

# 7 Herstellung von arzneistofffreien Polymercompounds mittels Sprühtrocknung

In den abschließenden Kapiteln dieser Arbeit soll nun auf die Herstellung der Compounds unter Verwendung der beschriebenen Wirkstoff- und Polymersuspensionen eingegangen werden. Ziel der Entwicklung war es, eine pulverförmige Zubereitung zur Verfügung zu stellen, die eine Hilfsstoff- und/oder eine Wirkstoffphase und eine polymere Phase aufweist, gut fließfähig ist, eine ausreichende Retardierung der Wirkstofffreisetzung gewährleistet und mittels Direkttablettierung zu größeren Matrixeinheiten verarbeitet werden kann (s. Kapitel 1.4.).

Zur Herstellung können die wäßrigen Arzneistoff- und Polymersuspensionen nach Zusatz des oder der wasserlöslichen Hilfsstoffe durch einfache Vermischung in die im Sprühtrockner zu verarbeitende Suspension überführt werden.

Im ersten Schritt sollten bei der Entwicklung der beschriebenen Compounds nun arzneistofffreie Formulierungen untersucht werden.

## 7.1 Herstellung mit verschiedenen Polymeren

### 7.1.1 Eudragit L30D

Zur Herstellung arzneistofffreier Polymercompounds wurde im Rahmen dieser Arbeit anfangs die handelsübliche, wäßrige Polymerdispersion Eudragit L30D-55 verwendet, die in der Industrie zur Erzeugung magensaftresistenter Überzüge in großem Maßstab eingesetzt wird. Laut Produktinformation der Firma Degussa handelt es sich um ein Copolymer aus Methacrylsäure und Methacrylsäuremethylester, welches nur oberhalb von pH 5,5 löslich ist und damit eingeschlossene Arzneistoffe erst im Darm freigibt. Der Polymeranteil von Eudragit L30D beträgt 30 %. Mittels dieser Suspension wurden Lactose-Polymer-Partikel mit einem Polymeranteil von 10 - 40 % erzeugt. Es wurden jeweils 300 ml einer 20 %igen Stammdispersion hergestellt, die anschließend mit Hilfe des Büchi 190 Mini Spray Dryers sprühgetrocknet wurde. Die Zusammensetzungen der verschiedenen Stammdispersionen sind in Tabelle 7-1 aufgelistet

Tabelle 7-1: Rezepturen der verschiedenen Stammdispersionen zur Herstellung von Polymercompounds mit Eudragit L30D (Alle Mengen in [g]).

Charge	% Polymer	Lactose	Eudragit L30D, (enthaltene Polymer)	Wasser
CEU10	10	54,0	20,0 (6,0)	226,0
CEU20	20	48,0	40,0 (12,0)	212,0
CEU30	30	42,0	60,0 (18,0)	198,0
CEU40	40	36,0	80,0 (24,0)	184,0

Die Geräteparameter des Büchi 190 Mini Spray Dryers während der Trocknung wurden analog denen der Sprühtrocknung in Kapitel 3.3.1 gewählt.

Die erhaltenen Pulver wurden nach der Sprühtrocknung in Bezug auf ihre Partikelgröße mit Hilfe des Pulvermoduls des LS 230 mittels Laserdiffraktometrie analysiert.

Die Ergebnisse der Messung zeigt Abbildung 7-1

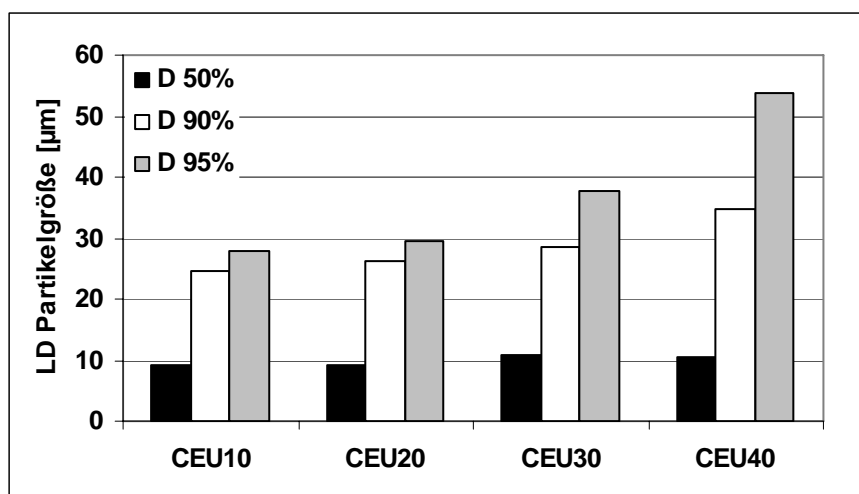


Abbildung 7-1: LD-Partikelgrößen der Polymercompounds hergestellt mit Eudragit L30D gemessen mittels Laserdiffraktometrie.

Es fällt auf, daß die Größe der Hauptpopulation (D 50 %) der Partikel aller hergestellten Chargen nahezu identisch ist. Bei den Pulvern mit 10 % und 20 % Polymeranteil trifft dies auch für die aggregatsensitiven Parameter D 90 % und 95 % zu. Ab einer Polymerkonzentration von 30 % läßt sich jedoch eine deutliche Zunahme größerer Partikel erkennen. Darüber hinaus fiel während der Produktion auf, daß die Pulver eine mit zunehmendem Polymeranteil ansteigende Tendenz aufwiesen, an den Glaswänden des Sprühturmes zu haften. Diese Tatsache führte auch dazu, daß die-

se Versuchsreihe bei einer Polymerkonzentration von 40 % abgebrochen wurde. Die Charge, welche Laktose und Polymer zu gleichen Teilen enthielt, ergab nach der Sprühtrocknung kein feines Pulver mehr. Die Begründung dafür liegt in der Glasübergangstemperatur des Polymers. Diese liegt mit 76°C vierzehn Grad unterhalb der Sprühtemperatur. Auch wenn diese Maximaltemperatur nur kurz auf das Polymer einwirkt, erweichen die Partikel dabei in einem Maße, daß sie aneinander haften, wenn sie aufeinander treffen (Abbildung 7-2). Bei den ersten beiden Chargen ist dieser Effekt nicht so offensichtlich, da die Konzentration von Polymer an der Partikeloberfläche noch zu gering ist.

Aufgrund der geringen Höhe des Sprühturmes ist eine Herabsetzung der Sprühtemperatur nicht möglich, da sonst die verbleibende Restfeuchte im Pulver zu hoch wäre. Trotz der ersten Erfolge wurde Eudragit L30D daher aufgrund der leichteren Verarbeitbarkeit im Laborgerät gegen Aquacoat EC D30 ausgetauscht. Diese Dispersion enthält als Polymer Ethylcellulose, deren Glasübergangstemperatur mit 129°C so weit oberhalb der Produktionstemperatur liegt, daß das beschriebene Problem nicht auftreten sollte.

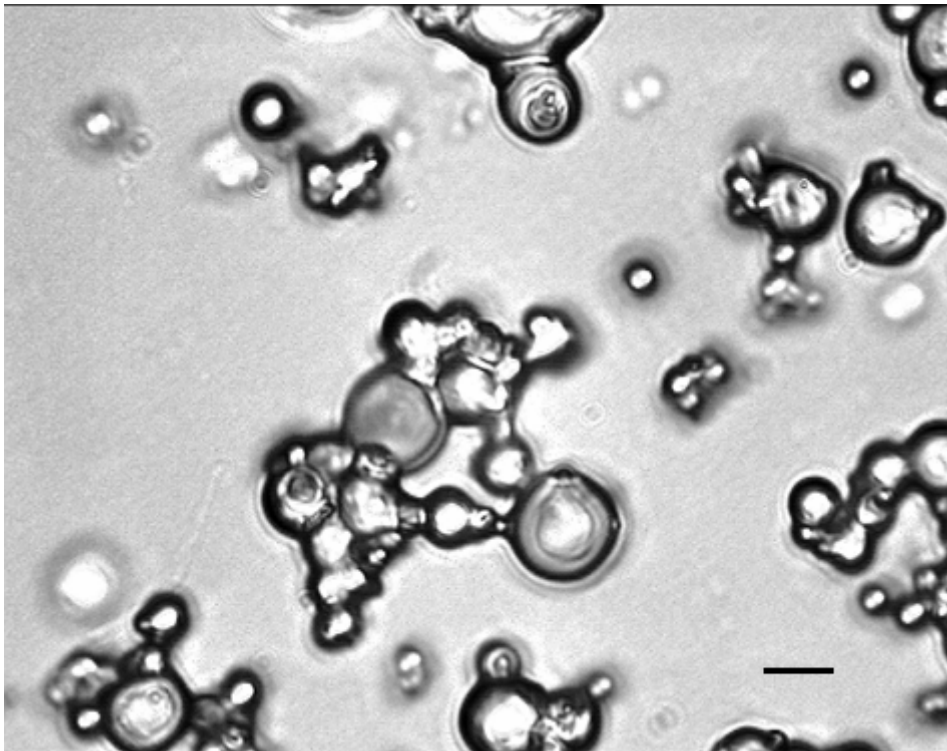


Abbildung 7-2: Lichtmikroskopische Aufnahme von Compoundpartikeln mit einem Polymeranteil von 40 % (Balkenlänge 10µm)

## 7.1.2 Aquacoat EC D30

Aquacoat EC D30 ist eine ebenfalls wäßrige Polymerdispersion mit einem Feststoffgehalt von ca. 30 %. Mit dieser Dispersion wurden analog zu Eudragit L30D verschiedene Polymer-Lactose-Compounds mit steigendem Polymeranteil hergestellt und mittels Sprühtrocknung in ein Pulver überführt. Die Zusammensetzungen der einzelnen Stammdispersionen sind in Tabelle 7-2 aufgelistet.

Tabelle 7-2: Rezepturen der Stammdispersionen zur Herstellung von Polymercompounds mit Aquacoat EC D30 (alle Mengen in [g]).

Charge	% Polymer	Lactose	Aquacoat ECD30 (enthaltenes Polymer)	Wasser
CAQ10	10	54,0	20,0 (6,0)	226,0
CAQ20	20	48,0	40,0 (12,0)	212,0
CAQ30	30	42,0	60,0 (18,0)	198,0
CAQ40	40	36,0	80,0 (24,0)	184,0
CAQ50	50	30,0	100,0 (30,0)	170,0
CAQ60	60	24,0	120,0 (36,0)	156,0
CAQ70	70	18,0	140,0 (42,0)	142,0
CAQ80	80	12,0	160,0 (48,0)	128,0

Die Partikelgrößen der resultierenden Pulver wurden erneut mit Hilfe des Pulvermoduls des Coulter LS230 mittels Laserdiffraktometrie analysiert. Die Ergebnisse dieser Messungen sind in Abbildung 7-3 dargestellt.

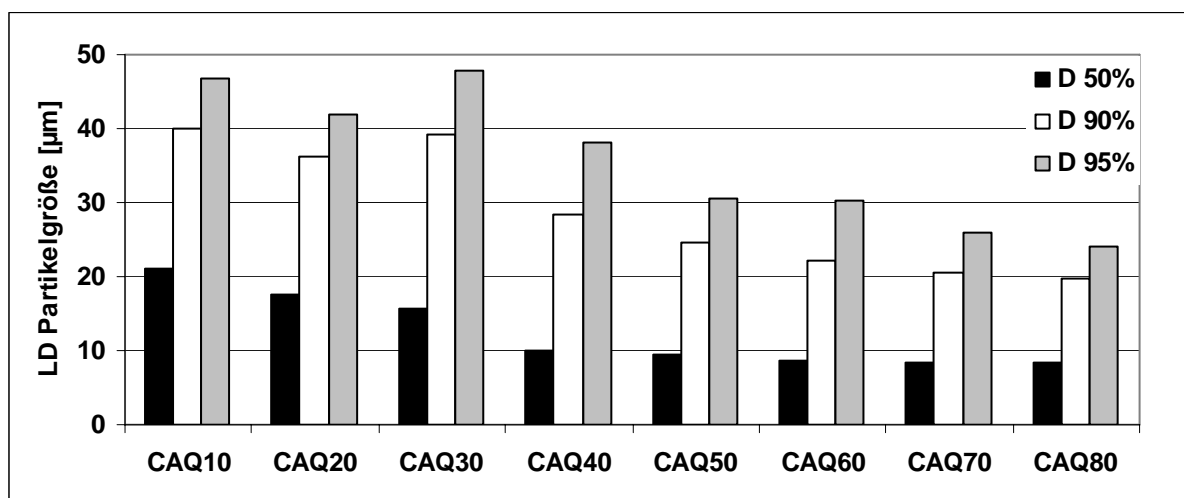


Abbildung 7-3: LD-Partikelgrößen der Polymercompounds hergestellt mit Aquacoat EC D30 gemessen mittels Laserdiffraktometrie.

Es ist deutlich erkennbar, daß die Partikelgröße bei dieser Meßreihe mit zunehmendem Ethylcellulosegehalt abnimmt. Das läßt sich dadurch erklären, daß es beim Zusammentreffen zweier Tröpfchen während der Trocknungsphase aufgrund einer hohen Laktosekonzentration zum Verschmelzen dieser Partikel kommen kann. Dies geschieht analog des Prinzips der aufbauenden Feuchtgranulierung bei der Herstellung eines Krustengranulates. Die an der Oberfläche der Tröpfchen auskristallisierende Laktose bildet Feststoffbrücken zwischen den beiden Partikeln, welche zum vollständigen Zusammenwachsen der Partikel führen können (Abbildung 7-4 Pfeil).

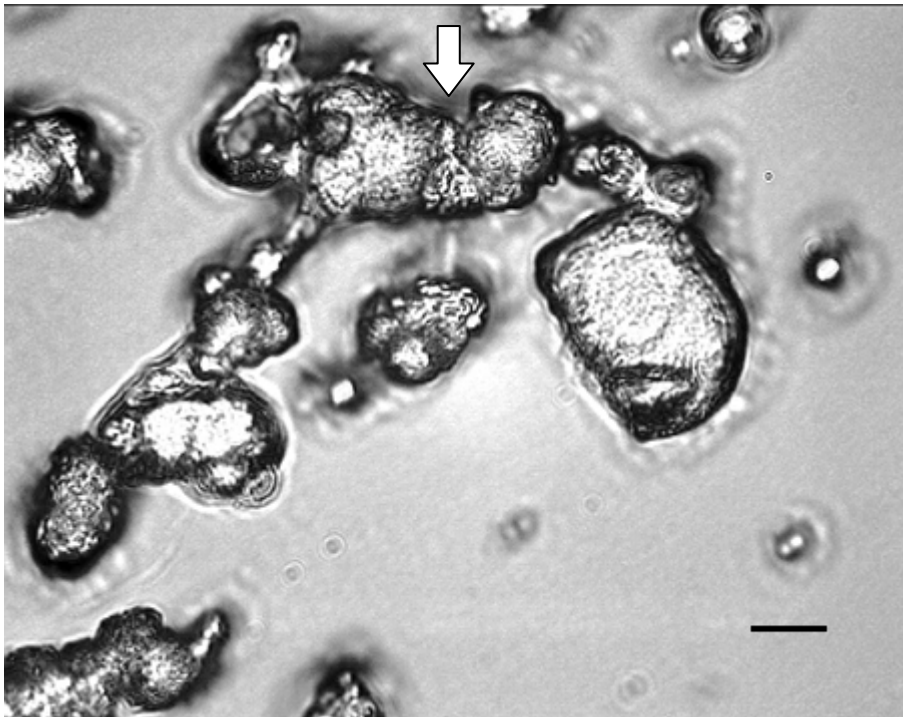
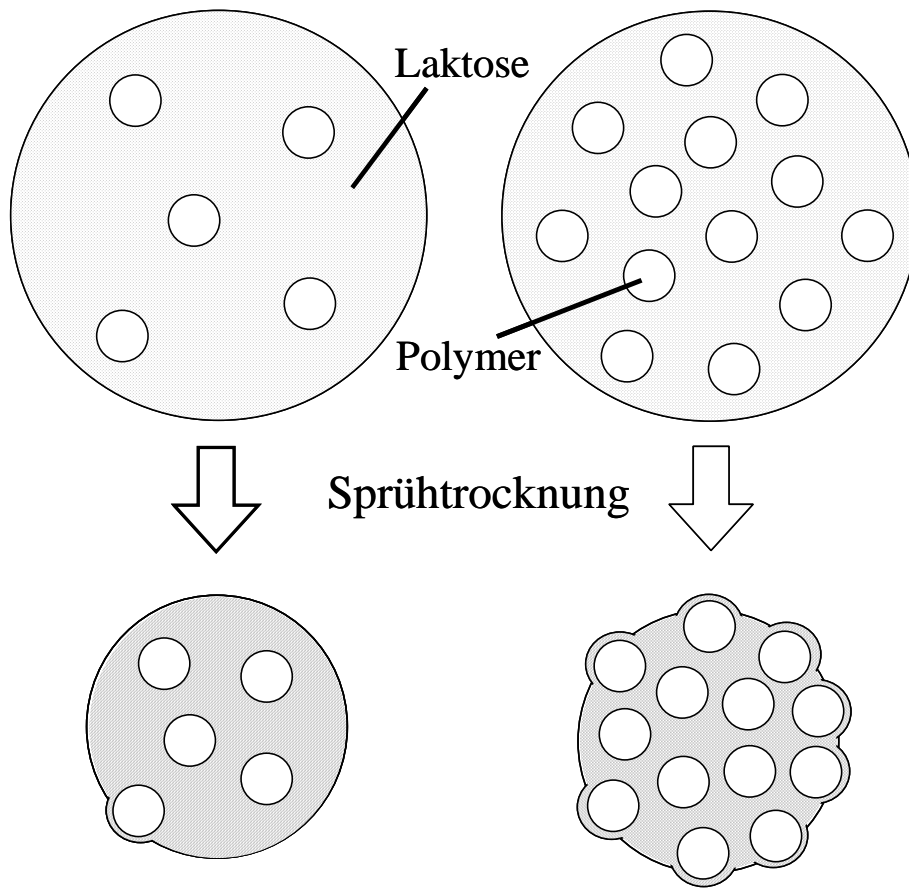


Abbildung 7-4: Lichtmikroskopische Aufnahme von Compoundpartikeln mit einem Laktoseanteil von 80 % (Balkenlänge 10µm)

Mit zunehmendem Polymeranteil sinkt diese Wahrscheinlichkeit, da in den einzelnen Tröpfchen immer weniger Laktose vorhanden ist. An der Tropfenoberfläche befinden sich immer mehr inerte Polymerpartikel, welche die Entstehung von kristallinen Feststoffbrücken aus Laktose behindern. Die Laktose bildet zwar immer noch die kontinuierliche Phase, umgibt aber aufgrund der steigenden Anzahl von Polymerpartikeln diese nur noch in einer dünnen Schicht. Im Inneren der Tröpfchen füllt sie die Zwischenräume zwischen der Ethylcellulose, wodurch die resultierenden Compoundpartikel zusammengehalten werden (Abbildung 7-5 rechts).



**geringe Polymerkonzentration**

**hohe Polymerkonzentration**

Abbildung 7-5: Schematische Darstellung der Sprühtrocknung von Compoundpartikeln mit niedriger und hoher Polymerkonzentration.

Bei einem hohen Polymeranteil kommt es demnach kaum noch zu einem Verschmelzen einzelner Partikel, so daß das resultierende Pulver gleichmäßiger wird und die Partikel eher die Kugelform der Sprühtröpfchen beibehalten, wie man in Abbildung 7-6 erkennen kann.

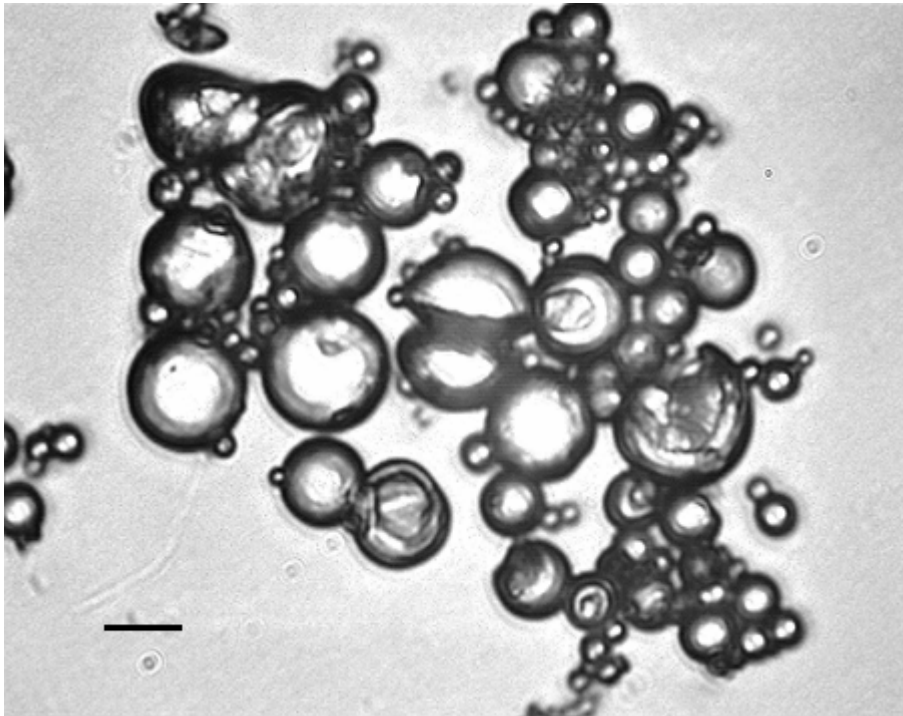


Abbildung 7-6: Lichtmikroskopische Aufnahme von Compoundpartikeln mit einem Laktoseanteil von 30 % (Balkenlänge 10µm)

### 7.1.3 Elektronenmikroskopische Untersuchung der Compounds

Zur Aufklärung der Struktur der einzelnen Compoundpartikel wurden verschiedene Chargen mittels einer Rasterelektronenmikroskopie (REM) untersucht. Dazu wurden die Proben mit einem ca. 10 nm dicken Goldfilm bedampft und anschließend bei 15 keV mit Hilfe eines Mikroskops des Typs Stereoscan S 360 der Firma Cambridge Instruments betrachtet.

Abbildung 7-7 zeigt die Charge CAQ 30 mit 70 % Laktoseanteil bei 1000facher Vergrößerung. Man erkennt, daß es sich ursprünglich um sphärische Partikel handelt, die allerdings, aufgrund von nicht optimalen Trocknungsbedingungen, untereinander Feststoffbrücken aus Laktose ausgebildet haben und so mehr oder weniger miteinander verwachsen sind.

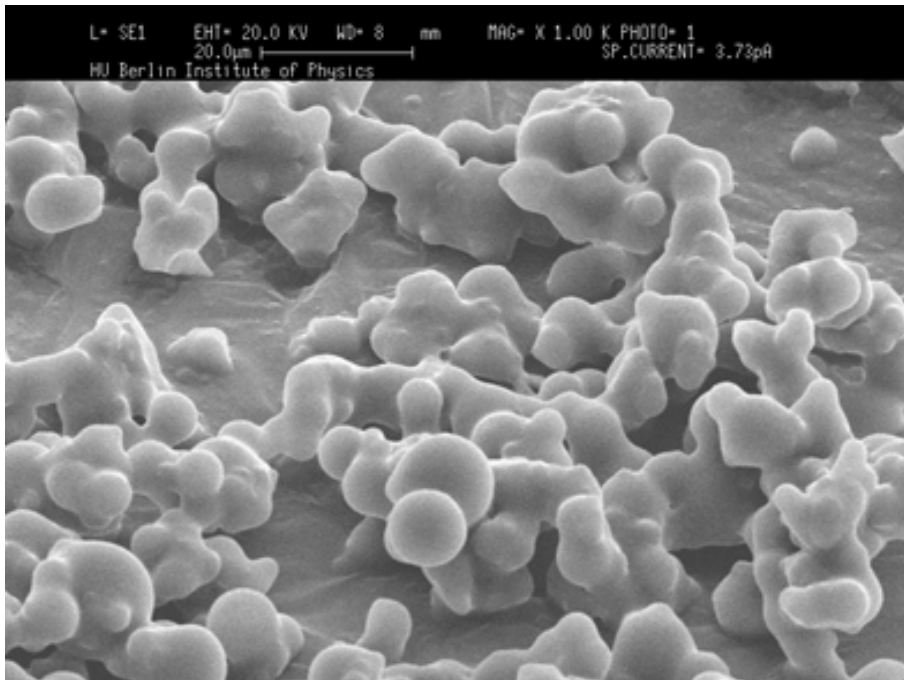


Abbildung 7-7: REM-Aufnahme von Compoundpartikeln mit einem Laktoseanteil von 70 % bei 1000facher Vergrößerung (Charge CAQ 30).

Bei 3000facher Vergrößerung erscheint die Oberfläche der Partikel glatt und einheitlich, verursacht durch den großen Überschuß von Laktose, welche die Polymerpartikel in einer dicken Schicht bedeckt (Abbildung 7-8).

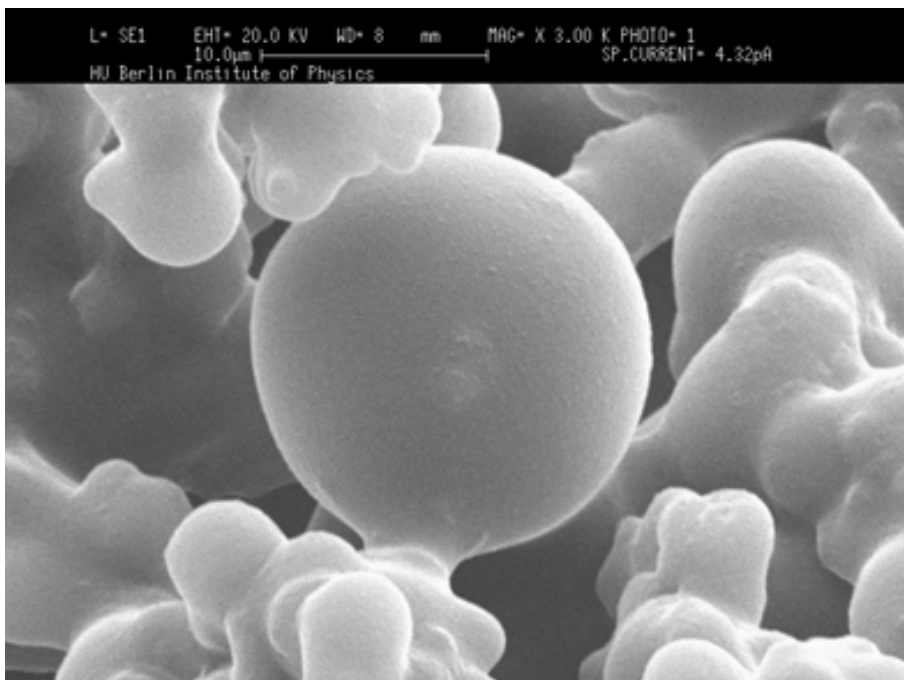


Abbildung 7-8: REM-Aufnahme von Compoundpartikeln mit einem Laktoseanteil von 70 % bei 3000facher Vergrößerung (Charge CAQ 30).



Die Charge CAQ 50 mit einem Polymeranteil von 50 % ist in Abbildung 7-9 bei 1000facher Vergrößerung zu sehen. Man kann deutlich erkennen, daß die einzelnen Partikel nun nicht mehr durch Laktosebrücken miteinander verbunden sind, sondern es sich um separate, kugelförmige Partikel handelt.

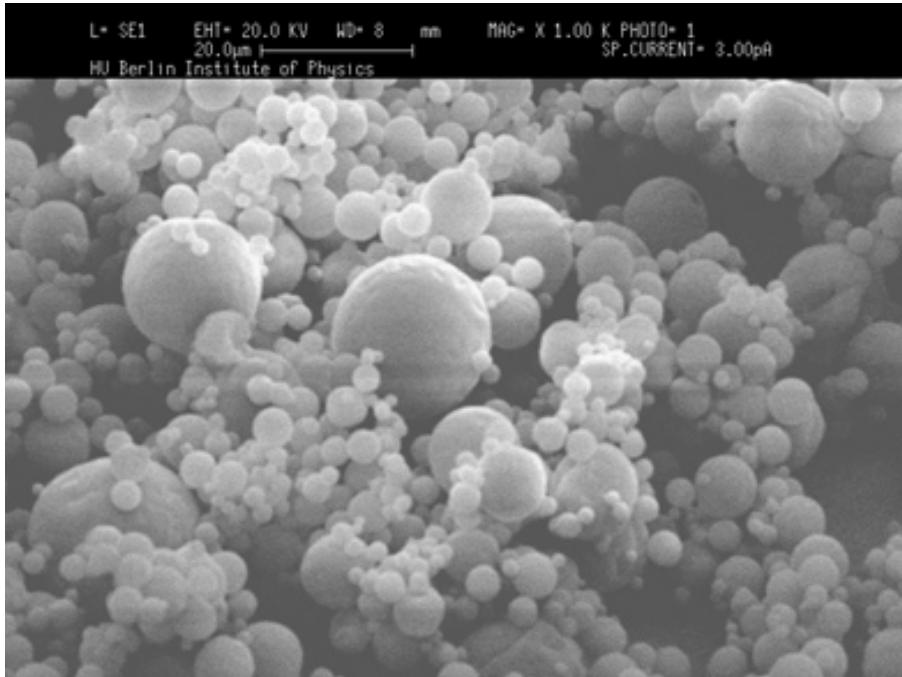


Abbildung 7-9: REM-Aufnahme von Compoundpartikeln mit einem Laktoseanteil von 50 % bei 1000facher Vergrößerung (Charge CAQ 50).

Die Charge CAQ 70 ist in Abbildung 7-10 bei 3000facher Vergrößerung dargestellt. Man kann den sphärischen Charakter der einzelnen Partikel gut erkennen. Hier zeigt sich auch ein weiteres, typisches Merkmal sprühgetrockneter Partikel. Aufgrund der schnellen Verdampfung des Wassers bildet sich zuerst außen, auf der Oberfläche der Tröpfchen, eine feste, kristalline Kruste. Das nun im Inneren eingeschlossene Wasser verdampft jedoch ebenfalls und dehnt sich dabei stark aus. Die dünne, äußere Hülle kann dem Druck nicht standhalten und es entstehen Löcher, durch die der Wasserdampf entweichen kann. Auf diese Weise bilden sich Kugeln mit größeren Hohlräumen in ihrem Inneren und mit einem oder mehreren Löcher in der Oberfläche (gut zu erkennen in der Mitte am unteren Rand des Bildes).

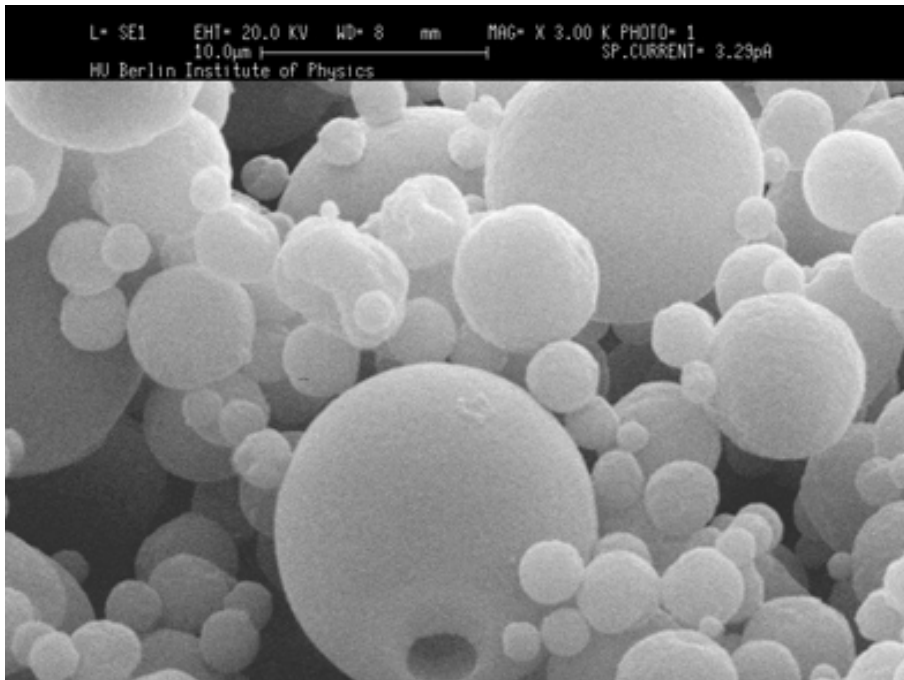


Abbildung 7-10: REM-Aufnahme von Compoundpartikeln mit einem Laktoseanteil von 30 % bei 3000facher Vergrößerung (Charge CAQ 70).

Abbildung 7-11 zeigt die Oberfläche eines Partikels, der nur noch 30 % Laktose enthält, bei 10000facher Vergrößerung. Auffallend sind die kleinen runden Erhebungen in der Laktoseschicht. Diese haben einen ungefähren Durchmesser von 200 nm.

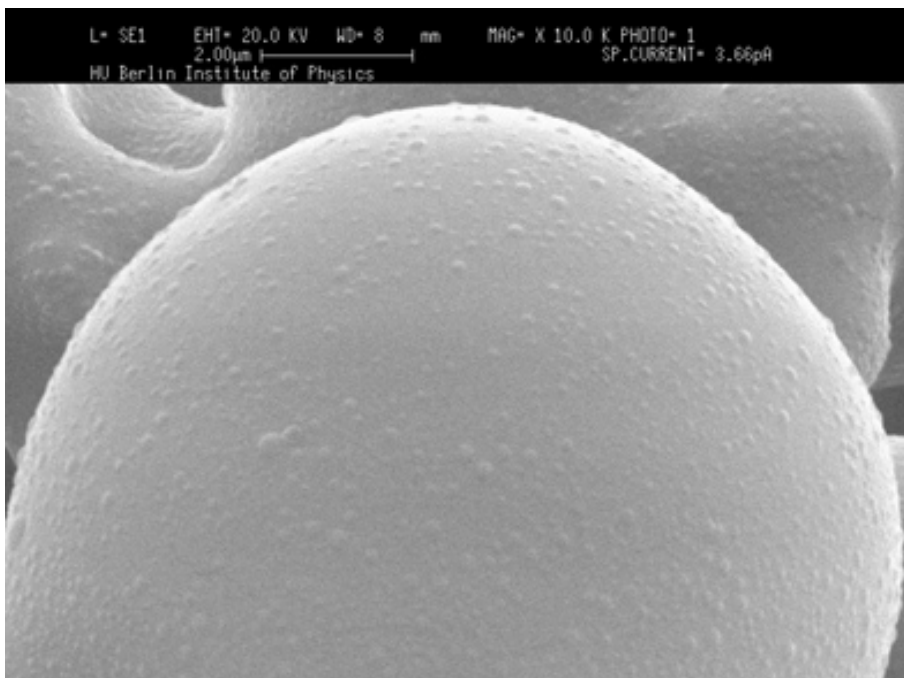


Abbildung 7-11: REM-Aufnahme von Compoundpartikeln mit einem Laktoseanteil von 30 % bei 10000facher Vergrößerung (Charge CAQ 70).

Es liegt die Vermutung nahe, daß es sich hierbei um Polymerpartikel handelt, die in dieser Compound-Formulierung in einer Konzentration von 70 % enthalten sind. Der Anteil an Polymer ist so hoch, daß nicht mehr alle Teilchen im Inneren der Partikel eingeschlossen werden können, sondern sie auch an der Oberfläche sichtbar werden. Ein möglicher Beweis für diese These ist die Größe der Erhebungen. Die in Aquacoat<sup>®</sup> enthaltenen Ethylcellulosepartikel haben einen mittleren Durchmesser von ca. 170 nm. Wenn man bedenkt, daß die Wölbungen der Oberfläche auch von einer dünnen Laktoseschicht bedeckt sind, entspricht ihre Größe genau der der Aquacoat-partikel. Im Hintergrund erkennt man erneut die Hohlkugelstruktur eines anderen Partikels.

## 7.2 Fließeigenschaften von Compounds

Für die Dosiergenauigkeit einzelndosierter Arzneiformen wie Kapseln und Tabletten sind die Fließeigenschaften von Pulvern von großer Bedeutung. Diese lassen sich mit Hilfe der modernen Schüttgutmechanik beschreiben. Danach sind Pulver zwischen den Festkörpern und den Flüssigkeiten einzuordnen. Ihr Fließverhalten ist dadurch gekennzeichnet, daß neben der durch die Schwerkraft und den Druck der darüberliegenden Schichten bedingten, vorwiegend vertikalen Primärbewegung der Teilchen eine Sekundärbewegung auftritt, bei der sich die Partikel zusätzlich drehen, neigen oder kippen und so die eigentliche Beweglichkeit des Gutes erzeugen. Das Fließen von Pulvern unterscheidet sich demnach von dem der Flüssigkeiten dadurch, daß die Teilchenbewegung von der Festkörperreibung beherrscht wird. Bei nicht oder schlecht fließenden Haufwerken müssen durch Hinzufügen von Fließregulierungsmitteln die Pulvertelchen so präpariert werden, daß sie diese Bewegungen ausführen können.

Das Fließverhalten von Pulvern läßt sich auf verschiedene Weise charakterisieren. Während bei der Bestimmung des Böschungswinkels der Übergang vom fließenden zum ruhenden Pulver charakterisiert wird, der von der interpartikulären Gleitreibung beherrscht wird, geht der Fließwinkel aus dem ruhenden Pulver hervor. Zu seiner Bestimmung wird ein Pulverbett geneigt und der Winkel bestimmt, bei dem das Fließen einsetzt. Der Fließwinkel leitet sich also aus der interpartikulären Haftreibung ab. Je kleiner der Winkel ist, bei dem das Pulverbett zu fließen beginnt, desto besser sind die Fließeigenschaften. Ein großer Fließwinkel läßt auf eine hohe Kohäsivität schließen.

## 7.2.1 Bestimmung des Fließwinkels

Da zur Bestimmung des Fließwinkels eine sehr viel kleinere Menge Pulver benötigt wird als bei der Messung des Böschungswinkels, wurden im Rahmen dieser Arbeit die Fließeigenschaften der Compounds mit dieser Methode bestimmt.

Dazu wurde mit Hilfe einer Schablone ein rechteckiges Pulverbett von 35 mm Länge, 20 mm Breite und 3 mm Höhe längs auf der Drehachse einer Glasscheibe positioniert. Diese wurde mittels eines Elektromotors mit einer Geschwindigkeit von 2 Grad pro Sekunde um ihre Mittelachse gedreht. Die Messung wurde beendet, wenn der Hauptteil des Pulverbettes in Bewegung geriet. Anschließend wurde die Messung noch viermal wiederholt und der Mittelwert der fünf Ergebnisse gebildet.

Abbildung 7-12 zeigt die Ergebnisse der Messungen der vier Eudragit-Chargen. Man kann deutlich erkennen, daß die Fließeigenschaften mit steigendem Polymeranteil schlechter werden. Diese Ergebnisse korrelieren mit den Partikelgrößen der einzelnen Chargen. Wie man in Abbildung 7-2 auf Seite 130 erkennen kann, sind die Compoundpartikel gleichmäßig rund geformt. Bei höheren Polymerkonzentrationen kommt es jedoch zu einer Aggregation einzelner Partikel. Aufgrund der sperrigen Formen der Aggregate sind diese nicht mehr in der Lage so gut zu fließen, wie die einzelnen kugelförmigen Partikel.

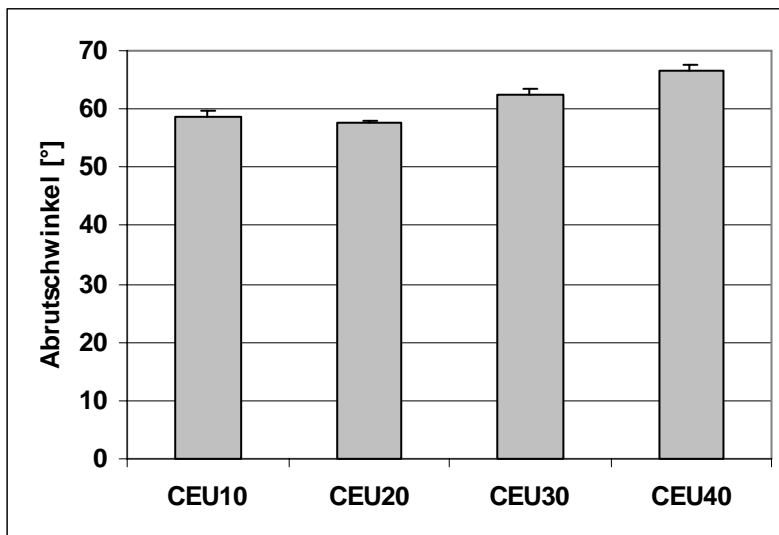


Abbildung 7-12: Fließwinkel von Eudragit L30D Compounds mit einer Polymerkonzentration von 10 % - 40 %.

Die gleichen Messungen wurden mit den acht Ethylcellulosechargen durchgeführt. Abbildung 7-13 zeigt die Ergebnisse dieser Meßreihe. Auch hier korrelieren die Fließeigenschaften der Compoundpartikel mit ihrer Partikelgröße. Die Chargen mit

niedriger Polymerkonzentration enthalten aufgrund von Aggregationsvorgängen noch einige unförmige und sperrige Partikel, die in ihrer Bewegung beim Fließen gehindert sind. Die Chargen mit hohem Polymeranteil bestehen dagegen hauptsächlich aus individuellen, kugelförmigen Partikeln, welche dem Fließen weniger Widerstand entgegenseetzen.

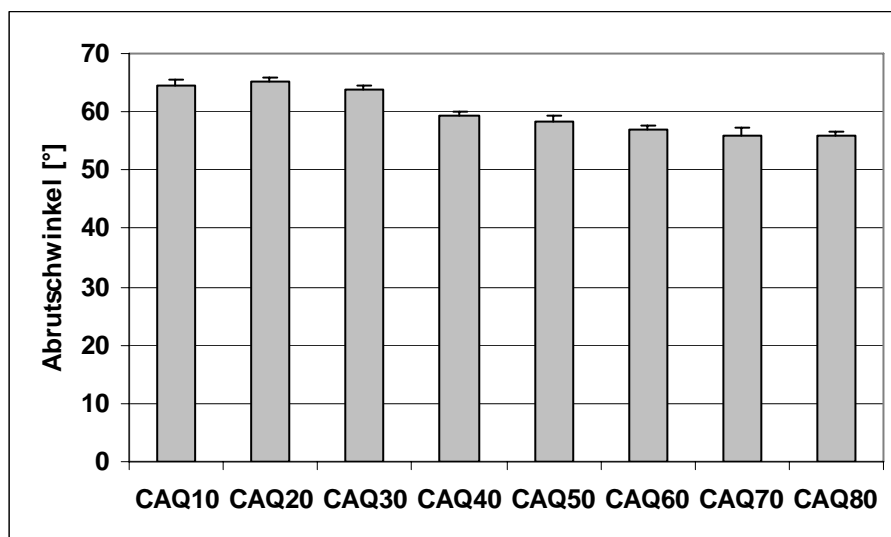


Abbildung 7-13: Fließwinkel von Aquacoat EC D30 Compounds mit einer Polymerkonzentration von 10 % - 80 %.

Um beurteilen zu können, ob Compounds mit diesen Fließeigenschaften für die Direktverpressung geeignet sind, wurde zum Vergleich der Fließwinkel verschiedener, zur Direktverpressung geeigneter Handelspräparate bestimmt. Verwendet wurden eine sprühtrocknete Laktose zur Direkttablettierung, Tablettose 80 und Flowlac 100. Zusätzlich wurde das erstgenannte Laktosepulver gemörsert und anschließend durch ein Sieb mit einer Maschenweite von 100  $\mu\text{m}$  gegeben. Abbildung 7-14 zeigt die Ergebnisse dieser Meßreihe. Es ist klar zu erkennen, daß diese Pulver abgesehen von der gemörserten Laktose deutlich kleinere Winkel aufweisen als die zuvor vermessenen Compounds. Diese hervorragenden Fließeigenschaften ermöglichen eine hohe Dosiergenauigkeit bei der Herstellung von Tabletten ohne die Pulver einer Vorbehandlung wie beispielsweise einer Granulierung unterziehen zu müssen.

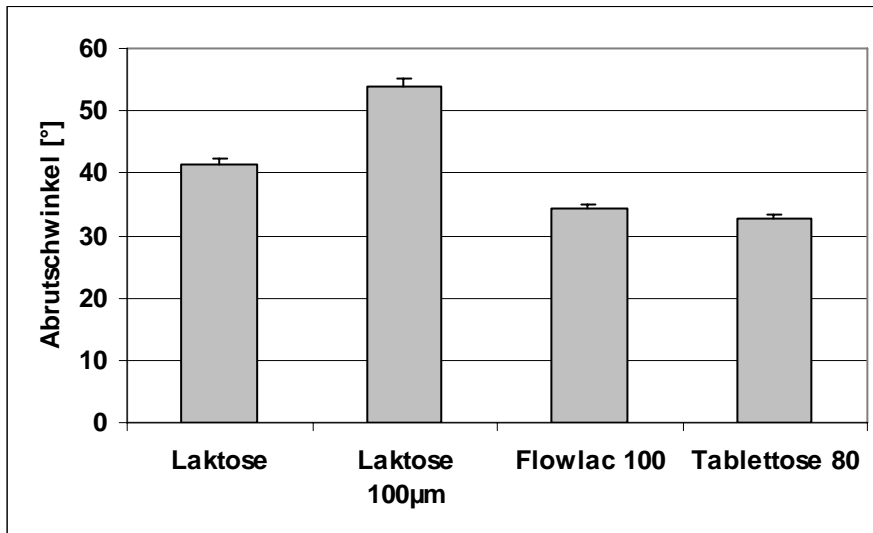


Abbildung 7-14: Fließwinkel von verschiedenen Handelspräparaten zur Direkttablettierung.

Der Unterschied der Fließeigenschaften des Laktosepulvers vor und nach der Zerkleinerung zeigt den Einfluß der Größe der Pulverpartikel auf die hier untersuchten Eigenschaften. Abbildung 7-15 zeigt die Partikelgrößen aller Handelspräparate im Vergleich mit einer Compoundcharge aus Laktose und Ethylcellulose im Verhältnis 50:50 (CAQ50). Die Partikel der Handelspräparate sind alle deutlich größer als die des hier hergestellten Compounds. Das erklärt den großen Unterschied in den gemessenen Fließwinkeln.

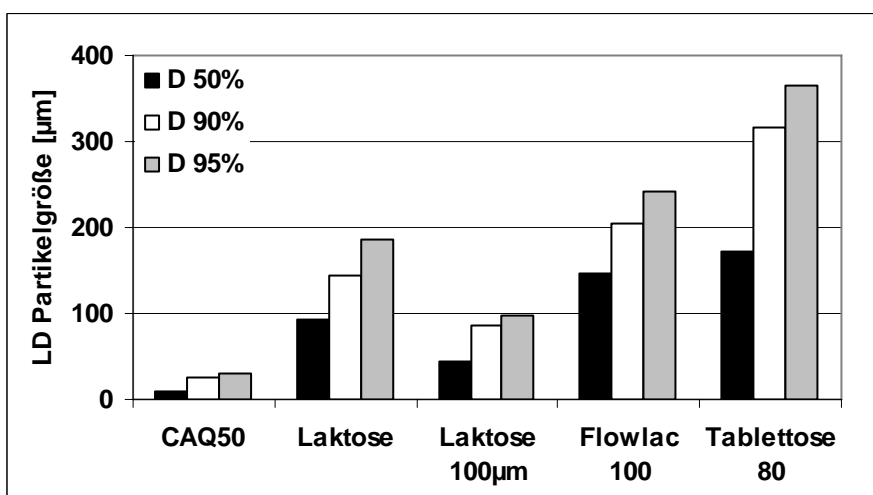


Abbildung 7-15: Partikelgrößen der verschiedenen Laktosehandelspräparate verglichen mit einer Compoundcharge, gemessen mittels Laserdiffraktometrie.

Eine gewisse Menge Feinanteil zugesetzt zu einem grobkörnigen Pulver kann die Fließeigenschaften eines Haufwerks deutlich verbessern. Ist jedoch die Partikelgröße generell sehr klein, kommt es aufgrund der enormen Oberfläche des Pulvers durch eine starke Zunahme der Reibung zu einer Verschlechterung des Fließverhaltens. Durch die Reduktion der Partikelgröße der sprühgetrockneten Laktose auf ca. die Hälfte kam es zu einem Anstieg des Fließwinkels um fast 30 %. Leider ist es mit der im Rahmen dieser Arbeit genutzten Sprühtrocknungsanlage nicht möglich die Tropfengröße während des Sprühens derart zu erhöhen, daß gleichmäßig runde, größere Partikel entstehen. Größere Tropfen brauchen eine längere Zeit, um zu trocknen, folglich benötigen sie eine längere Fallstrecke, diese ist aber in der kleinen Anlage nicht gegeben.

### 7.2.2 Fließregulierungsmittel

Da die Fließeigenschaften der Compounds nicht durch Vergrößerung der Partikel verbessert werden können, sollte nun untersucht werden, inwieweit sich der Fließwinkel durch Zumischung eines Fließregulierungsmittels verkleinern läßt. Diese Hilfsstoffe verbessern die Fließeigenschaften von Haufwerken aufgrund vielfältiger Mechanismen. Beispielsweise lagern sie sich in die Unebenheiten der Partikel ein und vermindern dadurch deren Oberflächenrauheit, sie separieren die Teilchen durch Adsorption an deren Oberfläche oder setzen die Adhäsionskräfte zwischen den Partikeln durch Aufnahme der Oberflächenfeuchte herab. Fließregulierungsmittel müssen dem Schüttgut in optimaler Konzentration zugesetzt werden, da es bei zu hoher Hilfsstoffmenge wieder zu einer Fließverschlechterung des Haufwerkes kommt.

Zur Untersuchung des Einflusses von Fließregulierungsmitteln auf die Fließeigenschaften von Compounds wurden zwei Chargen mit unterschiedlichen Polymeren ausgewählt (CEU20 und CAQ50), denen verschiedene Konzentrationen von Aerosil 200 zugemischt wurden, um jeweils das Optimum der zugesetzten Hilfsstoffkonzentration zu bestimmen. Von den verschiedenen Mischungen wurde wie oben beschrieben der Fließwinkel bestimmt. Abbildung 7-16 zeigt die Ergebnisse dieser Meßreihe. Man kann deutlich erkennen, daß die anfangs unzureichenden Fließeigenschaften durch den Zusatz eines Fließregulierungsmittels stark verbessert werden konnten. Für die Charge, die jeweils zu 50 % aus Ethylcellulose und Laktose besteht, konnte bei einem Zusatz von 0,5 % Aerosil 200 ein Fließwinkel von 41,2° bestimmt werden. Die zweite Charge aus 20 % Eudragit® und 80 % Laktose zeigte bei einer Aerosil 200 Konzentration von 0,75 % einen Fließwinkel von 40,6°.

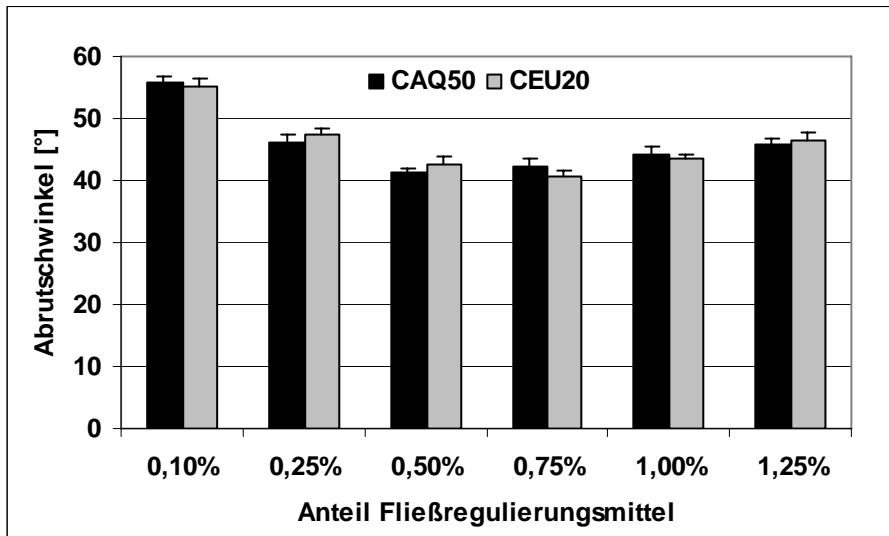


Abbildung 7-16: Abrutschwinkel zweier Compounds mit verschiedenem Zusatz von Fließregulierungsmittel (Aerosil 200).

Mit Hilfe von Fließregulierungsmitteln läßt sich die Fließfähigkeit der Compounds trotz der produktionsbedingten geringen Partikelgröße stark erhöhen. Mit optimiertem Aerosil 200 Zusatz liegt sie beinahe in dem Bereich, indem sich auch zur Direkttablettierung geeignete Handelspräparate befinden. Dieses Ergebnis ist für die weitere Entwicklung der Compounds sehr wichtig, da die Pulver ohne Granulierung oder ähnlich Maßnahmen zur Direkttablettierung eingesetzt werden sollen.

### 7.3 Herstellung von Compounds mit Ethylcellulose-SPN

Nachdem gezeigt werden konnte, daß das Konzept der Compound-Herstellung mit Hilfe von handelsüblichen Polymerdispersionen erfolgreich umgesetzt werden kann, sollte im nächsten Schritt die Eignung der durch Hochdruckhomogenisation erhaltenen Ethylcellulose SPN-Dispersionen (s. Kapitel 5) überprüft werden.

Zunächst stellte sich dabei die Frage, ob sich die deutlich größeren SPN-Partikel (mittlerer Durchmesser ca. 2 µm) während des Sprühprozesses analog verhalten und als innere Phase in den Compoundpartikeln dispergiert vorliegen. Auch sollte die Größe der erhaltenen Compoundpartikel verglichen werden, da diese in Bezug auf das Fließverhalten des pulverförmigen Endproduktes wie bereits erläutert durchaus große Relevanz hat.



Im ersten Schritt wurde ein Ethylcellulose / Laktose Verhältnis von 30 : 70 gewählt (ECNS30). Dazu wurde eine Dispersion nach der Rezeptur ECK1 hergestellt (Ethylcellulose 10,0 %, Kaliumoleat 1.3 %) und unter Kühlung über 20 Zyklen bei 1500 bar homogenisiert. Der mittlere Partikeldurchmesser (D 50 %) lag nach der Produktion bei 1,9 µm und die größten enthaltenen Partikel waren 5,7 µm groß (D 99 %).

Die Prozeßparameter für die Sprühtrocknung wurden analog denen in Kapitel 7.1.2 gewählt. Die resultierende Partikelgröße der Compoundpartikel betrug für die Hauptpopulation 10,1 µm (D 50 %) und für die größeren Partikel 25,8 µm (D 90 %) und 30,0 µm (D 95 %). Somit waren diese Compoundpartikel entgegen den Erwartungen trotz der deutlich größeren Polymer-SPN wesentlich kleiner als die entsprechend hergestellten mit 30 % Ethylcellulose aus Aquacoat (CAQ30). Sie lagen dagegen im Bereich der Chargen CAQ50 und CAQ60, was darauf hindeutet, daß es trotz der relativ hohen Laktosekonzentration nicht zur Ausbildung von Laktosebrücken zwischen den Partikeln kam. Aufgrund der Größe der verarbeiteten Polymerpartikel konnten diese wahrscheinlich nicht optimal von der Laktose eingeschlossen werden, so daß an der Partikeloberfläche mehr Polymer vorhanden war.

Bei der Bestimmung des Fließverhaltens zeigte sich, daß die SPN-Compoundpartikel wegen ihrer geringeren Größe eine ähnlich schlechte Fließfähigkeit besaßen wie die aggregierten Partikel der Charge CAQ30. Es konnte für die Charge ECNS30 ein Fließwinkel von 63° bestimmt werden. Durch Zusatz von Aerosil ließ sich dieser Wert lediglich auf 50° verbessern (0,75 % Aerosil 200) und lag damit beinahe 10° unterhalb der optimierten Ergebnisse der anderen Chargen. Das legte die Vermutung nahe, daß entweder die Form der Compoundpartikel oder aber ein höherer Polymeranteil in der Oberfläche das schlechte Fließverhalten verursacht.

Die elektronenmikroskopischen Aufnahmen der erhaltenen Compoundpartikel (Abbildung 7-17, Abbildung 7-18) geben weiteren Aufschluß bezüglich dieser Fragestellung. Sowohl die Größe als auch die Kugelform der Einzelpartikel sind durchaus derjenigen der Aquacoat Charge CAQ 50 in Abbildung 7-10 mit gutem Fließverhalten vergleichbar. Wie bereits anhand der Größenmessungen postuliert, sind auch keine Laktosebrücken erkennbar, die ein Fließen negativ beeinflussen könnten.

Es wird jedoch sofort deutlich, daß die Oberflächenstruktur der Partikel im Unterschied zu allen mittels Aquacoat<sup>®</sup> hergestellten Compoundpartikeln starke Unebenheiten aufweist. Es ist daher offensichtlich, daß die Größe und Struktur der Ethylcellulose-SPN während der kurzen Trocknungsphase des Sprühvorganges einen erheblichen Einfluß auf die entstandenen Compoundpartikel ausüben.

Während sich die Aquacoat-Partikel im Größenbereich von 180 nm problemlos in die auskristallisierende Laktose integrieren lassen und bei höherer Konzentration nur als entsprechend kleine Erhebungen an der Oberfläche erkennbar werden, behindert die Größe der SPN ein ebenmäßiges Auskristallisieren der Laktose. Berücksichtigt man

die Größe der Compoundpartikel kann die Anzahl der eingeschlossenen SPN-Partikel hier lediglich im einstelligen Bereich liegen.



Abbildung 7-17: REM-Aufnahme von SPN-Compoundpartikeln mit einem Laktoseanteil von 70 % bei 3000facher Vergrößerung (ECNS 30).

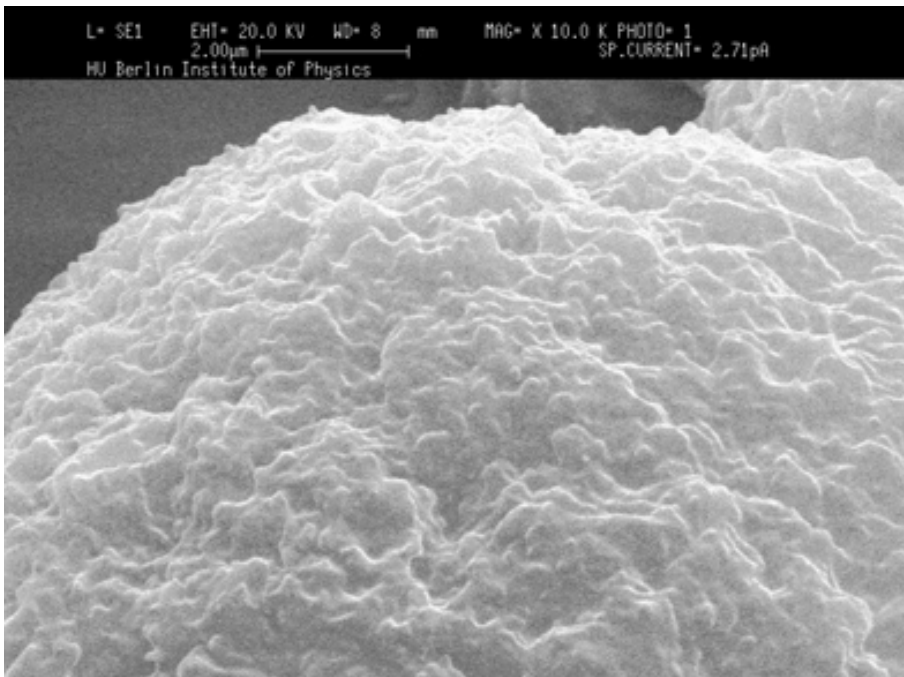


Abbildung 7-18: REM-Aufnahme von SPN-Compoundpartikeln mit einem Laktoseanteil von 70 % bei 10000facher Vergrößerung (ECNS 30).

Die schlechte Fließfähigkeit ist durch die stark zerklüftete Oberfläche, die selbst durch den Einsatz entsprechender Fließmittel nicht ausgeglichen werden kann, sehr gut zu erklären. Eine weitere Steigerung der Polymerkonzentration erschien in Anbetracht der beschriebenen Resultate nicht sinnvoll.

### **7.4 Zusammenfassung der Ergebnisse**

Zusammenfassend läßt sich an dieser Stelle festhalten, daß die Herstellung von wirkstofffreien Compounds prinzipiell sowohl mit den handelsüblichen Eudragit<sup>®</sup>- und Aquacoat<sup>®</sup>- als auch mit der durch Hochdruckhomogenisation erhaltenen Ethylcellulose-SPN-Dispersion möglich ist. Hinsichtlich eines optimierten Fließverhaltens ist jedoch eine möglichst geringe Polymer-Partikelgröße anzustreben. Die potentielle Integration von Wirkstoff-Nanosuspensionen in Compounds wurde daher im Folgenden unter Verwendung der Aquacoat-Dispersionen untersucht.