

A EINLEITUNG

Retardarzneiformen können sowohl als monolithische („single units“) oder als multipartikuläre Arzneiformen („multiple units“) konzipiert werden. Während monolithische Arzneiformen bei der Magen-Darm-Passage ihre äußere Form beibehalten oder nur langsam verlieren, zerfallen multipartikuläre Arzneiformen vor der Applikation oder im Magen in funktionelle Untereinheiten. Damit sind die multipartikulären Retardarzneiformen in mehrfacher Hinsicht den monolithischen überlegen: Durch die gleichmäßige Verteilung im Gastrointestinaltrakt sind geringere intra- und interindividuelle Unterschiede in der Pharmakokinetik und weniger lokale Schleimhautirritationen durch hohe Arzneistoffkonzentrationen zu erwarten. Von besonderer Bedeutung ist, dass die Untereinheiten den Magen zusammen mit Nahrungsbrei verlassen können, so dass die Abhängigkeit der Arzneistoffresorption von der Nahrungsaufnahme verhältnismäßig gering ist. Daneben wird geschätzt, dass die Gefahr des Dosedumpings stark verringert ist, die Arzneiform teilbar ist und dass Arzneistoffe, die nicht miteinander kompatibel sind, gemischt werden können. Die vielfältigen Vorteile haben den multipartikulären Retardarzneiformen zu zunehmender Bedeutung verholfen. Allerdings ist die Herstellung von multipartikulären Darreichungsformen erheblich aufwändiger und anspruchsvoller als die Herstellung von monolithischen Formen.

Die Untereinheiten von multipartikulären Arzneiformen sind in der Regel Pellets. Gängige industrielle Herstellungsverfahren für Pellets sind u. a. Extrusion/Sphäronisation und das Aufsprühen arzneistoffhaltiger Zubereitungen auf Neutralpellets. Im weitesten Sinne kann auch die Herstellung von Minitabletten hinzugezählt werden. In der Regel müssen die Pellets zur Retardierung der Wirkstofffreisetzung mit einem Filmüberzug versehen werden. Alle genannten Methoden sind zeitlich und apparativ aufwändig und umfassen etliche Prozessschritte (z. B. Extrusion – Sphäronisation – Trocknung – Überziehen).

Eine interessante Alternative bietet die einstufige Schmelzpelletierung in der Wirbelschicht. Da die Agglomeration durch ein schmelzendes Bindemittel erzielt

wird, können die lang andauernden und das Produkt belastenden Trocknungsvorgänge vermieden werden. Wählt man ein lipophiles, nicht wasserlösliches Bindemittel, kann dieses gleichzeitig als Matrixbildner dienen. Die Einbettung eines Arzneistoffes in eine lipophile Matrix als Retardierungsprinzip ist schon seit den 1970er Jahren bekannt und gut untersucht [52, 88, 111]. Wirbelschichtgeräte sind pharmazeutisch häufig eingesetzte Geräte und sind für Schmelzagglomerationsverfahren besonders gut geeignet, da sich die Produkttemperatur über die Zulufttemperatur sehr gut steuern lässt. Erfahrungen bestehen bereits mit der Herstellung von Granulaten mit hydrophilen [2] oder lipophilen Bindemitteln. Granulate aus lipophilen Bindemitteln können zu Retardtabletten verpresst werden [56]. Die *Pelletherstellung* mit Schmelzverfahren ist bisher nur für die Rotorwirbelschicht beschrieben [126].

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wird ein Verfahren entwickelt und untersucht, welches es ermöglicht, in der Wirbelschicht einfach, schnell und in einem Schritt Retardmatrixpellets herzustellen und deren Eigenschaften gezielt zu verändern sowie diese zu multipartikulären Darreichungsformen zu verarbeiten.

B EINFÜHRUNG IN DIE HERSTELLUNG VON AGGLOMERATEN MIT SCHMELZVERFAHREN

1. ALLGEMEINES

Die Schmelzagglomeration ist ein Verfahren, bei dem die Agglomeration der Primärpartikel durch die Zugabe eines Bindemittels erzielt wird, welches bei Raumtemperatur fest ist und bei erhöhten Temperaturen erweicht oder schmilzt. Dabei wird das Bindemittel entweder als Festsubstanz zugegeben, die dann im Laufe des Agglomerationsprozesses schmilzt, oder das Bindemittel wird zunächst geschmolzen und anschließend als Schmelze der Granulermischung zudosiert. Während des anschließenden Abkühlprozesses bildet das erstarrende Bindemittel Festkörperbrücken zwischen den Primärpartikeln aus. Dabei entfällt im Vergleich zur Feuchtgranulierung der zeitaufwändige, energieintensive und das Produkt belastende Trocknungsschritt. In vielen Fällen bieten Schmelzverfahren eine gute Alternative zum Einsatz von organischen Lösungsmitteln, wenn Verfahren, die mit Hilfe von Wasser oder wässrigen Lösungen agglomerieren, nicht in Frage kommen.

Bei dem Endprodukt kann es sich entweder um ein **Granulat** oder um **Pellets** handeln.

Granulate sind unregelmäßig geformte Agglomerate mit einer breiten Teilchengrößenverteilung. Granulate sind im Vergleich zu Pulvern und Pulvermischungen gut fließend, stauben wenig, entmischen sich nicht und sind im Allgemeinen sehr gut tablettierbar.

Bei *Pellets* handelt es sich im pharmazeutischen Sprachgebrauch um „runde, arzneistoffhaltige Granulate im Korngrößenbereich von ca. 0,5 bis 2mm Durchmesser, wobei eine enge Korngrößenverteilung angestrebt wird“ [65]; sie stellen also einen Sonderfall der Granulate dar.

Pellets werden als multipartikuläre Arzneiformen appliziert („multiple unit dosage forms“), bei denen die Arzneiform bereits im Magen zerfällt und die wirkstoffhaltigen Untereinheiten freigibt. Als Arzneiform kommen Kapseln und Tabletten in Frage. Auch die Einnahme loser Pellets z. B. mit Hilfe eines Löffels ist denkbar. Die wirkstoffhaltigen Untereinheiten können eine spezielle Funktion erfüllen, wie zum Beispiel Magensaftresistenz oder verlangsamte Freisetzung des Wirkstoffs

(Retardierung) zu gewährleisten. Im Gegensatz zu monolithischen Arzneiformen, also solchen, die im Magen und evtl. auch in den späteren Darmabschnitten als Ganzes erhalten bleiben, können Pellets den Pylorus passieren, auch wenn er geschlossen ist. Dadurch ist die Arzneistoffresorption weniger abhängig vom Zeitpunkt der Nahrungsaufnahme [72]. Weitere Vorteile multipartikulärer Arzneiformen wie die Teilbarkeit, problemloses Schlucken, fehlendes Dose-dumping und geringe lokale Reizung im Darm durch gleichmäßige Verteilung machen diese interessant. Die Anforderungen an Pellets hängen mit deren Einsatz zusammen. Bei Abfüllung in Hartgelatine kapseln spielen gutes Fließverhalten und hohe Dichte eine wesentliche Rolle. Zum Überziehen von Pellets sind niedriger Abrieb sowie ausreichende Festigkeit und glatte Oberfläche von Bedeutung. Weiterhin sollten enge Partikelgrößenverteilung, niedrige Porosität und einheitlich runde Form gegeben sein.

2. HERSTELLUNGSVERFAHREN

2.1 Mischeragglomeration

Für die Mischeragglomeration mit Schmelzen ist prinzipiell jeder Mischgranulierer geeignet. Besonders vorteilhaft ist wegen der schnellen und homogenen Verteilung der Schmelze der Schnellmischer. Dabei handelt es sich um einen Mischgranulierer, dessen Rührer (Impeller) sich mit sehr hoher Geschwindigkeit bewegen kann (bis ca. $1500 \text{ U}\cdot\text{min}^{-1}$ [98, 103]). Dabei werden hohe Scherkräfte ausgeübt. Zusätzlich sind Schnellmischer mit einem Zerhacker ausgerüstet, der sich mit noch höheren Drehgeschwindigkeiten bewegt. Er ist aber bei der Schmelzgranulierung eher von Nachteil [98] und wird daher meist entfernt.

Wird das Bindemittel als *feste Substanz* zur Granulierungsmischung hinzugegeben, muss es über seinen Schmelzpunkt erwärmt werden. Dies geschieht durch die Reibungswärme [98], die bei der schnellen Rührgeschwindigkeit entsteht. Bei kleinen Schnellmischern, die im Verhältnis zum Volumen eine große Oberfläche haben, reicht die Reibungswärme nicht aus, um das Bindemittel zu schmelzen. Daher müssen solche Schnellmischer mit einem Temperiermantel versehen werden [36, 101]. Auch die Zugabe von *geschmolzenem Bindemittel* ist in der Literatur beschrieben [49, 50, 63, 84].

Eine *Pelletierung* ist mit dem Schnellmischer nicht nur als Feuchtpelletierung mit einer wässrigen Bindemittellösung [58], sondern auch als Schmelzpelletierung mit geschmolzenem Bindemittel [98] möglich. In beiden Fällen handelt es sich um einen einfachen und schnellen Prozess. Da die Pelletherstellung nahe an der Überfeuchtung, sei es mit Bindemittellösung oder –schmelze, durchgeführt werden muss, ist sie allerdings anfällig gegen Änderungen der Geräte-, Produkt- und Prozessparameter [58, 98].

Schaefer [98] unterscheidet 3 Prozessphasen der Mischeragglomeration:

- a) die Anheiz- und Mischphase; das Bindemittel ist noch nicht geschmolzen.
- b) die Granulierphase („massing time“); sie beginnt, wenn das Bindemittel geschmolzen oder erweicht ist. Es verhält sich nun wie eine viskose Flüssigkeit. In dieser Phase erfolgen Granulat Korn- bzw. Pelletaufbau und Ausrundung.
- c) die Abkühlphase; das Abkühlen erfolgt meist in dünner Schicht auf Horde.

Bogaerts und Vaerenbergh [10] berichten von einer Verkürzung der Prozesszeiten durch den Einsatz von Mikrowellen zum Erhitzen der Mischung und durch aktive Kühlung. Schaefer [99] hingegen hält eine aktive Kühlung für nachteilig, da sie zu einer vermehrten Klumpenbildung führt.

In einer Reihe von Arbeiten mit verschiedenen Polyethylenglykolen (PEGs) als Bindemittel und inerten Hilfsstoffen (Lactose, Calciumcarbonat oder Dicalciumphosphat) als Arzneistoffmodell wurde untersucht, welche Parameter die Entstehung von Pellets beeinflussen. Eine Übersicht hierüber findet sich in Tabelle 1.

Geeignete Bindemittelmengen sind ca. 23% der Granulier-/Pelletiermischung [101, 103]. Dabei verteilt sich PEG 3000 mit seiner im Vergleich zu höhermolekularen PEGs niedrigen Viskosität besonders gut in der Mischung und eignet sich deswegen sehr gut zur Pelletierung. Hohe Rührgeschwindigkeiten (ca. $1500 \text{ U} \cdot \text{min}^{-1}$) und damit verbunden ein hoher Energieeintrag sind notwendig, um ausreichend große Pellets zu erhalten und eine möglichst enge Korngrößenverteilung zu erzielen [98]. Die Granulierphase dauert etwa 15-20 Minuten.

Tab. 1: Parameter, die die Schmelzpelletierung im Schnellmischer beeinflussen

Geräteparameter	Produktparameter	Prozessparameter
<p>Rührbehälter: Größe [104] Geometrie [104]</p> <p>Zerhacker: [101]</p> <p>Rührblätter: Form [104]</p>	<p>Bindemittel: Menge [98, 101] Viskosität der Schmelze [59, 60, 96, 102] Form des Pulvers (fein/grob/Flocken) [96, 98]</p> <p>Granulier-/Pelletiergut: Korngröße [59, 100, 102] Korngrößenverteilung [60] Spezifische Oberfläche [60]</p>	<p>Granulier-/Pelletierdauer: [98, 101, 103]</p> <p>Rührgeschwindigkeit: [98, 101, 103]</p> <p>Aktive Kühlung: [99]</p> <p>Beladungsgrad: [103]</p>

2.2 Wirbelschichtagglomeration

2.2.1 Allgemeines

Ein Wirbelschichtgranulator mit Sprüheinrichtung ist schematisch in Abbildung 1 dargestellt. Bei der konventionellen *Feuchtgranulation in der Wirbelschicht* erfolgt die Granulierung durch Einsprühen einer Bindemittellösung über eine Sprühdüse. Bei der *Schmelzgranulation in der Wirbelschicht* bestehen zwei Möglichkeiten der Zugabe des Bindemittels:

a) Zusprühen als Schmelze:

Wirkstoff und eventuell Hilfsstoffe werden in einen Wirbelschichtgranulator gegeben. Durch die Zuluft werden sie fluidisiert und erwärmt. Wenn die gewünschte Temperatur erreicht ist, beginnt die Sprühphase. Dabei wird die Bindemittelschmelze über einen isolierten Schlauch der beheizten Düse zugeführt, die die Schmelze mit Hilfe von angewärmter Druckluft zu feinen Tropfen zerstäubt. Diese dienen als Bindemittel und die Granulatkörner werden gebildet. Dabei ist die Produkttemperatur meist so hoch, dass das Bindemittel noch nicht erstarrt. Erst nachdem der Sprühprozess beendet ist, wird die Zulufttemperatur verringert und das Granulat gekühlt. Hier besteht ein wesentlicher Unter-

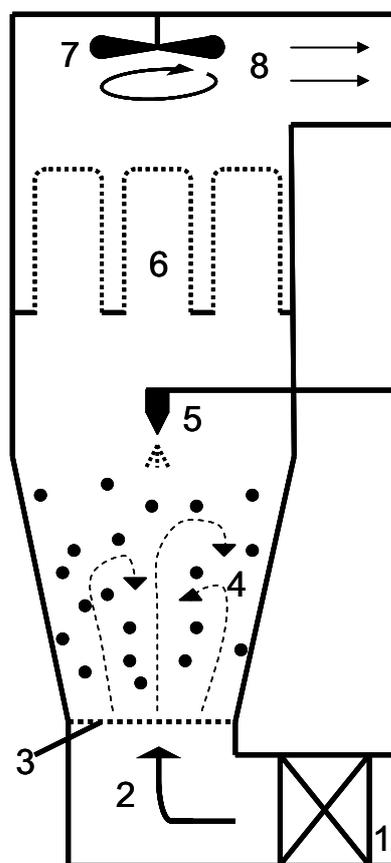


Abb. 1: Schematische Darstellung eines Wirbelschichtgeräts: (1) Zuluftheizung, (2) Zuluft, (3) Siebboden, (4) Wirbelbett, (5) Zweistoff-Sprühdüse, (6) Abluftfilter, (7) Ventilator, (8) Abluft

schied zur Granulation mit Lösungen oder Lösungsmitteln, bei der ja Sprüh- und Trocknungsprozesse teilweise gleichzeitig ablaufen.

b) Zugabe als festes Pulver

Das Bindemittel wird als pulverförmiger Feststoff von Anfang an zu der Arzneistoff-Hilfsstoff-Mischung hinzugegeben und über die Zuluft erwärmt. Wenn der Schmelzpunkt des Bindemittels erreicht ist, schmilzt das gesamte Bindemittel auf ein Mal. Durch Zusammenstöße von Bindemitteltropfen und Arznei- bzw. Hilfsstoffpartikeln bilden sich Granulatkörner während einer sehr kurz dauernden Granulierphase. Anschließend kann die Zuluftheizung ausgeschaltet und damit die Körner abgekühlt werden. Eine Sprühdüse muss für diese Art der Agglomeration nicht montiert sein. Der apparative Aufwand ist hier also besonders gering.

Zum ersten Mal beschrieben wurde eine Schmelzgranulation in der Wirbelschicht in einem Patent von Heinemann und Rothe Anfang der 1970er Jahre [56]. Durch Zugabe von Polyethylenglykol oder eines Wachses in die Wirbelschicht konnten sie eine einfache Granulation durchführen und erhielten ein Produkt mit einheitlicher Korngröße. Dieser Befund war für die Autoren unerwartet, da sie aufgrund ihrer Erfahrung mit feuchter Granulation davon ausgingen, dass es beim plötzlichen Schmelzen des Bindemittels zu einer Verklumpung der gesamten Mischung und einem Zusammenbruch des Wirbelbettes kommt, wie es beim zu schnellen Einsprühen einer wässrigen Bindemittellösung passieren kann.

Im Vergleich zur Schmelzgranulation im Schnellmischer lässt sich die Produkttemperatur in der Wirbelschicht über die Zuluft sehr gut kontrollieren. Dadurch ist es möglich, Aufheizen und Abkühlen in ein und demselben Gerät zu vollziehen. Da das Produkt während des Abkühlens noch bewegt wird, reduziert sich die Bildung von Sekundäragglomeraten [123]. Die Kühlung kann dadurch beschleunigt werden, dass die Zuluft während des Kühlvorgangs über ein die Heizung umgehendes Ventil angesaugt wird [108, 126]. Der Einfluss eines solchen Vorgehens auf das Produkt ist jedoch nicht untersucht worden.

Wie bei der Feuchtgranulation in der Wirbelschicht [48, 66, 67] besteht auch bei der Schmelzgranulation die Möglichkeit, in besonderen Fällen Pellets zu