

2

Technologische Grundoperationen

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 Gutes 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, so dass 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

- Sprödbrechung 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 Mühlentypen und der Abhängigkeit des Zerkleinerungsgrades vom Gut sind die Angaben der Feinheit als Richtwerte aufzufassen.)

Zerkleinerungs- maschinen	Prinzip	Feinheit des Produkts
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 Gutes 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 Stoffes, so dass 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. Auf Grund 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 Nassmahlung ist durch die Bindung des Feinanteils des Mahlguts die Gefahr der Staubexplosion nicht gegeben.

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

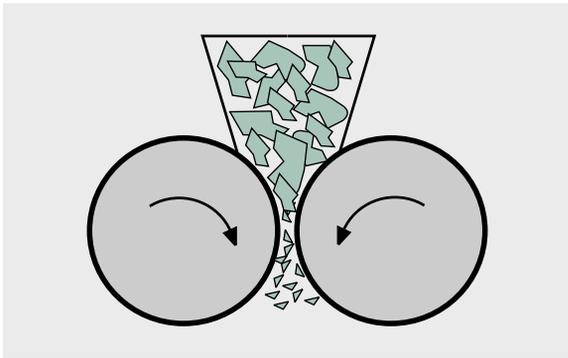
2.1.5 Geräte zur Zerkleinerung

Im Rezepturmaßstab bedient man sich zur Zerkleinerung oft manueller Methoden, z. B. der Reibschale und des Pistills. Drogen lassen sich mit Hilfe 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 einem feststehenden und einem beweglichen Brecharm. 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 Mahl-

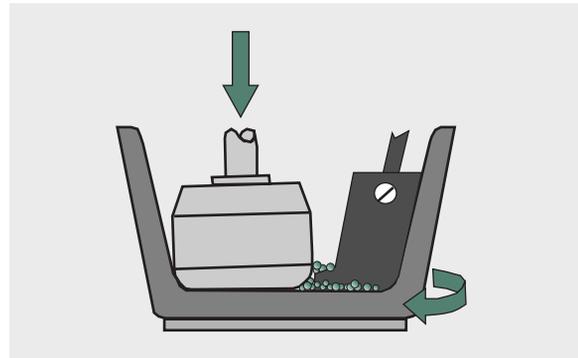


• Abb. 2.1 Walzenbrecher

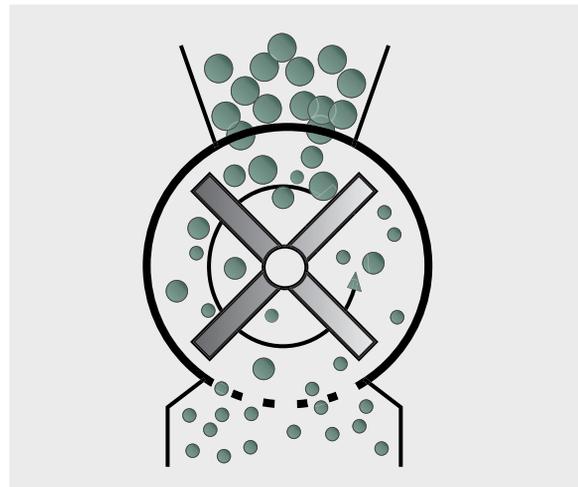
zone zu halten, ist ein ständiges Abkratzen des an der Wandung anhaftenden Pulvers notwendig. Dies geschieht durch einen Abschaber, der auch für die Durchmischung des Mahlguts sorgt.

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 sein 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.

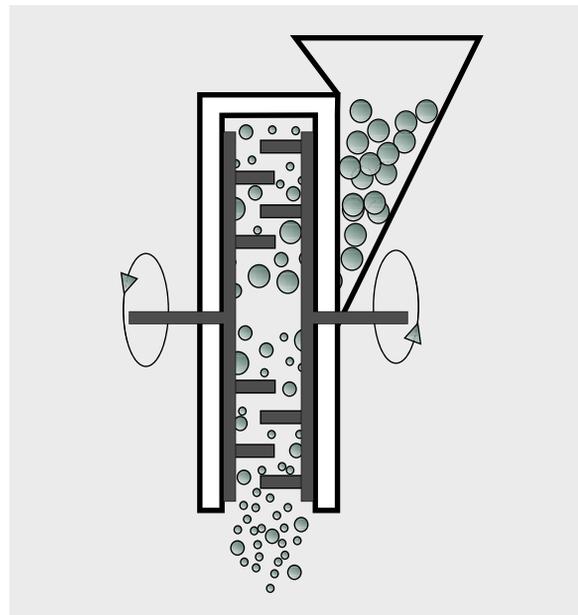
Schlag- und Prallmühlen. Durch schnell rotierende Schlagbalken, -kreuze oder -stifte im Mahlraum wird das Gut gegen das Mühlengehäuse geschleudert. Die Zerkleinerung erfolgt v. a. durch Prall. Die Effektivität der Mahlung ist umso größer, je schneller das Schlagwerkzeug rotiert und je höher die Dichte der Substanz ist. Das entstehende Feingut kann peripher durch Siebe ausgetragen werden. *Hammermühlen* (• Abb. 2.3) tragen als Mahlwerkzeuge am Rotor pendelnd aufgehängte oder fest stehende 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 Feingutes und der oberen Begrenzung der Produktkorngröße ausgestattet. Die *Stiftmühle* (• Abb. 2.4) besteht aus zwei vertikal angeordneten Stifträgern aus Metall, die jeweils eine größere Anzahl konzentrisch angeordneter Schlagstifte tragen. Die Stifträger rotieren gegenläufig mit hoher Geschwindigkeit, wodurch das Zerkleinerungsgut nach außen durch die Stiftrihen geschleudert wird und v. a. durch Prall und Schlag zerkleinert wird. Der Abstand der beiden Stifträger ist in Abhängigkeit von der Feinheit des Auftrageguts und der gewünschten Endkorngröße einstellbar.



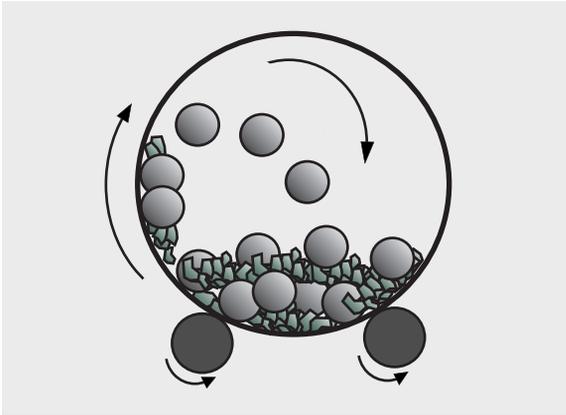
• Abb. 2.2 Mörsermühle



• Abb. 2.3 Hammermühle



• Abb. 2.4 Stiftmühle



● Abb. 2.5 Kugelmühle

Kugelmühlen. In den mehr oder weniger zylindrischen Mühलगefäßen wird das Gut durch rollende und/oder fallende Kugeln zerkleinert. Die Kugeln können aus Stahl, Hartporzellan oder Achat bestehen. Das Prinzip dieses Mühlentyps kann 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 Feinstzerkleinerung werden viele kleinere Kugeln verwendet. Ab einer kritischen Drehzahl bleiben die Mahlkörper auf Grund der Zentrifugalkraft an der Mühlenwand haften, so dass 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:

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

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 [m/s^2]

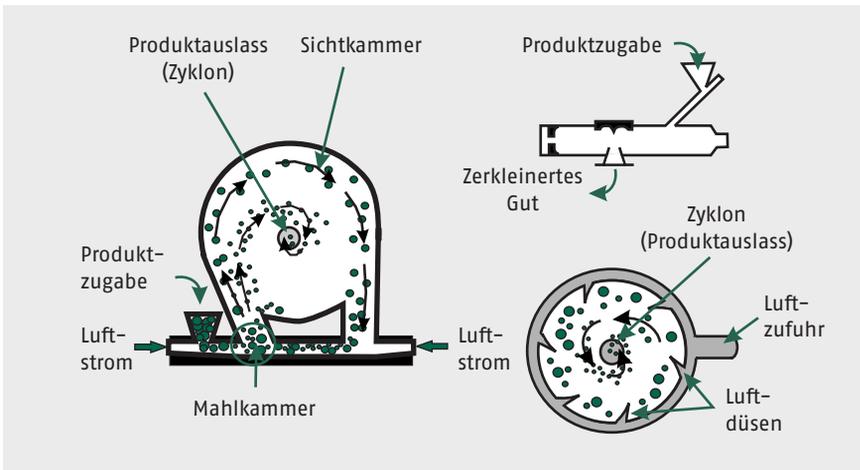
Kugelmühlen werden im Bereich um etwa 75% ihrer kritischen Drehzahl betrieben. Für das Vormahlen (größere Zerkleinerung) nutzt man wegen des gewünschten stärkeren Anteils der Fallbewegung meist ein wenig höhere Drehzahlen, für die Feinmahlung wird die Drehzahl abgesenkt (bis auf 70 bis 50% des kritischen Wertes), um das Verreiben zwischen den rollenden Kugeln als Zerkleinerungsmechanismus zu nutzen. Für den Füllungsgrad der Mühle gilt:

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

Die *Fliehkraftkugelmühle* führt eine horizontale Rotationsbewegung aus. Eine exzentrische Lagerung des Mühलगefäßes bewirkt, dass die Kugeln neben der 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 Zentrifugalkraft der Kreisbewegung noch die Zentrifugalkraft der Eigenrotation und die Corioliskraft auf das Gut, was zu einer höheren Mahlbeanspruchung des Zerkleinerungsgutes 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 Mahlgutes erfolgt.

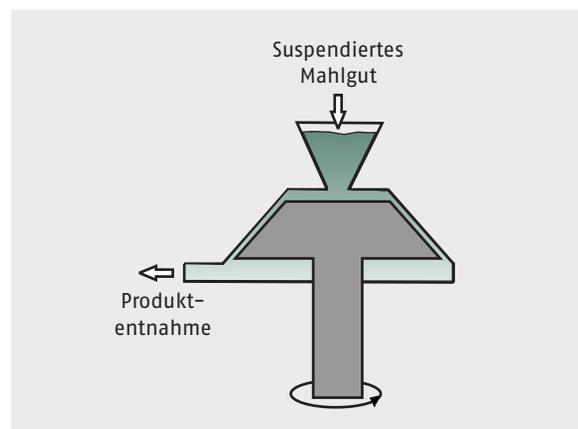
Luftstrahlmühle. Luftstrahlmühlen werden zur Fein- und Feinstzerkleinerung von Pulvern eingesetzt. Es sind unterschiedliche Bauweisen bekannt (● Abb. 2.6). Das Mahlgut wird einem Druckluftstrom zugegeben, der mit Schall- oder Überschallgeschwindigkeit in die Mühle führt. Der Zusammenprall sowie das Aufprallen der Teilchen auf die Gehäusewand bewirken den Mahleffekt. Gegebenenfalls ist eine Vorzerkleinerung des Mahlgutes notwendig. Meist wird über einen Zyklon im Zentrum der Mühle die Luft abgesaugt, 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 auf Grund seiner Trägheit in der Mühle und wird weiter zerkleinert, bis der gewünschte Zerkleinerungsgrad erzielt ist. Wegen die-



• Abb. 2.6 Luftstrahlmühlen (links Gegenstrahlmühle, rechts Spiralstrahlmühle in Seiten- und Aufsicht)

ses klassierenden Effekts werden relativ enge Korngrößenverteilungen erhalten. Es lassen sich Teilchengrößen bis in den unteren Mikrometerbereich, zum Teil auch in den Nanometerbereich erzielen. Durch den kühlenden Luftstrom ist die Wärmebelastung des Gutes in diesen Mühlen gering, so dass 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.



• Abb. 2.7 Kolloidmühle

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 so genannten 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 nicht um eigentliche Mischvorgänge.

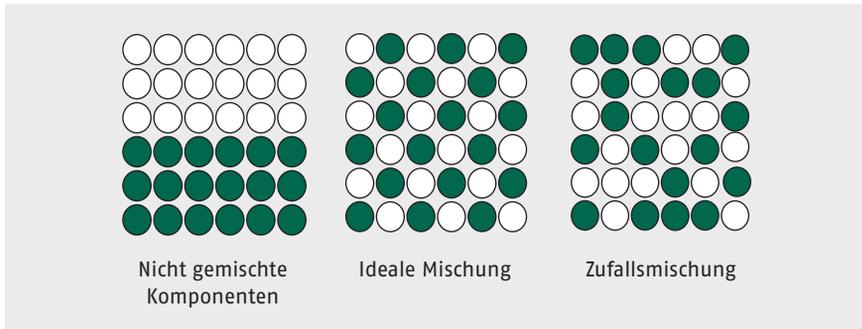
Für den Mischeffekt ist die Häufigkeit des Platzwechsels der Teilchen je Zeiteinheit in alle drei Raumrichtungen ausschlaggebend. Beim Mischen wirken drei Kräftearten auf das Gut ein: Zug- und Druckkräfte, die lediglich eine Volumenänderung des Gutes bewirken, und dreidimensionale Scherkräfte, die für 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

2.2 Mischen

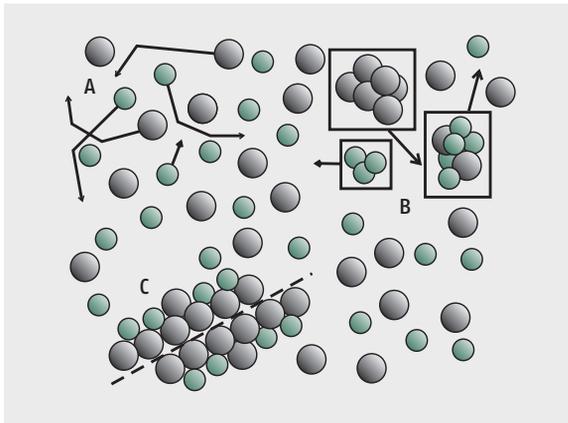
2.2.1 Allgemeine

Mischvorgänge dienen der möglichst gleichmäßigen Verteilung mehrerer Stoffe. Eine homogene Verteilung der Bestandteile ist Voraussetzung für die exakte Dosierung 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 einer oder mehrerer anderer Stoffarten. Idealerweise ist die dabei entstehende Verteilung rein zufällig (• Abb. 2.8), so dass die Wahrscheinlichkeit für das Vorhandensein an einem



● Abb. 2.8 Ideale und stochastische Homogenität



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

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 Mischgutes kann es beim Mischvorgang zu einer stetigen Zunahme der Misch-

güte (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.

Zur Ermittlung der optimalen Mischzeit und Sicherstellung der Gleichförmigkeit des Gehalts von Arzneiformen wird die *Mischgüte* herangezogen. Die Beurteilung der Mischgüte erfolgt mit Hilfe 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 Mixers.

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 Wirkstoffes 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 ($s_{rel} = 1\%$) zu tolerierende Partikelgröße ist dosisabhängig und wird als *Grenzpartikelgröße* bezeichnet. Für einen Wirkstoff mit einer durchschnittlichen Dichte von 1,25 g/ml werden bei einer Gesamttablet-

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

Arzneistoffdosis in der Tablette (mg)	Grenzpartikelgröße (μm)
0,1	25
1,0	54
5,0	95
10,0	125

tenmasse von 100 mg die in ■ Tab. 2.2 aufgeführten Werte ermittelt.

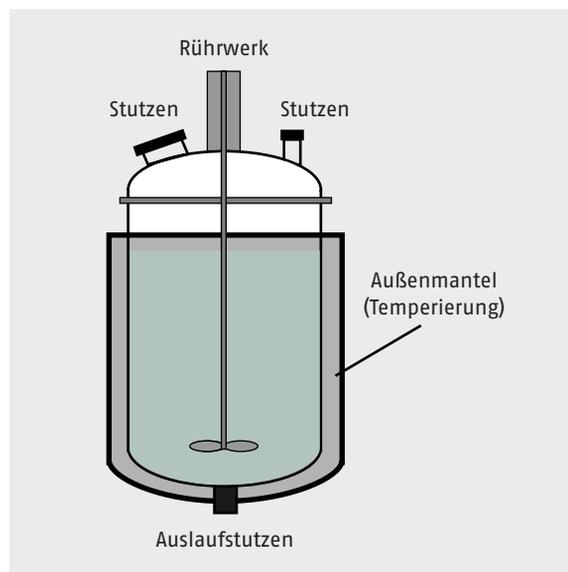
Die Forderung nach *Gleichförmigkeit des Gehalts* (content uniformity) wird im Arzneibuchkasten Ph. Eur. 2.9.40 näher beschrieben.

2.2.2 Flüssigkeitsmischer

Rührprozesse dienen dem Vermischen von Flüssigkeiten, dem Lösen von Feststoffen, dem Wärmeaustausch beim Aufheizen oder Abkühlen eines flüssigen Mischgutes 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. Bedeutend ist weiterhin die Viskosität der Flüssigkeit, und u. a. auch die Ansatzgröße. Die verschiedenen Rührertypen entfalten ihre Mischwirkung über unterschiedliche Förderung des Mischgutes: entweder axiale (Propeller-, Schrägblatt-, Wendelrührer), radiale (Blatt-, Gitter-, Kreuzbalken-, Impeller- und Scheibenrührer) oder tangential (Ankerrührer) Förderung des Mischgutes (● Abb. 2.11).

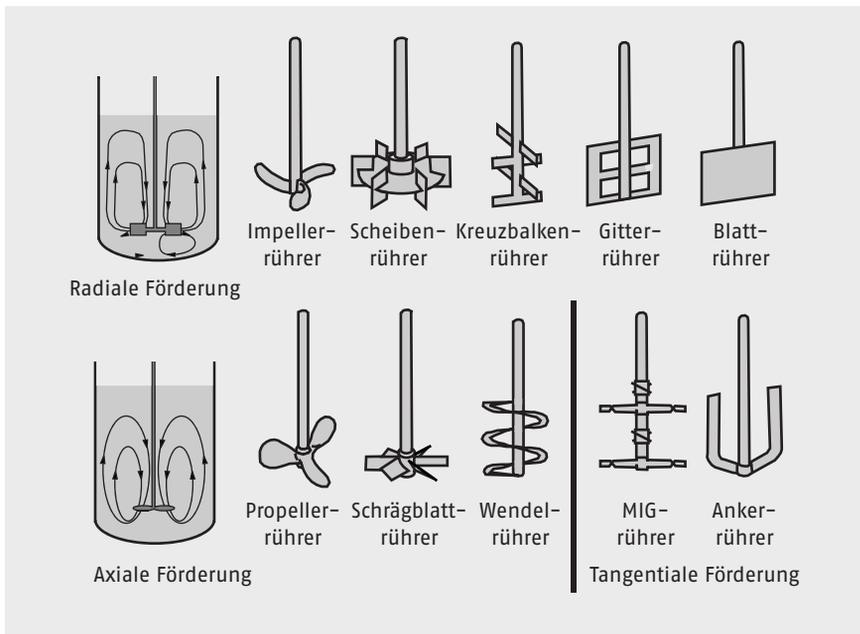
Zur Durchmischung niedrigviskoser Ansätze eignen sich Propeller-, Scheiben-, Schrägblatt- und Impeller-rührer, für mittlere Viskositäten Kreuzbalken-, Gitter- oder Blattrührer, während hochviskose Ansätze z. B. den Einsatz von Anker- oder Wendelrührern erfordern. Rührelemente, die für die Durchmischung 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.



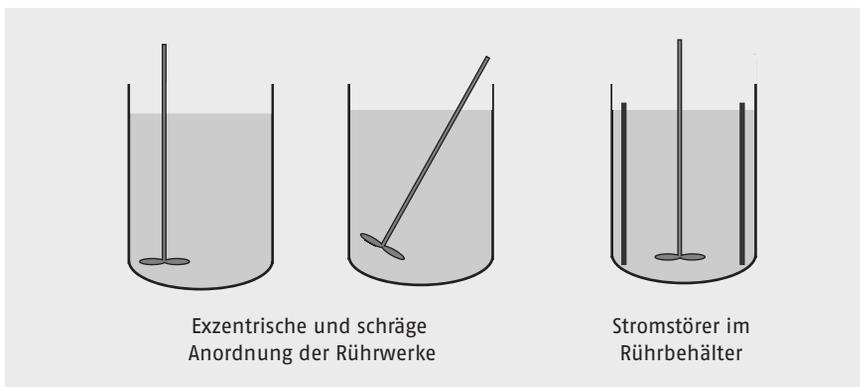
● Abb. 2.10 Rührbehälter

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 höherviskoser 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 Mischgutes 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 kleinformatigen 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 wird eine Rotationsumkehrung und Stromteilung verursacht. Die Vorteile der statischen Mischer gegenüber den gerührten Systemen liegen dabei in der kontinuierlichen Prozessführung, dem



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



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

niedrigen Druckverlust, der geringen und gleichmäßigen Verweilzeit und der sicheren Auslegung der Mischgüte. Ein instruktives Video dazu unter www.youtube.com/watch?v=4H2Vk7_cCCc.

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 Gutes. Um eine optimale Mischerwirkung zu erzielen, sind v. a. folgende Punkte zu beachten:

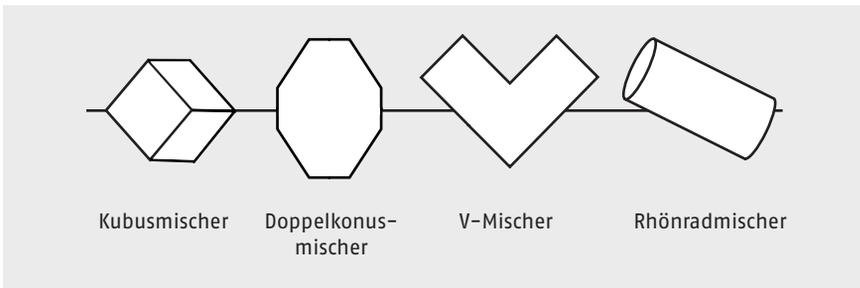
- Die Expansion des Pulverbetts ist Voraussetzung für das gegenseitige Durchdringen der Pulverbestandteile. Die Beladung erfolgt daher je nach Mischertyp bis max. 30–80 % des Fassungsvermögens.
- Beim Mischen sollten Kräfte aus allen Raumrichtungen auf das Mischgut einwirken. Eine turbulente Bewegung der Partikel ist für den Mischvorgang

besonders günstig. Bei zweidimensionaler Bewegung des Gutes erfolgt die Durchmischung nur sehr langsam.

- Die gesamte Masse sollte gleichzeitig in Bewegung sein, um tote Zonen ruhenden Materials zu vermeiden.
- Der Mixer 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 Mixer muss eine geeignete Mischdauer gewählt werden.

Rotierende Fallmischer (Schwerkraftmischer)

Zu diesem Mischertyp gehören alle sich drehenden Mischtrommeln verschiedener Größe, Form und



● Abb. 2.13 Schematische Darstellung rotierender Fallmischer

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.

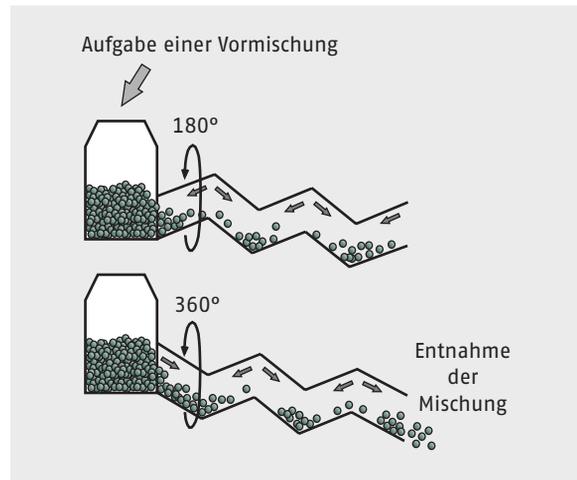
Das Mischen in Schwerkraftmischern erfolgt v.a. durch Konvektions- und Scherbewegungen ohne starke Belastung des Gutes. Es tritt keine Kornzerkleinerung auf, so dass dieser Mischertyp auch für das Mischen von empfindlichen Granulaten geeignet ist. Durch den Einbau von sog. Schikanen kann die Mischeffektivität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

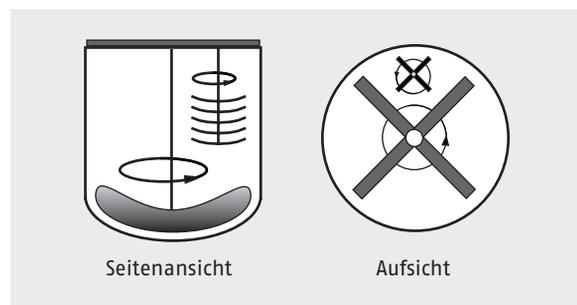
Einen Sonderfall stellt der *Turbula-Mischer* dar. Hier kommt es durch einen komplexen dreidimensionalen Bewegungsablauf des Mischbehälters mit Rotations-, Translations- und Inversions-Bewegungen zu einer gewissen Scherbeanspruchung und einer verstärkten diffusionsartigen Bewegung der Partikel. Dies bringt aber auch eine erhöhte Beanspruchung des Mischgutes 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 Gutes 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 Gutes. 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) mit Hilfe einer horizontalen Welle, die eine Spirale oder spiralförmig ver-



● Abb. 2.14 Zick-Zack-Mischer (Neigung des Mischarms überzeichnet)

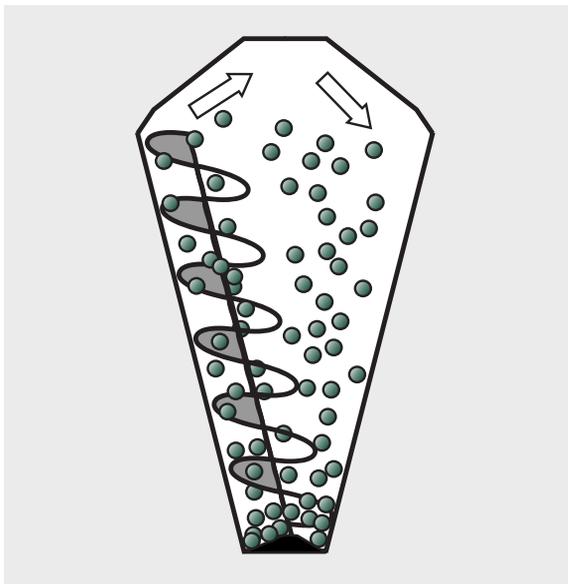


● Abb. 2.15 Schnellmischer

setzte Schaufeln trägt, zum Auslass transportiert und vermengt. Er ist für mechanisch empfindliche Güter wenig geeignet, da zwischen Schnecke und Gehäusewand starke Reibungskräfte auftreten. Der *Kegelschneckenmischer* (●Abb.2.16) besteht aus einem aufrecht stehenden kegelförmigen Behälter, in dem sich eine spiralenförmige Schraube planetenförmig dreht. Das Mischgut wird entlang der Kegelwand nach oben geführt und fällt dann in den Kegelraum zurück, wodurch die Gutumwälzung zustande kommt. Die mechanische Belastung des Gutes 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 Gutes 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 Pistillkopfes 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.



● Abb. 2.16 Kegelschneckenmischer

2.3 Trennen

2.3.1 Filtrieren Allgemeines

Durch Filtration wird entweder ein Filtrückstand 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 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:

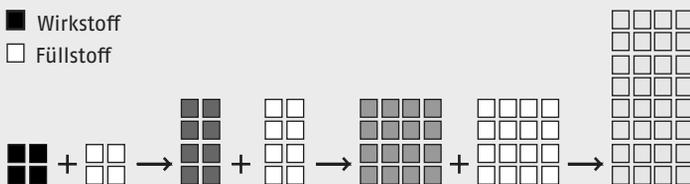
$$\frac{v}{A} = \frac{\Delta p}{\eta \cdot (\beta_S \cdot h_S + \beta_K \cdot h_K)} \quad \text{Gleichung 2.5}$$

| v Filtrationsgeschwindigkeit (Volumen/Zeit) | A Filterfläche
| Δp Druckunterschied | η Viskosität des Filtrates | β_i spezifischer Widerstand, fiktive Porenlänge in der Filter- (S) oder Kuchenschicht (K) | h_i entsprechende Schichthöhe

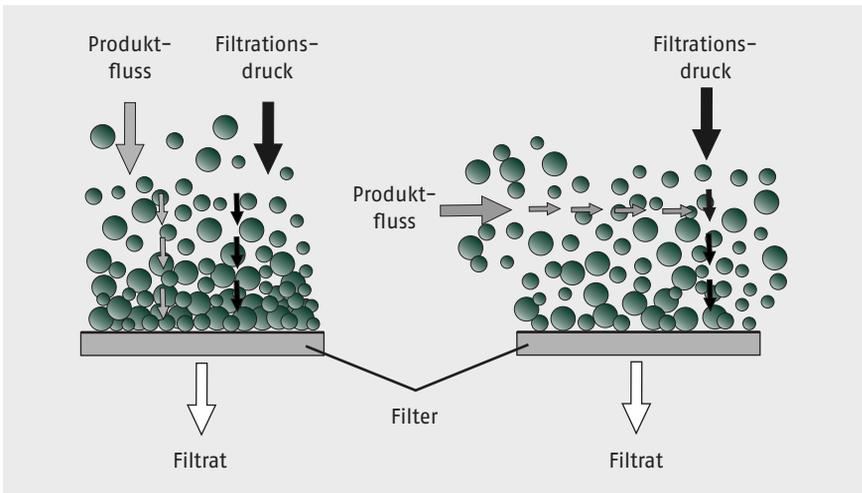
Die Abscheideleistung ist gegeben als diejenige Partikelgröße, die durch den betreffenden Filter gerade noch zurückgehalten wird. Sie ist ein genaueres Maß für die Filterleistung als die Porenweite, denn die Partikeladsorption im Filter spielt eine ebenfalls große Rolle, die durch die alleinige Angabe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

■ Wirkstoff
□ Füllstoff



● Abb. 2.17 Mischen im Rezepturmaßstab – bei stufenweiser geometrischer Verdünnung



● Abb. 2.18 Statische (links) und dynamische Filtration (rechts)

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 werden dabei nicht in oder auf dem Filter abgeschieden, sondern überströmen dessen Oberfläche, wodurch einem 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 gegen-

über Papierfiltern auf. So sind sie gegen saure und alkalische Agenzien beständig, lassen sich nach Reinigung wieder verwenden und durch Heißluft oder Autoklavieren sterilisieren.

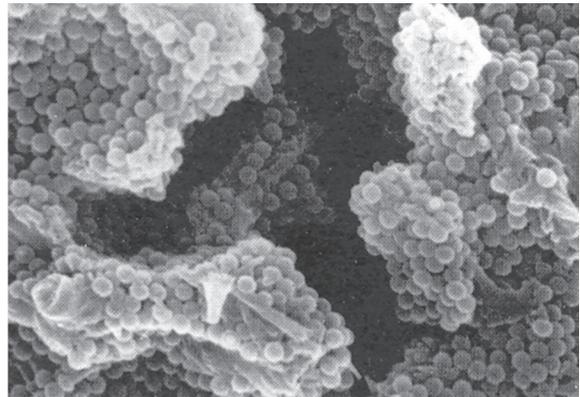
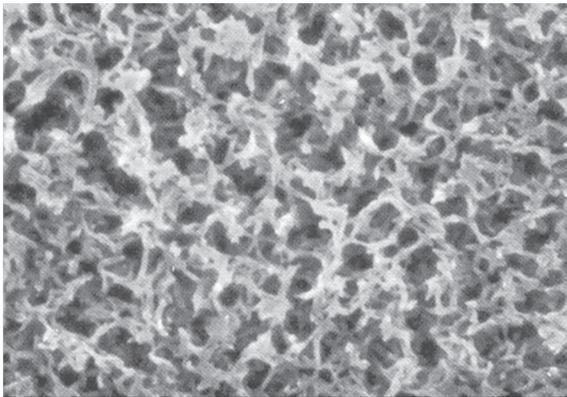
Membranfilter

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 Schaumlamellen. Die klassischen Materialien zur Herstellung dieses Membrantyps sind Celluloseacetat, -nitrat, -mischerster 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).



● Abb. 2.19 Links: geschäumte Polyamidmembran (Ultipor N₆₆[®], Fa. Pall), rechts: geschäumte positiv geladene Polyamidmembran mit adsorbierten negativ geladenen Latexpartikeln (Posidyne N₆₆[®], Fa. Pall, stärkere Vergrößerung)

■ Tab. 2.3 Beispiele für geschäumte Membranen

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

■ Tab. 2.4 Gereckte Membranen

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

Bei den *gereckten Membranen* (● Abb. 2.20, ■ Tab. 2.4) werden die Poren durch kontrollierte zweidimensionale 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 %. Gereckte Membranen sind materialbedingt hydrophob und werden daher zumeist als Luft- und Gassterilfilter oder als BelüftungsfILTER eingesetzt.

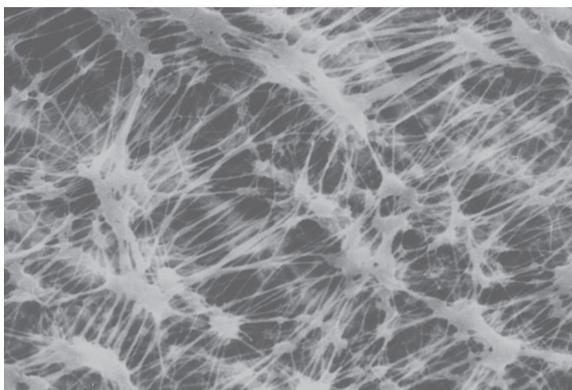
Da die Abscheideleistung eines Membranfilters wesentlich von der Tiefe der Matrix abhängt, werden

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.

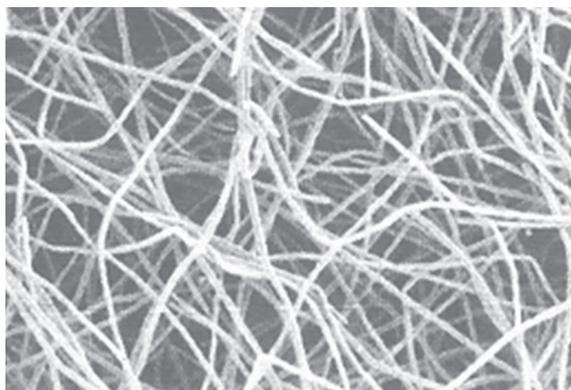
Asymmetrische Membranen bestehen aus einem homogenen Material, dessen Porengröße innerhalb der Schicht abnimmt, z. B. von 10 µm auf 0,1 µm, so dass sich größere Partikel im oberen Bereich absetzen und die feineren Poren so nicht verstopft werden. Dadurch besitzen diese Filter sehr gute Durchflussleistungen.

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 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, so dass sehr gleichförmige Poren entstehen (● Abb. 2.22). Der Porenanteil liegt bei diesen Membranen nur bei etwa 10 %. Höhere Porenanteile



● Abb. 2.20 Gereckte Polytetrafluorethylenmembran (Emflon[®], Fa. Pall)



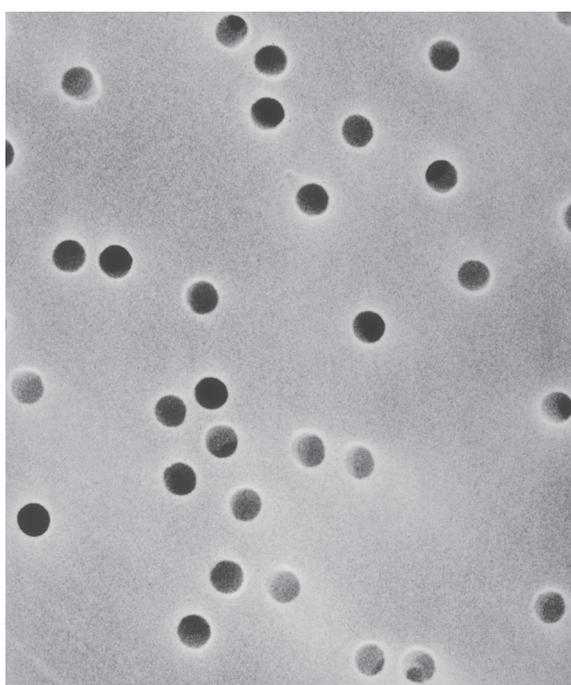
● Abb. 2.21 Polypropylenmikrofadenmembran (HDC[®], Fa. Pall)

würden eine dichtere Bestrahlung erfordern, wodurch es zur Ausbildung von Mehrfachporen kommen kann. Kernspurmembranfilter sind reine Oberflächenfilter und haben in der industriellen Produktion auf Grund ihrer Verstopfungsgefahr und geringen Durchflussleistung praktisch keine Bedeutung. Ihre enge Porengrößenverteilung hat in der Partikel- und mikrobiologischen Analytik zu großer Verbreitung geführt.

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 Filterkerzen. 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 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. Gewebeunterlagen verringern die Auflagefläche der Membranfilter beträchtlich und vergrößern somit den Durchsatz.



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

■ Tab. 2.5 Mikrofadenmembranen

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



● Abb. 2.23 Filterscheibenhalter



● Abb. 2.24 Filtration kleiner Chargen mittels Spritzenvorsatzfilter

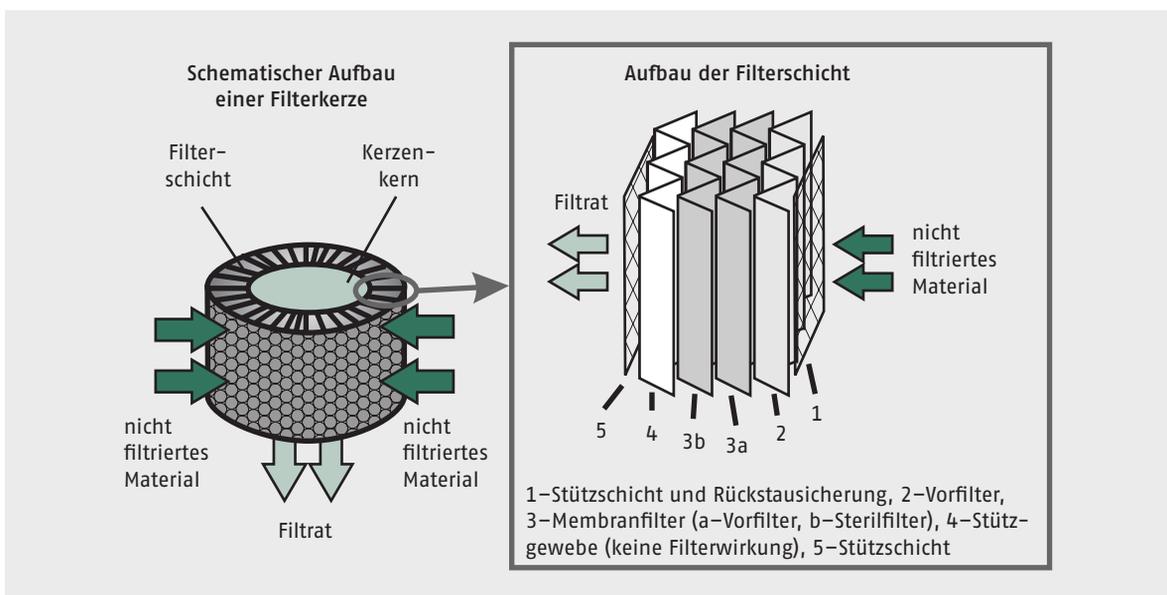
Filterkerzen

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 bis 1,6 m². 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.

Diese Filterkerzen gestatten je nach Betriebsbedingungen Durchflussleistungen von einigen m³/h. Für



● Abb. 2.25 Gefaltete Filterkerze

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 bis 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.

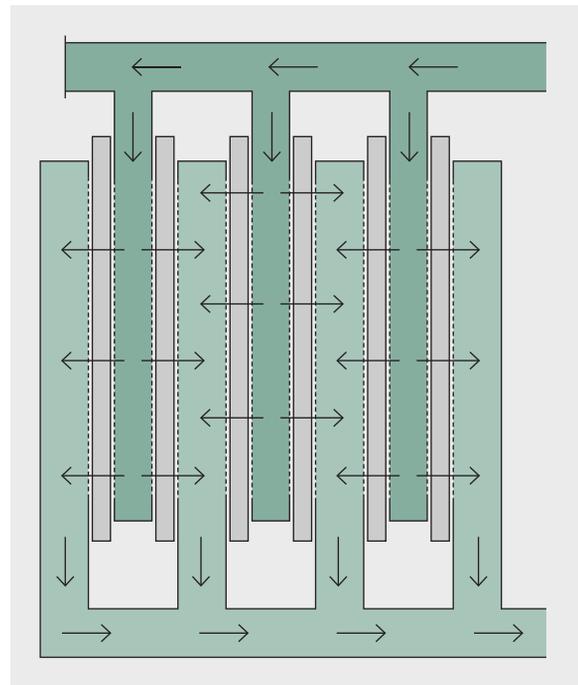
Filterschichten

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 auf Grund 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, so dass 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



● Abb. 2.26 Prinzip der Schichtenfiltration

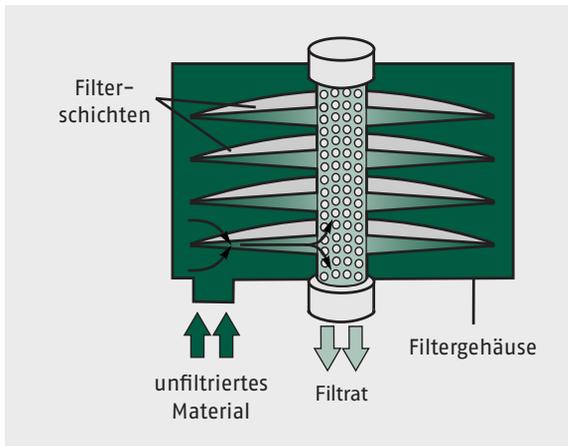
eingesetzt werden können. Ihr Einsatz bietet die Möglichkeit, die Filtermedien und die Filterfläche jederzeit sich ändernden Anforderungen anzupassen, so dass große Anlagen existieren, die mehrere Meter lang und entsprechend breit sind und die durch die oft verwendeten Stahlkonstruktionen erhebliches Gewicht haben.

Standard-Schichtenfilter bestehen aus einem Gestell mit einer variablen Zahl von Filterkammern in vertikaler Reihenanordnung, wobei sich Unfiltrat- und Filtratkammern 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 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.

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



● Abb. 2.27 Modulfilteraufbau

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

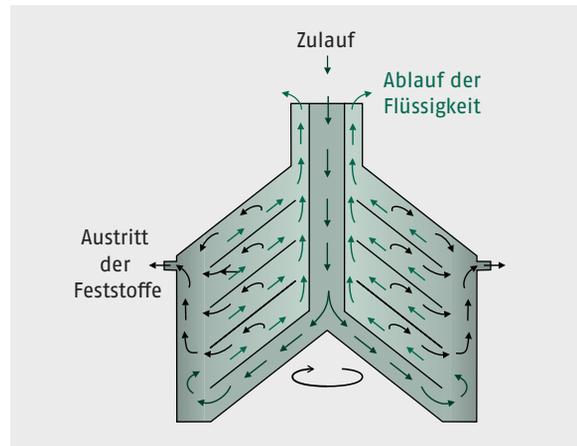
Für Trenaufgaben werden in der Industrie u. a. *Siebzentrifugen* (Filterzentrifugen) verwendet. Diese bestehen aus einer um eine Achse rotierenden Siebtrommel, die an der Innenseite mit einem Filter ausgekleidet ist. Die Trübe wird in das Innere der Trommel geleitet. Durch die Rotation schlagen sich 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 Entschlammung 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



● Abb. 2.28 Separator

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 Wasserdampfs. 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; Wärmestrom und Wasser wandern in die gleiche Richtung von der Heizfläche zur Gutoberfläche.

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 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, so dass 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

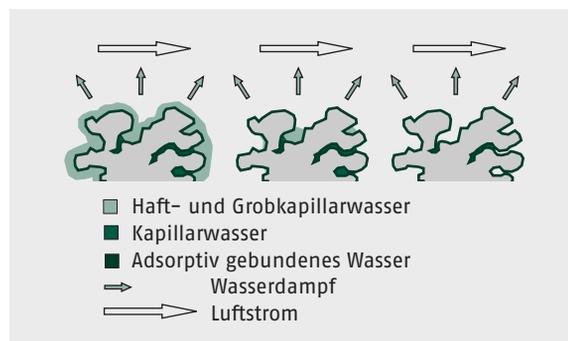


Abb. 2.29 Trocknungsverlauf am Beispiel eines Granulatkorns

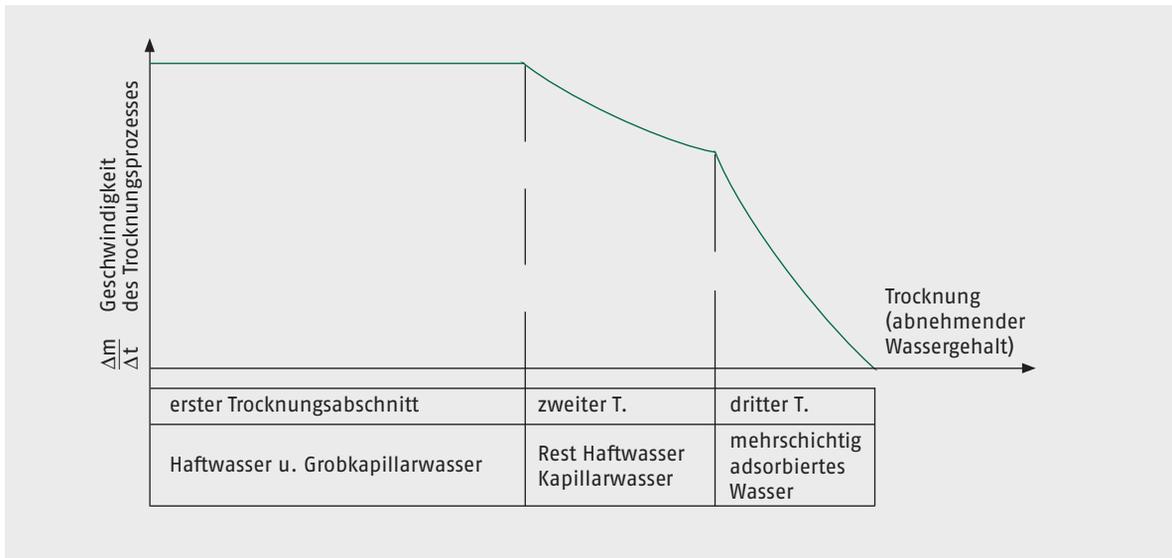
nicht hygroskopischen Stoffen neben dem oberflächlichen Haftwasser auch Wasser in kleineren Kapillaren binden. Beim Trocknen hygroskopischer Güter werden mehrere charakteristische Trocknungsschritte beobachtet. Zunächst erfolgt die Abtrocknung des nur lose gebundenen Haftwassers mit relativ konstanter 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

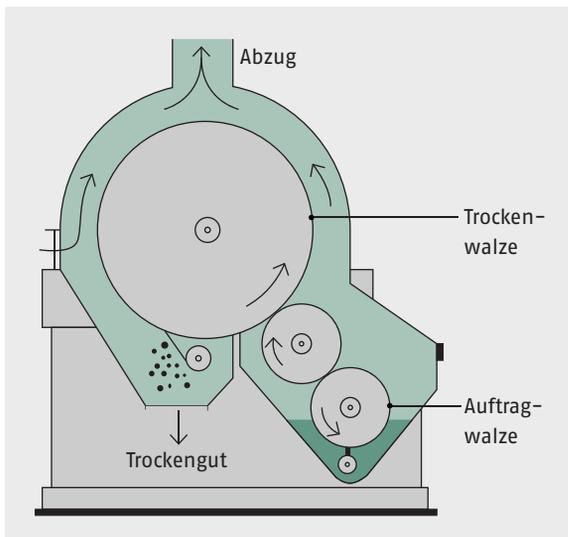
Die Wahl des Trocknungsverfahrens hängt vom Zustand, von der Menge und von den physikalisch-chemischen Eigenschaften des zu trocknenden Materials (dünn-/dickflüssig, pastenartig, fest) ab.

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



• Abb. 2.30 Trocknungsdiagramm



• Abb. 2.31 Feinschichtwalzentrockner

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 ausgebreitete 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 Trocknungsgutes 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.

Wirbelschichttrocknung

Bei der Wirbelschichttrocknung wird feuchtes körniges Gut (Korngröße 0,01 bis 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 Ausstrag und Abscheidung im Filter des Geräts bei zu starker Strömungsgeschwindigkeit der Trocknungsluft.

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 mit Hilfe 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, so dass die Absorption der Infrarotstrahlen in der gesamten zu trocknenden Schicht erfolgt.

Mikrowellentrocknung

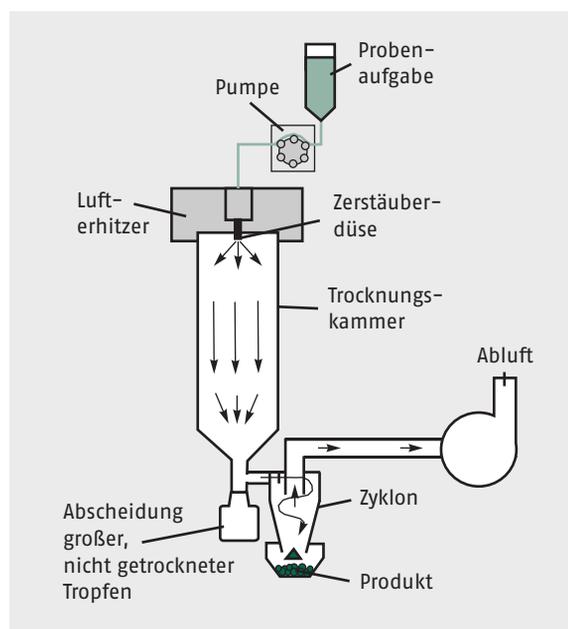
Beim Mikrowellentrockner regen die Mikrowellen ($\lambda \approx 12 \text{ cm}$) hauptsächlich die Wassermoleküle zum Schwingen an. Die dabei entstehende Wärme lässt das Wasser verdampfen. Unterstützt wird der Verdampfungsprozess durch ein anliegendes Vakuum, welches den Siedepunkt des Wassers gegenüber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

Sprühtrocknung (Zerstäubungstrocknung)

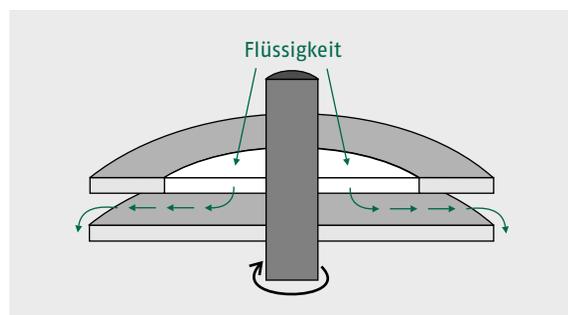
Eine besonders schnelle Trocknung flüssiger Güter lässt sich in Sprühtürmen erzielen (● Abb. 2.32). Durch Versprühen fließfähiger Lösungen oder Dispersionen zu feinen Tröpfchen im Heißluftstrom trocknet das Gut auf Grund der hohen Oberflächenvergrößerung in Bruchteilen einer Sekunde zu einem feinen Pulver.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

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 zerreißt (● Abb. 2.33).

Zerstäuberdüsen. Bei *Einstoffdüsen* wird die Flüssigkeit mit hohem Druck durch ein enges Lumen gepresst und in einer Drallkammer in eine spiralförmige Bewegung versetzt. Beim Austritt aus der Düsenöffnung zerreißt der Flüssigkeitsfilm in kleine Tröpfchen. Einstoffdüsen neigen auf Grund ihres geringen Durchmessers zu Verstopfungen und eignen sich daher weni-



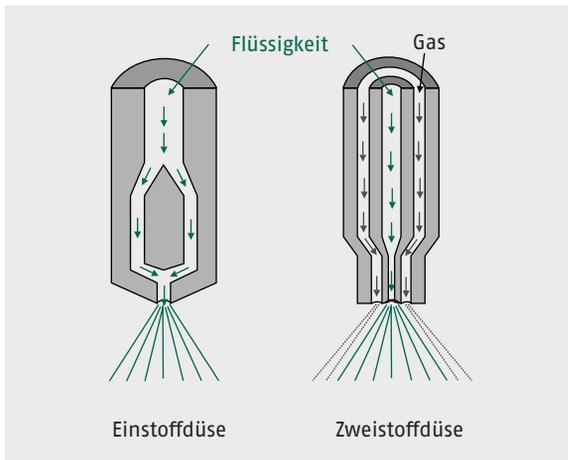
● Abb. 2.32 Sprühtrockner



● Abb. 2.33 Zerstäuberscheibe

ger 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 einer dieser Öffnungen 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 *Gleichstromtrocknung* wird die Trocknungsluft in Sprühtichtung geführt. Das wärmste Gas trifft auf die flüssigkeitsreichsten Tröpfchen, die durch die frei werdende 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 Verweilzeit etwas verlängert werden. Wird die Trocknungsluft ent-



● Abb. 2.34 Einstoff- und Zweistoffdüse

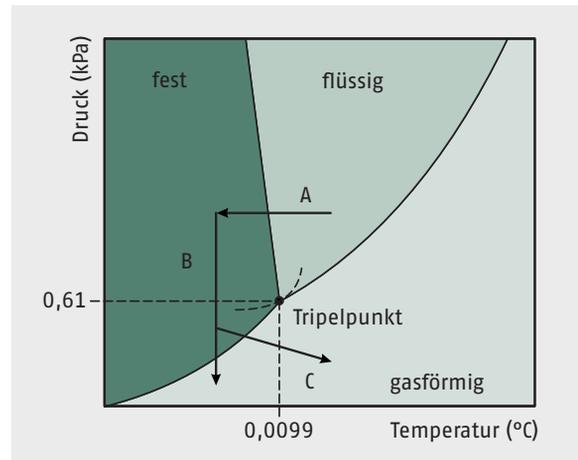
gegengesetzt zur Sprühhichtung geführt, spricht man von *Gegenstromtrocknung*. Die Tröpfchen verbleiben länger im Luftstrom, allerdings trifft die wärmste Trocknungsluft auf die schon getrockneten Partikel, so dass die Wärmebelastung des Gutes höher als bei der Gleichstromtrocknung ist. Sehr feine Tropfen können mit dem Gasstrom wieder hochgetragen werden und durch Flüssigkeitsanlagerung wachsen, so dass 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 Trockenschäumcharakter der Partikel fördert ihre schnelle Auflösung. Die Sprühtrocknung wird auch zur Mikroverkapselung von ätherischen Ölen und oxidationsempfindlichen Verbindungen, z. B. Vitaminen, eingesetzt.

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



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

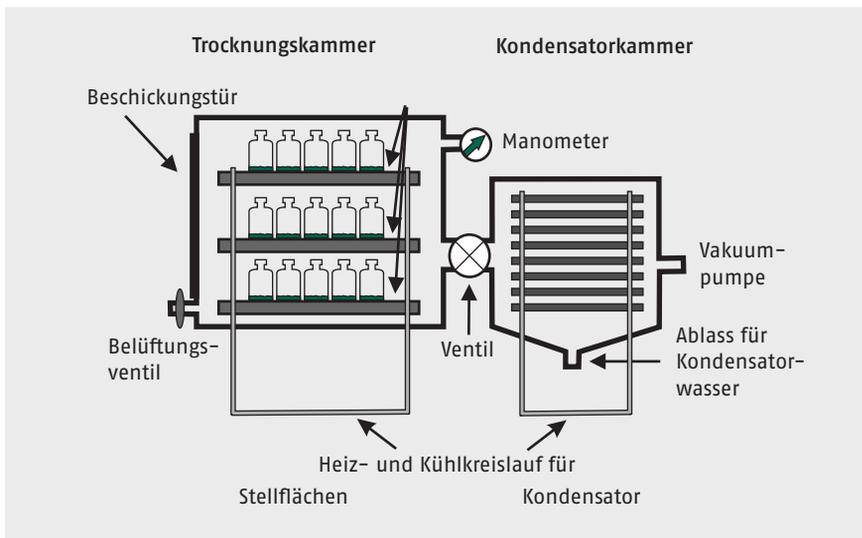
der Sättigungsdampfdruck; der entstehende Dampf muss also ständig durch Abpumpen und/oder Kondensation aus dem System entfernt werden.

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. 2.35):

- 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 bei der Trocknung als auch beim späteren Wiederauflösen des Trocknungsgutes), so dass 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°C und -30°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 Salz-



● Abb. 2.36 Gefrier-trockner

konzentrationen oder das Ausfallen von Puffersalzen) vermindert werden (Kryoprotektion). In jedem Fall muss durch Wahl der Einfrierbedingungen eine vollständige Verfestigung des Trocknungsgutes 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 Trocknungsgutes 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 Trocknungsgutes sollte möglichst klein sein, um einen ausreichenden Transport des sublimierenden Wassers aus den tieferen Schichten des Gutes zu gewährleisten.

Die *Sekundärtrocknung* dient der Entfernung von am Gut anhaftender Restfeuchte. Das Produkt wird dabei bei erhöhter Temperatur (z. B. 20 °C) im Vakuum nachgetrocknet.

Für die Herstellung parenteraler Produkte muss die Gefrier-trocknung unter aseptischen Bedingungen durchgeführt werden. Eine Endsterilisation ist i. d. R. nicht möglich. Die Beschickung der Gefrier-trocknungsanlage 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.

9 Tabletten

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) und die sich hiervon ableitenden Typen heute zweifelsfrei die größte Bedeutung. Altherwürdige Arzneiformen zur peroralen Einnahme, wie Pillen, Kügelchen, Boli und Pastillen, können als Vorläufer angesehen werden. Die stürmische Entwicklung, die die Arzneiform Tablette nahm, beginnt 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 gestatten.

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, gut zu verpacken, zu transportieren und zu lagern (gute Haltbarkeit der Wirkstoffe in der Arzneiform). Sie lassen sich leicht einnehmen.

Der Name Tablette leitet sich von „tabuletta“ = Brettchen, Täfelchen ab. Einige Arzneibücher, darunter die Ph. Eur., bezeichnen die Tabletten als Compressi (compressere = zusammenpressen), auch als Komprimat, 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 entsprechenden 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.

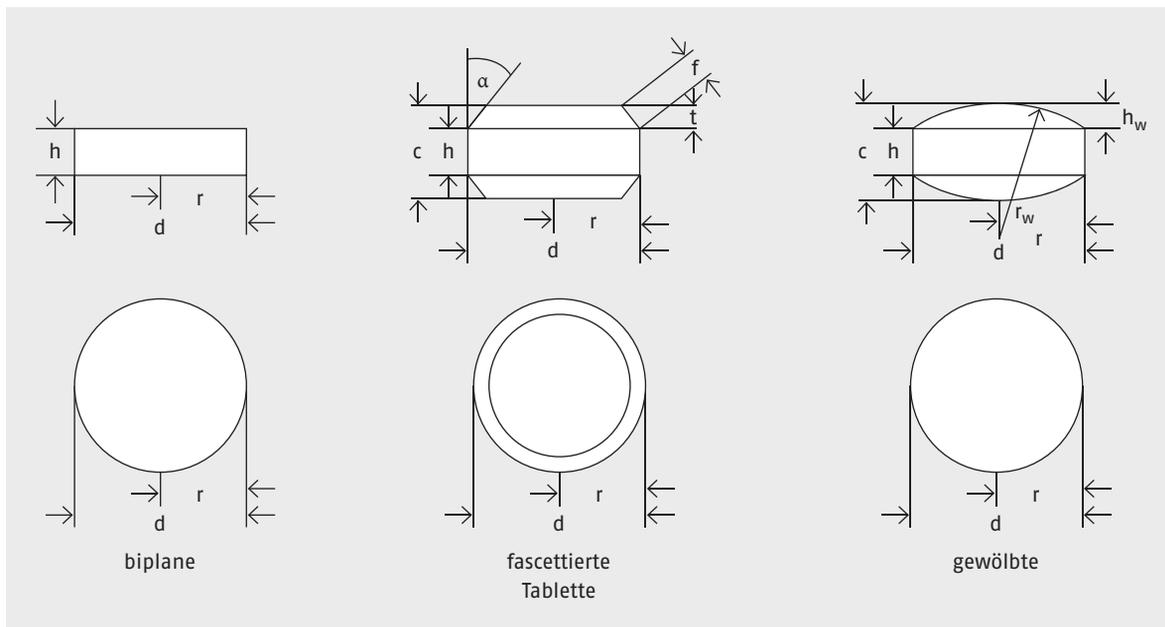
9.2 Hilfsstoffe zur Tablettierung

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 Komprimierung 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 sein oder gut verdaut werden können. Eingesetzt werden insbesondere *Stärken* (Mais-, Kartoffel- und Weizenstärke) und



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

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* (Cellosize®) und *Methylcellulose* (Methocel®). Ein typisches Trockenbindemittel ist z. B. *mikrokristalline Cellulose* (Avicel®, Emcocel®, Vivacel®). *Polyethylenglycole* (Molekülmasse 4000–6000) verfügen über gute Bindemittelleigenschaften, 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, so dass diese besser aus dem Füllschuh in die Matrize fließen kann. Somit verbessern Fließregulierungsmittel (►Kap. 5.2.5) die Dosiergenauigkeit. Als Fließregulierungsmittel kommt insbesondere *hochdisperses Siliciumdioxid* (Aerosil®) in einer Konzentration von 0,05–0,5 % zum Einsatz. Die Wirkung von Fließregulierungsmitteln kann durch drei Mechanismen erklärt werden:

- vermittelt Adhäsion des Fließregulierungsmittels an das 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 Tablettiergutes durch den Zusatz von Fließregulierungsmitteln gelöst werden. Klebt ein Granulat im Trichter oder Füllschuh auf Grund zu hoher Granulat- bzw. Pulverfeuchtigkeit, so muss nachgetrocknet werden. Durch Klimatisierung kann auch die Luftfeuchtigkeit reduziert werden.

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

Tablettenart	Charakteristika	Kommentar/Anforderungen an den Zerfall
Nicht überzogene Tabletten	Einfache oder mehrschichtige Tabletten, keine spezifische Beeinflussung der Wirkstofffreisetzung durch die verwendeten Hilfsstoffe	Rascher 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	Nicht überzogene Tabletten, die in Kontakt mit Wasser rasch CO ₂ 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	Nicht überzogene oder Filmtabletten Einnahme nach Auflösen/Dispergieren in Wasser	Rascher Zerfall innerhalb von 3 min, ergeben eine klare oder opaleszierende Lösung oder eine homogene Dispersion
Schmelztabletten	Nicht überzogene 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 nicht überzogene 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), Tabletten mit Retardüberzügen dürfen nicht geteilt werden, 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 2 h, rascher Zerfall in Phosphatpuffer pH 6,8 innerhalb von 60 min, magensaftresistente Filmtabletten dürfen nicht geteilt werden
Tabletten zur Anwendung in der Mundhöhle	Normalerweise nicht überzogene Tabletten zur Anwendung in der Mundhöhle, <i>Lutschtabletten und Pastillen</i> : feste, einzeldosierte Zubereitungen zum Lutschen, um einen lokale oder systemischen Effekt zu erzielen, <i>Sublingual- und Buccaltabletten</i> : 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

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 Baumwollsaamenöl = Sterotex®). 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 herabsetzen. 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 (Dochtwirkung), 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 Tablettenrezeptu-

ren geeignet ist, werden Calcium- bzw. Natriumalginat angeboten.

Ausgeprägte Quellfähigkeit sind *Natriumcarboxymethylcellulose* (Carmellose, Nymcel®) zuzuschreiben. Weitere Zerfallsmittel der Gruppe 1 sind *quervernetztes Polyvinylpyrrolidon* (Crospovidon, 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, so dass die Tabletten eine hohe Abriebbeständigkeit aufweisen.

Als Beispiel für die 2. Gruppe sei *Natriumhydrogencarbonat* angeführt. Tabletten mit einem derartigen Zusatz zerfallen infolge Kohlendioxidentwicklung im Magen (saure Reaktion) schnell. 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, so dass 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 erhoben 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 den Tablettentypen erforderlich, bei denen ein schneller Zerfall (bzw. Lösung) unerwünscht ist (Lutschtabletten, Bukkaltabletten, Implantationstabletten usw.). Neben *Saccharose*, *arabischem Gummi*, *Tragant* und *Dextrin* 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 jedoch 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 ungenügenden Festigkeitseigenschaften 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 verformen 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[®], Vivapur[®]) und *Cellulosepulver* (synonym: mikrofeine Cellulose, Elcema[®],

Rehocel[®]) 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[®]-Zusatz (0,5–1 %) erheblich verbessern. *Silizifizierte mikrokristalline Cellulose* (SMCC, ProSolv[®]) 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[®]) sowie hydrolysierte Stärken wie Dextran (Emdex[®]) und Maltodextrin (Maldex[®]).

Für die Direktkompression eignet sich weiterhin durch Sprühtrocknung gewonnene *Lactose* (Spherolac[®], Tabletose[®], SuperTab[®]) sowie tribasisches Calciumphosphat (TRI-TAB[®]). Copovidon, ein Co-Polymer aus Polyvinylpyrrolidon und Vinylacetat (Kollidon VA64[®]) 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[®] 100* (75 % Lactose und 25 % mikrokristalline Cellulose), *StarLac[®]* (85 % Lactose und 15 % Maisstärke) sowie *Ludipress LCE[®]* (96,5 % Lactose und 3,5 % Povidon). *Ludipress[®]* stellt eine gemeinsam verarbeitete Mischung von drei Hilfsstoffen dar: Lactose, Povidon K30 und quervernetztes Povidone (Crosopovidone).

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 gröberer 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. Münzel und Akay definieren das Granulat Korn als 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 Granulat Korn 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 Dank der plastischen Verformung nun möglichen van-der-Waals-Kräfte 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),
- in Wasser gut zerfallen.

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

9.5 Komprimierung

9.5.1 Komprimiervorgang

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

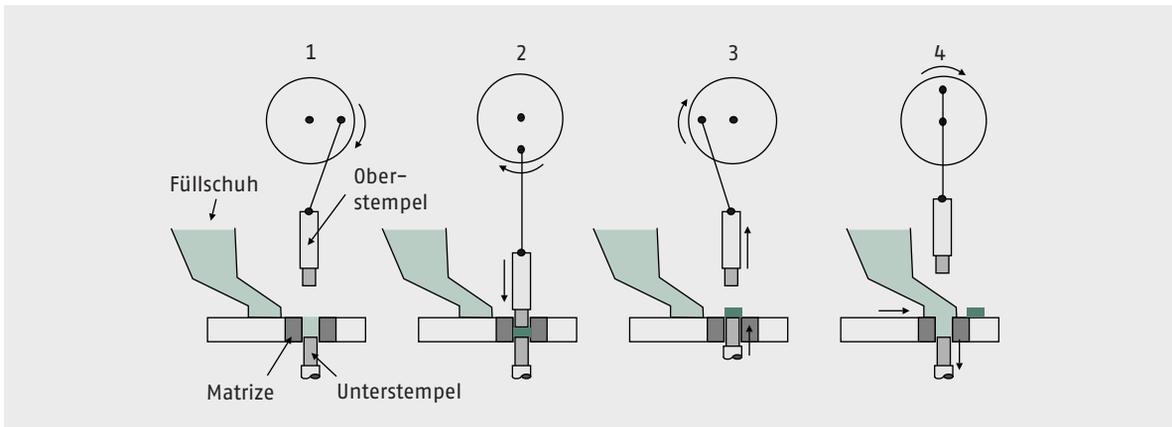
- Die *Matrize* nimmt das zu verpressende Pulver auf, wobei das zu verpressende Volumen durch die unterste Position des Unterstempels bestimmt wird.
- Der *Oberstempel* gleitet in die Matrize, schiebt das Pulver zusammen und presst die Tablette. Von seinem Pressdruck hängen Dicke, Festigkeit und Pressglanz 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, so dass 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 mit Hilfe 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.

- 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. 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, so dass 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 füllbe-

reite 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 Tablettenober- und -unterseite ist gleich. ● Abb. 9.3 gibt schematisch die Arbeitsweise eines Rundläufers wieder. Die Füllphase schließt mit einem 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.

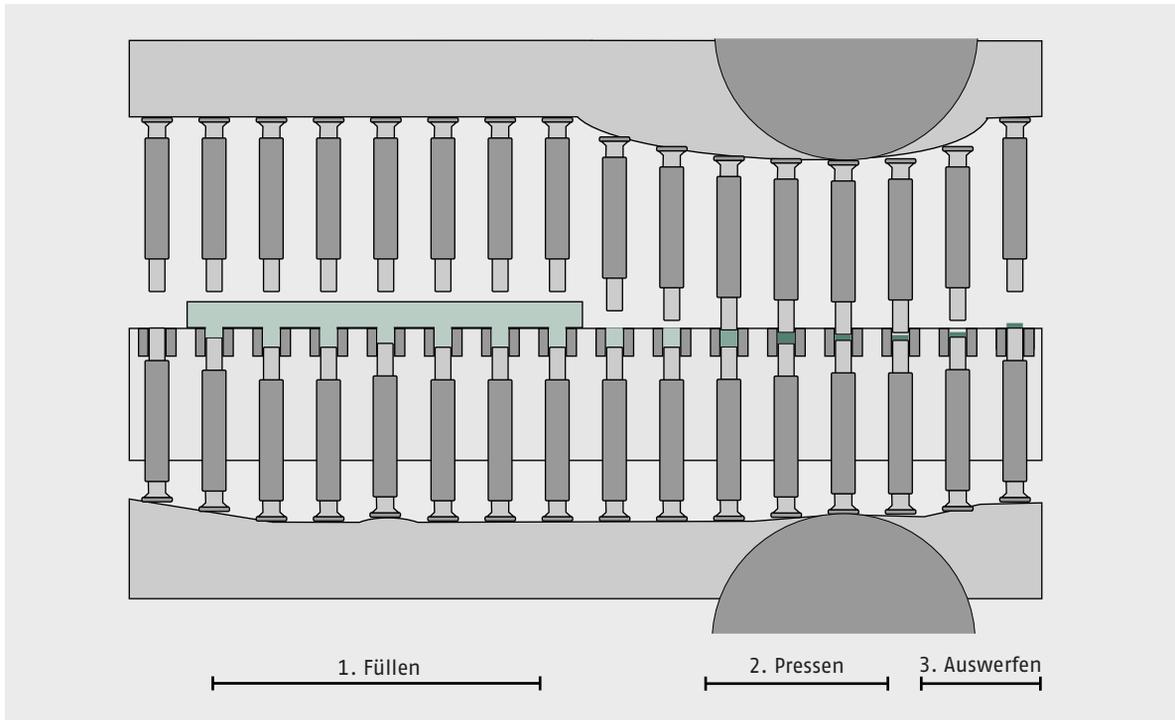
Bei Doppelrundläuferpressen mit zwei Pressstationen ist nur eine halbe Umdrehung der Matrizenscheibe für einen Arbeitsvorgang vorgesehen, bei der zweiten halben Umdrehung schließt sich ein neuer Arbeitsgang in gleicher Folge (Füllen, Komprimieren, Ausstoßen) an. Es existieren Rundläufer, die bis zu vier 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. So genannte Schnellläufer arbeiten nach dem gleichen Prinzip, erbringen aber wesentlich höhere Leistungen (über 100 000 Tabletten/h). Hochleistungsmaschinen erreichen bis zu 1 000 000 Tabletten/h.

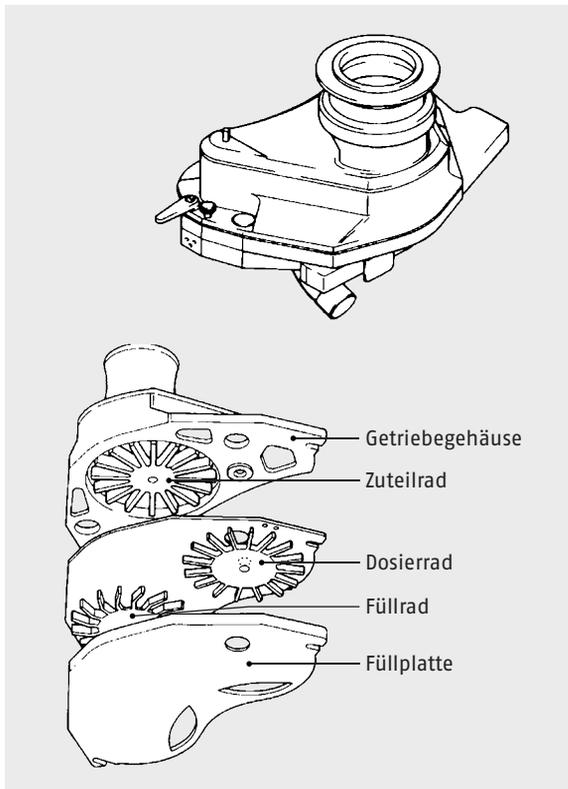
Der maximale Pressdruck von Tablettenpressen ist sehr unterschiedlich. Im Allgemeinen liegt er zwischen 500 und 1 000 MPa ($5 \cdot 10^8$ und $10 \cdot 10^8 \text{ N} \cdot \text{m}^{-2}$).

Spezielle Tablettiereinrichtungen

Vielfältige technische Verbesserungen an den Tablettenmaschinen erleichtern den Komprimiervorgang,



● Abb. 9.3 Arbeitsweise eines Rundläufers



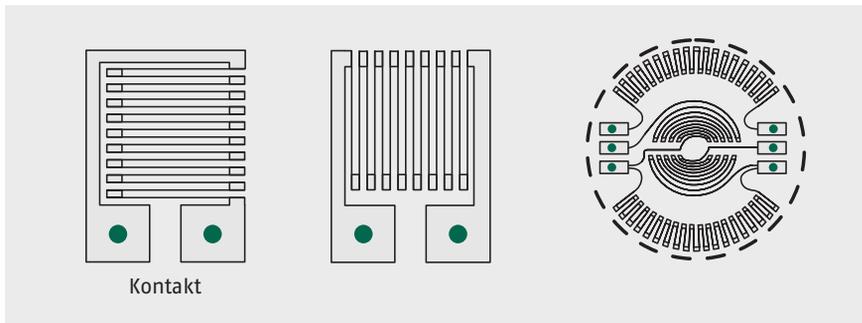
● Abb. 9.4 Rührflügelshuh

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. 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, so dass 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 Hererstellung ermöglichen und zugleich die Inprozesskontrolle durchführen. Derartige Geräte zeigen den Pressdruck mit den prozentualen Streuungen



● Abb. 9.5 Typen von Dehnungsmessstreifen

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:

- 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 Kraftauf-

nehmer können sowohl an bewegten (Stempelhalterung, Matrize) als auch unbewegten Teilen (Druckrolle, Ausstoßschiene, Abstreifarm) der Presse angebracht werden, wobei bei Messung an der Stempelhalterung die größte Empfindlichkeit erreicht wird.

Dehnungsmessstreifen

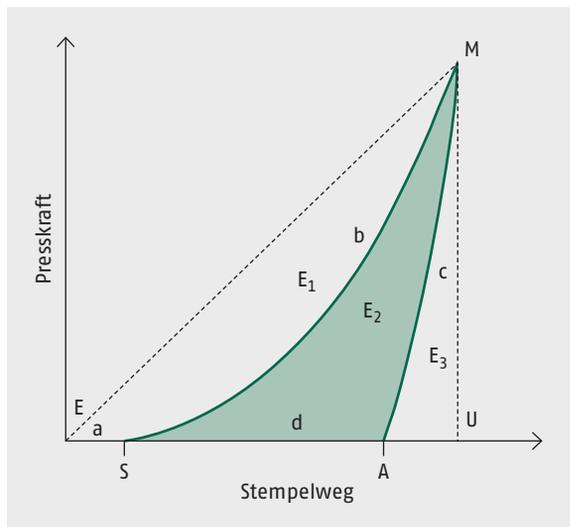
Dehnungsmessstreifen (DMS) sind Polymerfolien mit einer mäanderförmigen metallischen Leiterbahn. Die DMS werden in Richtung der Kraft auf belastete Maschinenteile mit Spezialklebern aufgeklebt. Da eine anliegende Kraft eine direkt proportionale Stauchung bzw. Dehnung dieser Maschinenteile hervorruft, 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. Piezokristalle 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.



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

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 Feststoffes 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 *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 Tablettiervorganges ist es, so viel Energie aufzubringen, dass die elastische Verformbarkeit des Tablettiergutes überwunden wird, sich das Material somit plastisch verformt, aber das Komprimat nicht durch Fragmentierung wieder in die einzelnen Kompo-

nenten zerlegt wird oder bei spröden Substanzen nach Überschreiten des elastischen Verformungsbereichs Spröddbruch 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 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 Granulatkörner 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).

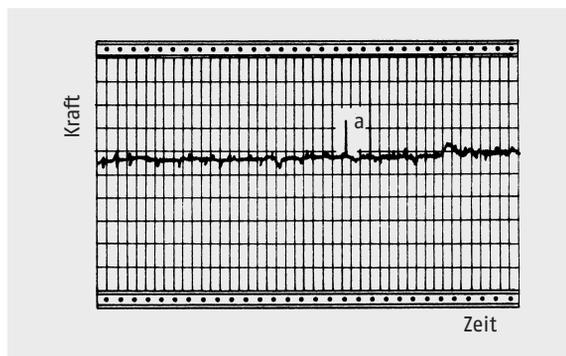
Aus obiger Betrachtung geht hervor, dass nicht nur der Maximaldruck, sondern der Druck- und Zeitverlauf die Qualität einer Verpressung bestimmen. Besonders kritisch sind die Restspannungen von elastisch verformten Stoffen, die z. B. zum Deckeln der Tablette führen können.

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

Zur Beurteilung der Presseeigenschaft 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 gegen-



 **Abb. 9.7** Registrierung der Maximalkräfte zur Dosierungskontrolle bei Rundläufern mit einem Schnellschreiber (a = starke Dosisabweichung).

über dem Ausgangsmaterial, die zwischen 5 bis max. 20 K liegen.

Ein wesentlicher Faktor, der die Tablettierung beeinflussen kann, ist die *Matrizenwandreibung*. Auf Grund 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 Kompressionkraft zu Veränderungen in der Kristallstruktur des Wirkstoffes führten und somit zu einer Verbesserung der Auflösungsgeschwindigkeit und Resorption des Wirkstoffes.

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

23 Inhalanda, Aerosole

23.1 Inhalanda

Schon die Priesterin Pythia des Orakels von Delphi (800 v. Chr.) atmete 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 in Tröpfchenform 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.

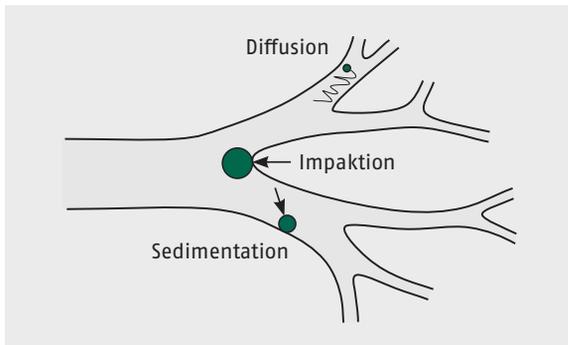
23.2 Aerosole

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 mit Hilfe 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.



● Abb. 23.1 Depositionsmechanismen

Ablagerungsmechanismen

Folgende Ablagerungsmechanismen werden unterschieden (● Abb. 23.1):

Impaktion (Prallabscheidung). Abscheidung der großen und schnellen Partikel, die den Richtungsänderungen des Luftstromes nicht folgen, sondern sich auf Grund ihrer Trägheit und der einwirkenden Zentrifugalkräfte geradlinig fortbewegen. Dadurch kommt es zu einer Abscheidung an Gabelungen oder Verengungen. Partikel über $10\ \mu\text{m}$ 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 $> 30\ \mu\text{m}$ 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 $0,5\text{--}5\ \mu\text{m}$.

Sedimentation. Partikel im Größenbereich von $1\text{--}5\ \mu\text{m}$ 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.

Diffusion. Aerosolpartikel unter $0,5\ \mu\text{m}$ werden durch die Stöße der Gasmoleküle bewegt (Brown'sche 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 $< 1\ \mu\text{m}$ 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.

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,
- Verneblung von in Wasser gelösten Wirkstoffen und
- Trockenzerstäubung von pulverförmigen Wirkstoffen.

Die Zerteilung des Wirkstoffes 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 nur untergeordnete 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.

Verneblung 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 pulver-

förmige Wirkstoffe durch die Inhalation freigesetzt und dispergiert. Seit neuestem befindet sich auch ein Trockeninhalator (Maghaler[®]) 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 Verneblungen und Zerstäubungen von Flüssigkeiten, Emulsionen und Suspensionen zu erzielen. Die Dosieraerosole 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, die 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 herausgedrückt. Dabei verdampft das Lösungsmittel explosionsartig, und der Wirkstoff wird dispergiert. Die Aerosolwolke verlässt das Ventil mit einer sehr hohen Anfangsgeschwindigkeit (30–50 m/s) und besteht aus Treibmitteltröpfchen und Wirkstoffpartikeln, die von Treibmittel umgeben sind. Diese Primärpartikel haben einen großen Durchmesser (30–50 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 Patientengruppe, 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 β_2 -Mimetika oder Anticholinergika eingesetzt. Die antiinflammatorische Therapie bei Asthma bronchiale wird durch inhalierbare Steroide, wie Beclometason und Budenosid, 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, Cellulose-derivate) 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 ist zur Anwendung in Körperhöhlen bestimmt, z. B. zur Behandlung der Mundhöhle und des Rachens (Infektionen), des Rektums (Juckreiz, Hämorrhoiden) und zur intravaginalen Anwendungen (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 (eingebraute 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 zu kompensieren. Im Übrigen ist eine Plastikummhüllung als Schutz gegen die bei einer Berstung auftretenden Splitter unerlässlich.

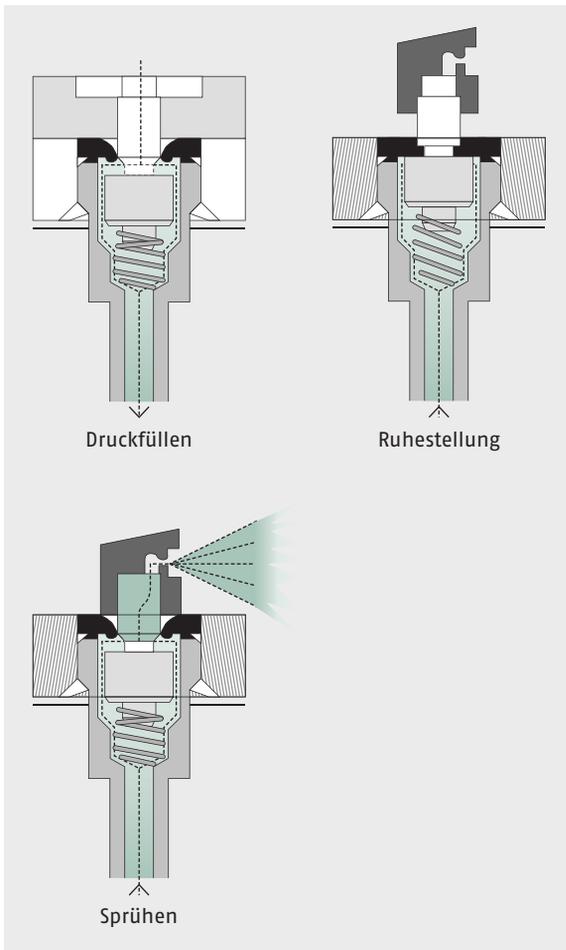
Kunststoffe haben sich als Behältnismaterial bisher nicht durchsetzen können. Voraussetzung ist, dass sowohl Druckbeständigkeit, Undurchlässigkeit gegenüber Gasen und Flüssigkeiten als auch Temperaturstabilität gewährleistet sind.

Man unterscheidet ein-, zwei- und dreiteilige Dosen. Bei dreiteiligen Dosen wird das Blech zylindrisch zusammengerollt und überlappend zusammengesweißt 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. 23.2). 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®, Niederdruckpolyethylen), für die in vielen Systemen vorhandene Feder rostfreier Stahl. Durch Betätigung des Ventils mittels Fingerdruck wird ein Kanal freigegeben, so dass 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.

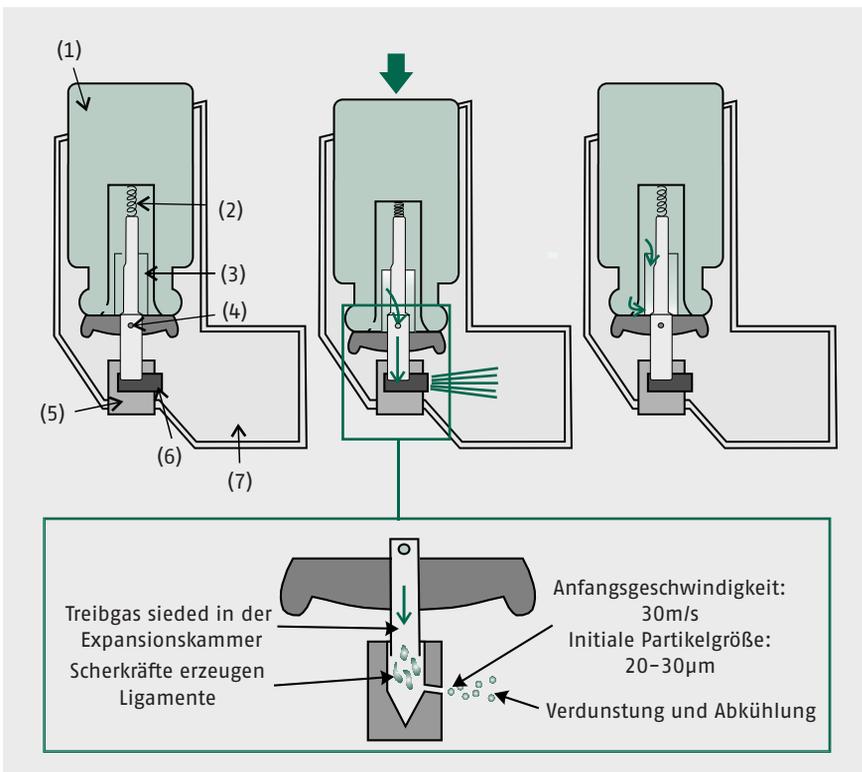
Bei der Applikation von Wirkstoffen soll oftmals eine bestimmte Dosierung gewährleistet sein. Hierzu sind Spezialventile erforderlich, die eine Dosierkammer besitzen und damit pro Sprühstoß die Dosis in dieser Kammer abgeben. In ● Abb. 23.3 ist eine von mehreren



• Abb. 23.2 Ventilsystem

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 Ruheposition. Beim Auslösen des Sprühstoßes (durch 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 Ruheposition 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 sieden, 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. 23.3).



• Abb. 23.3 Dosierventilsystem

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.

Atemzugsausgelöste 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 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 die notwendige Atemfrequenz erreicht ist. 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 cm^3/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 Distickstoffdioxid Verwendung.

Molekularer Stickstoff (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

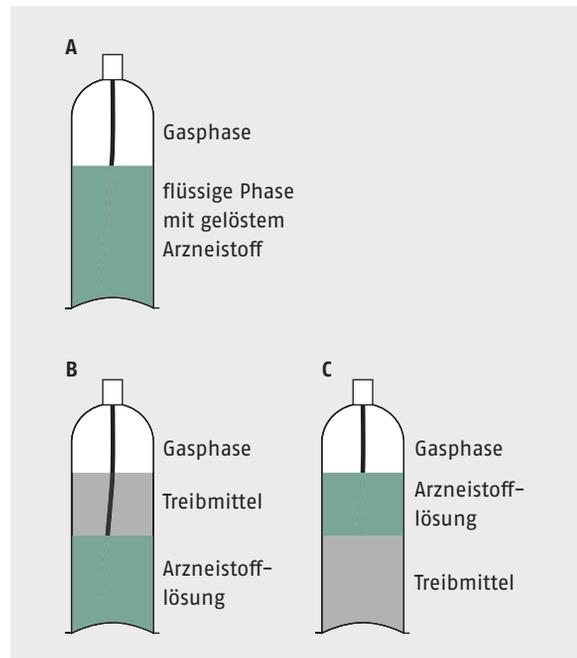
Hierunter sind Flüssigkeiten mit sehr tiefem Siedepunkt zu verstehen, die bei Zimmertemperatur gasförmig, im Aerosolbehältnis infolge der vorliegenden Druckverhältnisse teilweise verflüssigt sind. Es besteht zwischen Flüssigkeit und Gas, die nebeneinander in der Dose vorliegen, ein Gleichgewicht. Entweicht durch einen Sprühstoß Gas, so wird dieses durch Phasenübergang von flüssig zu gasförmig wieder ergänzt. Die Anwendung solcher Verbindungen (Hydrofluorkohlenwasserstoffe, niedere 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, so dass z. B. CO_2 mit einer Kritischen Temperatur von 31°C deshalb als verflüssigtes Gas nicht zu gebrauchen ist.

Niederkettige Kohlenwasserstoffe. n-Propan (Sdp. -42°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 bewahren sich jedoch in Mischung mit fluoridierten 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 noch in Ausnahmefällen (per Ausnahmegenehmigung) verwendet. Dies trifft vor allem auf pädiatrische Anwendungen (Kinder bis 4 Jahren) zu. 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 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 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



• Abb. 23.4 Zwei- und Dreiphasenaerosol

Treibhauseffekt. Ihre physikochemischen Eigenschaften unterscheiden sich von denen der FCKW, so dass die Umstellung der Produkte intensive Entwicklungsarbeiten, besonders an den Ventilsystemen erfordert. Als Treibmittel kommen heute die Hydrofluorkohlenwasserstoffe (HFKW) Afluran (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 %) zugesetzt werden. Bei Wirkstoffsuspensionen werden außerdem Hilfsstoffe wie Ölsäure, Sorbitantriöleat 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. 23.4A). 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 erfolgt 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. 23.4C). In diesem Falle darf das Steigrohr nicht bis zum Boden der Sprühdose geführt sein. Leichtere Kohlenwasserstoffe befinden sich oberhalb der Wirkstofflösung (● Abb. 23.4B). 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 <30–40 µm 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 µm) der Feststoffgehalt steigern.

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

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.

Mit Hilfe 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.

Beim Öffnen des Ventils übt das Treibgas auf den Beutel einen Druck aus, der 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, so dass 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 Pulvererosolen 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 Suspension.

Düsenvernebler. Seit längerer Zeit finden zur Zerteilung von Lösungen einfache Geräte Verwendung, bei denen ein kräftiger Luftstrom über die Öffnung eines Kapillarröhrchens geleitet wird, durch das die Lösung gesaugt wird (Prinzip Parfümzerstäuber). Bei Handzerstäubern aus Glas (Nebulisator) wird der Luftstrom durch Zusammendrücken eines Gummiballs oder durch Pumpen (Pumpzerstäuber) erzeugt. Neuere stationäre Geräte zur Aerosoltherapie sind mit Druckluft arbeitende Vernebler, die einen Anteil von über 50 % im optimalen Größenbereich (1–5 μm) erzeugen können. Druckluft wird über eine Düse beschleunigt und reißt Wirkstofflösung durch Kapillaren mit (Bernoulli-Effekt), die dabei dispergiert wird. Eine hinter der Düse befindliche Prallplatte dient zusätzlich der Zerkleinerung. 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 Wechselfrequenz 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.

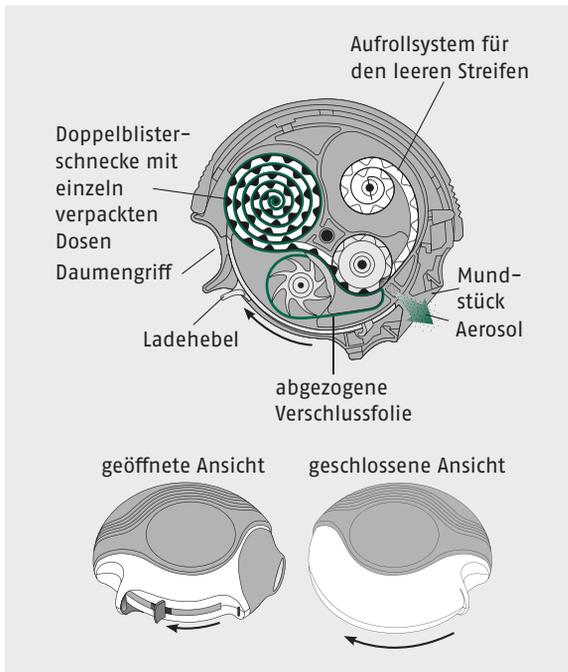
Einstoffdüsenvernebler. Dieses System (Respimat[®] Softhaler) kommt völlig ohne Energiequelle oder Luftstrom aus. Durch Drehen des Gehäuseunterteils wird eine Feder stark gespannt, die dann einen Druck von 250 bar aufbauen kann. Ein Kapillarrohr leitet die Arzneistofflösung von der wechselbaren Kartusche (4 ml) in die Dosierkammer (15 μl). 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 μm) 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

Allgemeines

Pulverinhalatoren setzen das Aerosol durch den Inhalationsvorgang frei, wobei die Energie für die Dispergierung durch den inspiratorischen Fluss gewonnen wird. Diese Art der Aerosolherstellung 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:

- 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.



● Abb. 23.5 Der Diskus® (Glaxo Wellcome GmbH & Co, Hamburg)

Verbesserungen der Dosierung können durch folgende Schritte erreicht werden:

- **Interaktive Pulvermischungen** enthalten einen inerten, wesentlich größeren Trägerstoff, an den sich der mikronisierte Wirkstoff anlagert. Dadurch werden die Anziehungskräfte der mikronisierten Partikel untereinander durch wesentlich schwächere Bindungen zum Träger ersetzt. Während der Inhalation verbleibt der Träger im Mund-Rachenraum, der Wirkstoff löst sich ab und gelangt in den gewünschten Teil des Respirationstrakts. Als geeigneter Hilfsstoff gilt α -Lactose-Monohydrat, dessen Kristalle eine glatte Oberfläche besitzen. β -Lactose hingegen hat eine strukturierte Oberfläche; deshalb werden hier die adhärenen Wirkstoffpartikel schlechter beim Flug von der Düse in den Rachenraum freigesetzt.
- **Kontrollierte Agglomeration** überführt den mikronisierten Wirkstoff in größere Einheiten, die nicht zur Agglomeration neigen und während der Dosierung in die ursprüngliche Größe zerfallen (Turbohaler®, Astra Zeneca, ● Abb. 23.5).

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

Einzelosissysteme

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®) oder Verwirbelungskanäle. 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.

Einzelosierte Mehrdosensysteme

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

Einmalsysteme. Der Pulverinhalator Diskus (● Abb. 23.5) 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. 23.6).

Eine der neueren Entwicklungen ist der MAGhaler®. Er wird bestückt mit einer Ringtablette, in der die Wirksubstanz (Budesonid oder Salbutamol, Respicort® oder Salmudin® MAGtab®) mit dem Trägerstoff Lactose hochkomprimiert verpresst ist. Wird das Gerät ausgelöst, schneidet eine gehärtete Keramikfräse eine definierte Menge an der Oberfläche dieser Tablette ab. Diese nun wieder pulverisierte Dosis kann mittels den beschriebenen Geräteprinzipien inhaliert werden.

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. Behälter, 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. γ -Strahlen). Bei der Wahl der Methode ist die Art der Dichtungen und der Schutzhüllenmaterialien sowie der Resistenzgrad des Lackes und des Wirkstoffs zu berücksichtigen.

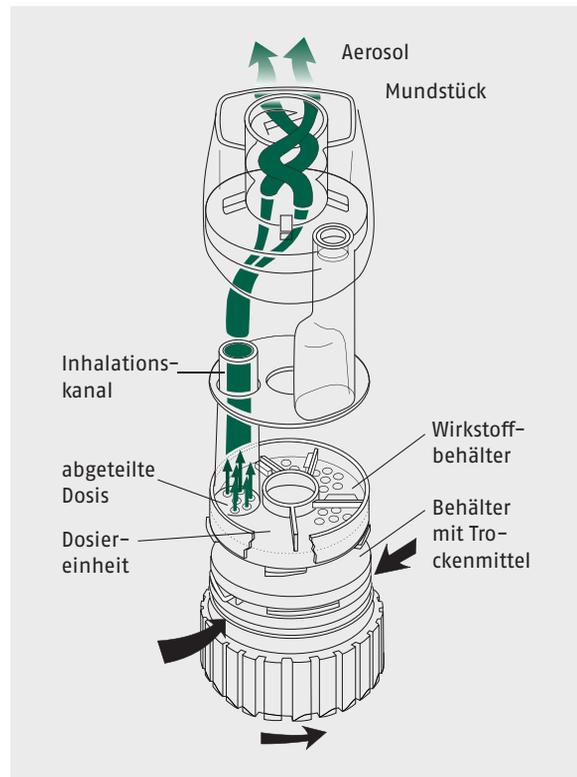
23.2.9 Prüfungen und gesetzliche Bestimmungen

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 der Bohrung, Formbeständigkeit, Funktionstüchtigkeit, Dichtigkeit) untersucht. Bei der Stabilität des Wirkstoffes ist bei MDI besonders zu beachten, dass die FCKW und HFA eine sehr gute Löslichkeit für O_2 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



● Abb. 23.6 Der Turbohaler (Astra Zeneca)

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 Zerstellungsprodukte).

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. 3.22), da hier in gewissem Rahmen die Physiologie der Atemwege simuliert wird.