

**Stabilität magensaftresistenter Filmtabletten  
mit Pantoprazol-Natrium-Sesquihydrat als  
Modellsubstanz unter klimatischer Belastung**

Dissertation  
**Zur Erlangung des Doktorgrades  
des Fachbereiches Chemie der Universität Hamburg**

**Vorgelegt von  
Michael Nguyen  
aus Saigon**

**Hamburg 1999**

Die vorliegende Arbeit entstand auf Anregung und unter Leitung von

Prof. Dr. J.B. Mielck

in der Zeit von Oktober 1994 bis April 1999 am Institut für Pharmazie , Abteilung Pharmazeutische Technologie, der Universität Hamburg.

Meinem Doktorvater und Lehrer, Herrn Prof. Dr. J.B. Mielck, möchte ich ganz herzlich für die Unterstützung und die wertvollen Anregungen bei der Durchführung dieser Arbeit sowie für die vielen Stunden intensiver und konstruktiver Diskussionen danken.

Mein Dank gilt ebenfalls allen, die durch ihre Unterstützung zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben:

Herrn W. Schlüler und Frau P. Belda für die Hilfe bei den praktischen Arbeiten mit der Aeromatic MP-1;

Herrn Prof. Dr. C. Benndorf, Institut für Physikalische Chemie, Universität Hamburg, für die freundliche Anfertigung zahlreicher Röntgen-Photoelektronen-Spektren und Diskussionen bezüglich der Spektren;

Frau R. Walter und Herrn Dr. D. Keyser, Zoologisches Institut, Universität Hamburg, für die gewissenhafte Anfertigung der REM-Aufnahmen;

Herrn F. Hetzel und Herrn P. Brummer, Beiersdorf AG, für die Nutzung des dortigen DSC-Gerätes;

Frau Dr. F. Podczek, Institut für Pharmazie, Universität von London, für den umfangreichen Versuch der Schichtdickenbestimmung mittels des UBM Microfocus Measurement System;

Frau A. Maarfeld und Frau A. Viehmeyer für die Korrektur der sprachlichen Unebenheiten;

Herrn Dr. R. Dietrich, Byk-Gulden Lomberg, für das zur Verfügung gestellte Pantoprazol-Natrium- Sesquihydrat;

Herrn Dr. Grunemann, Syntapharm GmbH, für die zur Verfügung gestellte HPMC 645;

Herrn Dr. O. Häusler, Roquette GmbH, für die zur Verfügung gestellten Hilfsstoffe Pearlitol® 400 DC und Mannitol 60;

der Firma Röhm GmbH Chemische Fabrik für das zur Verfügung gestellte Eudragit L 30 D-55

sowie allen Mitarbeitern der Abteilung Pharmazeutische Technologie.

Ein besonderer Dank gilt meiner Eltern und vor allem meiner Frau, die mich immer wieder unterstützt und ermuntert haben.

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

Tag der mündlichen Prüfung: 29.06.99

<b>1.</b>	<b>EINLEITUNG</b> .....	<b>4</b>
<b>2.</b>	<b>ALLGEMEINER TEIL</b> .....	<b>6</b>
<b>2.1.</b>	<b>Pantoprazol-Na-1,5-Hydrat als Modellarzneistoff</b> .....	<b>6</b>
2.1.1.	Chemische und physikalische Charakterisierung .....	6
2.1.2.	Pharmakologische Eigenschaften .....	7
2.1.3.	Toxikologische Eigenschaften .....	9
2.1.4.	Zersetzung von Pantoprazol-Natrium-Sesquihydrat .....	9
<b>2.2.</b>	<b>Filmbildner</b> .....	<b>12</b>
2.2.1.	Eudragit-Acrylharze .....	12
2.2.1.1.	Allgemeine Angaben .....	12
2.2.1.2.	Anwendungsmöglichkeiten.....	13
2.2.2.	Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC).....	15
2.2.2.1.	Allgemeine Angaben.....	15
2.2.2.2.	Anwendungsmöglichkeiten.....	17
<b>2.3.</b>	<b>Problemstellung</b> .....	<b>18</b>
<b>3.</b>	<b>EXPERIMENTELLER TEIL</b> .....	<b>19</b>
<b>3.1.</b>	<b>Materialien</b> .....	<b>19</b>
<b>3.2.</b>	<b>Analytische Methoden</b> .....	<b>22</b>
3.2.1.	Karl-Fischer-Titration .....	22
3.2.1.1.	Methode .....	22
3.2.1.2.	Validierung .....	23
3.2.2.	Raster-Elektronen-Mikroskopie.....	23
3.2.3.	Dynamische Differenzkalorimetrie (DSC) .....	24
3.2.4.	Röntgen-Photoelektronen-Spektroskopie (XPS).....	25
3.2.4.1.	Atomare Empfindlichkeitsfaktoren (Atomic Sensitivity Factors, ASF).....	26
3.2.4.2.	Gerätebeschreibung .....	27
3.2.4.3.	Versuchsdurchführung .....	28
3.2.5.	Prüfung nach DAB auf Magensaftresistenz.....	29
3.2.6.	Chemische Stabilitätsprüfungen (HPLC) .....	31
3.2.6.1.	Verwendete Geräte .....	31
3.2.6.2.	Chromatographische Bedingungen .....	32
3.2.6.3.	Allgemeine Grundlagen für eine quantitative HPLC-Analytik..	32

<b>3.3.</b>	<b>Herstellungsverfahren .....</b>	<b>39</b>
3.3.1.	Herstellung von Placebotabletten .....	39
3.3.2.	Vorversuche mit unterschiedlichen Sprühbedingungen.....	40
3.3.2.1.	Beschreibung des Wirbelschichtgeräts und Funktionsweise.....	40
3.3.2.2.	Auftragsversuche mit HPMC-Lösungen und Eudragit L 30 D-55.43	
3.3.2.2.1.	HPMC-Auftrag .....	44
3.3.2.2.2.	Eudragit L 30-55-Auftrag.....	45
3.3.3.	Ergebnisse und Diskussion .....	46
3.3.3.1.	REM-Aufnahmen von HPMC-Schichten unter unterschiedlichen.. Auftragsbedingungen .....	46
3.3.3.2.	REM-Aufnahmen von Eudragit-Schichten unter unterschiedlichen Auftragsbedingungen .....	51
3.3.3.3.	Zeitlicher Ablauf für das Auftragsverfahren von zwei..... unterschiedlichen Polymerschichten.....	58
3.3.3.3.1.	Vergleich der REM-Aufnahmen von HPMC-Eudragit- Filmtabletten mit zeitlich unterschiedlichem Ablauf beim Auftragen der beiden Polymerschichten .....	58
3.3.3.3.2.	Prüfung der magensaftresistent überzogenen Produkte.....	62
3.3.4.	Herstellung von Wirkstoff-Granulat und -Tabletten .....	63
3.3.5.	Herstellung von Verum-Filmtabletten .....	65
3.3.6.	Messung der Schichtdicke von Filmen.....	66
<b>3.4</b>	<b>Klimatische Belastung der Filmtabletten .....</b>	<b>66</b>
<b>4.</b>	<b>ERGEBNISSE UND DISKUSSION .....</b>	<b>67</b>
<b>4.1.</b>	<b>Glasübergangstemperatur.....</b>	<b>67</b>
<b>4.2.</b>	<b>Schichtdicke der HPMC- und Eudragit L 30 D-55-Filme .....</b>	<b>69</b>
<b>4.3.</b>	<b>Wassergehalt der untersuchten Filmtabletten.....</b>	<b>71</b>
<b>4.4.</b>	<b>Bestimmung der Wirkstoffdiffusion durch die HPMC-Schicht mit..... Hilfe der XPS (X-Ray Photoelectron Spectroscopy) .....</b>	<b>74</b>
4.4.1.	Ermittlung der Verhältnisse von Elementen F, S, Na .....	
	zu Stickstoff in reinem Pantoprazol-Natrium-Sesquihydrat.....	74
4.4.2.	Meßergebnisse der gelagerten Filmtabletten .....	75
<b>4.5.</b>	<b>Magensaftresistenzprüfung der gelagerten Filmtabletten.....</b>	<b>87</b>
<b>4.6.</b>	<b>Gehaltsbestimmung.....</b>	<b>91</b>
4.6.1.	Aussehen und Zustand der Proben.....	91
4.6.2.	Gehaltsbestimmung der gelagerten Filmtabletten.....	94

<b>5. ZUSAMMENFASSUNG.....</b>	<b>102</b>
<b>6. SUMMARY.....</b>	<b>106</b>
<b>7. GERÄTEVERZEICHNIS.....</b>	<b>109</b>
<b>8. SOFTWARE .....</b>	<b>113</b>
<b>9. LITERATUR .....</b>	<b>114</b>
<b>10. ANHANG .....</b>	<b>129</b>
<b>11. LEBENSLAUF.....</b>	<b>135</b>

## 1. Einleitung

Das Überziehen von Tabletten dient verschiedenen Zwecken. Es reicht von der Überdeckung des unangenehmen Geschmacks und Geruchs, zur besseren Unterscheidung der Tabletten in Kombination mit Farbstoff, zur Erhöhung der mechanischen Stabilität der Tabletten beim Transport, als Schutz vor Umwelteinflüssen wie Feuchte, Luft und Licht bis hin zur Steuerung der Wirkstofffreigabe in einem bestimmten Zeitraum sowie an einem bestimmten Zielort.

Entsprechend den unterschiedlichen Zwecken stehen zahlreiche Polymere als Überzugsmaterial zur Verfügung. Celluloseether, Polyvinylpyrolidon (PVP), Polyvinylalkohol (PVA) sind wasserlöslich und werden bevorzugt zum Decken des Geruchs, Geschmacks und Schutz der Tabletten vor äußeren Einflüssen. Bestimmte Celluloseether wie Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) werden auch als Trennschicht eingesetzt. Während Polymere wie Ethylcellulose oder Poly(meth)acrylsäureester - mit bekannten Handelsnamen Surelease<sup>®</sup> oder Eudragit RL, RS - für Retardarzneiformen Anwendung finden, werden Polymere wie Celluloseester vom Typ Celluloseacetatphthalat (CAP), Hydroxypropylmethylcellulosephthalat (HPMCP), Celluloseacetatsuccinat (CAS) sowie Acrylharze vom Typ Eudragit L, S mit freien Carboxylgruppen für Arzneiformen verwendet, die unlöslich im Magen und löslich in Dünndarm sein sollen.

Magensaftresistente Arzneiformen sind besonders vorzuziehen, wenn folgende Ziele verfolgt werden: lokale Therapie von Erkrankungen des Verdauungstraktes, Vermeidung von Magenschleimhautreizungen durch Wirkstoffe, sowie der Schutz von säurelabilen Arzneistoffen vor Magensaft.

Die Eigenschaft „magensaftresistent und dünndarmlöslich“ ist auf die chemische Struktur der entsprechenden Polymere zurückzuführen. Sie enthalten freie Säuregruppen mit  $pK_a$ -Werten im Bereich 5 - 6, die im stark sauren Magenmilieu undissoziiert vorliegen, während sie bei steigenden pH-Werten, also vor allem im Dünndarm dissoziieren und so eine Auflösung der Filmschicht und damit die Freigabe der Wirkstoffe ermöglichen.

Die im Molekül enthaltenen Säuregruppen können beim direkten Oberflächenkontakt mit Wirkstoffpartikeln oder bei Einwanderung von Wirkstoffmolekülen in das Überzugsmaterial im Laufe des Prozesses und der Lagerung Wechselwirkungen auslösen, die das Schutzvermögen des Überzugsmaterials gegenüber dem Magensaft, besonders bei basischen Wirkstoffen, ungünstig beeinflussen [64].

Weitere Untersuchungen [13, 14] zeigen, daß die Magensaftresistenz zum einen von der Lagerdauer, Lagertemperatur und Lagerfeuchte abhängig ist und zum anderen von den Zusätzen in den Überzugsmaterialien.

In dieser Arbeit soll die Verminderung der Magensaftresistenz der Zubereitung durch Wechselwirkung mit Wirkstoffen in Betracht gezogen werden. Auch die Stabilität des Wirkstoffes kann dann beim Kontakt mit dem Überzugsmaterial deutlich beeinträchtigt werden.

Daraus ergibt sich die Frage nach dem stabilisierenden Effekt dünner Filmschichten zwischen wirkstoffhaltigem Kern und magensaftresistentem Überzug, was bereits in Fertigarzneimitteln realisiert wurde.

Zu diesem Zweck wird Pantoprazol-Natrium-Sesquihydrat als Modellwirkstoff eingesetzt, ein äußerst säureempfindlicher Wirkstoff.

## 2. Allgemeiner Teil

### 2.1. Pantoprazol-Natrium-Sesquihydrat als Modellarzneistoff

#### 2.1.1. Chemische und physikalische Charakterisierung

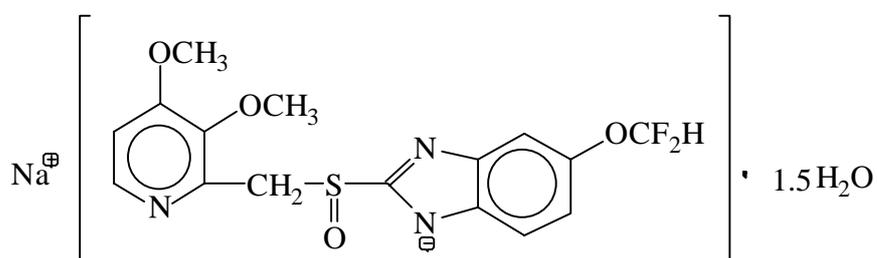
Pantoprazol-Natrium-Sesquihydrat ist nach der IUPAC-Nomenklatur Natrium-5-difluoromethoxy-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridylmethyl)sulphonyl]-1H-benzimidazolid-sesquihydrat und gehört chemisch in die Reihe der Benzimidazole.

Die Summenformel von Pantoprazol-Natrium-Sesquihydrat ist

$C_{16}H_{14}F_2N_3NaO_4S \times 1,5 H_2O$ , die molare Masse beträgt 432,4 g/mol.

Die Abbildung 1 zeigt die Strukturformel von Pantoprazol-Natrium-Sesquihydrat.

**Abb. 1: Chemische Struktur von Pantoprazol-Natrium-Sesquihydrat**



In dieser Arbeit wurde die Substanz der Firma Byk Gulden Lomberg (Ch.Nr. 039527000) eingesetzt.

Pantoprazol-Natrium-Sesquihydrat liegt als geruchloses, weiß bis weißliches kristallines Pulver vor. 45.1 mg Pantoprazol-Natrium-Sesquihydrat entsprechen 40 mg Pantoprazol [106, 108 ].

Die Substanz schmilzt bei 130 °C (unter Zersetzung).

### **Löslichkeit**

In Wasser von 25 °C beträgt die Sättigungslöslichkeit 7,3 g l<sup>-1</sup>. Pantoprazol-Natrium-Sesquihydrat reagiert mit Wasser alkalisch. Der pH-Wert der Lösung liegt bei 10 [108].

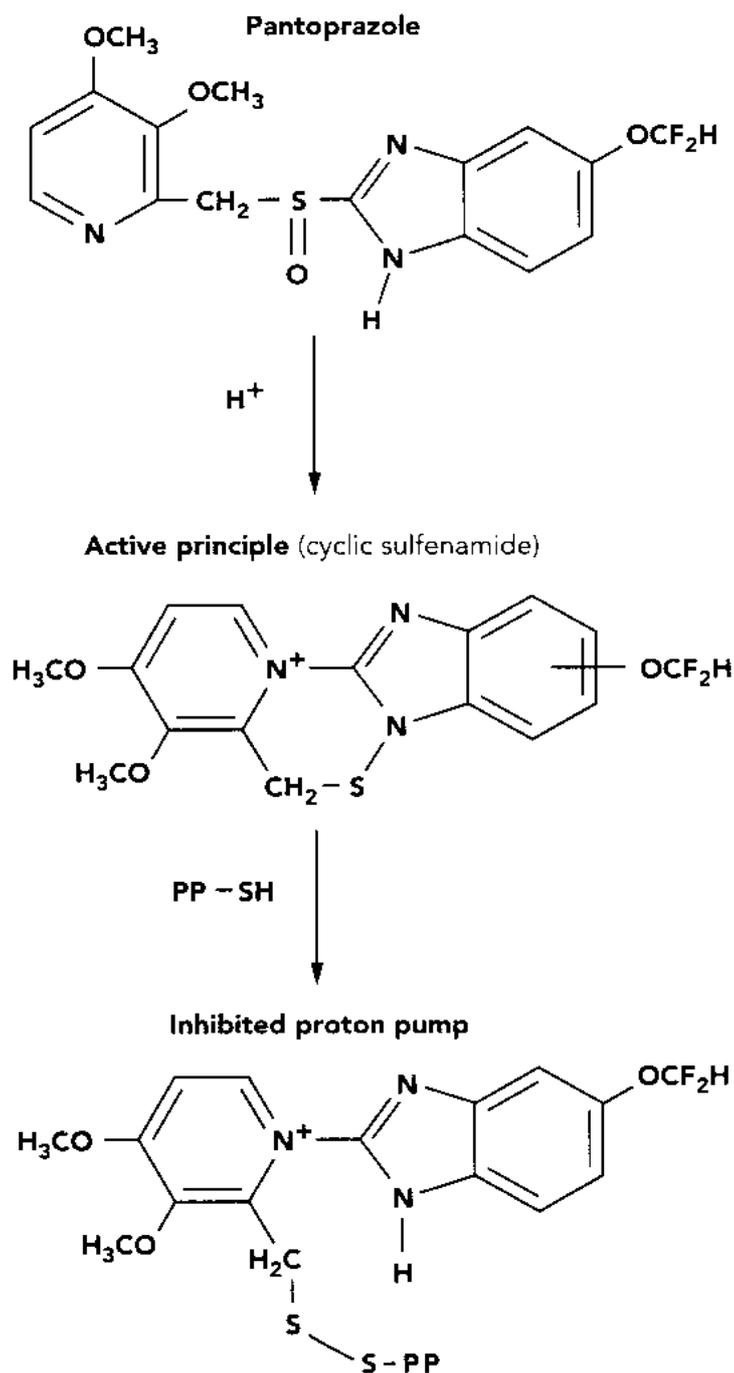
#### **2.1.2. Pharmakologische Eigenschaften**

Pantoprazol ist ein Prodrug. Es wandelt sich unter sauren Bedingungen über eine als Zwischenstufe entstehende Spiroverbindung in die entsprechende Sulfensäure um. Diese geht unter Wasserabspaltung in den eigentlich wirksamen Metaboliten, das zyklische Sulfenamid, über (Abb.2). Dieser wirksame Metabolit blockiert die H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase irreversibel, die in der Membran der Mikrovilli von Belegzellen lokalisiert und ein wichtiges Enzym für den aktiven Transport von Protonen aus der Belegzelle in den Magensaft ist. Es kommt somit zu einer Hemmung der Sekretion der Säure aus der Belegzelle in den Magensaft [77].

Hauptanwendungsgebiet von Pantoprazol ist die Behandlung von Ulcera ventriculi und duodeni sowie von Refluxösophagitis.

Eine tägliche Dosis von 40 mg Pantoprazol wird empfohlen [140].

**Abb. 2: Wirkprinzip von Pantoprazol ([140])**



### **2.1.3. Toxikologische Eigenschaften**

Beim Umgang mit der Substanz wurden Hautrötungen beobachtet, bei Exposition zu Substanzstäuben kam es zu Augenrötungen sowie Schleimhautreizungen.

Die akute Toxizität an der Ratte ( $LD_{50}$ ) beträgt  $900 \text{ mg kg}^{-1}$ .

Für Menschen besteht kein carcinogenes Risiko [108].

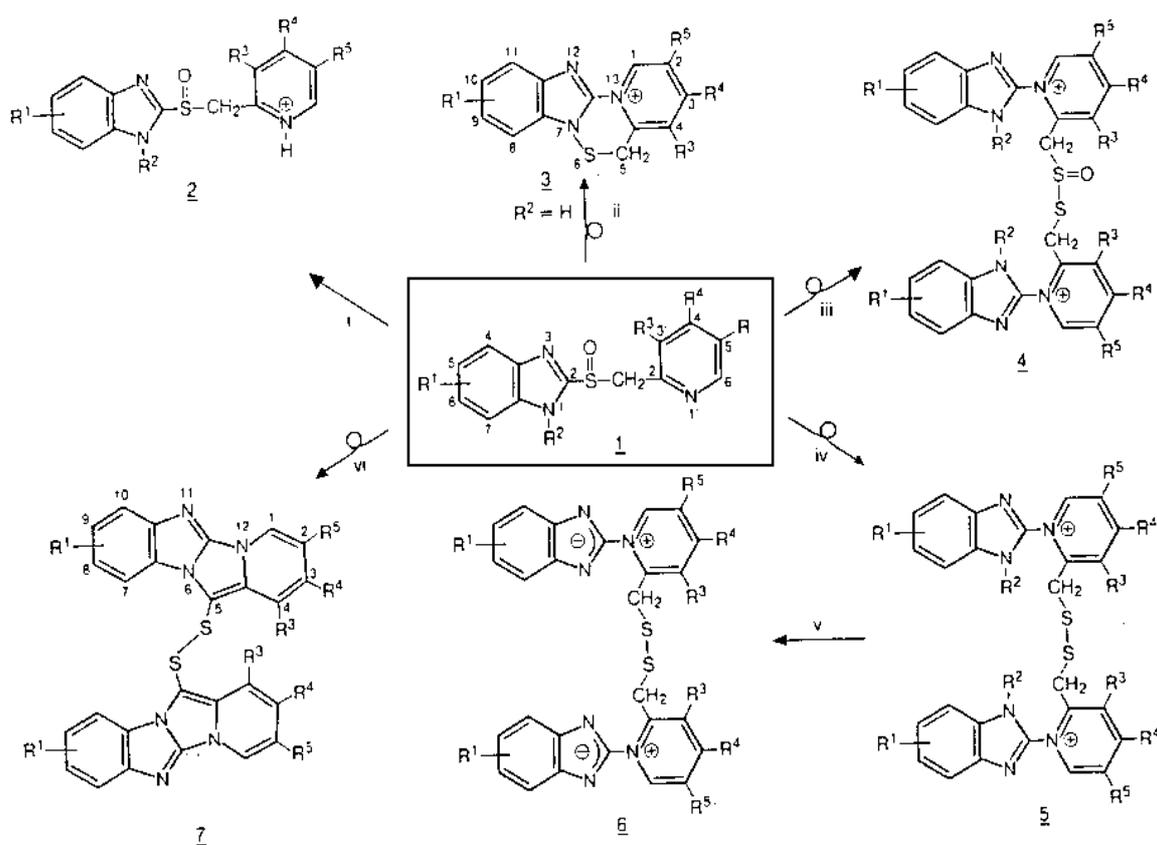
(Sicherheitsdatenblatt siehe Anhang II).

### **2.1.4. Mögliche Wege der Zersetzung von Pantoprazol- Natrium- Sesquihydrat**

Nach Arbeiten von Sturm et al. [98] und von Senn-Bilfinger et al. [99,100] über die Zersetzung unterschiedlich substituierter 2-[ (2-Pyridylmethyl) sulfinyl ] benzimidazole ist zu erwarten, daß auch die Zersetzung von Pantoprazol hauptsächlich durch säurekatalysierte Hydrolyse verlaufen wird. Wie aus den zitierten Arbeiten zu entnehmen ist, wurde eine vollständige Beschreibung der Zersetzungswege dadurch erschwert, daß viele der entstandenen Zersetzungsprodukte noch unbekannt waren und zum teil unbekanntem Abbaureaktionen unterlagen. Die ließ sich durch die Vielzahl von Einflußgrößen erklären, vor allem pH, Art der Reaktionsmedien, Reaktionszeit, Temperatur sowie die Konzentration der Ausgangsverbindung. Abb.3 (aus [99]) zeigt einen Überblick über die Komponenten, welche durch saure Behandlung dieser dem Pantoprazol verwandten Verbindungen gebildet wurden und auch für den Abbau von Pantoprazol erwartet werden könnten.

Die Reaktionen wurden eingeleitet durch die Protonierung am Stickstoff im Pyridinring (Abb. 3: (2)). Die Substanzen gingen über instabile Sulfensäuren unter Wasserabspaltung in zyklische Sulfenamide über (Abb.3: (3)). Die Dominanz des einen oder anderen Reaktionsprodukts hing stark von den Reaktionsbedingungen ab. So wurden tiefrote tetrazyklische Disulfide (Abb. 3: (7)), bevorzugt in wäßrigsaurer Lösung gebildet [140]. Während die Bildung der Disulfide (Abb.3: (5)) bei zunehmender Konzentration der Ausgangsstoffe (Abb. 3: (1)) abnahm, erhöhte sich der Anteil von Verbindungen des symmetrischen Typs 6 in Abb. 3 bei Erhöhung des pH- Wertes. Die Bildung der Thiosulfinate (Abb. 3: (4)) wurde durch niedrige Temperaturen gefördert [99, 100].

**Abb. 3: Zersetzung von dem Pantoprazol verwandten Verbindungen  
durch  
saure Behandlung unter verschiedenen Bedingungen ([99])**



## **2.2. Filmbildner**

### **2.2.1. Eudragit-Acrylharze**

#### **2.2.1.1. Allgemeine Angaben**

Eudragit-Acrylharze sind verschiedene Copolymere auf Basis von Poly(meth)acrylaten [127].

Zahlreiche Probleme im Umgang mit organischen Lösungsmitteln wie Toxizität,

Explosionsgefahr und Umweltbelastung führen dazu , daß die ursprünglich verwendeten organischen Lösungen der Polymere zunehmend durch wäßrige Dispersionen ersetzt werden [1].

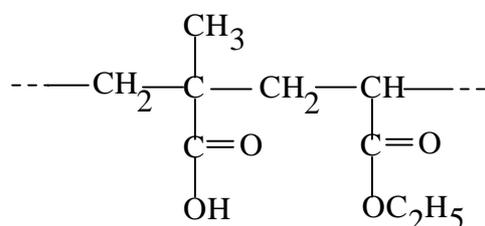
Für die Herstellung der Produkte sind zwei Verfahren von Bedeutung. Die Emulsions-Polymerisation wird angewendet für die Typen L 30 D-55, S 100, L 100 und NE 30 D. Die Monomere werden zunächst mit Emulgatoren in Wasser emulgiert. Da der Emulgator in einer Konzentration oberhalb der kritischen Mizellbildungskonzentration eingesetzt wird, liegen die Monomere zum größten Teil in Mizellen eingeschlossen vor. Der Rest befindet sich entweder als gelöstes Monomer oder als Monomertröpfchen in der wäßrigen Phase. Nach Zusatz eines Initiators beginnt die Polymerisation anfangs in der Wasserphase. Dieser Vorgang greift dann auf die Monomere in den Mizellen über. Durch Diffusion von Monomeren aus den Tröpfchen in die Mizellen wird dort die Polymerisation aufrechterhalten. Die Mizellen wachsen dadurch an und liegen schließlich als kugelförmige Polymerteilchen (latices) vor, auf deren Oberfläche sich der Emulgator befindet.

Der Prozeß ist beendet, wenn alles Monomer aus den Monomertröpfchen in die Mizellen diffundiert ist und dort polymerisiert wurde. Der Emulgator sorgt neben der herstellungsbedingten Funktion für die Stabilisierung der Dispersion. Für Eudragit-Typen RL/RS 30 D, RL/RS 100 und E 100 wird die Substanzpolymerisation angewendet. Dazu werden die hydrophilen Polymere ohne Zusatz von Emulgatoren direkt bei Temperaturen von 80 bis 100 °C in Wasser dispergiert. Auf diese Weise entstehen stabile latexartige Systeme [4]. Die Polymere besitzen nach oraler Gabe nur ein geringes toxisches Potential [41]. An Ratten ließen sich über einen Zeitraum von sechs Monaten täglich 200 mg kg<sup>-1</sup> verfüttern. Die Polymere wurden vollständig mit den Faeces wieder ausgeschieden.

#### **2.2.1.2. Anwendungsmöglichkeiten**

Eudragit-Acrylharze werden im pharmazeutischen Bereich im wesentlichen als Überzugs- und als Matrixmaterial für perorale Arzneiformen sowie als Hilfsmittel für dermale und transdermale Therapiesysteme verwendet [127]. Die Eudragit-Typen RL/RS 100, RL/RS 30 D und NE 30 D werden als Retardüberzüge eingesetzt, während Eudragit E 100 als Schutzfilm besonders zur Geschmacksisolierung geeignet ist.

Die Eudragit-Typen L 100, S 100, L 100-55 und L 30 D-55 werden auf Grund ihrer Eigenschaften als magensaftresistente, darmsaftlösliche Filmüberzüge verwendet.

**Abb. 4: Eudragit L 30 D-55**

Eudragit L 30 D-55 ist die wäßrige Dispersion eines Copolymerisates mit anionischem Charakter auf Basis von Methacrylsäure und Ethylacrylat. Der Feststoff aus Eudragit L 30 D-55 ist in USP/NF als "Methacrylic Acid Copolymer, Type C" beschrieben. Das Verhältnis der freien Carboxylgruppen zu den Estergruppen beträgt etwa 1:1. Das mittlere Molekulargewicht liegt bei 250,000.

Die wäßrige Dispersion ist mit Wasser in jedem Verhältnis mischbar, wobei das milchigweiße Aussehen erhalten bleibt. Die Methacrylsäureeinheiten betragen 46-50,6 %, bezogen auf Trockensubstanz. Die Säurezahl hat den Wert von 300-330 mg KOH pro g Trockensubstanz. Der pH-Wert der Dispersion liegt bei 2,0-3,0 und die Viskosität ist max. 15 mPa · s [127].

Die Dispersion ist nach Zusatz von 10-20 % Triethylcitrat als Weichmacher in üblichen Filmcoating-Verfahren gut zu verarbeiten und bildet klare, elastische Filme.

Die Mindestfilmbildetemperatur liegt unter 0 °C [18, 40, 41,127].

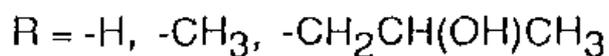
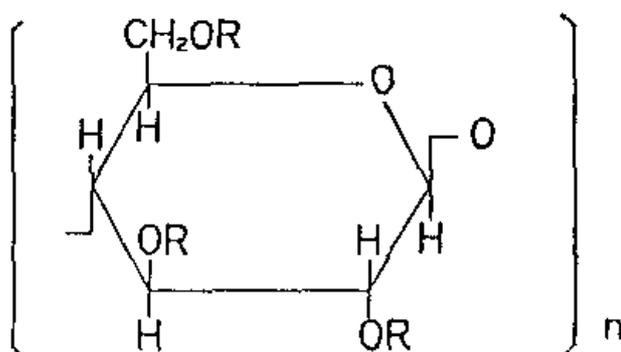
Zur Erzielung der Magensaftresistenz ist eine Schichtdicke von 20-40 µm erforderlich, während zum Schutz des zu überziehenden Materials vor Feuchtigkeit und Abrieb eine Schichtdicke von 3-10 µm geeignet ist [39,40].

## 2.2.2. Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC)

### 2.2.2.1. Allgemeine Angaben

HPMC (Abb.5) gehört zur Gruppe der Celluloseether und ist ein halbsynthetisches Produkt. Aus Cellulosefasern entsteht durch Einwirkung von Natronlauge Alkalicellulose, die weiter umgesetzt wird mit Methylchlorid und Propylenoxid zu HPMC [61, 137].

**Abb. 5:** Das chemische Strukturelement von HPMC ([61])



In dieser Arbeit wurde HPMC der Fa. Shin-Etsu (Japan) verwendet. Nach Firmenangabe [137] bestehen innerhalb der HPMC-Produkte vier verschiedene Typen, die sich in ihren Viskositäten in wässriger Lösung, Molekulargewicht und Durchschnitts-Polymerisationsgrad DP unterscheiden (Tab.1).

**Tab. 1: HPMC-Typen**

Typ	Viskosität <sup>1</sup> (mPa·s)	Mw <sup>2</sup> ( $\times 10^4$ )	DP <sup>3</sup>
Pharmacoat 603	2.72	1.26	62
Pharmacoat 645 W	4.33	2.01	99
Pharmacoat 606	6.09	2.94	145
Pharmacoat 615	15.0	6.48	319

<sup>1</sup> 2 % wäßrige Lösung

<sup>2</sup> Mittleres Molekulargewicht

<sup>3</sup> Polymerisationsgrad

Obwohl HPMC wasserlöslich ist, wird es bei der Herstellung einer wäßrigen Lösung zunächst in heißem Wasser suspendiert und die Lösung anschließend unter Rühren abgekühlt. Beim direkten Einbringen in kaltes Wasser neigt HPMC durch starkes Aufquellen zum Klumpen; bei höherer Temperatur ist es infolge geringerer Hydratisierung weniger wasserlöslich.

Die Filmbildung einer auf Tabletten gesprühten Lösung von Polymer verläuft im Vergleich zu einer Dispersion des Polymers anders. Nach Aufsprühen einer Lösung koaleszieren die Tropfen zu einem Flüssigkeitsfilm, aus dem durch Verdunsten des Lösungsmittels ein Gel entsteht. Die entknäuelten und solvatisierten Polymerketten können sich aufgrund der Beweglichkeit in der Lösung leicht durchdringen und ein dreidimensionales Netzwerk bilden. Nach Trocknung bildet sich ein kontinuierlicher Film [139].

### **2.2.2.2. Anwendungsmöglichkeiten**

HPMC wird im pharmazeutischen Bereich im wesentlichen als Überzugs- und Matrixmaterial für perorale Arzneiformen benutzt [59, 60, 66]. Ferner ist HPMC als Schutzfilm zur Geschmacksüberdeckung, vor Feuchtigkeit, zur Erhöhung der mechanischen Stabilität von Tabletten sowie als Isolierschicht geeignet.

In dieser Arbeit wurde Pharmacoat 645 eingesetzt. Es soll gegenüber Pharmacoat 603 einen mechanisch stabileren Film ausbilden. Im Vergleich zu Pharmacoat 606 weist es eine geringere Viskosität auf, wodurch sich eine höher konzentrierte Polymerlösung herstellen läßt und die Prozessdauer wesentlich verringert werden kann [61].

### 2.3. Problemstellung

Im Rahmen dieser Arbeit sollen die Wechselwirkungen in Filmtabletten, die im Kern einen basischen, dabei äußerst säureempfindlichen Wirkstoff enthalten und die mit magensaftresistentem Überzugsmaterial überzogen sind, untersucht werden. Die Tatsache, daß der Überzug freie Säuregruppen enthält, kann beim Kontakt zwischen säureempfindlichem Wirkstoff und Überzugsmaterial dazu führen, daß einerseits die Stabilität des Wirkstoffs im Laufe der Lagerung entscheidend verringert wird und andererseits das Schutzvermögen des Überzugsmaterials gegenüber dem Magensaft durch Hydrolyse der Säuregruppen in Anwesenheit von basischem Wirkstoff vermindert wird.

Angesichts dieser möglichen Wechselwirkungen, die eine Verminderung der Stabilität der Zubereitung bedeuten könnten, besteht die Frage, inwieweit eine Trennung des Kerns von magensaftresistentem Überzugsmaterial einen positiven Beitrag zur Erhöhung der Stabilität der Zubereitung beiträgt.

Zur Trennung wird, unter Berücksichtigung der Zerfallzeit der Filmtabletten im künstlichen Darmsaft, eine Zwischenschicht aus wasserlöslichem Polymer (HPMC) verwendet. Diese Zwischenschicht soll in der Schichtdicken variiert werden.

Als Modellwirkstoff wird Pantoprazol-Natrium-Sesquihydrat und als magensaftresistentes Überzugsmaterial Eudragit L 30 D-55 verwendet.

Die Lagerung nach Abschluß der Herstellung bei verschiedenen Feuchten und unterschiedlichen Temperaturen als mögliche Einflußfaktoren spielt eine besondere Rolle.

### **3. Experimenteller Teil**

#### **3.1. Materialien**

##### **Pantoprazol-Natrium-Sesquihydrat**

Verwendet wurde die von der Firma Byk Gulden Lomberg, D-Konstanz, zur Verfügung gestellte Substanz der Charge 039527000.

##### **HPMC (Pharmacoat 645)**

**als Hilfsstoff zum Trennen des Tablettenkerns und der magensaftresistenten Hülle**

Verwendet wurde Pharmacoat 645, Lot No. 411545, die von der Firma Shin-Etsu Chem., Japan, zur Verfügung gestellt wurde.

##### **Eudragit L 30 D-55**

**als Hilfsstoff für magensaftresistente Hülle**

Verwendet wurde Eudragit L 30 D-55 der Firma Röhm, D-Darmstadt, Charge 12410142280.

##### **Mannitol 60 als Füllstoff für Verum-Tabletten**

Verwendet wurde die von der Firma Roquette Frères, F-Lestrem, zur Verfügung gestellte Substanz , Ref. 496419.

##### **Pearlitol 400 DC als Substanz für Placebo-Tabletten**

Verwendet wurde ein direkt tablettierbares Produkt aus Mannitol, das von der Firma Roquette Freres, F-Lestrem, zur Verfügung gestellt wurde (Batch/Lot NR E085Y).

## Sonstige Materialien bzw. Substanzen

Alle eingesetzten Substanzen (Tab.2) hatten p.a. Qualität.

**Tab. 2: Sonstige Substanzen**

<u>Substanz</u>	<u>Hersteller</u>	<u>Anwendung</u>
Kollidon® 90F	Fa. BASF AG, Ch. 08-3956, D-Ludwigshafen	Bindemittel
Ca-Stearat	Fa. Riedel-de Häen AG, Ch. 41530, D-Seelze	Schmiermittel
Propylenglykol	Fa. Aldrich, Lot No. 07641-085, D-Steinheim	Weichmacher
Triethylcitrat (TEC)	Fa. Merck-Schuchardt, Lot 54518412, D-Hohenheim	Weichmacher
NaBr	Fa. Riedel-de Häen AG, Ch. 21550, D-Seelze	r.F.(%)-Einstellung
KBr	Fa. E. Merck, Ch. 4900.1000 K 20407200 414, D-Darmstadt	r.F.(%)-Einstellung
HCl 1 mol/l Dissolutionsmedium	Fa. Merck Ch. 109057.2500 50084725, D-Darmstadt	KGaA,

## Fortsetzung Tabelle 2

Citronensäure-Monohydrat gepulvert reinst	Fa. E. Merc Ch. 048 K 13759243, D-Darmstadt	Dissolutionsmedium
Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> ·12 H <sub>2</sub> O kristallin, reinst	Fa. E. Merck, Ch. 1.06573.1000K22117373540, D-Darmstadt	Puffersubstanz
K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> , wasserfrei	Fa. E. Merck, Ch. 1.05104.1000A798304503, D-Darmstadt	Puffersubstanz
o-Phosphorsäure, Rotipuran® 85 %ig	Fa. Carl Roth GmbH+Co, Ch. 18523044, D-Karlsruhe	pH-Korrektur
NaOH 0,1 n	Fa. Aldrich Chemical Company, Ch. 01625 CG, U.S.A	pH-Korrektur
Acetonitril Far- UV	Fa. Fischer Scientific U.K, Batch Nr. 9617346086, U.K	HPLC-Eluent
Natriumtartrat-Dihydrat	Fa. Merck KGaA, Ch. 106663.0250-A873463, D-Darmstadt	Urtitersubstanz
Hydranal Solvent	Fa. Riedel-de Häen AG, Ch. 22090, D-Seelze	KF-Titration
Hydranal Titrant 5	Fa. Riedel-de Häen AG, Ch. 32430, D-Seelze	KF-Titration

## 3.2. Analytische Methoden

### 3.2.1. Karl-Fischer-Titration

#### 3.2.1.1 Methode

Für die Untersuchung des zeitlichen Verlaufes der Wasseraufnahme der bei bestimmten Temperaturen und relativen Feuchten gelagerten Proben wurde die Karl-Fischer-Titration verwendet. Hier wurde jeweils eine Doppelbestimmung durchgeführt. Die gelagerten Filmtabletten wurden aus den großen Hygrostaten entnommen, sofort in kleinere Hygrostaten mit entsprechenden gesättigten Salzlösungen überführt und bis zur Bestimmung bei Raumtemperatur kurzzeitig aufbewahrt. Zur Titration wurde eine Apparatur der Firma Radiometer <31> und als Reagenzien 2-Komponent-Lösungen verwendet. Dabei wurden Hydranal vorgelegt und gleichzeitig als Lösungsmittel für die Probe und Hydranal Titrant 5 als Titriermittel benutzt. Die Bestimmung des Titors erfolgte mit der Ursubstanz Di-Natriumtartrat-Dihydrat (Wassergehalt  $15.66 \pm 0.05$  %). Die Titration erfolgte bei Raumtemperatur in einem 50 ml-Titriergefäß.

Die Drift wurde vor jeder Untersuchung bestimmt ( $7 \cdot 10^{-3} \pm 1 \cdot 10^{-4}$  mg Wasser $\cdot$ min $^{-1}$ ). In der Berechnung des Wassergehaltes der Proben wurde sie berücksichtigt, in dem sie von dem Wassergehalt der jeweiligen Probe abgezogen wird.

Folgende Einstellungen am Gerät wurden verwendet:

Ausgangsspannung:	100 mV
Am Endpunkt:	0
Titrationsgeschwindigkeit:	7.5
Magnetrührerstellung:	ca. 2/3

### **3.2.1.2 Validierung**

#### **Titerbestimmung**

Das Dihydrat des Natriumtartrats hat einen Wassergehalt von 15,66 %. Es ist stabil, verwittert nicht und nimmt keine Feuchtigkeit auf [85]. Deshalb wurde es zur Bestimmung des Titer von Titranten als Urtitersubstanz verwendet.

Der Titer des Titranten wurde durch fünffache Titration der Urtitersubstanz (Einwaagen entsprechend 12-15 mg Wasser) und Mittelwertbildung nach Driftkorrektur (4,075 mg Wasser/ml) ermittelt. Die Drift war im allgemeinen  $0,007 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}$ . Der Variationskoeffizient der Titerbestimmung war kleiner als 1,1 %.

#### **Kalibrierung, Richtigkeit und Präzision**

Aufgrund der Verwendung der selben Geräte und des gleichen Arbeitsbereichs wurden die Angaben in [143] herangezogen.

### **3.2.2. Raster-Elektronen-Mikroskopie**

Die Raster-Elektronen-Mikroskopie diente zur Bestimmung der Schichtdicken der Verum-Filmtabletten sowie zur Charakterisierung der erzeugten Filmschichten. Darüberhinaus wurden morphologische Veränderungen der gelagerten Filmtabletten verfolgt.

Zur Schichtdickenbestimmung wurden von jeder Charge der Filmtabletten drei Tabletten entnommen. Diese wurden mit einem Skapell in zwei Hälften quer geschnitten und mit doppelseitigem Klebeband auf einem Objektträger fixiert. Das Präparat wurde mit Gold bedampft. An jeder Tablette wurde die

Schichtdicke an 6 verschiedenen Stellen bestimmt und aus den je 6 Werten an drei Tabletten der Mittelwert und die Standardabweichung errechnet.

Die REM-Untersuchung erfolgte mit einem CamScan DV 4 <10>.

### 3.2.3. Dynamische Differenzkalorimetrie (DSC)

DSC ist eine Technik, bei der die Differenz der Energiezufuhr zu einer Substanz und einem Referenzmaterial als Funktion der Temperatur gemessen wird, während die Substanz und das Referenzmaterial einem geregelten Temperaturprogramm unterworfen werden.

Die Glasübergangstemperaturen von HPMC-Filmen mit unterschiedlichen Konzentrationen an Propylenglykol, die bei unterschiedlichen relativen Feuchten gelagert waren, wurden mittels DSC <48> in geschlossenen Tiegeln bestimmt [70]. Für alle Versuchsbedingungen, d.h. 10, 20, 30 % an Propylenglykol bezogen auf Trockenpolymer, wurde nach 3, 8 und 15 Tagen bei 32, bzw. 57, bzw. 80 % r.F. gelagerten Proben jeweils eine Doppelbestimmung durchgeführt. Es wurde die erste Aufheizkurve bestimmt. Aus der entsprechenden Stufe wurde graphisch die mittlere Stufenhöhe ermittelt.

Folgende Bedingungen wurden gewählt:

Einwaage:	8,00 - 14,00 mg
Ablesbarkeit:	0,01 mg
Aufheizgeschwindigkeit:	20 °C min <sup>-1</sup>
Temperaturbereich:	-10 bis +200 °C

### 3.2.4. Röntgen-Photoelektronen-Spektroskopie (XPS)

Bei der Röntgen-Photoelektronen-Spektroskopie wird die zu untersuchende Probe mit Röntgenstrahlung definierter Energie  $h\nu$  bestrahlt. Elektronen werden aus kernnäheren Schalen herausgeschlagen, deren kinetische Energie mit einem Spektrometer gemessen wird. Da die eingestrahlte Röntgenstrahlung monochromatisch ist, kann aus der kinetischen Energie der Elektronen die Bindungsenergie über die Gleichung

$$E_B = h\nu - E_K - \phi_S$$

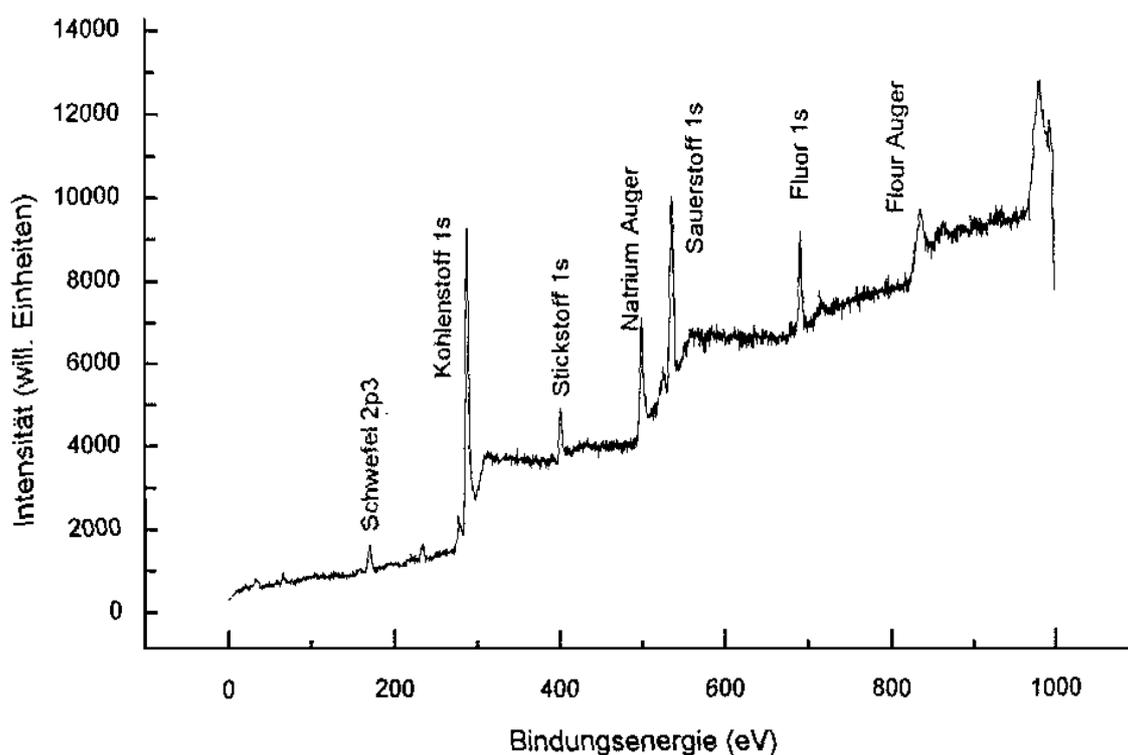
berechnet werden, wobei  $h\nu$  die Röntgenenergie,  $E_B$  und  $E_K$  die Bindungs- bzw. kinetische Energie bedeuten und  $\phi_S$ , eine gerätespezifische Größe, die Austrittsarbeit des Spektrometers beschreibt.

Während die Röntgenstrahlung je nach Energie und Substrat einige Millimeter in die Probe eindringen kann, ist die Emission der freigesetzten Elektronen auf eine Tiefe von 10-15 Å beschränkt.

In den XPS-Spektren, in denen die Zählrate gegen die Bindungsenergie aufgetragen wird, erscheinen außer den Signalen der eigentlichen Photoelektronen die sogenannten Auger-Peaks, die durch die Augerelektronen verursacht werden. Beim Augerprozeß füllt ein äußeres Elektron die durch die Emission in einem inneren Energieniveau entstandene Lücke, während ein zweites Elektron die freiwerdende Energie aufnimmt und emittiert wird.

Abbildung 6 zeigt ein XPS-Spektrum von reinem Pantoprazol-Natrium-Sesquihydrat als Beispiel.

**Abb. 6: XPS-Spektrum von reinem Pantoprazol-Natrium-Sesquihydrat**



### 3.2.4.1. Atomare Empfindlichkeitsfaktoren (Atomic Sensitivity Factors, ASF)

Um mit den Peakflächen sinnvoll arbeiten zu können, werden sogenannte atomare Empfindlichkeitsfaktoren (ASF) eingeführt. Der ASF gibt an, um welchen Faktor das Signal für ein bestimmtes Element dasjenige eines gleich konzentrierten Bezugselementes mit dem definierten Empfindlichkeitsfaktor 1

übersteigt. In der Auswertung wird der ASF als Divisor auf die aus den Spektren gewonnenen Flächen angewandt.

Da insbesondere die Übertragungsfunktion eine Geräteeigenschaft ist, müssen die Empfindlichkeitsfaktoren für jeden Spektrometertyp neu ermittelt werden. Dazu werden Proben definierter Stöchiometrie vermessen und die Faktoren bestimmt.

Die Ermittlung der ASF der interessierenden Elemente von reinem Pantoprazol-Natrium-Sesquihydrat in dem betreffenden Gerät ESCALAB ergaben folgende Werte [141]:

<b>N</b>	: 0,8
<b>F</b>	: 2,5
<b>S</b>	: 1,4
<b>Na</b>	: 6,0
<b>C</b>	: 1,0
<b>O</b>	: 2,8

### 3.2.4.2. Gerätebeschreibung

Die Messungen wurden durchgeführt in einem VG ESCALAB 5 mit einer Al  $K_{\alpha}$ -Quelle MKII (Strahlungsenergie: 1486,6 eV). Das Gerät enthält einen 150 °-Kugelsektor-Analysator zur Bestimmung der Elektronenenergie und ein Channeltron als Sekundärelektronen-Vervielfacher. Bei einer Energie von 20 eV, mit der die Elektronen den Analysator durchfliegen, ist im Spektrometer eine Auflösung von  $\Delta E = 0,6$  eV zu erreichen.

Die Apparatur umfaßt eine Schleuse mit Vorvakuum, eine Präparationskammer mit einem Ultrahochvakuum von in der Regel  $10^{-8}$  mbar ( $10^{-6}$  Pa) sowie die

eigentliche Spektrometerkammer mit einem Basisdruck von etwa  $5 \cdot 10^{-10}$  mbar ( $5 \cdot 10^{-8}$  Pa).

### 3.2.4.3. Versuchsdurchführung

Nach Lagerung in definierten Klimata wurden die gelagerten Filmtabletten aus den großen Hygrostaten entnommen, in kleinere Hygrostaten überführt und bis zur Bestimmung aufbewahrt. Hier konnte jeweils nur eine Einfachmessung durchgeführt werden.

Die Filmtabletten wurden auf einen schmalgeschnittenen Metallstreifen geklebt, der sich wiederum auf einem XPS-Probenhalter befand, und sofort in die Vakuumschleuse des ESCALAB eingesetzt.

Von jeder Probe wurde ein Übersichtsspektrum der Bindungsenergien von 1000 bis 0 eV aufgenommen. Folgende Meßparameter wurden eingestellt:

- Primärenergie (eV) : 1486,6
- Passenergie (eV) : 100
- Startenergie (eV) : 1000
- Endenergie (eV) : 0
- Schrittweite (eV) : 0,5
- Zählzeit je Kanal (ms) : 10
- Scangeschwindigkeit (eV/s) : 50
- Anzahl der Scans : 20

Von jeder Probe wurde ein Ausschnitt von  $2 \times 2$  mm etwa in der Mitte der Wölbung bestrahlt. Damit ist zwangsweise ein Ausgleich streuender Schichtdicken und Oberflächenformen verbunden.

Zur Auswertung der Peaks werden die Verhältnisse zwischen den Flächen der einzelnen Element-Peaks und des Peaks für Stickstoff in einem XPS-Spektrum gebildet.

Entsprechende Verhältnisse aus dem Spektrum von reinem Pantoprazol-Natrium-Sesquihydrat dienen zum Vergleich.

### **3.2.5. Prüfung nach DAB auf Magensaftresistenz**

Die Prüfung auf Magensaftresistenz wurde mittels Rührflügel-Apparatur <13> nach DAB durchgeführt. Zusätzlich wurde die Freigabe von Wirkstoff aus den Filmtabletten in 0.1 n HCl-Prüflösung nach Belastung von zwei Stunden indirekt photometrisch bestimmt.

### **Kalibrierung**

Gegenstand der Kalibrierung war die Beziehung zwischen der Pantoprazol-Konzentration in 0.1 n HCl und dem vom UV-Spektrophotometer <30> aufgenommenen Meßsignal bei 288 nm, bei Raumtemperatur.

Die Kalibrierung war problematisch, da quantitative Untersuchungen von Pantoprazol-Natrium-Sesquihydrat in dem betreffenden Medium (0.1 n HCl) wegen der schnellen Zersetzung des Wirkstoffes unmöglich sind. Sobald der Wirkstoff in Kontakt mit 0.1 n HCl trat, wurde praktisch sofort die Absorption einer Mischung aus Pantoprazol und seinen Zersetzungsprodukten gemessen. Deshalb ist es nicht möglich, eine Kalibrierung der Absorptionsmessung für ein bekanntes Zersetzungsprodukt vorzunehmen. Vielmehr wurde die Gesamtheit aller, innerhalb kurzer Zeit aus bekannten Ausgangskonzentrationen an Pantoprazol in 0.1 n HCl entstehenden Zersetzungsprodukte anhand der Absorption der salzsauren Lösungen bei 288 nm zur Kalibrierung benutzt.

Es wurden zwei Proben von Pantoprazol-Natrium-Sesquihydrat genau eingewogen. Die Substanz wurde jeweils in 0.1 n HCl (Tab. 2) vollständig gelöst. Aus den Lösungen wurden insgesamt 6 Verdünnungen hergestellt, so

daß der zu erwartende Konzentrationsbereich abgedeckt wurde. Jede Verdünnung wurde 3mal in zufälliger Reihenfolge UV-photometrisch untersucht.

Eine Kalibrierfunktion für den Wirkstoff wurde mit Hilfe von Toccata <S2> errechnet. Die Prüfung auf Linearität aus den Mittelwerten der mehrfachen Messungen nach Mager [129] war erfolgreich. Auf dem 95% Sicherheitsniveau ( $\alpha = 0.05$ ) wurde festgestellt, daß das Vertrauensintervall des Ordinatenschnittpunktes Null mit einschließt.

Die Nachweis- und Bestimmungsgrenzen wurden nach Montag [130] auf der Basis lokaler Konfidenzintervalle der Kalibrierfunktion auf dem 95% Sicherheitsniveau ( $\alpha = 0.05$ ) berechnet.

**Tab. 3: Nachweis- und Bestimmungsgrenzen des Produktgemisches aus Pantoprazol-Natrium-Sesquihydrat nach Reaktion in 0.1 n HCl bei Raumtemperatur.**

Nachweisgrenze	$[\mu\text{g ml}^{-1}]$	0.3
Bestimmungsgrenze	$[\mu\text{g ml}^{-1}]$	1.8

Jeweils drei Filmtabletten wurden entnommen und einzeln in drei Freigabegefäße gelegt, in denen bereits 1000 ml 0.1 n HCl vorgelegt worden waren. Zwei Stunden wurde gerührt, danach ca 10-15 ml entnommen. Die entnommenden Lösungen wurden abgekühlt und die Absorption mit Hilfe eines Photometers <30> bei einer Wellenlänge von 288 nm gemessen.

Die Paddle-Apparaturen wurden wie folgt betrieben:

- Umdrehungsgeschwindigkeit ( $\text{min}^{-1}$ ) : 100
- Temperatur des Prüfmediums :  $37\text{ °C} \pm 0.5$

### 3.2.6. Chemische Stabilitätsprüfungen (HPLC)

Das geeignete Verfahren zur Durchführung der Gehaltsbestimmungen und chemischen Stabilitätsprüfungen der Filmtabletten war die Hochdruck-Flüssigchromatographie (HPLC), die durch die Möglichkeit zur Automatisierung die anfallende, große Probenzahl bewältigen konnte.

Die Materialien, die - neben den für die Herstellung der Filmtabletten eingesetzten Wirk- und Hilfsstoffen - für die HPLC-Untersuchungen verwendet wurden, sind in Tab. 2 genannt.

#### 3.2.6.1. Verwendete Geräte

Für die Durchführung der HPLC-Methode wurden folgende Geräte eingesetzt:

Pumpe	Doppelkolbenpumpe P 100	<35>
Autosampler	Kontron 360	<34>
UV-Detektor	Uvikon 720 LC	<20>
Entgaser	X-Act™ Vacuum Degasser	<36>
Datenaufnahme	Thermochrom Modell II Vers. 3.86	<S1>
Personalcomputer	CommodoreProfi Line	<16>
Matrixdrucker	NEC P6 Plus	<15>

HPLC-Säulen:

- A) -ODS-Hypersil, 5.0 µm, 125 × 4.0 mm i.D. <32>  
mit Vorsäule ODS-Hypersil 5.0 µm, 10 × 4.0 mm i.D.
- B) -ODS-Hypersil, 5.0µm, 125×4.0 mm I.D. <33>  
mit Vorsäule ODS-Hypersil 5.0 µm, 10 × 4.0 mm I.D.

### 3.2.6.2. Chromatographische Bedingungen

Säulentemperatur: 40 °C  
Fließrate: 1.0 ml\*min<sup>-1</sup>  
Fließmittel: Acetonitril / Phosphatpuffer-Lösung (pH 7.00)  
Acetonitrilanteil von 20 % auf 80 % in 40 min.

#### Probenvorbereitung:

Die Proben wurden ad 25.0 ml im Lösungsmittel gelöst (Acetonitril + 0,001 n NaOH, 1+1 (V+V)). Zur Beschleunigung wurde 10 min. im Ultraschallbad <19> behandelt, dann weiter geschüttelt, bis alles gelöst war. Durch einen Verdünnungsschritt mit Lösungsmittel wurden die Proben auf einen geeigneten Wirkstoffgehalt gebracht. Diese verdünnten Lösungen wurden sofort in Braunglas-Injektionsfläschchen gefüllt, in denen sie bis zur Einspritzung dicht verschlossen standen. Die Einspritzung der Proben erfolgte in zufälliger Reihenfolge.

### 3.2.6.3. Allgemeine Grundlagen für eine quantitative HPLC-Analytik

Grundlage eines HPLC-analytischen Verfahrens ist eine Qualifizierung der verwendeten Geräte und eine Validierung der Methode nach GLP-Richtlinien.

#### Einwaagen

Einwaagen für die Kalibrierungen und Analysen erfolgten auf der Analysenwaage <11> im Wägebereich 30 g. Um den Wägefehler zu minimieren wurden in der Regel 30 - 60 mg eingewogen.

## **“Totzeit”**

Unter der Totzeit versteht man Zeitpunkt, zu dem eine Substanz, die nicht von der HPLC-Säule zurückgehalten wird, detektiert wird. Die Bestimmung erfolgte mit Natriumnitrat. Zwei definierte Lösungen von Natriumnitrat in mobiler Phase wurden je 6 mal unter den gewählten Chromatographie-Bedingungen eingespritzt und bei 220 nm detektiert. Die mittlere Retentionszeit aller zwölf Einspritzungen ergab die Totzeit mit  $1.04 \pm 0.01$  min.

## **Stabilität der Testlösungen**

Die Prüfung erfolgte, indem eine Lösung mit Wirkstoff in mittlerer Konzentration an 2 aufeinanderfolgenden Tagen je 6 mal untersucht wurde. Zur Auswertung wurden die mittleren Peakflächen der 6 Einspritzungen des ersten mit der des zweiten Tages verglichen. Mittels F-Test und t-Test wurde überprüft, ob sich die Analysenergebnisse an den beiden Tagen signifikant unterscheiden.

Die Prüfung für Pantoprazol-Natrium-Sesquihydrat erfolgte mit einem Abstand von 18 Stunden, die Anlage wurde in diesem Zeitraum mit einer Fließrate von  $0.3 \text{ ml min}^{-1}$  in Betrieb gehalten. Mit dem F-Test ( $\alpha = 0.05$ ) und dem t-Test ( $\alpha = 0.05$ ) wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den mittleren Peakflächen des ersten und zweiten Tages ermittelt.

## **System Suitability Test USP XXIII**

Die einwandfreie, reproduzierbare Funktion des Systems wurde mit dem “System suitability test” der USP XXIII [80] überprüft. Hierzu wurde eine Lösung des Wirkstoffes auf 2 Vials aufgeteilt und je 6 mal in zufälliger

Reihenfolge eingespritzt. Die relative Standardabweichung der Response für die Komponente darf dabei nicht größer als 2% sein. In dieser Arbeit betrug die relative Standardabweichung für Pantoprazol-Natrium-Sesquihydrat 0.27 %.

Zusätzlich muß anhand von F-Test und t-Test geprüft werden, ob Unterschiede zwischen dem ersten und zweiten Vial bestehen. Für  $\alpha = 0.05$  wurde kein signifikanter Unterschied gefunden.

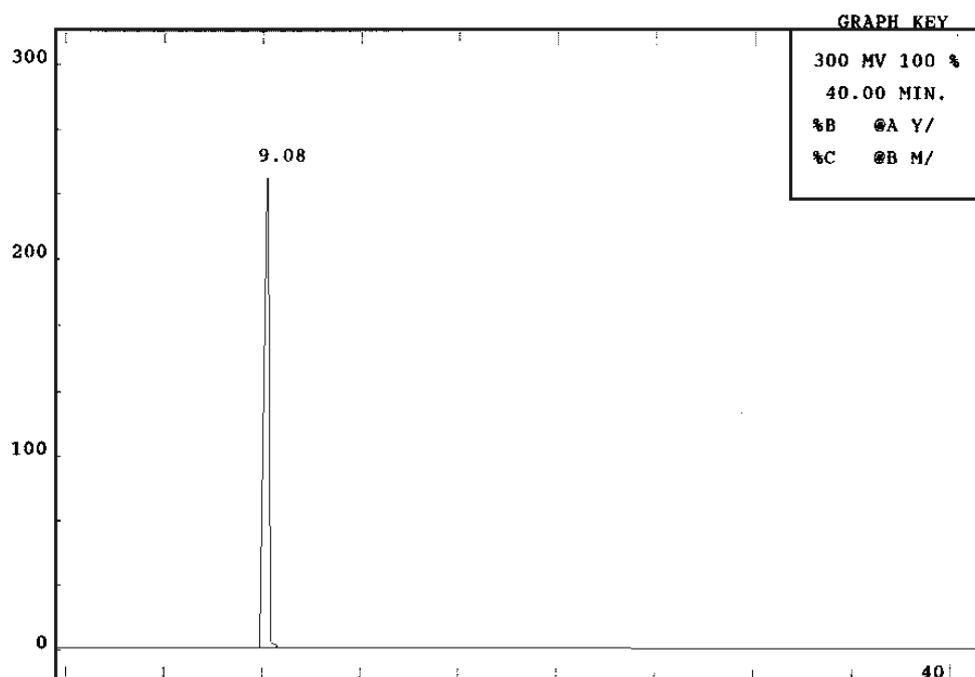
### **Symmetriefaktor (tailing factor)**

Der Symmetriefaktor ist ein wichtiges Maß für das Peaktailing. Die Charakterisierung erfolgte nach der Vorschrift des DAB 1996 [78]. Der Faktor soll zwischen 0.8 und 1.2 liegen. Für Pantoprazol-Natrium-Sesquihydrat wurde ein Wert von 1.20 ermittelt.

### **Retentionszeiten**

Die Retentionszeit unter den angegebenen chromatographischen Bedingungen betrug für Pantoprazol-Natrium-Sesquihydrat  $9.13 \pm 0.03$  min.

### **Chromatogramm**



**Abb. 7: HPLC-Chromatogramm von Pantoprazol-Natrium-Sesquihydrat, aufgenommen mit der beschriebenen Methode.**

### **Kalibrierung**

Die Aufstellung einer linearen Kalibrierfunktion für Pantoprazol-Natrium-Sesqui-hydrat unter Beachtung der GLP-Richtlinien erfolgte mit Hilfe von Toccata <S2>.

Es wurde eine externe Kalibrierung mit der unter 3.2.6.3. beschriebenen Methode durchgeführt. Hierzu wurden aus zwei Einwaagen insgesamt 8 Verdünnungen hergestellt, so daß der ganze, zu erwartende Konzentrationsbereich abgedeckt wurde. Die Verdünnungen wurden in zufälliger Reihenfolge jeweils 3-mal hintereinander gespritzt. Die Prüfung wurde an einem weiteren Tag wiederholt, sodaß insgesamt 16 Konzentrationen zur Auswertung kamen.

Die Prüfung auf Linearität nach Mager [129] aus den Mittelwerten der mehrfachen Messungen wurde erfolgreich durchgeführt. Auf dem 95% Sicherheitsniveau ( $\alpha = 0.05$ ) wurde festgestellt, daß das Vertrauensintervall des Ordinatenschnittpunktes Null mit einschließt, so daß nach Mager eine homogene Regression, bei der ein Ursprung im Nullpunkt erzwungen wird, durchzuführen war.

Die Nachweis- und Bestimmungsgrenzen wurden nach Montag [130] auf der Basis lokaler Konfidenzintervalle der Kalibrierfunktion auf dem 95% Sicherheitsniveau ( $\alpha = 0.05$ ) berechnet.

**Tab. 4: Nachweis- und Bestimmungsgrenzen von Pantoprazol-Natrium-Sesquihydrat**

Nachweisgrenze	$[\mu\text{g ml}^{-1}]$	16
Bestimmungsgrenze	$[\mu\text{g ml}^{-1}]$	31.7

## Validierung

Wichtige Kenngrößen der Validierung einer HPLC-analytischen Methode sind die Richtigkeit (Accuracy) und die Reproduzierbarkeit (Reproducibility) des Verfahrens.

### Richtigkeit (Accuracy)

Die Richtigkeit ist das Maß für die Übereinstimmung von theoretischem und tatsächlichem Gehalt.

In dieser Arbeit erfolgte die Bestimmung nach einem von Grimm [128] vorgeschlagenen Verfahren, das auf einer statistischen Auswertung beruht. Zur Prüfung wurden aus zwei Einwaagen je zwei Verdünnungen hergestellt, so daß der zu erwartende Konzentrationsbereich abgedeckt ist. Die Lösungen wurden in zufälliger Reihenfolge je 3-mal hintereinander unter der gewählten Methode eingespritzt. Die gesamte Prüfung wurde an zwei weiteren Tagen wiederholt, so daß insgesamt 12 Verdünnungen ausgewertet wurden.

Für jede Verdünnung wurde der Mittelwert des Gehaltes aus den drei Einspritzungen berechnet und mit dem Soll-Gehalt verglichen.

Die Prüfung auf "Richtigkeit" gilt als bestanden, wenn der Mittelwert aller Ergebnisse im Bereich zwischen 97.5% und 102.5% vom Sollwert liegt und keines der gefundenen Ergebnisse  $< 93.8\%$  oder  $> 106.2\%$  ist.

Tag	Soll-Wert ( $\mu\text{g}/\text{mg}$ )	Ist-Wert ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	% vom Soll-Wert
<b>1.</b>	80,8	$80,5 \pm 0,2$	99,6
	64,7	$42,8 \pm 2,3$	97,1
	159,9	$153,2 \pm 0,2$	95,8
	239,94	$234,6 \pm 0,2$	97,8
<b>2.</b>	69,9	$68,3 \pm 0,6$	97,5
	139,9	$139,6 \pm 0,2$	99,7
	89,5	$88,9 \pm 0,3$	99,5
	178,9	$178,5 \pm 0,5$	99,8
<b>3.</b>	71,7	$68,1 \pm 0,6$	95,0
	95,6	$90,2 \pm 0,2$	94,3
	100,8	$97,2 \pm 0,2$	96,4
	201,6	$193,2 \pm 0,2$	95,9

In dieser Arbeit wurden die Grenzen für Pantoprazol-Natrium-Sesquihydrat eingehalten.

### **Reproduzierbarkeit (Reproducibility)**

Die Reproduzierbarkeit beschreibt die Wiederholbarkeit einer Analyse an verschiedenen Tagen.

Zur Prüfung wurde die mittlere Standardabweichung aller 36 Analysen, die bei der Prüfung auf Richtigkeit durchgeführt wurden, berechnet [131].

Für Pantoprazol-Natrium-Sesquihydrat wurde eine Reproduzierbarkeit  $< 0.75 \mu\text{g ml}^{-1}$  ermittelt.

**Tab. 5: Zusammenfassung der Nachweis-, Bestimmungsgrenze und die Reproduzierbarkeit für Pantoprazol-Natrium-Sesquihydrat**

Nachweisgrenze	$[\mu\text{g ml}^{-1}]$	16
Bestimmungsgrenze	$[\mu\text{g ml}^{-1}]$	31.70
Reproduzierbarkeit	$[\mu\text{g ml}^{-1}]$	$< 0.75$

### 3.3. Herstellungsverfahren

#### 3.3.1. Herstellung von Placebotabletten

Zunächst wurde eine große Menge an Placebo-Tabletten hergestellt. Sie diente einerseits als Wirbelgut für das Finden von geeigneten Verfahrensbedingungen für das Überziehen mit HPMC und mit Eudragit L 30 D-55, die später beim Überziehen von wirkstoffhaltigen Tabletten eingesetzt werden konnten. Andererseits dienten die Placebo-Tabletten als "Streckungsmittel", weil die Menge an Modellwirkstoff limitiert war, aber eine Mindestmenge an Wirbelgut in der angewandten Wirbelschichtanlage <2> erforderlich war.

Als Material für die Placebo-Tabletten wurde direkttablettierbares Pearlitol 400 DC - Mannitol verwendet ( 3.1.5.). Die Ansatzgröße betrug 4.5 kg. Es wurde etwa 1 % Ca- Stearat im Röhnradmischer <21> zugegeben, und 10 Min. bei einer Drehzahl von 35 U/min. gemischt Die Mischung wurde mit einer Rundläufermaschine Korsch PH 106 <50> mit drei gewölbten Stempelpaaren, Durchmesser 5 mm, Wölbungsradius 3,5 mm, tablettiert. Die Oberstempel erzeugten eine Bruchkerbe, die später zur Unterscheidung von Placebo- und Verum-Filmtabletten nach der Umhüllung in der Wirbelschicht diente.

Folgende Einstellungen am Rundläufer werden vorgenommen:

Tablettenhöhe:	4.8 mm
Fülltiefe:	5.3 mm
Umdrehungsgeschwindigkeit:	25 U/min.
Tablettengewicht (durchschnittlich):	50 mg

Die Einstellung der Eintauchtiefe des Oberstempels wurde so vorgenommen, daß sich eine Druckfestigkeit der Tabletten, im Erweka-Druckfestigkeitstester <29> gemessen, von etwa 20 N ergab. Während der Produktion regelmäßig entnommene Stichproben ergaben eine mittlere Druckfestigkeit ( $\pm s$ ) von  $21 \pm 1.5$  N. Die fertigen Tabletten wurden bis zur Weiterverarbeitung unter 50 % r.F. bei 22 °C gelagert.

### **3.3.2. Vorversuche mit unterschiedlichen Sprühbedingungen**

#### **3.3.2.1. Beschreibung des Wirbelschichtgeräts und Funktionsweise**

Die Aeromatic MP-1 <2>, (Abb.8) ist für den labormäßigen Betrieb konzipiert. Staub, Pellets, Granulate und gewisse Tabletten können in der Wirbelschicht überzogen werden [132].

Hierzu wird ein konischer Materialbehälter mit einem Lochboden mit freien Querschnitten, die ca. 6 % der gesamten Fläche betragen [142], und einem Wursterrohr, das einen Durchmesser von 6 cm und eine Länge von 18 cm hat, verwendet, unter welchem eine Einspritzdüse angebracht ist. Der Abstand zwischen der unteren Kante des Wursterrohres und Lochboden beträgt 1.1 cm. Das im Materialbehälter eingefüllte Produkt wird im Inneren des Wursterrohres mittels nach oben gerichteten Warmluftstromes hochgehoben und gleichzeitig von unten mit einer fein zerstäubten Überzugsflüssigkeit besprüht.

Außerhalb des Wursterrohres gelangt das besprühte Produkt wieder nach unten und wird zur weiteren Besprühung zurück in das Zentrumsrohr geführt. Während der Abwärtsbewegung des Produktes erfolgt durch den nach oben gerichteten Warmluftstrom ein kontinuierliches Antrocknen der aufgesprühten Flüssigkeit. Durch die Mitnahme von Feuchtigkeit aus dem Gut kühlt sich der

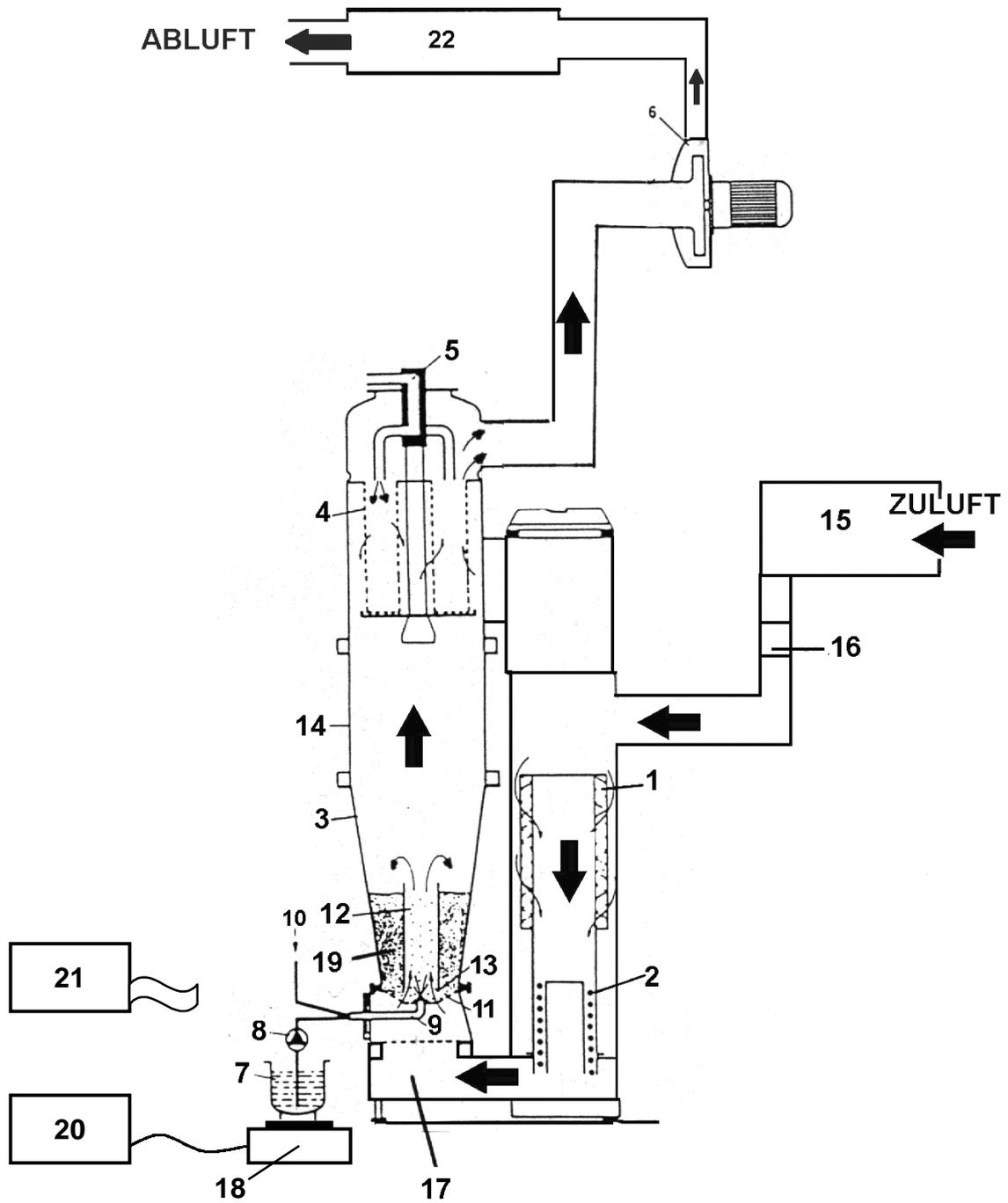
Luftstrom ab. Er gelangt die Filter über das Abluftrohr in den Ventilator. Der Ventilator saugt also die Luft durch die Anlage.

Die Anlage ist mit weiteren Sensoren ausgestattet, um den Verlauf des Prozesses zu dokumentieren (zu Abb.8), [142].

Die Sensoren sind entweder direkt oder über Verstärker bzw. Umformer Meßgeräte sind an einen 6- Kanal- Hybridschreiber <26> angeschlossen. Der Hybridschreiber registriert die Temperaturen von Zuluft, Abluft und Produkt, den Massenstrom der Sprühluft, den Volumenstrom der kalten Zuluft sowie den Taupunkt der Abluft und zeichnet diese Daten als Funktion der Zeit auf.

Die Zuluft wird in einer getrennten Anlage <49> entfeuchtet. Die Zuluft wird darin auf ca. +5 °C abgekühlt, um so eine konditionierte und weitgehend konstante Zuluftfeuchte zu erhalten. Durch die Abkühlung auf +5 °C weist die Zuluft eine relative Feuchte von 98 % oder einen absoluten Betrag von 5 g Wasser/kg Luft auf. Daraus ergibt sich z.B. nach dem Passieren der Anlageheizung bei einer Prozess-Temperatur von 65 °C eine relative Feuchte von 5 % in der Zuluft.

Abb. 8: Seitenansicht der MP-1



### Zu Abb. 8: Zubehör und Instrumentierung der MP-1

1. Filtergehäuse	12. Wurster-Rohr
2. Lufterhitzer	13. Spalt zwischen Wursterrohr und Lochboden
3. Materialbehälter	14. Ablufttemperatur bzw. -feuchte <24>
4. Filter	15. Entfeuchtungsgerät <49>
5. Filterabblasvorrichtung	16. Zuluftvolumenstrom <25>
6. Ventilator	17. Zulufttemperatur <7>
7. Sprühlösung/Sprühdispersion	18. Digitale Waage <5>
8. Pumpe <27>	19. Produktbettemperatur <7>
9. Einspritzdüse	20. Meßdatenerfassungsgerät <8, 9> für Sprühgeschwindigkeit
10. Sprühluft <23>	21. Meßdatenerfassungsgerät <26> für 10, 14, 16, 17, 19
11. Lochboden	22. Schalldämpfer

#### 3.3.2.2. Auftragsversuche mit HPMC-Lösungen und Eudragit L 30 D-55

Es wurde versucht, ein geeignetes Auftragsverfahren für HPMC-Lösungen bzw. Eudragit-Dispersionen in der gegebenen Wirbelschicht-Anlage zu finden, um später in den Hauptversuchen mit Wirkstofftablettten arbeiten zu können. Ferner sollte in den Vorversuchen geklärt werden, welcher zeitliche Verlauf beim Auftragen von zwei unterschiedlichen Polymerschichten auf die Tabletten am sinnvollsten ist. Dazu wurden die Bedingungen des Auftragens von Filmen und der Verlauf des Verfahrens beim Auftragen von zwei Schichten variiert. Die überzogenen Filmtabletten wurden mittels REM-Aufnahmen auf ihr äußeres Erscheinungsbild sowie auf das Zerfallsverhalten in künstlichem Verdauungssaft untersucht.

### 3.3.2.2.1. HPMC-Auftrag

Zur Ermittlung eines geeigneten Auftragsverfahrens für HPMC wurden mehrere Versuche durchgeführt. Dabei wurden der Feststoffanteil in der Polymerlösung sowie die Sprühbedingungen verändert (siehe Tab.6)

Für die Sprühversuche wurden Lösungen von HPMC 645 verwendet. Der Anteil des Weichmachers Propylenglykol betrug 20 %, auf Trockenpolymer bezogen.

Propylenglykol ist als Weichmacher für HPMC geeignet, hat jedoch den Nachteil, daß es während des Überziehens verflüchtigen könnte [135].

**Tab. 6: Versuchsbedingungen 1, 2, 3, 4 zum Auftragen von HPMC**

Bedingungen		1	2	3	4
Auftragsmenge	(mg/cm <sup>2</sup> )	ca. 4	ca. 4	ca. 4	ca. 4
Zulufttemperatur	(°C)	42-43	65-66	65-66	60-62
Produktbetttemperatur	(°C)	34-35	59-60	59-60	47-49
Sprühdruck	(bar)	1	1	1	1
Volumenstrom	(m <sup>3</sup> /h)	63-68	63-68	63-68	76-80
Sprühgeschwindigkeit	(g/min)	5.2	3.4	4.5	9.6
Sprühzeit	(min)	91	139	113	53
Feststoffanteil	(%)	12	12	10	7

### 3.3.2.2.2 Eudragit L 30-55-Auftrag

In den Vorversuchen mit Eudragit L 30-55-Dispersion wurden die Sprühbedingungen variiert, während der Feststoffanteil gleich blieb (siehe Tab.7).

Der Anteil des Weichmachers Triethylcitrat (TEC) betrug 20 %. Der Vorteil von TEC besteht in der relativ guten Wasserlöslichkeit (6,5 g/100 ml) [135]. Um gute Filmbildung und ausreichende Flexibilität des Überzugs zu gewährleisten, ist bei Eudragit L 30 D-55 ein Zusatz von 10-20 % Weichmacher erforderlich [136].

**Tab. 7: Versuchsbedingungen a, b, c, d  
zum Auftragen von Eudragit L 30 D-55**

<b>Bedingungen</b>		<b>a</b>	<b>b</b>	<b>c</b>	<b>d</b>
Austragsmenge	(mg/cm <sup>2</sup> )	ca. 4	ca. 4	ca. 4	ca. 4
Zulufttemperatur	(°C)	42-43	42-43	41-42	60-62
Produktbettemperatur	(°C)	38-39	38-39	38-39	56-58
Sprühdruck	(bar)	1	1	1.8	1
Volumenstrom	(m <sup>3</sup> /h)	74-77	77-78	78-81	78-81
Sprühgeschwindigkeit	(g/min)	3.2	2.9	2.9	4.2
Sprühzeit	(min)	107	116	125	50
Feststoffanteil	(%)	22	22	22	22

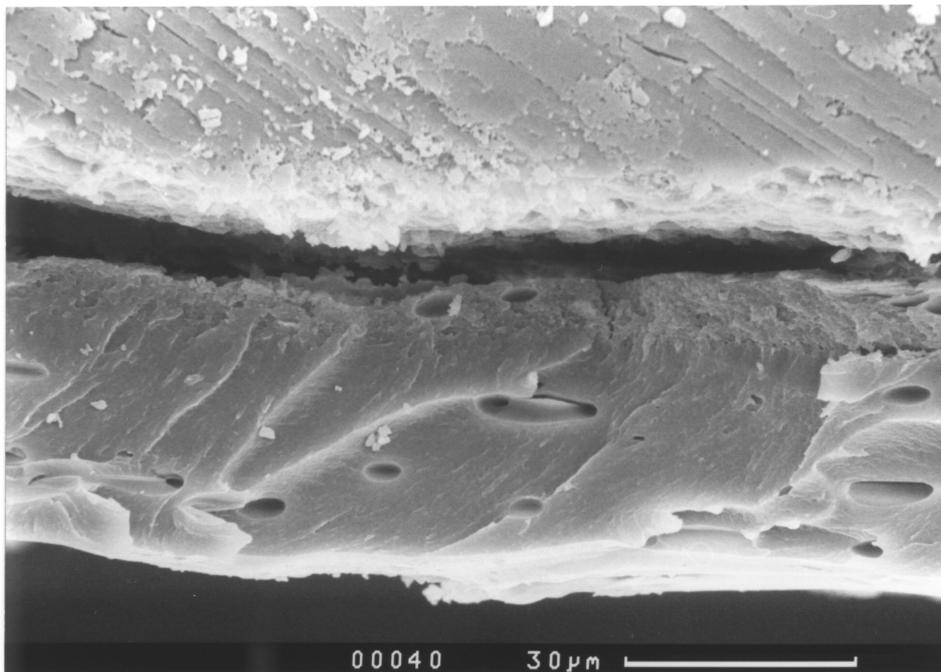
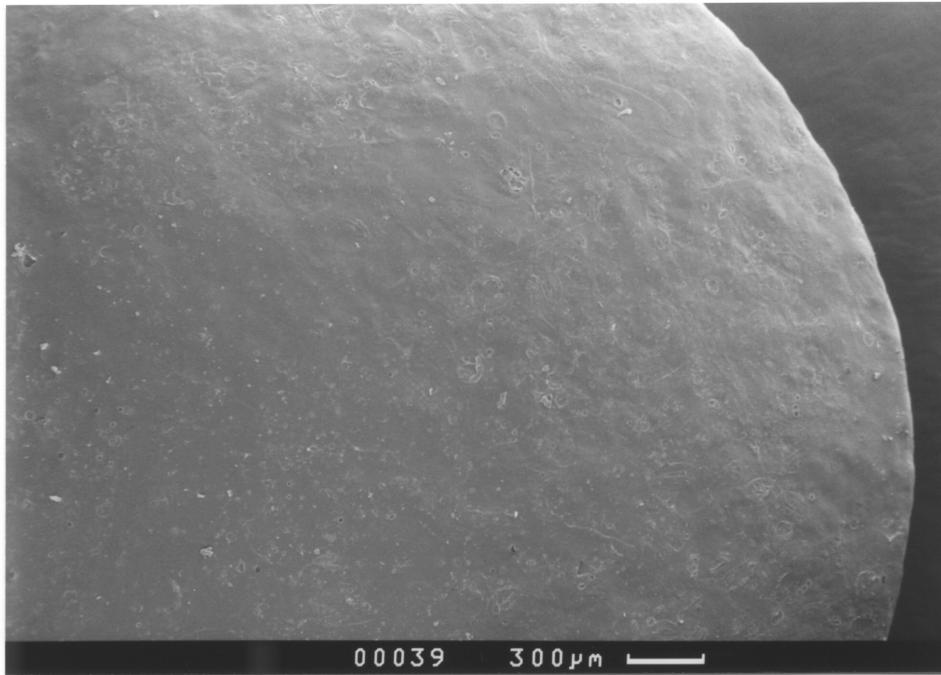
### **3.3.3. Ergebnisse und Diskussion**

#### **3.3.3.1. REM-Aufnahmen von HPMC-Schichten nach unterschiedlichen Auftragsbedingungen**

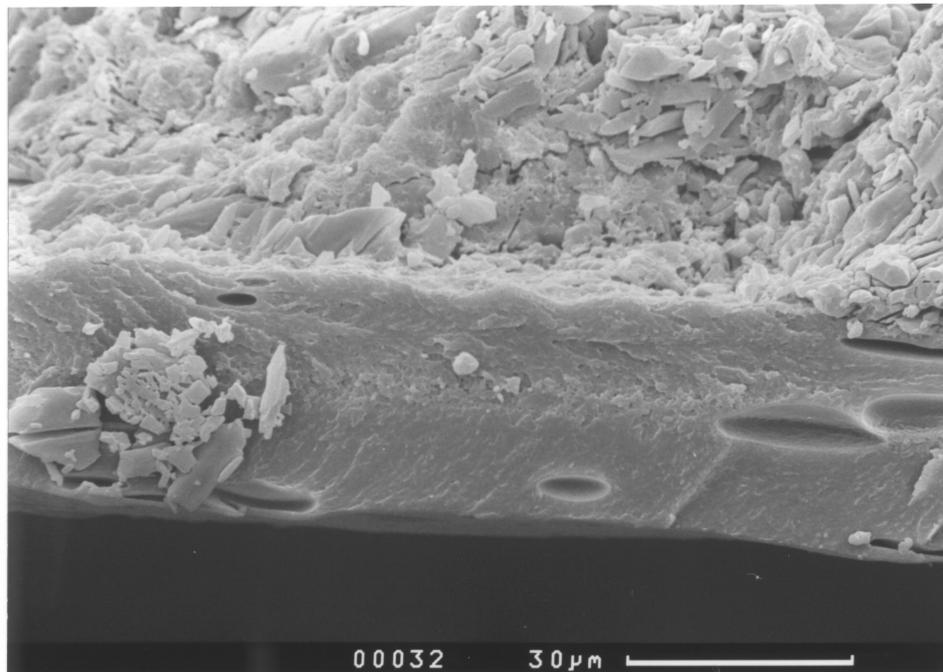
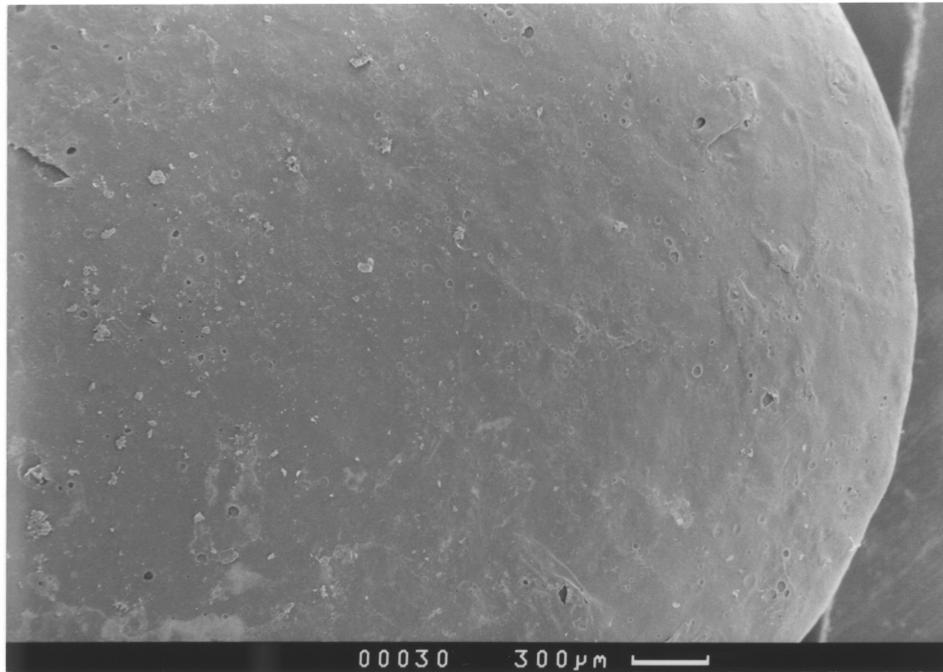
Die Abbildungen 9 u. 10. zeigen die Oberflächen und Querschnitte der betreffenden Filmtabletten, die mit HPMC nach Versuchsbedingungen 2, 3 (Tab. 6) überzogen worden waren. Die Filme sind löchrig, die Filmoberflächen sind porös. Hier scheint die Zulufttemperatur hoch gewesen zu sein. Dadurch trocknete die Polymerdispersion bereits stark, bevor sie die Tablettenoberfläche erreichen konnte.

Im Gegensatz dazu sind bei HPMC-Tabletten, die nach Versuchsbedingung 1 (Tab. 6) umhüllt wurden, die Filmoberflächen viel glatter und in der Querschnittansicht weniger löchrig (Abb. 11).

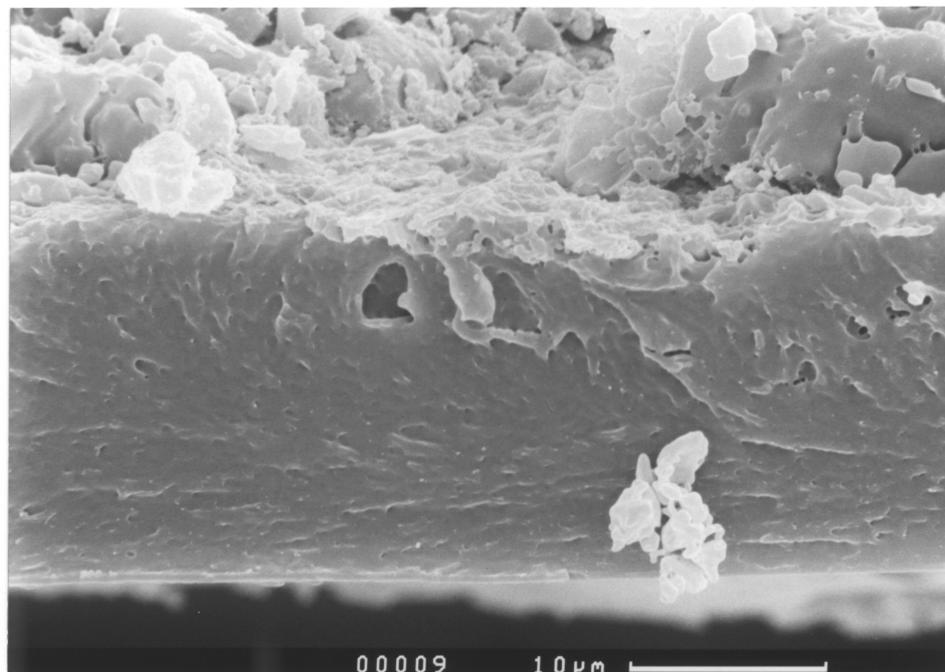
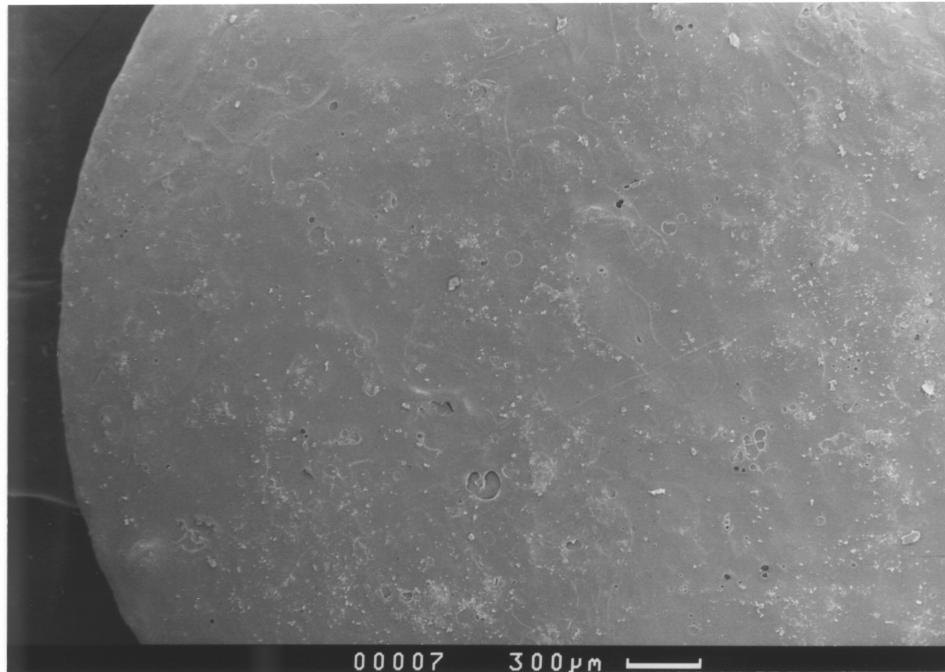
**Abb. 9: REM-Aufnahmen der HPMC-Filtabletten nach Versuchsbedingung 2 (Tab. 5), Zulufttemperatur 65-66 °C, Sprühgeschwindigkeit 3,4 g/min, Feststoffanteil 12 %**



**Abb. 10: REM-Aufnahmen der HPMC-Filtabletten nach Versuchsbedingung 3 (Tab. 5), Zulufttemperatur 65-66 °C, Sprühgeschwindigkeit 4,5 g/min, Feststoffanteil 10 %**



**Abb. 11: REM-Aufnahmen der HPMC-Filmtabletten nach Versuchsbedingung 1 (Tab. 5), Zulufttemperatur 42-43 °C, Sprühgeschwindigkeit 5,2 g/min, Feststoffanteil 12 %**



**Abb. 12: REM-Aufnahmen der HPMC-Filmtabletten nach Versuchsbedingung 4 (Tab. 5), Zulufttemperatur 60-62 °C, Sprühgeschwindigkeit 9,6 g/min, Feststoffanteil 7 %**

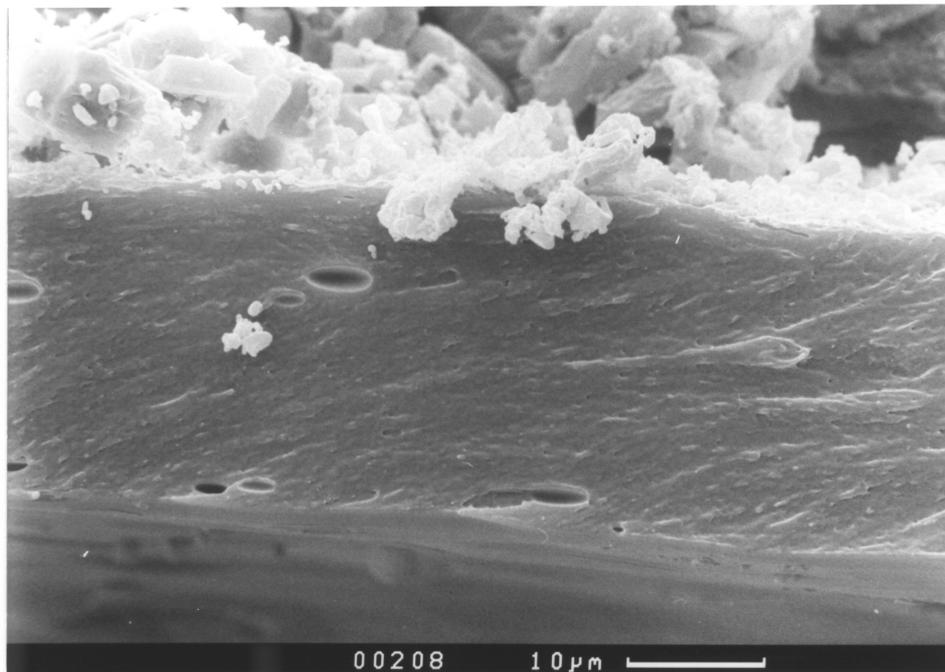
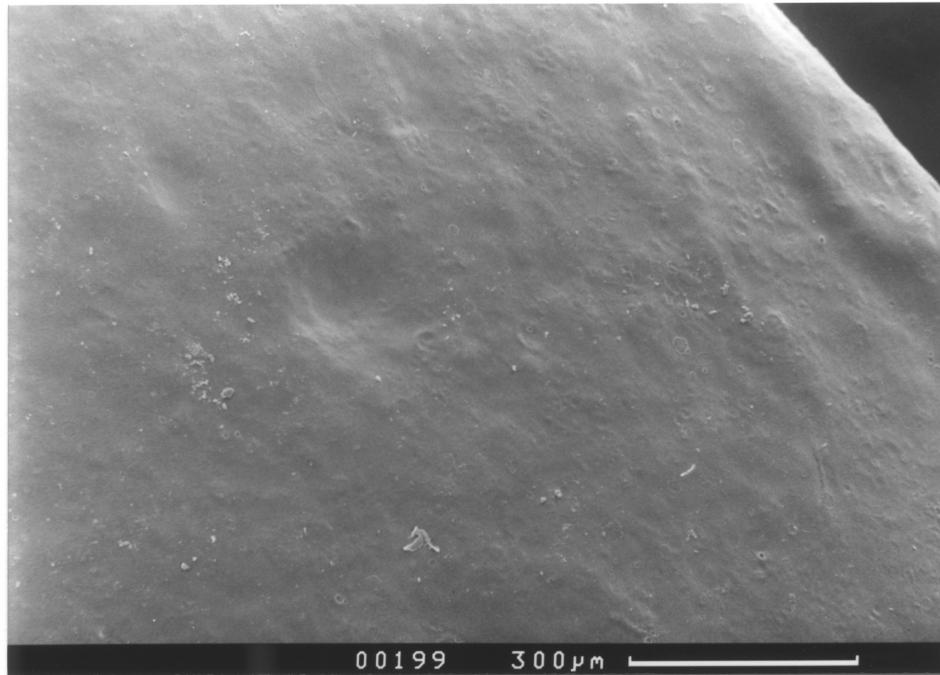


Abbildung 12 gibt die Oberflächen- und Querschnittansicht einer HPMC-Filmtablette, die nach Versuchsbedingung 4 (Tab. 5) überzogen worden ist, wieder. Die Versuchsbedingungen für das Auftragen der HPMC-Schicht wurden hier verbessert, indem die Sprühlösung von 12 auf 7 % Feststoffgehalt reduziert und die Sprühgeschwindigkeit auf 9.6 g/min erhöht wurde.

Damit ergeben sich auch Änderungen der übrigen Parameter. Die Temperatur des Produktbetts pendelte sich in dem Bereich 47-49 °C ein. Die Sprühdauer verkürzte sich deutlich auf 53 min.

Die Oberflächen erscheinen glatt und gleichmäßig. Es treten zwar gelegentlich noch Hohlräume im Querschnitt der Filme auf, insgesamt scheinen diese jedoch nicht systematisch aufzutreten, d.h.. nicht mit dem Verlauf des Prozesses zusammenzuhängen. Sie werden einer statistischen Verteilung zugeschrieben und als tolerierbar angesehen.

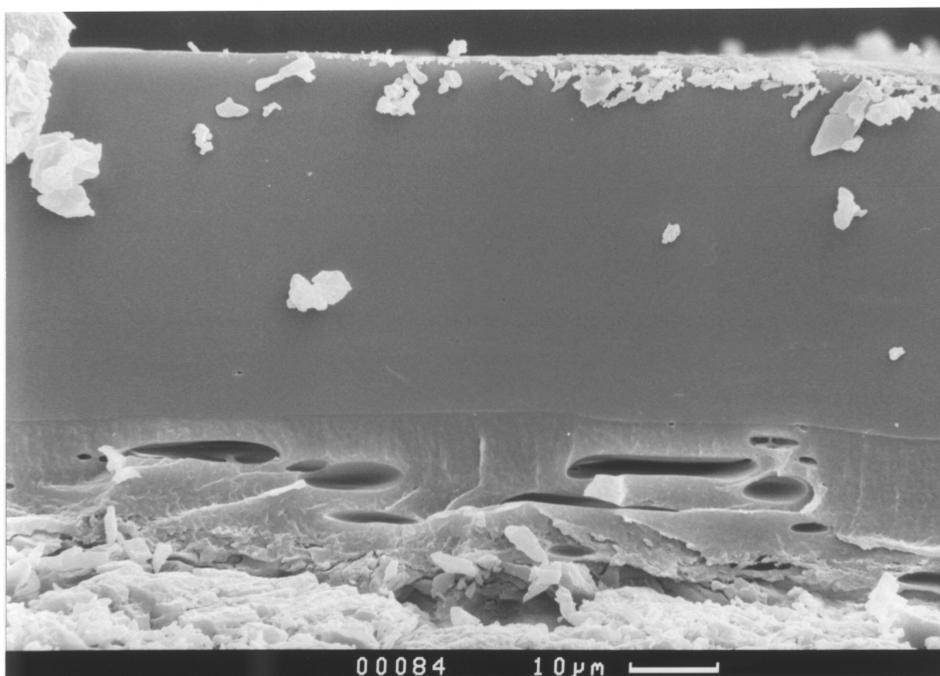
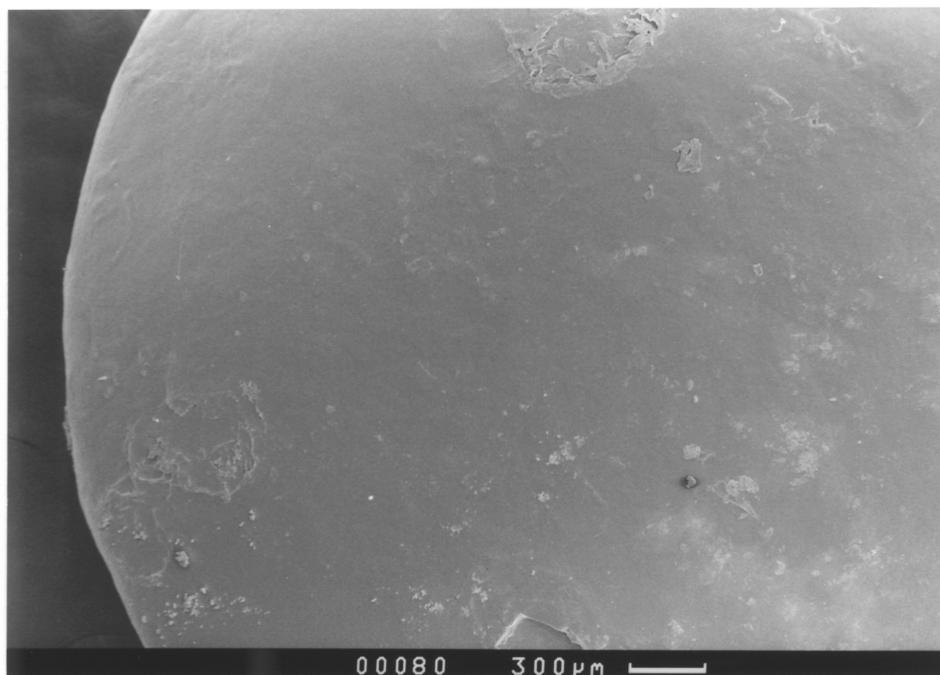
Die Qualität der Filme, die nach obengenannter Versuchsbedingung erzeugt worden sind, ist anhand der morphologischen Eigenschaft nicht schlechter im Vergleich zu Filmen, die nach Sprühbedingung 3 (Tab. 5) hergestellt worden sind. Dazu wurde bei Bedingung 4 zwar eine viel kürzere Auftragszeit erreicht, es mußten aber auch höhere Prozeßtemperaturen in Kauf genommen werden.

### **3.3.3.2. REM-Aufnahmen von Eudragit-Schichten nach unterschiedlichen Auftragsbedingungen**

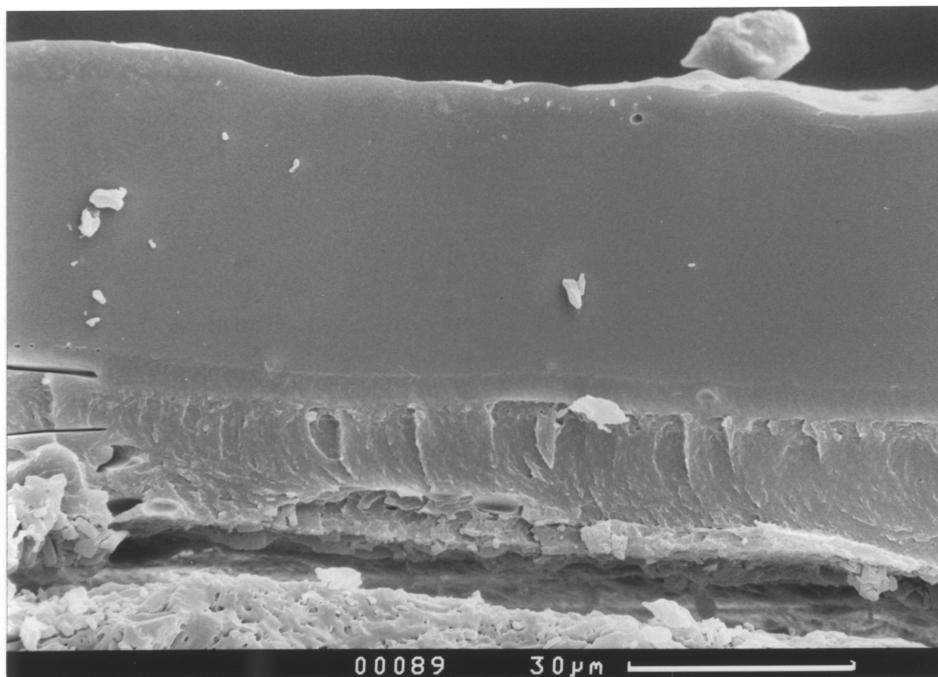
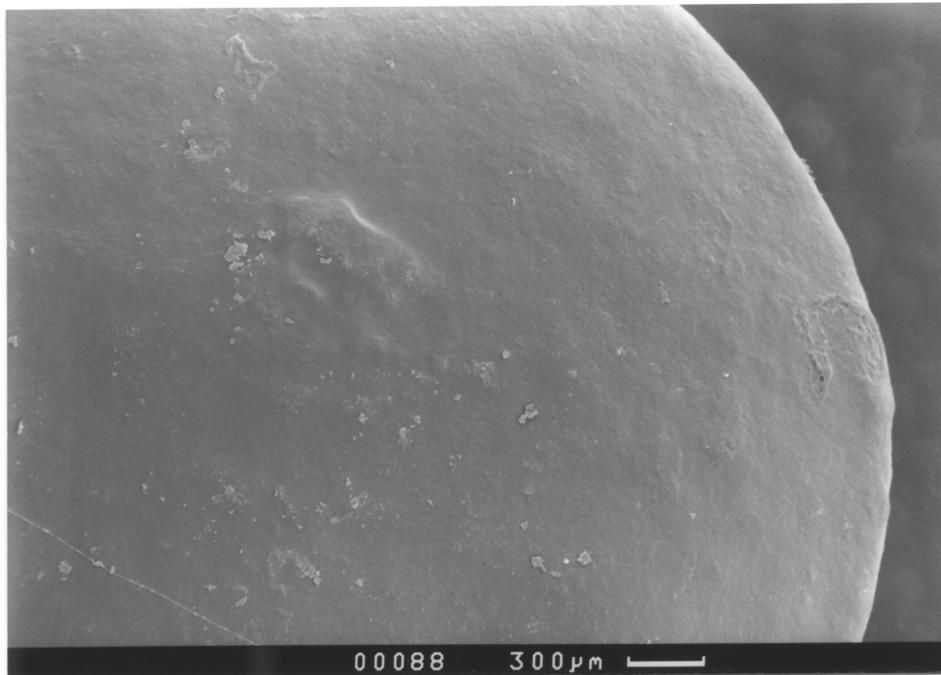
Abbildungen 13,14 zeigen die Filmtabletten mit Eudragit L 30 D-55 als Überzugsmaterial, die nach den Versuchsbedingungen a bzw. b (Tab. 6) überzogen worden sind. Zum Zweck des Materialsparens wurden die Tabletten, die bereits früher mit HPMC unter verschiedenen Prozessbedingungen überzogen worden waren, verwendet. Deshalb soll bei der Betrachtung der

Eudragit-Schichten auf den entsprechenden REM-Aufnahmen den unverkennbaren HPMC-Schichten keine weitere Beachtung geschenkt werden. Die Tabletten neigten während des Überziehens besonders häufig nach Bedingung a zum Kleben. Der Sprühprozeß mußte häufig unterbrochen werden. Die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse ist hierdurch nicht mehr gewährleistet. Eine Möglichkeit einem Kleben entgegenzuwirken war die Erhöhung des Sprühdruks auf 1.8 bar, wodurch die Sprühtropfen noch feiner zerteilt wurden; damit konnte eine schnellere Trocknung auf der Tablettenoberfläche erreicht werden. Unter diesen Bedingungen verlief der Sprühprozess ohne Störungen. Abbildung 15 zeigt die Oberflächen- und Querschnittansicht der Filmtabletten, die unter Bedingung c (Tab.7) überzogen worden sind. Die REM-Aufnahmen zeigen, daß die Filmqualität von Eudragit-Filmtabletten, die mittels Versuchsbedingungen a, b, c (Tab. 7) erzeugt sind, gut ist. Die Filme sind glatt, die gewünschte Schichtdicke wurde erreicht. Die Führung des Überzugsprozesses fällt bei allen drei obengenannten Versuchsbedingungen, aufgrund des Klebens der Tabletten oder der zu langen Sprühzeit infolge der geringen Sprühgeschwindigkeit, unbefriedigend aus. Hier könnte, anstelle (wie bereits durchgeführt) einer Erhöhung des Sprühdrukes, der Zusatz von Komponenten, die dem Kleben entgegenwirken, abhelfen. Versucht wird aber mit einer möglichst einfachen Rezeptur auszukommen, um unüberschaubare Einflüsse durch die zusätzlichen Komponenten zu vermeiden. Eine weitere Maßnahme zur Abhilfe ist die Erhöhung des Volumenstroms des Wirbelbetts. Dieser ist jedoch wegen der damit verbundenen höheren mechanischen Belastung des Wirbelguts nur begrenzt variierbar.

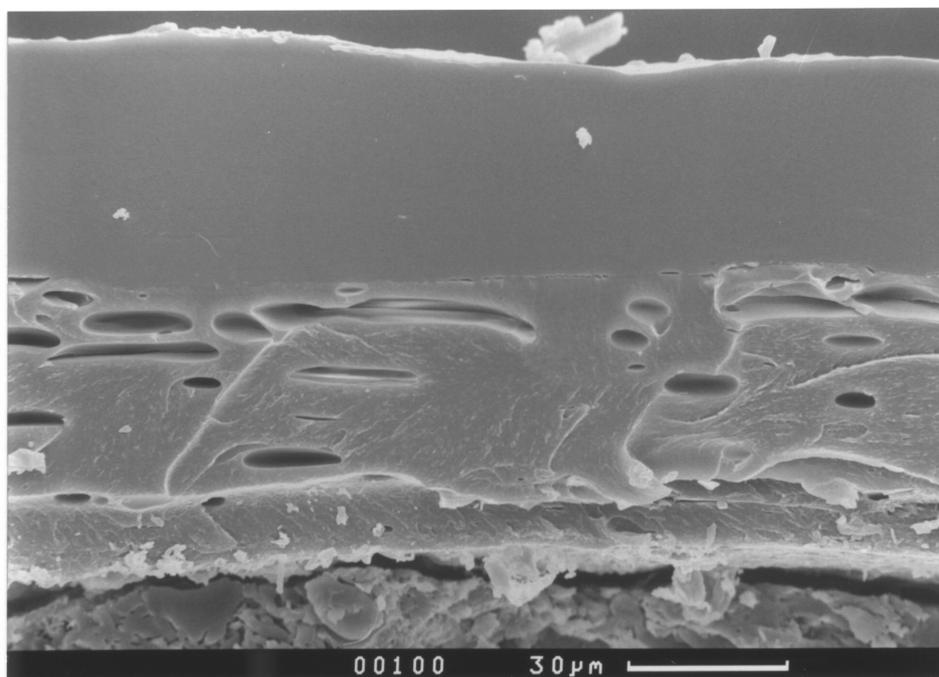
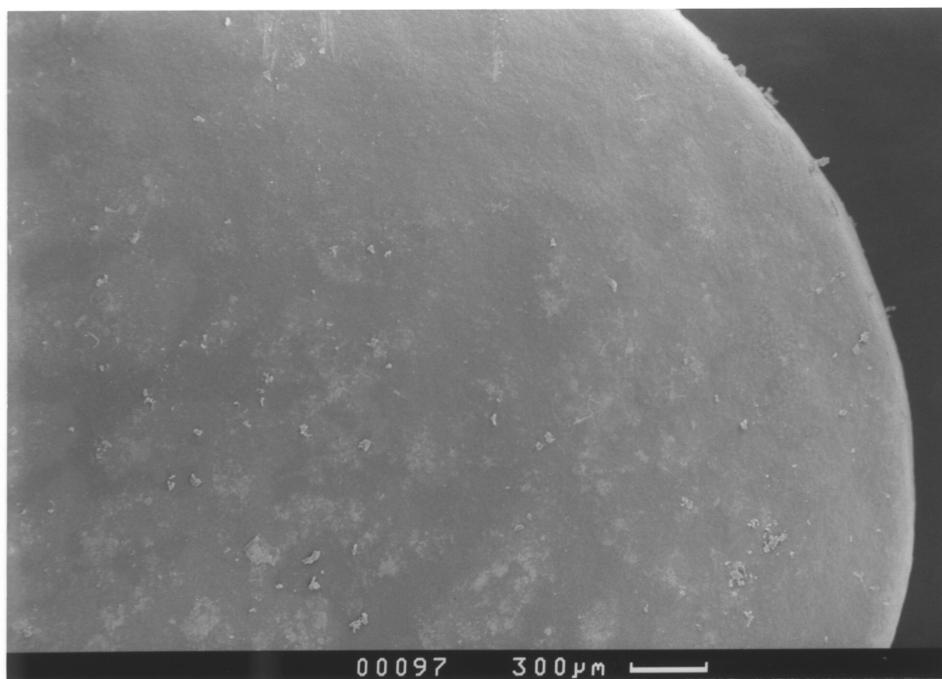
**Abb. 13: REM-Aufnahmen der Eudragit-Filmtabletten nach Versuchsbedingung a (Tab. 6), Zulufttemperatur 42-43 °C, Spühdruk 1 bar, Sprühgeschwindigkeit 3,2 g/min**



**Abb. 14: REM-Aufnahmen der Eudragit-Filmtabletten nach Versuchsbedingung b (Tab. 6), Zulufttemperatur 42-43 °C, Spühdruk 1 bar, Sprühgeschwindigkeit 2,9 g/min**



**Abb. 15: REM-Aufnahmen der Eudragit-Filtabletten nach Versuchsbedingung c (Tab. 6), Zulufttemperatur 41-42 °C, Spühdruk 1,8 bar, Sprühgeschwindigkeit 2,9 g/min**

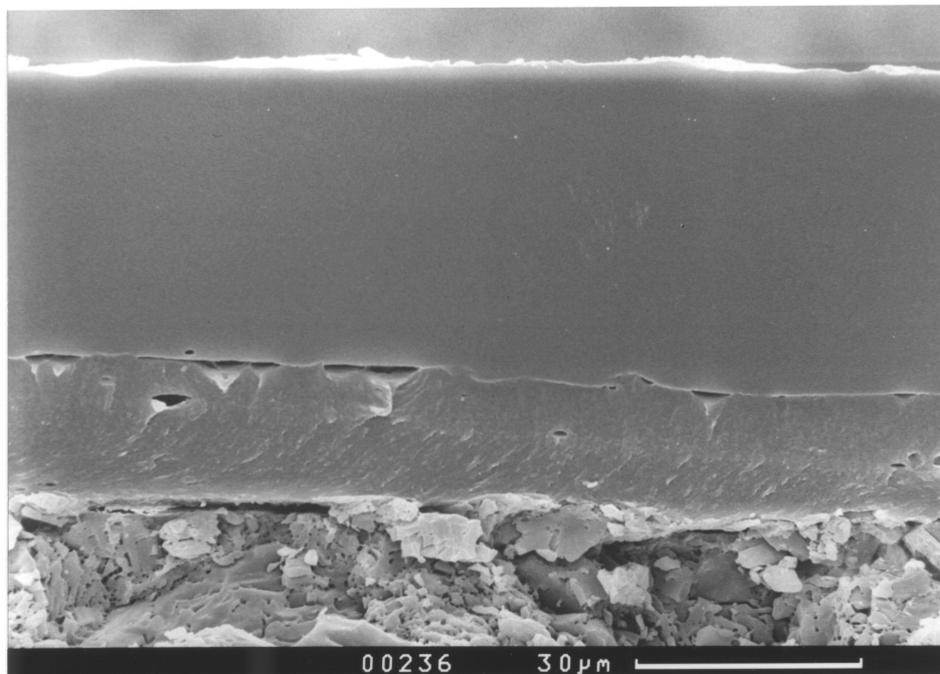
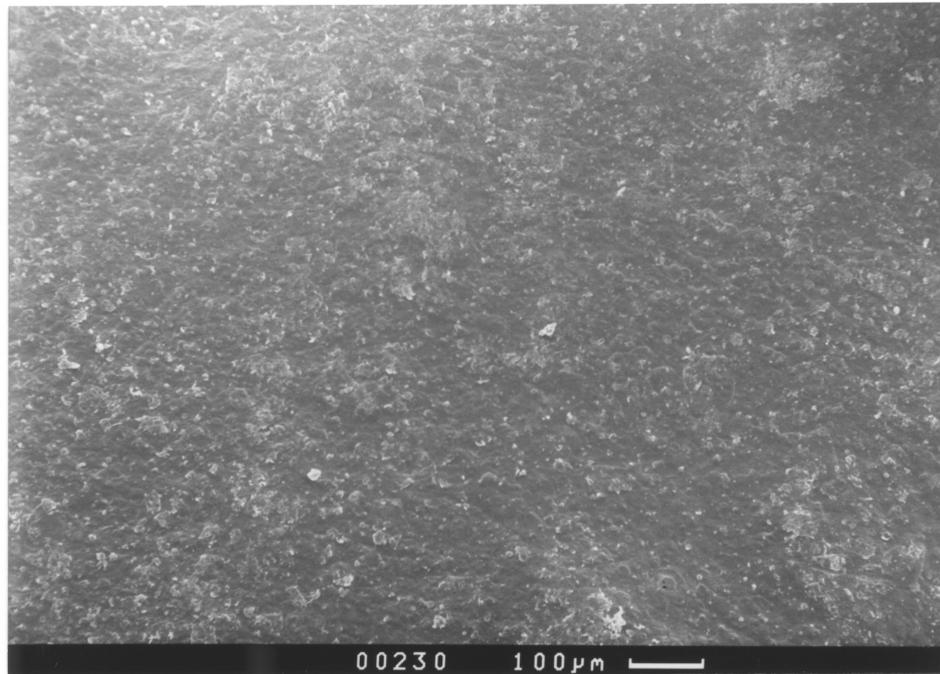


Es bleibt der Versuch einer Erhöhung der Prozeßtemperatur. Die Abbildung 16 gibt die REM-Aufnahmen von Filmentabletten, die nach Versuchsbedingung d (Tab 7) mit einer deutlichen Erhöhung von Zulufttemperatur und Sprühgeschwindigkeit überzogen worden sind. Entsprechend hatten sich die Produktbetttemperatur und die Sprühdauer verändert.

Die Aufnahmen zeigen im Vergleich zu Filmentabletten, die durch Versuchsbedingungen a,b,c erzeugt worden waren, kaum Unterschiede in der Oberflächenbeschaffenheit der Filmschicht, dafür aber war die Prozeßführung nicht mehr problematisch.

Ein Ziel der Erhöhung der Zulufttemperatur bestand darin, möglichst für 2 aufeinanderfolgende Prozessschritten (HPMC, Eudragit) mit gleicher bzw. ähnlicher Zulufttemperatur arbeiten zu können.

**Abb. 16: REM-Aufnahmen der Eudragit-Filmtabletten nach Versuchsbedingung d (Tab. 7), Zulufttemperatur 60-62 °C, Spühdruk 1 bar, Sprühgeschwindigkeit 4,2 g/min**



### 3.3.3.3. Zeitlicher Ablauf für das Auftragsverfahren von zwei unterschiedlichen Polymerschichten

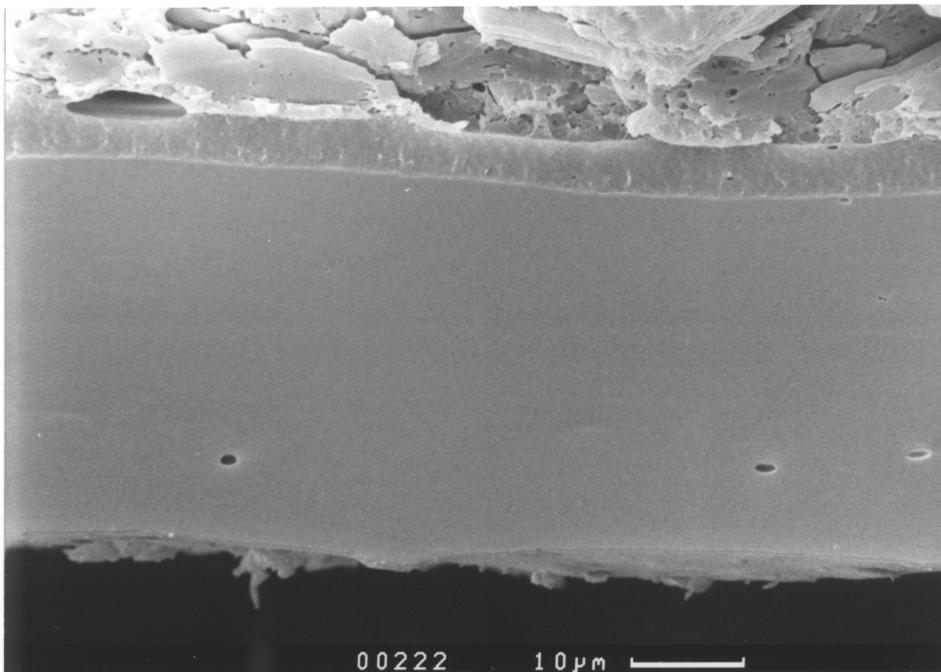
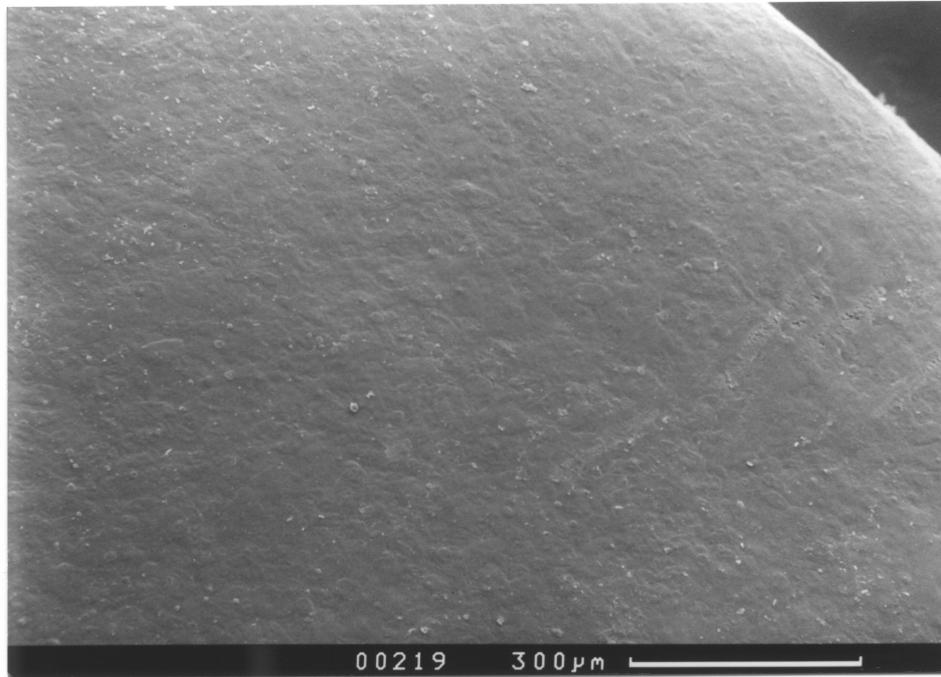
Nachdem die Auftragsbedingungen für die HPMC- bzw. Eudragit L 30 D-55 - Schichten geklärt sind, - für HPMC-Schicht und Eudragit-Schicht wurden die Versuchsbedingungen 4 (Tab. 6) bzw. d (Tab. 7) angewandt -, besteht die Frage, welcher zeitliche Ablauf beim Auftragen von zwei unterschiedlichen Polymerschichten auf die Tabletten am sinnvollsten ist. Dazu wurde der Verlauf des Verfahrens beim Auftragen von zwei Schichten variiert. Es wurden drei Chargen von Filmtabletten mit HPMC- und Eudragit L 30 D-55-Schichten, **gleich nacheinander** beschichtet, während für drei weitere Chargen zwischen dem Auftrag der beiden Schichten **ein Tag** liegt. Für jeweils drei Chargen betragen der HPMC-Auftrag ca. 2 -, 4 -, und 6 mg/cm<sup>2</sup>. Entsprechend verändern sich die HPMC-Schichtdicken, während die Auftragsmenge für die Eudragit L 30 D-55-Schicht mit 4 mg/cm<sup>2</sup> konstant blieb.

Die nach dem oben beschriebenen Verfahren gewonnenen Filmtabletten wurden mittels REM-Aufnahmen auf ihr äußeres Erscheinungsbild sowie das Zerfallsverhalten im künstlichen Verdauungssaft untersucht.

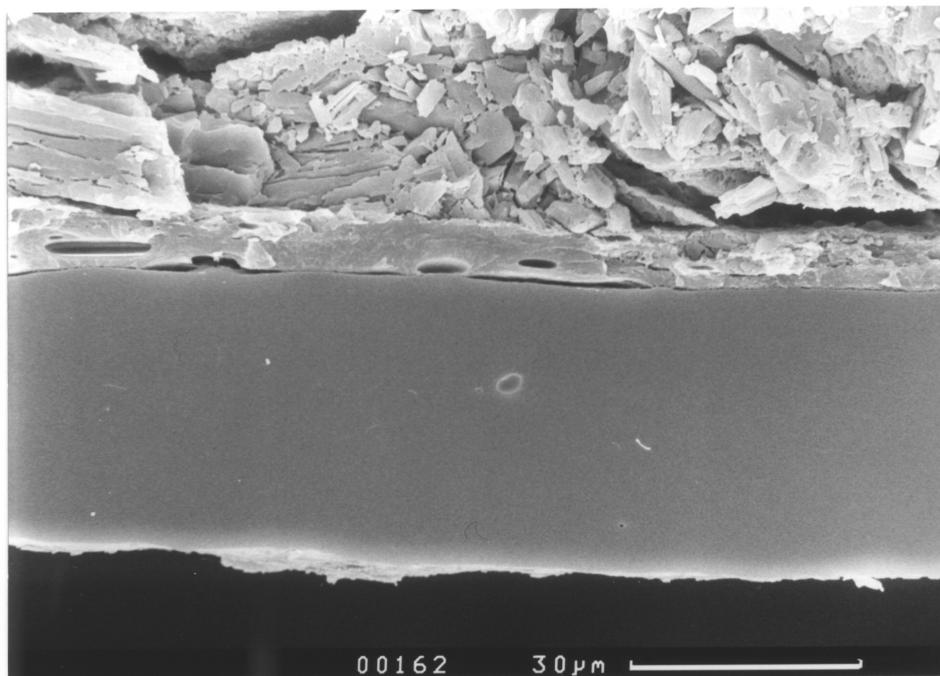
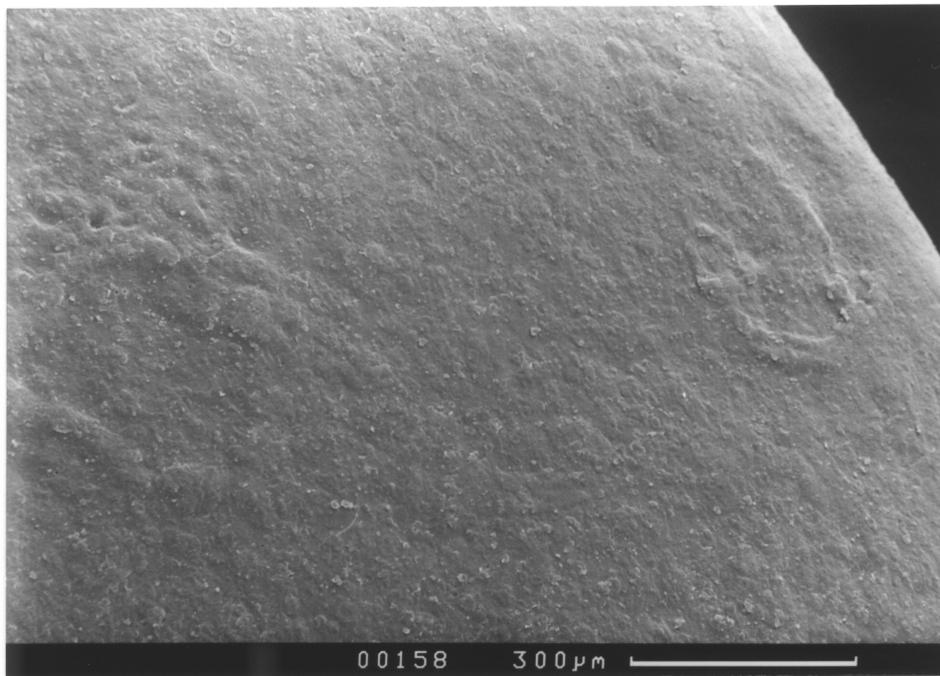
#### 3.3.3.3.1. Vergleich der REM-Aufnahmen von HPMC-Eudragit-Filmtabletten mit zeitlich unterschiedlichem Ablauf beim Auftragen der beiden Polymerschichten

Abbildung 17 zeigt als Beispiel Oberfläche und Querschnitt der Filmtabletten mit HPMC- und Eudragit L-Schichten, die **gleich nacheinander** auf die Tabletten aufgetragen wurden.

**Abb. 17: REM-Aufnahmen der HPMC-Eudragit-Filmtabletten, bei denen die Schichten *gleich nacheinander* aufgetragen wurden. Auftragsmenge für HPMC ca. 2 mg/cm<sup>2</sup>**



**Abb. 18: REM-Aufnahmen der HPMC-Eudragit-Filmtabletten, bei denen ein Tag zwischen dem Auftragen der beiden Schichten liegt. Auftragsmenge für HPMC ca. 2 mg/cm<sup>2</sup>**



Hier betragen die Auftragsmengen der HPMC-Schicht ca. 2 mg/cm<sup>2</sup> und der Eudragit L 30 D-55-Schicht ca. 4 mg/cm<sup>2</sup>.

Abbildung 18 zeigt als Beispiel die Oberfläche und den Querschnitt der Filmtabletten, die die gleichen Versuchsbedingungen und die gleiche Auftragsmenge an HPMC und Eudragit L 30 D-55 erhalten haben; jedoch liegt zwischen dem Auftragen der beiden Schichten ein Tag.

Die Oberflächenbeschaffenheit der Filmtabletten, die durch zeitlich unterschiedliche Auftragsprozeduren erhalten wurden, zeigen anhand der REM-Aufnahmen kaum Unterschiede in Ihrer Qualität.

Das führt zu der Vermutung, daß es im Prinzip unerheblich ist, ob die Isolier- und Magensaftresistenzschicht unmittelbar nacheinander aufgetragen werden oder ein großer Zeitabstand zwischen dem Auftrag der beiden Schichten liegt.

Probleme könnten in der Praxis auftreten, besonders bei dem angewandten Bottom-Spray-Verfahren:

Hier besteht die Gefahr, daß bei einem Auftrag ohne zeitliche Unterbrechung sich ein Teil des auf der Innenfläche des Wursterrohres abgesetzten HPMC ablöst, somit in das Wirbelbett gelangen könnte und dadurch ein reibungsloses Fließen des nachfolgenden Gutes behindert werden könnte.

Die Sprühdüse ist nach dem Auftrag von HPMC eine zusätzlichen Gefahrenquelle für das weitere Auftragen mit Eudragit L 30 D-55:

Da nach dem HPMC-Auftrag eine Nachrocknungsphase erfolgt, die den vielleicht noch in der Düse verbliebenen HPMC-Rest bei der gegebenen Prozesstemperatur trocknet, ist die Verstopfung der Sprühdüse bei unmittelbar nachfolgendem Sprühen mit dem Eudragit zu erwarten.

Eine störungsfreie Prozeßführung der Filmtabletten ist also nicht mehr gewährleistet.

### **3.3.3.3.2. Prüfung der magensaftresistent überzogenen Produkte**

Das erforderliche Schutzvermögen der Filme, die unter 3.3.3.3. hergestellt worden sind, gegenüber Magensaft, sowie die Zerfallbarkeit im Darmsaft sind nach DAB 1996 geprüft worden.

Im DAB 1996 wird für magensaftresistent überzogene Tabletten gefordert, daß sie eine zweistündige Behandlung mit 0,1 N Salzsäure ohne Anzeichen eines Zerfalls und ohne jegliche Abgabe der Inhaltsstoffe überstehen und in künstlichem Darmsaft pH 6,8 innerhalb von 60 Min. zerfallen.

Von den sechs Filmpillen-Chargen, die unter 3.3.3.3. hergestellt worden sind, wurden jeweils 6 Einheiten entnommen und nach den Vorschriften für magensaftresistente Tabletten des DAB 1996 unter Verwendung des offiziellen Tablettenzerfalltesters <41> auf ihr Schutzvermögen und ihre Zerfallbarkeit hin untersucht. Die Ergebnisse sind in Tabelle 8 aufgeführt.

Alle Produkte waren nach DAB 1996 als magensaftresistent zu bezeichnen. Die Zerfallszeiten bei der anschließenden Prüfung im künstlichen Darmsaft (Puffer pH 6,8) unterschieden sich wenig, eine systematische Veränderung zwischen den Chargen war nicht zu erkennen.

**Tab. 8: Prüfung auf Magensaftresistenz und Zerfall im Darmsaft nach DAB 1996**

Charge	HPMC-Auftrag (mg/cm <sup>2</sup> )	Auftragsprozedur		Zerfall (min)	
		sofort	nach 24 h	in 0.1 n HCl	in Puffer pH 6.8
<b>1</b>	2	×		--- <sup>1)</sup>	5
<b>2</b>	4	×		---	7
<b>3</b>	6	×		---	8
<b>4</b>	2		×	---	6
<b>5</b>	4		×	---	8
<b>6</b>	6		×	---	8

<sup>1)</sup>kein Zerfall

### 3.3.4. Herstellung von Wirkstoff-Granulat und -Tabletten

Die Herstellung von Wirkstoffgranulat erfolgt in der Glatt-Wirbelschicht-Anlage Uniglatt <22>. Angeschlossen an die Anlage ist eine Temperaturen-Registrier-Einheit, Hybridschreiber Variograph <26>, die mit Thermo-Elementen <7> zur Registrierung der Temperaturen von Zuluft und Produktbett ausgestattet ist.

169,2 g Pantoprazol- Natrium- Sesquihydrat und 123,4 g Mannitol 60 wurden ca. 10 Min. im Turbula-Mischer <1> gemischt, anschließend in den ca. 10 Min. bei einer Zulufttemperatur-Einstellung von 60 °C vorerwärmten Produktbehälter gegeben und bei der oben erwähnten Temperatur für ca. 5 min. schwach gewirbelt. Nach der Vorerwärmungsphase wurde mit 100 g einer 4,5

%igen Kollidon®-Lösung, die während des Sprühprozesses unter Rühren bei höherer Temperatur (ca. 70-80 °C) warm gehalten wurde, nach dem Top-Spray-Verfahren gesprüht. Das Sprühen dauerte etwa 15 min.

Folgende Einstellungsparameter wurden verwendet:

Zulufttemperatur:	60 °C
Produktbetttemperatur:	25-40 °C
Zuluftklappe:	15-30
Sprühdruck:	1.2-1.4 kp/cm <sup>3</sup>
Sprühgeschwindigkeit:	16 U/min.
Düsen-Art:	2-Stoffdüse
Abstand zwischen Düsen Spitze und Lochscheibenboden:	26 cm
Abstand zwischen Düsen Spitze und Düsenluftaustritt:	0.13 cm

Das fertige Granulat wurde nachgetrocknet, bis die Produktbetttemperatur auf ca. 55 °C angestiegen war. Das Produkt wurde entnommen, bei 22.5 °C und 50 % r.F. abkühlen gelassen und anschließend gesiebt. Die Kornfraktion zwischen 180 µm und 450 µm wurde weiter verwendet.

Die betreffende Kornfraktion wurde mit 1 % Ca-Stearat im Turbula-Mischer (Gefäß 1 l bei Stufe 2) für 10 Min gemischt. Das Granulat wurde sofort weiter mittels der Korsch PH 106 <50> mit drei gewölbten Stempelpaaren ( Wölbungsradius 3,5 mm, Durchmesser 5 mm ) zu Tabletten gepreßt.

Folgende Einstellungen am Rundläufer werden vorgenommen:

Tablettenhöhe:	4.8 mm
Fülltiefe:	5.2 mm
Umdrehungsgeschwindigkeit:	25 U/min.
Tablettengewicht (durchschnittlich):	52 mg

Im Abstand von ca. 15 Minuten während des Tablettierens wurden jeweils 10 Tabletten entnommen und auf ihre Gewichte und Druckfestigkeit hin überprüft. Das Gewicht der Tabletten wurden mit der Analysenwaage <47> bestimmt. Es ergab sich ein durchschnittlicher Wert von  $52.02 \pm 0.39$  mg.

Alle gewogenen Tabletten wurden mit Hilfe des Erweka-Druckfestigkeitstesters <29> auf ihre Druckfestigkeit überprüft. Sie betrug  $38 \pm 8$  N. Die fertigen Tabletten wurden bis zur Weiterverarbeitung unter 50 % r.F. und 22 °C gelagert.

### **3.3.5. Herstellung von Verum-Filtabletten**

Zur Untersuchung der Einflüsse von Temperatur, Feuchte sowie unterschiedlichen Dicken der wasserlöslichen Isolierschicht auf die Stabilität der wirkstoffhaltigen, magensaftresistenten Filtabletten wurden die unter 3.3.4. hergestellten Tabletten im Verhältnis von 100 zu ca.  $\geq 10000$  mit Placebotabletten (3.3.1) gemischt. Dann wurde die Tablettenmischung in der Wirbelschicht überzogen, zunächst mit unterschiedlichen Mengen an HPMC, unmittelbar anschließend mit Eudragit L-30 D 55. Zusätzlich wurden magensaftresistente Filtabletten ohne HPMC als Isolierschicht hergestellt. Die Prozeßbedingungen 4 (Tab. 6) bzw. d (Tab. 7) wurden angewandt.

Aus der Herstellung ergaben sich nach Aussortieren vier Sorten von magensaftresistenten Verum-Tabletten:

Aufgrund der Variationen der Dicken der HPMC-Isolierschichten wurden drei Chargen Filtabletten mit entsprechenden Auftragsmengen 2-, 4- und 6 mg/cm<sup>2</sup> erhalten, während die Auftragsmenge für Eudragit L 30 D-55 bei allen Chargen gleichbleibend war. Zusätzlich wurde eine Charge von Filtabletten nur mit Eudragit L 30 D-55, also ohne HPMC-Isolierschicht hergestellt.

### **3.3.6. Messung der Schichtdicke von Filmen**

Die Bestimmung der Schichtdicken erfolgt mit einem Rasterelektronenmikroskop <10>. Von jeder Charge der Filmentabletten-Sorten wurden drei Tabletten entnommen. An jeder Tablette, die querschnitten worden ist, wurden an sechs verschiedenen Stellen die Schichtdicken gemessen und aus den Werten von drei Tabletten der Mittelwert und die Standardabweichung errechnet.

### **3.4 Klimatische Belastung der Filmentabletten**

Proben der Filmentabletten wurden unter den verschiedenen Kombinationen von 2 Temperaturen ( 25 und 40 °C) und 3 relativen Luftfeuchten ( 53, 57, 80 %) gelagert. Dazu wurden sie einzeln auf einer mit mehreren eingefrästen Vertiefungen ausgestatteten Plexiglasscheibe in Klimagefäßen über gesättigten wäßrigen Lösungen von Natriumbromid bzw. Kaliumbromid (Tab. 2) mit Überschuß an Ungelöstem zur Einstellung einer definierten relativen Feuchte [84] gelagert. Die Klimagefäße haben ein Fassungsvermögen von ca. 5 Litern. Die Klimagefäße wurden dann in Wärmeschränke <38> gestellt. Die Temperaturen wurden alle drei Tage kontrolliert.

## 4. Ergebnisse und Diskussion

### 4.1. Glasübergangstemperatur

Zur Charakterisierung der thermischen Eigenschaften des verwendeten HPMC (Pharmacoat 645) unter Einfluß der Feuchten und zugesetzten Weichmacher wurde mittels DSC die Glasübergangstemperatur,  $T_g$ , bestimmt (Kap. 3.2.3).

Diese sinkt mit steigendem Wassergehalt. Bei einer relativen Feuchte von 32 % findet eine sehr starke Senkung von ca. 139 °C auf ca. 70 °C statt. Mit zunehmender relativer Feuchte nimmt die  $T_g$  weiter ab, jedoch nur noch in geringerem Maß um jeweils etwa 6 °C und 3 °C bei 57 bzw. 80 % r.F.. Die Werte sind in der Tabelle 9 dargestellt.

**Tab. 9: Temperaturen des Glasüberganges (°C) von HPMC 645 bei verschiedenen relativen Feuchten und unterschiedlichen Konzentrationen an Propylenglykol (Mittelwerte von n = 2)**

Konzentration Weichmacher (% , m/m) \ r.F. (%)	0	32	57	80
0	139	70	64	61
10	85	63	60	56
20	60	63	57	48
30	50	62	46	49

Die Beweglichkeit der Polymerketten, in diesem Fall durch die Einlagerung des Wassers bedingt, erhöht sich bereits bei niedrigem Wassergehalt (niedrige Lagerfeuchte) in beträchtlichem Maß. Diese zeigte sich durch die starke Senkung der  $T_g$  bei einer relativen Feuchte von 32 %. Mit weiter zunehmender

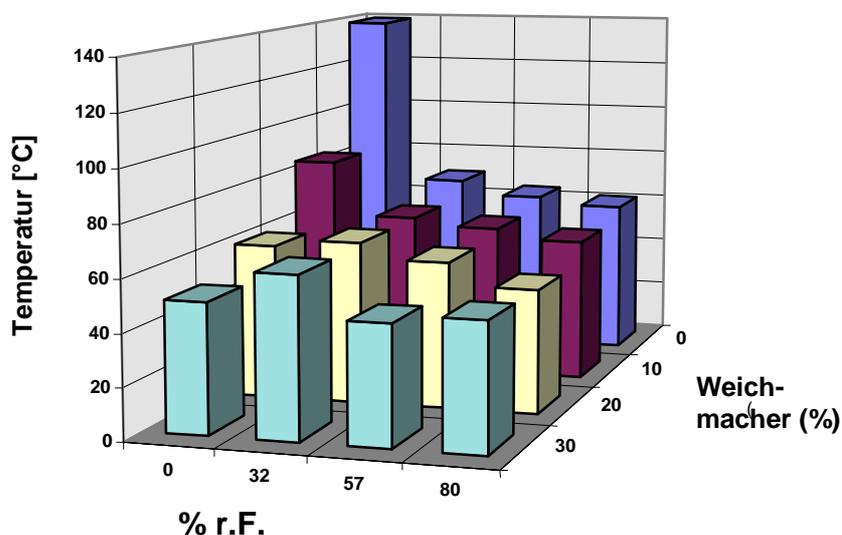
relativer Feuchte nehmen die Temperaturen immer weniger ab. Es ist anzunehmen, daß ab einem bestimmten Wassergehalt keine weitere Erniedrigung der Glasübergangstemperatur zu erwarten ist.

Eine Senkung der  $T_g$  läßt sich auch erreichen durch die Zugabe von Weichmachern, in diesem Fall Propylenglykol. Ähnlich wie Wasser bewirkt es durch die Einlagerung zwischen den Polymerketten eine Erhöhung der Beweglichkeit der Ketten, wodurch die Glasübergangstemperatur gesenkt wird. Die Werte sind in Tabelle 8 aufgeführt.

Die Temperatur des Glasübergangs verringert sich deutlich um etwa 54 °C durch eine Zugabe von 10 % an Propylenglykol, bezogen auf Trockenpolymer, bei 0 % Wassergehalt. Eine weitere Abnahme der  $T_g$  auf 60 und 50 °C kann durch Zugabe von 20 bzw. 30 % Propylenglykol erreicht werden.

In Abbildung 19 werden die beiden Einflußfaktoren, relative Feuchte und Weichmacheranteil, graphisch dargestellt.

**Abb. 19: Einfluß von relativer Feuchte und Anteil Propylenglykol auf die Glasübergangstemperatur**



#### 4.2. Schichtdicke der HPMC- und Eudragit L 30 D-55-Filme

Abbildung 20 zeigt beispielhaft Querschnitte von Verum-Filmtabletten mit 4-, und 6 mg/cm<sup>2</sup>-Auftrag HPMC-Isolierschicht. Darauf sind der Tablettenkern, die HPMC-Isolierschicht und die ganz außen befindliche Eudragit L 30 D-55-Schicht gut zu unterscheiden.

Die für jede Filmtabletten-Charge erhaltenen Werte zeigt Tabelle 10.

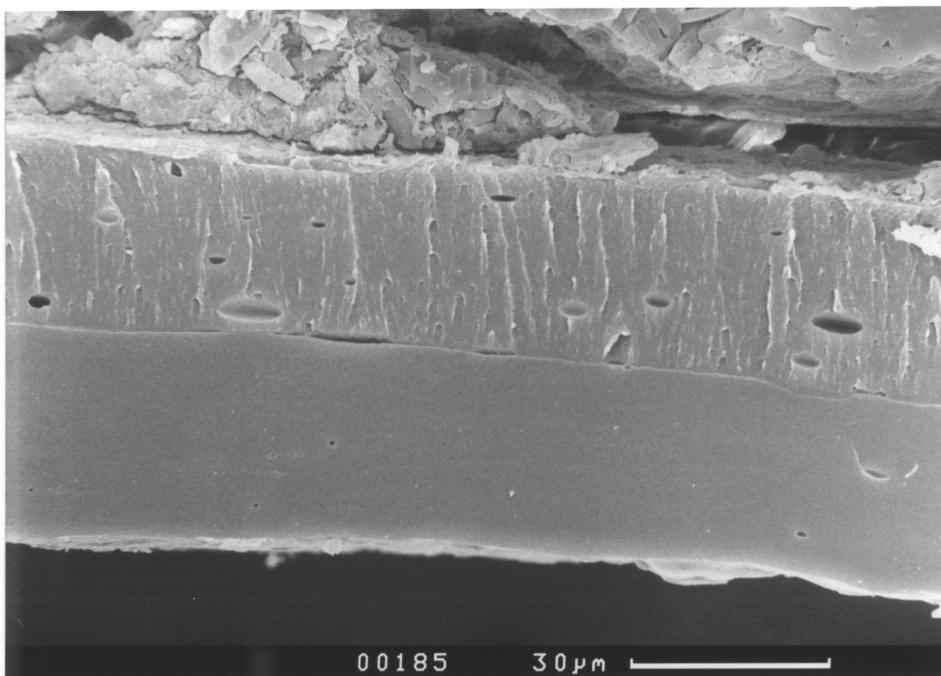
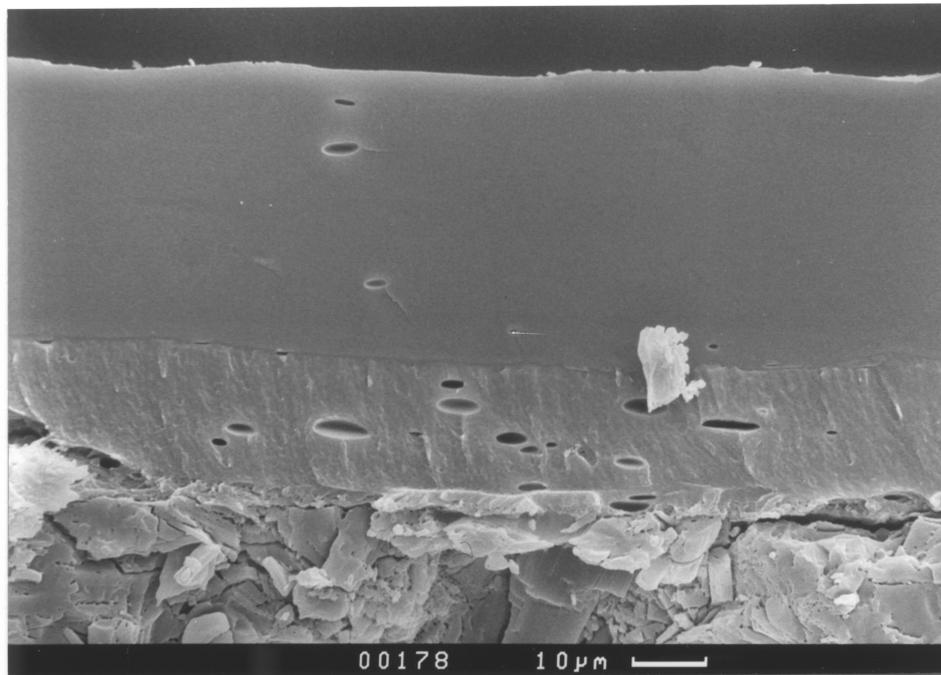
**Tab. 10: Schichtdicke der HPMC- und Eudragit L 30 D-55-Filme der Verum-Tabletten (n = 3, 8 ± s)**

Art der Filmtabletten	HPMC-Schicht (µm)	Eudragit-Schicht (µm)
Ohne Isolierschicht	--	46 ± 6
2 mg/cm <sup>2</sup>	15 ± 2	50 ± 3
4 mg/cm <sup>2</sup>	25 ± 7	45 ± 7
6 mg/cm <sup>2</sup>	41 ± 10	52 ± 4

Die magensaftresistenten Filmschichten lassen sich mit geringen Abweichungen reproduzieren. Die Dicke erreicht dabei Werte von über 40 µm; damit ist eine Erfüllung der Eigenschaft Magensaftresistenz erzielt worden [39, 40].

Die Dicken der HPMC-Filmschichten nehmen mit Zunahme der entsprechenden Auftragsmengen zu. Die Abweichungen bei geringer Auftragsmenge und entsprechend dünnerem Film sind gering, während mit zunehmenden Auftragsmengen die Streuung in der Dicke des Films stärker wird, besonders bei der Auftragsmenge von 6 mg/cm<sup>2</sup>.

**Abb. 20: REM-Aufnahmen für Filmtabletten-Sorte mit 4-, und 6 mg/cm<sup>2</sup>-Auftragsmenge an HPMC- und Eudragit L 30 D-55-Schicht**



### 4.3. Wassergehalt der untersuchten Filmtabletten

Die Ergebnisse für die Bestimmung des Wassergehalts von allen Tablettensorten im Lauf der Lagerung sind in Abb. 21, 22, 23, 24, aufgeführt.

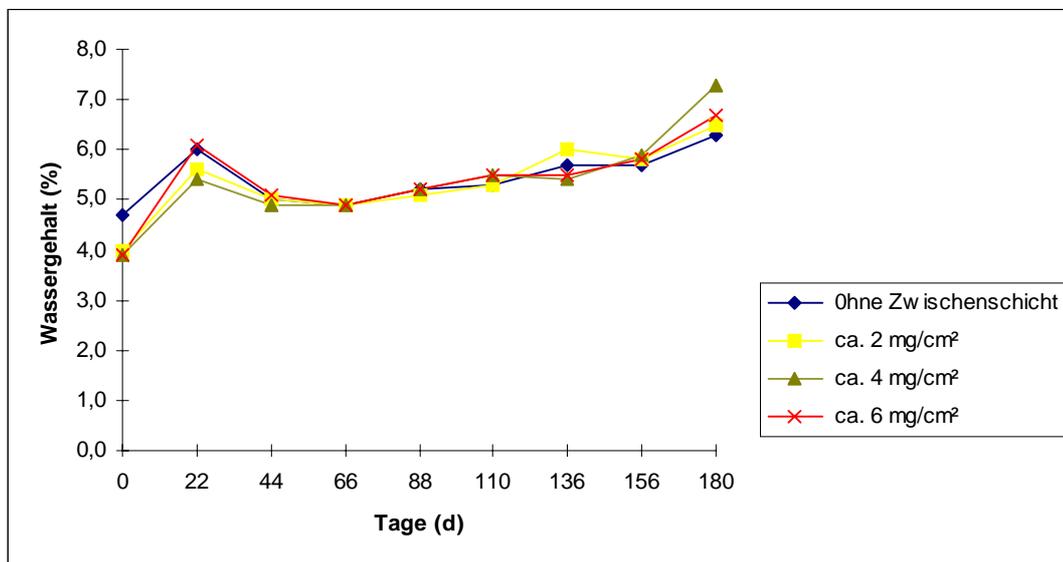
Der Wassergehalt stieg bei allen Filmtablettensorten im Verlauf der Lagerung in unterschiedlichen Maßen an.

Die Filmtabletten unter 25 °C, 57 % r.F. (Abb. 21) nahmen Wasser in geringem Maß auf. Eine deutliche Zunahme läßt sich hier nur bis zu der Lagerdauer von 22 Tagen verzeichnen. Die Werte weichen nur noch in geringem Maße voneinander ab. Dies gilt für alle Filmtablettensorten.

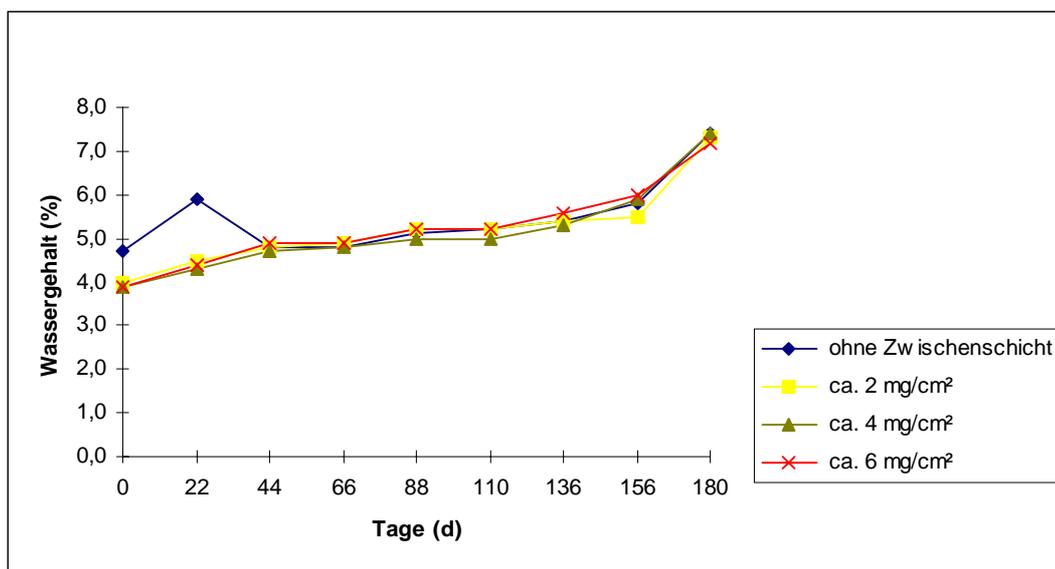
Ein ähnlicher Verlauf ergibt sich für die Filmtabletten unter einer Lagerbedingung von 40 °C, 53 % r.F. (Abb. 22), mit Ausnahme des plötzlichen Anstiegs des Wassergehalts nach 180 Tagen Lagerdauer. Hierfür könnte unter der gegebenen Lagerbedingung zu dem Zeitpunkt eine Schädigung (Risse) des magensaftresistenten Films in Frage kommen, der Anstieg des Wassergehaltes in den Filmtabletten ist offensichtlich von der Dichtigkeit des Films abhängig.

Bei Filmtabletten, die unter 25 °C, 80 % r.F. (Abb. 23) gelagert worden waren, nahm der Wassergehalt in größerer Menge stetig zu. Dabei ist zu verzeichnen, daß mit zunehmender Dicke der Isolierschicht eine Zunahme des Wassergehaltes einhergeht. Eine drastischere Zunahme des Wassergehalts in dem untersuchten Zeitraum zeigen die Filmtabletten unter Lagerbedingung von 40 °C, 80 % r.F. (Abb. 24). Die Werte der Wassermenge stiegen stetig in der vorgegebenen Zeitspanne und betragen am Ende 12 - 16 % des Tablettengewichts. Tendenziell zeigt sich auch hier, daß eine Zunahme der Wasseraufnahme mit zunehmender Dicke der HPMC-Isolierschicht parallel läuft.

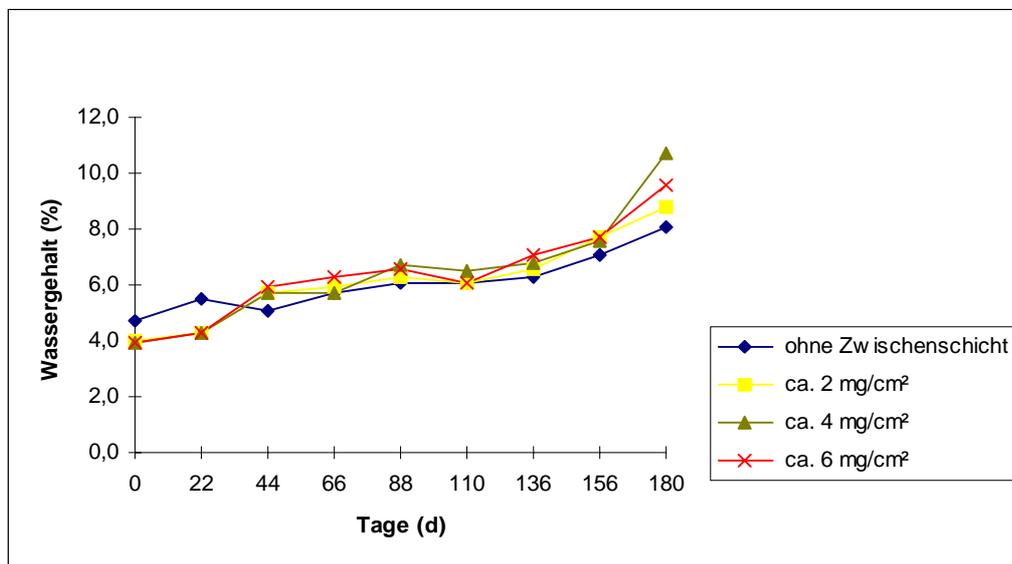
**Abb. 21: Wassergehalt der Filmtabletten unter der Lagerbedingung von 25 °C, 57 % r.F.**



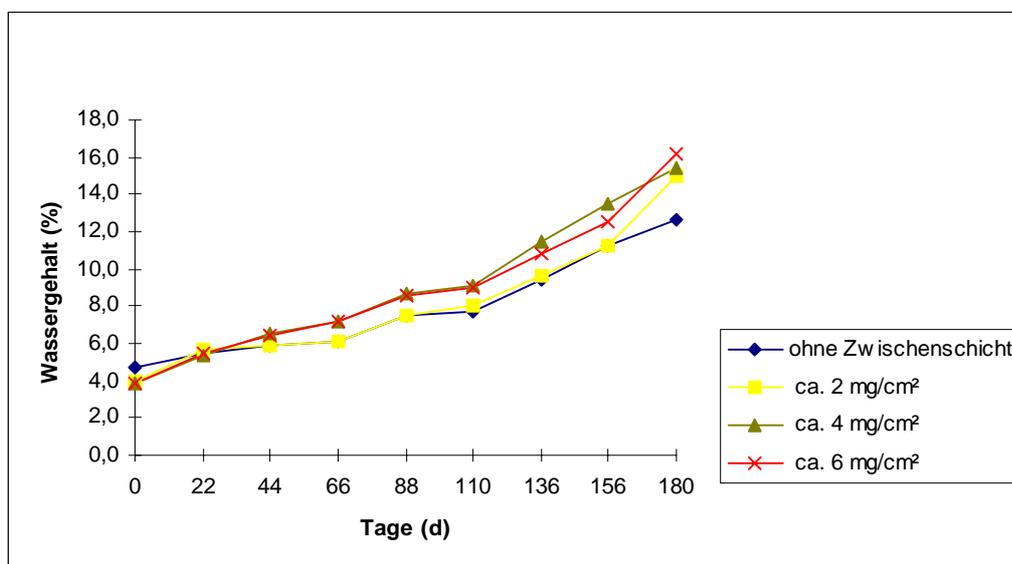
**Abb. 22: Wassergehalt der Filmtabletten unter der Lagerbedingung von 40 °C, 53 % r.F.**



**Abb. 23: Wassergehalt der Filmtabletten unter der Lagerbedingung von 25 °C, 80 % r.F.**



**Abb. 24: Wassergehalt der Filmtabletten unter der Lagerbedingung von 40 °C, 80 % r.F.**



#### **4.4. Bestimmung der Wirkstoffdiffusion durch die HPMC-Schicht mit Hilfe der XPS (X-Ray Photoelectron Spectroscopy)**

Zur Untersuchung der Wanderung des Wirkstoffes durch die HPMC-Filmschicht, die unter den Kombination verschiedener Temperaturen (24 bzw. 40 °C) und relativen Feuchten (53, 57, bzw. 80 % r.F.) gelagert wurden, wurden Verum-Tabletten wie unter 3.3.4. hergestellt. Die Tabletten wurden anschließend wie unter 3.3.5. nur mit HPMC überzogen. Die Auftragsmenge betrug 2 -, 4 -, und 6 mg/cm<sup>2</sup>.

Die Filmtabletten wurden wie unter 3.4. gelagert, in bestimmten Abständen wurden Proben gezogen und analysiert. Es konnten wegen eingeschränkter Verfügbarkeit des Gerätes nur Einfach-Messungen vorgenommen werden.

Es ergaben sich Signale für Mengen verschiedener Elemente in der Oberfläche der HPMC-Schicht, aus deren Verhältnissen zum Signal für das Element Stickstoff Rückschlüsse auf den Anteil an umgesetztem Wirkstoff und möglichen Zersetzungsprodukten gezogen werden können.

##### **4.4.1. Ermittlung der Verhältnisse von Elementen F, S, Na zu Stickstoff in reinem Pantoprazol-Natrium-Sesquihydrat**

Die Ermittlung erfolgte durch die Messung des reinen Wirkstoffes; die dabei auftretenden Signale der Elemente (Peaks) wurden zur Berechnung verwendet.

Die ermittelten Absolutbeträge der entsprechenden Flächen der Elementpeaks wurden zunächst durch die jeweiligen atomaren Empfindlichkeitsfaktoren, ASF (siehe 3.2.4.1.), dividiert, anschließend wurde ein Quotient mit der Fläche des Bezugselements Stickstoff gebildet (Tab. 11).

**Tab. 11: Verhältnis zwischen den Peakflächen der Elemente F, S, Na und des Peaks für Stickstoff in reinem Pantoprazol-Natrium-Sesquihydrat**

Elemente	Peakfläche	Verhältnis
N	29953	-----
F	19941	0,67
S	9776	0,33
Na	9788	0,33

Die mittels Peakflächen berechneten Verhältnisse der einzelnen Elemente F, S und Na zu N entsprechen den im Molekül von Pantoprazol-Natrium-Sesquihydrat vorkommenden Anteilen der Elemente, mit Stickstoff als Bezugselement:

Fluor mit einem Anteil von zwei Drittel, Schwefel und Natrium jeweils mit einem Drittel des Stickstoffes.

#### **4.4.2. Meßergebnisse der gelagerten Filmtabletten**

Bei der Bewertung der Meßergebnisse für die gelagerten Filmtabletten könnten sich drei mögliche Fälle ergeben:

**a-** Die Verhältnisse von Fluor, Schwefel, Natrium zu Stickstoff gleichen den Verhältnissen im reinen Wirkstoff. Das bedeutet, daß Wirkstoff als ganzes Molekül durch die Filmschicht hindurchgewandert ist.

**b-** Die Verhältnisse entsprechen nicht, indem der Fluor-Anteil geringer ausfällt, während Schwefel in hohem Maß vorhanden ist. Es besteht in diesem Fall die Möglichkeit, daß entweder Wirkstoff als ganzes Molekül und zusätzlich die Zersetzungsprodukte ohne Fluor im Molekül, oder daß nur Zersetzungsprodukte durch die Filmschicht gewandert sind.

**c-** Die Verhältnisse entsprechen nicht, indem Fluor nicht vorkommt, obwohl Schwefel bereits vorhanden ist. Dies läßt die Vermutung zu, daß es sich nur um Zersetzungsprodukte, und zwar ohne Fluor im Molekül handelt.

Auf der Basis dieser Thesen sollen die Ergebnisse diskutiert werden.

In folgenden Tabellen und Graphiken werden die Verhältnisse der einzelnen Elemente Na, S, F zu N aufgeführt bzw. dargestellt. Die Werte ergeben sich aus der Berechnung (siehe 4.4.1.) der gemessenen Peakflächen (vollständige Angabe der gemessenen Peakflächen: siehe Anhang I).

### **Natrium-Ionen**

Natrium erscheint bei allen Bedingungen sehr früh und in großer Menge im Vergleich zu Fluor und Schwefel.

Bei Filmtabletten unter 40 °C und 80 % r.F. mit 2 mg/cm<sup>2</sup>-Auftrag (Abb. 25-a) läßt sich Natrium bereits nach 5 Tagen detektieren. Das Verhältnis zu Stickstoff schwankt in dem Untersuchungszeitraum, nimmt tendenziell stetig zu und

erreicht nach 128 Tagen das dreifache seines Anteils, bezogen auf ein Wirkstoffmolekül. Bei Filmtabletten mit 4 mg/cm<sup>2</sup> (Abb. 25-b) Auftrag sind Kurvenverlauf und Ausmaß ähnlich. Filmtabletten mit 6 mg/cm<sup>2</sup> (Abb. 25-c) zeigen ein geringeres Verhältnis an Natrium im Vergleich zu den oben erwähnten Filmtablettensorten.

Filmtabletten, die unter 40 ° C und 53 % r.F. (Abb. 26-a) gelagert worden waren, zeigen ebenfalls ein schnelles Durchdringen des Natriums durch die HPMC-Filmschicht. Im Ausmaß fällt es aber geringer im Vergleich zu Filmtabletten bei gleicher Temperatur und höherer relative Feuchte aus. Offenbar spielt hier der Wassergehalt eine große Rolle.

Obwohl nur wenige Werte bei Tabletten-Sorten mit 4 und 6 mg/cm<sup>2</sup> Auftragsmenge (Abb. 26-b, 26-c) verfügbar sind, kann tendenziell festgestellt werden, daß hier die Filmdicke kaum eine Barriere für Na darstellte.

Bei Filmtabletten unter 25 °C und 80 % r.F. (Abb. 27-a, 27-b, 27-c) ähneln, abgesehen von Filmtabletten mit 2 mg/cm<sup>2</sup> Auftrag, der Kurvenverlauf sowie das Ausmaß an Natrium denen der Filmtabletten unter 40 °C (Abb. 25-a, -b, -c) bei gleicher relativer Feuchte und Auftragsmenge.

Die erhöhte Lagerungstemperatur übt bei der hohen Feuchte und über alle Schichtdicken keinen eindeutigen Einfluß auf das Wanderungsverhalten sowie das Ausmaß an Natrium aus, mit Ausnahme bei Filmtabletten mit 2 mg/cm<sup>2</sup> Auftrag unter 25 °C. Hier fällt das Verhältnis an Natrium im Vergleich zu Filmtabletten unter 40 °C deutlich geringer aus.

Bei niedrigerer Feuchte, aber gleicher Temperatur, ergeben sich keine großen Unterschiede. Allerdings waren hier, wegen der eingeschränkten Verfügbarkeit des Spektrometers, Messungen erst zu späteren Zeiten möglich. Auch hier zeigen die unterschiedlichen Filmdicken keine großen Einflüsse auf die Wanderungsgeschwindigkeit von Natrium-Ionen durch die Filmschicht.

Die Filmtabletten unter 25 °C und 57 % r.F. mit 2 mg/cm<sup>2</sup>-Auftragsmenge (Abb. 28-a) lassen trotz Schwankungen im Kurvenverlauf eine Zunahme des Natriumverhältnisses, das sich um ein etwa konstantes Niveau einpendelt, erkennen. Bei größeren Auftragsmengen (Abb. 28-b, -c) treten trotz der wenigen vorhandenen Daten tendenziell hohe Verhältnisse an Natrium auf.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß die zunehmende Filmdicke kaum die Wanderung von Natrium-Ionen durch die Filmschicht beeinflusst. Die Temperaturerhöhung hat ebenfalls eine geringere Bedeutung, während die hohe Lagerfeuchte (80 % r.F.) eine wesentliche Zunahme der Mengenverhältnisse an Natrium bewirkt.

Die Tatsache, daß Natrium bei allen Filmtablettensorten sehr früh durch die Messung festgestellt wurde, läßt sich durch seinen geringen Ionenradius erklären.

### **Moleküle mit S und F**

Während für die Wanderung der Natriumionen die zunehmende Filmdicke und die Temperatur kaum eine Rolle spielt, sieht es für die Zersetzungsprodukte bzw. Wirkstoff anders aus.

Für Filmtabletten unter 40 °C bzw. 80 % r.F. mit 2 mg/cm<sup>2</sup> (Abb. 25-a) lassen sich bereits nach 12 Tagen Lagerung die Elemente Fluor und Schwefel bestimmen. Fluor tritt dabei nicht im Verhältnis für das vollständige Wirkstoffsmolekül auf, sondern nur mit etwa der Hälfte, während Schwefel annähernd dieses Verhältnis zeigt. Dies gilt für den gesamten untersuchten Zeitraum. Es bestehen in diesem Fall die Möglichkeiten, daß entweder Wirkstoff als ganzes Molekül und zusätzlich die Zersetzungsprodukte ohne

Fluor im Molekül oder nur Zersetzungsprodukte durch die Filmschicht gewandert sind, entsprechend dem Fall b- zu Beginn dieser Diskussion.

Für Filmtabletten mit größeren Auftragsmengen, 4 und 6 mg/cm<sup>2</sup> (Abb. 25-b, -c), unter gleichen klimatischen Bedingungen ergaben sich ähnliche Verhältnisse von Fluor und Schwefel zu Stickstoff. Jedoch läßt sich Fluor bei 4 mg/cm<sup>2</sup> Auftrag erst nach 69 Tagen und bei 6 mg/cm<sup>2</sup> Auftrag erst nach 128 Tagen bestimmen, während Schwefel bis dahin vereinzelt bestimmbar ist. Bis zu diesem Zeitpunkt, wo noch kein Fluor aber Stickstoff und Schwefel bestimmbar sind, liegt die Vermutung nahe, daß es sich *nur* um Zersetzungsprodukte handelt.

Filmtabletten mit 2 mg/cm<sup>2</sup>-Auftragsmenge, die unter gleicher Feuchte (80 % r.F.) aber bei niedrigerer Temperatur (25 °C) gelagert sind (Abb. 27-a) , zeigen gegenüber den Filmtabletten mit gleicher Auftragsmenge unter höherer Temperatur eine zeitliche Verzögerung beim Auftreten von Fluor. Es erfolgt erst nach 69 Tagen, während Schwefel schon nach 8 Tagen vorhanden ist.

Für Filmtabletten mit 4 mg/cm<sup>2</sup> Auftrag (Abb. 27-b) ist ebenfalls eine zeitliche Verzögerung gegenüber der Filmtabletten unter 40 °C festzustellen. Fluor ist erst nach 128 Tagen detektierbar. Filmtabletten mit 6 mg/cm<sup>2</sup> Auftrag bei beiden Temperaturen folgen diesem Befund nur im Ausmaß, nicht aber im Zeitpunkt der Detektierbarkeit von Fluor, welches bei beiden Temperaturen erst nach 128 Tagen auftritt.

Die Filmtabletten unter 25 °C (Abb. 27-c) weisen zu diesem Zeitpunkt ein deutlich geringeres Fluorverhältnis auf.

Unter der Lagerbedingung von 40 °C und niedrigerer Feuchte von 53 % r.F. zeigen die Filmtabletten mit 2 mg/cm<sup>2</sup>-Auftrag (Abb. 26-a) deutliche, zeitliche Verzögerung bei der ersten Detektion von Schwefel gegenüber den

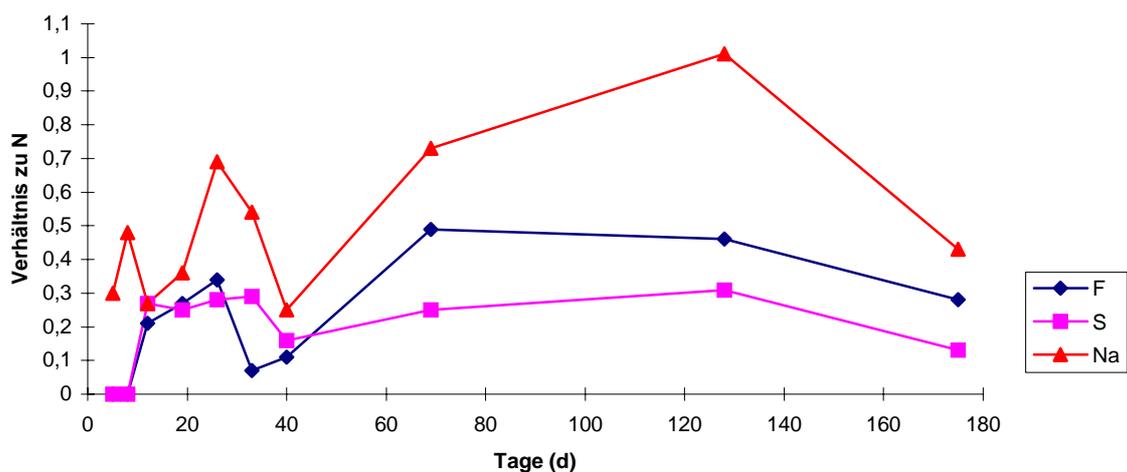
Filmtabletten mit höherer Lagerfeuchte (80 % r.F.). Schwefel tritt erst nach 33 Tagen auf, und Fluor ist in den verschiedenen Zeitpunkten nur noch vereinzelt detektierbar. Für Filmtabletten mit 4 bzw. 6 mg/cm<sup>2</sup> Auftrag (Abb. 26-b, -c) läßt sich in dem untersuchten Zeitraum kein Fluor mehr detektieren.

Diese Feststellung gilt ebenfalls für Filmtabletten, die unter 25 °C bzw. 57 % r.F. gelagert sind.

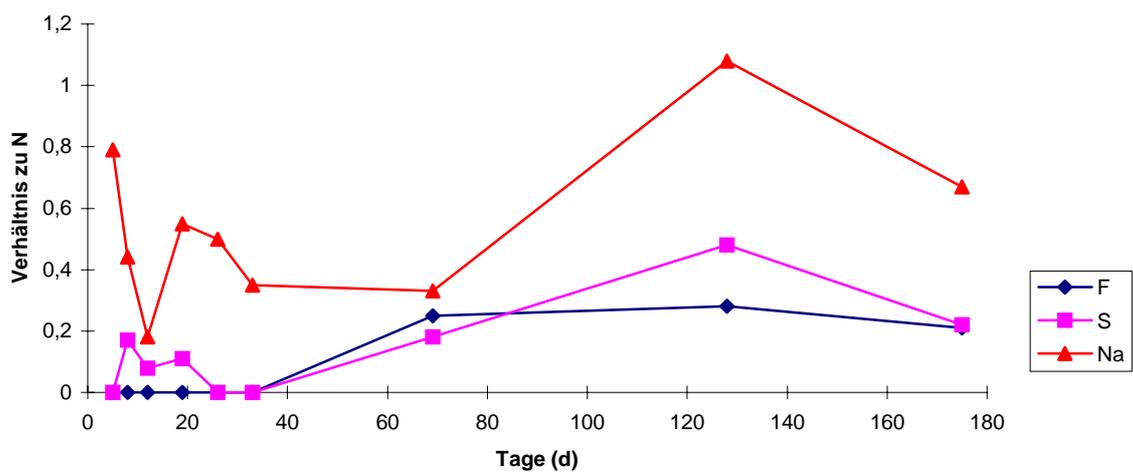
Hier spielt die Lagerfeuchte wiederum eine dominierende Rolle. Die Wanderung der Zersetzungsprodukte bzw. Wirkstoff durch die Filmschicht wird erst dadurch ermöglicht, daß genügend freies Wasser, das im Lauf der Lagerung von den Filmtabletten aufgenommen worden ist, zur Verfügung steht, um als Lösungsmittel zu dienen. Die Wanderungsgeschwindigkeit sowie die „Vielfalt der Komponenten“, die durch die Filmschicht wandern, nehmen mit zunehmender Temperatur zu, während mit zunehmender Filmdicke das Auftreten der entsprechenden Elemente auf der Außenseite der Polymerschicht und die „Vielfalt der Komponenten“ abnehmen.

**Abb. 25: Verhältnisse zwischen F, S, Na zu N bei Filmtabletten unter der Lagerbedingung von 40 °C und 80 % r.F., Auftragsmenge ca. 2 (a), 4 (b), 6 (c) mg/cm<sup>2</sup>**

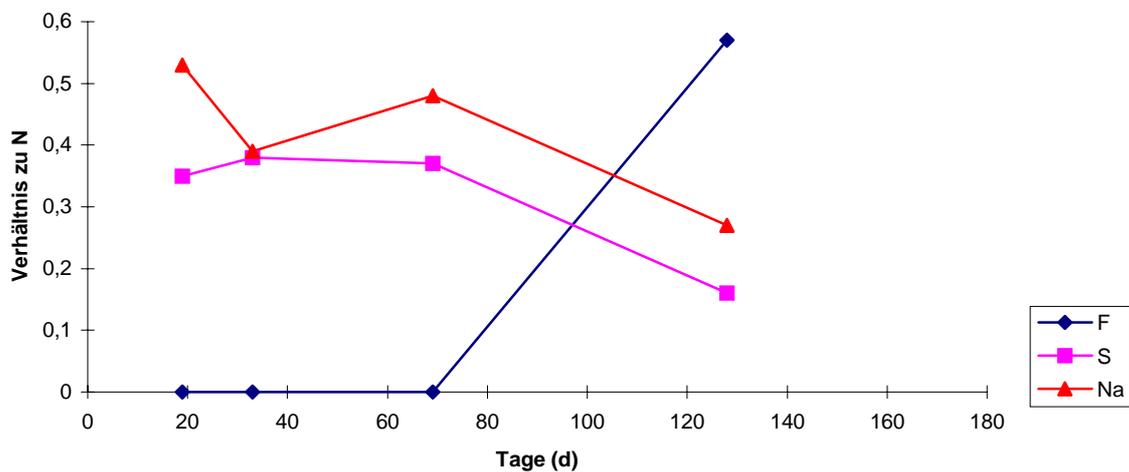
**a.**



**b.**

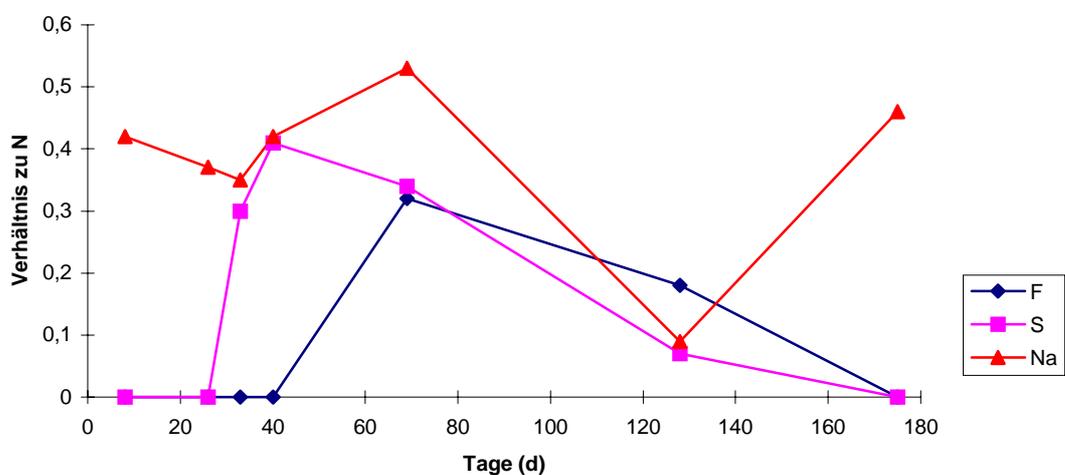


c.

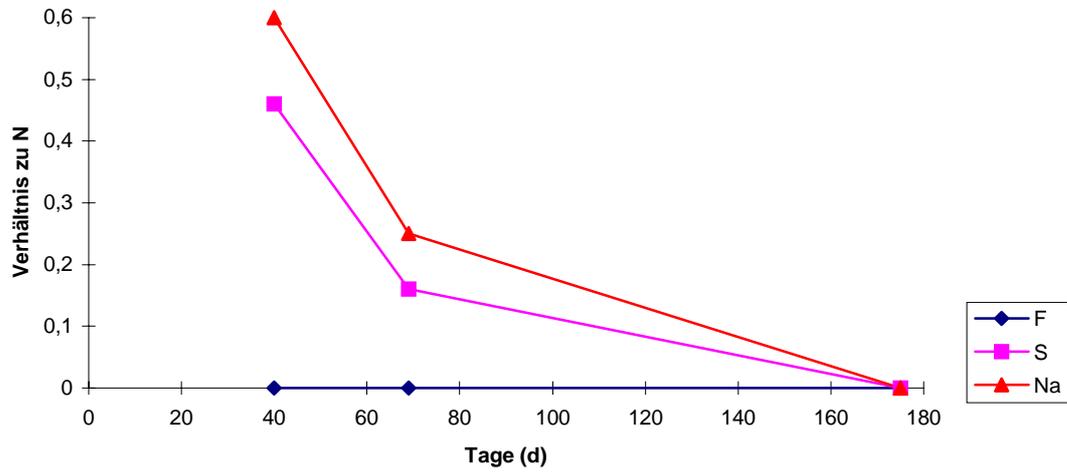


**Abb. 26: Verhältnisse zwischen F, S, Na zu N bei Filmtabletten unter der Lagerbedingung von 40 °C und 53 % r.F., Auftragsmenge ca. 2 (a), 4 (b), 6 (c) mg/cm<sup>2</sup>**

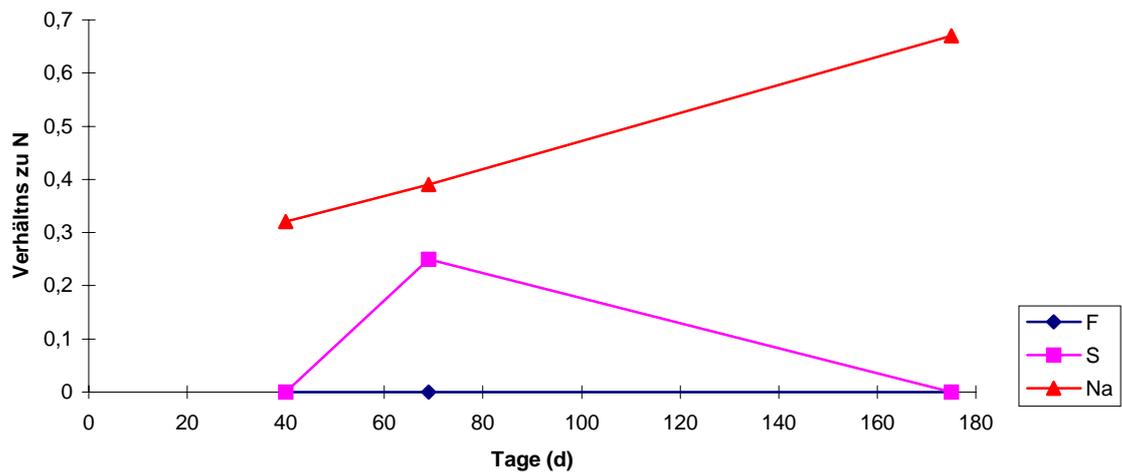
a.



b.

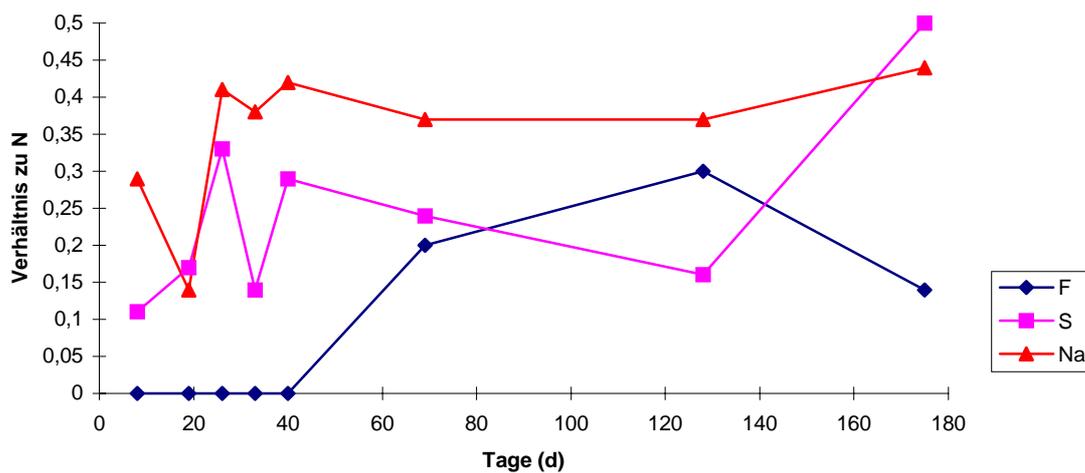


c.

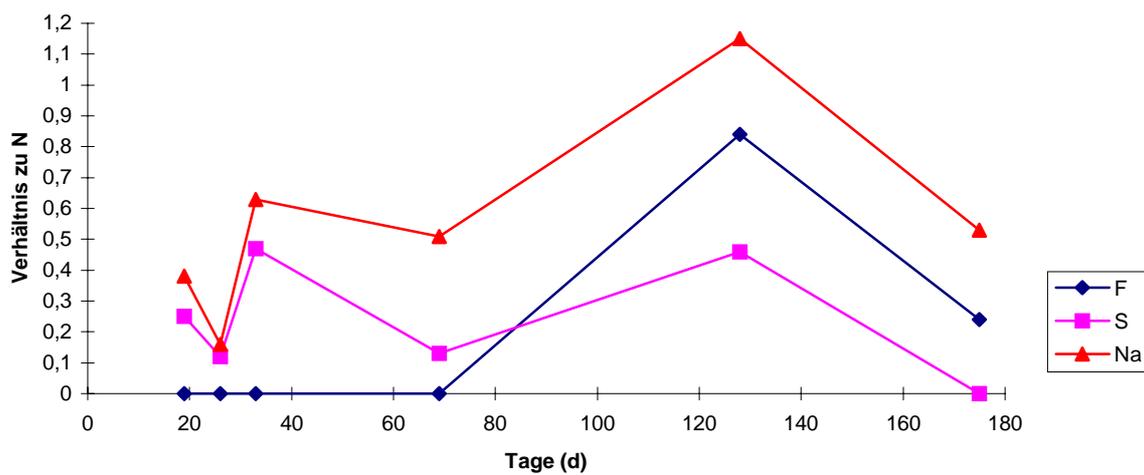


**Abb. 27: Verhältnisse zwischen F, S, Na zu N bei Filmtabletten unter der Lagerbedingung von 25 °C und 80 % r.F., Auftragsmenge ca. 2 (a), 4 (b), 6 (c) mg/cm<sup>2</sup>**

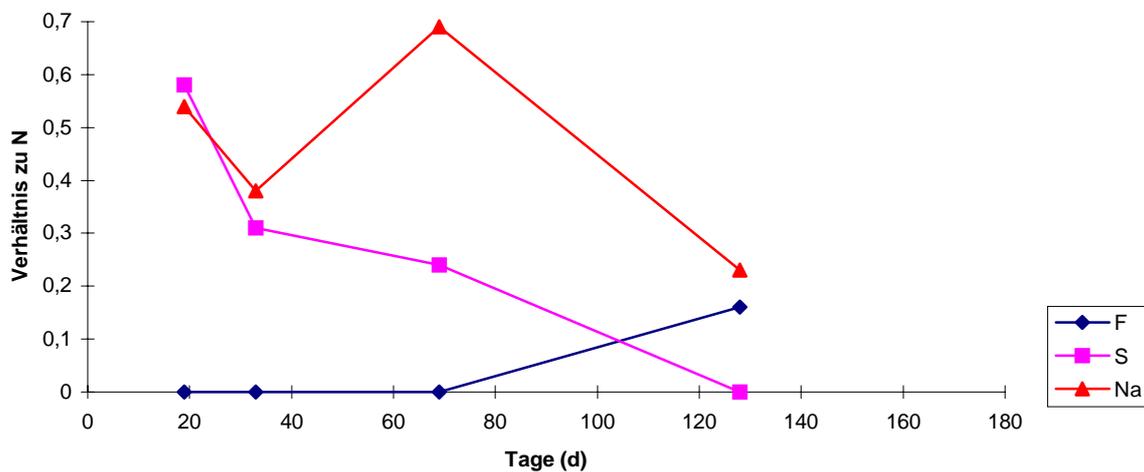
**a.**



**b.**

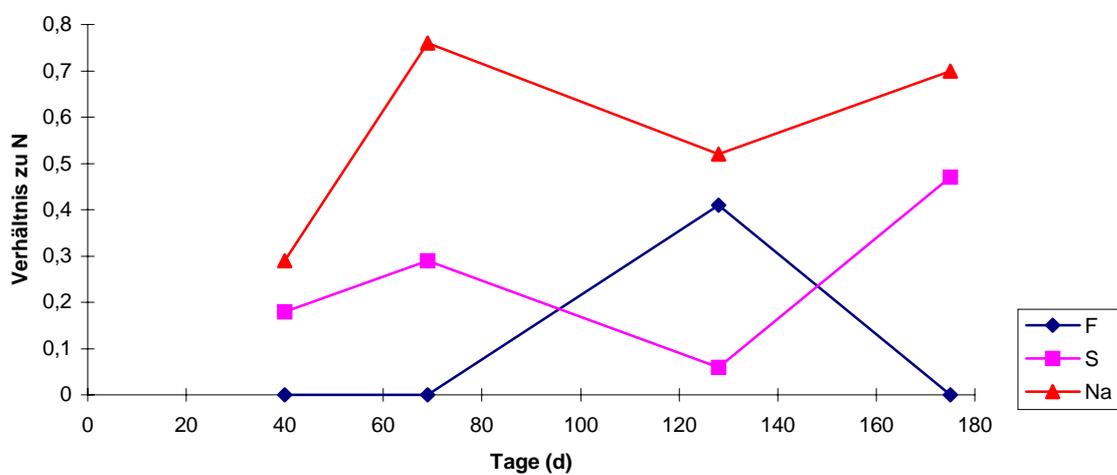


c.

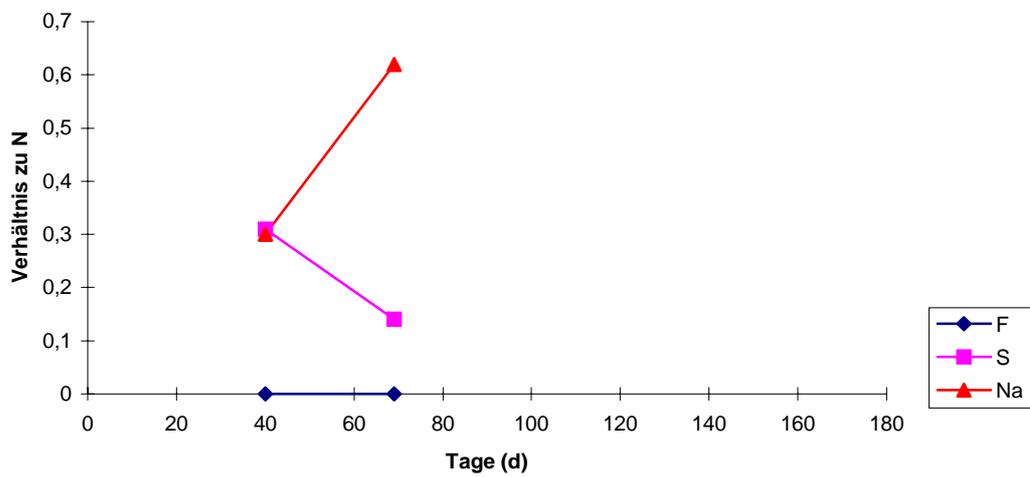


**Abb. 28: Verhältnisse zwischen F, S, Na zu N bei Filmtabletten unter Lagerbedingung von 25 °C und 57 % r.F., Auftragsmenge ca. 2 (a), 4 (b), 6 (c) mg/cm<sup>2</sup>**

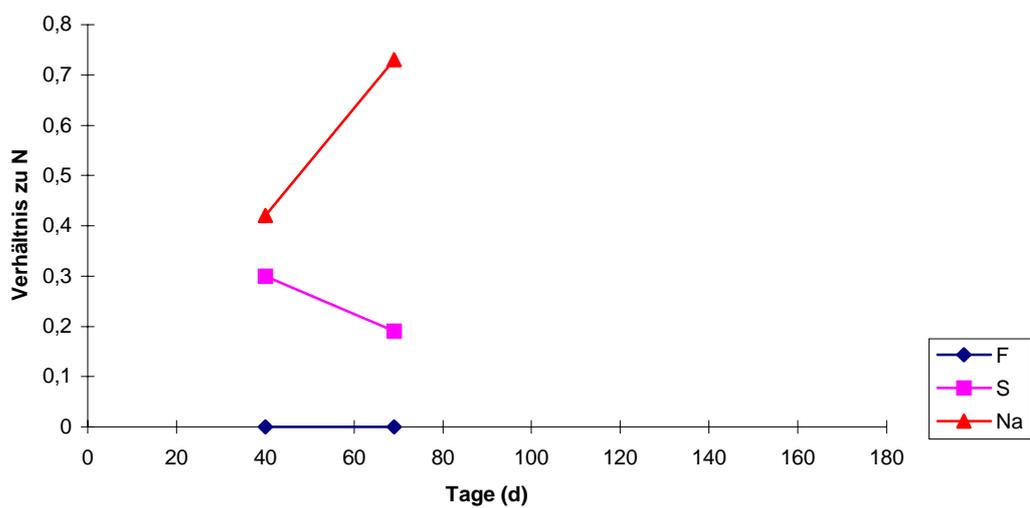
a.



b.



c.



#### 4.5. Magensaftresistenzprüfung der gelagerten Filmtabletten

Wie bereits unter 3.2.5. erwähnt, wurden die Magensaftresistenz nach DAB und zusätzlich ein Maß für die Freigabe von Wirkstoff der Filmtabletten in 0,1 n HCl-Prüflösung nach Belastung von zwei Stunden photometrisch bestimmt.

Hier soll die Frage beantwortet werden, in wieweit die Eigenschaft Magensaftresistenz des Eudragit L 30 D-55-Films ohne bzw. mit Isolierschichten in verschiedenen Dicken unter Kombinationen von unterschiedlichen Klimabedingungen verändert wurde.

Die Messungen der 0,1 n HCl-Prüflösung bei den Filmtabletten unter 25 °C und 57 % r.F. ergaben nur eine geringe Absorption (Abb. 29). Für Filmtabletten unter 40 °C und 53 % r.F. (Abb. 31) zeigten die Tablettensorten ohne Isolierschicht erst nach 180 Tagen einen erhöhten Wert in der Absorption der HCl-Prüflösung, während die Filmtablettensorten mit Isolierschicht kaum nennenswerte Werte in der Absorption anzeigten.

Anders sieht es bei den Filmtabletten aus, die unter 25 °C, 80 % r.F. gelagert wurden (Abb. 30). Die Absorption erreichte bei Filmtabletten ohne Isolierschicht bereits nach 22 Tagen ein hohes Maß; dies deutet auf eine verringerte Magensaftresistenz des Überzugsmaterials hin. Sie nahm in dem untersuchten Zeitraum kontinuierlich ab.

Bei Filmtabletten mit 2 mg/cm<sup>2</sup> -Auftragsmenge an Isolierschicht war ebenfalls bereits nach 22 Tagen eine erhöhte Absorption der HCl-Prüflösung festzustellen, während für die Filmtabletten mit 4 bzw. 6 mg/cm<sup>2</sup>-Auftragsmenge an Isolierschicht kaum eine Veränderung festzustellen war.

Unter der Lagerbedingung von 40 °C und 80 % r.F. (Abb. 32) stiegen die Absorptionen der HCl-Prüflösung von Filmtabletten ohne bzw. mit 2 mg/cm<sup>2</sup>-

Auftragsmenge an Isolierschicht noch drastischer nach 22 Tagen bis zu 66 Tagen; die Werte zu späteren Meßzeitpunkten erschienen für die Auswertung nicht mehr sinnvoll, da sich die Filmentabletten der obenerwähnten Filmentablettensorten zu einem pharmazeutisch nicht mehr akzeptablen Zustand entwickelt hatten.

Bei Filmentabletten mit 4 mg/cm<sup>2</sup>-Auftragsmenge an Isolierschicht war ab 110 Tagen eine starke Absorption der HCl-Prüflösung zu vermerken, während für Filmentabletten mit 6 mg/cm<sup>2</sup>-Auftragsmenge an Isolierschicht erst ab 132 Tagen eine Veränderung zu registrieren war, die jedoch im Vergleich zu Filmentabletten mit 4 mg/cm<sup>2</sup>-Auftragsmenge deutlich geringer ausfiel. Die Absorption stieg dann stetig.

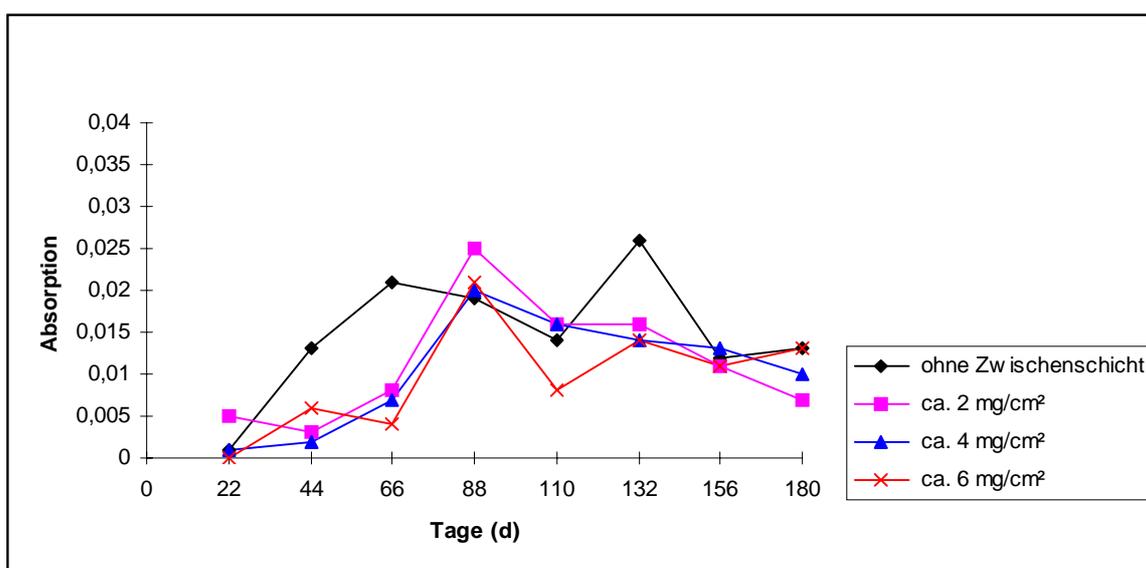
Den oben aufgeführten Beobachtungen und Feststellungen liegen offenbar verschiedene Ursachen zugrunde.

Für die Aufhebung oder zumindest eine Verminderung der magensaftresistenten Eigenschaft des Überzugsmaterials ist das Eindringen von R-COOH-ionisierenden Komponenten des Wirkstoffes entscheidend. Durch die Einwanderung dieser Komponente in das Überzugsmaterial, die entsprechend ihrer physikalisch-chemischen Eigenschaft eine alkalische Umgebung verursacht, wurden die Säuregruppen des Überzugsmaterials ionisiert. Der Überzug wurde hydrophiler. Es verringerte sich, langsam von innen nach außen fortschreitend, seine ursprüngliche magensaftresistente Eigenschaft. Wieweit diese Veränderung stattgefunden hat, hängt davon ab, wie weit die Komponente in die magensaftresistente Schicht eingedrungen ist, was wiederum von der Lagerbedingung abhängt. Hohe Feuchte war für den Effekt eine günstige Voraussetzung, der durch höhere Temperatur noch verstärkt wurde.

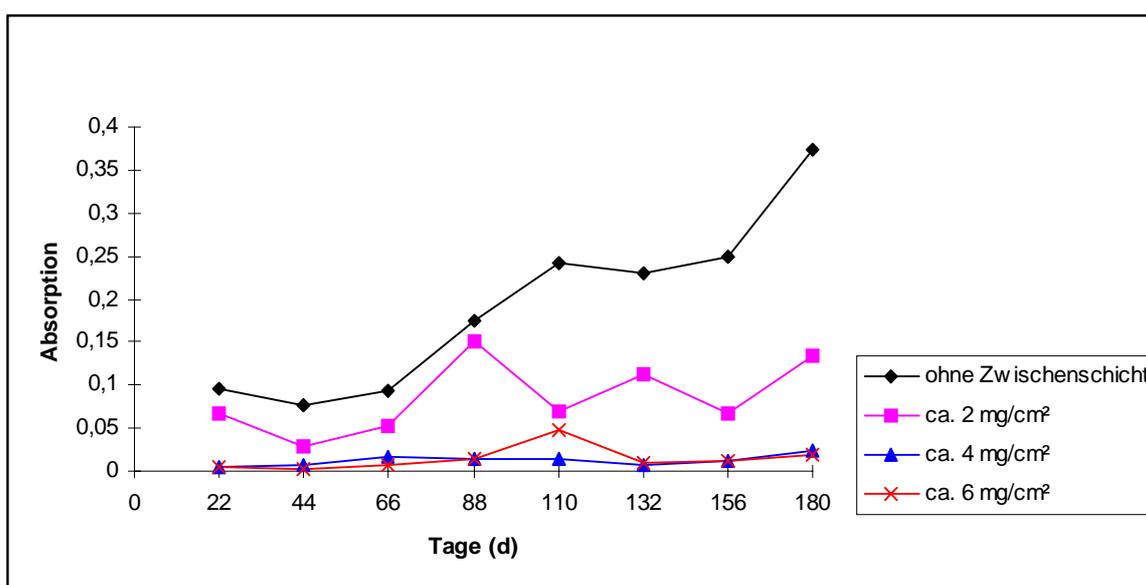
Es läßt sich weiterhin erkennen, daß der durch Ionisation erfolgende Verlust der magensaftresistenten Eigenschaft durch zunehmende Dicke der Isolierschicht, besonders deutlich bei hoher Lagerfeuchte und -temperatur, verzögert wird.

Diese Aussagen werden unterstützt durch die Ergebnisse der XPS-Messungen, die unter 4.4.2. erhalten worden waren.

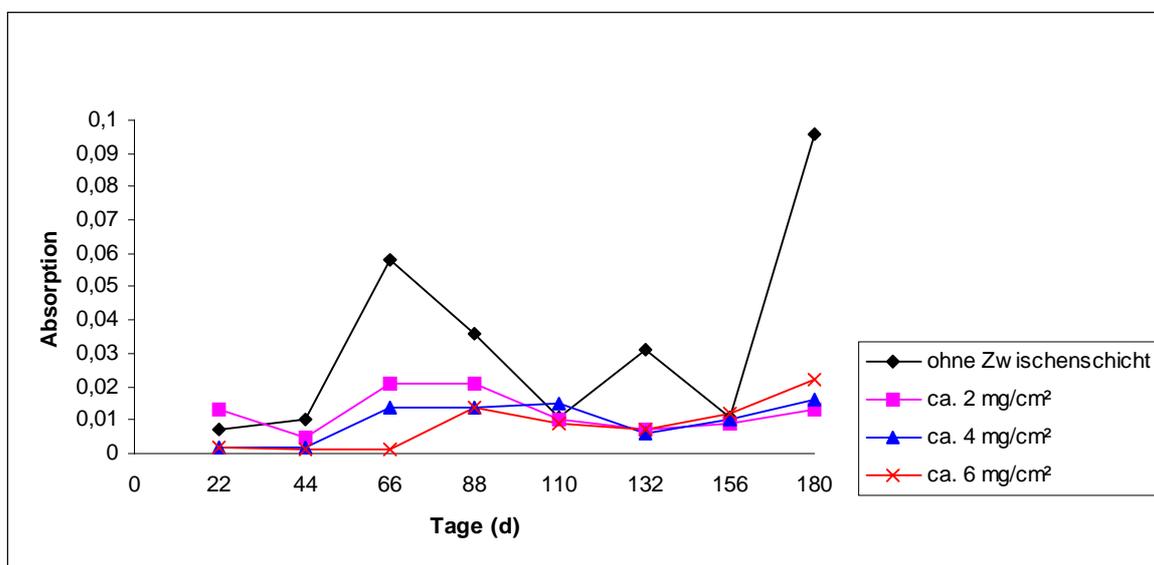
**Abb. 29: Freigabe des Wirkstoffes nach 2 Stunden Belastung in 0,1 n HCL von Filmtabletten mit der Lagerbedingung 25 °C, 57 % r.F.**



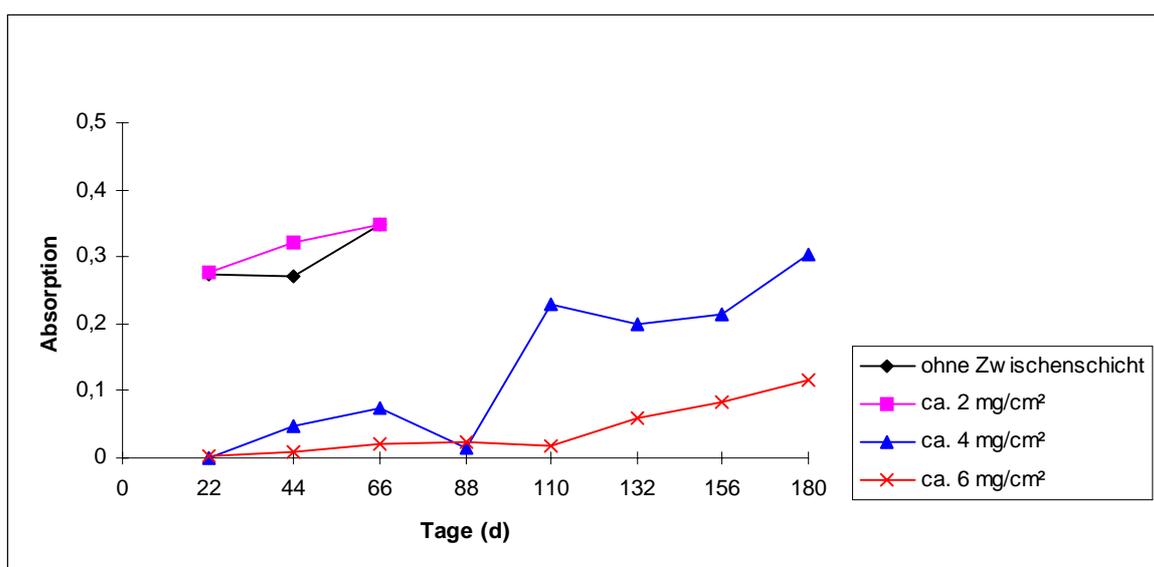
**Abb. 30: Freigabe des Wirkstoffes nach 2 Stunden Belastung in 0,1 n HCL von Filmtabletten mit der Lagerbedingung 25 °C, 80 % r.F.**



**Abb. 31: Freigabe des Wirkstoffes nach 2 Stunden Belastung in 0,1 n HCL von Filmtabletten mit der Lagerbedingung 40 °C, 53 % r.F.**



**Abb. 32: Freigabe des Wirkstoffes nach 2 Stunden Belastung in 0,1 n HCL von Filmtabletten mit der Lagerbedingung 40 °C, 80 % r.F.**



## **4.6. Gehaltsbestimmung**

Die Gehaltsbestimmung erfolgte nach der unter 3.2.6. aufgeführten Methode. Parallel dazu wurde die farbliche Veränderung der Zubereitung zu entsprechenden Zeitpunkten mit dem Auge beurteilt und vermerkt.

### **4.6.1. Aussehen und Zustand der Proben**

Die farbliche Veränderung sowie das Aussehen der Proben wurden qualitativ verfolgt. Dabei wurden die Proben gegen einen weißen Untergrund und unter Tageslicht beobachtet.

Die Proben waren am Anfang entweder weiß oder im Fall ohne Isolierschicht schwach gelblich (Tab. 12); dies signalisierte aber noch keine meßbare Zersetzung des Produktes.

Bei fortschreitender Lagerung bis zu dem jeweils untersuchten Zeitpunkt änderte sich die Farbe der Proben kontinuierlich. In Tabelle 12 sind die Veränderungen über den untersuchten Zeitraum zusammengefaßt.

Die Filmtabletten unter 25 °C und 57 % r.F. veränderten sich in ihrem Aussehen langsam und nicht so intensiv, am langsamsten die Filmtabletten mit 4 bzw. 6 mg/cm<sup>2</sup>-Auftrag an HPMC 645 als Isolierschicht.

Bei etwa gleicher relativer Feuchte von 53 % r.F., jedoch 40 °C anstatt 25 °C, änderten sich die Farben der Filmtabletten mit Auftragsmengen von 4 bzw. 6 mg/cm<sup>2</sup> an HPMC aber wesentlich schneller und intensiver.

Die Proben unter 25 °C und 80 % r.F. veränderten sich farblich sehr rasch bereits nach 44 Tagen von weiß über schwachgelb bis zu braun, besonders bei

Filmtabletten ohne Isolierschicht. Am drastischsten erlitten die Filmtabletten unter 40 °C und 80 % r.F. Farbveränderungen. Sie veränderten sich bereits nach Tagen zu braun, und nach 88 Tagen waren alle Filmtabletten-Sorten schwarz.

Der raschen Farbveränderung, die eine Zersetzung des Wirkstoffes zu farbigen Produkten signalisierte - besonders bei Filmtabletten ohne Isolierschicht -, liegen zwei mögliche Wege zugrunde:

Einerseits hydrolysierte der Wirkstoff vermutlich durch bereits in den Tabletten vorhandenes oder durch die Lagerung bis in den Kern eingedrungenes Wasser. Andererseits trat bei Filmtabletten ohne Isolierschicht innerhalb kurzer Zeit nach Lösen eines Teils der oberflächennahen Wirkstoffmenge im bereits in Tabletten vorhandenen oder von außen eindiffundierten Wasser eine Wechselwirkung ein zwischen den Wirkstoffmolekülen und den Carboxylgruppen des magensaftresistenten Überzugsmaterials. Der pH-Wert sank vermutlich lokal, eine chemische Reaktion führte zu Farbveränderung. Zersetzungsprodukte konnten in diesem Stadium jedoch noch nicht erfaßt werden.

Dazu wird folgende Hypothese aufgestellt:

Die Isolierschicht verzögerte das Auftreten dieser Wechselwirkung. Gelöster Wirkstoff diffundierte zunächst in geringerer Konzentration in die Isolierschicht. In einer Zone der Isolierschicht konnte der pH durch ihm entgegen diffundierendes Wasser mit niedrigerem pH gesenkt werden. Dadurch kam es offenbar zur selben chemischen Zersetzung, die stark gefärbte Produkte ergab.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß niedrige Lagerfeuchte und -temperatur, sowie zunehmende Dicke der Isolierschicht die Verfärbungsreaktion behindern. Höhere Lagerfeuchte und -temperatur beschleunigen jedoch deutlich diese Reaktion. Eine Differenzierung nach der Dicke der Isolierschicht ging wegen der Farbvertiefung verloren.

**Tab. 12: Farben der Filmtabletten im Lauf der Lagerung**

		<b>Tage (d)</b>					
		<b>0</b>	<b>22</b>	<b>44</b>	<b>88</b>	<b>110</b>	<b>180</b>
<b>Art der Filmtabletten</b>	<b>r.F. (%)</b>	<b>Temperatur (°C)</b>					
<b>25</b>							
<b>Ohne Isolierschicht</b>	<b>57</b>	Schwach gelb	Schwach gelb	gelb	gelbbraun	gelbbraun	gelbbraun
<b>2 mg/cm<sup>2</sup></b>		weiß	weißgelblich	weißgelblich	gelbbraun	gelbbraun	gelbbraun
<b>4 mg/cm<sup>2</sup></b>		weiß	weiß	weißgelblich	gelblich	gelblich	gelblich
<b>6 mg/cm<sup>2</sup></b>		weiß	weiß	weißgelblich	gelblich	gelblich	gelblich
<b>40</b>							
<b>Ohne Isolierschicht</b>	<b>80</b>	Schwach gelb	gelb	braun	braun	braun	braun
<b>2 mg/cm<sup>2</sup></b>		weiß	gelbbraun	braun	braun	braun	braun
<b>4 mg/cm<sup>2</sup></b>		weiß	gelbbraun	braun	braun	braun	braun
<b>6 mg/cm<sup>2</sup></b>		weiß	gelbbraun	braun	braun	braun	braun
<b>53</b>							
<b>Ohne Isolierschicht</b>	<b>53</b>	Schwach gelb	gelblich	gelbbraun	gelbbraun	gelbbraun	braun
<b>2 mg/cm<sup>2</sup></b>		weiß	gelblich	gelb	gelbbraun	gelbbraun	gelbbraun
<b>4 mg/cm<sup>2</sup></b>		weiß	Schwach gelb	gelblich	gelbbraun	gelbbraun	gelbbraun
<b>6 mg/cm<sup>2</sup></b>		weiß	Schwach gelb	gelblich	gelbbraun	gelbbraun	gelbbraun
<b>80</b>							
<b>Ohne Isolierschicht</b>	<b>80</b>	Schwach gelb	braun	braun	schwarz	schwarz	schwarz
<b>2 mg/cm<sup>2</sup></b>		weiß	braun	braun	schwarz	schwarz	schwarz
<b>4 mg/cm<sup>2</sup></b>		weiß	braun	braun	schwarz	schwarz	schwarz
<b>6 mg/cm<sup>2</sup></b>		weiß	braun	braun	schwarz	schwarz	schwarz

#### **4.6.2. Gehaltbestimmung der gelagerten Filmtabletten**

Die Abnahme des Gehaltes des Wirkstoffes war bei allen unter milden Belastungen gelagerten Tablettensorten im untersuchten Zeitraum nicht sehr hoch, was jedoch für die Lagerbedingung 40 °C, 80 % r.F. nicht gilt.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 13 aufgelistet.

Bei Filmtabletten unter 25 °C und 57 % r.F. nahm der Gehalt bei allen Filmtablettensorten kaum ab. Während unter 25 °C, 80 % r.F. und 40 °C, 53 % r.F. die Abnahme des Gehaltes 2 bis 8% beträgt, nahm der Gehalt unter 40 °C, 80 % r.F. drastisch ab. Der Verlust betrug ca. 25 % bis hin zu ca. 40 % in dem untersuchten Zeitraum. Unter dieser Lagerbedingung zeigt es sich tendenziell, daß nach einer gewissen Lagerzeit die Abnahme des Gehaltes von Wirkstoff durch die Existenz bzw. durch die zunehmende Dicke der Isolierschicht begünstigt wird.

Die Ergebnisse nach Lagerung bei 40 °C und 80 % r.F. lassen die Frage aufkommen, ob es sinnvoll ist, eine wasserlösliche Isolierschicht zu verwenden, da die Filmtabletten mit Isolierschichten und dann mit zunehmender Schichtdicke zu einem stärkeren Verlust an Wirkstoffgehalt tendierten.

Damit korreliert, daß der Wassergehalt im Laufe der Lagerung mit zunehmender Dicke der Isolierschicht stark zugenommen hatte. Der mobile Wasseranteil, in diesem Fall anscheinend genügend hoch, löste Wirkstoff vermutlich auch im Kern. Es bildet sich vermutlich eine alkalische, gesättigte Lösung in der Umgebung der Wirkstoffpartikel im Kern. Die chemische Stabilität des Wirkstoffs im Kern scheint trotz alkalischer Umgebung gering zu sein.

**Tab. 13 : Gehalt an Pantoprazol-Natrium- Sesquihydrat in % des durchschnittlichen Anfangsgehaltes im Lauf der Lagerung**

		<b>Tage (d)</b>				
		<b>22</b>	<b>44</b>	<b>88</b>	<b>110</b>	<b>180</b>
<b>Art der Filmtabletten</b>	<b>r.F. (%)</b>	<b>Temperatur (°C)</b>				
<b>25</b>						
<b>ohne Zwischenschicht</b>	57	101	101	97,2	99,4	101
<b>2 mg/cm<sup>2</sup></b>		98,9	100	97,1	98,5	99,5
<b>4 mg/cm<sup>2</sup></b>		101	102	98,9	98,4	97,3
<b>6 mg/cm<sup>2</sup></b>		102	97,4	98,6	98,8	101
<b>40</b>						
<b>ohne Zwischenschicht</b>	80	97,3	96,5	99,2	98,6	94,7
<b>2 mg/cm<sup>2</sup></b>		99,2	95,2	96,4	97,9	92
<b>4 mg/cm<sup>2</sup></b>		96,8	95,5	94,9	97,4	97,4
<b>6 mg/cm<sup>2</sup></b>		98,5	94,9	92,9	96,6	96,8
<b>25</b>						
<b>ohne Zwischenschicht</b>	53	97,1	97,9	92,6	97,3	97,6
<b>2 mg/cm<sup>2</sup></b>		98,7	95,9	93,9	98,8	96,2
<b>4 mg/cm<sup>2</sup></b>		100	98,3	96,4	97,9	96,1
<b>6 mg/cm<sup>2</sup></b>		99,6	98,3	98	94,3	92,3
<b>40</b>						
<b>ohne Zwischenschicht</b>	80	98,2	98,4	90,9	90,4	74,7
<b>2 mg/cm<sup>2</sup></b>		100	97,3	94,6	88,9	69,7
<b>4 mg/cm<sup>2</sup></b>		97,7	101	87,3	80,3	61,7
<b>6 mg/cm<sup>2</sup></b>		96,9	97,4	86,8	81,6	66,6

## Zusammenfassende Diskussion

Der Wassergehalt stieg bei allen Filmtablettensorten im Verlauf der Lagerung in unterschiedlichen Maßen an.

Erwartungsgemäß nahmen Filmtabletten unter hoher Lagerfeuchte (80 % r.F.) mehr Wasser auf im Vergleich zu den unter niedrigeren Feuchten (53, 57 % r.F.) gelagerten Filmtabletten. Dieser Effekt wurde verstärkt durch die höhere Lagertemperatur (40 °C) – in Widerspruch zu der bisherigen Erkenntnis, daß HPMC bei Erhöhung der Lagertemperatur unter gleicher Lagerfeuchte wegen der Schwächung von Wasserstoffbrückenbindungen weniger Wasser aufzunehmen vermag. Dabei zeigte sich tendenziell, daß Filmtabletten ohne Zwischenschicht (oder Isolierschicht) am wenigsten Wasser aufgenommen hatten, während bei Filmtabletten mit Isolierschichten eine Zunahme des Wassergehalts mit zunehmender Schichtdicke einhergeht.

Die Tatsache, daß der Wassergehalt der Filmtabletten unter 80 % r.F. und bei steigender Lagertemperatur ( von 25 °C auf 40 °C) unüblich zunahm, legt die Vermutung nahe, daß weitere Vorgänge in dem Geschehen eine Rolle spielen würden. Folgende Hypothese wurde aufgestellt:

Aufgrund der hohen Umgebungsfeuchte nahmen die Filmtabletten große Menge an Wasser auf. Ein Teil des eingedrungenen Wassers lagert sich zwischen den Polymerketten ein und bringt die Polymerstruktur zum Quellen, während ein Teil als freies Wasser die Zwischenschicht bis zum Kern durchwandert und dort einen Anteil des Natriumsalzes des Wirkstoffes löst. Die Na-Ionen, von Wasser solvatisiert, wandern aufgrund ihres kleinen Ionenradius schnell im Austausch gegen  $H^+$  von freiem Wasser in Richtung Zwischen- und magensaftresistente Schicht. Der gelöste anionische Teil des Wirkstoffes wird ebenfalls hydratisiert und wandert in Richtung Filmschichten, jedoch wegen der Größe langsamer als  $Na^+$ . Dieser Befund wurde durch die Ergebnisse der XPS-Messungen

unterstützt. Beide Ionen des Wirkstoff-Salzes in seiner solvatisierten Form bewirken vermehrte Wasserbindung in der Zwischenschicht. Eine Zunahme der Temperatur verstärkt und beschleunigt die Dissoziation und die Diffusion. Dieser Vorgang konkurriert mit dem Effekt der Schwächung von Wasserstoffbrückenbindungen und überwiegt offenbar bei hoher Temperatur und Lagerfeuchte. Mit zunehmender Dicke der Zwischenschicht kann sich dieser Effekt verstärken. Gleichzeitig wird mehr Raum zur Einlagerung des aufgenommenen Wassers geboten.

Bei niedrigen Lagerfeuchten (53, 57 % r.F.) sind die Verläufe der Wasseraufnahme untereinander ähnlich, eine deutliche Zunahme des Wassergehaltes erfolgt bei allen Tablettensorten in den ersten 22 Tagen (ob ohne oder mit verschieden dicken Zwischenschichten); die maximal erreichten Mengen unterscheiden sich kaum voneinander und sind im gesamten Verlauf der Lagerdauer viel niedriger als bei hoher Lagerfeuchte.

Weitere Effekte des unterschiedlichen Verhaltens bei der Wasseraufnahme der Zubereitungen unter Kombination verschiedener, klimatischer Bedingungen konnten mit Hilfe anderer analytischer Methoden erfaßt werden.

Die Bestimmung der Freigabemenge des Wirkstoffes in der 0,1 n HCl-Prüflösung nach 2 h Belastung gilt als Hinweis darauf, wieweit sich die Magensaftresistenz der Filmtabletten im Lauf der Lagerung verändert hatte. Dabei schien die Magensaftresistenz der Filmtabletten unter niedriger Lagerfeuchte und -temperatur ( 25 °C, 57 % r.F.) bei allen Tablettensorten in dem genannten Zeitraum stabil. Dieses gilt selbst für die Tabletten ohne Isolierschicht. Bei niedriger Feuchte und erhöhter Temperatur (40 °C, 53 % r.F.) gilt es ebenfalls. Damit korreliert, daß unter niedriger Lagerfeuchte wenig Wasser aufgenommen werden konnte. So konnte nur wenig Wirkstoff in Lösung gehen und R-COOH- ionisierende Komponenten in die magensaftresistente Schicht wandern. Damit wurde eine mögliche

Wechselwirkung zwischen diesen Komponenten und magensaftresistentem Überzugsmaterial minimiert.

Unter hoher Lagerfeuchte (80 % r.F.) und 25 °C ergab sich für Filmtabletten ohne und mit einer dünnen Zwischenschicht bereits nach 22 Tagen eine erhöhte Freigabe der Summe aller mittels UV- Absorption messbarer Komponenten aus dem Wirkstoff. Vermutlich fand hier schon eine Ionisation der Säuregruppen des Überzugsmaterials durch basische Komponenten statt. Der Effekt stieg kontinuierlich im untersuchten Zeitraum an. Die Dicke der Zwischenschicht (4 bzw. 6 mg/cm<sup>2</sup>) hatte kaum einen Einfluß. Vermutlich konnte die verlängerte Diffusionstrecke des gelösten Wirkstoffs bzw. basischer Komponenten aus ihm in den magensaftresistenten Überzug im untersuchten Zeitraum einen schnellen Kontakt mit dem Überzugsmaterial verhindern und dadurch die Ionisation der Säuregruppen und damit die Verminderung der magensaftresistenten Eigenschaft des Überzugs unterbinden.

Bei Lagerung unter gleicher Lagerfeuchte aber erhöhter Temperatur (40 °C) nahm die Magensaftresistenz von Tabletten ohne und mit dünner Zwischenschicht noch deutlicher ab. Es ist anzunehmen, daß die Löslichkeit des Wirkstoffes durch die erhöhte Temperatur zunahm, wodurch größere Menge von R-COOH- ionisierenden Komponenten aus dem Wirkstoff an bzw. in die magensaftresistente Schicht gelangen konnten. Für Tabletten mit dickeren Zwischenschichten (4 und 6 mg/cm<sup>2</sup>) traten nennenswerte Veränderungen erst nach 110 bzw. 132 Tagen der Lagerdauer auf. Die zunehmenden Dicken der Zwischenschichten boten hier erst gegen Ende des untersuchten Zeitraums nicht mehr genügend Schutz für die Trennung vom Kern und magensaftresistentem Überzug im Vergleich zur Lagerung bei gleicher Feuchte, aber niedrigerer Temperatur. Sie verzögerten also den Kontakt. Offensichtlich nahm hier bei erhöhter Temperatur nicht nur die gelöste Menge, sondern auch die

Wanderungsgeschwindigkeit von R-COOH- ionisierenden Komponenten aus dem Wirkstoff zu.

Die oben diskutierten Befunde werden unterstützt durch die Ergebnisse, die bei der Untersuchung der Wanderung des Wirkstoffes und/oder seiner Zersetzungsprodukte durch die HPMC-Schicht gewonnen wurden, gemessen als Elemente Fluor, Schwefel und Natrium mit Hilfe der XPS.

Bei niedriger Lagerfeuchte (53, 57 %) treten die Elemente, welche ein Durchdringen des Wirkstoffes bzw. von Zersetzungsprodukten durch die Zwischenschicht signalisieren sollten, kaum auf. Erhöhte Temperatur zeigte keinen Effekt. Es bestätigt sich hier, daß ein schneller Kontakt zwischen R-COOH- ionisierenden Komponenten aus dem Wirkstoff und magensaftresistenter Schicht nicht gegeben ist, wenn nicht genügend freies Wasser, das im Lauf der Lagerung von den Filmtabletten aufgenommen worden ist, als Lösungsmittel zur Verfügung steht.

Unter hoher Lagerfeuchte zeigen sich deutliche Signale der untersuchten Elemente im Außenbereich der Zwischenschicht. Sie unterscheiden sich jedoch in ihrem Ausmaß und dem Zeitpunkt, ab dem die Elemente detektierbar sind. Hier ist, offenbar wegen genügend freiem Wasser, die Wanderung von R-COOH- ionisierenden Komponenten aus dem Wirkstoffes durch die Zwischenschicht möglich. Mit zunehmender Dicke der Zwischenschicht verzögerte sich der Zeitpunkt der Detektierbarkeit der Elemente. Durch Erhöhung der Temperatur nahmen aber die Wanderungsgeschwindigkeit und das Ausmaß wegen der besseren Löslichkeit zu.

Trotz der geringen Veränderung der Magensaftresistenz des Überzugs bei niedriger Lagerfeuchte erfuhr die Zubereitung eine farbliche Veränderung.

Unter niedriger Feuchte und Temperatur (20 °C, 57 % r. F.) veränderte sich die Farbe kontinuierlich, jedoch nur langsam und nicht zu intensiv. Je dicker die Isolierschicht war, um so weniger veränderte sich die Ursprungsfarbe der

Zubereitung. Ebenso war es bei Filmtabletten unter 40 °C und 53 % r.F.. Diese Beobachtung korreliert mit dem Wassergehalt. Da in die entsprechenden Zubereitungen nur wenig Wasser aufgenommen wurde, ist das Ausmaß der Zersetzung des Wirkstoffes durch Hydrolyse wahrscheinlich auch gering. Die Ergebnisse der Magensaftresistenzprüfung lassen sich die Vermutung zu, daß sich die Zersetzung des Wirkstoffes der Tabletten auf den Tablettenkern bzw. teilweise auf die Zwischenschicht beschränkte. Wäre sie im Überzugsmaterial abgelaufen, hätte dies eine deutliche Veränderung der magesaftresistenten Eigenschaften des Überzugs zur Folge gehabt.

Anders sind die Befunde für Lagerung bei 25 °C, 80 % r.F.. Hier änderte sich die Farbe der Tabletten rasch und intensiv. Die Zersetzung des Wirkstoffes aufgrund der Hydrolyse bei Filmtabletten ohne und mit dünner Zwischenschicht (2 mg/cm<sup>2</sup>) fand im Zusammenhang mit den Daten der Magensaftresistenzprüfung nicht nur im Kern und in der Isolierschicht statt, sondern offenbar auch in hohem Maß in der magesaftresistenten Schicht. Bei dickerer Isolierschicht (4 und 6 mg/cm<sup>2</sup>-Auftrag) lief die Zersetzung wohl wiederum nur im Kern und in der Zwischenschicht ab.

Am drastischsten erfuhren die Filmtabletten unter 40 °C und 80 % r.F. eine Farbänderung, was auf deutliche Zersetzung auch in der äußeren Polymerschicht hindeutet.

Nun ist die Frage zu stellen, welches Ausmaß die Zersetzung des Wirkstoffes bei den untersuchten Bedingungen unter Anwendung von Zwischenschichten angenommen hatte.

Unter 25 °C, 57 % r.F. nahm der Gehalt im untersuchten Zeitraum kaum ab, bei 25 °C, 80 % und 40 °C, 53 % r.F. aber um 2-8 %, und unter 40 °C, 80 % r.F. in großem Ausmaß. Der Verlust beträgt ca. 25 % bis hin zu ca. 40 % im untersuchten Zeitraum.

Damit korreliert, daß der Wassergehalt im Lauf der Lagerung mit zunehmender Dicke der Isolierschicht enorm zugenommen hatte. Der mobile Wasseranteil, in diesem Fall anscheinend genügend hoch, löst die Substanz vermutlich auch im Kern. Es bildet sich im Kern eine alkalisch gesättigte Lösung in der Umgebung der Wirkstoffpartikel. Die chemische Stabilität des Wirkstoffs im Kern scheint trotz „alkalischer Umgebung“ gering zu sein.

Die Ergebnisse der Gehaltbestimmung zeigen überraschenderweise, daß die Abnahme des Gehaltes von Wirkstoff im Zusammenhang mit höherer Feuchte und Temperatur (80 % r.F., 40 °C) tendenziell durch die Existenz bzw. zunehmende Dicke der Isolierschicht begünstigt wird.

Das Verwenden eines wasserlöslichen Polymers (hier HPMC) als Zwischenschicht scheint bei Lagerung unter strenger klimatischer Bedingung, d.h. hoher Feuchte und Temperatur, ungeeignet zu sein.

## 5. Zusammenfassung

In Filmtabletten, die im Kern einen äußerst säureempfindlichen, als Alkalisalz basischen Wirkstoff enthalten und die mit magensaftresistentem Film überzogen sind, ergeben sich Inkompatibilitäten mit freien Carboxylgruppen in der Filmhülle. Diese Wechselwirkungen sollten untersucht werden.

Freie Säuregruppen im Polymer des Überzugs können beim Kontakt mit dem säureempfindlichen Wirkstoff dazu führen, daß einerseits der Wirkstoff im Laufe der Lagerung deutlich zersetzt wird und andererseits das Schutzvermögen des Überzugsmaterials gegenüber dem Magensaft durch Hydrolyse der Säuregruppen in Anwesenheit von basischem Wirkstoff vermindert wird.

Daraus resultiert die Frage, inwieweit eine Trennung des Kerns von magensaftresistentem Überzugsmaterial einen positiven Beitrag zur Erhöhung der Stabilität der Zubereitung leistet und ob der Effekt quantifizierbar ist.

Dieses Konzept ist offenbar bereits in Fertigarzneimitteln mit Wirkstoffen aus der Gruppe der Protonenpumpenhemmer realisiert worden.

Pantoprazol-Natrium-Sesquihydrat als Modellwirkstoff wurde mit Mannitol (Pearlitol® 60) als Tablettenhilfsstoff und einer wässrigen Povidonlösung in der Wirbelschicht granuliert. Das Granulat wurde unter Zusatz von Magnesiumstearat als Schmiermittel zu Kernen tablettiert, die mit Eudragit L 30 D-55 aus wässriger Dispersion als magensaftresistentem Material in einer Schichtdicke von etwa 50 µm überzogen wurden. Das Überziehen wurde in einem instrumentierten Aeromatic MP1- Pulver Coater unter eng kontrollierten Bedingungen durchgeführt.

Als Mittel zur Trennung wurde, unter Berücksichtigung der zu fordernden, kurzen Zerfallzeit der Filmtabletten in künstlichem Darmsaft, eine Zwischenschicht aus einem wasserlöslichem Polymer (HPMC 645) verwendet. Diese Zwischenschicht wurde in ihren Schichtdicken zwischen etwa 15 und 45 µm variiert.

Zunächst wurde ein geeignetes Verfahren für das Auftragen von Schichten aus HPMC und Eudragit L 30 D-55 auf die Tabletten entwickelt. REM-Aufnahmen der unter verschiedenen Bedingungen und Verfahrensvarianten erhaltenen Filmtabletten und die Prüfung auf Magensaftresistenz nach DAB dienen als Qualitätskriterien zur Optimierung. Außerdem konnte ein Auftragsverfahren verwendet werden, bei dem das Beschichten der Tabletten mit verschiedenen Polymeren unmittelbar nacheinander durchgeführt werden kann, ohne dabei gegenüber einem Auftragen mit größerem zeitlichen Abstand große

Beeinträchtigung der Beschaffenheit der Filmoberfläche sowie des Zerfallsverhaltens im künstlichen Verdauungssaft zu verursachen.

Die Filmtabletten wurden mit folgenden Methoden untersucht:

- REM-Aufnahme zur Dickenbestimmung der Filme
- Bestimmung des Wassergehalts nach Karl-Fischer
- Prüfung auf Magensaftresistenz und mögliche Freigabe des Wirkstoffes nach 2 h Belastung in der Blattrührer-Apparatur nach DAB
- Röntgen-Photoelektronen-Spektroskopie (XPS)
- Visuelle Verfolgung der Farbveränderung der Filmtabletten
- HPLC zur Bestimmung der Änderung des Wirkstoffgehalts

Mittels REM-Aufnahmen wurden die Schichtdicken von HPMC- und Eudragit L 30 D-55 -Filmen gemessen. Die Grenzen zwischen dem Tablettenkern und dem HPMC-Film als Zwischenschicht, sowie zwischen dem HPMC-Film und dem Eudragit L 30 D-55-Film als magensaftresistente Außenschicht zeichnen sich deutlich voneinander ab, wodurch Messungen an REM-Aufnahmen ohne große Schwierigkeiten ausgeführt werden konnten. Bei HPMC-Filmen nahmen die Streuungen mit zunehmender Schichtdicke zu. Eudragit L 30 D-55 Filme erreichten die gewünschte Dicke von etwa 50  $\mu\text{m}$ , wodurch ein Schutz gegenüber künstlichen Magensaft gewährleistet ist.

Vorherrschende Einflußfaktoren auf die Stabilität von Arzneimitteln bei der Lagerung sind die Temperatur und die Feuchte. Die Lagerung erfolgte bei Temperaturen von 25 °C und 40 °C sowie bei rel. Feuchten von 53, 57 und 80 % über eine Zeit von 180 Tagen.

Unter allen Lagerbedingungen hinsichtlich Temperatur und relativer Feuchte wurde für die Zwischenschicht die Glasübergangstemperatur für reine HPMC mit entsprechendem Wassergehalt nicht unterschritten. Allerdings ist zu vermuten, daß die Einwanderung des Wirkstoffsalzes, der Ionen und der Zersetzungsprodukte diese noch weiter gesenkt haben könnte.

Die hergestellten Filmtabletten wurden unter Kombinationen der verschiedenen klimatischen Bedingungen gelagert und untersucht. Der Wassergehalt zeigte bei niedriger Feuchte eine deutliche Zunahme nur am Anfang. Eine weitere Aufnahme von Wasser fällt in dem gesamten betrachteten Zeitraum gemäßigt aus. Eine Erhöhung der Lagertemperatur und die Anwesenheit der Zwischenschicht mit unterschiedlichen Dicken vermögen keine nennenswerte

Veränderungen hervorzurufen. Anders ist es bei Lagerung unter höherer Feuchte. Die Menge des aufgenommenen Wasser fiel deutlich höher aus. Sie nahm mit zunehmender Temperatur und Dicke der Isolierschicht zu.

Die Freigabe des Wirkstoffes in 0,1 n HCl-Prüflösung in der Prüfung auf Magensaftresistenz gilt als Hinweis darauf, in wieweit sich die Magensaftresistenz der Filmtabletten im Lauf der Lagerung verändert hatte. Hier wurden Ergebnisse gefunden, die mit der Änderung des Wassergehalts korrelieren. Dabei blieb die Eigenschaft „Magensaftresistenz“ unter niedriger Lagerfeuchte in dem Zeitraum stabil, während höhere Lagerfeuchte sich negativ auf sie auswirkte. Eine gleichzeitige Erhöhung der Temperatur verstärkte, eine zunehmende Dicke der Isolierschicht verminderte diesen Trend.

Bei höherer Feuchte, die mit höherer Wasseraufnahme der Zubereitungen verbunden ist, könnte mehr freies Wasser für das Lösen des Wirkstoffes zur Verfügung stehen, das eine Voraussetzung für die Wanderung der Substanz in Richtung des magensaftresistenten Überzuges schafft. Eine Wechselwirkung des basischen Wirkstoff-Salzes mit dem Überzug führte vermutlich durch Ionisation der Säuregruppen des Überzuges zu einer Veränderung der Eigenschaft Magensaftresistenz. Eine zunehmende Dicke der Isolierschicht verlängerte den Wanderungsweg und verzögerte damit den schnellen Kontakt.

Die oben erwähnte Befunde wurden unterstützt durch die Ergebnisse der Untersuchung der Wanderung des Wirkstoffes und von Zersetzungsprodukten durch die HPMC-Schicht mit Hilfe der XPS.

Bestimmbar waren nur die Elemente N, S, F und  $\text{Na}^+$  in der Oberfläche der HPMC-Schicht, die ein Durchdringen der Substanz, ihrer Ionen bzw. ihrer Zersetzungsprodukte signalisiert. Bei Lagerung unter hoher Lagerfeuchte wurden diese Elemente sehr schnell detektiert. Hier spielte die Lagerfeuchte wiederum eine dominierende Rolle, da genügend freies Wasser in der Zubereitung zur Verfügung steht. Eine Erhöhung der Temperatur verstärkte prinzipiell diesen Vorgang. Mit zunehmender Dicke der Zwischenschicht wurden die Elementen deutlich später detektiert, was auf eine Verzögerung der Wanderung deutet.

Diese Methode zeigte bei dem als Modell verwendeten Wirkstoff mit seinen komplizierten, zum Teil unbekanntem Zersetzungsmechanismen, ihre Grenzen auf. In den meisten Fällen konnten keine Angaben gemacht werden, ob es sich bei der Detektion der Elemente N, S, F um solche aus dem intakten Molekül des Wirkstoffs oder seiner Zersetzungsprodukte handelte. Die Meßmethode an sich ist aber durch ihr einfaches Meßprinzip gut geeignet, um das Wanderungsverhalten von Stoffen durch eine Barriere zu untersuchen.

Durch visuelle Prüfung der Filmtabletten ließen sich farbliche Veränderungen bei allen Lagerbedingungen feststellen. Die Intensität der Veränderungen hängt von den Lagerbedingungen ab, von der Lagerdauer und den Dicken der verwendeten Zwischenschicht; die Färbung geht von gelblich bis hin zu schwarzem Aussehen.

Unter niedriger Lagerfeuchte veränderte sich die Farbe am langsamsten und wenig intensiv. Bei etwa gleicher Feuchte, aber höherer Temperatur war der Effekt intensiver. Am stärksten und intensivsten erleiden die Filmtabletten Verfärbungen bei hoher relativer Feuchte. Die Zersetzung des Wirkstoffes fand offenbar nicht nur durch Wechselwirkung des Wirkstoffes mit dem magensaftresistenten Überzug, sondern auch im Kern statt.

Die Bestimmung des Gehaltes an Wirkstoffmodell im Laufe der Lagerung ergab deutliche Unterschiede in der Abnahme zwischen Filmtabletten, die unter milden Bedingungen und die unter erhöhter Belastung gelagert worden waren, nämlich weniger als 10 % gegenüber 25 bis 40 %. Nennenswert dabei ist die Feststellung, daß die zunehmende Dicke der Isolierschicht mit erhöhter Abnahme des Gehaltes einhergeht.

Abschließend ist zu bemerken, daß das Verwenden von einem wasserlöslichen Polymer (hier HPMC) für die Zwischenschicht der im Rahmen dieser Dissertation verwendeten Rezeptur für Filmtabletten bei Lagerung unter strenger klimatischer Bedingung, d.h. hoher Feuchte und Temperatur, ungeeignet zu sein scheint.

## 6. Summary

Incompatibilities are to be foreseen for filmcoated tablets, the core of which contains a very acid labile drug in form of a basic alkali salt, and the coat of which has to be resistant against gastric juices to avoid drug degradation.

Such interactions will be investigated.

On the one hand, the free carboxyl groups of the coating polymer will upon contact with drug molecules lead to degradation. On the other hand, alkali salts of these acidic groups will be formed and the protection from gastric juices will be diminished or even lost.

This problem leads to the question whether an additional layer of neutral polymer separating the coat from the core will have a stabilizing effect, and whether this effect can be quantified.

This concept apparently was already realized in principle for drugs on the market, which contain proton pump inhibitors.

A polymeric material suitable to form a separating layer should not prolong the disintegration of the core, once the dosage form has reached the small intestine. Therefore, a hydroxypropylmethyl cellulose, HPMC 645) was chosen.

From Pantoprazol Sodium sesquihydrate as a model drug, granulated in a fluidized bed with mannitol (Pearlitol 60™) using an aqueous solution of povidone, cores were tableted by direct compression, using magnesium stearate as lubricant. These cores were coated either directly, or after coating with HPMC 645 in graded thicknesses from 15 to 45 µm, with Eudragit L 30D-55 in aqueous dispersion to form a gastric resistant coat of about 50 µm thickness as the outermost layer. The coating processes were performed in an instrumented Aeromatic MP1 Powder Coater under closely controlled conditions.

The properties of the coats with respect to evenness and thickness were examined by SEM and by testing for gastric resistance according to the DAB 10. The different coats were easily differentiated by SEM. The variance in thickness of the HPMC films increased with their thickness.

The results served as a basis for optimization of the conditions for the coating process. When the gastric-juice resistant coat was applied directly after coating with HPMC, the performance of the outer coat was essentially unchanged as compared to a longer storing time of the cores coated with the separating layer before proceeding with the second coating.

Film tablets with graded layers of HPMC, and the products with an additional layer of the polyacrylate were examined by the following analytical methods:

- SEM for determining the thicknesses of the respective coats,
- water content by Karl Fischer titration,
- gastric juice resistance and release of drug after 2 hours in the paddle/ beaker method according to the DAB 10,
- X- ray photoelectron spectroscopy (XPS),
- visual inspection for the development of colour, and
- content of parent drug by an HPLC separation with UV detection.

The various products were exposed to climatic stress by storing in open pans at all combinations of 25 and 40 °C and of 53, 57, and 80 % relative humidity (r.h.) over saturated salt solutions.

Analyses by the methods listed above were performed at various time over a period of 180 days.

The glass transition temperatures,  $T_g$ , of the separating layers of HPMC were higher than the storage temperatures under all storage conditions with respect to temperature and humidity. However, a further depression of  $T_g$  by migrating ions of the drug compound and by degradation products has to be suspected.

At low r.h., the content of water increased markedly only in the beginning. Neither an increase in temperature, nor the presence of a separating layer within the range of thicknesses studied, did significantly affect the uptake of water.

At high r.h., much more water was absorbed, and the amount increased with temperature and with thickness of the separating layer.

The change in amount of drug released into 0.1 N HCl during the test for resistance to artificial gastric juice correlated with the change in water content: At low r.h., this property remained unchanged, while at high r.h. this quality was diminished. At both high r.h. and the higher temperature, this effect was further enhanced, while an increase in thickness of the separating layer showed a trend towards higher stability.

It is supposed, that at high r.h., more free water was available for dissolving the model drug, which would promote the diffusion of drug molecules to the outer film. Probably, an interaction of the basic salt of the drug with the carboxylgroups of the polymer ionized the latter followed by a loss in gastric resistance. An increase in thickness of the separating layer increased the distance to be covered by diffusion and retarded this effect.

These results were supported by the observation of the diffusion of drug molecules and/or products of degradation through the HPMC layers of tablets coated only with this layer by the XPS method. Only the elements N, S, F, and Na were determinable by this method in the outermost layer of the respective

film coat. When film tablets were exposed to high r.h., these elements appeared in the outer region very fast. An additional increase in temperature enhanced this effect, while an increase in thickness of the polymer layer lead to detection only at later times, which points to a retarding effect on this diffusion. Since the model drug degrades to a number of products with chemical structures, which in part are still unknown, this analytical method exposed ist limited value: The detection of the elements N, S, and F does not allow to differentiate between the parent compound, ions, and its degradation products. However, this method in principle is well suited to investigate the permeation of a compound through a barrier.

Visual inspection revealed decolouration with film tablets stored at anyone of the conditions chosen. While the colour changes from yellowis- white to yellow, browm and finalyy black, the intensity of the colour depended on the condition, and duration of storage, and on the thickness of the separating layer. At low r.h., little discolouring was detected, which, however, increased with temperature. Tzhe effects were most marked at high r.h. and temperature. Obviously, the discolouring reactions not only took place within the coating layers, but also within the core of the tablets.

The quantitative determination of the content of parent drug in the film tablets during the time of storage indicated lower losses at milder conditions (less than 10 %), but high losses at higher stresses ( about 25 to 40 %). It is important to note, that the degree of degradation increased with an increase in thickness of the separating layer.

Evidently, a water soluble polymer like HPMC does not seem not suitable as a separating layer between the core and the gastric juice- resistant outer layer for the sensitive system investigated here at high climatic stress conditions.

## 7. Geräteverzeichnis

- <1> Turbula-Mischer Typ T2A  
Fa. Bachofen, CH- Basel
- <2> Wirbelschichtanlage MP 1, Ser. Nr. 889013  
Fa. Aeromatic, CH- Bubendorf
- <3> Schlauchpumpe Typ eLA71a-4  
Fa. Loher GmbH, D- Ruhrstorf/Rott
- <4> Mikrometerschraube  
Fa. Hahn & Kolb, D- Stuttgart
- <5> Waage für Druckbehälter Typ 1907004  
Fa. Sartorius, D- Göttingen
- <6> Thermostat Modell Centigrade, Typ OI TE 623  
Temperaturstabilität: < 0,02 °C/ °C  
Fa. Heto, Dk- Birkeröd
- <7> Thermoelemente Thermocoax  
Material: Chromel/Alumel; Thermokraft: 41 µV/K  
Fa. Philips, D- Kassel
- <8> Rechner Commodore PC 10  
Fa. IBM, D- Stuttgart
- <9> Controll 300 Interface  
Fa. Meß-Steuer-Regelsysteme, D- Kürten-Eichhof
- <10> Rasterelektronenmikroskop Typ Cam Scan DV4  
Fa. Cambridge Scanning Company, GB- Cambridge
- <11> Analysenwaage Typ 1712  
Wägebereich 30g/160g, E 0.01 mg/0.1 mg  
Fa. Sartorius GmbH, D- Göttingen
- <12> Datenaufnahme- und Kontrollsystem Series 500 mit
  - <12.1> Datenaufnahmekarte AIM 1
  - <12.2> Datenausgabekarte DIO 1
  - <12.3> Datenwandlerkarte ADM 2
 Keithley Instruments Inc., USA- Cleveland

- <13> Dissolutionstestgerät DT  
Erweka Apparatebau GmbH, D- Heusenstamm
- <14> Kolbenpumpe Spektroflow 400  
Kratos Analytical Instruments, US- Ramsey
- <15> Nadeldrucker P6 Plus  
Fa. NEC, D- München
- <16> Personal Computer Profi Line  
Commodore Electronics Ltd, US- Westchester
- <17> Rührer Typ E60 mit Blattrührereinsatz  
Heidolph Elektro KG, D- Kehlheim
- <18> Ultraschallbad Sonorex RK 106  
Fa. Bandelin, D- Berlin
- <19> Ultraschallbad Sonorex Super RK 1028 BH  
Fa. Bandelin, D- Berlin
- <20> UV-Spektralphotometer Uvikon 720 LC  
Kontron Instruments GmbH, D- Neufahrn
- <21> Rhönradmischer, Eigenbau, 54286 cm<sup>3</sup>  
Universität Hamburg, D- Hamburg
- <22> Wirbelschicht Typ Uni-Glatt  
Fa. Glatt, D- Binszen/Haltingen
- <23> HI-TEC Massendurchflußmesser, Modell F-112C-HD-44V  
Fa. Mättig, D- Unna
- <24> Feuchtemeßgerät mit
  - <24.1> Meßumformer HMT 240
  - <24.2>  $\beta$ -Sensor-Inline DT 13
  - <24.3> Hydrolog WMT 170
  - <24.4> Anzeigergerät + Spannungsversorgung 50/60 HzFa. Endress & Hauser, D- Maulburg
- <25> Durchflussmessgerät Swingwirl II, Typ DMV 6336, DN 50  
Fa. Endress & Hauser, D- Maulburg
- <26> Hybridschreiber Variograph Typ 7ND3590  
Fa. Siemens AG, D- Karlsruhe
- <27> Schlauchpumpe Nr. 71844  
Fa. Desaga, D- Heidelberg

- <28> Mikrometerschraube,  
Fa. Tesa S.A., CH- Renens
- <29> Erweka-Druckfestigkeitstester Typ TBH 28  
Erweka Apparatebau GmbH, D- Heusenstamm
- <30> Photometer Typ Uvikon 930  
Kontron Instruments GmbH, D- Neufahrn
- <31> Karl-Fischer-Titrations-Apparatur mit
  - <31.1> ABU 80 Autobürette
  - <31.2> TTT 60 Titrator
  - <31.3> PHM Standard pH-MeterFa. Radiometer, DK- Copenhagen
- <32> Säule ODS-Hypersil 5.0  $\mu\text{m}$ , 125  $\times$  4.0 mm I.D.  
mit Vorsäule ODS-Hypersil 5.0  $\mu\text{m}$ , 10  $\times$  4.0 mm I.D.  
Fa. VDS optilap, D- Berlin
- <33> Säule ODS-Hypersil 5.0  $\mu\text{m}$ , 125  $\times$  4.0 mm I.D.  
mit Vorsäule ODS-Hypersil 5.0  $\mu\text{m}$ , 10  $\times$  4.0 mm I.D.  
Fa. Bischoff Analysetechnik und -geräte GmbH, D- Leonberg
- <34> HPLC 360 Autosampler, mit 50  $\mu\text{l}$  Probenaufgabeschleife  
Kontron Instruments GmbH, D- Neufahrn
- <35> HPLC-Doppelkolbenpumpe P 100  
mit Ventil für binäre Mischung  
Fa. Thermo Separation Products, D- Darmstadt
- <36> X-Act™ Vacuum Degasser, 4-Kanal-Version  
SCP GmbH, D- Weiterstadt
- <37> Analysenwaage Mettler Typ AE 166  
Fa. Mettler Waagen GmbH, D- Gießen
- <38> Brutschrank Typ B 5050 E  
Fa. Heraeus, D- Hanau
- <39> Wärmeschrank Köttermann Typ 2105  
Fa. J. Köttermann KG, D- Hänigsen/Hannover
- <40> Digimatic Indicator  
Fa. Mitutoyo, Japan
- <41> Zerfallstester Erweka ZT 2  
Fa. Erweka Apparatebau GmbH, D- Heusenstamm

- <42> Quarz-Küvetten, Schichtdicke 1 mm, Typ 281 QS  
Firma Hellma, D- Müllheim
- <43> Friabilator Roche  
Fa. Hoffmann-La Roche, CH- Basel
- <44> Salze zur Erzeugung definierter relativer Feuchten:  
<45.1> MgCl Fa. E. Merck, Art.Nr. 105832  
<45.2> NaBr Fa. Riedel-de-Haën, Art.Nr. 21550  
<45.3> Kbr Fa. E. Merck, Art.Nr. 4900
- <45> XPS-Meßgerät Typ ESCALAB 5  
Fa. Vacuum Generators, GB- Hastings
- <46> pH-Meter Typ 623  
Fa. Metrohm AG, CH- Herisau
- <47> Analysenwaage Mettler Typ AT 261 DeltaRange®  
Fa. Mettler Toledo AG, CH- Schwarzenbach
- <48> Mettler DSC 30, Low temperature cell, Auswertesystem TA 8000  
Fa. Mettler Toledo AG, CH- Schwerzenbach
- <49> Entfeuchtungsgerät, Ser. Nr. 9413175, Fa. Zemp Wolhusen, Schweiz
- <50> Korsch PH 106, Maschinen-Nr. 9205-71/86, Fa. Emil Korsch, D-Berlin.

## 8. Software

- <S1> Chromatographiesoftware Thermochrom Modell II Vers. 3.86  
LDC Analytical Inc., US- Riviera Beach
- <S2> TOCCATA, Programm zur statistischen Auswertung der linearen Regression,  
geschrieben von Dr. R. Frontini (mit frdl. Genehmigung)
- <S3> Spectrum Imagum  
Fa. R & D International, Frankreich

## 9. Literatur

- [1] Lehmann, K., Dreher, D.,  
Anwendung wäßriger Kunststoffdispersionen zum Überziehen von Arzneiformen,  
Pharm. Ind., 34, Nr. 11a, 894-899 (1972)
- [2] Osterwald H., Bauer, K.H.,  
Gegenüberstellung von dünn Darmlöslichen Filmüberzügen einiger synthetischer  
Polymere auf festen Arzneiformen aus wäßrigen und aus organischen  
Umhüllungszubereitungen,  
Acta Pharm. Technol., 26(3), 201-209 (1980)
- [3] Delporte, J.P.,  
Effects of Ageing on Physico-chemical Properties of Free Cellulose Acetate Phthalate  
Films,  
Pharm. Ind., 41, Nr. 10, 984-990 (1979)
- [4] Lehmann, K.,  
In Wasser dispergierbare, hydrophile Acrylharze mit abgestufter Permeabilität für  
diffusionsgesteuerte Wirkstoffabgabe aus Arzneiformen,  
Acta Pharm. Technol., 32(3), 146-152 (1986)
- [5] Lehmann, K., Dreher, D.,  
Mischbarkeit wäßriger Poly(meth)acrylat-Dispersionen für Arzneimittelüberzüge,  
Pharm. Ind., 48, Nr. 10, 1182-1183 (1986)
- [6] Bodmeier, R., Paeratakul, O.,  
Leaching of water-soluble plasticizers from polymeric Films prepared from aqueous  
colloidal polymer dispersions,  
Drug Dev. Ind. Pharm., 18(17), 1865-1882 (1992)
- [7] Thoma, K., Oschmann, R.,  
Einflußfaktoren auf die Lagerstabilität magensaftresistenter Fertigarzneimittel unter  
Temperaturbelastung,  
8. Mitteilung: Über pharmazeutisch-technologische und analytische Untersuchungen  
an magensaftresistenten Darreichungsformen,  
Pharmazie, 47, H. 8, 595-600 (1992),
- [8] Schmidt, P.C., Teuber, K.,  
Magensaftresistenz - gibt es die überhaupt?,  
Pharmazie in unserer Zeit, 20, Nr. 4, 164-178 (1991)

- [9] Osterwald, H., Eisenbach, C.D., Bauer, K.H.,  
Wirkungsweise und Optimierungsmöglichkeiten der Anwendung von Weichmachern  
in Filmüberzügen,  
Acta Pharm. Technol., 28(1), 34- 43 (1982)
- [10] Ehrhardt, L.,  
Probleme der Entwicklung und Herstellung von Enzympräparaten für den Magen-  
Darm-Trakt,  
Acta Pharm. Technol., APV-Informationsdienst, Supplement 1, Deutscher  
Apotheker-Verlag, Stuttgart, 125-140 (1976)
- [11] Thoma, K., Oschmann, R., Heckenmüller, H.,  
Magensaftresistente Darreichungsformen - Möglichkeiten und Probleme,  
Teil 1: Anwendungsgebiete und neuere Entwicklungen,  
Deutsche Apotheker Zeitung, 216, Nr. 20, 1071-1078 (1986)
- [12] Thoma, K., Heckenmüller, H., Oschmann, R.,  
Infrarotspektroskopische Identifizierung der Filmbildner magensaftresistenten  
Darreichungsformen,  
1. Mitteilung: Über pharmazeutisch-technologische und analytische Untersuchungen  
an magensaftresistenten Darreichungsformen,  
Pharmazie, 41, H. 4, 239-243 (1986)
- [13] Thoma, K., Heckenmüller, H., Oschmann, R.,  
Resistenz- und Zerfallsverhalten magensaftresistenter Fertigarzneimittel,  
3. Mitteilung: Pharmazeutisch- technologische und analytische Untersuchungen an  
magensaftresistenten Darreichungsformen,  
Pharmazie, 42, H. 12, 832-835 (1987)
- [14] Thoma, K., Heckenmüller, H.,  
Einfluß von Filmbildnern und Weichmachern auf die Stabilität des Resistenz- und  
Zerfallsverhaltens,  
4. Mitteilung: pharmazeutisch-technologische und analytische Untersuchungen an  
magensaftresistenten Darreichungsformen,  
Pharmazie, 42, H. 12, 837-841 (1987)
- [15] Thoma, K., Oschmann, R.,  
Untersuchungen zur Säurepermeabilität magensaftresistenter Überzüge,  
5. Mitteilung: Pharmazeutisch-technologische und analytische Untersuchungen an  
magesaftresistenten Darreichungsformen,  
Pharmazie, 46, H. 4, 278-282 (1991)
- [16] List, P.H., Kassis, G.,  
Über die Wasserdampf- und Sauerstoffdurchlässigkeit verschiedener  
Tablettenüberzüge,  
Acta Pharm. Technol., 28(1), 21-33 (1982)

- [17] Lehmann, K., Petereit, H.-U., Dreher, D.,  
Schnellzerfallende Tabletten mit gesteuerter Wirkstoffabgabe,  
Pharm. Ind., 55, 10, 940-947 (1993)
- [18] Lehmann, K., Petereit, H.-U.,  
Filmüberzüge auf Basis wäßriger Polymethacrylat-Dispersionen mit verzögertem  
Zerfall im Darmbereich,  
Pharm. Ind., 55, 6, 615-618 (1993)
- [19] Lehmann K., Petereit, H.-U.,  
Film Coatings Based on Aqueous Polymethacrylate Dispersions for Sustained  
Release in intestinal tract,  
Drugs Made in Germany, 37, 1, 19-21 (1994)
- [20] Lehmann, K., Petereit, H.-U., Dreher, D.,  
Fast Disintegrating Controlled Release Tablets from Coated Particles,  
Drugs Made in Germany, 37, 2, 53-60 (1994)
- [21] Lachmann, L., Drugbulis, A.,  
Factors Influencing the Properties of Films Used for Tablet Coating 1,  
Effects of plasticizers on the Water Vapor Transmission of Cellulose Acetate  
Phthalate Films,  
J. Pharm. Sci., 53, No. 6, 639- 643 (1964)
- [22] Jian-Hwa Guo  
Effects of Plasticizers on Water Permeation and mechanical Properties of Cellulose  
Acetate: Antiplasticization in slightly plasticized Polymer,  
Drug Dev. Ind. Pharm., 19(13), 1541-1555 (1993)
- [23] Crawford R.R., Esmerian, O.K.,  
Effects of Plasticizer on some Physical Properties of Cellulose Acetate Phthalate  
Films,  
J. Pharm. Sci., 60, No. 2, 312-314 (1971)
- [24] Porter, S.C., Ridgway, K.,  
The permeability of enteric coatings and the dissolution rates of coated Tablets,  
J. Pharm. Pharmacol., 34, 5-8 (1982)
- [25] Raffin, F., Duru, C., Jacob, M.,  
Permeability to hydrogen ions of an enteric coating polymer and interaction of film  
formulation factors,  
Int. J. Pharm., 145, 247-252 (1996)

- [26] Porter, S.C., Ridgway, K.,  
An evaluation of the properties of enteric coating polymers: measurement of glass transition temperature,  
J. Pharm. Pharmacol., 35, 341-344 (1983)
- [27] Sakae Obara, McGinity, J.W.,  
Influence of processing variable on the properties of free films prepared from aqueous polymeric dispersions by a spray technique,  
Int. J. Pharm., 126, 1-10 (1995)
- [28] Rowe, R.C.,  
Predicting film thickness on film coated tablets,  
Int. J. Pharm., 133, 253-256 (1996)
- [29] Maul, K.A., Schmidt, P.C.,  
Influence of different-shaped pigments on bisacodyl release from Eudragit L 30 D,  
Int. J. Pharm., 118, 103-112 (1995)
- [30] Beckert, T.E., Lehmann, K., Schmidt, P.C.,  
Compression of enteric-coated pellets to disintegrating tablets,  
Int. J. Pharm., 143, 13-23 (1996)
- [31] Felton, L.A., Shah, N.H., Zhang, G., Infeld, M.H., Malick, A.W., McGinity, J.W.,  
Physical-mechanical properties of film-coated soft gelatin capsules,  
Int. J. Pharm., 127, 203-211 (1996)
- [32] King, A.P., Harold Naidus,  
The Relationship Between Emulsion Freeze-Thaw Stability and Polymer Glass Transition Temperature,  
1. A Study of the Polymers and Copolymers of Methyl Methacrylate and Ethyl Acrylate,  
J. Polymer Sci. Part C, No. 27, 311-319 (1969)
- [33] Murphy, K.S., Enders, N.A., Mahjour, M., Fawzi, M.B.,  
A comparative evaluation of aqueous enteric polymers in capsule coatings,  
Pharm. Technol., 36-46, (October 1986)
- [34] Horvath, E., Ormos, Z.,  
Film Coating of Dragee Seeds by Fluidized Bed Spraying Methods  
Acta Pharm. Technol., 35(2), 90-96 (1989)
- [35] Muhammad, N.A., Boisvert, W., Harris, M.R., Weiss, J.,  
Modifying the release properties of Eudragit L 30 D,  
Drug Dev. Ind. Pharm., 17(18), 2497-2509 (1991)

- [36] Gutierrez-Rocca, J.C., McGinity, J. W.,  
Influence of Aging on the Physical-Mechanical Properties of Acrylic Resin Films  
Cast From Aqueous Dispersions and Organic Solutions,  
Drug Dev. Ind. Pharm., 19(3), 315-332 (1993)
- [37] Gutierrez-Rocca, J.C., McGinity, J.W.,  
Influence of water soluble and insoluble plasticizers on the physical and mechanical  
properties of acrylic resin copolymers,  
Int. J. Pharm., 103, 293-301(1994)
- [38] Felton, L.A., Haase, M.M., Shah, N. H., Zhang, G., Infeld, M.H.,  
Malick, A.W., McGinity, J.W.,  
Physical and enteric properties of soft gelatin capsules coated with Eudragit L 30 D  
55,  
Int. J. Pharm., 113, 17-24 (1995)
- [39] Lehmann, K., Rothgang, G., Bössler, H.M., Dreher, D., Petereit, H.-U.,  
Liddiard, C., Weisbrod, W.,  
Praktikum des Lack-Dragerens, Röhm Pharma (1989)
- [40] Bauer, K.H., Lehmann, K., Osterwald, H.P., Rothgang, G.,  
Überzogene Arzneiformen Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart  
(1988), Seiten 102-105
- [41] McGinity, J.W., Lehmann, K.,  
Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms Chapter 4,  
Chemistry and Application Properties of polymethacrylate Coating System,  
Marcel Dekker, Inc. New York and Basel (1989), Seiten 169-173
- [42] Gorden, M.S., Anthony, F., Goldblum, R., Jung, D., Schwartz, K.E.,  
Chowhan, Z.T.,  
In vivo and in vitro evaluation of four different aqueous polymeric dispersions for  
producing an enteric coated tablet,  
Int. J. Pharm., 115, 29-34 (1995)
- [43] Lehmann, K.,  
Formulation of controlled release tablets with acrylic resins,  
Acta Pharm. Fenn., 93, 55-74 (1984)
- [44] Amighi, K., Moes, A..J.,  
Evaluation of thermal and film forming properties of acrylic aqueous polymer  
dispersion blends: Application to the formulation of sustained-release film coated  
theophylline pellets,  
Drug Dev. Ind. Pharm., 21(20), 2355-2369

- [45] Raffin, F., Duru, C., Jacob, M., Sostat, P., Sandreaux, J., Sandreaux, R., Pourcelly, G., Gavach, C.,  
Physico-chemical characterization of the ionic permeability of an enteric coating polymer,  
Int. J. Pharm., 120, 205-214 (1995)
- [46] Govender, T., Dangor, C.M., Chetty, D.J.,  
Drug release and surface morphology studies on salbutamol controlled release pellets,  
Drug Dev. Ind. Pharm., 21(11), 1303-1322.
- [47] Mehta, A.M., Valazza, M.J., Abele, S.E.,  
Evaluation of fluid-bed processes for enteric coating systems,  
Pharm. Technol., 46-56 (April 1986)
- [48] Kehne, K., Vogt, H., Merkle H.P.,  
Polymerfilme als Arzneistoffträger: Untersuchung des in vitro-Freigabeverhalten aus Polyamid-, Polyvinylacetat- und Polyacralat-Filmen,  
Acta Pharm.Technol., 27(1), 17-30 (1981)
- [49] Pina, M.E., Sousa, A.T., Brojo, A.P.,  
Enteric coating of hard gelatin capsules. Part 2---Lioavailability of Formaldehyde treated capsules,  
Int. J. Pharm., 148, 73-84 (1997)
- [50] Okhamafe, A.O., York, P.,  
Analysis of the permeation and mechanical characteristics of some aqueous-based film coating systems,  
J. Pharm. Pharmacol., 35, 409-415 (1983)
- [51] Okhamaf, A.O., York, P.,  
Thermal Characterization of Drug/Polymer and Excipient/ Polymer Interactions in Some Film Coating Formulation,  
J. Pharm. Pharmacol., 41, 1-6, (1989)
- [52] Johnson, K., Hathaway, R., Leung, P., Franz, R.,  
Effects of Triacetin and polyethylene glycol 400 on some physical properties of hydroxypropyl methylcellulose free films,  
Int. J. Pharm., 73, 197-208, (1991)
- [53] Okutgen, E., Hogan, J.E., Aulton, M.E.,  
Quantitative estimation of internal stress development in aqueous HPMC tablet film coats,  
Int. J. Pharm., 119, 193-202 (1995)

- [54] Rowe, R.C.,  
Molecular weight dependence of the properties of ethyl cellulose and hydroxypropyl methylcellulose films  
Int. J. Pharm., 88, 405-408 (1992)
- [55] Entwistle, C.A., Rowe, R.C.,  
Plasticization of cellulose ethers used in the film coating of tablets  
J. Pharm. Pharmacol., 31, 269-272 (1979)
- [56] Sakellariou, P., Rowe, R.C., White, E.F.T.,  
The thermomechanical properties and glass transition temperatures of some cellulose derivatives used in film coating,  
Int. J. Pharm., 27, 267-277 (1985)
- [57] Fell, J.T, Rowe, R.C., Newton, J.M.,  
The mechanical strength of film-coated tablets,  
J. Pharm. Pharmacol., 31, 69-72 (1979)
- [58] Heng, P.W. S., Wan, L. S. C., Tan, Y.T.F.,  
relationship between aggregation of HPMC coated spheroids and tackiness/viscosity/ additives of the coating formulations,  
Int. J. Pharm., 138, 57-66 (1996)
- [59] Sakellariou, P., Rowe, R. C.,  
The morphology of blends of ethylcellulose with hydroxypropyl methylcellulose as used in film coating,  
Int. J. Pharm., 125, 289-296 (1995)
- [60] Vigoreaux, V., Ghaly, E.S.,  
Fickian and Relaxational contribution quantification of drug release in a swellable hydrophilic polymer matrix,  
Drug Dev. Ind. Pharm., 20(16), 2519-2526
- [61] Produktinformation,  
Phamacoat 645, Shin-Etsu, Cable address Kagakushietsu Tokyo, Japan
- [62] Remuñán-López, C., Bodmeier, R.,  
Mechanical and Water Vapor Transmission Properties of Polysaccharide Films,  
Drug Dev. Ind. Pharm., 22(12), 1201-1209 (1996)
- [63] Rowe, R.C., Forse, S.F.,  
The refractive indices of polymer film formers, pigments and additives used in tablet film coating: their significance and practical application,  
J. Pharm. Pharmacol., 35, 205-207, (1983)

- [64] Eshra, A.G.,  
Einfluß von sauer oder basisch reagierenden Modellsstoffen auf die Stabilität von  
Filmumhüllungen beim Wechsel von organischen auf wäßrige  
Herstellungsmethoden,  
Dissertation, Freiburg (1982)
- [65] Meinhardt, M.,  
Kritische Bewertung Magensaftresistenter Überzüge am Beispiel eines Oralen  
Cholera-Impfstoffes,  
Dissertation, Marburg 1986.
- [66] Picker, K.M.,  
Hydrophile Matrixtabletten: Tablettierung und Freisetzung unter besonderer  
Berücksichtigung der relativen Feuchte während der Herstellung,  
Dissertation, Hamburg (1995)
- [67] Wagner, T.C.,  
Herstellung und Untersuchung von freien Filmen und Diffusionspellets am Beispiel  
von Eudragit NE 30 D  
Dissertation, Berlin (1994)
- [68] Meyer, A.,  
Entwicklung magensaftresistenter Filmüberzüge aus wäßrigen Latexsystemen  
sowie die Funktion der hierzu verwendeten Netzmittel bzw. Lösungsvermittler und  
Weichmacher,  
Dissertation, Freiburg (1985)
- [69] Ruhnke, A.,  
Einfluß der Dichte von Pellets auf die Verweildauer im Magen und die Absorption  
eines Modell-arzneistoffes,  
Dissertation, Hamburg (1989)
- [70] Jans, H.  
Physikalisch-chemische Veränderungen in Systemen aus Reserpin und PVP und  
deren Einfluss auf die Stabilität des Arzneistoffes,  
Dissertation, Hamburg (1993)
- [71] Frohoff-Hülsmann, M.,  
Wäßrige Ethylcellulosedispersionen mit Hydroxypropylmethylcellulose als  
Überzugsmaterial für Arzneistoffpellets,  
Dissertation, Düsseldorf (1997)
- [72] Luithardt, W.,  
Untersuchungen zur plasmaaktivierten Abscheidung von eisenhaltigen amorphen  
Kohlenwasserstoffschichten aus metallorganischen Precursoren,  
Dissertation, Hamburg (1996)

- [73] Stricker, A.,  
Plasmaaktivierte Abscheidung von titandioxidhaltigen Nanokompositschichten aus metallorganischen Precursoren,  
Diplomarbeit, Universität Hamburg (1997)
- [74] Wade, A., Weller, P.J.,  
Handbook of Pharmaceutical excipients,  
The American Pharmaceutical Association, USA, and the Pharmaceutical Press,  
London (1994), Seiten 294-297
- [75] Niemantsverdriet, J.W.,  
Spectroscopy in Catalysis,  
VHC Verlagsgesellschaft mbH, D-Weinheim (1993)
- [76] Perkin-Elmer,  
Handbook of X-Ray Photoelectron Spectroscopy, (1978)
- [77] Mutschler, E.,  
Arzneimittelwirkungen, Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie,  
7. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart (1996),  
Seiten 539-541
- [78] DAB 1996,  
Deutscher Apotheker Verlag Stuttgart, Govi-verlag GmbH Frankfurt a. M./Eschborn
- [79] Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis,  
5. Auflage, Band 8, Springer-Verlag (1993), Seiten 431-441
- [80] U.S. Pharmacopeia XXIII,  
United States Pharmacopeial Convention, INC. 1995
- [81] Fiedler, H.P.,  
Lexikon der Hilfstoffe,  
3. Auflage, Editio Cantor, D-Aulendorf (1989)
- [82] Grimm, W., Schepky, G.,  
Stabilitätsprüfung in der Pharmazie,  
Editio Cantor, D-Aulendorf (1980), Seite 35
- [83] Grimm, W., Schepky, G.,  
Stabilitätsprüfung pharmazeutischer Zubereitungen  
Arbeitsunterlagen für den Fortbildungslehrgang APV, Mainz, 1981/82

- [84] Stahl, P.H.,  
Feuchtigkeit und Trocknen in der pharmazeutischen Technologie,  
UTB 1069, Steinkopff Verlag, Darmstadt (1980), Seite 138
- [85] Scholz, E.,  
Karl-Fischer-Titration, Methoden zur Wasserbestimmung,  
Springer-Verlag (1984), Seite 42
- [86] Sachs, L.,  
Statistische Auswertungsmethoden,  
3. Auflage, springer-Verlag (1972), Seite 186
- [87] Günzler, H., Bahadir, A.M., Borsdorf, R., Danzer K., Fresenius, W.,  
Huber, W., Lüderwald, I., Schwedt, G., Tölg, G., Wisser, H.,  
Analytiker-Taschenbuch Bd. 13, Springer-Verlag (1995), Seiten 3-20
- [88] Steffens, K.-J.,  
Properties of mannitol as a tablet excipient,  
12. Pharm. Tech. Conf., Epsinore, Denmark (1993)
- [89] Mortimer, C.E.,  
Übersetzt und bearbeitet von Ullrich Müller,  
Chemie, Das Basiswissen der Chemie,  
5. Auflage, Georg Thieme Verlag Stuttgart (1987), Seiten 262-274
- [90] Hollas, J.M.,  
Übersetzt von Martin Beckendorf und Sabine Wohlrab,  
Moderne Methoden in der Spektroskopie,  
Friedr. Vieweg & Sons Verlagsgesellschaft mbH, Braunschweig/Wiesbaden, (1995),  
Seiten 271-294
- [91] Gupta, V.D., Mathew, M.,  
Effect of mobile Phase pH on the separation of drugs using High-Performance  
Liquid Chromatography,  
Drug Dev. Ind. Pharm., 21(7), 833-837 (1995)
- [92] Dolan, J.W.,  
Problems with gradient methods,  
LC . GC International, 278-282 (May 1996)
- [93] Lee, K.R., McAllister, P.R.,  
Helping Analytical Scientists Apply Statistics,  
Drug Dev. Ind. Pharm., 22(9&10), 891-908 (1996)

- [94] Grimm, W.,  
Stability Testing of Clinical Samples,  
Drug Dev. Ind. Pharm., 22(9&10), 851-871 (1996)
- [95] De Sain, C.V., Sutton, C.V.,  
The Data Collection Process: Defining Raw Data,  
Pharm.Technol., 98-106 (April 1996)
- [96] Stark, G., Fawcett, J.P., Tucker, I.G., Weatherall, I.L.,  
Instrumental evaluation of color of solid dosage forms during stability testing,  
Int. J. Pharm., 143, 93-100 (1996)
- [97] Häusler, H., Klein-Winternheim,  
Referenzstandards: Klassifizierung und Spezifikation in der Pharmazeutischen  
Analytik,  
PZ Prisma 2, Nr. 1, 30-33 (1995)
- [98] Sturm, E., Krüger, U., Senn-Bilfinger, J., Figala, V., Klemm, K.,  
Kohl, B., Rainer, G., Schaefer, H.,  
(H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>)-ATPase Inhibiting 2-[ (2-Pyridylmethyl)sulfinyl ]benzimidazoles.  
1. Their Reaction with Thiols under Acidic Conditions. Disulfide Containing  
2-Pyridiniobenzimidazolides as mimics for the Inhibited Enzyme,  
J. Org. Chem., 52, 4573-4581 (1987)
- [99] Senn-Bilfinger, J., Krüger, U., Sturm, E., Figala, V., Klemm, K.,  
Kohl, B., Rainer, G., Schaefer, H.,  
(H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>)-ATPase Inhibiting 2-[ (2-Pyridylmethyl)sulfinyl ]benzimidazoles.  
2. The Reaction Cascade Induced by Treatment with Acids. Formation of 5H-  
Pyridol[1',2':4:5][1,2,4]thiadiazino[2,3-a]benimidazol-13-ium Salts and Their  
Reactions with Thiols,  
J. Org. Chem., Vol. 52, 4582-4592 (1987)
- [100] Senn-Bilfinger, J., Krüger, U., Sturm, E., Figala, V., Klemm, K.,  
Kohl, B., Rainer, G., Schaefer, H.,  
(H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>)-ATPase Inhibiting 2-[ (2-Pyridylmethyl)sulfinyl]benzimidazoles.  
3. Evidence for the Involvement of a Sulfenic Acid in Their Reactions,  
J. Org. Chem., Vol. 55, 4163-4168 (1990)
- [101] Senn-Bilfinger, J., Krüger, U., Sturm, E., Figala, V., Klemm, K.,  
Kohl, B., Rainer, G., Schaefer, H.,  
(H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>)-ATPase Inhibiting 2-[ (2-Pyridylmethyl)sulfinyl]benzimidazoles  
4. A Novel Series of Dimethoxypyridyl-Substituted Inhibitors with Enhanced  
Selectivity. The Selection of Pantoprazole as a Clinical Candidate,  
J. Med. Chem., 35, 1049-1057 (1992)

- [102] Brändström, A., Lindberg, P., Bergman, N.-Å., Grundervik, I., Tekenbergs-Hjelte, L., Ohlsen, K.,  
Chemical Reactions of Omeprazole and Omeprazole Analogues.  
VI. The Reactions of Omeprazole in the Absence of 2-Mercaptoethanol,  
*Acta Chem. Scand.*, 43, 595-611 (1989)
- [103] Huber R., Müller W.,  
High-performance liquid chromatographic determination of the H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase inhibitor (BY 1023/SK&F 96 022) and its sulphone metabolite in serum or plasma by direct injection and fully automated pre-column sample clean-up,  
*J. Chromatography*, 529, 389-401 (1990)
- [104] Maguire, H., Westermeyer, A.,  
Measurement of adeno M. sine, inosine and hypoxanthine in human term placenta by reverse-phase high-performance liquid chromatography,  
*J. Chromatography*, 380, 55-66 (1986)
- [105] Prüfanweisung der Pharma-Qualitätskontrolle,  
Kenn-Nr. P 0032 00Pantoprazol 40 mg, Magensaftresistente Tabletten, Byk-Gulden.
- [106] Prüfanweisung der Pharma-Qualitätskontrolle,  
Kenn-Nr. ARP 7 16 100, Ident.-Nr. 2.9267.02, Pantoprazol-Natrium-Sesquihydrat, Byk-Gulden.
- [107] Chromatogramme von Pantoprazol, Byk-Gulden, D-Konstanz
- [108] Sicherheitsdatensblätter, Informationen über Synthese-Produkte  
Byk-Gulden, D-Konstanz
- [109] Tabata, T., Kashihara, T., Hirai, S., Kitanori, N., Toguchi, H.,  
Effects of gastric pH on the absorption of new antiulcer drug (lansoprazole) in the beagle dog,  
*J. Biopharm. Sci.*, 2(4), 319-328
- [110] Mathew, M., Gupta, V.D., Bailey, R.E.,  
Stability of omeprazole solutions at various pH values as determined by High-Performance Liquid Chromatography,  
*Drug Dev. Ind.Pharm.*, 21(8), 965-971 (1995)
- [111] Davidson, A.G., McCallum, A.,  
A Survey of the Stability of Omeprazole Products from 13 Countries,  
*Drug Dev. Ind. Pharm.*, 22(12), 1173-1185 (1996)

- [112] Arias-Blanco, M.J., Muñoz, P., Moyano, J.R., Ginés, J.M., Novak, C.,  
Preliminary study of different omeprazole- $\gamma$ -CD co-grinded systems,  
Int. J. Pharm., 143, 113-118 (1996)
- [113] Hongjian, Zheng, Shan, P.K., Audus, K.L.,  
Evaluation of antiulcer agents with a human adenocarcinoma cell line (AGS),  
Int. J. Pharm., 129, 103-112 (1996)
- [114] Twichell, A.M., Hogan, J.E., Aulton, M.E.,  
Assessment of the thickness variation and surface roughness of aqueous film coated  
tablets using a light-section microscope,  
Drug Dev. Ind. Pharm., 21(14), 1611-1619 (1995)
- [115] Carius, W., Schmid, P.,  
In-Prozeß-Feuchtemessung in der Wirbelschicht,  
1. Mitteilung: eine Untersuchung mit verschiedene Meßmethoden,  
Pharm. Ind., 54, Nr. 11, 970-973 (1992)
- [116] Henke, L., Henning, H.,  
In-Prozeß-Feuchtemessung in der Wirbelschicht,  
2. Mitteilung: Infrarotfeuchtemessung in der betrieblichen Praxis,  
Pharm. Ind., 54, Nr. 12, 1047-1048 (1992)
- [117] Wan, Lucy S.C., Heng, Paul W.S., Ling, B.L.,  
Fluidized bed granulation with PVP K 90 and PVP K 120,  
Drug Dev. Ind. Pharm., 21(7), 857-862 (1995)
- [118] Le Floch, J.Y.,  
Automation of Aqueous Film Coating,  
Drug Dev. Ind. Pharm., 22(1), 45-50 (1996)
- [119] Hyland, M., Naunapper, D.,  
Kontinuierliche Regelung der Produkt-Wasserfeuchte in Trocknungsprozessen,  
Pharm. Ind., 48, Nr. 6, 655-660 (1986)
- [120] Pourkavoos, N., Peck, G.E.,  
Evaluation of Moisture Sorptin by Tablet Cores Containing Superdisintegrants  
During the Aqueous Film Coating Prozess,  
Pharm. Research, 10, No. 8, 1212-1218 (1993)
- [121] Thoma, K., Gröning, R., Zimmer, T.,  
Herstellung der Filmüberzügen bei der Arzneimittelentwicklung, I: Prinzip und  
Anwendung eines Laborsprüngeräts mit rotierender Wirbelschicht,  
Acta Pharm. Technol., 32(3) 137-145 (1986)

- [122] Krieger, M., Fähler, Franz J., Baumgartner, K.,  
Determination of tablet hardness with strain gauge equipped instruments,  
Drug Dev. Ind. Pharm., 21(19), 2201-2212 (1995)
- [123] Paul, S., Knoch, A., Lee, G.,  
Möglichkeiten der kontinuierlichen Herstellung von Granulaten  
PZ Prisma 4, Nr 2, 112-124 (1997)
- [124] Dyer, A.M., Khan, K.A., Aulton, M.E.,  
Effect of polymer loading on drug release from film-coated ibuprofen pellets  
prepared by extrusion-spheronization,  
Drug Dev. Ind. Pharm., 21(16), 1841-1858 (1995)
- [125] Fourman, Gary L., Hines, C.W., Hritsko, R.S.,  
Assessing the Uniformity of Aqueous Film Coatings Applied to Compressed  
Tablets,  
Pharm. Technol., 70-75, (March 1995)
- [126] Rodriguez, L., Grecchi, R., Cini, M., Caputo, O., Vecchio, C.,  
Variation of Operational Parameters and Process Optimization in Aqueous Film  
Coating,  
Pharm. Technol. Europe, 20-26 (December 1995)
- [127] Produktübersicht: Eudragit , Polymethacrylate für pharmazeutische Anwendungen,  
Röhm GmbH, Darmstadt 1996.
- [128] Grimm, W.  
Skript zum APV-Kurs 533: "Stabilitätsprüfung pharmazeutischer Zubereitungen"  
Mainz, (1991)
- [129] Mager, H.  
Moderne Regressionsanalyse  
Otto Salle Verlag, Frankfurt a.M., (1982), Seite 8
- [130] Montag, A.  
Beitrag zur Ermittlung der Nachweis- und Bestimmungsgrenzen analytischer  
Meßverfahren  
Anal. Chem., 312, 96 - 100, (1982)
- [131] Retzlaff, G., Rust, G., Waibel, J.  
Statistische Versuchsplanung  
2. Auflage, Verlag Chemie, Weinheim - New York, (1978), Seite 62
- [132] Betriebs-Vorschrift (Kom. -Nr.. 889013) MP-1 der Fa. Aeromatic,  
CH-4416 Bubendorf 1987.

- [133] Betriebsanleitung für Entfeuchtungsgerät der Fa. Zemp, Wolhusen, Schweiz.
- [134] McGinity, J.W., Lehmann, K.,  
Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms, Chapter 3,  
Application of HPMC and HPMCS, Seite 95,  
Marcel Dekker, Inc. New York and Basel (1989)
- [135] Bauer, K.H., Lehmann, K., Osterwald, H.P., Rothgang, G.,  
Überzogene Arzneiformen, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart  
(1988), Seite 247
- [136] Bauer, K.H., Lehmann, K., Osterwald, H.P., Rothgang, G.,  
Überzogene Arzneiformen, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart  
(1988), Seite 105
- [137] Produktinformation,  
Shin-Etsu Chemical Co., Ltd., Speciality Chemical Research Center, Japan
- [138] Bauer, K.H., Lehmann, K., Osterwald, H.P., Rothgang, G.,  
Überzogene Arzneiformen, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart  
(1988), Seiten 236-237
- [139] Bauer, K.H., Lehmann, K., Osterwald, H.P., Rothgang, G.,  
Überzogene Arzneiformen, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart  
(1988), Seiten 82-85
- [140] Produkt- Monographie von Pantoprazol, Fa. Byk Gulden, D-Konstanz
- [141] Benndorf, C.  
Persönliche Mitteilung, 07.1997, Institut für physikalische Chemie, Universität  
Hamburg.
- [142] Maneck, E.,  
Laborjournal, Institut für Pharmazie, Abt. Pharmazeutische  
Technologie, Universität Hamburg, S. 11-13.
- [143] Röpken, H.  
Einfluß des Wassers aus Avicel PH 101<sup>®</sup> und Starch 1500<sup>®</sup> auf die Zersetzung von  
Propanthelinbromid bei begrenzter und unbegrenzter Wassermenge  
Dissertation, Universität Hamburg (1994)

## 10. Anhang

### I. Peakflächen von mit HPMC645 überzogenen wirkstoffhaltigen Tabletten

Die folgende Tabellen gibt einen Überblick über durch die Röntgen-Photoelektronen-Spektroskopie (XPS) erhaltenen Peakflächen von mit HPMC 645 überzogenen wirkstoffhaltige Tabletten.

#### 1. Klimabedingung: 40 °C, 80 % r.F.

—————→ **Tage (d)**

**5      8      12      19      26      33      40      69      128      175**

<b><u>2 mg/cm<sup>2</sup>- Auftrag</u></b>		<b><u>Fläche</u></b>								
<b>N</b>	8048	4042	9386	12173	5547	18245	19572	14088	4695	3930
<b>F</b>	*	*	2002	3296	1879	1327	2247	6864	2163	1093
<b>S</b>	*	*	2518	3078	1529	5421	3198	3497	1468	517
<b>Na</b>	2107	1925	2545	4399	3823	9829	4871	10295	4756	1705
<b><u>4 mg/cm<sup>2</sup>-Auftrag</u></b>										
<b>N</b>	3400	11555	19505	11056	5300	13231	**	17205	3800	6302
<b>F</b>	*	*	*	*	*	*	**	4288	1053	1312
<b>S</b>	*	1945	1527	1266	*	*	**	3110	1828	1417
<b>Na</b>	2694	5085	3534	6041	2705	4669	**	5807	4136	4247
<b><u>6 mg/cm<sup>2</sup>-Auftrag</u></b>										
<b>N</b>	**	*	**	12541	*	16723	**	9852	3778	**
<b>F</b>	**	*	**	*	*	*	**	*	2155	**
<b>S</b>	**	*	**	4402	*	6317	**	3605	588	**
<b>Na</b>	**	1901	**	6700	792	6502	**	4706	1008	**

**2. Klimabedingung: 25 °C, 80 % r.F.**

—————▶ **Tage (d)**

**5      8      12      19      26      33      40      69      128      175**

<b><u>2 mg/cm<sup>2</sup>- Auftrag</u></b>				<b><u>Fläche</u></b>						
<b>N</b>	**	15522	**	14205	5281	26067	12620	7865	6080	3302
<b>F</b>	**	*	**	*	*	*	*	1586	1831	464
<b>S</b>	**	1682	**	2362	1768	3673	3655	1903	987	1655
<b>Na</b>	**	4649	**	2008	2171	9795	5348	2901	2223	1467
<b><u>4 mg/cm<sup>2</sup>-Auftrag</u></b>										
<b>N</b>	**	**	**	5676	3447	6457	**	15597	1283	1291
<b>F</b>	**	**	**	*	*	*	**	*	1073	315
<b>S</b>	**	**	**	1429	429	3060	**	2049	594	*
<b>Na</b>	**	**	**	2166	562	4080	**	7960	1471	686
<b><u>6 mg/cm<sup>2</sup>-Auftrag</u></b>										
<b>N</b>	**	**	**	6140	*	15205	**	10362	2808	**
<b>F</b>	**	**	**	*	*	*	**	*	462	**
<b>S</b>	**	**	**	3579	*	4724	**	2501	*	**
<b>Na</b>	**	**	**	3339	1721	5838	**	7166	659	**



**4. Klimabedingung: 25 °C, 57 % r.F.**

5      8      12      19      26      33      40      69      128      175

<u>2 mg/cm<sup>2</sup>- Auftrag</u>							<u>Fläche</u>			
<b>N</b>	**	**	**	**	**	**	20582	7980	1280	2027
<b>F</b>	**	**	**	**	**	**	*	*	526	*
<b>S</b>	**	**	**	**	**	**	3796	2285	71	946
<b>Na</b>	**	**	**	**	**	**	6099	6099	668	1423
<u>4 mg/cm<sup>2</sup>-Auftrag</u>										
<b>N</b>	**	**	**	**	**	**	23380	8722	**	**
<b>F</b>	**	**	**	**	**	**	*	*	**	**
<b>S</b>	**	**	**	**	**	**	7236	1199	**	**
<b>Na</b>	**	**	**	**	**	**	7094	5380	**	**
<u>6 mg/cm<sup>2</sup>-Auftrag</u>										
<b>N</b>	**	**	**	**	**	**	25062	4760	**	**
<b>F</b>	**	**	**	**	**	**	*	*	**	**
<b>S</b>	**	**	**	**	**	**	7413	907	**	**
<b>Na</b>	**	**	**	**	**	**	10638	3498	**	**

\* = Nicht detektierbar

\*\* = Nicht gemessen

## II. Sicherheitsdatenblatt von Pantoprazol-Natrium-Sesquihydrat

### UNIVERSITÄT HAMBURG

### INSTITUT FÜR PHARMAZIE Abt. Pharmazeutische Technologie

• Institut für Pharmazie, Abt.Pharm.Technologie  
Post: Bundesstrasse 45, D 20146 Hamburg

• PLZ bei Frachtsendungen: 20141 Hamburg  
Telefon (040) 42838 3480/79  
Telefax (040) 42838 6573  
E mail: mielck @ chemie. uni-hamburg. de

## Sicherheitsdatenblatt für Pantoprazol- Natrium- Sesquihydrat

### 1. Stoffbezeichnung und Zusammensetzung

Pantoprazol- Natrium- Sesquihydrat  
Natrium-5-difluormethoxy-2-[ (3,4-dimethoxy-2-pyridinylmethyl-sulfinyl ) 1H-  
benzimidazolid,  
CAS- Nr. 102 625 -70 -7

### 2. Herkunft

3.

Byk Gulden Lomberg Chemische Fabrik GmbH  
Byk-Gulden-Straße 2  
78 467 Konstanz

### 3. Mögliche Gefahren

Besondere Gefahrenhinweise für Mensch und Umwelt:

R 22: Als Rohstoff beim Verschlucken gesundheitsschädlich

S 22-24: Staub nicht einatmen, Berührung mit den Augen und der Haut vermeiden

Kennzeichnungspflicht:  
§ 23 GefStoffVO: Xn

#### **4. Vorschriften beim Umgang**

Gebot:

Bei offenem Umgang mit dem Rohstoff und pulverförmigen Zubereitungen, d.h. beim Umfüllen, Wägen, Fördern, Mischen, Granulieren, Trocknen, Tablettieren, Entstauben, Überziehen in der Wirbelschicht:

Jeweils frische, gereinigte Arbeitskleidung, Schutzbrille mit Seitenschutz, Atemschutz (P2-Filter), Schutzhandschuhe tragen, Bildung von Staub vermeiden.

An allen Orten, an denen Stäube freiwerden können, örtliche Staubabsaugung (Nilfisk GS 82) benutzen.

Verschüttetes, trockenes Material trocken, unter Vermeidung von Staubbildung, aufnehmen,  
mit Wasser nachreinigen.

#### **5. Erste- Hilfe- Maßnahmen**

Nach Einatmen: Frischluft,

nach Hautkontakt: verunreinigte Kleidungsstücke ausziehen, Haut mit viel Wasser reinigen

nach Augenkontakt: mittels Augendusche bei geöffnetem Lidspalt 15 min spülen

nach Verschlucken: Arzt hinzuziehen.

#### **6. Entsorgung**

Rohstoff- und pharmazeutische Produktabfälle sind Sondermüll.

## 11. Lebenslauf

Name	Michael Nguyen
30.03.1966	geboren in Mytho/Vietnam
1973 - 1975:	Grundschule, Mytho
1975 - 1977:	Grundschule, Saigon
1977 - 1981:	Gymnasium, Saigon
1981 - 1982:	Besuch eines Deutschsprachkurses in Norden
1982 - 1985:	Schulzentrum Ekel Realschule Norden
1985 - 1988:	Ulrichsgymnasium Norden
1989 - 1993:	Studium der Pharmazie an der Universität Hamburg
Mai 93 - Nov. 93:	Praktikum bei Desitin Arzneimittel GmbH, Hamburg
Nov. 93 - Apr. 94:	Praktikum in der Strohhausapotheke, Hamburg
02.06.1994:	Approbation als Apotheker
Okt. 94 – März. 98	Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Pharmazie, Abt. Pharmazeutische Technologie der Universität Hamburg
Ab April 1998	Anfertigung der Dissertation und Tätigkeit als Apotheker in verschiedenen Hamburger Apotheken