

8. Summary

The stability of cellulose acetate phthalate (CAP) coated dosage forms, especially when the dosage forms contained a basic drug, was of interest. The interaction between a basic drug and the acid polymer was reported. The possibility to increase the stability of this dosage form and to avoid the hydrolysis of the cellulose acetate phthalate polymer was studied. A suitable model for this intention was therefore a model which provided a direct contact between a basic drug and the enteric acid polymer (CAP). Sugar spheres in the size range of 800 - 1000 μm or 1000 - 1180 μm were used as cores in order to produce such a model. These cores were first coated with a thin layer of HPMC in order to achieve a barrier layer against a mechanical stress during a coating process using aqueous formulations. This HPMC layer could avoid the dissolving of the sugar from the surface of the sugar sphere cores. Hereafter a thin layer of a solid basic drug was produced by a fluidized bed process applying HPMC as a binder and finally this product was coated with CAP. The chemical or physical interaction between a model basic drug and the outer enteric acid layer (CAP) was well observed with this arrangement.

In this present work the spherical model had a thin layer of a water soluble, weak basic drug (nicotinamide). This thin layer represented the effect of an interaction which occurred because of a direct contact with the enteric acid polymer (CAP). When the drug diffuses to the outer layer it will change the properties of CAP. This diffusion can be avoided by using a seal coat (subcoat). Moreover, the subcoat may hinder the interaction between the basic drug and the enteric polymer (CAP). Different non-ionic polymers such as hydroxypropyl methylcellulose (HPMC), ethyl cellulose (EC) and polyvinyl alcohol (PVA) were therefore tested to find out the possibility to use one of them as a subcoat. HPMC was used to compare the result with EC and PVA.

A development to find out a suitable aqueous formulation containing CAP and a suitable coating condition was carried out. The coating processes were performed by using a Wurster-based fluidized bed apparatus (Aeromatic-MP1). The two commercial CAP products in the form of the spray dried powder (Aquateric) and a ready-to-use aqueous dispersion (Aquacoat CPD) are investigated. Different types of plasticizers were added to the aqueous dispersions of CAP. One plasticizer is water soluble i.e. triethyl citrate

(TEC). The other two plasticizers are water insoluble i.e. diethyl phthalate (DEP) and dibutyl sebacate (DBS).

The ready coated pellets were tested under the SEM to determine the thickness, the morphology and the roughness of the film layer. The image analyser was used to determine the diameter, the swelling of the pellets, and the colour change of the indicator (methyl orange).

The weight and the diameter of the pellets were measured after building up the layers so that the amount of the CAP per square centimeters could be calculated. The swelling of the coated pellets was investigated in 0.1 N HCl to observe the property of the films which is the condition for the gastric resistance. The resistance against artificial gastric fluid was performed in a dissolution apparatus with inserted paddles. The release test was made in an artificial gastric fluid (0.1 N HCl) in order to find out whether the CAP-coated pellets were gastric resistant or not. The physical changes at different formulations and process conditions could therefore be observed. Pellets after the release test at different time periods were tested regarding defect structure under a light microscope.

For the coating processes using Aquacoat CPD and TEC as a plasticizer the coating formulations and parameters were developed based on the combination of the publications by Williams and Liu <200>, Carlin <25> and the product information of Aquacoat CPD <7>. Moreover, the effect of some additives such as magnesium stearate, talc, and EC on the film formation of CAP was studied.

For this purpose a greater batch of pellets with methyl orange (MO) as marker and HPMC as a film former was produced in order not to make use of the ready coated pellets with different subcoats. These gold colour pellets with a thin layer of HPMC and dissolved methyl orange served as a loading material for the preliminary test. Methyl orange has a yellow colour in a basic medium and a red colour in a moderately acidic medium. Therefore the diffusion of the artificial gastric fluid (0.1 N HCl) can be monitored by observing the colour change of methyl orange in 0.1 N HCl over a certain time period. The result showed that pellets containing methyl orange after coating with an aqueous dispersion of CAP changed their colour from yellow to gold-orange. This means that the coating process had already affected the methyl orange. This may be

due to the reduction of the pH around methyl orange because of free phthalic acid from CAP, as it is well known that the coating conditions can cause some hydrolysis of CAP which resulted in free phthalic acid.

A rather good film structure formed from the aqueous dispersion containing CAP and TEC. The diffusion test showed that the gold-orange coloured pellets had changed their colour into pink at the latest after 10 min in 0.1 N HCl. Contrary to this there was a delay of release in 0.1 N HCl of the CAP-coated pellets containing methyl orange, especially at the high thickness of about 90 μm . The further investigations by using FTIR and NMR showed that the salt formation between the nitrogen atom of the methyl orange and the hydrogen atom of the phthalyl groups of CAP was possibly responsible for this delay.

The use of a high process air velocity in order to hinder the agglomeration of pellets caused a high amount of fine dust because of the spray drying of the coating dispersion. This was confirmed by the real coating level which was much lower than the theoretical coating level. The coating process therefore had to be interrupted to change the filters. In order to avoid this interruption the insertion of a cyclone instead of filters was tested. The coating apparatus connected with a cyclone could continuously work without any stop. However, the resistance of the cyclone was high and comparable to the maximum resistance of the filters at which the coating process could be run. The resistance of the cyclone was constantly monitored over the whole process.

The pellets containing nicotinamide were coated with the formulation containing Aquacoat CPD and TEC as well. The coating formulations and parameters using Aquateric or Aquacoat CPD and DEP or DBS as a plasticizer were developed on the basis of the reports from Chang <31> and the product informations of Aquateric <9> and Aquacoat CPD <7>. Pellets coated with different subcoats (orange, pink, green and blue) and placebo-pellets without nicotinamide (white), but coated with HPMC, were mixed together and then furthermore coated with CAP in different formulations and process conditions so that the pellets with different subcoats could be coated under the same conditions. The number of investigations was reduced by this way, when the parameters were altered. Pellets without any subcoats but with nicotinamide, were also mixed with placebo-pellets (without nicotinamide) and then covered with the same CAP formulations under the same process conditions as the pellets with subcoats. Hereby

the effect of the subcoat and different compositions could be compared. The different colours (orange, pink, green and blue) were used as a marker for each product for the identification and selection after finishing the process. The results showed that films prepared from CAP and DEP contained cracks, whereas films prepared from CAP and DBS had a porous and uneven structure. The swelling of the pellets coated with CAP and DEP was about 12 % whereas the swelling of pellets coated with CAP and TEC could not be measured because some parts of the pellets were dissolved after a certain time in 0.1 N HCl. Pellets containing nicotinamide and carrying a subcoat from HPMC had a high swelling of about 25 % which may have an effect on the breakage of the outer CAP layer. EC-coated pellets, however, had a very low swelling. The value was around 0.5 %. The combination of EC and PVA at two ratios gave higher values (8 % – 43 %) depending on the amount of PVA. When films were prepared from a PVA-rich mixture then the swelling was higher.

The release of nicotinamide from the CAP-coated pellets with a subcoat from HPMC or a combination of EC and PVA was very fast. Especially pellets coated with a formulation containing CAP and DEP or DBS had a high percentage of release. For example: more than 80 % of nicotinamide was released within the first 5 min when pellets had HPMC as a subcoat. The protection against the gastric fluid increased when the thickness of the CAP layer was increased. The release of nicotinamide from the pellets coated with CAP and without any subcoat was very fast so that 90 % of nicotinamide was released within the first 5 min, especially when the formulation contained DEP or DBS as a plasticizer.

A combination of CAP and HPMCAS was also tested to observe whether the elasticity of the film was improved or not. The result showed that the film prepared from this combination also contained a porous structure, and it was not resistant to 0.1 N HCl.

The effect of post-drying (curing) at different temperatures and humidities outside the coating apparatus was studied with some CAP-coated pellets. However, it was found that there was no improvement of the film formation under the studied conditions (40 °C - 80 °C and up to 75 % r.h.) and that films prepared from CAP and DEP or CAP and DBS still contained cracks or unevenness as before curing.

As the water content in the dosage form is the important factor that can affect the hydrolytic process of the polymer especially CAP, the determination of the water content was investigated by Karl-Fischer titration. Pellets coated with one of the non-ionic polymers such as HPMC, PVA and Sepifilm LP 010 were tested in order to study the moisture barrier property of these film formers. The results showed that stored PVA-coated pellets had not taken up much water after 3 weeks. The water content in the pellets after 3 weeks of storage was not higher than 3 % w/w at the highest stress condition of 50 °C and 80 % r.h.. Pellets stored under room condition showed a water content of about 1 - 2 % w/w. There was no significant difference of the water content in PVA-coated pellets compared to HPMC-coated pellets or Sepifilm-coated pellets after storage. However, the water content of CAP-coated pellets was not determined because these pellets were not resistant to 0.1 N HCl.

The chromatographic method as HPLC was used to determine the content of free phthalic acid, which is the indicator for the chemical stability of CAP. Pellets coated with a formulation containing CAP and DEP showed a value of free phthalic acid which was not higher than the limit mentioned in the USP XXIII but higher than the limits mentioned in the USP XXIV or BP 1993. The high value of phthalic acid in the coated pellets may have resulted from hydrolysis of CAP (and/or DEP, in case this was used as plasticizer) during the coating process and during the storage period.

The effect of the storage conditions was studied in order to know the critical point of storage if the chemical study of CAP-coated pellets should be performed. The optical appearance of the pellets stored under different conditions (25 °C - 50 °C and 30 % r.h. - 80 % r.h.) showed that pellets coated with CAP cannot be stored over 40 °C and 60 % r.h. as a sticking occurred. The physical properties of the films would hereby be lost. The chemical stability of the enteric coated pellets can be investigated when the physical properties of the coated pellets were acceptable. The important physical property is the resistance against artificial gastric fluid (0.1 N HCl). The present study shows that the CAP-coated pellets prepared from different formulations and coating conditions were not resistant to 0.1 N HCl up to 2 h. Therefore the focus in this present work was particularly on the process or the variation of the formulations of the aqueous dispersions containing CAP instead of the study of the chemical interaction between a basic drug and acidic coats.

9. Zusammenfassung

Die Untersuchung der Stabilität einer mit Celluloseacetatphthalat (CAP) überzogenen Arzneiform ist von Interesse, insbesondere wenn die Arzneiform einen basischen Wirkstoff enthält. Die Wechselwirkung zwischen basischem Wirkstoff und saurem Polymer ist bekannt. Die Möglichkeit zur Verbesserung der Stabilität der Arzneiform, d.h. um die Hydrolyse der Celluloseacetatphthalat zu verhindern, wurde in dieser Arbeit untersucht. Das geeignete Modell sollte eine Schicht eines inerten Polymers zwischen basischem Kern und saurem CAP Polymer haben.

Um dieses Modell zu erzeugen, wurden Neutralpellets 800 - 1000 μm oder 1000 μm - 1180 μm als Träger benutzt. Diese Trägerpartikel wurden zunächst in einer Wirbelschichtanlage mit Wurster-Rohr mit einer HPMC-Lösung überzogen, um eine dünne Isolierschicht herzustellen. Dieser dünne Überzug dient als Schutzschicht gegen mechanische Belastung während des Aufsprühens weiterer, wässriger Dispersionen. Hierdurch kann die Auflösung der Zuckeroberfläche des Trägers verhindert werden. Auf diesem dünnen HPMC Überzug wurde eine weitere Schicht eines schwach basischen Wirkstoffes mit Hilfe von HPMC als Bindemittel erzeugt, die anschließend mit Celluloseacetatphthalat (CAP) überzogen wurde. Mittels dieses Modells konnte die chemische oder physikalische Wechselwirkung zwischen basischem Wirkstoff und der äußeren CAP Schicht beobachtet werden.

Das kugelförmige Modellpartikel (Neutralpellets) in dieser Arbeit trägt somit eine dünne Schicht von schwach basischem Wirkstoff, Nicotinamid. Durch diese dünne Schicht wird ein Effekt der Wechselwirkung dargestellt, welche durch den direkten Kontakt zwischen basischem Wirkstoff und dem sauren CAP Polymer entsteht. Die CAP Eigenschaft verändert sich, wenn dieser Wirkstoff in die Außenschicht diffundiert. Diese Diffusion kann durch eine Zwischenschicht verhindert werden. Außerdem kann die Zwischenschicht die Wechselwirkung zwischen basischem Wirkstoff und saurem Polymer wie CAP im Sinne einer Festphasenreaktion verhindern. Die Verwendung verschiedener nichtionischer Polymere für diese Zwischenschicht, wie Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC), Ethylcellulose (EC) oder Polyvinylalkohol (PVA), erfolgte zur Feststellung, ob eines dieser Polymere zur Benutzung für eine Zwischenschicht geeignet ist. Als Vergleich wurde HPMC benutzt.

Zahlreiche Untersuchungen wurden durchgeführt, um eine passende Rezeptur für eine wässrige Dispersion von CAP und geeignete Überzugsbedingungen zu finden. Die Überzüge wurden in der Wirbelschichtanlage Aeromatic-MP 1 unter Einsatz eines Wurster-Rohres erzeugt. Eingesetzt wurden zwei kommerzielle CAP Produkte in Form von Sprühtrocknungspulver (Aquateric) und fertigen wässrigen Dispersionen (Aquacoat CPD). Verschiedene Weichmacher wurden den wässrigen CAP Dispersionen zugemischt. Ein Weichmacher war wasserlöslich (Triethylcitrat (TEC)), weitere zwei Weichmacher waren nicht wasserlöslich (Diethylphthalat (DEP) und Dibutylsebacat (DBS)).

Die Untersuchung der fertig überzogenen Pellets erfolgte mittels Raster-Elektronenmikroskopie (REM), um die Schichtdicke, die Strukturen und die Rauheit der Verfilmung festzustellen. Nach dem Aufbau der Schichten wurden die Gewichte und die Durchmesser der Pellets zur Errechnung der aufgetragenen Masse an CAP pro Quadratcentimeter gemessen. Die Quellung der überzogenen Pellets wurde in 0.1 N HCl mittels Bildanalyse untersucht, um die Filmeigenschaften festzustellen, die für die Magensaftresistenz Voraussetzung sind. In künstlichem Magensaft (0.1 N HCl) wurde nach Pharm.Eur. geprüft, ob die mit CAP überzogenen Pellets magensaftresistent sind. Die Freisetzung von Nicotinamid aus den verschiedenen überzogenen Pellets in 0.1 N HCl wurde durchgeführt, um die physikalische Veränderung durch Variieren der Rezepturen und Prozessbedingungen beobachten zu können. Die Pellets wurden nach der Freisetzung in verschiedenen Zeitabständen unter dem Lichtmikroskop darauf untersucht, wieweit die Umhüllungsfilme noch intakt waren.

Die Rezepturen für die Dispersionen zum Überziehen und die Parameter für die Überzugsprozesse mit Aquacoat CPD und TEC als Weichmacher wurden gemäss der Literatur modifiziert und hergestellt. Überdies wurde der Einfluß von Zusatzstoffen z.B. Magnesiumstearat, Talkum und EC auf die Filmbildung von CAP untersucht.

Um ökonomisch vorzugehen, wurde zunächst eine große Charge von Pellets mit Methylorange (MO) als Markiersubstanz und HPMC als Filmbildner hergestellt. Diese gelb gefärbten Pellets mit dünner HPMC-Schicht und darin gelöstem Methylorange wurden für Vorversuche als Ausgangsmaterial benutzt, um eine Prozessoptimierung durchführen zu können. Methylorange hat in basischem Medium eine gelbe Farbe und eine rote Farbe im schwach sauren Medium. Deshalb konnte die Diffusion des künstlichen Magensaftes (0.1 N HCl) in diese Schicht –und gegebenenfalls durch eine

darübergelegte Schicht aus CAP- durch Farbänderung von Methylorange in 0.1 N HCl über die Zeit beobachtet werden. Die Ergebnisse zeigten, daß die Farbe der - mit Methylorange und anschließend überzogen mit wässrigen CAP Dispersionen - sich von gelb zu gold-orange änderte. Dieses bedeutet, daß die Überzugsbedingung schon Einfluß auf die Eigenschaft des Methylorange hatte. Die Reduzierung der pH-Werte in der Umgebung von Methylorange durch freie Phthalsäure könnte für diesen Vorgang verantwortlich sein. Es ist zudem bekannt, daß die Überzugsbedingungen Einfluß auf die Hydrolyse des CAP haben und dieses zur Freigabe der Phthalsäure führt.

Eine gute Verfilmung konnte mit der wässrigen Dispersion aus CAP und dem Weichmacher Triethylcitrat (TEC) erreicht werden. Die Ergebnisse zeigten, daß die Farbe der gold-orange gefärbten Pellets sich spätestens nach 10 Minuten in 0.1 N HCl in rosa verändert hatte. Dagegen zeigte sich eine Verzögerung in der Methylorange-Freigabe in 0.1 N HCl bei der Freisetzunguntersuchung der CAP-überzogenen Pellets insbesondere bei einer der hohen CAP-Schichtdicke von ca. 90 µm. Weitere Untersuchungen mittels FTIR und NMR zeigten, daß eine Salzbildung zwischen dem N-Atom in Methylorange und dem H-Atom der Phthalgruppe im CAP für diese Verzögerung verantwortlich sein könnte.

Die Benutzung hoher Luftströmung, um die Agglomeration der Pellets zu verhindern, führt zu hoher Staubbildung durch Sprühtrocknung der Dispersion. Dieses konnte beobachtet werden anhand der Differenz zwischen dem Gewicht des aufgetragenen Überzugsmaterials und des theoretischen Gewichts, abgeleitet aus der versprühten Menge Dispersion. Der Überzugsprozess mußte unterbrochen werden, um die Filter auszutauschen. Zur Vermeidung dieser Unterbrechung wurde ein Zyklon statt der Filter als Staubfänger getestet. Die Ergebnisse zeigten, daß die Überzugsprozesse nun kontinuierlich durchgeführt werden konnten. Der Strömungswiderstand des Zyklons ist indessen sehr hoch. Die Werte sind vergleichbar mit dem höchsten Widerstandswert der Filter, bei welchem der Überzugsprozess noch durchführbar ist. Der Widerstandswert des Zyklons wurde während des gesamten Überzugsprozesses überwacht.

Die Nicotinamid enthaltenden Pellets wurden auch mit der Rezeptur aus Aquacoat CPD und TEC überzogen. Die Überzugsrezepturen aus Aquateric und Aquacoat CDP mit DEP oder DBS als Weichmacher und die Überzugsparameter wurden auf Basis der Literatur und Produktinformationen der Herstellerfirma der Polymere modifiziert. Pellets,

mit verschiedenen Zwischenschichten (mit verschiedenen Farbindikatoren eingefärbt auf orange, rosa, grün und blau) und Placebopellets ohne Nicotinamid (weiß), aber mit HPMC beschichtet, wurden zusammengemischt und anschließend mit verschiedenen CAP Rezepturen überzogen. Somit konnten Pellets mit verschiedenen Zwischenschichten unter gleichen Bedingungen überzogen werden. Hierdurch konnte die Anzahl der Versuche bei verschiedenen Parametereinstellungen deutlich reduziert werden. Pellets ohne Zwischenschicht, aber mit Nicotinamid, wurden gleichfalls mit Placebopellets (ohne Nicotinamid) gemischt und dann mit CAP mit den gleichen Rezepturen und unter denselben Parameterwerten wie bei Pellets mit Zwischenschicht überzogen. Dieses Verfahren erlaubte die Untersuchung des Einflusses von Zwischenschichten und verschiedenen Komponenten. Die unterschiedlichen Farben (orange, rosa, grün und blau) wurden somit als Markierer für verschiedene Produkte benutzt. Dieses ermöglichte die spätere Auswahl der Pellets nach der Fertigung der Überzüge. Die Ergebnisse zeigten, daß Filme aus CAP und DEP viele Risse hatten, während Filme aus CAP und DBS Unebenheiten zeigten und porös waren. Die Quellung der Pellets überzogen mit CAP und DEP lag bei ca. 12 %, während die der Pellets überzogen mit CAP und TEC nicht gemessen werden konnte, weil sich von den in 0.1 N HCl liegenden Pellets nach einiger Zeit Teile gelöst hatten. Pellets, die Nicotinamid enthielten und eine HPMC Zwischenschicht hatten, zeigten eine hohe Quellung von ca. 25 %. Dieses könnte die Ursache für das Brechen der CAP Außenschicht sein. Pellets mit einer hydrophoberen EC- Zwischenschicht zeigten eine niedrige Quellung von ca. 0.5 %. Pellets mit der Kombination von EC und PVA in zwei Relationen in der Zwischenschicht hatten die sehr hohe Quellung von 8 – 43 %. Je höher der PVA-Anteil im Film war, desto höher war die Quellung. Es erfolgte eine sehr schnelle Nicotinamid Freigabe bei CAP überzogenen Pellets, welche HPMC oder eine Kombination von EC und PVA als Zwischenschicht hatten, insbesondere wenn diese Pellets mit Rezepturen aus CAP und DEP oder DBS überzogen waren. Ein Beispiel ist die Freigabe des Nicotinamids bis zu 80 % innerhalb der ersten 5 Min bei Pellets, die HPMC als Zwischenschicht hatten. Die Resistenz gegen Magensaft wurde höher, wenn die Dicke der aufgetragenen CAP Schicht erhöht war. Die Freigabe des Nicotinamid war bei den Pellets sehr hoch, die keine Zwischenschicht hatten. Innerhalb der ersten 5 Min wurden 90 % des Nicotinamid freigesetzt, ganz besonders wenn die Pellets mit den Rezepturen aus CAP und DEP oder DBS überzogen waren.

Die Untersuchung mit der Kombination aus CAP und HPMCAS diente zur Feststellung, ob die Elastizität des Films erhöht werden könnte. Die daraus resultierten Ergebnisse zeigten, daß die hergestellten Filme eine poröse Struktur hatten und die überzogenen Pellets nicht gegen 0.1 N HCl resistent waren.

Die Curing-Versuche unter verschiedenen Temperaturen und Feuchten ausserhalb der Wirbelschichtanlage wurden mit einer kleinen Rezepturauswahl an überzogenen Pellets durchgeführt. Es zeigte sich, daß unter den eingesetzten Bedingungen (40 – 80 °C und bis zu 75 % r.F.) keine Verbesserung der Filmbildung stattgefunden hatte. Filme aus CAP und DEP hatten, wie ohne Curing, überdies Risse, und Filme aus CAP und DBS zeigten noch Unebenheiten.

Der Wassergehalt in einer Arzneiform hat eine große Bedeutung, weil Wasser die Hydrolyse insbesondere von CAP beschleunigen kann. Deshalb wurde der Wassergehalt mittels Karl-Fischer Titration bestimmt. Pellets, die mit einem der nichtionischen Polymere, d.h. HPMC, PVA und Sepifilm LP 010 hergestellt waren, wurden auf den Wassergehalt nach der Lagerung untersucht, um die Eigenschaft der Feuchtigkeitbarriere dieser Filmbildner zu beurteilen. Das Ergebnis war, daß gelagerte, PVA- überzogenen Pellets nach 3 Wochen nicht viel Wasser aufgenommen hatten. Der Wassergehalt in den Pellets nach 3 Wochen Lagerung lag nicht über 3 % m/m bei der höchsten belastenden Bedingung von 50 °C und 80 % r.F. Pellets, die unter Raumbedingung gelagert wurden, hatten einen Wassergehalt von ca. 1 - 2 % m/m. Ein signifikanter Unterschied des Wassergehaltes zwischen den gelagerten PVA überzogenen Pellets, den HPMC-überzogenen Pellets und den mit Sepifilm überzogenen Pellets konnte nicht festgestellt werden. Der Wassergehalt der CAP überzogenen Pellets wurde, weil sie noch nicht resistent gegen 0.1 N HCl waren, nicht untersucht.

Mittels HPLC wurde der Phthalsäuregehalt bestimmt, welcher ein Indikator für die chemische Stabilität des CAP war. Die Pellets, die mit der Rezeptur aus CAP und DEP überzogen waren, zeigten keinen höheren als in der USP XXIII erlaubten Gehalt der freien Phthalsäure an, aber höher als die Grenze in den USP XXIV und BP 1993. Dieser hohe Phthalsäuregehalt könnte aus der Hydrolyse des CAP während des Überzugsprozesses oder der Lagerung (und/oder von DEP, wenn es als Weichmacher benutzt wird) resultieren.

Der Einfluß der Lagerungsbedingungen hinsichtlich relativer Luftfeuchte in Kombination mit der Temperatur wurde untersucht, um den kritischen Punkt bei der Lagerung zu bestimmen. Die optische Beurteilung der unter verschiedenen Bedingungen (25 – 50 °C und 30 – 80 % r.F.) gelagerten Pellets hatte gezeigt, daß CAP-überzogene Pellets nicht über 40 °C und 60 % r.F. gelagert werden können, weil eine Verklebung erfolgte. Dadurch gehen die physikalischen Eigenschaften der Filme verloren. Die chemische Stabilität der magensaftresistent überzogenen Pellets könnte untersucht werden, sofern die physikalische Eigenschaft „Magensaftresistenz“ akzeptabel wäre. Diese wichtige physikalische Eigenschaft wäre die Resistenz gegen künstlichen Magensaft (0.1 N HC) über mindestens 1 Stunden, besser zwei Stunden, mit einer Freisetzung von Wirkstoffmodell von unter 10 % m/m.

Die in dieser Arbeit erhaltenen Ergebnisse zeigen, daß der nach verschiedenen Rezepturen und Prozessbedingungen mit CAP überzogenen Pellets nicht resistent gegen 0.1 N HCl bis zu 2 Stunden waren. Deshalb wurden die Prozessbedingungen und die Rezepturen fokussiert und nicht die chemische Wechselwirkung zwischen basischem Wirkstoff und sauren Polymeren.