

1. Einleitung

1.1. Multipartikuläre Arzneiformen

Multipartikuläre Arzneiformen liegen – im Gegensatz zu monolithischen Arzneiformen – in Form von Partikeln kleiner als 2 mm vor oder zerfallen kurz nach der Einnahme in Partikel dieser Größe [Kleinebudde 1997b]. Beispiele für multipartikuläre Darreichungsformen sind Kapseln, Sachets oder auch Tabletten, in denen beispielsweise Pellets enthalten sein können. Die Vorteile der multipartikulären Arzneiformen gegenüber monolithischen Arzneiformen sind vielfältig: Es können gleichmäßigere Plasmaspiegel erzielt werden, die Gefahr des Dose-dumpings ist vermindert und die Kombination inkompatibler Arzneistoffe ist möglich. Außerdem können verschiedene Dosierungen des gleichen Präparates leicht hergestellt werden [Bechgaard & Nielsen 1978]. Teilweise werden die Vorteile jedoch von einigen Autoren kritisch hinterfragt [Rouge et al. 1998]. Ein Nachteil der multipartikulären Arzneiformen ist ihre aufwendigere Herstellung. Beispielsweise resultieren lange Prozesszeiten beim Tablettieren von Minitabletten sowie beim Überziehen von Pellets aufgrund ihrer großen Oberfläche.

Im Folgenden werden Pellets als ein häufiger Bestandteil multipartikulärer Arzneiformen näher vorgestellt, da in der vorliegenden Arbeit Pellets und deren Herstellung thematisiert werden.

1.2. Pellets

Pharmazeutische Pellets sind annähernd isometrische Agglomerate mit einer Größe zwischen 0,5 mm und 2 mm. Sie besitzen eine glatte Oberfläche und zeichnen sich durch eine enge Teilchengrößenverteilung aus [Knop 1991]. Aufgrund ihrer Größe eignen sie sich zur Verarbeitung in multipartikulären Arzneiformen wie Kapseln oder Tabletten [Bodmeier 1997]. Zudem ist dank ihrer engen Teilchengrößenverteilung und runden Form das Überziehen mit funktionellen Filmen gut möglich.

Neben pharmazeutischen Pellets existieren noch eine Reihe weiterer Pellets, unter anderem sind sie in der Lebensmittel- und Futtermittelindustrie zu finden. Auf diese Pellets trifft die oben aufgeführte Definition häufig nicht zu.

Zur Herstellung von Pellets finden am häufigsten Beschichtungsprozesse aus Lösungen oder Suspensionen sowie mit Pulvern Verwendung [Ghebre-Selassie 1989, Mäder & Weidenauer 2009]. Als ein weiteres wichtiges und verbreitetes Verfahren gilt die Feuchtextrusion/Sphäronisation, welches in dieser Arbeit zur Herstellung der Pellets Verwendung fand und deshalb nachfolgend näher erläutert wird.

1.3. Herstellung von Pellets mittels Feuchtextrusion/Sphäronisation

1.3.1. Einleitung

Aufgrund der effizienten, robusten und einfachen Prozessführung entwickelte sich die Extrusion/Sphäronisation von einer wissenschaftlich interessanten Technik zu einer etablierten Produktionstechnik für die pharmazeutische Industrie [Erkoboni 2003]. Merkmale der Pellets, die aus diesem Verfahren gewonnen werden, sind eine hohe Dichte, eine besonders enge Teilchengrößenverteilung und eine gute Reproduzierbarkeit. Außerdem kann eine hohe Wirkstoffbeladung erzielt werden. Erstmals beschrieben wurde dieses Herstellungsverfahren für pharmazeutische Pellets 1970 von Conine & Hadley [1970] sowie von Reynolds [1970].

Der Feuchtextrusions-/Sphäronisationsprozess unterteilt sich in fünf Prozessschritte (Abbildung 1): Mischen der Pulver (1), Befeuchtung und Extrusion (gegebenenfalls zwei Prozessschritte, siehe 1.3.2) (2), Sphäronisation (3), Trocknung (4) und Klassierung/Siebung der Pellets (optional) (5).

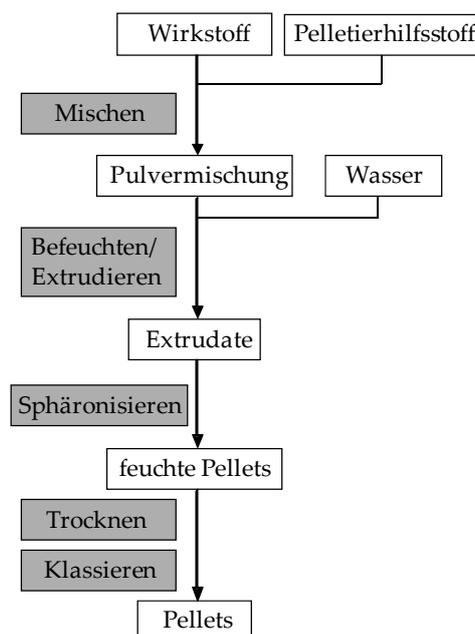


Abbildung 1: Verlauf des Extrusions-/Sphäronisationsprozesses mittels eines Zweischnellenextruders, bei dem die Befeuchtung des Pulvers im Extruder erfolgt

1.3.2. Extrusion

Extrusion wird definiert als „die Anwendung von Druck auf eine Masse, bis diese durch Öffnungen definierter Größe fließt. Zwei Dimensionen des entstehenden Agglomerates sind definiert, nur die Länge ist variabel.“ [Kleinebudde 1997b]. Die benötigte Verformbarkeit des Materials wird durch Temperatur (Schmelzextrusion, Lipidextrusion)

oder Flüssigkeiten (Feuchtextrusion) erhalten. Im Folgenden wird näher auf die Feuchtextrusion eingegangen, da nur diese in der vorliegenden Arbeit angewendet wurde.

Bekannte Extrudertypen sind der Kolbenextruder, Lochmantelextruder und Schneckenextruder. In einem Kolbenextruder wird die bereits verformbare bzw. angefeuchtete Masse mittels Kolben durch die Öffnungen der Bodenplatte eines Zylinders gepresst. Dieser Extruder wird vor allem im Entwicklungsbereich eingesetzt, da der Durchsatz sehr gering ist und rheologische Bestimmungen erfolgen können [Cohan & Newton 1996].

Der Lochmantelextruder besteht aus einem Mantel, der mit zylindrischen Presskanälen versehen ist. Durch diese Öffnungen wird die feuchte Masse gepresst. Wie beim Kolbenextruder muss die Befeuchtung des Pulvers bereits vorher erfolgen. Beispiele für Lochmantelextruder sind Ringmatrizenpressen und Kollerkopfpresen.

Die Schneckenextruder zeichnen sich durch eine oder mehrere Schnecken aus, die das Gut innerhalb des Extruders zu den Presskanälen transportieren. Es kann zwischen Ein- und Zweischneckenextrudern unterschieden werden. Der Einschneckenextruder ist preiswerter, nachteilig sind aber das schlechtere Einzugsvermögen für das Material sowie die geringere Mischwirkung. Deshalb muss auch bei diesen Extrudern eine bereits angefeuchtete Pulvermasse verwendet werden. Der Zweischneckenextruder, der auch in dieser Arbeit Verwendung fand, kann hingegen gleichzeitig befeuchten und extrudieren (Abbildung 1). Bei den Zweischneckenextrudern wird zwischen gleichläufigen und gegenläufigen Typen differenziert, die sich in ihrer Mischwirkung und den Transporteigenschaften unterscheiden.

Der Schneckenextruder kann in mehrere Abschnitte unterteilt werden: Am Anfang befindet sich die Einzugszone, bei der das Pulver oder die befeuchtete Pulvermasse in den Extruder eintritt. Anschließend folgt die Verdichtungszone, bei der gegebenenfalls auch die Vermischung mit der separat zugeführten Flüssigkeit erfolgt (Abbildung 1). Am Ende befindet sich die Förderzone, die die Extrusionsmasse zu den Presskanälen leitet. Außerdem sind die Schnecken modular aufgebaut, es gibt unter anderem Elemente zum Fördern, Verdichten und Mischen [Ghebre-Selassie 2003].

Bei den Schneckenextrudern liegt eine Vielzahl von apparativen und prozeduralen Einflussgrößen vor. Beispielsweise können die Lochplatte/Matrizenscheibe (Löcheranzahl, Durchmesser und Länge der zylindrischen Öffnung), Pulver- und Flüssigdosieraten sowie Schneckendrehzahl und Schneckenkonfiguration [Ghebre-Selassie 2003, Thommes & Kleinebudde 2007] variiert werden. Je nach verwendetem Pelletierhilfsstoff und Wirk- bzw. Füllstoff sind die Einflussgrößen individuell anzupassen, um gute Extrusionsergebnisse zu erzielen.

Aus der Extrusion werden stäbchenförmige Extrudate gewonnen, die je nach Material und Extruder eine unterschiedliche Länge aufweisen. Um Pellets aus diesen Extrudaten

herzustellen, folgt der Extrusion die Sphäronisation, bei der die typische kugelige Form der Pellets erhalten wird.

1.3.3. Sphäronisation

Die Sphäronisation bezeichnet ein Verfahren, bei dem das Extrudat zu Pellets ausgeformt wird. Der Sphäroniser besteht aus einem zylindrischen Produktbehälter (Sphäronisermantel) und einer rotierenden Bodenplatte. Die Bodenplatte ist mit Vertiefungen versehen, die in Form eines Gittermusters oder Radialmusters angeordnet sein können [Schmidt 1999].

Durch die schnelle Rotation der Bodenplatte bildet sich eine spiralkranzförmige Gutbewegung im Sphäroniser aus. Durch diese Bewegung brechen die Extrudate zunächst in kleinere Bruchstücke, die durch die vielen Kollisionen untereinander, aber auch mit dem Sphäronisermantel und der Bodenplatte, ausgerundet werden können. Hierfür ist plastische Verformbarkeit der Extrudate Voraussetzung. Außerdem müssen die Extrudate spröde sein – damit sie im Sphäroniser brechen – sowie kohäsiv, rigide und wenig adhäsiv [Rowe 1985]. Aufgrund dieser vielfältigen Ansprüche an ein Extrudat ist ein Pelletierhilfsstoff, der dem Extrudat die nötigen Eigenschaften verleiht, notwendig. Da die Anforderungen so vielfältig sind, kommen nur wenige Substanzen als Pelletierhilfsstoff in Frage (Kapitel 1.4).

Der Verlauf der Sphäronisation wurde von Rowe [1985] in mehrere Phasen unterteilt: Zunächst entstehen bei der Sphäronisation Extrudatbruchstücke, die anschließend an den Enden abrunden. Durch weiteres plastisches Fließen der Masse erfolgt der Übergang in eine Hantelform. Die hantelförmigen Pellets runden dann über ein ellipsoides Stadium zur Kugel aus. Dieser Mechanismus wurde von Koester & Thommes [2010] erweitert: Zu Beginn der Extrusion entsteht durch den Extrudatbruch Feinanteil. Die Anlagerung des Feinanteils sowie ein weiterer interpartikulärer Massetransfer führen zur Ausrundung der Pellets. Dabei lagert sich das neu aufgelagerte Material bevorzugt am zentralen Band der ellipsoiden Pellets an. Bereits Liew et al. [2007] beobachteten, dass die Bildung von Feinanteil bei der Sphäronisation einen Einfluss auf die Ausrundung der Pellets hat.

Ein weiterer Sphäronisationsmechanismus wurde von Baert & Remon [1993] postuliert: Das gebrochene Extrudat formt eine Hantel aus, die sich im weiteren Sphäronisationsverlauf mittig in zwei Teile teilt. Hierdurch entstehen zwei annähernd kugelförmige Bruchstücke, die dann im weiteren Verlauf ausrunden.

Wie die Extrusion bietet auch der Sphäronisationsprozess eine Vielzahl von Einflussgrößen: Wichtige Stellgrößen sind die Geschwindigkeit der rotierenden Drehscheibe, die Dauer der Sphäronisation sowie die Beladung des Sphäronisers und die Auswahl der Geometrie der Drehscheibe [Erkoboni 1989, Ghebre-Selassie 2003, Baert et al. 1993, Newton et al. 1995].

Die Trocknung der feuchten Pellets erfolgt im Anschluss an die Sphäronisation.

1.3.4. Trocknung

Die Art der Trocknung hat Einfluss auf die Pelleteigenschaften [Kleinebudde 1994a/b]. Häufig findet die Wirbelschichttrocknung Einsatz, die ein schnelles Trocknungsverfahren darstellt. Durch die Trocknung verfestigt sich das Pellet und kann nicht mehr plastisch fließen. Bei Bedarf können die Pellets klassiert und gegebenenfalls mit einem Überzug versehen werden, bevor die Abfüllung in Kapseln, Sachets oder die Verpressung zu Tabletten erfolgt.

Wie bereits zuvor angemerkt, ist ein geeigneter Pelletierhilfsstoff Voraussetzung für eine erfolgreiche Extrusion/Sphäronisation. Aufgrund vielfältiger Anforderungen sind nur wenige Substanzen als Pelletierhilfsstoff geeignet. Ein Überblick über ihre Anforderungen sowie die Substanzen, die als Pelletierhilfsstoffe vorgeschlagen wurden, findet sich im folgenden Kapitel. Auf dieser Grundlage wurde im Rahmen der vorliegenden Arbeit nach neuen potenziellen Pelletierhilfsstoffen gesucht, die weitere Vorteile gegenüber den bekannten Substanzen bieten.

1.4. Pelletierhilfsstoffe

Der Pelletierhilfsstoff verleiht der feuchten Masse alle nötigen Eigenschaften wie Selbstschmierung beim Extrudieren, Kohäsivität und ein geeignetes Verhältnis aus plastischer Verformbarkeit und Sprödigkeit. Die Anforderungen an einen optimalen Pelletierhilfsstoff wurden von Dukic-Ott et al. [2009] zusammengefasst:

- Die entstehenden Pellets müssen eine runde Form, enge Teilchengrößenverteilung und hohe Ausbeuten bei robuster Prozessführung aufweisen. Außerdem muss ihre Oberfläche glatt sein und sie müssen mechanisch beständig sein sowie geringen Abrieb und geeignete Freisetzungsverläufe zeigen.
- Der Pelletierhilfsstoff muss sich mit einer Vielzahl bzw. allen Arzneistoffen verarbeiten lassen.
- Eine Wirkstoffbeladung von mindestens 80% sollte möglich sein.
- Zum Herstellen sollte Wasser als Granulierflüssigkeit geeignet sein. Die Granulierflüssigkeit sollte zudem in einem möglichst großen Bereich zu Pellets geeigneter Eigenschaften führen.
- Die Pelletherstellung sollte ohne Zusatz von weiteren Hilfsstoffen wie Bindemitteln erfolgen.

Nur wenige Substanzen verfügen über einen Großteil dieser Eigenschaften. Der Standardpelletierhilfsstoff ist Mikrokristalline Cellulose (MCC I). Bereits in geringen Konzentrationen von 10% ermöglicht sie die Pelletierung einer Vielzahl von Arzneistoffen [Conine & Hadley 1970, Kleinebudde 1997b]. Zwei Modelle versuchen die überlegenden Eigenschaften dieses Pelletierhilfsstoffes zu erklären:

Fielden et al. [1988] postulieren das *Schwammmodell*: Hierbei wird MCC I als schwammartige Substanz betrachtet, da sie Wasser wie ein Schwamm bindet. Durch

mechanische Belastung wird ein Teil des Wassers abgedrückt, wodurch die gute Extrudierbarkeit und das gute plastische Fließen erklärt werden können.

Das *Kristallit-Gel-Modell* von Kleinebudde [1997a] beschreibt MCC I als unlöslichen partikulären Gelbildner, der ein Gelgerüst ausbildet. Hierbei ist der Querschnittsanteil an MCC I höher als bei vergleichbaren Gelen aus Hydrokolloiden. Voraussetzung für die Bildung des Gelgerüsts bei der Extrusion ist eine zumindest partielle Verkleinerung der MCC I-Partikel in ihre sogenannten Kristallite, die sich im kolloidalen Größenbereich befinden. Die Kristallinität der Kristallite wird nicht beeinflusst, dafür aber die AutohäSION [Millili et al. 1990] zwischen den Kristalliten erhöht, da durch die Dispergierung mehr Polymerkettenenden zur Verfügung stehen. AutohäSION beschreibt die „gegenseitige Diffusion freier Polymerkettenenden an Partikeloberflächen hochmolekularer Polymere unter Ausbildung einer festen Verbindung der Oberfläche“ [Kleinebudde 1997b]. Bei der Trocknung verfestigt sich das Gelgerüst, es kommt zur Schrumpfung und zur Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den MCC I-Partikeln. Dabei wurde postuliert, dass in den Bereichen, in denen AutohäSION stattgefunden hat, das Ausmaß der Schrumpfung besonders groß ist, da die Ausrichtung der Polymerketten die Wechselwirkung fördert und dadurch besonders feste Bindungen entstehen.

Neben den genannten Vorteilen weist MCC I als Pelletierhilfsstoff auch Nachteile auf. Der größte Nachteil der Pellets aus MCC I ist der fehlende Pelletzerfall in Wasser [Kleinebudde 1997a/b, O'Connor & Schwartz 1985], wodurch die Arzneistofffreisetzung verlangsamt wird. Somit sind MCC I-basierte Pellets ungeeignet, wenn eine schnelle Wirkstofffreisetzung schlecht löslicher Wirkstoffe erforderlich ist. Hierdurch liegt eine deutliche Limitation ihrer Verwendbarkeit vor. Kleinebudde erklärt den fehlenden Zerfall MCC I-basierter Pellets über das Kristallit-Gel-Modell, indem er postuliert, dass die neu entstandenen Bindungen nicht mehr durch Wasser abgebaut werden können. In der Literatur sind verschiedene Ansätze beschrieben, dieses Problem zu lösen: Beispielsweise wurde versucht, über die Einarbeitung von Zerfallshilfsmitteln oder die Verwendung von Isopropanol als Granulierflüssigkeit zerfallende MCC I-basierte Pellets herzustellen [Schröder & Kleinebudde 1995, Kleinebudde 1997b]. Doch entweder war der Ansatz unwirksam, die Pellets zu weich oder die Prozessführung nicht robust. Bisher konnte keine zufriedenstellende Möglichkeit gefunden werden, zerfallende MCC I-basierte Pellets herzustellen. Neben dem fehlenden Zerfall ist die Adsorption von einigen Arzneistoffen ein weiterer Nachteil von MCC I-basierten Pellets [Okada et al. 1987].

In den letzten Jahren sind mehrere neue Pelletierhilfsstoffe als Alternative zu MCC I vorgeschlagen worden, die größtenteils in einem Übersichtsartikel umfassend dargestellt wurden [Dukic-Ott et al. 2009]. Deshalb erfolgt hier eine kurze Zusammenfassung der alternativen Pelletierhilfsstoffe: