

1 Einleitung

1.1 Pharmazeutische Pellets

Pharmazeutische Pellets sind isometrische Agglomerate mit einer glatten Oberfläche und einer engen Teilchengrößenverteilung, deren mittlerer Partikeldurchmesser typischerweise zwischen 0,5 und 2mm liegt (Knop K., 1991). Sie sind aufgrund ihrer definierten Oberfläche das ideale Ausgangsmaterial für funktionelle Überzüge (Bauer *et al.*, 1988). Unter anderem deshalb gewannen Pellets in den letzten Jahren immer mehr an Bedeutung in der Entwicklung modifiziert freisetzender Arzneiformen.

1.2 Multipartikuläre Arzneiformen

Pellets zählen wie Pulver und Granulate zu den multipartikulären Arzneiformen, welche im Gegensatz zu den monolithischen Arzneiformen (z. B. magensaftresistente Tabletten) bereits vor oder kurz nach der Applikation in einzelnen Partikeln vorliegen (Kleinebudde, 1997). Im Handel erhältliche Produkte enthalten Pellets in Kapseln, Tabletten oder Sachets. Die Einnahme loser Pellets unter Verwendung einer Dosierhilfe ermöglicht eine individuelle Dosisanpassung, wie sie in der Pädiatrie häufig notwendig ist.

Multipartikuläre Arzneiformen besitzen gegenüber den monolithischen Arzneiformen mehrere Vorteile:

So lassen sich durch ihren Einsatz gleichmäßigere Plasmaspiegel erzielen (Bauer *et al.*, 1988). Die Gefahr einer Intoxikation durch Risse in freisetzungsbestimmenden Filmen von Retardpräparaten („dosedumping“) ist vermindert. Da der Arzneistoff über eine größere Fläche freigesetzt wird, können lokale Irritationen und Nebenwirkungen gesenkt werden. Inkompatible Arzneistoffe lassen sich durch das Mischen unterschiedlicher Pellets in einer Arzneiform verarbeiten. Weiterhin können durch die Kombination von Pellets mit unterschiedlichen Freigabeeigenschaften zusammengesetzte Freisetzungskinetiken erzielt werden.

Die Nachteile multipartikulärer Arzneiformen sind der aufwändige Herstellungsprozess und die geringe Arzneistoffdichte im Bulk, was bei hochdosierten Arzneistoffen zu großvolumigen Arzneiformen führt.

1.3 Herstellung von Pellets

1.3.1 Granulieren (Direktpelletieren)

Die Herstellung von Pellets kann unter Verwendung verschiedener Verfahren erfolgen. Dabei sind das Granulieren, das Beschichten, das Tablettieren und das Extrudieren von besonderer Bedeutung (Ghebre Sellassie, 1989).

Abhängig von der Verwendung einer Granulierflüssigkeit oder eines thermoplastischen Rezepturbestandteils wird bei den Granulierverfahren in Feucht- und Schmelzgranulieren unterschieden. Dabei finden verschiedene Geräte wie Pelletierteller, Schnellmischer (Fekete *et al.*, 1998) oder Rotorwirbelschichtanlagen (Kristensen und Hansen, 2006) Verwendung. Das Granulieren ist ein preiswertes Pelletierverfahren, mit dem sich hohe Durchsätze erzielen lassen. Die dabei erhaltenen Pellets weisen allerdings häufig eine breite Teilchengrößenverteilung oder eine unzureichend runde Pelletform auf.

1.3.2 Beschichten

Beim Beschichten wird auf einen Starterkern eine Lösung, Suspension oder ein Pulver aufgelagert, wodurch ein heterogenes Pellet entsteht. Der Arzneistoff kann bei diesem Verfahren sowohl in der flüssigen als auch in der festen Phase enthalten sein und wird mittels Wirbelschicht, Pelletierteller oder Rotorwirbelschicht auf den Starterkern aufgebracht (Jones, 1989; Goodhard und Jan, 1989). Dieses aufgrund der einfachen Technologie häufig verwendete Verfahren ist jedoch sehr zeitaufwändig.

1.3.3 Tablettieren

Tabletten mit einem Durchmesser von weniger als 2mm (Minitabletten) entsprechen der Definition von Pellets (Kapitel 1.1), obwohl ihre isometrische Form herstellungsbedingt mangelhaft ist. Dieser Nachteil kann durch ihre definierte Form und nahezu monodisperse Größenverteilung kompensiert werden, weshalb Minitabletten zum Überziehen geeignet sind. Ihre Herstellung erfolgt in der Regel unter Verwendung spezieller Vielfachwerkzeuge auf Rundlauftablettenpressen (Ritschel und Bauer-Brandel, 2002). Aufgrund geringer Durchsatzraten und geringer Standzeit der Stempelwerkzeuge ist dies ein teures Verfahren.

1.3.4 Extrudieren

Bei der Extrusion wird ein mit Hilfe von Feuchtigkeit oder Temperatur plastifiziertes Material durch definierte Öffnungen gepresst, so dass in der Regel mehrere zylindrische Extrudatstränge entstehen. Diese können durch Schneiden zu kurzen Zylindern (Case, 2003) oder durch Rundung (Sphäronisation) zu sphärischen Pellets verarbeitet werden (Kapitel 2) (Erkoboni, 1997). Das Extrusionsverfahren benötigt spezielle -in pharmazeutischen Unternehmen wenig verbreitete- Geräte, weshalb sich dieses robuste, billige und leistungsfähige Verfahren erst langsam in der Pharmazie etabliert. Die mittels Extrusion hergestellten Pellets weisen eine enge Teilchengrößenverteilung und eine hohe Dichte auf. Sowohl die durch Schneiden als auch die durch Sphäronisation erhaltenen Pellets besitzen eine definierte Oberfläche. Nur das Sphäronisationsverfahren liefert allerdings die gewünschten runden Pellets (Kapitel 1.1).

2 Pelletherstellung mittels Feuchtextrusion/ Sphäronisation

2.1 Einführung

Die Feuchtextrusion/ Sphäronisation ist ein geeignetes Verfahren zur Pelletherstellung (Kapitel 1.3.4), welches sich in die drei Teilprozesse Extrusion, Sphäronisation und Trocknung gliedert (Abb. 1). Dabei wird eine pulverförmige Substanz befeuchtet und gemischt, so dass man eine angeteigte Masse erhält, welche im Anschluss durch eine zylindrische Öffnung gepresst wird. Im folgenden Sphäronisationsschritt erfolgt die Formung des so erhaltenen zylindrischen Extrudates zu kugelförmigen Pellets, welche danach getrocknet werden.

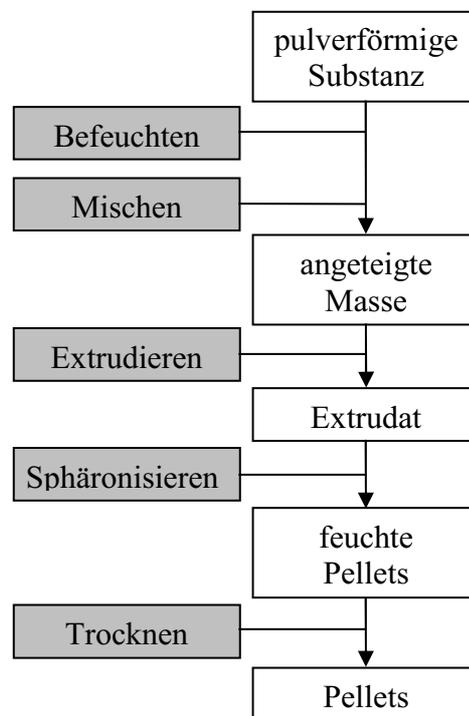


Abb. 1: Fließschema Pelletierung mittels Extrusion/ Sphäronisation

2.2 Extrusion

2.2.1 Kolbenextruder

Die Extrusion (lat. extrudo – herausschieben) ist als Fließen einer plastisch verformbaren Masse durch eine Öffnung definierter Größe unter Aufwendung von Druck definiert (Kleinebudde, 1997). Basierend auf dieser Definition gibt es zahlreiche Maschinentypen wie Kolben-, Lochmantel- und Schneckenextruder.

Der Kolbenextruder verfügt über einen Zylinder, einen beweglichen Kolben und eine Bodenplatte und stellt somit die einfachste Bauweise eines Extruders dar. Während der Extrusion wird die im Zylinder befindliche zu extrudierende Masse mit Hilfe des Kolbens

durch eine zylindrische Öffnung innerhalb der Bodenplatte gepresst, wodurch man das Extrudat erhält. Dieses Verfahren ist aufgrund der einfachen Versuchsanordnung für die Ermittlung rheologischer Parameter und somit für die Entwicklung geeignet (Chohan und Newton, 1996; Götz *et al.*, 1993). Aufgrund geringer Durchsätze und der umständlichen Handhabung kommt dieses Verfahren für eine Pelletproduktion nicht in Frage.

2.2.2 Lochmantelextruder

Die Lochmantelextruder besitzen einen Mantel mit einer Vielzahl an Bohrungen, durch die das Gut auf unterschiedliche Arten gepresst wird. Unterschieden werden hierbei beispielsweise der Nica-Extruder, das Alexanderwerk, die Ringmatrizenpresse und die Kollerkopfpresse (Thoma und Ziegler, 1998). Diese Geräte lassen hohe Durchsatzraten bei einer geringen energetischen Belastung des Gutes zu. Die durch die Bohrungen pulsierende Gutförderung führt bei diesen Extrudertypen zu ungleichmäßigen Extrudateigenschaften, was sich nach der Sphäronisation nachteilig auf die Pelletform und Pelletgrößenverteilung auswirken kann.

2.2.3 Schneckenextruder

In den Schneckenextrudern wird das Gut mit Hilfe von ein oder zwei Schnecken durch eine gegenüber dem Lochmantelextruder geringere Anzahl an Löchern gepresst. Dabei erhält man ein homogenes Extrudat und hohe Durchsatzraten. Der Energieeintrag in das Gut ist bei einem Schnecken- im Vergleich zum Lochmantelextruder erhöht, was sich zum Beispiel durch Modifikationswechsel nachteilig auf die Arzneistoffeigenschaften auswirken kann.

Die preiswerteren **Einschneckenextruder** besitzen ein schlechteres Einzugsverhalten, eine geringere Misch- und Knetwirkung sowie wenig variable Durchsatzraten im Vergleich zum Zweischneckenextruder.

In Abhängigkeit vom Drehsinn der Schnecke werden diese in die gleichläufigen und die gegenläufigen Zweischneckenextruder unterschieden (Mollan, 2003). Während die Geräte mit gegenläufigen Schnecken aufgrund der größeren Knetwirkung und Zwangsförderung vor allem in der Kunststoffindustrie Verwendung finden, werden Geräte mit gleichläufigen Schnecken aufgrund des geringeren Energieeintrags im pharmazeutischen Bereich genutzt.

Bei der Verwendung eines gleichläufigen **Zweischneckenextruders** kann das Mischen der pulverförmigen Ausgangssubstanzen, das Befeuchten sowie das Extrudieren in einem Gerät durchgeführt werden (Abb. 1). Dies ist aufgrund des modularen Aufbaus der Extrusionsschnecken möglich, da sich so unterschiedliche Prozesse in den verschiedenen Abschnitten des Extruders realisieren lassen (Thiele, 2003). Durch die gezielte Kombination von fördernden, verdichtenden, mischenden oder knetenden Schneckenelementen werden die Ausgangssubstanzen in den Einzugsbereich des Extruders dosiert und anschließend gemischt, befeuchtet, geschert und extrudiert (Abb. 2).

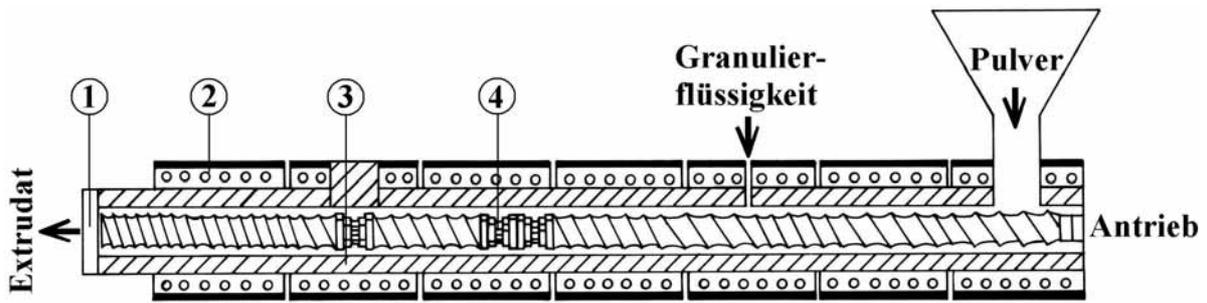


Abb. 2: Aufbau eines Zweisechneckenextruders: 1 Düsenplatte, 2 Temperierung, 3 Zylinder, 4 Schnecke

2.3 Sphäronisation

Bei der Sphäronisation brechen die langen Extrudatstränge in kürzere zylindrische Stücke und werden im Anschluss zu sphärischen Pellets plastisch verformt (Reynolds, 1970; Conine und Hadley, 1970). Die dafür verwendeten Rundungsmaschinen (Sphäroniser) bestehen aus einem statischen Mantel und einer rotierenden Bodenplatte, welche über ein spezielles Profil verfügt (Abb. 3).

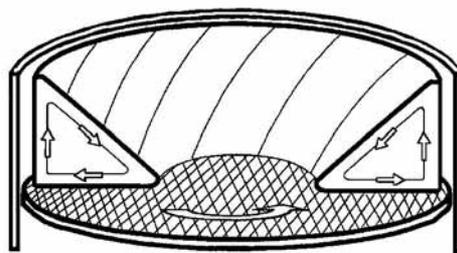


Abb. 3: Aufbau eines Sphäronisers (nach Kleinebudde, 1997)

Das Gut vollzieht während des Prozesses eine charakteristische spiralkranzförmige Bewegung, bei der es durch Kollisionen der Extrudatpartikel untereinander und mit dem Gerät zur plastischen Verformung kommt. Die zylindrischen Extrudatbruchstücke werden dabei über verschiedene Zwischenstufen zur Kugel geformt (Abb. 4).

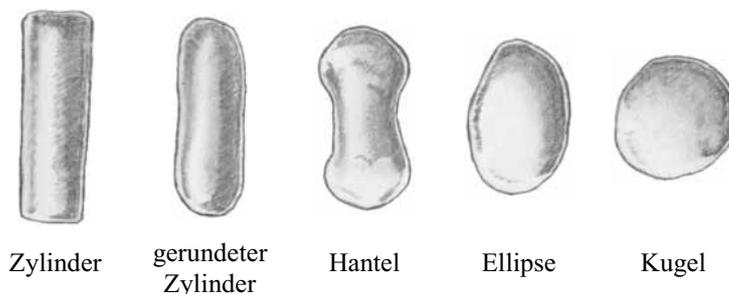


Abb. 4: Verformung des Extrudates über die Rundungszeit (nach Erkoboni, 1997)

Der Sphäronisationsprozess stellt die eigentliche Herausforderung bei der Pelletierung mittels Extrusion/ Sphäronisation dar, da dieser besondere Anforderungen an die Extrudat-

eigenschaften stellt. Ein geeignetes Verhältnis aus sprödem und plastischem Bruchverhalten ist die entscheidende Extrudateigenschaft für eine erfolgreiche Sphäronisation. Sprödes Brechen der feuchten Extrudatstränge in kurze Zylinder zu Beginn der Sphäronisation ist ebenso bedeutsam wie die anschließende plastische Verformung zu sphärischen Pellets (Conine und Hadley, 1970). Des Weiteren sind eine geeignete Rigidität und Kohäsion sowie eine geringe Adhäsion unerlässliche Extrudateigenschaften (Bornhöft, 2005). Die meisten Arzneistoffe und Rezepturen besitzen diese Eigenschaften nicht, weshalb die Verwendung spezieller Pelletierhilfsstoffe notwendig ist.

2.4 Trocknung

Bei der Trocknung nach der Pelletierung wird die für die Extrusion und Sphäronisation benötigte Granulierflüssigkeit abgetrennt, wodurch die Pellets ihre plastischen Eigenschaften verlieren. In der Regel finden hierfür Wirbelschichtprozesse Verwendung, auf die an dieser Stelle nicht näher eingegangen werden soll.

3 Pelletierhilfsstoffe

3.1 Einführung

Pelletierhilfsstoffe verleihen der Rezeptur während der Extrusion/ Sphäronisation spezielle Eigenschaften, die eine Pelletierung ermöglichen (Kapitel 2.3).

Der Standardpelletierhilfsstoff ist Mikrokristalline Cellulose (MCC), welche in geringen Anteilen in der Rezeptur (Conine und Hadley, 1970) die Pelletierung unterschiedlichster Formulierungen ermöglicht. Die mit MCC hergestellten Pellets besitzen Nachteile, welche die Verwendbarkeit von MCC bei der Pelletierung einschränken. Der fehlende Pelletzerfall und die damit verbundene Matrix-Freisetzung (Zimm *et al.*, 1996) bewirken bei schwerlöslichen Arzneistoffen eine langsame Arzneistofffreisetzung (Thommes und Kleinebudde, 2005b). Weiterhin können einige Arzneistoffe an MCC adsorbiert werden (AlNimry *et al.*, 1997; Okada *et al.*, 1987; Rivera und Ghodbane, 1994), wodurch sich die Arzneistofffreisetzung verringert. Andere Arzneistoffe wie Ranitidin hingegen unterliegen im Wässrigen in Gegenwart von MCC einer Zersetzung (Basit *et al.*, 1999). Aus diesen Gründen wird seit Jahren versucht, einen Ersatzstoff für MCC bei der Pelletierung mittels Extrusion/ Sphäronisation zu finden oder deren negative Eigenschaften durch Zusätze weiterer Hilfsstoffe zu kompensieren.

Folgende Anforderungen sind dabei an einen alternativen Pelletierhilfsstoff zu stellen:

- toxikologische Unbedenklichkeit
- chemische Stabilität
- geeignete Extrudateigenschaften bei niedrigem Anteil in der Formulierung (Kapitel 2.3)
- chemisch inertes Verhalten (keine Wechselwirkung mit Arznei- oder Hilfsstoffen)
- Pelletierbarkeit mit Wasser als Granulierflüssigkeit
- Zulassung als pharmazeutischer Hilfsstoff

3.2 Kombinationen mit MCC

Bereits 1993 ermittelte Mesiha den Einfluss zahlreicher Substanzen auf den Extrusions- und Sphäronisationsprozess (Mesiha und Valles, 1993). Dies bildete die Grundlage für zahlreiche weitere Untersuchungen. So gelang Junnila die Reduktion des MCC-Anteils in der Rezeptur durch den Zusatz von Wachsstärke (Junnila *et al.*, 2000). Da die so erhaltenen Pellets noch immer einen hohen MCC-Anteil von über 47% besaßen, scheint dies jedoch keine sinnvolle Alternative zu sein. Conine verwendete bereits 1970 einen Anteil von nur 20% (Conine und Hadley, 1970). Vervaet löste Hydrochlorothiazid in Polyethylenglycol 400 (PEG) und erreichte damit eine schnellere Arzneistofffreisetzung aus MCC-Pellets (Vervaet *et al.*, 1994).

Aufgrund einer geringen Löslichkeit vieler Arzneistoffe in PEG ist dieser Vorschlag kaum universell anwendbar und führt zudem zu weichen Pellets.

Durch die Verwendung von Natriumstärkeglycolat als Sprengmittel in Kombination mit Isopropanol als Granulierflüssigkeit konnte Schröder einen schnellen Pelletzerfall erreichen (Schröder und Kleinebudde, 1995). Da die erhaltenen Pellets eine unzureichende mechanische Festigkeit (Schröder, 1996) besaßen, wurde dieser Ansatz nicht weiter verfolgt.

Millili nutzte demgegenüber Ethanol statt Wasser zur Pelletierung von MCC und stellte dabei eine Abnahme der Pelletfestigkeit fest (Millili und Schwartz, 1990). Durch die Kombination von MCC, Chitosan, PVP und Ethanol gelang es Santos, schnell freisetzende Pellets mit einer geeigneten mechanischen Festigkeit herzustellen (Santos *et al.*, 2002). Bisher wurde die Eignung dieses Ansatzes allerdings nur für einen Arzneistoff in einer Beladung von 10% nachgewiesen, weshalb unklar ist, inwieweit die Verwendung dieser Stoffe eine Alternative zur MCC darstellt.

Im Ergebnis stellt die Kombination von MCC mit anderen Substanzen derzeit keine Alternative in der Pelletierung durch Extrusion/ Sphäronisation dar. Es gibt zwar einige Ansätze, jedoch sind die vorgeschlagenen Lösungen wenig ausgereift.

3.2.1 Neue Ansätze

Neben der Kombination von MCC mit anderen Substanzen werden in der Literatur auch Ersatzstoffe für MCC vorgeschlagen. Die von Alvarez und Lindner verwendete Pulvercellulose (Alvarez *et al.*, 2003; Lindner und Kleinebudde, 1994) ist aufgrund ihres geringen Wasserbindevermögens für die Extrusion schlecht geeignet. Während der Extrusion kommt es deshalb zum Abpressen von Wasser (Fechner *et al.*, 2003), was ungleichmäßige Pelleteigenschaften zur Folge hat. Durch die Verwendung von Celluloseethern wie Hydroxypropylmethylcellulose und Hydroxyethylcellulose lassen sich Placebopellets geeigneter Qualität herstellen (Chatlapalli und Rohera, 1998). Bisher war es jedoch nicht möglich, durch Celluloseether runde Pellets mit höheren Arzneistoffbeladungen zu erhalten (Otsuka *et al.*, 1994).

Seit einigen Jahren wird immer wieder Glycerolmonostearat als alternativer Pelletierhilfsstoff zur MCC vorgeschlagen (Newton *et al.*, 2004; Chatchawalsaisin *et al.*, 2005). Bisher konnte jedoch nicht nachgewiesen werden, dass sich unter Verwendung von Glycerolmonostearat verschiedene Arzneistoffe in höheren Anteilen zu Pellets verarbeiten lassen.

Die Untersuchungen zur Eignung von Crospovidon und Chitosan zur Pelletierung erfolgten bislang lediglich an wenigen arzneistofffreien Rezepturen (Liew *et al.*, 2005; Steckel und Mindermann-Nogly, 2004), weshalb keine Aussage über deren Eignung in der Praxis gemacht werden kann. Die Pelletierung eines flüssigen Arzneistoffes unter Verwendung von Kieselsäure und PVP, wie sie Scheler vorschlägt (Scheler und Nürnberg, 2000), ist als Standardpelletierverfahren ungeeignet, weil die meisten Arzneistoffe nicht in flüssiger Form vorliegen.

3.2.2 Vielversprechende Alternativen

Nach dem Überblick über die neuen Ansätze in der Pelletierung mittels Extrusion/ Sphäronisation sollen nun vielversprechende Alternativen zur MCC ausführlicher diskutiert werden.

Howard verwendet **Polyethylenoxid und Methoxypolyethylenglycol** zur Pelletierung eines basischen Arzneistoffes, wobei der Arzneistoffanteil im Produkt 90% beträgt (Howard *et al.*, 2006). Die erhaltenen Pellets besitzen eine runde Form, jedoch eine geringe mechanische Stabilität und eine breite Teilchengrößenverteilung. Leider werden in diesen Untersuchungen keine Angaben zum Freisetungsverhalten und zur Eignung für andere Arzneistoffe gemacht, weshalb dieser Ansatz schwer zu bewerten ist.

Eine Kombination aus **Chitosan und HPMC** (Hydroxypropylmethylcellulose) dient Agrawal als Pelletierhilfsstoff (Agrawal *et al.*, 2004). Die hergestellten Pellets besitzen eine sphärische Form, eine enge Größenverteilung, eine geringe Friabilität und eine langsamere Arzneistofffreisetzung als MCC. Die geringe Arzneistoffbeladung von bis zu 40% müsste in weiteren Untersuchungen erhöht und zusätzlich weitere Modellarzneistoffe für diese Kombination getestet werden. Ungeachtet dessen scheint die Kombination aus Chitosan und HPMC eine mögliche Alternative zur MCC zu sein.

Tho stellt unter Verwendung von **Pektinsäure** Pellets mit verschiedenen Arzneistoffen in einer Beladung bis zu 80% her (Tho *et al.*, 2003). Diese besitzen eine enge Größenverteilung, geeignete mechanische Festigkeit und eine ausreichend runde Form, welche jedoch stark von der Arzneistoffbeladung abhängt. Die Arzneistofffreisetzung aus Pektinsäurepellets ist schneller als die aus MCC-Pellets. Aufgrund der beobachteten starken Abhängigkeit der Pelletform von Art und Anteil des verwendeten Arzneistoffs ist die Pektinsäure ein schlechterer Pelletierhilfsstoff als MCC. Dennoch stellt sie eine Alternative dar, da sie mit zahlreichen Rezepturen runde Pellets liefert.

Untersuchungen von Bornhöft haben gezeigt, dass **κ -Carrageenan** besondere Eigenschaften in der Pelletierung besitzt (Bornhöft *et al.*, 2005). Es lässt sich in Anteilen zwischen 5 und 98% in der Rezeptur zu runden Pellets verarbeiten. Eine systematische Untersuchung der Pelleteigenschaften und der möglichen Arzneistoffbeladung erfolgte nicht, jedoch wurde gezeigt, dass κ -Carrageenan im Vergleich zu MCC-Rezepturen zwar einen höheren Wasserbedarf, aber eine geringere Empfindlichkeit gegenüber Feuchtigkeitsschwankungen während der Pelletierung besitzt.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass es trotz intensivster Bemühungen zahlreicher Forschungsgruppen bisher nicht möglich war, einen alternativen Pelletierhilfsstoff für die Extrusion/ Sphäronisation zu finden. Die meisten Vorschläge scheitern an den schlechten Pelleteigenschaften, der Übertragbarkeit auf andere Arzneistoffe oder einer ungeeignet niedrigen Arzneistoffbeladung.