 77]. Bei der Tablettierung zeichnet sich kristallines α – Lactosemonohydrat durch vorwiegend sprödbrüchiges Verformungsverhalten aus [6].

Als ausschließliches Füllmittel ist α - Lactosemonohydrat ungeeignet, da die Tabletten lange Zerfallszeiten und eine Neigung zum Nachhärten aufweisen. Deshalb wird der Hilfsstoff üblicherweise mit Stärke oder mikrokristalliner Cellulose kombiniert.

Die Korngrößenverteilung der verwendeten Lactosequalität ist in Abbildung 7 dargestellt, die häufigste Korngröße liegt zwischen 80 und 90 µm, wobei die Verteilung relativ breit ist und ein erheblicher Feinanteil (ca. 10 % ≤ 6 µm, 50 % ≤ 55 µm) auftritt.

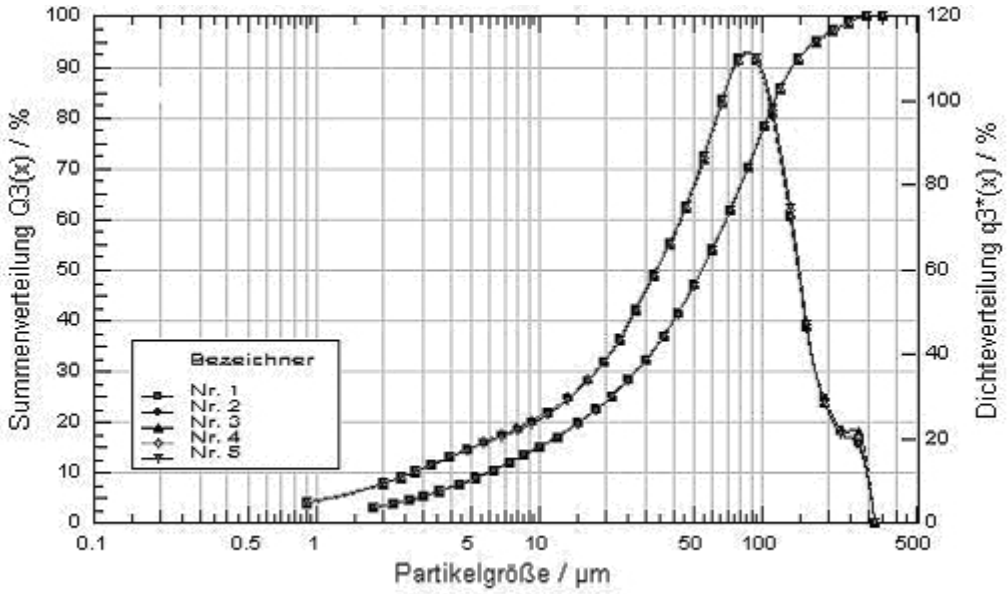

Abbildung 7 Lactochem Powder, Korngrößenverteilung, Laserdiffraktometrie {3} (Pulverdispergierung, Treibdruck 1.5 bar, Unterdruck 45 mbar, n = 5)

In der rasterelektronenmikroskopischen Aufnahme (Abbildung 8) ist die typische, kantige Form von α-Lactosemonohydratkristallen insbesondere an den großen Partikeln gut zu erkennen.

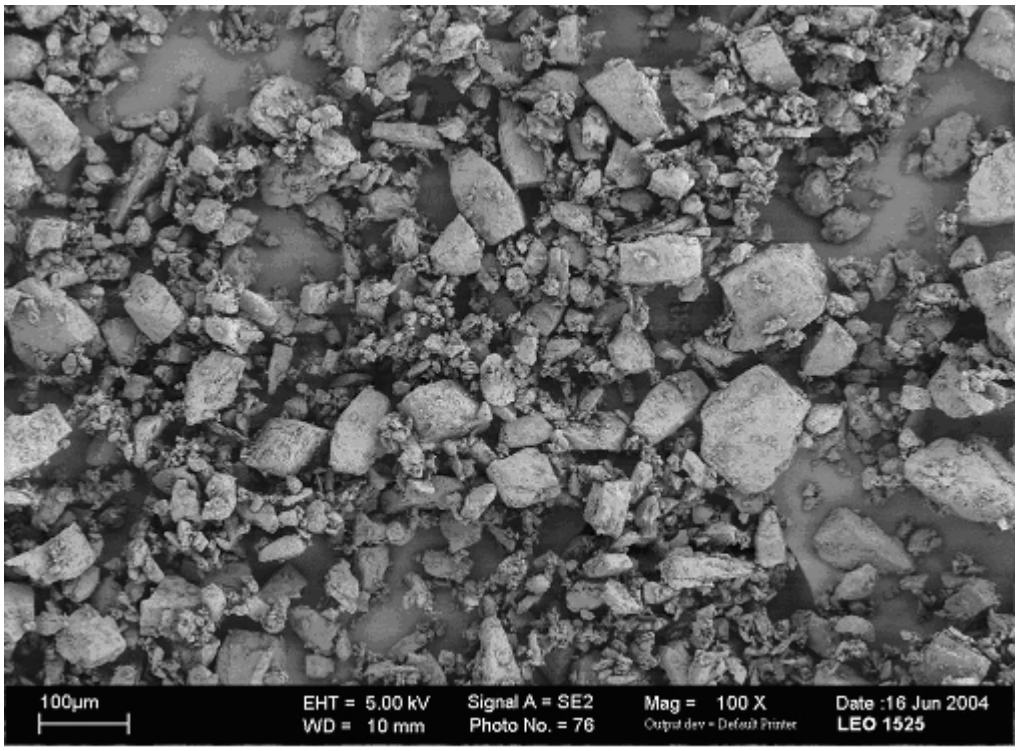

Abbildung 8 Lactochem Powder, REM-Aufnahme, 100fache Vergrößerung

3.1.2.2 Avicel PH 101

Avicel PH 101 gehört zu den mikrokristallinen Cellulosen, die durch partielle Hydrolyse mit Mineralsäuren und mechanische Zerkleinerung aus α-Cellulose (Zellstoff) gewonnen werden. Durch eine anschließende Sprühtrocknung werden unterschiedliche Feinheitsgrade erzielt, die sich für verschiedene Anwendungsgebiete eignen:

Qualitäten mit einer massenbezogenen mittleren Korngröße von 50 µm, zu denen auch Avicel PH 101 zählt [31], sind insbesondere für die Feuchtgranulierung geeignet. Für die Direkttablettierung stehen Qualitäten mit gröberer Körnung oder höheren Schüttdichten zur Verfügung, die bessere Fließeigenschaften aufweisen.

Die mikrokristallinen Cellulosen eignen sich sehr gut als Bindemittel für die Tablettierung. Die Trägerkapazität für Wirkstoffe ist deutlich höher als bei allen anderen üblichen Trockenbindemitteln [76, Seite 71].

Zur Herstellung fester Arzneiformen werden zwei Produkte aus Cellulose eingesetzt: mikrokristalline Cellulose und Pulvercellulose. Chemisch gesehen unterscheiden sich diese nicht voneinander, allerdings ist der Kristallinitätsgrad der mikrokristallinen Cellulosen durch die Aufarbeitung auf 60 bis 80 % erhöht [34], da bevorzugt die amorphen Bestandteile der Cellulosefibrillen hydrolysiert werden.
Als dominierendes Verformungsverhalten bei der Kompaktierung von mikrokristalliner Cellulose wird plastisches Fließen angenommen. Zwischen den deformierten Partikeln bilden sich Wasserstoffbrückenbindungen aus, was die guten Bindemitteleigenschaften erklärt [6].

Die Pulvercellulosen zeigen Verformungsmechanismen, die durch eine Fragmentation der großen Cellulosefasern und durch einen höheren elastischen Anteil gekennzeichnet sind. Die ebenfalls guten, gegenüber den mikrokristallinen Cellulosen aber etwas schlechteren Bindemitteleigenschaften werden insbesondere durch mechanische Verhakungen und eine parallele Anordnung der Cellulose-Fibrillen in der Tablette bewirkt [72].

Trotz der hohen Bruchfestigkeiten, die sich bei der Tablettierung von mikrokristalliner Cellulose erzielen lassen, weisen die Tabletten typischerweise einen schnellen Zerfall bei Kontakt mit Wasser auf. Aufgrund der Porosität von mikrokristalliner Cellulose wird Wasser in das Innere der Tabletten gesogen („Dochteffekt“), wobei es zu einer Quellung der amorphen Anteile der Cellulosefibrillen kommt. Durch die Auflösung von Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den Cellulosepartikeln wird der Zerfall der Tablette gefördert [6].

In Abbildung 9 ist die mittels Laserdiffraktometrie bestimmte Korngrößenverteilung der verwendeten mikrokristallinen Cellulose zu erkennen:
Die häufigste Korngröße liegt bei 80 µm. Die mittlere Korngröße liegt mit 67 µm oberhalb der vom Hersteller angegebenen, durch Siebanalyse ermittelten, massenbezogenen mittleren Korngröße von 50 µm.
Der Unterschied der mittleren Partikelgrößen ist insofern nicht verwunderlich, da die länglichen Partikel von Avicel PH 101 (siehe Abbildung 10) bei einer Siebanalyse die Siebe vorzugsweise in Längsrichtung passieren. Dadurch wird die für ein Partikel ermittelte Korngröße deutlich kleiner sein als bei der Laserdiffraktometrie, bei der der Durchmesser einer volumengleichen Kugel berechnet wird.

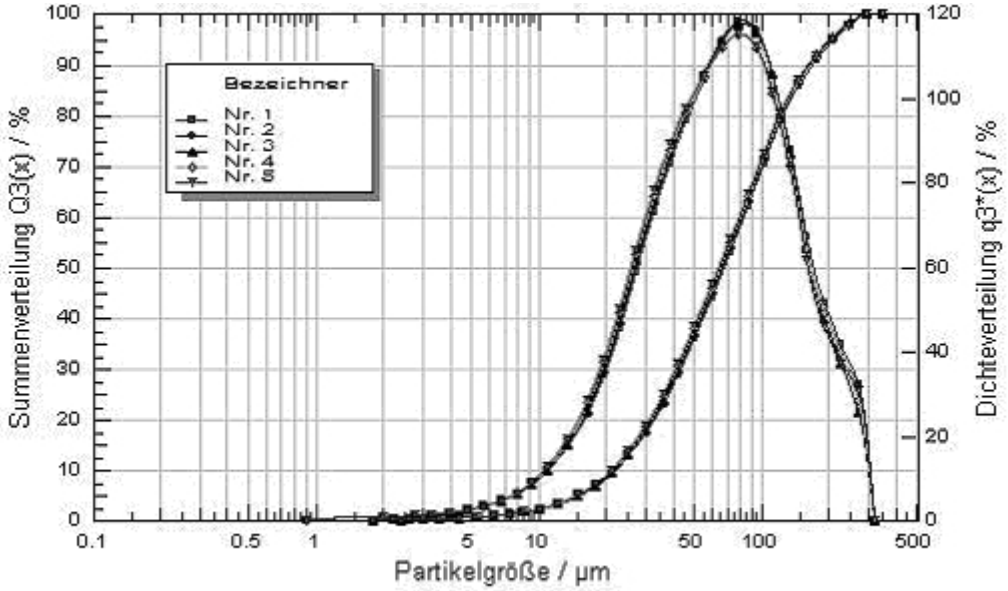

Abbildung 9 Avicel PH 101, Korngrößenverteilung, Laserdiffraktometrie {3} (Pulverdispergierung, Treibdruck 1.5 bar, Unterdruck 45 mbar), n = 5

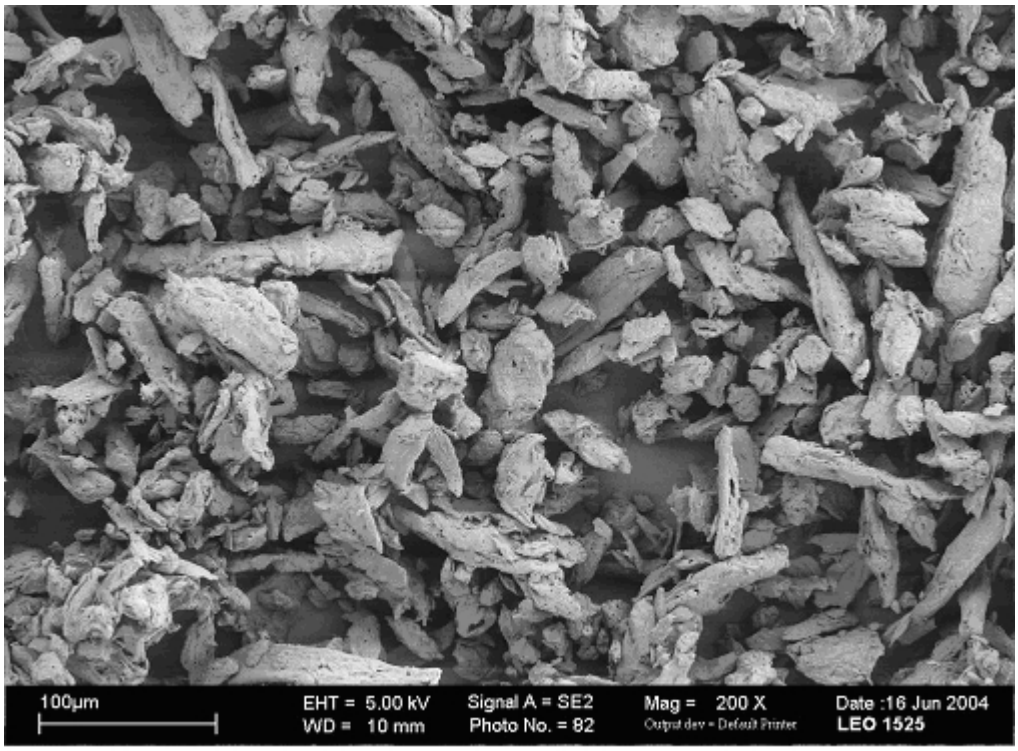

Abbildung 10 Avicel PH 101, REM-Aufnahme, 200fache Vergrößerung

3.1.2.3 Kollidon 30

Kollidon 30 wurde als Bindemittel für die Feuchtgranulierung verwendet. Dabei handelt es sich um lösliches Polyvinylpyrrolidon mit einem mittleren Molekulargewicht von 42500. Der K-Wert als Maß für die Viskosität wässriger Lösungen relativ zu Wasser soll nach Arzneibuch zwischen 27.0 und 32.1 liegen. Die relative Viskosität einer 1%igen (m / V) Lösung liegt demnach zwischen 1.201 und 1.276.
Typischerweise beträgt die Viskosität von 10 %igen (m / V) wässrigen Lösungen 5.5 - 8.5 mPas bei einer Temperatur von 20 °C [40].

Bei der Verwendung von Kollidon 30 als Feuchtbindemittel ergeben sich harte Granulatkörner und eine hohe Bindekraft bei der Tablettierung. Üblicherweise wird Kollidon 30 in einer Konzentration von 2 bis 5% der Tablettenmasse eingesetzt [40].

Desweiteren fand Kollidon 30 als Hilfsstoff bei der Befilmung der Minitabletten zur Stabilisierung der Filmsuspension Verwendung: Durch die Erhöhung der Viskosität wird die Sedimentationsgeschwindigkeit der festen Bestandteile (Talkum und Pigmente) reduziert.
Außerdem kann das hydrophile Polymer, wie in Kapitel 3.2.8.2 näher beschrieben, die Wirkstoffpermeabilität von retardierenden Filmüberzügen aus wasserunlöslichen Polymeren erhöhen.

3.1.2.4 Aerosil 200

Aerosil 200 ist hochdisperses Siliciumdioxid, das durch Pyrolyse aus Siliciumtetrachlorid und Wasserstoff gewonnen wird. Dabei entsteht primär ein SiO_2-Aerosol aus Teilchen mit einem mittleren Durchmesser von 7 - 12 nm, das spontan zu einem lockeren, flockenartigen Material agglomeriert. Aerosil 200 weist eine extrem niedrige Stampfdichte von ca. 0.05 g / cm^3 und eine hohe spezifische Oberfläche von 200 m^2 / g auf [43].

Aerosil 200 ist ein häufig verwendeter Hilfsstoff zur Verbesserung der Fließfähigkeit von Tablettiermischungen. Für diesen Zweck wird es üblicherweise in Konzentrationen von 0.1 bis 0.5 % eingesetzt [31]. Die Fließverbesserung beruht darauf, dass sich die feinen Siliciumdioxidteilchen auf der Oberfläche von Pulverpartikeln anlagern, wo sie als Abstandshalter wirken: Da die Anziehungskräfte zwischen Pulverpartikeln bei zunehmendem Abstand geringer werden, wird durch den Zusatz von Aerosil die

Kohäsivität von Pulvern herabgesetzt. Die Pulverpartikel können sich frei bewegen und die Fließfähigkeit ist verbessert.

Ein zusätzlicher Effekt beruht auf der Adsorption von Wassermolekülen über die Silanol (Si-OH)-gruppen an der Oberfläche der Siliciumdioxidteilchen. So kann Aerosil bis zu 40 % seines Gewichts an Wasser aufnehmen, ohne dass die Fließfähigkeit verloren geht [76, Seite 83]. In Pulvermischungen steht das durch Aerosil gebundene Wasser nicht mehr für kapillare Haftkräfte zwischen den Pulverpartikeln zur Verfügung, was die Fließfähigkeit der Pulver verbessert.

Häufig wird auch ein Kugellagereffekt durch nichtadhärierte Siliciumdioxidagglomerate beschrieben, der zu einer Umwandlung der zwischen Partikeln auftretenden Gleit- in Rollreibung führt.

3.1.2.5 Magnesiumstearat

Magnesiumstearat ist ein weißes, sehr feines, wasserunlösliches Pulver, das sich fettig anfühlt. Chemisch handelt es sich um ein Gemisch der Magnesiumsalze verschiedener Fettsäuren, wobei neben dem Stearinsäuresalz vor allem Magnesiumpalmitat und in geringen Mengen Magnesiumoleat enthalten sind [20], [43].

Bei der Tablettierung kommt Magnesiumsterat als Schmiermittel zur Anwendung: Es dient zur Verringerung der Reibungskräfte, die beim Tablettieren zwischen Matrizenwand und Stempeln bzw. beim Ausstoßen der Tablette zwischen Tablettensteg und Matrizenwand auftreten.

Das Wirkprinzip ergibt sich aus der lamellaren Doppelschichtstruktur von Magnesiumstearat: Die polaren Köpfe sind in einer Ebene angeordnet, während die hydrophoben Kohlenwasserstoffketten durch eine parallele Anordnung untereinander van-der-Waals-Bindungen ausbilden können. Die folgende Schicht schließt sich mit den Kohlenwasserstoffresten an und ist über van-der-Waals-Bindungen an die erste Schicht gebunden, die polaren Köpfe stehen wiederum nach außen.

Durch diesen Aufbau ergibt sich eine bevorzugte Gleitrichtung entlang der polaren Ebenen. Über die Carboxylatgruppen können Wassermoleküle gebunden werden, wodurch die Schichtabstände nach röntgendiffraktometrischen Messungen größer und die Bindungen zwischen den Doppelschichen entsprechend kleiner werden [58]. Je nach Anzahl der gebundenen Wassermoleküle liegen verschiedene pseudopolymorphe

Modifikationen vor, die anscheinend unterschiedliche Schmierwirkung aufweisen: So zeigte Müller [59], dass die ideale Form für den Einsatz als Schmiermittel das Dihydrat (plättchenförmiger Habitus) ist, da es gegenüber dem Monohydrat eine verbesserte Schmierwirkung aufweist. Das Trihydrat (nadelförmiger Habitus) ist weniger geeignet, da durch den Einbau weiterer Wassermoleküle die Bindung zwischen den Doppelschichten verloren geht und der Schmierfilm seine Belastbarkeit verliert. Wasserfreies Magnesiumstearat zeigt überhaupt keine Schmierwirkung mehr, da hier die Schichtgitterstruktur aufgehoben ist.
Da es noch nicht gelungen ist, reine Einkristalle zu gewinnen, ist die genaue Kristallstruktur der verschiedenen Modifikationen letztendlich noch nicht geklärt. Dass sich darüberhinaus Magnesiumstearate technischer Qualität je nach Herstellverfahren bezüglich Zusammensetzung der Fettsäurereste stark unterscheiden, erklärt die zum Teil widersprüchlichen Untersuchungsergebnisse zur Korrelation der Schmierwirkung mit der kristallographischen Struktur und weiteren physikalisch-chemischen Eigenschaften. Im allgemeinen werden jedoch eine sehr feine Korngrößenverteilung (3 - 15 µm), eine hohe spezifischen Oberfläche, ein plättchenformiger Kristallhabitus und ein hoher Wassergehalt als günstig für eine gute Schmiermittelwirkung angesehen [76, Seite 165].

Üblicherweise wird Magnesiumsterarat in Konzentrationen von 0.25 bis 1 %, in Ausnahmefällen bis zu 5 % eingesetzt. Da Magnesiumsterarat die Härte und die Freisetzung von Tabletten negativ beeinflusst, sollte es in der geringstmöglichen Konzentration eingesetzt werden und so kurz wie möglich mit den restlichen Bestandteilen vermischt werden. Dadurch soll verhindert werden, dass sich Magnesiumstearat als vollständiger, hydrophober Film um die Pulverpartikel legt, der während der Tablettierung das Ausbilden von Bindungskräften zwischen den Pulverpartikeln verhindert und als wasserabweisende Schicht den Zerfall der Tablette in Wasser verlangsamt [5].

Das in der vorliegenden Arbeit verwendete Magnesiumstearat wies eine mittlere Korngröße von ca. 3.5 µm auf, 90 % der Partikel waren kleiner als 18 µm (siehe Abbildung 11). In der rasterelektronenmikroskopischen Aufnahme (Abbildung 12) sind plättchenförmige Partikel zu erkennen.
Aufgrund dieser Eigenschaften sollte das verwendete Magnesiumsterat eine vergleichsweise hohe Schmierfähigkeit aufweisen.

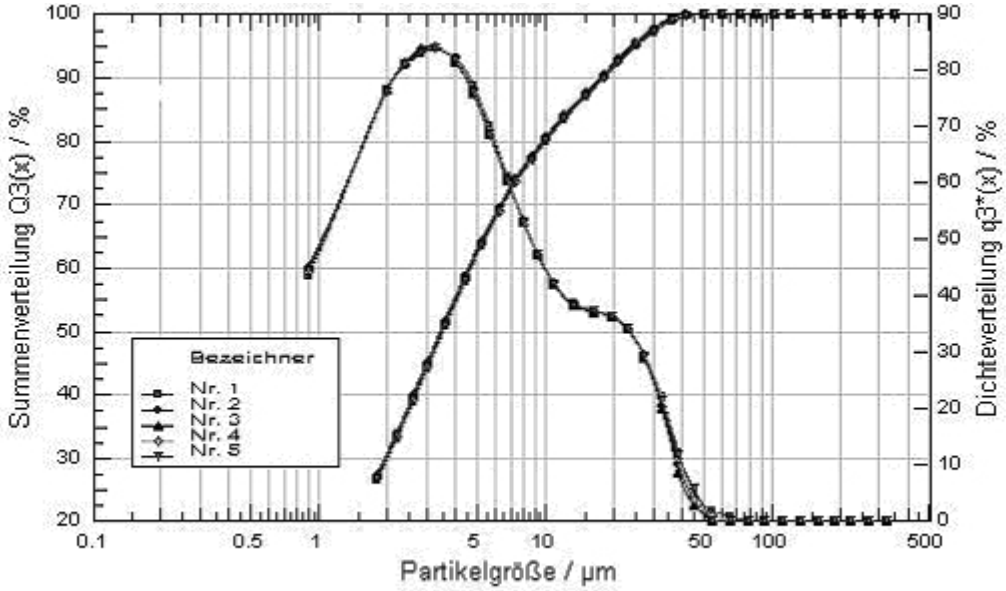

Abbildung 11 Korngrößenverteilung von Magnesiumstearat, Laserdiffraktometrie {3}, (Pulverdispergierung, Treibdruck 1.5 bar, Unterdruck 45 mbar, n = 5)

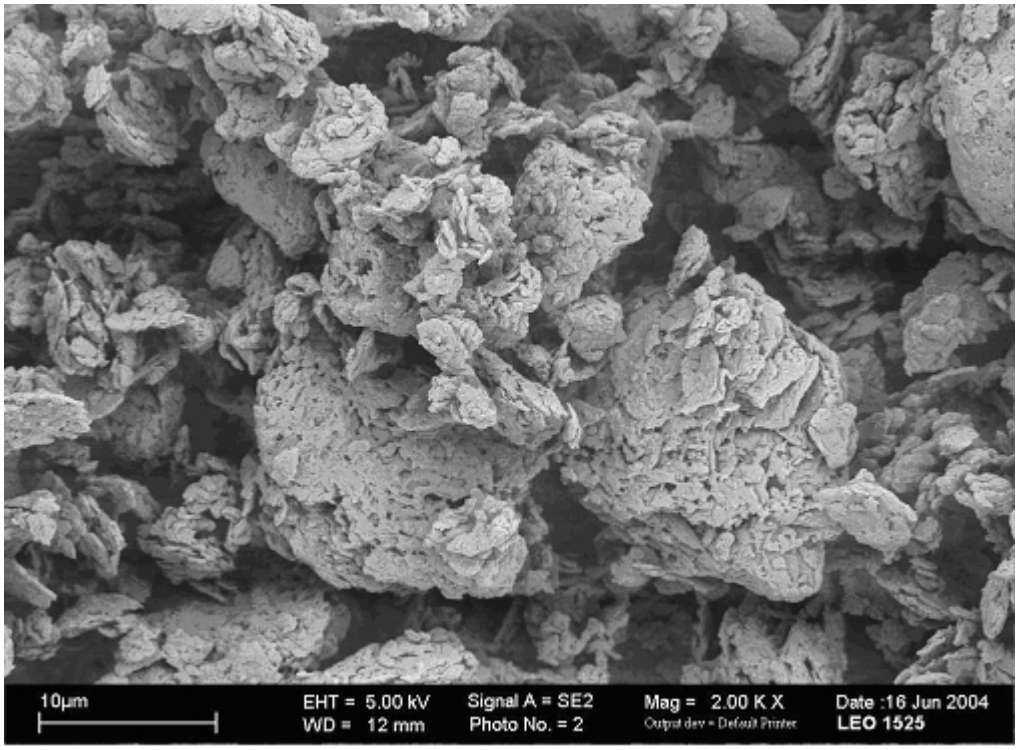

Abbildung 12 REM-Aufnahme von Magnesiumstearat, 2000fache Vergrößerung

3.1.2.6 Kollicoat SR 30 D

Für die Befilmung der Minitabletten in der Wirbelschicht wurde eine handelsgängige 30%ige wässrige Polymerdispersion aus Polyvinylacetat verwendet. Bei der Befilmung von Tabletten mit Kollicoat SR 30 D entstehen in Wasser geringfügig quellbare, aber nicht lösliche Filme, die zu einer starken, pH-unabhängigen Retardierung der Wirkstoff-freisetzung führen [38].

Die Durchlässigkeit des Films lässt sich durch unterschiedliche Schichtdicken und durch den Zusatz sogenannter Porenbildner variieren. Dafür können verschiedene hydrophile Hilfsstoffe verwendet werden. Zum Einsatz kommen Polymere oder kleinere Moleküle wie Zuckeralkohole oder hochdisperses Siliciumdioxid. In dieser Arbeit wurden Kollidon 30, Kollicoat IR, Aerosil 200 und Mannitol verwendet.
Der Einfluss dieser Hilfsstoffe auf die Permeabilität von Diffusionsfilmen wird in der Litertur vielfach beschrieben ([42], [60], [73], [79]), wobei das Ausmaß des beschleunigenden Effekts auf die Freisetzung sowohl vom Typ wie auch von der Konzentration des eingesetzten Hilfsstoffes abhängig ist. Anzumerken ist, dass im Gegensatz zur vorliegenden Arbeit zumeist gut wasserlösliche Wirkstoffe als Modellsubstanzen eingesetzt wurden.

Kollicoat SR 30 D enthält zur Stabilisierung Natriumlaurylsulfat und Polyvinylpyrrolidon. Vor der Anwendung sollte ein Weichmacher zugesetzt werden, um die Bildung homogener Filme zu ermöglichen.
Die Wirkungsweise von Weichmachern beruht auf der Absenkung der intermolekularen Anziehungskräfte zwischen den Polymerketten. Dadurch werden die Beweglichkeit der Moleküle und die Flexibilität der Dispersionsteilchen erhöht, was das Koaleszieren der Teilchen zu einem homogenen Film erleichtert. Gleichzeitig wird die Mindestfilmbildungstemperatur der Dispersionen gesenkt, was eine Verarbeitung bei schonenden Temperaturen ermöglicht.
In dieser Arbeit wurde Propylenglykol als Weichmacher verwendet. Durch den Zusatz von 10 % Propylenglykol wird die Mindestfilmbildungstemperatur von Kollicaot SR 30 D von 18 auf 14 °C gesenkt. Auch die Flexibilität der Filme wird stark erhöht: Trockene Filme aus Polyvinylacetat sind ohne Weichmacher relativ spröde, mit 10 % Propylenglykol können sie dagegen um bis zu 250 % ihrer Ursprungslänge gedehnt werden, bevor es zum Reißen kommt [38].

3.1.2.7 Kollicoat IR

Bei dieser Substanz handelt es sich um ein Pfropf-Copolymer aus Polyvinylalkohol und Polyethylenglykol. Das mittlere Molekulargewicht des Polymers beträgt 45000. Das sehr gut wasserlösliche Polymer kann als schnelllöslicher Tablettenüberzug für eine Geschmacksmaskierung verwendet werden oder in Kombination mit anderen, lipophileren Filmbildnern eingesetzt werden, um deren Durchlässigkeit zu erhöhen [39].
In der vorliegenden Arbeit wurde Kollicoat IR als Porenbildner bei der Befilmung der Minitabletten mit dem stark retardierenden Kollicoat SR 30 D verwendet. Es wurde in einem Verhältnis von 1 : 2 bezogen auf die Polymertrockensubstanz von Kollicoat SR 30 D eingesetzt.

3.1.2.8 D - (–) - Mannitol

Mannitol ist ein sechswertiger Zuckeralkohol, der aufgrund seiner guten Löslichkeit in Wasser als Porenbildner in Filmüberzügen aus wasserunlöslichen Polymeren wie z. B. Polyvinylacetat eingesetzt werden kann. Genaueres findet sich in Kapitel 3.2.8.2.

3.1.2.9 Eudragit RL 30 D

Eudragit RL 30 D wird für die Befilmung von Tabletten mit pH-unabhängig retardierenden, in Wasser quellbaren Filmüberzügen verwendet. Es handelt sich um eine 30%ige wässrige Dispersion eines Copolymers aus Acrylsäure- und Methacrylsäureestern im Verhältnis 1 : 2.
Einige Methacrylsäuregruppen sind mit Trimethylammoniumethylgruppen verestert, wodurch das Polymer in Wasser quellbar wird. Die Anzahl der hydratisierbaren Gruppen entscheidet über die Durchlässigkeit des Filmes. Bei Eudragit RL findet sich eine quartäre Ammoniumgruppe auf ungefähr 15 neutrale Estergruppen. Um den gewünschten Retardierungseffekt einzustellen, wird Eudragit RL 30 D häufig in einem geeigneten Verhältnis mit Eudragit RS 30 D gemischt. Dies ist ein stärker retardierendes Polymer mit einer quartären Ammomiumgruppe auf 30 neutrale Estergruppen.
Filme aus reinem Eudragit RL 30 D haben nur eine geringfügig retardierende Wirkung. In der vorliegenden Arbeit wurde dennoch reines Eudragit RL 30 D zum Befilmen der Minitabletten verwendet, um einen deutlichen Unterschied zu dem stark retardierenden Kollicoat SR 30 D zu erzeugen.

Für die Verarbeitung von Eudragit RL 30 D in der Wirbelschicht wird aus den unter 3.1.2.6 beschriebenen Gründen ein Weichmacherzusatz (z. B. Triethylcitrat, Triacetin oder Propylenglykol) in einer Konzentration von 20 % bezogen auf die Polymertrockensubstanz empfohlen [19]. Dadurch kann die Mindestfilmtemperatur je nach Weichmacher auf Werte deutlich unter 20 °C abgesenkt werden [47]. Auch die Flexibilität der ursprünglich spröden Filme nimmt drastisch zu: Die Reissdehnung von Eudragit Eudragit RL 30 D - Filmen beträgt bei Zusatz von 20 % Triethylcitrat 300 % [47]. In dieser Arbeit wurde Propylenglykol als Weichmacher verwendet.

3.1.2.10 Talkum

Talkum ist ein natürlich vorkommendes Schichtmineral aus Magnesiumhydroxidpolysilicat. Die Kristallstruktur zeigt einen dreischichtigen Aufbau aus zwei negativ geladenen $[Si_2O_5]_n$ - Schichten, die durch positiv geladene $[Mg_3(OH)_2]_n$ - Strukturen nach außen elektrisch neutral verbunden sind. Eine solche Dreierschicht ist mit den Nachbarschichten über van-der-Waals-Kräfte verbunden [43].

Talkum liegt in kleinen, blättchenförmigen Primärpartikeln vor, die schichtweise agglomeriert sind und sich aufgrund der geringen Haftkräfte leicht gegeneinander verschieben lassen, was die weiche und „fettige“ Konsistenz von Talkumpulver erklärt. In der REM-Aufnahme in Abbildung 14 ist die typische Form von Talkum-Partikeln zu erkennen: plättchenförmige Agglomerate, die aus vielen, feinen Schichten bestehen.

Aufgrund dieser Eigenschaft ist die Anwendung von Talkum als Trennmittel bei der Befilmung von Tabletten zur Verringerung der Klebetendenz üblich.

Zur Anwendung kommt Talkum in Form eines feinen Pulvers. Die Korngrößenverteilung der hier verwendeten Talkum-Qualität ist in Abbildung 13 dargestellt. Die häufigste Korngröße lag bei 23 µm, 10 % der Partikel waren kleiner als 3 µm, 50 % kleiner als 14 µm und 90 % kleiner als 45 µm.

3.1.2.11 Sicovit Rot

Für die Befilmungsversuche mit Kollicoat SR 30 D wurde Sicovit Rot, ein Eisenoxid, als Pigmentfarbstoff zugesetzt.

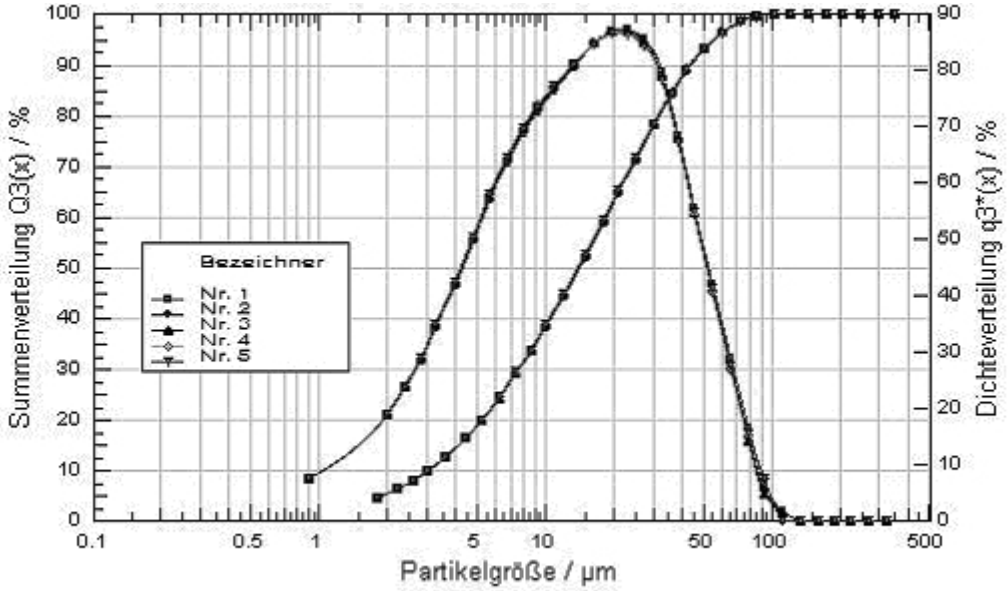

Abbildung 13 Korngrößenverteilung von Talkum, Laserdiffraktometrie {3} (Pulverdispergierung, Treibdruck 1.5 bar, Unterdruck 45 mbar, n = 5)

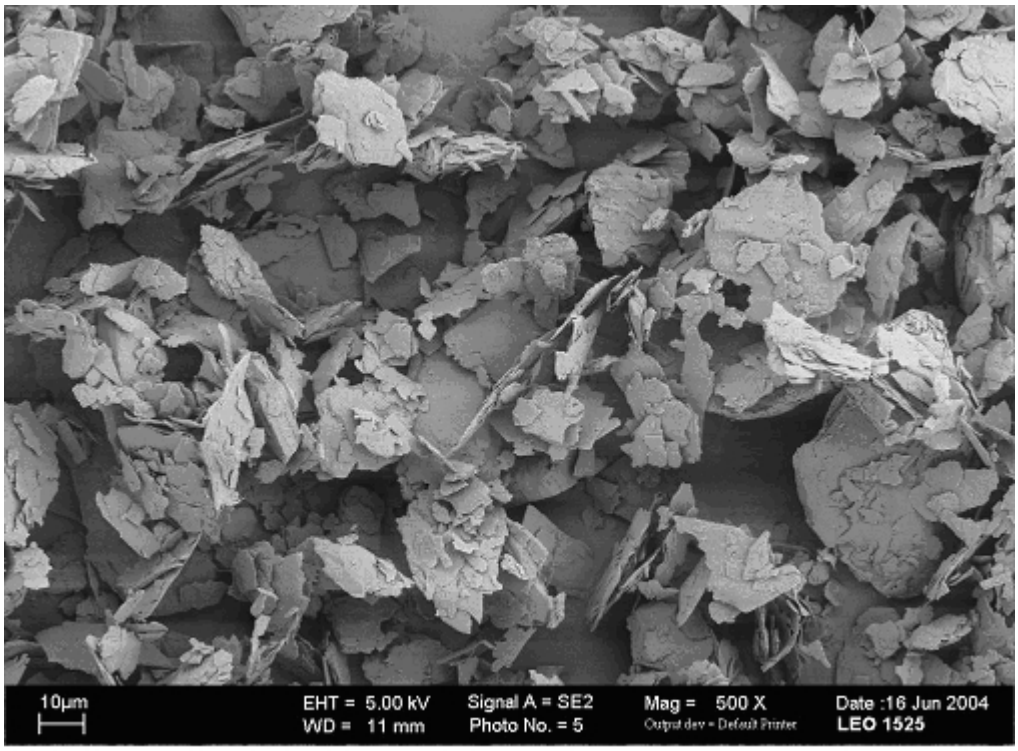

Abbildung 14 REM-Aufnahme von Talkum, Vergrößerung 500fach

3.2 Methoden

3.2.1 Pulvertechnologische Untersuchungen der Ausgangsstoffe

3.2.1.1 Partikeldichten

Unter der Partikeldichte wird nach der Definition des Europäischen Arzneibuchs [20] die Feststoffdichte verstanden, in die das Volumen intrapartikulärer Poren miteinbezogen wird.
Zur ihrer Bestimmung kann die Helium-Pyknometrie verwendet werden. Die mit dieser Messmethode bestimmte Dichte wird in der deutschen Literatur üblicherweise als „wahre Dichte“ von Feststoffen bezeichnet. Dieser Begriff sollte jedoch nach Auffassung des Arzneibuches für die aus kristallographischen Berechnungen oder Dichtemessungen an Einkristallen ermittelte Kristalldichte reserviert bleiben. Da Helium auch in sehr kleine Poren eindringen kann, kommt die Partikeldichte von feinen Pulvern der Kristalldichte jedoch sehr nahe.

Die Partikeldichte von Magnesiumstearat wurde mittels Helium-Pyknometrie bestimmt. Die Proben wurden vor der Messung 3 Tage im Exsiccator über Phosphorpentoxid getrocknet. Am Messtag wurde das Pyknometer {1} entsprechend der Bedienungsanleitung kalibriert. Anschließend wurden 2 Proben à 3 - 5 g nach 10-minütigem Spülen mit Helium vierfach analysiert.

Die ermittelte Partikeldichte von Magnesiumstearat wurde für die Berechnung der Dichte der Tablettiermischungen in Kapitel 4.2.1 herangezogen.

3.2.1.2 Laserdiffraktometrie

Die Korngrößenverteilung der pulverförmigen Ausgangsstoffe (Sultiam-Rohstoff, Lactochem Powder, Avicel PH101, Magnesiumstearat und Talkum) wurde mittels Laserdiffraktometrie untersucht. Diese Meßmethode nutzt die Beugung elektromagnetischer Strahlung an Hindernissen. Der Beugungswinkel ist umso größer, je kleiner die Partikel sind, die den Lichtstrahl ablenken.

Das verwendete Laserbeugungs-Gerät {3} war mit einer Trockendispergiereinheit zur Vermessung von pulverförmigen Substanzen ausgestattet. Durch das Schergefälle zwischen zwei unterschiedlich schnellen Luftströmen können pulverförmige Proben in ihre Einzelpartikel dispergiert werden. Dabei ist die Einstellung eines ausreichend

hohen Treibdruckes wichtig, um eine vollständige Trennung der Agglomerate zu gewährleisten. Die dispergierten Partikel werden als Pulverwolke mit dem Treibstrom durch den Laserstrahl geführt.
Das entstehende Beugungsbild wird mit Hilfe einer Fourier-Linse auf einem Detektor abgebildet und mit der HRLD-Fraunhofer-Theorie ausgewertet.

Die aus dem Beugungsbild berechneten Äquivalentdurchmesser entsprechen den Durchmessern kugelförmiger Partikeln, die eben dieses Beugungsbild erzeugen würden.

Folgende Messparameter wurden verwendet:

Messbereich (Linsenbrennweite)	1.8 – 350 µm (f = 200 mm)
Auflösung	31 logarithmisch geteilte Klassen
Treibdruck	1.5 bar (bzw. 2.5 bar für Sultiam)
Messdauer	ca. 15 Sekunden, 400 Scans pro Sekunde
Wiederholungsmessungen	5 (bzw. 2 für Sultiam)
Probenmenge	ca. 5-10 g

Die Ergebnisse der Untersuchungen wurden im Kapitel 3.1 bei der Beschreibung der verwendeten Materialien dargestellt.

3.2.1.3 Rasterelektronenmikroskopie

Sultiam-Rohstoff, Lactochem Powder, Avicel PH101, Magnesiumstearat und Talkum wurden zur Charakterisierung der Partikelform mit einem Rasterelektronenmikroskop untersucht. Die pulverförmigen Proben wurden möglichst dünn auf Probenhalter mit selbstklebender Kohlekleberfolie aufgestreut. Überschüssiges Material wurde durch Abschütteln entfernt, um eine Aufladung der Proben während der Untersuchung zu vermeiden, da dies zu einer Überstrahlung der detektierten Bilder führt. Anschließend wurden die Proben im Vakuum mit Gold bedampft und im Rasterelektronenmikroskop {50} bei einer Elektronenbeschleunigung von 5.00 kV mit einem Sekundärelektronen-detektor untersucht.

Die Ergebnisse der Untersuchungen wurden im Kapitel 3.1 zur Charakterisierung der verwendeten Materialien dargestellt.

3.2.2 Granulierung

Für eine Minitablettierung muss die Tablettiermischung ausreichend schnelles Fließen auch durch kleine Öffnungen aufweisen, damit die Matrizen gleichmäßig befüllt werden können. Wie sich in Vorversuchen herausstellte, weist Sultiam keine ausreichende Fließfähigkeit auf, um durch Direkttablettierung zu Minitabletten verarbeitet werden zu können: Geprüft wurde hierfür die Fließgeschwindigkeit von Mischungen aus Sultiam und sehr gut fließfähigen Hilfsstoffen (Pharmatose DCL11 und Microcelac 100) durch einen speziellen Fließtrichter {6} mit verschieden großen Auslassöffnungen von 13 bis 2 mm Durchmesser. Die Herstellung der Mischungen erfolgte nach Sieben (500 µm) der Bestandteile im Turbula-Mischer {13} für 30 Minuten bei ca. 52 Umdrehungen pro Minute.

Mischungen mit 20 % Sultiam zeigten keinen Fluss durch eine 13 mm-Öffnung. Auch ein Zusatz von 1 % Aerosil brachte keine wesentliche Verbesserung der Fließfähigkeit. Eine Mischung aus Microcelac 100 und 10% Sultiam floss noch durch eine Öffnung von 3 mm, bei einer weiteren Reduktion des Sultiam-Anteils auf 5 % war Fließen bis zu einer minimalen Öffnung von 2 mm zu beobachten – allerdings trat ein Fließen jeweils erst nach mehrfacher mechanischer Erschütterung des Fließtrichters auf.

Da die Minitabletten 30% Sultiam enthalten sollten, konnte aus diesen Vorversuchen der Schluss gezogen werden, dass eine Granulierung vonnöten sein würde, um eine ausreichende Fließfähigkeit der Tablettiermischung durch die kleinen Öffnungen der Minimatrizen zu erzielen.

Für diese Arbeit wurde die klassische Methode der Feuchtgranulierung mit einem Schnellmischer gewählt.

3.2.2.1 Schnellmischer

Zur Ermittlung der optimalen Granulierbedingungen stand ein Labor-Schnellmischer vom Typ Diosna-Pharmamischer P2 {8} mit einem Nennvolumen von zwei Litern zur Verfügung. Eine Skizze des Mischers findet sich in Abbildung 15. Das dreiflügelige Mischwerkzeug (Abbildung 16) sorgt für eine kreisförmige Umwälzbewegung des Mischgutes. Das horizontal rotierende Mischwerkzeug überträgt Stoßkräfte in tangentialer und Zentrifugalkräfte in radialer Richtung auf das Mischgut, welches dadurch an der Wand nach oben getragen wird und im freien Fall zur Mitte des Mischergefäßes zurückfällt [76, Seite 269f]. Der im oberen Teil konisch geformte

Produktbehälter soll die Gutbewegung zusätzlich unterstützen. Ein an der seitlichen Wandung des Mischbehältnisses angebrachter Zerhacker zerstört evtl. auftretende gröbere Agglomerate und soll so die entstehende Granulatkorngrößenverteilung einengen. Die Geschwindig-keiten des Mischwerkzeuges und des Zerhackers sind bis zu einer maximalen Drehzahl von 1500 bzw. 2200 UpM stufenlos wählbar.

Der transparente Deckel des Mischers ermöglicht eine Beobachtung des Produktbettes während des Granulierprozesses. Durch eine Öffnung im Deckel lässt sich die Granulierflüssigkeit über einen Schlauch zupumpen. Eine weitere Öffnung gestattet das Messen der Temperatur im Mischgut mit einem Thermofühler, der bei den gewählten Bedingungen mehrere Zentimeter in das Produktbett hineinragte.

Zur Prozessüberwachung wurden die Umdrehungsgeschwindigkeit von Mischwerkzeug und Zerhacker sowie der Temperaturanstieg im Produktbett manuell notiert.

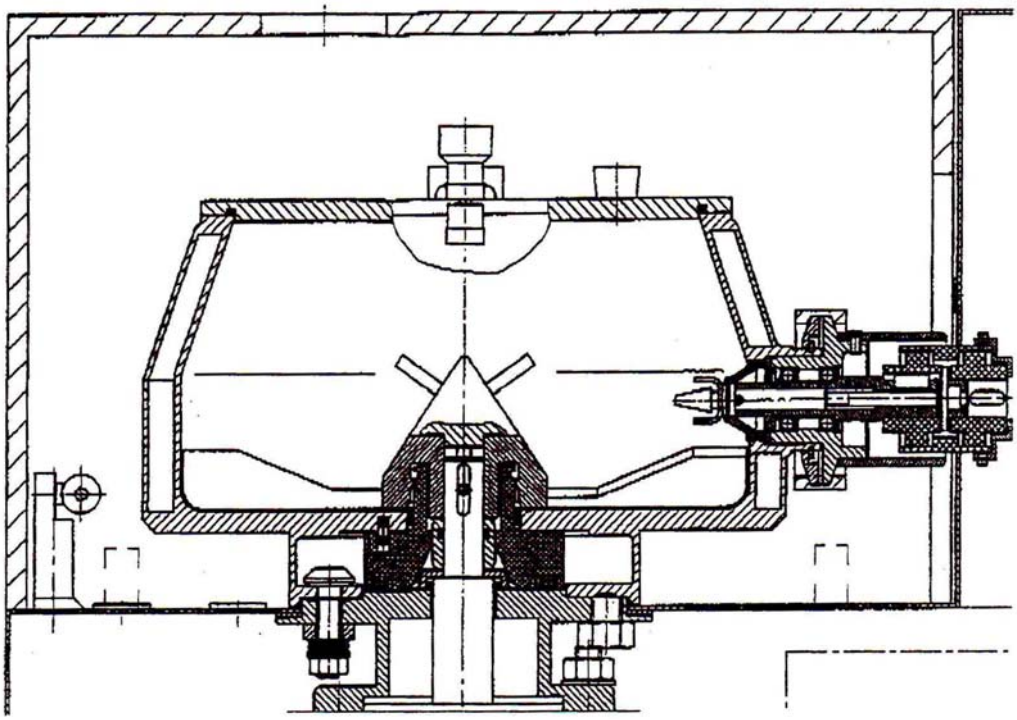

Abbildung 15 Laborschnellmischer Diosna-Pharmamischer P2 mit im oberen Teil konisch geformtem Mischbehälter, horizontal rotierendem Mischwerkzeug und seitlich angebrachtem Zerhacker (Abbildung mit freundlicher Genehmigung der Firma DIOSNA, Diercks & Söhne GmbH)

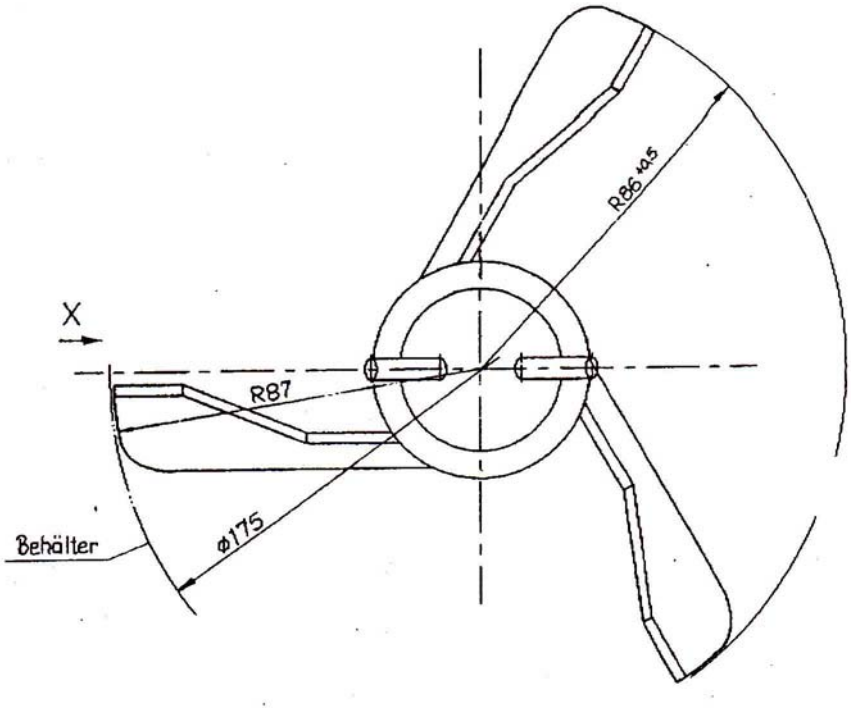

Abbildung 16 Mischwerkzeug des Diosna-Pharmamischers P2 in Aufsicht (Abbildung mit freundlicher Genehmigung der Firma DIOSNA, Diercks & Söhne GmbH)

Für die Produktion größerer Mengen Granulat wurde eine optimierte Rezeptur auf einen größeren Mischer gleicher Konstruktion, einen Diosna P25 {9}, übertragen. Dieser Mischer hat ein Nennvolumen von 25 Litern. Die geometrisch gleichen Verhältnisse von Mischbehälter und Mischwerkzeug [16] sollen die Übertragbarkeit der Granulierung von dem kleinen Laborgerät auf das Produktionsgerät erleichtern. Für das Misch- und Zerhackerwerkzeug sind beim Diosna P25 jeweils zwei Geschwindigkeitsstufen wählbar. Diese betragen 175 UpM bzw. 350 UpM für den Mischer und 1500 bzw. 3000 UpM für den Zerhacker.

3.2.2.2 Versuchsplan und Versuchsdurchführung

Die Granulierversuche im Diosna P2 sollten der Optimierung der Granulatkorngrößenverteilung im Hinblick auf eine gute Fließfähigkeit durch eine 2 mm-Öffnung dienen.

Prinzipiell spielen folgende Parameter bei der Granulierung eine Rolle:

Tabelle 2 Parameter einer Granulierung im Schnellmischer

Apparative Parameter	Prozessparameter	Stoffliche Parameter
Mischertyp	Mischdauer	Art des Bindemittels
Form des Mischerwerkzeugs	Mischergeschwindigkeit	Menge des Bindemittels
Form des Zerhackers	Zerhackergeschwindigkeit	Viskosität der Binderlösung
	Art der Binderzugabe	Flüssigkeitssättigungsgrad
	Temperatur im Produktbett	Feststoffe: Größe und Form
	Füllgrad des Mischers	Löslichkeit in der Binderlösung

Der Großteil dieser Parameter blieb bei den durchgeführten Versuchen aus unterschiedlichen Gründen konstant. So ergab sich z. B. die Mischergeschwindigkeit aus der Tatsache, dass der Diosna P25 nur zwei Geschwindigkeitsstufen zur Auswahl bietet. Um eine Maßstabsvergrößerung zu erleichtern, sollte deshalb auch bei den Versuchen mit dem Diosna P2 von vornherein eine entsprechende Mischergeschwindigkeit gewählt werden. Die kinematischen Verhältnisse im Produktbett und die damit einhergehende Scherbelastung der Partikel werden üblicherweise durch die Angabe der Umlaufgeschwindigkeiten der Rührflügelspitzen (in der angelsächsischen Literatur kurz als „tip speed“ bezeichnet) beschrieben [29].
Um bei der Maßstabsvergrößerung ähnliche kinematische Verhältnisse zu erhalten, wurde deshalb die Mischerdrehzahl mit Hilfe der Gleichungen 4 bzw. 5 so angepasst, dass die Bahngeschwindigkeit konstant blieb.

Die korrespondierenden Geschwindigkeiten sind in Tabelle 3 aufgeführt. Es wurde die geringere Mischgeschwindigkeit gewählt, da diese für die eingesetzte Chargengröße bereits zu einer intensiven Mischbewegung im Diosna P2 führte.

$$v = 2 \cdot \pi \cdot f_1 \cdot r_1 = 2 \cdot \pi \cdot f_2 \cdot r_2$$ *Gleichung 4*

$$f_2 = \frac{2 \cdot \pi \cdot f_1 \cdot r_1}{2 \cdot \pi \cdot r_2} = \frac{f_1 \cdot r_1}{r_2}$$ *Gleichung 5*

v *Bahngeschwindigkeit der Spitzen der Mischer- bzw. Zerhackerblätter [m / s]*

f *Mischerdrehzahl [s^{-1}]*

r *Radius der Umlaufbahn der Mischer- bzw. Zerhackerblätterspitzen [m]*

Tabelle 3 Mischergeschwindigkeiten in Abhängigkeit von der Mischergröße

Umlaufgeschwindigkeit Rührflügelspitzen	Diosna P2	Diosna P25
3.8 m / s (Stufe 1)	420 UpM	175 UpM
7.6 m / s (Stufe 2)	840 UpM	350 UpM

Der Einfluss der Zerhackergeschwindigkeit auf die Korngrößenverteilung ist nach [4] für den Diosna-Labormischer vernachlässigbar. Dies scheint durch den im Verhältnis zu den Produktionsgeräten kleinen Zerhacker begründet zu sein.
Die minimale Zerhackergeschwindigkeit im Diosna P25 beträgt 1500 UpM (entsprechend ca. 8 m/s). Die nach Gleichung 5 korrespondierende Zerhackergeschwindigkeit im Diosna P2 wäre ca. 7500 UpM, also weitaus größer als die höchste Einstellung von 2200 UpM. Für die Versuche im Diosna P2 ist deshalb die maximale Zerhackergeschwindigkeit gewählt worden.

Der nutzbare Füllungsgrad des Mischers ist laut Herstellerangaben mit 30 bis 90 % sehr groß, wobei ein gewisser Einfluss des Füllungsgrades auf die Granulatkorngrößenverteilung feststellbar ist [4]:
So zeigte sich beispielsweise in einem Diosna Pharmamischer P1 eine geringfügige Abnahme der mittleren Partikelgröße bei Erhöhung des Füllungsgrades von 40 auf 50 %, wohingegen zwischen 50, 60 und 70 % keine Unterschiede feststellbar waren.

Für die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Versuche im Diosna P2 wurden 480 g Feststoffe vorgelegt, deren Mischung eine Schüttdichte von 0.425 ± 0.005 g / cm^3 (n = 3) aufwies. Das entsprach einem Füllungsgrad von ca. 56 %. Beim Diosna P25

wurde mit der 10fachen Chargengröße gearbeitet, was einem Füllungsgrad von ca. 45 % entsprach.

Es war zu erwarten, dass von den weiteren in Tabelle 4 beschriebenen Parametern insbesondere die Mischdauer und die Menge an zugesetzter Binderlösung einen großen Einfluss auf die Granulateigenschaften haben. Deshalb wurden diese beiden Faktoren variiert, wobei nur die Wassermenge verändert wurde, so dass die Menge an trockenem Bindemittel in allen Granulaten konstant blieb. Folgende Kombinationen dieser beiden Variablen wurden bei den Versuchen im Diosna P2 untersucht:

Tabelle 4 Versuchsplan der Granulierung im Diosna P2 - angegeben ist jeweils die Anzahl der durchgeführten Versuche pro Faktorenkombination

Wasser-menge [g]	Gesamtgranulierdauer [min]				
	2.0	2.5	3.5	3.75	5.3
94	-	1	1	-	-
97	-	1	4	1	1
100	1	1	2	-	-
105	1	1	1	-	-
110	1	-	1	-	-
116	-	-	1	-	-

Als Zielgrößen, anhand derer der Einfluss der Versuchsvariablen untersucht wurden, dienten Fließverhalten, Granulatkorngrößenverteilung und Bulkdichten der Granulate.

Die Granulierbedingungen, die im Kleinmaßstab zu geeigneten Granulaten führten, sollten anschließend auf den Diosna P25 übertragen werden, um zu untersuchen, welchen Einfluss eine Maßstabsvergrößerung auf die Granulateigenschaften hat. Um die Reproduzierbarkeit der Granulierung im großen Maßstab abzuschätzen, wurden die Versuche am Diosna P25 fünfmal wiederholt.

Im Folgenden wird die Durchführung der Versuche mit dem Diosna P2 und P25, wie sie sich nach Vorversuchen als geeignet erwiesen hatte, beschrieben. Abweichungen hierzu sind bei den jeweiligen Versuchsbeschreibungen angemerkt.

Die gewählte Rezeptur hatte folgende Feststoffzusammensetzung:

Tabelle 5 Granulat-Rezeptur

Bestandteil	Diosna P2 Einwaage [g]	Diosna P25 Einwaage [g]	Anteil [%]
Sultiam[1]	150.0	1500.0	30
α-Lactosemonohydrat (Lactochem)	230.0	2300.0	46
Mikrokristalline Cellulose (Avicel PH101)	100.0	1000.0	20
Polyvinylpyrrolidon (Kollidon 30)	20.0	200.0	4

[1]Verwendete Sultiam-Chargen: Charge S1 und S2 (Diosna P2) bzw. Charge S3 (Diosna P25).

Die Granulierflüssigkeit wurde durch Aufstreuen und Lösen von Kollidon 30 in demineralisiertem Wasser vorbereitet und für mindestens 30 Minuten bei Raumtemperatur quellen gelassen. Die Konzentration der Bindemittellösung betrug je nach Wassermenge 14.7 % (bei den Versuchen mit 116 g Wasser) bis 17.5 % (94 g Wasser). Daraus resultieren Viskositäten von ca. 8.5 bis 12 mPas [40]. Die Unterschiede wurden als vernachlässigbar eingeschätzt.

Sultiam, α-Lactosemonohydrat und mikrokristalline Cellulose wurden im Mischer vorgelegt und für 2 Minuten vorgemischt. Die Zuführung der Granulierflüssigkeit erfolgte über einen Zeitraum von 1.5 Minuten. Die Einstellung der Zufuhrgeschwindigkeit erfolgte beim Diosna P2 über eine Schlauchpumpe und beim Diosna P25 durch die Verwendung eines Trichters mit entsprechend ausgelegter Öffnung. Anschließend wurde bis zur gewünschten Gesamtgranulierdauer weitergemischt. In den Tabelle 6 und Tabelle 7 ist der Granulierprozess jeweils für den Diosna P2 und P25 stichwortartig dargestellt.

Zur Zerstörung größerer Agglomerate war im Anschluss an die Granulierung im Schnellmischer eine Siebung des feuchten Produktes notwendig. Für die Versuchschargen aus dem Diosna P2 wurde hierzu ein Erweka Feuchtgranulator {10} mit einem 1000 µm Sieb (Drahtstärke 340 µm) verwendet, dessen Rotor auf eine Geschwindigkeit von 200 Oszillationen pro Minute eingestellt war. Für die

Produktionschargen aus dem Diosna P25 stand ein größerer Feuchtgranulator {11} mit einem 1000 µm Siebeinsatz (Drahtstärke 360 µm) und einer Geschwindigkeit von ca. 160 Oszillationen pro Minute zur Verfügung.

Die anschließende Trocknung der Granulate fand auf Metallhorden statt, wobei die Versuchschargen für mindestens 3 Tage bei Raumklima (21 - 23 °C, 33 - 44 % r. F.) und die Produktionschargen für 2 – 2.3 h bei 50 °C in einem Trockenofen {12} getrocknet wurden.

Da Feuchtgranulate im allgemeinen relativ breite Korngrößenverteilungen aufweisen, z. B. im Vergleich zu Wirbelschichtgranulaten, wurde die maximale Korngröße durch eine anschließende Trockensiebung mit einem 500 µm Sieb (Drahtstärke 250 µm) begrenzt (Siebmaschine {10}, Rotorgeschwindigkeit: ca. 110 Oszillationen pro Minute).

Tabelle 6 Granulierprozess im Diosna P2

Verfahrensschritt	Zeitdauer [min]	Mischergeschwindigkeit [UpM]	Zerhackergeschwindigkeit [UpM]
Vormischen	2.0	420	2200
Zugabe Granulierflüssigkeit	1.5	420	2200
Nachgranulieren	0.5 bis 3.8[1]	420	2200

[1]Je nach Versuch wurde für 0.5, 1.0, 2.0, 2.25 bzw. 3.8 Minuten nachgranuliert.

Tabelle 7 Granulierprozess im Diosna P25

Verfahrensschritt	Zeitdauer [min]	Mischergeschwindigkeit [UpM]	Zerhackergeschwindigkeit [UpM]
Vormischen	3.0[1]	175[2]	1500[2]
Zugabe Granulierflüssigkeit	1.5	175[2]	1500[2]
Nachgranulieren	2.0	175[2]	1500[2]

[1]Im Diosna P25 wurde länger vorgemischt als im Diosna P2, um sicherzustellen, dass der Wirkstoff trotz der größeren Charge ausreichend mit den Hilfsstoffen gemischt wurde.
[2]Beim Diosna P25 wurde für Mischer und Zerhacker jeweils die Geschwindigkeitsstufe 1 gewählt.

3.2.3 Pulvertechnologische Untersuchungen der Granulate

Alle pulvertechnologischen Untersuchungen, mit Ausnahme der Bestimmung der wahren Dichte, wurden mit Proben durchgeführt, die drei Tage in einem klimatisierten Raum bei 22.5 ± 1 °C und 49 ± 1°% r. F. offen gelagert wurden, um eine Gleichgewichtsinstellung des Wassergehaltes zu ermöglichen.
Um einheitliche Versuchsbedingungen sicherzustellen, fanden die Untersuchungen ebenfalls grundsätzlich unter kontrollierten klimatischen Bedingungen statt. Nur für die Bestimmung der wahren Dichten und die mikroskopischen Untersuchungen wurde nicht unter klimatisierten Bedingungen gearbeitet.

3.2.3.1 Partikeldichten

Die Partikeldichten von ausgewählten Granulaten wurden mittels Helium-Pyknometrie bestimmt. Die Proben wurden vor der Messung 3 Tage im Exsiccator über Phosphorpentoxid getrocknet. An jedem Messtag wurde das Pyknometer {1} entsprechend der Bedienungsanleitung kalibriert. Anschließend wurden in zufälliger Reihenfolge 3-5 g der Proben genau eingewogen und nach 10-minütigem Spülen mit Helium jeweils vierfach analysiert. Pro Granulat wurden drei Proben untersucht.

Die ermittelten Dichten wurden für die Berechnung der Dichte der Tablettiermischungen in Kapitel 4.2.1 herangezogen.

3.2.3.2 Haufwerksdichten

Die Schütt- und Stampfdichten der Sultiam-Granulate wurden in Anlehnung an das Europäische Arzneibuch [20] mittels Stampfvolumeter {2} bestimmt: 50 bis 60 g Pulver wurde über einen Aluminium-Pulvertrichter möglichst erschütterungsfrei in den Messzylinder des Stampfvolumeters überführt. Das Volumen der Pulversäule wurde abgelesen und zur Berechnung der Schüttdichte herangezogen.
Anschließend wurde das Volumen nach 10, 500, 1250 und 2500 Stampfungen bestimmt. Wenn die Volumenreduktion zwischen 500 und 1250 weniger als 2 ml betrug, wurde die Stampfdichte aus dem Volumen nach 1250 Stampfungen berechnet. Dies war für alle Versuche der Fall. Die Bestimmung der Haufwerksdichten erfolgte in der Regel zweifach.

Die Genauigkeit dieser Analysenmethode ist aufgrund folgender Faktoren begrenzt: Die Schüttdichtenbestimmung ist davon abhängig, ob das Einfüllen des Pulvers erschütterungsfrei erfolgt und ist deshalb in der Praxis häufig ungenau. Zum anderen limitiert die grobe Skalierung der Stampfvolumeter in Schritten von 2 ml die Ablesegenauigkeit. Das genaue Ablesen des Volumens ist außerdem häufig dadurch erschwert, dass die Oberfläche der Pulversäule während des Versuches nicht eben bleibt.

Die Haufwerksdichten der Sultiam-Granulate wurden zur Berechnung des Hausner-Faktors herangezogen:

$$Hausner - Faktor = \frac{Stampfdichte}{Schüttdichte} \qquad \textit{Gleichung 6}$$

Dieser Parameter gibt Auskunft darüber, wie stark ein Pulverbett auf mechanische Erschütterungen mit Volumenverringerung reagiert. Für die Praxis ist ein möglichst kleiner Quotient aus Stampf- und Schüttdichte wünschenswert, da sich Erschütterungen während Transport und Verarbeitung nicht vermeiden lassen. So kann es während der Tablettierung zum Ansteigen der Tablettenmassen kommen, wenn sich die Schüttdichte der Tablettiermischung im Laufe des Prozesses der Stampfichte annähert.

Außerdem ist der Hausner-Faktor ein Maß für die Fließfähigkeit eines Pulvers: Praktische Erfahrungen zeigen, dass das Fließverhalten im allgemeinen umso besser ist, je kleiner der Hausner-Faktor eines Pulvers ist [76, Seite 354f]. Der Zusammenhang lässt sich dadurch begründen, dass sowohl für das Fließen eines Haufwerkes wie auch für die Packung von Pulverpartikeln ein Umordnen der Partikel unter Volumenzunahme notwendig ist. Dieses kann umso leichter erfolgen, je geringer die Adhäsionskräfte und die interpartikuläre Reibung sind. So zeigen sich z. B. für grobkörnige Pulver mit sphärischer Partikelform eine hohe Schüttdichte und sehr gute Fließeigenschaften.

3.2.3.3 Siebanalyse

Zur Ermittlung der Partikelgrößenverteilungen der Sultiam-Granulate wurde eine klassische Siebanalyse mit einem Siebsatz aus 8 Analysensieben (Maschenweiten in µm: 630, 500, 400, 315, 224, 160, 100, 50) durchgeführt. Hierfür wurden je Granulat 2 Proben à 60 g genau abgewogen und für jeweils 20 Minuten auf einer Labor-Siebmaschine {4} bei einer Standardeinstellung der Schwingungsfrequenz (ca. 1400 Schwingungen pro Minute) klassiert.

Zur Auswertung der Siebanalysen wurden die Summenhäufigkeitskurven durch Auftragung der Durchgangssummen gegen die Klassenobergrenzen erstellt. Wie allgemein üblich wurden zunächst die log-Normalverteilung und die RRSB-Verteilung für die Approximation der Korngrößenverteilungen geprüft. Graphisch und anhand des Bestimmheitsmaßes beurteilt, konnte die log-Normalverteilung nur für die Annäherung der Korngrößenverteilung der extrem feinen Granulate herangezogen werden, die RRSB-Verteilung dagegen nur für die gröbsten Granulate. Demnach folgten die Korngrößenverteilungen der untersuchten Granulate größtenteils weder einer RRSB-, noch einer log-Normalverteilung.

Um die Siebanalysen dennoch mathematisch beschreiben zu können, wurde mit Hilfe des Programmes Origin (5) eine Anpassung weiterer Funktionen an die Summenhäufigkeitskurven getestet. Es lag nahe, die Boltzmann-Funktion (siehe Gleichung 7 und Abbildung 17) zur Approximation der Korngrößenverteilungen heranzuziehen, da diese sigmoidale Kurvenverläufe beschreibt.
Wie in Tabelle 8 zu erkennen ist, führte die Boltzmann-Funktion - beurteilt anhand des Bestimmtheitsmaßes r^2 - für alle untersuchten Granulate tatsächlich zu einer besseren Anpassung als die log–Normalverteilung. Dies stimmt mit der graphisch beobachteten besseren Anpassung überein.

Die Boltzmann-Funktion liefert zwei Parameter, die zur Charakterisierung von Siebanalysedaten verwendet werden können:
Der Parameter x_{50} entspricht der Korngröße im Wendepunkt der Kurve und kann als Lageparameter der Verteilung herangezogen werden. Dieser wird im folgenden mit der für Korngrößenverteilungen üblichen Abkürzung d_{50} bezeichnet. Der Parameter dx berechnet sich aus der Steigung im Wendepunkt und ist umso kleiner je größer die Steigung ist. Damit gibt dx die Breite der Verteilung wieder und dient als

Streuungsparameter. Als zusätzlicher Parameter zur anschaulicheren Beschreibung der Breite der Korngrößenverteilungen wurde die Spanne zwischen den Korngrößen herangezogen, bei denen die Durchgangssumme 20 bzw. 80 % betrug. Dieser Streuungsparameter wird im folgenden mit $d_{80\text{-}20}$ bezeichnet.

$$f(x) = \frac{A_1 - A_2}{1 + e^{(x - x_{50})/dx}} + A_2 \qquad \textit{(Gleichung 7)}$$

A_1	*f(x) für x = -∞*
A_2	*f(x) für x = ∞*
x_{50}	*x im Wendepunkt der Kurve, Lageparameter (= d_{50})*
$dx = \frac{A_2 - A_1}{4 * m}$	*Streuungsparameter;* *abhängig von der Steigung m im Wendepunkt der Kurve*

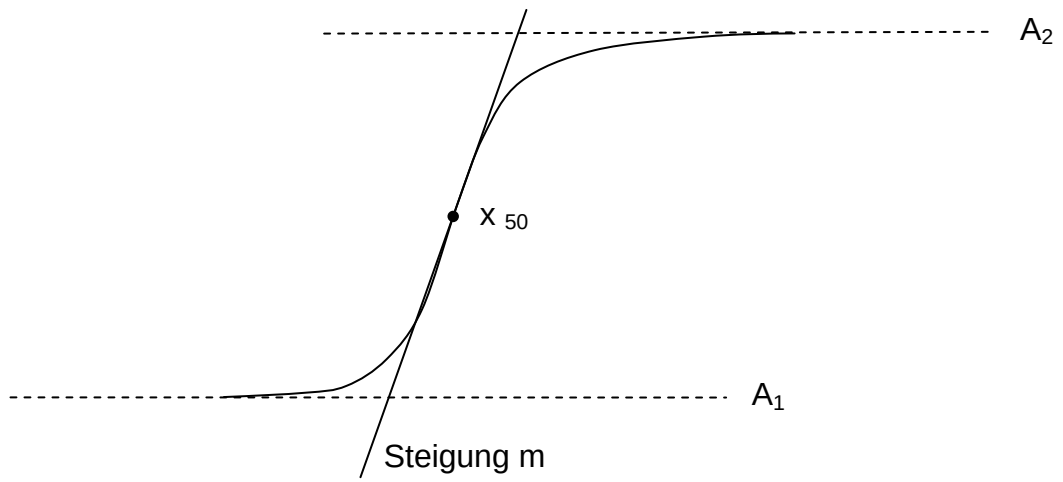

Abbildung 17 Skizze der Parameter der Boltzmann-Funktion, die zur Anpassung von sigmoidalen Kurvenverläufen verwendet wird

Tabelle 8 Anpassung der log-Normalverteilung und der Boltzmann-Funktion an die Korngrößenverteilungen; ausgewertet wurden die Summenhäufigkeitskurven von insgesamt 46 Siebanalysen von P2 und P25-Granulaten (22 Granulate mit je zwei Siebanalysen, 2 Granulate mit einer Siebanalyse)

Bestimmtheitsmaß r^2	Log-Normalverteilung	Boltzmann-Funktion
Mittelwert	0.97882	0.99867
Minimum	0.93526	0.99686
Maximum	0.99594	0.99998

Zur Beurteilung der Reproduzierbarkeit der Siebanalysen wurden pro Granulat zwei Untersuchungen durchgeführt und miteinander verglichen (für zwei der 19 Granulate erfolgte nur eine Einzelbestimmung): Für die meisten P2-Granulate ergaben sich graphisch nahezu deckungsgleiche Summenhäufigkeitskurven aus den beiden Siebanalysen. Die maximalen Unterschiede in einzelnen Kornklassen betrugen 3.5 Prozentpunkte, lediglich bei 4 Granulaten ergaben sich größere Abweichungen von bis zu 7 Prozentpunkten.

Beim Vergleich der Boltzmann-Parameter für die zwei Siebanalysen eines Granulates traten folgende Abweichungen auf:
Für den Lageparameter d_{50} waren die Spannen für 5 Granulate kleiner als 5 µm, für 10 Granulate kleiner als 10 µm und betrugen maximal 13.8 µm. Bezogen auf die jeweilige mittlere Korngröße lagen die Abweichungen damit im Bereich von 0.6 bis 8.6 %.
Für den Streuungsparameter $d_{80\text{-}20}$ zeigten sich Abweichungen in einer ähnlichen Größenordnung: Bei 12 Granulaten traten Spannen von maximal 5 µm auf, bei den restlichen 5 Granulaten von 8 bis 10 µm.

Die Streuung der Siebanalysen ist vermutlich auf die Probennahme zurückzuführen, da die reproduzierbare Entnahme von repräsentative Proben aus polydispersen Pulvern ein kritischer Schritt ist [63]: Bei den in der pharmazeutischen Praxis häufig verwendeten invasiven Probennehmern, zu denen im einfachsten Fall Schaufel oder Löffel gehören, tritt je nach Konstruktionsweise beim Einführen in das Pulverbett eine mehr oder weniger starke Störung der ursprünglichen Mischung auf, da Partikel von der Oberfläche mit in das Innere des Pulverbetts verschleppt werden. Außerdem kann eine Entmischung durch unterschiedlich schnelles Einfließen verschieden kohäsiver

Pulverbestandteile in die Kavität des Probennehmers auftreten.

Darüberhinaus ist die Reproduzierbarkeit von der Größe der entnommenen Probe im Verhältnis zur Gesamtmenge abhängig. In der vorliegenden Arbeit wurde die Probennahme folgendermaßen durchgeführt: Nach Mischen des Granulates wurden 15 Einzelproben mit Hilfe eines Löffels an unterschiedlichen Stellen des Granulates entnommen und zu einer Gesamtprobe vereinigt. Wie oben gezeigt, war die Reproduzierbarkeit der Probennahme nicht in allen Fällen gegeben. Deshalb sollte bei der Differenzierung zwischen verschiedenen Granulaten bedacht werden, dass Unterschiede der mittleren Korngröße von bis zu 14 µm auch durch die Analysenmethode bedingt sein können.

Alle P2-Granulate konnten auf die oben beschriebene Art untersucht und verglichen werden. Der vorzeitige Excitus der verwendeten Siebmaschine (Retsch 3 D, {4}) führte dazu, dass die P25-Granulate mit einer Siebmaschine neueren Modells (AS 200, {5}), die eine Einstellung der Siebamplitude und eine automatische Kontrolle der Siebbeschleunigung ermöglichte, untersucht wurden. Da davon auszugehen war, dass das Bewegungsbild der Maschinen unterschiedlich war, wurde die Vergleichbarkeit der Ergebnisse betrachtet. Hierzu wurden zwei P2-Granulate mit der neuen Siebmaschine nachuntersucht, wobei unterschiedliche Schwingamplituden getestet wurden. Wie zu erwarten war, konnten die Siebanalysen der älteren Siebmaschine nicht genau reproduziert werden. Die besten Übereinstimmungen mit den Siebanalysen der Retsch 3D-Siebmaschine traten bei einer Amplitude von 2 mm auf. Die Ergebnisse werden in Tabelle 9 verglichen.

Die mittleren Korngrößen d_{50}, die mit den beiden Siebmaschinen ermittelt wurden, unterschieden sich für das erste Granulat nur geringfügig um 1.4 µm, für das zweite Granulat dagegen um ca. 15 µm, wobei die kleineren Werte jeweils mit der AS 200 control g ermittelt wurden. Die Streuungsparameter wiesen für Granulat 1 einen Unterschied von ca. 13 µm auf, wobei mit der Retsch 3D eine breitere Verteilung ermittelt wurde. Für das zweite Granulat lag der Unterschied bei ca. 24 µm auf, die breitere Verteilung zeigte sich hier bei der AS 200 control g.

Die Ergebnisse der beiden Siebmaschinen sind also nicht ohne weiteres übertragbar. Deshalb können die Siebanalysen der P25-Granulate nur mit den beiden P2-Granulaten, die mit der AS 200 control g nachuntersucht wurden, direkt verglichen werden.

Tabelle 9 Vergleich der Siebanalysen mit den Siebmaschinen Retsch 3 D {4} und AS 200 {5} für zwei P2-Granulate

		P2-Granulat 1[2]	P2-Granulat 2[3]
d_{50}[1]	(Retsch 3 D)	157.0 µm	180.0 µm
d_{80-20}[1]	(Retsch 3 D)	125.1 µm	150.0 µm
d_{50}[1]	(AS 200, 2 mm Amplitude)	155.6 µm	165.3 µm
d_{80-20}[1]	(AS 200, 2 mm Amplitude)	112.3 µm	174.1 µm

[1]Mittelwerte von zwei Siebanalysen; d_{50} und d_{80-20} wurden mit Hilfe der Boltzmann-Fuktion ermittelt.

[2]Granulierbedingungen von P2-Granulat 1: 97 g Wasser, 3.5 min Granulierdauer.

[3]Granulierbedingungen von P2-Granulat 2: 100 g Wasser, 2.5 min Granulierdauer.

Für die fünf P25 Granulate wurden jeweils zwei Siebanalysen mit der AS 200 durchgeführt, um auch hier die Reproduzierbarkeit der Analysenmethode beurteilen zu können: Die Abweichungen der Siebanalysen lagen in ähnlichen Größenordnungen wie für die P2 Granulate: Für d_{50} traten Spannen von weniger als 5 µm (zwei Granulate) bis 10 µm (3 Granulate) auf, für d_{80-20} lagen die Abweichungen im Bereich von 3 bis 14 µm.

3.2.3.4 Luftstrahlsiebung

Die klassische Siebanalyse führt bekanntermaßen aufgrund der hohen Adhäsionskräfte zwischen feinen Partikeln zu einer unzureichendenTrennschärfe im Korngrößenbereich unterhalb von 100 µm.

Um genauere Angaben über den Feinkornanteil der Granulate zu erhalten, wurde deshalb zusätzlich eine Luftstrahlsiebung mit einem 50 µm-Sieb durchgeführt. Die verwendete Luftstrahlsiebmaschine {7} wurde mit einem Unterdruck von 1700 Pa betrieben. Es wurden jeweils ca. 20 g Granulat mit einer Siebdauer von 7 Minuten untersucht. Aus dem Siebdurchgang wurde der prozentuale Feinkornanteil unter 50 µm berechnet.

3.2.3.5 Fließeigenschaften

Die Fließeigenschaften der Sultiam-Granulate wurden mit Hilfe eines speziellen Fließtrichters untersucht, dessen Konstruktion auf Flemming [27] zurückgeht. Der Durchmesser der Auslassöffnung kann mit Hilfe unterschiedlicher Ansatzstücke zwischen 1 und 13 mm variiert werden; wobei der Öffnungswinkel des Trichters immer 27.5 °beträgt.

3.2.3.5.1 Fließgeschwindigkeit

Da die Tablettierung der Sultiam-Granulate mit 2 mm-Tablettierwerkzeug erfolgen sollte, wurde für die Abschätzung der Fließgeschwindigkeit die entsprechende Trichteröffnung mit einem Durchmesser von 2 mm gewählt.

Um ausreichend lange Fließzeiten zu erhalten, wurden jeweils ca. 30 g Granulat locker in den Trichter eingefüllt. Die ausgeflossene Masse wurde mit einer Digitalwaage {45}, die über eine RS 232-Schnittstelle an einen Computer angeschlossen war, mit einem Basic-Programm (2) als Masseänderung pro Zeiteinheit erfasst. Es wurden jeweils 600 Datenpunkte, entsprechend einer Aufnahmedauer von zwei Minuten, aufgenommen. Die Auswertung der Fließkurven erfolgte mit Hilfe des Programmes Excel (3), wobei die Fließgeschwindigkeit aus der Steigung der Fließkurven durch lineare Regression im Bereich von 10 bis 90 % Massezuwachs ermittelt wurde.

Wiesen die Granulate kein durchgehendes Fließen über die gesamte Versuchsdauer auf, so wurde die Fließgeschwindigkeit aus den einzelnen Fließphasen gemittelt. Die Untersuchung der Fließfähigkeit erfolgte für jedes Granulat dreifach.

3.2.3.5.2 Stockungstendenz

Zusätzlich zur Fließgeschwindigkeit wurde die Stockungstendenz der Granulate beobachtet, da einige Granulate kein durchgehendes, stockungsfreies Fließen über die gesamte Versuchsdauer zeigten.

Um ein differenzierteres Bild über die Stockungstendenz zu bekommen, wurde zusätzlich zu den oben beschriebenen Fließversuchen die Fließfähigkeit für einen weiteren Öffnungsdurchmesser von 1.5 mm untersucht. Die Granulate wurden je nach Dauer der stockungsfreien Fließphasen durch die beiden Öffnungsdurchmesser in drei Kategorien eingeteilt:

Kategorie A Granulat zeigt nahezu stockungsfreies Fließen durch 1.5 mm-Öffnung, die Fließphasen sind länger als 20 Sekunden

Kategorie B Granulat zeigt nahezu stockungsfreies Fließen durch 2 mm-Öffnung, die Fließphasen sind länger als 20 Sekunden

Kategorie C Granulat fließt auch durch 2 mm-Öffnung nur stockend, die Fließphasen sind kürzer als 20 Sekunden

Dabei handelte es sich um eine willkürliche Einteilung der Granulate, die sich an praktischen Zielen ausrichtete: Es ist zu erwarten, dass Granulate der Kategorie A und B für eine Minitablettierung zu Tabletten mit einem Durchmesser von 2 mm geeignet sind, wobei die Kategorie A einen gewissen Sicherheitszuschlag bietet.

3.2.3.6 Rasterelektronenmikroskopie

Ausgewählte Sultiam-Granulate wurden zur Charakterisierung der Partikelform mit einem Rasterelektronenmikroskop {50} untersucht. Die Durchführung erfolgte wie in Kapitel 3.2.1.3 beschrieben.

3.2.3.7 Tablettiermischungen

Die Sultiam-Granulate wurden vor der Tablettierung mit 0.5 % Aerosil 200 als Fließregulierungsmittel gemischt.
Für die Exzentertablettierung kam Magnesiumstearat in einer Konzentration von 0.75 % als Schmiermittel zur Anwendung. Für eine reibungslose Produktion auf der Rundläufertablettiermaschine mit deutlich höherer Tablettiergeschwindigkeit erwies sich eine größere Schmiermittelkonzentrationen als empfehlenswert, um ein ungehindertes Abstreifen der Minitabletten zu gewährleisten. Deshalb wurde der Magnesiumsterarat-anteil für diese Versuche auf 1.5 % verdoppelt.

Für die Versuche auf der Exzentertablettiermaschine wurde Granulat in einem 1-Liter-Mischgefäß aus Glas vorgelegt. Gesiebtes Aerosil (315 µm) wurde zugegeben und für 5 Minuten in einem Turbula-Mischer {13} bei 52 Umdrehungen pro Minute gemischt. Anschließend wurde Magnesiumstearat durch ein 160 µm - Sieb aufgesiebt und für 3 Minuten untergemischt. Der Füllgrad des Mischgefäßes betrug ca. 40 %.

Für die Tablettiermischungen für die Rundläufertablettiermaschine wurde ein größerer Mischer benötigt. Bei der Maßstabsvergrößerung von Mischvorgängen muß beachtet werden, dass die Scherkräfte, die auf das Mischgut wirken, aufgrund größerer Zentrifugalkräfte und der höheren Masse des Pulverbettes stark zunehmen.

Insbesondere beim Untermischen von Magnesiumstearat sollten die Scherkräfte jedoch nicht zu hoch sein, um die Ausbildung eines vollständigen Magnesiumstearatfilms auf den Pulverpartikeln zu vermeiden. Bolhuis et al. zeigten, dass die durch Magnesiumstearat bedingte Bruchfestigkeitsabnahme bei Mischprozessen in Produktionsmischern schneller und bei geringeren Rotationsgeschwindigkeiten erfolgte als in Labormischern [7].

In der vorliegenden Arbeit wurden deshalb im Hinblick auf die geplanten Freisetzungsuntersuchungen relativ milde Mischbedingungen eingesetzt: Es kam ein Rhönradmischer {14} mit einer Rotationsgeschwindigkeit von 20 UpM zum Einsatz. Der Füllgrad des 12.5-Liter Mischgefäßes aus Edelstahl lag bei 29 - 31 %.

3.2.4 Tablettierung mit einer Exzentertablettiermaschine

3.2.4.1 Tablettiermaschine und Tablettierwerkzeug

Die ersten Tablettierversuche mit Sultiam-Granulaten aus dem Labormischer wurden auf einer Exzentertablettiermaschine vom Typ „Fette Hanseaten Exakta XI“ {15} mit einer Füllschuheinrichtung durchgeführt. Als Tablettierwerkzeug {20} diente ein Mehrfachwerkzeug, bestehend aus drei gewölbten Ministempeln mit einem Durchmesser von jeweils 2 mm und einem Wölbungsradius von 1.4 mm. Das Mehrfachwerkzeug wurde von Flemming [25], [27] ausführlich beschrieben und vorliegend entsprechend dem Vorschlag von Lennartz [49] statt mit den sieben möglichen nur mit drei, in einer Reihe senkrecht zur Füllschuhbewegung angeordneten Ministempeln benutzt. Diese Anordnung soll positionsabhängigen Masseunterschieden vorbeugen.

Die Tablettiergeschwindigkeit war mit 16 Hub / min bei allen Untersuchungen sehr gering, um eine ausreichende Befüllung der Matrizen auch bei schlechter fließenden Granulaten zu gewährleisten.
Die Tablettierversuche wurden in einem klimatisierten Raum bei 22.5 ± 1 °C und 49 ± 1 % r. F. durchgeführt. Die Tablettiermischungen wurden vor den Versuchen mindestens 3 Tage offen unter gleichen Bedingungen gelagert.

3.2.4.2 Datenaufnahme

Die Exzentertablettiermaschine ist wie von Flemming [25], [27] beschrieben zur Aufnahme von Kraft- und Wegdaten instrumentiert. Das Messdatenerfassungssystem wird im Folgenden kurz beschrieben:

Die Kraftmessung erfolgt mittels Dehnmessstreifen, deren Widerstandsänderung bei Belastung durch die Schaltung in einer mit 5 V gespeisten Wheatstone´schen Vollbrücke als Spannungssignal am Verstärker {18} anliegen. Dieser verstärkt die eingehenden Signale, die anschließend mit einer 16 bit A/D-Wandler-Karte {19} digitalisiert und mit einer speziellen Software auf der Grundlage von LabVIEW (1) erfasst, gespeichert und ausgewertet werden können.

Die Signale der Wegmesseinrichtung können ohne Verstärkereinheit direkt auf die A/D-Wandlerkarte gegeben werden. Die Aufnahmerate des Systems beträgt 1.5 kHz, wobei pro Tablettiervorgang je 700 Messpunkte für die Kraft- und Weg-Zeitkurven nach

Auslösung des an den Weg gekoppelten Triggersignals aufgenommen wurden. Die LabVIEW-Software ermöglicht die Umrechnung der gespeicherten Signale unter Berücksichtigung der entsprechenden Kalibrierfunktionen, Stauchungsfaktoren und Nullpunktkorrekturen in Kraft- bzw. Wegdaten. Die graphische Darstellung der Messergebnisse als Kraft- bzw. Weg- Zeitdiagramme und die anschließende Auswertung (z. B. die Ermittlung der Kraftmaxima oder die Berechnung des Verdichtungsgrades im Wegminimum) sind mit diesem Programm ebenfalls möglich.

Ein weiteres Modul des Programms ermöglicht die Aufnahme der Tablettierdaten während einer laufenden Produktion. Hierbei werden die Kraftmaxima für Ober- und Unterstempel, die Ausstoßkräfte und die Wegminima für jede Pressung ermittelt und aufgezeichnet.

3.2.4.3 Kraftkalibrierung und –messung

Die Stempelhalter sind mit Dehnmessstreifen ausgestattet. Um den Verlauf der Kräfte während der Tablettierung beobachten zu können, müssen diese kalibriert werden. Für die Tablettierversuche wurden Kräfte bis zu 2 kN erwartet. Hierfür konnten die in der folgenden Tabelle aufgeführten Kalibrierfaktoren aus der Arbeit von Mittwollen [55] verwendet werden:

Tabelle 10 Kalibrierte Messbereiche für die Kraftmessung mit der Fette EXI [55]

Messbereich	Oberstempelhalter		Unterstempelhalter		Kraftbereich
	m [N / mV]	b [N]	m [N / mV]	b [N]	
0.1	0.18441505	-0.1727915	0.12133366	-0.7932958	0.0 – 1.2 kN
0.2	0.36883013	-0.3455829	0.24266732	-1.5865917	1.2 – 2.4 kN

Den Faktoren des Messbereichs „0.2“ liegt eine quasi-statische Kalibrierung nach der Methode von Belda und Mielck [3] zugrunde. Hierbei wurde der Oberstempelhalter gegen eine Kraftmessdose, die auf den Unterstempelschaft montiert wurde, kalibriert. Für die Kalibrierung des Unterstempelhalters wurde die Kraftmessdose am Oberstempelschaft montiert. Eine genaue Beschreibung der Durchführung findet sich in [55]. Die resultierenden Daten wurden zur Berechnung einer Kalibrierfunktion herangezogen, wobei eine lineare Abhängigkeit zwischen dem Spannungssignal der

Dehnmessstreifen und der Referenzkraft ermittelt wurde. Das Bestimmtheitsmaß der linearen Regressionen für Ober- und Unterstempelhalter war größer als 0.99996. Die Faktoren des Messbereichs „0.1“ wurden aus den Faktoren des Messbereiches „0.2“ berechnet. Dieses Vorgehen ist gerechtfertigt, da der Verstärker ebenfalls aus einer realen Verstärkung die anderen Messbereiche errechnet.

3.2.4.4 Wegkalibrierung und –messung

Für die Wegmessung wird ein berührungsloses Wirbelstrommessgerät {16} verwendet, das nach Herstellerangaben bei dynamischen Prozessen eine Messgenauigkeit von 12 µm aufweist. Der Sensor dieses Messsystems ist am Oberstempelhalter befestigt und enthält eine Spule, die von Wechselstrom durchflossen wird. Das entstehende Magnetfeld induziert einen Wirbelstrom in einem gegenüber angebrachten Messobjekt (Target) aus Aluminium, welcher in Abhängigkeit von der Entfernung zum Sensor den Wechselstromwiderstand der Sensorspule beeinflusst.

Die Messeinrichtung wurde von Lennartz [50] dahingehend weiterentwickelt, dass das Target nicht am Matrizentisch, sondern am Unterstempelhalter befestigt ist und somit die direkte Messung des Abstandes zwischen Ober- und Unterstempel ermöglicht.

Die Kalibrierung der Wegmessung erfolgte vor jedem Messtag und wurde in drei Schritten ausgeführt: Zunächst wurden die Unterstempel auf die Höhe des Matrizentisches gefahren und die Oberstempel vorsichtig so weit abgesenkt, bis die Stempel in Kontakt kamen. Sensor und Target wurden mit Hilfe einer Kunststoffscheibe so eingestellt, dass sie einen Offset-Abstand von 1.2 mm aufwiesen. In dieser Position wurde das Signal des Wegmesssystems auf 0.000 Volt abgeglichen.
Anschließend wurde ein 3 mm Parallelendmaß zwischen die Stempel gelegt und es erfolgte ein Verstärkungsabgleich auf 5.000 Volt. Ein 6 mm Parallelendmaß diente für den Linearitätsabgleich durch Einstellen des Wegmesssystems auf 10.000 Volt.
Die drei Schritte wurden so lange wiederholt, bis die Potentiometer-Anzeige für alle drei Stufen den Vorgaben entsprach.

Vor jeder Tablettierreihe erfolgte eine Kontrolle des Nullpunktes unter dynamischen Bedingungen: Hierzu wurde zunächst die gewünschte Fülltiefe eingestellt. Dann wurde der Oberstempel in der tiefsten Position des Exzenters so weit abgesenkt, dass ein geringes Kraftsignal Kontakt zwischen Ober- und Unterstempel anzeigte. Nach

Fixierung des Oberstempels wurde eine Leerpressung durchgeführt und das aufgezeichnete Wegminimum zur Nullpunktkorrektur der Wegsignale der folgenden Tablettierreihe verwendet.

3.2.4.5 Stempelstauchung

Die Komprimierung eines Pulverbettes führt aufgrund der auftretenden Kräfte zu einer merklichen Stauchung der verwendeten Stempel (actio = reactio). Die Stauchung der Stempel bewegt sich im Idealfall im elastischen Bereich, bei Belastung über der materialabhängigen Fließgrenze kann es zu irreversibler Verformung oder Bruch kommen. Durch die Stauchung der Stempel ist der mit der Wegmesseinrichtung ermittelte Stempelabstand kleiner als der tatsächliche Abstand. Um dies zu berücksichtigen, muss ein Faktor ermittelt werden, der den gemessenen Weg um die kraftabhängige elastische Verformung der Stempel korrigiert.

Die Ermittlung der Stauchungsfaktoren erfolgte, wie von Lennartz [50] beschrieben, rechnerisch mit Hilfe des Elastitzitätsmoduls des Werkzeugstahls, da ein direktes Aufeinanderfahren von gewölbten Stempeln aufgrund der geringen Kontaktfläche bei höheren Kräften zu einer irreversiblen Verformung der Stempelkanten führen muss. Bei der Berechnung der Stauchungsfaktoren handelt es sich um eine Vereinfachung der tatsächlichen Verhältnisse, da die Verformung im Bereich der Wölbung nicht linear sein dürfte.

Die Wegmesseinrichtung ist so angebracht, dass zusätzlich zur Stempelstauchung die Stauchung des Unterstempelhalters mit erfasst wird. Diese wurde von Lennartz [50] experimentell bestimmt und zu den berechneten Stauchungsfaktoren der Unterstempel addiert. Insgesamt ergeben sich folgende Stauchungsfaktoren für die Tablettierung mit dem verwendeten 2 mm-Dreifachwerkzeug:

Tabelle 11 Stauchungsfaktoren für 2 mm Stempel bei Verwendung eines Dreifachwerkzeugs [50]

Konstruktionsteil	Stauchung [µm / kN]
Oberstempel	9.56
Unterstempel mit Unterstempelhalter	19.14
Gesamtstauchung der Konstruktion	28.70

3.2.4.6 Prinzip der Tablettierversuche

Die Höhe und der Durchmesser der Tabletten sollten im Punkt der maximalen Verdichtung jeweils 2 mm betragen. Dadurch kommen die Tabletten der Kugelform sehr nahe, was für anschließende Befilmungsprozesse von Vorteil sein sollte. Da die Eintauchtiefe des Oberstempels durch diese Vorgabe festgelegt war, lassen sich unterschiedliche Verdichtungsgrade nur durch Variation der Tablettensollmasse einstellen. Diese ergab sich aus dem gewünschten maximalen Verdichtungsgrad ($D_{rel,\ max}$), dem Tablettenvolumen im Wegminimum (V_{min}) und der Partikeldichte der Tablettiermischung ($\rho_{Partikel}$) nach folgendem Zusammenhang:

$$Tablettenmasse = D_{rel,\ max} \bullet V_{min} \bullet \rho_{Partikel} \qquad \textit{Gleichung 8}$$

Zur Berechnung des Tablettenvolumens war die geometrische Berechnung des theoretischen Kalottenvolumens zu ungenau. Wie von Lennartz [50] beschrieben, muss der Rand des gewölbten Stempelwerkzeuges berücksichtigt werden, wodurch Kalottenhöhe und Kalottenvolumen geringer als in der Idealgeometrie sind. Dies ist in folgender Skizze zu erkennen:

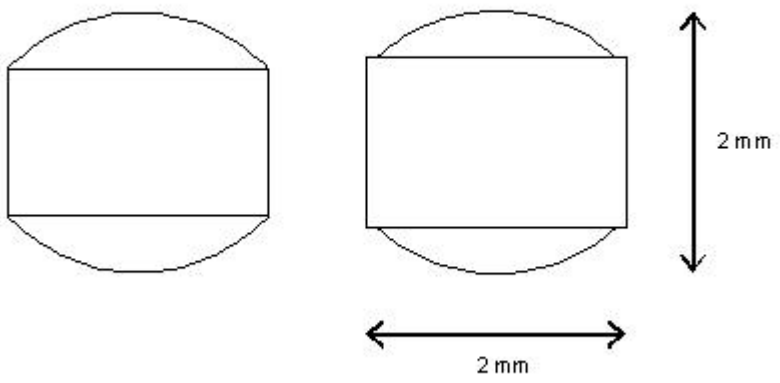

Abbildung 18 Skizze zum Vergleich von idealer (links) und tatsächlicher (rechts) Geometrie von 2 mm Minitabletten – durch den Rand der Ministempel sind Kalottenhöhe und – volumen geringfügig kleiner und die Steghöhe geringfügig größer als in der Idealgeometrie

Der Rand wurde durch mikroskopische Betrachtung von mehreren Tabletten ermittelt und die tatsächliche Kalottenhöhe berechnet. Diese geht in folgende allgemeine Gleichung zur Berechnung des Tablettenvolumens ein:

$$V = \pi \cdot r^2 \cdot h + 2 \cdot (\frac{\pi}{3} \cdot h_k^2 \cdot (3 \cdot r_w - h_k)) \qquad \textit{Gleichung 9}$$

V	*Tablettenvolumen*
r	*Tablettenradius (im Wegminimum ist r = 1 mm)*
h	*Steghöhe (im Wegminimum aus den Tablettierdaten erhalten)*
h_k	*Kalottenhöhe (Idealgeometrie: 0.42 mm, bei einem Rand von 50 µm: 0.372 mm)*
r_w	*Wölbungsradius (1.4 mm)*

3.2.4.7 Versuchsplan und Versuchsdurchführung

Da die Zusammensetzung der Granulate identisch war und sie sich lediglich geringfügig bezüglich der Korngrößenverteilung unterschieden, war zu erwarten, dass sie sehr ähnliche Verdichtungseigenschaften aufweisen. Deshalb wurde nur ein Granulat anhand fünf verschiedener Verdichtungsgrade charakterisiert. Ein weiteres Granulat wurde auf drei verschiedene und ein drittes Granulat auf einen Verdichtungsgrad tablettiert.

Es ergab sich der in Tabelle 12 zusammengestellte Versuchsplan.

Vor jeder Versuchsreihe wurde zunächst die Fülltiefe entsprechend der Tablettenmasse justiert. Anschließend wurde die Eintauchtiefe des Oberstempels so lange variiert, bis das Wegminimum der zu erwartenden Steghöhe mit einer Toleranz von ± 10 µm entsprach. Die theoretische Steghöhe berechnet sich durch Subtraktion der zweifachen Kalottenhöhe von 2 mm und beträgt für das verwendete Stempelwerkzeug 1.256 mm.

Nach Einstellung von Füll- und Eintauchtiefe wurden die Tablettierversuche folgendermaßen durchgeführt: Bei laufendem Motor wurde der Exzenter eingekuppelt und drei Verdichtungsvorgänge durchlaufen, wobei für den dritten eine Aufzeichnung der Tablettierdaten stattfand. Danach wurde der Exzenter sofort ausgekuppelt und die

Tabletten der dritten Verdichtung mit einer Pinzette einzeln von den Unterstempeln entnommen. Die Tabletten wurden bis zur Untersuchung offen im Klimaraum {49} gelagert.

Nach diesem Prinzip wurden 20 Messungen pro Verdichtungsgrad durchgeführt.

Tabelle 12 Versuchsplan Tablettierung EXI

Verdichtungsgrad	Tablettenmasse [mg]	Tablettiermischung aus		
Soll	Soll	Granulat 1[1]	Granulat 2[2]	Granulat 3[3]
0.75	5.8	+	+	
0.80	6.2	+		+
0.85	6.6	+	+	
0.90	7.0	+		
0.95	7.4	+	+	

[1]Granulat der Kategorie A (Kapitel 3.2.3.5) – Diosna P2, 94 g Waser, 3.5 min Granulierdauer.
[2]Granulat der Kategorie B (Kapitel 3.2.3.5) – Diosna P2, 97 g Waser, 3.5 min Granulierdauer.
[3]Granulat der Kategorie B (Kapitel 3.2.3.5) – Diosna P2, 100 g Waser, 3.5 min Granulierdauer.

3.2.4.8 Maximaler Verdichtungsgrad

Die genauen Massen der Minitabletten wurden auf einer Mikrowaage {42} bestimmt. Aus der Masse, der Partikeldichte der Tablettiermischung ($\rho_{Partikel}$) und dem aus den Tablettierdaten berechneten Tablettenvolumen im Wegminimum (V_{min}) berechnet sich der maximal erzielte Verdichtungsgrad ($D_{rel,\ max}$) nach folgender Gleichung:

$$D_{rel,\ max} = Masse / (V_{min} \bullet \rho_{Partikel} .) \qquad \textit{Gleichung 10}$$

Für die Auswertung wurden jeweils der Mittelwert und die Standardabweichung des maximalen Verdichtungsgrades der 60 Tabletten einer Versuchsreihe herangezogen.

3.2.4.9 Druckfestigkeit

Die diametrale Druckfestigkeit der Minitabletten wurde mit einem Texture Analyzer {26} mit folgenden Einstellungen bestimmt:

Vorschubgeschwindigkeit	0.5 mm / s
Eindringtiefe in die Probe	25 %
Empfindlichkeit der Bruchwerterkennung	0.50 N

Für jede Versuchsreihe aus 3.2.4.7 wurden die 30 Tabletten von 10 nicht aufeinander folgenden Verdichtungsvorgängen untersucht. Die Druckfestigkeitsdaten wurden für jeden Verdichtungsgrad gemittelt und zur Erstellung von Kompressionsprofilen den entsprechenden mittleren Oberstempelmaximaldrücken bzw. maximalen Verdichtungsgraden gegenübergestellt.

3.2.4.10 Schnelle und langsame elastische Rückdehnung

Bei der elastischen Rückdehnung der Minitabletten werden zwei unterschiedliche Abschnitte betrachtet:

Unter der schnellen elastischen Rückdehnung der Tabletten soll die elastische Rückdehnung der Tablette innerhalb der Matrize beim Hochfahren des Oberstempels verstanden werden. Dafür wurde die prozentuale Volumenzunahme vom Punkt der höchsten Verdichtung bis zum Absinken des Oberstempeldrucks unter 1 MPa aus der Differenz der entsprechenden Steghöhen berechnet:

$$ER_{schnell} = \frac{V_{1MPa} - V_{min}}{V_{min}} \qquad \textit{Gleichung 11}$$

Die langsame elastische Rückdehnung berücksichtigt die Volumenzunahme der Minitabletten über einen Zeitraum von 14 Tagen nach Auswurf der Tabletten.

Sofort im Anschluss an die Tablettierung und nach 14tägiger Lagerung wurden die Tablettendimensionen mit einem digitalen Höhenmesser {24} bestimmt und die prozentuale Volumenzunahme berechnet:

$$ER_{langsam} = \frac{V_{14Tage} - V_{nA}}{V_{nA}} \qquad \textit{Gleichung 12}$$

3.2.4.11 Gleichförmigkeit der Masse und des Gehaltes

Im Anschluss an die Versuchsreihen wurde jeweils eine fortlaufende Tablettierung von 200 Pressungen mit den drei Granulaten durchgeführt. Diese kurzen „Produktionsläufe“ sollten als Vorabinformation für die Rundläufertablettierung dienen und zeigen, ob die unterschiedlichen Granulate prinzipiell für eine Tablettierung geeignet sind. Hierzu wurde anhand von Stichproben die Gleichförmigkeit der Masse und des Gehaltes, wie in Kapitel 3.2.6.1 beschrieben, ermittelt.

3.2.5 Tablettierung mit einer Rundläufertablettiermaschine

Im Anschluss an die Tablettierversuche auf der Exzentertablettiermaschine wurde eine Tablettenproduktion auf einer Rundläufertablettiermaschine durchgeführt. Hierbei sollte ein besonderes Augenmerk auf die Gleichförmigkeit der Masse der produzierten Minitabletten innerhalb einer Charge geworfen werden, wobei unterschiedliche Fülleinrichtungen in die Untersuchung einbezogen wurden.

3.2.5.1 Tablettiermaschine und Tablettierwerkzeug

Für die Versuche stand eine kleine Labor-Rundläufermaschine Pharma RL-A-M {21} der Firma Kilian zur Verfügung. Die 15 Stempelstationen wurden nicht vollständig bestückt, um den Verbrauch an Versuchsmaterial gering zu halten. So wurde für erste Versuche mit einem und für die Produktionsläufe mit 4 Stempelwerkzeugen gearbeitet. Die nicht benötigten Stempelstationen wurden mit Blindmatrizen aus Teflon verschlossen.

In der Industrie ist die Verwendung von Mehrfachwerkzeugen unabdingbar, damit eine Minitablettierung wirtschaftlich sinnvoll eingesetzt werden kann. Um praxisrelevante Besonderheiten bei der Produktion von Minitabletten beleuchten zu können, wurden deshalb Mehrfachstempel für die Versuche eingesetzt. Bei dem Tablettierwerkzeug (Abbildung 19) handelte es sich um Euro B- Werkzeuge mit jeweils 19 Ministempeln mit einem Durchmesser von 2 mm und einem Wölbungsradius von 1.4 mm {20}.

Abbildung 19 Mehrfachwerkzeug für die Minitablettierung mit 19 Einzelstempeln, Durchmesser 2 mm, Wölbungsradius 1.4 mm

3.2.5.2 Datenaufnahme

Die Rundläufertablettiermaschine ist zur Aufnahme von Kraftdaten mit Dehnmessstreifen, die an der Achsenabstützung der oberen Druckrolle angebracht sind, instrumentiert. Die Signalverarbeitung und die Datenaufnahme erfolgte mit Hilfe des unter 3.2.4.2 beschriebenen Systems, wobei mit dem Programmteil „Produktion“ eine Aufzeichnung der Maximalkräfte erfolgte.

3.2.5.3 Kraftkalibrierung

Bei der Instrumentierung handelt es sich um eine ältere, werkseitig angebrachte Ausstattung. Es war deshalb zu vermuten, dass die Kraftdaten nicht sehr genau sein würden und sich deshalb nur zur Kontrolle der Gleichmäßigkeit der Presskräfte eigneten. Diese Vermutung wurde mit Hilfe einer Kalibrierung überprüft.

Für die Kalibrierung stand ein Kraftaufnehmer {22} mit einer Nennkraft von 10 kN und einem Nennkennwert von 1 mV / V zur Verfügung, der aufgrund seiner kleinen Ausmaße für den Einbau in die Tablettiermaschine geeignet war. Für den Einbau des Kraftaufnehmers wurde ein Kalibrierwerkzeug in Anlehnung an die Ausführungen in [48]

konstruiert. Die Konstruktion ist in Abbildung 20 skizziert.

Dabei ragt ein spezieller, besonders langer Unterstempelschaft (145 mm Länge) durch eine Führungsmatrize hindurch über den Matrizentisch hinaus. Auf diesem Stempelschaft ist ein Metallzylinder mit einem Steckbolzen fixiert. Dieser Metallzylinder weist vier Gewindebohrungen auf, um den Kraftaufnehmer festschrauben zu können. Der Kontakt zur Oberstempelrolle wird über einen gekürzten Oberstempelschaft hergestellt. Dieser setzt mit der plan geschliffenen Unterseite auf den gewölbten Kraftaufnehmer auf.
Durch Hochfahren der unteren Druckrolle mit Hilfe des Handrads zur Presskrafteinstellung kann der gekürzte Oberstempel gegen die obere Druckrolle gefahren und die verschiedenen Kraftniveaus für die Kalibrierung durchfahren werden.

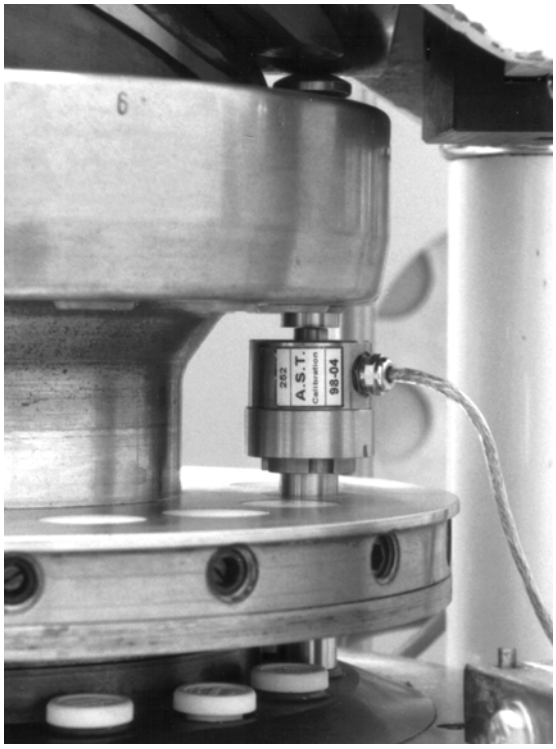

Abbildung 20 Kalibrierwerkzeug für die Kilian RL-A-M

Die Durchführung der Kalibrierung erfolgte quasistatisch in Anlehnung an DIN 51301. Dabei wurden 20 gleichmäßig über den Messbereich von 10 kN verteilte Kraftstufen streng von unten angefahren. Es wurden drei Aufwärts-Messreihen durchgeführt, wobei die Position der Kraftmessdose nicht verändert wurde. Nach Anfahren der jeweiligen

Kraftstufe wurden die Anzeigen der Kraftmessdose und der Dehnmessstreifen der Tablettiermaschine nach einer Wartezeit von 1 Minute erfasst, wobei jeweils 700 Einzeldaten gemittelt wurden.

Der Messbereich bis 10 kN wurde durch eine Kalibrierung abgedeckt, da für die Produktionskontrolle nur die Maximalkräfte und nicht der Verlauf der Kräfte während einer Tablettierung ausgewertet werden sollten. Zur Berechnung der Analysenfunktion wurden die Kalibrierdaten aus drei Messreihen herangezogen, wobei eine polynomische Anpassung 2. Grades die besten Ergebnisse lieferte (Tabelle 13).

Tabelle 13 Kalibrierter Messbereich für die Oberstempelkraftmessung (Kilian RL-A-M)

Kraftbereich	m_1 [N / mV]	m_2 [N / mV^2]	b [N]	r^2
0 – 10 kN	2.03393	-4.4012E-05	66.25788	0.9995

Wie sich an dem niedrigen Bestimmheitsmaß zeigt, führte die Kalibrierung, wie eingangs schon vermutet, zu einem unbefriedigenden Ergebnis im Vergleich zu der Exzentertablettierung. Deshalb sollen die mit dieser Messvorrichtung ermittelten Absolutwerte der Presskräfte nur als grobe Orientierung dienen.

3.2.5.4 Untersuchung verschiedener Fülleinrichtungen

In ersten Tablettierversuchen wurde festgestellt, dass sich die Einzelmassen der Minitabletten eines Pressvorganges teilweise sehr stark unterschieden. Als mögliche Ursachen kamen ungleichmäßiges Fließen der Tablettiermischung in die Matrizen, unterschiedliche Unterstempellängen oder eine ungeeignete Fülleinrichtung in Betracht. Um den ausschlaggebenden Grund zu ermitteln, wurden weitergehende Versuche mit zwei verschiedenen Fülleinrichtungen durchgeführt:

Zum einen wurde ein sogenannter Füllgarten (Abbildung 21 und Abbildung 22) benutzt, in dem die Füllung der Matrizen vorrangig durch freies Fließen der Pressmasse aufgrund der Schwerkraft erfolgt. Das Pulver wird von einem Rahmen und drei Barrieren im Füllbereich der Tablettiermaschine gehalten. Die Zufuhr des Pulvers erfolgt z. B. über einen Fülltrichter in den linken Abschnitt des Füllrahmens. Die Barrieren sind auf der Unterseite mit Aussparungen versehen, durch die ein Teil des Pulvers in die nachfolgenden Barrieren gelangt.
Fülleinrichtungen wie diese werden vor allem in der Präformulierung verwendet, da nur sehr geringe Mengen an Tablettiermaterial benötigt werden.

Zum anderen kam ein klassischer Rührflügelfüllschuh (Abbildung 23) mit zwei gegeneinander rotierenden Flügelrädern zum Einsatz. Die Geschwindigkeit der Füllräder wurde auf ca. 70 Umdrehungen pro Minute eingestellt.

Abbildung 21 Füllgarten für die Kilian RL-A-M

Abbildung 22 Füllgarten, eingebaut in die Kilian RL-A-M

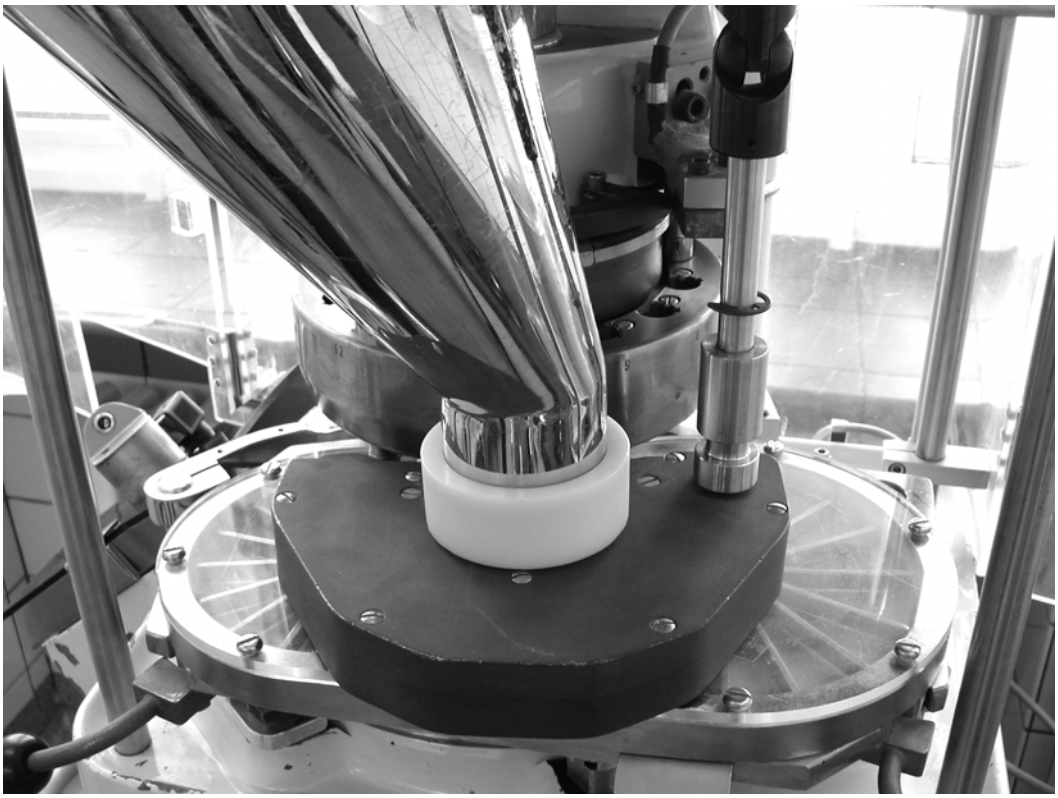

Abbildung 23 Rührflügelfüllschuh mit zwei gegeneinander rotierenden Flügelrädern

Als Modellsubstanzen dienten Cellactose (ein coprozessierter Hilfsstoff aus Lactose und 25 % mikrokristalliner Cellulose) und Flowlac (eine sprühgetrocknete Lactose), jeweils mit 1 % Magnesiumstearat vermischt. Diese Hilfsstoffe weisen aufgrund ihrer annähernd kugelförmigen Partikel sehr gute Fließfähigkeiten auf und sollten demnach gut für die Direkttablettierung zu Minitabletten geeignet sein.

Darüberhinaus wurde die minimal benötigte Fließgeschwindigkeit für die verwendeten Fülleinrichtungen berechnet: Die zur Verfügung stehende Füllzeit beträgt bei einer Tablettiergeschwindigkeit von 44 Umdrehungen pro Minute 0.3 s (siehe Gleichung 13). Für die Füllung der Matrizen mit 8 mg Tablettiermischung ist demnach eine minimale Fließgeschwindigkeit von 27 mg / s erforderlich.
Die verwendeten Hilfsstoffe weisen nach Flemming [27] eine Fließgeschwindigkeit von 80 mg / s durch einen Trichter mit einer 2 mm - Öffnung auf. Das ist ca. dreimal höher als die erforderliche Fließgeschwindigkeit. Demnach sollte die Füllung der Matrizen ausreichend schnell erfolgen können.

$$Füllzeit = \frac{b}{2 \cdot \pi \cdot f \cdot r_m} = \frac{130mm \cdot 60s}{2 \cdot \pi \cdot 44 \cdot 95mm} = 0.3s \qquad \textit{Gleichung 13}$$

b	*Kreisbahn der Matrizenmittelpunkte im Füllbereich*
r_m	*Teilkreisradius (Distanz zwischen Maschinenachse und Matrizenmittelpunkt)*
f	*Drehfrequenz*

Mit den zwei Hilfsstoffen wurden jeweils mit beiden Fülleinrichtungen und zwei Tablettiergeschwinigkeiten (28 bzw. 44 Umdrehungen pro Minute) Testläufe von ca. 200 Pressungen durchgeführt.

Folgende Punkte wurden untersucht:

- Um eine ungleichmäßige Befüllung der Matrizen durch mangelnde Fließeigenschaften auszuschließen, wurden bei jedem Versuchslauf 10 Stichproben gezogen, bei denen alle 19 Tabletten einer Pressung zusammen aufgefangen und die Gesamtmassen auf einer Analysenwaage {43} bestimmt wurden. Es wurde die relative Standardabweichung der Gesamtmassen berechnet und für die verschiedenen Versuche verglichen.

- Zur Beurteilung, wie gleichmäßig die 19 Matrizenhohlräume eines Mehrfachwerkzeuges während eines Füllvorgangs gefüllt werden, wurden für jeweils vier Pressvorgänge die Einzelmassen der 19 Minitabletten mit einer Mikrowaage {42} bestimmt. Als Maß für die Gleichförmigkeit der Befüllung der 19 Kavitäten wurde die über die vier Pressungen gemittelte relative Standardabweichung der Tablettenmassen herangezogen.

- Um zu klären, ob Über- oder Unterfüllung immer bei denselben Matrizenöffnungen auftreten, wurden zusätzliche Versuche mit Flowlac durchgeführt, bei denen die Tablettenmasse für jede Position des Mehrfachwerkzeuges bestimmt wurde. Dafür wurde die Tablettierung so unterbrochen, dass alle 19 Tabletten einer Pressung vor dem Abstreifer mit einer Pinzette positionsabhängig entnommen und einzeln auf einer Mikrowaage {42} ausgewogen werden konnten. Aus fünf Versuchsläufen wurden für jede Position die mittlere relative Tablettenmasse (bezogen auf die durchschnittliche Tablettenmasse eines Verdichtungsvorganges) und die relative Standardabweichung der Tablettenmassen berechnet.

• Um den Einfluss von unterschiedlich langen Unterstempeln auf die Tablettenmassen abzuschätzen, wurden die Unterstempellängen des verwendeten Mehrfachwerkzeuges bestimmt. Um die dicht zusammenstehenden Stempel einzeln vermessen zu können, wurde eine Metallkugel mit einem Durchmesser von 4 mm auf dem jeweils zu vermessenden Stempel positioniert und der plane Messkopf des Höhenmessers {24} auf die Kugel gefahren. Die Anzeige der Messuhr wurde für einen Bezugsstempel auf Null abgeglichen und die weiteren Einzelstempel relativ dazu vermessen.

3.2.5.5 Produktion von Minitabletten

3.2.5.5.1 Versuchsbedingungen

Im Anschluss an die Versuche zur Auswahl einer geeigneten Fülleinrichtung wurden längere Produktionsläufe mit Tablettiermischungen aus drei P25-Granulaten durchgeführt. Bei der Tablettierung fand der Rührflügelfüllschuh Anwendung. Die Versuchsbedingungen sind in Tabelle 14 zusammengestellt.

Tabelle 14 Versuchsbedingungen der Rundläufer-Produktion

Parameter	
Tablettiergeschwindigkeit	30.000 Tabletten pro Stunde (≈ 33.3 UpM)
Rührflügelgeschwindigkeit	Markierung „1.5“ (≈ 60 UpM)
Soll-Tablettenmasse	6.7 mg
Soll-Tablettenhöhe (nach Auswurf)	2 mm
Tablettiermischungen	Granulat 1, 2 und 5 (Diosna P25)[1], 0.5 % Aerosil, 1.5 % Magnesiumstearat

[1]Nummerierung analog Kapitel 4.1.7.

3.2.5.5.2 Regelung des Tablettierprozesses

Als erste Überlegung stellte sich die Frage nach geeigneten Parametern für die Regelung des Tablettierprozesses, um systematischen Fehlern der Tablettenmassen, z.B. aufgrund von Schwankungen der Bulkdichten, rechtzeitig entgegenwirken zu können. Moderne Produktionsmaschinen bieten für diesen Zweck Steuersysteme mit Regelkreisen, in denen die Presskräfte als indirekter Indikator für die Tablettenmassen herangezogen werden. Bei Abweichungen erfolgt eine automatische Nachregelung der Füllmengen. Dies ermöglicht ein schnelles und genaues Reagieren auf Prozess-schwankungen.

Für die verwendete Rundläufertablettiermaschine stand ein automatisches Regelsystem nicht zur Verfügung. Als einfach zu ermittelnder Regelparameter für die manuelle Überwachung des Tablettierprozesses wurde deshalb die Tablettenmasse gewählt. Diese wurde während der Produktion mit Hilfe sogenannter Regelkarten kontrolliert.
Eine Regelkarte ist ein Diagramm, in dem sogenannte Warn- und Eingriffsgrenzen eingezeichnet sind. Diese Grenzen sind, wie z. B. in [30] beschrieben, so aufgestellt, dass möglichst alle zufälligen Abweichungen eingeschlossen sind: Die Warngrenzen umfassen üblicherweise den Bereich, in dem - Normalverteilung vorausgesetzt - 95 % aller Stichprobenwerte zu erwarten sind (Mittelwert ± 2 × Standardabweichung). Der Bereich der Eingriffsgrenzen schließt 99,7 % aller zu erwartenden Werte ein (Mittelwert ± 3 × Standardabweichung).

Je nach Ergebnis der In-Prozess-Kontrollen sind drei unterschiedliche Entscheidungen möglich:

- Liegen die Werte innerhalb der Warngrenzen, kann der Prozess als statistisch stabil angesehen werden und es sind keine Korrekturen erforderlich.
- Treten Messwerte außerhalb der Eingriffsgrenzen auf, kann man davon ausgehen, dass der Prozess „aus dem Ruder gelaufen ist“ und muss die Einstellungen der Maschine neu justieren und die Korrektur durch ein weiteres Muster überprüfen.
- Für den Fall, dass Werte zwischen Warn- und Eingriffsgrenze liegen, wird eine weitere Probe gezogen. Nur wenn diese Probe wieder innerhalb der Warngrenzen liegt, kann ohne Eingreifen weiter produziert werden.

Zur Bestimmung der Regelgrenzen werden während einer Vorlaufproduktion mit den gewünschten Tablettiereinstellungen mehrere Stichproben von definiertem Umfang gezogen. Der Mittelwert aller Stichproben gibt die Prozessmittellage wieder. Die Berechnung der Warn- und Eingriffsgrenzen für die mittlere Prozesslage erfolgt daraus mit Hilfe der Gleichung 14. Diese werden in die sogenannte Mittelwertskarte eingetragen.

Gleichzeitig soll sich auch die Streuung des Prozesses innerhalb vorgegebener Schranken bewegen, die in einer Standardabweichungskarte eingetragen werden. Da auch die Schwankungen der Standardabweichung mehrerer Stichproben annähernd normalverteilt sind, berechnen sich die Warn- und Eingriffsgrenzen für die Streuung nach Gleichung 15. Bei Absinken der Prozessstreuung unter die berechneten Grenzen ist ein Eingreifen nicht erforderlich, allerdings sollte in diesem Fall nach den Ursachen geforscht werden, da eventuell prinzipielle Verbesserungen des Prozesses daraus ableitbar sind.

$$x_{Warn-/\,Eingriffsgrenze} = \bar{x} \pm f \cdot s(\bar{x}) = \bar{x} \pm f \cdot \frac{s}{\sqrt{n}} \qquad \textit{Gleichung 14}$$

$$s_{Warn-/\,Eingriffsgrenze} = \bar{s} \pm f \cdot s(s) \qquad \textit{Gleichung 15}$$

$\bar{x}$	*Mittelwert der Mittelwerte aller Stichproben (= Prozessmittel)*
$s(\bar{x}) = s/\sqrt{n}$	*Standardabweichung der Mittelwerte, berechnet aus der mittleren Standard-abweichung der Einzelwerte, dividiert durch die Wurzel der Stichprobengröße n*
$\bar{s}$	*Mittelwert der Standardabweichungen aller Stichproben*
$s(s)$	*Standardabweichung der Standardabweichungen*
f	*Warngrenzen: $f = 2$* *Eingriffsgrenzen: $f = 3$*

Bei relativ niedrigen Streuungen der Tablettenmassen ist es möglich, sogenannte erweiterte Regelgrenzen für die mittlere Prozesslage aufzustellen, ohne dass dadurch die Wahrscheinlichkeit, die Produktionscharge nach Arzneibuchprüfung auf Gleichförmigkeit der Masse annehmen zu können, unter 99 % sinkt. Beträgt z. B. die relative

Standardabweichung der Tablettenmassen nur 1.5 %, darf das Prozessmittel um bis zu 2 % vom Sollwert abweichen. Damit ergeben sich also eine Unter- und eine Obergrenze für das zulässige Prozessmittel. Zur Berechnung der Warn- und Eingriffsgrenzen werden dann anstelle des Mittelwertes diese Grenzen eingesetzt.
Das genaue Vorgehen zur Aufstellung der erweiterten Regelgrenzen ist ausführlich von Altenschmidt [1] dargestellt worden. Die Anwendung von erweiterten Regelgrenzen ermöglicht eine ruhigere Prozessführung mit weniger Eingriffen, ohne dass dadurch die Gleichförmigkeit der Masse gefährdet ist.

Wählt man die Überprüfung der Tablettenmassen als Steuerungsparameter, dann werden üblicherweise die Einzelmassen der als Stichprobe gezogenen Tabletten bestimmt, wobei Stichprobenumfänge von 3 bis 10 Tabletten geprüft werden. Aufgrund der relativ großen Masseunterschiede von Minitabletten, die mit Mehrfachwerkzeugen produziert werden, wäre bei diesem Vorgehen für eine sinnvolle Beurteilung der Prozesslage eine sehr viel höhere Stichprobenzahl notwendig.

Deshalb schien es praktikabler, bei der Stichprobennahme folgendermaßen vorzugehen: Bei jeder In-Prozess-Kontrolle wurden dreimal 20 Minitabletten gezogen und die jeweilige Gesamtmasse der 20 Tabletten ermittelt. Der Mittelwert der drei Gesamtmassen wurde zur Beurteilung der Prozesslage herangezogen. Für die Beurteilung der Streuung des Prozesses wurde die Standardabweichung der drei Wägungen der Gesamtmassen (von jeweils 20 Minitabletten) betrachtet.

Das genaue Vorgehen soll anhand des konkreten Beispiels der Tablettierung von Granulat 1 (P25) illustriert werden:
Für die Aufstellung der Regelgrenzen wurde die Tablettiermaschine auf die gewünschte Fülltiefe und Tablettenhöhe eingestellt und nach einer Vorlaufzeit von ca. 10 Minuten mit der Entnahme von insgesamt 10 Stichproben im Abstand von wenigen Minuten begonnen. Pro Stichprobe wurden nacheinander mit drei Bechergläsern die Tabletten von jeweils ca. 2 Maschinenumläufen aufgefangen und aus jedem Glas 20 Minitabletten gezogen. Es ergab sich also ein Stichprobenumfang von $10 \times 3 \times 20 = 600$ Tabletten.
Anschließend wurden die 10×3 Gesamtmassen und die Einzelmassen von 200 Minitabletten mit geeigneten Waagen {44}, {42} bestimmt und daraus die folgenden Prozessparameter berechnet:

Standardabweichung der Einzelmassen	0.123 mg
Relative Standardabweichung der Einzelmassen	1.85 %
Standardabweichung der Einzelmassen dividiert durch $\sqrt{20}$ ≈ Standardfehler der Mittelwerte bzw. der Gesamtmassen von 20 Minitabletten	0.0276 mg
Mittelwert aller Gesamtmassen dividiert durch 20 ≈ Mittelwert aller Einzelmassen = Prozessmittel	6.698 mg
Mittlere Standardabweichungen der Gesamtmassen	0.368 mg
Standardabweichung der 10 Standardabweichungen der Gesamtmassen	0.243 mg

Nach Altenschmidt [1] ist bei einer relativen Standardabweichung der Einzelmassen von 1.85 % ein Abweichen des Prozessmittelwertes um ca. 1 % vom Sollwert zulässig, ohne dass die Wahrscheinlichkeit für eine bestandene Prüfung auf Gleichförmigkeit der Masse unter 99 % sinkt (für die engsten Arzneibuchtoleranzgrenzen, also ± 5 / 10 %). Das Prozessmittel der Minitablettierung von Granulat 1 (P25) darf damit zwischen den Werten 6.631 und 6.765 mg (6.698 mg ± 1.0 %) liegen. Davon ausgehend wurden die erweiterten Regelgrenzen nach Gleichung 14 mit Hilfe des Standardfehlers der Mittelwerte von 0.0276 mg berechnet.

Da die Gesamtmassen von 20 Minitabletten als In-Prozess-Kontrollen herangezogen werden sollen, wurden die so berechneten Regelgrenzen für die Einzelmassen anschließend noch mit 20 multipliziert.

Die Ergebnisse für die normalen und die erweiterten Regelgrenzen sind in Tabelle 15 dargestellt. Es ist zu erkennen, dass die erweiterten Regelgrenzen ein deutlich späteres Eingreifen erfordern.

Tabelle 15 Regelgrenzen [mg] für den Prozessmittelwert - Granulat 1 (P25)

	Normale Regelgrenzen		Erweiterte Regelgrenzen	
	Einzeltabletten	20 Tabletten	Einzeltabletten	20 Tabletten
untere Eingriffsgrenze	6.62	132.30	6.55	130.96
untere Warngrenze	6.64	132.86	6.58	131.52
obere Warngrenze	6.75	135.06	6.82	136.40
obere Eingriffsgrenze	6.78	135.62	6.85	136.96

Die Regelgrenzen für die Prozessstreuung (Tabelle 16) wurden nach Gleichung 15, ausgehend von der im Vorlauf bestimmten mittleren Standardabweichung und der Standardabweichung der Standardabweichungen der Gesamtmassen, berechnet.

Tabelle 16 Regelgrenzen [mg] für die Prozessstreuung - Granulat 1 (P25)

	Standardabweichung der Gesamtmassen
untere Eingriffsgrenze	< 0
untere Warngrenze	< 0
obere Warngrenze	0.854
obere Eingriffsgrenze	1.097

Als Beispiel für die Funktion der Regelkarten sind die Mittelwertskarte und die Standardabweichungskarte der Gesamtmassen für die In-Prozess-Kontrollen der Tablettierung von Granulat 1 (P25) in Abbildung 24 und Abbildung 25 dargestellt.

Wie anhand der Karten zu sehen, konnte die gesamte Produktion ohne Nachregeln erfolgen, da die In-Prozess-Kontrollen immer innerhalb der Warngrenzen lagen. Die Stichproben wurden mit einem Abstand von ca. 10 bis 11 Minuten gezogen, die Gesamtproduktionsdauer betrug ungefähr 3 Stunden.

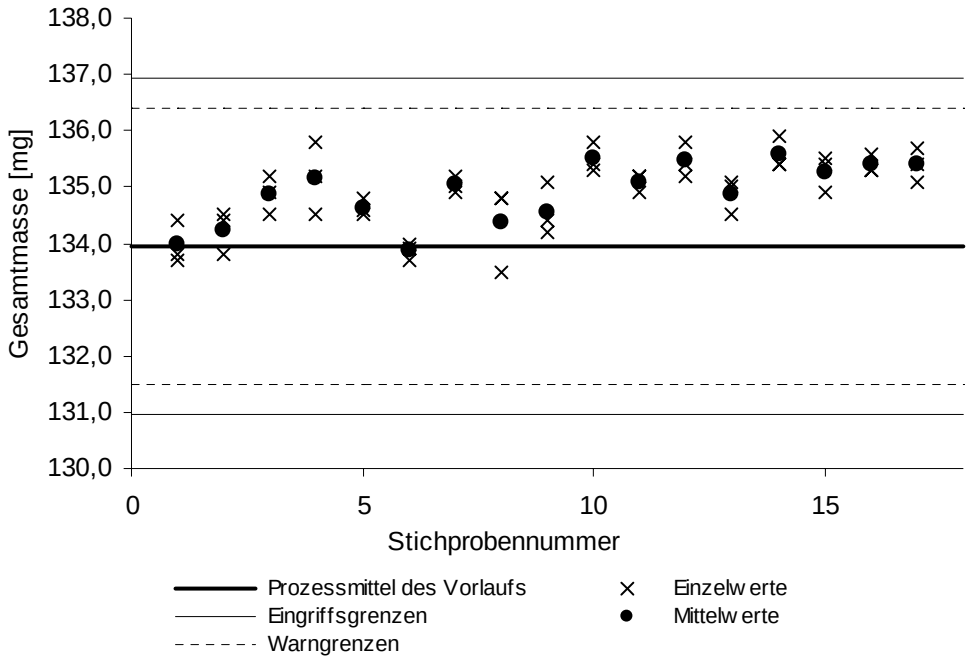

Abbildung 24 Mittelwertskarte mit erweiterten Regelgrenzen für die In-Prozess-Kontrollen der Tablettierung von Granulat 1 (P25)

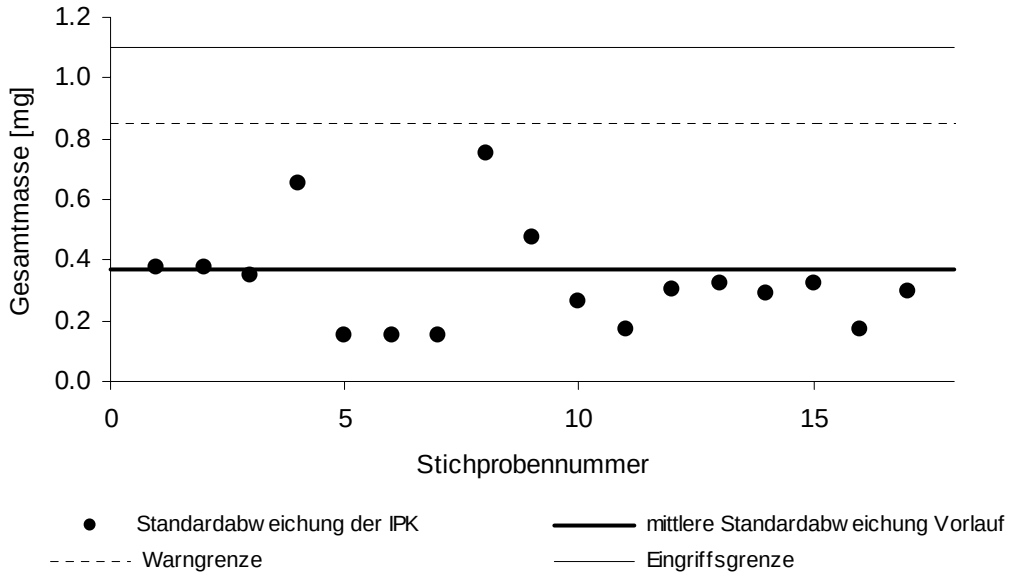

Abbildung 25 Standardabweichungskarte für die In-Prozess-Kontrollen der Tablettierung von Granulat 1 (P25)

Für die Tablettierung der Granulat-Chargen 2 (P25) und 5 (P25) war zunächst jeweils eine Neueinstellung der Tablettiermaschine notwendig, da sich die Granulate geringfügig in ihren Schüttdichten unterschieden.
Nach einem Vorlauf mit erhöhter Stichprobennahme (wie auf Seite 73 beschrieben) konnten für beide Chargen erweiterte Regelgrenzen berechnet werden. Aufgrund einer geringfügig höheren Streuung der Einzelmassen waren diese im Vergleich zu Charge 1 (P25) etwas enger.

Die Produktionsdauer betrug für beide Chargen ungefähr 3.5 Stunden. Dabei musste bei der Tablettierung von Charge 2 (P25) die Fülltiefe einmal, bei Charge 5 (P25) zweimal nachreguliert werden, da die Warn- bzw. Eingriffsgrenzen überschritten wurden.

3.2.6 Untersuchung der Tabletten aus der Rundläuferproduktion

Die Untersuchung der produzierten Tablettenchargen erfolgte nach mindestens 14tägiger Lagerung in einem klimatisierten Raum bei 22.5 ± 1 °C und 49 ± 1 % r.F.

3.2.6.1 Gleichförmigkeit der Masse und des Gehalts

Zur Beurteilung der Qualität der produzierten Minitabletten wurden diese entsprechend den Vorgaben im Europäischen Arzneibuch [20] auf Gleichförmigkeit der Masse und des Gehaltes geprüft. Dabei ist anzumerken, dass im Arzneibuch für hochdosierte Tabletten nur die Prüfung auf Gleichförmigkeit der Masse vorgeschrieben wird. Für niedrig dosierte Arzneiformen (Wirkstoffgehalt von weniger als 2 mg oder 2 % pro Tablette) wird dagegen die Prüfung auf Gleichförmigkeit des Gehaltes durchgeführt, da bei niedriger Wirkstoffkonzentration die gleichmäßige Verteilung des Wirkstoffes innerhalb der Tablettiermasse der kritische Faktor ist.
Gehaltsschwankungen werden aber sowohl durch ungleichmäßige Wirkstoffverteilung in der Tablettiermischung als auch durch Masseschwankungen der Tabletten selber verursacht, so dass die Kenntnis beider Parameter für die Beurteilung einer Produktion wichtig ist. Deshalb werden im Rahmen dieser Arbeit beide Parameter ermittelt.

3.2.6.1.1 Gleichförmigkeit der Masse

Für diese Prüfung wurden 20 stichprobenartig entnommene Tabletten einzeln auf einer Mikrowaage {42} gewogen und die mittlere Masse errechnet. Nach Arzneibuch [20] dürfen maximal 2 der 20 Einzelmassen um mehr als einen vorgegebenen Prozentsatz

und keine Tablettenmasse um mehr als das Doppelte dieses Prozentsatzes vom Mittelwert abweichen.

Je nach Durchschnittsmasse sind unterschiedliche Toleranzgrenzen erlaubt, wobei die zulässigen prozentualen Abweichungen mit steigenden Tablettenmassen geringer werden. So könnten für die Beurteilung von Minitabletten sinngemäß die großzügigsten Toleranzgrenzen von ± 10 % (bzw. ± 20 % für die äußeren Grenzen) angewandt werden. Da aber davon auszugehen ist, dass der Gehalt der Tabletten stärker schwankt als ihre Masse, sind dies recht weite Grenzen, wenn man bedenkt, dass für die Gehaltseinheitlichkeit Schwankungen von maximal ± 15 % erlaubt sind.

Deshalb wurde die Massegleichmäßigkeit unter Anwendung der engsten Toleranzgrenzen von ± 5% (bzw. ± 10 % für die äußeren Grenzen) geprüft.

3.2.6.1.2 Gleichförmigkeit des Gehalts: Kalibrierung und Durchführung

Für die Prüfung auf Gleichförmigkeit des Gehalts eignet sich die UV-photometrische Bestimmung des Wirkstoffes, der in wässriger Lösung ein Absorptionsmaximum bei 244 nm zeigt. Eine Vermessung in 10 mm - Quarzglasküvetten führte zu akzeptablen Absorptionswerten. Um eine quantitative Analytik zu ermöglichen, wurde eine Kalibrierung vorgenommen:

Da die Kalibrierung auch für die UV-photometrische Bestimmung der Freisetzung der befilmten Tabletten (Kapitel 4.3.3) Verwendung finden sollte, wurde der zu kalibrierende Bereich so angelegt, dass die zu erwartende durchschnittliche Sultiam-Konzentration (ca. 2 mg pro Tablette) bei 67 % des höchsten Kalibrators lag. Der zu kalibrierende Bereich wurde in 8 äquidistante Konzentrationen eingeteilt.

Jede Kalibrierlösungen wurde durch genaue Einwaage {42} von Sultiam in 100 ml Messkolben, Auffüllen mit demineralisiertem Wasser und Lösen (5 Minuten im Ultraschallbad) hergestellt. Es ergab sich die Konzentrationsreihe in Tabelle 17:

Tabelle 17 Konzentrationen der Kalibrierlösungen (Gehaltsbestimmung von Sultiam)

Soll-Konzentrationen der Kalibrierlösungen [mg / 100 ml]							
0.2	0.6	1.0	1.4	1.8	2.2	2.6	3.0

Verwendente Sultiam-Charge: Charge S3.

Die Kalibrierlösungen wurden in einem Zweistrahl-UV-Photometer {30} bei 244 nm jeweils dreimal gegen eine mit Lösungsmittel gefüllten Referenzküvette vermessen, wodurch sich insgesamt 24 Messungen ergaben, die in zufälliger Reihenfolge durchgeführt wurden.
Die Messwerte wurden mit dem Statistik-Programm TOCCATA (7) hinsichtlich Linearität (als Voraussetzung für die Durchführung einer linearen Regression), Ausreißer und eines signifikanten Unterschiedes zum Nullpunkt geprüft:

Der Linearitätstest nach Fischer (p = 0.95 und 0.99) [78] verlief negativ, was durch die hohe Präzision der photometrischen Messung im Vergleich zu Fehlern, die bei der Herstellung der Kalibrierlösungen durch Einwaage und Verdünnungen auftreten, bedingt ist. Dadurch weichen die Mittelwerte der verschiedenen Kalibrierlösungen stärker von der Regressionsgeraden ab, als die Einzelmessungen einer Kalibrierlösung vom Mittelwert dieser Einzelbestimmungen. Dies resultiert in einem zu hohen Prüfwert im Fischer-Test, so dass die Linearitätshypothese verworfen werden muß.

Eine visuelle Betrachtung der Residuen (Abbildung 26) zeigt jedoch eine zufällige Streuung der Mittelwerte um die Regressionsgerade an, was ebenfalls als Beleg für die Linearität herangezogen werden kann.

In diesem Fall ist es sinnvoller, einen Linearitätstest nach Mager [54] durchzuführen, der nur die Mittelwerte der Einzelmessungen berücksichtigt. Dieser Test verlief positiv (p = 0.95). Auch eine Prüfung mit dem in [28] beschriebenen F-Test nach Mandel ergab, dass eine lineare Regression vertretbar ist.

Es ist anzumerken, dass eine Mehrfachmessung bei reinen photometrischen Bestimmungen ohne vorherige chromatographische Trennung generell nur wenig zusätzliche Informationen bringt, da die Präzision der UV-Detektoren sehr hoch ist. Insofern dient die Mehrfachmessung lediglich zur Kontrolle, z. B. ob keine Lösungen verwechselt wurden. Für die Kalibrierung können deshalb die Mittelwerte der Messungen verwendet werden. Die Ermittlung einer Methoden-/ Wiederholungs-präzision ist nur durch Wiederholung des kompletten Vorganges der Kalibrierung an verschiedenen Tagen möglich.

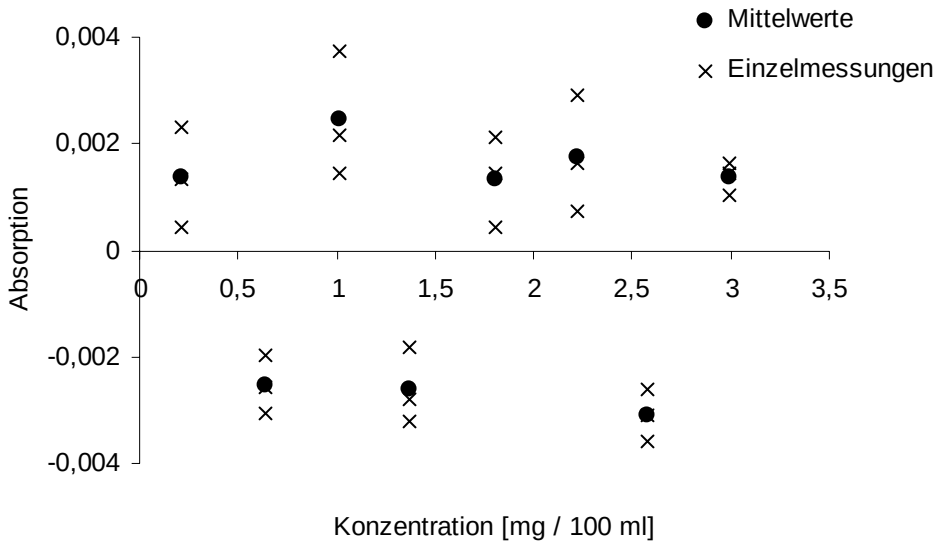

Abbildung 26 Kalibrierung der Gehaltsbestimmung: Residuen der linearen Regression, 10 mm Küvette

Ausreißer konnten nicht gefunden werden (Methode nach Prescott, $p = 0.95$, siehe [54]). Außerdem bestand kein signifikanter Unterschied zum Nullpunkt ($p = 0.9$), weshalb eine homogene lineare Regression möglich war.

Die Ergebnisse der homogenen linearen Regressionen sind in Tabelle 18, die Kalibriergerade ist in Abbildung 27 dargestellt.

Tabelle 18 Kalibrierparameter, 10 mm Küvette

Parameter	
Steigung [100 ml / mg] ± VB[1] ($p = 0.95$)	$0.33964 \pm 1.065 \times 10^{-3}$
Bestimmtheitsmaß	0.99995
Nachweisgrenze[2] [mg / 100 ml]	2.29×10^{-2}
Bestimmungsgrenze[2] [mg / 100 ml]	4.58 × 10-2

[1] VB = Vertrauensbereich.

[2] Die Nachweis- und Bestimmungsgrenzen wurden nach Montag [57] ($p = 0.99$) abgeschätzt. Da sie außerhalb des vermessenen Bereichs liegen, sind sie durch Extrapolation bestimmt – ohne Beleg für Gültigkeit der Linearität in diesem Bereich.

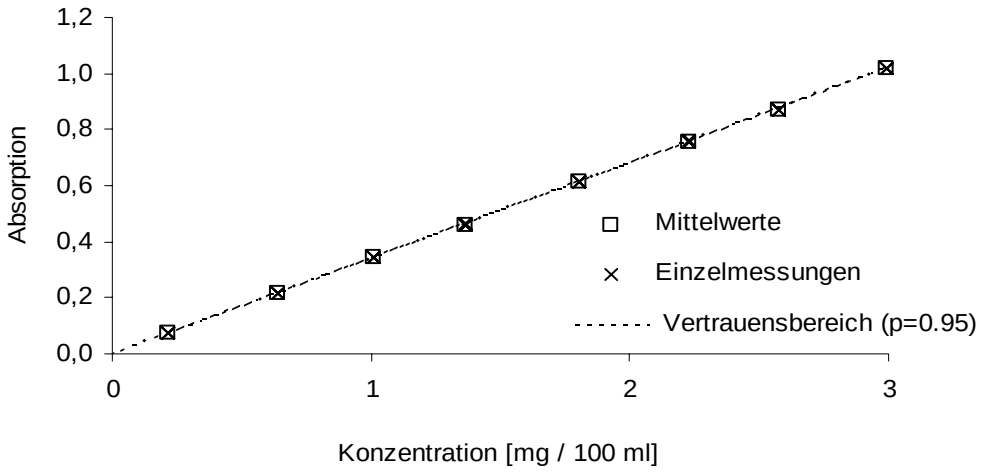

Abbildung 27 Kalibriergerade 10 mm Küvette (homogene lineare Regression)

Für die Bestimmung des Sultiam-Gehaltes in den Minitabletten wurde wie folgt verfahren:

Aus jeder Produktionscharge wurden 10 stichprobenartig gezogene Tabletten untersucht. Diese wurden zunächst auf einer Mikrowaage {42} gewogen, in 100 ml Messkolben überführt, mit demineralisiertem Wasser aufgefüllt und durch 10-minütiges Behandeln im Ultraschallbad {51} gelöst. Nach Abkühlen der Lösungen wurden die unlöslichen Bestandteile durch Filtration mit Blauband-Filtern abgetrennt und das Filtrat in 10 mm Küvetten gegen eine Referenzküvette mit reinem Lösungsmittel vermessen.

Aus dem jeweiligen Absorptionswert wurde der Sultiam-Gehalt der Tabletten mit Hilfe der Kalibrierparameter in Tabelle 18 berechnet und die Gleichförmigkeit des Gehaltes nach Arzneibuch [20] beurteilt:
Für Tabletten gilt die Prüfung auf Gleichförmigkeit des Gehaltes als bestanden, wenn keiner der 10 Einzelgehalte um mehr als 15 % vom Mittelwert abweicht. Sollte einer der Messwerte stärker abweichen, ist eine Nachprüfung mit erhöhter Stichprobenzahl zulässig, wenn die Abweichung nicht mehr als 25 % beträgt.

3.2.6.2 Mittlerer Verdichtungsgrad

Für jede Tablettiercharge wurde von 50 stichprobenartig gezogenen Tabletten der Verdichtungsgrad berechnet. Hierzu wurden die genauen Massen der Minitabletten mit einer Mikrowaage {42} und Höhen und Durchmesser mit einer Messuhr {24} bestimmt. Tablettenvolumen und Verdichtungsgrad ergeben sich nach Gleichung 9 und 10 in Kapitel 3.2.4.6 bzw. 3.2.4.8.

3.2.6.3 Mechanische Eigenschaften

Die Druckfestigkeit der 50 nach 3.2.6.2 vermessenen Tabletten wurde mit einem Druckfestigkeitstester {25} ermittelt.
Das Gerät wurde vor den Versuchen nach Bedienungsanleitung mit 8 Gewichten zwischen 100 und 4500 g kalibriert. Die Messgenauigkeit lag innerhalb der werkseitig angegebenen Toleranzen von ± 1 N.

3.2.6.4 Langsame elastische Rückdehnung

Die langsame elastische Rückdehnung der Tabletten wurde für die Charge 5 (P25) ermittelt. Hierzu wurden die geometrischen Ausmaße von 24 Tabletten direkt nach dem Auswurf und nach 14tägiger Lagerung (bei 22.5 ± 1 °C und 49 ± 1 % r.F.) vermessen. Die langsame elastische Rückdehnung ergibt sich aus der prozentualen Volumenzunahme (siehe Gleichung 12 in Kapitel 3.2.4.10).

3.2.6.5 Rasterelektronenmikroskopie

Die Oberflächenstruktur von Minitabletten aus den Chargen 1 (P25) und 2 (P25) wurde mit einem Rasterelektronenmikroskop {50} betrachtet. Einige Tabletten wurden vor der Untersuchung mit Hilfe eines Skalpells gebrochen, um die innere Struktur erkennen zu können. Bei der Präparation wurde so vorgegangen, dass eine Bruch- und keine Schnittfläche enstand.

Anschließend wurden die Tabletten bzw. Tablettenteile auf Probenträger präpariert und unter Vakuum mit Gold bedampft.

Die Untersuchung wurde im Rasterelektronenmikroskop {50} bei einer Elektronenbeschleunigung von 5.00 bzw. 10.00 kV mit einem Sekundärelektronendetektor durchgeführt.

3.2.6.6 Freisetzungsuntersuchungen

In der Literatur werden bei der Beschreibung von Minitabletten und deren Vorteilen gegenüber Pellets oder Granulaten die gleichmäßigeren Massen und geometrischen Ausmaße betont [26], [50], [55]. Daraus abgeleitet erwartet man auch eine gleichmäßigere Freisetzung, was Munday [61] durch den Vergleich des empirischen Freisetzungsparameters $t_{10\%}$ von jeweils sechs mit einem retardierenden Überzug befilmten Minitabletten und Granulatkörnern aus Theophyllin verdeutlichte: Der Parameter wies für die Minitabletten eine deutlich geringere Streuung auf – wobei anzumerken ist, dass hierbei Streuungen, die allein durch die unterschiedlichen geometrischen Eigenschaften der Partikel bedingt waren und Streuungen, die durch den Prozess der Befilmung entstanden, aufgrund der Versuchsanordnung nicht getrennt werden konnten.

Die allgemeine Aussage, dass Minitabletten eine sehr gleichmäßige Freisetzung zeigen, sollte im Rahmen dieser Arbeit am Beispiel von Sultiam-Minitabletten vertiefend betrachtet werden. Die zu beantwortenden Fragestellungen waren folgende:

- Wie groß ist die Streuung der Freisetzungsprofile von Minitabletten, die einer Tablettencharge entstammen, tatsächlich?
- Wenn bedeutende Streuungen auftreten, wodurch sind diese bedingt?
- Wieviele Tabletten müssen zu einer Dosis zusammengefasst und gleichzeitig untersucht werden, damit eventuell auftretende Schwankungen zwischen den Freisetzungsprofilen theoretisch und praktisch nivelliert werden?

Um diese Fragen zu beantworten, wurde zunächst die Freisetzung von ungefähr 100 einzelnen Minitabletten aus einer Tablettiercharge untersucht.

Durch diese Vorgehensweise wurden die Minitabletten im Prinzip als Einzelarzneiform betrachtet, was für die Verwendung in einer multipartikulären Arzneiform nicht praxisrelevant ist. Wichtig wird diese Sichtweise allerdings für die diskutierte Anwendung von Minitabletten für patientenindividuelle Dosierschemata.
Da hier je nach Gehalt der Minitabletten und Dosierung des entsprechende Wirkstoffes durchaus Fälle denkbar sind, in denen nur wenige Minitabletten für eine Dosierung eingenommen werden, muß die einzelne Minitablette als eigenständige Arzneiform angesehen und die entsprechenden Qualitätsanforderungen, z. B. bezüglich der

Gleichmäßigkeit der Wirkstofffreisetzung, erfüllen.

Im Anschluss an die Versuche mit einzelnen Minitabletten wurden Freisetzungsuntersuchungen durchgeführt, bei denen sich mehrere Tabletten gleichzeitig in einem Gefäß befanden, um ein mittleres Freisetzungsprofil zu erhalten. Die Anzahl der hierfür benötigten Tabletten wurde anhand der Streuung der Einzelfreisetzungen berechnet.

Bedingt durch die geringe Wirkstoffmenge in einer einzelnen Minitablette und den relativ geringen spezifischen Absorptionskoeffizienten von Sultiam ($A_{1\%,\ 1cm}$ = 340) ergibt sich das analytische Problem, wie die Freisetzung aus einzelnen Tabletten verfolgt werden kann. Dies wurde folgendermaßen gelöst: Es kam eine klassische Blattrüher-Apparatur nach Ph. Eur. [20] mit sechs Freisetzungsgefäßen zur Anwendung. Durch den Einsatz von 500 ml Freisetzungsmedium waren sink-Bedingungen während der Freisetzung garantiert (siehe 3.2.6.7.9). In Kombination mit 50 mm-Durchflussküvetten {34} konnte eine ausreichend hohe Absorption für eine UV-photometrische Vermessung erreicht werden.
Für die Mehrfachfreisetzungen waren Küvetten mit einer Dicke von 2 mm {32} ausreichend. Das Volumen an Freisetzungsmedium wurde bei 500 ml belassen, da ein höheres Füllvolumen zu einer Veränderung der hydrodynamischen Verhältnisse in den Freisetzungsgefäßen führt, wie z. B. in [17] gezeigt wurde.

Folgende weitere Versuchsbedingungen wurden gewählt:

Freisetzungsmedium:	Phosphatpuffer pH 6.8 ± 0.05, USP (34,023 g Kaliumdihydrogenphosphat, wasserfrei, und 112 ml 1 molare NaOH-Lösung ad 5000 ml demineralisiertem Wasser)
Volumen:	500 ml
Temperatur:	37,0 ± 0.5 °C
Rührgeschwindigkeit:	100 Umdrehungen pro Minute
Schlauchsystem	Teflon-Schläuche, Silikon-Schlauchstücke für Verbindungen, PVC-Schlauchstücke für die Schlauchpumpe {29}
Filter	Einmalfilter, aufgesteckt auf Ansaugröhrchen aus Edelstahl

Pumpgeschwindigkeit	ca. 16 ml / min
Photometer	UVIKON 930 {30}, Zweistrahlphotometer
Messwellenlänge	244 nm (UV-Bereich, Lichtquelle: Deuterium-Lampe)
Messdauer, -frequenz	4.5 Stunden, alle 2.7 Minuten ein Messwert (Mehrfachfreisetzungen: alle 3.0 Minuten ein Messwert)

Das verwendete Photometer war mit einem 6fach-Küvettenwechsler ausgestattet. Dieser war für Küvetten bis zu einer Dicke von 10 mm ausgelegt. Für die erforderlichen 50 mm - Küvetten wurde deshalb ein spezieller Küvettenhalter aus Aluminium konstruiert, der auf einer vorgefertigten Grundplatte {31} fixiert und an Stelle des Original-Küvettenhalters in die Vortriebseinrichtung des Küvettenwechslers eingebaut werden konnte.
Hierbei mußte insbesondere darauf geachtet werden, dass die Küvetten parallel zum Strahlengang ausgerichtet wurden. Außerdem war die richtige Höhe wichtig, damit der Lichtstrahl genau auf das relativ kleine Fenster Küvetten traf.

Das gewählte Freisetzungsmedium erwies sich in Vorversuchen als diskriminierend, d. h. die Freisetzungsverläufe unterschiedlich stark verdichteter Tabletten konnten deutlich unterschieden werden.

3.2.6.7 Validierung der Freisetzungsuntersuchungen

3.2.6.7.1 Temperaturkonstanz

Die Temperaturkonstanz in den Freisetzungsgefäßen wurde manuell mit einem Thermometer überprüft, das in dem beobachteten Temperaturbereich gegenüber einem Anschütz-Thermometer eine Abweichung von maximal ± 0.1 °C aufwies. Während einer Prüfzeit von 4 Stunden lag die Temperatur in allen Gefäßen im Bereich von 37 ± 0.5 °C. Zusätzlich wurde vor und im Anschluss an die Freisetzungsversuche die Temperatur in den Freisetzungsgefäßen kontrolliert. Für alle Versuche wurde das geforderte Temperaturintervall eingehalten.

3.2.6.7.2 Schlauchpumpe

Es wurde die Konstanz der Pumpgeschwindigkeit mit demineralisiertem Wasser überprüft. Über den beobachteten Zeitraum von 4 Stunden war die Pumpgeschwindigkeit konstant.

3.2.6.7.3 Verzögerungszeit

Aus der Pumpgeschwindigkeit und dem Hohlraumvolumen des Schlauchsystems vom Ansaugröhrchen bis zur Durchflussküvette lässt sich die Zeit berechnen, nach der ein angesaugtes Probenvolumen in der Messküvette erscheint. Diese Verzögerungszeit betrug für die sechs Durchflusssysteme 15 bis 28 Sekunden. Aufgrund der großen Messabstände, die im Minutenbereich liegen, sind die Unterschiede zwischen den Durchflusssystemen vernachlässigbar.

3.2.6.7.4 Desorption

In Vorversuchen mit einer moderneren Freisetzungsapparatur {28}, die das Ansaugen des Freisetzungsmediums durch die Rührerschäfte erlaubt, zeigte sich folgende Problematik: Durch die Verwendung von 50 mm - Küvetten war die Empfindlichkeit der photometrischen Analysenmethode so hoch, dass desorbierte Verunreinigungen aus den Rührerschäften und -köpfen mit erfasst wurden und zu verfälschten Versuchsergebnissen führten. Der Fehler machte bis zu 0.060 Absorptionseinheiten nach 2.5 Stunden Durchflussbetrieb aus. Auch aufwändige, für die Praxis unpraktikable Reinigungsschritte konnten das Problem nicht vollständig beheben. Erst nach der Umstellung auf die bereits oben erwähnte ältere Apparatur {27}, bei der die Ansaugung

über einfach zu reinigende Edelstahlröhrchen, die in das Freisetzungsmedium hineinragten, erfolgte, konnte die Desorption von absorbierenden Stoffen aus dem Schlauchsystem minimiert werden.
Dabei betrug die beobachtete Desorption durchschnittlich 0.002 und maximal 0.004 Absorptionseinheiten pro Stunde. Dies macht nach 4.5 Stunden Versuchsdauer einen Fehler von 1.3 % bzw. 2.6 % bezogen auf die zu erwartende Absorption von 0.680 bei einem mittleren Wirkstoffgehalt von 2.0 mg Sultiam pro Tablette aus (Berechnung mit Hilfe der Kalibrierparameter aus Tabelle 24).

Für die Mehrfachfreisetzungen spielte Desorption keine Rolle – aufgrund der um den Faktor 25 geringeren Schichtdicke der 2 mm - Küvetten, war die Analytik deutlich weniger sensitiv gegenüber Verunreinigungen.

3.2.6.7.5 Adsorption von Sultiam im Schlauchsystem

Um die Adsorption von Sultiam im gesamten Freisetzungssystem, bestehend aus Glasgefäß, Rührer und Ansaugröhrchen aus Edelstahl, Einmalfilter, Schlauchsystem aus Teflon, PVC und Silikon sowie Durchflussküvette aus Quarzglas, abschätzen zu können, wurde Sultiam in Freisetzungsmedium gelöst. Die Konzentration betrug 2.2 mg / 500 ml, was etwas höher als die maximal zu erwartende Konzentration während der Freisetzungsuntersuchungen war. Jeweils 500 ml der Lösung wurden in zwei verschiedene Freisetzungsgefäße gegeben. Eine Probe der Lösung wurde direkt photometrisch vermessen, um die Ausgangsabsorption zu erfassen. Im Durchfluss-system wurde über 2 Stunden die Absorption verfolgt. Dabei zeigte sich nach 10 Minuten eine gegenüber der Ausgangslösung um 0.002 bzw. 0.006 Einheiten verringerte Absorption. Dies entspricht einer Adsorption von nur 0.3 bzw. 0.8 % des gelösten Sultiams an den Grenzflächen des Freisetzungssystems.

Im weiteren Verlauf des Versuches nahm die Absorption wieder geringfügig zu, was vermutlich auf Desorptionsphänomene (vgl. Kapitel 3.2.6.7.4) zurückzuführen war. Dies machte eine weitere Beobachtung und eine quantitative Aussage über die Gesamtadsorption während des Versuches unmöglich.

3.2.6.7.6 Photometer-Drift

Das Photometer zeigte nach einer Aufwärmzeit von 60 Minuten eine mittlere Drift von 0.0003 Absorptionseinheiten pro Stunde. Dieser Wert wurde aus der Differenz der

Grundabsorption vor und nach 18 Freisetzungsversuchen gemittelt.

Die beobachtete Photometerdrift entspricht damit der Angabe in der Gerätespezifikation, wonach die Stabilität der Nullabsorption besser als 0.001 Absorptionseinheiten pro Stunde sein sollte.

Umgerechnet auf eine Versuchsdauer von 4.5 Stunden ergibt sich eine vernachlässigbare Gesamtdrift von 0.0014 Absorptionseinheiten.

3.2.6.7.7 Einfluss von Licht und Temperatur

Der Einfluss von Licht- und Wärmeeinwirkung auf die Absorption von Sultiam wurde im Rahmen einer Einzelfreisetzung aus Minitabletten bei einer Temperatur von 37.0 °C in der Freisetzungsapparatur geprüft (n=6).
Wie in Abbildung 28 zu erkennen ist, kam es nach erfolgter Freisetzung (nach ca. 200 Minuten) über einen Zeitraum von weiteren 8 Stunden zu keiner Abnahme der Absorptionswerte. Damit kann ein Einfluss von Licht und Temperatur auf die Absorption ausgeschlossen werden. Es wurde lediglich eine geringe, nahezu lineare Zunahme der Absorption um 0.003 (in 5 Fällen) bzw. 0.004 (in einem Fall) Absorptionseinheiten pro Stunde beobachtet. Die Zunahme der Absorption liegt in der Größenordnung der Desorptionsphänomene (siehe 3.2.6.7.4) und ist vermutlich damit erklärbar.

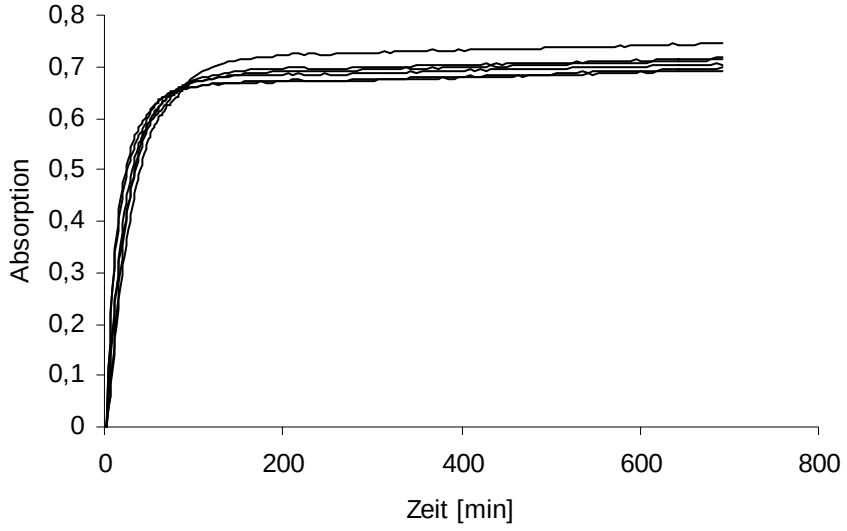

Abbildung 28 Einfluss von Licht und Wärme auf die Absorption von Sultiam

3.2.6.7.8 Sättigungskonzentration von Sultiam

Von sink-Bedingungen bei in-vitro-Freisetzungsversuchen spricht man im allgemeinen, wenn die Wirkstoffkonzentration im Freisetzungsgefäß 10 – 20 % der Sättigungskonzentration nicht überschreitet.
In der Literatur finden sich ungefähre Angaben zur Löslichkeit von Sultiam in Wasser [35]. Danach beträgt die Löslichkeit 1 : 2000. Dies entspricht einer ungefähren Sättigungskonzentration von 0.5 mg / ml und wird als sehr schwer löslich eingestuft.

Da diese Angabe sehr grob ist, wurde die Sättigungskonzentrationen von Sultiam bei Raumtemperatur und bei 37 °C folgendermaßen experimentell abgeschätzt:

Ein Überschuss an Sultiam, jeweils ca. 80 mg Feststoff, wurde in zwei Messkolben eingewogen und mit Phosphatpuffer pH 6.8, USP, auf 50.0 ml aufgefüllt. Die Proben wurden 10 Minuten im Ultraschallbad behandelt und anschließend 3 Stunden lang bei Raumtemperatur bzw. im Wasserbad bei 37.0 °C aufbewahrt und dabei alle 15 Minuten für 5 Sekunden geschüttelt. Anschließend wurde der Überstand durch Filtration vom Bodensatz getrennt und jeweils 0.5 ml der gesättigten Lösungen zu 100 ml mit Phosphatpuffer verdünnt (1:200). Die Sultiam-Konzentration der Lösungen wurde durch eine Messung der Absorption bei 244 nm in einer 50 mm - Küvette bestimmt.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 19 zusammengestellt: Es zeigte sich, dass die Sättigungskonzentration bei Raumtemperatur etwas kleiner ist als in der Literatur angegeben. Bei höherer Temperatur ist die Löslichkeit dagegen deutlich erhöht, bei 37 °C um den Faktor 1.8 gegenüber Raumtemperatur.

Tabelle 19 Bestimmung der Sättigungskonzentration von Sultiam (n = 1)

Temperatur der Probe	Absorption des verdünnten Filtrats	Sättigungskonzentration [mg / 500 ml]	Sättigungskonzentration [mg / ml]
22.5 °C	0.3753	221	0.44
37.0 °C	0.6882	405	0.81

Für die Berechnung der Sättigungskonzentrationen aus den Absorptionswerten wurden die Kalibrierparameter aus Tabelle 24 (für 50 mm Küvetten) verwendet.

Die beschriebene Methode bringt folgende Fehlerquelle mit sich:
Die Abtrennung des ungelösten Bodensatzes erfolgte durch Filtration mit Hilfe eines

Blauband-Filters. Dies brachte die Gefahr mit sich, dass es bei der 37 °C-Probe durch Abkühlung und Übersättigung zu einem Auskristallisieren von Sultiam im Filter kommt und die Sultiam-Konzentration im Filtrat deshalb etwas zu gering ist. Andere Trennverfahren, z. B. eine Zentrifugation bei 3000 g, erwiesen sich allerdings als ungeeignet, da das ungelöste Sultiam sehr stark zur Flotation neigte.

Die ermittelte Sättigungskonzentration bei 37 °C ist deshalb als Schätzwert zu verstehen, der tatsächliche Wert kann theoretisch auch höher liegen.

3.2.6.7.9 Sink-Bedingungen während der Freisetzung

Für in-vitro-Freisetzungsuntersuchungen wurde bis ca. 1995 die Einhaltung von sink-Bedingungen zwingend gefordert [23], um sicherzustellen, dass die Freisetzungsprofile nicht durch Löslichkeitsphänomene beeinflusst werden. In neueren Richtlinien [22], [24] wurde, wie in [82] dargestellt, der Erkenntnis Rechnung getragen, dass Freisetzungsuntersuchungen eine gute in vivo - in vitro Korrelation ermöglichen sollten. Dies kann durch die Einhaltung von sink-Bedingungen allein nicht garantiert werden. Vielmehr gibt es Beispiele, dass auch bei Überschreiten der sink-Bedingungen biopharmazeutisch relevante Freisetzungsergebnisse erhalten werden können. Allerdings sollte dann im Rahmen der Validierung gezeigt werden, dass die Freisetzungsprofile unabhänig von der Konzentration sind.

Für die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Freisetzungsversuche sollten sink-Bedingungen eingehalten werden, da auf die Überprüfung, ob die Freisetzungsprofile von der Konzentration unabhängig sind, verzichtet wurde.

In Tabelle 20 sind die maximal zu erwartenden Sultiam-Konzentrationen für die unterschiedlichen Freisetzungsuntersuchungen in Prozent der Sättigungskonzentration bei 37 °C dargestellt.

Es ist zu erkennen, dass für alle Versuche sink-Bedingungen garantiert sind, so dass der Einfluss unterschiedlich hoher Sultiam-Konzentrationen auf die Freisetzungsprofile vernachlässigt werden kann. Dies ist insbesondere für den Vergleich der Profile von Einzel- und Mehrfachfreisetzung von Relevanz.

Außerdem zeigen die berechneten Werte, dass auch beim Abkühlen der Lösungen in den Schlauchsystemen und Küvetten ein Auskristallisieren von Sultiam nicht zu erwarten ist, da die maximal auftretenden Konzentrationen deutlich kleiner als die

Sättigungslöslichkeit bei Raumtemperatur (221 mg / 500 ml) sind.

Tabelle 20 Maximal zu erwartende Sultiam-Konzentrationen während der Freisetzung

Versuchsanordnung	Maximal zu erwartetende Sultiamkonzentration	
	[mg / 500 ml] [1]	[%] von $c_{s,\,37°C}$ [2]
Einzelfreisetzung (1 Minitablette in 500 ml Medium)	2.34	0.58
Mehrfachfreisetzung (15 Minitabletten in 500 ml Medium)	35.10	8.67
Freisetzung aus Minifilmtabletten (8 Minitabletten in 800 ml Medium)	11.70	2.89

[1]Die maximal zu erwartende Sultiam-Konzentration ergibt sich aus der Addition der vierfachen Standardabweichung zum Mittelwert des Gehaltes der Minitabletten (siehe Kapitel 4.2.3.2.3). Daraus resultiert für die untersuchte Tablettencharge P25 (2) ein maximaler Sultiam-Gehalt von 2.34 mg pro Tablette.

[2]$c_{s,\,37°C}$ ist die Sättigungskonzentration von Sultiam bei 37 °C (405 mg / 500 ml).

3.2.6.7.10 Spezifität

Die photometrische Bestimmung erfolgte bei 244 nm im Absorptionsmaximum von Sultiam. Bei derart niedrigen Wellenlängen weisen viele Substanzen eine Absorption auf, weshalb die Störung der Messmethode durch die Eigenabsorption der verwendeten Hilfsstoffe untersucht wurde:

Lactosemonohydrat und Kollidon 30 wurden in der für die Freisetzungsuntersuchungen maximal zu erwartenden Konzentration in Phosphatpuffer pH 6.8 gelöst. Die wasserunlöslichen Bestandteile mikrokristalline Cellulose, Aerosil und Magnesiumstearat wurden in entsprechender Menge in Phosphatpuffer dispergiert und durch Blauband-Filter abfiltriert. Anschließend wurde die Absorption der Lösungen bzw. der Filtrate bei 244 nm bestimmt. Dabei wiesen die unlöslichen Bestandteile keine und die gelösten Hilfstoffe eine sehr geringe Eigenabsorption bei 244 nm auf.

Die Absorptionswerte der Blindlösungen sind in Tabelle 21, die Spektren für die beiden löslichen Bestandteile Lactosemonohydrat und Kollidon 30 in Abbildung 29 dargestellt.

Für die Mehrfachfreisetzungen mit 15 Minitabletten wurden entsprechende Untersuchungen durchgeführt. Dabei betrugen die Absorptionswerte für alle Hilfstoffe trotz der um den Faktor 15 höheren Konzentrationen 0.000. Dies ist auf die deutlich geringere Sensitivität der Messung mit 2 mm - Küvetten zurückzuführen.

Damit konnte die Spezifität der UV-photometrischen Bestimmung von Sultiam bei 244 nm aufgrund der geringfügigen Eigenabsorption der Hilfsstoffe bei dieser Wellenlänge sowohl für die Einzel- als auch für die Mehrfachfreisetzungen als gegeben angenommen werden.

Lediglich bei kleinen Sultiam-Konzentrationen bis ca. 10 % Wirkstoffreisetzung machte sich die Störung der Hilfsstoffe bemerkbar, vgl. Kapitel 3.2.6.7.12.

Tabelle 21 Eigenabsorption der Hilfsstoffe (Einzelfreisetzungen, 50 mm Küvetten)

Bestandteil	Gehalt[1] pro Minitablette [mg]	Konzentration Blindlösung [mg / 500 ml]	Absorption
Lactosemonohydrat	3.03	3.3	0.003
MCC	1.32	1.5	0.000
Kollidon 30	0.26	0.34	0.004
Aerosil 200	0.03	0.03	0.000
Magnesiumstearat	0.10	0.10	0.000

[1]Theoretische Menge Hilfsstoff in einer Minitablette mit einer Masse von 6.7 mg.

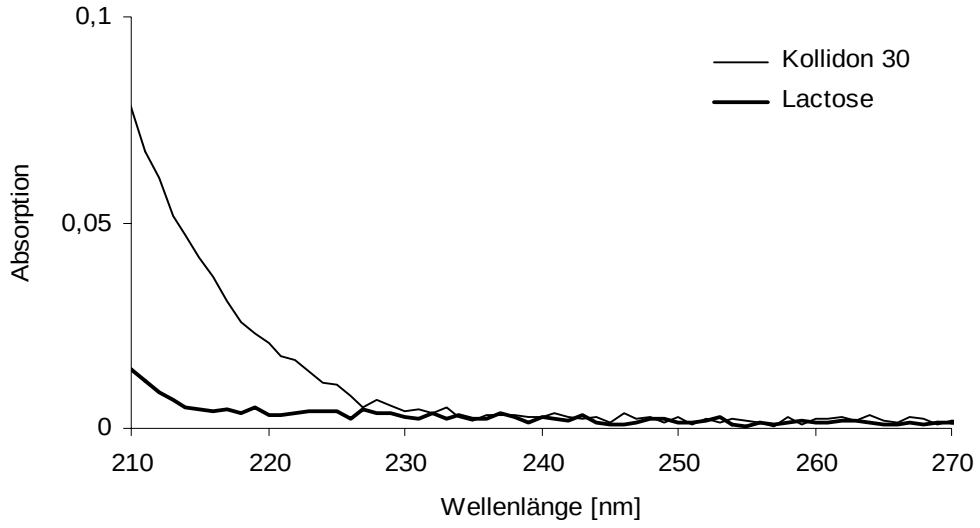

Abbildung 29 UV-VIS-Spektren von Kollidon 30 (0.34 mg /500 ml) und Lactose (3.3 mg /500 ml) in Phosphatpuffer pH 6.8, USP

3.2.6.7.11 Robustheit – Temperatureinfluss

Der Einfluss der Temperatur auf die gemessene Absorption wurde folgendermaßen ermittelt: Eine Sultiam-Lösung (c = 2.2 mg / 500 ml) wurde bei Raumtemperatur und nach 3-stündigem Schütteln im Wasserbad bei 37 °C photometrisch vermessen. Es ergab sich eine geringfügige Absorptionsabnahme von 0.1 %, das bedeutet, dass der Einfluss der Temperatur auf die Absorptionsmessung sehr gering ist.

Da jedoch die Zerfall- und Freisetzungsgeschwindigkeit von Tabletten im allgemeinen stark abhängig von der Temperatur ist, muß die Freisetzungstemperatur für alle Versuche konstant gehalten werden.

3.2.6.7.12 Richtigkeit, Präzision und Ansprechzeit

Die Richtigkeit und Präzision der Bestimmung der freigesetzten Sultiammenge wurde folgendermaßen durch eine Simulation der Wirkstoff-Freisetzung untersucht:

In einem Freisetzungsgefäß wurden 500 ml Phosphatpuffer, pH 6.8 USP, auf 37° C temperiert. Um den Einfluss der Tablettenhilfsstoffe auf die Wiederfindung von Sultiam mit zu erfassen, waren der Pufferlösung die Mengen aller Hilfsstoffe, die einer Sultiam-Tablette von 6.72 mg entsprechen, zugesetzt worden.

Im Abstand von wenigen Minuten wurde ein Volumenäquivalent Sultiam-Lösung, das

genau 0.2 bzw. 0.4 mg Sultiam entsprach, auf die Flüssigkeitsoberfläche im Freisetzungsgefäß pipettiert – soweit wie möglich entfernt von dem Ansaugröhrchen, um „worst-case“-Bedingungen zu simulieren. Gleichzeitig zu den Pipettiervorgängen wurde am Photometer ein Messvorgang mit der höchstmöglichen Messfrequenz von 10 Messungen pro Minute gestartet.
Jeweils die letzten 10 Absorptionswerte von 4minütigen Messungen wurden verwendet, um die Sultiam-Wiederfindung aus dem Mittelwert und die Präzision der Messung aus der Standardabweichung der 10 Messwerte zu berechnen. Tabelle 22 stellt die Ergebnisse für alle untersuchten Konzentrationsstufen dar.

Tabelle 22 Richtigkeit und Präzision der Freisetzungsuntersuchungen

Zupipettierte Sultiammenge [mg]	Erwartete Sultiamkonzentration [mg / 500 ml]	Wiedergefundene Sultiamkonzentration [mg / 500 ml]	Wiederfindung [%]	Präzision [%]
0.2	0.200	0.218	109.24	0.30
0.6	0.598	0.605	101.12	0.17
1.0	0.995	0.996	100.07	0.12
1.4	1.390	1.388	99.83	0.08
1.8	1.784	1.777	99.61	0.10
2.2	2.176	2.165	99.50	0.05
2.6	2.567	2.550	99.36	0.05
Mittelwert	-	-	101.25	0.12

Offensichtlich ergab sich für die niedrigste Konzentration, die 10% Wirkstoffreisetzung einer Minitablette entspricht, eine Wiederfindung von deutlich über 100%. Dies ist auf die Grundabsorption der Hilfsstofflösung zurückzuführen, die sich prozentual gesehen bei der niedrigen Konzentration am stärksten bemerkbar macht: Laut Tabelle 21 beträgt die Eigenabsorbtion von Lactose und Kollidon 30 zusammen ca. 0.007, dies entspricht ungefähr 10 % der Absorption von 0.2 mg Sultiam und erklärt damit die zu hohe Wiederfindung. Die weiteren Konzentrationsstufen ergaben akzeptable Wiederfindungen von 100 ± 1.1 %.

Zur Charakterisierung der zeitlichen Verzögerung des Messsystems wurde für jede Konzentrationsstufe die Zeit bis zum ersten Anstieg der Absorption und die Zeit bis zum Erreichen von 95% der jeweiligen Endabsorption bestimmt:
Die Zeit bis zum ersten Absorptionsanstieg betrug 9 bis 15 Sekunden, bis zum Erreichen von 95% der Endabsorption verstrichen 21 bis 33 Sekunden – letzteres entspricht ziemlich genau der in Vorversuchen ermittelten Zeit, die eine Flüssigkeitsmenge zum Durchfluss des Schlauchsystems bis zur vollständigen Füllung der 50 mm - Küvette benötigt.
Dieses Versuchsergebnis zeigt, dass die gleichmäßige Verteilung der gelösten Sultiam-Moleküle im Freisetzungsgefäß innerhalb kürzester Zeit abgeschlossen ist und dass der Transport der Lösung zur Küvette den geschwindigkeitslimitierenden Schritt der Konzentrationssmessung darstellt.

Die durch das Freisetzungsystem bedingte Verzögerung ist für die geplanten Versuche unerheblich, da es sich um vergleichende Messungen handelt. Zwar ist die Verzögerung bei den Mehrfachfreisetzungen aufgrund des geringeren Küvettenvolumens etwas kleiner (die ermittelten Zeiten bis zur vollständigen Füllung der 2mm-Küvetten sind um 7 bis 8 Sekunden kürzer als für die 50 mm - Küvetten) – aber auch dieser Unterschied ist vernachlässigbar, wenn man die maximale Freisetzungsgeschwindigkeit der Minitabletten betrachtet (30.4% in 5.4 Minuten – dies entspricht 0.8 Prozent in 8 Sekunden, vgl. Tabelle 54).

3.2.6.7.13 Kalibrierung

Aufgrund der unterschiedlichen Konzentrationen im Freisetzungsmedium bei Einzel- und Mehrfachfreisetzungen waren verschieden dicke Durchflussküvetten für die photometrische Vermessung notwendig:

Einzelfreisetzung	50 mm - Küvetten
Mehrfachfreisetzung	2 mm - Küvetten

Daraus ergab sich die Notwendigkeit, für beide Küvettendicken eine Kalibrierung vorzunehmen. Das prinzipielle Vorgehen war folgendermaßen:

Da bei Freisetzungen nicht nur die Absorptionsmaxima, sondern auch der Verlauf der Freisetzung von Interesse ist, wurden die Kalibrierungen so abgestimmt, dass die zu erwartende durchschnittliche Sultiam-Konzentration (2 bzw. 30 mg / 500 ml) bei ungefähr 70 % des höchsten Kalibrators liegt. Der zu kalibrierende Bereich wurde in 8

äquidistante Konzentrationen eingeteilt. Jede der Kalibrierlösungen wurde durch genaue Einzeleinwaage mit einer Mikrowaage {42} in 100 ml Messkolben, Auffüllen und Lösen (5 Minuten im Ultraschallbad) und für die 50 mm Küvetten mit anschließender Verdünnung (1 ml ad 50 ml) hergestellt. Es ergaben sich folgende Konzentrationsreihen:

Tabelle 23 Konzentrationen der Kalibrierlösungen (Freisetzungsuntersuchungen)

Küvettendicke	Soll-Konzentrationen der Kalibrierlösungen [mg / 500 ml]							
50 mm	0.2	0.6	1.0	1.4	1.8	2.2	2.6	3.0
2 mm	4.0	9.5	15.0	20.5	26.0	31.5	37.0	42.5

Verwendete Sultiam-Charge: S3.

Jede Kalibrierlösung wurde dreimal vermessen, wodurch sich pro Kalibrierung insgesamt 24 Messungen ergaben, die in zufälliger Reihenfolge durchgeführt wurden.

Als Lösungsmittel fand Freisetzungsmedium, also frisch hergestellter und auf einen pH-Wert von 6.8 eingestellter {35} Phosphatpuffer Verwendung, um die Ergebnisse der Kalibrierung direkt auf die Absorptionswerte der Freisetzungsuntersuchungen übertragen zu können.

Wie sich durch Vorversuche zeigte, war es aufgrund der hohen Empfindlichkeit der Messung mit 50 mm - Küvetten zwingend erforderlich, Verunreinigungen der Kalibrierlösungen, z. B. durch Tensidrückstände in den verwendeten Glasgefäßen, zu vermeiden. Deshalb wurden alle Glasgefäße vor der Verwendung mit heißem, frisch destilliertem Wasser gespült und anschließend getrocknet.

Die beiden Kalibrierreihen wurden mit dem Statistik-Programm TOCCATA (7) hinsichtlich ihrer Linearität als Voraussetzung für die Durchführung einer linearen Regression, hinsichtlich Ausreißern und hinsichtlich eines signifikanten Unterschiedes zum Nullpunkt geprüft:

Der Linearitätstest nach Fischer ($p = 0.95$ und 0.99) [78] verlief negativ. Dies ist bereits in 3.2.6.1 diskutiert worden, da sich bei der Kalibrierung der photometrischen Gehaltsbestimmung in 10 mm Küvetten das gleiche Problem zeigte.

Eine visuelle Betrachtung der Residuen (siehe Abbildung 30 und Abbildung 31) zeigte

jedoch eine zufällige Streuung der Mittelwerte um die Regressionsgerade an, was als alternativer Beleg für die Linearität herangezogen werden kann.

Zusätzlich wurde ein Linearitätstest nach Mager [54] durchgeführt, der nur die Mittelwerte der Einzelmessungen berücksichtigt. Dieser Test verlief für beide Kalibrierungen positiv (p = 0.95). Auch eine Prüfung mit dem F-Test nach Mandel, wie z. B. in [28] beschrieben, ergab, dass eine lineare Regression vertretbar ist.

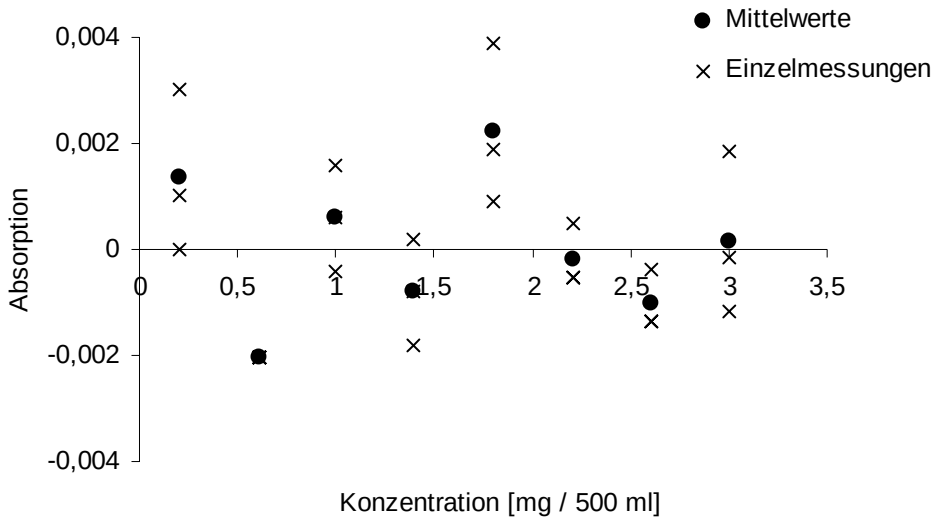

Abbildung 30 Residuen der linearen Regression, 50 mm Küvette

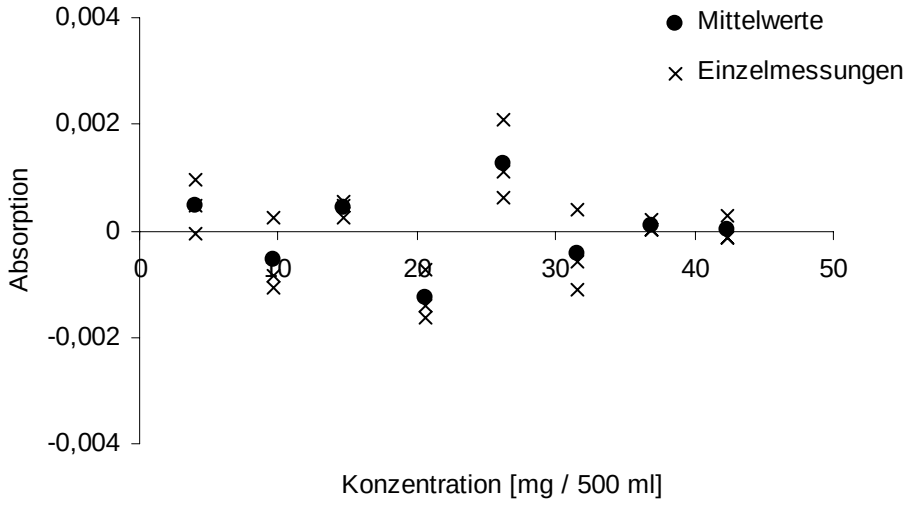

Abbildung 31 Residuen der linearen Regression, 2 mm Küvette

Ausreißer konnten für beide Kalibrierungen nicht gefunden werden (Methode nach Prescott, p = 0.95, [54]). Es bestand außerdem kein signifikanter Unterschied zum Nullpunkt (p = 0.90), weshalb eine homogene lineare Regression möglich war.

Die Ergebnisse der homogenen linearen Regressionen sind in Tabelle 24, die Kalibriergeraden in Abbildung 32 undAbbildung 33 dargestellt.

Tabelle 24 Kalibrierparameter, 50 und 2 mm Küvette, Sultiam in Phosphatpuffer

Parameter	50 mm Küvetten	2 mm Küvetten
Steigung [500 ml / mg] ± VB[1]	$0.34018 \pm 6.101 \times 10^{-4}$	0.013567 ± 2.914 × 10-5
Bestimmtheitsmaß	0.99998	0.99997
Nachweisgrenze[2] [mg / 500 ml]	1.31×10^{-2}	2.25×10^{-1}
Bestimmungsgrenze[2] [mg / 500 ml]	2.62×10^{-2}	4.51×10^{-1}

[1]VB = Vertrauensbereich, p = 0.95.

[2]Die Nachweis- und Bestimmungsgrenzen wurden nach Montag [57] (p = 0.99) abgeschätzt. Da sie außerhalb des vermessenen Bereichs liegen, sind sie durch Extrapolation bestimmt - ohne Beleg für Gültigkeit der Linearität in diesem Bereich.

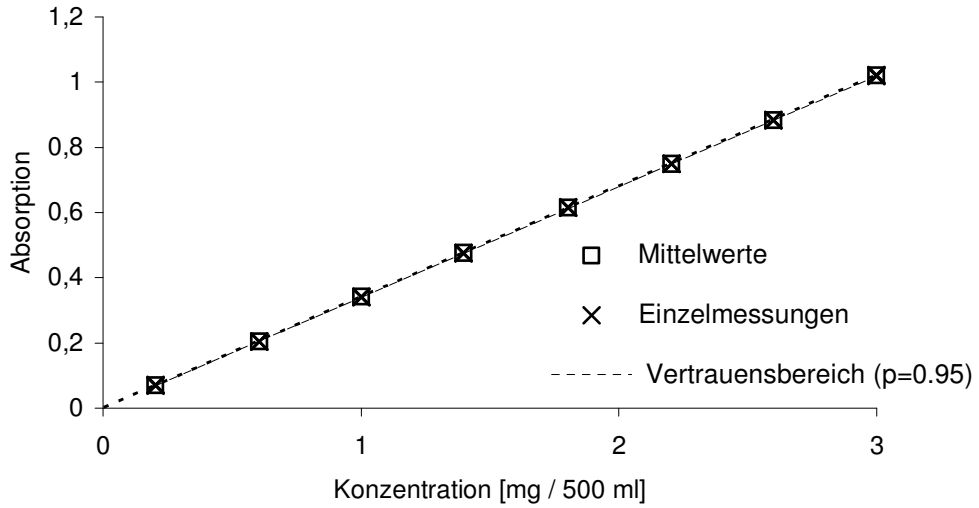

Abbildung 32 Kalibriergerade 50 mm - Küvette (homogene lineare Regression)

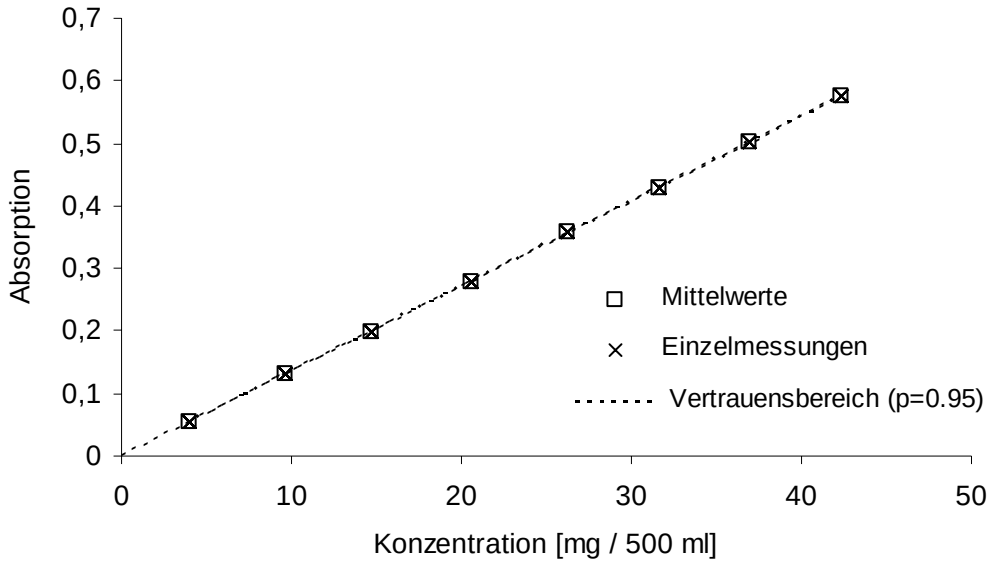

Abbildung 33 Kalibriergerade 2 mm - Küvette (homogene lineare Regression)

3.2.6.8 Versuchsdurchführung der Freisetzungsversuche

Jeweils 500 ml frisch hergestellter Puffer wurde in die Gefäße der Freisetzungsapparatur überführt. Bei laufender Durchflusspumpe und Rührer wurde das Freisetzungsmedium für ca. 45 Minuten temperiert. Nach Erreichen der Soll-Temperatur erfolgte eine Korrektur der Grundabsorption für die sechs Durchflussküvetten, anschließend wurde die entsprechende Anzahl Tabletten in die Gefäße gegeben (je 1 Tablette für die Einzelfreisetzungen, je 15 Tabletten für die Mehrfachfreisetzungen) und der Messvorgang gestartet.

Von den seit der Herstellung unter klimatisierten Bedingungen gelagerten Tabletten waren vor den Versuchen die Massen mit einer Mikrowaage {42} bestimmt worden. Zusätzlich wurden für die Einzelfreisetzungen Höhe und Durchmesser der Tabletten ermittelt {24}, um den genauen Verdichtungsgrad der Tabletten berechnen zu können.

3.2.6.9 Auswertung der Freisetzungsversuche

Die Freisetzungsdaten wurden nach Konvertierung in ASCII-Format mit Hilfe des Tabellenkalkulationsprogrammes Excel (3) und Programmen zur statistischen Beurteilung der Daten (Origin (5), SigmaStat (6)) ausgewertet:

Zunächst wurden alle Freisetzungsreihen daraufhin überprüft, ob die Messwerte zum Zeitpunkt 0 Minuten annähernd Null waren (Betrag kleiner als 0.0015 Absorptions-einheiten). War dies nicht der Fall, wurde die entsprechende Reihe um den Ausgangswert korrigiert. Desweiteren erfolgte die Elimination von Ausreißern, die durch Luftblasen in den Durchflußküvetten hervorgerufen wurden.

Anschließend wurde die Vollständigkeit der Freisetzung nach folgendem Kriterium geprüft: Eine Freisetzung wurde als abgeschlossen gewertet, wenn der Anstieg der Absorptionswerte im Verlauf der letzten 30 Minuten des Versuches weniger als 0.50 % der maximalen Absorption, entsprechend dem Mittelwert der letzten fünf Messwerte, betrug.

Die Freisetzungsprofile wurden auf 100 % Sultiam – Freisetzung normiert, indem für jeden Messwert der prozentuale Anteil bezüglich der maximalen Absorption berechnet wurde. Dieses Vorgehen war möglich, da die Kalibrierung eine Nullpunktregression erlaubt hatte.

Die graphische Darstellung der Wirkstoff-Freisetzung erfolgte durch kumulative Auftragung der freigesetzten Sultiam-Menge als Funktion der Zeit.

Zur Beschreibung und Auswertung von Freisetzungsprofilen sind verschiedene Parametrisierungen üblich:
Zum einen finden empirische, modellunabhängige Parameter Anwendung. Hierzu zählen Zeitpunkte, zu denen ein bestimmter Prozentsatz des Wirkstoffes freigesetzt ist, z. B. $t_{80\%}$ oder auch die Angabe der freigesetzten Menge zu bestimmten, festgelegten Zeitpunkten. Um den zeitlichen Verlauf der Freisetzung ausreichend genau zu bestimmen, ist die Angabe von mehreren empirischen Parametern notwenig. Ein Vorteil dieser Methode ist, dass sie auch ohne Kenntnis der unter Umständen komplizierten Freisetzungsfunktion anwendbar ist.

In dieser Arbeit wurde die prozentuale Freisetzung von 13 Zeitpunkten zwischen 0 Minuten und 103 Minuten ausgewertet. Die empirischen Parameter wurden über alle Versuche gemittelt und Standardabweichung sowie Vertrauensbereiche der Mittelwerte

berechnet. Anschließend wurden die Parameter für Einzel- und Mehrfachfreisetzung sowohl graphisch wie auch mittels statistischer Tests verglichen. Dafür sollte der t-Test verwendet werden, wenn die Voraussetzungen Normalverteilung der Einzelwerte und Varianzengleicheit erfüllt waren. Andernfalls sollte ein nicht-parametrischer Test (Mann-Whitney-U-Test) zum Vergleich herangezogen werden, da dieser unabhängig von der Verteilungsform der Einzeldaten angewendet werden kann.

Für diese Arbeit kamen die häufig verwendeten empirischen Parameter der Form $t_{80\%}$ nicht zur Anwendung, da für ihre Berechnung die Interpolation zwischen zwei Messzeitpunkten nötig ist, was nur bei Kenntnis des genauen Kurvenverlaufes ohne Fehler geschehen kann. Im Gegensatz dazu kann die prozentuale Freisetzung zu bestimmten Zeitpunkten direkt den Messwerten entnommen werden.

Eine weitere Möglichkeit zur Charakterisierung von Freisetzungsverläufen ist die statistische Momentanalyse, die in der Pharmakokinetik häufig verwendet wird, da sie die modellunabhängige Beschreibung der Freisetzung aus Darreichungsformen und die Korrelation mit in vivo-Daten erlaubt [84].
Die Theorie der statistischen Momente beruht auf der Annahme, dass das Herauslösen individueller Wirkstoffmoleküle aus einer Arzneiform den Wahrscheinlichkeitsgesetzen unterliegt. Demnach kann die Aufenthaltsdauer von Wirkstoffmolekülen in der Arzneiform als Häufigkeitsverteilung mit einem Mittelwert und einer Streuung um den Mittelwert aufgefasst werden. Kumulative Freisetzungsprofile, wie sie für die Darstellung von Freisetzungsergebnissen üblich sind, werden als kumulative Häufigkeitsfunktion F(t) im statistischen Sinne begriffen [69].

In der praktische Anwendung der Momentanalyse für die Charakterisierung von Freisetzungsprofilen können die folgenden Parameter berechnet werden: Die mittlere Freisetzungszeit, meist angelsächsisch als MDT (mean dissolution time) bezeichnet, beinhaltet das arithmetische Mittel der Verweildauer aller Arzneistoffmoleküle in der Darreichungsform. Ferner können die Varianz der mittleren Freisetzungszeit VDT (variance of dissolution time) und als Maß für die Krümmung der Freisetzungskurve der Parameter RD (relative dispersion) angegeben werden.

Für den Vergleich der Freisetzungskurven in dieser Arbeit soll die MDT herangezogen werden, die mit Hilfe folgender Gleichung berechnet werden kann [13], [84]:

$$MDT = \frac{m_1}{F_\infty} = \frac{\int_0^\infty t \cdot dF(t)}{F_\infty} = \frac{ABC}{F_\infty} = \frac{F_\infty \cdot t_{100\%} - AUC}{F_\infty}$$ *Gleichung 16*

m_1	*erstes statistisches Moment*
F_∞	*insgesamt freigesetzte Menge Wirkstoff (100 %)*
$F(t)$	*kumulative Wirkstofffreisetzungsfunktion (siehe Abbildung 34)*
ABC	*Fläche zwischen den Kurven („area between the curves"); Fläche zwischen der kumulativen Freisetzungskurve und der y-Achse bis 100 % Freisetzung (siehe Abbildung 34)*
AUC	*Fläche unter der Kruve Kurven („area under the curve"); Fläche unterhalb der Freisetzungkurve, im Bereich von t = 0 bis t bei 100 % Freisetzung (siehe Abbildung 34)*
$t_{100\,\%}$	*Zeit, nach der 100 % Wirkstoff freigesetzt wurden*

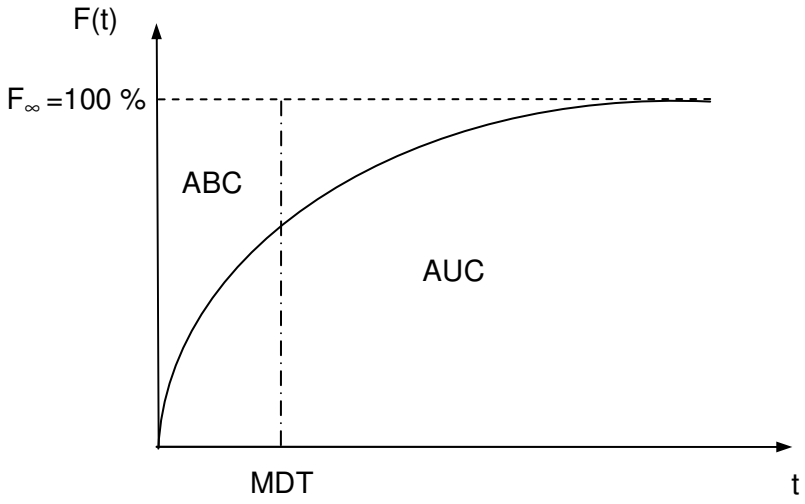

Abbildung 34 Schematische Darstellung einer kumulativen Wirkstofffreisetzungsfunktion mit den Kurvenparametern ABC (Fläche zwischen den Kurven) und MDT (mittlere Auflösezeit)

Da die Freisetzungsfunktion unbekannt ist, erfolgte die Berechnung des ersten statistischen Momentes, wie allgemein üblich, durch einfache numerische Integration unter Anwendung der Trapezregel mit Hilfe des Programms Origin (5). Dabei wurden die vollständigen Freisetzungskurven bis zum Zeitpunkt t_{max} von 270 Minuten ausgewertet.

Hierbei ist anzumerken, dass je nach Anzahl der Messpunkte ein nicht ganz unerheblicher Fehler einkalkuliert wird. So konnte Podczeck [70] zeigen, dass die Berechnung der mittleren Auflösezeit mit Hilfe der Trapezregel nur für eine Freisetzungskinetik nullter Ordnung zu einer richtigen Abschätzung der MDT führte - und dies auch nur unter der Voraussetzung, dass die gesamte Freisetzungskurve bis 100 % Freisetzung analysiert wurde, im Gegensatz zu der häufig praktizierten Auswertung bis 60 oder 80 % Freisetzung. Für eine Freisetzungskinetik erster Ordnung wies der berechnete Wert Abweichungen gegenüber dem wahren Wert, der durch graphische Schwerpunktsbildung bestimmt wurde, auf.
Dennoch konnte zwischen unterschiedlich schnellen Freisetzungen differenziert werden. Deshalb sollte die Ermittlung der mittleren Auflösezeit mit Hilfe der Trapezregel für einen Vergleich der Freisetzungsprofile in dieser Arbeit prinzipiell brauchbar sein. Wenn die Methode tatsächlich anwendbar ist, müßte die mittlere Auflösezeit eine gute Korrelation mit den weiteren Freisetzungsparametern aufweisen, was in Kapitel 4.2.6.1 überprüft wurde.

3.2.7 Friabilität der Minitabletten

Eine ausreichende mechanische Stabilität der Minitabletten ist für nachfolgende Prozessschritte, wie z. B. eine Befilmung, wichtig. Bei zu geringer Stabilität können durch Reibung oder Kollisionen Partikel aus der Tablettenoberfläche herausgebrochen werden. Sehr feine, staubartige Partikel können mit der Prozessluft abgeführt werden, schwerere Bruchstücke werden während des Befilmungsprozesses in den entstehenden Film eingeschlossen, was zu einer Veränderung der Freisetzungscharakteristik und im Extremfall zum Versagen eines retardierenden Filmüberzugs führen kann.

Deshalb ist eine aussagekräftige Friabilitätsprüfung der Minitabletten wichtig. Aufgrund der kleinen Masse der Minitabletten ist allerdings zu erwarten, dass die üblichen Prüfmethoden für normale Tabletten ungeignet sind. So kann bei Pellets beobachtet werden, dass die im Europäischen Arzneibuch [20] beschriebene Friabilitäts-untersuchung zu unrealistisch niedrigen Abriebswerten führt. Um zu aussagekräftigeren Ergebnissen zu kommen, muß die mechanische Belastung während des Tests erhöht werden. Für diesen Zweck können z. B. Glaskugeln in den Friabilator gegeben oder die Pellets in Schwingmühlen getestet werden.
Ein im Hinblick auf anschließende Befilmungsprozesse besonders praxisnaher Ansatz wurde von Schultz und Kleinebudde untersucht [80]: Durch die Verwendung einer speziellen Labor-Wirbelschichtapparatur konnte eine reproduzierbare und für Pellets unterschiedlicher mechanischer Stabilität selektive Analysenmethode entwickelt werden.

Um diese Problematik auch für Minitabletten näher zu beleuchten, wurde zunächst die Friabilitätsprüfung des Arzneibuches auf ihre Eignung überprüft.
Dazu wurden jeweils 20 Minitabletten in einem Friabilitätstester {23} untersucht. Vor und nach dem Versuch wurden die Minitabletten durch ein 1000 - µm Sieb mit einem handelsüblichen Staubsauger entstaubt, eine Woche bei 22.5 ± 1 °C, 49 ± 1% r. F. {49} konditioniert und anschließend gewogen. Die Friabilität wurde als Masseverlust in Prozent der Ausgangsmasse angegeben.
Anschließend wurde das Prüfverfahren variiert, indem eine größere Tablettenzahl und eine längere Versuchsdauer getestet wurden. Der Versuchsplan ist in Tabelle 25 zusammengefaßt.

Für die Versuche wurde eine Tablettencharge mit einem mittleren Verdichtungsgrad von 0.83 verwendet, die bei Vorversuchen in einem Wirbelschichtgerät eine hohe Staubentwicklung gezeigt hatte. Ein geeigneter Friabilitätstest sollte diese geringe mechanische Stabilität aufdecken können.

Tabelle 25 Friabilitätsprüfung von Minitabletten mit einem Friabilator nach Roche {23}

Parameter	nach Arzneibuch-vorschrift [20]	Variation 1	Variation 2
Umdrehungszahl	25 ± 1 U / min	25 ± 1 U / min	25 ± 1 U / min
Versuchsdauer	4 min	4 min	10 min
Tabletteneinwaage	20 Tabletten (≈ 130 mg)	10 g (≈ 1540 Tabletten)	10 g (≈ 1540 Tabletten)
Wiederholungen	5	3	3

Um zu zeigen, ob mit Hilfe der Friabilitätsprüfung verschieden harte Tablettenchargen unterschieden werden können, wurde der Test nach Tabelle 25, Variation 2 mit Minitabletten, die einen etwas höheren Verdichtungsgrad von 0.86 aufwiesen, wiederholt.

Um einen Eindruck von der Praxisrelevanz der Friabilatorprüfung zu bekommen, wurden die Ergebnisse mit dem Abrieb, der in einem HKC-5-TJ {36} auftrat, verglichen. Dabei handelt es sich um die Apparatur, die für die anschließenden Befilmungsversuche zum Einsatz kam. Die Versuchsparameter wurden so gewählt (Tabelle 26), dass die Bedingungen während einer Befilmung möglichst gut simuliert wurden.

Vor der Prüfung wurden die entstaubten Minitabletten durch eine einwöchige Lagerung unter klimatisierten Bedingungen {49} konditioniert. Nach Aufheizen der Befilmungsanlage wurde eine Testmenge von 500 g Minitabletten in den Produktbehälter gegeben. Die Prozessluftströmung wurde in den ersten 5 Minuten etwas geringer gehalten, was dem üblichen Vorgehen während des Erwärmens der Kerne vor einer Befilmung entspricht. Nach 5, 10, 15 und 20 Minuten erfolgte ein Probenzug. Alle Proben wurden abgesaugt (Sieb 1000 µm) und - um den Wasserverlust der Tabletten durch den Luftstrom und die erhöhte Temperatur zu kompensieren - im Anschluß an den Versuch für eine Woche offen im Klimaraum gelagert.

Für jede Probe wurde die Gesamtmasse von jeweils 100 Tabletten auf einer Analysen-

waage {43} bestimmt und der Abrieb als prozentualer Massenverlust gegenüber 100 unbehandelten Tabletten der gleichen Charge angegeben.

Tabelle 26 Abriebversuche im HKC-5-TJ

Parameter	Einstellungen
Tabletteneinwaage	ca. 500 g
Produktbetttemperatur	ca. 38 °C
Prozessluftdurchsatz	5 min lang 110 m^3 / h, dann 120 m^3 / h
Sprühdruck	0.8 bar
Mikroklimadruck	0.4 bar
Versuchsdauer	5, 10, 15 und 20 min
Verdichtungsgrad der Tabletten	0.83 und 0.86

3.2.8 Befilmung der Minitabletten

Wie eingangs erwähnt, ist eine retardierte Freisetzung des Wirkstoffes aus oralen Darreichungsformen wünschenswert, wenn dadurch die Einnahmefrequenz für den Patienten verringert werden kann.

Das Ziel der durchgeführten Befilmungsversuche war, Sultiam-Minitabletten mit einem retardierenden Film aus Polyvinylacetat (Kollicoat SR 30 D) zu überziehen und den Einfluss von unterschiedlichen hydrophilen Zusätzen auf das Freisetzungsverhalten zu untersuchen. Desweiteren wurden vergleichende Versuche mit einem zweiten, deutlich hydrophileren Polymer aus der Gruppe der Polymethacrylate mit quartären Ammoniumgruppen (Eudragit RL 30 D) durchgeführt.

Für die Befilmungsversuche wurden Minitabletten aus den Diosna P25-Granulaten 1 und 5 (Nummerierung analog Kapitel 4.1.7) verwendet.

3.2.8.1 Befilmungsapparatur

Für die Befilmung der Minitabletten stand ein HKC-5-TJ {36} zur Verfügung. Dieses Gerät weist im Vergleich zu klassischen Wirbelschichtapparaturen einen besonders konstruierten Produktbehälter auf: Der Boden besteht statt aus einem Metallgewebe aus

schräg angestellten Lamellen. Zwischen diesen wird die Prozessluft zugeführt, was zu einer helikalen Luftströmung im Produktbehälter und zu einer kreisförmigen, gleichmäßig geführten Produktbewegung führt. Da die Bewegung der einzelnen Produktpartikel im Gegensatz zu einer Wirbelschicht homogener ist und eine definierte Richtung aufweist, spricht man hier von einer Luftgleitschicht.

Das Aufsprühen der Filmsuspension erfolgt beim HKC-5-TJ im Bottom-Spray-Verfahren mit drei Düsen, die von unten in den Produktbehälter eingesetzt werden und in Richtung des Produtkflusses sprühen. Bei den Mehrstoffdüsen handelt es sich um eine Spezialkonstruktion, die zusätzlich zu den Kanälen für Sprühflüssigkeit und Pressluft einen weiteren, äußeren Ringspalt für die Zuführung von Luft aufweisen. Dies dient der Ausbildung eines sogenannten Mikroklimas an der Außenfläche des Sprühkegels. Durch das Mikroklima soll Sprühtrocknung verhindert werden, da der Kontakt des Sprühkegels mit der warmen Prozessluft durch Umspülen mit einer Schicht kalter Luft verringert wird. Desweiteren verhindert das Mikroklima das Ansaugen von Staubpartikeln an den Düsenaustritt, was die Verstopfungstendenz der Düse verringert.

Der HKC-5-TJ ist für die Verarbeitung von Chargengrößen mit einem Volumen von ca. 5 Litern ausgelegt. Für die geplanten kleinen Versuchschargen mit ca. 550 g Minitabletten wurde die Anlage deshalb mit einem speziellen, kleineren Produktbehälter mit zwei Sprühdüseneinsätzen umgerüstet.

Die Zufuhr der Sprühsuspension erfolgte über eine Schlauchpumpe {37} mit Polypropylenschläuchen (2 mm Innendurchmesser).

Zur Kontrolle des Befilmungsprozesses ist der HKC-5-TJ mit einem Strömungsmessgerät zur Bestimmung des Prozessluftdurchsatzes und mit drei Temperaturfühlern (PT100) zur Messung von Zuluft-, Abluft- und Produktbettemperatur ausgestattet. Die Temperaturfühler wurden für einen Temperaturbereich von 20 - 80 °C so abgeglichen, dass die maximale Abweichung gegenüber Referenzthermometern {41} ± 1 K betrug.

3.2.8.2 Versuchspläne und -durchführung

Die Auswahl der Grundrezeptur für die Sprühsuspension orientierte sich an Rezepturvorschlägen aus den Technischen Informationen zu Kollicoat SR 30 D [38]. Da in ersten Befilmungsversuchen starke Verklebungen der Minitabletten auftraten, wurde die Talkumkonzentration gegenüber diesen Angaben erhöht. Die gewählte Rezeptur hatte die in Tabelle 27 angegebene Zusammensetzung: Die Ansatzgröße war für einen Polymerauftrag von 3mg / cm^2 Tablettenoberfäche bei einer Chargengröße von 550 g Minitabletten berechnet:

Tabelle 27 Grundrezeptur der Sprühsuspension

Substanz	Masse [g]	Anteil [%]	% von Polyvinylacetat
Kollicoat SR 30 D	185.2 (≈ 50 g Polymer)	49.7	
Propylenglykol	5.5	1.5	11
Kollidon 30	1.9	0.5	
Talkum (Sieb 32 µm)	19.3	5.2	38.6
Pigment, Sicovit Red	0.7	0.2	1.4
demineralisiertes Wasser	160.0	42.9	
Polymergehalt der Suspension		13.4	
Feststoffgehalt der Suspension		18.8	

Die Grundrezeptur wurde in weiteren Befilmungsversuchen durch den Zusatz hydrophiler Hilfsstoffe variiert, wodurch sich der in Tabelle 28 zusammengestellte Versuchsplan ergab.

Für die Chargen mit Porenbildnern wurde der Weichmacheranteil auf 10 % (bezogen auf Polyvinylacetat) gesenkt. Dies sollte die Klebrigkeit der makromolekularen Porenbildner Kollidon 30 bzw. IR ausgleichen, da der Weichmacher selbst einen hohen Einfluss auf die Klebrigkeit des Filmes hat und eine geringfügig niedrigere Konzentration schon zu einem besseren Prozessablauf mit geringerer Klebetendenz führen kann.

Für die Versuche mit Kollicoat IR wurde der Talkum-Anteil auf 29 g erhöht, da extrem

starke Verklebungen auftraten. Desweiteren wurde die Wassermenge um 184 g erhöht, um die Erhöhung der Viskosität der Sprühsuspension durch das wasserlösliche Polymer auszugleichen.

Tabelle 28 Befilmung von Minitabletten - Versuchsplan

Charge	Porenbildner	Anteil [g]	% von Polyvinylacetat
1	ohne	-	-
2	Kollidon 30	20.0	40
3	Aerosil 200	5.0	10
4	Mannitol	15.0	30
5	Kollicoat IR	25.0	50

Für den anschließenden Befilmungsversuch mit Eudragit RL 30 D wurde die in Tabelle 29 aufgeführte Rezeptur gewählt. Die eingesetzte Konzentration an Weichmacher und Talkum richtete sich nach Empfehlungen des Herstellers [19].
Die Ansatzmenge für die Sprühsuspension war deutlich höher als bei Kollicoat SR, da für eine Retardierung mit dem hydrophilen Polymer höhere Schichtdicken nötig waren.

Tabelle 29 Sprühsuspension mit Eudragit RL 30 D

Substanz	Masse [g]	Anteil [%]	% vom Polymer
Eudragit RL 30 D	400.0 (≈ 120 g Polymer)	41.5	
Propylenglykol	24.0	24.9	20.0
Kollidon 30	4.0	0.4	
Talkum (Sieb 32 µm)	60.0	12.6	50.0
demineralisiertes Wasser	474.0	49.3	
Polymergehalt der Suspension		12.5	
Feststoffgehalt der Suspension		18.7	

Die Herstellung der Sprühsuspension erfolgte für alle Versuche wie hier beschrieben:
In einem Becherglas wurde Propylenglykol in ca. 80 g Wasser gelöst und Kollicoat SR 30 D bzw. Eudragit RL 30 D unter Rühren {39} hinzugegeben. Kollidon 30 und Porenbildner wurden in einem weiteren Becherglas auf das restliche Wasser aufgestreut und unter Rühren gelöst. Nach Zugabe von Talkum und Pigmentfarbstoff wurde die Suspension für 2 Minuten mit einem Ultra-Turrax {38} unter Eiskühlung dispergiert. Die Suspension wurde durch ein Sieb (100 µm) gegeben und unter Rühren zur vorbereiteten Filmdispersion gegossen.
Die fertige Dispersion wurde für mindestens 3 Stunden gerührt. Vor Sprühbeginn wurde verdunstetes Wasser ergänzt und die Filmdispersion durch ein 100 µm Sieb filtriert. Um Sedimentation zu vermindern, wurde die Sprühsuspension während des Befilmungsprozesses ständig gerührt.

Die Befilmungsversuche wurden folgendermaßen durchgeführt:
Nach Vorheizen der Apparatur wurden die Kerne für 5 Minuten bei geringer Prozessluftströmung (ca. 100 m^3 / h) vorgewärmt. Mit Beginn des Sprühprozesses wurde der Luftdurchsatz erhöht, um die Kontaktzeiten der besprühten Kerne und damit die Klebetendenz zu verringern. Um ein ausreichendes Abtrocknen der Kerne zu gewährleisten, wurde die Sprühgeschwindigkeit von vornherein gering gehalten, ohne eine Optimierung in Richtung höherer Sprühgeschwindigkeiten durchzuführen. Starke Verklebungen bei dem Versuch mit Kollicoat IR als Porenbildner erzwangen ein weiteres Absenken der Sprühgeschwindigkeit.

Während der Befilmung wurden in regelmäßigen Abständen Proben gezogen.

Nach Auftrag der gewünschten Menge an Sprühsuspension (entsprechend einem Polymerauftrag von 3.0 mg / cm^2 für Kollicoat SR 30 D bzw. 9.8 mg / cm^2 für Eudragit RL 30 D) wurde die Schlauchpumpe gestoppt und die Filmtabletten für 5 Minuten nachgetrocknet.

Nach Angaben des Herstellers ist im Anschluss an die Befilmung mit Kollicoat SR 30 D üblicherweise keine weitere thermische Behandlung notwendig, um die Verfilmung der Dispersionspartikel sicherzustellen. So zeigten Kolter und Rock [42], dass die Freisetzungsgeschwindigkeit von Coffeinpellets durch eine 24stündige Lagerung bei 60 °C nicht beeinflusst wurde.
Im Gegensatz dazu wird für Eudragit RL 30 D ein Tempern empfohlen, um eine

komplette Verfilmung der Dispersionspartikel und damit eine ausreichende Stabilität des Freisetzungsprofils auch bei längerer Lagerung sicherzustellen. Deshalb wurden die Tabletten nach der Befilmung für 22 Stunden bei 40 - 42 °C im Trockenschrank {40} gelagert.

Die Befilmungsparameter der verschiedenen Chargen sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt. Die Produktbettemperaturen lagen innerhalb der von den Herstellern der Filmdispersionen empfohlenen Spannen.

Tabelle 30 Befilmungsbedingungen

Parameter	Befilmungsversuch					
	ohne	Kollidon	Aerosil	Mannitol	IR	Eudragit
Zuluftgeschwindigkeit [m^3 / h]	130	120-140	110-125	120-135	120-145	110-120
Zulufttemperatur Soll [°C]	44	44	44	43	43	32-35.5
Produktbetttemperatur nach Vorwärmen [°C]	41.1	41.7	41.2	40.8	40.8	30.3
Produktbetttemperatur während Sprühen [°C]	37.8-38.8	37.9-39.3	38.3-39.2	37.9-38.7	39.0-40.1	26.6-28.2
Ablufttemperatur während Sprühen [°C]	35.2-36.7	36.3-37.5	36.3-36.6	36.1-36.4	36.8-37.3	27.2-28.2
Produktbetttemperatur Nachtrocknen [°C]	41.2	42.4	43.3	42.4	41.7	33.3
Sprühdruck [bar]	0.6	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8-1.0
Mikroklima [bar]	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4
Sprühgeschwindigkeit [g / min]	4.5	4.3	4.3	4.5	2.7	4.7
Klima der Zuluft	20 °C 25 % r.F.	19 °C 33 % r.F.	19 °C 34 % r.F	19 °C 25 % r.F	20 °C 33 % r.F.	21 °C 42 % r.F
Düsenöffnung [mm]	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8

3.2.9 Untersuchung der befilmten Tabletten

3.2.9.1 Freisetzung

Durch Freisetzungsuntersuchungen der befilmten Minitabletten sollte ermittelt werden, wie stark die Retardierung vom verwendeten Polymer, den eingesetzten Porenbildnern und der Schichtdicke beeinflusst wird.

Die Freisetzungsversuche wurden in einer Blattrührer-Apparatur nach Ph. Eur. [20] durchgeführt. Die Anlage ermöglicht das Ansaugen des Freisetzungsmediums durch die Rührerschäfte, was den Vorteil hat, dass die Hydrodynamik in den Freisetzungsgefäßen nicht durch in das Medium hineinragende Schläuche oder Röhrchen gestört wird.

Die photometrische Bestimmung der freigesetzten Wirkstoffmenge erfolgte wie in 3.2.6.6 beschrieben bei einer Wellenlänge von 244 nm. Mit Hilfe eines geschlossenen Schlauchsystems mit Schlauchpumpe und Durchflußküvetten konnte eine kontinuierliche Messung erfolgen.

Folgende Versuchsbedingungen wurden gewählt:

Freisetzungsmedium	Phosphatpuffer pH 6.8 ± 0.05, USP (34,023 g Kaliumdihydrogenphosphat und 112 ml 1 molare NaOH-Lösung ad 5000 ml mit demineralisiertem. Wasser)
Volumen	800 ml
Minitabletten pro Gefäß	8
Temperatur im Medium	37,0 ± 0.5 °C
Rührgeschwindigkeit	100 UpM
Schlauchsystem	Teflon-Schläuche Silikon-Schlauchstücke für Verbindungen PVC-Schlauchstücke für die Schlauchpumpe {29}
Pumpgeschwindigkeit	ca. 9 ml / min
Durchflußküvetten	10 mm

Die Versuchsdurchführung erfolgte folgendermaßen:

800 ml Freisetzungsmedium wurden in die Freisetzungsgefäße überführt und bei laufender Durchflusspumpe und unter Rühren temperiert. Nach Erreichen der Soll-Temperatur im Freisetzungsmedium wurden die Rührer angehalten und pro Gefäß 8 stichprobenartig gezogene Tabletten hinzugegeben. Nach Absinken der Tabletten auf den Gefäßboden wurden die Rührer wieder in Bewegung gesetzt und die Datenaufnahme gestartet. Dabei erfolgte ein automatischer Nullabgleich.

Je nach Retardierung wurde die Freisetzung über 12 bis zu 24 Stunden verfolgt. Die Freisetzungen der befilmten Minitabletten wurden jeweils im Vergleich zu unbefilmten Tabletten der gleichen Tablettencharge untersucht.

Die Berechnung der freigesetzten Wirkstoffmenge erfolgte mit Hilfe der in Tabelle 18 aufgeführten Kalibrierfunktion für 10 mm - Küvetten. Die freigesetzte Menge wurde in Prozent des nach 3.2.6.1.2 berechneten mittleren Gehalts der Tablettencharge angegeben.
Zum Vergleich der verschiedenen Befilmungschargen wurden die empirischen Freisetzungsparameter t_{50} und t_{80}, d. h. die Zeit, nach der 50 bzw. 80 % des Wirkstoffes freigesetzt waren, herangezogen. Außerdem wurde der jeweilige Wirkstoffanteil berechnet, der nach 12 bzw. 24 Stunden freigesetzt worden war.

3.2.9.2 Mikroskopische Untersuchungen

Jeweils 10 Filmtabletten unterschiedlicher Filmschichtdicken (Polymerauftrag von 0.5, 1.5 und 3.0 mg / cm^2) der Befilmung mit Kollicoat SR 30 D ohne Porenbildner wurden mit Hilfe eines Skalpells möglichst mittig gespalten. Die Bruchflächen wurden unter dem Lichtmikroskop {46} betrachtet und mit einer Digitalkamera photographiert {48}, (4). Besonderes Augenmerk wurde auf die Filmschicht im Bereich der Kanten der Tabletten gelegt, um herauszufinden, ob die Bedeckung der Tablettenkanten ein kritischer Faktor bei der Befilmung von Minitabletten ist.

Zusätzlich wurden einige aufgebrochene Filmtabletten der Befilmungschargen mit Kollicoat SR 30 D (Polymerauftrag 0.5, 1.5 und 3.0 mg / cm^2) und Eudragit RL 30 D (Polymerauftrag 7.0 mg / cm^2) unter dem Rasterelektronenmikroskop {50} betrachtet, um die Filmschichtdicke und abermals die Kantenabdeckung zu beurteilen.

Für die rasterelektronenmikroskopischen Untersuchungen wurden die Tabletten auf Probenträger präpariert und mit Gold bedampft.

4 Ergebnisse und Diskussion

4.1 Granulateigenschaften

Ziel der Granulierversuche war es, durch eine einfache Feuchtgranulierung ein Granulat, das sich für eine Minitablettierung eignet, zu produzieren.
Die Fließfähigkeit des Granulates muss hoch genug für eine gleichmäßige Befüllung der Matrizen sein. Gute Fließeigenschaften lassen sich im allgemeinen durch eine Erhöhung der Partikelgröße mittels Agglomeration erzielen, da die Adhäsion der Pulverpartikel bei zunehmender Partikelgröße geringer wird. Der Erhöhung der Partikelgröße sind bei der Minitablettierung allerdings aufgrund der kleinen Matrizendurchmesser Grenzen gesetzt.
Deshalb gilt es eine Korngrößenverteilung zu erzielen, die einen Kompromiss zwischen niedrigen Adhäsionskräften und begrenzter maximaler Korngröße darstellt.

4.1.1 Korngrößenverteilungen

Die Korngrößenverteilung von Feuchtgranulaten ist von mehreren Faktoren abhängig, insbesondere von Flüssigkeitsmenge und Granulierdauer. So führen z. B. eine erhöhte Flüssigkeitsmenge [32] und eine längere Granulierdauer [4], [33] üblicherweise zu einer gröberen Partikelgrößenverteilung.

Beide Parameter wurden bei den hier beschriebenen Versuchen variiert. Deshalb stellte sich die Frage, ob sie sich wie erwartet auf die Partikelgrößenverteilung ausgewirkt haben. Dies soll anhand von Tabelle 31 diskutiert werden, in der die mittleren Korngrößen d_{50} und die Streuungsparameter $d_{80\text{-}20}$ in Abhängigkeit von den Granulierparametern dargestellt sind:

Betrachtet man zunächst die Veränderung der mittleren Korngröße bei zunehmender Granulierdauer, so kann man folgendes beobachten:
Bei 94 g Wasser zeigte sich zwischen 2.5 und 3.5 Minuten Granulierdauer kein wesentlicher Unterschied in der mittleren Partikelgröße.
Dahingegen war bei 97 g Wasser eine deutliche Abnahme der mittleren Partikelgröße um insgesamt ca. 78 µm zu erkennen, wenn die Granulierdauer schrittweise von 2.5 bis auf 5.3 Minuten erhöht wurde.
Bei den Granulierungen mit 100 g Wasser war zwischen 2 und 3.5 Minuten kein Unterschied zu erkennen, wobei eine Granulierdauer von 2.5 Minuten zu einer um ca.

12-14 µm geringeren mittleren Korngröße führte.
Bei 105 g Wasser zeigte sich ebenfalls zunächst eine geringfügige Abnahme um 12 µm beim Vergleich von 2.0 und 2.5 Minuten Granulierdauer. Die mittlere Korngröße bei 3.5 Minuten war gegenüber 2 Minuten um ca. 10 µm erhöht.
Bei 110 g Wasser zeigte sich eine Zunahme der mittleren Partikelgröße um ca. 23 µm bei Erhöhung der Granulierdauer von 2 auf 3.5 Minuten.

Tabelle 31 Korngrößenverteilungen (d_{50}, d_{80-20}) der Feuchtgranulate in Abhängigkeit von Granulierdauer und Wassermenge. Die Färbung der Felder ist nach steigender Partikelgrößenverteilung in Schritten von ca. 10 µm abgestuft: Das dunkelste Feld stellt das Granulat mit der größten mittleren Partikelgröße dar.

Wasser-menge [g]	Gesamtgranulierdauer [min]				
	2.0	2.5	3.5	3.75	5.3
94	-	173.6 (149.0)	177.3 (123.8)	-	-
97	-	195.9 (139.8)	157.0 (125.1) 175.1 (114.1) 180.9 (129.9) 187.2 (130.7)	142.1 (131.2)	118.2 (126.0)
100	192.0 (160.7)	180.0 (150.0)	194.1 (131.0) 194.2 (128.1)	-	-
105	212.5 (142.8)	200.2 (136.8)	222.5 (134.0)	-	-
110	208.0 (140.9)	-	231.1 (130.6)	-	-
116	-	-	261.2 (150.6)	-	-

Insgesamt betrachtet folgte die Abhängigkeit der Partikelgrößenverteilung von der Granulierdauer also nicht vollständig den Erwartungen:
Nur bei 110 und 105 g Wasser konnte eine Zunahme der Partikelgrößen mit längerer Granulierdauer beobachtet werden, bei 100 g Wasser war kein Einfluss zu beobachten und bei noch geringeren Wassermengen drehte sich das Verhalten um: Es trat eine Abnahme der Partikelgröße mit zunehmender Granulierdauer auf, was insbesondere in der 97 g - Reihe gut zu beobachten war, da hier besonders lange Granulierzeiten

ausgetestet wurden.

Eine Erklärung für dieses Phänomen ist das Erwärmen des Granulates durch die Reibung der Mischerflügel im Produkt und insbesondere auf der Produktschicht, die sich unterhalb der Mischerflügel am Mischerboden ablagerte. Diese Vermutung wird durch die beobachtete Temperaturzunahme im Produktbett gestützt: So erwärmte sich das Produktbett, wie in Tabelle 32 zu erkennen ist, in Abhängigkeit von der Granulierdauer um bis zu ca. 7 °C.

Die auftretende Reibungswärme führt zur Verdunstung von Wasser, so dass die ursprünglich eingesetzte Wassermenge nicht bis zum Ende des Prozesses im Granulat zur Verfügung steht. Das Granulat wird im Laufe der Granulierung immer trockener, wodurch die mechanische Festigkeit der Granulatkörner abnimmt. Durch die Scherkräfte im Schnellmischer werden bereits entstandene Agglomerate wieder zerstört, und das Granulat wird feiner.

Tabelle 32 Temperatur im Produktbett in Abhängigkeit von der Granulierdauer

Granulierdauer [min]	0	2.0	2.5	3.5	5.3
Temperatur [° C]	23 – 25 °C	26 – 28 °C	28 - 29 °C	29 - 31 °C	31 °C

Es ist naheliegend, dass diese Beobachtung verstärkt bei Granulaten mit wenig Wasser auftrat - bei den Granulaten mit 105 g und mehr Wasser dürfte sich diese Entwicklung erst bei längeren Mischzeiten zeigen.

Für eine Optimierung des Prozesses sollte die Verdunstung durch die Verwendung von Mischergefäßen, die über einen Doppelmantel kühlbar sind, vermindert werden.

Eine Betrachtung der mittleren Partikelgröße im Verlauf der Spalten von Tabelle 31 zeigt die Abhängigkeit von der Wassermenge. Dabei lässt sich im einzelnen folgendes erkennen:

Bei einer Granulierdauer von 2 Minuten waren die Partikel bei 105 g Wasser um ca. 20 µm größer als bei 100 g Wasser. Bei einer weiteren Erhöhung auf 110 g Wasser zeigte sich keine Veränderung mehr.

Auch bei einer Granulierdauer von 2.5 Minuten verhielten sich die Partikelgrößen erwartungsgemäß: Bei Zunahme der Wassermenge von 94 bis auf 105 g zeigte sich fortschreitendes Partikelwachstum. Lediglich der Versuch mit 100 g Wasser passte nicht in die Reihe – hier war die Partikelgröße um 16 µm geringer als mit 97 g Wasser.

Auch die Reihe mit 3.5 Minuten Granulierdauer war nicht durchweg einheitlich, da die vier Granulate mit 97 g Wasser zu sehr unterschiedlichen Ergebnissen führten. Lässt man diese Granulate zunächst außer acht, dann zeigte sich von 94 g Wasser über 100, 105 und 110 bis zu 116 g Wasser eine fortschreitende Zunahme der mittleren Partikelgröße. Zwei der Granulate mit 97 g Wasser waren in diese Reihe zwanglos einzuordnen, die beiden anderen lagen von der Partikelgröße her unterhalb des Granulates mit 94 g Wasser. Im Mittel (175.05 µm) waren die 97 g-Granulate aber mit dem 94 g-Granulat vergleichbar.
Abgesehen von einigen Unregelmäßigkeiten führte eine höhere Wassermenge erwartungsgemäß zu einer größeren mittleren Partikelgröße.

Wie schon in Tabelle 31 zu erkennen, sind die Reproduktionsversuche bei verschiedenen Prozessbedingungen ganz unterschiedlich gut ausgefallen:
Die beiden Granulate, die mit 100 g Wasser und einer Granulierdauer von 3.5 Minuten hergestellt wurden, waren nahezu identisch bezüglich mittlerer Korngröße und Breite der Verteilung. Die d_{50}-Werte der beiden Granulate unterschieden sich nur um 0.1 µm, die Streuungsparameter $d_{80\text{-}20}$ nur um 2.9 µm. Die gute Reproduzierbarkeit der Korngrößenverteilungen ist in Abbildung 35 anhand der nahezu deckungsgleichen Summenhäufigkeitsverteilungen zu erkennen:

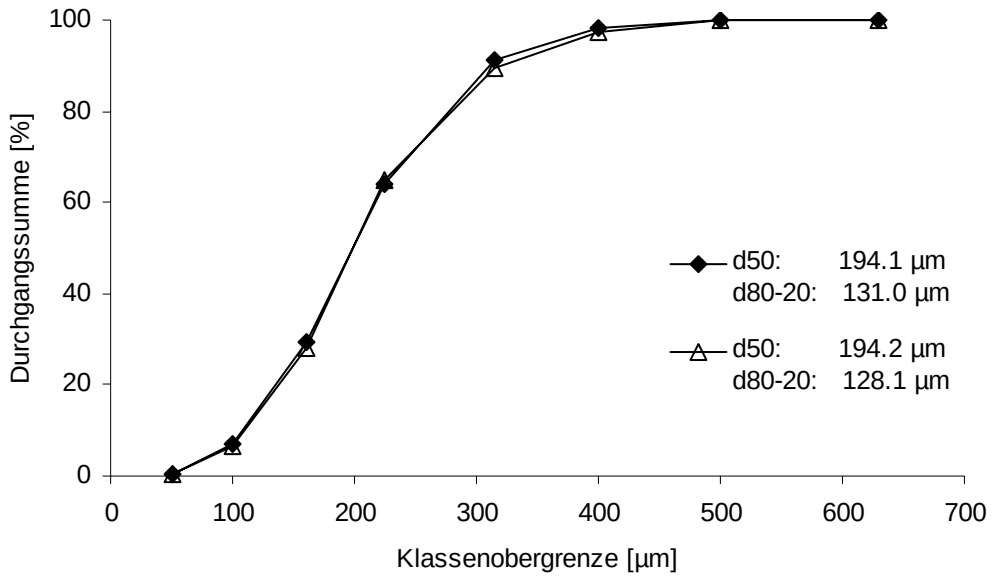

Abbildung 35 Reproduktion der Granulate bei 100 g Wasser / 3.5 Minuten Granulierdauer; mittlere Summenhäufigkeitskurven aus jeweils zwei Siebanalysen

Weniger gut war die Reproduzierbarkeit für die vier Versuche, die mit 97 g Wasser und 3.5 Minuten Granulierdauer durchgeführt wurden: Hier traten mittlere d_{50}-Werte von 157 bis 187.2 µm auf, wie in Abbildung 36 zu erkennen ist. Es ergaben sich zwei recht ähnliche Granulate und zwei davon abweichende Granulate mit feineren Korngrößenverteilungen.

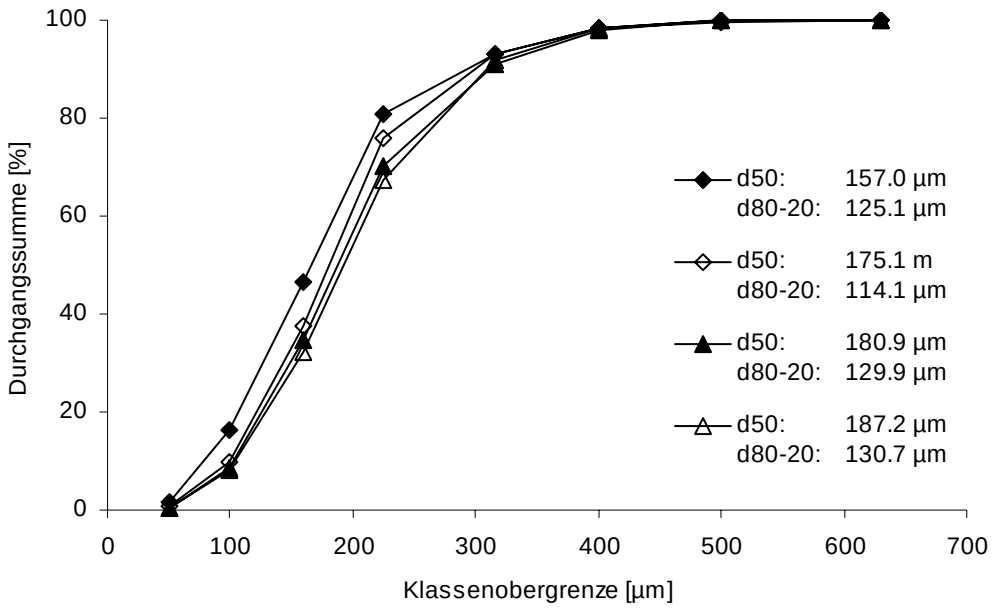

Abbildung 36 Reproduktion der Granulate bei 97 g Wasser und 3.5 Minuten Granulierdauer; mittlere Summenhäufigkeitskurven aus jeweils zwei Siebanalysen

Die Ursache für diese Unterschiede ist in schwankenden Prozessbedingungen zu suchen. So konnte z. B. nachvollzogen werden, dass für eines der gröberen Granulate (d_{50}: 180.9 µm) etwas zu viel Granulierflüssigkeit zugepumpt wurde, so dass die Wassermenge statt 97 g knapp 98 g Wasser betrug. Ein weiterer geringer Unterschied zeigte sich in der Produkttemperatur: Für das Granulat mit einem d_{50} von 175.1 µm war die Temperatur im Granulat am Ende des Prozesses auf 31 °C angestiegen, bei den anderen Granulaten nur auf 30 °C. Dass eine höhere Temperatur aufgrund von Verdunstung zu einer feineren Korngrößenverteilung führen kann, wurde bereits oben diskutiert. Weitere Unterschiede, die insbesondere die deutlich abweichende Korngrößenverteilung des feinsten Granulates erklären könnten, wurden nicht beobachtet.

Es scheint also, als könnten bei Granulationsprozessen im Labormischer Diosna P2 trotz gleicher Einstellungen und Versuchsbedingungen geringfügige Unterschiede zwischen den resultierenden Granulaten auftreten.

Bei der Diskussion der Reproduzierbarkeit muss allerdings auch bedacht werden, dass die Granulate nicht im nativen Zustand untersucht wurden. Nach der Granulierung wurden sie einer Feuchtsiebung und im Anschluss an die Trocknung einem weiteren Siebschritt unterzogen. Erst anschließend erfolgten die Siebanalysen. Wenn auch die Prozessbedingungen während der Siebschritte, soweit möglich, konstant gehalten wurden, kann der Einfluss dieser zusätzlichen Prozessschritte auf die Korngrößenverteilung nur schwer abgeschätzt werden. So ist z. B. denkbar, dass die Feuchte der Granulate nach der Trocknung geringfügig unterschiedlich war. Dies würde zu einem anderen Bruchverhalten während der Trockensiebung führen: Etwas feuchtere Partikel können sich bei der mechanischen Belastung in der Siebmaschine deformieren, wohingegen trockenere Partikel schneller brechen und dadurch zu einem höheren Feinanteil führen.

Eine weiter Erklärung für die Schwankungen könnte, wie bereits in Kapitel 3.2.3.3 diskutiert, in der geringen Präzision der Siebanalysen liegen - so wurde gezeigt, dass sich die d_{50}-Werte der beiden Siebanalysen eines Granulates um bis zu 14 µm voneinander unterschieden haben. Der Unterschied zwischen den drei gröbsten Granulaten liegt mit ca. 12 µm in dieser Größenordnung (siehe Abbildung 36). Die Abweichung des feinsten Granulates ist aber zu groß, um ausschließlich über die geringe Präzision der Analysenmethode erklärt zu werden.

4.1.2 Fließeigenschaften

Die Fließeigenschaften von Haufwerken sind durch interpartikuläre Adhäsions- und Reibungskräfte bedingt. Für ein gegebenes Material sind die Adhäsionskräfte unter anderem von der Korngröße abhängig. So zeigen kleinere Partikel aufgrund der großen spezifischen Oberfläche und der geringen Gewichtskraft hohe Adhäsionskräfte. Die Reibungskräfte sind unter anderem von der Teilchenform abhängig. Dies ist durch die stärkeren Reibungseffekte (mehr Gleit- als Rollreibung) und Verkeilungen von anisometrischen Partikeln erklärbar. Auch eine rauhe Partikeloberfläche führt zu erhöhten Reibungskräften [18].

Die Auswertung der Fließversuche erfolgte zum einen durch die Beurteilung der

Stockungstendenz der Granulate. Ein Abbruch des Fließen kann durch mehrere Ursachen hervorgerufen werden: Bei Granulaten mit hohem Grobkornanteil kann die Trichteröffnung durch Verkeilen mehrerer größerer Partikel blockiert werden. Bei sehr feinen Granulaten kann es zu einem Stocken kommen, wenn aufgrund der hohen Adhäsionskräfte Brückenbildung oberhalb der Auslassöffnung auftritt.

Die Ergebnisse für die Granulate aus dem Labor-Schnellmischer Diosna P2 sind in Tabelle 33 zusammengestellt:

Tabelle 33 Stockungstendenz[1] der Granulate aus dem Diosna P2 in Abhängigkeit von den Granulierbedingungen

Wasser-menge [g]	Gesamtgranulierdauer [min]				
	2.0	2.5	3.5	3.75	5.3
94	-	B	A	-	-
97	-	B	2 x A, 2x B	A	C
100	C	B	B, B	-	-
105	C	C	C	-	-
110	C	-	C	-	-
116	-	-	C	-	-

[1]Wie in Kapitel 3.2.3.5 beschrieben, wurden die Granulate in drei Kategorien eingeteilt:
Kategorie A: Granulat zeigt nahezu stockungsfreies Fließen durch 1.5 mm – Öffnung
Kategorie B: Granulat zeigt nahezu stockungsfreies Fließen durch 2 mm – Öffnung
Kategorie C: Granulat fließt auch durch 2 mm – Öffnung nur stockend (Fließphasen < 20 s).

Nach einer Granulierdauer von 2 Minuten entstanden nur stark stockende Granulate (für 100 bis 110 g Wasser). Für eine Granulierdauer von 2.5 Minuten ergab sich bei einer Wassermenge von 94 - 100 g ein Granulat der Kategorie B, eine weitere Steigerung der Wassermenge führte zu einer zunehmenden Stockungstendenz. Die gleiche Beobachtung wurde bei 3.5 Minuten Granulierdauer gemacht:
Hier konnte mit 94 und 97 g Wasser ein optimales Fließen mit geringer Stockungstendenz erreicht werden, bei höheren Wassermengen zeigte sich wieder eine Verschlechterung. Für 97 g Wasser war eine geringe Verlängerung der Granulierdauer

auf 3.75 Minuten möglich, wohingegen bei 5 Minuten die Fließfähigkeit deutlich schlechter wurde.

Beurteilt man alle Granulate der Kategorie A und B als prinzipiell geeignet für eine Minitablettierung, so ergab sich folgende optimale Kombination der Granulierbedingungen:

2.5 bis 3.5 min Granulierdauer	für 94 bis 100 g Wasser
und	
3.75 min Granulierdauer	für 97 g Wasser

Sicherer wäre die ausschließliche Verwendung von Granulaten der Kategorie A, wodurch jedoch die möglichen Granulationsbedingungen auf

3.5 min Granulierdauer	für 94 g Wasser
und	
3.5 bis 3.75 min Granulierdauer	für 97 g Wasser

eingeschränkt werden.

Auffällig war, dass die Reproduktion von Granulierversuchen nicht immer zu Granulaten der gleichen Kategorie führte. So wurde bei den vier Versuchen für die Kombination 97 g Wasser / 3.5 Minuten Granulierdauer je zweimal ein Granulat der Kategorie A und B erhalten. Hier wurden durch die Fließversuche geringe Unterschiede zwischen den Granulaten aufgedeckt, die sich auch schon bei den Korngrößenverteilungen der vier Granulate zeigten (siehe Abbildung 36).

Desweiteren wurde die Fließgeschwindigkeit der Granulate durch die 2 mm - Öffnung des Fließtrichters ermittelt. Es zeigte sich interessanterweise, dass eine geringe Stockungstendenz nicht zwingend mit schnellem Fließen korrelierte: In Abbildung 37 ist zu erkennen, dass die Fließgeschwindigkeit für die Granulate der Kategorien A und B und für vier Granulate der Kategorie C in einem vergleichbaren Bereich lag.
Offensichtlich ist der Vorteil der A-Granulate nicht im schnelleren, sondern insbesondere im stockungsfreien Fließen zu sehen.

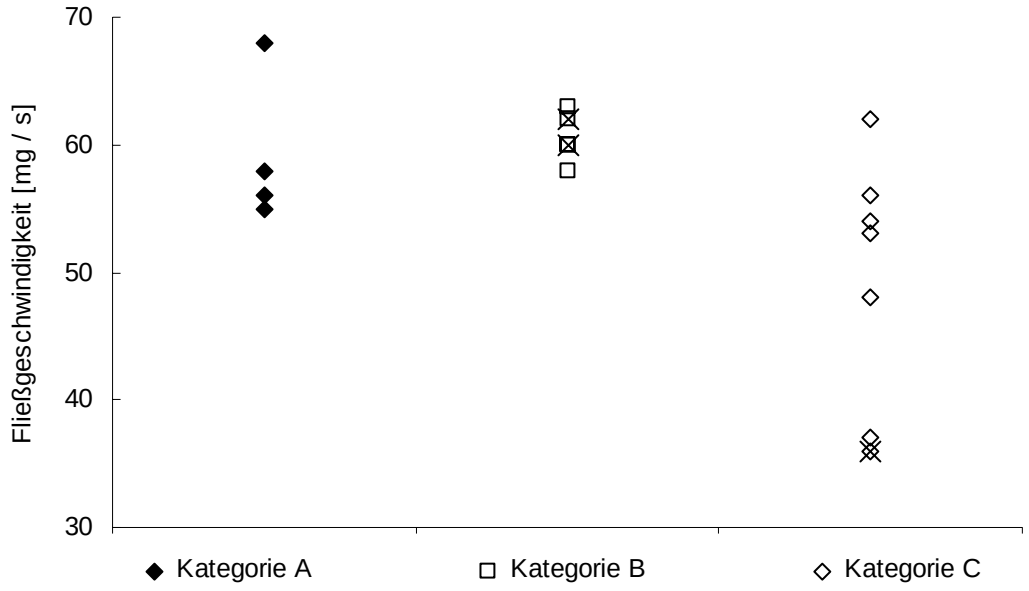

Abbildung 37 Fließgeschwindigkeit der Diosna P2-Granulate durch eine 2 mm - Öffnung (Messwerte, die bei zwei Granulaten einer Kategorie auftraten, sind durch ein Kreuz markiert; in der Kategorie B gab es drei Granulate mit einer Fließgeschwindigkeit von 60 mg / s)

Drei C-Granulate wiesen allerdings deutlich geringere Fließgeschwindigkeiten auf. In Tabelle 34 ist der Zusammenhang zwischen Granulierbedingungen und Fließgeschwindigkeit dargestellt, wodurch sich folgende mögliche Erklärung ergibt: Eines der Granulate mit besonders niedriger Fließgeschwindigkeit war das Granulat mit extrem langer Granulierdauer (5.3 min). Dieses war mit einer mittleren Korngröße von 118 µm das mit Abstand feinste Granulat (siehe Tabelle 31). Die geringe Fließgeschwindigkeit ist durch die hohen Adhäsionskräfte zwischen den Granulatpartikeln zu erklären, welche auch für die starke Stockungstendenz dieses Granulates verantwortlich sind.

Desweiteren wurden bei den Granulaten mit 3.5 Minuten Granulierdauer und hoher Wassermenge (110 und 116 g) besonders niedrige Fließgeschwindigkeiten beobachtet. Hier handelte es sich um die beiden Granulate mit der größten mittleren Korngröße, für die aufgrund der geringeren interpartikulären Anziehungskräfte eine deutlich höhere Fließgeschwindigkeit zu erwarten gewesen wäre. Eine mögliche Erklärung für diesen scheinbaren Widerspruch wird in Kapitel 4.1.3 diskutiert.

Tabelle 34 Fließgeschwindigkeit [mg / s] durch eine 2 mm – Öffnung in Abhängigkeit von den Granulierbedingungen

Wasser-menge [g]	Gesamtgranulierdauer [min]				
	2.0	2.5	3.5	3.75	5.3
94	-	60	58	-	-
97	-	62	55, 56, 60, 60[1]	68	36
100	56	58	62, 63	-	-
105	48	54	62	-	-
110	53	-	37	-	-
116	-	-	36	-	-

[1]Bei diesen Granulierbedingungen gab es zwei A - und zwei B - Granulate, letztere wiesen eine Fließgeschwindigkeit von 60 mg / s auf.

Es war zu vermuten, dass die Fließfähigkeit der Granulate durch den für die Tablettierung üblichen Zusatz von Fließregulierungs- und Schmiermittel aufgrund der Absenkung der interpartikulären Adhäsions- und Reibungskräfte verbessert würde. Dies wurde am Beispiel einiger Granulate untersucht, wobei jeweils ein Granulat der Kategorie A und C, und zwei der Kategorie B ausgewählt wurden. Das Untermischen von 0.5 % hochdispersem Siliciumdioxid und 0.75 % Magnesiumstearat erfolgte wie in Kapitel 3.2.3.7 beschrieben.

Die anschließenden Fließversuche zeigten tatsächlich eine deutliche Verbesserung der Fließeigenschaften. Die Ergebnisse sind in Tabelle 35 zusammengestellt.

So nahm zum einen die Stockungstendenz der B- und C-Granulate so stark ab, dass die Tablettiermischungen jeweils eine Kategorie besser als die jeweiligen Ausgangs-granulate eingestuft werden konnten:
Das ursprüngliche C-Granulat zeigte bei einer 2 mm - Öffnung Fließphasen von mindestens 60 Sekunden auf.
Die ursprünglichen B-Granulate wiesen keine Stockungstendenz bei den Versuchen mit der 2 mm-Öffnung und lange Fließphasen durch die 1.5 mm - Öffnung auf.
Auch bei der Tablettiermischung aus dem A-Granulat wurden die stockungsfreien Phasen beim Fließen durch die 1.5 mm große Öffnung deutlich länger. Die Fließge-

schwindigkeit durch die 2 mm – Öffnung war für alle Mischungen höher als für die Ausgangsgranulate.

Dieses Ergebnis legt die Vermutung nahe, dass in der Praxis sowohl die A- als auch die B-Granulate für eine Minitablettierung geeignet sind.

Tabelle 35 Fließversuche mit Tablettiermischungen ausgewählter Granulate (nach Zusatz von 0.5 % Aerosil und 0.75 % Magnesiumsterarat)

Fließkategorie Granulat[1]	Fließkategorie Tablettiermischung	Fließgeschwindigkeit[2] Granulat [mg / s]	Fließgeschwindigkeit[2] Tablettiermischung [mg / s]
A	A	58	71
B	A	60	70
B	A	63	77
C	B	62	77

[1]Granulierbedingungen der untersuchten Granulate: Die Granulierdauer betrug für alle vier Granulate 3.5 Minuten, die Wassermenge betrug von oben nach unten: 94, 97, 100, 105 g.
[2]Fließgeschwindigkeit durch eine 2mm – Öffnung (Mittelwert aus drei Bestimmungen).

4.1.3 Zusammenhang zwischen Fließfähigkeit und Korngrößenverteilung

In Tabelle 36 sind alle Granulate nach aufsteigender mittlerer Korngröße d_{50} sortiert worden, wodurch folgender Zusammenhang zwischen Korngröße und Stockungstendenz erkennbar wird:

Das Granulat mit der feinsten Korngrößenverteilung (d_{50} = 118 µm) zeigte eine sehr hohe Stockungstendenz. Dies ist auf die starke Kohäsion von feinen Pulverpartikeln zurückzuführen, was durch Brückenbildung über der Ausflussöffnung zum Abbrechen des Fließens führen kann. Das nächstgröbere Granulat mit einem d_{50} von 142 µm wies dagegen bereits stockungsfreies Fließen auf.
In dem Bereich von 142 bis 177 µm lagen alle A-Granulate und ein B-Granulat - hier traten offensichtlich optimale Partikelgrößenverteilungen für ein Fließen durch sehr kleine Öffnungen auf.
Ab ca. 180 µm war das Fließen durch eine 1.5 mm - Öffnung anscheinend schon behindert, da ab dieser Korngröße keine A-Granulate mehr auftraten. Ab 200 µm war auch das Fließen durch eine 2 mm – Öffnung nicht mehr möglich – die sechs Granulate oberhalb dieser Grenze gehören ausnahmslos zur Kategorie C.
Die erhöhte Stockungstendenz der gröberen Granulate lässt sich durch die größere Wahrscheinlichkeit, dass die Ausflussöffnung durch grobe Partikel blockiert wird, erklären.

Interessant ist die scharfe Abgrenzung zwischen gut und schlecht fließenden Granulaten im Bereich der feinen Granulate – der Unterschied zwischen der mittleren Korngröße des sehr stark stockenden und des ersten sehr gut fließenden Granulates beträgt nur ca. 24 µm.
Der anschließende Bereich der Granulate der Kategorie A erstreckt sich über 35 µm von 142 µm bis 177 µm. Dies ist ein relativ schmaler Bereich, wenn man bedenkt, dass zwischen Granulaten, die unter den gleichen Bedingungen hergestellt wurden, Differenzen von bis zu 30 µm beobachtet wurden (z. B. die Reproduktionen mit 97 g Wasser und 3.5 min Granulierdauer).

Da gezeigt werden konnte, dass sich die Stockungstendenz der B-Granulate durch die Zugabe von Fließ- und Schmiermittel deutlich verringern ließ, kann die mittlere Korngröße der Granulate, die für eine Minitablettierung geeignet sein sollten, auf 142 µm bis 196 µm erweitert werden.

Tabelle 36 Granulate nach d_{50} aufsteigend sortiert - die Granulate sind in Abhängigkeit von der Fließkategorie farblich markiert

d_{50}[1] [µm]	dx[1] [µm]	d_{80-20}[1] [µm]	Fließkategorie	Granulierbedinungen [g Wasser, min Granulierung]
118.2	45.5	126.0	C	97 g, 5.3 min
142.1	47.3	131.2	A	97 g, 3.75 min
157.0	45.1	125.1	A	97 g, 3.5 min
173.6	53.7	149.0	B	94 g, 2.5 min
175.1	41.2	114.1	A	97 g; 3.5 min
177.3	44.6	123.8	A	94 g, 3.5 min
180.0	54.1	150.0	B	100g, 2.5 min
180.9	46.9	129.9	B	97g, 3.5 min
187.2	47.1	130.7	B	97g, 3.5 min
192.0	58.0	160.7	C	100g, 2.0 min
194.1	47.3	131.0	B	100g, 3.5 min
194.2	46.2	128.1	B	100g, 3.5 min
195.9	50.4	139.8	B	97g, 2.5 min
200.2	49.3	136.8	C	105g, 2.5 min
208.0	50.8	140.9	C	110g, 2.0 min
212.5	51.5	142.8	C	105g, 2.0 min
222.5	48.3	134.0	C	105g, 3.5 min
231.1	47.1	130.6	C	110g, 3.5 min
261.2	54.3	150.6	C	116g, 3,5 min

[1]Mittelwerte aus zwei Siebanalysen.

In Tabelle 36 zeigt sich jeweils ein B- und C-Granulat, das von der Korngrößenverteilung her zwischen die Granulate der Kategorie A bzw. B fällt. Dass diese Granulate schlechter fließen als die umliegenden Granulate mit ähnlicher mittlerer Korngröße, hat folgenden Grund:

Beide Granulate weisen vergleichsweise breite Korngrößenverteilungen auf, erkennbar durch die hohen Werte für dx und d_{80-20}. Demnach zeigen diese Granulate einen höheren Fein- und Grobkornkornanteil als die Granulate mit vergleichbarer mittlerer Korngröße, was sich nachteilig auf die Fließeigenschaften auswirkt.

In Kapitel 4.1.2 wurde darauf eingegangen, dass bei den Granulierbedingungen 97 g Wasser / 3.5 min Granulierdauer jeweils zwei Granulate der Fließkategorie A und B erhalten wurden. Dies lässt sich nun mit Hilfe der unterschiedlichen Korngrößenverteilungen nachvollziehen: Die beiden feineren Granulate mit einem d_{50}-Wert von 157 bzw. 175 µm zeigten freies Fließen durch eine 1.5 mm-Öffnung, während die etwas gröberen Granulate mit einer mittleren Korngröße von 181 bzw. 187 µm nicht mehr ohne Stocken durch diese Öffnung ausflossen.

In Abbildung 38 sind die Korngrößenverteilung der Granulate als Summenhäufigkeitsverteilungen dargestellt. Übersichtshalber sind jeweils nur die gröbsten und feinsten Granulate der Kategorien A, B und C abgebildet:

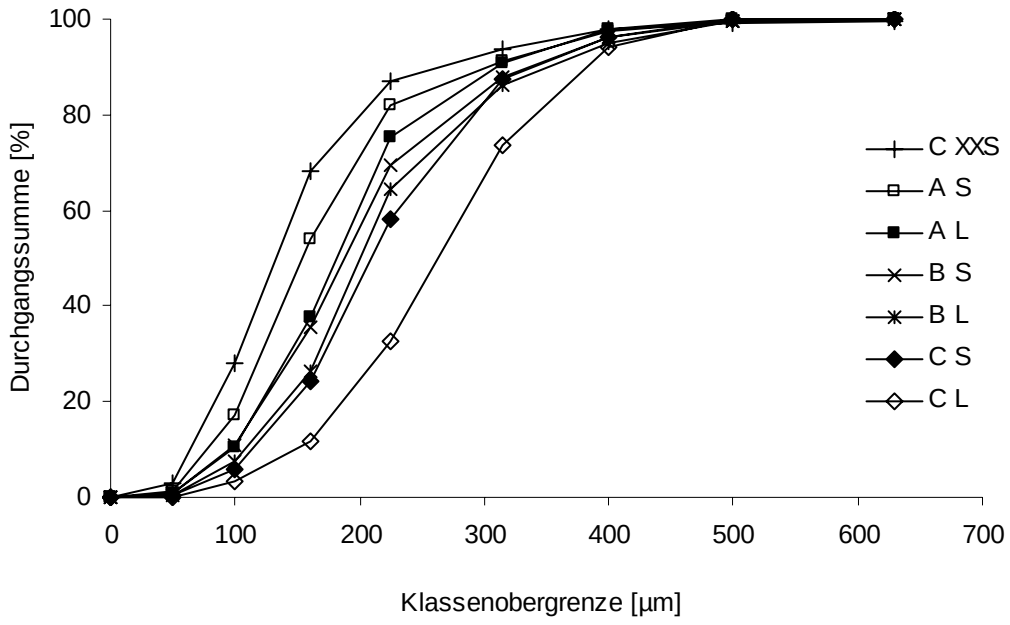

Abbildung 38 Korngrößenverteilungen der Grenzgranulate der Fließkategorien A, B und C; dargestellt ist das jeweils feinste (S) und gröbste (L) Granulat der entsprechenden Kategorie. Bei „C XXS“ handelt es sich um das C-Granulat, das aufgrund der sehr feinen Korngrößenverteilung im Gegensatz zu den restlichen C-Granulaten am linken Rand der Kurvenschar liegt.

Es ist zu erkennen, dass der Bereich der A-Granulate ziemlich schmal ist, links begrenzt durch das sehr feine C-Granulat. Der Bereich der B-Granulate kennzeichnet einen ebenfalls recht schmalen Übergangsbereich zwischen den A- und C-Granulaten. Rechts schließen sich die C-Granulate an. Es ist davon auszugehen, dass - über den untersuchten Bereich hinaus – alle Granulate, deren Korngrößenverteilung rechts von dem gröbsten C-Granulat verläuft, eine hohe Stockungstendenz beim Fließen durch Öffnungen von 2 mm zeigen. Die Stockungstendenz zeigte also eine deutliche Abhängigkeit von der mittleren Korngröße.

Im Folgenden soll nun betrachtet werden, ob auch die Fließgeschwindigkeit der Granulate eine Abhängigkeit von der mittleren Korngröße zeigt. In Abbildung 39 sind die beiden Parameter gegenübergestellt:

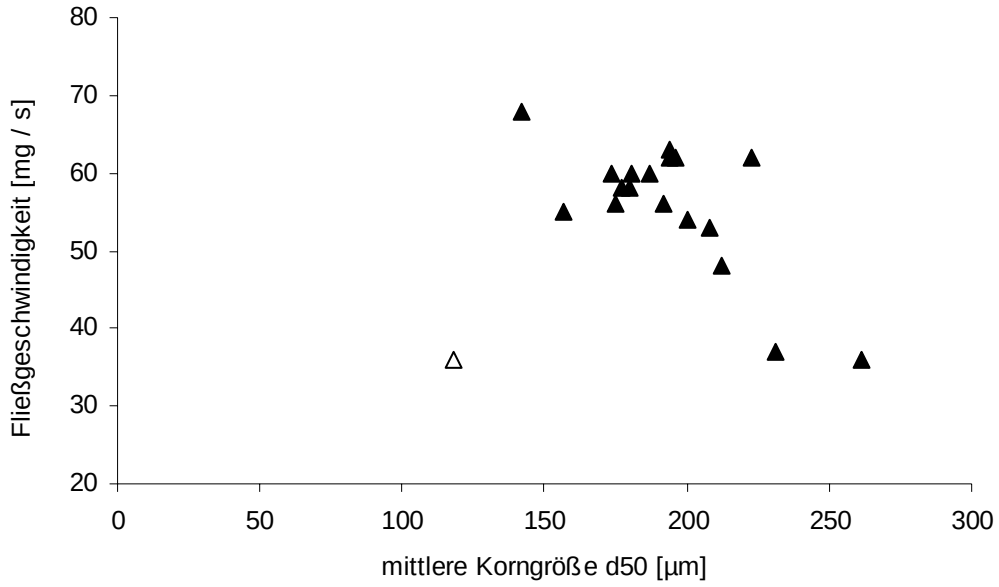

Abbildung 39 Zusammenhang zwischen mittlerer Korngröße und Ausflussgeschwindigkeit der Granulate durch eine 2 mm Öffnung. Das Granulat mit der kleinsten mittleren Korngröße ist mit einem offenen Zeichen gekennzeichnet, da dieses vom allgemeinen Trend abweicht.

Es ist erkennbar, dass die Fließgeschwindigkeit bei zunehmender mittlerer Korngröße tendenziell abnimmt. Allerdings gibt es einige Granulate, insbesondere jenes mit der feinsten Korngrößenverteilung (offenes Dreieck in Abbildung 39), die herausfallen. Sieht man von diesem Granulat ab, da es bezüglich der Adhäsionskräfte einen

Extremfall darstellt, so ist der Zusammenhang zwischen mittlerer Korngröße und Fließgeschwindigkeit hochsignifikant (Irrtumswahrscheinlichkeit von 0.1 Prozent):
Der Korrelationskoeffizient ist -0.7347. Nach R. A. Fisher [78] beträgt die Wahrscheinlichkeit 0.1 Prozent, dass bei einem Stichprobenumfang von 18 ein Korrelationskoeffizient außerhalb des Intervalls -0.708 bis + 0.708 gefunden wird, obwohl der Korrelationskoeffizient der Grundgesamtheit Null beträgt.

Normalerweise zeigt sich bei zunehmender Partikelgröße ein Anstieg der Fließgeschwindigkeit, da der Einfluss der Gravitation größer wird (die Gewichtskraft der Teilchen nimmt mit der dritten Potenz des Durchmessers zu). Der Einfluss der interpartikulären Anziehungskräfte wird deshalb oberhalb einer substanzabhängigen kritischen Größe vernachlässigbar, so dass sich die Partikel frei bewegen können [18].

Dass sich dieser Zusammenhang für kleine Öffnungsdurchmesser umdreht, konnten Kachrimanis et al. [37] durch die Untersuchung der Fließgeschwindigkeiten verschiedener Siebfraktionen von drei Modellsubstanzen durch Matrizen mit 2, 3 und 4 mm Durchmesser zeigen. Sie beobachteten zum einen eine höhere Fließgeschwindigkeit für die feineren Siebfraktionen und erklärten dieses Phänomen mit dem Auftreten von Wandeffekten, die das Fließverhalten in kleinen Matrizen beeinflussen: Durch den begrenzten Raum im Matrizenzylinder wird die Partikelmobilität eingeschränkt, so dass die für freies Fließen notwendige Dilatation des Pulvers und Umordnungsvorgänge der Pulverpartikel behindert sind. Je größer die Partikel und je kleiner die Matrizen sind, desto stärker macht sich dieser Effekt bemerkbar.
Zum anderen beobachteten sie einen unregelmäßigen und periodisch beschleunigten Fließprozess und erklärten dies damit, dass es beim Fließen durch kleine Matrizen aufgrund der eingeschränkten Partikelmobilität alternierend zur Ausbildung und anschließendem Kollaps von transitären Pulverbrücken kommt.

4.1.4 Feinanteil (Lufstrahlsiebung)

Für die Bestimmung des Feinkornanteils unter 50 µm wurden die Granulate mit Hilfe eines Luftstrahlsiebes untersucht. In diesem Bereich ist die Luftstrahlsiebung der klassischen Siebanalyse überlegen, da bei letzterer der Energieeintrag zu gering ist, um die Anziehungskräfte der feinen Pulverpartikel zu überwinden.

Der mit der Luftstrahlsiebung ermittelte Feinanteil lag für die verschiedenen Fließkategorien in folgenden Bereichen:

Granulate der Kategorie A	7 - 10 %
Granulate der Kategorie B	5 - 9 %
Granulate der Kategorie C	3 - 7 % (1 Ausnahme mit 20 %)

Die Bereiche der A- und C-Granulate grenzen direkt aneinander, während der B-Bereich in die beiden anderen hineinreicht.

Die Ergebnisse für den Feinkornanteil sind in Abbildung 40 in Abhängigkeit von der mittleren Korngröße und von der Fließkategorie der Granulate dargestellt. Anhand dieser Darstellung lässt sich die Aussage ableiten, dass bei einem Feinanteil von 5 bis 10 % freies Fließen durch Öffnungen mit einem Durchmesser von 2 mm auftreten kann. In diesen Grenzen finden sich alle A-und B- Granulate (wenn auf ganze Prozentzahlen gerundet wird). Allerdings werden durch diese Angabe lediglich fünf der acht C – Granulate ausgeschlossen: Dazu gehören das feinste Granulat, dessen extrem hoher Feinanteil von ca. 20 % aufgrund der erhöhten Kohäsivität kein Fließen mehr zulässt, desweiteren die drei gröbsten Granulate und ein Granulat mit einem d_{50} von 200.2 µm.

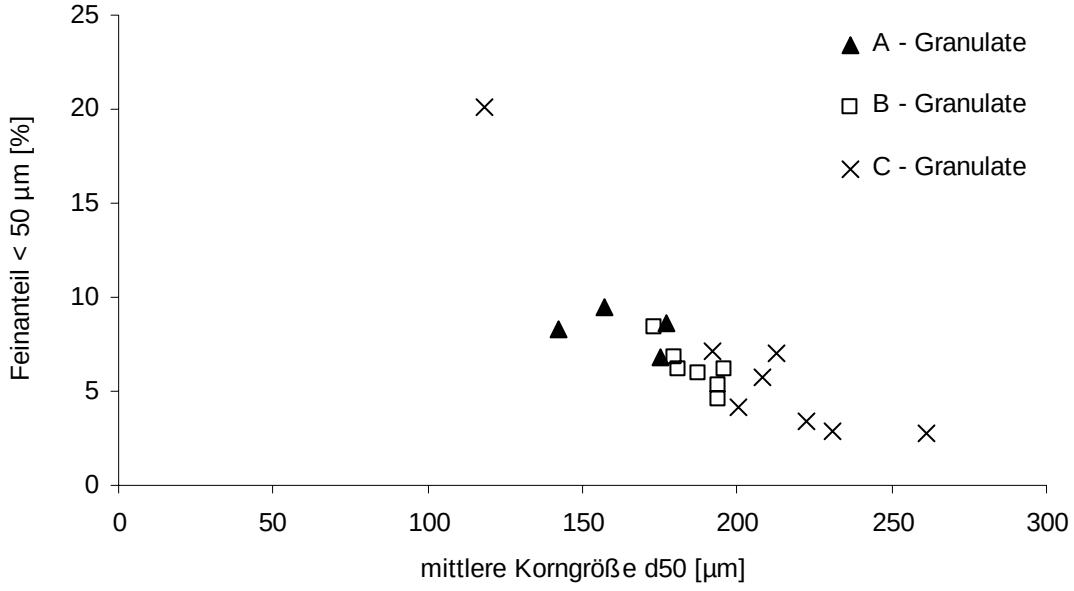

Abbildung 40 Zusammenhang zwischen mittlerer Korngröße und Feinkornanteil aller Granulate (Durchgang 50 µm - Sieb, Luftstrahlsiebung, Einfachbestimmung)

Offensichtlich ist die Begrenzung des Feinkornanteils auf 5 – 10 % keine ausreichende Voraussetzung für stockungsfreies Fließen. Zusätzlich ist auch eine Begrenzung für den

oberen Korngrößenbereich notwendig:
Für eine Unterscheidung der Fließkategorien war insbesondere der Grobanteil > 315 µm, ermittelt aus den Ergebnissen der klassischen Siebanalyse, geeignet. Dieser lag

für die Granulate der Kategorie A	zwischen 7 und 10 %,
für die Granulate der Kategorie B	zwischen 9 und 12 % (1 Ausnahme mit 14 %),
für die Granulate der Kategorie C	zwischen 12 und 27 % (1 Ausnahme mit 6 %).

Die genauen Werte sind in Abbildung 41 dargestellt:

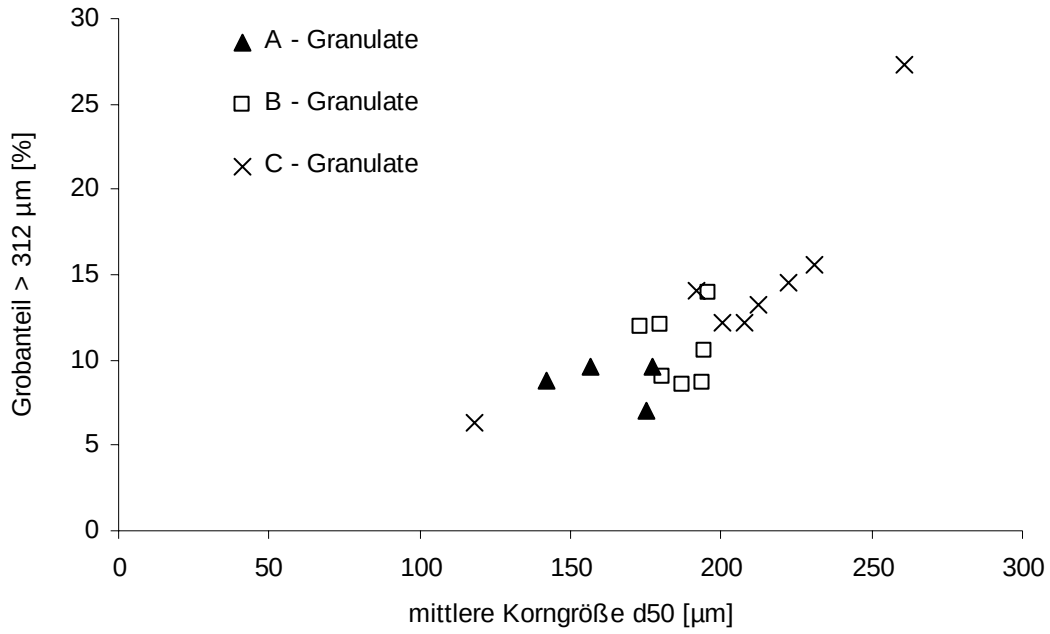

Abbildung 41 Zusammenhang zwischen mittlerer Korngröße und Grobkornanteil aller Granulate (Rückstandssumme 315 µm - Sieb, klassische Siebanalyse, Mittelwerte aus zwei Siebanalysen)

Hier ist zunächst auffällig, dass der Unterschied im Grobkornanteil zwischen den A-Granulaten und dem feinen C-Granulat viel weniger ausgeprägt ist als für den Feinkornanteil. Die Angabe einer unteren Grenze für den Grobkornanteil wäre deshalb wenig aussagekräftig.
Für die Obergrenze des Grobanteils erscheint ein Wert von 12 % sinnvoll: Durch diese Eingrenzung sind alle A-Granulate beschrieben. Bei den B-Granulaten wird ein Granulat

ausgeschlossen, das einen Grobanteil von 14 % aufwies. Dabei handelt es sich um das B- Granulat mit der größten mittleren Korngröße, was von der Korngrößenverteilung her (d_{50} : 195.9 µm, d_{80-20} : 139,8 µm) kaum von den C-Granulaten zu differenzieren ist.

Bis auf zwei Ausnahmen konnten alle C-Granulate eindeutig abgegrenzt werden: Eines davon erfüllt die an den Feinanteil gestellten Bedingungen nicht, das andere lässt sich dagegen mit den Bedingungen an Fein- und Grobkornanteil nicht ausselektieren. Ergänzt man die Anforderungen noch um die Vorgaben für die mittlere Korngröße d_{50}, die bereits in Kapitel 4.1.3 auf 140 – 196 µm festgelegt wurden, so fällt auch dieses C-Granulat aufgrund seiner mittleren Korngröße von 208 µm heraus.

Die hier als optimal ermittelte Korngrößenverteilung weist Ähnlichkeiten zu den Angaben in der bereits erwähnten Patentschrift von Pich und Moest [68] über die Herstellung von Pankreatin-Mikrotabletten auf: In Tabelle 37 ist ein Vergleich der jeweilig ermittelten optimalen Korngrößenverteilungen zu sehen.
Für den Feinkornanteil ermittelten Pich und Moest einen idealen Anteil von unter 5 %. Dies weicht von den Ergebnissen dieser Arbeit ab. Die Diskrepanz ist dadurch zu erklären, dass Pich und Moest Pulver verwendeten, deren Korngrößenverteilung durch geeignete Mahlschritte optimiert wurde. Bei der hier verwendeten Feuchtgranulation ging eine Verringerung des Feinkornanteils zwangsläufig mit einem erhöhten Grobkornanteil einher. Dadurch war die Stockungstendenz von Granulaten mit einem Feinkornanteil von unter 5 % schon zu hoch.

Tabelle 37 Optimale Korngrößenverteilung für eine Minitablettierung

	Moest, Pich[1]	Ergebnisse dieser Arbeit
Tablettendurchmesser [mm]	1.0 - 2.5	2.0
maximale Korngröße in % des Tablettendurchmesser	20 – 30 %	25 %[2]
Feinanteil [%] < 50 µm	< 10 %, besser < 5 %	5 – 10 %
Weitere Vorgaben	-	Grobanteil[3] < 12 % d_{50}: 140 - 196 µm

[1]Siehe [68].

[2]Entspricht 500 µm, bedingt durch Trockensiebschritt.

[3]> 315 µm.

4.1.5 Haufwerksdichten

Wie bei der Fließgeschwindigkeit sind interpartikuläre Reibungs- und Haftkräfte ein entscheidender Faktor dafür, in welchem Ausmaß und mit welcher Geschwindigkeit bei bestimmter Krafteinwirkung eine relative Lageänderung von Pulverpartikeln und damit eine Verdichtung einer Pulverpackung zustande kommt [18].

Deshalb ist die Bulkdichte von Haufwerken, wie die übrigen Fließeigenschaften auch, von zahlreichen Faktoren abhängig: So sind im allgemeinen gröbere Haufwerke dichter gepackt, da aufgrund geringerer Adhäsionskräfte die Tendenz zu Brückenbildung geringer ist. Auch die Partikelform hat einen Einfluss. So finden sich in einer Packung runder Partikel weniger Hohlräume als in einem Haufwerk von länglichen Partikeln. Einfluss auf die Bulkdichten nehmen weiterhin Oberflächenrauhigkeit und intrapartikuläre Porosität.

Im allgemeinen werden bei gut fließenden, wenig kohäsiven Haufwerken eine hohe Schütt- und Stampfdichte und ein niedriger Hausner-Faktor beobachtet. Daraus wurde die in Tabelle 38 dargestellte Beurteilung der Fließfähigkeit mit Hilfe des Hausner-Fakors abgeleitet, die in der Praxis eine hohe Bedeutung gefunden hat.

Tabelle 38 Interpretation des Hausner-Faktors (modifiziert nach Wells [76, Seite 355])

Hausner-Faktor	Fließeigenschaften
1.05 – 1.18	exzellent
1.14 – 1.19	gut
1.22 – 1.27	passabel
1.30 – 1.54	schlecht
1.49 – 1.61	sehr schlecht
> 1.67	kein Fließen

Es stellt sich die Frage, ob diese Einteilung für die Minitablettierung übernommen werden kann.

Die Haufwerksdichten und der Hausner-Faktor der Feuchtgranulate wurden, wie in Kapitel 3.2.3.2 beschrieben, bestimmt. In Abbildung 42 sind die Hausner-Faktoren in Abhängigkeit von der mittleren Korngröße der Granulate dargestellt. Es ist ein lediglich

unscharfer Trend zu erkennen, dass gröbere Granulate einen kleineren Hausner-Faktor aufweisen. Der niedrige Korrelationskoeffizient von 0.5 zeigt, dass der Zusammenhang nicht stark ausgeprägt ist.

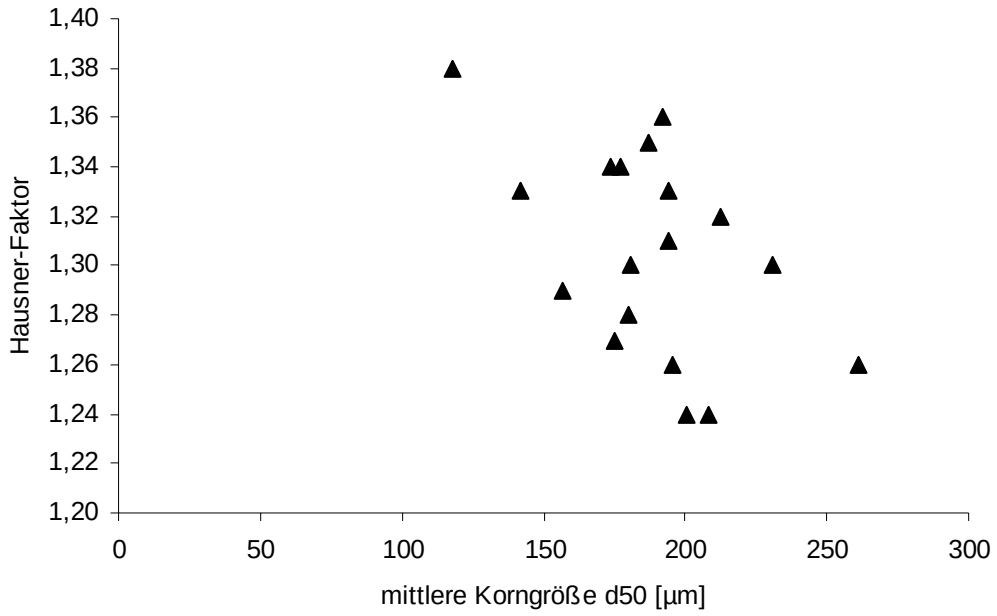

Abbildung 42 Hausner-Faktor der P2-Granulate in Abhängigkeit von der mittleren Korngröße (Korrelationskoeffizient = 0.5)

Dennoch ist für einige Granulate eine Interpretationen der Ergebnisse möglich. Dafür sind in Tabelle 39 Bulkdichten sowie Hausner-Faktoren in Abhängigkeit von der mittleren Korngröße und der Stockungstendenz der Granulate zusammengestellt. Es ist zu erkennen, dass die Schüttdichten aller A- und B-Granulate zwischen 0.44 und 0.49 g / cm^3 und der Hausner-Faktor zwischen 1.26 und 1.34 liegen. Eine Differenzierung zwischen A- und B-Granulaten ist über den Hausner-Faktor nicht möglich.

Für die C-Granulate sind die Ergebnisse uneinheitlicher: Das C-Granulat mit der kleinsten mittleren Korngröße weist den mit Abstand höchsten Hausner-Faktor von 1.38 auf, was mit der sehr hohen Stockungstendenz und der langsamen Fließgeschwindigkeit dieses stark kohäsiven Granulates übereinstimmt.

Den zweithöchsten Hausner-Faktor mit 1.36 weist das C - Granulat mit einer mittleren Korngröße von 192 µm auf. Das Granulat ist durch eine vergleichsweise breite Korngrößenverteilung (d_{80-20} = 161 µm) gekennzeichnet, was ein Grund für die geringere Schüttdichte und die starke Verdichtung bei mechanischer Erschütterung sein kann.

Tabelle 39 Schütt- und Stampfdichte [g / cm^3] und Hausner-Faktor aller nach aufsteigender mittlerer Korngröße geordneter Granulate; die Färbung der Tabellenfelder steht für die Stockungstendenz der Granulate
(weiß = A-Granulat, grau = B-Granulat, dunkelgrau = C-Granulat)

d_{50}[1] [µm]	d_{80-20}[1] [µm]	Fließkategorie	Schüttdichte[2] [g / cm^3]	Stampfdichte[2] [g / cm^3]	Hausner-Faktor[2]
118.2	126.0	C	0.467	0.646	1.38
142.1	131.2	A	0.485	0.646	1.33
157.0	125.1	A	0.481	0.617	1.29
173.6	149.0	B	0.436	0.586	1.34
175.1	114.1	A	0.478	0.607	1.27
177.3	123.8	A	0.450	0.604	1.34
180.0	150.0	B	0.451	0.576	1.28
180.9	129.9	B	0.462	0.601	1.30
187.2	130.7	B	0.448	0.604	1.35
192.0	160.7	C	0.423	0.577	1.36
194.1	131.0	B	0.465	0.610	1.31
194.2	128.1	B	0.458	0.612	1.33
195.9	139.8	B	0.459	0.577	1.26
200.2	136.8	C	0.463	0.576	1.24
208.0	140.9	C	0.451	0.558	1.24
212.5	142.8	C	0.420	0.556	1.32
222.5	134.0	C	n. d.	n. d.	n. d.
231.1	130.6	C	0.476	0.613	1.30
261.2	150.6	C	0.508	0.638	1.26

[1]Mittelwerte aus zwei Siebanalysen.

[2]Sofern ausreichend Material vorhanden war, erfolgte eine Doppelbestimmung. Die relativen Standardabweichungrn betrugen für die Schüttdichte 0.02 bis 1.6 %, für die Stampfdichte 0.1 bis 1.7 % und für den Hausner-Faktor 0.2 bis 2.7 %.

Außerdem wird in Kapitel 4.1.6, Abbildung 52 gezeigt, dass die Oberfläche der Granulatkörner dieses Granulates sehr rauh und unregelmäßig war. Da sich rauhe Partikel leichter verhaken und höhere interpartikuläre Reibungskräfte aufweisen, können daraus eine niedrige Schüttdichte und ein hoher Hausner-Faktor resultieren.

Für die weiteren C-Granulate war aufgrund der gröberen Korngrößenverteilung im Vergleich zu den A- und B-Granulaten eine geringere Kohäsivität und damit ein kleinerer Hausner-Faktor zu erwarten. Tatsächlich weisen zwei C-Granulate einen Hausner-Faktor von nur 1.24 auf. Diese beiden Granulate müssten demnach als die Granulate mit den besten Fließfähigkeiten beurteilt werden, wohingegen sie für eine Minitablettierung als ungeeignet erscheinen, da sie kein stockungsfreies Fließen durch eine 2 mm-Öffnung ausweisen.

Die Hausner-Faktoren der restlichen C-Granulate waren nicht von denen der A- und B-Granulate zu unterscheiden.

In Abbildung 43 ist zu erkennen, dass auch die Fließgeschwindigkeit der Granulate keinen Zusammenhang mit dem Hausner-Faktor zeigt.

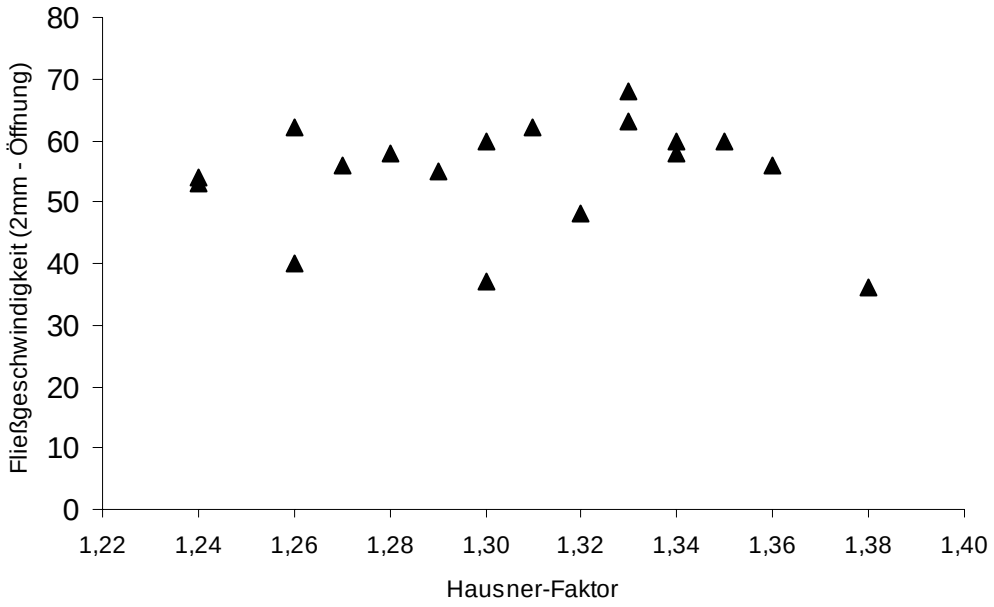

Abbildung 43 Zusammenhang zwischen dem Hausner-Faktor und Fließgeschwindigkeit der P2-Granulate durch eine Öffnung mit einem Durchmesser von 2 mm

In dieser Arbeit wurden mit Hilfe von Fließversuchen die Granulate als optimal bewertet, die einen Kompromiss zwischen geringer mittlerer Korngröße und Kohäsivität des Haufwerks aufwiesen. Diese Granulate würden jedoch nach der üblichen Interpretation des Hausner-Faktors lediglich als „passabel“ bis „schlecht“ fließend eingestuft werden (siehe Tabelle 38). Für eine „normale“ Tablettierung würde man gröbere Granulate mit niedrigerem Hausner-Faktor vorziehen.
Die übliche Interpretation des Hausner-Faktors konnte also für die Beurteilung der hier untersuchten Feuchtgranulate nicht übernommen werden. Auch eine Differenzierung zwischen gut und weniger gut fließenden Granulaten war mit Hilfe des Hausner-Faktors nicht möglich.

Aufgrund dieser Ergebnisse liegt der Schluss nahe, dass der Hausner-Faktor ungeeignet ist, um die Fließfähigkeit von Granulaten für den speziellen Fall der Minitablettierung zu beurteilen.

4.1.6 Rasterelektronenmikroskopie

Die folgenden fünf Granulate aus dem Diosna P2 wurden mit einem Rasterelektronenmikroskop untersucht, um einen Eindruck von der Form und der Oberfläche der Granulatkörner zu erhalten:

94 g Wasser	3.5 min Granulierdauer	A-Granulat
97 g Wasser	3.5 min Granulierdauer	A-Granulat
100 g Wasser	3.5 min Granulierdauer	B-Granulat
110 g Wasser	3.5 min Granulierdauer	C-Granulat
100 g Wasser	2.0 min Granulierdauer	C-Granulat

Anhand der Abbildung 44 und 45 sollen die Beobachtungen erläutert werden, die bei allen Granulaten gemacht werden konnten:

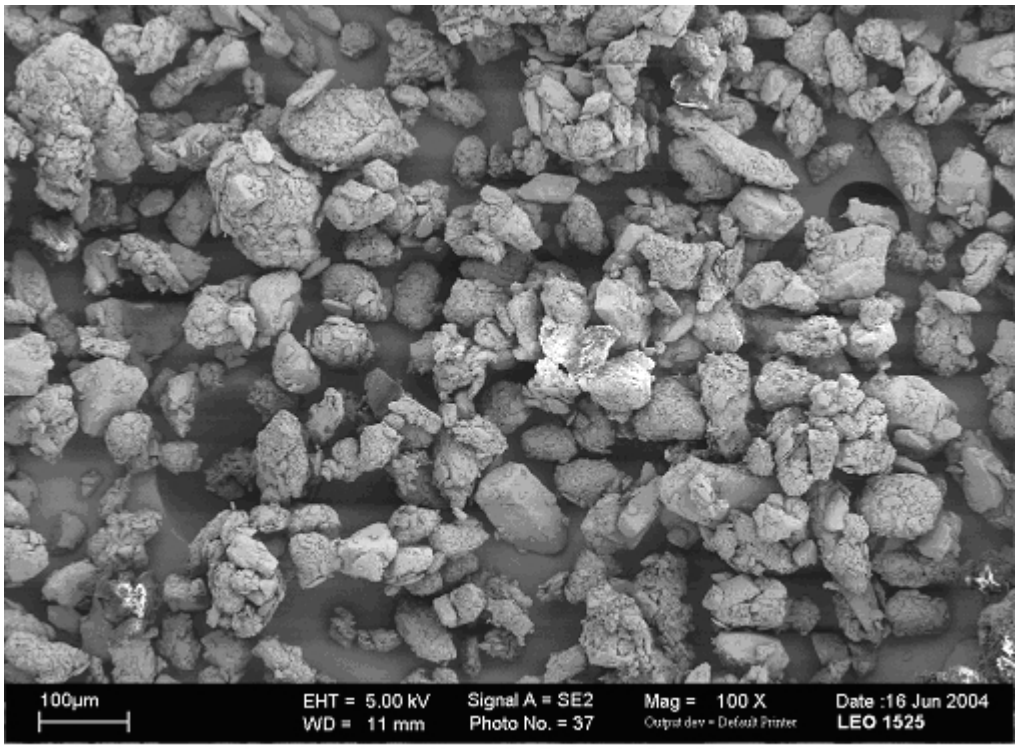

Abbildung 44 REM-Aufnahme: Partikelformen der Granulatkörner, Granulat mit 94 g Wasser / 3.5 min Granulierdauer, 100fache Vergrößerung

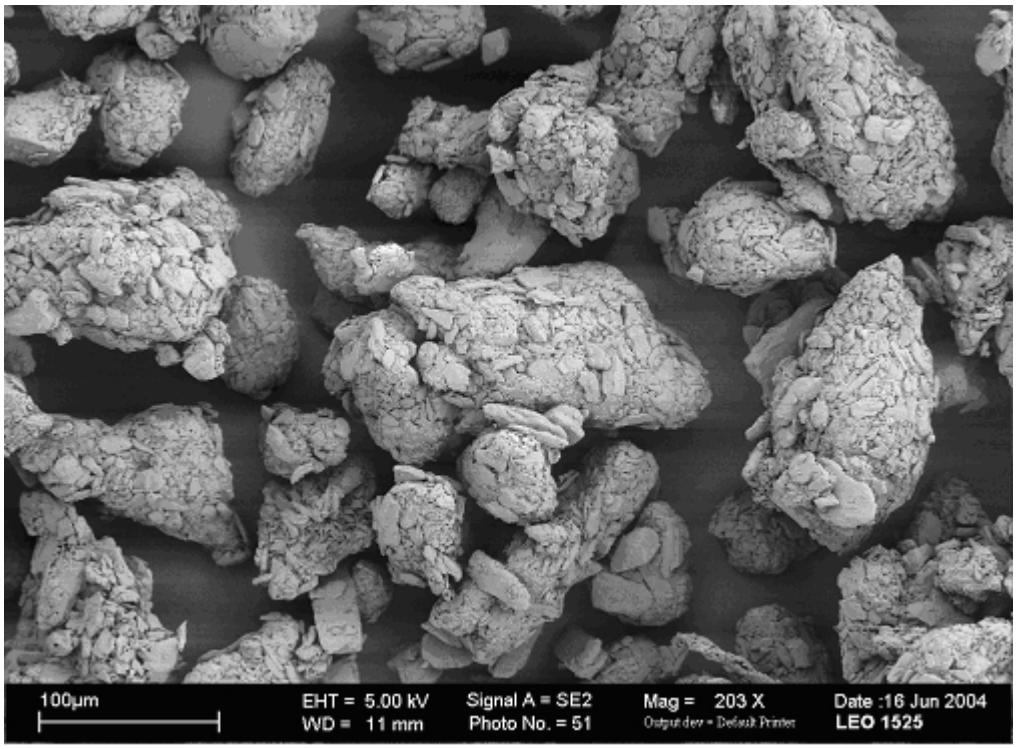

Abbildung 45 REM-Aufnahme: Partikelformen der Granulatkörner, Granulat mit 97 g Wasser / 3.5 min Granulierdauer, 203fache Vergrößerung

Es sind sehr kompakte, dichte Granulatkörner zu erkennen, die eine unregelmäßige, zumeist etwas längliche Form aufweisen. Diese resultiert aus dem Feuchtsiebschritt, bei dem die feuchte Granulatmasse durch ein Sieb gedrückt wird. Dadurch wird typischerweise eine etwas längliche Form der Granulatkörner erzwungen.
Zur Optimierung der Fließeigenschaften der Granulate wäre prinzipiell zu überlegen, ob auf diesen Feuchtsiebschritt verzichtet werden kann, wodurch die native, möglicherweise rundere Form der Granulatkörner erhalten werden könnte. Dies war bei den hergestellten Granulaten nicht möglich, da während der Granulierung aufgrund unzureichender Zerhackerwirkung größere Klumpen entstanden.

Desweiteren ist auffällig, dass es einige große Partikel gibt, die nur teilweise granuliert wurden oder sogar völlig ungranuliert auftreten (siehe Abbildung 44, untere Bildhälfte, sowie Abbildung 46 und Abbildung 47).
Aufgrund der typischen Form lassen sich diese als α-Lactosemonohydrat-Kristalle identifizieren. Zum Vergleich ist eine REM-Aufnahme der verwendeten Lactose in Abbildung 48 zu finden.

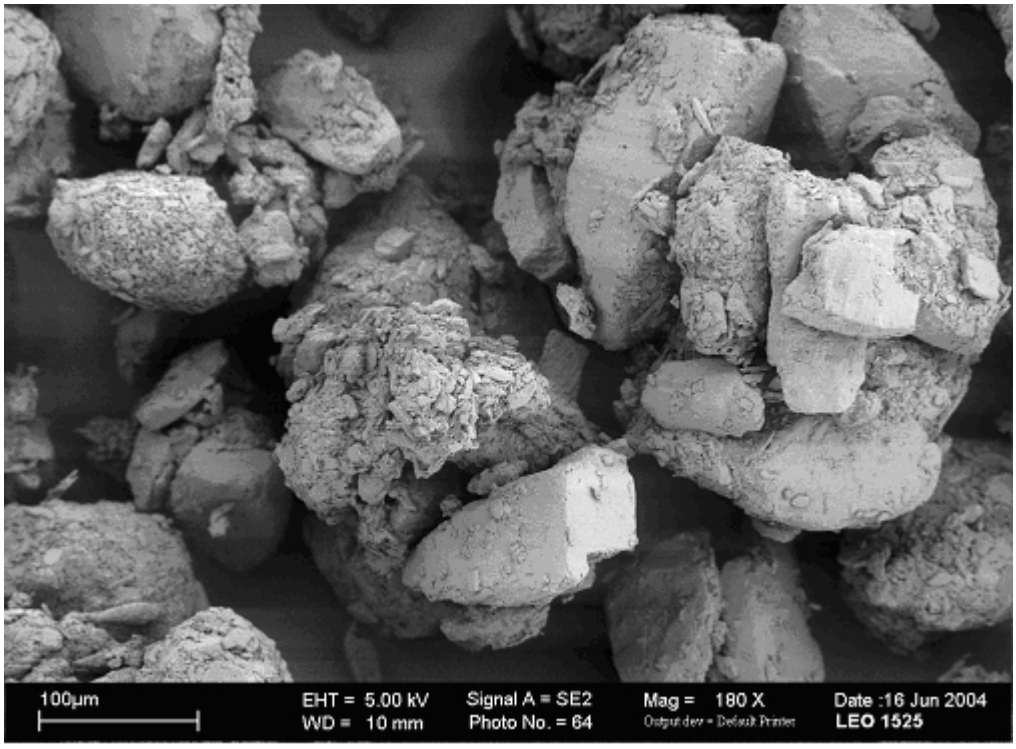

Abbildung 46 REM-Aufnahme: Granulatkörner und ungranulierte Lactosepartikel
Granulat mit 110 g Wasser / 3.5 min Granulierdauer, 180fache Vergrößerung

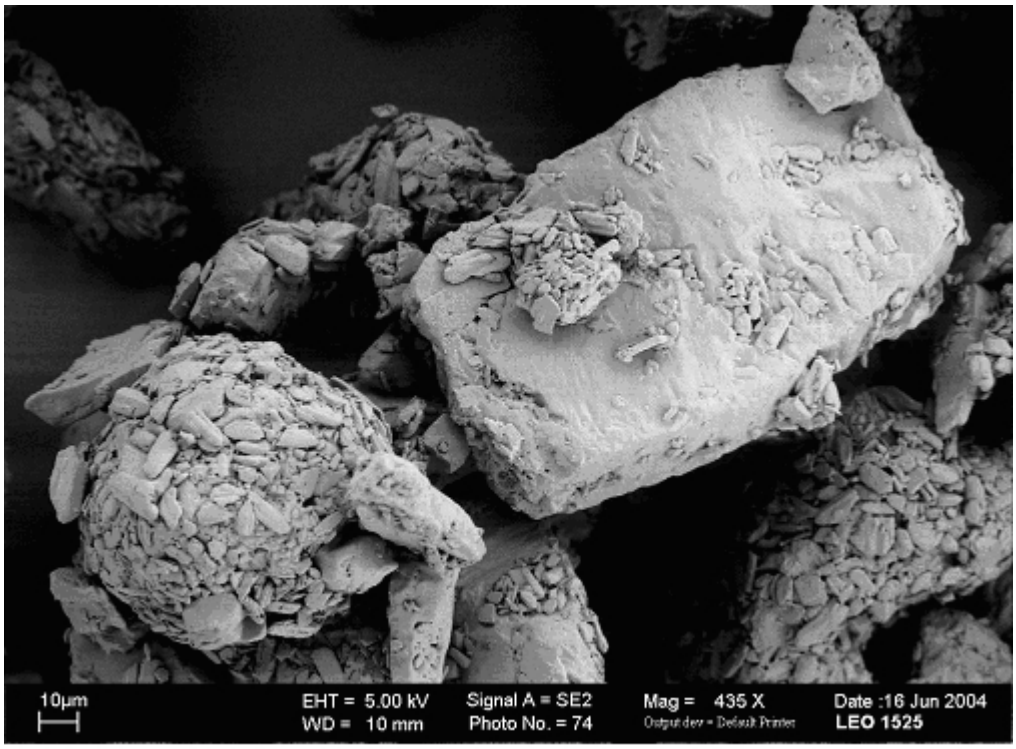

Abbildung 47 REM-Aufnahme: Granulatkörner und ungranulierte Lactosepartikel, Granulat mit 100 g Wasser / 3.5 min Granulierdauer, 435fache Vergrößerung

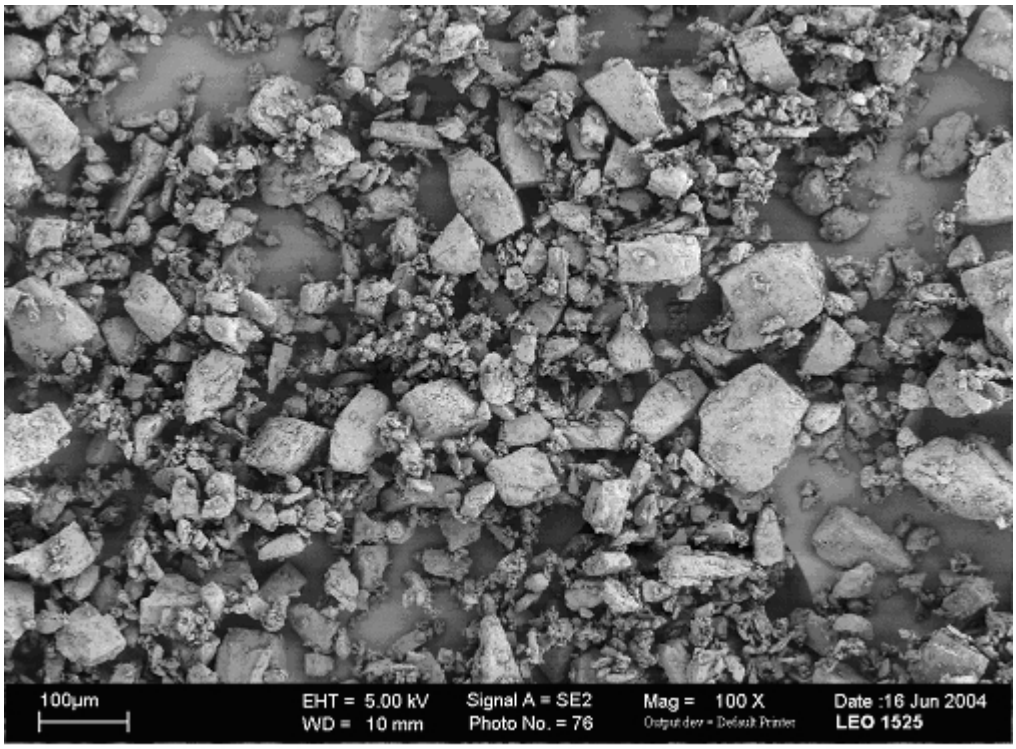

Abbildung 48 REM-Aufnhame: α-Lactosemonohydrat (Lactochem), 100fache Vergrößerung

Die verwendetet Lactosequalität enthält offensichtlich einige gröbere Partikel, die aufgrund der niedrigeren Lösungsgeschwindigkeit von Lactose in Wasser den Granulationsprozess ungelöst überstanden haben und aufgrund ihrer Größe nur teilweise eingranuliert wurden.
Dies könnte dazu führen, dass sich in bestimmten Korngrößenfraktionen des Granulates hauptsächlich Lactosepartikel und ein zu geringer Anteil an Wirkstoff findet, was durch eine Entmischung des Granulates während der Tablettierung zu Gehaltschwankungen führen könnte.

Für eine Optimierung der Granulation sollten deshalb alle Hilfsstoffe so gewählt werden, dass deren maximale Korngröße deutlich kleiner als die maximale Größe der Granulatkörner ist. In diesem Fall wäre also eine noch feinere Lactosequaltität besser geeignet gewesen.

Ein Vergleich zweier Granulate, die mit unterschiedlichen Wassermengen granuliert wurden, zeigt den Einfluss der Granulierflüssigkeitsmenge auf die mittlere Korngröße (vergleiche Abbildung 49 und Abbildung 50).

Die Form und die Oberfläche der Granulatkörner war dagegen bei den meisten der untersuchten Granulaten vergleichbar - ein Beispiel mit einer höheren Vergrößerung zeigt Abbildung 51.
Nur für ein Granulat zeigten sich Granulatkörner mit einer auffällig ungleichmäßigen Oberfläche (siehe Abbildung 52). Dies ist auf die kurze Granulierdauer von nur 2 Minuten zurückzuführen, die offensichtlich zu einer unzureichenden Ausrundung und Verdichtung der Granulatpartikel führte. Die schlechte Fließfähigkeit und der hohe Hausner-Faktor dieses Granulates ist damit nicht nur auf die sehr breite Korngrößenverteilung, sondern auch auf die rauhe Oberfläche zurückzuführen, die zu einer erhöhten interpartikulären Reibung führt (vergleiche Kapitel 4.1.5).

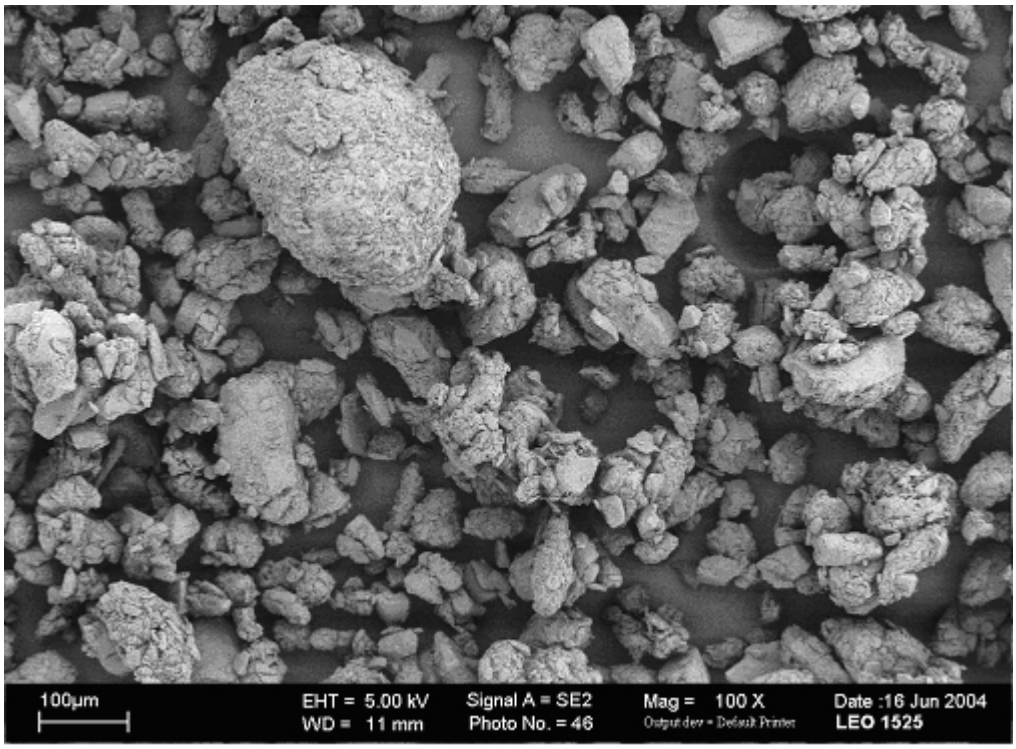

Abbildung 49 REM-Aufnahme: Granulat mit einer mittleren Korngröße von 157 µm, 97g Wasser / 3.5 min Granulierdauer, 100fache Vergrößerung

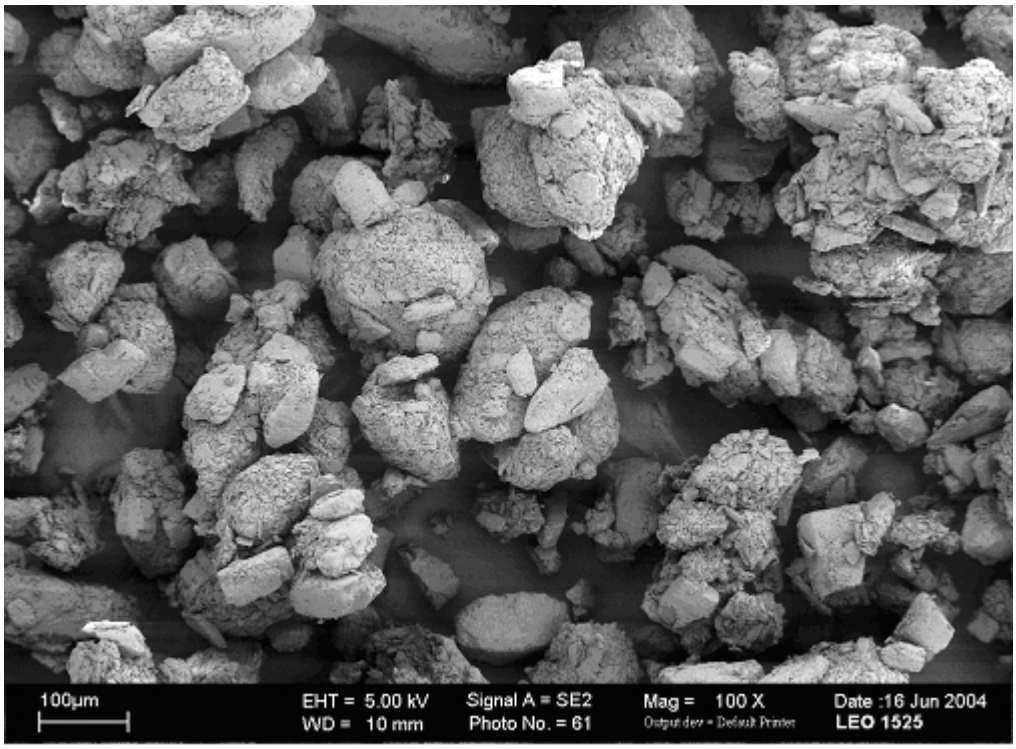

Abbildung 50 REM-Aufnahme: Granulat mit einer mittleren Korngröße von 231 µm, 110 g Wasser / 3.5 min Granulierdauer, 100fache Vergrößerung

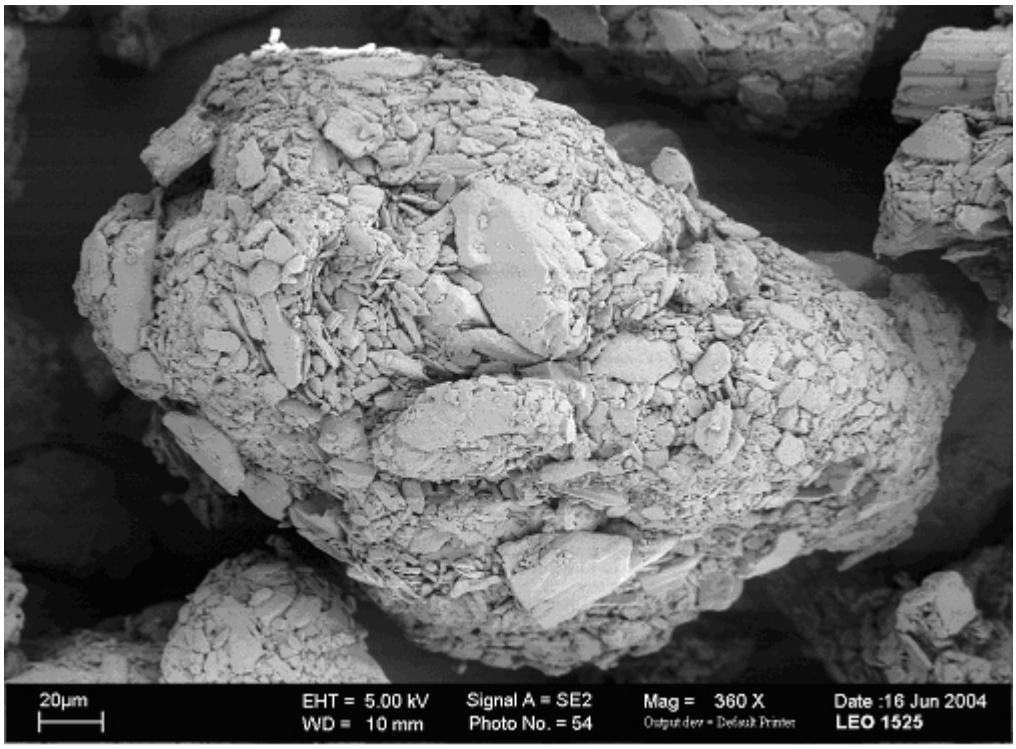

Abbildung 51 REM-Aufnahme: Granulatkorn mit glatter Oberfläche; 100 g Wasser / 3.5 min Granulierdauer, 360fache Vergrößerung

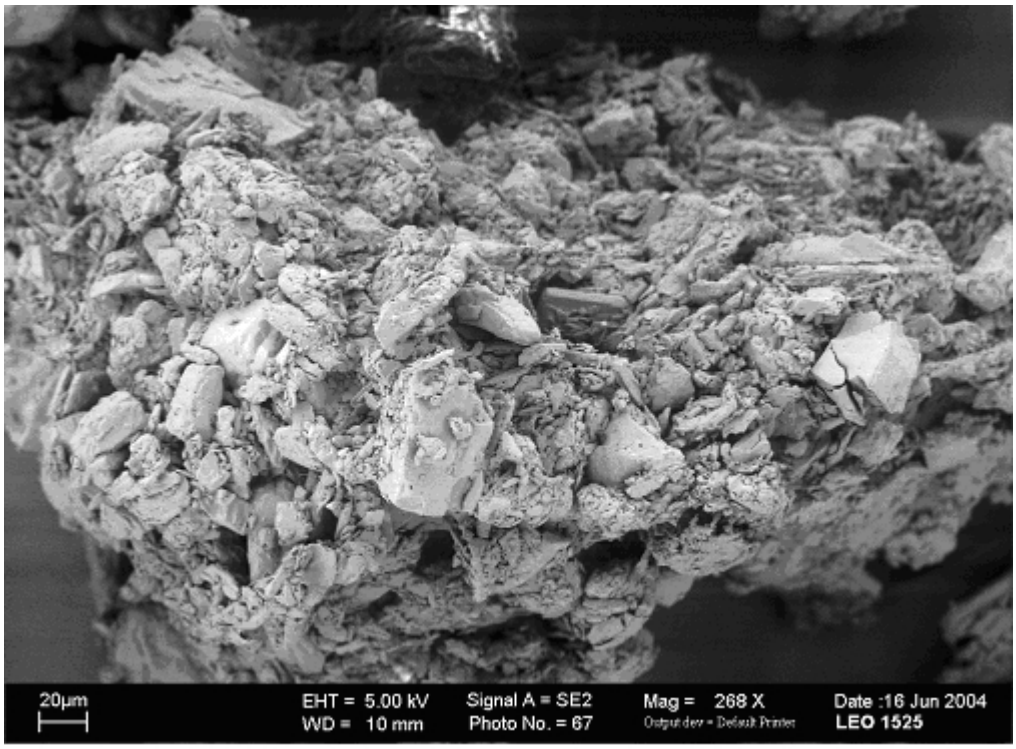

Abbildung 52 REM-Aufnahme: Granulatkorn mit rauer, unregelmäßiger Oberfläche, 100 g Wasser / 2 min Granulierdauer, 268fache Vergrößerung

4.1.7 Maßstabsvergrößerung

Es gibt zahlreiche verschiedene Ansätze, geeignete Parameter zu berechnen, die den Granulierprozess in Schnellmischern maßstabsunabhänig beschreiben und so Vorhersagen für eine Vergrößerung des Maßstabes ermöglichen [29],[52], [53]. Viele dieser Ansätze beruhen auf der Auswertung der Leistungsaufnahme der Mischerwerkzeuge.

Die in dieser Arbeit verwendeten Mischer waren nicht mit einem Messsystem für die Leistungsaufnahme ausgestattet. Deshalb konnten annähernd vergleichbare Prozessbedingungen nur dadurch erreicht werden, dass die beiden Granuliersysteme ähnliche geometrische und kinematische Verhältnisse aufwiesen. Geometrische Ähnlichkeit liegt vor, wenn das Verhältnis charakteristischer Längen vergleichbar ist. Von kinematischer Ähnlichkeit spricht man, wenn das Verhältnis charakteristischer Geschwindigkeiten in unterschiedlichen Maßstäben konstant ist [53].

Die geometrischen Verhältnisse der verwendeten Diosna-Schnellmischer waren herstellerseitig für Labor- und Technikumsmaßstab vergleichbar ausgelegt [16]. Um gleiche kinematische Verhältnisse zu gewährleisten, wurden die Umdrehungzahlen der Mischerwerkzeuge so gewählt, dass sich für beide Maßstäbe gleiche Bahngeschwindigkeiten ergaben (siehe Kapitel 3.2.2.2).

Die weiteren Versuchsbedingungen für die Granulierung im Diosna P25 wurden aus den Versuchen übernommen, die im Kleinmaßstab zu Granulaten mit guten Fließeigenschaften geführt hatten:

Wie in Kapitel 4.1.2 diskutiert wurde, konnten am Diosna P2 mit einer Granulierdauer von 3.5 Minuten und einer Wassermenge von 94 bis 97 g sogenannte A-Granulate mit einer sehr geringen Stockungstendenz erhalten werden.

Nach [4] wurde bei der Maßstabsvergrößerung von Diosna-Labormischern auf Produktionsmaschinen eine Verschiebung der Korngrößenverteilung zu feineren Werten beobachtet. Um dieser Tendenz entgegenzuwirken, wurden bei den hier beschriebenen Versuchen von vornherein eine geringfügig höhere Wassermenge von 100 g gewählt, die im P2-Mischer zu ebenfalls akzeptablen B-Granulaten geführt hatte.

Die Granulierung am Diosna P25 und die anschließenden Siebschritte erfolgten wie in Kapitel 3.2.2.2 beschrieben. Insgesamt wurden fünf Granulate unter gleichen Prozessbedingungen hergestellt und anschließend untersucht.

Dabei wurden folgende Granulateigenschaften ermittelt:

Die Fließfähigkeit war für alle 5 Granulate sehr gut – die geringe Stockungstendenz beim Fließen durch die 1.5 und 2 mm-Öffnungen des Fließtrichters ließ ein Einordnen der Granulate in die Kategorie A zu.

Interessanterweise war die mittlere Fließgeschwindigkeit durch die 2 mm Öffnung für alle P25-Granulate höher als für die entsprechenden Granulate aus dem Diosna P2: bei letzteren betrug die Fließgeschwindigkeit 62 bzw. 63 mg / s, die Fließgeschwindigkeit der P25-Granulate lag um 10 bis 15 mg / s höher, wie in Tabelle 40 zu erkennen ist.

Tabelle 40 Fließgeschwindigkeit der P25-Granulate durch eine 2 mm-Öffnung; Mittelwert und Standardabweichung aus jeweils drei Bestimmungen der einzelnen Granulate, sowie Mittelwert und Standardabweichung über alle fünf Granulate

mittlere Fließgeschwindigkeit [mg / s]					MFG[1] [mg / s]
Granulat 1	Granulat 2	Granulat 3	Granulat 4	Granulat 5	
73.6 ± 1.34	74.9 ± 0.06	73.4 ± 1.36	71.5 ± 0.51	78.2 ± 1.76	74.4 ± 2.56

[1]MFG = mittlere Fließgeschwindigkeit über alle fünf Granulate.

Worauf die besseren Fließfähigkeiten zurückzuführen sind, sollte mit Hilfe weiterer pulvertechnologischer Untersuchungen herausgefunden werden:

Die Siebanalysen der P25-Granulate führten zu dem in Abbildung 53 dargestellten Ergebnis: Die fünf Granulate zeigen eine hohe Ähnlichkeit bezüglich der Korngrößenverteilung. Es treten nur geringfügige Unterschiede von maximal 4 Prozentpunkten in der Korngrößenklasse 100 - 160 µm und 3 Prozentpunkten in der Klasse 160 - 224 µm auf. Der Granulationsprozess in diesem Maßstab weist also eine hohe Reproduzierbarkeit auf.

Die mit Hilfe der Boltzmann-Funktion ermittelten Lage- und Streuungsparameter sind in Tabelle 41 zusammengestellt. Auch hier zeigt sich, dass sich die Granulate nur geringfügig unterschieden: Die mittleren Korngrößen d_{50} wichen um maximal 5 µm voneinander ab, für den Streuungsparameter d_{80-20} war die maximale Abweichung 13

µm. Beides liegt in der Größenordnung der Unsicherheit der Siebanalysen (vergleiche Kapitel 3.2.3.3)

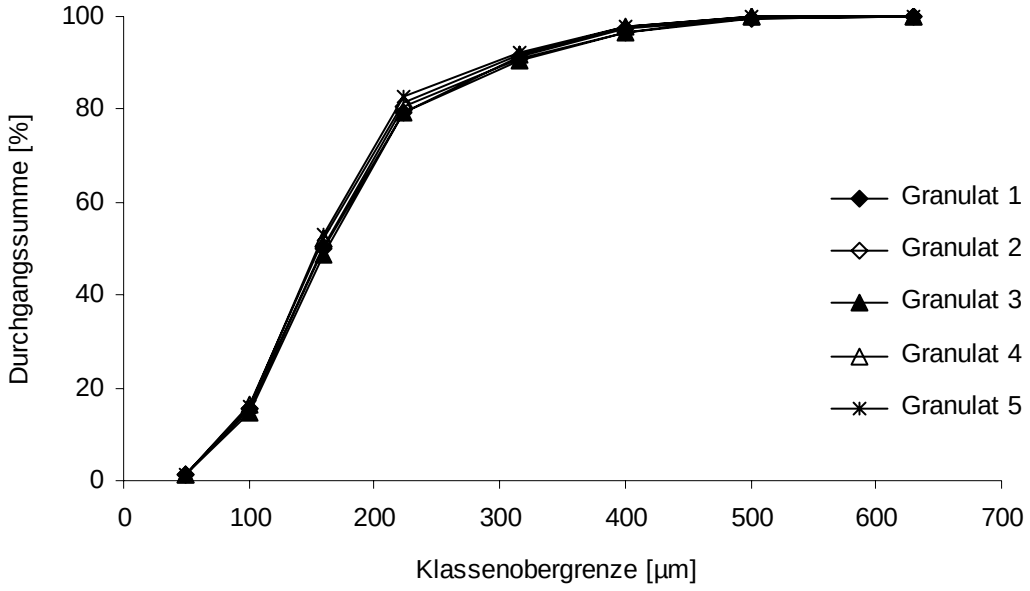

Abbildung 53 Siebanalysen der fünf P25-Granulate (Siebmaschine AS 200 {5}), mittlere Summenhäufigkeitskurven aus jeweils zwei Siebanalysen

Tabelle 41 Korngrößenverteilungen der P25-Granulate: mittlere Korngröße d_{50}, Streuungsparameter dx und $d_{80\text{-}20}$, ermittelt durch Anpassung der Boltzmann-Funktion an die Summenhäufigkeitskurven

Granulat Nr.	d_{50}[1] [µm]	dx[1] [µm]	$d_{80\text{-}20}$[1] [µm]	Bestimmtheitsmaß[1] r^2
1	149.8	48.8	135.3	0.9980
2	149.5	46.3	128.3	0.9973
3	152.1	47.6	131.9	0.9974
4	147.0	46.6	129.1	0.9975
5	147.0	44.0	121.9	0.9978

[1]Mittelwerte von zwei Siebanalysen (Siebmaschine AS 200 {5}).

Wie bereits in Kapitel 3.2.3.3 erwähnt, mussten die P25-Granulate mit einer neueren Siebmaschine als die P2-Granulate untersucht werden. Da gezeigt wurde, dass die Ergebnisse der Siebanalysen der beiden Siebmaschinen nicht übertragbar waren, konnten die Siebanalysen der P25-Granulate nur mit zwei P2-Granulaten, die mit der neueren Siebmaschine nachuntersucht wurden, direkt verglichen werden.

Ein Vergleich der Korngrößenverteilungen für die beiden P2-Granulate mit den P25-Granulaten ist in Abbildung 54 dargestellt.

Dort ist zu erkennen, dass die Korngrößenverteilung der P25-Granulate einer der P2-Granulate sehr ähnlich war. Bei diesem handelt es sich um das feinste der vier P2 – Granulate, die mit 97 g Wasser und 3.5 Minuten Granulierdauer hergestellt worden waren. Die drei weiteren Granulate, die bei diesen Granulierbedingungen hergestellt wurden, wiesen um bis zu 30 µm größere mittlere Korngrößen auf (siehe Tabelle 31). Bei den Granulaten mit 100 g Wasser und 3.5 Minuten Granulierdauer, die von den Granulierbedingungen genau den P25-Granulaten entsprachen, lag die mittlere Korngröße um 37 µm höher.

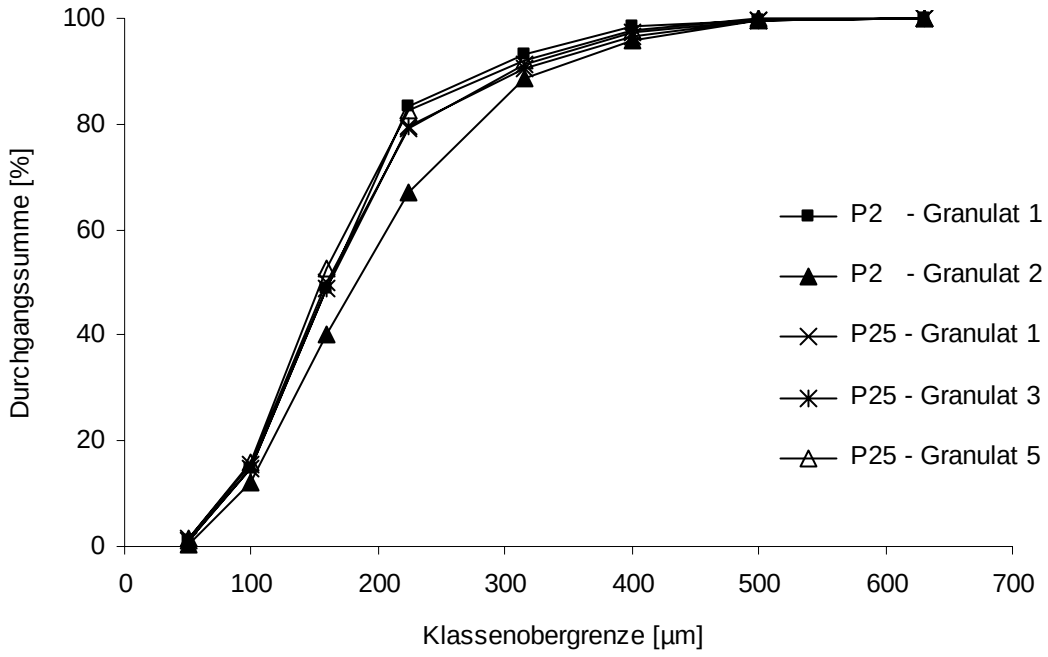

Abbildung 54 Vergleich der Korngrößenverteilungen von P2 und P25-Granulaten, mittlere Summenhäufigkeitsverteilungen von zwei Siebanalyse (Siebmaschine AS 200, Amplitude 2 mm), P2-Granulat 1: 97 g Wasser / 3.5 min, P2-Granulat 2: 100 g Wasser / 2.5 min

Offenbar wurde also bei der Herstellung im größeren Maßstab eine etwas feinere Korngrößenverteilung erzielt als im Versuchsmaßstab.
Dies widerspricht der Erfahrung, dass in den meisten Fällen die relative Wassermenge im größeren Maßstab für einen vergleichbaren Kornaufbau reduziert werden muss [76, Seite 273], da die Granulatkörner durch die höhere Masse des Pulverbettes stärker verdichtet werden. Aufgrund der geringeren interpartikulären Porosität ist bei gleicher Flüssigkeitsmenge der Sättigungsgrad der Granulatkörner größer, was nach [44] mit einem stärkeren Kornwachstum einhergeht.

In [4] wird in Übereinstimmung mit den vorliegenden Ergebnissen eine Abnahme der mittleren Korngröße bei der Maßstabvergrößerung der Feuchtgranulation eines Placebo-Granulates in Diosna-Pharmamischern beschrieben:
Dort wurde eine gute Übertragbarkeit zwischen den Mischergrößen P1 bis P10 beobachtet, wohingegen die Korngrößenverteilung bei der Übertragung auf die Technikums- bzw. Produktionsmischer P25 und 100 sprunghaft feiner wurde. Dies wurde damit erklärt, dass die Produktionsmaschinen älterer Bauart waren. Die Herstellerfirma hatte in der Zwischenzeit die Rührflügelgeometrie geändert sowie den Anstellwinkel der Rührflügel vergrößert, was offensichtlich zu einer intensiveren Granulierwirkung führte.
Da in der vorliegenden Arbeit ebenfalls von einem neuen Laborgerät auf einen Diosna-Pharmamischer P25 aus dem Jahr 1977 übertragen wurde, kann die Ursache für die geringfügig unterschiedlichen Korngrößenverteilungen zumindest teilweise auf den Konstruktionsunterschied zwischen den Maschinen zurückgeführt werden.

Ein weiterer Grund ist in der Ausführung des Zerhackers zu finden: Im Gegensatz zu Mischbehälter und Mischwerkzeug ist die Dimensionierung des Zerhackers der Diosna-Labormaschine nicht proportional zu den Produktionsgeräten, die Zerhackerflügel sind im Verhältnis etwas kleiner (ungefähr um den Faktor 2). Daraus ergibt sich eine geringere Wirkung des Zerhackers, was ebenfalls zu gröberen Granulaten führen kann.

Die geringfügig feinere Korngrößenverteilung konnte allerdings nicht der Grund für die deutlich verbesserte Fließgeschwindigkeit der P25-Granulate sein, da das P2-Granulat, dessen Korngrößenverteilung nach Abbildung 54 den P25-Granulaten sehr ähnlich war, eine Fließgeschwindigkeit von nur 55 mg / s aufwies.

Ein deutlicher Unterschied der P25-Granulate gegenüber den Granulaten aus dem

Labormaßstab zeigte sich erst bei der Untersuchung der Schütt- und Stampfdichten. Die Ergebnisse sind in Tabelle 42 zusammengestellt. Vergleicht man diese Ergebnisse mit den Dichten der entsprechenden P2-Granulate (siehe Tabelle 39), so ist zu erkennen, dass die Bulkdichten der Granulate aus dem Diosna P25 deutlich höher waren - die Schüttdichte der entsprechenden P2-Granulate betrug maximal 0.48 g / cm^3. Gleichzeitig zeigte sich ein günstigeres Verhältnis zwischen Schütt- und Stampfdichte, was sich in einem niedrigeren Hausner-Faktor äußerte.

Tabelle 42 Haufwerksdichten und Hausner-Faktor der Diosna-P25-Granulate, Mittelwerte und Standardabweichungen aus jeweils drei Bestimmungen der einzelnen Granulate, sowie Mittelwert und Standardabweichung über alle fünf Granulate

	Granulat 1	Granulat 2	Granulat 3	Granulat 4	Granulat 5	**MW**
Schüttdichte [g / cm^3]	0.531 ± 0.002	0.517 ± 0.005	0.515 ± 0.003	0.522 ± 0.0002	0.534 ± 0.003	**0.524 ± 0.008**
Stampfdichte [g / cm^3]	0.658 ± 0.003	0.644 ± 0.002	0.645 ± 0.007	0.646 ± 0.005	0.676 ± 0.001	**0.654 ± 0.013**
Hausner-Faktor	1.24 ± 0.0004	1.25 ± 0.008	1.25 ± 0.006	1.24 ± 0.009	1.27 ± 0.009	**1.25 ± 0.012**

Als mögliche Ursache für die höheren Bulkdichten der P25-Granulate kommt folgende Erklärung in Betracht: In größeren Ansätzen kann es allein durch das höhere Gewicht des Pulverbettes im Mischer zu einer stärkeren Komprimierung des Mischgutes kommen, was zu dichteren Granulatkörnern mit einer geringeren intrapartikulären Porosität führt. Dieses Phänomen wird z. B. in [76, Seite 276] beschrieben. Bei ähnlicher Partikelformen- und -größenverteilung weisen deshalb Feuchtgranulate aus größeren Schnellmischern eine höhere Schüttdichte auf.

Die rasterelektronenmikroskopische Untersuchung der P25-Granulate zeigte Partikelformen, die mit den Granulaten aus dem kleineren Mischer vergleichbar waren. Beispielhaft sind in Abbildung 55 die unregelmäßige, meist etwas längliche Form der Granulatkörner und vereinzelte ungranulierte Lactosekristalle zu erkennen.

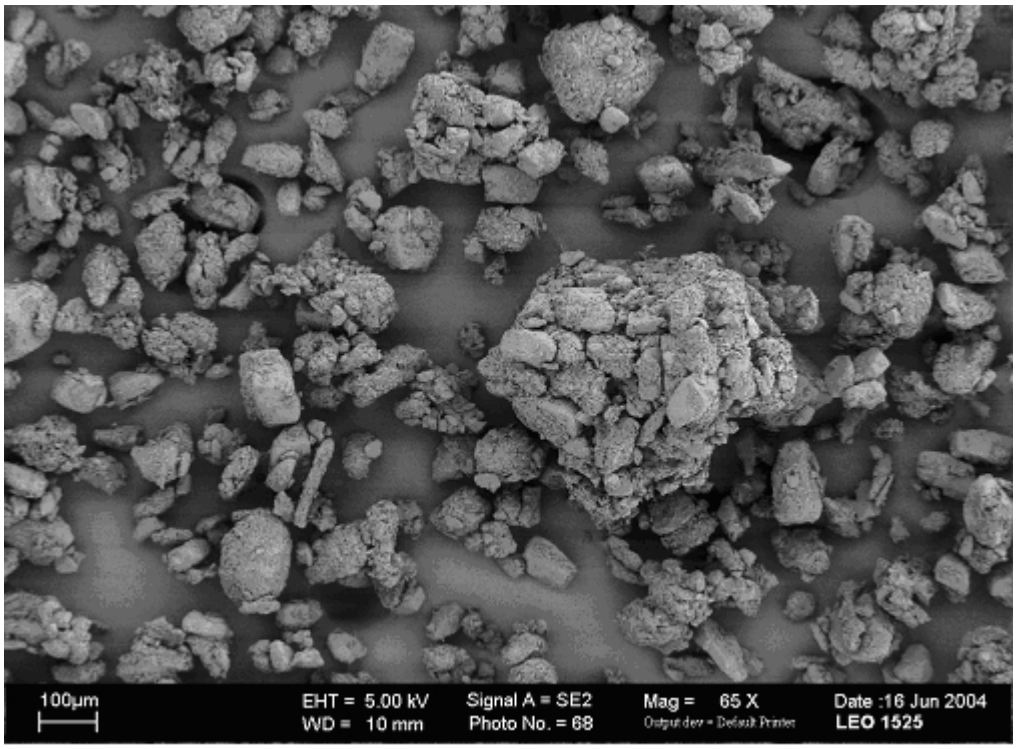

Abbildung 55 REM-Aufnahme: Partikelformen der Granulatkörner, Granulat Nr. 1 aus dem Diosna P25, 65fache Vergrößerung

4.1.8 Zusammenfassung der Granulierversuche

Die Granulierversuche mit einem Diosna-Labor-Schnellmischer haben gezeigt, dass es prinzipiell möglich ist, durch eine einfache Feuchtgranulation Granulate mit einer Partikelgrößenverteilung zu produzieren, die für die Minitablettierung geeignet scheint:
So wiesen diese Granulate beim Test mit einem Fließtrichter, dessen Öffnung einen Durchmesser von 2 mm aufwies, stockungsfreies Fließen auf (Granulate der Kategorie A und B). Die Fließgeschwindigkeit der laut diesem Test für eine Minitablettierung geeigneten Granulate lag zwischen 55 und 68 mg / s bzw. bei 74 mg / s für die P25-Granulate.
Sie liegt damit am unteren Rand der Fließgeschwindigkeiten von verschiedenen Direkttablettierhilfsstoffen, die Flemming [26] für die Minitablettierung testete: Dort wurden mit demselben Fließtrichter Ausflussgeschwindigkeiten von 65 bis 115 mg / s (z. B. für Cellactose bzw. Pharmatose DCL 11) registriert.

Dennoch sollten die Sultiam-Granulate für die Produktion auf modernen Rundläufertablettiermaschinen geeignet sein: In Anlehnung an Berechnungen von Flemming sind in Tabelle 43 die minimal erforderlichen Fließgeschwindigkeiten für die Befüllung einer 2 mm großen Matrize mit 7 mg Granulat bei unterschiedlichen Tablettiergeschwindigkeiten gegenübergestellt.

Tabelle 43 Benötigte Fließgeschwindigkeit für die Befüllung einer 2 mm - Matrize mit 7 mg[1] Sultiam-Granulat in Abhängigkeit von der Tablettiergeschwindigkeit

Matrizentischgeschwindigkeit [min^{-1}]	Leistung [Tabletten / h]	Füllzeit[2] [s]	Fließgeschwindigkeit [mg / s]
30	ca. 43 000	0.436	16.1
60	ca. 86 000	0.218	32.1
90	ca. 129 000	0.145	48.3
100	ca. 143 300	0.130	51.5

[1]Die mittlere Tablettenmasse bei den Produktionsläufen in Kapitel 4.2.3.2 betrug 6.7 mg. Die resultierenden Tabletten wiesen einen Durchmesser und eine Höhe von ca. 2 mm auf (Verdichtungsgrad ca. 0.86).

[2]Werksangabe für die Rundläufertablettiermaschine P2000 der Firma Fette, Schwarzenbeck.

Demnach ist die Fließgeschwindigkeit der Sultiam-Granulate ausreichend hoch für Tablettiergeschwindigkeiten von bis zu 140 000 Tabletten pro Stunde. Durch die Verwendung von Mehrfachwerkzeugen ließe sich die Tablettierleistung entsprechend erhöhen. Die schneller fließenden P25-Granulate wären geeignet für Tablettiergeschwindigkeiten von bis zu 200 000 Tabletten pro Stunde (durch Extrapolation geschätzt).

Die Befüllung der Matrizen wird zudem noch durch den Unterdruck, der beim Herunterfahren der Unterstempel in der Füllstation entsteht, unterstützt, so dass das Einfließen des Granulate in der Praxis nicht ausschließlich schwerkraftbedingt erfolgt. Für die Granulate der A- und B-Kategorie sind deshalb keine Befüllungsprobleme zu erwarten. Ob sich dies in der Praxis bestätigt, wird durch die nachfolgenden Tablettierversuche überprüft werden.

Betrachtet man die Robustheit der Formulierung, so sei hier kritisch angemerkt, dass der Bereich der geeigneten Korngrößenverteilungen relativ eng ist. Eine geringfügige Erhöhung der Wassermenge (z. B. von 100 auf 105 g) führte im Versuchsmaßstab zu einer deutlichen Verschlechterung der Fließeigenschaften.
Dies wirkte sich jedoch bei Versuchen im Großmaßstab nicht negativ aus. Die Versuche im Diosna P25 zeigten, dass die Granulate im Technikumsmaßstab unter praxisnahen Bedingungen bezüglich Korngrößenverteilung, Haufwerksdichten und Fließfähigkeit sehr gut reproduzierbar waren.

Die Versuche zur Maßstabsvergrößerung der Granulierung um den Faktor 10 ergaben folgende Ergebnisse:
Die Granulate aus dem größeren Ansatz wiesen eine geringfügig feinere Korngrößenverteilung auf. Größere Unterschiede zeigten sich dagegen in der Bulkdichte der Granulate, was mit einer besseren Fließfähigkeit der Granulate aus dem größeren Mischer einherging.
Die Maßstabsvergrößerung hatte in diesem Fall zu einer Verbesserung der Granulateigenschaften geführt. Dies soll jedoch nicht davon ablenken, dass eine direkte Übertragung der Ergebnisse aus dem Labor- auf den Technikumsmischer für die untersuchte Rezeptur nicht möglich war.

4.2 Tablettierung

4.2.1 Partikeldichten der Tablettiermischungen

Die Partikeldichten der Tablettiermischungen wurden aus den experimentell bestimmten Partikeldichten der Granulate (Tabelle 44 und Tabelle 45) und von Magnesiumstearat (Tabelle 46) berechnet, die Dichte von hochdispersem Siliciumdioxid wurde der Literatur entnommen (2.2 g / cm3 [31]).

Tabelle 44 Experimentell bestimmte Partikeldichten von Sultiam-Granulaten (Diosna P2, Mittelwerte ± s, n = 12) und berechnete Partikeldichten der entsprechenden Tablettiermischungen mit 0.5 % Aerosil 200 und 0.75 % Magnesiumstearat

Granulat (Nummerierung analog Kapitel 3.2.4.7)	Mittlere Partikeldichte ± s [g / cm^3]	Partikeldichte der Tablettiermischungen [g / cm^3]
Granulat 1 (P2)	1.533 ± 0.0026	1.531
Granulat 2 (P2)	1.530 ± 0.0020	1.528
Granulat 3 (P2)	1.534 ± 0.0029	1.532

Tabelle 45 Experimentell bestimmte Partikeldichten von Sultiam-Granulaten (Diosna P25, Mittelwerte ± s, n = 12) und berechnete Partikeldichten der entsprechenden Tablettiermischungen mit 0.5 % Aerosil 200 und 1.5 % Magnesiumstearat

Granulat (Nummerierung analog Kapitel 4.1.7)	Mittlere Partikeldichte ± s [g / cm^3]	Partikeldichte der Tablettiermischungen [g / cm^3]
Granulat 1 (P25)	1.532 ± 0.0020	1.524
Granulat 2 (P25)	1.531 ± 0.0033	1.524
Granulat 5 (P25)	1.530 ± 0.0033	1.523

Tabelle 46 Experimentell bestimmte Partikeldichte von Magnesiumstearat (Mittelwert ± s, n = 9)

Substanz	Mittlere Partikeldichte ± s [g / cm^3]
Magnesiumstearat	1.077 ± 0.0029

Die geringen Unterschiede in den Partikeldichten der sechs Granulate sind aufgrund der geringen Streuung der Dichtemessung statistisch signifikant (ANOVA, p = 0.05), was aber technisch nur geringe Relevanz hat: So machte sich bei den vorliegenden Versuchen die maximale Differenz der Partikeldichte von 0.004 g / cm^3 lediglich in der dritten Nachkommastelle des Verdichtungsgrades bemerkbar (maximaler Unterschied 0.0024).

Die vergleichsweise große Dichtedifferenz zwischen den Tablettiermischungen der P2- und der P25-Granulate beruht auf den unterschiedlichen Mengen Magnesiumstearat (0.75 % versus 1.5 %).

Die Tablettiermischungen aus den verschiedenen Granulaten werden in den folgenden Kapiteln vereinfachend mit dem Granulatnamen (z. B. „Granulat 1 (P2)“) bezeichnet.

4.2.2 Exzentertablettiermaschine

4.2.2.1 Maximaler Oberstempeldruck

In Abbildung 56 sind die maximalen Oberstempeldrücke in Abhängigkeit von den maximalen Verdichtungsgraden im Wegminimum für die Tablettierung der Diosna P2-Granulate dargestellt.

Es zeigt sich ein Anstieg des Oberstempelmaximaldruckes mit dem Verdichtungsgrad, wobei die Steigung der Kurven bei höheren Verdichtungsgraden steiler wird, was darauf hindeutet, dass der weiteren Verdichtung der Tablettiermasse ein erhöhter Widerstand entgegengesetzt wird. Aufgrund der gleichen Zusammensetzung der Granulate war zu erwarten, dass sie ähnliche Verdichtungseigenschaften aufweisen. Dies wird durch den vergleichbaren Zusammenhang zwischen Oberstempelmaximaldruck und Verdichtungsgrad bestätigt.

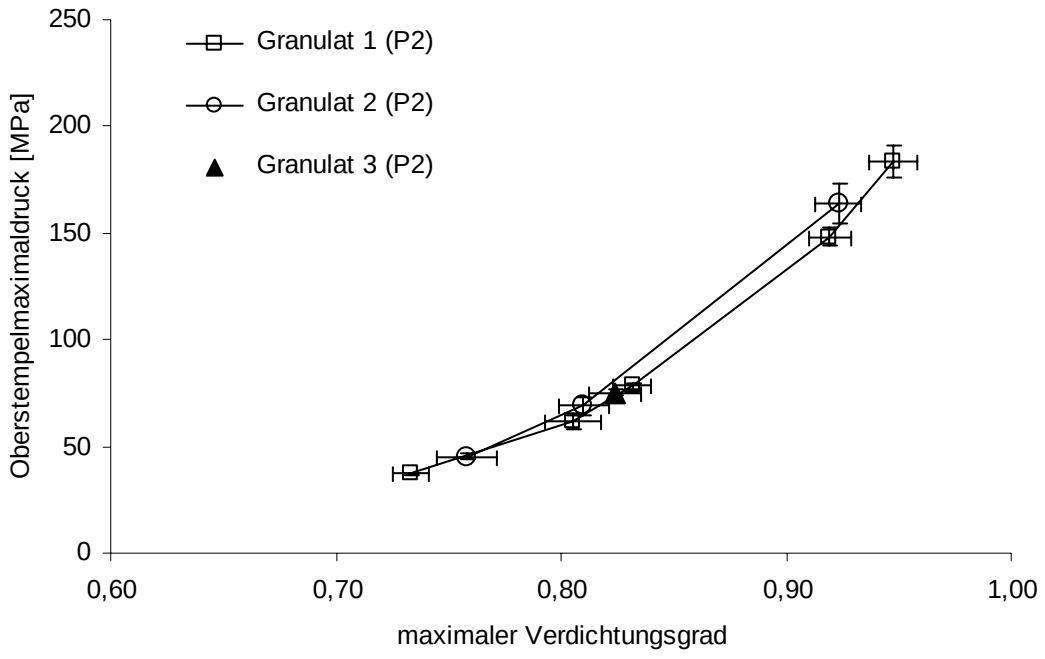

Abbildung 56 Oberstempelmaximaldruck in Abhängigkeit vom maximalen Verdichtungsgrad im Wegminimum für drei Sultiam-Granulate aus dem Diosna P2 (Mittelwerte ± s, n = 20)

4.2.2.2 Kompressionsprofile und Kompaktibilität

Die nach Kapitel 3.2.4.9 mit einem Texture Analyzer {26} bestimmten diametralen Druckfestigkeiten der Minitabletten sind in Abbildung 57 gegen den maximalen Oberstempeldruck dargestellt. Anhand dieser Kompressionsprofile ist zu erkennen, dass die Druckfestigkeit einen deutlichen Anstieg mit zunehmendem Oberstempelmaximaldruck zeigt.

Die Kurven weisen kein Abflachen bei hohen Drücken auf. Dies kann dahingehend interpretiert werden, dass die Tablettiermischungen in dem untersuchten Bereich eine gute Tablettierbarkeit und keine Deckeltendenz aufweisen.

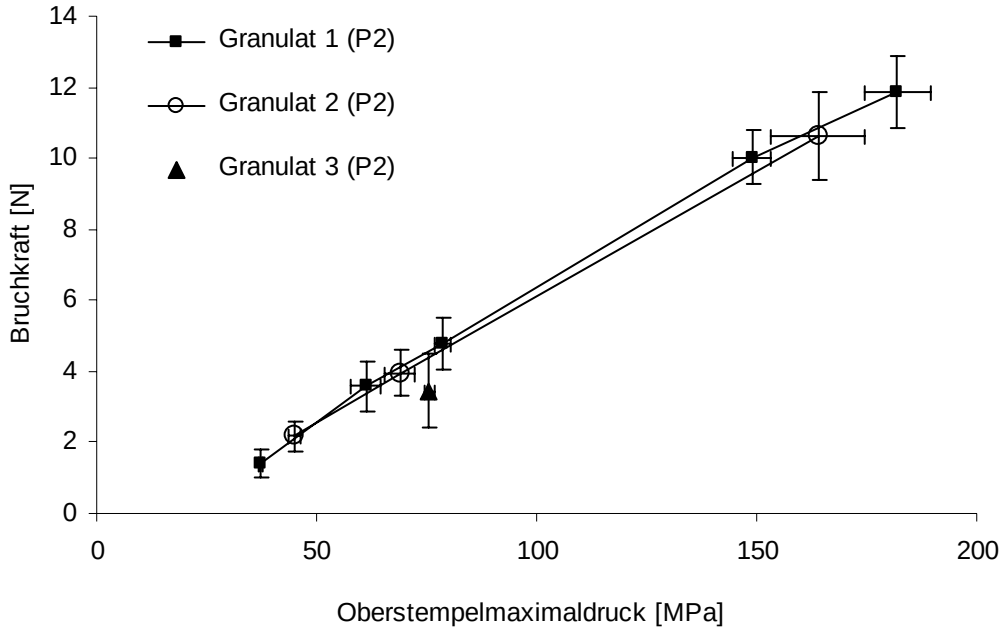

Abbildung 57 Kompressionsprofile von 2 mm - Minitabletten aus drei verschieden Sultiam-Granulaten (Diosna P2): Bruchkraft in Abhängigkeit vom Oberstempelmaximaldruck, Mittelwerte ± s; n = 10 (Oberstempeldruck) bzw n = 30 (Bruchkraft)

Die Minitabletten aus Granulat 1 und 2 zeigen deckungsgleiche Kompressionsprofile, die Druckfestigkeit der Minitabletten aus Granulat 3 ist geringfügig kleiner, was aufgrund der relativ hohen Streuung der Druckfestigkeitsmessung nicht signifikant ist.

In Abbildung 58 ist die Abhängigkeit der Druckfestigkeit vom maximalen Verdichtungsgrad im Wegminimum dargestellt. Der Zusammenhang zwischen diesen

beiden Parametern wird als Kompaktibilität, die Fähigkeit von Pulvern bei Verdichtung feste Komprimate zu bilden, bezeichnet.

Auffällig ist, dass die Zunahme der Druckfestigkeit bis zu einem Verdichtungsgrad von ca. 0.81 etwas flacher verläuft als oberhalb dieses Wertes. Die Minitabletten mit einem kleineren Verdichtungsgrad waren zudem sehr fragil und bröselig.

Soche Knickpunkte in Kompaktibilitätsdiagrammen können nach der Perkolations-theorie als Übergang von losen zu festen Presslingen interpretiert werden [51]. Erst oberhalb der sogenannten Perkolationsschwelle existiert ein durchgängiges Netz von Bindungsstellen.

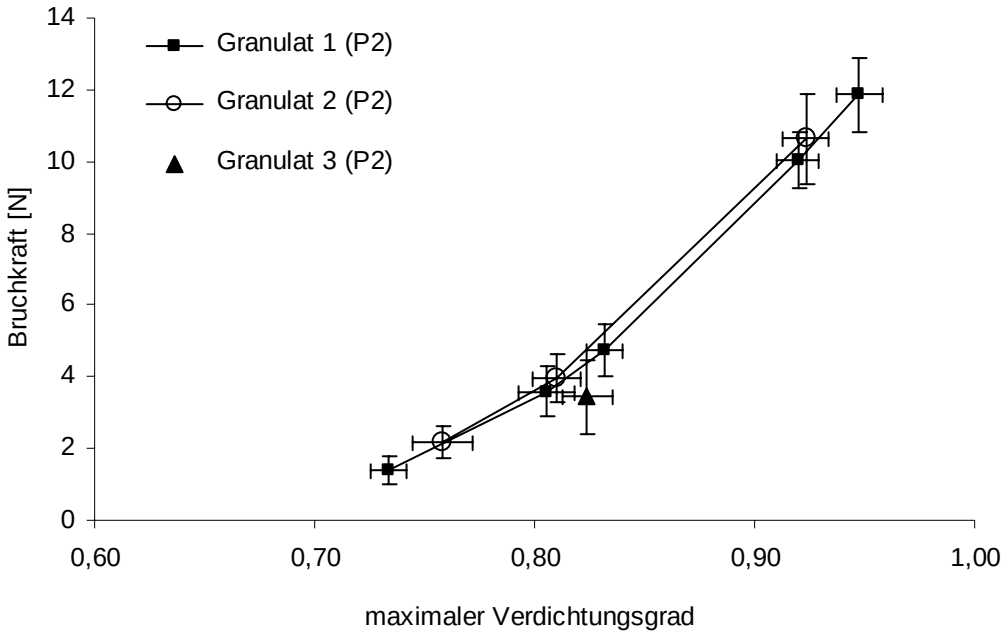

Abbildung 58 Kompaktibilität von 2 mm - Minitabletten aus drei verschieden Sultiam-Granulaten (Diosna P2): Bruchkraft in Abhängigkeit vom maximalen Verdichtungsgrad, Mittelwerte ± s, n = 10 (Oberstempeldruck) bzw. n = 30 (Bruchkraft)

4.2.2.3 Elastische Rückdehnung

Wie in Kapitel 3.2.4.10 beschrieben, werden bei der elastischen Rückdehnung der Minitabletten die schnelle und langsame Rückdehnung unterschieden.

Die Ergebnisse für die schnelle elastische Rückdehnung sind in Abbildung 59 dargestellt:

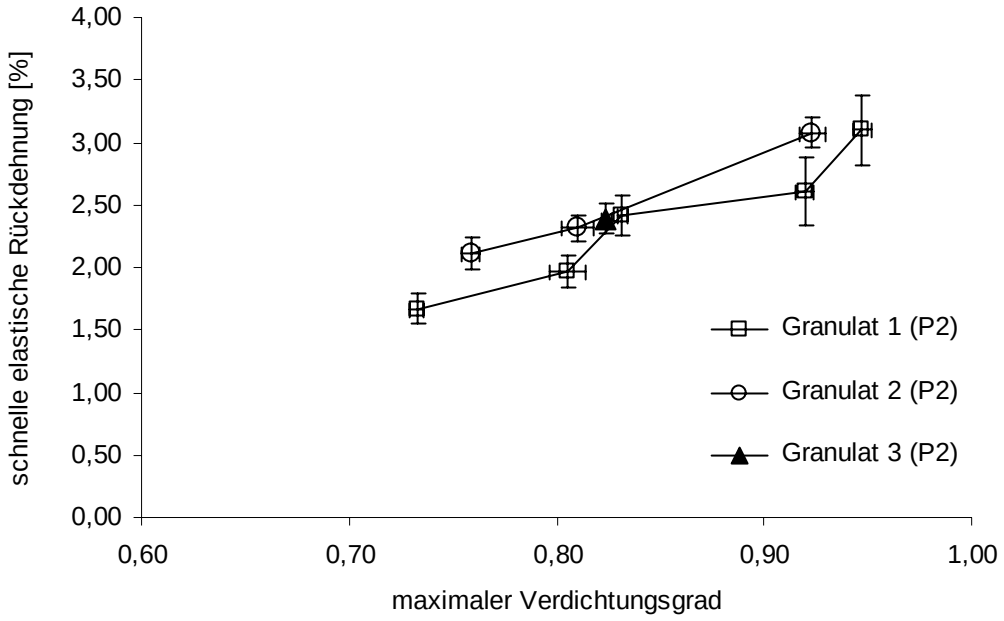

Abbildung 59 Schnelle elastische Rückdehnung bei verschiedenen maximalen Verdichtungsgraden für drei Sultiam-Granulate aus dem Diosna P2 (Mittelwert ± s, n = 20)

Es zeigte sich eine Zunahme der Rückdehnung mit steigendem maximalen Verdichtungsgrad. Offensichtlich nimmt der Anteil an elastischer Verformung, der während der Tablettierung auftritt, mit steigender Verdichtung zu.
Das Ausmaß der schnellen elastischen Rückdehnung liegt je nach Verdichtungsgrad zwischen 1.7 und 3.1 % und ist von der Größenordnung her vergleichbar mit den von Lennartz [50] beobachteten Rückdehnungen von 2 mm-Minitabletten mit 30 % Paracetamolgehalt.

Die langsame elastische Rückdehnung nach Auswurf der Tabletten ist - wie in Abbildung 60 zu erkennen - erwartungsgemäß deutlich geringer als die schnelle elastische Rückdehnung und lag im Mittel bei 0.33 % (n = 270 Tabletten) und maximal

bei 0.97 %. Die geringe Rückdehnung ist für die Weiterverarbeitung der Tabletten z. B. beim Befilmen und Verblistern von Vorteil.

Zwischen den drei Granulaten sind keine signifikanten Unterschiede bezüglich der langsamen elastischen Rückdehnung erkennbar. Auch ist keine Abhängigkeit der Rückdehnung vom Verdichtungsgrad erkennbar.
Die Streuung der langsamen elastischen Rückdehnung ist im Mittel 1.5-mal größer als bei der schnellen Rückdehnung (die sehr langen Fehlerbalken täuschen aufgrund der unterschiedlichen Ordinatenskalierung in Abbildung 59 und Abbildung 60 einen noch größeren Unterschied vor). Dies ist vermutlich darauf zurückzuführen, dass der größte Anteil der langsamen elastischen Rückdehnung relativ schnell nach dem Ausstoß stattfindet. Die Zeitdauer vom Auswurf bis zur Vermessung war jedoch aus praktischen Gründen nicht für alle Tabletten exakt gleich lang.

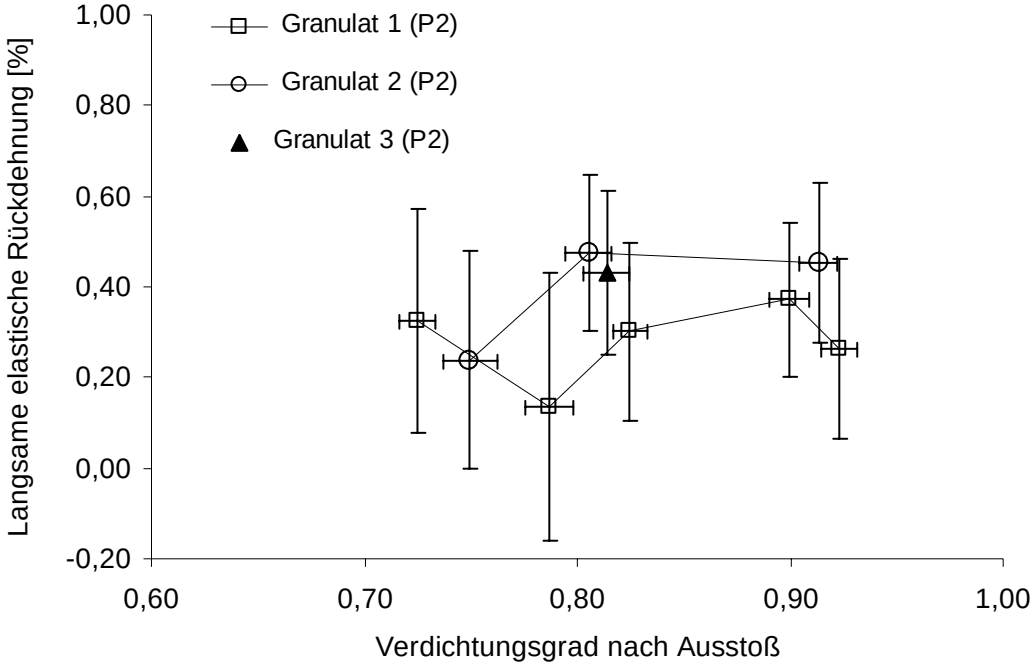

Abbildung 60 Langsame elastische Rückdehnung für verschiedene Verdichtungsgrade nach Auswurf der 2 mm - Minitabletten für drei Sultiam-Granulate aus dem Diosna P2 (Mittelwert ± s, n = 60)

4.2.2.4 Test-Produktionsläufe

Um einen ersten Eindruck über die Eignung der Sultiam-Granulate für die praktische Minitablettierung zu bekommen, wurde mit jedem der drei Granulate ein Probelauf mit jeweils ca. 200 Pressvorgängen vorgenommen. In Tabelle 47 sind die Streuungen der Tablettenmassen und des Gehaltes gegenübergestellt:

Tabelle 47 Probetablettierung dreier Diosna P2 - Granulate auf der Fette EXI: Streuung von Tablettenmasse (n = 20) und Sultiam-Gehalt (n = 10)

	Tablettenmasse		Gehalt (mg/Tablette)	
	s_{rel} [%]	max[1] [%]	s_{rel} [%]	max[1] [%]
Granulat 1 (P2)	0.98	1.5	1.60	2.3
Granulat 2 (P2)	1.10	2.3	2.59	4.5
Granulat 3 (P2)	0.95	2.0	1.95	3.9

[1]max = Betrag der maximalen Abweichung vom Mittelwert.

Die Streuungen von Tablettenmasse und Gehalt waren für alle drei Granulate sehr gering und erfüllten die Anforderungen des Europäischen Arzneibuches an die Gleichförmigkeit von Masse und Gehalt: Die vom Arzneibuch tolerierten maximalen Abweichungen vom Mittelwert betragen für die Masse 5 % (bei Annahme der engsten Toleranzgrenzen) und für den Gehalt 15 %.

Darüberhinaus ist zu erkennen, dass für die drei Granulate kein großer Unterschied im Ausmaß der Streuung besteht. Tendenziell weist Granulat 1 die geringsten Abweichungen vom Mittelwert auf, was damit übereinstimmt, dass es sich hierbei um das Granulat mit der geringsten Stockungstendenz handelt.

Da die Tablettiergeschwindigkeit sehr gering war, sollen diese Ergebnisse nur als erster Anhaltspunkt dafür dienen, dass die Tablettierung der Sultiam-Granulate in der Praxis möglich zu sein scheint.

4.2.3 Rundläufertablettiermaschine

4.2.3.1 Vergleich verschiedener Fülleinrichtungen

Die Eignung zweier Fülleinrichtungen für die Minitablettierung mit Mehrfachwerkzeugen wurde wie in Kapitel 3.2.5.4 beschrieben untersucht.

• Gesamtmasse der 19 Tabletten eines Tablettierwerkzeuges:

Die Streuung der Gesamtmasse war für alle Versuche mit den beiden Fülleinrichtungen sehr gering (Tabelle 48). Die Versuche mit dem Füllgarten zeigen mit einer Ausnahme (Flowlac, 28 UpM) etwas höhere Standardabweichungen, allerdings sind auch diese akzeptabel.
Daraus lässt sich ableiten, dass die Fließfähigkeit der Tablettiermischungen sehr gut war, so dass sich für beide Fülleinrichtungen eine reproduzierbare Füllung der Matrizen ergab.

Tabelle 48 Relative Standardabweichung [%] der Gesamtmasse aller 19 Minitabletten eines Mehrfachwerkzeuges (10 Pressvorgänge)

Versuch	Füllgarten	Rührflügelfüllschuh
Flowlac, 28 UpM	0.23	0.29
Flowlac, 44 UpM	0.47	0.18
Cellactose, 28 UpM	0.64	0.15
Cellactose, 44 UpM	0.57	0.26

• Einzelmassen der 19 Minitabletten:

Die Untersuchung der Einzelmassen eines Pressvorganges führte zu dem unerwarteten Ergebnis, dass die Streuung der Einzelmassen bei der Verwendung des Füllgartens extrem hoch war (Tabelle 49). Die relative Standardabweichung lag je nach Hilfsstoff und Tablettiergeschwindigkeit zwischen 5 und 8 %.
Betrachtet man die Spannen der relativen Tablettenmassen, so ist ersichtlich, dass Einzelwerte, die um mehr als 10 % vom Mittelwert abwichen (Flowlac, 28 und 44 UpM), auftraten.
Die Schwankungen der Flowlac-Versuche waren so groß, dass die Anforderungen des

Arzneibuches an die Gleichförmigkeit der Masse auch für die großzügigste Toleranzklasse (erlaubte Abweichung vom Mittelwert: 10 % bzw. für maximal 2 von 20 Tabletten 20 %) nicht erfüllt werden konnten. Die Spannen der Cellactose-Versuche waren etwas geringer, so dass diese Anforderung knapp gehalten werden konnten.
Im Gegensatz dazu führten die Versuche mit dem Rührflügelfüllschuh zu sehr guten Ergebnissen: Die Streuung der Einzelmassen war für alle Versuche sehr gering und die maximale Abweichung vom Mittelwert lag bei 2.5 % (Cellactose, 44 UpM).

Tabelle 49 Mittlere relative Standardabweichung und maximale Spanne (bezogen auf die mittlere Tablettemasse) der Einzelmassen eines Pressvorganges (n = 4)

Versuch	Füllgarten		Rührflügelfüllschuh	
	s_{rel} [%]	Spanne [%]	s_{rel} [%]	Spanne [%]
Flowlac, 28 UpM	8.22	89.5 – 114.6	0.70	97.9 – 101.4
Flowlac, 44 UpM	6.62	90.4 – 111.3	0.83	97.8 – 101.5
Cellactose, 28 UpM	5.28	89.1 – 109.6	0.80	98.3 – 102.4
Cellactose, 44 UpM	5.00	91.3 – 108.7	1.06	97.5 – 102.1

• Positionsabhängige Einzelmassen:

Nun kam die Frage auf, ob die Über- und Unterfüllung einzelner Matrizen bei Verwendung des Füllrahmens immer bei denselben Matrizenöffnungen auftrat. Die Bestimmung der positionsabhängigen Einzelmassen zeigte, dass die Befüllung der einzelnen Positionen nicht zufällig streute, sondern sehr gut reproduzierbar war: In Abbildung 61 ist die Tablettenmasse in Abhängigkeit von der Position der einzelnen Matrizenöffnung zu erkennen. Die Anordnung der 19 Matrizenöffnungen im Mehrfachwerkzeug ist in Abbildung 62 dargestellt. Die Positionen 5, 6, 7, 9, 10 und 17 sind dabei offensichtlich besonders kritisch, da sie für extrem hohe bzw. niedrige Tablettenmassen verantwortlich sind.

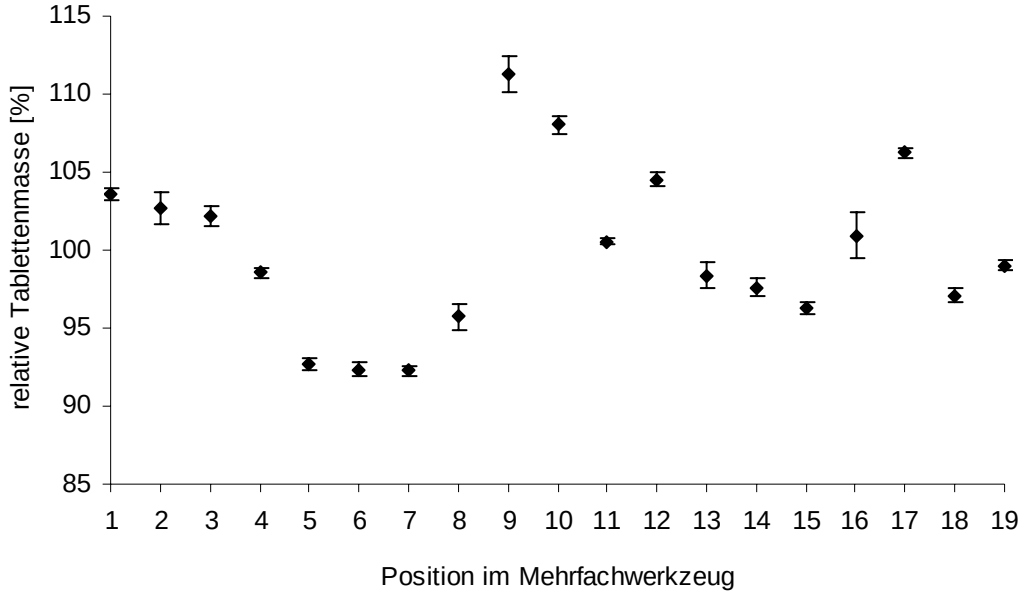

Abbildung 61 Relative Tablettenmasse an verschiedenen Positionen des Mehrfachwerkzeuges bei Verwendung eines Füllgartens (Mittelwerte ± s, n = 5)

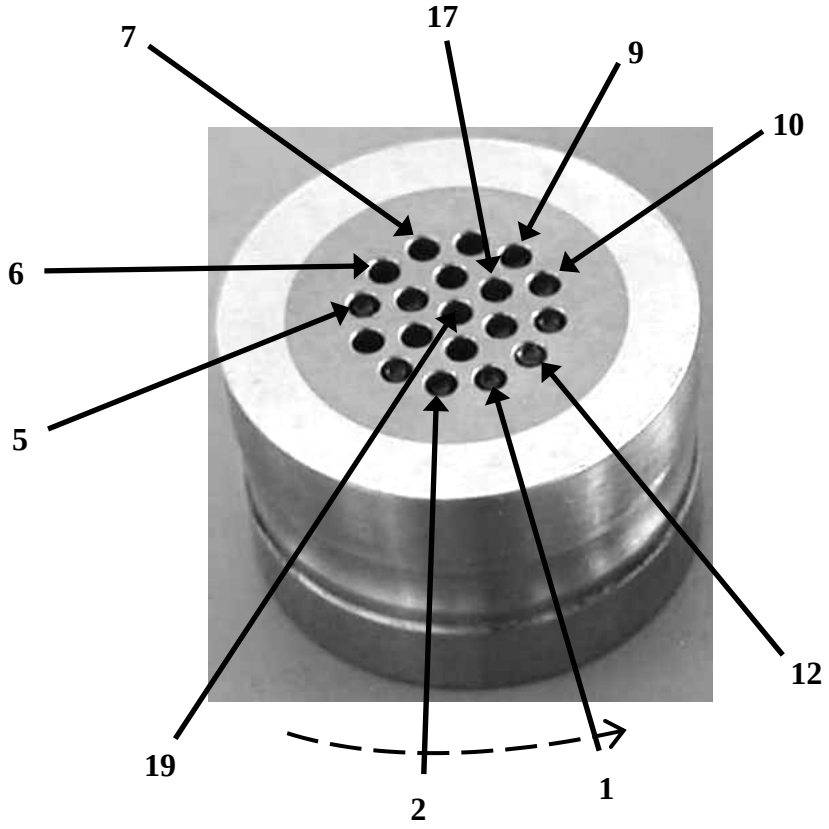

Abbildung 62 Nummerierung der verschiedenen Positionen der Matrizenöffnungen innerhalb eines Mehrfachwerkzeuges. Der gestrichelte Pfeil deutet die Bewegunsrichtung des Matrizentisches an.

Bei Verwendung des Rührflügelfüllschuhs sind die positionsabhängigen Abweichungen der Tablettenmasse dagegen sehr viel geringer (Abbildung 63): Es zeigen sich relativ gleichmäßige Tablettenmassen an allen Positionen des Mehrfachwerkzeuges mit einer maximalen Abweichung vom Mittelwert von 1.7 % für die Matrizenöffnung 12.

Die Streuung der relativen Tablettenmassen an den einzelnen Positionen des Mehrfachwerkzeuges war im Vergleich zum Füllgarten nur geringfügig niedriger: Die mittlere relative Standardabweichung betrug 0.4 % gegenüber 0.6 %.
Bei der Tablettierung mit dem Rührflügelfüllschuh war an Position 6 des Mehrfachwerkzeuges eine auffallend hohe relative Standardabweichung zu verzeichnen (2.4 %, siehe Abbildung 63). Diese hohe Streuung kam dadurch zustande, dass eine der fünf Verdichtungen zu einer deutlich höheren Tablettenmasse führte. Es kann hier von einem Ausreißer ausgegangen werden (Ausreißertest nach Dixon, $\alpha = 0.01$, [78]).

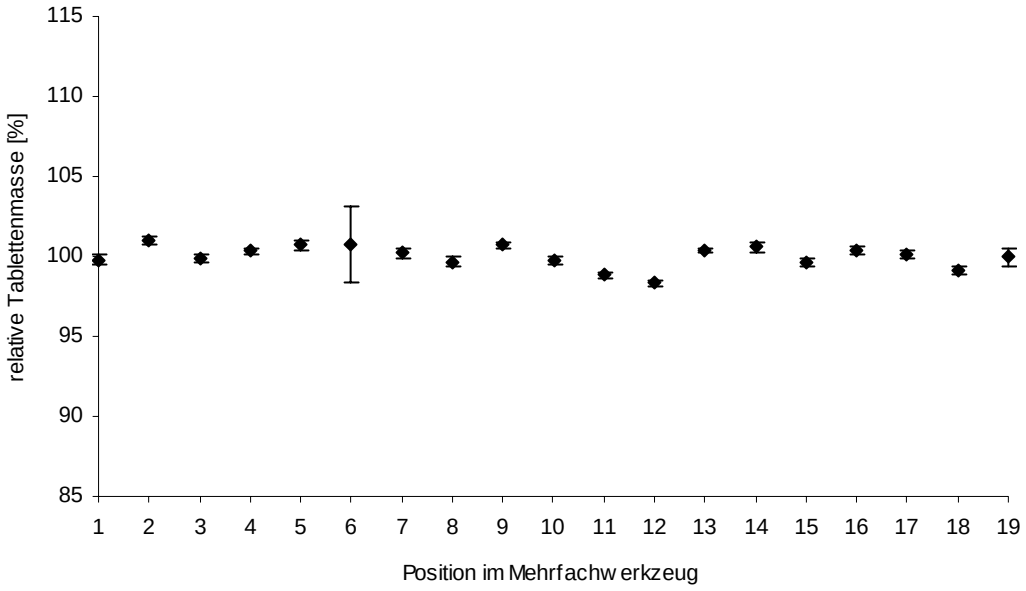

Abbildung 63 Relative Tablettenmasse an verschiedenen Positionen des Mehrfachwerkzeuges bei Verwendung eines Rührflügelfüllschuhs (Mittelwerte ± s, n = 5)

Die Unterschiede der Tablettenmassen zwischen den einzelnen Positionen des Mehrfachwerkzeuges waren bei Verwendung des Rührflügelfüllschuhs sehr gering, aber dennoch reproduzierbar. Deshalb stellte sich die Frage, wodurch diese Restschwankungen erklärt werden können.

Eine häufige Ursache für Gewichtsschwankungen von Tabletten sind uneinheitlich lange Unterstempel. Deshalb wurden die Unterstempel des verwendeten Mehrfachwerkzeuges wie in Kapitel 3.2.5.4 beschrieben genauer untersucht. Die Abweichungen der Stempellängen und die daraus theoretisch resultierenden Abweichungen der Tablettenmassen sind in Tabelle 50 gegenübergestellt. Die maximale Tablettenmasse liegt 0.99 % über der mittleren Masse - also nur geringfügig höher als die theoretisch durch den kürzesten Unterstempel bedingte Masse, die 0.74 % über dem Mittelwert liegt. Die kleinste beobachtete Tablettenmasse liegt mit 1.68 % deutlich unter der für den längsten Unterstempel berechneten Massenabweichung von 0.68 %.
Unterstempellängen und Tablettenmassen an den entsprechenden Einzelpositionen weisen eine signifikante Korrelation auf: Der Korrelationskoeffizient von − 0.6867 ist nach R. A. Fischer [78] signifikant unterschiedlich zu Null ($n = 19$, $p = 0.01$).

Bei Betrachtung der Abbildung 64 wird allerdings deutlich, dass der Zusammenhang unscharf ist. Demnach müssen noch weitere Faktoren, wie z. B. Schwankungen der Fließgeschwindigkeit der Tablettiermischungen einen Einfluss auf die Tablettenmasse nehmen.

Tabelle 50 Positionsabhängige Einzelmassen bei Mehrfachwerkzeugen: Theoretische und praktische Abweichungen der relativen Tablettenmasse

Maximale Abweichung der Unterstempellänge vom Mittelwert [mm][1]	maximale relative Tablettenmasse [%]	
	berechnet[2]	beobachtet[3]
+ 0.019	99.42	98.32
− 0.024	100.74	100.99

[1]Die Abweichungen der Stempellängen liegen innerhalb der üblicherweise anerkannten Toleranzen von ± 25 µm [83].
[2]Aus der mittleren Tablettenmasse der Versuche (6.66 mg) und der Stampfdichte von Flowlac (0.65 g / cm3) wurde die mittlere Füllhöhe berechnet. Die Abweichungen der Füllhöhe, bedingt durch die Unterstempellängen (Spalte 1), dienten zur Berechnung der theoretischen minimalen und maximalen Tablettenmasse, die relativ zur mittleren Tablettenmasse angegeben wurden.
[3]Minimale und maximale Tablettenmasse eines Verdichtungsvorgangs bezogen auf die mittlere Tablettenmasse bei Verwendung eines Rührflügelfüllschuhs (Mittelwert aus fünf Verdichtungen).

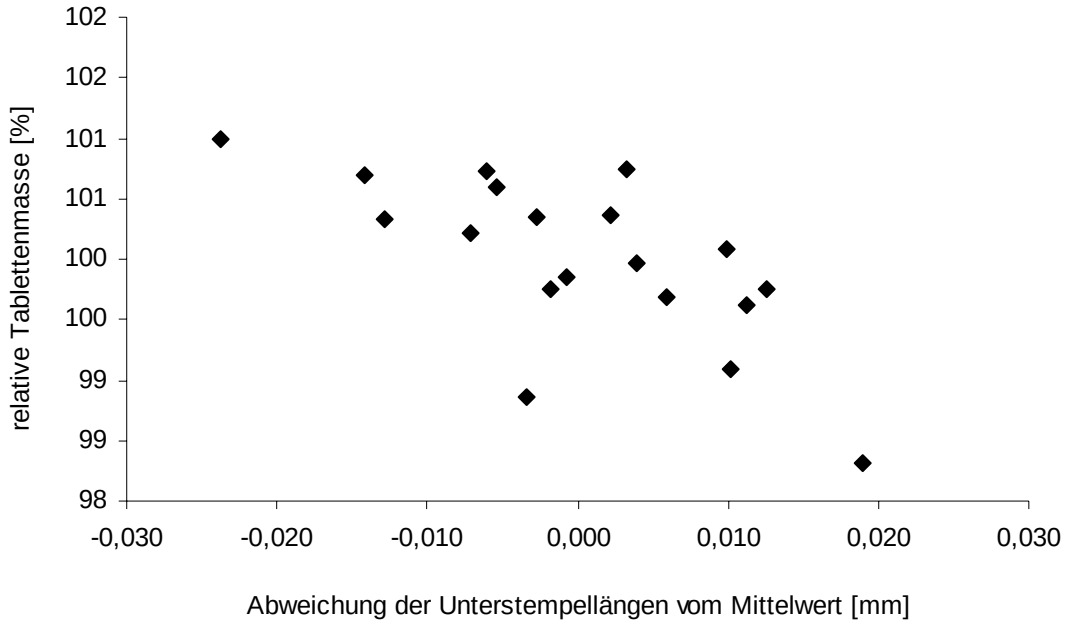

Abbildung 64 Rührflügelfüllschuh: Zusammenhang zwischen Unterstempellänge und relativer Tablettenmasse (bezogen auf die mittlere Tablettenmasse von fünf Verdichtungsvorgängen), Korrelationskoeffizient - 0.6867

Insgesamt betrachtet zeigten sich extreme Unterschiede der Gleichförmigkeit der Einzelmassen für die beiden untersuchten Fülleinrichtungen.

Als Ursache kommen die unterschiedlichen Pulverbewegungen in der Füllregion in Betracht: Im Füllgarten ergibt sich eine Wechselwirkung zwischen dem horizontalen Transport des Pulvers auf dem rotierenden Matrizentisch und den Barrieren, die den Transport des Pulvers behindern. Das daraus resultierende Fließmuster im Füllgarten ist sehr komplex und es lassen sich Zonen mit ganz unterschiedlichen Pulverbewegungen beobachten. Aufgrund des kleinen Durchmessers der einzelnen Matrizenöffnungen bewegen sich die 19 Öffnungen auf individuellen Bahnen unter der Füllstation hindurch, die sich bezüglich der Bewegungsrichtung und -geschwindigkeit der Pulverpartikel unterscheiden. Daraus folgt eine unterschiedliche Füllung jedes einzelnen Matrizenloches.

Der Rührflügelfüllschuh zwingt das Pulver zu einem regelmäßigeren Fließen über den gesamten Füllbereich, wodurch eine gleichmäßigere Füllung der 19 Matrizenhohlräume ermöglicht wird. Es gibt anscheinend nur noch geringe Unregelmäßigkeiten im Bewegungsbild der Pulverpartikel, die zusammen mit den Längenunterschieden der Unterstempel als Ursache für die Reststreuung der Tablettenmassen in Frage kommen.

Diese Untersuchungen haben gezeigt, dass die Eignung der Fülleinrichtung bei der Minitablettierung mit Mehrfachwerkzeugen genau betrachtet werden muß.
Es ist insbesondere anzumerken, dass die Streuungen der Tablettenmassen aufgrund der hohen Reproduzierbarkeit der Über- und Unterfüllung der einzelnen Matrizenhohlräume nicht durch eine Beobachtung der Gleichförmigkeit der Presskräfte oder der Gesamtmassen eines Pressvorganges bemerkt werden können. Im Rahmen der Entwicklung ist vielmehr eine Betrachtung der Einzelmassen notwendig.

Bei Verwendung einer ungeeigneten Fülleinrichtung resultieren Minitabletten, die die hohen Erwartungen an die Gleichförmigkeit der Masse, des Gehaltes und weitere Eigenschaften, wie mechanische Festigkeit und Freisetzungsverhalten, nicht erfüllen können.

In der vorliegenden Arbeit wurde für alle weiteren Tablettierversuche der Rührflügelfüllschuh eingesetzt.

4.2.3.2 Tablettenproduktion

Mit drei Diosna P25-Granulate wurden, wie in Kapitel 3.2.5.5 beschrieben, eine Tablettenproduktion auf der Rundläufertablettiermaschine durchgeführt. Die Beurteilung der Tablettenchargen erfolgte anhand der im folgenden diskutierten Parameter.

4.2.3.2.1 Gleichförmigkeit der Presskräfte

Die Streuung der Presskräfte war für alle drei Chargen gering: Die relative Standardabweichung der Presskräfte über die gesamte Produktionsdauer betrug 3.5, 3.8 bzw. 2.9 %.
Schwankungen der Presskräfte von unter 5 % gehen (bei Verwendung von Einfachwerkzeugen) meist mit Masseschwankungen von unter 1 % einher und können deshalb als Hinweis für eine hohe Gleichförmigkeit der Masse dienen [81].

4.2.3.2.2 Gleichförmigkeit der Masse

Wie in Tabelle 51 zu erkennen ist, war die Gleichförmigkeit der Masse für alle drei Produktionsläufe akzeptabel: Die relative Standardabweichung der Tablettenmassen lag zwischen 1.5 und 2 % und die maximalen Abweichungen vom Mittelwert deutlich unter 10 %.

Tabelle 51 Gleichförmigkeit der Masse für drei Produktionsläufe auf der Rundläufer-tablettiermaschine

	MW[1] [mg]	s_{rel}[1] [%]	max[2] [%]	Anzahl Tabletten in äußeren Toleranzgrenzen (MW ± 10 %)[3]
Granulat 1 (P25)	6.71	1.46	6.54	0 / 0 / 1 / 0 / 0
Granulat 2 (P25)	6.73	1.96	7.17	1 / 1 / 0 / 0 / 1
Granulat 5 (P25)	6.74	1.56	6.66	0 / 1 / 0 / 0 / 0

[1]n = 100.

[2]max = Betrag der maximalen Abweichung vom Mittelwert, n = 100.

[3]Gleichförmigkeit der Masse nach Arzneibuch (Toleranzklasse 5 / 10 %), fünf Prüfungen pro Tablettencharge.

Die Anforderungen des Europäischen Arzneibuches an die Gleichförmigkeit der Masse konnten bei weitem erfüllt werden: Bei den pro Tablettiercharge fünffach durchgeführten Prüfungen zeigte sich jeweils maximal eine Tablette in den äußeren Toleranzgrenzen. Dies ist insofern hervorzuheben, als die engsten Toleranzgrenzen verwendet wurden, die ein Abweichen von 5 bzw. 10 % vom Mittelwert erlauben, obwohl nach Arzneibuch für Tabletten geringer Masse großzügigere Grenzen (Abweichungen von 10 bzw. 20 % vom Mittelwert) angelegt werden dürften. Im Vergleich zu den Probeläufen auf der Exzentertablettiermaschine (Tabelle 47) sind die Streuungen der Tablettenmasse etwas höher. Dies ist darauf zurückzuführen, dass die „Produktion“ an der Exzentertablettiermaschine nur aus 200 Pressvorgängen bei sehr niedriger Tablettiergeschwindigkeit bestand, während die Tablettierungen auf der Rundläufermaschine bei höherer Geschwindigkeit über 3 Stunden liefen. Durch systematische Abweichungen der mittleren Prozesslage im Verlauf der Produktion können sich insgesamt höhere Streuungen als bei kurzen Tablettierprozessen ergeben, z. B. kann es im Verlauf der Produktion durch Vibrationen zu einer Zunahme der Bulkdichte der Tablettiermischung und damit zu einem Anstieg der Tablettenmasse kommen. Dieses „Hochlaufen“ der Tablettenmasse ist in der Regelkarte von Granulat 1 (P25) gut zu erkennen (Abbildung 24).

4.2.3.2.3 Gleichförmigkeit des Gehalts

Die Streuung des Sultiam-Gehalts der Minitabletten war für alle drei Produktionen akzeptabel (Tabelle 52): Die maximalen Abweichungen vom Mittelwert lagen zwischen 3.4 und 8.5 %. Die Anforderungen des Europäischen Arzneibuchs, das Abweichungen von bis zu 15 % vom Mittelwert toleriert, konnten demnach erfüllt werden.

Tabelle 52 Gleichförmigkeit des Gehaltes für drei Produktionsläufe auf der Rundläufer-tablettiermaschine (n = 10)

	MW [mg]	s_{rel} [%]	max[1] [%]
Granulat 1 (P25)	2.1	2.71	4.95
Granulat 2 (P25)	2.0	3.83	8.35
Granulat 5 (P25)	2.0	2.47	3.43

[1]max = Betrag der maximalen Abweichung vom Mittelwert.

Die Streuungen des Gehaltes sind erwartungsgemäß etwas größer als die der Tablettenmasse, was auf einer nicht vollständig homogenen Verteilung des Wirkstoffes in den Granulaten beruht. Aus den bereits im vorherigen Kapitel genannten Gründen weist auch der Gehalt für die Rundläufertablettierung eine etwas höhere Streuung auf als für die Tablettierung auf der Exzentermaschine (Tabelle 47).

4.2.3.2.4 Mittlerer Verdichtungsgrad und Druckfestigkeit

Für die weitere Verarbeitung der Minitabletten, z. B. bei Befilmung, Transport oder Verpackung, sind ihre mechanischen Eigenschaften von Bedeutung. Diese sind u. a. vom Verdichtungsgrad der Presslinge abhängig.

Für die Berechnung des Verdichtungsgrades wurden die Tablettendimensionen nach 14tägiger Lagerung herangezogen, da danach keine größeren Änderungen mehr durch elastische Rückdehnung zu erwarten sind.

Der mittlere Verdichtungsgrad (Tabelle 53) beträgt für die drei Tablettenchargen 0.86 bzw. 0.87, der etwas höhere Verdichtungsgrad der Charge P25 (2) ist auf die geringfügig niedrigere Tablettenhöhe zurückzuführen.

Die mittlere Druckfestigkeit der Minitabletten beträgt 6.4 bis 7.8 N, wobei die Tablettencharge 2 (P25) eine signifikant höhere Druckfestigkeit als die beiden anderen

aufweist (Mittelwertsvergleich mit Bonferroni t-test, p = 0.05 (5)). Der höhere Verdichtungsgrad macht sich hier bemerkbar.

Tabelle 53 Höhe, Durchmesser, Verdichtungsgrad und Bruchfestigkeit der Minitabletten aus den Rundläuferproduktionen nach 14tägiger Lagerung im Klimaraum (MW ± s, n = 50)

	Höhe [mm]	Durchmesser [mm]	Verdichtungsgrad	Druckfestigkeit [N]
Granulat 1 (P25)	2.02 ± 0.0156	2.01 ± 0.0042	0.86 ± 0.0103	6.9 ± 1.18
Granulat 2 (P25)	2.01 ± 0.0140	2.01 ± 0.0037	0.87 ± 0.0140	7.8 ± 1.36
Granulat 5 (P25)	2.02 ± 0.0141	2.01 ± 0.0040	0.86 ± 0.0139	6.4 ± 1.11

4.2.3.2.5 Langsame elastische Rückdehnung

Für die Charge 5 (P25) wurde die langsame elastische Rückdehnung der Tabletten aus den Tablettendimensionen nach Auswurf und nach 14tägiger Lagerung analog zu 3.2.4.10 berechnet: Sie betrug im Mittel 0.39 % (n = 24) und liegt damit in der gleichen Größenordnung wie bei der Tablettierung mit der Exzentermaschine (Abbildung 60).

4.2.3.2.6 Rasterelektronenmikroskopie

Die Betrachtung von Minitabletten der Charge 2 (P25) im Rasterelektronenmikroskop zeigte eine relativ unregelmäßige Oberfläche (Abbildung 65) mit vielen Zwischenräumen, die auf eine hohe Restporosität der Tablette hinweisen. Man kann Granulatkörner erahnen, die bei der Komprimierung nicht vollständig verformt wurden.

Im oberen und unteren Bereich des Steges scheint die Verdichtung etwas stärker zu sein - hier zeigt die Oberfläche weniger Zwischenräume. Das ist ein typisches Phänomen für eine Rundläufertablettierung, da dort Ober- und Unterstempel gleichmäßig aufeinanderzufahren und Druck auf die Tablette ausüben. Im mittleren Bereich der Tablette sind die wirkenden Kräfte aufgrund von Reibungsverlusten etwas geringer. Eine stärkere Verdichtung zeigt sich ebenfalls im Bereich der Kanten bei Aufsicht auf die Wölbung der Tablette (Abbildung 66).

Die Bruchfläche einer halbierten Tablette zeigt deutlich Granulatkörner, die in ihrer Identität noch erhalten sind (Abbildung 67).

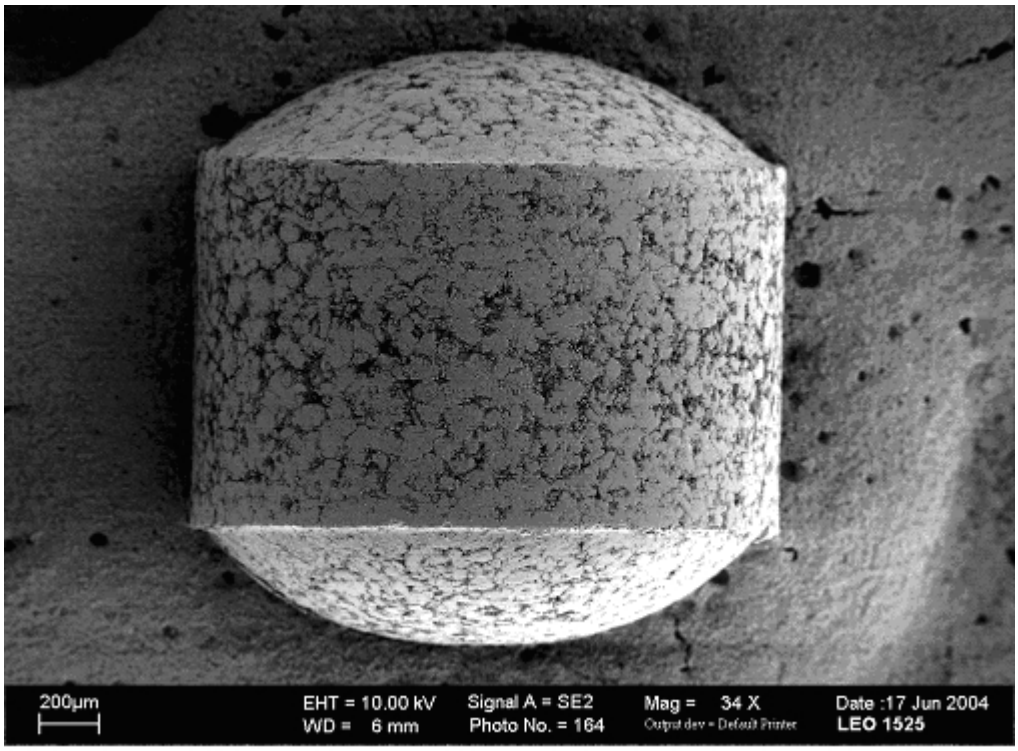

Abbildung 65 REM-Aufnahme (34fach vergrößert): Minitablette Charge 2 (P25), Verdichtungsgrad ca. 0.87

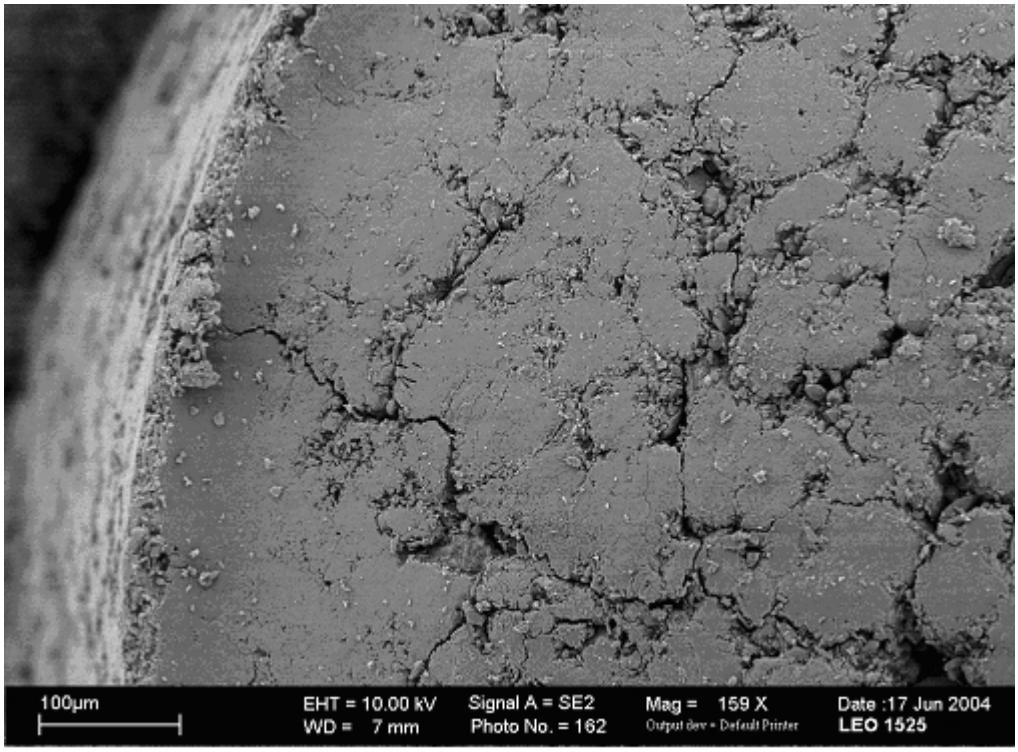

Abbildung 66 REM-Aufnahme (159fach vergrößert): Aufsicht auf die Wölbung im Bereich der Kante einer Minitablette von Charge 2 (P25), Verdichtungsgrad ca. 0.87

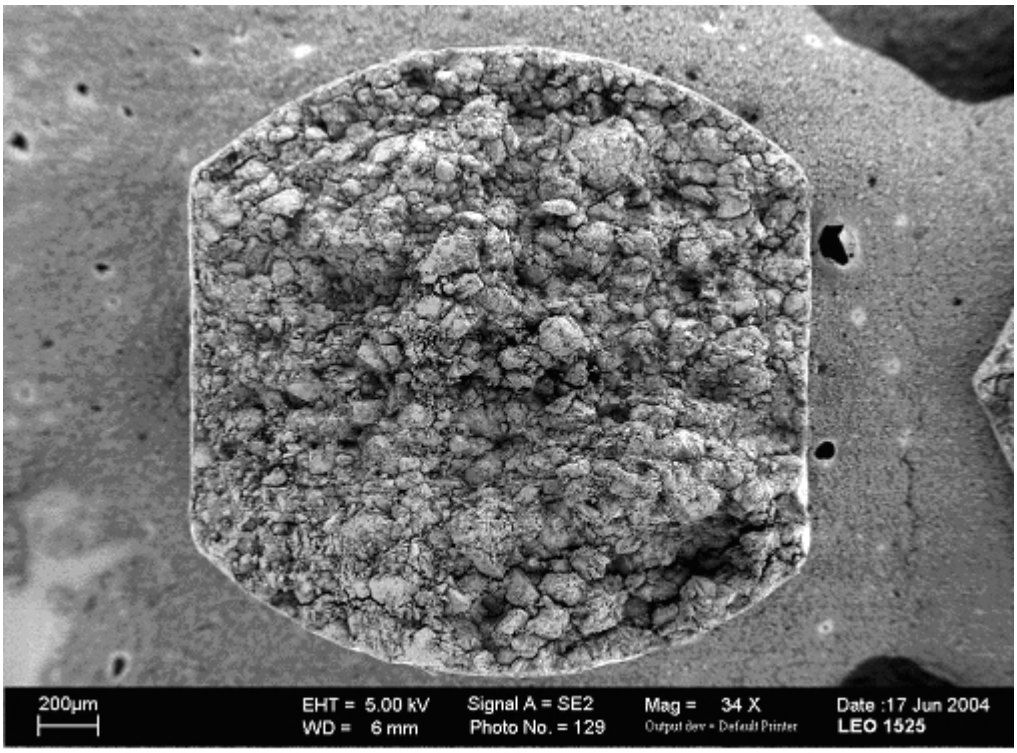

Abbildung 67 REM-Aufnahme (34fach vergrößert): Bruchfläche einer befilmten Minitablette aus Charge 1 (P25), Verdichtungsgrad ca. 0.86

Durch diese Aufnahmen wird deutlich, dass über den Verdichtungsgrad von 0.86 hinaus eine höhere Komprimierung der Tabletten möglich sein sollte, bei der weitere Granulatkörner verformt werden und dadurch zum Aufbau weiterer Bindungskräfte beitragen können. Dies konnte durch die Exzentertablettierung gezeigt werden: Hier wurden Verdichtungsgrade bis 0.95 erzielt, wobei noch kein Druckfestigkeitsmaximum erreicht war (Abbildung 58).

Dennoch weisen die Minitabletten bereits bei dem relativ niedrigen Verdichtungsgrad eine hohe mechanische Stabilität auf, wie die Friabilitätsuntersuchungen in Kapitel 4.3.1 zeigen.

4.2.4 Zusammenfassung der Tablettierversuche

Die Versuche an der Exzentertablettiermaschine zeigten ein gutes Tablettierverhalten der Sultiam-Granulate:
Die Kompressionsprofile wiesen keine Abflachung bei höheren Presskräften auf, was auf ein gutes Kompaktierverhalten ohne Deckelneigung hinweist. Eine Klebetendenz konnte ebenfalls nicht beobachtet werden. Desweiteren war nach dem Auswurf der Tabletten nur eine geringe elastische Rückdehnung zu beobachten, was günstig für eine nachfolgende Befilmung der Minitabletten ist.

Eine ausreichende Fließfähigkeit der Granulate und die daraus resultierende gleichmäßige Matrizenfüllung konnte bei drei Produktionsläufen auf der Rundläufer-tablettiermaschine durch die geringe relative Standardabweichung der Presskräfte, die deutlich unter 5 % lag, gezeigt werden. Auch die Endkontrollen bestätigten, dass die Minitablettierung der untersuchten Feuchtgranulate problemlos möglich war: Es wurde eine hohe Gleichförmigkeit der Einzeltablettenmassen mit einer relativen Standardabweichung von unter 2 % erreicht. Die Gleichförmigkeit des Gehalts erfüllte ebenfalls die Qualitätsanforderungen des Europäischen Arzneibuchs.
Durch die Verwendung von automatischen Regelsystemen, die bei Abweichungen schneller und präziser entgegensteuern können, ließe sich die Streuung der Tablettenmassen weiter optimieren.

Die Tablettierversuche zeigten also, dass die untersuchten Feuchtgranulate prinzipiell für die Tablettenproduktion geeignet sind. Ob auch die Verarbeitung auf den heute üblichen Hochleistungsmaschinen möglich ist, konnte im Rahmen dieser Arbeit nicht untersucht werden. Es ist durchaus denkbar, dass sich gewisse Faktoren erst unter Produktionsbedinungen als kritisch herausstellen werden.
Es ist z. B. denkbar, dass die Streuung der Tablettenmasse bei zunehmender Tablettier-geschwindigkeit ansteigt, da die zur Verfügung stehende Füllzeit geringer wird.

Desweiteren kommt es bei höheren Tablettiergeschwingigkeiten häufig zu einem Ansteigen der Ausstoßkräfte, da sich aufgrund der kürzeren Kontaktzeiten zwischen Stempeln und Pulverbett der Anteil an elastischer Verformung erhöht. Aufgrund der im Verhältnis zum Tablettenvolumen großen Kontaktfläche mit der Matrizenwandung dürfte dieser Anstieg bei Minitabletten stärker ausfallen als bei normalen Tabletten-größen. Um die Ausstoßkräfte dennoch in akzeptablem Rahmen zu halten, muß unter

Umständen die Schmiermittelkonzentration deutlich erhöht werden – für kleine Tabletten werden Schmiermittelkonzentrationen von bis zu 6 % erwähnt [14]. So hohe Schmiermittelkonzentrationen müssen aufgrund des negativen Einflusses auf die Freisetzung und die mechanische Stabilität der Minitabletten schon in der Entwicklung berücksichtigt werden, um z. B. durch Zusatz geeigneter Mengen Sprengmittel diesen Effekten entgegenwirken zu können.

Ein kritischer Punkt der Minitablettierung wurde durch die Untersuchung verschiedener Fülleinrichtungen aufgedeckt. Dabei konnte gezeigt werden, dass je nach Konstruktion der Fülleinrichtung - und der daraus resultierenden Pulverbewegung im Bereich der Füllregion - ganz unterschiedliche Füllmuster für die Matrizen eines Mehrfachwerkzeuges auftraten. Durch die Verwendung eines Rührflügelfüllschuhs konnten die Unterschiede zwischen den Einzelpositionen des Mehrfachwerkzeuges minimiert, wenn auch nicht vollständig beseitigt werden.
Die Qualifizierung des verwendeten Füllsystemes im Rahmen der Entwicklung ist demnach eine wichtige Voraussetzung für eine qualitativ hochwertige Minitablettierung mit Mehrfachwerkzeugen.

4.2.5 Praxisrelevante Beobachtungen bei der Minitablettierung

Während der Versuche mit der Rundläufertablettiermaschine konnten einige Beobachtungen gemacht werden, die generell für die Entwicklung von Minitabletten von Bedeutung sein können und deshalb hier nicht unerwähnt bleiben sollen.

Leicht vorstellbar ist, dass sich der Einbau von 19fach-Stempelwerkzeugen nicht ganz einfach gestaltet. Hierbei ist auf eine genaue Justierung der Matrizenposition zu achten, damit alle Einzelstempel leichtgängig sind und kein erhöhter Verschleiß auftritt.

Desweiteren zeigte sich, dass der herstellerseitig konstruierte Tablettenabstreifer für eine Minitablettierung ungeeignet war. Die Tabletten wurden beim Abstreifen teilweise zerstört oder so beschleunigt, dass sie durch den Tablettierraum flogen. Für eine Minitablettierung kann also eine Modifizierung des Abstreifers nötig werden, wobei das Problem in dem vorliegenden Fall durch das Anbringen einer Filzschicht auf den Abstreifer gelöst werden konnte. Eine etwas aufwendigere, aber haltbarere Lösung wäre vermutlich in einer anderen Form des Abstreifers zu finden.

Die Öffnung zwischen Fülltrichter und Rührflügelfüllschuh musste durch Abkleben deutlich verkleinert werden, um die Pulverzufuhr auf den langsamen Pulver“verbrauch“ bei der Minitablettierung abzustimmen. Ohne diese Änderungsmaßnahme zeigte sich eine Vorverdichtung des Pulvers im Füllschuh mit der Gefahr, dass Granulatkörner zerstört werden. Zudem war ein hoher Verlust durch vom Matrizentisch herunter-rieselnde Tablettiermischung zu beobachten.

Für die Untersuchung der Minitabletten im Rahmen der In-Prozess-Kontrollen und Freigabeuntersuchung sind Geräte mit hoher Präzision vonnöten - insbesondere Waagen und Druckfestigkeitstester, die für Tabletten normaler Größe verwendet werden, können zu ungenau sein.

Ein weiteres praxisrelevantes Problem, das auch die Weiterverarbeitung z. B. beim Befilmen oder Verpacken erschweren kann, ist die starke elektrostatische Aufladung der Minitabletten. Deshalb muß auf eine gute Erdung aller Maschinenteile geachtet werden. Sofern es die technische Ausrüstung und die chemische Stabilität des Wirkstoffes zulassen, wäre außerdem ein Arbeiten bei erhöhter Raumfeuchte vorteilhaft, um Aufladungen zu vermindern.

4.2.6 Freisetzungsuntersuchungen

4.2.6.1 Einzelfreisetzungen

Um die große Anzahl von Freisetzungen aus einzelnen Minitabletten miteinander vergleichen zu können, wurde zunächst, wie unter 3.2.6.9 beschrieben, geprüft, ob alle Freisetzungen nach der Versuchsdauer von 270 Minuten vollständig abgeschlossen waren. Diese Prüfung ergab für den Großteil der untersuchten Minitabletten eine vollständige Freisetzung nach 270 Minuten. Lediglich 4 Minitabletten der Einzelfreisetzungen (und 2 Kurven der Mehrfachfreisetzungen) ergaben nach dem angelegten Kriterium eine unvollständige Freisetzung, wobei auch hier die Steigerung der Absorption in den letzten 30 Minuten maximal 0.64 % der mittleren Endabsorption betrug. Das heißt, der Fehler, der durch die unvollständige Freisetzung hervorgerufen wird, wenn dennoch die mittlere Endabsorption als 100 % gesetzt wird, ist gering. Für die Einzelfreisetzung war erkennbar, dass unvollständige Freisetzungen bei den vier Minitabletten mit den höchsten Verdichtungsgraden aller untersuchten Tabletten auftraten.

Um einen ersten Eindruck über die Schwankungen zwischen den Freisetzungsprofilen zu bekommen, sind in Abbildung 68 alle aufgetretenen Einzelfreisetzungsprofile in einem Diagramm dargestellt.

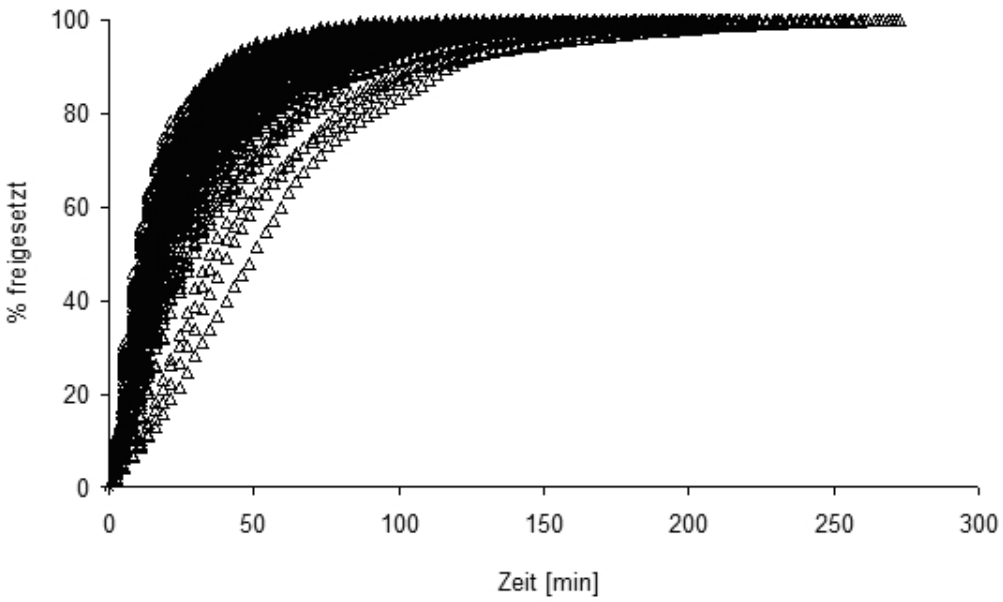

Abbildung 68 Freisetzungsprofile von 102 stichprobenartig gezogenen Minitabletten der Rundläufertablettierung von Granulat 2 (P25)

Zunächst fällt die unerwartet große Spannbreite der Freisetzungsprofile ins Auge. Außerdem zeigen sich vier Profile, die eine besonders langsame Freisetzung aufweisen - dabei handelt es sich um die Kurven der Minitabletten, deren Freisetzung nach 270 Minuten Versuchsdauer nicht vollständig war.

Zum Vergleich der empirischen Parameter aller Kurven wurden die in Tabelle 54 zusammengefassten statistischen Parameter berechnet und in Abbildung 69 graphisch dargestellt.

Tabelle 54 Empirische Parameter der Einzelfreisetzungen, n = 102

Zeitpunkt t [min]	% freigesetzt zum Zeitpunkt t						
	Mittelwert	Median	s[1]	Minimum	Maximum	VB uG[2]	VB oG[3]
0.0	0.00	0.00	0.074	-0.18	0.19	-0.02	0.01
5.4	15.66	15.41	6.383	4.53	30.73	14.40	16.91
8.1	26.15	27.12	9.518	6.73	45.88	24.27	28.03
13.5	42.84	45.17	11.729	11.17	63.25	40.54	45.14
18.9	54.73	57.53	12.087	16.09	74.65	52.36	57.11
24.3	63.35	65.95	11.509	21.72	80.54	61.08	65.61
29.7	70.06	72.17	10.815	28.22	84.89	67.92	72.19
35.1	75.22	77.02	9.963	34.09	88.30	73.26	77.19
43.2	81.14	82.34	8.602	43.06	92.37	79.44	82.83
54.0	86.71	87.79	6.932	54.74	95.20	85.35	88.07
70.2	91.96	92.85	4.914	69.62	97.68	90.99	92.92
83.7	94.42	95.37	3.800	77.12	98.95	93.67	95.17
102.6	96.58	97.12	2.466	84.34	99.70	96.10	97.07

[1]s = Standardabweichung.

[2]VB uG = obere Grenze des Vertrauensbereiches des Mittelwertes (p = 0.95).

[3]VB oG = untere Grenze des Vertrauensbereiches des Mittelwertes (p = 0.95).

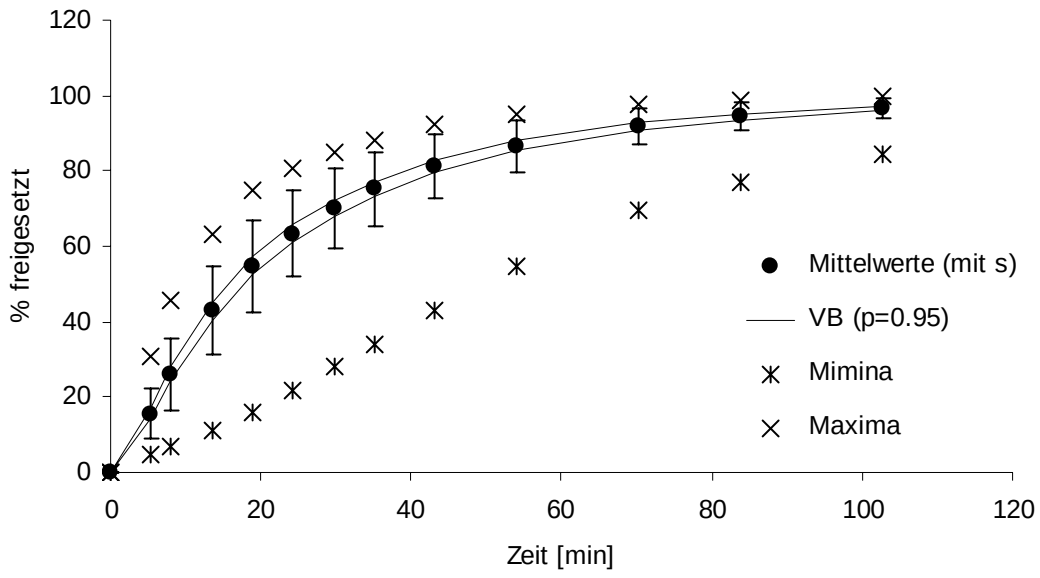

Abbildung 69 Empirische Parameter der Einzelfreisetzungen (n = 102): Mittelwerte mit Standardabweichung (s) und Vertrauensbereich (VB), Minima und Maxima

Es zeigte sich, dass die größten Streuungen zwischen 13.5 und 24.3 Minuten auftraten. Betrachtet man z. B. die prozentual freigesetzte Menge nach 18.9 min, so konnten hier Werte zwischen 16 bis 75 Prozent beobachtet werden. Selbst nach Eliminierung der vier Extremwerte zeigten sich in diesem Zeitrahmen Freisetzungen von 32 bis 76 Prozent. Die Spanne von 44 Prozentpunkten bezogen auf die mittlere Freisetzung zu diesem Zeitpunkt beträgt damit 76 %.

Desweiteren wurden die Freisetzungsprofile mit Hilfe der mittleren Auflösezeit MDT verglichen. Für diesen Parameter ergaben sich die in Abbildung 70 dargestellten Ergebnisse.

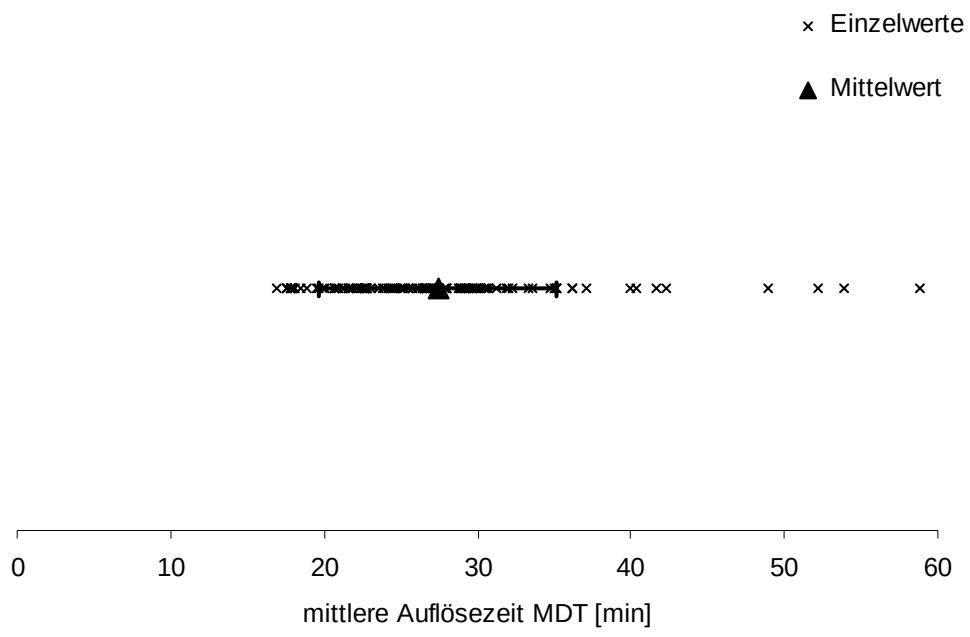

Abbildung 70 Einzelfreisetzungen: Mittlere Auflösezeit MDT in Minuten, Einzelwerte und Mittelwert mit Standardabweichung (n = 102)

Um zu überprüfen, ob die mittlere Auflösezeit MDT ein geeigneter Parameter zur Differenzierung zwischen unterschiedlich schnellen Freisetzungsverläufen ist, wurde die Korrelation zwischen der prozentualen Freisetzung und der mittleren Auflösezeit ermittelt. Abbildung 71 zeigt deutlich für sieben Zeitpunkte einen inversen und linearen Zusammenhang zwischen den mittleren Auflösezeiten und den dazugehörigen prozentualen Freisetzungen. Dabei ist die Korrelation zwischen 24.3 und 54 Minuten besonders stark ausgeprägt, aber auch für die anderen Zeiten ist die lineare Korrelation hochsignifikant: Nach R. A. Fisher [78] ist die Wahrscheinlichkeit bei einem Stichprobenumfang von 102 einen Korrelationskoeffizient außerhalb des Intervalls - 0.321 bis + 0.321 zu finden, obwohl der Korrelationskoeffizient der Grundgesamtheit Null beträgt, nur 0.1 Prozent. Die Beträge aller Korrelationskoeffizienten sind deutlich größer als der Grenzwert 0.321.

Damit konnte gezeigt werden, dass die mittlere Auflösezeit MDT ein Parameter ist, der zur Differenzierung zwischen den unterschiedlich schnellen Freisetzungen der hier untersuchten Minitabletten geeignet ist.

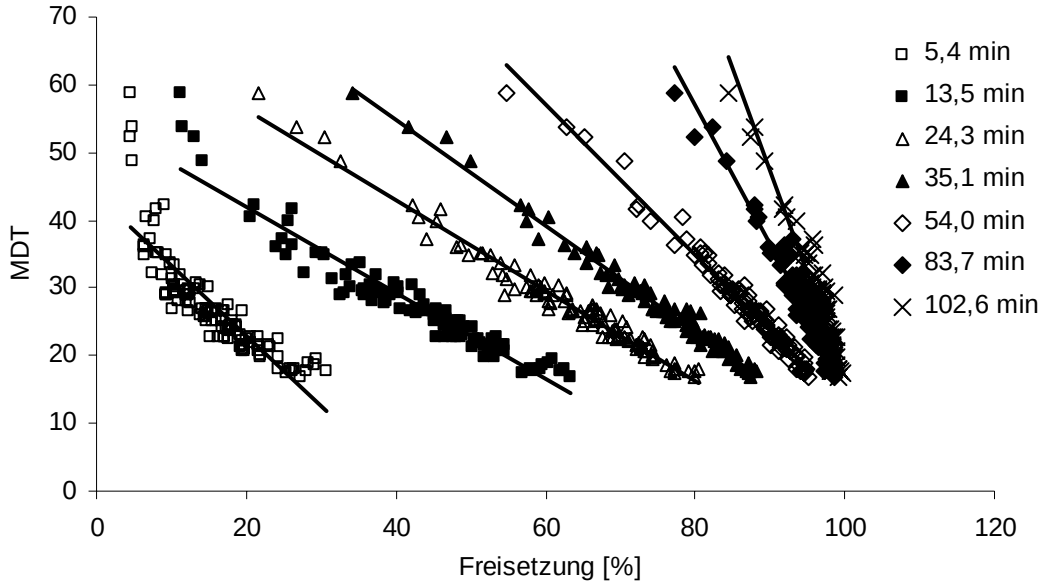

Abbildung 71 Korrelation zwischen mittlerer Auflösezeit und der prozentualen Freisetzung zu verschiedenen Zeitpunkten. Zusätzlich zu den Einzelwerten sind die linearen Trendlinien eingezeichnet. Die dazugehörigen Korrelationskoeffizienten lauten (mit zunehmender Freisetzungsdauer):
-0.8533, -0.9558, -0.9857, -0.9912, -0.9876, -0.9666, -0.9453

Auffällig ist desweiteren, dass in Abbildung 71 für jeden Zeitpunkt vier Punkte deutlich oberhalb der anderen liegen – hierbei handelt es sich um die vier besonders hoch verdichteten Minitabletten, die eine sehr langsame Freisetzung und damit eine hohe mittlere Auflösezeit aufweisen. Auch diese können also durch den Parameter MDT eindeutig von den schnelleren Freisetzungen getrennt werden.

Es stellte sich nun die generelle Frage, worauf die Unterschiede in den Freisetzungskurven der einzelnen Minitabletten zurückzuführen sind.
Eine Erklärung könnte in der unterschiedlichen Porosität der Minitabletten gefunden werden. So konnte Lennartz [50] durch seine Freisetzungsuntersuchungen mit gewölbten Minitabletten unterschiedlicher Durchmesser eine deutliche Abhängigkeit der Freisetzung von der Porosität von Minitabletten zeigen, wobei fünf Verdichtungsgrade zwischen 0.80 und 0.96 (maximale Verdichtungsgrade während der Tablettierung) untersucht wurden.
Sollte dies die ausschlaggebende Ursache sein, müsste sich eine Korrelation zwischen dem Verdichtungsgrad und den Freisetzungsparametern erkennen lassen. Tatsächlich

zeigte sich, wie in Abbildung 72 zu erkennen ist, für die mittlere Auflösezeit MDT eine deutliche Abhängigkeit vom Verdichtungsgrad der Minitabletten.

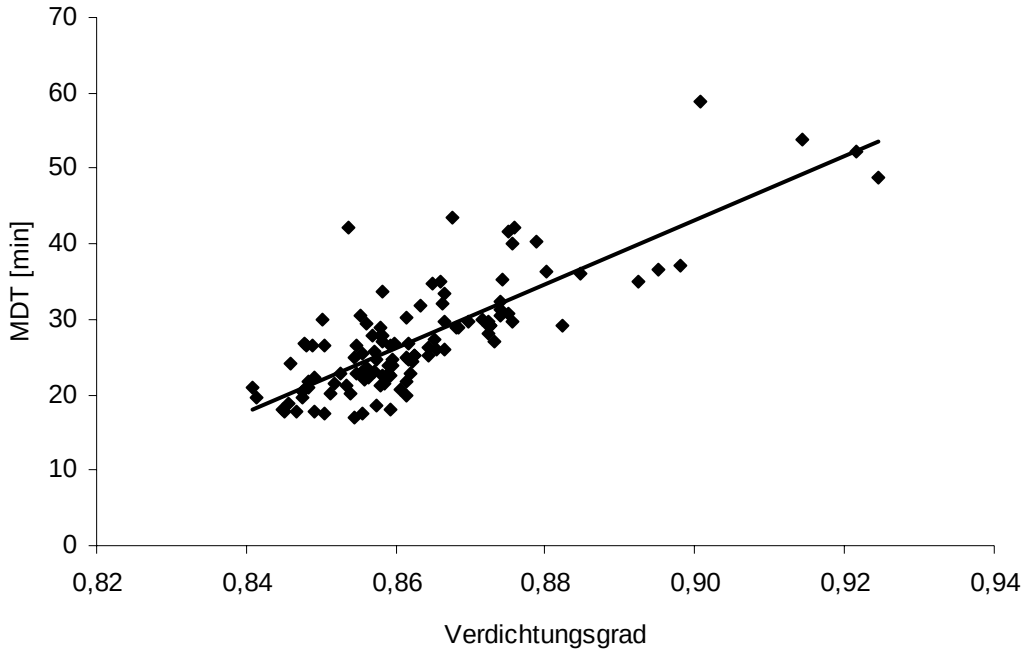

Abbildung 72 Korrelation zwischen mittlerer Auflösezeit MDT und Verdichtungsgrad der Minitabletten (n = 102), Korrelationskoeffizient r = 0.809

Offensichtlich führt ein hoher Verdichtungsgrad (also eine geringe Porosität) zu einer langsamen Freisetzung der entsprechenden Tablette. Eine hohe Porosität ermöglicht hingegen ein rascheres Eindringen von Freisetzungsmedium in das Innere der Tablette. Dadurch nimmt die vom Freisetzungsmedium benetzte Oberfläche zu, was zu einer erhöhten Lösungsgeschwindigkeit führt.

Außerdem ergibt sich durch eine höhere Porosität eine geringere mechanische Festigkeit der Tabletten. Dies spielt bei den untersuchten Minitabletten insofern eine große Rolle, als ein echter Zerfall in die Einzelpartikel des Granulates bei den Einzelfreisetzungen nicht beobachtet werden konnte. Die Tabletten blieben während der Freisetzung relativ kompakt und lösten sich fast ausschließlich von außen auf. Dieses Phänomen wurde auch schon von Lennartz [50] beobachtet und beruht vermutlich auf der geringen Porosität der Mantelfläche der Minitabletten.

Quantitativ betrachtet führt eine Abnahme der Porosität um 5% (z. B. von Verdichtungsgrad 0.84 auf 0.89) ungefähr zu einer Verdoppelung der mittleren Auflösezeit. Ein quantitativ ähnlicher Zusammenhang zwischen der MDT und der Porosität wird

interessanterweise in der Literatur [12] auch für nicht zerfallende, unbefilmte Pellets mit einer Porosität von 34 bis 39 % beschrieben.

Dass die Korrelation zwischen MDT und Verdichtungsgrad nicht noch schärfer ausgebildet ist, könnte folgende zwei Ursachen haben:

Zum einen könnte die Freisetzung von nicht zerfallenden Tabletten außer von der Porosität auch von der Oberfläche der Tablette abhängig sein, da die Oberfläche nach Nernst und Brunner Einfluss auf die Lösungsgeschwindigkeit nimmt (siehe Kapitel 2.4).

In Abbildung 73 sind für alle 102 Minitabletten der Einzelfreisetzungen der jeweilige Verdichtungsgrad und die berechnete geometrische Tablettenoberfläche dargestellt. Es zeigt sich deutlich, dass Minitabletten ähnlicher Verdichtungsgrade durchaus unterschiedliche Tablettenoberflächen aufweisen können.

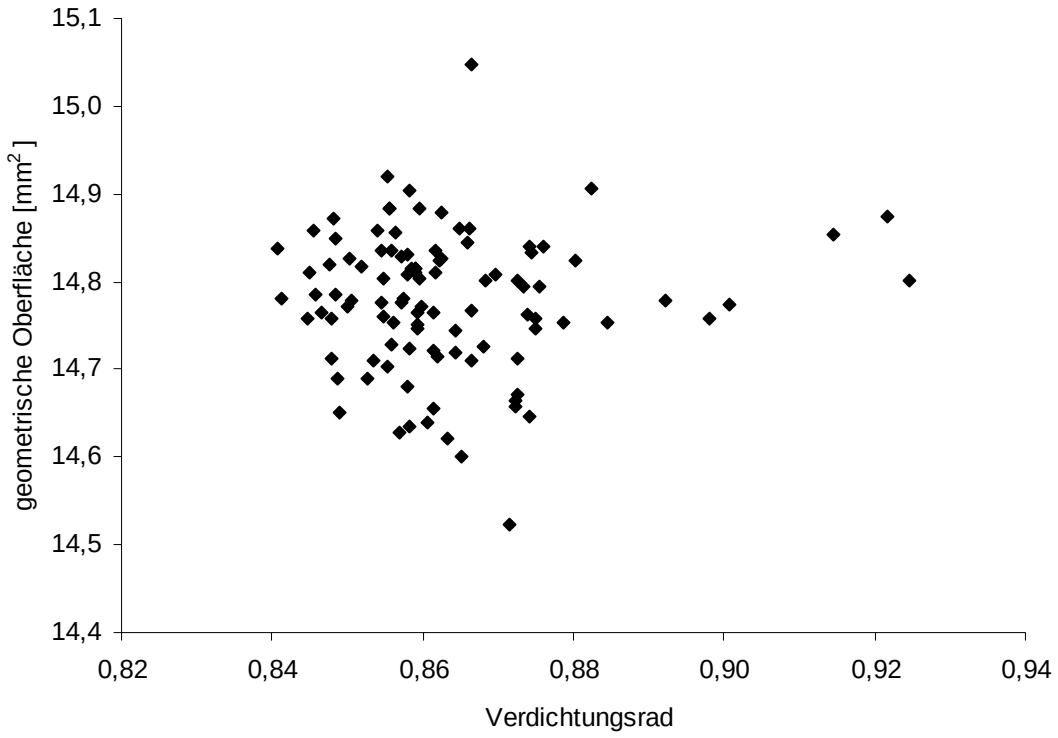

Abbildung 73 Darstellung von Verdichtungsgrad und geometrischer Oberfläche für alle 102 Minitabletten, die für die Einzelfreisetzungen herangezogen wurden

Die Schwankungen sind durch mehrere Unregelmäßigkeiten zu erklären: Die insgesamt 76 Einzelstempel der 4 Mehrfachwerkzeuge ergeben zwangsläufig 76 geringfügig unterschiedliche Kombinationen von Unter- und Oberstempellängen – auch wenn sich

die Stempellängen nur im Rahmen der Toleranzen bewegen. So werden unterschiedliche Fülltiefen mit unterschiedlichen Oberstempellängen kombiniert, was auch bei extrem gleichmäßigem Fließen des Tablettiergutes in die Matrizen zu Variationen von Verdichtungsgrad und Oberfläche der Minitabletten führt. Diese Unterschiede werden in der Praxis durch Füllschwankungen im Laufe der Produktion noch verstärkt.

Die beobachteten Schwankungen der Tablettenoberflächen sind vom Ausmaß her allerdings relativ gering. So traten z. B. bei einem Verdichtungsgrad von ca. 0.86 Tablettenoberflächen zwischen 14.64 und 14.90 mm^2 auf, was einer Spannbreite von ca. 2 % (bezogen auf die mittlere Oberfläche bei diesem Verdichtungsgrad) entspricht.

Dies kann die relativ großen Unterschiede der Freisetzungsgeschwindigkeiten nicht vollständig erklären: Für den Zeitpunkt 5.4 min traten bei einem Verdichtungsgrad von 0.86 Unterschiede in der Freisetzungsgeschwindigkeit von ca. 2 Prozentpunkten pro Minute auf, was einer Spannbreite von ca. 50 % (bezogen auf die mittlere Freisetzungsgeschwindigkeit) entspricht. Zu späteren Zeitpunkten werden die Unterschiede der Freisetzungsgeschwindigkeiten etwas geringer (z. B. ca. 16 % nach 29.7 min). Allerdings ist die ursprüngliche Tablettenoberfläche nur für den Anfang der Freisetzung von Relevanz, da sich die Tablettenoberfläche während der Freisetzung laufend verkleinert.

Als weitere mögliche Ursache für die Unschärfe der Korrelation zwischen mittlerer Auflösezeit und Verdichtungsgrad kommt folgendes in Betracht:

Die Minitabletten blieben während der Versuche nicht immer am Boden der Freisetzungsgefäße liegen, sondern wurden aufgrund ihrer geringen Masse gelegentlich durch die Bewegung der Rührer aufgewirbelt. Nach Aufwirbeln einer Tablette blieb diese meist für eine etwas längere Zeit im oberen Bereich des Mediums, bis sie wieder in die Flüssigkeitszirkulation unterhalb des Rührerblattes gelangte und letztendlich am Boden des Gefäßes zu liegen kam.

Dieses Verhalten war nicht auf bestimmte Tabletteneigenschaften wie Tablettenmasse oder Verdichtungsgrad zurückzuführen, sondern schien vielmehr zufällig aufzutreten. Durch das Aufsteigen der Tabletten gelangen diese in Bereiche, in denen die Strömungsgeschwindigkeit des Mediums sehr viel größer ist als am Boden des Gefäßes. Diebold und Dressmann [17] zeigten mit Ultraschall-Puls-Echo-Messungen, dass bei einer Rührerdrehzahl von 100 Umdrehungen pro Minute in Freisetzungsgefäßen, die

mit 500 ml Medium gefüllt waren, die Strömungsgeschwindigkeit am tiefsten Punkt der Gefäße um den Faktor 20 niedriger ist als in Bereichen seitlich des Rührerschaftes.
Wenn eine Minitablette mit der Strömung in den oberen Bereich des Freisetzungsgefäßes gerissen wird, ist aufgrund von Reibungseffekten und turbulenten Bewegungen der Tablette vermutlich auch die relative Strömungsgeschwindigkeit des Mediums in Bezug auf die Tablettenoberfläche höher, als wenn die Tablette ruhig am tiefsten Punkt des Gefäßes liegt. Die höhere Strömungsgeschwindigkeit führt zu einer dünneren unbeweglichen Flüssigkeitsschicht um die Tablette. Daraus folgt nach der Nernst-Brunner-Gleichung (siehe Kapitel 2.4), der die Modellvorstellung einer unbewegten Diffusionsschicht zugrunde liegt, ein höherer Konzentrationsgradient an der Tablettenoberfläche und eine erhöhte Lösungsgeschwindigkeit.

Demnach ergäbe sich ein Einfluss des zufälligen Bewegungsmusters der Tabletten auf die Freisetzungsprofile, der den stärker ausgeprägten Zusammenhang zwischen Porosität und Freisetzungsgeschwindigkeit geringfügig überlagern könnte.

Generell sollte aufgrund der komplexen Hydrodynamik in Freisetzungsgefäßen die Forderung eingehalten werden, dass sich die Tabletten während der Freisetzungsuntersuchungen am tiefsten Punkt der Gefäße befinden.
Dass diese Forderung für die Versuche in dieser Arbeit nicht immer garantiert werden konnte, war ein wesentlicher Nachteil der gewählten Methode. Für die weitere wissenschaftliche Untersuchung von Minitabletten sollte deshalb prinzipiell über andere Methoden nachgedacht werden, wie z. B. die Freisetzung in Durchflusszellen, wie sie u. a. im Europäischen Arzneibuch [20] beschrieben werden.

4.2.6.2 Mehrfachfreisetzungen

Die unerwartet hohen Schwankungen zwischen den Einzeltabletten führten zu der Frage, wieviel Minitabletten zu einer Mehrfachdosierung zusammengefasst werden müssen, um zu reproduzierbaren Freisetzungsprofilen zu führen. Deshalb wurden Freisetzungsuntersuchungen mit 15 Tabletten pro Freisetzungsgefäß durchgeführt. Diese Tablettenzahl wurde aus folgenden Gründen gewählt:

- Um eine Beeinflussung der Freisetzungsgeschwindigkeit durch die Löslichkeit auszuschließen, sollte die Sultiam-Konzentration im Laufe der Freisetzungsversuche 10 % der Sättigungskonzentration nicht überschreiten (vgl. auch Seite 90). Da aus hydrodynamischen Erwägungen gleichzeitig das Volumen des Freisetzungsmediums bei 500 ml belassen werden sollte, ergab sich eine maximal mögliche Tablettenzahl von 17.
- Bei einer rein rechnerischen Zusammenfassung der Ergebnisse der Einzelfreisetzungen zu Mehrfachdosierungen (z. B. von jeweils 5, 10, 15 bzw. 15 Tabletten), kann man die Standardabweichung s (und ebenso den Variationskoeffizienten) der Freisetzungsparameter für diese Mehrfachdosierung mit Hilfe der Gleichung 17 abschätzen. Die Gleichung dient zur Berechnung des Schätzwertes für die Standardabweichung von Mittelwerten.

$$s_{mehrfach} = \frac{s_{einzel}}{\sqrt{n}} \qquad \textit{Gleichung 17}$$

In Tabelle 55 ist das Ausmaß der Reduktion der Streuungen in Abhängigkeit von der Anzahl der gleichzeitig betrachteten Minitabletten zusammengefasst. Demnach ergibt sich für 15 Minitabletten eine theoretische Reduktion der Standardabweichung der Freisetzungsparameter auf ca. ein Viertel im Vergleich zu den Einzelfreisetzungen. So würde z. B. die Standardabweichung von $t_{43.2\ min}$ (prozentuale Freisetzung nach 43.2 min) von 8.6 % auf 2.2 % reduziert, was bei einem Mittelwert von 81.1 % eine durchaus akzeptable Streuung ist.

Die Freisetzungsprofile aller Mehrfachfreisetzungen mit jeweils 15 Minitabletten sind in Abbildung 74 dargestellt. Ganz offensichtlich sind die Freisetzungsverläufe hier besser reproduzierbar als bei den Einzelfreisetzungen (Abbildung 68). Die Unterschiede

zwischen den einzelnen Minitabletten werden weitestgehend ausgeglichen, obwohl die Wahrscheinlichkeit groß ist, dass in den insgesamt untersuchten 15×22 = 330 Tabletten einige Exemplare mit sehr hohem Verdichtungsgrad enthalten waren.

Tabelle 55 Theoretische Reduktion der Standardabweichung der Freisetzungsparameter bei Mehrfachfreisetzungen von unterschiedlich vielen Minitabletten

Anzahl n der Minitabletten pro Freisetzung	Faktor, durch den die Standardabweichung der Parameter der Einzelfreisetzungen dividiert wird ($n^{0.5}$)	Reduktion der Standardabweichung [%]
5	2.24	55
10	3.16	68
15	3.87	73
20	4.47	78

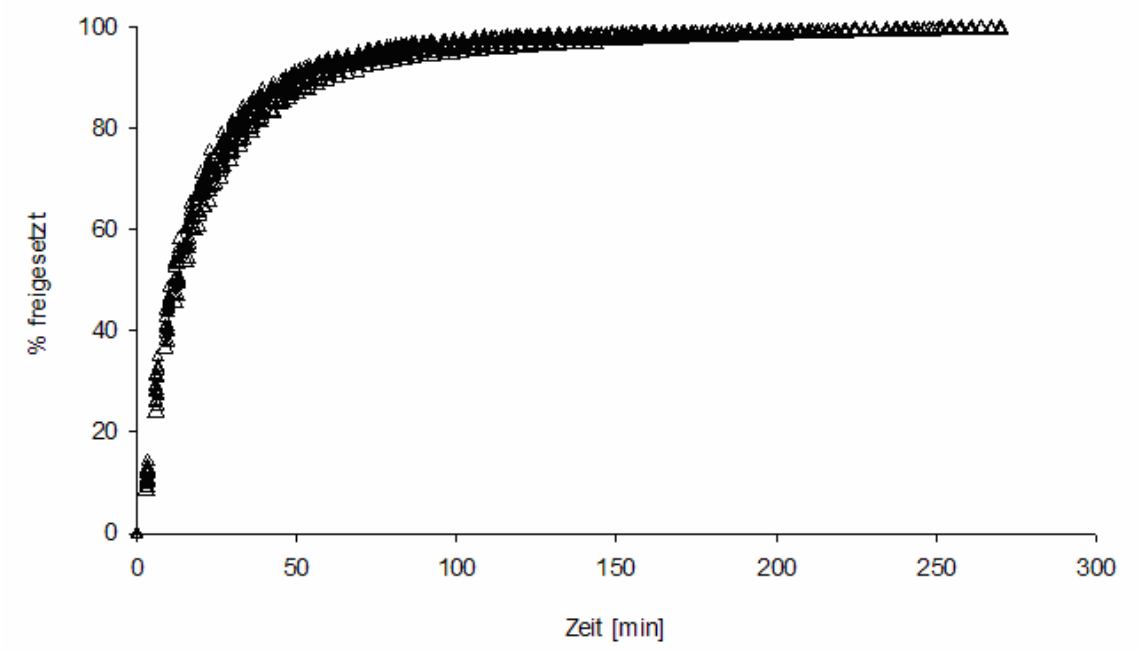

Abbildung 74 Freisetzungsprofil aller Mehrfachfreisetzungen (22 Untersuchungen mit jeweils 15 stichprobenartig gezogenen Minitabletten der Rundläufertablettierung von Granulat 2 (P25))

Auch die empirischen Parameter spiegeln die geringeren Streuungen wieder. So ist anhand Tabelle 56 zu erkennen, dass die größten Spannen mit 11.4 bzw. 10.9 Prozentpunkten für 13.5 und 18.9 Minuten auftraten. Damit liegt die Spanne im Vergleich zu den Einzelfreisetzungen um mehr als den Faktor 4 niedriger.

Die Standardabweichungen liegen im Vergleich zu den Einzelfreisetzungen um den Faktor 3.99 bis 5.61 niedriger, nur für die Randzeitpunkte 5.4 und 102.6 min ist die Reduktion etwas geringer (Faktor 2.83 bzw. 3.17).
Damit ist die Verringerung der Standardabweichung für die meisten Zeitpunkte noch deutlich stärker ausgeprägt als der theoretisch erwartete Faktor 3.84 (siehe Tabelle 55).

Tabelle 56 Empirische Parameter der Mehrfachfreisetzungen, n = 22 (jeweils 15 Minitabletten)

Zeitpunkt t	% freigesetzt zum Zeitpunkt t						
	Mittelwert	Median	s[1]	Minimum	Maximum	VB uG[2]	VB oG[3]
0.0	0.03	0.04	0.079	-0.12	0.20	-0.01	0.06
5.4	24.28	24.53	2.252	19.70	27.93	23.28	25.28
8.1	36.85	37.14	2.718	31.29	41.43	35.64	38.05
13.5	54.07	54.17	2.941	47.84	59.20	52.73	55.41
18.9	65.03	65.37	2.818	58.90	69.83	63.75	66.31
24.3	72.69	72.97	2.542	67.45	77.04	71.53	73.85
29.7	78.29	78.81	2.244	73.73	81.96	77.27	79.31
35.1	82.43	83.04	1.955	78.27	85.60	81.56	83.30
43.2	86.94	87.63	1.593	83.66	89.48	86.24	87.65
54.0	90.93	91.32	1.235	87.95	92.66	90.38	91.48
70.2	94.32	94.57	0.934	91.84	95.47	93.90	94.73
83.7	95.88	96.12	0.806	93.68	96.75	95.53	96.24
102.6	97.28	97.61	0.778	95.23	98.18	96.93	97.62

[1]s = Standardabweichung.

[2]VB uG = obere Grenze des Vertrauensbereiches des Mittelwertes (p = 0.95).

[3]VB oG = untere des Vertrauensbereiches des Mittelwertes (p = 0.95).

Die Abbildung 75 verdeutlicht graphisch die geringen Standardabweichungen und den engen Vertrauensbereich für die Mittelwerte der empirischen Parameter.

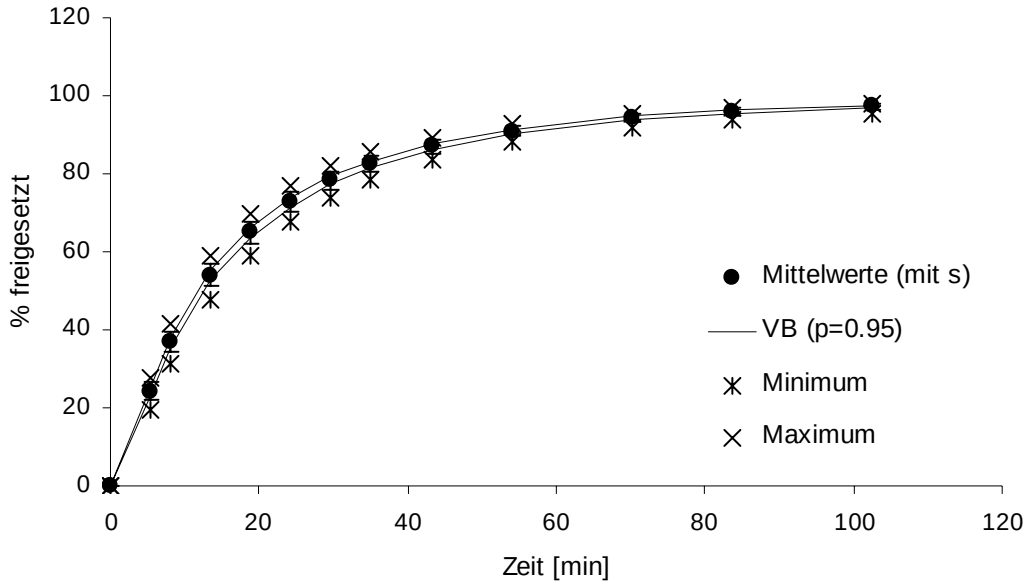

Abbildung 75 Empirische Parameter der Mehrfachfreisetzung von 15 Minitabletten (n = 22): Mittelwerte mit Standardabweichung (s) und Vertrauensbereich (VB), Minima und Maxima

In Abbildung 76 ist die mittlere Auflösezeit MDT für die Mehrfachfreisetzungen dargestellt – auch dieser Parameter zeigt im Vergleich zur Einzelfreisetzung (siehe Abbildung 70) eine sehr viel geringere Streuung.

Der direkte Vergleich von Einzel- und Mehrfachfreisetzung zeigt einen weiteren deutlichen Unterschied:
Die Freisetzung verlief bei den Versuchen mit 15 Tabletten etwas schneller, was sowohl anhand der empirischen Parameter (siehe Abbildung 77) als auch anhand der mittleren Auflösezeit (siehe Tabelle 57) zu erkennen ist.

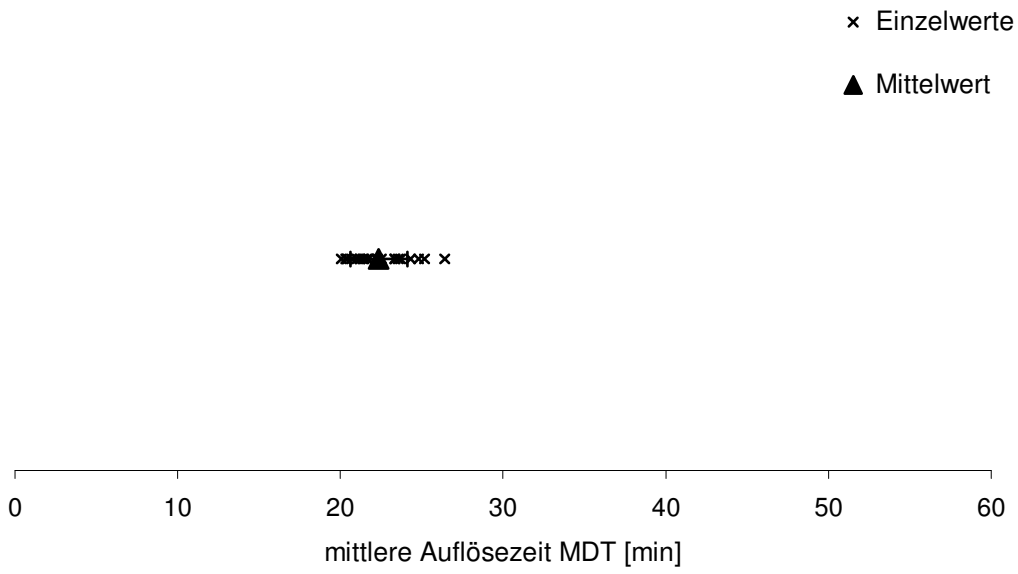

Abbildung 76 Mehrfachfreisetzungen von jeweils 15 Minitabletten: Mittlere Auflösezeit MDT in Minuten, Einzelwerte und Mittelwert mit Standardabweichung (n = 22)

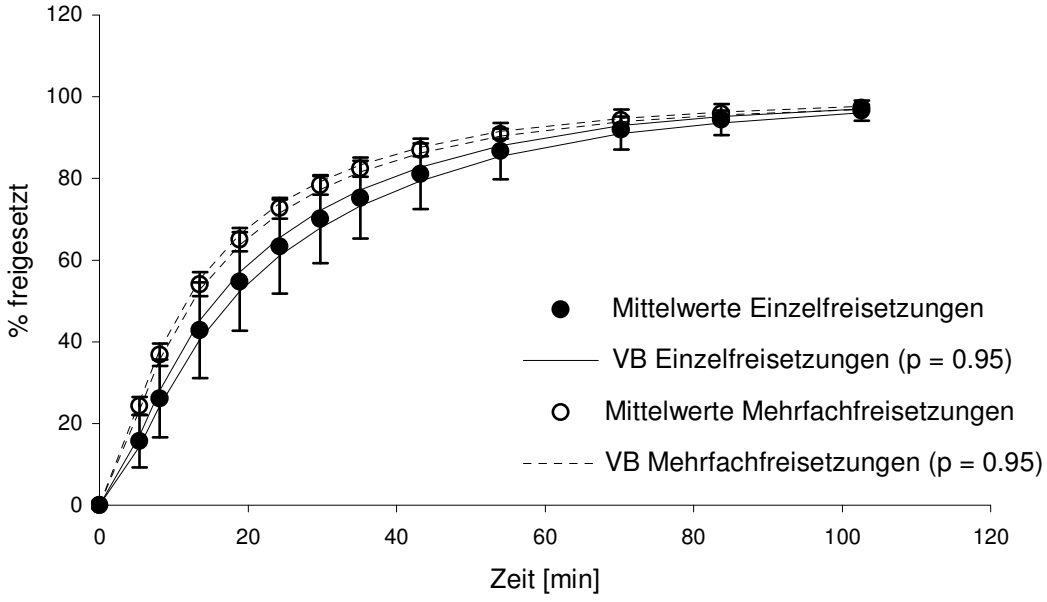

Abbildung 77 Empirische Parameter für Einzel- (n = 102) und Mehrfachfreisetzungen (je 15 Minitabletten, n = 22) im Vergleich (angegeben sind jeweils Mittelwerte, Standardabweichung und Vertrauensbereich der Mittelwerte)

Tabelle 57 Vergleich der mittleren Auflösezeit MDT für Einzel- und Mehrfachfreisetzung

Versuch	Mittelwert	VK[1]	Minimum	Maximum	VB uG[2]	VB oG[3]
Einzelfreisetzungen (n = 102)	27.41	28.41	16.90	58.89	25.88	28.94
Mehrfachfreisetzungen (n = 22)	22.36	7.87	20.07	26.42	21.58	23.14

[1]VK = Variationskoeffizient = relative Standardabweichung.

[2]VB uG = obere Grenze des Vertrauensbereiches des Mittelwertes (p = 0.95.)

[3]VB oG = untere Grenze des Vertrauensbereiches des Mittelwertes (p = 0.95).

Interessant ist, dass sich die Variationskoeffizienten der mittleren Freisetzungszeit von Einzel- und Mehrfachfreisetzungen um den Faktor 3.61 unterscheiden, was dem im Vorfeld geschätzten Faktor von 3.84 (siehe Tabelle 55) recht gut entspricht.

Ein mathematischer Vergleich der Mittelwerte der empirischen Parameter zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied für den Zeitraum von 5.4 bis 70.2 Minuten. Auch die mittlere Auflösezeit ist für Einzel- und Mehrfachfreisetzungen signifikant unterschiedlich. Die genauen Testergebnisse sind in Tabelle 58 und Tabelle 59 zu finden.

Eine mögliche Erklärung für die festgestellten Unterschiede zwischen Einzel- und Mehrfachfreisetzung sind die veränderten hydrodynamischen Verhältnisse in den Freisetzungsgefäßen, wenn 15 Tabletten gleichzeitig untersucht werden. So war z. B. eine stärkere Bewegung der einzelnen Minitabletten während der Mehrfach-reisetzungen zu beobachten.

Außerdem ist durch die auftretenden Kollisionen eine erhöhte mechanische Belastung der Minitabletten gegeben. Ein Herausbrechen von Stücken aus den Tabletten, hervorgerufen durch Kollisionen der Tabletten, könnte hier eine Art „mechanische“ Zerfallsförderung darstellen und aufgrund der erhöhten Oberfläche der Bruchstücke ebenfalls zu einer Beschleunigung der Freisetzung führen.

Tabelle 58 Statistischer Vergleich der Empirischen Parameter von Einzel (n = 102)- und Mehrfachfreisetzungen (jeweils 15 Minitabletten, n = 22), Signifikanzniveau α = 0.05

Empirische Parameter	Test: Normalverteilung der Daten[1]	Test: Gleichheit der Varianzen[2]	Test: Gleichheit der Mittelwerte[3]
0.0 min	Einzel: bestanden (p = 0.116) Mehrfach: bestanden (p > 0.200)	bestanden (p = 0.593)	bestanden (p = 0.100)
5.4 min	Einzel: bestanden (p = 0.168) Mehrfach: bestanden (p > 0.117)	nicht bestanden (p ≤ 0.001)	nicht bestanden (p < 0.001)
8.1 min	Einzel: bestanden (p > 0.200) Mehrfach: bestanden (p > 0.200)	nicht bestanden (p ≤ 0.001)	nicht bestanden (p < 0.001)
13.5 min	Einzel: nicht bestanden (p = 0.049) Mehrfach: bestanden (p > 0.200)	-	nicht bestanden (p < 0.001)
18.9 min	Einzel: nicht bestanden (p = 0.003) Mehrfach: bestanden (p > 0.200)	-	nicht bestanden (p < 0.001)
24.3 min	Einzel: nicht bestanden (p = 0.017) Mehrfach: bestanden (p > 0.200)	-	nicht bestanden (p < 0.001)
29.7 min	Einzel: nicht bestanden (p = 0.012) Mehrfach: bestanden (p > 0.200)	-	nicht bestanden (p < 0.001)
35.1 min	Einzel: nicht bestanden (p = 0.004) Mehrfach: nicht bestanden (p > 0.040)	-	nicht bestanden (p < 0.001)
43.2 min	Einzel: nicht bestanden (p < 0.001) Mehrfach: nicht bestanden (p = 0.020)	-	nicht bestanden (p < 0.001)
54.0 min	Einzel: nicht bestanden (p < 0.001) Mehrfach: bestanden (p = 0.073)	-	nicht bestanden (p < 0.001)
70.2 min	Einzel: nicht bestanden (p < 0.001) Mehrfach: bestanden (p > 0.200)	-	nicht bestanden (p = 0.028)
83.7 min	Einzel: nicht bestanden (p < 0.001) Mehrfach: nicht bestanden (p = 0.042)	-	bestanden (p = 0.148)
102.6 min	Einzel: nicht bestanden (p < 0.001) Mehrfach: nicht bestanden (p =0.011)	-	bestanden (p = 0.431)

[1-3]Voraussetzung für die Durchführung eines t-Tests ist die Normalverteilung der Daten ([1]Test nach Kolmogorov-Smirnov) und die Varianzengleichheit ([2]F-Test). Wenn keine Normalverteilung gegeben war, wurde auf die Prüfung der Varianzengleichheit verzichtet. Beide Voraussetzungen zusammen waren nur für den Zeitpunkt 0 Minuten erfüllt. Deshalb wurde der [3]nicht-parametrische Mann-Whitney-U-Test zum Vergleich der Mittelwerte herangezogen. Alle Berechnungen erfolgten mit Hilfe des Programmes SigmaStat (6).

Tabelle 59 Statistischer Vergleich der mittleren Auflösezeit MDT von Einzel- und Mehrfachfreisetzungen (Signifikanzniveau $\alpha = 0.05$)

	Test: Normalverteilung der Daten[1]	Test: Gleichheit der Varianzen[2]	Test: Gleichheit der Mittelwerte[3]
alle Daten[4] n = 102 / 22	Einzel: nicht bestanden ($p < 0.001$) Mehrfach: bestanden ($p > 0.200$)	-	nicht bestanden ($p \leq 0.001$)
ohne un-vollständige[5] n = 98 / 20	Einzel: bestanden ($p = 0.115$) Mehrfach: bestanden ($p > 0.200$)	nicht bestanden ($p \leq 0.001$)	nicht bestanden ($p \leq 0.001$)

[1-3]Voraussetzung für die Durchführung eines t-Tests ist die Normalverteilung der Daten ([1]Test nach Kolmogorov-Smirnov) und die Varianzengleichheit ([2]F-Test). Wenn keine Normalverteilung gegeben war, wurde auf die Prüfung der Varianzengleichheit verzichtet. Da die Voraussetzungen für den t-Test nicht erfüllt werden konnten, wurde der [3]nicht-parametrische Mann-Whitney-U-Test zum Vergleich der Mittelwerte herangezogen. Alle Berechnungen erfolgten mit Hilfe des Programmes SigmaStat (6).

[4, 5]Interessant ist, dass die mittleren Auflösezeiten der Einzelfreisetzungen nicht der Normalverteilung folgen. Erst nach Elimination der vier unvollständigen Freisetzungen kann eine Normalverteilung der Einzeldaten nachgewiesen werden.

4.2.6.3 Zusammenfassung der Freisetzungsuntersuchungen

Die Freisetzungsuntersuchungen an 100 stichprobenartig gezogenen Minitabletten sollten zeigen, wie groß die Streuung der Freisetzungsprofile von einzelnen Minitabletten ist, die einem praktischen Tablettierprozess entstammen.

Die Untersuchungen ergaben eine unerwartet hohe Streuung der Freisetzungparameter. Dieses Ergebnis widersprach der häufig zitierten Einheitlichkeit dieser Arzneiform, war aber bei näherer Betrachtung nicht unerklärlich: So konnte die Streuung der Freisetzung im wesentlichen auf unterschiedliche Verdichtungsgrade der individuellen Minitabletten zurückgeführt werden. Als Ursache kommen Schwankungen in Betracht, die bei einem praktischen Tablettierprozess nicht vollständig vermieden werden können, wie z. B. geringfügige Unterschiede der Stempellängen und Unregelmäßigkeiten beim Einfließen der Tablettiermischung in die Einzelmatrizen.

Im Anschluss an die Versuche mit einzelnen Minitabletten wurden Freisetzungs-untersuchungen mit mehreren Tabletten gleichzeitig durchgeführt, um Unterschiede zwischen den einzelnen Minitaletten zu nivellieren und reproduzierbare Freisetzungs-profile zu erhalten. Die Anzahl der hierfür benötigten Tabletten wurde anhand der Streuung der Einzelfreisetzungen berechnet. Im vorliegenden Fall sollte demnach mit 15 Minitabletten eine akzeptable Reduktion der Streuung erreicht werden können. Die anschließenden Freisetzungsuntersuchungen bestätigten die theoretischen Überlegungen.

Die Ergebnisse zeigten, dass die praktische Minitablettierung nicht zu absolut einheitlichen Einzeldosen führt. Diese Tatsache ist für die Verwendung von Minitabletten in multi-partikulären Arzneiformen von geringer Relevanz. Sie ist jedoch sehr wichtig, wenn über den Einsatz von Minitabletten für die Individualdosierung von Wirkstoffen diskutiert wird.

Auf Grundlage der vorliegenden Ergebnisse kann die Aussage gemacht werden, dass eine individuelle Dosierung nur mit der Einschränkung möglich ist, dass die minimal zu verabreichende Dosis nicht in einer einzelnen Minitablette enthalten, sondern auf die Anzahl an Minitabletten verteilt ist, ab der eine gleichmäßige Freisetzung statistisch gesichert ist. Deshalb muss während der Entwicklung das Ausmaß der Streuung genau untersucht werden. Darüberhinaus sollten die zugrundeliegenden Ursachen erforscht und minimiert werden.

4.3 Befilmungsversuche

4.3.1 Friabilität der Minitabletten

Die Untersuchung der Minitabletten im Friabilator ergab einen sehr geringen Abrieb für alle drei Durchführungsvarianten (Tabelle 60). Alle Ergebnisse lagen deutlich unter 1 %, was üblicherweise als ausreichende mechanische Stabilität bewertet würde. Dennoch hatten die Minitabletten eine sehr hohe Staubentwicklung bei Vorversuchen in der Befilmungsapparatur gezeigt, so dass schon rein optisch beurteilt werden konnte, dass die Charge für eine Befilmung ungeeignet war.

Tabelle 60 Friabilitätsuntersuchungen von Minitabletten im Roche-Friabilator {23}, mittlerer Verdichtungsgrad 0.83

Friabilität	nach Arzneibuch [20]: 20 Tabletten (≈ 130 mg) 4 min Versuchsdauer	Variation 1: 10 g Tabletten 4 min Versuchsdauer	Variation 2: 10 g Tabletten 10 min Versuchsdauer
Mittelwert	0.23 %	0.34 %	0.61 %
s	0.0769 %	0.0864 %	0.0278 %
s_{rel}	33.4 %	25.7 %	4.6 %
Wiederholungen	5	3	3

In Tabelle 60 fällt auf, dass der Abrieb mit erhöhter mechanischer Belastung während der Versuchsdurchführung deutlich zunimmt und dass bei Versuchsvariation 2 eine vergleichsweise geringe Streuung der Abriebswerte auftrat.

Deshalb wurde eine zweite, härtere Tablettencharge (mittlerer Verdichtungsgrad 0.86) mit den Versuchsbedingungen nach Tabelle 60 / Variation 2 untersucht. Dabei ergab sich ein mittlerer Abrieb von 0.40 % (3 Versuchswiederholungen, s_{rel} 0.38 %). Die Differenz zwischen den beiden Tablettenchargen unterschied sich signifikant von Null (t-Test, $p = 0.001$). Demnach war die „verschärfte“ Friabilitätsprüfung im vorliegenden Fall für eine Differenzierung zwischen den Tabletten unterschiedlicher mechanischer Stabilität geeignet.

Nun stand die Frage im Raum, ob mit Hilfe diese Friabilitätsprüfung eine realistische Aussage über den tatsächlich auftretenden Abrieb während der Befilmung von

Minitabletten getroffen werden kann. Deshalb wurden, wie in 3.2.7 beschrieben, Abriebsuntersuchungen im HKC-5-TJ {36} durchgeführt.

Wie in Abbildung 78 zu erkennen ist, konnten dabei deutliche Unterschiede in der mechanischen Stabilität der beiden untersuchten Verdichtungsgrade aufgezeigt werden: Der Abrieb für die Charge mit dem niedrigeren Verdichtungsgrad lag schon nach 5 Minuten bei 0.8 %, bei längerer Versuchsdauer war ein starker Anstieg auf Werte bis zu 3 % zu verfolgen. Die Minitabletten mit einem Verdichtungsgrad von 0.86 zeigten über die gesamte Versuchsdauer sehr geringe Abriebswerte: Der Abrieb betrug nach 5 Minuten 0.5 % und sogar nach 20 Minuten lag der Wert noch unter 1 %.

Diese Ergebnisse decken sich mit der beobachteten Staubentwicklung während der Versuche, die bei den härteren Minitabletten deutlich geringer war. Dabei war die Staubentwicklung auch für diese bereits nach ca. 10 bis 12 Minuten stärker, als bei den nachfolgend durchgeführten Befilmungsversuchen beobachtet werden konnte. Dies ist damit zu erklären, dass dort nach 5minütigem Vorwärmen der Sprühvorgang gestartet wurde, wodurch sich relativ schnell ein dünner Polymerfilm auf der Tablettenoberfläche ausbildet, der als Schutzschicht wirkt und die Tabletten widerstandsfähiger gegenüber mechanischer Belastung macht.
Deshalb sind nur die Abriebswerte nach 5 und 10 Minuten von praktischer Relevanz.

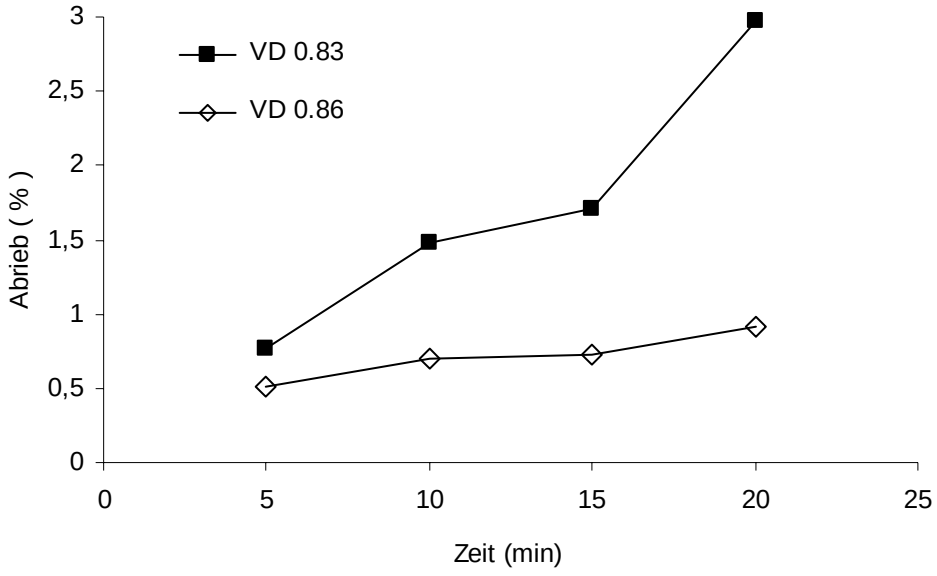

Abbildung 78 Abrieb von Minitabletten im HKC-5-TJ in Abhängigkeit von der Versuchsdauer und vom Verdichtungsgrad (VD)

In Abbildung 79 ist zu erkennbar, dass der Abrieb in der Befilmungsapparatur bereits nach 5 Minuten Versuchsdauer für beide Verdichtungsgrade etwas größer war als bei den Versuchen im Friabilitätstester. Die Unterschiede betrugen 0.1 (Verdichtungsgrad 0.86) bzw. 0.2 (Verdichtungsgrad 0.83) Prozentpunkte. Der Abrieb nach 10 Minuten Versuchsdauer im HKC-5-TJ lag bereits deutlich über den Ergebnissen aus dem Friabilator.
Demnach war die mechanische Belastung während der Untersuchungen im Roche-Friabilator trotz der gegenüber der Standarddurchführung „verschärften“ Bedingungen deutlich geringer als in der Befilmungsapparatur.

Da sich die beiden Tablettenchargen mit dieser Untersuchung deutlich unterscheiden ließen, kann die Prüfung im vorliegenden Fall dennoch dafür herangezogen werden, die für eine Befilmung geeigneten Minitabletten von weniger geeigneten zu differenzieren: Für eine ausreichende mechanische Stabilität sollte der Abrieb bei ca.0.4 % liegen.

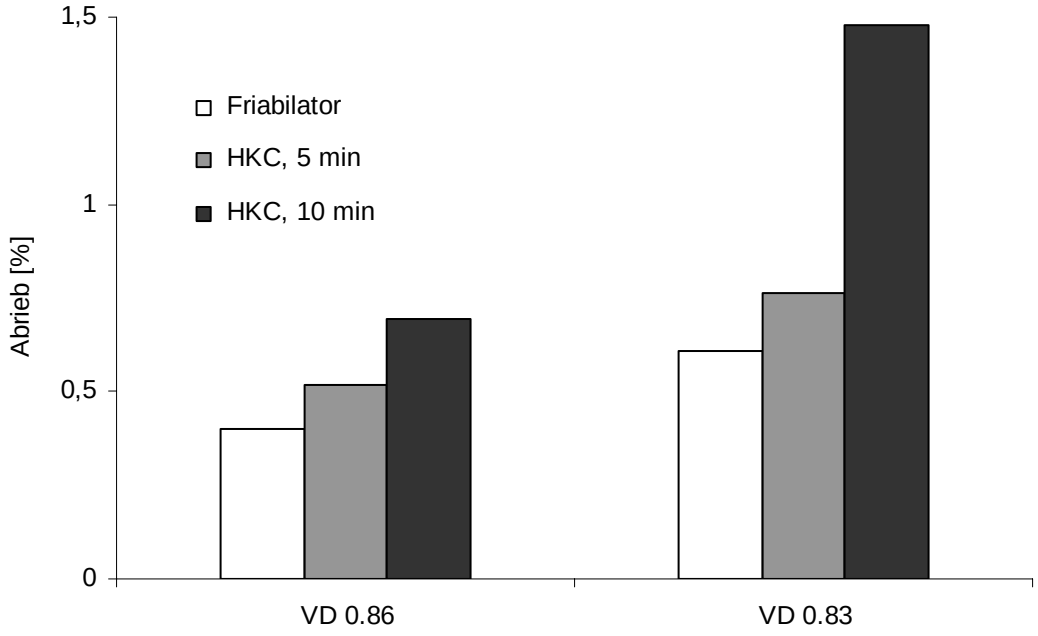

Abbildung 79 Abrieb von Minitabletten verschiedener Verdichtungsgrade (VD): Untersuchungen im Roche-Friabilator (25 UpM, 10 min Versuchsdauer, 10 g Minitabletten) und im HKC-5-TJ

Wie in Abbildung 18 skizziert, reichen die Wölbungen der Minitabletten bedingt durch das Stempelwerkzeug nicht bis an die äußere Kante. Um die Wölbung herum befindet

sich ein schmaler Rand. Zusätzlich kann, wie schon von Flemming [27] beobachtet, je nach Abnutzungsgrad der Werkzeuge eine mehr oder weniger starke Gratbildung auftreten.

Die Vermutung liegt nahe, dass bei einer mechanischen Belastung der Minitabletten - z. B. beim Transport oder bei Befilmungsprozessen - in diesem Bereich besonders leicht Beschädigungen auftreten können. Gegen diese Vermutung spricht, dass im Rasterelektronenmikroskop im Bereich des Randes eine besonders starke Verdichtung beobachtete werden konnte (Abbildung 66).

Die lichtmikroskopische Betrachtung von Minitabletten nach den Abriebsversuchen im HKC-5-TJ zeigte, dass tatsächlich Schäden an den Kanten der Minitabletten auftraten. Allerdings wies auch die restliche Oberfläche der Minitabletten deutliche Spuren von Beschädigung auf, so dass nicht eindeutig geschlossen werden konnte, dass die Kanten der Minitabletten eine ausgeprägte Schwachstelle darstellen. Allerdings war das verwendete Werkzeug sehr neu, so dass nur eine geringfügige Gratbildung auftrat.

Beispielhaft sind in Abbildung 80 je eine Minitablette vor und nach 20minütigem Abriebstest im HKC-5-TJ dargestellt.

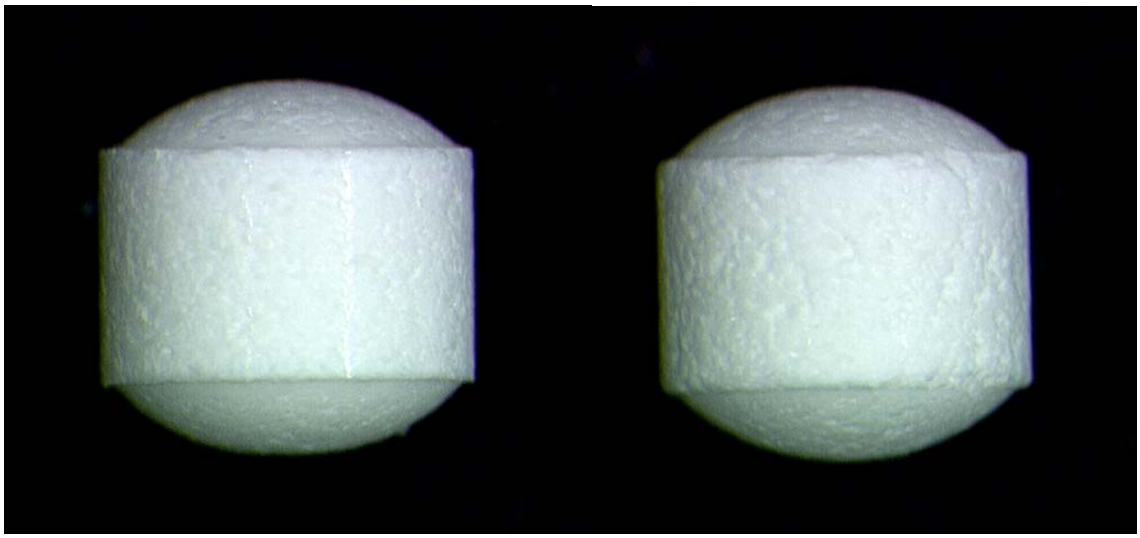

Abbildung 80 Minitabletten einer Tablettiercharge mit einem mittleren Verdichtungsgrad von 0.86 vor (links) und nach (rechts) Friabilitätsversuchen im HKC-5-TJ mit 20 min Versuchsdauer; Stereomikroskop {47}, 16fache Vergrößerung

4.3.2 Beurteilung des Befilmungsprozesses

Die Minitabletten zeigten aufgrund ihrer geringen Masse während des Befilmungsprozesses eine hohe Tendenz zu agglomerieren. Diese wird zusätzlich durch die verhältnismäßig hohen Stege begünstigt, da im Vergleich zu Partikeln mit kugelförmiger Geometrie (z. B. Pellets) die Kontaktflächen erhöht sind. Typischerweise bildeten sich dabei Zwillinge aus, die über die Stege verklebt waren.
Die Befilmungsprozesse mit den verschiedenen Rezepturen unterschieden sich stark bezüglich der Verklebungstendenz der Minitabletten, obwohl relevante Prozessbedingungen wie Temperatur, Sprühdruck, Weichmacher und Talkum - Anteil für alle Versuche weitestgehend konstant gehalten wurden.

Die vergleichende Beurteilung der Prozesse erfolgte durch Ermittlung des Anteils an verklebten Tabletten in den gezogenen Proben und im Endprodukt.
In Tabelle 61 ist für die Befilmungsversuche mit Kollicoat SR 30 D zu erkennen, dass bei Verwendung der Grundrezeptur und bei Zusatz von Mannitol kaum verklebte Minitabletten auftraten. Aerosil erhöhte die Verklebungsrate etwas und extrem starke Verklebungen traten bei den Rezepturen mit Kollidon 30 und Kollicoat IR auf. Offensichtlich äußerte sich also insbesondere der Zusatz von Polymeren in einer erhöhten Klebrigkeit.
Dies kann mehrere Ursachen haben: Zum einen sind Polymere häufig selbst etwas klebrig, zum anderen erhöhen sie die Viskosität der Sprühflüssigkeit. Dies führt zu vergrößerten Sprühtropfen, die auf den Tablettenoberflächen langsamer abtrocknen und damit die Wahrscheinlichkeit eines Verklebens erhöhen.
Bei Kollidon 30 sind vermutlich beide möglichen Ursachen beteiligt gewesen. Bei der Rezeptur mit Kollicoat IR wurde durch zusätzliches Wasser die Viskositätszunahme vermindert. So betrug die Konzentration von Kollicoat IR im Wasseranteil der Sprühsuspension ca. 5 %, was laut Technischer Information [39] einer relativ niedrigen Viskosität von ca. 20 mPas entspricht.

Bei der Befilmung mit Eudragit RL 30 D zeigte sich keine Klebetendenz. Dies ist zum einen auf die höhere Talkum-Konzentration in der Filmsuspension, aber insbesondere auch auf die geringe Flexibilität und Klebrigkeit des Polymers zurückzuführen. Die geringe Flexibilität ist an der relativ hohen minimalen Filmbildungstemperatur der reinen Dispersion, die bei 40 – 50 °C [47] liegt, zu erkennen. Das Polymer

Polyvinylacetat in Kollicoat SR 30 D ist deutlich flexibler und weist eine minimale Filmbildungstemperatur von 18 °C [38] auf.

Tabelle 61 Befilmung mir Kollicoat SR 30 D: Anteil der verklebten Minitabletten [%][1]

Filmauftrag [mg / cm^2]	Porenbildner				
	ohne	Kollidon 30	Aerosil 200	Mannitol	Kollicoat IR
0.5	0	3	1	0	-
1.0	0	24	1	0	-
1.5	1	-	2	-	32
2.0	1	-	2	1	-
2.5	2	-	5	-	48
3.0	5	> 50	10	3	> 50

[1]Ermittelt durch Aussortieren und Wägen der verklebten Minitabletten, es handelt sich um Schätzwerte.

4.3.3 Einfluss von Filmbildner, Schichtdicke und Porenbildner auf die Freisetzung der Minifilmtabletten

Die Freisetzung der Minitabletten, die mit der Filmrezeptur ohne Porenbildner befilmt wurden, zeigt Abbildung 81. Es ist auffällig, dass sich auch bei geringen Schichtdicken schon eine extrem starke Retardierung ergab: Die Freisetzung war nach 24 Stunden kleiner als 10 %.

Die langsame Freisetzung weist darauf hin, dass der Filmbildner Poylvinylacetat eine Polymerschicht mit sehr wenigen hydrophilen Bereichen ausbildet. Dadurch wird das Eindringen von Wasser in den Tablettenkern verzögert. Auch die Diffusion von gelösten Wirkstoffmolekülen durch die Filmschicht in das Freisetzungsmedium erfolgt nur sehr langsam.

Darüberhinaus macht sich bei den Sultiam-Minitabletten die schlechte Wasserlöslichkeit des Wirkstoffes bemerkbar, da diese zu einem niedrigen Konzentrationsgradienten zwischen der gesättigten Lösung in der Filmtablette und dem die Filmtablette umgebenden Freisetzungsmedium führt. Daraus resultiert eine geringe Diffusionsgeschwindigkeit durch den Filmüberzug.

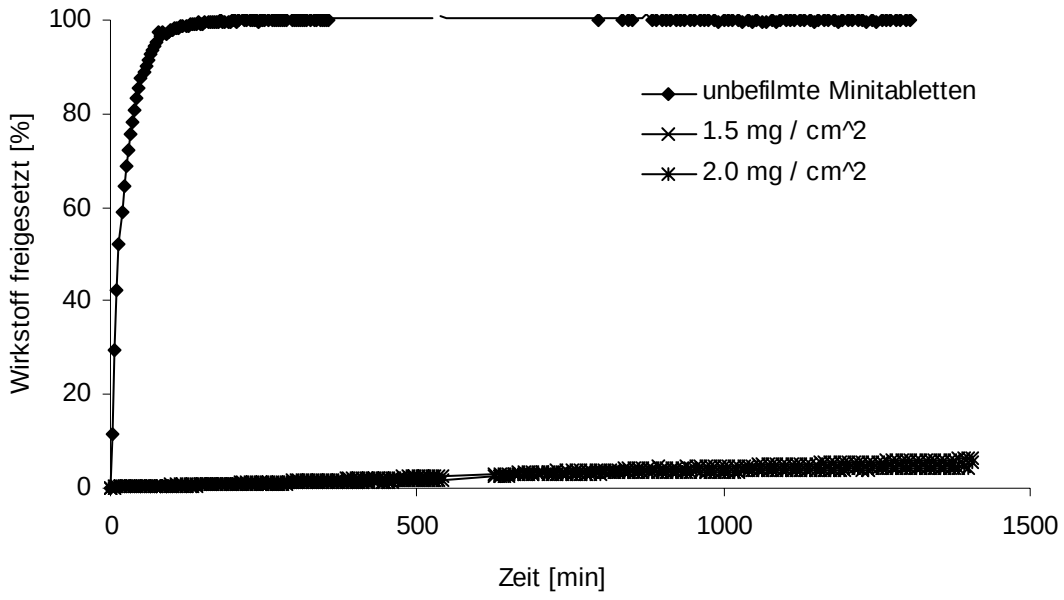

Abbildung 81 Kollicoat SR 30 D, Rezeptur ohne Porenbildner: Freisetzung aus unbefilmten und befilmten Minitabletten (jeweils 8 Minitabletten pro Vessel);

Im vorliegenden Fall konnte die Freisetzung nicht allein durch unterschiedliche Schichtdicken innerhalb von biopharmazeutisch sinnvollen Grenzen variiert werden. Eine schnellere Freisetzung wurde erst durch den Einsatz von Porenbildnern möglich, die bei Kontakt mit Wasser aus der Filmschicht herausgelöst oder gequollen werden und zur Ausbildung von wassergefüllten Poren führen sollen. Dadurch wird der Diffusionskoeffizient der Filmschicht für die Wirkstoffmoleküle größer.

Für die Filmrezepturen mit unterschiedlichen Porenbildnern zeigte sich erwartungsgemäß eine deutliche Abhängigkeit der Retardierung von der Filmschichtdicke. Die Freisetzungsverläufe für 1.5 und 2.0 mg / cm^2 sind in der Abbildung 82 und der Abbildung 83 dargestellt. In der Tabelle 62 und Tabelle 63 sind die Freisetzungsparameter und die Beobachtungen über den Zustand der Filme zusammengefasst.

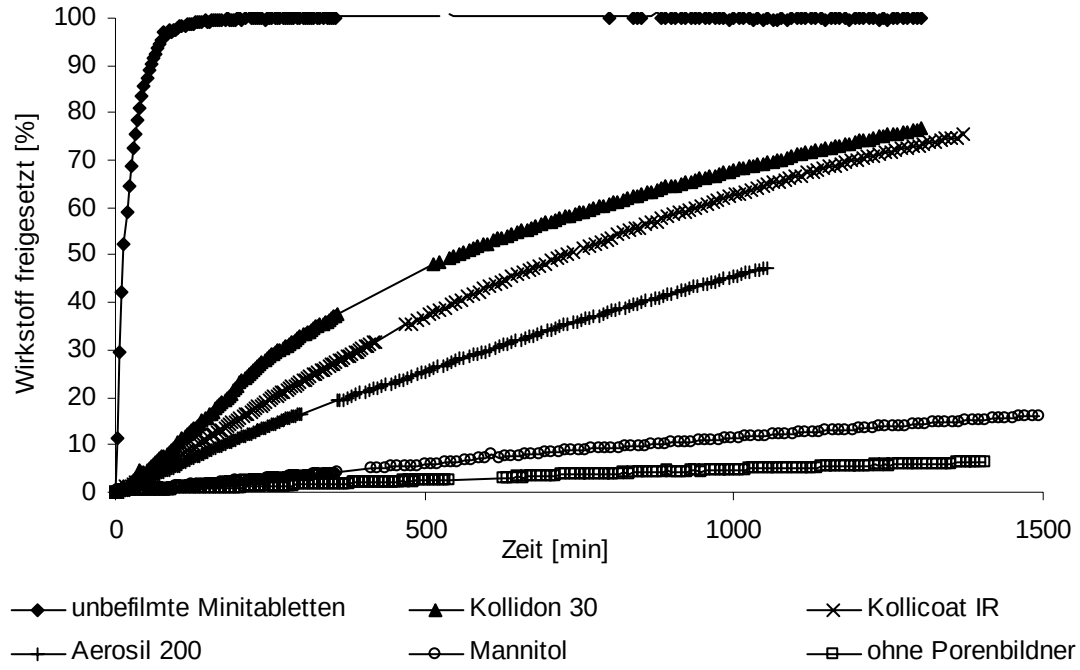

Abbildung 82 Freisetzung aus Minifilmitabletten (Kollicoat SR 30 D, mit und ohne Porenbildner), 1.5 mg / cm² Polymerauftrag (je 8 Minitabletten pro Freisetzung)

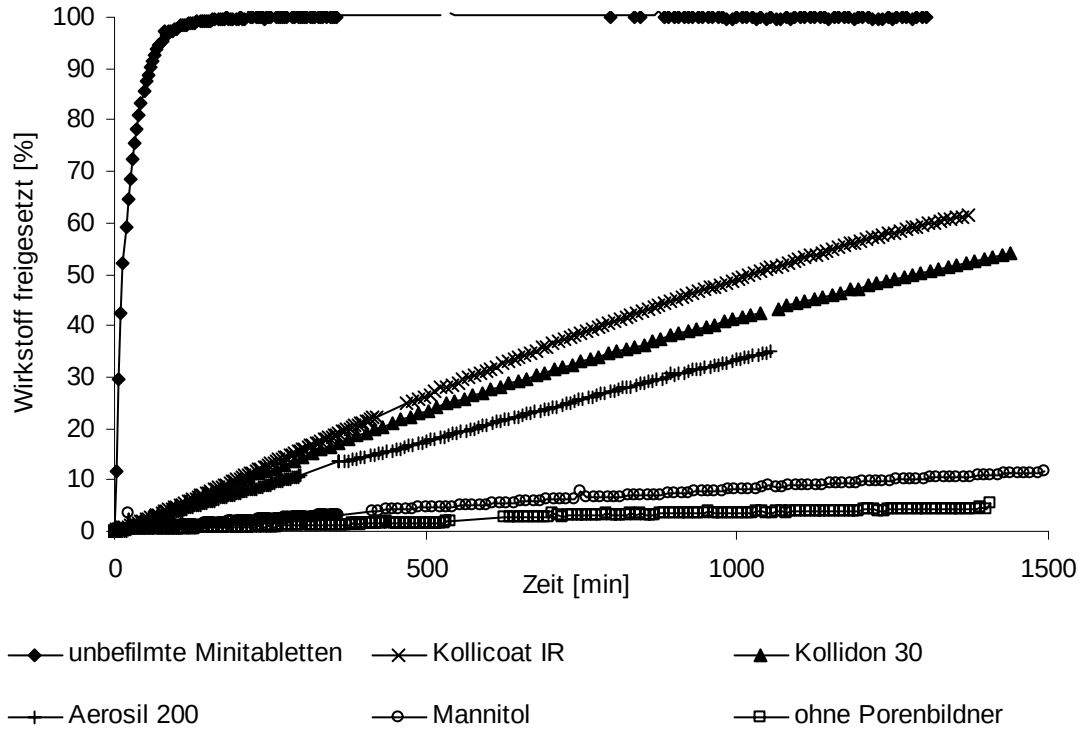

Abbildung 83 Freisetzung aus Minifilmitabletten (Kollicoat SR 30 D, mit und ohne Porenbildner), 2.0 mg / cm² Polymerauftrag (je 8 Minitabletten pro Freisetzung)

Tabelle 62 Freisetzungsparameter der Minifilmtabletten mit Kollicoat SR 30 D Polymerauftrag von 1.5 mg / cm^2

Porenbildner	Freisetzung [%] nach 12 h	Freisetzung [%] nach 24 h	$t_{50\%}$ [h]	Filmzustand am Ende der Freisetzungsversuche
keiner	4	6	> 24	intakter Film
Mannitol	9	16	> 24	bei 1 Tablette kleiner Riss
Aerosil 200	35	47 (17.5 h)	18.2[1]	bei 2 Tabletten kleiner Defekt
Kollidon 30	58	77 (22 h)	9.25	bei 7 Tabletten Risse im Film
Kollicoat IR	50	75 (23 h)	12.25	bei 5 Tabletten kleiner Defekt

[1]Durch lineare Extrapolation der Freisetzungskurve abgeschätzt.

Tabelle 63 Freisetzungsparameter der Minifilmtabletten mit Kollicoat SR 30 D Polymerauftrag von 2.0 mg / cm^2

Porenbildner	Freisetzung [%] nach 12 h	Freisetzung [%] nach 24 h	$t_{50\%}$ [min]	Filmzustand am Ende der Freisetzungsversuche
keiner	3	5	> 24	intakter Film
Mannitol	6	11	> 24	intakter Film
Aerosil 200	25	35 (17.5 h)	> 24[1]	intakter Film
Kollidon 30	32	54 (24 h)	21.5	bei 5 Tabletten kleiner Riss
Kollicoat IR	37	62 (23 h)	17.25	bei 2 Tabletten kleiner Defekt

[1]Durch lineare Extrapolation der Freisetzungskurve abgeschätzt.

Die Porenbildner beschleunigen die Freisetzung also in ganz unterschiedlichem Maße. Ein geringer Effekt zeigte sich bei Mannitol, die anderen Porenbildner hatten einen deutlich stärkeren Einfluss. Die bessere Freisetzung lässt sich teilweise durch die Ausbildung von Poren, aber darüber hinaus wahrscheinlich auch durch eine Störung der Filmstruktur erklären. Diese Vermutung stützt sich auf die Beobachtung, dass es bei einigen Tabletten zum An- oder Aufreißen des Diffusionsfilms während der Freisetzungsversuche kam. Interessant ist hierbei, dass trotz der aufgerissenen Filme die freigesetzte Menge meist nicht sprunghaft anstieg, wie es bei einem „burst effect“ zu

erwarten wäre. Anscheinend deckt der noch vorhandene Diffusionsfilm einen ausreichend großen Teil der Tablettenoberfläche ab, um den Retardeffekt zu erhalten. Nur in einem Fall (Kollidon 30 als Porenbildner, 1.5 mg / cm^2) zeigte sich nach ca. 190 Minuten ein deutlicher Anstieg im Freisetzungsprofil, da fast alle Tabletten gleichzeitig aufgerissen waren.

Die Freisetzungen durch den Film ohne Porenbildner und bei Zusatz von Mannitol verliefen für beide Schichtdicken über die Versuchsdauer annähernd linear, was die diffusionskontrollierte Freisetzung durch den wasserunlöslichen Film aus Polyvinylacetat belegt. Für die anderen Porenbildner ergab sich für 2 mg / cm^2 ein nahezu lineares Freisetzungsprofil bis zu einer Wirkstofffreisetzung von ca. 32 %.
Für 1.5 mg / cm^2 traten insbesondere bei den Polymer-Porenbildnern stärkere Abweichungen vom linearen Verlauf auf. Dies ist ein weiterer Hinweis für den Verlust der Funktionalität des Films als reiner Diffusionsfilm - verursacht durch das Herauslösen der Porenbildner rissen die Filme bei einem Großteil der Tabletten auf.

Die schnellste Freisetzung bei weitgehend intaktem Diffusionsfilm ergab sich mit Kollicoat IR als Porenbildner für einen Polymerauftrag von 2 mg / cm^2. Die Freisetzung betrug ungefähr 62 % nach 23 Stunden.

Bei der geringeren Schichtdicke von 1.5 mg / cm^2 erhöhte sich die Freisetzung auf ca. 75% in 23 Stunden. Trotz des angerissenen Filmes einiger Tabletten ist zu erwarten, dass sich in einer multipartikuläre Arzneiformen mit bis zu hundert Minitabletten pro Dosis ein reproduzierbares Freisetzungsverhalten zeigen würde. Allerdings ist auch diese Freisetzung aus biopharmazeutischer Sicht nur wenig sinnvoll. Sie würde zu hohen Wirkstoffverlusten führen, da die Verweildauer von Arzneiformen im Dünndarm als Hauptresorptionsort im Mittel bei ca. 8 Stunden liegt [56].

Die Freisetzung der mit Eudragit RL 30 D befilmten Minitabletten verlief deutlich schneller: Bei einem Polymerauftrag von 1.5 mg/ cm^2 war nur eine geringfügige Freisetzungsverzögerung gegenüber den unbefilmten Tabletten zu erkennen (Abbildung 84). Dies ist damit zu erklären, dass der Polymerbestandteil von Eudragit RL 30 D aufgrund der Hydratisierung der quartären Ammoniumgruppen bei Kontakt mit dem Freisetzungsmedium stark quillt. Dadurch sind die für gelöste Wirkstoffmoleküle durchlässigen Bereiche größer als bei dem hydrophoberen Polymer Poylvinylacetat.

Darüberhinaus rissen die Filmüberzüge bei geringeren Schichtdicken relativ schnell auf, wodurch die Diffusionskontrolle der Freisetzung verloren ging, da der Wirkstoff direkt im Freisetzungmedium gelöst werden konnte. Dies zeigte sich durch einen sprunghaften Anstieg der Freisetzungsgeschwindigkeit - insbesondere bei den Freisetzungskurven von 4 und 4.5 mg / cm^2 Polymerauftrag in Abbildung 84 ist dies gut zu erkennen (nach einer Freisetzungsdauer von ca. 70 Minuten).

Solche „burst"-Phänomene sind bei Retardformulierungen als sehr kritisch zu beurteilen, da in kurzer Zeit die gesamte Dosis freigesetzt wird, wodurch der Plasmaspiegel im menschlichen Körper auf toxische Werte ansteigen kann.

Selbst bei einem Polymerauftrag von 7 bzw. 9.8 mg / cm^2 waren nach einer Freisetzungsdauer von 30 bzw. 90 Minuten erste kleine Risse in den Filmüberzugen zu erkennen. Allerdings zeigte sich in diesen Fällen kein sprunghaftes Anfluten - dies ging mit der Beobachtung einher, dass die Defekte über lange Zeit sehr klein blieben, so dass der größte Teil der Tablettenoberfläche noch von einem intakten Diffusionsfilm bedeckt war.

Die Freisetzungsparameter für die mit Eudragit RL 30 D befilmten Minitabletten wurden in Tabelle 64 zusammengefasst.

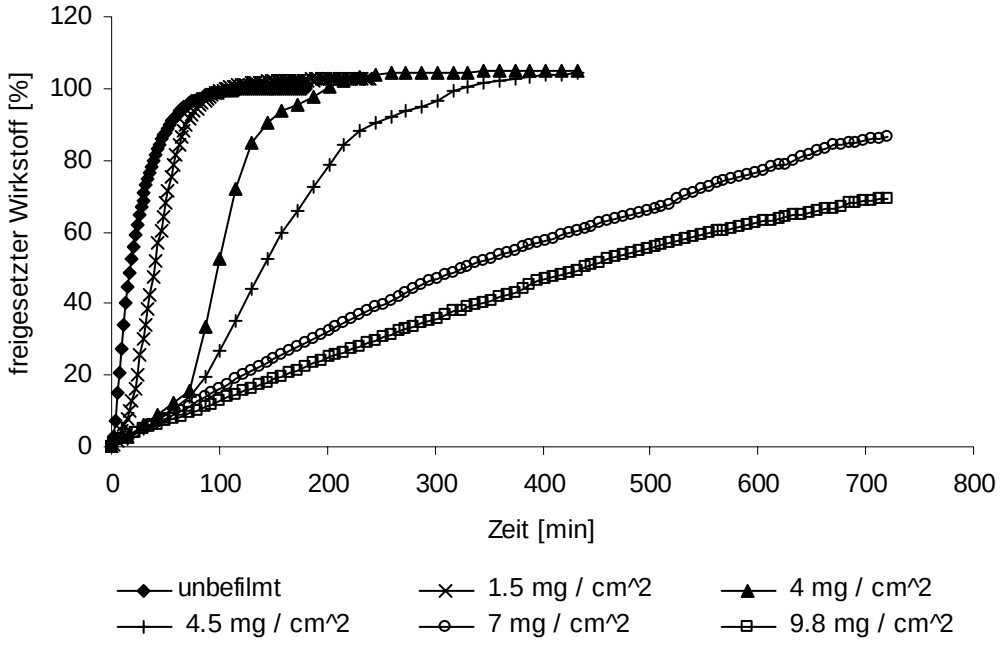

Abbildung 84 Freisetzung aus Minifilmitabletten (Eudragit RS 30 D), Polymerauftrag von 1.5 bis 9.8 mg / cm^2 (je 8 Minitabletten pro Vessel)

Tabelle 64 Freisetzungsparameter der Minifilmtabletten mit Eudragit RL 30 D

Filmauftrag [mg / cm^2]	Freisetzung [%] nach 12 h	$t_{50\%}$ [min]	$t_{80\%}$ [min]	Filmzustand während der Freisetzung
1.5	100	41	61	Zerfall der Tabletten nach 1 h
4.0	100	101	124	defekter Film bei allen Tabletten nach 45 min
4.5	100	144	211	
7.0	87	353	655	erste Risse nach 45 min
9.8	69	461	> 720	erste Risse nach 90 min

4.3.4 Lichtmikroskopie

In der Technischen Information zu Kollicoat SR 30 D [38] wird als Richtwert eine Mindestschichtdicke von 1.5 mg Polymer pro cm^2 Tablettenoberfläche empfohlen. Aufgrund der glatten Oberfläche von Minitabletten, z. B. im Gegensatz zu Granulaten, war zu erwarten, dass diese allgemeine Empfehlung auch für Minitabletten ausreichend ist. Tatsächlich konnte bei der lichtmikroskopischen Betrachtung der Bruchflächen von Filmtabletten keine unvollständige Bedeckung der Tablettenoberfläche gefunden werden. Wie beispielhaft in Abbildung 85 zu sehen, zeigte sich bei einem Polymerauftrag von 1.5 mg / cm^2 ein vollständiger und gleichmäßiger Film.

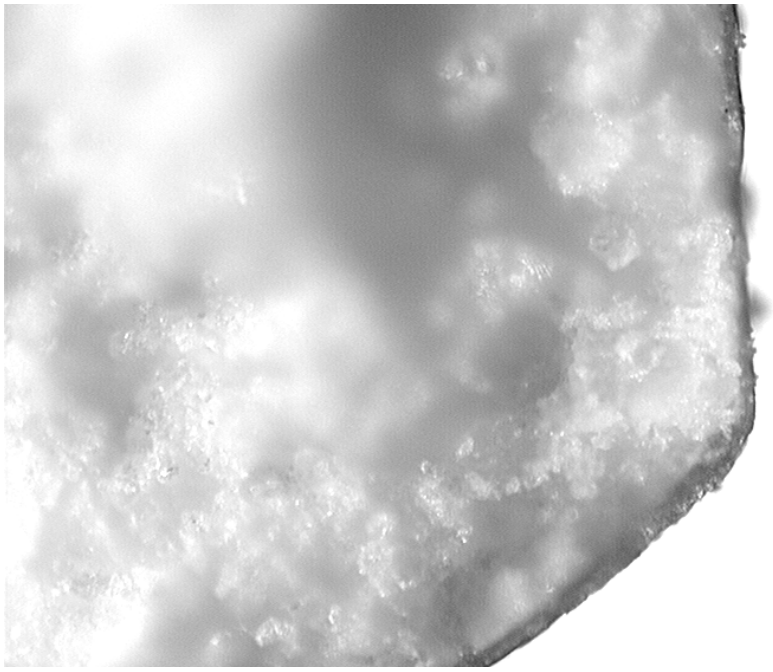

Abbildung 85 Lichtmikroskopisches Bild einer aufgebrochenen Filmtablette, Kollicoat SR 30 D, Polymerauftrag 1.5 mg / cm^2, Film ohne Porenbildner; 100fache Vergrößerung

4.3.5 Rasterelektronenmikroskopie

Die während der Befilmung erzielten Schichtdicken wurden anhand von rasterelektronenmikroskopischen Untersuchungen abgeschätzt. Eine Zusammenstellung der Ergebnisse findet sich in Tabelle 65.

Für Kollicoat SR 30 D stimmt die mittlere Schichtdicke für einen Polymerauftrag von 1.5 mg / cm^2 sehr gut mit den Angaben in der Technischen Information [38] überein.

Die Schichtdicke von Eudragit RL 30 D ist aufgrund des hohen Polymerauftrages deutlich größer.

Tabelle 65 Minifilmtabletten: Schichtdicken bei unterschiedlichem Polymerauftrag[1]

Polymerauftrag [mg / cm^2]	0.5	1.5	3.0	7.0[2]
Schichtdicke [µm]	4 – 5	10 - 20	28 – 32	60-67

[1]Anhand von rasterelektronenmikroskopischen Aufnahmen abgeschätzt.
[2]Befilmung mit Eudragit RL 30 D.

In den rasterelektronenmikroskopischen Aufnahmen (Abbildung 86 bis Abbildung 89) ist für beide Filmbildner eine gute Haftung des Filmes auf der Tablettenoberfläche zu erkennen. Teilweise sind die eingelagerten plättchenformigen Partikel des Trennmittels Talkum im Querschnitt des Films zu erkennen.

Bei den rasterelektronenmikroskopischen Untersuchungen wurden Hinweise gefunden, dass sich der durch die Stempelwerkzeuge verursachte Rand der Minitabletten bei Befilmungsprozessen als kritisch erweisen kann:
Zwar konnten auch bei geringem Polymerauftrag keine unvollständig bedeckten Fehlstellen gefunden werden, allerdings zeigten einige Minitabletten direkt über der scharfen Kante zwischen Steg und Tablettenrand (Pfeil in Abbildung 89) einen geringfügig dünneren Film als im Bereich des Tablettenstegs. Dies ging meist mit einem deutlich dickeren Filmbereich über dem flachen Winkel zwischen Rand und Wölbung (gestrichelter Pfeil in Abbildung 89) einher – vermutlich sind an dieser Stelle noch flüssige Filmdispersionströpfchen zusammengeflossen.

Dass tatsächlich ein bevorzugtes Aufreißen des Filmes an diesen Schwachstellen auftreten kann, wird durch die Freisetzungsversuche bestätigt: Der Großteil der dabei beobachteten Filmdefekte trat im Bereich der Tablettenkanten auf.
Bei Eudragit RL 30 D machte sich die Schwachstelle besonders deutlich bemerkbar: Auch bei sehr hohen Schichtdicken war ein Aufreißen der Filme zu beobachten.
Bei Poylvinylacetatfilmen ohne Porenbildner konnte kein Aufreißen beobachtet werden. Darüberhinaus weist der nahezu lineare Verlauf der Freisetzungskurven (Abbildung 81) auf eine diffusionskontrollierte Freisetzung durch einen intakten Film hin.

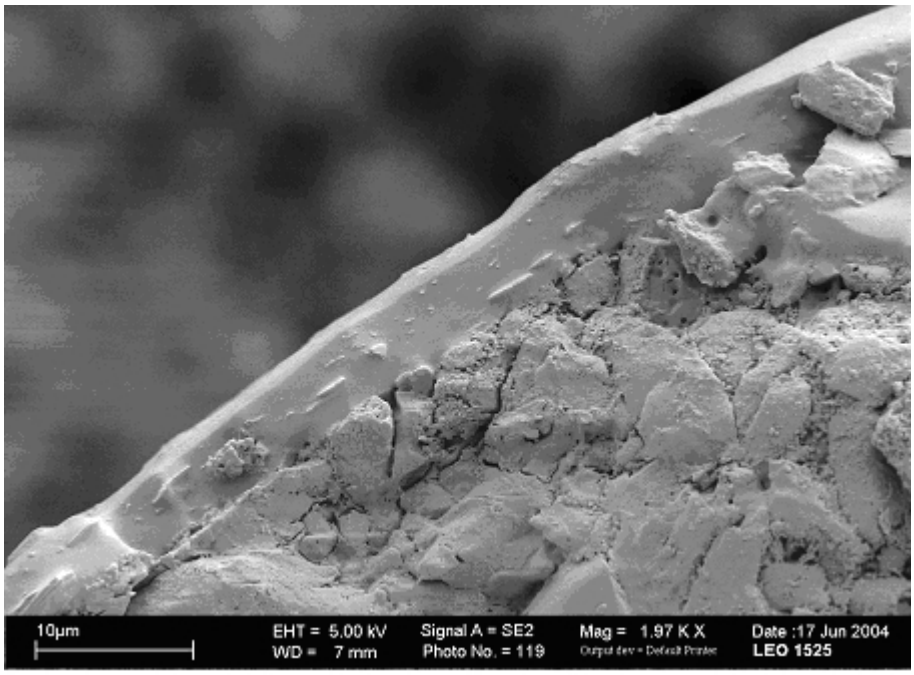

Abbildung 86 Kollicoat SR 30 D, Befilmung ohne Porenbildner, Filmauftrag 0.5 mg / cm², 1970fache Vergrößerung

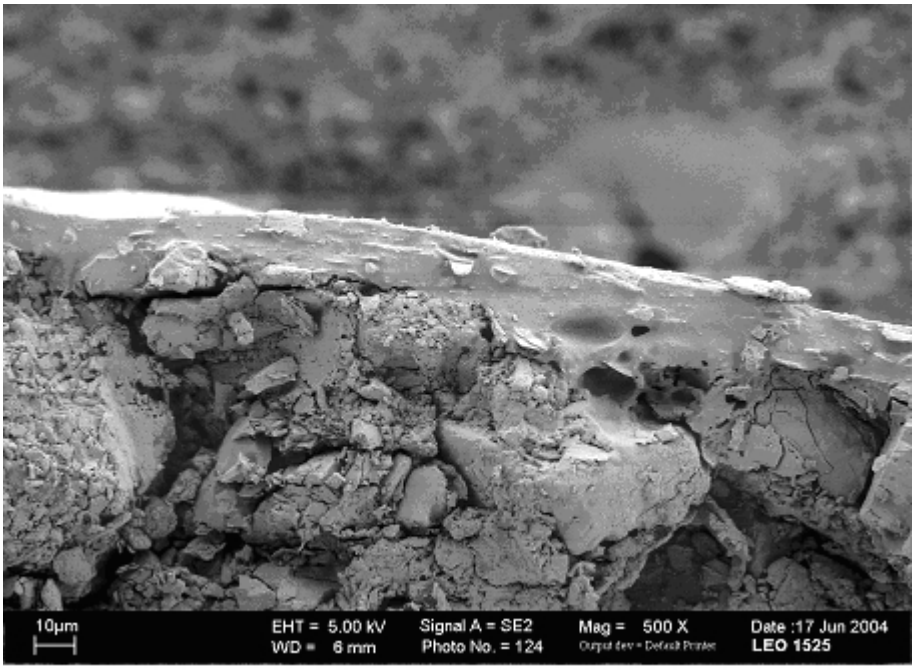

Abbildung 87 Kollicoat SR 30 D, Befilmung ohne Porenbildner, Filmauftrag 1.5 mg / cm², 500fache Vergrößerung

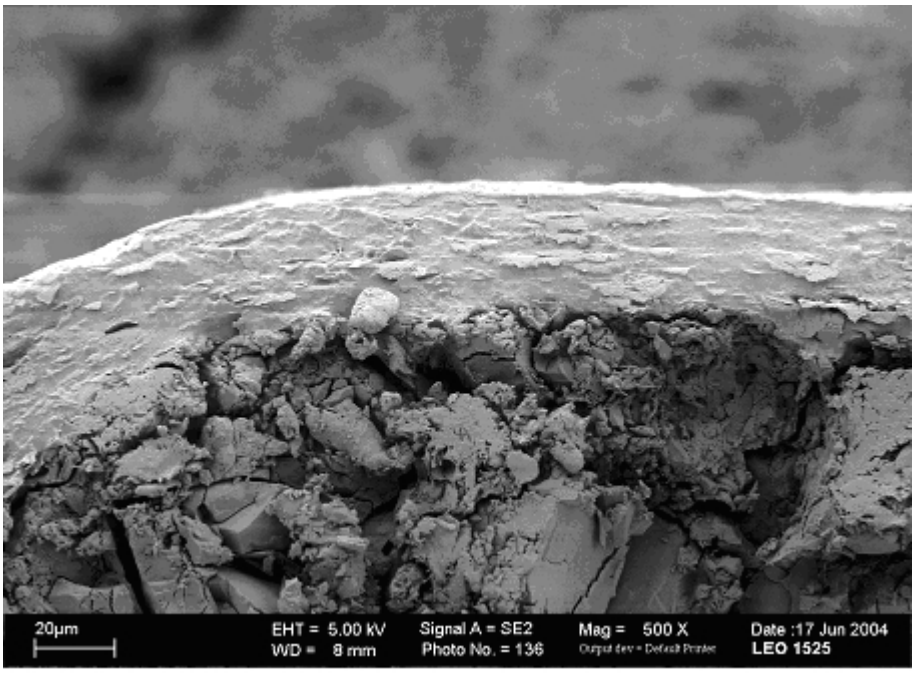

Abbildung 88 Kollicoat SR 30 D, Befilmung ohne Porenbildner, Filmauftrag 3.0 mg / cm², 500fache Vergrößerung

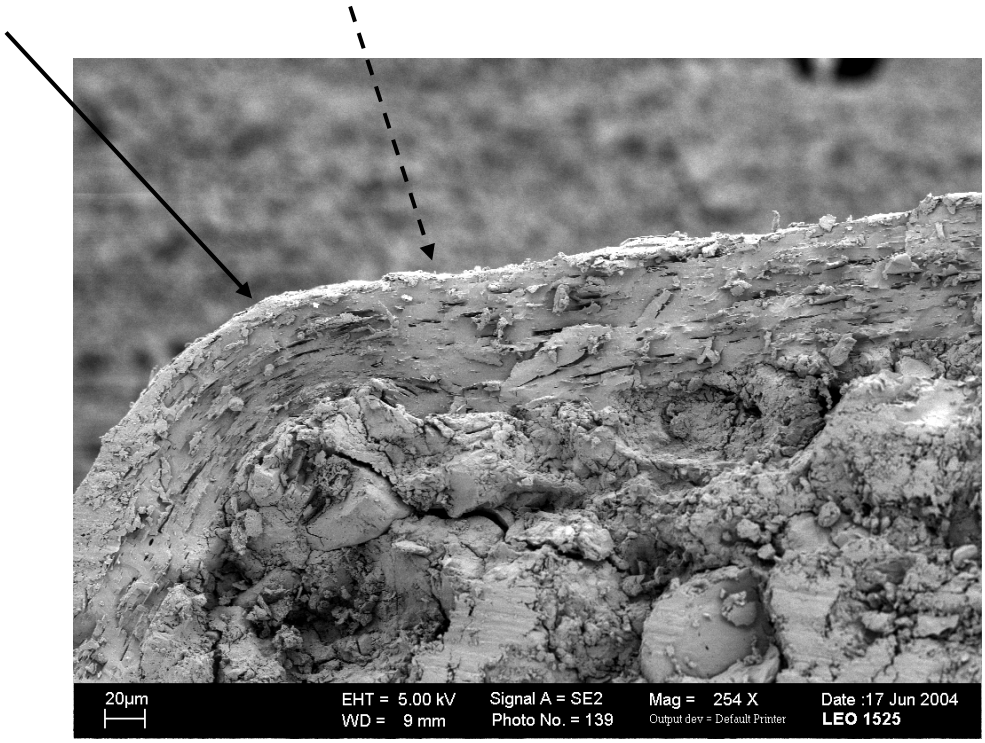

Abbildung 89 Eudragit RL 30 D, Filmauftrag 7.0 mg / cm², 254fach vergrößert,

→ *dünnere Filmstelle im Bereich der Tablettenkante*

⇢ *dickere Filmstelle im Winkel zwischen Rand und Wölbung*

4.3.6 Diskussion der Befilmungsversuche

Die Verwendung von Kollicoat SR 30 D zur Befilmung von Minitabletten ermöglichte eine sehr effektive Verzögerung der Wirkstofffreisetzung durch Ausbildung eines gleichmäßigen Diffusionsfilms auf der Tablettenoberfläche. Für den sehr schlecht wasserlöslichen Wirkstoff Sultiam ergab sich allerdings schon bei geringen Schichtdicken eine extrem starke Retardierung.
Diese war durch den Einsatz verschiedener hydrophiler Hilfsstoffe, sowohl Polymere wie auch kleinerer Moleküle, in gewissem Rahmen beeinflussbar. Die Porenbildner hatten unterschiedliche Einflüsse auf die Verarbeitung während der Befilmung, auf die Integrität des Diffusionsfilmes während der Freisetzung, sowie auf die Freisetzungsgeschwindigkeit:
So führten die Polymere als Porenbildner zu einer höheren Klebrigkeit der Minitabletten beim Befilmen im Vergleich zu den niedermolekularen Substanzen. Außerdem führten sie zu einer stärkeren Erhöhung der Freisetzungsgeschwindigkeit. Letzteres ist zum einen auf die Bildung größerer durchlässigerer Bereiche im Polyvinylacetatfilm, aber auch auf das häufigere Aufreißen des Films während der Freisetzungsversuche zurückzuführen. Trotz Zusatz hoher Mengen an Porenbildnern war die maximale erzielbare Freisetzungsgeschwindigkeit aus biopharmazeutischer Sicht unzureichend.

Die Verwendung von Eudragit RL 30 D zeigte eine deutlich geringere Retardierung. Allerdings rissen die Filme während der Freisetzungsversuche sehr schnell auf, so dass sich erst bei hohen Schichtdicken eine gleichmäßige Freisetzung ohne burst-effect ergab. Bei einem Polymerauftrag von 7 mg / cm^2 konnte eine Wirkstofffreisetzung von ca. 87 % in 12 h erreicht werden. Damit kann Eudragit RL 30 D für die Retardierung der hier untersuchten Minitabletten aus biopharmazeutischer Sicht als geeignet bewertet werden.

Eudragit RL 30 D zeigte darüber hinaus den Vorteil, dass während des Befilmungsprozesses keine Klebetendenz der Minitabletten auftrat. Es muß aber erwähnt werden, dass der bei Verwendung von Eudragit RL 30 D erforderliche zusätzliche Proszessschritt der Temperung einen großen Nachteil im Produktionsmaßstab darstellt.

Die praxisrelevanten Beobachtungen, die im Rahmen der Befilmungsversuche mit Minitabletten gemacht werden konnten, sollen im folgenden zusammengefasst werden:

Zum einen zeigte sich eine hohe Klebetendenz aufgrund der geringen Masse der Minitabletten. Dies ist als kritisch anzusehen und erfordert eine Optimierung des Prozesses, z. B. durch Zusatz hoher Mengen Trennmittel, da verklebte Minitabletten für die Weiterverarbeitung, insbesondere bei einer Abfüllung in Kapseln, problematisch sind. Darüberhinaus ergeben sich Fehlstellen im Film, wenn die verklebten Tabletten wieder auseinanderbrechen.

Als Schwachpunkt stellte sich die Befilmung der Kanten der Minitabletten heraus. Zwar gaben die mikroskopischen Untersuchungen der befilmten Minitabletten nur vereinzelt Hinweise auf eine etwas dünnere Abdeckung der Minitabletten im Bereich der Kanten, während der Freisetzungsversuche konnte aber die Beobachtung gemacht werden, dass die Filme bevorzugt in diesem Bereich aufrissen. Besonders bei geringen Schichtdicken des gut quellbaren, hydrophilen Ammoniomethacrylates trat dieser Effekt schon nach wenigen Minuten im Freisetzungmedium ein. Bei Polyvinylacetat ohne Porenbildner trat dagegen auch über 24 Stunden kein Aufreißen des Filmes auf.
Sollen Minitabletten mit Hilfe eines Diffusionsfilmes retardiert werden, so muß demnach der Polymerauftrag ausreichend hoch sein, damit auch an den Kanten eine kritische Schichtdicke, die von den Eigenschaften des gequollenen Polymers (wie z. B. der Flexibilität) abhängig ist, nicht unterschritten wird.

Damit muß die Aussage, dass Minifilmtabletten aufgrund ihrer glatten Oberfläche und regelmäßigeren Form im Vergleich zu Pellets reproduzierbarer befilmt werden können, relativiert werden. Nur wenn die Befilmung so gesteuert ist, dass auch an den Kanten sicher eine ausreichende Polymermenge aufgetragen wurde, kann eine gleichmäßige Freisetzung ohne burst-effect für alle Minitabletten einer Befilmungscharge erreicht werden. Und nur dann spielen die im Vergleich zu befilmten Pellets einheitlicheren Filmschichtdicken auf den glatten Oberflächen von Steg und Wölbung tatsächlich eine Rolle.

Es war zu befürchten, dass die scharfe Kante der Minitabletten ein weiteres Problem hervorrufen würde: Durch die mechanische Belastung in der Befilmungsapparatur könnte diese ausgesetzte Stelle für das Auftreten von verstärktem Abrieb sorgen.
Tatsächlich konnte gezeigt werden, dass es bei Abriebversuchen zu einer Beschädigung der Minitabletten im Bereich der Kante kam, allerdings lag der Abrieb für die untersuchten Minitabletten deutlich unter 1 % und ist damit als unkritisch anzusehen.

Im Rahmen dieser Untersuchungen konnte darüber hinaus gezeigt werden, dass bei Minitabletten - ebenso wie bei Pellets - die Friabilitätsprüfung nach den Vorgaben des Europäischen Arzneibuches aufgrund der kleinen Masse zu unrealistisch niedrigen Ergebnissen und hohen Streuungen führt.

Durch die Verwendung einer höheren Testmenge und längeren Versuchsdauer konnte die Streuung der Prüfung deutlich reduziert werden und Tablettenchargen unterschiedlicher mechanischer Stabilität differenziert werden. So war es im vorliegenden Fall möglich, eine für die Befilmung ungeeignete Charge von einer geeigneten zu unterscheiden.

Für eine realistische Vorhersage des Abriebs während eines Befilmungsprozesses war die mechanische Belastung jedoch auch bei diesem modifizierten Friabilitätstest zu gering.

5 Zusammenfassung

Minitabletten sind Tabletten mit einem Durchmesser von weniger als 2 bis 3 mm. Sie stellen eine innovative und technologisch interessante Arzneiform dar, da sie besondere Kompaktiereigenschaften aufweisen und die Verarbeitung von Wirkstoffen ermöglichen, die sich nicht zu Tabletten normaler Dimensionen kompaktieren lassen. Sie können alternativ zu Pellets in Mehrkompartimenten-Arzneiformen zum Einsatz kommen. Aufgrund der hohen Einheitlichkeit von Form und Größe sind Minitabletten auch für die individuelle Dosierung von hochpotenten Wirkstoffen denkbar.

Eine wichtige Voraussetzung für eine Minitablettierung ist eine sehr gute Fließfähigkeit der zu tablettierenden Substanzen in die kleinen Matrizenöffnungen. In der wissenschaftlichen Literatur wurde die Minitablettierung deshalb bisher meist auf die Direkttablettierung von Mischungen aus Wirkstoffen und speziellen, sehr gut fließenden Hilfsstoffen, wie z. B. sprühgetrockneter Lactose, eingeschränkt.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, eine Minitablettenformulierung für den Modellarzneistoff Sultiam zu entwickeln, der aufgrund seiner hohen Autoadhäsivität sehr schlechte Fließeigenschaften aufwies, die eine Direkttablettierung unmöglich machten. Es sollte untersucht werden, ob eine einfache Feuchtgranulierung in einem Schnellmischer zu geeigneten Granulaten führen würde. Die Menge an Granulierflüssigkeit und die Granulierdauer wurden systematisch variiert und die erhaltenen Granulate auf ihre pulvertechnologischen Eigenschaften und insbesondere auf ihr Fließverhalten durch einen Fließtrichter mit Öffnungen von 2.0 bzw. 1.5 mm Durchmesser untersucht.

Der Großteil der Granulate zeigte dabei unregelmäßiges und stockendes Fließen, einige zeichneten sich jedoch durch gute Fließeigenschaften aus. Diese Feuchtgranulate wiesen eine mittlere Korngröße von 140 - 196 bis µm, einen Feinanteil (< 100 µm) von 5 – 10 % und einen Grobanteil (> 315 bis maximal 500 µm) von weniger als 12 % auf.
Um eine entsprechende Korngrößenverteilung zu erhalten, war eine genaue Einhaltung der optimalen Granulierparamter notwendig.
Bereits eine geringfügige Erhöhung der Wassermenge führte zu gröberen Granulaten mit erhöhter Stockungstendenz. Eine Verlängerung der Granulierdauer führte zu feineren Granulaten, die aufgrund der hohen Kohäsivität schlechtere Fließfähigkeiten aufwiesen. Eine gegenüber den optimalen Granulierbedingungen verkürzte Granulierdauer führte dagegen zu gröberen Granulaten mit einer sehr rauhen

Partikeloberfläche, was beides zu einer erhöhten Stockungstendenz beitrug.

Interessanterweise zeigte sich ein inverser Zusammenhang zwischen Fließgeschwindigkeit und Korngrößenverteilung: Je feiner die Granulate, desto schneller war die Ausflussgeschwindigkeit durch eine 2 mm große Öffnung. Dies widerspricht der üblichen Erfahrung, dass die Fließgeschwindigkeit von gröberen Pulverpartikeln aufgrund der geringeren Kohäsivität höher ist. Offensichtlich sind die Verhältnisse bei sehr kleinen Auslassöffnungen umgekehrt. Dies könnte dadurch erklärbar sein, dass aufgrund des begrenzten Raumes die für freies Fließen notwendigen Dilatations- und Umordnungsvorgänge der Pulverpartikel behindert sind. Dieser Effekt macht sich umso stärker bemerkbar, je größer die Partikel sind.

Bedingt durch Konstruktionsunterschiede zwischen kleinem und großem Mischer, führte eine Maßstabsvergrößerung der Granulierung zu geringfügig feineren Korngrößen. Darüberhinaus wiesen die Granulate im größeren Maßstab aufgrund des höheren Massedrucks eine erhöhte Partikeldichte und verbesserte Fließeigenschaften auf.

Die anhand der Fließeigenschaften als optimal beurteilten Granulate wurden einer Tablettierung unterzogen, um zu untersuchen, ob diese sich tatsächlich für eine Minitablettierung als geeignet erweisen würden.
Auf einer instrumentierten Exzentertablettiermaschine wurden Minitabletten mit einem Durchmesser und einer Höhe von 2 mm und einem Verdichtungsgrad von 0.75 bis 0.95 hergestellt. Aus den Kompressionsprofilen ließen sich eine gute Kompaktierbarkeit der Granulate und eine geringe Deckeltendenz ableiten. Desweiteren war nach dem Auswurf der Tabletten nur eine geringe elastische Rückdehnung zu beobachten, was günstig für eine nachfolgende Befilmung der Minitabletten ist.

Anschließende Tablettierläufe auf einer Rundläufertablettiermaschine ließen eine reibungslose Produktion zu. Die erhaltenen Sultiam-Minitabletten zeigten sehr geringe Streuungen von Masse und Gehalt, was auf eine gleichmäßige Füllung der Matrizen hinwies. Damit konnte die prinzipielle Eignung der Feuchtgranulation für die Minitablettierung bestätigt werden, was deren Anwendung auf schlecht fließfähige Wirkstoffe erweitert.

Eine Besonderheit der praktischen Minitablettierung ist, dass der Einsatz von Mehrfachwerkzeugen notwendig ist, um ökonomisch produzieren zu können. Als kritischer Punkt für die Minitablettierung mit Mehrfachwerkzeugen konnte die Auswahl

einer geeigneten Fülleinrichtung erkannt werden: Ein sogenannter Füllgarten - ein einfaches Füllsystem, in dem die Füllung der Matrizen durch die Schwerkraft erfolgt - führte zu hohen Schwankungen der Tablettenmassen. Dies konnte auf die komplexen Pulverbewegungen in der Füllregion zurückgeführt werden. Eine einheitlichere Füllung der Mehrfachmatrizen konnte dagegen mit einem Rührflügelfüllschuh erreicht werden, da die rotierenden Füllräder für eine gleichmäßigere Bewegung der Pulverpartikel in der Füllregion sorgen.

Wenn die Voraussetzungen für eine Minitablettierung, wie ein geeignetes Füllssystem und eine hohe Fließgeschwindigkeit der Tablettiermischung, erfüllt sind, sollten sich theoretisch Minitabletten mit gleichförmiger Geometrie, Masse und mechanischen Eigenschaften erhalten lassen. Um die tatsächliche Einheitlichkeit von Minitabletten, die einem praktischen Tablettierprozess entstammen, genauer zu untersuchen, wurden Freisetzungsuntersuchungen an über 100 stichprobenartig gezogenen Minitabletten einer Rundläufercharge durchgeführt.
Die Untersuchungen zeigten eine unerwartet hohe Streuung der Freisetzungparameter der einzelnen Minitabletten. Dies widerspricht der häufig zitierten Einheitlichkeit dieser Arzneiform, ist aber nicht unerklärlich, da die praktische Minitablettierung eine Reihe von Fehlerquellen mit sich bringt, die bei einer theoretischen Betrachtung dieser Arzneiform außer acht gelassen werden: So war die Streuung der Freisetzung auf unterschiedliche Verdichtungsgrade der individuellen Minitabletten zurückzuführen, die sich bei einem praktischen Tablettierprozess durch geringfügige Unterschiede der Stempellängen und durch Schwankungen beim Einfließen der Tablettiermischung in die Einzelmatrizen ergeben können.

Wie zu erwarten war, wurden die Streuungen wesentlich geringer, wenn die Freisetzungsuntersuchungen mit mehreren Minitabletten gleichzeitig durchgeführt wurden. Im vorliegenden Fall konnten mit 15 Minitabletten reproduzierbare Freisetzungsprofile erhalten werden.
Die Ergebnisse legen nahe, dass die praktische Minitablettierung nicht zu absolut einheitlichen Einzeldosen führen kann. Die Verwendung von Minitabletten für eine Individualdosierung ist dennoch denkbar, nur müssen während Entwicklung die Streuung der Einzelfreisetzungen und die zugrunde liegenden Ursachen genau untersucht werden. Um die Streuung zu minimieren, sollte die Minimaldosierung nicht in einer einzelnen Minitablette enthalten sein, sondern auf die Anzahl Minitabletten

verteilt werden, ab der eine gleichmäßige Freisetzung statistisch gesichert ist.

Um die beobachteten Streuungen der Einzelfreisetzungen zu relativieren, sollte in Betracht gezogen werden, dass Minitabletten dennoch eine deutlich gleichmäßigere Freisetzung aufweisen als andere Arzneifomen vergleichbarer Größenordnung, wie z. B. Granulate oder Extrusions-Pellets, die bereits optisch auffällige Größen- und Formenunterschiede zwischen einzelnen Individuen einer Herstellcharge aufweisen.

Für nachfolgende Prozessschritte, wie z. B. eine Befilmung, ist eine geringe Friabilität der Tabletten wichtig. Im Rahmen dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass die im Europäischen Arzneibuch beschriebene Friabilitätsuntersuchung für Minitabletten aufgrund ihrer geringen Masse zu unrealistisch niedrigen Ergebnissen mit hohen Streuungen führt. Die Prüfmethode konnte durch eine verlängerte Prüfdauer und eine höhere Menge an Minitabletten auf einfache Art und Weise so modifiziert werden, dass die mechanische Belastung während des Tests höher war. Dieses Vorgehen resultierte in einer geringern Streuung der Prüfergebnisse und ermöglichte die Differenzierung zwischen Tablettenchargen unterschiedlicher Verdichtungsgrade.

Desweiteren wurden Befilmungsversuche durchgeführt. Der verwendete Diffusions-überzug aus Polyvinylacetat führte aufgrund der hohen Lipophilie des Wirkstoffes zu einer sehr starken Retardierung. Eine schwächere und aus biopharmazeutischer Sicht sinnvollere Retardierung ergab sich bei Zusatz von Porenbildnern bzw. durch die Verwendung eines hydrophileren Polymers auf Polymethacrylatbasis.
Während der Befilmungsversuche konnte eine sehr hohe Klebeneigung der Mini-tabletten beobachtet werden, was auf die geringe Masse und die verhältnismäßig großen Kontakflächen an den Tablettenstegen zurückgeführt wurde. Für die Befilmung von Minitabletten ist demnach der Einsatz relativ hoher Mengen Trennmittel erforderlich.
Als weiterer kritischer Punkt wurde die vollständige Befilmung der Kanten der Minitabletten angesehen. Rasterelektronenmikroskopische Bilder gaben tatsächlich Hinweise auf eine dünnere Abdeckung in diesem Bereich. Dies konnte bei den Freisetzungsuntersuchungen durch ein vermehrtes Aufreißen der Filme an den Kanten bestätigt werden. Sollen Minitabletten mit Hilfe eines Diffusionsfilmes retardiert werden, muß demnach der Gesamt-Polymerauftrag so eingestellt werden, dass auch an den Kanten eine kritische Schichtdicke, die von der Flexibilität des gequollenen Polymers abhängig ist, nicht unterschritten wird.

6 Summary

Minitablets are tablets with a diameter smaller than 2 – 3 mm. They represent an innovative and interesting dosage form as they show special compaction behaviour and allow the tabletting of materials that can not be compacted to normal-size tablets. Usually minitablets are filled into hard gelatine capsules to be administered as multiple-unit dosage forms. In this application they are competing with pellets. The close-to-identical weight may even allow individual drug dosing by using counting devices.

One prerequisite for the production of uniform minitablets is a high flow velocity of the powder into the small die cavities of the mini-tabletting tooling. Therefore mini-tabletting usually was limited to direct compression of well flowing mixtures of drug substances with special excipients like spray-dried lactose.
The aim of this study was to develop a formulation for the model drug substance Sulthiame which shows high cohesiveness and very poor flow properties because of its fine particle size. Direct compression of this substance in powder form was not possible - even in mixtures with well flowing excipients.
Therefore it was discussed wether a simple wet granulation process could lead to granules that were suitable for minitabletting.

The chosen production method was a granulation of a mixture of the drug substance, lactose monohydrate and microcrystalline cellulose with an aqueous solution of Poly-vinylpyrrolidon in a high shear mixer. The amount of granulation liquid and the granulation time were systematically varied and the obtained granules examined for their properties, especially flow properties through a funnel with an orifice of 1.5 and 2 mm respectively. Most of the granules showed interrupted and rather irregular flow through the small orifices. But some granulation parameters were found which reproducibly led to granules with good flow properties.
These granules showed a typical size distribution with a mean diameter between 140 and 196 µm, an amount of 5 to 10 % below 100 µm and a limited fraction of coarse particles (less than 12 % between 315 µm and the maximum size of 500 µm). Slightly different granulation parameters already changed the size distribution resulting in less convenient flow properties. For example, additional granulation liquid led to coarser granules with a high tendency for interrupted flow. Processes with longer granulation time produced finer granules with a high cohesiveness because of the evaporation of

water. On the other hand, reducing the granulation time resulted in coarser particles with a rough surface which were characterized by insufficient flow properties too.

The velocity of flow through the funnel was found to be inversely correlated to the mean particle size: The finer the granules, the higher the velocity of flow. This stands in contrast to the expected behaviour of powder flow, as normally flow velocity is higher for coarse particles due to the lower cohesiveness.
This contradiction was explained by the thesis that because of the limited space in the small orifices the dilation and rearrangement of the powder particles which is necessary for free powder flow is disturbed. The coarser the particles the more this effect becomes important.

A scale-up of the optimized granulation process resulted in a comparable but slightly finer size distribution of the granules. This was due to differences in the construction of the laboratory and pilot-scale mixers. The granules of the pilot-scale mixer showed even better flow properties than the best of the small-scale granules what could be explained by the higher densification in the pilot-scale mixer leading to a higher particle density.

The granules were used for minitabletting trials: First investigations were performed with an instrumented eccentric tabletting machine. Minitablets with both, diameter and height of 2 mm and different values of maximum relative densification from 0.75 to 0.95 were produced. The compression profiles showed good compaction behaviour. Only small elastic recovery could be detected, an attribute positive for further processing steps like film coating.
The most important properties to be examined were the uniformities of weight and of content of drug substance of the minitablets, because these are related to the flow behaviour of the granules. Trials with the pilot-scale granules on a rotary tabletting machine allowed a fluent production process. The minitablets obtained showed low variability of weight and content of drug substance: the coefficients of variation were 2% and 4 %, respectively. These results indicated that filling of the small die cavities was rather regular.
Therefore the conclusion can be drawn that wet granulation processes are suitable for minitabletting. Thus, minitabletting gains a wider field of application and is no longer limited to direct compression of good flowing materials.

A further focus was laid on the following issue: In order to increase the production

output it is advantageous to use multiple tooling for minitabletting. This raises the question wether each die cavity is reliably filled with the same volume of powder and what kind of feeding equipment can assure an even filling of multiple dies. Objects of the investigation were a feeding frame, a simple gravity flow device often used during development stage because of its low stock volume, and a standard impeller feeder with two counter-rotating paddle wheels. The rather complex flow in the filling region of the feeding frame led to high and reproducible variations in the filling of the die cavities of a multiple tooling. Hence, the variation of the weights of the minitablets was rather high. In contrast to this, the variation of weights obtained with the impeller feeder was quite small. Obviously the flow pattern across the filling section was much more regular due to the paddle wheels forcing the powder into a regular movement.
In conclusion, this investigation shows that it is essential to choose a qualified feeding system which is convenient for regular filling of multiple dies. If neglected, this results in minitablets that do not fullfil the high expectations regarding uniformity.

Once the requirements regarding high flow rates of the powder and a convenient filling system are met, minitablets with uniform geometry, mass and mechanical strength may be obtained. Therefore minitablets are expected to show very regular dissolution as well. This thesis was matter of a further investigation that should provide more information about the real uniformity of minitablets gained from a practical tabletting process. 100 separate dissolution tests with single minitablets were performed and the empiric dissolution parameters and the mean dissolution time compared. The variation of the dissolution parameters was much higher than expected. This was not congruent with the often cited high uniformity of minitablets but could be correlated to differences in the porosity. These are likely to occur during practical minitabletting as there are small differences in punch lengths as well as slight changes in the flow rate of the tabletting mixture.

As it could be expected the variations decreased when the dissolution tests were performed with several minitablets together. In this case, testing of 15 minitablets at one time gave reproducible dissolution profiles.

As a result it can be concluded that for the development of minitables for individual dosing the variability of the dissolution of single minitablets and the reason for it should be investigated carefully. Most probably it is not possible to obtain absolutely uniform

minitablets by a practical tabletting process using multiple tooling. Therefore the mimimum required dose for individual dosing should be distributed in a convenient number of minitablets that give a reproducible dissolution pattern with high statistical safety.
Still it can be expected that dissolution of minitablets is much more regular than dissolution of other drug formulations of comparable size like granules or pellets from extrusion processes as these show quite obvious differences in size and shape.

The friability of tablets is an important factor for up-following production steps like film coating. The usual test procedure proposed in the European Pharmacopoea failed when used for minitablets: it led to very low friability even for mechanically weak minitablets and to high variation of the results. This was explained by the small weight of the minitablets and therefore low strain during the test. Better results could be obtained when the test procedure was slightly modified by using a higher amount of minitablets and a longer testing period. The modified test resulted in lower variations and allowed to distinguish between tablets with different mechanical strength.

Further investigations were performed to gain information about the film coating process of minitablets. Exemplary coating with a non-soluble film of polyvinylacetate resulted in a strong retardation because of the low water solubility of the drug substance. The use of hydrophilic pore formers or a less hydrophobic film-forming polymer led to higher dissolution rates which met biopharmaceutical requirements better.
It could be observed that minitablets show a high tendency to stick togehter - by preference on the tablet bands - because of their low weights. Therefore film coating of minitablets requires rather high amounts of glidants.

When film coating of pellets and minitablets is to be compared, covering of the sharp edges of the latter may become a critical point. SEM detected that the coating layer at the edges was sligthly thinner. This was confirmed by the observation that the film coat erupted preferentially at the edges during dissolution trials. Therefore, in order to avoid burst effects, it is essential to exceed a critical thickness of the polymer film at the edges of the minitablets which depends on the flexibility of the swollen polymer.

Literaturverzeichnis

[1] Altenschmidt, W., Häusler, H.
Produktionsparameter für die Gleichförmigkeit der Masse
gemäß DAB 1997 / Ph. Eur. 1997
Pharm. Ind. 60, 457-464 (1998)

[2] Barlow, C. G.
Granulation of powders
Chem. Eng. 220, 196-201 (1968)

[3] Belda P. M., Mielck, J. B.
The tabletting 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 (1998)

[4] Bock, T., Kraas, U.
Experience with the Diosna mini-granulator and assessment of process scalability
Eur. J. Pharm. Biopharm. 52, 297-303 (2001)

[5] Bolhuis, G. K.
Lubricant Sensitivity
in: Alderborn, G., Nyström, C. (Hrsg.)
Pharmaceutical Powder Compaction Technology
Marcel Dekker, Inc., New York (1996)

[6] Bolhuis, G. K., Chowhan, Z. T.
Materials for Direct Compaction
in: Alderborn, G., Nyström, C. (Hrsg.)
Pharmaceutical Powder Compaction Technology
Marcel Dekker, Inc., New York (1996)

[7] Bolhuis, G. K., Jong, S. W., Lerk, C. F.
The effect of magnesium stearate admixing in different types of laboratory and industrial mixers on tablet crushing strength
Drug Dev. Ind. Pharm. 13, 1547-1567 (1987)

[8] B. P., British Pharmacopoeia 1988 (incl. Addendum 1989-1992)
HMSO, London

[9] Breitkreuz, J.
Kindgerechte Arzneiformen. Neue Produkte und Entwicklungspojekte
Monatsschrift Kinderheilkunde 153, 726-734 (2005)

[10] Bredenberg, S., Nyholm, D., Aquilonius, S.-M., Nyström, C.
An automatic dose dispenser for microtablets – a new concept for individual dosage of drugs in tablet form
Int. J. Pharm. 261, 137-146 (2003)

[11] Brunner, E.
Reaktionsgeschwindigkeit in heterogenen Systemen
Z. Phys. Chem. 47, 56-102 (1904)

[12] Chopra, R., Alderborn, G., Podczeck, F., Newton, J. M.
The influence of pellet shape and surface properties on the drug release from uncoated and coated pellets
Int. J. Pharm. 239, 171-178 (2002)

[13] Costa, F.O., Sousa, J. J. S., Pais, A. A. C. C., Formosinho, S. J.
Comparison of dissolution profiles of Ibuprofen pellets
J. Contr. Rel. 89, 199 – 212 (2003)

[14] Dallavalle, V., Gal, G.
Procedimento per la fabbricazione di microcompresse-cronotabs ate alla preparazione di capsule cronoattive
Il Farmaco – Ed. Pr. 25, 440 - 445 (1970)

[15] Datenblatt Rundlauf-Tablettiermaschine P2000
W. Fette GmbH, Schwarzenbek, 1985

[16] DIOSNA-Labormischer Typ P 1-6
Technische Spezifikation No. P 16_0201
DIOSNA, Dierks & Söhne GmbH (2001)

[17] Diebold, S. M., Dressmann, J. B.
Hydrodynamik kompendialer Lösungsgeschwindigkeits-Testapparaturen
Pharm. Ind. 63, 94-104 (2001)

[18] Egermann, H.
Über die Problematik der Beurteilung des Fließverhaltens von Pulvern und Granulaten im Hinblick auf die Herstellung fester Arzneiformen
1. Mitteilung: Pulvereigenschaften und Fließmethoden
Acta Pharm. Technol. 20, 8-159 (1974)

[19] Eudragit Acrylic Polymers for Controlled Release, Produktinformations-CD
Sustained-Release Formulations for Oral Dosage Forms &
Diltiazem HCl sustained release pellets - Application of Eudragit RL/RS 30 D
Röhm GmbH & Co. KG (2002)

[20] Europäisches Arzneibuch 4.08 (4. Ausgabe, 8. Nachtrag)
Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart
Govi-Verlag – Pharmazeutischer Verlag GmbH, Eschborn

[21] Fachinformationen Ospolot® 200 mg/ - 50 mg (November 2003)

[22] FDA Guidance for Industry
Dissolution Testing of Immediate Release of Solid Oral Dosage Forms
August 1997

[23] FIP Guidelines for Dissolution Testing of Solid Oral Products
Pharm. Ind. 43, 334 (1981)

[24] FIP Guidelines for Dissolution Testing of Solid Oral Products
Pharm. Ind. 59, 760 (1997)

[25] Flemming, J., Mielck, J.B.
Experimental Micro Tabletting: Construction of an Instrumented Punch Holder for an Eccentric Tabletting Machine
Eur. J. Pharm. Biopharm. 42, 212-214 (1996)

[26] Flemming, J., Mielck, J.B.
Requirements for the production of micro tablets: Suitability of direct-compression excipients estimated from powder characteristics and flow rates
Drug Dev. Ind. Pharm. 21, 2239-2251 (1995)

[27] Flemming, J.
Experimentelle Mikrotablettierung: Fließeigenschaften von Hilfsstoffen und Tablettierverhalten von Cellactose bei der Herstellung von Tabletten mit einem Durchmesser von 5 bis 1.5 mm
Dissertation, Universität Hamburg (1998)

[28] Funk, W., Damman, V., Donnevert, G.
Qualitätssicherung in der Analytischen Chemie (1992)
VCH Verlagsgesellschaft mbH, D-Weinheim

[29] Franke, G., Steffens, K.-J.
Scale Up der Granulation im Schnellmischer
Pharm. Ind. 61, 861-865 (1999)

[30] Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis
5. Auflage, Band II, S. 1048-1111
Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York (1991)

[31] Handbook of Pharmaceuticals Excipients
The Pharmaceutical Press, London (1994)

[32] Holm, P., Schaefer, T., Kristensen, H. G.
Granulation in High Speed Mixers,
Part 1: Effects of process variables during kneading
Pharm. Ind. 45, 806-811 (1983)

[33] Holm, P., Schaefer, T., Kristensen, H. G.
Granulation in High Speed Mixers,
Part 2: Effects of process variables during kneading
Pharm. Ind. 46, 97-101 (1984)

[34] Hüttenrauch, R., Keiner, I.
Wie kristallin sind „mikrokristalline“ Cellulosen?
Pharmazie 31, 183-187 (1976)

[35] Hunnius’ Pharmazeutisches Wörterbuch, 8. Auflage
Walter de Gruyter, Berlin, New York (1998)

[36] Husson, I., Leclerc B., Spenlehauer, G., Veillard, M., Puisieux, F., Couarraze, G.
Influence of size polydispersity on drug release from coated pellets
Int. J. Pharm. 86, 113-121 (1992)

[37] Kachrimanis, K., Petrides, M., Malamataris, S.
Flow rate of some pharmaceutical diluents through die-orifices
relevant to mini-tableting
Int. J. Pharm. xx, xxx-xxx (2005), *Artikel im Druck*

[38] Kollicoat SR 30 D, Technical Information,
BASF AG (2004)

[39] Kollicoat IR, Technical Information,
BASF AG (2004)

[40] Kollidon – Polyvinylpyrrolidone for pharmaceutical industry (3nd edition)
BASF AG (1996)

[41] Kolter, K., Rock, T. C.
Kollicoat SR 30 D – Coatings on Different Drugs
BASF ExAct, No. 8 (2002)

[42] Kolter, K., Rock, T.
Kollicoat SR 30 D -
Influence of additives on the properties of films and coated dosage forms
BASF ExAct, No. 5 (2000)

[43] Kommentar zum Europäischen Arzneibuch (2004)
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart
Govi-Verlag – Pharmazeutischer Verlag GmbH, Eschborn

[44] Krämer, G.
Epilepsie von A - Z. Medizinische Fachwörter verstehen.
Trias-Verlag, Stuttgart (1996)

[45] Kristensen, H. G., Schaefer, T.
Granulation, a review on wet granulation,
Drug Dev. Ind. Pharm. 13, 803-872 (1987)

[46] Kristensen, H. G., Holm, P., Jaegerskou, A., Schaefer, T.
Granulation in High Speed Mixers,
Part 4: Effect of liquid saturation on agglomeration
Pharm. Ind. 46, 763-767 (1984)

[47] Lehmann, K. O. R.
Chemistry and Application Properties of Polymethacrylate Coating Systems
in: Aqueos Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms, 2nd edtition
Marcel Dekker Inc., New York, Basel, Hong Kong (1997)

[48] Leitritz, M., Krumme, M., Schmidt, P. C.
Vergleich von statischer und dynamischer Kraftkalibrierung bei einer Rundlauftablettenpresse
Pharm. Ind. 57, 1033-1038 (1995)

[49] Lennartz, P., Mielck, J.B.
Minitabletting: improving the compactability of paracetamol powder mixtures
Int. J. Pharm. 173, 75-85 (1998)

[50] Lennartz, P.
Untersuchungen zu speziellen Eigenschaften und zur inneren Struktur von Minitabletten aus Paracetamol und sprühgetrockneter Laktose
Dissertation, Universität Hamburg (1998)

[51] Leuenberger H.,
The application of percolation theory in powder technology
Advanced Powder Technol. 10, 323-352 (1999)

[52] Leuenberger, H. in:
Sucker, H., Fuchs, P., Speiser, P.
Pharmazeutische Technologie
G. Thieme Verlag, Stuttgart (1978)

[53] Leuenberger, H.
Scale-up of granulation processes with reference to process monitoring
Acta Pharm. Technol. 29, 274-280 (1983)

[54] Mager, H.
Moderne Regressionsanalyse, 1. Auflage
Sauer + Sauerländer, Frankfurt / M. – Aarau (1982)

[55] Mittwollen, J.-P.
Verdichtungsverhalten, Festigkeit und Struktur von planen Minitabletten
Dissertation, Hamburg (2002)

[56] Möller, H., Bastian, B., Winter, S., Potthast, H.
Valproat/Valproinsäure-haltige Arzneimittel im Test
Pharm. Ztg. 26 (147), 2002

[57] Montag, A.
Beitrag zur Ermittlung der Nachweis- und Bestimmungsgrenze analytischer Messverfahren
Anal. Chem. 312, 96-100 (1982)

[58] Müller, B. W.
Tribologische Gesetzmäßigkeiten und Erkenntnisse in der Tablettentechnologie
2. Mitt.: Untersuchungen über den Aufbau von Schmierstoffschichten
Pharm. Ind. 38, 394 – 398 (1976)

[59] Müller, B. W.
Tribologische Gesetzmäßigkeiten und Erkenntnisse in der Tablettentechnologie
3. Mitt.: Untersuchungen an reinen Magnesium- und Calciumstearaten
Pharm. Ind. 39, 161 – 165 (1977)

[60] Muhammad, N. A., Boisvert, W., Harris, M. R., Weiss, J.
Modifying the Release Properties of Eudragit RL 30 D
Drug Dev. Ind. Pharm. 17, 2497-2509 (1991)

[61] Munday, D. L.
A comparison of the dissolution characteristics of Theophylline from film coated granules and mini-tablets
Drug Dev. Ind. Pharm. 20, 2369-2379 (1994)

[62] Mutschler, E.
Arzneimittelwirkungen, Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie, 7.Auflage
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart (1996)

[63] Muzzio, F. J., Goodrige, C. L., Alexander, A., Arratia, P., Yang, H., Sudah, O., Mergen, G.
Sampling and characterization of pharmaceutical powders and granular blends
Int. J. Pharm. 250, 51-64 (2003)

[64] Nernst, W.
Theorie der Reaktionsgeschwindigkeit in heterogenen Systemen
Z. Phys. Chem. 47, 52-55 (1904)

[65] Newitt, D. M., Conway-Jones, J. M.
A contribution to the theory and practise of granulation
Trans. Inst. Chem. Eng. 36, 422-442 (1958)

[66] Noyes, A. A., Whitney, W. R.
The rate of solution of solid substances in their own solutions
J. Americ. Soc. 19, 930-934 (1897)

[67] Nyström, C., Karehill, G.
Intermolecular bonding forces
in: Alderborn, G., Nyström, C. (Hrsg.)
Pharmaceutical Powder Compaction Technology
Marcel Dekker, Inc., New York (1996)

[68] Pich, C. H., Moest, T.
Magensaftresistent überzogene zylindrische Pankreatin-Mikrotabletten
Europäische Patentschrift, EP 0166 315 B1 (1989)

[69] Pinto J. F., Podczeck, F., Newton, J. M.
The Use of Statistical Moment Analysis to Elucidate the Mechanism of Release of a Model Drug from Pellets Produced by Extrusion and Spheronisation
Chem. Pharm. Bull. 45, 171-180 (1997)

[70] Podczeck, F.
Comparison of in vitro dissolution profiles by calculating mean dissolution time (MDT) or mean residence time (MRT)
Int. J. Pharm. 97, 93-100 (1993)

[71] Podczeck, F.
Particle-particle Adhesion in Pharmaceutical Powder Handling
Imperial College Press, London (1998)

[72] Podczeck, F., Révész, P.
Evaluation of the properties of microcrystalline and microfine cellulose powders
Eur. J. Pharm. Biopharm. 91, 183-193 (1993)

[73] Postel, M., Einig, H., Falkenberg, H., Kolter, K.
Innovative Tilidine - Naloxone Sustained Release Drug Delivery Systems based on Kollicoat Polymers
BASF AG, Veröffentlichung auf der Homepage, www.basf.de (2004)

[74] Römpp Online
Georg Thieme Verlag (2005)

[75] Rote Liste
Editio Cantor Verlag, Aulendorf (2004)

[76] Ritschel, W. A., Bauer-Brandl, A.
Die Tablette
Editio Cantor Verlag, Aulendorf (2002)

[77] Rumpf, H.
Grundlagen und Methoden des Granulierens
Chem. Ing. Techn. 30, 144-158 (1958)

[78] Sachs, L.
Angewandte Statistik, 11. Auflage
Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York (2004)

[79] Scheiffele, S., Kolter, K.
An Advantageous Combination for Taste Masking: Kollicoat SR 30 D with Soluble and Swellable Pore Formers
BASF ExAct No. 7 (2001)

[80] Schultz, P., Kleinebudde, P.
Determination of Pellet Friability by Use of an Air Stream Apparatus
Pharm. Ind. 57, 323-328 (1995)

[81] Seminar der Arbeitsgemeinschaft für Pharmazeutische Verfahrenstechnik e. V.
„Working with and understanding modern rotary tablet presses“
D - Bonn / Königswinter, 15. – 16. September 2003

[82] Siewert, M.
FIP Guidelines for Dissolution Testing of Solid Oral Products
Pharm. Ind. 57, 362-369 (1995)

[83] Tabletting Specification Manual (TSM)
American Pharmaceutical Association, Washington DC (1995)

[84] Voegele, D., Brockmeier D., Hattingberg, H. M. v.
Modelling of Input Function to Drug Absorption by Moments
Symposium on Compartimental and Noncompartimental Modelling in Pharmacokinetics
Smolenice, Czechoslovakia (1988)

Geräteverzeichnis

Pulvertechnologische Untersuchungen:

{1} Stereopycnometer SPY - 2
Quantachrome Corp., USA - Syosset, NY

{2} Stampfvolumeter STAV 2003
J. Engelmann AG, D - Ludwigshafen

{3} Sympatec Laserdiffraktometer (Helos / Rodos)
Sympatec GmbH, D - Clausthal-Zellerfeld

{4} Siebmaschine 1:
Labor Siebmaschine, Typ 3D
F. Kurt Retsch GmbH & Co. KG, D - Haan

{5} Siebmaschine 2:
AS 200 control g
F. Kurt Retsch GmbH & Co. KG, D - Haan

{6} Fließtrichter nach Flemming,
Eigenkonstruktion der Universität Hamburg
(siehe Dissertation Flemming [27], S. 19 f)

{7} Luftstrahlsieb Alpine A 200 LS
Alpine AG, D - Augsburg

Granulierung:

{8} Diosna Labor-Pharmamischer P2
DIOSNA Dierks & Söhne GmbH, D - Osnabrück

{9} Diosna Pharmamischer P25
DIOSNA Dierks & Söhne GmbH, D - Osnabrück

{10} Erweka Feuchtgranulator FGS
Erweka Apparatebau GmbH, D - Heusenstamm

{11} Feuchtgranulator MG 203
Frewitt, CH - Fribourg

{12} Vötsch-Heißluftsterilisator, Typ NTS 75/100 GMP
Vötsch Industrietechnik GmbH, D - Reiskirchen

Tablettierung und Tablettenuntersuchungen:

{13} Schleudermischer Turbula System Schatz T2/A
Willi Bachofen, CH - Basel

{14} Rhönradmischer (Eigenkonstruktion, Universität Hamburg)
für Erweka-Antrieb Typ KU1,
Erweka Apparatebau GmbH, D - Heusenstamm

{15} Exzenter-Tablettiermaschine Hanseaten Exacta XI
W. Fette GmbH, D - Schwarzenbek

{16} Berührungsloses Wegmesssystem:
Wirbelstromwegmesssystem Multi NCDT, Serie 300, Type DT311-SM
Micro-Epsilon Messtechnik GmbH, D - Ortenburg

{17} Parallelendmaße nach DIN 861
Select Gauges (CPG) Ltd, GB - Torpoint

{18} Messverstärkersystem MGC
MC 55 S6, Trägerfrequenzverstärker
Hottinger Baldwin Messtechnik GmbH, D - Darmstadt

{19} Messdatenerfassungskarte PCI-MIO-16XE-10
National Instruments, USA - Austin, TX

{20} Tablettierwerkzeuge:
2mm Einzelstempel für Stempelhalter der Exzentertablettiermaschine und
19fach Euro B-Werkzeug für die Rundläufertablettiermaschine
Ritter Pharma-Technik GmbH, D - Stapelfeld

{21} Rundläufertablettiermaschine Kilian RL-A-M
Kilian & Co GmbH (heute IMA-Kilian), D - Köln

{22} Kraftmessdose KAM 10 kN
A.S.T. GmbH, D - Dresden

{23} Friabilitätstester nach Roche
Marke Eigenbau, Universität Hamburg

{24} Messuhr, Mitutoyo Digimatic Indicator, 543 Serie
mit planem Messkopf, Durchmesser 7 mm
Mitutoyo Corp., J - Tokyo

{25} Tablettenbruchfestigkeitstester, Typ TBH 28
Erweka Apparatebau GmbH, D - Heusenstamm

{26} Texture Analyzer TA XT2
Stable Micro Systems, GB - Haslemere

Freisetzungsuntersuchungen:

{27} Freisetzungsapparatur Erweka DT6 mit Erweka Thermostat ET2000 I
Erweka Apparatebau GmbH, D - Heusenstamm

{28} Freisetzungsapparatur Sotax AT 7
Sotax AG, CH - Basel

{29} Schlauchpumpe
Minipuls 3, Modell M312
Gilson, F - Villiers le Bel

{30} Spektralphotometer Uvikon 930
Goebel Elektro GmbH, D - Au i. d. Hallertau (ehemals Kontron)

{31} Grundplatte für 6x6-Küvettenwechsler (Typ KP91-00586) für Photometer {30}
Goebel Elektro GmbH, D - Au i. d. Hallertau

{32} 2 mm Quarzglasdurchflussküvetten
Hellma GmbH & Co., D - Mühlheim

{33} 10 mm Quarzglasküvetten
Hellma GmbH & Co., D - Mühlheim

{34} 50 mm - Quarzglasdurchflussküvetten
Hellma GmbH & Co., D - Mühlheim

{35} pH - Meter: Typ MP225 mit pH-Einstabmesskette InLab 410
Mettler Toledo, D - Gießen

Befilmung:

{36} HKC-5-TJ
Hüttlin GmbH, D - Steinen

{37} Schlauchpumpe mp-ge
Ismatec SA, CH - Zürich

{38} Ultra-Turrax Typ T45/6G
Janke & Kunkel GmbH & Co. KG, D - Staufen

{39} Magnetrüher IKA-KMO
Janke & Kunkel GmbH & Co. KG, D - Staufen

{40} Trockenschrank Typ ET 5084
Heraeus, D - Hanau

{41} Anschützthermometer, Teilung 0,1°C,
Temperaturbereich -10 bis +50 °C bzw. +50 bis +100 °C
Brand, D - Wertheim

Waagen:

{42} Mikrowaage sartorius micro Typ M500P
Sartorius GmbH, D - Göttingen

{43} Analysenwaage Mettler AE 166, Delta Range
Mettler Waagen GmbH, D - Gießen

{44} Analysenwaage sartorius analytic Typ A200S
Sartorius GmbH, D - Göttingen

{45} sartorius basic lite 1500S
Sartorius GmbH, D - Göttingen

Sonstiges:

{46} Mikroskop Leitz Orthoplan
Ernst Leitz, D - Wetzlar

{47} Stereomikroskop Wild M3, Typ 352873
Wild Heerbrugg AG, CH - Heerbrugg

{48} Digitale Kamera: 3-CCD Color Camera
Model HV-C20 E / K - S4
Hitachi Denshi Ltd, J - Tokyo

{49} Klimaanlage, Einstellung: 22.5 ± 1°C, 49 ± 1% r. F.
Weiss Klimatechnik GmbH, D - Reiskirchen

{50} Rasterelektronenmikroskop Leo 1525
Zeiss, D - Oberkochen

{51} Ultraschallbad Sonorex Super RK 1028 BH
Bandelin electronic, D - Berlin

Softwareverzeichnis

(1) Aufnahme- und Auswertungsprogramm für Kraft- und Wegdaten auf der Basis von LabVIEW 6.0, National Instruments, USA-Austin,
Belda, P. M., Universität Hamburg,

(2) Basic-Programm zur Bestimmung der Fließgeschwindigkeit,
Belda, P. M., Universität Hamburg

(3) Excel, Version 2000, Microsoft Corp., USA-Redmond

(4) KS 400 Imaging System 3.0, Carl Zeiss Vision GmbH, D-Eching

(5) Origin, Version 7.0, OriginLab Corp., Northampton, MA 01060, USA

(6) SigmaStat, Version 2.03, Systat Software GmbH, D-40699 Erkrath

(7) Toccata, Frontini, R., Universität Hamburg, Institut für Pharmazie

Lebenslauf

Geburtsdatum	07.08.1973
Geburtsort	Tübingen

Schulausbildung

1980 - 1984	Grundschule in Krummesse bei Lübeck
1984 - 1993	Gymnasium in Lübeck und Schleswig
11. Juni 1993	Abitur

Auslandsaufenthalt

Sept. 1993 - Aug. 1994	Au-pair-Aufenthalt und Sprachkurs in Paris

Hochschulausbildung

Okt. 1994 - März 1995	Biologie an der Christian-Albrechts-Universität Kiel
April 1995 - Mai 1999	Pharmazie an der Christian-Albrechts-Universität Kiel
21. März 1997	Erster Abschnitt der Pharmazeutischen Prüfung
25. Mai 1999	Zweiter Abschnitt der Pharmazeutischen Prüfung

Praktisches Jahr und Abschluss der Apothekerausbildung

Juni 1999 - Nov. 1999	Boehringer Ingelheim, Biberach a. d. Riss, Abt. Pharmazeutische Entwicklung
Dez. 1999 - Mai 2000	Glockenapotheke, Freiburg im Breisgau
03. Juli 2000	Dritter Abschnitt der Pharmazeutischen Prüfung
14. Juli 2000	Approbation als Apothekerin

Promotion und Berufspraxis

seit Okt. 2000	Beginn der Promotionsarbeit im Arbeitskreis von Herrn Prof. Dr. J. B. Mielck, Abt. Pharmazeutische Technologie, Institut für Pharmazie der Universität Hamburg
Okt. 2000 - März 2004	Wissenschaftliche Mitarbeiterin am Institut für Pharmazie der Universität Hamburg
seit Okt. 2004	Apothekerin in der Pharmazeutischen Entwicklung bei der Hexal Pharmaforschung GmbH, Holzkirchen

Wissenschaftliche Veröffentlichungen

T. Bock, U. Kraas
Experience with the Diosna mini-granulator and assessment of process scalability
Eur. J. Pharm. Biopharm. 52, 297-303 (2001)

Kraas, U., Mielck, J. B.
Minitabletting with multiple tooling:
The performance of a feeding frame in comparison to an impeller feeder
Proc. International Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and
Pharmaceutical Technology, Nuremberg, 15 / 18 March 2004