

Feste Suspensionen von Piroxicam in verschiedenen Polymeren als Überzüge auf Pellets

Dissertation

Zur Erlangung des Doktorgrades
der Fakultät für Mathematik, Informatik und
Naturwissenschaften, Department Chemie,
der Universität Hamburg

vorgelegt von

Stefanie Welzel

aus Vechta

Hamburg 2006

Gutachter: Prof. Dr. J. B. Mielck
Prof. Dr. H.-J. Duchstein

Tag der Disputation: 13.07.2006

Die vorliegende Arbeit entstand auf Anregung und unter Leitung von

Herrn Prof. emer. Dr. J. B. Mielck

in der Abteilung Pharmazeutische Technologie des Instituts für Pharmazie an der Universität Hamburg.

Meinem Doktorvater und Lehrer, Herrn Prof. emer. Dr. J. B. Mielck, möchte ich ganz besonders danken für die herzliche Aufnahme in seinen Arbeitskreis, die stete Unterstützung bei dieser Arbeit und die vielen interessanten Diskussionen und Gespräche, sowohl auf wissenschaftlicher Basis als auch darüber hinaus.

Herrn Prof. Dr. H.-J. Duchstein gilt mein Dank für die bereitwillige Übernahme des Gutachtens.

Herzlich bedanken möchte ich mich bei allen, die mich im Verlauf dieser Arbeit auf unterschiedlichste Weise unterstützt haben:

Einen großen Teil haben die Mitarbeiter und Ehemaligen des Arbeitskreises beigetragen. Zusammen mit Janina Bielefeldt, Natascha Fleischmann und Edna Wallmann gab es nicht nur eine lustige, sondern auch eine ideenreiche und informative Laborgemeinschaft. Ulrike Kraas und Carsten Röttger danke ich beiden für die schöne Zeit, zudem Carsten Röttger besonders für die oft rettende Hilfe bei meinen zahlreichen Computerproblemen.

Die ständigen Mitarbeiter der Abteilung, Petra Belda, Petra Borbe, Dr. Albrecht Sakmann und ehemals Wulf Schüler, waren immer sehr hilfsbereit. Petra Borbe hat mich aktiv und fröhlich bei analytischen Untersuchungen unterstützt. Petra Belda steuerte in vielen Diskussionen wertvolle Tipps zu dieser Arbeit bei.

Zusätzlich gilt mein Dank Frau Prof. Dr. C. S. Leopold und ihrem (Hamburg-) Arbeitskreis für die nette Zusammenarbeit. Robert Conradi, Enrico Hanusa und Torben Ueckermann haben mir mit guter Laune und Kaffee das Zusammenschreiben dieser Arbeit erleichtert.

Der Abteilung Pharmazeutische Chemie unseres Institutes danke ich für die Benutzung ihres FT-IR-Spektrometers. Zusätzlich haben Frau Renate Walter und Herr

Dr. Keyser vom Institut für Zoologie der Universität Hamburg durch die Anfertigung von REM-Aufnahmen geholfen.

Der Firma Hüttlin GmbH danke ich für die Bereitstellung des Hüttlin Unilab in ihrem Technikum und die nette Unterstützung während der vor Ort durchgeführten Versuche. Die Firma Desitin stellte mir bereitwillig den Turbojet-Einsatz für den Hüttlin-Kugelcoater zur Verfügung. Für die Möglichkeit, den Born-Friabimaten zu verwenden, möchte ich der Firma Werner GmbH danken.

Ich danke auch den Firmen, die mit der kostenlosen Bereitstellung ihrer Produkte einen Beitrag geleistet haben: BASF AG, Röhm GmbH & Co. KG, Syntapharm und Werner GmbH.

Nicht zuletzt gilt mein Dank besonders meiner Familie und engen Freunden, deren Interesse und Zuversicht unentbehrlich waren.

Durch den starken Zusammenhalt mit meinen Eltern und Schwestern habe ich viel Kraft gewonnen und bin durch Worte und Taten immer unterstützt worden. Ich danke euch dafür von Herzen.

Meinen Freunden, besonders Mareike & Börkje, Katrin & Daniel und Franka, möchte ich für die vielen schönen Ablenkungen von der Dissertation danken und dafür, dass sie immer für mich da waren und sind.

Ein ganz besonderer Dank geht an Maik, der mein Leben Tag für Tag bereichert und für mich und diese Arbeit viel Geduld und Verständnis aufbrachte.

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	1
1.1	Einführung	1
1.2	Problemstellung	4
2	ALLGEMEINER TEIL	6
2.1	Feste Dispersionen	6
2.1.1	Definition	6
2.1.2	Herstellungsverfahren	6
2.1.2.1	Lösungsmethode	6
2.1.2.2	Schmelzmethode	7
2.1.2.3	Schmelz-Lösungsmethode	7
2.1.2.4	Schmelzextrusion	8
2.1.2.5	Einordnung der in der vorliegenden Arbeit angewendeten Methode	8
2.1.3	Klassifikation	9
2.1.4	Charakterisierung	11
2.2	Aufziehen von Arzneistoffen auf Pellets	12
2.2.1	Allgemeines	12
2.2.2	Herstellungstechniken	13
2.2.2.1	Wirbelschichtanlage mit Wurster-Einsatz	13
2.2.2.2	Kugelcoater	14
2.2.3	Charakterisierung der Herstellungsbedingungen und Produkte	16
2.2.3.1	Überblick	16
2.2.3.2	Freisetzung von Wirkstoff aus Festen Suspensionen auf Pellets	17
3	MATERIALIEN	20
3.1	Wirkstoff Piroxicam	20

3.2	Polymere Hilfsstoffe	22
3.2.1	Polyvinylpyrrolidon K30	22
3.2.2	Polyethylenglykol 4000	24
3.2.3	Hydroxypropylmethylcellulose	26
3.2.4	Basisches butyliertes Methacrylat Copolymer (Eudragit® E PO)	28
3.3	Neutralpellets	30
3.4	Gelatinekapseln	31
4	METHODEN UND IHRE ENTWICKLUNG	32
4.1	Partikelgrößenbestimmung des Wirkstoffes Piroxicam	32
4.2	Auswahl der Polymere	32
4.2.1	Kompatibilität in den Suspensionen aus Piroxicam und den verschiedenen Polymeren	32
4.2.2	Bewertung der Einsetzbarkeit der Suspensionen aus Piroxicam und den verschiedenen Polymeren	35
4.3	Untersuchung der Wechselwirkungen zwischen Piroxicam und den Polymeren	36
4.3.1	Flockung von Piroxicam in Wasser und in PEG 4000-Lösung	36
4.3.1.1	Solubilisierung durch Tensidzugabe	36
4.3.1.2	Notwendige Konzentrationen an PVP K30 bzw. HPMC zur Aufhebung der Flockung	37
4.3.1.3	Oberflächenspannung der Polymer-Lösungen	38
4.3.2	Makroskopische und mikroskopische Untersuchungen	38
4.3.3	UV/VIS-Spektroskopie	39
4.3.4	Infrarotspektroskopie	39
4.3.5	Dynamische Differenzkalorimetrie (DSC)	40
4.3.6	Thermomikroskopie	41
4.4	Herstellung und Eigenschaften der Sprühsuspensionen	42
4.4.1	Herstellung der Sprühsuspensionen	42

4.4.2	Eigenschaften der Sprühsuspensionen	44
4.4.2.1	Viskosität	44
4.4.2.2	Partikelgröße und -wachstum	44
4.4.2.3	Sättigungskonzentration von Piroxicam in den Suspensionen	45
4.5	Herstellung der Festen Suspensionen auf Pellets	46
4.5.1	Herstellung in der Wirbelschicht mit Wurster-Einsatz	46
4.5.1.1	Beschreibung der Wirbelschichtanlage	46
4.5.1.2	Instrumentierung der Wirbelschichtanlage	47
4.5.1.3	Vergleich der Festen Suspensionen aus PVP bzw. HPMC	52
4.5.1.4	Vergleich des Wurster-Verfahrens mit dem Kugelcoater	57
4.5.2	Sprühversuche mit einem Kugelcoater mit Turbojet-Einsatz	60
4.5.2.1	Beschreibung der Anlage	60
4.5.2.2	Ermittlung einer geeigneten Pelletmasse	61
4.5.2.3	Sprühversuche mit Suspensionen aus 20 % (m/m) Piroxicam in PVP	61
4.5.2.4	Kontrolle der Düsen des Hüttlin Kugelcoaters HKC-5 TJ	63
4.5.2.5	Kontrolle der Luftführung innerhalb des Hüttlin Kugelcoaters HKC-5 TJ	64
4.5.2.6	Schlussfolgerungen aus den Untersuchungen mit Turbojet-Einsatz	65
4.5.3	Herstellung in einem Kugelcoater mit Diskjet-Einsatz	66
4.5.3.1	Beschreibung der Anlage	66
4.5.3.2	Herstellung der Chargen zum Vergleich mit dem Wurster-Verfahren	67
4.5.3.3	Kontrolle der Düsen des Hüttlin Unilab	70
4.5.4	Herstellung der physikalischen Mischungen	70
4.6	Lagerung der Materialien	71
4.7	Untersuchung der mit Festen Suspensionen überzogenen Pellets	71
4.7.1	Auswaage der Pelletmassen	71
4.7.2	Wassergehaltsbestimmung nach Karl Fischer	71
4.7.3	Ermittlung des relativen Sprühverlustes	73
4.7.4	Freisetzung	74
4.7.4.1	Versuchsbedingungen	74

4.7.4.2	Sättigungskonzentration des Piroxicams im FreisetzungsmEDIUM	75
4.7.4.3	Kalibrierung der Gehaltsmessung	76
4.7.4.4	Validierung	77
4.7.4.5	Versuchsdurchführung	81
4.7.4.6	Auswertung	82
4.7.5	Bestimmung des Piroxicam-Gehaltes im Sprühverlust	83
4.7.6	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC)	84
4.7.6.1	Kalibrierung	87
4.7.6.2	Versuchsdurchführung	88
4.7.7	Mikroskopische Untersuchungen der Pellets	89
4.7.7.1	Bestimmung der Schichtdicke mittels Rasterelektronenmikroskopie (REM)	89
4.7.7.2	Bestimmung der Durchmesser nach Ferret	90
4.7.7.3	Form der überzogenen Pellets	91
4.7.8	Beschädigte Pellets	92
4.7.9	Bildung von Mehrlingen	92
4.7.10	Friabilität	93
5	ERGEBNISSE UND DISKUSSION	94
5.1	Wechselwirkungen zwischen Piroxicam und den Polymeren	94
5.1.1	Untersuchung der Flockung von Piroxicam in Wasser und in PEG 4000-Lösung	94
5.1.1.1	Solubilisierung durch Tensidzugabe	94
5.1.1.2	Einsatz von PVP K30 und HPMC zur Aufhebung der Flockung	95
5.1.2	Schlussfolgerung	96
5.2	Wechselwirkungen zwischen Piroxicam und den Polymeren Eudragit® E, PVP K30 bzw. HPMC	98
5.2.1	Makroskopische und mikroskopische Untersuchung	99
5.2.1.1	Piroxicam	99
5.2.1.2	Piroxicam mit Eudragit® E	100
5.2.1.3	Piroxicam mit PVP K30 bzw. HPMC	101

5.2.1.4	UV-Spektroskopie	102
5.2.2	Infrarotspektroskopie (FT-IR)	105
5.2.2.1	Piroxicam	105
5.2.2.2	Piroxicam und Eudragit [®] E	106
5.2.2.3	Piroxicam und PVP K30 bzw. HPMC	109
5.2.3	Thermoanalyse	111
5.2.3.1	Piroxicam und Polymere	111
5.2.3.2	Piroxicam und Eudragit [®] E	113
5.2.3.3	Piroxicam und PVP K30 bzw. HPMC	115
5.3	Wirkstoff und Vergleichszubereitungen	117
5.3.1	Partikelgröße des Wirkstoffes Piroxicam	117
5.3.2	Freisetzungen der Vergleichszubereitungen	117
5.4	Eigenschaften der Sprühsuspensionen	120
5.4.1	Viskosität	120
5.4.2	Partikelgröße und –wachstum	122
5.4.3	Sättigungskonzentration von Piroxicam in den Suspensionen	124
5.5	Eigenschaften der Pellets zum Vergleich der polymeren Trägermaterialien	126
5.5.1	Wassergehalt	126
5.5.2	Masse	127
5.5.3	Morphologische Betrachtung mittels Rasterelektronenmikroskopie	129
5.5.3.1	Neutralpellets	129
5.5.3.2	Feste Suspensionen auf Pellets mit PVP K30	130
5.5.3.3	Feste Suspensionen auf Pellets mit HPMC	134
5.5.4	Geometrie der Überzüge	139
5.5.4.1	Durchmesser nach Ferret	139
5.5.4.2	Schichtdicke der Überzüge aus den REM-Aufnahmen	141
5.5.4.3	Form der überzogenen Pellets	142
5.5.5	Freisetzung	144
5.5.5.1	Sättigungskonzentration von Piroxicam in dem Freisetzungsmedium	144

5.5.5.2	Überblick	148
5.5.5.3	Vergleich der Freisetzungzeit $t_{80\%}$ mit der mittleren Verweildauer (MDT)	150
5.5.5.4	Freisetzung aus Überzügen mit PVP K30	151
5.5.5.5	Freisetzung aus Überzügen mit HPMC	155
5.5.5.6	Vergleich der Freisetzungzeiten von Piroxicam aus den verschiedenen Polymeren	158
5.5.6	Gehalt an Piroxicam	159
5.5.6.1	Bestimmung mittels photometrischer Messung während der Freisetzungsmessungen	159
5.5.6.2	Bestimmung mittels HPLC	160
5.5.6.3	Gehalt im Sprühverlust	161
5.5.7	Mehrlinge	163
5.5.8	Beschädigte Pellets	164
5.5.9	Friabilität	165
5.5.10	Relativer Sprühverlust	166
5.5.11	Stabilität der Freisetzungseigenschaften der überzogenen Pellets über 12 Monate	168
5.5.11.1	Freisetzung nach Lagerung	168
5.5.11.2	Gehalt an Piroxicam nach Lagerung	171
5.5.12	Auswahl der bevorzugten Zusammensetzung	173
5.6	Ergebnisse der Pellets - Vergleich der Herstellungsverfahren	174
5.6.1	Wassergehalt	174
5.6.2	Masse	175
5.6.3	Morphologische Betrachtung mittels Rasterelektronenmikroskopie	176
5.6.4	Geometrie der Überzüge	178
5.6.4.1	Durchmesser nach Ferret	178
5.6.4.2	Form der überzogenen Pellets	179
5.6.5	Freisetzung	182
5.6.6	Gehalt an Piroxicam	182
5.6.7	Mehrlinge	184

5.6.8	Beschädigte Pellets	185
5.6.9	Friabilität	186
5.6.10	Relativer Sprühverlust	187
6	ZUSAMMENFASSUNG	189
7	SUMMARY	194
8	ANHANG	199
9	LITERATUR	206
10	GERÄTELISTE	215
11	SOFTWARE	221
12	GEFAHRSTOFFE	222
13	LEBENS LAUF	223

Abbildung 4.8 Wassergehalt zerkleinerter, überzogener Pellets nach unterschiedlichen Extraktionszeiten, $\bar{x} \pm s$, n=2	73
Abbildung 4.9 Kalibrierfunktion von Piroxicam in 0.1 N HCl bei 333 nm, Ausreißer nach Prescott nicht berücksichtigt	77
Abbildung 4.10 UV-Spektren von Piroxicam und von Lösungen der verwendeten Hilfsstoffe in 5 % PEG 4000 in 0.1 N HCl	79
Abbildung 4.11 UV-Spektren von 1 % (m/V) Piroxicam bzw. Hilfsstoffen im Fließmittel	85
Abbildung 4.12 HPLC-Chromatogramme von Piroxicam, Detektion derselben Konzentration bei unterschiedlichen Wellenlängen	86
Abbildung 4.13 Abhängigkeit der relativen Standardabweichung des Piroxicam-Gehaltes von der eingesetzten Pelletmenge (n=6)	87
Abbildung 4.14 HPLC-Kalibrierfunktion von Piroxicam	88
Abbildung 5.1 Oberflächenspannung von wässrigen Polymerlösungen, PVP K30 (◆), HPMC (■), PEG 4000 (▲); Prozentangaben in m/V; n=3	96
Abbildung 5.2 Strukturformeln von Piroxicam und den Polymeren Eudragit [®] E, PVP K30 und HPMC	98
Abbildung 5.3 Lichtmikroskopische Aufnahmen a) des unbehandelten Piroxicams (Balken entspricht 20 µm) und b) des Monohydrates (Balken entspricht 100 µm)	99
Abbildung 5.4 Lichtmikroskopische Aufnahme des aus Methanol rekristallisierten Piroxicams, a) gesamte Struktur und b) einzelne Strukturelemente; Balken entsprechen 100 µm	99
Abbildung 5.5 Lichtmikroskopische Aufnahmen des Filmes aus 20 % (m/m) Piroxicam in Eudragit [®] E, Herstellung durch Lösen in Methanol a) ohne Polarisator, b) mit Polarisator; Balken entsprechen 500 µm	100
Abbildung 5.6 Lichtmikroskopische Aufnahmen der Proben aus 20 % (m/m) Piroxicam in PVP K30 (a und b) bzw. in HPMC (c und d), hergestellt durch Lösen in Methanol, links ohne Polarisator, rechts mit Polarisator; Balken entsprechen 500 µm	101

Abbildung 5.7 UV-Spektren von reinem Piroxicam (—) und in Kombination mit den Polymeren Eudragit [®] E (—), PVP K30 (—) bzw. HPMC (—) in salzsaurem Medium	103
Abbildung 5.8 UV-Spektren von reinem Piroxicam (—) und in Kombination mit Eudragit [®] E (—) bzw. Kaliumhydroxid (KOH) (—) in Methanol	104
Abbildung 5.9 FT-IR-Spektren a) des unbehandelten Piroxicams und b) des Monohydrates	105
Abbildung 5.10 FT-IR-Spektren von a) Eudragit [®] E bzw. von 20 % (m/m) Piroxicam in Eudragit [®] E, hergestellt aus b) Lösung in Methanol, c) Suspension in Wasser und d) mechanische Verreibung; inkl. charakteristischer Banden von Piroxicam (Form I), Eudragit [®] E (schwarz) und des Monohydrates (grau)	107
Abbildung 5.11 FT-IR-Spektren von 20 % (m/m) Piroxicam in a) PVP K30 bzw. b) HPMC, hergestellt durch Lösen in Methanol und Verdunstung desgleichen	110
Abbildung 5.12 DSC-Aufheizkurven der Piroxicam-Modifikationen, Heizgeschwindigkeit 10 K min ⁻¹	111
Abbildung 5.13 DSC-Aufheizkurven der einzelnen Polymere, Heizgeschwindigkeit 10 K min ⁻¹	112
Abbildung.5.14 DSC-Aufheizkurven verschiedener Proben aus 20 % (m/m) Piroxicam und Eudragit [®] E; a) als Pulvermischung, b) als physikalische Mischung, c) kristallisiert aus Methanol und d) Piroxicam Modifikation I, Ausschnitte vergrößert dargestellt, Heizgeschwindigkeit 10 K min ⁻¹	113
Abbildung 5.15 Thermomikroskopische Aufnahmen mit polarisiertem Licht von Piroxicam und Eudragit [®] E a) 60, b) 105, c) 140 und d) 180 °C	114
Abbildung 5.16 Partikelgrößenverteilung des Wirkstoffes Piroxicam, Beispielmessung	117
Abbildung 5.17 Vergleich der Freisetzungzeiten t _{80%} des Piroxicam-Pulvers und der physikalischen Mischungen (PM) aus 10 % (m/m) Piroxicam mit PVP K30 bzw. HPMC, $\bar{x} \pm s$, n=6	118

Abbildung 5.18 Fließkurven der Sprühsuspensionen mit PVP K30 bei 25 °C, Konzentration an Piroxicam im Polymer in Prozent (m/m): -□- 33 %, -○- 20 %-▽- 14 %, -△- 10 %	120
Abbildung 5.19 Mikroskopische Aufnahme der Suspension von 14 % (m/m) Piroxicam in HPMC nach 9 Stunden unter Rühren bei Raumtemperatur, Balken entspricht 20 µm	123
Abbildung 5.20 Sättigungskonzentration von Piroxicam bei RT (23 °C) in den Sprühsuspensionen, Prozentangabe in m/m; n=1	124
Abbildung 5.21 Wassergehalt überzogener Pellets (PVP K30 bzw. HPMC) direkt nach der Produktion (grau) bzw. nach 12 Monaten (schwarz), Angabe des Gehaltes an Piroxicam im Überzug in Prozent (m/m), $\bar{x} \pm s$, n=9	126
Abbildung 5.22 Wasserfreie Massen der überzogenen Pellets (PVP K30 bzw. HPMC), Angabe des Anteils an Piroxicam im Überzug in Prozent (m/m), $\bar{x} \pm s$, n=150	128
Abbildung 5.23 Übersicht eines Neutralpellets bei 88-facher Vergrößerung im REM	129
Abbildung 5.24 Detail der Oberfläche eines Neutralpellets bei 3000-facher Vergrößerung im REM	130
Abbildung 5.25 Übersicht eines überzogenen Pellets mit 14.3 % (m/m) Piroxicam in PVP K30 bei 71-facher Vergrößerung im REM	131
Abbildung 5.26 Detail der Oberfläche eines überzogenen Pellets mit 10.0 % (m/m) Piroxicam in PVP K30 bei 3000-facher Vergrößerung im REM	132
Abbildung 5.27 Übersicht des Querschnitts eines überzogenen Pellets mit 10.0 % (m/m) Piroxicam in PVP K30 bei 500-facher Vergrößerung im REM	133
Abbildung 5.28 Detail der inneren Struktur des Überzuges aus 20.0 % (m/m) Piroxicam in PVP K30 bei 3000-facher Vergrößerung im REM	134
Abbildung 5.29 Übersicht eines überzogenen Pellets mit 14.3 % (m/m) Piroxicam in HPMC bei 83-facher Vergrößerung im REM	135
Abbildung 5.30 Oberfläche eines überzogenen Pellets mit 33.3 % (m/m) Piroxicam in HPMC bei 400-facher Vergrößerung im REM	136

Abbildung 5.31 Detail der Oberfläche eines überzogenen Pellets mit 10.0 % (m/m) Piroxicam in HPMC bei 3000-facher Vergrößerung im REM	136
Abbildung 5.32 Übersicht des Querschnitts eines überzogenen Pellets mit 20.0 % (m/m) Piroxicam in HPMC bei 500-facher Vergrößerung im REM	138
Abbildung 5.33 Detail der inneren Struktur eines Überzuges aus 20.0 % (m/m) Piroxicam in HPMC bei 3680-facher Vergrößerung im REM	138
Abbildung 5.34 Durchmesser der überzogenen Pellets nach Ferret (PVP K30 bzw. HPMC); $\bar{x} \pm s$, n=450	140
Abbildung 5.35 Form der mit 20 % (m/m) Piroxicam in PVP K30 überzogenen Pellets zum Vergleich der Polymere, Balken entspricht 1000 μ m (Lichtmikroskop)	143
Abbildung 5.36 Form der mit 20 % (m/m) Piroxicam in HPMC überzogenen Pellets zum Vergleich der Polymere, Balken entspricht 1000 μ m (Lichtmikroskop)	144
Abbildung 5.37 Sättigungskonzentration von Piroxicam in 0.1 N Salzsäure (HCl) und Lösungen von 0.017 % (m/V) PVP K30 und HPMC in 0.1 N HCl bei 37 °C, $\bar{x} \pm s$, n=4	145
Abbildung 5.38 Repräsentative Freisetzungskurven einzelner Chargen, Anteil an Piroxicam (Px) im Überzug in Prozent (m/m): a) 33 %, b) 20 %, c) 14 % und d) 10 %	149
Abbildung 5.39 Auftragung der Freisetzungszeit $t_{80\%}$ gegen die mittlere Verweildauer (MDT) von Piroxicam aus den überzogenen Pellets; n=6	151
Abbildung 5.40 Freisetzungsprofile von Piroxicam (Px) aus den Überzügen mit PVP K30, Messung direkt nach der Produktion, a) 33 % Px in PVP, b) 20 % Px in PVP, c) 14 % Px in PVP und d) 10 % Px in PVP; Prozentangabe in m/m; n=6	152
Abbildung 5.41 Mittlere Freisetzungszeiten $t_{80\%}$ der mit PVP K30 überzogenen Pellets direkt nach der Produktion, Angabe des Anteils an Piroxicam im Überzug in Prozent (m/m); $\bar{x} \pm s$, n=18	153

Abbildung 5.42 Freisetzungsprofile von Piroxicam (Px) aus den Überzügen mit HPMC direkt nach der Produktion: a) 33 % Px in HPMC, b) 20 % Px in HPMC, c) 14 % Px in HPMC und d) 10 % Px in HPMC, Prozentangabe in m/m; n=6	156
Abbildung 5.43 Mittlere Freisetzungzeiten $t_{80\%}$ der mit HPMC überzogenen Pellets direkt nach der Produktion, Angabe des Anteils an Piroxicam im Überzug in Prozent (m/m); $\bar{x} \pm s$, n=18	157
Abbildung 5.44 Massen der nicht agglomerierten Pellets der Produktionen zum Vergleich der Polymere, Prozentangaben in m/m; $\bar{x} \pm s$, n=9	164
Abbildung 5.45 Beschädigte Pellets der Produktionen zum Vergleich der Polymere, Prozentangabe bezieht sich auf die Anzahl der Pellets; $\bar{x} \pm s$, n=3	165
Abbildung 5.46 Einfluss der Lagerzeit auf die mittlere Freisetzungzeiten $t_{80\%}$ der mit PVP K30 überzogenen Pellets, Prozentangabe in m/m; ohne Struktur = direkte Messung, gestreift = 6 Monate, kariert = 12 Monate; $\bar{x} \pm s$, n=18	169
Abbildung 5.47 Mittlere Freisetzungzeiten $t_{80\%}$ der mit 20 % (m/m) Piroxicam in HPMC überzogenen Pellets in Abhängigkeit von der Lagerzeit: $\bar{x} \pm s$, n=18	170
Abbildung 5.48 Wasserfreie Massen der überzogenen Pellets zum Vergleich der Herstellungsverfahren; $\bar{x} \pm s$, Unilab-Kugelcoater: n=100, Wurster-Wirbelschicht: n=150	175
Abbildung 5.49 Detail-Aufnahme der Oberfläche eines im Kugelcoater überzogenen Pellets mit 20.0 % (m/m) Piroxicam in PVP K30 bei 3000-facher Vergrößerung im REM	176
Abbildung 5.50 Detail-Aufnahme der Oberfläche eines in der Wurster-Wirbelschicht überzogenen Pellets mit 20.0 % (m/m) Piroxicam in PVP K30 bei 3000-facher Vergrößerung im REM	177
Abbildung 5.51 Ferret-Durchmesser der überzogenen Pellets zum Vergleich der Herstellungsverfahren; $\bar{x} \pm s$, Unilab-Kugelcoater: n=300, Wurster-Wirbelschicht: n=450	179

Abbildung 5.52 Überzogene Pellets, Herstellung mit max. 11 g min ⁻¹ Sprühgeschwindigkeit im Kugelcoater Unilab, Balken entspricht 1000 µm (Lichtmikroskop)	180
Abbildung 5.53 Überzogene Pellets, Herstellung mit max. 5 g min ⁻¹ Sprühgeschwindigkeit in der Wurster-Wirbelschicht (Aeromatic MP-1), Balken entspricht 1000 µm (Lichtmikroskop)	181
Abbildung 5.54 Mittlere Freisetzungzeiten t _{80%} der mit 20 % (m/m) Piroxicam in PVP K30 überzogenen Pellets zum Vergleich der Herstellungsverfahren; $\bar{x} \pm s$, Unilab-Kugelcoater: n= 12, Wurster- Wirbelschicht: n=18	182
Abbildung 5.55 Massen der nicht agglomerierten Pellets der Produktionen zum Vergleich der Herstellungsverfahren, Prozentangabe in m/m; $\bar{x} \pm s$, Unilab-Kugelcoater: n= 6, Wurster-Wirbelschicht: n=9	184
Abbildung 5.56 Beschädigte Pellets der Produktionen zum Vergleich der Herstellungsverfahren, Prozentangabe in m/m; $\bar{x} \pm s$, Unilab- Kugelcoater: n=300, Wurster-Wirbelschicht: n=3	185
Abbildung 8.1 FT-IR-Spektren a) PVP K30 bzw. b) HPMC	205

Tabellenverzeichnis

Tabelle 4.1	Zusammensetzung der Sprühsuspensionen mit PVP K30 bzw. HPMC und resultierende Polymerkonzentrationen, Angabe für 300 g Neutralpellets	43
Tabelle 4.2	Mittelwerte der Sprühparameter über die Prozesszeit der in der Wurster-Wirbelschicht hergestellten Chargen zum Vergleich der Festen Suspensionen aus PVP bzw. HPMC; * = keine Datenaufnahme; 300 g Chargengröße	55
Tabelle 4.3	Soll- und Mittelwerte der Sprühparameter über die Prozesszeit der in der Wurster-Wirbelschicht hergestellten Chargen zum Vergleich der Herstellungsverfahren; 600 g Chargengröße	59
Tabelle 4.4	Mittelwerte der gemessenen Parameter über die Sprühzeit und die maximale Sprühgeschwindigkeit der mit dem Hüttlin Unilab hergestellten Chargen	68
Tabelle 4.5	Richtigkeit und Präzision der Piroxicam-Konzentration der Freisetzung	81
Tabelle 4.6	Soll- und Ist- Durchmesser der Präzisionskugeln, $\bar{x} \pm s$, n=10	91
Tabelle 5.1	Notwendige Konzentration an Polymer zur Aufhebung der Flockung von Piroxicam in Wasser, Prozentangabe in m/V, n=2	95
Tabelle 5.2	Dynamische Viskositäten der Sprühsuspensionen aus dem Newtonschen Bereich bei 25 °C, Prozentangaben in m/m, $\bar{x} \pm s$, n=10	121
Tabelle 5.3	Ferret-Durchmesser der Piroxicam-Partikel in den Sprühsuspensionen, Prozentangabe in m/m, $\bar{x} \pm s$, n > 1000 (variiert)	123
Tabelle 5.4	Schichtdicken der mit REM untersuchten Chargen im Vergleich zu den aus den Ferret-Durchmessern berechneten, Prozentangabe in m/m, REM: $\bar{x} \pm s$, n=18	142
Tabelle 5.5	Rundheit der überzogenen Pellets, Prozentangabe in m/m; $\bar{x} \pm s$, n=450	143

Tabelle 5.6	Sättigungsgrad von Piroxicam während der Freisetzungsversuche mit 20 % (m/m) Piroxicam in Polymer	146
Tabelle 5.7	Piroxicam-Gehalte der überzogenen Pellets aus den Freisetzungsuntersuchungen zum Vergleich der Polymere; Angabe in Prozent (m/m); $\bar{x} \pm 95\% \text{ VB}$; n=6	160
Tabelle 5.8	Piroxicam-Gehalte der überzogenen Pellets aus der HPLC-Untersuchung; Angabe in Prozent (m/m), * außerhalb des 95 % VB der photometrischen Messung; $\bar{x} \pm 95\% \text{ VB}$; n=6	161
Tabelle 5.9	Piroxicam-Gehalt des Sprühverlustes, Prozentangabe in m/m; $\bar{x} \pm s$, n=3	162
Tabelle 5.10	Piroxicam-Gehalt in Prozent (m/m) unter Berücksichtigung des Sprühverlustes; $\bar{x} \pm s$, n=6	162
Tabelle 5.11	Friabilität der überzogenen Pellets nach der Behandlung in der Fliehkraftkugelmühle in Prozent, Angaben in m/m, Daten von jeweils einer Charge pro Zusammensetzung; n=1	166
Tabelle 5.12	Relativer Sprühverlust der Produktionen zum Vergleich der Polymere in Prozent, Angabe in m/m; $\bar{x} \pm s$, n=3, *n=2	167
Tabelle 5.13	Piroxicam-Gehalte der überzogenen Pellets aus der photometrischen Messung direkt nach der Produktion und nach 12 Monaten; Angabe in Prozent (m/m); $\bar{x} \pm s$; n=6	172
Tabelle 5.14	Wassergehalt der Pellets zum Vergleich der Herstellungsverfahren. Angabe in Prozent (m/m); $\bar{x} \pm s$, n=3 bzw. für den Mittelwert der Chargen n=6 (Kugelcoater) und n=9 (Wurster-Wirbelschicht)	174
Tabelle 5.15	Rundheit der Pellets zum Vergleich der Herstellungsverfahren; $\bar{x} \pm s$, Unilab-Kugelcoater: n=300, Wurster-Wirbelschicht: n=450	180
Tabelle 5.16	Gehalt an Piroxicam der Chargen zum Vergleich der Herstellungsverfahren in Prozent (m/m); $\bar{x} \pm s$, n=6	183
Tabelle 5.17	Friabilität der überzogenen Pellets zum Vergleich der Herstellungsverfahren, Angabe in Prozent (m/m); n=1 bzw. für den Mittelwert der Chargen n=2 (Kugelcoater) und n=3 (Wurster-Wirbelschicht)	187

Tabelle 5.18	Relativer Sprühverlust der Produktionen zum Vergleich der Herstellungsverfahren, Angabe in Prozent (m/m), für den Mittelwert der Chargen n=2 (Kugelcoater) und n=3 (Wurster-Wirbelschicht)	188
Tabelle 8.1	Eigenschaften der mit Piroxicam und PVP K30 überzogenen Pellets zum Vergleich der polymeren Trägereigenschaften, Teil 1	199
Tabelle 8.2	Eigenschaften der mit Piroxicam und PVP K30 überzogenen Pellets zum Vergleich der polymeren Trägereigenschaften, Teil 2	200
Tabelle 8.3	Eigenschaften der mit Piroxicam und HPMC überzogenen Pellets zum Vergleich der polymeren Trägereigenschaften, Teil 1	201
Tabelle 8.4	Eigenschaften der mit Piroxicam und HPMC überzogenen Pellets zum Vergleich der polymeren Trägereigenschaften, Teil 2	202
Tabelle 8.5	Eigenschaften der überzogenen Pellets aus der Wurster-Wirbelschicht zum Vergleich der Herstellungsverfahren	203
Tabelle 8.6	Eigenschaften der überzogenen Pellets aus dem Kugelcoater mit Diskjet zum Vergleich der Herstellungsverfahren	204

Abkürzungsverzeichnis

a/a	Anzahl/Anzahl
Abb.	Abbildung
AUC	Area Under the Curve
BCS	Biopharmaceutical Classification System
bzw.	beziehungsweise
CMC	Kritische Mizellbildungskonzentration
Ch.B.	Chargen-Bezeichnung
d.h.	das heißt
DSC	Dynamische Differenzkalorimetrie
FDA	US-amerikanische Zulassungsbehörde
FIP	International Pharmaceutical Federation
h	Stunde (hora)
HPLC	Hochdruck Flüssigkeitschromatographie
HPMC	Hydroxypropylmethylcellulose
HSM	Heiztischmikroskopie
ICH	International Conference on Harmonisation
i.g.	das heißt (that means)
IR	Infrarotspektroskopie
Kap.	Kapitel
KC	Kugelcoater
KOH	Kaliumhydroxid
MK	Mikroklima
m/m	Masse/Masse
m/V	Masse/Volumen
MDT	Mean Dissolution Time
min	Minuten
MRT	Mean Residence Time
n	Anzahl der Untersuchungen
NSAR	Nicht steroidale Antirheumatika
PEG	Polyethylenglykol
PEG 4000	Polyethylenglykol 4000
Ph.Eur.	Pharmacopaea Europaea (Europäisches Arzneibuch)
XVIII	

PM	Physikalische Mischung
Px	Piroxicam
PVP	Polyvinylpyrrolidon
PVP K30	Polyvinylpyrrolidon K30
resp.	respectively (beziehungsweise)
RT	Raumtemperatur
s.	siehe
SD	Sprühdruck
sog.	sogenannt
$t_{80\%}$	Zeit, nach der 80 % des Wirkstoffes freigesetzt wurden
Tab.	Tabelle
UV	Ultraviolett
vgl.	vergleiche
WS	Wirkstoffe
XRPD	Röntgenpulverdiffraktometrie
<i>(Name(n), Jahr)</i>	siehe Literaturverzeichnis
{ }	siehe Geräteliste
< >	siehe Softwareliste

Gesetzlich geschützte Warenzeichen werden ohne besondere Kennzeichnung verwendet.

1 EINLEITUNG

1.1 EINFÜHRUNG

Bei der Applikation von Arzneistoffen sollen die meisten von ihnen möglichst schnell ihre Wirkung entfalten. Um eine ausreichend hohe Plasmakonzentration an Wirkstoff durch Resorption erreichen zu können, muss dieser in gelöstem Zustand im Gastro-Intestinal-Trakt vorliegen. Das Ziel der Arzneiformentwicklung ist daher, den Wirkstoff innerhalb kürzester Zeit in die gelöste Form zu bringen. Viele neue Arzneistoffe zeigen auf Grund ihrer Struktur eine geringe Löslichkeit in Wasser, durch die eine Freisetzung aus der Arzneiform mittels Auflösung zum geschwindigkeitsbestimmenden Schritt werden kann. Zur Steigerung der Freisetzung und damit auch der Bioverfügbarkeit können verschiedene galenische Maßnahmen ergriffen werden.

Eine Reduktion der Partikelgröße beschleunigt durch die resultierende größere Oberfläche die Auflösung einer Substanz, wobei jedoch Probleme durch Aggregation bzw. Agglomeration der Wirkstoffpartikel auftreten können. Eine verbesserte Möglichkeit stellt die Erzeugung Fester Dispersionen dar, d.h. der Arzneistoff wird in einer hydrophilen, festen Trägersubstanz fein verteilt bzw. bestenfalls gelöst. Der Wirkstoff kann dabei von grobpartikulär bis molekulardispers verteilt in der Matrix vorliegen, im kristallinen oder dem bevorzugten amorphen Zustand. Mögliche Wechselwirkungen zwischen Wirkstoffen und Hilfsstoffen können den Zusammenhalt des Molekülverbandes verringern und deshalb die Auflösung steigern. Durch den Einsatz von hydrophilen Trägermaterialien kann zudem eine höhere Benetzung von schwer löslichen Wirkstoffen erreicht werden. Somit werden die Lösungsgeschwindigkeit und die Löslichkeit von Arzneistoffen in Festen Dispersionen durch verschiedene Mechanismen erhöht.

Neben Problemen, die auf Grund der unterschiedlichen Herstellungsmethoden auftreten, können Feste Dispersionen eine mangelnde physikalische Stabilität aufweisen. Diese drückt sich häufig in Form einer Rekristallisation des Wirkstoffes in der festen Trägersubstanz aus, was zu geringeren Freisetzungsgeschwindigkeiten führt.

Weitere Schwierigkeiten entstehen bei der Verarbeitung der Festen Dispersionen zu abgabefertigen Arzneiformen. Serajuddin beschrieb verschiedene problematische Arbeitsschritte (Serajuddin, 1999). Schon das Zerkleinern der Festen Dispersionen ist kompliziert, da durch die eingesetzten Trägermaterialien oft sehr weiche, wachsartige und teilweise auch klebrige Produkte entstehen. Ist dieser Arbeitsschritt dennoch gelungen, erfolgt üblicherweise die Weiterverarbeitung zu einzeldosierten festen Arzneiformen. Dabei ist zu beachten, dass durch die beschriebene Konsistenz eine Weiterverarbeitung der pulverförmigen Festen Dispersionen unter Einsatz von Kapselfüllmaschinen oder Tablettiermaschinen problematisch ist.

Am häufigsten wird eine orale Anwendung in Form einer Tablette angestrebt. Allerdings haben die Trägersubstanzen der Festen Dispersionen oft auch Eigenschaften, die starke Bindungen innerhalb einer Tablette hervorrufen bzw. die Porosität einer Tablette verringern können, so dass die hohen Freisetzungsgeschwindigkeiten der Festen Dispersionen verloren gehen können (Serajuddin, 1999). Bielefeldt zeigte, dass durch die Auswahl geeigneter Tablettierhilfsstoffe und -parameter die positiven Freisetzungseigenschaften der Festen Dispersionen erhalten bleiben können (Bielefeldt, 2005).

Als weiteres Herstellungsverfahren ist die direkte Abfüllung der Schmelze als Vorstufe der Festen Dispersionen in Kapseln möglich, welche jedoch den Nachteil einer relativ kleinen Oberfläche aufweist, so dass der Auflösungsprozess verlangsamt wird. Außerdem können bei der Abfüllung in flüssiger Form Probleme entstehen, indem die Träger in die Gelatinekapseln diffundieren (Ford, 1986).

Einen anderen Ansatzpunkt wählten Ho et al. (Ho et al., 1996). Sie stellten Feste Dispersionen in einer Wirbelschichtanlage her, indem sie Lösungen aus Nifedipin und Hydroxypropylmethylcellulose in einer Mischung von Aceton und Wasser auf Zuckerpellets sprühten. Durch diese Methode erfolgt die Herstellung in einem Arbeitsschritt und es ist keine Zerkleinerung notwendig. Die Pellets können entweder in Kapseln gefüllt oder tablettiert werden. Unvorteilhaft bei diesem Verfahren ist allerdings die erforderliche vollständige Rückgewinnung des organischen Lösungsmittels.

Als Konsequenz der aufgeführten Probleme in Bezug auf Herstellung und Stabilität sind erst wenige Fertigarzneimittel auf dem Markt, die Feste Dispersionen enthalten. Für die orale Anwendung ist unter anderem Cesamet[®] mit einer Matrix aus Polyvinylpyrrolidon und Adalat SL[®] mit Polyethylenglykol als Trägersubstanz zugelassen.

1.2 PROBLEMSTELLUNG

Das Ziel dieser Arbeit ist es, in Anlehnung an die Festen Dispersionen eine schnelle Freisetzung von schwerlöslichen Wirkstoffen zu erreichen. Dabei wird der Ansatz der Herstellung von Festen Dispersionen in der Wirbelschicht weiter verfolgt, um die positiven Aspekte der Herstellung in einem Verfahrensschritt und ohne notwendige Zerkleinerung beizubehalten, aber auf organische Lösungsmittel verzichten zu können. Es werden Suspensionen eines Wirkstoffes in geeigneten, wässrigen Polymerlösungen hergestellt und in Wirbelschichtanlagen auf Neutralpellets gesprüht. Dabei sollen überzogene Pellets entstehen, die eine schnelle Wirkstofffreisetzung aufweisen, aber auch weitere wichtige Kriterien, unter anderem in Bezug auf Aussehen und mechanische Stabilität, erfüllen.

Als Modellarzneistoff wurde Piroxicam ausgewählt, da dieser zu den schwer löslichen Wirkstoffen zählt, leicht detektierbar ist und dessen Stabilität in Festen Dispersionen mit PEG 4000 und PVP K30 bereits von Haack intensiv untersucht wurde (Haack, 2001).

Zunächst müssen geeignete Polymere gefunden werden, die eine Herstellung der Überzüge ermöglichen. Dazu werden Polyethylenglykol 4000 (PEG 4000), Polyvinylpyrrolidon K30 (PVP K30), niedrigviskose Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) und basisches butyliertes Methacrylat Copolymer (Eudragit® E) herangezogen und auf mögliche Wechselwirkungen mit Piroxicam untersucht. Die Konzentrationsverhältnisse der Suspensionen werden in Abhängigkeit der Eigenschaften der eingesetzten Polymere festgelegt.

Die Herstellung der sogenannten Festen Suspensionen auf Pellets soll vorerst in einer Wirbelschichtanlage mit Wurster-Einsatz stattfinden, so dass für diesen Prozess geeignete Sprühbedingungen ermittelt werden müssen. Daraufhin werden überzogene Pellets von verschiedenen Verhältnissen an Piroxicam zu Polymer hergestellt und charakterisiert. Bei der Ermittlung der besten Zusammensetzungen der Überzüge wird der Schwerpunkt auf die Freisetzungsgeschwindigkeit gelegt.

Eine erneute Analyse der Freisetzung nach zwölf Monaten soll Hinweise auf die physikochemische Stabilität der Festen Suspensionen geben.

Abschließend wird anhand der am besten geeigneten Zusammensetzung ein Vergleich der Herstellung der Überzüge in der Wirbelschichtanlage nach Wurster und in einem Kugelcoater durchgeführt.

2 ALLGEMEINER TEIL

2.1 FESTE DISPERSIONEN

2.1.1 DEFINITION

Die Festen Dispersionen basieren auf Erkenntnissen von Sekiguchi und Obi, die feststellten, dass die eutektische Mischung aus Sulfathiazol, einem schwer löslichen Arzneistoff, und Harnstoff eine höhere Freisetzungsgeschwindigkeit aufwies als Sulfathiazol allein (Sekiguchi und Obi, 1961).

Später wurde der Begriff der „Festen Dispersion“ durch Chiou und Riegelman präzise definiert als „eine Dispersion eines oder mehrerer Wirkstoffe in einem inerten Träger oder einer Matrix in festem Zustand, hergestellt durch die Schmelz-, Lösungs- oder Schmelz-Lösungsmethode“ (Chiou und Riegelman, 1971).

In Abhängigkeit von dem Kristallinitäts- bzw. Dispersitätsgrad des Wirkstoffes in der Matrix erfolgt eine Klassifikation der Dispersionen. Im weiteren Verlauf der Arbeit werden zwei unterschiedliche Einteilungen erläutert.

2.1.2 HERSTELLUNGSVERFAHREN

Nachstehend werden die klassischen Herstellungsmethoden sowie die Schmelzextrusion, welche heutzutage ebenfalls angewendet wird, kurz beschrieben und das im Rahmen dieser Arbeit angewendete Verfahren erklärt.

2.1.2.1 LÖSUNGSMETHODE

Diese Methode wird auch als Koevaporation bezeichnet. Die Herstellung Fester Dispersionen erfolgt hier durch Lösen von Wirkstoff und Trägersubstanz in einem geeigneten, meist organischen Solvens, gefolgt von dem Abdampfen des Lösungsmittels (Chiou und Riegelman, 1971). Dabei kann die Sättigungskonzentration des Arzneistoffes überschritten werden und eine Rekristallisation in Abhängigkeit von den Eigenschaften der enthaltenen Stoffe

stattfinden. Durch die Kontrolle von Temperatur und Abdampfgeschwindigkeit wird die resultierende Partikelgröße beeinflusst (Ford, 1986).

Die Entfernung des Lösungsmittels findet auf unterschiedliche Weise statt, beispielsweise unter Atmosphärendruck oder unter Vakuum, aber auch durch Gefriertrocknung. Eine weitere Möglichkeit stellt die Sprühtrocknung dar, bei der durch Zerstäuben der Lösung aus Wirkstoff und Träger unter hohen Temperaturen direkt ein Pulver hergestellt wird, so dass keine Zerkleinerung mehr notwendig ist.

Ein Vorteil der Lösungsmethode liegt in der geringen thermischen Belastung der Substanzen, so dass Materialien verwendet werden können, die nicht oder nur unter Zersetzung schmelzen. Ein bedeutender Nachteil der Methode ist jedoch die große Menge an Solvens, die zur Herstellung notwendig ist. Die vollständige Rückgewinnung der Lösungsmittel ist wegen deren Toxizität unerlässlich, aber problematisch, apparativ aufwendig und kostspielig. Aus ökologischen und wirtschaftlichen Gründen spielt daher die Lösungsmethode heutzutage eine untergeordnete Rolle (Leuner und Dressman, 2000).

2.1.2.2 SCHMELZMETHODE

Eine Mischung aus Wirkstoff und Trägersubstanz wird geschmolzen, abgekühlt und anschließend zerkleinert. In Abhängigkeit von der Abkühlgeschwindigkeit bzw. -temperatur variieren der Kristallinitätsgrad und die Partikelgröße des Wirkstoffes. Diese Methode weist durch ihre Einfachheit sowohl technische als auch wirtschaftliche Vorteile auf. Die eingesetzten Substanzen müssen allerdings thermostabil und in der Schmelze mischbar sein (Chiou und Riegelman, 1971; Ford, 1986).

2.1.2.3 SCHMELZ-LÖSUNGSMETHODE

Eine Kombination der beiden zuvor genannten Methoden ist ebenfalls möglich. Dazu wird der Wirkstoff normalerweise in einem geeigneten, meist organischen Lösungsmittel gelöst und als Lösung zu der Schmelze des Trägers gegeben. Somit werden geringere Mengen an Lösungsmittel verwendet. Nachteilig ist unter anderem,

dass mit diesem Verfahren nur geringe Mengen an Wirkstoffen eingearbeitet werden können (Chiou und Riegelman, 1971).

2.1.2.4 SCHMELZEXTRUSION

Bei der Schmelzextrusion werden Wirkstoff und Träger unter Verwendung eines Schneckenextruders gemischt und teilweise geschmolzen, so dass eine verformbare Masse entsteht (Forster et al., 2002). Eine Formgebung wird durch die so genannte Kalandrierung erreicht. Die thermische Belastung ist durch die kurzen Prozesszeiten gering, so dass auch thermolabile Materialien für die Methode geeignet sind (Breitenbach, 2000). Dieses kontinuierliche Verfahren produziert schnell große Mengen. Diese positive Eigenschaft kann jedoch in der Entwicklungsphase durch Substanzmangel zu Problemen führen.

2.1.2.5 EINORDNUNG DER IN DER VORLIEGENDEN ARBEIT ANGEWENDETEN METHODE

Bei den klassischen Herstellungsmethoden ist der entscheidende Schritt das Lösen bzw. das Schmelzen des Wirkstoffes und damit der Verlust der kristallinen Form. Allerdings verliert der Wirkstoff zum Beispiel bei der Schmelzextrusion nicht vollständig seine kristalline Form, da eine komplette Schmelze durch die geringe Viskosität nicht mehr extrudierbar wäre. In der Literatur werden ähnliche Verfahren beschrieben, bei denen die Herstellung fester Dispersionen ohne Schmelzen des Wirkstoffes, sondern durch die Dispergierung eines festen Wirkstoffes in einem geschmolzenen Träger stattfindet (Urbanetz, 1999).

Im Rahmen dieser Arbeit wird die Lösungsmethode in abgewandelter Form eingesetzt. Der Arzneistoff wird in einer wässrigen Lösung der Trägersubstanz suspendiert und durch Wirbelschichtprozesse auf Starterkerne aufgesprüht. Dadurch, dass der eingesetzte Wirkstoff in dem verwendeten Lösungsmittel Wasser bzw. den entsprechenden wässrigen Lösungen der Träger schwerlöslich ist, liegt dieser während des gesamten Prozesses vorwiegend kristallin vor. Voraussetzung für die Methode ist eine ausreichend kleine Partikelgröße des Arzneistoffes.

Der Vorteil dieses Verfahrens besteht zu einem darin, dass keine organischen Lösungsmittel verwendet werden müssen, und zum anderen in der einfachen Herstellung der kompletten Arzneiform, beispielsweise durch die Abfüllung der Produkte in Kapseln.

2.1.3 KLASSEIFIKATION

Die klassische Einteilung der Festen Dispersionen in Abhängigkeit der physikochemischen Struktur erfolgte bereits von Chiou und Riegelman (Chiou und Riegelman, 1971):

- Einfache eutektische Mischungen
- Feste Lösungen (inkl. vier Untergruppen)
- Glaslösungen und –suspensionen
- Amorphe Präzipitate in einem kristallinen Träger
- Komplexe
- und Kombinationen der aufgeführten Systeme.

Eine abgewandelte Einteilung nimmt Urbanetz vor, indem sie zunächst drei Gruppen festlegt: die physikalische Mischung, die Feste Suspension und die Feste Lösung. Denen werden die verschiedenen physikochemischen Strukturen dann zugeordnet (Urbanetz, 1999). Diese veränderte Klassifikation ist in Abbildung 2.1 dargestellt und wird im Folgenden näher erläutert.

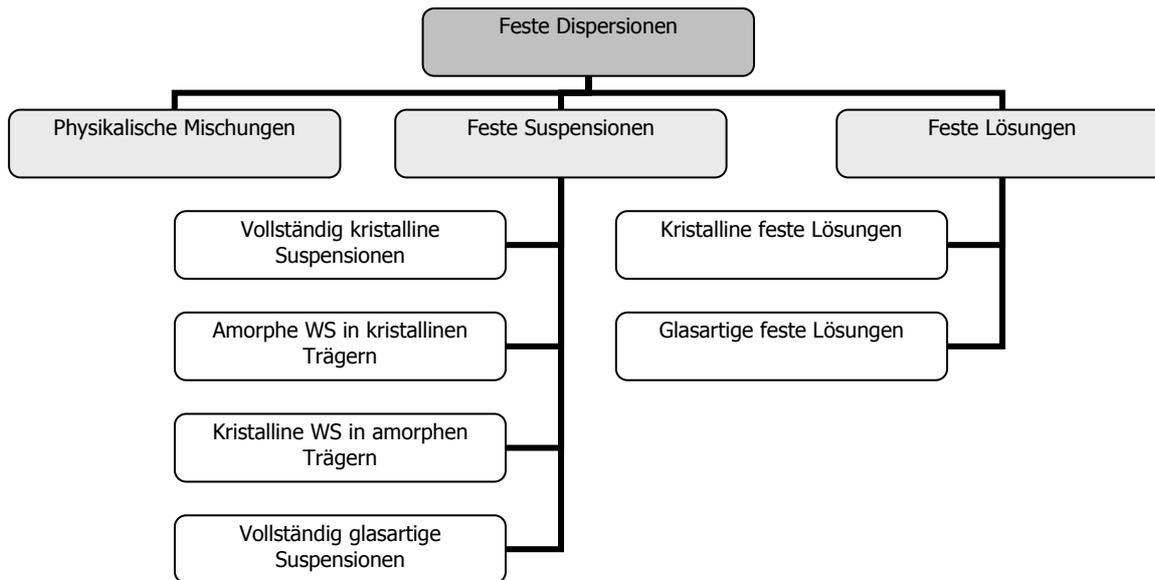


Abbildung 2.1 Einteilung der Festen Dispersionen nach Urbanetz (Urbanetz, 1999), WS = Wirkstoffe

Die physikalische Mischung wird dabei nur durch mechanisches Mischen der Materialien erhalten.

Dem gegenüber stehen die Festen Suspensionen, in denen der Wirkstoff in amorpher oder kristalliner Form dispergiert vorliegt. Es gibt verschiedene Gründe für die gegenüber den reinen Wirkstoffen und den physikalischen Mischungen verbesserte Lösungsgeschwindigkeit:

- Reduktion der Partikelgröße
- Solubilisation durch die Trägersubstanz
- Verhinderung von Agglomeration und Aggregation der Wirkstoffkristalle
- Gesteigerte Benetzung durch die hydrophilen Träger
- Änderung des Kristallinitätsgrades bzw. der polymorphen Modifikation.

Unter der Voraussetzung, dass die Auflösung des Trägers einfach und schnell abläuft, ist die Lösungsgeschwindigkeit Fester Suspensionen hauptsächlich von der Kristallinität und dem Dispersitätsgrad des kristallinen Wirkstoffes abhängig.

In Festen Lösungen ist der Wirkstoff hingegen molekulardispers in einem amorphen oder kristallinen Träger verteilt, d.h. er liegt bereits in gelöstem Zustand vor. Somit ist eine Auflösungs-geschwindigkeit zu erwarten, die nur von den Eigenschaften des

Trägers abhängt. Voraussetzung dafür ist allerdings, dass der Wirkstoff in dem Auflösungsmedium nicht ausfällt (Chiou und Riegelman, 1971).

Im weiteren Verlauf dieser Arbeit wird die veränderte Einteilung nach Urbanetz angewendet. Der Grund dafür liegt in der Beschreibung der Festen Suspensionen. Diese können ohne wesentlichen Verlust des kristallinen Zustandes hergestellt werden, d.h. Kristallinität und Partikelgröße des Wirkstoffes bleiben weitgehend erhalten. Unter anderem ist die Suspendierung eines thermostabilen Wirkstoffes in der Schmelze eines geeigneten Trägers möglich (Urbanetz, 1999). Bei der im Rahmen dieser Arbeit verwendete Herstellung wird davon ausgegangen, dass sich nur sehr geringe Mengen an Wirkstoff innerhalb der wässrigen Suspension lösen, so dass die entstehenden Produkte am ehesten mit dem Begriff der Festen Suspension charakterisiert werden können.

Es ist aber auch zu erwähnen, dass auch durch die klassischen Herstellungsmethoden Feste Suspensionen erhalten werden können, indem der gelöste oder geschmolzene Wirkstoff in der Matrix wieder ausfällt. Dabei verändern sich aber Größe, Kristallinität und Dispersität des Arzneistoffes (Urbanetz, 1999).

2.1.4 CHARAKTERISIERUNG

Zur Charakterisierung der Festen Dispersionen werden unterschiedliche Methoden angewendet. Dabei werden üblicherweise mehrere Verfahren kombiniert, um aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten. Häufig werden thermische Messverfahren wie die dynamische Differenzkalorimetrie (DSC) eingesetzt, zudem mikroskopische Methoden unter Einsatz eines Lichtmikroskops mit Polarisator oder eines Rasterelektronenmikroskops bzw. die Heitzschmikroskopie (HSM). Weiterhin werden Ergebnisse der Röntgenpulverdiffraktometrie (XRPD) herangezogen sowie Schlüsse aus den Freisetzungsgeschwindigkeiten der Wirkstoffe aus den Festen Dispersionen gezogen. Die im Rahmen dieser Arbeit angewendeten Methoden werden zusammen mit den Messparametern in Kap. 4.7 genauer beschrieben.

2.2 AUFZIEHEN VON ARZNEISTOFFEN AUF PELLETS

2.2.1 ALLGEMEINES

Das Überziehen von Arzneiformen ist weit verbreitet und wird aus unterschiedlichen Gründen durchgeführt: Geschmacksüberdeckung, Schutz vor Licht, Feuchtigkeit und Luft, verbesserte Patientencompliance sowie Magensaftresistenz bzw. modifizierte Wirkstofffreisetzung. Zudem können durch Überzugsverfahren auch Arzneistoffe, ausgehend von Lösungen oder Suspensionen, auf Starterkerne aufgezogen werden. Dieses Verfahren wird im Folgenden näher betrachtet.

Ziel des Aufziehens von Wirkstoffen auf Starterkerne ist es, einen möglichst gleichmäßigen Überzug mit ausreichendem Arzneistoffgehalt zu erhalten. Dazu stehen verschiedene Techniken und Anlagen zur Verfügung, durch die unterschiedliche Prozessbedingungen hervorgerufen werden, welche wiederum einen Einfluss auf die Qualität des Produktes haben. Während das Top-Spray-Verfahren bevorzugt für Granulierungen in der Wirbelschicht eingesetzt wird, sind das Wurster-Verfahren sowie rotierende Wirbelschichten besonders zum Überziehen von größeren Partikeln geeignet.

Vergleiche der verschiedenen Herstellungstechniken sind in der Literatur ausführlich beschrieben, wobei aber in den meisten Fällen Filmüberzüge zur modifizierten Wirkstofffreisetzung untersucht wurden (Metha et al., 1986; Yang et al., 1992; Bueb et al., 1994). Sprühversuche zum Aufziehen von Lösungen aus Indomethacin und Eudragit® S 100 in Alkohol-Wasser-Mischungen auf Pellets wurden von Li et al. durchgeführt und zeigten für das Wurster-Verfahren bessere Ergebnisse als unter Einsatz eines Top-Spray-Einsatzes (Li et al., 1989). Iyer et al. untersuchten hingegen Unterschiede zwischen dem Top Spray- und einem Rotationsverfahren anhand von Überzügen aus Wirkstoff und polymeren Bindemitteln (Iyer et al., 1993). Die Ergebnisse zeigten, dass das Aufziehen von Wirkstoffen auf Pellets in dem Rotationsverfahren gleichmäßigere Oberflächen und höhere Ausbeuten durch geringeren Sprühverlust erzielte.

Die Prozessbedingungen werden durch unterschiedliche Geometrien innerhalb einer Herstellungsanlage verändert, beispielsweise durch den Abstand der Düse zum Produktbett (Top-Spray) oder zum Wurster-Rohr. Darüber hinaus können verschiedene Sprühvariablen verändert werden, unter anderem Zuluftvolumenstrom und -temperatur, Sprühdruck und zugeführte Flüssigkeitsmenge pro Zeit, die einen starken Einfluss auf die Qualität des Produktes haben (Jones, 1985). Dabei spielen die resultierende Tröpfchengröße der Sprühflüssigkeit und die Trocknungsgeschwindigkeit eine große Rolle.

Zudem haben ebenfalls die Eigenschaften des verwendeten Sprühmediums, z.B. Viskosität, Feststoffanteil und Partikelgröße einen starken Einfluss auf das Produkt.

Bei allen Verfahren besteht der Sprühprozess aus drei Phasen: Aufheizen, Sprühen und Trocknen. Im Rahmen dieser Arbeit wurde sowohl mit einer Wirbelschichtanlage mit Wurster-Einsatz als auch mit dem Kugelcoater, einem Rotationsverfahren, gearbeitet. Diese beiden Anlagen sollen daher detaillierter erläutert werden.

2.2.2 HERSTELLUNGSTECHNIKEN

2.2.2.1 WIRBELSCHICHTANLAGE MIT WURSTER-EINSATZ

Prinzipiell besteht die Anlage aus einer Einheit zur Luftzuführung mit Heizung, einem Produktbehälter mit Lochboden und eingebautem Wurster-Rohr, einer Sprühdüse inklusive Zuführung des Sprühmediums und Abluftfiltern. Darüber hinaus sind Messgeräte zur Inprozesskontrolle verschiedener Prozessvariablen notwendig. Dazu gehören unter anderem Zuluftvolumenstrom, Temperatur der Zuluft, des Produktes sowie der Abluft, relative Feuchte der Abluft, Sprühdruck und -geschwindigkeit.

Der Prozess gehört zu den so genannten Bottom-Spray-Verfahren, d.h. Zuluft und Sprühflüssigkeit werden von unten dem Produktraum zugeführt. Durch das Wurster-Rohr und den unregelmäßig strukturierten Lochboden entstehen in dem Produktraum vier Bereiche, die eine unterschiedliche Produktbewegung aufweisen. Innerhalb des Wurster-Rohres werden die Partikel durch den lokal erhöhten Zuluftvolumenstrom stark beschleunigt und erfahren eine Aufwärtsbewegung. Durch

den Expansionsraum oberhalb des Rohres verlieren sie an Geschwindigkeit und fallen außerhalb des Wurster-Einsatzes auf Grund der Schwerkraft gegen einen schwächeren Luftstrom wieder herab. Es entsteht ein Produktbett, dessen Poren von Zuluft durchströmt werden. Im Innern des Produktbettes erfolgt in Bodennähe neben der allgemeinen Produktbewegung ein horizontaler Transport der Partikel zur Mitte des Produktraumes, so dass sich ein kontinuierlicher Kreislauf bildet. Eine schematische Darstellung der Produktbewegung innerhalb einer Wurster-Wirbelschichtanlage findet sich in Abbildung 2.2. Der Vorgang des Überziehens findet ausschließlich innerhalb des Rohres statt (Christensen und Bertelsen, 1997).

Die üblicherweise verwendeten Düsen gehören zu den Zweistoff-Düsen, d.h. die Sprühflüssigkeit wird unter geringem Druck zum Düsenausgang geleitet und durch die getrennt zugeführte Druckluft zerstäubt. Somit ist die Tröpfchengröße individuell einstellbar.

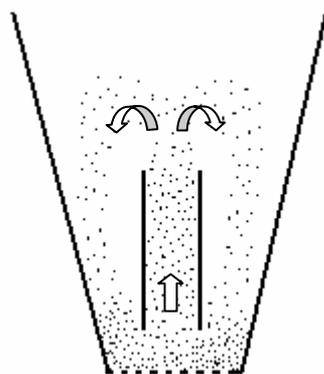


Abbildung 2.2 Schemazeichnung der Produktbewegung innerhalb einer Wirbelschicht mit Wurster-Rohr

2.2.2.2 KUGELCOATER

Die Bestandteile der Anlage erscheinen denen der Wirbelschicht mit Wurster-Rohr zunächst ähnlich: Einheit zur Luftzuführung, Heizung, Produktbehälter, Sprühdüsen inklusive Zuführung des Sprühmediums und Filter. Zur Beobachtung der Prozesse werden vergleichbare Messsysteme integriert (s. Kap. 2.2.21). Der Kugelcoater gehört ebenfalls zu den Bottom-Spray-Verfahrenen.



Abbildung 2.3 Diskjet-Einsatz eines Kugelcoaters

Die großen Unterschiede resultieren aus der Konstruktion des Bodens des Produktbehälters und den eingesetzten Düsen. Der bisher am weitesten verbreitete Einsatz ist der Turbojet, welcher einen Boden aus schräg gestellten Lamellen mit strahlenförmig ausgerichteten Spalten für die Zuluft aufweist. Die neuere Technologie des Diskjets besteht aus einer Metallplatte, in die angewinkelte, sehr kleine Spalten von ca. 1 mm Durchmesser eingearbeitet wurden, welche zirkulär angeordnet sind (s. Abb. 2.3). Durch die Öffnungen erfolgt eine gleichmäßige, tangentielle Zuluft- und auch Produktbewegung, auch Luftgleitschicht genannt, welche unter Verwendung des Diskjets besonders homogen ist. Die Düsen, deren Anzahl in Abhängigkeit von der Größe der Anlage variieren, sind in beiden Fällen im Winkel von 45° zum Boden eingebaut und sprühen in Richtung der Zuluftbewegung.

Die verwendeten Dreistoffdüsen erzeugen zusätzlich zur getrennten Zufuhr von Flüssigkeit und Zerstäubungsluft ein Mikroklima um die Tröpfchen des Sprühmediums. Hierdurch soll eine gleichmäßige Bedeckung der Partikeloberfläche erreicht, eine von der Umgebung unabhängige Trocknung ermöglicht und die Verstopfungsgefahr verringert werden.

2.2.3 CHARAKTERISIERUNG DER HERSTELLUNGSBEDINGUNGEN UND PRODUKTE

2.2.3.1 ÜBERBLICK

Zur Beurteilung der Prozessbedingungen und Herstellungsverfahren können verschiedene Methoden angewendet werden. Zunächst wird das Produkt selber charakterisiert, wobei verschiedene Verfahren angewendet werden können. Zudem ist der Sprühverlust des Prozesses ein wichtiger Parameter zur Beurteilung der Effizienz des Verfahrens. Dabei spielen auch die Prozessdauer und die notwendigen Energien eine Rolle. Die folgenden Variablen wurden in der vorliegenden Arbeit geprüft:

- Überzugsmassen
- Wassergehalt
- Ferret-Durchmesser bzw. Schichtdicken
- Freisetzung
- Gehalt
- Oberfläche und Struktur des Überzuges
- Bildung von Mehrlingen
- Abrieb
- Sprühverlust

Die Berechnung von Mittelwert und Standardabweichung einzelner Messergebnisse wurde mit der Software Excel <S3> durchgeführt. Die statistische Auswertung erfolgte mittels einseitiger Varianzanalyse (ANOVA) <S6>. Dabei wurde ein p-Wert von 0.05 als signifikant erachtet, in gekennzeichneten Ausnahmefällen 0.01. Die einzelnen Methoden zur Ermittlung dieser Variablen werden in Kap. 4 genauer erläutert. Da im Rahmen dieser Arbeit ein Schwerpunkt auf die Freisetzung der überzogenen Pellets gelegt wurde, wird diese im Folgenden genauer betrachtet.

2.2.3.2 FREISETZUNG VON WIRKSTOFF AUS FESTEN SUSPENSIONEN AUF PELLETS

Im wässrigen FreisetzungsmEDIUM wird ein hydrophiles Polymer hydratisiert und bildet eine Gelschicht, die erodiert wird. Das Ausmaß der Quellung und Auflösung des Polymers ist sowohl von den Eigenschaften als auch der eingesetzten Menge des Polymers abhängig.

Die Mechanismen, auf denen die beschleunigte Freigabe von schwer wasserlöslichen Wirkstoffen aus polymeren Trägermaterialien zurückzuführen sind, werden schon seit langem kontrovers diskutiert, ohne dass es hierüber einen Konsens gibt. Dabei ist zu beachten, dass bei den verschiedenen Studien der Wirkstoff in unterschiedlicher Form und Konzentration in den Trägern vorlag.

Chiou und Riegelman sowie weitere Autoren sahen als Grund für die schnellere Freigabe die Verbesserung der Löslichkeit bzw. der Lösungsgeschwindigkeit durch die starke Verteilung des Wirkstoffes in dem Träger und durch dessen gesteigerte Benetzbarkeit (Chiou und Riegelman, 1971). Dabei wurde jedoch ein möglicher Einfluss der Trägersubstanzen nicht berücksichtigt.

Anhand von Sulfathiazol/PVP-Einbettungen stellten Simonelli et al. ein Freisetzungsmodell auf (Simonelli et al., 1969). Sie gingen davon aus, dass die Einbettung aus vier Komponenten bestand: Wirkstoff und Polymer jeweils in freier bzw. gebundener Form. Die Auflösung der einzelnen Komponenten soll unabhängig voneinander stattfinden, wobei sich aber eine Grenzschicht der schwerer löslichen Komponente ausbildet. Dadurch werden die Diffusionswege der schneller löslichen Komponente länger, so dass sich letztlich die Komponenten mit gleicher Geschwindigkeit lösen. Außer der Löslichkeit und dem Diffusionskoeffizienten spielt auch das Konzentrationsverhältnis der Komponenten eine Rolle bei der Auflösung. An dieser Hypothese wurde ebenfalls Kritik geübt, unter anderem da der Wirkstoff amorph in der Einbettung vorliegen muss, was nicht konkret nachgewiesen werden konnte (Chiou und Riegelman, 1971).

Die Theorie, dass die Freisetzung des Wirkstoffes nur vom inerten Träger dominiert wird, wurde von Corrigan aufgestellt (Corrigan, 1985). Während weitere Studien

diese These unterstützten (Craig and Newton, 1992), demonstrierten andere den Einfluss der Wirkstoffeigenschaften auf die Freisetzungsgeschwindigkeit (Sjökvist und Nyström, 1988).

Auf Grund der Quellung lässt sich die Auflösung von Polymeren nicht mit der Noyes-Whitney-Gleichung beschreiben. Verschiedene Studien befassten sich mit der Einbeziehung der Quellung in den Auflösungsmechanismus von Polymeren. Überreiter und Asmussen untersuchten die Auflösung von Polymeren im Glaszustand, wobei sie den Prozess auf Quellung und anschließende Diffusion zurückführten (Überreiter und Asmussen, 1961 und 1962). Durch die Penetration von Lösungsmittelmolekülen in das Polymer findet eine Auflockerung der Strukturen und folgend eine Quellung der Polymeroberfläche statt. Die Polymermoleküle werden durch die weitere Aufnahme von Lösungsmittel solvatisiert und frei beweglich, so dass sie durch die Diffusionsschicht transportiert werden können. Die Freisetzungsgeschwindigkeit ist sowohl von der Penetration des Lösungsmittels in das Polymer als auch von der Quellungsgeschwindigkeit des Polymers abhängig. Im optimalen Quellungszustand sind die Polymermoleküle maximal solvatisiert und es folgt eine konstante Freigabegeschwindigkeit, die nur durch Diffusion bestimmt wird. Diese Aussage über die Kinetik der Polymerauflösung konnte von Merkle für PVP bestätigt werden (Merkle, 1979).

Nach Costa und Sousa Lobo wird ein hydrophiler Arzneistoff insbesondere durch Diffusion freigesetzt, während für schwerlösliche Wirkstoffe die Erosion und Auflösung der Matrix für die Freisetzung notwendig sind (Costa und Sousa Lobo, 2001).

In der vorliegenden Arbeit wird die Wirkstofffreisetzung aus den hergestellten Festen Suspensionen entweder von der Lösungsgeschwindigkeit des Trägers oder der des Wirkstoffes determiniert. Auf Grund seiner schlechten Wasserlöslichkeit wird der Wirkstoff überwiegend im festen Zustand in der Zubereitung vorliegen. Die eingesetzten Wirkstoffkonzentrationen sind im Vergleich zu denen der oben aufgeführten Studien sehr hoch. Der Wirkstoff wird voraussichtlich durch Diffusions- und Lösungsmechanismen freigegeben, wobei die Menge, die Viskosität und die Quellungsgeschwindigkeit des eingesetzten Polymers die

Freisetzungsgeschwindigkeit beeinflussen. In Abhängigkeit von der Sättigungskonzentration des Wirkstoffes im Trägermaterial können auch geringe Mengen gelöst vorliegen. Dieser Anteil ist vermutlich vorwiegend von den Auflösungseigenschaften des Trägers abhängig.

Zur Bewertung von Freisetzungen von Arzneistoffes aus Arzneiformen stehen verschiedene Möglichkeiten zur Verfügung. Dabei sind die modell-abhängigen und die modell-unabhängigen Methoden zu unterscheiden.

Die modell-abhängigen Methoden basieren auf verschiedenen statistischen Funktionen durch welche die Freisetzungskinetiken ermittelt werden.

Die modell-unabhängigen Methoden können auf dem Vergleich einzelner charakteristischer Zeitpunkte basieren, bei denen definierte Wirkstoffmengen freigesetzt wurden (z.B. $t_{80\%}$). Solche Einpunktmessungen werden unter anderem in der amerikanischen Pharmakopöe eingesetzt. Dabei ist zu beachten, dass der Verlauf der Konzentrations-Zeit-Kurve nicht mit einbezogen wird. Der Kurvenverlauf kann aber durch verschiedene Parameter wie beispielsweise die MDT (mean dissolution time), die MRT (mean residence time) oder auch die AUC (area under the curve) beschrieben werden. Dabei entspricht die MDT dem arithmetischen Mittel der in vitro-Freisetzungen der freigesetzten Substanz. Die MRT stellt dagegen das arithmetische Mittel aller Zeiten dar, in der die Wirkstoffmoleküle in einer Arzneiform noch nicht gelöst vorliegen (Podczeck, 1993) und wird besonders zur Charakterisierung von in vivo-Freisetzungen eingesetzt. Sie sind zu bevorzugen, wenn unterschiedliche Freisetzungsverläufe miteinander verglichen werden sollen.

Die im Rahmen der vorliegenden Arbeit verwendeten Parameter sowie deren Berechnung sind in Kap. 4.7.4.6 aufgeführt.

3 MATERIALIEN

3.1 WIRKSTOFF PIROXICAM

Piroxicam ist ein weißes bis schwach gelbes, kristallines Pulver. Es kann in zwei polymorphen Formen vorliegen, die sich in ihrer Schmelztemperatur sowie in den IR-Spektren unterscheiden. Form I (β) besteht aus kubischen Kristallen, die einen Schmelzpunkt von 199 – 201 °C aufweisen. Form II (α) bildet Nadeln aus, die bei 196 – 198 °C schmelzen (Kommentar zur Ph. Eur. NT, 2000). Vrečer et al. beschrieben eine dritte polymorphe Form des Piroxicams, welche aus einer gesättigten, ethanolischen Lösung durch Sprühtrocknung bzw. unter Verwendung von Trockeneis entstand und thermisch instabil war (Vrečer et al., 2003). Die Kristallisation der Form III wurde von Sheth et al. bestätigt (Sheth et al., 2004). Zudem entsteht bei der Präzipitation von Piroxicam aus Wasser ein gelbes Monohydrat, welches als Zwitterion vorliegt (Taddei et al., 2001).

Kozjek et al. stellten bei einem Vergleich der pharmakokinetischen Eigenschaften der polymorphen Formen I und II keine signifikanten Unterschiede fest (Kozjek et al., 1985). Allerdings stellte sich im nachhinein heraus, dass anstatt der Form II das Monohydrat hergestellt und getestet worden war (Sheth et al., 2004). Somit wurde kein signifikanter Unterschied zwischen der Form I und dem Monohydrat festgestellt.

Piroxicam ist praktisch unlöslich in Wasser und Cyclohexan und nur wenig löslich in niederen, einwertigen Alkoholen, z.B. Methanol. Löslich ist es hingegen in einigen organischen Lösungsmitteln, z.B. Dichlormethan und Chloroform (Kommentar zur Ph. Eur. NT, 2000). Der Terminus „praktisch unlöslich“ bezeichnet laut Ph. Eur. eine geringere Löslichkeit als 100 mg l⁻¹. Genauere Löslichkeitsangaben von Piroxicam in Wasser finden sich bei Haack, der bei 25 °C eine Sättigungskonzentration von 4.37 mg l⁻¹ (3 h) bzw. 6.1 mg l⁻¹ (48 h) ermittelte (Haack, 2001). Vrečer et al. haben die Löslichkeit der unterschiedlichen Piroxicam-Modifikationen in künstlichem Magensaft (pH 1.2) bei 37 °C untersucht. Form I und II wiesen sehr ähnliche Konzentrationen von 184.9 bzw. 186.3 mg l⁻¹ auf, das Monohydrat zeigte hingegen eine deutlich schlechtere Löslichkeit von 84.5 mg l⁻¹ unter den gegebenen Bedingungen (Vrečer et al., 2003).

Da Piroxicam zwar durch eine schlechte Löslichkeit, aber eine gute Permeabilität charakterisiert ist, wird es in die BCS-Klasse II eingeteilt.

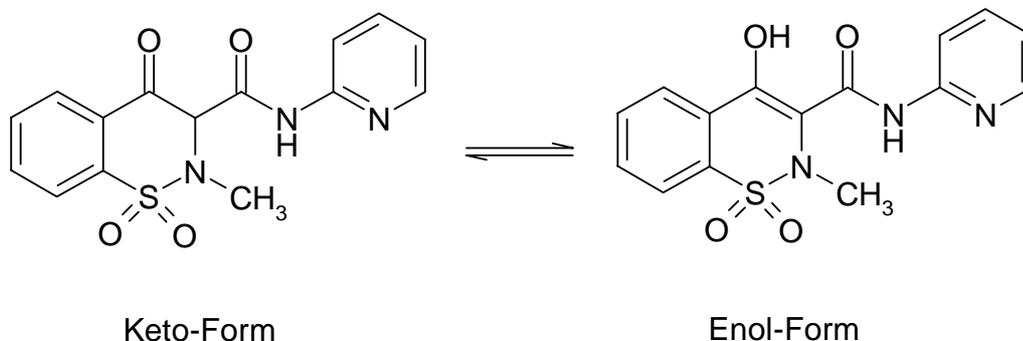


Abbildung 3.1 Keto-Enol-Tautomerie von Piroxicam

Die vollständige chemische Bezeichnung lautet 4-Hydroxy-2-methyl-N-(2-pyridyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid. Es kann in zwei tautomeren Formen existieren, wobei die Enol-Form die stabilere ist (Abb. 3.1). Piroxicam besitzt durch die enolische OH-Gruppe schwach acide Eigenschaften.

Pharmakologisch betrachtet gehört Piroxicam zu der Klasse der sauren, nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR). Die empfohlene Tagesdosis beträgt 10-20 mg und durch die lange Halbwertszeit reicht eine einmalige Gabe pro Tag aus.

In der vorliegenden Arbeit wurde Piroxicam der Firma Synopharm GmbH (Ch.B.: 0407A051) verwendet. Diese Charge hatte laut Analysenzertifikat einen Piroxicam-Gehalt von 100.3 % (berechnet auf die getrocknete Substanz). Abbildung 3.2 zeigt eine REM-Aufnahme der eingesetzten Charge.

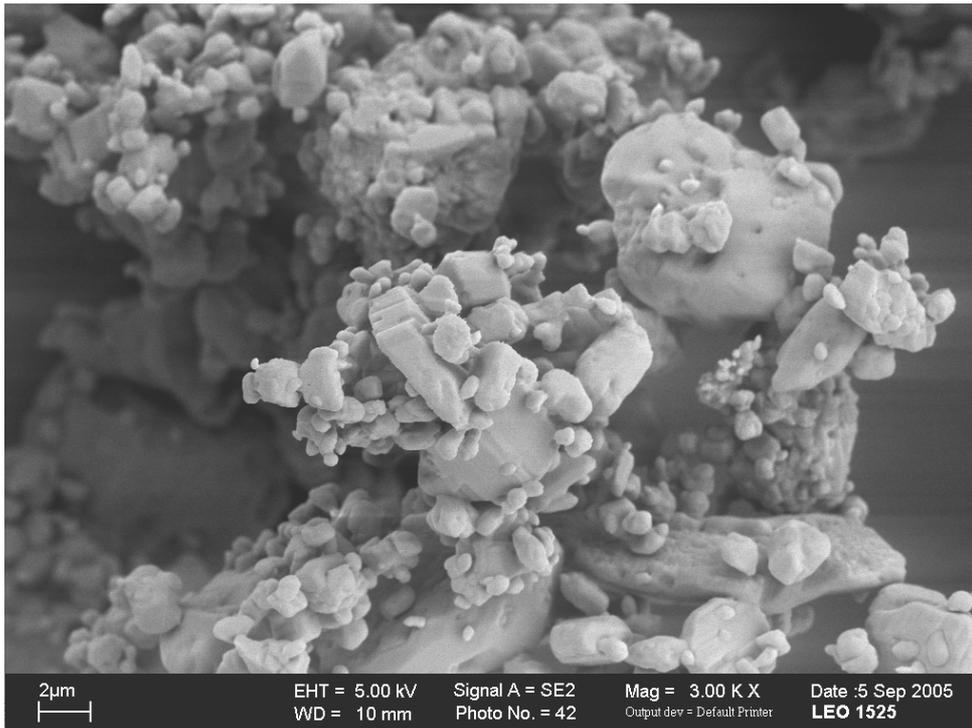


Abbildung 3.2 REM-Aufnahme des Piroxicam-Pulvers in 3000-facher Vergrößerung

3.2 POLYMERE HILFSSTOFFE

Die Herstellung der Festen Suspensionen sollte im Rahmen dieser Arbeit in Anlehnung an die Festen Dispersionen nach Chiou und Riegelman bzw. Urbanetz stattfinden (Chiou und Riegelman, 1971; Urbanetz, 1999). Aus diesem Grund wurden verschiedene Polymere ausgewählt, die vielfach für die Erzeugung Fester Dispersionen eingesetzt und im Folgenden genauer betrachtet werden.

3.2.1 POLYVINYLPYRROLIDON K30

Polyvinylpyrrolidone (PVP) unterschiedlicher Molekülmassen sind weiße bis gelblichweiße Pulver oder Blättchen und werden durch radikalische Polymerisation von N-Vinyl-2-pyrrolidon hergestellt. Die verschiedenen Typen des Polyvinylpyrrolidons sind durch unterschiedliche Molekulargewichte sowie Viskositäten ihrer Lösungen charakterisiert, welche durch den K-Wert ausgedrückt werden. Die Molmasse von Polyvinylpyrrolidon K30 (PVP K30) beträgt

44000-54000 g mol⁻¹, wobei der K-Wert zwischen 27.0 und 32.1 schwankt. PVP K30 gehört zu den niedrigviskosen Polymeren. Die Viskosität einer 10 %igen Lösung von PVP K30 in Wasser wird bei 25 °C mit ca. 4-5 mPa s angegeben (BASF AG, 1997).

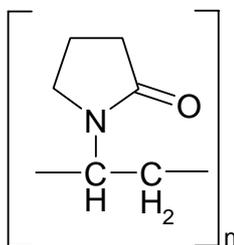


Abbildung 3.3 Strukturformel Polyvinylpyrrolidon

PVP wird in verschiedenen pharmazeutischen Bereichen als Hilfsstoff angewendet. Beispiele sind der Einsatz als Bindemittel zur Granulierung und als Trockenbindemittel zur Direkttablettierung sowie als Bindemittel, Dispergator bzw. Filmbildner in Dragier- und Filmsuspensionen. In flüssigen Zubereitungen kann es zudem als Verdickungsmittel oder zur Lösungsvermittlung schwerlöslicher Arzneistoffe verwendet werden (BASF AG, 1997). Darüber hinaus gilt PVP als gut geeignetes hydrophiles Polymer zur Steigerung der Bioverfügbarkeit von Arzneistoffen in Festen Dispersionen (Chiou und Riegelman, 1971).

Die Löslichkeit von PVP ist laut Ph. Eur. mit „leicht löslich in Wasser, Ethanol und Methanol“ sowie „schwer löslich in Aceton“ angegeben (Ph. Eur. 4, 2002). PVP ist hygroskopisch, d.h. abhängig von der relativen Luftfeuchte verändert sich der Wassergehalt des Polymers. In Anwesenheit von Wasser bilden sich Hydrate durch Wasserstoffbrückenbildung mit der Carbonylfunktion des PVP. Diese Hydrate sind stabil gegenüber Hitze, so dass die Herstellung von wasserfreiem PVP durch Trocknung kaum möglich ist (Feldstein et al., 2000).

PVP gehört zu den amorphen Polymeren und besitzt demnach eine Glasübergangstemperatur (T_g). Die Glasübergangstemperatur ändert sich besonders in Abhängigkeit vom Polymerisationsgrad und dem Wassergehalt, wobei die T_g mit steigendem Wassergehalt sinkt. Die wasserfreie Substanz besitzt eine T_g von 177 °C (Hancock und Zografi, 1994). Bei einer relativen Feuchte von 50 % liegt für PVP K30 laut Oksanen eine Glasübergangstemperatur von ca. 70 °C vor (Oksanen, 1989).

Eine interessante Eigenschaft des PVP ist die kristallisationshemmende bzw. -verzögernde Wirkung, die bereits für viele verschiedene Arzneistoffe nachgewiesen wurde, unter anderem für Sulfathiazol, Nifedipin und Nimodipin (Simonelli et al., 1970; Kondo und Sugimoto, 1987, Urbanetz, 1999). Eine Rekristallisationshemmung von Piroxicam wurde bisher in der Literatur nicht direkt beschrieben. Allerdings ist davon auszugehen, dass auch bei diesem Wirkstoff eine Verhinderung der Rekristallisation durch PVP stattfinden kann.

Keipert et al. haben Untersuchungen von Wechselwirkungen zwischen PVP und verschiedenen Arzneistoffen zusammengestellt (Keipert et al., 1973). Auf Grund der Molekülstruktur können Wasserstoffbrücken und auch van-der-Waals-Bindungen ausgebildet werden. Zudem besitzt jedes Monomer des Polymers einen Dipol mit negativer Teilladung am Sauerstoff und positiver Teilladung am Stickstoff der Lactamstruktur, so dass sowohl Dipol-Dipol als auch Ion-Dipol-Wechselwirkungen mit anderen Molekülen auftreten können (Keipert et al., 1973).

Zudem wurden von El-Shattawy et al. Wechselwirkungen zwischen Piroxicam und den unterschiedlichen Polymeren der Dextrane, Polyethylenglykole und Polyvinylpyrrolidone erforscht (El-Shattawy et al., 1994). Dazu wurde eine modifizierte Gleichgewichtsdialyse durchgeführt und die Bindungskapazitäten der Polymere mit der Langmuir-Gleichung berechnet. Die Ergebnisse zeigten für PVP K30 die höchste maximale Bindungskapazität von Piroxicam, so dass eine starke Bindung zwischen Piroxicam und PVP K30 nachgewiesen werden konnte.

Das in der vorliegenden Arbeit verwendete Polyvinylpyrrolidon war ein PVP K30 (Kollidon[®] K30; Ch.B.: 05-4278) der BASF AG, D-Ludwigshafen. Der K-Wert der Charge wurde laut Analysenzertifikat mit 31.3 angegeben.

3.2.2 POLYETHYLENGLYKOL 4000

Polyethylenglykole (PEG), auch Macrogole genannt, sind Gemische von Polymeren, die durch kationische Polymerisation von Ethylenoxid hergestellt werden. Die unterschiedlichen Macrogoltypen sind durch eine nachgestellte Kennzahl charakterisiert, die das mittlere Molekulargewicht angibt. In Abhängigkeit von der

Molmasse liegen PEG in unterschiedlichen Aggregatzuständen vor, wobei es sich ab PEG 1000 bei Raumtemperatur um feste Substanzen handelt. Polyethylenglykol 4000 (PEG 4000) ist eine weiße bis fast weiße, feste Substanz, die in Form von wachsartigen Schuppen vorliegt (Ph. Eur., 2002) und pulverisiert werden kann.

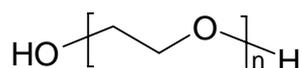


Abbildung 3.4 Strukturformel Polyethylenglykol

Die Anwendungsbereiche der Polyethylenglykole in der pharmazeutischen Herstellung sind breit gefächert. Feste PEG werden z.B. als Salben- und Suppositoriengrundlagen eingesetzt. Bei der Tablettierung dienen sie als Bindemittel oder auch als Gleit- und Schmiermittel und können zudem die Funktion eines Filmbildners übernehmen (Hoechst AG, 1992). Darüber hinaus sind die festen PEG gut geeignete Polymere zur Steigerung der Bioverfügbarkeit von Arzneistoffen in Festen Dispersionen (Chiou und Riegelman, 1971).

Polyethylenglykole mit einem mittleren Molekulargewicht von 3000 – 20000 werden zur Herstellung Fester Dispersionen verwendet. Diese PEG sind semi-kristallin, d.h. sie enthalten sowohl geordnete als auch amorphe Komponenten und weisen Schmelzpunkte zwischen 55 °C und 65 °C auf (Craig, 1990). Über die räumliche Anordnung der Polyethylenglykole, die in regelmäßigen Abständen Heteroatome besitzen, ist schon lange bekannt, dass es sich um eine Helixstruktur handelt, bei der jedes siebte Sauerstoffatom die gleiche Position einnimmt. Dadurch dass nach je zwei Windungen die Ausgangsposition wieder erreicht wird, spricht man von einer 7_2 -Helix (Takedoro et al., 1964). Diese Struktur wurde durch Molecular Modelling für mittel- und langkettige PEG als die energetisch günstigste nachgewiesen (Heun und Breitkreutz, 1994).

Laut Ph. Eur. ist PEG 4000 sehr leicht löslich in Wasser und Dichlormethan, jedoch praktisch unlöslich in Ethanol und fetten Ölen (Ph. Eur., 2002). PEG 4000 ist nicht hygroskopisch.

Die dynamische Viskosität einer Lösung von 50 % (m/m) PEG 4000 in Wasser ist mit 110 – 170 mPa s angegeben.

Mögliche Wechselwirkungen von Polyethylenglykolen mit Arzneistoffen wurden von Keipert et al. zusammengefasst. Durch die enthaltenen Sauerstoffatome können die PEG Wasserstoffbrückenbindungen und auch Dipolwechselwirkungen mit anderen Molekülen eingehen. Besonders stark sind Wechselwirkungen mit aciden Wasserstoffatomen, wie sie z.B. in Phenolen vorkommen. Das Reaktionsverhalten ist abhängig von dem Polymerisationsgrad (Keipert et al., 1973).

Wie bereits in Kap. 3.2.1 beschrieben, sind Untersuchungen zur Bindungskapazität von Piroxicam an synthetische Polymere in der Literatur aufgeführt (El-Shattawy et al., 1994). El-Shattawy et al. konnten Bindungen zwischen Piroxicam und den unterschiedlichen Polyethylenglykolen nachweisen, jedoch waren diese nicht annähernd so stark ausgeprägt wie mit den eingesetzten Polyvinylpyrrolidonen. Die maximale Bindungskapazität von PEG 4000 lag bei einem b-Wert der Langmuir-Gleichung von 582 (El-Shattawy et al., 1994).

Im Rahmen dieser Arbeit wurde PEG 4000 (Macrogol 4000 Pulver) von der Firma Synopharm GmbH (Ch.B. 021A198) verwendet.

3.2.3 HYDROXYPROPYLMETHYLCELLULOSE

Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) ist ein weißliches, praktisch geruchsloses Pulver. Die Herstellung erfolgt durch das Einwirken von Methylchlorid und Propylenoxid auf Alkalicellulose (McGinity, 1997). Es entstehen gemischte, nichtionogene Ether der Cellulose mit unterschiedlicher Anzahl an Methoxyl- und Hydroxypropylgruppen. In Abhängigkeit von der Anzahl der funktionellen Gruppen werden anhand von Grenzkonzentrationen verschiedene Substitutionstypen eingeteilt. Deren Bezeichnung ergibt sich aus der Ziffernfolge der gerundeten Mittelwerte der jeweiligen Grenzkonzentrationen (Voigt, 2000). Die im Rahmen dieser Arbeit verwendete Hydroxypropylmethylcellulose gehörte zum Substitutionstyp 2910 und enthielt laut Analysenzertifikat 29.3 % Methoxyl- und 8.9 % Hydroxypropylgruppen.

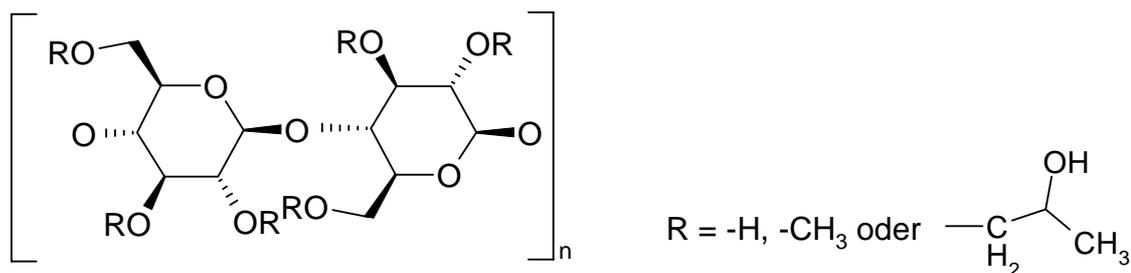


Abbildung 3.5 Strukturformel Hydroxypropylmethylcellulose

Zur weiteren Spezifizierung der HPMC-Typen wird die Viskosität eingesetzt, die direkt mit dem Polymerisationsgrad und dem Molekulargewicht korreliert. Die angegebene Viskosität entspricht der dynamischen Viskosität einer 2 % igen (m/m) wässrigen Lösung bei 20 °C (McGinity, 1997). Die eingesetzte Hydroxypropylmethylcellulose gehörte mit 3 mPa s zu den niedrigviskosen HPMC-Graden.

HPMC wird in verschiedenen pharmazeutischen Bereichen eingesetzt. Es dient als Filmbildner in Überzügen sowie als Bindemittel für die Tablettierung. Außerdem wird es als Verdickungsmittel in Augentropfen und zur Stabilisierung von Gelen und Salben eingesetzt. Auch HPMC wurde bereits vermehrt zur Herstellung Fester Dispersionen genutzt und wurde, wie bei Yamashita et al. zusammengefasst dargestellt, von verschiedenen Autoren als der beste Träger für Feste Dispersionen bezeichnet (Yamashita et al., 2003). Als Grund dafür wurden die extreme Verbesserung der Wasserlöslichkeit der eingearbeiteten Arzneistoffe und die Rekristallisationshemmung in den Freisetzungsmedien durch HPMC genannt.

Pellett et al. konnten auch in Bezug auf Piroxicam, den in der vorliegenden Arbeit verwendeten Arzneistoff, eine kristallisationsverzögernde bzw. -hemmende Wirkung von HPMC in Propylenglykol-Wasser-Mischungen nachweisen (Pellett et al., 1993).

HPMC ist kolloidal löslich in Wasser unter 60 °C und in den meisten organischen Lösungsmitteln. Unlöslich ist es in reinem Ethanol, Chloroform und Ether (EG-Sicherheitsdatenblatt, 2002). HPMC hat eine hohe Affinität zu Wasser und besitzt hygroskopische Eigenschaften.

Die Glasübergangstemperatur des Polymers liegt im wasserfreien Zustand bei 155 °C und sinkt mit steigendem Wassergehalt (Hancock und Zografi, 1994).

Die hydrophile Hydroxypropylmethylcellulose kann auf Grund ihrer funktionellen Gruppen verschiedene Wechselwirkungen eingehen. Wasserstoffbrückenbindungen ebenso wie Dipolwechselwirkungen sind durch die enthaltenen Sauerstoffatome mit anderen Molekülen möglich. Unter anderem wurden Untersuchungen zu Wechselwirkungen zwischen HPMC und Piroxicam von Pellett et al. durchgeführt. Die Autoren setzten die bereits erwähnte Rekristallisationshemmung in Zusammenhang mit der inhibierten Bildung des schlechter löslichen Monohydrates (Pellett et al., 1993). Es wurden jedoch keine genauen Mechanismen beschrieben.

Die eingesetzte Hydroxypropylmethylcellulose (Pharmacoat[®] 603) stammte von der Firma Syntapharm, D-Mülheim (Ch.B. 212007).

3.2.4 BASISCHES BUTYLIERTES METHACRYLAT COPOLYMER (EUDRAGIT[®] E PO)

Eudragit[®] E PO ist ein kationisches Polymer aus der Gruppe der Polymethacrylat-Copolymere. Die Herstellung der Polymethacrylat-Copolymere erfolgt durch Polymerisation von Acryl- und Methacrylsäure bzw. der für die Funktion notwendigen Ester. Die Struktur des Eudragit[®] E PO basiert auf 2-Dimethylaminoethylmethacrylat und neutralen Methyl- bzw. n-Butylmethacrylatestern. Makroskopisch betrachtet ist es ein weißes Pulver mit einem aminartigen Geruch.

Die verschiedenen Funktionen der Polymethacrylat-Copolymere werden in den Eudragit[®]-Handelsnamen durch eingeführte Ergänzungen wiedergegeben. In dem gegenwärtigen Fall steht das „E“ für Endlack bzw. Ester. Ein weiterer Zusatz zeigt an, in welcher Form das Polymer vorliegt, hier mit dem Ausdruck „PO“ als Festsubstanz in Pulverform mit 98 % Polymergehalt (Eudragit[®]-Produktionformation, 2005).

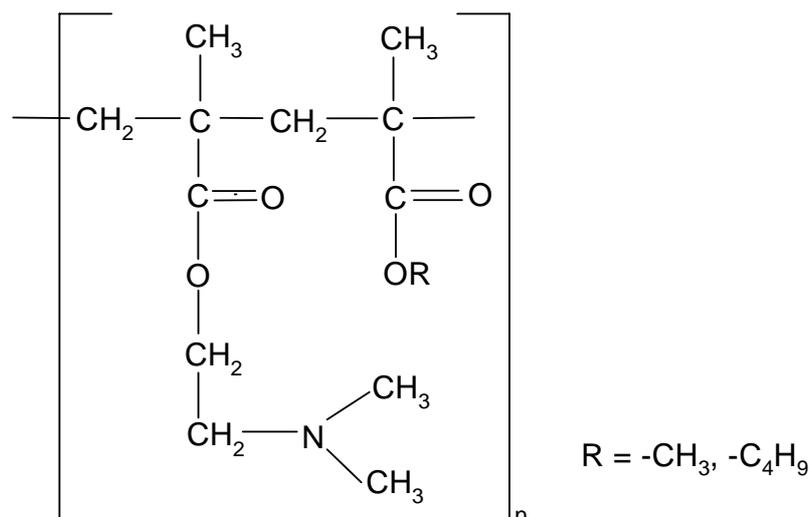


Abbildung 3.6 Strukturformel des Basischen butylierten Methacrylat Copolymers (Eudragit® E)

Verwendet wird das basische butylierte Methacrylat Copolymer größtenteils als Filmbildner zur Herstellung von magensaftlöslichen Schutzüberzügen. Jedoch wurden auch Feste Dispersionen unter Verwendung des beschriebenen Polymethacrylat-Copolymers produziert (Dargel und Mielck, 1989; De Filippis et al., 1991).

Da es sich im vorliegenden Fall um ein basisches Polymer handelt, ist die Löslichkeit im wässrigen Medium abhängig vom pH-Wert. In Medien mit pH-Werten unterhalb von pH 5 ist es löslich, oberhalb dieser Grenze findet nur eine Quellung statt. Somit ist Eudragit® E praktisch unlöslich in Wasser, jedoch außer in Säuren auch in niederen Alkoholen und Aceton löslich (EG-Sicherheitsdatenblatt, 2002).

Das Polymethacrylat-Copolymer gehört zu den amorphen Polymeren und besitzt eine Glasübergangstemperatur (T_g) von ca. 107 °C im trockenen Zustand, welche durch Aufnahme von Wasser stark gesenkt wird (Hancock und Zografi, 1994).

In der Literatur werden beobachtete Wechselwirkungen zwischen Eudragit® E und verschiedenen Arzneistoffen beschrieben. Beispiele sind Interaktionen des basischen Polymers mit Indomethacin (Lin und Perng, 1993), Estradiol (Kotiyani and Vavia, 2001) und mit Ibuprofen (Cilurzo et al., 2005). Die molekularen Wechselwirkungen wurden auf die Bildung von Wasserstoffbrücken zwischen Polymer und dem

jeweiligen Arzneistoff zurückgeführt. In den angegebenen Studien zeigte sich zudem eine Kristallisationshemmung der Arzneistoffe durch Eudragit® E.

Lin et al. wiesen Wechselwirkungen von Eudragit® E mit Piroxicam in Aceton bzw. im festen Zustand nach (Lin et al., 1995; Lin et al., 1996). Die molekularen Interaktionen wurden auch in diesem Fall hauptsächlich auf Wasserstoffbrückenbildung zurückgeführt, jedoch wurden elektronische, induktive und London-Wechselwirkungen nicht ausgeschlossen. Zudem wurde anhand von IR-Spektren bei der Filmbildung mit Eudragit® E aus acetonischer Lösung eine Änderung des polymorphen Zustandes des Piroxicams von der kubischen in die Nadelform angenommen (Lin et al., 1996).

In der vorliegenden Arbeit wurde ein basisches butyliertes Methacrylat Copolymer (Eudragit® E PO) der Röhm GmbH & Co. KG, D-Darmstadt (Ch.B. G041131158) verwendet.

3.3 NEUTRALPELLETS

Allgemein gibt es sowohl wirkstoffhaltige als auch -freie Pellets. Bei den wirkstofffreien Pellets, den sogenannten Neutralpellets, wird der Arzneistoff nachträglich aufgebracht.

Als Kernmaterial zum Aufziehen der Festen Suspensionen wurden Neutralpellets eingesetzt. Diese bestehen aus Saccharose, Maisstärke und Wasser und können z.B. durch Abbau-Granulierung und anschließende Formung, in der Wirbelschicht durch Aufbau-Granulierung oder durch Dragierverfahren hergestellt werden. Es können unterschiedliche Größen resultieren, deren Durchmesser zwischen etwa 100 – 2000 µm liegen können. Pellets sind feste, kugelförmige Arzneiformen, die sich von den Granulaten durch ihre gleichmäßige Form und von anderen Arzneiformen auf Grund ihrer geringen Größe abgrenzen (Werner, o.A.).

Zuckerpellets haben eine eigene Monographie im Europäischen Arzneibuch (Ph. Eur. 4, 2002), nach der maximal 92 % (m/m) Saccharose, berechnet auf die getrocknete Substanz, vorhanden sein darf. Die eingesetzten Neutralpellets enthielten laut Analysenzertifikat 84.4 % (m/m) Saccharose. Der Trocknungsverlust

darf unter den im Ph. Eur. angegebenen Bedingungen höchstens 5.0 % (m/m) betragen (Analysezertifikat: 1.17 % (m/m)).

Ein weiterer wichtiger Prüfparameter ist die Feinheit der Pellets. Die Forderung des Arzneibuches (Ph. Eur. 4, 2002) ist, dass mindestens 90 % (m/m) der Zucker-Stärke-Pellets innerhalb des angegebenen Größenbereichs vorhanden sein müssen. Der Sollbereich im vorliegenden Fall lag zwischen 710 und 850 μm , in dem laut Analysezertifikat 92.3 % (m/m) des verwendeten Materials lagen.

Die eingesetzten Neutralpellets waren von der Werner GmbH, D-Tornesch (Ch.B. 08330343).

3.4 GELATINEKAPSELN

Um einzeldosierte Arzneiformen zu erhalten, wurden die hergestellten, überzogenen Pellets in Gelatinekapseln gefüllt und anschließend die Freisetzung des Piroxicams aus der Kapsel untersucht.

Dazu wurden Leer-Kapseln aus Hart-Gelatine verwendet. Diese oblongen Steckkapseln werden aus reiner Gelatine mit oder ohne Farbpigmente hergestellt. Ein Restwassergehalt von ca. 11 – 13 % muss vorhanden sein (List, 1985). Die in dieser Arbeit eingesetzten Kapseln enthielten 2.0 % (m/m) Titandioxid und hatten dadurch eine weiße Farbe.

Es wurde die Kapselgröße 0 eingesetzt, d.h. Kapseln mit einem Füllvolumen von 0.68 ml.

Die verwendeten Leer-Kapseln wurden von der Firma Wepa Apothekenbedarf, D-Hamburg bezogen.

4 METHODEN UND IHRE ENTWICKLUNG

4.1 PARTIKELGRÖßENBESTIMMUNG DES WIRKSTOFFES PIROXICAM

Die Partikelgrößenverteilung des Wirkstoffes Piroxicam wurde mittels Laserdiffraktometrie gemessen. Diese Messung beruht auf dem Prinzip der Laserbeugung an einem Partikelkollektiv, welches in fester oder flüssiger Form vorliegen kann. Durch die mit einem Multi-Element-Photodetektor aufgenommenen Intensitäten können die Äquivalentdurchmesser kugelförmiger Partikel berechnet werden. Eine ausführliche Beschreibung der Theorie findet sich in der Literatur (Müller und Schuhmann, 1996).

Der Messbereich der verwendeten Linse betrug 0.9 – 175 µm. Unter Verwendung einer Trockendispergiereinheit wurden bei einem Luftdruck von 1 – 1.5 bar vier Messungen mit einer Messzeit von jeweils zehn Sekunden durchgeführt und davon Mittelwert und Standardabweichung gebildet [32], <S10>.

4.2 AUSWAHL DER POLYMERE

Zur Kontrolle, ob die Polymere zur Verarbeitung zu Festen Suspensionen mit Piroxicam durch das Aufsprühen wässriger Suspensionen geeignet waren, wurden zunächst Piroxicam-Suspensionen in reinem Wasser bzw. in den unterschiedlichen polymeren Lösungen hergestellt. Der Anteil von Piroxicam zu Polymer betrug jeweils 20 % (m/m), der Wirkstoffgehalt in der Suspension insgesamt 4 % (m/m). Die ausgewählten Polymere waren PEG 4000, PVP K30, HPMC und Eudragit® E. Die Herstellung erfolgte wie in Kap. 4.4.1 beschrieben.

4.2.1 KOMPATIBILITÄT IN DEN SUSPENSIONEN AUS PIROXICAM UND DEN VERSCHIEDENEN POLYMEREN

Es wurde eine makroskopische und mikroskopische Kontrolle der hergestellten Suspensionen durchgeführt. Die mikroskopische Untersuchung erfolgte mit einem Lichtmikroskop [35] unter Verwendung von Durchlicht und bei einer geeigneten

Vergrößerung. Die Bilder wurden durch die Kopplung des Mikroskops mit einer digitalen Kamera [36] aufgenommen und mit der Software KS400 <S5> ausgewertet.

- **Demineralisiertes Wasser**

Die Suspension von Piroxicam in Wasser zeigte eine deutliche Flockung, die durch eine grobe, körnige Struktur der Suspension sichtbar wurde. Ohne Bewegung traten sowohl Flotation als auch absetzende, behinderte Sedimentation mit einem klaren Überstand auf. Auf den mikroskopischen Bildern waren größtenteils Agglomerate von Piroxicam-Partikeln sichtbar (s. Abb. 4.1).

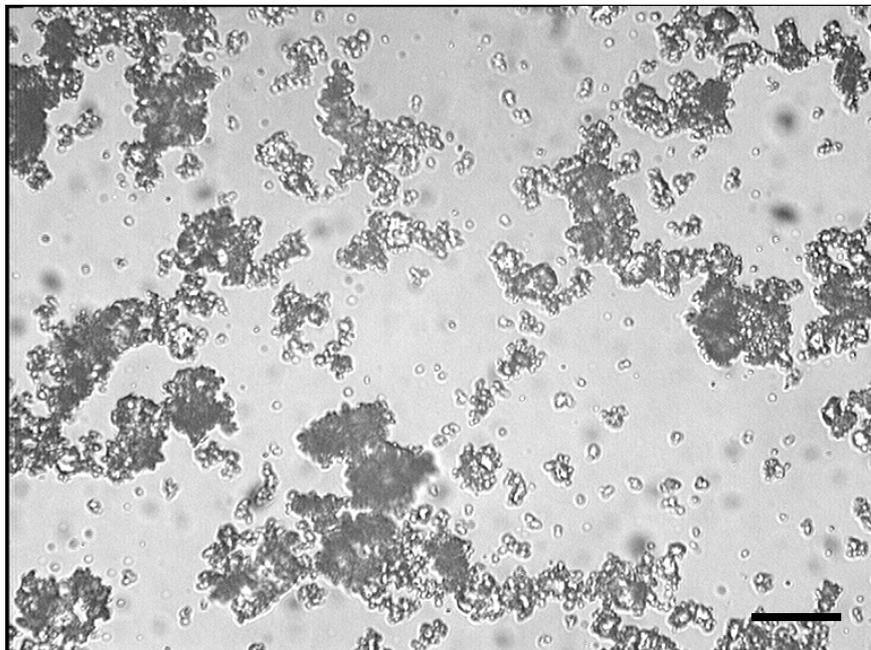


Abbildung 4.1 Lichtmikroskopische Aufnahme von 4 % (m/m) suspendiertem Piroxicam in Wasser nach ca. 60 min, Balken entspricht 20 μ m

Zu Beginn besaß das Piroxicam eine weiße Farbe. Nach etwa fünf Stunden konnte ein langsamer Farbumschlag bis hin zu einem sehr intensiven Gelb beobachtet werden. In der mikroskopischen Kontrolle zeigten sich weniger Agglomerate sowie größere Kristalle als zu Beginn des Versuches.

In der Literatur wurden keine Hinweise auf eine Flockung von Piroxicam in Wasser gegeben. Eine bekannte Eigenschaft von Piroxicam ist in diesem Zusammenhang nur die schlechte Benetzbarkeit in Wasser.

- **Polyethylenglykol 4000**

Das Aussehen und die Veränderungen der Suspension im Verlauf der Untersuchung waren vergleichbar mit denen der rein wässrigen Suspension.

- **Polyvinylpyrrolidon K30**

Es entstand eine leicht gelbliche Suspension, die makroskopisch keine Auffälligkeiten zeigte und sich innerhalb des Versuchszeitraumes von sechs Stunden nicht sichtbar veränderte. In Ruhe erfolgte eine aufstockende, unbehinderte Sedimentation, deren Sediment leicht aufschüttelbar war. Die mikroskopischen Aufnahmen zeigten, dass größtenteils einzelne Piroxicam-Partikel vorlagen (s. Abb. 4.2). Agglomerate konnten nur in geringer Größe und Ausmaß beobachtet werden.

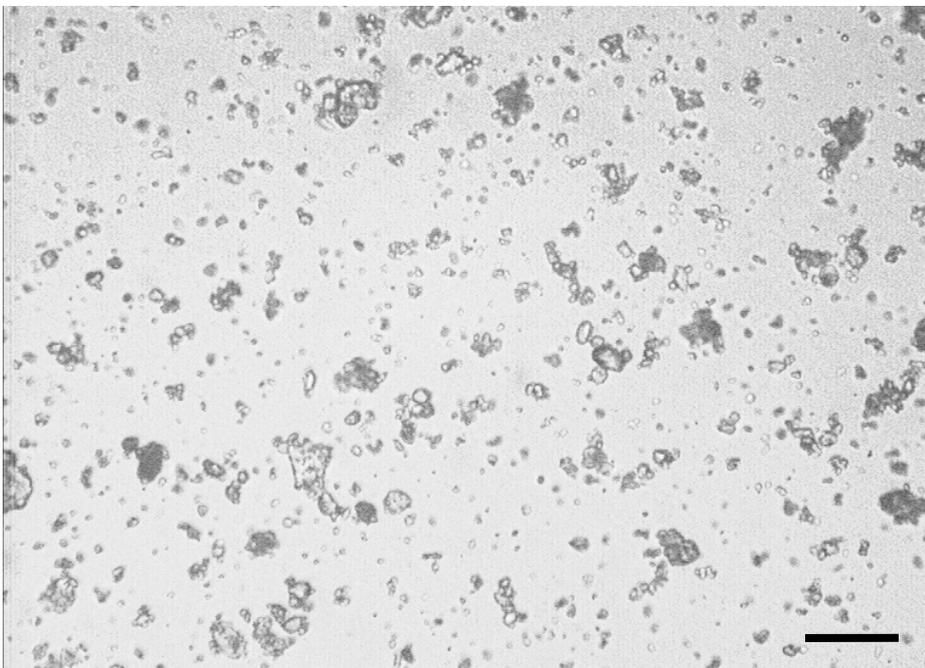


Abbildung 4.2 Lichtmikroskopische Aufnahme von 4 % (m/m) suspendiertem Piroxicam in PVP K30-Lösung nach 3 h, Balken entspricht 20 μm

- **Hydroxypropylmethylcellulose**

Das Aussehen und Verhalten dieser Suspension waren entsprechend der mit PVP K30 hergestellten Suspension.

- **Basisches butyliertes Methacrylat Copolymer (Eudragit® E)**

Es zeigte sich, dass direkt nach der Zusammengabe von Piroxicam und Eudragit® E in Wasser Wechselwirkungen stattfanden, die makroskopisch sichtbar waren. Es entstand ein gallertartiger, kompakter Klumpen, der sich sofort zu einem mittleren Gelbton verfärbte und etwas Wasser als Überstand aufwies. Mikroskopisch konnten sowohl einzelne Partikel als auch Agglomerate beobachtet werden. Unter Einsatz von Eudragit® E lag nicht nur das Piroxicam, sondern auch das Polymer ungelöst vor.

4.2.2 BEWERTUNG DER EINSETZBARKEIT DER SUSPENSIONEN AUS PIROXICAM UND DEN VERSCHIEDENEN POLYMEREN

Auf Grund der erläuterten Beobachtungen wurden für die Herstellung Fester Suspensionen in der Wirbelschicht nur die Suspensionen mit PVP K30 bzw. HPMC als geeignet angesehen. Diese Polymere verhindern eine Flockung des Piroxicams in Wasser, gehen aber keine erkennbaren, nachteiligen Wechselwirkungen mit dem Arzneistoff ein, wie es bei Eudragit® E der Fall ist. Die Sprühsuspensionen werden in Wirbelschichtanlagen durch Düsen mit geringen Durchmessern und unter Verwendung von hohen Drücken zerstäubt. Sind größere Agglomerate in dem Sprühmedium enthalten, können diese zu einem ungleichmäßigen Sprühbild oder sogar zu einem Verstopfen der Düse führen.

Die Ursachen für die verschiedenen Wechselwirkungen, welche die eingesetzten Polymere anscheinend mit Piroxicam eingegangen sind, werden im Folgenden diskutiert.

4.3 UNTERSUCHUNG DER WECHSELWIRKUNGEN ZWISCHEN PIROXICAM UND DEN POLYMEREN

4.3.1 FLOCKUNG VON PIROXICAM IN WASSER UND IN PEG 4000- LÖSUNG

In Kap. 4.21 wurde dargestellt, dass mit Piroxicam in wässrigen Medien unter dem Einsatz von verschiedenen Polymeren unterschiedliche Phänomene sichtbar wurden, u.a. konnten geflockte und ungeflockte Piroxicam-Suspensionen beobachtet werden. Diese Unterschiede sollen näher untersucht und mögliche Ursachen dafür gefunden werden. Zunächst wurde versucht, die vorhandene Flockung der Suspensionen von Piroxicam in Wasser und in PEG 4000-Lösung durch Solubilisierung aufzuheben bzw. die zur Aufhebung der Flockung von Piroxicam in Wasser notwendigen Konzentrationen an PVP K30 und HPMC zu ermitteln. Die Flockung, d.h. die Zusammenlagerung einzelner Partikel, war makroskopisch deutlich sichtbar, da mit ihr sowohl eine körnige Struktur als auch eine absetzende, behinderte Sedimentation einherging. Die mikroskopische Betrachtung zeigte bei einer vorliegenden Flockung große Agglomerate.

4.3.1.1 SOLUBILISIERUNG DURCH TENSIDZUGABE

Unter dem Begriff Solubilisierung versteht man eine Löslichkeitsverbesserung von meist schlecht wasserlöslichen Substanzen durch oberflächenaktive Verbindungen, wie sie Tenside darstellen. Die Solubilisierung erfolgt durch die Ausbildung von Mizellen, die oberhalb der kritischen Mizellbildungskonzentration (CMC) stattfindet. Im Rahmen dieser Arbeit wurde Polysorbat 60 (Ch.B. 40708144, Caesar & Loretz GmbH, D-Hilden) als nichtionogenes Tensid ausgewählt.

4.3.1.1.1 Kritische Mizellbildungskonzentration von Polysorbat 60

Bei der kritischen Mizellbildungskonzentration (CMC) ändert sich sprunghaft die Oberflächen- bzw. Grenzflächenspannung einer wässrigen Lösung. Dies wird zur Messung der CMC ausgenutzt, welche im Rahmen der Arbeit mit einem Ringtensiometer nach Lecomte du Noüy [41] durchgeführt wurde. Dessen

Messprinzip beruht darauf, durch Bestimmung des Verdrillungswinkels eines Torsionsdrahtes die Kraft zu messen, die notwendig ist, um einen definierten Platin-Iridium-Ring aus einer Grenz- bzw. Oberfläche zu ziehen.

Zunächst wurde eine Kalibrierung der Apparatur mit destilliertem Wasser durchgeführt.

Zur Messung wurden sieben Konzentrationen von Polysorbat 60 in destilliertem Wasser hergestellt (0.96 % (m/V) bis $9.67 \cdot 10^{-5}$ % (m/V)) und je dreifach die Oberflächenspannung ermittelt. Die Auswertung erfolgte graphisch.

4.3.1.1.2 Versuchsdurchführung

Die Suspensionen enthielten 4 % (m/m) Piroxicam in Wasser bzw. in PEG 4000-Lösung. Durch die schrittweise Zugabe einer Polysorbat 60-Lösung (0.96 g Polysorbat in 100 ml destilliertem Wasser) zu den geflockten Suspensionen wurden mit Hilfe einer Eppendorfpipette ([43]; kalibriert mit destilliertem Wasser) unterschiedliche Konzentrationen an Polysorbat 60 innerhalb der Suspensionen erreicht. Die Verdünnung der Piroxicam-Konzentration durch die Zugabe der Tensidlösung wurde berücksichtigt. Die gewählten Konzentrationen des Tensides sollten sowohl ober- als auch unterhalb der ermittelten CMC liegen und wurden makroskopisch und mikroskopisch [35] auf Flockung bzw. Agglomerate untersucht.

4.3.1.2 NOTWENDIGE KONZENTRATIONEN AN PVP K30 BZW. HPMC ZUR AUFHEBUNG DER FLOCKUNG

Es wurde Suspensionen von 4 % (m/m) Piroxicam in Wasser und in Polymerlösungen von PVP K30 (0.10 % (m/m)) bzw. HPMC (0.04 % (m/m)) in Wasser hergestellt. Die geflockte Suspension wurde vorgelegt und mit Hilfe einer Eppendorfpipette ([43]; kalibriert mit destilliertem Wasser) schrittweise zunehmende Mengen der PVP- bzw. HPMC-Lösungen zugegeben. Es wurde das Konzentrationsverhältnis von Piroxicam zu PVP K30 bzw. HPMC ermittelt, bei dem makroskopisch keine Flockung mehr auftrat. Für jedes Polymer wurde eine zweifache Bestimmung durchgeführt.

4.3.1.3 OBERFLÄCHENSPIGUNG DER POLYMER-LÖSUNGEN

Mit dieser Untersuchung sollte festgestellt werden, ob die zur Aufhebung der Flockung erforderliche Konzentration an PVP K30 bzw. HPMC mit einer Änderung der Oberflächenspannung im Zusammenhang steht. Zum Vergleich wurden auch PEG 4000-Lösungen getestet, welche die Flockung von Piroxicam in wässrigem Medium, zumindest in den eingesetzten Konzentrationen, nicht verhindern konnten.

Zuvor wurde eine Kalibrierung der Apparatur mit destilliertem Wasser durchgeführt.

Die Messungen wurden mit einem Ringtensiometer nach Lecomte du Noüy [41] durchgeführt (s. Kap. 4.3.1.1.1). Dazu wurden wässrige Lösungen der drei Polymere hergestellt und verdünnt. Der Konzentrationsbereich von PVP K30 und HPMC wurde in Abhängigkeit von der Konzentration gewählt, die eine Flockung von Piroxicam im wässrigen Medium aufheben konnte. Die Messung erfolgte dreifach.

4.3.2 MAKROSKOPISCHE UND MIKROSKOPISCHE UNTERSUCHUNGEN

Für die Auswahl der Polymere zur Herstellung der Sprühsuspensionen wurden bereits wässrige Suspensionen von Piroxicam in Wasser bzw. in wässrigen Polymerlösungen untersucht (s. Kap. 4.2). Weitere Zubereitungen sollten zur näheren Charakterisierung der Wechselwirkungen zwischen Piroxicam und den Polymeren PVP K30, HPMC sowie besonders Eudragit® E sowohl makroskopisch als auch mikroskopisch betrachtet werden.

Zunächst wurde das unbehandelte Piroxicam, also die Form I, mikroskopisch untersucht. Anschließend wurde versucht, die Form II durch Rekristallisation des Piroxicams aus Methanol bei Raumtemperatur zu erhalten. Zudem wurde das Monohydrat durch Lösen in Wasser und anschließender Verdunstung hergestellt. Beide wurden ebenfalls mikroskopisch betrachtet.

Die weiteren Proben bestanden in allen Fällen aus 20 % (m/m) Piroxicam im Polymer. Dazu wurden Piroxicam und die Polymere PVP K30, HPMC bzw. Eudragit® E in einer Petrischale in Methanol gelöst (4 % (m/V) ige Piroxicamlösung mit Eudragit® E, 2 % (m/V) ige Piroxicamlösung mit PVP K30 bzw. HPMC) und das

Lösungsmittel anschließend bei Raumtemperatur verdunstet, so dass Feste Dispersionen nach der Lösungsmethode entstanden.

Zur mikroskopischen Untersuchung wurde das Orthoplan-Lichtmikroskop [35] mit Polarisator inklusive digitaler Kamera [36] eingesetzt.

4.3.3 UV/VIS-SPEKTROSKOPIE

Veränderungen in den chromophoren Systemen von Substanzen können durch die Aufnahme von UV-Spektren sichtbar gemacht werden. Deshalb wurden mit dem UV-Photometer Uvikon 930 [11] Spektren von Piroxicam zusammen mit den Polymeren PVP K30, HPMC bzw. Eudragit® E sowohl in 0.1 N HCl mit 5 % (m/V) PEG 4000 als auch in Methanol aufgenommen. Die PEG 4000-Lösung wurde statt reiner Salzsäure eingesetzt, da somit die Löslichkeit von Piroxicam erhöht wird, ohne dass die Absorption verändert wird (Haack, 2001). Dafür wurden Lösungen von 0.004 % (m/V) Piroxicam bzw. 0.1 % (m/V) Polymer in jeweils den beiden Lösungsmitteln hergestellt.

Zum Vergleich wurden Lösungen von 0.04 % bzw. 0.08 % (m/V) Piroxicam sowohl in 0.1 N HCl mit 5 % (m/V) PEG 4000 als auch in Methanol und in 0.5 % iger (m/V) methanolischer Kaliumhydroxid (KOH)-Lösung (Kaliumhydroxid-Plätzchen, Ch.B.: 830 C690433, Merck, D-Darmstadt) photometrisch untersucht. Zudem wurde mit Hilfe der reinen Polymerlösungen im salzsauren Medium und in Methanol eine Eigenabsorption der Polymere, welche die Absorption des Piroxicam verfälschen könnten, ausgeschlossen.

4.3.4 INFRAROTSPEKTROSKOPIE

Die Infrarotspektroskopie (IR-Spektroskopie) wird zur Identifizierung von Substanzen und Wechselwirkungen zwischen ihnen eingesetzt. Es können auch polymorphe Formen unterschieden werden. In der vorliegenden Arbeit wurde die IR-Spektroskopie zum einen verwendet, um die beiden polymorphen Formen sowie das Monohydrat von Piroxicam identifizieren zu können (Taddei et al., 2001; Vrečer et al., 2003). Zum anderen sollten mögliche Wechselwirkungen zwischen Piroxicam und

den verwendeten Polymeren untersucht werden, wie sie bereits in der Literatur beschrieben sind (Lin et al., 1996; Tantishaiyakul et al., 1996).

Zunächst wurde das unbehandelte Piroxicam sowie das Monohydrat, erzeugt durch Lösen in Wasser und anschließender Verdunstung, mittels IR-Spektroskopie analysiert. Ebenso wurden die IR-Spektren der einzelnen verwendeten Polymere aufgenommen. Es folgte die Messung der in Kap. 4.3.2 zur mikroskopischen Untersuchung hergestellten Proben, die durch Lösen der Substanzen in Methanol entstanden. Weitere Proben wurden aus Piroxicam und Eudragit[®] E hergestellt. Zum einen wurde eine physikalische Mischung (s. Kap. 4.5.4) erzeugt und zum anderen der Wirkstoff mit Eudragit[®]E in Wasser dispergiert und bei Raumtemperatur getrocknet.

Alle Proben wurden vor der Messung mindestens 48 h über Phosphorpentoxid gelagert und danach zu KBr-Preßlingen verarbeitet. Die Messung wurde mit einem FT-IR-Gerät in einem Wellenlängenbereich von 4000 - 500 cm⁻¹ durchgeführt [24] <S8>.

4.3.5 DYNAMISCHE DIFFERENZKALORIMETRIE (DSC)

Bei der DSC werden in einem beheizbaren Ofen ein Messtiegel inklusive der Probe und ein Referenztiegel in zwei voneinander getrennten Räumen einem Temperaturprogramm unterworfen. Nach dem Leistungskompensationsprinzip werden die Temperaturen der beiden Tiegel gleich gehalten und die Differenz der Aufheizleistung gemessen. Die Heizgeschwindigkeit hat einen großen Einfluss auf das Ergebnis, so dass ein Vergleich nur bei gleicher Heizgeschwindigkeit möglich ist (Riesen und Widmann, 1984). Vorgänge, wie z.B. Schmelzen, Kristallisation bzw. Glasübergänge und polymorphe Umwandlungen, die von einer endothermen oder exothermen Wärmetönung begleitet werden, können dadurch detektiert werden, dass den Tiegeln unterschiedliche Energiemengen zugeführt werden müssen, um gleiche Temperaturen zu erreichen. Im Rahmen dieser Arbeit sollte der Einfluss der Polymere auf die Kristallisation von Piroxicam kontrolliert werden.

Das Gerät wurde vor der Messung durch Referenzsubstanzen der Firma Perkin Elmer (Zink, 0319-0036, Ch.B.: E21L18 und Indium, 0319-0033, Ch.B.: LA34896V, Perkin Elmer, D-Überlingen) kalibriert.

Untersucht wurde alle zur Lichtmikroskopie hergestellten Proben, d.h. Piroxicam-Modifikation I und II, das Monohydrat und Kombinationen aus Piroxicam und den Polymeren, erzeugt durch Lösen der Substanzen in Methanol und anschließender Verdunstung (s. Kap. 4.3.2). Darüber hinaus erfolgten weitere DSC-Analysen von 20 % (m/m) Piroxicam in Eudragit[®] E, verarbeitet zur physikalischen Mischung bzw. als Pulvermischung ohne mechanisches Verreiben. Die Einwaage betrug in allen Fällen etwa 5 mg, genau gewogen [55], und die Tiegel [3] waren verschlossen. Verwendet wurde eine DSC 7 der Firma Perkin Elmer [2,4] mit der Software Pyris Series Thermal Analysis <S7>. Es wurde in dem Bereich von 50 bis 220 °C gemessen, wobei die Heizgeschwindigkeit 10 K min⁻¹ betrug.

4.3.6 THERMOMIKROSKOPIE

Bei der Thermomikroskopie wird eine Probe während der Erwärmung mikroskopisch betrachtet. Durch den Einsatz eines Polarisators können optisch isotrope Stoffe, wie beispielsweise amorphe oder geschmolzene Substanzen, von optisch anisotropen, meist kristallinen, Materialien unterschieden werden. Anisotrope Substanzen sind im polarisiertem Licht als helle Bereiche oder eine andere Färbung erkennbar.

Dazu wurde der Heiztisch der Firma Mettler [33] mit dem Orthoplan-Lichtmikroskop [35] verwendet, welches mit einer digitalen Kamera [36] gekoppelt war. Piroxicam und Eudragit[®] E wurden in Pulverform auf einem Objektträger positioniert, so dass die beiden Substanzen sowohl separat als auch anteilig gemischt vorlagen.

Es wurde mit einer Heizgeschwindigkeit von 10 K min⁻¹ gearbeitet, zunächst angefangen bei 25 °C. Dabei wurde ab 80 °C nach jeder Temperaturerhöhung von fünf Grad eine fünfminütige Pause eingehalten, um die Schmelztemperatur des Eudragit[®] E bzw. das Schmelzen von Piroxicam in dem Polymer bei verschiedenen Temperaturen besser beurteilen zu können.

In Anlehnung an die Dynamische Differenzkalorimetrie erfolgte die Thermomikroskopie ebenfalls mit einer Heizgeschwindigkeit von 10 K min^{-1} , aber ohne zwischenzeitige Pausen.

4.4 HERSTELLUNG UND EIGENSCHAFTEN DER SPRÜHSUSPENSIONEN

4.4.1 HERSTELLUNG DER SPRÜHSUSPENSIONEN

Die Zusammensetzungen der Sprühsuspensionen ergaben sich aus vorhergehenden Überlegungen und den Vorversuchen. Für die Suspension mit dem kleinsten Polymeranteil wurde ein Verhältnis von 1:2 Piroxicam zu Polymer festgesetzt, da diese Suspension in Vorversuchen ohne Probleme versprüht werden konnte. Trotz des relativ kleinen Anteils an Polymer in der Sprühsuspension bildete sich noch ein kompletter Überzug. Der maximale Anteil an Polymer lag bei 1:9 Piroxicam zu Polymer. Bei höheren Polymeranteilen nahmen die notwendigen Substanzmengen stark zu und somit resultierten sehr lange Sprühzeiten sowie eine schlechtere Abfüllung in Kapseln. In Prozent umgerechnet ergaben sich aus den Verhältnissen an Piroxicam zu Polymer (1:9, 1:6, 1:4 und 1:2) Anteile an Piroxicam in Polymer von 10.0 %, 14.3 %, 20.0 % und 33.3 % (m/m). Diese prozentualen Angaben wurden im weiteren Verlauf der Arbeit eingesetzt.

Bei dem Einsatz von PVP wurden jeweils 20 % (m/m) Piroxicam und Polymer als feste Inhaltsstoffe zur Herstellung der Suspensionen verwendet. Da mit HPMC höher viskose Lösungen entstanden als mit PVP, wurde für die Suspensionen mit HPMC nur 15 % (m/m) feste Bestandteile in Wasser eingearbeitet. Die Menge an Suspension wurde ausgehend von der erforderlichen Piroxicam-Menge pro Charge ermittelt. Entsprechend stieg die Suspensionsmenge mit höherem Polymeranteil. Das Ziel war es, eine Dosis von 20 mg Piroxicam in Form der überzogenen Pellets in eine Kapsel der Größe 0 (Wepa Apothekenbedarf, D-Hamburg) füllen zu können.

Die Herstellung der Suspensionen erfolgte jeweils kurz vor Beginn des Sprühvorgangs. Dazu wurden zunächst die notwendigen Mengen an Polymer und

Wasser [58] eingewogen und bis zur vollständigen Lösung des Polymers gerührt [45]. Daraufhin wurde die entsprechende Menge an Piroxicam in die Polymerlösung eingewogen und mit einem UltraTurrax [48] mindestens drei Minuten homogenisiert. Die fertigen Sprühsuspensionen wurden anschließend mit einem Propellerrührer [47] kontinuierlich bis zum Sprühende gerührt. Jede Zusammensetzung wurde dreimal hergestellt und versprüht. Die Einwaagen für die Herstellung mit 300 g Pellets sind in Tabelle 4.1 aufgeführt.

Tabelle 4.1 Zusammensetzung der Sprühsuspensionen mit PVP K30 bzw. HPMC und resultierende Polymerkonzentrationen, Angabe für 300 g Neutralpellets

Anteil an Piroxicam in PVP [%]	Piroxicam [g]	PVP K30 [g]	dem. Wasser [g]	Polymer-Konzentration [%]
10.0	15	135	600	18.0
14.3	15	90	420	17.1
20.0	15	60	300	16.0
33.3	15	30	180	13.3

Anteil an Piroxicam in HPMC [%]	Piroxicam [g]	HPMC [g]	dem. Wasser [g]	Polymer-Konzentration [%]
10.0	15	135	850	13.5
14.3	15	90	595	12.9
20.0	15	60	425	12.0
33.3	15	30	255	10.0

4.4.2 EIGENSCHAFTEN DER SPRÜHSUSPENSIONEN

4.4.2.1 VISKOSITÄT

Die rheologischen Eigenschaften der Suspensionen machen eine Aussage über die Sprühfähigkeit der jeweiligen Zubereitung und beeinflussen zudem die Tröpfchengröße während des Sprühvorgangs (Petersen et al., 2001). Suspensionen stellen strukturviskose Systeme dar, deren dynamische Viskosität sich in Abhängigkeit von der Schubspannung und Schergeschwindigkeit ändert. Somit muss bei der Angabe von Viskositätswerten strukturviskoser Systeme, auch scheinbare Viskositäten genannt, immer die Schubspannung τ oder das Schergefälle D genannt werden. Zur Messung können Rotationsviskosimeter mit z.B. Kegel-Platte-Anordnung verwendet werden, deren Prinzip auf der Ermittlung von Drehmomenten beruht, die durch die innere Zähigkeit der Probe entstehen und ein Maß für die Schubspannung sind. Für die Kegel-Platte-Geometrie ist die Schergeschwindigkeit über den Radius konstant (Kulicke, 1986).

Die Suspensionen wurden im kleinen Maßstab in den in Kap. 4.4.1 festgesetzten Zusammensetzungen hergestellt und bis zur Messung kontinuierlich gerührt. Zur Untersuchung wurde das Kegel-Platte-Viskosimeter Physica UDS 200 verwendet [54]. Die auf 25 °C thermostatisierte Messeinheit bestand aus einem Kegel mit einem Winkel von 1 °, einem Spalt von 0.050 mm und einem Durchmesser von 75 mm. Vor jeder Messung wurde der Nullpunkt neu bestimmt und erst danach ein Probevolumen von 2.7 ml aufgetragen. Die Viskositätsmessung fand in Abhängigkeit von der Schergeschwindigkeit (0.01 - 1500 s⁻¹) mit insgesamt 50 bzw. 80 Messpunkten statt. Zur Ermittlung der scheinbaren Viskosität wurden jeweils Mittelwert und Standardabweichung der letzten zehn Messwerte des linearen Bereiches gebildet.

4.4.2.2 PARTIKELGRÖßE UND -WACHSTUM

Piroxicam liegt als schwer wasserlösliche Substanz größtenteils in fester Form in den wässrigen Polymerlösungen vor. Partikel, die in Sprühsuspensionen enthalten sind, sollten möglichst klein sein, damit eine gleichmäßige Verteilung der Suspension gewährleistet werden kann und die Gefahr der Düsenverstopfung gering gehalten

wird. Es ist außerdem von Interesse, ob ein Partikelwachstum über den Sprühzeitraum stattfindet. Dies kann z.B. durch Rekristallisation von gelösten Substanzen auftreten.

Zu diesem Zweck wurde ein Orthoplan Lichtmikroskop [35] mit 400-facher Vergrößerung mit einer digitalen Kamera [36] gekoppelt. Die Auswertung erfolgte mit der Software KS400 <S5>.

Vor der Versuchsdurchführung wurde das System kalibriert. Um die Anzahl der Mikrometer pro Pixel bei einer 400-fachen Vergrößerung zu bestimmen, wurde ein Objektträger mit integrierter Skala verwendet. Die Messung erfolgte in horizontaler (X) sowie vertikaler (Y) Richtung und zeigte für beide Ausrichtungen den gleichen Wert von 0.262467 $\mu\text{m}/\text{Pixel}$ (n=5).

Die Suspensionen aus Piroxicam und PVP K30 bzw. HPMC wurden in den vier unterschiedlichen Verhältnissen (s. Kap. 4.4.1) im kleinen Maßstab von 20 g hergestellt und über neun Stunden bei Raumtemperatur gerührt [46]. Die Herstellung erfolgte zeitversetzt, um die genauen Messabstände von 2 bzw. 3 h einhalten zu können. An den jeweiligen Messpunkten wurde jede Suspension zweifach auf einen Objektträger pipettiert und mikroskopische Bilder unterschiedlicher Bereiche mit der digitalen Kamera aufgenommen. Die meisten Bilder mussten nach der Aufnahme in Bezug auf Helligkeit und Kontrast bearbeitet werden und wurden nach der Umwandlung in binäre Bilder mit dem Programm KS400 ausgewertet. Pro Zusammensetzung und Messzeitpunkt wurden fünf Bilder analysiert. Vereinzelt extrem hohe Werte wurden aus der Auswertung ausgeschlossen, da sie Zusammenlagerungen einzelner Partikel darstellten und somit die Ergebnisse verfälschen würden. Zum Vergleich wurde Piroxicam in dünnflüssigem Paraffin suspendiert und der beschriebenen Bildanalyse unterzogen.

4.4.2.3 SÄTTIGUNGSKONZENTRATION VON PIROXICAM IN DEN SUSPENSIONEN

Um den Einfluss von PVP und HPMC auf die Sättigungslöslichkeit von Piroxicam innerhalb der Sprühsuspensionen zu kennen, wurden alle Zusammensetzungen der

Sprühsuspensionen (s. Kap. 4.4.1) hergestellt und bei Raumtemperatur (23 °C) gerührt [46].

Die Kalibrierung der Piroxicam-Konzentration ist im Rahmen der Freisetzungsversuche durchgeführt worden (s. Kap. 4.7.4.3).

Die Messung der UV-Absorptionen der verschiedenen konzentrierten Piroxicam-Lösungen erfolgte photometrisch bei 333 nm gegen eine Vergleichslösung von 5 % (m/V) PEG 4000 in Wasser. Es wurde diese 5 % ige (m/V) PEG 4000-Lösung statt reinem Wasser verwendet, weil dadurch die Löslichkeit von Piroxicam erhöht und dessen Ausfällung vermieden werden kann, ohne die Absorption zu beeinflussen (Haack, 2001). Dazu wurden nach drei bzw. sechs Stunden ca. 2 ml der jeweiligen Suspensionen entnommen, durch einen 0.22 µm Cellulosemischester-Filter [9] gegeben und wurden sofort mit 5 % (m/V) PEG 4000 in Wasser verdünnt.

4.5 HERSTELLUNG DER FESTEN SUSPENSIONEN AUF PELLETS

4.5.1 HERSTELLUNG IN DER WIRBELSCHICHT MIT WURSTER-EINSATZ

4.5.1.1 BESCHREIBUNG DER WIRBELSCHICHTANLAGE

Die verwendete Wirbelschichtanlage Niro-Aeromatic MP-1 [62] kann als Multi-Prozessor zum Mischen, Granulieren, Überziehen und Trocknen im Pilotmaßstab eingesetzt werden. Unter Einsatz eines Wurster-Rohres ist die Anlage besonders zum Beschichten von Pulver, Granulaten, Pellets und auch Tabletten geeignet (Niro-Aeromatic, 1987).

Die Wirbelschichtanlage wurde mit einem konischen Produktbehälter aus Plexiglas ausgestattet, welcher einen Durchmesser von 11.2 cm am unteren Ende aufweist. Es konnten Lochböden mit unterschiedlich freien Querschnitten verwendet werden, wobei zur optimalen Produktbewegung die freien Anteile für 300 g Neutralpellets bei 13 % bzw. für 600 g Neutralpellets bei 20 % lagen. Das Wurster-Rohr war 18 cm lang und wies einen Radius von 3 cm auf. Es wurde bei jeder Produktion im Abstand

von 1 cm zum Lochboden positioniert. Als Sprüheinheit wurde eine Zweistoffdüse mit einem Düsenkopf der Firma Schlick [72] eingesetzt, dessen Durchmesser 0.8 mm betrug und der 1 mm aus der Düsenkappe herausragte. Zur Zuführung der Sprühsuspension diente eine Schlauchpumpe der Firma Desaga [69]. Der verwendete Schlauch hatte einen inneren Durchmesser von 3 mm und eine Stärke von 2 mm. Zum Schutz vor Materialverlust waren im oberen Teil der Anlage Filter vorhanden.

Die für die Fluidisierung und Trocknung notwendige Zuluft wurde aus der Raumluft gezogen. Damit keine Probleme durch Schwankungen oder zu hohe Luftfeuchtigkeiten auftreten konnten, wurde eine Entfeuchtungseinheit [68] zwischengeschaltet. Der Entfeuchter kühlte die Raumluft auf ca. 5 °C ab und der Luft wurde durch Kondensation Wasser entzogen, so dass die absolute Feuchte der Zuluft konstant bei ca. 5 g kg⁻¹ lag.

4.5.1.2 INSTRUMENTIERUNG DER WIRBELSCHICHTANLAGE

Um den Sprühprozess kontrollieren zu können, waren bereits verschiedene Messgeräte installiert und mit dem Datenaufnehmer Linseis [63] kombiniert (Nguyen, 1999). Im Folgenden sind die Messeinheiten sowie deren Position und, wenn durchgeführt, deren Kalibrierung beschrieben. Die aktuellen Werte der unterschiedlichen Parameter wurden während des Prozesses angezeigt, im Anschluss in Excelformat <S3> umgewandelt <S4> und somit für jeden Prozess kontrolliert. Auf diese Weise konnte bei Veränderungen der Sprühkonditionen schnell in den Prozess eingegriffen und eventuell auftretende Probleme nachvollzogen werden.

4.5.1.2.1 Thermofühler

Die Temperatur hat großen Einfluss auf den Verlauf eines Sprühvorganges, wobei besonders die Trocknung des Sprühmediums zu nennen ist. Um den Temperaturverlauf innerhalb der Anlage zu verfolgen, fand die erste Temperaturmessung am Ausgang der Entfeuchtungseinheit mit einem PT 100-Element [71] statt. Weiterhin wurde die Temperatur der Zuluft nach dem Aufheizen, die Produktbetttemperatur auf halber Höhe des Wurster-Rohres sowie die

Raumtemperatur der Umgebungsluft mittels Ni-Cr-Ni-Elementen [70] gemessen. Vor der Anwendung wurden die Thermoelemente in Kombination mit dem Linseis-Datenaufnehmer [63] kalibriert. Der Messfühler der Ablufttemperatur war mit der Messeinheit der relativen Feuchte kombiniert und wird in Kap. 4.5.1.1.2 näher beschrieben.

Die Kalibrierung wurde mit Hilfe eines Eiswasserbades bzw. eines temperierbaren Wasserbades [60] und zwei Anschützthermometern [51] durchgeführt. Die Ergebnisse zeigten, dass alle kontrollierten Fühler in einem Bereich von 0 °C bis ca. 85 °C eine maximale Abweichung von ± 1 °C zum Sollwert aufwiesen. Somit waren die Thermoelemente für die Kontrolle des Sprühprozesses einsetzbar.

4.5.1.2.2 Hygrometer

Da die Prozessluft aus dem Produktionsraum gezogen wurde, erfolgte eine kontinuierliche Messung der dort herrschenden relativen Feuchte mit einem Hygrometer [7].

Wichtige Parameter für den Sprüh- und Trocknungsverlauf waren die Ablufttemperatur und die relative Feuchte innerhalb des Produktbehälters. Diese wurden durch ein Hygrometer [67] ermittelt, welches zwischen Abluftfilter und Produktbehälter installiert wurde. Der Taupunkt und die Umgebungstemperatur, im Folgenden als Ablufttemperatur definiert, wurden direkt gemessen. Die Berechnung der relativen Feuchte erfolgte über die unten aufgeführten Näherungsgleichungen. Zunächst wurde der Sättigungsdampfdruck der Ablufttemperatur und des Taupunktes über die Magnusformel (Glg. 1) berechnet. Die relative Luftfeuchtigkeit ist allgemein als das Verhältnis vom augenblicklichen Dampfdruck zum Sättigungsdampfdruck definiert (Glg. 2). Bei der Taupunkttemperatur ist der Sättigungsdampfdruck gleich dem aktuellen Dampfdruck. Somit kann aus Glg. 3 die relative Feuchte φ berechnet werden (Stahl, 1980).

$$p_0 = p_{0,0^\circ C} \cdot 10^{\frac{(7.5 \cdot T)}{(237.3+T)}} \quad (\text{Glg. 1})$$

$$p_w = \frac{\varphi}{100} \cdot p_0 \quad (\text{Glg. 2})$$

$$\varphi(T, T_d) = 100 \cdot \frac{p_0(T_d)}{p_0(T)} \quad (\text{Glg. 3})$$

φ = relative Luftfeuchte

T = Temperatur in °C

Td = Taupunkttemperatur in °C

p_w = Dampfdruck in hPa

p_0 = Sättigungsdampfdruck in hPa

Die Temperaturen wurden aufgezeichnet und vor Gebrauch kalibriert (s. Kap. 4.5.1.1.1). Die Kalibrierung des Hygrometers erfolgte innerhalb der Wirbelschichtapparatur.

Zunächst wurde die Ablufttemperatur überprüft, indem abwechselnd der Messfühler und ein Anschützthermometer [51] in die vorgegebene Position im oberen Teil der Anlage gebracht wurden. Zuluftvolumenstrom und -temperatur der Wirbelschicht war zu jedem Messzeitpunkt konstant. Es wurde die Einstellung eines Gleichgewichtes abgewartet. Die Temperaturen des Anschützthermometers lagen alle deutlich unter den gemessenen Ablufttemperaturen und eine Nachregulierung des Thermofühlers war nicht möglich. Es konnte jedoch mit der Geradengleichung $y = 1.0128x + 4.6676$ °C ein linearer Zusammenhang nachgewiesen werden. Somit wurde in allen Fällen der Wert 4.7 °C von den angezeigten Ablufttemperaturen subtrahiert. Die resultierenden Temperaturen wiesen Abweichungen von maximal ± 1 °C vom Sollwert auf, so dass sie im weiteren Verlauf der Versuche als Ablufttemperaturen verwendet wurden.

Es wurde zudem eine Kontrolle der relativen Feuchte mit Hilfe eines weiteren Feuchtmessgerätes [6] durchgeführt, obwohl das Taupunktspiegelverfahren durch eine Absolutmessung als kalibrationsfrei angegeben wird. Da der Messfühler des

zweiten Feuchtemessers empfindlich auf starke Luftbewegungen reagiert, fanden die Messungen ohne Zuluftstrom in der geschlossenen Wirbelschichtanlage statt. Der ermittelte Taupunkt wurde mit den oben angegebenen Gleichungen in die relative Feuchte (φ) umgerechnet, welche Unterschiede von $\pm 2 \% \varphi$ zur Referenz zeigte. Da in den Vorversuchen Schwankungen der relativen Feuchte keinen großen Einfluss auf das Produkt zeigten, wurde dieser Fehler toleriert.

4.5.1.2.3 Durchflussmessgräte

Die fluidisierende Luft innerhalb der Wirbelschichtanlage setzt sich aus der sogenannten Prozess- oder Zuluft sowie der Sprühluft zusammen. Die Zuluft wird, meistens im erhitzten Zustand, von unten durch den Lochboden in das System zugeführt und ist für die Fluidisierung, und für die Trocknung des Gutes verantwortlich. Beides wird über den Volumenstrom pro Zeit reguliert. Die Messung erfolgte in der Zuluftführung direkt vor dem Eintritt in die Wirbelschichtanlage mit einem Wirbeldurchflussmesser [65]. Als Vorteile dieses Messprinzips werden u.a. hohe Genauigkeit, Wartungsfreiheit sowie Langzeitstabilität angegeben.

Die Sprühluft ist für das Zerstäuben der Sprühflüssigkeit verantwortlich und trägt zudem zur Bewegung des Gutes bei. Unter Verwendung eines Wurster-Rohres beschleunigt sie das Gut besonders innerhalb des Rohres und sorgt dadurch, dass die Partikel möglichst einzeln vorliegen, für eine große Oberfläche der zu besprühenden Partikel. Die Kontrolle der Sprühluft fand mit einem Massendurchflussmesser [66] statt, dessen Sensor kurz vor dem Eintritt der Luft in die Düse installiert war.

Beide Durchflussmesser waren mit dem Linseis-Datenaufnehmer [63] gekoppelt.

4.5.1.2.4 Waage in Kombination mit einem D/A-Wandler

Ein weiterer Parameter ist die Sprühgeschwindigkeit, die insbesondere einen Einfluss auf die relative Feuchte des Gutes und die im Prozess vorherrschenden Temperaturen hat. Um die Masse an versprühter Suspension pro Zeiteinheit messen zu können, wurde die Suspension auf eine Waage [58] gestellt, die über einen Digital/Analog (D/A)-Wandler [64] mit dem Datenaufnehmer Linseis [63] verbunden

war. Da die Aufzeichnung der Masse in Abhängigkeit von der Zeit erfolgte, konnten die Sprühgeschwindigkeiten nachträglich genau berechnet werden.

Die Kalibrierung wurde durchgeführt, indem ein Becherglas auf die Waage gestellt und im Verlauf der Kalibrierung mit immer größeren Massen an Wasser gefüllt wurde. Der Messbereich lag zwischen 0 g und 1500 g, wobei innerhalb eines Intervalls von 100 g mindestens vier Messwerte ermittelt wurden. Die digitale Anzeige der Waage wurde mit den analogen Werten des Datenaufnehmers verglichen. Die Ergebnisse zeigten, dass sich die Massen in g in dem gemessenen Bereich um ± 0.1 g unterschieden.

4.5.1.3 VERGLEICH DER FESTEN SUSPENSIONEN AUS PVP BZW. HPMC

4.5.1.3.1 Vorversuche

Um eine Produktion von festen Suspensionen auf Pellets durch Versprühen von wässrigen Suspensionen in der Wirbelschicht zu ermöglichen, wurden geeignete Geräte- und Sprühparameter in Vorversuchen ermittelt. Zunächst sollte die Chargengröße festgesetzt werden, welche aus Kostengründen möglichst gering sein sollte, aber trotzdem zu reproduzierbare Ergebnisse führen sollte. Nach Rücksprache mit der Firma Aeromatic Fielder AG sowie Vorversuchen resultierte eine Einsatzmenge an Neutralpellets von 300 g.

Parikh favorisiert für Produkte mit hoher Bulkdichte, wie Pellets sie aufweisen, Böden für den Produktraum mit wenig Freiraum durch Löcher, da somit größere Geschwindigkeiten für die Zuluft und eine bessere Fluidisierung des Produktes erreicht werden können (Parikh, 1991). Unter Verwendung eines Lochbodens mit 13 % freier Fläche wurde eine gute Bettbewegung erzeugt und deshalb dieser für die weiteren Versuche eingesetzt. Die Position des Wurster-Rohres konnte in ihrer Höhe variiert und die unterschiedlichen Mengen der durch das Wurster-Rohr geschleuderten Pellets beobachtet werden. Eine gleichmäßige Produktbewegung konnte bei einem Abstand des Rohres von ca. 1 cm zum Boden erreicht werden. Dieser wurde für alle Produktionen anhand einer Markierung auf dem Rohr in Relation zur Rohrhalterung exakt eingestellt.

Zunächst wurden für PVP und HPMC jeweils erste Tests mit Suspensionen der minimalen und maximalen Anteile von 10 % bzw. 33 % (m/m) Piroxicam in Polymer durchgeführt, um herauszufinden, ob mit diesen eine Produktion möglich war. Diese Versuche waren erfolgreich.

Weitere Vorversuche fanden mit den Suspensionen aus 20 % (m/m) Piroxicam in Polymer statt, also einem mittleren Verhältnis an Arzneistoff zu Polymer. Es wurde davon ausgegangen, dass auf diese Weise Sprühbedingungen ermittelt werden konnten, die auf die übrigen Suspensionen anderer Zusammensetzungen am ehesten übertragbar waren.

Wie bereits beschrieben haben verschiedene Sprühparameter einen starken Einfluss auf die Qualität des Produktes (Jones, 1985). Besonderen Einfluss auf Sprühprozesse haben die Zuluftgeschwindigkeit und -temperatur sowie die Sprühgeschwindigkeit (Rodriguez et al., 1995). Durch diese Parameter wird die Produkttemperatur reguliert. Im vorliegenden Fall wurden hauptsächlich die Zulufttemperatur und Sprühgeschwindigkeit verändert. Der Volumenstrom der Zuluft wurde in Abhängigkeit von der resultierenden Bettbewegung verändert und lag im Rahmen der Vorversuche zwischen 30 und 40 m³ h⁻¹. Der Volumenstrom der Sprühluft, das zusammen mit der Sprühgeschwindigkeit und den Eigenschaften der versprühten Flüssigkeit die Tröpfchengröße und -verteilung bestimmt (Juslin et al., 1995), lag bei ca. 3 m³ h⁻¹. Er wurde während der Vorversuche möglichst wenig verändert, um den Einfluss der Sprühgeschwindigkeit besser beurteilen zu können.

Die untersuchten Sprühgeschwindigkeiten waren 1.5 und 2.5 g min⁻¹ für die Suspensionen mit PVP K30 sowie 1.5 und 2.0 g min⁻¹ bei den Suspensionen mit HPMC. Die etwas geringeren Geschwindigkeiten mit HPMC wurden festgelegt, da ab ca. 2.5 g min⁻¹ eine zunehmende Tendenz des Verklebens der Düse zeigten. Die Produkttemperatur wurde auf 35 bzw. 45 °C eingestellt. Jede Kombination von Produkttemperatur und Sprühgeschwindigkeit wurde zur Herstellung verwendet, so dass sechs Chargen mit n=2 für die Vorversuche produziert wurden.

Alle Prozesse konnten ohne Probleme durchgeführt werden und sowohl die relativen Sprühverluste als auch die Mehrlingsbildung (s. Kap. 4.7.3 und 4.7.9) der unterschiedlichen Chargen zeigten keine deutlichen Unterschiede. Da mit höheren Temperaturen ein höherer Energieaufwand verbunden ist, wurde die Produkttemperatur auf 35 °C festgesetzt. Für die Sprühgeschwindigkeit ist für beide Polymere 2.0 g min⁻¹ ausgewählt worden. Bei einer höheren Sprühgeschwindigkeit stieg die Gefahr des Verklebens, besonders mit HPMC und bei höheren Polymeranteilen. Für beide Polymere konnten die gleichen Werte der Sprühparameter eingestellt werden, wodurch ein Vergleich der resultierenden überzogenen Pellets erleichtert wurde.

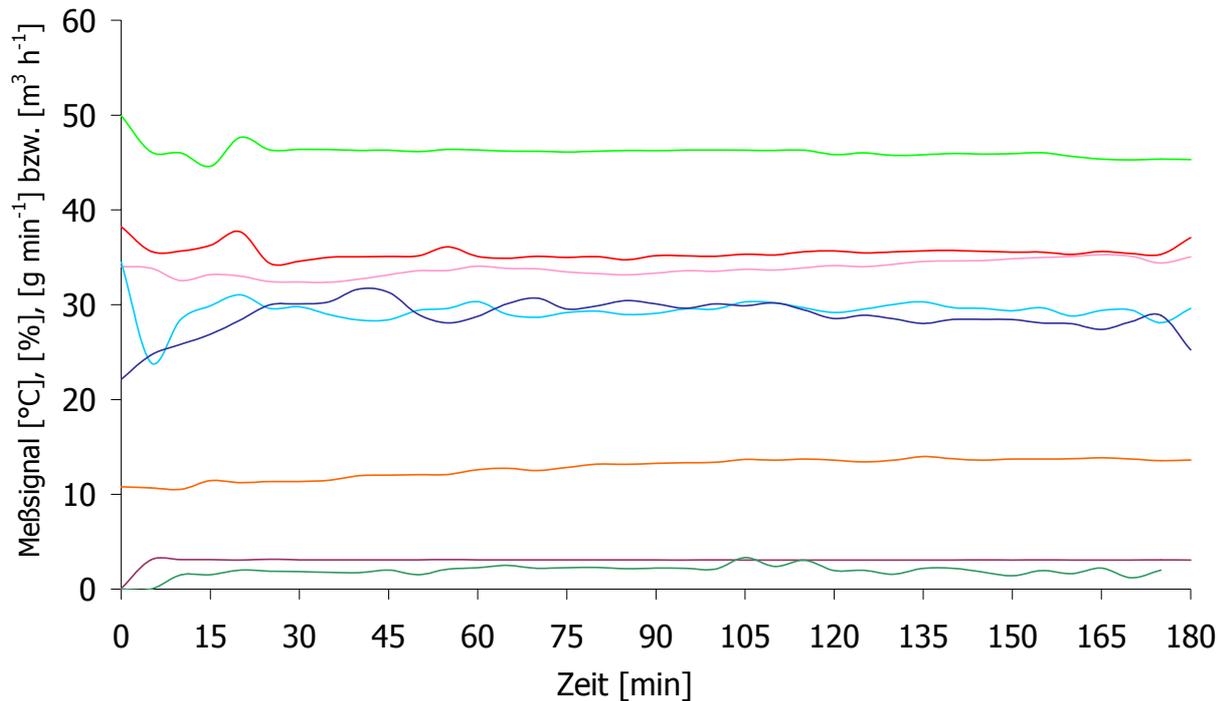
4.5.1.3.2 Herstellung der Chargen zum Vergleich der Polymere PVP und HPMC

Die Produktion erfolgte mit 300 g Neutralpellets in der Wirbelschichtanlage mit Wurster-Einsatz [62]. Die Suspensionen unterschiedlicher Zusammensetzung wurden unter Verwendung der beiden Polymere PVP und HPMC wie in Kap. 4.4.1 beschrieben hergestellt. Anschließend wurde die Masse ermittelt und dann während der gesamten Herstellungszeit gerührt [45]. Von jeder Zusammensetzung wurden drei Chargen hergestellt, um reproduzierbare Ergebnisse zu erhalten. Die Sollwerte der Sprühparameter, die durch die Vorversuche festgelegt wurden, waren bei allen Chargen gleich und wurden möglichst konstant eingehalten. Die Mittelwerte der jeweiligen Parameter, welche durch den Messaufnehmer [63] aufgezeichnet wurden, sind in Tabelle 4.2 in Abhängigkeit von der Zusammensetzung aufgeführt. Ein typischer Herstellungsprozess ist in Abb. 4.3 beispielhaft dargestellt.

Tabelle 4.2 Mittelwerte der Sprühparameter über die Prozesszeit der in der Wurster-Wirbelschicht hergestellten Chargen zum Vergleich der Festen Suspensionen aus PVP bzw. HPMC; * = keine Datenaufnahme; 300 g Chargengröße

Anteil an Piroxicam in PVP	10.0 %			14.3 %			20.0 %			33.3 %		
Prozesszeit [min]	375	360	340	260	255	235	165	175	180	110	120	125
Zulufttemp. [°C]	48	45	45	46	43	46	44	44	47	43	46	44
Produkttemp. [°C]	35	35	35	35	36	35	36	36	37	36	35	35
Ablufttemp. [°C]	34	34	34	34	35	34	35	34	35	35	35	34
rel. Feuchte [%]	-*	27	31	36	26	28	23	28	29	27	27	26
Zuluftvolumenstrom [m ³ h ⁻¹]	30	29	29	30	29	30	29	30	29	30	18	29
Sprühluft [m ³ h ⁻¹]	2.9	3.0	3.1	3.0	2.6	3.1	2.7	3.0	3.1	3.1	2.8	3.1
Sprühgeschwindigkeit [g min ⁻¹]	2.0	2.1	2.1	2.1	2.1	2.1	2.0	2.1	2.0	2.2	2.0	2.1

Anteil an Piroxicam in HPMC	10.0 %			14.3 %			20.0 %			33.3 %		
Prozesszeit [min]	515	470	485	390	365	375	250	260	245	165	170	155
Zulufttemp. [°C]	49	46	43	42	43	44	45	44	44	46	44	-*
Produkttemp. [°C]	35	35	36	35	35	36	36	36	36	37	37	36
Ablufttemp. [°C]	34	35	34	33	34	32	35	34	33	36	34	33
rel. Feuchte [%]	25	28	28	27	23	33	27	28	24	23	26	24
Zuluftvolumenstrom [m ³ h ⁻¹]	31	30	30	29	31	30	31	31	31	29	31	30
Sprühluft [m ³ h ⁻¹]	3.1	3.0	3.1	2.9	3.1	3.0	2.9	3.1	3.1	2.7	3.1	3.1
Sprühgeschwindigkeit [g min ⁻¹]	1.9	2.2	1.9	1.9	1.9	2.2	1.9	2.0	2.0	2.0	1.9	2.2



Zuluft nach Entfeuchter [°C] Zuluft nach Heizung [°C] Produkttemperatur [°C]
 Ablufttemperatur [°C] Sprühluft [m³ h⁻¹] Zuluft [m³ h⁻¹]
 Sprühgeschwindigkeit [g min⁻¹] rel. Feuchte [%]

Abbildung 4.3 Diagramm der Messparameter während der Herstellung am Beispiel der 3. Charge überzogener Pellets mit 20 % (m/m) Piroxicam in PVP in der Wurster-Wirbelschicht

Jeder Herstellungsvorgang wurde mit konditionierter Luft, erzeugt durch einen Entfeuchter [68], durchgeführt und begann mit einer Aufheizphase der leeren Apparatur. Nach Zugabe der Neutralpellets wurde nach spätestens fünf Minuten mit dem Versprühen der Suspension begonnen, um den Abrieb der Neutralpellets sowie deren elektrostatische Aufladung innerhalb der Apparatur zu minimieren. Die Zuführung der Suspension erfolgte zunächst langsam und wurde erst nach ca. 15 Minuten auf 2 g min⁻¹ erhöht, damit die zum Verkleben neigende Zuckerschicht der Neutralpellets mit geringen Flüssigkeitsmengen pro Zeiteinheit abgedeckt wurde. Die Prozesse wurden kontinuierlich beobachtet, so dass bei Auftreten von Problemen, wie z.B. eine erhöhte Mehrlingsbildung, gegenreguliert werden konnte. Bei einigen Chargen bildeten sich durch elektrostatische Aufladung am oberen Ende des Rohres bzw. an den Behälterwänden Zonen, in denen sich die Pellets kaum oder gar nicht

bewegten. Meistens waren diese Störungen der Produktbewegung nur von kurzer Dauer und waren selbst limitierend. Nur in Ausnahmefällen wurde durch Klopfen an der Behälterwand entgegengewirkt. Das Problem konnte dadurch reduziert werden, dass Aluminiumfolie um den Plexiglasbehälter gewickelt wurde und somit die elektrostatische Aufladung hauptsächlich nur noch zu Beginn des Sprühprozesses bei kleineren Sprühgeschwindigkeiten beobachtet wurde.

Am Ende der Produktionen folgte eine kurze Phase der Trocknung, bevor die Pellets entnommen und unter konstanten Bedingungen (s. Kap. 4.6) gelagert wurden.

4.5.1.4 VERGLEICH DES WURSTER-VERFAHRENS MIT DEM KUGELCOATER

4.5.1.4.1 Vorversuche

Der Vergleich der beiden Herstellungstechniken wurde ausschließlich mit Suspensionen bestehend aus 20 % (m/m) Piroxicam in PVP durchgeführt. Um bessere Vergleiche ziehen zu können, sollte mit gleichen Chargengrößen gearbeitet werden, welche durch das größere Fassungsvermögen des Hüttlin Kugelcoaters auf 600 g festgesetzt wurde (s. Kap. 4.5.2.2).

Für die Wirbelschichtanlage mit Wurster-Einsatz wurden die Geräte- und Produktionsparameter für Chargengrößen von 300 g als Grundlage genommen und entsprechend der größeren Produktmenge angepasst: Zunächst mussten die Volumenströme der Zuluft auf ca. $45 \text{ m}^3 \text{ h}^{-1}$ und der Sprühluft auf ca. $3.5 \text{ m}^3 \text{ h}^{-1}$ erhöht werden, um eine gute Produktbewegung zu erzielen. Anschließend wurde mit der Suspension eine geeignete Sprühgeschwindigkeit ermittelt. Hierzu wurde teilweise pro Charge nur die halbe Menge der normalerweise versprühten Suspension verwendet, in diesem Fall 375 g statt 750 g, um Material zu sparen. Die Sprühgeschwindigkeiten betragen 4 g min^{-1} bis 7 g min^{-1} . Die relativen Sprühverluste stiegen bei Sprühgeschwindigkeiten über 5 g min^{-1} übermäßig an (s. Abb. 4.4), so dass für die folgenden Produktionen eine Geschwindigkeit von 5 g min^{-1} verwendet wurde.

Zusätzlich konnte beobachtet werden, dass mit der gesamten Sprühmenge von 750 g die relativen Sprühverluste in Relation zu denen von 375 g bei nur etwa 60 % lagen.

Deshalb wurde von einem höheren Sprühverlust zu Beginn der Sprühprozesse ausgegangen, der dadurch erklärt werden könnte, dass zunächst die Neutralpellets die Suspension nicht optimal annehmen und eventuell auch erst einige Oberflächen innerhalb der Anlage belegt werden.

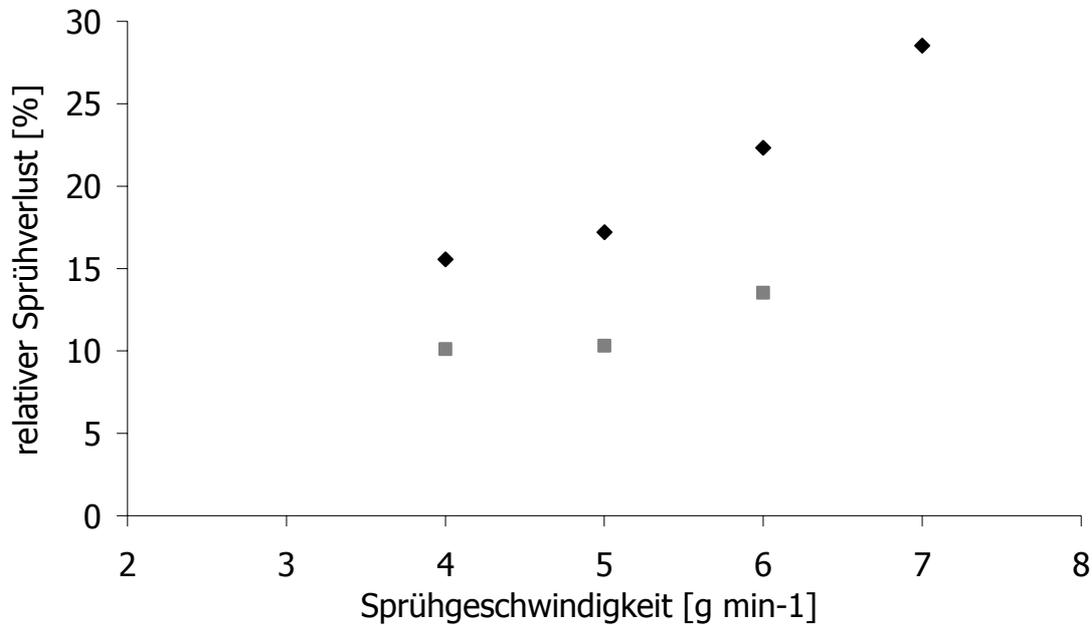


Abbildung 4.4 Darstellung des relativen Sprühverlustes für Chargen von 600 g unter Verwendung des Wurster-Einsatzes in Abhängigkeit von der Sprühgeschwindigkeit und der Suspensionsmenge (20 % (m/m) Piroxicam in PVP); (◆) 375 g Suspension, (■) 750 g Suspension; n=1

Als weitere Variation wurde bei einer Sprühgeschwindigkeit von 5 g min⁻¹ der Lochboden von 13 % auf 20 % freie Fläche gewechselt. Es konnte zwar kein Unterschied in Bezug auf Sprühverlust oder Mehrlingsbildung ermittelt werden, doch sah die Produktbewegung mit 20 % freier Fläche einheitlicher aus. Es traten weniger Luftblasen auf, welche durch große Widerstände von Produktmassen hervorgerufen wurden. Aus diesem Grund fanden die weiteren Versuche mit diesem Lochboden statt.

4.5.1.4.2 Herstellung der Chargen in der Wurster-Apparatur zum Vergleich mit dem Kugelcoater

Die Herstellung in der Wirbelschichtanlage mit Wurster-Einsatz erfolgte wie bereits in Kap. 4.5.1.2.2 beschrieben, nur wurden 600 g Neutralpellets sowie ausschließlich die Suspension aus 20 % (m/m) Piroxicam in PVP eingesetzt. Es wurden drei Chargen hergestellt, deren Sprühparameter durch Vorversuche festgelegt wurden (s. Kap. 4.5.1.3.1). Diese sind in Tabelle 4.3 zusammen mit den Istwerten angegeben. Alle Chargen konnten ohne Probleme produziert werden.

Die geringeren Sprühgeschwindigkeiten kommen dadurch zustande, dass zu Beginn eine Phase langsameren Sprühens vorliegt. Aus diesem Grund sind auch die maximalen Sprühgeschwindigkeiten angegeben (Tab. 4.3).

Tabelle 4.3 Soll- und Mittelwerte der Sprühparameter über die Prozesszeit der in der Wurster-Wirbelschicht hergestellten Chargen zum Vergleich der Herstellungsverfahren; 600 g Chargengröße

Parameter	Sollwert	Charge 1	Charge 2	Charge 3
Prozesszeit [min]	-	175	165	165
Zulufttemp. [°C]	-	56	56	58
Produkttemp. [°C]	35	36	36	36
Ablufttemp. [°C]	-	35	34	35
rel. Feuchte [%]	-	21	23	21
Zuluftvolumenstrom [m ³ h ⁻¹]	45	43	44	42
Sprühluft [m ³ h ⁻¹]	3.5	3.3	3.4	3.3
Sprühgeschwindigkeit [g min ⁻¹]	5.0	4.7	4.5	4.6
max. Sprühgeschwindigkeit [g min ⁻¹]	5.0	5.1	5.0	5.0

4.5.2 SPRÜHVERSUCHE MIT EINEM KUGELCOATER MIT TURBOJET-EINSATZ

4.5.2.1 BESCHREIBUNG DER ANLAGE

Der Hüttlin Kugelcoater HKC-5 TJ kann sowohl zur Granulierung als auch zum Überziehen von Partikeln unterschiedlichen Ausmaßes eingesetzt werden. Der für die vorliegende Arbeit eingesetzte Kugelcoater HKC-5 [28] wird für den Labormaßstab verwendet. Um mit noch kleineren Materialmengen arbeiten zu können, wurde ein Verkleinerungseinsatz der Firma Hüttlin eingebaut, der ein Volumen von einem Liter besitzt und mit einem Turbojet-Einsatz ausgestattet ist. Im Turbojet waren zwei Dreistoffdüsen integriert, die im Uhrzeigersinn angeordnet sind und jeweils Düsenköpfe mit einem Durchmesser von 0.8 mm enthielten, die ca. 1 mm aus den Düsenkappen herausragten. Die Sprühluft und das Mikroklima wurden durch Dreiwegehähne auf die Düsen verteilt. Die Sprühsuspension wurde auf einem Magnetrührer [45] aufbewahrt. Durch die Kombination von digitaler Waage [58] und Stoppuhr [30] konnte die Sprühgeschwindigkeit ermittelt werden. Die Zuführung der Suspension erfolgte durch eine Schlauchpumpe [69] und über zwei einzelne Schläuche mit einem Innendurchmesser von 2 mm. Um Verluste an Pellets zu vermeiden, wurden fünf Filter eingebaut. Die Zuluft wurde als Frischluft gezogen und konnte nicht be- oder entfeuchtet werden.

Der Sprühprozess wurde durch die in der Anlage integrierten Messgeräte kontrolliert. Eine automatische Aufzeichnung der wichtigen Parameter konnte nicht erfolgen, so dass sie alle fünf Minuten manuell festgehalten wurden. Beobachtete Parameter waren: Zuluftvolumenstrom, Sprühdruck, sogenanntes Mikroklima, Sprühgeschwindigkeit sowie die Temperaturen der Zuluft, des Produktraumes und der Abluft. Auf diese Weise konnte bei Veränderungen der Sprühkonditionen schnell in den Prozess eingegriffen werden und auftretende Probleme anhand der Daten analysiert werden.

Die enthaltenen Thermofühler [29] waren an unterschiedlichen Positionen innerhalb der Luftführung installiert. Die Messung der Zulufttemperatur erfolgte direkt vor dem

Eintritt in die Anlage, die des Produktraumes ca. 5 cm oberhalb des Turbojet-Einsatzes und die der Ablufttemperatur hinter den Filtern.

Die Kalibrierung der Thermofühler wurde wie in Kap. 4.5.1.2.1 beschrieben durchgeführt. Alle drei Fühler zeigten in einem Bereich von 0 °C bis ca. 60 °C eine maximale Abweichung von ± 1 °C zum Sollwert.

4.5.2.2 ERMITTLUNG EINER GEEIGNETEN PELLETMASSE

Die Hersteller von Wirbelschichtanlagen geben für jeden Gerätetyp bzw. Prozessbehälter grobe Grenzen des Einsatzbereiches an. Diese liegen z.B. für den 1-Liter-Produktbehälter des HKC-5 bei 300 g bis 1000 g. Die einzusetzende Masse an Granulaten, Pellets oder Tabletten ist jedoch abhängig von der Größe der jeweiligen Partikel und der resultierenden Packungsdichte und Füllhöhe innerhalb des Produktbehältnisses.

Die Sprühversuche sollten ebenfalls mit Neutralpellets der Größe 710-850 μm durchgeführt werden. Um eine geeignete Einsatzmenge zu ermitteln, wurden der Reihe nach 300, 500, 600 und 700 g der Neutralpellets in den Produktraum gegeben, mit geringem Zuluftvolumenstrom fluidisiert und die Gutbewegung beobachtet. Es zeigte sich, dass für jede der getesteten Pelletmassen stark spritzende Gutbewegungen resultierten. Eine homogenere Bewegung war ab 500 bzw. 600 g sichtbar, so dass die in weiteren Versuchen eingesetzte Pelletmasse auf 600 g festgesetzt wurde.

4.5.2.3 SPRÜHVERSUCHE MIT SUSPENSIONEN AUS 20 % (m/m) PIROXICAM IN PVP

Das Ziel dieser Versuche war zunächst, geeignete Parameter für das Überziehen von 600 g Neutralpellets mit der in Kap. 4.4.1 beschriebenen Suspension zu finden, die 20 % (m/m) Piroxicam in PVP K30 enthielt. Die unterschiedlichen Sprühparameter wurden in Anlehnung an Arbeitsanweisungen aus der Industrie gewählt und im Verlauf der Versuche variiert. Nur die Produkttemperatur wurde in allen Versuchen bei 35 °C belassen, da sich diese Temperatur bereits durch die Herstellung in der Aeromatic-Wirbelschichtanlage als geeignet erwiesen hatte.

Der Volumenstrom der Zuluft lag in allen Versuchen zwischen etwa 100 und 120 m³ h⁻¹, so dass immer eine starke Bewegung der Pellets beobachtet werden konnte. Die Zulufttemperatur wurde in Abhängigkeit vom Volumenstrom der Zuluft von der zugeführten Luftmenge reguliert, um die Temperatur von 35 °C innerhalb des Gutes zu gewährleisten.

Das Ausmaß der Zerstäubung und die Verteilung der Sprühsuspension wird besonders von Sprühdruk (SD) und dem sogenannten Mikroklima (MK) bestimmt. Zu Beginn wurden höhere Drücke von 1.2 bar (SD) bzw. 0.9 bar (MK) gewählt, um ein Verkleben durch zu niedrige Drücke zu verhindern. Diese wurden jedoch während der Durchführung der Versuche reduziert, da sich zeigte, dass die hohen Drücke nicht notwendig waren. So fanden die meisten Prozesse, auch in Rücksprache mit der Firma Hüttlin, mit 0.8 bis 1.0 bar (SD) und 0.4 bar (MK) statt.

Auch die Sprühgeschwindigkeit wurde variiert, wobei jeder Sprühvorgang mit sehr langsamen Sprühgeschwindigkeiten von 0.5 – 1.0 g min⁻¹ begonnen wurde. Eine Steigerung erfolgte in Abhängigkeit von der beobachteten Gutbewegung sowie von der Bildung von Mehrlingen, die durch Probenziehung ermittelt werden konnte.

Leider zeigte sich bei allen eingestellten Parametern bereits zu Beginn des Sprühprozesses eine auffällig starke Bildung von Mehrlingen, d.h. nicht nur Zwillinge, sondern auch Agglomerate von mehreren Pellets wurden beobachtet. Teilweise mussten die Versuche schon bei Sprühgeschwindigkeiten von ca. 1 g min⁻¹ abgebrochen werden, da bereits vermehrt Mehrlinge auftraten und zudem an den Seiten des Produktbehälters ein starkes Kleben von Pellets beobachtet wurde. In einigen Fällen bildeten sich extrem große Agglomerate von ca. 5 – 10 Pellets, die sich nur zum Teil während Sprühpausen wieder reduzierten. Somit ließen sich keine geeigneten Sprühbedingungen für den vorliegenden Prozess ermitteln.

Auf der Suche nach den Ursachen für die ausgeprägte Agglomeratbildung wurden die folgenden Tests durchgeführt.

4.5.2.4 KONTROLLE DER DÜSEN DES HÜTTLIN KUGELCOATERS HKC-5 TJ

Bei der Durchführung dieser Versuche wurde deutlich, dass das Kleben der Pellets an den Wänden des Produktbehälters sowie das Agglomerieren der Pellets untereinander besonders in einem bestimmten Bereich des Kugelcoaters zu beobachten war. Der Sprühdruk derjenigen Düse, die eine stärkere Agglomeration des Produktes hervorrief, schien geringer zu sein. Dieser Verdacht und mögliche Ursachen sollten untersucht werden.

Zunächst wurden die Düsenpositionen definiert ausgehend von einer frontalen Betrachtung des HKC. Auf der linken Seite war die unauffällige Düse eingebaut, im Folgenden mit A bezeichnet, auf der rechten Seite die „schlechte“ Düse B, welche anscheinend ein stärkeres Kleben hervorrief. Der Test fand in dem leeren Produktbehälter mit Wasser als Sprühmedium statt. Die Einstellungen von Zuluft, Mikroklima, Sprühdruk und Sprühgeschwindigkeit wurden konstant gehalten.

Bei dem Versprühen von Wasser konnte beobachtet werden, dass beide Sprühkegel in der oberen Hälfte des Produktbehälters auf die Wände trafen. Während von der linken Düse A nur ein aus feinen Tröpfchen bestehender Beschlag produziert wurde, entstanden durch die rechte Düse B schnell dicke Tropfen, die an der Behälterwand herunterliefen und nicht ausreichend getrocknet wurden. Um die Ursache zu ermitteln, wurden zuerst die Düsenpositionen vertauscht, d.h. die kompletten Düsen inklusive aller Schlauchverbindungen gewechselt. Auch diesmal bildeten sich an der linken Seite, an der nun Düse B eingebaut war, nur wenige feine Tröpfchen und an der rechten Position wieder unerwünschte dicke Tropfen. Durch den Wechsel der unterschiedlichen Druckschläuche, der Flüssigkeitsschläuche, der Düsenkappen oder -spitzen wurden ebenfalls keine deutlichen Änderungen hervorgerufen. Somit konnte nachgewiesen werden, dass unterschiedliche Bedingungen innerhalb des Kugelcoaters vorlagen, welche von der Düsenposition im Turbojet abhängig waren. Die rechte Position zeigte eindeutig schlechtere Sprüheigenschaften.

Außer den getesteten Faktoren hat noch die Verteilung der Zuluft im Produktraum einen Einfluss auf die vorliegenden Bedingungen an den Düsen, so dass im nächsten Schritt die Luftführung in der Apparatur kontrolliert wurde.

4.5.2.5 KONTROLLE DER LUFTFÜHRUNG INNERHALB DES HÜTTLIN KUGELCOATERS HKC-5 TJ

Um die Zuluftbewegung innerhalb des Produktbehälters sichtbar zu machen, mussten Kerne eingesetzt werden, die der Luft einen größeren Widerstand entgegensetzen als z.B. Pellets. Deshalb wurden 350 g Placebotabletten mit einem Durchmesser von 5 mm in die Apparatur gegeben und bei unterschiedlichen Volumenströmen der Zuluft deren Bewegung beobachtet. Die Ergebnisse werden anhand der Skizze in Abbildung 4.5 erläutert:

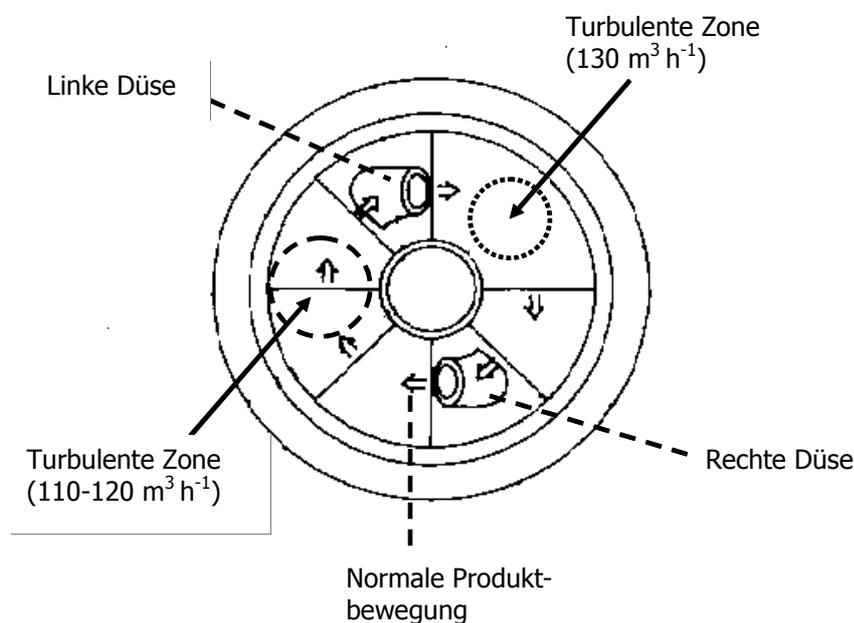


Abbildung 4.5 Skizze des verwendeten Turbojet-Einsatzes mit Kennzeichnung der mit 5 mm Tabletten aufgetretenen turbulenten Zonen

- $110 \text{ m}^3 \text{ h}^{-1}$: Eine rotierende Bewegung der Pellets fand statt. In dem Bereich vor der linken Düse, in Abbildung 4.5 markiert durch einen grob gestrichelten Kreis, entstand jedoch eine Zone mit starken Turbulenzen und zudem geringer Bewegung, die durch einen Rücklauf der Tabletten nahe der linken Düse innen am Zentralrohr hervorgerufen wurde.
- $120 \text{ m}^3 \text{ h}^{-1}$: Bei dieser Geschwindigkeit konnte beobachtet werden, dass kurz vor der linken Düse eine sprudelnde, besonders schnelle Bewegung der Tabletten entstand, auf die der bereits beschriebene Rücklauf der Tabletten

folgte. Die resultierende bewegungsarme Zone erschien im Vergleich zu $110 \text{ m}^3 \text{ h}^{-1}$ weniger ausgeprägt.

- $130 \text{ m}^3 \text{ h}^{-1}$: An der bisherigen Position der gestauten Bewegung lag keine Störung mehr vor. Es war kein Rücklauf der Tabletten sichtbar, weil auf Grund der größeren Zentrifugalkräfte kaum Tabletten im inneren Bereich des Produktbehälters vorhanden waren. Leichte Turbulenzen lagen jedoch an anderer Stelle vor, die in Abbildung 4.5 durch einen gepunkteten Kreis markiert ist.
- $150 \text{ m}^3 \text{ h}^{-1}$: Die Bewegung der Tabletten war sehr schnell. Die einzige Ungleichmäßigkeit stellte die tablettenfreie Zone rund um das Zentralrohr dar, die von den angreifenden Zentrifugalkräften verursacht wurde.

4.5.2.6 SCHLUSSFOLGERUNGEN AUS DEN UNTERSUCHUNGEN MIT TURBOJET-EINSATZ

Als Ergebnis ließ sich also feststellen, dass ungleichmäßige Sprühbedingungen an den beiden Düsenpositionen vorlagen, die durch eine abnorme Zuluftverteilung innerhalb des Produktbehälters hervorgerufen wurde. Die besonders bei $110 \text{ m}^3 \text{ h}^{-1}$ und $120 \text{ m}^3 \text{ h}^{-1}$ ausgeprägte Zone gegenläufiger Bewegung lag genau in dem Bereich, wo die Düse aus der rechten, „schlechten“ Position hineinsprühte und wo ein vermehrtes Verkleben der Pellets beobachtet wurde.

Der Turbojet besteht, wie bereits in Kap. 4.5.2.1 erläutert, aus einzelnen Lamellen, die am inneren und äußeren Rand miteinander verbunden sind. Sie weisen je einen Spalt definierter Größe auf, der an der Innenseite schmaler wird und durch den die Luftzuführung reguliert wird. Normalerweise wird durch diese Konstruktion eine gleichmäßige Produktbewegung innerhalb des Kugelcoaters gewährleistet. Kleine Abweichungen der Lamellenposition können aber, besonders in Apparaturen mit geringem Ausmaß, zu Änderungen in der Zuluftverteilung führen. Auch wenn bei dem verwendeten Turbojeteinsatz keine makroskopisch sichtbaren Unterschiede in den Spaltöffnungen vorlagen, so kann doch aus den vorliegenden Ergebnissen geschlossen werden, dass dessen Konstruktion nicht gleichmäßig war.

Neuere Ausführungen des Hüttlin Kugelcoaters enthalten statt eines Turbojet-Einsatzes einen sogenannten Diskjet (s. Kap. 2.2.2.2). Diese Weiterentwicklung bildet eine zusammenhängende Platte, in die schräge, längliche Löcher mit einer Breite von 1 mm integriert sind, welche kreisförmig angeordnet sind. Durch diese Konstruktion kann eine zuverlässigere, einheitliche Luftführung erreicht werden.

Um weiterhin das Ziel der Herstellung fester Suspensionen von 20 % (m/m) Piroxicam in PVP auf Pellets in einem Kugelcoater verfolgen zu können, wurden die weiteren Versuche mit einer Unilab-Apparatur inklusive Diskjet [26] im Technikum der Firma Hüttlin durchgeführt.

4.5.3 HERSTELLUNG IN EINEM KUGELCOATER MIT DISKJET-EINSATZ

4.5.3.1 BESCHREIBUNG DER ANLAGE

Es wurde mit einem Unilab der Firma Hüttlin GmbH [26] gearbeitet. Das Prinzip und der Einsatzbereich entsprechen dem des in Kap. 4.5.2.1 beschriebenen HKC-5 TJ.



Abbildung 4.6 Diskjet-Einsatz eines Kugelcoaters

Auch in diesem Fall wurde ein Verkleinerungseinsatz eingebaut, der ein Volumen von einem Liter besitzt, jedoch mit einem Diskjet-Einsatz ausgestattet ist (s. Abb. 4.6). Im Diskjet waren zwei Dreistoffdüsen integriert, die im Uhrzeigersinn angeordnet waren und jeweils Düsenköpfe mit einem Durchmesser von 0.8 mm enthielten, die durch maximales Eindrehen in die Düsenkappen eingesetzt waren. Die Sprühluft und das Mikroklima wurden getrennt auf die Düsen verteilt. Die Sprühsuspension wurde

auf einer digitalen Waage [57] inklusive Laborrührer [44] positioniert. Die Zuführung der Suspension erfolgte durch eine integrierte Schlauchpumpe. Die Massenabnahme wurde fortlaufend registriert und die resultierende Sprühgeschwindigkeit kontinuierlich angezeigt. Um Verluste an Pellets zu vermeiden, wurden fünf Filternetze eingebaut, die jedoch im Verlauf eines Prozesses nicht abgeklopft wurden. Die Zuluft wurde als Frischluft von draußen gezogen und war nicht konditioniert.

Alle folgenden Parameter wurden über die gesamte Prozesszeit gemessen und auf einem integrierten Touchscreen [27] mit der Software Datarecording <S2> angezeigt bzw. über ihn gesteuert: Volumenstrom der Zuluft, Temperatur (Zuluft, Produkt und Abluft), relative Feuchte der Zu- und Abluft, Sprühdruck, sog. Mikroklima und sowohl die Sprühgeschwindigkeit als auch die Gesamtsprühmenge.

Die eingesetzten Messgeräte waren durch die Firma Hüttlin GmbH kalibriert.

4.5.3.2 HERSTELLUNG DER CHARGEN ZUM VERGLEICH MIT DEM WURSTER-VERFAHREN

Das Bestreben dieser Versuche war es, 600 g Neutralpellets der Größe 710 - 850 μm mit der Suspension aus 20 % (m/m) Piroxicam in PVP K30 zu überziehen. Die Herstellung der Suspension erfolgte wie in Kapitel 4.4.1 erläutert, nur dass die vor Ort vorhandenen Geräte zum Wiegen und Rühren verwendet wurden [44, 57].

Die Sprühparameter wurden in Absprache mit dem Fachpersonal der Hüttlin GmbH gewählt und variiert. Die Auswirkungen der Einstellungen wurden durch das Ziehen von Proben kontrolliert, wobei besonders das Ausmaß der Mehrlingsbildung beobachtet wurde. Die Mittelwerte der Parameter über die Sprühzeit sowie die maximale Sprühgeschwindigkeit sind in Tab. 4.4 zusammengefasst und werden im Folgenden erläutert. Es wurde mit zwei verschiedenen maximalen Sprühgeschwindigkeiten gearbeitet und die Versuche jeweils wiederholt ($n=2$). Im weiteren Verlauf der Arbeit werden diese Chargen als Kugelcoater 1 (8 g min^{-1}) bzw. 2 (11 g min^{-1}) zusammengefasst und bezeichnet.

Tabelle 4.4 Mittelwerte der gemessenen Parameter über die Sprühzeit und die maximale Sprühgeschwindigkeit der mit dem Hüttlin Unilab hergestellten Chargen

Charge	1	2	3	4
Zuluftvolumenstrom [$\text{m}^3 \text{h}^{-1}$]	122.5	136.3	135.3	135.9
Sprühdruck [bar]	0.70	0.57	0.55	0.55
Mikroklima [bar]	0.16	0.15	0.16	0.13
rel. Feuchte Zuluft [%]	33.6	28.4	43.7	52.5
Zulufttemperatur [$^{\circ}\text{C}$]	41.9	40.6	42.7	40.7
Produkttemperatur [$^{\circ}\text{C}$]	36.2	35.5	36.0	37.3
Ablufttemperatur [$^{\circ}\text{C}$]	34.2	34.4	34.2	35.9
rel. Feuchte Abluft [%]	25.0	23.8	29.0	25.6
Sprühgeschwindigkeit [g min^{-1}]	5.1	5.5	5.4	5.5
max. Sprühgeschwindigkeit [g min^{-1}]	8	8	11	11

Im Verlauf der ersten Charge wurden einige Parameter noch stark variiert, während bei den folgenden Chargen versucht wurde, die Sprühbedingungen konstant zu halten. Somit ist zu erkennen, dass der durchschnittliche Zuluftvolumenstrom bei der ersten Herstellung geringer war als bei den folgenden. Dies kann dadurch erklärt werden, dass mit niedrigeren Volumenströmen von $70 \text{ m}^3 \text{h}^{-1}$ begonnen wurde, diese dann aber schrittweise erhöht wurden auf $135 \text{ m}^3 \text{h}^{-1}$. Bei dieser Einstellung konnte auch mit hohen Sprühgeschwindigkeiten gearbeitet werden, ohne dass vermehrt Mehrlinge gebildet wurden.

Auch bei Sprühdruck und Mikroklima wurde der Herstellungsprozess mit geringeren Drücken (0.48 bar SD, 0.12 bar MK) begonnen, die jedoch bereits nach 15 Minuten Prozessdauer erhöht wurden und in den drei folgenden Versuchen konstant waren.

Die Temperatur der Prozessluft wurde jeweils so eingestellt, dass eine Produkttemperatur von ca. $35 \text{ }^{\circ}\text{C}$ resultierte, die sich bereits bei der Herstellung in der Aeromatic-Wirbelschichtanlage als geeignet erwiesen hatte.

Bei allen Prozessen wurde die Suspension zunächst für ca. 20 min mit 2 g min^{-1} zugeführt, um die zum Verkleben neigende Zuckerschicht unter Verwendung von niedrigen Flüssigkeitsmengen abzudecken. Nachdem die beschriebenen Einstellungen bei geringer Sprühgeschwindigkeit von 2 g min^{-1} gute Ergebnisse zeigten, wurde sie in Stufen von 1 g min^{-1} erhöht. Jede Einstellung wurde für ca. 10 – 20 min beibehalten, bevor eine weitere Erhöhung folgte. In Abhängigkeit von der Sprühgeschwindigkeit kann man die Chargen 1 und 2 sowie 3 und 4 zusammenfassen, da die maximalen Sprühgeschwindigkeiten bei 8 bzw. 11 g min^{-1} lagen. Noch schnelleres Versprühen der Suspension zeigte negative Veränderungen in der Produktbewegung, so dass davon abgesehen wurde.

In Abbildung 4.7 sind beispielhaft die Sprühparameter eines Herstellungsprozesses aufgeführt.

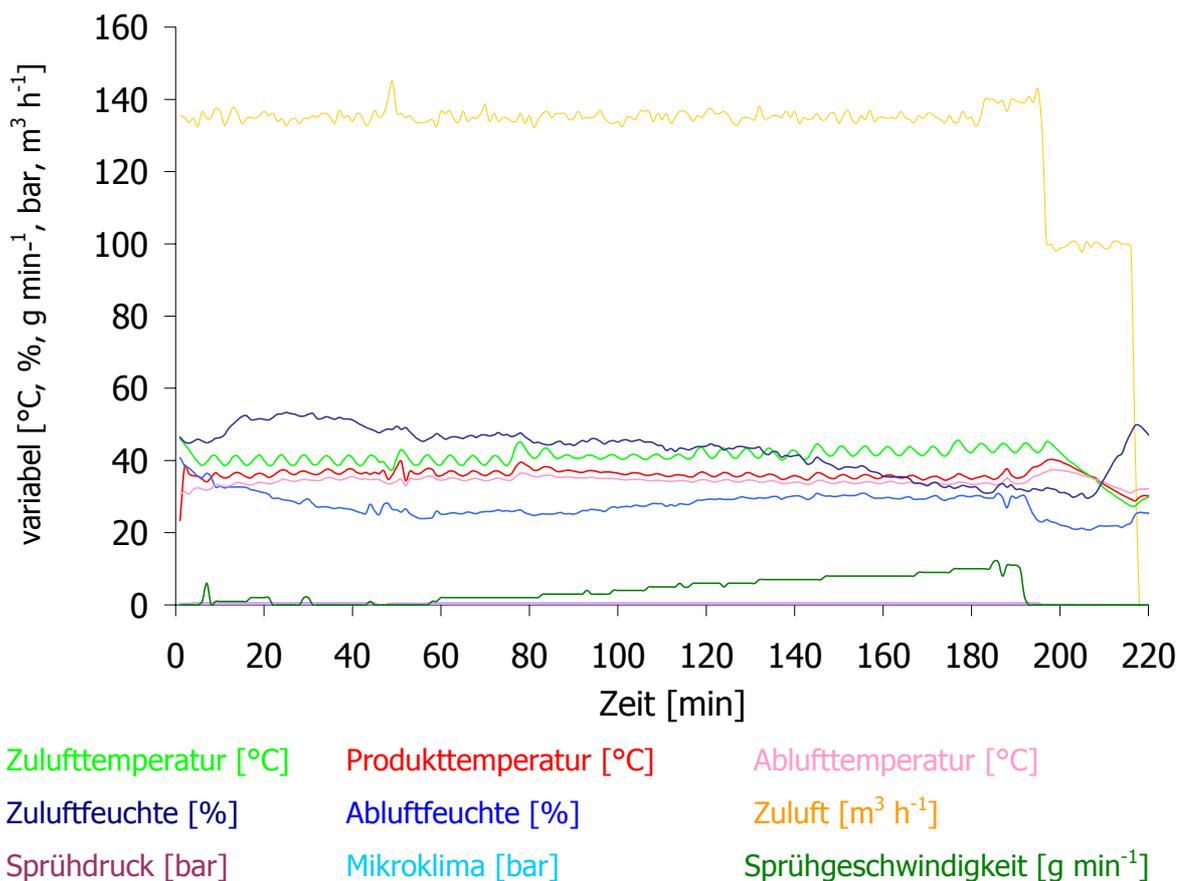


Abbildung 4.7 Diagramm der Messparameter während der Herstellung der 3. Charge überzogener Pellets in einem Kugelcoater mit Diskjet

4.5.3.3 KONTROLLE DER DÜSEN DES HÜTTLIN UNILAB

Nach der Herstellung der beiden ersten Chargen wurde sowohl bei einer Düse auf dem Diskjet als auch an einer Stelle der Behälterwand ein extremer Auftrag an getrockneter Sprühsuspension sichtbar. Aus diesem Grund wurden die Sprühdruöcke der beiden Düsen geprüft. Das dazu verwendete Messgerät bestand aus einem langen Rohr mit einer Anzeige in $\text{m}^3 \text{h}^{-1}$. Ein enthaltener Messkörper setzt der zugeführten Luft einen definierten Widerstand entgegen und durch dessen Position konnte der vorhandene Druck abgelesen werden. Es zeigte sich, dass der Sprühdruk an der Düse mit Belag bei nur 75 % von dem der anderen Düse lag. Daraus resultierte eine schlechtere Zerteilung der Sprühsuspension an dieser Düse, was die Belege in der Apparatur erklären konnte.

Da die Ursache nicht an der Zuführung der Druckluft lag, wurden die Geometrien der Düsen kontrolliert. Es wurde festgestellt, dass die Düsen spitzen verschiedene Längen aufwiesen, die dazu führten, dass diese unterschiedlich stark aus den Düsenkappen herausragten. Durch den Austausch der Düsen spitzen sowie einer stark abgenutzten Düsenkappe resultierte eine gleichmäßigeren, aber nicht ganz einheitlichen Druckverteilung. Eine noch weitergehende Verbesserung konnte leider nicht erreicht werden.

4.5.4 HERSTELLUNG DER PHYSIKALISCHEN MISCHUNGEN

Zum Vergleich für die Freisetzungsuntersuchungen der hergestellten Festen Suspensionen auf Pellets wurden physikalische Mischungen hergestellt. Diese bestanden aus Piroxicam und den Polymeren PVP K30 bzw. HPMC mit einem Anteil von 10 % (m/m) Piroxicam in dem Polymer. Die Herstellung erfolgte mit Hilfe einer Fliehkraftkugelmühle [40], deren Mahlbecher ein Volumen von 150 cm^3 aufwies und 50 Achatkugeln mit einem Durchmesser von 5 mm enthielt. Die Mahlzeit betrug 30 min bei einer Geschwindigkeit von ca. 200 U min^{-1} .

Unter Verwendung von Eudragit® E lag das Verhältnis von Piroxicam zu Polymer bei 20 % (m/m). Diese physikalische Mischung wurde durch ausgiebiges Verreiben mit

Mörser und Pistill hergestellt, da die Substanzen in der Kugelmühle zusammenklebten und eine Vermahlung unmöglich machten.

4.6 LAGERUNG DER MATERIALIEN

Die Lagerung der verwendeten Substanzen und Neutralpellets sowie der hergestellten überzogenen Pellets erfolgte in einem klimatisierten Raum, in dem eine relative Feuchte von 50 % \pm 1 % und eine Temperatur von 22 °C \pm 1 °C vorherrschte [25]. Als Standardlagerungsbedingungen der Klimazone I, die in Deutschland vorliegt, sind für Stabilitätstests 21 °C und 45 % relative Feuchte vorgegeben (Grimm und Krummen, 1993). Somit wurden die Proben bei etwas höheren relativen Feuchten gelagert als notwendig, um Langzeituntersuchungen durchführen zu können.

Die hergestellten Chargen wurden in Braunglasgefäße abgefüllt und nach einer Equilibrierungszeit von 48 h geschlossen.

4.7 UNTERSUCHUNG DER MIT FESTEN SUSPENSIONEN ÜBERZOGENEN PELLETS

4.7.1 AUSWAAGE DER PELLETMASSEN

Da die Massen der einzelnen Pellets sehr gering waren, wurden die hergestellten Pellets frühestens 48 h nach der Herstellung in Gruppen von zehn Pellets ausgewogen [56]. Pro Charge wurden von 50 dieser Gruppen die Massen ermittelt und sowohl die Mittelwerte der Pelletmassen als auch deren Standardabweichungen berechnet.

4.7.2 WASSERGEHALTSBESTIMMUNG NACH KARL FISCHER

Zur Bestimmung des Wassergehaltes der überzogenen Pellets wurde das Titroline KF [61] verwendet, welches nach der Karl Fischer Methode arbeitet. Alle Versuche wurden mit einem Driftstop von 30 $\mu\text{l min}^{-1}$ durchgeführt. Es wurden ca. 20 ml Hydranal[®]-Solvent (Riedel de Haën (RdH), Art.-Nr. 34800, Lot 4086B bzw. 41918) in

das Titriergefäß gegeben, welches durch eine Vortitration von Wasserresten befreit worden war. Der Titer des Titriermittels Hydranal[®]-Titrand 2 (RdH, Art.-Nr. 34811, Lot 4040E bzw. 4336C) wurde unter Verwendung des Wasserstandards 10.0 (RdH, Art.-Nr. 34849, Lot 31430, 10.01 mg Wasser g⁻¹ bzw. Lot 43000, 10.06 mg Wasser g⁻¹) in regelmäßigen Abständen bestimmt.

Vor der Untersuchung der Proben wurde eine Kalibrierung durch 15 Einzeleinwaagen von ca. 0.3 bis 1.5 g Wasserstandard 10.0 (RdH, Art.-Nr. 34849, Lot 31430, 10.01 mg Wasser g⁻¹) durchgeführt und mit der Software Toccata <S9> ausgewertet.

Der Linearitätstest nach Mager war erfolgreich. Da kein signifikanter Unterschied zum Nullpunkt festgestellt werden konnte, wurde eine homogene Regression durchgeführt ($p < 0.05$). Die Nachweis- und Bestimmungsgrenze wurden nach Montag (Montag, 1982) durch Extrapolation ermittelt. Die Nachweisgrenze lag bei 0.08 mg und die Bestimmungsgrenze bei 0.16 mg.

Für den verwendeten Wasserstandard ergab sich eine Wiederfindung von 100.08 % und eine Präzision von ± 0.05 % ($n=3$).

Um den Wassergehalt der überzogenen Pellets bestimmen zu können, musste eine geeignete Methode gefunden werden. Nach einigen Vorversuchen mit den unveränderten Pellets, die lange Auflösungszeiten und schwankenden Ergebnisse lieferten, wurden diese kurz vor der Einwaage mit Mörser und Pistill verkleinert. Dadurch konnten einheitlichere Ergebnisse erzielt werden. Die notwendige Extraktionszeit für die zerkleinerten Pellets einer Beispielcharge wurde im Anschluss getestet ($n=2$). Die Berechnung der Standardabweichung aus der Spannweite erfolgte automatisch mit Excel <S3>. Ab einer Extraktionszeit von 20 Minuten wurde keine Zunahme des Wassergehaltes mehr festgestellt (s. Abb. 4.8), so dass diese Zeit für die folgenden Versuche verwendet wurde.

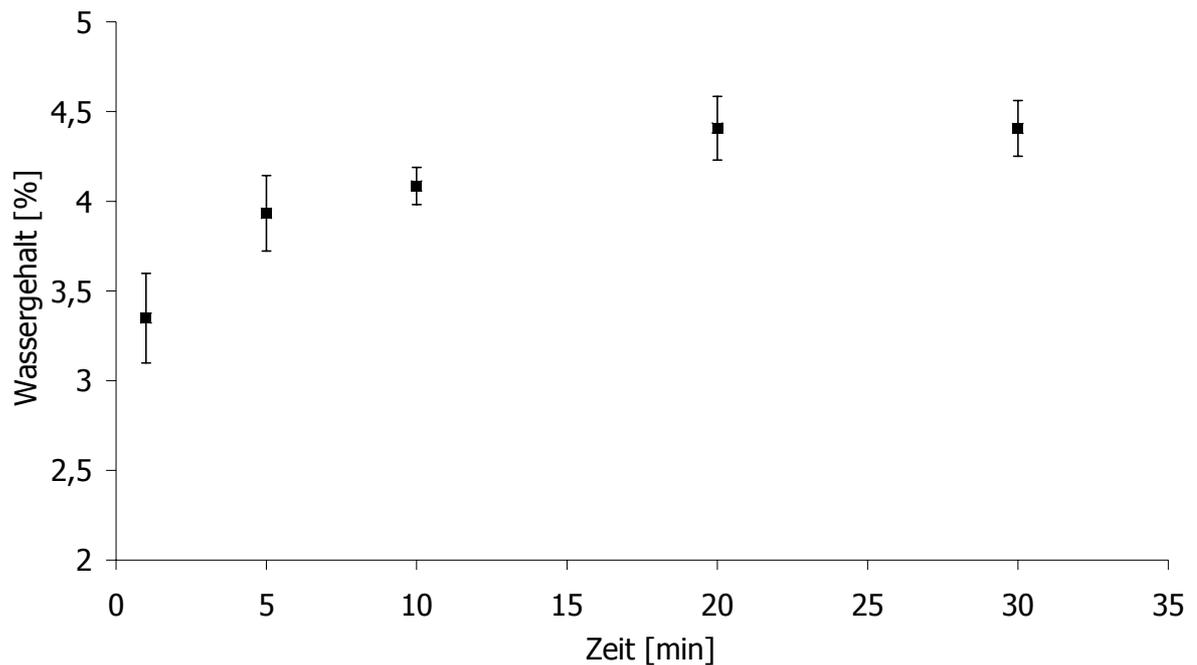


Abbildung 4.8 Wassergehalt zerkleinerter, überzogener Pellets nach unterschiedlichen Extraktionszeiten, $\bar{x} \pm s$, $n=2$

Der Wassergehalt der Pellets wurde nach einer Lagerzeit von mindestens 48 h dreifach getestet. Eine Wiederholung der Prüfung nach 12 Monaten fand im Rahmen von Stabilitätstests nur für einen Teil der Chargen statt.

4.7.3 ERMITTLUNG DES RELATIVEN SPRÜHVERLUSTES

Zur Bewertung der einzelnen Sprühprozesse sollte der relative Sprühverlust bestimmt werden. Dieser wurde über die Ausbeuten der einzelnen Chargen berechnet. Die verwendeten Gleichungen sind im Folgenden dargestellt:

$$\text{theoretische Ausbeute} \quad : \quad A_{\text{theor}} = \frac{(c_{\text{Susp}} \cdot m_{\text{Susp}})}{m_{\text{NP}}} \quad (\text{Glg. 4})$$

$$\text{wahre Ausbeute} \quad : \quad A_{\text{wahr}} = 100 \cdot \frac{(m_{\text{ÜP}} - m_{\text{NP}})}{m_{\text{ÜP}}} \quad (\text{Glg. 5})$$

A_{theor} = theoretische Ausbeute [% (m/m)]

A_{prakt} = wahre Ausbeute [% (m/m)]

c_{Susp} = Feststoffkonzentration der Suspension [% (m/m)]

m_{susp} = Masse der Suspension [g]

m_{NP} = Masse der eingesetzten Neutralpellets [g]

$m_{\text{ÜP}}$ = Masse des Produktes (überzogene Pellets) [g]

Da das Produkt auf Grund von elektrostatischer Aufladung nicht quantitativ aus den Anlagen entnommen werden konnte, wurden die Mittelwerte der Massen von zehn Pellets genommen (s. Kap. 4.7.1). Diese Massen und der Wassergehalt der Pellets wurden zeitlich parallel ermittelt. Für jede Charge bzw. die Neutralpellets wurde damit die wasserfreie Masse der Pellets berechnet, welche als Masse des Produktes ($m_{\text{ÜP}}$) bzw. Masse der Neutralpellets (m_{NP}) eingesetzt wurde.

Aus der Differenz der theoretischen und wahren Ausbeute ließ sich der absolute Sprühverlust berechnen, welcher wiederum bezogen auf die erwartete, theoretische Ausbeute den relativen Sprühverlust in Prozent ergab.

4.7.4 FREISETZUNG

4.7.4.1 VERSUCHSBEDINGUNGEN

Die Freisetzung von Piroxicam aus den Überzügen der in Kapseln gefüllten Pellets sowie den Vergleichszubereitungen wurde gemäß Ph. Eur. 4 (Europäisches Arzneibuch 4, 2003) in einer Blattrührer-Apparatur Sotax AT 7 [8] durchgeführt. Das

Freisetzungsmedium wurde mit Hilfe einer Schlauchpumpe [10] aus den Freisetzungsgefäßen durch einen Filter [13] geleitet und danach Durchflussküvetten [12] zugeführt, so dass eine kontinuierliche photometrische Messung folgen konnte, bevor das Medium wieder in die Freisetzungsgefäße gepumpt wurde. Die Durchflussküvetten wiesen eine Schichtdicke von 0.2 cm auf. Das eingesetzte Photometer [11] besaß einen integrierten Küvettenwechsler und eine Computereinheit, um parallel sechs Messungen aufzeichnen zu können. Die verwendeten Polyethylenschläuche hatten einen Innendurchmesser von 1 mm und waren über Silikonschlauchstücke verbunden. Da das Ziel der Versuche eine schnellfreisetzende Arzneiform war, galt der Magen als Freisetzungsort, so dass 0.1 N HCl als Freisetzungsmedium gewählt wurde.

Die weiteren Versuchsparameter wurden in Anlehnung an eine FIP-Richtlinie (Möller und Siewert, 1995) bzw. eine Anleitung der FDA (FDA, 1997) festgelegt und sind nachstehend aufgeführt:

Volumen des Freisetzungsmediums:	500 ml
Temperatur:	37 °C ± 0.5 °C
Rührgeschwindigkeit:	100 U min ⁻¹
Detektion:	photometrisch bei 333 nm (s. Kap 4.7.4.4)

4.7.4.2 SÄTTIGUNGSKONZENTRATION DES PIROXICAMS IM FREISETZUNGSMEDIUM

Um die vorherrschenden Bedingungen innerhalb des Freisetzungsmediums beurteilen zu können, wurde die Bestimmung der Sättigungskonzentration bei 37 °C durchgeführt. Dazu wurden Lösungen von 0.017 % (m/V) PVP K30 bzw. HPMC in 0.1 N HCl im Überschuss hergestellt. Diese Konzentration lag etwa bei der vollständigen Auflösung der überzogenen Pellets mit einem Verhältnis von 20 % (m/m) Piroxicam zu Polymer im Freisetzungsmedium vor. Ein Überschuss des Piroxicam-Pulvers wurde in verschlossenen Reagenzgläsern mit 0.1 N HCl bzw. den

sauren Polymerlösungen versetzt und im Schüttelwasserbad [59] bei 37 °C temperiert. Die Konstanz der Temperatur wurde über den Messzeitraum mit einem Anschützthermometer [51] mit 37 °C ± 0.2 °C nachgewiesen. Die Proben wurden über einen Zeitraum von 52 Stunden analysiert.

An den jeweiligen Messpunkten wurden ca. 1 ml der Proben entnommen und durch einen 0.22 µm Cellulosemischester-Filter [9] gegeben, bevor das Filtrat mit 5 % (m/V) PEG 4000 in 0.1 N HCl verdünnt wurde. Dadurch konnten Ausfällungen von Piroxicam vermieden und die Kalibrierung der Gehaltsmessung (s. Kap. 4.7.4.3) angewendet werden. Mit jedem Medium wurden vier Proben hergestellt, welche an jedem Messzeitpunkt dreifach photometrisch (bei 333 nm) vermessen wurden.

Parallel zur spektralphotometrischen Bestimmung der Konzentration an Piroxicam wurden die Ansätze in Bezug auf Aussehen und Verfärbung untersucht. Die Beurteilung erfolgte anhand einer selbst erstellten Skala mit fünf verschiedenen Gelbtönen.

4.7.4.3 KALIBRIERUNG DER GEHALTSMESSUNG

Die Kalibrierung der Gehaltsmessung wurde unter Verwendung einer Lösung von 5 % (m/V) PEG 4000 in 0.1 N HCl durchgeführt, welche die Löslichkeit von Piroxicam erhöht, ohne die Absorption zu beeinflussen (Haack, 2001). Es wurden acht Mengen Piroxicam für einen Konzentrationsbereich von 4 bis 60 mg l⁻¹ genau gewogen und mit dem Lösungsmittel auf 100.0 ml aufgefüllt. Jede Konzentration wurde dreimal hergestellt und photometrisch bei 333 nm die Absorption gemessen.

Die Auswertung erfolgte mit Hilfe des Statistikprogramms Toccata <S9>. Der Linearitätstest nach Mager war erfolgreich. Es wurde mit der Methode nach Prescott auf einem Signifikanzniveau von 0.95 ein Ausreißer (Einwaage von 3.508 mg Piroxicam) ermittelt. Erst nach dessen Elimination konnte kein signifikanter Unterschied zum Nullpunkt festgestellt werden und es wurde eine homogene Regression durchgeführt (n=23, p = 0.05).

Die graphische Darstellung folgt in Abbildung 4.9.

Als Steigung der Geradengleichung inklusive Vertrauensbereich von 95 % ergab sich:

$$0.1576707 \pm 1.411 \cdot 10^{-3} \text{ mg l}^{-1}.$$

Die angegebenen Grenzwerte nach Montag wurden durch Extrapolation ermittelt (Montag, 1982):

Nachweisgrenze: 1.36 mg l^{-1}

Bestimmungsgrenze: 2.73 mg l^{-1}

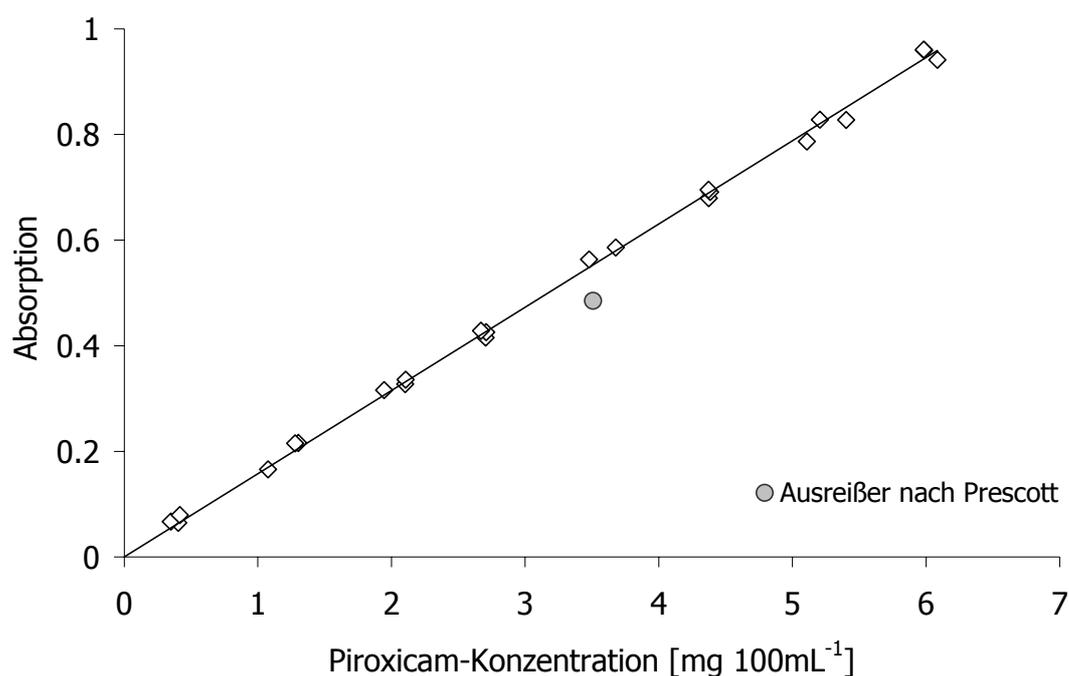


Abbildung 4.9 Kalibrierfunktion von Piroxicam in 0.1 N HCl bei 333 nm, Ausreißer nach Prescott nicht berücksichtigt

4.7.4.4 VALIDIERUNG

Vor der Anwendung der Methode wurden verschiedene Versuchsfaktoren der Freisetzungsvorrichtung in Anlehnung an die ICH-Guideline für Methodenentwicklung (ICH, 1996) überprüft, um einen Einfluss dieser auf die Ergebnisse auszuschließen.

- **Temperatur der Freisetzungsapparatur:**

Die vom Temperaturfühler angezeigte Temperatur wurde bei unterschiedlichen Temperaturen mit denen eines Anschützthermometers [51] verglichen. Es wurde eine maximale Abweichung von $\pm 0.1\text{ }^{\circ}\text{C}$ festgestellt, so dass die Temperaturangabe der Apparatur als ausreichend genau angesehen werden konnte. Daraufhin wurde die Temperatur in den verschiedenen Freisetzungsgefäßen gemessen, wobei Unterschiede von $\pm 0.1\text{ }^{\circ}\text{C}$ auftraten. Zum Test der Temperaturkonstanz wurde die Temperatur über einen Zeitraum von drei Stunden kontrolliert und maximale Abweichungen von $\pm 0.1\text{ }^{\circ}\text{C}$ ermittelt. Die Temperaturwerte schwankten um $37.0 \pm 0.2^{\circ}\text{C}$, so dass insgesamt die Anforderung des Ph. Eur. 4 (Europäisches Arzneibuch 4, 2003) von $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0.5\text{ }^{\circ}\text{C}$ erfüllt wurden.

- **Schlauchsystem und Pumpe:**

Die Schlauchvolumina aller sechs Schläuche wurden bestimmt, indem der Inhalt der vollständig mit 0.1 N HCl gefüllten Schläuche in einen 10 ml Messzylinder gepumpt wurde. Es ergaben sich Schlauchvolumina von 9.4 bis 10.2 ml.

Zuletzt wurde die Zeit untersucht, die das Freisetzungsmedium 0.1 N HCl von dem Probenzug im Freisetzungsgefäß bis in die Küvette benötigt. Es ergaben sich Zeiten von 30.7 bis 41.9 s.

- **Adsorption an dem Filtermaterial:**

Es wurden Lösungen von Piroxicam in 0.1 N HCl mit 5 % (m/V) PEG 4000 hergestellt, die einer Konzentration von 40 mg l^{-1} Piroxicam entsprachen. In diese Wirkstofflösungen wurden die verwendeten Glasfaserfilter gegeben [13] und bei Raumtemperatur über zwei Stunden gerührt. Die Absorptionen der Lösung bei 333 nm zeigten vor sowie nach dem Kontakt mit den Filtern keine signifikanten Unterschiede ($p = 0.05$), so dass keine messbare Adsorption an dem Filtermaterial stattgefunden hat.

- **UV-photometrische Eigenschaften der eingesetzten Materialien:**

Die Messwellenlänge von 333 nm wurde durch die Aufnahme des UV-Spektrums von Piroxicam in 5 % PEG 4000 in 0.1 N HCl als geeignet festgelegt. Die salzsaure

PEG 4000-Lösung zeigte bei 333 nm keine messbare Absorption. Haack hatte bereits nachgewiesen, dass die Absorption von Piroxicam nicht signifikant von PEG 4000 verändert wird (Haack, 2001).

Um einen Einfluss der weiteren verwendeten Hilfsstoffe auf die Absorption von Piroxicam zu ermitteln, wurden die UV-Spektren ihrer Lösungen einzeln aufgenommen. Dazu wurden die Polymere PVP K30 und HPMC sowie die Neutralpellets in den Konzentrationen, in denen sie maximal in dem Freisetzungsmittel vorliegen können, in 0.1 N HCl gelöst und falls erforderlich filtriert [9]. Es zeigte sich, dass keine Absorption bei 333 nm detektiert werden konnte. Die Ergebnisse sind zusammen mit einem Spektrum von Piroxicam in 5 % PEG 4000 in 0.1 N HCl in Abbildung 4.10 dargestellt. Zudem wurde durch das Mischen der Lösungen von Piroxicam und den verschiedenen Hilfsstoffen ausgeschlossen, dass in deren Kombination eine messbare Veränderung der Absorption stattfindet.

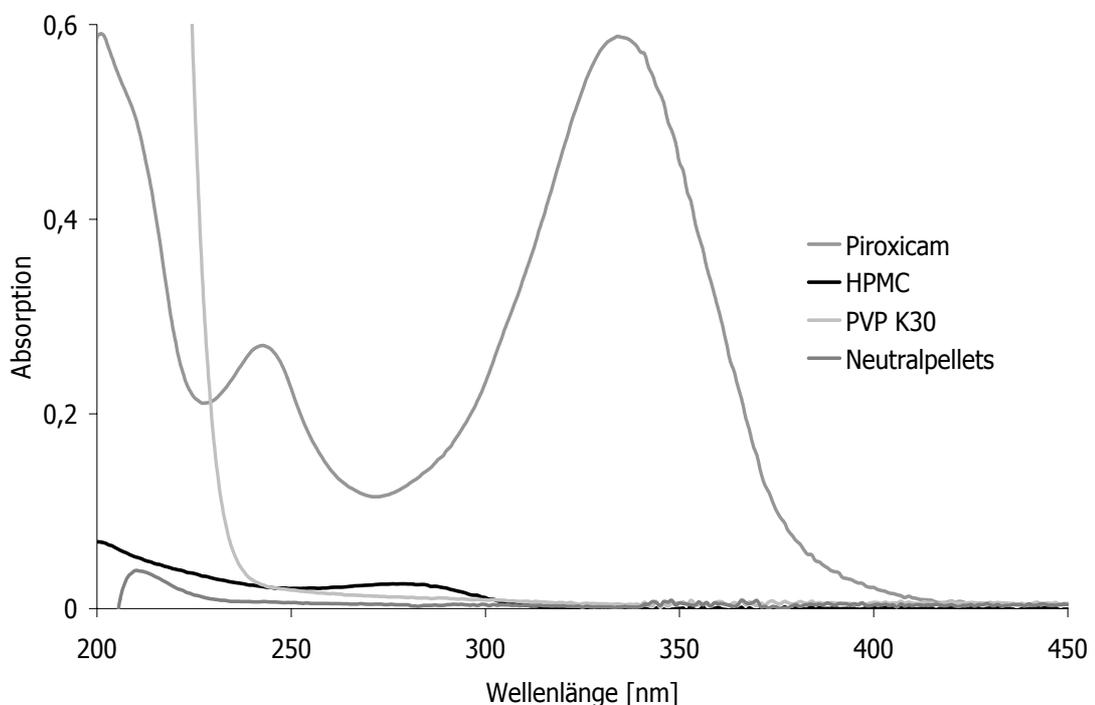


Abbildung 4.10 UV-Spektren von Piroxicam und von Lösungen der verwendeten Hilfsstoffe in 5 % PEG 4000 in 0.1 N HCl

- **Veränderung der Absorption über die Zeit:**

Durch die Prüfung von Piroxicam in 5 % PEG 4000 in 0.1 N HCl über einen Zeitraum von acht Stunden konnte eine signifikante Änderung der Absorption bei Messungen durch Drift des Photometers oder andere Faktoren, wie z.B. Licht, ausgeschlossen werden (n=6).

- **Einfluss der Temperatur auf die Absorption:**

Um zu testen, ob die Absorption in Abhängigkeit von der Temperatur des Freisetzungsmediums variiert, wurden Lösungen von Piroxicam in 5 % PEG 4000 in 0.1 N HCl während des Abkühlens von 38 auf 23 °C untersucht (n=6). Der Messzeitraum betrug 6.5 Stunden. Dabei wurde kein signifikanter Einfluss der Temperatur auf die Absorptionswerte festgestellt, so dass die bei Raumtemperatur durchgeführte Kalibrierung zur Auswertung der Freisetzungsversuche angewendet werden konnte.

- **Richtigkeit und Präzision:**

Es wurde eine konzentrierte Lösung von Piroxicam in 5 % PEG 4000 in HCl hergestellt und jeweils 10.0 ml in Abständen von fünf Minuten in das Freisetzungsmedium pipettiert. Die Absorption der resultierenden Konzentrationen wurde mit zehn Messwerten pro Minute gemessen. Aus den letzten zehn Absorptionswerten vor der erneuten Zugabe an Piroxicamlösung wurden Mittelwert und Standardabweichung berechnet. Durch den Vergleich von erwarteter und gefundener Konzentration konnte die Richtigkeit der Methode bewiesen werden. Die Standardabweichung macht eine Aussage über die Präzision, welche durch die niedrigen Werte als ausreichend angesehen wurde (Tab. 4.5).

Tabelle 4.5 Richtigkeit und Präzision der Piroxicam-Konzentration der Freisetzung

Erwartete Konzentration [mg l ⁻¹]	Gefundene Konzentration [mg l ⁻¹]	Richtigkeit [%]	Präzision [%]
7.45	7.47	100.2	0.10
11.18	11.16	99.8	0.06
14.90	14.93	100.2	0.08
18.63	18.63	100.0	0.06
22.36	22.32	99.9	0.09
26.08	26.14	100.2	0.05
29.81	29.88	100.3	0.05
33.53	33.62	100.3	0.03
37.27	37.30	100.1	0.04
41.01	41.08	100.2	0.06
44.75	44.79	100.1	0.04
Mittelwert		100.1	0.06

- **Wiederfindung:**

Die Wiederfindung von Piroxicam wurde durch die Zugabe von Neutralpellets und PVP K30 bzw. HPMC in realen Konzentrationen untersucht (n=6). Für PVP K30 ergab sich eine Wiederfindung von 99.9 % der eingewogenen Piroxicam-Menge sowie mit HPMC eine von 100.2 %. Somit konnte die Bestimmung von Piroxicam in Gegenwart der verwendeten Hilfsstoffe durchgeführt werden.

4.7.4.5 VERSUCHSDURCHFÜHRUNG

500 ml 0.1 N HCl wurden im Freisetzungsgefäß unter Rühren auf 37 °C temperiert. Die überzogenen Pellets wurden in Gelatinekapseln der Größe 0 eingewogen, so dass

etwa 20 mg Piroxicam, genau gewogen, innerhalb einer Kapsel vorlagen. Diese Einwaagen wurden anhand des Verhältnisses von Piroxicam zu Polymer, der Pelletmassen und des Wassergehaltes berechnet. Die Kapseln wurden mit spiralförmigen „Sinkern“ aus V2A-Stahl beschwert.

Zum Start der Datenaufnahme erfolgte ein Nullabgleich des Photometers. Die Abweichungen der Messküvetten von der Kalibrierküvette wurden berücksichtigt. Die Absorptionen des aus den Überzügen der Pellets freigesetzten Piroxicams wurden alle 36 s über einen Zeitraum von 60 Minuten bestimmt. Bei den physikalischen Mischungen und dem Piroxicam-Pulver, ebenfalls in Kapseln gefüllt, musste die Datenaufnahme über mehrere Stunden erfolgen, so dass die Werte alle 1.2 min aufgezeichnet wurden. Jede Zubereitung wurde sechsfach analysiert.

Eine Wiederholung der Versuche erfolgte nach einer Lagerzeit von sechs bzw. zwölf Monaten mit allen Pelletchargen, die PVP K30 enthielten, sowie mit denen mit 20.0 % Piroxicam in HPMC.

4.7.4.6 AUSWERTUNG

Die aufgezeichneten Daten wurden in ASCII-Dateien konvertiert und anschließend in Excel <S3> importiert, um dort die Auswertung vorzunehmen.

Für die Gehaltbestimmung wurden die letzten zehn Werte der maximal freigesetzten Menge gemittelt, auf die Sollmenge an Piroxicam bezogen und in Prozent angegeben.

Die Wirkstoff-Freisetzung wurde durch kumulative Auftragung der freigesetzten Piroxicam-Menge gegen die Zeit graphisch dargestellt. Dafür wurden die gemittelten, maximal freigesetzten Mengen gleich 100 % gesetzt.

Die Auswertung der Freisetzungskurven erfolgte durch die Berechnung der Freisetzungszeit $t_{80\%}$ bzw. der mittleren Verweildauer (MDT = mean dissolution time), welche im Folgenden erläutert werden.

Der $t_{80\%}$ -Wert definiert den Zeitpunkt, an dem 80 % des Piroxicams freigesetzt ist. Dieser konnte durch Interpolation bestimmt werden, da durch die geringen Messabstände der jeweilige Kurvenverlauf deutlich zu erkennen war. Der $t_{80\%}$ -Wert

wurde auf Grund der Anforderungen der USP (USP XXVI, 2003) an Piroxicam-Kapseln ausgewählt. Dort wird gefordert, dass nach 45 Minuten aus sechs einzelnen Kapseln je mindestens 80 % des Piroxicams freigesetzt sein muss.

Die mittlere Verweildauer (MDT) stellt das arithmetische Mittel der Freisetzungprofile dar, also die freigesetzte Wirkstoffmenge über die Zeit. Die MDT kann durch verschiedene Methoden berechnet werden, wobei im Rahmen dieser Versuche mit der folgenden Gleichung gearbeitet wurde (Podczeck, 1993):

$$MDT = \frac{ABC}{a_{max}} \quad (\text{Glg. 6})$$

ABC: Fläche zwischen der kumulativen Freisetzungskurve und deren Asymptote

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

Die Fläche zwischen den Kurven wurde durch die Berechnung der einzelnen Trapeze ermittelt. Dabei muss ein Fehler berücksichtigt werden, der aber auf Grund der kurzen Messabstände zu vernachlässigen war.

4.7.5 BESTIMMUNG DES PIROXICAM-GEHALTES IM SPRÜHVERLUST

Anhand einer Charge wurde der Gehalt des Belages an Piroxicam innerhalb der Wirbelschichtanlage mit Wurster-Einsatz bestimmt, der durch den Sprühverlust entsteht. Dazu wurde ein Teil des Belages oberhalb des Produktbehälters aus der Anlage entfernt. Der Belag wurde in 100.0 ml 5 % PEG 4000 in 0.1 N HCl gelöst, so dass von einer Piroxicam-Konzentration von 40 mg l⁻¹ ausgegangen wurde. Dabei wurde der Wassergehalt des Pulvers berücksichtigt. Die dreifach hergestellte Lösung wurde bei 333 nm spektralphotometrisch [11] analysiert (n=4).

Die Kalibrierung wurde im Rahmen der Freisetzung durchgeführt.

4.7.6 HOCHLEISTUNGSFLÜSSIGKEITSCHROMATOGRAPHIE (HPLC)

Die Hochleistungsflüssigkeitschromatographie diente zur Kontrolle der durch die Freisetzung photometrisch ermittelten Gehaltsbestimmung von Piroxicam.

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

Geräte und Einstellungen:

Pumpe:	P 100, Spectra Series, Thermo Separation Products [18]
Degasser:	X-Act, 4-Channel, Jour Research [17]
Autosampler:	HPLC 360 Autosampler, Kontron Instruments [15]
Detektor:	BT 8200, HPLC UV/Vis-Detektor, Biotronik [21]
Datenaufnahme:	A/D-Wandlerkarte, SCPA GmbH [14]
Datenauswertung:	Software ChromStar 4.06, SCPA GmbH <S1>
Säule:	Phenomenex Prodigy ODS (3) RP 18, 250 x 4.6 mm i.D., 5 µm, 100 Å, Charge 331915 [20]
Vorsäule:	Phenomenex Prodigy ODS (3) RP 18, 30 x 4.6 mm i.D., 5 µm, 100 Å, Charge 229506 [23]
Vorsäulenfilter:	Upchurch A 103x, stainless steal mit PEEK, 0.5 µm mittlere Porengröße [22]
Fließmittel:	70 Methanol + 30 Phosphatpuffer pH 3 R (Ph. Eur. 4, 2002) (V + V)
Flussrate:	0.7 ml min ⁻¹
Wellenlänge:	350 nm
Einspritzvolumen:	20 µl
Retentionszeit:	Piroxicam: 9.5 min

Die verwendeten Materialien besaßen analytische Reinheit (Methanol (LiChrosolv[®]), Merck KgaA, D-Darmstadt; o-Phosphorsäure (Rotipuran[®]) 85 %, Roth GmbH, D-Karlsruhe)

Da Haack außer dem Piroxicam auch die Zersetzungsprodukte bestimmen wollte, hat er mit einer Wellenlänge von 292 nm gearbeitet, welche nicht dem Absorptionsmaximum von Piroxicam in dem angegebenen Medium entsprach (Haack, 2001). In der vorliegenden Arbeit wurden Spektren sowohl von Piroxicam als auch von den eingesetzten Hilfsstoffen in dem Fließmittelgemisch aus Methanol und Phosphatpuffer aufgenommen und daraufhin als Wellenlänge zur Detektion von Piroxicam 350 nm festgelegt (Abb. 4.11). Die Hilfsstoffe zeigten bei dieser Wellenlänge keine Absorption.

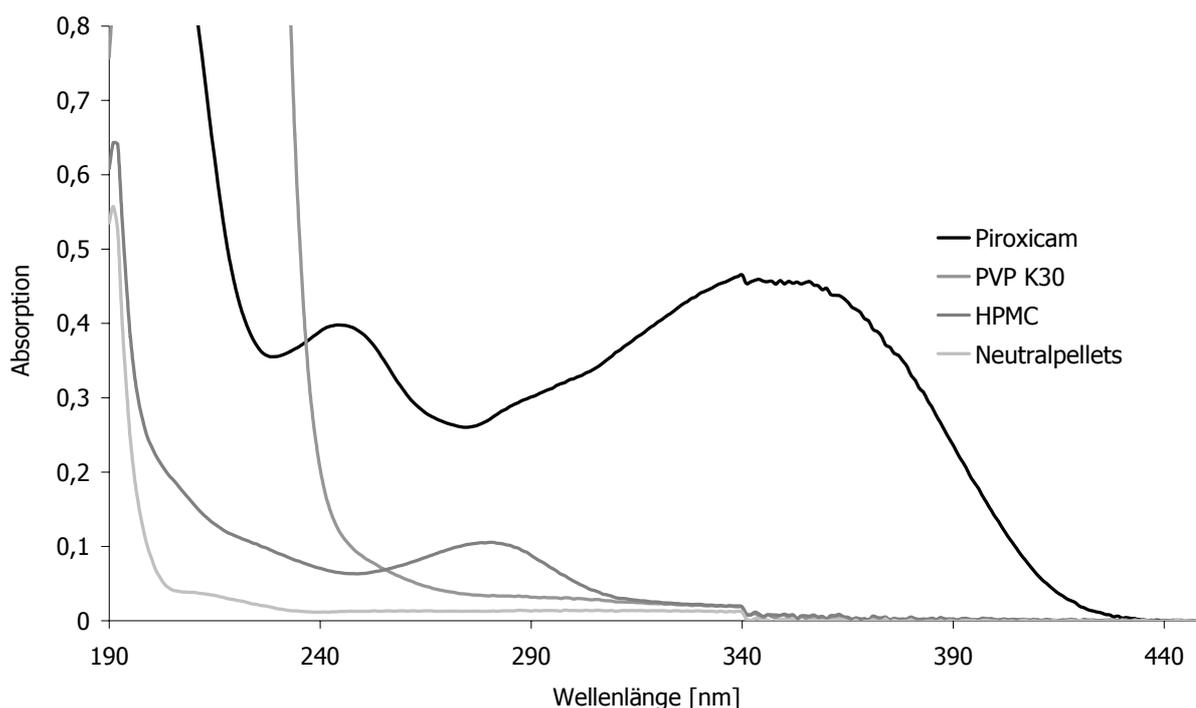


Abbildung 4.11 UV-Spektren von 1 % (m/V) Piroxicam bzw. Hilfsstoffen im Fließmittel

Ein Vergleich der bei den Wellenlängen 292 nm bzw. 350 nm resultierenden Peakflächen derselben Piroxicam-Konzentration ist in Abbildung 4.11 dargestellt.

Durch Aufnahme von HPLC-Chromatogrammen aller verwendeten Substanzen bei 210 nm konnte zudem gezeigt werden, dass die Polymere und Neutralpellets bereits nach ca. vier bis fünf Minuten detektierbar waren und den Piroxicam-Peak somit nicht beeinflussten.

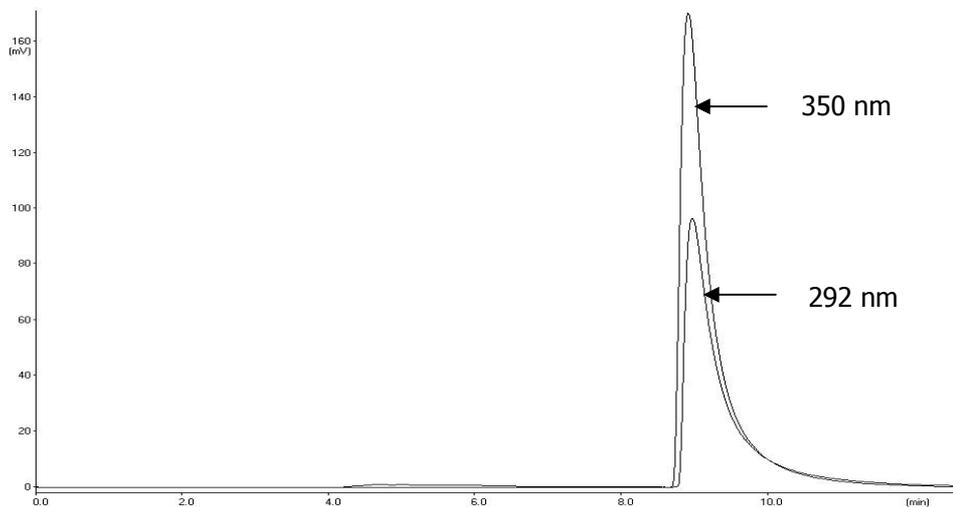


Abbildung 4.12 HPLC-Chromatogramme von Piroxicam, Detektion derselben Konzentration bei unterschiedlichen Wellenlängen

Der Phosphatpuffer pH 3 R wurde nach Ph. Eur. 4 (Ph. Eur. 4, 2002) aus frisch destilliertem Wasser hergestellt. Das pH-Meter [42] wurde mit Pufferlösungen (pH 4.01 ± 0.02 , Mettler Toledo, Art. 9863 und pH 7.00 ± 0.02 , Mettler Toledo, Art. 9865) kalibriert.

Die beiden Fließmittelkomponenten wurden getrennt abgemessen und nach der Zusammengabe 15 Minuten im Ultraschallbad [53] entgast.

Des Weiteren wurde der Gehalt einer Charge überzogener Pellets in Abhängigkeit von unterschiedlichen eingesetzten Pelletmengen untersucht, um die Präzision der Methode zu optimieren. Um die Fehlerquellen zu reduzieren, wurden keine Verdünnungsschritte eingeführt, sondern das Volumen an Fließmittel zum Lösen der Pellets variiert. Es zeigte sich, dass ab einer Pelletanzahl von ca. 500 Pellets, genau gewogen, eine geringe relative Standardabweichung des Gehaltes resultierte (Abb. 4.13), so dass im weiteren Verlauf mit dieser Pelletanzahl bzw. der entsprechenden Pelletmasse gearbeitet wurde. In einer Anzahl von 500 Pellets sind

ca. 10 mg Piroxicam enthalten. Werden diese in 100.0 ml Fließmittel gelöst, resultiert eine Konzentration von etwa $100 \mu\text{g ml}^{-1}$.

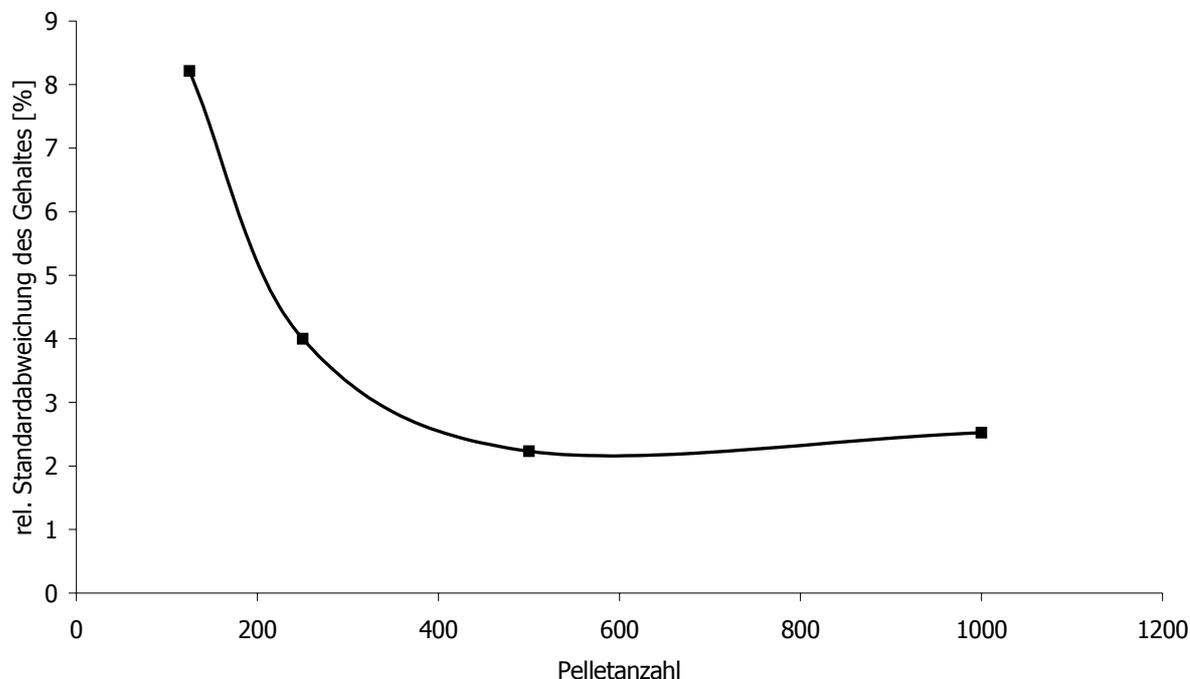


Abbildung 4.13 *Abhängigkeit der relativen Standardabweichung des Piroxicam-Gehaltes von der eingesetzten Pelletmenge (n=6)*

4.7.6.1 KALIBRIERUNG

Die Kalibrierung der Gehaltsbestimmung von Piroxicam wurde mit sechs verschiedenen Konzentrationen in einem Konzentrationsbereich von 25 bis $180 \mu\text{g ml}^{-1}$ Piroxicam durchgeführt. Jede Konzentration wurde dreifach hergestellt. Dazu wurde Piroxicam in 10.0 ml des HPLC-Fließmittels durch eine kurzzeitige Behandlung mit Ultraschall [53] gelöst und die Lösung anschließend durch einen Filter mit einem Porendurchmesser von $0.22 \mu\text{m}$ [9] filtriert. Nach der Abfüllung in Vials erfolgte eine zweifache Messung mit einem Injektionsvolumen von $20 \mu\text{l}$. Die Peakflächen wurden mit der Software ChromStar 4.06 <S1> ermittelt.

Die Auswertung wurde mit der Software Toccata <S9> durchgeführt. Der Linearitätstest nach Mager war erfolgreich ($p = 0.01$). Nach der Elimination eines Ausreißers (Einwaage von 0.806 mg Piroxicam) war kein signifikanter Unterschied

zum Nullpunkt vorhanden und es konnte eine homogene Regression erfolgen (s. Abb. 4.14).

Als Steigung der Geradengleichung inklusive Vertrauensbereich von 99 % ergab sich $6.259 \cdot 10^7 \pm 0.095 \cdot 10^7 \mu\text{g ml}^{-1}$.

Die angegebenen Grenzwerte nach Montag wurden durch Extrapolation ermittelt (Montag, 1982):

Nachweisgrenze: $6.53 \mu\text{g ml}^{-1}$

Bestimmungsgrenze: $13.06 \mu\text{g ml}^{-1}$

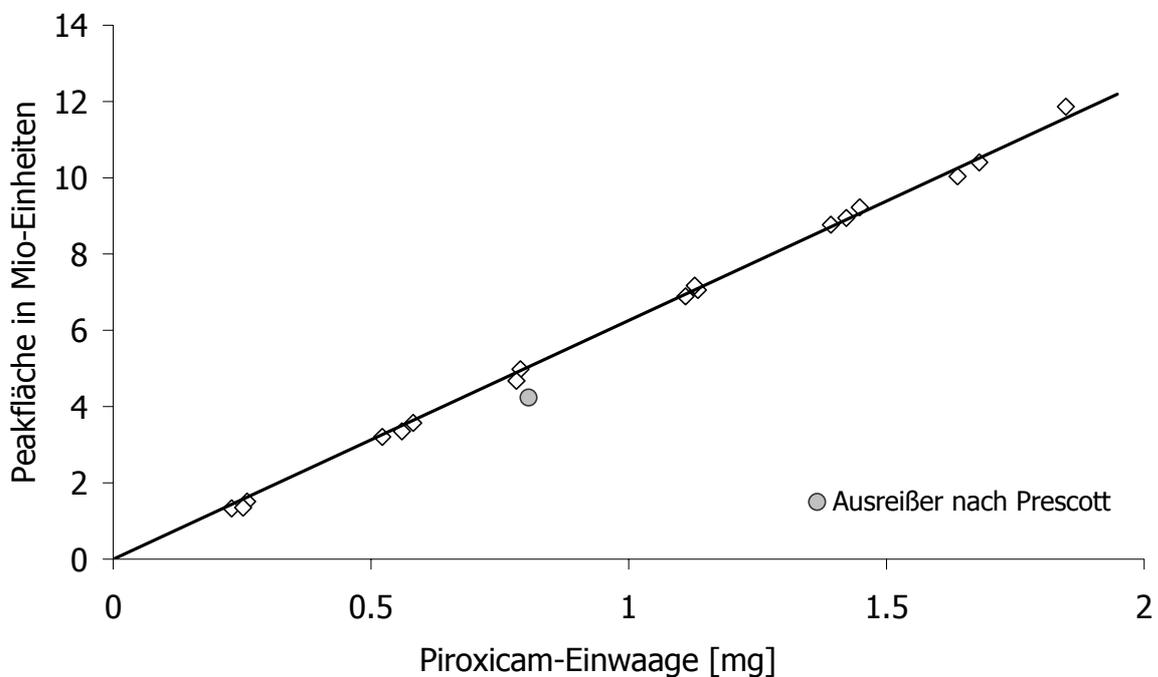


Abbildung 4.14 HPLC-Kalibrierfunktion von Piroxicam

4.7.6.2 VERSUCHSDURCHFÜHRUNG

Eine etwa 500 Pellets entsprechende Menge an überzogenen Pellets wurde in 100.0 ml Fließmittel mit Hilfe einer kurzen Behandlung mit Ultraschall [53] gelöst. Es folgte eine Filtration durch einen Cellulosemischester-Filter mit einem Porendurchmesser von $0.22 \mu\text{m}$ [9] und die Abfüllung in Vials [16], die sofort verschlossen wurden. Für jede Charge wurden zwei Proben hergestellt, diese in

zufälliger Reihenfolge in den Autosampler gestellt und dreimal hintereinander je 20 µl injiziert.

Die Auswertung erfolgte durch die Software ChromStar 4.06 <S1>.

4.7.7 MIKROSKOPISCHE UNTERSUCHUNGEN DER PELLETS

4.7.7.1 BESTIMMUNG DER SCHICHTDICKE MITTELS RASTERELEKTRONENMIKROSKOPIE (REM)

In der Elektronenmikroskopie kann mit sehr starken Vergrößerungen gearbeitet werden, da die Bilder aus Sekundärelektronen resultieren, die durch das Auftreffen von Primärelektronenstrahlen auf eine Materie erzeugt werden. Ein weiterer Vorteil liegt in der besonderen Tiefenschärfe der Abbildung. Die Untersuchung findet im Hochvakuum statt.

Diese Methode diente zur Charakterisierung der Oberfläche sowie der inneren Schichtstruktur der überzogenen Pellets. Zudem wurde versucht, die Schichtdicke der überzogenen Pellets zu bestimmen.

Zu diesem Zweck wurden Pellets mit Hilfe eines Skalpellts geteilt. Da inkorporiertes Wasser die REM-Aufnahmen stark beeinträchtigen kann, wurden die Pellets zur Reduktion des Wassergehaltes für 24 h bei 100 °C in einem Trockenschrank [52] getrocknet und bis zur Messung über Phosphorpentoxid gelagert. Das restliche in den Überzügen eingelagerte Wasser wurde in dem Vakuum des Elektronenmikroskops rasch herausgezogen, was besonders bei den Pellets mit PVP K30 zu extremen Rissen im Überzug führte. Dies konnte trotz der ausgeprägten Vortrocknung der überzogenen Pellets nicht vollständig verhindert werden.

Die Untersuchung erfolgte mit dem Rasterelektronenmikroskop Leo 1525 Gemini [39]. Die präparierten Pellets wurden auf der Probehalterung fixiert und mit Gold bedampft. Es wurden 10 –20 Neutralpellets und pro Zusammensetzung sowie pro Herstellungsmethode mindestens 10 –20 Pellets einer Charge der überzogenen Pellets vorbereitet.

Die Schichtdicken der Überzüge wurden aus Randaufnahmen der aufgeschnittenen Pellets ermittelt. Von jeder Probe wurden drei Pellets analysiert, von denen je zwei auseinander liegende Überzugsbereiche bei der gleichen Vergrößerung (500- bzw. 1000-fach) aufgenommen wurden.

Die Auswertung erfolgte über das Bildanalyse-Programm KS400 <S5> durch Anlegen von Vektoren, deren Länge angegeben und als Schichtdicke definiert wurde. Pro Aufnahme wurden drei Messungen durchgeführt.

Die Kalibrierung fand anhand der bei den REM-Aufnahmen angezeigten Größenbalken statt. Pro verwendete Vergrößerung (500- und 1000-fach) wurden sechs Balken dreifach vermessen. Die Auflösung der 500-fachen Vergrößerung lag bei $222 \pm 2 \text{ nm pixel}^{-1}$ und für die 1000-fache bei $111 \pm 0 \text{ nm pixel}^{-1}$.

4.7.7.2 BESTIMMUNG DER DURCHMESSER NACH FERRET

Zur Bestimmung des Durchmessers der überzogenen Pellets wurde der Ferret-Durchmesser herangezogen. Dazu wurde ein Lichtmikroskop mit einer ringförmigen Auflichtquelle [37] verwendet. Die mikroskopischen Bilder wurden mit einer digitalen Kamera [36] aufgenommen und durch die Bildanalyse-Software KS400 <S5> ausgewertet. Zu diesem Zweck wurden die Originalbilder in binäre Bilder umgewandelt.

4.7.7.2.1 Kalibrierung

Das System wurde mit Hilfe eines skalierten Objektträgers (5 cm, 0.1 mm Skalierung, Leica 10310345, Leica, D-Wetzlar) kalibriert. Die Bildgröße wurde in allen Fällen konstant gehalten. Durch 20 Messungen wurde die Einteilung von $5.98 \pm 0.01 \mu\text{m pixel}^{-1}$ sowohl für die X- als auch für die Y-Skalierung ermittelt.

4.7.7.2.2 Validierung

Zur Kontrolle der Skalierung wurden Präzisionskugeln aus Wälzlagerstahl unterschiedlicher Größe verwendet (\emptyset 1 mm, RP-1/-G20W, P1; \emptyset 1.5 mm, RP-1.5/III; \emptyset 2 mm, RP-2/G-20W, P2; SKF GmbH, D-Hamburg). Diese Stahlkugeln haben definierte Durchmesser und Standardabweichung und wurden einzeln auf

einen schwarzen Hintergrund gelegt. Da die Kugeln das direkte Licht von oben stark reflektierten und Probleme mit Schattenbildung auftraten, wurde mit einer variablen Lichtquelle [37] gearbeitet, welche von zwei Seiten die Präzisionskugeln beleuchtete. Die Photomikrographien wurden in binäre Bilder umgewandelt. Die Ferret-Durchmesser von zehn verschiedenen Kugeln jeder Größe wurden gemessen. Der Mittelwert sowie die Standardabweichung sind zusammen mit den Herstellerangaben in Tabelle 4.6 angegeben.

Tabelle 4.6 Soll- und Ist- Durchmesser der Präzisionskugeln, $\bar{x} \pm s$, $n=10$

Theoretischer Durchmesser [μm] Herstellerangaben	Gemessener Durchmesser [μm]
1001 \pm 1	1002 \pm 3
1500 \pm 1	1499 \pm 4
2002 \pm 1	1998 \pm 4

4.7.7.2.3 Versuchsdurchführung

Die Messung des Durchmessers der Pellets erfolgte nach einer Lagerung von mindestens 48 h unter konstanten Bedingungen der Luftfeuchte sowie -temperatur. Es wurden sowohl die Neutralpellets als auch jede produzierte Charge untersucht, um die Zunahme des Pelletdurchmessers zu bestimmen. Die Pelletproben wurden an unterschiedlichen Stellen des Aufbewahrungsgefäßes gezogen. Daraufhin wurden jeweils Bilder von 150 Pellets aufgenommen. Die mikroskopischen Aufnahmen wurden mit der Software KS400 <S5> in binäre Formate umgewandelt, über die eine Auswertung der Ferret-Durchmesser möglich war.

4.7.7.3 FORM DER ÜBERZOGENEN PELLETS

Die zur Ermittlung der Ferret-Durchmesser aufgenommenen Bilder wurden ebenfalls zur Untersuchung der Form der überzogenen Pellets herangezogen. Es war ebenso eine Umwandlung in binäre Bilder notwendig. Das Bildanalyseprogramm KS400

<S5> berechnete den Formfaktor der sogenannten Rundheit, der sich durch folgende Gleichung darstellen läßt:

$$R = 4 \cdot \pi \cdot \frac{F}{(U_{\text{Crofton}})^2} \quad (\text{Glg. 7})$$

R = Rundheit (Formfaktor)

F = Fläche der Pellets [μm^2]

U_{Crofton} = Umfang des Pellets nach Crofton [μm]

Neben der bildanalytischen Auswertung wurde die Form der Pellets anhand der mikroskopischen Aufnahmen zusätzlich optisch bewertet.

4.7.8 BESCHÄDIGTE PELLETS

Das Ausmaß der beschädigten Pellets wurde mit Hilfe der zur Bestimmung der Durchmesser (s. Kap. 4.7.7.2) aufgenommenen mikroskopischen Bilder überprüft. Dadurch konnte zwar keine dreidimensionale Betrachtung erfolgen, jedoch Unterschiede zwischen hergestellten Chargen erkannt werden. Als Beschädigung wurden sowohl Ausbruchstellen als auch deutliche Risse in den Überzügen deklariert. Die Probenmenge betrug ebenfalls pro Charge 150 Pellets.

4.7.9 BILDUNG VON MEHRLINGEN

Die Kontrolle der Bildung von Mehrlingen fand nach Abschluss der Herstellungsprozesse statt. Dazu wurden pro Charge drei repräsentative Proben von 1 g gezogen, aus denen die Zwillinge, Drillinge, etc. einzeln herausgesucht wurden. Die Massen der jeweiligen Gruppen wurden anschließend ausgewogen [52] und in Prozent von der gesamten Probenmasse angegeben.

4.7.10 FRIABILITÄT

Die Friabilität einer Arzneiform erlaubt eine Aussage über deren mechanische Stabilität. Das Europäische Arzneibuch (Ph. Eur. 4, 2003) enthält eine Vorschrift für die Untersuchung der Friabilität von nichtüberzogenen Tabletten, welche auf Grund der geringen Masse und der elektrostatischen Aufladung der Pellets nicht angewendet werden konnte. Für Pellets kann der Abrieb mit vielen verschiedenen Methoden und unter Verwendung unterschiedlichster Geräte bestimmt werden (Schultz und Kleinebudde, 1995). Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde mit zwei verschiedenen Methoden gearbeitet.

Zunächst wurde für die Vorversuche ein BORN-Friabimat [1] eingesetzt, der aus einem gläsernen Prüfgefäß besteht, welches periodisch in der Horizontalen schwingt. Dazu wurden 10.0 g Probe mit einer Schüttelfrequenz von 360 Hüben min^{-1} für 30 Minuten mechanisch belastet. Danach wurde eine fünfminütige Luftstrahlsiebung mit einem 600 μm Sieb durchgeführt und die verbliebene Masse der Pellets ermittelt.

Untersucht wurden drei Chargen überzogener Pellets aus den Vorversuchen. Dazu wurden Überzüge mit einem hohem Piroxicam-Anteil ausgewählt, da von diesen eine geringere mechanische Festigkeit erwartet wurde. Es wurde kein Abrieb festgestellt (Daten nicht gezeigt), obwohl die Messmethode durchaus als geeignet galt. Somit wurde von einer ausreichenden mechanischen Festigkeit der Pellets ausgegangen.

Um eventuell auftretende Unterschiede zwischen den verschiedenen Zusammensetzungen messen zu können, fanden weitere Versuche mit der Fliehkraftkugelmühle [40] statt. Dazu wurden 5 g Probe, genau gewogen, zusammen mit 50 Achatkugeln in den Mahlbecher mit einem Volumen von 150 cm^3 gegeben. Die Mühle wurde für 15 Minuten bei einer Geschwindigkeit von 200 U min^{-1} betrieben. Danach schloss sich eine dreiminütige Luftstrahlsiebung ($\varnothing = 500 \mu\text{m}$) [32] sowie die Wägung [56] der behandelten Pellets an.

Die Angabe der Friabilität erfolgt in Prozent von der eingesetzten Masse an Pellets.

5 ERGEBNISSE UND DISKUSSION

5.1 WECHSELWIRKUNGEN ZWISCHEN PIROXICAM UND DEN POLYMEREN

Während der Untersuchung der Sprühsuspensionen wurde eine Flockung des Wirkstoffes Piroxicam sowohl in Wasser als auch in PEG 4000-Lösung festgestellt (s. Kap. 4.2.1). Unter Verwendung wässriger Polymerlösungen aus PVP oder HPMC war dies nicht zu beobachten. Zusätzlich fand bei der Suspension aus Piroxicam und Eudragit[®] E eine Gelbfärbung statt, die von einer Gallertbildung begleitet war.

Im Folgenden wurde versucht, die unterschiedlichen Effekte und mögliche Interaktionen zwischen Piroxicam und den verwendeten Polymeren näher zu charakterisieren.

5.1.1 UNTERSUCHUNG DER FLOCKUNG VON PIROXICAM IN WASSER UND IN PEG 4000-LÖSUNG

5.1.1.1 SOLUBILISIERUNG DURCH TENSIDZUGABE

Zunächst wurde die kritische Mizellbildungskonzentration (CMC) des eingesetzten Tensids Polysorbat 60 ermittelt. Es zeigte sich eine sprunghafte Änderung der Oberflächenspannung bei einer Polysorbat 60-Konzentration von $9 \cdot 10^{-3}$ % (m/V), so dass diese als CMC festgelegt wurde (Daten nicht gezeigt).

Daraufhin wurden zu der geflockten Suspension von Piroxicam in Wasser bzw. in PEG 4000-Lösung verschiedene Mengen an Polysorbat 60 hinzu gegeben und die Auswirkung sowohl makroskopisch als auch mikroskopisch beobachtet. Für beide Suspensionen zeigte sich, dass bei Konzentrationen unterhalb der gemessenen CMC ($5 \cdot 10^{-3}$ und $8 \cdot 10^{-3}$ % (m/V) Polysorbat 60) noch eine Flockung auftrat, aber bei Konzentrationen oberhalb der CMC ($1 \cdot 10^{-2}$ bis $1.5 \cdot 10^{-2}$ % (m/V) Polysorbat 60) diese nicht mehr vorhanden war. Es war also eine Aufhebung der Flockung von Piroxicam in Wasser und in PEG 4000-Lösung durch Mizellbildung mit Polysorbat 60 möglich.

5.1.1.2 EINSATZ VON PVP K30 UND HPMC ZUR AUFHEBUNG DER FLOCKUNG

Zu Beginn wurden die notwendigen Konzentrationen an PVP K30 bzw. HPMC zur Aufhebung der Flockung von Piroxicam in Wasser ermittelt. Bei der schrittweisen Zugabe an Polymer zu den geflockten, wässrigen Suspensionen zeigte sich ab bestimmten Konzentrationen an PVP bzw. HPMC eine Aufhebung der Flockung (s. Tab. 5.1). HPMC konnte in geringeren Konzentrationen als PVP K30 die Flockung von Piroxicam in Wasser verhindern.

Tabelle 5.1 Notwendige Konzentration an Polymer zur Aufhebung der Flockung von Piroxicam in Wasser, Prozentangabe in m/V, n=2

	Piroxicam [%]	Polymer [%]	Konzentration an Polymer zu Piroxicam [%/-%]
PVP K30	3.94	$1.6 \cdot 10^{-3}$	$4.0 \cdot 10^{-4}$
HPMC	3.87	$1.3 \cdot 10^{-3}$	$3.4 \cdot 10^{-4}$

Um zu testen, ob die Verhinderung der Flockung im Zusammenhang stand mit einer Änderung der Oberflächenspannung, wurde eine Messung der Oberflächenspannung von wässrigen PVP- und HPMC-Lösungen durchgeführt. Zu Vergleichszwecken wurde ebenfalls eine PEG 4000-Lösung untersucht. Der überprüfte Konzentrationsbereich der Polymere wurde unter Berücksichtigung der Polymerkonzentrationen gewählt, die eine Aufhebung der Flockung von ca. 4 % (m/V) Piroxicam in Wasser zeigten.

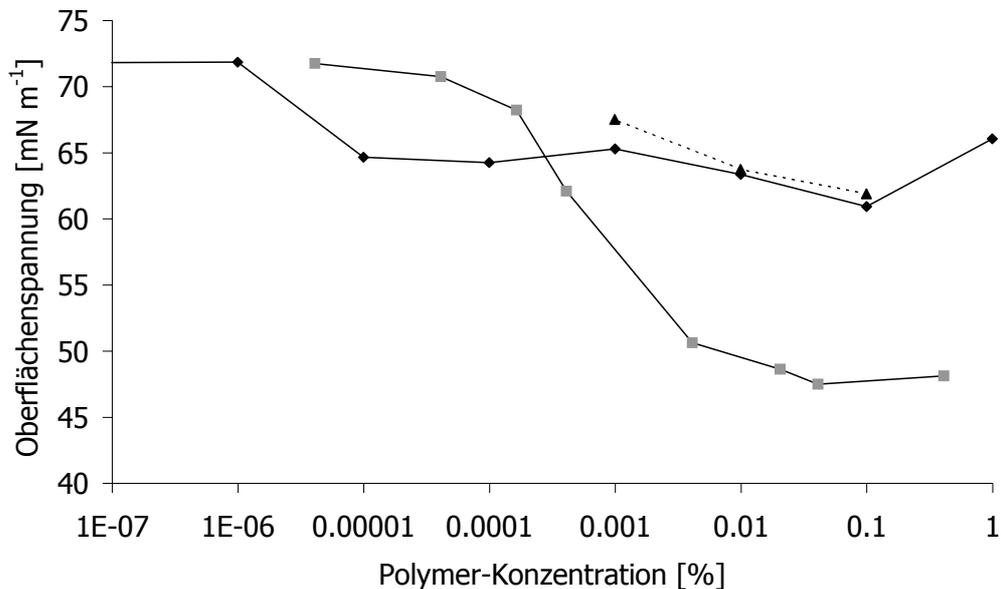


Abbildung 5.1 Oberflächenspannung von wässrigen Polymerlösungen, PVP K30 (◆), HPMC (■), PEG 4000 (▲); Prozentangaben in m/V; n=3

Es zeigte sich, dass sich die Oberflächenspannung der PVP-Lösung im relevanten Bereich von ca. 0.1 bis 0.2 % PVP nur wenig änderte und nur unwesentlich von der des PEG 4000 unterschied (s. Abb. 5.1). Indessen nahm die Oberflächenspannung der HPMC-Lösung bei steigender Konzentration deutlich ab. Aber die Oberflächenspannungen derjenigen Konzentrationen an HPMC, welche die Flockung einer 4 %igen Lösung von Piroxicam in Wasser nicht aufheben konnten, lagen nur unwesentlich höher.

5.1.2 SCHLUSSFOLGERUNG

Aus den aufgeführten Ergebnissen wurde geschlossen, dass sowohl HPMC als auch PVP K30 mit dem Wirkstoff Piroxicam Wechselwirkungen eingehen, die eine Flockung der wässrigen Piroxicam-Suspensionen aufheben können. Dabei wies HPMC eine stärkere Wirkung auf. Diese Wechselwirkungen standen jedoch in keinem Zusammenhang mit der Oberflächenspannung der Polymerlösungen, auch wenn durch eine Solubilisierung mittels Tensidzugabe die Flockung verhindert werden konnte.

Welche Wechselwirkungen wirklich auftreten, konnten so nicht festgelegt werden. In Kap. 3.2 wurden bereits mögliche Wechselwirkungen der Polymere mit Arzneistoffen beschrieben. Nachgewiesen ist, dass sowohl PVP als auch PEG an Wasserstoffbrückenbindungen und Dipolwechselwirkungen beteiligt sein können (Keipert et al., 1973). Diese sind auf Grund deren Struktur ebenso für HPMC denkbar. Cilurzo et al. führten Wechselwirkungen zwischen HPMC und Nifedipin, einem weiteren schwer wasserlöslichen Arzneistoff, auf mögliche Wasserstoffbrückenbindungen zurück (Cilurzo et al., 2002).

Von Friedrich et al. wurde gezeigt, dass die Benetzbarkeit von Nifedipin durch verschiedene hydrophile Polymere verbessert wird, wobei der Effekt in der Reihenfolge HPMC, PVP und PEG abnahm (Friedrich et al., 2005). Durch die vorliegenden Ergebnisse kann angenommen werden, dass auch im Fall des Piroxicams die unterschiedlich ausgeprägte Benetzung der Wirkstoffpartikel eine Rolle spielt.

El-Shattawy et al. untersuchten durch eine modifizierte Gleichgewichtsanalyse die Bindungskapazitäten von Piroxicam an verschiedenen Polymeren, unter anderem von PEG 4000 und PVP K30 (El-Shattawy et al., 1994). Die maximale Bindungskapazität nach der Langmuir-Gleichung lag für PVP mehr als sechsfach höher als für PEG 4000. Außerdem wurden die Anzahl der Bindungsstellen für Piroxicam mit $5.6 \cdot 10^4$ für PEG 4000 und mit $3.8 \cdot 10^6$ für PVP K30 angegeben, also mit PVP K30 circa 70-fach höher. Elektrostatische Kräfte wurden ausgeschlossen, aber eine weitere Charakterisierung der Bindungen und damit der Ursache für die hohe Affinität von Piroxicam zu PVP K30 fand nicht statt.

Diese unterschiedlichen Bindungskapazitäten könnten das im Rahmen dieser Arbeit beobachtete Verhalten von Piroxicam in Verbindung mit PEG 4000 bzw. PVP K30 in wässrigen Suspensionen erklären. HPMC wurde zwar im Zusammenhang mit Piroxicam nicht untersucht, es enthält allerdings sowohl hydrophile als auch lipophile funktionelle Gruppen, die für Bindungen mit dem Wirkstoff zur Verfügung stehen würden.

5.2 WECHSELWIRKUNGEN ZWISCHEN PIROXICAM UND DEN POLYMEREN EUDRAGIT[®] E, PVP K30 BZW. HPMC

Wie bereits in Kapitel 4.2.1 beschrieben wurde, fanden im wässrigen Medium Wechselwirkungen zwischen Piroxicam und Eudragit[®] E statt, die sich in Form einer Gelbfärbung und sowie einer Gallertbildung äußerten. Dieses Phänomen wurde im Folgenden näher untersucht und zum Vergleich auch die im Rahmen dieser Arbeit verwendeten Polymere PVP K30 und HPMC herangezogen. In der folgenden Abbildung sind die Strukturformeln der beteiligten Substanzen noch einmal aufgeführt.

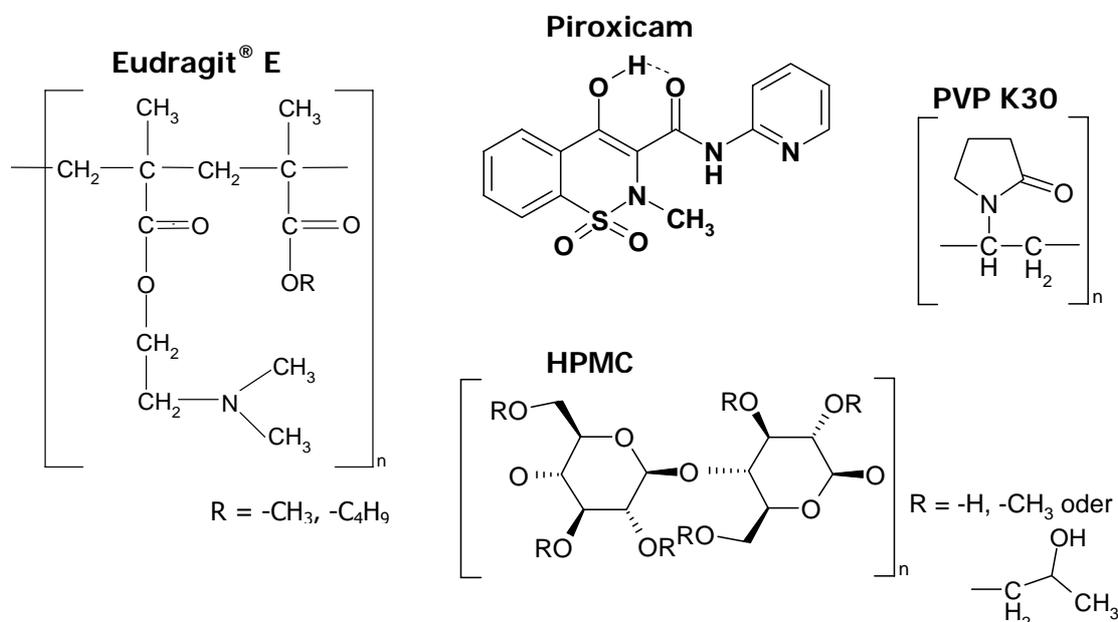


Abbildung 5.2 Strukturformeln von Piroxicam und den Polymeren Eudragit[®] E, PVP K30 und HPMC

Lin et al. haben bereits festgestellt, dass molekulare Interaktionen zwischen Piroxicam und Eudragit[®] E stattfinden. Die Wechselwirkungen wurden auf Komplexbildung besonders durch Wasserstoffbrückenbindungen zurückgeführt. Bisher wurde davon ausgegangen, dass Piroxicam und Eudragit[®] E kompatibel sind (Lin et al. 1995 und 1996).

5.2.1 MAKROSKOPISCHE UND MIKROSKOPISCHE UNTERSUCHUNG

5.2.1.1 PIROXICAM

Neben dem unbehandelten Piroxicam-Pulver, der Modifikation I, wurde auch das aus Wasser präzipitierte Monohydrat untersucht. Beide wiesen eine kubische Kristallform auf, jedoch waren die Partikel des Piroxicam-Monohydrates sehr viel größer (s. Abb. 5.3).

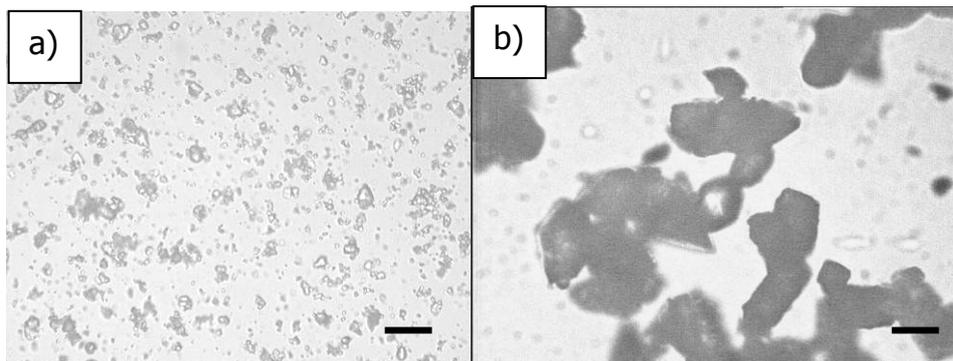


Abbildung 5.3 Lichtmikroskopische Aufnahmen a) des unbehandelten Piroxicams (Balken entspricht 20 μm) und b) des Monohydrates (Balken entspricht 100 μm)

Zudem wurde Piroxicam in Methanol gelöst und die Lösung bei Raumtemperatur bis zur Verdunstung des Lösungsmittels stehen gelassen. Laut Vrečer et al. entsteht bei der Rekristallisation aus Methanol bei Raumtemperatur die nadelförmige Modifikation II (Vrečer et al., 2003). Es resultierte eine eher fadenförmige Struktur des Piroxicams (s. Abb. 5.4).

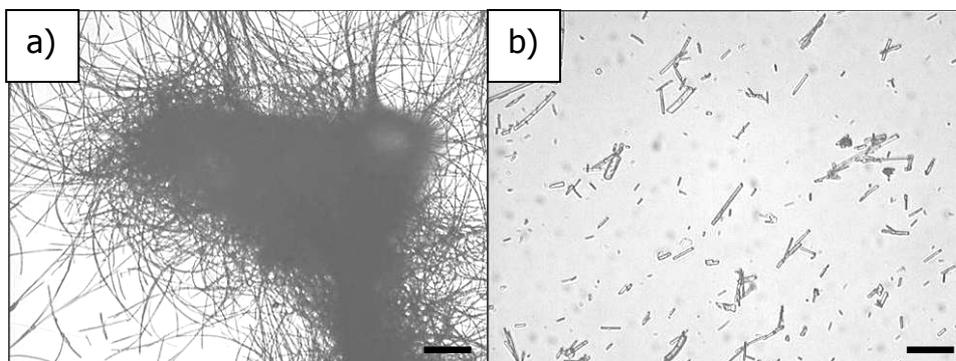


Abbildung 5.4 Lichtmikroskopische Aufnahme des aus Methanol rekristallisierten Piroxicams, a) gesamte Struktur und b) einzelne Strukturelemente; Balken entsprechen 100 μm

5.2.1.2 PIROXICAM MIT EUDRAGIT[®] E

Aus der Kombination von Piroxicam und dem basischen Polymethacrylat Eudragit[®] E entstand unter Verwendung von Methanol als Lösungsmittel ein gelblicher, stellenweise trüber Film ohne kristalline Bereiche (s. Abb. 5.5).

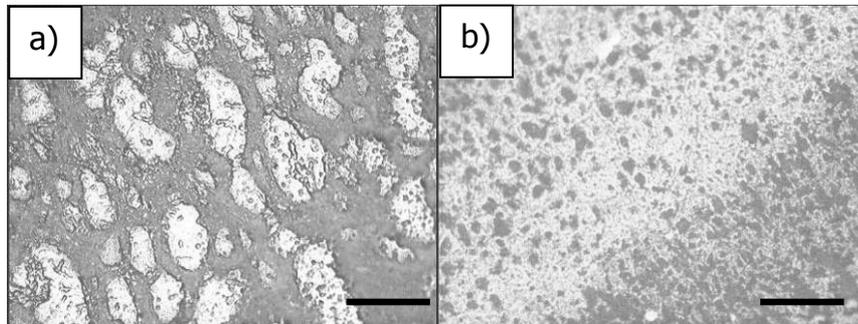


Abbildung.5.5 Lichtmikroskopische Aufnahmen des Filmes aus 20 % (m/m) Piroxicam in Eudragit[®] E, Herstellung durch Lösen in Methanol a) ohne Polarisator, b) mit Polarisator; Balken entsprechen 500 μ m

Lin et al. bezeichneten Piroxicam als löslich in Eudragit[®] E, da sie aus Aceton einen transparenten, gelblichen Film erhielten. Sie führten die Interaktionen zwischen Piroxicam und der kationischen Aminfunktion des Eudragit[®] E besonders auf Wasserstoffbrückenbindungen zurück, schlossen aber auch andere Wechselwirkungen wie elektronische, induktive oder London-Dispersionskräfte nicht aus (Lin et al., 1996).

Ebenso sind für andere Wirkstoffe, z.B. Indomethacin, Warfarin und Estradiol, Interaktionen mit Eudragit[®] E bekannt (Lin und Perng, 1993; Lin et al., 1994; Kotiyan und Vavia, 2001). Auch hier wurden Wasserstoffbrückenbindungen als vorherrschende Wechselwirkungen angegeben. Für den Arzneistoff Estradiol wurde eine Rekristallisationshemmung durch Eudragit[®] E nachgewiesen, welche mit steigender Polymermenge zunahm (Kotiyan und Vavia, 2001). Als mögliche Ursachen wurden entweder die schwache Assoziation des Protons des quartären Amins des Polymers zur Hydroxylgruppe des Estradiols oder auch die Ausbildung einer Art Schutzschicht durch Adsorption des Polymers an den Arzneistoff angenommen.

5.2.1.3 PIROXICAM MIT PVP K30 BZW. HPMC

Andere Strukturen ergaben sich, wenn Piroxicam zusammen mit den Polymeren PVP K30 oder HPMC in Methanol gelöst und bei Raumtemperatur getrocknet wurden. In beiden Fällen entstanden leicht gelbliche Filme, die jedoch deutlich sichtbare Kristalle enthielten. Sie sind in Abb. 5.6 dargestellt.

Die genauere Betrachtung zeigte, dass in Verbindung mit PVP K30 der Wirkstoff sowohl als sehr große Nadeln als auch in Form von vielen kleinen, gelben und eher kubischen Kristallen in der Probe enthalten war. Im Gegensatz dazu beinhaltete der Film mit HPMC das Piroxicam zum einen in einer zusammengewachsenen, strahlenförmig ausgerichteten Form und zum anderen als sehr kleine, kubische und auch gelbliche Kristalle.

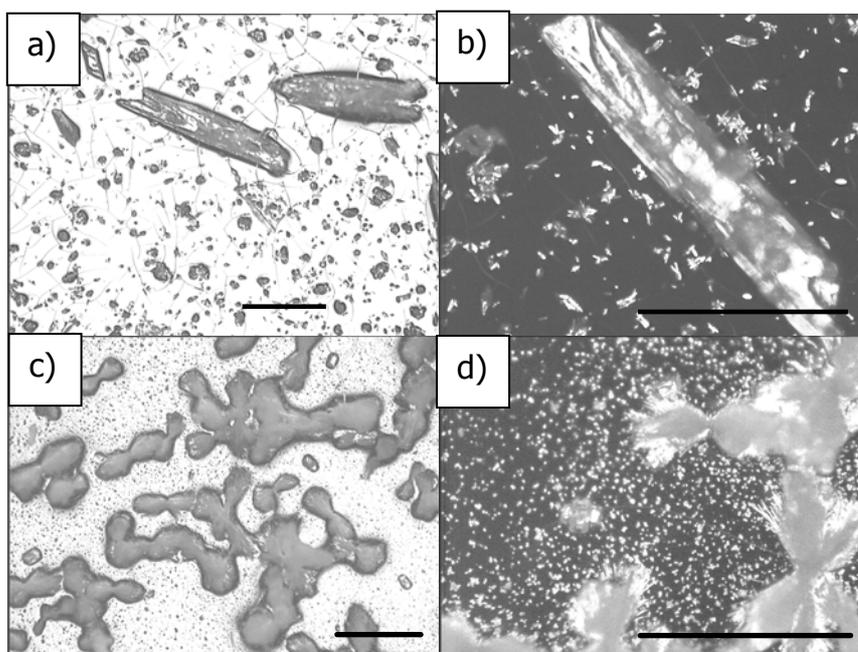


Abbildung 5.6 Lichtmikroskopische Aufnahmen der Proben aus 20 % (m/m) Piroxicam in PVP K30 (a und b) bzw. in HPMC (c und d), hergestellt durch Lösen in Methanol, links ohne Polarisator, rechts mit Polarisator; Balken entsprechen 500 μm

Aus der Kristallform des Piroxicams kann auf die vorliegende polymorphe Modifikation geschlossen werden, wobei die Form I kubischen und Form II nadelförmigen Habitus aufweisen (Kommentar zur Ph. Eur. NT, 2000). Das in der Arbeit eingesetzte Piroxicam lag in der Form I vor. Es ist bekannt, dass bei der

Rekristallisation aus Methanol bei Raumtemperatur die nadelförmige Modifikation II entsteht (Vrečer et al., 2003), welche entsprechend auch für die Proben mit PVP und HPMC erwartet wurde. Bei dem Vergleich mit der aus Methanol rekristallisierten Form II des Piroxicams wurde deutlich (s. Abb. 5.4), dass sich dessen Kristallhabitus deutlich von denen der Proben mit PVP K30 und HPMC unterschied.

Auf Grund dieser Beobachtungen konnte gezeigt werden, dass PVP K30 und HPMC die Rekristallisation von Piroxicam aus Methanol verändern. Eine Zuordnung der entstandenen Modifikation des Wirkstoffes war anhand der mikroskopischen Aufnahmen nicht eindeutig möglich.

Die möglichen Wechselwirkungen zwischen Piroxicam und den beiden hydrophilen Polymeren wurden bereits in Kap. 3.2.1 und 3.2.3 erläutert. Unter anderem sind dabei Wasserstoffbrücken, van-der-Waals-Kräfte und Dipol-Wechselwirkungen von Bedeutung. Im Vorfeld wurde ebenfalls eine Hemmung der Rekristallisation von Piroxicam schon für PVP diskutiert und für HPMC nachgewiesen (Pellett et al., 1993), jedoch sind die Ursachen noch nicht eindeutig bekannt.

Die Theorie, dass Polymere den resultierenden Kristallhabitus beeinflussen können, wurde von einer Studie von Femi-Oyewo und Spring bestätigt. Sie verglichen den Einfluss verschiedener Polymere auf die Rekristallisation von Paracetamol aus wässrigen Medien. Dabei bestimmten sie sowohl die Größe als auch das Ausmaß der entstandenen Kristalle. Die stärksten Effekte wurden mit PVP und HPMC beobachtet, wobei mit HPMC die Kristallgröße und für PVP die Menge an Kristallen am geringsten war (Femi-Oyewo und Spring, 1994). Im vorliegenden Fall resultierte anscheinend ebenfalls die kleinere Partikelgröße aus der Kombination des Piroxicams mit HPMC. Der quantitative Vergleich der Kristallisation war jedoch anhand der mikroskopischen Bilder nicht möglich.

5.2.1.4 UV-SPEKTROSKOPIE

Zur weiteren Untersuchung der Wechselwirkungen zwischen Piroxicam und den Polymeren Eudragit® E, PVP K30 bzw. HPMC wurden UV-Spektren aufgenommen. Wie in Abbildung 5.7 zu sehen ist, gab es im salzsauren Medium für die

Kombinationen des Piroxicams mit den jeweils einzelnen Polymeren keine Abweichungen zu den UV-Maxima des Piroxicams.

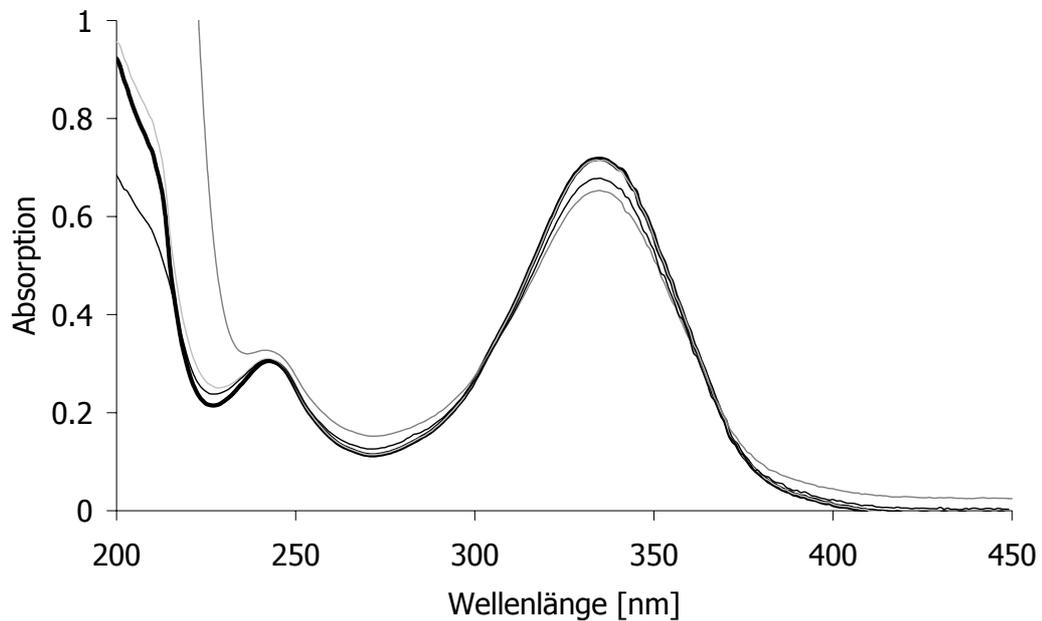


Abbildung 5.7 UV-Spektren von reinem Piroxicam (—) und in Kombination mit den Polymeren Eudragit® E (---), PVP K30 (---) bzw. HPMC (---) in salzsaurem Medium

Daraufhin folgte die Aufnahme der UV-Spektren der methanolischen Lösungen. Dabei fand ausschließlich bei der Kombination aus Piroxicam und Eudragit® E eine bathochrome Verschiebung im Vergleich zur reinen Piroxicamlösung statt. Das höchste Maximum des Wirkstoffes in Methanol wurde durch Eudragit® E von 326 zu 359 nm verschoben (s. Abb. 5.8). Eine bathochrome Verschiebung kann unter anderem durch eine Deprotonierung eines Heteroatoms hervorgerufen werden, aus der eine Vergrößerung des Chromophors folgt (Dominik und Steinhilber, 1996).

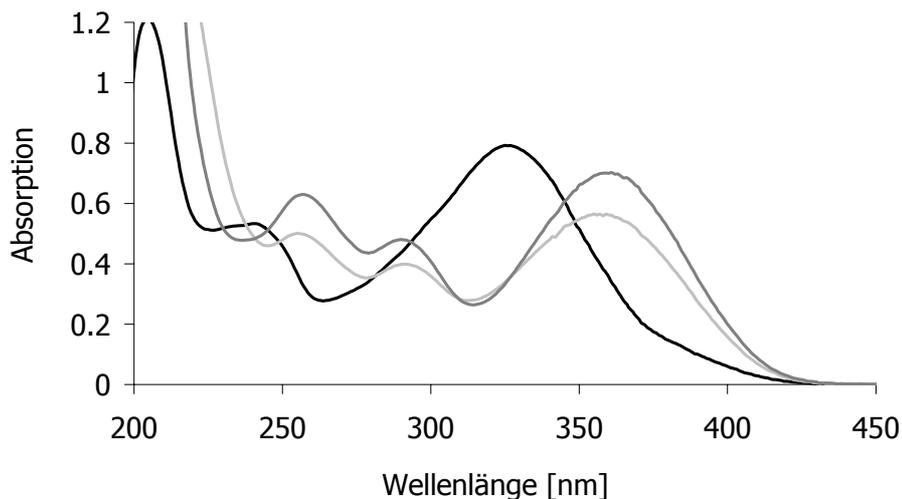


Abbildung 5.8 UV-Spektren von reinem Piroxicam (—) und in Kombination mit Eudragit® E (---) bzw. Kaliumhydroxid (KOH) (---) in Methanol

Auf Grund der vorhergehenden Untersuchungen wurde davon ausgegangen, dass die Wechselwirkung des Piroxicams mit dem Eudragit® E mit dessen basischer Aminfunktion zusammenhing. Deshalb wurde Piroxicam in einem basischen Milieu gelöst und untersucht, wobei 0.5 % (m/V) methanolische Kaliumhydroxid (KOH) - Lösung verwendet wurde. Das resultierende UV-Spektrum wies die gleichen Maxima auf wie die Kombination von Piroxicam und Eudragit® E.

Da Piroxicam in basischen Lösungsmitteln wie der verwendeten KOH als Enolat vorliegt, fand also vermutlich durch das Eudragit® E ebenfalls eine Deprotonierung des Piroxicams statt, d.h. es erfolgte wahrscheinlich ein intermolekularer Protontransfer von dem aciden Enol des Wirkstoffes zur basischen Dimethylaminofunktion des Polymers. Somit wurde eine ionische Interaktion, wahrscheinlich sogar eine Salzbildung angenommen.

Weiterführend wurde die minimale Konzentration an Eudragit® E ermittelt, die zur vollständigen bathochromen Verschiebung der UV-Maxima notwendig war. Dies war ab einem molaren Verhältnis von etwa 18 mol Piroxicam pro mol Eudragit® E erreicht.

5.2.2 INFRAROTSPEKTROSKOPIE (FT-IR)

5.2.2.1 PIROXICAM

Zunächst wurden die Spektren des unbehandelten Piroxicams und des Monohydrates aufgenommen. Mittels Literaturdaten wurden die erhaltenen Spektren bestätigt und wichtige Banden den entsprechenden funktionellen Gruppen zugeordnet (Vrečer et al., 1991; Lin et al., 1996; Taddei et al., 2001).

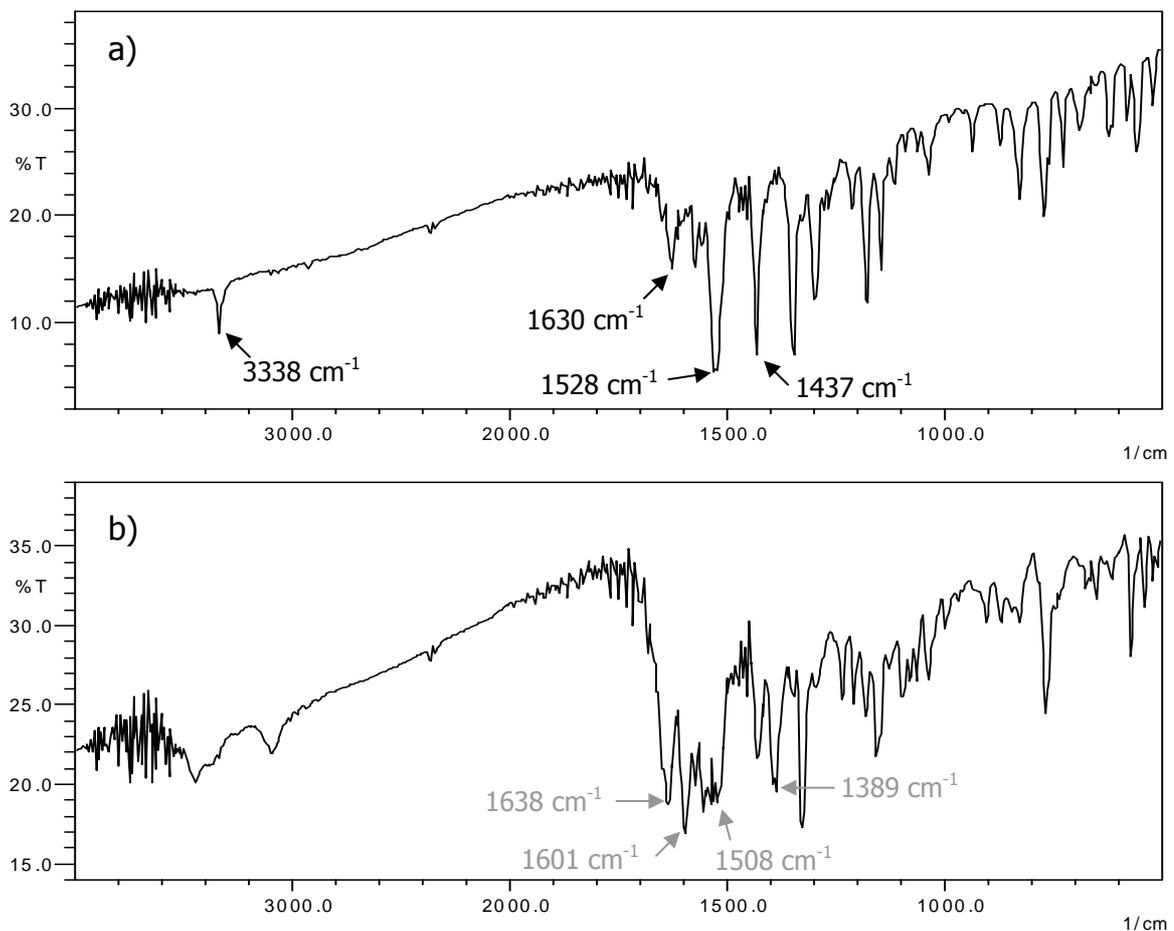


Abbildung 5.9 FT-IR-Spektren a) des unbehandelten Piroxicams und b) des Monohydrates

Das eingesetzte Piroxicam lag in der stabileren tautomeren Form des Enols vor, ermittelt durch die fehlende Bande bei 1724 cm^{-1} . Zudem konnte die vorhandene polymorphe Form ermittelt werden, da sich diese durch intra- und intermolekulare Wasserstoffbrücken unterscheiden. Somit wurde für den Wirkstoff anhand der FT-IR-Banden der enthaltenen Amidfunktion bei 1630 cm^{-1} bzw. 1528 cm^{-1} die

Modifikation I nachgewiesen. Die erste Bande resultierte durch intramolekulare Wasserstoffbrücken der Amidfunktion (Lin et al., 1996). Weitere charakteristische Absorptionsbanden des Amides bzw. des Enols liegen bei 3385 cm^{-1} für die Form II und bei 3330 für die Form I (Vrečer et al., 1991), welche hier für das unbehandelte Piroxicam leicht verschoben bei 3338 cm^{-1} detektiert wurde. Somit wurde die Existenz der Modifikation I bestätigt.

Das Monohydrat, welches durch Rekristallisation aus wässrigem Medium hergestellt wurde, wies ein verändertes Spektrum auf. Unter anderem fand eine Verschiebung der charakteristischen IR-Banden des Amides statt, und zwar von 1630 cm^{-1} aufgespalten zu 1601 cm^{-1} bzw. 1638 cm^{-1} und zudem von 1528 cm^{-1} zu 1508 cm^{-1} . Weitere Bandenverschiebungen zu meist kürzeren Wellenlängen stimmten mit denen von Taddei et al. beobachteten Veränderungen überein. Der Grund für die Verschiebungen liegt in der zwitterionischen Struktur des Monohydrates, welche durch interne Rotationen und Protontransfer gebildet wird und andere intramolekulare Wasserstoffbrücken ermöglicht (Taddei et al., 2001).

5.2.2.2 PIROXICAM UND EUDRAGIT[®] E

Die FT-IR-Spektren der Proben, die Piroxicam und Eudragit[®] E enthielten und entweder durch Lösen in Methanol, Suspendieren der Substanzen in Wasser oder auch durch mechanisches Verreiben hergestellt wurden, zeigten klare Veränderungen im Vergleich zu denen des reinen Piroxicams (s. Abb. 5.10). Es traten sowohl neue Absorptionsbanden als auch Verschiebungen zu anderen Wellenlängen auf, die in den drei verschiedenen Proben aus Piroxicam und Eudragit[®] E ähnlich waren, deren Intensität aber variierte.

Wie bereits erläutert, wurde die Piroxicam-Bande bei 1630 cm^{-1} durch die vorhandene intramolekulare Wasserstoffbrücke der Amidfunktion hervorgerufen. Die dazugehörige zweite Amid-Bande lag bei 1528 cm^{-1} . Zusammen mit Eudragit[®] E fand eine Verschiebung dieser charakteristischen Banden zu 1638 cm^{-1} bzw. 1508 cm^{-1} statt, welche durch den Verlust der intramolekularen H-Brücke durch molekulare Wechselwirkungen des Wirkstoffes mit Eudragit[®] E erklärt werden konnte.

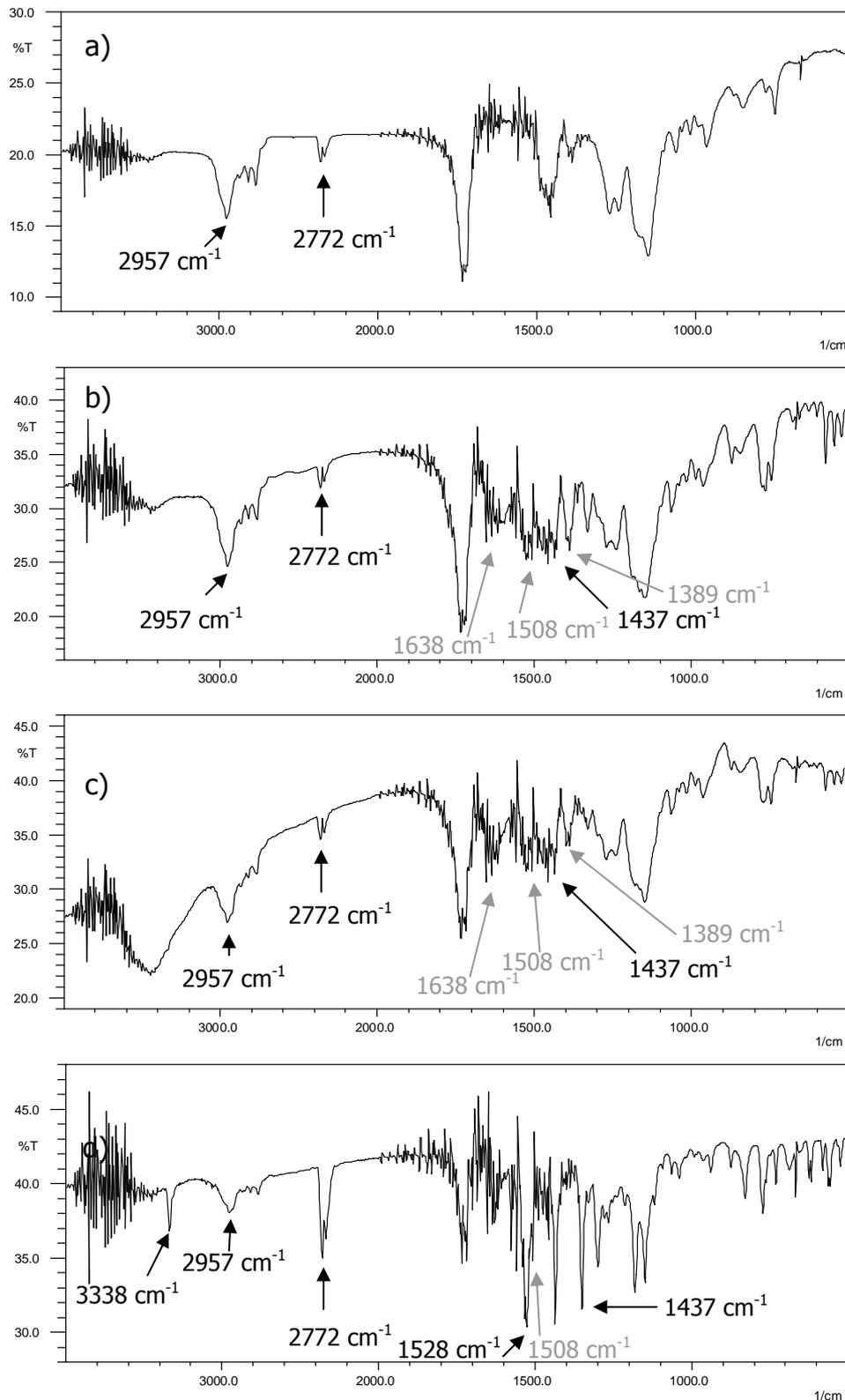


Abbildung 5.10 FT-IR-Spektren von a) Eudragit[®] E bzw. von 20 % (m/m) Piroxicam in Eudragit[®] E, hergestellt aus b) Lösung in Methanol, c) Suspension in Wasser und d) mechanische Verreibung; inkl. charakteristischer Banden von Piroxicam (Form I), Eudragit[®] E (schwarz) und des Monohydrates (grau)

Dieses Phänomen wurde bereits von Lin et al. beobachtet, wobei die Autoren jedoch von einem Wechsel der Modifikation zur Form II ausgingen (Lin et al., 1996). In diesem Fall hätte jedoch die Bande bei 1528 cm^{-1} bleiben müssen. Zudem hätte eine Verschiebung der Amidbande der Form I von 3338 cm^{-1} zu längeren Wellenzahlen von etwa 3385 cm^{-1} (Form II) stattfinden müssen, was für alle drei Proben mit Eudragit® E nicht der Fall war. Stattdessen war in der aus Methanol hergestellten Probe diese Absorptionsbande gar nicht detektierbar, genau wie bei dem Monohydrat. Des Weiteren beobachteten Lin et al. bei der Kombination aus Piroxicam und Eudragit® E neue Banden bei 1601 und 1331 cm^{-1} , deren Auftreten durch eine mögliche Komplexbildung der eingesetzten Materialien erklärt wurde (Lin et al., 1995). Die gleichen Banden wurden dagegen in der vorliegenden Arbeit im Spektrum des Monohydrates detektiert.

Interessanterweise stimmten viele der in dieser Arbeit detektierten Bandenverschiebungen der Zubereitungen mit Eudragit® E gegenüber dem reinen Piroxicam mit denen des Monohydrates überein. Insgesamt wurden für die Proben aus Piroxicam und Eudragit® E verschiedene IR-Banden detektiert, welche meist für die Form I oder auch das Monohydrat charakteristisch waren. Dabei waren Variationen in der Intensität bzw. der Lage zu erkennen, die auf die verschiedenen Herstellungsarten der Proben zurück zu führen waren. Auch bei der physikalischen Mischung waren Interaktionen zwischen den beiden Substanzen erkennbar, doch dominierten die typischen Banden der Form I.

Taddei et al. zeigten, dass verschiedene Salze des Piroxicams in FT-IR- und Raman-Spektren typische Banden sowohl für die Form I als auch für das Monohydrat enthielten. Dabei variierten sowohl die Intensität als auch die Wellenzahlen verglichen mit denen des Monohydrates. Daraus wurde gefolgert, dass auch wenn die Derivate mit der zwitterionischen Struktur des Monohydrates beschrieben werden konnten, doch unterschiedliche Wasserstoffbrückenbindungen vorhanden waren (Taddei et al., 2001).

Demnach unterstützten die Ergebnisse der FT-IR-Untersuchungen die Theorie, dass das Piroxicam in Anwesenheit des Eudragit® E eine ionische Struktur ausgebildet hat, vielleicht sogar eine Salzbildung stattfand. An dem intermolekularen Protontransfer

waren vermutlich die saure Enolfunktion des Piroxicams und die basische Dimethylaminogruppe des Eudragit[®] E beteiligt. Dieses Ergebnis widerspricht demnach der Aussage von Lin et al., dass Piroxicam und Eudragit[®] E miteinander kompatibel sind und besonders Wasserstoffbrückenbindungen für die Wechselwirkungen verantwortlich sind (Lin et al., 1995 und 1996).

Um mögliche Veränderungen am FT-IR-Spektrum des Eudragit[®] E festzustellen, wurden besonders die Banden der Dimethylaminogruppe des basischen Polymers bei etwa 2957 und 2772 cm⁻¹ (bzw. 2882 und 2772 cm⁻¹ bei Kotiyan und Vavia, 2001) herangezogen. An diesen Banden konnten in Anwesenheit mit Piroxicam keine deutlichen Veränderungen beobachtet werden. Trotzdem ist eine Beteiligung dieser funktionellen Gruppe nicht auszuschließen, da mit nur 20 % (m/m) Piroxicam in der Probe das Eudragit[®] E im Überschuss vorhanden war.

5.2.2.3 PIROXICAM UND PVP K30 BZW. HPMC

Der Vergleich der Spektren des reinen Piroxicams mit der Kombination des Wirkstoffes mit PVP bzw. HPMC brachte keine deutlichen Unterschiede hervor (s. Abb. 5.11). Den FT-IR-Spektren nach lag noch immer die Modifikation I des Piroxicams vor, nur mit HPMC schien ein Anteil an Modifikation II vorhanden gewesen zu sein. Diese Ergebnisse korrelierten mit den Beobachtungen der mikroskopischen Untersuchung (s. Kap. 5.2.1.3).

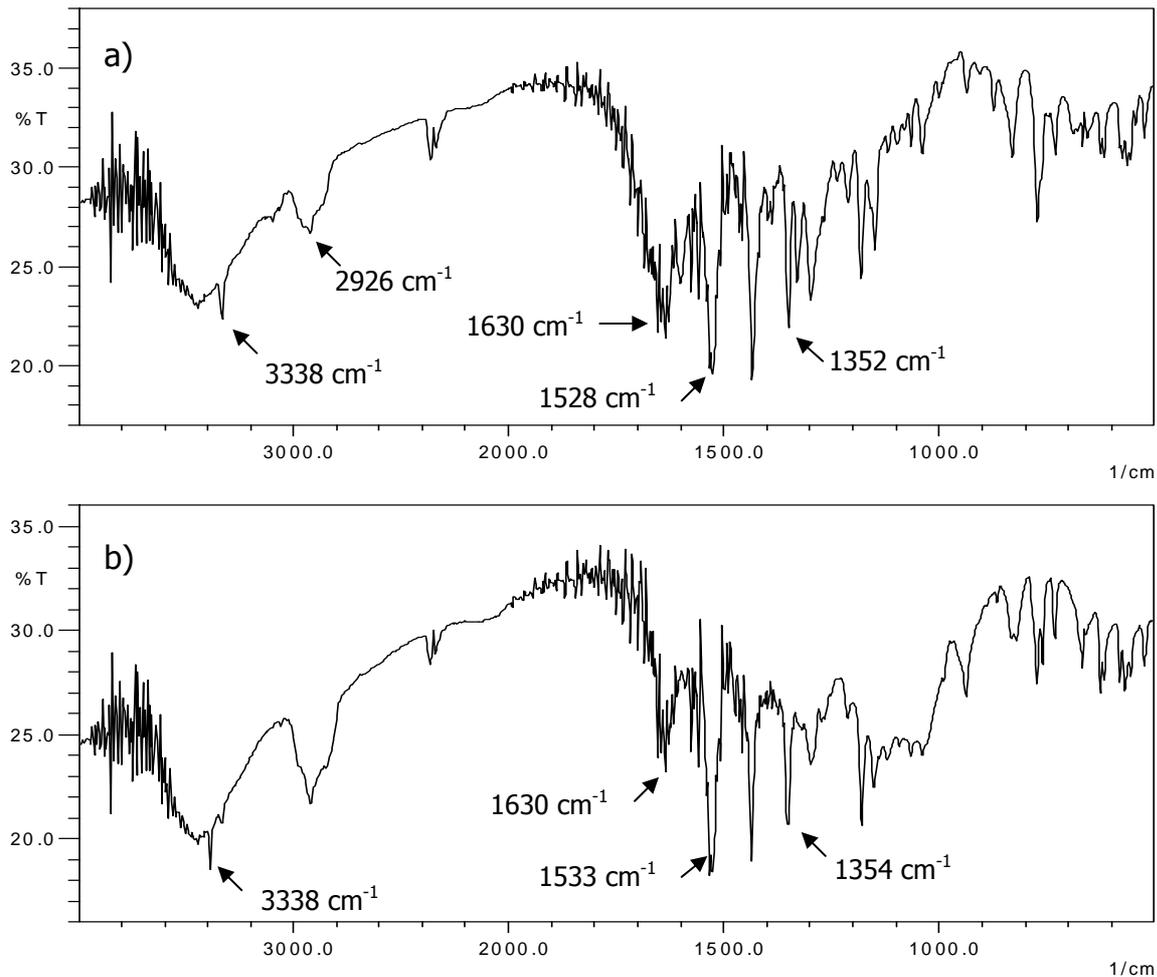


Abbildung 5.11 FT-IR-Spektren von 20 % (m/m) Piroxicam in a) PVP K30 bzw. b) HPMC, hergestellt durch Lösen in Methanol und Verdunstung desgleichen

Durch die Kristallisation von Piroxicam aus Methanol bei Raumtemperatur wurde die Form II des Arzneistoffes erwartet (Vrečer et al., 2003). Demnach müssen also Wechselwirkungen zwischen Piroxicam und den Polymeren PVP K30 und HPMC stattgefunden haben, welche die erwartete Umwandlung in die instabilere Form II des Piroxicams behinderten. Diese waren jedoch nicht in den IR-Spektren sichtbar. Die Spektren der Polymere sind im Anhang dargestellt.

Tantishaiyakul et al. untersuchten die Interaktionen zwischen Piroxicam und PVP K30 in Festen Dispersionen unter anderem mittels IR-Spektroskopie (Tantishaiyakul et al., 1996). Eine charakteristische und breite Bande von PVP liegt demzufolge bei 3048 – 3718 cm⁻¹. Sie konnten Veränderungen der IR-Spektren durch Wasserstoffbrückenbindungen zwischen PVP und Piroxicam detektieren, wobei das

Mengenverhältnis von Piroxicam zu PVP einen Einfluss hatte. Es interagiert anscheinend nur ein Teil des Piroxicams mit dem Polymer. In der vorliegenden Arbeit wurde daher davon ausgegangen, dass zwischen Piroxicam und PVP anteilig Wasserstoffbrückenbindungen stattgefunden haben.

Für Interaktionen zwischen Piroxicam und HPMC lagen keine Daten vor, jedoch wurde angenommen, dass ebenfalls Wasserstoffbrücken die vorherrschenden Wechselwirkungen waren, auch wenn sie nicht im IR-Spektrum erkennbar waren.

Beide Polymere konnten somit als kompatibel mit Piroxicam angesehen werden.

5.2.3 THERMOANALYSE

5.2.3.1 PIROXICAM UND POLYMERE

Zur weiteren Charakterisierung der verschiedenen Proben aus Piroxicam und den Polymeren wurde eine Thermoanalyse mittels DSC durchgeführt. Die Ergebnisse sind in den folgenden Abbildungen aufgeführt. Dabei sind die einzelnen Kurven zur besseren Übersichtlichkeit parallel nach oben verschoben dargestellt.

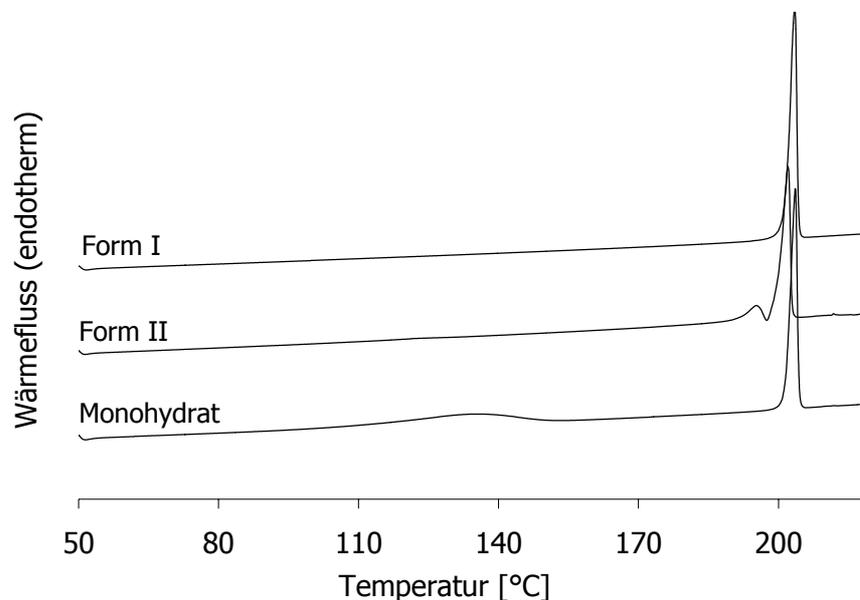


Abbildung 5.12 DSC-Aufheizkurven der Piroxicam-Modifikationen, Heizgeschwindigkeit 10 K min^{-1}

Zunächst erfolgte die Untersuchung der einzelnen Substanzen. Das unbehandelte Piroxicam, also die Form I, und das Monohydrat wiesen beide einen Schmelzpunkt von 201.6 °C auf (s. Abb. 5.12). Dabei ist zu beachten, dass das Monohydrat thermodynamisch instabil ist und sich unter Ausbildung eines Dehydratationspeaks bei ca. 130 °C in die stabile Form I umwandelte. Dies deutet laut Vrečer et al. darauf hin, dass die Kristallisation des Monohydrates schnell ablief (Vrečer et al., 2003). Die unter Verwendung von Methanol hergestellte Piroxicam-Modifikation stellte die Form II dar. Deren Kurve wies zwei getrennte Peaks auf, wobei der kleinere Peak mit dem theoretischen Schmelzpunkt der Form II übereinstimmte (Vrečer et al., 2003). Die Form II ist die thermodynamisch instabilere Modifikation und somit erfolgte bei beginnender Schmelze eine Umwandlung in die stabilere Form I (Vrečer et al., 1991). Die DSC-Kurven der Polymere Eudragit® E, PVP K30 und HPMC zeigten außer für die bei PVP K30 detektierte Dehydratation bei etwa 80 °C keine auffälligen Wärmeumsätze (s. Abb. 5.13).

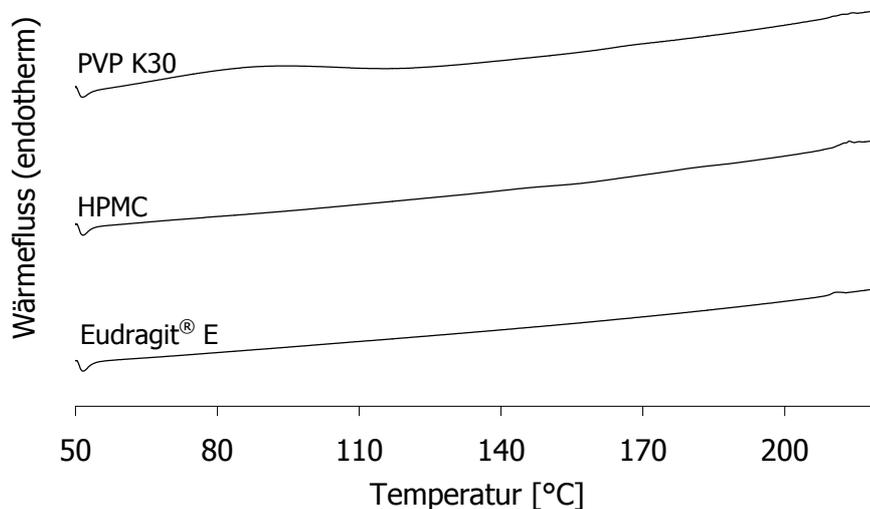


Abbildung 5.13 DSC-Aufheizkurven der einzelnen Polymere, Heizgeschwindigkeit 10 K min⁻¹

Für die Auswertung der verschiedenen Kombinationen aus Piroxicam und Polymer war für das Ausmaß der Wärmeumsätze zu beachten, dass nur 20 % (m/m) Wirkstoff enthalten war. Bielefeldt stellte fest, dass ab einer Menge von 0.146 mg Piroxicam eine Schmelzendotherme deutlich zu erkennen war (Bielefeldt, 2005). Die

im Rahmen dieser Untersuchung eingesetzten Mengen lagen alle deutlich über dieser Detektionsgrenze, so dass das Fehlen eines Peaks nicht durch zu geringe Konzentrationen ausgelöst werden konnte.

5.2.3.2 PIROXICAM UND EUDRAGIT[®] E

Interessante Ergebnisse ergaben sich durch die verschiedenen Herstellungsweisen der Kombinationen aus Piroxicam und dem basischen Polymethacrylat-Copolymer Eudragit[®] E (s. Abb. 5.14). In den Kurven der Probe, die durch Lösen der Substanzen in Methanol erhaltenen wurden, konnte kein Schmelzvorgang des Piroxicams beobachtet werden. Demnach lag das Piroxicam nicht mehr im kristallinen Zustand vor. Die Probe stellte eine nach der Lösungsmethode erzeugte Feste Dispersion dar.

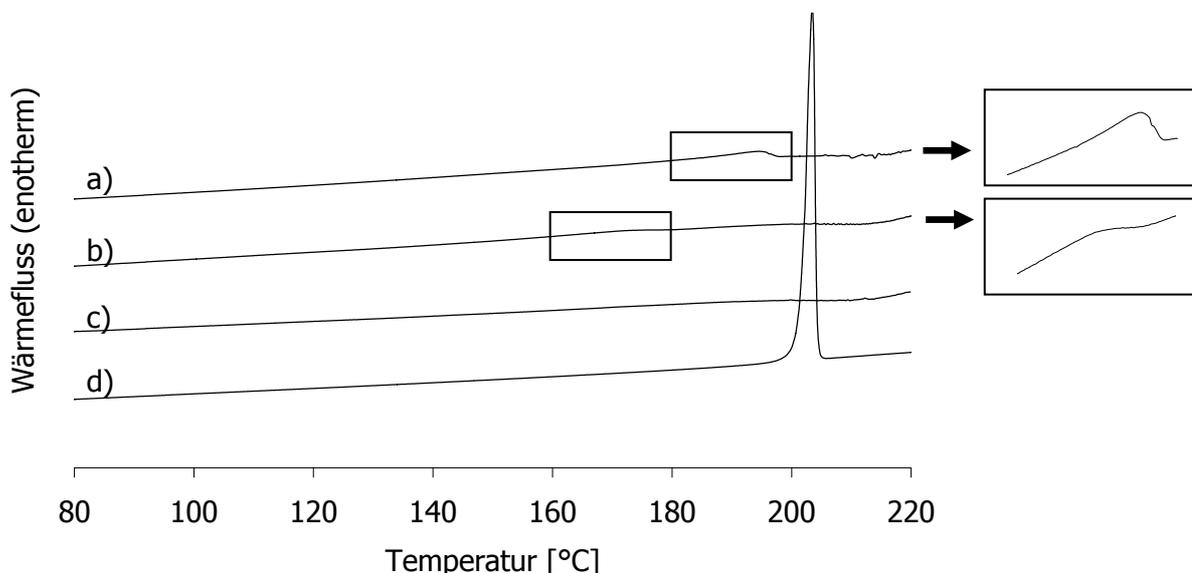


Abbildung.5.14 DSC-Aufheizkurven verschiedener Proben aus 20 % (m/m) Piroxicam und Eudragit[®] E; a) als Pulvermischung, b) als physikalische Mischung, c) kristallisiert aus Methanol und d) Piroxicam Modifikation I, Ausschnitte vergrößert dargestellt, Heizgeschwindigkeit 10 K min⁻¹

Bei der durch Verreibung hergestellten physikalischen Mischung wurde eine sehr geringe Schmelzendotherme bei circa 160 bis 180 °C detektiert, welche bei höheren Heizgeschwindigkeiten deutlicher zu erkennen war (Daten nicht gezeigt). Im Gegensatz dazu zeigte die Mischung aus Piroxicam und Eudragit[®] E ohne mechanische Belastung einen verhältnismäßig starken Schmelzpeak, aber erst bei

höheren Temperaturen von 185 bis 195 °C. Lin et al. fanden für physikalische Mischungen mit jeweils 50 % (m/m) Piroxicam in Eudragit[®] E, welche unterschiedlich stark mechanisch belastet wurden, vergleichbare Schmelzendothermen bei etwa 188/189 °C (Lin et al., 1996).

Somit gab es einen Unterschied zwischen der mechanischen Verreibung und der reinen Pulvermischung, und zwar nicht nur in der Lage sondern auch im Ausmaß der Schmelzendotherme.

Zur genaueren Betrachtung der Vorgänge wurden Piroxicam und Eudragit[®] E zusammen thermomikroskopisch beobachtet (Abb. 5.15).

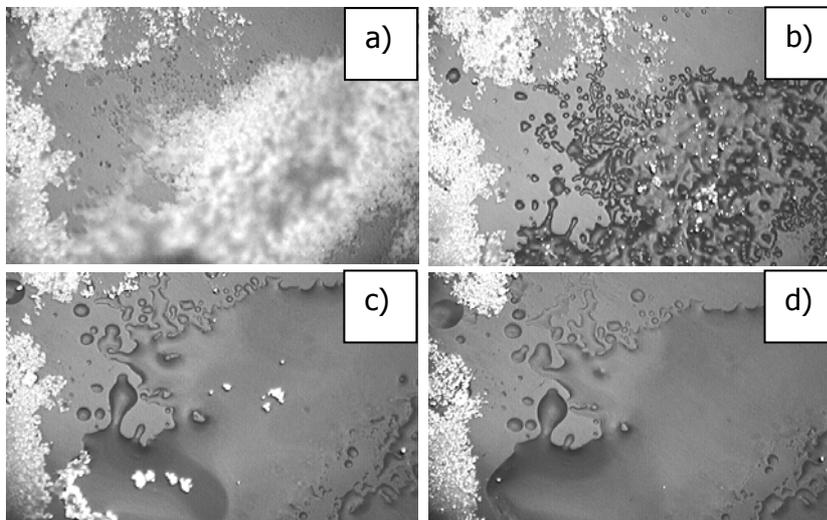


Abbildung 5.15 Thermomikroskopische Aufnahmen mit polarisiertem Licht von Piroxicam und Eudragit[®] E a) 60, b) 105, c) 140 und d) 180 °C

Bei Raumtemperatur lagen beide Substanzen im festen Zustand vor. Da das Eudragit[®] E unter dem Polarisationsmikroskop ebenfalls hell erschien, lag es anscheinend im teilkristallinen Zustand vor. Bei der Erhöhung der Temperatur verflüssigte sich das Eudragit[®] E ab etwa 100 °C. Das Piroxicam war nun deutlich von dem Polymer zu unterscheiden. Bei circa 140 - 150 °C begannen die ersten Piroxicam-Kristalle, die mit dem flüssigen Eudragit[®] E in Kontakt waren, den festen Zustand zu verlieren. Je höher die Temperatur, desto schneller fand dieser Vorgang statt, wobei die größeren Agglomerate zuletzt schmolzen (ca. 180°C). Die Piroxicam-Kristalle, welche nicht mit dem Eudragit[®] E in Kontakt treten konnten, schmolzen erst bei etwa 200 °C, also am Schmelzpunkt der Form I.

Diese Beobachtungen korrelierten mit der Schmelzendotherme der Pulvermischung aus Piroxicam und Eudragit® E.

Der Schmelzpunkt einer Substanz sinkt mit kleinerer Partikelgröße (Riesen und Widmann, 1984). Durch die mechanische Verreibung wurden in der physikalischen Mischung die Agglomerate zerstört und die einzeln vorliegenden Wirkstoffpartikel schmelzen schneller. Dadurch könnte der Unterschied zwischen den Mischungen mit und ohne mechanische Energie erklärt werden.

Dass der Schmelzpeak der physikalischen Mischung so klein war, könnte mit der Mechanochromie des Piroxicams zusammenhängen. Mechanochromie bedeutet, dass ein Farbwechsel durch mechanischen Stress erfolgt (Sheth et al., 2005). Bei der Herstellung der physikalischen Mischung wurde eine verstärkte Gelbfärbung beobachtet. Die zwitterionische Struktur des Piroxicams ist gelb, genau wie auch das Monohydrat. Sheth et al. stellten durch kryogene Vermahlung amorphes Piroxicam her, dessen gelbe Farbe auf einen Anteil an zwitterionischen Piroxicam-Molekülen zurückgeführt wurde. Diese ionische Struktur wurde durch intermolekularen Protonentransfer erhalten, ausgelöst durch die mechanische Belastung (Sheth et al., 2005). Diese Struktur ist sehr instabil. Es wäre jedoch denkbar, dass der intermolekulare Protonaustausch auch mit einem anderen Molekül, beispielsweise dem Eudragit® E erfolgt, welches an der basischen Dimethylaminofunktion das Proton aufnehmen und das entstehende Enolat des Piroxicams stabilisieren könnte.

5.2.3.3 PIROXICAM UND PVP K30 BZW. HPMC

Bei den Proben, die Piroxicam und PVP K30 bzw. HPMC enthielten, wurden nur sehr geringe Schmelzendothermen ermittelt, welche nur durch extreme Vergrößerungen erkennbar waren. Die Peaks lagen unterhalb von 200 °C, wobei die Schmelzendotherme mit HPMC bei noch niedrigeren Temperaturen lag. Die Proben entsprachen Festen Dispersionen, hergestellt nach der Lösungsmethode. Die Schmelzpeaks waren verringert, auch wenn beachtet wurde, dass der Anteil an Piroxicam nur 20 % (m/m) betrug. Es fanden also Wechselwirkungen statt, welche die Rekristallisation des Piroxicams verringerten, auch wenn noch Kristalle vorhanden waren. Tantishaiyakul et al. konnten bei gleicher Heizgeschwindigkeit in einer Festen

Dispersion aus 20 % (m/m) Piroxicam in PVP K30 keine Schmelzendotherme mehr detektieren (Tantishaiyakul et al., 1996).

5.3 WIRKSTOFF UND VERGLEICHSZUBEREITUNGEN

5.3.1 PARTIKELGRÖÖE DES WIRKSTOFFES PIROXICAM

Die Bestimmung der mittleren Partikelgröße von Piroxicam erfolgte mittels Laserdiffraktometrie (vgl. Kap. 4.1). Die Ergebnisse der vier Messungen lagen bei $5.04 \pm 0.42 \mu\text{m}$. Auf Grund der kleinen Partikelgröße konnte der Wirkstoff ohne weitere Vorbehandlung zur Herstellung der Sprühsuspensionen eingesetzt werden.

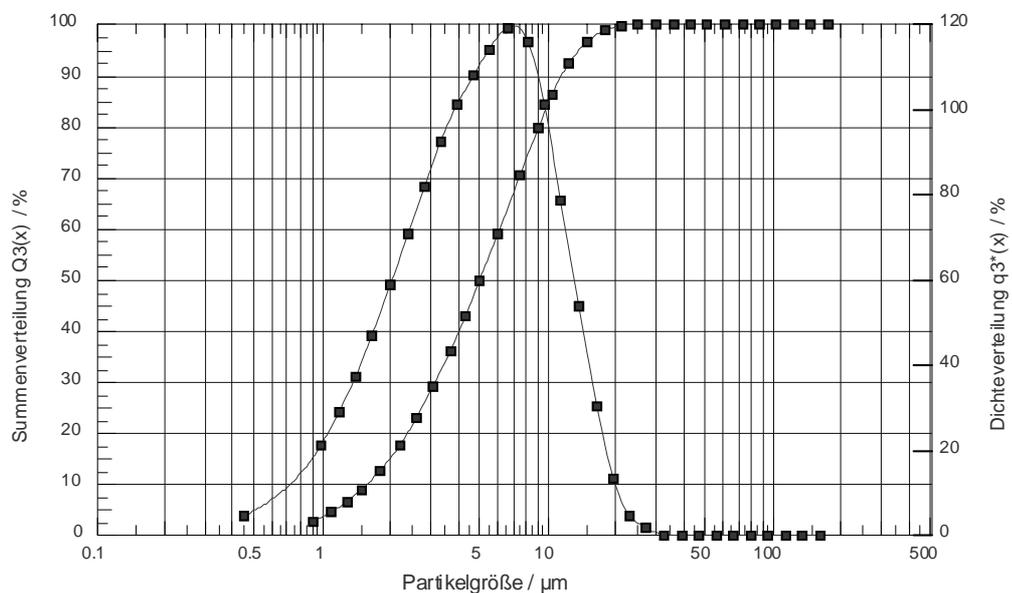


Abbildung 5.16 Partikelgrößenverteilung des Wirkstoffes Piroxicam, Beispielmessung

5.3.2 FREISETZUNGEN DER VERGLEICHSZUBEREITUNGEN

Zunächst wurden die Freisetzungzeiten $t_{80\%}$ des pulverförmigen Piroxicams und der physikalischen Mischungen mit 10 % (m/m) Piroxicam in PVP bzw. HPMC ermittelt (Abb. 5.17).

Das Piroxicam-Pulver löste sich verhältnismäßig langsam ($t_{80\%} = 37.1 \text{ min}$), aber dennoch vollständig auf. Auffällig war die mit $\pm 9.7 \text{ min}$ große Standardabweichung der $t_{80\%}$ -Werte des Piroxicam-Pulvers. Der Literatur konnten unterschiedliche Angaben zu Freisetzungzeiten von Piroxicam in künstlichem Magensaft ohne Pepsin

entnommen werden, bei denen die Auflösung meist langsamer und unvollständig waren (Ingkatawornwong et al., 2001; Fernández et al., 1993; Tantishaiyakul et al., 1996). Bei dem Vergleich mit der aufgeführten Literatur war jedoch zu beachten, dass der physikalische Zustand des eingesetzten Piroxicams unbekannt war. Das im Rahmen dieser Arbeit verwendete Piroxicam wies eine sehr geringe Partikelgröße auf (s. Kap. 5.3.1), welche die im Verhältnis schnelle und vollständige Freisetzung bedingen konnte.

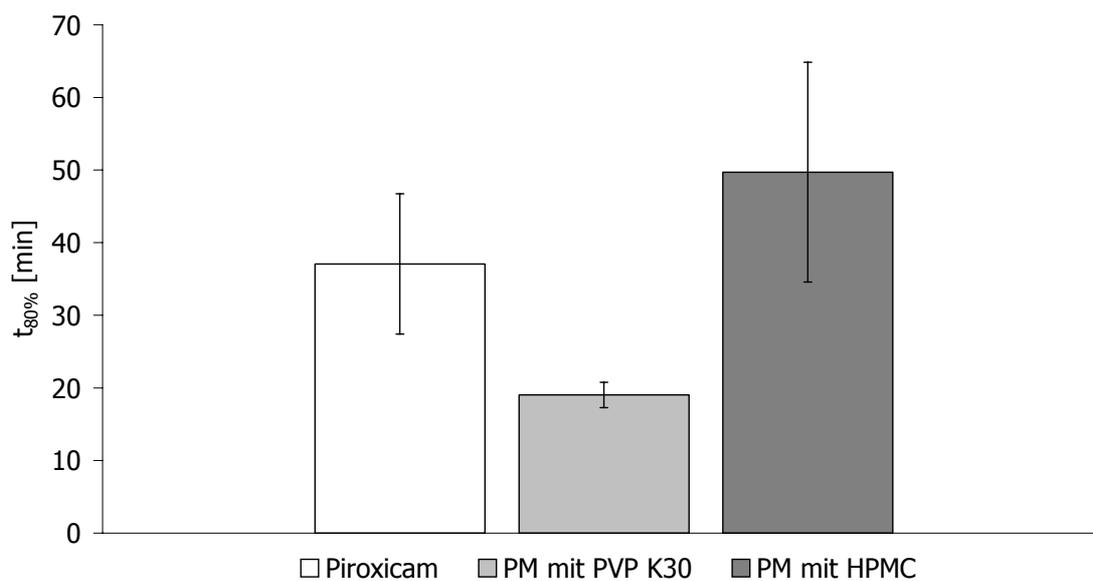


Abbildung 5.17 Vergleich der Freisetzungzeiten $t_{80\%}$ des Piroxicam-Pulvers und der physikalischen Mischungen (PM) aus 10 % (m/m) Piroxicam mit PVP K30 bzw. HPMC, $\bar{x} \pm s$, $n=6$

Bei der physikalischen Mischung mit PVP K30 halbierten sich die Freisetzungzeiten circa und die einzelnen Freisetzungskurven zeigten geringe Abweichungen untereinander. Wider Erwarten erhöhten sich die $t_{80\%}$ -Werte unter Verwendung von HPMC und unterlagen noch größeren Schwankungen (± 15.1 min) als das Piroxicam-Pulver selber.

Üblicherweise erreicht man durch die Verarbeitung schwerlöslicher Arzneistoffe mit hydrophilen Polymeren zu physikalischen Mischungen eine schnellere Wirkstoff-Freisetzung (Tantishaiyakul et al., 1996; Patel et al., 2003). Dieser Effekt wird mit PVP K30 bestätigt. Die langsame und stark variierende Freisetzung der

physikalischen Mischung mit HPMC lässt sich durch die höhere Viskosität (s. Kap. 5.4.1) und die ausgeprägte Quellung dieses Polymers erklären, die den Kontakt des Wirkstoffes mit dem FreisetzungsmEDIUM und damit den Auflösungsprozess anscheinend behindert.

5.4 EIGENSCHAFTEN DER SPRÜHSUSPENSIONEN

5.4.1 VISKOSITÄT

Bei der Messung der Viskosität (s. Kap. 4.4.2.1) der unterschiedlichen Piroxicam-Suspensionen wurde in allen Fällen eine Fließgrenze detektiert. Diese zeichnet sich durch einen extremen Abfall der Viskosität bei niedrigeren Schergeschwindigkeiten aus. Eine genaue Bestimmung der Fließgrenzen ist nur über statische Messmethoden, z.B. Viskowaagen, möglich (Voigt, 2000). Bei den untersuchten Suspensionen lagen die Fließgrenzen bei sehr geringen Schubspannungen von ca. 10^{-1} bis 10^{-2} Pa, so dass diese beim Versprühen der Suspensionen keine Probleme hervorrufen konnten. In Abbildung 5.18 sind die Fließkurven der Suspensionen mit PVP K30 beispielhaft dargestellt.

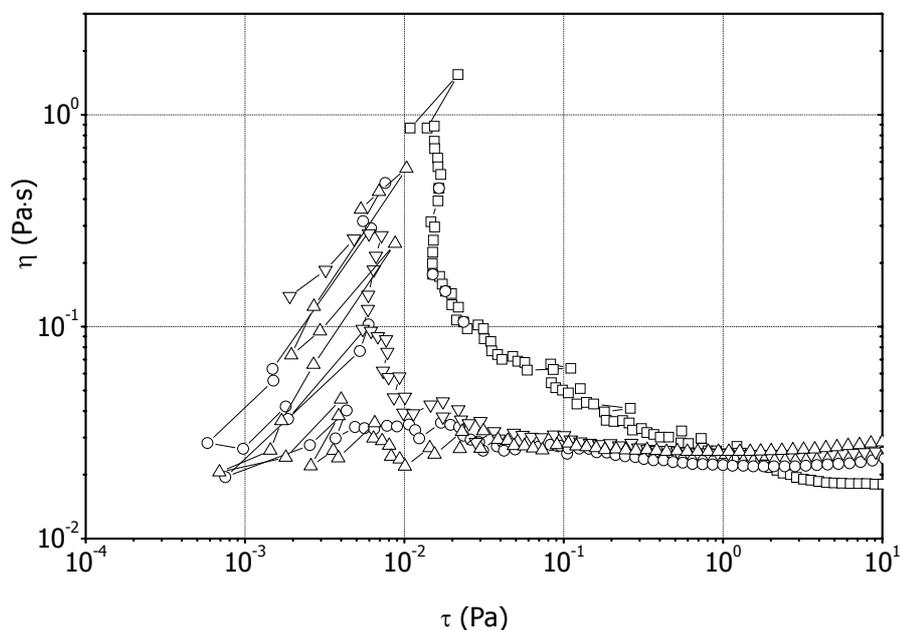


Abbildung 5.18 Fließkurven der Sprühsuspensionen mit PVP K30 bei 25 °C, Konzentration an Piroxicam im Polymer in Prozent (m/m): -□- 33 %, -O- 20 %-
 ▽- 14 %, -△- 10 %

Die dynamischen Viskositäten der Suspensionen wurden aus dem Newtonschen Bereich als Mittelwert der zehn letzten Messwerte der Kegel-Platte-Messapparatur ermittelt (s. Tab. 5.2). Für PVP K30 wurden diese Viskositätswerte bei einer Schergeschwindigkeit von ca. $400 - 1500 \text{ s}^{-1}$ und für HPMC bei $170 - 1500 \text{ s}^{-1}$ aufgenommen. Die Sprühsuspensionen mit PVP K30 wiesen viel geringere Viskositäten auf als diejenigen mit HPMC. Bei beiden Polymeren stieg die Viskosität mit zunehmendem Polymeranteil an, besonders ausgeprägt bei HPMC. Die Feststoffkonzentration an Piroxicam in den Suspensionen, welche mit steigendem Polymeranteil sank, spielte demnach anscheinend eine untergeordnete Rolle in bezug auf die resultierende Viskosität.

Tabelle 5.2 Dynamische Viskositäten der Sprühsuspensionen aus dem Newtonschen Bereich bei 25 °C, Prozentangaben in m/m, $\bar{x} \pm s$, n=10

Piroxicam / PVP K30 [%]	Polymer in der Suspension [%]	Viskosität [mPa s]
10	18.0	25.7 ± 0.3
14	17.1	25.0 ± 0.3
20	16.0	22.1 ± 0.2
33	13.3	18.0 ± 0.1

Piroxicam / HPMC [%]	Polymer [%]	Viskosität [mPa s]
10	13.5	122.1 ± 0.3
14	12.9	99.1 ± 0.3
20	12.0	89.2 ± 0.6
33	10.0	59.2 ± 0.7

Je höher die Viskosität, desto schwerer ist die Zerstäubung der Flüssigkeit bei einem Sprühprozess. Es gibt keine festen Vorgaben für die maximal verwendbaren Viskositäten sondern nur Erfahrungswerte. McGinity setzte die obere Grenze für Viskositäten von Sprühmedien bei circa $100 \text{ mPa}\cdot\text{s}$ (McGinity, 1997), so dass nur die Suspension mit 13.5 % HPMC als nicht besonders geeignet anzusehen war.

Die Polymerkonzentrationen und damit die Viskositäten der Suspensionen haben einen starken Einfluss auf die Tröpfchengröße sowie deren Verteilung bei dem Versprühen. Je höher die Viskosität, desto größere Tröpfchen und breitere Tröpfchenverteilungen resultieren, da bei höheren Viskositäten den dynamischen Kräften der atomisierenden Luft ein stärkerer Widerstand entgegengesetzt wird. Weitere wichtige Einflussfaktoren auf die Tröpfchengröße sind der Sprühdruck und die Sprühgeschwindigkeit (Juslin et al., 1995).

Bei der Herstellung der überzogenen Pellets zum Vergleich der beiden Polymere wiesen sowohl Sprühluft als auch Sprühgeschwindigkeit möglichst gleiche und konstante Werte auf, so dass in diesem Fall nur die Viskosität der Suspensionen für unterschiedliche Tröpfchengrößen verantwortlich sein konnte. Es wurden somit für die Suspensionen mit HPMC größere Tröpfchen und eine breitere Verteilung als mit PVP K30 bei der Produktion der Festen Suspensionen auf Pellets erwartet. Die Tröpfchengröße konnte allerdings nicht gemessen werden. Die These wird jedoch durch Petersen et al. unterstützt, die mit den gleichen Polymeren gearbeitet und für HPMC die größeren Tröpfchen gemessen haben (Petersen et al., 2004).

5.4.2 PARTIKELGRÖÖE UND –WACHSTUM

Die Sprüheigenschaften der Suspensionen sind unter anderem abhängig von der Partikelgröße des enthaltenen Feststoffes und dessen Verteilung. Um Veränderungen über den Sprühzeitraum ausschließen zu können, wurde die Partikelgröße in den Suspensionen über einen Zeitraum von 9 Stunden mikroskopisch untersucht (s. Kap. 4.4.2.2). Im Folgenden sind die Ferret-Durchmesser der Piroxicam-Partikel in den verwendeten Sprühsuspensionen aufgeführt (Tab. 5.3). Die Durchmesser direkt nach der Herstellung bzw. nach neun Stunden unter Rühren bei Raumtemperatur zeigten keine Unterschiede. Es fanden folglich über den maximalen Sprühzeitraum von neun Stunden kein sichtbares Partikelwachstum und keine messbare Rekristallisation von Piroxicam statt. Daher war es sehr unwahrscheinlich, dass sich die Sprüheigenschaften der Suspensionen innerhalb der Sprühzeiten veränderten.

Table 5.3 Ferret-Durchmesser der Piroxicam-Partikel in den Sprühsuspensionen, Prozentangabe in m/m, $\bar{x} \pm s$, $n > 1000$ (variiert)

	Piroxicam / Polymer [%]	Ferret-Durchmesser [μm]	
		sofort	nach 9 h
PVP K30	10	3.0 ± 1.84	3.3 ± 1.93
	14	3.1 ± 1.79	3.1 ± 1.60
	20	3.0 ± 1.70	3.0 ± 1.85
	33	2.7 ± 1.38	2.7 ± 1.67
HPMC	10	3.1 ± 1.90	3.1 ± 2.00
	14	3.1 ± 1.83	2.9 ± 1.85
	20	3.3 ± 2.12	3.1 ± 2.09
	33	3.0 ± 1.82	3.3 ± 2.13

Die Mittelwerte der Partikelgrößen stimmten mit dem des in Paraffin suspendierten Piroxicams ($3.2 \pm 2.07 \mu\text{m}$) überein. Der Wirkstoff war durch dessen geringe Größe sehr gut zum Versprühen geeignet. In Abb. 5.19 ist beispielhaft eine mikroskopische Aufnahme einer Suspension aus Piroxicam und PVP K30 aufgeführt.

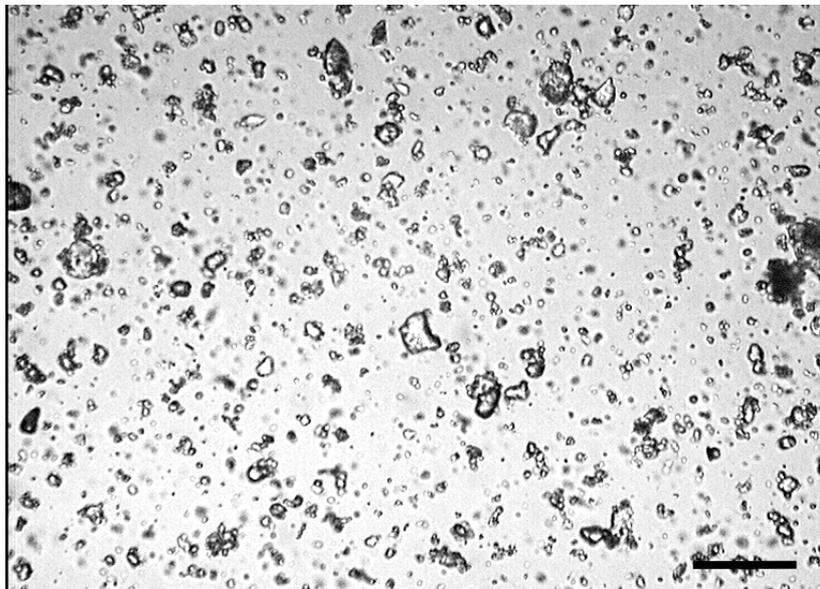


Abbildung 5.19 Mikroskopische Aufnahme der Suspension von 14 % (m/m) Piroxicam in HPMC nach 9 Stunden unter Rühren bei Raumtemperatur, Balken entspricht $20 \mu\text{m}$

5.4.3 SÄTTIGUNGSKONZENTRATION VON PIROXICAM IN DEN SUSPENSIONEN

Die Sättigungskonzentration von Piroxicam war in den Suspensionen mit HPMC deutlich größer als in denen mit PVP K30, bei ähnlichen Polymerkonzentrationen von ca. 13 % (m/m) sogar mehr als vierfach höher (s. Abb. 5.20). Während sich die Sättigungskonzentration von Piroxicam in den Suspensionen mit PVP nur geringfügig veränderte, steigerte sie sich bei HPMC deutlich mit höheren Polymeranteilen in der Suspension. Eine starke Zunahme der Sättigungskonzentration von Piroxicam in Abhängigkeit von der Zeit erfolgte unter Einsatz von 10.0 % bzw. 12.0 % HPMC.

Die höchste Sättigungskonzentration von Piroxicam (ca. 450 mg l⁻¹) wurde mit der HPMC-Konzentration von 13.5 % (m/m) erhalten. Als Konsequenz konnte vermutet werden, dass etwa maximal 3 % des in den Suspensionen enthaltenen Piroxicams in gelöster Form vorlag. Somit war erwartungsgemäß der überwiegende Anteil an Wirkstoff im festen Zustand vorhanden.

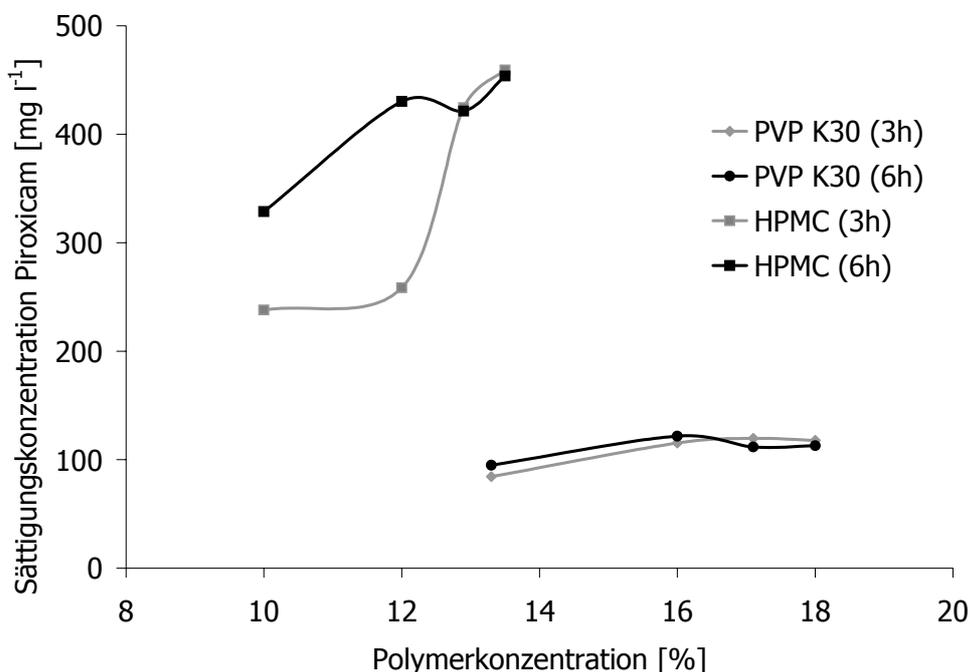


Abbildung 5.20 Sättigungskonzentration von Piroxicam bei RT (23 °C) in den Sprühsuspensionen, Prozentangabe in m/m; n=1

Haack ermittelte eine Sättigungskonzentration von 4.37 mg l^{-1} nach 3 h bei 25 °C in Wasser, die durch die Zugabe von 10 % bzw. 20 % (m/V) PVP zunahm auf ca. 60 mg l^{-1} bzw. 95 mg l^{-1} (Haack, 2001). Die vorliegenden Werte für PVP K30 waren zwar etwas höher, lagen jedoch in einem vergleichbaren Bereich.

Im Rahmen der Freisetzungsforschungen wurde die Sättigungskonzentration von Piroxicam in Abhängigkeit von den Polymeren weitergehend untersucht (s. Kap. 5.5.5.3).

5.5 EIGENSCHAFTEN DER PELLETS ZUM VERGLEICH DER POLYMEREN TRÄGERMATERIALIEN

5.5.1 WASSERGEHALT

Der Wassergehalt der Pellets wurde nach dem Zerkleinern der Pellets und anschließender Extraktionszeit von 20 Minuten mittels Karl-Fischer-Titration bestimmt (vgl. Kap. 4.7.2). Der Wassergehalt der Neutralpellets betrug $1.68 \pm 0.03 \%$ ($n=3$). In Abb. 5.21 ist der Wassergehalt aufgeführt, den die Pellets nach einer Lagerzeit von 1-2 Wochen bzw. nach 12 Monaten unter konstanten Bedingungen (s. Kap. 4.6) aufwiesen. Pro Zusammensetzung der Überzüge wurden drei Chargen produziert und diese dreifach untersucht.

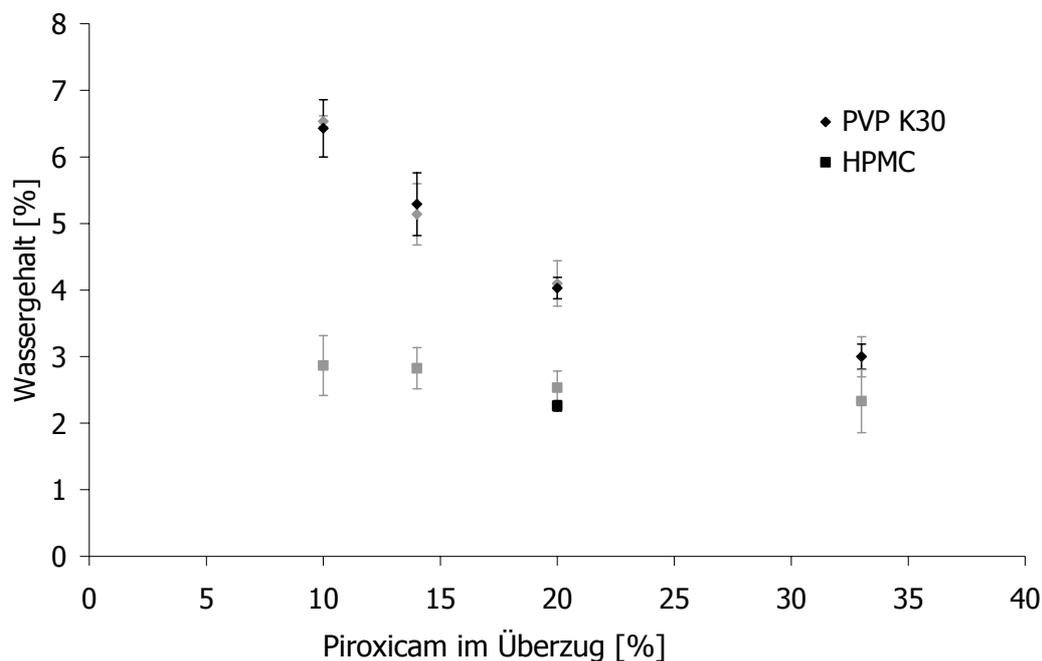


Abbildung 5.21 Wassergehalt überzogener Pellets (PVP K30 bzw. HPMC) direkt nach der Produktion (grau) bzw. nach 12 Monaten (schwarz), Angabe des Gehaltes an Piroxicam im Überzug in Prozent (m/m), $\bar{x} \pm s$, $n=9$

Der Wassergehalt aller Chargen mit PVP sowie derjenigen mit HPMC, die 20 % (m/m) Piroxicam im Überzug enthielten, wurde nach 12 Monaten erneut bestimmt. Diese Untersuchung erfolgte, um eine korrekte Einwaage für die Gehaltsbestimmungen nach 12 Monaten zu gewährleisten. Die Mehrzahl der Chargen mit PVP K30 zeigte einen geringfügig höheren Wassergehalt. Die mit HPMC überzogenen Pellets wiesen für die untersuchte Zusammensetzung bei der zweiten Messung einen signifikant niedrigeren Wassergehalt mit geringeren Standardabweichungen auf ($p=0.05$). Allgemein konnte gezeigt werden, dass unter konstanten Lagerbedingungen nur geringe Änderungen des Wassergehaltes der überzogenen Pellets stattfanden.

Der Wassergehalt der Pellets stieg bei PVP K30 und HPMC mit zunehmender Polymerkonzentration, also auch mit ansteigender Schichtdicke der Überzüge. Dieser Effekt war mit PVP K30 besonders ausgeprägt, wobei der Wassergehalt insgesamt sehr viel höher lag als bei HPMC. Es war daher davon auszugehen, dass das enthaltene Wasser vornehmlich innerhalb der Überzüge vorlag. Beide Träger sind hydrophile Polymere und haben hygroskopische Eigenschaften. Dass diese bei PVP K30 stärker ausgeprägt sind, konnte anhand der vorliegenden Ergebnisse vermutet werden.

5.5.2 MASSE

Die Massen der Pellets wurden in Gruppen von zehn Pellets ausgewogen und in dieser Form auch als Ergebnisse angegeben. Von den in Abbildung 5.22 dargestellten Massen ist der durch Karl-Fischer-Titration ermittelte Wassergehalt (s. Kap. 4.7.2) bereits abgezogen worden.

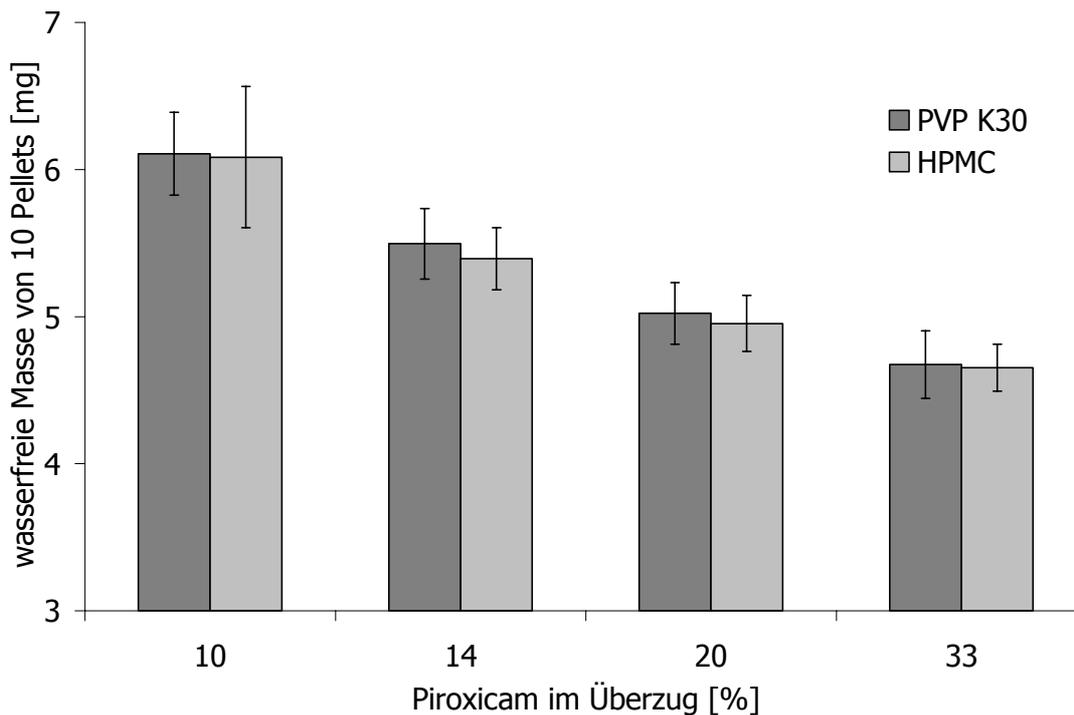


Abbildung 5.22 Wasserfreie Massen der überzogenen Pellets (PVP K30 bzw. HPMC), Angabe des Anteils an Piroxicam im Überzug in Prozent (m/m), $\bar{x} \pm s$, $n=150$

Die Zunahme der Massen mit sinkendem Piroxicam-Anteil im Überzug entstand dadurch, dass insgesamt größere Mengen an Überzug aufgetragen wurden, um bei jeder hergestellten Charge die Menge an Piroxicam pro Pellet konstant zu halten. Die Massen der Pellets mit PVP K30 (dunkle Balken) waren für jede Zusammensetzung etwas höher als mit HPMC, wiesen jedoch in den meisten Fällen geringfügig höhere Schwankungen auf. Unter Betrachtung der einzelnen Chargen zeigten ebenfalls diejenigen, die HPMC als Träger enthielten, geringere Standardabweichungen und Variationskoeffizienten. Die mit HPMC hergestellten Überzüge waren also hinsichtlich der wasserfreien Masse gleichförmiger als diejenigen mit PVP K30. Die Mittelwerte und Standardabweichungen hingen jedoch unter anderem mit den jeweiligen Sprühverlusten der einbezogenen Chargen zusammen.

Die wasserfreie Masse der eingesetzten Charge Neutralpellets betrug $4.10 \text{ mg} \pm 0.12 \text{ mg}$ für zehn Pellets.

5.5.3 MORPHOLOGISCHE BETRACHTUNG MITTLES RASTERELEKTRONEN- MIKROSKOPIE

5.5.3.1 NEUTRALPELLETS

Zu Vergleichszwecken wurden Aufnahmen von den verwendeten Neutralpellets gemacht. In Abbildung 5.23 wird sichtbar, dass sie eine verhältnismäßig gleichmäßige Form aufwies. Die Oberfläche zeigte bei einer starken Vergrößerung eine poröse Struktur, welche in Abbildung 5.24 dargestellt ist.

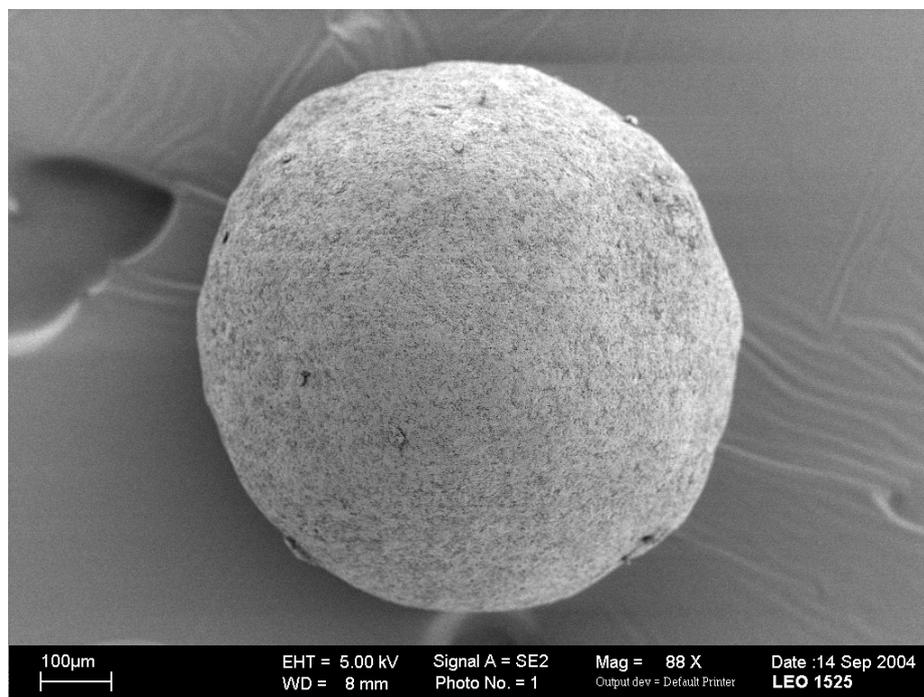


Abbildung 5.23 Übersicht eines Neutralpellets bei 88-facher Vergrößerung im REM

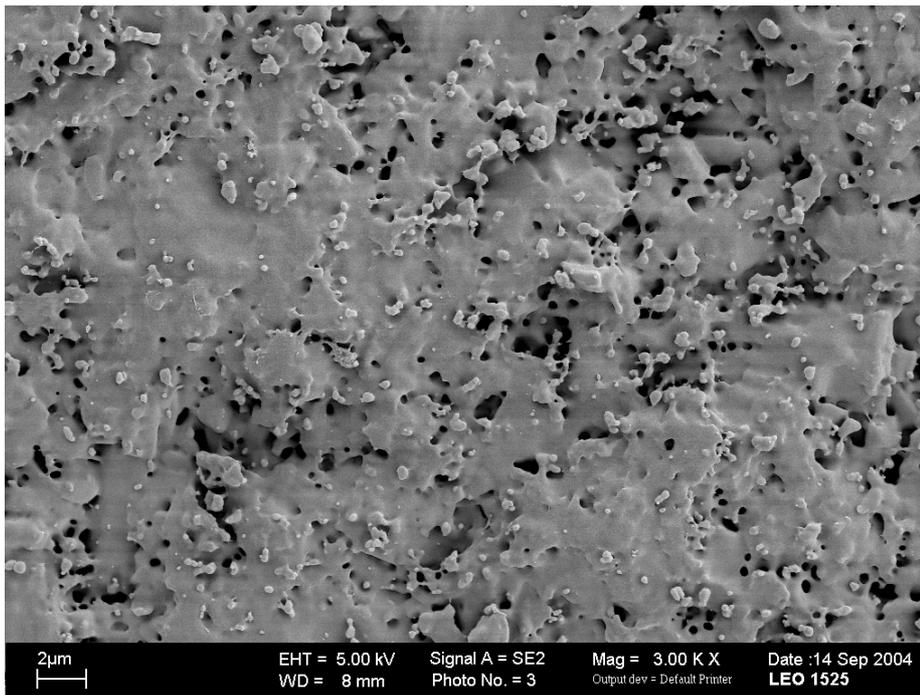


Abbildung 5.24 *Detail der Oberfläche eines Neutralpellets bei 3000-facher Vergrößerung im REM*

5.5.3.2 FESTE SUSPENSIONEN AUF PELLETS MIT PVP K30

5.5.3.2.1 Oberfläche

Wie bereits in Kap. 4.7.7.1 erwähnt, konnte trotz der durchgeführten Vortrocknung und anschließender Aufbewahrung der Pellets über Phosphorpentoxid nicht verhindert werden, dass die Mehrzahl der Überzüge aus Piroxicam und PVP K30 im Vakuum des Rasterelektronenmikroskops aufriss. Lichtmikroskopische Untersuchungen der Pellets vor der Eingabe in das Vakuum zeigten keine Defekte. Die Risse deuteten auf Spannungen innerhalb der Überzüge hin, welche bekanntermaßen bevorzugt auftreten, wenn Feststoffe inkorporiert sind.

In den Übersichtsaufnahmen erschien die Form der Überzüge unregelmäßiger als die der Neutralpellets. Teilweise waren Ausbuchtungen und Wölbungen erkennbar, beispielhaft dargestellt in Abbildung 5.25.

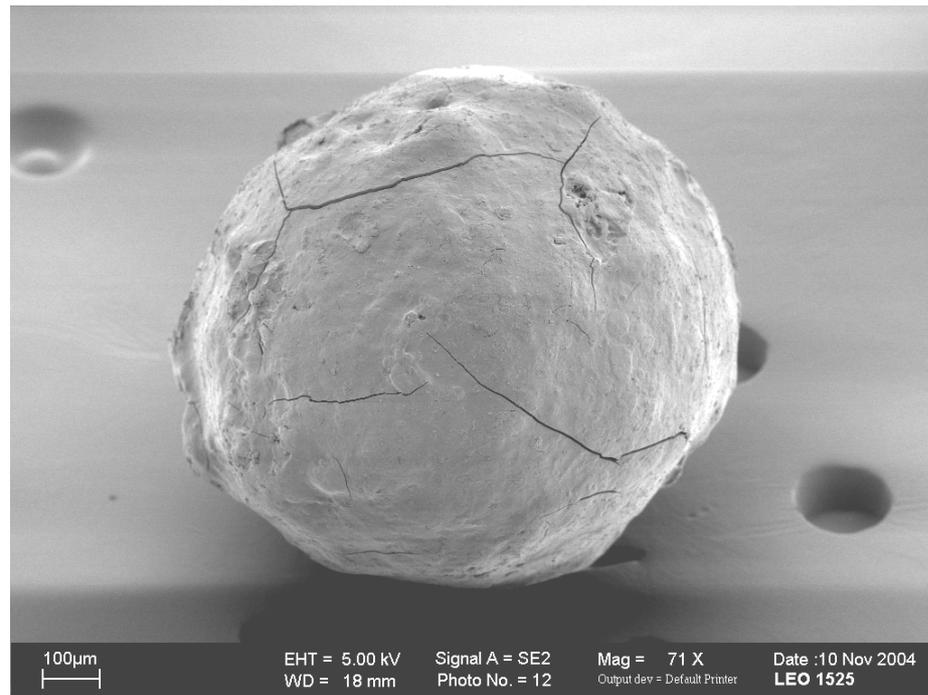


Abbildung 5.25 Übersicht eines überzogenen Pellets mit 14.3 % (m/m) Piroxicam in PVP K30 bei 71-facher Vergrößerung im REM

Bei der genaueren Betrachtung der mit PVP K30 hergestellten Überzüge wurde ersichtlich, dass eine glatte Oberfläche entstanden war, auf der kleine Tröpfchen bzw. einige Schlieren der getrockneten Sprühsuspension zu erkennen waren. Ein Beispiel, bei dem auf der Oberfläche vermehrt Tröpfchen vorhanden sind, ist in Abbildung 5.26 aufgeführt. Die Tröpfchen wiesen eine geringe Größe von etwa maximal 10 µm auf. Zudem waren stellenweise kleine Piroxicam-Kristalle auf der Oberfläche sichtbar.

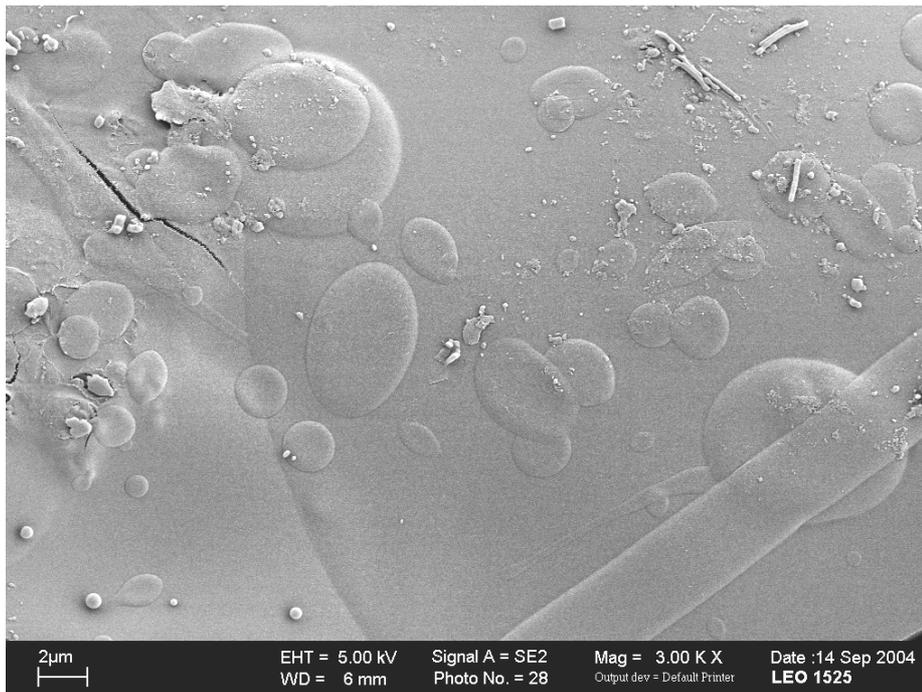


Abbildung 5.26 *Detail der Oberfläche eines überzogenen Pellets mit 10.0 % (m/m) Piroxicam in PVP K30 bei 3000-facher Vergrößerung im REM*

Die glatten Oberflächen zeigten, dass die verwendete Partikelgröße des Piroxicams ausreichend gering war. Zwischen den verschiedenen Zusammensetzungen konnte kein Unterschied festgestellt werden.

Juslin et al. untersuchten die Einflussfaktoren Sprühdruk, Sprühgeschwindigkeit und Polymerkonzentration bzw. Viskosität des Sprühmediums auf die Tröpfchengröße anhand wässriger PVP K25-Lösungen (Juslin et al., 1995a und b). Die im Rahmen der vorliegenden Untersuchung betrachteten Pellets wurden unter konstanten Sprühbedingungen hergestellt. Nur die Zusammensetzung der Sprühsuspension variierte, wobei sich aber die Viskosität des Mediums nur geringfügig veränderte. Daher konnte davon ausgegangen werden, dass sich die Tröpfchengröße der verschiedenen Suspensionen mit PVP K30 nicht wesentlich unterschied.

5.5.3.2.2 Innere Struktur der Überzüge

Die innere Struktur der Überzüge wurden an REM-Aufnahmen der aufgeschnittenen Pellets beurteilt.

An vielen Stellen lag ein Abstand zwischen dem Überzug und dem Neutralpellet vor (Abb. 5.27). Meistens lag in den gleichen Bereichen ebenfalls ein Riss im Überzug vor, so dass einen Zusammenhang vermutet wurde. Es waren allerdings auch bei jedem untersuchten Pellet Kontaktflächen vorhanden, durch die eine Bindung zwischen Kern und Überzug nachgewiesen wurde.

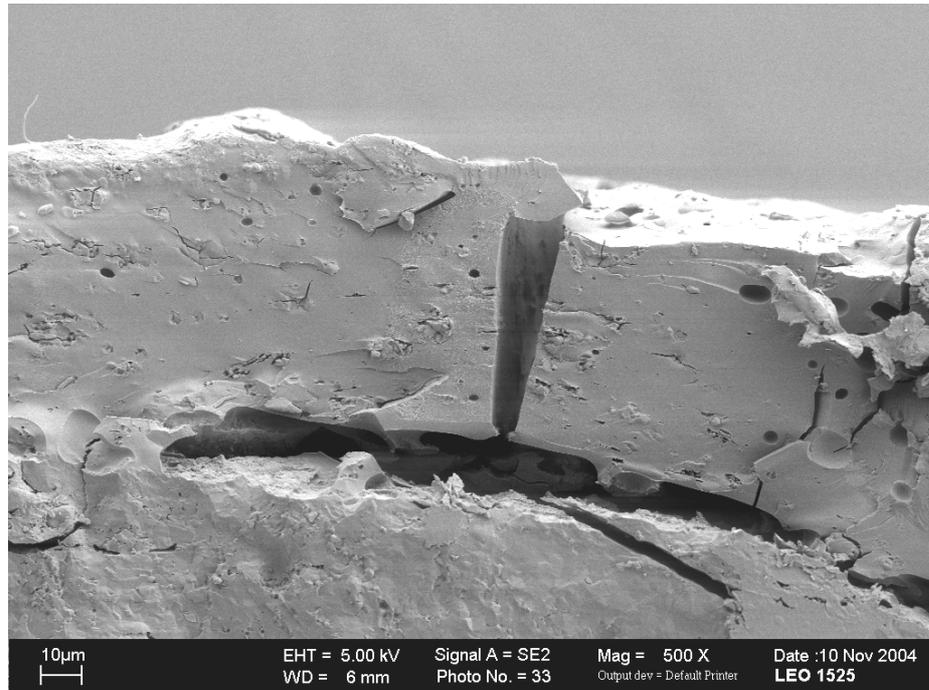


Abbildung 5.27 Übersicht des Querschnitts eines überzogenen Pellets mit 10.0 % (m/m) Piroxicam in PVP K30 bei 500-facher Vergrößerung im REM

Risse signalisieren innere Spannungen, die unter anderem durch das Schrumpfen von Überzügen entstanden sein können. Dieses Phänomen tritt besonders auf, wenn Feststoffpartikel eingebettet sind. Es wurde angenommen, dass durch das Vakuum innerhalb des Elektronenmikroskops das noch inkorporierte Wasser entzogen wurde und durch diese spontane Trocknung die Überzüge geschrumpft sind. Dadurch könnten sowohl die Hohlräume als auch die Risse erklärt werden. Diese Hypothese wurde durch die Schichtdickenmessung der überzogenen Pellets bestätigt (s. Kap. 5.5.4.2). Allerdings konnte nicht festgestellt werden, ob und wenn ja, in welchem Ausmaß schon allein durch die Trocknung während des Wirbelschichtprozesses Hohlräume zwischen Kern und Überzug entstanden sind. Es

konnte aber durch lichtmikroskopische Kontrollen ausgeschlossen werden, dass bereits vor der Eingabe in das REM Risse in den Überzügen vorhanden waren.

Unter Verwendung von PVP K30 als Trägermaterial wurden die eindeutig identifizierbaren Piroxicam-Kristalle eng in das Polymer eingebettet. Es waren nur vereinzelt Hohlräume innerhalb der Überzüge vorhanden. In Abbildung 5.28 ist beispielhaft eine Detail-Aufnahme des Überzuges aus 20.0 % (m/m) Piroxicam in PVP K30 dargestellt. Der einzige Unterschied zwischen den verschiedenen Zusammensetzungen bestand darin, dass bei höherem Wirkstoff-Anteil entsprechend mehr Piroxicam-Kristalle erkennbar waren.

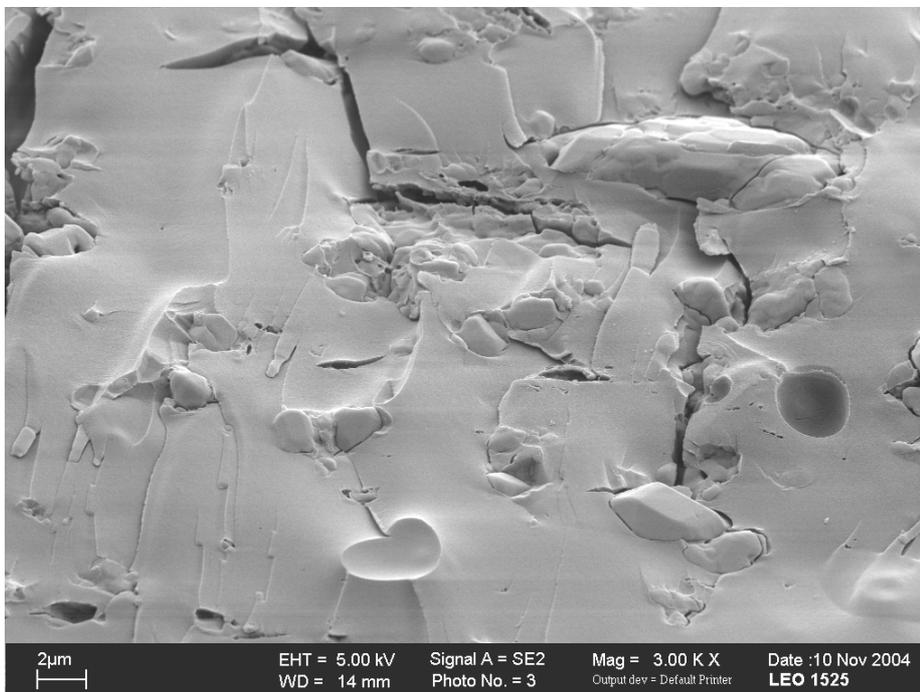


Abbildung 5.28 Detail der inneren Struktur des Überzuges aus 20.0 % (m/m) Piroxicam in PVP K30 bei 3000-facher Vergrößerung im REM

5.5.3.3 FESTE SUSPENSIONEN AUF PELLETS MIT HPMC

5.5.3.3.1 Oberfläche

Die Übersichts-Aufnahmen der mit Piroxicam und HPMC überzogenen Pellets zeigten vorwiegend eine gleichmäßige Form mit einer anscheinend glatten Oberfläche (Abb. 5.29). Die Aufnahmen ähnelten denen der Neutralpellets.

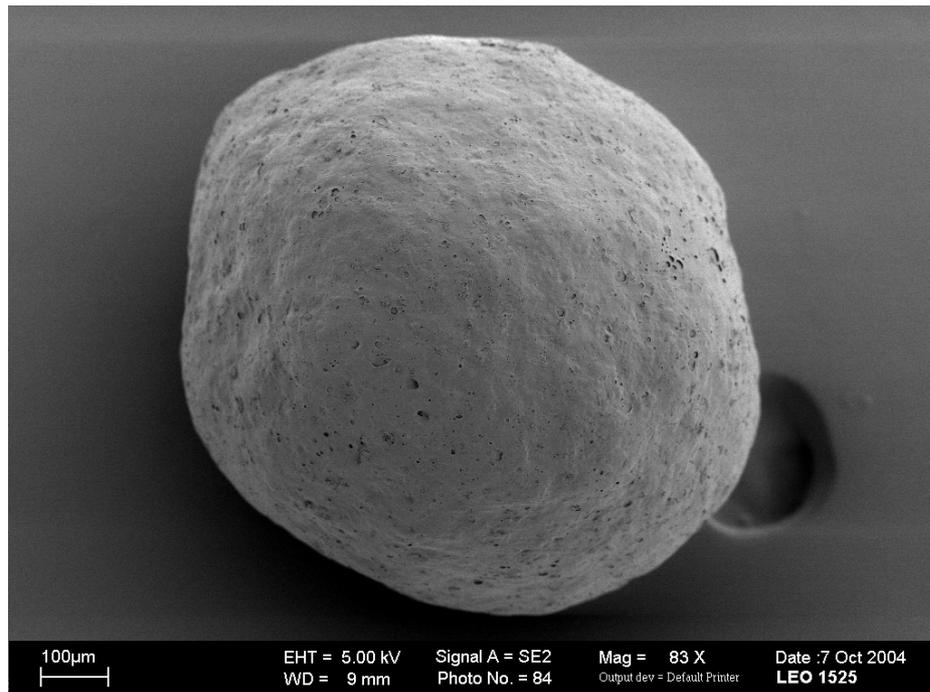


Abbildung 5.29 Übersicht eines überzogenen Pellets mit 14.3 % (m/m) Piroxicam in HPMC bei 83-facher Vergrößerung im REM

Bei stärker Vergrößerung wurde sichtbar, dass die Oberflächen eine deutliche Porosität besaßen (Abb. 5.30 und 5.31). Die Oberflächenstruktur war nicht mit der der Neutralpellets oder der mit PVP überzogenen Pellets zu vergleichen, da die Überzüge mit der Trägersubstanz HPMC glatte Bereiche mit vielen einzelnen, unterschiedlich großen Löchern aufwiesen. Wie bei den Überzügen mit PVP K30 waren teilweise kleine, getrocknete Tröpfchen auf der Oberfläche zu erkennen.

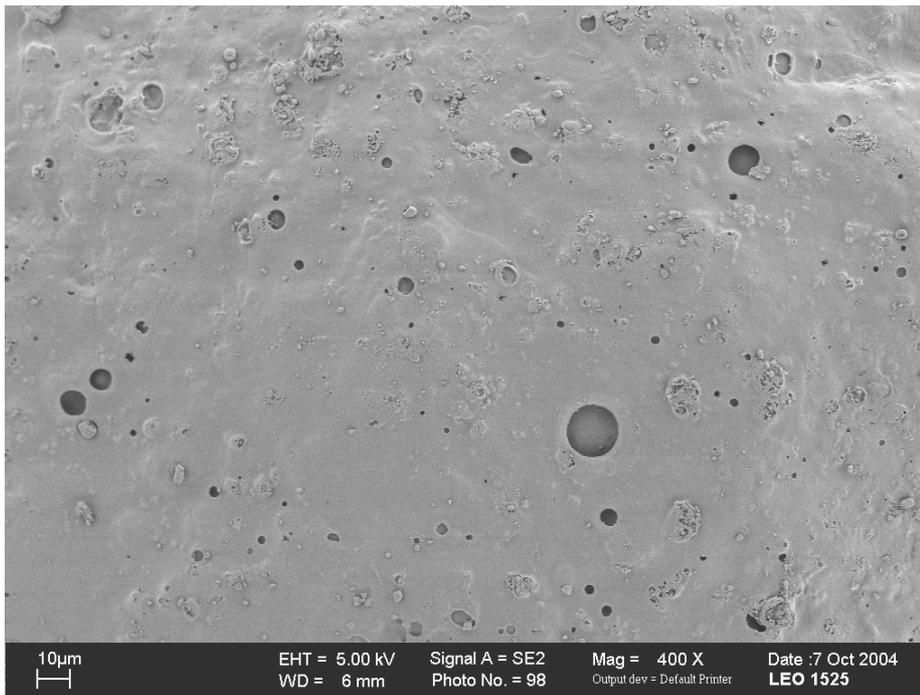


Abbildung 5.30 Oberfläche eines überzogenen Pellets mit 33.3 % (m/m) Piroxicam in HPMC bei 400-facher Vergrößerung im REM

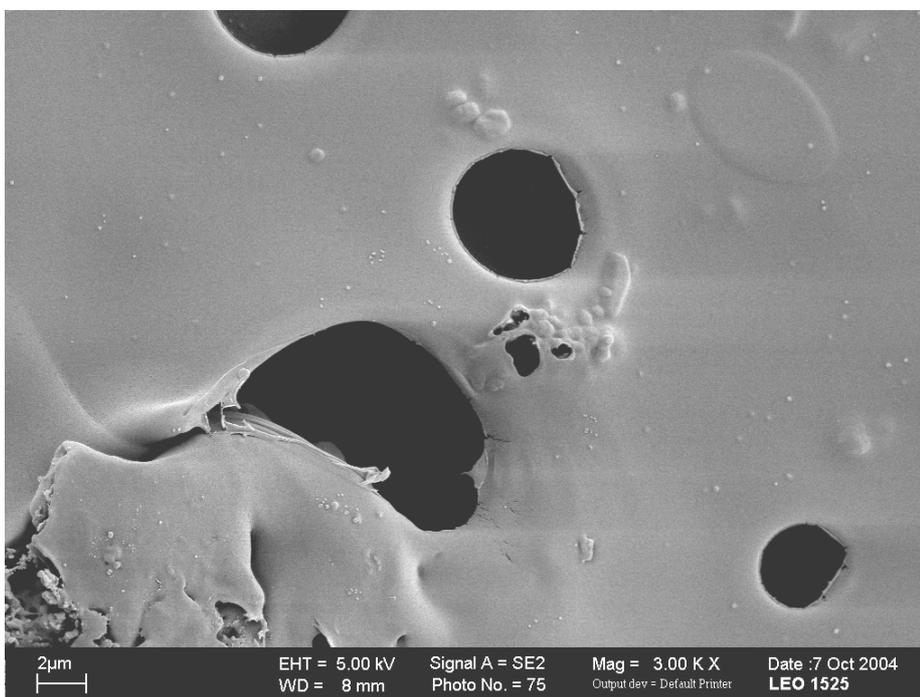


Abbildung 5.31 Detail der Oberfläche eines überzogenen Pellets mit 10.0 % (m/m) Piroxicam in HPMC bei 3000-facher Vergrößerung im REM

Es konnten keine Unterschiede zwischen den Oberflächen der verschiedenen Zusammensetzungen erkannt werden, auch wenn die versprühten Suspensionen verschiedene Viskositäten besaßen (s. Kap. 5.4.1). Bei steigender Viskosität sollten unter konstanten Bedingungen sowohl größere Tröpfchen als auch eine breitere Verteilung der Größe entstanden sein (Juslin et al., 1995a und b). Aus diesem Grund waren bei den Pellets mit HPMC als Trägersubstanz im Gegensatz zu denen mit PVP K30 größere Tröpfchen und deren breitere Größenverteilung zu erwarten (Petersen et al., 2004). Diese These konnte allerdings nicht bestätigt oder widerlegt werden, da die Tröpfchen anscheinend vor der Trocknung gut koaleszierten und die Überzüge relativ glatte Oberflächen besaßen, durch die eine Beurteilung der Tröpfchengröße kaum möglich war.

5.5.3.3.2 Innere Struktur der Überzüge

Die Grenze zwischen Kern und Überzug war bei dem Trägermaterial HPMC durch die unterschiedlichen Strukturen in allen Fällen gut zu erkennen. Es waren nur wenige Zwischenräume vorhanden und in vielen Bereichen konnten noch die Bindungen zwischen Neutralpellet und Überzug erkannt werden (Abb. 5.32). Deshalb wurde davon ausgegangen, dass im Gegensatz zu den Überzügen mit PVP K30 diese nicht merklich geschrumpft waren. Diese Annahme passte dazu, dass die Pellets mit HPMC weniger Wasser enthielten als diejenigen mit PVP K30 (vgl. Kap. 5.5.1) und somit das Ausmaß der Trocknung nicht so stark war.

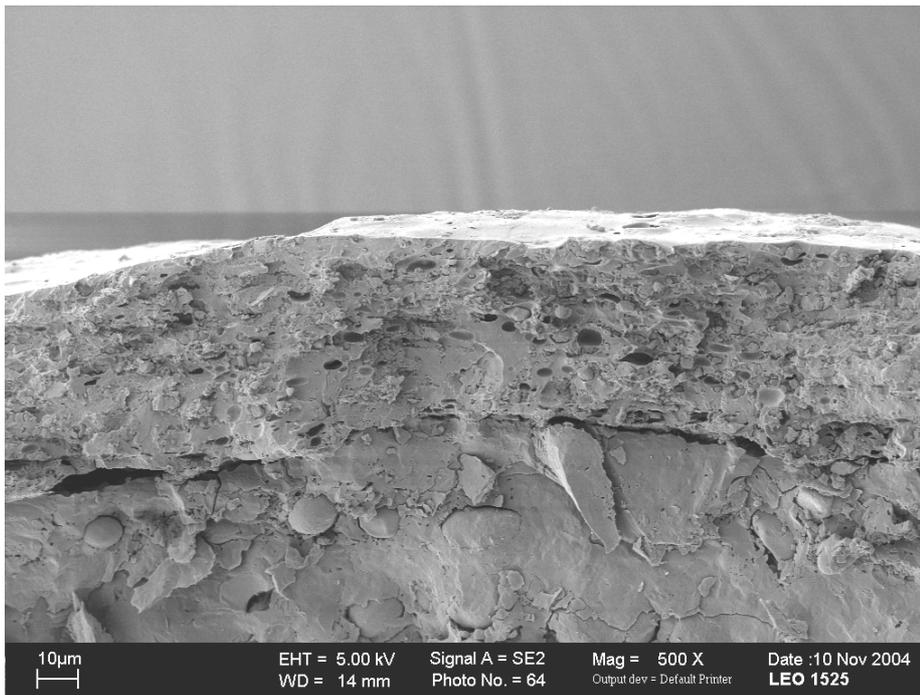


Abbildung 5.32 Übersicht des Querschnitts eines überzogenen Pellets mit 20.0 % (m/m) Piroxicam in HPMC bei 500-facher Vergrößerung im REM

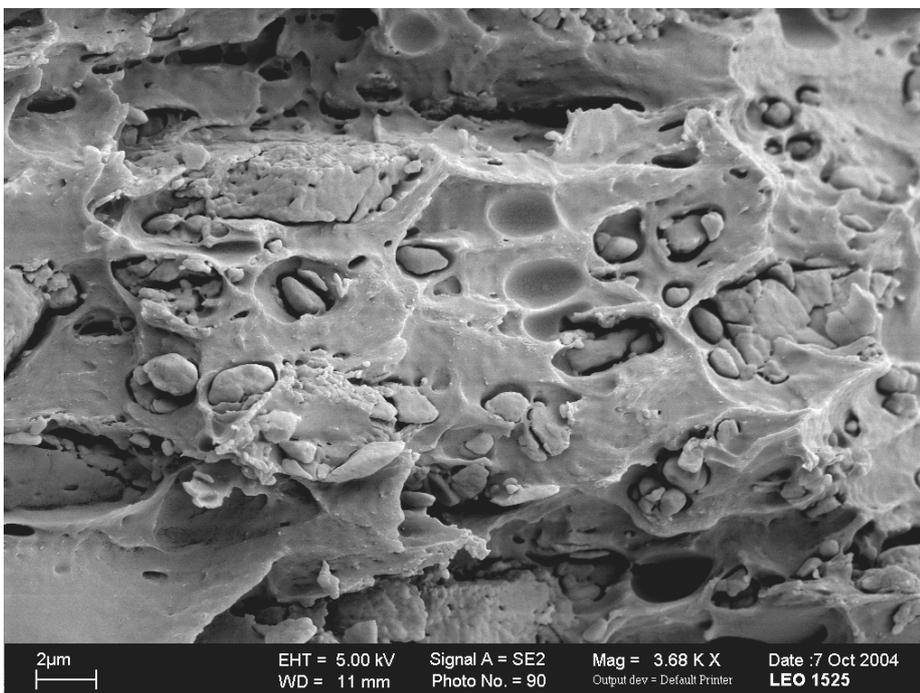


Abbildung 5.33 Detail der inneren Struktur eines Überzuges aus 20.0 % (m/m) Piroxicam in HPMC bei 3680-facher Vergrößerung im REM

Die innere Struktur der Überzüge aus Wirkstoff und HPMC war ebenso porös wie deren Oberfläche. Besonders in der Umgebung der Piroxicam-Kristalle waren Hohlräume vorhanden. Durch die Betrachtung der verschiedenen Aufnahmen wurde vermutet, dass die Überzüge mit steigendem Piroxicam-Anteil eine Tendenz zu höherer Porosität zeigten. In Abbildung 5.33 ist beispielhaft eine Detail-Aufnahme dargestellt. Bei hohen Viskositäten der verwendeten Sprühsuspensionen entstehen vermehrt Hohlräume in Überzügen, da durch sie Lufteinschlüsse gefördert werden (Jones, 2004). Dies kann die Ursache dafür sein, dass nur unter Verwendung von HPMC und nicht mit PVP K30 vermehrt Hohlräume entstanden sind.

Die Neigung zur erhöhten Porosität bei steigenden Wirkstoffmengen und damit einem größeren Anteil an Feststoffpartikeln hatte wahrscheinlich noch andere Gründe.

Eine weitere mögliche Erklärung wäre, dass sich die Wirkstoffkristalle in dem Polymer durch die im Sprühprozess vorherrschenden höheren Temperaturen vermehrt lösen. Das Wasser wird dadurch in diesen Bereichen osmotisch gebunden, so dass die Verdunstung des restlichen inkorporierten Wassers besonders um die Piroxicam-Kristalle herum stattfindet. Dass dieser Effekt nur unter Verwendung von HPMC als Trägersubstanz auftrat, kann u.a. mit der deutlich höheren Sättigungskonzentration von Piroxicam in den Suspensionen mit HPMC als mit PVP zusammenhängen (s. Kap. 5.5.5.1). Dadurch könnte das anteilige Lösen des Wirkstoffes in den Überzugsprozessen mit HPMC besonders ausgeprägt sein und bei mehr Wirkstoff-Kristallen auch eine erhöhte Porosität resultieren.

5.5.4 GEOMETRIE DER ÜBERZÜGE

5.5.4.1 DURCHMESSER NACH FERRET

Die Ferret-Durchmesser stammen aus der Untersuchung von jeweils 150 Pellets der drei Chargen einer jeden Zusammensetzung.

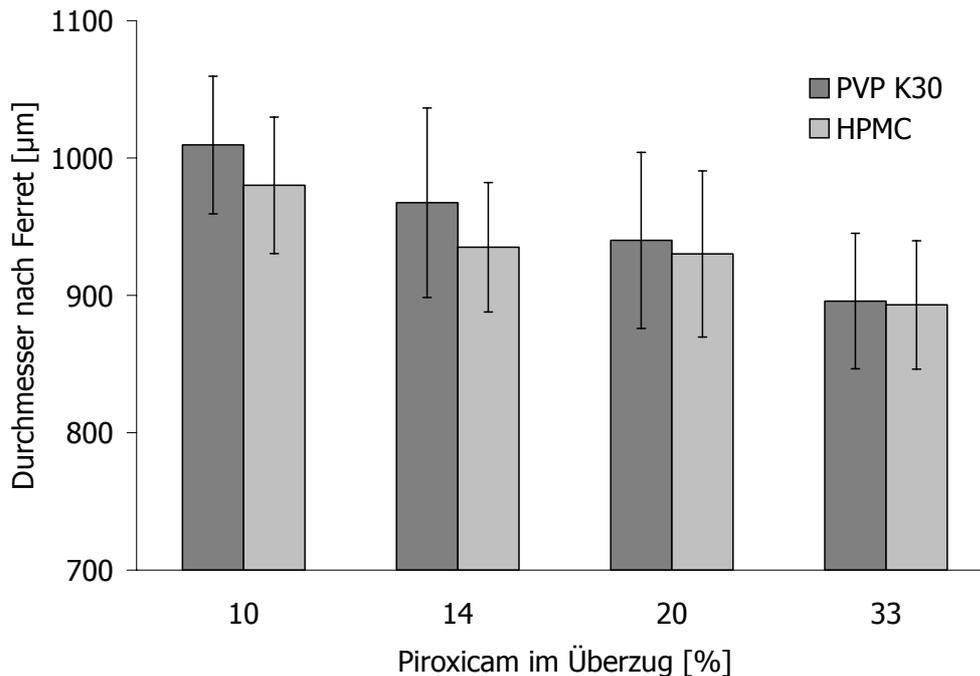


Abbildung 5.34 Durchmesser der überzogenen Pellets nach Ferret (PVP K30 bzw. HPMC); $\bar{x} \pm s$, $n=450$

Die Durchmesser nach Ferret für die überzogenen Pellets mit PVP K30 zeigten für jede Zusammensetzung höhere Werte als diejenigen mit HPMC (Abb. 5.34). Mit steigendem Polymeranteil nahm die Differenz zwischen den Polymeren zu.

Die Schwankungen innerhalb einer Charge bzw. innerhalb einer Zusammensetzung wurden anhand der jeweiligen Variationskoeffizienten beurteilt. Für die eingesetzten Neutralpellets ($836.7 \pm 36.60 \mu\text{m}$) lag der Variationskoeffizient bei 4.37 %. Alle Chargen überzogener Pellets wiesen größere Abweichungen von ihrem Mittelwert auf als das Ausgangsmaterial. Es zeigte sich aber, dass die Chargen mit HPMC etwas niedrigere Variationskoeffizienten als diejenigen mit PVP K30 besaßen. Somit waren diese insgesamt gleichförmiger in Bezug auf die gemessenen Ferret-Durchmesser.

Die größeren Durchmesser und Variationskoeffizienten mit PVP K30 kongruierten mit den höheren Massen dieser Pellets und deren stärkeren Schwankungen (s. Kap. 5.5.2). Außerdem könnten die etwas höheren Schichtdicken der Pellets mit der Trägersubstanz PVP K30 mit dem Phänomen zusammenhängen, dass teilweise Zwischenräume zwischen Kern und Überzug entstanden waren (s. Kap. 5.5.3.2.1). Eine weitere mögliche Erklärung hängt mit der unebeneren Form der PVP-

enthaltenden Pellets zusammen. Iyer et al. stellten die These auf, dass durch eine unebenere Oberfläche von überzogenen Pellets größere Durchmesser resultierten (Iyer et al., 1993).

5.5.4.2 SCHICHTDICKE DER ÜBERZÜGE AUS DEN REM-AUFNAHMEN

Die Ergebnisse der Schichtdickenmessung von den Überzügen anhand von Vektoren aus den REM-Aufnahmen (vgl. Kap. 4.7.7.1) sind in Tabelle 5.4 dargestellt. Es wurde pro Zusammensetzung nur stichprobenartig eine Charge untersucht. Zum Vergleich wurden die Schichtdicken der entsprechenden Chargen aus den Mittelwerten der Durchmesser nach Ferret berechnet. Dazu wurde der Durchmesser der Neutralpellets von denen der jeweiligen Chargen abgezogen und der erhaltene Wert halbiert. Durch diese Methode wurden zwar eventuell vorhandene Lücken zwischen Kern und Überzug miterfasst, es wurde aber davon ausgegangen, dass diese eine geringere Rolle spielten.

Während die durch beide Verfahren ermittelten Schichtdicken der HPMC enthaltenden Überzüge vergleichbare Werte aufwiesen, traten bei denen mit PVP K30 starke Differenzen auf. Die aus den REM-Aufnahmen ermittelten Schichtdicken waren deutlich kleiner, insbesondere bei hohen Polymermengen und somit höheren Schichtdicken.

Dieses Ergebnis bestätigt die These, dass die Überzüge aus Piroxicam und PVP K30 bei der Rasterelektronenmikroskopie schrumpfen. Darüber hinaus konnte sogar festgestellt werden, dass das Ausmaß des Schrumpfens bei höheren PVP K30-Anteilen stieg. Dieser Effekt hing sehr wahrscheinlich mit dem höheren Wassergehalt dieser Pellets zusammen.

Aus diesem Grund wurde die Messung der Schichtdicken anhand der REM-Aufnahmen als nicht sinnvoll betrachtet. Demnach wurde im weiteren Verlauf der Arbeit nur die mikroskopische Messung der Ferret-Durchmesser (s. Kap. 5.5.41) durchgeführt und ausgewertet.

Tabelle 5.4 Schichtdicken der mit REM untersuchten Chargen im Vergleich zu den aus den Ferret-Durchmessern berechneten, Prozentangabe in m/m, REM: $\bar{x} \pm s$, $n=18$

	Piroxicam / Polymer [%]	Ergebnis mittels REM [μm]	Ergebnis mittels Ferret-Durchmesser [μm]
PVP K30	10.0	70.1 \pm 6.71	87.1
	14.3	53.5 \pm 6.30	76.0
	20.0	48.8 \pm 5.78	60.3
	33.3	21.6 \pm 4.69	25.9
HPMC	10.0	66.3 \pm 7.72	69.4
	14.3	54.1 \pm 4.48	51.5
	20.0	45.4 \pm 7.03	39.9
	33.3	27.6 \pm 5.18	31.4

5.5.4.3 FORM DER ÜBERZOGENEN PELLETS

Die mikroskopischen Bilder der überzogenen Pellets zur Ermittlung des Durchmessers nach Ferret wurden ebenfalls zur Bestimmung des Formfaktors Rundheit herangezogen (vgl. Kap. 4.7.7.3). Die Rundheit R betrug für die eingesetzten Neutralpellets 0.95 ± 0.02 . Da höhere Werte des Formfaktors eine eher kugelförmigere Gestalt bedeuten, kann aus den ermittelten Daten (Tab. 5.5) der Schluss gezogen werden, dass die Form der überzogenen Pellets im Vergleich mit dem Startmaterial weniger kugelförmig war und stärker variierte. Unter Verwendung des Trägermaterials HPMC wurden jedoch verhältnismäßig einheitliche Überzüge erreicht. Zwischen den einzelnen Anteilen an Piroxicam und Polymer im Überzug war allerdings keine Tendenz erkennbar.

Tabelle 5.5 Rundheit der überzogenen Pellets, Prozentangabe in m/m; $\bar{x} \pm s$, n=450

Piroxicam / Polymer [%]	Rundheit R	
	PVP K30	HPMC
10.0	0.89 ± 0.06	0.92 ± 0.05
14.3	0.84 ± 0.10	0.91 ± 0.06
20.0	0.89 ± 0.08	0.92 ± 0.05
33.3	0.90 ± 0.06	0.93 ± 0.03

Die ermittelten Formfaktoren deckten sich mit dem subjektiven Eindruck bei der Betrachtung der mikroskopischen Aufnahmen der Pellets, dass die Überzüge mit HPMC eine kugelähnlichere und gleichmäßigere Form aufwiesen als diejenigen mit PVP K30. In Abbildung 5.35 und 5.36 sind zwei typische mikroskopische Aufnahmen zum Vergleich dargestellt.

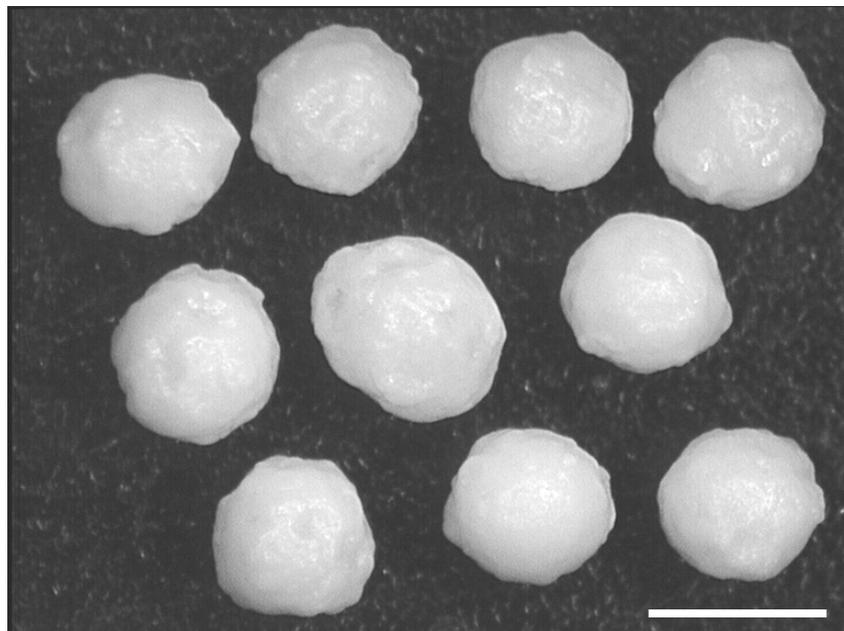


Abbildung 5.35 Form der mit 20 % (m/m) Piroxicam in PVP K30 überzogenen Pellets zum Vergleich der Polymere, Balken entspricht 1000 μ m (Lichtmikroskop)

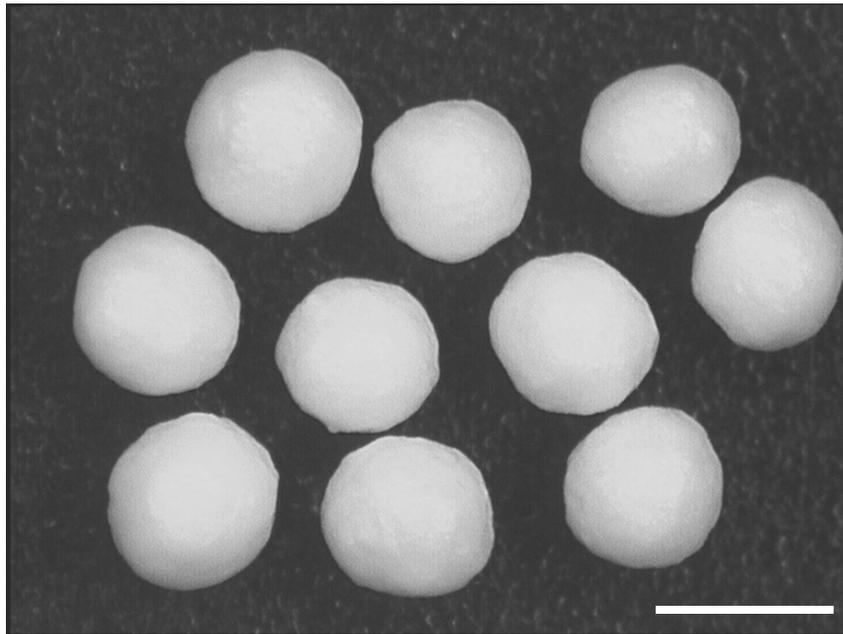


Abbildung 5.36 Form der mit 20 % (m/m) Piroxicam in HPMC überzogenen Pellets zum Vergleich der Polymere, Balken entspricht 1000 μm (Lichtmikroskop)

5.5.5 FREISETZUNG

5.5.5.1 SÄTTIGUNGSKONZENTRATION VON PIROXICAM IN DEM FREISETZUNGSMEDIUM

Zur besseren Beurteilung der Bedingungen innerhalb des Freisetzungsmediums wurde die Sättigungskonzentration von Piroxicam in dem jeweiligen Freisetzungsmedium untersucht.

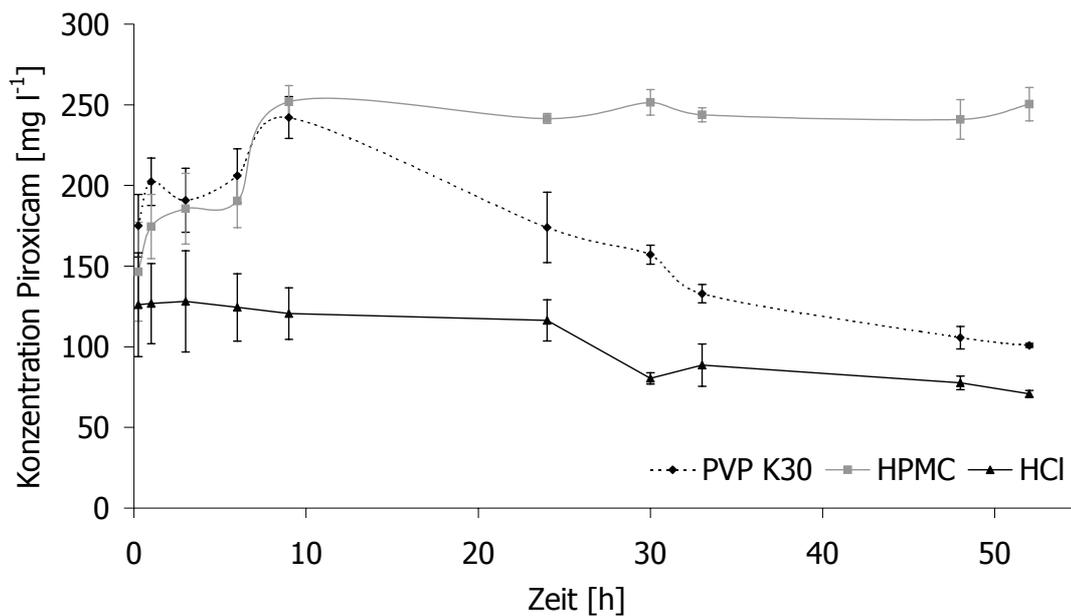


Abbildung 5.37 Sättigungskonzentration von Piroxicam in 0.1 N Salzsäure (HCl) und Lösungen von 0.017 % (m/V) PVP K30 und HPMC in 0.1 N HCl bei 37 °C, $\bar{x} \pm s$, $n=4$

Die Kurvenverläufe sind in Abbildung 5.37 dargestellt. Piroxicam suspendiert in Salzsäure zeigte zu allen Messpunkten die niedrigste Sättigungskonzentration, die während des Versuchszeitraumes auch noch um fast die Hälfte abnahm. Sowohl PVP K30 als auch HPMC erhöhten die Sättigungskonzentration von Piroxicam bereits in den vorliegenden, sehr geringen Konzentrationen in hohem Ausmaß. Innerhalb des ersten Versuchstages war jeweils eine Zunahme erkennbar. Die maximal gelöste Menge an Piroxicam wurde mit HPMC nach ca. neun Stunden erreicht und blieb über den restlichen Messzeitraum bis zu 52 h konstant. Der positive Einfluss des PVP K30 auf die Sättigungskonzentration des Wirkstoffes nahm nach einem Maximum kontinuierlich ab, so dass eine Annäherung an die Konzentrationen des Piroxicams in Salzsäure stattfand.

Für die Freisetzungsuntersuchungen spielt der Sättigungsgrad an Piroxicam im Freisetzungsmedium eine wichtige Rolle. In Abhängigkeit von dem Sättigungsgrad liegen sink- oder non sink-Bedingungen während der Freisetzung vor. Beträgt die maximal erreichte Wirkstoffkonzentration weniger als 10 % der Sättigungskonzentration, werden sink-Bedingungen eingehalten. Der Vorteil der sink-

Bedingungen ist, dass die Freisetzung unabhängig von der Wirkstoffkonzentration abläuft.

Die eingesetzten Polymerkonzentrationen von ca. 0.017 % (m/V) entsprachen denen, die etwa bei der Freisetzung der Überzüge mit 20 % (m/m) Wirkstoff nach der Auflösung vorhanden sein würden. Deshalb konnte mittels der Sättigungskonzentrationen (s. Kap. 5.5.5.1) der Sättigungsgrad des Piroxicams während der Freisetzung berechnet werden (s. Tab. 5.6). Dazu wurden die Sättigungskonzentrationen zum Zeitpunkt von 1 Stunde herangezogen, da dies der Dauer der Freisetzungsuntersuchungen entsprach.

Tabelle 5.6 Sättigungsgrad von Piroxicam während der Freisetzungsversuche mit 20 % (m/m) Piroxicam in Polymer

	Piroxicam in PVP K30-Lösung	Piroxicam in HPMC-Lösung
Sättigungskonzentration [mg ml⁻¹]	202.3 ± 14.96	174.5 ± 19.85
Sättigungsgrad [%]	20 ± 1	23 ± 3

Aus den Resultaten konnte gefolgert werden, dass in der vorliegenden Arbeit keine sink-Bedingungen vorlagen, zumindest nicht bei allen Freisetzungsuntersuchungen. Die Freisetzungsbedingungen wurden trotzdem nicht geändert. Dafür gab es mehrere Gründe:

- Im Allgemeinen wird erst ab etwa 30 % der Sättigungskonzentration ein deutlicher Einfluss auf die Freisetzungsgeschwindigkeit erwartet.
- Es sollte die Standarddosis von 20 mg Piroxicam pro Kapsel freigesetzt werden.
- Durch die Erhöhung des Freisetzungsvolumens von 500 auf 1000 ml wäre der Einsatzbereich der vorhandenen Küvetten zur photometrischen Detektion der Wirkstoffkonzentration unterschritten worden.
- Durch Vorversuche konnte davon ausgegangen werden, dass der Sättigungsgrad von Piroxicam im Freisetzungsmedium keinen ausgeprägten Einfluss auf die Freisetzungsgeschwindigkeit hat.

Parallel zur Abnahme der Sättigungskonzentration des Piroxicams fand eine Verfärbung des ungelösten Wirkstoffes statt. Ohne Polymerzusatz begann die Gelbfärbung nach einer Stunde und war bereits nach ca. drei Stunden maximal, während mit PVP K30 in den ersten Stunden zwar ein leichter Farbwechsel erkennbar war, dieser allerdings erst am zweiten Versuchstag vollständig war. In Verbindung mit HPMC wurde während des Messzeitraumes keine Verfärbung von Piroxicam beobachtet. Mit der Gelbfärbung ging ein Wechsel von einer feinen, trüben Suspension zu einer gröberen Suspension mit Sedimentbildung und klarem Überstand einher.

Vergleiche der ermittelten Sättigungskonzentrationen sind z.B. mit denen von Vrečer et al. möglich, da diese Autoren die Löslichkeit von Piroxicam im künstlichen Magensaft pH 1.2 bei 37 °C bestimmt haben. Die polymorphen Formen I und II zeigten annähernd gleiche Konzentrationen von 184.9 bzw. 186.3 mg l⁻¹. Das Monohydrat, welches sich optisch durch eine ausgeprägte gelbe Farbe charakterisieren lässt, wies eine deutlich schlechtere Löslichkeit von 84.5 mg l⁻¹ unter den gegebenen Bedingungen auf (Vrečer et al., 2003). Somit konnte angenommen werden, dass die im Rahmen dieser Arbeit beobachtete Gelbfärbung die Bildung des schwerer löslichen Monohydrates anzeigte. Das Monohydrat von Piroxicam entsteht durch Rekristallisation aus wässrigen Medien (Taddei et al., 2001).

Beide Polymere sind als Rekristallisationsverzögerer bekannt, wobei für HPMC bereits von Pellett et al. konkret gezeigt wurde, dass es die Kristallisation von Piroxicam behindert (Pellett et al., 1993). Anhand des vorliegenden Ergebnisses konnte die Vermutung bestätigt werden, dass auch PVP eine rekristallisationshemmende Wirkung auf Piroxicam hat. Dabei wurde deutlich, dass mit HPMC die Kristallisation von Piroxicam stärker bzw. dauerhafter gehemmt wurde als mit PVP K30, zumindest unter den vorherrschenden Versuchsbedingungen. Ähnliche Ergebnisse erhielten Yamashita et al., welche die rekristallisationshemmende Wirkung der beiden Polymere auf Tacrolimus untersuchten und für HPMC eine stärkere Rekristallisationshemmung dieses Wirkstoffes fanden für mit PVP (Yamashita et al., 2003).

Rekristallisationshemmer wirken zum einen über Wechselwirkungen mit dem gelösten Wirkstoff und zum anderen durch die Erhöhung der Viskosität des Systems. Zudem können sich polymere Substanzen an die Grenzflächen der Kristallisationskeime anlagern und somit die Rekristallisation weiterer Wirkstoffmoleküle verhindern (Simonelli et al., 1970)

5.5.5.2 ÜBERBLICK

Das Ziel dieser Arbeit war es, Feste Suspensionen aus einem schwer löslichen Arzneistoff und hydrophilen Polymeren als Überzüge auf Pellets herzustellen. Diese sollten mit Festen Dispersionen vergleichbare gute Freisetzungseigenschaften aufweisen. Da es sich um eine schnell freisetzende Arzneiform handelte, wurde als wichtiges Auswahlkriterium die Freisetzungzeiten der überzogenen Pellets in 0.1 N HCl eingesetzt.

Die USP enthält eine Monographie für Piroxicam-Kapseln, in der aus sechs Kapseln eine Freisetzung von jeweils mindestens 80 % Piroxicam nach 45 Minuten in künstlichem Magensaft ohne Pepsin gefordert wird (USP XXVI, 2003). Diese Bedingungen wurden von dem in Kapseln gefüllten Piroxicam-Pulver mit einer $t_{80\%}$ von $37.1 \text{ min} \pm 9.1 \text{ min}$ nicht erfüllt (s. Kap. 5.3.2). In der FIP-Guideline für Freisetzungsforschungen von festen oralen Arzneiformen wurde eine Einteilung aufgeführt, bei der Freisetzungzeiten von $t_{80\%}$ kleiner als 15 Minuten als „sehr schnell freisetzend“ bezeichnet wurden (Möller und Siewert, 1995). Diese Einordnungen wurden im Folgenden zur Beurteilung angewendet.

Die Freisetzung von Piroxicam aus den Überzügen der Pellets erfolgte in allen Fällen vollständig, so dass nur die unterschiedlichen Freisetzungsgeschwindigkeiten zur Charakterisierung der Freisetzungseigenschaften herangezogen wurden.

In Abbildung 5.38 sind beispielhaft Freisetzungskurven einzelner Chargen der verschiedenen Zusammensetzungen dargestellt.

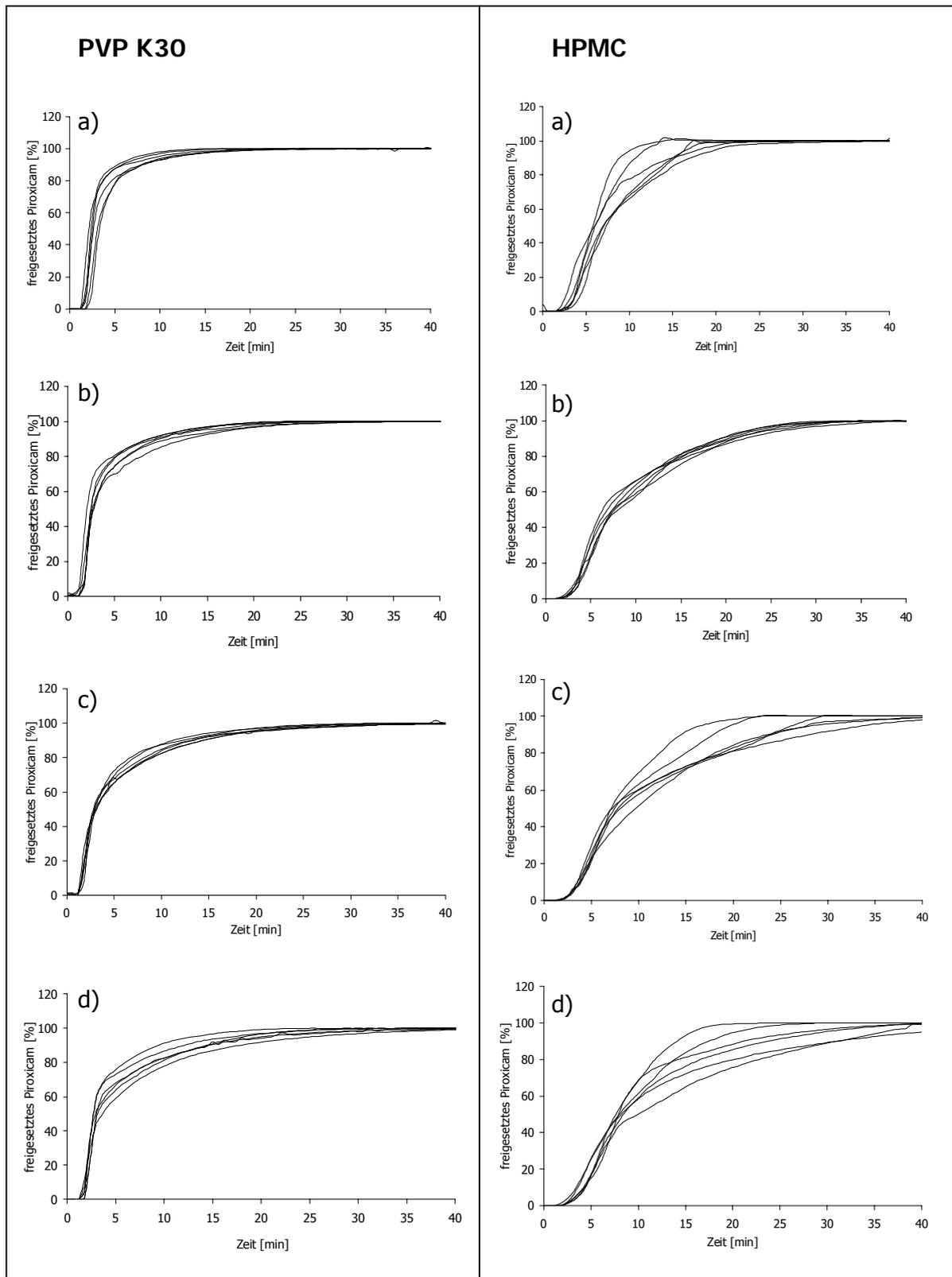


Abbildung 5.38 Repräsentative Freisetzungskurven einzelner Chargen, Anteil an Piroxicam (Px) im Überzug in Prozent (m/m): a) 33 %, b) 20 %, c) 14 % und d) 10 %

Bei allen Freisetzungskurven ergab sich zu Beginn eine Phase von circa einer Minute, in der kein Piroxicam detektiert werden konnte. Dies entsprach dem Zeitraum, der zur Öffnung der Kapsel im Freisetzungsmittel notwendig war. Auffällig war, dass besonders die Chargen mit PVP K30 als Trägersubstanz sehr gleichmäßig freisetzen und in den meisten Fällen geringe Streuungen aufwiesen.

Für die weitere Auswertung wurden die 18 Ergebnisse einer Zusammensetzung jeweils zusammengefasst. Die Unterschiede zwischen den Polymeren und den verschiedenen Anteilen an Piroxicam im Polymer werden in den folgenden Kapiteln beschrieben.

5.5.5.3 VERGLEICH DER FREISETZUNGSZEIT $t_{80\%}$ MIT DER MITTLEREN VERWEILDAUER (MDT)

Zur Auswertung wurden, wie bereits in Kap. 4.7.4.6 beschrieben, neben den $t_{80\%}$ -Werten auch die mittleren Verweildauern (MDT) herangezogen. Der Nachteil von $t_{80\%}$ ist, dass nur ein einzelner, interpolierter Punkt des Freisetzungsverlaufes betrachtet wird und nicht der gesamte Kurvenverlauf, wie es bei der MDT der Fall ist. Die Bestimmung der $t_{80\%}$ ist allerdings einfach durchführbar und wird unter anderem in der USP zur Charakterisierung der Freisetzung von Piroxicam aus Kapseln angewendet (USP XXVI, 2003). Aus diesem Grund wurden für die Freisetzungen aller Chargen an überzogenen Pellets zunächst beide Parameter ermittelt. Um eine Entscheidung hinsichtlich der Eignung von $t_{80\%}$ als Freisetzungsparameter zu treffen, wurden die $t_{80\%}$ und MDT paarweise miteinander kombiniert (Abb. 5.39). Dieser Vergleich machte deutlich, dass zwischen der Freisetzungszeit $t_{80\%}$ und der MDT eine lineare Abhängigkeit bestand. Daraus konnte geschlossen werden, dass die Kurvenverläufe aller untersuchten Freisetzungen von Piroxicam aus den Überzügen ähnlich waren. Daher war es möglich, sowohl die $t_{80\%}$ als auch die MDT zur Beschreibung der Freisetzungsgeschwindigkeiten einzusetzen.

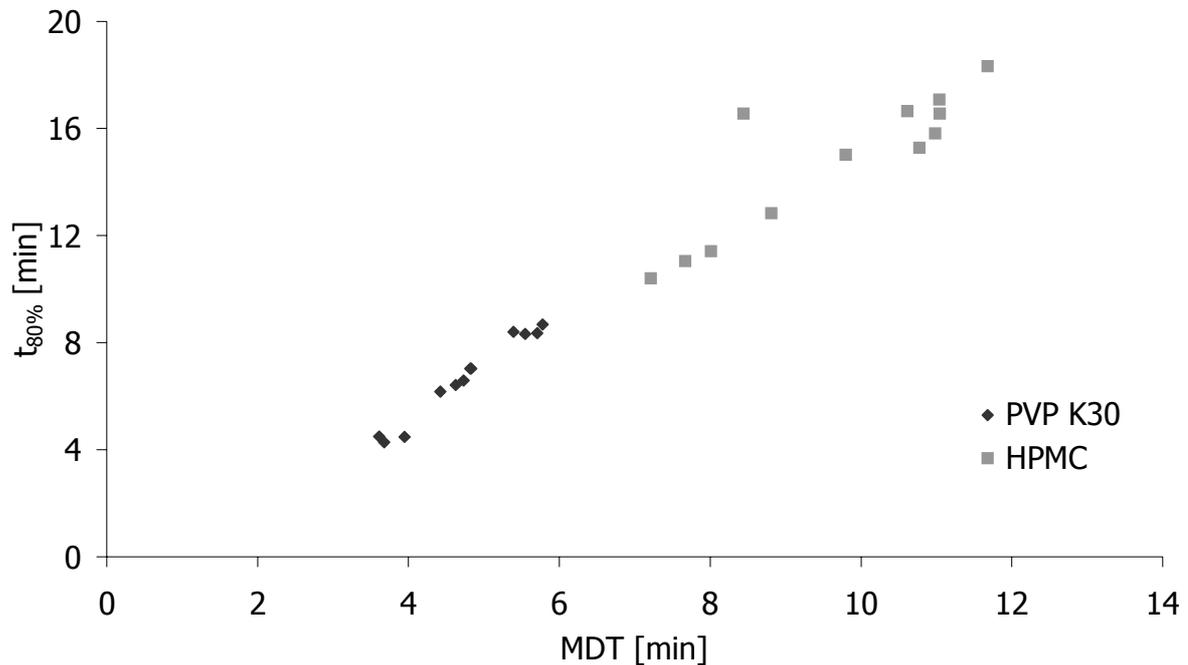


Abbildung 5.39 Auftragung der Freisetzungzeit $t_{80\%}$ gegen die mittlere Verweildauer (MDT) von Piroxicam aus den überzogenen Pellets; $n=6$

Auf Grund der einfacheren Bestimmbarkeit und der Anlehnung an die beschriebene USP-Auswertung wurde entschieden, die Beurteilung der Freisetzungsgeschwindigkeiten auf die $t_{80\%}$ -Werte zu gründen. Ausschließlich dieser Parameter wurde also im weiteren Verlauf der Arbeit angewendet.

5.5.5.4 FREISETZUNG AUS ÜBERZÜGEN MIT PVP K30

Die Freisetzungskurven von Piroxicam aus dem Trägermaterial PVP K30 verliefen für jede Zusammensetzung von Piroxicam und dem Träger PVP K30 sehr gleichmäßig. In Abb. 5.40 sind die Freisetzungsprofile aller hergestellten Chargen dargestellt. Wie bereits in Kap. 5.5.5.2 erläutert, tritt eine Verzögerung der Freisetzung von etwa einer Minute durch die erforderliche Öffnung der Kapsel auf.

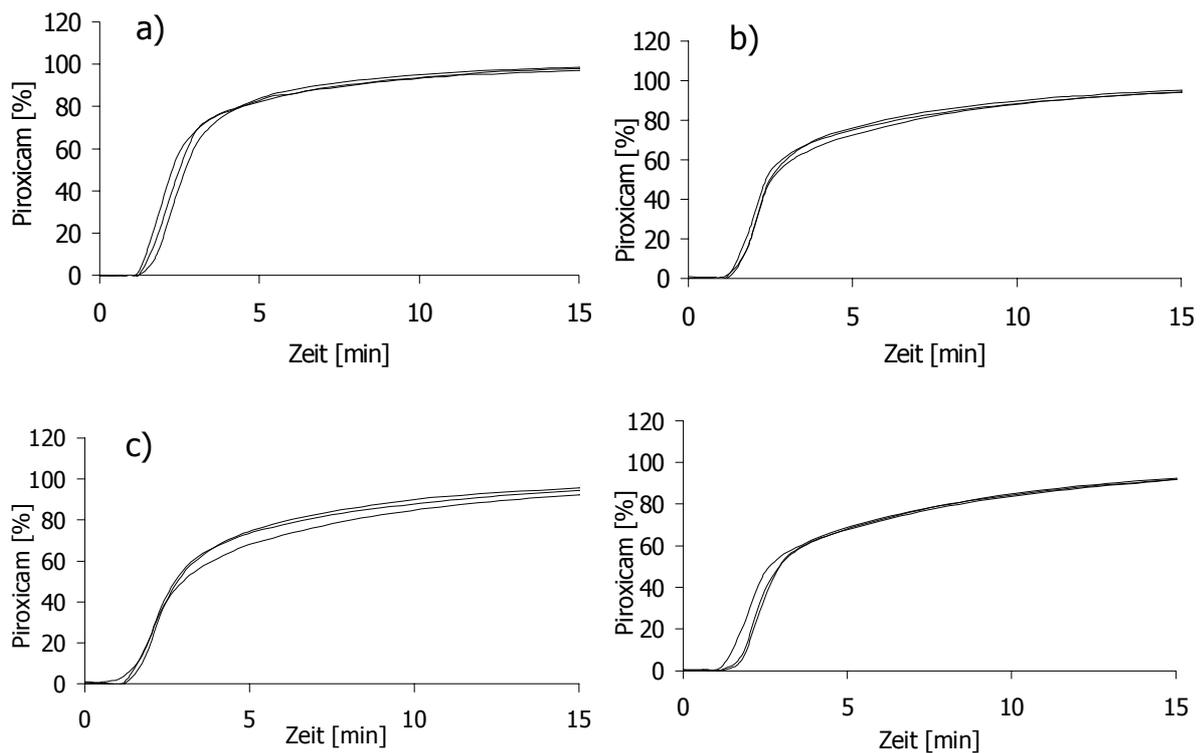


Abbildung 5.40 Freisetzungsprofile von Piroxicam (Px) aus den Überzügen mit PVP K30, Messung direkt nach der Produktion, a) 33 % Px in PVP, b) 20 % Px in PVP, c) 14 % Px in PVP und d) 10 % Px in PVP; Prozentangabe in m/m; n=6

Innerhalb der gleichen Zusammensetzungen waren die Freisetzungzeiten $t_{80\%}$ sehr ähnlich, so dass keine Differenzen zwischen den jeweiligen Chargen messbar waren ($p=0.01$). Dadurch wurde gezeigt, dass die Ergebnisse reproduzierbar waren und dass die einzelnen Chargen einer Zusammensetzung zusammengefasst werden konnten (Abb. 5.41).

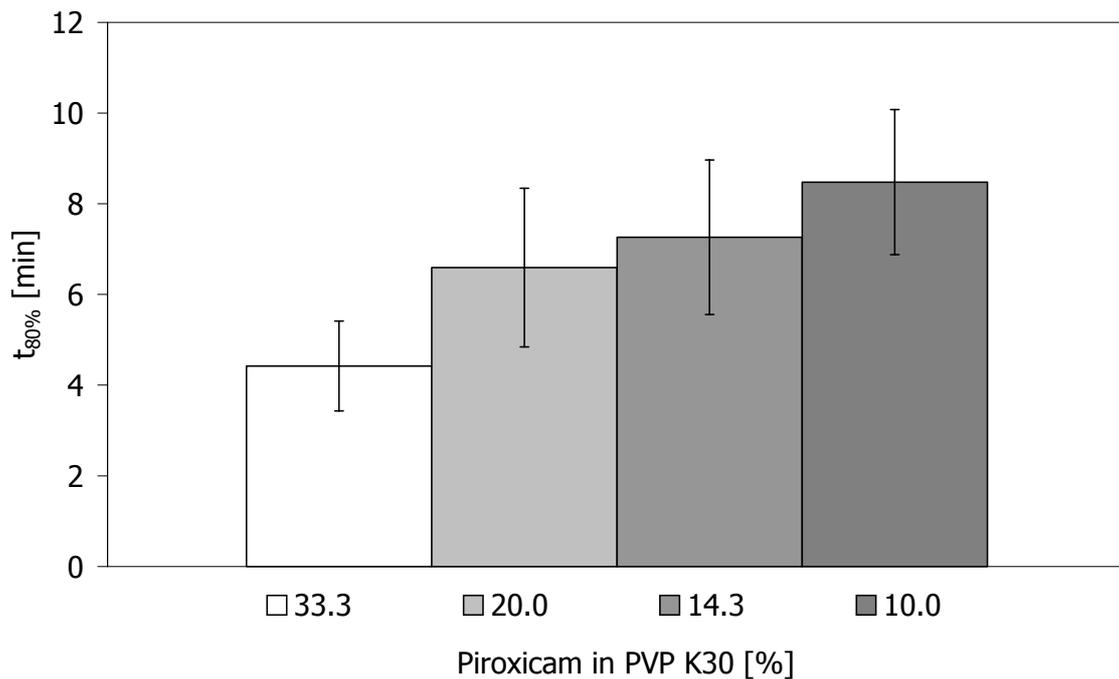


Abbildung 5.41 Mittlere Freisetzungzeiten $t_{80\%}$ der mit PVP K30 überzogenen Pellets direkt nach der Produktion, Angabe des Anteils an Piroxicam im Überzug in Prozent (m/m); $\bar{x} \pm s$, $n=18$

Alle hergestellten Festen Suspensionen aus Piroxicam und PVP K30 auf Pellets zeigten sehr gute Freisetzungseigenschaften und konnten laut FIP-Guideline zu den sehr schnell freisetzenden Arzneiformen gezählt werden, da die $t_{80\%}$ in jedem Fall erheblich unter 15 Minuten lag (Möller und Siewert, 1995). Es fand eine extreme Verbesserung der Freisetzung im Vergleich zum reinen Piroxicam (37.1 ± 9.7 min) und auch zu der physikalischen Mischung (19.7 ± 1.7 min) statt (s. Kap. 5.3.2). Außer den geringeren $t_{80\%}$ -Werten ist auch die reduzierte Streuung der Werte durch den Zusatz von PVP K30 von großer Bedeutung. Dadurch wurden reproduzierbare Freisetzungzeiten erzielt.

Bereits in der physikalischen Mischung zeigte sich der positive Effekt des hydrophilen Polymers PVP K30 auf die Freisetzungsgeschwindigkeit von Piroxicam (s. Kap. 5.3.2). Die Ursachen dafür lagen sowohl in der verbesserten Benetzbarkeit der Partikel in dem wässrigen Medium als auch in möglichen Wechselwirkungen zwischen Piroxicam und PVP K30 (s. Kap. 1.2). Dass Wechselwirkungen zwischen den beiden Substanzen

stattfinden, wurde bereits nachgewiesen, jedoch konnten sie nicht genau definiert werden (Keipert et al., 1973; El-Shattawy et al., 1994).

Das Aufziehen der Piroxicam-Suspensionen auf Pellets durch Versprühen in der Wirbelschicht resultierte in einer gleichmäßigen, feinen Verteilung des Wirkstoffes in dem hydrophilen und amorphen Polymer. Dies hatte nachweislich einen positiven Effekt auf dessen Freisetzungzeiten, welche im Vergleich zu der physikalischen Mischung mehr als halbiert wurden. Ursache dafür ist unter anderem die stark vergrößerte Oberfläche der Piroxicam-Kristalle, und zwar sowohl durch das Aufziehen auf die große Pelletoberfläche als auch durch die Verhinderung der Wirkstoff-Agglomeration. Da der Wirkstoff auf Grund seiner Schwerlöslichkeit überwiegend in kristalliner Form in den Überzügen vorlag, spielte der im PVP K30 gelöste Anteil an Piroxicam vermutlich kaum eine Rolle. Es ist jedoch denkbar, dass die geringen Mengen an gelöstem Wirkstoff nicht in den kristallinen Zustand zurückkehrten, da für PVP als Rekristallisationshemmer auch eine Wirkung auf Piroxicam gezeigt werden konnte (s. Kap. 5.5.1). Dadurch wäre die Freisetzungsgeschwindigkeit weiter erhöht worden.

Mit steigendem Polymeranteil nahm die Freisetzungsgeschwindigkeit zu. Die Unterschiede der $t_{80\%}$ -Zeiten zwischen den Zusammensetzungen zeigten nur zwischen einem Anteil von 10.0 und 14.3 % bzw. 14.3 und 20.0 % Piroxicam in PVP K30 keine signifikanten Unterschiede ($p=0.01$). Neben den $t_{80\%}$ -Werten stiegen auch die Standardabweichungen geringfügig mit zunehmender Polymermenge.

Die positiven Eigenschaften wie verbesserte Benetzung, feine Verteilung und Vergrößerung der Oberflächen des Wirkstoffes wurden anscheinend bereits bei 33.3 % (m/m) Piroxicam im Polymer im hohen Ausmaß erhalten. Mit steigender Polymermenge, und demzufolge sowohl verstärktem Quellungsvermögen als auch zunehmenden Überzugsdicken, wurden die eingebetteten Wirkstoffpartikel für das FreisetzungsmEDIUM schwerer zugänglich. Die Freisetzung des Piroxicams hing somit deutlich von der Quellung und Auflösung des Polymers PVP K30 ab. Bei stärkerer Quellung spielte dann vermutlich die Diffusion des Wirkstoffes durch die gequollene Oberflächenschicht als Freigabemechanismus eine größere Rolle. Die geringen Unterschiede zwischen den Freisetzungsgeschwindigkeiten des Wirkstoffes mit

steigender Polymermenge deuten darauf hin, dass die maximale Quellung des PVP K30 erreicht wurde.

Bei der Einbettung röntgenamorpher Wirkstoffe in PVP wurde von Merkle die Polymerauflösung als die vorherrschende kinetische Größe ermittelt (Merkle, 1979). Anscheinend war dies auch in der vorliegenden Untersuchung der Fall, d.h. auch bei der Einbettung von kristallinen Wirkstoffen. Jedoch stellte Merkle fest, dass bei höheren Wirkstoffmengen die Freisetzungsgeschwindigkeiten abnahmen (Merkle, 1979). Dieses Resultat stimmte nicht mit der vorliegenden Untersuchung überein, da die Freisetzungen des Wirkstoffes mit steigender Wirkstoffkonzentration schneller verliefen.

5.5.5.5 FREISETZUNG AUS ÜBERZÜGEN MIT HPMC

In Abb. 5.42 sind die Freisetzungsprofile aller Chargen dargestellt, die HPMC als Trägermaterial enthielten. Die Verzögerung der Freisetzung von Piroxicam um etwa eine Minute entstand durch den Zeitraum vom Beginn der Messung bis zur Öffnung der Kapsel.

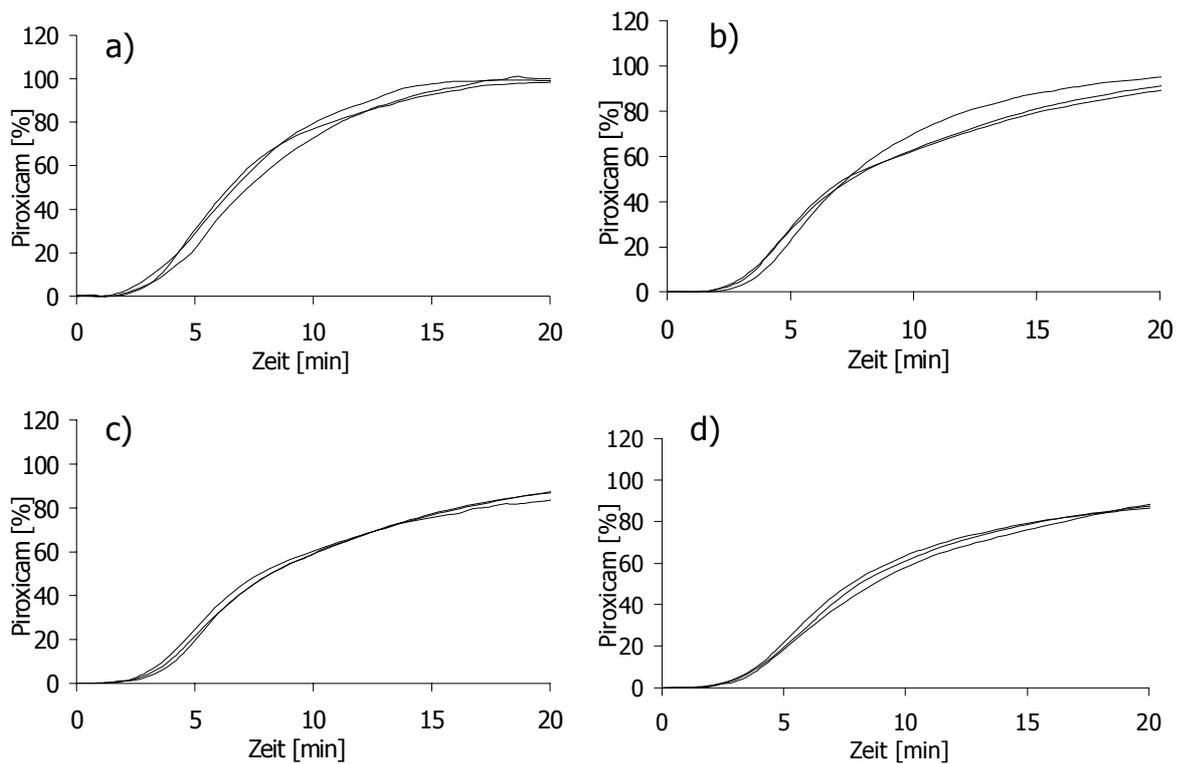


Abbildung 5.42 Freisetzungsprofile von Piroxicam (Px) aus den Überzügen mit HPMC direkt nach der Produktion: a) 33 % Px in HPMC, b) 20 % Px in HPMC, c) 14 % Px in HPMC und d) 10 % Px in HPMC, Prozentangabe in m/m; n=6

Die drei Chargen einer Zusammensetzung von Piroxicam zu HPMC zeigten jeweils keine signifikanten Unterschiede untereinander ($p=0.01$).

Die Mittelwerte und Standardabweichungen der Freisetzungzeiten $t_{80\%}$ von Piroxicam sind in Abhängigkeit von dem Anteil an Piroxicam in dem Träger HPMC ermittelt worden (Abb. 5.43).

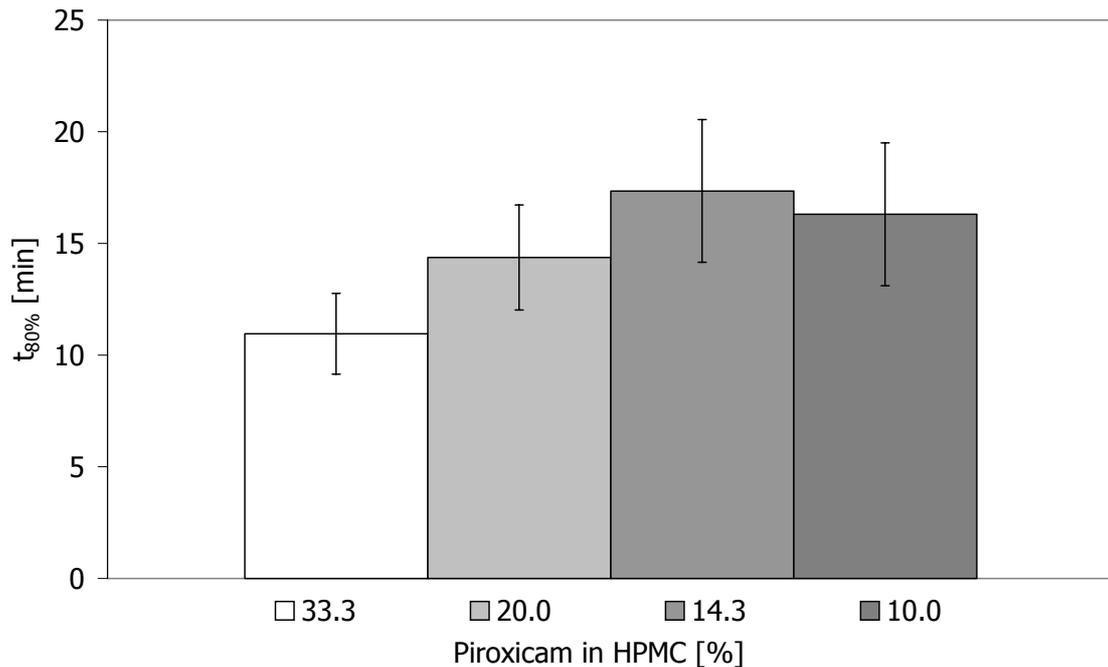


Abbildung 5.43 Mittlere Freisetzungzeiten $t_{80\%}$ der mit HPMC überzogenen Pellets direkt nach der Produktion, Angabe des Anteils an Piroxicam im Überzug in Prozent (m/m); $\bar{x} \pm s$, $n=18$

Es fand eine deutliche Verbesserung der Wirkstoff-Freisetzung verglichen mit dem Piroxicam-Pulver (37.1 ± 9.7 min) statt. Im Vergleich zu der physikalischen Mischung mit HPMC (49.7 ± 15.1 min) reduzierten sich die Freisetzungzeiten $t_{80\%}$ besonders stark (s. Kap. 5.3.2). Allerdings lagen nur bei dem höchsten Piroxicam-Anteil die Freisetzungzeiten aller Chargen eindeutig unterhalb von 15 Minuten, so dass diese Zusammensetzung zu den sehr schnell freisetzenden Arzneiformen laut FIP gezählt werden konnte (Möller und Siewert, 1995). Auffällig waren die kleinen Standardabweichungen der ermittelten $t_{80\%}$ -Werte im Kontrast zu dem Piroxicam-Pulver, d.h. es fand eine gleichmäßigere Freisetzung des Wirkstoffes aus den Überzügen statt.

Obwohl sich die physikalische Mischung unter Verwendung von HPMC als nicht sehr geeignet für die Freisetzung von Piroxicam herausgestellt hatte, brachte die Einbettung des Wirkstoffes in das Polymer und das Aufziehen auf Pellets schnellere Freisetzungsgeschwindigkeiten hervor. Die physikalische Mischung verklebte durch die starke Quellung von HPMC in dem FreisetzungsmEDIUM extrem, so dass die

Freisetzung von Piroxicam im Vergleich zum Wirkstoff-Pulver sogar langsamer stattfand (s. Kap. 5.3.2). Bei den überzogenen Pellets lagen die Wirkstoffpartikel fein verteilt in der hydrophilen Trägersubstanz vor und waren auf eine große Oberfläche aufgezogenen. Aus diesem Grund konnten sich, ebenso wie unter Verwendung von PVP K30, die verbesserte Benetzung der Piroxicam-Partikel in dem wässrigen Medium und mögliche Wechselwirkungen zwischen Piroxicam und HPMC positiv auf die Freisetzungsgeschwindigkeit auswirken (s. Kap. 1.2).

Auch mit HPMC lag das Piroxicam überwiegend in kristalliner Form in den Überzügen vor (max. 3 % gelöst, s. Kap. 5.4.3). Der gelöste Anteil an Wirkstoff spielte auch hier eine untergeordnete Rolle.

Mit steigendem Polymeranteil nahm die Freisetzungsgeschwindigkeit zu. Dabei existierten zwischen der Zusammensetzung von 20.0 % Piroxicam in HPMC und den beiden jeweiligen höheren Anteilen an HPMC keine signifikanten Unterschiede mehr ($p=0.01$). Die Hauptursache lag, wie bei PVP K30, in der zunehmenden Quellung des Trägermaterials, welche unter Verwendung von HPMC besonders stark ausgeprägt war. Die Erosion und Auflösung des Überzuges wurden demnach verlangsamt. Ab etwa 20 % Piroxicam im Überzug war die Quellung anscheinend vollständig, so dass wahrscheinlich die Diffusion des Wirkstoffes durch die gequollene Oberflächenschicht als Freigabemechanismus dominierte. Neben der stärkeren Quellungstendenz spielte die ansteigende Überzugsdicke ebenfalls eine Rolle, da somit die effektive Oberfläche der Überzüge mit höheren Polymermengen reduziert wurde. Auch die stärkeren Schwankungen in den Freisetzungzeiten mit zunehmendem HPMC-Anteil könnten dadurch erklärt werden.

5.5.5.6 VERGLEICH DER FREISETZUNGSZEITEN VON PIROXICAM AUS DEN VERSCHIEDENEN POLYMEREN

Aus den vorliegenden Ergebnissen konnte geschlossen werden, dass die Festen Suspensionen aus Piroxicam und PVP K30 bzw. HPMC auf Pellets gegenüber dem Piroxicam-Pulver deutlich verbesserte Freisetzungseigenschaften aufwiesen. Die Freisetzungzeiten und deren Streuung waren mit PVP K30 besser als mit HPMC und sie sanken mit steigendem Verhältnis von Piroxicam zu Polymer. Die Freisetzung von

Piroxicam aus den überzogenen Pellets verlief bei dem Trägermaterial PVP K30 etwa doppelt so schnell wie bei HPMC. Die Streuung der $t_{80\%}$ -Werte war bei PVP K30 niedriger als bei HPMC und zwar sowohl bezogen auf die Schwankungen innerhalb einer Charge als auch zwischen den drei Chargen einer Zusammensetzung. Somit war in Anbetracht der Freisetzungzeiten die Zusammensetzung mit 33 % Piroxicam in PVP K30 die Optimale.

Der Unterschied zwischen den Polymeren ist auf die stärkeren Quellungseigenschaften und höhere Viskosität des Celluloseethers HPMC zurückzuführen. Im Verlauf der Freisetzungsuntersuchungen konnte eine langsamere Auflösung bzw. Erosion der Überzüge beobachtet werden, aus der eine verzögerte Piroxicam-Freisetzung durch erschwerte Diffusion resultierte.

5.5.6 GEHALT AN PIROXICAM

5.5.6.1 BESTIMMUNG MITTELS PHOTOMETRISCHER MESSUNG WÄHREND DER FREISETZUNGSMESSUNGEN

Obwohl die Wiederfindungsraten mit PVP K30 und HPMC annähernd 100 % betragen, wurden bei der Ermittlung des Gehaltes an Piroxicam aus den Freisetzungsversuchen überwiegend Werte von über 100 % erhalten (Tab. 5.7), trotz der Minimierung möglicher Fehlerquellen. Dieses Ergebnis war unerwartet. Da der Wassergehalt und die Masse der Pellets mit in die Berechnung der Solleinwaage an Pellets eingehen, wurden diese beiden Parameter möglichst parallel zur Einwaage der Pellets in die Kapseln bestimmt. Da die Herstellung der Sprühsuspensionen immer sorgfältig durchgeführt wurde, konnten auch hohe Polymerverluste im Verlauf der Vorbereitung ausgeschlossen werden.

Die Piroxicam-Konzentrationen einer Charge waren verhältnismäßig gleichmäßig. Eine Möglichkeit zur genauen Dosierbarkeit der in Kapseln gefüllten Pellets wäre es also, den tatsächlich vorhandenen Gehalt jeder Charge im Voraus zu ermitteln und dementsprechend die notwendige Menge an Pellets anzupassen und abzufüllen.

Tabelle 5.7 Piroxicam-Gehalte der überzogenen Pellets aus den Freisetzungsberechnungen zum Vergleich der Polymere; Angabe in Prozent (m/m); $\bar{x} \pm 95\%$ VB; n=6

Piroxicam in PVP K30 [%]	PVP K30		
	1. Charge	2. Charge	3. Charge
10.0	99.8 ± 0.88	106.8 ± 0.60	105.3 ± 0.75
14.3	99.8 ± 0.57	103.3 ± 1.26	100.2 ± 1.64
20.0	100.1 ± 0.95	104.8 ± 0.67	103.7 ± 1.06
33.3	91.0 ± 0.70	107.9 ± 1.79	110.6 ± 0.59

Piroxicam in HPMC [%]	HPMC		
	1. Charge	2. Charge	3. Charge
10.0	112.4 ± 1.37	102.5 ± 0.72	101.9 ± 0.84
14.3	101.3 ± 0.76	108.0 ± 1.69	109.9 ± 0.69
20.0	106.5 ± 0.58	102.9 ± 0.96	107.2 ± 0.64
33.3	103.8 ± 0.85	91.0 ± 0.63	98.6 ± 0.96

Zur Kontrolle der unerwartet hohen Piroxicam-Gehalte wurden weitere Gehaltsmessungen durchgeführt, deren Ergebnisse im Folgenden erläutert werden.

5.5.6.2 BESTIMMUNG MITTELS HPLC

Die mit dieser Methode erhaltenen Gehaltangaben des Wirkstoffes Piroxicam korrelieren mit denen aus der UV-metrischen Untersuchung. Die meisten Werte lagen ebenfalls über 100 % und bis auf eine Ausnahme (* Tab. 5.8) lagen alle photometrisch gemessenen Piroxicam-Gehalte innerhalb der 95 %-Vertrauensbereiche der Ergebnisse aus den Freisetzungsberechnungen (s. Tab. 5.8). Die Ursache für die hohen freigesetzten Mengen lag also nicht an der Messmethode selber, sondern musste andere Gründe haben.

Bei der Untersuchung ergaben sich jedoch trotz der Optimierung der notwendigen Probenmenge (s. Kap. 4.7.6) sehr hohe Standardabweichungen, die dementsprechend breite Vertrauensbereiche hervorbrachten (Tab. 5.8). Diese

ließen sich auf die aufwändige Probenvorbereitung zurückführen. Um genauere Ergebnisse zu erzielen, wäre eine Optimierung der Messmethode notwendig gewesen. Da in diesem Fall aber nur untersucht werden sollte, ob die außergewöhnlich hohen Ergebnisse der photometrischen Gehaltsbestimmung aus den Freisetzungsversuchen korrekt waren, wurde von weiteren Maßnahmen bezüglich der HPLC-Methode abgesehen.

Auf Grund dieser Erkenntnisse wurde im weiteren Verlauf der Gehalt an Piroxicam aus den photometrischen Freisetzungsvorsuchen bestimmt.

*Tabelle 5.8 Piroxicam-Gehalte der überzogenen Pellets aus der HPLC-Untersuchung; Angabe in Prozent (m/m), * außerhalb des 95 % VB der photometrischen Messung; $\bar{x} \pm 95\% \text{ VB}$; n=6*

Piroxicam in PVP K30 [%]	PVP K30		
	1. Charge	2. Charge	3. Charge
10.0	98 ± 2.76	104 ± 2.85	107 ± 2.81
14.3	95 ± 4.92	103 ± 1.84	102 ± 3.62
20.0	99 ± 2.07	103 ± 4.39	105 ± 3.44
33.3	92 ± 2.02	104 ± 3.64	111 ± 11.88

Piroxicam in HPMC [%]	HPMC		
	1. Charge	2. Charge	3. Charge
10.0	125 ± 4.29*	104 ± 4.10	101 ± 6.55
14.3	100 ± 3.69	104 ± 4.67	110 ± 5.76
20.0	107 ± 3.56	105 ± 3.00	107 ± 3.22
33.3	103 ± 4.26	91 ± 6.84	98 ± 6.30

5.5.6.3 GEHALT IM SPRÜHVERLUST

Zur weitergehenden Untersuchung der hohen Piroxicam-Gehalte (s. Kap. 5.5.6.1), wurde der Gehalt des innerhalb der Produktionsanlage abgeschiedenen Sprühverlustes photometrisch untersucht. Da die Messung erst nach den regulären

Versuchen stattfand, wurde beispielhaft mit 20 % (m/m) Piroxicam in dem Polymer PVP K30 gearbeitet. Die Ergebnisse der Beispielcharge zeigten, dass in dem abgeschiedenen Sprühverlust weniger Piroxicam als erwartet vorlag (Tab. 5.9).

Tabelle 5.9 Piroxicam-Gehalt des Sprühverlustes, Prozentangabe in m/m; $\bar{x} \pm s$, $n=3$

Erwarteter Gehalt [%]	Gemessener Gehalt [%]
20.0 (= 100 %)	13.4 ± 0.16 (= 66.8 ± 0.82 %)

Unter Einbeziehung des relativen Sprühverlustes (vorliegend 8.6 %, Berechnung s. Kap. 4.7.3) konnten die Soll- und Ist-Werte der im Sprühverlust enthaltenen Piroxicam-Menge ermittelt und dadurch der in den Überzügen erwartete Anteil zu höheren Werten korrigiert werden. Infolgedessen sank der berechnete Gehalt an Piroxicam, so dass ein realistisches Ergebnis erhalten wurde (Tab. 5.10).

Tabelle 5.10 Piroxicam-Gehalt in Prozent (m/m) unter Berücksichtigung des Sprühverlustes; $\bar{x} \pm s$, $n=6$

	Erwarteter Gehalt [%]	Tatsächlicher Gehalt [%]
Piroxicam im Überzug	20.0	20.6
Gehalt an Piroxicam	102.1 ± 0.48	99.0 ± 0.47

Diese Untersuchung zeigte, dass der Sprühverlust einen erhöhten Anteil an PVP K30 enthielt und die Wirkstoffpartikel der versprühten Suspension sich bevorzugt auf den Pellets wiederfanden. Dies ließ darauf schließen, dass während des Herstellungsprozesses Tröpfchen sowohl mit als auch ohne Wirkstoffpartikeln entstanden. Daraus ergaben sich unterschiedliche Flugeigenschaften der Tröpfchen, die zu der ungleichmäßigen Verteilung des Piroxicams führten. Wahrscheinlich setzen die Tröpfchen mit Wirkstoffpartikeln auf Grund der höheren Gewichtskraft der Schwerkraft einen höheren Widerstand entgegen. Dadurch schlugen sie sich weniger als Sprühverlust im oberen Bereich der Wirbelschichtanlage nieder.

Es kann also abgeleitet werden, dass die aus den Freisetzungen ermittelten Gehaltsdaten von der Messmethode her korrekt waren. Sie wurden jedoch jeweils durch den Effekt der ungleichen Wirkstoffverteilung während des Sprühprozesses verfälscht, so dass die erwartete Piroxicam-Menge höher war als ursprünglich angenommen.

Diese Resultate wurden bei folgenden Versuchen bestätigt (s. Kap. 5.6.6). Die Umrechnung der Piroxicam-Gehälter der bereits produzierten Chargen konnte nicht erfolgen, da zur genauen Bestimmung der Sprühverlust photometrisch vermessen werden musste und dieser nicht mehr vorhanden war.

5.5.7 MEHRLINGE

In Abb. 5.44 sind die Massenanteile der einzeln vorliegenden Pellets innerhalb der verschiedenen Zusammensetzungen aufgeführt. Unter Verwendung von PVP K30 als Trägermaterial lagen maximal 1 % Zwillinge innerhalb der überzogenen Pellets vor und ein unwesentlicher Anteil an Drillingen. Das Ergebnis war für PVP K30 demnach sehr gut.

Dem gegenüber wurden mit HPMC deutlich schlechtere Resultate erzielt, da die Massen der nicht agglomerierten Pellets bei den meisten Chargen unter 90 % lagen und große Abweichungen zwischen den Chargen auftraten. Mit steigender HPMC-Konzentration nahm die Tendenz zur Mehrlingsbildung zu.

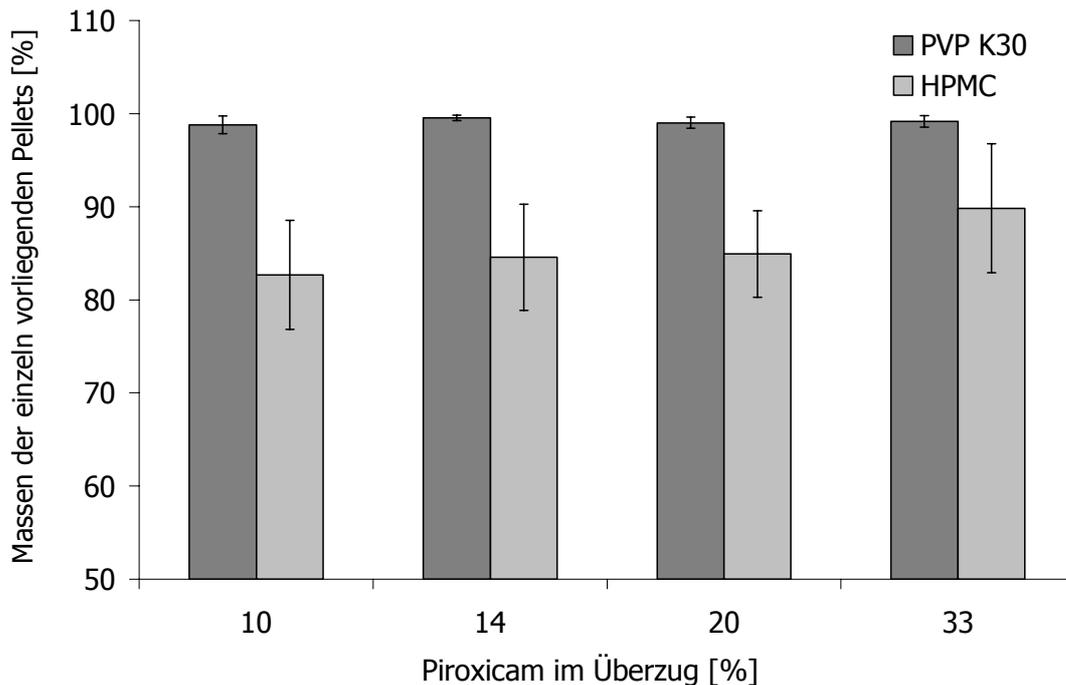


Abbildung 5.44 Massen der nicht agglomerierten Pellets der Produktionen zum Vergleich der Polymere, Prozentangaben in m/m; $\bar{x} \pm s$, $n=9$

Der Grund für dieses Phänomen hängt mit den Eigenschaften der Polymere zusammen. Das eingesetzte HPMC gehört zwar zu den niedrigviskosen Typen, weist aber eine höhere Viskosität als das PVP K30 auf (s. Kap. 5.4.1). Durch die größere Zähigkeit steigen die Bindungskräfte zwischen den überzogenen Pellets und sie verkleben während des Sprühprozesses schneller (Nakano und Yuasa, 2001). Dieser Effekt steigt mit zunehmender Polymermenge und damit höheren Viskositäten der Sprühsuspensionen. Die resultierenden längeren Prozesszeiten können ebenso eine Rolle gespielt haben.

5.5.8 BESCHÄDIGTE PELLETS

Durch die Bewegung innerhalb der Wirbelschicht wurden die Pellets mechanisch belastet. Die Auswirkung auf die Produkte wurde anhand der zweidimensionalen Betrachtung der mikroskopischen Bilder kontrolliert. Dabei stellte sich heraus, dass bei dem Träger PVP K30 mehr beschädigte Pellets als mit HPMC entstanden. Unter Verwendung von HPMC konnten offenbar stabilere Überzüge hergestellt werden. Es

entstanden also Überzüge mit besseren Bindungskräften und anscheinend geringeren inneren Spannungen.

Die Defekte in den Überzügen sanken bei beiden Polymeren mit steigender Polymermenge. Eine besonders starke Verbesserung war bei einem niedrigeren Anteil an Piroxicam im Überzug als 33.3 % (m/m) zu erkennen. Dieses Verhältnis bedeutete durch den relativ kleinen Polymeranteil deutlich geringere Bindungskräfte sowohl innerhalb des Überzuges als auch zum Neutralpellet. Bei dem höchsten HPMC-Anteil waren hingegen fast alle untersuchten Pellets vollständig intakt.

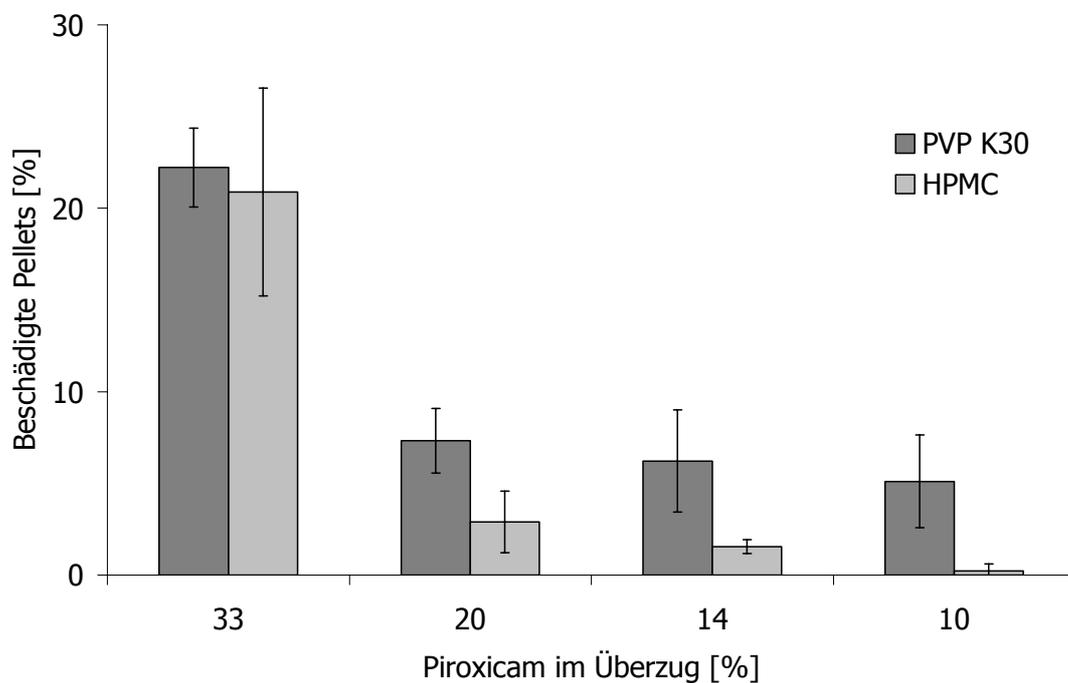


Abbildung 5.45 Beschädigte Pellets der Produktionen zum Vergleich der Polymere, Prozentangabe bezieht sich auf die Anzahl der Pellets; $\bar{x} \pm s$, $n=3$

5.5.9 FRIABILITÄT

Da die Vorversuche mit dem Born-Friabimaten [1] gezeigt hatten, dass die überzogenen Pellets auch mit hohem Piroxicam-Anteil keinen Abrieb unter diesen Bedingungen zeigten und somit eine hinreichende mechanische Festigkeit aufwiesen, wurden im Folgenden nur Stichproben der überzogenen Pellets untersucht.

Die Behandlung in der Fliehkraftkugelmühle mit anschließender Luftstrahlsiebung ergab in allen Fällen einen Abrieb von unter einem Prozent (Tab. 5.11). Laut Ph. Eur. wird die Friabilität von nichtüberzogenen Tabletten bis zu maximal einem Prozent als ausreichend angesehen, wobei ein anderes Prüfverfahren angewendet wird (Europäisches Arzneibuch 4, 2003). Für Pellets gibt es keine offiziellen Vorschriften für die Untersuchung des Abriebs. Da die Behandlung in der Kugelmühle allerdings eine sehr starke mechanische Belastung bedeutet, wurde angenommen, dass alle Zusammensetzungen eine ausreichende Festigkeit aufwiesen.

Obwohl die mikroskopische Untersuchung ergeben hatte, dass die Überzüge mit HPMC als Trägersubstanz stabiler waren und weniger Ausbrüche und Risse zeigten als diejenigen mit PVP K30, konnten keine Unterschiede in bezug auf ihre mechanische Stabilität nachgewiesen werden.

Tabelle 5.11 Friabilität der überzogenen Pellets nach der Behandlung in der Fliehkraftkugelmühle in Prozent, Angaben in m/m, Daten von jeweils einer Charge pro Zusammensetzung; n=1

	Friabilität [%]			
Piroxicam in Polymer [%]	10.0	14.3	20.0	33.33
PVP K30	0.1	0.7	0.5	0.3
HPMC	0.4	0.8	0.3	0.8

5.5.10 RELATIVER SPRÜHVERLUST

Der relative Sprühverlust war in den meisten Fällen verhältnismäßig hoch und unterlag starken Variationen. Die Ursache dafür war leider nicht bekannt, da während der Produktionen keine Auffälligkeiten auftraten. Aus diesem Grund war es schwierig, die erhaltenen Ergebnisse zu beurteilen. Es wurde allerdings eine Tendenz zu geringerem und reproduzierbarerem Sprühverlust mit höheren Polymermengen und somit mit längeren Sprühzeiten festgestellt.

*Tabelle 5.12 Relativer Sprühverlust der Produktionen zum Vergleich der Polymere in Prozent, Angabe in m/m; $\bar{x} \pm s$, n=3, *n=2*

	Relativer Sprühverlust [%]			
Piroxicam in Polymer [%]	10.0	14.3	20.0	33.3
PVP K30	3.4 ± 2.72	3.2 ± 0.64	8.3 ± 8.56	9.2 ± 3.77 *
HPMC	0.5 ± 0.38	7.5 ± 2.97	14.9 ± 5.73	7.7 ± 5.72

Dies könnte die Theorie aus den Vorversuchen (s. Kap. 4.5.1.4.1) unterstützen, dass zu Beginn der Sprühprozesse ein stärkerer Verlust an Sprühsuspension entstand. Eine weitere mögliche Erklärung wäre, dass ein Zusammenhang existierte zwischen den Viskositäten der Suspensionen und den jeweiligen Sprühverlusten. Bei höheren Viskositäten bilden sich größere Sprühtröpfchen, die auf Grund ihrer Gewichtskraft dem Sprühdruck einen stärkeren Widerstand entgegensetzen können. Somit würden diese größeren Tröpfchen sich eher auf den Pellets niederschlagen als sich durch eine hohe Beschleunigung dem Prozess als Sprühverlust zu entziehen. Die Ursache dafür, dass mit den höher viskosen HPMC-Suspensionen die Sprühverluste nicht generell weniger waren, könnte mit deren verhältnismäßig geringeren Feststoffkonzentrationen von 15 % (m/m) (statt 20 % (m/m) mit PVP K30) zusammenhängen. Diese würden auch eine niedrigere Masse der einzelnen Tröpfchen und damit bessere Flugeigenschaften bedingen.

Die erste Charge mit 33.3 % Piroxicam im Überzug (PVP K30) wurde aus der Auswertung herausgenommen, da ein negativer Sprühverlust berechnet wurde. Als Ursache lag vermutlich eine unbemerkte erhöhte Einwaage des PVP K30 vor. Dieser Verdacht wurde anhand des zu geringen Gehaltes dieser Charge (s. Kap. 5.5.6.1) und der geringfügig höheren Masse sowie größeren Durchmessers aufgestellt. Da sich bei den Freisetzungsgeschwindigkeiten keine eindeutigen Differenzen zu den anderen Chargen dieser Zusammensetzung ergaben, wurde diese Charge dennoch in die sonstigen Auswertungen einbezogen und nur bei den Ergebnissen des relativen Sprühverlustes herausgenommen.

5.5.11 STABILITÄT DER FREISETZUNGSEIGENSCHAFTEN DER ÜBERZOGENEN PELLETS ÜBER 12 MONATE

Die hergestellten Pellets wurden unter konstanten Bedingungen von 22 °C und 50 % relativer Feuchte in Braunglasgefäßen gelagert. Es wurden alle Chargen mit PVP K30 als Trägersubstanz untersucht, da in den vorhergehenden Versuchen mit diesem Polymer die besseren Freisetzungzeiten des Piroxicams resultierten. Um ebenfalls den Einfluss der Lagerzeit auf die Überzüge mit HPMC einschätzen zu können, wurden die Chargen mit einem Anteil an 20.0 % Piroxicam im Polymer HPMC untersucht. Diese Auswahl erfolgte, da diese Zusammensetzung insgesamt die besten Eigenschaften der HPMC-Pellets besaß. Die aufgeführten Chargen wurden nach sechs bzw. zwölf Monaten erneut der Freisetzungsuntersuchung unterzogen und daraus die Freisetzungsgeschwindigkeit und der Gehalt an Piroxicam ermittelt.

5.5.11.1 FREISETZUNG NACH LAGERUNG

In Abbildung 5.46 und 5.47 sind die Freisetzungparameter $t_{80\%}$ des Wirkstoffes Piroxicam in Abhängigkeit von der Lagerzeit dargestellt.

Sowohl nach sechs als auch nach zwölf Monaten war keine signifikante Veränderung des Freisetzungsverhaltens der Chargen mit PVP K30 zu erkennen ($p=0.01$), wobei die Freisetzungsgeschwindigkeiten sogar geringfügig sanken. In Abb. 5.46 wird sichtbar, dass die Streuungen der $t_{80\%}$ -Werte innerhalb des Messzeitraumes ebenfalls etwas abnahmen.

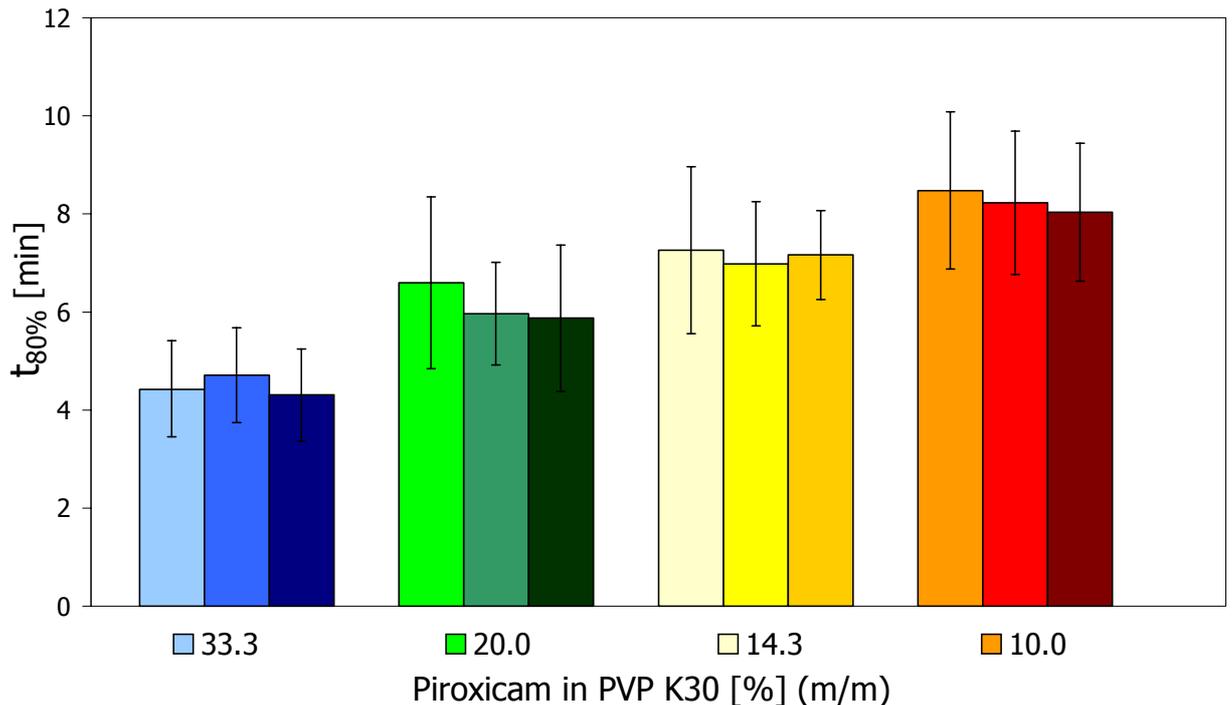


Abbildung 5.46 Einfluss der Lagerzeit auf die mittlere Freisetzungzeiten $t_{80\%}$ der mit PVP K30 überzogenen Pellets, Prozentangabe in m/m; hellster Farbton = direkte Messung, mittlerer Farbton = 6 Monate, dunkelster Farbton = 12 Monate; $\bar{x} \pm s$, $n=18$

Die Differenzen zwischen den Zusammensetzungen veränderten sich über die Lagerzeit. Während nach sechs Monaten zwischen den Zusammensetzungen von 14.3 und 20.0 % Piroxicam in PVP K30 keine signifikanten Unterschiede ($p=0.05$) auftraten, war nach zwölf Monaten nur die Differenz zwischen den Zusammensetzungen von 10.0 und 14.3 % Piroxicam in PVP K30 nicht signifikant ($p=0.01$). Dabei wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Chargen irgendeiner Zusammensetzung ermittelt ($p=0.01$).

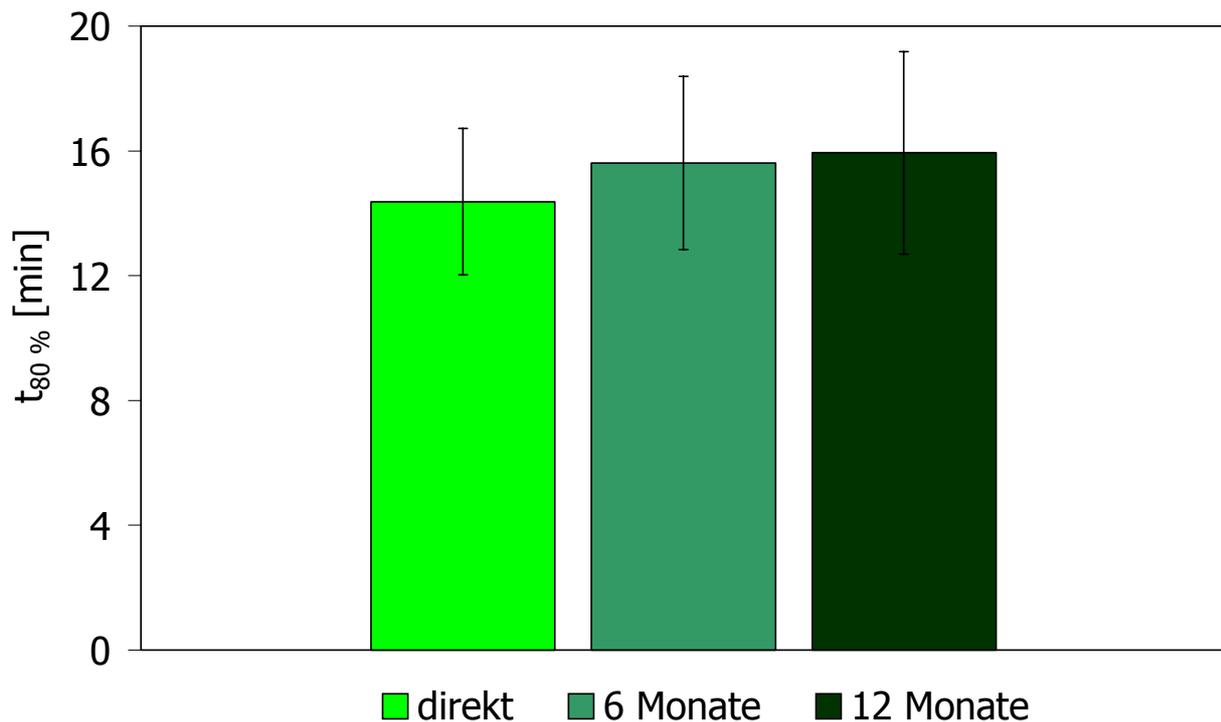


Abbildung 5.47 Mittlere Freisetzungzeiten $t_{80\%}$ der mit 20 % (m/m) Piroxicam in HPMC überzogenen Pellets in Abhängigkeit von der Lagerzeit: $\bar{x} \pm s$, $n=18$

Die Mittelwerte der $t_{80\%}$ -Zeiten zeigten auch mit HPMC als Träger im Verlauf der 12 Monate keinen signifikanten Unterschied ($p=0.01$). Die Freisetzungzeiten $t_{80\%}$ und auch deren Streuungen zeigten im Verlauf des Prüfungszeitraumes eine geringfügig steigende Tendenz (s. Abb. 5.47). Dabei wurden ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Chargen ermittelt ($p=0.01$).

Das Freisetzungsverhalten von Piroxicam aus den polymeren Überzügen blieb somit über den Messzeitraum von 12 Monaten unverändert. Um die physikalische Stabilität besser beurteilen zu können, müssten längerfristige Untersuchungen oder Stresstests erfolgen. Es konnte aber aus diesen Ergebnissen geschlossen werden, dass sich der physikalische Zustand des Überzuges und damit des in die hydrophilen Polymere eingebetteten Piroxicams innerhalb von 12 Monaten nicht messbar verändert hat.

5.5.11.2 GEHALT AN PIROXICAM NACH LAGERUNG

Die Gehaltsbestimmung der überzogenen Pellets erfolgte mit Hilfe der Freisetzungsuntersuchungen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 5.13 aufgeführt. Innerhalb der 12 Monate war keine Gehaltabnahme an Piroxicam in den Festen Suspensionen messbar ($p=0.01$). Da der erhöhte Verlust an Polymer durch den Sprühverlust nicht miteinbezogen werden konnte, lagen die meisten Werte noch immer über 100 %. Es sollte mit dieser Untersuchung jedoch nur kontrolliert werden, ob eine Gehaltsabnahme innerhalb des Messzeitraumes stattfand. Die Ergebnisse zeigten, dass das eingebettete Piroxicam in den Überzügen innerhalb des Messzeitraumes von 12 Monaten offenbar stabil war.

Bei der Messung nach sechs Monaten wurde keine erneute Wassergehaltsbestimmung durchgeführt. Leider wurde erst zu einem späteren Zeitpunkt bemerkt, dass der Wassergehalt der Pellets trotz der Lagerung unter konstanten Bedingungen teilweise leicht variierte (s. Kap. 5.5.1). Da der Anteil an enthaltenem Wasser in die Berechnung des Piroxicam-Gehaltes mit einging und dieser im Nachhinein leider nicht mehr nachvollzogen werden konnte, lag für die nach sechs Monaten gemessenen Piroxicam-Mengen keine sichere Gewährleistung der Richtigkeit vor. Obwohl nur in drei Fällen stärkere Abweichungen auftraten, wurden diese Werte aus der Bewertung herausgenommen.

Tabelle 5.13 Piroxicam-Gehalte der überzogenen Pellets aus der photometrischen Messung direkt nach der Produktion und nach 12 Monaten; Angabe in Prozent (m/m); $\bar{x} \pm s$; n=6

Piroxicam in PVP K30 [%]	Zeitpunkt [Monate]	PVP K30		
		1. Charge	2. Charge	3. Charge
10.0	0	99.8 ± 0.88	106.8 ± 0.60	105.3 ± 0.75
	12	100.4 ± 0.72	105.8 ± 1.23	104.1 ± 0.78
14.3	0	99.82 ± 0.57	103.3 ± 1.26	100.2 ± 1.64
	12	99.7 ± 0.43	104.3 ± 0.67	100.7 ± 0.74
20.0	0	100.1 ± 0.95	104.8 ± 0.67	103.7 ± 1.06
	12	101.7 ± 1.25	105.5 ± 1.25	104.6 ± 1.19
33.3	0	91.0 ± 0.70	107.9 ± 1.79	110.6 ± 0.59
	12	91.9 ± 1.37	107.7 ± 1.67	109.0 ± 1.21

Piroxicam in HPMC [%]	Zeitpunkt [Monate]	HPMC		
		1. Charge	2. Charge	3. Charge
10.0	0	112.4 ± 1.37	102.5 ± 0.72	101.9 ± 0.84
14.3	0	101.3 ± 0.76	108.0 ± 1.69	109.9 ± 0.69
20.0	0	106.5 ± 0.58	102.9 ± 0.96	107.2 ± 0.64
	12	106.2 ± 0.93	103.5 ± 1.74	107.4 ± 1.34
33.3	0	103.8 ± 0.85	91.0 ± 0.63	98.6 ± 0.96

5.5.12 AUSWAHL DER BEVORZUGTEN ZUSAMMENSETZUNG

Der Schwerpunkt für die Beurteilung der Polymere PVP K30 und HPMC als Trägersubstanzen zur Herstellung von Festen Suspensionen auf Pellets lag auf den Freisetzungseigenschaften des Piroxicams. Aus beiden Polymeren wurde der Wirkstoff vollständig und deutlich schneller als auch gleichmäßiger freigesetzt als das reine Piroxicam in Lösung ging. Mit steigender Piroxicam-Konzentration in den Überzügen nahm auch die Freisetzungsgeschwindigkeit zu. Die Freisetzungszeiten mit PVP K30 waren dabei kürzer als diejenigen mit HPMC. Daher wurde die Feste Suspension mit 33.3 % (m/m) Piroxicam in PVP K30 in bezug auf die Freisetzung des Wirkstoffes favorisiert.

Weitere entscheidende Charakteristika waren Form und Aussehen der Pellets. Die Pellets mit HPMC wiesen im Vergleich zu denen mit PVP K30 eine gleichmäßigere Form auf, ermittelt anhand der Ferret-Durchmesser und dem Formfaktor Rundheit. Das Aussehen der Pellets wurde unter anderem durch die Ermittlung der gebildeten Mehrlinge als auch durch Schäden in den Überzügen beurteilt. Mit PVP K30 wurden für alle Zusammensetzungen kaum Mehrlinge beobachtet, während jedoch mit HPMC deren Anteil recht hoch war. Hinsichtlich der Unversehrtheit der Überzüge erzielten die Pellets mit HPMC dagegen eindeutig bessere Ergebnisse als diejenigen mit PVP K30. Die beschädigten Pellets nahmen mit steigender Piroxicam-Konzentration zu, wobei mit 33.3 % (m/m) die Risse und Ausbrüche in den Überzügen überproportional auftraten.

Auf Grund dieser Erkenntnisse konnten beide Polymere als prinzipiell geeignet für die Herstellung Fester Suspensionen angesehen werden. Die Zusammensetzung von 20 % (m/m) Piroxicam in PVP K30 wurde als die Feste Suspension mit den besten wesentlichen Eigenschaften ausgewählt. Sie wurde demnach für den folgenden Vergleich verschiedener Herstellungsverfahren verwendet.

5.6 ERGEBNISSE DER PELLETS - VERGLEICH DER HERSTELLUNGSVERFAHREN

5.6.1 WASSERGEHALT

Die Bestimmung des Wassergehaltes erfolgte nach Zerkleinerung der mit Festen Suspensionen überzogenen Pellets mittels Karl-Fischer-Titration (vgl. Kap. 4.7.2). Für die in der Wurster-Wirbelschicht hergestellten Pellets wurde zudem der Wassergehalt des pulverförmigen Sprühverlustes ermittelt, da dieser für die Berechnung des Wirkstoffgehaltes bekannt sein musste (Tab. 5.14). Alle untersuchten Materialien wurden zuvor 1-2 Wochen unter konstanten Bedingungen (22 °C, 50 % r.F.) gelagert.

Auffällig waren nur die geringen Schwankungen der Wassermengen zwischen den Chargen des Unilab-Kugelcoaters. Die Chargen aus dem Kugelcoater wurden auf Grund der variierten maximalen Sprühgeschwindigkeiten von 8 (Kugelcoater 1) bzw. 11 g min⁻¹ (Kugelcoater 2) in zwei Einheiten geteilt.

Tabelle 5.14 Wassergehalt der Pellets zum Vergleich der Herstellungsverfahren. Angabe in Prozent (m/m); $\bar{x} \pm s$, n=3 bzw. für den Mittelwert der Chargen n=6 (Kugelcoater) und n=9 (Wurster-Wirbelschicht)

		Wassergehalt [%]		
Kugelcoater (KC)		1. Charge	2. Charge	$\bar{x} \pm s$
Pellets	KC 1	4.0 ± 0.09	3.9 ± 0.07	4.0 ± 0.10
	KC 2	4.3 ± 0.06	4.3 ± 0.11	4.3 ± 0.08

Wurster-Wirbelschicht	1. Charge	2. Charge	3. Charge	$\bar{x} \pm s$
Pellets	3.9 ± 0.16	4.1 ± 0.14	4.5 ± 0.18	4.2 ± 0.32
Sprühverlust	11.5 ± 0.22	12.3 ± 0.18	11.6 ± 0.24	11.8 ± 0.44

5.6.2 MASSE

Die Massen der Pellets aus der Wurster-Wirbelschicht bzw. dem Kugelcoater wurden in Gruppen von zehn Pellets ausgewogen ($n=50$). In Abbildung 5.48 sind die wasserfreien Massen dargestellt, d.h. der durch Karl-Fischer-Titration ermittelte Wassergehalt (s. Kap. 5.6.1) wurde im Voraus abgezogen. Die Pelletmassen waren für jede Charge sehr einheitlich, wobei die im Unilab-Kugelcoater hergestellten Pellets noch geringere Streuungen aufwiesen als die aus der Wurster-Wirbelschicht.

Da die eingesetzte Masse Feststoff in der Suspension konstant war, hing das Ausmaß der Massenzunahme bei den Pellets von dem jeweiligen relativen Sprühverlust während der Produktion ab. Die ermittelten Substanzverluste korrelierten mit den Massen der entsprechenden Chargen (s. Kap. 5.6.10).

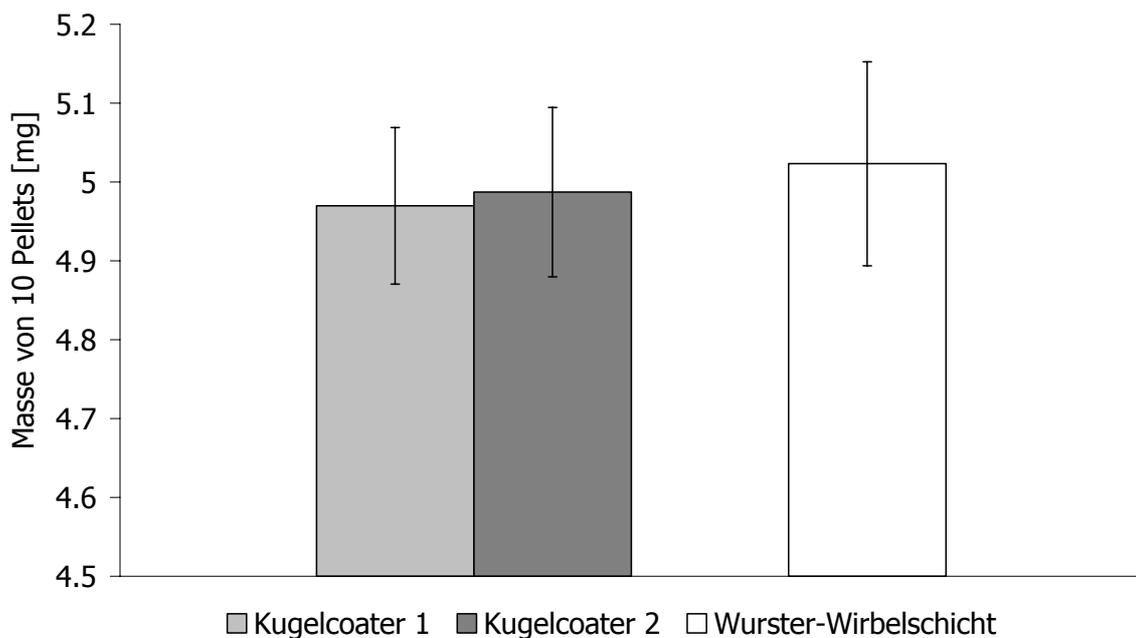


Abbildung 5.48 Wasserfreie Massen der überzogenen Pellets zum Vergleich der Herstellungsverfahren; $\bar{x} \pm s$, Unilab-Kugelcoater: $n=100$, Wurster-Wirbelschicht: $n=150$

5.6.3 MORPHOLOGISCHE BETRACHTUNG MITTLES RASTERELEKTRONEN- MIKROSKOPIE

Die Überzüge enthielten PVP K30 als Trägermaterial, so dass innerhalb des Rasterelektronenmikroskops erneut ein Schrumpfen der Überzüge auftrat. Dies äußerte sich in Form von Rissen in den Überzügen (s. Kap. 5.5.4.2).

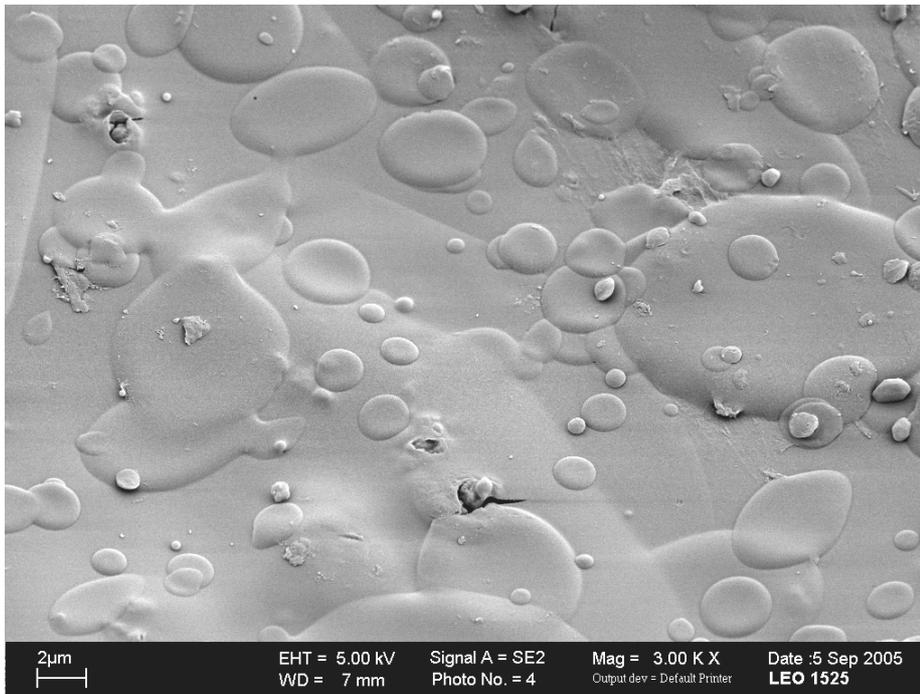


Abbildung 5.49 *Detail-Aufnahme der Oberfläche eines im Kugelcoater überzogenen Pellets mit 20.0 % (m/m) Piroxicam in PVP K30 bei 3000-facher Vergrößerung im REM*

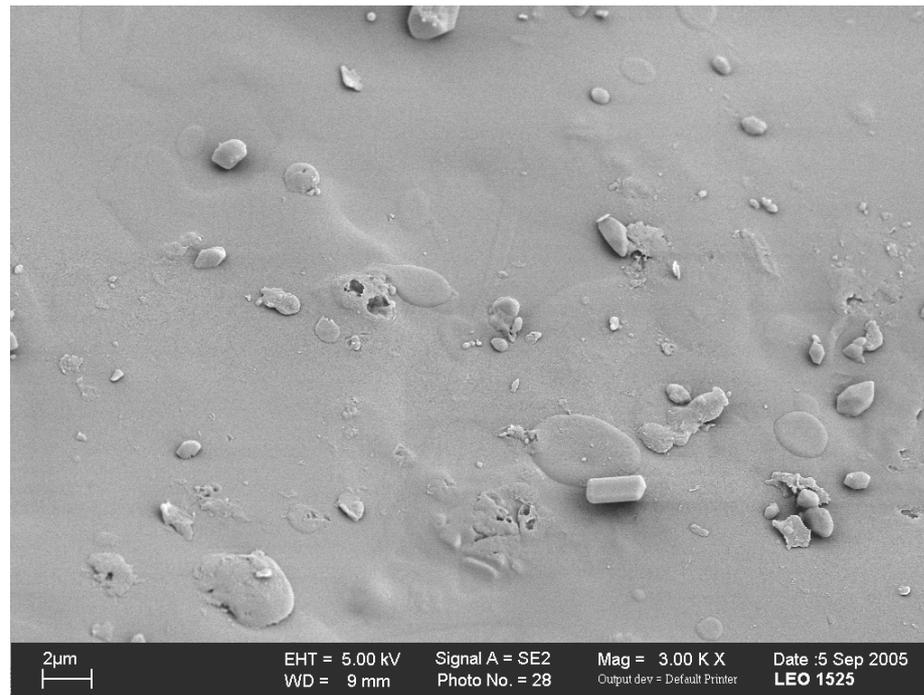


Abbildung 5.50 *Detail-Aufnahme der Oberfläche eines in der Wurster-Wirbelschicht überzogenen Pellets mit 20.0 % (m/m) Piroxicam in PVP K30 bei 3000-facher Vergrößerung im REM*

In Abbildung 5.49 und 5.50 sind REM-Aufnahmen beispielhaft dargestellt. Es wurde jeweils eine Charge pro Herstellungsverfahren und -bedingung untersucht, wobei besonders die Oberflächenstruktur betrachtet wurde. Es hatte den Anschein, als wenn auf den in dem Kugelcoater hergestellten Pellets vermehrt einzelne, getrocknete Tröpfchen unterschiedlicher Größe differenzierbar waren. Die in der Wurster-Wirbelschicht hergestellten Pellets schienen insgesamt eine glattere Oberfläche zu haben. Zwischen den beiden Produkten der verschiedenen Sprühgeschwindigkeiten im Kugelcoater gab es keine sichtbaren Unterschiede.

Juslin et al. haben sich intensiv mit den Faktoren beschäftigt, die einen Einfluss auf die Tröpfchengröße eines versprühten Mediums haben (Juslin et al., 1995 a und b). Dabei sind viele verschiedene Variablen zu nennen, die entweder mit der geometrischen Konstruktion der Düse, den Eigenschaften des Sprühmediums oder mit den Sprühparametern zusammenhängen. Sie stellten einen linearen Anstieg der Tröpfchengröße fest, wenn der Sprühdruck abnahm oder die Sprühgeschwindigkeit bzw. die PVP-Konzentration der Sprühlösung zunahm. Dabei zeigte der Sprühdruck den stärksten Einfluss, besonders wenn die Polymerkonzentration klein war,

gleichbedeutend mit einer geringeren Viskosität des Sprühmediums (Juslin et al., 1995 b). Zudem veränderte sich die Tröpfchenverteilung, die durch kleinere Tröpfchen einen eher bimodalen Charakter bekam. Darüber hinaus veränderte sich die Breite der Verteilung. Mit niedrigeren Sprühdrukken sowie höheren Sprühgeschwindigkeiten oder Polymerkonzentrationen resultierte eine breitere Verteilung der Tröpfchengröße (Juslin et al., 1995 a).

Bei den vorliegenden Herstellungsverfahren wurde mit dem gleichen Sprühmedium gearbeitet, d.h. die Polymermenge und damit die Viskosität der Suspension war konstant. Allerdings wurde bei der Verwendung des Kugelcoaters mit höheren Sprühgeschwindigkeiten und geringeren Sprühdrukken gearbeitet. Somit war es denkbar, dass bei diesem Herstellungsverfahren eine breitere Verteilung der Tröpfchengröße entstand. In Anlehnung an Juslin et al. wurde davon ausgegangen (Juslin et al., 1995 b), dass besonders der Sprühdruck einen Einfluss hatte, da die eingesetzte Sprühsuspension von 20 % (m/m) Piroxicam in PVP K30 eine geringe Viskosität aufwies (s. Kap. 5.4.1).

Es konnten keine Unterschiede zwischen den Herstellungsverfahren in bezug auf die Einbettung des Piroxicams in die PVP-Matrix festgestellt werden.

5.6.4 GEOMETRIE DER ÜBERZÜGE

5.6.4.1 DURCHMESSER NACH FERRET

Die in der Wurster-Wirbelschicht hergestellten überzogenen Pellets wiesen die größeren Durchmesser auf (s. Abb. 5.51). Die Ursache dafür lag, genau wie bei den Massen, in dem geringeren relativen Sprühverlust dieses Verfahrens. Die Streuung wurde mit Hilfe der Variationskoeffizienten bestimmt und es zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Herstellungsmethoden.

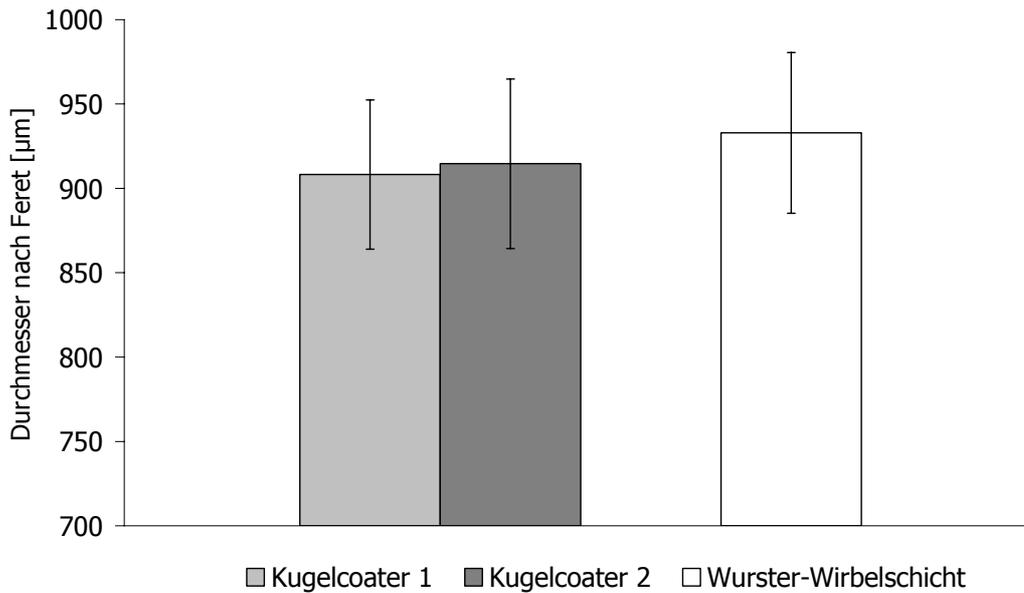


Abbildung 5.51 Ferret-Durchmesser der überzogenen Pellets zum Vergleich der Herstellungsverfahren; $\bar{x} \pm s$, Unilab-Kugelcoater: $n=300$, Wurster-Wirbelschicht: $n=450$

5.6.4.2 FORM DER ÜBERZOGENEN PELLETS

Die lichtmikroskopischen Aufnahmen der überzogenen Pellets wurden ebenfalls zur Bestimmung der Rundheit (s. Kap. 4.7.7.3) verwendet. Die Ergebnisse zeigten keine eindeutigen Unterschiede zwischen den verschiedenen Produkten der verschiedenen Herstellungsverfahren. Die Formfaktoren korrelierten mit denen der Chargen, die im Vorfeld mit 20 % (m/m) Piroxicam in PVP K30 zum Vergleich der Polymere hergestellt wurden (s. Kap. 5.5.4.3).

Tabelle 5.15 *Rundheit der Pellets zum Vergleich der Herstellungsverfahren; $\bar{x} \pm s$, Unilab-Kugelcoater: $n=300$, Wurster-Wirbelschicht: $n=450$*

Rundheit		
Unilab-Kugelcoater		Wurster-Wirbelschicht
1	2	
0.91 ± 0.04	0.90 ± 0.05	0.90 ± 0.07

Obwohl sich die gemessenen Formfaktoren nicht unterschieden, entstand bei der Betrachtung der mikroskopischen Pelletaufnahmen der Eindruck, dass die in dem Kugelcoater Unilab hergestellten Chargen eine gleichmäßigere Form, d.h. weniger Ausbuchtungen aufwiesen. In den folgenden Abbildungen sind beispielhaft einige typische Aufnahmen dargestellt (Abb. 5.52 und 5.53).

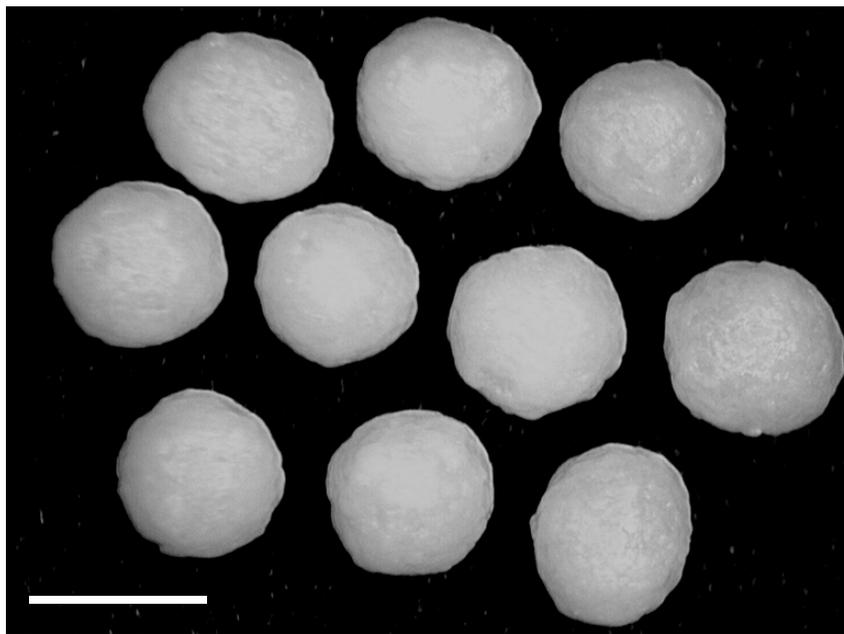


Abbildung 5.52 *Überzogene Pellets, Herstellung mit max. 11 g min^{-1} Sprühgeschwindigkeit im Kugelcoater Unilab, Balken entspricht $1000 \mu\text{m}$ (Lichtmikroskop)*

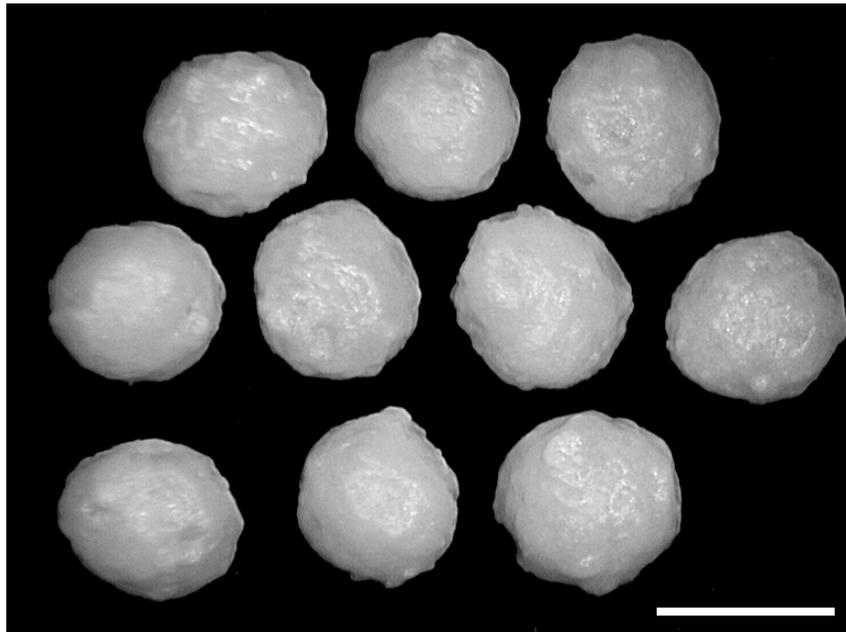


Abbildung 5.53 Überzogene Pellets, Herstellung mit max. 5 g min^{-1} Sprühgeschwindigkeit in der Wurster-Wirbelschicht (Aeromatic MP-1), Balken entspricht $1000 \mu\text{m}$ (Lichtmikroskop)

Eine mögliche Erklärung für die Diskrepanz zwischen dem subjektiven Eindruck und den Messdaten ist, dass bei der Bestimmung der Rundheit sowie verschiedener anderer Formfaktoren nur die zweidimensionalen Ausdehnungen berücksichtigt werden. Im Fall der Rundheit R gehen sowohl die Fläche als auch der Umfang in die Berechnung mit ein. Betrachtete man die mikroskopischen Bilder genauer, so wurde deutlich, dass die in der Wurster-Wirbelschicht hergestellten Pellets insgesamt eine weniger ebene Oberflächenstruktur aufwiesen. Diese wurde besonders durch die variierende Lichtreflexion sichtbar und konnte durch den Formfaktor nicht ausreichend erfasst werden.

Als Ursache für die gleichmäßigere Form der in dem Kugelcoater produzierten Pellets kann die schonendere Produktbewegung herangezogen werden. Zudem wird durch die großflächiger zugeführte Zuluft und das Mikroklima der Düsen eine gleichmäßigere Trocknung stattgefunden haben.

5.6.5 FREISETZUNG

Das Herstellungsverfahren zeigte keinen signifikanten Einfluss auf die Freisetzungsgeschwindigkeit ($p=0.01$). Die Ergebnisse korrelierten mit den in Kap. 5.5.5.4 erhaltenen $t_{80\%}$ -Werten der Pellets mit 20 % (m/m) Piroxicam in PVP K30. Somit wurde vermutet dass die Herstellungsmethode keinen messbaren Einfluss auf die Verteilung des Piroxicams im Überzug hatte, wodurch die Freisetzungseigenschaften verändert werden könnten.

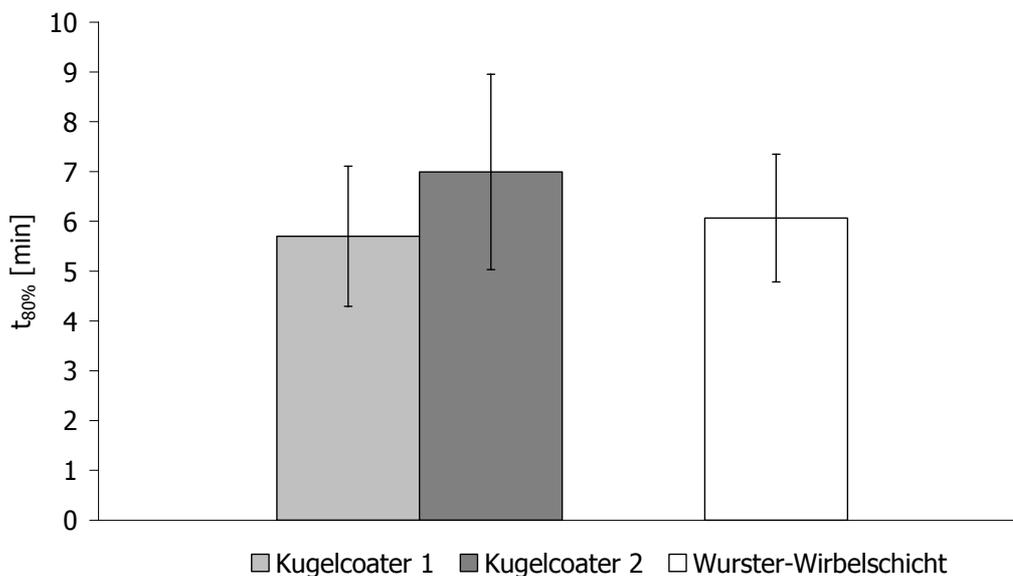


Abbildung 5.54 Mittlere Freisetzungzeiten $t_{80\%}$ der mit 20 % (m/m) Piroxicam in PVP K30 überzogenen Pellets zum Vergleich der Herstellungsverfahren; $\bar{x} \pm s$, Unilab-Kugelcoater: $n=12$, Wurster-Wirbelschicht: $n=18$

5.6.6 GEHALT AN PIROXICAM

Die Gehaltsbestimmung von Piroxicam erfolgte photometrisch im Rahmen der Freisetzungsforschungen (vgl. Kap. 4.7.4). Für die in der Wurster-Wirbelschicht hergestellten Chargen wurde zudem der Wirkstoffgehalt des Sprühverlustes bestimmt ($n=6$). Bei den Produktionen im Unilab-Kugelcoater konnten keine ausreichenden Mengen an Sprühverlust aus der Anlage entnommen werden, so dass von einer Untersuchung abgesehen werden musste.

Der Grund für die Bestimmung des Sprühverlustes war, dass durch vorhergehende Untersuchungen eine heterogene Verteilung der Wirkstoffpartikel während der Sprühprozesse nachgewiesen wurde (s. Kap. 5.5.6.3). Es entstanden vermutlich Sprühtröpfchen sowohl mit als auch ohne Wirkstoffpartikel, die unterschiedliche Flugeigenschaften besaßen. Auf Grund der Schwerkraft fand sich vermehrt Piroxicam auf den Pellets wieder.

In Tabelle 5.16 sind die Piroxicam-Gehalte der Pellets aufgeführt. Sie lagen alle über 100 %. Bei der Untersuchung des Sprühverlustes der in der Wurster-Wirbelschicht produzierten Chargen stellte sich heraus, dass weniger als die erwartete Piroxicam-Menge enthalten war. Dadurch konnte die erwartete Sollmenge an Piroxicam im Überzug korrigiert und der tatsächliche Gehalt an Piroxicam neu berechnet werden.

Tabelle 5.16 Gehalt an Piroxicam der Chargen zum Vergleich der Herstellungsverfahren in Prozent (m/m); $\bar{x} \pm s$, n=6

	Chargen des Unilab-Kugelcoater (KC)			
	KC 1		KC 2	
Gehalt [%]	101.3 ± 0.63	101.3 ± 0.75	107.6 ± 0.63	102.4 ± 0.58

	Chargen der Wurster-Wirbelschicht		
	1	2	3
Pellets (gemessen)	102.3 ± 0.69	100.6 ± 0.46	102.1 ± 1.50
Soll im Sprühverlust	20 (= 100 %)	20 (= 100 %)	20 (= 100 %)
Ist im Sprühverlust	14.3 ± 0.11 (= 71.5 %)	13.4 ± 0.27 (= 66.8 %)	13.3 ± 0.20 (= 66.4 %)
Pellets (berechnet)	99.6	98.0	99.2

Der reduzierte Piroxicam-Gehalt im Sprühverlust entsprach demjenigen der vorherigen Produktion (vgl. Kap. 5.5.6.3). Dort waren 65 % (m/m) des erwarteten Piroxicams im Sprühverlust vorhanden, obwohl bei der Herstellung andere Sprühbedingungen herrschten (s. Kap 4.5.1.3.2). Somit konnte davon ausgegangen

werden, dass die ungleichmäßige Verteilung des Piroxicams reproduzierbar war, jedenfalls unter Verwendung der gleichen Sprühsuspension.

5.6.7 MEHRLINGE

Die Anzahl an Mehrlingen war insgesamt sehr gering. Bei keiner Herstellungsmethode traten also Probleme hinsichtlich Agglomeration der Pellets auf. Bei der Herstellung im Kugelcoater wurden sogar sehr gute Ergebnisse erzielt, da nur in einer der - mit einer Sprühgeschwindigkeit von 11 g min^{-1} - hergestellten Chargen überhaupt Zwillinge entdeckt wurden. Drillinge konnten gar nicht nachgewiesen werden. Unter Verwendung der Wurster-Wirbelschicht stimmte die Mehrlingsanzahl mit dem in Kap. 5.5.7 ermittelten Ausmaß an Mehrlingen unter Verwendung der gleichen Sprühsuspension, jedoch veränderten Prozessbedingungen, überein.

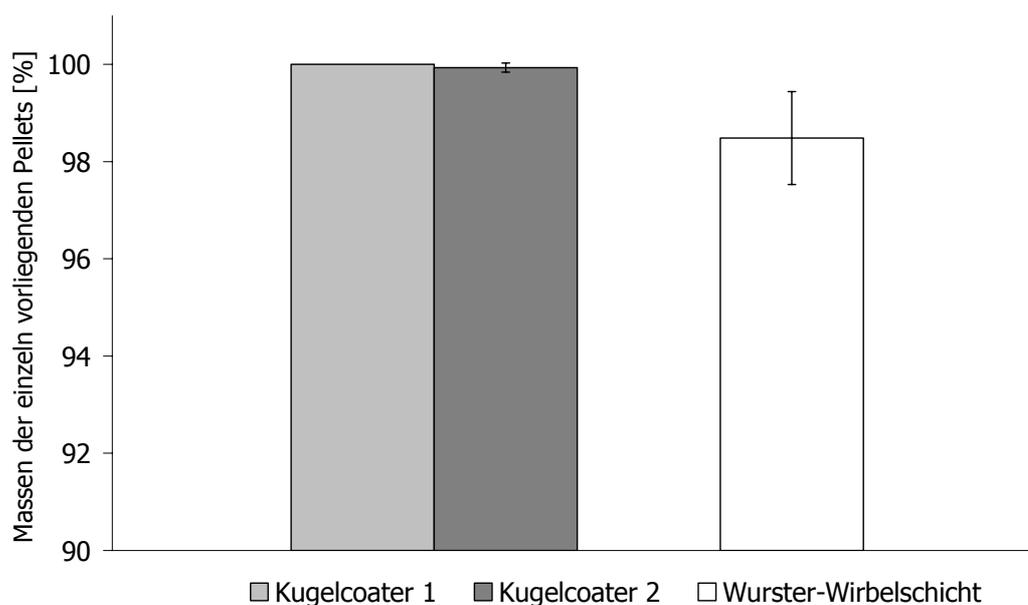


Abbildung 5.55 Massen der nicht agglomerierten Pellets der Produktionen zum Vergleich der Herstellungsverfahren, Prozentangabe in m/m; $\bar{x} \pm s$, Unilab-Kugelcoater: $n=6$, Wurster-Wirbelschicht: $n=9$

Die etwas höhere Verklebungstendenz in der Wurster-Apparatur hing wahrscheinlich mit der Produktbewegung zusammen. Während in dem Kugelcoater durch den Diskjet-Einsatz eine relativ gleichmäßige, tangentielle Bewegung der Pellets erfolgte,

erfahren die Pellets in der Wirbelschicht eine langsamerere Bewegung innerhalb des Produktbettes. Somit standen die Pellets in engem Kontakt miteinander. Diese Phase hätte durch die Erhöhung des Zuluftvolumenstroms verkürzt werden können. Jedoch wäre dann eine sehr starke und turbulente Produktbewegung entstanden, welche auch „bubbling“ oder „slugging“ genannt wird, und durch die erhöhte Energieverluste auftreten und die mechanische Belastung des Produktes steigt (Parikh, 1991). Da aber die Anzahl an Mehrlingen in allen Fällen bei zwei Prozent lag und somit als unproblematisch angesehen wurde, folgten keine weiteren Maßnahmen.

5.6.8 BESCHÄDIGTE PELLETS

Die im Kugelcoater Unilab hergestellten Pellets sahen optisch besser aus als diejenigen aus der Wurster-Wirbelschicht. Es wurden kaum Ausbrüche oder Risse in den Überzügen festgestellt (Abb. 5.56).

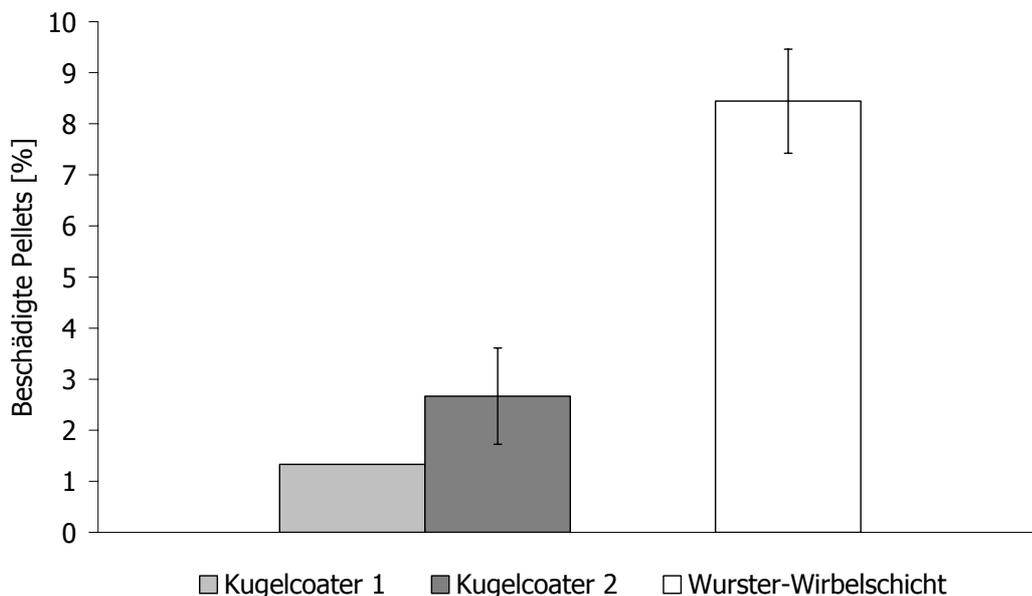


Abbildung 5.56 Beschädigte Pellets der Produktionen zum Vergleich der Herstellungsverfahren, Prozentangabe in m/m ; $\bar{x} \pm s$, Unilab-Kugelcoater: $n=2$, Wurster-Wirbelschicht: $n=3$

Demnach wurden die Pellets während der Produktion in der Wurster-Wirbelschicht stärker mechanisch belastet. Der unterschiedliche Aufbau der beiden Apparaturen

wurde in Kap. 2.2.2 beschrieben. In der Wirbelschicht mit Wurster-Einsatz wurden die Pellets durch die zentral von unten zugeführte Zuluft senkrecht nach oben beschleunigt und fielen auf Grund der Schwerkraft außerhalb des Rohres wieder herab in das Produktbett. Im Gegensatz dazu sollte die Produktbewegung in dem Kugelcoater durch den Diskjet-Einsatz nur rotierend in eine definierte Richtung weisen und sich eine so genannte Luftgleitschicht bilden. Durch diese gerichtete Bewegung wird das Produkt mechanisch weniger belastet werden. Da die eingesetzten Pellets nur eine geringe Masse aufwiesen, entstand bei den notwendigen Luftvolumenströmen von ca. $135 \text{ m}^3 \text{ h}^{-1}$ eine für Pellets typische tangential, spritzende Gutbewegung. Trotz dieser starken Bewegung der Pellets im Kugelcoater zeigte das Ausmaß der beschädigten Pellets, dass dieses Verfahren das schonendere war.

Die in der Wurster-Wirbelschicht hergestellten Pellets zeigten nur ca. ein Prozent mehr Ausbrüche verglichen mit den in Kap. 5.5.8 untersuchten Pellets gleicher Zusammensetzung ($7.3 \pm 1.75 \%$ (m/m)). Von diesen Chargen wurden nur 300 g hergestellt, so dass für sie geringere Zuluftvolumenströme, Sprühdruöcke und kürzere Prozesszeiten notwendig waren. Daher wurden sie weniger stark mechanisch belastet. Daraus wurde gefolgert, dass in der Wurster-Wirbelschicht das Ausmaß an beschädigten Überzügen nur unwesentlich von den Prozessbedingungen, sondern vorwiegend von der Zusammensetzung der Sprühsuspensionen abhing.

Eine weitere Ursache für die vermehrten Ausbruchstellen kann mit der leicht erhöhten Verklebungstendenz der Pellets in der Wurster-Wirbelschicht zusammenhängen (s. Kap. 5.6.7). Es ist wahrscheinlich, dass Pellets während des Prozesses zusammenhafteten und sich auch wieder lösten, wodurch ebenfalls Ausbruchstellen entstehen können (Bueb et al., 1994).

5.6.9 FRIABILITÄT

Alle überzogenen Pellets wiesen eine ausreichende mechanische Stabilität auf. Die mechanische Belastung der Pellets in der Fliehkraftkugelmühle mit anschließender Luftstrahlsiebung ergab in allen Fällen einen Abrieb von unter bzw. einem Prozent (Tab. 5.17). Im vorliegenden Fall war der Abrieb der in der Wurster-Wirbelschicht

überzogenen Pellets höher. Mögliche Gründe dafür waren sowohl die stärkere Beschädigung der Überzüge als auch die ungleichmäßigere Form der in der Wurster-Wirbelschicht überzogenen Pellets, durch die eher Abrieb stattgefunden haben kann.

Tabelle 5.17 Friabilität der überzogenen Pellets zum Vergleich der Herstellungsverfahren, Angabe in Prozent (m/m); n=1 bzw. für den Mittelwert der Chargen n=2 (Kugelcoater) und n=3 (Wurster-Wirbelschicht)

	Friabilität [%]			
		1. Charge	2. Charge	$\bar{x} \pm s$
Unilab-Kugelcoater (KC)	KC 1	0.6	0.5	0.6 ± 0.05
	KC 2	0.2	0.4	0.3 ± 0.25

	1. Charge	2. Charge	3. Charge	$\bar{x} \pm s$
Wurster-Wirbelschicht	0.7	0.5	1.0	0.7 ± 0.26

5.6.10 RELATIVER SPRÜHVERLUST

Der relative Sprühverlust war bei der Herstellung der überzogenen Pellets in der Wurster-Wirbelschicht sehr gleichmäßig und mit ca. 8 % (m/m) akzeptabel (Tab. 5.18). Der Wert korreliert mit dem in den Vorversuchen ermittelten Sprühverlust bei der gleichen Sprühgeschwindigkeit von 5 g min⁻¹ (s. Kap. 4.5.1.4.1). Daher konnte gefolgert werden, dass die Produktion unter reproduzierbaren Bedingungen erfolgte.

Tabelle 5.18 Relativer Sprühverlust der Produktionen zum Vergleich der Herstellungsverfahren, Angabe in Prozent (m/m), für den Mittelwert der Chargen n=2 (Kugelcoater) und n=3 (Wurster-Wirbelschicht)

	Relativer Sprühverlust [%]			
		1. Charge	2. Charge	$\bar{x} \pm s$
Unilab-Kugelcoater (KC)	KC 1	16.3	14.0	15.2 ± 1.63
	KC 2	17.2	10.7	14.0 ± 4.60

	1. Charge	2. Charge	3. Charge	$\bar{x} \pm s$
Wurster-Wirbelschicht	8.8	7.3	8.0	8.0 ± 0.75

Im Gegensatz dazu waren die relativen Sprühverluste bei den Produktionen im Unilab-Kugelcoater sehr viel höher, was allerdings auch auf die höheren Sprühgeschwindigkeiten zurück zu führen war. Bei den ersten beiden Chargen –mit einer maximalen Sprühgeschwindigkeit von 8 g min^{-1} - fand auf Grund ungleicher Drücke an den Düsen ein Verlust an Sprühsuspension durch Ablagerungen an der Behälterwand statt (s. Kap. 4.5.3.3). Bei den beiden folgenden Chargen lag eine gleichmäßigere Druckverteilung an den Düsen vor, so dass gezeigt wurde, dass auch mit geringeren Sprühverlusten produziert werden konnte.

In der Literatur wurde beschrieben, dass im Vergleich zur Wurster-Wirbelschicht in rotierenden Wirbelschichten der Sprühverlust reduziert war, da die Düsen nahezu vollständig von dem Produktbett umhüllt wurden (Bueb et al., 1994; Iyer et al., 1993).

Ein Vergleich mit den in der Wurster-Wirbelschicht durchgeführten Vorversuchen war leider nicht bei gleichen Sprühgeschwindigkeiten möglich, da mit der Apparatur keine so hohen Sprühgeschwindigkeiten erreicht werden konnten. Zudem haben noch weitere Prozessvariablen wie beispielsweise der Sprühdruck - und das Mikroklima im Fall des Kugelcoaters - sowie die Zuluftvolumenströme einen Einfluss den Sprühverlust. Diese unterschieden sich ebenfalls bei beiden Verfahren.

6 ZUSAMMENFASSUNG

Die Herstellung Fester Dispersionen wird bereits seit den sechziger Jahren als Möglichkeit zur beschleunigten Freisetzung schwerlöslicher Wirkstoffe verwendet. Die feine Verteilung von Wirkstoffen in hydrophilen Trägern wird vornehmlich durch das Lösen in organischen Lösungsmitteln oder durch Schmelzen erreicht. Dabei treten jedoch immer wieder Probleme auf, besonders eine mangelnde physikalische Stabilität der Festen Dispersionen, Restgehalte organischer Lösungsmittel bei der Lösungsmethode oder auch eine komplizierte Weiterverarbeitung zu applizierbaren Arzneiformen.

Ziel dieser Arbeit war es, eine schnelle Freisetzung von schwer wasserlöslichen Wirkstoffen zu erreichen und dabei die oben aufgeführten Probleme zu vermeiden. Aus diesem Grund wurde versucht, Feste Suspensionen aus dem Modellarzneistoff Piroxicam und verschiedenen Polymeren auf Pellets herzustellen. Dazu wurden wässrige Polymerlösungen verwendet, in denen das Piroxicam suspendiert vorlag. Diese wurden in einem Überzugsverfahren in der Wirbelschicht auf Neutralpellets aufgesprüht.

Durch Vorversuche konnte gezeigt werden, dass sowohl PVP K30 als auch HPMC zur Herstellung der Festen Suspensionen mit Piroxicam geeignet waren. PEG 4000 bzw. Eudragit[®] E konnten jedoch nicht verwendet werden. Piroxicam flockte sowohl in Wasser als auch in wässrigen PEG 4000-Lösungen. Die Suspension aus Piroxicam und Eudragit[®] E in Wasser zeigte eine Gelbfärbung und Gallertbildung. Daraufhin wurde eine Untersuchung der Wechselwirkungen zwischen Piroxicam und den verschiedenen Polymeren vorgenommen.

Es war bereits bekannt, dass Interaktionen des Piroxicams mit Eudragit[®] E und PVP stattfinden, welche bisher besonders auf Wasserstoffbrückenbindungen, aber auch auf van-der-Waals- und Dipol-Wechselwirkungen zurückgeführt werden. Durch mikroskopische, spektroskopische und thermoanalytische Methoden konnten Interaktionen des Piroxicams mit PVP bestätigt und auch mit HPMC nachgewiesen werden. Die Sättigungskonzentration des Piroxicams wurde bereits bei geringen Polymerkonzentrationen sowohl durch PVP K30 als auch HPMC gesteigert, besonders ausgeprägt bei HPMC. Zudem wiesen beide Polymere eine

rekristallisationshemmende Wirkung auf das Piroxicam im wässrigen Medium auf, wobei ebenfalls HPMC die stärkere Wirkung hatte.

Die Wechselwirkungen des Wirkstoffes mit Eudragit[®] E waren stark ausgeprägt. Bei der Untersuchung waren die spektroskopischen Methoden besonders hilfreich. Die Befunde ließen sich am besten mit einer Salzbildung zwischen der sauren Enolfunktion des Piroxicams und der basischen Dimethylaminfunktion des Eudragit[®] E ausgegangen. Bei der thermoanalytischen Untersuchung konnte zudem beobachtet werden, dass Piroxicam zusammen mit Eudragit[®] E bereits bei niedrigeren Temperaturen als der Wirkstoff allein den festen Zustand verloren hat. Zusätzlich ergaben sich Hinweise auf eine Mechanochromie, d.h. einen intermolekularer Protontransfer zwischen Wirkstoff und Polymer durch mechanische Energie.

Sowohl mit PVP K30 als auch mit HPMC wurden Sprühsuspensionen verschiedener Zusammensetzungen (33.3, 20.0, 14.3 bzw. 10.0 % (m/m) Piroxicam in Polymer) hergestellt und bezüglich dynamischer Viskosität, Partikelgröße und maximal gelöster Konzentration an Piroxicam untersucht. Die Herstellung der Festen Suspensionen fand durch Aufsprühen der Suspensionen auf Neutralpellets in der Wurster-Wirbelschicht statt.

Für die grundlegenden Versuche wurde eine Aeromatic MP-1 mit Wurster-Rohr verwendet. Die geeigneten Sprühbedingungen wurden durch Vorversuche ermittelt.

Zur Beurteilung der Qualität der erhaltenen Festen Suspensionen hinsichtlich der beiden Trägersubstanzen sowie der verschiedenen Anteilen an Piroxicam in PVP K30 bzw. HPMC wurden die überzogenen Pellets mit unterschiedlichen analytischen Methoden charakterisiert.

Der Schwerpunkt lag dabei auf der Freisetzungsgeschwindigkeit, welche durch den Zeitpunkt $t_{80\%}$, an dem 80% des Wirkstoffes freigesetzt wurde, definiert wurde. Alle Festen Suspensionen auf Pellets setzten das Piroxicam schneller frei als das reine Piroxicam-Pulver bzw. die jeweiligen physikalischen Mischungen. Mit PVP K30 als Träger wurden allerdings bessere Freisetzungseigenschaften erzielt als mit HPMC. Als Ursachen wurden die ausgeprägtere Quellungseigenschaft und höhere Viskosität des

HPMC angenommen. Bei beiden Polymeren wurde der Wirkstoff mit steigendem Polymeranteil in den Festen Suspensionen langsamer freigesetzt. Die Gründe dafür lagen in der zunehmenden Quellung und Schichtdicke der Überzüge. Somit zeigten die Festen Suspensionen mit 33.3 % Piroxicam in PVP K30 die kürzesten Freisetzungzeiten. Dabei wurden die Unterschiede zwischen den verschiedenen Zusammensetzungen mit ansteigendem Polymeranteil geringer.

Zur Auswahl der bevorzugten Zusammensetzung wurden auch Form und Aussehen der überzogenen Pellets analysiert. Dazu wurden Ferret-Durchmesser, Rundheit und Anzahl an Mehrlingen bzw. beschädigter Pellets herangezogen. Diese Parameter wiesen insgesamt einen Vorteil der Festen Suspensionen mit HPMC auf. Nur die Anzahl an Mehrlingen war für HPMC schlechter als bei PVP K30. Risse und Ausbrüche in den Überzügen stiegen bei beiden Polymeren zusammen mit dem Wirkstoffanteil, wobei bei der höchsten Konzentration von 33.3 % (m/m) Piroxicam im Polymer die Risse und Ausbrüche überproportional stark auftraten. Trotzdem zeigten die überzogenen Pellets mechanische Stabilität

Durch REM-Aufnahmen wurde festgestellt, dass mit PVP K30 die Piroxicamkristalle in den Festen Suspensionen eng eingebettet vorlagen, während mit HPMC eine sehr poröse Struktur entstanden war. Die Porosität der Festen Suspensionen mit HPMC wurde auf dessen höhere Viskosität zurückgeführt. Von der Bestimmung der Schichtdicken anhand von REM-Aufnahmen musste abgesehen werden, da die Überzüge mit PVP K30 durch Trocknungsvorgänge schrumpften.

Die Massen der Pellets waren mit HPMC als Träger insgesamt einheitlicher. Der Wassergehalt war für die Pellets mit PVP K30 höher als mit HPMC, d.h. PVP K30 besaß, wie erwartet, eine stärkere Hygroskopizität.

Bei der Bestimmung des Gehaltes an Piroxicam wurde festgestellt, dass der Wirkstoff während des Sprühvorgangs in der Wirbelschicht ungleichmäßig verteilt wurde. Es wurde angenommen, dass Sprühtröpfchen sowohl mit als auch ohne Wirkstoffpartikel entstanden sind und diese unterschiedliche Flugeigenschaften aufwiesen. Auf Grund der Schwerkraft schlugen sich Wirkstoff-beladene Tröpfchen bevorzugt auf den Pellets nieder und der Gehalt an Piroxicam erhöhte sich in den Festen Suspensionen.

Der relative Sprühverlust variierte stark, zeigte jedoch mit höheren Polymermengen und damit längeren Sprühzeiten eine Tendenz zu geringeren und einheitlicheren Werten.

Bei Lagerung über 12 Monate bei 22 °C und 50 % r.F. zeigte die Freisetzungsgeschwindigkeit des Piroxicams aus den Festen Suspensionen bei allen Zusammensetzungen keine signifikanten Veränderungen. Zudem wurde keine Abnahme des Piroxicam-Gehaltes in diesem Zeitraum detektiert. Für eine aussagekräftige Stabilitätsprognose wären jedoch ein längerer Lagerzeitraum bzw. beschleunigte Testbedingungen notwendig.

Beide Polymere können somit grundsätzlich für die Herstellung Fester Suspensionen verwendet werden.

Auf Grund ihrer Summe an positiven Eigenschaften wurde die Feste Suspension mit 20 % (m/m) Piroxicam in PVP K30 für weitere, verfahrenstechnische Versuche eingesetzt.

Zusätzlich zur Aeromatic MP-1 mit Wurster-Wirbelschicht wurde ein Hüttlin-Kugelcoater mit Diskjet-Einsatz herangezogen. Der anfangs verwendete Turbojet-Einsatz war auf Grund von Konstruktionsmängeln für die Herstellung der Festen Suspensionen auf den Pellets nicht geeignet. Die einzusetzende Pelletmenge und die jeweils optimale Sprühgeschwindigkeit wurde in Vorversuchen ermittelt. Anschließend folgte erneut die Charakterisierung der Festen Suspensionen auf Pellets.

Die Freisetzungseigenschaften des Piroxicams aus den unterschiedlich hergestellten Festen Suspensionen zeigten erwartungsgemäß keine signifikanten Unterschiede.

Die Mehrzahl der weiteren Produkteigenschaften wiesen einen Vorteil für die im Kugelcoater hergestellten Pellets auf: Wassergehalt und Masse dieser Pellets waren einheitlicher. Obwohl keine messbaren Unterschiede in Bezug auf Ferret-Durchmesser und Rundheit der Pellets festgestellt werden konnten, ergaben die mikroskopischen Bilder den subjektiven Eindruck, dass die überzogenen Pellets aus dem Kugelcoater von der Gestalt her gleichmäßiger aussahen. Die Mehrlingsanzahl war bei beiden Herstellungsverfahren sehr gering, allerdings schnitt der Kugelcoater

wiederum besser ab. Ähnlich verhielt es sich mit den Rissen und Ausbrüchen in den Überzügen, welche bei den Festen Suspensionen aus dem Kugelcoater in geringerem Ausmaß detektiert werden konnten. Als Konsequenz zeigten diese Pellets tendenziell auch weniger Abrieb als diejenigen aus der Wurster-Wirbelschicht.

Die Oberflächen der Pellets aus der Wurster-Wirbelschicht erschienen in den REM-Aufnahmen hingegen glatter. Der Grund dafür wurde in der höheren Sprühgeschwindigkeit und im geringeren Sprühdruck vermutet, wodurch eine breitere Tröpfchengrößenverteilung resultiert.

Ein Nachteil der Herstellung in dem Kugelcoater war allerdings der starke relative Sprühverlust. Dieser war aber auch auf die höheren Sprühgeschwindigkeiten und einem zunächst asymmetrischen Düsendruck zurückzuführen und konnte im Verlauf der Versuche reduziert werden.

Durch die Untersuchung des Sprühverlustes der Wurster-Wirbelschicht konnte gezeigt werden, dass die ungleichmäßige Verteilung des Piroxicams unter Verwendung der gleichen Sprühsuspension reproduzierbar war.

Insgesamt betrachtet deuten die oben aufgeführten Ergebnisse darauf hin, dass die Festen Suspensionen auf Pellets mit PVP K30 eine höhere Qualität erreichten als die mit HPMC und dass die Herstellung mit dem Kugelcoater mit Diskjet-Einsatz schonender gelang bzw. dieses Verfahren bessere Produkteigenschaften hervorbrachte.

7 SUMMARY

Solid Dispersions as a possibility to enhance the dissolution of poorly soluble drugs have already been manufactured since the early sixties. The distribution of drugs in hydrophilic carriers is mainly achieved by dissolution in organic solvents or by melting. However, there are still problems, especially a low physical stability of the Solid Dispersions, residuals of organic solvents in case of the solvent method, and a complicated processing to the final dosage form.

The aim of this work was to achieve a fast release rate of poorly soluble drugs while avoiding the above-mentioned problems. For this reason the production of Solid Suspensions of the model drug piroxicam and different polymers on pellets has been studied. Piroxicam was suspended in aqueous polymer solution. These suspensions were then sprayed on sugar beads by a layering process in a fluidized bed

Preliminary investigations revealed that PVP K30 as well as HPMC were suitable for the manufacturing of such Solid Suspensions with piroxicam. PEG 4000 and Eudragit[®] E, however, could not be used. In aqueous solutions of PEG 4000, as well as in pure water, a flocculation occurred with piroxicam. The suspension of piroxicam and Eudragit[®] E showed a yellow discoloration and a jelly appearance. Thus an investigation of the interactions between piroxicam and the different polymers was carried out.

Interactions of piroxicam with PVP and with Eudragit[®] E are already known in the literature. Until now these were attributed in particular to hydrogen bonding, but also to van der Waals and dipol-dipol interactions. By microscopic, spectroscopic and thermoanalytical methods the interactions of piroxicam with PVP could be confirmed. Similar interactions were now observed for HPMC. The saturation concentration of piroxicam was enhanced already at low polymer concentrations of PVP K30 and at even lower concentrations of HPMC. In addition, both polymers inhibited the recrystallization of piroxicam in aqueous medium. With HPMC, again the effect was stronger.

The interactions of piroxicam with Eudragit[®] E was very pronounced. Especially the spectroscopic methods were useful for closer inspection. The results could be

explained best by a salt formation between the acidic carbonyl function of piroxicam and the basic dimethylamino function of the Eudragit[®] E. In addition, thermoanalytical investigation showed, that piroxicam in contact with Eudragit[®] E loses the solid state already at lower temperatures than the pure drug. In addition, indications for a mechanochromism occurred, i.e. an intermolecular proton transfer between drug and polymer by input of mechanical energy.

With PVP K30 as well as with HPMC, suspensions of different compositions (33.3, 20.0, 14.3 and 10.0 % (m/m), resp., of piroxicam in polymer, while the total amount of solids in the suspensions remained constant (20 % (m/m) for PVP K30, 15 % (m/m) for HPMC) were produced and investigated regarding viscosity, particle size and maximum dissolved amount of piroxicam. The Solid Suspensions were prepared by spraying the suspensions on sugar beads in a fluidized bed.

For the series of basic experiments, an Aeromatic MP-1, equipped with a Wurster column, was employed. The suitable spraying conditions were determined in preliminary experiments.

In order to judge the quality of the achieved layers the layered pellets were characterized with various analytical methods.

The main focus was put on the dissolution rate, which was defined by the parameter $t_{80\%}$, pointing out the time when 80 % of the drug is dissolved. All the Solid Suspensions on pellets released piroxicam faster than the pure piroxicam powder and the corresponding physical mixtures, respectively. Using PVP K30 as a carrier better dissolution characteristics were achieved than with HPMC. This was explained by the more distinctive swelling properties and by the higher viscosity of the dissolved HPMC. For both polymers there was a negative correlation between the amount of polymer in the Solid Suspensions and the dissolution rate. The reason was the increase in thickness and in swelling with increasing polymer concentration and correspondingly decreasing piroxicam content. As a consequence the Solid Suspensions with 33.3 % piroxicam in PVP K30 showed the highest dissolution rates. The differences between the varying compositions decreased with increasing amount of polymer.

To select the preferred composition, shape and appearance of the layered pellets were determined. The Ferret diameter, roundness, and number of agglomerates and damaged pellets were investigated. These parameters demonstrated an advantage of the Solid Suspensions with HPMC. Only the number of agglomerates was higher with HPMC than with PVP. Cracks and break-offs within the layers grew with both polymers with the drug content. At a concentration of 33.3 % (m/m) piroxicam in polymer the cracks and break-offs increased disproportionately. Nevertheless the layered pellets showed sufficient mechanical stability.

REM analysis depicted tightly packed crystals of piroxicam in the Solid Suspensions with PVP K30, whereas with HPMC a porous structure appeared. The porosity of the Solid Suspensions with HPMC was attributed to its higher viscosity. The thickness of the layer could not be determined because the layers with PVP K30 shrunk due to drying within the microscope in spite of extensive pre-drying.

Altogether the masses of the pellets were more uniform with the carrier HPMC. The water content was higher for the pellets with PVP K30 than with HPMC, due to the higher hygroscopy of the former, as expected.

The quantitative determination of the drug content indicated that during the spraying process the drug was irregularly distributed in the fluidized bed. It was assumed that droplets of the spraying liquid were formed with as well as without drug particles, which then showed different flying properties. Due to gravity droplets containing drug preferably hit the pellets resulting in an increasing piroxicam content in the Solid Suspensions.

The coating level varied extremely. Higher amounts of polymer and consequently longer spraying periods revealed a tendency to lower and more uniform values.

After storage over 12 months at 22 °C and 50 % r.h. the dissolution rate of piroxicam out of the Solid Suspensions did not change significantly. Additionally, no decrease of piroxicam content was observed within this period. However, in order to achieve a meaningful stability prognosis a longer test period and varied test conditions would be necessary.

It is concluded that both polymers can be used for the manufacturing of Solid Suspensions in principle.

Due to the sum of positive characteristics, the Solid Suspensions with 20 % (m/m) piroxicam in PVP K30 were employed for further process engineering experiments.

Supplementary to the Aeromatic MP-1 equipped with a Wurster column, a Hüttlin-Kugelcoater with Diskjet was used. At first the Kugelcoater was equipped with a Turbojet which turned out to be unsuitable for this purpose due to design defects. The necessary load of pellets as well as the respective spraying rate were investigated by preliminary experiments. Afterwards, again the characterization of the Solid Suspensions on pellets was performed.

The dissolution characteristics of piroxicam from the differently manufactured Solid Suspensions showed no significant changes, as expected.

The majority of the further product properties indicated a preference for the pellets produced in the Kugelcoater: Water content and mass of these pellets were more uniform. Although no measurable differences regarding Ferret diameter and roundness could be detected by microscopic pictures, there was the subjective impression that the pellets produced by the Kugelcoater were more uniform in shape. The number of agglomerates was small in both manufacturing processes, although again better results were achieved by the Kugelcoater. Also, cracks and break-offs in the layers were detected less at the Solid Suspensions of the Kugelcoater. As a consequence these pellets also showed less friability than those produced by the Wurster-equipped fluidized bed.

In contrast, the surfaces of the pellets produced by the fluidized bed with Wurster appeared more even, as observed by REM. The reason for that was assumed to lie in the higher spraying rate and in the lower spraying pressure, resulting in a wider droplet distribution.

A disadvantage of the manufacturing in the Kugelcoater was the diminished coating level. This was attributed to the higher spraying rates and the initial asymmetric pressure of the spraying nozzles which could be reduced during the experiments.

SUMMARY

The investigation of the spraying loss in the fluidized bed with Wurster showed that the irregular distribution of piroxicam was reproducible using the same suspension.

Summarizing, the results indicate firstly, that the Solid Suspensions with PVP K30 achieved a higher quality than those with HPMC. Secondly, the manufacturing by the Kugelcoater with Diskjet was more gentle and produced better product properties.

8 ANHANG

Tabelle 8.1 Eigenschaften der mit Piroxicam und PVP K30 überzogenen Pellets zum Vergleich der polymeren Trägereigenschaften, Teil 1

Anteil an Piroxicam in PVP [% (m/m)]	Charge	33.3						20.0					
		1		2		3		1		2		3	
	n	MW	s	MW	s	MW	s	MW	s	MW	s	MW	s
Wassergehalt [% (m/m)]	3	3.0	0.15	2.9	0.02	3.1	0.46	4.4	0.20	3.8	0.39	4.1	0.03
Wassergehalt (12 Monate) [% (m/m)]	3	2.9	0.02	2.8	0.03	3.2	0.06	3.9	0.13	3.9	0.08	4.2	0.05
Wasserfreie Masse von 10 Pellets [mg]	50	4.90	0.20	4.78	0.18	4.78	0.19	5.26	0.21	5.13	0.21	5.32	0.23
Ferret-Durchmesser [μm]	150	906	51.4	894	44.8	888	50.3	933	57.2	930	45.4	957	81.5
Rundheit	150	0.93	0.02	0.93	0.03	0.85	0.07	0.93	0.02	0.93	0.02	0.80	0.07
$t_{80\%}$ [min]	6	4.5	1.10	4.3	0.82	4.5	1.23	6.2	1.25	7.0	1.61	6.6	2.41
$t_{80\%}$ (6 Monate) [min]	6	5.1	0.86	5.0	1.03	4.0	0.68	6.0	0.89	5.7	1.46	6.1	0.84
$t_{80\%}$ (12 Monate) [min]	6	4.9	0.64	3.7	1.03	4.3	0.80	6.3	1.16	5.7	2.03	5.7	1.35
Piroxicamgehalt (UV) [% (m/m)]	6	91.0	0.70	107.9	1.79	110.6	0.59	100.1	0.95	104.8	0.67	103.7	1.06
Piroxicamgehalt (UV, 12 Monate) [% (m/m)]	6	91.9	1.37	107.7	1.67	109.0	1.21	101.7	1.25	105.5	1.25	104.6	1.19
Piroxicamgehalt (HPLC) [% (m/m)]	6	92	2.02	104	3.64	111	11.88	99	2.07	103	4.39	105	3.44
Mehrlinge [% (m/m)]	1	99.8	-	99.1	-	98.6	-	99.7	-	98.8	-	98.5	-
Beschädigte Pellets [% (a/a)]	1	24.7	-	21.3	-	20.7	-	9.3	-	6.7	-	6.0	-
Friabilität [% (m/m)]	1	0.3	-	_*1)	_*1)	_*1)	_*1)	0.5	-	_*1)	_*1)	_*1)	_*1)
Relativer Sprühverlust [% (m/m)]	1	_*2)	-	6.6	-	11.9	-	7.5	-	17.2	-	0.2	-

*1) = nicht getestet

*2) = aus der Wertung genommen, negativer Wert

Tabelle 8.2 Eigenschaften der mit Piroxicam und PVP K30 überzogenen Pellets zum Vergleich der polymeren Trägereigenschaften, Teil 2

Anteil an Piroxicam in PVP [% (m/m)]	Charge	14.3						10.0					
		1		2		3		1		2		3	
	n	MW	s	MW	s	MW	s	MW	s	MW	s	MW	s
Wassergehalt [% (m/m)]	3	5.5	0.48	4.6	0.11	5.3	0.08	6.5	0.17	6.6	0.08	6.5	0.03
Wassergehalt (12 Monate) [% (m/m)]	3	5.7	0.09	4.7	0.10	5.4	0.12	6.8	0.21	5.9	0.09	6.7	0.13
Wasserfreie Masse von 10 Pellets [mg]	50	5.86	0.19	5.74	0.19	5.78	0.27	6.51	0.26	6.40	0.24	6.52	0.28
Ferret-Durchmesser [µm]	150	959	54.0	955	48.5	989	91.3	1010	51.0	1007	90.9	1011	51.5
Rundheit	150	0.92	0.02	0.81	0.10	0.77	0.09	0.91	0.02	0.92	0.02	0.84	0.06
t _{80%} [min]	6	8.3	1.01	6.4	1.12	7.0	2.30	8.4	1.86	8.7	1.75	8.4	1.45
t _{80%} (6 Monate) [min]	6	7.4	1.93	6.8	0.81	6.8	0.91	8.6	1.88	7.7	0.98	8.3	1.51
t _{80%} (12 Monate) [min]	6	7.1	1.28	7.4	0.91	7.0	0.47	8.2	1.34	8.3	1.57	7.6	1.48
Piroxicamgehalt (UV) [% (m/m)]	6	99.8	0.57	103.3	1.26	100.2	1.64	99.8	0.88	106.8	0.60	105.3	0.75
Piroxicamgehalt (UV, 12 Monate) [% (m/m)]	6	99.7	0.43	104.3	0.67	100.7	0.74	100.4	0.72	105.8	1.23	104.1	0.78
Piroxicamgehalt (HPLC) [% (m/m)]	6	95	4.29	103	1.84	102	3.62	98	2.76	104	2.85	107	2.81
Mehrlinge [% (m/m)]	1	99.6	-	99.8	-	99.2	-	98.5	-	99.9	-	98.0	-
Beschädigte Pellets [% (a/a)]	1	4.0	-	9.3	-	5.3	-	4.0	-	8.0	-	3.3	-
Friabilität [% (m/m)]	1	0.7	-	_*1)	_*1)	_*1)	_*1)	0.1	-	_*1)	_*1)	_*1)	_*1)
Relativer Sprühverlust [% (m/m)]	1	3.9	-	2.6	-	2.9	-	2.1	-	6.5	-	1.6	-

*1) = nicht getestet

Tabelle 8.3 Eigenschaften der mit Piroxicam und HPMC überzogenen Pellets zum Vergleich der polymeren Trägereigenschaften, Teil 1

Anteil an Piroxicam in HPMC [% (m/m)]	Charge	33.3						20.0					
		1		2		3		1		2		3	
	n	MW	s	MW	s	MW	s	MW	s	MW	s	MW	s
Wassergehalt [% (m/m)]	3	2.3	1.02	2.2	0.05	2.5	0.03	2.3	0.27	2.5	0.13	2.8	0.05
Wassergehalt (12 Monate) [% (m/m)]	3	_* ¹⁾	2.3	0.04	2.3	0.04	2.2	0.04					
Wasserfreie Masse von 10 Pellets [mg]	50	4.79	0.16	4.76	0.17	4.74	0.16	4.99	0.22	5.14	0.17	5.11	0.19
Ferret-Durchmesser [µm]	150	888	42.5	899	47.7	891	49.3	920	47.1	916	50.9	917	78.8
Rundheit	150	0.92	0.04	0.93	0.03	0.94	0.02	0.92	0.04	0.92	0.05	0.91	0.07
t _{80%} [min]	6	11.1	2.33	10.0	1.43	11.4	1.73	12.8	2.79	15.0	2.47	15.3	0.79
t _{80%} (6 Monate) [min]	6	_* ¹⁾	14.8	3.06	14.3	2.83	17.7	0.88					
t _{80%} (12 Monate) [min]	6	_* ¹⁾	14.8	1.94	16.9	2.17	16.2	4.95					
Piroxicamgehalt (UV) [% (m/m)]	6	103.8	0.85	91.0	0.63	98.6	0.96	106.5	0.58	102.9	0.96	107.2	0.64
Piroxicamgehalt (UV, 12 Monate) [% (m/m)]	6	_* ¹⁾	106.2	0.93	103.5	1.74	107.4	1.34					
Piroxicamgehalt (HPLC) [% (m/m)]	6	103	4.26	91	6.84	98	6.30	107	3.56	105	3.00	107	3.22
Mehrlinge [% (m/m)]	3	89.8	4.48	83.1	5.83	96.6	1.66	80.6	4.25	87.0	2.61	87.1	4.51
Beschädigte Pellets [% (a/a)]	1	18.7	-	27.3	-	16.7	-	2.7	-	4.7	-	1.3	-
Friabilität [% (m/m)]	1	0.8	-	_*	_*	_*	_*	0.3	-	_*	_*	_*	_*
Relativer Sprühverlust [% (m/m)]	1	1.3	-	9.7	-	12.2	-	21.0	-	9.6	-	14.1	-

*¹⁾ = nicht getestet

Tabelle 8.4 Eigenschaften der mit Piroxicam und HPMC überzogenen Pellets zum Vergleich der polymeren Trägereigenschaften, Teil 2

Anteil an Piroxicam in HPMC [% (m/m)]	Charge	14.3						10.0					
		1		2		3		1		2		3	
	n	MW	s										
Wassergehalt [% (m/m)]	3	2.9	0.62	2.7	0.01	2.9	0.16	2.8	0.10	2.4	0.19	3.4	0.08
Wassergehalt (12 Monate) [% (m/m)]	3	_*1)	_*1)	_*1)	_*1)	_*1)	_*1)	_*1)	_*1)	_*1)	_*1)	_*1)	_*1)
Wasserfreie Masse von 10 Pellets [mg]	50	5.54	0.21	5.59	0.24	5.52	0.19	6.19	0.75	6.27	0.20	6.33	0.23
Ferret-Durchmesser [μ m]	150	928	51.1	940	44.7	938	44.6	982	44.4	975	45.6	983	58.4
Rundheit	150	0.91	0.06	0.92	0.06	0.90	0.06	0.93	0.03	0.91	0.06	0.93	0.03
t _{80%} [min]	6	18.3	3.56	16.6	3.53	17.1	2.88	16.6	2.47	15.8	3.29	16.6	4.17
t _{80%} (6 Monate) [min]	6	_*1)	_*1)	_*1)	_*1)	_*1)	_*1)	_*1)	_*1)	_*1)	_*1)	_*1)	_*1)
t _{80%} (12 Monate) [min]	6	_*1)	_*1)	_*1)	_*1)	_*1)	_*1)	_*1)	_*1)	_*1)	_*1)	_*1)	_*1)
Piroxicamgehalt (UV) [% (m/m)]	6	101.3	0.76	108.0	1.69	109.9	0.69	112.4	1.37	102.5	0.72	101.9	0.84
Piroxicamgehalt (UV, 12 Monate) [% (m/m)]	6	_*1)	_*1)	_*1)	_*1)	_*1)	_*1)	_*1)	_*1)	_*1)	_*1)	_*1)	_*1)
Piroxicamgehalt (HPLC) [% (m/m)]	6	100	3.69	104	4.67	110	5.76	125	4.29	104	4.10	101	6.55
Mehrlinge [% (m/m)]	3	80.6	8.07	89.4	1.54	83.7	1.62	89.6	3.17	78.8	4.33	79.7	1.28
Beschädigte Pellets [% (a/a)]	1	2	-	1.3	-	1.3	-	0	-	0.7	-	0	-
Friabilität [% (m/m)]	1	0.8	-	_*	_*	_*	_*	0.4	-	_*	_*	_*	_*
Relativer Sprühverlust [% (m/m)]	1	6.1	-	5.4	-	10.9	-	0.6	-	0.1	-	0.9	-

*1) = nicht getestet

Tabelle 8.5 Eigenschaften der überzogenen Pellets aus der Wurster-Wirbelschicht zum Vergleich der Herstellungsverfahren

Charge	n	1		2		3	
		MW	s	MW	s	MW	s
Wassergehalt [% (m/m)]	3	3.9	0.16	4.1	0.14	4.5	0.18
Wasserfreie Masse von 10 Pellets [mg]	50	5.23	0.14	5.24	0.14	5.26	0.13
Ferret-Durchmesser [μm]	150	918	42.94	936	42.17	944	53.70
Rundheit	150	0.83	0.09	0.93	0.02	0.93	0.03
$t_{80\%}$ [min]	6	5.5	1.25	6.1	1.49	6.7	0.99
Piroxicamgehalt (UV) [% (m/m)]	6	102.3	0.69	100.6	0.46	102.1	1.50
Piroxicamgehalt (umgerechnet) [% (m/m)]	6	99.6	-	98.0	-	99.2	-
Mehrlinge [% (m/m)]	3	99.0	0.58	97.4	0.10	99.1	0.34
Beschädigte Pellets [% (a/a)]	1	7.3	-	9.3	-	8.7	-
Friabilität [% (m/m)]	1	0.7	-	0.5	-	1.0	-
Relativer Sprühverlust [% (m/m)]	1	8.8	-	7.3	-	8.0	-

*¹⁾ = nicht getestet

Tabelle 8.6 Eigenschaften der überzogenen Pellets aus dem Kugelcoater mit Diskjet zum Vergleich der Herstellungsverfahren

Sprühgeschwindigkeit [g min^{-1}]	Charge	8 (Kugelcoater 1)				11 (Kugelcoater 2)			
		1		2		1		2	
	n	MW	s	MW	s	MW	s	MW	s
Wassergehalt [% (m/m)]	3	4.0	0.09	3.9	0.07	4.3	0.06	4.28	0.11
Wasserfreie Masse von 10 Pellets [mg]	50	5.17	0.10	5.19	0.11	5.18	0.10	5.25	0.11
Ferret-Durchmesser [μm]	150	906	42.33	911	45.99	907	48.20	922	51.29
Rundheit	150	0.89	0.05	0.92	0.02	0.88	0.05	0.93	0.03
$t_{80\%}$ [min]	6	6.2	1.69	5.2	0.97	7.1	1.85	6.9	2.23
Piroxicamgehalt (UV) [% (m/m)]	6	101.3	0.63	101.3	0.75	107.6	0.63	102.4	0.58
Mehrlinge [% (m/m)]	3	100	0	100	0	100	0	99.9	0.06
Beschädigte Pellets [% (a/a)]	1	1.3	-	1.3	-	3.3	-	2.0	-
Friabilität [% (m/m)]	1	0.6	-	0.5	-	0.2	-	0.4	-
Relativer Sprühverlust [% (m/m)]	1	16.3	-	14.0	-	17.2	-	10.7	-

*1) = nicht getestet

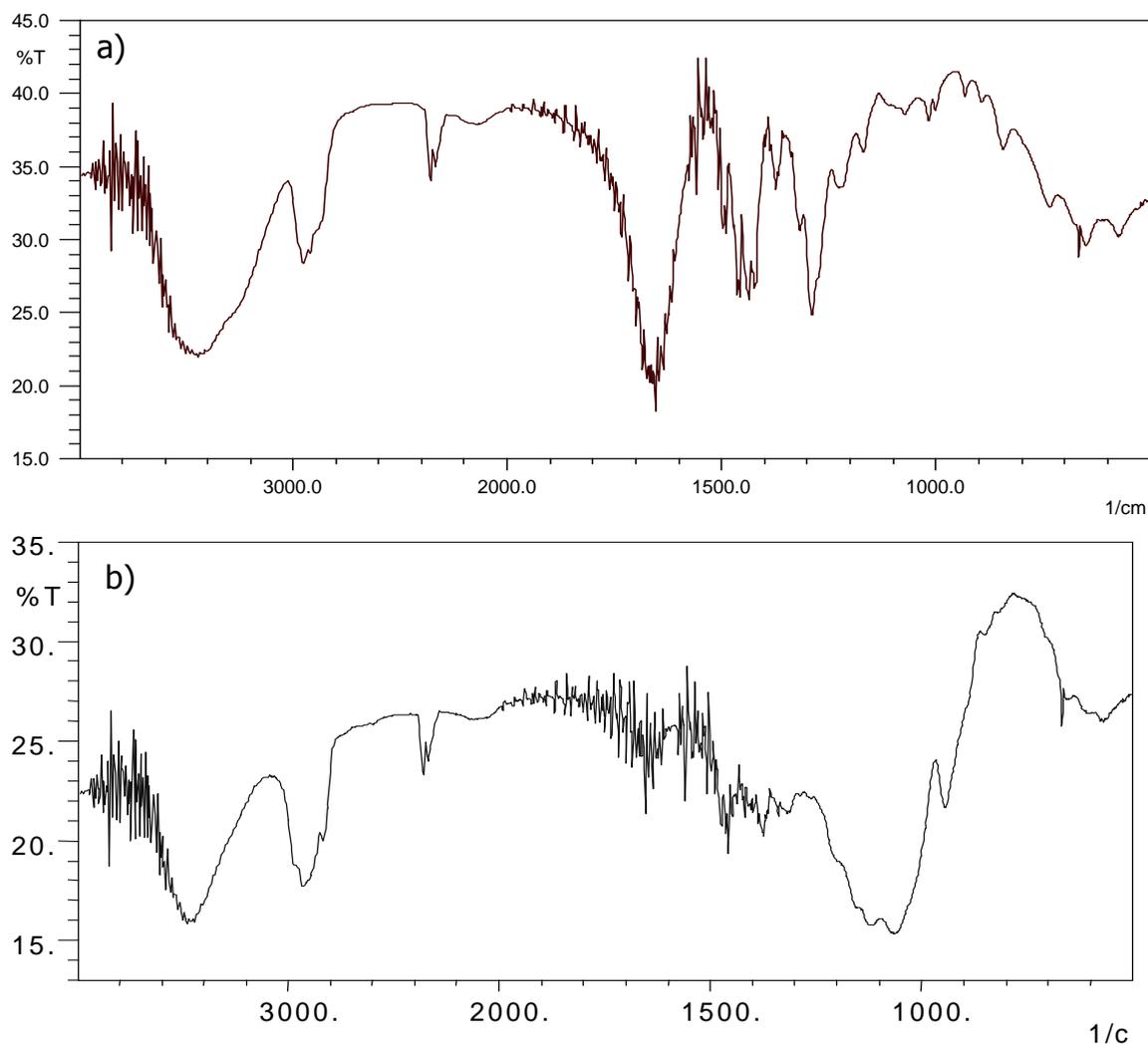


Abbildung 8.1 FT-IR-Spektren a) PVP K30 bzw. b) HPMC

9 LITERATURVERZEICHNIS

BASF AG

Soluble Kollidon[®] grades, Soluble Polyvinylpyrrolidon (Povidone Ph. Eur., USP, JP) for the pharmaceutical industry

Information BASF AG (1997)

Bielefeldt J.

Entwicklung von Tabletten mit Festen Dispersionen aus Piroxicam in PEG 4000
Dissertation, Hamburg (2005)

Breitenbach J.

Feste Lösungen durch Schmelzextrusion - ein integriertes Herstellungs-konzept
Pharmazie in unserer Zeit 29(1), 46-49 (2000)

Bueb W., Warnke G., Bauer K.H.

Tablet Coating Methods for very small Batches and their Suitability for Scaling-Up
Drug Dev. Ind. Pharm. 20(9), 1555-1569 (1994)

Chiou W.L., Riegelman S.

Pharmaceutical Applications of Solid Dispersion Systems
J. Pharm. Sci. 60(9), 1281-1302 (1971)

Christensen F.N., Bertelsen P.

Qualitative Description of the Wurster-Based Fluid-Bed Coating Process
Drug Dev. Ind. Pharm. 23(5), 451-463 (1997)

Cilurzo F., Minghetti P., Casiraghi A., Montanari L.

Characterisation of nifedipine solid dispersions
Int. J. Pharm. 242, 313-317 (2002)

Cilurzo F., Minghetti P., Casiraghi A., Tosi L., Pagani S. Montanari L.

Polymethacrylates as crystallisation inhibitors in monolayer transdermal patches containing ibuprofen

Eur. J. Pharm. Biopharm. 60, 61-66 (2005)

Corrigan O.

Mechanism of dissolution of fast release solid dispersions
Drug Dev. Ind. Pharm. 11 (2&3), 697-724 (1985)

Costa P., Sousa Lobo J.M.

Modelling and comparison of dissolution profiles
Eur. J. Pharm. Sci. 13, 123-133 (2001)

Craig D.Q.M.

Polyethylene Glycols and Drug Release

Drug Dev. Ind. Pharm. 16(17), 2501-2526 (1990)

Craig D.Q.M., Newton J.M.

The dissolution of nortriptykine hydrochloride from polyethylene glycol solid dispersions

Int. J. Pharm. 78(2-3), 175 – 182 (1992)

Dargel E., Mielck J.B.

Chemical stability of drugs in solid dispersions: Accelerated tests of reserpine dispersed in Kollidon® 25 and in Eudragit® E

Acta Pharm. Technol. 35(4), 197-209 (1989)

De Fillipis P., Boscolo M., Gibellini M.

The Release Rate of Indomethacin from Solid Dispersions with Eudragit E

Drug Dev. Ind. Pharm 17(14) , 2017-2028 (1991)

Dominik A., Steinhilber D.

Instrumentelle Analytik für Pharmazeuten

Jungjohann Verlag bei Gustav Fischer, Ulm, Kap. 8 (1996)

EG-Sicherheitsdatenblatt

Eudragit® E PO

Degussa, Röhm Pharma Polymers (2002)

EG-Sicherheitsdatenblatt gemäß 91/155/EWG

Hydroxypropylmethylcellulose

Syntapharm GmbH, D-Mülheim (2002)

El-Shattawy H.H., Ahmed E.I., Bayomi M.A., Abdel-Fatah I.M.

Piroxicam-synthetic Polymer Interactions

Pharm. Ind. 56(4), 396-399 (1994)

Eudragit®-Produktionformation

Röhm Pharma Polymere (2005)

Europäisches Arzneibuch, 4. Ausgabe

Deutscher Apotheker Verlag Stuttgart, Govi-Verlag-Pharmazeutischer Verlag GmbH Eschborn (2002)

FDA

Guidance for Industry- Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms (1997)

Feldstein M.M., Lebedeva T.L., Chalykh, A.E., Kuptsov, S.A., Bairamov, D.F., Platé N.A.

Water and Poly(N-vinyl-Pyrrolidone): 3. PVP Drying

Proceed. Int´l. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater. 27 (2000)

- Femi-Oyewo M.N., Spring M.S.
Studies on paracetamol crystals produced by growth in aqueous solutions
Int. J. Pharm. 112, 17-28 (1994)
- Fernández M., Margarit M.V., Rodríguez I.C., Cerzo A.
Dissolution kinetics of Piroxicam in solid dispersions with polyethylene glycol 4000
Int. J. Pharm. 98, 29-35 (1993)
- Ford J.L.
The Current Status of Solid Dispersions
Pharm. Acta Helv. 61(3), 69-88 (1986)
- Forster A., Rades T., Hempenstall J.
Selection of Suitable Drug and Excipient Candidates to Prepare Glass Solutions by Melt Extrusion for Immediate Release Oral Formulations
Pharm. Tech. Eur. 10, 27-37 (2002)
- Friedrich H., Nada A., Bodmeier R.
Solid State and Dissolution Rate Characterization of Co-Ground Mixtures of Nifedipine and Hydrophilic Carriers
Drug Dev. Ind. Pharm. 31, 719-728 (2005)
- Grimm W., Krummen K.
Stability Testing in the EC, Japan and the USA
Wiss. Verlagsgesellschaft mgH Stuttgart, Kap. 1 (1993)
- Haack D.
Physikalische und chemische Veränderungen in Festen Dispersionen: Einfluss von hydrophilen Polymeren auf die Stabilität von Piroxicam
Dissertation, Hamburg (2001)
- Hancock B.C., Zografi G.
The relationship Between the Glass Transition Temperature and the Water Content of Amorphous Pharmaceutical Solids
Pharm. Res. 11(4), 471-477 (1994)
- Heun G, Breitzkreutz J.
Structures and molecular attributes of polyethylene glycols.
Pharmazie 94, 562-565 (1994)
- Hoechst AG
Polyethylenglykole
Marketing und Technischer Service Spezialitäten, Hoechst AG (1992)
- Ho H., Su H., Tsai T., Sheu M.
The preparation and characterization of solid dispersions on pellets using a fluidized-bed system
Int. J. Pharm. 139, 223-229 (1996)

ICH

ICH: Harmonised Tripartite Guideline: Validation of Analytical Procedures: Methodology

ICH Steering Committee (1996)

Ingkatawornwong S., Kaewnopparat N., Tantishaiyakul V.

Studies on aging Piroxicam-polyvinylpyrrolidone solid dispersions

Pharmazie 56, 227-230 (2001)

Iyer R.M., Augsburger L.L., Parikh D.M.

Evaluation of drug layering and coating: effect of process mode and binder level

Drug Dev. Ind. Pharm. 19(9), 981-998 (1993)

Jones D.M.

Pellet-Workshop, TTC-Center, Glatt (2004)

Jones D.M.

Factors to consider in Fluid-bed processing

Pharm. Tech. April, 50-62 (1985)

Juslin L., Antikainen O., Merkkü P., Yliruusi J.

Droplet size measurement: I. Effect of the three independent variables on droplet size distribution and spray angle from a pneumatic nozzle

Int. J. Pharm. 123, 247-256 (1995 a)

Juslin L., Antikainen O., Merkkü P., Yliruusi J.

Droplet size measurement: II. Effect of three independent variables on parameters describing the droplet size distribution from a pneumatic nozzle studied by multilinear stepwise regression analysis

Int. J. Pharm. 123, 257-264 (1995 b)

Keipert S., Becker J. Schultze H.-H., Voigt R.

Wechselwirkungen zwischen makromolekularen Hilfsstoffen und Arzneistoffen

Pharmazie 28(3), 145-183 (1973)

Kommentar zur Ph. Eur. NT 2000

Govi-Verlag, 18. Lfg. (2005)

Kondo S., Sugimoto I.

Enhancement of Transdermal Delivery by Superfluous Thermodynamic Potential. I. Thermodynamic Analysis of Nifedipine Transport across the Lipoidal Barrier

J. Pharmacobio-Dyn. 10, 587-594 (1987)

Kotiyan P.N., Vavia P.R.

Eudragits: Role as crystallization inhibitors in drug-in-adhesive transdermal systems of estradiol

Eur. J. Pharm. Biopharm 52, 173-180 (2001)

Kozjek F., Golic L., Zupet P., Palka E., Vodopivec P., Japelj M.
Physico-chemical properties and bioavailability of two crystal forms of piroxicam.
Acta Pharm. Jugosl. 35, 275-281 (1985)

Kulicke W.-M.
Fließverhalten von Stoffen und Stoffgemischen
Hüthig & Wepf Verlag Basel, Heidelberg, New York (1986)

Leuner C., Dressman J.
Improving drug solubility for oral delivery using solid dispersions
Eur. J. Pharm. Biopharm. 50, 47-60 (2000)

Li S.P., Feld K.M., Kowarski C.R.
Preparation of a controlled release drug system of indomethacin: effect of process equipment, particle size of indomethacin, and size of the nonpareil seeds
Drug Dev. Ind. Pharm. 15 (8), 1137-1159 (1989)

Lin S.Y., Perng R.I.
Solid-state interaction studies of drugs/polymers I. Indomethacin / Eudragit[®] E, RL or S resins
S.T.P. Pharma Sciences 3(6), 465-471 (1993)

Lin S.-Y., Cheng C.-L., Perng R.-I.
Solid state interaction studies of drug-polymers (II): Warfarin-Eudragit E, RL or S resins
Eur. J. Pharm. Sci. 1, 313-322 (1994)

Lin S.-Y., Lee, C.-J., Lin Y.-Y.
Drug polymer interaction affecting the mechanical properties, adhesion strength and release kinetics of piroxicam-loaded Eudragit E films plasticized with different plasticizers
J. Contr. Release 33, 375-81 (1995)

Lin S.-Y., Perng R.-I., Cheng C.-L.
Solid State Interaction Studies between Drugs and Polymers: Piroxicam-Eudragit[®] E, RL or S Resins
Eur. J. Pharm. Biopharm. 42(1), 62-66 (1996)

List P.H.
Arzneiformlehre, 4.Auflage
Wissenschaftlicher Verlag Stuttgart, Kap. 16 (1985)

McGinity J.W.
Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms
Drugs Pharm. Sci. 79, Kap. 5 (1997)

Merkle H.P.

Untersuchungen an Einbettungen von Arzneistoffen in Polyvinylpyrrolidon
Habilitationsschrift, Heidelberg (1979)

Metha A.M., Vallazza M.J., Abele S.E.

Evaluation of fluid-bed process for enteric coating systems
Pharm. Tech. April, 46-56 (1986)

Montag A.

Beitrag zur Ermittlung der Nachweis- und Bestimmungsgrenze analytischer
Meßverfahren

Fresenius Z. Anal. Chem. 312, 96-100 (1982)

Müller RH, Schuhmann R.

Teilchengrößenmessung in der Laborpraxis.

Wiss. Verlagsgesellschaft GmbH, Stuttgart (1996)

Möller H., Siewert M.

FIP Guidelines for Dissolution Testing of Solid Oral Products

Pharm. Ind. 57(5), 362-369 (1995)

Nakano T., Yuasa H.

Suppression of agglomeration in fluidized bed coating. IV. Effects of sodium citrate
concentration on the suppression of particle agglomeration and the physical
properties of HPMC film

Int. J. Pharm. 215, 3-12 (2001)

Niro-Aeromatic Funktionsbeschreibung MP-1,

Kom. Nr.: 9413175, Aeromatic Fielder AG, Bubendorf, Schweiz (1987)

Nguyen M.

Stabilität magensaftresistenter Filmtabletten mit Pantoprozol-Natrium-Sesquihydrat
als Modellsubstanz unter klimatischer Belastung

Dissertation, Hamburg (1999)

Oksanen, C.A.

The interaction of water with amorphous solids

MS Thesis, University of Wisconsin (1989)

Patel D.M., Shah R.R., Jogani P.D.

Studies to Enhance Dissolution of Piroxicam

Indian J. Pharm. Sci. 65(3), 264-267 (2003)

Parikh D.M.

Airflow in Batch Fluid-Bed Processing

Pharm. Tech. March, 100-110 (1991)

- Pellett M.A., Davis A.F., Hadgraft J., Brain, K.R.
The stability of supersaturated solutions for topical drug delivery
Prediction of Percutaneous Penetration 3B, 292-298 (1993)
- Petersen F.J., Wørts O., Schæfer T., Sojka P.E.
Effervescent Atomization of Aqueous Polymer Solutions and Dispersions
Pharm. Dev. Tech. 6(2), 201-210 (2001)
- Petersen F.J., Wørts O., Schæfer T., Sojka P.E.
Design and Atomisation Properties for an Inside-Out Type Effervescent Atomizer
Drug Dev. Ind. Pharm. 30(3), 319-326 (2004)
- Podczeck F.
Comparison of in vitro dissolution profiles by calculation mean dissolution time (MDT)
or mean residence time (MRT)
Int. J. Pharm. 97, 93-100 (1993)
- Riesen R, Widmann G. 1984
Thermoanalyse: Anwendungen, Begriffe, Methoden
Hüthig Verlag, Heidelberg (1984)
- Rodriguez L., Grecchi R., Cini M., Caputo O., Vecchio C.
Variation of Operational Parameters and Process Optimisation in Aqueous Film
Coating
Pharm. Tech. Eur. December, 20-26 (1995)
- Schultze P., Kleinebudde P.
Determination of Pellet Friability by Use of an Air Stream Apparatus
Pharm. Ind. 57 (4), 323-328 (1995)
- Sekugichi K., Obi N.
Studies on Absorption of Eutectic Mixture. I A Comparison of the Behaviour of
Eutectic Mixture of Sulfathiazole and that of Ordinary Sulfathiazole in Man
Chem.Pharm. Bull. 9,866-875 (1961)
- Serajuddin A.T.M.
Solid Dispersion of Poorly Water-Soluble Drugs: Early Promises, Subsequent
Problems, and Recent Breakthroughs
J. Pharm. Sci. 88 (10), 1058-1066 (1999)
- Sheth A.R., Bates S., Muller F.X., Grant D.
Polymorphism in Piroxicam
Crystal Growth & Design 4(6), 1091-1098 (2004)
- Sheth A.R., Lubach J.W., Munson E.J., Muller F.X., Grant D.J.W.
Mechanochromism of Piroxicam Accompanied by Intermolecular Proton transfer
Probed by Spectroscopic Methods and Solid-Phase Changes
J. AM. CHEM. SOC. 127, 6641-6651 (2005)

- Simonelli A.P., Metha S.C., Higuchi W.I.
Dissolution Rates of High Energy Polyvinylpyrrolidone
J. Pharm. Sci. 58, 538-549 (1969)
- Simonelli A.P., Metha S.C., Higuchi W.I.
Inhibition of Sulfathiazole Crystal Growth by Polyvinylpyrrolidone
J. Pharm. Sci 59, 633-638 (1970)
- Sjökvist E., Nyström C.
Physicochemical aspects of drug release. VI Drug dissolution rate from solid particulate dispersions and the importance of carrier and drug particle properties
Int. J. Pharm. 47, 51-66 (1988)
- Stahl P.H.
Feuchtigkeit und Trocknen in der pharmazeutischen Technologie
Darmstadt, Steinkopff, Uni-Taschenbücher, 4-8 (1980)
- Taddei P., Torreggiani A., Simoni R.
Influence of Environment on Piroxicam Polymorphism: Vibrational Spectroscopic Study
Biopolymers 62, 68-78 (2001)
- Tadokoro H, Chatani Y, Yoshihara T, Tahara S, Murahashi S..
Structural studies on polyethers, \square -(CH₂)_m-O- \square _n. II. Molecular structure of poly(ethylene oxide).
Macromol. Chem. 73, 109-127, (1964)
- Tantishaiyakul V., Kaewnopparat N., Ingkatawornwong S.
Properties of solid dispersions of piroxicam in polyvinylpyrrolidone K-30
Int. J. Pharm. 143, 59-66 (1996)
- Überreiter K., Asmussen F.
The rate of solution of polymers. I The theoretical treatment of the process and its temperature dependence
Makromolek. Chem. 44-46, 324 - 337 (1961)
- Überreiter K., Asmussen F.
Velocity of dissolution of polymers
J. Polym. Sci. 57, 187 - 198 (1962)
- USP XXVI
Piroxicam Capsules
USP Convention Inc., USA-Rockville, MD (2003)
- Urbanetz N.A.
Stabilität und Stabilisierung fester Dispersionen auf der Basis von Polyethylenglykol
Dissertation, Düsseldorf (1999)

Voigt R.

Pharmazeutische Technologie, Für Studium und Beruf, 9. Auflage,
Deutscher Apotheker Verlag Stuttgart, Kap. 10 (2000)

Vrečer F., Srčič S., Šmid-Korbar J.
Investigation of Piroxicam polymorphism
Int. J. Pharm. 68, 35-41 (1991)

Vrečer F., Vrbinc M., Meden A.
Characterisation of piroxicam crystal modifications
Int. J. Pharm. 256, 3-15 (2003)

Werner D.

Pellets – eine moderne Arzneiform mit vielfältigen Anwendungsmöglichkeiten
Sonderdruck aus Pharma International

Yamashita K., Nakate T., Okimoto K., Ohike A., Tokunaga Y., Ibuki R., Higaki K.,
Kimura T.
Establishment of new preparation methods for solid dispersion formulation of
tacrolimus
Int. J. Pharm. 267, 79-91 (2003)

Yang S.T., Van Savage G., Weiss J, Ghebre-Sellassie I.
The effect of spray mode and chamber geometry of fluid-bed coating equipment and
other parameters on an aqueous-based ethylcellulose coating
Int. J. Pharm. 86, 247-257 (1992)

10 GERÄTELISTE

Abrieb

1. Friabimat Bolatec SA 400
Born-Gerätebau, D-Gladenbach-Rüchenbach

DSC

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

Druckluftmessung

5. Rota Yokagawa
Typ RHN.01

Feuchtigkeitmessung

6. Feuchte-und Temperaturfühler Humidat IC II
Novasina, CH-Zürich
7. Feuchtigkeitsschreiber, Typ 252 Ua
Wilh. Lambrecht KG, D-Göttingen

Freisetzung

8. Auflösungsgerät Sotax AT 7
Sotax, CH-Albschwil, Basel
9. Cellulose-Filter, Rotilabo[®]-Spritzenfilter steril, 0.22 µm, Cellulosemischester
Carl Roth GmbH + Co, D-76185 Karlsruhe
10. Minipuls 3, Peristaltic Pump
Gilson Medical Electronics, F-Villiers-le-Bel
11. Spektralphotometer Uvikon 930 mit Probenwechsler
BIO-TEK Kontron Instruments GmbH, D-Neufahrn
12. Suprasil[®] Quarzglas-Präzisionsküvetten, 0.200 cm
Hellma GmbH & Co., D-Müllheim
13. Whatman[®] Glasfaser-Mikrofilter GF/D, 25 mm Ø
Wharman Int. Ltd., GB-Maidstone

HPLC-Anlage und Zubehör

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

Infrarot-Spektrometrie

24. FT-IR 8300, Fourier Transform
Shimazu, J-Tokyo

Klimaanlage

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

Kugelcoater mit Diskjet

26. Wirbelschichtanlage Unilab
Hüttlin GmbH, D-Steinen
27. Touchscreen, Simatic Multi Panel Touch
Siemens AG, D-München

Kugelcoater mit Turbojet

28. Kugelcoater HKC-5 TJ
Hüttlin GmbH, D-Steinen
29. Thermofühler PT-100
JUMO, M.K. Juchheim GmbH & Co. D-Fulda
30. Stoppuhr, 7 Jewel Shockproof, 1/10 sec
Hanhart, D-10405 Berlin

Laserdiffraktometer

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

Luftstrahlsiebung

32. Alpine Luftstrahlsieb A200 LS inkl. Analysensieb 500 µm
Alpine AG, D-Augsburg

Mikroskopie

33. Heiztisch FP 52
Mettler, D-Gießen
34. Lichtmikroskop Wild M3, Typ 352873, inkl. Ringlichtquelle (Schott GmbH, D-Mainz), Wild,, CH-Heerbrugg
35. Mikroskop Orthoplan, 40-, 100- und 400-fache Vergrößerung
Leitz, D-Wetzlar
36. 3-CCD Color Camera HV-C20
Hitachi Denshi Ltd., J-Tokyo
37. Schwanenhals Lichtquelle
Schott, D-Mainz
38. Röhrenlichtquelle, KL 150 B
Schott, D-Mainz
39. Rasterelektronenmikroskop Leo 1525 Gemini
Zeiss, D-Oberkochen

Mühlen

40. Fliehkraftkugelmühle Pulversissette, Typ 601
Fritsch OHG, D-Idar-Oberstein

Oberflächenspannung

41. Ringtensiometer nach Lecomte du Noüy, Krüss 2755
Krüss, D-Hamburg

pH-Meter

42. pH-Meter MP 225
Mettler-Toledo GmbH, D-Gießen

Pipetten

43. Eppendorf Pipette Research, 10 – 100 µL und 100 – 1000 µL
Eppendorf, D-Hamburg

Rührer

44. Laborrührer Combimag RCT
Janke & Kunkel GmbH & Co KG IKA Labortechnik, D-Staufen
45. Laborrührer mit Heizfunktion Cenco
Cenco Instrumenten mu. N.V., NL-Breda
46. Laborrührer Type RZR
Heidolph Elektro KG, D-Kelheim
47. Propellerrührer Typ E60
Heidolph-Elektro KG, D-Kelheim
48. Ultra-Turrax, Typ T45 S7
Janke & Kunkel GmbH & Co KG IKA Labortechnik, D-Staufen
49. Ultra-Turrax, Typ T 50 B
Janke & Kunkel GmbH & Co KG IKA Labortechnik, D-Staufen

Sprühtrocknung

50. Mini Sprühtrockner B 190
Büchi Laboratoriums-Technik AG, CH-Flawil

Thermometer

51. Anschützthermometer, 0-50 °C und 50-100 °C, Teilung 0.1 °C
Brand, D-Wertheim/Main

Trocknung

52. Trockenschrank ET5084
Heraeus Instruments GmbH, D- Hanau

Ultraschallbad

53. Ultraschallbad Sonorex Super RK 1028 BH
Bandelin, D-Berlin

Viskosität

54. Rheometer Physica UDS 200
Paar Physica, D-Ostfildern

Waagen

55. Analysenwaage Micro M500 P
Sartorius, D-Göttingen
56. Analysenwaage Typ 1712
Sartorius, D-Göttingen
57. Digital Waage, Combics 1
Sartorius, D-Göttingen
58. Digitale Waage, MP 8, Typ 1907004
Sartorius, D-Göttingen

Wasserbäder

59. Schüttelwasserbad inklusive Thermostat Centigrade 02PG623
Heto Birkerød, Dänemark
60. Thermostatisierbares Wasserbad, Typ C10
Thermo Haake GmbH, D-Karlsruhe

Wassergehalt

61. Titroline KF
Schott Geräte GmbH, D-Hofheim am Taunus

Wirbelschichtanlage mit Wurster-Einsatz

62. Niro-Aeromatic Multi-Prozessor, Typ MP-1,
Wirbelschicht-Staubcoater, Aeromatic Fielder AG, CH-Bubendorf
63. Datenerfassung, Linseis LSB36-III
Linseis GmbH, D-Selb
64. Digital/Analog-Wandler, Typ YDA 01Z
Sartorius, D-Göttingen
65. Durchflussmessgerät, Swingwire II, Flowtec Typ DMV 6336
Endress+Hauser Messtechnik GmbH + Co., D-Weil am Rhein
66. HI-TEC-Massendurchflussmessgerät, Model F-112-HA-44-V
Mättig GmbH, D-Unna
67. Hygrometer Hydrolog WMT 170 mit Betasensor DT 13
Endress+Hauser Messtechnik GmbH + Co., D-Weil am Rhein
68. Luftbehandlungseinheit, Nr. 94131175
Aeromatic Fielder AG, Bubendorf, Schweiz

GERÄTELISTE

- 69. Schlauchpumpe Desaga
Nr. 71844, D-Heidelberg
- 70. Thermofühler, Ni-Cr-Ni, Typ K
Thermocoax, F-Suresnes
- 71. Thermosensor, Typ GTF 101, PT-100
Greisinger electronic GmbH, D-Regenstauf
- 72. Zweistoffdüse, 0.8 mm Durchmesser
Schlick GmbH, D-Untersiemau

11 SOFTWARE

- S1 ChromStar 4.06
SCPA, D-Stuhr
- S2 Datarecording
Hüttlin GmbH, D-Steinen
- S3 Excel 2000
Microsoft Corp., USA
- S4 Konvert 4.0 Linseis Software,
Linseis GmbH, D-Selb
- S5 KS400 Imaging System, Release 3.0
Carl Zeiss Vision GmbH, D-Hallbergmoos
- S6 Origin Version 7.0
OriginLAB Corporation, USA-Northhampton MA
- S7 Pyris Series Thermal Analysis Version 4.01
Perkin Elmer, D-Überlingen
- S8 Shimazu HYPER IR
Shimazu, J-Tokyo
- S9 TOCCATA Version 9/91, Dr. R. Frontini
Statistikprogramm zur Auswertung der Linearen Regression
- S10 Windox 3.2
Sympatec GmbH, D-Clausthal-Zellerfeld

12 GEFÄHRSTOFFE

Reagenzien	Gefährstoffsymbole	Sicherheitsratschläge
Kaliumhydroxid	C (ätzend)	26-37/39-45
Methanol	T (giftig)	7-16-24-45
Natriumhydroxid	C (ätzend)	26-37/39-45
Phosphorsäure 85 %	C (ätzend)	26-36/37/38-43
Piroxicam	X _n (gesundheitsschädlich)	-

13 LEBENS LAUF

Name	Stefanie Welzel, geb. Suding
Geburtsdatum /-ort	geboren am 17.06.1978 in Vechta
<u>Schulbildung</u>	
1984 – 1988	Grundschule Hagen in Vechta
1988 – 1997	Gymnasium Liebfrauenschule in Vechta
Aug. 1995 – Dez. 1995	Auslandsaufenthalt in Ohio, USA
<u>Studium</u>	
Okt. 1997 – Nov. 2001	Studium der Pharmazie an der Christian-Albrechts Universität zu Kiel
Sep. 1999	1. Abschnitt der Pharmazeutischen Prüfung
Dez. 2001	2. Abschnitt der Pharmazeutischen Prüfung
<u>Praktisches Jahr und Approbation</u>	
Jan. 2002 – Jun. 2002	1. Teil des Praktischen Jahres in der Apotheke Roter Löwe in Lübeck
Jul. 2002 – Dez. 2002	2. Teil des Praktischen Jahres im Institut für Pharmazie, der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, Abt. Pharmazeutische Chemie
Jan. 2003	3. Abschnitt der Pharmazeutischen Prüfung Erteilung der Approbation zur Apothekerin
<u>Diplom</u>	
Aug. 2002 – Feb. 2003	Diplom der Pharmazie am Institut für Pharmazie der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, Abt. Pharmazeutische Chemie: „Studien zur Biotransformation von Sulfonamiden und Sulphydroxamsäuren“

LEBENS LAUF

Berufstätigkeit

- Mai 2003 – Feb. 2006 wissenschaftliche Mitarbeiterin am Institut für Pharmazie
an der Universität Hamburg, Abt. Pharmazeutische
Technologie
- seit Jul. 2003 Beginn der Promotionsarbeit in dieser Abteilung
- seit Mär. 2006 wissenschaftliche Mitarbeiterin bei der Ferring GmbH in
Kiel

Wissenschaftliche Veröffentlichungen:

Diplom der Pharmazie:

- Feb. 2003 Suding S.
 Studien zur Biotransformation von Sulfonamiden und Sulhydroxamsäuren

Posterpräsentationen:

- März 2006 Welzel S., Mielck J.B.
 Molecular Interactions between Piroxicam and Eudragit[®] E
 5th World Meeting on Pharmaceutics Biopharmaceutics and Pharmaceutical
 Technology, Genf
- März 2006 Welzel S., Mielck J.B.
 Solid Suspensions of Piroxicam and Hydrophilic Polymers
 5th World Meeting on Pharmaceutics Biopharmaceutics and Pharmaceutical
 Technology, Genf