

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	III
Abkürzungsverzeichnis.....	VIII
1 Einleitung.....	1
1.1 Pharmazeutische Pellets.....	1
1.2 Multipartikuläre Arzneiformen.....	1
1.3 Herstellung von Pellets.....	1
1.3.1 Granulieren (Direktpelletieren).....	1
1.3.2 Beschichten.....	2
1.3.3 Tablettieren.....	2
1.3.4 Extrudieren.....	2
2 Pelletherstellung mittels Feuchtextrusion/ Sphäronisation.....	3
2.1 Einführung.....	3
2.2 Extrusion.....	3
2.2.1 Kolbenextruder.....	3
2.2.2 Lochmantelextruder.....	4
2.2.3 Schneckenextruder.....	4
2.3 Sphäronisation.....	5
2.4 Trocknung.....	6
3 Pelletierhilfsstoffe.....	7
3.1 Einführung.....	7
3.2 Kombinationen mit MCC.....	7
3.2.1 Neue Ansätze.....	8
3.2.2 Vielversprechende Alternativen.....	9
4 Carrageenan.....	10
4.1 Einführung.....	10
4.2 Gewinnung.....	10
4.3 Carrageenotypen.....	11
4.4 Gelbildungseigenschaften.....	11
4.5 Verwendung von Carrageenan.....	13
5 Zielsetzung der Arbeit.....	14
6 Verwendete Zielgrößen.....	15
6.1 Einleitung.....	15
6.2 Feuchte.....	15
6.3 Form.....	15
6.4 Größe und Größenverteilung.....	16
6.5 Mechanische Stabilität.....	17

6.6	Arzneistofffreisetzung.....	17
7	Ergebnisse und Diskussion.....	18
7.1	Einfluss des Füllstoffes	18
7.1.1	Einleitung	18
7.1.2	Extrusionsfeuchte	19
7.1.3	Pelletform	20
7.1.4	Pelletgröße und Pelletgrößenverteilung	21
7.1.5	Pelletfestigkeit.....	23
7.1.6	Zerfall und Freisetzungverhalten	24
7.1.6.1	Art des Füllstoffes	24
7.1.6.2	Anteil des Füllstoffes	25
7.1.7	Zusammenfassung.....	28
7.2	Einfluss des Arznei- und Füllstoffes	29
7.2.1	Einleitung	29
7.2.2	Extrudatfeuchte	29
7.2.3	Pelletform	31
7.2.4	Pelletgröße.....	32
7.2.5	Pelletfestigkeit.....	34
7.2.6	Zerfall und Freisetzungverhalten	34
7.2.7	Zusammenfassung.....	38
7.3	Trocknungsbedingungen	39
7.3.1	Einleitung	39
7.3.2	Vorversuche Trocknungsbedingungen.....	39
7.3.3	Formulierung.....	40
7.3.4	Trocknungszeit	42
7.3.5	Trocknungstemperatur	43
7.3.6	Pelletfestigkeit und Pelletfreisetzung	44
7.3.7	Ursache für den Einfluss der Trocknungsbedingungen	45
7.3.8	Zusammenfassung.....	47
7.4	Verschiedene Carrageenane	48
7.4.1	Einleitung	48
7.4.2	Pelletierbarkeit der Carrageenane	48
7.4.3	Einfluss der Extrudatfeuchte	50
7.4.3.1	Optimaler Feuchtebereich	50
7.4.3.2	Pelletform	50
7.4.3.3	Pelletgröße.....	51
7.4.3.4	Pelletgrößenverteilung	52
7.4.4	Einfluss der Rezeptur	53
7.4.4.1	Pelletform	53
7.4.4.2	Pelletgröße und Pelletgrößenverteilung	53

7.4.4.3	Pelletfestigkeit.....	55
7.4.4.4	Pelletfreisetzung.....	55
7.4.5	Bewertung der Carrageenane.....	56
7.4.6	Zusammenfassung.....	56
7.5	Prozessparameter und Arzneistoffe.....	58
7.5.1	Einleitung.....	58
7.5.2	Prozessparameter.....	58
7.5.2.1	Vortests.....	58
7.5.2.2	Qualität des Modells.....	60
7.5.2.3	Pelletform und -größe.....	62
7.5.2.4	Pelletfestigkeit und -freisetzung.....	63
7.5.2.5	Pelletgrößenverteilung.....	64
7.5.3	Arzneistoffe.....	64
7.5.3.1	Auswahl der Arzneistoffe.....	64
7.5.3.2	Extrudatfeuchte und 10% Intervall.....	65
7.5.3.3	Pelletform und -größe.....	65
7.5.3.4	Pelletfestigkeit und -freisetzung.....	66
7.5.4	Zusammenfassung.....	68
7.6	Hochbeladene und überzogene Pellets.....	69
7.6.1	Einleitung.....	69
7.6.2	Hochbeladene Pellets.....	69
7.6.2.1	Einleitung.....	69
7.6.2.2	Extrudatfeuchte und Ausbeute.....	69
7.6.2.3	Pelletform.....	70
7.6.2.4	Pelletgröße und -festigkeit.....	71
7.6.2.5	Pelletfreisetzung.....	72
7.6.3	Stabilität des Extrusionsprozesses.....	72
7.6.4	Überzogene Pellets.....	73
7.6.5	Zusammenfassung.....	75
7.7	Pelletbildungsmechanismus.....	76
7.7.1	Einleitung.....	76
7.7.2	Modelle für MCC.....	76
7.7.3	Eigenschaften des κ -Carrageenans.....	77
7.7.4	Molekül ASSOZIATE.....	81
7.7.5	Mögliches Modell für κ -Carrageenan.....	81
7.7.6	Zusammenfassung.....	81
8	Zusammenfassung der Arbeit.....	82
9	Experimenteller Teil.....	83
9.1	Materialien.....	83
9.1.1	Carrageenane.....	83

9.1.2	Arzneistoffe	83
9.1.3	Füllstoffe	85
9.1.4	Weitere Substanzen	85
9.2	Methoden.....	86
9.2.1	Einleitung	86
9.2.2	Pelletherstellung	87
9.2.2.1	Mischen der pulverförmigen Ausgangssubstanzen.....	87
9.2.2.2	Extrusion	87
9.2.2.3	Sphäronisation	88
9.2.2.4	Pelletrocknung.....	89
9.2.3	Befilmen von Pellets	89
9.2.3.1	Ermittlung der benötigten Polymermenge	89
9.2.3.2	Herstellung der Sprühdispersion	90
9.2.3.3	Befilmungsprozess	90
9.2.3.4	Ermittlung des Filmauftrages	90
9.2.4	Bestimmung der Zielgrößen.....	90
9.2.4.1	Feuchte	90
9.2.4.2	Pelletform, Pelletgröße und Pelletgrößenverteilung	91
9.2.4.3	Mechanische Stabilität	91
9.2.4.4	Arzneistofffreisetzung.....	91
9.2.5	Weitere analytische Verfahren	92
9.2.5.1	Wasserretention	92
9.2.5.2	Pelletzerfall.....	93
9.2.5.3	Heliumdichte	93
9.2.5.4	Quecksilberdichte.....	93
9.2.5.5	Porosität, Porositätsänderung	93
9.2.5.6	Elektronenmikroskopie	94
9.2.5.7	Adsorptionsbestimmung.....	94
9.2.5.8	Partikelgrößen der Ausgangsstoffe	95
9.2.5.9	Rheologie	95
9.2.5.10	Atomabsorptionsspektroskopie	95
9.2.5.11	Thermogravimetrie - Massenspektrometrie	95
9.2.5.12	Molekulargewicht.....	96
9.2.5.13	Bestimmung der reduzierenden Gruppen.....	96
9.2.5.14	Penetrationstest.....	96
9.2.5.15	Oszillationsrheometrie	97
9.2.5.16	Infrarotspektroskopie	97
9.2.5.17	Polarisationsmikroskopie	97
9.2.5.18	Transmissionselektronenmikroskopie.....	97
9.2.5.19	Differential Scanning Calorimetry (DSC).....	98

	9.2.5.20	Asymmetrische-Feld-Fluss-Fluss-Fraktionierung.....	98
10		Literaturverzeichnis.....	99
11		Ich danke... ..	108