

## 2 Technologische Grundoperationen

Heike Bunjes

Vom Handwerk kann man sich zur Kunst erheben, vom Pfusche nie!

Goethe

### 2.1 Zerkleinern

#### 2.1.1 Allgemeines

Die meisten Wirk- und Hilfsstoffe für die Arzneiformung lassen sich erst nach Zerkleinerung verwenden. Die Teilchen- bzw. Korngröße ist mitbestimmend für die Homogenität und für die optimale Wirkung und Reizlosigkeit der Arzneimittel. Für manche Arzneiformen, wie z. B. Inhalationsaerosole, ist das Einhalten einer bestimmten Teilchengröße Voraussetzung für das Erreichen des Wirkortes. Auch Drogen müssen zunächst zerkleinert werden, um bei Auszügen eine möglichst quantitative Gewinnung der Inhaltsstoffe zu sichern. Grundsätzlich ist die Zerkleinerung mit einer Oberflächenvergrößerung verbunden, die einen großen Einfluss auf z. B. biopharmazeutische Parameter wie Freisetzung oder Resorption haben kann.

#### 2.1.2 Mechanismen der Zerkleinerung

Das Ausmaß der Zerkleinerung eines Guts wird durch den Zerkleinerungsgrad definiert:

$$Z = \frac{d_0}{d_1}$$

Gleichung 2.1

| Z Zerkleinerungsgrad |  $d_0$  Ausgangskorngröße |  $d_1$  Korngröße nach der Zerkleinerung

Die Teilchenzerkleinerung wird durch Druck-, Schlag-, Reibungs-, Prall- und Scherkräfte erreicht. Welcher Mechanismus am effektivsten zur Zerkleinerung führt, hängt von den Eigenschaften des Materials, v. a. von seiner Härte und Elastizität ab. Unter Einwirkung der Zerkleinerungskräfte wird das Material zunächst elastisch bzw. plastisch verformt, bis es beim Überschreiten einer bestimmten Kraft zum Bruch kommt. Feststoffpartikel weisen meist verschiedene Schwachstellen wie z. B. Versetzungen im Kristallgitter oder Risse auf (► Kap. 3.2.1), an denen Brüche bevorzugt vorkommen. Die Anzahl

geeigneter Schwachstellen nimmt mit zunehmender Zerkleinerung ab, sodass mit steigendem Zerkleinerungsgrad immer mehr Energie für eine weitere Korngrößenreduktion benötigt wird. Auch beim Vermahlen von Granulaten treten Brüche zunächst immer an Schwachstellen auf, hier also v. a. an Bindemittel- und Feststoffbrücken zwischen den Einzelpartikeln.

Von der gesamten zur Zerkleinerung eingesetzten Energie wird nur die Arbeit zur Neubildung von Oberflächen als Oberflächenenergie im zerkleinerten Gut gespeichert, der Rest wird als Wärme abgegeben. Um den Energiebedarf der Zerkleinerung möglichst klein zu halten, sollte

- Sprödbbruch angestrebt werden, d. h. das Material sollte sich möglichst wenig elastisch verformen lassen (ggf. Kaltmahlung);
- der Feinanteil vor und möglichst auch während der Zerkleinerung abgetrennt werden;
- ein hoher Zerkleinerungsgrad durch stufenweises Zerkleinern und Klassierung realisiert werden und
- das Gut nur so fein wie notwendig vermahlen werden.

#### 2.1.3 Arten der Zerkleinerung

Neben der überwiegend angewandten **Trockenmahlung** kann das Material auch unter Zusatz von Flüssigkeiten (Nassmahlung) bzw. bei tiefen Temperaturen (Kaltmahlung) zerkleinert werden.

**Nassmahlung.** Das zu zerkleinernde Gut wird mit einer Flüssigkeit versetzt, in der es unlöslich ist, und dann einer geeigneten Behandlung unterzogen. Bevorzugt werden Flüssigkeiten mit hoher Polarität wie Wasser oder Alkohole. Gegebenenfalls ist der Zusatz von oberflächenaktiven Stoffen notwendig. Durch die Nassmahlung kann die Mahleffektivität durch bessere Übertragung der Scherkräfte deutlich erhöht und damit die erreichbare Korngröße reduziert werden. Ein weiterer Vorteil ist die Verringerung der Energie der neu

▣ **Tab. 2.1** Leistungsfähigkeit von Zerkleinerungsmaschinen (Aufgrund der unterschiedlichen Bauarten der einzelnen Mühltentypen und der Abhängigkeit des Zerkleinerungsgrades vom Gut sind die Angaben der Feinheit als Richtwerte aufzufassen.)

Zerkleinerungsmaschinen	Prinzip	Feinheit des Produkts
Schneidmühlen	Rotierende Messer	20–0,25 mm
Walzenbrecher, -mühlen	Reibung, Druck	10–1 mm
Hammermühlen	Prall, Schlag	2–0,3 mm
Scheibenmühlen	Reibung, Scherung	5–0,1 mm
Kugelmühlen	Reibung, Druck, Schlag	2–0,001 mm
Stiftmühlen	Prall, Schlag	500–20 µm (teilw. bis 5 µm)
Mörsermühlen	Druck, Reibung	100–10 µm
Luftstrahlmühlen	Prall, Reibung	100–< 1 µm
Kolloidmühlen	Reibung, Scherung	30–< 1 µm

geschaffenen Oberflächen durch Lösungsmitteladsorption, die Abnahme der Agglomerationstendenz, geringere Wärmebelastung des Guts sowie verminderte Oxidation an den Bruchflächen. In der Regel muss die Dispergierflüssigkeit nach dem Mahlen wieder aus dem Gut entfernt werden, was jedoch zur Reagglomeration beim Trocknen führen kann.

**Kaltmahlung.** Hier erfolgt die Zerkleinerung bei tiefen Temperaturen. Mit abnehmender Temperatur steigt die Sprödigkeit eines gegebenen Stoffs, sodass Brüche leichter entstehen. Die Kaltmahlung wird v. a. bei Stoffen mit niedrigem Schmelzpunkt bzw. beim Vermahlen von Stoffen angewandt, die zur Bildung von Eutektika (►Kap. 3.2.5) neigen. Kondensation von Luftfeuchte auf dem Mahlgut sollte vermieden werden.

### 2.1.4 Probleme bei der Zerkleinerung

Bei der Trockenmahlung kommt es meistens zu einer Wärmebelastung des Guts, die z. B. zu Modifikationsumwandlungen führen kann. Eine starke Zerkleinerung verschlechtert durch erhöhte Agglomerationstendenz das Fließverhalten des Pulvers. Aufgrund der großen Oberfläche weisen stark zerkleinerte Stoffe meist eine erhöhte Reaktivität auf, die zu einem Abbau empfindlicher Stoffe führen kann.

Bei der Trockenmahlung von organischen Stoffen, wie z. B. stärkehaltigen Produkten, besteht die Gefahr einer Staubexplosion durch elektrostatische Aufladung der Partikeloberflächen. Wesentliche Einflussfaktoren sind Partikelgröße und Feststoffkonzentration in der Luft. Zur Vermeidung einer Staubexplosion können die Mühlen mittels Einbau elektrostatischer Ableitungen geerdet oder ein Inertgas zugesetzt werden, um den Sauerstoffgehalt der Luft abzusenken. Bei der Nass-

mahlung gibt es durch die Bindung des Feinanteils des Mahlguts die Gefahr der Staubexplosion nicht mehr.

Um eine Kontamination des Mahlguts durch Verschleiß bzw. Abrieb von den verwendeten Mühlen zu vermeiden, sollten die Mahlwerkzeuge immer mindestens einen Grad nach der Mohs'schen Härteskala härter als das Mahlgut sein (►Kap. 3.2.6).

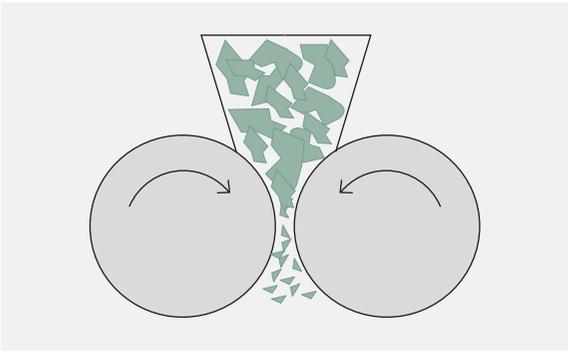
### 2.1.5 Geräte zur Zerkleinerung

Im Rezepturmaßstab bedient man sich zur Zerkleinerung oft manueller Methoden, z. B. der Reibschale und des Pistills. Drogen lassen sich mithilfe von Stampfmörsern oder, sofern sie nicht zu hart sind, mit Stampf-, Wiege- oder Rollenmessern zerkleinern. Zur Zerkleinerung von Frischpflanzen oder Kräuterdrogen dienen Kräuterschneidmesser. Sollen größere Mengen zerkleinert werden, bieten sich verschiedene maschinelle Zerkleinerungsgeräte wie z. B. Mühlen an.

Welche Zerkleinerungsgeräte im Einzelfall zur Anwendung kommen sollten, hängt von der Menge und von den physikalischen Eigenschaften (Härte, Elastizität, Klebrigkeit) des Materials, von der Stückgröße des Ausgangsmaterials und von der gewünschten Teilchengröße des Endprodukts ab. Je nach dem zu erzielenden Zerkleinerungsgrad können Geräte zur Grob-, Mittel- und Feinzerkleinerung unterschieden werden (▣Tab. 2.1).

### Walzen- und Backenbrecher

Backenbrecher eignen sich v. a. zur Zerkleinerung harter bis mittelharter Stoffe. Der Mahlraum ist meist trichterförmig ausgebildet; die Spaltweite des Produktaustrags lässt sich in Abhängigkeit von der gewünschten Feinheit des Produkts einstellen. Die Zerkleinerung erfolgt v. a. durch Druckbeanspruchung zwischen



● Abb. 2.1 Walzenbrecher

einem feststehenden und einem beweglichen Brech-arm.

Beim Walzenbrecher (● Abb. 2.1) wird das Mahlgut zwischen zwei oder mehrere gegenläufig rotierende Walzen gepresst, wobei die Oberfläche der Walzen unterschiedlich gestaltet sein kann (glatt, gezahnt usw.). Die Zerkleinerung erfolgt durch Druck und Reibung, bei unterschiedlichen Walzengeschwindigkeiten auch durch Scherung. Für die Grobzerkleinerung ist die Oberfläche der Walzen mit Nocken, Zähnen oder anderen Brechorganen ausgestattet. Für die Feinzerkleinerung werden Walzen mit glatter Oberfläche eingesetzt (s. a. Dreiwalzenstuhl, ► Kap. 15.4.2).

### Mörsermühle

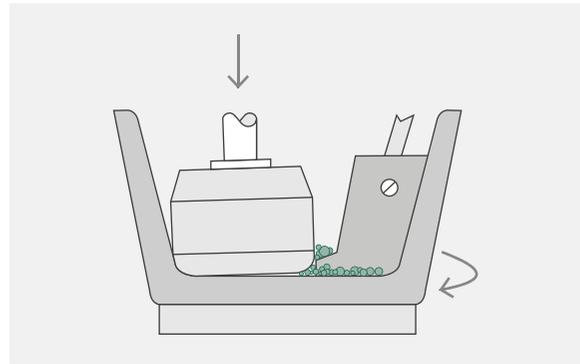
In Mörsermühlen (● Abb. 2.2) wird das Mahlgut zwischen den rauen Oberflächen von Reibschale und Pistill zerrieben. Die Relativbewegung zwischen Schalenwand und Pistill wird meist durch Rotation der Reibschale erreicht. Um das Gut in der Mahlzone zu halten, ist ein ständiges Abkratzen des an der Wandung anhaftenden Pulvers notwendig. Dies geschieht durch einen Abschaber, der auch für die Durchmischung des Mahlguts sorgt.

### Scheibenmühlen

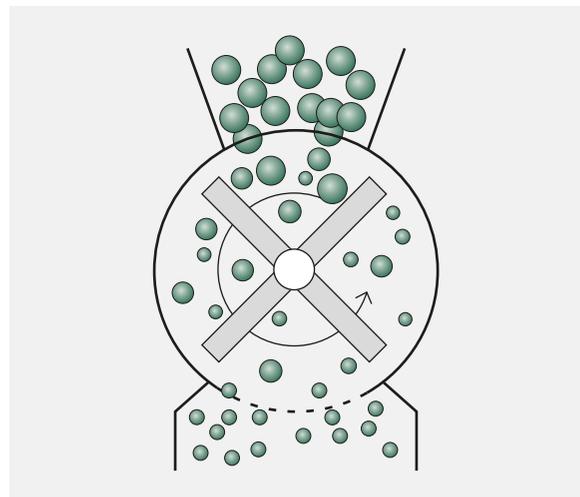
Diese Mühlen werden zur Zerkleinerung elastischer bzw. fasriger Stoffe verwendet. Die Zerkleinerung erfolgt im Spalt zwischen zwei Scheiben, von denen eine feststeht (**Stator**) und die andere mit hoher Geschwindigkeit rotiert (**Rotor**). Beide Scheiben können glatt oder mit Rippen, Nuten oder Zähnen besetzt sein. Der Scheibenabstand ist je nach gewünschter Korngröße einstellbar. Bei niedrigen Umdrehungsgeschwindigkeiten erfolgt die Zerkleinerung v. a. durch Druck- und Scherkräfte, bei höheren Geschwindigkeiten zusätzlich durch Schlagbeanspruchung.

### Schlag- und Prallmühlen

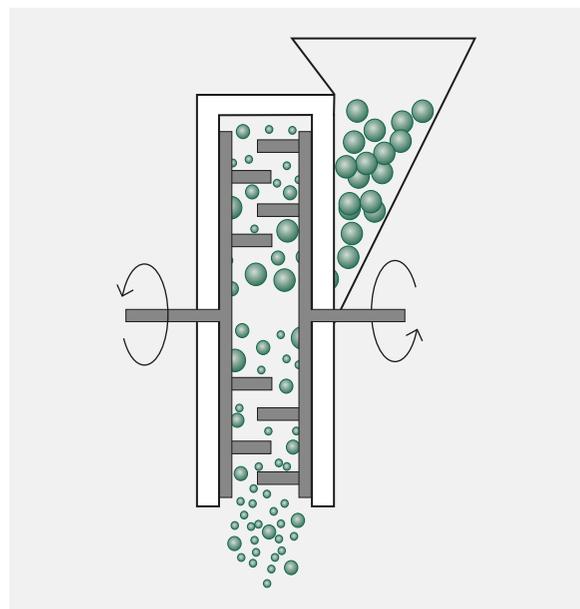
Durch schnell rotierende Schlagbalken, -kreuze oder -stifte im Mahlraum wird das Gut gegen das Mühlengehäuse geschleudert. Die Zerkleinerung erfolgt v. a.



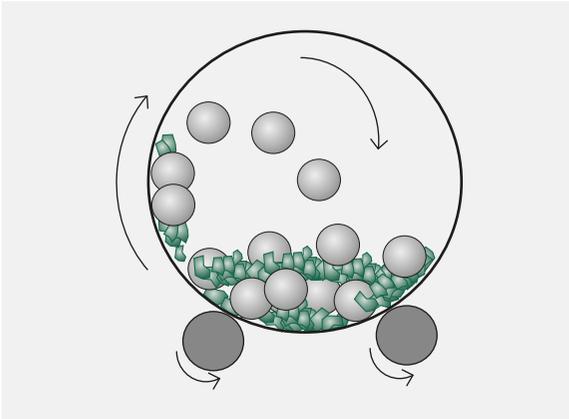
● Abb. 2.2 Mörsermühle



● Abb. 2.3 Hammermühle



● Abb. 2.4 Stiftmühle



● Abb. 2.5 Kugelmühle

durch Prall. Die Effektivität der Mahlung ist umso größer, je schneller das Schlagwerkzeug rotiert und je höher die Dichte der Substanz ist. Das entstehende Feingut kann peripher durch Siebe ausgetragen werden.

**Hammermühlen** (● Abb. 2.3) tragen als Mahlwerkzeuge am Rotor pendelnd aufgehängte oder feststehende Hämmer. Bewegliche Hämmer, die durch die Fliehkraft im Betrieb radial nach außen gerichtet sind, haben den Vorteil, dass sie bei schwer oder nicht mahlbarem Gut ausweichen können (Überlastungsschutz). Häufig sind die Mühlen mit einem Siebrost zur Austragung des Feinguts und der oberen Begrenzung der Produktkorngröße ausgestattet.

Die **Stiftmühle** (● Abb. 2.4) besteht aus zwei vertikal angeordneten Stiftträgern aus Metall, die jeweils eine größere Anzahl konzentrisch angeordneter Schlagstifte tragen. Die Stiftträger rotieren gegenläufig mit hoher Geschwindigkeit, wodurch das Zerkleinerungsgut nach außen durch die Stiftreihen geschleudert wird und v. a. durch Prall und Schlag zerkleinert wird. Der Abstand der beiden Stiftträger ist in Abhängigkeit von der Feinheit des Auftrageguts und der gewünschten Endkorngröße einstellbar.

### Kugelmühlen

In den mehr oder weniger zylindrischen Mühlengefäßen wird das Gut durch rollende und/oder fallende Kugeln zerkleinert. Die Kugeln können aus Stahl, Hartporzellan oder Achat bestehen. Das Prinzip dieses Mühlentyps kann am besten an einer **horizontal gelagerten Kugelmühle** (● Abb. 2.5) dargestellt werden. Durch die Rotation der Mahlkammer werden die Kugeln ein Stück an der Mahlkammerwand mitgenommen, bis sie durch ihr Eigengewicht wieder auf das Mahlgut zurückfallen. Diese fallende Bewegung der Kugeln bei höheren Umdrehungszahlen führt zu einer größeren Zerkleinerung als das „Verreiben in der Kugelschlepe“ bei geringeren Umdrehungszahlen. Zur größeren Zerkleinerung werden bevorzugt größere, schwerere Kugeln eingesetzt. Für die Fein- und Feinstzerklei-

nerung werden viele kleinere Kugeln verwendet. Ab einer kritischen Drehzahl bleiben die Mahlkörper aufgrund der Zentrifugalkraft an der Mühlenwand haften, sodass keine Mahlung mehr möglich ist.

Bei der kritischen Drehzahl  $n_{krit}$  ist die auf die Kugeln wirkende Zentrifugalkraft ( $F_Z$ ) genauso groß wie die Gewichtskraft ( $F_G$ ) der Kugeln:

$$F_Z = m \cdot (2\pi n)^2 \cdot \frac{D}{2} \quad \text{gleich} \quad F_G = m \cdot g, \quad \text{Gleichung 2.2}$$

$$\text{somit gilt: } m \cdot (2\pi n)^2 \cdot \frac{D}{2} = m \cdot g$$

Durch Umstellen der ● Gleichung 2.2 nach  $n$  kann die kritische Drehzahl berechnet werden:

$$n_{krit} = \frac{1}{2\pi} \cdot \sqrt{\frac{2g}{D}} \quad \text{Gleichung 2.3}$$

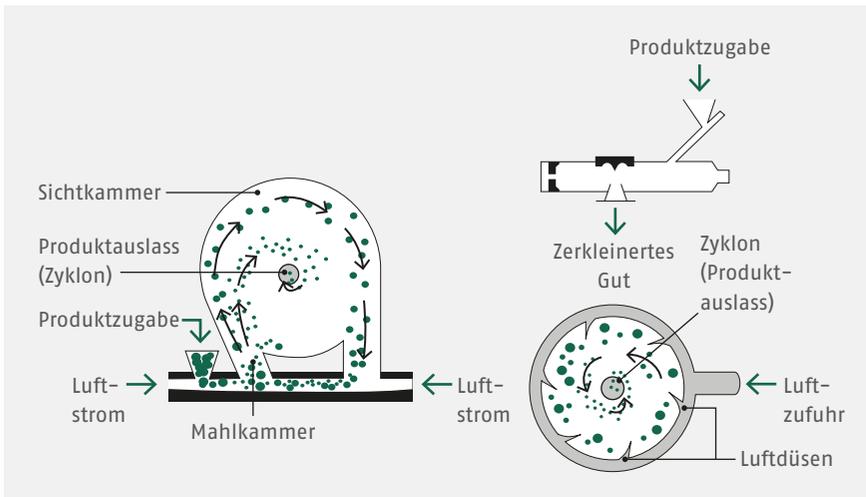
|  $m$  Masse einer Mahlkugel [g] |  $n$  Drehzahl der Mühle [U/min] |  $D$  Innendurchmesser der Mahlkammer [m] |  $g$  Erdbeschleunigung [ $\text{m/s}^2$ ]

Kugelmühlen werden im Bereich um etwa 60–75 % ihrer kritischen Drehzahl betrieben (entspricht meistens etwa 0,5–1 Umdrehungen pro Sekunde). Für das Vormahlen (gröbere Zerkleinerung) nutzt man wegen des gewünschten stärkeren Anteils der Fallbewegung meist leicht höhere Drehzahlen, für die Feinmahlung wird die Drehzahl abgesenkt (bis auf 70–50 % des kritischen Werts), um das Verreiben zwischen den rollenden Kugeln als Zerkleinerungsmechanismus zu nutzen. Für den Füllungsgrad der Mühle gilt:

$$\text{Füllungsgrad } \varphi = \frac{\text{Schüttvolumen (Mahlkörper+Mahlgut)}}{\text{Mahlraumvolumen}} \quad \text{Gleichung 2.4}$$

Der genutzte Füllungsgrad der Mühle variiert, meist wird ein Füllungsgrad zwischen 0,5 und 0,6 genutzt. Dabei tragen die Mahlkugeln etwa 0,4–0,5, das Mahlgut 0,3–0,4 bei, wobei das Mahlgut einen Teil des Raums zwischen den Mahlkörpern einnimmt (theoretisch beträgt das freie Volumen zwischen ideal gepackten, gleichgroßen Kugeln 26 %). Das Mahlverhalten wird auch noch durch andere Faktoren, wie z. B. das Verhältnis zwischen den Durchmessern der Mahlkammer und den Mahlkugeln, bestimmt.

Die **Fliehkraftkugelmühle** führt eine horizontale Rotationsbewegung aus. Eine exzentrische Lagerung des Mühlengefäßes bewirkt, dass die Kugeln neben der



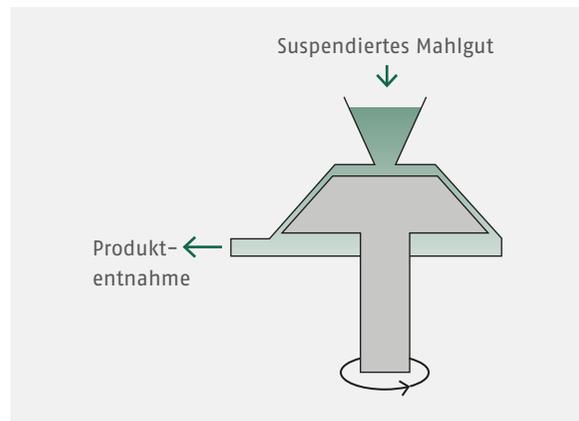
● **Abb. 2.6** Luftstrahlmühlen. Links Gegenstrahlmühle, rechts Spiralstrahlmühle in Seiten- und Aufsicht

rollenden auch eine der Fallbewegung der Kugeln in der horizontal gelagerten Kugelmühle ähnliche Bewegung ausführen. Bei der **Planetenkugelmühle** führt die Mahltrommel neben der Kreisbewegung noch eine Rotation um die eigene Achse aus. Es wirken nun neben der Zentrifugalbewegung der Kreisbewegung noch die Zentrifugalkraft der Eigenrotation und die Corioliskraft auf das Gut, was zu einer höheren Mahlbeanspruchung des Zerkleinerungsguts führt.

Bei der **Schwingmühle** wird das federnd gelagerte Mahlgefäß mit Probengut und Mahlkugel(n) in Schwingungen versetzt. Die beabsichtigte Unwucht des Mahlgefäßes bei der Bewegung begünstigt die Zerkleinerung, die durch die Schwingungen der Mahlkugel und die Vibration des Mahlguts erfolgt.

### Luftstrahlmühle

Luftstrahlmühlen werden zur Fein- und Feinstzerkleinerung von Pulvern eingesetzt. Es sind unterschiedliche Bauweisen bekannt (● Abb. 2.6). Das Mahlgut wird einem Druckluftstrom zugegeben, der mit Schall- oder Überschallgeschwindigkeit in die Mühle führt. Der Zusammenprall sowie das Aufprallen der Teilchen auf die Gehäusewand bewirken den Mahleffekt. Gegebenenfalls ist eine Vorzerkleinerung des Mahlguts notwendig. Meist wird über einen Zyklon im Zentrum der Mühle die Luft abgeführt, wodurch die Pulverteilchen je nach Korngröße auf Spiralbahnen bewegt und stark beschleunigt werden. Während das Feingut die Mühle durch den zentralen Austrag verlässt, verbleibt das Grobgut aufgrund seiner Trägheit in der Mühle und wird weiter zerkleinert, bis der gewünschte Zerkleinerungsgrad erzielt ist. Wegen dieses klassierenden Effekts werden relativ enge Korngrößenverteilungen erreicht. Es lassen sich Teilchengrößen bis in den unteren Mikrometerbereich, zum Teil auch in den Nanometerbereich erzielen. Durch den kühlenden Luftstrom ist die Wärmebelastung des Guts in diesen Mühlen gering,



● **Abb. 2.7** Kolloidmühle

sodass man den hohen Energiebedarf in Kauf nimmt, um thermolabile Arzneistoffe schonend auf den gewünschten Feinheitsgrad zu bringen. Ein Nachteil ist die hohe Agglomerationstendenz und meist auch schlechte Benetzbarkeit der entstehenden Teilchen.

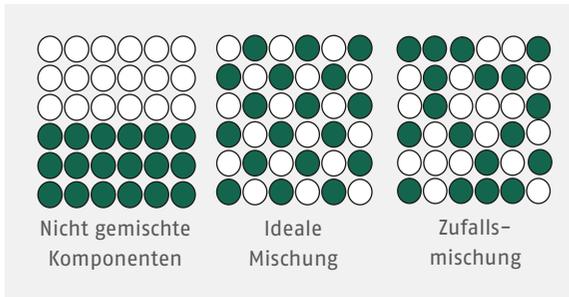
### Kolloidmühle

In einem Gehäuse bewegt sich ein konischer Rotor mit hoher Geschwindigkeit. Der regelbare Abstand zwischen Rotor und dem Mühlengehäuse beträgt nur Bruchteile eines Millimeters (● Abb. 2.7). Das Mahlgut wird suspendiert zugeführt und v. a. durch Scherkräfte beim Passieren des feinen Spalts zerkleinert. Mit Kolloidmühlen sollen Teilchengrößen bis unter  $1\ \mu\text{m}$  erreicht werden.

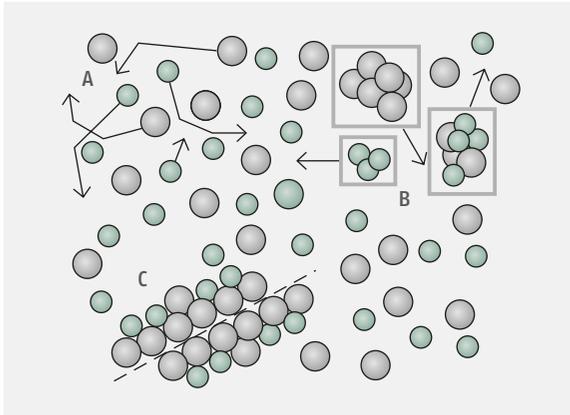
## 2.2 Mischen

### 2.2.1 Allgemeines

Mischvorgänge dienen der möglichst gleichmäßigen Verteilung mehrerer Stoffe. Eine homogene Verteilung der Bestandteile ist Voraussetzung für die exakte Dosie-



● **Abb. 2.8** Ideale und stochastische Homogenität



● **Abb. 2.9** Bewegungsarten des Mischguts. A Diffusionsartige Bewegung von Einzelpartikeln, B Konvektionsartige Bewegung von Partikelkollektiven, C Scherbewegung

rung von Arzneimitteln. Der Oberbegriff Mischen umfasst **Rühren** (Vermischen von Flüssigkeiten mit flüssigen, festen oder gasförmigen Substanzen), **Kneten** (Behandeln teigiger oder plastischer Massen) und **Vermengen** (Vereinigung pulverförmiger oder körniger Materialien).

Beim Mischen schieben sich die Teilchen einer Stoffart zwischen die Teilchen der anderen Stoffart(en). Idealerweise ist die dabei entstehende Verteilung rein zufällig (●Abb. 2.8), sodass die Wahrscheinlichkeit für das Vorhandensein an einem bestimmten Ort des Mischers für jedes Einzelpartikel gleich ist (stochastische Homogenität, gleichmäßige Zufallsmischung). Eine ideale bzw. perfekte Homogenität, bei der jede noch so kleine Probe exakt die gleiche Zusammensetzung aufweist, kann durch Mischvorgänge nicht erreicht werden. Eine Annäherung an den idealen Mischzustand liegt bei den sogenannten geordneten Mischungen vor. **Geordnete Mischungen** werden z. B. durch Adhäsion feiner Pulverpartikel an größere Teilchen, Überziehen von Partikeln mit einem wirkstoffhaltigen Film oder Einbettung von Partikeln in eine Matrix erzielt. Hierbei handelt es sich aber nicht um eigentliche Mischvorgänge.

Für den Mischeffekt ist die Häufigkeit des Platzwechsels der Teilchen je Zeiteinheit in alle drei Raumrichtungen ausschlaggebend. Beim Mischen wirken drei Kräfte-

arten auf das Gut ein: Zug- und Druckkräfte, die lediglich eine Volumenänderung des Guts bewirken, und dreidimensionale Scherkräfte, die für den eigentlichen Mischvorgang verantwortlich sind. Günstig ist ein turbulenter Bewegungsablauf, um auch eventuell vorhandene Agglomerate zu zerstören. Um die dreidimensionale Bewegung zu ermöglichen, darf der Mischer nicht zu voll befüllt werden. Im Wesentlichen unterliegt das Mischgut drei Bewegungsarten (●Abb. 2.9):

- **diffusionsartige Bewegung** der Einzelpartikel relativ zueinander durch Zufallsbewegung,
- **konvektionsartige Bewegung** von Teilchengruppen relativ zueinander,
- **Scherbewegung** – Verschiebung von Teilchenschichten durch Ausbildung von Gleitebenen.

Das Mischen ist ein zeitabhängiger Prozess, der anfangs schnell verläuft und nach einer bestimmten Mischzeit nicht mehr zu einer Zunahme der Mischgüte führt. Korngröße, -form und -größenverteilung sowie Konzentration und Fließverhalten beeinflussen in besonderem Maß den Mischeffekt. Die Dichte der Teilchen spielt als Einflussgröße lediglich bei erheblichen Dichtedifferenzen der einzelnen Komponenten eine Rolle. Kräfte, die die Agglomeratbildung begünstigen (z. B. Kohäsions- und Adhäsionskräfte, Feuchte), verringern den Verteilungseffekt. Da solche Oberflächenkräfte mit Verringerung der Teilchengröße an Bedeutung gewinnen, ergeben sich beim Mischen besonders feiner Pulver oftmals Probleme. Problematisch ist auch die Verarbeitung sehr niedrig dosierter Komponenten.

Je nach Eigenschaften des Mischguts kann es beim Mischvorgang zu einer stetigen Zunahme der Mischgüte (kohäsive Güter) oder zum Durchlaufen eines Mischoptimums kommen, nach dessen Überschreiten verstärkt Entmischungen auftreten (freifließende Güter). Güter, die zu Entmischungen neigen, sollten möglichst erst direkt vor der Herstellung bzw. Weiterverarbeitung gemischt werden. Erschütterungen, Vibrationen und Vorgänge, die mit einem Fließen oder dem freien Fall der Partikel verbunden sind, sollten möglichst vermieden werden. Mit starken Entmischungstendenzen muss bei nadelförmigen Stoffen gerechnet werden, die durch ihre Sperrigkeit Hohlräume bilden, durch die feinpulverige Mischkomponenten hindurchfallen, oder bei Komponenten, die sich in ihrer Partikelgröße wesentlich unterscheiden. Bei etwa gleich großen kugelförmigen Partikeln treten dagegen derartige Entmischungen nicht auf.

- **MERKE** Mischungs- und Entmischungsvorgänge können heute mittels Bildanalyseverfahren von Mischprozessen sehr genau untersucht werden (Dauermann u. Nirschl 2008).

Zur Ermittlung der optimalen Mischzeit und Sicherstellung der Gleichförmigkeit des Gehalts von Arzneiformen wird die **Mischgüte** herangezogen. Die Beurteilung der Mischgüte erfolgt mithilfe statistischer Parameter wie z. B. der Standardabweichung. Wichtig ist eine ausreichende Anzahl (mind. 20) und Größe repräsentativer Stichproben. Die Entnahme der Stichproben erfolgt nach dem Zufallsprinzip an unterschiedlichen Stellen des Mischers.

Die Mischgüte ist – wie beschrieben – abhängig von der Mischzeit. Aber auch Korngröße, -form, -größenverteilung sowie Fließverhalten, Feuchtigkeitsgehalt, Dichte und Konzentration der Mischkomponenten haben entscheidenden Einfluss auf die Mischqualität, welche z. B. eine notwendige Voraussetzung für die Dosiergenauigkeit ist. Aus Gründen der statistischen Verteilung ist eine genügend große Anzahl von Partikeln des Wirkstoffs je Tablette notwendig. Nur unter dieser Bedingung wird die unvermeidliche Streuung der Partikelzahl je einzeldosierter Arzneiform keine unzulässigen Abweichungen im Gesamtgehalt ergeben. In diesem Zusammenhang ist neben der Partikelzahl auch die Partikelgröße bedeutsam. Die für die Dosiergenauigkeit ( $s_{\text{rel}} = 1\%$ ) zu tolerierende maximale Partikelgröße ist dosisabhängig und wird als **Grenzpartikelgröße** bezeichnet. Für einen Wirkstoff mit einer durchschnittlichen Dichte von 1,25 g/ml werden bei einer Gesamttablettenmasse von 100 mg die in **Tab. 2.2** aufgeführten Werte ermittelt.

Die Forderung nach **Gleichförmigkeit des Gehalts** (*content uniformity*) wird im Arzneibuchkasten Ph. Eur. 2.9.40 näher beschrieben.

### 2.2.2 Flüssigkeitsmischer

Rührprozesse dienen dem Vermischen von Flüssigkeiten, dem Lösen von Feststoffen, dem Wärmeaustausch beim Aufheizen oder Abkühlen eines flüssigen Mischguts sowie dem Dispergieren von Feststoffen oder Emulgieren von Flüssigkeiten. Sie werden meist in geschlossenen Ansatzbehältern durchgeführt (Abb. 2.10). Das Behältnis kann mit einem Temperiermantel und – um das Eintragen von Luft in die Flüssigkeit zu vermeiden – mit einer Vakuumvorrichtung versehen sein.

Die Auswahl des Rührers richtet sich vor allem nach der Art der Rühraufgabe: Dispergier- und Emulgiervorgänge erfordern z. B. eine höhere Scherwirkung des Rührers, während bei reinen Vermischungsvorgängen die Umwälzbewegung im Vordergrund steht. Bedeutsam ist weiterhin die Viskosität der Flüssigkeit, und u. a. auch die Ansatzgröße. Die verschiedenen Rührertypen entfalten ihre Mischwirkung über unterschiedliche Förderung des Mischguts: entweder axiale (Propeller-, Schrägblatt-, Wendelrührer), radiale (Blatt-, Gitter-, Kreuzbalken-, Impeller- und Scheibenrührer) oder tan-

**Tab. 2.2** Grenzpartikelgröße in Abhängigkeit von der Arzneistoffdosis (Tablettenmasse 100 mg)

Arzneistoffdosis in der Tablette (mg)	Grenzpartikelgröße ( $\mu\text{m}$ )
0,1	25
1,0	54
5,0	95
10,0	125



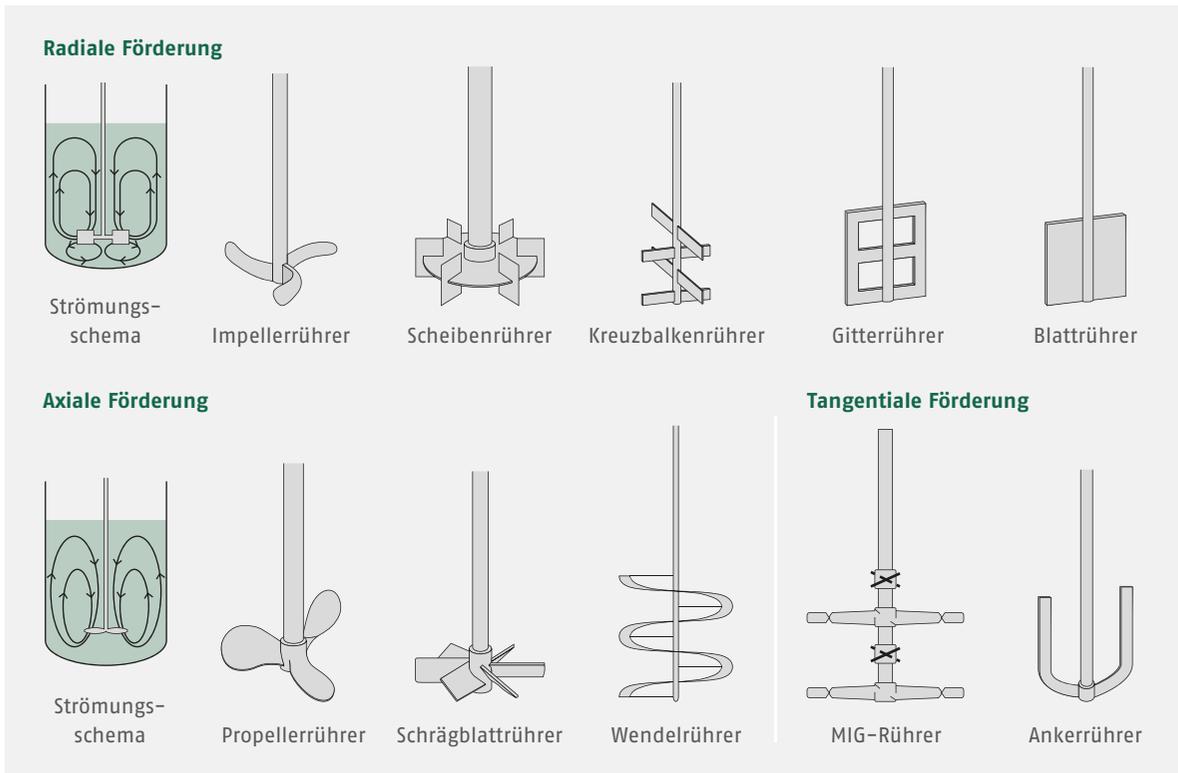
**Abb. 2.10** Rührbehälter

gentiale (Ankerrührer) Förderung des Mischguts (Abb. 2.11).

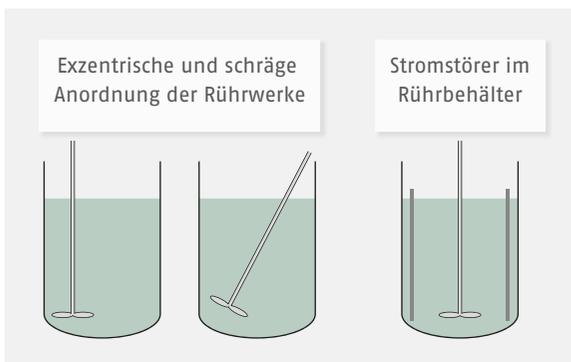
**MERKE** Bei einer tangentialen Förderung kommt es zu einer kreisförmigen Bewegung der Flüssigkeit um die Drehachse des Rührers (in Richtung des Kesselumfangs), wodurch sich ein Wirbel bilden kann.

Zur Durchmischung niedrigviskoser Ansätze eignen sich Propeller-, Scheiben-, Schrägblatt- und Impeller- rührer, für mittlere Viskositäten Kreuzbalken-, Gitter- oder Blatt- rührer, während hochviskose Ansätze z. B. den Einsatz von Anker- oder Wendelrührern erfordern. Rührelemente, die für die Durchmischung höherviskoser Ansätze verwendet werden, haben meist eine im Vergleich zum Durchmesser des Rührbehälters größere Abmessung als Rührer für niedrigviskose Medien und werden mit einer geringeren Geschwindigkeit betrieben.

Vor allem bei hochviskosen Mischgütern ist es ratsam, durch wandgängige Mischelemente für einen guten Stoffaustausch im Wandbereich des Rührbehälters zu sorgen, damit es nicht zur Ausbildung höhervis-



● **Abb. 2.11** Bauformen von Rührern mit Strömungsschema einiger Rührer, MIG = Mehrstufen-Impuls-Gegenstromrührer



● **Abb. 2.12** Exzentrischer und schräger Einbau eines Propellerrührers, Strombrecher

koser oder fester, den Wärmeübergang beeinträchtigender Schichten (z.B. beim Abkühlen) oder thermischer Überlastungen kommt. Der zentrische Einbau von Rührern kann zum reinen „Mit-Rotieren“ des Mischguts sowie zur Ausbildung eines zentralen Wirbels, einer Trombe, führen. Diesen Phänomenen kann durch den Einbau von Strombrechern (z.B. wandständig senkrecht angebrachten Blechen) begegnet werden. Diese erhöhen allerdings den Kraftaufwand und verlängern infolge des Auftretens von „toten Zonen“ die Mischzeit. Bei ausreichend kleinformatischen Rührern kann ihr exzentrischer oder schräger Einbau in den Rührbehälter Abhilfe schaffen (● Abb. 2.12).

Für komplexe Mischaufgaben, wie sie z.B. bei der Herstellung disperser Systeme oder halbfester Zubereitungen auftreten, ist es häufig sinnvoll, die hier beschriebenen Rührer mit Mischelementen höherer Dispergierwirkung zu kombinieren. So lassen sich z.B. Ankerrührer mit Rotor-Stator-Systemen (► Kap. 15.4.5) gemeinsam in ein Rührbehältnis einbauen. In neuerer Zeit werden auch häufiger statische Mischer eingesetzt. Der statische Mischer besteht in der Mehrzahl der erhältlichen Systeme aus einem glatten Rohr mit eingebauten links- und rechtssteigenden Wendeln. Der Mischer führt das durchfließende Produkt gegen die Rohrwandung und wieder zurück. Durch die wechselseitige Anordnung von rechts- und linksgängigen Mischelementen werden eine Rotationsumkehrung und Stromteilung verursacht. Die Vorteile der statischen Mischer gegenüber den gerührten Systemen liegen dabei in der kontinuierlichen Prozessführung, dem niedrigen Druckverlust, der geringen und gleichmäßigen Verweilzeit und der sicheren Auslegung der Mischgüte. Ein instruktives Video dazu findet sich unter [www.youtube.com/watch?v=4H2Vvk7\\_cCCc](http://www.youtube.com/watch?v=4H2Vvk7_cCCc).

### DEFINITION

- **Fluid:** Fließfähiges System. Der Begriff umfasst Gase und Flüssigkeiten.
- **Gas:** System, dessen Volumen durch die Abmessung des Behältnisses bestimmt wird.
- **Flüssigkeit:** System mit festgelegtem Volumen, aber ohne definierte Form.
- **Festkörper:** System, das auch ohne Behältnis ein festgelegtes Volumen und eine definierte Form besitzt.

### 2.2.3 Mischer für feste Stoffe

Es gibt eine große Anzahl verschiedener Mischertypen, die, je nach Bauart, unterschiedliche Kräfteeinwirkungen auf das Mischgut erlauben. Die Wahl des Mixers richtet sich nach den Eigenschaften und der Menge des zu mischenden Guts. Um eine optimale Mischwirkung zu erzielen, sind v. a. folgende Punkte zu beachten:

- Die Expansion des Pulverbetts ist Voraussetzung für das gegenseitige Durchdringen der Pulverbestandteile. Die Beladung erfolgt daher je nach Mischertyp bis max. 30–80 % des Fassungsvermögens.
- Beim Mischen sollten Kräfte aus allen Raumrichtungen auf das Mischgut einwirken. Eine turbulente Bewegung der Partikel ist für den Mischvorgang besonders günstig. Bei zweidimensionaler Bewegung des Guts erfolgt die Durchmischung nur sehr langsam.
- Die gesamte Masse sollte gleichzeitig in Bewegung sein, um tote Zonen ruhenden Materials zu vermeiden.
- Der Mischer sollte ausreichende Scherkräfte auf das Gut ausüben, die v. a. zum Zerteilen kohäsiver Güter

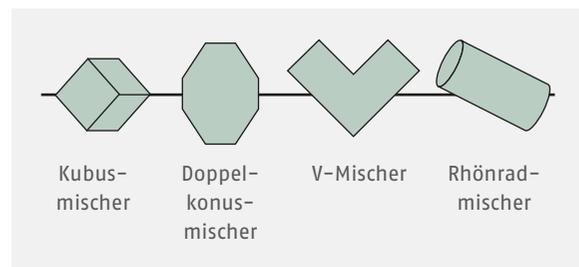
notwendig sind. Mit Zunahme der Scherkräfte steigt jedoch auch die Gefahr der Zerkleinerung empfindlicher Güter.

- Um Entmischungen vorzubeugen, sollten v. a. Bewegungen, die mit einem freien Fall der Partikel verbunden sind, vermieden werden.
- Für jedes Gut und jeden Mischer muss eine geeignete Mischdauer gewählt werden.

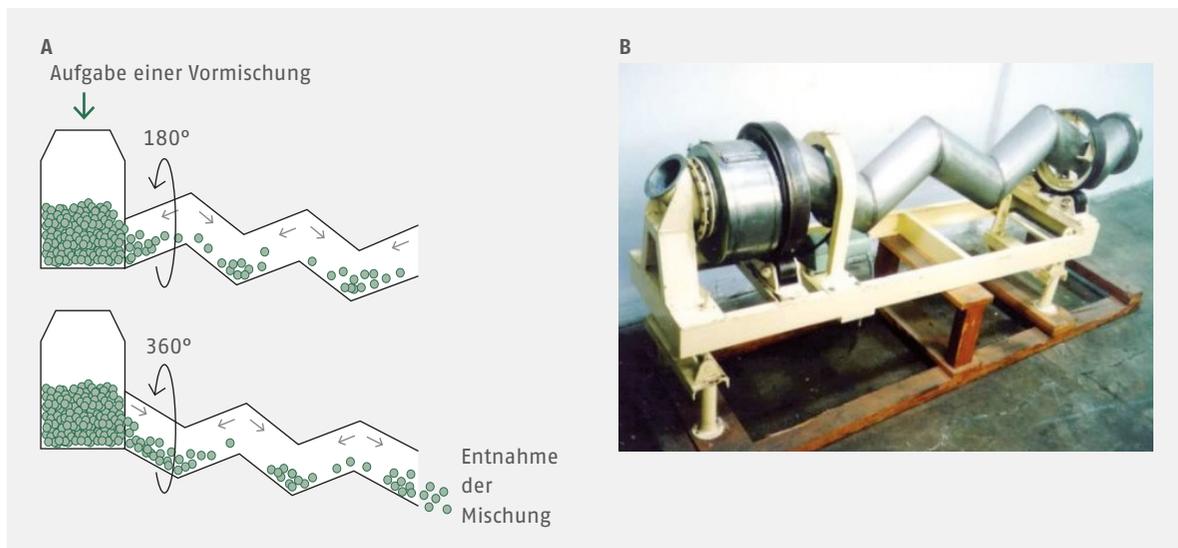
### Rotierende Fallmischer (Schwerkraftmischer)

Zu diesem Mischertyp gehören alle sich drehenden Mischtrommeln verschiedener Größe, Form und Arbeitsweise (● Abb. 2.13). Beim kontinuierlich arbeitenden Zick-Zack-Mischer (● Abb. 2.14) erfolgt an dem einen Ende die Befüllung, am anderen Ende wird das gemischte Produkt entnommen. Durch Rotation des zick-zack-artigen, zum Auslass hin geneigten Mischarms wird das Gut gemischt und zum Auslass bewegt.

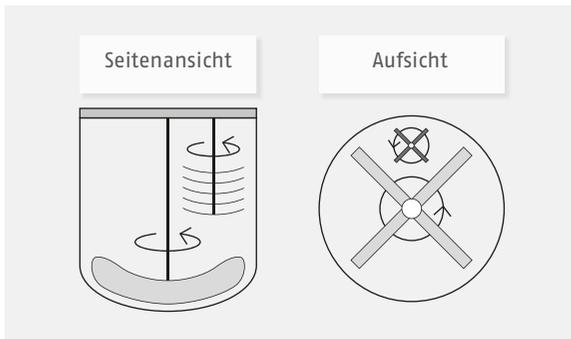
Das Mischen in Schwerkraftmischern erfolgt v. a. durch Konvektions- und Scherbewegungen ohne starke Belastung des Guts. Es tritt keine Kornzerkleinerung auf, sodass dieser Mischertyp auch für das Mischen von empfindlichen Granulaten geeignet ist. Durch den Einbau von sog. Schikanen kann die Mischeffektivität



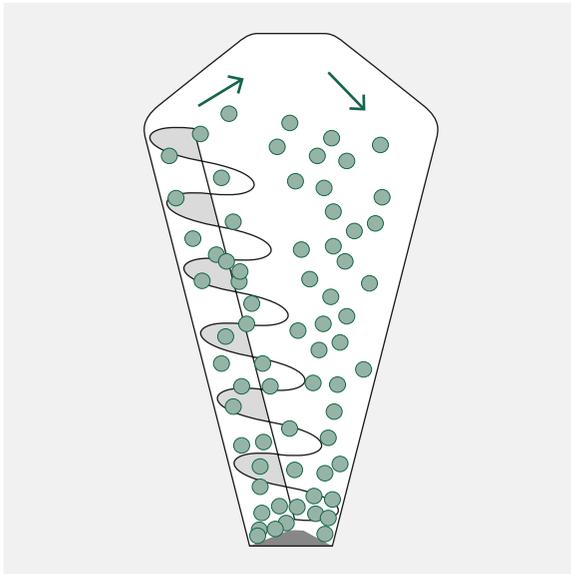
● Abb. 2.13 Schematische Darstellung rotierender Fallmischer



● Abb. 2.14 Zick-Zack-Mischer. A Schematisch (Neigung des Mischarms überzeichnet), B Älteres, einfaches Modell; das Funktionsprinzip ist dafür deutlich erkennbar



● Abb. 2.15 Schnellmischer



● Abb. 2.16 Kegelschneckenmischer

gesteigert werden. Für sehr feine oder stark kohäsive Güter sind diese Mischer nicht geeignet, da die Scherkräfte für die Zerstörung größerer Agglomerate nicht ausreichen.

### Schüttelmischer

Einen Sonderfall stellt der **Turbula-Mischer** dar. Hier kommt es durch einen komplexen dreidimensionalen Bewegungsablauf des Mischbehälters mit Rotations-, Translations- und Inversions-Bewegungen zu einer gewissen Scherbeanspruchung und einer verstärkten diffusionsartigen Bewegung der Partikel. Dies bringt aber auch eine erhöhte Beanspruchung des Mischguts mit sich, die z. B. zu einer Beeinträchtigung des Zusammenhalts von Granulaten führen kann.

### Scher- und Zwangsmischer

**Schaufelmischer** enthalten Schaufeln und Schaber, die meist gegenläufig arbeiten und so das Vermengen des Guts bewirken. Im sog. **Schnellmischer** (● Abb. 2.15), der z. B. für die Mischgranulierung eingesetzt werden kann, sorgen horizontal rotierende Mischflügel und

seitlich angebrachte Zerhacker für die Durchmischung des Guts. Durch die hohe Drehgeschwindigkeit der Rührwerke führen starke Scherkräfte zwar zu einer guten Mischwirkung und kurzen Prozesszeiten, sie sind aber wegen der hohen Scherkräfte nicht für mechanisch empfindliche Güter geeignet. Im **kontinuierlich arbeitenden Schneckenmischer** wird das Gut (analog dem Transport in einem Fleischwolf) mithilfe einer horizontalen Welle, die eine Spirale oder spiralförmig versetzte Schaufeln trägt, zum Auslass transportiert und vermischt. Er ist für mechanisch empfindliche Güter wenig geeignet, da zwischen Schnecke und Gehäusewand starke Reibungskräfte auftreten. Der **Kegelschneckenmischer** (● Abb. 2.16) besteht aus einem aufrechtstehenden kegelförmigen Behälter, in dem sich eine spiralförmige Schraube planetenförmig dreht. Das Mischgut wird entlang der Kegelfläche nach oben geführt und fällt dann in den Kegelraum zurück, wodurch die Gutumwälzung zustande kommt. Die mechanische Belastung des Guts ist geringer als beim kontinuierlich arbeitenden Schneckenmischer.

### Rezepturmäßige Herstellung von Pulvermischungen

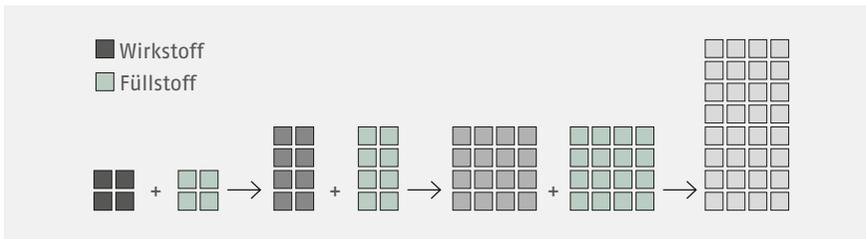
Das Mischen kleinerer Quantitäten im Rezepturmaßstab geschieht meist durch Verreiben. Die in der Reibschale mit dem Pistill durchgeführten Mischvorgänge unterscheiden sich deutlich von denen in den o. g. Mischertypen. Der Mischvorgang ist hier viel ungleichmäßiger, da immer nur der Teil des Guts in Bewegung ist, der gerade vom Pistill verrieben wird. Mit zunehmender Füllung der Reibschale nehmen die Ungleichmäßigkeiten des Mischvorgangs und die Gefahr des Auftretens von toten Zonen zu. Ein häufiges Abkratzen der Schalenwand und des Pistillkopfs ist zum Erreichen einer hohen Mischgüte unerlässlich. Durch die hohe Druck- und Scherbeanspruchung kommt es zu einer Kornzerkleinerung. Beim Mischen von kleinen Wirkstoffmengen mit Hilfsstoffen in der Reibschale ist eine geometrische Verdünnung (● Abb. 2.17) zweckmäßig. Hierbei wird, nach Ausreiben der Reibschale mit Hilfsstoff, der Wirkstoff vorgelegt und jeweils anteilig mit den Hilfsstoffen verrieben, woraus eine hohe Mischgüte resultiert.

## 2.3 Trennen

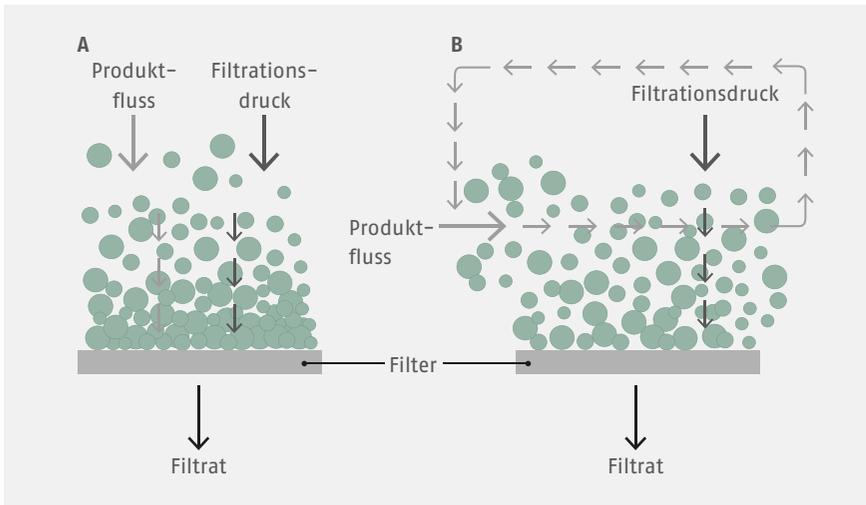
### 2.3.1 Filtrieren

#### Allgemeines

Durch Filtration wird entweder ein Filtrerrückstand als Hauptprodukt gewonnen – man spricht dann von einer **Trennfiltration** – oder die Flüssigkeit wird von unerwünschten Inhaltsstoffen befreit; dies wird als **Klär- bzw. Entkeimungsfiltration** bezeichnet. Bei pharmazeutisch-technologischen Trennvorgängen



● **Abb. 2.17** Mischen im Rezepturmaßstab durch stufenweise geometrische Verdünnung



● **Abb. 2.18** A Statische und B dynamische Filtration

handelt es sich in der Regel um Klär- bzw. Entkeimungsfiltrationen. Erfolgt die Filtration ohne zusätzliches Anlegen von Druck oder Vakuum, so spricht man von einer Schwerkraftfiltration. Die Durchflussleistung (Durchsatz) ist von der Abscheideleistung, von der Größe der filtrierenden Fläche, von der Menge, Größe und Struktur der abzufiltrierenden Inhaltsstoffe, der Viskosität der Flüssigkeit und dem zur Verfügung stehenden Differenzdruck abhängig. Sie lässt sich durch Anwendung von Überdruck (Druckfiltration) oder vermindertem Druck (Unterdruckfiltration) erhöhen. Dies lässt sich quantitativ durch die Darcy-Gleichung beschreiben:

$$\frac{v}{A} = \frac{\Delta p}{\eta \cdot (\beta_S \cdot h_S + \beta_K \cdot h_K)} \quad \text{Gleichung 2.5}$$

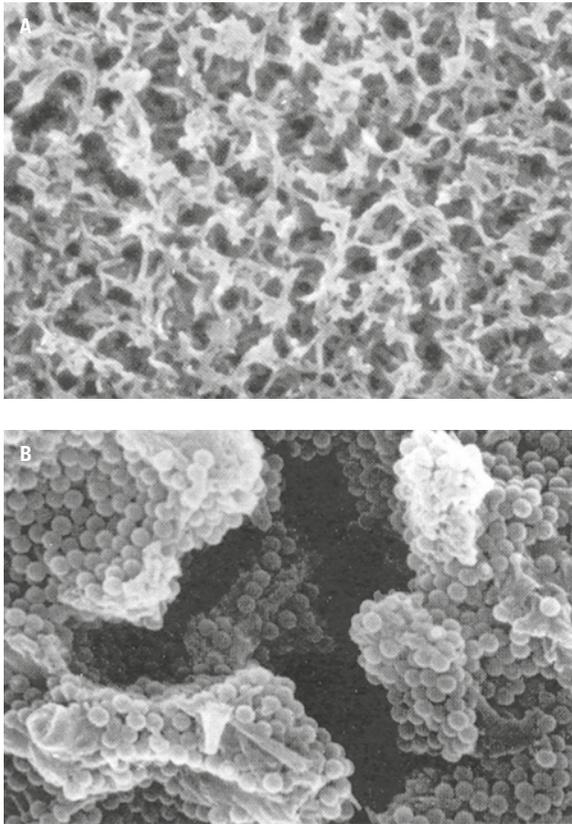
|  $v$  Filtrationsgeschwindigkeit (Volumen/Zeit) |  $A$  Filterfläche  
|  $\Delta p$  Druckunterschied |  $\eta$  Viskosität des Filtrates |  $\beta_i$  spezifischer Widerstand, fiktive Porenlänge in der Filter- (S) oder Kuchenschicht (K) |  $h_i$  entsprechende Schichthöhe

■ **HISTORIE** Henry Darcy (1803–1853, Dijon, Frankreich) war Ingenieur. Er untersuchte den Fluss von Wasser durch Sandschüttungen, formulierte die Gesetzmäßigkeiten in einer Gleichung und begründete mit dieser das Wissenschaftsgebiet der Hydrogeologie.

Die Abscheideleistung ist gegeben als diejenige Partikelgröße, die durch den betreffenden Filter gerade noch zurückgehalten wird. Sie ist ein genaueres Maß für die Filterleistung als die Porenweite, denn die Partikeladsorption im Filter spielt eine ebenfalls große Rolle, die durch die alleinige Angabe der Porenweite nicht berücksichtigt würde.

Eine **Oberflächenfiltration** liegt vor, wenn die Inhaltsstoffe infolge Siebwirkung auf der Oberfläche des Filtermaterials zurückgehalten werden. Bei der **Tiefenfiltration** werden die Inhaltsstoffe nicht an der Filteroberfläche zurückgehalten, sondern in der Tiefe der Matrix, d. h. im Inneren der gewinkelten oder gewundenen Poren abgeschieden. In der Praxis treten fast immer beide Abscheidemechanismen nebeneinander auf.

In Abhängigkeit von der Anströmung unterscheidet man zwischen statischer und dynamischer Filtration (● Abb. 2.18). Bei der **statischen Filtration** (auch „**dead-end-Filtration**“ genannt) wird die Trübe (auch als „Unfiltrat“ bezeichnet) gegen die Filteroberfläche gedrückt. Verunreinigungen werden in und auf dem Filter abgeschieden und das Filtrat gesammelt. Bei der **dynamischen Filtration** (auch Querstromfiltration, Crossflow-Filtration oder Tangentialflow-Filtration genannt) wird die Trübe im Kreislauf tangential über den Filter geleitet. Da der Druck auf der Unfiltratseite höher ist als auf der Filtratseite, wird ein Teil des Volumenstromes durch den Filter gedrückt. Diesen Anteil bezeichnet man als Permeat. Die Verunreinigungen



● **Abb. 2.19** A Geschäumte Polyamidmembran (Ultipor N<sub>66</sub><sup>®</sup>, Fa. Pall), B geschäumte positiv geladene Polyamidmembran mit adsorbierten negativ geladenen Latexpartikeln (Posidyne N<sub>66</sub><sup>®</sup>, Fa. Pall, stärkere Vergrößerung)

werden dabei nicht in oder auf dem Filter abgeschieden, sondern überströmen dessen Oberfläche, wodurch ein Zusetzen des Filters vorgebeugt wird. Den mit Verunreinigungen angereicherten Anteil bezeichnet man als Retentat.

### Traditionelle Filtrationstechniken

Zum Filtrieren im Labormaßstab sind unter anderem Filterpapiere in Gebrauch. Die Filtriergeräte bestehen aus Glas oder Porzellan, gelegentlich auch aus Metall oder Kunststoff. Um bei großen Trichtern ein durch das Eigengewicht der Flüssigkeit bedingtes Reißen des Filters an der Spitze zu verhindern, können Filtereinsätze verwendet werden.

In vielen Fällen, z. B. zur Entfernung von Schwebstoffen aus pharmazeutischen Lösungen, sind die üblichen Filterpapiere nicht geeignet, da sie stets Fasern abgeben. Hier können Glassinterfilter (Glassintertiegel, Fritten, d. h. in gläserne Trichter eingeschmolzene Filterschichten aus gesintertem Glas) eingesetzt werden, die in verschiedenen Filtergrößen und Porenweiten zur Verfügung stehen. Sie weisen zahlreiche Vorteile gegenüber Papierfiltern auf. So sind sie gegen saure und alkalische Agenzien beständig, lassen sich nach Reinigung

■ **Tab. 2.3** Beispiele für geschäumte Membranen

Material	Hersteller	Produktbezeichnung
Polyamid	Cuno	Zeta Plus
	Pall	Ultipor N <sub>66</sub> , N <sub>66</sub> Posidyne
	Sartorius	Sartolon
Polyethersulfon	Pall Sartorius	Supor Sartopore
Polyvinylidenfluorid	Millipore	Durapore
	Pall	Fluorodyne
Celluloseacetat	Sartorius	Sartobran
Cellulosemischester	Domnick Hunter	Asypore

wiederverwenden und durch Heißluft oder Autoklavieren sterilisieren.

### Membranfilter

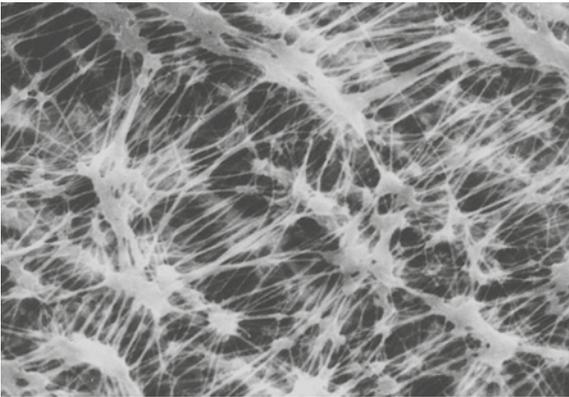
Es gibt verschiedene Typen von Membranfiltern, die sich bedingt durch Ausgangsmaterial und Herstellverfahren im Aufbau und bezüglich ihrer Einsatzgebiete wesentlich unterscheiden.

**Geschäumte Membranen** (● Abb. 2.19, ■ Tab. 2.3), die eine gleichförmige schwammartige Struktur besitzen, werden üblicherweise nach dem Phasenseparationsverfahren hergestellt. Hierbei trennt man homogene Polymerlösungen in eine polymerreiche feste Phase und eine flüssige Phase. Durch Verdampfen der flüssigen Phase entstehen die Poren als Hohlräume zwischen den aus der festen Phase gebildeten Schaumlammellen. Die klassischen Materialien zur Herstellung dieses Membrantyps sind Celluloseacetat, -nitrat, -mischester und regenerierte Cellulose. Da diese Materialien meist den Zusatz von Weichmachern und/oder Netzmitteln erfordern, werden heute in der Industrie Polyamide, Polyvinylidenfluorid oder Polyethersulfon eingesetzt. Die typische Abscheideleistung dieser Membranen beträgt 20 nm bis 5 µm, die Schichtdicke liegt bei ca. 100 µm und der Porenanteil bei bis zu 80 %. Häufig werden diese Membranen durch eingearbeitete Stützschichten mechanisch verstärkt.

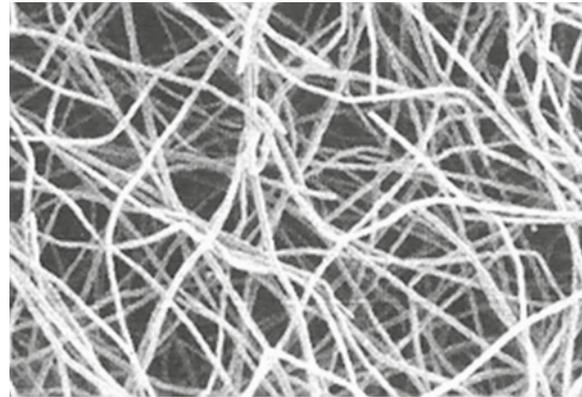
Geschäumte Membranen sind im Allgemeinen hydrophil und werden daher vorzugsweise zur Sterilfiltration von wässrigen Flüssigkeiten eingesetzt.

Polyamidmembranen sind in einer Variante verfügbar, die eine positive Oberflächenladung besitzt. Hierdurch werden zusätzlich Adsorptionskräfte wirksam, die negativ geladene Mikroorganismen und bakterielle Endotoxine binden (● Abb. 2.19, Beispiel Latexpartikel).

Bei den **gereckten Membranen** (● Abb. 2.20, ■ Tab. 2.4) werden die Poren durch kontrollierte zwei-



○ **Abb. 2.20** Gerekte Polytetrafluorethylenmembran (Emflon<sup>®</sup>, Fa. Pall)



○ **Abb. 2.21** Polypropylenmikrofadenmembran (HDC<sup>®</sup>, Fa. Pall)

□ **Tab. 2.4** Gerekte Membranen

Material	Hersteller	Produktbezeichnung
Polytetrafluorethylen	Cuno	Microfluor
	Domnick Hunter	Highflow Tetpor
	Millipore	Aerex
	Pall	Emflon
	Sartorius	Sartofluor

dimensionale Reckung von Polymerfolien gebildet und geformt. Das typische Material für diesen Membrantyp ist Polytetrafluorethylen. Typische Abscheideleistungen für diesen Membrantyp sind 0,04–0,45 µm bei einer Schichtdicke von 20 µm und einem Porenanteil von 60%. Gerekte Membranen sind materialbedingt hydrophob und werden daher zumeist als Luft- und Gasterilfilter oder als Belüftungsfiter eingesetzt.

Da die Abscheideleistung eines Membranfilters wesentlich von der Tiefe der Matrix abhängt, werden zur Erhöhung der Sicherheit häufig Doppelmembranfilter eingesetzt. Hierbei werden entweder zwei Membranen mit gleicher Porenweite oder auch Membranen mit unterschiedlicher Porenweite kombiniert, z. B. eine 0,1 µm Membran mit einer 0,2 µm-Membran. Zusätzlich gewährleisten diese Doppelmembranen infolge der partiellen Abdeckung der möglicherweise vorhandenen „großen“ Poren eine weitere Erhöhung der Sicherheit.

Asymmetrische Membranen bestehen aus einem homogenen Material, dessen Porengröße innerhalb der Schicht abnimmt, z. B. von 10 µm auf 0,1 µm, sodass sich größere Partikel im oberen Bereich absetzen und die feineren Poren so nicht verstopft werden. Dadurch besitzen diese Filter sehr gute Durchflussleistungen.

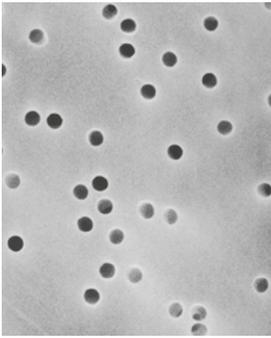
Zur Herstellung von **Mikrofadenmembranen** (○ Abb. 2.21) sind alle Materialien geeignet, die sich in Faserform herstellen lassen, also Polymere wie Polypropylen, Polyamid, Polyvinylchlorid und Polyaramid, aber auch die unterschiedlichsten organischen und

□ **Tab. 2.5** Mikrofadenmembranen

Material	Hersteller	Produktbezeichnung
Glasfasern	Domnick Hunter	Prepor GF
	Millipore	Lifegard
	Pall	Ultipor GF plus, Preflow
	Sartorius	Sartopore GF
Polypropylen	Cuno	PolyPro, Betafine
	Domnick Hunter	Peplyn Plus
	Millipore	Polygard
	Pall	HDC, Profile Star
	Sartorius	Sartopure PP

anorganischen Materialien wie Cellulose, Glas, Edelstahl usw. (□ Tab. 2.5). Wichtig ist eine vollständige Vernetzung der Mikrofäden, da es ansonsten zu Faseraustragungen und Deformation der Membranstruktur, verbunden mit Partikeldurchbrüchen, kommen kann. Dieser Membrantyp umfasst einen sehr weiten Abscheideleistungsbereich, der von ca. 0,5 µm bis über 100 µm reicht. Die Schichtdicke liegt üblicherweise bei 200–300 µm und kann in Einzelfällen auch weit größer sein. Der Porenanteil liegt bei ca. 50–80 % je nach Material und Feinheit. Mikrofadenmembranen werden fast ausschließlich als Vor- und Partikelfilter eingesetzt.

**Kernspurmembranen** stellen eine Besonderheit auf dem Membranfiltergebiet dar. Dünne Folien, z. B. Polycarbonatfolien, werden mit Neutronen beschossen. Diese Neutronen erzeugen entlang ihrer Spur ein verändertes Material, das durch chemische Ätzverfahren entfernt werden kann, sodass sehr gleichförmige Poren entstehen (○ Abb. 2.22). Der Porenanteil liegt bei diesen Membranen nur bei etwa 10%. Höhere Porenanteile würden eine dichtere Bestrahlung erfordern, wodurch es zur Ausbildung von Mehrfachporen kommen kann. Kernspurmembranfilter sind reine Oberflächenfilter und haben in der industriellen Produktion aufgrund ihrer Verstopfungsgefahr und geringen Durchflussleistung praktisch keine Bedeutung. Ihre enge Porengröße



● **Abb. 2.22** Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme der Oberfläche eines Nuclepore®-Filters (Corning Costar, Bodenheim)



● **Abb. 2.23** Filterscheibenhalter



● **Abb. 2.24** Filtration kleiner Chargen mittels Spritzenvorsatzfilter

ßenverteilung hat in der Partikel- und mikrobiologischen Analytik zu großer Verbreitung geführt. Sie eignen sich auch zur Herstellung von nanopartikulären Systemen (z. B. Liposomen).

Die Filtration mit den vorgenannten Membranen erfolgt in der Regel unter Druck oder mittels Vakuum, wobei die Filter in Haltevorrichtungen fixiert sind. Für kleinere Chargen setzt man üblicherweise Filterscheiben ein, für größere Chargen bevorzugt man Filterker-

zen. Membranfilter haben sich in der pharmazeutischen Industrie und in der Biotechnologie seit Jahrzehnten in der Flüssigkeits- und Gasfiltration bewährt.

Die älteste Form der Membranfiltration ist der Einbau von Filterscheiben in einen Membranhalter (● Abb. 2.23). Diese Form der Filtration ist im Rezeptur- und Defekturmaßstab noch üblich. Auch die in Labor und Rezeptur gebräuchlichen Spritzenvorsatzfilter beruhen auf diesem Prinzip (● Abb. 2.24).

Obwohl Membranfilter bis auf die benannten Ausnahmen üblicherweise einen Porenanteil von etwa 80 % besitzen, kann dieser hohe Anteil an aktiver Filterfläche bei der Filtration nur ungenügend genutzt werden, da der Lochanteil der vom Filter belegten Stützsiebplatte in der Regel nur etwa 25–40 % beträgt und die glatten Flächen der Platten (meist photogätzte Siebplatten aus rostfreiem Edelstahl) die Poren der aufliegenden Filterschicht abdecken. Somit reduziert sich der nutzbare Porenanteil auf etwa 20–32 % der effektiven Filteroberfläche und somit auch die Durchflussleistung und die Kapazität des Filters gegenüber Feststoffen. Gewebunterlagen verringern die Auflagefläche der Membranfilter beträchtlich und vergrößern somit den Durchsatz.

#### Filterkerzen

In der Industrie werden heute fast ausschließlich Filterkerzen eingesetzt, die aus gefaltetem Filtermaterial bestehen. Diese werden in ein Filtergehäuse eingebaut, welches in der Regel aus Edelstahl besteht. Für Spezialanwendungen stehen auch Filtergehäuse aus anderen Metallen oder Kunststoffen zur Verfügung.

Der entscheidende Vorteil von Filterkerzen besteht darin, dass auf kleinstem Raum eine große filtrierende Oberfläche untergebracht ist. Für eine Standardfilterkerze von 70 mm Durchmesser und 10 Zoll Länge (üblich sind hier die Durchmesserangabe in mm und die Länge in Zoll) sind dies je nach Struktur der Faltung 0,5–1,6 m<sup>2</sup>. Dies erreicht man durch sternförmige Faltung des Membranmaterials unter Mithilfe eines geeigneten Stütz- und Drainagematerials (● Abb. 2.25). Das Stützmaterial erhöht hierbei die Festigkeit der gefalteten Struktur und somit den maximal zulässigen Differenzdruck, während die Drainageschichten sicherstellen, dass die Oberfläche in vollem Umfang genutzt wird.

In der Vor- und Partikelfiltration werden neben den gefalteten Filterkerzen wegen der höheren Schmutzaufnahmekapazität auch Tiefenfilterkerzen eingesetzt. Hierbei unterscheidet man zwischen Wickelkerzen und gesinterten Filterkerzen. Bei den Wickelkerzen sind Fäden aus den unterschiedlichsten Materialien wie Cellulose, Baumwolle, Glasfasern oder Polymeren um einen Kern gewickelt. Gesinterte Filterkerzen bestehen aus Metall-, Keramik-, Glas- oder Polymerpulver, welches mit oder ohne zusätzliche Bindemittel thermisch verfestigt wird.

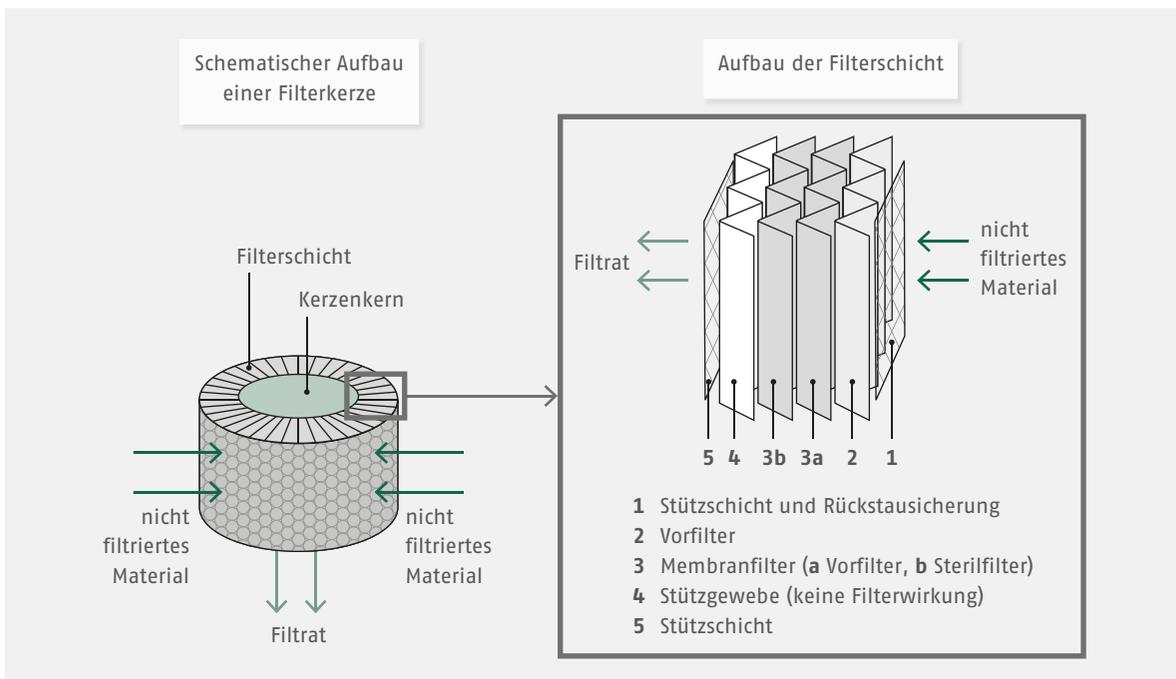


Abb. 2.25 Gefaltete Filterkerze

Diese Filterkerzen gestatten je nach Betriebsbedingungen Durchflussleistungen von einigen  $\text{m}^3/\text{h}$ . Für größere Leistungen werden mehrere Filterkerzen gemeinsam in einem Filtergehäuse installiert. Hierbei ordnet man die Filterkerzen sowohl übereinander als auch nebeneinander an, um die größtmögliche Packungsdichte zu erzielen. In der pharmazeutischen Industrie sind Filtergehäuse mit 20–30 Filterkerzen nicht unüblich. In der chemischen Industrie und der Getränkeindustrie kann die Anzahl über 100 betragen. Im Standardbetrieb werden Filterkerzen bei der Filtration von außen nach innen durchströmt.

Sofern die Betriebsweise des Filters eine Reinigung des Filters von Resten des Lösungsmittels gestattet, sollte diese durch Spülen in Fließrichtung geschehen, um Verunreinigungen auf der Filtratseite auszuschließen. Im Inneren der Filtermatrix abgeschiedene Partikel können in der Regel auch durch Rückspülung nicht ausgetragen werden.

**Komplettfilter.** Bei den Komplettfiltern bilden Filterkerze und Filtergehäuse eine nicht lösbare Einheit. Dieser Filtertyp wird in der pharmazeutischen Industrie immer häufiger eingesetzt, da die bei Filtergehäusen mit Filterkerzen notwendige Validierung der Reinigungsprozedur entfällt. Auch bei Filtration von toxischen oder anderen kritischen Produkten hat sich dieser Filtertyp bewährt.

### Filterschichten

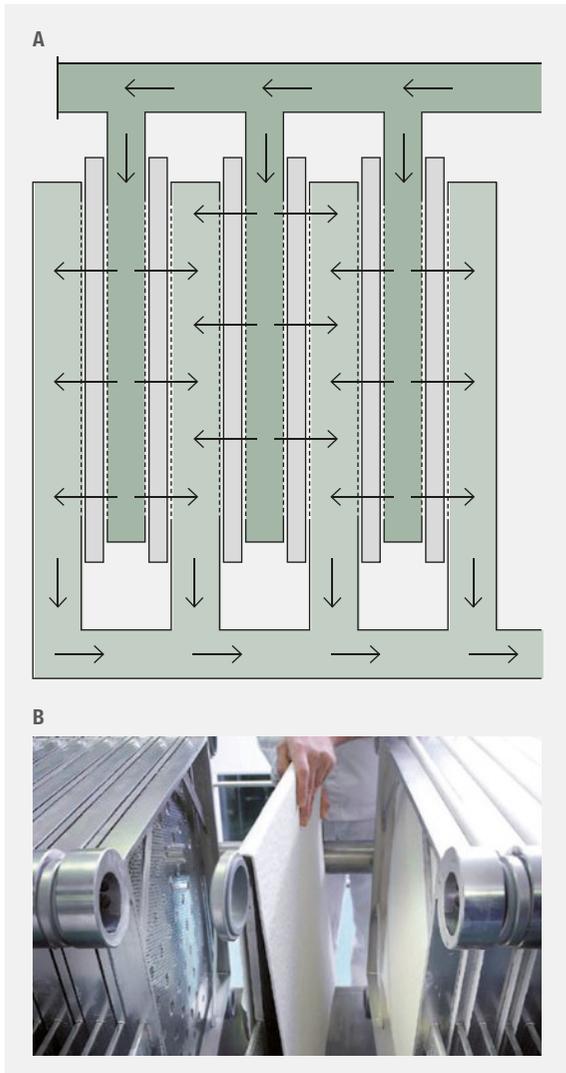
Filterschichten sind Tiefenfilter und basieren auf Cellulose als Matrixmaterial. Die einzelnen Cellulosefasern

werden mittels Harzen zu einem Raumgeflecht zusammengefügt. Die Harze selbst geben der Matrix die erforderliche Nassfestigkeit und haben Einfluss auf die Ladung. Durch Zusatz von Kieselguren, Perlit oder Aktivkohle können die Filtrationseigenschaften beeinflusst werden.

Filterschichten sind aufgrund ihres strukturellen Aufbaus vergleichbar mit einem labyrinthartigen, äußerst engmaschigen Raumsieb mit einer Porosität von 70–85%. Die zu filtrierende Flüssigkeit durchströmt die Kanäle dieses Raumsiebes relativ langsam, sodass eine lange Kontaktzeit mit dem Filtermedium gegeben ist. Partikel, Mikroorganismen, Kolloide, Viren und Pyrogene werden auf ihrem Weg durch dieses feine Labyrinth festgehalten, wobei die Oberflächenladung durch Adsorption die mechanische Raumsiebwirkung ergänzt.

### Schichtenfilter (Rahmenfilterpresse)

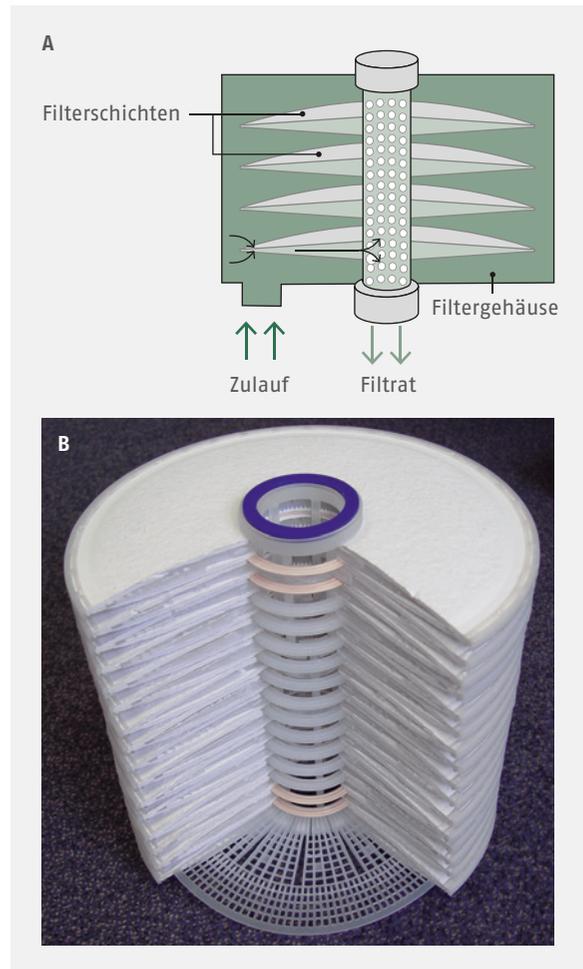
Schichtenfilterkonstruktionen zur Aufnahme von Filterschichten sind seit langen Jahren etablierte Geräte zur Klär- und Vorfiltration, Anschwemmfiltration und zur Abtrennung größerer Feststoffmengen. Sie sind diskontinuierlich arbeitende Druckfilter mit vertikal oder horizontal angeordneten Filterkammern, zwischen denen Filterschichten unterschiedlicher Trennwirkung eingesetzt werden können. Ihr Einsatz bietet die Möglichkeit, die Filtermedien und die Filterfläche jederzeit sich ändernden Anforderungen anzupassen, sodass große Anlagen existieren, die mehrere Meter lang und entsprechend breit sind und die durch die oft verwendeten Stahlkonstruktionen erhebliches Gewicht haben.



● Abb. 2.26 A Prinzip der Schichtenfiltration, B Schichtenfilter in der Industrie

Standard-Schichtenfilter bestehen aus einem Gestell mit einer variablen Zahl von Filterkammern in vertikaler Reihenanordnung, wobei sich Unfiltrat- und Filtrat-kammern abwechseln und jeweils durch Filterschichten voneinander getrennt sind (● Abb. 2.26). Die gesamte Konstruktion wird nach dem Zusammensetzen manuell (z. B. durch Handspindel) oder automatisch mittels Hydraulik zusammengepresst.

Jede Kammer ist mit zwei oder mehr runden Zu- bzw. Ablaufstutzen (Kanal-Augen) versehen. Durch das Zusammenpressen der Kammern bilden die durch die Dichtungen gegeneinander abgedichteten Kanal-Augen den Zu- bzw. Ablaufkanal. Die Trübe tritt über die Zulaufkanäle in die Zulaufkammer ein und wird über die Filterschicht filtriert. Das Filtrat fließt in die Ablaufkammern und schließlich über die Ablaufkanäle ab.



● Abb. 2.27 A Modulfilteraufbau, B Realisation

### Modulfilter

Eine technologische Weiterentwicklung der Schichtenfilter sind die Modulfilter, die im Wesentlichen aus Filterzellen und dem Zentralrohr bestehen (● Abb. 2.27). Die einzelnen Filterzellen bestehen aus Filterschichtenmaterial und Drainagesystem und werden im Spritzgussverfahren randversiegelt. Die einzelnen Filterzellen werden auf dem Zentralrohr gestapelt, komprimiert und zu einer Einheit verbunden. Spezielle Adapter dichten den Modulfilter im Filtergehäuse ab. Insgesamt entsteht ein komplett geschlossenes verlustfreies Filtersystem, während beim Schichtenfilter prinzipbedingt Leckstellen auftreten können.

### 2.3.2 Zentrifugieren

Für Trennaufgaben werden in der Industrie u. a. **Sieb-zentrifugen** (Filterzentrifugen) verwendet. Diese bestehen aus einer um eine Achse rotierenden Siebtrommel, die an der Innenseite mit einem Filter ausgekleidet ist. Die Trübe wird in das Innere der Trommel geleitet. Durch die Rotation schlagen sich die Feststoffe auf dem Filter nieder, das von der Flüssigkeit passiert wird.

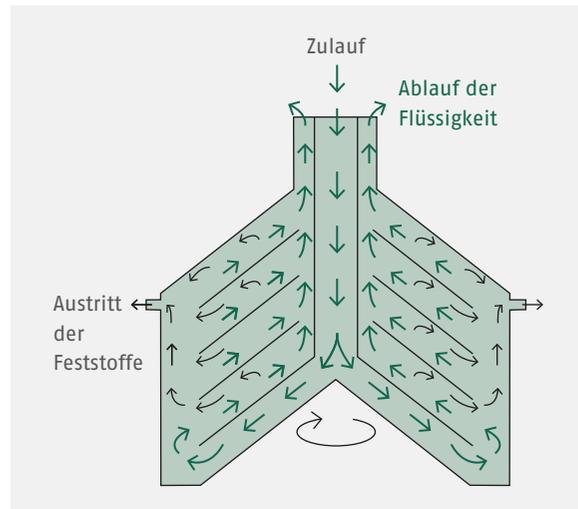
Zur Klärung von Flüssigkeiten im Dauerbetrieb eignen sich weiterhin **Separatoren**. Je nach Bautyp werden sie zur Flüssigkeitstrennung, zur Entwässerung von Ölen, zur Entschleimung oder zum Befreien von Flüssigkeiten von Feststoffen eingesetzt (● Abb. 2.28). Auf der Unterseite der Teller Elemente fließt der spezifisch schwerere Anteil nach unten und damit nach außen, sammelt sich durch die Zentrifugalkraft an der Wandung und wird nach oben ausgetragen, während die spezifisch leichteren Anteile auf der Oberseite der Teller nach innen wandern und dort abgeführt werden.

## 2.4 Trocknen

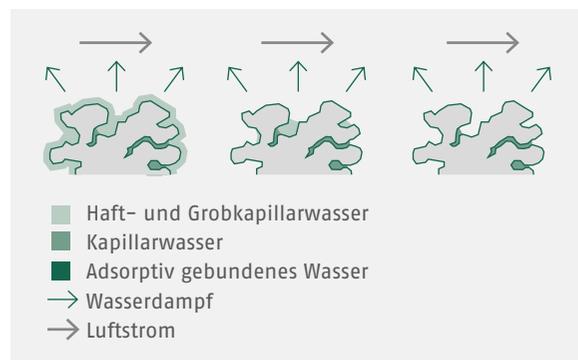
### 2.4.1 Allgemeines

Trocknen ist der Entzug von Flüssigkeiten, in der Regel Wasser, durch Verdunsten, Verdampfen oder Sublimieren. Als Trockenmittel fungiert meist Luft, die bis zur Sättigung Wasserdampf aufnehmen kann. Da mit Zunahme der Temperatur das Wasseraufnahmevermögen der Luft und die Trocknungsgeschwindigkeit beträchtlich ansteigen, wird bei Trocknungsvorgängen meist Wärme zugeführt. Diese dient auch zur Kompensation der Verdunstungskälte. Festes Trocknungsgut sollte in dünner Schicht ausgebreitet werden, da eine größere Oberfläche und eine verkürzte Diffusionsstrecke des Dampfes die Trocknungsgeschwindigkeit erhöhen. Im Allgemeinen ist eine restlose Trocknung nicht möglich, da sich ein Gleichgewicht zwischen der Feuchtigkeit der zu trocknenden Substanz und derjenigen der Luft einstellt. Erfolgt das Trocknen bei Temperaturen unter dem Siedepunkt der Gutfeuchte, und ist der Dampfdruck im umgebenden Trägergas geringer als im Trocknungsgut, liegt eine Verdunstungstrocknung vor; entsprechen die Temperaturen und Dampfdrücke dagegen nahezu dem Siedepunkt der Flüssigkeit, spricht man von einer Verdampfungstrocknung. Bei der Gefriertrocknung erfolgt die Verdunstung aus dem festen Zustand des Wassers (Sublimation).

Die Zufuhr und Übertragung der Wärme kann durch Konvektion (Konvektionstrocknung), Strahlung (Strahlungstrocknung) oder Leitung (Kontaktstrocknung) erfolgen. Bei der **Konvektionstrocknung** wird die Wärme von einem strömenden Medium (i. d. R. Luft) an das zu trocknende Gut herangeführt. Das strömende Trocknungsmedium übernimmt gleichzeitig den Abtransport des Wasserdampfes. Bei der **Strahlungstrocknung** erfolgt die Umwandlung von absorbierte Strahlung (IR-Strahlung) in Wärme. Hierbei können hohe Oberflächentemperaturen auftreten. Bei der **Kontaktstrocknung** berührt das Trocknungsgut unmittelbar eine beheizte Fläche; ein minimaler Schlep gasstrom zur Dampf abführung reicht aus. Es funktioniert auch unter Vakuum; bei der verringerten Siedetemperatur



● Abb. 2.28 Separator



● Abb. 2.29 Trocknungsverlauf am Beispiel eines Granulatkorns

des Lösungsmittels werden kleine Restfeuchten schon bei niedrigen Temperaturen erreicht.

Trocknungsoperationen führen in den meisten Fällen zu einer erhöhten Stabilität der Stoffe, da im trockenen Zustand chemische Zersetzungsreaktionen und mikrobiologische Vorgänge mit sehr geringer Geschwindigkeit ablaufen. Das gilt sowohl für chemische Stoffe als auch für pflanzliche und tierische Produkte. Wasserentzug stellt somit eine besonders wirksame Stabilisierungsmethode dar. Bei Wärmeanwendung sollte eine möglichst kurzfristige Wärmebelastung angestrebt werden, da mit einer Temperaturerhöhung die Reaktionsgeschwindigkeit chemischer Vorgänge ansteigt und physikalische Instabilitäten wie z. B. Modifikationsumwandlungen begünstigt sein können.

### 2.4.2 Trocknungsverlauf

Wasser kann auf unterschiedliche Art an Feststoffe gebunden sein (● Abb. 2.29). Die Art der Bindung ist für den Trocknungsverlauf entscheidend. Ein Maß für die Bindungsstärke ist die Bindungswärme, die dem Energiebetrag entspricht, der zur Aufhebung der Bindung erforderlich ist.

**Haftwasser.** Es befindet sich an der Oberfläche sowie in größeren Hohlräumen und Makrokapillaren ( $r > 0,1 \mu\text{m}$ ) der Feststoffe. Es ist ungebunden, frei beweglich und weist den gleichen Dampfdruck wie ungebundenes Wasser auf. Haftwasser lässt sich leicht entfernen.

**Kapillarwasser.** Bei Mikrokapillaren ( $r < 0,1 \mu\text{m}$ ) hängt der Dampfdruck vom Krümmungsradius der Flüssigkeitsoberfläche ab. Über wassergefüllten Mikrokapillaren ist der Dampfdruck deutlich niedriger als in groben Kapillaren oder über ungebundenem Wasser. Mit abnehmendem Kapillarradius nimmt die Dampfdruckerniedrigung zu. Kapillarwasser ist daher schwerer zu entfernen als Haftwasser.

**Quellungswasser.** Hydrophile organische Makromoleküle wie z. B. Cellulosederivate und Gelatine vermögen Wasser unter Quellung zu adsorbieren. Die Stärke der Bindung ist relativ gering, sodass Quellungswasser durch einfache Trocknung entfernt werden kann.

**Adsorbiertes Wasser.** An Oberflächen von Feststoffen sind Adhäsionskräfte wirksam, die Wassermoleküle festhalten. Hierbei handelt es sich um substanzspezifische Bindungskräfte. Die Beladung von Oberflächen beginnt mit der Ausbildung einer Monomolekularschicht, die hohe Bindungskräfte aufweist. An diese können sich weitere Wassermolekülschichten mit entsprechend geringer Bindungsstärke anlagern. Die Anlagerung kann durch Wasserdipole an Ionen von Salzen oder über Wasserstoffbrücken zu geeigneten funktionellen Gruppen (z. B. Hydroxyl-, Carboxyl-, Amino-Gruppen) erfolgen. Das vollständige Entfernen adsorptiv gebundenen Wassers erfordert intensive Trocknungsmaßnahmen.

**Hydratwasser.** Von kristallinen Stoffen kann Wasser unter Bildung von Hydraten aufgenommen werden, wobei die Wassermoleküle Strukturelemente des Kristallgitters sind. Infolge der starken Bindung ist ein Entfernen des Wassers erst bei hohen Temperaturen unter Verlust der entsprechenden Kristallstruktur möglich.

Bei den meisten pharmazeutischen Stoffen handelt es sich um hygroskopische Stoffe, die im Gegensatz zu nicht hygroskopischen Stoffen neben dem oberflächlichen Haftwasser auch Wasser in kleineren Kapillaren binden. Beim Trocknen hygroskopischer Güter werden mehrere charakteristische Trocknungsschritte beobachtet. Zunächst erfolgt die Abtrocknung des nur lose gebundenen Haftwassers mit relativ konstanter Trocknungsgeschwindigkeit. Die Trocknungsluft wird fast vollständig mit Wasserdampf gesättigt. Die Geschwindigkeit des Abtrocknens des Haftwassers ist von der Strömungsgeschwindigkeit und Feuchte der Trocknungsluft abhängig. Nach Entfernen des Haftwassers wandert der Verdunstungsort immer weiter in das

Korninnere. Die Trocknungsgeschwindigkeit hängt nun vor allem von der Dampfdiffusionsgeschwindigkeit ab. Die Entfernung des adsorptiv gebundenen Oberflächenwassers erfordert drastische Trocknungsmaßnahmen und erfolgt auch dann sehr langsam. Trocknungsdiagramme, in denen die Abhängigkeit der Trocknungsgeschwindigkeit von der Gutfeuchte dargestellt wird, weisen meist Knickpunkte im Kurvenverlauf auf, die für die einzelnen Trocknungsabschnitte charakteristisch sind (● Abb. 2.30). Eine vollständige Trocknung wird häufig nicht angestrebt, da eine geringe Restfeuchte z. B. in Granulaten für das weitere Verarbeiten (z. B. das Verpressen) notwendig sein kann.

### 2.4.3 Trocknungsverfahren

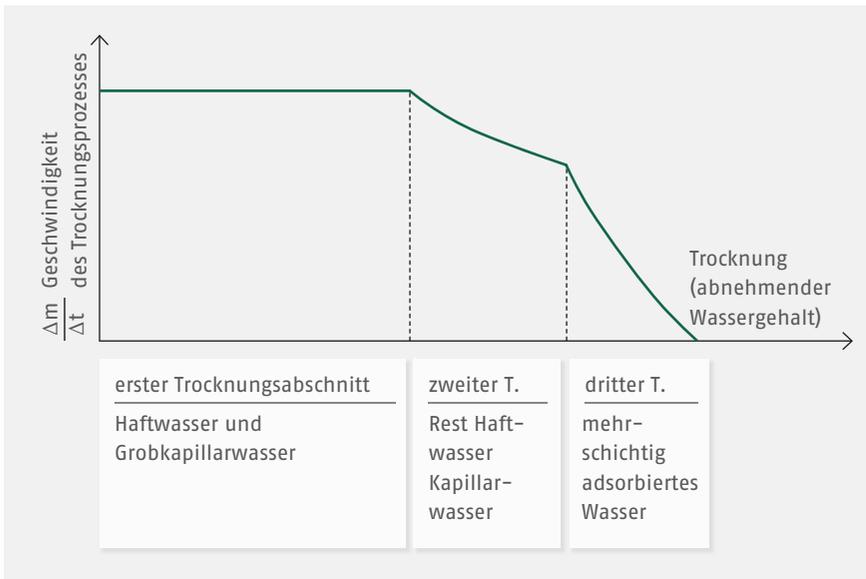
Die Wahl des Trocknungsverfahrens hängt vom Zustand, von der Menge und von den physikalisch-chemischen Eigenschaften des zu trocknenden Materials (dünn/dickflüssig, pastenartig, fest) ab.

#### Schrank- und Vakuumtrockner

Zur Trocknung bei erhöhten Temperaturen dienen elektrisch beheizte Trockenschränke. Die Warmluft wird über das im Innenraum auf Horden lagernde Trocknungsgut geleitet („Hordentrocknung“). Moderne Trockenschränke sind mit Ventilatoren und Luftumwälzern ausgestattet, die eine gleichförmige Temperatur innerhalb des Schrankes und eine ausreichende Strömungsgeschwindigkeit der Luft sicherstellen sollen. Die mit Wasser gesättigte Trocknungsluft muss ständig abgeführt werden. Temperaturempfindliche Stoffe können unter vermindertem Druck in Vakuumtrockenschränken getrocknet werden. Die Zufuhr von Wärme ist hier z. B. über das Beheizen der Stellflächen möglich.

#### Kanal- und Trommeltrocknung

In der Industrie erfolgt die Trocknung häufig im kontinuierlichen Betrieb. In **Kanaltrocknern** wird das ausgetrocknete Feuchtgut auf einem Transportband mechanisch fortbewegt und in einen Kanal eingeführt, der durch Dampf, Heißwasser oder heiße Luft beheizt wird. Ventilatoren sorgen für eine Luftumwälzung. Das getrocknete Gut kann am anderen Kanalende entnommen werden. Der **Trommeltrockner** besteht aus einer auf Rollen gelagerten, schwach geneigten Trommel. Das stetig aufgegebene Trocknungsgut wird durch die Trommeldrehung gemischt und durch die Neigung der Trommel zum Auslass bewegt. Das Trockengas kann sowohl im Gleichstrom als auch im Gegenstrom zur Bewegung des Trocknungsguts geführt werden. In anderen Trocknern, z. B. Schnecken-, Schaufel- und Muldentrocknern, wird das Gut durch verschiedene Einbauten durch den Trockner bewegt. Sie werden gleichfalls beheizt und gestatten einen kontinuierlichen Materialdurchfluss.

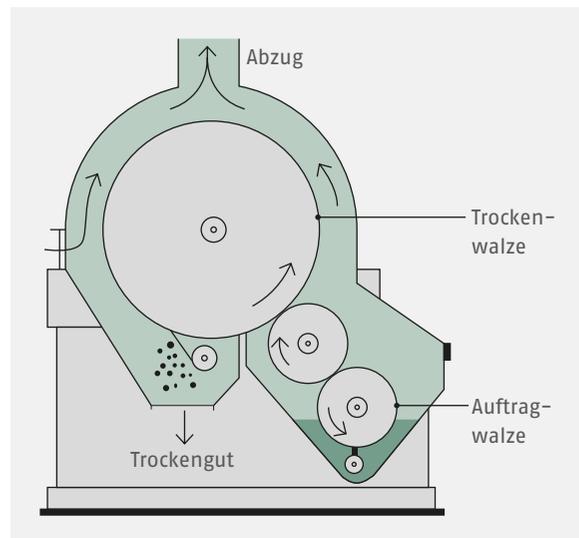


• Abb. 2.30 Trocknungsdiagramm

### Wirbelschichttrocknung

Bei der Wirbelschichttrocknung wird feuchtes körniges Gut (Korngröße 0,01–10 mm), das sich auf einer porösen Unterlage (Siebboden) befindet, von unten mit einem Warmluftstrom durchströmt und in der Wirbelschicht getrocknet. Der hohe Luftdurchsatz bedingt eine sehr rasche Trocknung. Zu beachten ist ein möglicher Verlust von sehr feinen Bestandteilen durch Austrag und Abscheidung im Filter des Geräts bei zu starker Strömungsgeschwindigkeit der Trocknungsluft.

- **MERKE** In der Physik treten Wirbelschicht (*fluidised-bed*-) Situationen auf, wenn sich ein Fest-Flüssig-Gemisch wie eine Flüssigkeit verhält. Im hier beschriebenen Fall wird das körnige Material in einem Heißluftstrom fluidisiert.



• Abb. 2.31 Feinschichtwalzentrockner

### Walzentrocknung

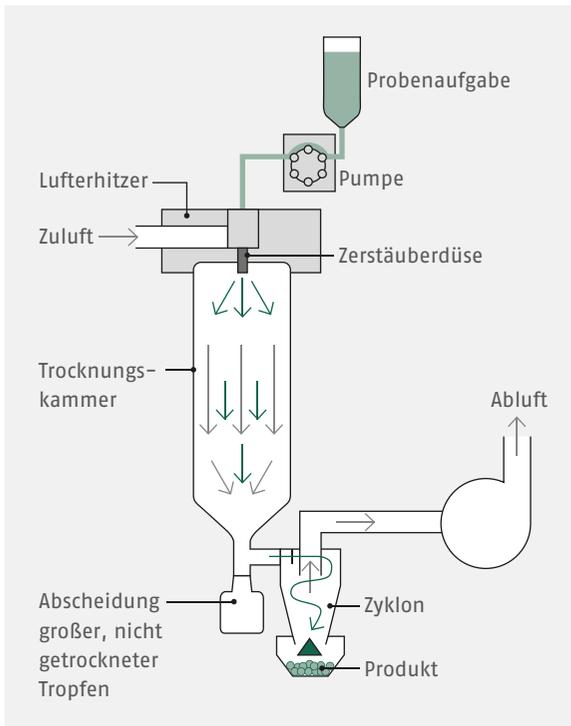
Walzentrockner (• Abb. 2.31) dienen der Trocknung von flüssigen, brei- und pastenartigen Trocknungsgütern. Sie eignen sich besonders zur Herstellung großer Chargen von z. B. Milchpulver, Pigmentfarben u. Ä., gelegentlich auch zur industriellen Herstellung größerer Mengen von pharmazeutischen Trockenextrakten. Aus einem Vorratsbehälter wird das Gut mithilfe von Auftragswalzen in dünner Schicht auf eine beheizte Metallwalze aufgebracht. Die Wärmeübertragung erfolgt direkt von der Walze auf das Trocknungsgut. Der Trockenprozess dauert bei entsprechend aufgeheizter Walzenoberfläche nur einige Sekunden, denn bereits nach einer knappen Umdrehung wird das getrocknete Material mit Schabern von der Walze abgenommen. Für Substanzen, die selbst dieser kurzfristigen Erhitzung nicht standhalten, können Vakuumwalzentrockner eingesetzt werden.

### Lufttrocknung

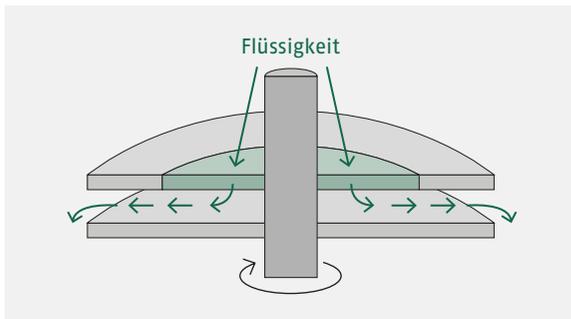
Ein einfaches Trocknungsverfahren, das v. a. für die Trocknung von Arzneipflanzen eine Bedeutung hat, ist die Lufttrocknung. Das Gut wird flach ausgebreitet auf Horden, Regalen oder in Kästen vor direkter Sonneneinstrahlung geschützt an der Luft getrocknet.

### Infrarottrocknung

Infrarotstrahlen ( $\lambda > 800 \text{ nm}$ ) äußern sich vorwiegend durch ihre Wärmewirkung. Beim Trocknen von wasserhaltigen Gütern mit derartigen Wärmestrahlen ist der Idealzustand dann gegeben, wenn genügend Energie bis nahe an die Unterlage durchdringt, sodass die Absorption der Infrarotstrahlen in der gesamten zu trocknenden Schicht erfolgt.



● Abb. 2.32 Sprühtrockner



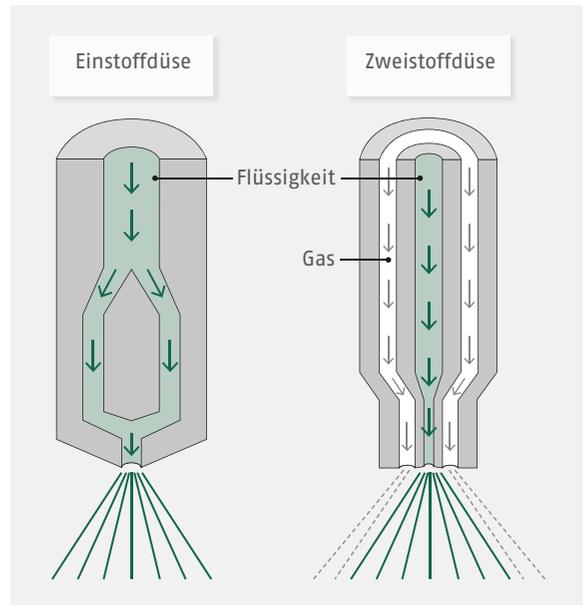
● Abb. 2.33 Zerstäuberscheibe

### Mikrowellentrocknung

Beim Mikrowellentrockner regen die Mikrowellen ( $\lambda \approx 12$  cm) hauptsächlich die Wassermoleküle zum Schwingen an. Die dabei entstehende Wärme lässt das Wasser verdampfen. Unterstützt wird der Verdampfungsprozess durch ein anliegendes Vakuum, welches den Siedepunkt des Wassers gegenüber dem Siedepunkt bei Normaldruck erniedrigt. Das verdampfte Wasser wird abgepumpt und aus der Vakuumkammer entfernt.

### Sprühtrocknung (Zerstäubungstrocknung)

Eine besonders schnelle Trocknung flüssiger Güter lässt sich in Sprühtürmen erzielen (● Abb. 2.32). Durch Versprühen fließfähiger Lösungen oder Dispersionen zu feinen Tröpfchen im Heißluftstrom trocknet das Gut aufgrund der hohen Oberflächenvergrößerung in Bruchteilen einer Sekunde zu einem feinen Pulver. Das Versprühen kann durch Zerstäuberscheiben oder Sprühdüsen erfolgen.



● Abb. 2.34 Einstoff- und Zweistoffdüse

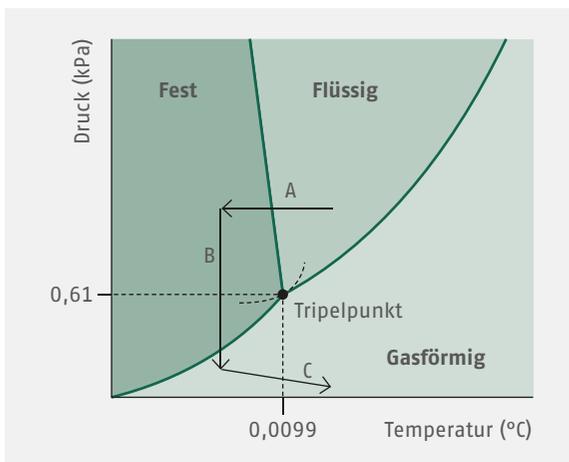
**Zerstäuberscheiben.** Die Flüssigkeit wird auf die Mitte einer schnell rotierenden Scheibe (4000–50 000 U/min) aufgegeben. Durch die Zentrifugalkraft wird die Flüssigkeit zum Scheibenrand transportiert, wobei sich ein dünner Flüssigkeitsfilm ausbildet, der am Rand der Scheibe in kleine Tröpfchen zerfällt (● Abb. 2.33).

**Zerstäuberdüsen.** Bei **Einstoffdüsen** wird die Flüssigkeit mit hohem Druck durch ein enges Lumen gepresst und in einer Drallkammer in eine spiralig rotierende Bewegung versetzt. Beim Austritt aus der Düsenöffnung zerfällt der Flüssigkeitsfilm in kleine Tröpfchen. Einstoffdüsen neigen aufgrund ihres geringen Durchmessers zu Verstopfungen und eignen sich daher weniger für das Versprühen von Dispersionen. **Zweistoffdüsen** sind aus zwei ineinander geschobenen Röhren aufgebaut. In der inneren Röhre wird die Flüssigkeit einer zentralen Austrittsöffnung zugeführt. Aus einem diese Öffnung umgebenden Ringspalt strömt ein Gas (normalerweise Druckluft) mit hoher Geschwindigkeit. Dieses zerreißt die Flüssigkeit beim Austritt aus der Düsenöffnung zu einem feinen Sprühnebel. Zweistoffdüsen sind weniger anfällig für Verstopfungen als Einstoffdüsen (● Abb. 2.34).

Die zu trocknende Flüssigkeit wird üblicherweise von oben in den Sprühturm eingesprüht. Bei der im pharmazeutischen Bereich meist verwendeten **Gleichstromtrocknung** wird die Trocknungsluft in Sprühhichtung geführt (Abb. 2.32). Das wärmste Gas trifft auf die flüssigkeitsreichsten Tröpfchen, die durch die freiwerdende negative Verdunstungswärme ständig gekühlt und somit schonend getrocknet werden. Die Tröpfchen verweilen allerdings nur relativ kurze Zeit im Luftstrom; durch eine spiralförmige Luftführung kann die Verweil-

zeit etwas verlängert werden. Wird die Trocknungsluft entgegengesetzt zur Sprühhichtung geführt, spricht man von **Gegenstromtrocknung**. Die Tröpfchen verbleiben länger im Luftstrom, allerdings trifft die wärmste Trocknungsluft auf die schon getrockneten Partikel, sodass die Wärmebelastung des Guts höher als bei der Gleichstromtrocknung ist. Sehr feine Tropfen können mit dem Gasstrom wieder hochgetragen werden und durch Flüssigkeitsanlagerung wachsen, sodass das getrocknete Gut eine relativ enge Korngrößenverteilung aufweist.

Ausgehend von der Tropfenform der versprühten Flüssigkeit werden bei der Sprühtrocknung meist annähernd kugelförmige Partikel (20–200 µm) erhalten. Nicht selten entstehen durch eine Krustenbildung auf den trocknenden Tropfen hohlkugelförmige Partikel bzw. deren Bruchstücke. Der Trockenschaumcharakter der Partikel fördert ihre schnelle Auflösung. Die Sprühtrocknung wird auch zur Mikroverkapselung von ätherischen Ölen und oxidationsempfindlichen Verbindungen, z. B. Vitaminen, eingesetzt.



● **Abb. 2.35** Phasendiagramm des Wassers und Schritte der Gefriertrocknung. A Einfrierphase, B Primärtrocknung, C Sekundärtrocknung

### Gefriertrocknung

Die Gefriertrocknung (Lyophilisation) ist ein besonders schonendes Verfahren zum Trocknen von thermolabilen und hydrolyseempfindlichen Wirkstoffen. Sie wird angewendet zum Trocknen von Antibiotika, Vitaminen, Hormonen, Blutplasma, Seren, Impfstoffen, Proteinen, empfindlichen Pflanzenextrakten sowie auch für kolloidale Zubereitungen, z. B. Liposomenformulierungen.

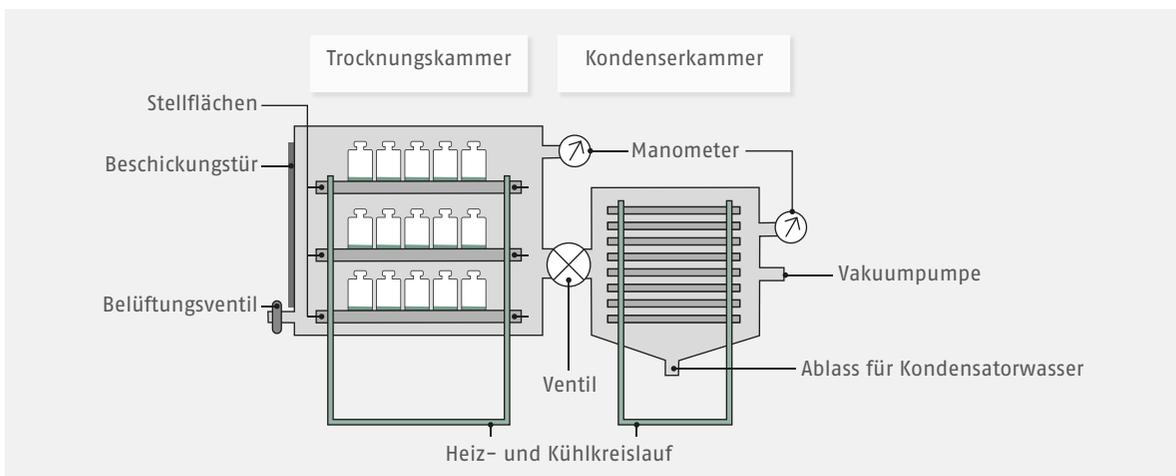
Das Prinzip der Gefriertrocknung beruht darauf, dass selbst gefrorenes Wasser noch einen deutlichen Dampfdruck besitzt und daher durch Sublimation entfernt werden kann. ● Abb. 2.35 zeigt das Phasendiagramm des Wassers. Die Sublimation von gefrorenem Wasser ist nur dann möglich, wenn der Wasserdampfpartialdruck in der Umgebung des Eises niedriger ist als der Sättigungsdampfdruck; der entstehende Dampf muss also ständig durch Abpumpen und/oder Kondensation aus dem System entfernt werden.

Gefriertrocknungsanlagen bestehen aus einer temperierbaren Trocknungskammer mit Einstellplatten für das Gut, einer Kondensatorkammer zur Abscheidung des entstehenden Wasserdampfes und einer Vakuumpumpe (● Abb. 2.36).

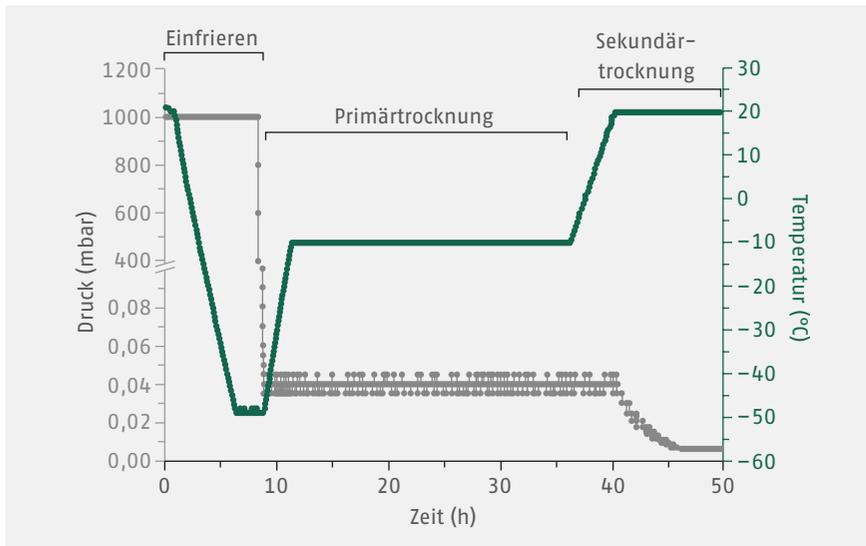
Die Gefriertrocknung kann in 3 Phasen unterteilt werden (● Abb. 2.37):

- Einfrieren,
- Primärtrocknung (Sublimation) und
- Sekundärtrocknung.

Das **Einfrieren** erfolgt unter Normaldruck. Dabei sind die Verhältnisse bei pharmazeutischen Zubereitungen komplexer als bei reinem Wasser. Durch die Anwesenheit gelöster Arznei- und Hilfsstoffe wird der Gefrierpunkt des Wassers erniedrigt, und im Zustandsdiagramm treten Mehrphasengebiete auf (► Kap. 3.2.5). Beim Abkühlen wird zunächst nur reines Wasser als Eis aus der Lösung abgeschieden (die Größe der sich dabei bildenden Eiskristalle beeinflusst sowohl das Verhalten



● **Abb. 2.36** Gefriertrockner



● **Abb. 2.37** Verlauf eines konventionellen Gefrier-trocknungszyklus

bei der Trocknung als auch beim späteren Wiederauflösen des Trocknungsguts), sodass die Konzentration der übrigen Bestandteile in der Lösung zunimmt. Liegt einfaches eutektisches Verhalten vor, kristallisieren die letzten flüssigen Bereiche beim Erreichen der eutektischen Temperatur des Gesamtsystems (bei pharmazeutisch üblichen Produkten meistens zwischen  $-20^{\circ}\text{C}$  und  $-30^{\circ}\text{C}$ ). Es kann im Laufe des Einfriervorganges jedoch auch zu einem amorphen Erstarren der konzentrierten Lösung neben den Eiskristallen kommen. Ein solches Verhalten, das z. B. oft in Gegenwart von Zuckern zu beobachten ist, kann der Stabilität empfindlicher Wirkstoffe, z. B. Proteine, sehr förderlich sein, da schädigende Einflüsse (z. B. durch extrem hohe Salzkonzentrationen oder das Ausfallen von Puffersalzen) vermindert werden (Kryoprotektion). In jedem Fall muss durch Wahl der Einfrierbedingungen eine vollständige Verfestigung des Trocknungsguts gewährleistet sein.

Bei der **Primärtrocknung** wird das gefrorene Wasser durch Sublimation bei vermindertem Druck entzogen, wodurch sich an der Stelle der Eiskristalle Poren im Produkt bilden. Der entstehende Wasserdampf wird an einem Kondensator, dessen Temperatur unterhalb derer des Trocknungsguts liegt, abgeschieden. Dem Abkühlen der Probe durch den Verlust von Sublimationswärme wird durch Wärmezufuhr über die beheizbaren Stellflächen entgegengewirkt. Es darf nur so viel Wärme zugeführt werden, dass die Guttemperatur unter der eutektischen Temperatur des Gemischs bzw. der Glasübergangstemperatur der amorphen Bereiche bleibt, damit es nicht durch Erweichung zum Verlust der Struktur des sich bildenden porösen Trocknungsprodukts kommt. Die Schichthöhe des Trocknungsguts sollte möglichst klein sein, um einen ausreichenden Transport des sublimierenden Wassers aus den tieferen Schichten des Guts zu gewährleisten.

Die **Sekundärtrocknung** dient der Entfernung von am Gut anhaftender Restfeuchte. Das Produkt wird dabei bei erhöhter Temperatur (z. B.  $20^{\circ}\text{C}$ ) im Vakuum nachgetrocknet.

Für die Herstellung parenteraler Produkte muss die Gefriertrocknung unter aseptischen Bedingungen durchgeführt werden. Eine Endsterilisation ist i. d. R. nicht möglich. Die Beschickung der Gefriertrocknungsanlage sollte von einem Reinraumbereich aus möglich sein, während sich die notwendigen technischen Aggregate (Vakuumpumpen, Kompressoren usw.) außerhalb des Reinraums befinden sollten. Nach der Trocknung erfolgt ein automatisches Verschließen der Gefäße innerhalb der Trocknungskammer.

Die Restfeuchte gefriergetrockneter Produkte ist sehr gering ( $<1\%$ ). Die Lyophilisate haben eine feine, hochporöse Struktur, die ein schnelles Auflösen ermöglicht, da Flüssigkeit sehr gut eindringen kann. Oft werden dem zu trocknenden Gut Hilfsstoffe mit zahlreichen Hydroxylgruppen im Molekül (meist Zucker oder Zuckeralkohole) zugesetzt, die Polypeptide und Proteine stabilisieren können, das Auflösen des Lyophilisats erleichtern und zusätzlich der Isotonierung der rekonstituierten Zubereitung dienen können.

### Weiterführende Literatur

- Chamayou A, Dodds JA. Air jet milling. Handbook of Powder Technology 12: 421–435, 2007
- Daumann B, Nirschl H. Assessment of the mixing efficiency of solid mixtures by means of image analysis. Powder Technol 182(3): 415–423, 2008
- Franks F, Auffret T. Freeze Drying of Pharmaceuticals and Biopharmaceuticals. Royal Society of Chemistry Publishing, Cambridge 2008
- Loh ZH, Samanta AK, Heng PWS. Overview of milling techniques for improving the solubility of poorly water-soluble drugs. Asian J Pharm Sci 10: 255–274, 2015
- Schwister K, Leven V. Verfahrenstechnik für Ingenieure. Carl Hanser Verlag, München 2014

## 9

## Tabletten

Judith Kuntsche

Das Große kommt nicht allein durch Impuls zu Stande, sondern ist eine Aneinanderkettung kleiner Dinge, die zu einem Ganzen vereint worden sind.

Vincent van Gogh

## 9.1 Allgemeines

Unter den Arzneiformen besitzen die Tabletten (Compressi) heute zweifelsfrei die größte Bedeutung. Altehrwürdige Arzneiformen zur peroralen Einnahme, wie Pillen, Kügelchen, Boli und Pastillen, können als Vorläufer angesehen werden. Die bisher älteste erhaltene Tablette wurde auf einem ca. 140 v. Chr. gesunkenen römischen Schiff gefunden (Giachi et al.). Die Tablette enthält die Zinkcarbonate Hydrozinkit und Smithsonit, hat einen Durchmesser von ca. 4 cm und wurde wohl für ophthalmologische Anwendungen (schmerzende Augen) benutzt. Die stürmische Entwicklung, die die Arzneiform Tablette nahm, begann mit der Erfindung der Tablettenpresse durch den Engländer W. Brockedon im Jahre 1843. Zunächst vergingen allerdings noch Jahrzehnte, bis weitere Patenterteilungen für Tablettenpressen erfolgten (USA: J. A. McFerran 1874, J. P. Remington 1875, J. Dunton 1876). Bemerkenswert ist weiterhin, dass bereits um das Jahr 1900 Maschinen entwickelt wurden, die eine Ummantelung von Tabletten gestatteten.

Man darf annehmen, dass heute mindestens 40 % aller Arzneistoffe zu Tabletten verarbeitet werden. Die Arzneiform Tablette erweist sich insofern als vorteilhaft, als sie maschinell in Massen und somit billig herstellbar ist. Tabletten sind genau dosierbar und einfach zu verpacken, zu transportieren und zu lagern (gute Haltbarkeit der Wirkstoffe in der Arzneiform). Des Weiteren lassen sie sich leicht einnehmen und stellen eine von den meisten Patienten bevorzugte Arzneiform dar.

Der Name Tablette leitet sich von „tabuletta“ = Brettchen, Täfelchen ab. Einige Arzneibücher, darunter die Ph. Eur., bezeichnen die Tabletten als Compressi (Comprimata, *comprimere* = zusammenpressen) und weisen damit auf das übliche Herstellungsverfahren hin.

Tabletten sind einzeldosierte feste Arzneiformen. Sie werden meist aus trockenen Pulvern oder Granulaten, in der Regel unter Zusatz von Hilfsstoffen, in entspre-

chenden Maschinen unter Anwendung eines hohen Drucks gepresst. Tabletten können Zylinder-, Würfel-, Stäbchen- und Diskusform besitzen, aber auch ei- oder kugelförmig sein. Durchgesetzt hat sich insbesondere die runde, mehr oder weniger stark bikonvex gewölbte Form bzw. die Diskusform. Der Tablettendurchmesser beträgt im Allgemeinen 5–17 mm, die Tablettenmasse 0,1–1 g.

Die Gestalt der Tablette beeinflusst wesentlich die Transport- und Lagerfestigkeit. So werden bei einer biplanen, scheibenförmigen Tablette sehr leicht die Kanten abgestoßen; Tabletten mit facettiertem Rand erweisen sich daher als günstiger. Bikonvexe Tabletten berühren sich bei der Verpackung in einem Tablettenröhrchen nur an ihrem dicksten und unempfindlichsten Teil und sind so hinsichtlich Beschädigung weniger gefährdet als z. B. biplane Typen (◉ Abb. 9.1). Auch der Zerfall der Tablette kann durch die Größe und durch die Form in gewissem Ausmaß beeinflusst werden.

▣ Tab. 9.1 gibt einen Überblick über Tablettenarten des Europäischen Arzneibuchs und ihre Anwendung.

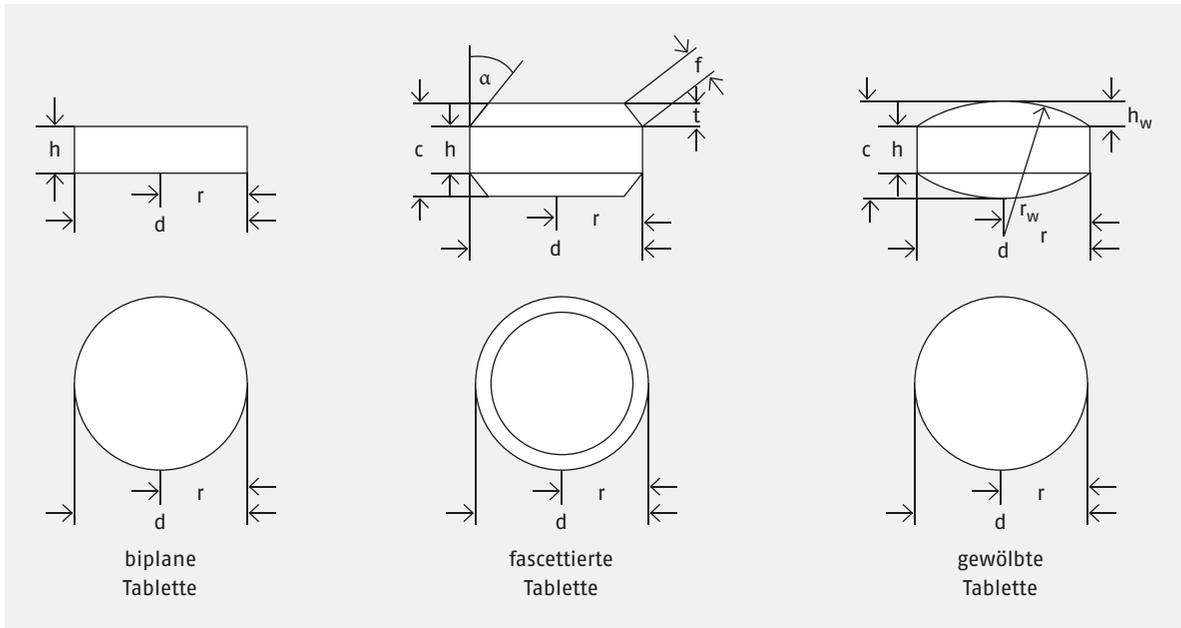
## 9.2 Hilfsstoffe zur Tablettierung

## 9.2.1 Allgemeines

Die Palette der Hilfsstoffe, die zur Tablettierung benötigt wird, ist groß. Eine strenge Klassifizierung in Gruppen ist nicht ohne weiteres möglich, da einzelne der Substanzen mehrere Funktionen haben können. Grundsätzlich sollten Tablettierhilfsstoffe indifferent, geruch- und geschmacklos und möglichst farblos sein. Ob bzw. welche Hilfsstoffe in welcher Konzentration verarbeitet werden, muss im Einzelfall überprüft werden.

## 9.2.2 Füllmittel

Bei Verarbeitung sehr geringer Wirkstoffmengen (z. B. Alkaloide, Hormone, Vitamine usw.) werden Füllmittel (Streckmittel) benötigt, um überhaupt eine Komprim-



• **Abb. 9.1** Wichtige Tablettenformen und Bezeichnungen:  $h$  Steghöhe,  $c$  Dicke,  $d$  Durchmesser,  $r$  Radius,  $f$  Facettenrand,  $t$  Facettentiefe,  $\alpha$  Facettenwinkel,  $r_w$  Wölbungsradius,  $h_w$  Wölbungshöhe

mierung zu Tabletten zu ermöglichen. Füllmittel sorgen dafür, dass die Tablette die notwendige Größe bzw. die notwendige Masse (0,1–1 g) erhält. Füllstoffe sollten chemisch und physiologisch indifferent und gut verdaulich sein. Eingesetzt werden insbesondere *Stärken* (Mais-, Kartoffel- und Weizenstärke) und *Lactose*. Bessere Tablettierungseigenschaften als kristalline Lactose besitzt sprühgetrocknete Lactose, die auch nach Zusatz von Gleit- und Schmiermitteln für die Direkttablettierung geeignet ist. Besonders bewährt hat sich **mikrokristalline Cellulose** (z. B. Avicel®), vor allem für die Direkttablettierung. Weitere Füllmittel sind **Glucose**, **Mannitol** und **Sorbitol** insbesondere für Sublingual-, Lutsch- und Vaginaltabletten.

### 9.2.3 Bindemittel

Diese Hilfsstoffgruppe ist für die Festigkeit und Widerstandsfähigkeit der Tabletten verantwortlich. Bindemittel sorgen auch für den Zusammenhalt der Pulverpartikel in einem Granulat Korn. Die Festigkeit einer Tablette lässt sich sowohl durch den Pressdruck als auch durch Bindemittel beeinflussen. Zu beachten ist, dass sich Tablettenfestigkeit und Zerfall häufig wie Antipoden verhalten. Deshalb sollte möglichst wenig Bindemittel verwendet werden. Die in 9.2.2 aufgeführten Füllmittel erfüllen zum Teil auch Bindemittelfunktion. Die Bindemittel werden beim Granulieren (► Kap. 8.4) oder der Direkttablettiermischung (► Kap. 9.3.2) zugefügt. Typische Bindemittel für die Feuchtgranulierung sind **Polyvinylpyrrolidon** (Povidon, Kollidon®), **Stärkekleister** und **Celluloseether**, wie z. B. **Natriumcarboxymethylcellulose** (Nymcel®), **Hydroxyethylcellulose** (Cello-

size®) und **Methylcellulose** (Methocel®). Ein typisches Trockenbindemittel ist z. B. **mikrokristalline Cellulose** (Avicel®, Emcocel®, Vivacel®). **Polyethylenglycole** (Molekülmasse 4 000–6 000) verfügen über gute Binde- mitteleigenschaften, weisen allerdings zahlreiche Inkompatibilitäten mit Wirkstoffen auf.

### 9.2.4 Fließregulierungsmittel

Fließregulierungsmittel verbessern die Fließeigenschaften von Pulvermischungen und erhöhen die Gleitfähigkeit der Tablettiermasse durch Verringerung der interpartikulären Reibung, sodass diese besser aus dem Füllschuh in die Matrize fließen kann. Somit verbessern Fließregulierungsmittel die Dosiergenauigkeit. Als Fließregulierungsmittel kommt insbesondere **hochdisperses Siliciumdioxid** (Aerosil®; ► Kap. 5.2.5) in einer Konzentration von 0,05–0,5 % zum Einsatz. Die Wirkung von Fließregulierungsmitteln kann durch drei Mechanismen erklärt werden:

- durch Adhäsion des Fließregulierungsmittels an die Schüttgutteilchen werden neue Oberflächen geschaffen, zwischen denen geringere Reibungs- und Haftkräfte wirksam sind,
- Reduktion der Feuchtigkeit auf der Oberfläche,
- durch abgerundete nichtadhärierende Gleitmittelagglomerate (Aerosil®) von hoher Eigenbeweglichkeit tritt ein „Kugellagereffekt“ auf, der zu einer teilweisen Umwandlung der Gleitreibung in Rollreibung führt.

Natürlich kann nicht jedes Problem mit der Fließfähigkeit eines Tablettierguts durch den Zusatz von

■ **Tab. 9.1** Übersicht über die Tablettenarten im Europäischen Arzneibuch

Tablettenart	Charakteristika	Kommentar/Anforderungen an den Zerfall
Nichtüberzogene Tabletten	Einfache oder mehrschichtige Tabletten, keine spezifische Beeinflussung der Wirkstofffreisetzung durch die verwendeten Hilfsstoffe	Zerfall innerhalb von 15 min Anforderungen an den Zerfall gelten nicht für Kautabletten
Überzogene Tabletten	Tabletten mit Überzügen verschiedenster Art, z. B. Zuckerüberzüge (Dragees) oder dünne Polymerüberzüge (Filmtabletten)	Anforderungen an den Zerfall abhängig von der Art des Überzugs (Filmtabletten: innerhalb von 30 min, Tabletten mit anderen Überzügen: innerhalb von 60 min) Anforderungen an den Zerfall gelten nicht für überzogene Kautabletten Mit Ausnahme von Tabletten mit dünnen Überzügen (Filmtabletten) ist unabhängig von der Wirkstoffmenge immer eine Prüfung auf Gleichförmigkeit des Gehalts notwendig
Brausetabletten	Nichtüberzogene Tabletten, die in Kontakt mit Wasser rasch CO <sub>2</sub> freisetzen, enthalten Säuren und Carbonate/Hydrogencarbonate Einnahme nach Auflösen/Dispergieren in Wasser	Zerfall innerhalb von 5 min unter Gasentwicklung Brausetabletten sind feuchtigkeitsempfindlich
Lösungs- und Dispersions-tabletten	Nichtüberzogene oder Filmtabletten Einnahme nach Auflösen/Dispergieren in Wasser	Zerfall innerhalb von 3 min Ergeben eine klare oder opaleszierende Lösung oder eine homogene Dispersion
orodispersible Tabletten (Schmelz-tabletten)	Nichtüberzogene Tabletten, die im Mund rasch zerfallen, bevor sie geschluckt werden Herstellung durch Kompression oder Schmelzextrusion	Zerfall innerhalb von 3 min Der Name „Schmelztablette“ ist irreführend, da die Tablettenbestandteile nicht schmelzen, sich die Tabletten jedoch in Kontakt mit Wasser rasch auflösen bzw. zerfallen
Tabletten mit modifizierter Wirkstofffreisetzung	Filmtabletten oder nichtüberzogene Tabletten, die spezielle Hilfsstoffe enthalten, die die Geschwindigkeit, den Ort oder den Zeitpunkt der Wirkstofffreisetzung bestimmen Verlängerte, verzögerte oder pulsierende Wirkstofffreisetzung	Tabletten mit Retardüberzügen oder Tabletten mit einer die Wirkstofffreisetzung kontrollierenden Tablettenmatrix (Matrixtabletten) Die veränderte Wirkstofffreisetzung muss mit einem geeigneten Test nachgewiesen werden
Magensaftresistente Tabletten	Tabletten mit verzögerter Wirkstofffreisetzung, resistent im Magen und Wirkstofffreisetzung erst im Dünndarm Film- oder Matrixtabletten	Kein Zerfall in 0,1 M HCl über mind. 1 h (2–3 h, in Abhängigkeit von der Formulierung), Zerfall in Phosphatpuffer pH 6,8 innerhalb von 60 min Magensaftresistente Filmtabletten dürfen nicht geteilt werden
Tabletten zur Anwendung in der Mundhöhle	Normalerweise nichtüberzogene Tabletten zur Anwendung in der Mundhöhle Lutschtabletten und Pastillen: feste, einzeldosierte Zubereitungen zum Lutschen, um einen lokalen oder systemischen Effekt zu erzielen Sublingual- und Buccaltabletten: feste, einzeldosierte Zubereitungen zur Applikation unter der Zunge (Sublingualtabletten) oder in der Backentasche (Buccaltabletten) zur Erzielung eines systemischen Effekts	Müssen der Monographie „Zubereitungen zur Anwendung in der Mundhöhle“ entsprechen Langsame Wirkstofffreisetzung in der Mundhöhle Für Sublingual- und Buccaltabletten muss die Wirkstofffreisetzung mit einem geeigneten Test nachgewiesen werden
Orale Lyophilisate	Feste Zubereitungen zur Anwendung in der Mundhöhle oder zur Dispergierung in Wasser vor der Einnahme Herstellung durch Gefrier Trocknung	Zerfall innerhalb von 3 min

Fließregulierungsmitteln gelöst werden. Klebt ein Granulat im Trichter oder Füllschuh aufgrund zu hoher Granulat- bzw. Pulverfeuchtigkeit, so muss nachgetrocknet werden. Durch Klimatisierung kann auch die Luftfeuchtigkeit reduziert werden.

### 9.2.5 Gleit- und Schmiermittel

Gleit- und Schmiermittel sollen das Kleben der Tablettenmasse an den Stempeln und an der Matrizeninnenwand verhindern, indem sie

- das Ausstoßen der Tablette aus der Matrize dadurch erleichtern, dass die Reibung zwischen Innenwand der Matrizenbohrung und Tablettenseitenfläche herabgesetzt wird, sowie
- die Reibung des Unterstempels in der Matrizenbohrung verringern und dadurch ein Festfressen des Unterstempels verhindern.

Problematisch für das Kleben an der Matrizenwand können hygroskopische Substanzen sein. Auch Verbindungen mit einem Schmelzbereich unter 75 °C kleben sehr stark und sind nicht ohne weiteres tablettierbar.

Mittel der 1. Wahl sind **Magnesiumstearat**, **Calciumbehenat** und **Glycerolmonostearat** (Precirol®), als Mittel der 2. Wahl gelten **Stearinsäure** und **hydrierte Pflanzenfette** (hydriertes Rizinusöl, hydriertes Baumwollsamölen). Gemeinsame Stoffeigenschaft dieser Gleitmittel ist ihre deutliche Hydrophobie. Das bedeutet, dass diese Substanzen auch die Benetzbarkeit der Tablette verringern und damit den Zerfall der Tablette ungünstig beeinflussen können. Deswegen ist der Einsatz mengenmäßig auf ein Minimum zu begrenzen. Für Tabletten, die vor der Applikation aufgelöst werden (Brausetabletten, Lösungstabletten), kommen wasserlösliche Gleitmittel wie z. B. **PEG 4000**, **Natriumdodecylsulfat** und **Magnesiumdodecylsulfat** zum Einsatz. Der Einfluss auf den Zerfall der Tabletten ist geringer als bei den oben genannten Substanzen, weil die Arzneiform immer noch gut benetzbar ist.

Das viel verwendete **Talkum** ist ein eher schlechtes Gleitmittel. Talkum kann lediglich bei suboptimalen Magnesiumstearatkonzentrationen die Gleitwirkung verstärken.

### 9.2.6 Zerfallsmittel

Unter den Tablettierhilfsstoffen besitzen Zerfallsmittel (Sprengmittel) eine besondere Bedeutung, da Tabletten – von Sondertypen abgesehen – schnell im Wasser oder Magensaft zerfallen sollen. Zahlreiche Faktoren sind für den Zerfall verantwortlich. Bereits Art und Menge der verarbeiteten Wirkstoffe sind von Einfluss, gleichermaßen alle zugesetzten Hilfsstoffe, wobei besonders die Bindemittel (insbesondere Feuchtbindemittel für die Granulierung), aber auch Schmier- und Gleitmittel die Zerfallsgeschwindigkeit oftmals stark herab-

setzen. Eine Verbesserung lässt sich häufig dadurch erreichen, dass der Anteil der Hilfsstoffe verringert wird oder dass Hilfsstoffe ausgetauscht werden. Größe und Form der Granulatkörner sind gleichfalls zu berücksichtigen. Insbesondere aber spielt die aufgewendete Presskraft eine dominierende Rolle. Oft ist durch deren Verringerung ein günstigerer Zerfall erzielbar. Genannt seien weiterhin Größe und Form sowie das Alter der Tablette. Bei ungenügendem Tablettenzerfall werden der Tablettiermischung zerfallsbeeinflussende Hilfsstoffe zugesetzt.

Zerfallsmittel können in drei Gruppen eingeteilt werden:

- Substanzen, die die Kapillarität erhöhen, Feuchtigkeit absorbieren und quellen,
- Verbindungen, die bei Einwirkung von Feuchtigkeit unter Gasentwicklung aufbrausen,
- Substanzen, die die Benetzbarkeit der Tabletten erhöhen (Hydrophilisierungsmittel).

Die meisten Zerfallsmittel gehören zur 1. Gruppe. Es sind Substanzen, die in Gegenwart von Wasser quellen. Bedeutsam für den Zerfall ist der Quellungsdruck, der den Bindekräften, die dem Formling die Festigkeit verleihen, entgegenwirkt und sie aufhebt. Wichtig für den Zerfall ist weiterhin die Porosität der Tablette. Abgesehen davon, dass ein hoher Pressdruck die Porosität verringert und damit das Eindringen von Wasser in die Tablette als Voraussetzung für den Zerfallsprozess verschlechtert, üben auch die Zerfallsmittel einen ganz wesentlichen Einfluss auf die Kapillarität aus. In diesem Zusammenhang spielt nicht nur eine hohe Porosität eine Rolle, sondern vor allem die Benetzbarkeit. Offensichtlich besitzen Zerfallsmittel dann eine hohe Wirkungseffektivität, wenn sie begrenzt quellbar sind, einen hohen Quellungsdruck haben und in der Tablette ein Porensystem ausbilden, das eine genügende Benetzbarkeit aufweist.

Die Komplexität des Zerfallvorgangs wird bei den **Stärken**, den ältesten und am häufigsten angewendeten Zerfallsmitteln, sichtbar. Häufig werden **vorgelatinierte Stärken** (Lycatab®) eingesetzt. Die größte Bedeutung besitzt Maisstärke, von der Zusätze von 5–10 % oftmals ausreichen, um gut zerfallende Tabletten herzustellen. In Wasser quillt Stärke unter erheblicher Zunahme des Volumens. Berücksichtigt werden muss, dass Stärkekörner durch den Kompressionsdruck eine plastische Verformung erfahren und hierdurch möglicherweise veränderte Quelleigenschaften aufweisen. Stärke zählt darüber hinaus zu den Hydrophilisierungsmitteln, d. h., sie erhöht die Porosität und die Benetzung der Tablette und erleichtert dadurch das Eindringen von Wasser durch die Poren in das Tabletteninnere (Docht Wirkung), was eine Zerfallsbeschleunigung zur Folge hat.

Gute Zerfallsbeschleuniger sind **Alginsäure** und deren Salze bzw. Derivate. Die wasserunlösliche Alginsäure nimmt das Mehrfache ihrer Eigenmasse an Wasser auf, sie quillt und löst dadurch den Zerfallseffekt aus. Ihre Quellstärke bleibt selbst bei mehrfacher Befeuchtung und Trocknung erhalten. Da die sauer reagierende Alginsäure nicht für alle Tablettenrezepturen geeignet ist, werden Calcium- bzw. Natriumalginate angeboten.

Hocheffektive Zerfallsmittel, die schon in relativ geringen Mengen (1–4 %) zu einem raschen Zerfall führen, werden als **Supersprengmittel** bezeichnet. Beispiele sind hier **Natriumcarboxymethylcellulose** (Carmellose, Nymcel®), **quervernetztes Polyvinylpyrrolidon** (Crosopovidon, Polyplasdone® XL, Kollidon® CL), **quervernetzte Natriumcarboxymethylcellulose** (Croscarmellose, Ac-Di-Sol®, Solutab®) sowie **quervernetzte Natriumcarboxymethylstärke** (Primojel®, Explotab®). Diese wasserunlöslichen Stoffe besitzen ein beträchtliches Quellvermögen sowie eine hohe Kapillaraktivität und sichern einen spontanen und vollständigen Zerfall ohne Schleimbildung. Sie üben zugleich eine Bindemittelfunktion aus, sodass die Tabletten eine hohe Abriebbeständigkeit aufweisen.

Als Beispiel für die 2. Gruppe sei **Natriumhydrogencarbonat** angeführt. Tabletten mit einem derartigen Zusatz zerfallen infolge Kohlendioxidentwicklung schnell im Magen (saure Reaktion). Zur Gewährleistung eines schnellen Zerfalls in Wasser (Brausetabletten) bzw. bei Personen mit subazidem Magensaft wird im Allgemeinen den Tabletten gleichzeitig Citronen- bzw. Weinsäure zugefügt. Die Aufbewahrung von Tabletten, deren Zerfall bei Anwesenheit von Feuchtigkeit auf Gasentwicklung beruht, erfolgt zweckmäßigerweise in Röhrchen, deren Stopfen ein Trockenmittel enthalten.

Die Vertreter der 3. Gruppe der zerfallsbeschleunigenden Substanzen sind keine Zerfallsmittel im eigentlichen Sinne. Sie ermöglichen vielmehr, dass Zerfallsmittel optimal wirksam werden können. Die Tablettierung lipophiler Substanzen bereitet erfahrungsgemäß oftmals erhebliche Schwierigkeiten, da der Zerfall ungenügend ist. Die Benetzbarkeit derartiger Tabletten ist nur gering, sodass die eingearbeiteten Zerfallsmittel überhaupt nicht oder nur sehr verzögert zur Wirkung kommen. Hier empfiehlt sich der Zusatz von oberflächenaktiven Substanzen, die die Tabletten hydrophilisieren und dafür Sorge tragen, dass Wasser die eingearbeiteten Zerfallsmittel erreicht und sie zur Wirkung bringt. **Natriumlaurylsulfat** als anionenaktive Verbindung und **Polysorbate** als nichtionogenen Tenside (► Kap. 5.3.6) kommen hier zum Einsatz. Obgleich derartige oberflächenaktive Verbindungen eine hohe physiologische Aktivität aufweisen, sind pharmakologische Bedenken in diesem Zusammenhang bisher nicht erho-

ben worden. Einen schnellen Zerfall sichert auch **hochdisperses Siliciumdioxid**. Es erleichtert ebenso wie **mikrokristalline Cellulose** das Eindringen von Wasser in die Tablette.

Es ist nicht möglich, ein Zerfallsmittel generell zu empfehlen, vielmehr muss stets im Einzelfall bei der Arzneiformung Art und Menge des Zerfallsmittels empirisch ermittelt werden.

### 9.2.7 Feuchthaltemittel

Im Einzelfall kann die Anwendung von Feuchthaltemitteln sinnvoll sein. Sie verhindern eine zu starke Austrocknung der Tablettiermischung (Vermeidung „deckelnder“ Tabletten) und der Tablette (Feuchtigkeitsspuren in der Tablette beschleunigen den Zerfall). Bewährt hat sich der Zusatz von **Glycerol** oder **Sorbitol** zur Granulierflüssigkeit. Als Feuchthaltemittel wird auch **Stärke** positiv beurteilt. Sie bindet Luftfeuchtigkeit adsorptiv und fungiert als „Wasserregulator“ der Tablette.

### 9.2.8 Adsorptionsmittel

Sollen dünn- oder zähflüssige Wirkstoffe (ätherische Öle, lipophile Vitamine, Extrakte) zu Tabletten verpresst werden, so müssen diese zunächst an entsprechende aufsaugende Hilfsstoffe (**Lactose**, **Stärke** und **Stärkederivate**, **Bentonit**, **Aerosil**®) sorptiv gebunden werden. Das geschieht häufig nach Lösen der Wirkstoffe in organischen Lösungsmitteln (z. B. Ethanol) und Aufsprühen auf einen geeigneten Träger.

### 9.2.9 Gegensprengmittel

Gegensprengmittel (Lösungsverzögerer) sind nur bei Tablettentypen erforderlich, bei denen ein schneller Zerfall (bzw. Lösung) unerwünscht ist (Lutschtabletten, Bukkaltabletten, Implantationstabletten usw.). Neben **Saccharose**, **arabischem Gummi**, **Tragant** und **Dextran** finden insbesondere fettartige Substanzen, wie **hydrierte Fette**, **Stearin** und **Paraffin** Verwendung. Auch hydrophile Verbindungen, wie Polyethylenglycole, können den Zerfall verzögern, wenn sie in entsprechender Konzentration eingesetzt werden.

## 9.3 Direkttablettierung

### 9.3.1 Allgemeines

Unter Direkttablettierung (Direktkomprimierung) ist das Verpressen von pulverförmigen Wirkstoffen oder Wirkstoff-Hilfsstoff-Mischungen zu verstehen. Da sich die Direkttablettierung durch einen geringen Arbeitsaufwand auszeichnet und somit ökonomischer erscheint als die Verpressung von Granulaten, kommt dieser Methode großes Interesse zuteil. Leider sind dazu meist teure direkttablettierbare Hilfsstoffe nötig.

Besonders vorteilhaft wird eine Direkttablettierung bei der Verarbeitung von feuchtigkeits- und wärmeempfindlichen Wirkstoffen eingeschätzt, deren Stabilität bei Granulierungsoperationen gefährdet ist.

Nur wenige Wirkstoffe eignen sich ohne weitere Vorbehandlung und ohne Zusatz von geeigneten Hilfsstoffen zur Direktkomprimierung. Gelingt eine Verpressung zu Formlingen, so sind hierfür die durch die Komprimierung ausgebildeten Kohäsionskräfte zwischen den Pulverpartikeln verantwortlich. Je nach Wirkstoff und dessen kristalliner Struktur wird der aufzuwendende Druck, der zu Presslingen mit entsprechenden Festigkeitscharakteristika führt, unterschiedlich sein. Wesentlichen Einfluss auf den Komprimierungsvorgang hat die Kristallform, wobei eine kubische Kristallstruktur sich als besonders vorteilhaft erweisen hat. Weiterhin lassen sich grobe kristalline Substanzen leichter komprimieren als sehr feine Pulver. Bei Letzteren verhindern außerdem Lufteinschlüsse das Zustandekommen einer ausreichenden Tablettenfestigkeit. Ammoniumchlorid, -iodid, Kaliumchlorid und -chlorat, Natriumchlorid und -citrat sowie Zinksulfat sind Beispiele für Substanzen, die sich ohne weitere Zusätze direkt verpressen lassen.

Einer Direkttablettierung stehen einerseits die geringen Bindungskräfte zwischen den Partikeln, die zu Tabletten mit ungenügender Festigkeit führen, sowie andererseits die generell schlechten Fließeigenschaften von pulverförmigen Haufwerken entgegen. Durch Änderung der Korneigenschaften (Korngröße, -form, Korngrößenverteilung), durch Zusatz von Hilfsstoffen (Trockenbindemittel, Fließregulierungsmittel, Formentrennmittel) sowie durch maschinelle Einrichtungen (hoher Pressdruck, Vorrichtungen, die die Matrizenfüllung erleichtern, z. B. Rührflügel) können jedoch Pulvermischungen erhalten werden, die sich für die Direkttablettierung eignen. Eine Korngröße von etwa 0,5 mm gilt als optimal. Es ist verständlich, dass sich abgerundete Partikel wegen ihrer guten Fließeigenschaften (Rollreibung < Gleitreibung) relativ leicht und unter geringem Zusatz an Gleitmitteln tablettieren lassen. Geeignete Partikelformen für direkttablettierbare Substanzen und Hilfsstoffe entstehen bei der Sprüh- oder Zerstäubungstrocknung. Schmelzen können andererseits durch Sprüherstarrung in Kornstrukturen mit hoher Rieselfähigkeit überführt werden. Ein Gelingen der Direkttablettierung setzt voraus, dass die Substanzen nur eine geringe Restfeuchte aufweisen.

Eine gute Mischbarkeit der Hilfsstoffe mit den Wirkstoffen ist Voraussetzung für die Direkttablettierung. Da Pulvermischungen zu Entmischungen neigen (z. B. aufgrund unterschiedlicher Größen und Dichten von Hilfsstoff- und Wirkstoffpartikel), muss die Homogenität der Mischung während aller Prozessschritte überprüft und sichergestellt werden.

### 9.3.2 Trockenbindemittel

Hilfsstoffe für die Direkttablettierung sollen die Fließeigenschaften verbessern, durch ihr plastisches Verhalten eine Verpressung ermöglichen und zu Presslingen mit geeigneter Festigkeit führen (Trockenbindemittel).

Für die Direkttablettierung werden vor allem **mikrokristalline Cellulose** (MCC, Avicel<sup>®</sup>, Vivapur<sup>®</sup>) und **Cellulosepulver** (synonym: mikrofeine Cellulose, Elcema<sup>®</sup>, Rehocel<sup>®</sup>) eingesetzt. MCC gilt als hervorragendes Bindemittel in Tabletten und ist besonders gut für die Direkttablettierung geeignet, weil es leicht plastisch verformbar ist und zu bruch- und abriebfesten Tabletten führt. Im Vergleich zu anderen Hilfsstoffen kann bei der Verpressung mit geringem Pressdruck gearbeitet werden. MCC bewährt sich zugleich als Trägerstoff für flüssige, halbfeste und hygroskopische Stoffe und als Füllmittel (relativ hohes Schüttgewicht verringert Masseabweichungen). Ihre Hydrophilie bedingt kurze Zerfallszeiten. Die Fließfähigkeit ist durch Wasserstoffbrückenbildung behindert, lässt sich jedoch durch Aerosil<sup>®</sup>-Zusatz (0,5–1 %) erheblich verbessern. **Silizifizierte mikrokristalline Cellulose** (SMCC, ProSolv<sup>®</sup>) wird durch gemeinsame Verarbeitung von 98 % MCC und 2 % Aerosil hergestellt und weist verbesserte Kompaktierungseigenschaften auf.

Aufgrund ihrer eher schlechten Fließeigenschaften sind native Stärken für die Direkttablettierung nicht so gut geeignet. Einsatz finden jedoch **modifizierte und vorbehandelte Stärken**, wie z. B. vorgelatinierte Stärke (Lycatab PGS<sup>®</sup>) sowie hydrolysierte Stärken wie Dextran (Emdex<sup>®</sup>) und Maltodextrin (Maldex<sup>®</sup>).

Für die Direktkompression eignet sich weiterhin durch Sprühtrocknung gewonnene **Lactose** (SpheroLac<sup>®</sup>, Tablettose<sup>®</sup>, SuperTab<sup>®</sup>) sowie tribasisches Calciumphosphat (TRI-TAB<sup>®</sup>). Copovidon, ein Co-Polymer aus Polyvinylpyrrolidon und Vinylacetat (Kollidon VA64<sup>®</sup>) kann in geringen Konzentrationen (2–5 %) als Bindemittel in der Direkttablettierung eingesetzt werden.

Heutzutage wurden immer häufiger gemeinsam verarbeitete Mischungen zweier oder mehrerer Hilfsstoffe für die Direkttablettierung eingesetzt. Die gemeinsame Verarbeitung der Hilfsstoffe führt zu Produkten, die bessere Fließ- und Komprimierungseigenschaften aufweisen als eine physikalische Mischung beider Stoffe. Die meisten erhältlichen gemeinsam verarbeiteten Mischungen enthalten eine große Menge eines mehr spröden Hilfsstoffs (z. B. Lactose) und eine geringere Menge eines gut plastisch deformierbaren Hilfsstoffs (z. B. mikrokristalline Cellulose). Beispiele für solche Fertigmischungen sind **Microcelac<sup>®</sup> 100** (75 % Lactose und 25 % mikrokristalline Cellulose), **StarLac<sup>®</sup>** (85 % Lactose und 15 % Maisstärke) sowie **Ludipress LCE<sup>®</sup>** (96,5 % Lactose und 3,5 % Povidon). **Ludipress<sup>®</sup>** stellt eine gemeinsam verarbeitete Mischung von drei Hilfs-

stoffen dar: Lactose, Povidon K30 und quervernetztes Povidone (Crospovidone).

## 9.4 Granulierung

Meistens ist es notwendig, die Wirk- und notwendigen Hilfsstoffe vor der Tablettierung zu granulieren (lat. *granula* = Korn, ▶ Kap. 8.4), d. h. die Pulverteilchen in Granulatkörner zu überführen. Hierdurch wird ein Produkt mit größerer Körnung erhalten, das, verglichen mit Pulverpartikeln, eine bessere Fließfähigkeit aufweist. Durch die gute Fließfähigkeit wird wiederum eine kontinuierliche, gleichmäßige Füllung der Matrize der Tablettenmaschine erzielt. Die Gleichförmigkeit des Granulats bedingt somit die Gleichförmigkeit der Tabletten. Hieraus resultieren eine konstante Tablettenmasse und eine hohe Dosiergenauigkeit. Ein Granulatkorn ist ein „zusammengekittetes“ asymmetrisches Aggregat aus Pulverpartikeln (ganzen Kristallen, Kristallbruchstücken, Drogenpartikeln). Es weist normalerweise keine harmonische geometrische Form auf. Vielmehr wird die Gestalt einer Kugel, eines Stäbchens, eines Zylinders usw. nur andeutungsweise erhalten. Die Oberfläche ist in der Regel uneben, gezackt oder aufgeraut und das Granulatkorn ist oft mehr oder weniger porös.

Bei der Granulierung verkleinert sich die Gesamtoberfläche aller Pulverteilchen, was eine Verminderung der Adhäsionskraft zur Folge hat. Durch formschlüssige Bindungen (Verzahnen, Ineinanderkeilen) zwischen Wasseradsorptionsschichten sowie der van-der-Waals-Kräfte, die durch die plastischen Verformung nun möglich sind, erhält der Pressling seine Festigkeit durch den Pressvorgang. Beim Tablettiervorgang entsteht durch Druck ein Formkörper mit definierter Festigkeit und Zerfallscharakteristik, wenn im Tablettiergut ausreichend starke Bindekräfte wirksam werden (▶ Kap. 8.4.7).

Die an ein für die Tablettierung geeignetes Granulat zu stellenden Anforderungen lassen sich wie folgt zusammenfassen:

Das Granulat soll

- in Form und Farbe möglichst gleichmäßig sein,
- nicht mehr als 10 % pulverförmige Bestandteile enthalten,
- eine gute Fließfähigkeit besitzen,
- eine ausreichende mechanische Festigkeit aufweisen,
- nicht zu trocken sein (3–5 % Restfeuchtigkeit) und
- in Wasser gut zerfallen.

Die Herstellung und Prüfung von Granulaten wird in ▶ Kap. 8.4 und ▶ Kap. 8.6 besprochen.

## 9.5 Komprimierung

### 9.5.1 Komprimiervorgang

Der Pressvorgang bei allen automatischen Maschinen ist im Prinzip ähnlich. Alle besitzen zwei pro Funktionseinheit bewegliche Stempel. Während der Unterstempel in der Matrize läuft, wird der Oberstempel nur zur Pressung in die Matrize eingeführt.

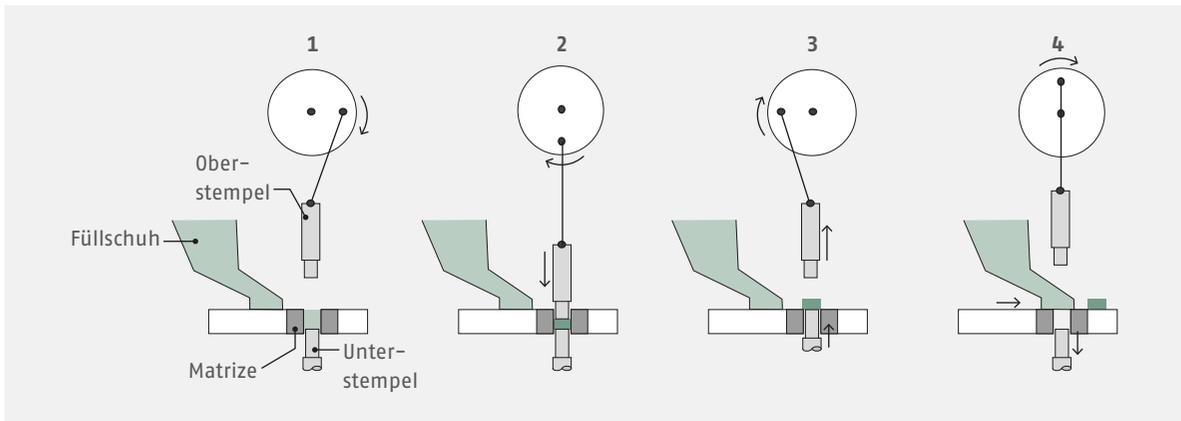
- Die **Matrize** nimmt das zu verpressende Pulver auf, wobei das zu verpressende Volumen durch die unterste Position des Unterstempels bestimmt wird.
- Der **Oberstempel** gleitet in die Matrize, schiebt das Pulver zusammen und presst die Tablette. Von seinem Pressdruck hängen Dicke, Festigkeit und Pressglanz der Tablette ab. Die Einführungstiefe und damit der Druck lassen sich regulieren.
- Der **Unterstempel** befindet sich innerhalb der Matrize, er begrenzt den Füllraum nach unten. Während des Pressvorgangs bildet er das Gegenlager. Bei Rundläuferpressen ist er auch am Pressvorgang beteiligt. Nach Abschluss der Pressung wird der Unterstempel nach oben geführt und bringt dadurch die Tablette auf den Matrizenrand, wo sie ausgeworfen wird. Nunmehr fällt der Unterstempel in seine Ausgangsstellung zurück, und der Matrizenraum ist zur Aufnahme der nächsten Füllung bereit.
- Der **Fülltrichter**, dessen unterster Teil **Füllschuh** genannt wird, enthält das Tablettiergut. Der Boden des Füllschuhs ist teilweise offen, sodass die Tablettenmasse beim Vorwärtsbewegen des Füllschuhs (Exzenterpresse) aus dem Trichter in die Matrize gleiten kann. Gleichzeitig schiebt der Füllschuh die bei der vorangegangenen Pressung geformte Tablette auf eine Ablaufbahn.

### 9.5.2 Tablettenpressen

Man unterscheidet bei den vollautomatischen Tablettenmaschinen zwei Typen: **Exzenterpressen** und die **Rundläuferpressen** (Rundläufer, Rotationsmaschine).

#### Exzenterpressen

Bei diesen Maschinentypen wird der Oberstempel von einem Exzenter bewegt (● Abb. 9.2). Die Drehbewegung der Antriebswelle wird in eine Translationsbewegung (Auf- und Abbewegung des Stempels) verwandelt. Bei jeder Umdrehung der Welle durchläuft der Oberstempel einmal seine höchste und seine tiefste Stellung. Durch Verstellen des Exzenters wird der Pressdruck reguliert. Die Einstellung des Volumens in der Matrize erfolgt mithilfe des Unterstempels. Charakteristisch für Exzenterpressen ist, dass die Matrize feststeht und der Fülltrichter beweglich ist. Er gleitet auf der Matrize hin und her und sorgt für eine ständige Neufüllung der Matrize. Durch die Bewegungen des Füllschuhs kann es



● **Abb. 9.2** Schema des Pressvorgangs an einer Exzenterpresse

bei ungleichförmigem Granulat und insbesondere bei Pulvermischungen zu einer partiellen Entmischung kommen, was eine fehlerhafte Dosierung zur Folge hat.

Während des Arbeitsvorgangs einer Exzenterpresse werden die folgenden Phasen unterschieden:

- Phase 1: Ober- und Unterstempel sowie Füllschuh befinden sich in der Ausgangsstellung. Der Matrizenraum ist mit Tablettenmasse gefüllt.
- Phase 2: Der Oberstempel gleitet in die Matrize und presst die Tablette.
- Phase 3: Der Oberstempel geht in die Ausgangsstellung zurück, der Unterstempel gleitet aufwärts und bringt die Tablette auf den Matrizenrand.
- Phase 4: Der Füllschuh gleitet vorwärts und schiebt die Tablette auf die Ablaufbahn. Der Unterstempel fällt in die Ausgangsstellung zurück, gleichzeitig fließt Tablettenmasse für die nächste Pressung aus dem Füllschuh in den Matrizenraum.

Bei Exzenterpressen ist lediglich der Oberstempel am Pressvorgang aktiv beteiligt. Der Druck erfolgt schlagartig. Für Tabletten, die mit Exzenterpressen hergestellt werden, ist typisch, dass die Tablettenunter- und -oberseite nicht die gleiche Härte aufweisen (ca. 10–30 %, abhängig vom Pressdruck). Exzenterpressen haben normalerweise eine Stundenleistung von ca. 2 000 Tabletten. Leistungsfähige Exzenterpressen liefern 4 000 Tabletten/h.

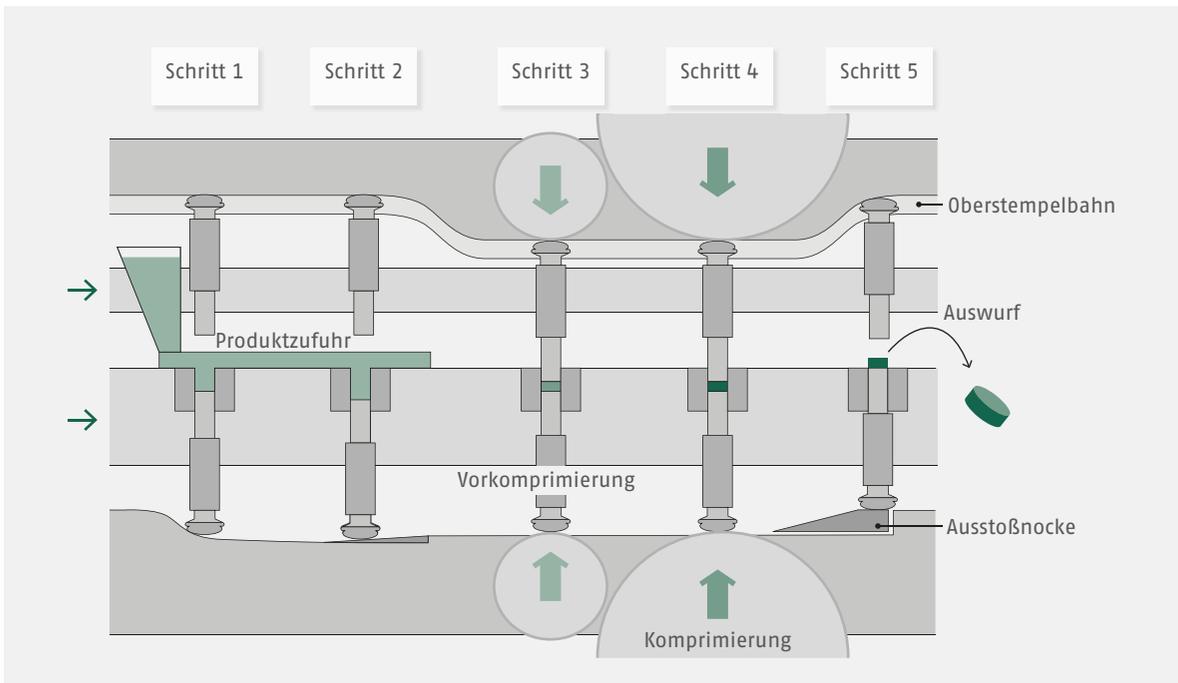
### Rundläuferpressen (Rotationsmaschinen)

Bei diesen Typen steht der Füllschuh fest, während die Matrize beweglich ist. Eine runde Horizontalplatte (Matrizentisch) trägt eine Anzahl von Matrizen. Bei kleineren Tablettenmaschinen sind es 3–5, im Allgemeinen jedoch mehr (z. B. 12–79). Zu jeder Matrize gehören ein Ober- und ein Unterstempel. Durch Gleitbahnen werden die Stempel gehoben und gesenkt, sodass sich die Stempel in den einzelnen Arbeitsphasen in verschiedenen Höhen- und Tiefenstellungen befinden (● Abb. 9.3).

Durch Drehung der horizontalen Platte werden die Matrizen mit ihren Stempeln nacheinander in füllbereite Stellungen unter den Füllschuh gebracht. Mit den Druckrollen erfolgt die Einstellung des Pressdrucks. Bei Rundläufern sind in der Regel beide Stempel mit gleichem Druck am Pressvorgang beteiligt. Die Tablettenmasse wird somit von oben und unten zusammengesoben und zur Tablette geformt. Die Härte der Tablettenoberseite und -unterseite ist gleich. ● Abb. 9.3 gibt schematisch die Arbeitsweise eines Rundläufers wieder. Beim Übergang von Schritt 1 zu Schritt 2 (Füllphase) sinkt der Unterstempel noch etwas ab, sodass die Matrize leicht überfüllt wird. Auf dem Weg zu Schritt 3 wird der Unterstempel wieder auf die der Dosierung entsprechende Höhe angehoben. Die Überfüllung wird durch den letzten Füllschuhteil abgestreift. Im Schritt 3 wird das Füllgut vorkomprimiert und im Schritt 4 erfolgt dann die eigentliche Komprimierung. Im Schritt 5 stößt der Unterstempel die fertige Tablette aus. Die Füllphase schließt mit dem Abstreifen des überschüssigen Granulats ab. In der Ausstoßphase wird der vom Unterstempel angehobene Pressling von einem Abstreifer erfasst und über eine Rutsche in ein Auffanggefäß transportiert.

Bei Doppelrundläuferpressen mit zwei Pressstationen ist nur eine halbe Umdrehung der Matrizenscheibe für einen Arbeitsvorgang vorgesehen, bei der zweiten halben Umdrehung schließt sich ein neuer Arbeitsgang in gleicher Folge (Füllen, Komprimieren, Ausstoßen) an. Es existieren jedoch auch Rundläufer, die bis zu vier Füll- und Pressstationen aufweisen, die während einer Umdrehung passiert werden.

Je nach Anzahl der Matrizen ist die Leistung der einzelnen Rundläufertypen unterschiedlich. Sie lässt sich weiterhin dadurch beträchtlich erhöhen, wenn statt einstempeligen Werkzeugen (ein Stempelpaar je Matrize) Mehrfachstempel verwendet werden. Im Allgemeinen sind Stundenleistungen zwischen 20 000 und 60 000 Tabletten bei einstempeligen gefahrenen Rundläufern üblich. Sogenannte Schnellläufer arbeiten nach dem gleichen Prinzip, erbringen aber wesentlich höhere



• **Abb. 9.3** Arbeitsweise eines Rundläufers. Die fünf Stempelpaare (von links nach rechts) zeigen die einzelnen Schritte der Arbeitsweise an. Nähere Erläuterungen siehe Text

Leistungen (über 100 000 Tabletten/h). Hochleistungsmaschinen erreichen bis zu 1 600 000 Tabletten/h.

Der maximale Pressdruck von Tablettenpressen ist sehr unterschiedlich. Im Allgemeinen liegt er zwischen 500 und 1000 MPa (in der Praxis oft als Presskraft angegeben, 5–10 kN, aber auch bis zu 160 kN). Die höchsten Presskräfte werden, mechanisch bedingt, durch Exzenterpressen erreicht.

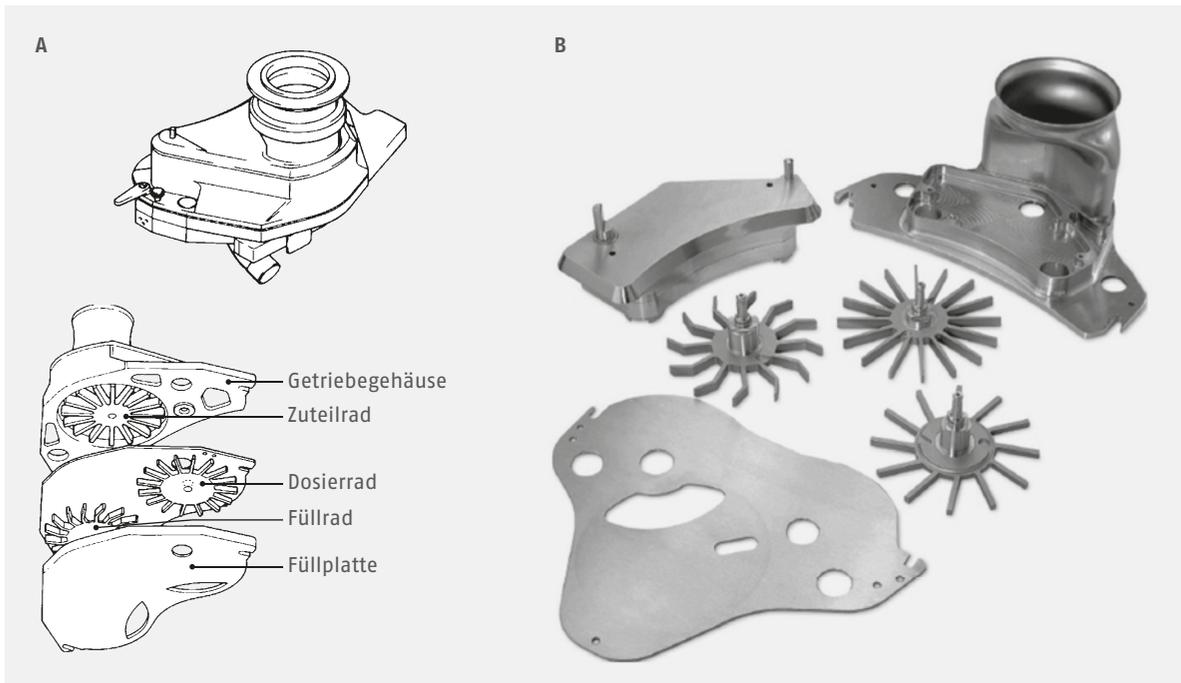
### Spezielle Tablettiereinrichtungen

Vielfältige technische Verbesserungen an den Tablettenmaschinen erleichtern den Komprimiervorgang, sorgen für ein gleichmäßiges Nachfließen des Füllguts und damit für eine konstante Matrizenfüllung. Ein direkt über der Matrize montierter Rührflügel streicht z. B. mit seinen Flügelblättern das Füllgut in die Matrize, was in einer Rundläuferpresse 130–200 ms an Zeit benötigt. Er reguliert somit gleichfalls den Fließvorgang und verhindert eine Entmischung des Pulvers. Ein unbefriedigendes Fließverhalten lässt sich auch durch Anbringung eines als Vibrator wirkenden Magneten an den Fuß des Füllschuhs erheblich verbessern. Bereits einfache Exzentermaschinentypen verfügen über einen Rührstern – eine im Füllschuh rotierende, mit einer Anzahl Dornen („Spikes“) ausgerüstete Achse –, der durch Auflockerung des Pulvers bzw. Granulats oder auch durch Zerstörung größerer Granulataggregate kurz über der Matrizenöffnung für deren gleichmäßige Füllung sorgt (• Abb. 9.4).

Ein besonderes Problem stellt die Entlüftung des Tablettierguts beim Tablettiervorgang dar. Haben Luft einschüsse im Pulver oder Granulat während des Komprimierens keine Gelegenheit zum Entweichen, so treten Tablettenfehler auf („Deckeln“, zu geringe Festigkeit usw.). Größere Maschinen verfügen daher über einen Stufendruck (bzw. progressiven Druck), d. h. der Pressvorgang verläuft in einzelnen Phasen, sodass die Luft entweichen kann.

Besondere Beachtung wird Einzelkraftüberwachungssystemen geschenkt, mit denen heute Tablettenmaschinen weitgehend ausgestattet sind. Es werden mikroprozessorgesteuerte Regel- und Überwachungsgeräte verwendet, die eine weitgehende Automatisierung der Herstellung ermöglichen und zugleich die Inprozesskontrolle durchführen. Derartige Geräte zeigen den Pressdruck mit den prozentualen Streuungen an und das Tablettengewicht wird innerhalb vorgegebener Grenzen automatisch geregelt. Tabletten, die außerhalb der vorgesehenen Gewichtsgrenzen liegen, werden aussortiert und die gesamte Anlage einschließlich der Schwergängigkeit der Ober- und Unterstempel überwacht (Ausschalten der Anlage, wenn vorgegebene Grenzwerte über- oder unterschritten werden). Mögliche Störursachen und die Presskräfte an den Stempeln werden registriert, und nach der Fertigstellung der Produktion wird ein Chargenprotokoll erstellt.

Aus GMP-Gründen müssen weiterhin zum Schutz von Produkt und Umwelt folgende Maßnahmen getroffen werden:



● **Abb. 9.4** Rührflügelschuh. A Schematische Darstellung des Aufbaus, B Einzelteile (LMT Group)

- Ummantelung der Pressen zum Schutz vor Staubkontamination,
- Luftreinigungssystem, um den Raum staubfrei zu halten,
- Klimatisierung und
- Schalldämpfung.

### Instrumentierung von Tablettenpressen

Instrumentierte Tablettenpressen werden sowohl in der Forschung zur Formulierungsoptimierung und Charakterisierung der auftretenden Bindungskräfte als auch in der Produktion zur Überwachung des Herstellungsprozesses eingesetzt. Es werden hierbei die während des Pressvorgangs auftretenden Kräfte in Abhängigkeit von der Zeit (Presskraft-Zeit-Diagramm) bzw. in Abhängigkeit des zurückgelegten Wegs des Stempels (Kraft-Weg-Diagramm) gemessen. **Presskraft-Zeit-Diagramme** sind geräteabhängig und werden daher lediglich zur Messung der auftretenden Maximalkräfte registriert. Beim **Kraft-Weg-Diagramm** wird der Weg des Ober- oder Unterstempels ab dem Eintauchen in die Matrize verfolgt. Der **Kraft-Weg-Verlauf** kann mit einem Speicheroszilloskop oder digital aufgezeichnet werden. Bei modernen Anlagen wird das Signal über einen Computer registriert und entsprechend weiterverarbeitet.

Die **Instrumentierung** von Tablettenpressen erfolgt mit Dehnungsmessstreifen (DMS), piezoelektrischen Kraftgebern oder induktiven Weggebern. Die Kraftaufnehmer können sowohl an bewegten (Stempelhalterung, Matrize) als auch unbewegten Teilen (Druckrolle,

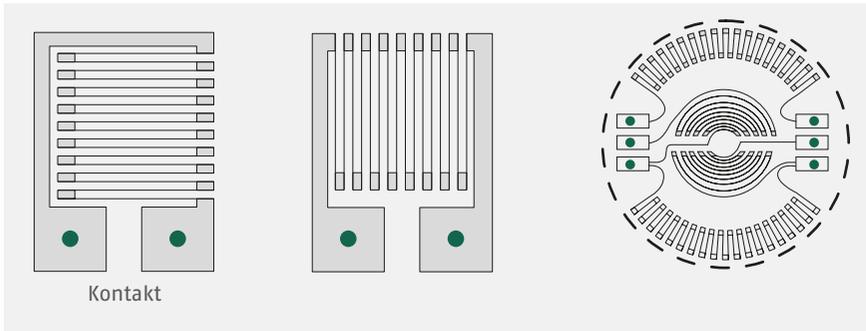
Ausstoßschiene, Abstreifarm) der Tablettenpresse angebracht werden, wobei bei Messung an der Stempelhalterung die größte Empfindlichkeit erreicht wird.

### Dehnungsmessstreifen

**Dehnungsmessstreifen (DMS)** sind Polymerfolien mit einer mäanderförmigen metallischen Leiterbahn. Die DMS werden in Richtung der Kraft auf belastete Maschinenteile mit Spezialklebern aufgeklebt. Da eine anliegende Kraft eine direkt proportionale Stauchung bzw. Dehnung dieser Maschinenteile hervorruft, werden die aufgeklebten Messstreifen auch proportional zu den anliegenden Kräften verformt. Die dabei auftretenden Längen- und Querschnittsänderungen der Leiterbahn ergeben eine Widerstandsänderung, die sich mit einer entsprechenden Schaltung in elektrische Signale umwandeln lässt. Temperatureinflüsse lassen sich, sofern nicht Spezial-DMS verwendet werden, durch einen zweiten DMS, der quer zur Längsrichtung auf Maschinenteile aufgebracht ist, ausschalten. Die handelsüblichen DMS weisen eine sehr unterschiedliche Anordnung der leitenden Teile auf. ● Abb. 9.5 zeigt einige Beispiele.

### Piezoelektrische Kraftaufnehmer

Wirkt auf einen Piezokristall eine Kraft ein, so entstehen Verschiebungen der positiven und negativen geladenen Gitterbausteine. Diese bewirken, dass an der Oberfläche elektrische Ladungen auftreten. Die dabei auftretenden elektrischen Spannungen können abgegriffen und nach Verstärkung registriert werden. Piezo-



● Abb. 9.5 Typen von Dehnungsmessstreifen

kristalle sind meistens reine Quarzkristalle. Zur Kraftmessung müssen sie in die entsprechenden Maschinenteile eingebaut werden.

#### Induktive Weggeber

Zur Registrierung der Wegänderung des Stempels wird ausgenutzt, dass ein in eine Spule eintauchender Metallstift die Induktivität in Abhängigkeit von der Eintauchtiefe ändert. Die Änderung des Wechselstromwiderstandes der Spule wird gemessen.

#### 9.5.3 Physikalische Vorgänge bei der Kompression

Während der Verdichtung zu einem Formling können die Einzelpartikel mehrere Verformungsstadien durchlaufen:

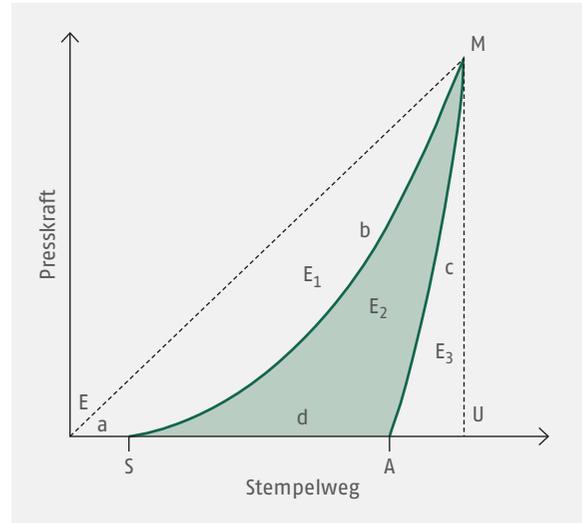
- elastische Verformung,
- plastische Verformung,
- Bruch und Fragmentierung.

Wird auf das Tablettiergut durch die Stempel der Presse eine Kraft ausgeübt, so erfolgt zunächst eine **elastische Verformung**. Diese ist dadurch gekennzeichnet, dass bei Entfernung der Kraft das Granulatteilchen seine Ursprungsform wieder annimmt.

Bei Anwendung einer höheren Kraft wird die Fließgrenze des Materials überschritten und es kommt zur **plastischen Verformung**. Wird die Kraft wieder weggenommen, so bleibt der Körper irreversibel verformt. Das plastische Verhalten eines kristallinen Feststoffs wird überwiegend von Defekten im Kristallaufbau bestimmt, die als Versetzungen bezeichnet werden. Es sind Unregelmäßigkeiten im Abstand der Gitterbausteine, die sich linien- oder schraubenförmig über einen bestimmten Bereich im Kristall ausdehnen. Bei einer Verformung durchwandern sie den Kristall.

Wird die Kraft weiter erhöht, so erfolgt eine **Fragmentierung** des verdichteten Komprimats. Ursache für einen Bruch ist, dass die Energie der Kristallgitterdefekte höher ist als die Bindungsenergie zwischen den Gitterbausteinen.

Das Ziel des Tablettiervorgangs ist es, so viel Energie aufzubringen, dass die elastische Verformbarkeit des



● Abb. 9.6 Kraft-Weg-Diagramm für den Oberstempel einer Exzenterpresse

Tablettierguts überwunden wird, sich das Material somit plastisch verformt, aber das Komprimat nicht durch Fragmentierung wieder in die einzelnen Komponenten zerlegt wird oder bei spröden Substanzen nach Überschreiten des elastischen Verformungsbereichs Sprödbbruch entsteht. Fragmentierung erfolgt bei spröden Stoffen früher als bei zähen Stoffen.

Bei der Tablettierung liegen in der Regel Stoffgemische vor, daher zeigen solche Materialien im Allgemeinen ein komplexes Verformungsverhalten. Auch bedingt durch die inhomogenen Spannungsverhältnisse im Tablettiergut existieren elastische und plastische Verformungen sowie Bruchvorgänge nebeneinander.

#### 9.5.4 Abschnitte und Energie des Tablettiervorganges

Der Tablettiervorgang lässt sich bei einer Exzenterpresse in folgende Abschnitte untergliedern (● Abb. 9.6):

- Nach kraftloser Vorkompression (a) vom Eintauchpunkt (E) des Oberstempels in die Matrize bis zum Beginn eines Kraftanstiegs (S) werden die Granulatkerne in der Matrize durch den Oberstempel zusammengeschoben.

- In der Phase (b) erfolgt ein steiler Anstieg der Presskraft. Hier beginnt die Verformung der Partikel. Die Presskraft (M) ist maximal, wenn der Oberstempel den unteren Totpunkt (U) erreicht hat. Zunächst erfolgt eine elastische Verformung. Wird der Bereich der elastischen Verformung überschritten, wird das Tablettiergut plastisch verformt. Bei sog. viskoelastischem Verhalten ist die Verformung von der Verformungsgeschwindigkeit und der Belastungszeit abhängig.
- Der sich aufbauende elastische Verformungsanteil des Presslings und der Maschine (elastische Rückdehnung des Stempels und beanspruchter Maschinenteile) wird schließlich beim Zurückgehen des Stempels im Abschnitt (c) abgebaut, bis bei (A) der Stempel wieder vom Pressling abhebt.
- Die Abschnitte (d) und (a) ergeben sich aus dem kraftlosen Zurückgehen des Stempels bis zum Eintauchpunkt. Eine normalerweise stattfindende weitere Ausdehnung des Presslings nach Abheben des Stempels geht in das Diagramm nicht mit ein.

Ein Partikel kann all diese Prozesse mehrmals durchlaufen. Schließlich werden die Partikeloberflächen so eng zusammengebracht, dass zwischenpartikuläre Anziehungskräfte ausgebildet werden. Andere hyperbolische Kurvenverläufe können sich ergeben, z. B. durch

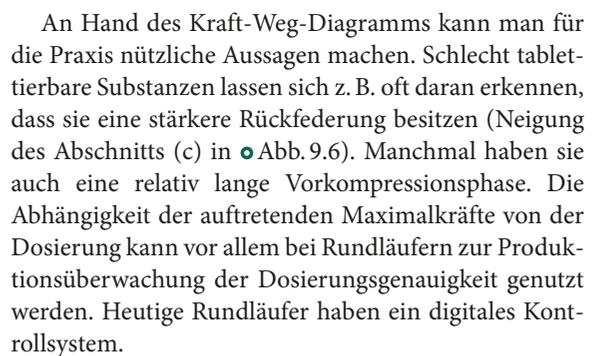
- Änderung der Kristallstruktur des verpressten Materials,
- Sinterung,
- Änderung der Korngrößenverteilung,
- Änderung der Kompressionsgeschwindigkeit,
- Änderung der Tablettendimensionen (Fülltiefe bzw. Durchmesser der Matrize).

Aus obiger Betrachtung geht hervor, dass nicht nur der Maximaldruck, sondern der Druck- und Zeitverlauf die Qualität einer Verpressung bestimmen. Besonders kritisch sind die Restspannungen von elastisch verformten Stoffen, die z. B. zum Deckeln der Tablette führen können.

Verbindet man die Punkte (E) und (M) sowie (M) und (U) durch Geraden, so erhält man ein rechtwinkliges Dreieck (EMU). Die Fläche des Dreiecks ist der Gesamtenergiemenge proportional, die bei der Kompression von der Tablettenmaschine zu leisten ist unter der hypothetischen Annahme eines linearen Anstiegs der Presskraft. Sie wird als  $E_{\max}$  bezeichnet und setzt sich aus den Energiemengen der Flächen  $E_1$ ,  $E_2$  und  $E_3$  zusammen. Die Fläche  $E_2$  entspricht dem Energiebeitrag, der für die plastische Deformation der Teilchen und für die Reibung an der Matrizenwand aufgewandt werden muss. Die Fläche  $E_3$  ist ein Maß für das elastische Verhalten des verpressten Materials und bean-

spruchter Maschinenteile. Sie stellt die elastische Rückdehnungsenergie dar, die von der gepressten Tablette an den Oberstempel wieder zurückgegeben wird.

Zur Beurteilung der Presseigenschaft von Substanzen werden die einzelnen Flächen ins Verhältnis gesetzt, wobei ein möglichst großes Verhältnis  $(E_2 + E_3):E_1$  für einen gut zu verpressenden Stoff angestrebt wird. Eine Kurve, die der Geraden EM entspricht, hat lediglich theoretische Bedeutung, doch sollte die reale Kurve (b) dieser Geraden möglichst angenähert sein. Die Fläche  $E_1$  sollte also möglichst klein zugunsten einer möglichst großen Fläche  $E_2$  sein, die die in der Tablette verbleibende Verformungsenergie darstellt. Desgleichen ist eine kleine Fläche  $E_3$  bzw. ein geringer Abstand von U nach A wünschenswert.

An Hand des Kraft-Weg-Diagramms kann man für die Praxis nützliche Aussagen machen. Schlecht tablettierbare Substanzen lassen sich z. B. oft daran erkennen, dass sie eine stärkere Rückfederung besitzen (Neigung des Abschnitts (c) in ). Manchmal haben sie auch eine relativ lange Vorkompressionsphase. Die Abhängigkeit der auftretenden Maximalkräfte von der Dosierung kann vor allem bei Rundläufern zur Produktionsüberwachung der Dosierungsgenauigkeit genutzt werden. Heutige Rundläufer haben ein digitales Kontrollsystem.

Die bei der Kompaktierung einer Substanz aufgewandte Arbeit ist durch die Fläche des Kraft-Weg-Diagramms gegeben. Im Durchschnitt liegen die Arbeitsbeträge, umgerechnet in das Wärmeäquivalent, zwischen 4,2 und 21 J/g Substanz. Der weitaus größte Teil der aufgewandten mechanischen Energie wird als Wärme wieder frei. Entsprechend der spezifischen Wärme der Substanzen und der hohen Wärmeableitung der Tablettierwerkzeuge ergeben sich deshalb meist Temperaturerhöhungen des fertigen Presslings gegenüber dem Ausgangsmaterial, die zwischen 5 bis max. 20 K liegen.

Ein wesentlicher Faktor, der die Tablettierung beeinflussen kann, ist die **Matrizenwandreibung**. Aufgrund dieser Reibung treten an der Matrizenwand mit Zunahme der Verdichtung immer größere Gegenkräfte auf. Da diese vom Stempel mit überwunden werden müssen, ergeben sich gegenüber einer Verdichtung ohne Wandreibung erhöhte Arbeitsbeträge und damit eine erhöhte Erwärmung des Presslings. Von oft noch größerer Bedeutung ist, dass die Matrizenwandreibung eine homogene Dichteverteilung im Pressling behindert. Da dies zu geringer Festigkeit oder sogar zum „Deckeln“ der Tablette führen kann, ist eine möglichst geringe Matrizenwandreibung anzustreben. Dies kann einmal durch bestimmte Tablettierwerkzeugformen erreicht werden (geringe Steghöhe bei Drageeformen usw.) und zum anderen durch den Zusatz geeigneter Schmiermittel.

Die Kompressionskräfte beeinflussen die physikalischen Eigenschaften der Tablette in mehrfacher Weise, wobei mit steigender Kraft die Tablettenfestigkeit zunimmt. Dadurch verringert sich die Zerfallsfähigkeit, und es wird oftmals notwendig sein, zwischen mechanischer Festigkeit und Zerfall einen Kompromiss zu suchen. Andererseits sind Fälle bekannt, bei denen die Erhöhung der Kompressionskraft zu Veränderungen in der Kristallstruktur des Wirkstoffs führten und somit zu einer Verbesserung der Auflösungsgeschwindigkeit und Resorption des Wirkstoffs.

## 9.6 Komplikationen bei der Tablettierung

### 9.6.1 Allgemeines

Beim Tablettieren können mannigfache Komplikationen auftreten, die den Pressvorgang stören und meist zu fehlerhaften Tabletten führen. Die Ursachen können durch das Tablettiergut bedingt oder auch maschinenbedingt sein. Im Folgenden sind nur einige besonders gravierende und häufig auftretende Komplikationen angeführt.

### 9.6.2 Knallen der Maschine

Ein Knallen oder Knarren der Maschine beruht auf Lufteinschlüssen oder einem Reibegeräusch, das durch Haften von Tablettiermasse an der Matrizenwand oder am Unterstempel zu Stande kommt. Hohe Gutfeuchtigkeit, ungenügende Schmiermittelwirkung oder auch nicht exakt eingesetzte sowie abgenutzte Presswerkzeuge können hierfür verantwortlich sein.

### 9.6.3 Kleben an den Stempeln

Ein Kleben der Tablettiermasse an den Stempeln verhindert eine kontinuierliche Pressung, zumindest aber führt es zu einer rauen Tablettenoberfläche. Als Ursachen kommen eine zu hohe Gutfeuchte, Bildung von Eutektika, zu geringe Kohäsion des Tablettierguts, ungenügende Formtrennmittelwirkung im Tablettiergut, schadhafte Pressflächen der Stempel oder Gravuren (wenn sie sehr klein sind oder enge Bögen oder Schlingen aufweisen) sowie ein zu geringer Pressdruck in Betracht.

### 9.6.4 Deckeln

Abstoßung oder Abschilferung einer oder mehrerer Schichten von der Tablettenoberseite während des Ausstoßens aus der Matrize oder bei der Tablettenlagerung sowie ein Platzen der Tablettenoberfläche wird als „Deckeln“ bezeichnet. Es entsteht immer dann, wenn die elastischen Spannungen während des Pressvorganges nicht genügend durch Spröddbruch oder plastisches Fließen abgebaut werden. Dieser Tablettierfehler kann durch folgende Parameter ausgelöst werden:

- zu geringe oder zu hohe Gutfeuchtigkeit,
- ungenügende Bindemittelwirkung,
- ungeeignete Kristallformen,
- stark aerophile Stoffe,
- zu hohe Porosität,
- zu hohen Pulveranteil,
- zu starke interpartikuläre Bindung zwischen den Granulatkörnern sowie
- ungeeignete Form der Granulatkörner.

Maschinenbedingt können die folgenden Faktoren zum „Deckeln“ führen:

- zu hohe Presskraft,
- schlecht eingesetzte oder auch abgenutzte Werkzeuge,
- zu hohe Pressgeschwindigkeit sowie
- schlechte Entlüftung der Matrize (Lufteinschluss!).

### 9.6.5 Ungenügende Festigkeit

Hierunter sind zu geringe Abriebfestigkeit, zu geringe Biegefestigkeit und zu geringe Druckfestigkeit zu verstehen. Die Fehler können folgende Ursachen haben:

- ungeeignete Granulatform,
- ungeeignete Korngröße,
- zu hohe Porosität,
- zu geringe Bindemittelwirkung,
- zu geringer oder zu hoher Feuchtigkeitsgehalt sowie
- ungeeigneter Gleitmittelzusatz.

Als maschinenbedingte Faktoren sind vor allem eine zu geringe Presskraft und Wahl einer ungünstigen Tablettenform zu nennen.

### 9.6.6 Ungenügender Zerfall

Verantwortlich für einen gemäß der Ph. Eur. ungenügenden Zerfall sind

- zu geringe Zerfallsmittelwirkung,
- zu hoher Bindemittelanteil,
- zu hoher Gleitmittelzusatz,
- ungeeignete Korngröße oder Granulatform,
- zu geringe Benetzbarkeit der Substanzen sowie
- zu geringe Porosität.

Maschinenbedingt kann eine zu hohe Presskraft zu einem ungenügenden Tablettenzerfall führen.

### 9.6.7 Dosierungsschwankungen

Für Dosierungsschwankungen, die das in den Arzneibüchern festgelegte Limit überschreiten, sind folgende gutbedingte Ursachen aufzuführen:

- ungeeignete Korngröße und -form,
- zu hoher Pulveranteil,

- ungünstiges Fließverhalten (d. h. ungünstiges Verhalten zwischen Schüttvolumen und Stampfvolumen des Tablettenguts),
- zu geringer Fließregulierungsmittelanteil sowie
- zu hohe Granulatfeuchtigkeit.

Maschinenbedingt sind die folgenden Parameter zu nennen:

- zu hohe Pressgeschwindigkeit,
- lockerer Unterstempel,
- zu starke Vibration oder eine zu starke Schüttelbewegung des Fülltrichters.

Natürlich führen auch Fehler, wie z. B. Doppelfüllung der Matrize oder Gravuren, zu Dosisschwankungen.

### 9.6.8 Ungenügende Pflege der Tablettierwerkzeuge

Viele der maschinenbedingten Komplikationen beim Tablettieren lassen sich durch eine ständige und sorgfältige Pflege der Tablettenmaschinen und der Werkzeuge verhindern, die darüber hinaus die Einsatzfähigkeit der Maschinen verlängert und Störungen vermeidet. Eine Schmierung der Maschinen hat nach dem vom Hersteller mitgelieferten Schmierplan in den dort angegebenen Zeitintervallen zu erfolgen. Eine sorgfältige Reinigung von Maschinenteilen und Stempelwerkzeugen ist nach Beendigung jeder Verpressung notwendig. Die Stempel sind hierzu auszubauen und anhaftende Reste von Tablettiergut sorgfältig zu entfernen. Auf keinen Fall dürfen zur Säuberung Metallteile verwendet werden, da diese Kratzer auf den hochempfindlichen Pressflächen der Stempel verursachen können. Eine einmal erfolgte Beschädigung überträgt sich nicht nur fortlaufend auf die Oberfläche der Presslinge, sie kann auch Ursache von Tablettierfehlern, z. B. Kleben am Stempel, sein. Für die Reinigung von Stempeln wird heißes Seifenwasser empfohlen. Nach sorgfältiger Trocknung sind die Teile anschließend mit säurefreiem und geruchlosem Fett (hierzu eignet sich auch Vaseline oder flüssiges Paraffin) einzufetten. Die Aufbewahrung der Stempel erfolgt zweckmäßigerweise entweder in Fettpapier oder aufgereiht in einer Halterung, die eine Beschädigung der Stempel unmöglich macht. Die Gefahr des Rostens von Stempeln und Maschinenteilen wird vielfach unterschätzt. Nicht nur Luftfeuchtigkeit kann recht schnell zu Rostansatz führen, sondern in viel stärkerem Maße die zu Tabletten verarbeiteten Wirkstoffe. Rostansätze an nicht gefetteten Teilen können sich innerhalb von wenigen Stunden bilden. Stempel sind regelmäßig zu polieren und bei Rundläufern ist ihre gleiche Länge zu überprüfen.

## 9.7 Hinweise zu speziellen Tabletten-typen und wirkstoffhaltigen Kaugummis

### 9.7.1 Kautabletten

Kautabletten sind nicht explizit als Tablettenform im Europäischen Arzneibuch aufgeführt, werden jedoch bei den nichtüberzogenen und überzogenen Tabletten mit erwähnt. Kautabletten enthalten keine Sprengmittel und zerfallen daher nur langsam. Sie müssen zerbissen und gekaut werden, bevor sie geschluckt werden. Kautabletten können für Patienten, die Schwierigkeiten beim Schlucken haben, von Vorteil sein. Kautabletten besitzen einen angenehmen Geschmack und enthalten neben einem relativ hohen Bindemittelanteil Zucker, Zuckeraustauschstoffe und Aromastoffe.

### 9.7.2 Sublingual- und Buccaltabletten

Sublingual- und Buccaltabletten werden in der Mundhöhle (unter der Zunge bzw. in der Backettasche) platziert und geben dort den Wirkstoff langsam frei. Die Wirkstoffabsorption erfolgt über die Mundschleimhaut, wodurch der Gastrointestinaltrakt und die primäre Leberpassage umgangen wird. Sublingual- und Buccaltabletten sind somit auch für Wirkstoffe, die im Gastrointestinaltrakt zerstört oder inaktiviert werden, geeignet. In der Regel erfolgt eine langsame Wirkstofffreisetzung, sodass in dem Maße, wie die Wirkstoffe freigesetzt werden, auch ihre Absorption über die Schleimhäute erfolgen kann. Sublingualtabletten können auch für die Erzielung eines raschen Effekts eingesetzt werden. Ein Beispiel hierfür sind Nitroglycerin-Sublingualtabletten, die bei Anfällen von Angina Pectoris angewendet werden. Buccaltabletten können Hilfsstoffe enthalten, die die Adhäsion der Tablette an die Schleimhaut fördern (Mucoadhäsion). Sublingual- und Buccaltabletten sind meist relativ klein, flach und ohne scharfe Kanten.

### 9.7.3 In der Mundhöhle schnell zerfallende Tabletten

Tabletten, die in der Mundhöhle schnell zerfallen oder sich auch vollständig auflösen, erfreuen sich einer zunehmenden Beliebtheit. Herstellungsmethoden sowie auch Terminologie schnell zerfallender oraler Arzneiformen ist jedoch nicht immer einheitlich.

Der Begriff „Schmelztablette“, der für in der Mundhöhle schnell zerfallende Tabletten verwendet wird, ist irreführend, da weder während der Herstellung Schmelzprozesse angewendet werden noch die Tabletten in der Mundhöhle schmelzen. Schmelztabletten werden durch Verpressen hergestellt, wobei Mischungen von Substanzen mit hoher plastischer Verformbarkeit (z. B. Sorbitol, Maltose oder Trehalose) und sehr gut wasserlöslichen Stoffen (z. B. Mannitol, Glukose)

zum Einsatz kommen. Schmelztabletten werden mit geringer Presskraft hergestellt. Um einen raschen Zerfall zu gewährleisten, können effektive Zerfallsbeschleuniger in höheren Konzentrationen als in herkömmlichen Tabletten eingesetzt werden. Zur Anwendung kommen hier z. B. Natriumcarboxymethylstärke (Explotab®) und Crosspovidon (Kollidon CL®) in Konzentrationen von 10–20 %.

Im Gegensatz zu den Schmelztabletten werden **orale Lyophilisate**, wie es der Name schon sagt, nicht durch Verpressen, sondern durch Gefrier Trocknung einer wässrigen Hilfsstofflösung oder Suspension hergestellt. Als Matrixbildner werden vor allem hydrophile Polymere wie z. B. Gelatine, Dextrane oder Alginat verwendet. Mannitol und Glycerol werden als Gerüstbildner und als Feuchthaltemittel zugesetzt. Durch die Gefrier Trocknung entsteht eine poröse Matrix, die sich in Kontakt mit Wasser rasch auflöst bzw. zerfällt. Da orale Lyophilisate eine geringe mechanische Festigkeit aufweisen und sehr feuchtigkeitsempfindlich sind, werden sie in speziellen „peel-off-Blisterpackungen“ verpackt.

Zu erwähnen sind an dieser Stelle auch wirkstoffhaltige orale Filme, die durch Lösungsmittelverdunstung oder Schmelzextrusion hergestellt werden. Wie orale Lyophilisate weisen wirkstoffhaltige Filme eine nur geringe Festigkeit auf und sind stark feuchtigkeitsempfindlich.

#### 9.7.4 Vaginaltabletten

Vaginaltabletten enthalten meist Wirkstoffe zur lokalen Beeinflussung der Vaginalschleimhaut. Im Allgemeinen ist eine langsame Auflösung erwünscht. Es kommen nur gut lösliche Hilfsstoffe wie Glucose, Lactose und Sorbitol in Frage. Der pH-Wert muss, um eine Störung der Vaginalflora zu vermeiden, im sauren Bereich (pH 5) liegen. Talkum darf wegen der Gefahr einer Bildung von Talkumgranulomen nicht verwendet werden.

#### 9.7.5 Wirkstoffhaltige Kaugummis

Wirkstoffhaltige Kaugummis sollen an dieser Stelle mit besprochen werden, auch wenn es sich hier nicht um eine Tablettenformulierung handelt und wirkstoffhaltige Kaugummis im Europäischen Arzneibuch in einer eigenen Monographie beschrieben sind.

Wirkstoffhaltige Kaugummis sind feste, einzeldosierte Zubereitungen, die aus einer unlöslichen Kaumasse bestehen und zum Kauen bestimmt sind. Sie können für eine lokale Anwendung oder auch zur systemischen Wirkstoffresorption zur Anwendung kommen. Der geschmacksfreien Kaumasse, die aus natürlichen oder synthetischen Elastomeren besteht, sind der oder die Wirkstoffe und Hilfsstoffe wie z. B. Füllstoffe, Weichmacher, Süß- und Aromastoffe und Stabilisatoren zugesetzt. Die Herstellung kann durch Erweich-

bzw. Schmelzverfahren oder auch durch Verpressen von pulverförmigen, direkt verpressbaren Kaugummi-hilfsstoffmischungen (z. B. Pharmagum®) erfolgen. Wirkstoffhaltige Kaugummis können des Weiteren mit einem Überzug versehen werden.

Die Wirkstofffreisetzung wird in speziellen Apparaturen, die die Kaubewegung imitieren, geprüft (Ph. Eur. 2.9.25).

## 9.8 Physikalische Prüfung von Tabletten

Die folgenden Prüfungen gelten zugleich für die in ►Kap. 10 (überzogene Tabletten) und ►Kap. 12 (perorale Depotarzneiformen) angeführten Arzneiformen.

### 9.8.1 Allgemeines

Tablettenprüfungen sind nicht nur als Qualitätsprüfung durchzuführen, also zur Absicherung, dass die Tabletten den bestehenden Normen und Arzneibuchvorschriften entsprechen, sondern sie dienen auch zur Entwicklung optimaler Tablettenformulierungen und der Festlegung geeigneter Prozessparameter der Kompression. Wie bei allen Arzneiformen ist zwischen einer Wirkstoffprüfung, die auf chemischem, physikalisch-chemischem oder mikrobiologischem Wege erfolgt, und der physikalisch-technologischen Prüfung zu unterscheiden.

Folgende Prüfungen sind nach Ph. Eur. vorgesehen:

- Prüfung auf Gleichförmigkeit einzeldosierter Arzneiformen (Ph. Eur. 2.9.40)
- Prüfung auf Gleichförmigkeit des Gehalts (Ph. Eur. 2.9.6)
- Prüfung auf Gleichförmigkeit der Masse (Ph. Eur. 2.9.5)
- Abrieb (Ph. Eur. 2.9.7, nur nichtüberzogene Tabletten)
- Bruchfestigkeit (Ph. Eur. 2.9.8)
- Prüfung der Wirkstofffreisetzung z. B. Wirkstofffreisetzung aus festen Arzneiformen (Ph. Eur. 2.9.3)
- Zerfallszeit (Ph. Eur. 2.9.1)

Bei teilbaren Tabletten (Tabletten mit Bruchkerbe) muss während der Produktentwicklung die Effizienz der Bruchkerben überprüft werden, um sicherzustellen, dass der Patient auch bei Teilung der Tablette die korrekte Dosis erhält.

### 9.8.2 Gleichförmigkeit der Masse und des Gehalts

Aufgrund der internationalen Harmonisierung finden sich derzeit im Europäischen Arzneibuch verschiedene Methoden zur Überprüfung der Gleichförmigkeit der Masse bzw. des Gehalts. Die harmonisierte Methode

„Gleichförmigkeit einzeldosierter Arzneiformen“ (Ph. Eur. 2.9.40), die sowohl eine Prüfung der Gleichförmigkeit der Masse als auch der Gleichförmigkeit des Gehalts beinhaltet, wird in Zukunft die beiden älteren Arzneibuchmethoden vollständig ersetzt.

In Abhängigkeit von der Tablettenart und der Arzneistoffdosis in der Tablette wird entweder die Gleichförmigkeit des Gehalts (Analyse des Wirkstoffgehalts in

der Tablette) oder auch nur die Gleichförmigkeit der Masse einer Stichprobe untersucht. Letztere Methode ist mit einem geringeren experimentellen Aufwand verbunden, jedoch nur möglich, wenn von der Massenvariation der Tabletten auf die Wirkstoffdosisvariation geschlossen werden kann (nichtüberzogene Tabletten und Filmtabletten mit einer Wirkstoffdosis  $\geq 25$  mg oder  $\geq 25$  %).

### Ph. Eur. 2.9.5 Gleichförmigkeit der Masse einzeldosierter Arzneiformen

In Folge der Harmonisierung mit der USP und JP enthält das Europäische Arzneibuch zwei unterschiedliche Konzepte für die Testung der Gleichförmigkeit einzeldosierter Arzneiformen. Als zukünftiger Ersatz für die Methoden 2.9.5 (Gleichförmigkeit der Masse einzeldosierter Arzneiformen) und 2.9.6 (Gleichförmigkeit des Gehalts einzeldosierter Arzneiformen) wurde die Methode 2.9.40 (Gleichförmigkeit einzeldosierter Arzneiformen) aufgenommen. Die gemeinsame Arbeitsgruppe der Ausschüsse für Human- und Veterinärarzneimittel (CHMP/CVMP QWP) bei der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) erachtet unter pharmazeutischen Qualitätsaspekten das Konzept der Methode 2.9.40 als gleichwertig zu den Anforderungen der Methoden 2.9.5 und 2.9.6.

Für den Test auf Gleichförmigkeit der Masse (2.9.5) werden 20 nach dem Stichprobenverfahren entnommene Einheiten einzeln gewogen und deren Durchschnittsmasse errechnet. Bei höchstens zwei der 20 Einheiten darf die Einzelmasse um einen höheren Prozentsatz, als in der folgenden Tabelle angegeben ist, von der Durchschnittsmasse abweichen, jedoch darf bei keiner Einheit die Masse um mehr als das Doppelte dieses Prozentsatzes abweichen.

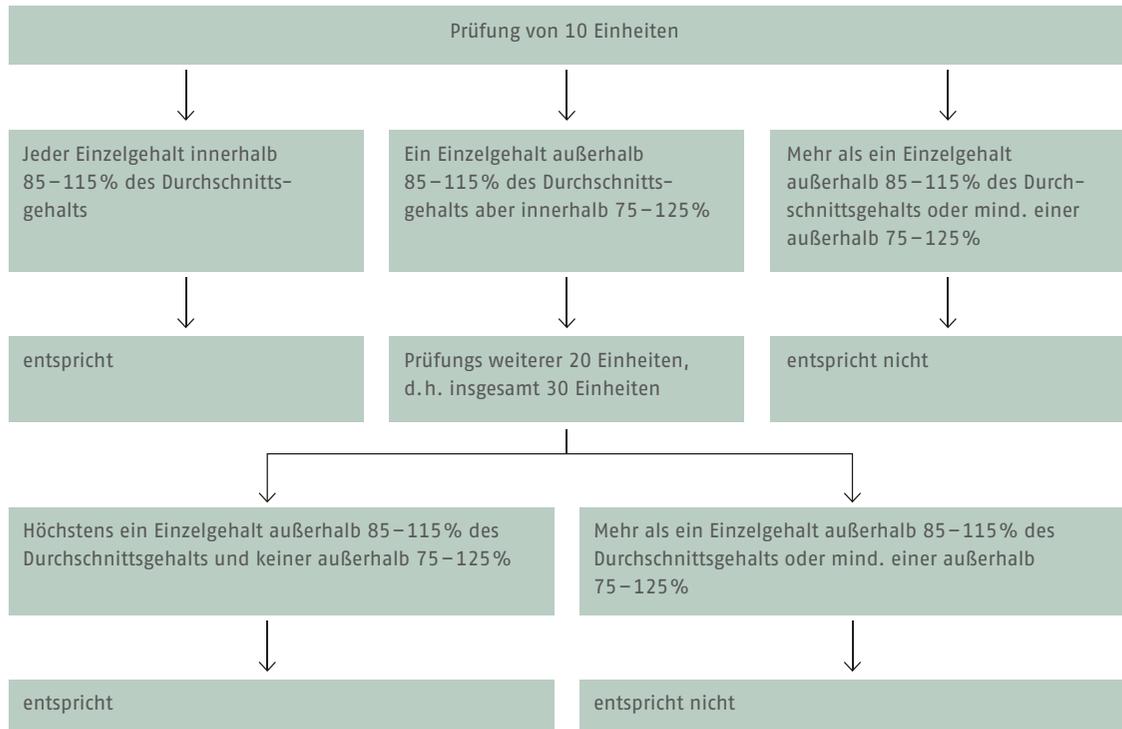
Arzneiform	Durchschnittsmasse (mg)	Abweichungen (%)
Nichtüberzogene Tabletten, Filmtabletten	80 oder weniger	10
	Mehr als 80 und weniger als 250	7,5
	250 und mehr	5
Kapseln, nichtüberzogene Granulate und Pulver	Weniger als 300	10
	300 und mehr	7,5
Pulver zur Herstellung von Parenteralia*	Mehr als 40	10
Suppositorien und Vaginalzäpfchen	Ohne Unterscheidung der Massen	5
Einzeldosierte Pulver für Augentropfen und Augenlotionen	Weniger als 300	10
	300 und mehr	7,5

\* Wenn die Durchschnittsmasse gleich oder kleiner als 40 mg ist, wird die Zubereitung nicht der Prüfung auf Gleichförmigkeit der Masse, sondern der Prüfung auf Gleichförmigkeit des Gehalts unterzogen.

### Ph. Eur. 2.9.6 Gleichförmigkeit des Gehalts einzeldosierter Arzneiformen

Von zehn nach dem Stichprobenverfahren entnommenen Einheiten wird der Wirkstoffgehalt bestimmt. Multivitaminpräparate und Spurenelement-Zubereitungen sind von der Prüfung ausgenommen. Für Tabletten, Pul-

ver zur Herstellung von Parenteralia, Augeninserte und Suspensionen zur Injektion gilt der folgende Entscheidungsbaum:



Im Falle von Kapseln, Pulvern (nicht parenteral), Granulaten, Suppositorien und Vaginaltabletten gilt der Test als bestanden, wenn nicht mehr als ein Gehalt außerhalb von 85–115% des Durchschnittsgehalts liegt, aber keiner außerhalb von 75–125%. Wenn der Gehalt von zwei oder drei Einheiten außerhalb von 85–115%, jedoch noch innerhalb der Grenzen von 75–125% liegt, kann der Test mit weiteren 20 Einheiten fortgesetzt werden. Der Test gilt als bestanden, wenn insgesamt

nicht mehr als drei Gehalte außerhalb der engeren Grenzen liegen und keiner außerhalb der weiteren Grenzen.

Bei transdermalen Pflastern muss der Durchschnittsgehalt von zehn Einheiten in den Grenzen von 90–110% des deklarierten Gehalts liegen und kein Einzelgehalt darf außerhalb der Grenzen von 75–125% des Durchschnittsgehalts liegen.

### Ph. Eur. 2.9.40 Gleichförmigkeit einzeldosierter Arzneiformen

Während es sich bei den älteren Monographien 2.9.5 (Gleichförmigkeit der Masse einzeldosierter Arzneiformen) und 2.9.6 (Gleichförmigkeit des Gehalts einzeldosierter Arzneiformen) um nicht-parametrische oder teil-parametrische Stichprobenprüfungen handelt, denen also keinerlei Annahmen über die statistische Verteilung des zu prüfenden Qualitätsmerkmals zugrunde liegen, wird in der Monographie 2.9.40 (Gleichförmigkeit einzeldosierter Arzneiformen) ein parametrischer Test beschrieben, der einen konkreten Verteilungstyp (in diesem Fall die Normalverteilung) zur Grundlage hat. Die angewendete mathematische Methode ist ein parametrischer Toleranzintervall(PTI)-Test, der ausgehend von der Standardabweichung einer Stichprobe ( $n = 10$  oder  $n = 30$ ) abschätzt, ob mindestens 91 % der Einheiten der Charge mit einer statistischen Wahrscheinlichkeit von 84 % um nicht mehr als  $\pm 15\%$  vom Sollwert abweichen. Basierend auf dem Mittelwert und der Standardabweichung einer Stichprobe von zehn bzw. 30 Einheiten sowie dem Sollwert, wird ein Akzeptanzwert errechnet, der eine angegebene Obergrenze nicht überschreiten darf. Hintergrund dieser Vorgehensweise ist die Überlegung, dass eine Charge, deren Mittelwert vom Sollwert abweicht, dennoch mit allen Einzelwerten innerhalb der Toleranzlimits liegen kann, wenn die Abweichung durch eine entsprechend kleinere Standardabweichung kompensiert wird. Während somit bei den unter 2.9.5 und 2.9.6 beschriebenen Tests nur die Abweichung der

Einheiten vom Stichprobenmittelwert bewertet wird, berücksichtigt die unter 2.9.40 beschriebene Prüfung neben der Streuung der Einzelwerte auch die Abweichung des Stichprobenmittelwerts vom Sollwert. Je nach Arzneiform und Wirkstoffgehalt wird entweder der Gehalt oder die Masse der Zubereitung geprüft. Bei folgenden Arzneiformen wird eine homogene Verteilung von Wirk- und Hilfsstoffen vorausgesetzt und daher lediglich auf Gleichförmigkeit der Masse getestet:

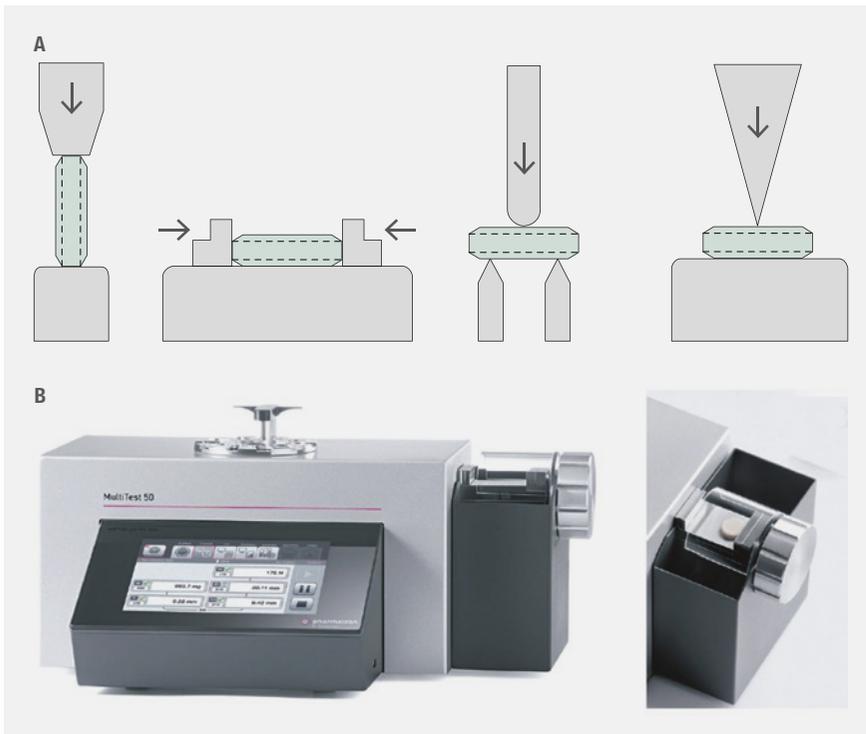
- Lösungen in Einzeldosisbehältnissen und Weichkapseln,
- Feststoffzubereitungen mit nur einer Komponente in Einzeldosisbehältnissen,
- Feststoffzubereitungen mit einer oder mehreren Komponenten in Einzeldosisbehältnissen, die durch Gefrier Trocknung einer echten Lösung hergestellt wurden,
- Hartkapseln, nichtüberzogene Tabletten und Filmtabletten mit einer Mindestmasse von 25 mg Wirkstoff die gleichzeitig mindestens 25 % der der Tablettenmasse bzw. der Masse des Kapselinhalts verkörpert.

Im Falle aller anderen Arzneiformen wird eine Prüfung auf Gleichförmigkeit des Gehalts gefordert. Basierend auf Prozessvalidierungsdaten können Ausnahmen jedoch genehmigt werden. Vom Test ausgenommen sind topisch anzuwendende Suspensionen, Emulsionen und Gele in Einzeldosisbehältnissen sowie Multivitamin- und Spurenelement-Zubereitungen.

### Ph. Eur. 2.9.47 Gleichförmigkeit einzeldosierter Arzneiformen bei großen Stichproben

Während früher Gehaltsbestimmungen zerstörende Prüfungen waren, die nur mit kleinen Stichprobenumfängen durchgeführt werden konnten, erlauben heute in zunehmendem Maße nicht-destruktive Verfahren (z. B. NIR-Spektroskopie) die Charakterisierung einer Charge durch eine große Zahl von Einzelwerten. Moderne Konzepte zur fortlaufenden Kontrolle und Optimierung von Herstellungsprozessen, wie das Process-Analytical-Technology-(PAT)-System, basieren auf einer Vielzahl engmaschiger und zeitnaher Einzelmessungen (on-line, in-line oder at-line). Die Akzeptanzkriterien für die Gehaltseinheitlichkeit, wie sie im Kapitel 2.9.40 definiert sind, erlauben keine Einzelwerte außerhalb der Akzeptanzgrenze L2 (25 % Abweichung

vom Mittelwert). Auch in normalverteilten Chargen von guter Qualität ist jedoch eine kleine Anzahl stark vom Mittelwert abweichender Einheiten zu erwarten. Mit wachsendem Stichprobenumfang steigt die Wahrscheinlichkeit, solche Ausreißer zu entdecken, was bei einer Prüfung nach 2.9.40 zur Ablehnung der gesamten Charge führen würde. Um diesen speziellen Notwendigkeiten bei der Prüfung großer Stichprobenumfänge gerecht zu werden, wurde die Prüfmethode 2.9.47 in das Arzneibuch aufgenommen, die in solchen Fällen eine definierte, geringe Zahl stark abweichender Einzelwerte zulässt. Die Prüfung kann als parametrischer oder als nicht-parametrischer Test ausgeführt werden.



● Abb. 9.7 A Prinzipien der Bruchfestigkeitsmessung, B Härteprüfer (SOTAX Group)

### Ph. Eur. 2.9.8 Bruchfestigkeit von Tabletten

Bei der Prüfung wird die Kraft gemessen, die notwendig ist, um eine Tablette durch Druck zu zerbrechen. Die Tablette befindet sich dazu zwischen zwei flachen Backen eines Prüfgeräts, von denen einer beweglich ist und die Tablette mit einer kontinuierlich ansteigenden Kraft belastet. Das Gerät (●Abb. 9.7, B) stoppt im Augenblick des Brechens und gibt die höchste vor dem Bruch gemessene Kraft an.

Die Geschwindigkeit des Kraftanstiegs kann das Messergebnis signifikant beeinflussen, da zeitabhängige Prozesse im Bruchvorgang involviert sein können. Die gängigen Messgeräte arbeiten entweder mit einem konstanten Kraftanstieg von  $\leq 20$  N/s oder einer konstanten Vortriebsgeschwindigkeit von  $\leq 3,5$  mm/s. Um

die Vergleichbarkeit der Messergebnisse zu gewährleisten, müssen die Messungen bei gleicher Kraftanstiegs- bzw. Vortriebsrate durchgeführt werden und die gewählten Einstellungen müssen zusammen mit der ermittelten Bruchfestigkeit angegeben werden.

Beim Einlegen der Tabletten ist gegebenenfalls die Ausrichtung von Form, Bruchrille und Prägung in Bezug auf die Richtung der Kraft zu berücksichtigen. Generell werden Tabletten entlang des Durchmessers bzw. in Richtung ihrer längsten Achse getestet.

Die Prüfung wird an zehn Tabletten durchgeführt, wobei der Mittelwert und die Extremwerte der zehn Messungen, in der Einheit Newton, als Ergebnis angegeben werden.

### 9.8.3 Mechanische Festigkeit

#### Allgemeines

Mit dem Begriff „mechanische Festigkeit“ werden Tabletteneigenschaften gekennzeichnet, die recht vielfältiger physikalischer Natur sein können. Im Einzelnen soll hiermit die Widerstandsfähigkeit gegen Druck, Zug, Schlag, Biegen, Brechen, Rollen, Schleifen und Fallen erfasst werden. Prüfungen auf mechanische Festigkeit erstrecken sich somit auf Verschleiß-, Roll-, Schüttel-, Schlag-, Reib-, Druck- und Biegefestigkeit. Die Charakterisierung der mechanischen Festigkeit ist notwendig,

um zu gewährleisten, dass die Tabletten den Belastungen beim Schütteln und Transport sowie ggf. einer Dragerung oder Befilmung standhalten.

Die zahlreichen verwendeten Methoden, die zum Teil sehr einfacher Art sein können, andererseits jedoch einen gewissen apparativen Aufwand erfordern, stellen grundsätzlich Konventionsverfahren dar. Im Arzneibuch sind Methoden zur Bestimmung der Bruchfestigkeit (Ph. Eur. 2.9.8) und des Abriebs (Ph. Eur. 2.9.7) aufgeführt.



◉ Abb. 9.8 Abriebtester gemäß Ph. Eur. (SOTAX Group)

### Biege- und Druckfestigkeit

Als **Biegefestigkeit** bezeichnet man den Widerstand, den eine Tablette einem auf ihre Oberseite (oder Unterseite) wirkenden Druck leistet, wobei die der Druckstelle gegenüberliegende Seite nicht unterstützt wird. **Druckfestigkeit** ist der Widerstand einer Tablette gegen eine diametrisch wirkende Kraft, bei welcher die Tablette zerbricht. Zur Erfassung der Druckfestigkeit steht eine Reihe von Geräten zur Verfügung, die häufig als Härte tester bezeichnet werden. Der in diesem Zusammenhang verwendete Begriff Härte ist nicht exakt. Unter **Härte** wird die Widerstandskraft der Oberfläche eines Festkörpers gegen das Eindringen eines spitzen oder kegelförmigen Prüfkörpers verstanden. Härteprüfungen sind somit definitionsgemäß Oberflächenfestigkeitsprüfungen. Für die Bewertung von Tabletten sind sie nur von geringem Wert.

In ◉ Abb. 9.7 sind verschiedene Messprinzipien zum Bestimmen von Druck- und Biegefestigkeit dargestellt.

### Abrieb (Friabilität)

Als Abrieb wird die Masse aller Pulverpartikel bezeichnet, die durch die mechanische Beanspruchung der Tabletten entsteht. Der Abrieb wird bestimmt, indem die entstaubten Tabletten in eine rotierende Trommel (◉ Abb. 9.8) eingebracht werden und unter definierten Bedingungen (Zeit, Rotationsgeschwindigkeit, Schikanen in der Trommel) mechanisch beansprucht werden. Nach der Prüfung wird die Masse der entstaubten Tabletten erneut bestimmt und der Masseverlust in Prozent als Abrieb angegeben.

### Ph. Eur. 2.9.7 Friabilität von nichtüberzogenen Tabletten

Die Friabilität (Abriebfestigkeit) von Tabletten wird als Roll- und Fallverschleiß gemessen. Dabei werden zehn Tabletten (bei einer Einzelmasse  $> 0,65$  g) oder eine Tablettenmenge von möglichst genau 6,5 g (bei einer Einzelmasse  $\leq 0,65$  g) exakt gewogen und in eine rotierende Trommel von ca. 29 cm Durchmesser gegeben. Bei jeder Umdrehung werden sie von einem gebogenen Mitnehmer angehoben und in der Mitte der Trommel fallen gelassen. Nach 100 Trommelumdrehungen (25 U/min) werden die Tabletten von anhaftendem Staub befreit und erneut gewogen. Die Friabilität wird als Masseverlust in Prozent bezogen auf die Ausgangsmasse angegeben. Ein Wert bis 1% ist normalerweise tolerierbar. Auch wenn Tabletten nach dem Test gesprungen, gespalten oder zerbrochen sind, entspricht das Prüfmuster nicht den Anforderungen der Monographie.

### 9.8.4 Zerfall

Ein schneller und vollständiger Zerfall schafft günstige Voraussetzungen für die Wirkstoffverfügbarkeit. Zerfallsprüfungen tragen auch zur Standardisierung von Tablettenrezepturen bei und sichern somit die Gleichförmigkeit von Tablettenpräparaten. Die Tabletten gelten als zerfallen, wenn sie sich in einem festgelegten Prüfmedium gelöst haben oder in eine Vielzahl von Partikeln zerfallen sind. Als Bewertungskriterium dient die Zeit. Der Zerfall (Desaggregation) erfolgt im Allgemeinen in zwei, allerdings nicht scharf abzugrenzenden Schritten, nämlich über Granulatkörner zu Pulverpartikeln.

Als Zerfallsmedium dient Wasser oder künstliche Verdauungsflüssigkeit bestimmter Temperatur (z. B.  $37^\circ\text{C}$ ). Die Zeit, in der der Formling zerfallen soll, ist in Abhängigkeit von der Tablettenart unterschiedlich (▣ Tab. 9.1). Bei speziellen Tabletten, z. B. bei magensaftresistenten Tabletten, verwendet man künstliche Verdauungssäfte, die im pH-Wert und teilweise auch bezüglich der Oberflächenspannung und der Viskosität (Schleimstoffe) den natürlichen Verhältnissen angeglichen sind. Man bemüht sich hierbei, die Prüfungen unter möglichst physiologischen Bedingungen durchzuführen.

Arzneibuchkonforme Apparaturen zur Prüfung des Zerfalls arbeiten vollautomatisch und bestehen aus einem Testkörbchen, das mit sechs Glasröhrchen- bzw. für große Tabletten mit drei – zur Aufnahme je einer Tablette oder eines anderen Formlings ausgestattet ist (◉ Abb. 9.9). Während die Röhrchen oben offen sind, verschließt ein Siebgewebe von 2 mm Maschenweite die



● **Abb. 9.9** Zerfallsapparatur gemäß Ph. Eur. A Schematische Darstellung einer Zerfallsapparatur mit Auswerteelektronik (Scheiben mit Ringmagneten und Hallsensoren), B Apparatur in Aktion (SOTAX Group)

### Ph. Eur. 2.9.1 Zerfallszeit von Tabletten und Kapseln

Zur Prüfung der Zerfallszeit von Tabletten und Kapseln beschreibt die Ph. Eur. zwei unterschiedliche Apparaturen. Tabletten und Kapseln bis zu einer Größe von 18 mm werden mit einer Apparatur geprüft, die sechs Einheiten aufnehmen kann und einen Innendurchmesser der Prüfröhrchen von 21,85 mm aufweist (Prüfung A), während der Konstruktionstyp für große Tabletten und Kapseln die gleichzeitige Prüfung von drei Einheiten in Röhrchen von 33 mm Durchmesser ermöglicht (Prüfung B). Der Korb mit den Prüfröhrchen wird 29- bis 32-mal pro Minute in der vorgeschriebenen Flüssigkeit bei einer Temperatur von  $37 \pm 2^\circ\text{C}$  um 55 mm auf und ab bewegt. Im Falle von Prüfung A werden, wenn dies

vorgeschrieben ist, die zu prüfenden Einheiten mit transparenten Scheibchen abgedeckt, die den Zerfall durch Ausübung einer zusätzlichen mechanischen Belastung unterstützen. Der Test gilt als bestanden, wenn alle geprüften Einheiten vollständig zerfallen sind. Wenn maximal zwei Einheiten die Anforderung nicht erfüllt haben, kann Prüfung A mit 12 weiteren Einheiten wiederholt werden, von denen alle in der geforderten Zeit zerfallen müssen. Prüfung B wird durchgeführt, indem nacheinander in einer Apparatur oder parallel in zwei Apparaturen sechs Einheiten getestet werden, die alle in der vorgeschriebenen Zeit zerfallen sein müssen, damit der Test als bestanden gilt.

untere Seite. Das Körbchen taucht in einen Glaszylinder mit Testflüssigkeit von  $37^\circ\text{C}$  ein, das sich in einem thermostatisierten Wasserbad befindet. Nach Einschalten des Geräts führt das Testkörbchen definierte Auf- und Abwärtsbewegung aus. Am Ende der Zerfallszeit sollen alle Teile der Tablette durch das Sieb gefallen sein. Durchlöcherete Plexiglasscheiben (*discs*) können bei Bedarf zum Beschweren der Tabletten verwendet werden. Sie üben einen leichten Druck aus und verhindern ein Aufschwimmen.

Es ist eine automatische Ermittlung der Zerfallszeit möglich. Dazu finden zwei verschiedene Methoden der Endpunktbestimmung Anwendung.

Bei der 1. Methode (z. B. Erweka ZT 60 Serie) befindet sich in der Mitte der Zerfallszeit-scheiben eine Messfahne, die am oberen Ende aus Metall besteht. Diese Scheiben nähern sich während des Zerfalls dem Siebboden des Korbes. Berührt die Scheibe den Siebboden, so wird ein Stromfluss induziert, den das Gerät als Zerfall wertet. Für Dragees und Filmtabletten, die sich nicht vollständig auflösen, wird eine Kalibrierung mit Abstandshaltern durchgeführt, sodass der Endpunkt dann entsprechend der Restdicke des Formlings entspricht.

Eine 2. Methode (Erweka ZT 70 Serie) ermittelt die Zerfallszeit arzneibuchkonform mittels Magnet und

Sensor. In die Zerfallsscheibe ist ein Ringmagnet eingesetzt. Ein unterhalb des Siebbodens angebrachter Hall-sensor erkennt das Abdeckplättchen in Abhängigkeit von der Entfernung. Der Schaltabstand lässt sich in 0,1 mm-Schritten vom Siebboden einstellen, sodass auch nicht vollständig zerfallende Arzneiformen getestet werden können.

Die angeführten Zerfallsprüfungen reichen zur Klärung biopharmazeutischer Fragestellungen jedoch nicht in jedem Falle aus. Hierzu sind weitere In-vitro-Verfahren, z. B. die Prüfung auf Wirkstofffreisetzung, notwendig. Insbesondere für Tabletten mit modifizierter Wirkstofffreisetzung müssen Freisetzungstudien durchgeführt werden.

## 9.9 (Bio)pharmazeutische Prüfung von Tabletten

### 9.9.1 Wirkstofffreisetzung und -auflösung Allgemeines

Da die Lösungsgeschwindigkeit von Wirkstoffen oftmals den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt für die Resorption darstellt, erbringt der Freisetzungstest (*dissolution test*) wichtige Informationen zur biopharmazeutischen Qualität von Arzneiformen. Obgleich die für die peroralen Arzneiformen entwickelten Methoden in ihrem Prinzip sehr einfach anmuten, haben diese erst nach jahrzehntelangen Bemühungen eine derartige Reife erlangt, dass sie standardisiert und validiert Bestandteil der Arzneibücher sind.

Man unterscheidet zwischen der wahren Lösungsgeschwindigkeit (*intrinsic dissolution rate*, Ph. Eur. 2.9.29), die sich auf den (reinen) Wirkstoff bezieht, dessen Inlösunggehen unter definierten Bedingungen verfolgt wird, und der scheinbaren Lösungsgeschwindigkeit (*apparent dissolution rate*, Ph. Eur. 2.9.43), die die effektive Auflösung eines Wirkstoffs oder seiner Freisetzung aus einer Arzneiform unter den Bedingungen konventioneller Verfahren charakterisiert. Die Wirkstoffauflösung oder -freisetzung sollte generell unter Sinkbedingungen durchgeführt werden. Gemäß Ph. Eur. 5.17.1 sollte das Volumen des Freisetzungsmediums mindestens 3–10-mal dem Sättigungsvolumen des Arzneistoffs entsprechen.

Die Zahl der bisher vorgeschlagenen Methoden ist beträchtlich. Im Folgenden sollen die wichtigsten Modelle, die zugleich für alle sich hiervon ableitenden Varianten stehen, aufgeführt werden und hierbei die Problematik der Einflussgrößen auf die Lösungskinetik erläutert werden. Entsprechend den Versuchsanordnungen sind bei allen Auflösungs-, Freisetzungs- und Resorptionsmodellen zwei Gruppen in Abhängigkeit der Bedingungen zu unterscheiden:

**Geschlossenes System:** Der Wirkstoff bzw. die Arzneiform ist mit der gesamten Menge Lösungsmittel in

Kontakt und es findet kein (oder nur ein geringfügiger) Flüssigkeitsaustausch statt. Die Konzentration des Wirkstoffs im Medium steigt entsprechend seiner Auflösung bis zu einem Maximalwert an. Im Allgemeinen muss hier in einer vorgegebenen Zeit ein vorgegebener Prozentanteil der eingesetzten Gesamtwirkstoffmenge in Lösung gegangen sein (z. B. 60 % in 30 min). Da oft das Volumen von entnommenen Proben durch frisches Freisetzungsmedium ersetzt wird, handelt es sich genau genommen nicht um ein geschlossenes System.

**Offenes System:** Im Gegensatz zu geschlossenen Systemen wird die Konzentration des Wirkstoffs im Verteilungsvolumen trotz ständiger Auflösung auf einem niedrigen Niveau gehalten, analog den Vorgängen bei der Resorption, bei der der Wirkstoff dem Lumen des Magen-Darm-Bereichs durch Aufnahme in die Blutbahn entzogen wird. Bei dieser Aufstellung wird die fortlaufend entnommene Prüflösung durch Freisetzungsmedium ersetzt, z. B. in einer Durchflusszelle.

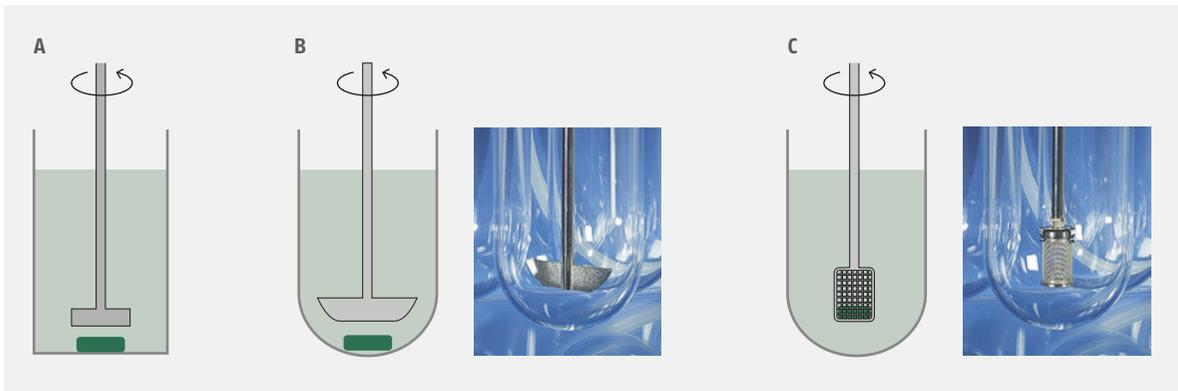
### Geschlossene Systeme

Bei allen Variationen dieser Bestimmungsmethode befindet sich der Formling in einem temperierten Behälter in einem Freisetzungsmedium, das durch Rühren, Schütteln, Rotieren oder Oszillieren in Bewegung gehalten wird. Die Menge des Freisetzungsmediums muss derart bemessen sein, dass nach erfolgter Lösung die Konzentration weit unterhalb der Sättigungskonzentration liegt. Bei schwerlöslichen Stoffen sind zwangsläufig recht große Flüssigkeitsvolumina zu verwenden.

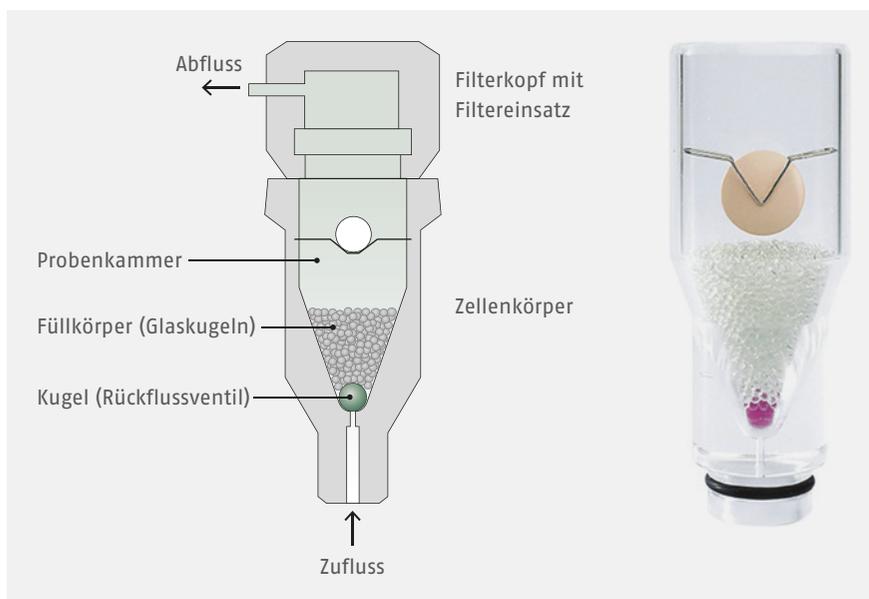
Für Serienuntersuchungen stehen Prüfgeräte zur Verfügung, bei denen mehrere Prüfgefäße gleichzeitig beschickt werden können. Die Rühr- bzw. Drehgeschwindigkeit ist von 25–200 U/min mit einer Genauigkeit von  $\pm 1$  U/min durch permanenten elektronischen Soll-Ist-Abgleich stufenlos regelbar, wie auch die Temperatur im Bereich von 30–42 °C. Moderne Freisetzungssysteme ermöglichen auch einen automatischen Probenzug entsprechend den Anforderungen der Pharmakopöen (z. B. Erweka-Dissolutionstester DT). Prüflingsmagazine werfen die Prüflinge zeitgleich in alle Freisetzungsgefäße ein, sodass sich die manuelle Berechnung des zeitlichen Verzuges für das Einbringen der Prüflinge in die einzelnen Messgefäße erübrigt. Mithilfe von 20-Kammer-Magazinen können entsprechend viele Produkte nacheinander vollautomatisch mit 6 Prüflingen pro Charge geprüft werden.

### Bechermethode (beaker method) und Blattrührer-apparatur (paddle-method)

Diese besonders einfache Methode (● Abb. 9.10, A) findet zur Bestimmung der Auflösungsgeschwindigkeit von Substanzen, die zunächst zu Formlingen verpresst werden, bzw. zur Untersuchung der Wirkstofffreisetzung aus Tabletten mit modifizierter Wirkstofffreisetzung



● **Abb. 9.10** Geschlossene Systeme. A Bechermethode, B Blattührerapparat, C Drehkörbchenmethode (Fotos: SOTEX Group)



● **Abb. 9.11** Durchflusszelle nach Ph. Eur. 2.9.43

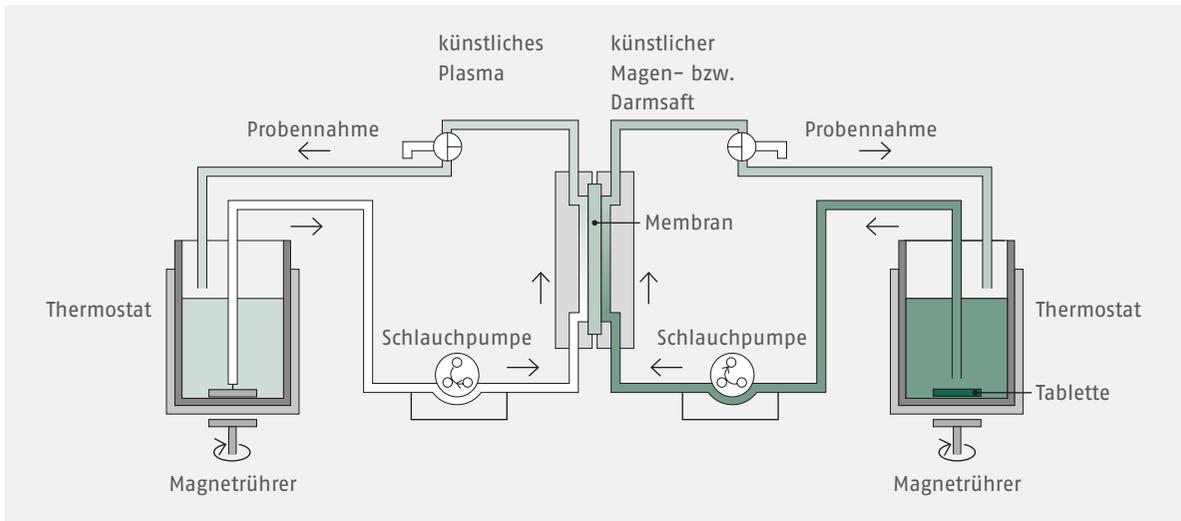
zung Verwendung. Der Pressling wird vorsichtig in ein Becherglas, das Freisetzungsmittel eines bestimmten Volumens (meist 250 ml Puffer) enthält und mit einer Rührereinrichtung ausgestattet ist, eingebracht und zentriert. In regelmäßigen zeitlichen Abständen werden aliquote Volumina entnommen und deren Gehalt bestimmt. Die entnommenen Probevolumina werden durch frisches Freisetzungsmittel ergänzt. Die Ergebnisse hängen von der Rührgeschwindigkeit, der Lage der Tablette im Becher und der Eintauchtiefe des Rührers ab. Eine Bewegung von 50 U/min in einem 500-ml-Becher soll etwa den physiologischen Verhältnissen des Magen-Darm-Trakts entsprechen. 40–60 U/min werden daher bei der Bechermethode empfohlen.

Bevorzugt eingesetzt wird die auf der Bechermethode beruhende Blattührerapparat (Ph. Eur. 2.9.3). Es werden verschiedene Variationen angewendet, deren gemeinsames Element das Rundbodengefäß mit einem Zweiflügelrührer spezieller Blattform ist (● Abb. 9.10,

B), das sich in einem thermostatisierten Wasserbad befindet. Da sich der zu prüfende Formling während des Vorgangs, bedingt durch den Rundboden des Gefäßes, zentral unter dem Rührflügel befindet, erfolgen die Bewegungsabläufe gleichförmig, woraus gut reproduzierbare Prüfergebnisse resultieren. Im Allgemeinen verwendet man Gefäße mit einem Rauminhalt von 1 Liter, wobei Volumina von 500–1000 ml zur Anwendung kommen. Die Rührgeschwindigkeit liegt normalerweise zwischen 50–100 U/min und sollte 150 U/min nicht überschreiten.

#### Drehkörbchenmethode (rotating basket method)

Die Arzneiform befindet sich in einem Drahtkörbchen mit vorgeschriebener Dimension und Maschenweite (Ph. Eur. 2.9.3), das mit festgelegter Umdrehungsgeschwindigkeit in der Prüflüssigkeit rotiert (● Abb. 9.10 C). Kritisch ist einzuschätzen, dass das Drahtnetz einen Abrieb am Formling bewirken kann, sodass Quellstoffe



● Abb. 9.12 Resorptionsmodell nach Stricker

durch Verstopfen der Maschen den Konzentrationsausgleich behindern oder sich der Formling am Ort der geringsten Bewegung befinden kann.

### Offene Systeme

Bei offenen Systemen wird ständig ein Teil des Freisetzungsmediums aus dem System abgeführt und durch neues Medium ersetzt. Dieser Vorgang wird durch Durchflusszellen realisiert.

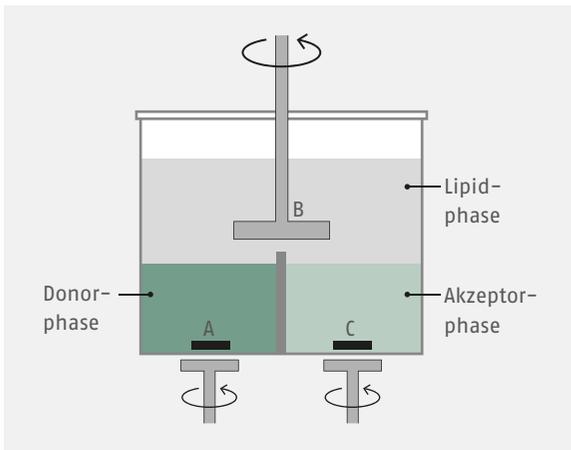
Die zu prüfende Arzneiform befindet sich zwischen zwei Glas- oder Keramikfritten und wird im Durchfluss von unten her von der Auflösungsflüssigkeit (Wasser, künstlicher Magen- oder Darmsaft) umspült (● Abb. 9.11). Die Ermittlung des gelösten Wirkstoffs erfolgt in der abfließenden Flüssigkeit meistens spektrophotometrisch unter Verwendung einer Durchflussküvette.

Die Methode zeichnet sich durch gute Ergebnisdifferenzierbarkeit, Präzision und prinzipielle Ähnlichkeit der Auflösungsbedingungen mit denen der In-vivo-Verhältnisse (Sink-Bedingungen, ► Kap. 7.6.3) aus. Zur Simulation der physiologischen Verhältnisse im Magen-Darm-Trakt wird bei der Durchflussmethode ein Flüssigkeitsstrom von etwa 4–50 ml/min eingestellt.

Durch Wahl des Freisetzungsmediums kann die Wirkstofffreisetzung unter physiologisch relevanten Bedingungen untersucht werden. Der Freisetzungsvorgang wird z. B. mit künstlichem Magensaft gestartet, der später durch künstlichen Darmsaft (► Kap. 7.2.1) ersetzt wird. Dem Behälter wird in bestimmten Zeitintervallen unter gleichzeitigem Ersatz des entsprechenden Freisetzungsmediums eine konstante Menge Lösung über einen Filter entzogen. Der automatisch gesteuerte Abtransport kann in einer Weise erfolgen, dass die entzogene Wirkstoffmenge näherungsweise so groß ist wie die in vivo resorbierte Menge.

### 9.9.2 Resorptionsmodelle

Während mit Lösemodellen vorrangig eine Charakterisierung des Auflösungs- und Liberationsverhaltens erfolgen kann, simulieren Resorptionsmodelle darüber hinaus auch die Verteilung des Wirkstoffs zwischen Gastrointestinalflüssigkeit und den Lipidmembranen der Zellen. Neben der Lösungsgeschwindigkeit wird die Resorptionsrate im starken Maße vom Übertritt des Wirkstoffs in die Lipidmembran festgelegt, sodass diesem Schritt besondere Bedeutung im Resorptionsablauf zukommt. Bei den zahlreichen in der Literatur beschriebenen Versuchsanordnungen, von denen nur einige besonders repräsentative und verbreitete hier aufgeführt sein sollen, dient eine Membran künstlichen oder natürlichen Ursprungs als Ersatz für die menschliche Zellmembran (**Membranmodelle**). Wenn auch tierische Membranen den In-vivo-Verhältnissen mehr entsprechen und z. B. Schweinezwerchfell selbst nach entsprechender Lagerhaltung gut reproduzierbare Werte erbrachte, finden künstliche Membranen, bedingt durch Reproduzierbarkeit und leichte Handhabung, bevorzugt Anwendung. Durch Beschichtung der synthetischen Membranen mit geeigneten Lipiden kann der Charakter einer biologischen Membran imitiert werden. Die Membran ist in einer Diffusionszelle so angebracht, dass sie diese in zwei Kammern teilt (Zweikammersystem). Eine Kammer enthält die Wirkstofflösung (**Donorflüssigkeit**, gegebenenfalls auch die Arzneiform), die zweite Kammer enthält die Flüssigkeit, in die der Wirkstoff nach Passage der Membran übertritt (**Akzeptorflüssigkeit**). Die Flüssigkeiten der einzelnen Kammern müssen auf konstanter Temperatur gehalten und ständig durchmischt werden, um Diffusionsschichten, die sich an der Membran bilden und die die Reproduzierbarkeit des Vorgangs beeinträchtigen können, weitgehend abzubauen bzw. konstant zu halten.



● Abb. 9.13 Schulman-Zelle

Das **Resorptionsmodell nach Stricker** (● Abb. 9.12) ermöglicht Studien unter Verhältnissen, die denen des Gastrointestinaltrakts annähernd entsprechen. Es besteht im Wesentlichen aus einer Diffusionskammer mit zwei durch eine besondere lipophile Barriere (Membran) getrennten Kompartimenten, von denen das eine künstlichen Magensaft oder Darmsaft mit gelöstem Wirkstoff, das andere künstliches Plasma enthält. Die Diffusionsgeschwindigkeit des Wirkstoffs in das Plasma kann berechnet werden. Diese sollte der entsprechenden In-vivo-Resorptionsgeschwindigkeitskonstanten direkt proportional sein.

### 9.9.3 Verteilungsmodelle

Bei einer Anzahl von Modellen wird die Membran durch ein in Wasser nicht mischbares organisches Lösungsmittel simuliert (**Verteilungsmodelle**). Nur bei lipophilen Wirkstoffen bzw. bei Wirkstoffen, die in undissoziierter Form vorliegen, wird mit ausreichender Geschwindigkeit ein Übertritt aus der Donorphase in das organische Lösungsmittel und aus diesem in die wässrige Akzeptorphase möglich sein. Beispielhaft dafür sei die **Schulman-Zelle** angeführt:

Sie stellt die einfachste Anordnung eines Verteilungsmodells dar (● Abb. 9.13). In einem thermostatisierten Trog sind die wässrigen Phasen A (Donorphase) und C (Akzeptorphase) durch eine undurchlässige Scheidewand getrennt. Überschichtet werden beide Phasen mit einer unpolaren Flüssigkeit B. Alle drei Phasen werden mit konstanter Rührgeschwindigkeit durchmischt (Phase A und C mittels Magnetrührer, Phase B mittels Flügelrührer). Der Wirkstofftransport, der von A über B nach C erfolgt, lässt sich über die zeitabhängige Konzentrationsänderung in jeder Phase durch Probenahme verfolgen.

Es gibt eine Vielzahl derartiger Modelle, die auch teilweise mehr „bio“ enthalten. So gibt es z. B. das „everted sac-Modell“. Ein umgestülptes Rattendünndarm-

stück (Epithel zeigt nach außen) wird mit Puffer gefüllt und wie eine Wurst zugebunden, in einem Becherglas mit Arzneistofflösung für einige Stunden gerührt. Danach wird die Pufferlösung im Inneren des umgestülpten Darmstückes auf hineindiffundierten Arzneistoff untersucht.

## 9.10 Abschließende Betrachtungen

Jede Phase der Tablettenherstellung kann entscheidenden Einfluss auf den Zerfall, auf die Wirkstofffreisetzung und auf die Resorptionsrate nehmen. Auf die fördernden oder auch hemmenden Effekte der Grund- und Hilfsstoffe, der Granulatgröße und -form, der Art der Komprimierung, insbesondere des Pressdrucks, sei in diesem Zusammenhang nochmals hingewiesen.

Voraussetzung für günstige Freisetzungs- und Resorptionsverhältnisse bildet der vollständige Zerfall des Formlings. Die Desaggregation eines Formlings (Tablette, Dragee) erfolgt zunächst zu den Granulatkörnern. Diese zerfallen dann weiter bis zu ihren pulverförmigen Bestandteilen. Der Zerfall verläuft somit in umgekehrter Reihenfolge wie die Aggregierungsprozesse bei der Herstellung des Formlings, wo aus pulverförmigen Arznei- und Hilfsstoffen zunächst Granulate gebildet werden, die dann verpresst den Formling ergeben.

Bereits aus einer unzerfallenen Tablette kann eine Freisetzung, wenn auch nur in geringem Ausmaß, stattfinden. Aus Granulatkörnern ist die Freisetzungsrates wesentlich höher, doch erst ein vollständiger Zerfall in die pulverförmigen Bestandteile lässt bei einem leicht wasserlöslichen Wirkstoff ein schnelles und vollständiges Herauslösen erwarten. Selbst wenn langsam quellende Klebstoffe zur Granulierung verwendet werden oder Anteile lipophiler Tablettierhilfsstoffe (Magnesium-, Calciumstearat, Talkum) die Diffusion oder Benetzung behindern, dürfte keine wesentliche Verzögerung der Freisetzung und Resorption auftreten. Die Zerfallsforderungen für Tabletten, Dragees, Granulate dürften im Allgemeinen – sofern leicht wasserlösliche Wirkstoffe verarbeitet wurden – geeignet sein, um sicherzustellen, dass eine Resorption ohne Verzögerung stattfindet.

Wird ein Wirkstoff allerdings nur langsam aus den Zerfallsprodukten herausgelöst, sei es, weil er eine geringe Lösungsgeschwindigkeit besitzt oder weil er z. B. durch ungünstige Granulierungsmittel von diesen fest eingeschlossen ist, resultieren nur geringe Freisetzungsrates und eine nur unvollständige Resorption im Magen-Darm-Trakt, die durch einen nur langsamen und unvollkommenen Anstieg der Blutspiegelwerte erkannt wird.

Bei einigen Wirkstoffen empfiehlt es sich, durch Verarbeitung von Puffersubstanzen in Tabletten einen bestimmten pH-Wert einzustellen, der eine sofortige Lösung des Wirkstoffs ermöglicht. Werden Wirkstoffe in mikronisierter Form zu Tabletten verarbeitet, so kann bei ungeschickter Formulierung ihre höhere Resorbierbarkeit durch den Granulier- und Pressvorgang verloren gehen. Als Beispiel sei mikronisiertes Griseofulvin angeführt, das bei Verarbeitung zu einer Suspension wesentlich höhere Blutspiegelwerte erbrachte als bei der Verpressung zu Tabletten.

Für ungenügende Resorptionsquoten bei Tabletten oder für eine unzureichende Wirkstoffauflösung dürften in vielen Fällen Komplexbildungen zwischen Wirkstoffen und Hilfsstoffen verantwortlich sein. Adsorptive Bindungen zwischen Wirk- und Hilfsstoffen, insbesondere mit den als Tablettierhilfsstoffen verwendeten Talkum, kolloidalem Kaolin, Calciumcarbonat, Magnesiumtrisilicat, Magnesiumhydroxid, Magnesiumoxid, Zinkstearat, Stearinsäure und Aluminium-

hydroxid, sind erkannt worden, ohne dass eine Zuordnung zu den verschiedenen physikalischen Vorgängen im Einzelfall möglich war. Tetracyclin bildet z. B. mit  $Al^{3+}$ -Ionen Komplexe, desgleichen mit  $Ca^{2+}$ , sodass es bei gleichzeitiger Verabreichung von Milch zu starken Wirkungseinbußen kommt.

Für die im nächsten Kapitel behandelte Arzneiform „Überzogene Tabletten“ gelten im Wesentlichen die oben gemachten Aussagen. Auch sie besitzen als Kern eine Tablette, deren rascher Zerfall die Voraussetzung für die Arzneistoffresorption darstellt. Hinzu kommt allerdings, dass zuvor die Überzugsschicht gelöst (z. B. durch Salzbildung mit Ionen der Magen- oder Darmflüssigkeit), gesprengt (Quellung des Kerns nach Diffusion von Flüssigkeit durch Überzugsschicht) oder für den Wirkstofftransport durchlässig gemacht werden muss. Während bei nichtretardierenden Filmüberzügen kaum Verzögerungen der Freisetzung auftreten, benötigen Zuckerüberzüge mit ihrer beachtlichen Dicke zu ihrer Lösung einige Zeit.

### Ph. Eur. 2.9.3 Wirkstofffreisetzung aus festen Arzneiformen

Die Ph. Eur. beschreibt vier Geräte zur Bestimmung der Freisetzungsgeschwindigkeit von Wirkstoffen aus festen Arzneiformen.

**Apparatur 1, Drehkorbchenapparat:** Die Apparatur besteht aus einem 1 Liter fassenden, zylindrischen Glasgefäß mit halbkugelförmigem Boden, welches durch ein Wasserbad auf  $37 \pm 0,5^\circ C$  temperiert wird. Ein Deckel auf dem Gefäß verlangsamt das Verdunsten der Prüflüssigkeit. In die Flüssigkeit taucht ein Schaft, an dessen Ende sich ein zylindrisches Korbchen aus verschweißtem Drahtgeflecht (Innenmaße:  $h = 27 \text{ mm}$ ,  $\varnothing = 20 \text{ mm}$ ) befindet, welches motorgetrieben mit exakt regulierbarer und gleichmäßiger ( $\pm 4\%$ ) Geschwindigkeit in Drehung versetzt werden kann (50–100, max. 150 U/min). Das Korbchen dient der Aufnahme der zu prüfenden Zubereitung und muss sich beim Befüllen in trockenem Zustand befinden.

**Apparatur 2, Blattrührer-Apparatur:** Bei der Blattrührer-Apparatur ist das Drehkorbchen durch ein streifenförmiges Rührblatt ersetzt, welches an beiden Enden, dem Gefäßboden folgend, kreislinienförmig begrenzt wird. Die zu prüfende Zubereitung wird in das Gefäß eingebracht, bevor der Rührer in Betrieb genommen wird (50–100, max. 150 U/min). Durch den halbkugelförmigen Boden des Prüfgefäßes befindet sie sich immer mittig unter dem Rührstab, der bündig mit dem Rührblatt 25 mm über dem Boden endet. Zubereitungen, die aufschwimmen, werden z. B. mit einer Glas- oder Drahtspirale beschwert.

**Apparatur 3, Eintauchender Zylinder:** Die Apparatur besteht aus einer Anordnung zylindrischer Glasgefäße

mit flachem Boden und einem Fassungsvermögen von ca. 300 ml, die mittels eines Wasserbades auf  $37 \pm 0,5^\circ C$  temperiert werden. In die Gefäße tauchen Glaszylinder, welche zur Aufnahme der zu prüfenden Einheiten am unteren Ende mit einem Siebgewebe verschlossen sind und motorgetrieben mit einem Hub von 10 cm in der Prüflüssigkeit auf und ab bewegt werden. Die Apparatur ist besonders für Kautabletten, Weichkapseln, magensaftresistente Arzneiformen und nichtzerfallende Zubereitungen, wie z. B. unlöslich überzogene Pellets, geeignet.

**Apparatur 4, Durchflusszellen-Apparatur:** Die Monographie beschreibt zwei unterschiedliche Konstruktionstypen von Durchflusszellen. Sie unterscheiden sich im Wesentlichen nur in ihren Abmessungen. Es sind vertikal stehende Röhrchen aus durchsichtigem Material, die von unten nach oben von der auf  $37 \pm 0,5^\circ C$  temperierten Prüflüssigkeit durchströmt werden. Nach unten verjüngen sich die Zellen zur Einlassöffnung hin konisch, am oberen Auslass befindet sich ein Filtersystem, welches ungelöste Partikel zurückhält. Der Durchmesser des zylindrischen Mittelteils beträgt je nach Typ ca. 23 mm bzw. 12 mm. Die Zellen werden mit Gaspelchen gefüllt. Auf oder innerhalb des Gaspelchenbetts wird eine Einheit der Zubereitung platziert. Alternativ kann die zu prüfende Einheit auch auf einen im zylindrischen Mittelteil der Zelle fixierten Drahteinsatz gelegt werden. Mittels einer Pumpe wird entweder frische Prüflüssigkeit kontinuierlich durch die Zelle gefördert oder das Freisetzungsmedium in einem geschlossenen Kreislauf zirkuliert (4–50 ml/min). Wegen des nicht limitierten

Volumens der Prüflüssigkeit eignet sich die Durchflusszellen-Apparatur besonders für Produkte mit schwerlöslichen Wirkstoffen oder für hochdosierte Retardarzneiformen.

Für jede Apparatur beschreibt die Ph. Eur. einen Prüfablauf für Darreichungsformen mit unveränderter Wirkstofffreisetzung, Darreichungsformen mit verlängerter Wirkstofffreisetzung und Darreichungsformen mit verzögerter Wirkstofffreisetzung. Im Falle der Apparate 1 bis 3 erfolgen zu festgelegten Zeitpunkten Probenziehungen aus dem Prüfmedium. Die entnommenen Volumina werden jeweils mit frischem Medium ergänzt oder es wird der Volumenverlust rechnerisch berücksichtigt. Darreichungsformen mit verzögerter Wirkstofffreisetzung erfordern einen Wechsel des pH-Werts nach 2 Stunden. Im Falle der Drehkorbchen- und der Blattrührer-Apparatur kann dies entweder durch Zugabe von Natriumphosphat-Lösung und anschließender pH-Einstellung (Methode A) oder durch einen kompletten Austausch der Prüflüssigkeit (Methode B) erfolgen.

Bewertung der Testergebnisse: Die Anforderung an die Wirkstofffreisetzung einer Darreichungsform mit unveränderter Wirkstofffreisetzung wird durch den Prozentsatz des deklarierten Wirkstoffgehalts definiert, der zu einem angegebenen Zeitpunkt mindestens freigesetzt sein muss (üblicherweise 80 % in 45 min). Für Chargenfreigabe-Prüfungen von schnell freisetzenden Arzneiformen (Darreichungsformen mit unveränderter Wirkstofffreisetzung) reicht vielfach ein einziger Prüfpunkt aus, während im Rahmen der Methodenentwicklung eine ausreichende Anzahl von Prüfpunkten gewählt

werde sollte, um sowohl den ansteigenden Teil als auch die Plateauphase der Kurve zu charakterisieren.

Bei Darreichungsformen mit verlängerter Wirkstofffreisetzung wird das einzuhaltende Freisetzungsprofil durch mehrere Prüfzeitpunkte spezifiziert, an denen jeweils Ober- und Untergrenzen für den bis dahin freigesetzten Anteil des Wirkstoffgehalts eingehalten werden müssen. Das Kurvenprofil sollte durch Grenzwerte an mindestens drei Zeitpunkten charakterisiert werden, von denen der erste üblicherweise bei einer Wirkstofffreisetzung von 20–30 % liegt und gegebenenfalls zum Nachweis einer unbeabsichtigten, frühzeitigen Freisetzung einer größeren Fraktion des Arzneistoffs („dose dumping“) dient. Der zweite Prüfzeitpunkt sollte im Bereich einer 50%igen und der dritte oberhalb einer 80%igen Wirkstoffabgabe liegen.

Darreichungsformen mit verzögerter Wirkstofffreisetzung dürfen während der sauren Prüfphase nicht mehr als 10 % ihres Wirkstoffgehalts abgeben und müssen bis zum spezifizierten Prüfzeitpunkt in der gepufferten Phase mindestens 80 % der deklarierten Wirkstoffmenge freigesetzt haben. Die Prüfung wird zunächst mit sechs Einheiten durchgeführt und gilt als bestanden, wenn alle Einzelwerte den Anforderungen genügen. Anderenfalls kann der Test mit weiteren sechs und, unter bestimmten Umständen, mit nochmals 12 weiteren Einheiten wiederholt werden. In diesen erweiterten Teststadien muss jeweils der Mittelwert aller 12 bzw. 24 Einheiten den Spezifikationen entsprechen. Zusätzlich dürfen auch die Einzelwerte bestimmte Abweichungen nicht überschreiten.

## 23

## Inhalanda, Aerosole

Alfred Fahr

## 23.1 Inhalanda

Schon die Priesterin Pythia des Orakels von Delphi (800 v. Chr.) atmete wohl betäubende Dämpfe ein, die aus einer Erdspalte im Apollontempel austraten, um sich in Trance zu versetzen. Dies ermöglichte erst die berühmten Orakelsprüche. Diese Vorhersagen endeten allerdings 391 n. Chr., da alle „heidnischen“ Orakelstätten von Kaiser Theodosius geschlossen wurden. Die Behandlung von Krankheiten der Atmungsorgane durch Inhalation ist sogar noch früher überliefert. So finden sich im Papyrus Ebers (1554 v. Chr.) bereits Hinweise auf Inhalationen. Ein Inhalationsgerät zur Behandlung ist schon von Hippokrates (460–377) überliefert.

Inhalanda liegen vor, wenn Wirkstoffe, entweder gelöst in Wasser oder Treibgas (mit Consolvens) oder als Trockensuspensionen, meist mit Luft gemischt, über die Atmungsorgane dem Organismus zugeführt werden. Zubereitungen zur Inhalation sind flüssige oder feste Darreichungsformen, die als Dampf, Aerosol oder Pulver im Respirationstrakt angewendet werden, um eine lokale oder systemische Wirkung zu erzielen. Die Ph. Eur. unterscheidet folgende Zubereitungen zur Inhalation:

- flüssige Zubereitungen zur Inhalation,
- Flüssigkeiten zur Zerstäubung,
- Zubereitungen in Druckgas-Dosierinhalatoren und
- Pulver zur Inhalation.

Zu Narkosezwecken inhalierbare Gase fallen nicht unter diese Monographie.

## 23.1.1 Zubereitungen zur Inhalation

Flüssige Zubereitungen können heißem Wasser zugesetzt und dann als Dampf inhaliert werden. Eine Überführung in Aerosole durch geeignete Zerstäuber ist auch möglich, führt jedoch nur zur Bildung größerer Partikel, die nicht den Weg in die tieferen Bereiche der Lunge finden.

Zur Erzeugung inhalierbarer Aerosole werden mittels unter Druck stehende Gase, Ultraschallvibrationen und weitere Methoden angewandt. Pulver zur Inhalation werden mit der Hilfe von Pulverinhalatoren verabreicht.

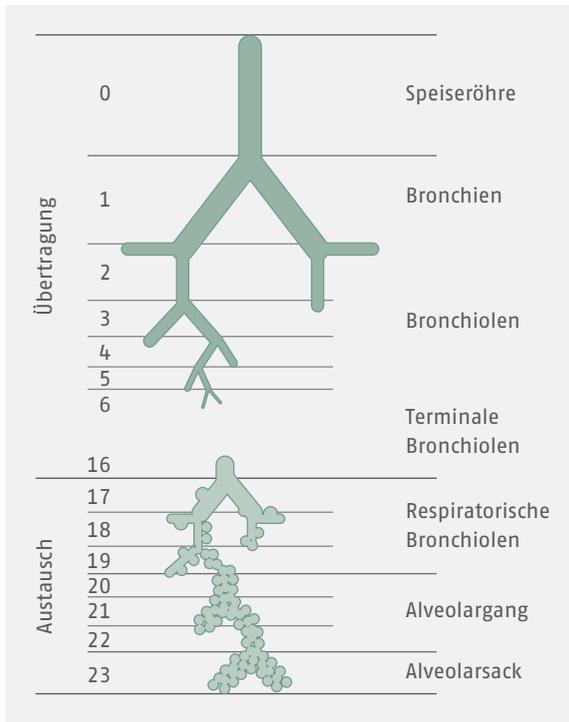
## 23.2 Aerosole

## 23.2.1 Allgemeines

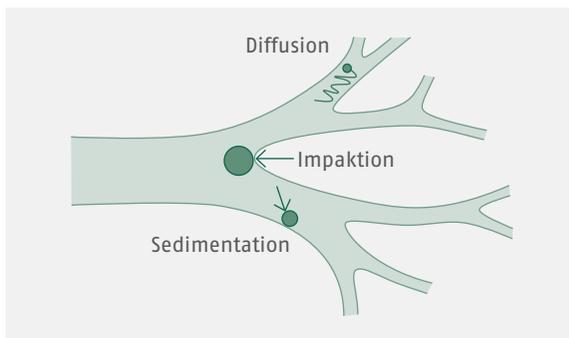
Sind die zu applizierenden Arzneiformen nicht gasförmig und lassen sich auch nicht einfach durch Verdampfen einatmen, so sind sie als Aerosol (im englischen Sprachgebrauch: Spray) zu verabreichen. Unter einem Aerosol ist ein disperses System aus Luft und darin verteilten kleinen festen oder flüssigen Teilchen zu verstehen. Im ersten Fall handelt es sich um Staubaerosole (Rauch enthält feste und gasförmige Komponenten), und im letzteren um Nebelaerosole (Dampf enthält flüssige und gasförmige Komponenten).

Diese werden mithilfe von Zerstäubern auf die Schleimhäute der Nase, des Mundes, des Rachens und der Luftröhre aufgebracht oder eingeatmet. Hauptanwendungsgebiet sind allergische, chronisch obstruktive oder entzündliche Atemwegserkrankungen (allergischer Schnupfen, Asthma bronchiale, chronische Bronchitis, Mukoviszidose).

Entscheidend für das Erreichen des Zielgewebes in der Lunge und damit den therapeutischen Erfolg sind zwei Parameter: die Teilchengröße und die Geschwindigkeit, mit der die Tröpfchen bzw. Partikel in den sich verästelnden Bronchialraum eingebracht werden. Sind die Teilchen zu groß, lagern sich diese in den oberen Luftwegen ab. Zu kleine Teilchen werden dagegen nicht in der Lunge zurückgehalten, sondern wieder ausgeatmet. Ist die Geschwindigkeit der Teilchen zu groß, werden sie zum größten Teil in Rachen, Larynx und Trachea aufprallen. Wird eine minimale Einatemgeschwindigkeit nicht erreicht, kann oft das Inhalationsgerät nicht aktiviert werden. Reicht das Atemvolumen nicht aus, erreicht der Wirkstoff unabhängig von



● **Abb. 23.1** Modell des Atemwegsystems. Die Nummern geben den jeweiligen Verzweigungsgrad an. Nach Weibel 1963



● **Abb. 23.2** Depositionsmechanismen

Teilchengröße und Luftgeschwindigkeit ebenfalls den Wirkort nicht.

Eine erfolgreiche Inhalationstherapie hängt entscheidend von der detaillierten Kenntnis der Geometrie des Atemwegsystems ab. Das Atemwegssystem ist eine stark verzweigte Struktur, die im Englischen bildhaft als „pulmonary tree“ bezeichnet wird (● Abb. 23.1). Von der Luftröhre nach unten teilt sich jedes Atemwegssegment in zwei weitere kleinere Segmente. In diesem Modell werden somit insgesamt 24 Atemwegssegmente gebildet (● Abb. 23.1). Letztendlich befinden sich bis zu 300 Millionen Alveolen am Ende der Atemwege, die insgesamt eine Oberfläche von etwa 130 m<sup>2</sup> bei jungen Erwachsenen und etwa 100 m<sup>2</sup> im Alter bieten (Colebatch u. Ng 1992). Alle dimensional Aspekte dieses Systems (Länge der Atemwege, Anzahl der Seg-

mente, Verhältnis von Durchmessern) wurden im Laufe der Evolution sorgfältig angepasst, um einen vollständigen Luftaustausch bei jedem Atemzug zu gewährleisten. Der Luftstrom ist im Trachealteil turbulent, wird aber allmählich von den mittleren Bronchien zu den kleinsten laminar – unter Bedingungen bei ruhiger Atmung. Während heftigen Trainings ist die laminare Strömung nur auf die kleinsten Atemwege beschränkt.

■ **MERKE** Ein Kubikmeter Luft wiegt 1,29 Kilogramm. Luft besteht aus 78,08 % Stickstoff, 20,95 % Sauerstoff, 0,93 % Argon und 0,04 % CO<sub>2</sub>. Auf Bodenhöhe sind 1,3 % Wasserdampf vorhanden. Ein gesunder Erwachsener atmet mehr als 10 000 L Luft jeden Tag ein (und aus). Beim Niesen wird Luft mit einer Geschwindigkeit von bis zu 80 km/h ausgestoßen. Ein normal aktiver Mensch produziert ca. 200 kg CO<sub>2</sub> pro Jahr, ein hochaktiver Sportler produziert in dieser Zeit bis zu einer Tonne CO<sub>2</sub>.

### Ablagerungsmechanismen

Folgende Ablagerungsmechanismen werden unterschieden (● Abb. 23.2):

**Impaktion (Prallabscheidung).** Abscheidung der großen und schnellen Partikel, die den Richtungsänderungen des Luftstromes nicht folgen, sondern sich aufgrund ihrer Trägheit und der einwirkenden Zentrifugalkräfte geradlinig fortbewegen. Dadurch kommt es zu einer Abscheidung an Gabelungen oder Verengungen. Partikel über 10 µm werden überwiegend im Mund- und Rachenraum, im Kehlkopf oder in den oberen Bronchialästen durch Impaktion abgelagert.

Bei Sprays für den Nasen-, Mund- oder Rachenraum sollte die Teilchengröße deshalb > 30 µm sein, um zu verhindern, dass Wirkstoffe in die Lunge gelangen. Andere Verhältnisse liegen vor, wenn die Wirkstoffe die feinsten Verästelungen der Lunge durch Einatmen erreichen sollen. Der optimale Teilchengrößenbereich liegt zwischen 1–5 µm.

**Sedimentation.** Partikel im Größenbereich von 1–5 µm werden, beeinflusst durch die Gravitationskraft, hauptsächlich durch Sedimentation abgeschieden. Dies findet in den peripheren Lungenbereichen, den Bronchiolen, Alveolargängen und Alveolen statt und ist somit der erwünschte Mechanismus für die Aerosoldeposition. Je tiefer in der Lunge der Wirkstoff deponiert wird, umso eher kann er auch systemisch wirken.

**Diffusion.** Aerosolpartikel unter 0,5 µm werden durch die Stöße der Gasmoleküle bewegt (Brownsche Molekularbewegung). Bewegen sich die Teilchen als Kollektiv, so wird dies als Diffusion bezeichnet. Je kleiner die Teilchen sind, desto effektiver ist die Abscheidung durch Diffusion. Allerdings verweilen Teilchen < 1 µm

lange in der Schwebelage und werden daher zu einem großen Teil wieder ausgeatmet, wenn nach Applikation des Sprühstoßes die Luft nicht lange genug angehalten wird. Da pharmazeutische Aerosole eine monodisperse Größenverteilung nur sehr selten erreichen, finden meist alle Ablagerungsmechanismen nebeneinander statt, und deshalb wird nur ein Teil des Aerosols an den tatsächlich gewünschten Ort innerhalb des Respirationstrakts gelangen.

Neben dem wichtigsten Einflussfaktor, der Teilchengröße, sind für die erfolgreiche Deposition Partikelgeschwindigkeit, Inhalationstechnik, Verweildauer der Partikel im Respirationstrakt und die Geometrie der Atemwege entscheidend. So können durch langsamere Inhalation größere Teilchen in tiefere Regionen vordringen und durch Anhalten der Luft nach dem Einatmen die Abscheidung durch Sedimentation und Diffusion begünstigt werden.

■ **DEFINITION** Die Internationale Kommission für Arbeitsgruppe Strahlenschutz zur Lungendynamik (1964) definiert den **Aerodynamischen Durchmesser** als Durchmesser einer Kugel der Dichte  $1\text{ g/cm}^3$  mit der gleichen Absetzgeschwindigkeit wie das Partikel selbst. Größere Partikel mit einer geringeren Dichte (aufgrund von porösen Strukturen) können daher z. B. einen ähnlichen aerodynamischen Durchmesser haben wie ein kleineres Partikel mit einer höheren Dichte.

### Aerosolapplikation

Aus diesen Faktoren leiten sich Anforderungen an das Aerosolapplikationssystem ab:

- möglichst großer Anteil an Partikeln unter  $5\ \mu\text{m}$ ,
- konstante Dosierung,
- hohe Dosiergenauigkeit,
- keine Beeinflussung des Partikelspektrums durch Luftfeuchtigkeit, Temperatur, Lagerung und Inhalationstechnik,
- einfach und sicher bedienbar, transportabel, umweltfreundlich, preiswert.

Man unterscheidet folgende Verfahren zur Aerosolherstellung:

- treibgashaltige Dosieraerosole,
- Vernebelung von in Wasser gelösten Wirkstoffen,
- Trockenzerstäubung von pulverförmigen Wirkstoffen.

Die Zerteilung des Wirkstoffs zum Aerosol erfolgt durch Dispersion beim Versprühen von Flüssigkeiten oder durch Zerstäuben von Feststoffen (Aufwirbeln von Staubsedimenten, mechanische Bearbeitung fester Stoffe). Andere Verfahren zur Erzeugung von Aerosolen

durch Kondensation (Abkühlen unter die Dampfsättigung oder chemische Reaktion zwischen gasförmigen Phasen) haben für pharmazeutische Präparate praktisch keine Bedeutung.

**Treibgashaltige Dosieraerosole (pMDI, pressurized metered dose inhaler).** Der Wirkstoff befindet sich vorwiegend suspendiert, aber auch gelöst in Treibgas, in einer Druckgaspackung, aus der beim Öffnen eines Ventils Substanz als Aerosol entweicht.

**Vernebelung von in Wasser gelösten oder suspendierten Wirkstoffen.** Düsen- und Ultraschallvernebler werden eingesetzt, um aus Wirkstofflösung oder -suspension Flüssigkeitströpfchen freizusetzen, die inhalierbar sind.

**Trockenzerstäubung von pulverförmigen Wirkstoffen (DPI, dry powder inhaler).** Hierbei werden pulverförmige Wirkstoffe durch die Inhalation freigesetzt und dispergiert. Es befand sich auch ein Trockeninhalator (Maghaler<sup>®</sup>) auf dem Markt, der das Pulver in situ durch Aktuierung einer Klinge erzeugt, die eine genau dosierte Menge in einer bestimmten Teilchengröße von der Oberfläche einer isobarisch verpressten Tablette abreibt.

### 23.2.2 Aerosolpackung, treibgashaltige Dosieraerosole

Durch Entwicklung geeigneter Treibmittel, Behältnisse und Dosiereinrichtungen ist es gelungen, feine Vernebelungen und Zerstäubungen von Flüssigkeiten, Emulsionen und Suspensionen zu erzielen. Die Dosieraerosole (MDI = *metered dose inhalator*) erfüllen die Anforderungen konstanter Dosierung, hoher Dosiergenauigkeit, keinerlei Beeinflussung des Partikelspektrums durch äußere Einflüsse und Inhalationstechnik in hohem Maße.

Die erste Aerosolpackung wurde 1956 von einem Ingenieur entwickelt, dessen 13jährige Tochter an Asthma litt und ihren Vater fragte, warum sie statt dem umständlichen und zerbrechlichen Balloninhalator ihr Medikament nicht so anwenden könnte wie ihr Haarspray.

In den Aerosolpackungen liegt der Wirkstoff mit einer Flüssigkeit, die einen Siedepunkt unterhalb der Zimmertemperatur aufweist, und dem Treibgas in einem druckdichten Behältnis vor. In der Packung herrscht ein Überdruck. Durch Öffnen des Ventils wird der Wirkstoff in Form einer Lösung oder feinst verteilten Suspension herausgepresst. Dabei verdampft das Lösungsmittel explosionsartig, und der Wirkstoff wird dispergiert. Die Aerosolwolke verlässt das Ventil mit einer sehr hohen Anfangsgeschwindigkeit ( $30\text{--}50\text{ m/s}$ ) und besteht aus Treibmitteltröpfchen und Wirkstoffpartikeln, die von Treibmittel umgeben sind. Diese Primärpartikel haben einen großen Durchmesser ( $30\text{--}$

50 µm), der durch die Verdampfung des Treibgases rasch abnimmt. Bedingt durch Verdunstungskälte und Volumenexpansion des Treibmittels kühlt die Aerosolwolke stark ab.

Bei diesen treibgasgetriebenen Dosieraerosolen treten zwei Probleme auf, die bei vielen Patienten, aber vor allem in der geriatrischen und pädiatrischen Patientenzusammensetzung, für einen therapeutischen Misserfolg verantwortlich sind:

1. Durch die Größe der Partikel wird ein großer Anteil im Mund-Rachen-Raum abgeschieden. Dies kann zu Nebenwirkungen führen. Insbesondere bei Glucocorticoiden ist die Gefahr eines Mundsoors beträchtlich.
2. Die hohe Geschwindigkeit des Aerosols erfordert die Synchronisation von Auslösung des Sprühstoßes und Inhalation durch den Patienten. Der Patient ist hier oft überfordert, was wiederum zur Abscheidung des Materials im Mund-Rachen-Raum führt. Der Kältereiz kann zudem einen Reflexhustenreiz oder bei Asthmapatienten einen weiteren Asthmaanfall auslösen. Die Anwendung der Dosieraerosole erfordert somit eine eingehende Beratung und Einweisung des Patienten, denn ca. 70% der Patienten begehen Anwendungsfehler und beeinträchtigen so den Therapieerfolg.

Das Dosieraerosol wird zur Suspensionshomogenisierung vor der Anwendung geschüttelt. Der Patient atmet vollständig aus, umschließt das Mundstück mit den Lippen und atmet langsam und tief ein. Dabei löst er den Sprühstoß aus und atmet weiter tief ein. Anschließend hält er die Luft möglichst 10 s an, um die Verweildauer der Partikel im Respirationstrakt zu erhöhen. Danach kann er normal ausatmen. Sprühkopf und Auslassöffnung müssen regelmäßig mit warmem Wasser gereinigt werden. Zur Inhalation von glucocorticoidhaltigen Aerosolen sollte ein Spacer (s. weiter unten) verwendet und anschließend der Mund ausgespült werden.

### Anwendungsbeispiele

In Aerosolform applizierte Wirkstoffe werden im Allgemeinen wegen der großen Lungenoberfläche über die Lunge außerordentlich schnell resorbiert. Sprays in Druckdosen haben darüber hinaus vielfache Anwendungsmöglichkeiten, insbesondere in der Kosmetik, im Haushalt und auf vielen technischen Gebieten gefunden.

**Inhalationsaerosole** werden überwiegend zur topischen Behandlung von Bronchialerkrankungen eingesetzt. Sie besitzen eine lokale Wirkung auf die Schleimhäute der Luftwege oder auf die Bronchialmuskeln (antiasthmatische Aerosole). Hierbei werden zur Akuttherapie der Bronchialobstruktion  $\beta_2$ -Mimetika

oder Anticholinergika eingesetzt. Die antiinflammatorische Therapie bei Asthma bronchiale wird durch inhalierbare Steroide, wie Beclometason und Budesonid, erreicht.

Eine systemische Wirkung kann mittels Inhalation ebenfalls erzielt werden, erleichtert doch die große innere Lungenoberfläche die Resorption. Pulmonale Resorption wird bei Wirkstoffen ausgenutzt, die im Gastrointestinaltrakt dem Abbau unterliegen oder dort nur schlecht resorbiert werden. Diese bisher selten durchgeführte Therapie könnte in Zukunft durch die Verarbeitung von Peptiden an Bedeutung gewinnen. Mit Wirkstoffen wie Ergotamintartrat, Insulin oder Octylnitrit wird bereits eine – vorerst noch nicht kontrollierbare – systemische Wirkung nach Inhalation erreicht.

**Aerosole zur kutanen Anwendung** – hierzu zählen **Verbandmittel** (spray bandages), die die erkrankte Haut durch Ausbildung von elastischen Membranen vor äußeren Einwirkungen schützen. Die Membranen müssen sich innerhalb von maximal 30 s ausbilden und wasserdampfdurchlässig sein, um eine normale Regeneration unter dem Verband zu sichern. Sie können mit Wasser abwaschbar (Polyvinylpyrrolidon, Cellulosederivate) oder nichtabwaschbar (Acrylharze) sein und gegebenenfalls Wirkstoffe wie Antibiotika oder Antiseptika enthalten. Besonders für Wunden, die mit traditioneller Verbandtechnik schwer abzudecken sind (Wunden im Hals-, Gesichts-, Kopf-, Achselhöhlen- und Analbereich), eignen sich Aerosolverbände. Spezielle chirurgische Präparate enthalten Ester der 2-Cyanacrylsäure, die bei Anwesenheit von Feuchtigkeitsspuren in kürzester Zeit polymerisieren und blutungsstillende Filme erzeugen, die zu einem Verkleben von Wundrändern führen.

Die eigentlichen **dermatologischen Aerosole** umfassen antiseptische, antimykotische, antiphlogistische, antipruriginöse, antiallergische und zur Behandlung von Verbrennungen dienende Präparate. Mit ihrer Hilfe lassen sich Lösungen, Suspensionen, Schäume, Salben und Puder auf die Haut aufbringen. Eine besondere Gruppe von Aerosolen (Sprays) ist zur Anwendung in Körperhöhlen bestimmt, z. B. zur Behandlung der Mundhöhle und des Rachens (Infektionen), des Rektums (Juckreiz, Hämorrhoiden) und zur intravaginalen Anwendung (Kontrazeptiva).

Schließlich werden Aerosole zur Oberflächenanästhesie, zu diagnostischen Zwecken sowie zu Desinfektion der Luft, des Operationsfeldes und des chirurgischen Instrumentariums eingesetzt.

### Behältnisse

Die Behältnisse stehen unter Druck und müssen natürlich die im Inneren auftretenden Drücke aushalten (z. B. ist der durch HFA 134a im Behältnis aufgebaute

Druck 6,7 bar bei 25 °C). Als Behältnismaterialien finden unterschiedliche Werkstoffe Verwendung, die Vor- und Nachteile aufweisen.

**Verzinntes Blech** (Weißblech) zählt wohl zu den am häufigsten gebrauchten Materialien. Es ist haltbar und von relativ geringem Gewicht. Wegen einer zu befürchtenden Korrosion (Angriff durch saure und alkalische Agenzien, gegebenenfalls kann Chlorwasserstoff aus dem Treibmittel abgespalten werden) durch das Treibmittel ist eine Innenschutzlackierung erforderlich (eingebrennte Epoxidharze). Ein ausreichender Schutz soll auch durch Zusatz von Gelatine und anderen hochmolekularen Stoffen zu erhalten sein.

**Schwarzblech** ist zwar billiger, doch muss wegen des von außen angreifenden Rostes und einer Korrosionsmöglichkeit im Innern eine beiderseitige Schutzlackierung der Behälter durchgeführt werden.

**Aluminium** hat als Dosenmaterial eine weite Verbreitung gefunden, allerdings unterliegt es in noch stärkerem Maße einer Korrosion. Die Dosen werden daher lackiert oder eloxiert (Aufziehen einer Aluminiumoxidschicht auf elektrolytischem Wege).

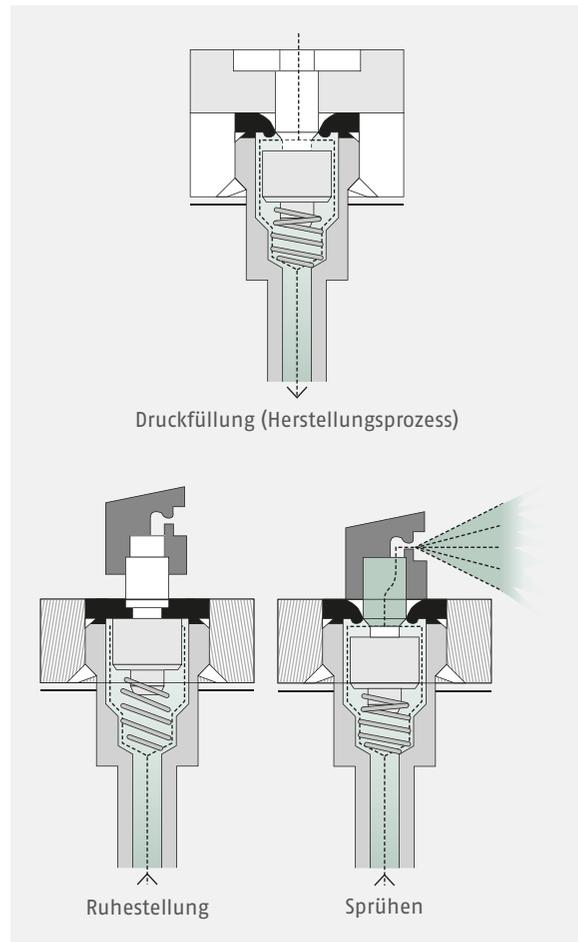
**Glas** schätzt man wegen seiner weitgehenden Indifferenz. Die Wanddicke ist allerdings entsprechend stark zu wählen, um den Überdruck im Behälter ohne Bruchgefahr zu kompensieren. Dabei ist eine Plastikummhüllung als Schutz gegen die bei einer Berstung auftretenden Splitter unerlässlich.

**Kunststoffe** werden bisher als Primärpackmittel für Druckgaspackungen nur selten eingesetzt. Voraussetzung ist, dass sowohl Druckbeständigkeit, Undurchlässigkeit gegenüber Gasen und Flüssigkeiten als auch Temperaturstabilität gewährleistet sind.

Man unterscheidet ein-, zwei- und dreiteilige Dosen. Bei dreiteiligen Dosen wird das Blech zylindrisch zusammengerollt und überlappend zusammenschweißt oder gelötet. Der nach innen gewölbte Boden und der Deckel (Dom) werden angerollt. Bei zweiteiligen Dosen wird das Blech tiefgezogen und der Boden doppelt aufrolliert. Einteilige Dosen (Aluminium) werden aus einem Block fließgepresst (Monoblock). Hierdurch entfallen Nahtstellen. Die Volumina der Behältnisse betragen 10–600 ml.

### Ventilsysteme

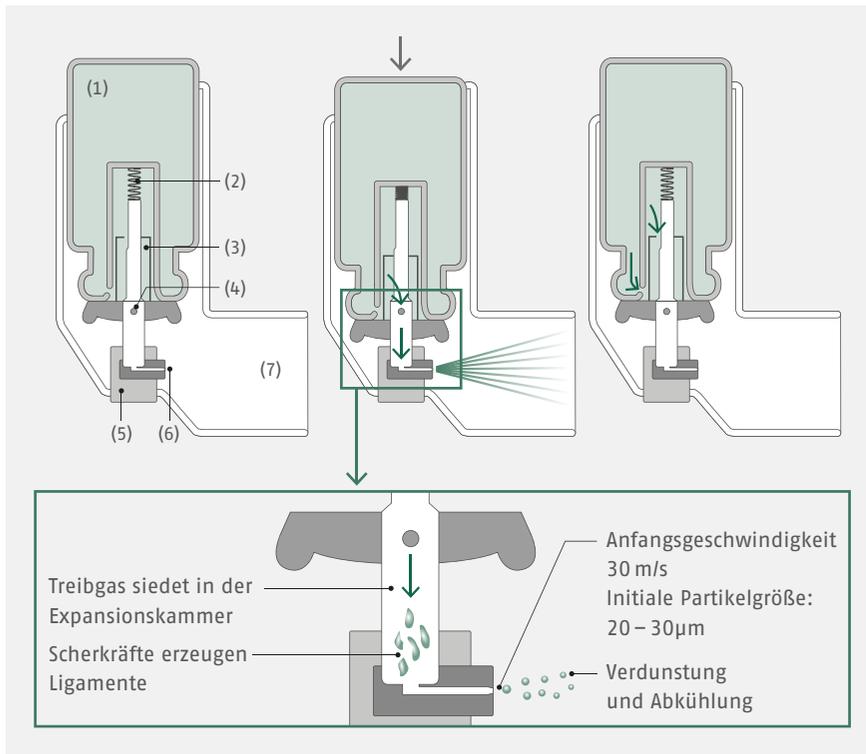
Das Ventilsystem besteht aus dem auf einem Ventilteller aufsitzenden Ventilgehäuse mit mechanischer Vorrichtung, dem Steigrohr, das in die Sprayflüssigkeit hineinragt, und dem aufgesetzten Sprühkopf (• Abb. 23.3). An das Ventilsystem werden besondere Anforderungen gestellt. Dichtigkeit und exakte Arbeitsweise sind für die Aerosolpackung entscheidend. Das Material und die erforderlichen Dichtungen müssen indifferent gegenüber dem Doseninhalt sein. Man bevorzugt Kunststoffe (Nylon<sup>®</sup>, Niederdruckpolyethylen), für die



• Abb. 23.3 Ventilsystem

in vielen Systemen vorhandene Feder rostfreien Stahl. Durch Betätigung des Ventils mittels Fingerdruck wird ein Kanal freigegeben, sodass das Treibmittel die Wirkstofflösung durch das Steigrohr in den Sprühkopf drückt und die Zerstäubung erfolgt. Entscheidend ist aber, dass sich nach Betätigung des Ventils dieses wieder unverzüglich automatisch schließt. Der Feinheitsgrad des Sprühguts wird im Wesentlichen durch den Durchmesser der Ventilöffnung, durch den Druck und durch den Bau des Sprühkopfs festgelegt. Eine Kunststoffkappe schützt das Ventil vor Beschädigung und verhindert ein unbeabsichtigtes Versprühen.

Bei der Applikation von Wirkstoffen soll oftmals eine bestimmte Dosierung gewährleistet sein. Hierzu sind Spezialventile erforderlich, die eine Dosierkammer besitzen und damit pro Sprühstoß die Dosis in dieser Kammer abgeben. In • Abb. 23.4 ist eine von mehreren verfügbaren Versionen eines solchen Dosierventilsystems skizziert: Im Ruhezustand steht die Sprayflüssigkeit im Vorratsbehälter (1) in Verbindung mit der eigentlichen Dosierkammer (3). Eine Feder (2) hält den Ventilschaft (ein dünnes Rohr, weiß gezeichnet) in Ruhestellung. Beim Auslösen des Sprühstoßes (durch



● **Abb. 23.4** Dosierventilsystem

Drücken auf die Dose, siehe Pfeil) wird zuerst die Dosierkammer durch die Verdickung am Ventilschaft gegen die (Vorrats-)Sprayflüssigkeit abgedichtet. Durch das weitere Gleiten des Ventilschaftes taucht die bisher außenliegende Öffnung (4) im Ventilschaft in die Dosierkammer (3) ein. So kann die Sprayflüssigkeit in der Dosierkammer in diese Öffnung und über den hohlen Ventilschaft unter Druck in den Ventilkopf (5) und damit in die Düse austreten. Nach Loslassen drückt die Feder (2) wieder den Ventilschaft in die Ruhezposition und die Dosierkammer kann sich über das Vorratsverhältnis wieder füllen.

Was passiert nun genau im Ventilkopf? Sobald die unter dem hohen Druck der Dosierkammer stehende Flüssigkeit in die Expansionskammer des Ventilkopfes kommt, beginnt die Flüssigkeit explosionsartig zu siedeln, da dort normaler Luftdruck herrscht. Das sich entwickelnde Gas drückt die restliche siedende Flüssigkeit in Richtung Ventilöffnung. Die auf diesem Weg durch Scherkräfte entstehenden Flüssigkeitsligamente werden dann in der Ventilöffnung nach außen in kleine Tröpfchen zerteilt (nähere Details ● Abb. 23.4).

### Hilfsmittel zur Verbesserung der Anwendung

Zur Verbesserung der nicht ganz unproblematischen Handhabung der klassischen treibgashaltigen Dosieraerosole wurden einige Hilfsmittel entwickelt.

**Verlängerungsstücke (Spacer)** sind röhrenartige Hohlkörper mit einem Volumen zwischen 50 und 900 ml, die auf das Mundstück aufgesteckt werden und

so den Abstand zum Mund vergrößern. Zusätzlich kann sich ein Rückschlagventil an dem Mundstück des Spacers befinden. Innerhalb des Spacers sinkt die Geschwindigkeit des Aerosols, sowohl die Impaktionsrate im Mund-Rachen-Raum als auch der Kältereiz werden vermindert und die Koordination von Auslösung des Sprühstoßes und Inhalation ist nicht so kritisch. Nachteilig sind die physikalische Größe dieser Hilfsmittel sowie die mögliche elektrostatische Wirkstoffdeposition am Spacer.

**Atemzugs ausgelöste Dosierventile** setzen das Aerosol erst frei, wenn der inspiratorische Luftstrom durch den entstehenden Unterdruck einen Sperrmechanismus löst (z. B. Autohaler®). Vor der Inhalation wird durch einen manuellen Hebel Wirkstoff vordosiert und erst durch das Einatmen aus dem Behältnis freigesetzt. Damit entfällt die sonst notwendige Synchronisation der Inhalation mit dem Auslösen des Sprühstoßes.

Ein computergesteuertes Hilfsgerät (SmartMist®, Aradigm Corp.), in das konventionelle MDI eingesetzt werden können, erlaubt die Freisetzung einer Dosis nur, wenn ein bestimmtes Luftvolumen bereits eingeatmet wurde (250–500 ml) und eine bestimmte Atemluftflussrate (25–60 l/min) erreicht wird. Das Gerät speichert die Anzahl der ausgelösten Dosen und die Dosierungsfrequenz und kann auch so programmiert werden, dass Dosen nur in Minimalintervallen abgegeben werden. Compliance und Auswertung klinischer Daten werden dadurch signifikant verbessert.

## Treibmittel

### Allgemeines

Voraussetzung für die Verwendung von Treibmitteln ist ihre physiologische Unbedenklichkeit bei beabsichtigter oder auch unbeabsichtigter Inhalation bei der Herstellung. Sie müssen eine gute Hautverträglichkeit aufweisen. Auch dürfen beim Erhitzen keine toxischen Produkte entstehen. Ein Kriterium für die Verträglichkeit ist die maximale Arbeitsplatzkonzentration (MAK). Der **MAK-Wert** gibt an, wieviel ppm (Volumenanteile auf 1 Million Volumenteile oder  $\text{cm}^3/\text{m}^3$ ) der Mischung während eines 8-Stunden-Tages und einer 5-Tage-Woche ohne Gesundheitsschäden auf Haut oder Schleimhaut bzw. beim Einatmen vertragen werden. Treibmittel müssen bei Raumtemperatur einen hohen Dampfdruck besitzen und dürfen keine Wechselwirkungen mit den Wirkstoffen und den Behälter- und Ventilmaterialien eingehen. Sie sollen weder brennbar noch explosiv sein. Die Treibmittel sollten eine gewisse Löslichkeit im Arzneilösungsmedium besitzen, um eine Aufrechterhaltung des Binnendrucks und eine gute Versprühbarkeit zu gewährleisten. Treibmittel werden eingeteilt in komprimierte und verflüssigte Gase.

### Komprimierte Gase

Es finden vor allem Stickstoff, Kohlendioxid und Distickstoffoxid Verwendung.

**Molekularer Stickstoff ( $\text{N}_2$ ).** Indifferenz, Geschmacklosigkeit, geringer Preis und leichte Füllbarkeit der Behältnisse werden als Vorteile geschätzt. Nachteilig wirkt sich aus, dass sich das Gas in den Lösungsmitteln praktisch nicht löst, eine feine Verneblung kaum erreichbar ist und während des Sprühvorgangs die Dose nicht waagrecht gehalten werden darf (sofortiges Entweichen des Stickstoffs). Stickstoff wird dagegen für Salben- und Pasten-Druckgaspackungen verwendet.

**Kohlendioxid.** Auch Kohlendioxid ist relativ indifferent, geschmacklos und preisgünstig. Von Vorteil ist weiterhin seine Löslichkeit in den verschiedensten Lösungsmitteln wie Wasser oder Ethanol. Hierdurch findet kein starker Druckabfall bei der Anwendung statt. Der Sprüheffekt ist günstiger als bei Stickstoff. Wegen der relativ geringen Lösungsgeschwindigkeit ist der Füllvorgang aufwändiger.

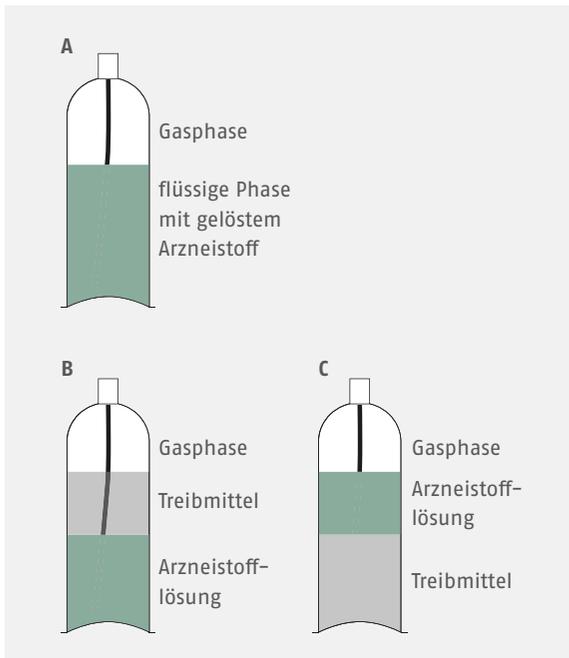
### Verflüssigte Gase

Hierunter sind Flüssigkeiten mit sehr tiefem Siedepunkt zu verstehen, die bei Zimmertemperatur gasförmig, im Aerosolbehältnis infolge der vorliegenden Druckverhältnisse teilweise verflüssigt sind. Es besteht zwischen Flüssigkeit und Gas, die nebeneinander in der Dose vorliegen, ein Gleichgewicht. Entweicht durch einen Sprühstoß Gas, so wird dieses durch Phasenüber-

gang von flüssig zu gasförmig wieder ergänzt. Die Anwendung solcher Verbindungen (Hydrofluorkohlenwasserstoffe, niedrigere Kohlenwasserstoffe) garantiert auf diese Weise einen konstanten Doseninnendruck bis zur Leerung. Alle Gase haben eine sog. Kritische Temperatur, über der das Gas nicht mehr verflüssigbar ist, sondern einen überkritischen Zustand hat. Der Druck steigt dann stark an, sodass z. B.  $\text{CO}_2$  mit einer Kritischen Temperatur von  $31^\circ\text{C}$  deshalb als verflüssigtes Gas nicht zu gebrauchen ist.

**Niederkettige Kohlenwasserstoffe.** n-Propan (Sdp.  $-42^\circ\text{C}$ , Druck bei Raumtemperatur etwa 0,8 MPa, 8 bar) und n-Butan (Sdp.  $0,5^\circ\text{C}$ , Druck bei Raumtemperatur etwa 0,25 MPa, 2,5 bar) sind physiologisch indifferent und billig. Von Nachteil sind die Brennbarkeit und die Explosionsgefahr. Diese Kohlenwasserstoffe bewähren sich jedoch in Mischung mit fluorierten Kohlenwasserstoffen, zumal sie in dieser Kombination die genannten Nachteile nicht mehr aufweisen.

**Fluorierte Chlorkohlenwasserstoffe (FCKW).** Unbrennbarkeit und Mischbarkeit mit aliphatischen und aromatischen Kohlenwasserstoffen und den meisten organischen Lösungsmitteln sind die Vorzüge fluorierter Chlorkohlenwasserstoffe, die heute aber keine dominierende Rolle als Treibgase mehr spielen. Sie sind physiologisch indifferent und weisen nur sehr niedrige Toxizität auf. Mit steigendem Fluorgehalt und abnehmendem Gehalt an Wasserstoff sinkt das Lösungsvermögen. Der große Nachteil von Fluorchlorkohlenwasserstoffen ist ihre Umweltschädlichkeit. Sie gelangen wegen ihrer chemischen Inertheit unbeschädigt bis in die Stratosphäre; dort entstehen durch Sonneneinstrahlung radikalische Zerfallsprodukte. Diese zerstören allmählich die Ozonschicht, die die Erde umgibt und sie vor intensiver UV-Einstrahlung schützt. Zudem leisten sie einen hohen Beitrag zum Treibhauseffekt. Den sich hieraus ableitenden potenziellen Gefahren für die Menschheit und den Möglichkeiten ihrer Verhinderung gelten derzeitige Forschungen. Das 1. Montrealer Protokoll von 1987 sah vor, die FCKW-Produktion bis zum Jahr 1999 um die Hälfte zu vermindern. Die EU-Staaten einigten sich auf eine Ausstiegsfrist bis zum 31. 12. 1995. Dieses Ziel ist bis heute nicht vollständig erreicht. In Industrieländern werden FCKW in medizinischen Aerosolpräparaten nicht mehr verwendet. Global gesehen, hat der Verbrauch von FCKW für Inhalanda zwar um ein Drittel abgenommen, dies ist aber weit weniger als erwartet. Die Gründe hierfür sind vielschichtig. Ein wichtiger ist, dass die Gesundheitssysteme in den Entwicklungsländern stark gewachsen sind und sich damit auch die Nachfrage nach Inhalatoren, die lokal oft auf der Basis von Dosieraerosolen hergestellt werden, erhöht hat. Eine neue Vereinbarung aus



● Abb. 23.5 Zwei- und Dreiphasenaerosol

dem Jahr 2007 sieht nun vor, dass es in den Industrieländern bis 2020 und in den Entwicklungsländern bis 2030 kein FCKW mehr geben soll.

**Dimethylether.** Aus diesen Gründen gewinnen die oben angeführten niederkettigen Kohlenwasserstoffe trotz ihrer Brennbarkeit wieder an Bedeutung. Als bereits erprobter möglicher Ersatzstoff gilt weiterhin der umweltfreundlichere, da schnell abbaubare, mit Wasser partiell mischbare Dimethylether, der allerdings gleichfalls in reiner Form brennbar ist. Die Brennbarkeit lässt sich jedoch durch zugeführte Wasseranteile verringern.

**Fluorkohlenwasserstoffe (FKW) oder Hydrofluoralkane (HFA).** Diese werden als Alternative zu FCKW eingesetzt und stellen seit 2006 die am meisten verwendeten Treibmittel in Inhalationsaerosolen dar. Durch die Substitution des Chlors tragen sie nicht zum Abbau der Ozonschicht bei, leisten wohl aber einen Beitrag zum Treibhauseffekt. Ihre physikochemischen Eigenschaften unterscheiden sich von denen der FCKW, sodass die Umstellung der Produkte intensive Entwicklungsarbeiten, besonders an den Ventilsystemen erfordert. Als Treibmittel kommen heute die Hydrofluorkohlenwasserstoffe (HFKW) Apafluran (Heptafluorpropan, HFA 227) und Norfluran (Tetrafluorethan, HFA 134a, HFC 134a) zum Einsatz, die allerdings für die meisten Wirkstoffe ein sehr schlechtes Lösungsverhalten zeigen. Deshalb müssen Co-Solventien wie z. B. Ethanol im Falle der Corticosteroide (Konzentration hier ca. 8 %) zuge-setzt werden. Bei Wirkstoffsuspensionen werden außerdem Hilfsstoffe wie Ölsäure, Sorbitantrioleat oder

Lecithin eingesetzt, die als Suspensionsstabilisatoren wie auch als Ventilschmiermittel dienen. Ein weiterer Vorteil ist der kleinere mittlere Durchmesser der erzeugten Partikel gegenüber den Partikelgrößen unter Verwendung von FCKW und eine geringere Austrittsgeschwindigkeit (weniger Impaktion im Rachenraum).

### 23.2.3 Mehrphasenaerosole

#### Zweiphasenaerosol

Ist das verflüssigte oder gasförmige Treibmittel mit der Wirkstofflösung mischbar oder liegt der Wirkstoff im verflüssigten Treibmittel gelöst oder suspendiert vor, liegt ein Zweiphasenaerosol vor (Gasphase, Wirkstoff im Treibmittel, ● Abb. 23.5A). Entscheidend für den Feinheitsgrad der Zerstäubung ist das Mengenverhältnis Treibmittel zu Wirkstofflösung, der Dampfdruck des Gemischs und die Löslichkeit des Treibmittels in der Wirkstoffmischung. Der als Gasphase vorliegende Anteil des Treibmittels presst bei Zweiphasenaerosolen die flüssige Treibgasphase, in der der Wirkstoff gelöst oder suspendiert vorliegt, durch das Ventil. Durch eine schnelle Verdampfung erfolgen eine mehrhundertfache Volumenvergrößerung und feinste Zerstäubung. Der Wirkstoffanteil beträgt etwa 5–15 %. Zur Herstellung von Lösungen sind wegen der Mischbarkeit nur organische Lösungsmittel anwendbar, insbesondere bewähren sich Ethanol bzw. Ethanol-Wasser-Mischungen. Bei Suspensionen werden Teilchen von 2–5 µm Durchmesser eingesetzt. Im Übrigen sind alle Kriterien dieser Arzneiform zu beachten (Sedimentation, Aufrahmen, Teilchenvergrößerung). Ein Zusatz von Stabilisierungsmittel kann erforderlich sein (Lecithin oder Ölsäure als Benetzungsmittel).

#### Dreiphasenaerosol

Ist die Wirkstofflösung in dem Treibmittel nicht oder nur in geringem Ausmaß löslich, liegt ein Dreiphasenaerosol vor (Gasphase, Wirkstofflösung, flüssiges Treibmittel). Ist die Dichte des verflüssigten Treibmittels größer als die der Wirkstofflösung (z. B. Hydrofluoralkane), so bildet der flüssige Anteil des Treibmittels die unterste Phase (● Abb. 23.5C). In diesem Falle darf das Steigrohr nicht bis zum Boden der Sprühdose geführt sein. Leichtere Kohlenwasserstoffe befinden sich oberhalb der Wirkstofflösung (● Abb. 23.5B). Im letzteren Fall ist eine sehr feine Aerosolisierung nicht gegeben. Da bei Dreiphasensystemen das Treibgas nur zum Druckaufbau dient und im Moment des Ausstoßens aus dem Behälter ohne Einfluss auf die Versprühung ist, werden spezielle Sprühköpfe mit mechanischer Durchwirbelung angewandt.

#### Puderaerosole

Sie enthalten häufig Antibiotika oder Antimykotika und haben weite Anwendung als Körper- und Fußspray

gefunden. Ihre Formulierung bereitet in mehrfacher Hinsicht Schwierigkeiten.

Die Feststoffe einschließlich der notwendigen Hilfsstoffe (als Pudergrundlagen dienen modifizierte Stärken, Talkum, Kaolin) müssen auf eine Teilchengröße von  $< 30\text{--}40\ \mu\text{m}$  gebracht werden und in einer Flüssigkeit, die mit dem Treibmittel mischbar ist, homogen verteilt sein. Die Feststoffkonzentration beträgt im Allgemeinen nur 10–15 %, um Ventilverstopfungen zu vermeiden. Der Treibgasanteil ist demnach bei Puderaerosolen sehr hoch (etwa 90 %). Allerdings lässt sich durch weitere Teilchenreduzierung (Teilchengröße  $< 10\ \mu\text{m}$ ) der Feststoffgehalt steigern.

Bei hoher Feststoffkonzentration werden dem Füllgut häufig Glas- oder Metallkugeln zur Verbesserung der Aufschüttelbarkeit beifügt.

### Schaumaerosole

Schaumaerosole bestehen im Allgemeinen aus einer O/W-Emulsion. Die dispergierte Phase wird von einem flüssigen Treibmittel, das in einer Lipidkomponente (pflanzliches Öl oder flüssiges Paraffin) gelöst vorliegt, gebildet. Als Emulgatoren dienen anionische oder nichtionogene Tenside. Isopropylmyristat und -palmitat verbessern die Spreitbarkeit. Die Emulsion wird beim Entweichen aus einem speziellen Schaumventil, das wegen der Anwesenheit von Wasser im Füllgut einen besonders korrosionsbeständigen Ventilträger besitzen muss, durch die Expansion des in der inneren Phase gelösten Treibgases aufgebläht. In Abhängigkeit von der Zusammensetzung ergeben sich stabile oder auch instabile wässrige Schäume.

Mithilfe der Treibgaskonzentration, die in Schaumaerosolen in der Regel wesentlich niedriger liegt als bei anderen Aerosolpräparaten (3–12 %), und durch die Wahl des Emulgators lassen sich alle gewünschten Schaumeigenschaften erzielen (da keine Versprühung von Lösung in feinste Partikel erfolgt, ist die allgemein übliche Bezeichnung Schaumaerosol nicht korrekt).

#### 23.2.4 Füllen und Verschließen der Behältnisse

Komprimierte Gase müssen unter Druck eingefüllt werden. Bei verflüssigten Gasen bedient man sich zweier Verfahren. Bei der **Kaltfüllung** wird das unterkühlte Treibmittel und Sprühgut als Flüssigkeit eingeführt, anschließend erfolgt das Verschließen der Dose. Zur **Druckfüllung** wird zunächst der zu versprühende Wirkstoff eingefüllt, die Luft entfernt und der Behälter mit dem Ventil verschlossen. Die Druckgaspackung ist jetzt fertig zusammengesetzt. Das unter Druck stehende flüssige Treibmittel wird dann durch das Ventil eingepresst. Schließlich kann nach einem weiteren Verfahren (**Under-the-cap-Füllung**) das Behältnis mit Wirkstofflösung gefüllt und nach Anhebung des Ventils und

Luftevakuierung das unterkühlte Treibmittel unter Druck zugegeben werden. Durch Aufsetzen des Ventils erfolgt der Verschluss.

#### 23.2.5 Zweikammer-Druckgaspackungen

Der Innenraum der Zweikammer-Druckgaspackungen wird durch einen flexiblen undurchlässigen Beutel (Hochdruckpolyethylen oder eine Aluminiumfolie) in zwei Kammern getrennt. Der Beutel wird mit dem Füllgut beschickt, das Einpressen des komprimierten Gases (Stickstoff oder Luft) erfolgt über das Bodenloch, das mit einem verformbaren Gummistopfen zu verschließen ist.

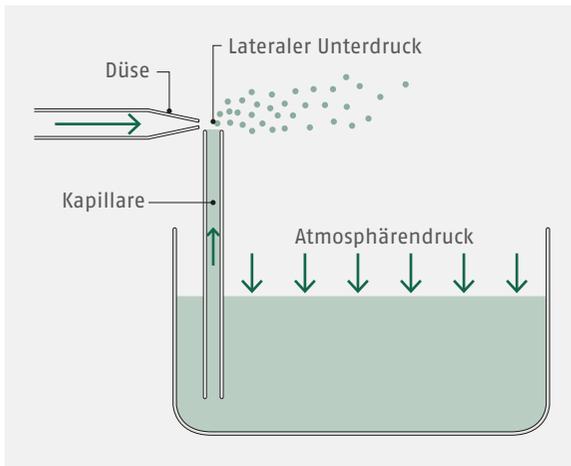
Das Treibgas übt auf den Beutel einen Druck aus, der beim Öffnen des Ventils das Füllgut aus der Packung presst. In Abhängigkeit von Ventil und Sprühkopfsystem kann es zur Ausbildung eines Sprühnebels, eines Flüssigkeitsstrahls oder eines Salbenstrangs kommen. Da sich während der Entleerung der Dose das Volumen des Beutels verringert, sinkt der Betriebsdruck ab, sodass nach Leerung des Beutels nur noch ein Restdruck verbleibt.

Derartige Zweikammer-Druckgaspackungen haben den Vorteil, dass zwischen Füllgut, Behälter und/oder Treibgas keine Inkompatibilitäten zu befürchten sind. Dennoch werden sie die Flüssiggas-Aerosole nicht verdrängen können, denn eine vergleichbare Feinheit der Sprühteilchen und deren Konstanz wird nicht zu erreichen sein. Ein anderer Nachteil ist der Kostenaufwand durch erhöhten Materialeinsatz und komplizierte Abfülltechnologie. Sie eignen sich auch nicht zur Applikation von Pudern oder Schäumen.

#### 23.2.6 Vernebler

Die Verneblung von in Wasser gelösten oder suspendierten Wirkstoffen kann durch Druckluft oder Ultraschall erfolgen. Das resultierende Partikelspektrum ist in seiner Lungengängigkeit den Treibgas- und Pulveraerosolen überlegen. Durch die geringe Wirkstoffkonzentration ist jedoch eine Inhalationszeit von 10–20 min notwendig. Diese Inhalationsart eignet sich für schwere Asthmaformen und ist, bedingt durch die einfache Inhalationstechnik, auch für Kinder und Patienten mit Problemen bei der Atemzugskoordination geeignet. Es gibt sowohl stationär einsetzbare Geräte als auch Kleinapparate für unterwegs. Diese sind natürlich immer noch größer als MDIs und DPIs. Unbedingt notwendig ist Hygiene im Umgang mit den Geräten, sonst ist das Infektionsrisiko sehr groß. Mundstück und Verneblerkopf müssen gereinigt werden. Die einsetzbaren Arzneiformen beschränken sich auf mikrobiologisch einwandfreie, wässrige, isotonische und pH-neutrale Lösungen oder Suspensionen.

**Düsenvernebler.** Die ersten Geräte zur Inhalation basierten auf dem Prinzip der Zerstäubung (Atomisie-



● **Abb. 23.6** Verneblung einer Flüssigkeit nach dem Venturi-Bernoulli-Prinzip.

rung) und sind seit etwa 1850 erhältlich (Nikander u. Sanders 2010). Bei der Zerstäubung strömt ein starker Luftstrom am offenen Ende eines Kapillarrohrs entlang, durch das die Arzneistofflösung hochgezogen wird (auch durch das Prinzip des Parfümzerstäubers, ● Abb. 23.6). Im manuell betriebenen Glasvernebler wird der Luftstrom durch Pressen eines Gummiballs oder durch Pumpen (Pumpzerstäuber) erzeugt, doch entsteht hier nur ein ungenügend starker Luftstrom, um kleine Partikel zu erzeugen. Moderne stationäre Geräte für die Aerosoltherapie arbeiten mittels Druckluft und können ein Partikelprofil erzeugen, in dem über 50% der Partikel im optimalen Größenbereich von 1–5  $\mu\text{m}$  liegen. Die Druckluft wird über eine Düse beschleunigt und reißt die Wirkstofflösung durch Kapillaren mit (Venturi's Anwendung des Bernoulli-Effekts; ● Abb. 23.6), die dabei dispergiert wird. Eine hinter der Düse befindliche Prallplatte dient zusätzlich der Zerkleinerung.

■ **DEFINITION** Venturi-Effekt (Bernoulli-Prinzip): Fluid (z. B. Luft) strömt durch ein sich verengendes Rohr. Die Geschwindigkeit der Luft nimmt zu, durch das Energieerhaltungsgesetz muss der Druck an dieser Stelle abnehmen.

Dieses Prinzip wurde 1849 von Auphan verwendet, der einen feinen Wasserstrahl gegen eine Wand in einem Raum projizierte, wodurch sich der Raum mit feinem Nebel füllte und es den Patienten möglich war zu inhalieren.

Besondere Sperrvorrichtungen sorgen dafür, dass nur die kleinsten Partikel entweichen, während die größeren in das Reservoir zurückfließen und erneut vernebelt werden können. Während der Inhalation kommt es zur starken Verdunstung. Bedingt durch die Verdunstungskälte, führt dieses System zu einem kühlen

Aerosol und einer Konzentrierung der Wirkstofflösung.

**Ultraschallvernebler.** Ein Piezokristall wird durch hochfrequente Wechsellspannung zu Schwingungen angeregt, die über ein Überträgermedium auf die Wirkstofflösung übertragen werden und aus ihr feinste Flüssigkeitströpfchen freisetzen, aber auch die Flüssigkeit dabei erwärmen. Neuere Geräte (z. B. Omron®) sind auch recht transportabel. Allerdings sind diese Systeme nicht für Suspensionen geeignet.

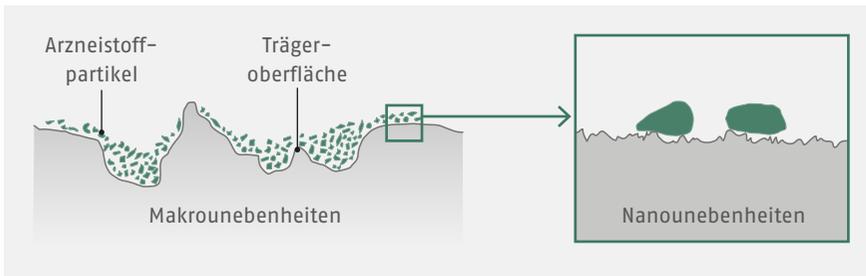
**Einstoffdüsenvernebler.** Dieses System (RespiMat® Softhaler) kommt völlig ohne Energiequelle oder Luftstrom aus. Durch Drehen des Gehäuseunterteils wird eine Feder stark gespannt, die dann einen Druck von bis zu 250 bar aufbauen kann. Ein Kapillarrohr leitet die Arzneistofflösung von der wechselbaren Kartusche (4 ml) in die Dosierkammer (15  $\mu\text{l}$ ). Nach Drücken des Auslösers wird die Arzneistofflösung aus der Dosierkammer durch eine Spezialdüse (Zweistrahlimpaktionsdüse) gepresst, die dadurch einen sehr feinen Nebel (Partikelgröße hauptsächlich kleiner 5,8  $\mu\text{m}$ ) erzeugt. Weitere Vorteile sind die lange Sprühzeit (1,2 sec gegenüber 0,2 sec bei Dosieraerosolen; geringere Austrittsgeschwindigkeit (0,8 m/s gegenüber ca. 6–30 m/s bei Dosieraerosolen und daraus resultierend eine geringere Impaktion im Rachenraum. Dies führt zu einer ca. 3fach höheren Lungendeposition.

### 23.2.7 Pulverinhalatoren (dry powder inhaler; DPI)

#### Allgemeines

Der erste Pulverinhalator (DPI) wurde 1852 patentiert, hatte aber keinen kommerziellen Erfolg. Erst 1971 führte der Pulverinhalator Fisons Spinhaler® (Natriumcromolyn in Hartgelatine kapseln; ● Abb. 23.12) zum Erfolg.

Pulverinhalatoren setzen das Aerosol durch den Inhalationsvorgang frei, wobei die Energie für die Dispergierung durch den inspiratorischen Fluss gewonnen wird. Diese Art der Aerosolerzeugung stellt besondere Anforderungen an die Pulververarbeitung. Um lungengängige Partikelgrößen zu erzeugen, muss das Pulver mikronisiert werden. Die extreme Zerkleinerung der Teilchen führt dabei zu einer Zunahme der Oberfläche und der Oberflächenenergie der Partikel. Dadurch kommt es zur Bildung von Agglomeraten, die schlecht fließfähig und nicht lungengängig sind und deshalb desagglomeriert werden müssen. Dazu dienen besondere Bauteile der Pulverinhalatoren (Ventilator, Verwirbelungskanäle). Die nötige Energie wird auch hierfür durch den inspiratorischen Fluss zugeführt. Es ergeben sich daraus folgende Nachteile des Pulverinhalators:



● **Abb. 23.7** Oberflächenrauigkeit von Trägerpartikeln. Nach Nokhodchi u. Martin 2015



● **Abb. 23.8** Ablösung von Arzneistoffpartikeln vom Trägerpartikel. Nach Nokhodchi u. Martin 2015

- der inspiratorische Fluss des Patienten muss ausreichend groß sein, um ein lungengängiges Partikelspektrum zu erzeugen,
- das Pulver verliert durch Feuchtigkeit seine feine Verteilung und muss deshalb davor durch aufwändige Verpackung geschützt werden.

Verbesserungen der Dosierung können durch folgende Schritte erreicht werden:

- **Interaktive Pulvermischungen** enthalten einen inerten, wesentlich größeren Trägerstoff, an den sich der mikronisierte Wirkstoff anlagert (●Abb. 23.7). Dadurch werden die Anziehungskräfte der mikronisierten Partikel untereinander durch wesentlich schwächere Bindungen zum Träger ersetzt. Während der Inhalation löst sich im Flug der Wirkstoff vom Träger ab, der Träger verbleibt aufgrund der Größe im Mund-Rachen-Raum, der freie Wirkstoff gelangt in den gewünschten Teil des Respirationstrakts. Als geeigneter Hilfsstoff gilt  $\alpha$ -Lactose-Monohydrat, dessen Kristalle eine glatte Oberfläche besitzen.  $\beta$ -Lactose hingegen hat eine strukturierte Oberfläche; deshalb werden hier die adhärenierten Wirkstoffpartikel schlechter beim Flug von der Düse in den Rachenraum freigesetzt (●Abb. 23.8). Wenn die Oberfläche des Trägers zu rau ist, kann eine Vorbehandlung des Trägers mit mikronisiertem Träger die Mikrospalten auf der Schichtoberfläche schließen. Die Adhäsion von Wirkstoffpartikeln ist dann nicht mehr so stark.
- **Kontrollierte Agglomeration** überführt den mikronisierten Wirkstoff in größere Einheiten, die nicht zur Agglomeration neigen und während der Dosierung in die ursprüngliche Größe zerfallen (Turbohaler<sup>®</sup>, Astra Zeneca, ●Abb. 23.11).

Elektromechanische, d. h. batteriebetriebene Impeller, die via eingeatmete Luft bzw. die Einatmungsgeschwindigkeit aktiviert werden, verbessern die verfügbare Dosis und die Dosiergenauigkeit (Spiros<sup>®</sup>, Dura).

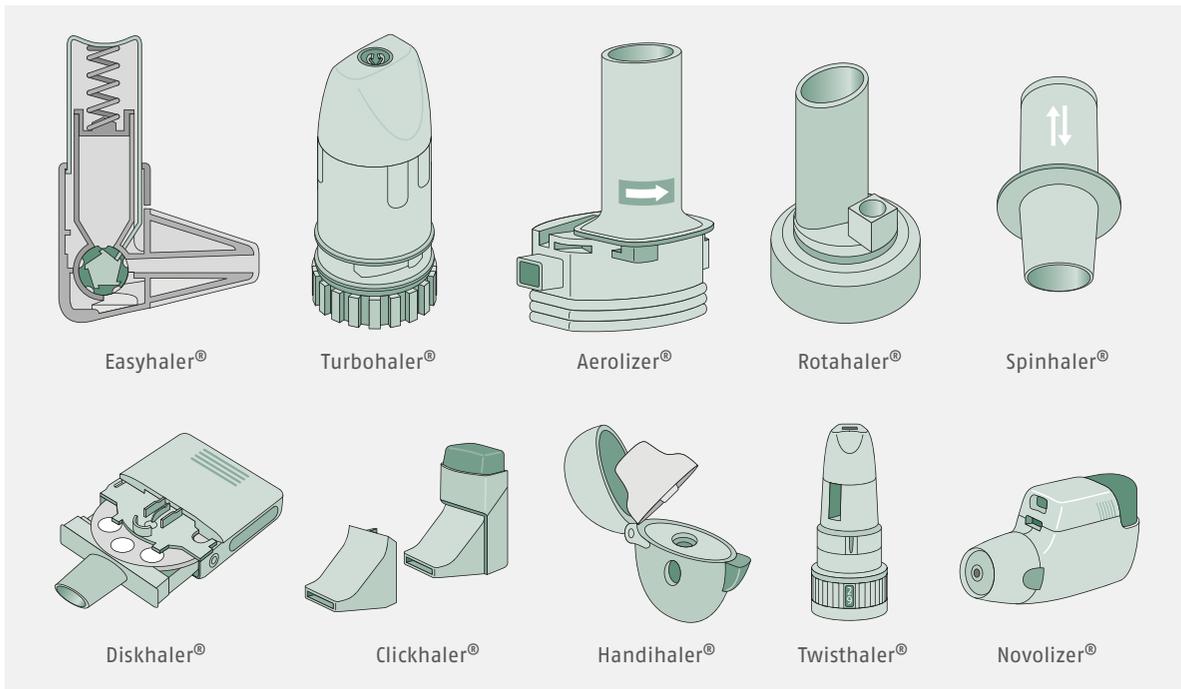
Für die Verabreichung eines Pulvers zur Inhalation stehen zahlreiche Geräte verschiedener Firmen zur Verfügung (●Abb. 23.9). DPIs können nach Dosisart in vier Kategorien eingeteilt werden: Einzeldosis (Arzneiform in austauschbaren Kapseln gefüllt, ●Abb. 29.12); Einzeldosis als Einwegartikel; Mehrfachdosis (Arzneiform: werkseitig abgemessene und versiegelte Dosen im Gerät) und Multi-Dosis-Behälter (Arzneiform in Bulk, wobei das Gerät einen Mechanismus zum Dosieren einzelner Dosen bei Betätigung verwendet).

### Einzeldosissysteme

Diese Pulverinhalatoren enthalten immer nur eine Wirkdosis, die sich in einer Hartgelatine kapsel befindet. Im Bedarfsfall wird die Kapsel angestochen und das Pulver inhaliert. Dabei wird das Pulver innerhalb des Inhalators dispergiert. Geräteabhängig handelt es sich um Propellersysteme (Spinhaler<sup>®</sup>, ●Abb. 23.12 B) oder Verwirbelungskanäle (Aerolizer<sup>®</sup>, ●Abb. 23.12 A). Je nach Wirkstoffmenge ist ein Träger notwendig. Der Dosisanteil an Pulver, der die Kapsel verlässt und dispergiert werden kann, ist sehr variabel (30–60 %) und beeinflusst dementsprechend die Dosiergenauigkeit.

Einweg-Einzeldosissysteme bieten neben günstigen hygienischen Bedingungen auch den Schutz von möglichen Funktionsausfällen, die durch schlechte Wartung oder Schäden nach einem Sturz verursacht werden.

Ein weiterer Vorteil ist die Vermeidung von Feuchtigkeit durch versehentliches Ausatmen in den Inhala-



● Abb. 23.9 Pulverinhalatoren (Auswahl). Nach Nokhodchi u. Martin 2015

tor hinein, was häufig bei der Anwendung durch Kinder auftritt. Es gibt etwa zehn Einweg-Trockeninhalatoren auf dem Markt.

### Einzeldosierte Mehrdosensysteme

**Wiederverwendbare Systeme.** Hier kann der Pulverinhalator mit mehreren Einzeldosen gleichzeitig bestückt werden, das Pulver kann in Kapseln (Inhalator M<sup>®</sup>) oder Blistern (Diskhaler<sup>®</sup>) abgepackt vorliegen. Kapseln und Blister werden nach Entleerung ersetzt.

**Einmalsysteme.** Der Pulverinhalator Diskus<sup>®</sup> oder Accuhaler<sup>®</sup> (● Abb. 23.10) enthält das Pulver in einem Blisterband mit 60 Einzeldosen, das aufgerollt im Inhalator vorliegt. Über einen Transportmechanismus wird das Band transportiert, das obere Blisterband entfernt und je eine Dosis vor den Luftkanal bewegt. Der entleerte Teil des Blisters wird erneut aufgerollt. Die noch enthaltenen Dosen können über ein Zählwerk abgelesen werden. Nach Entleerung des Blisters muss der gesamte Inhalator weggeworfen werden.

### Mehrdosensysteme

Der Pulverinhalator enthält eine Pulvermenge für 200 Einzeldosen in einem Vorratsbehälter. Dabei kann das Pulver über ein Dosierrad durch Druck auf das Oberteil in den Inhalationskanal dosiert werden (Easyhaler) oder durch einmaliges Hin- und Herdrehen des Dosierrades am unteren Teil des Inhalators dosiert und in den Verwirbelungskanal transportiert werden (Turbohaler, ● Abb. 23.11).

### Aktive Pulverinhalatoren

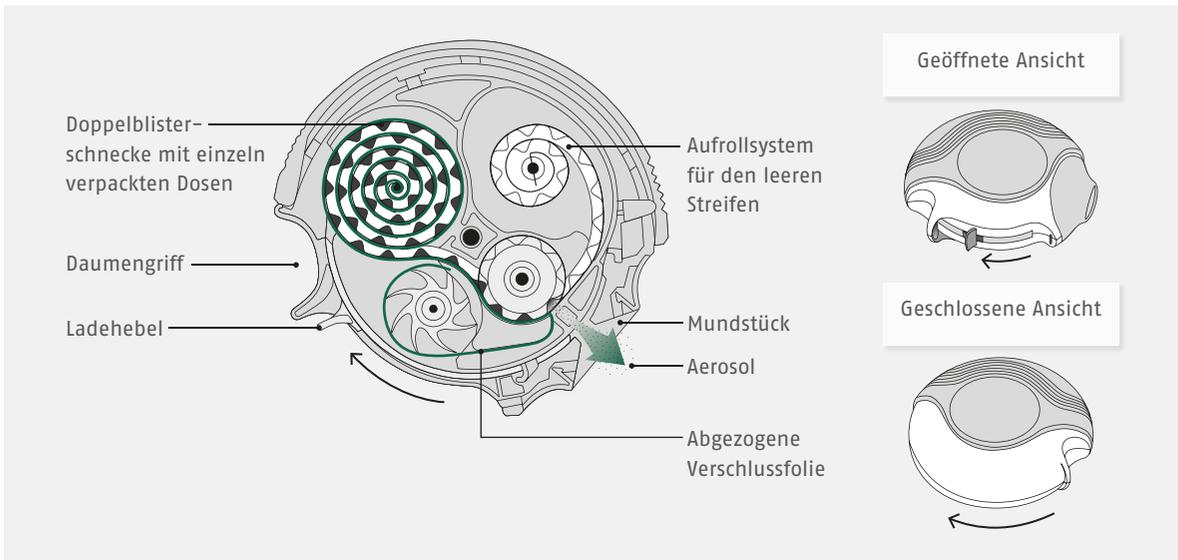
Der MicroDose<sup>®</sup> DPI verwendet ein Piezoelement als Vibrator, um das Wirkstoffpulver in einem Aluminiumblister zu deaggregieren. Dieses Vibrieren wird über einen Luftstromsensor ausgelöst, der somit den Beginn der Inhalation durch den Patienten erfasst. Die hochfrequente Vibration erzeugt auch Jets im Blister, der das Pulver durch kleine Löcher in der Oberseite in den Luftstrom außerhalb des Blisters bringt und so inhaliert werden kann. Eine ähnliche Technologie ist im Oriol Therapeutics DPI<sup>®</sup> implementiert.

Der große Vorteil dieser Geräte ist, dass die Aerosol-erzeugung unabhängig vom Luftstrom ist, der durch den Benutzer erzeugt wird. Insbesondere für Patienten mit vermindertem Luftstrom (z. B. Asthmapatienten) ermöglicht dieses Verfahren eine kontrollierte Deaggregation der Pulvermischung.

### Geregelte Thermo-Verdunstung

Alexza Pharmaceuticals hat das Staccato<sup>®</sup>-System entwickelt, das chemische und elektronische Komponenten integriert.

In diesem System wird eine erwärmbare Stahl-oberfläche mit einem Film aus einem reinen, hitzebeständigen Medikament (5–10 mg) beschichtet. Ein schneller Temperaturanstieg der Platte (ca. 400 °C für 200 msec), ausgelöst durch das Einatmen des Patienten, bewirkt, dass das Medikament verdunstet und somit ein homogenes Aerosol mit definierter Partikelgröße (ca. 2 µm) erzeugt. Dieses Aerosol ist leicht inhalierbar und wird in den Alveolen deponiert (Dinh et



• Abb. 23.10 Der Diskus® (Glaxo Wellcome GmbH & Co, Hamburg)

al. 2011). Es ist keinerlei Koordinationsarbeit des Patienten erforderlich.

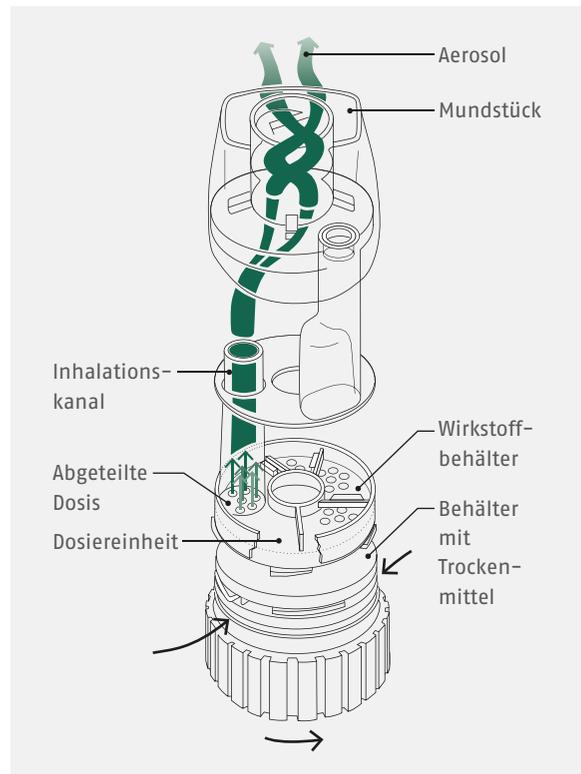
### 23.2.8 Mikrobiologische Anforderungen

Aerosole müssen eine hohe mikrobielle Reinheit aufweisen. Für Präparate, die in der Chirurgie oder Ophthalmologie Anwendung finden, wie auch für Wund- und Verbrennungsverbände, wird Sterilität gefordert. Die Erzielung der Sterilität ist bei Aerosolen recht kompliziert. Hier können zwei Methoden eingesetzt werden: Die einzelnen Bestandteile, d. h. Behältnis, Ventil, Wirkstoffe, werden einzeln sterilisiert und die Packung unter aseptischen Bedingungen gefüllt. Die Packung kann aber auch unter Beachtung eines hohen Reinheitsgrades gefüllt und anschließend das vollständige Präparat sterilisiert werden (z. B.  $\gamma$ -Strahlen). Bei der Wahl der Methode ist die Art der Dichtungen und der Schutzhüllenmaterialien sowie der Resistenzgrad des Lackes und des Wirkstoffs zu berücksichtigen.

## 23.3 (In)Kompetenz bei der Bedienung

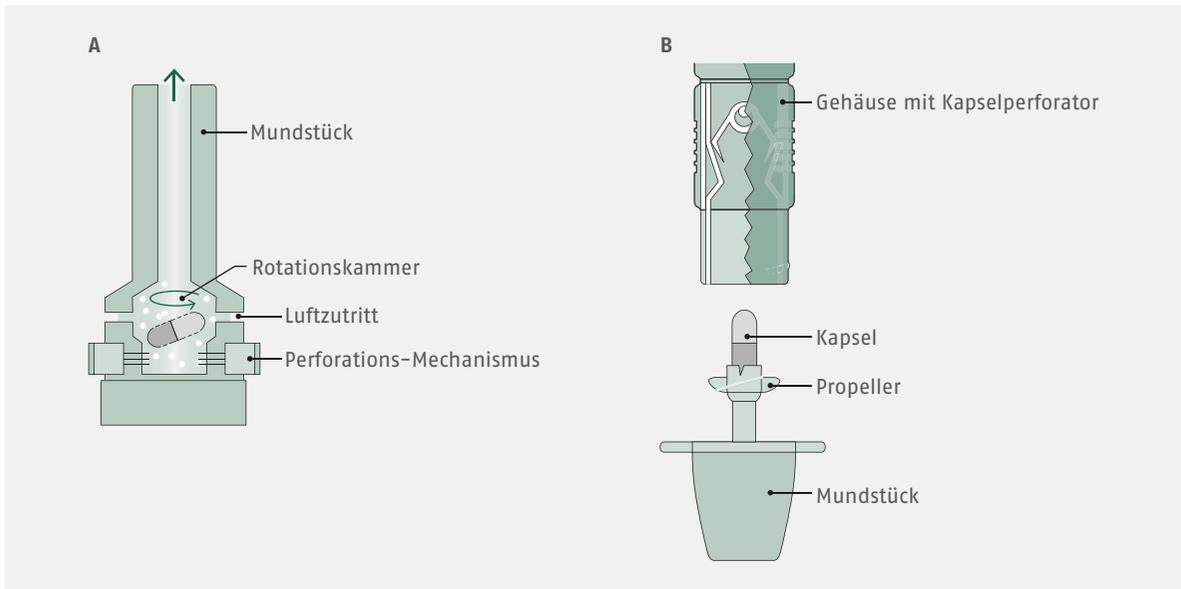
Viele Studien (z. B. Price et al. 2013) haben festgestellt, dass ein hoher Prozentsatz der Patienten Probleme bei der Anwendung der richtigen Inhalationstechnik hat und daher unter mangelhafter Dosierung leidet.

Dies gilt sowohl für Pulverinhalatoren wie auch für Aerosole. Jedes dieser Systeme erfordert ein gewisses Maß an körperlicher Kompetenz, Manipulation, Geschicklichkeit, Handstärke, Lungenkapazität und/oder Handhabung oder Koordination, um eine korrekte Verwendung des Inhalators zu gewährleisten. Mehrere Studien belegen, dass diese Anforderungen oft nicht erfüllt sind. Die Fehlerliste in der zitierten Publikation



• Abb. 23.11 Der Turbohaler® (Astra Zeneca)

(Price et al. 2013) enthält 55 Punkte, beginnend mit „Nichtabnehmen der Kappe“ über „Einatmen durch die Nase“ bis hin zu „Versäumnis, die Kappe nach der zweiten Inhalation wieder zu platzieren“. Die Autoren zitieren eine weitere Studie, die darauf hinweist, dass unter den herrschenden Bedingungen nur 5% der Patienten einen Aerosolinhalator korrekt verwendeten. In einer Metaanalyse von 21 Studien lag die Fehlerquote zwischen 14 und 90% bei durchschnittlich 50% (Braidó



● Abb. 23.12 A AEROLIZER®, B SPINHALER®

et al. 2016). Die Lösung dieses Problems wären bessere Anleitungen und Erklärungen, aber die geschilderten Probleme bestehen seit der ersten Einführung von MDIs und DPIs vor Jahrzehnten.

### Praxisbeispiel

Ein 39-jähriger Mann mit Asthma, das 5 Jahre zuvor diagnostiziert wurde, öffnete seinen SPINHALER® (● Abb. 23.12 B), um ihn zu reinigen. Er saugte an der Kapsel, um zu überprüfen, ob ihr Inhalt feucht war. Dadurch kamen Kapsel und Propeller von der Spindel ab, sodass er sie versehentlich einsaugte. In der nachfolgenden Notaufnahme wurde seine Röntgenaufnahme der Brust als unauffällig bezeichnet. In den nächsten drei Monaten entwickelte der Asthmapatient jedoch eine Art Dyspnoe und Schmerzen in seiner Brust. Er bemerkte auch ein Pfeifen als Geräusch aus seiner Brust, das sich verstärkte, wenn er auf seiner rechten Seite lag. Nach erneuter Prüfung stellte sich heraus, dass gelegentlich ein pfeifendes Keuchen auftrat, wenn er auf der rechten Seite lag. Ein weiteres Röntgenbild war wiederum unauffällig, aber der Propeller konnte durch eine aufwendige Bronchoskopie aus dem rechten intermediären Bronchus identifiziert und entfernt werden (Polosa u. Finnerty 1991).

### 23.4 Biopharmazie

Partikel, die sich beim Einatmen in den Atemwegen ablagern, werden entweder physikalisch von der Lungenoberfläche entfernt, oder vom Blut/Lymphsystem resorbiert oder abgebaut (● Abb. 23.13).

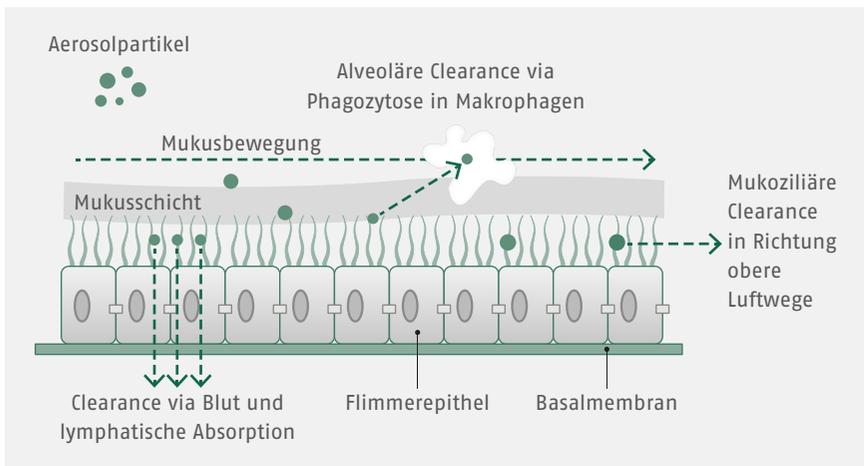
Der Abwehrmechanismus zur Entfernung von luftgetragenen (Schadstoff-)Partikeln wird als **mukoziliäre**

**Clearance (MCC)** bezeichnet. MCC entfernt die leitenden Atemwege von eigenen abgesonderten Mucus mit den darin eingeschlossenen Substanzen mittels des „mukoziliären Lift“ (Houtmeyers et al. 1999). Dies wird dabei in Richtung Mund mit einer Geschwindigkeit von 1 mm bis 2 cm pro Minute abtransportiert. Ein möglicher Husten dient als Backup-System: Wenn Partikel größer als  $10\ \mu\text{m}$  eingeatmet werden, wird der Husten provoziert. Dies geschieht innerhalb von 24 Stunden nach dem Einatmen. Bei asthmatischen Patienten ist der Husten der wichtigste Reinigungsmechanismus, da die MCC beeinträchtigt ist. Dies gilt auch für Partikel, die kleiner  $10\ \mu\text{m}$  sind. Wenn der inhalierte Wirkstoff eine schlechte Löslichkeit aufweist, wird er höchstwahrscheinlich von alveolären Makrophagen aufgenommen. Es kann auch zu einem biochemischen Abbau kommen, da Cytochrom-P450-Enzyme wie auch Enzyme des Phase II-Metabolismus, wie Esterasen und Peptidasen, im Lungenepithel exprimiert werden.

### 23.5 Prüfungen und gesetzliche Bestimmungen

Für Zubereitungen in Druckbehältnissen und zur Inhalation sind umfangreiche Prüfungen vorgeschrieben. Sie erstrecken sich auf die einzelnen Bestandteile, auf den Doseninhalt und auf das fertige Produkt. Besonders hervorgehoben seien die Prüfungen der Behältnisse auf Dichtigkeit und Verunreinigungen durch Fremdpartikel.

Die Behältnisse werden auf Innendruckbelastbarkeit (mindestens 1 MPa, 10 bar), auf Qualität und auf Vollständigkeit der Innenlackierung und der Ventile (Größe



● **Abb. 23.13**

Clearance-Mechanismen in den Atemwegen nach Inhalation.

Nach Nokhodchi u. Martin 2015

der Bohrung, Formbeständigkeit, Funktionstüchtigkeit, Dichtigkeit) untersucht. Bei der Stabilität des Wirkstoffs ist bei MDI besonders zu beachten, dass die FKW eine sehr gute Löslichkeit für O<sub>2</sub> besitzen, dessen Konzentration bei der Eingangskontrolle bestimmt werden muss.

Die gefüllten Behälter unterliegen einer Innendruck-, Fall- und Dichtigkeitskontrolle. Mehrere Prüfungen betreffen die Brennbarkeit der fertigen Produkte, Sprühtests sichern die Funktionstüchtigkeit, weitere Tests überprüfen das Druckhaltevermögen, die Dosierung und die Feinheit der Zerstäubung. Nach einem Fall des Druckbehältnisses aus 2,5 m Höhe darf es keine Beschädigungen daran geben. Schließlich sind Prüfungen auf physiologische Verträglichkeit (Hautreizung, Reizung der Nasen-, Rachen- und Augenschleimhäute) erforderlich.

Zur Verhinderung von Brand- und Explosionsschäden durch Spraydosen existieren Sicherheitsbestimmungen für den Transport und die Lagerung. Darüber hinaus sind gegebenenfalls besondere Kennzeichnungen und Hinweise auf den Dosen anzubringen: Behälter steht unter Druck, nicht über 50 °C erwärmen (bei 50 °C bildet sich z. B. mit HFA 134a ein Druck von 11 bar im Behältnis auf, die Kritische Temperatur beträgt 122 °C); nicht gewaltsam öffnen oder beschädigen; vor direkter Sonneneinstrahlung schützen; nur in völlig entleertem Zustand wegwerfen; auch leere Behälter nicht ins Feuer werfen (Explosionsgefahr); nicht in die offene Flamme oder auf heiße Flächen sprühen (Bildung toxischer Zersetzungsprodukte).

Die Ph. Eur. lässt die Größe der zu inhalierenden Aerosolteilchen (Aerodynamische Beurteilung Ph. Eur. 2.9.18, ► Kap. 3.3.4), die Gleichförmigkeit der Dosis und die Anzahl der Sprühstöße je Behältnis prüfen. Neben dem Twin-Impinger (Gerät A der Ph. Eur., ► Kap. 3.3.4) findet besonders in der Industrie der Kaskadenimpaktor Anwendung (● Abb. 3.25), da hier in

gewissem Rahmen die Physiologie der Atemwege simuliert wird.

■ **MERKE** Das Potenzial des Twin-Impingers und des Kaskaden-Impaktors zur Simulation der Physiologie der Atemwege ist begrenzt, reicht aber für Entwicklungs- und Zulassungszwecke aus. Ein per 3D-Drucker erzeugtes Lungenmodell (die Daten wurden durch Tomographie erhalten, Schmidt et al. 2004), ist ein viel besserer Simulator. Die Depositionsanalyse mit solchen Abgüssen beschränkt sich nicht nur auf die Grundlagenforschung, wie neuere Berichte zeigen (Nordlund et al. 2017).

### Weiterführende Literatur

- Braido F, Chrystyn H, Baiardini I et al. Trying, But Failing – The Role of Inhaler Technique and Mode of Delivery in Respiratory Medication Adherence. *J Allergy Clin Immunol: In Practice* 4(5): 823–832, 2016
- Colebatch H, Ng C. Estimating Alveolar Surface Area During Life. *Respir Physiol* 88(1–2): 163–170, 1992
- Dinh K, Myers DJ, Glazer M et al. In vitro aerosol characterization of Staccato® Ioxapine. *International Journal of Pharmaceutics* 403(1): 101–108 (2011)
- Giraud V, Roche N. Misuse of Corticosteroid Metered-Dose Inhaler Is Associated with Decreased Asthma Stability. *Eur Respir J* 19(2): 246–251, 2002
- Hickey AH. *Pharmaceutical Inhalation Aerosol Technology*, 2nd ed. New York: Marcel Dekker, Inc., 2004
- Hickey AJ, Martonen TB. Behavior of hygroscopic pharmaceutical aerosols and the influence of hydrophobic additives. *Pharmaceutical research* 10(1): 1–7, 1993
- Houtmeyers E, Gosselink R, Gayan-Ramirez G, Decramer M. Regulation of Mucociliary Clearance in Health and Disease. *Eur Respir J* 13(5): 1177–1188, 1999
- Ibrahim M, Verma R, Garcia-Contreras L. *Inhalation Drug Delivery Devices: Technology Update*. *Medical Devices (Auckland, NZ)* 8: 131, 2015

- Nikander K, Sanders M. The Early Evolution of Nebulizers. *Medicamundi* 54: 47–53, 2010
- Nokhodchi A, Martin G (eds). *Pulmonary Drug Delivery: Advances and Challenges*. Wiley Series on Advances in Pharmaceutical Technology. Chichester, West Sussex: John Wiley & Sons, 2015
- Nordlund M, Belka M, Kuczaj AK et al. Multicomponent aerosol particle deposition in a realistic cast of the human upper respiratory tract. *Inhal Toxicol* 29(3): 113–125, 2017
- Polosa R, Finnerty J. Inhalation of the propeller from a spinhaler. *Eur Respir J* 4(2): 236–237 (1991)
- Price D, Bosnic-Anticevich S, Briggs A et al. Inhaler Competence in Asthma: Common Errors, Barriers to Use and Recommended Solutions. *Respir Med* 107(1): 37–46, 2013
- Sanders M. Pulmonary Drug Delivery: An Historical Overview. In: Smyth HDC, Hickey SJ (eds). *Controlled Pulmonary Drug Delivery*. New York: Springer New York: 51–73, 2011
- Schmidt A, Zidowitz S, Kriete A, Denhard T, Krass S, Peitgen HO. A digital reference model of the human bronchial tree. *Comput Med Imaging Graph* 28(4): 203–211, 2004
- Shinde NG, Aloorkar NH, Bangar BN, Deshmukh SM, Shirke MV, Kale BB. Pharmaceutical Foam Drug Delivery System: General Considerations. *Indo American Journal of Pharmaceutical Research* 3(12): 1322–1327, 2013
- Stein SW, Sheth P, Hodson PD, Myrdal PB. Advances in metered dose inhaler technology: Hardware Development. *AAPS PharmSciTech* 15(2): 326–338, 2014
- Stein SW, Thiel CG. The history of therapeutic aerosols: A chronological review. *J Aerosol Med Pulmon Drug Del* 30(1): 20–41, 2017
- Weibel ER. *Morphometry of the Human Lung*. Berlin: Springer Verlag, 1963
- Zhou Y, Benson JM, Irvin C, Irshad H, Cheng Y-S. Particle Size Distribution and Inhalation Dose of Shower Water under Selected Operating Conditions. *Inhalation Toxicol* 19(4): 333–342, 2007