

Chitosan-Pellets durch Extrusion/Sphäronisation - Entwicklung eines colon-freisetzenden Systems



Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Vorgelegt von

Katrin Jeß

Kiel 2006

Referent : PD Dr. H. Steckel
Korreferent : Prof. Dr. Dr. h.c. B.W. Müller
Tage der mündlichen Prüfung : 25.01., 27.01. und 30.01.2007
Zum Druck genehmigt : 07.02.2007
Prof. Dr. J. Grotemeyer
(Dekan)

*Der Mensch muß bei dem Glauben verharren,
dass das Unbegreifliche begreiflich sei;
er würde sonst nicht forschen.*

(J.W. von Goethe)

*Meinen Eltern und meiner Groß-
mutter (Ama) gewidmet*

Das Fehlen einer besonderen Kennzeichnung oder eines entsprechenden Hinweises auf ein Warenzeichen, ein Gebrauchsmuster oder einen Patentschutz lässt nicht den Schluss zu, dass über die in dieser Arbeit angegebenen Dinge frei verfügt werden kann.

Teile dieser Arbeit sind bereits zur Veröffentlichung eingereicht und akzeptiert:

- Jess,K., Steckel, H., Extrusion/Spheronisation of chitosan: influence of the degree of deacetylation on the process, pellet and drug release properties. Part I. (Pharmaceutical Technology Europe)
- Jess,K., Steckel, H., Extrusion/Spheronisation of chitosan: influence of the degree of deacetylation on the process, pellet and drug release properties. Part II. (Pharmaceutical Technology Europe)

1	<i>Einleitung und Zielsetzung</i>	1
1.1	Einleitung	1
1.1.1	Pharmazeutische Pellets	2
1.1.1.1	Eigenschaften, Vor- und Nachteile	2
1.1.1.2	Herstellungsmethoden	3
1.1.1.3	Matrixmaterial	5
1.1.1.3.1	Einleitung	5
1.1.1.3.2	Mikrokristalline Cellulose	5
1.1.1.3.3	Coprozessierte Cellulosen und Cellulosederivate	7
1.1.1.3.4	Organische und anorganische Füllmittel	8
1.1.1.3.5	Synthetische Polymere	9
1.1.1.3.6	Natürliche Polymere	10
1.1.2	Colon-Targeting	13
1.1.2.1	Einleitung	13
1.1.2.2	Der Dickdarm als Zielorgan	14
1.1.2.2.1	Einleitung	14
1.1.2.2.2	pH-kontrollierte Freisetzung	14
1.1.2.2.3	Enzymatisch gesteuerte Freisetzung	15
1.1.2.2.4	Zeit-kontrollierte Freisetzung	17
1.1.2.2.5	Druck-kontrollierte Freisetzung	19
1.2	Zielsetzung	19
2	<i>Theoretischer Teil</i>	21
2.1	Chitosan als alternatives Polymer für die Pelletherstellung durch Extrusion/Sphäronisation	21
2.1.1	Herkunft und Gewinnung	21
2.1.2	Eigenschaften	23
2.1.3	Anwendung	23
2.1.4	Einsatz in der Pharmazie	24
2.1.4.1	Parenterale Applikationsformen	24
2.1.4.2	Perorale Applikationsformen	26
3	<i>Methoden</i>	32
3.1	Herstellungsmethoden	32
3.1.1	Herstellung der Pellets	32
3.1.1.1	Mischen	32
3.1.1.2	Extrudieren	32
3.1.1.3	Sphäronisation	35
3.1.1.4	Trocknung	35

3.1.2	Überziehen der Pellets (Coating)	36
3.1.2.1	Berechnung der Auftragsmenge	36
3.1.2.2	Überziehen der Pellets in der Wirbelschicht	37
3.1.3	Tablettierung der Pellets	39
3.1.3.1	Mischen	39
3.1.3.2	Granulierung	40
3.1.3.3	Tablettierung	40
3.2	Charakterisierung	41
3.2.1	Charakterisierung der Pellets	41
3.2.1.1	Fraktionierung der hergestellten Pellets	41
3.2.1.2	Extrudatfeuchte	41
3.2.1.3	Extrudatviskosität	42
3.2.1.4	Bildanalyse	43
3.2.1.5	Rasterelektronenmikroskopie	44
3.2.1.6	Bruchfestigkeit	44
3.2.1.7	Abrieb	45
3.2.1.8	Porosität	46
	Wahre Dichte	46
	Scheinbare Dichte	46
3.2.1.9	Freisetzung	47
3.2.1.9.1	Freisetzung von Budesonid	47
3.2.1.9.2	Freisetzung von Theophyllin	48
	Magensaftresistenz	49
	pH-Gradient	49
	Phosphatpuffer pH 7,4 (Ph.Eur.)	49
3.2.1.9.3	Zusatz von Enzymen und Bakterien	49
3.2.2	Charakterisierung der Tabletten	50
3.2.2.1	Bruchfestigkeit nach Ph.Eur.	50
3.2.2.2	Digitalfotographie	50
3.2.2.3	Mikroskopie	50
3.2.2.4	Rasterelektronenmikroskopie	51
3.2.2.5	Freisetzung	51
4	Praktischer Teil	52
4.1	Einfluss des Deacetylierungsgrades auf die Herstellung, Eigenschaften sowie die Freisetzung Budesonid-haltiger Chitosanpellets	52
4.1.1	Einleitung	52
4.1.2	Durchführung	52
4.1.3	Ergebnisse	54
4.1.3.1	Herstellung der reinen und der Budesonid-haltigen Chitosanpellets	54

4.1.3.2	Morphologische Eigenschaften der Pellets _____	60
4.1.3.2.1	Einleitung _____	60
4.1.3.2.2	Mittlerer Feret-Durchmesser _____	60
4.1.3.2.3	Aspect Ratio _____	63
4.1.3.2.4	REM-Aufnahmen _____	65
4.1.3.2.5	Porosität _____	67
4.1.3.3	Mechanische Eigenschaften der Pellets _____	68
4.1.3.3.1	Einleitung _____	68
4.1.3.3.2	Abrieb _____	69
4.1.3.3.3	Bruchfestigkeit _____	70
4.1.3.4	Wirkstofffreisetzung in Phosphatpuffer pH 7,4 (Ph.Eur.) _____	71
4.1.4	Zusammenfassung _____	75
 4.2 In vitro Untersuchung des Einflusses von Bakterien und Enzymen auf die Freisetzung aus der Chitosanmatrix _____		 76
4.2.1	Einleitung _____	76
4.2.2	Freisetzung in Phosphatpuffer pH 7,4 (Ph.Eur.) unter Zusatz von E. Coli _____	76
4.2.2.1	Durchführung _____	76
4.2.2.2	Ergebnisse _____	78
4.2.2.2.1	In vitro Freisetzungverhalten _____	78
4.2.2.2.2	REM-Aufnahmen der freigesetzten Chitosanpellets _____	82
4.2.3	Freisetzung in Phosphatpuffer pH 7,4 (Ph.Eur.) unter Zusatz von Chitosanase _____	83
4.2.3.1	Durchführung _____	83
4.2.3.2	Ergebnisse _____	84
4.2.3.2.1	In vitro Freisetzungverhalten _____	84
4.2.3.2.2	REM-Aufnahmen der freigesetzten Chitosanpellets _____	88
4.2.4	Zusammenfassung _____	90
 4.3 Herstellung von Chitosanpellets unterschiedlicher Pelletgröße _____		 91
4.3.1	Einleitung _____	91
4.3.2	Durchführung _____	91
4.3.3	Ergebnisse _____	92
4.3.3.1	Herstellung der Theophyllin-haltigen Chitosanpellets unterschiedlicher Durchmesser _____	92
4.3.3.2	Morphologische Eigenschaften _____	94
4.3.3.2.1	Feret-Durchmesser _____	94
4.3.3.2.2	Aspect Ratio _____	96
4.3.3.2.3	REM-Aufnahmen _____	97
4.3.3.2.4	Porosität _____	98
4.3.3.3	Mechanische Eigenschaften _____	99
4.3.3.3.1	Abrieb _____	99
4.3.3.3.2	Bruchfestigkeit _____	101
4.3.3.4	Freisetzung der Pellets in Phosphatpuffer pH 7,4 (Ph.Eur.) _____	102

4.3.4	Zusammenfassung	103
4.4	Untersuchung der mechanischen Eigenschaften der Chitosanpellets bei der	
	Tablettierung	104
4.4.1	Einleitung	104
4.4.2	Durchführung	109
4.4.3	Ergebnisse	110
4.4.3.1	Freisetzung der überzogenen Pellets in 0,1 N Salzsäure	110
4.4.3.2	Rezepturenentwicklung mit der Korsch EK0	112
4.4.3.3	Tablettierung der überzogenen Chitosanpellets auf einer instrumentierten Excenterpresse mit anschließender Charakterisierung der erhaltenen Tabletten	122
4.4.3.3.1	Kraft-Weg-Diagramme	122
4.4.3.3.2	Bruchfestigkeit der Tabletten	137
4.4.3.3.3	Optische Untersuchung der erhaltenen Tabletten sowie der inkorporierten Pellets	147
4.4.3.3.4	Überprüfung der Säureresistenz der in den Tabletten inkorporierten magensaftreist überzogenen Chitosanpellets	154
4.4.4	Zusammenfassung	162
4.5	Entwicklung eines Überzuges zur pH-abhängigen Freisetzung im Darm	164
4.5.1	Einleitung	164
4.5.2	Durchführung	166
4.5.3	Ergebnisse	167
4.5.3.1	Herstellung der Pellets	167
4.5.3.2	Charakterisierung der Pellets	167
4.5.3.2.1	Morphologische Eigenschaften	167
4.5.3.2.2	Mechanische Eigenschaften	170
4.5.3.2.3	Zusammenfassung	171
4.5.3.3	Herstellung und Charakterisierung der überzogenen Theophyllin-haltigen Chitosanpellets	171
4.5.3.3.1	Überziehen der Pellets mit den reinen Polymeren in der Wirbelschicht	171
4.5.3.3.2	Freisetzung der überzogenen Pellets in 0,1 N Salzsäure	172
4.5.3.3.3	Überziehen der Pellets mit Mischungen aus Eudragit [®] L und FS in der Wirbelschicht	175
4.5.3.3.4	Freisetzung der überzogenen Pellets mit Hilfe eines pH-Gradienten	176
4.5.3.3.5	Zusammenfassung	186
4.5.4	Zusammenfassung	187
5	Zusammenfassung der Arbeit	188
6	Abstract (English Version)	191

7	<i>Anhang</i>	194
7.1	Materialien	194
7.2	Liste der verwendeten Symbole und Abkürzungen	195
8	<i>Literaturverzeichnis</i>	196

1 EINLEITUNG UND ZIELSETZUNG

1.1 Einleitung

Einen sehr wichtigen Aspekt bei der Applikation von Arzneistoffen stellt die Patienten-Compliance dar, denn von ihr wird der Therapieerfolg maßgeblich mitbestimmt. Aus diesem Grund wird, wenn es der Arzneistoff möglich macht, bevorzugt der perorale Weg für die Applikation gewählt. Durch die unkomplizierte Handhabung sowie die Nachahmung der Nahrungsaufnahme und Schmerzlosigkeit dieser Applikationsart, findet diese bei den Patienten die größte Akzeptanz. Dieser Sachverhalt spiegelt sich auch im entsprechenden Angebot an Arzneiformen für die verschiedenen Arzneistoffe wider. Es reicht von flüssigen Formen wie Lösungen, zum Beispiel in Form von Husten- oder Antibiotikasäften und Suspensionen, beispielsweise in der Therapie mit Antacida, bis hin zu festen Arzneiformen wie Tabletten und Kapseln zur Therapie eines breiten Spektrums an Erkrankungen. In Bezug auf feste Arzneiformen kann zwischen monolithischen und multipartikulären Arzneiformen unterschieden werden. Bei den monolithischen Arzneiformen handelt es sich um Tabletten, die als Formkörper bestehen bleiben und die Arzneistoffe in nicht-retardierter oder retardierter Weise freisetzen, während als multipartikuläre Arzneiformen Tabletten, Pellets und Granulate aufgefasst werden, die in retardierende Pellets oder Granulate zerfallen. Besonders, wenn es sich um Arzneiformen mit einer modifizierten Freisetzung des Arzneistoffes handelt, werden häufig Pellets eingesetzt, da sie gegenüber Tabletten diverse Vorteile aufweisen. Dabei kann die Verwirklichung einer veränderten Arzneistofffreisetzung mittels Pellets auf zwei unterschiedlichen Wegen erfolgen. Zum einen kann über die Auswahl entsprechender Hilfsstoffe die Pelletmatrix an sich so gestaltet werden, dass daraus eine Änderung des Freisetzungsverhaltens resultiert, zum anderen ist es möglich, über eine entsprechende Befilmung eine Steuerung der Arzneistofffreigabe zu erzielen.

1.1.1 Pharmazeutische Pellets

1.1.1.1 Eigenschaften, Vor- und Nachteile

Als pharmazeutische Pellets bezeichnet man runde, arzneistoffhaltige Granulate enger Korngrößenverteilung und einem Durchmesser von 0,5 - 2 mm. Idealerweise besitzen sie neben einer sphärischen Form eine glatte, wenig poröse Oberfläche. Daneben besitzen sie eine höhere mechanische Festigkeit gegenüber Granulaten, was sich als vorteilhaft für die weitere Verarbeitung und den Transport erweist [Knop, 1998]. Normalerweise werden Pellets in Sachets und Kapseln abgefüllt oder zu Tabletten verpresst. Neben ihrer guten Fließfähigkeit und der daraus resultierenden hohen Dosiergenauigkeit zeigen Pellets aufgrund ihrer Eigenschaften auch biopharmazeutische Vorteile.

Arzneiformen, die für die perorale Applikation bestimmt sind, passieren nach der Einnahme zunächst den Magen, anschließend den Dün- und den Dickdarm und werden dann wieder ausgeschieden oder zerfallen im Laufe dieser Passage durch den Körper. Während dieser Passage können die inkorporierten Arzneistoffe freigesetzt und anschließend absorbiert werden. Im Gegensatz zur Verweildauer im Dünndarm, die mit 3 Stunden \pm 1 Stunde relativ konstant ist, wird die Passage durch den Magen durch mehrere Faktoren stark beeinflusst. Dabei stellen der Füllungszustand des Magens sowie die Dichte und Größe des zu transportierenden Körpers drei wesentliche Faktoren dar. Während der Transport großer Formkörper wesentlich von diesen Faktoren abhängig ist und daher großen Schwankungen unterliegt, können Partikel unterhalb einer Größe von 2 – 3 mm den Magen gleichmäßig über den Pylorus mit einer Kinetik 0. Ordnung verlassen [Krämer und Blume, 1994]. Ein Vorteil gegenüber den monolithischen Arzneiformen, wie beispielsweise nicht zerfallenden Tabletten, liegt darin, dass Pellets als multipartikuläre Arzneiform eine konstantere Passagezeit besitzen. Daneben ist die Verteilung der pro Gabe verabreichten Arzneistoffdosis auf viele Pellets in sofern vorteilhaft, dass im Falle des

Versagens des Freisetzungsprinzips bei Pellets nur ein recht geringer Teil des Arzneistoffs schlagartig freigesetzt wird. Im Gegensatz dazu kommt es bei monolithischen Arzneiformen, insbesondere bei Retardpräparaten mit verhältnismäßig hoher Arzneistoffkonzentration, bei Versagen des Retardierungsprinzips zum sogenannten dose-dumping, wobei die gesamte Arzneistoffdosis schlagartig freigesetzt wird mit der Folge einer möglichen Intoxikation. Weiterhin erweist sich die gleichmäßige Verteilung der einzelnen Pellets im Gastrointestinaltrakt als vorteilhaft, da hierdurch eventuell auftretende Irritationen der Schleimhaut durch lokal hohe Arzneistoffkonzentrationen auf ein Minimum reduziert werden können. Ein Vorteil aus technologischer Sicht ergibt sich aus der Mischbarkeit verschiedener Pelletsorten in unterschiedlichen Verhältnissen. Zum einen können dabei miteinander inkompatible Arzneistoffe getrennt verarbeitet, aber zusammen appliziert werden, zum anderen können Pellets mit unterschiedlichen Freisetzungseigenschaften so zusammengestellt werden, dass sie ein spezielles Freisetzungsprofil ergeben, beispielsweise Retardarzneiformen mit Initialdosis und Erhaltungsdosis.

Die Nachteile der Pellets ergeben sich aus dem im Vergleich zu Tabletten höheren Produktionsaufwand und den damit verknüpften höheren Kosten bei ihrer Herstellung. Daneben entstehen Probleme bei der Verarbeitung hoch dosierter Arzneistoffe, da aufgrund der geringen Schüttdichte großvolumige Arzneiformen resultieren, was sich wiederum nachteilig in Bezug auf die Patienten-Compliance auswirkt. Zudem wird für die Befilmung von Pellets aufgrund ihrer großen Oberfläche im Vergleich zu Tabletten zur Erzielung einer Freisetzungsmodifikation eine wesentlich größere Menge Filmbildner benötigt.

1.1.1.2 Herstellungsmethoden

In Anlehnung an die Herstellung von Granulaten kann man auch bei der Pelletierung zwischen auf- und abbauenden Verfahren unterscheiden. Bei dem Verfahren der aufbauenden Pelletierung geht man, ähnlich wie bei der Dragierung bzw. dem Filmcoating von einem Starterkern aus, bei dem unter

Zugabe von Granulierflüssigkeit aufgrund weiterer Substanzanlagerung ein Pellet aufgebaut wird bzw. durch Agglomeration zustande kommt. Dieser Vorgang erfolgt entweder in einfachen Dragierkesseln und Granuliertellern oder in der Wirbelschicht. Neuere Geräte, sogenannte Rotor-Wirbelschichter, stellen eine Kombination der vorangegangenen Geräte dar. Mit diesen Verfahren der aufbauenden Pelletierung erhält man heterogene Pellets, die sich durch eine Schichtenstruktur auszeichnen. Untersuchungen an einem derartigen Gerätetyp wurden unter anderem von Paterakis et al. [2002] durchgeführt.

Zur Produktion von homogenen Pellets wird entweder in modifizierten Schnellmischern [Holm et al., 1993; Keleb et al., 2002] oder unter Einsatz von Extrudern gearbeitet. Bei der Pelletierung in modifizierten Schnellmischern werden die Partikel unter Zugabe von Granulierflüssigkeit miteinander verklebt und zur anschließenden Trocknung aus dem Gerät entnommen. Das Extrusionsverfahren ähnelt stark dem Verfahren der abbauenden Granulierung. Dabei wird die Pulvermischung angefeuchtet, durch Lochmatrizen gepresst und die entstandenen Extrudatstränge anschließend im Sphäronizer ausgerundet. Auch für die Extrusion stehen unterschiedliche Geräte zur Verfügung. Einfach konzipierte Kolbenextruder, die sich im Besonderen zur Untersuchung von Produktions- und Materialeigenschaften [Sousa et al., 2002] eignen, aufgrund ihres geringen Materialdurchsatzes allerdings nur im Labormaßstab einsetzbar sind. Zum anderen Lochmantel- und Schneckenextruder, die auch im Produktionsmaßstab eingesetzt werden können. Bei den Schneckenextrudern wird weiter zwischen Einschnecken- und Zweischneckenextrudern unterschieden. Gegenüber allen anderen Geräten besitzt der Zweischneckenextruder den Vorteil, dass in einer Ein-Schritt-Extrusion die Pulvermischung angefeuchtet, durchgeknetet und anschließend durch eine Matrize gepresst wird. Eine ausführliche Beschreibung zu den einzelnen Verfahren findet sich bei Fielden und Newton [1992], Lindner [1993], Vervaeet et al. [1995] und Kleinebudde [1996].

1.1.1.3 Matrixmaterial

1.1.1.3.1 Einleitung

Eine erfolgreiche Produktion von Pellets mit dem Verfahren der Extrusion /Sphäronisation ist von vielen Faktoren abhängig. Dazu zählen die Geräteeinstellungen wie Extrusionsgeschwindigkeit und Gerätebeladung [Alvarez et al., 2002], Sphäronisationsgeschwindigkeit und –dauer sowie die Materialeigenschaften. Hierbei spielt die Kohäsivität und Verformbarkeit des Materials unter Zugabe von Granulierflüssigkeit oder durch Veränderung der Temperatur eine große Rolle, da die so erhaltene Masse unter Druck plastisch verformbar sein muss, um diese durch Siebe oder Lochscheiben pressen zu können. Ein vorwiegend elastisches Verhalten würde dagegen bewirken, dass die erhaltenen Extrudatstränge nicht ausrundbar wären und somit nicht zu runden Pellets führen [O'Connor et al. 1984]. Unter allen Materialien besitzt die mikrokristalline Cellulose (MCC) die größte Bedeutung.

1.1.1.3.2 Mikrokristalline Cellulose

Die mikrokristalline Cellulose (MCC) hat sich als das am häufigsten genutzte Hilfsmittel bei der Pelletierung erwiesen. Eine Vielzahl an Studien haben den Einfluß der mikrokristallinen Cellulose bei der Produktion von Pellets untersucht. Dazu haben beispielsweise Newton et al. [1992] mikrokristalline Cellulosen unterschiedlicher Partikelgröße von einem Hersteller, Cellulosen gleicher Partikelgröße aber verschiedener Hersteller sowie unterschiedliche coprozessierte Cellulosen (enthalten verschieden hohe Anteile an Natriumcarboxymethylcellulose) in ihrem Verhalten bezüglich Extrusion und Sphäronisation untersucht. Im Zuge dessen wurde festgestellt, dass die mikrokristallinen Cellulosen eines Herstellers, im Gegensatz zu denen unterschiedlicher Hersteller, austauschbar sind und unter gleichen Prozessbedingungen zu gleicher Pelletqualität führen. Daneben führten die coprozessierten Cellulosen unter diesen Bedingungen zu unbefriedigenden

Pellets, was auch durch El Saleh [2000] bestätigt werden konnte. Letzterer konnte zeigen, dass dabei weniger die Größe der Cellulosepartikel entscheidend ist, sondern vielmehr die unterschiedlichen Polymerisationsgrade der MCC andere Extrusionsbedingungen erfordern und somit zu unterschiedlichen Pelleteigenschaften führen. Demnach werden mit steigendem Polymerisationsgrad höhere Flüssigkeitsmengen benötigt, wobei sich ebenfalls die Porosität der daraus resultierenden Pellets erhöht. Coprozessierte Cellulosen mit Natriumcarboxymethylcelluloseanteil benötigten weniger Flüssigkeit zum Extrudieren, führten aber in keinem Fall zu runden Pellets. Im Gegensatz dazu verhielt sich eine mit Siliciumdioxid coprozessierte Cellulose ebenso wie die einfachen mikrokristallinen Cellulosen. Mit Ausnahme einer Pulvercellulose lassen sich mit diesen im Allgemeinen keine Pellets produzieren. Daneben setzten auch Battaille et al. [1997] neben der mikrokristallinen Cellulose Pulvercellulose zur Herstellung von Pellets mittels Extrusion/Sphäronisation ein. Alvarez et al. [2002] ermittelten im Gegensatz zu den Ergebnissen von El Saleh, dass unterschiedliche Teilchengrößen der Cellulosepartikel zu Pellets mit unterschiedlichen Porositäten führen. Demnach führen größere Cellulosepartikel im Zusammenspiel mit den Sphäronisationseinstellungen zu Pellets höherer Porosität. Zudem besitzt auch die verwendete Extrusionsflüssigkeit einen Einfluß auf die Pelletbildung. So ist es möglich, mit Ethanol (95 % V/V) Pellets zu produzieren, wobei mit steigendem Ethanolgehalt die Pelletfestigkeit sinkt, während die Porosität ansteigt, woraus sich dann eine beschleunigte Freisetzung des eingearbeiteten Wirkstoffs ergibt [Millili und Schwartz, 1990]. Weiterhin konnten Alvarez et al. [2003] durch den Vergleich Furosemid-haltiger (25 % und 50 %) Pulvercellulose- und MCC-Pellets zeigen, dass dabei nicht nur Pellets aus Pulvercellulose hergestellt werden können, die denen aus MCC hinsichtlich ihrer morphologischen Eigenschaften überlegen waren, sondern zudem eine höhere Freisetzungsrates des hydrophoben Wirkstoffes zeigten, bedingt durch deren höheres Porenvolumen.

1.1.1.3.3 Coprozessierte Cellulosen und Cellulosederivate

Um eine weitere Erhöhung der Arzneistoffbeladung und Variation der Freisetzungseigenschaften zu erzielen, wurde die Anwendungsmöglichkeit weiterer Hilfsstoffe untersucht. So haben O'Connor und Schwartz [1985] neben der mikrokristallinen Cellulose kolloidale Cellulosen, also mikrokristalline Cellulosen mit einem Anteil an Natriumcarboxymethylcellulose, eingesetzt und mit verschiedenen Arzneistoffen in unterschiedlichen Verhältnissen gemischt und extrudiert. Dabei konnten sie zeigen, dass mit reiner MCC die besten Pellets bei niedrigem Arzneistoffgehalt (20 %) produziert werden konnten, und umgekehrt, bei hohem Arzneistoffgehalt (80 %) mit der mikrokristallinen Cellulose, die 15 % Natriumcarboxymethylcellulose (Avicel[®] CL-611) enthält, die besten Pellets resultierten. In Bezug auf die Freisetzung konnte eine Reihenfolge entsprechend dem Natriumcarboxymethylcellulose-Anteil festgelegt werden, denn je höher dieser Anteil in der Hilfsstoffkomponente und je höher der Hilfsstoffanteil zum Arzneistoff ist, desto langsamer verläuft die anschließende Arzneistofffreigabe. Dieses wird durch eine quellende Hydrogelmatrix verursacht, die durch die ionische Cellulose erzeugt wird. Daneben kamen Martínez-Pacheco et al. [2005] bei ihrer Untersuchung des Nutzens von Natriumcarboxymethylcellulose sowie Stärkeglykolat zusammen mit MCC bei der Pelletproduktion zu einer Erhöhung der Freisetzungsrates von schlecht wasserlöslichen Arzneistoffen, begründet durch die aufgrund der Quellung erhöhte Anzahl an Poren innerhalb der Pelletmatrix. Im Gegensatz dazu kam es bei Verwendung der kolloidalen Cellulose in 0,1 M Salzsäure nicht zu einer Gelbildung, so dass der Arzneistoff in etwa so schnell freigesetzt wurde wie mit reiner mikrokristalliner Cellulose [Ghali et al., 1989]. Kleinebudde [1993] hat additiv zum Avicel[®] PH-101 niedrigsubstituierte Hydroxypropylcellulose (L-HPC) eingesetzt. Im allgemeinen resultierte aus diesem Zusatz eine höhere Wasseraufnahme, so dass zur erfolgreichen Prozessierbarkeit größere Wassermengen eingesetzt werden mussten. Daneben wurden durch die

substituierte Cellulose höhere Porositäten beobachtet, aus der wiederum tendenziell höhere Freisetzungsraten resultierten.

1.1.1.3.4 Organische und anorganische Füllmittel

Auch die Lactose, ein ebenfalls in der Tablettentechnologie weit verbreiteter Hilfsstoff, wurde hinsichtlich ihrer Eignung in der Pelletproduktion untersucht. In diesem Zusammenhang konnten Fielden et al. [1989] zeigen, dass grobe Lactosequalitäten in Mischungen mit Cellulose zu einem unregelmäßigen Materialfluß im Extruder führen, was in hohen Extrusionsdrücken endet, während beim Einsatz feiner Lactose gleichmäßige, gute Extrudate erhalten werden. Der Einsatz von Dicalciumphosphat-Dihydrat, ein wasserunlösliches Füll- und Bindemittel, in MCC-Pellets führt mit zunehmendem Anteil in der Mischung zu einer steigenden Porosität, einem kleineren Pelletdurchmesser und einer geringeren Druckfestigkeit sowie zu einem stärkeren Abrieb [Nymo et al., 1995]. Des Weiteren wurde Bariumsulfat, ebenfalls ein wasserunlöslicher Hilfsstoff, eingesetzt, um zum einen einen Arzneistoff entsprechender Eigenschaften zu simulieren [Bains et al., 1991], und zum anderen auch als Austauschstoff für MCC [Basit et al., 1999]. In Verbindung mit Glycerolmonostearat war es dabei möglich, Pellets zu produzieren, die keine Cellulose enthielten, aber im Gegensatz zu cellulosehaltigen Pellets eine größere Streuung der Partikelgrößen und eine schlechtere Ausrundung besaßen. Auch Podczeck et al. [2004] untersuchten diese Fragestellung und erhielten zwar runde Pellets, allerdings mit zunehmendem Anteil an Glycerolmonostearat deutlich höhere Durchmesser und Streuungen in der Partikelgröße sowie eine Reduktion der Freisetzungsraten. Die Eignung der Glucose als ein weiterer Hilfsstoff für die Pelletierung wurde durch Eerikäinen und Lindqvist [1991] überprüft. Sie erwies sich dabei als keine geeignete Alternative zur mikrokristallinen Cellulose, da sie, bedingt durch ihre Eigenschaften, schlecht zu extrudieren war, auch wenn sie im

Vergleich zur Lactose, aufgrund ihrer höheren Wasserlöslichkeit, zu runderen Pellets führte.

Des Weiteren wurde eine Reihe herkömmlicher Hilfsstoffe in einer Mischung aus Lactose und MCC bezüglich ihrer Auswirkungen auf den Feinanteil und die Abrundung der Pellets untersucht, wobei im wesentlichen verschiedene Silikate, Carbonate, Hydroxide und Säuren verwendet wurden. Dabei konnten allerdings keine gruppenspezifischen Korrelationen zwischen den untersuchten Hilfsstoffen und den produzierten Pellets ermittelt werden. Lediglich der positive Effekt der Tenside, in diesem Falle von Natriumlaurylsulfat, konnte in diesem Zusammenhang erneut bestätigt werden [Law und Deasy, 1997].

1.1.1.3.5 Synthetische Polymere

Die Gruppe der Polyacrylatmethacrylatderivate, zu der beispielsweise die Eudragit[®] zählen, eignen sich ebenfalls für die Produktion von Pellets mittels Extrusions-/Sphäronisationstechnik. Dazu haben Goskonda et al. [1994] MCC mit einem Anteil von 11 % Natriumcarboxymethylcellulose (Avicel[®] RC-591) zusammen mit dem Arzneistoff und unterschiedlichen Konzentrationen verschiedener fester Säuren gemischt und dann mit Eudragit[®] RS 30-Dispersionen oder Aquacoat[®] ECD-30 granuliert. Die Stärke der sich daraus ergebenden Retardierung ist abhängig von der eingesetzten Granulierdispersion und der Polymerkonzentration, der Säurekonzentration sowie der Verweildauer im Sphäronisator. Des Weiteren wurden magensaftresistente Acrylatmethacrylat-Polymere, (Eudragit[®]L und S) als Bindemittel von Arzneistoff-Hilfsstoff-Mischungen verwendet. Danach wurden die so hergestellten Pellets mit den Polymeren befilmt und anschließend die Freisetzungsraten ermittelt. Durch beide Einsatzvarianten konnte eine Retardierung erzielt werden, die eine Freisetzung des Arzneistoffes im unteren Dünndarm sowie im Dickdarm ermöglicht [Marvola et al., 1999]. Im Mittelpunkt der Untersuchung von Nykänen et al. [1999] stand die Verwendung von Mischungen aus festen Säuren und dem

Arzneistoff zusammen mit Eudragit[®]S als Bindemittel und der daraus resultierenden Retardierung. Untersuchungen über die Auswirkungen der Citronensäurekonzentration und des Eudragit[®]S auf die Pelleteigenschaften wurden von Krogers et al. [2000] vorgenommen. Neben dem Einsatz als Bindemittel, können die im Magensaft unlöslichen Eudragite[®] auch zusammen mit Triethylcitrat (Weichmacher), MCC und Polyvinylpyrrolidon als Bindemittel mit Wasser zur Produktion von Pellets eingesetzt werden. Die so hergestellten Pellets erodieren dann langsam im Freisetzungsmedium, wobei die Freisetzung des Arzneistoffs mit der Erosion der Matrix korreliert [Mehta et al., 2001].

Als ein weiteres synthetisches Polymer wurde die Polyacrylsäure (Carbopol[®]) hinsichtlich einer Eignung als Matrixbildner für Pellets untersucht. Zu diesem Zweck wurden das Carbopol[®] und MCC in verschiedenen Verhältnissen miteinander gemischt und dann mit wässrigen Calciumchloridlösungen granuliert. Die resultierende Pelletgröße und die Freisetzungsgeschwindigkeit sind dabei abhängig von der Elektrolyt- und der Polymermenge [Gómez-Carracedo et al., 2001].

1.1.1.3.6 Natürliche Polymere

In den letzten Jahren sind verstärkt Versuche unternommen worden, die mikrokristalline Cellulose durch andere natürliche Polymere zu ersetzen. Als eine Alternative kann Maisstärke im Normalfall nur bis zu einem maximalen Anteil von 20 % mit MCC kombiniert werden. Durch den Austausch von normaler gegen wachsartige Maisstärke (Amioca[®]) konnte dieser Anteil bis auf 40 % gesteigert werden, wobei ihr Vorteil gegenüber der MCC allein in ihrem geringeren Preis liegt, der die, beispielsweise im Gegensatz zu Tabletten, hohen Produktionskosten von Pellets reduzieren soll [Junnila et al., 2000]. Des weiteren konnten Espinar et al. [2005] zeigen, dass es unter Verwendung verschiedener Stärken und Dextrin möglich ist, Pellets mit diesen als

hauptsächlichen Bestandteilen akzeptabler morphologischer Eigenschaften zu erzeugen.

Pellets, die auf Pektin basieren, konnten von Tho [2001a und 2001b sowie 2003] hergestellt werden. Allerdings ist ihre Quellungsneigung und die damit verbundene Gelbildung bei der Extrusion von Pektinen in sofern problematisch, als dass dieses eine Reduktion der notwendigen plastischen Eigenschaften verursacht. Durch verschiedene Additive (Calciumchlorid, Citronensäure, Milchsäure und Ethanol sowie Methanol) in der Granulierflüssigkeit konnte die Quellung reduziert und damit die Verarbeitung des Pektins zu Pellets verbessert werden. Im besonderen durch die Zugabe von Alkoholen wurden dabei nahezu runde Pellets erzielt. Daneben konnten schnell zerfallende Pellets erzeugt werden, was eine schnelle Freigabe schlecht löslicher Arzneistoffe bewirkt und somit als vorteilhaft gegenüber MCC zu betrachten ist.

Auch die Carragene, eine weitere Gruppe natürlicher Polymere, besitzen das Potenzial, als Matrixbildner für die Herstellung von Pellets mittels Extrusion/Sphäronisation zu fungieren. Beispielsweise ist es möglich, κ -Carrageenan mit einer Arzneistoffbeladung von 2 % ohne Zusatz eines weiteren Hilfsstoffes zu extrudieren. Dabei werden annähernd runde Pellets erzeugt, allerdings mit höheren Feinanteilen, die noch zu vermindern sind [Bornhöft und Kleinebudde, 2002]. Im weiteren führten die Untersuchungen von Bornhöft und Kleinebudde [2005] sowie Thommes und Kleinebudde [2006a und 2006b] dazu, dass Pellets guter morphologischer Eigenschaften unter Verwendung von κ -Carrageenan erhalten werden, wenn sein Anteil an der Trägermatrix maximal 20 % beträgt und zum völligen Ersatz der MCC die restliche Matrix aus weiteren Hilfsstoffen, wie Lactose, Mannitol, Maisstärke oder Calciumdiphosphat, oder Arzneistoff zusammengesetzt wird.

Eine weitere Alternative zur MCC aus der Gruppe der natürlichen Polymere stellt das Chitosan dar. Im Gegensatz zu den von Goskonda et al. [1993] gemachten Beobachtungen können mit demineralisiertem Wasser als

Extrusionsflüssigkeit mittels Extrusions-/Sphäronisationstechnik Pellets mit einem maximalen Anteil von 50 % Chitosan und MCC ohne Zusatz eines weiteren Hilfsstoffes produziert werden. Durch Austausch des demineralisierten Wassers gegen verdünnte, wässrige Essigsäure konnten Chitosanpellets ohne Zusatz eines weiteren Hilfsstoffes erzeugt werden [Mindermann-Nogly, 2003]. Dabei ist es notwendig, mit Erhöhung des Chitosananteils sowohl die Säurekonzentration als auch die Flüssigkeitsmenge zu erhöhen, um runde Pellets enger Partikelgrößenverteilung sowie geringem Abrieb und hoher Bruchfestigkeit zu erhalten. Bei einer Überschreitung der Essigsäurekonzentration von 0,2 mol/l kommt es dabei allerdings wiederum zu einer drastischen Verschlechterung der Ausrundbarkeit. Da eine erfolgreiche Pelletierung stark mit der Flüssigkeitsmenge, der verwendeten Extrusionsflüssigkeit und der Säurekonzentration verbunden ist, hat Mindermann-Nogly weitere Säuren als Extrusionsflüssigkeit eingesetzt. Es konnten auch mit 0,1M Salzsäure und 1M Ameisensäure Pellets erhalten werden, die in ihren Eigenschaften und ihrem Freisetzungverhalten, wie auch die mit 0,2M Essigsäure produzierten Pellets, kaum Unterschiede zu reinen MCC-Pellets aufweisen. Des weiteren konnte Mindermann-Nogly beobachten, dass der Einsatz von schwachen, mehrprotonigen Säuren im allgemeinen aufgrund der hohen notwendigen Säurekonzentration zu Pellets mit einer höheren Porosität und daher zu einer schnelleren Freisetzung des Arzneistoffes führt, dabei allerdings schlechtere Pelleteigenschaften resultieren. Anhand von weiteren Freisetzungsuntersuchungen, teils unter Zusatz von Lactose zu einer Mischung aus Chitosan und MCC, die mit 0,2M Essigsäure verarbeitet wurden, konnte gezeigt werden, dass eine retardierte gezielte Freisetzung des Arzneistoffes im unteren Dünndarm und im Dickdarm möglich ist. Nachteilig ist dabei das Auftreten der Maillard-Reaktion, bedingt durch den Zusatz an Lactose. Auf dieser Grundlage wurde von Jeß [2004] der Einsatz weiterer hydrophiler Hilfsstoffe als Austausch von Lactose untersucht. Dabei konnte gezeigt werden,

dass insbesondere unter dem Zusatz von 40 % Mannitol eine verzögernd freisetzende Pelletmatrix auf der Basis von Chitosan erhalten werden konnte, die annähernd dem Freigabeprofil des auf dem Markt befindlichen Handelspräparates Entocort[®] entspricht.

1.1.2 Colon-Targeting

1.1.2.1 Einleitung

Im Gegensatz zum Dünndarm-Targeting, das mit Hilfe von sauren, magensaftresistenten Polymerüberzügen, die sich dann im Milieu des Dünndarms auflösen, relativ einfach umzusetzen ist, gestaltet sich die Entwicklung von Formulierungen mit gezielter verlässlicher Freisetzung im Dickdarm als technologische Herausforderung. Zudem erscheint eine gezielte Arzneistofffreisetzung in diesem Darmabschnitt auf den ersten Blick nicht sinnvoll zu sein, wenn man die relativ kleine Absorptionsoberfläche und die starken Barriereigenschaften dieses Organs bedenkt. Auf der anderen Seite besitzt der Dickdarm allerdings einige Eigenschaften, weshalb er im Bezug auf die gezielte Arzneistofffreisetzung in den letzten Jahren stetig an Bedeutung gewonnen hat. Zum einen scheint dieser Ansatz für die perorale Applikation von Peptiden sinnvoll zu sein, denn während solche Arzneistoffe, bedingt durch das entsprechende Enzymbesteck des Dünndarms und die pH-Werte des Magens, inaktiviert werden, bietet der Dickdarm aufgrund seiner geringen proteolytischen Aktivität optimale Bedingungen für die Aufnahme des Arzneistoffes aus dem Darmlumen. Zum anderen ist bei Erkrankungen des unteren Dünndarmabschnittes und des Dickdarms, wie bei Morbus Crohn und Colitis ulcerosa, eine gezielte Freisetzung am Ort der Erkrankung sinnvoll, da durch die topische Therapie eine Reduktion der einzusetzenden Dosis und entsprechender, teils auch systemischer, Nebenwirkungen erfolgen kann. Aufgrund dieser Tatsachen wurden und werden zahlreiche Versuche

unternommen, eine gezielte Freisetzung entsprechender Arzneistoffe im Dickdarm zu ermöglichen.

1.1.2.2 Der Dickdarm als Zielorgan

1.1.2.2.1 Einleitung

Bedingt durch die besonderen physiologischen Verhältnisse im Dickdarm kann dort eine gezielte Freisetzung des Arzneistoffes auf verschiedenen Wegen realisiert werden. Dabei werden zur Zeit vier unterschiedliche Ansätze verfolgt.

1.1.2.2.2 pH-kontrollierte Freisetzung

Die erste Variante, die pH-kontrollierte Freisetzung, basiert darauf, dass der luminale pH-Wert des gesunden distalen Colons etwas höher liegt als im Dünndarm, was zur Entwicklung von Formulierungen geführt hat, die nur bei diesem erhöhten pH-Wert eine Arzneistofffreisetzung zulassen.

Dabei wird dieser Ansatz in der Literatur sehr kontrovers diskutiert. Da der pH-Wert vom Anfang des Dünndarms von 6,6 bis hin zum Dickdarm nur auf pH 7,5 ansteigt und dann sogar wieder im ersten Dickdarmabschnitt auf pH 6,4 abfällt, ist der Einsatz pH-empfindlicher Polymere als nicht sehr sinnvoll anzusehen [Reddy et al., 1999]. Zudem sinkt der luminale pH - Wert bei Colitis-Patienten, bedingt durch die Entzündung, auf 4,7-2,5 ab [Fallingborg, 1993]. Andere Autoren, beispielsweise Ress [1998], fanden bei Patienten mit Morbus Crohn und Colitis ulcerosa gegenüber einer gesunden Kontrollgruppe keine Erniedrigung des luminalen pH-Profiles. Allerdings kann über eine säurestabile Befilmung auch in Abhängigkeit von deren Filmdicke eine zeitliche Verzögerung in der Freisetzung des Arzneistoffes erreicht werden [Varshosaz et al., 1997], so dass die Freigabe aus der Arzneiform erst in den späteren Darmabschnitten eintritt. Viele der auf dem Markt befindlichen Arzneimittel zur oralen Applikation bei der Behandlung chronisch-entzündlicher Darm-erkrankungen (z.B. Claversal[®], Salofalk[®]) sind mit pH-abhängigen,

magensaftresistenten Polymeren wie Eudragit[®] L oder S überzogen, um eine derartige Freisetzung zu gewährleisten, wobei im zuletzt genannten Fall die Arzneistofffreigabe erst oberhalb eines luminalen pH-Wertes von 7 erfolgt.

Im Falle einer schweren Colitis kann der pH-Wert weit in den sauren Bereich abfallen, was bedeutet, dass Überzüge eingesetzt werden müssen, die sich im Sauren auflösen bzw. abgebaut werden. Untersuchungen dazu wurden mit den säurelöslichen Polymeren Eudragit[®] E und Polyvinylacetatdiethylaminoacetat (AEA) von Leopold et al. [1998] durchgeführt.

Als weiteres können auch Ionenaustauscherharze verwendet werden, wobei die gebundenen Arzneistoffionen pH-abhängig im Dickdarm freigesetzt werden.

1.1.2.2.3 Enzymatisch gesteuerte Freisetzung

Ein weiteres physiologisches Charakteristikum des Colons, die spezifische Besiedelung mit Darmbakterien, die Enzyme produzieren, die nicht im Magen und Dünndarm zu finden sind, hat zu einer besseren Möglichkeit, der Enzymkontrollierten Freisetzung geführt. Dabei erfolgt die Freisetzung des Arzneistoffes aufgrund enzymatischer Spaltung von Formulierungsbestandteilen bzw. Arzneistoff-Träger-Bindungen. Bei den Enzymen handelt es sich hierbei um die Azo-Reduktasen, verschiedene Glycosidasen wie etwa die Amylase, Pektinase, Xylinase, Dextranase, β -D-Glucosidase sowie Esterasen und Peptidasen. Daher besteht die Möglichkeit, Prodrugs zu konzipieren, die erst nach enzymatischer Spaltung der Arzneistoff-Träger-Bindung in ihre aktive Form überführt werden können. Derartige auf dem Markt befindliche Arzneimittel sind beispielsweise Dipentum[®] (Olsalazin) oder Azulfidine[®] (Sulfasalazin), deren Azo-Verbindungen im Dickdarm gespalten werden, wodurch die 5-Aminosalicylsäure (5-ASA oder Mesalazin) freigesetzt wird. Daneben wurden auch Glykosidprodrugs entwickelt, wobei als inerte Träger für Corticoide unterschiedliche Saccharide, beispielsweise Dextran oder β -Cyclodextrin eingesetzt wurden [Hirayama et al., 1998]. Eine andere

Möglichkeit besteht darin, mit entsprechenden dünndarmstabilen Polymeren zu arbeiten, wobei alle Polymere verwendet werden können, die über Azo-Gruppen quervernetzt oder über entsprechende glycosidische Bindungen miteinander verknüpft sind, die dann mit Hilfe der oben genannten Enzyme spaltbar sind. So wurde über die Quervernetzung von Guar mit Phosphat eine Matrix erzeugt, mittels der es dann möglich war, schlecht wasserlösliche Arzneistoffe gezielt im Dickdarm freizusetzen [Gliko-Kabir et al., 2000]. Bei der Verwendung von Azo-Polymeren gestaltet sich der Abbau, der teilweise auch auf der Stufe der entsprechenden Hydrazoverbindungen stagniert, zu primären aromatischen Aminen aus toxikologischen Gründen problematisch. Des Weiteren ist das niedrige Redoxpotential ein kritischer Faktor, da aufgrund dessen auch eine chemische Reduktion erfolgen kann. Aufgrund der einfachen Herstellungsmöglichkeit werden derartig kontrollierte Freisetzungen oft mit Hilfe entsprechender Befilmungen erzielt, die aus Polymeren wie der Amylose [Milojevic et al., 1996] oder Pektin [Macleod et al., 1997, Semd  et al., 2000] bestehen. Mit Pektinen wurden zudem Matrices in Arzneiformen wie Tabletten [Ahrabi et al., 2000] oder Pellets [Tho, 2002] formuliert. Der Polymerabbau erfolgt dabei über die enzymatische Spaltung der Glykosidbindungen. Die Colon-spezifische Anwendung von Chitosan erfolgte bisher in Verbindung mit der Formulierung als Tablette oder Pellet lediglich in Form von Coatingmaterial sowie in Verbindung mit Pektinen. Es konnte gezeigt werden, dass durch den Zusatz von Chitosan schon bei einer geringen Dicke der Befilmung ein Schutz des Kerns gegenüber einer vorzeitigen Freigabe des Arzneistoffes erreicht werden konnte, während reine Pektinfilme dagegen eine gr o ere Dicke besitzen müssen [Fern ndez-Herv s und Fell, 1998]. Des Weiteren konnten Macleod et al. [1999] beobachten, dass Filme, bestehend aus einer Mischung von Pektin, Chitosan und Hydroxypropylmethylcellulose, zu einer selektiven Freigabe des Arzneistoffs im Colon führen. Daneben sind mittlerweile auch Hartkapseln, bestehend aus Chitosan oder vernetztem Dextran auf dem Markt, die für eine

entsprechende Formulierung verwendet werden können. Besitzen bioabbaubare Polymere schlechte Filmbildungseigenschaften oder sind selbst zu gut wasserlöslich, können sie trotzdem in Form von Hydrogelen und Einbettungen für das Colon-Targeting genutzt werden. Als Beispiele sind Pektin und Inulin [Vervoort et al., 1998] zu nennen. Eine weitere Möglichkeit der enzymatisch-kontrollierten Freisetzung bietet auch das CODES™-System. Dabei handelt es sich um eine Formulierung, in der der Arzneistoff zusammen mit entsprechenden Hilfsstoffen in einem Tablettenkern inkorporiert ist, der dann mit einer Schicht eines säurelöslichen Polymers und darüber mit einem magensaftresistenten Überzug versehen ist. Untersuchungen dazu finden sich beispielsweise bei Katsuma et al. [2002] und Yang et al. [2003].

1.1.2.2.4 Zeit-kontrollierte Freisetzung

Durch die relativ konstante Transitzeit des Dünndarms von 3 Stunden, ergibt sich aus dieser physiologischen Größe ein weiterer Ansatzpunkt, die Zeit-kontrollierte Arzneistofffreisetzung. Dieses wird realisiert, indem aus der Formulierung nach peroraler Gabe und anschließender Passage durch den Magen erst nach weiteren 3-4 Stunden die Arzneistofffreigabe erfolgt. Eine solche Freisetzung ist erreichbar, indem quellende Verbindungen oder osmotisch aktive Substanzen verwendet werden, die bei Zutritt von Wasser eine Volumenzunahme erfahren und damit ein Druck aufgebaut werden kann, der nach einer vorbestimmten Zeit (Lag-Phase) in einer Arzneistofffreigabe mündet. Daneben besteht die Möglichkeit über eine langsame Erosion oder Auflösung eines entsprechenden Überzuges eine Zeit-kontrollierte Freisetzung zu erzeugen. Bei dieser Methode des Colon-Targetings lassen sich drei Mechanismen in der Umsetzung unterscheiden.

Über den Einsatz quellender Polymerschichten auf der Grundlage von Celluloseethern oder Acrylaten wird eine Quellungs-kontrollierte Freisetzung erreicht. Beispiele für diesen Mechanismus stellen das orale Chronopic®

Freigabesystem, die Zeit-kontrollierte Ethylcellulose-Kapsel, das Zeit-kontrollierte Explosionssystem (TES) und das TIME-CLOCK™-System dar. Alle Systeme verfügen dabei über eine pH-unabhängige Freisetzung, bei der sich die Verzögerungszeit aus der Schichtdicke des Polymers ergibt. Eine weitere Möglichkeit für die quellungsinduzierte Freisetzung ist das Pulsincap®-Kapselsystem, bei dem wasserunlösliche Kapselunterteile mit quellenden Pfröpfen verschlossen sind, die je nach Geometrie und Struktur des Pfropfes eine entsprechende Verzögerung der Arzneistofffreisetzung bewirken. Auch über quellende Retardüberzüge auf Eudragit® NE 30D- oder Eudragit® RS- Basis lässt sich dieser Mechanismus umsetzen.

Ein weiteres Prinzip dieser Freisetzungsmethodik stellt die osmotisch-kontrollierte Freisetzung dar. Auf dem Markt befindliche Systeme sind zum einen das OROS-CT-System (Oral Osmotic System for Colon Targeting) und zum anderen das COER-24 Freigabesystem (Controlled Onset Extended Release). Beim Erstgenannten handelt es sich um eine magensaftresistente Formulierung, die sich aus einem Arzneistoff- und einem quellenden Polymer-Kompartiment zusammensetzt, die mit einer semipermeablen Membran überzogen sind. Nach erfolgter Wasserpermeation drückt das quellende Polymer den flüssigen Inhalt des Arzneistoffkompartimentes aus einer Mikropore im Überzug heraus. Bei der zweiten Formulierung kommt es während der Verzögerungsphase zu einer Quellung des osmotischen Kompartiments. Mikroporen im äußeren semipermeablen Überzug führen nach Auflösung und Herausdrücken der darunterliegenden polymeren Verzögerungsschicht zu einer langanhaltenden Arzneistofffreigabe.

Als drittes kann eine Realisierung über eine erosions-kontrollierte Freisetzung ermöglicht werden, insbesondere durch mit Celluloseethern als äußere Schicht überzogenen Manteltabletten. Nach Auflösung der Umhüllung erfolgt die Freisetzung meist pH-abhängig. Dabei lösen sich basische Polymere wie Chitosan oder Eudragit®E nach dem Eindringen der Intestinalflüssigkeit in die

Arzneiform aufgrund einer inkorporierten festen Säure auf. Ein Beispiel dafür ist die Colon-targeted Delivery Capsule (CTDC), bei der die Verzögerungszeit über die Dicke der Eudragit® E-Befilmung bestimmt wird, die sich von innen her aufgrund der inkorporierten Fumarsäure langsam auflöst.

1.1.2.2.5 Druck-kontrollierte Freisetzung

Die vierte Variante, die Druck-kontrollierte Arzneistofffreisetzung, macht sich als weiteren physiologischen Effekt den temporär erhöhten luminalen Druck, hervorgerufen durch die Peristaltikwellen im Dickdarm, zu nutze. Die entsprechenden Formulierungen müssen dabei so konzipiert sein, dass eine Freisetzung des inkorporierten Arzneistoffes erst nach Überschreiten eines bestimmten Druckes erfolgt. Eine für diesen Zweck entwickelte Formulierung besteht aus einer Ethylcellulosekapsel, die eine Arzneistofflösung beinhaltet. Aufgrund der Druckverhältnisse im Dickdarm zerreißt diese und gibt die Lösung frei. Eine verlässliche Freisetzung gestaltet sich über diesen Ansatz allerdings schwierig, da er starken Schwankungen der Peristaltik unterliegt.

1.2 Zielsetzung

Für die Herstellung von Pellets mittels des Verfahrens der Extrusion/Sphäronisation wird normalerweise die mikrokristalline Cellulose als Matrixmaterial verwendet. Bei den Untersuchungen von Steckel et al. [2003 und 2004] konnte allerdings gezeigt werden, dass es alternativ zur MCC mit Chitosan ohne Zusatz weiterer Hilfsstoffe unter Verwendung von 0,2 N Essigsäure möglich ist, reine Chitosanpellets guter morphologischer und mechanischer Eigenschaften mittels Extrusions-/Sphäronisationstechnik zu erhalten. Zudem konnte gezeigt werden, dass unter Zusatz von hydrophilen Hilfsstoffen, insbesondere des Mannitols, eine verzögerte Freisetzung aus den Pellets in der Weise erzielt werden konnte, wie sie auch aus dem Handelspräparat Entocort® erfolgt, das zur Behandlung chronisch entzündlicher

Darmerkrankungen eingesetzt wird. Dabei blieb der genaue Mechanismus der Arzneistofffreigabe aus der Chitosanmatrix teilweise ungeklärt.

Darauf basierend ist es das Ziel dieser Arbeit, zum einen die Ursache der Extrudierbarkeit des reinen Chitosans genauer zu untersuchen sowie eine weitere Klärung des Mechanismus der Arzneistofffreisetzung aus der Chitosanmatrix zu erreichen. Daneben sollen Untersuchungen erfolgen, um den Einfluss von Bakterien und Enzymen auf die Freisetzungsgeschwindigkeit zu ermitteln. Zum anderen soll neben der Untersuchung der mechanischen Eigenschaften der Pellets bei der Tablettierung, ein multipartikuläres System, basierend auf Chitosan als natürlichem Polymer, entwickelt werden, das, versehen mit einem entsprechenden Überzug, zur Behandlung chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen geeignet ist.

2 THEORETISCHER TEIL

2.1 Chitosan als alternatives Polymer für die Pelletherstellung durch Extrusion/Sphäronisation

2.1.1 Herkunft und Gewinnung

Die Gewinnung des Chitosans (Abb. 2-1) erfolgt durch Deacetylierung von Chitin. Das Chitin stellt nach der Cellulose das am häufigsten in der Natur vorkommende Biopolymer dar. Es findet sich hauptsächlich in der Gruppe der wirbellosen Tiere, beispielsweise in den Schalen von Krebsen, Garnelen und Insekten, aber auch in einigen Pilzen. Chitin selbst stellt ein Polysaccharid dar, deren Monomerbausteine, die N-Acetylglucosamine, β -1,4-glykosidisch miteinander verknüpft sind.

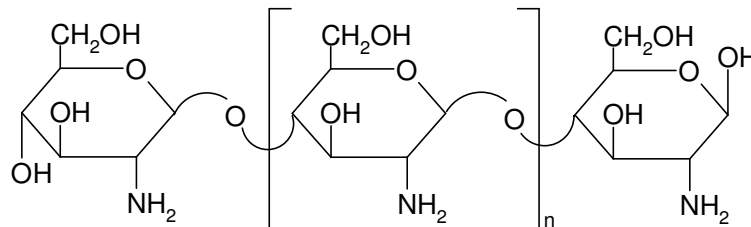


Abb. 2-1 Chemische Struktur des Chitosans

Als Ausgangsmaterial zur Gewinnung des Chitosans dienen die Schalen von Krustentieren. Dazu werden diese zunächst mit Hilfe von Salzsäure demineralisiert, durch verdünnte Natronlauge deproteiniert und mittels Kaliumpermanganat entfärbt. Erst im anschließenden Schritt erfolgt die Deacetylierung. Dazu werden mit Hilfe von kochender Natronlauge die Acetylgruppen verseift (Abb. 2-2). Je nachdem wie der gewünschte Deacetylierungsgrad des gewonnenen Chitosans am Ende sein soll, wird dieser Schritt entsprechend häufig wiederholt. Bei Verwendung der Chitosane in der

Lebensmitteltechnologie liegt der Deacetylierungsgrad zwischen 75 und 80 % [Paul und Sharma, 2000], während die für pharmazeutische Zwecke eingesetzten Chitosane im allgemeinen einen Deacetylierungsgrad von mindestens 90-95 % besitzen.

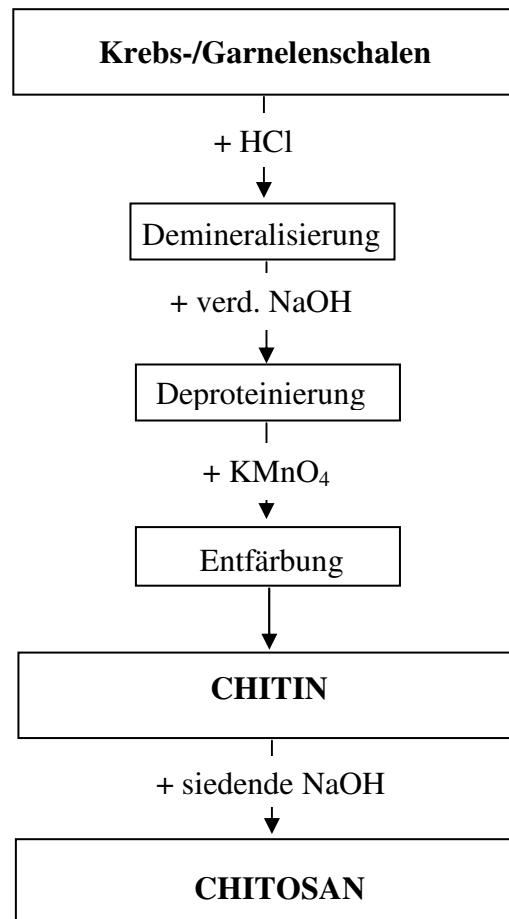


Abb. 2-2 Gewinnung von Chitosan aus den Schalen von Krebsen und Garnelen

Nach einer anschließenden Trocknung kommt das auf diesem Wege gewonnene Chitosan in Form von Flocken oder als Pulver in den Handel. Bei der Betrachtung des Pulvers unter dem Rasterelektronenmikroskop (Abb. 2-3), erkennt man, dass es sich dabei ebenfalls um fein vermahlene Flocken handelt. In dieser Pulverform wurde das Chitosan auch in dieser Arbeit verwendet.

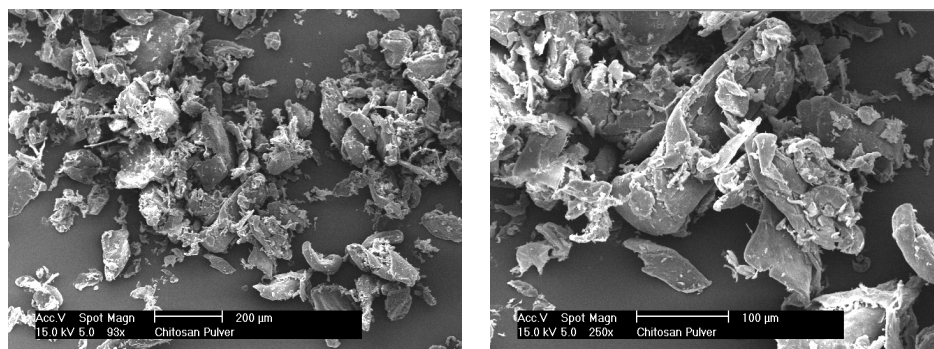


Abb. 2-3 REM-Aufnahmen von Chitosanpulver (Chitoclear[®] FG 95) bei 90-facher und 250-facher Vergrößerung

2.1.2 Eigenschaften

Bedingt durch seine Aminstruktur kommt es durch Zugabe einer Vielzahl an Säuren unterhalb eines pH-Wertes von 6,5 zu einer Ladungsbildung an den im Polymer vorhandenen freien Aminogruppen, wodurch sich Polykationen bilden. Dieses bedingt die Löslichkeit des Chitosans im Sauren ($\text{pH} < 6$). Nur bei Zusatz von Schwefelsäure entstehen schwerlösliche Sulfate. Daneben ist das Chitosan in Phosphorsäure nur bedingt löslich. Praktisch unlöslich, aber zum Teil quellbar, ist es in Wasser sowie in organischen Lösungsmitteln. Durch den Einsatz von Säuren bei der Chitosanherstellung werden die entsprechenden Chitosansalze erzeugt, die dann in Wasser löslich sind. Mit einer Derivatisierung des Chitosans können Chitosane erzeugt werden, die spezielle Eigenschaften besitzen.

Als Polykation kann das Chitosan mit negativ geladenen Molekülen wie anionischen Proteinen, Polysacchariden oder DNA Interaktionen eingehen. Aufgrund diverser Untersuchungen am Chitosan konnten dessen positive Eigenschaften in Bezug auf Toxizität, Biokompatibilität und Bioabbaubarkeit belegt werden [Hirano et al., 1990].

2.1.3 Anwendung

Die Einsatzmöglichkeiten der Chitosane sind aufgrund ihrer Eigenschaften sehr vielfältig. So ist es beispielsweise möglich, aufgrund seiner Fähigkeit zur

Chelatbildung, mit Chitosan Schwermetalle zu komplexieren. Aufgrund seiner Bindungseigenschaften und der Fähigkeit auf Wasser zu schwimmen, eignet es sich ebenfalls für die Reinigung von Wasser. Auf der anderen Seite findet es sich auch in Haarsprays, wo es für die Bildung farbloser Filme verwendet wird, sowie in kosmetischen Zubereitungen zur Anwendung auf der Haut, in denen es als Feuchthaltemittel fungiert. Aus biotechnologischer Sicht lassen sich mit Chitosan auch Zellen und Enzyme immobilisieren. Daneben eignet es sich ebenfalls zur Trennung und Aufreinigung von biologischen Materialien [Sandford, 1989].

Die Anwendung von Chitosan im medizinischen Bereich beruht zum einen auf seinen Fett- und Cholesterin-bindenden Eigenschaften, aufgrund dessen es zur Gewichtsreduktion [Muzzarelli, 2000] eingesetzt wird. Zum anderen zeigt Chitosan nachgewiesenermaßen antiulcerogene und wundheilende Effekte, weshalb es beispielsweise in kurativen Dermatika enthalten ist.

2.1.4 Einsatz in der Pharmazie

2.1.4.1 Parenterale Applikationsformen

Durch seine gute Bioverträglichkeit, der guten Bioabbaubarkeit und seiner nicht-toxischen Eigenschaften gegenüber menschlichem Gewebe wird Chitosan auch in der Pharmazie für die unterschiedlichsten Applikationsarten verwendet.

In Anbetracht dessen wurden beispielsweise Arzneistoff-haltige Chitosan-Mikropartikel hergestellt, quervernetzt und anschließend subkutan, intramuskulär und intraperitoneal appliziert. Unter anderem wurden damit die Möglichkeiten für einen Einsatz in der Antitumorthherapie oder Hormontherapie überprüft. Aufgrund der Möglichkeit der Bildung von Polykationen wurde auch der Aspekt einer möglichen Konjugatbildung mit negativ geladenen Makromolekülen wie Antikörpern, DNA oder Albuminen untersucht. Eine entsprechende Übersicht findet sich bei Felt et al. [1998].

Im weiteren scheint Chitosan auch für die nasale Applikationsroute von Arzneistoffen geeignet zu sein. Über seine positive Ladung interagiert es mit den negativ geladenen Gruppen an der Oberfläche der mucosalen Schicht und führt daher zu einer guten Adhäsivität der entstehenden Gelschicht [Illum et al., 1994]. Nach entsprechenden in vitro und in vivo Untersuchungen kommt es zu keiner Beeinträchtigung der Zilientätigkeit der Nasenschleimhaut [Aspden et al., 1997]. Auf dieser Grundlage wurde weiterhin versucht, über die Kombination von Chitosan und weiteren Polymeren verzögert freisetzende Formulierungen zu entwickeln, beispielsweise in Form von Mikropartikeln [Cerchiara et al., 2005]. Daneben wird das Chitosan mittlerweile auch für die pulmonale Anwendung zur Applikation von Proteinen in Form von Nanopartikeln [Remuñán-López et al., 2005] sowie zur pulmonalen Applikation von Salbutamol als Mikropartikel genutzt [Corrigan und Healy, 2006].

Die gleichen ionischen Interaktionen können auch zwischen Chitosan und der negativ geladenen Cornea des Auges zustande kommen. Daraus ergibt sich die Möglichkeit, einen schnellen Abfluss des Arzneimittels aus dem Auge zu verhindern. Zu diesem Zweck wurden beispielsweise Liposomen [Henriksen et al., 1996] oder Nanopartikel [Calvo et al., 1997] mit einem Chitosanfilm überzogen, um damit ihr Haftvermögen entsprechend zu verbessern.

Des weiteren konnten aus Chitosan bestehende Filme, die quervernetzt wurden, auch für die transdermale Applikation von Arzneistoffen eingesetzt werden, wobei der Einfluss des Vernetzungsgrades, der Membrandicke und der Arzneistoffeigenschaften auf die Freisetzung untersucht wurden [Felt et al., 1998].

Eine Übersicht über das pharmazeutische Anwendungspotential von Chitosan als Vehikel bzw. Trägerstoff findet sich bei Patel [2005].

2.1.4.2 Perorale Applikationsformen

In Hinblick auf die Verwendung des Chitosan in dieser Arbeit soll dessen Rolle als Matrixbildner in der Herstellung peroraler Arzneiformen genauer betrachtet werden.

Eine für die perorale Applikation verwendete Gruppe von Arzneiformen stellen die Mikropartikel dar. Allen Verfahren zur Erzeugung von Chitosanmikropartikeln geht zunächst dessen Lösung in Essigsäure voraus. So haben Thanoo et al. [1992] verschiedene Arzneistoffe in gelöstem Chitosan dispergiert und anschließend zu flüssigem Paraffin gegeben. Der auf diesem Wege erzeugten Wasser-in-Öl-Emulsion wurde Glutaraldehyd zugesetzt, um auf diese Weise eine Aushärtung der Chitosantropfen in der inneren Phase zu erzielen. Das dabei beobachtete Freisetzungverhalten der inkorporierten Arzneistoffe war abhängig von der Partikelgröße, der Vernetzungsdichte und der Arzneistoffbeladung. Darüber hinaus wurde der Effekt unterschiedlich eingesetzter Chitosane von Akbuğa und Durmaz [1994] untersucht. Zusätzlich wurde von Al-Helw et al. [1998] mit einem weiteren Arzneistoff der Einfluss unterschiedlicher Konzentrationen des Emulgators Sorbitanmonooleat auf die Partikeleigenschaften beurteilt. Des Weiteren wurde ein Vergleich hinsichtlich der Freisetzung Unterschiede durch die Verwendung unterschiedlicher Vernetzungsmethoden (Glutaraldehyd, Schwefelsäure, Hitze) von Kumbar et al. [2002] vorgenommen.

Eine weitere Möglichkeit zur Mikropartikelherstellung, die mit einem geringeren apparativen Aufwand verbunden ist, stellt die Fällung der Chitosanlösung durch Hineintropfen in eine Elektrolytlösung dar. Zur Fällung und der damit verbundenen Vernetzung der Chitosanmoleküle wurde häufig Tripolyphosphat verwendet [Sezer und Akbuğa, 1995; Açıköz et al., 1995]. Von Wong et al. [2002] wurden die auf diesem Wege erzeugten Partikel zusätzlich mit Mikrowellen behandelt und anschließend die dabei entstandenen Unterschiede im Freisetzungverhalten ermittelt. Eine Etablierung der Fällung

und Vernetzung des gelösten Chitosans mittels Natriumsulfat wurde von Berthold et al. [1996] erreicht. Die auf diesem Wege erhaltenen Mikropartikel wurden des weiteren auch für Untersuchungen hinsichtlich einer Magenspezifischen [Hejazi und Amiji, 2002] sowie einer Colon-spezifischen Nutzung [Zhang et al., 2002] verwendet. Des weiteren wurde zur Herstellung von Alginat-Chitosan-Partikeln einer Aluminium- und Calcium-Ionen enthaltenen Chitosanlösung eine Alginatlösung zugesetzt. Aufgrund der dabei auftretenden ionischen Interaktionen kommt es in diesem Zuge zu einer Ausfällung von Mikropartikeln [González-Rodríguez et al., 2002]. Daneben wurden auch von He et al. [1999] Mikropartikel hergestellt, indem wässrige Chitosan-HCl-enthaltene Lösungen beziehungsweise essigsäure Chitosanlösungen dem Verfahren der Sprühtrocknung unterzogen wurden. Untersuchungen der mit dieser Methode hergestellten Mikropartikel im Bezug auf ihre Colon-spezifische Freisetzung wurden von Orienti et al. [2002] vorgenommen.

Auch die Verwendung von Chitosan als Hilfsstoff in der Tablettenherstellung wurde untersucht. Zu diesem Zweck wurde von Sawayanagi et al. [1982a] Chitosan mit Anteilen von Lactose und Kartoffelstärke gemischt und im Anschluß direkt tablettiert. Als Vergleich dienten dabei Tabletten, die anstatt des Chitosans mikrokristalline Cellulose beinhalten. Im Zuge dessen konnten Fließverbesserungen der Pulvermischung und eine Erhöhung der Tablettenhärte und Benetzbarkeit sowie eine Reduktion des Zerfalls beobachtet werden. Unter Zusatz von Mannitol kam es dann zu einem beschleunigten Zerfall, wenn der Chitosananteil in der Pulvermischung und damit in den resultierenden Tabletten unterhalb von 80 % gelegen hat [Sawayanagi et al., 1982b]. Eine gleichmäßig hinhaltende Freisetzung konnte von Sawayanagi et al. [1982c] mit Chitosan für wasserlösliche Arzneistoffe erzielt werden. Daneben konnte eine verlängerte Freisetzung von Acetylsalicylsäure erreicht werden, indem diese mit essigsaurer Chitosanlösung granuliert oder in Form von Chitosangelen eingesetzt wurde [Kawashima et al., 1985]. Dabei wurde die Freisetzung umso mehr verlängert, je

saure das gewählte Freisetzungsmittel und je höher die verwendete Chitosankonzentration war, bedingt durch die so erzielte stärkere Gelbildung des Chitosans. Nigalaye et al. [1990] haben Chitosan zusammen mit dem Arzneistoff verpresst, wobei aufgrund der Beimischungen von Citronensäure und Polyacrylsäure Veränderungen im Freisetzungsverhalten der Tabletten erreicht werden konnten. Während Chitosan ab einer Konzentration von mehr als 50 % zu einer nichterodierbaren Matrix mit langsamer Freisetzung führt, kommt es unterhalb eines Anteils von 33 % zu einer beschleunigten Freisetzung. Unterhalb eines Anteils von 10 % fungiert Chitosan sogar als Zerfallsförderer. Aufgrund des Zusatzes der beiden oben genannten Säuren als Hilfsstoffe, konnte sogar mit einem Chitosananteil von 10 % eine verzögerte Freisetzung des Arzneistoffes durch die Bildung einer Erosionsmatrix bewirkt werden. Die Bildung von Chitosan-Citrat-Komplexen war auch Gegenstand der Arbeit von Adusumilli und Bolton [1991]. Dieser Komplex besitzt eine hervorragende Eignung zur Direkttablettierung und bewirkt zudem eine Retardierung. Weiterhin wurden eine Vielzahl an Hilfsstoffen als additive Zusätze zum Chitosan von Kristmundsdóttir et al. [1995] im Hinblick auf eine Freisetzungsmodifizierung untersucht. In allen Fällen konnte dabei eine Modifizierung der Freisetzung beobachtet werden, wobei das Ausmaß abhängig vom zugesetzten Hilfsstoff war. Des Weiteren wurde von Tapia et al. [2002] Chitosan zusammen mit Natriumalginat in unterschiedlichen Verhältnissen und Polymerisationsgraden zu Tabletten verpresst. Dabei kam es im sauren pH-Bereich zu einer schnellen Freisetzung, wobei die Geschwindigkeit vom Polymerisationsgrad und der verwendeten Chitosanmenge abhängig war, während in dem pH-Bereich zwischen 5,5 und 8,7 eine, in Abhängigkeit vom Interpolymerkomplex, langsame Freisetzung zustande kam. Gegenstand der Untersuchungen von Akbuğa [1993] war die Freisetzung von Arzneistoffen unterschiedlicher Löslichkeit aus einer Chitosan-Malat-Matrix. In gleichem Maße wie die Chitosanmatrix eignet sich auch das entsprechende Derivat für

eine retardierte Arzneistofffreisetzung, wobei ihr Ausmaß von der Löslichkeit, der Molekülgröße und dem ionischen Charakter des verwendeten Arzneistoffes abhängt. Im Rahmen eines Vergleichs mit Cellulosederivaten bezüglich der Effizienz als Bindemittel für die Feuchtgranulierung konnten Upadrashta et al. [1992] zeigen, dass Chitosan nach Hydroxypropylmethylcellulose die höchste Effizienz besaß. Im weiteren verglichen Henriksen et al. [1993] Chitosan und Chitosanmalat in Bezug auf ihren Einsatz als Bindemittel bei der Feuchtgranulierung von drei wasserlöslichen Arzneistoffen. Des weiteren wurde von Miyazaki et al. [1994;1995] der Effekt von Chitosantabletten bezüglich ihrer Bioadhäsion an der Mucosa betrachtet. Daneben wurde von Miyazaki et al. [1988] sowie von Dorożyński und Jachowicz [1998] die Produktion und Untersuchung von arzneistoffhaltigen Chitosan-Schwimmgranulaten beschrieben.

Die weitere Möglichkeit, das Chitosan als Hilfsstoff für die Produktion von Pellets zu nutzen, wurde von diversen Autoren untersucht, wobei die Herstellung der Pellets auf unterschiedliche Weise erreicht worden ist. Beispielsweise wird dazu von Hoffmann et al. [2001] ein Tropfverfahren verwendet. Hoffmann et al. setzten dabei eine wässrige Lösung oder Dispersion aus Chitosan oder einem Chitosanderivat zusammen mit dem Wirkstoff ein. Diese wird anschließend in eine Kühlflüssigkeit von maximal -5°C getropft. Die auf diese Weise erzeugten Kryo-Pellets werden anschließend getrocknet. Unter Verwendung dieser Methode konnten schnell zerfallende, nicht-retardierte Pellets hergestellt werden. Mit Hilfe eines weiteren Verfahrens haben Shimono et al. [2001] heterogene Pellets mit Chitosan produziert. Dazu wurden arzneistoffhaltige Kerne verwendet und mit einem Film, bestehend aus Chitosan und einem wasserunlöslichen Polymer, versehen und anschließend noch eine Schicht eines magensaftresistenten Überzuges aufgesprüht. Aufgrund dieses Pelletaufbaus konnte darüber eine Colon-spezifische Freisetzung erzielt werden,

weil das Chitosan somit erst im Dickdarm durch die entsprechenden Bakterien abgebaut werden kann.

Auch eine Produktion homogener Pellets mit Chitosan hat sich als möglich erwiesen. Zu diesem Zweck wurde Chitosan von Tapia et al. [1993] in verdünnter, wässriger Essigsäure gelöst und damit anschließend die arzneistoffhaltigen Pulvermischungen granuliert. Im Anschluß wurde die auf diese Weise angefeuchtete Pulvermischung durch einen Kolbenextruder gepresst und sphäronisiert. Aus den so hergestellten chitosanhaltigen Pellets kam es dann zu einer modifizierten Freisetzung des Arzneistoffs. Der Chitosananteil betrug allerdings nur 2 - 3 % (m/m) der Gesamttrockenmasse. Des weiteren konnten Chatchawalsaisin et al. [2000] Pulvermischungen mit einem maximalen Anteil von 16 % Chitosan mit Wasser anteigen und anschließend durch einen Kolbenextruder erfolgreich extrudieren. Auch in der Arbeit von Santos et al. [2002] wurde in eine Mischung, bestehend aus 50 % mikrokristalliner Cellulose und verschiedenen weiteren Füllstoffen, ein maximaler Anteil von 16 % Chitosan eingearbeitet und im Anschluß mit Hilfe eines Lochscheibenextruders extrudiert und sphäronisiert. Eine weitere Steigerung des Chitosananteils für die Herstellung von Pellets mittels Extrusion/ Sphäronisation haben Goskonda et al. [1993] erreicht. Zu diesem Zweck haben sie Chitosane mit unterschiedlichem Molekulargewicht verwendet und versucht, zusammen mit mikrokristalliner Cellulose (MCC) als Mischungspartner und Wasser als Granulierflüssigkeit, Pellets herzustellen, welches nach Aussage der Autoren zu Produkten mit unbefriedigender Qualität geführt hat. Erst der Einsatz von kolloidaler Cellulose, das heißt mikrokristalliner Cellulose mit einem Anteil von 11 % Natriumcarboxymethylcellulose (Avicel[®] RC-591), machte es dabei möglich, unter Verwendung von bis zu 40 % Chitosan, Pellets zu produzieren. Im Gegensatz zu den von Goskonda et al. [1993] gemachten Beobachtungen können mit demineralisiertem Wasser als Extrusionsflüssigkeit mittels Extrusions-/Sphäronisationstechnik Pellets mit einem maximalen Anteil von

50 % Chitosan und MCC ohne Zusatz eines weiteren Hilfsstoffes produziert werden. Durch Austausch des demineralisierten Wassers gegen verdünnte, wässrige Essigsäure konnten Chitosanpellets ohne Zusatz eines weiteren Hilfsstoffes erzeugt werden [Mindermann-Nogly, 2003]. Dabei ist es notwendig, mit Erhöhung des Chitosananteils sowohl die Säurekonzentration als auch die Flüssigkeitsmenge zu erhöhen, um runde Pellets enger Partikelgrößenverteilung sowie geringem Abrieb und hoher Bruchfestigkeit zu erhalten. Bei einer Überschreitung der Essigsäurekonzentration von 0,2 mol/l kommt es dabei allerdings wiederum zu einer drastischen Verschlechterung der Ausrundbarkeit. Anhand von Freisetzungsuntersuchungen an Pellets, die teils unter Zusatz von Lactose oder MCC zum Chitosan mit Hilfe von 0,2 M Essigsäure erzeugt wurden, konnte von Mindermann-Nogly [2003] zudem gezeigt werden, dass eine gezielte retardierte Freisetzung des Arzneistoffes im unteren Dünndarm und im Dickdarm möglich ist. Nachteilig ist dabei allerdings das Auftreten der Maillard-Reaktion, bedingt durch den Zusatz an Lactose. Auf dieser Grundlage wurde von Jeß [2004] der Einsatz weiterer hydrophiler Hilfsstoffe als Austausch von Lactose untersucht. Dabei konnte gezeigt werden, dass insbesondere unter dem Zusatz von 40 % Mannitol eine verzögernd freisetzende Pelletmatrix auf der Basis von Chitosan erhalten werden konnte, die annähernd der Freigabeprofile des auf dem Markt befindlichen Handelspräparates Entocort[®] entspricht.

3 METHODEN

3.1 Herstellungsmethoden

3.1.1 Herstellung der Pellets

3.1.1.1 Mischen

Die zur Extrusion verwendeten pulverförmigen Komponenten wurden je nach Versuch in einer Ansatzgröße zwischen 1000 g und 3000 g gemäß den Versuchsbestimmungen eingewogen. Bei arzneistofffreien Pulvermischungen wurde so verfahren, dass diese direkt in den Mischbehälter eines Turbula-Mischers (T10B, W.A.Bachhofen AG, CH-Basel) eingewogen und anschließend 15 Minuten gemischt wurden. Im Gegensatz dazu wurden die arzneistoffhaltigen Pulvermischungen aufgrund ihres Gehaltes an mikronisiertem Wirkstoff zunächst 5 Minuten vorgemischt, die inhomogene Mischung durch ein Sieb (250) desagglomeriert und anschließend weitere 25 Minuten im Turbula-Mischer durchmischt.

3.1.1.2 Extrudieren

Die zuvor hergestellten Pulvermischungen wurden mit Hilfe eines Zweischneckenextruders (ZE25 x 18D, Berstorff, D-Hannover) extrudiert, wobei das gesamte Gerät neben dem Zweischneckenextruder eine Membranpumpe und einen Pulverdosiierer beinhaltet, sowie mit einer Rechereinheit mit entsprechender Software gekoppelt ist (Abb. 3-1). Die Zuführung der Pulvermischung erfolgt volumetrisch über die Pulverdosiereinheit (T20, K-TRON Soder AG, CH-Niederlenz), wobei die Dosierrate vor jedem Versuch mittels eines Dosierrades manuell eingestellt wurde, indem das während einer Minute transportierte Pulver gesammelt und ausgewogen wurde. Für die Extrusion der verschiedenen Feststoffmischungen wurde eine Dosierrate von 15g/min gewählt, da sich diese für die Herstellung

von reinen Chitosanpellets mit 0,2M Essigsäure als Extrusionsflüssigkeit als vorteilhaft erwiesen hat [Mindermann-Nogly, 2003].

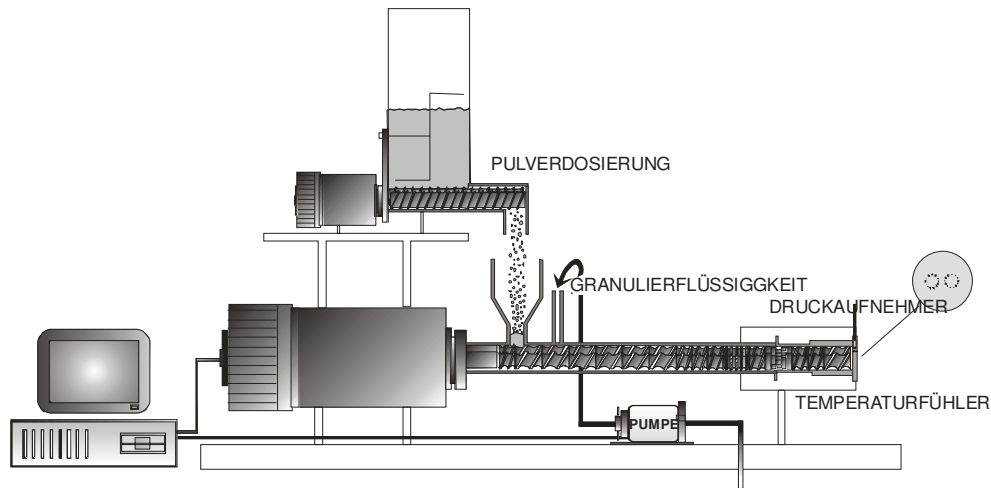


Abb. 3-1 Darstellung des leistungsgeregelten Zweischnellenextruders

Aus einem Vorratsbehälter wurde die für die Durchfeuchtung der Feststoffmischung benötigte Flüssigkeitsmenge über eine Membranpumpe (gamma/4- W0803 S, Pro Minent, D-Heidelberg) zugeführt, wobei eine Flüssigkeitsmenge von 0,5 ml pro Hub gefördert wurde und die Pumpleistung über den Computer geregelt wird. Da sich 0,2M Essigsäure für die Extrusion von reinem Chitosan als geeignet erwiesen hat [Mindermann-Nogly, 2003], wurde diese als Extrusionsflüssigkeit für alle Versuche eingesetzt.

Für das Vorantreiben der Pulvermischung, das Mischen des Pulvers mit der Extrusionsflüssigkeit und das Durchkneten der angeteigten Masse sorgen zwei gleichsinnig laufende, ineinander greifende Schnecken mit einer Umdrehungsgeschwindigkeit von 60 min^{-1} . Die Konfiguration der Schnecken setzt sich folgendermaßen zusammen: ein Fördererelement sorgt zunächst für den Einzug des Pulvers, an das sich eine Verdichtungszone anschließt, auf die eine Durchmischung des Pulvers mit der Extrusionsflüssigkeit durch ein Mischelement folgt und eine entsprechende Kneteinheit, die dann in einer Förderzone für die durchfeuchtete Masse endet (Abb.3-2). Der Schneckengang

ist mit einem kühl- bzw. beheizbaren Mantel versehen, der dazu genutzt wurde, eine Überhitzung während der Extrusion zu vermeiden.

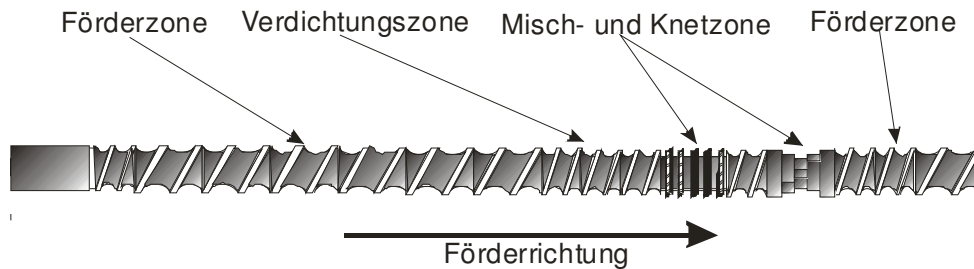


Abb. 3-2 Seitenansicht der verwendeten Schneckenkonfiguration

Die Extrusion der durchfeuchteten Pulvermischung erfolgt durch eine Lochscheibe aus Edelstahl mit 2x24 Löchern, die ringförmig angeordnet sind und jeweils einen Durchmesser von einem Millimeter besitzen. Zur Herstellung der Pelletchargen, die im Anschluß der Tablettierung dienen, wurden baugleiche Lochscheiben eingesetzt mit 2x45 Löchern bzw. 2x48 Löchern in ebenfalls ringförmiger Anordnung und einem jeweiligen Lochdurchmesser von 0,8 Millimeter bzw. 0,5 Millimeter. Vor der Lochscheibe befinden sich zwei Messfühler, ein Druckaufnehmer und ein Temperaturfühler. Mit Hilfe des Temperaturfühlers wird die Temperatur gemessen, die beim Pressen der Masse durch die Lochscheibe erzeugt wird. Der Druckaufnehmer dient dazu, den dabei entstehenden Extudierdruck zu erfassen.

Der für die Extrusion der verwendeten Pulvermischungen eingesetzte Extruder arbeitet nach dem Prinzip der Leistungsregelung. Das bedeutet, dass durch die fixe Umdrehungsgeschwindigkeit der Schnecken und die Einstellung einer bestimmten Pulvermenge pro Zeiteinheit über die Angabe einer Sollleistung eine Angleichung der vom Computer gesteuerten Zugabe der Extrusionsflüssigkeit über die Dosierpumpe erfolgt. Die Angleichung der Zugabe der Extrusionsflüssigkeit beruht dabei auf der Tatsache, dass bei zu geringem Feuchtigkeitsgehalt der Masse der Förderwiderstand steigt, wodurch

ein erhöhter Strombedarf für den Antrieb entsteht, um die Drehzahl der Schnecken konstant zu halten. Dadurch erfolgt über den Computer eine Erhöhung der Pumpleistung, woraus eine Reduktion der Extrusionskraft resultiert. Eine ausführliche Beschreibung dieses Funktionsprinzips findet sich an anderer Stelle [Lindner, 1993]. Vorteilhaft an diesem Funktionsprinzip ist, dass die für die Extrusion unbekannter Rezepturen benötigte Flüssigkeitsmenge ermittelt werden kann.

Nachdem durch die Einregelung des jeweiligen Flüssigkeitsbedarfs der einzelnen Pulvermischungen eine Anpassung der Ist-Leistung an die Soll-Leistung erfolgt ist, wurde das Extrudat gesammelt und je Charge und Verwendungszweck 400-2500 g des gewonnenen Extrudates für die weitere Verarbeitung verwendet.

3.1.1.3 Sphäronisation

Möglichst ohne einen Verlust an Feuchte wurde die zuvor gesammelte Extrudatmenge in einen Sphäronizer (S-320, Nica, S-Möln dal) überführt, wo unter Standardbedingungen [Lindner, 1993] über 5 min mit einer Drehzahl von 800 UpM, entsprechend einer Umdrehungsgeschwindigkeit von $13,4 \text{ m} \cdot \text{s}^{-1}$, auf einer Riffelplatte mit einem Durchmesser von 32 cm die Extrudatstränge in kleinere Fragmente gebrochen und ausgerundet wurden. Die feuchten Pellets wurden anschließend durch eine Seitenöffnung ausgetragen und in einer Schale gesammelt.

3.1.1.4 Trocknung

Im Anschluss an die Sphäronisation wurden die feuchten Pellets in einem Wirbelschichttrockner (TR2, Glatt AG, D-Binzen) bei einer Zulufttemperatur von 55°C für 30 min getrocknet, wobei die Einstellung der Zuluftklappe je nach Größe und Feuchte der Pellets zwischen halber und maximaler Öffnung gewählt wurde.

3.1.2 Überziehen der Pellets (Coating)

3.1.2.1 Berechnung der Auftragsmenge

Nachdem die für die Weiterverarbeitung zu überzogenen Pellets hergestellten Chargen wie in Kapitel 3.2.1. charakterisiert worden sind, musste zunächst die für die gewählte Filmdicke benötigte Auftragsmenge berechnet werden.

Zu diesem Zweck wird zunächst für die jeweils verwendete Pelletcharge das Volumen eines Pellets (V_p) berechnet (Gl.3-1), wobei sich der benötigte Radius (r) des Pellets aus dem für die jeweilige Pelletcharge ermittelten mittleren Feret-Durchmesser ergibt:

$$V_p = \frac{4}{3} \pi r^3 [mm^3] \quad \text{Gl. 3-1}$$

Anschließend wird die ebenfalls benötigte Masse eines Pellets (m_p) für die verwendete Charge berechnet (Gl.3-2), wobei ρ_s die scheinbare Dichte und V_p das zuvor berechnete Volumen eines Pellets darstellen:

$$m_p = \rho_s * V_p [g] \quad \text{Gl. 3-2}$$

Im nächsten Schritt folgt dann die Berechnung der Pelletanzahl (A_p) der entsprechend für den Prozeß verwendeten Einwaage [EW] mit Hilfe der im vorherigen Schritt ermittelten Masse eines Pellets (m_p) nach folgender Gleichung (Gl.3-3):

$$A_p = \frac{EW}{m_p} \quad \text{Gl. 3-3}$$

Als letzte fehlende Größe für die Berechnung der aufzutragenden Feststoffmenge des gewünschten Überzuges wird dann noch die Gesamtoberfläche der einzuwiegenden Pellets (O_g) benötigt (Gl.3-5), wofür

zunächst die Oberfläche eines Pellets (O_p) der verwendeten Pelletcharge mit Hilfe des bereits zuvor bestimmten Radius (r) ermittelt werden muß (Gl.3-4):

$$O_p = 4\pi r^2 [mm^2] \quad \text{Gl. 3-4}$$

$$O_g = O_p * A_p [mm^2] \quad \text{Gl. 3-5}$$

Zur Berechnung der Feststoffmenge (m_{FS}) (Gl.3-6), die für einen bestimmten Auftrag benötigt wird, wird im nächsten Schritt dann die gewünschte Auftragsmenge (AT) in Milligramm pro Quadratzentimeter mit Hilfe der Gesamtoberfläche der Pelleteinwaage (O_g) bestimmt:

$$m_{FS} = AT * O_g [mg] \quad \text{Gl. 3-6}$$

Zur Erzielung der gewünschten Auftragsmenge sollte je nach verwendetem Verfahren und Gerät auch ein Verlust mit auf die gewünschte Auftragsmenge an Feststoff aufgeschlagen werden, da natürlich auch Teile der verwendeten Überzugsmenge beispielsweise an Gefäßwandungen verloren gehen und somit nicht auf die Oberfläche der Pellets gelangen.

3.1.2.2 Überziehen der Pellets in der Wirbelschicht

Die Befilmung der Pellets in der Wirbelschicht erfolgte mit einem Mini-Glatt (8606, Glatt AG, D-Binzen) (Abb. 3-3). Hierbei handelt es sich um ein Tischgerät, in dem auch kleinere Ansatzmengen von 50-350 g verarbeitet werden können. Unter Zusatz eines speziellen Einsatzes lässt sich die Ansatzmenge auch bis auf 10 g reduzieren. Im Falle der Pellets wurde hier das Wurster-Verfahren eingesetzt. Die je Ansatz verwendete Pelletmenge zur Befilmung betrug 100 g. Zur Erzeugung des Wirbelbettes wurde die zuvor mittels einer zugeschalteten Heizung erwärmte Prozessluft mit 0,5 bar von unten

durch den konischen Prozessbehälter geführt. Eine Zuführung der benötigten Sprühluft für den Befilmungsprozeß erfolgte mit 0,55 bar über die Zweistoffdüse. Gleichzeitig wurde die aufzutragende Dispersion aus einem auf einem Magnetrührer (IKA[®] RET-GS, IKA-Labortechnik, D-Staufen) stehenden Becherglas über eine Schlauchdosierpumpe (Petro Gas Ausrüstungen, D-Berlin) mit einer Umdrehungsgeschwindigkeit von 0,5 UpM über die Zweistoffdüse in den Prozessbehälter geführt. Zur Überwachung des Prozesses kamen zwei zuvor eingesetzte Thermometer zum Einsatz, mittels derer zum einen die Produkttemperatur und zum anderen die Ablufttemperatur gemessen wurde. Bevor der Sprühvorgang gestartet werden konnte, wurden zunächst die Pellets auf die gewünschte Temperatur gebracht und nach der Beendigung des Sprühvorgangs bei entsprechend höherer Temperatur 15 Minuten nachgetrocknet.

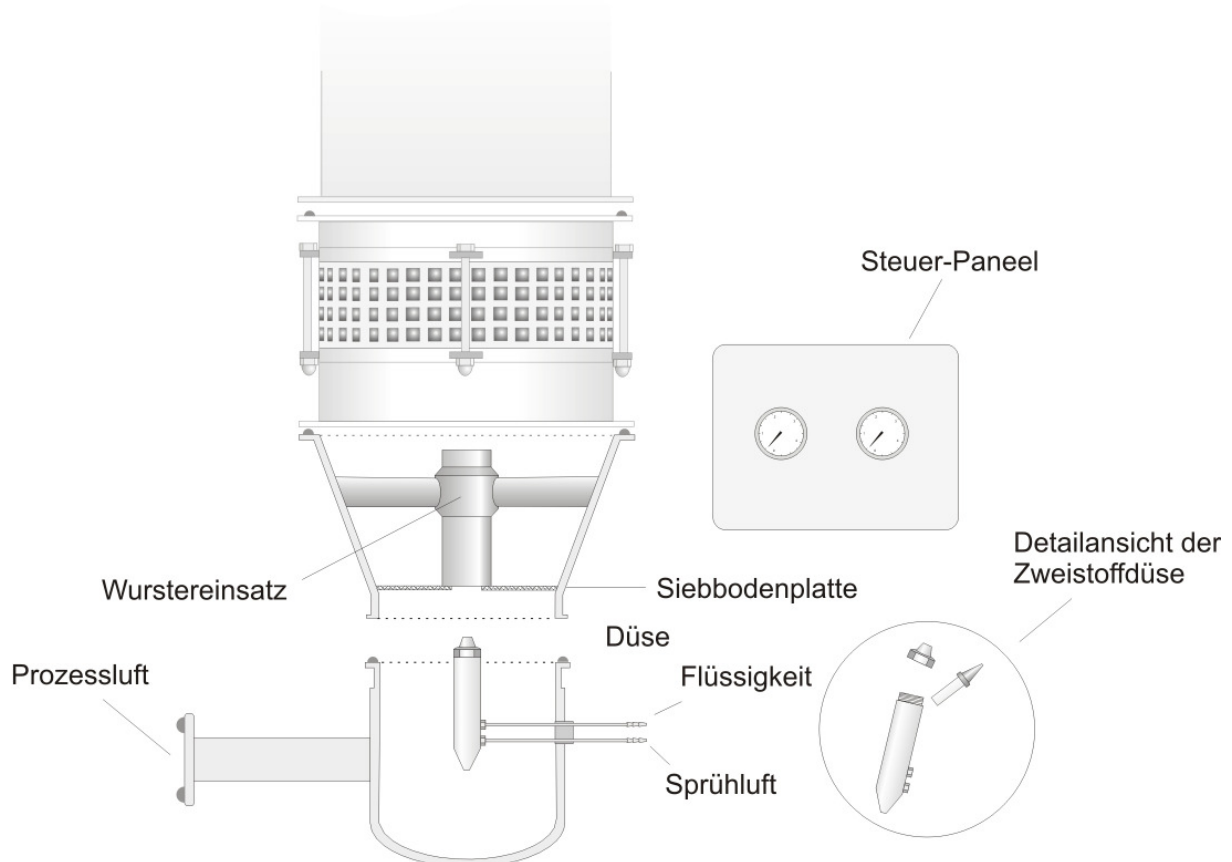


Abb. 3-3 Schematische Darstellung des Prozessbereiches des Mini-Glatt-Gerätes

Zur Herstellung des Pelletüberzuges kamen in dieser Arbeit ausschließlich die Fertigdispersionen von Eudragit® L 30D und Eudragit® FS 30D unter Zusatz von Triethylcitrat als Weichmacher zum Einsatz. Dabei erfolgte der Weichmacherzusatz in einer Konzentration von 10% bezogen auf den Feststoffanteil der verwendeten Dispersionsmenge, die für den jeweils gewünschten Auftrag notwendig war. Die Temperatur während des Sprühvorganges wurde entsprechend der verwendeten Dispersionen zwischen 25°C und 27°C gehalten. Die Nachtrocknung der Pellets erfolgte dann bei einer Temperatur um 50°C wie es der Hersteller (degussa/Röhm Pharma, D-Darmstadt) für die oben genannten Produkte empfiehlt.

Nach Beendigung des Prozesses wurden die überzogenen Pellets ausgewogen, wobei sich abzüglich der Einwaage die tatsächlich aufgetragene Feststoffmenge ($FS_{aufgetragen}$) ergibt. Mit Hilfe der zuvor berechneten Feststoffmenge (FS_{gew}) in der verwendeten Dispersion kann nun der real erfolgte Auftrag (AT_{real}) auf den Pellets mittels folgender Gleichung (Gl.3-7) berechnet werden:

$$AT_{real} = \frac{AT * FS_{aufgetragen}}{FS_{gew}} [mg / cm^2] \quad \text{Gl. 3-7}$$

Aus der Differenz des in der verwendeten Dispersionsmenge enthaltenem Feststoff und der tatsächlich aufgetragenen Feststoffmenge ergibt sich dann der für den jeweiligen Prozess entstandene Verlust.

3.1.3 Tablettierung der Pellets

3.1.3.1 Mischen

Die Herstellung der Mischung aus Pellets und Füllmittel erfolgte in einem Turbulamischer (T2C, W.A. Bachhofen AG, CH-Basel). Dazu wurden die Pellets zusammen mit den verwendeten Füllmitteln (Kap. 4.4.3.2) direkt in den Behälter eingefüllt und für 15 Minuten gemischt. Im Anschluss wurde noch das Schmiermittel zugesetzt und 2-3 Minuten untergemischt.

3.1.3.2 Granulierung

Die entsprechende Menge Füllmittel wurde zusammen mit dem Bindemittel in einen Diosna-Mischer (Typ V10, Dierks&Söhne, D-Osnabrück) eingefüllt und unter Zugabe der Granulierflüssigkeit bis zur Schneeballkonsistenz angefeuchtet. Die feuchte Masse wurde anschließend durch eine Seitenöffnung ausgetragen und in einer Schale gesammelt. Je nach Verwendungszweck wurde diese dann durch ein Sieb (1200 bzw. 770) egalisiert und in einem Hordentrockner bis zu einer Restfeuchte von ungefähr 2% getrocknet. Die Restfeuchtebestimmung erfolgte dabei mittels einer Infrarotwaage (MA 45, Satorius AG, D- Göttingen). Im Anschluss an die Trocknung wurde die Masse dann nochmals mittels eines entsprechenden Siebes desagglomeriert.

3.1.3.3 Tablettierung

Für die Rezepturentwicklung kam eine Excenterpresse (Korsch EK0, Korsch Maschinenfabrik, D-Berlin) zum Einsatz. Dabei wurden zunächst verschiedene Mischungen von Pellets und unterschiedlichen Tablettierhilfsmitteln eingesetzt, die dann zunächst per Hand und in der endgültigen Rezeptur auch maschinell in die Matrize eingefüllt und verpresst wurden.

Zur Untersuchung des Tablettierverhaltens, also der mechanischen Eigenschaften der Pellets beim Verpressen, wurden die zuvor wie in Kapitel 3.1.3.1 hergestellten Mischungen mit Hilfe einer instrumentierten Excenterpresse (Fette Exacta 11, Wilhelm Fette GmbH, D-Schwarzenbek) verpresst. Zur Erzielung des festgelegten Tablettengewichtes von 1g wurde die Presse daher mit einem 14 mm biplanen Stempelsatz ausgerüstet. Die Bestimmung der Presskraft erfolgt dabei über Piezoresistive und die Erfassung des Stempelweges über einen induktiven Weggeber. Zur elektronischen Verarbeitung der Messwerte sind die Messfühler über einen Analog-Digital-Wandler (EK0-IND.) mit der Computereinheit verbunden, mittels dieser dann über das Programm „Messdatenauswertung instrumentierte Tablettenpresse Version 1.01“ (Nordmark, D-Uetersen) die Auswertung der Messdaten erfolgte.

Für die Aufnahme der einzelnen Messwerte wurde zunächst die Presse, und nach den ersten 10 Tabletten die messtechnische Erfassung der 10 Pressvorgänge pro Charge über den Computer gestartet. Nach Beendigung der Messungen wurde der Pressvorgang nach weiteren 30 Tabletten, die der anschließenden Charakterisierung dienten, ebenfalls beendet.

3.2 Charakterisierung

3.2.1 Charakterisierung der Pellets

3.2.1.1 Fraktionierung der hergestellten Pellets

Jede Pelletcharge wurde vor der anschließenden Charakterisierung mit Hilfe eines Probenteilers (Typ PT, Retsch AG, D-Haan) zunächst in acht Teile geteilt und davon wiederum ein Teil nochmals mit dem Probenteiler geachtelt. Für die Bestimmung der Dichte und Porosität kamen Pellets ohne vorangegangene Siebung zum Einsatz. Mittels Siebung wurde der Feinanteil $< 500 \mu\text{m}$ vor der Untersuchung mit Hilfe der Bildanalyse entfernt und für die Testung des Abriebs wurden Pellets $> 710 \mu\text{m}$ verwendet. Im Falle der Pellets, die mit Hilfe einer Lochscheibe mit einem Lochdurchmesser von 0,8 mm bzw. 0,5 mm hergestellt worden sind, wurde der Feinanteil von $< 315 \mu\text{m}$ bzw. $< 180 \mu\text{m}$ vor der Untersuchung mit Hilfe der Bildanalyse abgetrennt. Für die Bestimmung der Bruchfestigkeit der Pellets sowie für die Pelletfreisetzung wurde in der Regel die Pelletfraktion zwischen 900 und 1100 μm genutzt. Bei Pelletchargen, bei denen die entsprechende Fraktion nicht in ausreichender Menge vorhanden war, kamen Pellets aus der jeweils größten Fraktion für die Testung der Bruchfestigkeit und der Freisetzung zum Einsatz.

3.2.1.2 Extrudatfeuchte

Während der Dauer der Extrudatsammlung, also nachdem die Ist-Leistung durch die Einregelung des jeweiligen Flüssigkeitsbedarfs der Soll-Leistung

angeglichen wurde, wurden Extrudatproben gesammelt und nach anschließender Trocknung die Feuchte bestimmt. Dazu erfolgte jeweils zu Anfang, in der Mitte und am Ende der stabilen Extrusionsphase eine Sammlung von 5-8 g feuchtem Extrudat (m_f) in Rollrandgefäßen (Tara), die dann über eine Dauer von 36 Stunden bei einer Temperatur von 75°C im Trockenschrank (Heraeus T6, Kendro, D-Hanau) getrocknet wurden. Anschließend wurde die Probe ausgewogen (m_t) und die Feuchte (F) nach folgender Gleichung (Gl. 3-8) berechnet:

$$F = \frac{m_f - m_t}{m_t} * 100 [\%] \quad \text{Gl. 3-8}$$

3.2.1.3 Extrudatviskosität

Auch zu diesem Zweck erfolgte während der stabilen Extrusionsphase die Sammlung einer Extrudatprobe von 5-8 g. Diese wurde anschließend mit Hilfe des Rheometers Typ CVO 120 HR (Bohlin Instruments, Malvern, England), ausgestattet mit einer Platte-Platte-Messeinrichtung mit einem Durchmesser von 40 mm sowie einem automatischen Spalteinstellungs- und Regelsystem, vermessen. Dazu wurde die Extrudatprobe auf die auf 25°C temperierte Platte gegeben, wobei darauf geachtet wurde, dass die einzelnen Extrudatbruchstücke möglichst eng aneinander liegen, um die Bildung luftgefüllter Zwischenräume bei der Messung auf ein Minimum zu reduzieren. Dann erfolgte die Absenkung der Messeinrichtung auf einen vorgewählten Spalt, wobei dieser mit 900-1100 µm so gewählt worden ist, dass der Spalt möglichst vollständig von der jeweiligen Extrudatprobe ausgefüllt wurde. Die Vermessung der Extrudatproben erfolgte dann bei einer Schubspannung von 5 Pa mit konstanter Frequenz von 1 Hz über einen Zeitraum von 130 Sekunden. Die Berechnung des Phasenwinkels und des Verhältnisses von elastischen zu viskosen Anteilen erfolgte dabei anhand einer dazugehörigen Computer-Software.

Eine ausführliche Darstellung der theoretischen Grundlagen der Viskositätsmessungen und des verwendeten Messverfahrens findet sich bei Ballmann [2006].

3.2.1.4 Bildanalyse

Hinsichtlich ihrer morphologischen Eigenschaften wurden die Pellets mit Hilfe eines Bildanalyse-Systems (L2001, Leco Instrumente GmbH, D-Kirchheim) untersucht. Dieses setzt sich zusammen aus einem PC, einer Videokamera, einem Leuchttisch und einem Zoom-Makroobjektiv. Dazu wurden von jeder Charge mindestens 500 Pellets vermessen, indem ein Teil der wie unter 3.2.1.1. für die Bildanalyse entsprechend vorbereiteten Pellets auf dem Leuchttisch so verteilt wurde, dass diese in einer monopartikulären Schicht auflagen, ohne sich gegenseitig zu berühren, und für die Bestimmung der Parameter eine Größe von 50-60 Pixel pro Objekt eingestellt wurde. Die Funktionsweise, die hier verwendete Messvorschrift und das Messverfahren für die digitale Umsetzung des Realbildes werden hier nicht weiter behandelt, da sie schon an anderer Stelle genau beschrieben worden sind [Lindner,1993].

Der in dieser Arbeit als Größenparameter verwendete mittlere Feret-Durchmesser wird dabei so bestimmt, dass der Feret-Durchmesser als direkt zugänglicher Parameter aus acht verschiedenen Winkeln aufgenommen und daraus dann indirekt der mittlere Feret-Durchmesser ermittelt wird. Das als Aspect Ratio (AR) bezeichnete Längen-Breitenverhältnis eines Pellets eignet sich zur Bestimmung seiner Form. Idealerweise sollte die Länge dabei gleich der Breite des Pellets sein und damit einen Wert von 1 ergeben, was bedeutet, dass das Pellet als ideal rund zu bezeichnen wäre. Aber auch bis zu einer Aspect Ratio von 1,1 ist ein Pellet noch als rund zu bezeichnen [Podczeck,1999]. Im Bildanalyse-System wird die Länge eines Pellets über den längsten Feret-Durchmesser, die entsprechende Breite eines Pellets über den im 90° Winkel dazu liegenden Feret-Durchmesser definiert, worüber sich dann die entsprechende Aspect Ratio eines Pellets ergibt.

3.2.1.5 Rasterelektronenmikroskopie

Um die Pellets unter dem Rasterelektronenmikroskop betrachten zu können, erfolgte zunächst eine Fixierung der Pellets über spezielle doppelseitig klebende leitfähige Klebestreifen (Leit-Tabs, Ø 12 mm, W. Plannet, D-Wetzlar) auf planen runden Probenhaltern (W. Plannet, D-Wetzlar). Die auf den Probentellern fixierten Pellets wurden dann anschließend im Sputter Coater (SCD005, Bal-Tec AG, Fürstentum Lichtenstein) unter Argon-Atmosphäre bei 50 mA für 90 Sekunden mit Gold bedampft. Die so mit einer dünnen Goldschicht überzogenen Proben wurden im Rasterelektronenmikroskop (XL20, Phillips, NL-Eindhoven) bei 70 bzw. 106 -facher Vergrößerung betrachtet, wobei die Form und gesamte Oberfläche der Pellets sichtbar wurde, während bei 250-, 1000- und 2500-facher Vergrößerung eine genauere Untersuchung der Oberflächenverhältnisse erfolgte.

3.2.1.6 Bruchfestigkeit

Vor der Bestimmung der Bruchfestigkeit (BF) wurden je Charge mindestens 50 Pellets der Siebfraktion 900-1100 µm bzw. der größten Fraktion bei Chargen, bei denen diese nicht in ausreichender Menge vorhanden war, für 48 Stunden bei einer konstanten relativen Luftfeuchte von 55% in einer Hygrostatenkammer gelagert. Bei der anschließenden Untersuchung mit dem Texture Analyzer (TA-XTS, Stable Micro Systems, GB-Haslemere) werden die Pellets einzeln unter dem Stempel positioniert. Dieser fährt mit einer Geschwindigkeit von 1 mm/s auf das Pellet, wobei der Computer die Höhe des jeweiligen Pellets bei der Registrierung einer Kraft von 0,05 N berechnet und der Stempel dann auf die Hälfte der zuvor berechneten Höhe fährt. Als Bruchfestigkeit wurde dabei das erste Kraftmaximum des durch diesen Vorgang erzeugten Kraft-Zeit-Diagrammes festgelegt.

3.2.1.7 Abrieb

Zur Bestimmung des Abriebs der einzelnen Pelletchargen wurde eine von Schultz [1997] genau beschriebene Glasapparatur verwendet. Diese besteht aus einem Glaskörper, der einem Wirbelschichtgerät nachempfunden ist, in dem die Pellets über eine definierte Zeit mittels eines eingestellten Druckluftstromes verwirbelt werden. Der Luftstrom kann dabei an einem an der Apparatur befestigten Flowmeter im Bypass abgelesen und während des laufenden Prozesses kontrolliert werden.

In dieser Arbeit wurden zur Durchführung dieser Bestimmung 8,000 g (m_1) Pellets, von einer Größe $> 710 \mu\text{m}$ eingesetzt. Die genau gewogenen Pellets werden in den Glaskörper überführt und dann mit Hilfe eines Druckluftstromes von 450 l/min über eine Dauer von 16 Minuten verwirbelt. Die entnommenen Pellets werden anschließend erneut gewogen (m_2) und der Abrieb dann nach folgender Formel berechnet:

$$\text{Abrieb} = \frac{m_1 - m_2}{m_1} * 100 \quad [\%] \qquad \text{Gl. 3-9}$$

Damit die im trockenen Luftstrom während der Verwirbelung auftretenden Feuchte- und damit verbundenen Gewichtsverluste mit berücksichtigt werden können, wurden zusätzlich vor und nach der Testung die Feuchten der Pelletproben bestimmt, indem die getesteten Pelletproben zusammen mit nicht getesteten Proben derselben Charge bei 105°C im Trockenschrank über 24 Stunden bis zur Gewichtskonstanz getrocknet wurden.

3.2.1.8 Porosität

Die Porosität (ε) wurde nach Gleichung Gl. 3-10 berechnet, wobei ρ_w die wahre Dichte und ρ_s die scheinbare Dichte darstellen:

$$\varepsilon = \left(1 - \frac{\rho_s}{\rho_w} \right) * 100 \quad [\%] \quad \text{Gl. 3-10}$$

Die beiden Dichten wurden durch nachfolgende Methoden ermittelt:

Wahre Dichte

Die Bestimmung der wahren Dichte erfolgte mit einem Helium-Gaspyknometer (Pycnomatic ATC, ThermoFinnigan, USA-San Jose). Ein Probenbehälter mit einem Volumen von 20 cm³ wurde mit Pellets gefüllt, die Einwaage ermittelt und anschließend in die auf 20,0°C temperierte Messkammer eingesetzt. Danach wird die Probe in 5 Zyklen mit Helium gespült und mit einem Fülldruck von 200 kPa bei einem Gleichgewicht von 0,02 kPa versehen. Anschließend wurden vom Gerät fünf aufeinander folgende Messungen ermittelt mit einer relativen Standardabweichung von < 0,50 %, aus denen dann die mittlere wahre Dichte bzw. das mittlere wahre Volumen ermittelt wurde. Die Bestimmung jeder Probe fand in dreifacher Ausführung statt.

Scheinbare Dichte

Mit Hilfe des Quecksilberporosimeters (Pascal 140, Carlo Erba Instruments, I-Rodano) wurde die für die Berechnung der Porosität notwendige scheinbare Dichte bestimmt. Nach der Ermittlung des Leergewichtes und –volumens des Dilatometers wird in dieses 0,300 g Pelletprobe (m_{Pr}) eingewogen und mit Quecksilber gefüllt und die Probe gemessen. Danach wurde das mit Probe und Quecksilber gefüllte Dilatometer ($m_{Dil+Hg+Pr}$) ausgewogen und zusammen mit der entsprechenden Quecksilberdichte (ρ_{Hg}) bei gemessener Temperatur und dem Referenzwert (m_{Dil+Hg}), der sich aus der Masse des Dilatometers mit

vollständiger Füllung mit Quecksilber ergibt, die scheinbare Dichte (ρ_s) nach folgender Formel berechnet :

$$\rho_s = \frac{m_{Pr} * \rho_{Hg}}{m_{Dil+Hg} + m_{Pr} - m_{Pr+Hg}} \quad \text{Gl. 3-11}$$

3.2.1.9 Freisetzung

3.2.1.9.1 Freisetzung von Budesonid

Mit Hilfe der Durchflusszellenapparatur Dissotest CE 6 (Sotax, CH-Basel) wurde die Freisetzung der Budesonid-haltigen Pellets durchgeführt. Zunächst wurde das Freisetzungsmedium, Phosphatpuffer pH 7,4 (Ph.Eur.), im Ultraschallbad entgast und eine Pelletmenge, die einer Einzeldosis von 3 mg Budesonid entspricht, in die Freisetzungszellen gefüllt. Mit einer Flussrate von 8 ml/min wurde das Freisetzungsmedium durch die einzelnen Zellen geleitet. Während der Freisetzung wurden in diskontinuierlichen Zeitabständen über die Dauer von einer Minute Proben aus dem abfließenden Medium gesammelt und anschließend in der HPLC vermessen. Die Analysenparameter und Gerätedaten sind in Tab. 3-1 zusammengefasst.

Als Fließmittel für die HPLC-Analytik wurde eine Mischung aus 45 Teilen Acetonitril und 55 Teilen Phosphatpuffer pH 3,0 (Ph.Eur.) verwendet, da sich dieser gegenüber Aqua bidestillata als geeigneter erwiesen hat, denn durch den sauren pH-Wert verbleibt das Chitosan in Lösung, so dass ein Verstopfen der HPLC-Säule verhindert werden kann.

Der Kalibrierung und auch jeder einzelnen Probe wurde ein innerer Standard von 15 $\mu\text{g/ml}$ Budesonid zugesetzt, um eine geeignete Detektion zu ermöglichen.

Tab. 3-1 Gerätedaten und Analyseparameter für die HPLC-Analytik von Budesonid

Gerätedaten	
Computereinheit	Kontron Data System 450 (Kontron Instruments, I-Milano)
Pumpe	Gynkotec 300 B (Gynkotec, D-München)
Autosampler	Kontron Autosampler 360
HPLC-Detector	Kontron HPLC-Detektor 430
Vorsäule	LiChroChart [®] 4-4, gefüllt mit LiChrospher [®] 100 RP-18 (5 µm) (Merck KGaA, D-Darmstadt)
Säule	LiChroChart [®] 125-4, gefüllt mit LiChrosorb [®] 100 RP-18 (5 µm) (Merck KGaA, D-Darmstadt)
Analyseparameter	
Probenvolumen	100 µl
Flussrate	1,2 ml/min
Retentionszeit	4,1 min
Wellenlänge	246 nm
Kalibrationsbereich	1-20 µl

3.2.1.9.2 Freisetzung von Theophyllin

Die Durchführung aller Varianten der Wirkstofffreisetzung aus Theophyllin-haltigen Pellets erfolgten in der Freisetzungsapparatur PTW-S (Pharmatest, D-Hainburg) nach der Körbchenmethode (Drehkörbchen-Apparatur, Ph.Eur.). Zu diesem Zweck wurde zunächst das Freisetzungsmedium im Ultraschallbad entgast, dann jeweils 900 ml in die Freisetzungsgefäße gefüllt und auf 37°C ± 0,5°C erwärmt. Anschließend wurden in die Körbchen je 500 mg Pellets eingefüllt und diese dann in das Freisetzungsmedium hineingelassen. Über den gesamten Freisetzungszeitraum erfolgte, je nach Zielgröße, in diskontinuierlichen oder kontinuierlichen Abständen die Probenentnahme von 5 ml Volumen und die anschließende Vermessung im UV-VIS-Spektral-

photometer (Uvikon 810, Kontron Instruments Ltd, United Kingdom) bei einer Wellenlänge von 231 nm.

Magensaftresistenz

Zur Überprüfung der Magensaftresistenz wurden die Proben, wie zuvor beschrieben, über einen Zeitraum von 2 Stunden mit 0,1N Salzsäure (Ph.Eur.) behandelt. Über den gesamten Freisetzungszeitraum wurden alle 15 Minuten wie bereits beschrieben Proben entnommen und photometrisch vermessen.

pH-Gradient

Die zu untersuchenden Proben wurden, wie zuvor beschrieben, zunächst für 2 Stunden mit 0,1N Salzsäure (pH 1) behandelt. Nach dieser Zeit erfolgte die Entnahme je einer Probe von 5 ml und die anschließende photometrische Vermessung. Gleichzeitig wurde das Freisetzungsmedium komplett gegen Phosphatpuffer pH 5 (Ph.Eur.) ausgetauscht, der bereits im voraus auf $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ erwärmt worden war. Im Folgenden wurden dann stündlich Proben von 5 ml Volumen entnommen und direkt im Anschluss der pH-Wert des Freisetzungsmediums mit einer entsprechenden Menge an 1-molarer Kaliumhydroxidlösung (Ph.Eur.) um 0,5 pH-Einheiten bis auf pH 7,5 erhöht.

Phosphatpuffer pH 7,4 (Ph.Eur.)

In diesem Fall wurden die verschiedenen Pelletchargen wie oben beschrieben über einen Zeitraum von 6 Stunden im Freisetzungsmedium belassen. Über den gesamten Freisetzungszeitraum wurden in diskontinuierlichen Abständen wie bereits beschrieben Proben entnommen und photometrisch vermessen.

3.2.1.9.3 Zusatz von Enzymen und Bakterien

Neben der Freisetzung in einfachem Phosphatpuffer pH 7,4 wurden diesem teilweise unterschiedliche Konzentrationen des Enzyms Chitosanase sowie dem Darmbakterium E. Coli in mutierter, nicht-pathogener Form zugesetzt. Auch

hier wurden über einen Freisetzezeitraum von 6 Stunden in diskontinuierlichen Abständen Proben entnommen und photometrisch vermessen.

3.2.2 Charakterisierung der Tabletten

3.2.2.1 Bruchfestigkeit nach Ph.Eur.

Zur Bestimmung der Bruchfestigkeit der produzierten Tabletten wurde ein Bruchfestigkeitstester (Pharma Test PTB300, Pharmatest, D-Frankfurt) verwendet. Dazu wurden jeweils 10 Tabletten jeder Charge einzeln zwischen die Backen des Bruchfestigkeitstester gelegt und dann die Bruchfestigkeit bestimmt, indem eine der Backen auf die vor dem gegenüberliegenden Backen befindliche Tablette zufährt, bis diese zwischen beiden zerbricht. Als Bruchfestigkeit wird dabei die Kraft in Newton gemessen, die notwendig ist, um einen Bruch in der Tablette hervorzurufen.

3.2.2.2 Digitalfotographie

Um das äußere Erscheinungsbild der Tabletten und die mehr oder weniger gleichmäßige Verteilung der Pellets in der Tablette bildlich darzustellen, wurden die Tabletten mit Hilfe einer Digitalkamera (Olympus, C 4000) fotografiert. Zu diesem Zweck wurden die Tabletten bzw. deren Fragmente auf dem Pellettisch des in Kapitel 3.2.1.4. beschriebenen Bildanalyzesystems positioniert und entsprechend ausgeleuchtet. Mit Hilfe der vorhandenen Makrofunktion erfolgte dann die Erstellung der Digitalaufnahmen.

3.2.2.3 Mikroskopie

Um eine bessere Vorstellung über die Verteilung der Pellets innerhalb der Tablette zu erlangen sowie eventuell vorhandene Formveränderungen durch den Pressvorgang sichtbar zu machen, wurden die Bruchstellen unter dem Stereomikroskop (Olympus SZH10, Olympus Optical Co (Europe), D-Hamburg) betrachtet. Dazu wurden die Tablettenhälften auf dem Tisch

positioniert und mit Hilfe einer separaten Lichtquelle (Highlight 3000, Olympus Optical Co, D-Hamburg) entsprechend ausgeleuchtet. Über einen Vergrößerungsbereich von 0,75 bis 7 wurden dann mit einer als Tubuseinsatz dienenden digitalen Kamera (Brenkhoven Microscope Systems, Niederlande), die an einen Computer mit entsprechender Software gekoppelt ist, Fotos erstellt.

3.2.2.4 Rasterelektronenmikroskopie

Zur Erstellung der REM-Aufnahmen der Tabletten wurden diese zunächst in einzelne Fragmente gebrochen, die dann auf den entsprechenden Probenhaltern fixiert werden konnten. Die Probenvorbereitung und die Aufnahmen erfolgten dabei, wie in Kapitel 3.2.1.5. beschrieben, simultan zu den Pellets. Zur Beobachtung einer eventuell vorhandenen Deformation der Pellets durch den Pressvorgang, einer Rissbildung in den Pelletüberzügen sowie einem Bruch im Pellet wurden 70-fache, 250-fache und 1000- Vergrößerungen eingestellt.

3.2.2.5 Freisetzung

Zur Überprüfung der Magensaftresistenz der in den Tabletten befindlichen Pellets wurden diese wie unter Kapitel 3.2.1.9. beschrieben nach der Körbchenmethode mit 0,1N Salzsäure (Ph.Eur.) bei pH 1 behandelt. Wie auch bei der Überprüfung der Magensaftresistenz der überzogenen Pellets, wurde in Abständen von 15 Minuten über den gesamten Zeitraum eine Probe von 5 Milliliter entnommen und deren Theophyllingehalt entsprechend Kapitel 3.2.1.9. photometrisch bestimmt.

4 PRAKTISCHER TEIL

4.1 Einfluss des Deacetylierungsgrades auf die Herstellung, Eigenschaften sowie die Freisetzung Budesonid-haltiger Chitosanpellets

4.1.1 Einleitung

Zur Herstellung von Chitosanpellets wurden, wie in Kapitel 2 beschrieben, bisher schon eine Vielzahl an Methoden verwendet, wobei es allerdings bisher nur Steckel et al. [2003 und 2004] gelungen ist, reine Chitosanpellets mit guten morphologischen und mechanischen Eigenschaften ohne Zusatz eines weiteren Hilfsstoffes mittels Extrusions-/Sphäronisationstechnik zu erzeugen. Das in diesen Arbeiten verwendete Chitosan besaß einen Deacetylierungsgrad von über 95 % und ließ sich problemlos verarbeiten. Mehrere Chargen der gleichen Chitosanqualität zeigten jedoch eine unzureichende plastische Verformbarkeit für den Extrusionsprozess. Aufgrund dieses Sachverhaltes soll in diesem Kapitel der Einfluss des Deacetylierungsgrades des verwendeten Chitosans auf die Pelletherstellung mittels Extrusions-/Sphäronisationstechnik sowie der physikochemischen Eigenschaften und der Freisetzung aus den resultierenden Pellets hin untersucht werden.

4.1.2 Durchführung

Zur Untersuchung des Einflusses des Deacetylierungsgrades wurde die gleiche Chitosanqualität mit 4 unterschiedlichen Deacetylierungsgraden von 90 %, 95 %, 98 % und 99,9 % verwendet. Für jeden Deacetylierungsgrad wurde das reine Chitosan wie die im folgenden verwendeten Pulvermischungen unter den Standardbedingungen (Kapitel 3) gemischt und anschließend bei 120 W mit 0,2M Essigsäure als Extrusionsflüssigkeit extrudiert. Nach der anschließenden Sphäronisation und Trocknung der erhaltenen Pellets folgte die

Charakterisierung dieser hinsichtlich ihrer mechanischen und morphologischen Eigenschaften.

Für die Einarbeitung von Budesonid fanden die in Tab. 4-1 aufgeführten Grundrezepturen Verwendung, wobei jeweils der Chitosananteil um die dem Budesonidzusatz entsprechende Masse reduziert wurde. Dabei wurde die Masse an Arzneistoff mit 0,6 g so gewählt, das die therapeutische Einzeldosis von 3 mg Budesonid auf ca. 500 mg Pellets verteilt ist, wie man sie auch in etwa in den Handelspräparaten vorfindet.

Tab. 4-1 Pulvermischungen von Chitosan und Budesonid [%m/m]

Deacetylierungsgrad [m/m] des Chitosans	Mischungsverhältnis Chitosan/Budesonid [m/m]	Extrusionsflüssigkeit
99,9	100:0	0,2NEssigsäure
98,0	100:0	0,2NEssigsäure
95,0	100:0	0,2NEssigsäure
90,0	100:0	0,2NEssigsäure
99,9	99,4:0,6	0,2NEssigsäure
98,0	99,4:0,6	0,2NEssigsäure
95,0	99,4:0,6	0,2NEssigsäure

Die in Tab. 4-1 angegebenen Mischungen aus Chitosan und Budesonid wurden, wie in Kapitel 3 beschrieben, gemischt und ebenfalls bei 120 W extrudiert. Nach Sphäronisation und Trocknung schlossen sich Untersuchungen der erhaltenen Pellets ebenfalls mittels der in Kapitel 3 beschriebenen Methoden hinsichtlich ihrer morphologischen und mechanischen Eigenschaften an. Zur Untersuchung der Arzneistofffreisetzung aus den mit Budesonid beladenen Chitosanpellets unterschiedlicher Deacetylierungsgrade musste aufgrund der geringen

Sättigungslöslichkeit des Budesonids mit einer Durchflusszellenapparatur gearbeitet werden. Als Vergleichspräparat diene dabei das Budesonid-Handelspräparat Entocort®.

4.1.3 Ergebnisse

4.1.3.1 Herstellung der reinen und der Budesonid-haltigen Chitosanpellets

Die Extrusion von reinem Chitosan führt je nach Deacetylierungsgrad des eingesetzten Chitosans bei 120 W unter Verwendung von 0,2 M Essigsäure als Granulationsflüssigkeit zu einem mehr oder weniger stabilen Extrusionsprozess (Tab. 4-2).

Tab. 4-2 Extrusionsbedingungen für die reinen Chitosanpellets unterschiedlicher Deacetylierungsgrade sowie den dazugehörigen Budesonid-haltigen Varianten

Deacetylierungsgrad [m/m] des Chitosans	Mischungsverhältnis Chitosan/Budesonid [m/m]	Extrusionsflüssigkeit	Sollleistung [W]	
			MW	s
99,9	100:0	0,2NEssigsäure	121	4
98,0	100:0	0,2NEssigsäure	132	10
95,0	100:0	0,2NEssigsäure	134	10
90,0	100:0	0,2NEssigsäure	178	47
99,9	99,4:0,6	0,2NEssigsäure	122	4
98,0	99,4:0,6	0,2NEssigsäure	134	17
95,0	99,4:0,6	0,2NEssigsäure	133	19

Die gewählte Sollleistung resultiert daher, dass mit abnehmendem Deacetylierungsgrad des Chitosans eine Extrusion bei höherer Sollleistung nicht mehr möglich war, da es durch einen Mangel an Extrusionsflüssigkeit zu einem Stau der Masse vor der Lochscheibe kam bzw. die Löcher der Scheibe mit dem Extrudat verklebt waren und der Prozess somit abgebrochen werden musste. Wie aus der Tab. 4-2 anhand der geringen Standardabweichung ersichtlich ist, kommt es dabei lediglich bei einem Deacetylierungsgrad von 99,9 % zu einem stabilen Extrusionsverlauf. Mit abnehmendem Deacetylierungsgrad des verwendeten Chitosans kommt es dann zu einem immer instabileren Verlauf der Extrusion, wobei eine Extrusion bei einem Deacetylierungsgrad von 90 % in diesem Fall als nicht mehr möglich bezeichnet werden kann. Wie auch die hohe Standardabweichung (Tab. 4-2) zeigt, verläuft die Extrusion sehr unruhig. Dieser unruhige Verlauf ist darauf zurückzuführen, dass es während der Extrusion zu einem kompletten Verkleben der Löcher der Lochscheibe durch das Extrudat kommt, woraus dann ein Anstieg des Druckes an der Lochscheibe sowie der Leistung resultiert. Übersteigt der Druck dabei die Klebkraft der Extrudatmasse, werden die Löcher durch die vor der Scheibe aufgestaute Masse wieder freigesprengt. Dieser Vorgang wiederholt sich dann in Abständen während des gesamten Extrusionsprozesses. Aufgrund dieser Tatsache wurde darauf verzichtet, in diese Charge Budesonid einzuarbeiten.

Betrachtet man die Herstellung der Budesonid-haltigen Chargen im Vergleich zu den dazugehörigen reinen Chitosanchargen entsprechendem Deacetylierungsgrades, erkennt man, dass eine Beeinflussung des Extrusionsprozesses durch den geringen Anteil des Budesonides in der Pulvermischung ausgeschlossen werden kann (Tab. 4-2).

In der Abb. 4-1 ist die Extrudatfeuchte der einzelnen Chargen dargestellt. Es ist zu erkennen, dass diese mit abnehmendem Deacetylierungsgrad deutlich zunimmt, was sich aus dem Arbeitsprinzip des verwendeten Extruders ergibt. Dabei kommt es durch den Mechanismus der negativen Rückkopplung bei einer

Erhöhung des Förderwiderstandes an der Löchscheibe zu einer Erhöhung der Leistung und damit wiederum zu einer Erhöhung der zugegeben Menge an Extrusionsflüssigkeit, um die Sollleistung wieder zu erreichen. Aus diesem Grund kommt es mit abnehmendem Deacetylierungsgrad aufgrund der instabileren Extrusion zu einer erhöhten Feuchte im resultierenden Extrudat.

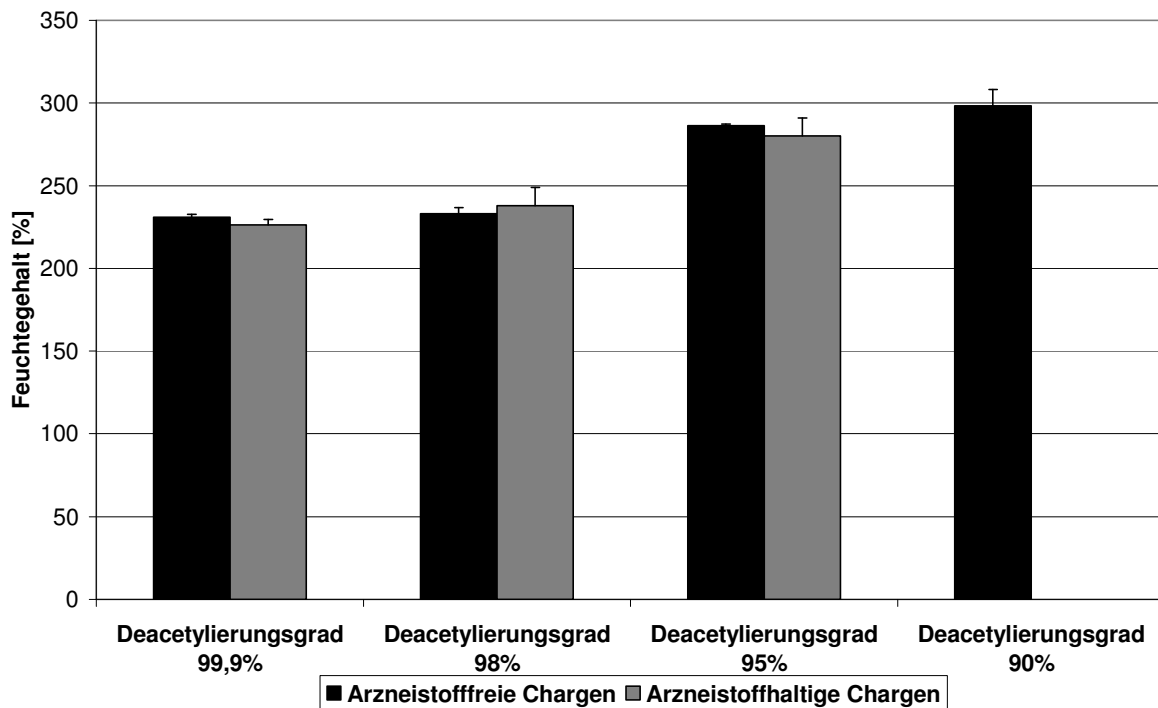


Abb. 4-1 Extrudatfeuchten der einzelnen reinen Chitosan-Chargen unterschiedlicher Deacetylierungsgrade und den dazugehörigen Budesonid-haltigen Varianten

Bei der Extrusion des Chitosans mit einem Deacetylierungsgrad von 99,9 % ist bei einer Sollleistung von 120 W der Feuchtegehalt des Extrudates auf der einen Seite ausreichend, um eine genügende Plastizität des Extrudates für die anschließende Ausrundung zu gewährleisten, auf der anderen Seite allerdings wiederum zu gering, so dass eine Zusammenballung des Extrudates im Sphäronizer verhindert wird. Dieses lässt sich darauf zurückführen, dass sich die Chitosanpartikel bei der verwendeten Säurekonzentration und dem entsprechenden Feuchtigkeitsgehalt der Masse lediglich auflösen, sich aber nicht vollständig lösen und eine gelartige Masse bilden, die dann anschließend im

Sphäronisator nicht mehr ausrundbar wäre [Mindermann-Nogly, 2003]. Mit abnehmendem Deacetylierungsgrad des Chitosans kommt es durch den höheren Feuchtegehalt zu einer stärkeren Gelbildung, so dass sich die erhaltenen Extrudate immer schlechter brechen und sich dann schließlich auch nicht mehr ausrunden lassen. Es resultieren Stäbchen bis hin zu immer längeren Strangteilen.

Auch bei der Betrachtung der Extrudatfeuchte (Abb. 4-1) kann ein Einfluss des Budesonids im Vergleich zu den entsprechenden wirkstofffreien Extrudaten ausgeschlossen werden.

Um die Extrudateigenschaften hinsichtlich der Gelbildung und den daraus resultierenden Eigenschaften in Bezug auf die Sphäronisation besser beurteilen zu können, wurden die verschiedenen Extrudate viskosimetrisch vermessen.

Tab. 4-3 Viskositätsdatenübersicht der verschiedenen reinen Chitosanextrudate unterschiedlicher Deacetylierungsgrade und deren dazugehörigen Budesonid-haltigen Varianten

Deacetylierungsgrad [m/m] des Chitosans	Mischungsverhältnis Chitosan/Budesonid [m/m]	Verhältnis Elastisches Modul: Viskoses Modul	Phasenwinkel[°]	
			MW	s
99,9	100:0	5,86:1	9,40	1,10
98,0	100:0	6,20:1	9,07	1,74
95,0	100:0	8,23:1	7,01	2,37
90,0	100:0	13,7:1	5,36	2,10
99,9	99,4:0,6	7,74:1	7,35	3,19
98,0	99,4:0,6	9,37:1	6,10	1,82
95,0	99,4:0,6	10,69:1	5,26	2,72

Wie aus der Tab. 4-3 zu entnehmen ist, ergeben sich auch bei den Viskositätsmessungen deutliche Unterschiede zwischen den Chargen, die mit Chitosan verschiedener Deacetylierungsgrade hergestellt worden sind. So nimmt der Phasenwinkel simultan bei den Arzneistoff-haltigen und -freien Chargen mit abnehmendem Deacetylierungsgrad ab, während sich in Korrelation dazu das Verhältnis zwischen Elastischem und Viskosem Modul erhöht. Durch den stetig wachsenden elastischen Anteil im Extrudat und der damit unzureichenden Plastizität können die Extrudatstränge dann nicht mehr ausreichend gebrochen und ausgerundet werden.

Zur Verdeutlichung der Unterschiede zwischen den verschiedenen Deacetylierungsgraden sind in Abb. 4-2 und Abb. 4-3 beispielhaft die aufgenommenen Kurven für zwei verschiedene Deacetylierungsgrade (99,9 % und 95 %) dargestellt. Auch hier wird deutlich, dass sich bei einem niedrigeren Deacetylierungsgrad (Abb. 4-3) ein sehr unruhiger Verlauf des Phasenwinkels sowie der beiden gemessenen Module ergibt. Dieses lässt den Schluss zu, dass bei einem geringeren Deacetylierungsgrad im Vergleich zu einem Deacetylierungsgrad von 99,9 % (Abb. 4-2) ein ungleichmäßigeres Extrudat entsteht, in dem Bereiche unterschiedlich starker Elastizität ebenso wie Viskosität vorherrschen. Ursache dafür scheint eine ungleichmäßigere Durchfeuchtung der Masse während des Extrusionsprozesses zu sein, wodurch es wiederum zu einer unterschiedlich stark ausgeprägten Quellung innerhalb des Extrudatstranges kommt und damit dann zu den entsprechenden Kurvenverläufen bei der anschließenden Messung im Oszillations-Rheometer.

Aufgrund des sehr instabilen und eigentlich nicht möglichen Extrusionsprozesses des reinen Chitosans mit einem Deacetylierungsgrad von 90 %, wurde darauf verzichtet, Budesonid in diese Pulvermischung einzuarbeiten sowie eine weitere Analyse der Eigenschaften durchzuführen.

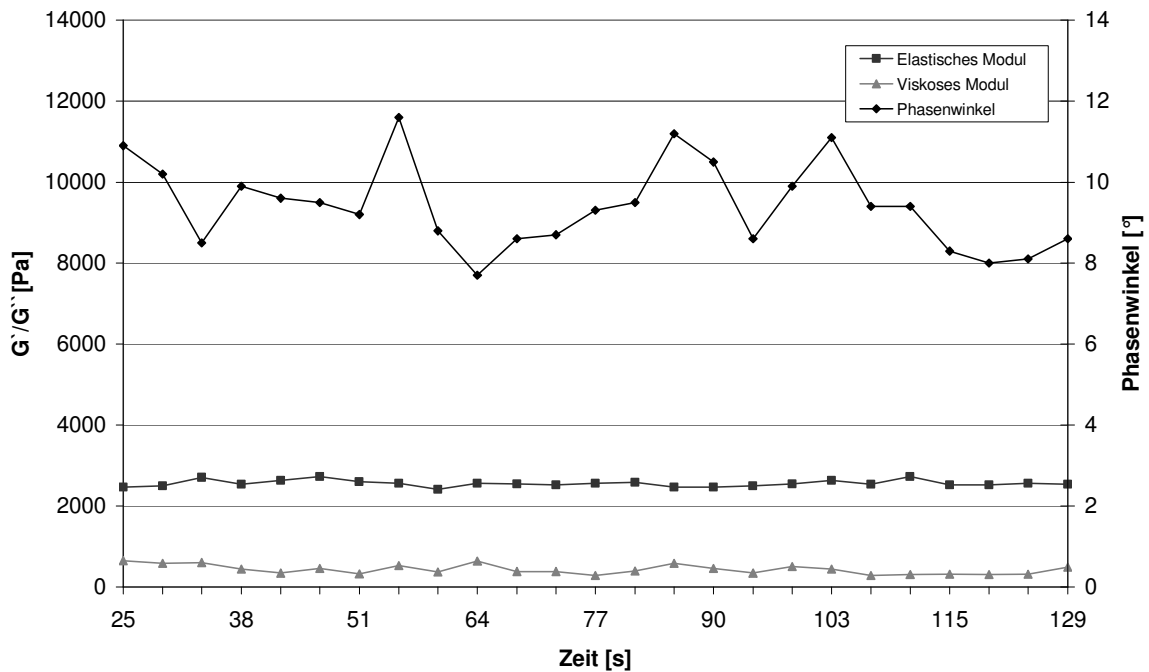


Abb. 4-2 Phasenwinkel, Elastisches und Viskoses Modul des reinen Chitosanextrudates, hergestellt aus Chitosan mit einem Deacetylierungsgrad von 99,9 % und 0,2 N Essigsäure

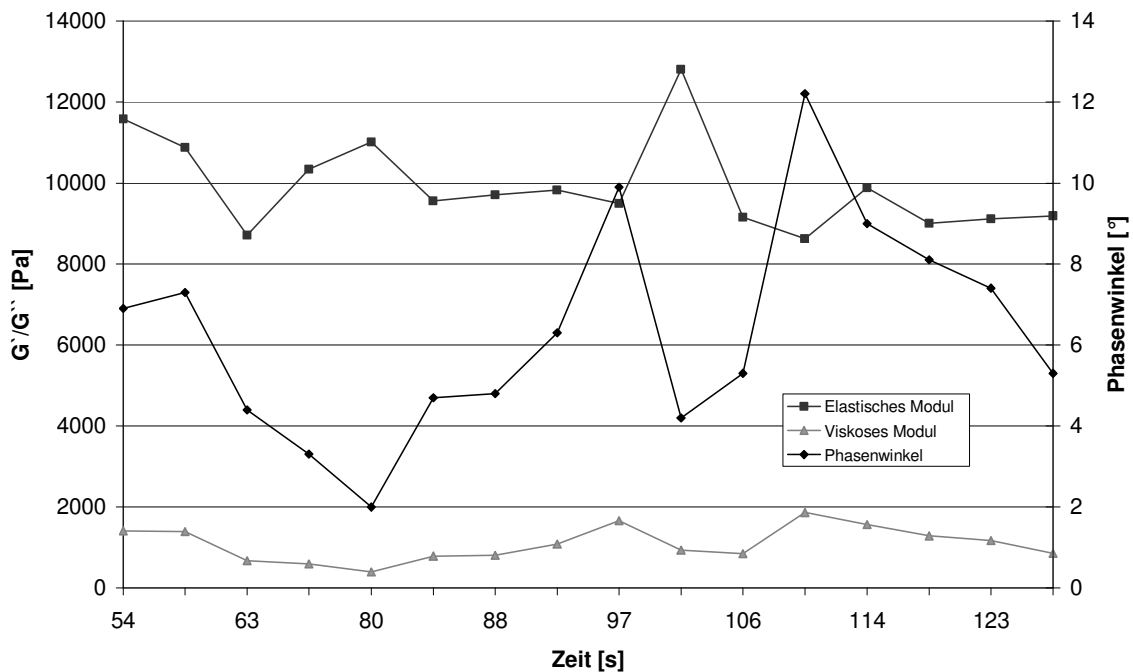


Abb. 4-3 Phasenwinkel, Elastisches und Viskoses Modul des reinen Chitosanextrudates, hergestellt aus Chitosan mit einem Deacetylierungsgrad von 95 % und 0,2 N Essigsäure

4.1.3.2 Morphologische Eigenschaften der Pellets

4.1.3.2.1 Einleitung

Die morphologischen Eigenschaften der Pellets sind entscheidend bei ihrer weiteren Verarbeitung, da beispielsweise das Fließverhalten und damit die Dosierbarkeit in Kapseln hauptsächlich von der Oberflächenbeschaffenheit und der Form der Pellets bestimmt wird [Chopra et al., 2002]. Ebenso ist eine erfolgreiche Befilmung der Pellets nur möglich, wenn runde und glatte Pellets verwendet werden, da auf rauhen Oberflächen eine ungleichmäßigere Auftragung erfolgt und eine schlechtere Haftung des Filmes stattfindet. Einen Einfluß auf die Freisetzungseigenschaften und die mechanische Stabilität der Pellets besitzt die Porosität [Millili und Schwartz, 1990].

4.1.3.2.2 Mittlerer Feret-Durchmesser

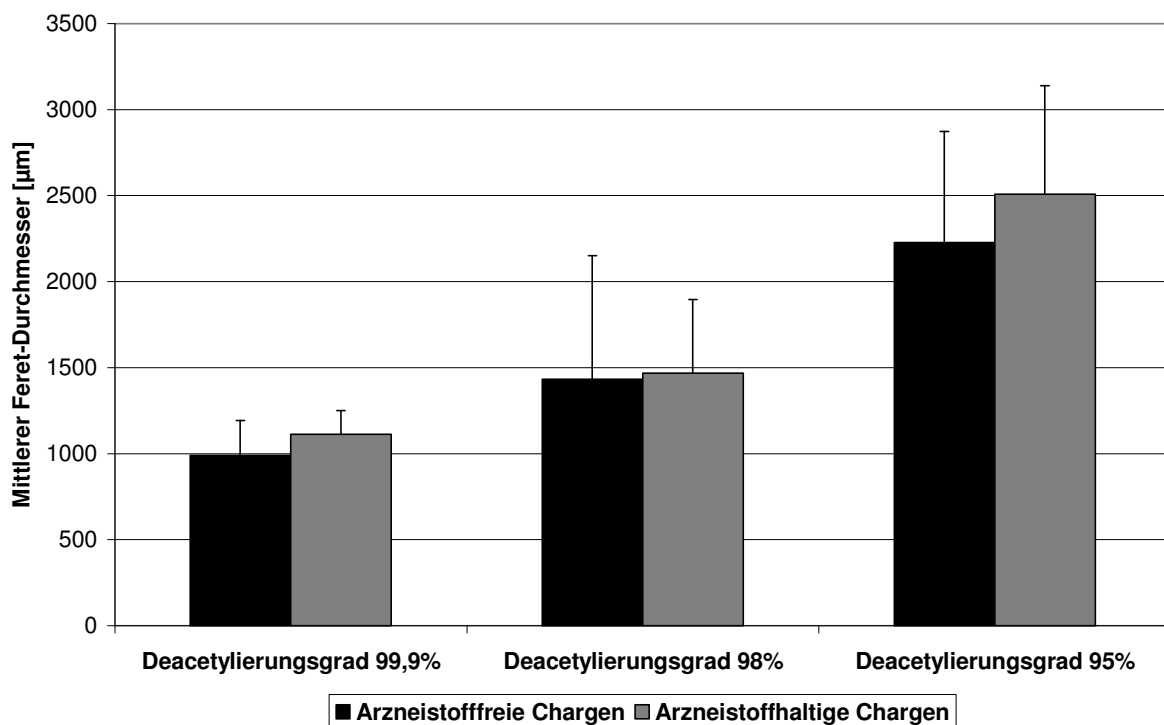


Abb. 4-4 Mittlerer Feret-Durchmesser der reinen Chitosanpellets unterschiedlicher Deacetylierungsgrade sowie den dazugehörigen Budesonid-haltigen Varianten

Da die verwendete Lochscheibe einen Durchmesser von 1 mm besitzt, sollte der zu erwartende mittlere Feret-Durchmesser der produzierten Pellets zwischen 0,9 mm und 1,1 mm liegen. Dieser wurde bei den unter den oben genannten Bedingungen produzierten Pellets nur bei den Chitosanpellets erreicht, die mit Chitosan hergestellt wurden, dessen Deacetylierungsgrad 99,9 % beträgt, wie auch aus der Abb. 4-4 und der Tab. 4-4 zu erkennen ist.

Tab. 4-4 Mittlerer Feret-Durchmesser und Aspect Ratio der reinen Chitosanpellets unterschiedlicher Deacetylierungsgrade sowie der dazugehörigen Budesonid-haltigen Varianten

Deacetylierungsgrad [m/m] des Chitosans	Mischungsverhältnis Chitosan/Budesonid [m/m]	Feret-Durchmesser [μm]		Aspect Ratio	
		MW	s	MW	s
99,9	100:0	990	203	1,18	0,06
98,0	100:0	1432	718	2,07	0,69
95,0	100:0	2227	645	2,92	0,94
99,9	99,4:0,6	1114	137	1,11	0,11
98,0	99,4:0,6	1467	430	2,26	0,54
95,0	99,4:0,6	2507	631	3,61	0,84

Des weiteren ist aus Tab. 4-4 zu entnehmen, dass der mittlere Feret-Durchmesser mit abnehmendem Deacetylierungsgrad des jeweils verwendeten Chitosans von $990\mu\text{m}/1114\mu\text{m}$ auf $2227\mu\text{m}/2507\mu\text{m}$ ansteigt, ebenso simultan dazu auch die Streuung in der Partikelgrößenverteilung, was sich deutlich anhand der höheren Standardabweichung zeigt. Dieses ist zum einen auf die Rückdehnung des Extrudatstranges zurückzuführen, nachdem die Masse unter einem gewissen Druck durch die Lochscheibe gepresst wurde, und zum anderen

durch eine Nachquellung der angelösten Chitosanpartikel während der Extrudatsammlung erklärbar, wodurch sich die Partikel ausdehnen. Die Unterschiede der einzelnen Deacetylierungsgrade des Chitosans, mit denen die verschiedenen Pellets produziert wurden, resultieren auch hier aus der unterschiedlich stark ausgeprägten Elastizität des Ausgangsextrudates. Nur bei den Pellets, die aus Chitosan mit einem Deacetylierungsgrad von 99,9 % hergestellt worden sind, kam es aufgrund der ausreichenden Plastizität des erhaltenen Extrudates bei der anschließenden Sphäronisation zu einem relativ gleichmäßigen Strangbruch.

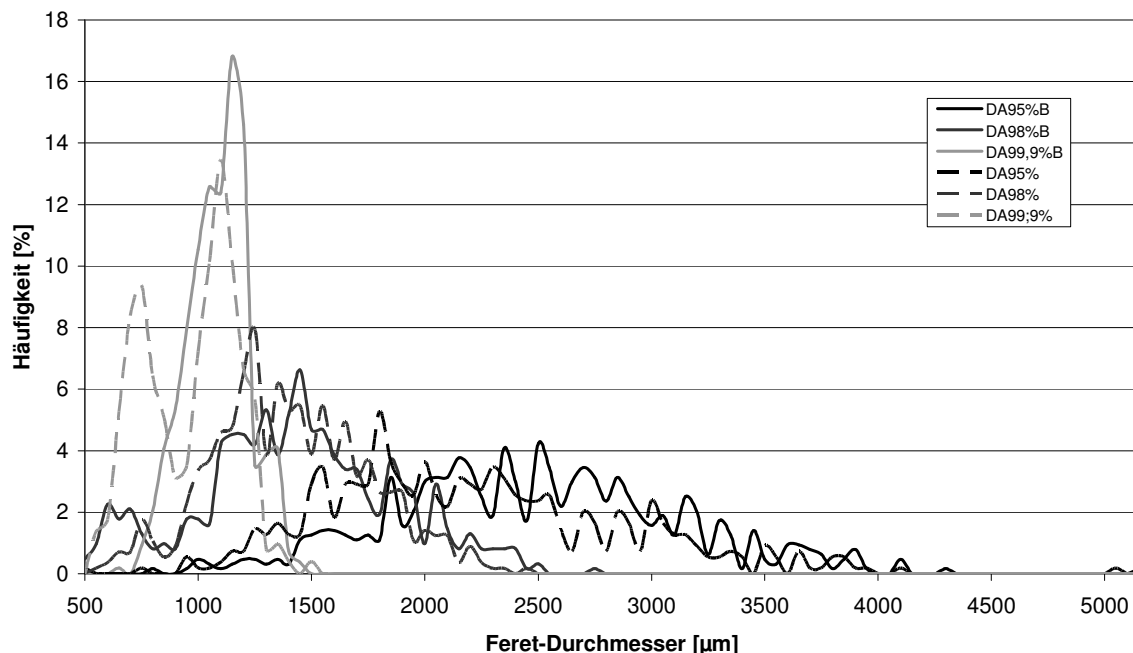


Abb. 4-5 Dichteverteilung des Feret-Durchmessers der reinen Chitosanpellets unterschiedlicher Deacetylierungsgrade (DA) sowie den dazugehörigen Budenonid-haltigen Varianten (B)

Betrachtet man neben dem mittleren Feret-Durchmesser die dazugehörige Dichteverteilung der einzelnen Chargen, tritt der Effekt des Deacetylierungsgrades noch deutlicher hervor (Abb. 4-5). Es lässt sich deutlich erkennen, dass mit abnehmendem Deacetylierungsgrad nicht nur ein deutlich steigender Mittelwert resultiert, sondern auch eine extrem breitere Verteilung über einen weiten Größenbereich. Dieses ist wiederum darauf zurückzuführen,

dass es mit abnehmendem Deacetylierungsgrad zu einem Anstieg der Elastizität kommt. Wie auch schon die Messungen der Extrudatviskosität gezeigt haben, kommt es dabei gleichzeitig vermehrt zu einer Bildung von Bereichen unterschiedlich stark ausgeprägter Elastizität innerhalb des Extrudates, was dann auch bei der Bestimmung des Feret-Durchmessers eine Streuung der Pelletgröße über einen breiteren Größenbereich verursacht.

4.1.3.2.3 Aspect Ratio

Zur Beurteilung der Rundheit der Pellets wird die Aspect Ratio herangezogen.

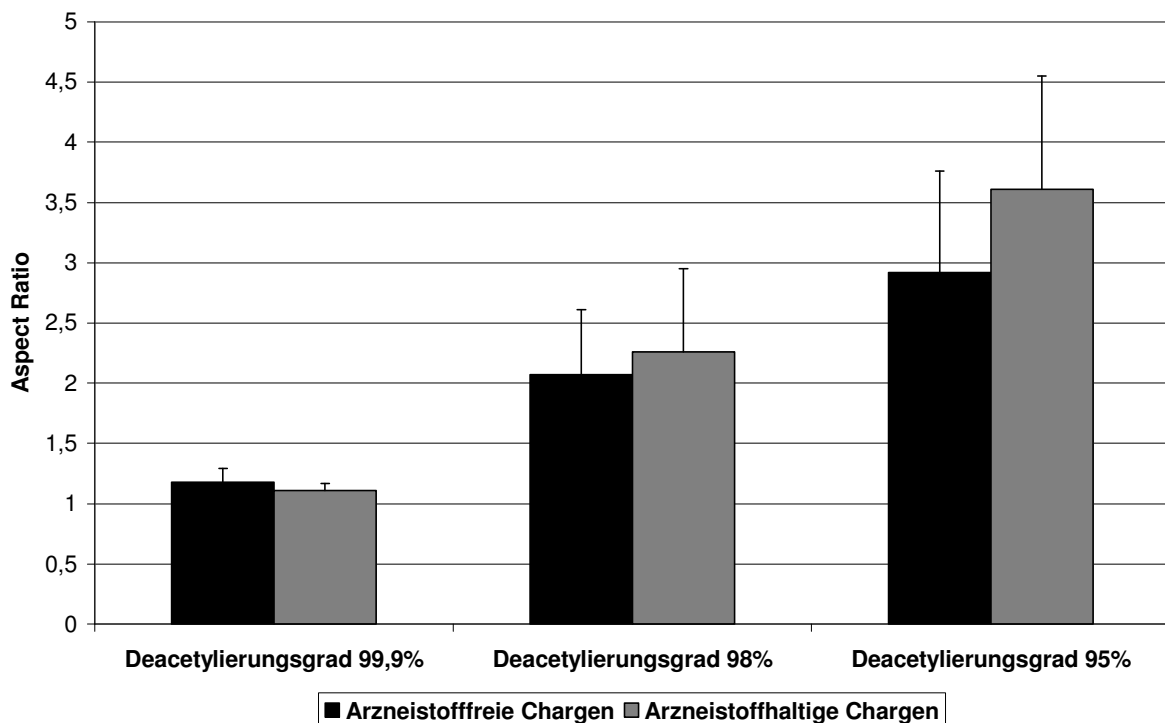


Abb. 4-6 Aspect Ratio der reinen Chitosanpellets unterschiedlicher Deacetylierungsgrade sowie den dazugehörigen Budesonid-haltigen Varianten

Auch bei der Betrachtung der Abb. 4-6 sowie der Tab. 4-4 zeigen sich deutliche Unterschiede in der Aspect Ratio bei der Verwendung verschiedener Deacetylierungsgrade zur Herstellung von reinen Chitosanpellets. So steigt parallel zum Feret-Durchmesser auch die Aspect Ratio der Pellets mit abnehmendem Deacetylierungsgrad deutlich von 1,18/1,11 bei den Pellets aus

Chitosan mit einem Deacetylierungsgrad von 99,9 % auf 2,92/3,61 bei Verwendung von Chitosan mit einem Deacetylierungsgrad von 95 % an. Durch die höhere Elastizität des Extrudates mit abnehmendem Deacetylierungsgrad können die Extrudatstränge bei der anschließenden Sphäronisation nur unregelmäßig gebrochen werden, wodurch es zu einer immer stärker ausgeprägten Stäbchenbildung kommt. Lediglich die Pellets, die aus Chitosan mit einem Deacetylierungsgrad von 99,9 % hergestellt worden sind, können als rund beziehungsweise annähernd rund bezeichnet werden, da nur in diesem Fall eine ausreichende Extrudatplastizität vorhanden gewesen ist, um einen regelmäßigen Strangbruch während des Sphäronisationsprozesses herbeizuführen und damit eine hinreichende Ausrundung zu gewährleisten.

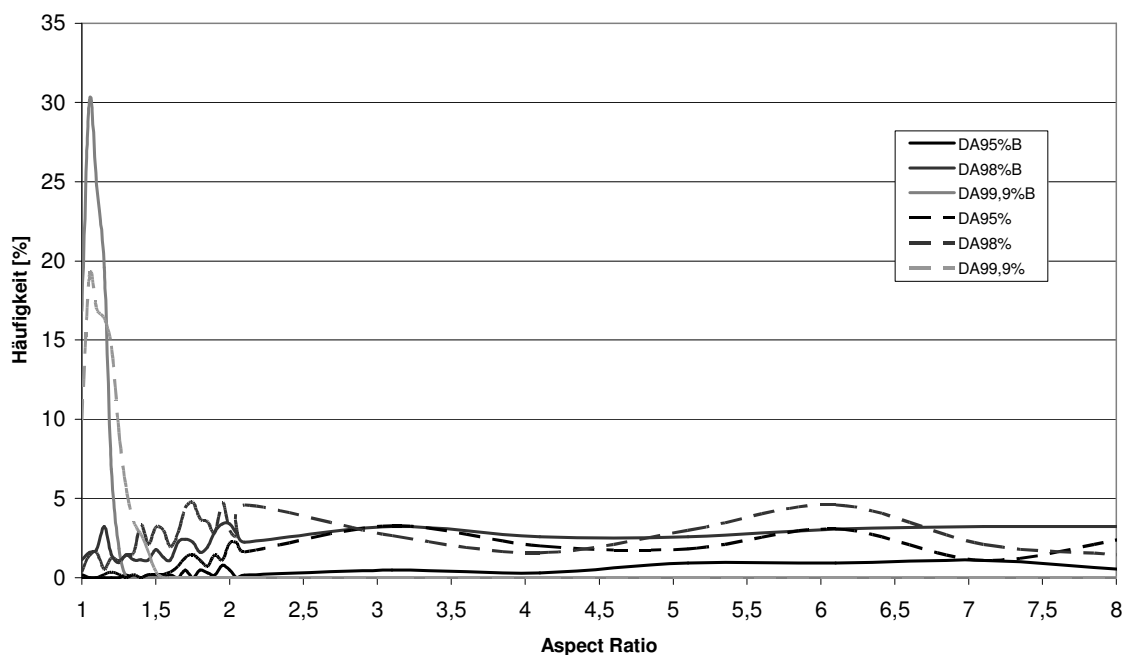


Abb. 4-7 Dichteverteilung der Aspect Ratio der reinen Chitosanpellets unterschiedlicher Deacetylierungsgrade (DA) sowie deren Budesonid-haltiger Varianten (B)

Auch bei der Betrachtung der Dichteverteilung der Aspect Ratio (Abb. 4-7) zeigt sich der gleiche Sachverhalt wie bei Betrachtung des Feret-Durchmessers. Auch hier wird durch die anwachsende Elastizität sowie der Zunahme

unterschiedlicher Elastizitäts- und Viskositätsbereiche innerhalb des Extrudatstranges mit abnehmendem Deacetylierungsgrad des verwendeten Chitosans eine breitere Streuung der Aspect Ratio über einen weiteren Größenbereich verursacht.

4.1.3.2.4 REM-Aufnahmen

Die Abb. 4-8 zeigt die rasterelektronenmikroskopischen Aufnahmen typischer Chitosanpellets, wie sie unter den oben genannten Bedingungen erhalten wurden. Auch hier ist zu erkennen, welche Unterschiede sich in der Form und Größe der Pellets durch die Verwendung des Chitosans in unterschiedlichen Deacetylierungsgraden ergeben. Allein die Pellets, die aus Chitosan mit einem Deacetylierungsgrad von 99,9 % hergestellt worden sind, zeigen die typische Pelletform. Bei der Betrachtung in 250-facher beziehungsweise 1000-facher Vergrößerung wird die charakteristische Oberflächenstruktur der Chitosanpellets deutlich, die sich aus der für das Chitosan typischen schuppenförmigen Partikelform ergibt (siehe auch REM-Aufnahmen der Chitosanpartikel, Kapitel 2, Abb. 2-3). Diese unterstützt zudem die Aussage, dass sich die Chitosanpartikel in der verdünnten Essigsäure nur anlösen und anschließend bei folgenden Sphäronisation zu Pellets verkleben [Steckel und Mindermann-Nogly, 2004]. Des weiteren erscheint mit abnehmendem Deacetylierungsgrad die Pelletoberfläche glatter, was sich durch die verstärkte Nachquellung der Chitosanpartikel ergibt. Betrachtet man die Oberfläche in 1000-facher Vergrößerung wird allerdings deutlich, dass durch den bei der Trocknung der Pellets erfolgten Feuchtigkeitsverlust bei abnehmendem Deacetylierungsgrad des Chitosans, bedingt durch die vorangegangene stärker werdende Quellung der Partikel, Zwischenräume zwischen den Einzelpartikeln entstehen können. Es bildeten sich bei den Chitosanpellets aus Chitosan mit einem Deacetylierungsgrad von 90 % sogar richtige Löcher in der Oberfläche, resultierend aus einem Zerreißen der Gelschicht, wiederum wie oben

beschrieben, bedingt durch die starke Quellung aufgrund der hohen Extrudatfeuchte.

Chitosan/ Budeonid [%(m/m)]	70-fache Vergrößerung	250-fache Vergrößerung	1000-fache Vergrößerung
[Chitosan (DA99,9); 100:0]			
[Chitosan (DA98,0); 100:0)]			
[Chitosan (DA95,0), 100:0]			
[Chitosan (DA90,0); 100:0]			
Chitosan (DA99,9%) 99,4:0,6 Bud]			

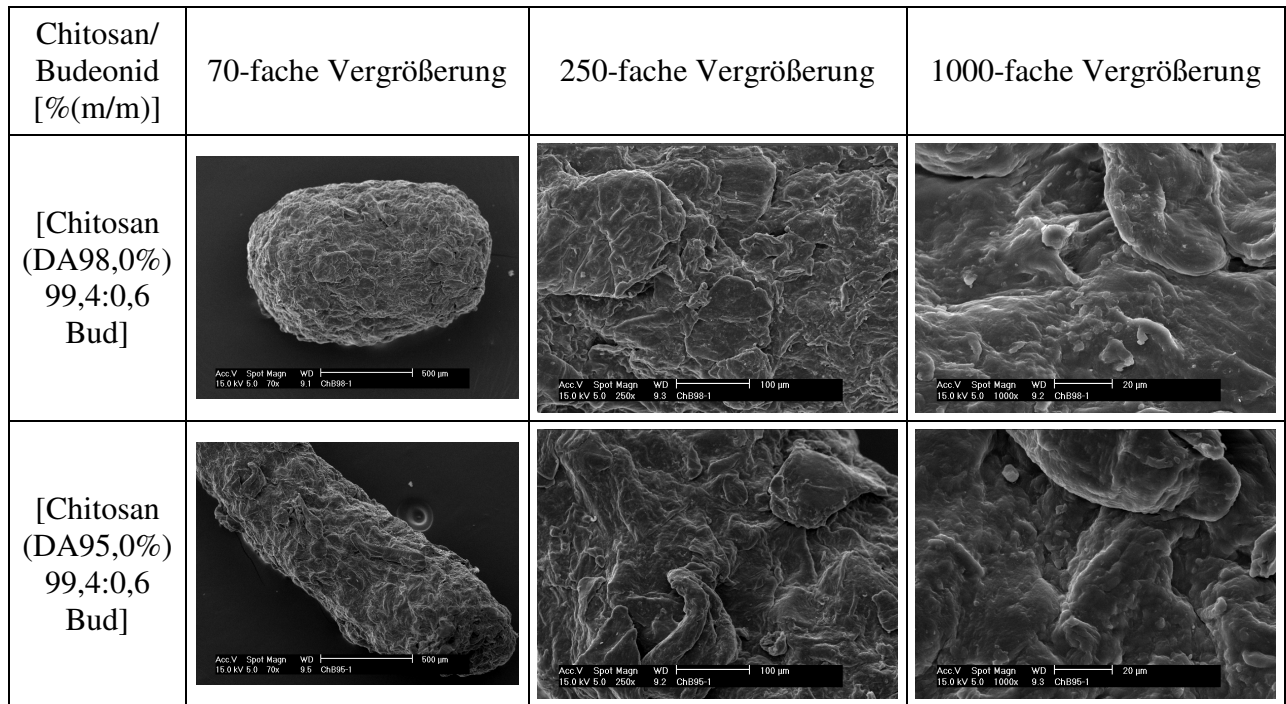


Abb. 4-8 REM-Aufnahmen der mit 0,2 N Essigsäure hergestellten reinen Chitosanpellets unterschiedlicher Deacetylierungsgrade sowie den dazugehörigen Budesonid-haltigen Varianten in 70-facher, 250-facher und 1000-facher Vergrößerung

4.1.3.2.5 Porosität

Bei der Betrachtung der Porosität (Abb. 4-9) fällt auf, dass diese zunächst mit abnehmendem Deacetylierungsgrad von 1,62 %/1,44 % auf 2,76 %/3,82 % zunimmt und dann wiederum leicht zurück geht auf 2,07 %/2,93 %. Durch die unterschiedlich starke Zusammenlagerung der Partikel und den Grad der Nachquellung der während der Extrusion angelösten Chitosanpartikel ergibt sich nach der Trocknung eine mehr oder weniger enge Zusammenlagerung. Auch wenn dieser Sachverhalt auf den entsprechenden REM-Aufnahmen in dieser Weise nicht erkennbar ist, kann sich durch kleinere Druckschwankungen zwischen den einzelnen Chargen bei der Extrusion eine kompaktere Matrix ausbilden, wenn die Masse mit höherem Druck durch die Lochscheibe gepresst wird und bei der anschließenden Trocknung der Pellets durch den Feuchtigkeitsverlust lediglich im Bereich der Pelletoberfläche Zwischenräume

zwischen den einzelnen Partikel entstehen. Dieses kann dann auch zu einer geringeren Porosität der erhaltenen Pellets führen.

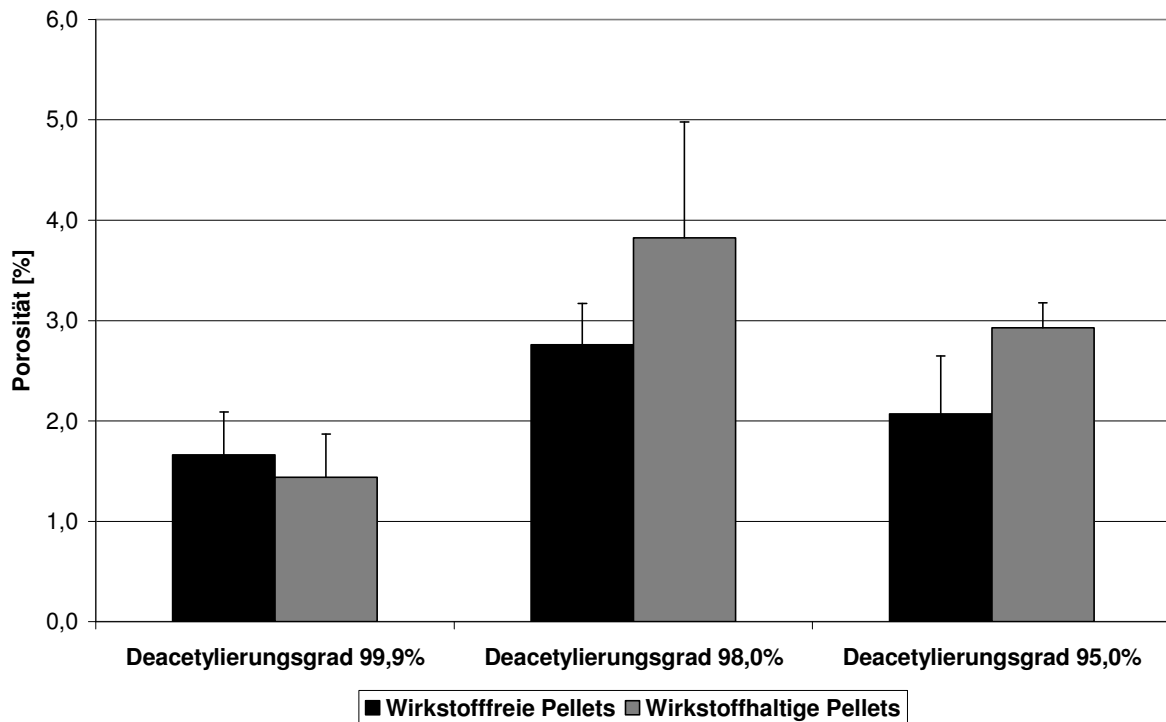


Abb. 4-9 Porosität der reinen Chitosanpellets unterschiedlicher Deacetylierungsgrade sowie der dazugehörigen Budesonid-haltigen Varianten

4.1.3.3 Mechanische Eigenschaften der Pellets

4.1.3.3.1 Einleitung

Eine entscheidende Rolle spielen neben den morphologischen Eigenschaften der Pellets auch ihre mechanischen Eigenschaften. Ist beispielsweise die Bruchfestigkeit zu gering oder der Abrieb der Pellets zu hoch, kann auch dies bei der Weiterverarbeitung zu Schwierigkeiten führen. Sollen die Pellets später überzogen werden, kann es zum Beispiel während des Befilmungsprozesses durch die ständige Umwälzung zu Partikelverlusten kommen, die sich dann in den Film einlagern, wodurch die gecoateten Pellets unbrauchbar werden.

4.1.3.3.2 Abrieb

Wie die Abb. 4-10 und die Tab. 4-5 zeigen, gelingt es lediglich bei der Verwendung von Chitosan mit einem Deacetylierungsgrad von 99,9 %, Pellets mit einem vergleichsweise geringen Abrieb zu erhalten.

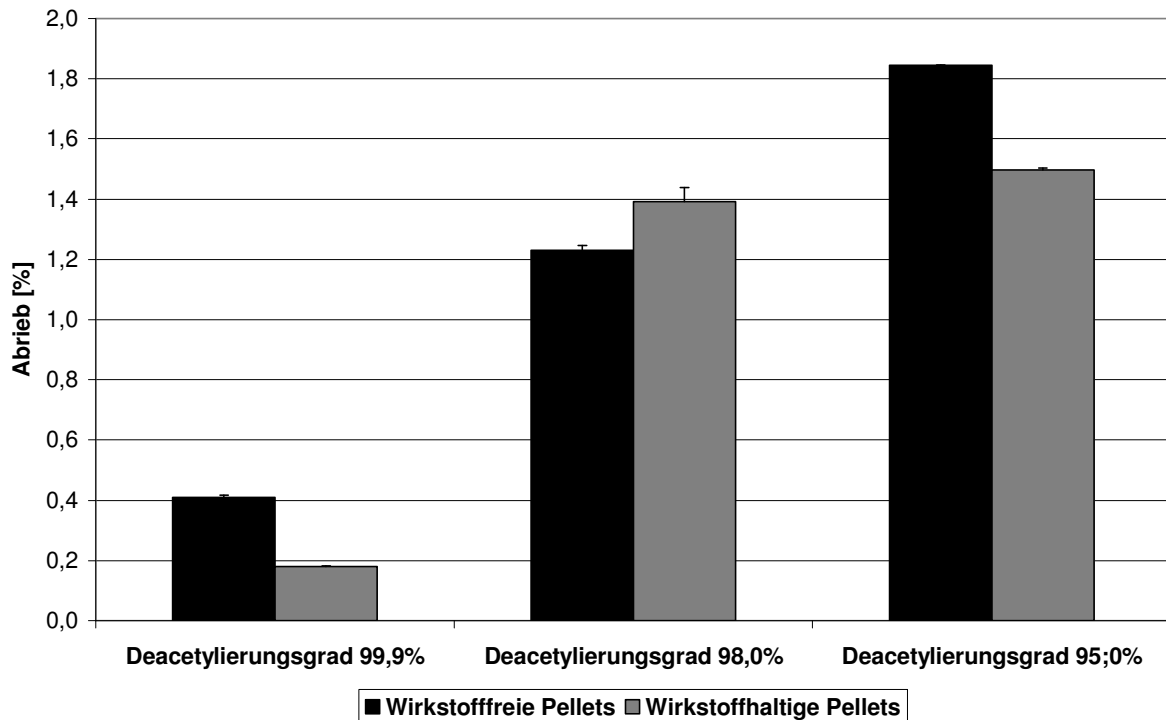


Abb. 4-10 Abrieb der reinen Chitosanpellets unterschiedlicher Deacetylierungsgrade sowie der dazugehörigen Budesonid-haltigen Varianten

Auch die REM-Aufnahmen (Abb. 4-9) zeigen, dass diese eine Oberfläche mit einer guten Verzahnung der schuppenförmigen Chitosanpartikel aufweisen. Durch die geringere Quellung mit zunehmendem Deacetylierungsgrad kommt es bei einem Deacetylierungsgrad von 99,9 % zu einer vergleichsweise guten Haftung der Partikel untereinander, was sich dann wiederum im geringen Wert (0,41 %/0,17 %) der Abriebtestung widerspiegelt. Mit abnehmendem Deacetylierungsgrad kommt es zu einer starken Erhöhung des Pelletabriebs auf weit über 1 %. Durch die verminderte Partikelhaftung untereinander ist die Matrix nicht so kompakt, wodurch die Partikel unter der Belastung der Abriebtestung schneller aus der Pelletoberfläche herausgelöst werden. Damit

sind diese nicht nur aufgrund ihrer morphologischen, sondern auch ihrer mechanischen Eigenschaften nicht für eine weitere Verarbeitung geeignet.

Tab. 4-5 Abriebs- und Bruchfestigkeitswerte für die reinen Chitosanpellets unterschiedlicher Deacetylierungsgrade sowie den dazugehörigen Budesonid-haltigen Varianten

Deacetylierungsgrad [m/m] des Chitosans	Mischungsverhältnis Chitosan/Budesonid [m/m]	Abrieb [%]		Bruchfestigkeit [N]	
		MW	s	MW	s
99,9	100:0	0,41	0,01	20,91	3,27
98,0	100:0	1,23	0,02	16,38	2,19
95,0	100:0	1,85	0,01	21,03	1,54
99,9	99,4:0,6	0,17	0,002	16,67	2,01
98,0	99,4:0,6	1,39	0,05	17,86	2,85
95,0	99,4:0,6	1,50	0,01	19,20	1,23

4.1.3.3.3 Bruchfestigkeit

Für die Bruchfestigkeit der Pellets sind die gleichen Mechanismen verantwortlich, die auch ihre Form und Größe bestimmen. Wie die Abb. 4-11 zeigt, ergibt sich eine Korrelation mit der Porosität der Pellets, unabhängig davon, ob sie Budesonid enthalten oder nicht, beziehungsweise welcher Deacetylierungsgrad des Chitosans zu ihrer Herstellung verwendet wurde. So nimmt mit steigender Porosität der Pellets die Bruchfestigkeit ab, das heißt, es wird eine geringere Kraft benötigt, um einen Bruch im Pellet zu erzielen. Sie liegt allerdings bei allen Pellets mit 16 N bis 21 N in einem für die Weiterverarbeitung ausreichenden Bereich an Festigkeit. Vergleicht man die Bruchfestigkeit mit dem Pelletabrieb, erkennt man, dass auch die Pellets, die aus

Chitosan mit einem niedrigeren Deacetylierungsgrad hergestellt worden sind, trotz eines hohen Abriebs eine hohe Bruchfestigkeit aufweisen. Dieses beruht darauf, dass sich bei der Extrusion eine kompaktere Matrix bildet, da die Pellets mit abnehmendem Deacetylierungsgrad des zu ihrer Herstellung verwendeten Chitosans, mit einem immer höheren Druck durch die Lochscheibe gepresst werden. Aufgrund des unterschiedlich starken Ausmaßes der Nachquellung ergibt sich nach der Trocknung dann eine unterschiedlich starke Haftung der Chitosanpartikel an der Pelletoberfläche sowie im Inneren des Pellets.

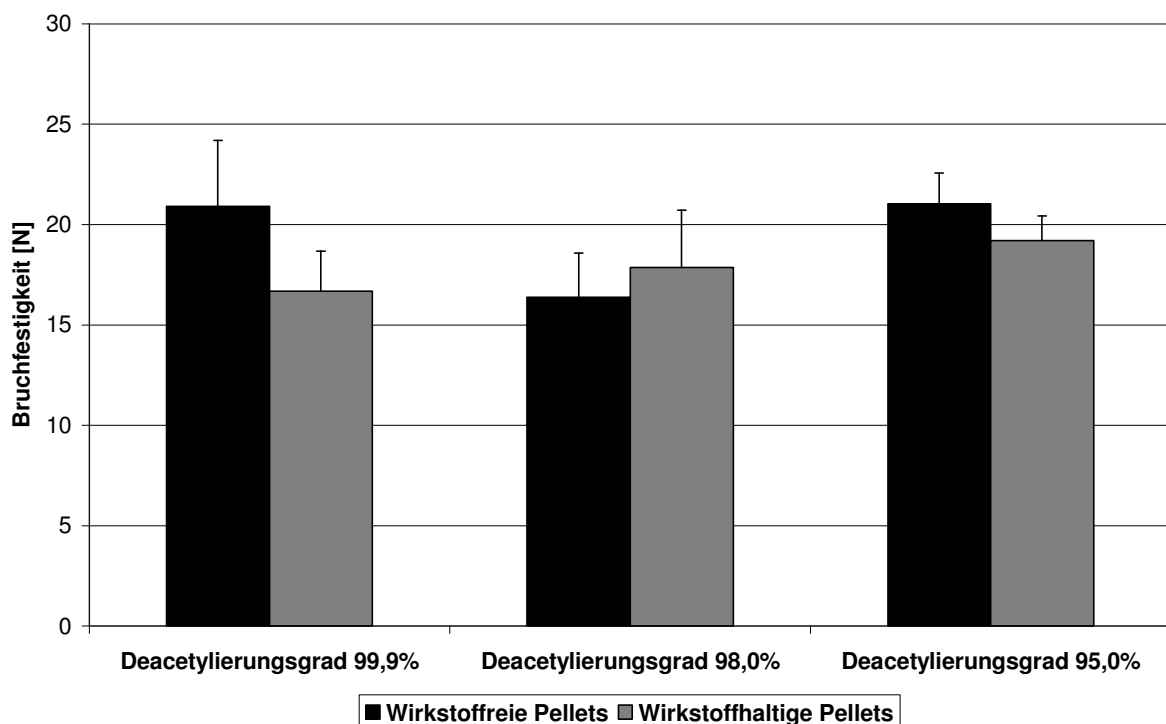


Abb. 4-11 Bruchfestigkeit der reinen Chitosanpellets unterschiedlicher Deacetylierungsgrade sowie deren dazugehöriger Budesonidhaltiger Varianten

4.1.3.4 Wirkstofffreisetzung in Phosphatpuffer pH 7,4 (Ph.Eur.)

Um bei der Freisetzung eine Beurteilung der Freisetzungsbeflussung durch die unterschiedlichen Deacetylierungsgrade des Chitosans machen zu können, wurden diese mit dem Arzneistoff Budesonid beladen und über einen Zeitraum von 9 Stunden mit Phosphatpuffer pH 7,4 in einer Durchflusszellenapparatur

behandelt. Als Vergleichspräparat diente dabei das Handelspräparat Entocort[®] der Firma Astra Zeneca.

Da die Chitosanmatrix im Phosphatpuffer nicht löslich ist, sondern nur quillt, wodurch die Pellets lediglich eine geringe Volumenzunahme erfahren, sollte der Arzneistoff entsprechend einer MCC-Matrix aus dem Chitosangerüst heraus diffundieren.

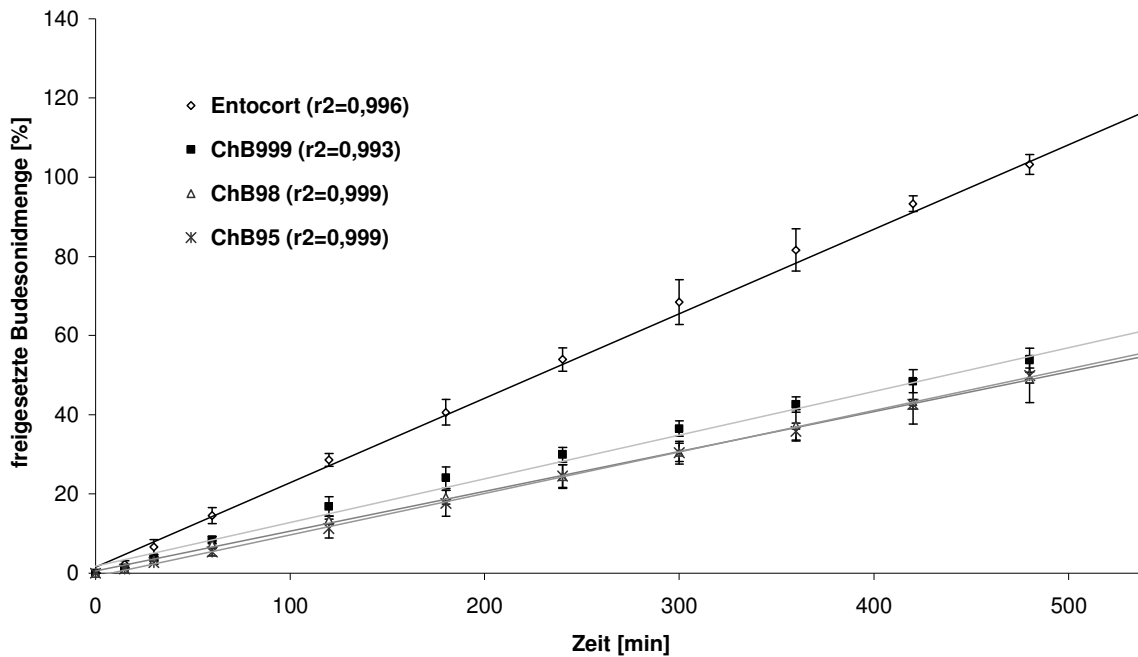


Abb. 4-12 Freisetzung von Budesonid aus den mit 0,2 N Essigsäure hergestellten Chitosanpellets aus Chitosan unterschiedlicher Deacetylierungsgrade und Entocort[®] in Phosphatpuffer pH 7,4 (Ph.Eur.)

Betrachtet man die in Abb. 4-12 dargestellten Freisetzungskurven der verschiedenen mit Budesonid beladenen Chitosanpellets, wird deutlich, dass sich eine retardierte Freisetzung aus den Pellets ergibt. Vergleicht man die Freisetzungskurven mit dem Handelspräparat Entocort[®], zeigt sich, dass die Freisetzung des Wirkstoffes aus den Chitosanpellets mit unterschiedlichen Deacetylierungsgraden mengenmäßig weit unterhalb der des Entocort[®] liegt und über die Zeit gesehen insgesamt auch deutlich weniger der eingesetzten Budesonidmenge aus der Chitosanmatrix freigesetzt werden kann. Unabhängig

vom Deacetylierungsgrad ergibt sich eine freigesetzte Budesonidmenge von 53-58 % der verwendeten Menge an Arzneistoff nach 9 Stunden. Im Gegensatz zur Betrachtung des Herstellungsprozesses sowie der morphologischen und mechanischen Eigenschaften zeigen sich bei der Arzneistofffreisetzung kaum Unterschiede zwischen den Chitosanpellets verschiedener Deacetylierungsgrade des zu ihrer Herstellung verwendeten Chitosans. Bei allen kommt es durch die Quellung des Chitosans im FreisetzungsmEDIUM zu einer relativ gleichmäßig verlangsamten Wirkstofffreigabe, was auch anhand des Kurvenverlaufs in der Abb. 4-12 erkennbar ist. Betrachtet man die Kurven dabei etwas genauer, resultiert bei den Chitosanpellets mit geringerem Deacetylierungsgrad eine etwas niedrigere Freisetzungsrate trotz höherer Porosität gegenüber den Pellets, die aus Chitosan mit einem Deacetylierungsgrad von 99,9 % hergestellt wurden. Dieses lässt sich durch die zunehmende Quellungsneigung mit abnehmendem Deacetylierungsgrad erklären, wodurch die vorhandenen Poren in der Chitosanmatrix schneller wieder verstopfen, was sich insbesondere bei den Pellets, die aus Chitosan mit einem Deacetylierungsgrad von 95 % hergestellt worden sind, in einem mehrphasigen Verlauf der Freisetzung verdeutlicht (Abb. 4.12). Mit Hilfe der linearen Regression und des damit erhaltenen Korrelationskoeffizienten (r^2) lässt sich bei allen Chitosanpellets sowie dem Entocort[®] aus der Abb. 4-12 erkennen, dass die Arzneistofffreisetzung einer Kinetik 0.Ordnung folgt.

Während die Budesonidfreigabe beim Entocort[®] konstant über den Ethylcellulosefilm erfolgt, soll sich die Budesonidfreigabe aus den Chitosanpellets über die Matrix vollziehen. Da sich die Chitosanmatrix im Phosphatpuffer nicht löst, sondern nur unter kaum merklicher Volumenzunahme quillt, wurden die Freisetzungsraten zur Überprüfung der Freisetzung aus einer nicht-erodierbaren Matrix zusätzlich gegen die Wurzel der Zeit aufgetragen. Wie aus der Abb. 4-13 zu entnehmen ist, ergibt sich dabei für die Chitosanpellets, die aus Chitosan mit einem Deacetylierungsgrad von 99,9 %

hergestellt wurden, die größte Korrelation, erkennbar anhand des Korrelationskoeffizienten (r^2), der beginnend vom ersten Messpunkt an bestimmt worden ist. Bei den weiteren Chitosanpellets nimmt die Korrelation mit abnehmendem Deacetylierungsgrad des Chitosans ab, was sich durch die parallel dazu verlaufende zunehmende Quellungsneigung erklären lässt, die wiederum zusätzlich einen Einfluß auf die Freisetzung aus der Chitosanmatrix ausübt.

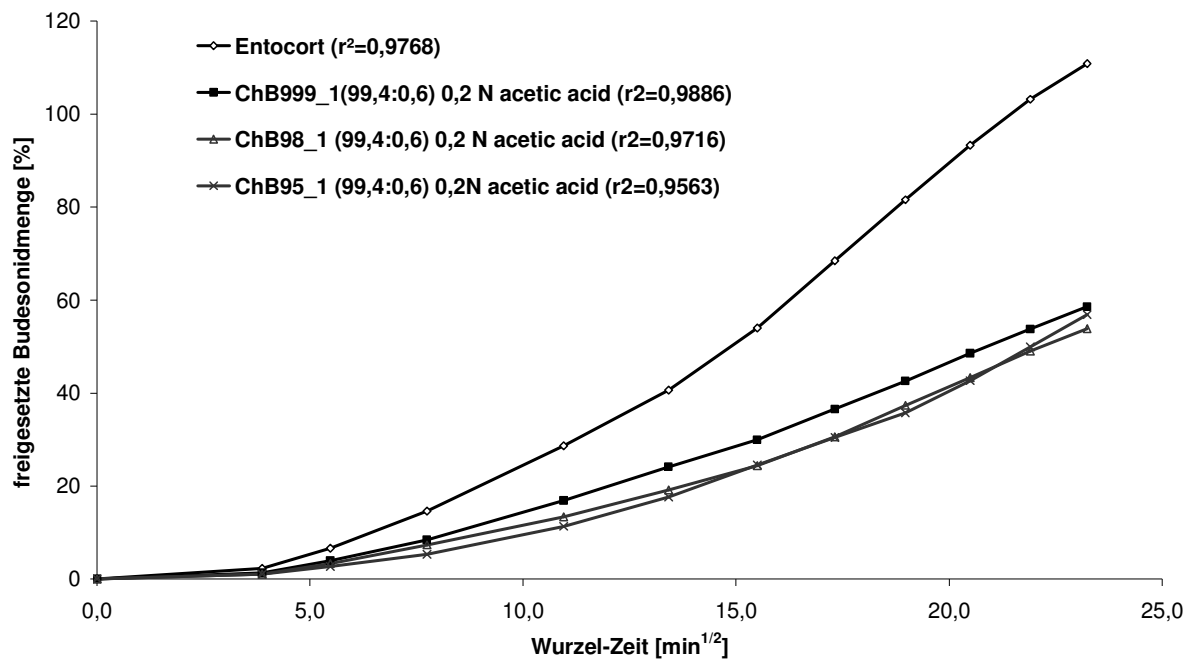


Abb. 4-13 Freigesetzte Budesonidmenge aus den Chitosanpellets unterschiedlicher Deacetylierungsgrade gegen die Wurzel der Zeit

Der genaue Mechanismus der Freisetzung aus den Chitosanpellets scheint nicht ganz eindeutig zu sein. Da die Chitosanmatrix im Freisetzungsmedium unlöslich ist und daher nur quillt, kommt es wahrscheinlich zu einer konstanten Wanderung der Gelschicht in den Kern, wobei aber die Geschwindigkeit der Diffusion der Wirkstoffmoleküle an die Pelletoberfläche immer gleich bleibt, obwohl die Dicke der Diffusionsschicht zunimmt, so dass über den gesamten Freisetzungszeitraum pro Zeiteinheit eine konstante Menge an Wirkstoff aus der Matrix freigegeben wird. Damit ergibt sich dann eine gleichmäßig hinhaltende

Freisetzung aus der Chitosanmatrix der Pellets mit einer Freisetzungskinetik 0. Ordnung.

4.1.4 Zusammenfassung

Wie auch schon Mindermann-Nogly [2003] und Jess [2004] beschrieben haben, ist es möglich, runde reine Chitosanpellets enger Partikelgrößenverteilung sowie geringem Abrieb und hoher Bruchfestigkeit zu erhalten. Dabei ist nicht nur die Säurekonzentration und die Flüssigkeitsmenge entscheidend, sondern primär der Deacetylierungsgrad des für die Produktion mittels Extrusions-/Sphäronisationstechnik verwendeten Chitosans, da dieser einen starken Einfluß auf die Herstellung und Eigenschaften der resultierenden Pellets besitzt. Nur bei Verwendung von Chitosan mit einem Deacetylierungsgrad von 99,9 % und 0,2 N Essigsäure als Extrusionsflüssigkeit war es daher möglich, reine Chitosanpellets guter morphologischer und mechanischer Eigenschaften zu erhalten.

Die Freisetzung aus den erhaltenen Pellets scheint sich dabei gleichmäßig hinziehend mit einer Kinetik 0. Ordnung zu vollziehen.

4.2 In vitro Untersuchung des Einflusses von Bakterien und Enzymen auf die Freisetzung aus der Chitosanmatrix

4.2.1 Einleitung

In Hinblick auf das Ziel dieser Arbeit, Pellets auf der Basis von Chitosan zu entwickeln, die eine verzögerte Wirkstofffreisetzung im Dickdarm gewährleisten, wurde die Freisetzung aus der Chitosanmatrix auch unter dem Zusatz von Enzymen beziehungsweise Bakterien untersucht. Um gegebenenfalls auch Rückschlüsse auf einen Einfluß bei der in vivo Anwendung machen zu können, ist dabei darauf geachtet worden, ein Enzym beziehungsweise Bakterium zu verwenden, welches auch in der menschlichen Darmflora zu finden ist. Als Bakterium wurde das Escherichia Coli- Bakterium in einer nicht-pathogenen Form ausgewählt. Verwendung als Enzym fand hier die Chitosanase, wie der Name schon sagt, ein Enzym, das bevorzugt Chitosan abbaut und in der Darmflora innerhalb von Enzymkomplexen bzw. -systemen wie den unspezifischen β -Glycosidasen [Zhang, 2002] zu finden ist.

4.2.2 Freisetzung in Phosphatpuffer pH 7,4 (Ph.Eur.) unter Zusatz von E. Coli

4.2.2.1 Durchführung

Zur Untersuchung des Freisetzungsverhaltens unter Zusatz verschiedener Konzentrationen an E.Coli, wurde eine Mischung aus 90 % Chitosan mit einem Deacetylierungsgrad von 99,9 % sowie 10 % wasserfreiem, mikronisiertem Theophyllin verwendet (Tab.4-6). Die beiden Komponenten der Pulvermischung wurden, wie in Kapitel 3.1.1.1. beschrieben, gemischt und im Anschluß mit 0,2 N Essigsäure bei einer Sollleistung von 120 W im Zweischneckenextruder extrudiert. Nach der anschließenden Sphäronisation und Trocknung erfolgte die Charakterisierung der Pellets mittels der in Kapitel 3.2.1.

beschriebenen Methoden hinsichtlich ihrer morphologischen und mechanischen Eigenschaften. Da zur Untersuchung der Freisetzung die gleichen Pelletchargen verwendet worden sind, wie sie auch zur Herstellung der überzogenen Varianten eingesetzt wurden, soll auf eine Darstellung der Eigenschaften an dieser Stelle verzichtet werden (siehe auch Kapitel 4.5).

Tab. 4-6 Pulvermischungen von Chitosan und Theophyllin

Substanz	Mischung [% (m/m)]
Chitosan (Deacetylierungsgrad 99,9 %)	90
Theophyllin	10

Die Untersuchung des Einflusses von Bakterien auf die in-vitro Freisetzung aus der Chitosanmatrix erfolgte mit Hilfe der Drehkörbchenmethode. Dem auf 37°C temperierten 900 ml Phosphatpuffer pH 7,4 sind zu diesem Zweck verschiedene Mengen an E.Coli (160 bzw. 730 Mio. KBE), gelöst in Phosphatpuffer pH 7,4, zugesetzt worden. Nach einer gewissen Vorlaufzeit des E.Coli im FreisetzungsmEDIUM wurden dann die mit einer Menge von 500 mg Pellets gefüllten Drehkörbchen hineingelassen. Anschließend erfolgte die Probenentnahme von 5 ml Volumen in diskontinuierlichen Abständen über einen Zeitraum von 6 Stunden und, wie in Kapitel 3.2.1.9. beschrieben, die photometrische Vermessung. Um einen Einfluß des FreisetzungsmEDIUMS auf E.Coli auszuschließen, wurde jeweils eine Kontrolle durchgeführt, indem nur Phosphatpuffer mit E.Coli in der gleichen Art und Weise über 6 Stunden beobachtet und photometrisch vermessen wurde. Diese Werte sind dann bei der späteren Berechnung des Probengehaltes mit einbezogen worden. Die zugesetzte Menge an E.Coli ist bei diesen Versuchen jeweils so ermittelt worden, indem die Keimbildnerischen Einheiten (KBE) nach dem Standardverfahren ausgezählt worden sind. Weiterhin erfolgte die rasterelektroenmikroskopische Untersuchung der eluierten Pellets.

4.2.2.2 Ergebnisse

4.2.2.2.1 *In vitro* Freisetungsverhalten

Bei der Freisetzung der Theophyllin-haltigen Chitosanpellets unter Zusatz verschiedener Mengen E.Coli sind nach den 6 Stunden alle untersuchten Pellets noch intakt. Wie auch die Abb. 4-14, in der die Freisetzungskurven dargestellt sind, zeigt, wird aus den Pellets, die unter Zusatz von steigenden Konzentrationen an E.Coli im FreisetzungsmEDIUM behandelt worden sind, schon nach den ersten 15 Minuten ca. 10 % mehr an Theophyllin freigesetzt als bei denjenigen Pellets, die lediglich mit Phosphatpuffer als FreisetzungsmEDIUM behandelt worden sind. Daneben verlaufen die Kurven im Folgenden mit relativ konstanter Differenz über den weiteren Freisetzungszeitraum parallel zueinander. Nach 6 Stunden ist in den Chitosanpellets, die ohne einen Zusatz von E.Coli freigesetzt wurden, erkennbar, dass in der Chitosanmatrix ca. 10 % der eingesetzten Theophyllinmenge zurückgehalten worden sind. Betrachtet man im Gegenzug die unter dem Einfluss von E.Coli freigesetzte Theophyllinmenge, so ist hier kein Wirkstoff in der Chitosanmatrix zurückgeblieben.

Aufgrund der Tatsache, dass hier in allen drei Fällen die gleiche Pelletcharge verwendet worden ist, kann hier ein Einfluss der Porosität auf die unterschiedlichen Freisetzungsgeschwindigkeiten ausgeschlossen werden. Ursächlich für die Beschleunigung der Theophyllinfreisetzung aus der Chitosanmatrix ist dabei die Anwesenheit von E.Coli im verwendeten FreisetzungsmEDIUM. Auch wenn die Chitosanmatrix in allen Fällen nach der Freisetzung intakt geblieben ist, scheint durch den Zusatz von E.Coli eine Bildung von Poren, beginnend an der Pelletoberfläche, stattzufinden. Das E.Coli scheint in unspezifischer Weise die β -1,4-glykosidischen Bindungen der Aminoglykosidketten des Chitosans zu spalten, wobei nicht unbedingt Bruchstücke in Form der Monomere entstehen müssen. Durch den auf diese Weise verkürzten Diffusionsweg kommt es dann mit steigender E.Coli-

Konzentration im FreisetzungsmEDIUM parallel zu einem Anstieg der Freisetzungsgeschwindigkeit aus der Chitosanmatrix.

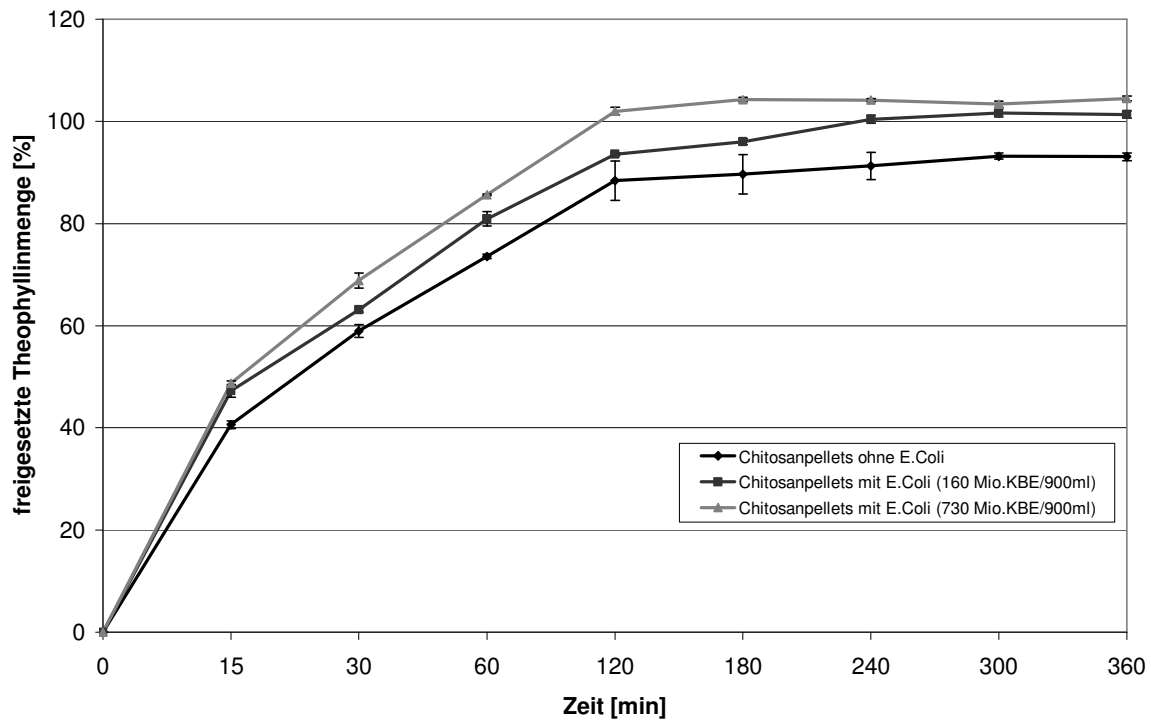


Abb. 4-14 Freisetzung von Theophyllin aus den mit 0,2 N Essigsäure hergestellten Chitosanpellets in Phosphatpuffer pH 7,4 (Ph.Eur.) mit und ohne Zusatz verschiedener Mengen an E.Coli

Aufgrund der Tatsache, dass die Chitosanmatrix, wie in Kapitel 4.1.3.4 beschrieben, intakt bleibt, wurden auch hier die Freisetzungsraten zur Überprüfung der Freisetzung aus einer porenfreien nicht-erodierbaren Matrix zusätzlich gegen die Wurzel der Zeit aufgetragen (Abb. 4-15).

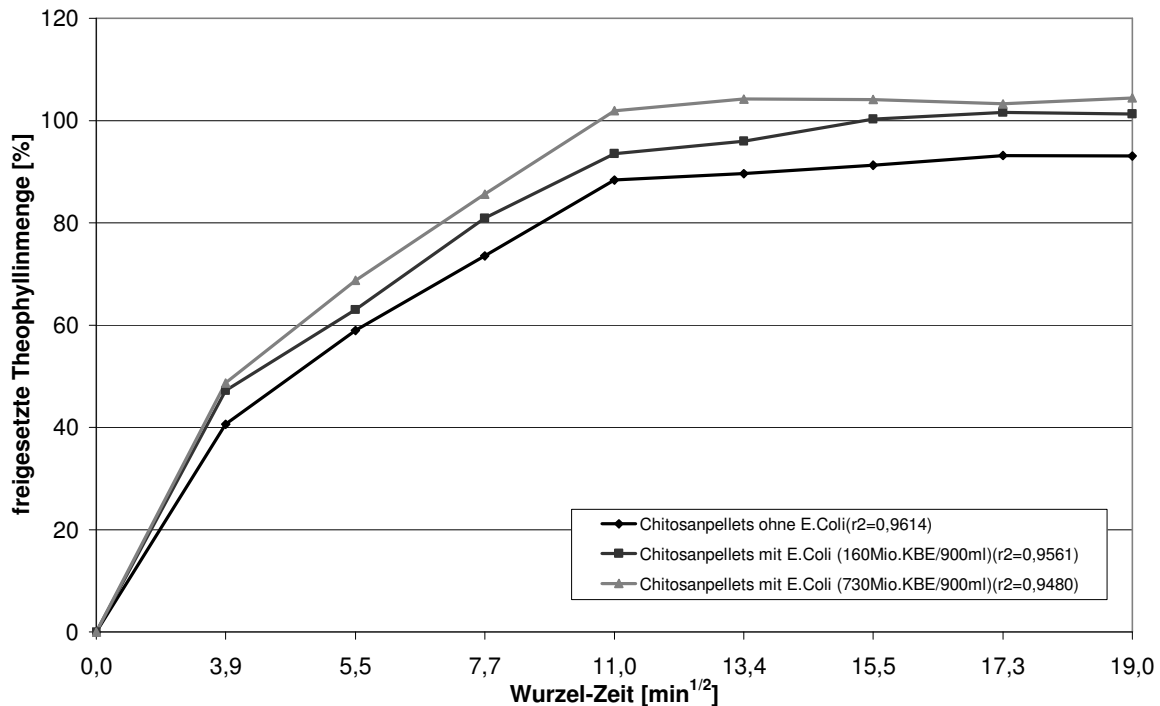


Abb. 4-15 Freigesetzte Theophyllinmenge aus den Chitosanpellets mit und ohne Zusatz von E.Coli gegen die Wurzel der Zeit

Dabei ist allerdings zu beachten, dass zwischen nicht-erodierbaren porenfreien und porenhaltigen Matrices unterschieden wird. Als eine porenfreie Matrix kann hier die Chitosanmatrix betrachtet werden, welche ohne Zusatz von E.Coli im Phosphatpuffer freigesetzt wurde. Da die Chitosanmatrix allerdings während der Freisetzung in Phosphatpuffer pH 7,4 unter Zusatz von E.Coli einer Porenbildung zu unterliegen scheint, ist dabei zu überprüfen, in wiefern die Freigabe aus der Chitosanmatrix dann von der Freisetzung aus einer porenfreien nicht-erodierbaren Matrix abweicht. Es kann aus der Abb. 4-15 abgeleitet werden, dass die Freisetzung des Theophyllins aus den Chitosanpellets umso eher mit der Freisetzung aus einer porenfreien nicht-erodierbaren Matrix beschrieben werden kann, je niedriger der Gehalt an E.Coli im FreisetzungsmEDIUM ist. Wie aus der Abb. 4-15 zu entnehmen ist, ergibt sich dabei die größte Korrelation für die Chitosanpellets, die ohne Zusatz an E.Coli freigesetzt worden sind, erkennbar am Korrelationskoeffizienten r^2 , der hier für den Freisetzungszeitraum von 120 Minuten bestimmt worden ist, da nach

2 Stunden dann nur noch eine kaum merkliche Zunahme der freigesetzten Theophyllinmenge erfolgte. So ergibt sich für die Pellets mit $1,6 \cdot 10^{-8}$ Mio. KBE/900 ml Medium noch ein Korrelationskoeffizient von $r^2=0,9561$, während die Pellets mit $7,3 \cdot 10^{-8}$ Mio.KBE/900 ml Medium dann nur noch einen Korrelationskoeffizienten von $r^2=0,9480$ aufweisen. Betrachtet man im Gegensatz dazu die Freisetzung aus der Chitosanmatrix ohne Zusatz von E.Coli, ergibt sich hier ein Korrelationskoeffizient von $r^2=0,9614$.

So scheint sich auch hier die Theophyllinfreigabe aus der Chitosanmatrix, wie in Kapitel 4.1.3.4 für die Freigabe von Budesonid beschrieben, so zu vollziehen, dass durch eine konstante Wanderung der Gelschicht in den Kern zwar die Dicke der Diffusionsschicht zunimmt, die Geschwindigkeit der Diffusion der Wirkstoffmoleküle an die Pelletoberfläche dabei allerdings gleich bleibt. So ergibt sich für den betrachteten Freisetzungszeitraum von 120 Minuten für die Theophyllinfreigabe aus den Chitosanpellets eine Freisetzungskinetik 0. Ordnung. Aufgrund der niedrigeren Korrelationskoeffizienten der unter Zusatz von E.Coli freigesetzten Theophyllin-haltigen Chitosanpellets scheint eine Porenbildung in der Chitosanmatrix durch das Bakterium in dem Maße zu erfolgen, dass sich dabei eine merkliche Beeinflussung der in vitro Freisetzung ergibt. Die Verbesserung der Freisetzungsgeschwindigkeit beruht dabei scheinbar auf der Porenbildung infolge der unspezifischen Spaltung der Chitosanketten durch das Bakterium, wodurch sich das intrapartikuläre Porenvolumen erhöht und somit das Freisetzungsmilieu besser in die Pellets eindringen kann, um das Theophyllin aus dem Chitosangerüst herauslösen zu können. Damit ergibt sich dann eine Verkürzung des Diffusionsweges für die Wirkstoffmoleküle an die Pelletoberfläche und eine vollständige Freisetzung des Theophyllins aus der Chitosanmatrix, wiederum mit einer Freisetzungskinetik 0. Ordnung für den betrachteten Freisetzungszeitraum von 120 Minuten.

4.2.2.2 REM-Aufnahmen der freigesetzten Chitosanpellets

Um einen weiteren Aufschluss über die Art und Weise zu erhalten, in wiefern das Bakterium Escherichia Coli Einfluß auf die Arzneistofffreisetzung nimmt, wurden die eluierten Pellets getrocknet und anschließend unter dem Rasterelektronenmikroskop betrachtet. Die Abb. 4-16 zeigt die REM-Aufnahmen der mit und ohne Zusatz von Escherichia Coli in Phosphatpuffer pH 7,4 eluierten Chitosanpellets.

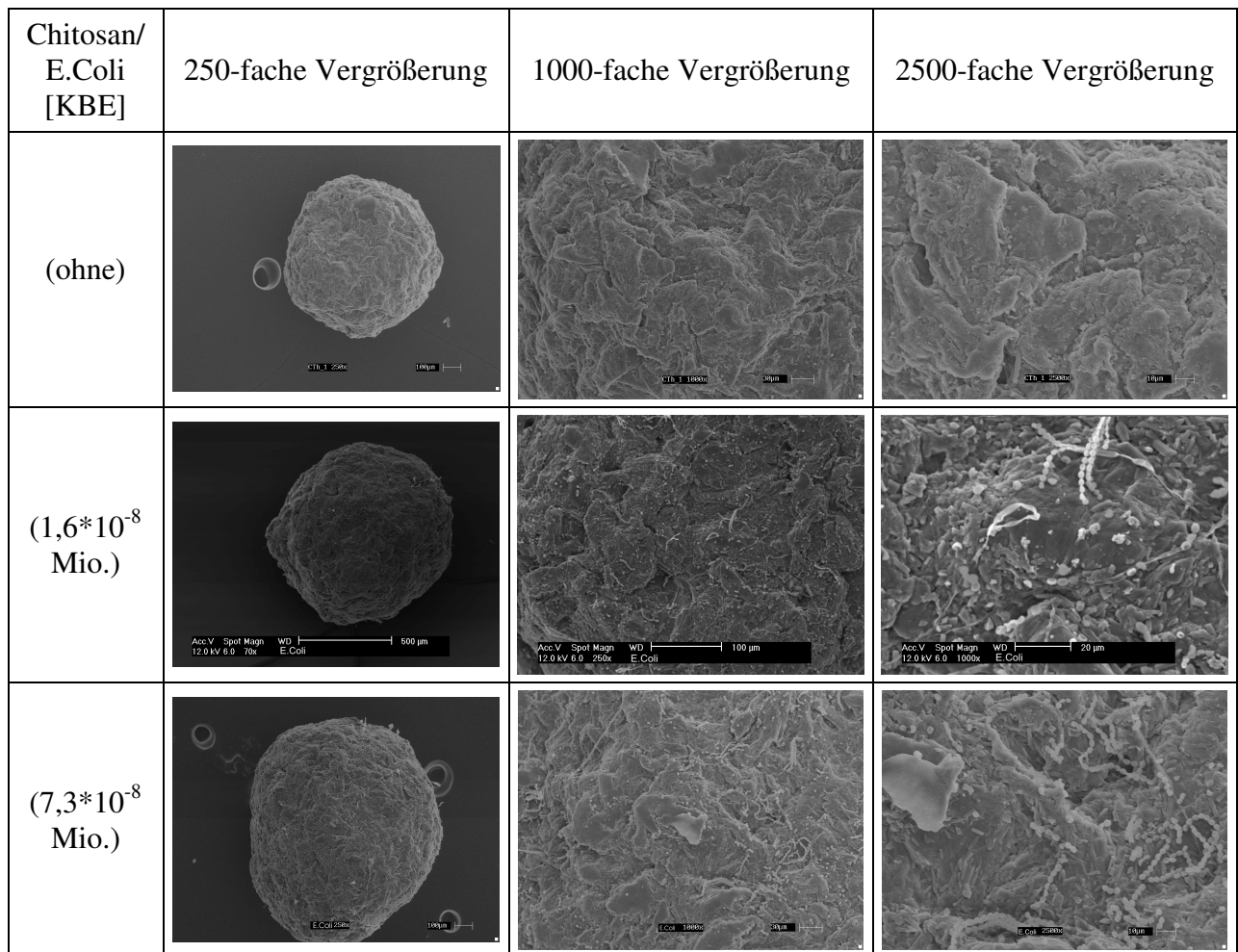


Abb. 4-16 REM-Aufnahmen der mit und ohne Zusatz von E.Coli eluierten, mit 0,2M Essigsäure hergestellten Theophyllin-haltigen Chitosanpellets in 250-facher, 1000-facher und 2500-facher Vergrößerung

Dabei ist erkennbar, dass die Chitosanpellets auch nach der Freisetzung in Phosphatpuffer pH 7,4 ihre charakteristische Oberflächentextur aufweisen. Zudem lässt sich in 2500-facher Vergrößerung deutlich erkennen, dass bei

denjenigen, die unter Zusatz von E.Coli freigesetzt worden sind, eine Anreicherung von Bakterienketten an der Pelletoberfläche stattgefunden hat. Ebenso erscheint die Oberfläche zerklüfteter als bei denjenigen Chitosanpellets, die ohne einen Zusatz von E.Coli eluiert worden sind, wobei dieser Zerklüftungsgrad parallel zur ansteigenden Bakterienkonzentration im verwendeten Freisetzungsmedium zunimmt. Dabei lassen sich auch bei der Betrachtung der Oberfläche in 2500-facher Vergrößerung kleinere Löcher oder Poren in der Pelletoberfläche erkennen, die bei den Chitosanpellets, welche ohne einen Bakterienzusatz freigesetzt worden sind, fehlen. Dieses betätigt somit auch die vermutete Art und Weise der durch das Bakterium E.Coli hervorgerufenen Beeinflussung der Arzneistofffreigabe aus der Chitosanmatrix.

4.2.3 Freisetzung in Phosphatpuffer pH 7,4 (Ph.Eur.) unter Zusatz von Chitosanase

4.2.3.1 Durchführung

Zur Untersuchung des Freisetzungsverhaltens unter Zusatz verschiedener Konzentrationen an Chitosanase, wurde ebenfalls eine Mischung aus 90 % Chitosan mit einem Deacetylierungsgrad von 99,9 % sowie 10 % wasserfreiem, mikronisiertem Theophyllin eingesetzt (siehe auch Tab. 4-6, Kap. 4.2.2.1). Die Mischung der beiden Komponenten der Pulvermischung erfolgte, wie in Kapitel 3.1.1.1. beschrieben. Im Anschluß wurde mit 0,2 N Essigsäure bei einer Sollleistung von 120 W im Zweisechneckenextruder extrudiert. Nach der folgenden Sphäronisation und Trocknung fand die Analyse der Pellets mittels der in Kapitel 3.2.1. beschriebenen Methoden hinsichtlich ihrer morphologischen und mechanischen Eigenschaften statt. Da zur Untersuchung der Freisetzung auch hier die gleichen Pelletchargen verwendet wurden, wie sie auch zur Herstellung der überzogenen Varianten eingesetzt worden sind, soll auf eine Darstellung der Eigenschaften an dieser Stelle verzichtet werden (siehe auch Kapitel 4.5).

Auch die Untersuchung des Einflusses von Enzymen auf die in-vitro Freisetzung aus der Chitosanmatrix erfolgte mit der Drehkörbchenmethode. In die auf 37°C temperierten 900 ml Phosphatpuffer pH 7,4 sind zu diesem Zweck verschiedene Mengen an Chitosanase, gelöst in Phosphatpuffer pH 7,4, zugesetzt worden. Nach einer gewissen Vorlaufzeit der Chitosanase in dem Freisetzungsmedium wurden dann die mit einer Menge von 500 mg Pellets gefüllten Drehkörbchen hineingelassen. Anschließend erfolgte die Probenentnahme von 5 ml Volumen in diskontinuierlichen Abständen über einen Zeitraum von 6 Stunden und, wie in Kapitel 3.2.1.9. beschrieben, die photometrische Vermessung. Um einen Einfluss des Freisetzungsmediums auf die Chitosanase auszuschließen, wurde jeweils eine Kontrolle durchgeführt, indem nur Phosphatpuffer mit Chitosanase in der gleichen Art und Weise über 6 Stunden beobachtet und photometrisch vermessen wurde. Diese Werte sind dann bei den gemessenen Werten der entsprechenden Theophyllin-haltigen Varianten in der späteren Berechnung des Probengehaltes mit berücksichtigt worden. Auch hier fand weiterhin eine rasterelektronenmikroskopische Betrachtung der eluierten Pellets statt.

4.2.3.2 Ergebnisse

4.2.3.2.1 In vitro Freisetungsverhalten

Auch bei der Freisetzung der Theophyllin-haltigen Chitosanpellets unter Zusatz verschiedener Mengen des Enzyms Chitosanase sind alle untersuchten Pellets nach den 6 Stunden noch erhalten geblieben. Wie auch die Abb. 4-17, in der die Freisetzungskurven der einzelnen Chargen mit und ohne Zusatz von Chitosanase dargestellt sind, zeigt, wird aus den Chitosanpellets, die unter Zusatz von steigenden Konzentrationen an Chitosanase im Freisetzungsmedium behandelt worden sind, im Vergleich zu denjenigen Chitosanpellets ohne Enzymzusatz schon nach den ersten 15 Minuten ca. 5-30 % mehr an Theophyllin freigesetzt. Wie schon bei der Freisetzung unter Zusatz von E.Coli, findet man hier einen parallelen Verlauf der Kurven mit relativ konstanter Differenz über den weiteren

Freisetzungszeitraum bei Zusatz von 2 U Chitosanase. Im Gegensatz dazu ist die Beschleunigung durch den Zusatz von 5 U Chitosanase so stark, dass sich nach den ersten 60 Minuten bereits 95 % der enthaltenen Theophyllinmenge im umgebenden Medium befinden, wodurch die Kurven erst ab diesem Zeitpunkt einen parallelen Verlauf annehmen.

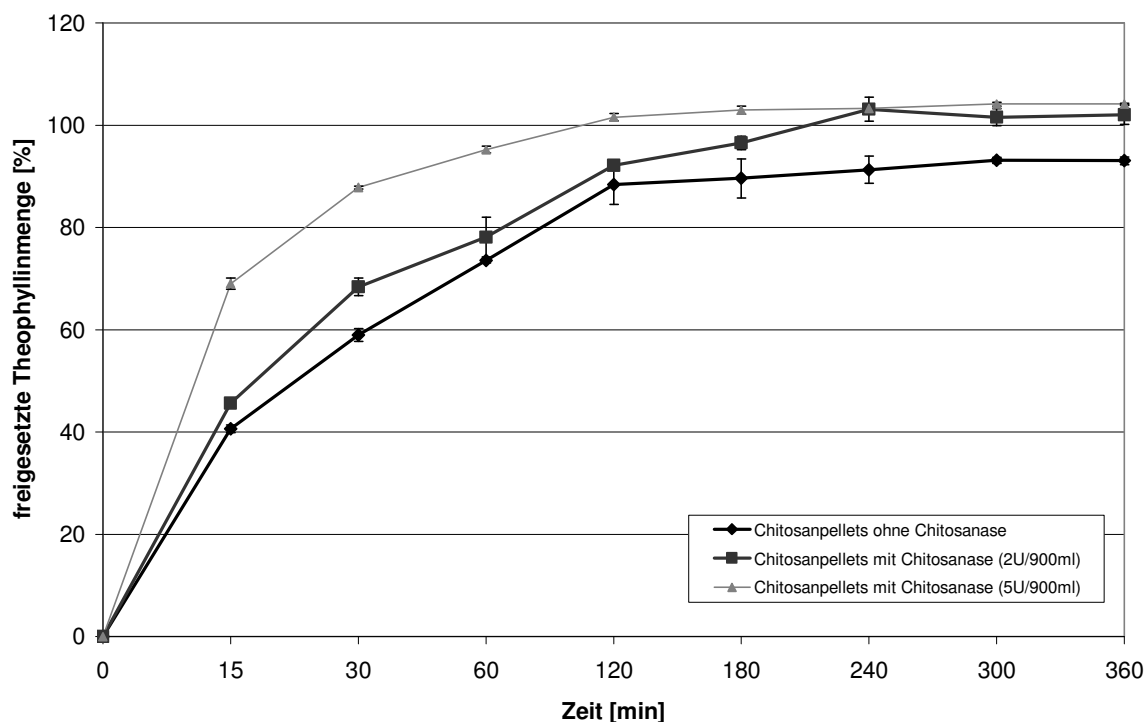


Abb. 4-17 Freisetzung von Theophyllin aus den mit 0,2 N Essigsäure hergestellten Chitosanpellets in Phosphatpuffer pH 7,4 (Ph.Eur.) mit und ohne Zusatz verschiedener Mengen an Chitosanase

Nach 6 Stunden zeigt sich auch bei den Chitosanpellets, die unter dem Einfluß von Chitosanase im FreisetzungsmEDIUM behandelt worden sind, dass im Gegensatz zu den Chitosanpellets ohne Enzymzusatz die gesamte eingesetzte Theophyllinmenge freigegeben worden ist und keine Wirkstoffreste in der Matrix zurückgehalten worden sind.

Da auch bei dieser Freisetzungsuntersuchung, wie auch schon bei der Verwendung von E.Coli, immer die gleiche Pelletcharge verwendet wurde, kann ebenfalls ein Einfluss der Pelletporosität auf die unterschiedlichen Freisetzungsgeschwindigkeiten aus den Matrices ausgeschlossen werden. Als

Ursache für die Beschleunigung der Theophyllinfreigabe aus der Chitosanmatrix kann auch in diesem Fall die Anwesenheit von Chitosanase im verwendeten Freisetzungsmedium angeführt werden. Auch wenn die Chitosanmatrix über den Freisetzungszeitraum intakt geblieben ist, scheint es durch den Zusatz von Chitosanase, wie auch schon für E.Coli beschrieben, zu einer Porenbildung auf der Pelletoberfläche zu kommen, die sich dann weiter ins Innere des Pellets fortsetzt. Die Chitosanase, als Chitosan-spezifisches Enzym, spaltet dabei die β -1,4-glykosidischen Bindungen in den Aminoglykosidketten des Chitosans, wodurch diese in kleinere Bruchstücke geteilt werden. Aufgrund der auf diesem Wege verkürzten Diffusionsstrecke der Theophyllinmoleküle kommt es dabei mit zunehmender Chitosanasekonzentration im Freisetzungsmedium parallel zu einem deutlichen Anstieg der Freigabegeschwindigkeit aus der Chitosanmatrix.

Dadurch, dass die Chitosanmatrix, wie in Kapitel 4.1.3.4 beschrieben, im Phosphatpuffer nicht löslich ist, sondern lediglich quillt, wurden die Freisetzungskurven auch hier zur Überprüfung der Freigabe aus einer nicht-erodierbaren Matrix zusätzlich gegen die Wurzel der Zeit aufgetragen. Wie schon bei der Freisetzung von E.Coli beschrieben, unterscheidet man dabei zwischen porenhaltigen und porenfreien Matrices. Aufgrund des starken Ausmaßes der Freigabebeschleunigung bei der Zugabe von 5 U Chitosanase, ergibt sich die Vermutung, dass sich dabei eine stark porenhaltige nicht-erodierbare Matrix und damit eine deutlich geringere Korrelation für die Freisetzung aus einer porenfreien nicht-erodierbaren Matrix ergeben müsste.

Wie aus der Abb. 4-18 zu entnehmen ist, resultiert dabei die größte Korrelation für die Chitosanpellets, die ohne Zugabe des Enzyms freigesetzt worden sind, erkennbar anhand des Korrelationskoeffizienten ($r^2=0,9614$), der auch hier für den Freisetzungszeitraum von 120 Minuten ermittelt worden ist, da auch hier ab einem Freigabezeitraum von 2 Stunden nur noch eine kaum merkliche Zunahme der freigesetzten Wirkstoffmenge resultiert. Dabei ergibt sich für die Pellets mit 2U/900 ml Medium behandelt worden sind noch ein Korrelationskoeffizient von

$r^2=0,9555$, im Gegensatz zu einem Zusatz von 5 U Chitosanase, wobei dann lediglich ein Korrelationskoeffizient von $r^2=0,8340$ resultiert. Damit scheint die Matrix in dem Maße verändert worden zu sein, dass sich bei der Wanderung der Gelfront in den Pelletkern eine deutliche Beschleunigung der Wanderung der Wirkstoffmoleküle ergibt.

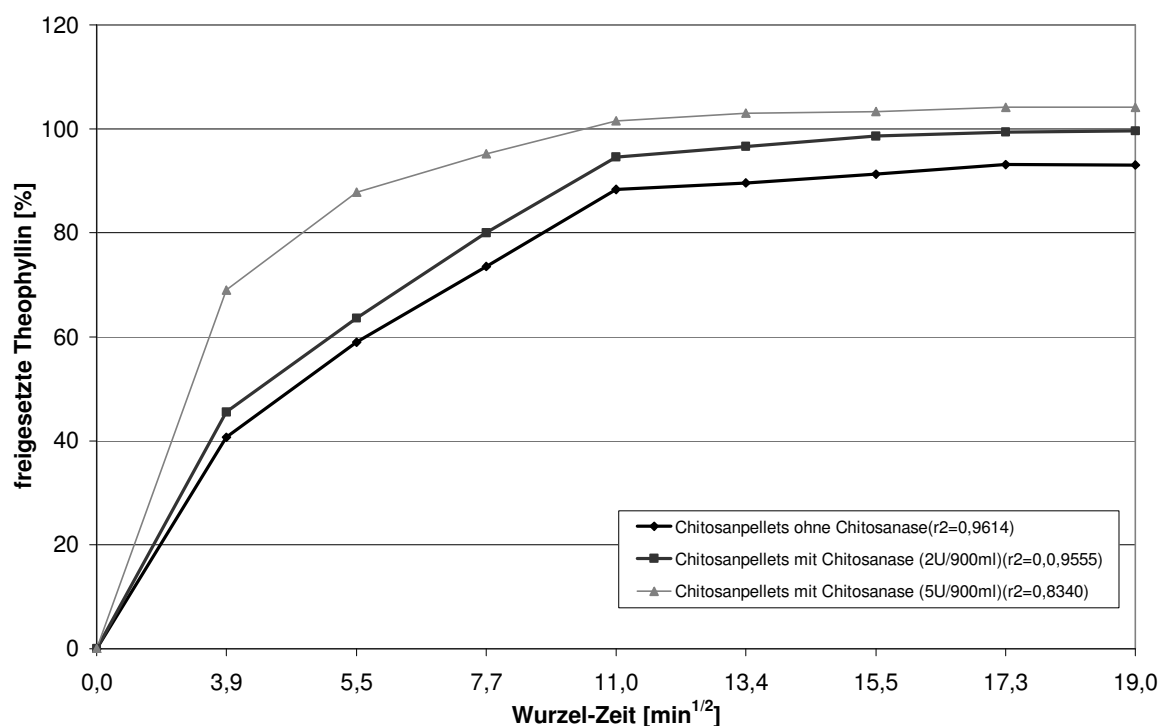


Abb. 4-18 Freigesetzte Theophyllinmenge aus den Chitosanpellets mit und ohne Zusatz von Chitosanase gegen die Wurzel der Zeit

Die Verbesserung der Freisetzungsgeschwindigkeit durch den Chitosanasezusatz erfolgt dabei, wie auch bei der Verwendung von E.Coli, scheinbar aufgrund der Porenbildung als Resultat aus der spezifischen Spaltung der Amino-glykosidketten des Chitosans durch das Enzym, infolgedessen sich das intrapartikuläre Porenvolumen erhöht und das umgebende Freisetzungsmedium besser in die Pelletmatrix eindringen kann, um den Arzneistoff aus dem Chitosangerüst herauszulösen. Dementsprechend resultiert eine Verkürzung des Diffusionsweges für die Arzneistoffmoleküle ins umgebende Medium sowie eine vollständige Freigabe des Arzneistoffes. Die Kinetik der Arzneistofffreisetzung kann dabei allerdings nur bei der Verwendung von 2 U

Chitosanase mit einer Kinetik 0. Ordnung über den betrachteten Freisetzezeitraum von 120 Minuten aus der entsprechenden Chitosanmatrix beschrieben werden. Bei Zusatz von 5 U Chitosanase ist die Beschleunigung dann so stark, dass sich eine Kinetik 1. Ordnung ergibt.

4.2.3.2.2 REM-Aufnahmen der freigesetzten Chitosanpellets

Um einen genaueren Eindruck über die Art und Weise zu bekommen, wie das Enzym Chitosanase die Freisetzung des Arzneistoffes aus der Chitosanmatrix beeinflusst, wurden die eluierten Pellets nach der Trocknung unter dem Rasterelektronenmikroskop betrachtet. In der Abb. 4-19 sind die REM-Aufnahmen der mit und ohne Zugabe des Enzyms Chitosanase in Phosphatpuffer pH 7,4 eluierten Chitosanpellets dargestellt. Dabei zeigt sich, dass auch bei diesen eluierten Pellets die charakteristische Oberflächentextur der Chitosanpellet erhalten geblieben ist. Trotz der geringen Enzymkonzentration im FreisetzungsmEDIUM lässt sich in 2500-facher Vergrößerung im Vergleich zu E.Coli (Abb. 4-16) auch bei einem Zusatz von 5 U Chitosanase deutlich eine Anlagerung des Enzyms an der Pelletoberfläche erkennen. Bei sehr genauer Betrachtung erkennt man auch bei den Aufnahmen von 2 U Chitosanase-Zusatz stellenweise verstreut kleine kugelförmige Gebilde, die als Enzym zu identifizieren sind. Im Gegensatz dazu fehlen diese bei denjenigen Pellets, die ohne Zusatz von Chitosanase eluiert worden sind. Eine Veränderung im Zerklüftungsgrad der Pelletoberfläche ist ebenfalls bei dem Zusatz von 2 U Chitosanase nicht so deutlich zu entnehmen wie bei den mit E.Coli behandelten Pellets in 2500-facher Vergrößerung, wobei sich eventuell eine feinere und ebenmäßigere Porenstruktur ergeben hat, die nicht so deutlich in Erscheinung tritt. Bei Zugabe von 5 U Chitosanase ist dann allerdings deutlich eine Porenbildung und Zerklüftung der Oberfläche erkennbar, wodurch diese starke Beschleunigung der Arzneistofffreigabe hervorgerufen zu werden scheint.

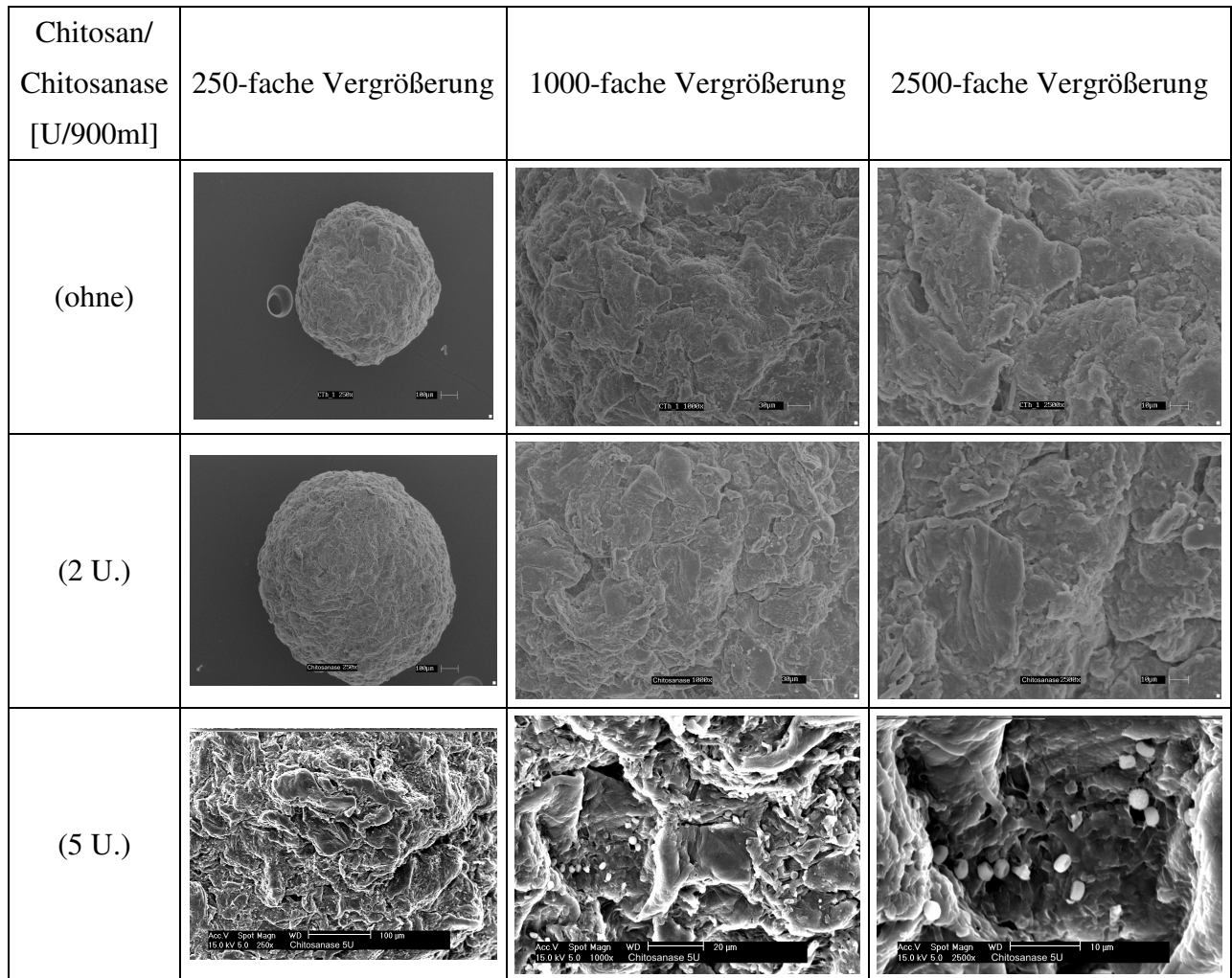


Abb. 4-19 REM-Aufnahmen der mit und ohne Zusatz von Chitosanase eluierten, mit 0,2M Essigsäure hergestellten Theophyllin-haltigen Chitosanpellets in 250-facher, 1000-facher und 2500-facher Vergrößerung

4.2.4 Zusammenfassung

Es hat sich gezeigt, dass es in vitro möglich ist, eine Beeinflussung der Freisetzungsgeschwindigkeit durch den Zusatz von E.Coli sowie Chitosanase zu erreichen. Durch den Zusatz kann ein Rückhalt von Arzneistoff in der Chitosanmatrix unterbunden werden und der Arzneistoff über den betrachteten Freisetzungszeitraum wie aus einer porenhaltigen nicht-erodierbaren Matrix, mit Ausnahme der Chitosanpellets, die unter Zusatz von 5 U Chitosanase freigesetzt worden sind, mit einer Kinetik 0. Ordnung freigegeben werden. Ein ähnliches Verhalten in-vivo wird durch die vielfältige Darmflora erwartet.

4.3 Herstellung von Chitosanpellets unterschiedlicher Pelletgröße

4.3.1 Einleitung

Um weitere Möglichkeiten für die anschließende Verarbeitung der Pellets zu ermöglichen, wie beispielsweise die Möglichkeit der Befilmung, um eine gezielte Wirkstofffreigabe in den unteren Darmabschnitten zu erlangen oder die Pellets dann in mehreren Formen der Applikation anbieten zu können, erscheint es sinnvoll diese in unterschiedlichen Durchmessern zu verwenden. Daneben soll der Einfluss verschiedener Parameter wie die Größe der Pelletoberfläche und der Länge des Diffusionsweges aus der Chitosanmatrix bei der Arzneistofffreigabe untersucht werden, um einen besseren Eindruck davon erlangen zu können, auf welchen Wege sich die Freisetzung des inkorporierten Wirkstoffes aus der Chitosanmatrix vollziehen könnte.

4.3.2 Durchführung

Zur Herstellung unterschiedlicher Pelletdurchmesser reiner Chitosanpellets sowie zu einer weiteren Klärung des Freisetzungsmechanismus aus der Chitosanmatrix wurde ebenfalls Chitosan mit einem Deacetylierungsgrad von 99,9 % eingesetzt, da es sich zur Herstellung von Chitosanpellets mit guten morphologischen und mechanischen Eigenschaften am geeignetsten erwiesen hat (siehe auch Kapitel 4.1.).

Die Pulvermischung, bestehend aus 90 % Chitosan und 10 % wasserfreiem, mikronisiertem Theophyllin, wurde für die jeweilige Pelletgröße unter den Standardbedingungen, wie in Kapitel 3 beschrieben, gemischt und anschließend mit 0,2 N Essigsäure als Extrusionsflüssigkeit bei einer Sollleistung von 120 W bzw. 140 W extrudiert. Zur Herstellung unterschiedlicher Pelletgrößen wurden dabei Lochscheiben mit einem Durchmesser 0,5 mm, 0,8 mm oder 1,0 mm der Löcher eingesetzt. Nach der anschließenden Sphäronisation und Trocknung der

erhaltenen Pellets wurden diese dann hinsichtlich ihrer morphologischen und mechanischen Eigenschaften untersucht.

4.3.3 Ergebnisse

4.3.3.1 Herstellung der Theophyllin-haltigen Chitosanpellets unterschiedlicher Durchmesser

Die Extrusion der oben angeführten Mischung mit 0,2 M Essigsäure unter Verwendung unterschiedlicher Lochdurchmesser der eingesetzten Lochscheibe war in allen Fällen möglich. Wie aus der Tab. 4-7 ersichtlich ist, konnte bis zu einem Lochdurchmesser von 0,8 mm bei einer Solleistung von 120 W ein stabiler Extrusionsprozess erzielt werden, wie anhand der geringen Standardabweichung deutlich wird. Bei Verwendung eines Lochdurchmessers von 0,5 mm war eine stabile Extrusion bei 120 W nicht mehr möglich, da aufgrund der zu starken Durchfeuchtung der Extrusionsmasse ein Verkleben der Lochscheibe zu einem Abbruch des Extrusionsprozesses führte. Aus diesem Grund wurde die Solleistung hierbei auf 140 W erhöht, wodurch auch in diesem Fall ein stabiler Extrusionsprozess erreicht werden konnte (siehe Tab. 4-7).

Tab. 4-7 Durchmesser der Löcher der verwendeten Lochscheibe und Extrusionsleistungen, die zu einer erfolgreichen Extrusion führten

Lochdurchmesser der verwendeten Lochscheibe [mm]	Extrusionsflüssigkeit	Solleistung [W]	
		MW	s
1,0	0,2M Essigsäure	121	4
0,8	0,2M Essigsäure	120	3
0,5	0,2M Essigsäure	140	4

Die nach der Extrusion gravimetrisch, wie in Kapitel 3 beschrieben, ermittelten Feuchten sind in der Abb. 4-20 dargestellt. Daraus geht hervor, dass die Extrudatfeuchte aller hergestellten Extrudate mit 190-205 % in einem ausreichenden Bereich an Feuchtigkeit liegt.

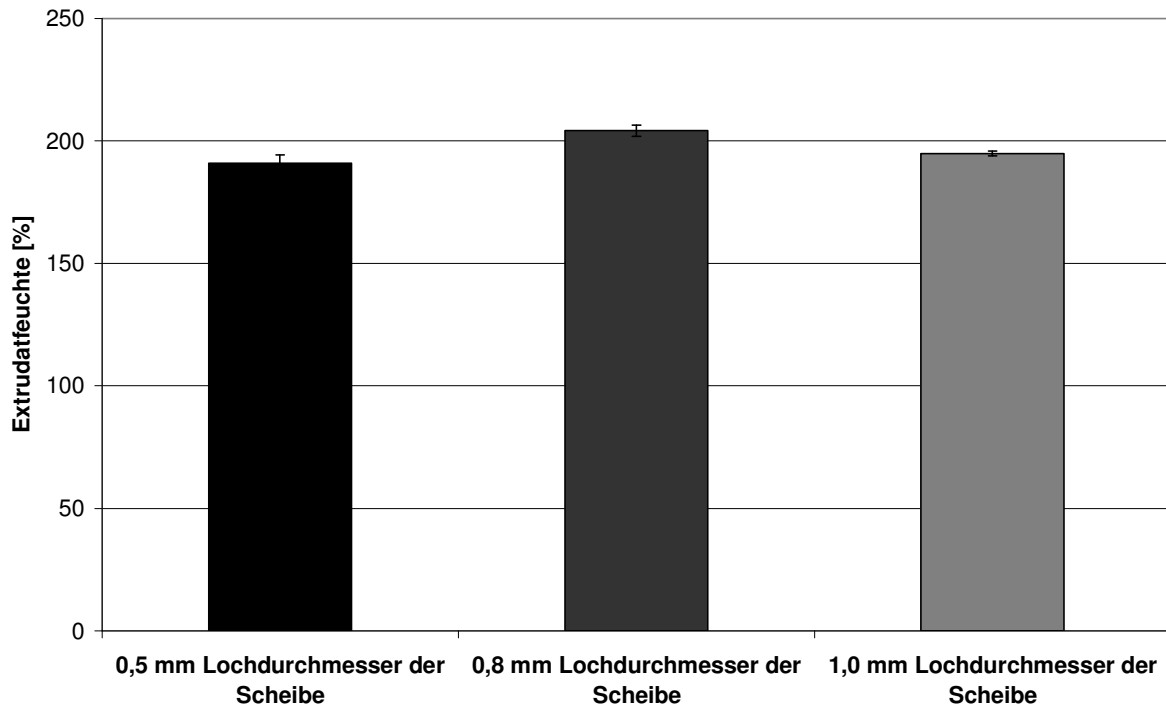


Abb. 4-20 Extrudatfeuchten der Theophyllin-haltigen Chitosanextrudate unter Verwendung verschiedener Lochdurchmesser der eingesetzten Lochscheibe

Die unterschiedlichen Extrudatfeuchten der verschiedenen Extrudate sind dabei auf das Arbeitsprinzip des verwendeten Extruders zurückzuführen. Dabei kommt es durch den Mechanismus der negativen Rückkopplung bei einer Erhöhung des Förderwiderstandes an der Lochscheibe zu einer Erhöhung der Sollleistung und damit wiederum zu einer Erhöhung der zugegebenen Menge an Extrusionsflüssigkeit, um die Sollleistung wieder zu erreichen. Aus diesem Grund ergibt sich nicht nur der deutliche Anstieg der Extrudatfeuchte von 195 % auf 205 % bei gleichbleibender Sollleistung von 120 W unter Verkleinerung des Lochdurchmessers von 1,0 mm auf 0,8 mm, sondern erklärt sich zum anderen auch, warum bei einer weiteren Reduktion des Lochscheibendurchmessers auf 0,5 mm aufgrund der zu starken Durchfeuchtung der Masse eine stabile Extrusion nicht mehr möglich gewesen ist. Durch den Wechsel der Sollleistung auf 140 W resultiert dabei dann für das erhaltene Extrudat ein Feuchtegehalt von

191 %, ähnlich der Chitosanpellets, die bei 120 W mit einem Durchmesser von 1,0 mm hergestellt worden sind.

4.3.3.2 Morphologische Eigenschaften

4.3.3.2.1 Feret-Durchmesser

Durch die Verwendung von unterschiedlichen Lochdurchmessern der eingesetzten Lochscheibe sollte der zu erwartende mittlere Feret-Durchmesser der produzierten Pellets hier zwischen 900-1100 μm /700-900 μm bzw. 400-600 μm liegen. Dieser wurden bei den unter den oben genannten Bedingungen produzierten Pellets bei allen drei unterschiedlichen Lochdurchmessern erreicht, wie auch aus der Abb. 4-21 und der Tab. 4-8 zu erkennen ist.

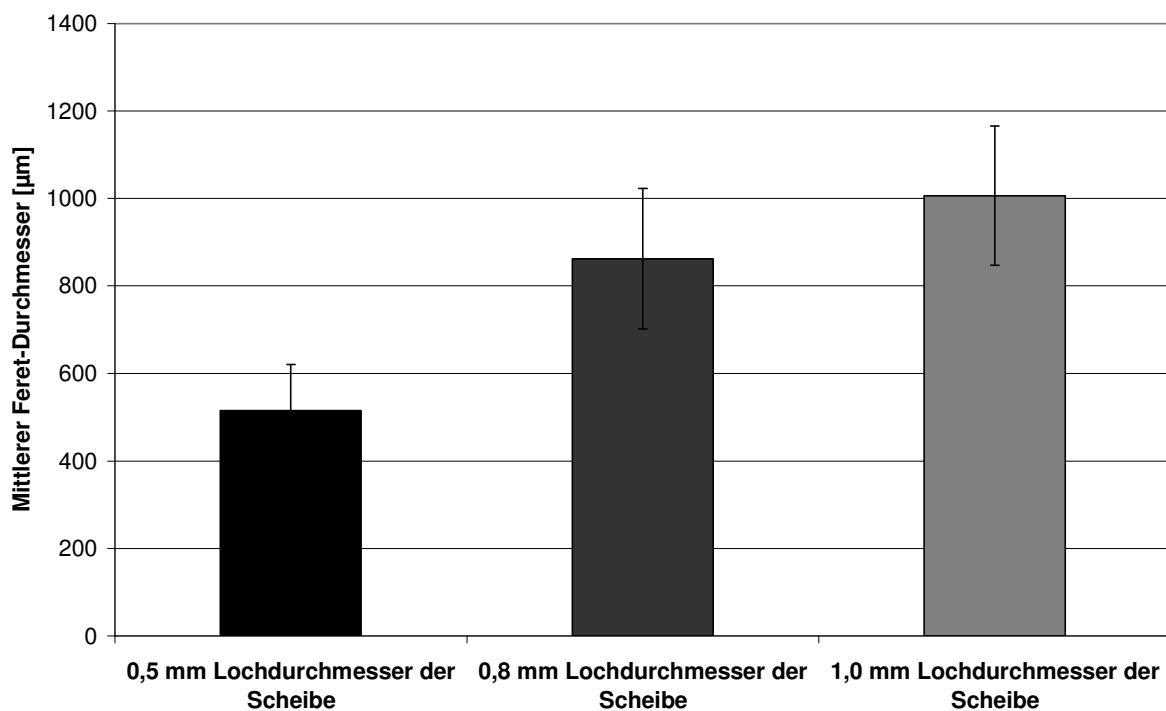


Abb 4-21 Mittlerer Feret-Durchmesser der Theophyllin-haltigen Chitosanpellets, hergestellt unter Verwendung unterschiedlicher Lochdurchmesser der eingesetzten Lochscheibe

Während bei der Verwendung von Lochdurchmessern von 1,0 mm sowie 0,5 mm Pellets resultieren, die mit 1006 μm bzw. 515 μm im Mittel annähernd exakt dem Durchmesser der Löcher der eingesetzten Lochscheibe entsprechen,

weichen im Gegensatz dazu die Pellets mit einem mittleren Feret-Durchmesser von 862 μm deutlich weiter vom verwendeten Lochdurchmesser ab. Dieses resultiert zum einen aus der Rückdehnung des Extrudatstranges, nachdem die Masse unter einem gewissen Druck durch die Lochscheibe gepresst wurde, zum anderen ist dieser Sachverhalt auf die Nachquellung der angelösten Chitosanpartikel während der Extrudatsammlung zurückzuführen, wodurch sich die Partikel nachträglich ausdehnen. Aufgrund der höheren Extrudatfeuchtigkeit ist dieses bei den Pellets, die mit Hilfe einer Lochscheibe von 0,8 mm Durchmesser hergestellt worden sind, am deutlichsten zu beobachten. Bei allen Pellets unterschiedlicher mittlerer Durchmesser kommt es allerdings aufgrund des ausreichenden Feuchtegehaltes und der Plastizität der erhaltenen Extrudate zu einem relativ regelmäßigen Strangbruch bei der anschließenden Sphäronisation, wie auch anhand der Standardabweichung (Tab. 4-10) ersichtlich ist.

Tab. 4-8 Mittlerer Feret-Durchmesser und Aspect Ratio der mit 0,2 M Essigsäure bei 120 W bzw. 140 W hergestellten Theophyllin-haltigen Chitosanpellets unter Verwendung unterschiedlicher Lochdurchmesser der eingesetzten Lochscheibe

Durchmesser der Lochscheibe [mm]	Mischungsverhältnis Chitosan/Theophyllin [m/m]	Feret-Durchmesser [μm]		Aspect Ratio	
		MW	s	MW	s
1,0	90:10	1006	159	1,12	0,07
0,8	90:10	862	161	1,14	0,08
0,5	90:10	515	106	1,21	0,1

4.3.3.2.2 Aspect Ratio

Hinsichtlich der Ausrundung zeigen die Pellets, wie nach den bisherigen Betrachtungen zu erwarten war, ein ähnlich unterschiedliches Verhalten.

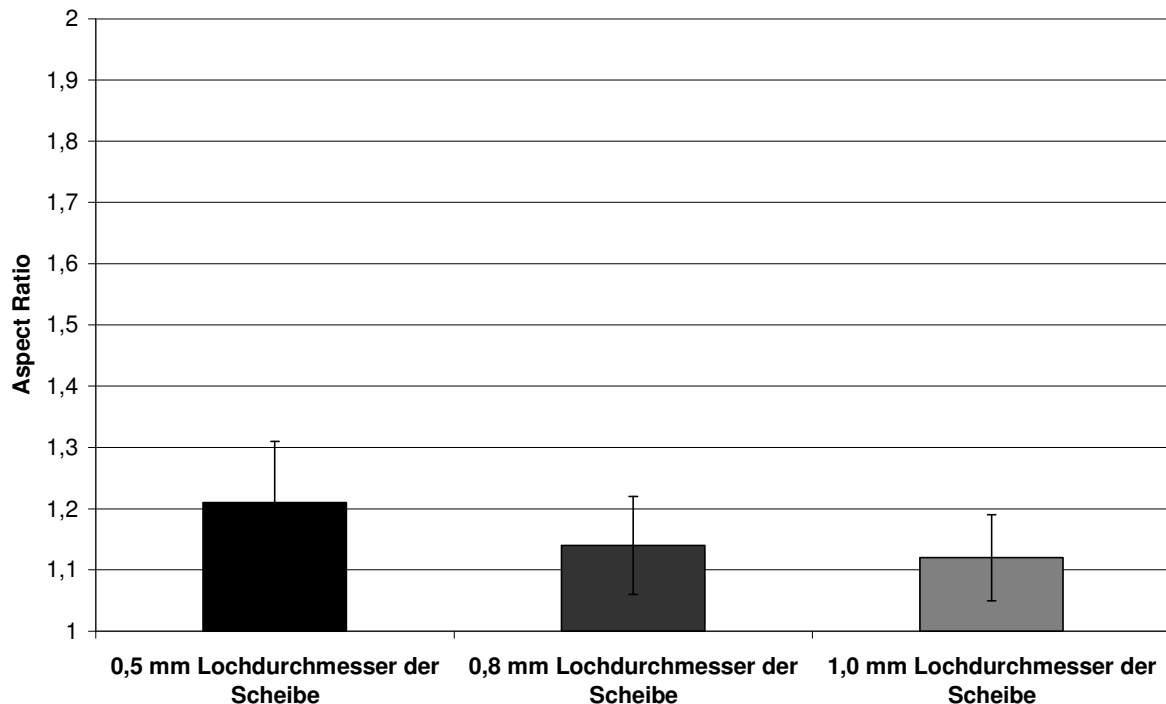


Abb. 4-22 Aspect Ratio der Theophyllin-haltigen Chitosanpellets, hergestellt unter Verwendung unterschiedlicher Lochdurchmesser der eingesetzten Lochscheibe

Betrachtet man die Abb. 4-22, so zeigen sich lediglich geringe Unterschiede in der Rundheit der Pellets. Daraus wird deutlich, dass mit abnehmendem Durchmesser der verwendeten Lochscheibe die Aspect Ratio von 1,12 über 1,14 bis auf 1,21 ansteigt. Dabei sind die Pellets, die mit Hilfe eines Lochdurchmessers von 0,8 mm und 1,0 mm hergestellt worden sind noch als rund zu bezeichnen, da sich bei der Rundung der Werte eine Aspect Ratio von 1,1 ergibt, weshalb sie nach Aussagen von Podzeck [1999] noch als rund zu bezeichnen sind. Eine annähernde Rundheit besitzen daneben die Pellets, die mittels einer Lochscheibe mit einem Lochdurchmesser von 0,5 mm hergestellt worden sind. Ursächlich für die leichte Neigung zur Stäbchenform ist dabei die etwas zu geringe Extrudatfeuchte, aufgrund dieser die Masse mit erhöhtem

Druck durch die Scheibe gepresst wird, so dass die resultierenden Extrudatstränge aufgrund der stärkeren Kompaktierung bei der anschließenden Sphäronisation nicht mehr vollständig ausgerundet werden können.

4.3.3.2.3 REM-Aufnahmen

Die Abb. 4-23 zeigt die REM-Aufnahmen typischer Chitosanpellets, wie sie unter den oben genannten Bedingungen erhalten worden sind.

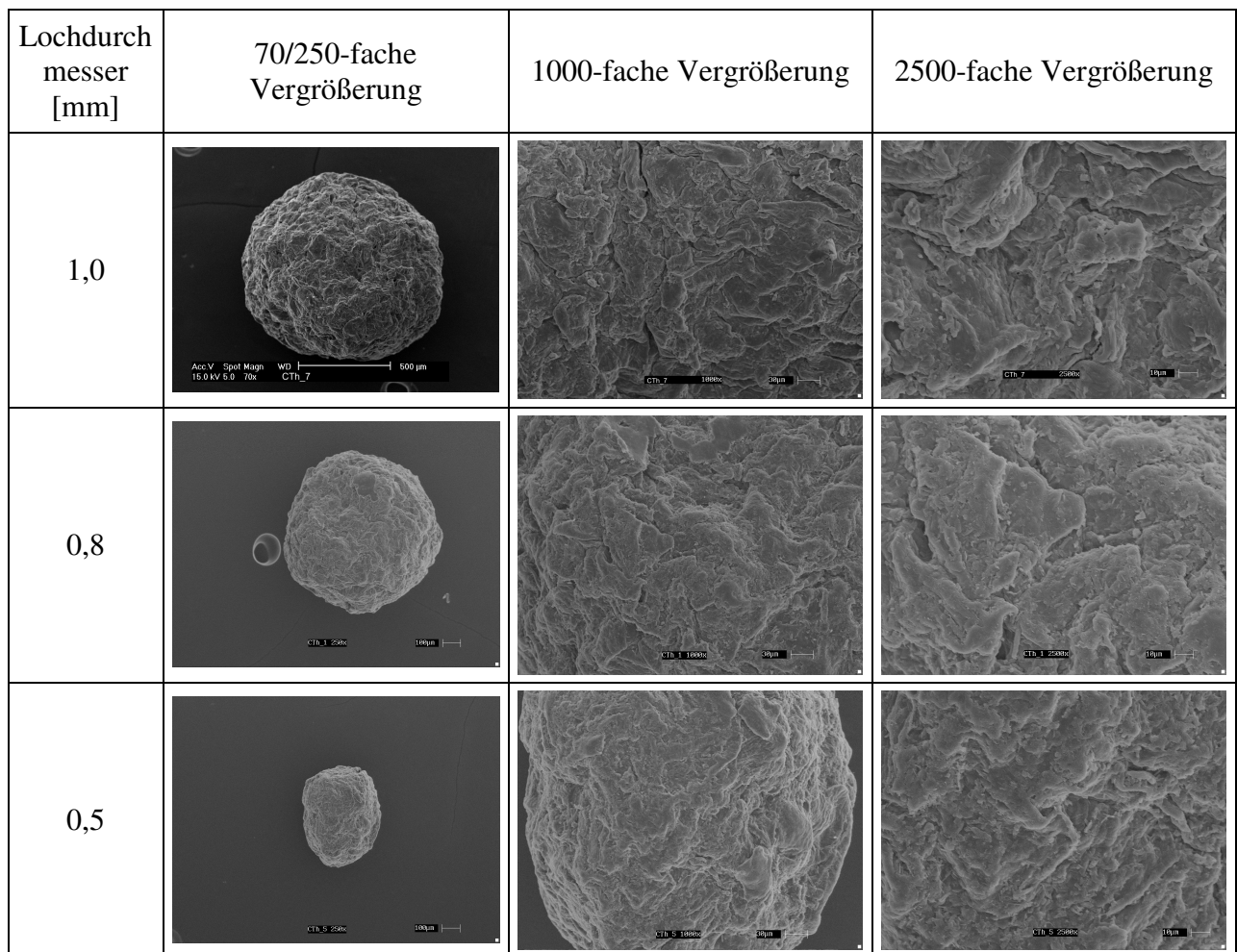


Abb. 4-23 REM-Aufnahmen der Theophyllin-haltigen Chitosanpellets, hergestellt unter Verwendung unterschiedlicher Lochdurchmesser der eingesetzten Lochscheibe, in 70/250-facher, 1000-facher und 2500-facher Vergrößerung

Bei der Betrachtung der Pellets in 250-facher Vergrößerung wird der deutliche Größenunterschied der Pellets ersichtlich. Weiterhin bestätigen diese

Aufnahmen die zuvor ermittelten Werte für die Aspect Ratio der unterschiedlichen Pelletchargen. Es ist deutlich erkennbar, dass sich bei der Pelletcharge mit einem mittleren Feret-Durchmesser von 500 μm ein Ei-förmiges Erscheinungsbild zeigt. Bei der genaueren Betrachtung der Oberfläche in weiterer Vergrößerung ist daneben ersichtlich, dass bei allen Pellets die typische Oberflächentextur der Chitosanpellets erkennbar ist. Daneben finden sich auch in der Oberflächenrauheit keine Unterschiede zwischen den Pellets verschiedener Größe.

4.3.3.2.4 Porosität

In Abb. 4-24 ist die Porosität der Chitosanpellets unterschiedlicher Durchmesser dargestellt. Dabei ergibt sich ein deutlicher Anstieg der Porosität mit abnehmendem mittlerem Durchmesser der Chitosanpellets von 1,59 % über 2,85 % auf schließlich 4,93 % bei den Pellets, deren mittlerer Durchmesser 515 μm beträgt. Dieses steht im Gegensatz zu den nach der Betrachtung der REM-Aufnahmen anzunehmenden Werten, da sich dabei keine Hinweise auf Unterschiede bezüglich der Porosität aus der Oberflächenbeschaffenheit der Pellets gezeigt haben. Es scheint allersdings so zu sein, dass mit zunehmender Größe der Pellets eine bessere Haftung der Chitosanpartikel untereinander im Inneren der Pellets resultiert, wodurch das Hohlraumvolumen reduziert wird, welches sich wiederum in einer geringeren Porosität widerspiegelt. Daneben scheint es bei den kleineren Pellets so zu sein, dass aufgrund der relativ geringen Extrudatfeuchte zwar kompaktere Stränge entstehen, die sich dann nicht mehr richtig ausrunden lassen, allerdings die Klebkraft der angelösten Chitosanpartikel deutlich geringer ausfällt, wodurch bei der anschließenden Trocknung aufgrund des Feuchtigkeitsentzuges Hohlräume zwischen den Partikeln resultieren. Bei den Pellets, die mit Hilfe eines Lochdurchmessers der verwendeten Lochscheibe von 0,8 mm hergestellt worden sind, ergibt sich, bedingt durch die vergleichsweise höhere Extrudatfeuchte und der damit

verbundenen stärkeren Nachquellung der Extrudate nach der anschließenden Trocknung ein höherer Hohlraumanteil der Pellets, da sich die Partikel beim Quellvorgang voneinander entfernen und durch den Feuchtigkeitsverlust die Quellschicht zwischen ihnen verschwindet.

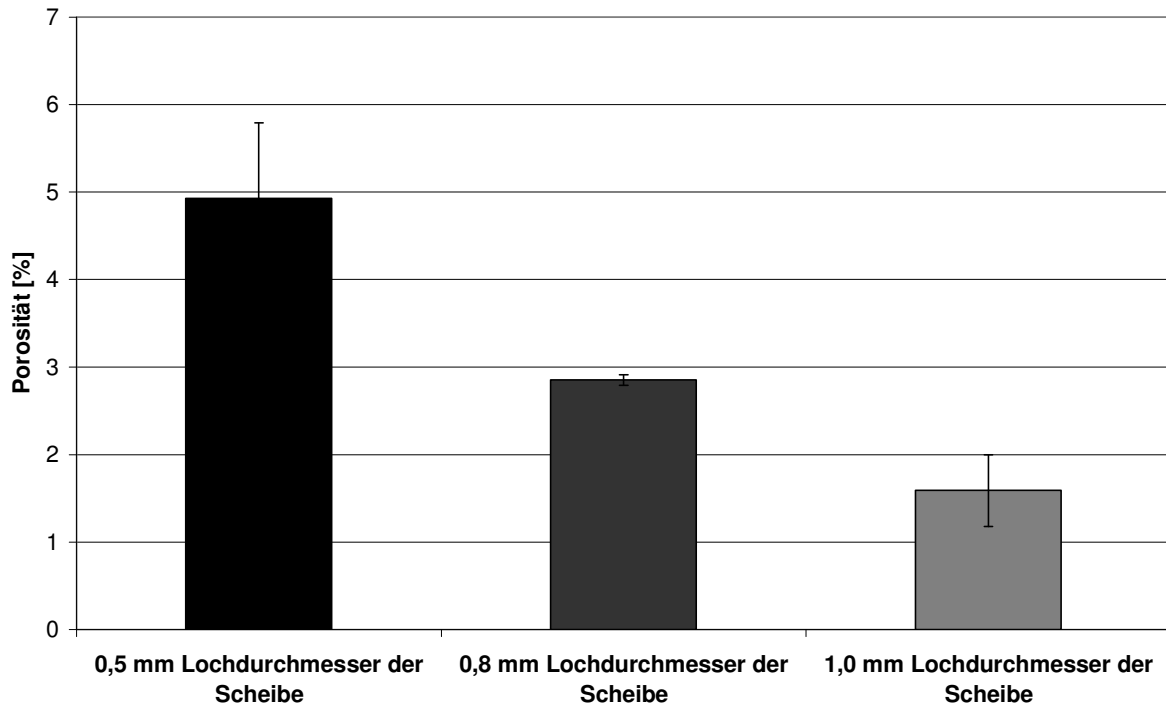


Abb. 4-24 Porosität der Theophyllin-haltigen Chitosanpellets, hergestellt unter Verwendung unterschiedlicher Lochdurchmesser der eingesetzten Lochscheibe

4.3.3.3 Mechanische Eigenschaften

4.3.3.3.1 Abrieb

Bei der Betrachtung des Abriebs der Pellets unterschiedlicher Durchmesser (Abb. 4-25) zeigt sich, dass diese alle in einem Bereich liegen, der für die Weiterverarbeitung, beispielsweise bei der Befilmung, mit weit unter 1 % ausreichend ist. Daraus ergibt sich, wie es zudem die REM-Aufnahmen zeigen, dass die an der Pelletoberfläche befindlichen Chitosanpartikel eine gute Verzahnung untereinander aufweisen, wodurch sich dann bei der Friabilitätsprüfung kaum Partikel aus der Oberfläche der Pellets herauslösen.

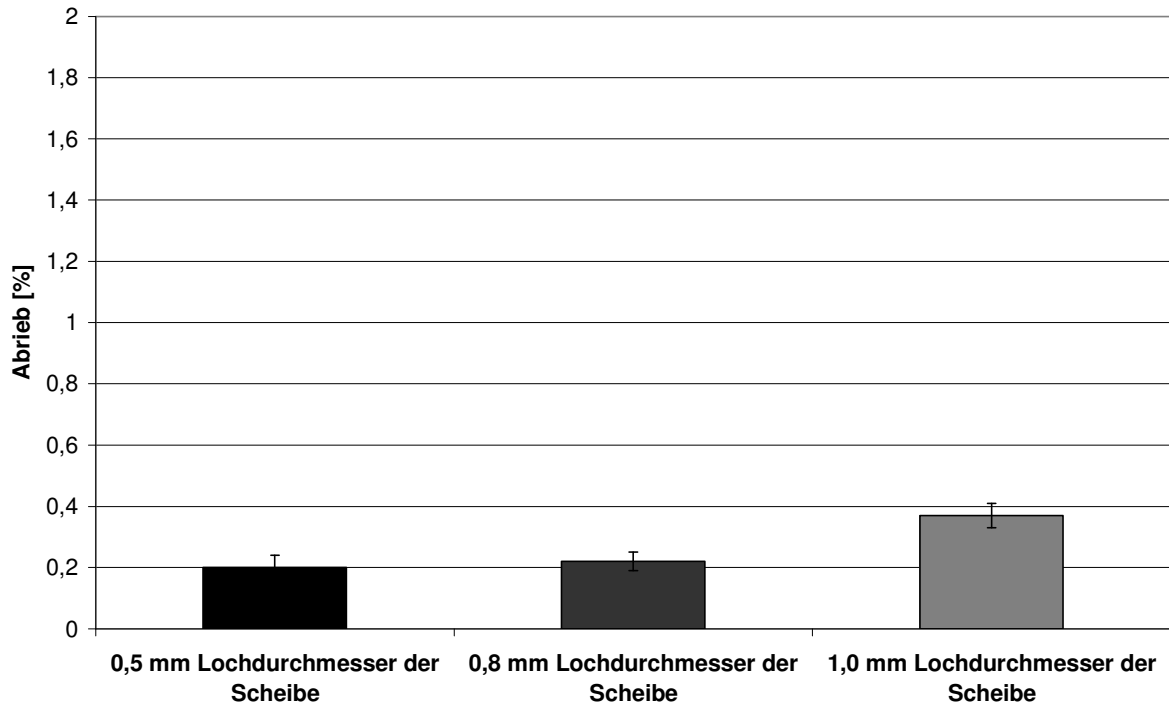


Abb. 4-25 Abrieb der Theophyllin- haltigen Chitosanpellets, hergestellt unter Verwendung unterschiedlicher Lochdurchmesser der eingesetzten Lochscheibe

Tab. 4-9 Abrieb und Bruchfestigkeit der Theophyllin-haltigen Chitosanpellets, hergestellt unter Verwendung unterschiedlicher Lochdurchmesser der eingesetzten Lochscheibe

Durchmesser der Lochscheibe [mm]	Mischungsverhältnis Chitosan/Theophyllin [m/m]	Bruchfestigkeit [N]		Abrieb [%]	
		MW	s	MW	s
1,0	90:10	14,81	1,93	0,37	0,04
0,8	90:10	15,9	2,21	0,22	0,03
0,5	90:10	14,81	3,29	0,20	0,04

4.3.3.3.2 Bruchfestigkeit

Die Bruchfestigkeit der Pellets wird durch die gleichen Mechanismen bestimmt, die auch für ihre Form und Größe verantwortlich sind. Auch bei der Betrachtung der Abb. 4-26 und der Tab. 4-9 zeigt sich, dass sich die Bruchfestigkeiten kaum unterscheiden und mit ca. 15 N in einem ausreichenden Bereich an Festigkeit für eine Weiterverarbeitung liegen. Auch hier ergibt sich keine Korrelation mit der Porosität. Es scheint so, dass zwar im Innern der Pellets ein größerer Hohlraumanteil vorhanden ist, allerdings dabei die Bindungen zwischen den Partikeln elastischer sind, so dass eine größere Kraft aufgewendet werden muss, um einen Bruch im Pellet zu erzeugen, als nach den Porositäten zu erwarten gewesen ist. Diese Elastizität scheint dabei zum einen aus der zu geringen Extrudatfeuchte bei den kleinsten Pellets zu resultieren und zum anderen bei den mittleren Chitosanpellets in der stärkeren Nachquellung begründet zu sein, wodurch dann bei allen Pellets eine ähnliche Bruchfestigkeit erzeugt wird.

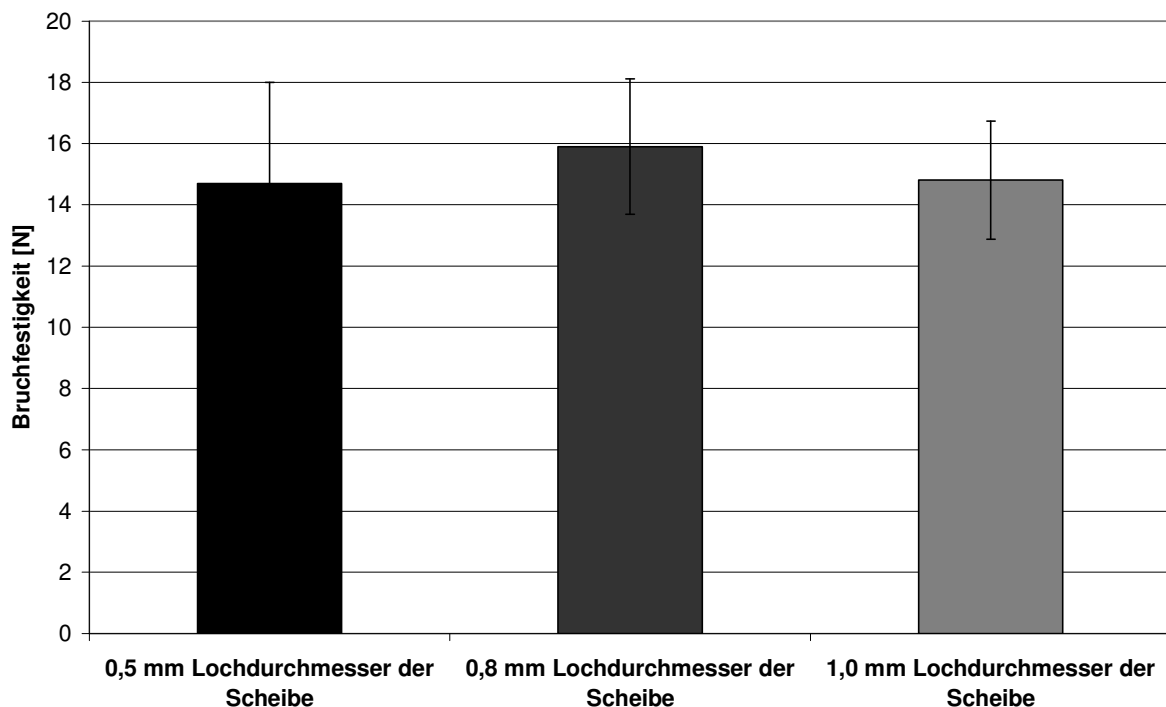


Abb 4-26 Bruchfestigkeit der Theophyllin-haltigen Chitosanpellets, hergestellt unter Verwendung unterschiedlicher Lochdurchmesser der Lochscheibe

4.3.3.4 Freisetzung der Pellets in Phosphatpuffer pH 7,4 (Ph.Eur.)

Da auch bisher der genaue Mechanismus der Freisetzung aus der Chitosanmatrix noch nicht vollständig geklärt scheint, wurden die Pellets nicht nur hinsichtlich der Tablettierung, sondern auch in Bezug auf die weitere Klärung des Freisetzungsmechanismus mit Theophyllin als Modellarzneistoff beladen.

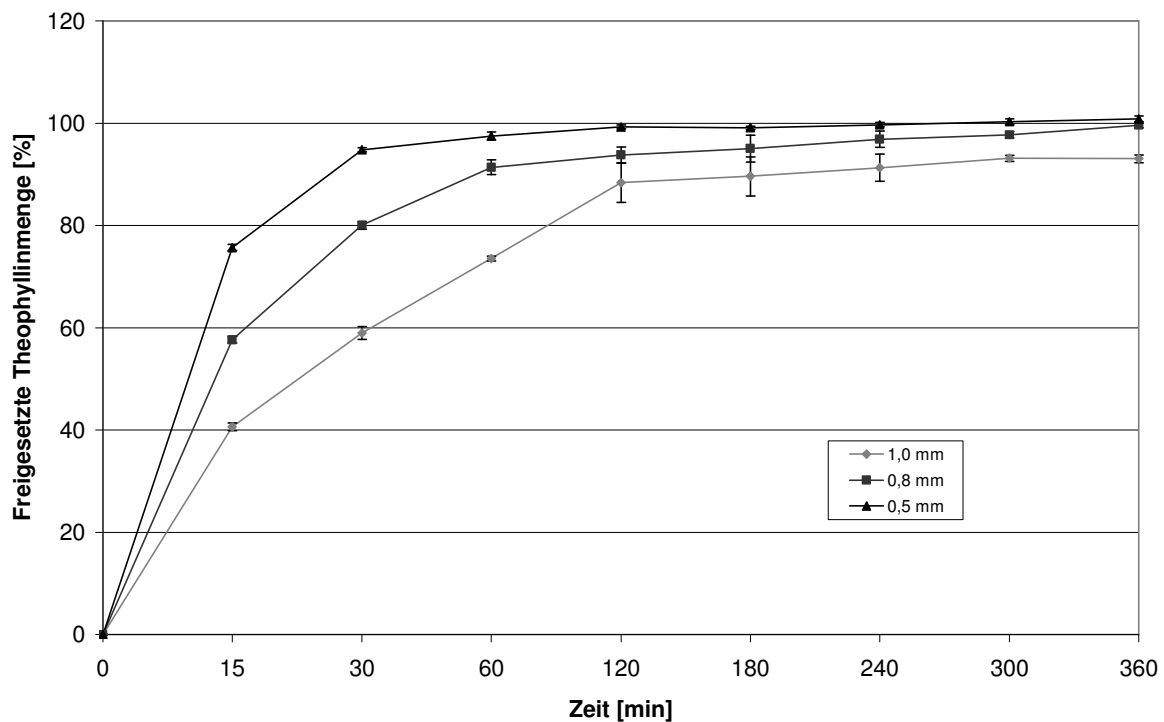


Abb. 4-27 Freisetzung von Theophyllin aus den Chitosanpellets, die unter Verwendung unterschiedlicher Lochdurchmesser der eingesetzten Lochscheibe hergestellt worden sind, in Phosphatpuffer pH 7,4 (Ph.Eur.)

Betrachtet man die Freisetzungskurven in Abb. 4-27, so zeigt sich eine extreme Beschleunigung der Freisetzung mit abnehmendem Pelletdurchmesser, der nur zu einem geringen Teil auf die zunehmende Porosität der Pellets zurückzuführen ist, da diese auch mit maximal 5 % bei den kleinsten Pellets noch als relativ gering zu betrachten ist. Durch die Reduktion des Pelletdurchmessers auf die Hälfte seiner ursprünglich gewählten Größe erfolgt dabei eine Verdopplung der freigesetzten Theophyllinmenge von 41 % auf 76 % innerhalb der ersten 15 Minuten. So ist bei den Pellets mit einem mittleren Durchmesser von 515 μm

schon nach 2 Stunden die komplette Theophyllinmenge ohne Rückhalt aus der Chitosanmatrix freigegeben. Da sich bei den kleineren Pellets aufgrund der Größenreduktion eine im Verhältnis deutlich größere Oberfläche ergibt, scheint diese auch bei der Freisetzung aus der Chitosanmatrix eine große Rolle zu spielen. Daneben ergibt sich bei der Reduktion des Pelletdurchmessers allerdings auch bei konstanter zeitlicher Wanderung der Gelschicht in den Pelletkern aufgrund der kürzeren Distanz ein schnellerer Übergang des inkorporierten Wirkstoffes aus dem Chitosangerüst in die Gelschicht und zudem allgemein gesehen ein kürzerer Diffusionsweg an die Pelletoberfläche, woraus sich ebenfalls eine Beschleunigung der Wirkstofffreigabe aus der Chitosanmatrix ergibt.

Anhand der gemachten Beobachtungen scheint die Arzneistofffreigabe aus der Chitosanmatrix vollkommen diffusionskontrolliert abzulaufen.

4.3.4 Zusammenfassung

Es hat sich gezeigt, dass sich auch mit Hilfe kleinerer Lochdurchmesser der eingesetzten Lochscheibe Chitosanpellets mit guten morphologischen und mechanischen Eigenschaften herstellen lassen, wenn die Extrusionsbedingungen der jeweiligen gewünschten Pelletgröße angepasst werden. Besonders durch den geringen Abrieb und die ausreichende Bruchfestigkeit sind alle Pelletgrößen für eine Weiterverarbeitung, beispielsweise für die Befilmung, geeignet. Bei der Betrachtung der Freisetzung hat sich ergeben, dass hier sowohl die Diffusionsstrecke sowie vor allem die extrem vergrößerte Oberfläche entscheidenden Einfluß auf die Art und Weise der Arzneistofffreisetzung aus der Chitosanmatrix besitzen, die somit diffusionskontrolliert verläuft.

4.4 Untersuchung der mechanischen Eigenschaften der Chitosanpellets bei der Tablettierung

4.4.1 Einleitung

Wie bereits in Kapitel 1 beschrieben, werden feste Darreichungsformen mit gesteuerter Arzneistofffreisetzung in monolithische und multipartikuläre Arzneiformen unterteilt. Diese Arzneiformen, die auch als sogenannte „multiple unit dosage forms“ [Ghebre-Sellassie,1989] bezeichnet werden, sind in den letzten zwei Jahrzehnten deutlich in den Mittelpunkt der Forschung gelangt, was die zahlreichen Publikationen auf diesem Themengebiet zeigen. Aus technologischer Sicht bieten Pellets dabei ein hohes Maß an Flexibilität (Kap .1). Neben vielen positiven Aspekten bietet es sich aufgrund ihrer guten Fließeigenschaften an, diese in Kapseln abzufüllen und nicht primär zu einer Tablette zu verarbeiten, weshalb die Kapsel auch als übliche Trägerarzneiform für Pellets verwendet wird. Im Gegensatz dazu erfreut sich die Tablette einer allgemein bekannten größeren Patientencompliance aufgrund der angenehmeren Einnahme, da die Applikation von Kapseln bei einer Vielzahl von Patienten als unangenehm empfunden wird, weil sie in der Speiseröhre haften bleibt und zudem nicht zu teilen ist. Daneben bietet die Teilbarkeit der Tablette zudem die Möglichkeit, das Angebot auf eine geringere Anzahl von Wirkstärken zu beschränken sowie die Dosis individuell auf den jeweiligen Patienten abstimmen zu können [Bodmeier, 1997]. Zudem ist die Herstellung von Kapseln, die mit Pellets befüllt sind, deutlich kostspieliger im Vergleich zur Herstellung von Pellettabletten, aufgrund der geringeren Produktionsleistungen der Kapselfüllmaschinen [Stegemann, 1998] sowie der erforderlichen Endkontrolle der Kapselhüllen auf Unversehrtheit.

Betrachtet man die Herstellung von Tabletten aus Pellets aus technologischer Sicht, ergeben sich eine Reihe von Schwierigkeiten, um ein angemessenes Endprodukt herstellen zu können. Dabei besteht zunächst die größte

Schwierigkeit darin, dass die Pellets während des Pressvorganges einer nicht zu starken Deformation unterliegen, sondern ihre kugelförmige Gestalt möglichst aufrecht erhalten bleibt und somit auch eventuell aufgetragene Filme nicht beschädigt werden, um eine vorzeitige Freisetzung des Wirkstoffes zu verhindern. Es gilt dabei also das Freigabeprofil der ursprünglichen Pellets zu erhalten. Eine weitere Problematik ergibt sich aus der teilweise deutlich unterschiedlichen Teilchengröße Pellet-haltiger Pulvermischungen. Die Vibrationen und Rüttelbewegungen des Füllschuhs und der Tablettenpresse können dann dazu führen, dass sich eine Entmischung der Tablettiermasse ergibt, wodurch sich Schwankungen der Tablettenmasse sowie der Gleichförmigkeit des Gehaltes ergeben. Daneben sind auch die weiteren Tabletteneigenschaften unzureichend, so dass oftmals Komprimat mit unzureichender Bruchfestigkeit, hoher Friabilität oder unvollständigem Zerfall resultieren [Beckert, 1995; Lindqvist, Podczek, Newton, 1998; Wagner, 1999; Kühl, 1999].

Auf die Eigenschaften der Pellet-haltigen Tabletten nehmen eine Vielzahl von Faktoren Einfluss, wobei der Aufbau der Pellets, die Pelletgröße, der Filmüberzug auf den Pellets, ihr Anteil an der Tablette sowie die Zusammensetzung der Trägermatrix und die Pressbedingungen am Entscheidenden sind.

Ausschlaggebend für die Akzeptanz der Formulierung beim Patienten ist primär die Größe der resultierenden Tablette und somit der Pelletanteil in der Tablette. Insbesondere bei hochdosierten Wirkstoffen, bei denen sich ein hoher Pelletanteil an der Tablette ergibt, kommt es aufgrund der hohen Pelletkonzentration zu einer vermehrten Bildung von Kontaktflächen der Pellets untereinander sowie zu einer Erhöhung des Pelletanteils, der an der Tablettenoberfläche mit den Stempelwerkzeugen in Berührung kommt, wobei sich unter anderem bei Beckert et al. [1996] aufgrund der fehlenden Wirkung der umgebenden Matrix der Tablettierhilfsstoffe eine erhöhte mechanische

Belastung der Pellets sowie des eventuell vorhandenem Überzug ergibt. Daraus resultiert eine Zunahme der Pellet- bzw. Filmschäden mit zunehmendem Anteil der Pellets in der Tablette. Des weiteren beeinflusst der Pelletanteil zudem die mechanische Festigkeit der entstehenden Tabletten. Nach Beckert [1995] und Kühl [1999] besitzen Komprimat mit höheren Pelletanteilen bei gleicher Presskraft geringere Bruchfestigkeiten und einen höheren Abrieb aufgrund der geringen Bindungskräfte zwischen den Pellets und der sie umgebenden Matrix der Tablettierhilfsmittel.

Als weitere Einflußgröße ist die Pelletgröße bei der Herstellung der Pellet-haltigen Tabletten zu nennen. Je nachdem, welcher Art die verwendeten Pellets sind und ob sie einen Überzug besitzen, ergeben sich in der Literatur unterschiedliche Sachverhalte. Setzt man zur Herstellung der Tabletten eine Mischung aus Pellets und den Tablettierhilfsstoffen in Pulverform ein, so erweisen sich Pellets mit geringerem Durchmesser als besser geeignet, da sich darüber nach Celik [1994] und Bodmeier [1997] die Entmischungstendenzen und damit die Gehaltsschwankungen aufgrund des verminderten Größenunterschiedes zwischen den Bestandteilen der Mischung verringern lassen. Werden überzogene Pellets verwendet, ergeben sich kontroverse Meinungen bezüglich der Stabilität während des Pressvorganges. Während beispielsweise Béchard und Leroux [1992] es als vorteilhaft betrachten, kleinere Pellets zu verwenden, kommen dagegen Chao und Price [1994] sowie Beckert et al. [1998] zu der gegenteiligen Erkenntnis.

Betrachtet man die Befilmung der Pellets, so sollte über den Pressvorgang hinaus das ursprüngliche Freigabeverhalten der Ausgangspellets erhalten bleiben, wobei dieses wesentlich davon beeinflusst wird, inwiefern der Film hinsichtlich seiner Elastizität und Flexibilität in der Lage ist, den ausgeübten Presskräften zu widerstehen [Beckert, 1995; Braun, 2003].

Als nächsten Punkt in der Vorbereitung der zu tablettierenden Mischung muss die Auswahl der Tablettierhilfsstoffe erfolgen. Diese besitzen dabei die

Aufgabe, die Pellets zu schützen, indem sie die eingebrachte Energie beim Pressvorgang möglichst vollständig abfangen, so dass die Belastung der Pellets dabei möglichst gering ausfällt, um eine Zerstörung zu verhindern [Kühl, 1999]. Die in der Literatur beschriebenen verschiedensten Untersuchungen zur Ermittlung der am besten geeigneten Mischung an Tablettierhilfsstoffen kommt zu dem Ergebnis, dass sie neben einer hohen plastischen Verformbarkeit auch ein hohes Maß an Elastizität aufweisen müssen, so dass nicht unbedingt derjenige Hilfsstoff der geeignetste ist, der den Hauptteil der Verformungsenergie aufnimmt, sondern derjenige, der zusätzlich den größten Anteil der Energie wieder in Form von Entspannung freigibt. Allerdings ist auch hier wie bei der Pelletierung als Hilfsstoff der Wahl die mikrokristalline Cellulose zu sehen, da sie neben der Inertheit auch bestens kompaktierbar ist und die erhaltenen Tabletten schnell zerfallen. Neben der Auswahl der eigentlichen Hilfsstoffe ist dann entscheidend, welche Korngrößenfraktion verwendet wird. Auch dabei ergeben sich sehr unterschiedliche Standpunkte in der Literatur. So verwenden Beckert [1995], Bodmeier [1997] sowie Wagner [1999] die Tablettierhilfsstoffe in Pulverform, begründet durch eine verbesserte Umhüllung der einzelnen Pellets und die damit verbundene Verringerung der Kontaktfläche der Pellets untereinander, so dass diese nach erfolgter Tablettierung weniger beschädigt worden sind. Daneben resultiert nicht nur eine höhere Bruchfestigkeit der erhaltenen Tabletten, sondern auch ein präziserer Zerfall der Tablette in ihre Untereinheiten. Um allerdings die Entmischungstendenzen weiter zu reduzieren, wurden nicht nur Granulate eingesetzt, es wurde ebenso versucht durch die Herstellung von pelletierten MCC/Laktose-Mischungen die Dosiergenauigkeit zu erhöhen [Aulton, 1994 und El-Madhi, 2000]. Dabei ergab sich zwar eine verbesserte Gleichförmigkeit des Gehaltes und der Masse, allerdings kam es im Gegenzug zu einer Verringerung der mechanischen Stabilität und Beschädigung der verwendeten Pellets. Durch Zusätze von Glycerolmonostearat oder -palmitostearat konnte zwar die Beschädigung der

Pellets verringert werden, allerdings blieben die geringe Bruchfestigkeit und der hohe Abrieb erhalten [Lundqvist, Podzceck, Newton, 1998].

Als letzter Aspekt ist die Art und Weise des Tablettierens der Masse zu betrachten. Je nachdem, ob die Masse auf einer Excenterpresse oder einem Rundläufer tablettiert werden soll, ergeben sich unterschiedliche mechanische Belastungen aufgrund der unterschiedlichen Arbeitsweisen der Maschinen. Neben der Auswahl der Presse sind die Pressbedingungen ausschlaggebend. Auch für diesen Sachverhalt finden sich in der Literatur gegensätzliche Auffassungen. Während eine Vielzahl von Autoren zu der Erkenntnis gelangt sind, dass mit steigendem Pressdruck die Beschädigung der Pellets zunimmt, konnte Wagner [1999] eine Erniedrigung der Wirkstofffreisetzung aus den überzogenen Pellets mit steigendem Pressdruck feststellen.

Die allgemeine Tablettierung von Pellets ist in der Literatur hinreichend beschrieben, wobei hauptsächlich Zuckerpellets oder Pellets aus mikrokristalliner Cellulose verwendet werden. Neben der Untersuchung der Pelletierung des Chitosans und der Befilmung der Pellets hinsichtlich einer gezielten Freisetzung des Wirkstoffes im Dickdarm (Kapitel 4.5), sollen in diesem Abschnitt auch die mechanischen Eigenschaften der reinen Chitosanpellets beim Verpressen untersucht werden.

Dabei wurden folgende Einflussgrößen betrachtet:

- die Pelletgröße,
- der Pelletanteil an der Tablette,
- die Filmdicke,
- und der Pressdruck.

Als Zielgrößen wurden festgelegt:

- die Bruchfestigkeit der Tabletten,
- die optische Untersuchung der Pellets hinsichtlich Rissbildung und Deformation,
- sowie die Resistenz der Pellets in 0,1 N Salzsäure.

4.4.2 Durchführung

Vor dem Hintergrund, dass die in Kapitel 4.3 hergestellten Pellets bei erfolgreicher Extrusion auch zur Herstellung der Mischungen für die Untersuchung der mechanischen Eigenschaften der Chitosanpellets beim Verpressen eingesetzt werden sollten, sind diese Chargen in entsprechendem Kilomaßstab hergestellt worden. Da diese hinsichtlich ihrer morphologischen und mechanischen Eigenschaften bereits in Kapitel 4.3 ausführlich beschrieben worden sind, wird darauf verzichtet, nochmals eine tabellarische Aufstellung der einzelnen Parameter anzuführen, sondern auf die Darstellung im vorangegangenen Abschnitt verwiesen.

Die Pellets unterschiedlicher Durchmesser erhielten im Hinblick auf die Untersuchung der mechanischen Eigenschaften beim Tablettieren eine magensaftresistente Befilmung mit Eudragit[®] L im Mini-Glatt, wobei unter den in Kapitel 3 beschriebenen Bedingungen Filmstärken von $7\text{mg}/\text{cm}^2$ sowie teilweise auch $13\text{mg}/\text{cm}^2$ aufgetragen worden sind. Anschließend wurden die Pellets zunächst auf ihre Magensaftresistenz hin überprüft. Nach der erfolgreichen Befilmung der Pellets in der Wirbelschicht erfolgte dann die Entwicklung einer geeigneten Rezeptur zur Tablettierung. Zu diesem Zweck wurde die Exzenterpresse Korsch EK0 verwendet. Diejenige Rezeptur, die hinsichtlich der Tablettierung für am geeignetsten betrachtet worden ist, wurde dann anschließend zum einen in reiner Form als Vergleich und zum anderen mit drei verschiedenen Pelletanteilen im Turbulamischer gemischt und im Anschluß auf einer instrumentierten Presse (Fette Exakta 11) tablettiert. Zur anschließenden Beurteilung des Pressvorganges wurden die während des Pressens aufgenommenen Kraft-Weg-Diagramme herangezogen. Des weiteren erfolgte neben der Prüfung der Tablettenbruchfestigkeit im Anschluss mittels mikroskopischer Verfahren und der Prüfung auf Säureresistenz eine Beurteilung der unterschiedlichen Tabletten hinsichtlich des entstandenen Tablettierschadens.

4.4.3 Ergebnisse

4.4.3.1 Freisetzung der überzogenen Pellets in 0,1 N Salzsäure

Um zu zeigen, dass die Pellets bei pH 1 über zwei Stunden hinweg die Vorgabe des USP XXIX erfüllen, also nicht mehr als 10 % der eingesetzten Arzneistoffmenge freigegeben werden, wurden die unterschiedlichen überzogenen Pellets mit Hilfe der Drehkörbchen-Apparatur, wie in Kapitel 3 beschrieben, hinsichtlich ihrer Magensaftresistenz überprüft. Zum anderen diente diese Untersuchung als Vergleich zur Beurteilung des eventuell entstehenden Tablettierschadens.

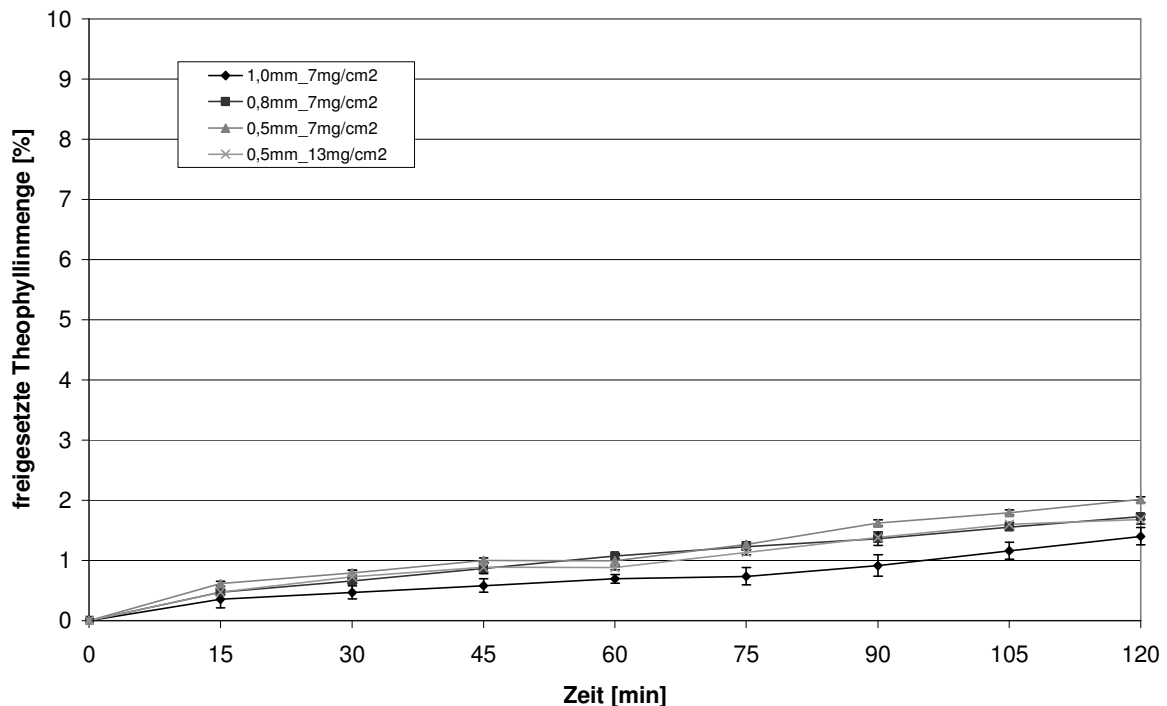


Abb. 4-28 Überprüfung der Magensaftresistenz der mit Eudragit[®]L überzogenen Pellets unterschiedlicher mittlerer Durchmesser

Wie aus der Abb. 4-28 zu entnehmen ist, wird aus allen Pelletchargen während der 2-stündigen Behandlung mit 0,1 N Salzsäure deutlich weniger freigesetzt als nach USP XXIX maximal für magensaftresistente Formulierungen zugelassen wird. Die Kurven deuten des weiteren darauf hin, dass während der Säurebehandlung hauptsächlich das beim Befilmungsprozeß in Form von feinen

Staubpartikeln an der Oberfläche haften gebliebene Theophyllin ins umgebende Medium abgegeben wird und der Filmüberzug trotz der Säurebehandlung vollkommen intakt geblieben ist. Diese Tatsache spiegeln auch die in Abb. 4-29 dargestellten REM-Aufnahmen der überzogenen Pellets wieder. Es zeigt sich, dass die überzogenen Pellets eine gleichmäßig mit dem Film bedeckte Oberfläche aufweisen und keinerlei Rissbildung erkennbar ist.

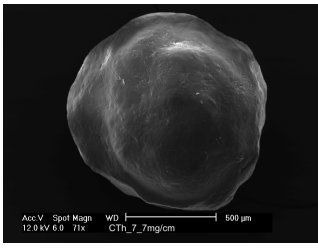
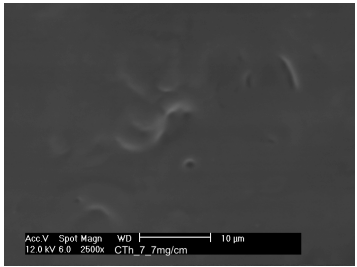
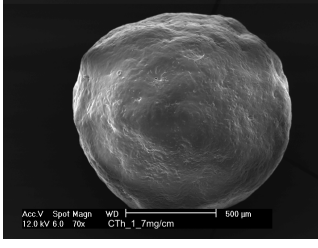
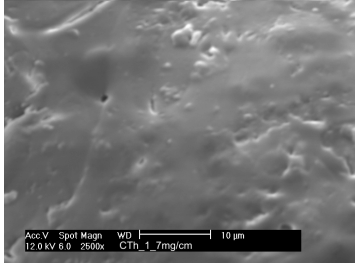
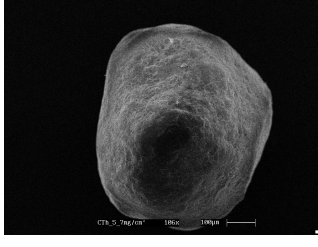
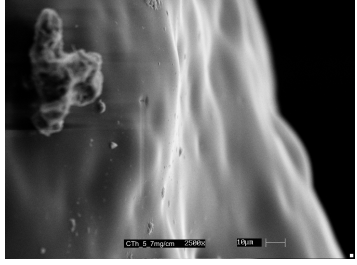

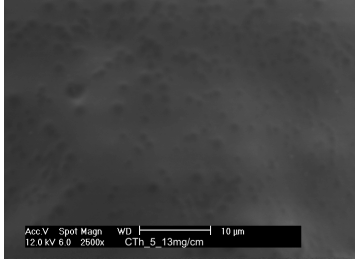
Durchmesser [mm]/ Auftrag [mg/cm ²]	70/106-fache Vergrößerung	2500-fache Vergrößerung
1,0/7		
0,8/7		
0,5/7		
0,5/13		

Abb. 4-29 REM-Aufnahmen der mit Eudragit[®]L überzogenen Chitosanpellets unterschiedlicher mittlerer Durchmesser in 70/106-facher und 2500-facher Vergrößerung

Zusammenfassend läßt sich feststellen, dass bei allen Pelletchargen ein magensaftresistenter Überzug aufgetragen wurde, so dass diese für die Tablettierung und damit verbunden für die Untersuchung der mechanischen Eigenschaften unter den in Kapitel 4.1 beschriebenen Gesichtspunkten eingesetzt werden können.

4.4.3.2 Rezepturenentwicklung mit der Korsch EK0

Zur Entwicklung einer geeigneten Rezeptur für die Tablettierung von Pellets ist die Auswahl der Trägermaterialien für die Pellets von besonderer Bedeutung. So wird in der Literatur beschrieben, dass sich Zuckerpellets, überzogen mit Eudagit[®]-Filmen, mit mikrokristalliner Cellulose zusammen mit Sprengmitteln für einen guten Tablettenzerfall direkttablettieren lassen [Braun, 2003]. Daneben ergibt sich bei Haubitz et al. [1997], dass bei der Auswahl der Trägermatrix für die Pellets möglichst weiche, polymere Hilfsstoffe verwendet werden sollen, um zu gewährleisten, dass die Pellet zwar unter dem Pressdruck deformierbar sind, allerdings die Filme unversehrt bleiben, so dass die Freisetzung aus ihnen auch nach dem Tablettierprozeß unverändert verläuft. Dabei muss allerdings gewährleistet sein, dass die eingesetzten Pellets eine ausreichende Bruchfestigkeit besitzen. Auch Beckert [1995] kommt zu dem Schluss, dass aufgrund zu weicher Pellets unabhängig vom verwendeten Hilfsstoff ein großer Tablettierschaden entsteht. Allgemein ist allerdings zu beachten, dass anhand der theoretischen Ansätze lediglich eine Vorauswahl getroffen werden kann, so dass die endgültige Auswahl der Zusammensetzung nur aufgrund praktischer Resultate erfolgen sollte.

Die Auswahl der Hilfsstoffe zur Bildung der Tablettenmatrix erfolgt dabei neben den allgemeinen Anforderungen wie hohe Kompressibilität und Fließverhalten nach den Aufgaben, die diese bei der Tablettierung von Pellets übernehmen sollten. Dazu zählt zum einen die Verringerung der Pelletdeformation sowie die Filmbeschädigung und zum anderen eine gute Kompaktierbarkeit, so dass schon bei der Anwendung geringerer Pressdrücke

Tabletten ausreichender Festigkeit entstehen können. Außerdem sollten sie dafür Sorge tragen, dass die entstandenen Tabletten beim Kontakt mit Flüssigkeit entsprechend schnell in ihre Untereinheiten, die Pellets, zerfallen, um deren biopharmazeutische Vorteile zu erhalten.

Aufgrund der zu erfüllenden Anforderungen und ihres natürlichen Ursprungs wurde zur Entwicklung einer Tablettenrezeptur für das Verpressen von überzogenen Chitosanpellets als Hauptbestandteil für die Tablettenmatrix zum einen die mikrokristalline Cellulose und zum anderen die Tablettose verwendet. Das Tablettenendgewicht wurde für alle Tablettiermischungen auf 1 g festgelegt.

Tab. 4-10 Rezepturen, die zur Herstellung von Tabletten aus den überzogenen Chitosanpellets mit einem mittleren Durchmesser von 1 mm verwendet wurden

Pelletgröße 1 mm	
Rezeptur 1	50% Pellets 49% MCC/Tablettose® 1% Magnesiumstearat
Rezeptur 2	50% Pellets 44% MCC/Tablettose® 5% mikrofeine Cellulose 1% Magnesiumstearat
Rezeptur 3	50% Pellets 44% MCC/Tablettose®-Granulat 5% mikrofeine Cellulose 1% Magnesiumstearat
Rezeptur 4	30% Pellets 64% Tablettose®-Granulat 5% mikrofeine Cellulose 1% Magnesiumstearat
Rezeptur 5	20% Pellets 74% Tablettose®-Granulat 5% mikrofeine Cellulose 1% Magnesiumstearat

Zunächst wurden die Pellets mit einem mittleren Durchmesser von 1 mm mit Tablettose®/Mikrokristalliner Cellulose unter Zusatz von 1 % Magnesiumstearat verpresst (Rezeptur 1). Dabei resultierten allerdings Komprimat, deren

mechanische Stabilität nicht nur unzureichend war, sondern zudem schon direkt nach dem Auswurf aus der Matrize Risse im Steg zeigten (siehe auch Abb. 4-30). Um die Festigkeit der Matrix zu erhöhen, wurden Anteile von mikrofeiner Cellulose zugesetzt (Rezeptur 2), aufgrund derer eine verbesserte Verzahnung innerhalb der Tablettenmatrix erwirkt werden sollte. Es resultierten weiterhin Tabletten unzureichender Festigkeit. Zudem ergaben sich aufgrund der unterschiedlichen Teilchengrößen deutliche Entmischungstendenzen innerhalb der Tablettiermischung, deutlich auch aus den digitalen Photographien der Tabletten anhand deren Ober- und Unterseite erkennbar. Um dieser Tendenz entgegen zu wirken, wurden die beiden Hilfsstoffe unter Zusatz von Polyvinylpyrrolidon als Bindemittel granuliert und dann je nach verwendetem Pelletdurchmesser durch unterschiedliche Siebe gegeben (770 μ m/1200 μ m). Nach der anschließenden Trocknung bis zu einer Restfeuchte von ungefähr 2 % erfolgte eine Egalisierung der Granulate. Anschließend wurden die Pellets mit Hilfe des Granulates verpresst (Rezeptur 3), wobei sich zeigte, dass unter Einsatz des Tablettose[®]-Granulates der Entmischungstendenz in einem größeren Ausmaß entgegengewirkt werden konnte. Allerdings resultierten weiterhin Tabletten unzureichender Festigkeit, so dass als Konsequenz der Pelletanteil verringert wurde, um die Berührungspunkte zwischen den Pellets zu minimieren und damit im Anschluß aufgrund der Rückdehnung der Pellets ein Deckeln der Tabletten zu verhindern (Rezeptur 4 und 5). Allerdings konnten für die Pelletgröße von 1 mm auch bei der Reduktion des Pelletanteiles auf 30 % und 20 % keine Tabletten ausreichender mechanischer Festigkeit erzeugt werden, obwohl die Fotos in der Abb. 4-30 eigentlich einen anderen Eindruck vermitteln. Die elastische Rückdehnung der Chitosanpellets war immer noch zu hoch und eine weitere Reduktion des Pelletanteiles in der Tablette nicht mehr sinnvoll, so dass die Tablettierung dieser Pelletgröße nicht mit der instrumentierten Presse durchgeführt worden ist.

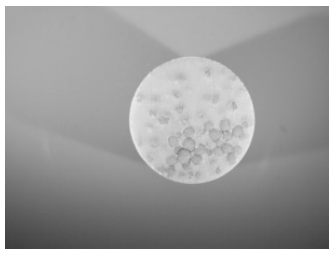
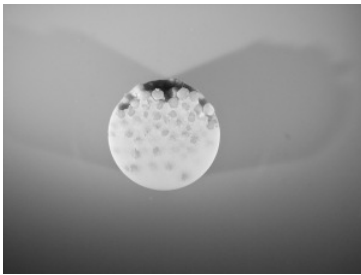
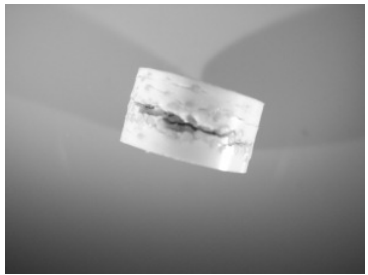
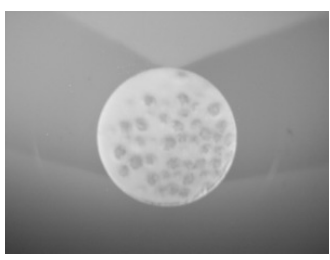
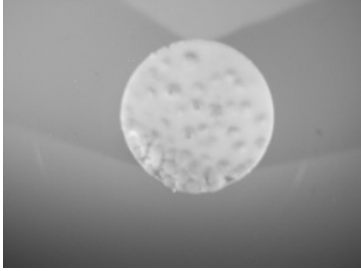
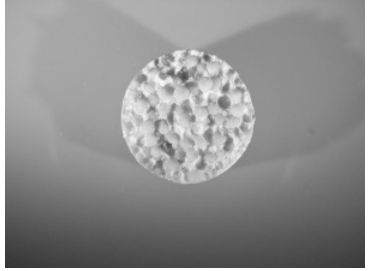
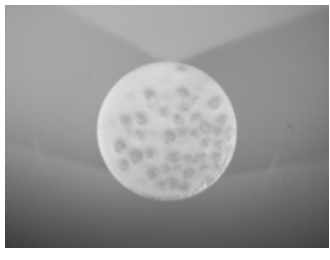
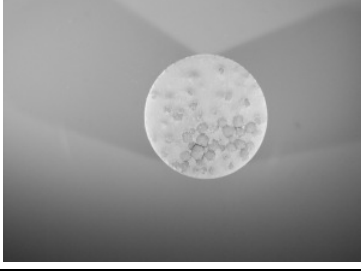
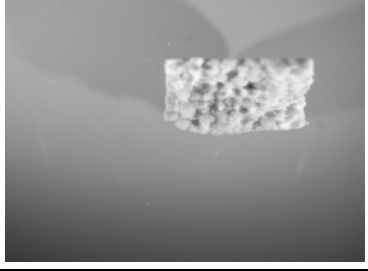
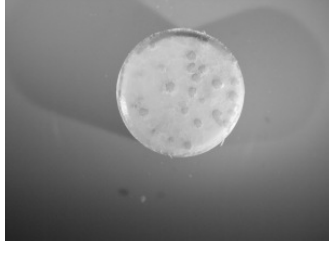
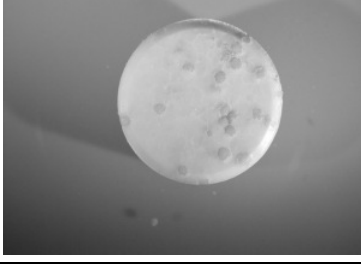
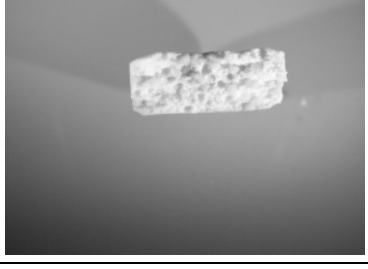



Pelletgröße 1mm	Tablettenoberseite	Tablettenunterseite	Stegseite/Bruchfläche
Rezeptur 1a (MCC)			
Rezeptur 1b (Tablettose)			
Rezeptur 2b (Tablettose)			
Rezeptur 4 (Tablettose)			
Rezeptur 5 (Tablettose)			

Abb. 4-30 Fotos einiger erhaltener Tabletten, die mit Hilfe der in Tab. 4-10 angegebenen Rezepturen unter Verwendung von Pellets mit einem mittleren Durchmesser von 1 mm erhalten wurden

Als weiteres wurden die Pellets mit einem mittleren Durchmesser von ungefähr 0,8 mm mittels microkristalliner Cellulose sowie Tablettose[®] und einem Zusatz von 5 % mikrofeiner Cellulose wie in Tab. 4-11 dargestellt, gemischt und auf der Excenterpresse verpresst.

Tab. 4-11 Rezepturen, die zur Herstellung von Tabletten aus den überzogenen Chitosanpellets mit einem mittleren Durchmesser von 0,8 mm verwendet wurden

Pelletgröße 0,8 mm	
Rezeptur 6a	50% Pellets 44% MCC 5% mikrofeine Cellulose 1% Magnesiumstearat
Rezeptur 6b	50% Pellets 44% Tablettose [®] 5% mikrofeine Cellulose 1% Magnesiumstearat
Rezeptur 7a	50% Pellets 44% Tablettose [®] -Granulat 5% mikrofeine Cellulose 1% Magnesiumstearat
Rezeptur 7b	50% Pellets 44% MCC-Granulat 5% mikrofeine Cellulose 1% Magnesiumstearat

Auch hier ergab sich für die Verwendung von Tablettose ein besseres Resultat in der Tablettenfestigkeit. Zwar zeigte sich die Entmischungstendenz nicht in dem Maße wie es bei den größeren Pellets vorgefunden wurde, allerdings konnte man auch hier noch einen deutlichen Unterschied in der Verteilung der Pellets zwischen Tablettenober- und unterseite feststellen (Abb. 4-31). Trotz der besseren Ergebnisse mit dem Tablettose[®]-Granulat unter Verwendung der größeren Pellets (1 mm), wurden diese Pelletgröße 0,8 mm nochmals mit beiden Granulat-Varianten verpresst. Auch dabei resultierten etwas bessere Ergebnisse bezüglich der Entmischungstendenzen sowie der mechanischen Festigkeit bei denjenigen Pellettabletten, die unter Einsatz des Tablettose[®]-Granulates hergestellt worden sind (Abb. 4-31). Aus diesem Grunde wurde zur

Untersuchung der mechanischen Eigenschaften beim Verpressen die Rezeptur Nummer 7a ausgewählt.

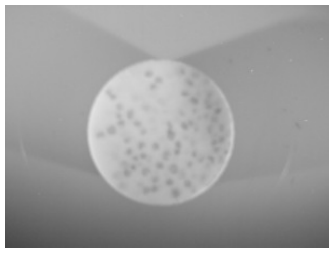

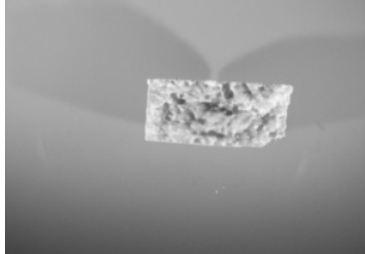
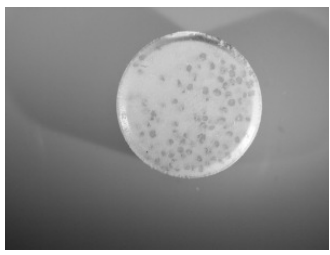
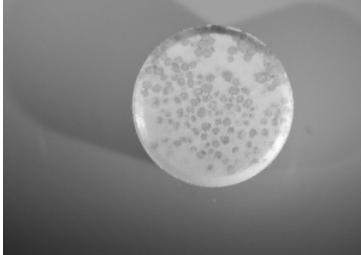
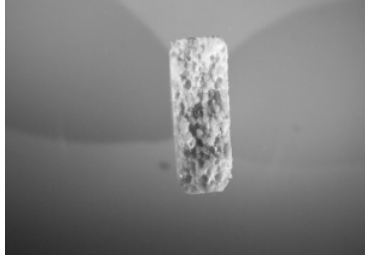

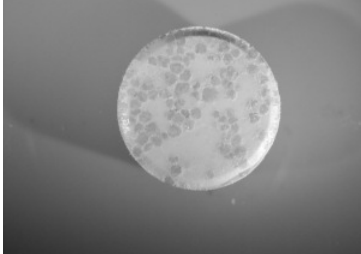

Pelletgröße 0,8mm	Tablettenoberseite	Tablettenunterseite	Bruchfläche
Rezeptur 6a (MCC)			
Rezeptur 6b (Tablettose)			
Rezeptur 7a (Tablettose)			

Abb. 4-31 Fotos einiger erhaltener Tabletten, die mit Hilfe der in Tab. 4-11 angegebenen Rezepturen unter Verwendung von Pellets mit einem mittleren Durchmesser von 0,8 mm erhalten wurden

Auch die Pellets mit einem mittleren Durchmesser von 0,5 mm sind nach der Befilmung mit Eudragit[®]L zusammen mit mikrokristalliner Cellulose und Tablettose[®] verpresst worden. Aufgrund der geringeren Teilchengrößendifferenz zwischen Hilfsstoff und den verwendeten Pellets konnte die Entmischungstendenz bei beiden Hilfsstoffvarianten weiter reduziert werden, allerdings konnte auch hier nur durch die Granulierung der Hilfsstoffe eine völlige Verhinderung von Entmischungen in der Tablettiermischung erreicht

werden (Abb. 4-32). Wie schon bei den beiden größeren Pelletvarianten konnten durch Verwendung von Tablettose[®] im Vergleich zur mikrokristallinen Cellulose Tabletten besserer mechanischer Stabilität und gleichmäßigerer Pelletverteilung erhalten werden. Um eine bessere Verzahnung innerhalb der Tablettenmatrix zu erhalten und damit eine höhere mechanische Festigkeit zu erzielen, wurden den Tablettiermischungen neben der mikrokristallinen Cellulose und Tablettose[®] jeweils 2 % mikrofeine Cellulose zugesetzt (Tab. 4-12). Im Gegensatz zu den Pellets mittleren Durchmessers war ein deutlich geringerer Anteil mikrofeiner Cellulose zur Erzielung zufriedenstellender Tablettenfestigkeiten ausreichend. Aufgrund der besseren Ergebnisse unter Zusatz von Tablettose[®]-Granulat, wurde hier die Rezeptur 9b zur Untersuchung der mechanischen Eigenschaften beim Verpressen auf der instrumentierten Excenterpresse ausgewählt.

Tab. 4-12 Rezepturen, die zur Herstellung von Tabletten aus den überzogenen Chitosanpellets mit einem mittleren Durchmesser von 0,5 mm verwendet wurden

Pelletgröße 0,5 mm	
Rezeptur 8a	50% Pellets 47% MCC 2% mikrofeine Cellulose 1% Magnesiumstearat
Rezeptur 8b	50% Pellets 47% Tablettose [®] 2% mikrofeine Cellulose 1% Magnesiumstearat
Rezeptur 9a	50% Pellets 47% MCC-Granulat 2% mikrofeine Cellulose 1% Magnesiumstearat
Rezeptur 9b	50% Pellets 47% Tablettose [®] -Granulat 2% mikrofeine Cellulose 1% Magnesiumstearat

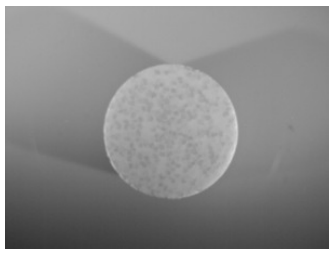
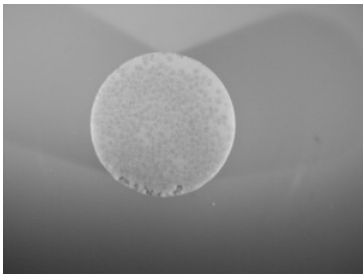
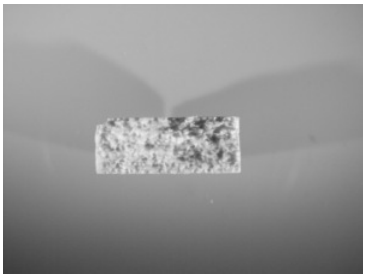
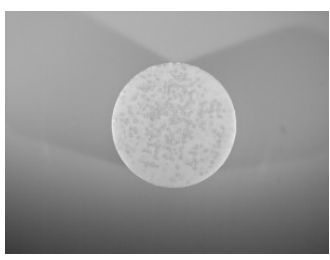
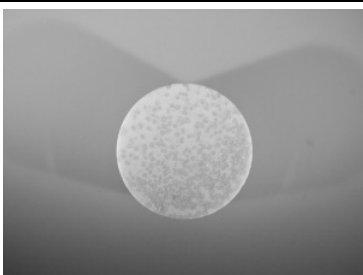
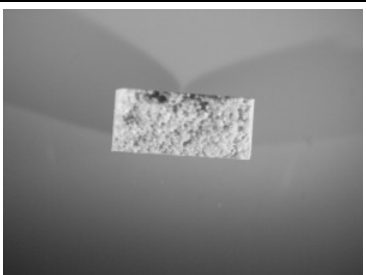
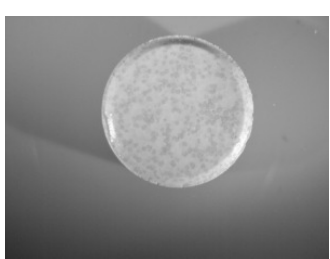
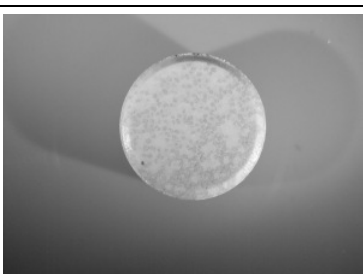
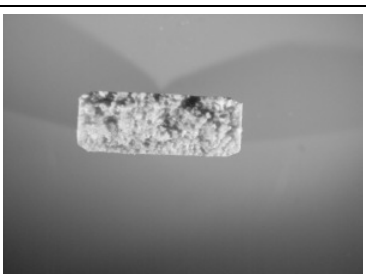
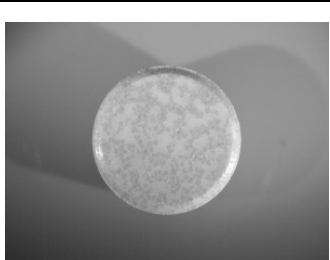
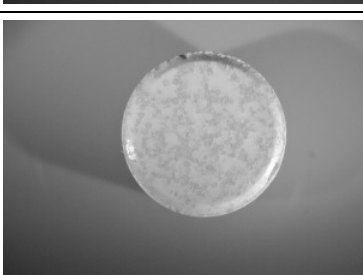
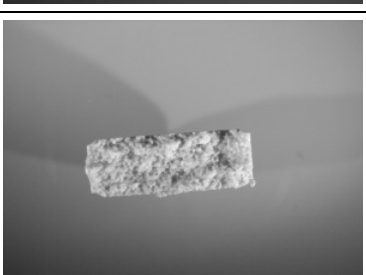
Pelletgröße 0,5mm	Tablettenoberseite	Tablettenunterseite	Bruchfläche
Rezeptur 8a (MCC)			
Rezeptur 8b (Tablettose)			
Rezeptur 9a (MCC)			
Rezeptur 9b (Tablettose)			

Abb. 4-32 Fotos der erhaltenen Tabletten, die mit Hilfe der in Tab. 4-12 angegebenen Rezepturen unter Verwendung von Pellets mit einem mittleren Durchmesser von 0,5 mm erhalten wurden

Nach der manuellen Ermittlung des Füllstoffes in Form des, je nach Pelletgröße egalisierten Tablettose[®]-Granulates, dass unter Zusatz von Polyvinylpyrrolidon und demineralisiertem Wasser hergestellt worden ist, musste aufgrund des schlechteren Tablettenzerfalls im Vergleich zur Mikrokristallinen Cellulose noch ein Sprengmittel zugesetzt werden. Dazu wurden die Rezepturen mit

einem 2 %-igen Zusatz von AcDiSol[®] (Natriumcarboxymethylcellulose, quervernetzt) versehen, wobei der Granulatanteil um den entsprechenden Anteil reduziert worden ist. Diese Mischungen (Rezeptur 7a und 9b) wurden, wie zuvor die ermittelten Rezepturen manuell, nun maschinell auf der Korsch EK0 verpresst, um zu überprüfen, in wiefern sich die ermittelten Tablettiermischungen im laufenden Betrieb hinsichtlich der Entmischungstendenz sowie der mechanischen Festigkeit verhalten. Wie anhand der Abb. 4-33 erkennbar ist, sind dabei Pellettabletten erhalten worden, die im Hinblick auf eine mögliche Entmischung durch die Vibration der Maschine sowie der Rüttelbewegung des Füllschuhes unbeeinträchtigt geblieben sind. Die Tablettenober- und unterseite zeigen eine gleichmäßige Verteilung der inkorporierten Pellets. Auch bezüglich der mechanischen Festigkeit, die aufgrund geringerer Druckhaltezeiten im Vergleich zum Handbetrieb, etwas geringer ausfällt, entstehen Tabletten, deren Bruchfestigkeit mit ca. 60 N in einem ausreichenden Bereich an Festigkeit liegen.


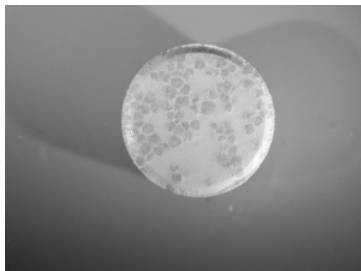
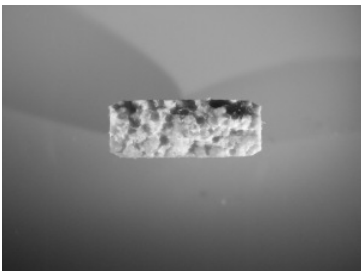
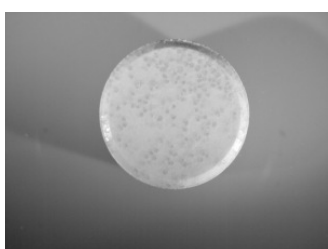
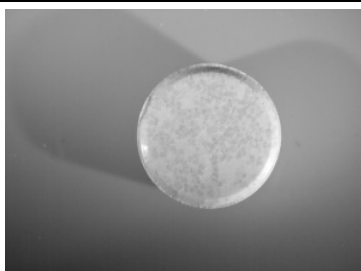

Pelletgröße 0,5/0,8mm	Tablettenoberseite	Tablettenunterseite	Bruchfläche
Rezeptur 7a (0,8mm)			
Rezeptur 9b (0,5mm)			

Abb. 4-33 Fotos der erhaltenen Tabletten, die im maschinellen Betrieb auf der Korsch EK0 hergestellt worden sind

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass aufgrund der starken Partikelgrößenunterschiede zwischen den Pellets und der Tablettierhilfsstoffe, es nicht möglich war die Pellets direkt zu tablettieren. Durch die Granulierung und anschließende Egalisierung der Granulate konnte eine Entmischung verhindert werden. Bei der Tablettierung hat sich dabei ergeben, dass die Tablettose[®] gegenüber der Mikrokristallinen Cellulose hinsichtlich der mechanischen Festigkeit der Tabletten überlegen war. Allerdings musste dabei immer ein gewisser Anteil mikrofeiner Cellulose zugesetzt werden. Hinsichtlich des Tablettenzerfalls erfolgte ein Sprengmittelzusatz, um einen möglichst schnellen Zerfall in die Untereinheiten zu erzielen. Daraus resultierten die Tab. 4-13 aufgeführten Rezepturen, wobei zur Untersuchung der mechanischen Eigenschaften beim Verpressen bei der Erniedrigung des Pelletanteiles im Gegenzug die Granulatmenge um den entsprechenden Anteil erhöht worden ist.

Tab. 4-13 Endgültige Rezepturen für die Untersuchung der mechanischen Eigenschaften der Chitosanpellets beim Verpressen

Pelletanteil	Pelletdurchmesser	
	0,8mm	0,5mm
50%	50% Pellets 42% Tablettose [®] -Granulat 5% mikrofeine Cellulose 2% AcDiSol [®] 1% Magnesiumstearat	50% Pellets 45% Tablettose [®] -Granulat 2% mikrofeine Cellulose 2% AcDiSol [®] 1% Magnesiumstearat
40%	40% Pellets 52% Tablettose [®] -Granulat 5% mikrofeine Cellulose 2% AcDiSol [®] 1% Magnesiumstearat	40% Pellets 55% Tablettose [®] -Granulat 2% mikrofeine Cellulose 2% AcDiSol [®] 1% Magnesiumstearat
30%	30% Pellets 62% Tablettose [®] -Granulat 5% mikrofeine Cellulose 2% AcDiSol [®] 1% Magnesiumstearat	30% Pellets 65% Tablettose [®] -Granulat 2% mikrofeine Cellulose 2% AcDiSol [®] 1% Magnesiumstearat

Daneben war eine Tablettierung der Pellets mit einem mittleren Durchmesser von 1 mm zwar möglich, allerdings resultierten auch bei der Verwendung geringerer Pelletanteile und mikrofeiner Cellulose stark deckelnde Tabletten, so dass von einer weiteren Untersuchung abgesehen wurde.

Daneben stellt sich die Frage, ob es sinnvoll ist, zwei miteinander unverträgliche Stoffe zusammen zu einer Tablette zu verarbeiten. Aufgrund der Tatsache, dass das Chitosan über seine Aminogruppen mit Laktose die Maillard-Reaktion eingeht, kann die Verarbeitung der beiden inkompatiblen Stoffe innerhalb einer Tablette nur erfolgen, da beide Stoffe durch den Überzug auf den Chitosanpellets getrennt sind und damit nicht miteinander reagieren können. Dadurch konnte eine Verfärbung der Tabletten aufgrund der Maillard-Reaktion verhindert werden.

4.4.3.3 Tablettierung der überzogenen Chitosanpellets auf einer instrumentierten Excenterpresse mit anschließender Charakterisierung der erhaltenen Tabletten

4.4.3.3.1 Kraft-Weg-Diagramme

Die Untersuchung der mechanischen Eigenschaften der Chitosanpellets erfolgte mittels der in Tab. 4-13 aufgeführten Mischungen, wobei der Pelletanteil in der resultierenden Tablette mit 30-50 % so gewählt worden ist, dass sich dieser annähernd in einem Bereich bewegt, der sich bereits für die Tablettierung von überzogenen Zuckerpellets für besonders geeignet erwiesen hat [Braun, 2003]. Zudem wäre es nicht sinnvoll, insbesondere bei der Herstellung hochdosierter Arzneiformen, den Pelletanteil weiter zu reduzieren, da die zu erwartenden Tabletten hinsichtlich ihrer Ausmaße zu groß ausfallen würden.

Die beim Verpressen der Pellets mit einem Polymerauftrag von 7 mg/cm^2 erhaltenen Kraft-Weg-Diagramme sind je nach Pelletanteil und verwendeter Pelletgröße in Abb. 4-34 bis 4-40 dargestellt, wobei als Vergleich auch die entsprechende Mischung ohne Pelletzusatz verpresst worden ist, indem der

Pelletanteil dabei mit dem Tablettose[®]-Granulat aufgefüllt worden ist. Um den Einfluss der Überzugsdicke mit einzubeziehen, enthalten die Abb. 4-41 bis 4-43 die Kraft-Weg-Diagramme der Pellets mit einem mittleren Durchmesser von 0,5 mm, die mit einem Polymerauftrag von 13 mg/cm² versehen worden sind. Die Einstellung der resultierenden Presskraft erfolgte dabei über eine Variation der Oberstempelteintauchtiefe.

0.8 / 50% PA

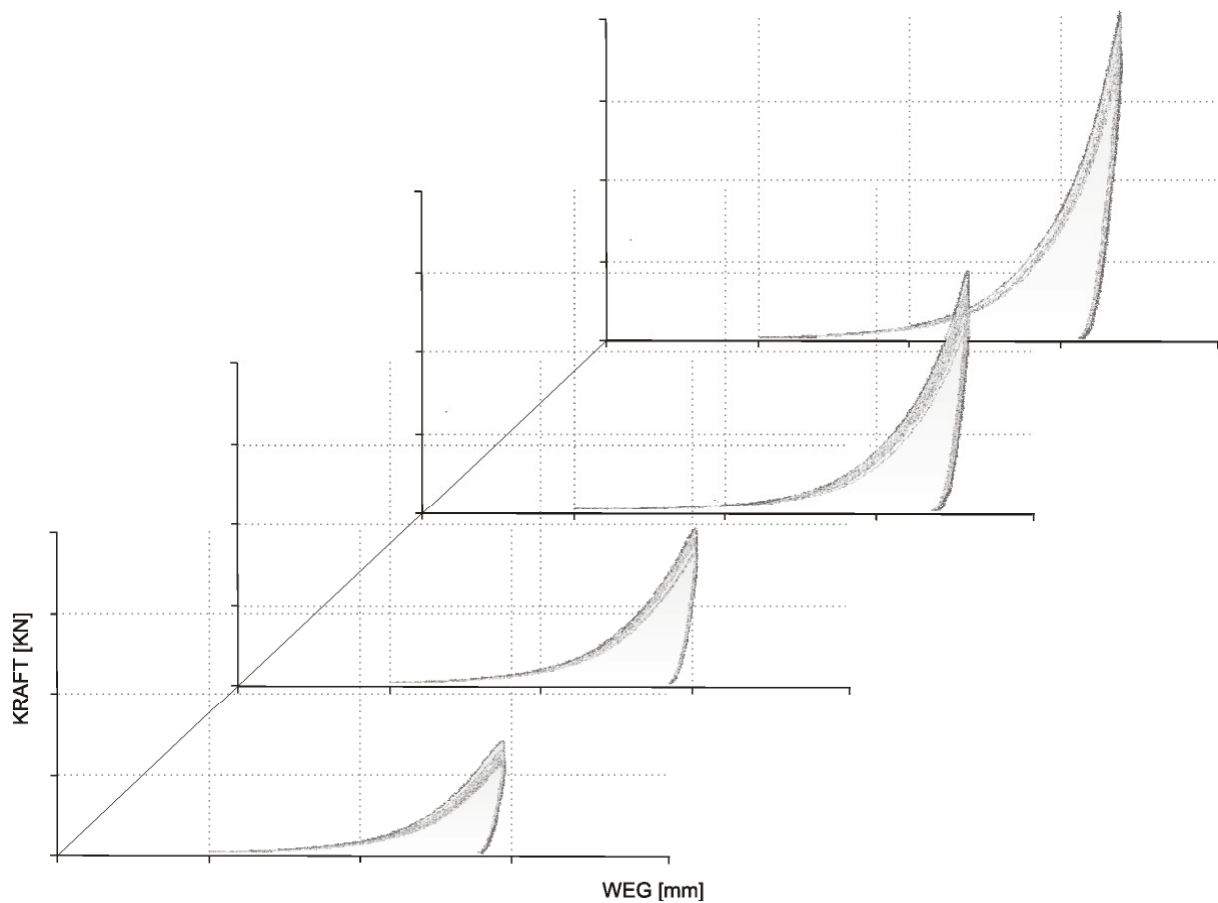


Abb. 4-34 Kraft-Weg-Diagramme der Pellettabletten, hergestellt mit einem Pelletanteil (PA) von 50 % Chitosanpellets eines mittleren Durchmessers von 0,8 mm mit einem Polymerauftrag von 7mg/cm², angeordnet nach steigender Oberstempelteintauchtiefe

0.8 / 40% PA

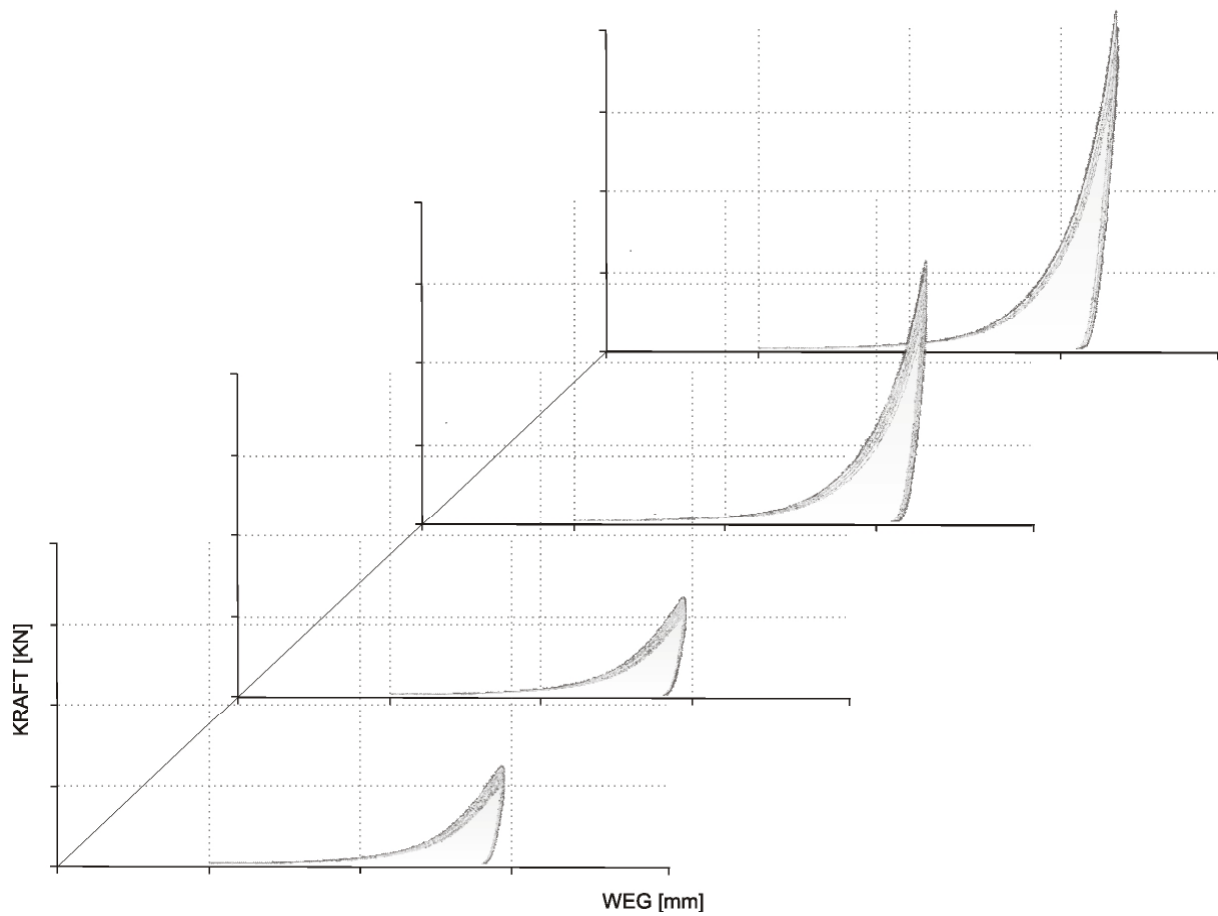


Abb. 4-35 Kraft-Weg-Diagramme der Pellettabletten, hergestellt mit einem Pelletanteil(PA) von 40 % Chitosanpellets eines mittleren Durchmessers von 0,8 mm mit einem Polymerauftrag von 7 mg/cm^2 , angeordnet nach steigender Oberstempelleintauchtiefe

0.8 / 30% PA

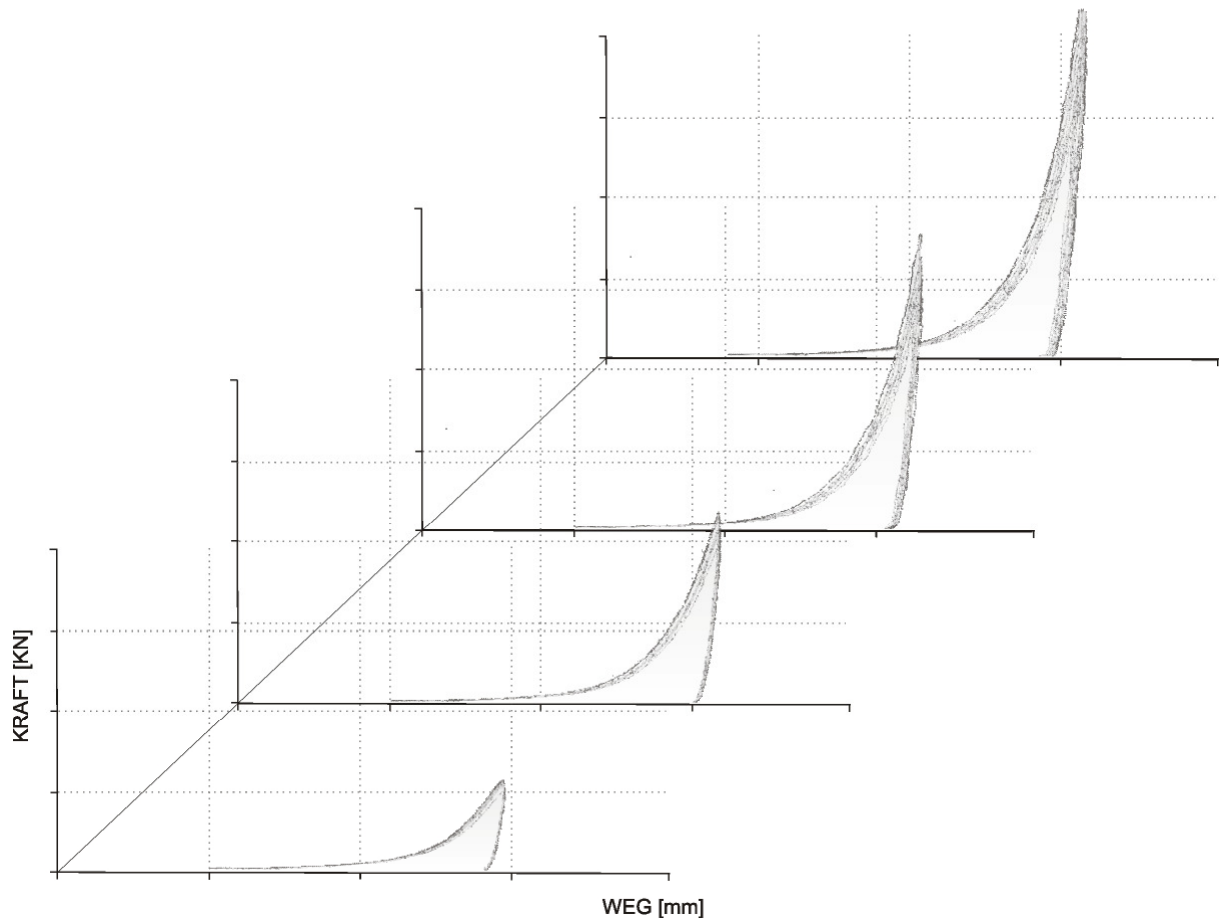


Abb. 4-36 Kraft-Weg-Diagramme der Pellettabletten, hergestellt mit einem Pelletanteil(PA) von 30 % Chitosanpellets eines mittleren Durchmessers von 0,8 mm mit einem Polymerauftrag von 7 mg/cm^2 , angeordnet nach steigender Oberstempelleintauchtiefe

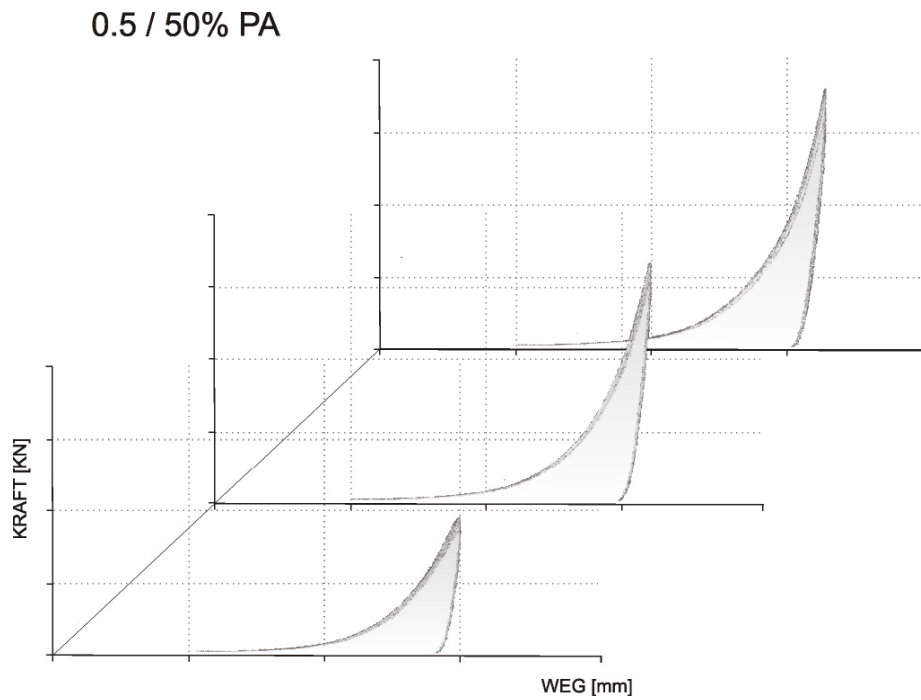


Abb. 4-37 Kraft-Weg-Diagramme der Pellettabletten, hergestellt mit einem Pelletanteil(PA) von 50 % Chitosanpellets eines mittleren Durchmessers von 0,5 mm mit einem Polymerauftrag von 7 mg/cm^2 , angeordnet nach steigender Oberstempelleintauchtiefe

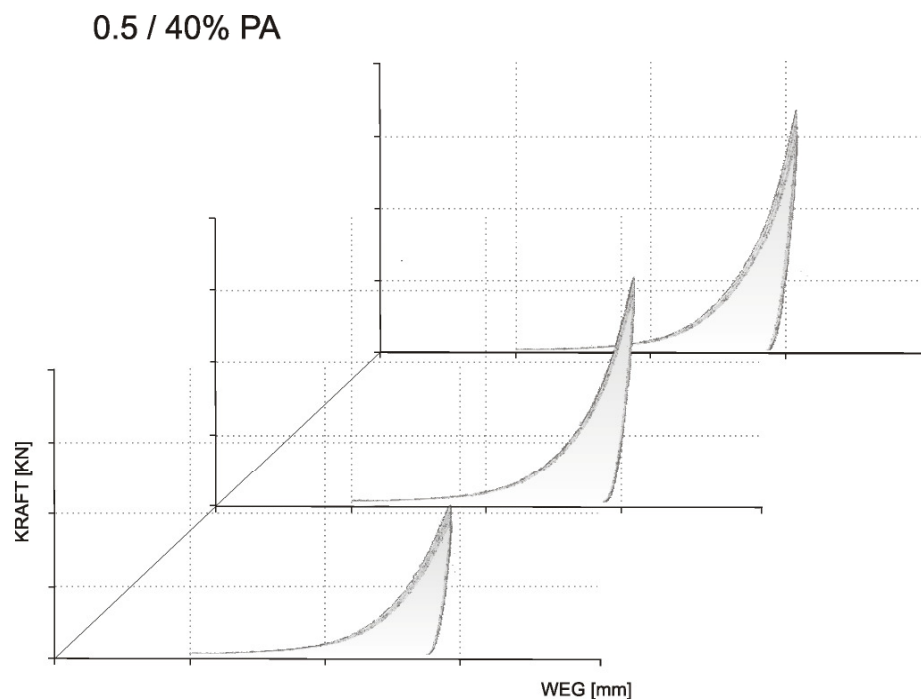


Abb. 4-38 Kraft-Weg-Diagramme der Pellettabletten, hergestellt mit einem Pelletanteil(PA) von 40 % Chitosanpellets eines mittleren Durchmessers von 0,5 mm mit einem Polymerauftrag von 7 mg/cm^2 , angeordnet nach steigender Oberstempelleintauchtiefe

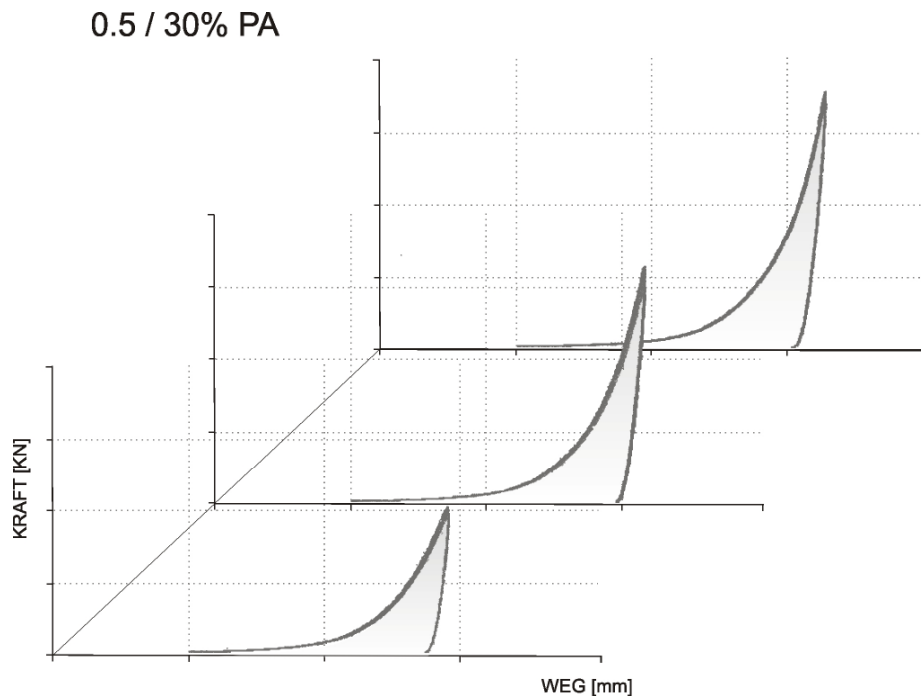


Abb. 4-39 Kraft-Weg-Diagramme der Pellettabletten, hergestellt mit einem Pelletanteil(PA) von 30 % Chitosanpellets eines mittleren Durchmessers von 0,5 mm mit einem Polymerauftrag von 7 mg/cm^2 , angeordnet nach steigender Oberstempelleintauchtiefe

Kontrolle

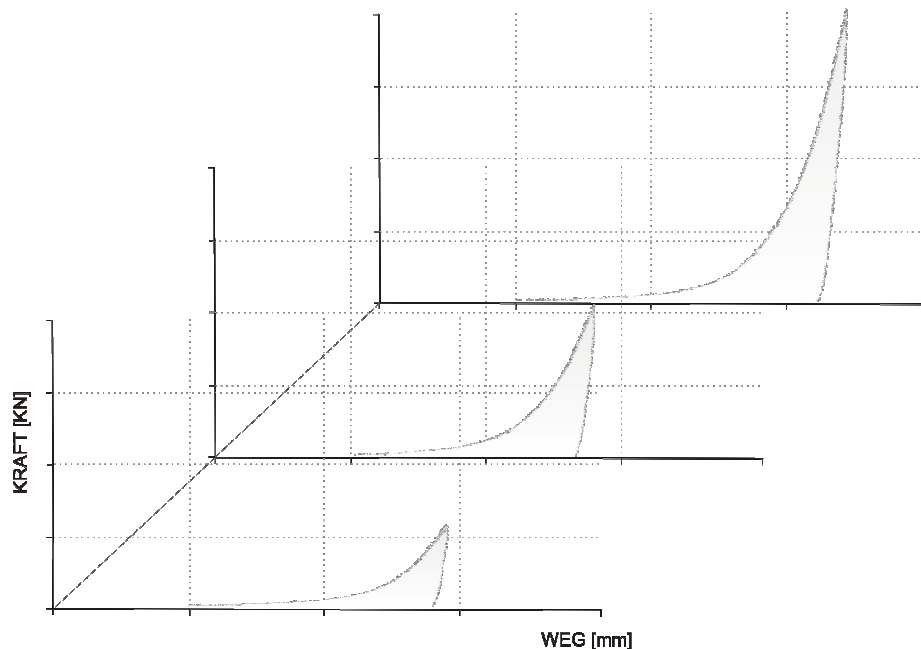


Abb. 4-40 Kraft-Weg-Diagramme der hergestellten Kontrolltabletten, angeordnet nach steigender Oberstempelleintauchtiefe

Bei der allgemeinen Betrachtung der Kraft-Weg-Diagramme fällt auf, dass die Kurven bei der Verwendung von Chitosanpellets in der Mischung im Vergleich zu den Kontrolltabletten einen anderen Verlauf besitzen. Dabei kommt es zunächst bei allen Tablettiermischungen zu einem Zusammenfließen und Ausrichten der Partikel, gekennzeichnet durch den kraftlosen Anfangsteil der Hysteresekurve im Kraft-Weg-Diagramm. Bei der anschließenden Verdichtung der Mischung in der Matrize kommt es dann zunächst zur elastischen und endgültigen plastischen Verformung der Tablettiermischung, erkennbar am zunächst flacher ansteigenden Ast der Hysteresekurve. Gegen Ende dieses Prozesses steigt die Kurve dann steil an, bis sie im oberen Totpunkt, auch Umkehrpunkt genannt (maximale Eintauchtiefe des Oberstempels), den maximalen Pressdruck erreicht hat. Betrachtet man die Kurven der verschiedenen Pellettabletten, wird deutlich, dass im Vergleich zu den Kontrolltabletten ein deutlich flacher ansteigender Kurvenast erkennbar ist. Damit ergibt sich, dass hierbei deutlich mehr Energie notwendig wird, um eine plastische Verformung der Pellet-haltigen Tablettiermischungen zu erreichen. Wie die Tablettierung der Kontrollmischung (Abb. 4-40) zeigt, können sich die Partikel der Kontrollmischung ohne Pellets deutlich besser innerhalb der Matrize ausrichten und ineinander fließen, so dass die Vorverdichtung des Gutes deutlich besser verläuft, so dass bei der anschließenden Volumenverdichtung nicht mehr so viel Energie aufgewendet werden muss, um ein stabiles Komprimat zu erzeugen. Betrachtet man im Gegensatz dazu die Kraft-Weg-Diagramme der Pellettabletten (Abb. 4-34 bis 4-39) so zeigt sich anhand des flacheren Kurvenanstiegs der Presskraft, dass sich aufgrund der Pellets in der Mischung eine schlechtere Vorverdichtung des Materials in der Matrize ergibt, wobei wiederum bei der anschließenden Volumenreduktion deutlich mehr Energie aufgebracht werden muss, um ein stabiles Komprimat zu erzeugen. Die Chitosanpellets lassen sich aufgrund ihrer Form und Größe nicht so leicht plastisch verformen, sondern üben einen größeren Widerstand gegenüber des

eintauchenden Oberstempels aus, das heißt, es muß mehr Energie aufgewendet werden, um die größere Elastizität der Chitosanpellets zu überwinden. Wird die dafür verwendete Presskraft allerdings zu stark, nimmt der ausgeübte Druck auf die Pellets in dem Maße zu, dass diese schließlich zerbrechen, was sich dann anhand des nach flacher Anfangssteigung in einem plötzlich steil ansteigenden Ast der Hysteresekurve im Kraft-Weg-Diagramm zeigen würde.

Nach Erreichen des Umkehrpunktes kommt es dann zu einem Abfall der Presskraft durch den Rückweg des Stempels aus der Matrize. Am Verlauf dieses Kurvenastes sowie der Fläche, die sich zwischen dem abfallenden Kurvenast und einer Senkrechten ergibt, wenn man vom Umkehrpunkt das Lot auf die x-Achse des Kraft-Weg-Diagrammes fällt, können Rückschlüsse auf die elastische Rückdehnung der Tablette gezogen werden. Betrachtet man die Kurvenverläufe der Pellettabletten sowie die der Kontrolltabletten, erkennt man, dass diese oben beschriebene imaginäre Fläche bei den Pellettabletten (Abb. 4-34 bis 4-39) kleiner ausfällt als bei den Kontrolltabletten (Abb. 4-40). Dieses lässt vermuten, dass sich aufgrund von Brüchen in den Pellets während der Verdichtungsphase, kaum noch eine elastische Rückdehnung der Tablette ergibt, die dann im Vergleich bei der Betrachtung der Kurvenverläufe der Kontrolltabletten, nur noch einen Teil deren elastischer Rückdehnung widerspiegeln.

Betrachtet man die Hysteresekurven der unterschiedlichen Tabletten, erkennt man daraus ebenfalls, dass die Fläche innerhalb dieser bei denjenigen Tabletten größer zu sein scheint, die unter Verwendung von Pellets hergestellt worden sind. Da diese ein Maß dafür ist, in welchem Ausmaß Arbeit zur plastischen Verformung der Tablettiermasse aufgewendet werden muss, verdeutlichen diese den im oberen Abschnitt erläuterten Sachverhalt, dass bei der plastischen Verformung der Pellet-haltigen Mischungen mehr Arbeit vom Oberstempel eingesetzt werden muss.

Betrachtet man die Diagramme (Abb. 4-34 bis 4-39) hinsichtlich der Pelletgröße, so ergeben sich Unterschiede zwischen den verwendeten

Pelletgrößen von 0,8 mm und 0,5 mm. Dabei wird aus den Kraft-Weg-Diagrammen der Pellets mit einem mittleren Durchmesser von 0,8 mm (Abb. 4-34 bis 4-36) deutlich, dass sich mit abnehmendem Pelletanteil in der Tablettiermischung bei gleicher Oberstempel-eintauchtiefe eine verstärkte Streuung der Einzelkurven ergibt. Dieses kann dabei auf den Umstand zurückgeführt werden, dass sich die Ausrichtung der Pellets und der Tablettierhilfsstoffe und damit das Ineinanderfließen der Einzelpartikel in der Mischung während der Vorverdichtung unterschiedlich verhält und nicht wie bei dem Einsatz einer reinen Pulvermischung immer annähernd vollkommen identisch verläuft. Aufgrund ihrer runden Form und der Art und Weise, wie die Chitosanpartikel zu Pellets verkleben, scheinen die intrapelletären Bindungen so unterschiedlich stark zu sein, dass sich hierbei Unterschiede bei der aufzuwendenden Kraft zur plastischen Verformung ergeben und damit wiederum unterschiedliche Kurvenverläufe bei jeder einzelnen Tablette. Während diese Unterschiede bei einem Pelletanteil von 30 % noch nicht so deutlich bei niedrigeren Pressdrücken zu erkennen sind, kommt es bei höheren Pelletanteilen in der Mischung schon bei geringsten Pressdrücken zu stärkeren Schwankungen der Einzelkurven. Des weiteren erkennt man bei genauerer Betrachtung mit steigendem Pressdruck, dass der abfallende Ast der Hysteresekurve eine, wie oben beschrieben, immer kleinere imaginäre Fläche bildet, so dass die elastische Rückdehnung der Tablette dabei ebenfalls geringer zu werden scheint. Dieses würde darauf hindeuten, dass sich mit steigender Presskraft ein immer höherer Druck auf die Pellets ergibt, der dann wiederum in geringerem Maße von der umgebenden Matrix abgefangen werden kann, so dass ein größerer Anteil an Pellets zerbricht und damit ein größerer Tablettierschaden entsteht. Betrachtet man daneben die in Tab. 4-14 dargestellten Presskraftmaxima, wird ebenfalls deutlich, dass sich bei gleicher Oberstempel-eintauchtiefe mit abnehmendem Pelletanteil ein höheres Presskraftmaximum ergibt. Danach kommt es mit abnehmendem Anteil an Pellets in der Mischung

zu einer Verringerung der Energie, die für die plastische Verformung eingesetzt werden muss. Zudem zeigt sich, dass durch die Pellets bei gleicher Eintauchtiefe des Oberstempels bei den Kontrollpellets geringere Presskraftmaxima resultieren, was wiederum bestätigt, dass zur Überwindung der intrapelletären Bindungen deutlich mehr Arbeit eingesetzt werden muß. Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass bei der Tablettierung der Chitosanpellets ein höherer Anteil an Energie zur plastischen Verformung aufgewendet werden muss. Im Vergleich zur Tablettierung einer reinen Pulvermischung bei gleicher Oberstempeleintauchtiefe werden deutlich geringere Presskraftmaxima erzeugt und es resultiert ein ungleichmäßigerer Verlauf der Einzelkurven im Kraft-Weg-Diagramm aufgrund der unterschiedlich stark ausgeprägten intrapelletären Bindungen der einzelnen Chitosanpellets.

Tab. 4-14 Presskraftmaxima der Pellettabletten, hergestellt mit verschiedenen Pelletanteilen von Chitosanpellets eines mittleren Durchmessers von 0,8 mm mit einem Polymerauftrag von 7 mg/cm^2 sowie der Kontrolltabletten

Pelletgröße 0,8 mm			
Pelletanteil an der Tablette [%]	Oberstempeleintauchtiefe [mm]	Presskraftmaximum [kN]	
		MW	s
50	6,6	11,76	0,84
	6,8	17,14	0,93
	7	25,96	2,07
	7,1	35,39	2,43
40	6,8	12,93	0,98
	7	31,17	3,04
	7,2	35,44	2,87
	7,3	48,2	2,73
30	6,8	12,41	0,49
	7	24,68	1,33
	7,2	37,5	3,12
	7,3	48,55	4,55
0	6,8	5,43	0,78
	7	20,61	0,32
	7,2	39,94	0,44

Betrachtet man nun die Kraft-Weg-Diagramme (Abb. 4-37 bis 4-39) der überzogenen Chitosanpellets eines mittleren Durchmessers von 0,5 mm, ergeben sich neben Parallelen auch deutliche Unterschiede zu der Pelletgröße 0,8 mm. Man erkennt auch hier, dass mit abnehmendem Pelletanteil bei gleicher Eintauchtiefe des Oberstempels höhere Presskraftmaxima erreicht werden. Zudem resultiert bei allen Pelletanteilen ein deutlich einheitlicherer Verlauf der Einzelkurven, der sich bei einem Pelletanteil von 30 % sogar mit dem der Kontrolltabletten (Abb. 4-40) deckt. Durch die Reduktion der Pelletgröße sowie des Pelletanteiles kommt es zu einer verbesserten Ausrichtung der Bestandteile der Tablettiermischung und damit zu einer verringerten Arbeit, um die plastische Verformung während der Verdichtungsphase zu erreichen. Ein ähnlicher Verlauf ergibt sich bei der Betrachtung der Hysteresekurven hinsichtlich der elastischen Rückdehnung der erhaltenen Tabletten. Auch hier ergibt sich mit zunehmender Presskraft eine deutlich kleinere imaginäre Fläche durch einen steileren Abfall der Hysteresekurve. Dabei ähnelt sie zunächst noch derjenigen der Kontrolltabletten, so dass davon ausgegangen werden muss, dass ein großer Teil der Presskraft anfänglich von der umgebenden Matrix abgefangen wird, allerdings bei höherer Presskraftanwendung ebenfalls ein höherer Anteil der Pellets bricht, so dass dabei auch wieder ein größerer Tablettierschaden zu erwarten ist. Dieses äußert sich dann auch durch einen steileren Anstieg der Hysteresekurve mit zunehmender Presskraft (Abb. 4-37 bis 4-39). Daneben werden, wie auch die Tab. 4-15 zeigt, schon bei geringeren Eintauchtiefen größere Pressdrücke erreicht, was hierbei allerdings durch das höhere Volumen der gleichen Tablettenmasse im Vergleich zu den größeren Pellets bedingt wird.

Tab. 4-15 Presskraftmaxima der Pellettabletten, hergestellt mit verschiedenen Pelletanteilen von Chitosanpellets eines mittleren Durchmessers von 0,5 mm mit einem Polymerauftrag von 7 mg/cm² sowie der Kontrolltabletten

Pelletgröße 0,5 mm			
Pelletanteil an der Tablette [%]	Oberstempelauchtiefe [mm]	Presskraftmaximum [kN]	
		MW	s
50	6,6	21,74	0,71
	6,8	37,26	1,03
	6,9	41,3	1,79
40	6,6	23,69	1,02
	6,8	36,91	1,26
	6,9	37,8	1,73
30	6,6	24,3	0,48
	6,8	39,15	1,1
	6,9	43,28	1
0	6,8	5,43	0,78
	7	20,61	0,32
	7,2	39,94	0,44

Zusammenfassend ergeben sich bezüglich der Pelletgröße Unterschiede im Verlauf der Kraft-Weg-Diagramme. Dabei resultieren mit geringerer Pelletgröße einheitlichere Kurvenverläufe sowie eine geringere Arbeit, die zur plastischen Verformung während der Verdichtungsphase aufgewendet werden muss. Bezüglich des Pelletanteiles in der Tablettiermischung lässt sich sagen, dass dieser insofern eine Beeinflussung ausübt, als dass sich anhand der Kraft-Weg-Diagramme gezeigt hat, dass dabei nicht nur Unterschiede hinsichtlich der Presskraftmaxima bei gleicher Oberstempelauchtiefe resultieren, sondern ebenfalls Unterschiede bezüglich der Ebenmäßigkeit des Pressvorganges entstehen. Danach scheinen die kleineren Chitosanpellets hinsichtlich der Verdichtung während des Tablettiervorganges geeigneter sowie unabhängiger was den Pelletanteil an der Tablette betrifft. Inwiefern sich die Presskraft auf die Pellets ausgewirkt hat, lässt sich erst anhand der weiteren Analyse der erhaltenen Tabletten hinsichtlich ihrer Bruchfestigkeit, der Säureresistenz sowie der optischen Beurteilung beurteilen.

Um Aussagen über einen möglichen Einfluss der Überzugsdicke auf den Tablettiervorgang machen zu können, wurden die Chitosanpellets mit einem mittleren Durchmesser von 0,5 mm, da sie sich bei der bisherigen Tablettierung als vorteilhafter erwiesen haben, nochmals nach dem gleichen Muster verpresst, allerdings überzogen mit einer Polymermenge von 13 mg/cm². Vergleicht man die in Abb. 4-41 bis 4-44 dargestellten Kraft-Weg-Diagramme mit denjenigen geringerer Überzugsdicke (Abb. 4-37 bis 4-39) erkennt man, dass die Kurvenverläufe wieder etwas ungleichmäßiger sind, sich ansonsten allerdings außer in den erreichten Presskraftmaxima keine deutlichen Unterschiede feststellen lassen.

Tab. 4-16 Presskraftmaxima der Pellettabletten, hergestellt mit verschiedenen Pelletanteilen von Chitosanpellets eines mittleren Durchmessers von 0,5 mm mit einem Polymerauftrag von 13 mg/cm² sowie der Kontrolltabletten

Pelletgröße 0,5 mm			
Pelletanteil an der Tablette [%]	Oberstempelauchtiefe [mm]	Presskraftmaximum [kN]	
		MW	s
50	6,6	25,27	0,57
	6,7	33,83	1,07
	6,8	44,54	1,39
40	6,6	25,92	1,15
	6,7	30,72	1,23
	6,8	47,56	2,11
30	6,6	24,45	1,13
	6,7	31,35	1,46
	6,8	34,91	1,28
0	6,8	5,43	0,78
	7	20,61	0,32
	7,2	39,94	0,44

Wie auch die Tab. 4-15 und 4-16 zeigen, konnten bei gleicher Zusammensetzung der Tablettiermischungen nicht die gleichen Oberstempelauchtiefen eingesetzt werden. Dieses ergibt sich vermutlich durch die erhöhte Elastizität aufgrund der Masse aufgrund der dickeren Überzugsschicht der verwendeten Chitosanpellets. In wiefern der Überzug einen Einfluss

bezüglich der Pelletstabilität während der Verdichtungsphase ausübt, kann sich erst anhand der weiteren Charakterisierung der erhaltenen Tabletten zeigen.

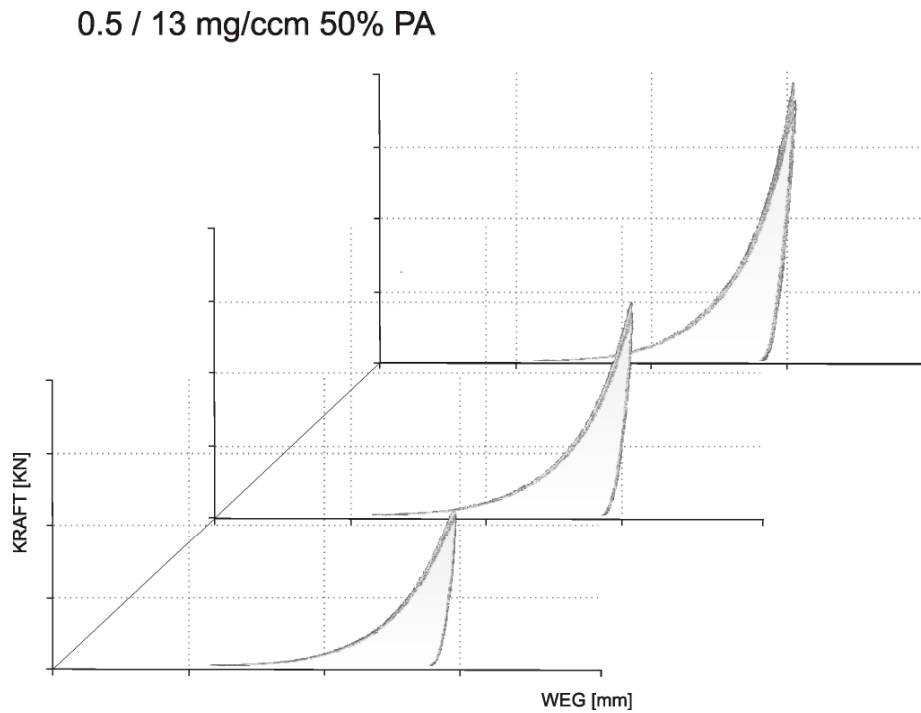


Abb. 4-41 Kraft-Weg-Diagramme der Pellettabletten, hergestellt mit einem Pelletanteil(PA) von 50 % Chitosanpellets eines mittleren Durchmessers von 0,5 mm mit einem Polymerauftrag von 13 mg/cm^2 , angeordnet nach steigender Oberstempfeintauchtiefe

0.5 / 13mg/ccm 40% PA

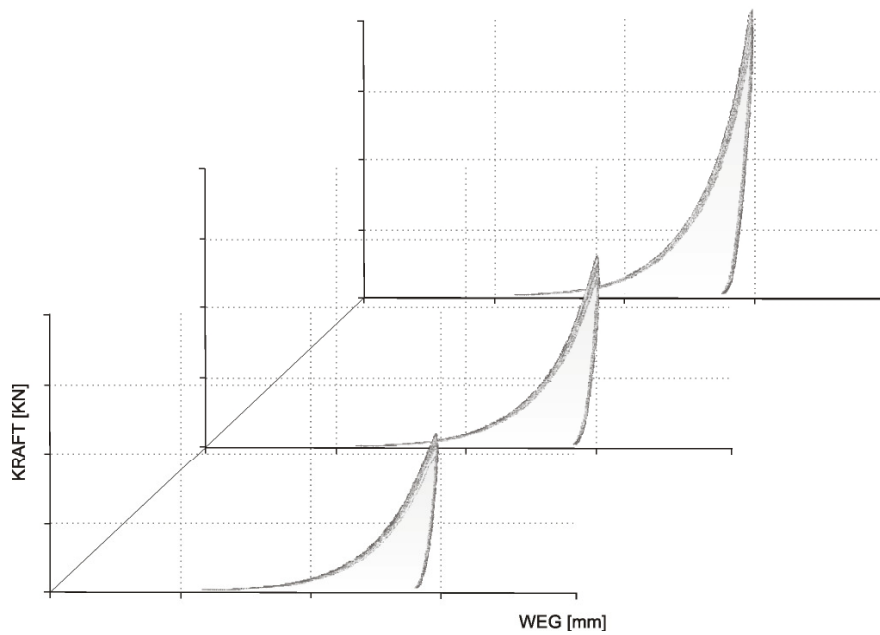


Abb. 4-42 Kraft-Weg-Diagramme der Pellettabletten, hergestellt mit einem Pelletanteil(PA) von 40 % Chitosanpellets eines mittleren Durchmessers von 0,5 mm mit einem Polymerauftrag von 13 mg/cm^2 , angeordnet nach steigender Oberstempfeintauchtiefe

0.5 / 13mg/ccm 30% PA

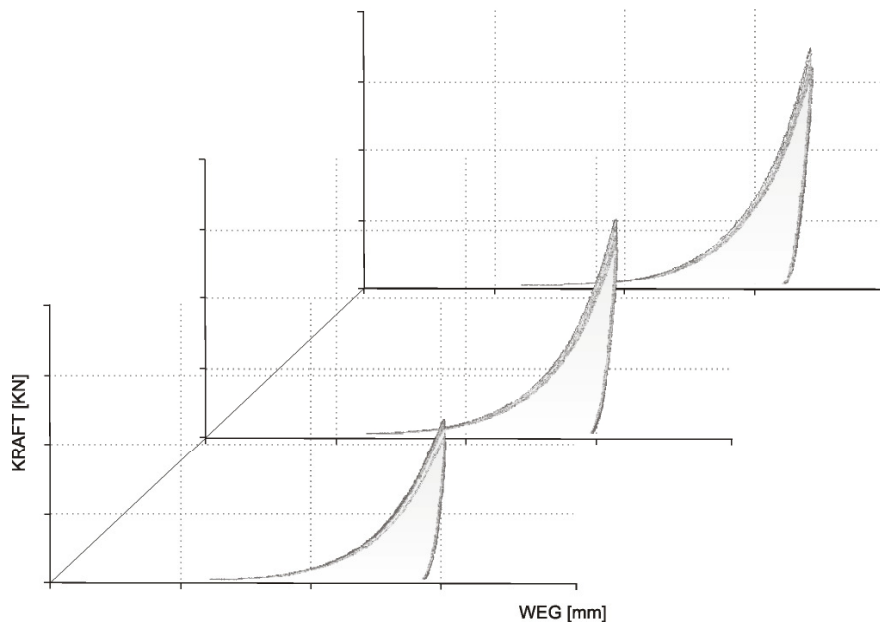


Abb. 4-43 Kraft-Weg-Diagramme der Pellettabletten, hergestellt mit einem Pelletanteil(PA) von 30 % Chitosanpellets eines mittleren Durchmessers von 0,5 mm mit einem Polymerauftrag von 13 mg/cm^2 , angeordnet nach steigender Oberstempfeintauchtiefe

4.4.3.3.2 *Bruchfestigkeit der Tabletten*

Zur Beurteilung der mechanischen Eigenschaften wurde weiterhin die Tablettenbruchfestigkeit herangezogen. Über die Beurteilung der Tablettenfestigkeit lassen sich ebenfalls Rückschlüsse auf die Vorgänge innerhalb der Matrix, also zwischen den Pellets und der umgebenden Hilfsstoffmatrix sowie eventuelle Einflüsse der Pelletgröße und des Pelletanteiles erlangen. Daneben soll der Einfluss der Presskraft untersucht werden.

In der Tab. 4-17 sind die Bruchfestigkeiten der unterschiedlichen Pellet- sowie der Kontrolltabletten aufgelistet. Daraus lässt sich entnehmen, dass die resultierende Tablettenbruchfestigkeit im allgemeinen mit zunehmender Oberstempelauchtiefe und damit steigender Presskraft ansteigt. Daneben ist zu erkennen, dass sich bei der Verwendung von unterschiedlichen Pelletanteilen für die resultierende Tablette die Bruchfestigkeit mit abnehmendem Pelletanteil zunimmt. Dieses beruht auf der Tatsache, dass die Pellets aufgrund der Befilmung eine sehr glatte Oberfläche besitzen und zudem bedingt durch ihre runde Form eine relativ geringe spezifische Oberfläche besitzen, weshalb die Bindekräfte zwischen den Pelletoberflächen und der umgebenden Hilfsstoffmatrix an deren Kontaktflächen nicht besonders stark ausgeprägt sind. Im Gegensatz dazu ist die Stabilität der Pellets, bedingt durch die starken intrapelletären Bindungen, sehr hoch. Mit steigendem Pelletanteil wird dieses Gleichgewicht immer weiter hinsichtlich der interpartikulären Bindungen innerhalb des Pellets verschoben, da die zur Ausbildung interpartikulärer Bindungen zwischen Pellet und umgebender Hilfsstoffmatrix zur Verfügung stehende Kontaktfläche folglich immer geringer wird. Vergleicht man die beiden Pelletgrößen hinsichtlich der für eine weitere Verarbeitung angestrebte Bruchfestigkeit von 60-80 N, lässt sich sagen, dass diese bei einer Pelletgröße von ca. 0,5 mm in annähernder Weise schon bei geringeren Oberstempelauchtiefen und somit Pressdrücken sowie einem höheren Pelletanteil erreicht werden.

Tab. 4-17 Bruchfestigkeit der erhaltenen Tabletten

Pelletgröße 0,8 mm/Polymerauftrag 7mg/cm²			
Pelletanteil an der Tablette [%]	Oberstempelauchtiefe [mm]	Bruchfestigkeit [N]	
		MW	s
50	6,6	10	1,9
	6,8	12	3,6
	7	28	3,1
	7,1	23	4,4
40	6,8	22	3,7
	7	39	5,0
	7,2	58	4,5
	7,3	60	3,7
30	6,8	26	3,1
	7	50	4,1
	7,2	78	5,1
	7,3	90	5,5
Pelletgröße 0,5 mm/Polymerauftrag 7mg/cm²			
Pelletanteil an der Tablette [%]	Oberstempelauchtiefe [mm]	Bruchfestigkeit [N]	
		MW	s
50	6,6	31	4,4
	6,8	46	4,4
	6,9	37	1,8
40	6,6	30	6,0
	6,8	49	5,7
	6,9	56	4,6
30	6,6	55	3,6
	6,8	88	6,9
	6,9	88	5,3
Pelletgröße 0,5 mm/Polymerauftrag 13mg/cm²			
Pelletanteil an der Tablette [%]	Oberstempelauchtiefe [mm]	Bruchfestigkeit [N]	
		MW	s
50	6,6	32	3,8
	6,7	36	3,6
	6,8	81	5,1
40	6,6	41	4,9
	6,7	52	5,1
	6,8	90	6,1
30	6,6	46	3,8
	6,7	65	2,9
	6,8	69	4,5
0	6,8	40	6,6
	7	71	7,7
	7,2	139	8,9

Vergleicht man die Pellettabletten mit den Kontrolltabletten hinsichtlich ihrer Bruchfestigkeit, so können bei den Kontrolltabletten mit niedrigeren Pressdrücken deutlich höhere Bruchfestigkeiten erreicht werden. Dieses wird durch die im vorangegangenen Abschnitt dargestellten Kraft-Weg-Diagramme (Abb. 4-40) in sofern bestätigt, dass anhand des steiler ansteigenden Astes der Hysteresekurve eine geringere Arbeit für die plastische Verformung während der Verdichtungsphase aufgewendet werden muß, da sich die Partikel während der Vorverdichtung entsprechend ausgerichtet haben. Aufgrund der hohen Kontaktflächen und die wesentlich rauere Oberfläche der Granulatpartikel kommt es im Vergleich zu den Pellet-haltigen Varianten zu einer deutlich stärkeren Ausbildung interpartikulärer Bindungen, weshalb bei der anschließenden Prüfung der Bruchfestigkeit eine wesentlich stärkere Kraft aufgewendet werden muß, um einen Bruch in der Tablette zu erzeugen. Neben der Pelletgröße und des Pelletanteils an der Tablette scheint auch die Dicke der Überzugsschicht einen Einfluss auf die mechanische Stabilität der Tabletten auszuüben. Wie die Tab. 4-17 zeigt, resultieren bei gleicher Pelletgröße sowie gleichen Pelletanteilen bei einer stärkeren Überzugsschicht teils gegenläufige Bruchfestigkeiten der mit ihnen hergestellten Tabletten. Dass die Bruchfestigkeit der Tabletten, produziert mit Hilfe der Pellets eines stärkeren Überzuges, mit abnehmendem Pelletanteil an der Tablette sinkt, scheint dabei auf der Tatsache zu beruhen, dass die mechanischen Eigenschaften der Tablette in diesem Fall hauptsächlich durch die plastische Verformbarkeit des Überzuges bestimmt wird und aufgrund des geringen Pelletanteiles von 30 % andere Einflußgrößen dann wieder an Bedeutung gewinnen.

Um einen besseren Eindruck davon zu erlangen, in wiefern die Bruchfestigkeit mit der eingesetzten Presskraft im Zusammenhang steht, wurden die Presskraftmaxima sowie die dabei erhaltenen Bruchfestigkeiten für die einzelnen Pelletanteile und Pelletgrößen in einem Diagramm gegenübergestellt (Abb. 4-44 bis 4-53).

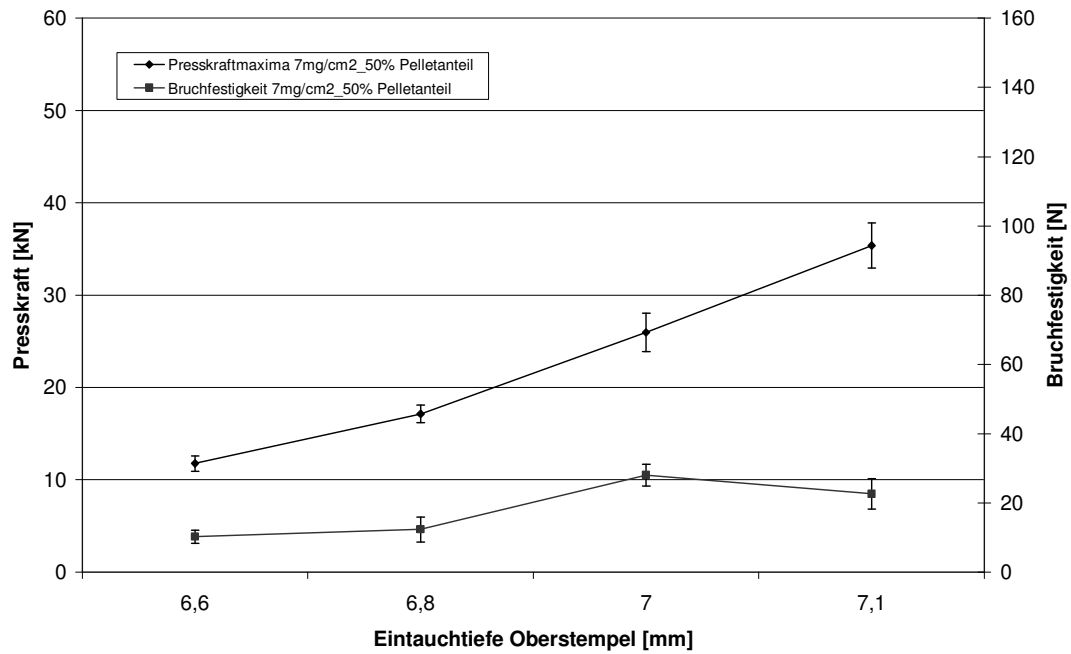


Abb. 4-44 Presskraftmaxima und Bruchfestigkeiten der Pellettabletten, hergestellt mit einem Pelletanteil (PA) von 50 % Chitosanpellets eines mittleren Durchmessers von 0,8 mm mit einem Polymerauftrag von $7\text{mg}/\text{cm}^2$, angeordnet nach steigender Oberstempelleintauchtiefe

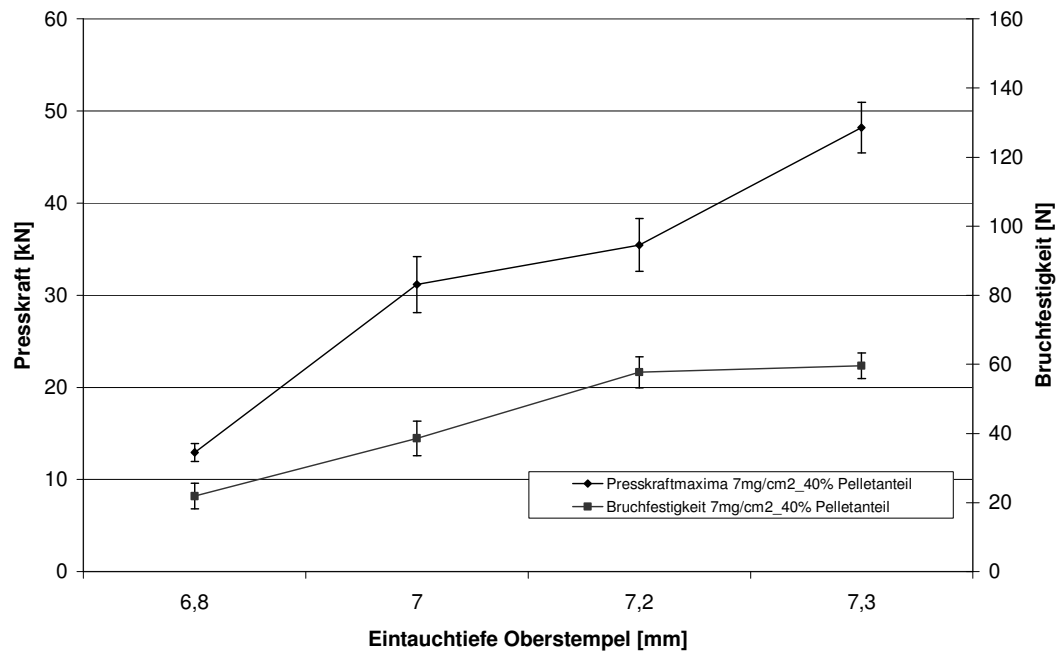


Abb. 4-45 Presskraftmaxima und Bruchfestigkeiten der Pellettabletten, hergestellt mit einem Pelletanteil (PA) von 40 % Chitosanpellets eines mittleren Durchmessers von 0,8 mm mit einem Polymerauftrag von $7\text{mg}/\text{cm}^2$, angeordnet nach steigender Oberstempelleintauchtiefe

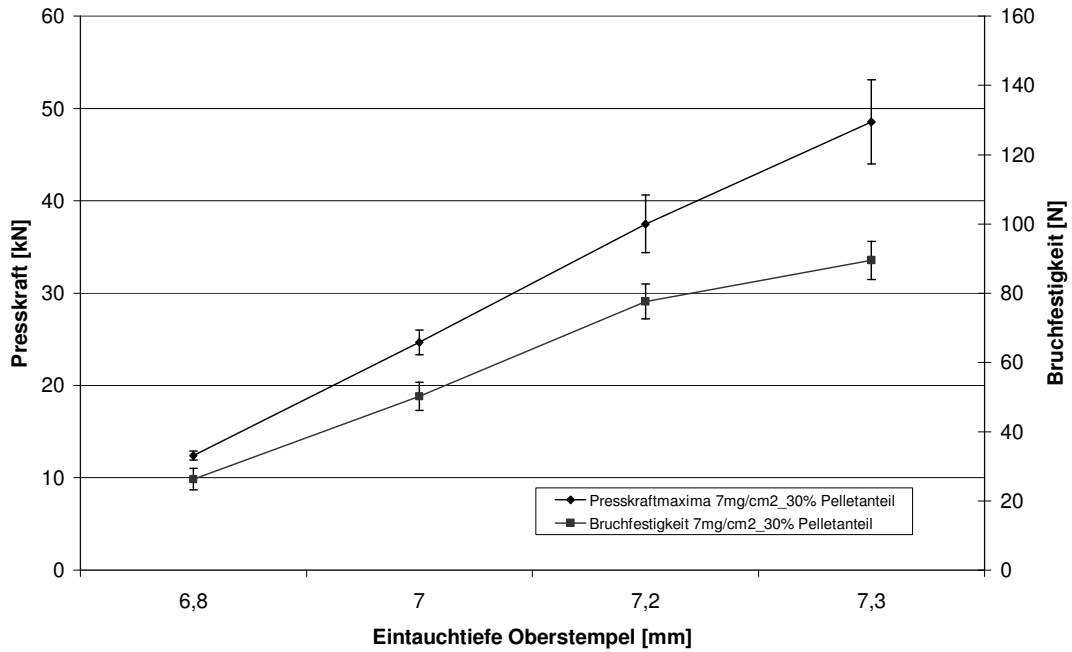


Abb. 4-46 Presskraftmaxima und Bruchfestigkeiten der Pellettabletten, hergestellt mit einem Pelletanteil (PA) von 30 % Chitosanpellets eines mittleren Durchmessers von 0,8 mm mit einem Polymerauftrag von 7mg/cm², angeordnet nach steigender Oberstempelleintauchtiefe

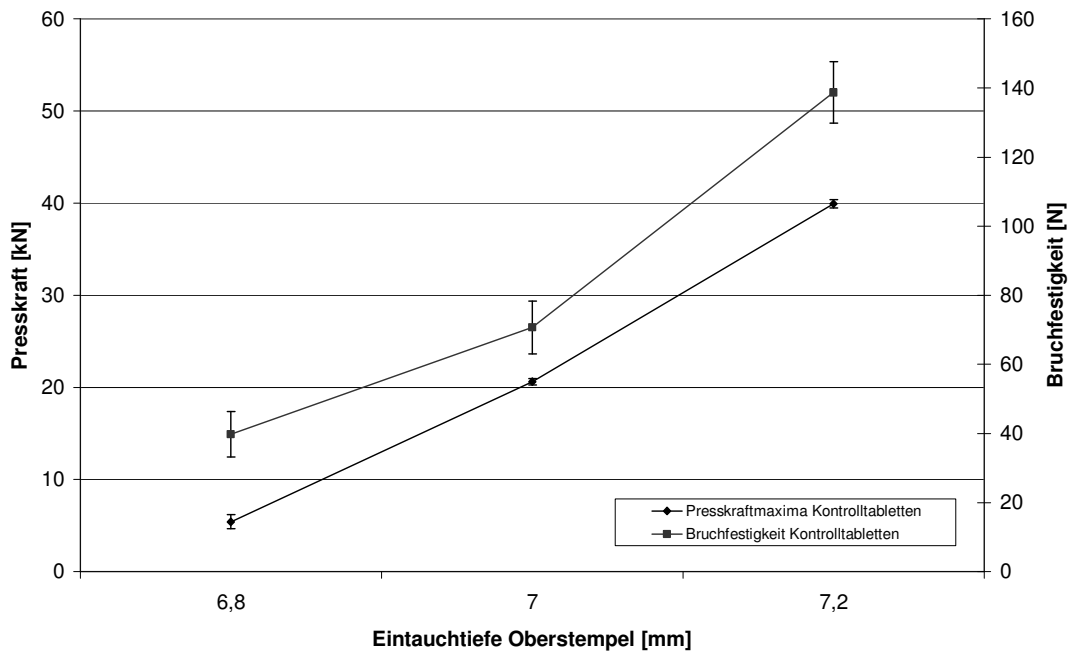


Abb. 4-47 Presskraftmaxima und Bruchfestigkeiten der Kontrolltabletten, angeordnet nach steigender Oberstempelleintauchtiefe

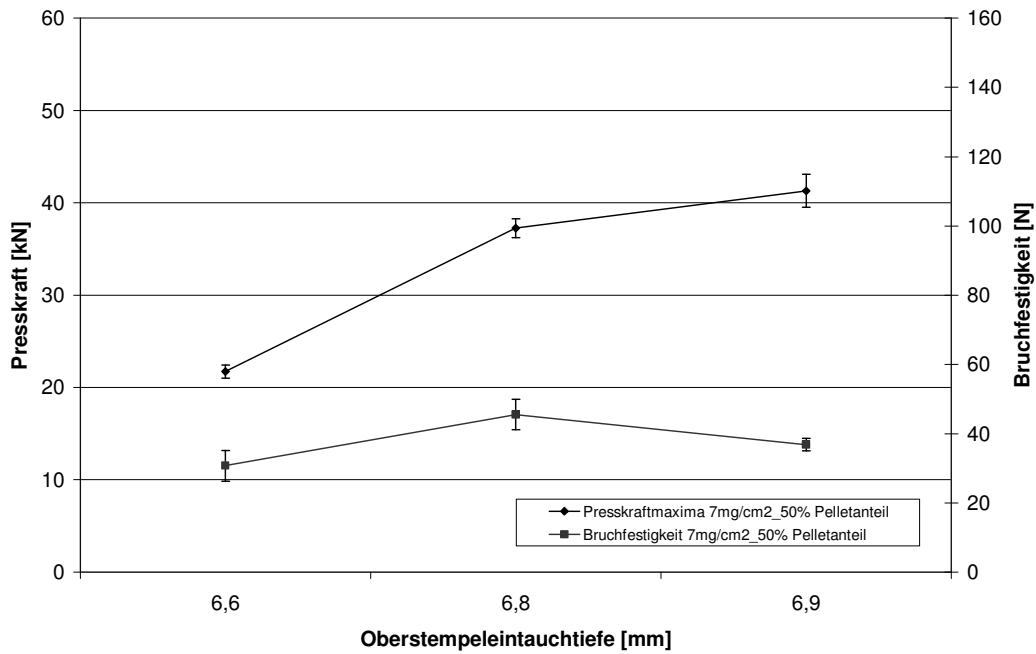


Abb. 4-48 Presskraftmaxima und Bruchfestigkeiten der Pellettabletten, hergestellt mit einem Pelletanteil (PA) von 50 % Chitosanpellets eines mittleren Durchmessers von 0,5 mm mit einem Polymerauftrag von $7\text{mg}/\text{cm}^2$, angeordnet nach steigender Oberstempelintauchtiefe

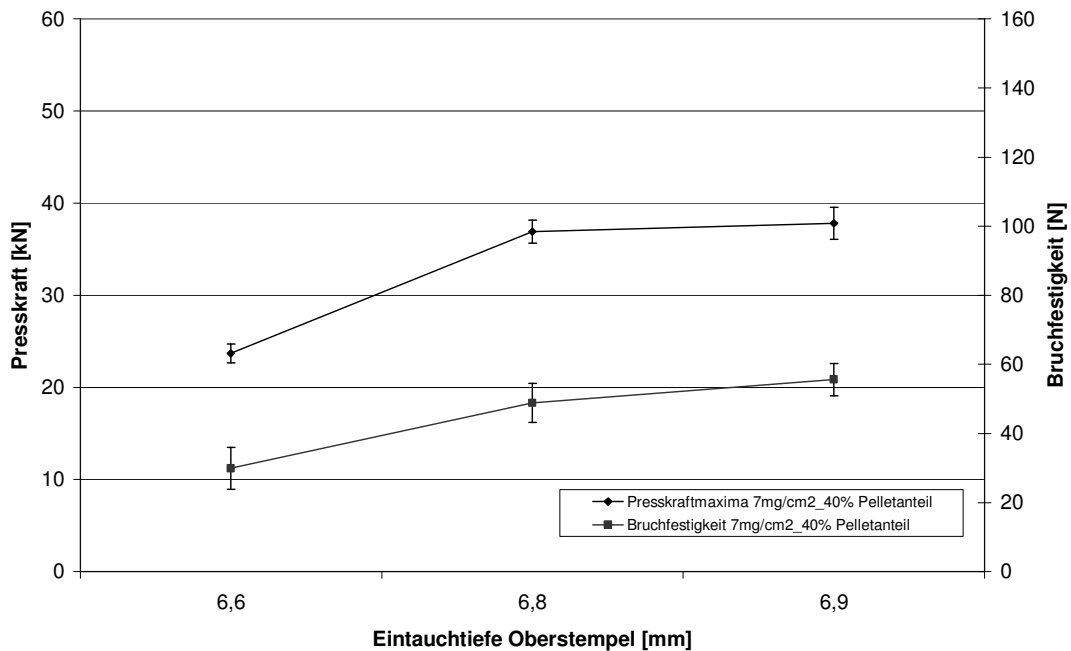


Abb. 4-49 Presskraftmaxima und Bruchfestigkeiten der Pellettabletten, hergestellt mit einem Pelletanteil (PA) von 40 % Chitosanpellets eines mittleren Durchmessers von 0,5 mm mit einem Polymerauftrag von $7\text{mg}/\text{cm}^2$, angeordnet nach steigender Oberstempelintauchtiefe

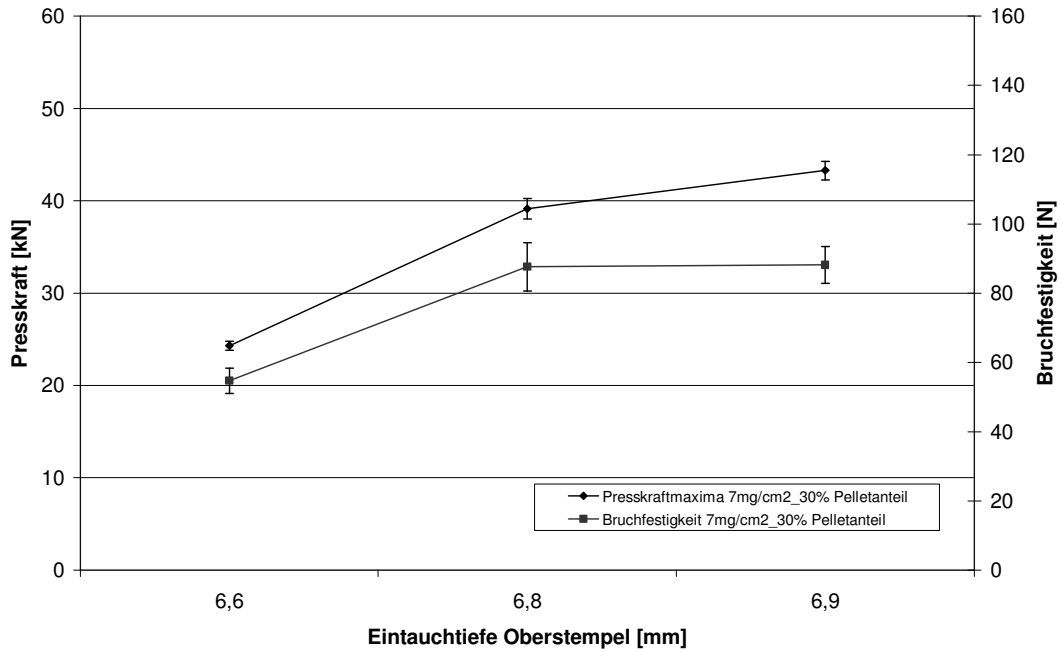


Abb. 4-50 Presskraftmaxima und Bruchfestigkeiten der Pellettabletten, hergestellt mit einem Pelletanteil (PA) von 30 % Chitosanpellets eines mittleren Durchmessers von 0,5 mm mit einem Polymerauftrag von 7mg/cm², angeordnet nach steigender Oberstempfeintauchtiefe

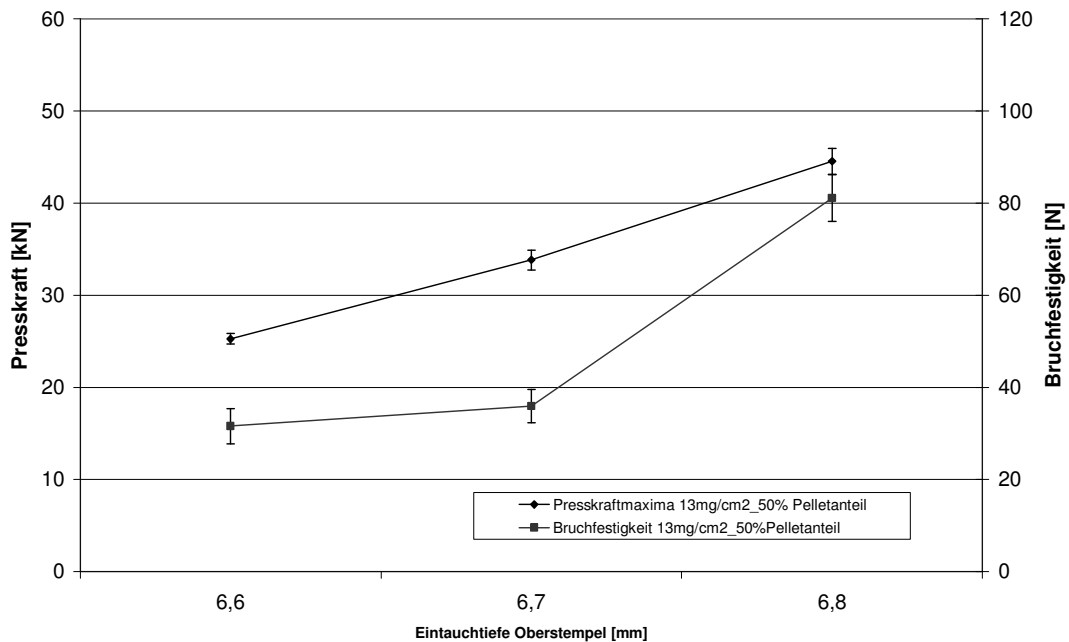


Abb. 4-51 Presskraftmaxima und Bruchfestigkeiten der Pellettabletten, hergestellt mit einem Pelletanteil (PA) von 50 % Chitosanpellets eines mittleren Durchmessers von 0,5 mm mit einem Polymerauftrag von 13mg/cm², angeordnet nach steigender Oberstempfeintauchtiefe

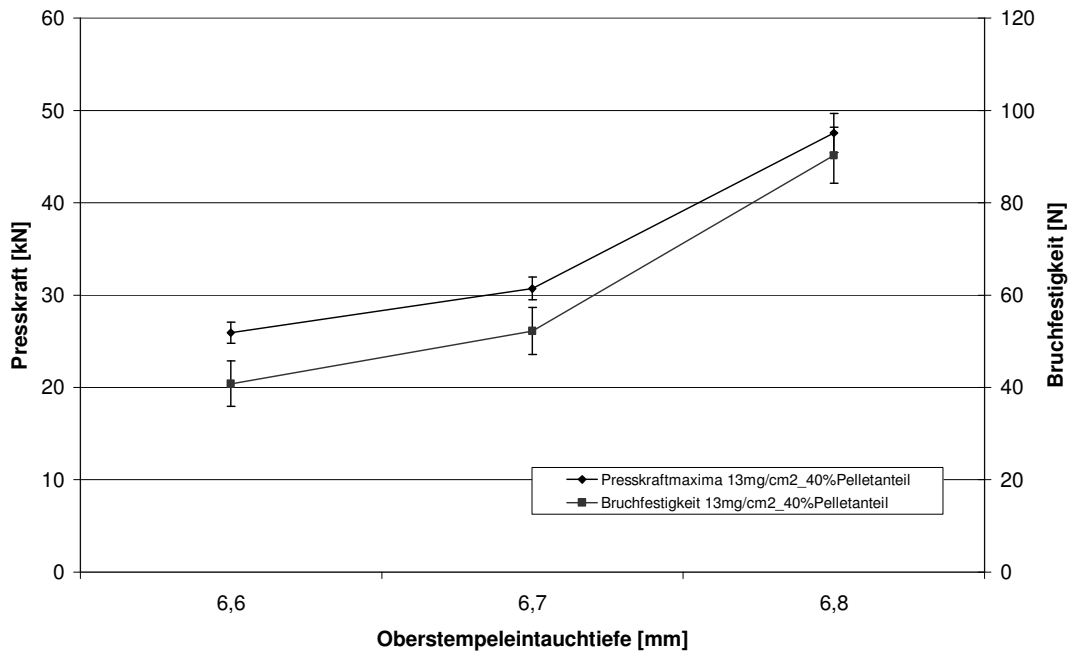


Abb. 4-52 Presskraftmaxima und Bruchfestigkeiten der Pellettabletten, hergestellt mit einem Pelletanteil (PA) von 40 % Chitosanpellets eines mittleren Durchmessers von 0,5 mm mit einem Polymerauftrag von 13mg/cm², angeordnet nach steigender Oberstempelintauchtiefe

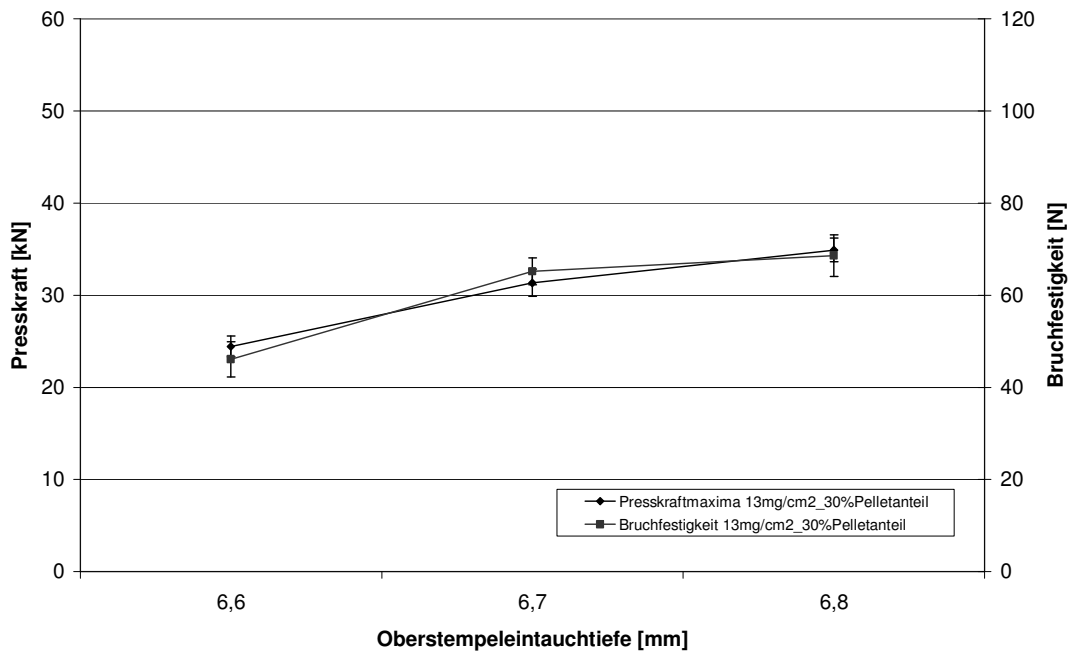


Abb. 4-53 Presskraftmaxima und Bruchfestigkeiten der Pellettabletten, hergestellt mit einem Pelletanteil (PA) von 30 % Chitosanpellets eines mittleren Durchmessers von 0,5 mm mit einem Polymerauftrag von 13mg/cm², angeordnet nach steigender Oberstempelintauchtiefe

Betrachtet man die Gegenüberstellungen der Bruchfestigkeit sowie der Presskraftmaxima für die Tabletten, die mit Hilfe der überzogenen Chitosanpellets mit einem mittleren Durchmesser von 0,8 mm hergestellt worden sind (Abb. 4-44 bis 4-46), erkennt man, dass mit abnehmendem Anteil der Pellets in der Tablettiermischung schließlich ein relativ linearer Anstieg der Bruchfestigkeit bei einem Pelletanteil von 30 % resultiert.

Im Gegenzug ergibt sich zwar bei einem Pelletanteil bei 50 % und 30 % schließlich ein linearer Anstieg der Presskraftmaxima während sich bei den Pellets mit einem Pelletanteil von 40 % im mittleren Bereich eine Plateauphase ausgebildet hat. Daneben zeigt sich, dass durch die letzte Erhöhung des Pressdruckes wiederum bei einem Pelletanteil von 50 % eine Abnahme der Bruchfestigkeit resultiert. Durch das Überpressen der Mischung kommt es aufgrund der Spannungen innerhalb der Tablette nach und nach zu einer Rückdehnung der enthaltenen Pellets, wodurch sich Risse innerhalb der Tablettenmatrix ergeben. Die Tabletten neigen zum Deckeln und besitzen demnach auch bei der erhöhten Presskraft eine geringere Bruchfestigkeit. Bei einer Erniedrigung des Pelletanteiles um 10 % erfolgt eine Stagnation der Bruchfestigkeit bei dem letzten Schritt zur weiteren Erhöhung der Presskraft, so dass die Schwelle einer Überpressung der Masse erst bei einer weiteren Erhöhung erreicht werden würde. Bei einem Pelletanteil von 30 % ergibt sich ein annähernd paralleler Verlauf beider Parameter. Allgemein gesehen, steigt nicht nur das Presskraftmaximum mit abnehmendem Pelletanteil sondern zusätzlich die Bruchfestigkeit der resultierenden Pellettabletten, so dass unter Anwendung ausreichend hoher Presskräfte bei einem Pelletanteil von 40 % Tabletten ausreichender Bruchfestigkeit erzeugt werden können. In wiefern diese dann hinsichtlich des entstandenen Tablettierschadens zu beurteilen sind, wird sich bei der Überprüfung der Säureresistenz zeigen. Vergleicht man allerdings die erzielten Bruchfestigkeiten und Presskräfte mit den

Kontrolltabletten (Abb. 4-47), wird deutlich, welchen Widerstand die Pellets bei der Verdichtung der Verformung entgegensetzen.

Die Abb. 4-48 bis 4-50 zeigen die entsprechenden Gegenüberstellungen von Bruchfestigkeiten und Presskraftmaxima mit einem Polymerauftrag von 7mg/cm^2 . Bei einem Pelletanteil von 50 % ergibt sich dabei der gleiche Sachverhalt wie für die Pellets größeren Durchmessers. Bei weiterer Reduktion der Pelletanteile resultiert dann auch ein relativ paralleler Verlauf zwischen den ansteigenden Presskraftmaxima und der Bruchfestigkeit der erhaltenen Tabletten, die auch hier bei entsprechendem Pressdruck und Pelletanteil, Tabletten ausreichender mechanischer Festigkeit ergeben. In wiefern diese bezüglich des Tablettierschadens zu beurteilen sind, wird sich ebenfalls bei der entsprechenden Säurebehandlung zeigen. Auch bei dieser Pelletgröße wird deutlich, in welchem Ausmaß die Pellets sich der plastischen Verformung entgegensetzen. Vergleicht man die bei gleicher Pelletgröße erhaltenen Tabletten hinsichtlich der Überzugsdicke (Abb. 4-51 bis 4-53) bezüglich der Preßkraftmaxima und ihrer Bruchfestigkeit, erkennt man, dass bei einer größeren Dicke des Überzuges, obwohl etwas geringere Presskraftmaxima resultieren, höhere Bruchfestigkeiten erreicht werden können. Zudem ergibt sich über den gesamten Bereich der untersuchten Pelletanteile ein paralleler Verlauf der beiden Parameter. Anders als bei den anderen Chargen geringerer Polymerauftragsmenge können bei einem Pelletanteil von 30 % hier nur geringere Bruchfestigkeiten erreicht werden, da scheinbar die weiteren Einflussgrößen bei diesem niedrigen Pelletanteil wieder deutlich stärker in den Vordergrund rücken. Hierbei kommt der Überzugsdicke dann lediglich noch eine untergeordnete Rolle zu.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass zur Erzielung einer ausreichenden mechanischen Festigkeit der Pellettabletten deutlich höhere Pressdrücke verwendet werden müssen als bei dem Einsatz einer reinen Pulvermischung, da die Pellets sich je nach Größe, Anteil und Überzugsdicke mehr oder weniger

stark gegen die endgültige plastische Verformung in der Verdichtungsphase widersetzen.

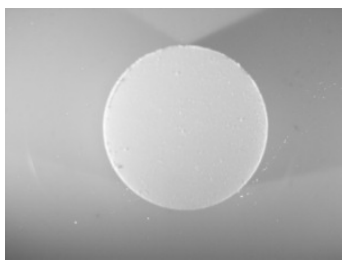
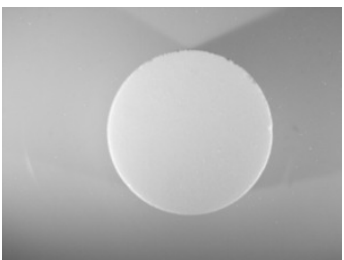
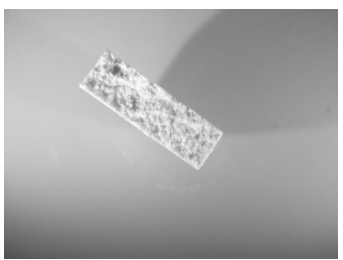
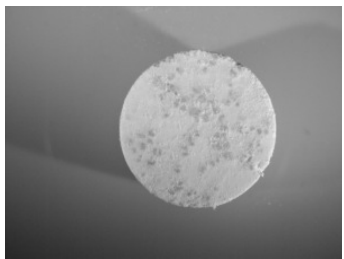
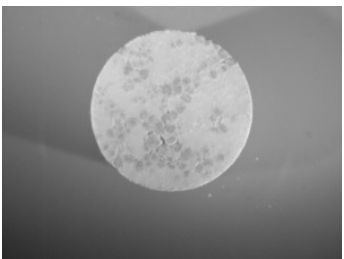

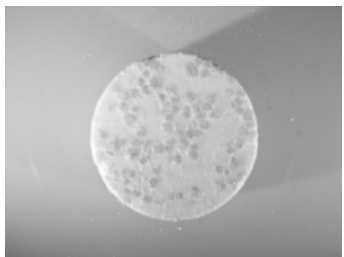
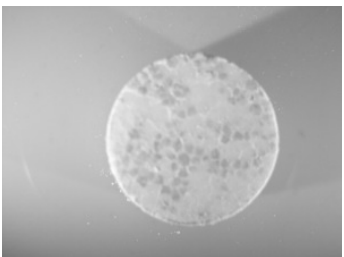
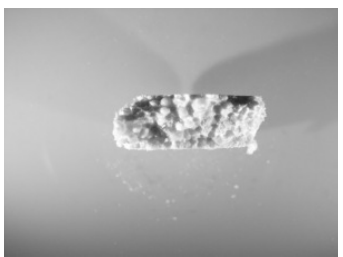
4.4.3.3 Optische Untersuchung der erhaltenen Tabletten sowie der inkorporierten Pellets

Um einen Eindruck davon zu erhalten, in wiefern sich der Tablettiervorgang auf die Pellets bezüglich ihrer Deformation sowie einer eventuellen Rissbildung in den aufgetragenen Filmen auswirkt, wurden die erhaltenen Tabletten digital fotografiert, unter dem Stereomikroskop betrachtet sowie rasterelektronenmikroskopisch untersucht.

In Abb. 4-54 und 4-55 sind beispielhaft die digitalfotographischen Aufnahmen der Tablettenober- und unterseite sowie der Bruchflächen für die Kontrolltabletten sowie die Pellettabletten, die aus Pellets unterschiedlicher Größe hergestellt worden sind, jeweils für die niedrigste und höchste Presskraftstufe der einzelnen Pelletanteile dargestellt. Bei der Betrachtung der Kontrolltabletten zeigt sich eine glatte Tablettenober- und unterseite sowie ein gerader Bruch, wobei die Bruchflächentextur durch die enthaltene mikrofeine Cellulose hervorgerufen wird. Im Gegensatz dazu zeigen alle Pellettabletten eine deutlich rauere Oberfläche, die durch die inkorporierten Pellets hervorgerufen wird. Durch den Pressvorgang werden die an der Tablettenoberfläche befindlichen Pellets regelrecht flachgedrückt, wobei sich diese dann nach einer gewissen Rückdehnung als schwache Wölbung in der Tablettenoberfläche zeigen, was zudem deutlich spürbar ist, wenn mit dem Finger über die Oberfläche gestrichen wird. Betrachtet man die Oberflächen der unterschiedlichen Pelletanteile, ist zu erkennen, dass natürlich mit abnehmendem Pelletanteil auch die Menge an Pellets zurückgeht, die in der Tablettenoberfläche sitzen, was wiederum die Vermutung zulässt, dass somit auch der entstandene Tablettierschaden abnehmen müsste. Betrachtet man die unterschiedlichen Presskräfte der einzelnen Pelletanteile, zeigt sich, dass sich

aufgrund der zunächst geringeren Verdichtung beim Pressvorgang rauere Tablettenoberflächen ergeben. Insbesondere die Pellettabletten, die mit der größeren Pelletvariante hergestellt worden sind, weisen zudem leichte feine Risse auf. Daneben lässt sich feststellen, dass bei allen Pellettabletten bei einer höheren Presskraft nicht nur eine glattere Oberfläche mit entsprechendem Glanz entsteht, sondern auch eine deutlich höhere Kantenfestigkeit erreicht werden kann. Betrachtet man zusätzlich die Bruchflächen, wird deutlich, dass durch die Pellets ein ungerader Bruch der Tablette erfolgt und zudem die Bruchfläche von Pellets durchzogen wird. Teilweise lassen sich Deformationen von Pellets auf der Bruchfläche der größeren Pelletvariante erahnen, wobei diese eiförmiger erscheinen, teilweise Dellen die Rundheit beeinträchtigen. Um diesen Umstand eindeutiger erkennen zu können, wurden daher zusätzlich stereomikroskopische sowie rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen erstellt.

Vergleicht man beide Pelletvarianten bezüglich des äußeren Erscheinungsbildes der Tabletten, zeigt sich, dass bei der kleineren Pelletvariante feinere Ober

Pelletanteil [%]	Tablettenoberseite	Tablettenunterseite	Bruchkante
0 % höchste Presskraft- stufe			
50 % Niedrigste Presskraft- stufe			
50 % höchste Presskraft- stufe			

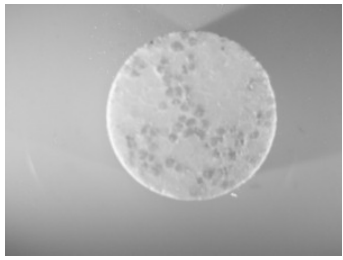
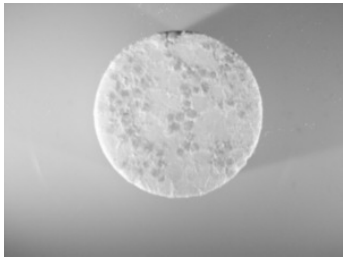
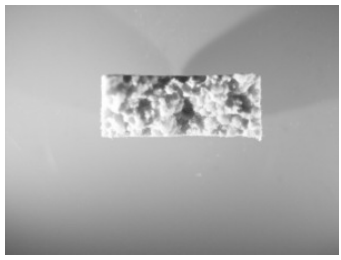

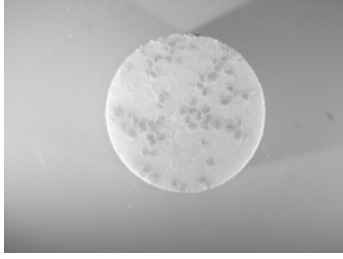
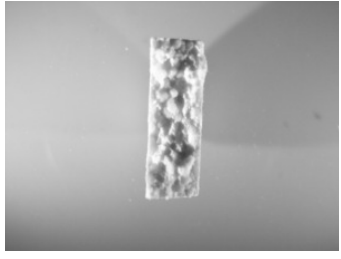
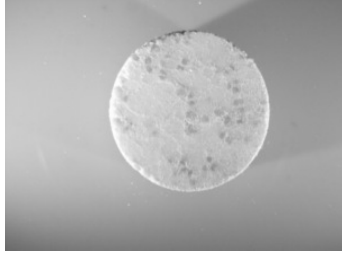
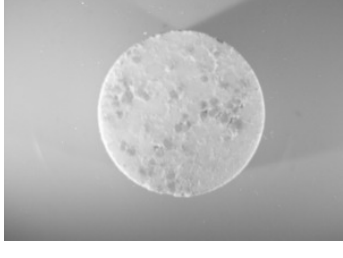
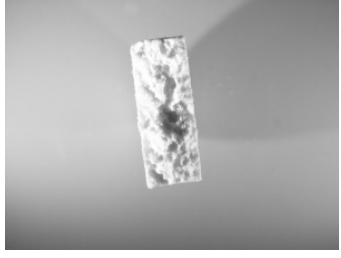
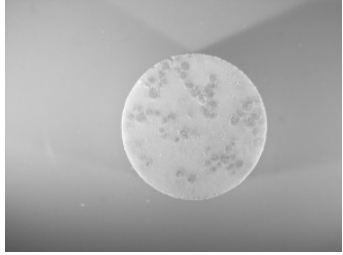
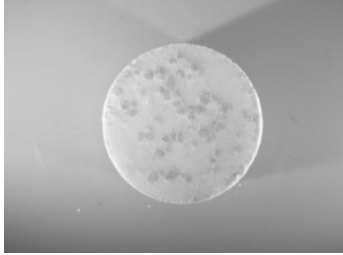
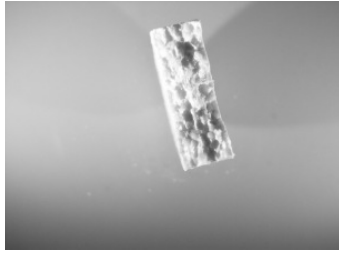
Pelletanteil [%]	Tablettenoberseite	Tablettenunterseite	Bruchkante
40 % Niedrigste Presskraft- stufe			
40 % höchste Presskraft- stufe			
30 % Niedrigste Presskraft- stufe			
30 % höchste Presskraft- stufe			

Abb. 4-54 Fotos der Kontrolltabletten sowie der Pellettabletten, hergestellt aus Chitosanpellets eines mittleren Durchmessers von 0,8 mm mit einem Polymerauftrag von 7 mg/cm^2 bei der niedrigsten und höchsten Presskraftstufe

flächentexturen sowie ebenmäßigere Bruchflächen erzielt werden können. Dieses lässt den Schluß zu, dass die Bestandteile in der Tablettiermischung bei der Vorverdichtung besser ineinanderfließen und die Pellets dann in einer verbesserten Weise in der Hilfsstoffmatrix inkorporiert sind. In wiefern sich das hinsichtlich des Tablettierschaden auswirkt, lässt sich erst anhand der anschließenden Säurebehandlung erkennen.

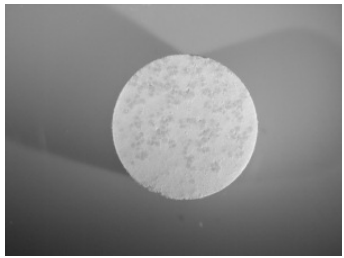
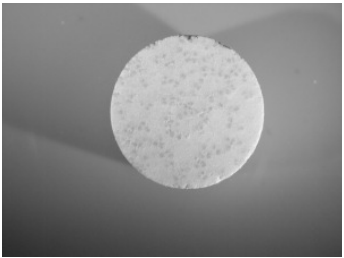
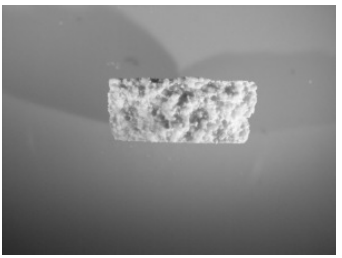
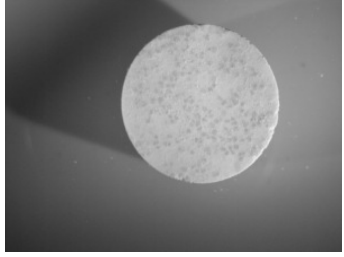
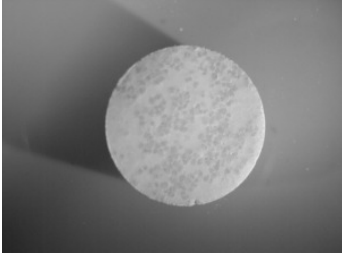
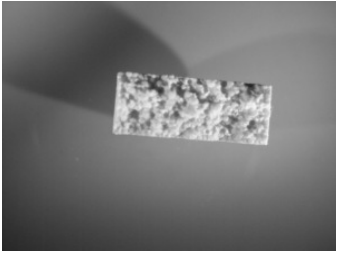



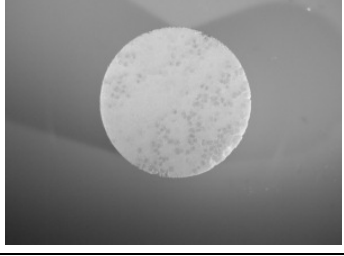
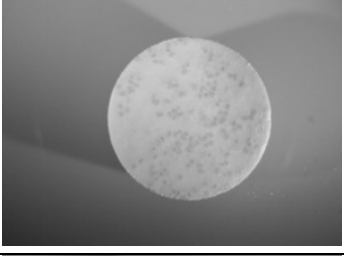
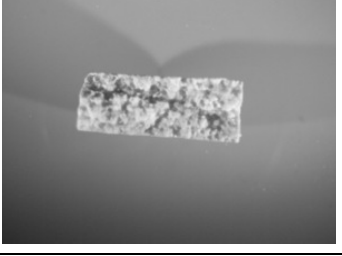
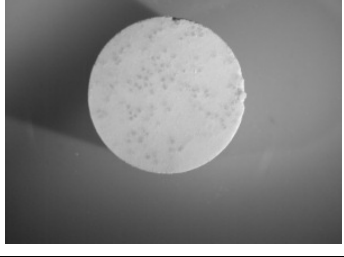
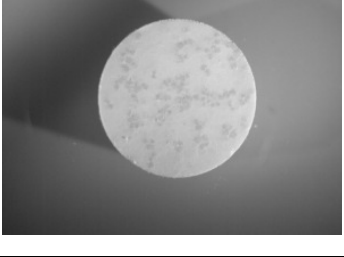
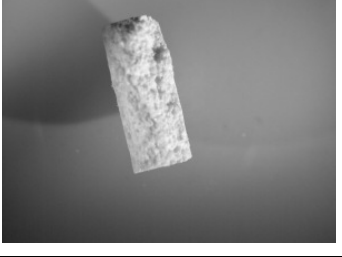
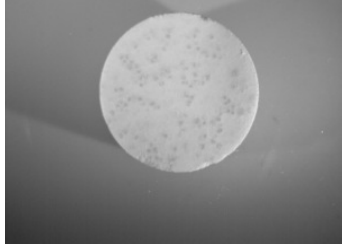
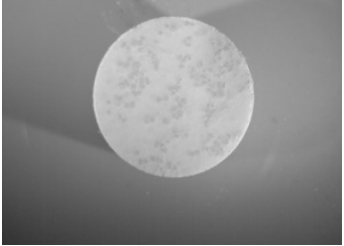

Pelletanteil [%]	Tablettenoberseite	Tablettenunterseite	Bruchkante
50 % Niedrigste Presskraft- stufe			
50 % höchste Presskraft- stufe			
40 % Niedrigste Presskraft- stufe			
40 % höchste Presskraft- stufe			
30 % Niedrigste Presskraft- stufe			
30 % höchste Presskraft- stufe			

Abb. 4-55 Fotos der Pellettabletten, hergestellt aus Chitosanpellets eines mittleren Durchmessers von 0,5 mm mit einem Polymerauftrag von 7 mg/cm^2 bei der niedrigsten und höchsten Presskraftstufe

Um eine genauere Vorstellung darüber zu erlangen, in welcher Art und Weise sich die Deformation der Pellets während des Pressvorganges auf ihre äußere Form sowie den Film auswirkt, sind die Bruchflächen der Pellettabletten zusätzlich stereomikroskopisch untersucht worden. Wie die Abb. 4-56, in der beispielhaft die Aufnahmen für einige Chargen bei der höchsten Presskraft dargestellt sind, zeigt, dass sich unter der starken Presskraft die Pellets deutlich verformen und sich dabei Risse in den Filmhüllen ergeben. Insbesondere bei der größeren Pelletvariante ist zu sehen, dass die Pellets aufgrund der starken Presskraft brechen, wobei die umgebende Filmhülle zerreißt. Daneben resultieren, insbesondere bei der größeren Pelletvariante nicht nur eiförmige Pellets, sondern es entstehen gerade bei der Berührung mehrerer nebeneinander liegender Pellets Dellen in den Oberflächen der sich berührenden Pellets. Betrachtet man daneben die kleinere Pelletvariante gleichen Pelletanteiles, sieht man deutlich, dass in diesem Fall die Deformation in einem geringeren Ausmaß erfolgt ist, was wiederum darauf hindeuten scheint, dass dabei die Pellets in einer verbesserten Art und Weise in der Hilfsstoffmatrix inkorporiert sind. Ein größerer Teil des ausgeübten Druckes kann somit durch diese gegenüber den Pellets abgefangen werden. Auch bei der Betrachtung der Aufnahmen der kleineren Pelletvariante mit einem höheren Polymerauftrag ist, unabhängig vom Pelletanteil, eine sehr homogene Verteilung der Tabletten zu erkennen. Weiterhin zeigen sich, wie schon bei der geringeren Polymerauftragsmenge, zwar leicht eiförmige Pellets, allerdings ist auch hier die Deformation in einem geringeren Ausmaß zu finden.

Diesen Sachverhalt bestätigen ebenfalls die REM-Aufnahmen der unterschiedlichen Bruchstücke sowie die im nachhinein von der Tablettenmatrix befreiten Einzelpellets. Aus diesem Grund ist in der Abb. 4-57 lediglich beispielhaft je eine Tablettencharge dargestellt.

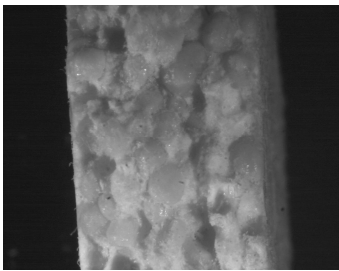
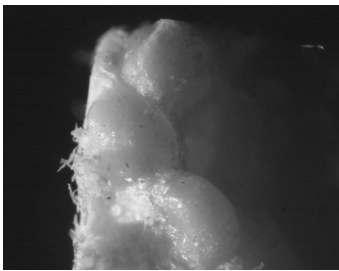
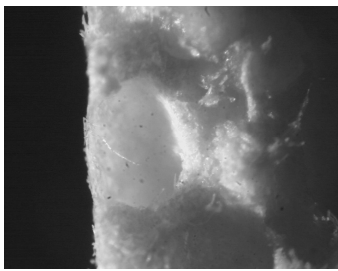
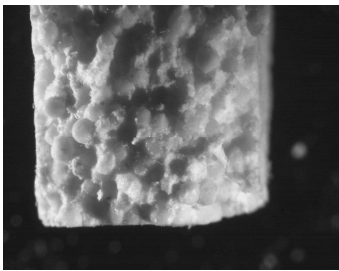
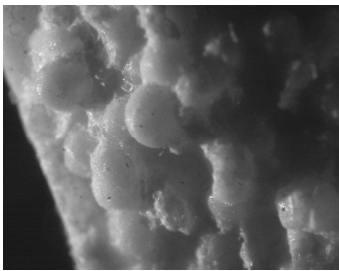
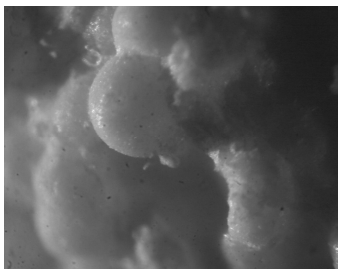
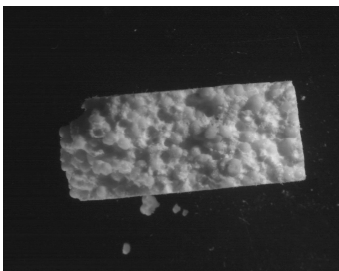
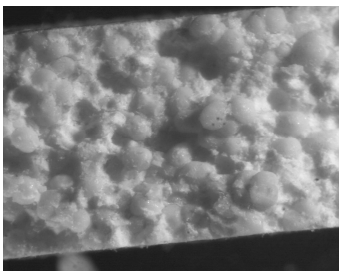
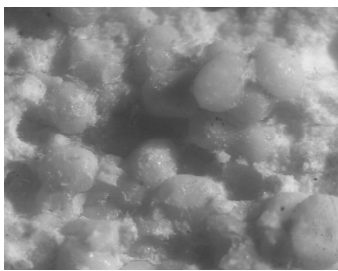
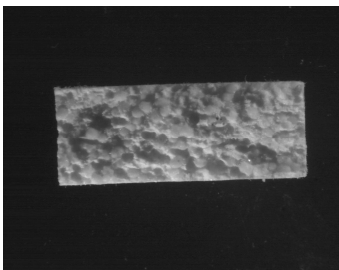
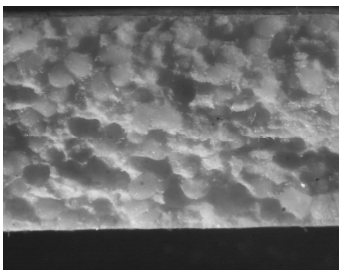
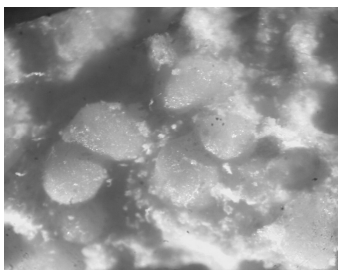
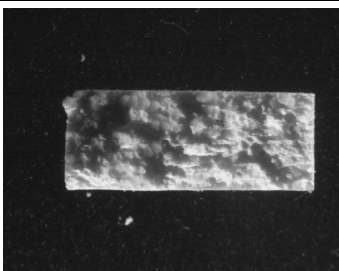
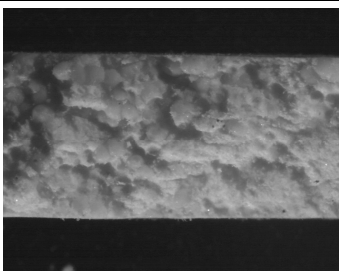
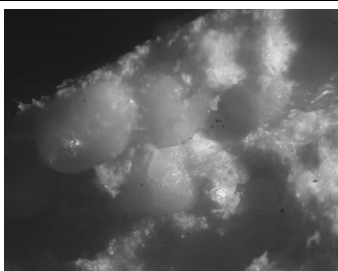
Pelletgröße/ Pelletanteil/ Polymermenge	Bruchkante	Bruchkante	Bruchkante
0,8mm/ 40%/ 7mg/cm ²			
0,5mm/ 40%/ 7mg/cm ²			
0,5mm/ 50%/ 13mg/cm ²			
0,5mm/ 40%/ 13mg/cm ²			
0,5mm/ 30%/ 13mg/cm ²			

Abb. 4-56 Stereomikroskopische Aufnahmen der Pellettabletten in unterschiedlicher Vergrößerung, beispielhaft für einen Pelletanteil von 40 % (mittlerer Pelletdurchmesser von 0,8mm und 0,5mm mit einem Polymerauftrag von 7 mg/cm²) sowie für alle Pelletanteile mit einem Polymerauftrag von 13 mg/cm² bei der höchsten Presskraftstufe

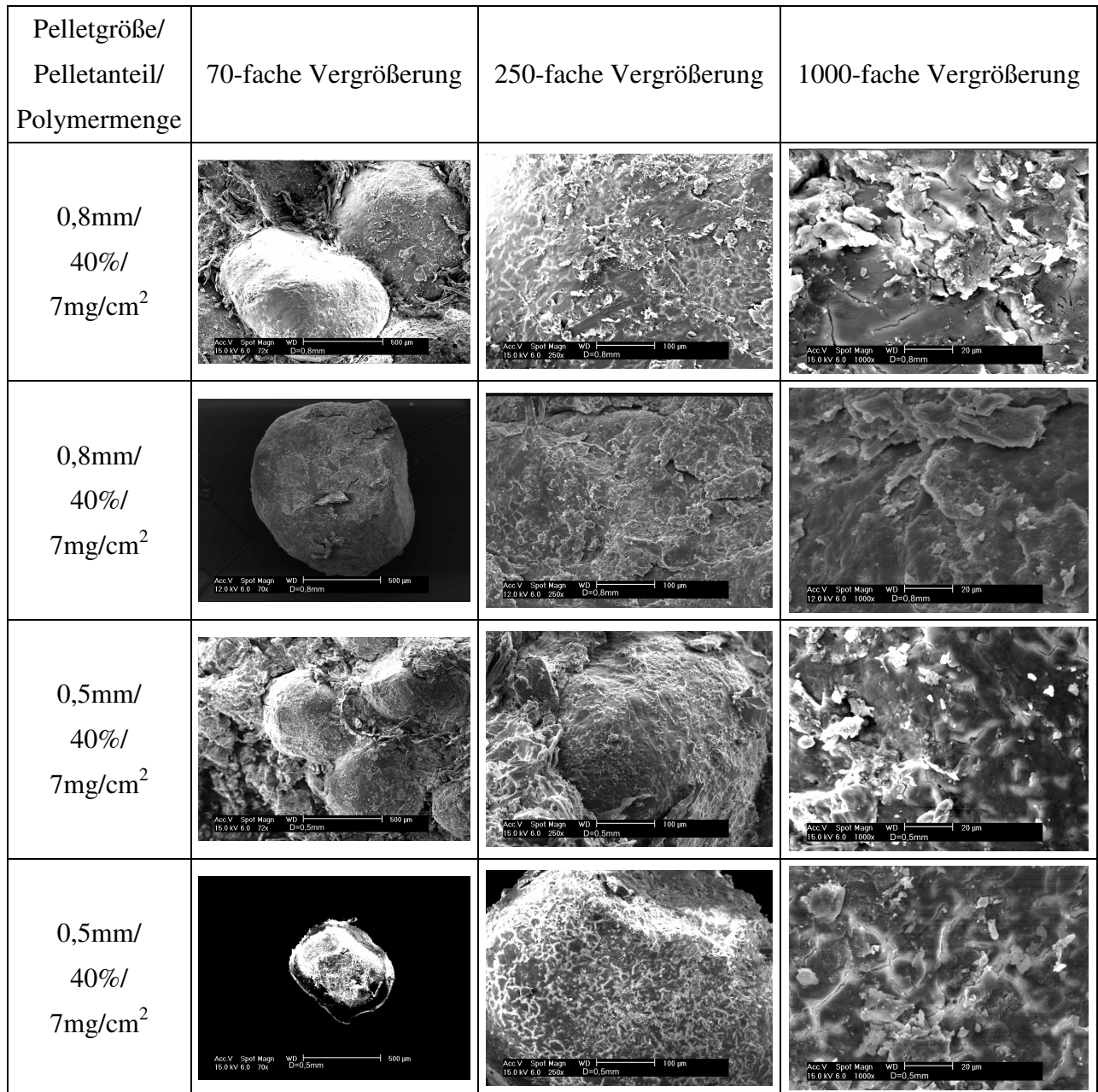


Abb. 4-57 REM-Aufnahmen der aus Chitosanpellets unterschiedlicher mittlerer Durchmesser hergestellten Tablettenfragmente sowie den von der Tablettenmatrix befreiten Einzelpellets in 70-facher, 250-facher und 1000-facher Vergrößerung

Zusammenfassend lässt sich bei der optischen Betrachtung der Pellettabletten und ihrer inkorporierten Pellets feststellen, dass das Ausmaß der Deformation der überzogenen Chitosanpellets während des Pressvorganges von der Pelletgröße beeinflusst wird. Bei der Verwendung von Pellets eines geringeren Durchmessers resultiert eine geringere Deformation der in der Tablette

inkorporierten Pellets. Daneben scheint der Polymerauftrag und somit die Dicke des eingesetzten Überzuges bei gleicher Pelletgröße keinen Einfluss auf die Pelletdeformation auszuüben. Ebenfalls scheint der Pelletanteil nur eine untergeordnete Rolle zu spielen.

4.4.3.3.4 Überprüfung der Säureresistenz der in den Tabletten inkorporierten magensaftresistent überzogenen Chitosanpellets

Um genauere Aussagen darüber machen zu können, in welcher Art und Weise sich die verschiedenen ausgewählten Einflussgrößen auf die überzogenen Chitosanpellets hinsichtlich der Tablettierung ausgewirkt haben, wurde neben der Bruchfestigkeit und der optischen Untersuchung die Überprüfung der Magensaftresistenz der in den Tabletten enthaltenen, zuvor mit Eudragit®L magensaftresistent überzogenen Theophyllin-haltigen Chitosanpellets (Kapitel 4.4.3.1), herangezogen.

Betrachtet man unter diesem Aspekt die in Abb. 4-58 bis 4-63 erhaltenen Freisetzungprofile der Pellettabletten, die mit Hilfe unterschiedlicher Durchmesser und Pelletanteile sowie Pressdrücken hergestellt worden sind, erkennt man, dass sich bei gleicher Überzugdicke, unabhängig von der Pelletgröße, allgemein ein deutlich abweichender Verlauf der Freigabe im Vergleich zu den untablettierte Varianten der verwendeten Pellets ergibt. Allgemein resultiert eine Freigabe von 45-75 % der eingesetzten Wirkstoffmenge innerhalb der zweistündigen Verweilzeit in 0,1 N Salzsäure und damit ein durchschnittlicher Tablettierschaden von 45-75 %. Das bedeutet, dass bei der Tablettierung 45-75 % der eingesetzten überzogenen Pellets, je nach verwendeter Presskraft, einen Bruch erfahren haben, wodurch ebenfalls der schützende Überzug zerstört worden ist, und daneben bei geringerer Pelletdeformation feine Risse im Film entstanden sein müssen, wodurch das umgebende Freisetzungsmittel in das Pellet eindringen und somit der inkorporierte Wirkstoff frühzeitig herausgelöst werden kann.

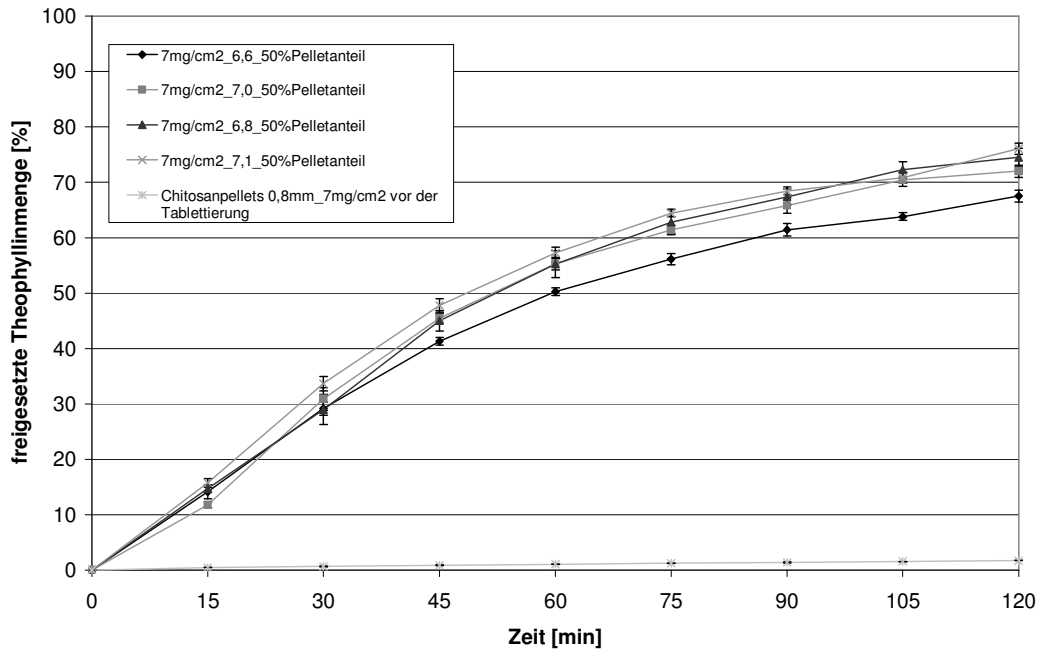


Abb. 4-58 Überprüfung der Magensaftresistenz der Pellettabletten (50 % Chitosanpelletanteil; mittlerer Durchmesser: 0,8 mm, Polymerauftrag: 7mg/cm² Eudragit®L; Oberstempelintauchtiefe: 6,6-7,1 mm), sowie der untablettierten überzogenen Chitosanpellets

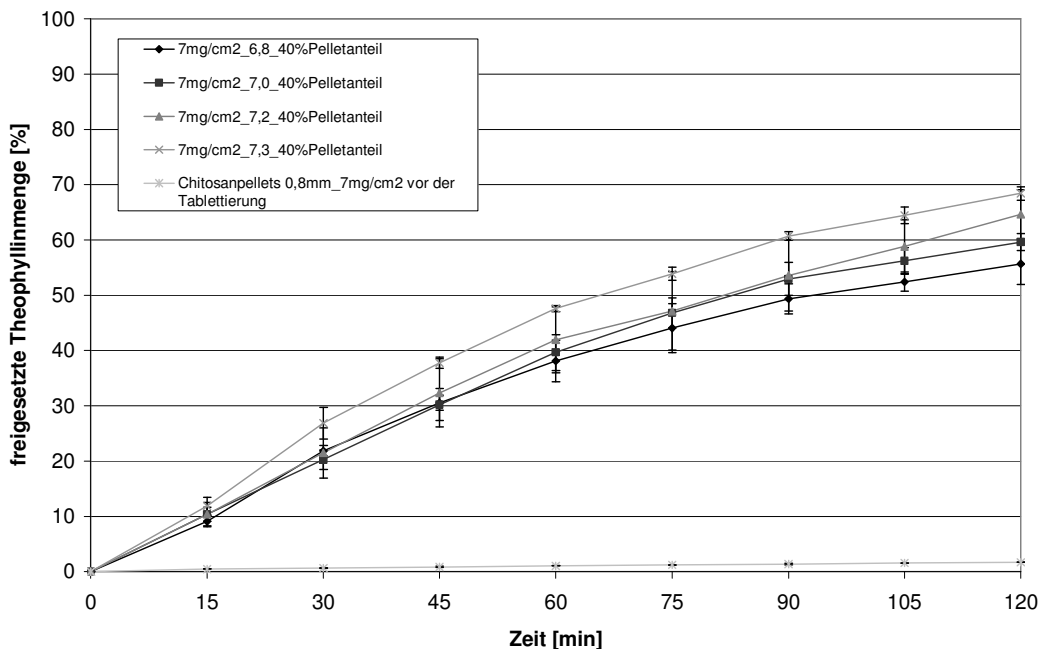


Abb. 4-59 Überprüfung der Magensaftresistenz der Pellettabletten (40 % Chitosanpelletanteil; mittlerer Durchmesser: 0,8 mm, Polymerauftrag: 7mg/cm² Eudragit®L; Oberstempelintauchtiefe: 6,8-7,3 mm), sowie der untablettierten überzogenen Chitosanpellets

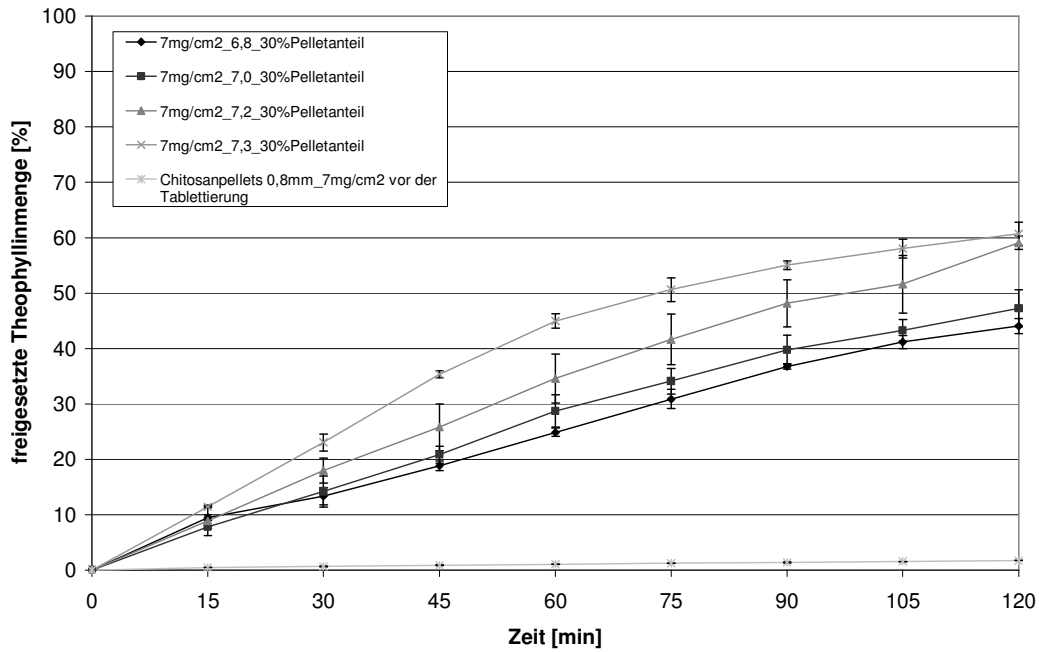


Abb. 4-60 Überprüfung der Magensaftresistenz der Pellettabletten (30 % Chitosanpelletanteil; mittlerer Durchmesser: 0,8 mm, Polymerauftrag: 7mg/cm² Eudragit® L; Oberstempelauchtiefe: 6,8-7,3 mm), sowie der untablettierte überzogene Chitosanpellets

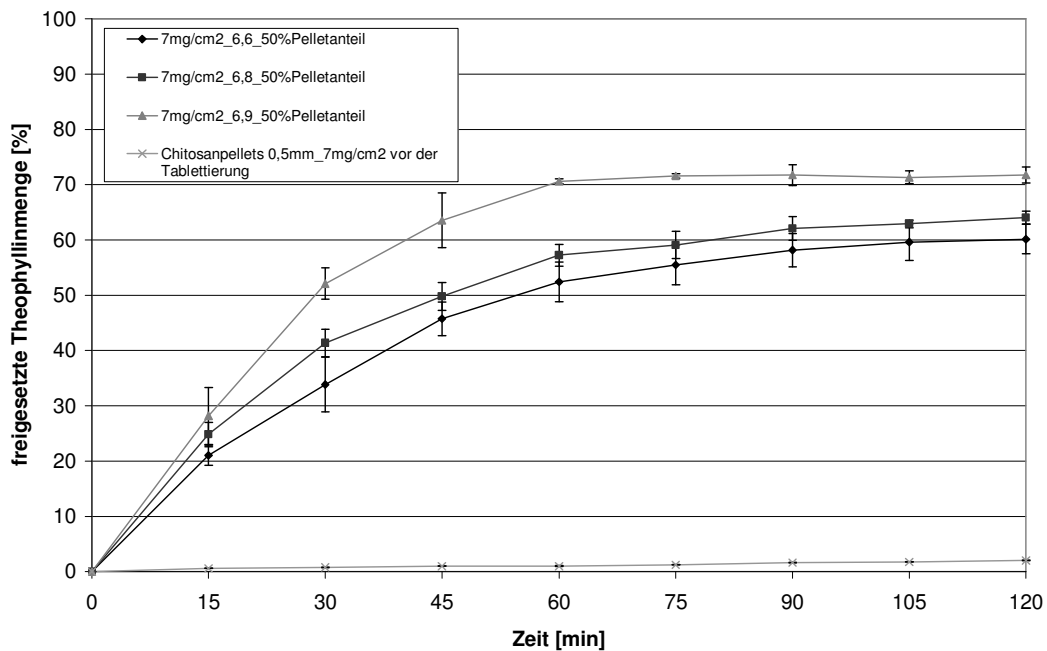


Abb. 4-61 Überprüfung der Magensaftresistenz der Pellettabletten (50 % Chitosanpelletanteil; mittlerer Durchmesser: 0,5 mm, Polymerauftrag: 7mg/cm² Eudragit® L; Oberstempelauchtiefe: 6,6-6,9 mm), sowie der untablettierte überzogene Chitosanpellets

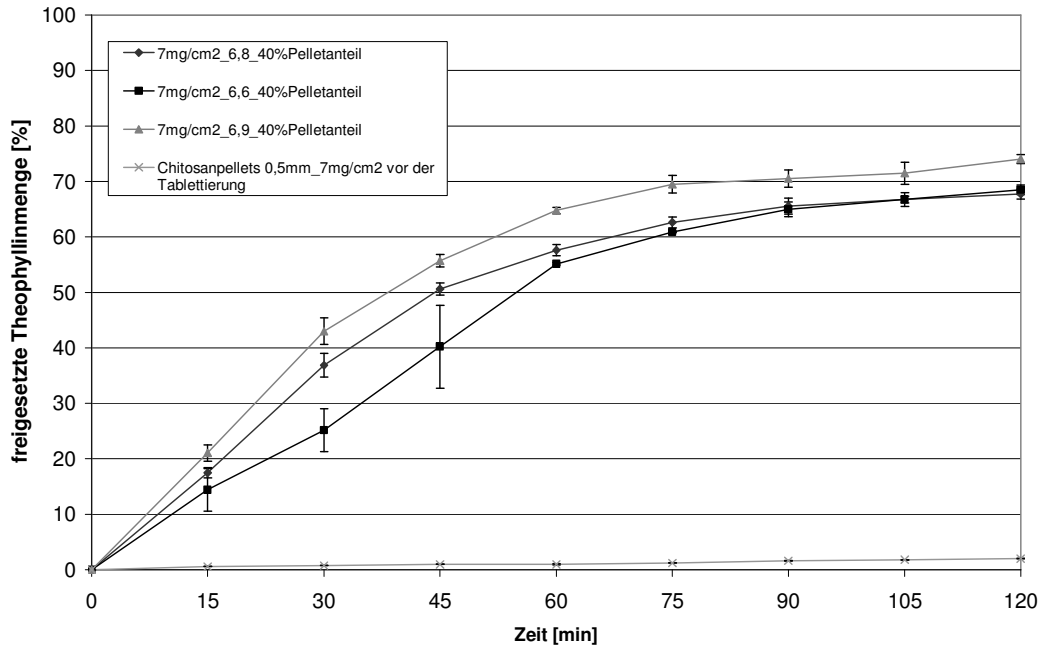


Abb. 4-62 Überprüfung der Magensaftresistenz der Pellettabletten (40 % Chitosanpelletanteil; mittlerer Durchmesser: 0,5 mm, Polymerauftrag: 7mg/cm² Eudragit® L; Oberstempelintauchtiefe: 6,6-6,9 mm), sowie der untablettierte überzogene Chitosanpellets

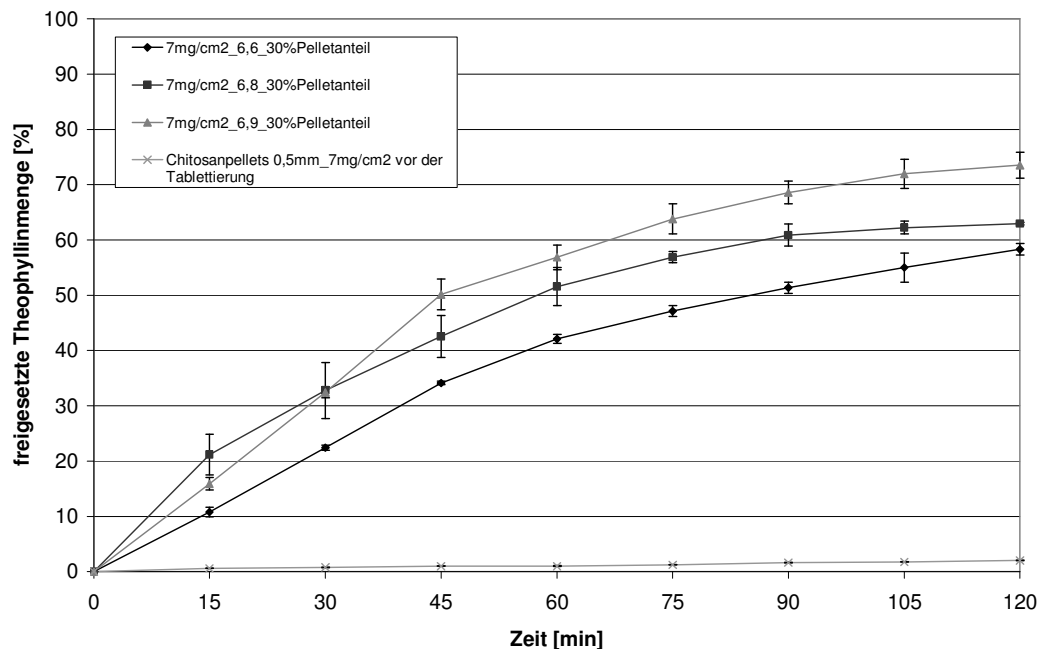


Abb. 4-63 Überprüfung der Magensaftresistenz der Pellettabletten (30 % Chitosanpelletanteil; mittlerer Durchmesser: 0,5 mm, Polymerauftrag: 7mg/cm² Eudragit® L; Oberstempelintauchtiefe: 6,6-6,9 mm), sowie der untablettierte überzogene Chitosanpellets

Betrachtet man die Abb. 4-58 bis 4-63 unter dem Gesichtspunkt des Pelletanteiles in der erhaltenen Tablette, ist deutlich zu erkennen, dass sich die über den Zeitraum freigegebene Menge des inkorporierten Wirkstoffes mit abnehmendem Pelletanteil unabhängig von der Pelletgröße verringert. Durch die abnehmende Anzahl an Berührungspunkten der Pellets untereinander sowie des verminderten Anteils derjenigen Pellets, die an den Tablettenoberflächen sitzen, kommt es zu einer Reduktion der auf die inkorporierten Pellets wirkenden Presskraft. Diese kann dabei durch die umhüllenden Tablettierhilfsstoffe in einem größeren Maße abgefangen werden, wodurch nicht nur die Deformation der enthaltenen Pellets reduziert wird, sondern auch der daraus resultierende Tablettierschaden. Im Vergleich der beiden Pelletgrößen tritt der Effekt bei der Verwendung der Pelletvariante mit einem mittleren Durchmesser von 0,8 mm etwas deutlicher hervor. Dies scheint darauf zurückzuführen zu sein, dass die kleineren Pellets aufgrund des geringeren Durchmessers schon bei höheren Pelletanteilen besser von der umgebenden Hilfsstoffmatrix umgeben werden. Dass sich trotz der scheinbar verbesserten Umhüllung der Pellets bei geringerem Durchmesser gleich starke Freisetzungsraten ergeben, ist dabei auf den stark verkürzten Diffusionsweg sowie die starke Erhöhung der Pelletoberfläche bei einer Reduktion des Pelletdurchmessers zurückzuführen. So kann selbst bei geringerer Deformation und Rissbildung im Filmüberzug ein großflächigerer Angriff des eindringenden Mediums erfolgen und mehr Chitosan zu gleicher Zeit in Lösung gehen und damit Wirkstoff ins umgebende Medium gelangen.

Betrachtet man die frühzeitigen Freisetzungsraten (Tab. 4-18) unter Beachtung der Oberstempeleintauchtiefe und somit der ausgeübten Presskraft, zeigt sich, dass unabhängig von der Pelletgröße und dem Pelletanteil die frühzeitige Freigabe des inkorporierten Wirkstoffes mit zunehmender Presskraft ansteigt. Aufgrund der stärkeren Presskraft, die dabei ausgeübt wird, entstehen zwar Komprimat höherer mechanischer Festigkeit, wobei im Gegenzug ein zuneh-

Tab. 4-18 Übersicht der innerhalb von 2 Stunden in 0,1 N Salzsäure freigegebenen Theophyllinmengen

Pelletgröße 0,8 mm/Polymerauftrag 7mg/cm²			
Pelletanteil an der Tablette [%]	Oberstempelauchtiefe [mm]	freigesetzteTheophyllinmenge [%]	
		MW	s
50	6,6	67,52	1,06
	6,8	72,00	1,07
	7	74,49	1,67
	7,1	76,05	1,00
40	6,8	55,69	3,71
	7	59,62	1,53
	7,2	64,65	4,42
	7,3	68,41	1,20
30	6,8	44,08	1,37
	7	47,28	3,34
	7,2	59,11	1,21
	7,3	60,71	2,08
Pelletgröße 0,5 mm/Polymerauftrag 7mg/cm²			
Pelletanteil an der Tablette [%]	Oberstempelauchtiefe [mm]	freigesetzteTheophyllinmenge [%]	
		MW	s
50	6,6	60,16	2,64
	6,8	64,05	1,20
	6,9	71,77	1,42
40	6,6	58,30	1,04
	6,8	62,97	0,22
	6,9	73,51	2,35
30	6,6	67,72	0,90
	6,8	68,48	0,83
	6,9	74,02	0,81
Pelletgröße 0,5 mm/Polymerauftrag 13mg/cm²			
Pelletanteil an der Tablette [%]	Oberstempelauchtiefe [mm]	freigesetzteTheophyllinmenge [%]	
		MW	s
50	6,6	27,33	0,39
	6,7	50,49	0,65
	6,8	52,49	0,21
40	6,6	24,10	0,76
	6,7	48,63	1,29
	6,8	53,75	0,44
30	6,6	12,41	0,31
	6,7	45,90	0,81
	6,8	49,40	2,00

mender Anteil an Pellets bzw. deren Überzug beschädigt wird.

Zur Beurteilung des Einflusses der Überzugsdicke, sind die Chitosanpellets eines mittleren Durchmessers von 0,5 mm mit zwei verschiedenen Polymeraufträgen versehen und in gleicher Weise tablettiert worden. Vergleicht man die in Abb. 4-61 bis 4-63 dargestellten Magensaftresistenzprüfungen mit denen, die in Abb. 4-64 bis 4-66 für den höheren Polymerauftrag dargestellt sind, zeigen diese deutliche Unterschiede hinsichtlich der Beeinflussung der Überzugsdicke. Durch die annähernde Verdopplung der Polymerauftragsmenge kann der Tablettierschaden in einem hohen Ausmaß reduziert werden. Die Pellets scheinen aufgrund der dickeren Umhüllung eine deutliche Verbesserung der mechanischen Stabilität zu erhalten. Bei einem Pelletanteil von 30 % lassen sich unter dem Einsatz relativ geringer Presskräfte Werte erreichen (Tab. 4-18), die mit 12,5 % annähernd am Bereich der nach USP XXIX maximal freizugebenden enthaltenen Wirkstoffmenge von 10 % liegen.

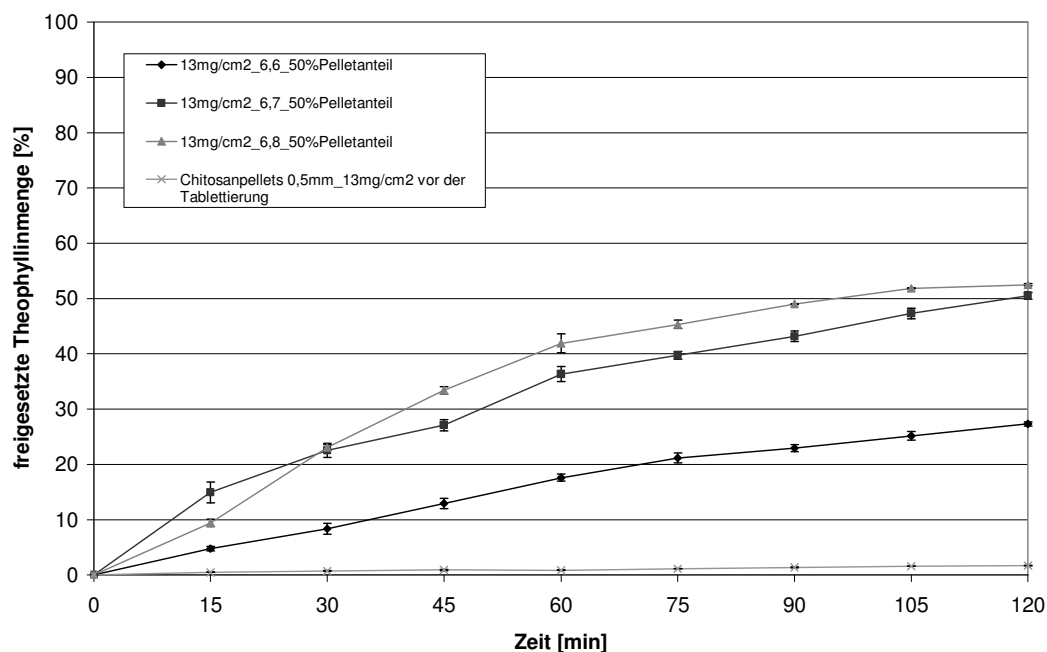


Abb. 4-64 Überprüfung der Magensaftresistenz der Pellettabletten (50 % Chitosanpelletanteil; mittlerer Durchmesser: 0,5 mm, Polymerauftrag: 13 mg/cm² Eudragit[®]L; Oberstempeltintauchtiefe: 6,6-6,8 mm), sowie der untablettierten überzogenen Chitosanpellets

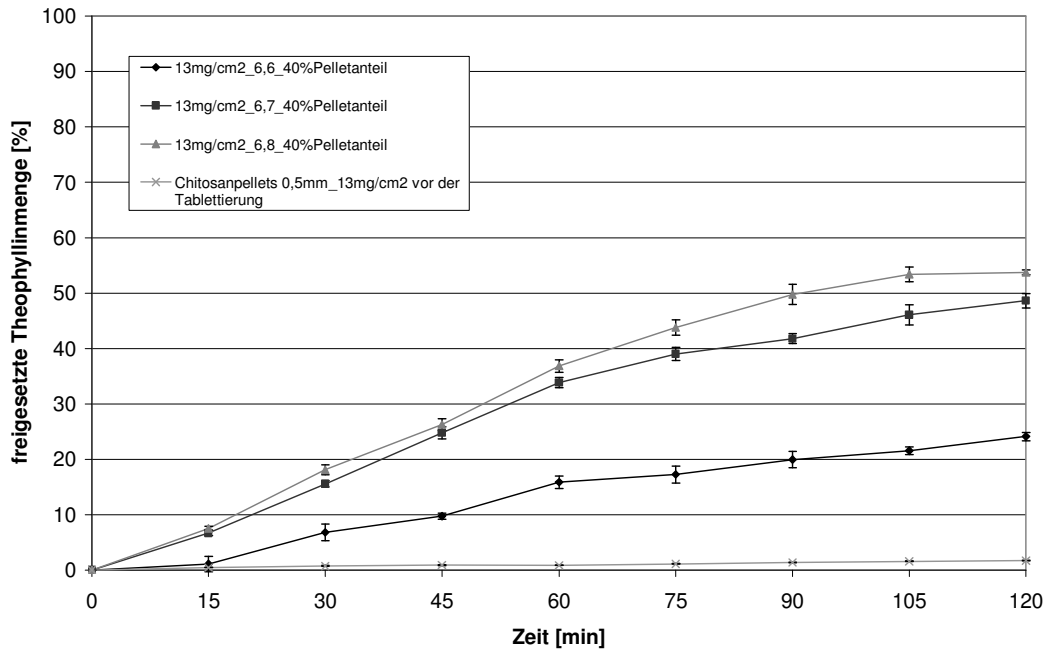


Abb. 4-65 Überprüfung der Magensaftresistenz der Pellettabletten (40 % Chitosanpelletanteil; mittlerer Durchmesser: 0,5 mm, Polymerauftrag: 13 mg/cm² Eudragit® L; Oberstempelauchtiefe: 6,6-6,8 mm), sowie der untablettierte überzogene Chitosanpellets

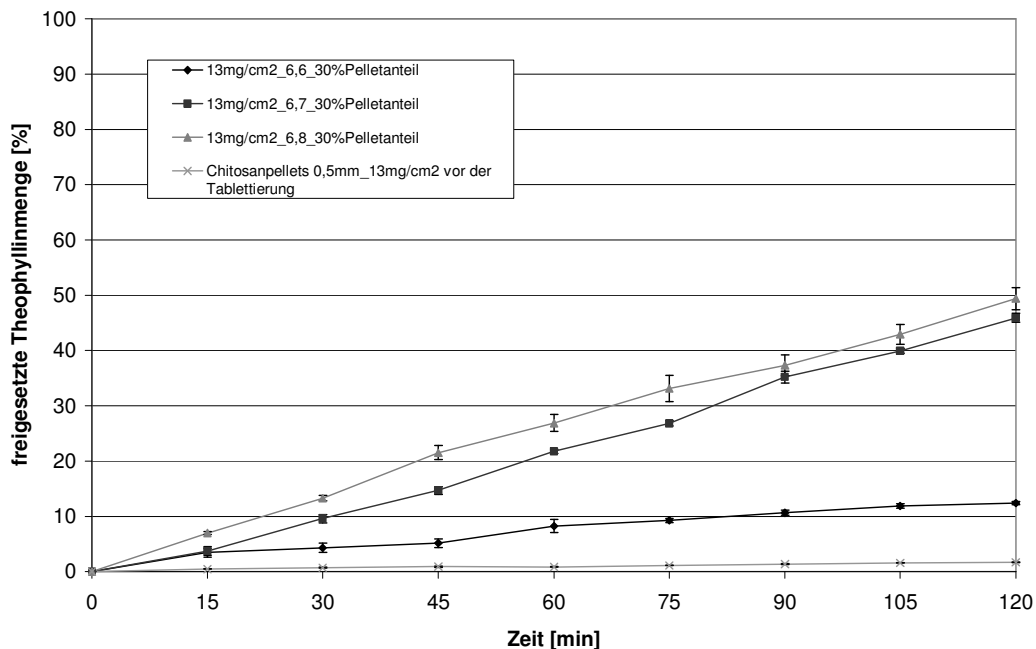


Abb. 4-66 Überprüfung der Magensaftresistenz der Pellettabletten (30 % Chitosanpelletanteil; mittlerer Durchmesser: 0,5 mm, Polymerauftrag: 13 mg/cm² Eudragit® L; Oberstempelauchtiefe: 6,6-6,8 mm), sowie der untablettierte überzogene Chitosanpellets

Wie auch schon Braun [2003] bei der Tablettierung von magensaftresistent überzogenen Zuckerpellets festgestellt hat, scheint auch bei der Tablettierung der Chitosanpellets die Dicke und die Flexibilität des Polymerüberzuges von großer Bedeutung zu sein. Neben der Beachtung der anderen Einflußgrößen scheint es auch hier möglich zu sein, durch eine Erhöhung der Filmflexibilität durch die Erhöhung des Weichmacheranteiles beim Überziehen, Pellettabletten ausreichender mechanischer Festigkeiten, geringem Tablettierschaden und somit unveränderter Wirkstofffreigabe erhalten zu können.

4.4.4 Zusammenfassung

Aufgrund der Tatsache, dass es bisher lediglich Steckel et al. [2003 und 2004] gelungen ist, reine Chitosanpellets guter morphologischer und mechanischer Eigenschaften mittels Extrusion/Sphäronisation zu erhalten, musste zunächst anhand der weitläufig untersuchten Tablettierung von Pellets, bestehend aus anderen Materialien, und anhand praktischer Untersuchungen eine geeignete Rezeptur für die Tablettierung entwickelt werden.

Die anschließende Untersuchung der mechanischen Eigenschaften der überzogenen Chitosanpellets beim Verpressen hat hinsichtlich der ausgewählten Einflußgrößen deutliche Unterschiede in deren Ausmaß auf die Zielparameter ergeben. Im Allgemeinen lässt sich dabei feststellen, dass für die plastische Verformung der Chitosanpellet-haltigen Tablettiermischungen deutlich mehr Arbeit während des Pressvorganges aufgewendet werden muss, um Komprimatete ausreichender mechanischer Festigkeit zu erhalten, als bei den Kontrolltabletten aus dem verwendeten Tablettose[®]-Granulat.

Einen entscheidenden Einfluss auf die mechanische Festigkeit der resultierenden Tabletten und damit deren Bruchfestigkeit haben neben der Presskraft die Pelletgröße und der Pelletanteil. Durch eine Verringerung der Pelletgröße können bei gleichen Pelletanteilen höhere Presskräfte und Bruchfestigkeiten erzeugt werden. Daneben spielt auch der Pelletanteil eine Rolle. Dabei entstehen

mit abnehmendem Pelletanteil in der Tablette ebenfalls Komprimatete höherer mechanischer Festigkeit. Betrachtet man in diesem Zusammenhang die Presskraft, ergibt sich dabei eine Zunahme der Bruchfestigkeit. Allerdings sollte eine zu starke Presskraftanwendung vermieden werden, da die Spannungen innerhalb der Tablettenmatrix dann einen Grenzwert überschreiten und die resultierenden Tabletten eine starke Tendenz zum Deckeln aufweisen. Auch das Ausmaß der Deformation der Pellets wird durch diese Faktoren beeinflusst. So kommt es mit abnehmendem Pelletanteil zu einer verbesserten Umhüllung der Pellets in der umgebenden Trägermatrix und damit wiederum zu einer Reduktion der Pelletdeformation, da ein ansteigender Teil der ausgeübten Kraft von der Trägermatrix aufgefangen wird. Parallel dazu resultiert bei einer Reduktion des Pelletdurchmessers ebenfalls eine Verringerung der Pelletdeformation aufgrund der Tatsache, dass die ausgeübte Kraft bei gleichen Pelletanteilen in der Tablette dann auf eine größere Anzahl von Pellets verteilt werden kann. Einen besonders großen Einfluss bei der mechanischen Stabilisierung der Pellets besitzt allerdings der Überzug bezüglich seiner Dicke und Flexibilität, was anhand der Säurebehandlung der mit unterschiedlichen Polymerauftragsmengen gezeigt werden konnte. Durch die annähernde Verdopplung der Überzugsdicke konnte eine deutliche Reduktion des Tablettierschadens erreicht werden. Dabei scheint ein großer Teil der ausgeübten Presskraft aufgrund der Filmelastizität abgefangen worden zu sein. Die Erzielung einer unveränderten Wirkstofffreigabe, das heißt, ohne vorzeitige Freigabe des inkorporierten Wirkstoffes aus den Chitosanpellets, in der Weise, wie diese vor der Tablettierung erfolgt, und zudem Tabletten ausreichender mechanischer Festigkeiten zu erhalten, scheint durch eine Kombination aus entsprechender Filmdicke und -flexibilität (Erhöhung des Weichmacheranteiles bei der Befilmung) sowie Pelletgröße und -anteil mit entsprechender Presskraft auch hier möglich zu sein.

4.5 Entwicklung eines Überzuges zur pH-abhängigen Freisetzung im Darm

4.5.1 Einleitung

Legt man den Fokus dabei auf die Bekämpfung chronisch entzündlicher Darmerkrankungen, erfolgt die Standardtherapie zur Behandlung der rezidiv-protektiven Phase sowie des akuten Stadiums mit 5-Aminosalicylsäure (5ASA oder Mesalazin). Bei den auf dem Markt befindlichen Handelspräparaten können 2 Gruppen unterschieden werden. Zum einen sind es Prodrugs des Mesalazins in Form von Olsalazin (Dipentum[®]) oder Sulfasalazin (Azulfidine[®]), die einer Spaltung im Dickdarm unterliegen, wodurch das Mesalazin dann freigesetzt werden kann. Zum anderen wird das Mesalazin auch direkt in Form von Tabletten verwendet, die dann einen Eudragit[®]L-Überzug erhalten (Claversal[®], Salofalk[®]) oder in Pellets eingearbeitet, die anschließend mit einem Ethylcellulosefilm überzogen werden (Pentasa[®]). Bei schweren Verlaufsformen sowie zur Behandlung akuter Schübe werden zusätzlich Glucocorticoide verwendet, wobei die Behandlung in der Standardtherapie vorwiegend mittels der klassischen Glucocorticoide, beispielsweise dem Prednison, erfolgt. Diese besitzen allerdings den Nachteil, dass bei längerfristiger Behandlung deren typische systemische Nebenwirkungen zum Tragen kommen [Mutschler, 1998]. Mit Budesonid wiederum konnte ein Glucocorticoid entwickelt werden, welches nicht nur über eine gute lokale Wirksamkeit in geringer Dosierung verfügt, sondern zudem kaum systemische Nebenwirkungen erzeugt. Aus diesem Grund findet das Budesonid nicht nur in der Asthmatherapie, sondern auch in der Behandlung chronisch entzündlicher Darmerkrankungen im Gastrointestinaltrakt, wie der Colitis ulcerosa oder dem Morbus Crohn, Verwendung. Dabei stehen für die akute Therapie des Morbus Crohn mit Befall des Colon ascendens (aufsteigender Abschnitt des Dickdarms) und dem Ileum (Krummdarm) zwei oral applizierbare Budesonidpräparate zur Verfügung. Das

Handelspräparat Budenofalk[®], eine Gelatinekapsel, die mit Pellets eines Durchmessers von 1 mm und einer Gesamtmasse von ca. 470 mg (ca. 350 Pellets) gefüllt ist, auf die sich dabei eine Einzeldosis von 3 mg Budesonid verteilt. Diese wird bei Herstellung auf Neutralpellets aufgesprüht, wobei im Anschluß dann eine Lackschicht, bestehend aus einem magensaftresistenten, darmsaftlöslichen und einem magen- und darmsaftlöslichen Polymer aufgebracht wird. Die so überzogenen Pellets werden anschließend noch mit einer weiteren Schicht aus einem magen- und darmsaftunlöslichen Polymer versehen, womit eine gezielte Freisetzung von 90 % des eingesetzten Budesonids innerhalb von 2 Stunden im unteren Dünndarm erzielt werden kann.

Auch beim zweiten Präparat, dem Entocort[®], handelt es sich ebenfalls um eine Pelletformulierung. Dabei enthalten die Hargelatinekapseln je ca. 100 Pellets eines Durchmessers von 1 mm mit einer Einzeldosis von 3 mg Budesonid. Hierbei wird der Arzneistoff allerdings zusammen mit Ethylcellulose auf einen Zuckerkern aufgebracht und im Anschluß mit einem magensaftresistenten Überzug versehen. Nach der Peroralen Applikation erfolgt dann die Auflösung des magensaftresistenten Überzuges erst ab einem pH-Wert > 5,5, woraufhin sich dann eine zeitgesteuerte Freisetzung des Arzneistoffes im Dünndarm ergibt. Anders als bisher soll in Form der Chitosanpellets eine Formulierung entwickelt werden, bei der sich die Steuerung der Art und Weise der Arzneistofffreigabe über die Chitosanmatrix vollzieht und nicht wie in den bisher auf dem Markt befindlichen Handelspräparaten über den aufgetragenen Film beeinflusst wird. Die Befilmung der Chitosanpellets soll dabei lediglich für eine Verhinderung der vorzeitigen Freigabe des in der Chitosanmatrix inkorporierten Wirkstoffes sorgen sowie einen pH-abhängigen Start der Arzneistofffreisetzung gewährleisten, so dass diese erst in bestimmten Darmabschnitten erfolgt.

Unter diesem Aspekt soll in diesem Abschnitt überprüft werden, ob es mit Hilfe der beiden Polymere Eudragit[®]L und FS möglich ist, unter Verwendung von

Theophyllin als Modellarzneistoff, einen derartigen Überzug für einen pH-abhängigen Start der Arzneistofffreigabe aus der Chitosanmatrix zu erzeugen, um eine Formulierung zu erhalten, die hinsichtlich der Behandlung chronisch entzündlicher Darmerkrankungen, speziell aber des Dickdarmes, geeignet ist.

4.5.2 Durchführung

Auch zur Herstellung der für die Überzugsversuche benötigten Theophyllin-haltigen Chitosanpellets wurde Chitosan mit einem Deacetylierungsgrad von 99,9 % verwendet, da es sich zuvor (Kapitel 4.1) für die Herstellung von reinen Chitosanpellets guter morphologischer und mechanischer Eigenschaften für am geeignetsten erwiesen hat.

Die Mischung der Pulvermischungen, bestehend aus 90 % Chitosan und 10 % wasserfreiem, mikronisiertem Theophyllin, erfolgte nach den in Kapitel 3 beschriebenen Standardbedingungen. Anschließend wurden die Pulvermischungen mit 0,2 N Essigsäure als Extrusionsflüssigkeit bei einer Sollleistung von 120 W extrudiert. Im Anschluss an die Sphäronisation erfolgte die Trocknung und Charakterisierung der erhaltenen Pellets hinsichtlich ihrer morphologischen und mechanischen Eigenschaften.

Tab. 4-19 Mischungsverhältnisse der beiden verwendeten Polymere für die Herstellung der unterschiedlichen Überzugsvarianten

Substanz	Mischung [% (m/m)]				
Eudragit®L	100	75	50	25	0
Eudragit®FS	0	25	50	75	100

Für die Aufbringung der verschiedenen Überzüge (Tab. 4-19) wurden zunächst die notwendigen Auftragsmengen der beiden Polymere für die einzelnen Chargen berechnet, die zur Erzielung einer bestimmten Überzugsdicke aufgezogen werden müssen. Anschließend erfolgte dann die Befilmung der Pellets in der Wirbelschicht, wie in Kapitel 3 beschrieben. Die darauffolgende

Charakterisierung der überzogenen Pellets erfolgte anhand raster-elektronenmikroskopischer Aufnahmen sowie der Freisetzung unter verschiedenen Bedingungen in unterschiedlichen Medien.

4.5.3 Ergebnisse

4.5.3.1 Herstellung der Pellets

Wie aus der Tab. 4-20 ersichtlich ist, konnte in beiden Fällen bei einer Sollleistung von 120 W ein stabiler Extrusionsprozess erzielt werden. Dabei wurden in beiden Fällen ebenfalls Extrudate erhalten, deren Feuchtigkeit mit 201 % bzw. 203 % (Tab. 4-20) in einem für die anschließende Sphäronisation ausreichenden Bereich lagen, so dass eine Zusammenballung des Extrudates sowie ein unregelmäßiger Strangbruch nicht zu beobachten war.

Tab. 4-20 Extrusionsbedingungen und Extrudatfeuchten der für die Überzugsversuche verwendeten Pelletchargen

Mischungsverhältnis Chitosan/Theophyllin [%mm]	Extrusions- flüssigkeit	Sollleistung [W]	
		MW	s
(90:10)	0,2M Essigsäure	121	3
(90:10)	0,2M Essigsäure	121	3
Mischungsverhältnis Chitosan/Theophyllin [%mm]	Extrusions- flüssigkeit	Extrudatfeuchte [%]	
		MW	s
(90:10)	0,2M Essigsäure	201,27	4,36
(90:10)	0,2M Essigsäure	202,72	1,97

4.5.3.2 Charakterisierung der Pellets

4.5.3.2.1 Morphologische Eigenschaften

Durch die Verwendung einer Lochscheibe mit einem Lochdurchmesser von 1 mm sollte der zu erwartende mittlere Durchmesser der hergestellten Pellets zwischen 900-1100 µm liegen. Dieser wurde bei beiden Pelletchargen gleicher

Zusammensetzung unter den oben genannten Bedingungen erreicht, wie aus der Tab. 4-24 ersichtlich ist. Aufgrund des ausreichenden Feuchtegehaltes und der Plastizität der erhaltenen Extrudate kam es bei der anschließenden Sphäronisation zu einem relativ regelmäßigen Strangbruch und damit zu einer engen Größenverteilung, was sich auch in der Standardabweichung widerspiegelt (Tab. 4-21).

Tab. 4-21 Mittlerer Feret-Durchmesser und Aspect Ratio der mit 0,2 N Essigsäure bei 120 W hergestellten Theophyllin-haltigen Chitosanpellets

Mischungsverhältnis Chitosan/Theophyllin [%mm]	Extrusions- flüssigkeit	Mittlerer Feret-Durchmesser [µm]	
		MW	s
(90:10)	0,2M Essigsäure	1088	130
(90:10)	0,2M Essigsäure	1070	151
Mischungsverhältnis Chitosan/Theophyllin [%mm]	Extrusions- flüssigkeit	Aspect Ratio	
		MW	s
(90:10)	0,2M Essigsäure	1,12	0,07
(90:10)	0,2M Essigsäure	1,14	0,08

Auch hinsichtlich der Ausrundung (Tab. 4-24) zeigen die Pellets beider Chargen ein ähnliches Verhalten. Es resultieren in beiden Fällen Pellets, die nach Podzeck [1999] noch als rund bezeichnet werden können. Dieses lässt den Schluss zu, dass unter den gegebenen Extrusionsbedingungen Extrudate ausreichender Feuchte und Plastizität erhalten worden sind, aufgrund dessen nicht nur ein regelmäßiger Strangbruch, sondern auch eine hinreichende Ausrundung der Pellets gewährleistet werden konnte.

Bei der Betrachtung der REM-Aufnahmen typischer Chitosanpellets in Abb. 4-67, wie sie unter den oben genannten Bedingungen erhalten worden sind, ist in beiden Fällen die typische Oberflächentextur der Chitosanpellets erkennbar. Betrachtet man die Aufnahmen in 1000-facher Vergrößerung wird die feine und

gleichmäßige Verteilung des auf der Pelletoberfläche haftenden Chitosans erkennbar. Zudem zeigen die Oberflächen beider Pelletchargen eine dichte Packung der schuppenförmigen Chitosanpartikel und kaum porenartige Öffnungen. Daneben bestätigen die Aufnahmen die ermittelten Werte bezüglich der Rundheit der Theophyllin-haltigen Chitosanpellets.

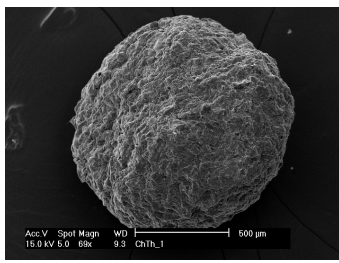
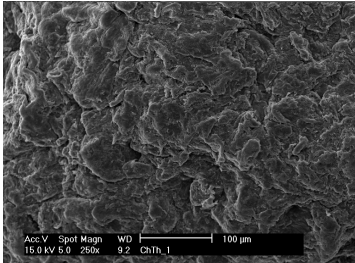
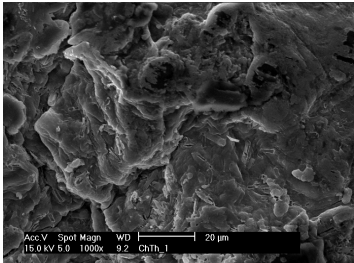
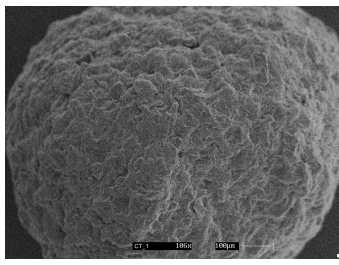
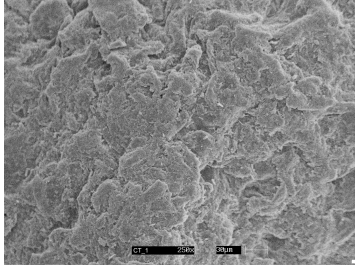
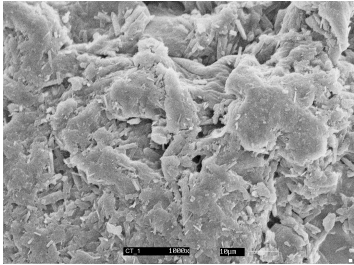
Chitosan/ Theophyllin [%mm]	70/106-fache Vergrößerung	250-fache Vergrößerung	1000-fache Vergrößerung
(90:10)			
(90:10)			

Abb. 4-67 REM-Aufnahmen der bei 120 W mit 0,2 N Essigsäure hergestellten Theophyllin-haltigen Chitosanpellets in 70/106-facher, 250-facher und 1000-facher Vergrößerung

In der Tab. 4-22 ist die Porosität beider Pelletchargen aufgeführt. Bei derjenigen Charge, bei der schon der mittlere Durchmesser ein wenig größer ausgefallen ist, findet sich ebenfalls ein höherer Wert für deren Porosität. Allerdings fallen beide Porositäten mit 2,28 % und 1,35 % sehr gering aus, was anhand der Betrachtung der REM-Aufnahmen (Abb. 4-67) auch nicht anders zu erwarten gewesen ist.

Tab. 4-22 Porositäten der mit 0,2 N Essigsäure bei 120 W hergestellten Theophyllin-haltigen Chitosanpellets

Mischungsverhältnis Chitosan/Theophyllin [%mm]	Extrusions- flüssigkeit	Porosität [%]	
		MW	s
(90:10)	0,2M Essigsäure	2,28	0,08
(90:10)	0,2M Essigsäure	1,35	0,03

4.5.3.2.2 Mechanische Eigenschaften

Bei der Betrachtung des Pelletabriebes (Tab. 4-23) zeigt sich, dass bei beiden Chargen ähnliche Werte erhalten worden sind und diese mit weit unter 1 % in einem Bereich liegen, der für die Weiterverarbeitung, wie in diesem Falle der Befilmung, ausreichend ist. Daneben ergibt sich eine Korrelation mit der Porosität der entsprechenden Pellets. Steigt diese, kommt es parallel dazu auch zu einem Anstieg des Pelletabriebes.

Tab. 4-23 Abrieb und Bruchfestigkeit der mit 0,2 N Essigsäure bei 120 W hergestellten Theophyllin-haltigen Chitosanpellets

Mischungsverhältnis Chitosan/Theophyllin [%mm]	Extrusions- flüssigkeit	Abrieb [%]	
		MW	s
(90:10)	0,2M Essigsäure	0,20	0,09
(90:10)	0,2M Essigsäure	0,16	0,02
Mischungsverhältnis Chitosan/Theophyllin [%mm]	Extrusions- flüssigkeit	Bruchfestigkeit [N]	
		MW	s
(90:10)	0,2M Essigsäure	14,17	1,56
(90:10)	0,2M Essigsäure	15,41	2,44

Auch bei der Betrachtung der Bruchfestigkeiten ergibt sich das gleiche Bild wie schon bei der Betrachtung des Pelletabriebs. Beide Chargen liegen mit einer Bruchfestigkeit von ca. 15 N in einem für die weitere Verarbeitung ausreichenden Bereich an Festigkeit. Auch hier ergibt sich, wie schon bei der

Pelletfriabilität eine Korrelation mit der Porosität der entsprechenden Pellets. So muß mit steigender Porosität eine geringere Kraft aufgewendet werden, um einen Bruch im Pellet zu erzeugen.

4.5.3.2.3 Zusammenfassung

Unter den oben beschriebenen Extrusionsbedingungen konnten Theophyllin-haltige Chitosanpellets guter morphologischer und mechanischer Eigenschaften erhalten werden, die sich daher auch für die Weiterverarbeitung im Befilmungsprozess eigneten.

4.5.3.3 Herstellung und Charakterisierung der überzogenen Theophyllin-haltigen Chitosanpellets

4.5.3.3.1 Überziehen der Pellets mit den reinen Polymeren in der Wirbelschicht

Um einen Eindruck davon zu erhalten, in wiefern sich die Filmdicke der in Reinform aufgetragenen Polymere Eudragit®L und FS hinsichtlich einer Magensaftresistenz als Voraussetzung für die gezielte Arzneistofffreigabe in verschiedenen Darmabschnitten auswirkt, wurden zunächst steigende Auftragsmengen der einzelnen Polymere auf die Theophyllin-haltigen Chitosanpellets aufgebracht. Dabei resultierte bei der Herstellung aller Filmdicken der einzelnen Polymere unter den in Kapitel 3 beschriebenen Bedingungen ein stabiler und gleichmäßiger Überzugsprozess mit einem durchschnittlichen Verlust von ca. 10%. Auch aus den Tab. 4-24 und 4-25 ist anhand der geringen Standardabweichung der Produkttemperatur während des Sprühprozesses ersichtlich, dass unter diesen Bedingungen in allen Fällen eine gleichmäßige Filmauftragung erzielt werden konnte. Dabei wurde die durchschnittliche Produkttemperatur für den Zeitraum, beginnend ab den ersten 60 Sekunden nach dem Start bis zum Ende des Sprühvorganges, ermittelt.

Tab. 4-24 Mittlere Produkttemperaturen der Sprühprozesse bei der Auftragung unterschiedlicher Polymermengen von Eudragit®L

Polymerauftrag [mg/cm ²]	Produkttemperatur [°C]	
	MW	s
3,40	25,3	0,21
4,20	25,5	0,14
4,91	25,2	0,17
5,42	25,3	0,05
6,02	25,2	0,19
6,30	25,2	0,10
7,08	25,3	0,07

Tab. 4-25 Mittlere Produkttemperaturen der Sprühprozesse bei der Auftragung unterschiedlicher Polymermengen von Eudragit®FS

Polymerauftrag [mg/cm ²]	Produkttemperatur [°C]	
	MW	s
3,49	25,4	0,22
4,02	25,4	0,07
4,60	25,2	0,07
5,28	25,4	0,05
5,69	25,2	0,04
6,15	25,3	0,08
6,58	25,2	0,07
6,98	25,2	0,04

4.5.3.3.2 Freisetzung der überzogenen Pellets in 0,1 N Salzsäure

Zur Überprüfung der Säureresistenz der Filme unterschiedlicher Dicke wurden die mit den beiden Polymeren Eudragit®L und FS überzogenen Pellets anschließend bei pH 1 über einen Zeitraum von 2 Stunden beobachtet. Wie sich aus den Abb. 4-68 und 4-69 ergibt, kann für beide Polymere ab einer Auftragsmenge von ca. 4 mg Polymer/cm² nach dem USP XXIX eine Magensaftresistenz beobachtet werden.

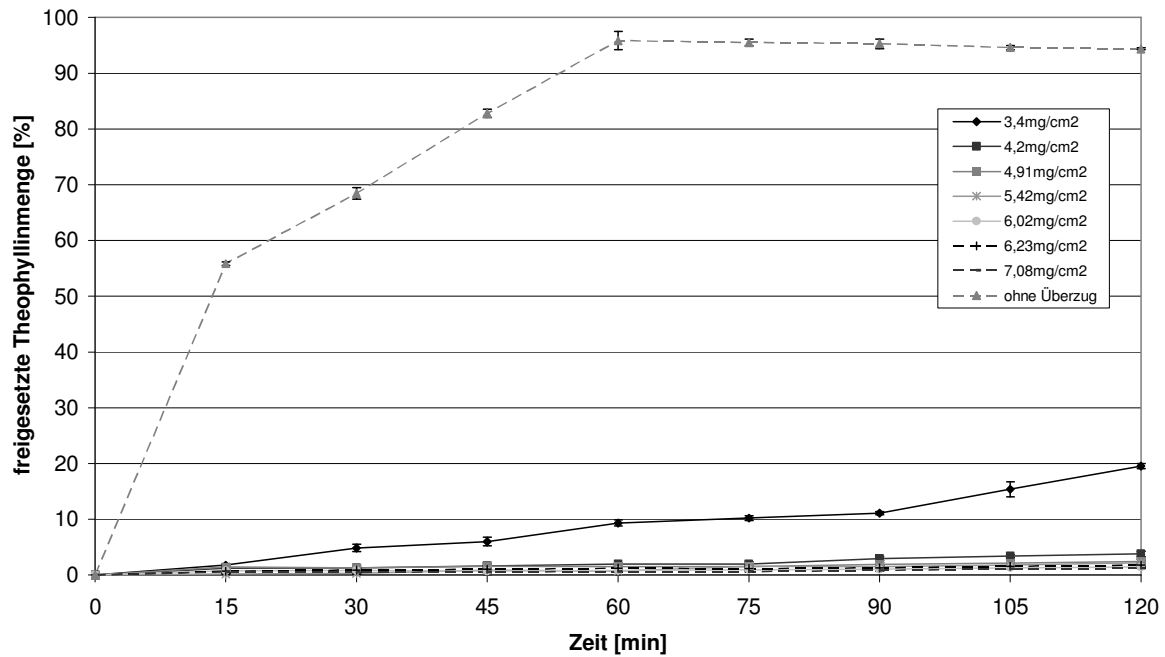


Abb. 4-68 Überprüfung der Magensaftresistenz der mit unterschiedlichen Polymeraufträgen (mg/cm^2) von Eudragit[®]L überzogenen Theophyllin-haltigen Chitosanpellets sowie ohne Überzug bei pH 1

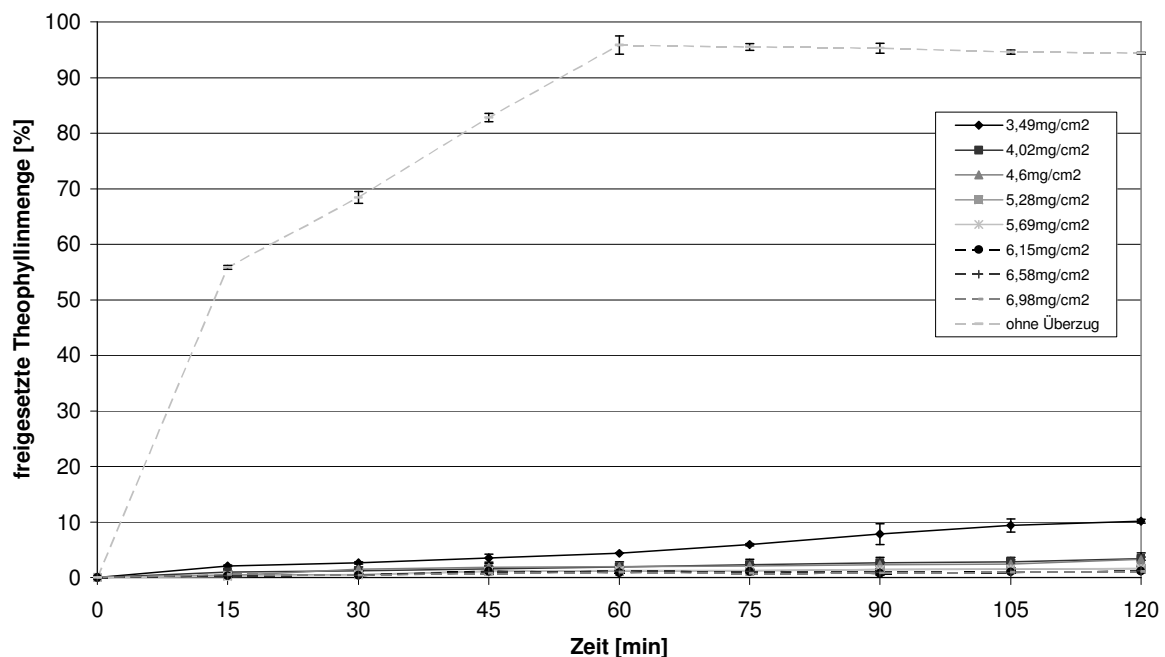


Abb. 4-69 Überprüfung der Magensaftresistenz der mit unterschiedlichen Polymeraufträgen (mg/cm^2) von Eudragit[®]FS überzogenen Theophyllin-haltigen Chitosanpellets sowie ohne Überzug bei pH 1

Dabei kommt es mit zunehmender Filmdicke bei beiden Polymeren zu einer Verringerung der ins umgebende Medium gelangenden Theophyllinmenge bis schließlich nur noch das in Form von Staubpartikel beim Befilmungsprozess oberflächlich anhaftende Theophyllin ins umgebende Medium übergeht. Im Gegensatz dazu sieht man anhand der Freigabe aus den nicht-überzogenen Chitosanpellets, dass annähernd die gesamte eingesetzte Theophyllinmenge freigegeben wird, da sich die Chitosanmatrix, im Gegensatz zum neutralen Phosphatpuffer, im stark Sauren ohne einen schützenden Filmüberzug auflöst.

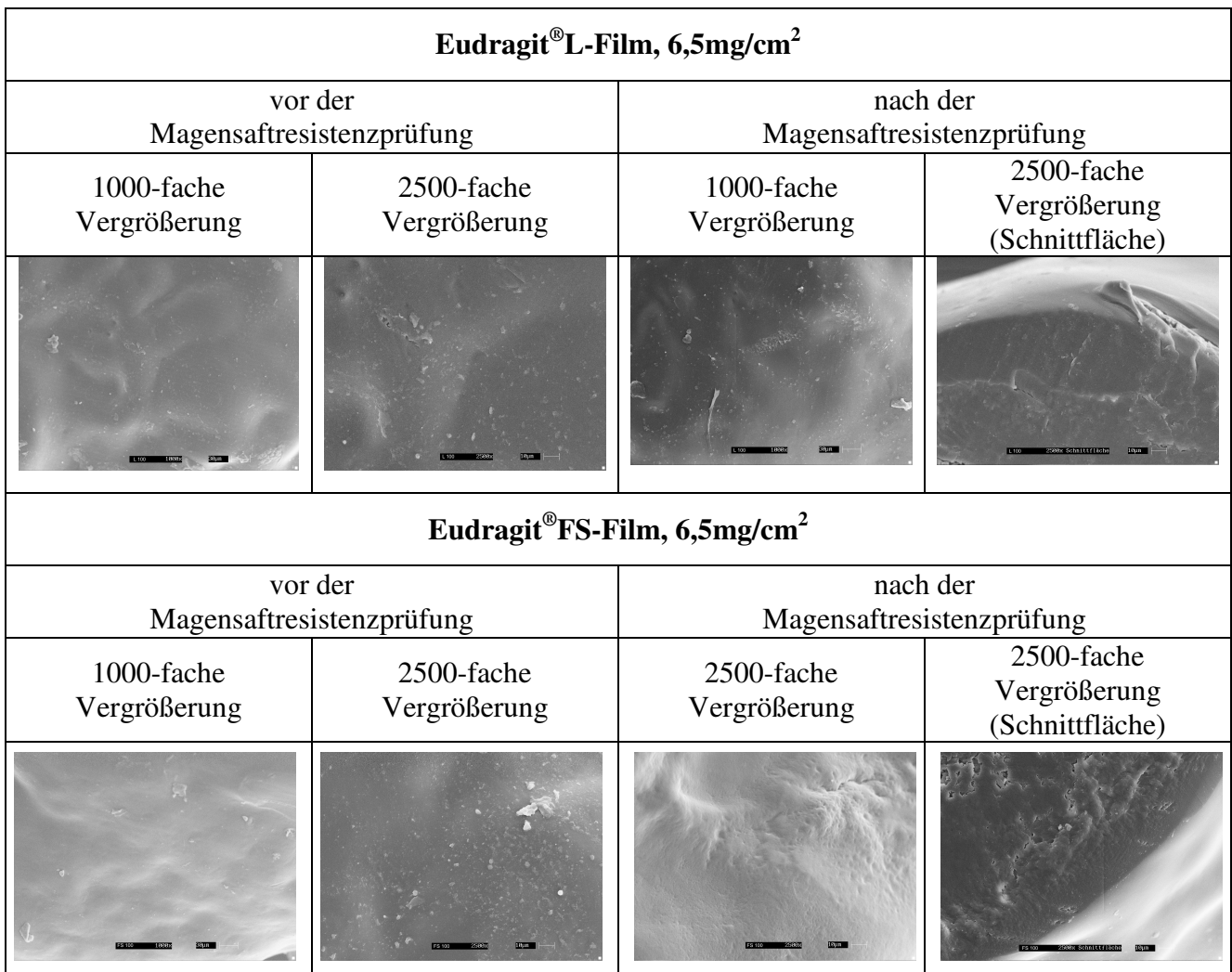


Abb. 4-70 REM-Aufnahmen der mit Eudragit®L sowie FS überzogenen Chitosanpellets (6,5mg/cm²) vor und nach der Magensaftresistenzprüfung

Auch die vor und nach der Säurebehandlung aufgenommenen REM-Bilder spiegeln diesen Sachverhalt wieder. In Abb. 4-70 sind daher beispielhaft die REM-Aufnahmen für jeweils eine Filmdicke beider Polymere dargestellt. Sie zeigen eindeutig, dass die Filme die Prüfung der Magensaftresistenz unbeschadet überstanden haben.

Daher wurden für die anschließenden Filmkombinationen zur Erzielung einer Freisetzung bei unterschiedlichen pH-Werten Filmdicken von 6 mg/cm^2 , $6,5 \text{ mg/cm}^2$ und 7 mg/cm^2 ausgewählt, die auf jeden Fall eine Magensaftresistenz der Filme garantieren. Zum anderen kann somit eine Untersuchung der Filmdicken hinsichtlich ihres Einflusses auf die Auflösungsgeschwindigkeit untersucht werden, um dann eine optimale Bedingung für den Start der Arzneistofffreigabe bei bestimmten pH-Werten zu gewährleisten.

4.5.3.3 Überziehen der Pellets mit Mischungen aus Eudragit®L und FS in der Wirbelschicht

Zur Erzielung der drei verschiedenen Auftragsstärken der beiden Polymere und ihrer Mischungen, wurden diese, wie in Tab. 4-19 aufgeführt, miteinander gemischt und in der Wirbelschicht auf die Chitosanpellets aufgetragen. Dabei resultierte auch bei der Herstellung aller Filmdicken der einzelnen Polymere sowie deren Mischungen unter den in Kapitel 3 beschriebenen Bedingungen ein stabiler und gleichmäßiger Überzugsprozess mit einem durchschnittlichen Verlust von ca. 10%. Auch aus der Tab. 4-26 ist anhand der geringen Standardabweichung der Produkttemperatur während des Sprühprozesses ersichtlich, dass unter diesen Bedingungen in allen Fällen eine gleichmäßige Filmauftragung erzielt werden konnte. Dabei wurde, wie auch bei der Herstellung der unterschiedlichen Filmdicken der beiden reinen Polymere, die durchschnittliche Produkttemperatur für den Zeitraum, beginnend ab den ersten 60 Sekunden nach dem Start bis zum Ende des Sprühvorganges, ermittelt.

Tab. 4-26 Mittlere Produkttemperaturen der Sprühprozesse bei der Auftragung unterschiedlicher Mischungen und Polymermengen von Eudragit®L und FS

Mischungsverhältnis Eudragit®L:FS [%]	Polymerauftrag [mg/cm ²]	Produkttemperatur [°C]	
		MW	s
(100:0)	6	25,2	0,19
(75:25)	6	25,3	0,17
(50:50)	6	25,2	0,14
(25:75)	6	25,6	0,05
(0:100)	6	25,3	0,08
(100:0)	6,5	25,2	0,10
(75:25)	6,5	25,3	0,13
(50:50)	6,5	25,2	0,09
(25:75)	6,5	25,3	0,14
(0:100)	6,5	25,2	0,07
(100:0)	7	25,3	0,07
(75:25)	7	25,3	0,08
(50:50)	7	25,2	0,11
(25:75)	7	25,2	0,11
(0:100)	7	25,2	0,04

4.5.3.3.4 Freisetzung der überzogenen Pellets mit Hilfe eines pH-Gradienten

Um einen pH-orientierten Startpunkt für die Arzneistofffreigabe im Darm, speziell aber des Dickdarmes zu erhalten, wurden die beiden Polymere in unterschiedlichen Verhältnissen (Tab. 4-19) miteinander gemischt und auf die Pellets aufgetragen. Die Polymere besitzen dabei ein unterschiedliches pH-abhängiges Auflösungsverhalten. Während sich das Eudragit®L schon ab einem pH-Wert von 5,5 auflöst, geschieht dieses bei der FS-Variante erst ab einem pH-Wert von 7,0. Aufgrund der pH-Verhältnisse im Colon (pH 6,8) wäre ein Auflösungsverhalten ab einem pH-Wert von 7 (Eudragit®FS) nicht mehr sinnvoll. Genauso verhält es sich mit der Freigabe ab einem pH-Wert von 5,5 (Eudragit®L), da in diesem Fall schon in den oberen Dünndarmabschnitten eine Freigabe des Arzneistoffes erfolgen würde. Daher soll durch die Kombination beider Polymere innerhalb eines Filmes in verschiedenen Verhältnissen, ein auf

die pH-Verhältnisse besser abgestimmtes Auflösungsverhalten der Filme erzeugt werden. Zu diesem Zweck wurden die in unterschiedlichen Mischungsverhältnissen und Filmstärken überzogenen Pellets unter Anwendung eines pH-Gradienten, wie in Kapitel 3 beschrieben, hinsichtlich der Arzneistofffreigabe untersucht. Bei der Betrachtung der Abb. 4-71 bis 4-73 erkennt man, dass sich je nach verwendeter Mischung der beiden Polymere eine deutliche Verschiebung der Startpunkte der Arzneistofffreigabe bezüglich des pH-Wertes ergeben. So nimmt der pH-Wert, an dem die Freigabe des Arzneistoffes beginnt, mit steigendem Anteil an Eudragit®FS zu. Aufgrund dessen nehmen parallel die freigesetzten Theophyllinmengen über den beobachteten Freisetzungszeitraum ab. Vergleicht man die freigesetzten Mengen mit dem Kurvenverlauf der unüberzogenen Pellets, die aufgrund ihrer Unbeständigkeit im stark Sauren erst ab einem pH-Wert von 5 bezüglich der Freisetzung überprüft worden sind, erkennt man, dass sich in allen Fällen ein abweichender Kurvenverlauf ergibt, auch wenn die freigesetzten Theophyllinmengen am Ende teilweise mit der der Kontrollpellets übereinstimmen. Dabei kommt es aufgrund der Auflösung des Filmüberzuges zu einer Verzögerung der Freigabe des Theophyllins aus der Chitosanmatrix, da diese aufgrund des verzögerten Eindringens des umgebenden Mediums langsamer durchquillt und somit die Diffusion des Arzneistoffes aus der Matrix nur verlangsamt ablaufen kann. So lässt sich der Startpunkt bei einer Polymerauftragsmenge von 7 mg/cm^2 und einem Anteil von 75 % Eudragit®FS im Film bis auf einen pH-Wert von ca. 6,5 einpendeln, so dass sich eine Arzneistofffreigabe erst im unteren Dünndarmabschnitt ergeben kann. Daneben bleibt die Tatsache zu berücksichtigen, dass sich aufgrund einer Entzündung und der dabei gebildeten Entzündungsmediatoren auch in diesen unteren Darmabschnitten eine Absenkung des pH-Wertes ergeben kann. Da die Verwendung der beiden Polymere individuell eine Einstellung des pH-Wertes

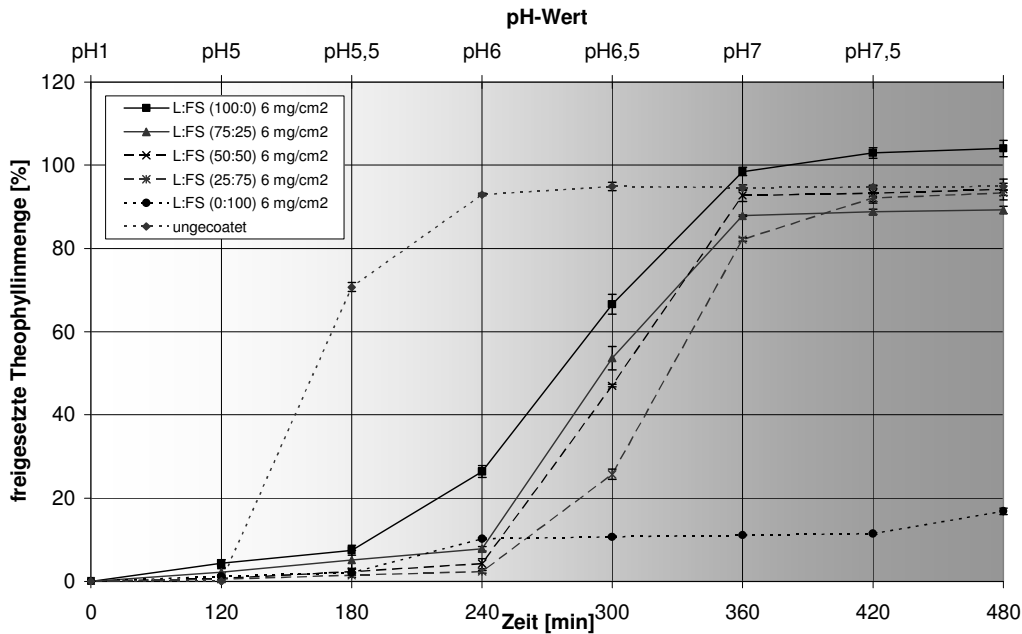


Abb. 4-71 Freigesetzte Theophyllinmenge aus den mit unterschiedlichen Mischungen an Eudragit[®]L und FS überzogenen Chitosanpellets (Polymerauftragsmenge 6 mg/cm²) sowie den nicht-überzogenen Chitosanpellets im Verlaufe eines pH-Gradienten

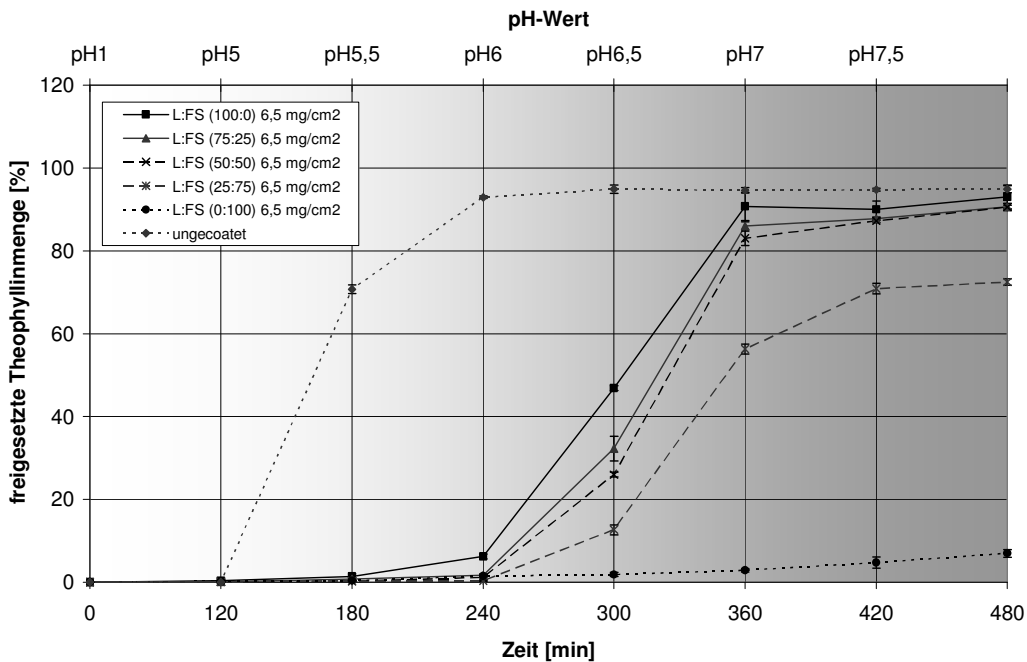


Abb. 4-72 Freigesetzte Theophyllinmenge aus den mit unterschiedlichen Mischungen an Eudragit[®]L und FS überzogenen Chitosanpellets (Polymerauftragsmenge 6,5 mg/cm²) sowie den nicht-überzogenen Chitosanpellets im Verlaufe eines pH-Gradienten

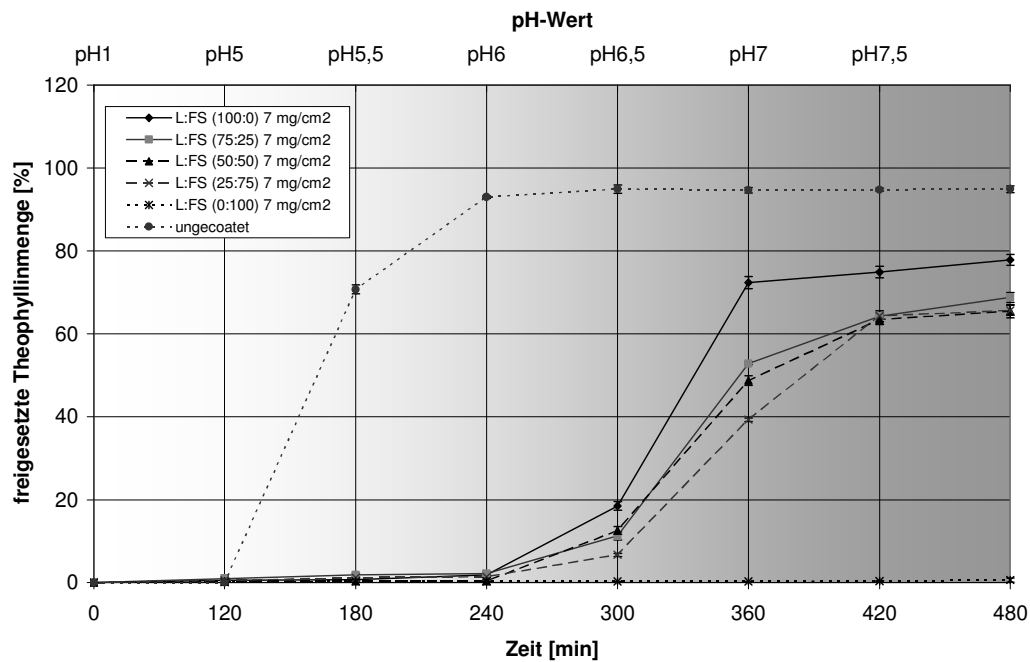


Abb. 4-73 Freigesetzte Theophyllinmenge aus den mit unterschiedlichen Mischungen an Eudragit[®]L und FS überzogenen Chitosanpellets (Polymerauftragsmenge 7 mg/cm²) sowie den nicht-überzogenen Chitosanpellets im Verlaufe eines pH-Gradienten

für den Start der Arzneistofffreigabe erlaubt, kann auch diese Tatsache berücksichtigt werden.

Um den Einfluss der Filmdicke auf die Auflösungsgeschwindigkeit und damit die anschließende Freigabe des in der Chitosanmatrix inkorporierten Wirkstoffes etwas genauer erkennbar zu machen, sind in den Abb. 4-74 bis 4-78 nochmals die erhaltenen Freisetzungskurven unterschiedlicher Filmdicke für die jeweilige Mischung dargestellt. Dabei wird sehr schnell deutlich, dass mit zunehmender Dicke der Überzugsschicht auch eine Verzögerung der Arzneistofffreigabe resultiert, die in der langsameren Auflösungsgeschwindigkeit des Überzuges begründet liegt. Aufgrund dessen kann dann die Chitosanmatrix nur verlangsamt durchquellen und folglich der Arzneistoff mit geringerer Geschwindigkeit ins umgebende Medium diffundieren.

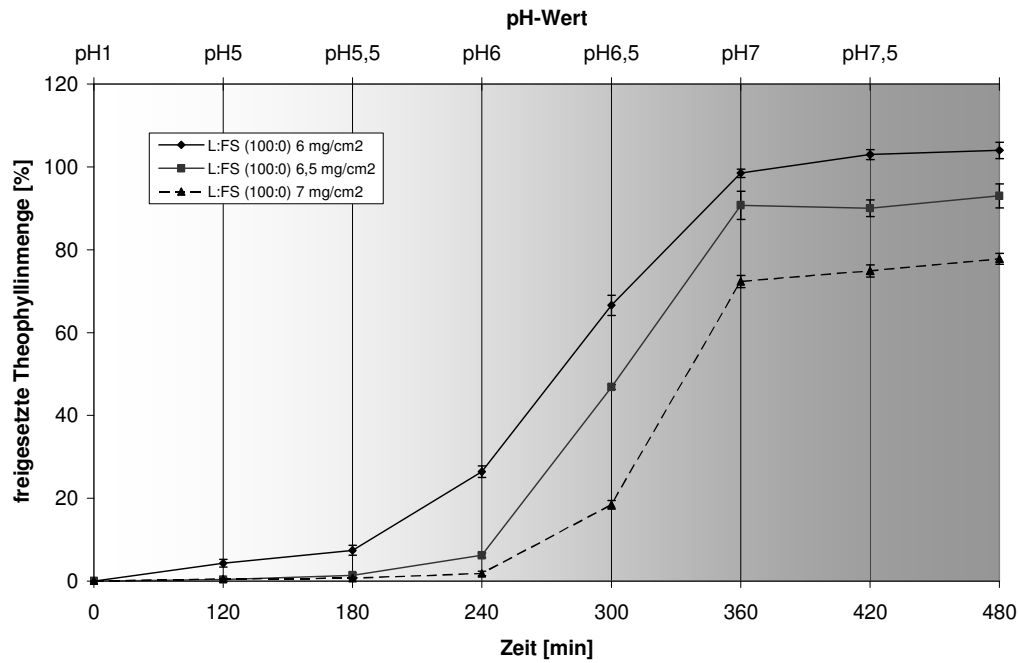


Abb. 4-74 Freigesetzte Theophyllinmenge aus den mit Eudragit[®]L überzogenen Chitosanpellets unterschiedlicher Polymerauftragsmenge (mg/cm²) im Verlaufe eines pH-Gradienten

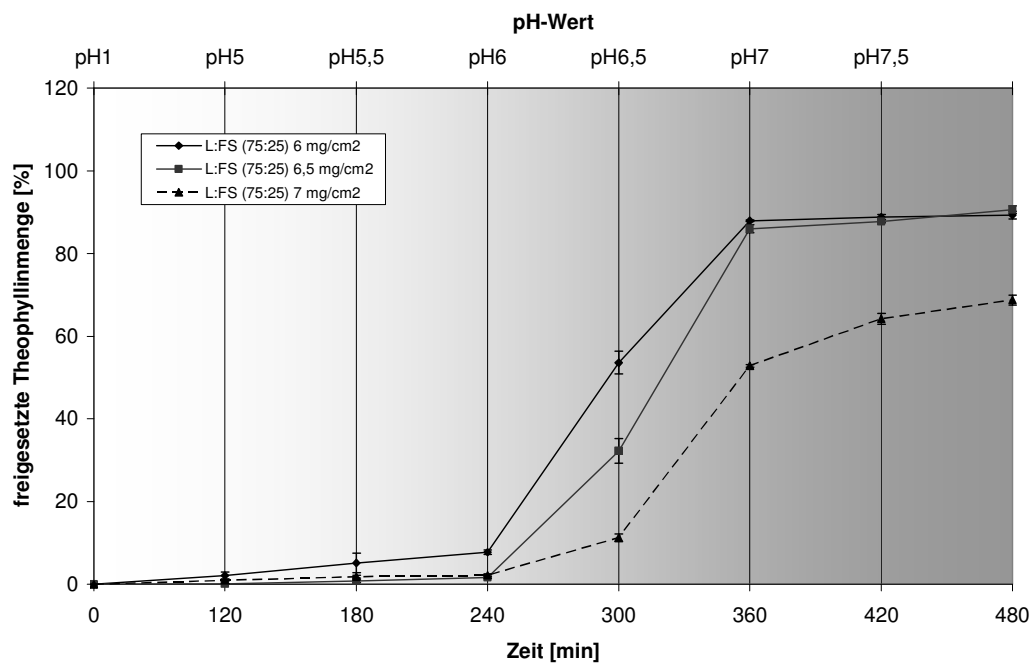


Abb. 4-75 Freigesetzte Theophyllinmenge aus den mit Eudragit[®]L und FS (75:25) überzogenen Chitosanpellets unterschiedlicher Polymerauftragsmenge (mg/cm²) im Verlaufe eines pH-Gradienten

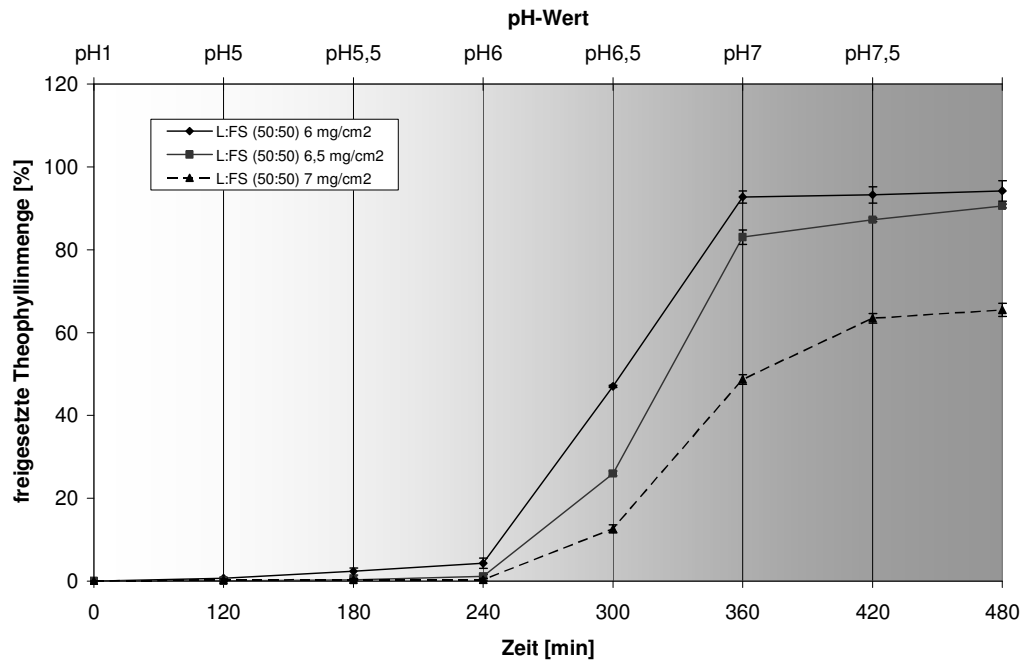


Abb. 4-76 Freigesetzte Theophyllinmenge aus den mit Eudragit[®]L und FS (50:50) überzogenen Chitosanpellets unterschiedlicher Polymerauftragsmenge (mg/cm²) im Verlaufe eines pH-Gradienten

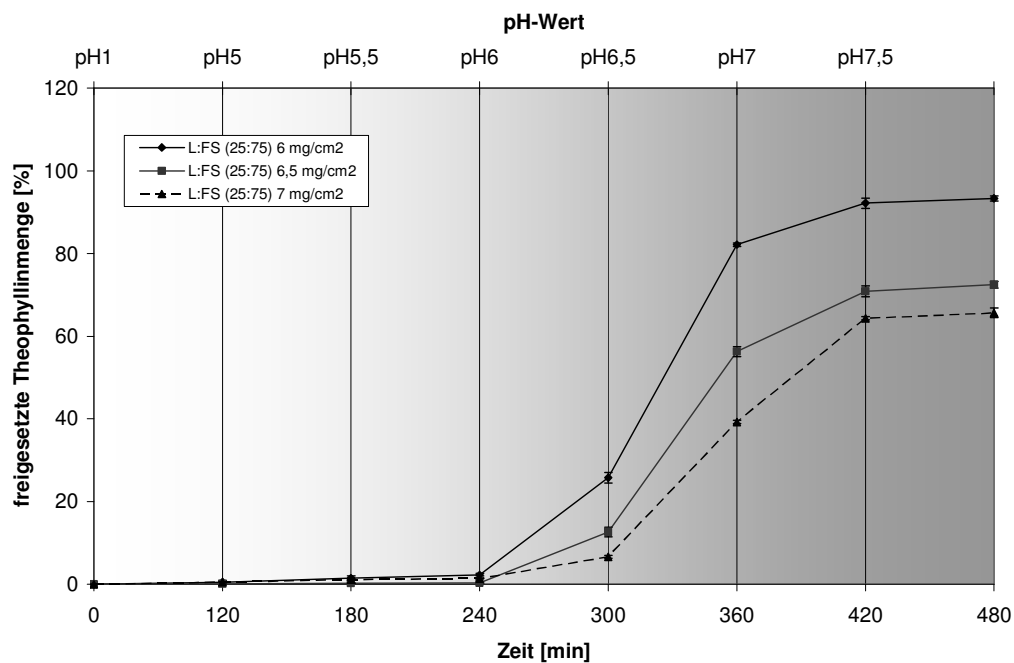


Abb. 4-77 Freigesetzte Theophyllinmenge aus den mit Eudragit[®]L und FS (25:75) überzogenen Chitosanpellets unterschiedlicher Polymerauftragsmenge (mg/cm²) im Verlaufe eines pH-Gradienten

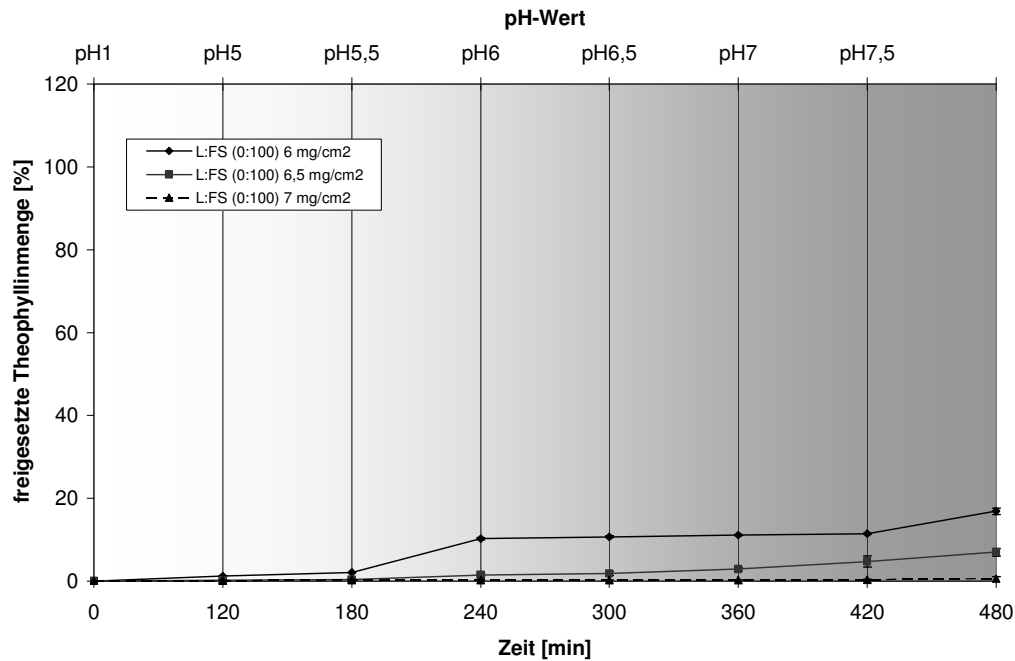


Abb. 4-78 Freigesetzte Theophyllinmenge aus den mit Eudragit® FS überzogenen Chitosanpellets unterschiedlicher Polymerauftragsmenge (mg/cm²) im Verlaufe eines pH-Gradienten

Auch von diesen Pelletchargen wurden rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen vor und nach der Freisetzung mit Hilfe des pH-Gradienten erstellt. Diese spiegeln ebenfalls den bei der Betrachtung der Freisetzungskurven gewonnen Eindruck wieder. Daher sind in Abb. 4-79 und 4-80 beispielhaft die Aufnahmen der mit den unterschiedlichen Mischungen überzogenen Pellets für eine Polymerauftragsmenge von 6,5 mg/cm² dargestellt sowie die Aufnahmen der unüberzogenen Pellets. Dabei weisen die nicht-überzogenen Pellets (Abb. 4-79) die typische Oberflächentextur der Chitosanpellets auf sowie eine dichte Partikelpackung wie die Aufnahme der Schnittfläche zeigt. Nach der Freisetzung zeigt die Oberfläche ein deutlich raueres Erscheinungsbild, sie wirkt regelrecht zerklüftet. Betrachtet man die Aufnahmen der überzogenen Pellets (Abb. 4-80) und deren Schnittflächen durch die Filmschicht vor der Freisetzung mittels des pH-Gradienten, erkennt man bei allen Pelletchargen eine geschlossene Filmschicht. Daneben wird aus den Aufnahmen der verschiedenen überzogenen Chitosanpellets nach der Freisetzung deutlich, dass lediglich bei

den Pellets, die ausschließlich mit Eudragit®L überzogen sind eine komplette Auflösung der umgebenden Filmhülle stattgefunden hat. Bei allen anderen haben sich die Überzüge lediglich teilweise aufgelöst, was sich in den Aufnahmen durch die stellenweise durchtretende typische Oberflächentextur der Chitosanpellets zeigt. Dieses kann hierbei auf dem steigenden Anteil an Eudragit®FS in den Filmüberzügen zurückgeführt werden, das sich frühestens ab einem pH-Wert von 7 auflöst und daher im betrachteten Freigabezeitraum noch teilweise erhalten geblieben ist.

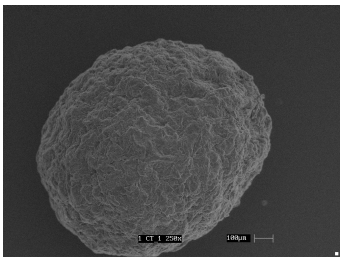
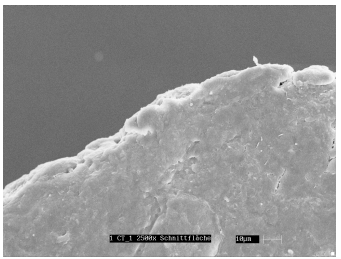
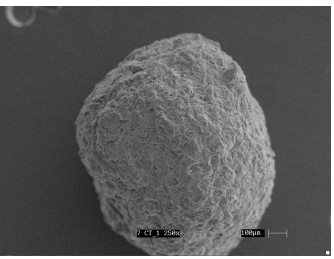
Mischungs Verhältnis L:FS[%]	Vor der Freisetzung 250-fache Vergrößerung	Vor der Freisetzung 2500-fache Vergrößerung (Schnittfläche)	Nach der Freisetzung 250-fache Vergrößerung
Ohne Überzug			

Abb. 4-79 REM-Aufnahmen der nicht-überzogenen Chitosanpellets vor und nach der Freisetzung mittels eines pH-Gradienten in 250-facher und 2500-facher Vergrößerung

Wie bei einer genaueren Betrachtung der REM-Aufnahmen in der Abb. 4-80 in 250-facher Vergrößerung auffällt, kommt es im Vergleich mit den reinen Filmüberzügen der beiden Einzelpolymere bei den gemischten Varianten zu einer anderen Oberflächenbeschaffenheit der Filme. Auf ihr finden sich stellenweise erythrozytenartige Gebilde in der Filmoberfläche. Dieses Mischfilmphänomen ist nochmals zur Verdeutlichung des Erscheinungsbildes beispielhaft für eine Mischfilmcharge in Abb. 4-81 in Form von REM-Aufnahmen dargestellt. Trotz der Tatsache, dass dieses Phänomen keine Auswirkungen auf die Dichtigkeit der Filmüberzüge zu haben scheint, was

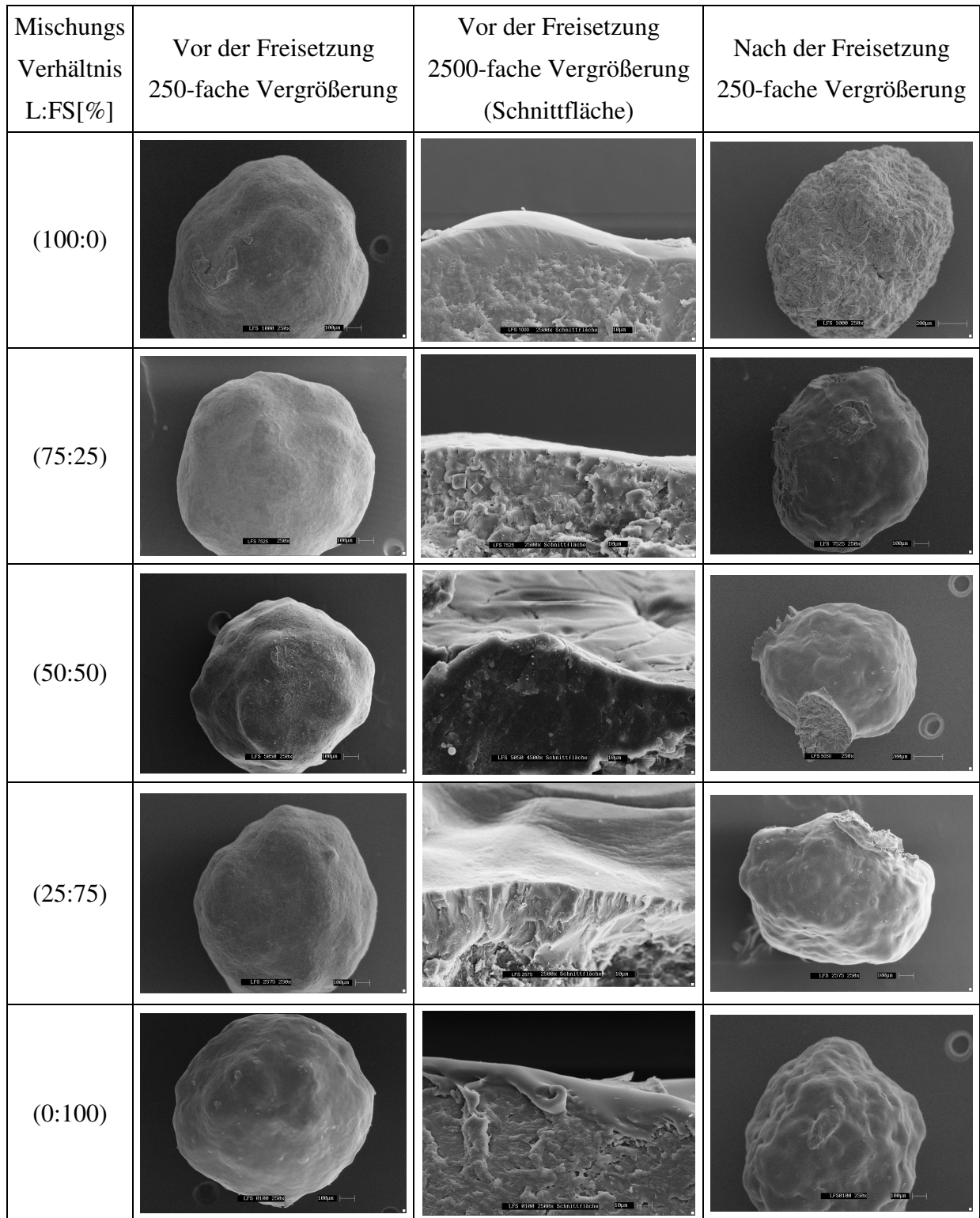


Abb. 4-80 REM-Aufnahmen der aus den mit unterschiedlichen Mischungen an Eudragit[®]L und FS überzogenen Chitosanpellets (Polymerauftragsmenge 6,5 mg/cm²) vor und nach der Freisetzung mittels eines pH-Gradienten in 250-facher und 2500-facher Vergrößerung

anhand der Kurvenverläufe bei der pH-abhängigen Freisetzung der entsprechenden Chargen in Abb. 4-71 bis 4-73 deutlich wird, wurde auf mehreren Wegen versucht, die Ursache für dieses Verhalten zu ermitteln. Da sich bei der Befilmung der Pellets mit den reinen Polymeren dieses Phänomen nicht zeigt, konnte davon ausgegangen werden, dass die Parameter für den eigentlichen Befilmungsprozess entsprechend gut ausgewählt worden waren. Auch die Änderung der an die Befilmung angeschlossenen Trocknungszeiten bis zu 24 Stunden und die Variation der dabei verwendeten Temperaturen führten immer wieder zu demselben Ergebnis.

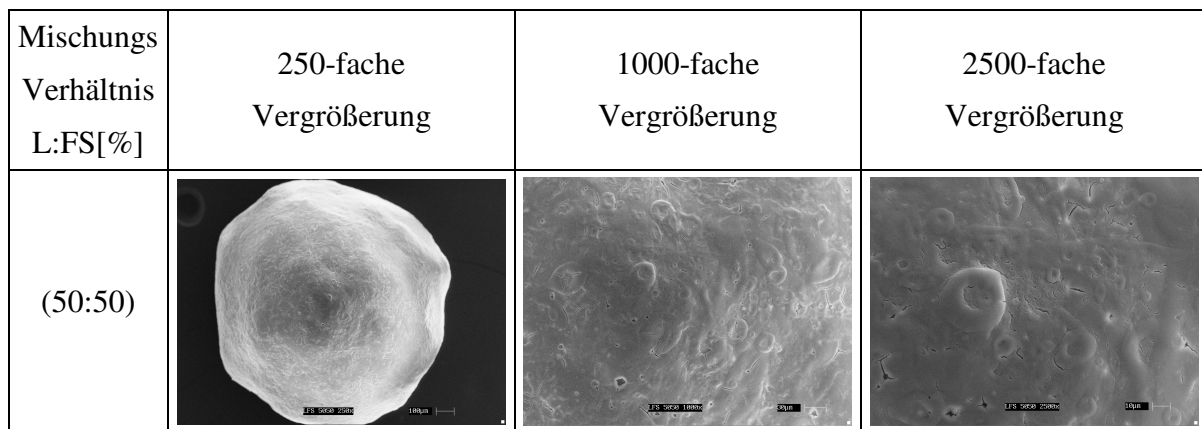


Abb. 4-81 Beispielhafte Darstellung der REM-Aufnahmen zur Verdeutlichung des Mischfilmphänomens von Chitosanpellets mit einem aus Eudragit[®]L und FS (50:50) bestehenden Filmüberzugs (Polymerauftragsmenge 6,5 mg/cm²) in 250-facher, 1000-facher und 2500-facher Vergrößerung

Schließlich ergab die Kontaktierung der Herstellerfirma Röhm-Pharma, dass dieses Phänomen in der Konzentration des Weichmachers sein Ursache zu haben scheint. Danach kommt es bei einer Weichmacherkonzentration von 10 % bezogen auf den Feststoffanteil der verwendeten Dispersion laut Aussagen von Baer [2006] zwar zu einer problemlosen Filmbildung bei den Einzelpolymeren,

allerdings ist diese bei der Kombination anscheinend nicht mehr ausreichend. Dieses äußert sich auf der Filmoberfläche in Form dieser erythrozytenartigen Gebilde, da es bei der Kombination beider Polymere dazu kommt, dass das flexiblere Polymer (Eudragit®FS) dem unflexibleren Polymer (Eudragit®L) bei der gemeinsamen Filmbildung einen Teil des benötigten Weichmachers entzieht und damit stellenweise eine unvollständige Filmbildung des Eudragit®L resultiert. Damit ist die verwendete Weichmacherkonzentration bei der Filmbildung der Einzelpolymere zwar ausreichend, müsste zur Vermeidung dieses Phänomens allerdings bei der Mischfilmbildung erhöht werden.

4.5.3.3.5 Zusammenfassung

Es hat sich gezeigt, dass durch die Kombination der beiden Polymere Eudragit®L und FS die Möglichkeit besteht, in ganz individueller Weise einen pH-abhängigen Start der Arzneistofffreigabe über den Dünn- und Dickdarmbereich zu erzeugen. Durch eine Erhöhung der Weichmacherkonzentration in der eingesetzten Polymerdispersion kann zudem die stellenweise Fehlbildung des Mischfilmes verhindert werden, so dass dabei Filme resultieren, die nicht nur einen entsprechenden pH-abhängigen Schutz der vorzeitigen Arzneistofffreisetzung gewährleisten, sondern auch eine dementsprechend schöne und glatte Filmoberfläche aufweisen.

4.5.4 Zusammenfassung

Es konnte in diesem Kapitel gezeigt werden, dass unter Verwendung der beiden Polymere Eudragit[®]L und FS ein individuell angepasster Start der Arzneistofffreigabe aus der Chitosanmatrix der Pellets möglich ist. So kann auf diesem Wege ein Schutz der Chitosanpellets und des darin inkorporierten Wirkstoffes vor einer vorzeitigen Freigabe des Wirkstoffes in den oberen Darmabschnitten erzielt werden, womit dann eine Formulierung erhalten werden kann, die sich zur gezielten Behandlung chronisch entzündlicher Darmerkrankungen eignet.

5 ZUSAMMENFASSUNG DER ARBEIT

Bisher ist es lediglich Steckel et al. [2003 und 2004] gelungen, reine Chitosanpellets guter morphologischer und mechanischer Eigenschaften ohne Zusatz eines weiteren Hilfsstoffes mittels Extrusions-/Sphäronisationstechnik zu erzeugen. Das in diesen Arbeiten verwendete Chitosan besaß einen Deacetylierungsgrad von über 95 % und ließ sich problemlos verarbeiten. Da jedoch folgende Chargen der gleichen Chitosanqualität eine unzureichende plastische Verformbarkeit für den Extrusionsprozess zeigten, war eines der Ziele dieser Arbeit, dieses Phänomen näher aufzuklären. Dafür erfolgte die Untersuchung des Einflusses des Deacetylierungsgrades auf den Extrusionsprozess sowie die morphologischen und mechanischen Eigenschaften der resultierenden Pellets mit 4 verschiedenen Deacetylierungsgraden (99,9 %; 98 %; 95 % und 90 %). Zur Überprüfung der Auswirkungen auf die Arzneistofffreisetzung aus den hergestellten Pellets, wurden diese mit Budesonid beladen. Dabei zeigte sich, dass nicht nur die Säurekonzentration und die Flüssigkeitsmenge für den Extrusionsprozess entscheidend ist [Steckel et al., 2003 und 2004], sondern primär der Deacetylierungsgrad des für die Produktion der Pellets mittels Extrusions-/Sphäronisationstechnik verwendeten Chitosans, da dieser einen starken Einfluss auf die Herstellung und Eigenschaften der resultierenden Pellets besitzt. Lediglich bei der Verwendung von Chitosan mit einem Deacetylierungsgrad von 99,9 % und 0,2 N Essigsäure war es daher möglich, reine Chitosanpellets guter morphologischer und mechanischer Eigenschaften zu erhalten. Die Freisetzung aus den resultierenden Pellets scheint sich dabei gleichmäßig hinhaltend mit einer Kinetik 0. Ordnung zu vollziehen.

Um weitere Möglichkeiten für die anschließende Weiterverarbeitung der Pellets zu ermöglichen und einen besseren Eindruck vom Mechanismus der Arzneistofffreigabe zu erlangen, erfolgte eine Extrusion mit Hilfe verschiedener Lochscheiben unterschiedlicher Durchmesser (1 mm, 0,8 mm und 0,5 mm). Als Modellarzneistoff für die anschließende Freisetzung diente das Theophyllin.

Dabei zeigte sich, dass sich auch mit Hilfe kleinerer Lochdurchmesser Chitosanpellets mit guten morphologischen und mechanischen Eigenschaften herstellen lassen, wenn die Extrusionsbedingungen der jeweiligen gewünschten Pelletgröße angepasst werden. Besonders durch den geringen Abrieb und die ausreichende Bruchfestigkeit sind alle Pelletgrößen für eine weitere Verarbeitung, beispielsweise die Befilmung, geeignet. Bei der anschließenden Freisetzung der Pellets in Phosphatpuffer pH 7,4 konnte beobachtet werden, dass dabei sowohl die Diffusionsstrecke sowie vor allem die extrem vergrößerte Oberfläche entscheidenden Einfluß auf die Art und Weise der Arzneistofffreigabe aus der Chitosanmatrix besitzen, die somit diffusionskontrolliert verläuft.

Als weiteres stand die Untersuchung des Einflusses von Bakterien und Enzymen auf die Freisetzung des inkorporierten Wirkstoffes (Theophyllin) aus der Chitosanmatrix im Vordergrund. Dabei konnte eine Beeinflussung der in vitro Freisetzungsgeschwindigkeit in beiden Fällen beobachtet werden. Durch den Zusatz wurde ein Rückhalt an Arzneistoff in der Chitosanmatrix unterbunden und der Arzneistoff wie aus einer porenhaltigen nicht-erodierbaren Matrix, mit Ausnahme der Chitosanpellets, die unter Zusatz von 5 U Chitosanase freigesetzt worden sind, mit einer Kinetik 0. Ordnung freigegeben werden.

Zur Untersuchung der mechanischen Eigenschaften der Pellets bezüglich der Tablettierung wurde eine geeignete Tablettenrezeptur entwickelt und diese anschließend auf einer instrumentierten Excenterpresse verpresst. Dabei ergaben sich deutliche Unterschiede der ausgewählten Einflussgrößen (Pelletgröße und –anteil an der Tablette, Presskraft sowie Überzugsdicke des Eudragit[®]L) hinsichtlich deren Ausmaß auf die Zielparameter (Bruchfestigkeit der Tabletten, Säureresistenz und Rissbildung/Pelletdeformation). Allgemein lässt sich dabei feststellen, dass für die plastische Verformung der Chitosanpellet-haltigen Tablettiermischungen deutlich mehr Arbeit während des Pressvorganges aufgewendet werden muß, um Komprimat ausreichender Festigkeit zu erhalten,

als bei den Kontrolltabletten aus dem verwendeten Tablettose[®]-Granulat. Einen entscheidenden Einfluss auf die mechanische Festigkeit und das Ausmaß der Pelletdeformation haben dabei neben der Presskraft die Pelletgröße und der Pelletanteil. Daneben ergibt sich bezüglich der mechanischen Stabilisierung der Pellets ein besonders großer Einfluss des Überzuges hinsichtlich seiner Flexibilität und Dicke. Die Erzielung einer unveränderten Wirkstofffreigabe im Vergleich zu den untablettierte Pellets und die Herstellung von Tabletten ausreichender mechanischer Festigkeiten scheint durch eine Kombination aus entsprechender Filmdicke und -flexibilität (Erhöhung des Weichmacheranteiles) sowie Pelletgröße und -anteil mit entsprechender Presskraft auch hier möglich zu sein.

Als letztes war es das Ziel dieser Arbeit, eine Formulierung zu entwickeln, bei der sich die Steuerung der Arzneistofffreigabe über die Chitosanmatrix vollzieht und nicht wie bei den bisher auf dem Markt befindlichen Handelspräparaten zur Behandlung chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen über den aufgetragenen Film. Unter diesem Aspekt wurde überprüft, ob es mit Hilfe der beiden Polymere Eudragit[®]L und FS möglich ist, unter Verwendung von Theophyllin als Modellarzneistoff, einen Überzug für einen pH-abhängigen Start der Arzneistofffreigabe aus der Chitosanmatrix zu erzeugen. Dabei konnte gezeigt werden, dass unter Verwendung der beiden Polymere Eudragit[®]L und FS ein individuell angepasster Start der Arzneistofffreigabe aus der Chitosanmatrix der Pellets möglich ist. So kann auf diesem Wege ein Schutz der Chitosanpellets und des darin inkorporierten Wirkstoffes vor einer vorzeitigen Freigabe in den oberen Darmabschnitten erzielt werden, womit dann eine Formulierung erhalten werden kann, die sich zur gezielten Behandlung chronisch entzündlicher Darmerkrankungen eignet.

6 ABSTRACT (ENGLISH VERSION)

As described by Steckel et al. [2003 and 2004] it is possible to produce pure chitosan pellets with excellent morphological and mechanical properties without using any further additives. The chitosan which was used in those studies had a degree of deacetylation over 95% and could be handled without any problem. However, subsequent batches of the same specified quality showed an inadequate plasticity for the extrusion process. Minor differences in the degree of deacetylation were expected to cause these process differences. Therefore the influence of the degree of deacetylation of chitosan on the production of pure chitosan pellets as well as on the physicochemical pellet and release properties of the obtained pellets was investigated by using four different degrees of deacetylation (99.9 %, 98 %, 95 % and 90 %, respectively). It could be shown that not only the acid concentration and the volume of granulation liquid determines the extrusion process [Steckel et al., 2003 and 2004]. In addition, the process was found to be highly dependent on the degree of deacetylation of the used chitosan, because this has strong influence on the production and resulting properties of the chitosan pellets. Only a chitosan quality with a degree of deacetylation of 99.9 % in combination with 0.2 N acetic acid used as granulation liquid led to pure chitosan pellets with good morphological and mechanical properties. The constant drug release from the Chitosan pellets was found to fit to a zero order kinetics.

To allow for different options for subsequent processing and to give an improved understanding of the drug release mechanism extrusion with different diameters of the die plate holes (1 mm, 0.8 mm, and 0.5 mm) was performed. Thereby, theophylline was used as a model drug for the drug release studies. It was possible to produce chitosan pellets with good morphological and mechanical properties by means of die plate holes with smaller diameters. However, the parameters of the extrusion process had to be adjusted to the favoured pellet size. Especially the minor friability and the sufficient tensile

strength qualified all received pellet sizes for subsequent processes particularly a coating process. Drug release studies of the pellets showed that mainly the surface area of the pellets and, to a lesser extent, the thickness of the diffusion layer affect the drug release from the chitosan matrix. Thus, a diffusion controlled release was obtained.

Another aim of this study was to analyse the influence of bacteria and enzymes on drug release from the chitosan matrix. Thereby an influence of both, bacteria and enzymes, on the drug release rate was observed. The drug release could be described with the mechanism of a pore containing non-erodible matrix. Except for the pellets treated with 5 U chitosanase, a zero order kinetic was observed in all cases.

To analyse the mechanical properties of the pellets after compaction, a suitable tablet formulation has been developed. Compaction took place on an instrumentated single punch tablet machine. Obvious differences of the chosen effect parameters (pellet size and ratio, compression force as well as coating thickness of Eudragit[®]L) in relation to the target parameters (tensile strength of the tablets, acid resistance, pellet and coating deformation) were obtained. Generally, the plastic deformation of pellet containing tablets required more work to form tablets with adequate mechanical stability in contrast to tablets compacted from a Tablettose[®] granulate. However mechanical stability and pellet deformation were significantly influenced by compression force, pellet size and ratio. Especially the mechanical pellet stabilisation seems to be dependent on the flexibility and thickness of the coating. Therefore, an uninfluenced drug release in contrast to the uncompacted pellets and the production of tablets with adequate mechanical stability was found to be possible by a suitable combination of coating thickness and coat flexibility as well as pellet size, ratio and compression force.

At last it was the aim of this study to develop a formulation where the drug release is controlled by the chitosan matrix. For these purposes the polymers

Eudragit[®] L and FS and mixtures thereof were used to create a pH dependent coating that starts the drug release in the intestine. It could be shown that mixtures of both polymers allow for an individual control of the drug release. Accordingly, it is possible to avoid an early drug release in upper regions of the intestine and receive a drug product that may be used for a colon-specific drug delivery.

7 ANHANG

7.1 Materialien

Arzneistoff	Hersteller
Budesonid, mikronisiert	Astra Zeneca GmbH, D-Wedel (Lot.No. 19960411-577)
Theophyllin, wasserfrei; mikronisiert	Koll AG-BASF,D-Ludwigshafen (Lot.No.1A100BG1)

Hilfsstoff	Hersteller
Chitosan (Chitoclear [®] FG 95)	Primex, Iceland
Eudragit L 30D-55	Röhm-Pharma GmbH&Co KG, D-Darmstadt
Eudragit FS 30D-55	Röhm-Pharma GmbH&Co KG, D-Darmstadt
Avicel (MCC)	FMC Europe N.V.,B-Brüssel
Tablettose (Laktose, agglomeriert)	Meggle, D-Wasserburg
Magnesiumstearat	Merck KGaA, D-Darmstadt
AcDi Sol (Natriumcarboxymethylcellulose, quervernetzt)	FMC Europe N.V.,B-Brüssel
E.Coli (K12)	DSMZ GmbH, D-Braunschweig
Chitosanase (aus Streptomyces sp. N174)	Calbiochem/merck Biosciences, Merck KGaA, D-Darmstadt (Cat.no. 220477)
Salzsäure, konzentriert	Merck KGaA, D-Darmstadt
Kaliumdihydrogenphosphat	Merck KGaA, D-Darmstadt
Natriumhydroxid Plätzchen	Merck KGaA, D-Darmstadt
Essigsäure	Merck KGaA, D-Darmstadt
Acetonitril	Merck KGaA, D-Darmstadt
Citrofex (Triethylcitrat)	Pfizer, D-Karlsruhe

7.2 Liste der verwendeten Symbole und Abkürzungen

Neben den im allgemeinen Sprachgebrauch gebräuchlichen Abkürzungen wurden in dieser Arbeit folgende Symbole und Abkürzungen verwendet.

Dil	Dilatometer
ε	Porosität
ρ	Dichte
ρ_s	scheinbare Dichte
ρ_w	wahre Dichte
$^{\circ}\text{C}$	Grad Celsius
Abb.	Abbildung
AR	Aspect Ratio
G'	Elastischer Schubmodul [Pa]
G''	Viskoser Schubmodul [Pa]
Gl.	Gleichung
Hg	Quecksilber
Hz	Hertz
Kap.	Kapitel
m	Masse
M	Molar
mA	Milliampere
MCC	mikrokristalline Cellulose
MW	Mittelwert
N	Newton
N	Normalität
PEG	Polyethylenglykol
Ph. Eur.	Europäisches Arzneibuch
Pr	Probe
REM	Rasterelektronenmikroskopie
s	Standardabweichung
Tab.	Tabelle
UpM	Umdrehungen pro Minute
U	Units
W	Watt

8 LITERATURVERZEICHNIS

Açıköz, M., Kas, H.S., Hascelik, Z., Milli, Ü., Hincal, A.A., 1995
"Chitosan microspheres of diclofenac sodium, II: In vitro and in vivo evaluation."
Pharmazie, 50: 275-277.

Adusumilli, P.S., Bolton, S.M., 1991
"Evaluation of chitosan citrate complexes as matrices for controlled release
formulations using a 3² factorial design." Drug Dev. Ind. Pharm., 17: 1931-1945.

Ahrabi, S.F., Madsen, G., Dyrstad, K., Sande, .A., Graffner, C., 2000
"Development of pectin matrix tablets for colonic delivery of model drug
ropivacaine." Eur. J. Pharm. Sci., 10: 43-52.

Akbuga, J., 1993
"The effect of the physicochemical properties of a drug on its release from
chitosonium malate matrix tablets." Int. J. Pharm., 100: 257-261.

Akbuga, J., Durmaz, G., 1994
"Preparation and evaluation of cross-linked chitosan microspheres containing
furosemide." Int. J. Pharm., 111: 217-222.

Al-Helw, A.A., Al-Angary, A.A., Mahrous, G.M., Al-Dardari, M.M., 1998
"Preparation and evaluation of sustained release cross-linked chitosan
microspheres containing phenobarbitone." J. Microencapsulation, 15: 373-382.

Alvarez, L., Concheiro, A., Gómez-Amoza, J.L., Souto, C., Martinez-Pacheco, R.,
2002
"Effect of microcrystalline cellulose grade and process variables on pellets
prepared by extrusion-spheronization." Drug Dev. Ind. Pharm., 28: 451-456.

Alvarez, L., Concheiro, A., Gómez-Amoza, J.L., Souto, C., Martinez-Pacheco, R.,
2003
"Powdered cellulose as excipient for extrusion-spheronisation pellets of a
cohesive hydrophobic drug." Eur. J. Pharm. Biopharm., 55: 291-295.

Aulton, M.E., Dryer, A.M., Khan, K.A., 1994
"The strength and compaction of millispheres. The design of controlled-release
drug delivery system for ibuprofen in the form of a tablet comprising compacted
polymer-coated millispheres." Drug Dev. Ind. Pharm., 20 (20), 3069-3104.

Baer, 2006
"Mischfilmphänomen Eudragit L und FS." Persönliches Gespräch und email vom
20. 10.2006 (degussa/Röhm Pharma, Darmstadt).

- Bains, D., Boutell, L., Newton, J.M., 1991
"The influence of moisture content on the preparation of spherical granules of barium sulphate and microcrystalline cellulose." *Int. J. Pharm.*, 69: 233-237.
- Ballmann, C., 2006
"Entwicklung und Charakterisierung halbfester Zubereitungen auf der Basis von Triglyceriden." *Dissertation*, Christian-Albrecht-Universität, Kiel.
- Basit, A.W., Newton; J.M., Lacey, L.F., 1999
"Formulation of Ranitidine pellets by extrusion-spheronization with little or no microcrystalline cellulose." *Pharm. Dev. Tech.*, 4: 499-505.
- Bataille, B., Amourdedieu, A., Terol, A.; Cassanas, G., Jacob, M., Puech, A., 1997
"Preformulation in extrusion-spheronization: behavioural study of two microcel[®] cellulose grades." *Pharmazie*, 52: 138-144.
- Béchar, S.R., Leroux, J. C., 1992
"Coated pelletized dosage form: Effect of compaction on the drug release." *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 18 (18): 1927-1944.
- Beckert, T.E., 1995
"Verpressen von magensaftresistent überzogenen Pellets zu zerfallenden Tabletten." *Dissertation*, Universität Tübingen.
- Beckert, T.E., Lehmann, K., Schmidt, P.C., 1996
"Compression of enteric-coated pellets to disintegrating tablets." *Int. J. Pharm.*, 143: 13-23.
- Beckert, T.E., De Andreas, I., Petereit, H.-U., 1998
"The influence of different pellet size on drug release from compressed enteric-coated bisacodyl pellets." *Proc. 2nd World meeting APGI/APV*, Paris 465-466.
- Berthold, A., Cremer; K., Kreuter, J., 1996
"Preparation and characterisation of chitosan microspheres as drug carrier for prednisolone sodium phosphate as model for anti-inflammatory drugs." *J. Controlled Release*, 39: 17-25.
- Bodmeier, R., 1997
"Tableting of coated pellets." *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 43:1-8.
- Bornhöft, M., Kleinebudde, P., 2002
"Assessment of κ -carrageenan as alternative extrusion aid to microcrystalline cellulose." *Proceeding of the 4th World meeting ADRITELF/APGI/APV*: 623-624. Florence.

- Bornhöft, M., Thommes, M., Kleinebudde, P., 2005
"Preliminary assessment of carrageenan as excipient for extrusion/spheronisation." *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 59: 127-131.
- Braun, M., 2003
"Einflußfaktoren bei der Tablettierung magensaftresistent überzogener Pellets auf Excenter- und Rundläuferpresse." Dissertation, Friedrich-Wilhelms-Universität, Bonn.
- Celik, M., Magnati, L., 1994
"Formulation and compaction of microspheres." *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 20(20): 3151-3173.
- Cerchiara, T., Luppi, B., Chidichimo, G., Bigucci, F., Zecchi, V., 2005
"Chitosan and poly(methyl vinyl ether-co-maleic anhydride) microparticles as nasal sustained delivery systems." *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 61: 195-200.
- Chao, C.S.L., Price, 1994
"Effect of compression pressure on physical properties and dissolution characteristics of disintegrating tablets of propranolol microspheres." *J. Microencapsulation*, 11(2): 161-170.
- Chatchawalsaisin, J., Podczek, F., Newton, J.M., 2000
"The influence of chitosan, sodium alginate and formulation variables on the formulation and drug release from pellets." 3rd World meeting on Pharm, Biopharm. and Pharm. Tech.: 879-880. Berlin.
- Chopra, R., Podczek, F., Newton, J.M., Alderborn, G., 2002
"The influence of pellet shape and film coating on the filling of pellets into hard shell capsules." *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 53: 327-333.
- Corrigan, D.O., Healy, A.,M., Corrigan, O.I., 2006
"Preparation and release of salbutamol from Chitosan and Chitosan co-spray dried compacts and multiparticulates." *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 62: 295-305.
- Dorozynski, P., Jachowicz, R., 1998
"Chitosan as an excipient in tryptamid floating granules." 2nd World meeting APGI/APV, Paris.
- El-Madhi, M., Deasy, P.B., 2000
"Tableting of coated ketoprofen pellets." *J. Microencapsulation*, 17(2): 133-144.
- Eerikäinen, S., Lindqvist, A.-S., 1991
"The behaviour of various fillers in spheronized uncoated and film-coated granules containing slightly water-soluble indomethacin." *Int. J. Pharm.*, 75: 181-192.

- El Saleh, F., 2000
"Untersuchungen zur Funktion von mikrokristalliner Cellulose bei der Herstellung von Pellets durch Extrusion und Sphäronisation." Dissertation, Christian-Albrechts-Universität, Kiel.
- Fallingborg, J.C., Jacobsen, B.A., Rasmussen, S.N., 1993
"Very low intraluminal colonic pH in Patients with active ulcerative colitis." *Digestive Diseases and Sciences.*, 38 (11).
- Felt, O., Buri, P., Gurny, R., 1998
"Chitosan: A unique polysaccharide for drug delivery." *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 24: 979-993.
- Fernández-Hervás, M.J., Fell, J.T., 1998
"Pectin/chitosan mixtures as coatings for colon-specific drug delivery: an in vitro evaluation." *Int. J. Pharm.*, 169: 115-119.
- Fiedler, 2002
Lexikon der Hilfsstoffe. 5 ed. Aulendorf: Editio Cantor Verlag
- Fielden, K.E., Newton, J.M., 1992
"Extrusion and Extruders." In J. B. Swarbrick, J.C. (ed.), *Encyclopaedia of Pharmaceutical Technology*. New-York: Marcel Dekker.
- Fielden, K.E., Newton, J.M., Rowe, R.C., 1989
"The effect of lactose particle size on the extrusion properties of microcrystalline cellulose-lactose mixtures." *J. Pharm. Pharmacol.*, 41: 217-221.
- Filar, L.J., Wirick, M.G., 1978
"Bulk and solution properties of chitosan." R. A. A. Muzzarelli, (ed.), *Proceedings of the 1st international conference on chitin/chitosan*: 169-181. Boston.
- Ghali, E.S., Klinger, G.H., Schwartz, J.B., 1989
"Modified drug release from beads prepared with combinations of two grades of microcrystalline cellulose." *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 15: 1455-1473.
- Ghebre-Sellassie, I.S., 1989
"Pharmaceutical pelletization technology". Marcel Dekker, inc.
- Gliko-Kabir, I., Yagen, B., Penhasi, A., Rubinstein, A., 2000a
"Phosphated cross-linked guar for colonic-specific drug delivery I. Preparation and physicochemical characterisation." *J. Controlled Release*, 63: 121-127.
- Gliko-Kabir, I., Yagen, B., Baluom, M., Rubinstein, A., 2000b
"Phosphated cross-linked guar for colonic-specific drug delivery II. In vitro and in vivo evaluation in the rat." *J. Controlled Release*, 63: 129-134.

- Gómez-Carracedo, A., Alvarez-Lorenzo, C., Gómez-Amoza, J.L., Martínez-Pacheco, R., Souto, C., Concheiro, A., 2001
"Extrusion-spheronization of blends of carbopol 934 and microcrystalline cellulose." *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 27: 381-391.
- González-Rodríguez, M.L., Holgado, M.A.; Sánchez-ILafuente, C., Rabasco, A.M., Fini, A., 2002
"Alginate/chitosan particulate systems for sodium diclofenac release." *Int. J. Pharm.*, 232: 225-234.
- Goskonda, S.R., Hileman, G.A., Upadrashta, M., 1994
"Development of matrix controlled release beads by extrusion-spheronization technology using a statistical screening design." *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 20: 279-292.
- Goskonda, S.R., Upadrashta, S.M., 1993
"Avicel RC-591/chitosan beads by extrusion-spheronization technology." *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 19: 915-927.
- Grenda, A., Begoña, S., Remuñán-López, C., 2005
"Microencapsulated Chitosan nanoparticles for lung protein delivery." *Eur. J. Pharm. Sciences.*, 25: 427-437.
- Haubitz, H., Mehnert, W., Frömmling, K.-H., 1996
"Preparation of theophylline multiple unit tablets." *Pharm. Ind.*, 58: 83-86.
- He, P., Davis, S. S., Illum, L., 1999
"Chitosan microspheres prepared by spray drying." *Int. J. Pharm.*, 187: 53-65.
- Hejazi, R., Amiji, M., 2002
"Stomach-specific anti-H. pylori therapy. I: preparation and characterisation of tetracycline-loaded chitosan microspheres." *Int. J. Pharm.*, 235: 87-94.
- Henriksen, I., Skaugrud, O., Karlsen, J.
1993 "Use of chitosan and chitosan malate as an excipient in wet granulation of three water soluble drugs." *Int. J. Pharm.*, 98: 181-188.
- Hileman, G.A., Goskonda, S.R., Spalitto, A.J., Upadrashta, S.M., 1993
"A factorial approach to high dose product development by an extrusion/spheronization process." *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 19: 483-491.
- Hirano, S., Haruyoshi, S., Akiyama, Y., Nonaka, I., 1990
"Chitosan: A biocompatible material for oral and intravenous administrations." *Progress in Biomedical Polymers*: 283-290.

Hoffmann, H.-R., Asmussen, B., 2001

"Schnellzerfallende Pellets auf der Basis von Chitosan." Deutsches Patent: DE 199 40 795 A1.

Holm, P., Schaefer, T., Kristensen, H.G., 1993

"Pelletization by controlled wet granulation in a high-shear mixer." STP Pharm. Sci., 3: 286-293.

Illum, L., 1998

"Chitosan and its use as a pharmaceutical excipient." Pharm. Research, 15: 1326-1331.

Jess, K., 2004

"Herstellung von Chitosanpellets zur gezielten Freisetzung von Budesonid im Dickdarm." Diplomarbeit, Christian-Albrechts-Universität, Kiel.

Junnila, R., Palviainen, P., Heinämäki, J., Myllärinen, P., Forssell, P., Yliruusi, J., 2000

"Waxy corn starch: A potent filler in pellets produced by extrusion-spheronization." Pharm. Dev. Tech., 5: 67-76.

Kawashima, Y., Lin, S. Y., Kasai, A., Handa, T., Takenaka, H., 1985

"Preparation of a prolonged release tablet of aspirin with chitosan." Chem. Pharm. Bull., 33: 2107-2113.

Keleb, E.I., Vermeire, A., Vervaet, C., Remon, J.P., 2002

"Continuous twin screw extrusion for the wet granulation of lactose." Int. J. Pharm., 239: 69-80.

Kleinebudde, P., 1993

"Application of low substituted hydroxypropylcellulose (L-HPC) in the production of pellets using extrusion/spheronization." Int. J. Pharm., 96: 119-128.

Kleinebudde, P., 1996

"Pharmazeutische Pellets durch Extrudieren/Sphäronisieren - Herstellung, Charakterisierung, Modifizierung." Habilitationsschrift, Christian-Albrechts-Universität, Kiel.

Knop, K., 1998

"Pellets." In W. H. Blaschek, R; Keller, K. (ed.), Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis: 827-832. Heidelberg: Springer-Verlag.

Krämer, J., Blume, H., 1994

"Biopharmaceutical aspects of multiparticulates." In Ghebre-Sellassie (ed.), Multiparticulate oral drug delivery: 307-332. New York: Marcel-Dekker.

- Kristmundsdottir, T., Ingvarsdottir, K., Saemundsdottir, G., 1995
"Chitosan matrix tablets: The influence of excipients on drug release." *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 21: 1591-1598.
- Krogars, K., Heinämäki, J., Vesalahti, J., Marvola, M., Antikainen, O., Yliruusi, J., 2000
"Extrusion-spheronization of pH-sensitive polymeric matrix pellets for possible colonic drug delivery." *Int. J. Pharm.*, 199: 187-194.
- Kühl, P., 1999
"Tablettieren von Pellets: KOMprimierbarkeit, Kompaktierbarkeit und Integrität in Kombination mit mikrokristalliner Cellulose und Polyethylenglykol."
Dissertation, Universität Hamburg.
- Kumbar, S. G., Kulkarni, A. R., Aminabhavi, M., 2002
"Cross-linked chitosan microspheres for encapsulation of diclofenac sodium: effect of cross-linking agent." *J. Microencapsulation*, 19: 173-180.
- Law, M.F.L., Deasy, P.B., 1997
"Effect of common classes of excipients on extrusion-spheronization." *J. Microencapsulation*, 14: 647-657.
- Leopold, C.S., 2001
"Dickdarm-Targeting – Eine technologische Herausforderung." *Pharmacon*, Davos, 2001.
- Lindner, H., 1993
"Entwicklung eines leistungsgeregelten Zweischneckenextruders zur Herstellung pharmazeutischer Pellets." Dissertation, Christian-Albrechts-Universität, Kiel.
- Lindner, H., Kleinebudde, P., 1993
"Anwendung der automatischen Bildanalyse zur Charakterisierung von Pellets." *Pharm. Ind.*, 55: 694-701.
- Lundquist, A., Podczeck, F., Newton, J.M., 1998
"Compaction of, and drug release from, coated drug pellets mixed with other pellets." *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 46: 369-379.
- Macleod, G.S., Fell, J.T., Collett, J.H.; Sharma, H.L., Smith, A.-M., 1999
"Selective drug delivery to the colon using pectin:chitosan:hydroxypropyl methylcellulose film coated tablets." *Int. J. Pharm.*, 187: 251-257.
- Macleod, G.S., Fell, J.T., Collett, J.H., 1997
"Studies on the physical properties of mixed pectin/ethylcellulose films intended for colonic drug delivery." *Int. J. Pharm.*, 157: 53-60.

- Marvola, M., Nykänen, P., Rautio, S., Isonen, N., Autere, A.-M., 1999
"Enteric polymers as binders and coating materials in multiple-unit site-specific drug delivery systems." *Eur. J. Pharm. Sci.*, 7: 259-267.
- Mehta, K.A., Kislalioglu, M.S., Phuapradit, W., Malick, A.W., Shah, N.H., 2001
"Release performance of a poorly soluble drug from a novel, Eudragit-based multi-unit erosion matrix." *Int. J. Pharm.*, 213: 7-12.
- Millili, G.P., Schwartz, J.B., 1990
"The strength of microcrystalline cellulose pellets: the effect of granulating with water/ethanol mixtures." *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 16: 1411-1426.
- Milojevic, S., Newton, J.M., Cummings, J.H., Gibson, G.R., Botham, R.L., Ring, S.G., Stockham, M., Allwood, M.C., 1996
"Amylose as a coating for drug delivery to the colon: Preparation and in vitro evaluation using glucose pellets." *J. Controlled Release*, 38: 85-94.
- Mindermann-Nogly, F., 2003
"Herstellung von Casein-und Chitosanpellets im Zweischnellenextruder und ihre Charakterisierung." Dissertation, Christian-Albrechts-Universität, Kiel.
- Miyazaki, S., Nakayama, A., Oda, M., Takada, M., Attwood, D., 1994
"Chitosan and sodium alginate based bioadhesive tablets for intraoral drug delivery." *Biol. Pharm. Bull.*, 17: 745-747.
- Miyazaki, S., Nakayama, A., Oda, M., Takada, M., Attwood, D., 1995
"Drug release from oral mucosal adhesive tablets of chitosan sodium alginate." *Int. J. Pharm.*, 118: 257-263.
- Miyazaki, S., Yamaguchi, H., Yokouchi, C., Takada, M., Hou, W. M., 1988
"Sustained-release and intragastric-floating granules of indomethacin using chitosan in rabbits." *Chem. Pharm. Bull.*, 36: 4033-4038.
- Mutschler, E., 1996
Arzneimittelwirkungen. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.
- Muzzarelli, R.A.A., 2000
"Recent results in the oral administration of chitosan." In M. G. D. Peter, A.; Muzzarelli, R.A.A. (ed.), *Advan. Chitin Sci.*: 212-216. Potsdam: University of Potsdam.
- Newton, J.M., Chow, A.K., Jeewa, K.B., 1992
"The effect of excipient source on spherical granules made by extrusion /spheronization." *Pharm. Tech. Int.*, 4: 52-58.

- Newton, J.M., Boutel, S., Chatchawalsaisin, J., Podczeck, F., 2004
"The preparation of spherical granules by extrusion/spheronisation without microcrystalline cellulose." *Pharm. Tech. Eur.*, 10/04: 21-27.
- Nigalaye, A.G., Adusumilli, P., Bolton, S., 1990
"Investigation of prolonged drug release from matrix formulations of chitosan." *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 16: 449-467.
- Nykänen, P., Krogars, K., Säkkinen, M., Heinämäki, J., Jürjensson, H., Veski, P., Marvola, M., 1999
"Organic acids as excipients in matrix granules for colonic-specific drug delivery." *Int. J. Pharm.*, 184: 251-261.
- Nymo, L., Schröder, M., Schultz P., Müller, B.W., Waaler, T., Kleinebudde, P., 1995
"Properties of extruded pellets made from binary mixtures." 1st World meeting APV/APGI, Budapest.
- O'Connor, R.E., Schwartz, J.B., 1985
"Spheronization II: drug release from drug-diluent mixtures." *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 11: 1837-1857.
- O'Connor, R.E., Holinej, J., Schwartz J.B., 1984
"Spheronization I: Processing and evaluation of spheres prepared from commercially available excipients" *Am. J. Pharm.*, (july – september 1984): 80 – 87.
- Orienti, I., Cerchiana, T., Luppi, B., Bigucci, F., Zuccari, G., Zecchi, V., 2002
"Influence of different chitosan salts on the release of sodium diclofenac in colonic-specific delivery." *Int. J. Pharm.*, 238: 51-59.
- Paterakis, P.G., Korakianiti, E.S., Dallas, P.P., Rekkas, D.M. 2002
"Evaluation and simultaneous optimization of some pellets characteristics using a 3³ factorial design and the desirability function." *Int. J. Pharm.*, 248: 51-60.
- Patel, V.M., Patel, M.M., Patel, R.P., 2005
"Chitosan: a unique pharmaceutical excipient." *Drug Del. Tech.*, (5) 6, 30, 32, 34, 36, 38, 40.
- Paul, W., Sharma, C.P., 2000
"Chitosan, a drug carrier for the 21st century: a review." *S.T.P. Pharm. Sci.*, 10: 5-22.
- Podczeck, F., Rahman, S.R., Newton, J.M., 1999
"Evaluation of a standardised procedure to assess the shape of pellets using image analysis." *Int. J. Pharm.*, 192: 123-138.

- Press, A.G.H, I.A., Hauptmann, L., Fuchs, M., Ewe, K., Ramadori, G., 1998
"Gastrointestinal pH profiles in patients with inflammatory bowel disease."
Aliment. Pharmacol. Ther., 12: 673-678.
- Prieto, S.A., Méndez, J.B., Espinar, F.J.O., 2005
"Starch-dextrin mixtures as base excipients for extrusion-spheronisation pellets."
Eur. J. Pharm. Biopharm., 59: 511-521.
- Reddy, S.M., Sinha, V.R., Reddy, D.S., 1999
"Novel oral colon-specific drug delivery systems for pharmacotherapy of peptide and nonpeptide drugs." *Drugs of today*, 35: 537-580.
- Säkkinen, M., Seppälä, U., Heinänen, P., Marvola, M., 2002
"In vitro evaluation of microcrystalline chitosan as gel-forming excipient in matrix granules." *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 54: 33-40.
- Sandford, P.A., 1989
"Commercial uses and potential applications." *Chitin and chitosan*: 51-69.
London: Elsevier Applied Science.
- Santos, H., Veiga, F., Pina, M., Podcizek, F., Sousa, J., 2002
"Physical properties of chitosan pellets produced by extrusion-spheronization: influence of formulation variables." *Int. J. Pharm.*, 246: 153-169.
- Sawayanagi, Y., Nambu, N., Nagai, T., 1982a
"Directly compressed tablets containing chitin or chitosan in addition to lactose or potato starch." *Chem. Pharm. Bull.*, 30: 2935-2940.
- Sawayanagi, Y., Nambu, N., Nagai, T., 1982b
"Directly compressed tablets containing chitin or chitosan in addition to mannitol." *Chem. Pharm. Bull.*, 30: 4216-4218.
- Sawayanagi, Y., Nambu, N., Nagai, T., 1982c
"Use of chitosan for sustained-release preparations of water-soluble drugs." *Chem. Pharm. Bull.*, 30: 4213-4215.
- Schultz, P., 1997
"Osmotisch induzierte, verzögerte Arzneistoff-Freisetzung aus überzogenen Pellets." Dissertation, Christian-Albrechts-Universität, Kiel.
- Semdé, R., Amighi, K., Devleeschouwer, M.J., Moës, A.J., 2000
"Effect of pectinolytic enzymes on the theophylline release from pellets coated with water soluble polymers containing pectin HM or calcium pectinate." *Int. J. Pharm.*, 197: 169-179.

Sezer, A.D., Akbuga, J., 1995

"Controlled release of piroxicam from chitosan beads." *Int. J. Pharm.*, 121: 113-116.

Shimono, N., Mori, M., Higashi, Y., 2000

"Solid preparations containing chitosan powder and process for producing the same." *Int. Patent: WO 01/10467.*

Sousa, J.J., Sousa, A., Podczeczek, F., Newton, J.M., 2002

"Factors influencing the physical characteristics of pellets obtained by extrusion-spheronization." *Int. J. Pharm.*, 232: 91-106.

Souto, C., Rodríguez, A., Parajes, S., Martínez-Pacheco, R., 2005

"A comparative study of the utility of two superdisintegrants in microcrystalline cellulose pellets prepared by extrusion-spheronisation." *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 61: 94-99.

Steckel, H. Mindermann-Nogly, F., 2004

"Production of chitosan pellets by extrusion/sphäronisation." *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 57: 107-114.

Stegemann, S., 1998

"Hartgelatine kapseln- Aktueller Stand und Perspektiven." *Pharm. Ztg. Prima 5 (Nr.1): 42-56.*

Tapia, C., Buckton, G., Newton, J.M., 1993

"Factors influencing the mechanism of release from sustained release matrix pellets, produced by extrusion/spheronization." *Int. J. Pharm.*, 92: 211-218.

Tapia, C., Costa, E., Moris, M., Sapag-Hagar, J., Valenzuela, F., Basualto, C., 2002

"Study of the influence of the pH media dissolution, degree of polymerization, and degree of swelling of the polymers on the mechanism of release of diltiazem from matrices based on mixtures of chitosan/alginate." *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 28: 217-224.

Thanoo, B. C., Sunny, M. C., Jayakrishnan, A., 1992

"Cross-linked chitosan microspheres: preparation and evaluation as a matrix for the controlled release of pharmaceuticals." *J. Pharm. Pharmacol.*, 44: 283-286.

Tho, I., Kleinebudde, P., Sande, S.A., 2001a

"Extrusion/spheronization of pectin-based formulations. I. Screening of important factors." *AAPS PharmSciTech*, 2: article 26.

- Tho, I., Kleinebudde, P., Sande, S.A., 2001b
"Extrusion/Spheronization of pectin-based formulations. II. Effect of additive concentration in the granulation liquid." *AAPS PharmSciTech*, 2: article 27.
- Tho, I., Sande, S.A., Kleinebudde, P., 2003
"Disintegrating pellets from water-insoluble pectin derivative produced by extrusion/spheronization." *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 56: 371-380.
- Thommes, M., Kleinebudde, P., 2006a
"Use of κ -carrageenan as alternative aid to microcrystalline cellulose in extrusion/spheronisation. II. Influence of drug and filler type." *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 63: 68-75.
- Thommes, M., Kleinebudde, P., 2006b
"Use of κ -carrageenan as alternative aid to microcrystalline cellulose in extrusion/spheronisation. I. Influence of type and fraction of filler." *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 63: 59-67.
- Upadrashta, S.M., Katikaneni, R., Nuessle, N.O., 1992
"Chitosan as a tablet binder." *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 18: 1701-1708.
- Varshosaz, J., Kennedy, R.A., Gipps, E.M., 1997
"Use of enteric polymers for production of microspheres by extrusion-spheronization." *Pharm. Acta Helv.*, 72: 145-152.
- Vervaet, C., Baert, L., Remon, J.P., 1995
"Extrusion-spheronization - A literature review." *Int. J. Pharm.*, 116: 131-146.
- Wagner, K.G., 1999
"Tablettierung überzogener Pellets auf einer Hochleistungsrundläuferpresse unter Einsatz von Eudragit FS30D." *Dissertation, Universität Tübingen.*
- Wong, T.I., Chan, L.H., Kho, S.B., Heng, P.W.S., 2002
"Design of controlled-release solid dosage forms of alginate and chitosan using microwave." *J. Controlled Release*, 84: 99-114.
- Yuen, K.H., Deshmukh, A.A., Newton, J.M., 1993
"Development and in-vitro evaluation of a multiparticulate sustained release theophylline formulation." *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 19: 855-874.
- Zhang, H., Alsarra, I. A., Neau, S.H., 2002
"An in vitro evaluation of a chitosan-containing multiparticulate system for macromolecule delivery to the colon." *Int. J. Pharm.*, 239: 197-205.

Danksagung

Mein größter und zugleich ganz besonderer Dank gilt meinem Doktorvater PD Dr. H. Steckel (Hardy), insbesondere für das große Vertrauen, das zeitliche und arbeitstechnische Experiment zu wagen. Daneben hatte ich das Glück, ein ganz besonders schönes, praxisnahes Thema der klassischen Pharmazeutischen Technologie bearbeiten zu dürfen, was mir, abgesehen von größeren technischen Ermüdungserscheinungen, in den letzten 2 Jahren sehr viel Freude bereitet hat. Dein offenes Ohr für alle Probleme und Nöte, auch weiterhin in der etwas ferneren Hauptstadt sowie deine Diskussionsbereitschaft haben mir oft sehr weiter geholfen. Ich wünsche Dir für deinen weiteren Weg alles Gute und drücke fest die Daumen.

Ein weiteres Dankeschön geht an Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. B.W. Müller nicht nur für das Korrekturlesen der Arbeit, sondern ganz besonders für sein unermüdliches Schaffen in und für die Pharmazeutische Technologie in Kiel.

Ganz besonders wichtig für das Gelingen waren allerdings die alten und neuen Kollegen des Techno-AK. Bei den „Alt-Doktoranden“ (Mindi, Inga-Lis, Kai, Günny, Dennis, Norbert, Holger, Fadi, Malte, Christina, Heike, Steve, Frank und Lars) möchte ich mich ganz herzlich bedanken für die nette Aufnahme in den Arbeitskreis während meiner Diplomzeit sowie für die Vermittlung des „Spirit of Techno-AK“. Kinder, war das eine schöne Zeit!

Insbesondere für die anfänglichen lustigen und entspannten Labortage möchte ich mich bei Mindi bedanken, der mich zudem in die Geheimnisse des Extruders und der Pelletherstellung eingeweiht hat, denn so hat alles mal ganz klein angefangen...! Daneben sind mir insbesondere auch Inga-Lis und Kai ans Herz gewachsen. Danke für die netten und lustigen Stunden sowie stets aufbauenden Worte, die auch weit übers Institut hinausreichten. Schön, dass die Freundschaften auch über die gemeinsame AK-Zeit hinaus Bestand haben!

Auch mit den neueren Kollegen (Kiko, Toddi, Susanne, Julia, Alexandra, Maren, Marike, Regina, Henrike, Bernhard und Nicole) wurde es nie langweilig.

Ein weiteres großes Dankeschön geht an die guten Seelen unseres Hauses, egal ob für die heiteren Gesprächsrunden oder die Hilfe bei technischen bzw. künstlerischen Notfällen. Danke Regina, Rüdi, Nora, Dirk, Arne, Detlev, Frau Schütt und Kalle.

Neben den Kollegen des AK möchte ich mich ebenfalls herzlich bei allen meinen Apothekenkollegen bedanken, mit denen die wöchentlichen Apothekentage in heiterer Atmosphäre für einen besonders wohltuenden Ausgleich zum Forschungsalltag geworden sind.

Nicht zuletzt geht ein riesig großes Dankeschön an meine lieben Eltern, die nicht nur während der Promotionszeit eine riesige Stütze für mich waren, sondern auch ansonsten zusammen mit meiner restlichen, etwas chaotischen Familie für den nötigen Ausgleich sorgen.

Von ganzem Herzen aber möchte ich mich bei einem ganz besonderen Menschen bedanken. Ohne dich, Lars, und deine unendliche Unterstützung wäre das alles nicht so möglich gewesen.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Vor- und Familienname: Katrin Jeß
Geburtsdatum: 24. September 1978
Geburtsort: Eckernförde
Staatsangehörigkeit: deutsch

Schulausbildung

08/1989-06/1998 Jungmannschule, Gymnasium, Eckernförde

Studium und Ausbildung

09/1998-03/1999 1. Semester PTA-Ausbildung, Bernd-Blindow-Schule, Kiel-Raisdorf

04/1999-05/2003 Studium der Pharmazie an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

2001 1.Abschnitt der Pharmazeutischen Prüfung

2003 2.Abschnitt der Pharmazeutischen Prüfung

07/2003-01/2004 1.Hälfte des Praktischen Jahres: Anfertigung einer Diplomarbeit im Fachgebiet der Pharmazeutischen Technologie am Pharmazeutischen Institut der CAU-Kiel, Abteilung Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie bei Prof. Dr. Dr. h.c. B.W. Müller und Erlangung des akademischen Grades Diplompharmazeutin

01/2004-07/2004 2.Hälfte des Praktischen Jahres in der Förde-Apotheke, Kiel

07/2004 3.Abschnitt der Pharmazeutischen Prüfung und Approbation als Apothekerin

Berufliche Tätigkeit

07/2004-heute 20-stündige Tätigkeit als approbierte Apothekerin in der Möwen-Apotheke und der Apotheke am Bahnhof, Eckernförde

10/2004-09/2005 Chefvertretung in der Förde-Apotheke, Kiel

10/2004-heute Anfertigung einer Dissertation unter der Leitung von PD Dr. H. Steckel am Pharmazeutischen Institut der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Erklärung zu §10 Abs.2, Nr.2a) b) c)

Der Inhalt der im Rahmen des Antrages zur Promotionszulassung eingereichten Abhandlung wurde - abgesehen von der Beratung durch meinen Betreuer - selbständig von mir erarbeitet und in dieser Form zusammengestellt. Die Arbeit hat an keiner anderen Stelle im Rahmen eines Prüfungsverfahrens vorgelegen und wurde bisher nicht veröffentlicht oder zur Veröffentlichung eingereicht. Die eingereichte Arbeit entstand unter Einhaltung der Regeln guter wissenschaftlicher Praxis.

Katrin Jeß