

**Screeningmethoden und Vorhersagemodelle zur
membrankontrollierten Freisetzung
pH-abhängig schwerlöslicher Wirkstoffe aus
multipartikulären peroralen Arzneiformen**

Dissertation

der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der Eberhard Karls Universität Tübingen

zur Erlangung des Grades eines

Doktors der Naturwissenschaften

(Dr. rer. nat.)

vorgelegt von

Ulrich Heigoldt

aus Schwäbisch Hall

Tübingen

2010

Tag der mündlichen Prüfung

11. November 2010

Dekan

Prof. Dr. Wolfgang Rosenstiel

1. Berichterstatter

PD Dr. Karl G. Wagner

2. Berichterstatter

Prof. Dr. Rolf Daniels

Die vorliegende Arbeit entstand unter der Leitung von

Herrn PD Dr. Karl Gerhard Wagner

in Kooperation mit dem Lehrstuhl für Pharmazeutische Technologie der Eberhard Karls Universität Tübingen unter Co-Betreuung durch Herrn Prof. Dr. Rolf Daniels. Der praktische Teil der Arbeit wurde in der Abteilung für Pharmazeutische Forschung & Entwicklung der Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG in Biberach angefertigt.

Meinem verehrten Doktorvater, Herrn PD Dr. Karl Gerhard Wagner, danke ich für die Bereitstellung des interessanten Themas und die Möglichkeit, die Arbeit unter seiner Leitung in Biberach durchführen zu können. Seine ständige Hilfs- und Diskussionsbereitschaft, die Möglichkeit an Kongressen und Seminaren aktiv teilnehmen zu können, sowie die Schaffung optimaler Arbeitsbedingungen haben wesentlich zum Gelingen der Arbeit beigetragen. Mit seinem persönlichen Engagement hat er mich stets befördert und meine Arbeit unterstützt.

Herrn Prof. Dr. Rolf Daniels danke ich für die Bereitschaft zur Co-Betreuung der Arbeit, für seine Bereitschaft zur Anfertigung des Zweitgutachtens und die stets herzliche Aufnahme an seinem Lehrstuhl.

Für die Möglichkeit das Thema in der pharmazeutischen Industrie unter optimalen Arbeitsbedingungen bearbeiten zu können, sowie für die finanzielle Unterstützung danke ich Herrn Dr. Sven Schreder, Herrn Dr. Thomas Friedl sowie Herrn Dr. Georg Böck danke ich für die wertvollen Diskussionen und die Einblicke in die galenische Entwicklung von Arzneiformen in der pharmazeutischen Industrie.

Bei allen Kolleginnen und Kollegen aus der Formulierungsentwicklung sowie aus der Gruppe Neue Technologien und Externe Kooperationen bedanke ich mich für die gute Zusammenarbeit und ihre Hilfsbereitschaft. Insbesondere gilt mein Dank Luzia Meneghini, Sandra Hecht, Karl Weber, Thomas Linkh, Birgit Schwarz und Dieter Wessel.

Dem Team von Wolfgang Schraivogl danke ich für die motivierte Zusammenarbeit bei der Konstruktion und Anfertigung des Filmsprühgeräts und der Diffusionszellen.

Meinen Kollegen Dr. Roman Messerschmid, Dr. Wolfram Eisenreich, Niels Engel und Antje Schildbach danke ich für die konstruktive Zusammenarbeit und die freudigen und lustigen Momente in der Kantine oder beim Sportfest.

Bei meinen Laborkollegen Dr. Khaled Hussein und Martin Pfefferle bedanke ich mich für die enge Zusammenarbeit, den herzlichen Umgang und die jederzeitige Bereitschaft zur Hilfe sowie das sorgfältige Korrekturlesen der Arbeit.

Besonderer Dank gilt meinem lieben Kollegen Dr. Florian Sommer für seine zahlreichen Ratschläge, die wertvollen wissenschaftlichen Anregungen und Diskussionen und für seine Anleitung bei der Erstellung von Publikationen. Die Zusammenarbeit mit ihm hat meinen fachlichen Horizont wesentlich erweitert und war stets ein Vergnügen. Insbesondere für die freundschaftliche Unterstützung und sein großes persönliches Engagement möchte ich mich herzlich bedanken.

Meinen Eltern, die mir das Studium und die Promotion ermöglicht haben, und meiner Familie danke ich herzlich für die Ermutigung und ihr Vertrauen. Ihr Zuspruch und Verständnis waren mir stets eine große Unterstützung.

Meiner geliebten Frau Heike danke ich für die permanente, liebevolle Unterstützung und für ihre große Geduld während meiner Promotionszeit.

Meiner Familie
in Liebe und Dankbarkeit

Inhaltsverzeichnis

Verzeichnis der Abkürzungen.....	XIII
Bereits veröffentlichte Teile dieser Arbeit	XIV
1 EINLEITUNG UND ZIELSETZUNG	1
2 MODELL UND PELLETAUFBAU.....	6
2.1 Funktion und Herstellung überzogener Pellets	6
2.2 Mechanismen des Stofftransports durch Membransysteme	8
2.2.1 Quellungstheorie	8
2.2.2 Ioneninduzierter Transport	12
2.3 Freisetzung von pH-abhängig schwerlöslichen Wirkstoffen.....	14
2.4 Aufbau und Funktion membrangesteuerter Systeme.....	15
2.5 Auswahl der Wirk- und Hilfsstoffe.....	18
3 MEMBRANKONTROLLIERTE FREIGABE VON WEINSÄURE	21
3.1 Auswahl und Charakterisierung der verwendeten Polymere.....	21
3.1.1 Eigenschaften der Polymere	21
3.1.2 Freisetzungseigenschaften überzogener Weinsäurepellets	23
3.1.3 Charakterisierung der Polymere mit Hilfe isolierter Filmüberzüge.....	27
3.1.4 Osmotische Effekte von überzogenen Weinsäurepellets	32
3.1.5 Zusammenfassung der Ergebnisse	34
3.2 Einflussgrößen auf die Freisetzung durch Eudragit RS 30D Membranen.....	35
3.2.1 Screening der Einflussgrößen an isolierten Filmüberzügen.....	35
3.2.2 Untersuchung der Einflussgrößen an überzogenen Pellets	43
3.2.3 Polymermischungen mit Eudragit RS 30D	48

3.2.4	Stabilitätsuntersuchungen an überzogenen Weinsäurepellets.....	50
3.2.5	Zusammenfassung der Ergebnisse	53
3.3	Einflussgrößen auf die Freisetzung durch Aquacoat ECD Membranen	55
3.3.1	Einfluss des Herstellungsprozesses (organisch / wässrig)	55
3.3.2	Einfluss der Überzugsmenge.....	56
3.3.3	Einfluss von Kollicoat IR als Porenbildner in Aquacoat ECD Überzügen.....	57
3.3.4	Zusammenfassung der Ergebnisse	59
4	MEMBRANKONTROLLIERTE FREIGABE VON SCHWERLÖSLICHEN WIRKSTOFFEN	60
4.1	Screening der Wirkstoffpermeabilität an isolierten Filmüberzügen	60
4.1.1	Screening geeigneter Polymermembranen.....	61
4.1.2	Screening des Porenanteils von Membranen	64
4.2	Transfer der Screeningergebnisse auf überzogene Arzneiformen	67
4.2.1	pH-unabhängige Filmüberzüge für schwerlösliche Wirkstoffe	68
4.2.2	pH-abhängige Filmüberzüge für schwerlösliche Wirkstoffe	69
4.3	Membrankontrollierte Freigabe pH-abhängig schwerlöslicher Wirkstoffe.....	70
4.4	Zusammenfassung des Kapitels	73
5	BESCHREIBUNG DER FREISETZUNGSKINETIK UND VORHERSAGEMODELLE.....	74
5.1	Mathematische Beschreibung der Freisetzungskinetik	74
5.1.1	Power-Law	74
5.1.2	Fick'sche Diffusion	76
5.1.3	Weibull-Funktion	78
5.2	Möglichkeiten für semi-experimentelle Vorhersagemodelle.....	82
5.2.1	Korrelation mit isolierten Filmüberzügen	82

5.2.2	Vorhersage der Freisetzung.....	85
5.3	Zusammenfassung des Kapitels	89
6	EIN ZWEIFHASIGES FREISETZUNGSMODELL MIT PH-GRADIENT	90
6.1	Biopharmzeutische Aspekte	90
6.2	Konventionelle Freisetzungsmethoden.....	92
6.3	Aufbau des zweiphasigen Freisetzungsmodells mit pH-Gradient	93
6.4	Einflussfaktoren auf die Freisetzung in zweiphasigen Medien.....	95
7	BIORELEVANZ DER ZWEIFHASIGEN FREISETZUNGSMETHODE	98
7.1	Arzneiformen mit modifizierter Dipyridamol Freisetzung.....	98
7.1.1	Verwendete Formulierungen.....	98
7.1.2	Konventionelle in vitro Freisetzung.....	99
7.1.3	Zweiphasiges in vitro Freisetzungsmodell.....	100
7.1.4	<i>In vivo</i> Bioverfügbarkeit.....	101
7.2	Arzneiformen mit modifizierter BI XX Freisetzung.....	102
7.2.1	Verwendete Formulierungen.....	102
7.2.2	Konventionelle in vitro Freisetzung.....	103
7.2.3	Zweiphasiges in vitro Freisetzungsmodell.....	104
7.2.4	<i>In vivo</i> Bioverfügbarkeit.....	105
7.3	Zusammenfassung des Kapitels	107
8	EXPERIMENTELLER TEIL.....	108
8.1	Verwendete Materialien	108
8.2	Geräte zur allgemeinen Anwendung	110
8.3	Galenische Verfahren	111

8.3.1	Herstellung von Wirkstoffpellets	111
8.3.2	Überziehen von Wirkstoffpellets mit wässrigen Dispersionen	112
8.3.3	Überziehen von Wirkstoffpellets mit organischen Filmüberzügen.....	114
8.3.4	Herstellung von Mischungen wässriger Latex-Dispersionen.....	115
8.3.5	Überziehen von Weinsäurepellets	116
8.3.6	Herstellung von überzogenen Dipyridamol-Minitabletten	117
8.3.7	Herstellung von isolierten Filmüberzügen	120
8.4	Analytik	122
8.4.1	Freisetzungsuntersuchungen und Gehaltsbestimmung	122
8.4.2	Mechanische Eigenschaften isolierter Filmüberzüge.....	127
8.4.3	Differentielle-Thermo-Kalorimetrie.....	128
8.4.4	Anpassung nichtlinearer Funktionen.....	129
8.4.5	Bildgebende Verfahren	130
8.4.6	Bestimmung der wahren Dichte	131
8.5	Datenverarbeitung	131
9	ZUSAMMENFASSUNG DER ARBEIT	133
10	LITERATURVERZEICHNIS	137
ANHANG.....		152
I.	Verzeichnis der akademischen Lehrer	152
II.	Curriculum Vitae	153

Verzeichnis der Abkürzungen

Abb.	Abbildung
API	Wirkstoff (engl.: active pharmaceutical ingredient)
AUC	Fläche unter der kurve (engl.: area under the curve)
BCS	Biopharmazeutisches Klassifizierungssystem
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa (lat.: ungefähr)
CAP	Celluloseacetephtalat
Ch.-B.	Chargenbezeichnung
d.h.	das heißt
demin.	demineralisiert
et al.	et alii (lat.: und andere)
Fa.	Firma
GIT	Gastrointestinal Trakt (Magen Darm System)
Gl.	Gleichung
HP-50	Hydroxypropymethylcellulosephtalat, löslich ab pH 5,0
HPMC	Hydroxypropylmethylcellulose
LTS	Lacktrockensubstanz
max.	maximal
n.n.	keine Angabe (lat.: nescio nomen)
PEG	Polyethylenglykol
Ph. Eur.	Europäische Pharmakopöe Ausgabe 6
PVP	Polyvinylpyrrolidon
QAG	quartäre Ammoniumgruppen
REM	Raster-Elektronen-Mikroskop
s.	siehe
TEC	Triethylcitrat
UpM	Umdrehungen pro Minute
vgl.	vergleiche
Wo	Wochen

Besondere Hinweise:

Die in Gleichungen verwendeten Konstanten und Parameter werden bei erstmaliger Verwendung eingeführt und behalten Gültigkeit für die gesamte Arbeit.

Angegebene Mittelwerte beruhen, wenn nicht anders angegeben, auf 3-fachen Messungen. Fehlerbalken sind, wenn nicht anders angegeben, Standardabweichungen der Mittelwerte aus den Einzelmessungen.

Prozentangaben bei Rezepturen und Mischungen beziehen sich soweit nicht anders vermerkt auf den Massenanteil (m/m).

Gesetzlich geschützte Warenzeichen werden ohne besondere Kennzeichnung verwendet.

Bereits veröffentlichte Teile dieser Arbeit

U. Heigoldt, F. Sommer, T. Friedl, K.G. Wagner. *In vitro dissolution/absorption model – a useful tool in development of modified release solid oral dosage forms*. 6th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, Barcelona, Spain, 7th April to 10th April 2008 (Talk)

U. Heigoldt, F. Sommer, K.G. Wagner. *A pH-adjusted biphasic dissolution model as a useful tool in development of modified release solid oral dosage forms*. AAPS Annual Meeting and Exposition 2009, Los Angeles, USA, 8th November to 12th November 2009 (Poster)

Heigoldt, U., Sommer, F., Daniels, R., & Wagner, K. G. 2010. *Predicting in vivo absorption behavior of oral modified release dosage forms containing pH-dependent poorly soluble drugs using a novel pH-adjusted biphasic in vitro dissolution test*. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, vol. 76, no. 1, pp. 105-111. (Research paper)

1 Einleitung und Zielsetzung

Der galenischen Qualität eines Arzneimittels kommt neben der pharmakologischen Wirksamkeit des Arzneistoffs maßgebliche Bedeutung für eine erfolgreiche Arzneimitteltherapie zu. Diese gewährleistet, dass der Wirkstoff zum richtigen Zeitpunkt in der richtigen Menge am passenden Ort zur Verfügung gestellt wird und seine optimale Wirkung erzielen kann. Arzneiformen mit kontrollierter Wirkstofffreigabe finden in der Pharmakotherapie Anwendung, um den Wirkstoff mit einer vorausbestimmten Freigabekinetik freizusetzen und/oder den Ort der Freisetzung gezielt zu verändern [Robinson 1987]. Häufig wird bei kontrolliert freisetzenden Arzneiformen eine Freigabekinetik nullter Ordnung angestrebt.

Die perorale Applikation von festen Arzneiformen nimmt sowohl bei schnellfreisetzenden Arzneiformen als auch bei Arzneiformen mit kontrollierter Freisetzung mit einem Marktanteil von 80 % nach wie vor eine herausragende Stellung in der Pharmakotherapie ein und stellt derzeit die effizienteste Art der Arzneimittelherstellung dar [Glaeske 2009]. Eine kontrollierte Wirkstofffreigabe aus peroralen Arzneiformen reduziert starke Fluktuationen der Wirkstoff-Plasmaspiegel. Dadurch kann die Sicherheit und Wirksamkeit der Therapie verbessert und unerwünschte Nebenwirkungen vermieden werden. Zudem bietet eine langanhaltende Wirkstofffreigabe häufig die Möglichkeit die insgesamt verabreichte Dosis bei vergleichbarer Wirkung zu vermindern und die Einnahmehäufigkeit zu reduzieren, was die Therapietreue der Patienten fördert [Caruana 1987; Mäder 2009; Scheidel 1994]. Hingegen müssen beim Einsatz kontrolliert freisetzender Arzneiformen höhere Herstellungskosten und besonders bei monolithischen Arzneiformen stärkere interindividuelle Schwankungen der Bioverfügbarkeit in Kauf genommen werden [Marvola 1986].

Besonders geeignet für eine kontrollierte Wirkstofffreisetzung nach peroraler Applikation sind moderne, multipartikuläre Arzneiformen wie Pellets, Minitabletten oder Mikropartikel mit einer Größe zwischen 0,2 und 2 mm. Sie haben aufgrund ihrer biopharmazeutischen und technologischen Vorteile in den letzten Jahren eine immer größere Verbreitung gefunden und werden in Kapseln und Sachets abgefüllt oder zu Tabletten verpresst [Beckert 1996; Bodmeier 1997; Wagner 2000]. Ein wesentlicher Vorteil der multipartikulären Arzneiformen gegenüber den klassischen, monolithischen Tabletten besteht darin, dass sich intra- und interindividuelle Schwankungen bei der Resorption von Wirkstoffen minimieren [Follonier 1992]. Noch vor einigen Jahren wurde vermutet, dass dies darin begründet sei, dass nur kleine Partikel wie Pellets den Pylorus auch im geschlossenen Zustand passieren könnten [Clarke

1993; Clarke 1995]. Neuere Untersuchungen haben jedoch gezeigt, dass dies auch Tabletten möglich ist [Weitschies 1997; Weitschies 2010]. Die Variabilität in den Blutspiegelkurven lässt sich jedoch durch die statistische Wahrscheinlichkeit erklären, mit der eine Tablette entweder im Fundus des Magens verbleibt oder unmittelbar in den Dünndarm transportiert wird. Bei multipartikulären Arzneiformen hingegen liegt eine gleichmäßigere Verteilung über den Magen-Darm Trakt vor, es befinden sich immer teilweise Partikel im Magen und im Dünndarm [Meyer 1988; Schiller 2005]. Die gleichmäßigere Verteilung im gastrointestinalen Trakt (GIT) erhöht die Bioverfügbarkeit sowie die Unabhängigkeit der Wirkstoffresorption von der Einnahme von Mahlzeiten. Zudem treten durch die größere spezifische Oberfläche geringere lokale Wirkstoffkonzentrationen auf. Dies vermindert örtliche Irritationen und somit Nebenwirkungen im GIT [McConnell 2008]. Außerdem macht die Aufteilung der Gesamtdosis auf viele Einzelpartikel, von denen jedes einzelne alle Eigenschaften der gezielten Steuerung der Wirkstoffabgabe besitzt, ein generelles Versagen des Retardierungsprinzips unwahrscheinlich. So wird zum Beispiel bei membrankontrollierten multipartikulären Arzneiformen das Risiko einer Intoxikation des Patienten durch eine unkontrollierte Wirkstofffreisetzung („dose dumping“) aufgrund eines defekten Filmüberzugs minimiert. Weitere Vorteile bietet das Mischen verschiedener Pellets in einer Arzneiform. Beispielsweise können zwei miteinander unverträgliche Wirkstoffe oder eine schnell freisetzende Initialdosis und eine langsam freisetzende Erhaltungsdosis eines Wirkstoffs in einer Kapsel oder einer Tablette kombiniert werden. Desweiteren sind Pellets in der Regel sondengängig und für die pädiatrische Anwendung geeignet [Breitkreutz 2007]. Eine Dosisanpassung während der Entwicklung bereitet bei in Kapseln abgefüllten multipartikulären Arzneiformen in der Regel technologisch ebenfalls keine Probleme, da im Gegensatz zu herkömmlichen Tabletten das Oberfläche/Volumenverhältnis konstant bleibt und sich die Freisetzungseigenschaften dadurch nicht ändern.

Zur Herstellung modifizierter Arzneiformen mit kontrollierter Freisetzung werden spezielle Verfahren und Hilfsstoffe eingesetzt. Die Steuerung der Wirkstofffreigabe wird durch Überziehen der Arzneiform mit funktionellen Polymeren, durch Einbetten des Wirkstoffs in eine funktionelle Hilfsstoffmatrix oder durch eine Kombination aus beiden Mechanismen erreicht. Man unterscheidet dementsprechend membrankontrollierte Systeme, quellungs-, erosions- oder diffusionsgesteuerte Matrixsysteme und osmotisch gesteuerte Systeme.

Nach ihrem makroskopischen Aufbau werden multipartikuläre Arzneiformen in heterogene und homogene Systeme eingeteilt. Bei homogenen Pellets ist der Wirkstoff in einer Hilfsstoffmatrix dispergiert. Ihr Aufbau ist einheitlich, ohne erkennbare Kernregion. Sie

werden hauptsächlich durch Direktpelletieren oder Extrusion hergestellt [Breitenbach 2002; Crowley 2007; Dukiç-Ott 2009; Follonier 1994; Ghebre-Sellasié 1989; Ghebre-Sellasié 2003]. Hierbei bietet insbesondere die Schmelzextrusion einen interessanten Ansatz zur Formulierung schwerlöslicher Wirkstoffe [Crowley 2007; Repka 2007; Rosenberg 2003]. Heterogene Pellets sind schichtartig aufgebaut und zeichnen sich durch eine Kernregion und mindestens eine äußere, anders zusammengesetzte, Mantelregion aus. Zur Herstellung heterogener Pellets hat sich das Beschichten von Starterkernen mit funktionellen Überzügen im Wirbelschichtverfahren etabliert [Langer 1983; Thoma 1999]. Neben der guten Skalierbarkeit des Prozesses bietet das Überziehen der Arzneiformen vielseitige Möglichkeiten zur Steuerung der Freigabeeigenschaften [Siepmann 2007]. Nachteile von überzogenen multipartikulären Arzneiformen sind der aufwändige mehrstufige Herstellungsprozess und die geringe Wirkstoffdichte. Dies begrenzt ihren Einsatz bei hoch dosierten Wirkstoffen mit Dosierungen oberhalb ca. 200 mg in der Arzneiform.

Der Anteil an hoch wirksamen, aber sehr schlecht wasserlöslichen Substanzen hat in den letzten Jahren in der Arzneistoffforschung deutlich zugenommen [Amidon 1995; Lipinski 2000]. Denn durch die genauere Aufklärung der physiologischen Zielstrukturen für den Wirkstoffangriff, ist es heute mit Hilfe computerbasierter Ansätze möglich, die strukturelle Affinität der Arzneistoffkandidaten zum häufig sehr lipophilen Bindungsort des Zielmoleküls zu optimieren. Daraus resultieren häufig sehr lipophile Wirkstoffe mit ungünstigen Löslichkeitseigenschaften. Nach dem biopharmazeutischen Klassifizierungssystem (BCS) werden Arzneistoffe entsprechend ihrer biopharmazeutischen Eigenschaften in vier Klassen eingeteilt [Amidon 1995]. Substanzen der Klasse I sind gut löslich und gut resorbierbar. Stoffe der Klasse III sind ebenfalls gut löslich, jedoch im GIT schlecht permeabel. Substanzen dieser Klassen gelten aus galenischer Sicht als unproblematisch. Schlecht lösliche, gut resorbierbare Wirkstoffe werden der Klasse II und schlecht lösliche, schlecht resorbierbare Wirkstoffe der Klasse IV zugeordnet. Bei diesen Stoffen sind Bioverfügbarkeitsprobleme wahrscheinlich. Derzeit fallen etwa 40% der wichtigsten Wirkstoffe in diese Klassen [Kasim 2004; Takagi 2006] und bei neuen Wirkstoffen wird dieser Anteil auf bis zu 60 % geschätzt. Dies stellt die galenische Entwicklung von Arzneiformen vor eine besondere Herausforderung und erfordert innovative Formulierungsansätze. Da einige dieser Wirkstoffe schwache Basen sind, weisen sie häufig ein pH-abhängiges Löslichkeitsprofil auf und ihre Löslichkeit sinkt oberhalb des pK_a -Werts deutlich ab. Zur kontrollierten Wirkstofffreisetzung dieser Stoffe eignet sich besonders die membrankontrollierte Freisetzung aufgrund der vielseitigen Anpassungsmöglichkeiten von Filmüberzügen an biopharmazeutische Herausforderungen

[Ensslin 2008a; Kranz 2005; Riis 2007; Siepmann 2008b]. Ein innovativer Formulierungsansatz zur kontrollierten Freisetzung pH-abhängig schwerlöslicher Stoffe basiert dabei auf dem Zusammenspiel pH-aktiver Substanzen, wie zum Beispiel organischer Säuren, mit funktionellen Überzügen [Gruber 1982; Guthmann 2007]. Durch das Erzeugen eines sauren mikro-pH-Milieus im Kern der Arzneiform kann die lokale Löslichkeit verbessert und gleichzeitig die Freisetzungsrates durch funktionelle Überzügen kontrolliert werden. Ein von Wagner et al vorgestelltes, modulares System zur membrankontrollierten Freisetzung pH-abhängig schwerlöslicher Wirkstoffe bietet Möglichkeiten, die Freigabe pH-aktiver Substanzen auf die Wirkstoffeigenschaften abzustimmen [Wagner 2008]. Es besteht aus zwei oder mehr aufeinander abgestimmten, funktionellen Überzügen und wird in Kapitel 2.4 detailliert erläutert. Dieses System bietet deshalb das Potenzial als Plattform für die Formulierung unterschiedlicher Wirkstoffe eingesetzt zu werden.

In der Vergangenheit wurde bei der Entwicklung und Optimierung von Retardarzneiformen häufig nach dem Prinzip von „Versuch-und-Irrtum“ vorgegangen. Eine rationale, wissenschaftliche Vorgehensweise könnte hingegen nicht nur zielführender in der Entwicklung und hilfreich beim „trouble-shooting“ sein, sondern ist auch aufgrund regulatorischer („quality by design“) und ökonomischer Zwänge zunehmend geboten. Ein sinnvoller Ansatz könnte dabei der Einsatz von Screeningmethoden in der Entwicklung sein, um frühzeitig aussagekräftige Ergebnisse als Grundlage für ein Vorhersagemodell zu erhalten und damit maßgeschneiderte Arzneiformen zielgerichtet entwickeln zu können [Maus 2007; Siepmann 2007; Siepmann 2000; Spitael 1977; Ye 2007].

Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Weiterentwicklung und systematische Charakterisierung multipartikulärer, membrankontrollierter Systeme auf Basis der von Wagner et al. entwickelten Plattform zur membrankontrollierten Freisetzung. Zur Auswahl von funktionellen Überzügen und zur Untersuchung der zugrunde liegenden Freisetzungsmechanismen sollen Screeningmethoden und Vorhersagemodelle entwickelt werden. Diese beschreiben die Wirkstofffreisetzung und basieren auf semi-empirisch ermittelten Abhängigkeiten der verschiedenen Bausteine einer Formulierung.

Die letztendlich erfolgsentscheidenden Kriterien für eine modifiziert freisetzende Arzneiform sind jedoch immer die klinisch erzielten Parameter wie Bioverfügbarkeit und Kinetik der Blutspiegelkurve. Durch neue Erkenntnisse über die Physiologie des Magen-Darm Trakts hat in den letzten Jahren deshalb auch die Suche nach geeigneten in vitro Modellen zur besseren Vorhersage dieser Parameter neue Impulse erhalten [Kalantzi 2006; McConnell 2008]. Ein

neuer Ansatz für ein solches Modell wird in der vorliegenden Arbeit vorgestellt und anhand von klinischen Humandaten bewertet [Heigoldt 2010].

2 Modell und Pelletaufbau

2.1 Funktion und Herstellung überzogener Pellets

Das Überziehen von festen Arzneiformen mit Polymeren hat sich als galenischer Standardprozess fest etabliert und wird für Tabletten, Kapseln, Pellets, Granulate und Kristalle angewendet [Bauer 1988]. Filmüberzüge werden eingesetzt, um Arzneiformen mit farbigen Überzügen zu kennzeichnen, einen unangenehmen Geschmack zu überdecken, empfindliche Wirkstoff vor Feuchtigkeit zu schützen, oder um mit funktionellen Filmüberzügen die Wirkstofffreisetzung im Vergleich zur nicht überzogenen Arzneiform zu verändern. Funktionelle Filmüberzüge sind Polymerfilme, die aufgrund spezifischer Eigenschaften der eingesetzten Polymere die Wirkstofffreigabe aus der Arzneiform steuern können. Es werden entweder magensaftresistente Polymere, Polymere zur gezielten Freisetzung in tieferen Darmabschnitten („colon targeting“) oder unlösliche Polymere als Diffusionsbarrieren eingesetzt. Magensaftresistente Filmüberzüge lösen sich ab einem pH-Wert zwischen 5,5 und 6,0 auf und werden eingesetzt, um säureempfindliche Wirkstoffe zu schützen. Polymere zum „colon targeting“ lösen sich bei pH-Werten ab pH 7,0 auf. Unlösliche Polymere verzögern die Wirkstofffreisetzung dauerhaft und pH-unabhängig. Für diese Anwendungen stehen aufgrund biopharmazeutischer und technologischer Vorteile zunehmend multipartikuläre Arzneiformen wie Pellets im Fokus. Besonders kugelförmige Partikel wie Pellets eignen sich ideal für funktionelle Filmüberzüge, da sie gleichmäßige Überzüge ermöglichen. Beim Überziehen von Tabletten können hingegen Filmüberzüge mit stark unterschiedlichen Membrandicken entstehen [Zeitler 2007], da Kanten an zylindrischen Arzneiformen schlechter benetzt werden.

Sehr gebräuchlich bei der Herstellung überzogener Arzneiformen ist das Überziehen in der Wirbelschicht, das auch bei kleinen Partikeln und Produkten mit Klebetendenzen sehr gleichmäßige Filmüberzüge in einem effektiven Prozess ermöglicht [Tang 2005; Wesseling 1999b]. Die Polymerlösung bzw. – dispersion wird dabei in das fluidisierte Bett von Kernen eingesprüht. Die entstehenden Tröpfchen schlagen sich auf der Oberfläche der Kerne nieder, koaleszieren und bilden nach nahezu vollständigem Verdunsten des Lösungs- bzw. Dispersionsmittels einen Polymerfilm. Dabei unterscheidet man grundsätzlich die Filmbildung von meist in organischen Flüssigkeiten gelösten Polymeren und Filmüberzüge aus wässrigen Polymerdispersionen. Bei der Filmbildung aus organischen Lösungen kommt es durch Verdunsten des Lösungsmittels der aufgesprühten Tröpfchen zu einem Sol-Gel-Übergang der Polymere, die sich netzartig durchdringen und sich schließlich, nach nahezu

vollständigem Verdunsten des Lösungsmittels, zu einem Film verfestigen. Da der Einsatz von leicht brennbaren, toxischen Lösungsmitteln vermieden werden sollte, kommen inzwischen soweit möglich wässrige Polymerdispersionen zum Einsatz [Lippold 1990].

Die Filmbildung aus Polymerdispersionen unterscheidet sich jedoch stark von der Filmbildung aus Polymerlösungen. Treibende Kraft für die Deformation und das anschließende Koaleszieren der dispergierten Partikeln zu einem zusammenhängenden, mechanisch stabilen Film ist zum einen der Gewinn an Oberflächenenergie und zum anderen der Kapillardruck, der während des Verdunstungsvorgangs zwischen den Polymerpartikeln entsteht und die größere Rolle bei der Filmbildung spielt [Sutter 1988]. Der Kapillardruck P ergibt sich nach Laplace aus der Grenzflächenspannung γ und der Krümmung der Kapillare r , die vom Partikelradius abhängig ist:

$$P = \frac{2 \cdot \gamma}{r} \quad \text{Gl. 2.1}$$

Aus der Gleichung lässt sich erkennen, dass kleinere Polymerpartikel größere Kapillardrucke erzeugen und damit die Filmbildung feinteiliger Dispersionen begünstigt ist. Die physikalischen Eigenschaften von Latexfilmen lassen sich allerdings nicht allein mit der Kapillarkraft erklären. Um einen kohärenten Film zu erhalten, ist eine Interdiffusion von Polymerketten der Partikeloberflächen notwendig [Boczar 1993]. Entsprechend des Mechanismus der Filmbildung resultieren Unterschiede in den physiko-chemischen Eigenschaften und in der Mikrostruktur der erhaltenen Filme. Diese können unterschiedliche Freisetzungsprofile bewirken [Bando 2006; Lecomte 2004b].

Ein großer Vorteil membrankontrollierter Arzneiformen gegenüber nicht-erodierenden Retardmatrizes liegt in der Möglichkeit eine lineare Wirkstofffreisetzung nach nullter Ordnung zu erreichen (Abb. 2-1). Die diffusionskontrollierte Freisetzung aus Matrizes folgt dagegen in der Regel einer nicht-linearen \sqrt{t} -Kinetik [Higuchi 1961]. Filmüberzüge mit kationischen Polymethacrylat können jedoch auch sigmoidale Freisetzungsprofile ermöglichen [Narisawa 1996; Wagner 2005a]. Desweiteren bieten Filmüberzüge eine große Flexibilität in der Anwendung und relativ einfache Optionen, die Freisetzung zu steuern. Dies kann durch die Polymerauswahl geschehen, durch unterschiedliche Membrandicken oder durch Auswahl und Gehalt des verwendeten Weichmachers. Zusätzlich können die Filmeigenschaften auch durch Mischen von Polymeren variiert werden.

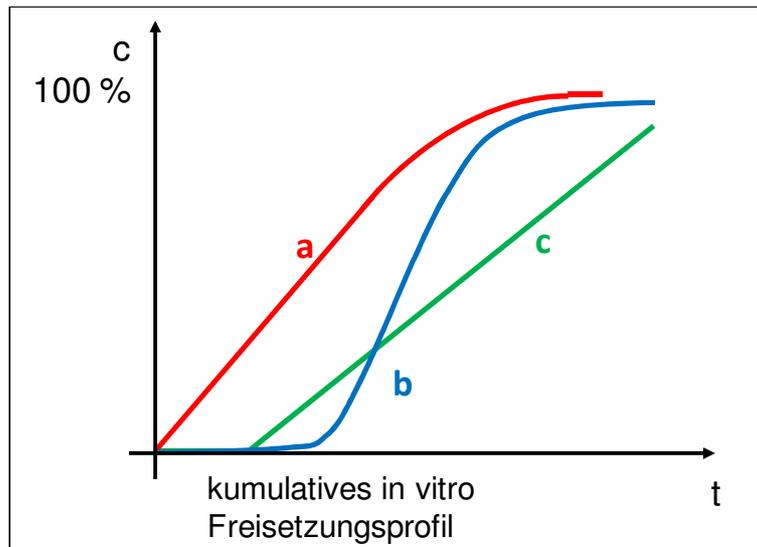


Abb. 2-1 Schematische *in vitro* Freisetzungprofile für Membransysteme: **a)** diffusionskontrolliertes System, Kinetik nullter Ordnung; **b)** getriggertes System, sigmoidale Freisetzung; **c)** osmotisches System, Kinetik nullter Ordnung

2.2 Mechanismen des Stofftransports durch Membransysteme

Eine Vielzahl von Einflussparametern und parallel ablaufenden Prozessen bestimmt die Permeabilität von Polymerfilmen. Dies macht eine Vorhersage des Freisetzungsverhaltens sehr schwierig. Je mehr Hilfsstoffe ein Polymerfilm enthält, desto komplizierter gestaltet sich die Interpretation der beobachteten Phänomene. Für die Entwicklung membrankontrollierter Systeme ist es dennoch sehr hilfreich, die ablaufenden Vorgänge und geschwindigkeitsbestimmenden Transportprozesse zu kennen, um eine optimierte Arzneiform realisieren zu können. Ein weitgehend akzeptierter Ansatz zur Beschreibung der ablaufenden Transportprozesse ist die Quellungstheorie [Bindschädler 1987; Lippold 1985; Sutter 1988]. Sie kann auf viele nichtionische Membranen angewendet werden. Die Theorie des ioneninduzierten Transports wurde von Grützmann und Wagner diskutiert [Grützmann 2005; Wagner 2005a] und beschreibt die von der Quellungstheorie abweichenden Phänomene an kationischen Polymethacrylatmembranen.

2.2.1 Quellungstheorie

Polymerüberzüge, wie sie zur Herstellung überzogener Arzneiformen eingesetzt werden, stellen poröse Membranen dar. Die Diffusion von gelösten Molekülen durch eine geschlossene Membran wird von der Porosität und der Porengröße kontrolliert und lässt sich für den Fall, dass sich die Polymereigenschaften während des Diffusionsvorgangs nicht ändern durch das Fick'sche Gesetz beschreiben (Gl. 2.2):

$$\frac{dm}{dt} = -A \cdot D_m \cdot \frac{dc}{dx} \quad \text{Gl. 2.2}$$

Dabei beschreibt der Differenzialkoeffizient dm/dt die Freisetzungsrate, A die aktive Membranfläche, D_m den stoffabhängigen Diffusionskoeffizienten und dc/dx den Konzentrationsgradienten über die Membrandicke. Bei der Betrachtung der Einflussgrößen auf den Diffusionskoeffizienten (Gl. 2.3) zeigt sich, dass neben der Temperatur auch die Viskosität des umgebenden Mediums und die Molekülgröße des Arzneistoffs die Diffusionsgeschwindigkeit bestimmen.

$$D_m = \frac{k \cdot T}{6 \cdot \pi \cdot \eta \cdot r} \quad \text{Gl. 2.3}$$

k = Boltzmannkonstante
 T = absolute Temperatur
 η = Viskosität des umgebenden Mediums
 r = Molekülradius

Die Diffusionsrate wird also hauptsächlich von der Durchlässigkeit der Membran, d.h. ihrer Porengröße und der Porosität, die Durchsatz und Ausschlussgröße definieren, kontrolliert. Dabei können Porosität und Porengröße der Membran auf folgende Arten gesteuert werden:

1. Die zunächst trockene Membran mit geringer Porosität nimmt Wasser auf und quillt. Die Polymerketten entfernen sich dadurch voneinander und haben eine höhere Beweglichkeit. Die Porosität nimmt also als Funktion der Quellung zu und führt nach Beendigung des Quellungsprozesses zu einer Wirkstofffreisetzung nullter Ordnung. Die Freisetzungsrate wird hierbei durch die Dicke des aufgetragenen Überzugs gesteuert [Lippold 1999a; Sutter 1988].
2. Durch Auswahl und Gehalt des verwendeten Weichmachers wird die Beweglichkeit der Polymerketten beeinflusst und damit die Porosität der Membran variiert. Dadurch kann die Freisetzungsrate in begrenztem Ausmaß gesteuert werden [Amighi 1996; Bonacucina 2006; Fetscher 1999; Lecomte 2004a; Lippold 1990; Okarter 2000].
3. In die Membran werden wasserlösliche Porenbildner eingebettet, die durch Anzahl und Größe die Freisetzungsrate steuern [Frohoff-Hülsmann 1998; Strübing 2008]

Nach Peppas [Peppas 1985b] werden Filmüberzüge in geschlossene, mikro-, und makroporöse Membranen eingeteilt. Für geschlossene Membranen stellt der Diffusionsprozess der gelösten Moleküle durch wassergefüllte Zwischenräume in der gequollenen Membran den bestimmenden Transportprozess dar. Der Stofftransport durch

makro- und mikroporöse Membranen ist nach Sutter [Sutter 1988] von der Porosität und der Tortuosität der Membran abhängig und erfolgt entweder durch Diffusion oder Konvektion. Im Folgenden werden die dabei ablaufenden Transportprozesse idealisiert beschrieben.

Diffusion durch geschlossene Polymermembranen

Bei Membranen mit einem Porendurchmesser kleiner als 10 nm muss der Permeand durch wassergefüllte Räume zwischen den Polymerketten diffundieren. Die treibende Kraft für die Diffusion durch eine geschlossene unlösliche Membran ist der Konzentrationsgradient des diffundierenden Stoffs [Flynn 1974; Scheuplein 1968]. Der Freisetzungsmechanismus gliedert sich in drei Abschnitte:

- a) Penetration von Wassermolekülen in die Membran und Quellung
- b) Auflösung des Arzneistoffs an der Grenzschicht
- c) Diffusion des Arzneistoffs durch die Membran

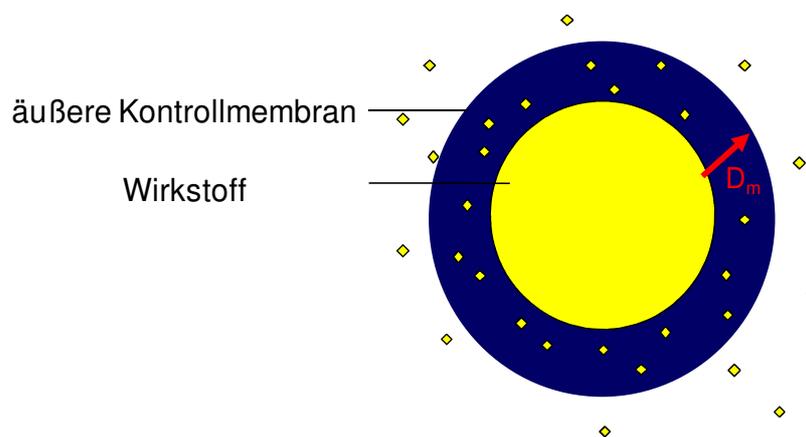


Abb. 2-2 Schematische Darstellung der Wirkstoffdiffusion durch eine geschlossene Membran

Unter der Annahme von Pseudo-Steady-State- und perfekten Sink-Bedingungen erfolgt die Freisetzung nach einer Kinetik nullter Ordnung (Abb. 2-1) und kann nach Gl. 2.2 berechnet werden.

Diffusion durch wassergefüllte Mikroporen

Werden wasserlösliche Porenbildner in den Polymerüberzug eingebettet, stellt der Überzug zunächst keine homogene Membran dar und enthält nach Herauslösen des Porenbildners wassergefüllte Mikroporen [Ensslin 2008b; Frohoff-Hülsmann 1998; Palmer 2008; Zhang 2007]. In diesem Fall erfolgt der Transport sowohl durch die geschlossene Membran, als auch durch die wassergefüllten Kanäle der Mikroporen [Bindschaedler 1987; Gunder 1995]. Da die Beweglichkeit des gelösten Wirkstoffs in der wässrigen Phase größer ist, als in der Membran,

wird die Freisetzungsrates maßgeblich von dem Transport durch die Kanäle bestimmt. Der Freisetzungsmechanismus gliedert sich dann in die Abschnitte (Abb. 3-2):

- a) Penetration von Wassermolekülen in die Membran und Quellung
- b) Auflösung des Porenbildners in der Membran und des Arzneistoffs an der Grenzschicht
- c) Diffusion des Arzneistoffs durch wassergefüllte Kanäle in der Membran

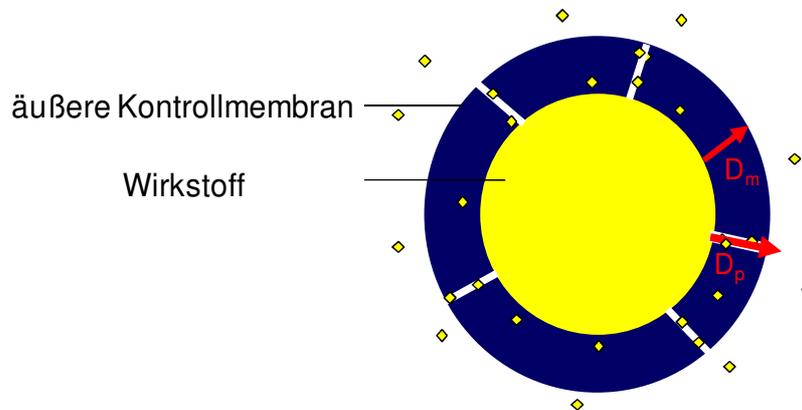


Abb. 2-3 Schematische Darstellung der Wirkstoffdiffusion durch eine mikroporenhaltige Membran

Die Freisetzungsrates der Diffusion kann in diesem Fall unter Berücksichtigung der Porosität und der Tortuosität bestimmt werden [Martin 2002]:

$$\frac{dm}{dt} = -A \cdot D_p \cdot \frac{\varepsilon}{\tau} \cdot \frac{dc}{dx} \quad \text{Gl. 2.4}$$

Dabei beschreibt D_p den scheinbaren Diffusionskoeffizient, ε die Porosität und τ die Tortuosität der Membran. Die Freisetzung erfolgt diffusionskontrolliert nach einer Kinetik nullter Ordnung.

Konvektion durch wassergefüllte Poren

Sind größere Mengen osmotisch aktiver Stoffe im Pelletkern vorhanden, kann durch den osmotisch getriebenen Wassereinstrom ein beträchtlicher hydrostatischer Druck im Inneren eines Pellets entstehen. Falls im Polymerüberzug mikro- oder makroporöse Strukturen existieren, kann der Wirkstoff durch diese Öffnungen per Konvektion ausströmen (Abb. 2-4). Dieser Stofftransport erfolgt deutlich schneller als die parallel ablaufende Wirkstoffdiffusion durch die geschlossene Membran und wird maßgeblich durch die Wasserpermeabilität der äußeren Membran bestimmt [Guthmann 2007].

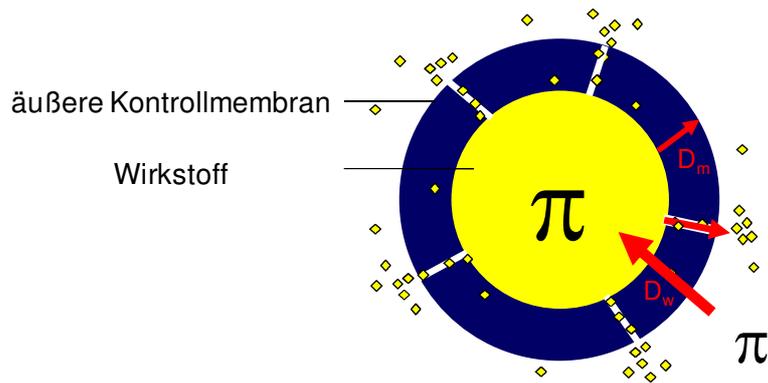


Abb. 2-4 Schematische Darstellung der Wirkstofffreisetzung via Konvektion durch eine mikroporenhaltige Membran

Die Freisetzungsrates ergibt sich in diesem Fall wie folgt aus Gl. 2-5:

$$\frac{dm}{dt} = -A \cdot D_w \cdot \frac{\Pi \cdot dc}{dx} \quad \text{Gl. 2.5}$$

Dabei beschreibt D_w den scheinbaren Diffusionskoeffizient des Wassereinstroms und Π den osmotischen Druck der osmotisch aktiven Substanz. Das typische Freisetzungsprofil zeigt eine kurze Lag-Zeit und anschließend eine lineare Freisetzung nullter Ordnung (Abb. 2-1).

2.2.2 Ioneninduzierter Transport

Die Quellungstheorie stellt für diffusionsgesteuerte Transportprozesse über nichtionische Membranen, die typischerweise nach einer Kinetik nullter Ordnung ablaufen, ein schlüssiges und anerkanntes Konzept dar. Können Wechselwirkungen zwischen Arzneistoffmolekülen oder Ionen mit dem Polymer jedoch nicht vernachlässigt werden, ergeben sich Erklärungsschwächen. Für membrankontrollierte Systeme mit nicht-linearen Freisetzungsprofilen sind die beschriebenen Mechanismen und Gesetze offensichtlich nicht uneingeschränkt gültig. Arzneiformen mit Überzügen von kationischem Polymethacrylat Eudragit RS erzeugen beispielsweise meist sigmoidale Freisetzungsprofile (Abb. 2-1) [Narisawa 1994; Narisawa 1996]. Diese sind durch eine Verzögerungsphase bis zum Einsetzen der Freisetzung (Lag-Zeit), gefolgt von einer Phase mit sehr schneller Freisetzung gekennzeichnet. Nach der Quellungstheorie müsste bei diesem Freisetzungsverlauf zum Ende der Lag-Zeit sprunghaft eine starke Quellung der Membran erfolgen, die die Porengröße und Porosität und damit die Membranpermeabilität deutlich erhöht. Dabei muss in Frage gestellt werden, in wieweit die Quellungskapazität des Polymers dies überhaupt ermöglicht und durch welchen Auslöser die Quellung zum Ende der Lag-Zeit sprunghaft in Gang kommen sollte. Ein osmotischer Mechanismus erscheint als Erklärungsansatz unwahrscheinlich, da die Polymethacrylatmembran nicht über semipermeable Eigenschaften verfügt.

Für Filmüberzüge mit dem kationischen Polymethacrylat Eudragit RS sind jedoch vielfach ionische Interaktionen zwischen gelösten Anionen und den quartären Ammoniumgruppen (QAG) des Polymers beschrieben [Beckert 1997; Bodmeier 1996; Grützmann 2005; Nopper 2004], die großen Einfluss auf die Membranpermeabilität haben. Durch Untersuchungen von Grützmann und Wagner [Wagner 2002; Wagner 2005a] konnte gezeigt werden, dass der Freisetzungsmechanismus durch Eudragit RS Membranen auf einen ioneninduzierten Medienfluss zurückzuführen ist. Dieser Medienfluss entsteht durch den Austausch der originär an die quartären Ammoniumgruppen des Polymers gebundenen Chlorid-Ionen gegen Anionen, die aus dem Freisetzungsmedium oder dem System selbst stammen. Entsprechend der elektrostatischen Anziehung der austauschenden Anionenspezies oszillieren diese Anionen mehr oder weniger stark um die QAG des Polymers und induzieren den Medienfluss. Der Freisetzungsmechanismus ist schematisch in Abb. 2-5 schrittweise dargestellt.

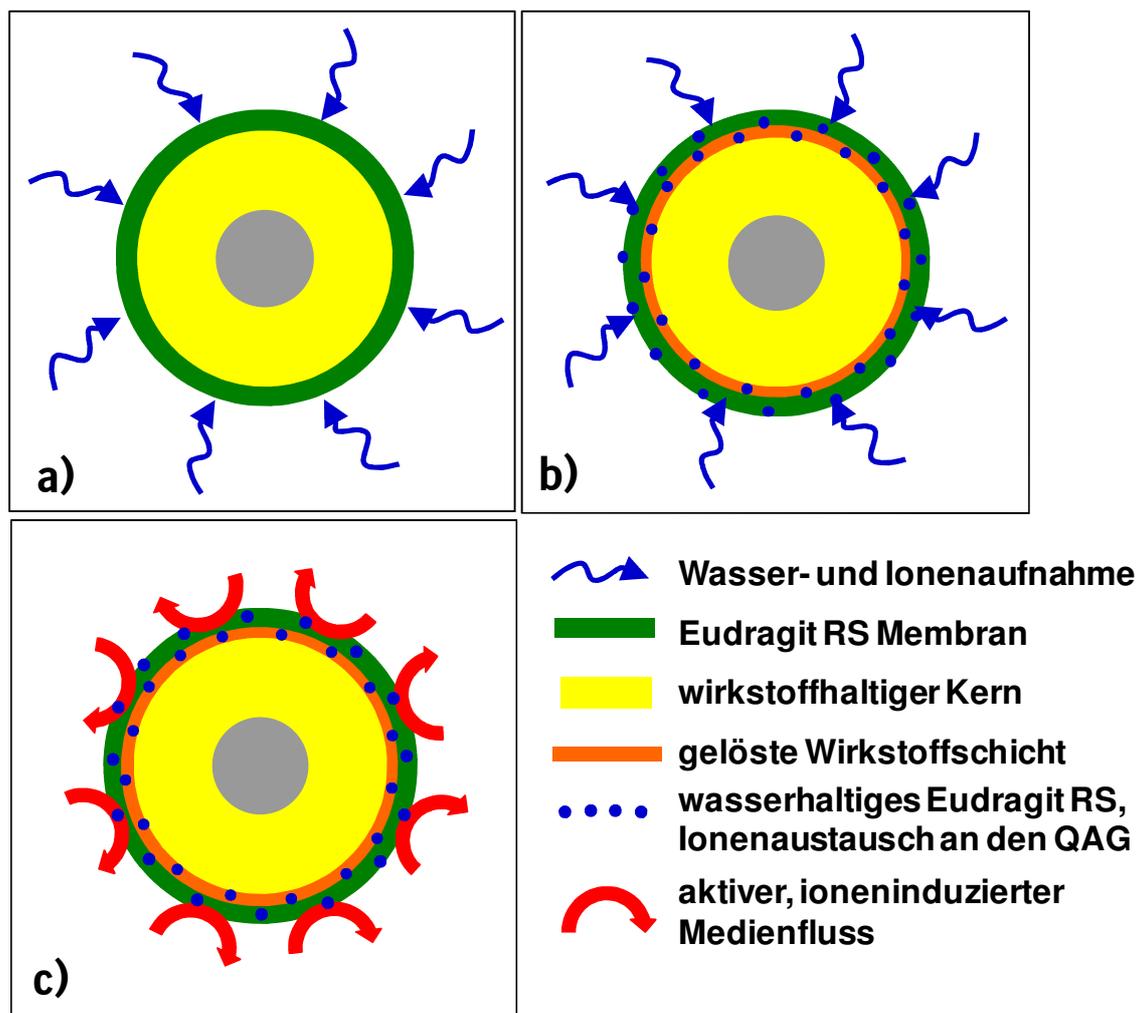


Abb. 2-5 Freisetzungsmechanismus durch eine kationische Eudragit RS Membran **a)** Wasser- und Ionenaufnahme, **b)** leichte Quellung, Ionenaustausch der QAG gegen die Anionenkomponente des Mediums bzw. des Pelletkerns und Auflösung des Wirkstoffs, **c)** aktiver Wirkstofftransport mittels ioneninduziertem Medienfluss

Der induzierte Medienfluss setzt dabei umso schneller und intensiver ein, je geringer die Bindungskraft der entsprechenden Anionen an die quartären Ammoniumgruppen ist. Außerdem konnte gezeigt werden, dass die Anzahl der quartären Ammoniumgruppen im Polymervolumen, d.h. die Dichte der quartären Ammoniumgruppen, eine wesentliche Rolle spielt [Grützmann 2005]. Dabei ist der Medienstrom umso stärker, je höher die Dichte der kationischen Gruppen ist.

Die Freisetzung aus Systemen mit ioneninduziertem Transport wird deshalb insbesondere gesteuert von:

- der Konzentration der Anionen
- den elektrostatischen Eigenschaften der Anionen (Ladung und Größe)
- der räumlichen Dichte der quartären Ammoniumgruppen
- der Membrandicke

Der sigmoidale Verlauf der Freisetzung von Retardsystemen mit Eudragit RS Überzug durch den ioneninduzierten Medienfluss kann also durch den Einsatz geeigneter Anionenspezies im Retardsystem beeinflusst werden. Da gelöste, ungeladene Wirkstoffe die Membran mit dem ioneninduzierten Medienfluss gut passieren können, ergeben sich daraus folgende Anwendungsmöglichkeiten für modifiziert freisetzende Arzneiformen:

1. Durch Auswahl der Spezies und Anzahl der Anionen bezogen auf QAG kann die Freisetzungsrates gesenkt und damit Schichtdicke und Polymermenge reduziert werden.
2. Durch Ausnutzung dieses Mechanismus können mehrschichtige Pellets eine sigmoidale Freisetzungsscharakteristik mit definierter Lag-Zeit erhalten. Diese Systeme bieten eine Formulierungslösung für chronopharmakologische Phänomene, wie einen exogen zeitabhängigen Wirkstoffbedarf oder transitabhängige Absorption aus dem GIT.

2.3 Freisetzung von pH-abhängig schwerlöslichen Wirkstoffen

Wirkstoffe der BCS-Klassen II und IV zeigen keine ausreichende Löslichkeit über den physiologisch relevanten pH-Bereich. Da viele dieser Wirkstoffe als schwache Basen oder deren Salze synthetisiert werden, ist eine pH-abhängige Löslichkeit mit guten Löslichkeitseigenschaften im sauren Bereich, aber stark eingeschränkter Löslichkeit bei pH-Werten zwischen pH 4 und pH 7 nicht selten. Daraus ergeben sich häufig Bioverfügbarkeitsprobleme [Dokoumetzidis 2006a]. Dies gilt nur bedingt für schnell freisetzende Arzneiformen. Denn diese zerfallen im Magen schnell und der Wirkstoff wird im

sauren Milieu des Magens gelöst. Nach Entleerung des Mageninhalts in den Dünndarm wird anschließend trotz schlechter Löslichkeitsbedingungen meist noch ein Großteil der Dosis resorbiert [Robinson 1987]. Bei Arzneiformen mit verzögerter Freisetzung ist hingegen mit konventionellen Formulierungsansätzen für stark pH-abhängig schwerlösliche Wirkstoffe keine ausreichende Bioverfügbarkeit zu erwarten. Lösungsansätze bieten Technologien zur Löslichkeitsverbesserung wie Nanoisierung und Amorphisierung des Wirkstoffs oder der Einsatz von pH-aktiven Stoffen (pH-modifier) wie zum Beispiel organischen Säuren [Mäder 2009]. Die Kombination von löslichkeitsverbessernden und retardierenden Attributen in einer Formulierung ist jedoch nicht trivial und erfordert innovative Formulierungsansätze.

2.4 Aufbau und Funktion membrangesteuerter Systeme

In diesem Kapitel werden einige Möglichkeiten zum Aufbau membrankontrollierter Retardpellets, die zur Applikation pH-abhängig schwerlöslicher Wirkstoffe eingesetzt werden können, vorgestellt und diskutiert. Abb. 2-6 zeigt zunächst den klassischen Aufbau überzogener Wirkstoffpellets mit verzögerter Freisetzung.

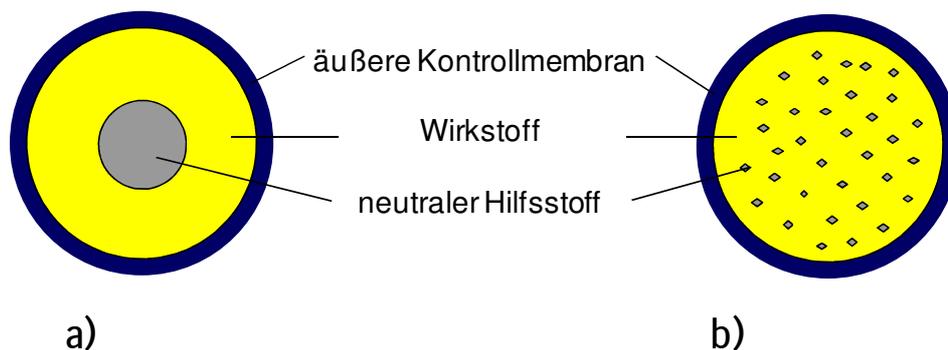


Abb. 2-6 Prinzipieller Aufbau einfacher Membransysteme

a) Arzneistoff aufgezogen auf einen Träger, **b)** Arzneistoff gleichmäßig im Kern verteilt

Die Freisetzung des auf einen Starterkern aufgebrachtten Wirkstoffs wird dabei über eine äußere Kontrollmembran gesteuert, die nach außen eine Diffusionsbarriere für den gelösten Wirkstoff darstellt. Diese Systeme eignen sich zur verzögerten Freisetzung für Wirkstoffe mit guter Löslichkeit über einen großen pH-Bereich. Die Auswahl des Kerns bestimmt die Freisetzungseigenschaften nicht unerheblich [Guthmann 2007; Lecomte 2005]. Es eignen sich inerte Cellulosekerne, lösliche Neutralpellets oder eventuell durch Extrusion oder Direktpelletierung hergestellte Kerne mit hohem Wirkstoffanteil. Dabei erzeugen lösliche Zuckerpellets einen schnelleren Wassereintritt, aufgrund eines höheren osmotischen Gradienten und deshalb in der Regel höhere Freisetzungsraten als inerte Kerne [Lecomte 2005]. Wirkstoffstarterpellets (Abb. 2-6 b) ermöglichen einen hohen Wirkstoffgehalt, was für

höhere Dosierungen sowie die anfallenden Materialkosten vorteilhaft ist. Jedoch ist ihre Herstellung oft nicht unproblematisch und häufig mit Einschränkungen bei Abrieb, Form oder Freisetzungseigenschaften verbunden. Der Fall a) findet vor allem bei niedrigen Dosierungen wegen geringer Gehaltsschwankungen durch den Herstellungsprozesses und/oder magensaftresistent überzogenen Formen aufgrund einer schnellen Auflösungskinetik bei direkt unter dem Film liegender Wirkstoffschicht Anwendung.

Zur Kontrolle der Freisetzung sind verschiedene Arten von Polymermembranen denkbar: magensaftresistente Überzüge [Bando 2006; Porter 1982], unlösliche Retardüberzüge [Lippold 1999a], Mischungen aus pH-abhängig löslichen und unlöslichen Polymeren [Lecomte 2008], Mischungen aus unlöslichen Polymeren mit löslichen Polymeren als Porenbildner zur Diffusionserleichterung [Frohoff-Hülsmann 1998; Strübing 2008] oder eine Mischung aus löslichen, pH-abhängig löslichen und unlöslichen Polymeren.

Für Arzneiformen mit modifizierter Freisetzung sind auch Formulierungsansätze mit zwei oder mehr aufeinander liegenden Polymerschichten mit unterschiedlichen Permeabilitäten, wie in Abb. 2-7 dargestellt, beschrieben. Durch eine äußere magensaftresistente Schicht, kann beispielsweise zuerst der säureempfindliche Wirkstoff geschützt, und anschließend bei höheren pH-Werten im Darm von der zweiten Schicht kontrolliert freigesetzt werden [Kim 2007]. Mit diesem Aufbau kann auch bei pH-abhängig löslichen Wirkstoffen mit hoher Löslichkeit im Sauren eine schnelle initiale Freisetzung verhindert werden. Eine weitere Anwendung ist die gezielte Wirkstofffreigabe in tieferen Darmabschnitten [Khan 1999; Leopold 1999]. Da die Herstellung mindestens drei Schritte benötigt und die Steuerung der Freisetzung äußerst schwierig ist, wird dieses Modell bislang nur selten angewendet.

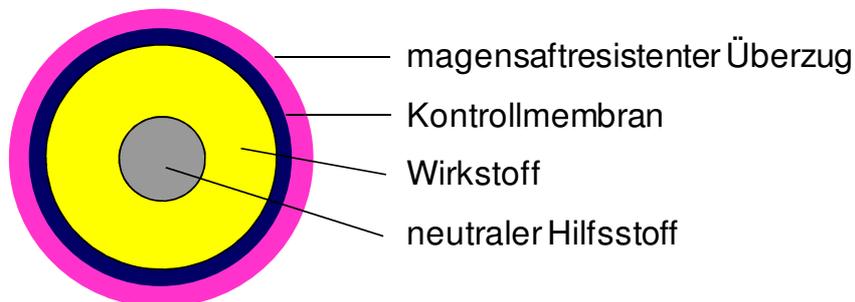


Abb. 2-7 Prinzipieller Aufbau eines mehrschichtigen Membransystems

Weiterentwicklungen dieses mehrschichtigen Membransystems, die speziell zur gesteuerten Freisetzung von pH-abhängig schwerlöslichen Wirkstoffen geeignet sind, zeigt Abb. 2-8. Der pH-aktive Starterkern besteht zur Löslichkeitsverbesserung des Wirkstoffs beispielsweise aus einer organischen Säure, auf die im Fall a) direkt die Wirkstoffschicht oder im Fall b) zuerst

eine innere Kontrollmembran aufgetragen ist. Säurestarterpellets dienen der Löslichkeitsverbesserung indem im Mikromilieu der finalen Pellets durch Absenkung des pH-Werts bessere Lösungsbedingungen für schwache Basen entstehen [Ploen 2009; Siepe 2006]. Eine auf der Wirkstoffschicht aufgebrachte äußere Membran kontrolliert die Wirkstofffreisetzung. Durch diesen Aufbau wird die pH-aktive Substanz bei der Freigabe nach außen durch die darüber liegende Wirkstoffschicht gezwungen und damit ein optimales Ausnutzen der Lösungsvermittlung gewährleistet.

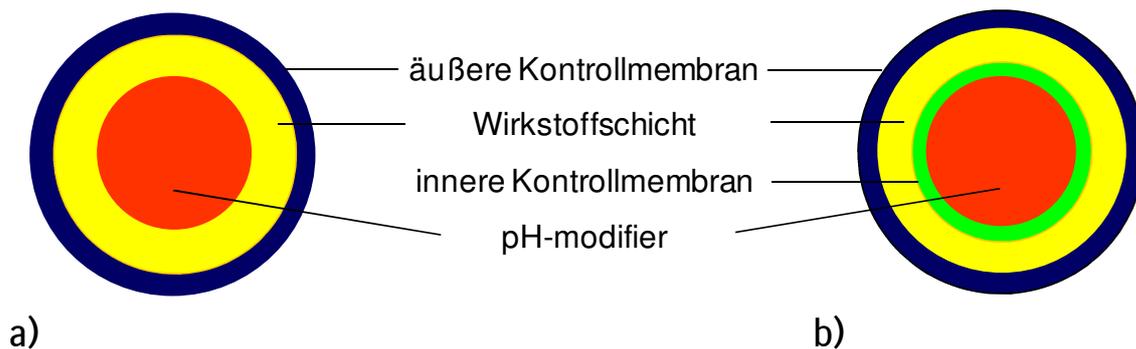


Abb. 2-8 Prinzipieller Aufbau pH-modifizierter mehrschichtiger Membransysteme
 a) ungesteuerte Freisetzung des pH-modifizierers, b) synchronisierte pH-modifizier Freisetzung

Im Fall a) wird die Freisetzung von Säure und Wirkstoff ausschließlich durch die äußere Diffusionsbarriere kontrolliert. Da der Diffusionsimpetus der Säure, durch ihren größeren Konzentrationsgradienten und die geringere Molekülgröße, die Diffusionsrate des Wirkstoffs in der Regel deutlich überschreitet, verarmt die Arzneiform relativ schnell an Säure und ungelöster Wirkstoff bleibt zurück. Daraus ergibt sich eventuell eine unvollständige Freisetzung, was schlechte Bioverfügbarkeitswerte zur Folge haben kann.

Durch eine zusätzliche innere Kontrollmembran zwischen Säure und Wirkstoff wie in Fall b), kann die Freisetzung und damit der Verlust der Säure aus der Arzneiform gezielt verlangsamt werden. Die Freisetzung der Säure kann damit gezielt auf die Löslichkeitseigenschaften des Wirkstoffes entsprechend der physiologischen Umgebungsbedingungen angepasst werden. Für sehr stark pH-abhängig schwer lösliche Stoffe kann die Freisetzungsrates des Wirkstoffs somit indirekt über die innere Membran zur Steuerung der Kinetik der Säurefreisetzung maßgeblich bestimmt werden [Wagner 2008].

Für die innere Membran eignen sich unlösliche Retardpolymere mit starker Freisetzungverzögerung, die die Säure zeitkontrolliert freisetzen. Die äußere Membran kann ebenfalls eine unlösliche Membran mit hoher Permeabilität oder ein porenhaltiger, pH-abhängig löslicher Überzug sein. Durch den Einsatz pH-abhängig löslicher Polymere besteht

somit eine weitere Möglichkeit, das System auf die pH-abhängige Löslichkeit des Wirkstoffs anzupassen.

Ein Pelletaufbau nach dem Prinzip des Modells in Abb. 2-8b bietet eine Vielzahl an Möglichkeiten, eine kontrollierte Freisetzung von Wirkstoffen mit stark pH-abhängiger Löslichkeit zu erreichen. Durch die Auswahl der drei aufeinander abgestimmten, funktionellen Bausteine – pH-aktiver Kern, innere Membran, äußere Membran – kann dieses Modell flexibel auf unterschiedliche Stoffeigenschaften angepasst und modular zusammengesetzt werden. Ein modularer Aufbau erscheint deshalb in mehrfacher Hinsicht besonders vorteilhaft:

- 1) Durch die physikalische Trennung der verschiedenen Bausteine minimiert sich das Risiko von Inkompatibilitäten und Stabilitätsproblemen.
- 2) Die vielseitigen Anpassungsmöglichkeiten der Filmüberzüge ermöglichen den Aufbau eines Baukastensystems, das auf die jeweiligen Substanzeigenschaften angepasst werden kann.
- 3) Es liegen bereits klinische Daten von Markt- und Entwicklungspräparaten (Aggrenox, Pradaxa) vor, die dieses Formulierungsprinzip grundsätzlich bestätigen.

2.5 Auswahl der Wirk- und Hilfsstoffe

Zum Screening der Permeabilität verschiedener Membranen zur kontrollierten Freisetzung werden Modellarzneistoffe der BCS Klasse II mit unterschiedlichen Löslichkeitsprofilen ausgewählt.

Die ausgewählten Wirkstoffe Dipyridamol, BI XX und BI 11634 Na sind pH-abhängig schwerlösliche Substanzen (Tabelle 2-1). Als weiterer Modellarzneistoff dient Theophyllin, dessen Löslichkeit unabhängig vom pH-Wert des Mediums ist. Nicht zuletzt aufgrund seiner guten analytischen Zugänglichkeit wird Theophyllin häufig als Modellsubstanz eingesetzt.

Die verwendeten Überzugspolymere sind in Tabelle 2-2 aufgelistet und charakterisiert und werden in den folgenden Kapiteln eingehend besprochen.

Theophyllin (THEO)

Überzogene Arzneiformen mit kontrollierter Theophyllin Freisetzung finden in der Asthmatherapie in Tagesdosen von 200 mg bis 800 mg breite Anwendung. Die Löslichkeit bei physiologischen pH-Werten ist mit ca. 10 mg/ml gering. Theophyllin ($M_R = 180,2$) wird aufgrund der Einordnung als schlecht lösliche, aber gut resorbierbare Substanz nach BCS II [Lindenberg 2004] sehr häufig für Untersuchungen mit kontrollierter Freisetzung verwendet.

Physikalische Wechselwirkungen von Theophyllin mit Überzugspolymeren wurden in der Vergangenheit nicht beschrieben.

Dipyridamol (DIP)

Membrankontrolliert freisetzende Aggrenox Retardpellets von Boehringer-Ingelheim mit einer Dosis von zweimal täglich 200 mg Dipyridamol ($M_R = 504,6$) in Kombination mit Acetylsalicylsäure werden zur Sekundärprophylaxe nach ischämischem Insult oder transientser ischämischer Attacke eingesetzt. Als schwach basischer Stoff löst sich Dipyridamol in saurer Umgebung sehr gut, die Löslichkeit nimmt jedoch nahe des pK_a -Wertes drastisch ab. Dipyridamol wird deshalb ebenfalls als BCS II Substanz klassifiziert. Über Interaktionen mit Überzugspolymeren berichten Beten et al. [Beten 1992] insbesondere über die Bildung von Wasserstoffbrücken mit Polyvinylpyrrolidon [Chen 2007; Patterson 2006].

BI XX

BI XX ($M_R = \text{ca. } 400$) ist eine lipophile, von Boehringer-Ingelheim entwickelte, Substanz mit einem therapeutische Bereich zwischen 50 mg und 200 mg. Der schwach basische Stoff weist eine extrem stark pH-abhängige Löslichkeit auf. Wechselwirkungen dieser BCS II Substanz mit Überzugspolymeren sind bislang nicht bekannt.

BI 11634 Na

Das amphotere BI 11634 ($M_R = 441,9$) ist eine Entwicklungssubstanz von Boehringer-Ingelheim und reagiert in Wasser deutlich alkalisch. Der therapeutische Bereich von BI 11634 Na liegt im Bereich zwischen 50 mg und 200 mg. Die BCS II Substanz ist löslich in sauren Medien und hat ein Löslichkeitsminimum zwischen pH 4 und pH 8. Die Löslichkeit ist generell gering, zeigt aber eine pH-abhängige Löslichkeit.

Tabelle 2-1 Löslichkeiten und physikalisch-chemische Eigenschaften der Wirkstoffe

Medium	Theophyllin	BI 11634 Na	Dipyridamol	BI XX
pH 1	12,4	6,9	53,0	6,2
pH 3	-	3,6	8,0	1,8
pH 4	-	0,92	0,65	0,2
pH 5,5	-	0,9	0,022	0,005
pH 6,8	-	0,6	0,006	0,002
Wasser	11,8	5,3	0,03	0,008
pK_a	8,6	4,0	6,4	5,9
Log P	-	-	> 4	> 4

Verwendete Überzugspolymere

Die im Rahmen dieser Arbeit verwendeten Überzugsmaterialien sind in Tabelle 2-2 nach ihrer chemischen Struktur und ihrer Funktion aufgelistet. Die spezifischen Eigenschaften der Polymere werden in den Kapiteln 3 und 4 näher untersucht.

Tabelle 2-2 *Verwendete Überzugspolymere: Nomenklatur und Eigenschaften*

Handelsname	Polymer	Eigenschaften/Funktion
Aquacoat ECD	Ethylcellulose	unlösliche Retardüberzüge
Eudragit NE	Poly(ethylacrylat-methylmethacrylat)	unlösliche Retardüberzüge, weiches Polymer, kein Weichmacher erforderlich
Eudragit RS	Trimethylammonium-ethylmethacrylatchlorid-Ethylacrylat-methylmethacrylat Copolymer	unlösliche kationische Retardüberzüge
Kollicoat IR	PVA-PEG-Copolymer	lösliche Schutzüberzüge, Porenbildner
Kollicoat MAE	Methacrylsäure-Ethacrylat-Copolymer	magensaftresistente Überzüge, löslich ab pH 5,5
Kollicoat SR	Polyvinylacetat	unlösliche Retardüberzüge,
Kollidon 17	Polyvinylpyrrolidon	wasserlöslich, Porenbildner
HP- 50	Hyrdoxypropylmethycellulosephtalat	magensaftresistente Überzüge, löslich ab pH 5,0

3 Membrankontrollierte Freigabe von Weinsäure

In Kapitel 2 wurden innovative Formulierungsansätze zur kontrollierten Freigabe pH-abhängig schwerlöslicher Wirkstoffe vorgestellt. Ein vielseitig anwendbarer Ansatz hierfür besteht in einer indirekten Steuerung der Wirkstofffreigabe durch eine modifizierte Freigabe pH-aktiver Substanzen. Dazu können organische Säuren eingesetzt werden. Aufgrund der hohen Säurestärke und der toxikologischen Unbedenklichkeit auch in höheren Dosen, ist Weinsäure für einen solchen Ansatz geeignet.

Zur membrankontrollierten Freigabe von Weinsäure eignen sich unlösliche Polymere, die eine pH-unabhängige, zeitkontrollierte Freigabe ermöglichen. In diesem Kapitel werden die Freisetzungseigenschaften von Weinsäure-Pellets untersucht, die mit solchen Polymerüberzügen beschichtet wurden. Durch die Bestimmung der Permeabilität und der mechanischen Eigenschaften isolierter Filmüberzüge können die Membranen unabhängig vom Pelletkern charakterisiert werden. Außerdem wird der Einfluss von osmotischen Phänomenen auf die Freisetzungseigenschaften überzogener Pellets analysiert. Die entscheidenden Einflussgrößen auf den Freisetzungsverlauf von Arzneiformen mit Überzügen von Eudragit RS 30D und Aquacoat ECD werden detailliert untersucht.

3.1 Auswahl und Charakterisierung der verwendeten Polymere

3.1.1 Eigenschaften der Polymere

Aquacoat ECD

Aquacoat ECD ist eine wässrige pseudolatex Dispersion von Ethylcellulosepolymeren mit einer Partikelgröße kleiner 500 nm. Die Dispersion hat einen Gesamtfeststoffgehalt von 30 % (m/m) und ist mit Natriumlaurylsulfat (0,9 - 1,7 %) und Cetylalkohol (1,7 - 3,3 %) stabilisiert [FMC BioPolymer 1996]. Zur Filmbildung müssen der Dispersion 20 - 30 % (m/m) Weichmacher bezogen auf Lacktrockensubstanz (LTS) zugesetzt werden, um die Mindestfilmbildetemperatur zu senken. Filmüberzüge von Aquacoat ECD sind wasserunlöslich und haben bei geringer Elastizität eine hohe mechanische Festigkeit, sowie eine geringe Wasseraufnahme und eine geringe Permeabilität [Bodmeier 1994]. Die Freisetzung verläuft typischerweise pH-unabhängig nach einer Kinetik nullter Ordnung. Die Freisetzungsrates kann über Auftragsmenge, Art und Gehalt des Weichmachers oder durch den Zusatz wasserlöslicher Polymere als Porenbildner gesteuert werden [Frohoff-Hülsmann 1998; Gunder 1995]. Nach dem Befilmen der Arzneiformen ist eine thermische Nachbehandlung (Tempern) obligatorisch, um die Lagerstabilität zu gewährleisten, da vielfach eine Änderung

der Freisetzungsrates als Folge einer unvollständigen Filmbildung beobachtet wurde [Siepmann 2008a].

Eudragit NE 30D

Eudragit NE 30D ist eine 30 prozentige wässrige Latexdispersion eines Copolymerisats auf der Basis von Ethacrylat und Methymethacrylat im Molverhältnis 2:1. Die Latexpartikel mit einer Größe von 100 - 200 nm sind mit 1,5 % Nonoxynol 100 stabilisiert. Seit einiger Zeit steht mit Eudragit NM 30D auch eine Formulierung des Polymers zur Verfügung, die mit 0,7 % Macrogol-Stearylether-(20) stabilisiert ist. Das wasserunlösliche Polymer zeigt eine relativ geringe Wasseraufnahme, bildet sehr flexible Polymerfilme und benötigt aufgrund der sehr niedrigen Glasübergangstemperatur (s. Tabelle 5-1) keinen Zusatz von Weichmachern [Degussa 2007]. Prozesstechnisch problematisch ist die starke Klebetendenz der Überzüge. Die pH-unabhängige Freisetzung kann durch den Zusatz von wasserlöslichen oder pH-abhängig löslichen Polymeren beeinflusst werden [Amighi 1995]. Trotz der niedrigen Glasübergangstemperatur der Polymerüberzüge besteht auch für Eudragit NE ein während der Lagerung auftretendes Stabilitätsproblem [Kucera 2008a; Kucera 2009; Kucera 2007; Kucera 2008b].

Eudragit RS 30D

Eudragit RS, ein Copolymerisat auf der Basis von Ethacrylat, Methylmethacrylat und Trimethylammoniummethylmethacrylatchlorid, bildet wasserunlösliche, pH-unabhängig quellbare Filmüberzüge. Für wässrige Filmüberzüge steht mit Eudragit RS 30D, eine Latexdispersion mit einer Partikelgröße zwischen 20 nm und 200 nm und einem Feststoffgehalt von 30 % (m/m) zur Verfügung. Die Dispersion ist mit 0,25 % Sorbinsäure konserviert und enthält 0,1 % Natriumhydroxid. Zur Filmbildung wird in der Regel 10 - 20 % (m/m) Weichmacher zugesetzt. Häufig wird ein pH-unabhängiger, sigmoidaler Freisetzungsverlauf aus mit Eudragit RS überzogenen Arzneiformen erzielt, wobei hier, im Gegensatz zu klassischen Diffusionsüberzügen, ein ioneninduzierter Stofftransport eine wichtige Rolle spielt [Narisawa 1994; Wagner 2002].

Kollocoat SR 30D

Kollocoat SR 30D ist eine wässrige Latexdispersion von Polyvinylacetat mit 30 % (m/m) Feststoffgehalt und einer mittleren Partikelgröße von 160 nm, die mit 2,7 % Polyvinylpyrrolidon und 0,3 % Natriumlaurylsulfat stabilisiert wird. Das Polymer ist wasserunlöslich, nimmt jedoch sehr leicht Wasser auf. Dem sehr flexiblen Polymer mit einer niedrigen Glasübergangstemperatur wird zur Filmbildung 5 - 10 % Weichmacher zugesetzt. Die Freisetzung aus überzogenen Arzneiformen erfolgt pH-unabhängig, reagiert jedoch sehr

empfindlich auf hydrostatischen Druck zum Beispiel durch osmotische Phänomene [Ensslin 2008b; Guthmann 2007]. Zur Veränderung der Permeabilität des Filmüberzugs werden dem unlöslichen Polyvinylacetat häufig lösliche Polymere zugesetzt [Ensslin 2008a; Strübing 2008].

Tabelle 3-1 Eigenschaften der verwendeten Polymere

Substanz	Molmasse M_r	Glasübergang T_g	pH-Wert	Zusatzstoffe
Aquacoat ECD	80.000	ca. 90 °C	7,0	Cetylalkohol, Natriumlaurylsulfat
Eudragit NE 30D	750.000	5 - 10 °C	7,5	Nonoxynol 100
Eudragit RS 30D	32.000	58 - 65 °C	5,5	Sorbinsäure, Natriumhydroxid
Kollocoat SR 30D	200.000	18 °C	4,5	Polyvinylpyrrolidon, Natriumlaurylsulfat

3.1.2 Freisetzungseigenschaften überzogener Weinsäurepellets

Um den mikro-pH-Wert einer mehrschichtigen Arzneiform zu modifizieren, werden Weinsäurepellets mit funktionellen Filmüberzügen beschichtet. Es wird untersucht, inwiefern die verwendeten Polymere geeignet sind, auf die jeweiligen Stoffeigenschaften adaptierbare Freisetzungsprofile zu erzeugen. Die Freisetzungsprofile sollten durch eine variable Verzögerungszeit (Lag-Zeit) zwischen 0,5 und zwei Stunden gekennzeichnet sein. Anschließend sollte die pH-aktive Substanz innerhalb von zwei bis acht Stunden vollständig zur Verfügung gestellt werden, um die Löslichkeitsbedingungen für den Arzneistoff zu verbessern.

Freisetzungsprofile von überzogenen Weinsäurepellets sind in Abbildung 3-1 dargestellt. Die Pellets wurden jeweils mit 20 % (m/m) Polymerauftrag der vier unterschiedlichen, unlöslichen Polymere überzogen. Bei gleicher Auftragsmenge zeigen sich deutliche Unterschiede in den Freisetzungsprofilen der überzogenen Weinsäurepellets. Pellets mit einem Überzug von Eudragit RS 30D zeigen eine sigmoidale Freisetzung mit einer Lag-Zeit von etwa 50 min. Darauf folgt eine schnelle, vollständige Freisetzung innerhalb einer Stunde. In dieser Zeit wird ein starker Weinsäureauswärtsstrom erzeugt, der auch bei neutralen pH-Werten in physiologischer Umgebung einen signifikanten Effekt auf die lokalen pH-Verhältnisse der Umgebung haben kann. Die Überzüge von Kollocoat SR, Eudragit NE und Aquacoat ECD bewirken hingegen eine länger anhaltende Freisetzung über mehrere Stunden.

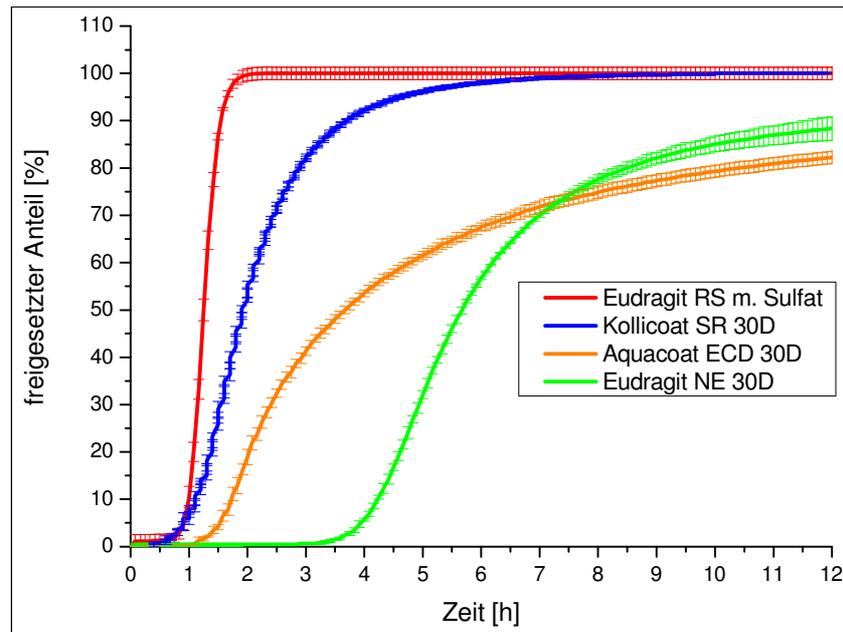


Abb. 3-1 Freisetzungskinetik überzogener Weinsäurepellets mit 20 % (m/m) Polymerauftrag ($= 4 \text{ mg/cm}^2$); Freisetzung in 700 ml Aqua demin., 37 °C; Drehkorbchen-Apparatur 100 UpM; Einwaage: 500 mg Pellets; Mittelwerte \pm Standardabweichung; $n = 3$

Die Freisetzungskinetik deutet bei dem letztgenannten Überzug, wie bei überzogenen Arzneiformen prinzipiell zu erwarten, auf einen diffusionsgesteuerten Prozess hin. Auch bei diesen Überzügen beginnt die Freisetzung verzögert. Die Lag-Zeit beträgt für mit Kollicoat SR überzogene Pellets 30 Minuten, für Pellets mit Aquacoat ECD 80 Minuten und für mit Eudragit NE überzogene Pellets beachtliche vier Stunden. Nach der Lag-Zeit erfolgt eine vollständige Freisetzung der Weinsäure aus Pellets mit Kollicoat SR Überzug innerhalb von drei Stunden. Mit Aquacoat ECD überzogene Pellets setzen innerhalb von zehn Stunden etwa 90 % der Weinsäure frei, während bei Eudragit NE nach der ausgeprägten Lag-Zeit eine vollständige Freigabe innerhalb von acht Stunden erreicht wird. Die Freisetzungsraten der Überzüge nimmt also bei unterschiedlichen Verzögerungszeiten in der Reihenfolge Eudragit RS > Kollicoat SR > Eudragit NE > Aquacoat ECD ab.

Die Freisetzungsgeschwindigkeit überzogener Pellets kann durch die Variation der Schichtdicke des Überzugs gesteuert werden. Die Zusammenhänge zwischen Auftragsmenge und Schichtdicke der Überzüge zeigt Tabelle 3-2.

Tabelle 3-2 Auftragsmenge und Schichtdicke von Weinsäurepellets mit $d = 750 \mu\text{m}$

Polymerauftrag (m/m)	Flächenspezifischer Polymerauftrag	Schichtdicke
10 %	2,1 mg/cm ²	26 $\mu\text{m} \pm 3$
20 %	4,2 mg/cm ²	55 $\mu\text{m} \pm 4$
30 %	6,3 mg/cm ²	80 $\mu\text{m} \pm 5$
40 %	8,4 mg/cm ²	105 $\mu\text{m} \pm 5$

Je größer die Membrandicke, desto stärker wird dadurch die Diffusion des gelösten Stoffs durch die Membran behindert. Dadurch kann sowohl die Freisetzungsrates als auch die Dauer der Verzögerungszeit von überzogenen Weinsäurepellets beeinflusst werden. Das Freisetzungsverhalten von Weinsäurepellets bei verschiedenen Auftragsmengen der Polymere ist in Abb. 3-2 dargestellt.

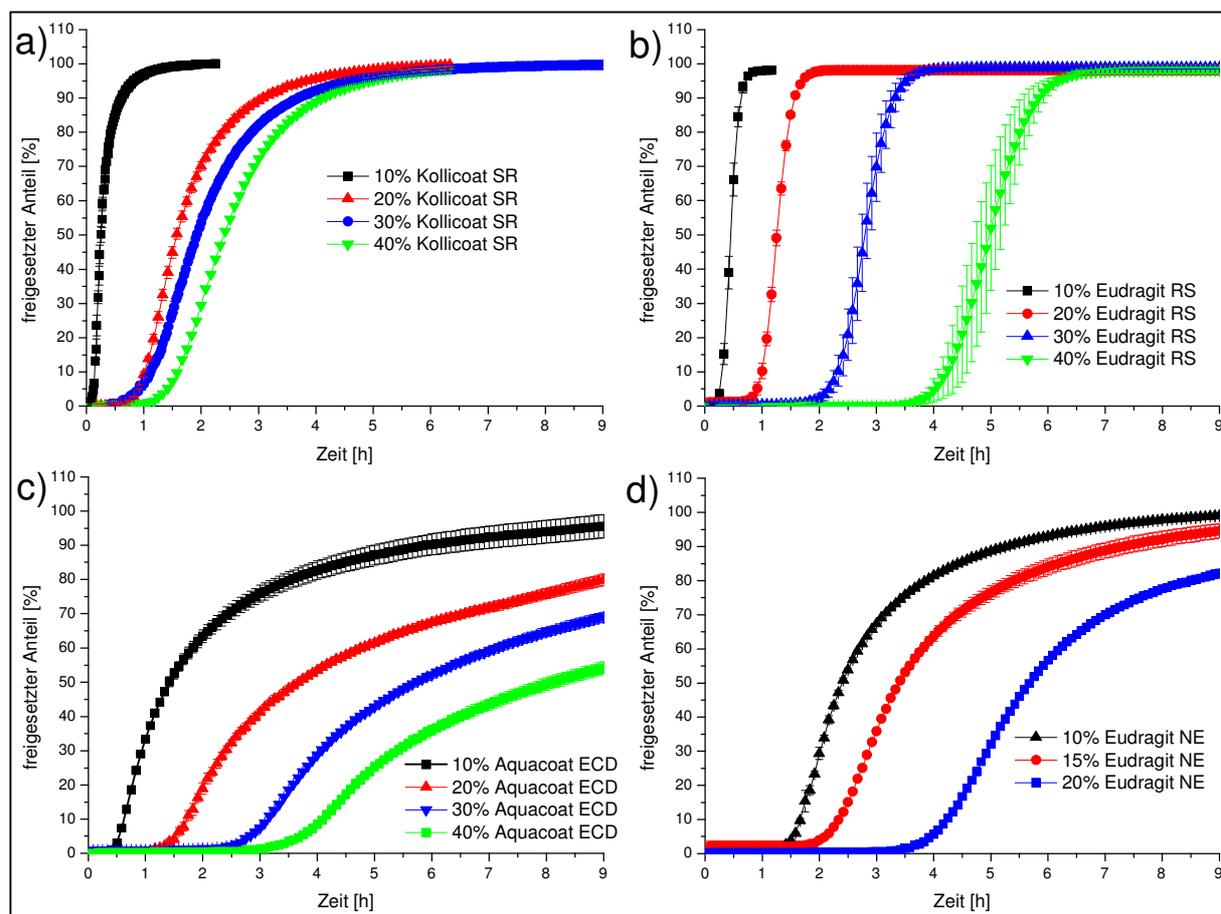


Abb. 3-2 Freisetzungsdaten von Weinsäurepellets mit verschiedenen Polymer-Auftragsmengen; **a)** Kollicoat SR, **b)** Eudragit RS, **c)** Aquacoat ECD, **d)** Eudragit NE; **schwarz:** 10 % (m/m) bzw. 2 mg/cm², **rot:** 20 % (m/m) bzw. 4 mg/cm², **blau:** 30 % (m/m) bzw. 6 mg/cm², **grün:** 40 % (m/m) bzw. 8 mg/cm²; Freisetzung in 700 ml Aqua demin., 37 °C; Drehkorbchen-Apparatur 100 UpM; Einwaage: 500 mg Pellets; Mittelwerte \pm Standardabweichung; $n = 3$

Überzüge mit 10 % (m/m) Polymerauftrag Kollicoat SR behindern die Weinsäurefreisetzung kaum. Pellets mit diesem relativ dünnen Filmüberzug weisen im Gegensatz zu Pellets mit dickeren Kollicoat SR Überzügen kein sigmoidales Freisetzungsprofil auf und geben die Weinsäure sehr schnell frei. Dies deutet auf eine unvollständige Beschichtung der Pellets oder eine zu geringe Robustheit des dünnen Überzugs hin. Bei Überzügen mit 20 % und mehr Kollicoat SR Auftrag beträgt die Verzögerungszeit 30 - 60 Minuten. Die Freisetzungsratesinkt bei steigender Überzugsmenge. Da trotz hoher Auftragsmengen nur eine sehr enge Bandbreite an Profilen erzeugt werden kann, ist der Anwendungsbereich dieses Polymers zur kontrollierten Weinsäurefreisetzung begrenzt.

Eudragit RS Überzüge hingegen erzeugen Profile mit sehr variablen Verzögerungszeiten zwischen 15 Minuten und vier Stunden. Die pulsatile Kinetik ist dabei unabhängig von der Schichtdicke. Die Freisetzungsrates verringert sich bei hohen Überzugsniveaus stetig, jedoch erfolgt die Freisetzungsgeschwindigkeit auch bei 40 % (m/m) Polymerauftrag noch ungewöhnlich schnell. Die sprunghafte Erhöhung der Permeabilität der Eudragit RS 30D Überzüge wird durch ionische Interaktionen an den kationischen Gruppen des Polymers ausgelöst (s. Kapitel 2. 3) [Wagner 2005a] und im Abschnitt 3.2 explizit beschrieben.

Bei Überzügen von Aquacoat ECD und Eudragit NE nehmen jeweils die Lag-Zeiten zu und die Freisetzungsrates verringert sich bei steigendem Überzugsniveau. Mit Überzügen dieser Polymere kann durch die Variation der Schichtdicke eine große Bandbreite an Freisetzungsprofilen generiert werden.

Aufgrund dieser Ergebnisse sind Überzüge von Eudragit RS, Eudragit NE und Aquacoat ECD besonders interessant für weitere Untersuchungen zur kontrollierten Weinsäurefreigabe. Sowohl beim Einsatz von Aquacoat ECD als auch bei Eudragit NE wird in der Literatur jedoch über Stabilitätsprobleme und Veränderungen der Freisetzungsprofile in Abhängigkeit von der Lagerungsdauer, thermischen Bedingungen und relativer Feuchte berichtet [Amighi 1997; Bajdik 2003; Kucera 2008a; Kucera 2009; Lippold 1989; Muschert 2008; Siepmann 2008a]. Für Aquacoat ECD Überzüge wird deshalb generell eine thermische Nachbehandlung der überzogenen Arzneiformen bei 60 °C für bis zu 48 Stunden empfohlen [FMC BioPolymer 1996], Pellets mit Kollicoat SR oder Eudragit RS sollten für 24 h bei 40 °C getempert werden. Die Standard-Bedingungen zur thermischen Nachbehandlung, die für die hier vorgestellten Ergebnisse angewendet wurden, sind in Tabelle 3-3 zusammengefasst.

Table 3-3 Auswahl der Empfehlungen zur thermischen Nachbehandlung von Filmüberzügen auf Basis wässriger Dispersionen

Polymer	Hersteller-Empfehlungen (Literatur)		gewählte Bedingungen
Aquacoat ECD	2 h – 48 h, 60 °C	[FMC BioPolymer 1996]	48 h, 60 °C
Eudragit NE 30D	n.n.; diverse	[Amighi 1997; Gutierrez-Rocca 1993; Kucera 2009]	96 h, 60 °C
Eudragit RS 30D	24 h, 40 °C	[Ravishankar 2005]	24 h, 40 °C
Kollicoat SR 30D	nicht erforderlich	[Dashevsky 2005]	24 h, 40 °C

Dadurch können Veränderungen in der Polymerstruktur des Überzugs weitgehend ausgeschlossen werden [Lippold 2001b; Muschert 2008; Siepmann 2008a], sofern die thermische Stabilität des Wirkstoffs dies erlaubt.

3.1.3 Charakterisierung der Polymere mit Hilfe isolierter Filmüberzüge

Spezifische Membraneigenschaften der Polymere werden an isolierten Filmüberzügen bestimmt, um die Ursachen der unterschiedlichen Freisetzungprofile und die zugrunde liegenden Transportmechanismen aufzuklären. Dadurch ist es möglich Membranen unabhängig von Einflüssen des Pelletkerns zu charakterisieren und detaillierte Erkenntnisse über die Permeabilität und Reißfestigkeit der Membranen zu gewinnen, wenn vorausgesetzt werden kann, dass sich die isolierten Filmüberzüge in ihrer Struktur nicht wesentlich von Filmüberzügen unterscheiden, die in einer Wirbelschicht auf Pellets aufgebracht werden.

Die Bestimmung der mechanischen Eigenschaften einer Polymermembran, inklusive der beim Überziehen üblichen Zusätze wie Weichmacher und Trennmittel, kann Hinweise geben, wie die überzogene Arzneiform auf mechanische Einflüsse wie Deformation bei der Tablettierung von Pellets zu einer Tablette oder auf osmotische Einflüsse des Pelletkerns reagieren wird.

Zudem bietet ein Screening der Permeabilität von isolierten Membranen in Abhängigkeit von entscheidenden Rezepturparametern die Möglichkeit eine Vorauswahl für die Anwendung geeigneter Membranen mit passenden Rezepturparametern zu treffen. Bei Kenntnis aller freisetzungrelevanten Faktoren wie Schichtdicke, aktive Diffusionsfläche und Konzentrationsgefälle besteht eventuell die Option den Freisetzungsverlauf einer überzogenen Arzneiform als Funktion der jeweils für unterschiedliche Stoffe berechneten, normierten Permeabilität [cm^2/s] der jeweiligen Membran vorherzusagen.

Zur Anwendung dieses Ansatzes werden isolierte Filmüberzüge mit identischen Rezepturen wie die Überzüge der Pellets unter 3.1.2 auf einem Filmsprühgerät (s. Kapitel 8.3.7) mit homogenen Filmdicken von 40 - 60 μm hergestellt, was einer Auftragsmenge von ca.

4 mg/cm² entspricht. Bei Pellets mit einem Durchmesser von etwa 750 µm entspricht dies 20 % (m/m) Polymerauftrag. Die Überzüge werden nach dem Tempern organoleptisch und bei Bedarf mit dem Rasterelektronenmikroskop hinsichtlich ihrer Struktur und Filmqualität beurteilt. Alle Filme waren transparent und vollständig ausgefilmt. In der REM-Aufnahme in Abb. 3-3 sind sowohl bei isolierten Filmen als auch bei Pelletüberzügen neben sprühtrockneten Partikeln kleine Tröpfchenstrukturen sichtbar. Bei den isolierten Filmen sind diese etwas größer. Insgesamt bestätigen die REM-Aufnahmen eine vollständige Filmbildung und eine Vergleichbarkeit der Filmoberflächen von Pellets und isolierten Filmen.

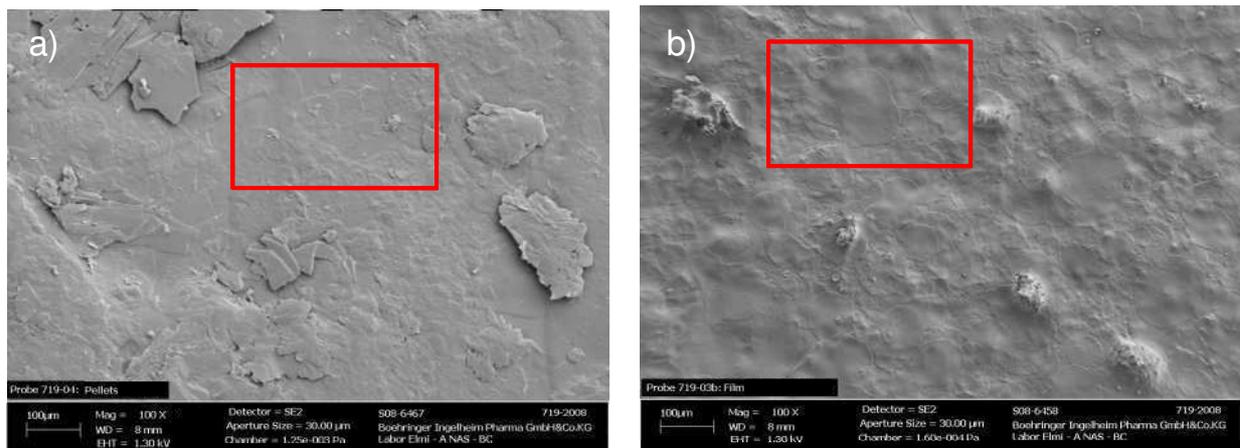


Abb. 3-3 Elektronenmikroskopische Aufnahmen von **a)** Eudragit RS überzogenes Weinsäurepellet; **b)** isolierte Eudragit RS Membran

Permeabilität von Weinsäure durch isolierte Filmüberzüge

Die Permeabilität, der mit dem Filmsprüngerät hergestellten Membranen, wird mit der in Kapitel 8.4.1.5 vorgestellten Diffusionszelle mit Hilfe von sogenannten Permeationsgraphen bestimmt (Abb. 3-4).

Die Permeabilität der Eudragit RS Membran ist sehr hoch und kann zuverlässig mit einer geringen Streuung bestimmt werden. Interessant ist, dass auch bei der Diffusion einer Lösung eine Lag-Zeit von etwa zehn Minuten beobachtet werden kann. Dieses Phänomen schließt aus, dass die verzögerte Freisetzung bei überzogenen Pellets ausschließlich durch einen langsamen Wassereinstrom und die darauffolgende Auflösung der Weinsäure begründet ist. Die verwendeten Eudragit RS Membranen sind nach den Versuchen vollständig intakt, unbeschädigt und in ihren Dimensionen unverändert.

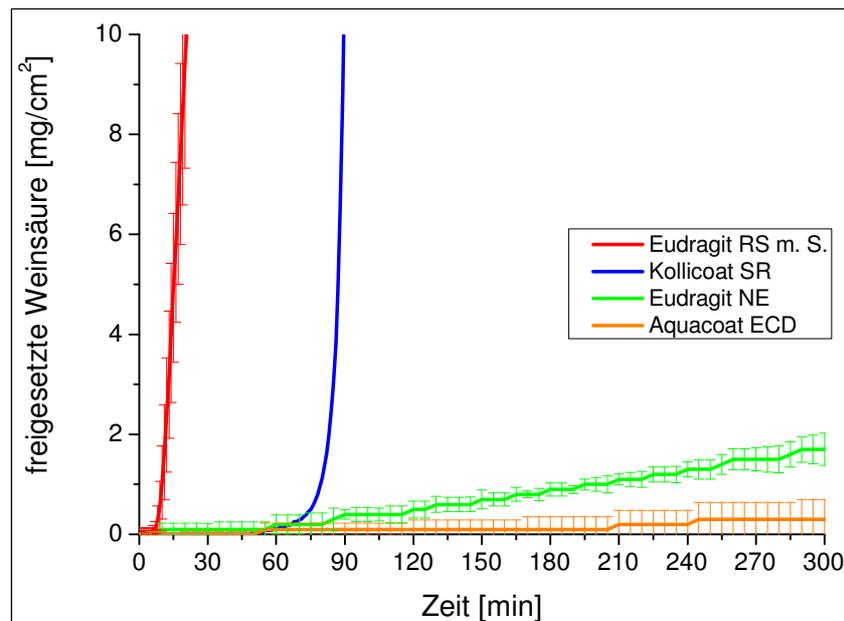


Abb. 3-4 Permeationsgraph von Weinsäure (gesättigte Lösung 20 ml) über isolierte Polymermembranen (4 mg/cm^2 ; $60 \mu\text{m}$); Akzeptormedium: 700 ml Aqua demin., $37 \text{ }^\circ\text{C}$; Blattrührer-Apparatur 100 UpM; Mittelwerte \pm Standardabweichung; $n = 3$

Bei der Bestimmung der Permeabilität an Polyvinylacetatmembranen (Kollicoat SR) kann beobachtet werden, dass sich die sehr elastische Membran während des Experiments stark nach außen wölbt. Die Membranen nehmen sehr schnell Wasser auf und sind in gequollenem Zustand von kaugummiartiger Konsistenz [Kolter 1999]. Durch die Quellung und Dehnung der Membran entsteht ein heterogenes Muster auf der Membran mit unterschiedlich stark transparenten Flächen, die vermutlich zum Teil sehr durchlässig sind. Nach den Versuchen sind kleine Löcher in der Membran sichtbar. Der Permeationsgraph zeigt dementsprechend zuerst einen geringen Stofftransport und dann einen sprunghaften Anstieg der Durchlässigkeit. Dieses Verhalten ist zwar reproduzierbar, jedoch starken zeitlichen Schwankungen unterworfen. So setzt das schnelle Ausströmen der Säure durch die Löcher in der Membran zwischen 30 Minuten und fünf Stunden nach Versuchsbeginn ein. Die Membranpermeabilität kann deshalb nicht zuverlässig bestimmt werden (s. Abb. 3-4).

Aquacoat ECD und Eudragit NE Membranen haben eine sehr geringe Permeabilität. Wie bei Kollicoat SR Membranen werden auch bei Eudragit NE Membranen eine Wölbung der Membran beobachtet. Allerdings erfolgt dies wesentlich langsamer und weniger stark ausgeprägt. Aquacoat ECD Membranen sind dagegen nach Versuchsende vollständig intakt und in ihren Dimensionen unverändert.

Daraus ergibt sich, dass diese Art der Permeabilitätsbestimmung besonders für inerte, wenig elastische Membranen aus Cellulosederivaten oder Eudragit RS geeignet ist. Die

Permeabilität der isolierten Filme stimmt qualitativ mit den Freisetzungsraten von überzogenen Pellets überein. Die Freisetzung durch Eudragit RS Membranen erfolgt unabhängig vom Pelletkern zunächst verzögert und anschließend linear. Kollicoat SR und Eudragit NE Membranen scheinen in gequollenem Zustand sehr empfindlich für mechanische Einflüsse zu sein. Eudragit NE und Aquacoat ECD Membranen sind bei diesem Versuchsaufbau nahezu undurchlässig (s. Abb. 3-4).

Durch die Bestimmung der Permeabilität an isolierten Membranen ist somit eine qualitative Abschätzung der Freisetzungsgeschwindigkeit überzogener Weinsäurepellets möglich. Im Gegensatz zu überzogenen Pellets sind isolierte Membranen von Aquacoat ECD und Eudragit NE ohne Verzögerung permeabel.

Mechanische Eigenschaften

Für die mechanischen Eigenschaften von Polymerfilmen spielen die Molekularstruktur und der Kristallisationsgrad der Probe neben den von außen einwirkenden Faktoren wie Temperatur, umgebende Medien, Zeit und Größe der Belastung eine entscheidende Rolle. Die kristallinen Bereiche wirken als Vernetzungsstellen der Polymermatrix und bestimmen bei Raumtemperatur die Festigkeits- bzw. Steifigkeitseigenschaften der Probe, während die amorphen Bereiche für das zähe, zeitabhängige Verhalten verantwortlich sind. Kurzkettige, stark verzweigte Polymere mit hohem Kristallisationsgrad neigen daher zu sprödebrüchigem Verhalten. Langkettige Polymere mit linearer Ausrichtung sind eher zäh und sehr dehnbar.

Die mechanischen Eigenschaften der isolierten Filmüberzüge wurden mit einer standardisierten Reißdehnungsmethode nach DIN 527-3 bestimmt. Diese Ergebnisse sind zwar nicht direkt auf die Verhältnisse einer sich ausdehnenden Arzneiform übertragbar, da die Ausdehnung in diesem Fall mehrdimensional verläuft und bei der Reißdehnung von Membranen nur in eine Richtung gedehnt wird. Dennoch geben die Messungen Aufschluss über prinzipielle mechanische Charakteristika der Membranen.

Ein schematischer Verlauf der Spannungs-Dehnungskurven der untersuchten Polymere ist in Abb. 3-5 dargestellt. Dabei lassen sich grundlegend unterschiedliche Eigenschaften erkennen. Im linearen Bereich zwischen dem Ursprung **A** und dem Punkt **B** gilt das Hooke'sche Gesetz. Die Zugspannung ist der Dehnung proportional, die Polymerproben sind in diesem Bereich ideal-elastisch. Oberhalb der Elastizitätsgrenze **B** führen innere Umlagerungen zu einer bleibenden Formveränderung. Erhöht man die Spannung σ weiter, so wächst die Dehnung deutlich stärker als die Spannung und erreicht im Punkt **C** ein lokales Maximum. Der Punkt **C** wird als Fließpunkt bezeichnet. Bei zähen Materialien brechen oberhalb des Fließpunktes die

van-der-Waals-Bindungen, d.h. die Kettensegmente rutschen voneinander ab, und das Material beginnt zu fließen. Bei zu großer Dehnung reißt oder bricht das Material im Punkt **D**, σ_R nennt man deshalb auch Reißfestigkeit und analog bezeichnet man ϵ_R als Reiß- oder Bruchdehnung.

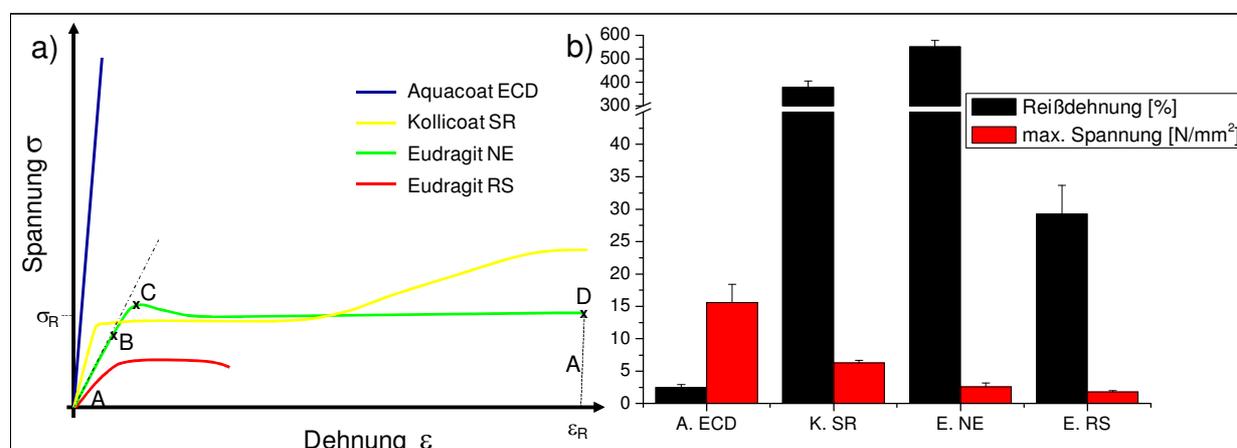


Abb. 3-5 Mechanische Eigenschaften von Polymermembranen: **a)** qualitative Darstellung der Spannungs-Dehnungsdiagramme; **b)** quantitative Auswertung von Reißfestigkeit und Reißdehnung

Der Verlauf der Reißdehnungskurven zeigt, dass Aquacoat ECD Membranen durch eine hohe Reißfestigkeit und wenig dehnbare, rein elastisches Verhalten gekennzeichnet sind. Bei hohem Quellsdruck besteht für solche Membranen das Risiko zu reißen [Schultz 1997a; Schultz 1997b]. Die sehr langkettigen Polymere Kollicoat SR und Eudragit NE beginnen dagegen oberhalb des Fließpunkts plastisch zu fließen ($T_g < \text{Raumtemperatur}$). Da sich solche Überzüge oberhalb ihres Fließpunkts auf Arzneiformen quasi unbegrenzt verformen, wird ein Reißen dieser Überzüge ausgeschlossen [Dashevsky 2005; Kolter 1999]. Eudragit RS Membranen zeigen ein begrenzt plastisches Verhalten und eine geringe Reißfestigkeit. Es ist jedoch zu beachten, dass Wasser bei Kunststoffpolymeren als Weichmacher wirkt und die Dehnbarkeit in gequollenen Zustand dadurch deutlich höher ist [Bodmeier 1994].

Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass das Freisetzungsverhalten von Aquacoat ECD Überzügen wenig von mechanischen Einflüssen, hervorgerufen durch beispielsweise osmotischem Druck im Pelletkern, beeinflusst wird, solange die Membran intakt ist. Die geringe Dehnbarkeit und die hohe Festigkeit verhindern eine Änderung der Pelletdimensionen. Im Fall einer Ruptur der Membran wäre ein schlagartiger Anstieg der Freisetzungsrates zu erwarten, was im Freisetzungsprofil nicht zu erkennen ist. Kollicoat SR und Eudragit NE Membranen sind dagegen sehr dehnbar und eine Ruptur dieser Membranen kann ausgeschlossen werden. Jedoch können sich die Pelletdimensionen durch die Wasseraufnahme und Quellung der überzogenen Arzneiform verändern und der Überzug wird

plastisch verformt. Das kann zu einer höheren Porosität und damit zu einer größeren Permeabilität des Überzugs führen. Die Reißfestigkeit der Eudragit RS Membran ist am schwächsten ausgeprägt. Eine Ruptur der Membran kann deshalb bei hohem osmotischem Druck nicht ausgeschlossen werden. Andererseits erlaubt die Membran eine gewisse Dehnung des Überzugs und in wässrigen Medien mit einer Temperatur von 37 °C wird die Glasübergangstemperatur der weichmacherhaltigen Membran deutlich überschritten. Unter diesen Bedingungen ist bei Freisetzungsuntersuchungen ebenfalls eine Dehnung der Membran vorstellbar. Aufgrund der unterschiedlichen mechanischen Eigenschaften der verwendeten Polymere, liegt es also nahe, dass auch überzogene Pellets unterschiedlich auf mechanische Beanspruchungen reagieren.

3.1.4 Osmotische Effekte von überzogenen Weinsäurepellets

Vergleicht man die Ergebnisse der Permeabilitätsbestimmung an isolierten Membranen mit den Freisetzungsprofilen der Pellets scheinen bei überzogenen Weinsäurepellets osmotische Effekte des Pelletkerns bei Kollicoat SR und Eudragit NE Überzügen starken Einfluss auf die Freisetzungsgeschwindigkeit zu haben. Um zu untersuchen, inwieweit die Polymerfilme auf überzogenen Weinsäurepellets tatsächlich mechanischen Einflüssen, die durch osmotische Effekte des Pelletkerns hervorgerufen werden, ausgesetzt sind, wird die räumliche Ausdehnung überzogener Pellets unter einem Auflichtmikroskop zeitabhängig beobachtet (s. Kapitel 8.4.5.2). In Abbildung 3-6 ist in einer Zeitreihe von Aufnahmen der Verlauf der Größenänderung von mit Eudragit NE überzogenen Pellets dargestellt.

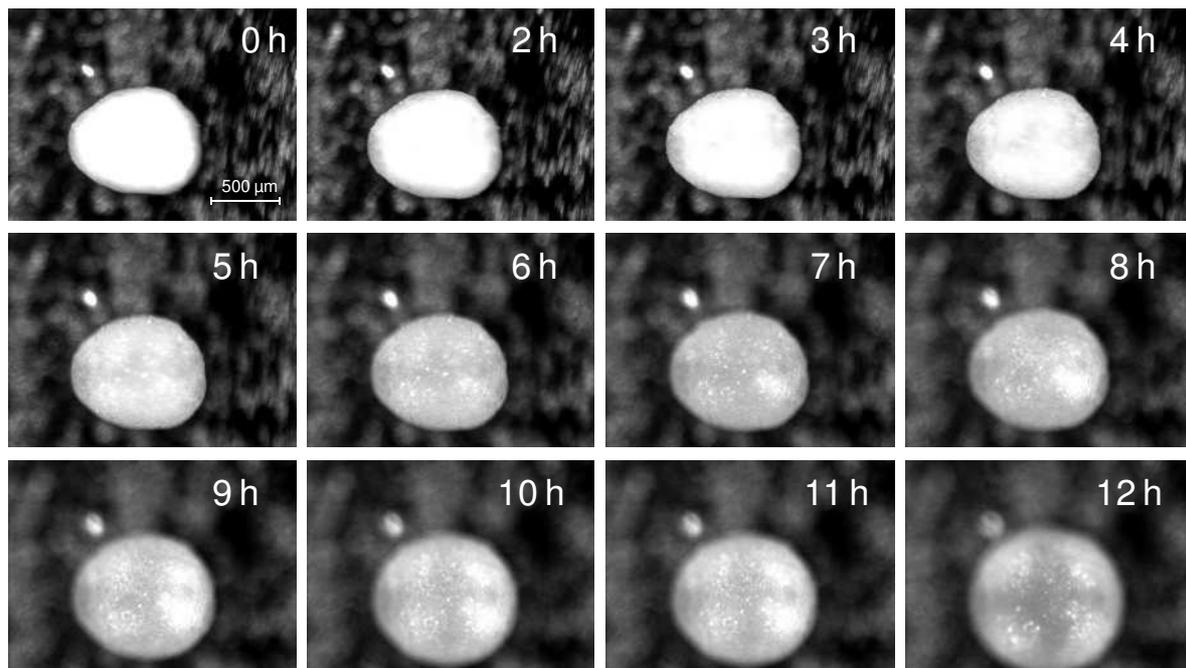


Abb. 3-6 Zeitreihe der Pelletquellung von mit Eudragit NE überzogenen Weinsäurepellets; Axioplan 2 Mikroskop; Auflicht, Belichtungszeit 500 ms, Polarisationsfilter, Vergrößerung 5-fach

In Abb. 3-6 wird sichtbar, dass sich die Pellets nach etwa vier bis sechs Stunden deutlich ausdehnen. Die treibende Kraft hierfür ist der osmotisch bedingte Wassereinstrom. Es ist eine Zunahme der Rundheit der ursprünglich leicht unförmig, ovalen Pellets zu erkennen. Dies legt eine Dehnung des Filmüberzugs nahe, die durch die radial wirkenden Kräfte des osmotischen Drucks verursacht wird.

Die Analyse des Quellungsverlaufs der überzogenen Pellets zeigt (s. Abb. 3-7) eine Übereinstimmung mit den Untersuchungen an isolierten Filmen. Der reißfeste, wenig dehnbare Aquacoat ECD Überzug ist am wenigsten wasserpermeabel und setzt dem osmotischen Druck der Weinsäure den größten mechanischen Widerstand entgegen, was in der langsamen Progression und dem geringen Ausmaß der Oberflächenzunahme zum Ausdruck kommt. Der Kollicoat SR Überzug lässt hingegen sehr schnell Wasser ins Innere diffundieren, anschließend setzt eine schnelle Quellung der Pellets ein. Offensichtlich diffundiert die Weinsäure sehr schnell durch die gedehnte Membran (s. 3.1.2). Dadurch wird der osmotische Gradient schnell ausgeglichen und der osmotische Druck im Inneren steigt nicht so stark an. Es erfolgt dann kein weiterer Größenzuwachs. Das größte Ausmaß der Oberflächenzunahme zeigen die mit Eudragit NE überzogenen Pellets. Der sehr elastische, jedoch schlecht wasserpermeable Überzug wird zwar erst nach sechs Stunden, dann jedoch bis zur Verdopplung der Oberfläche der Pellets, gedehnt. Interessant ist das Verhalten von mit Eudragit RS überzogenen Pellets. In Übereinstimmung mit der Weinsäure-Freisetzung von überzogenen Pellets und der Diffusion durch isolierte Eudragit RS Filme setzt die Quellung der Pellets auch in dieser Untersuchung verzögert, dann aber sehr schnell nach etwa zwei Stunden ein, was durch einen ioneninduzierten Medienfluss und die dann stark erhöhte Wasserdurchlässigkeit der Membran begründet sein können.

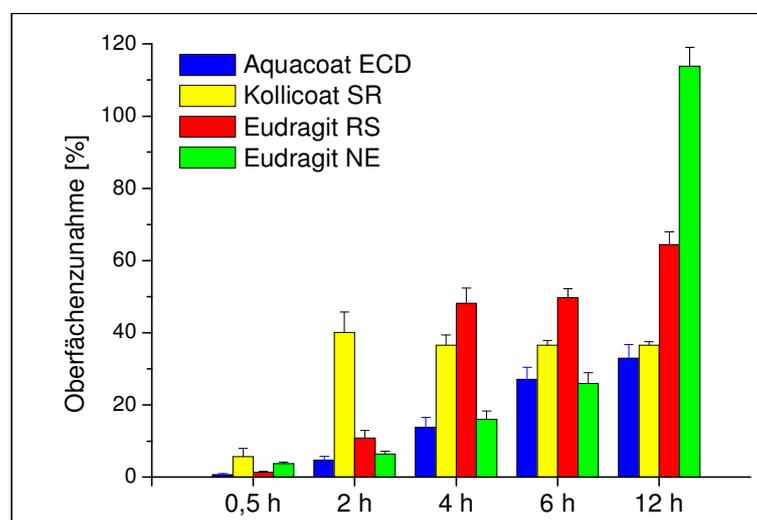


Abb. 3-7 Verlauf der Oberflächenzunahme überzogener Pellets; Inkubation in Aqua demin; 23 °C

Die Auswirkungen osmotischer Kräfte auf die Filmüberzüge der Weinsäurestarterpellets erklären somit die Diskrepanz zwischen der Freisetzungsgeschwindigkeit überzogener Pellets und der druckunabhängigen Permeabilität isolierter Membranen. Nach Wassereintritt führt der osmotische Druck des Kerns zu einer Dehnung und Oberflächenzunahme des Filmüberzugs. Dadurch ändern sich die Freisetzungseigenschaften. Die bei den Pellets beobachteten Unterschiede in Verlauf und Ausmaß der Oberflächenzunahme hängen somit eng mit den mechanischen Eigenschaften der isolierten Filmüberzüge zusammen. Es gilt: je elastischer ein Überzugsmaterial ist, desto stärker ist die Oberflächenzunahme des osmotisch aktiven Pellets, falls die Membrandehnung nicht bereits sehr schnell starke Auswirkungen auf die Membranpermeabilität hat, wie dies bei Kollicoat SR der Fall ist.

3.1.5 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die unlöslichen Überzugspolymere Aquacoat ECD, Eudragit NE und Eudragit RS sind geeignet, durch Variation der Überzugsdicke ein breites Spektrum relevanter Freigabeprofile von Weinsäure zu generieren. Kollicoat SR Überzüge hingegen sind selbst bei großen Überzugsmengen sehr durchlässig für Weinsäure. Bei allen Überzügen setzt die Freisetzung erst nach einer unterschiedlich stark ausgeprägten Verzögerungszeit ein.

Die Freisetzungsgeschwindigkeit überzogener Pellets lässt sich durch die Bestimmung der spezifischen Membranpermeabilität von isolierten Filmüberzügen mit identischen Rezepturparametern qualitativ vorhersagen.

Die Permeabilität von isolierten Filmüberzügen kann besonders gut für wenig quellende, inerte Filme bestimmt werden. Die unterschiedlichen mechanischen Eigenschaften der Membranen legen nahe, dass mechanischer Stress, wie zum Beispiel osmotischer Druck im Pelletkern, großen Einfluss auf das Freisetzungsverhalten überzogener Pellets haben kann.

Bei der optischen Analyse des Quellungsverlaufs überzogener Pellets wird bestätigt, dass neben dem Konzentrationsgradienten auch der osmotische Druck im Pelletkern wesentlichen Einfluss auf das Freisetzungsverhalten hat. In Übereinstimmung mit den mechanischen Eigenschaften der Polymere dehnen sich in Folge der Quellung der Pellets besonders die sehr dehnbaren, elastischen Überzüge aus. Dadurch wird die Porosität dieser Membranen erhöht und die Freigabe der Weinsäure erleichtert.

3.2 Einflussgrößen auf die Freisetzung durch Eudragit RS 30D Membranen

Aufgrund der Voruntersuchungen in Kapitel 3.1 kommt das kationisch geladene Polymethacrylat Eudragit RS in Betracht, den pH-verändernden Effekt der Weinsäure durch eine zeitkontrollierte Freigabe so zu steuern, dass eine bessere Bioverfügbarkeit für pH-abhängig schwerlösliche Wirkstoffe erreicht werden kann. Die mechanistischen Grundlagen der Freisetzung aus kationischen Polymethacrylatmembranen wurden in Kapitel 2.2 vorgestellt. Die wesentlichen Einflussfaktoren auf die Ziel-Parameter Lag-Zeit und Freisetzungsrates sind bei Systemen mit einem ioneninduzierten Transport:

- Konzentration und elektrostatische Eigenschaften der Anionen (Ladung und Größe)
- die Membrandicke
- die räumliche Dichte der quartären Ammoniumgruppen

Möglichkeiten, diese Einflussfaktoren zur gezielten Steuerung der Freisetzung zu nutzen, werden in diesem Kapitel vorgestellt.

3.2.1 Screening der Einflussgrößen an isolierten Filmüberzügen

Einfluss von Anionen beim ioneninduzierten Transport

Wie Grützmann et al. zeigen konnten [Wagner 2005a], spielt die Art des Gegenions an den quartären Ammoniumgruppen (QAG) des Polymers eine entscheidende Rolle für die Permeabilität der Membran. Originär sind Chlorid-Ionen an die Ammonium-Gruppen gebunden, die je nach Konzentration und Bindungsstärke durch Anionen aus dem Umgebungsmedium ausgetauscht werden. Lag-Zeit und Freisetzungsrates sind deshalb von der vorhandenen Anionenspezies abhängig. Es konnte gezeigt werden, dass Anionen in der Reihenfolge Acetat < Chlorid < Sulfat < Nitrat mit zunehmender Kraft an die QAG binden [Grützmann 2005]. Aus toxikologischer Sicht ist Sulfat dabei unbedenklicher als Nitrat. Eine Möglichkeit diesen Effekt zu nutzen, um die Freisetzungsrates zu senken und damit die Schichtdicke und die Polymermenge zu reduzieren, bietet die Umladung der QAG im flüssigen Stadium der Dispersion, bevor der Überzug auf die Arzneiform aufgebracht wird. Dazu werden Sulfat-Ionen im molaren Verhältnis 6:1 bezogen auf QAG in die Dispersion eingebracht, um die Ammoniumgruppen mit den fest bindenden Gegenionen zu sättigen. Die QAG sind dadurch blockiert und der ioneninduzierte Medienstrom kann erst verzögert einsetzen, wenn andere Ionen in überschüssiger Menge vorhanden sind und die Sulfat-Ionen von den QAG kompetitiv verdrängen.

Wie die in Abb. 3-8 dargestellten Ergebnisse zeigen, spielen diese Vorgänge beim Transport von Weinsäure über isolierte Membran eine bedeutende Rolle. Der Transport von Weinsäure wurde zum Einen an einer Eudragit RS Membran mit 20 % Weichmacher Anteil und zum Anderen an einer Eudragit RS Membran, deren QAG zuvor mit Sulfat-Ionen blockiert worden waren, bestimmt. Es ist bemerkenswert, dass beide Membranen eine Lag-Zeit aufweisen, obwohl eine hoch konzentrierte Weinsäurelösung auf der Donatorseite der Membranen vorliegt. Durch Sättigung der QAG mit Sulfat-Ionen kann diese Lag-Zeit von fünf auf zehn Minuten verdoppelt werden. Die Freisetzungsrate bleibt weitgehend unverändert, da sie vor allem von der Hydratationshülle der austauschenden Tartrat-Ionen abhängig ist. Sofern nicht explizit anders angegeben, wurden alle im Folgenden vorgestellten Eudragit RS Überzüge (isolierte Filme und überzogene Pellets) deshalb mit Sulfat-Ionen umgeladen.

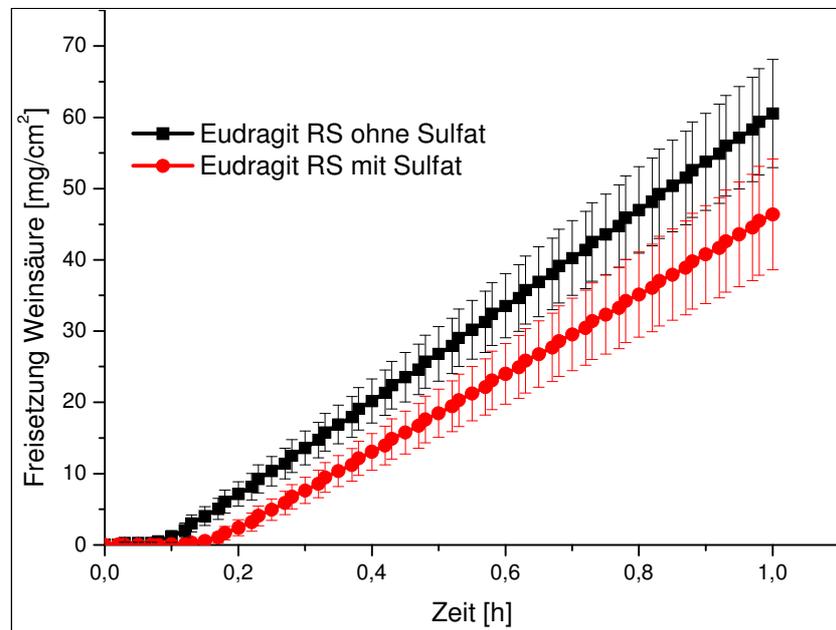


Abb. 3-8 Permeationsgraph von Weinsäure (gesättigte Lösung 20 ml) über isolierte Eudragit RS 30D-Polymermembranen (4 mg/cm^2 ; $55 \text{ }\mu\text{m}$); Akzeptormedium: 700 ml Aqua demin., $37 \text{ }^\circ\text{C}$; Blattrührer-Apparatur 100 UpM; Mittelwerte \pm Standardabweichung; $n = 3$

Einfluss der Membrandicke

Den Einfluss der Membrandicke auf die Membranpermeabilität veranschaulicht Abb. 3-9. Wie zu erwarten nimmt mit zunehmender Membrandicke die spezifische Permeabilität ab, da die Diffusionsstrecke und damit der Diffusionswiderstand zunimmt. Die Lag-Zeit einer isolierten Membran verlängert sich proportional zur ihrer Membrandicke. Es ist erstaunlich, dass auch bei großen Überzugsmengen mit bis zu 10 mg/cm^2 immer noch eine hohe Permeabilität der Membran erreicht wird. Der sprunghafte Anstieg der Permeabilität im Anschluss an die Lag-Zeit ist ein Anzeichen dafür, dass die QAG der Membran zuerst umgeladen und blockierende Sulfat-Ionen ausgetauscht werden, bevor der Medienstrom

einsetzen kann. Um einen nach außen gerichteten Medientransport zu induzieren, muss sich bereits eine Mindestmenge an Tartrat-Ionen im Akzeptormedium befinden. Es zeigt sich, dass durch unterschiedliche Polymermengen Lag-Zeit und Permeabilität innerhalb einer großen Bandbreite variiert werden können.

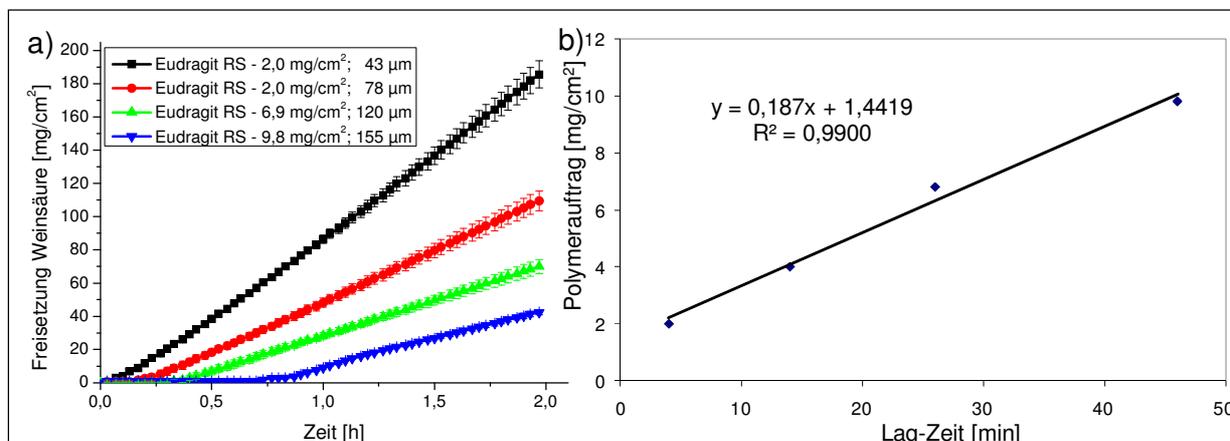


Abb. 3-9 a) Permeation von Weinsäure (gesättigte Lösung 20 ml) über isolierte Eudragit RS 30D-Membranen in Abhängigkeit der Schichtdicke; Akzeptormedium: 700 ml Aqua demin., 37 °C; Blattrührer-Apparatur 100 UpM; Mittelwerte \pm Standardabweichung; $n = 3$; **b)** Korrelation von Polymerauftrag und Verzögerungszeit bis zum Beginn der Freisetzung bei isolierten Membranen

Einfluss der Viskosität

Nach den klassischen Diffusionsgesetzen (s. Gl. 2-3) nimmt die Viskosität des Mediums, in dem ein Diffusionsprozess abläuft, direkten Einfluss auf den Diffusionskoeffizienten. Je höher die Viskosität des Mediums ist, desto stärker sind die gelösten Moleküle in ihrer Beweglichkeit eingeschränkt und damit die Diffusionsvorgänge beeinträchtigt. Dieser Einfluss kann an isolierten Membranen bestimmt werden. Dazu wird die Viskosität der konzentrierten Weinsäurelösung auf der Donator-Seite durch unterschiedliche HPMC-Anteile variiert. Wie in Abb. 3-10 gezeigt, hat eine Erhöhung der Viskosität des Mediums auf der Donator-Seite einen direkten Einfluss auf die Freisetzungsrates. Andererseits wird die Lag-Zeit der Membran davon kaum beeinflusst. Dies zeigt, dass die Umladungsvorgänge an den QAG der Membran maßgeblich von Größe, Ladungszustand und Konzentration der vorhandenen Ionen abhängen. Die Viskosität des umgebenden Mediums hat kaum einen Einfluss auf diese primär auf elektrostatischen Wechselwirkungen beruhenden Ionenaustauschvorgänge. Als Anwendung dieses Prinzips zur Steuerung der Freisetzungsrates bei überzogenen Pellets, sind Viskositätsbarrieren in Form eines ‚subcoatings‘ oder Matrixeinbettungen denkbar. Dies scheint besonders für Fälle interessant zu sein, bei denen primär die Freisetzungsrates unabhängig von der Lag-Zeit der Membran verändert werden soll.

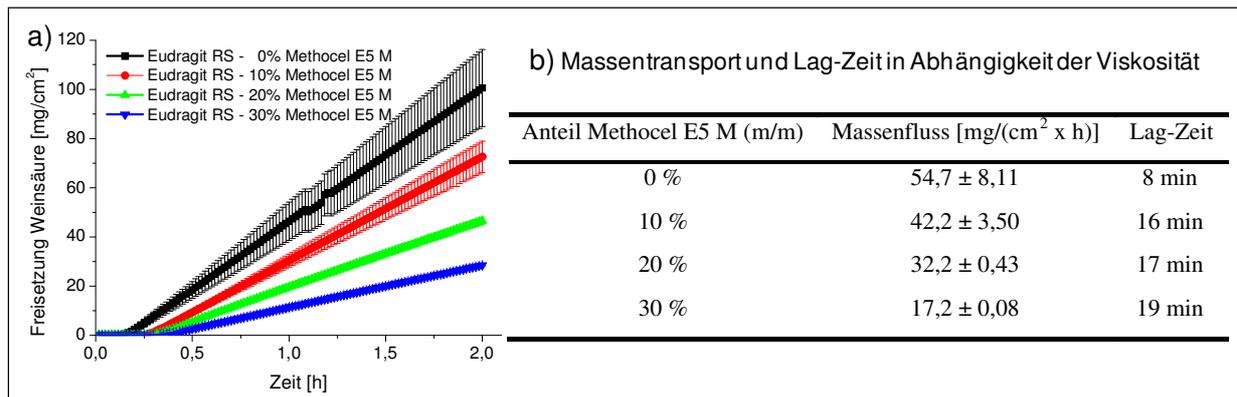


Abb. 3-10 a) Permeation von Weinsäure (gesättigte Lösung 20 ml) über isolierte Eudragit RS 30D-Membranen ($4 \text{ mg}/\text{cm}^2$; $55 \mu\text{m}$) in Abhängigkeit der Viskosität des Donator-Mediums; Akzeptormedium: 700 ml Aqua demin., $37 \text{ }^\circ\text{C}$; Blattrührer-Apparatur 100 UpM; Mittelwerte \pm Standardabweichung; $n = 3$; **b)** Wertetabelle des Massentransports und der Lag-Zeit über Eudragit RS Membranen bei erhöhter Viskosität des Mediums

Einfluss des Weichmacher-Anteils

Der Weichmacheranteil von Eudragit RS Überzügen ist ein weiterer Einflussfaktor auf die Freisetzungseigenschaften. Wie Maus et al. [Maus 2007] durch Untersuchungen von Eudragit RS Matrixeinbettungen zeigen konnten, kann die Freisetzungsrates einer Matrix in Abhängigkeit des Weichmacheranteils reproduzierbar vorherbestimmt werden, sofern die Verarbeitung des Polymers gewährleistet ist. Bei den Untersuchungen an Matrices wurde festgestellt, dass die Freisetzungsrates bei steigendem TEC-Gehalt zunimmt. Die Auswirkungen des TEC-Gehalts auf die Permeabilität von freien Eudragit RS Überzugsmembranen sind in Abb. 3-11 dargestellt.

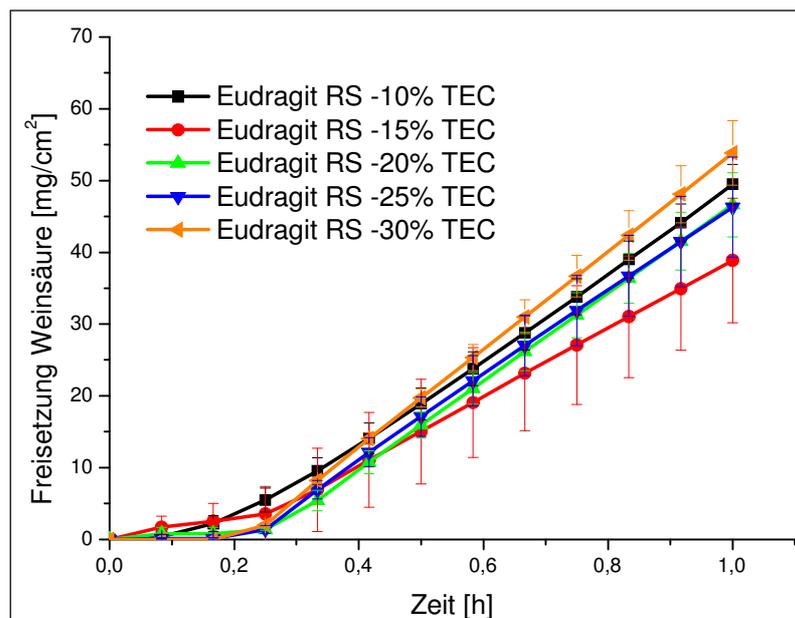


Abb. 3-11 Permeation von Weinsäure (gesättigte Lösung 20 ml) über isolierte Eudragit RS 30D-Membranen ($4 \text{ mg}/\text{cm}^2$; $55 \mu\text{m}$) in Abhängigkeit des Weichmacheranteils bezogen auf Polymermasse; Akzeptormedium: 700 ml Aqua demin., $37 \text{ }^\circ\text{C}$; Blattrührer-Apparatur 100 UpM; Mittelwerte \pm Standardabweichung; $n = 3$

Der Weinsäure-Transport über isolierte Membranen erfolgt bei unterschiedlichen Anteilen des Weichmachers in den Eudragit RS Membranen stets nach einer off-on Kinetik. Bei der Permeabilitätsbestimmung ergibt sich jedoch kein signifikanter Unterschied der Freisetzungsrates bei variierenden TEC-Anteilen. Dies steht in einem klaren Gegensatz zu den Untersuchungen an Matrizes und zeigt, dass die an den QAG ablaufenden elektrostatischen Wechselwirkungen durch unterschiedliche TEC-Anteile kaum beeinflusst werden. Andererseits wird berichtet, dass unterschiedliche Weichmacheranteile auch mechanische und thermische Eigenschaften wie die Elastizität und die Glasübergangstemperatur verändern können. So nimmt die Glasübergangstemperatur von Eudragit RS Membranen proportional mit steigenden TEC-Anteilen ab [Fetscher 1999; Wagner 2005b]. Wie in Abb. 3-17 dargestellt, existieren auch bei mit Eudragit RS überzogenen Weinsäurepellets Änderungen des Freisetzungsverhaltens in Abhängigkeit des Weichmachergehaltes. Diese müssen demnach entweder auf strukturelle oder mechanisch-thermische Eigenschaften zurückgeführt werden. Deshalb werden DSC-Untersuchungen an isolierten Membranen zur Bestimmung der Glasübergangstemperatur durchgeführt (s. Abb. 3-12c). Die mechanischen Eigenschaften in Abhängigkeit des Weichmachergehaltes werden durch Bestimmung der Reißdehnungseigenschaften trockener Membranen untersucht (s. Abb. 3-12a+b).

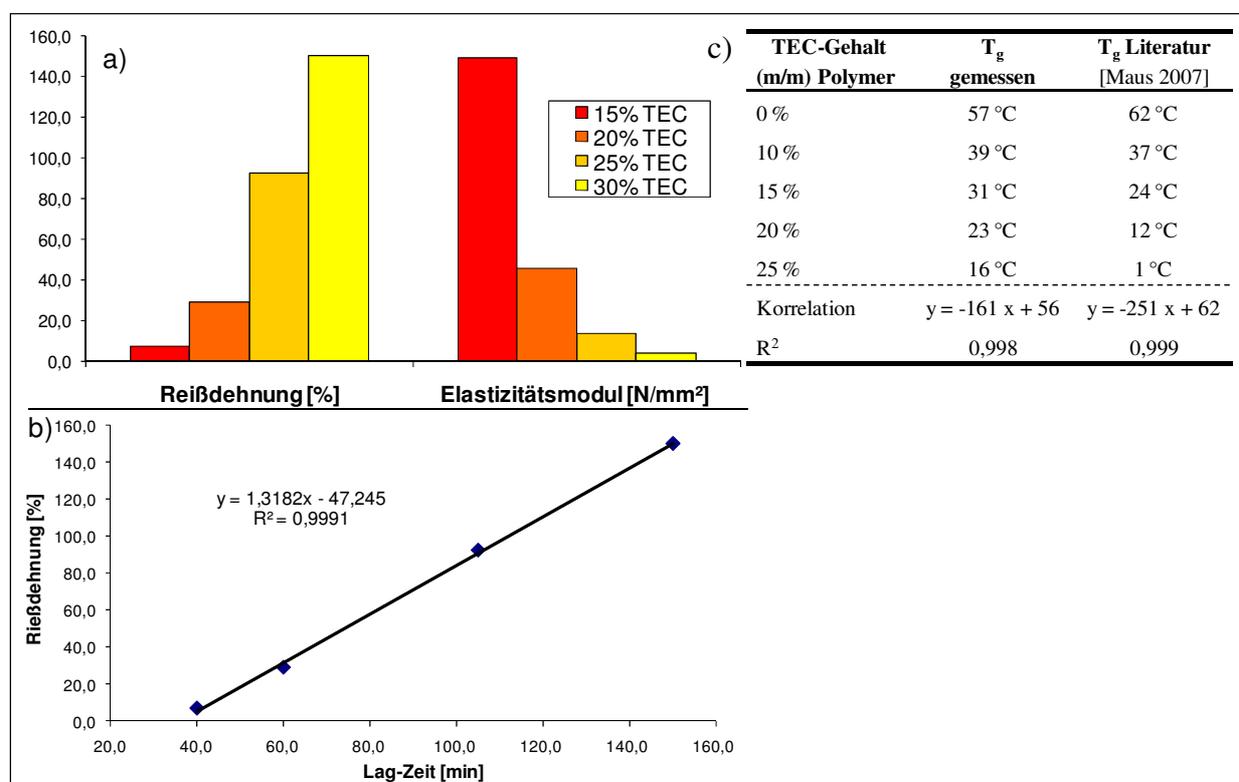


Abb. 3-12 a) Mechanische Eigenschaften von trockenen Eudragit RS Membranen (55-60 μm), Prüfung nach DIN 527; **b)** Korrelation von Reißdehnung und Lag-Zeit überzogener Pellets; **c)** T_g von Eudragit RS Membranen in Abhängigkeit des TEC-Gehalts (m/m) bezogen auf Polymer, Bestimmung nach DIN 53 765

Die mechanische Prüfung der Membranen zeigt eine deutliche Änderung der Membraneigenschaften bei unterschiedlichem Weichmachergehalt (Abb. 3-12a). Der Elastizitätsmodul als Maß für den inneren Widerstand einer Membran nimmt bei steigendem Weichmacheranteil stark ab, gleichzeitig wird die Membran um ein Vielfaches dehnbarer. Membranen mit 25 % (m/m) oder mehr Weichmacher lassen sich auf die doppelte Länge dehnen. Bei osmotisch aktiven Überzugskernen ist aufgrund dieser Eigenschaften deshalb im Gegensatz zu isolierten Membranen, auf die wenig osmotischer Druck ausgeübt wird, tatsächlich ein Einfluss des Weichmachergehalts auf das Freisetzungverhalten der überzogenen Pellets zu erwarten. Dies bestätigt der Zusammenhang zwischen der Dehnbarkeit isolierter Membranen und der Zunahme der Lag-Zeit überzogener Weinsäurepellets bei steigendem Weichmacheranteil (Abb. 3-12b). Eine Änderung der Permeabilität wäre demnach vor allem durch eine höhere Beweglichkeit der Polymerketten und durch das Herauslösen des hydrophilen Weichmachers aus der Membran zu erwarten. Durch die höhere Porosität der Membran müsste ihre Permeabilität dann mit steigendem Weichmacheranteil zunehmen.

Diese Ergebnisse bestätigen die Beobachtung, dass die Freisetzungsrates einer Eudragit RS Membran im Gegensatz zu einer Matrix neben der Membrandicke maßgeblich durch die Anzahl und die elektrostatischen Zustände der QAG gesteuert wird. Dementsprechend ist die Freisetzungsrates unabhängig vom TEC-Gehalt der Membran. Die Lag-Zeit überzogener, osmotisch-aktiver Pellets nimmt jedoch mit steigendem TEC-Anteil zu (s. Abb. 3-17) und korreliert mit den mechanischen Eigenschaften isolierter Membranen, deren Reißdehnung abhängig vom Weichmacheranteil ist (s. Abb. 3-12).

Einfluss von Polymermischungen

Das Mischen von Überzugs-Polymeren wird zunehmend in der Entwicklung kontrolliert freisetzender Arzneiformen eingesetzt, wenn sich dadurch vorteilhafte Eigenschaften zur Kontrolle der Freisetzung erzeugen lassen [Siepmann 2008b]. Dies umfasst sowohl den Zusatz von Porenbildnern in ansonsten wenig durchlässigen Überzügen [Gunder 1995], als auch das Mischen von Polymeren mit unterschiedlichen Freisetzungseigenschaften [Amighi 1995] oder Mischungen von Polymeren mit dem Zweck die physikalische Stabilität zu erhöhen [Kucera 2008a; Kucera 2009; Kucera 2007; Kucera 2008b; Siepmann 2008a]. Der Einsatz wässriger Polymerdispersionen bietet hier besondere Chancen und Herausforderungen. Einerseits können auf Basis des gleichen Dispersionsmittels Polymere mit chemisch völlig unterschiedlichen Strukturen gemischt werden. Andererseits muss bei der Herstellung und Verarbeitung dieser Mischungen große Sorgfalt auf Kompatibilität und Stabilität der Überzüge gelegt werden.

Die Mischbarkeit verschiedener Retardpolymere und deren Eignung zur membrankontrollierten Freisetzung wurden zunächst an isolierten Membranen untersucht. Alle Membranen wurden morphologisch auf Inkompatibilitäten wie Ausfällungen oder Phasentrennung geprüft. Die verwendeten Membranen waren transparent und morphologisch ohne Auffälligkeiten. Um den pulsatilen Charakter der Freisetzungprofile von Eudragit RS haltigen Membranen zu erhalten und um gleichzeitig die Freisetzungsrates im Vergleich zur Freisetzung aus reinen Eudragit RS Überzügen zu senken, wurden Eudragit RS Membranen mit einem zweiten Polymer im Mischungsverhältnis 1:3 hergestellt (s. Abb. 3-13a).

Durch das Mischen unterschiedlicher Polymere kann die Permeabilität von Eudragit RS Membranen verringert werden. Insbesondere bei Mischungen mit den wenig permeablen Polymeren Aquacoat ECD oder Eudragit NE ergaben sich bei dem ausgewählten Mischungsverhältnis Profile mit geringer Freisetzungsrates. Die Kombination von Kollicoat SR und Eudragit RS scheint zu diesem Zweck nicht geeignet zu sein, da trotz des geringen Anteils Eudragit RS immer noch hohe Freisetzungsrates erzielt werden und damit wenig Spielraum zur Steuerung der Freisetzungsrates besteht.

Weitere Versuche mit den chemisch verwandten Polymeren Eudragit RS und Eudragit NE wurden durchgeführt, um die Freisetzungseigenschaften und die physikalische Stabilität in Abhängigkeit von unterschiedlichen Mischungsverhältnissen zu bewerten. Der Einfluss des Mischungsverhältnisses der Polymere auf die Permeabilität der Membranen wurde durch Diffusionsexperimente bestimmt. In Abb. 3-13b zeigt sich, dass alle Eudragit RS haltigen Membranen eine off-on Kinetik mit unterschiedlichen Verzögerungszeiten aufweisen. Mit abnehmendem Eudragit RS Anteil sinkt die Permeabilität. Zudem reduziert sich der pulsatile Charakter, und die Permeabilitätsprofile zeigen eher einen Diffusionsprozess.

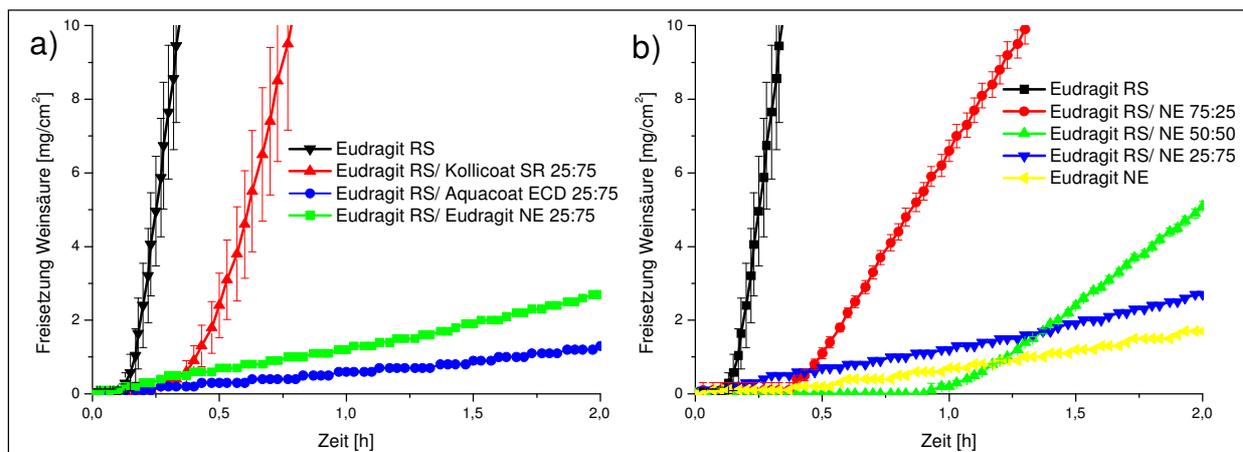


Abb. 3-13 Permeation von Weinsäure (gesättigte Lösung 20 ml) über **a)** verschiedene Mischpolymere mit Eudragit RS 30D; **b)** verschiedene Mischpolymere von Eudragit RS/Eudragit NE; je (4 mg/cm²; 55 µm); Akzeptormedium: 700 ml Aqua demin., 37 °C; Blattrührer-Apparatur 100 UpM; Mittelwerte ± Standardabweichung; n = 3

Nach der von Couchman [Kucera 2009] entwickelten Gleichung können die Glasübergangstemperaturen von Polymermischungen wie folgt berechnet werden:

$$T_{g12} = (T_{g1} \cdot w_1) + (T_{g2} \cdot w_2) \quad \text{Gl. 3.1}$$

T_{g12} = Tg der Polymermischung

T_{g2} = Tg des zweiten Polymers

T_{g1} = Tg des ersten Polymers

w_2 = Massenanteil des zweiten Polymers

w_1 = Massenanteil des ersten Polymers

Die gemessenen Glasübergangstemperaturen (s. Tabelle 3-2) stimmen gut mit den Literaturwerten überein [Degussa 2007; Kucera 2009; Wagner 2005b] und die DSC-Thermogramme zeigen einzelne Phasenübergänge. Weitere thermische Ereignisse sind im Thermogramm nicht zu beobachten. Dies bestätigt, dass die Polymere miteinander mischbar sind. Mit zunehmendem Anteil des weichen, elastischen Polymers Eudragit NE nehmen also die Glasübergangstemperatur ab und die mechanische Flexibilität des Polymers zu.

Tabelle 3-4 T_g von Polymermischungen; gemessen und berechnet nach Gl. 3.1

Polymere	Mischungsverhältnis	T_g gemessen	T_g berechnet/ Literatur
Eudragit RS	-	56	63 ¹ , 67 ²
Eudragit RS/ Eudragit NE	3 : 1	44	49,5 ³
Eudragit RS/ Eudragit NE	1 : 1	33	36 ³ , 38 ²
Eudragit RS/ Eudragit NE	1 : 3	21	22 ³ , 23 ²
Eudragit NE	-	9	9 ¹ , 13 ²

Durch Mischen der Polymere lassen sich also die Lag-Zeit und die Freisetzungsrates deutlich beeinflussen. Vor dem Mischen der Polymere müssen die pH-Werte der zu mischenden Dispersionen jedoch durch Zugabe von Säure bzw. Lauge vorsichtig einander angepasst werden. Da sich zudem die Viskosität der Dispersion beim Mischen der Polymere vorübergehend erhöht, ist eine Verdünnung der Dispersionen im Verhältnis 1:1 mit Wasser zu empfehlen (s. Kap. 8.3.4). Bei sorgfältigem Vorgehen können die beiden Polymere so in einem großen Bereich miteinander gemischt werden und gleichzeitig können Permeabilitätsprofile in einem breiten Spektrum generiert werden. Dieser Ansatz stellt daher eine interessante Möglichkeit zur Steuerung einer membrankontrollierten Freigabe von

¹ Degussa 2007

² Kucera 2009

³ Berechnet nach Gl. 3.1

Weinsäure dar. Inwieweit sich diese Eigenschaften auf überzogene Pellets übertragen lassen wird in Kapitel 3.2.3 untersucht.

3.2.2 Untersuchung der Einflussgrößen an überzogenen Pellets

Einfluss von Anionen beim ioneninduzierten Transport

Der Effekt von Anionen auf die Permeabilität von kationischen Polymethacrylatmembranen konnte beim Screening der Weinsäurepermeabilität an isolierten Membranen beobachtet und nachgewiesen werden. Die Gültigkeit des beschriebenen Mechanismus auf überzogene Weinsäurepellets zeigt Abb. 3-14. Durch die Blockade der QAG mit Sulfat kann die Lag-Zeit von überzogenen Pellets bis zur pulsatilen Freisetzung in Übereinstimmung mit den Ergebnissen an isolierten Membranen von 35 auf 55 Minuten verlängert werden. Die Freisetzungsrate bleibt unverändert, da sie vor allem von der Hydratationshülle der austauschenden Tartrat-Ionen abhängt. Dies bedeutet, dass durch Umladung der QAG der Membran die Lag-Zeit bei identischem Polymerauftrag verlängert werden kann. Dieses Erkenntnis bietet die Option die Überzugsmenge bei gleichbleibender Freisetzung zu reduzieren und damit die Prozesszeit und die Materialkosten zu senken [Grützmann 2005].

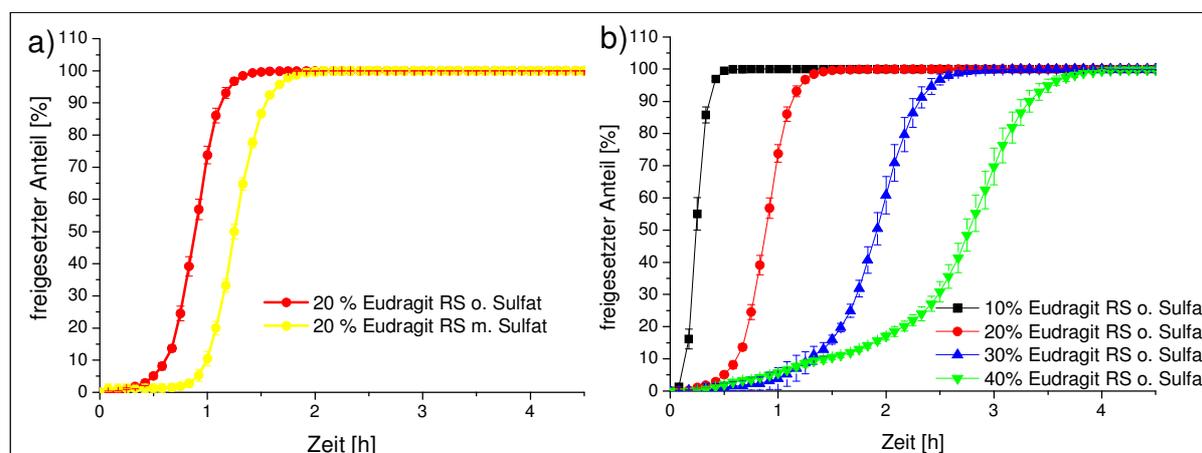


Abb. 3-14 Freisetzungsdaten überzogener Weinsäurepellets **a)** Effekte ionischer Beladung der QAG, mit/ohne Sulfat **b)** Einfluss der Überzugsmenge auf das Freisetzungsverhalten, QAG ohne Sulfat; Freisetzung in 700 ml Aqua demin., 37 °C; Drehkorbchen-Apparatur 100 UpM; Einwaage: 500 mg Pellets; Mittelwerte \pm Standardabweichung; $n = 3$

Einfluss der Membrandicke

Bei Diffusionsüberzügen kann die Freisetzungsgeschwindigkeit einer membrankontrollierten Arzneiform durch Variation der Auftragsmenge häufig sehr gut gesteuert werden. Der Einfluss unterschiedlicher Überzugsniveaus auf die Freisetzungseigenschaften von mit Eudragit RS retardierten Weinsäurepellets ist in Abb. 3-15 dargestellt.

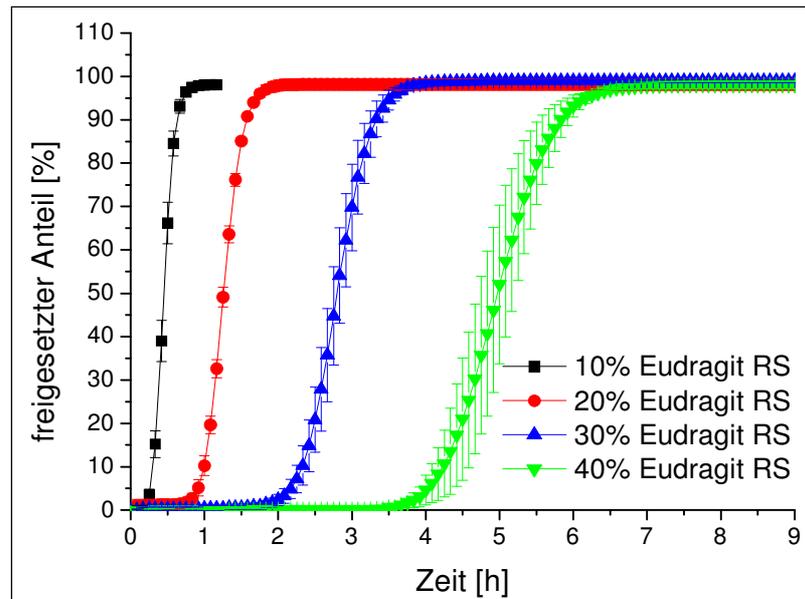


Abb. 3-15 Einfluss der Überzugsmenge auf das Freisetzungsverhalten überzogener Weinsäurepellets; Freisetzung in 700 ml Aqua demin., 37 °C; Drehkörnchen-Apparatur 100 UpM; Einwaage: 500 mg Pellets; Mittelwerte \pm Standardabweichung; $n = 3$

Ein höheres Überzugsniveau hat großen Einfluss auf die Dauer der Lag-Zeit. Auch diese Beobachtung stimmt mit den Ergebnissen der Permeabilitätsuntersuchung an isolierten Membranen überein. Die Freisetzungsgeschwindigkeit nimmt, wie zu erwarten, bei steigendem Überzugsniveau ab. Sie bleibt aber auch bei Auftragsmengen von 40 % (m/m) Polymer noch so hoch, dass innerhalb von zwei Stunden die gesamte Weinsäuremenge freigesetzt wird. Nach der Theorie des ioneninduzierten Transports kann dieses Verhalten damit erklärt werden, dass die fest gebundenen Sulfat-Ionen, besonders bei großen Überzugsmengen, im inneren Bereich des Überzugs nur schwer von den Ammoniumgruppen des Polymers verdrängt werden können, da hierfür eine ausreichend hohe Konzentration des austauschenden Anions vorliegen muss. Ist diese Schwelle jedoch erreicht, kommt der sehr effektive Transportprozess schnell in Gang.

Vergleicht man Abb. 3-14b und Abb. 3-15 miteinander, so kann festgestellt werden, dass der Einfluss der Anionen unabhängig vom Überzugsniveau eine Rolle spielt und die Verzögerungszeit bei Membranen mit blockierten QAG stets deutlich länger ist.

Die Erkenntnis, dass mit Eudragit RS Überzügen eine pulsatile Freigabe der Weinsäure nach einer ausgeprägten Verzögerungszeit von bis zu vier Stunden erreicht werden kann, eröffnet für die kontrollierte Freigabe pH-abhängig schwerlöslicher Wirkstoffe große Chancen.

Einfluss der Viskosität

Eine Erhöhung der Viskosität des Diffusionsmediums lässt sich bei überzogenen Arzneiformen entweder durch die Einbettung der Weinsäure in eine viskositätserhöhende Matrix oder durch die Etablierung einer zusätzlichen hochviskosen Diffusionsbarriere in Form eines Subcoatings zwischen Weinsäure und Eudragit RS realisieren. Freisetzungprofile dieser beiden Möglichkeiten sind in Abb. 3-16 dargestellt.

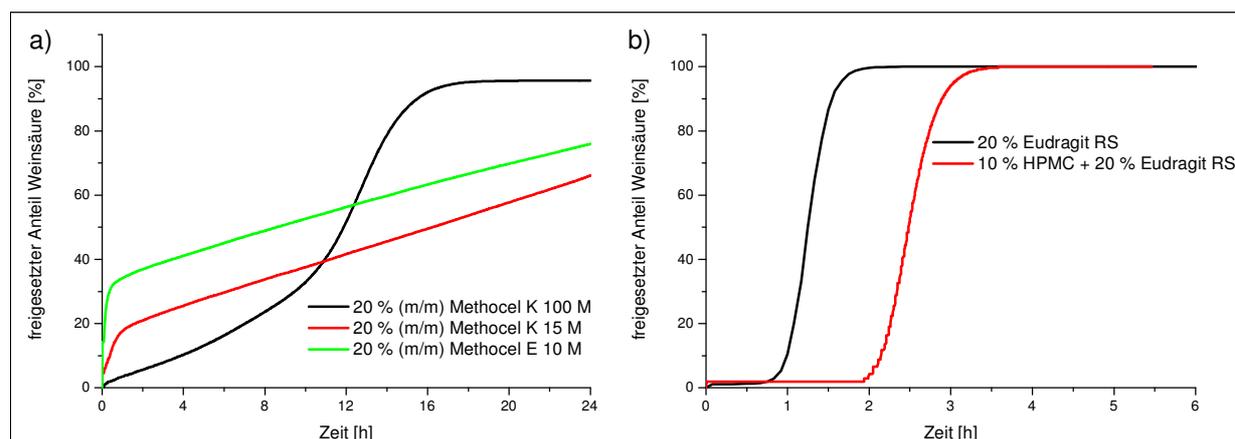


Abb. 3-16 Freisetzungsdaten von Eudragit RS überzogenen Weinsäurepellets (4 mg/cm^2) mit zusätzlicher viskoser Diffusionsbarriere; **a)** Weinsäure in HPMC-Matrix eingebettet; **b)** 10% (m/m) HPMC-Subcoating

Die Freisetzung aus den überzogenen Matrices in Abb. 3-16a zeigt ein komplett unterschiedliches Verhalten gegenüber mehrschichtigen Pellets. Dabei spielen Quellungseffekte der Matrix und die weniger runde Form der Pellets eine Rolle. Diese Option kommt für eine membrankontrollierte Freigabe deshalb nicht weiter in Betracht. Durch ein HPMC-Subcoating, kann die Verzögerungszeit und die Freisetzungsrates jedoch tatsächlich weiter verzögert werden (s. Abb. 3-16b). Dieser Ansatz stimmt mit den Beobachtungen an isolierten Membranen überein. Allerdings werden für das Aufbringen von wässrigen HPMC Schichten lange Prozesszeiten benötigt, da aufgrund der Viskosität der HPMC Lösung deren Feststoffgehalt zum Versprühen maximal sechs Prozent betragen sollte.

Einfluss des Weichmacher-Anteils

Der Einfluss des Weichmacheranteils auf die Freisetzungseigenschaften von überzogenen Arzneiformen wurde in mehreren Berichten festgestellt [Frohoff-Hülsmann 1999; Lippold 2001a; Siepmann 1999; Tang 2005]. Vom Hersteller wird für Filmüberzüge von Eudragit RS ein Weichmacheranteil von 20 % (m/m) empfohlen, um die Mindestfilmbildetemperatur soweit zu senken, dass ein komplettes Ausfilmen des Überzugs bei den üblichen Prozesstemperaturen von ca. $35 \text{ }^\circ\text{C}$ gewährleistet ist [Petereit 1999]. Höhere Anteile steigern

die Klebetendenz der Pellets während des Überzugsprozess deutlich. Bei optimalen Prozessparametern lassen sich solche Überzüge dennoch problemlos herstellen.

Die Theorie des freien Volumens besagt, dass bei einer höheren Beweglichkeit der Polymerketten durch hohe Weichmacheranteile die diffundierenden Stoffe leichter durch das Polymernetzwerk diffundieren können [Siepmann 1999]. In einer anderen Hypothese wird postuliert, dass die Porosität der Membran und die Freisetzungsgeschwindigkeit durch hydrophile Weichmacher erhöht wird, weil diese im Freisetzungsmedium schnell aus der Polymermatrix herausgelöst werden [Fetscher 1999; Gruetzmann 2005]. Den Einfluss des Weichmacheranteils auf das Freisetzungsverhalten überzogener Weinsäurepellets zeigt Abb. 3-17.

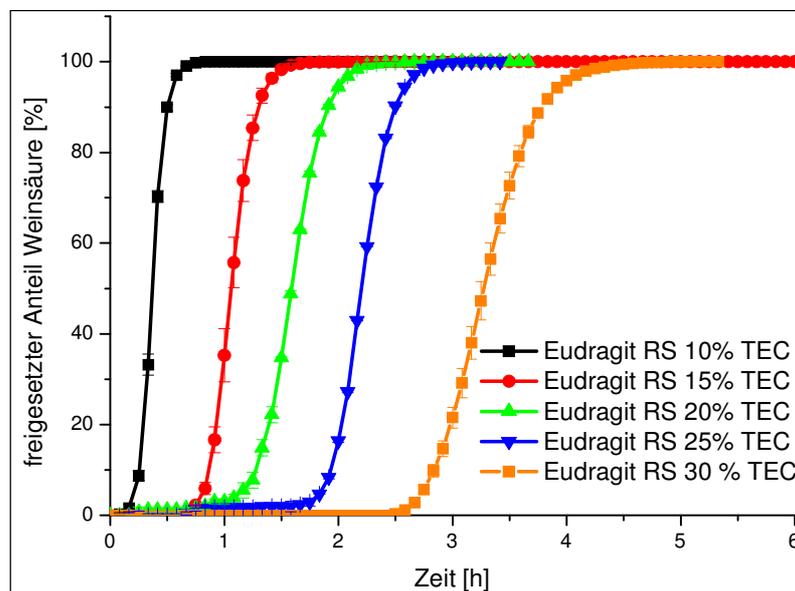


Abb. 3-17 Freisetzungsverhalten von mit Eudragit RS überzogenen Weinsäurepellets in Abhängigkeit des Weichmagergehalts; Freisetzung in 700 ml Aqua demin., 37 °C; Drehkorbchen-Apparatur 100 UpM; Einwaage: 500 mg Pellets; Mittelwerte \pm Standardabweichung; $n = 3$

Entgegen der Erwartung, dass hydrophile Weichmacher sich schnell aus dem Filmüberzug lösen und damit die Porosität des Überzugs erhöhen, wie dies auch bei Eudragit RS Matrices beobachtet werden konnte [Maus 2007], erfolgt die Weinsäure-Freisetzung aus Eudragit RS Membranen bei steigendem Weichmacheranteil zunehmend verzögert. Auffällig ist dabei, dass die Permeabilität der Überzüge nur sehr wenig variiert, die Lag-Zeit jedoch mit zunehmendem Weichmacheranteil sehr stark verlängert wird. Das Freisetzungsverhalten der Eudragit RS Membranen für Weinsäurepellets bei unterschiedlichen TEC-Anteilen steht damit im Gegensatz zu den Beobachtungen an Matrices sowie zu der für diffusionskontrollierte Überzüge postulierten Theorie des freien Volumens. Durch Untersuchungen an isolierten Membranen konnte der Einfluss des Weichmachers auf

mechanische und thermische Eigenschaften bestätigt, und ein Zusammenhang zwischen Reißdehnung und zunehmender Lag-Zeit bei steigendem TEC-Anteil hergestellt werden (Abb. 3-12b). Aufgrund dieser Untersuchungen liegt deshalb die Vermutung nahe, dass sich die Membranpermeabilität durch den Weichmacheranteil nicht verändert, sondern die unterschiedlichen mechanischen Eigenschaften für die Unterschiede der Freisetzungsprofile verantwortlich sind. Dies wurde erneut durch eine zeitabhängige Bild-Analyse einzelner Pellets untersucht (s. Abb. 3-18).

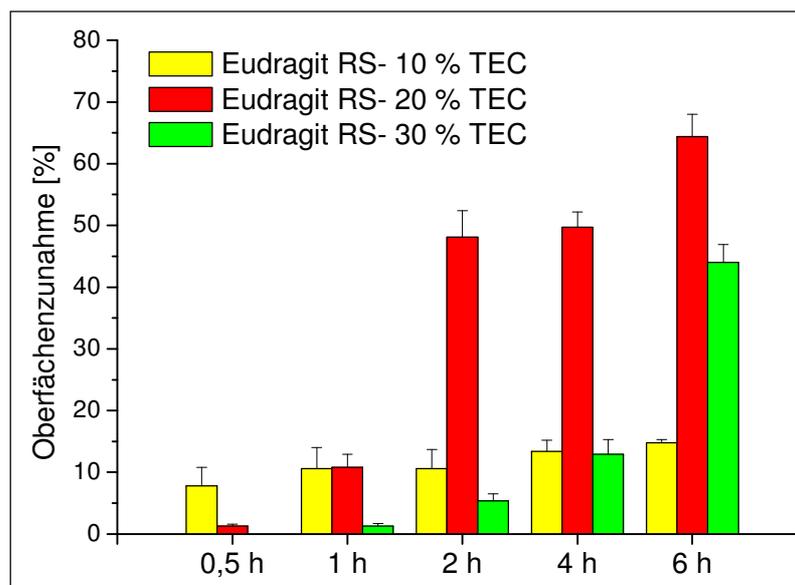


Abb. 3-18 Verlauf der Oberflächenzunahme überzogener Pellets; Inkubation in Aqua demin.; 23 °C

Dabei zeigt sich, dass sowohl der Verlauf als auch das Ausmaß der Zunahme der Pelletoberfläche vom Weichmacheranteil abhängig sind. So verändert sich die Geometrie der Pellets bei dem wenig dehnbaren Überzug mit 10 % (m/m) TEC nur sehr wenig. Die elastischeren Überzüge mit 20 % bzw. 30 % (m/m) TEC ermöglichen den Pellets bei intaktem Überzug jedoch eine Zunahme der Oberfläche um bis zu 50 %. Der zeitliche Verlauf der Quellung ist ebenfalls sehr unterschiedlich. Pellets mit Überzügen, die 20 % (m/m) TEC enthalten erreichen bereits nach vier Stunden die maximale Ausdehnung. Enthält der Überzug 30 % (m/m) TEC, wird dies erst nach sechs Stunden erreicht. Daraus kann geschlossen werden, dass der Wassereinstrom je nach Elastizität der Membran unterschiedlich lange andauert. Die Freisetzung beginnt erst mit Erreichen der Endausdehnung der Membran, die abhängig von der Elastizität der Membran und des herrschenden osmotischen Drucks im Pellet ist. Offensichtlich dominiert die Ausdehnungskinetik des Films über die Oszillationskinetik der Anionen um die QAG. Dadurch kommt letztere erst bei abnehmender Ausdehnungsgeschwindigkeit zum Tragen. Einen Erklärungsansatz für die dabei unveränderte Permeabilität der Membranen bietet ebenfalls die Theorie des ioneninduzierten Transports.

Danach ist für den Transportmechanismus zwar die räumliche Verteilung der Ammonium-Gruppen, an denen ein Medienstrom induziert werden kann insbesondere für das Starten des Medienflusses sehr wichtig. Dass sich dadurch die Membranpermeabilität nicht wesentlich ändert, liegt jedoch darin begründet, dass sich die Anzahl der QAG ebenfalls nicht ändert.

3.2.3 Polymermischungen mit Eudragit RS 30D

Eine weitere Option zur Steuerung der Freisetzung aus Eudragit RS Membranen ist damit die Einflussnahme auf die räumliche Dichte der QAG-Verteilung. Eine Möglichkeit die QAG-Verteilung weiter zu „verdünnen“ ist die Mischung nichtionischer Polymere mit kationischem Polymethacrylat. Dies konnte in Kapitel 3.2.1 durch Permeabilitätsbestimmungen an isolierten Filmüberzügen nachgewiesen werden. Dadurch bietet sich die Möglichkeit über verschiedene Mischungsverhältnisse ein breiteres Spektrum an Freisetzungprofilen zu realisieren und gleichzeitig die vorteilhafte Eigenschaft der Eudragit RS Membranen, sigmoidale Freisetzungprofile zu erzeugen, in das Freisetzungsverhalten der Überzüge zu integrieren. Über den Verdünnungseffekt hinaus ist jedoch zu erwarten, dass auch die Eigenschaften des zweiten Polymers, je nach Mischungsverhältnis, wesentlichen Einfluss auf die Eigenschaften des Misch-Überzugs haben werden. Solche Überzüge von Eudragit RS wurden mit den Polymeren Aquacoat ECD, Eudragit NE und Kollicoat SR hergestellt.

Abb. 3-19 zeigt das Freisetzungsverhalten von Weinsäurepellets, die mit Mischüberzügen in verschiedenen Mischungsverhältnissen jeweils mit einer Auftragsmenge von 20 % (m/m) Polymer überzogen wurden.

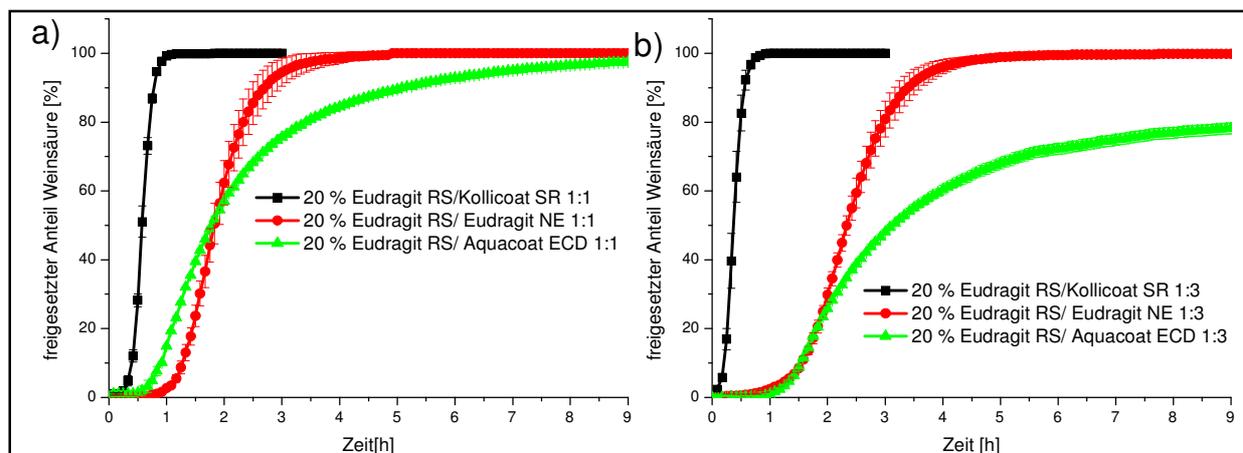


Abb. 3-19 Freisetzungsdaten überzogener Weinsäurepellets; 20 % (m/m) Polymerauftrag (4 mg/cm^2); **a)** Mischpolymermembranen mit Eudragit RS 30D im Verhältnis 1:1; **b)** Mischpolymermembranen von Eudragit RS 30D im Verhältnis 1:3; Freisetzung in 700 ml Aqua demin., 37 °C; Drehkorbchen-Apparatur 100 UpM; Einwaage: 500 mg Pellets; Mittelwerte \pm Standardabweichung; $n = 3$

Beim Vergleich dieser Überzüge fällt auf, dass Überzüge mit Kollicoat SR eine höhere Freisetzungsgeschwindigkeit haben als reine Eudragit RS Überzüge. Der vermeintliche Verdünnungseffekt der QAG konnte nicht beobachtet werden. Dies könnte in der sehr hohen Wasseraufnahmekapazität des Kollicoat SR begründet sein [Strübing 2007]. Durch die gute Hydratisierung der Membran wird der Verdünnungseffekt überlagert und der Anionenaustausch an den QAG sofort ausgelöst.

Überzüge mit Aquacoat ECD sind dagegen hydrophob und kaum quellbar [Wesseling 1999a]. Im Vergleich zu reinen Eudragit RS Überzügen erfolgt die Freisetzung, wie erwartet, deutlich verzögert und mit einer geringeren Freisetzungsrate. Der Einfluss beider Polymere ist gut zu erkennen. Durch den Eudragit RS Anteil wird nach der Verzögerungszeit ein Medienstrom induziert und im Vergleich zu reinen Aquacoat ECD Überzügen die Freisetzungsrate erhöht. Gleichzeitig zeigt sich in dem Freisetzungprofil, das nach etwa 40 % - 60 % Freisetzung deutlich abflacht, die diffusionskontrollierte Natur von Aquacoat ECD Überzügen. Bei Überzügen mit geringem Eudragit RS Anteil tritt dies ausgeprägter auf.

Mischüberzüge von Eudragit RS und Eudragit NE wurden detailliert untersucht (s. Abb. 3-20). Dabei zeigt sich, dass über die Wahl des Mischungsverhältnisses der beiden Polymere, gezielt Einfluss auf die Freisetzungsrate genommen werden kann. Wie Abb. 3-20b zeigt nimmt die Freisetzungsrate linear ab, je weniger Eudragit RS und damit je geringer die QAG-Dichte in dem verwendeten Überzug ist.

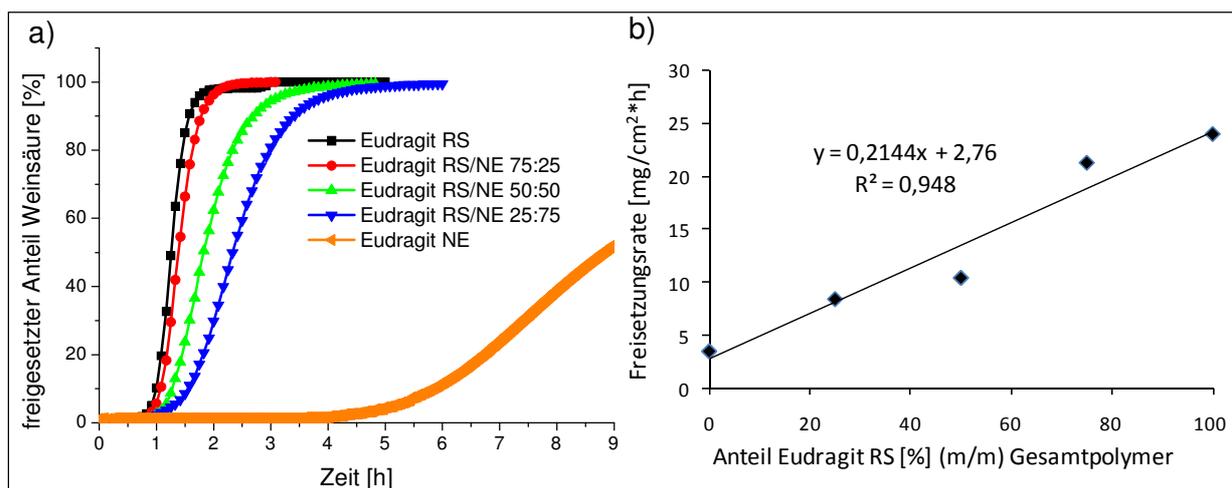


Abb. 3-20 a) Freisetzungsdaten von Weinsäurepellets mit Eudragit RS- Eudragit NE Überzügen; 20 % (m/m) Polymerauftrag Mischpolymermembranen von Eudragit RS/Eudragit NE, unterschiedliche Mischungsverhältnisse; Freisetzung in 700 ml Aqua demin., 37 °C; Drehkorbchen-Apparatur 100 UpM; Einwaage: 500 mg Pellets; Mittelwerte \pm Standardabweichung; $n = 3$; **b)** Korrelation Freisetzungsrate (Pellets) / Anteil Eudragit RS

Das typisch sigmoidale Profil bleibt erhalten. Im Vergleich zu einem reinen Eudragit NE-Überzug beträgt die Verzögerungszeit der Mischüberzüge nur etwa 60 Minuten. Dies zeigt, dass auch bei geringen Eudragit RS Anteilen ein ioneninduzierter Medienstrom ausgelöst wird, der die geringe Permeabilität des Eudragit NE erhöht. Dabei steht die Freisetzungsrates der Pellets in einem linearen Zusammenhang mit dem Mischungsverhältnis des Überzugs (s. Abb. 3-20b).

Das Mischen verschiedener Polymere eignet sich somit, um neue Freisetzungsprofile zu generieren, die sich aus den Eigenschaften der einzelnen Polymere zusammensetzen. Während Eudragit RS - Kollicoat SR Überzüge eine sehr schnelle Freisetzung erlauben, kann mit den Polymeren von Aquacoat ECD und Eudragit NE das Freisetzungsprofil von Eudragit RS Überzügen so variiert werden, dass sich zusätzliche Möglichkeiten ergeben eine kontrollierte Weinsäurefreisetzung als Baustein in mehrschichten Systemen zur kontrollierten Freisetzung für pH-abhängig schwerlösliche Wirkstoffe einzusetzen.

3.2.4 Stabilitätsuntersuchungen an überzogenen Weinsäurepellets

Der Einsatz wässriger Latex- oder Pseudolatex-Dispersionen beim Überziehen von Arzneiformen bietet gegenüber Überzügen auf organischer Basis viele Vorteile. Ein häufig beschriebenes Problem bei der Anwendung wässriger Dispersion ist jedoch die physikalische Stabilität dieser Überzüge [Bando 2006; Lippold 2001b; Thoma 1999]. Stabilitätsprobleme von Polymermembranen können insbesondere durch eine unvollständige Filmbildung während des Herstellungsprozesses oder durch physikalische Umwandlungen der Polymerkonformität während der Lagerung entstehen [Lippold 2001b]. Um eine vollständige Filmbildung der Überzüge aus wässrigen Dispersionen zu gewährleisten, werden überzogene Arzneiformen häufig einer thermischen Nachbehandlung unterzogen [Amighi 1996; Yang 2010], dem sogenannten ‚Curing‘. Die überzogene Arzneiform wird dazu für eine definierte Zeit einer Temperatur ausgesetzt, die mindestens 10 °C über der Mindestfilmbildetemperatur des Überzugs liegen sollte. In dieser Zeit können unvollständig ausgefilmte Dispersionströpfchen koaleszieren und das Polymernetzwerk vervollständigen. Man unterscheidet davon die physikalischen Umwandlungsprozesse der Membranen, auch als ‚Aging‘ bezeichnet. Sie sind abhängig von Zeit, Temperatur und relativer Feuchte [Muschert 2008]. Die treibende Kraft dieser Umwandlungsprozesse ist das Streben der Polymere ein thermodynamisches Gleichgewicht zu erreichen [Struik 1978], bei dem die molekulare Bewegung der Polymerketten ein Minimum erreicht. Dabei kann sich das Polymernetzwerk

zunehmend verdichten, was Auswirkungen auf die Permeabilität haben kann und sich häufig in Veränderungen des ursprünglichen Freisetzungsprofils niederschlägt [Siepmann 2008a].

In der Literatur sind diese Phänomene für Eudragit RS, Aquacoat ECD und Eudragit NE beschrieben [Amighi 1996; Amighi 1997; Gutierrez-Rocca 1993; Körber 2010]. Mischungen der in ihrer chemischen Struktur verwandten Polymere Eudragit RS und Eudragit NE zeigen interessante Freisetzungseigenschaften beim Einsatz zur membrankontrollierten Weinsäurefreigabe (s. Kap. 3.2.3). Vor dem routinemäßigen Einsatz dieser Membranen sind Stabilitätsuntersuchungen deshalb unbedingt erforderlich.

Da die Glasübergangstemperatur von Eudragit NE weit unterhalb der Raum- und Verarbeitungstemperatur liegt, sollte eine thermische Nachbehandlung dieser Überzüge nicht notwendig sein. Für Überzüge von Eudragit RS wird eine Temperzeit von 12 bis 24 h bei 40 °C empfohlen [Lehmann 1989]. Bezüglich des Freisetzungsverhaltens in Abhängigkeit verschiedener Temperbedingungen wurden dennoch umfangreiche Untersuchungen der Stabilität an isolierten Filmen und überzogenen Pellets mit Überzügen von Eudragit RS - Eudragit NE Mischungen durchgeführt (s. Abb. 3-21d). Die Untersuchung der Curing-Bedingungen an isolierten Membranen bietet dabei den Vorteil, dass Inkompatibilitäten mit dem Kern ausgeschlossen werden können und keine Zersetzung der aktiven Inhaltsstoffe berücksichtigt werden muss.

Wie Abb. 3-21 zeigt, verändert sich die Permeabilität von isolierten Membranen temperaturabhängig sehr stark. Da die Polymere nach der Herstellung offensichtlich nicht ihr thermodynamisches Gleichgewicht erreicht haben, werden die optimalen Bedingungen zur thermischen Nachbehandlung ermittelt.

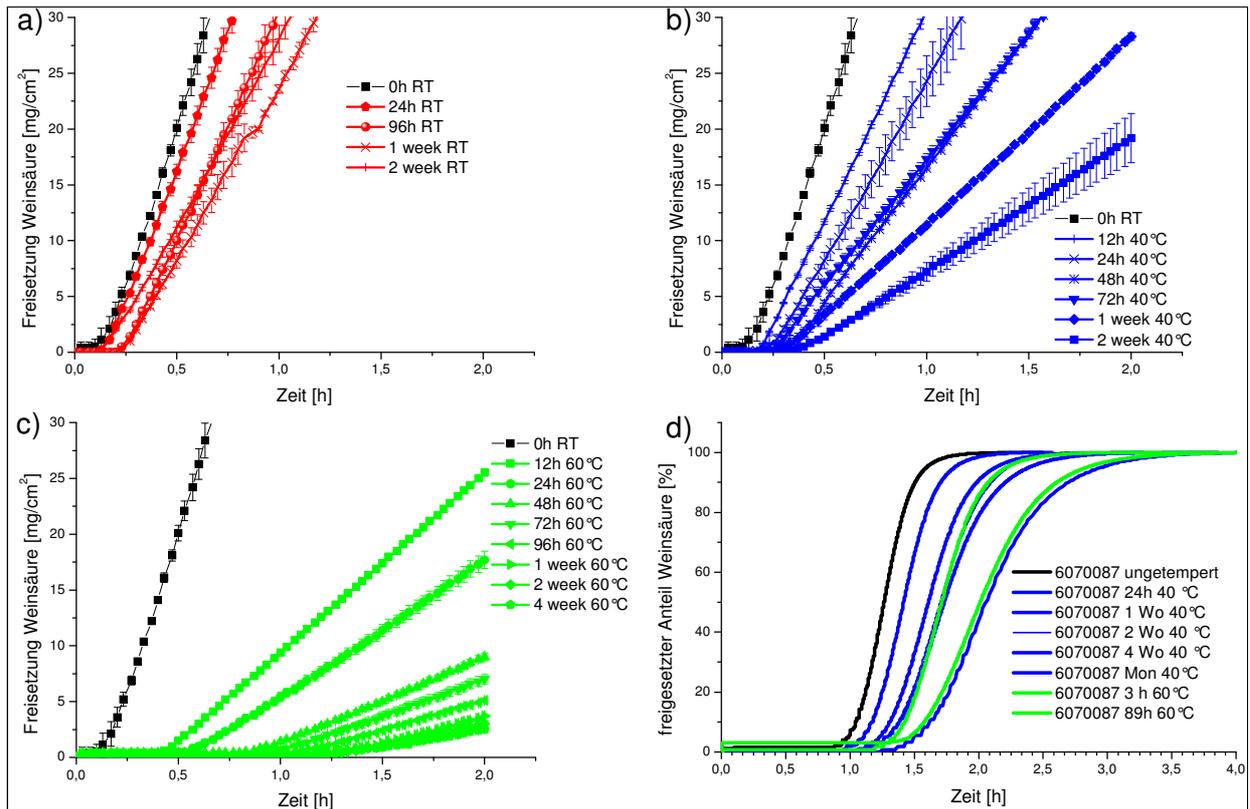


Abb. 3-21 Freisetzungs- bzw. Permeationsverhalten einer Eudragit RS/ Eudragit NE 1:1 Membran bei unterschiedlichen Temperbedingungen; **a)** isolierte Filme, Tempern bei RT (**rot**); **b)** isolierte Filme, Tempern bei 40 °C (**blau**); **c)** isolierte Filme, Tempern bei 60 °C (**grün**); **d)** überzogenen Pellets; Tempern bei 40 °C (**blau**) bzw. 60 °C (**grün**); Versuche in 700 ml Aqua demin., 37 °C; Mittelwerte \pm Standardabweichung; $n = 3$

Nach einer Behandlung der Überzüge über 24 Stunden bei 40 °C (s. Abb. 3-21b) nimmt die Freisetzungsrates deutlich ab. Auch nach 2 Wochen Lagerung bei 40 °C wird jedoch kein stabiles Niveau der Freisetzungsrates erreicht. Bei einer thermischen Behandlung bei 60 °C sinkt die Freisetzungsrates in kürzeren Zeiträumen noch sehr viel stärker ab (s. Abb. 3-21c). Das Ausmaß der Permeabilitätsunterschiede zwischen ungetemperten und getemperten Membranen ist enorm (vgl. Abb. 3-21a und 3-21c). Erst nach zwei Wochen bei 60 °C scheint ein stabiler Zustand erreicht zu sein. Da Veränderungen der Membran selbst bei einer Lagerung bei 40 °C, also deutlich oberhalb der Glasübergangstemperatur der beiden Polymere, über mehrere Wochen andauern, erscheint eine unvollständige Filmbildung als Ursache für die Permeabilitätsänderungen sehr unwahrscheinlich.

Die Untersuchungen der thermischen Effekte auf das Freisetzungsprofil überzogener Pellets stimmen mit den Beobachtungen an isolierten Membranen überein (Abb. 3-21d). Selbst bei 40°C ist nach mehr als 4 Wochen noch kein stabiles Niveau erreicht. Diese Ergebnisse deuten daraufhin, dass sich die Polymerketten nicht in ihrem thermodynamischen Gleichgewicht

befinden und eine weitere Verdichtung der Membran durch Ausrichten, Entwinden und stärkere Interdiffusion der Polymerketten möglich ist. Je höher die dazu zur Verfügung stehende Energie ist, desto schneller läuft dieser Prozess ab. Die Vermutung, dass sich die beiden Polymere beim Erreichen des energetisch günstigsten Zustands behindern könnten, muss dabei ebenfalls in Betracht gezogen werden [Kucera 2009]. Das hier beobachtete Phänomen spielt deshalb besonders bei weichen Polymeren mit einer niedrigen Glasübergangstemperatur eine Rolle, da die Umorientierung dieser Polymerketten in diesem Fall so schnell abläuft, dass makroskopische Effekte sichtbar werden. Bei Polymeren mit Glasübergangstemperaturen oberhalb der Raumtemperatur werden dieselben Vorgänge thermodynamisch so langsam ablaufen, dass sie für die Stabilität der Arzneiformen keine Rolle spielen. Es ist offensichtlich, dass es sich bei dem untersuchten Überzug um ein sehr thermo-empfindliches System handelt. In weiteren Untersuchungen müsste deshalb geprüft werden, ob sich die Stabilität dieses Überzugs durch Wahl anderer Prozessparameter bereits bei der Herstellung verbessern lässt.

3.2.5 Zusammenfassung der Ergebnisse

Eudragit RS Membranen sind geeignet eine pulsatile, zeitkontrollierte Freisetzung von Weinsäure zu gewährleisten. Zur gezielten Steuerung der Freisetzungsrates und der Lag-Zeit wurden die relevanten Einflussfaktoren sowohl an isolierten Filmüberzügen wie auch an überzogenen Pellets untersucht.

Da der Freisetzungsmechanismus von Eudragit RS Membranen auf einem ioneninduzierten Transport an QAG der Membran beruht, spielt die Art und die Konzentration von Anionen in der Umgebung eine wichtige Rolle für die Freisetzungseigenschaften. So kann durch die Blockade der QAG mit Sulfat-Ionen die Lag-Zeit rezepturabhängig mit geringem Aufwand deutlich verlängert werden, ohne die Überzugsmenge zu ändern. Durch Veränderungen des Überzugsniveaus können Lag-Zeit und Freisetzungsrates gesteuert werden. Bei Überzugsmengen zwischen 20 % und 40 % (m/m) werden Verzögerungszeiten zwischen ein und vier Stunden erzielt. Eine Viskositätsbarriere vor der Überzugsmembran behindert den Stofftransport zusätzlich und kann gegebenenfalls zur verstärkten Retardierung, zum Beispiel in Form eines Subcoatings, auf Mehrschichtpellets angewendet werden. Wie sich durch Untersuchungen an isolierten Filmüberzügen zeigt verändern unterschiedliche Mengen an Weichmacher die mechanischen und thermischen Eigenschaften von Eudragit RS Membranen. Dadurch können die Freigabeeigenschaften indirekt beeinflusst werden. So setzt die Freisetzung aus überzogenen Pellets mit hohen Weichmacheranteilen erst nach deutlich

längeren Verzögerungszeiten ein. Durch den osmotischen Druck des Pelletkerns werden die viel Weichmacher enthaltenden, sehr dehnbaren Überzüge stark gedehnt. Durch den lange anhaltenden Wassereinstrom wird die Freisetzung behindert und dies führt somit indirekt zu einer rezepturabhängigen Verzögerung des Freisetzungsbegins.

Neue Eigenschaften von Überzugsmembranen und interessante Varianten der Freisetzungprofile können durch Mischungen von Überzugspolymeren mit Eudragit RS erzielt werden. Dabei sind insbesondere Mischungen der chemisch sehr ähnlichen Polymere Eudragit RS und Eudragit NE geeignet, die die Freisetzungsrate und die Verzögerungszeit in Abhängigkeit des Mischungsverhältnisses zu steuern.

Filmüberzüge auf wässriger Basis neigen oft zu physikalischen Instabilitäten mit Veränderungen des Freisetzungprofils. Das bestätigen Stabilitätsuntersuchungen an Weinsäure-Pellets, die mit einem Mischüberzug aus Eudragit RS und Eudragit NE beschichtet wurden. Auf die Wahl optimaler Herstellungs- und Temperbedingungen muss bei empfindlichen Überzügen auf wässriger Basis deshalb besonderes Augenmerk gelegt werden.

3.3 Einflussgrößen auf die Freisetzung durch Aquacoat ECD Membranen

Ethylcellulose stellt als teilsynthetisches Polymer einen wasserunlöslichen Filmbildner dar, der für Isolierschichten und zur Retardierung von festen Arzneiformen eingesetzt wird [Schultz 1997a; Schultz 1997b; Thoma 1998].

Die Freisetzungsrates bei diffusionsgesteuerten Ethylcelluloseüberzügen wird durch folgende Faktoren beeinflusst:

- Herstellprozess (organisch/ wässrig)
- Membrandicke
- Weichmacher (Typ und Anteil)
- Zusatz von Porenbildner

3.3.1 Einfluss des Herstellungsprozesses (organisch / wässrig)

Ethylcellulose kann sowohl als organische Lösung als auch als wässrige Pseudolatex-Dispersion verarbeitet werden. Neben der Zusammensetzung ist für die Qualität eines Filmes die Art der Filmbildung ein wichtiges Kriterium [Wesseling 1999a]. Die Filmbildung und die Struktur von Ethylcellulose-Filmen unterscheiden sich bei organisch bzw. wässrig basierten Überzügen grundlegend. Während in organischen Lösungsmitteln gelöste Polymerketten nach dem Verdunsten des Lösungsmittels über einen Sol-Gel-Übergang ein dreidimensionales Netzwerk bilden, koaleszieren beim Einsatz der wässrigen Dispersion kleinste Pseudolatexpartikel, um oberhalb der erforderlichen Mindestfilmbildetemperatur einen kompletten Film zu bilden. Für Filmüberzüge der Pseudolatex Dispersion Aquacoat ECD wird dazu der Zusatz von 30 % (m/m) Weichmacher empfohlen [FMC BioPolymer 1996]. Aus Gründen der Sicherheit, des Umweltschutzes und kürzerer Prozesszeiten werden wässrige Ethylcellulose-Dispersionen in der Regel bevorzugt.

Die Freisetzungsprofile von Weinsäurepellets, mit organischen bzw. wässrigen Überzügen sind in Abb. 3-22 dargestellt. Die Freisetzungsgeschwindigkeiten der Pellets sind sich sehr ähnlich. Unterschiede ergeben sich jedoch in der Dauer der Lag-Zeit. Diese ist bei wässrigen Überzügen deutlich länger. Eine Erklärung könnte in dem Zusatz hydrophober Anteile in Aquacoat ECD Membranen (1,7 - 3,3 % Cetylalkohol), die die Wasserpermeabilität der Membran zunächst einschränken, begründet sein. Einen anderen Ansatz zur Erklärung dieses Phänomen liefern Siepmann et al. auf Basis der unterschiedlichen Mikrostruktur der Filme und der unterschiedlich starken Durchdringung der Polymere [Lecomte 2004b]. So wird

diskutiert, dass die Polymere der Membranen, die auf wässriger Basis hergestellt wurden, eine geringere Mobilität innerhalb der Membran besitzen als bei Überzügen auf organischer Basis. Dadurch läuft der Prozess der Wasseraufnahme und der daran anschließenden Erhöhung der Porosität der Membran durch Wassereinlagerung zunächst verzögert ab.

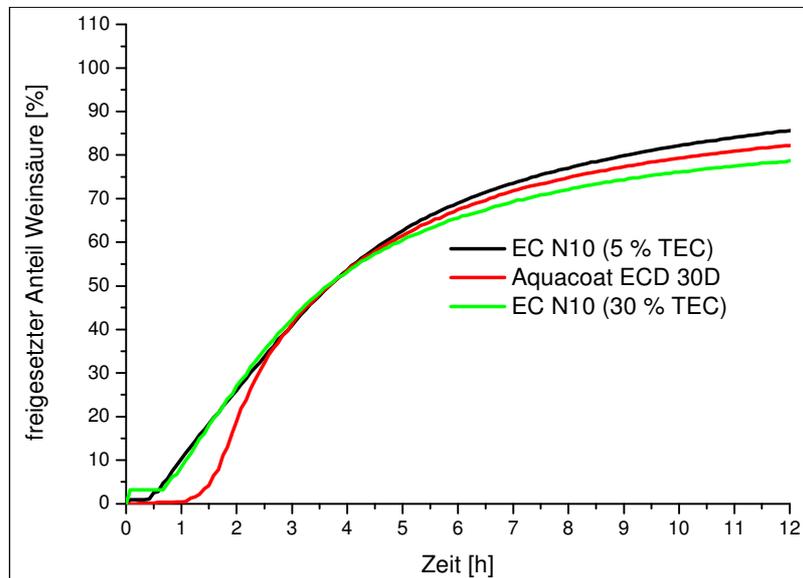


Abb. 3-22 Freisetzungsprofil von Weinsäurepellets mit Ethylcellulose-Überzug auf wässriger (rot) oder organischer Basis (schwarz, 5 % TEC; grün 30 % TEC); Freisetzung in 700 ml Aqua demin., 37 °C; Drehkorbchen-Apparatur 100 UpM; Einwaage: 500 mg Pellets; Mittelwerte \pm Standardabweichung; $n = 3$

Der Einfluss unterschiedlicher Weichmacheranteile in organischen Überzügen auf die Freisetzungseigenschaften der überzogenen Pellets ist sehr gering. Da der Weichmacheranteil bei wässrigen Systemen von Aquacoat ECD mindestens bei 30 % (m/m) liegen sollte, um eine optimale Filmbildung zu gewährleisten, kann das Freisetzungsverhalten lediglich durch die Wahl des Weichmachertyps (lipophil / hydrophil) beeinflusst werden [Lecomte 2004a; Lippold 1989]. Yang et al [Yang 2010] konnten allerdings nachweisen, dass kein signifikanter Einfluss des Weichmachertyps auf die Freisetzung besteht, wenn die Curing-Bedingungen so gewählt werden, dass sich der Überzug im thermodynamischen Gleichgewicht befindet.

3.3.2 Einfluss der Überzugsmenge

Durch unterschiedliche Auftragsmengen lassen sich variierende Freisetzungsprofile in einer großen Bandbreite erzeugen. Dabei nimmt bei zunehmender Schichtdicke die Lag-Zeit zu und die Freisetzungsgeschwindigkeit ab. Durch eine größere Membrandicke werden sowohl der Wassereinstrom und die Auflösung der Weinsäure verlangsamt, als auch die Weinsäure-Diffusion durch die Membran durch die größere Diffusionsstrecke behindert.

Es zeigt sich, dass Aquacoat ECD Überzüge sehr gut geeignet sind, um über unterschiedliche Auftragslevel verschiedene Freisetzungprofile zu erzeugen, s. Abb. 3-23.

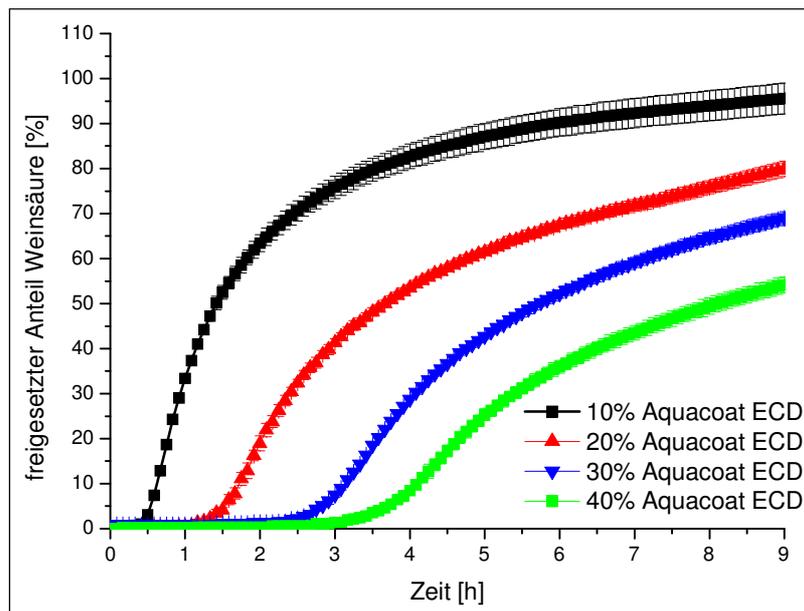


Abb. 3-23 Freisetzung überzogener Weinsäurepellets in Abhängigkeit der Polymerauftragsmenge (m/m); **schwarz**: 10 % (m/m) bzw. 2 mg/cm², **rot**: 20 % (m/m) bzw. 4 mg/cm², **blau**: 30 % (m/m) bzw. 6 mg/cm², **grün**: 40 % (m/m) bzw. 8 mg/cm²; Freisetzung in 700 ml Aqua demin., 37 °C; Drehkorbchen-Apparatur 100 UpM; 500 mg Pellets; Mittelwerte ± Standardabweichung; n = 3

3.3.3 Einfluss von Kollicoat IR als Porenbildner in Aquacoat ECD Überzügen

Überzüge aus reiner Ethylcellulose besitzen häufig eine sehr geringe Permeabilität. Deshalb kann es sinnvoll sein, die Membranpermeabilität durch den Zusatz von wasserlöslichen Stoffen als Porenbildner zu erhöhen. Dadurch kann die Wasserpermeabilität und die Freisetzungseigenschaften der Überzüge definiert werden [Gunder 1995; Muschert 2008; Siepmann 2007]. Da diese wasserlöslichen Stoffe für organische Ethylcelluloselösungen nicht geeignet sind, liegt hier ein weiterer Vorteil des Einsatzes wässriger Dispersionen. Porenbildner ermöglichen es ohne Änderung der Membrandicke je nach Porenbildneranteil unterschiedliche Freisetzungsraten zu erzeugen.

Als Porenbildner werden wasserlösliche Cellulosederivate, PVP oder Kollicoat IR vorgeschlagen. HPMC wirkt stark viskositätserhöhend und kann deshalb nur in geringen Konzentrationen eingesetzt werden. Zudem verläuft der Auflösungsprozess von HPMC sehr langsam und es wird über Interaktion mit anderen Polymeren berichtet [Siepmann 2005]. Besser geeignet sind kurzkettige Polyvinylpyrrolidone oder das seit kurzem zur Verfügung stehende Polyethylenglykol-Polyvinylalkol-Copolymer, Kollicoat IR. Diese lösen sich schneller auf und wirken weniger viskositätserhöhend. Zudem erhöht Kollicoat IR tendenziell

die Filmqualität und verbessert die Stabilitätseigenschaften der Überzüge [Muschert 2008; Siepmann 2008a].

Den permeabilitätserhöhenden Effekt eines Porenbildners zeigen Untersuchungen an isolierten Membranen mit Kollicoat IR (s. Abb. 3-24a). Die Membranen sind durch ihre hohe Festigkeit und geringe Quellung sehr gut für Bestimmungen der Permeabilität geeignet. Die Permeabilität der isolierten Filme lässt sich in Abhängigkeit des Porenanteils beeinflussen und nimmt bei Anteilen von mehr als 10 % (m/m) bezogen auf LTS stark zu. Dies wird bei Freisetzung der überzogenen Pellets bestätigt (s. Abb. 3-24b). Anteile zwischen 0 - 10 % (m/m) scheinen am besten geeignet zu sein, um nach einer kurzen Lag-Zeit eine langandauernde Freisetzung zu erreichen. Offensichtlich ist die Porosität der Membran bei Anteilen > 10 % (m/m) bereits so stark erhöht, dass durch den großen osmotischen Druck und den großen Permeabilitätsgradienten keine ausreichend große Barriere besteht, um eine langandauernde Freisetzung für Weinsäure zu gewährleisten.

Dieses System ist deshalb zur Weinsäureretardierung nur bedingt geeignet. Zur kontrollierten Freisetzung von Wirkstoffen sollten diese Membranen jedoch geeignet sein, da einige Wirkstoffe sehr schlecht durch Ethylcellulosemembranen transportiert werden und deshalb der Einsatz von Porenbildnern sinnvoll sein könnte.

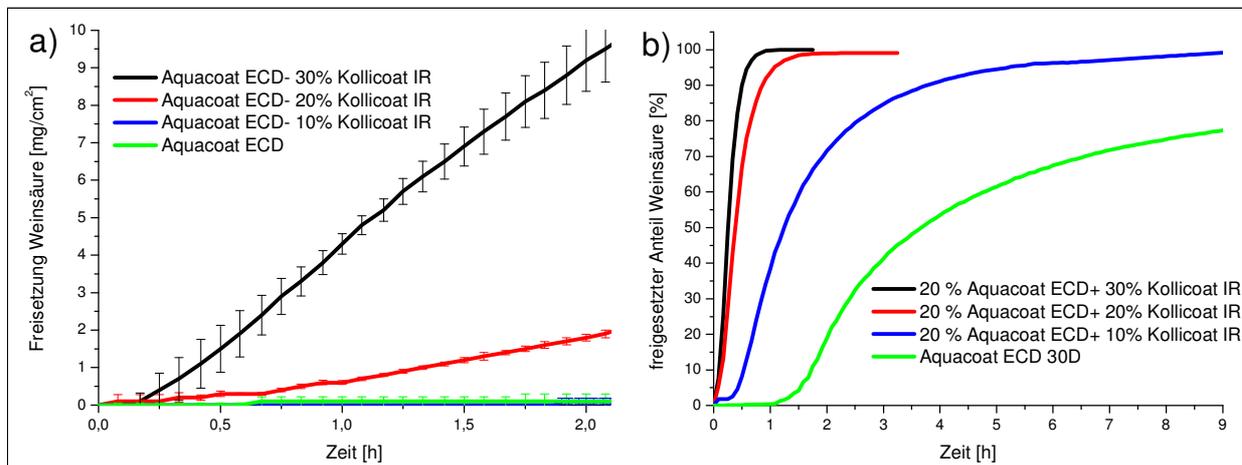


Abb. 3-24 Membranpermeabilität und Freisetzung in Abhängigkeit des Porenanteils bei je 20 % (m/m) bzw. 4 mg/cm² Polymerauftrag; **a)** Permeationsgraphen isolierter Membranen **b)** Freisetzungsdaten überzogener Weinsäurepellets; **schwarz:** 30 % (m/m) Kollicoat IR (LTS), **rot:** 20 % (m/m) Kollicoat IR (LTS), **blau:** 10 % (m/m) Kollicoat IR (LTS), **grün:** 0 % (m/m) Kollicoat IR (LTS); Freisetzung in 700 ml Aqua demin., 37 °C; Drehkorbchen-Apparatur 100 UpM; Einwaage: 500 mg Pellets; Mittelwerte ± Standardabweichung; n = 3

3.3.4 Zusammenfassung der Ergebnisse

Überzüge des wasserunlöslichen Filmbildners Ethylcellulose sind geeignet, um Weinsäure über einen langen Zeitraum diffusionskontrolliert freizusetzen. Für die Filmbildung und die Mikrostruktur der Überzüge ist es entscheidend, ob die Membran aus einer organischen Lösung oder auf Basis einer wässrigen Dispersion hergestellt wird. Dies kann Unterschiede im Wasseraufnahmeverhalten der Membranen zur Folge haben, was sich in unterschiedlich langen Verzögerungszeiten niederschlägt. Die Freisetzungsgeschwindigkeit dieser Überzüge bleibt jedoch identisch. Durch unterschiedliche Überzugsniveaus kann eine große Vielfalt von Freisetzungsprofilen generiert werden. Sowohl die Lag-Zeit, als auch die Freisetzungsrate kann damit gezielt auf die gewünschten Vorgaben angepasst werden.

Durch den Zusatz von wasserlöslichen Stoffen kann die Permeabilität von Ethylcellulosemembranen erhöht werden. Das schnell lösliche Polymer Kollicoat IR ist dazu sehr gut geeignet und ermöglicht es die Freisetzungsgeschwindigkeit überzogener Pellets bei identischen Auftragsmengen allein rezepturabhängig zu steuern.

Da für eine langandauernde Retardierung der sehr gut löslichen Weinsäure starke Diffusionsbarrieren eingesetzt werden müssen, sind Ethylcellulosemembranen mit Porenbildner nur bedingt geeignet. Der Einsatz porenhaltiger Membranen ist deshalb insbesondere bei Wirkstoffen mit begrenzter Löslichkeit sinnvoll. Desweiteren könnten porenhaltige Überzüge insbesondere für die kontrollierte Freisetzung von großen Arzneistoffmolekülen mit einer Molekularen Masse größer 500 g/mol geeignet sein, wenn diese aufgrund ihrer Größe nicht durch die Mikroporen einer reinen Ethylcellulose-Membran diffundieren können [Lippold 1999b].

4 Membrankontrollierte Freigabe von schwerlöslichen Wirkstoffen

Bislang werden membrankontrollierte Formulierungsansätze für schwerlösliche Wirkstoffe selten angewendet, da durch die geringe Löslichkeit ein zu geringer Diffusionsimpetus herrscht, um retardierende Barrieren in einem ausreichenden Maß zu überwinden. Die in Kapitel 2 beschriebenen Vorteile membrankontrollierter Systeme und der Bedarf an freisetzungsoptimierten Arzneiformen erfordern dennoch neue Lösungsansätze. Ein Ansatz die Limitierungen membrankontrollierter Systeme für pH-abhängig schwerlösliche Wirkstoffe aufzuheben wurde in Kapitel 2.3 vorgestellt und besteht in der Kombination von lokaler Löslichkeitsverbesserung und membrankontrollierter Freigabe. Möglichkeiten das pH-Milieu von überzogenen Arzneiformen zu steuern und auf die Eigenschaften verschiedener Wirkstoffe anzupassen, wurden in Kapitel 3 diskutiert. Die direkte Kontrolle der Wirkstofffreigabe durch funktionelle Überzüge ist Gegenstand dieses Kapitels.

Die Entwicklung überzogener Arzneiformen mit definierten Freisetzungseigenschaften basiert häufig hauptsächlich auf Erfahrungswerten, sodass in der Regel eine große Anzahl von Versuchsreihen erforderlich ist. Dadurch sind solche Entwicklungen oft sehr arbeits- und zeitintensiv. In diesem Kapitel wird eine Screeningmethode zur Vorauswahl und Charakterisierung geeigneter Überzüge vorgestellt. Damit sollen Erkenntnisse zur schnelleren Formulierungsfindung gewonnen werden. Dazu wird der Transfer dieser Erkenntnisse auf das Freisetzungsverhalten von überzogenen Pellets evaluiert. Abschließend wird an einer Arzneiform mit mehrschichtigem Aufbau exemplarisch das Potenzial innovativer membrankontrollierter Arzneiformen aufgezeigt.

4.1 Screening der Wirkstoffpermeabilität an isolierten Filmüberzügen

Ein Screening der Wirkstoffpermeabilität an ausgewählten isolierten Membranen bietet die Möglichkeit, schnell und mit geringem Aufwand eine erste Einschätzung der Diffusionseigenschaften eines Wirkstoffs treffen zu können und geeignete Polymere auszuwählen. In einem zweiten Screening an prinzipiell geeigneten Membranen kann der Einfluss von Rezepturparametern, wie der Anteil von Porenbildnern, Weichmachern oder die Schichtdicke auf die Freisetzung detailliert untersucht werden (s. Abb. 4-1). Ausgehend von diesen Bestimmungen kann untersucht werden, inwiefern die Ergebnisse aus Screeningversuchen dazu verwendet werden können, um mit einem semi-empirischen Modell

die Freisetzungseigenschaften überzogener Pellets quantitativ durch Definition von Rezepturparametern vorherzubestimmen (s. Kapitel 5).

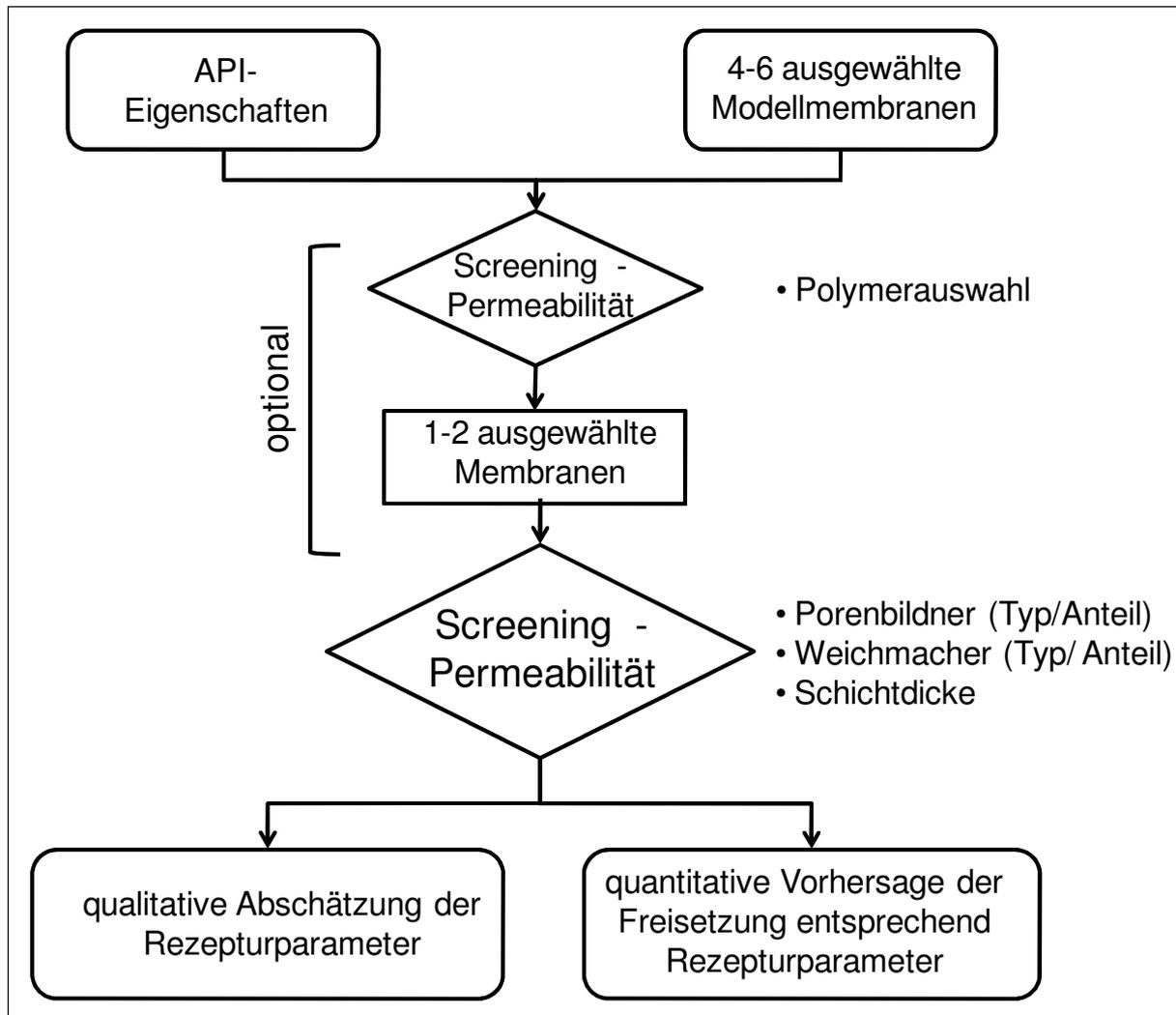


Abb. 4-1 Schema zum Einsatz von Screeningmethoden bei der Entwicklung membrankontrollierter Arzneiformen

4.1.1 Screening geeigneter Polymermembranen

Zur membrankontrollierten Freigabe schwerlöslicher Wirkstoffe sind Überzüge mit Porenbildnern besonders geeignet, da reine Polymerüberzüge oft zu wenig permeabel sind [Gunder 1995]. Durch den Zusatz von Porenbildnern lässt sich die Freisetzung in gewünschter Weise steuern [Lippold 1999a; Siepmann 2007]. Um die Auswahl hierfür geeigneter Polymermembranen zu erleichtern, wird die Membranpermeabilität ausgewählter Wirkstoffe durch ein Screening an isolierten Membranen bestimmt (s. Abb. 4-2). Deren Rezepturparameter und Schichtdicke werden so gewählt, dass ein direkter Transfer der Ergebnisse auf überzogene Arzneiformen prinzipiell möglich ist.

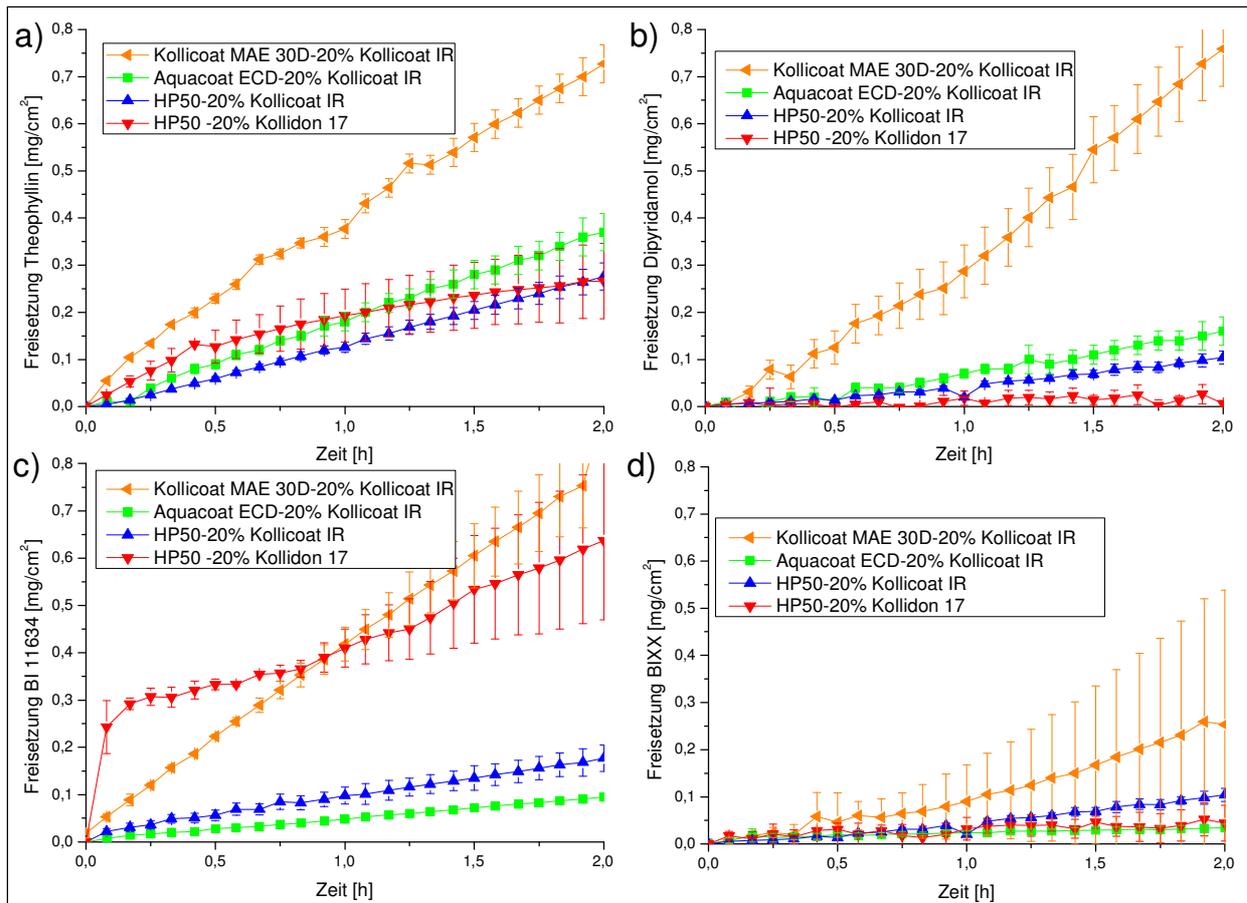


Abb. 4-2 Permeationsgraphen verschiedener Wirkstoffe an isolierten Membranen; **a)** Theophyllin, **b)** Dipyridamol, **c)** BI 11634, **d)** BI XX; in 0,1 N HCl; $c_{Donor} = 5 \text{ mg/ml}$; Membrandicke 2 mg/cm^2 Polymerauftrag ($25 \text{ }\mu\text{m}$); Freisetzung aus der isolierten Freisetzungszelle jeweils in 700ml 0,1 N HCl bei $37 \text{ }^\circ\text{C}$; 50 UpM Blattrührer-Apparatur; Sink-Bedingungen auf der Akzeptor-Seite; Mittelwerte \pm Standardabweichung; $n = 3$

Für das Screening wurden Kollicoat MAE und Aquacoat ECD Membranen auf wässriger Basis mit Kollicoat IR als Porenbildner sowie HP-50 Membranen mit Kollicoat IR oder Kollidon 17 ausgewählt (s. Abb. 4-2). Die Permeationsgraphen des Wirkstofftransports über isolierte, porenhaltige Membranen verlaufen dabei weitgehend linear. Dies deutet, wie zu erwarten, auf diffusionsgesteuerte Transportprozesse hin (s. Kapitel 2). Die spezifischen Permeabilitätswerte können aus der Steigung der Graphen bestimmt werden. Die auf der Donor-Seite der Membran eingesetzten Wirkstofflösungen haben zwar identische Konzentrationen (m/V), die Permeationsgraphen unterschiedlicher Wirkstoffe könnten jedoch nur bei Verwendung identischer Molaritäten (mmol/ml) der Wirkstofflösungen direkt verglichen werden, da sich der Konzentrationsgradient über der Membran aus der Stoffmengenkonzentration des diffundierenden Stoffes ergibt.

Tabelle 4-1 Molaritäten der verwendeten Wirkstoffe bei einer Wirkstofflösung mit einer Massenkonzentration von 5 g/ml

Wirkstoff	Theophyllin	Dipyridamol	BI 11634	BI XX
Molarität [µmol/ml]	27,7	9,92	11,3	12,8

In der pharmazeutischen Entwicklung ist jedoch die Verwendung volumenbezogener Massenkonzentrationen (g/ml) üblich, da die zu verabreichende Dosis eines Arzneistoffs als Masse und nicht als Stoffmenge bestimmt wird. Die Unterschiede zwischen Stoffmengenkonzentration und Massenkonzentration für die eingesetzten Stoffe zeigt Tabelle 4-1. Es fällt auf, dass Theophyllin in Abb. 4-2a bei allen Membranen die höchste Transportrate erreicht. Da die relative Masse von Theophyllin mit 180,2 nur in etwa die Hälfte der anderen Wirkstoffe ($M_R = 400-500$) beträgt (s. Kap. 2.5), können die kleineren Theophyllin-Moleküle offensichtlich leichter durch Membranporen diffundieren. Die Poren, die nach Herauslösen der porenbildenden Stoffe entstehen, sind demnach insbesondere bei den weniger durchlässigen Membranen auf Cellulosebasis so klein, sodass Effekte wie die Molekülgröße relevant sind. Zudem ist die Molarität der verwendetet Theophyllin-Wirkstofflösung mehr als doppelt so groß wie die Molarität der anderen Wirkstoffe, was den Transport ebenfalls begünstigt. Die Kollicoat MAE Membran weist für alle untersuchten Wirkstoffe die höchste Durchlässigkeit auf. Zudem sind bei dieser Membran die Permeabilitäten aller Stoffe sehr ähnlich. Gleichzeitig weist dieses Polymethacrylat-basierte Polymer gegenüber den Polymeren auf Cellulose-Basis die höchste Wasseraufnahmefähigkeit auf [Lecomte 2004a; Obara 1994]. Da die Aufweitung des porenhaltigen Polymernetzwerkes zusätzlich durch die größere Wasseraufnahme begünstigt wird, entstehen bei dieser Membran möglicherweise größere Poren, die dann bezüglich der Molekülgröße nicht mehr selektiv sind. Während die Graphen der Membranen mit Kollicoat IR als Porenbildner weitgehend linear verlaufen, ergeben sich bei PVP-haltigen HP-50 Membranen einige Besonderheiten. So sind diese Membranen trotz Porenbildner für Dipyridamol und BI XX quasi undurchlässig. Dies deutet auf Polymer-Wirkstoff-Interaktionen, zum Beispiel über Bildung von Wasserstoffbrücken zwischen PVP und Dipyridamol hin [Beten 1992; Chen 2007; Palmer 2008]. Der Transport von BI 11634 Na und Theophyllin verläuft erst nach 30 Minuten linear. Als Begründung hierfür sind Veränderungen der Membran während der Freisetzung wahrscheinlich. So können wasserlösliche Polymere wie PVP oder HPMC zunächst die Wasseraufnahme einer Membran fördern. Auf der anderen Seite können diese Polymere die

Viskosität des Diffusionsmediums lokal erhöhen und den Stofftransport somit einschränken [Frohoff-Hülsmann 1998; Frohoff-Hülsmann 1999; Hjærtstam 1998; Siepman 2007].

Die Löslichkeit des Wirkstoffs spielt durch den apparenten Konzentrationsgradienten beim diffusionsgesteuerten Transport eine wichtige Rolle. Dies wird auch beim Screening an isolierten Membranen bestätigt. So erfolgt beim Vergleich der Diffusion aus gesättigten Lösungen der Stofftransport von Dipyridamol schneller als der Transport von Theophyllin, obwohl beim Einsatz von Lösungen mit gleicher Konzentration Theophyllin die Membran leichter überwinden kann (s. Abb. 4-3).

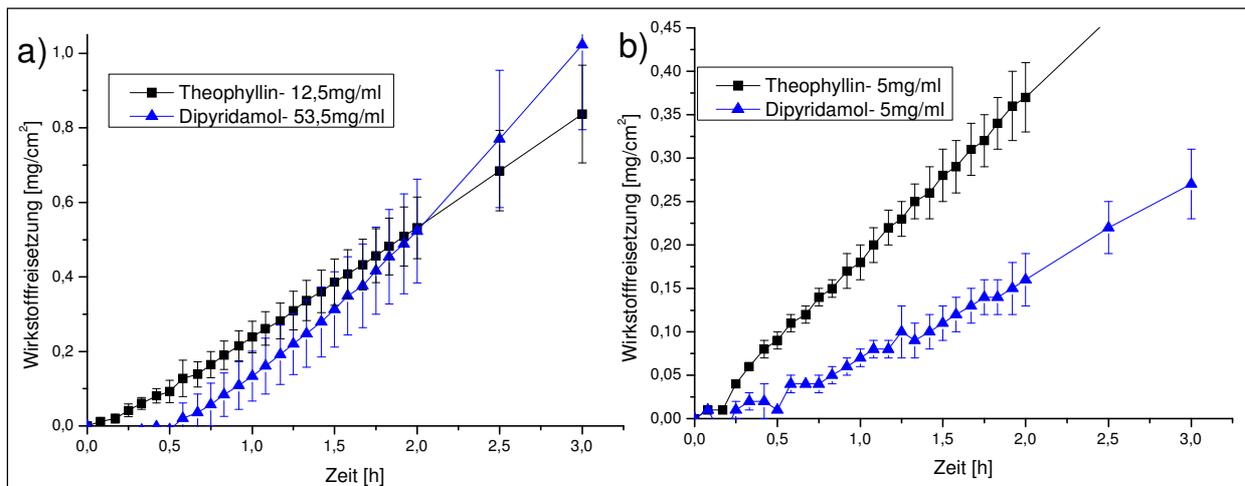


Abb. 4-3 Konzentrationsabhängigkeit des diffusionsgesteuerten Stofftransports an einer Aquacoat ECD-Kollicoat IR (4:1) Membran, Schichtdicke 25-30 μm (= 2 mg/cm^2 Polymerauftrag); **a)** gesättigte Wirkstofflösungen; **b)** Wirkstofflösungen mit 5 g/ml; Freisetzung aus der isolierten Freisetzungszelle jeweils in 700ml 0,1 N HCl bei 37 $^{\circ}\text{C}$; 50 UpM Blattrührer-Apparatur; Sink-Bedingungen auf der Akzeptor-Seite; Mittelwerte \pm Standardabweichung; $n = 3$

Aus dem unterschiedlichen Verhalten der Wirkstoffe beim diffusionsgesteuerten Transport über isolierte Filmüberzüge ergibt sich, dass ein Screening dieser Eigenschaften wertvolle Hinweise für die weitere Entwicklung von überzogenen Arzneiformen geben kann. Alle der hier untersuchten Membranen sind prinzipiell geeignet, um die spezifische Permeabilität eines Wirkstoffs am Modell isolierter Filme zu bestimmen. Zur detaillierten Bestimmung von rezepturabhängigen Einflussfaktoren auf die Membranpermeabilität kann das Screening auf Membranen beschränkt werden, die mit dem entsprechenden Wirkstoff kompatibel sind.

4.1.2 Screening des Porenanteils von Membranen

Der Einfluss des Porenanteils auf die Membranpermeabilität von Theophyllin und Dipyridamol wird an Aquacoat ECD-Kollicoat IR Membranen untersucht, die eine pH-unabhängige Kontrolle der Freisetzung ermöglichen (s. Abb. 4-4).

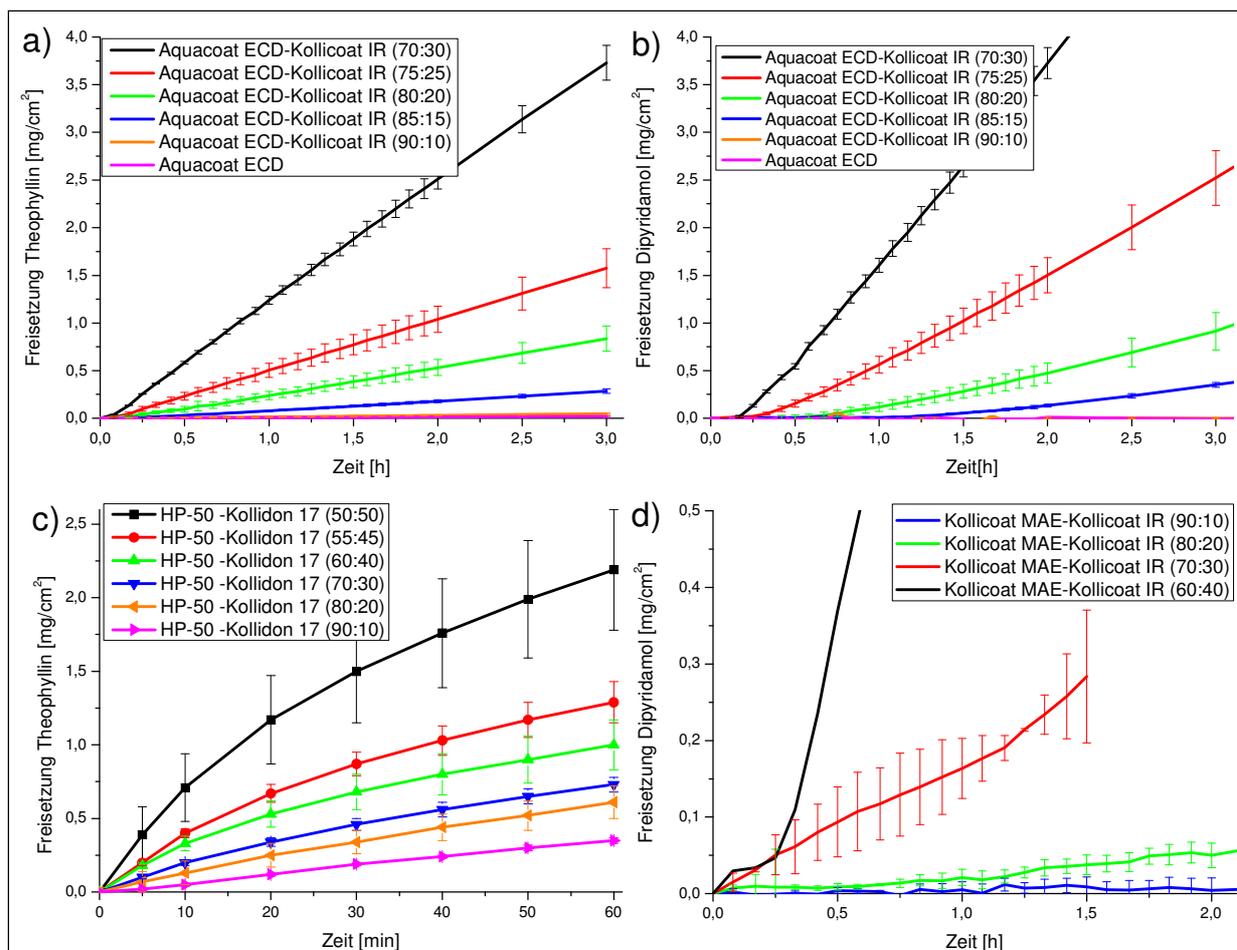


Abb. 4-4 Permeationsgraphen isolierter Filmüberzüge mit variierendem Porenanteil; gesättigte Wirkstofflösungen, 0,1 N HCl; **a)** und **c)** Theophyllin, **b)** und **d)** Dipyridamol; **a)-c)** 2 mg/cm^2 , **d)** 4 mg/cm^2 Polymerauftrag; Freisetzung aus der isolierten Freisetzungszelle jeweils in 700ml 0,1 N HCl bei 37 °C; 50 UpM Blattrührer-Apparatur; Sink-Bedingungen auf der Akzeptor-Seite; Mittelwerte \pm Standardabweichung; $n = 3$

Zudem werden Membranen von Kollocoat MAE bzw. HP-50, jeweils mit Porenbildner, untersucht, die als sogenannte ‚leaky enteric coatings‘ nur in saurem Milieu relevanten Einfluss auf die Wirkstofffreigabe haben. Die Permeationsgraphen an isolierten Filmüberzügen in Abb. 4-4 zeigen, dass die Freisetzungsraten der Membranen tatsächlich über variierende Anteile von Porenbildnern eingestellt werden kann. Die Permeabilitätswerte von Theophyllin und Dipyridamol lassen sich an Aquacoat ECD Membranen sehr präzise bestimmen und können durch den zugesetzten Anteil von Porenbildner exakt gesteuert werden (Abb. 4-4a & b). Bei diesen Membranen fällt auf, dass die massenbezogene Permeabilität der beiden Wirkstoffe bei geringen Porenanteilen trotz unterschiedlicher Konzentration und Molekülgröße annähernd identisch ist. Bei mehr als 20 % Porenanteil diffundiert jedoch aufgrund des größeren molaren Konzentrationsgradienten mehr Dipyridamol pro Zeiteinheit [$\text{mg}/(\text{cm}^2 \times \text{h})$] durch die Membran (s. Tabelle 4-2). D.h., dass

die relativ großen Dipyridamol Moleküle bei höheren Porenanteilen leichter durch die dann vermutlich größeren Poren diffundieren können und der Unterschied der molaren Konzentrationen dann stärker zur Geltung kommt. Die massenspezifische Transportrate von Dipyridamol übersteigt dabei den Fluss von Theophyllin über die Membran in etwa um dieselbe Größenordnung, um die sich die molare Konzentration der Lösungen unterscheidet. Aus den Werten der Transportraten (Tabelle 4-2) ergeben sich ferner deutliche Hinweise, dass der Anstieg der Membranpermeabilität in Abhängigkeit des Porenanteils nicht linear verläuft.

Tabelle 4-2 Löslichkeiten (37 °C) und Massenfluss von Theophyllin und Dipyridamol über eine Aquacoat ECD Membran mit 10 - 30 % Porenanteil (Kollicoat IR); 2 mg/cm² Polymerauftrag

		Theophyllin	Dipyridamol
c (gesättigte Lösung) [mg/ml]		12,5	52,0
c (gesättigte Lösung) [µmol/ml]		69,4	103,1
Porenanteil	30 %	Massenfluss [mg/(cm ² x h)]	1,29
		Molarer Massenfluss [µmol/(cm ² x h)]	7,13
	20 %	Massenfluss [mg/(cm ² x h)]	0,28
		Molarer Massenfluss [µmol/(cm ² x h)]	1,55
	10 %	Massenfluss [mg/(cm ² x h)]	0,016
		Molarer Massenfluss [µmol/(cm ² x h)]	0,089

Die Freisetzungsrates von Theophyllin durch porenhaltige HP-50 Membranen kann über einen großen Bereich durch variierende Anteile von Kollidon 17 gesteuert werden (Abb. 4-4c). Zur Permeabilitätserhöhung sind relativ große Mengen an Porenbildner notwendig. Dies ermöglicht es, eine große Bandbreite verschiedener Membranen zu generieren. Im Vergleich zu den wässrigen Überzügen, bei denen nur der Porenbildner in der Latexdispersion des Polymers gelöst ist, liegen bei organischen HP-50 Überzügen Porenbildner und Überzugspolymer in gelöster Form vor. Daraus kann geschlossen werden, dass sich die Polymere aufgrund der anderen Art der Filmbildung intensiver durchdringen als dies bei wässrigen Dispersionen der Fall ist. Grundsätzlich werden jedoch aus ökologischen und ökonomischen Gründen Filmüberzüge auf wässriger Basis bevorzugt. Zudem bestehen bei der Anwendung von wässrigen Dispersionen im Gegensatz zu organischen Lösungsmitteln keine Beschränkungen hinsichtlich der Löslichkeit des Porenbildners. Als Alternative zum nicht wasserlöslichen HP-50 wurden deshalb Membranen auf wässriger Basis aus Kollicoat MAE 30D hergestellt. Zudem treten zwischen Dipyridamol und PVP-haltigen Membranen

Interaktionen auf [Palmer 2008], sodass für diesen Wirkstoff Kollicoat IR als Porenbildner eingesetzt werden sollte.

Kollicoat MAE 30D-Überzüge reagieren im Gegensatz zu HP-50 Membranen äußerst empfindlich auf größere Anteile an Porenbildner (Abb. 4-4d). Die Membranen werden sehr instabil und reißen leicht. Eine zuverlässige Bestimmung der Permeabilität ist deshalb nur bei Membranen mit geringem Porenanteil möglich. Es zeigt sich erneut, dass die Permeabilität nahe der Perkolationsschwelle (ab etwa 40 % Anteil des Filmbildners) drastisch zunimmt. Da der Porenbildner oberhalb dieser Schwelle nicht mehr komplett von dem dominanten Matrixpolymer eingeschlossen ist, ändern sich vermutlich Membraneigenschaften wie die Wasseraufnahme, die durch das schnell quellende Kollicoat IR begünstigt wird, überproportional. Der Einsatz von Porenbildnern in Überzügen auf wässriger Basis mit geringen Schichtdicken sollte deshalb im Bereich zwischen 5 % und 20 % liegen.

Es ist festzuhalten, dass sich Permeationsversuche an isolierten Filmüberzügen sehr gut zur Bestimmung der spezifischen Membranpermeabilität unterschiedlicher Wirkstoffe eignen. Insbesondere an reißfesten Polymeren auf Cellulose Basis können Permeabilitätswerte durch Bestimmung der diffundierten Arzneistoffmenge präzise bestimmt werden. Da durch den Einsatz eines Film-Sprüngeräts eine Methode etabliert werden konnte, die es ermöglicht reproduzierbar unterschiedlichste Membranen mit identischen Rezepturparametern wie für Überzüge auf Arzneiformen herzustellen, ist ein Transfer dieser Ergebnisse auf Freigabeeigenschaften überzogener Arzneiformen prinzipiell möglich. Durch das Permeabilitäts-Screening an isolierten Membranen können relevante Erkenntnisse über die Art und die Menge eines Porenbildners sowie über Grenzen der Formulierungsmöglichkeiten gewonnen werden. Dies unterstützt die Formulierungsfindung in frühen Phasen der Arzneiformentwicklung und ermöglicht eine fundierte erste Abschätzung geeigneter Rezepturparameter.

4.2 Transfer der Screeningergebnisse auf überzogene Arzneiformen

Der Transfer der unter 4.1 vorgestellten Ergebnisse auf überzogene Arzneiformen wird an einfachen Formulierungen überzogener Arzneiformen geprüft (s. Abb. 4-5). Dadurch können Störeinflüsse auf die Freisetzung zunächst eliminiert und ausschließlich die membran-gesteuerte Freigabe betrachtet werden. Dazu werden inerte Starterkerne (mikrokristalline Cellulose) zunächst mit einer Wirkstoffschicht beschichtet und anschließend mit einer Kontrollmembran analog dem Screening aus Kapitel 4.1 überzogen.

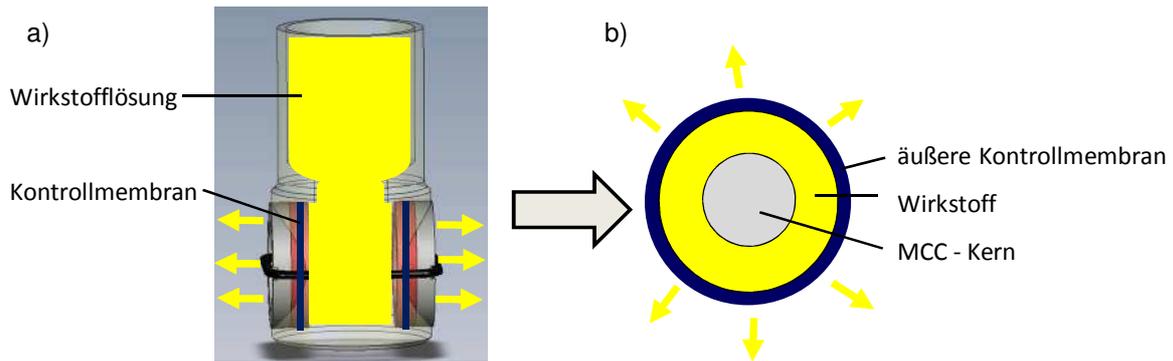


Abb. 4-5 Transfer der Screeningergebnisse auf überzogene Arzneiformen; **a)** Screening der Membranpermeabilität mit Freisetzungszelle, **b)** Freisetzung überzogener Arzneiform

4.2.1 pH-unabhängige Filmüberzüge für schwerlösliche Wirkstoffe

Mischungen von Aquacoat ECD mit dem gut wasserlöslichen Porenbildner Kollicoat IR können als Filmüberzüge eingesetzt werden, um Wirkstoffe pH-unabhängig über eine längere Zeit freizusetzen. Dieses System bietet die Möglichkeit die Membranpermeabilität über den Zusatz verschiedener Mengen an Porenbildner variabel einzustellen und ist besonders zur Retardierung schwerlöslicher Stoffe geeignet. Diese Überzüge können ebenso bei Arzneiformen mit modifiziertem mikro-pH als äußere Kontrollmembran zur kontrollierten Freigabe pH-abhängig schwerlöslicher Wirkstoffe angewendet werden.

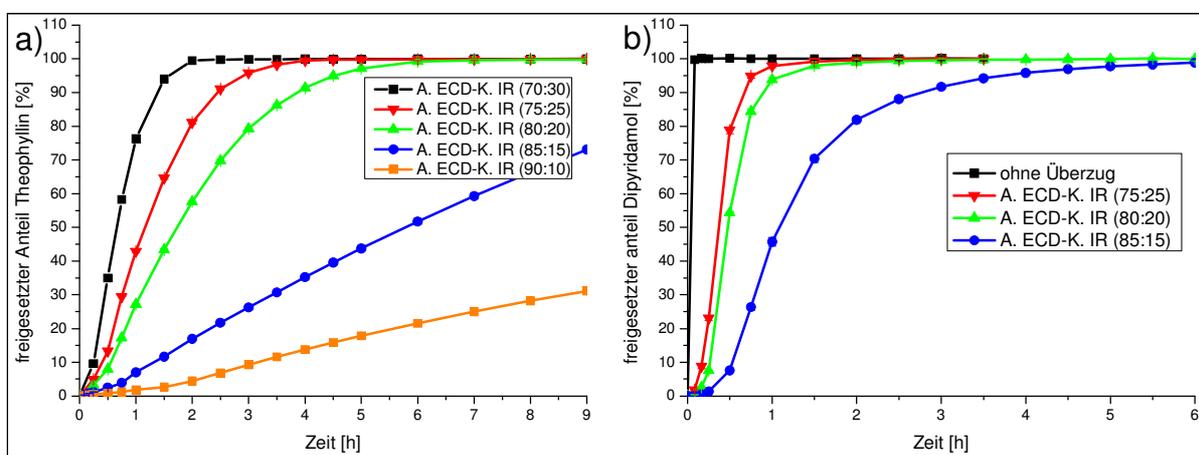


Abb. 4-6 Freisetzungskurven überzogener Pellets, **a)** Theophyllin, **b)** Dipyridamol; je 100 mg Wirkstoff und 10 % (m/m) Polymerauftrag (= 2 mg/cm²); Freisetzung in 900 ml 0,1 N HCl bei 37 °C; Drehkörnchen-Apparatur mit 100 UpM; Dosis je 100 mg; Freisetzung unter Sink-Bedingungen; Mittelwerte ± Standardabweichung; n = 3

Wie im Screening an isolierten Filmüberzügen, kann auch die Freisetzungskurve von überzogenen Theophyllin- bzw. Dipyridamolpellets in Abhängigkeit des Porenteils variabel gesteuert werden (Abb. 4-6). Die Freisetzung erfolgt bis zu ca. 60 % Freisetzung nach einer Kinetik nullter Ordnung. Dies ist ein klarer Hinweis für einen maßgeblich

diffusionsgesteuerten Stofftransport. Ebenfalls in Übereinstimmung mit den Screeninguntersuchungen kann bei dem gewählten Überzugsniveau bei Porenanteilen zwischen 10 % und 20 % (m/m) eine große Spanne von Freisetzungprofilen generiert werden. Die Freisetzung aus überzogenen Dipyridamolpellets erfolgt vermutlich aufgrund des größeren Konzentrationsgradienten deutlich schneller als aus Theophyllinpellets mit dem identischen Überzug. In Übereinstimmung mit den Ergebnissen an isolierten Überzügen lässt sich die Freisetzungsgeschwindigkeit am besten mit Porenanteilen von weniger als 20 % variieren.

4.2.2 pH-abhängige Filmüberzüge für schwerlösliche Wirkstoffe

Porenhaltige Überzüge von magensaftresistenten Filmbildnern kontrollieren die Freisetzungsgeschwindigkeit ausschließlich in saurem pH-Milieu. Unter veränderten pH-Bedingungen, zum Beispiel beim Übertritt vom Magen in den Dünndarm, lösen sie sich in der Regel auf. Der Einsatz dieser ‚leaky enteric coatings‘ macht insbesondere zur gesteuerten Freigabe sehr stark pH-abhängig löslicher Wirkstoffe Sinn, die in saurer Umgebung gut löslich, oberhalb von pH 5,0 dagegen praktisch unlöslich sind. Ein ‚leaky enteric coating‘ nutzt die guten Löslichkeitsbedingungen im Magen aus, verhindert aber eine komplette Freisetzung der Dosis im Magen, ohne die Wirkstofffreigabe in tieferen Darmabschnitten zu behindern. Dadurch können bei diesen Wirkstoffen häufig auftretende Bioverfügbarkeitsprobleme verhindert werden.

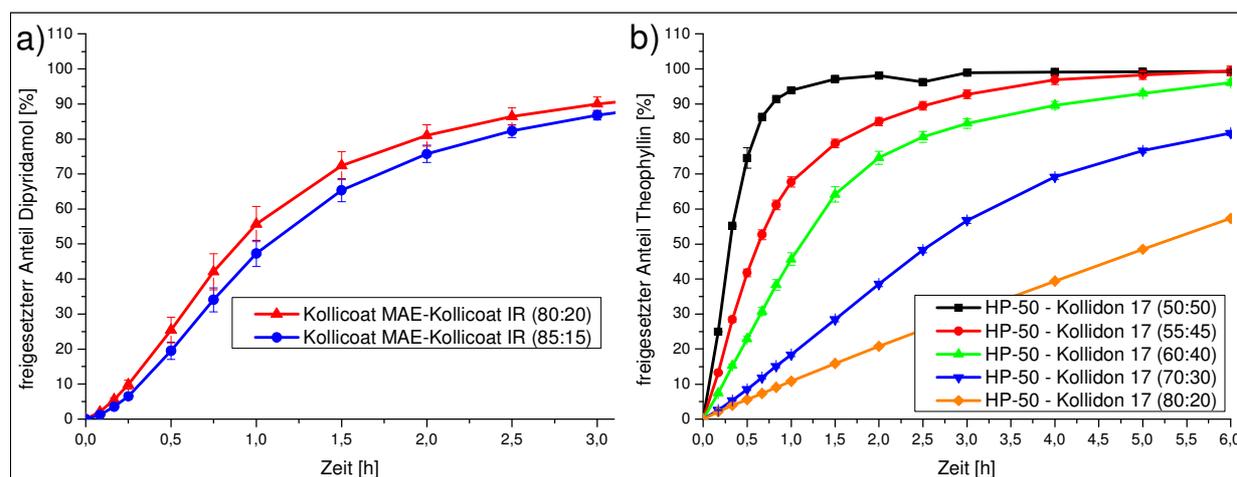


Abb. 4-7 Freisetzungsdaten überzogener Pellets; **a)** Dipyridamol, **b)** Theophyllin; je 100 mg Wirkstoff und 10 % (m/m) Polymerauftrag (= 2 mg/cm²); Freisetzung in 900 ml 0,1 N HCl bei 37 °C; Drehkörnchen-Apparatur mit 100 UpM; Dosis je 100 mg; Freisetzung unter Sink-Bedingungen; Mittelwerte ± Standardabweichung; n = 3

Die Freisetzungsgeschwindigkeit von überzogenen Dipyridamolpellets kann bei der gewählten Überzugsdicke der Kollicoat MAE Membran nur in begrenztem Umfang durch

variierende Anteile des Porenbildners gesteuert werden (Abb. 4-7a). In Übereinstimmung mit Untersuchungen an isolierten Überzügen ist die Durchlässigkeit der Membran relativ hoch. Innerhalb der ersten Stunde wird etwa die Hälfte der Dosis freigesetzt. Da gequollene Kollicoat MAE / Kollicoat IR Überzüge mit hohen Porenanteilen im Screening eine hohe Variabilität aufweisen und schwer zu handhaben sind, ist die Vorhersagekraft dieser Membranen für das Verhalten überzogener Pellets begrenzt. Eine Alternative zu den Kollicoat MAE-Überzügen auf wässriger Basis ist die Kombination von HP-50 und Kollidon 17 auf organischer Basis. Das Screening an isolierten Filmen zeigte, dass solche Membranen auch bei großen Anteilen Porenbildner stabil sind. Dadurch ist der Einsatz von bis zu 50 % Porenbildner möglich. Wie die Freisetzungsdaten von überzogenen Theophyllinpellets in Abb. 4-7b bestätigen, ist es durch eine gezielte Auswahl des Porenanteils möglich, eine große Spanne an Freisetzungprofilen zu erzeugen. Wie bei den Untersuchungen an isolierten Filmen kann dadurch die Freisetzungsrage präzise eingestellt werden.

Es zeigt sich, dass der diffusionsgesteuerte Wirkstofftransport über retardierende Membranen ein komplexes Zusammenspiel zwischen a) spezifischen Stoffeigenschaften wie Löslichkeit, Molekülgröße, Struktur und b) spezifischen Membraneigenschaften wie Polymerstruktur, Schichtdicke, Porenanteil sowie c) den Umgebungsbedingungen ist. Dennoch konnte gezeigt werden, dass wesentliche Erkenntnisse über das Freisetzungsverhalten überzogener Pellets in Abhängigkeit von Rezepturparametern durch Untersuchungen an isolierten Filmüberzügen gewonnen werden können. Auf dieser Basis macht ein semi-empirisches Vorgehen bei der Entwicklung überzogener Arzneiformen Sinn. Dadurch könnten aufwändige Versuchsreihen an überzogenen Arzneiformen eingespart werden. Der quantitative Zusammenhang zwischen Screeningergebnissen und Freisetzungsdaten überzogener Arzneiformen wird in Kapitel 5 detailliert untersucht.

4.3 Membrankontrollierte Freigabe pH-abhängig schwerlöslicher Wirkstoffe

Auf Basis der den in Kapitel 3 und 4 vorgestellten Bausteine zur Modifikation des mikro-pH-Wertes sowie zur Kontrolle der Wirkstofffreigabe lassen sich Arzneiformen aus einzelnen Modulen mit definierten Funktionen in einem mehrschichtigen Aufbau zusammensetzen. Die Eigenschaften der einzelnen Bausteine werden dabei gezielt auf die Eigenschaften des eingesetzten Wirkstoffs abgestimmt. Der Aufbau eines Pellets analog Abb. 4-8 ist speziell für die kontrollierte Freigabe pH-abhängig schwerlöslicher Wirkstoffe geeignet.

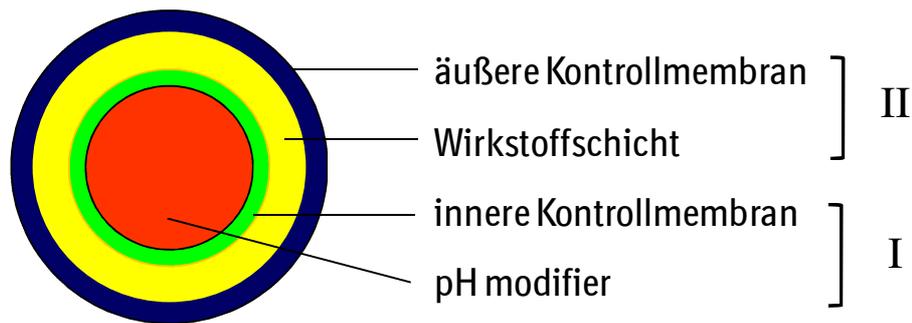


Abb. 4-8 Schema eines mehrschichtigen Pellets mit modifiziertem mikro-pH

In Abb. 4-9 sind Freisetzungsdaten einer solchen Arzneiform mit dem pH-abhängig löslichen Wirkstoff BI XX bei verschiedenen pH-Werten dargestellt. Bei dieser Formulierung ist der Weinsäurekern des Pellets mit einer inneren Retardmembran aus einer Mischung von Eudragit RS und Eudragit NE überzogen. Die Freisetzung der darauf liegenden Wirkstoffschicht wird von einer Membran aus HP-50 und Kollidon17 kontrolliert.

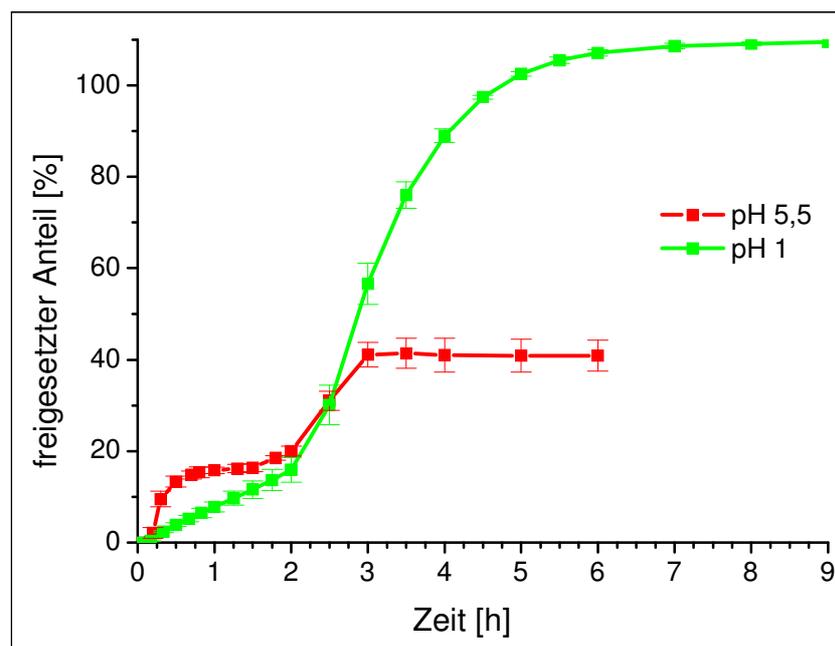


Abb. 4-9 Freisetzungsdaten einer BI XX-Pelletformulierung; Freisetzung in 900 ml 0,1 N HCl (sink), (grün); Freisetzung in 900 ml Phosphatpuffer (0,05 M) pH 5,5 (non-sink) (rot); jeweils Drehkörbchen-Apparatur 100 UpM; 37 °C; Dosis je 100 mg; Mittelwerte \pm Standardabweichung; n = 3

Wie die Freisetzungsdaten zeigen, erfolgt die Freisetzung in saurer Umgebung (0,1 N HCl, pH 1) in den ersten Stunden zunächst mit einer konstanten Freisetzungsgeschwindigkeit. Nach etwa zwei Stunden folgt ein Anstieg der Freisetzungsrates und nach sechs Stunden wird die komplette Freisetzung der Dosis erreicht. Im Medium mit pH 5,5 wird hingegen nur eine Freisetzung von ca. 50 % der Dosis erzielt, da dann die Sättigungslöslichkeit des Stoffs

erreicht wird. Nach der initialen Freisetzung von etwa 20 % des Wirkstoffs kann wie im Sauren Medium nach zwei Stunden ein pulsatile Anstieg der Freisetzungskurve beobachtet werden. Dieser pulsatile Anstieg wird durch die zeitgesteuerte Freigabe der Weinsäure aus dem Pelletkern ausgelöst und ermöglicht somit trotz ungünstiger Löslichkeitsbedingungen *in vitro* eine „zusätzliche“ Freigabe von etwa 30 % der Dosis.

Diese Freisetzungseigenschaften der Arzneiform konnten in einer humanen Bioverfügbarkeitsstudie bestätigt werden. Das Konzentrationsprofil im Blutplasma spiegelt die pulsatile Wirkstofffreigabe der Arzneiform wider und bestätigt damit den gewählten Formulierungsansatz (s. Abb. 4-10). Die Eudragit RS/Eudragit NE Membran gibt zeitgesteuert eine große Menge Weinsäure frei. Dadurch sinkt der lokale pH-Wert der Arzneiform ab. In Folge dieser zeitgesteuerten Weinsäurefreisetzung erfolgt eine pH-getriggerte Freisetzung des Wirkstoffs trotz ungünstiger pH-Bedingungen in den entsprechenden Darmabschnitten. Dadurch wird es möglich für diesen bei hohen pH-Werten sehr schlecht löslichen Wirkstoff eine maximale Plasmakonzentration vier Stunden nach der Einnahme zu erreichen. Damit kann eine langandauernde Wirkung und eine ausreichende Bioverfügbarkeit des Wirkstoffs gewährleistet werden.

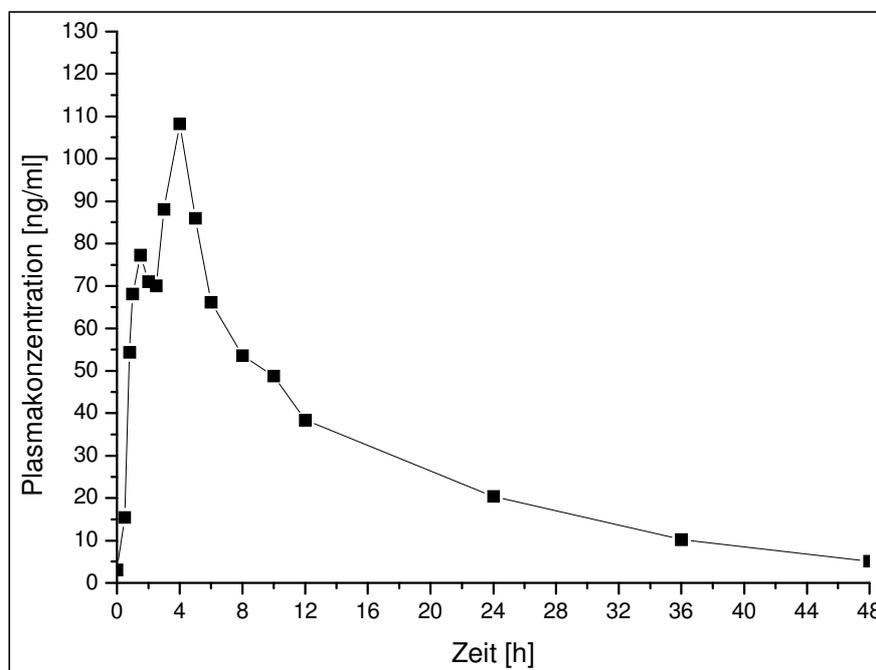


Abb. 4-10 Humanes *in vivo* Plasmaprofil einer BI XX Formulierung mit modifizierten Freisetzungseigenschaften; geometrisches Mittel; $n = 20$; Ergebnisse im nüchternen Zustand

4.4 Zusammenfassung des Kapitels

Zur membrankontrollierten Freisetzung schwerlöslicher Wirkstoffe werden zunehmend Membranen mit Porenbildnern eingesetzt, durch welche der Wirkstoff trotz eines geringen Konzentrationsgradienten in ausreichender Menge diffundieren kann. Um die Auswahl von Filmüberzügen zur membrankontrollierten Freisetzung zu erleichtern, wurde ein Screeningverfahren an isolierten Filmüberzügen etabliert. Dazu werden zunächst mit Hilfe eines Filmspühgeräts isolierte Membranen hergestellt, deren Rezepturparameter und Schichtdicke identisch mit Filmüberzügen auf Arzneiformen sind. Die Permeabilität der Membranen wird durch die Bestimmung der Diffusionsrate des Wirkstoffs, der aus einer Lösung durch die Membran diffundiert, ermittelt. Damit kann zuverlässig abgeschätzt werden wie das spezifische Permeabilitätsverhalten eines Wirkstoffs ist, welche Polymere oder Porenbildner prinzipiell geeignet sind, in welchem Ausmaß der Einsatz von Porenbildnern sinnvoll ist und welchen Einfluss Weichmacher und variierende Schichtdicken auf die Membranpermeabilität haben. Insbesondere mechanisch stabile, nicht quellende Membranen auf Cellulose-Basis sind für diese Screeninguntersuchungen gut geeignet. Beim Transfer der Screeningergebnisse auf überzogene Arzneiformen konnte die Relevanz der Ergebnisse bestätigt und eine qualitative Korrelation zwischen Membranpermeabilität und Freisetzungsgeschwindigkeit gezeigt werden. Auf Basis dieser Ergebnisse empfiehlt sich ein semi-empirisches Vorgehen bei der Entwicklung überzogener Arzneiformen, um unnötige Versuchsreihen an überzogenen Arzneiformen einzusparen. Der quantitative Zusammenhang zwischen Screeningversuchen und Freisetzungsdaten überzogener Arzneiformen wird in Kapitel 5 untersucht.

Das enorme Potenzial des Einsatzes innovativer membrankontrollierter Arzneiformen einen pH-abhängig schwerlöslichen Wirkstoff, in Kombination mit einer zeitgesteuerten Freisetzung von Weinsäure zur Löslichkeitsverbesserung, membrankontrolliert so freizusetzen, dass eine gute Bioverfügbarkeit und definierte pharmako-kinetische Parameter in vivo erreicht werden, wird am Beispiel einer mehrschichtigen Pelletformulierung aufgezeigt und durch Ergebnisse einer humanen Bioverfügbarkeitsstudie bestätigt.

5 Beschreibung der Freisetzungskinetik und Vorhersagemodelle

Unter Verwendung ausgewählter Freisetzungsdaten aus Kapitel 4 sollen Freisetzungsfunktionen gefunden werden, welche die Wirkstofffreisetzung aus den verwendeten Formulierungen beschreiben. Daraus sollen Hinweise auf den Freisetzungsmechanismus abgeleitet und auf der Basis eines semi-experimentellen Ansatzes Möglichkeiten zur rezepturabhängigen Vorhersage von Freisetzungsprofilen mit Hilfe von isolierten Filmüberzügen evaluiert werden. Damit wäre es möglich die Formulierungsfindung und die Optimierung von Formulierungs-Prototypen von membrankontrollierten Arzneiformen zu unterstützen und maßgeschneiderte Arzneiformen zielgerichtet entwickeln zu können.

5.1 Mathematische Beschreibung der Freisetzungskinetik

5.1.1 Power-Law

Das von Ritger und Peppas [Peppas 1985a; Ritger 1987a; Ritger 1987b] vorgestellte Power-Law ist eine semi-empirische Gleichung (Gl. 5.1), die die Wirkstofffreisetzung aus Arzneiformen beschreibt und zur Charakterisierung des Freisetzungsmechanismus insbesondere von Matrixformulierungen angewendet werden kann:

$$\frac{M_t}{M_0} = k \cdot t^n \quad \text{Gl. 5.1}$$

- M_t = kumulative Freisetzungsmenge zur Zeit t [g]
- M_0 = Grenzwert für maximal erreichbarer kumulative Freisetzungsmenge [g]
- k = Freisetzungsrate
- t = Zeit [s]
- n = Freisetzungsexponent; Indikator für Freisetzungsmechanismus

Das aus dem Fick'schen Diffusionsgesetz abgeleitete Power-Law beschreibt häufig die Beobachtung, dass sich bei der Wirkstofffreigabe aus Arzneiformen zwei voneinander unabhängige Arten des Stofftransports überlagern können. Dies sind der diffusionskontrollierte Transport und der erosions- bzw. relaxationskontrollierte Transport durch Polymerschichten. Für den Fall, dass der Freisetzungsexponent n den Wert $n = 0,5$ annimmt, beschreibt dieser Sonderfall der Gleichung das Quadratwurzelgesetz nach Higuchi [Higuchi 1961; Higuchi 1963]. Aus Gl. 5-1 ergibt sich außerdem, dass die Freisetzung bei $n = 1$ nach einer Kinetik nullter Ordnung abläuft, was bei einer membrankontrollierten

Freisetzung mit Fick'scher Diffusion der Fall ist. Diese beiden Extreme sind nur für den Transport durch dünne Polymerfilme gültig, für die Betrachtung von anderen geometrischen Formen müssen die Werte des Freisetzungsexponenten angepasst werden [Freichel 2002; Peppas 1985a; Siepmann 2001; Siepmann 2008c], siehe Tabelle 5-1.

Tabelle 5-1 Bedeutung des Freisetzungsexponenten n für den Freisetzungsmechanismus von Arzneiformen unterschiedlichen Typs und Geometrie, modifiziert für Membransysteme

Freisetzungsexponent n			Transport / Kinetik	Anwendung
Film	Zylinder	Kugel		
0,5	0,45	0,43	\sqrt{t} (Case-I)	diffusionskontrollierte Freisetzung inerter Matrices; stark quellende Membranen
$0,5 < n < 1,0$	$0,45 < n < 0,89$	$0,43 < n < 0,85$	anomaler Transport	diffusionskontrollierte Matrices mit Erosion; komplexe Membransysteme
1,0	0,89	0,85	nullte Ordnung (Case-II)	diffusionskontrollierte Membransysteme; erodierende Matrices;

Eine Freisetzung nach einer \sqrt{t} -Kinetik findet man in der Regel bei Matrices ohne Erosion, bei denen die Hydratation der Polymere und die Lösungsgeschwindigkeit des Wirkstoffs schneller sind als die Diffusion der Arzneistoffmoleküle aus der Arzneiform. Die Diffusion über eine zunehmende Diffusionsstrecke ist dann der geschwindigkeitsbestimmende Schritt. Dies gilt auch für membrankontrollierte Systeme, bei denen die Membran eine starke Quellung zeigt, wodurch sich die Diffusionsstrecke verlängert. Eine Abweichung von der \sqrt{t} -Kinetik kann bei Matrices beobachtet werden, wenn sich der Diffusionsweg während der Wirkstofffreigabe durch eine Erosion der Matrix verkürzt. Übersteigt die Erosionsgeschwindigkeit der Matrix die Diffusionsgeschwindigkeit deutlich, so resultiert eine lineare Wirkstofffreisetzung und die Auflösung des Polymers ist geschwindigkeitsbestimmend. Bei inerten Membransystemen mit konstanten Dimensionen der Membran ergibt sich unter Sink-Bedingungen nach dem Fick'schen Diffusionsgesetz ebenfalls eine Kinetik nullter Ordnung. Resultiert bei der Freisetzung eine Kinetik, die zwischen \sqrt{t} -Kinetik und nullter Ordnung liegt, spricht man von anomalem Transport. Dies tritt häufig dann auf, wenn bei Matrices neben der Diffusion auch Erosionsprozesse die Freisetzungsgeschwindigkeit beeinflussen. Bei Membransystemen ist dies der Fall, wenn entweder Interaktionen zwischen Membran und Wirkstoff auftreten oder zum Beispiel bei

mehrschichtigen Systemen, andere komplexe Mechanismen die Freisetzungsgeschwindigkeit beeinflussen. Für die überzogenen Theophyllinpellets aus Kapitel 4 sind die Werte des Freisetzungsexponenten **n** und der Freisetzungsrates **k** in Tabelle 5-2 angegeben. Diese werden aus den Freisetzungswerten < 60 % Wirkstofffreisetzung ermittelt [Peppas 1985a].

Tabelle 5-2 Ergebnisse der Power-Law-Anpassung für Freisetzungswerte von Theophyllinpellets mit a) HP-50 bzw. b) Aquacoat ECD Überzug

a) Theophyllinpellets mit HP-50 Überzug; 8 % (m/m)				b) Theophyllinpellets mit Aquacoat ECD Überzug; 10 % (m/m)			
Anteil Kollidon 17	Freisetzungsexponent n	Freisetzungsrates k	Korrelationskoeffizient	Anteil Kollicoat IR	Freisetzungsexponent n	Freisetzungsrates k	Korrelationskoeffizient
20 %	1,030	10,9	0,9999	10 %	1,087	2,99	0,9926
30 %	0,967	18,0	0,9995	15 %	1,133	7,37	0,9968
40 %	0,999	45,1	0,9981	20 %	1,147	25,25	0,9893
45 %	1,085	77,8	0,9909	25 %	1,029	41,19	0,9909
50 %	0,929	159,9	0,9852	30 %	1,133	77,93	0,9939

Der Freisetzungsexponent **n**, der Hinweise auf den Freisetzungsmechanismus gibt, nimmt für alle untersuchten Formulierungen Werte um 1 ein. In guter Übereinstimmung mit der Theorie zeigt dies eine diffusionskontrollierte Freisetzung der membrankontrollierten Arzneiformen nach einer Kinetik nullter Ordnung an.

5.1.2 Fick'sche Diffusion

Die Wirkstofffreisetzung aus überzogenen Arzneiformen kann unter Zugrundelegung eines membrankontrollierten Diffusionsvorgangs nach dem Fick'schen Diffusionsgesetz (Gl. 5.2) beschrieben werden [Amidon 2000]. Dieses ist wie folgt definiert:

$$\frac{dm}{dt} = -A \cdot K \cdot D_m \cdot \frac{dc}{h_m} \quad \text{Gl. 5.2}$$

- dm/dt = Freisetzungsrates [mg/s]
- D_m = Diffusionskoeffizient der Membran
- K = Verteilungskoeffizient
- A = aktive Diffusionsfläche [cm²]
- h = Membrandicke [cm]
- dc = Konzentrationsgradient [mg/cm³]

Solange sich im Inneren der Arzneiform eine konstante Wirkstoffkonzentration befindet, erfolgt die Freisetzung bei vorliegenden Sink-Bedingungen mit einer konstanten Freisetzungsgeschwindigkeit. Voraussetzungen sind konstant bleibende Werte der Membrandimensionen, des Verteilungskoeffizienten Membran/Inneres der Arzneiform und des Diffusionsweges.

In diesem Fall ist es sinnvoll die Freisetzungsrage (Gl. 5.4) als Funktion der Membranpermeabilität P (Gl. 5.3) anstelle des Terms $K \times D_m$ zu definieren (Gl. 5.2) [Flynn 1974; Scheuplein 1968]:

$$P = -\frac{dm \cdot h_m}{dt \cdot A \cdot dc} \quad \left[\frac{cm^2}{s} \right] \quad \text{Gl. 5.3;} \quad \text{mit} \quad \frac{dm}{dt} = -A \cdot \frac{P \cdot dc}{h_m} \quad \text{Gl. 5.4}$$

Ergibt sich aus den Freisetzungsdaten ein linearer Zusammenhang zwischen der kumulativen Freisetzung über der Zeit, so kann die Permeabilität graphisch aus der Steigung der Geraden oder mathematisch aus Gleichung 5.4 bestimmt werden.

Die Beschreibung des Freisetzungsverlaufs nach dem Fick'schen Gesetz besitzt unter diesen Voraussetzungen für Arzneiformen jedoch nur bis zur Freisetzung von max. 60 % des Wirkstoffs Gültigkeit. Für die Funktionsanpassung werden daher die Werte der kumulativen Freisetzung bis zu dieser Grenze gegen die Zeit aufgetragen und mit der Geradengleichung Gl. 5.5 beschrieben (s. Abb. 5-1 und 5-2 sowie Tabelle 5-3 und 5-4).

$$\frac{M_t}{M_0} = k \cdot t \quad \text{Gl. 5.5} \quad \text{mit} \quad k = P \cdot A \cdot dc \quad \text{Gl. 5.6}$$

M_t = kumulative Freisetzungsmenge zur Zeit t [g]

M_0 = Grenzwert für maximal erreichbarer kumulative Freisetzungsmenge [g]

k = Freisetzungsrage [% / s]

t = Zeit [s]

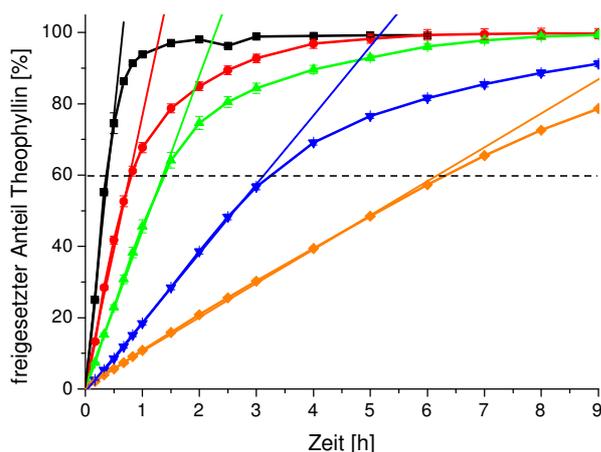


Abb. 5-1 Freisetzungsdaten für Theophyllin-pellets mit HP-50 Überzug 8 % (m/m); Porenbildner Kollidon 17 (20 % - 50 %); lineare Regression

Tabelle 5-3 Ergebnisse der linearen Regression der Freisetzungsdaten aus Abb. 5-1

Anteil Kollidon 17	Freisetzungsrage k	Korrelationskoeffizient
20 %	9,54	0,9990
30 %	19,39	0,9994
40 %	43,47	0,9970
45 %	75,14	0,9916
50 %	152,9	0,9920

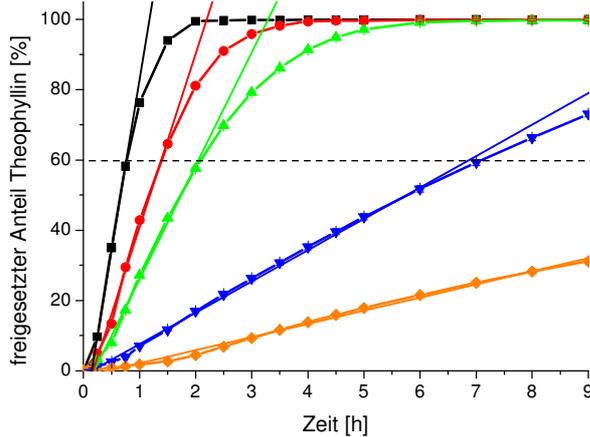


Abb. 5-2 Freisetzungsdaten für Theophyllin-pellets, Aquacoat ECD Überzug 10 % (m/m); 10 % - 30 % Kollicoat IR; lineare Regression

Tabelle 5-4 Ergebnisse der linearen Regression der Freisetzungsdaten aus Abb. 5-1

Anteil Kollicoat IR	Freisetzungsrate k	Korrelationskoeffizient
10 %	3,748	0,9942
15 %	8,922	0,9978
20 %	32,243	0,9958
25 %	49,345	0,9934
30 %	97,291	0,9994

Die Werte für überzogene Theophyllinpellets in Tabelle 5-3 zeigen eine sehr gute Übereinstimmung der Freisetzungsdaten mit der mathematischen Beschreibung durch Gl. 5.5. Die Güte der linearen Regression ist mit 0,99 für alle Proben sehr gut und bestätigt die Hypothese einer diffusionskontrollierten Freisetzung nach einer Kinetik nullter Ordnung. Bei diesem Verfahren bleiben jedoch 40 % der Freisetzung unberücksichtigt. Die mathematische Beschreibung der membrankontrollierten Freisetzung nach dem 1. Fick'schen Gesetz ist deshalb nur für den Fall gültig, dass die oben genannten Voraussetzungen erfüllt sind und somit nur für den Anfangsverlauf geeignet. Es besitzt deshalb nur begrenzte Aussagekraft.

5.1.3 Weibull-Funktion

Die ursprünglich zur Beschreibung statistischer Verteilungen aufgestellte Weibull-Funktion [Weibull 1951] wurde erstmals von Langenbacher [Langenbacher 1972] für die empirische Beschreibung von Freisetzungsgraphen diskutiert. Kosmidis et al. [Kosmidis 2003a; Kosmidis 2003b] untersuchten diese Funktion im Hinblick auf einen Zusammenhang mit physikalischen Grundlagen der Freisetzung. Dokoumetzidis et al. [Dokoumetzidis 2006b] gelang es die Gleichung von den nach Noyes und Whitney [Noyes 1897] gefundenen Zusammenhängen der Feststoffauflösung (Gl. 5.7) abzuleiten. Zur Beschreibung der Freisetzungskurve kann durch Integration von Gleichung 5.7 die Gleichung 5.8 erhalten werden.

$$\frac{dc}{dt} = k \cdot (c_s - c)$$

Gl. 5.7

- dc/dt = Zunahme der Konzentration in der Lösung je Zeiteinheit
- k = Geschwindigkeitskonstante
- c_s = Sättigungskonzentration
- c = Konzentration der Lösung

$$c_t = c_0 \cdot (1 - e^{-kt})$$

Gl. 5.8

- c_t = Konzentration der Substanz in der Lösung zum Zeitpunkt t [g/l]
 c_0 = Grenzkonzentration nach Erreichen der Sättigungslöslichkeit
 t = Zeit [s]

Gl. 5.8 kann dabei als Sonderfall der modifizierten Weibull-Funktion zur Beschreibung des Freisetzungsverlaufs (Gl. 5.9) betrachtet werden [Dokoumetzidis 2006b].

$$M(t) = M_0 \cdot \left(1 - e^{-\left(\frac{t}{k_w}\right)^d} \right)$$

Gl. 5.9

- M_t = kumulative Freisetzungsmenge zur Zeit t [g]
 M_0 = Grenzwert für maximal erreichbarer kumulative Freisetzungsmenge [g]
 k_w = Zeitpunkt zu dem 63,2 % des Wirkstoff freigesetzt sind [s]
 t = Zeit [s]
 d = Formfaktor der Freisetzungskurve; Indikator für Freisetzungsmechanismus

Setzt man für den Kurvenfaktor d in Gleichung 5.9 den Wert $d = 1$ ein, so erhält man wieder Gl. 5.8. Dabei entspricht $1/k_w$ der Geschwindigkeitskonstanten k , welche als Maß für die Freisetzungsgeschwindigkeit verwendet werden kann. Den Einfluss der Parameter k_w und d auf den Verlauf einer fiktiven Freisetzungskurve zeigt Abb. 5-3. Dabei wird deutlich, dass d maßgeblichen Einfluss auf die Form der Kurve hat, während k_w in diesem Fall in erster Linie die Geschwindigkeit des Freisetzungssprofils definiert.

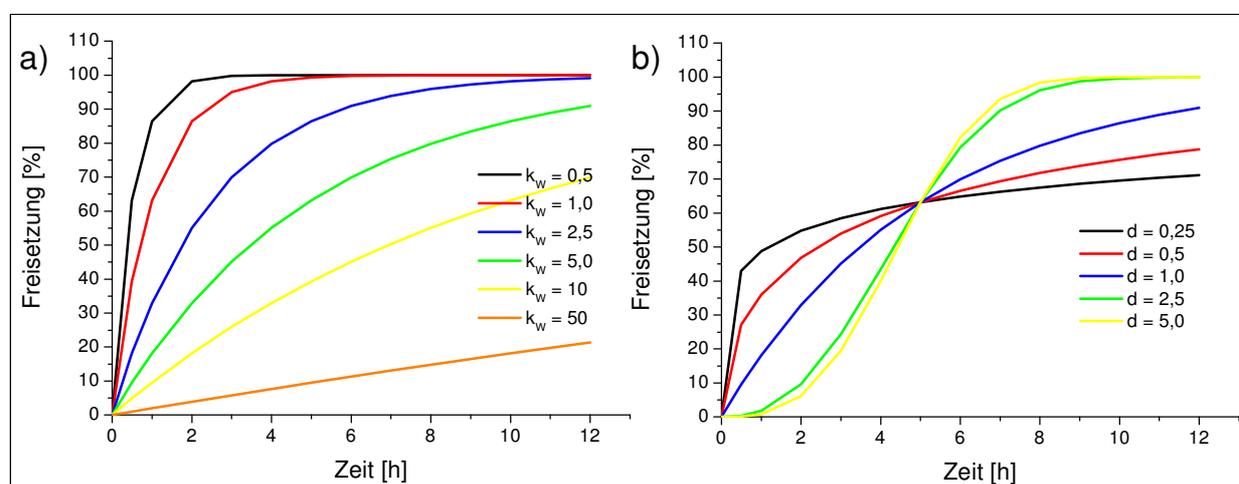


Abb. 5-3 Simulation von Freisetzungskurven mit fiktiven Werten der Weibullparameter k_w und d ; **a)** $d = 1$, $k = \text{variabel}$; **b)** $d = \text{variabel}$, $k = 5$

Kosmidis und Argyrakis [Kosmidis 2003b] konnten zeigen, dass k_w in Matrixsystemen linear von der Oberfläche, die für die Freisetzung zur Verfügung steht und dem Volumen der Matrix abhängig ist. Maus et al. [Maus 2007] bestätigten dies für Eudragit RS Membranen und konnten darüberhinaus einen rezepturabhängigen Zusammenhang von d und k_w zeigen.

Mit Gleichung 5.9 ist jedoch auch eine Beschreibung der Freisetzungsdaten überzogener Arzneiformen möglich. Eine solche Anpassung wird für Freisetzungsdaten von Theophyllinpellets mit porenhaltigen Überzügen von HP-50 bzw. Aquacoat ECD durchgeführt. Dadurch kann der Zusammenhang der Parameter d und k_w mit dem rezepturabhängigen Freisetzungsverhalten von Pellets mit porenhaltigen Überzügen ermittelt werden (s. Abb. 5-4 und 5-5). Die in Kapitel 8.4.4 beschriebene Vorgehensweise der Anpassung nichtlinearer Funktionen durch das Programm Origin erlaubt das gleichzeitige Anpassen der Funktion für mehrere Datensätze. Der Exponent d kann dabei für alle untersuchten Arzneiformen trotz unterschiedlicher Überzüge bei einem Wert von 1,0 konstant gehalten werden, während der Koeffizient k_w umgekehrt proportional zur Freisetzungsgeschwindigkeit abnimmt. Betrachtet man dies als Spezialfall für diffusionskontrollierte Membranen, deutet es daraufhin, dass d bei Membransystemen mit dem Freisetzungsmechanismus korreliert, während k_w in direktem Zusammenhang mit der Freisetzungsgeschwindigkeit steht.

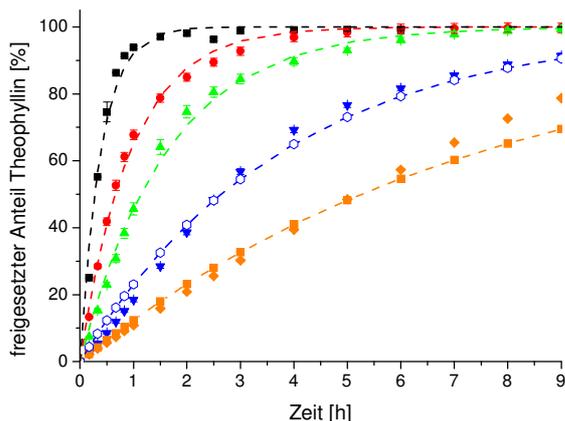


Abb. 5-4 Freisetzungsdaten für Theophyllinpellets mit HP-50 Überzug 8 % (m/m); 20 – 50 % Porenbildner Kollidon 17; Weibull Anpassung (gestrichelte Linie)

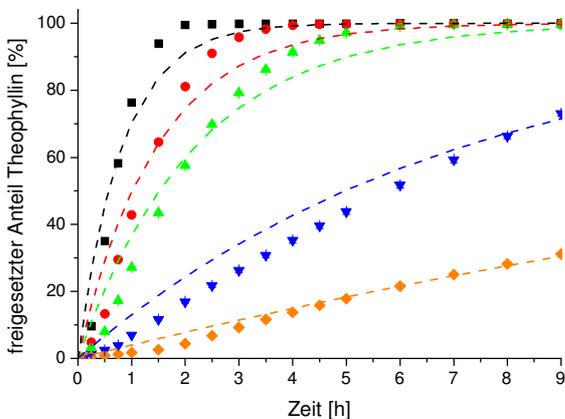


Abb. 5-5 Freisetzungsdaten für Theophyllinpellets mit Aquacoat ECD Überzug 10 % (m/m); 10 – 30 % Porenbildner Kollicoat IR; Weibull Anpassung (gestrichelte Linie)

Tabelle 5-5 Werte der Weibull Anpassung aus Abb. 5-4

Anteil Kollidon 17	Exponent d	Koeffizient k_w	R^2
20 %	1,0	7,592	0,9944
30 %	1,0	3,811	
40 %	1,0	1,632	Chi
45 %	1,0	0,948	7,68
50 %	1,0	0,393	

Tabelle 5-6 Werte der Weibull Anpassung aus Abb. 5-5

Anteil Kollicoat IR	Exponent d	Koeffizient k_w	R^2
10 %	1,0	24,686	0,9835
15 %	1,0	7,171	
20 %	1,0	2,180	Chi
25 %	1,0	1,456	25,8
30 %	1,0	0,821	

Wie die Abb. 5-4 und 5-5 zeigen, wird mit der Anpassung eine gute Annäherung der berechneten Freisetzungswerte an die tatsächlichen Freisetzungswerte erhalten. Die Werte der Anpassung für überzogene Theophyllinpellets sind in Tabelle 5-5 und 5-6 dargestellt.

Gegenüber den Anpassungen nach dem Power-Law bzw. Fick'scher Diffusion ist mit der Weibull-Anpassung eine Beschreibung der Freisetzungswerte von 0 - 100 % der Freisetzung möglich. Die Funktionen, die die Freisetzung beschreiben, starten im Ursprung und haben eine Asymptote bei 100 % Freisetzung und entsprechen damit gut dem tatsächlichen Verlauf. Insgesamt zeigen die angepassten Funktionen eine sehr gute Übereinstimmung mit den experimentell ermittelten Werten und liegen innerhalb der üblichen Varianz von Freisetzungswerten in frühen Entwicklungsphasen.

5.2 Möglichkeiten für semi-experimentelle Vorhersagemodelle

Die membrankontrollierte Wirkstofffreisetzung aus Arzneiformen mit porenhaltigen Überzügen lässt sich sowohl mit dem Fick'schen Diffusionsgesetz als auch mit der Weibull-Anpassung beschreiben. Die Weibull-Funktion ermöglicht eine vollständige Beschreibung des Freisetzungsverlaufs. Bei Kenntnis der rezepturabhängigen Funktionsparameter d und k kann daher eine Vorhersage des kompletten Freisetzungsverlaufs ermittelt werden. Die Untersuchung der Daten in Kapitel 5.1 zeigt, dass der Exponent d bei der diffusionskontrollierten Freisetzung durch dünne Membranen den Wert 1 annimmt. Dadurch reduziert sich Gl. 5.9 auf nur eine unbekannte Variable. Der Formfaktor k_w beinhaltet somit alle weiteren rezepturabhängigen Einflüsse der Membran. Es wird geprüft, inwieweit sich dieser Parameter durch eine experimentelle Bestimmung der Membraneigenschaften an isolierten Filmüberzügen bestimmen lässt.

5.2.1 Korrelation mit isolierten Filmüberzügen

Der geschwindigkeitsbestimmende Schritt für die Freisetzung membrankontrollierter Arzneiformen ist der Stofftransport über die Polymermembran. Die Transportrate wird dabei von der Membranpermeabilität bestimmt, die deshalb alle freisetzungsrelevanten Rezepturparameter erfasst. Die Permeabilität einer Membran für einen Stoff kann durch Diffusionsexperimente an isolierten Membranen (Methode s. 8.4.1.5) bestimmt werden. Dazu wird der Massenfluss über die Membran in Abhängigkeit der Zeit unter Berücksichtigung der aktiven Diffusionsfläche, der Membrandicke und des Konzentrationsgradienten des Stoffes bestimmt und nach Gl. 5.5 die Permeabilität der Membran ermittelt. Zur besseren Übertragbarkeit der Ergebnisse von isolierten Membranen auf überzogene Arzneiformen sollten grundsätzlich Membranen mit einem möglichst identischen Auftragsniveau wie auf der Arzneiform eingesetzt werden. Die experimentell bestimmten und auf die Membrandicke normierten Permeabilitätswerte für HP-50 und Aquacoat ECD Membranen mit Porenbildner sind in Tabelle 5-7 dargestellt.

Tabelle 5-7 Permeabilität von HP-50 und Aquacoat ECD Membranen in 0,1 N HCl für Theophyllin in Abhängigkeit des Porenanteils (Kollidon 17 / Kollicoat IR)

HP50 Membran		Aquacoat ECD Membran	
Anteil Kollidon 17	Permeabilität [cm ² /s]	Anteil Kollicoat IR	Permeabilität [cm ² /s]
20 %	3,97E-08	10 %	1,66E-09
30 %	5,50E-08	15 %	8,93E-09
40 %	7,67E-08	20 %	2,62E-08
45 %	1,04E-07	25 %	4,37E-08
50 %	2,52E-07	30 %	1,04E-07

Wie Tabelle 5-7 zeigt, kann mit dieser Größe der Einfluss von Rezepturparametern auf das Freisetzungverhalten quantifiziert werden. Ein Zusammenhang mit dem Formfaktor k_w der Weibull-Anpassung scheint daher wahrscheinlich. In den Korrelationsgraphen in Abb. 5-5 sind dazu die Kehrwerte des Formfaktors und die Permeabilitäten der isolierten Membranen gegeneinander aufgetragen.

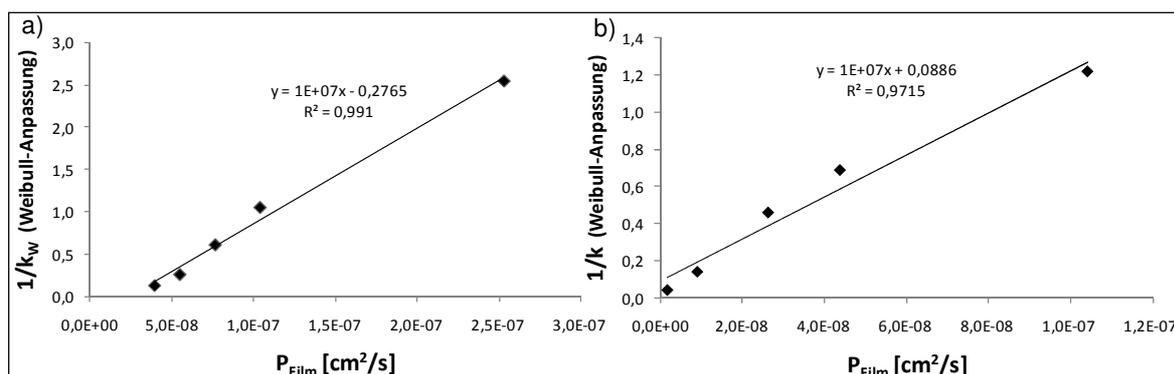


Abb. 5-6 Korrelation des Weibullparameters k_w und der Membranpermeabilität, bestimmt an isolierten Membranen; **a)** HP-50- Kollidon 17 Membranen, **b)** Aquacoat ECD- Kollicoat IR Membranen

Die lineare Regression zeigt für HP-50 Membranen einen klaren Zusammenhang der Werte. Der Korrelationskoeffizient der Aquacoat ECD Membranen ist zwar weniger eindeutig, aber weist dennoch stark auf einen linearen Zusammenhang der Werte hin. Dabei ist zu beachten, dass es sich bei Aquacoat ECD um einen pH-unabhängigen Überzug handelt, der immer eine gewisse Durchlässigkeit besitzt, während HP-50 bei pH-Werten kleiner 4,5 eine undurchlässige Membran bildet. Dies wird durch den positiven Ordinatenabschnitt in Abb. 5-6b bestätigt, während der negative Ordinatenabschnitt in Abb. 5-6a die Undurchlässigkeit von reinen HP-50 Membranen ausdrückt. Die Güte der Korrelation lässt sich vermutlich weiter verbessern, wenn die Spanne des eingesetzten Porenanteils eingeschränkt wird. Die Relevanz der Korrelation zwischen Formparameter und Membranpermeabilität für das Freisetzungverhalten

überzogener Pellets wird dadurch bestätigt, dass der Formfaktor k_w auch umgekehrt proportional zu den Freisetzungsraten überzogener Pellets, also dem Massenfluss über eine Membran einer Arzneiform, ist (s. Abb. 5-7). Die guten Korrelationskoeffizienten für zwei unterschiedliche Membranpolymere bestätigen die Validität des Zusammenhangs zwischen der Permeabilität isolierter Membranen und der Freisetzungsrates überzogener Arzneiformen.

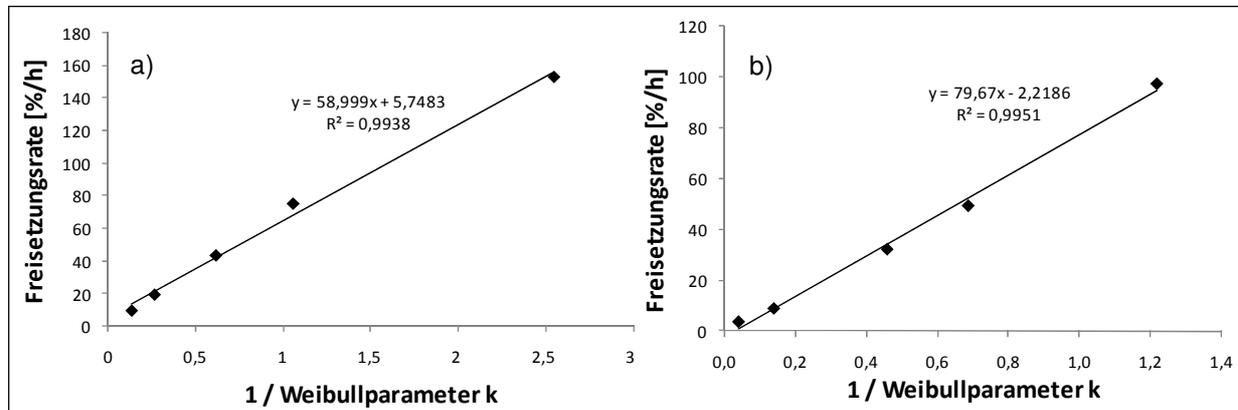


Abb. 5-7 Korrelation zwischen der Freisetzungsrates [% / h] und dem Weibullparameter k_w ;
a) Theophyllinpellets mit HP-50 Membran **b)** Theophyllinpellets mit Aquacoat ECD Membran

Durch das umgekehrt proportionale Verhältnis zwischen Porenanteil und Permeabilität von HP-50 Membranen lässt sich der Einfluss der Rezepturparameter auf das Freisetzungsverhalten quantifizieren. Diesen Zusammenhang zeigt Abb. 5-8.

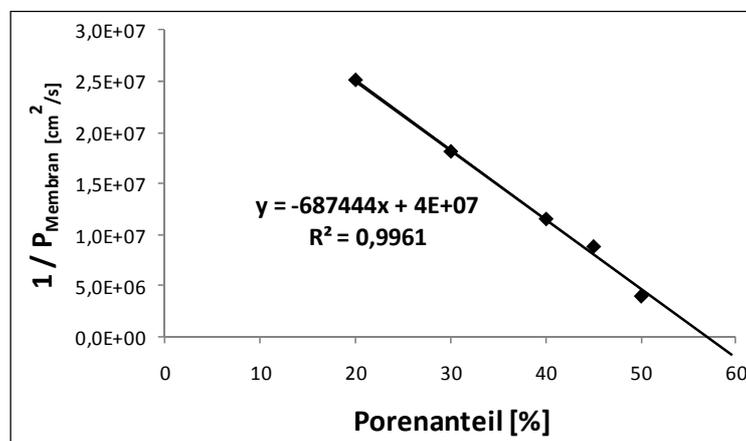


Abb. 5-8 Korrelation der Membranpermeabilität für Theophyllin und des Porenanteils (Kollidon 17) einer HP-50 Membran

Der umgekehrt proportionale Einfluss des Porenanteils auf die Permeabilität ist in der Regel nur in einem begrenzten Spektrum gültig und kann nicht generell vorausgesetzt werden. Der Einfluss des Porenanteils ergibt sich aus den jeweiligen Eigenschaften der verwendeten Polymere und Porenbildner sowie aus deren Interaktion [Muschert 2009a]. Über diese Zusammenhänge können bisher keine grundsätzlichen Aussagen gemacht werden, da dazu bislang nur wenige Untersuchungen vorliegen. Der Einsatz eines Screenings an isolierten Membranen ist deshalb gerade vor diesem Hintergrund sinnvoll.

Allerdings kann aus dem Abszissenabschnitt in Abb. 5-8 abgelesen werden, dass die Permeabilität der Membran ab einem Porenanteil von etwa 60 % nicht mehr zu bestimmen sein wird. Dies stimmt mit der Perkolationstheorie überein, die besagt, dass bei unterschreiten eines Schwellenwertes von etwa 30 - 40 % (V/V) Anteil eines Polymers kein durchgängiges Netzwerk (*inifinites cluster*) ausgebildet werden kann [Caraballo 1993; Egermann 1992]. Die Membran wäre demnach ab etwa 60 % Anteil Porenbildner nach dem Herauslösen des wasserlöslichen Polymeranteils aus der Membran komplett durchlässig und die Freisetzung des Wirkstoffs könnte ungehindert ablaufen.

5.2.2 Vorhersage der Freisetzung

Modellinterne Vorhersage

Durch die Aufklärung des Zusammenhangs zwischen Rezepturparametern, Membranpermeabilität und den Funktionsparametern der mathematischen Beschreibung des Freisetzungsverlaufs kann auf Basis des Porenanteils einer Rezeptur der Verlauf des Freisetzungsglyphen einer überzogenen Arzneiform bestimmt werden. Dazu wird anhand der Zusammenhänge in Abb. 5-8 und Abb. 5-6 die Membranpermeabilität und der Parameter k_w einer Membran mit definiertem Porenanteil berechnet. Die modellinterne Vorhersage der Graphen zeigt Abb. 5-9a. Dabei ist zu erkennen, dass die Vorhersage der Freisetzung nur geringfügig von den experimentellen Daten abweicht. Ausgehend davon ist eine Interpolation auf Rezepturen innerhalb des untersuchten Bereichs möglich. Dies kann durch unabhängig bestimmte experimentelle Daten belegt werden. Dazu werden überzogene Pellets mit 25 % und 35 % (m/m) Porenanteil hergestellt und freigesetzt, (s. Abb. 5-9b). Die Abweichung der Vorhersage von den Messwerten beträgt weniger als 10 % über den gesamten Zeitraum und liegt damit in einem für die frühe Entwicklung akzeptablen Bereich.

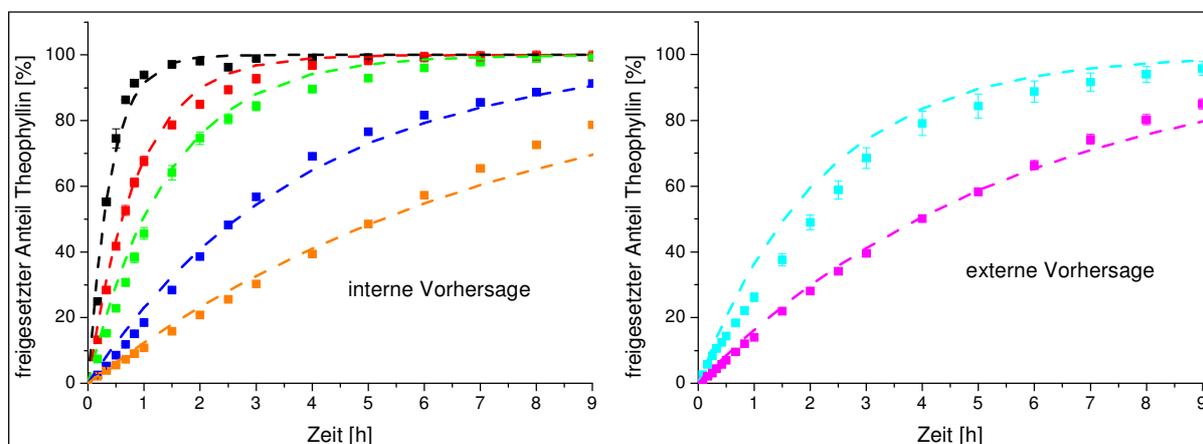


Abb. 5-9 Vorhersage und experimentelle Freisetzungsdaten von Theophyllinpellets mit HP-50-Kollidon 17 Membranen; **a)** modellinterne Vorhersage (20 % - 50 % (m/m) Kollidon 17), **b)** modellunabhängige Vorhersage (25 % und 35 % (m/m) Kollidon 17)

Modellunabhängige Vorhersage

Nach Muschert [Muschert 2009b] kann für Aquacoat ECD Membranen ein direkter Zusammenhang zwischen den für den Massenfluss über eine Membran entscheidenden Faktoren und dem Parameter k_w der Weibull-Funktion zur Beschreibung membrankontrollierter Diffusionsvorgänge hergestellt werden (vgl. Gl. 5.10 und Gl. 5.9). Dies gilt unter der Annahme, dass d bei der diffusionskontrollierten Freisetzung über eine Membran den Wert $d = 1$ annimmt. Damit können theoretische Vorhersagen, ohne den Zwischenschritt einer mathematischen Modellanpassung, auf Basis von experimentellen Daten ermittelt und direkt aus der Bestimmung der Membranpermeabilität getroffen werden. Dabei gehen in den rezepturabhängigen Faktor das Oberfläche/ Volumen (A/V) Verhältnis [1/cm] eines Pellets, die Diffusionskonstante D [cm²/s] und der dimensionslose Verteilungskoeffizient K sowie die Dicke der Membran l [cm] ein:

$$M_t = M_0 \cdot \left(1 - e^{-\left(\frac{ADK}{Vl} t\right)} \right) \quad \text{Gl. 5.10}$$

M_t = zum Zeitpunkt t freigesetzte Wirkstoffmenge [g]
 M_0 = zur Verfügung stehende Wirkstoffmenge der Pellets [g]

Die Diffusionskonstante D und der Verteilungskoeffizient K werden von Muschert et al. durch die Bestimmung der Wirkstofffreisetzung aus wirkstoffhaltigen Filmen ermittelt. Der Einfluss der Wirkstoffeinbettung in die Membran auf die Struktur und die Permeabilität der Membran bleibt dabei unberücksichtigt. Die Übertragbarkeit dieser Ergebnisse auf Membranen ohne eingebetteten Wirkstoff kann deshalb nicht generell gewährleistet werden. Die Bestimmung der Membranpermeabilität an isolierten Membranen, deren Rezeptur und Struktur dem Überzug der Arzneiformen entsprechen sind diesem Verfahren daher vorzuziehen.

Unter 5.2.1 konnte gezeigt werden, dass der Formfaktor k_w in Gl. 5.9 sowohl mit der Freisetzungsrage, also dem Massenfluss aus überzogenen Pellets, als auch mit dem experimentell bestimmten Massenfluss über isolierte Membranen korreliert. Dies steht in Übereinstimmung mit den Beobachtungen von Muschert et al. Daher sollte eine mathematische Bestimmung von k_w an porenhaltigen HP-50 bzw. Aquacoat ECD Membranen durch eine experimentelle Bestimmung der Membranpermeabilität möglich sein. Unter der Annahme, dass die Membranpermeabilität eines Pelletüberzuges und die Permeabilität einer isolierten Membran äquivalent sind, wird der Massenfluss dm/dt [mg/h] außerdem durch den Konzentrationsgradienten des diffundierenden Stoffes dc [mg/ml], die Membrandicke l [cm] und die für die Gesamtmenge der Dosis D [mg] zur Verfügung stehende aktive

Diffusionsfläche A_P [cm²] bestimmt. Der Konzentrationsgradient, die Membrandicke sowie die aktive Diffusionsfläche können sich beim Vergleich des Massetransports an isolierten Membranen mit der Freisetzung von überzogenen Pellets jedoch deutlich unterscheiden. Dies muss zur Berechnung der zur Zeit t [h] aus überzogenen Pellets freigesetzten Menge M_t berücksichtigt werden. Daraus ergibt sich nach Gl. 5.9 für $d = 1$:

$$M_t = M_0 \cdot \left(1 - e^{-\left(\frac{t}{k_w}\right)^1} \right) \quad \text{Gl. 5.9 mit} \quad \frac{1}{k_w} = \frac{dc_P}{dc_M} \cdot \frac{l_M}{l_P} \cdot \frac{A_P}{D \cdot A_M} \cdot \frac{dm}{dt} \quad \text{Gl. 5.11}$$

- M_t = zum Zeitpunkt t freigesetzte Wirkstoffmenge [g]
- M_0 = zur Verfügung stehende Wirkstoffmenge der Pellets [g]
- dc_P = Konzentrationsgradient über die Membran bei überzogenen Pellets [mg/ml]
- dc_M = Konzentrationsgradient über die Membran bei isolierten Filmen [mg/ml]
- l_P = Membrandicke des Pelletüberzuges [cm]
- l_M = Membrandicke der isolierten Membran [cm]
- A_P = aktive Diffusionsfläche der Pellets [cm²]
- A_M = aktive Diffusionsfläche der isolierten Membran [cm²]
- D = Wirkstoffdosis der eingesetzten Pellets [mg]
- dm/dt = diffundierte Wirkstoffmenge je Zeiteinheit [mg/h]

Unter der Annahme gleicher Konzentrationsverhältnisse fällt dc_P/dc_M weg. Die experimentell an isolierten Membranen bestimmte und auf die aktive Diffusionsfläche normierte Membranpermeabilität P_M entspricht dem Term $dm/(dt \times A_M)$. Damit ergibt sich zur Berechnung der freigesetzten Wirkstoffmenge Gl. 5.12.

$$M_t = M_0 \cdot \left(1 - e^{-\left(\frac{l_M \cdot A_P \cdot P_M \cdot t}{l_P \cdot D}\right)} \right) \quad \text{Gl. 5.12}$$

- P_M = experimentell bestimmte auf die Fläche normierte Membranpermeabilität [mg/cm² x h]

Somit kann k_w durch die experimentelle Bestimmung der Membranpermeabilität an isolierten Membranen berechnet werden. Dies ermöglicht eine Vorhersage des Freisetzungsverlaufs überzogener Pellets, wie in Abb. 5-10 dargestellt, ohne auf weitere experimentelle Daten zurückgreifen zu müssen. Gleichzeitig basiert diese Vorhersage jedoch auf schnell und einfach zu erhebenden Daten. Dieser Ansatz kann deshalb angesichts des üblicherweise empirischen Vorgehens bei der Entwicklung von Formulierungen eine zuverlässige Grundlage zur Formulierungsfindung und Optimierung bieten.

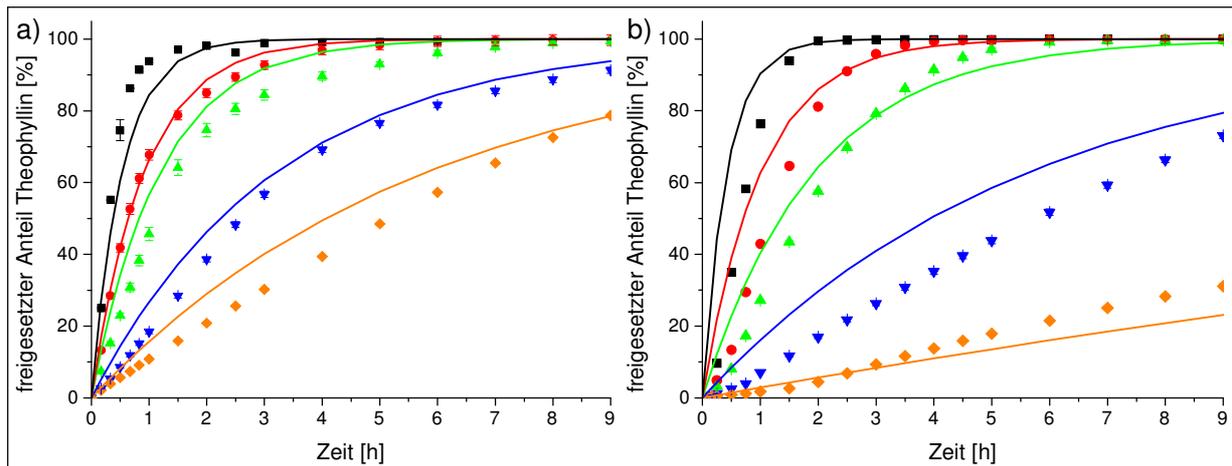


Abb. 5-10 Vorhersage (Linie) und experimentelle Freisetzungskinetik (Symbol) auf Basis des semi-experimentellen Vorhersagemodells nach Weibull (Gl. 5.8); **a)** HP-50- Kollidon 17 Membranen, 20 % - 50 % Kollidon 17; **b)** Aquacoat ECD- Kollicoat IR Membranen (10 % - 30 % Kollicoat IR)

Die vorhergesagten Freisetzungskinetikprofile bilden die experimentell ermittelten Werte qualitativ und quantitativ in guter Näherung ab. Die Abweichung der Werte für beide Membranen beträgt weniger als 10 %. Einzig die Membranen mit 20 % Kollidon bzw. 15 % Kollicoat IR weichen stärker von den Messwerten ab.

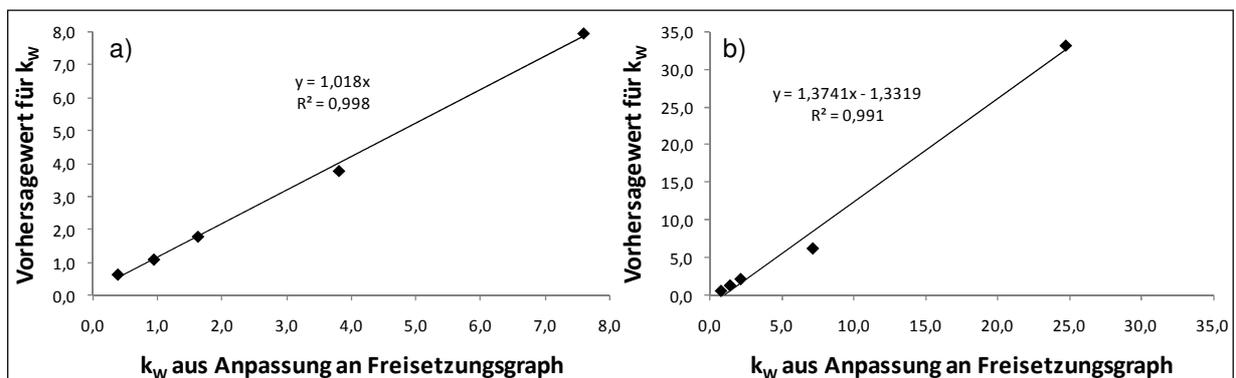


Abb. 5-11 Korrelation der Vorhersagewerte für k_w mit den Werten aus der Funktionsanpassung (Tabelle 5-5 und 5-6); **a)** Theophyllinpellets mit HP50- Kollidon 17 Überzug; **b)** Theophyllinpellets mit Aquacoat ECD- Kollicoat IR Überzug

Die Gegenüberstellung der k_w Werte aus den Funktionsanpassungen und den Vorhersagen in Abb. 5-10 zeigt grundsätzlich eine gute Übereinstimmung der Werte. Die Korrelationsgüte ist mit $R = 0,998$ bzw. $0,991$ jeweils sehr gut. Die Steigung der Regressionsgeraden beträgt für HP-50 Membranen nahezu 1 und weicht für Aquacoat ECD hauptsächlich aufgrund des „Ausreißer“-Wertes der Formulierung mit 15 % Kollicoat IR davon ab.

Auf der Basis dieses semi-experimentellen Ansatzes kann das Freisetzungsverhalten membrankontrolliert freisetzender Arzneiformen in guter Näherung vorhergesagt werden. Die Entwicklung und Optimierung membrankontrollierter Arzneiformen kann daher unter Anwendung der Permeabilitätsbestimmung an isolierten Membranen in frühen Entwicklungsphasen deutlich vereinfacht und beschleunigt werden.

5.3 Zusammenfassung des Kapitels

Durch die Analyse der Freisetzungsdaten überzogener Theophyllinpellets mit Hilfe des Power-Law, kann der Freisetzungsmechanismus der Arzneiformen bestimmt werden. Wie für hauptsächlich diffusionsgesteuerte überzogene Arzneiformen zu erwarten, folgt der Freisetzungsverlauf der untersuchten Pellets einer Kinetik nullter Ordnung. Zur mathematischen Beschreibung des Freisetzungsprofils eignet sich insbesondere eine Anpassung der Weibull-Funktion und in eingeschränktem Ausmaß eine lineare Kinetik entsprechend der Fick'schen Diffusion.

Somit ist bei Kenntnis der Funktionsparameter der Weibull-Anpassung eine Vorhersage des Freisetzungsverlaufs möglich. Da aufgrund des konstanten Freisetzungsmechanismus der Exponent d für unterschiedliche Formulierungen jeweils den Wert 1 annimmt und ein umgekehrt proportionaler Zusammenhang zwischen dem Formfaktor k_w und der experimentell bestimmten Membranpermeabilität besteht, kann die Freisetzungsfunktion bestimmt und der Freisetzungsverlauf in guter Näherung vorhergesagt werden.

Die gute Übereinstimmung zwischen semi-experimenteller Vorhersage und tatsächlichem Freisetzungsprofil bestätigt die Hypothese einer diffusionskontrollierten Freisetzung. Der Einfluss von Formulierungs- und Prozessparametern geht direkt in die Berechnung ein und kann dementsprechend bestimmt und die Rezeptur bei Bedarf angepasst werden. Dieser semi-experimentelle Ansatz kann deshalb durch die Vorhersage der tatsächlichen Freisetzung sehr hilfreich bei der Entwicklung und Optimierung von neuen Arzneiformen mit membrankontrollierter Freisetzung sein.

6 Ein zweiphasiges Freisetzungsmodell mit pH-Gradient

Freisetzungsuntersuchungen an festen oralen Arzneiformen sind bei der Entwicklung von Arzneimitteln ein wichtiges Instrument zur Charakterisierung der Formulierungseigenschaften. Freisetzungsuntersuchungen werden einerseits in der Qualitätsprüfung zur Kontrolle der Chargenhomogenität und der Chargenvergleichbarkeit sowie zur Stabilitätsprüfung eingesetzt [Tong 2009]. Die Prüfung der Freisetzungseigenschaften eignet sich aber auch zur Auswahl und Optimierung von Formulierungsprototypen und zur Untersuchung von Freisetzungsmechanismen [Azarmi 2007; Dressman 1998]. Rahmenbedingungen für eine regulatorische Anwendung von *in vitro* Freisetzungsuntersuchungen als Marker für klinische Daten werden in den aktuellen Bioäquivalenz-Richtlinien und der BCS Einteilung gesetzt [Amidon 1995; Siewert 2003; Takagi 2006]. Dabei steht die Identifizierung der geschwindigkeitsbestimmenden Schritte des Resorptionsprozesses, die für eine Vorhersage der pharmakokinetischen Variablen geeignet sind, sowie die Biorelevanz von *in vitro* Freisetzungsuntersuchungen und spezifische Bioverfügbarkeitsstudien zu kritischen Formulierungs- und Prozessvariablen im Fokus.

Durch neue Erkenntnisse über die Physiologie des Magen-Darm Trakts hat in den letzten Jahren die Suche nach biorelevanten *in vitro* Modellen zur besseren Vorhersage der Resorption von Arzneistoffen neue Impulse erhalten [Kalantzi 2006; McConnell 2008]. Ein Ansatz für ein solches Modell wird in der vorliegenden Arbeit vorgestellt und in Kapitel 7 anhand von klinischen Humandaten bewertet [Heigoldt 2010].

6.1 *Biopharmazeutische Aspekte*

Die Wirkstoffresorption wird von einer Vielzahl von Faktoren beeinflusst. Neben den physikalisch-chemischen Eigenschaften des Wirkstoffs und dem Freisetzungsverhalten der Arzneiform, sind auch zahlreiche physiologische Prozesse an der Wirkstoffresorption aus dem GIT beteiligt [Hörter 2001]. Besonders bei der Applikation von Retardarzneiformen kommt dem Milieu, das die Darreichungsform lokal umgibt, sowie der Verweildauer der Arzneiform in den unterschiedlichen Abschnitten des GIT eine besonders wichtige Rolle zu. Für BCS II Substanzen ist davon auszugehen, dass die Wirkstofffreisetzung aus der Arzneiform der geschwindigkeitsbestimmende Schritt ist, der die Kinetik der Resorption bestimmt [Dokoumetzidis 2006a]. Durch die Auswahl eines biorelevanten Freisetzungstests ist deshalb prinzipiell eine gute Korrelation zwischen *in vitro* Freisetzung und *in vivo* Parametern zu erwarten.

Anatomische Voraussetzungen

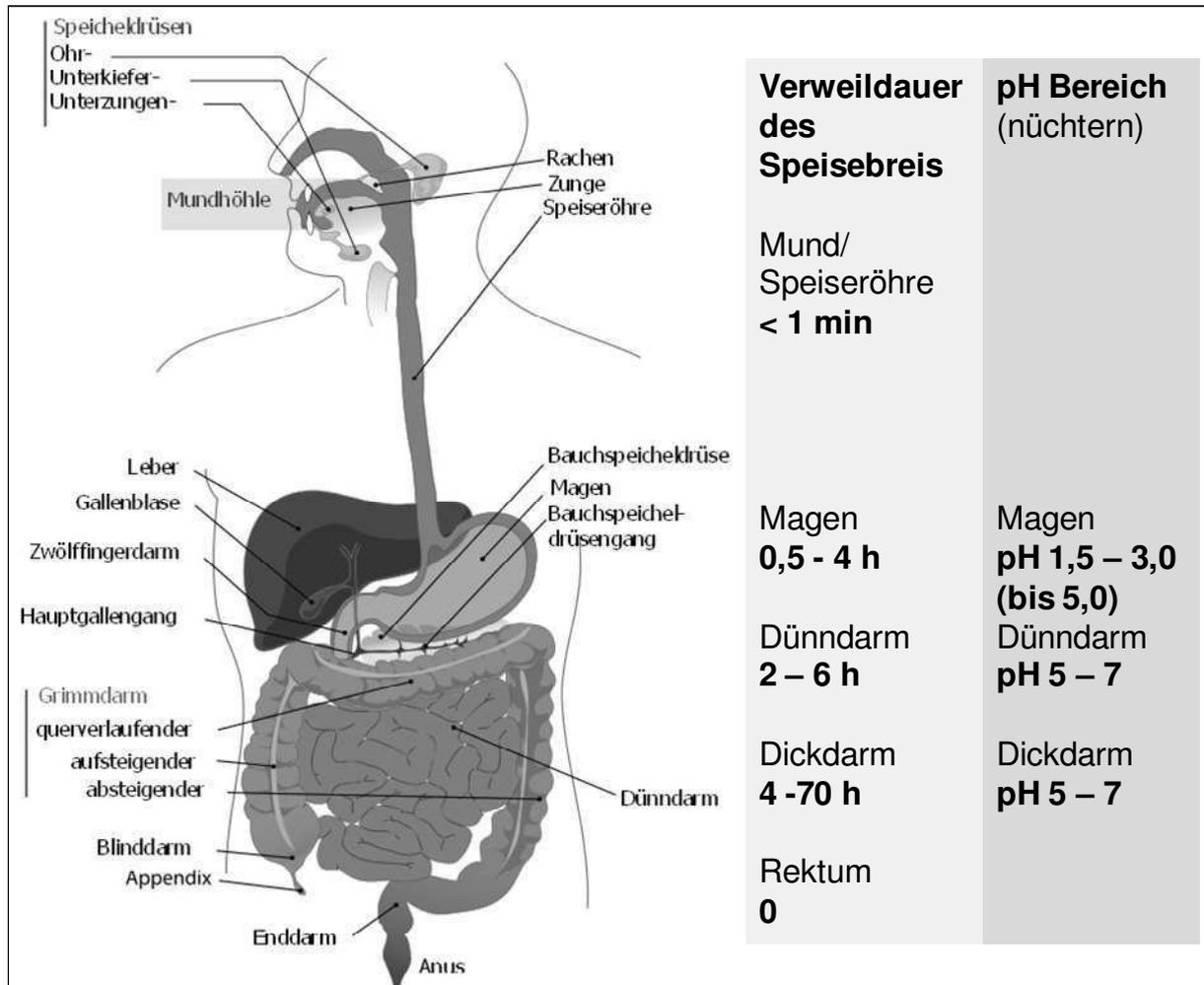


Abb. 6-1 Schematische Darstellung des Gastrointestinaltraktes des Menschen (nach www.wikipedia.de) mit Verweilzeiten des Speisebreis und nüchtern-pH-Verhältnissen in den einzelnen Kompartimenten

Nach der peroralen Applikation durchläuft eine Arzneiform nacheinander Mund und Speiseröhre, den Magen, den Dünndarm und schließlich den Dickdarm. Dabei treten unterschiedliche Transitzeiten, Flüssigkeits- und pH-Verhältnisse sowie Unterschiede im Absorptionsverhalten auf. Untersuchungen der physiologischen Verhältnisse werden oft durch Anwendung der Gammazintigraphie oder der Detektion der Magnetfelder von magnetischen Markern durchgeführt [Evans 1988; Weitschies 2005; Weitschies 2010]. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen spiegeln die hohe Variabilität des GIT wider [Karalis 2008]. Allgemein wird angenommen, dass im nüchternen Zustand im Magen pH-Werte zwischen 1,5 und 3,0 vorliegen [Kalantzi 2006; McConnell 2008; Murphy 2006]. Eine Ausnahme stellen ältere Menschen und Patienten, die Protonenpumpeninhibitoren einnehmen dar. In diesen Populationen sind im Magen generell höhere pH-Werte um pH 4,0 bis pH 5,0 zu erwarten

[Russell 1993]. Die Magen-Verweildauer im nüchternen Zustand beträgt in der Regel 30 bis 60 Minuten. Sie kann jedoch durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme mit der Arzneimittelanwendung beträchtlich verlängert werden [Charman 1997].

Die pH-Verhältnisse in den Abschnitten des Dünndarms (Duodenum, Ileum, Jejunum) liegen im Bereich zwischen pH 5,0 und pH 7,2. Die Transitzeit durch diesen Bereich beträgt zwischen zwei und fünf Stunden. In den tieferen Darmabschnitten des Kolon liegen die pH-Werte zwischen pH 6 und pH 7 und die Transitzeiten variieren zwischen mehreren Stunden und mehreren Tagen. Der Flüssigkeitshaushalt des GIT ist ebenfalls hochvariabel. Das Gesamtvolumen der täglich im GIT prozessierten Flüssigkeit beträgt etwa neun Liter. Davon werden nur ungefähr 100 ml täglich mit dem Fäzes ausgeschieden [Schiller 2005].

6.2 Konventionelle Freisetzungsmethoden

Für in vitro Freisetzungsuntersuchungen an festen oralen Arzneiformen sind in der Europäischen Pharmakopöe 6 (2010) mehrere Methoden beschrieben, die je nach Arzneiform eingesetzt werden:

- Rotating Basket (Drehkörbchen): Kapseln und Tabletten, die zum Aufschwimmen neigen
- Paddle (Blattrührer): unproblematische Tabletten
- Reciprocating cylinder bzw. BioDis: nicht zerfallende Tabletten; ermöglicht Wechsel des Mediums im Laufe des Versuchs
- Durchflusszelle: alle Arten von peroralen Arzneiformen und Zäpfchen; kontinuierlicher Medienstrom

Die Mehrzahl der Untersuchungen wird entweder mit der Blattrührer- oder der Drehkörbchen-Apparatur durchgeführt. Diese Methoden eignen sich sehr gut zur routinemäßigen Qualitätskontrolle [Jorgensen 1998]. Sie werden üblicherweise in einem Medium, bei einem konstanten pH-Wert durchgeführt. Zur Anpassung an biorelevante Faktoren wie wechselnde pH-Verhältnisse bieten sie nur wenig Spielraum. Zudem können durch das festgelegte Volumen des Freisetzungsmediums bei der Prüfung schwer löslicher Arzneistoffe häufig keine Sink-Bedingungen gewährleistet werden. Insbesondere für Arzneiformen mit pH-abhängig schwerlöslichen Wirkstoffen und modifizierten Freisetzungseigenschaften sollte jedoch eine Untersuchung der Wirkstofffreisetzung in Medien mit verschiedenen, aufeinanderfolgenden pH-Werten in einem Experiment durchgeführt werden. Größere Freiheiten, um auf biorelevante Bedingungen Rücksicht zu nehmen, bieten die ebenfalls im Arzneibuch beschriebenen

alternativen Methoden wie die Durchflusszelle und die BioDis-Methode. Bei diesen Methoden können Freisetzungsmidien relativ einfach gewechselt und dadurch Volumen und pH-Verhältnisse des Freisetzungsmilieus geändert werden [Fotaki 2009b]. Sie sind deshalb besonders für den Einsatz biorelevanter Medien geeignet [Galia 1998; Jantratid 2008; Jantratid 2009; Klein 2008], die in ihrer Zusammensetzung dem tatsächlichen Inhalt des GIT näher kommen als herkömmliche Freisetzungsmidien auf Basis einfacher Puffersysteme. Nachteile dieser Methoden sind die relativ aufwändige Durchführung und die Gefahr erneut unphysiologische Bedingungen zu generieren. So werden beim Einsatz der Durchflusszelle für schwerlösliche Wirkstoffe häufig hohe Flussraten gewählt, um Sink-Bedingungen zu gewährleisten. Der Verbrauch großer Mengen des Freisetzungsmidiums entspricht jedoch einerseits nicht den physiologischen Bedingungen und kann andererseits dazu führen, dass funktionelle Hilfsstoffe ungewöhnlich schnell aus der Arzneiform ausgewaschen werden [Qureshi 1994]. Dadurch stehen diese jedoch, beispielsweise zur Verbesserung der Löslichkeit, nicht mehr ausreichend zur Verfügung. Bei der Anwendung der BioDis-Anlage wurden in der Vergangenheit die ungenügende Automatisierung der Anlage und deren technische Zuverlässigkeit bemängelt [Rohrs 1995].

6.3 Aufbau des zweiphasigen Freisetzungsmodells mit pH-Gradient

Die erfolgsentscheidenden Kriterien für eine Arzneiform mit modifizierter Freisetzung sind in der frühen Entwicklungsphase die pharmakokinetischen Parameter der Blutspiegelkurve und die Bioverfügbarkeit. Wachsende Herausforderungen durch die zunehmende Zahl schwerlöslicher Arzneistoffe und neue Erkenntnisse über die Physiologie des Magen-Darm Trakts erfordern neue in vitro Methoden zur besseren Vorhersage dieser Parameter [Fotaki 2009b; Klein 2008]. Gibaldi und Grundy [Gibaldi 1967; Grundy 1997a; Grundy 1997b] schlagen zur besseren Charakterisierung von Formulierungen schwerlöslicher Wirkstoffe eine Weiterentwicklung der konventionellen Blattrührer-Apparatur vor. Um während des gesamten Experiments Sink-Bedingungen zu gewährleisten, wird zusätzlich zum wässrigen Freisetzungsmidium eine organische Phase implementiert. Gelöste Wirkstoffmoleküle können sich entsprechend ihres Verteilungskoeffizienten in diese Phase umverteilen. Auf diesem Umweg können Sink-Bedingungen während des gesamten Experiments aufrechterhalten werden. Zur besseren Anwendung dieses Systems für pH-abhängig schwerlösliche Arzneistoffe, wird zusätzlich ein Titrationsautomat in die Freisetzungsmidienapparatur integriert. Dieses Gerät kann den pH-Wert im Freisetzungsmidium zu festgelegten Zeitpunkten ändern,

den pH-Wert über einen bestimmten Zeitraum konstant halten und den pH-Verlauf im Medium permanent aufzeichnen (s. Abb. 6-2).

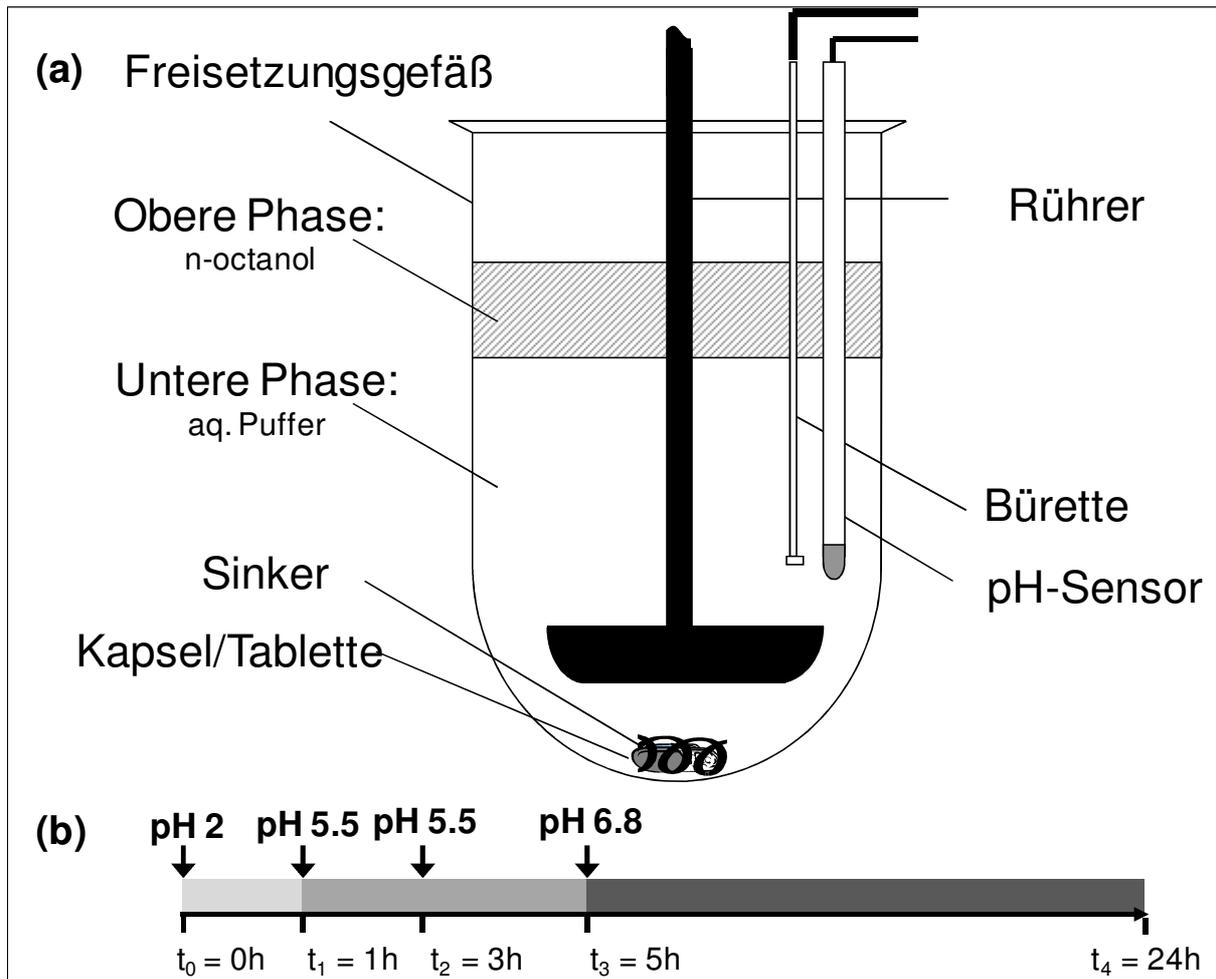


Abb. 6-2 (a) Schema eines zweiphasigen Freisetzungsmodells mit pH-Kontrolle im wässrigen Medium zur Simulation physiologischer pH-Verhältnisse; (b) exemplarischer pH-Gradient über die Testdauer

Für die organische Phase wird n-Octanol als sehr lipophile Flüssigkeit ausgewählt. n-Octanol wird zur Bestimmung des n-Octanol/Wasser-Verteilungskoeffizienten routinemäßig eingesetzt [Smith 1975], sodass für die meisten Arzneistoffe der Verteilungskoeffizient bekannt ist. Außerdem verfügt n-Octanol über weitere vorteilhafte physikalisch-chemische Eigenschaften (s. Tabelle 6-1): n-Octanol ist praktisch unlöslich in Wasser; n-Octanol hat eine geringere Dichte als Wasser, dadurch wird der Probenzug erleichtert; n-Octanol verfügt über eine sehr geringe Flüchtigkeit, sodass ein konstantes Volumen der organischen Phase gewährleistet ist; die Viskosität von n-Octanol ist sehr gering, sodass der Probenzug über Pumpen möglich ist; die schwer wasserlösliche Arzneistoffe sind häufig gut löslich in n-Octanol und besitzen günstige n-Octanol/Wasser-Verteilungskoeffizienten, was einen schnellen Übergang in die organische Phase fördern sollte. Aufgrund dieser Eigenschaften eignet sich n-Octanol optimal für ein zwei-phases Freisetzungssystem.

Tabelle 6-1 Physikalisch-chemische Eigenschaften von *n*-Octanol [Smith 1975]

Molare Masse	130,23
Siedepunkt	195 °C
Viskosität [mPa·s]	7,26
Dampfdruck [Pa] (20 °C)	3,2
Dichte [g/ml] (20 °C)	0,83
Löslichkeit in Wasser	0,3 g/l bei 20 °C
Eigenschaften	Farblose Flüssigkeit mit charakteristischem Geruch, Flammpunkt bei 81 °C, bei 270 °C entzündet sich die Verbindung selbst

6.4 Einflussfaktoren auf die Freisetzung in zweiphasigen Medien

Zur Bestimmung der Wirkstofffreisetzung in dem vorgestellten Freisetzungsmodell wird die Arzneiform mit einem Drahtkörnchen (Sinkers) in das wässrige Freisetzungsmedium eingebracht. Dort wird der Wirkstoff aus der Arzneiform freigesetzt. Durch den Sinkers wird verhindert, dass die Arzneiform in die organische Phase aufschwimmt und direkten Kontakt mit *n*-Octanol kommt. Nach der Wirkstofffreisetzung kann gelöster Wirkstoff entsprechend seines Verteilungskoeffizienten in die organische Phase übertreten.

Die freigesetzte Arzneistoffmenge wird in jeder der beiden Phasen bestimmt. Durch Addition der freigesetzten Menge in beiden Phasen ergibt sich die Gesamtfreisetzungskurve. In Abb. 6-3 sind die einzelnen Fraktionen der Gesamtfreisetzungskurven von zwei unterschiedlichen Arzneiformen, die denselben Wirkstoff enthalten, dargestellt.

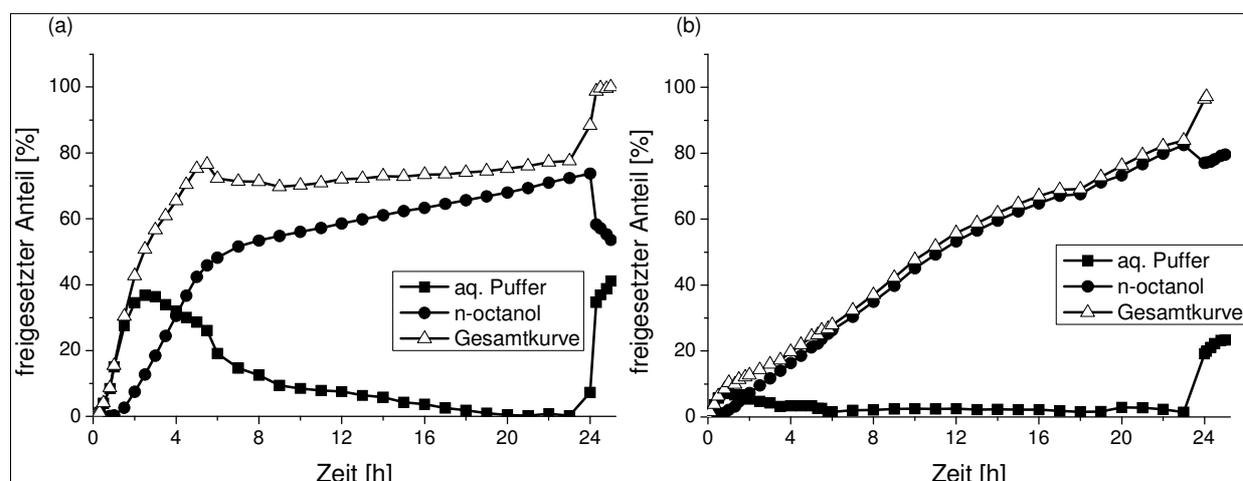


Abb. 6-3 Freisetzungsprofile von Arzneiformen mit verzögerter Freisetzung, 50 Upm; (a) überzogene Pellets (b) Matrixtablette;

An den völlig unterschiedlichen Freisetzungswerten der beiden Formulierungen in der wässrigen Phase lässt sich erkennen, dass der Wirkstoff aus den beiden Formulierungen über einen komplett anderen Mechanismus freigesetzt wird. In Abb. 6-3a werden zu Beginn hohe Wirkstoff-Konzentrationen in der wässrigen Phase erreicht, die nach Veränderung des pH-Werts stark absinken. Die pH-Wert Erhöhung kann in diesem Fall eine temporäre Ausfällung von gelöstem Wirkstoff auslösen. Die Freisetzung und Verteilung des Wirkstoffs in Abb. 6-3b erfolgt dagegen kontinuierlich und Präzipitationserscheinungen treten nicht auf. Diese Beobachtungen zeigen, dass durch den Verteilungsschritt des gelösten Wirkstoffs in die lipophile Phase eine aussagekräftige Charakterisierung der Freisetzungseigenschaften bei pH-Werten möglich ist, bei denen ansonsten aufgrund der schlechten Löslichkeit des Wirkstoffs keine Sink-Bedingungen und damit keine ausreichende Charakterisierung der Freisetzungseigenschaften der Arzneiform möglich wäre.

Wichtige Einflussfaktoren auf die Wirkstofffreisetzung in diesem zweiphasigen Freisetzungsmodell mit pH-Gradient sind die Rührgeschwindigkeit, die Wahl des pH-Verlaufs, die Größe der Grenzfläche der beiden Phasen und die Volumenverhältnisse der beiden Medien.

Durch hohe Drehzahlen des Rührers steigt die Hydrodynamik in beiden Phasen, und die Scherkräfte auf die Arzneiform nehmen zu. Bei hohen Drehzahlen wird der Übertritt des gelösten Wirkstoffs von der wässrigen in die organische Phase durch eine bessere Durchmischung und geringfügige Veränderungen der Grenzflächen begünstigt. Dies bestätigen Untersuchungen an einer Dipyridamol-Formulierung (s. Abb. 6-4).

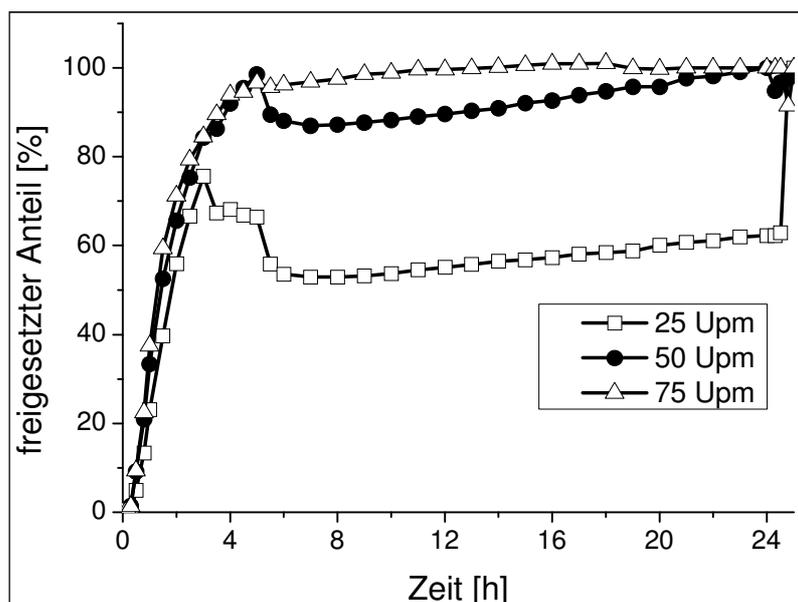


Abb. 6-4 Freisetzungsverhalten einer dipyridamolhaltigen Arzneiform im zweiphasigen Freisetzungsmodell in Abhängigkeit der Drehzahlgeschwindigkeit

Die Freisetzung erfolgt bei Drehzahlen ab 50 UpM deutlich schneller als bei 25 UpM. Im Zeitraum ab 5 h nach Versuchsbeginn bestätigt der Unterschied der Kurven mit 50 UpM bzw. 75 Upm wie zu erwarten, dass eine höhere Rührintensität nicht nur die Freisetzungsrates, sondern auch die Umverteilung in die n-Octanolphase beschleunigt, da Grenzflächeneffekte bei höherer Hydrodynamik an der Phasengrenze weniger ausgeprägt auftreten. Der Präzipitationseffekt und die anschließende Umverteilung sind hier deshalb weniger ausgeprägt. Bei hohen Drehzahlen muss jedoch besonders bei multipartikulären Arzneiformen die größere Tendenz zum Aufschwimmen beachtet werden. Ein direkter Kontakt der Arzneiformen mit der organischen Phase sollte jedoch vermieden werden. Mit den Versuchsbedingungen und Volumenverhältnissen für die in Kapitel 7 beschriebenen Versuche war der Effekt der Drehzahl auf die Freisetzungsrates insgesamt gering. Es sollte deshalb eine Drehzahl zwischen 50 UpM und 75 UpM gewählt werden.

Der Verlauf des pH-Gradienten ist bei der Definition einer biorelevanten Methode zur Charakterisierung der Freisetzung pH-abhängig löslicher Substanzen ein entscheidender Faktor. Dies zeigt sich an den Löslichkeitswerten der verwendeten Substanzen in Tabelle 2-1 (Kapitel 2) und den deutlichen Reaktionen des Freisetzungsverhaltens nach pH-Änderungen (s. Abb 6-3). Eine Orientierung am physiologischen pH-Verlauf und den Transitzeiten des GIT ist zur biorelevanten Charakterisierung von Retardarzneiformen sinnvoll. Die modifizierte Freisetzungsapparatur ist jedoch in der Anzahl und Dauer der pH-Schritte nicht beschränkt. Zur stärkeren Diskriminierung von Formulierungen oder zur Qualitätskontrolle können weitere Anpassungen jederzeit problemlos vorgenommen werden.

Der Einfluss der Volumenverhältnisse der wässrigen und der organischen Phase, sowie die Variation der Grenzflächenverhältnisse sollte Gegenstand weiterer Untersuchungen sein.

Die Methode, die für die in Kapitel 7 beschriebenen Versuche eingesetzt wurde, wird detailliert im Experimentellen Teil der Arbeit in Kapitel 8.4.1.3 beschrieben. Der pH-Gradient wurde entsprechend den unter 6.1 diskutierten physiologischen Verhältnissen gewählt. Durch die Beschränkung auf zwei pH-Wechsel bleibt das System komfortabel in der Handhabung und simuliert dennoch biorelevante Versuchsbedingungen.

7 Biorelevanz der zweiphasigen Freisetzungsmethode

Im Rahmen der Entwicklung von Retardarzneiformen steht das Design von Arzneiformen mit definierten Freisetzungskriterien im Fokus der Formulierungsfindung. Als Grundlage für die Auswahl und Optimierung der geeigneten Formulierungen sind dazu verlässliche, aussagekräftige und biorelevante Freisetzungsmethoden entscheidend.

Zur Bestimmung des prädiktiven Potentials des in Kapitel 6 vorgestellten Freisetzungsmodells werden in diesem Kapitel Ergebnisse aus konventionellen Freisetzungsuntersuchungen, Ergebnisse eines zweiphasigen Freisetzungsmodells mit integriertem pH-Gradient und Humandaten einer klinischen Studie einander gegenübergestellt. Die Untersuchungen stützen sich auf je vier unterschiedliche Formulierungen der beiden pH-abhängig schwerlöslichen Wirkstoffe Dipyridamol und BI XX (s. Tabelle 2-1, Kapitel 2).

7.1 Arzneiformen mit modifizierter Dipyridamol Freisetzung

7.1.1 Verwendete Formulierungen

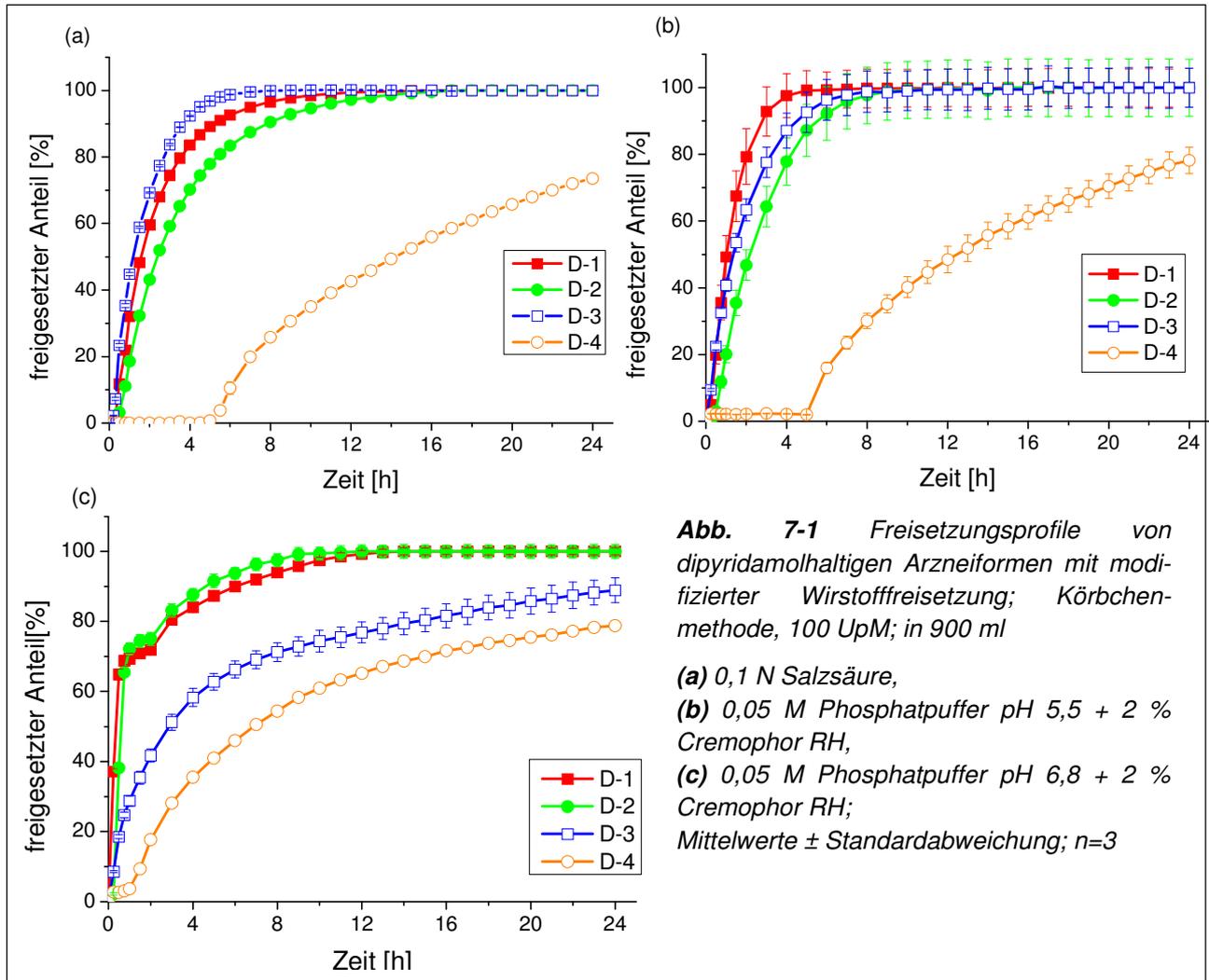
Vier Arzneiformen mit je 200 mg Dipyridamol, die auf unterschiedlichen Herstellungstechnologien basieren (s. Tabelle 7-1), werden in einer konventionellen Freisetzungsapparatur bei unterschiedlichen pH-Werten und in einem zweiphasigen Freisetzungsmodell mit integriertem pH-Gradient auf ihr Freisetzungsverhalten untersucht. Bei den Formulierungen D-1 und D-2 handelt es sich um mehrschichtige, multipartikuläre Arzneiformen mit funktionellen Überzügen. Die Formulierungen D-3 und D-4 bestehen aus je acht 6 mm Tabletten, deren Freisetzungsverhalten durch funktionelle Überzüge kontrolliert wird.

Tabelle 7-1 Arzneiformen mit modifizierter Dipyridamol-Freisetzung (Dosis: 200 mg)

Formulierung	Technologie	Überzug
D-1	mehrschichtige Pellets	Eudragit S- HP 55 - PVP
D-2	mehrschichtige Pellets	Eudragit S- HP 55 - PVP
D-3	überzogene Tabletten	EC - CAP - PEG
D-4	überzogene Tabletten	EC - CAP PEG

7.1.2 Konventionelle in vitro Freisetzung

Freisetzungsuntersuchungen der Dipyridamol Formulierungen werden in einer konventionellen Freisetzungsapparatur (Drehkörbchenmethode) nach Ph. Eur. 6 (2010), Monographie 2.9.3 „Wirkstofffreisetzung aus festen Arzneiformen“, bei konstanten pH-Werten durchgeführt.



Aus den Pelletformulierungen D-1 und D-2 wird trotz unterschiedlicher pH-Werte in jedem der Freisetzungsmedien mehr als 80 % des Wirkstoffs innerhalb der ersten 6 h freigesetzt. Die Freisetzung aus überzogenen Tabletten erfolgt demgegenüber stärker pH-abhängig. Formulierung D-3 erreicht 80 % Freisetzung nach 2,5 h in pH 1 und nach 3,5 h in Medien mit pH 5,5, jedoch erst nach 16 h in pH 6,8. Die deutlich langsamere Freisetzung in pH 6,8 zeigt das pH-abhängige Freisetzungsverhalten dieser Arzneiform.

Das Freisetzungsprofil der Formulierung D-4 ist durch eine ausgedehnte Lag-Zeit geprägt, an die sich eine vergleichsweise langsame Freisetzung des Wirkstoffs anschließt. Bei pH-Werten

über 6,8 verringert sich diese Lag-Zeit jedoch deutlich von 5 h auf 1 h. Offensichtlich ändert sich bei diesem pH-Wert der Freisetzungsmechanismus.

Die konventionellen Freisetzungsforschungen bei drei verschiedenen, konstanten pH-Werten zeigen hinsichtlich der Freisetzungsgeschwindigkeit keine homogene Reihenfolge der getesteten Formulierungen. Aufgrund der variierenden pH-Empfindlichkeit der vier Formulierungen ist eine technologieübergreifende Abstufung des Freisetzungsverhaltens auf Basis der konventionellen Freisetzungsmethoden für unterschiedliche pH-Werte nicht möglich. Damit ist die *in vivo* Vorhersagekraft dieser Methode sehr gering (vgl. Abb. 7-1 und Abb. 7-3).

7.1.3 Zweiphasiges *in vitro* Freisetzungsmodell

Die Freisetzung der vier Dipyridamol-Formulierungen wird analog der Methode in Kapitel 8.4.1.3 im zweiphasigen Freisetzungsmodell mit pH-Gradient untersucht (s. Abb. 7-2).

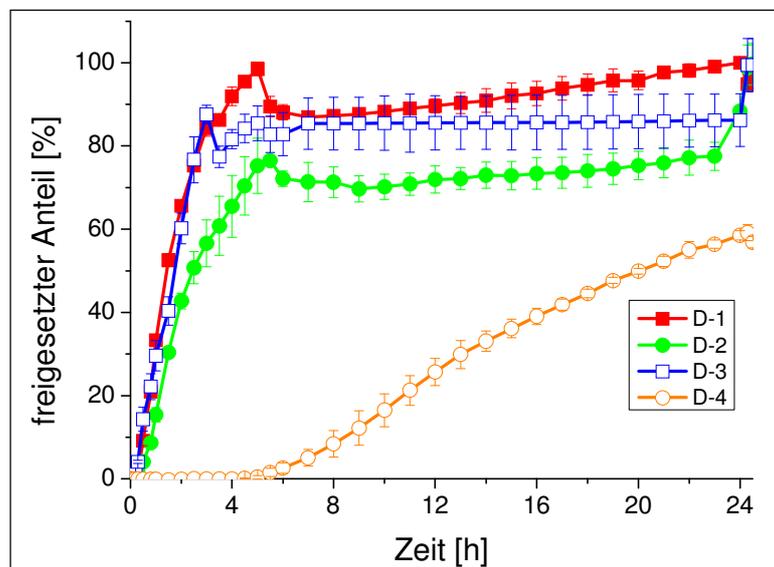


Abb. 7-2 Freisetzungsverhalten dipyridamolhaltiger Arzneiformen mit modifizierter Freisetzung im zweiphasigen Freisetzungsmodell; pH-Änderungen nach 1 h, 3 h, 5 h Freisetzung; Blattrührer 50 UpM; 500 ml Phosphatpuffer, 100 ml *n*-Octanol; Mittelwert \pm Standardabweichung; $n = 3$

Das Freisetzungsprofil der Formulierung D-1 zeigt eine komplette Wirkstofffreisetzung nach 5 h. In dieser Zeit setzt Formulierung D-2 mit 80 % Freisetzung ebenfalls einen Großteil der Dosis frei. Nach der pH-Erhöhung auf pH 6,8 findet bei beiden Formulierungen keine weitere Freisetzung statt. Aus Formulierung D-3 wird innerhalb der ersten 3 h 90 % des Wirkstoffs mit einer identischen Kinetik wie aus Formulierung D-1 freigesetzt. Im Gegensatz zu dieser Formulierung findet bei D-3 allerdings bereits nach der erneuten Einstellung des pH auf 5,5 nach 3 h keine weitere Freisetzung mehr statt. Die relativ langsam freisetzenden Tabletten der Formulierung D-4 erreichen nach einer Lag-Zeit von 5 h noch etwa 50 % Freisetzung. Dies ist

erstaunlich, da bei diesen Bedingungen in der wässrigen Phase keine ausreichende Löslichkeit des Wirkstoffs gewährleistet ist. Dadurch kommt die Qualität der Arzneiform zum Ausdruck, entgegen den ungünstigen pH-Verhältnissen lösungsvermittelnd zu wirken.

7.1.4 *In vivo* Bioverfügbarkeit

Zur Bewertung der pharmakokinetischen Parameter der vier Dipyridamol Formulierungen wird eine Bioverfügbarkeitsstudie an mindestens sechs gesunden männlichen Probanden in nüchternem Zustand durchgeführt. Die Arzneiformen werden in einem cross-over Design in Form einer Einmal-Dosierung verabreicht und die Blut-Plasmakonzentrationen zu vorherbestimmten Zeitpunkten ermittelt. Anhand der Blut-Plasmaspiegel einer schnell freisetzenden Tablette mit identischer Dosis wird auf Basis der individuellen Plasmakonzentrationen die relative Bioverfügbarkeit der verzögert freisetzenden Arzneiformen bestimmt (Gl. 7-1).

$$AUC_{rel} = \frac{AUC_{MR}}{AUC_{IR}}$$

Gl. 7-1

Die Daten dieser Studie zeigt Abb. 7-3 in einem kumulativen Bioverfügbarkeits-/ Zeit- Profil.

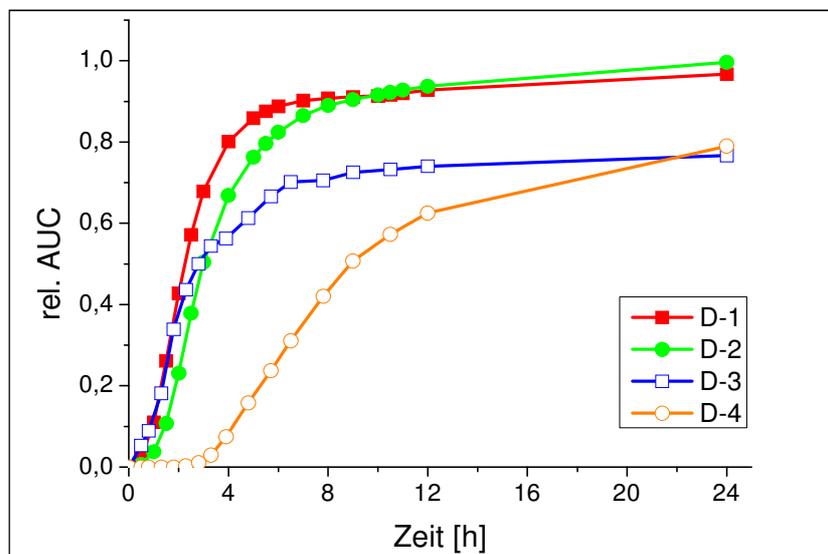


Abb. 7-3 Kumulativer Verlauf der Resorption (*in vivo*) dipyridamolhaltiger Arzneiformen mit modifizierter Freisetzung in Relation zu einer schnell freisetzenden Formulierung; je $n = 6$; nüchtern

Formulierung D-1 erzielt eine Bioverfügbarkeit von annähernd 100 % und zeigt eine leicht verzögerte Wirkstoffresorption. Die Bioverfügbarkeit der Formulierung D-2 erreicht denselben Wert, obwohl die *in vivo* Daten eine Lag-Zeit von etwa einer Stunde anzeigen. Obwohl die Wirkstoffresorption bei Formulierung D-3 zu Beginn identisch der Kinetik der Formulierung D-1 verläuft, bleibt die Bioverfügbarkeit bei dieser Formulierung unvollständig. Entsprechend

der Beobachtungen der *in vitro* Freisetzung von Formulierung D-4 ist auch ihr *in vivo* Profil durch eine ausgeprägten Lag-Zeit von 3,5 h charakterisiert. Die Formulierungen D-3 und D-4 zeigen eine Bioverfügbarkeit von nur knapp 80 %.

Bei der Gegenüberstellung der Freisetzungsprofile des zweiphasigen Freisetzungsmodells mit den *in vivo* Daten aus der Bioverfügbarkeitsstudie zeigt sich eine qualitative Übereinstimmung. In beiden Untersuchungen erfolgt die Wirkstofffreigabe der Formulierungen D-1 und D-3 sehr schnell. Die geringere Bioverfügbarkeit des Wirkstoffs aus Formulierung D-3 könnte durch eine unvollständige Bereitstellung des Wirkstoffs aus der Arzneiform begründet sein. So ermöglicht Formulierung D-1 im *in vitro* Modell eine Freisetzung des Wirkstoffs über 5 h und erzielt eine gute Bioverfügbarkeit gegenüber nur 3 h aktiver Freisetzung bei Formulierung D-3. Dies wird von den Ergebnissen der Formulierung D-2 gestützt. Die gute Bioverfügbarkeit korrespondiert hier ebenfalls mit der Kapazität den Wirkstoff *in vitro* auch bei unvorteilhaften Löslichkeitsbedingungen zur Verfügung zu stellen. Die geringere *in vitro* Freisetzung von D-2 gegenüber D-1 wird *in vivo* nicht bestätigt. Das schlechte Abschneiden der Formulierung D-4 in der Bioverfügbarkeitsstudie stimmt mit dem Ergebnis der *in vitro* Freisetzung überein. Der kinetische Verlauf beider Untersuchungen gleicht sich in der Lag-Zeit zu Beginn und der stark verzögerten Freisetzung- bzw. Resorptionskinetik.

7.2 Arzneiformen mit modifizierter BI XX Freisetzung

7.2.1 Verwendete Formulierungen

Vier Arzneiformen mit je 100 mg BI XX, die auf unterschiedlichen Herstellungstechnologien basieren, werden in einer konventionellen Freisetzungsvorrichtung bei unterschiedlichen pH-Werten und in einem zweiphasigen Freisetzungsmodell mit integriertem pH-Gradient auf ihr Freisetzungsverhalten geprüft. Diese *in vitro* Ergebnisse werden einer humanen Bioverfügbarkeitsstudie gegenübergestellt und bewertet. Bei den Formulierungen B-1, B-2 und B-4 handelt es sich um mehrschichtige multipartikuläre Arzneiformen mit funktionellen Überzügen, bei Formulierung B-3 um eine verzögert freisetzende Matrixtablette (s. Tabelle 7-2).

Tabelle 7-2 Typ und Überzüge von Arzneiformen mit modifizierter BI XX Freisetzung

Formulierung	Technologie	Überzug
B-1	mehrschichtige Pellets	HP- 50- PVP
B-2	mehrschichtige Pellets	HP- 50- PVP
B-3	Matrixtablette	-
B-4	mehrschichtige Pellets	EC/ Eudragit L 30D

7.2.2 Konventionelle in vitro Freisetzung

Freisetzungsuntersuchungen der BI XX Formulierungen werden in einer konventionellen Freisetzungsapparatur (Körbchenmethode) nach Ph. Eur. 6 (2010), Monographie 2.9.3 „Wirkstofffreisetzung aus festen Arzneiformen“, bei konstanten pH-Werten in Freisetzungsmitteln mit pH 1,0 und pH 5,5 durchgeführt (s. Abb 7-4).

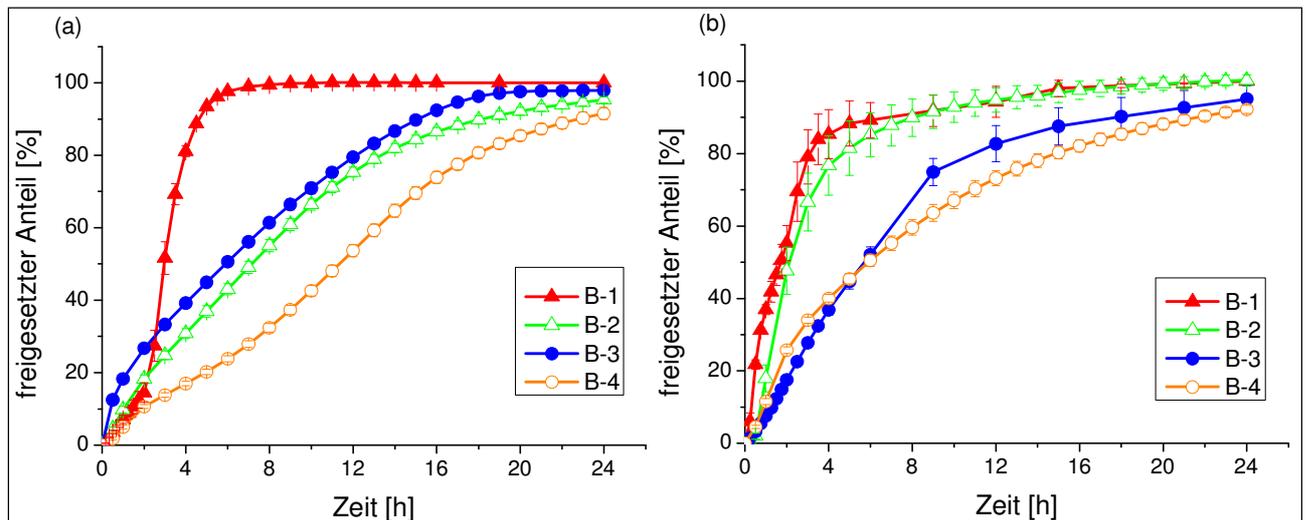


Abb. 7-4 Freisetzungsprofile von BI XX Arzneiformen mit modifizierter Wirkstofffreisetzung; **(a)** in 0,1 N Salzsäure, **(b)** in 0,05 M Phosphatpuffer pH 5,5 + 0,5 % Cremophor RH; Körbchenmethode, 100 UpM; in 900 ml; Mittelwerte \pm Standardabweichung; $n = 3$

Die Pellet-Formulierung B-1 zeigt in beiden Freisetzungsmitteln eine sehr schnelle Freisetzungsgeschwindigkeit der gesamten Dosis. Das Freisetzungsprofil in salzsaurem Milieu ist durch eine markante, etwa zweistündige Lag-Zeit gekennzeichnet, während die Wirkstofffreisetzung in pH 5,5 sofort einsetzt. Die Freisetzung aus der Arzneiform B-2 verläuft stärker pH-abhängig. Während die Freisetzung im Medium mit pH 1 sehr gleichmäßig und in den ersten 12 h fast nach einer Kinetik nullter Ordnung erfolgt, wird in pH 5,5 80 % der Dosis innerhalb der ersten 4 h freigesetzt. Die Matrixtablette, Formulierung B-3, setzt den Wirkstoff sehr konstant und relativ pH-unabhängig frei. In beiden Medien werden nach 4 h 40 % der Dosis und nach 12 h etwa 80 % der Dosis freigesetzt. Formulierung B-4 setzt den Wirkstoff in beiden Medien relativ langsam frei. Auffällig ist bei dieser Formulierung, dass die Freisetzung im Vergleich zu den anderen Arzneiformen bei pH 5,5 schneller stattfindet, als im sauren Medium.

Die Freisetzungsuntersuchungen bei unterschiedlichen pH-Werten zeigen hinsichtlich der Freisetzungsgeschwindigkeit erneut keine homogene Reihenfolge der getesteten Formulierungen. Bei den Pellet-Formulierungen scheint Formulierung B-1 den Wirkstoff am

schnellsten und Formulierung B-4 am langsamsten freizugeben. Aufgrund der variierenden pH-Sensitivität der vier Formulierungen ist es jedoch unmöglich auf Basis dieser Freisetzungsmethode eine Vorhersage des *in vivo* Verhaltens über die Grenzen der verwendeten Herstellungstechnologie hinaus zu treffen.

7.2.3 Zweiphasiges *in vitro* Freisetzungsmodell

Die Freisetzung der vier BI XX Formulierungen wird entsprechend der in Kapitel 8.4.1.3 beschriebenen Methode ebenfalls in einem zweiphasigen Freisetzungsmodell mit pH-Gradient untersucht (s. Abb. 7-5).

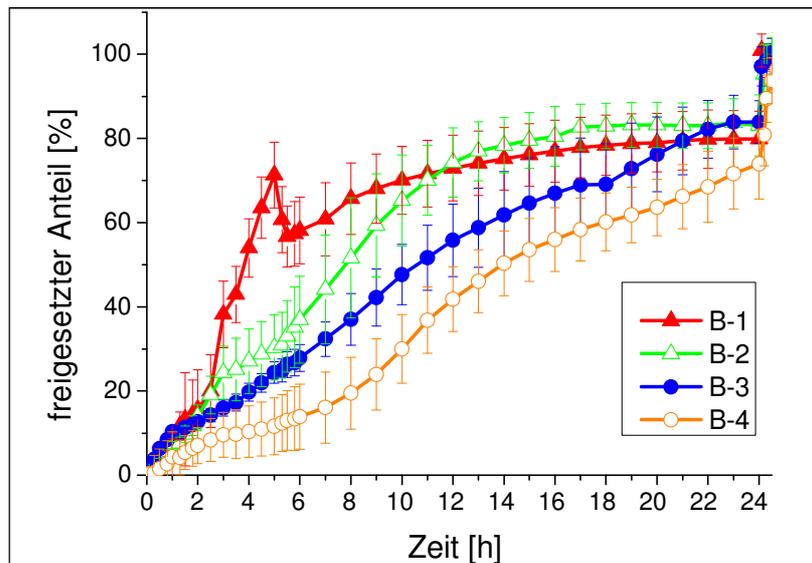


Abb. 7-5 Freisetungsverhalten von BI XX Arzneiformen mit modifizierter Freisetzung im zweiphasigen Freisetzungsmodell; pH-Änderungen nach 1 h, 3 h, 5 h Freisetzung; Blattrührer 50 UpM; 500 ml Phosphatpuffer, 100 ml n-Octanol; Mittelwert \pm Standardabweichung; $n = 3$

In diesem Freisetzungsmodell tritt bei Formulierung B-1 nach 1,5 h eine deutliche Beschleunigung der Freisetzungsgeschwindigkeit ein. Innerhalb von zwei Stunden werden trotz des für die Löslichkeit der Substanz sehr ungünstigen pH-Wertes des Mediums bis zu 70 % der Dosis freigesetzt. Das darauffolgende Absinken der freigesetzten, gelösten Wirkstoffmenge wird durch Präzipitation eines Teils des gelösten Wirkstoffs verursacht, nachdem der pH-Wert 5 h nach Versuchsbeginn auf pH 6,8 erhöht wurde. Wie schon bei den Versuchen mit Dipyridamol Formulierungen zu beobachten, wird der ausgefällte Wirkstoff mit zunehmender Versuchsdauer erneut gelöst und in die organische Phase umverteilt. Formulierung B-2 setzt den Wirkstoff am zweitschnellsten frei. Im Bereich zwischen 1 h und 5 h nach Versuchsbeginn, wird ebenfalls ein Anstieg der Freisetzungsrates beobachtet. Danach erfolgt die weitere Freisetzung mit einer relativ konstanten Freisetzungsrates. Am wenigsten pH-abhängig erfolgt die Freigabe des Wirkstoffs aus der Matrixtablette B-3. Trotz der großen pH-Änderungen

verläuft die Freigabe über 18 h annähernd nach einer Kinetik nullter Ordnung. Die geringste Freisetzungsgeschwindigkeit zeigt Formulierung B-4. Innerhalb der ersten sechs Stunden werden nur 15 % der Dosis freigesetzt. Im Anschluss an diese Lag-Zeit steigt die Freisetzungsrage allerdings trotz des hohen pH-Werts in der wässrigen Phase an. Die pulsartige Beschleunigung der Freisetzung aus den Formulierungen B-1 und B-2 nach etwa 1,5 h ist also Ausdruck der Fähigkeit dieser Arzneiformen, den Wirkstoff auch bei sehr ungünstigen äußeren Löslichkeitsbedingungen gelöst freizugeben.

7.2.4 *In vivo* Bioverfügbarkeit

Zur Bewertung der pharmakokinetischen Parameter der Formulierungen wird eine Bioverfügbarkeitsstudie an 20 gesunden männlichen Probanden im nüchternen Zustand durchgeführt. Die Arzneiformen werden in einem cross-over Design als Einmal-Dosierung verabreicht und die Blut-Plasmakonzentrationen zu vorherbestimmten Zeitpunkten ermittelt. Anhand der Blut-Plasmaspiegel einer schnell freisetzenden Tablette mit identischer Dosis wurde auf Basis der individuellen Plasmakonzentrationen die relative Bioverfügbarkeit der verzögert freisetzenden Arzneiformen bestimmt (s. Gl. 7-1). Die Daten dieser Studie werden in einem kumulativen Bioverfügbarkeits-/ Zeit- Profil und in einem Plasmakonzentrations-/ Zeit- Profil dargestellt (Abb. 7-6a und b).

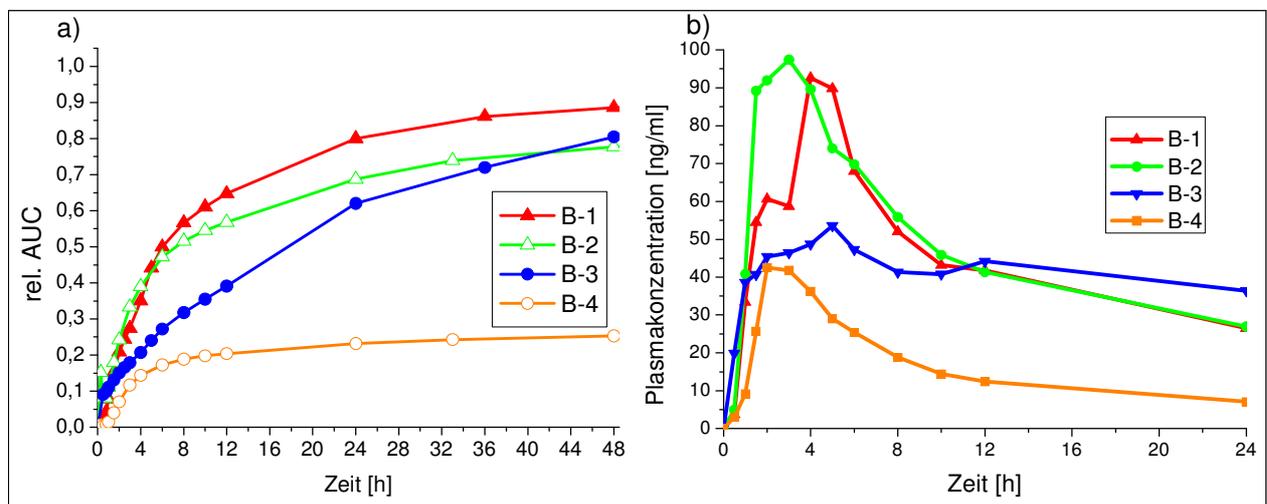


Abb. 7-6 a) Kumulativer Verlauf der Resorption (*in vivo*) von BI XX Arzneiformen mit modifizierter Freisetzung in Relation zu einer schnell freisetzenden Formulierung; **b)** absolute Plasmakonzentrationen (*in vivo*) von BI XX Arzneiformen mit modifizierter Freisetzung; je $n = 20$; nüchtern

Die Formulierungen B-1 bis B-3 erreichen ordentliche Bioverfügbarkeitswerte zwischen 80 % und 90 %. Formulierung B-4 schneidet mit einer Bioverfügbarkeit von weniger als 30 % sehr schlecht ab (s. Abb. 7-6a). Die Resorptionsgeschwindigkeit, des aus Formulierung B-1

freigesetzten Wirkstoffs ist am höchsten, gefolgt von B-2. Aus Formulierung B-3 wird der Wirkstoff über einen sehr langen Zeitraum von bis zu 48 h mit einer sehr konstanten Resorptionsrate aufgenommen. Aus der Darstellung der Plasmakonzentrationskurven (s. Abb. 7-6b) der einzelnen Formulierungen wird deutlich, dass die Freigabe des Wirkstoffs aus Formulierung B-1 auch *in vivo* pulsatil nach einer Lag-Zeit von etwa 1 - 2 h erfolgt und diese etwa 4 h lang anhält. Da *in vivo* in den Abschnitten des Dünndarms, wo sich die Arzneiform nach 2 h befinden müsste, die pH-Verhältnisse ebenfalls ungünstig für die Löslichkeit des Wirkstoffs ist, beweisen die *in vivo* Daten, dass der Formulationsansatz von Formulierung B-1 auch *in vivo* funktioniert und geeignet ist, um diesen pH-abhängig schwerlöslichen Wirkstoff zuverlässig bei guter Verfügbarkeit zu verabreichen. Dies gilt auch für Formulierung B-3, die den Wirkstoff trotz ungünstiger Löslichkeitsbedingungen gleichmäßig in bioverfügbarer Form freigibt. Die Werte von B-2 müssten relativ zu B-1 niedriger liegen, da hier unterschiedliche Studiengruppen verglichen werden. Das relative Abschneiden der Formulierungen untereinander wird deshalb durch Abb. 7-6a besser dargestellt.

Beim Vergleich der *in vitro* Freisetzungsraten des neuen Freisetzungsmodells mit den Resorptionsraten der *in vivo* Studie ergeben sich klare Übereinstimmungen. Die gute Bioverfügbarkeit und die schnelle Resorptionsgeschwindigkeit von Formulierung B-1 korrespondiert offensichtlich mit der pulsatilen Freigabe des Wirkstoffs, die im neuen Freisetzungsmodell nach 1,5 h auftritt. Dieser Effekt ist bei Formulierung B-2 *in vitro* schwächer ausgeprägt und nach 12 h wird kein weiterer Wirkstoff freigesetzt. Demzufolge ergibt sich eine geringere Bioverfügbarkeit. Formulierung B-3 überzeugt dagegen *in vitro* mit einer pH-unabhängigen, linearen Freisetzungskinetik. Dieses Freisetzungsverhalten wird auch vom Verlauf des *in vivo* Profils bestätigt. Die Fähigkeit den Wirkstoff trotz sehr schlechter Löslichkeitsbedingungen in gelöster Form freizusetzen scheint auch auf den physiologischen pH-Verlauf übertragbar zu sein und resultiert schließlich in einer guten Bioverfügbarkeit. Das überdurchschnittlich schlechte Abschneiden der Formulierung B-4 konnte auf Basis der konventionellen Freisetzungsergebnisse nicht erwartet werden. Da der Wirkstoff BI XX über den kompletten Verdauungstrakt resorbiert werden kann, liegt die Ursache der schlechten Bioverfügbarkeit vermutlich in der ungenügenden *in vivo* Freisetzung aus der Arzneiform. Dies wird durch das Freisetzungsverhalten der Formulierung B-3 unterstützt, die trotz langsamer und gleichmäßiger Freisetzung eine gute Bioverfügbarkeit erzielt. Auch für B-4 stimmt somit das qualitative Abschneiden der Formulierung *in vivo* mit dem Freisetzungsverhalten im zweiphasigen Freisetzungstest besser mit den *in vivo* Daten überein als bei Untersuchungen mit konventionellen Freisetzungsmethoden.

Die Ergebnisse des zweiphasigen Freisetzungssystems der BI XX Formulierungen geben wichtige Hinweise auf das Freisetzungsverhalten der Formulierungen unter physiologischen pH-Verhältnissen und stimmen weitgehend mit den Erkenntnissen aus der *in vivo* Studie überein.

7.3 Zusammenfassung des Kapitels

Konventionelle Freisetzungsmethoden haben insbesondere bei der Prüfung von Retardarzneiformen mit pH-abhängig löslichen Arzneistoffen häufig nur eine begrenzte Aussagekraft, was das tatsächliche *in vivo* Verhalten der Arzneiformen betrifft. In zahlreichen Untersuchungen konnte durch Freisetzungsmethoden, bei denen die Arzneiform mehrere aufeinanderfolgende pH-Änderungen durchläuft, eine höhere Biorelevanz der *in vitro* Untersuchung erreicht werden [Fotaki 2009a; Klein 2008; Kostewicz 2002; Nicolaidis 1999; Nicolaidis 2001; Willmann 2007]. Bei der Prüfung von Arzneiformen mit schwerlöslichen Wirkstoffen können Sink-Bedingungen häufig nur durch den Zusatz von Tensiden oder den Einsatz großer Volumina der Freisetzungsmethoden beseitigt werden.

Die Kombination eines zweiphasigen, wässrig-organischen Freisetzungsmediums mit einem direkt in der wässrigen Phase kontrollierbarem pH-Gradienten, der den pH-Verlauf des GIT simuliert, ermöglicht, das Freisetzungsverhalten von Arzneiformen mit pH-abhängig schwerlöslichen Wirkstoffen in bewährten Freisetzungsmethoden zu untersuchen, ohne dass aufgrund fehlender Sink-Bedingungen artifizielle Ergebnisse generiert werden.

Für unterschiedliche Formulierungen mit modifiziertem Freisetzungsverhalten der Wirkstoffe Dipyridamol und BI XX zeigen konventionelle Freisetzungsmethoden uneinheitliche Ergebnisse bei unterschiedlichen pH-Werten, die deshalb schwer auf das *in vivo* Verhalten zu übertragen sind. Das zweiphasige Freisetzungsmethoden liefert dagegen aussagekräftige Ergebnisse und ermöglicht biorelevante Vergleiche zwischen Freisetzungsmethoden von Formulierungen mit verschiedenen Herstellungstechnologien. Die qualitative Vorhersagekraft des neuen Freisetzungssystems konnte mit je vier Formulierungen an zwei unterschiedlichen Wirkstoffen bestätigt werden. Insbesondere Formulierungen mit schlechter Bioverfügbarkeit werden stärker diskriminiert und können auch bei widersprüchlichen Freisetzungsmethoden der konventionellen Methoden im Vorfeld einer klinischen Prüfung erkannt werden. Auf dieser Basis kann das zweiphasige Freisetzungssystem als ein wertvolles Instrument bei der Auswahl und Optimierung von Retardformulierungen von BCS II Substanzen eingesetzt werden.

8 Experimenteller Teil

8.1 Verwendete Materialien

Tabelle 8-1 Standardsubstanzen, Lösungsmittel und Chemikalien

Trivialname / IUPAC / CAS	Ch.-B. bzw. Lot. Nummer	Hersteller / Lieferant
Aceton	704480	Boehringer-Ingelheim
BI 11634 Na	3070161	Boehringer-Ingelheim
BI XX	0404059311	Boehringer-Ingelheim
Cellets 700	306776	Harke Pharma
Dipyridamol, kristallin	705981	Boehringer-Ingelheim
Isopropylalkohol	90002387	Boehringer-Ingelheim
Natriumhydroxid Plätzchen	B0042998	Merck
Natronlauge 0,1 M TitriPur	HC938353	Merck
Natronlauge 1 molar	OC5666168	Merck
Salzsäure 1 molar	HC808411	Merck
Theophyllin	8072771AX10	BASF
Weinsäurerundlich	101529	Boehringer-Ingelheim
Weinsäurestarterpellets	706982	Boehringer-Ingelheim

Tabelle 8-2 Materialien für die Tablettierung

Trivialname / IUPAC / CAS	Ch.-B. bzw. Lot. Nummer	Hersteller / Lieferant
demineralisiertes Wasser	-	Boehringer-Ingelheim
Dipyridamol, kristallin	705981	Boehringer-Ingelheim
Laktose fein	401240	Boehringer-Ingelheim
Weinsäure pulvis	701298	Boehringer-Ingelheim
Magnesiumstearat	703378	Boehringer-Ingelheim
Siliciumdioxid	701575	Boehringer-Ingelheim

Tabelle 8-3 *Materialien für Filmüberzüge auf Pellets und isolierte Filmüberzüge*

Trivialname / IUPAC / CAS	Ch.-B. bzw. Lot. Nummer	Hersteller / Lieferant
Aquacoat ECD 30	JN07818105	FMC Biopolymers
demineralisiertes Wasser	-	Boehringer-Ingelheim
Dibutylsebacat	00066033.1	Boehringer-Ingelheim
Eudragit NE 30D	B060912100	Röhm / Evonik
Eudragit RS 30D	G060318044	Röhm / Evonik
HP-50	5121449	Shin-Etsu
Isomalt	705161	Palatinit
Isopropylalkohol	90002387	Boehringer-Ingelheim
Klucel EF (HPC)	504192	Gattefosse
Kollicoat IR	72580716KO	BASF
Kollicoat MAE 30D	4320300TO	BASF
Kollicoat SR 30D	4543512440	BASF
Kollidon 17	704997	Boehringer-Ingelheim
Natriumsulfat anhydrat	51440	Riedel-de Haen
Polysorbat 80	500118	Boehringer-Ingelheim
Talkum	600592	Boehringer-Ingelheim
Triethylcitrat	602280	Boehringer-Ingelheim
Ethylcellulose N 14	801808	Hercules
Celluloseacetat	62505NF	Eastman

8.2 Geräte zur allgemeinen Anwendung

Gerätebezeichnung	Typ	Hersteller
Laborwaage	PG5002-S Delta Range	Mettler Toledo
Präzisionswaage	XP 12002M DeltaRange	Mettler Toledo
Analysenwaage	XP 504 Delta Range	Mettler Toledo
Analysenwaage	XP 404 Delta Range	Mettler Toledo
Turbula Mischer	Turbula H2C	Bachofen
Magnetrührer	MR Hei-Mix S	Heidolph Instruments
Umlufttrockenschrank	FP 115	Binder
Schlauchquetschpumpe	505 Di	Watson Marlow
Schlauchquetschpumpe	IP-12	Ismatec
Pipette	100 µl-1000 µl	Eppendorf
Silikonschläuche	ID: 2mm, GD: 6 mm	VWR International
Maprene Silikonschlauch	913.A0024.016	Watson Marlow
Dispergiergerät	T 25 Ultra-Turrax	IKA
Flügelrührer	Eurostar digital	IKA
Wirbelschichtgerät, 0,5 kg – 5 kg	Unilab	Hüttlin
Wirbelschichtgerät, 50 g – 700 g	Mycrolab	Hüttlin
Wirbelschichtgerät, 30 g – 200 g	MiniGlatt	Glatt
Wirbelschichtgerät, 20 g – 150 g	Aircoater	Innojet
Einhub-Tablettenpresse	Flexitab	Röltgen

8.3 Galenische Verfahren

8.3.1 Herstellung von Wirkstoffpellets

Auf eine Ansatzgröße von 1500 g Cellets 700 wird in einem Wirbelschichtgerät (Unilab, Fa. Hüttlin) im Gleichstromverfahren eine Wirkstoffschicht aufgetragen (Theophyllin, Dipyridamol, BI XX). Die isopropanolische Wirkstoffsuspension mit einem Feststoffgehalt von 25 % enthält 5 % Hydroxypropylcellulose als Binder und 15 % Talkum als Trennmittel. Es wird eine Wirkstoffbeladung der Pellets von 20 % (m/m) angestrebt.

Herstellung der Wirkstoffsuspension

In der vorgelegten Menge von 1600 g Isopropylalkohol werden 80 g Hydroxypropylcellulose portionsweise zugegeben und gelöst. Anschließend wird die mit Talkum gemischte Menge des eingesetzten Wirkstoffs dispergiert, verschlossen und über Nacht lichtgeschützt bei Raumtemperatur gerührt. Vor Beginn des Sprühprozess wird der Verlustausgleich an Lösungsmittel mit Isopropylalkohol durchgeführt. Die Wirkstoffsuspension wird unter permanentem Rühren über eine Schlauchpumpe (Modell 500, Fa. Watson-Marlow) gefördert und mit einer Dreistoffdüse mit einem Durchmesser von 1,2 mm versprüht.

Tabelle 8-4 Prozessparameter zum Überziehen von Pellets am Hüttlin Unilab

Ansatzgröße [g]	1500
Zuluftmenge [m ³ /h]	120
Zulufttemperatur [°C]	30
Kernbetttemperatur [°C]	25
Ablufttemperatur [°C]	25
Aufheizzeit [min]	30
Sprühdauer [min]	ca. 360
Sprühdruck [bar]	0,6
Mikroklima [bar]	0,3
Düsenöffnung [mm]	1,2
Sprührate [g/min]	2-30
Nachtrocknung [min]	10

Es wird ein Sprühverlust von 15 % berücksichtigt. Die Wirkstoffpellets werden anschließend im Umlufttrockenschrank 12 h bei 40 °C getrocknet. Die getrockneten Pellets werden gesiebt und die agglomeratfreie Fraktion kleiner 1,25 mm verwendet.

8.3.2 Überziehen von Wirkstoffpellets mit wässrigen Dispersionen

Jeweils 100 g Wirkstoffpellets werden in einem Wirbelschichtgerät (MycroLab, Fa. Hüttlin) im Gleichstromverfahren mit den in Tabelle 8-5 und 8-6 angegebenen Filmdispersionen überzogen. Der Feststoffanteil der Dispersionen beträgt 12 % (m/m). Den Kollicoat MAE-Dispersionen wird als Weichmacher 20 % (m/m) TEC, als Trennmittel 50 % (m/m) Talkum, jeweils bezogen auf LTS, zugesetzt. Dispersionen von Aquacoat ECD 30D wird als Weichmacher 30 % (m/m) TEC bezogen auf LTS zugesetzt, ein Trennmittel ist nicht erforderlich (s. Tabelle 8-6). Das wasserlösliche Polymer Kollicoat IR wird in Anteilen von 10 % - 40 % (m/m) bezogen auf LTS eingesetzt. Der Polymerauftrag auf den Pellets nach Überziehen beträgt 8 % (m/m) oder 2 mg/cm².

Herstellung der Filmsuspension

TEC, Kollicoat IR und Talkum werden in Wasser gelöst und unter kräftigem Rühren auf einem Magnetrührer 30 min homogenisiert. Die Suspension wird unter Rühren der Polymerdispersion zugefügt und anschließend erneut 30 min homogenisiert.

Tabelle 8-5 Zusammensetzung wässriger Filmüberzüge von Wirkstoffpellets

Filmüberzug	I	II	III	IV	V
Kollicoat MAE 30D [g]	33,3	30	26,7	23,3	20
Kollicoat IR [g]	0	1	2	3	4
Triethylcitrat [g]	2	2	2	2	2
Talkum [g]	5	5	5	5	5
Wasser [g]	101,3	103,7	106	108,3	110,7
Gesamt [g]	141,7	141,7	141,7	141,7	141,7
LTS bezogen auf Ansatzgröße	8 %	8 %	8 %	8 %	8 %
Porenanteil bezogen auf LTS	0%	10%	20%	30%	40%

Tabelle 8-6 Zusammensetzung wässriger Filmüberzüge von Wirkstoffpellets

Filmüberzug	I	II	III	IV	V
Aquacoat ECD 30D [g]	33,3	30	26,7	23,3	20
Kollocoat IR [g]	0	1	2	3	4
Triethylcitrat [g]	3	3	3	3	3
Wasser [g]	72	74,33	76,7	79	81,3
Gesamt [g]	108,3	108,3	108,3	108,3	108,3
<hr style="border-top: 1px dashed black;"/>					
LTS bezogen auf Ansatzgröße	8 %	8 %	8 %	8 %	8 %
Porenanteil bezogen auf LTS	0%	10%	20%	30%	40%

Tabelle 8-7 Prozessparameter zum Überziehen von Pellets am Hüttlin MycroLab

Filmüberzug	Aquacoat ECD 30D-Dispersion	Eudragit L 30D- Dispersion
Ansatzgröße Pellets [g]	100	100
Düsentyp	3-Stoff	3-Stoff
Düsendurchmesser [mm]	0,6	0,6
Zuluftmenge [m ³ /h]	16-19	16-19
Zulufttemperatur [°C]	60	45-55
Kernbetttemperatur [°C]	45	32-35
Ablufttemperatur [°C]	33	28
Aufheizzeit [min]	30	30
Sprührate [g/min]	0,4-2,5	0,4-2,5
Sprühdauer [min]	ca. 90	ca. 90
Sprühdruck [bar]	0,7	0,7
Mikroklima [bar]	0,3	0,3
Nachtrocknung [min]	10	10

Es wird mit einem Sprühverlust von 10 % kalkuliert. Die Wirkstoffpellets werden anschließend im Umlufttrockenschrank 12 h bei 40 °C bzw. 60 °C getrocknet. Die getrockneten Pellets werden gesiebt und die agglomeratfreie Fraktion kleiner 1,25 mm verwendet.

8.3.3 Überziehen von Wirkstoffpellets mit organischen Filmüberzügen

Jeweils 50 g Wirkstoffpellets werden in einem Wirbelschichtgerät (MiniGlatt, Fa. Glatt) im Gleichstromverfahren mit Stickstoffzufuhr und den in Tabelle 8-8 angegebenen Filmdispersionen überzogen. Polymere und Weichmacher liegen dabei gelöst vor, Talkum wird dispergiert. Der Feststoffanteil der Dispersionen beträgt 7,5 % (m/m). Als Weichmacher wird 20 % (m/m) TEC, als Trennmittel 50 % (m/m) Talkum, jeweils bezogen auf LTS, zugesetzt. Die wasserlöslichen Polymere Kollidon 17 bzw. Kollicoat IR werden in Anteilen von 10 % - 50 % (m/m) bezogen auf LTS eingesetzt. Der Polymerauftrag auf den Pellets nach Überziehen beträgt 8 % (m/m) oder 2 mg/cm².

Herstellung der Filmsuspension

HP-50 wird in Isopropanol auf einem Magnetrührer 10 min dispergiert. TEC, Kollicoat IR bzw. Kollidon 17 werden in Wasser gelöst und zusammen mit Talkum unter kräftigem Rühren auf einem Magnetrührer 30 min homogenisiert. Die Suspension wird unter Rühren der organischen Polymerdispersion zugefügt und anschließend 120 min auf einem Magnetrührer gerührt. Die Suspension wird vor der weiteren Verwendung auf ungelöste Polymeranteile geprüft und nur dann verwendet, wenn diese nicht vorhanden sind.

Tabelle 8-8 Zusammensetzung organischer Filmüberzüge am MiniGlatt

Filmüberzug	I	II	III	IV	V
HP- 50 [g]	9	8	7	6	5
Kollicoat IR / Kollidon 17[g]	1	2	3	4	5
Triethylcitrat [g]	2	2	2	2	2
Talkum [g]	5	5	5	5	5
Wasser [g]	28,6	28,6	28,6	28,6	28,6
Isopropanol [g]	114,4	114,4	114,4	114,4	114,4
Gesamt [g]	160	160	160	160	160
LTS bezogen auf Ansatzgröße	8%	8%	8%	8%	8%
Porenanteil bezogen auf LTS	10%	20%	30%	40%	50%

Tabelle 8-9 Prozessparameter zum Überziehen von Pellets am MiniGlatt

Ansatzgröße [g]	50
Prozessdruck [bar]	0,6-1,0
Zulufttemperatur [°C]	30
Kernbetttemperatur [°C]	28
Ablufttemperatur [°C]	28
Aufheizzeit [min]	20
Sprühdauer [min]	60
Sprühdruck [bar]	0,5
Düsenöffnung [mm]	0,6
Sprührate [g/min]	1,0-1,5
Nachtrocknung [min]	15

Es wird mit einem Sprühverlust von 10 % kalkuliert. Die Wirkstoffpellets werden anschließend im Umlufttrockenschrank 12 h bei 40 °C getrocknet, gesiebt und die agglomeratfreie Fraktion kleiner 1,25 mm verwendet.

8.3.4 Herstellung von Mischungen wässriger Latex-Dispersionen

Herstellung talkumhaltiger Eudragit RS 30D-Dispersionen

Talkum wird in Wasser suspendiert und die Suspension 10 min mit dem Ultra-Turrax homogenisiert. Nach Zugabe von TEC und Eudragit RS 30D wird die Dispersion 30 min bei Raumtemperatur auf einem Magnetrührer gerührt. Die Dispersion wird vor der weiteren Verwendung auf sichtbare Ausfällungen geprüft und nur dann verwendet, wenn diese nicht vorhanden sind. Unmittelbar vor Gebrauch wird die Dispersion durch ein Sieb mit 250 µm Maschenweite gesiebt, um mögliche Agglomerate zu entfernen.

Herstellung salzhaltiger Eudragit RS 30D-Dispersionen

Die Herstellung erfolgt analog zur Herstellung der Dispersionen ohne Salzzusatz. Die Eudragit RS 30D-Dispersion wird mit 30 ml weniger Wasser hergestellt als vorgesehen. In den 30 ml wird die erforderliche Menge des Salzes gelöst und diese Lösung anschließend tropfenweise unter ständigem Rühren der Eudragit RS 30D-Dispersion hinzugefügt. Die Dispersion wird vor der weiteren Verwendung auf sichtbare Ausfällungen geprüft und nur dann verwendet, wenn diese nicht vorhanden sind. Unmittelbar vor Gebrauch wird die Dispersion durch ein Sieb mit 250 µm Maschenweite gesiebt, um mögliche Agglomerate zu entfernen.

Herstellung von Mischungen wässriger Polymerdispersionen

Weinsäurestarterpellets werden mit Mischungen wässriger Polymerdispersionen (Kapitel 3) überzogen. Zunächst wird der pH-Wert der ungemischten Polymerdispersionen bestimmt:

Eudragit RS 30D	:	pH 4,5	Latex-Dispersion
Eudragit NE 30D	:	pH 7,0	Latex-Dispersion
Kollocoat SR 30D	:	pH 4,0	Latex-Dispersion
Aquacoat ECD 30D	:	pH 7,0	Pseudo-Latex-Dispersion

Die eingesetzten Polymerdispersionen werden jeweils mit demineralisiertem Wasser im Verhältnis 1:1 verdünnt. In dem für die Eudragit RS 30D-Dispersion eingesetzten Anteil wird zuvor Polysorbat 80 gelöst. Für Mischungen von neutralen und sauren Polymerdispersionen wird separat jeweils der pH-Wert beider Dispersionen mit 1 molarer Salzsäure bzw. 1 molarer Natronlauge durch tropfenweise Zugabe unter ständigem Rühren auf pH 5,5 angeglichen.

Erneut unter starkem Rühren werden die Dispersionen vorsichtig gemischt, dabei ist auf eventuell sichtbare Ausfällungen zu achten.

Im verbleibenden Anteil Wasser wird die erforderliche Menge des Salzes und des TEC gelöst. Anschließend wird Talkum zugegeben und 10 min mit dem Ultra-Turrax homogenisiert.

Die Suspension wird der Polymerdispersion unter ständigem Rühren zugefügt.

Die Dispersion wird 30 min auf einem Magnetrührer gerührt und nur dann verwendet, wenn keine sichtbaren Ausfällungen vorhanden sind. Unmittelbar vor Gebrauch wird die Dispersion durch ein Sieb mit 250 µm Maschenweite gesiebt, um mögliche Agglomerate zu entfernen.

8.3.5 Überziehen von Weinsäurepellets

100 g Weinsäurestarterpellets werden in einem Wirbelschichtgerät (MycroLab, Fa. Hüttlin) im Gleichstromverfahren mit den in Kapitel 3 angegebenen Polymeren und Polymermischungen überzogen. Die gewählten Prozessparameter sind in Tabelle 8-11 angegeben. Beim Überziehen der sehr gut wasserlöslichen Weinsäurepellets mit wässrigen Dispersionen muss der Prozess besonders zu Beginn hinsichtlich Temperatur und Sprütrate sorgfältig beobachtet und gesteuert werden. Trotz hoher Trennmittel-Anteile in den Rezepturen sind besonders die Polymere mit niedrigen Glasübergangstemperaturen sehr anfällig für Agglomeration und Verkleben. Deshalb sollte die Produkttemperatur 35 °C nicht überschreiten und bis zu einem Auftrag von etwa 2 % Polymer (m/m) nur eine sehr geringe Sprütrate von etwa 0,5 g/min/100g gewählt werden. Danach kann die Sprütrate zügig auf bis zu 4,0 g/min/100g erhöht werden.

Der Feststoffanteil der versprühten Dispersionen beträgt jeweils 12 % (m/m). Der Polymerauftrag auf den Pellets nach Überziehen beträgt 10 % bis 40 % (m/m) entsprechend etwa 2 - 8 mg/cm².

Tabelle 8-10 Prozessparameter zum Überziehen von Weinsäurepellets - Hüttlin MycroLab

<i>Filmüberzug</i>	<i>Aquacoat ECD 30D-Dispersion</i>	<i>Eudragit RS 30D- Dispersion</i>	<i>Eudragit NE 30D- Dispersion</i>
Ansatzgröße [g]	100	100	100
Düsentyp	3-Stoff	3-Stoff	3-Stoff
Düsendurchmesser [mm]	0,6	0,6	0,6
Zuluftmenge [m ³ /h]	16-19	16-19	16-19
Zulufttemperatur [°C]	60	45-55	40-50
Kernbetttemperatur [°C]	45	32-36	30-33
Ablufttemperatur [°C]	33	28	26
Aufheizzeit [min]	30	30	30
Sprührate [g/min]	0,5-4,0	0,5-4,0	0,5-4,0
Sprühdauer [min]	-	-	-
Sprühdruck [bar]	0,7	0,7	0,7
Mikroklima [bar]	0,3	0,3	0,3
Nachtrocknung [min]	10	10	10

Es wird mit einem Sprühverlust von 10 % kalkuliert. Die Pellets werden gesiebt und die agglomeratfreie Fraktion kleiner 1,25 mm verwendet. Anschließend werden die Wirkstoffpellets im Umlufttrockenschrank 12 - 48 h bei 40 °C bzw. 60 °C getempert.

8.3.6 Herstellung von überzogenen Dipyridamol-Minitabletten

Die Zusammensetzung der hergestellten 6 mm Minitabletten umfasst pro Tablette:

Dipyridamol [mg]	25,0
Weinsäure [mg]	12,5
Lactose fein [mg]	12,5
Magnesiumstearat [mg]	1-2%
Siliciumdioxid [mg]	0,5%

Wirbelschichtgranulat

Chargen einer Ansatzgröße von 150 g werden in einem Wirbelschichtapparat (MycroLab, Fa. Hüttlin) 10 min lang gemischt und anschließend mit 30 g demineralisiertem Wasser im Gegenstromverfahren granuliert. Die Granulierflüssigkeit wird mit einer Rate von 0,5 g/min mittels einer Schlauchpumpe (Modell 500, Fa. Watson-Marlow) über eine 3-Stoff-Düse versprüht. Folgende Rezeptur wird zur Herstellung des Wirbelschichtgranulats eingesetzt:

Dipyridamol	50 Teile
Lactose fein	25 Teile
Weinsäure	25 Teile

Tabelle 8-11 Granulationsbedingungen zur Herstellung des Dipyridamol-Granulats

Apparat	Mycrolab
Ansatzgröße [g]	150
Düsenöffnung [mm]	0,8
Vorheizzeit [min]	30
Sprühzeit [min]	20-40
Zulufttemperatur [°C]	70
Ablufttemperatur [°C]	30
Sprühdruck [bar]	0,8
Mikroklima [bar]	0,4
Sprührate [g/min]	0,5 - 1,0
Nachtrocknung [min]	10

Tablettierung

Die getrockneten Granulate werden gesiebt und die Fraktion kleiner 500 µm verwendet. Es werden 1 % Magnesiumstearat und 0,5 % Siliciumdioxid aufgesiebt und die Mischung 5 min im Freifall-Mischer (Turbula H2C, Fa. Bachofen) bei 42 U/min gemischt.

Die Tablettiermischung wird auf einer instrumentierten hydraulischen Presse (FlexiTab, Fa. Röltgen) zu runden bikonvexen Tabletten verpresst. Die eingesetzten Stempel liefern Tabletten mit 5 mm Durchmesser und einem Wölbungsradius von 9 mm. Die Datenerfassung und Auswertung erfolgt mit Hilfe der DAQ4 Data Acquisition System, Edition FlexiTab, Version 2.2.6 Software (Fa. Hücke Software)

Es werden Tabletten mit einer Masse von 51 mg und einer Steghöhe von 1,2 mm sowie einer Bruchfestigkeit von 80 N hergestellt.

Überziehen der Tabletten

60 g Tablettenkerne werden in einem Wirbelschichtgerät (Aircoater, Fa. Innjet) mit einer der in Tabelle 8-12 angegebenen Filmdispersionen überzogen. Der Polymerauftrag auf den Kernen nach Überziehen beträgt 12 % (m/m) oder 6 mg / Tablette.

Tabelle 8-12 Zusammensetzung organischer Filmüberzüge am Aircoater

Filmüberzug	I	II
Celluloseacetat [g]	4,3	2,9
PEG 6000[g]	2,9	4,3
Wasser [g]	22,6	22,6
Aceton [g]	90,2	90,2
Gesamt [g]	120	120
LTS bezogen auf Ansatzgröße	12%	12%
Porenanteil bezogen auf LTS	40%	60%

Celluloseacetat wird in Aceton gelöst. PEG 6000 wird in Wasser gelöst und anschließend langsam unter Rühren zur vorgelegten CAP-Aceton-Lösung dazugegeben.

Die Filmsuspension wird mit einer Schlauchpumpe gefördert und über eine Innojetdüse versprüht. Die Prozessparameter finden sich in Tabelle 8-13. Zur Vervollständigung der Filmbildung werden die überzogenen Tabletten 12 h bei 40 °C im Umluft-Trockenschrank getempert.

Tabelle 8-13 Prozessparameter zum Überziehen von Minitabletten am Innojet-Aircoater

Einwaage an Minitabletten [g]	60
Zulufttemperatur [°C]	30
Kernbetttemperatur [°C]	27
Ablufttemperatur [°C]	26
Aufheizzeit [min]	10
Sprühzeit [min]	90
Sprührate [g/min]	1,0-2,0
Nachtrocknung [min]	10

8.3.7 Herstellung von isolierten Filmüberzügen

Herstellung mittels eines Filmsprühgeräts

Isolierte Filme werden auf einem selbst konstruierten Filmsprühgerät (Abb. 8-1) hergestellt. Dabei wird die wässrige Dispersion bzw. die organische Filmlösung von einer Dreistoffdüse mit einer Düsenöffnung von 0,5 mm (Modell 940, Fa. Schlick) auf eine rotierende, teflonbeschichtete, beheizbare Walze gesprüht. Die Düse wird gleichmäßig entlang einer parallel zur Rotationsachse der Walze verlaufenden Achse bewegt, sodass sich der Sprühkegel gleichmäßig über die Oberfläche der Walze verteilt. Zusätzlich wird die Walze rückseitig von einem Gebläse erwärmt. Nach Verdampfen des Lösemittels bleibt ein gleichmäßiger Filmüberzug auf der Walze zurückbleibt. Die Temperaturen der Walze und des Gebläses werden auf einem konstanten Wert gehalten. Der Regelbereich beträgt ± 1 K des Sollwerts. Die Filme werden nach dem Ablösen von der Walze 24 h bei 40° C im Umlufttrockenschrank getrocknet. Standard-Prozessparameter sind in der nachfolgenden Tabelle angegeben.

Tabelle 8-14 Standard-Prozessparameter zur Herstellung isolierter Filme - Filmsprühgerät

	organische Lösung	wässrige Dispersion
Gebälse-Temperatur [°C]	30	50
Walzen-Temperatur [°C]	25	35
Walzen-Drehzahl [U/min]	80	80
Aufheizzeit [min]	10	20
Sprührate [g/min]	4	3,5
Sprühdruck [bar]	0,6	0,6
Mikroklima [bar]	0,3	0,3
Nachtrocknung [min]	5	5

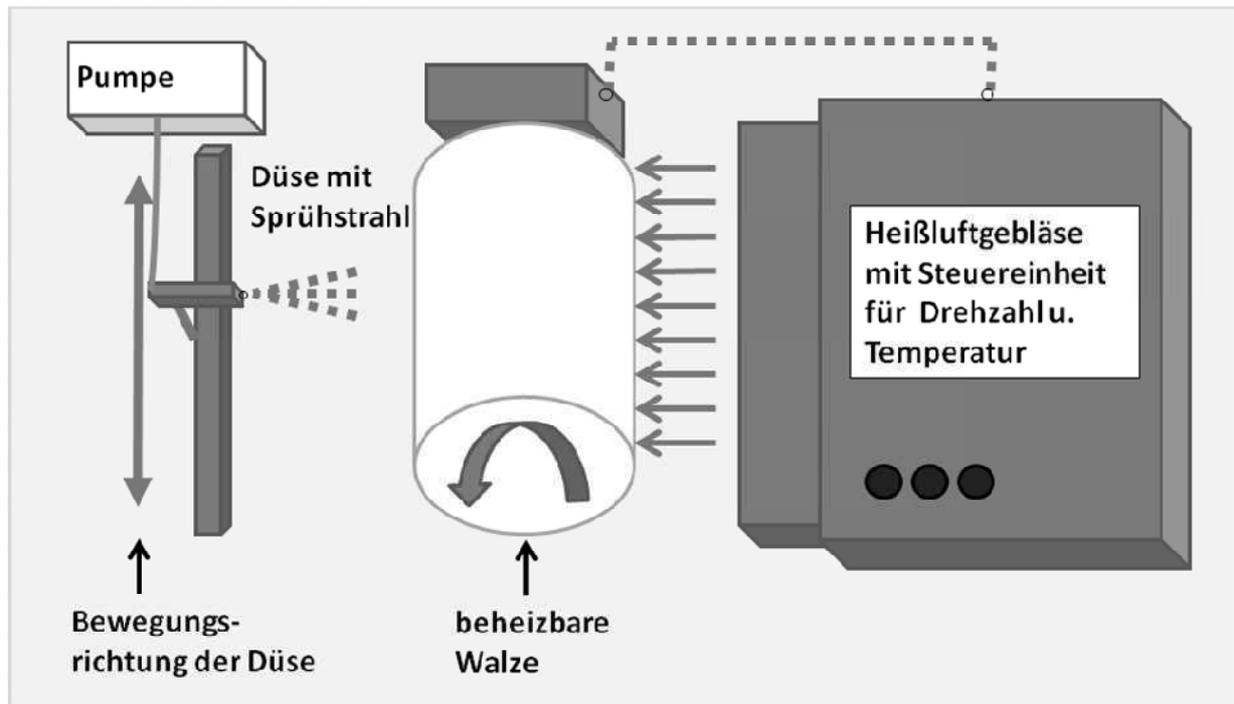


Abb. 8-1 Schema des Aufbaus und der Funktionsweise des Filmsprüngeräts

Herstellung mittels eines Filmziehgeräts

Zur Herstellung isolierter Filme wird das Filmziehgerät Coatmaster 509 MC (Fa. Erichsen) eingesetzt (Abb. 1-2), das insbesondere zur Herstellung isolierter Filme aus organischen Lösemitteln geeignet ist. Das Gerät besteht aus einer exakt horizontal ausgerichteten, beheizbaren Edelstahl-Platte und einem darüber hinweg gleitenden Schlitten, der ein Rakel mit definiertem Spalt (19,5 cm x 0,4 mm) an der Unterseite, über die Heizplatte bewegt. Eine mit Teflonfolie (Fa. Beichler & Grünenwald) beschichtete Glasplatte wird auf die Heizplatte gelegt. Die organische Filmlösung bzw. wässrige Dispersion wird darauf langsam ausgegossen. Die ausgegossene Flüssigkeit wird durch das mit einer konstanten Geschwindigkeit von 2,5 mm/s über die Glasplatte geführte Rakel gleichmäßig verteilt. Die Lösung bzw. Dispersion spreitet während der Bewegung in dünner Schicht auf der Teflonoberfläche. Die Temperatur der Platte wird mit einem Pt100-Messfühler gemessen und auf einem konstanten Wert gehalten. Der Regelbereich beträgt ± 1 K des Sollwerts. Nach dem Verdampfen des Lösemittels werden die Filme für 24 h bei 40° C im Umlufttrockenschrank getempert.

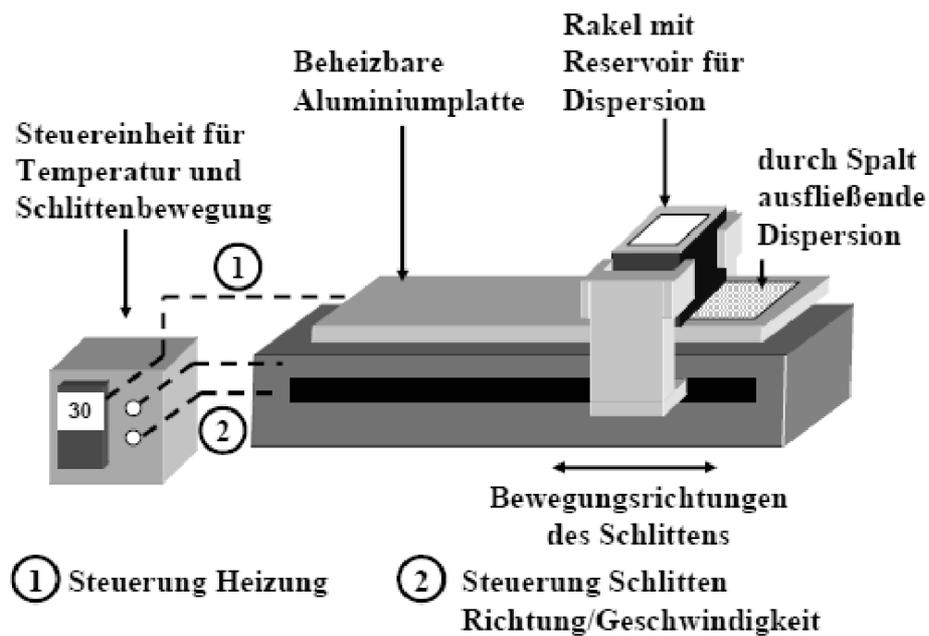


Abb. 8-2 Schema des Aufbaus und der Funktionsweise des Filmziehgeräts

Messung der Filmdicke

Die Filmdicke der hergestellten Filme wird mit einem Schichtdickenmessgerät (Dualoscope, Fa. Fischer) nach dem Prinzip des Wechselstromwiderstands gemessen. Das Gerät wird mit Kalibrierfolien kalibriert. Die Mess-Genauigkeit beträgt bei Filmen zwischen 20 μm - 150 μm $\pm 1 \mu\text{m}$.

8.4 Analytik

8.4.1 Freisetzungsuntersuchungen und Gehaltsbestimmung

8.4.1.1 UV-Spektrometrie

UV-Spektrophotometer: HP 8453 mit Diodenarraydetektor (Fa. Agilent)

Küvetten: 1 cm Quarzglas-Durchflussküvette

Alle Proben werden in aufsteigender Konzentration vermessen und die Durchflussküvette vor jeder Messung mit ca. 2 ml Probe gespült. Die Mess-Wellenlänge für den jeweiligen Arzneistoff wird durch Aufnahme eines Spektrums zwischen 200 nm und 600 nm ermittelt. Die Kalibrierung erfolgt gemäß Gottwald [Gottwald 2000] äquidistant über 6 Konzentrationen bei je 6 Wiederholungsmessungen (Tabelle 8-15).

Tabelle 8-15 Kalibrierdaten des UV-Spektrometers für die verwendeten Arzneistoffe

Arzneistoff	Wellenlänge [nm]	y- Achsenabschnitt	Steigung	Bestimmtheitsmaß
BI XX	278	0,002	0,3856	0,9999
Dipyridamol	402	0,0016	0,6237	0,9999
Theophyllin	272	-0,0005	0,5623	0,9999

Gehaltsbestimmungen

Zur Gehaltsbestimmung der Wirkstoffpellets wird eine je etwa 100 mg Wirkstoff enthaltende Probe von Pellets in 200 ml 0,1 M HCl etwa eine Minute lang mit einem Ultra-Turrax bei 20.000 U/min zerkleinert. Zur vollständigen Auslaugung der Bruchstücke wird die Lösung für 30 min in ein Ultraschallbad überführt. Die Suspension wird mittels 0,22 µm Membranfilter von Schwebstoffen befreit und die Konzentration des Wirkstoffs mit dem HP 8453 UV/IS Spektrometer bestimmt.

8.4.1.2 Wirkstofffreisetzung

Die Freisetzungsuntersuchungen für Wirkstoffpellets werden nach der Körbchenmethode, gemäß der Ph. Eur. 6 (2010) Monographie 2.9.3 „Wirkstofffreisetzung aus festen Arzneiformen“ durchgeführt. Die Freisetzung erfolgt in einer Sotax AT7 (Fa. Sotax) Freisetzungsapparatur, die über eine Kolbenhubpumpe mit einem UV-Spektrometer mit Diodenarraydetektor (HP 8453, Fa. Agilent) und Durchflussküvetten aus Quarzglas verbunden

ist. Die Standard-Versuchsdauer beträgt 12 bzw. 24 Stunden. Zu jedem vorab festgelegten Probenzeitpunkt wird das Freisetzungsmedium zur spektralphotometrischen Bestimmung des freigesetzten Arzneistoffs im Kreislauf gepumpt und in den Durchflussküvetten vermessen. Durch Vorschalten eines Glasfaserfilters (Typ GF/D, Fa. Whatman) können keine Partikel in die Pumpe oder die Probengefäße gelangen. Die verwendeten Durchflussküvetten haben eine Schichtdicke von 1 cm, bei höherem Arzneistoffgehalt werden 1 mm-Küvetten verwendet, um eine Überschreitung des gültigen spektralphotometrischen Mess-Bereiches zu vermeiden.

Die Spektren werden mit der Software ChemStation (Fa. Agilent) aufgezeichnet und die gelöste Menge Arzneistoff berechnet. Die Messungen werden mindestens 3-fach durchgeführt und die Ergebnisse als arithmetisches Mittel mit Standardabweichung angegeben. In der Regel werden 900 ml 0,1M HCl bzw. phosphatgepufferte Lösungen als Freisetzungsmedium verwendet (s. Tabelle 8-16). Für Freisetzungsuntersuchungen wird jeweils eine etwa 100 mg des jeweiligen Wirkstoffs enthaltende Menge der Pellets eingewogen.

Tabelle 8-16 Sotax AT7-Komponenten und Versuchsbedingungen für Freisetzungen

Gerätekomponente	Typenbezeichnung
Pumpe:	Kolbenhubpumpe CY 7-50
Filter:	GF/D; Porengröße = 0,45 µm
Software	ChemStation
Parameter	Versuchsbedingungen
Küvettdicke:	1 cm bzw. 1 mm
Rührertyp	Körbchen
Rührergeschwindigkeit	100 U/min
Volumen Freisetzungsmedium	900 ml
Temperatur	37 °C ± 0,5
Anzahl der Bestimmungen	3-fach

8.4.1.3 Zwei-Phasen Freisetzungsmethode mit pH-Anpassung

Freisetzungen mit einer integrierten pH-Anpassung und zweiphasigem Medium werden in einer modifizierten Freisetzungsanlage durchgeführt (Abb. 8-3). Eine herkömmliche Freisetzungsapparatur nach Monographie 2.9.3 Ph. Eur. 6 wird dazu mit einem halbautomatischen Titrationsgerät (Titrand 842, Fa. Metrohm) und einem UV-Spektrometer kombiniert.

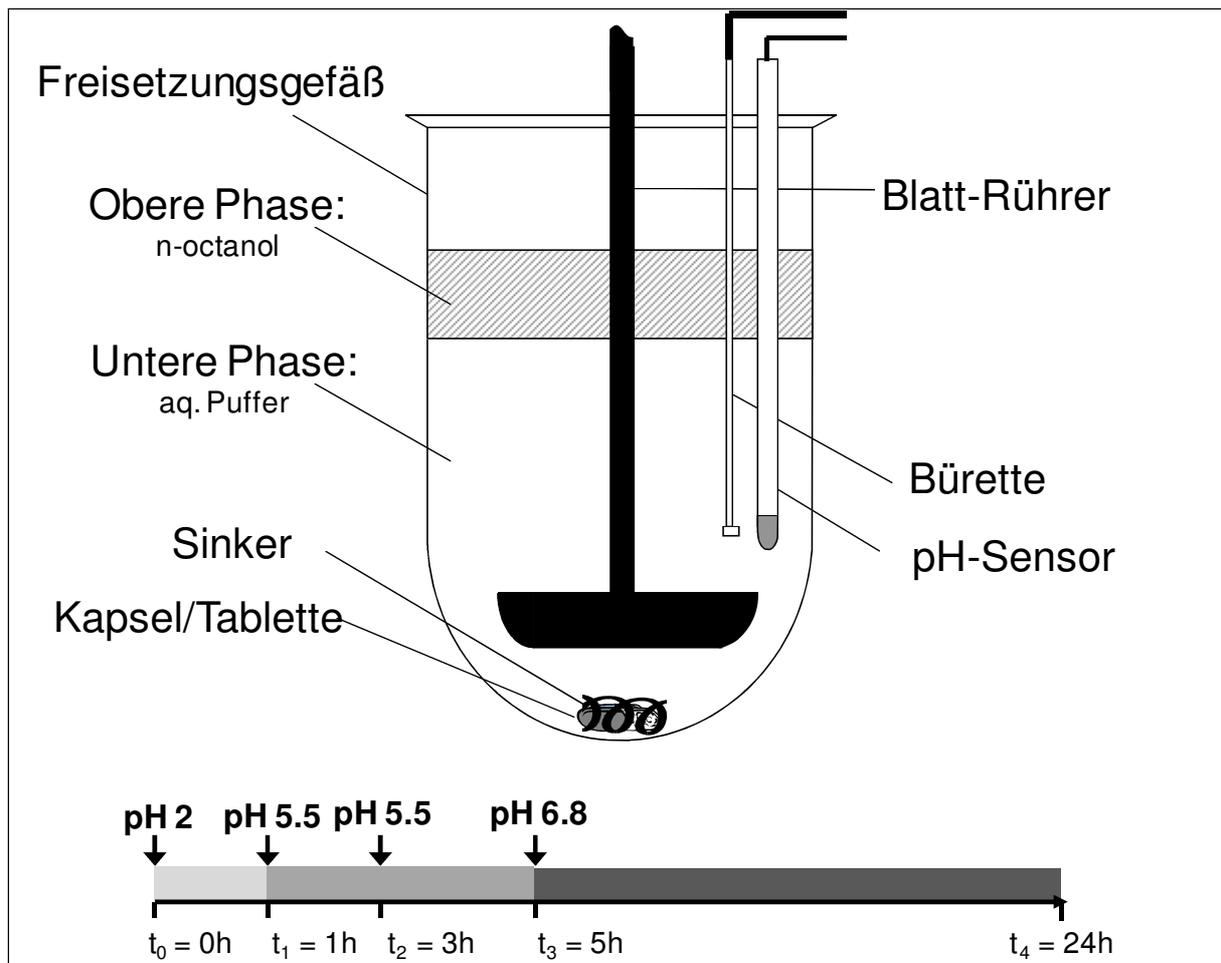


Abb. 8-3 Schema der pH-kontrollierten zwei-phasigen Freisetzungsapparatur

Die Freisetzungen werden mit einer Blattrührer-Apparatur in 500 ml phosphatgepuffertem wässrigem Medium und einer darüber liegenden organischen Phase von 100 ml n-Octanol bei 37 °C durchgeführt. Die Versuchsbedingungen sind in Tabelle 8-17 angegeben.

Der pH-Wert des wässrigen Mediums wird während der Freisetzung kontinuierlich registriert und nach 1 h, 3 h und 5 h mit 5 molarer Natronlauge entsprechend einem festgelegten pH-Profil angepasst. Es werden Freisetzungsgefäße mit einem Dorn am Boden verwendet, um eine reproduzierbare Hydrodynamik zu gewährleisten. Die Arzneiformen werden von einem Spiraldraht eingeschlossen, um ein aufschwimmen in die organische Phase auszuschließen. Die Wirkstoffkonzentration in beiden Medien wird zu festgelegten Zeitpunkten mit Durchflussküvetten simultan UV-spektrometrisch gemessen. Die Standardversuchsdauer beträgt 24 h. Nach Ablauf der Versuchszeit wird das Medium auf pH 1,5 angesäuert und 60 min mit hoher Intensität gerührt. Zur Verwendung als 100 % Wert der Freisetzung wird die freigesetzte Gesamtmenge Wirkstoff in beiden Phasen bestimmt.

Die Messungen werden mindestens 3-fach durchgeführt und die Ergebnisse als arithmetisches Mittel mit Standardabweichung angegeben.

Tabelle 8-17 *Versuchsbedingungen für pH-integrierte Freisetzungen*

Gerätekomponente	Typenbezeichnung
Pumpe:	Kolbenhubpumpe CY 7-50
Filter:	GF/D; Porengröße = 0,45 µm
Titratoren:	Titrande 842
Software	ChemStation; Tiamo 2.0
Parameter	Versuchsbedingungen
Küvettdicke:	5 mm ; 2 mm
Rührertyp	Blattrührer
Rührergeschwindigkeit	50 U/min
Volumen Freisetzungsmedium	500 ml Phosphatpuffer 100 ml n-Octanol
Temperatur	37 °C ± 0,5
Anzahl der Bestimmungen	3-fach

8.4.1.4 Weinsäure-Freisetzung

Die Freisetzungsuntersuchungen für Weinsäurepellets werden nach der Körbchenmethode gemäß der Monographie 2.9.3, nach Ph. Eur. 6 (2010) durchgeführt. 500 mg Pellets werden in ein Körbchen eingewogen und bei einer Rührergeschwindigkeit von 100 U/min in 700 ml demineralisiertem Wasser bei pH 5,5 freigesetzt. Die freigesetzte Menge Weinsäure wird kontinuierlich über Titration mit eingestellter, 0,1 molarer Natronlauge direkt im Freisetzungsgefäß bestimmt. Zur Titration wird eine pH-Glaselektrode (Art. 6.023.220, Fa. Metrohm) und das Titrationsgerät Titrande 842 (Fa. Metrohm) verwendet. Die Standard-Versuchsdauer beträgt 12 h. Die Datenaufnahme erfolgt über die Tiamo 2.0 Software (Fa. Metrohm). Die Messungen werden mindestens 3-fach durchgeführt und die Ergebnisse als arithmetisches Mittel mit Standardabweichung angegeben.

8.4.1.5 Diffusion durch isolierte Filmüberzüge

Isolierte Filme werden zu Scheiben von 26 mm Durchmesser geschnitten, zwischen zwei Dichtungen gelegt, mit dem Filmhalter beidseitig seitlich an der Freisetzungszone befestigt und mit einem Spannring fixiert (Abb. 1-4). Die effektive Diffusionsfläche einer Freisetzungszone

beträgt $6,29 \text{ cm}^2$. Sie wird mit 20 ml Wirkstoff- bzw. Weinsäurelösung befüllt und in eine Blattrührer-Apparatur gemäß Ph. Eur. (37° C , 100 U/min) eingesetzt (Abb. 1-5). Das Volumen des Akzeptor-Mediums beträgt 700 ml.

Die Wirkstoffkonzentration im Freisetzungsgefäß wird mit einem UV-Spektrophotometer (8453, Agilent) zu festgelegten Zeitpunkten bestimmt. Dazu wird die Lösung, analog einer Standard-Apparatur, im Kreislauf vom Freisetzungsgefäß durch die Durchflussküvette des UV-Spektrophotometers gepumpt. Die eingesetzte Apparatur ermöglicht eine simultane 6-fach Bestimmung. Die Datenaufnahme erfolgt über die ChemStation Software (Agilent).

Zur Bestimmung der diffundierten Weinsäuremenge werden eine pH-Glaselektrode (Art. 6.023.220, Metrohm) und eine Bürette in das Medium des Freisetzungsgefäßes getaucht. Mit einem halbautomatischen Titrationsgerät (Titrando 842, Fa. Metrohm) wird der pH-Wert im Freisetzungsgefäß konstant bei pH 5,5 gehalten, indem freigesetzte Säure sofort mit 0,1 molarer Natronlauge zurücktitriert wird. Der Verlauf der Titrationskurve beschreibt die Freigabekinetik und die Permeabilität der isolierten Filme. Die Datenaufnahme erfolgt über die Tiamo 2.0 Software (Fa. Metrohm).

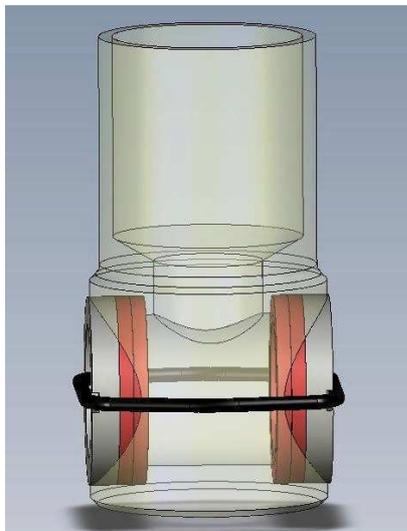


Abb. 8-4 Freisetzungszelle und Apparatur zur Diffusionsmessung aus isolierten Filmen

8.4.2 Mechanische Eigenschaften isolierter Filmüberzüge

Die mechanischen Eigenschaften von isolierten Filmüberzügen werden mit einem Materialprüfgerät (Fa. CADIS) nach DIN EN 527 bestimmt. Rechteckige Streifen ($16 \text{ cm} \times 2,0 \text{ cm}$) der Probe werden so in den Probenhalter eingespannt, dass ein 10 cm langes Stück zwischen den Halter zur Prüfung zur Verfügung steht. Die obere Fixierung ist mit einem Kraftmesser (max. 200 N) verbunden. Die Zugprüfung wird mit einer konstanten Prüfgeschwindigkeit von 10 mm/min vertikal ausgeführt. Kraft-Weg Messungen bis zum

Reißen des Films werden aufgezeichnet und anschließend zur Bestimmung der mechanischen Eigenschaften ausgewertet. Die Datenaufzeichnung erfolgt mit der WinUPM Software (Fa. Cadis).

8.4.3 Differentielle-Thermo-Kalorimetrie

Die Glasübergangstemperatur T_g wird gemäß DIN 53 765 A20 (Temperaturprogramm siehe Tabelle 8-18) mittels dynamischer Differenzkalorimetrie (DSC) bestimmt.

Verwendet wird ein Mettler TA 8000 Thermoanalysesystem mit einer DSC 820 Messzelle und einem FRS 5 Messfühler. Das Gerät ist mit einer automatischen Kühlung ausgestattet, die mit flüssigem Stickstoff betrieben wird. Die Messungen werden unter Spülung der Messzelle mit trockenem Stickstoff bei einer Flussrate von ca. 50 ml/min durchgeführt. Das Gerät wird vor den Messungen einer Temperaturkalibrierung im Bereich von ca. -95 °C bis ca. 420 °C unterzogen. Die Abweichung der Temperatur zwischen Ofenkörper und DSC-Sensor bei unterschiedlichen Aufheizraten (Tau-lag) wird ebenfalls bestimmt. Die Temperatur und die Tau-lag Kalibrierung werden mittels des Schmelzpeaks von Indium überprüft.

Als Mess- und Auswertesoftware findet das Programm STARe (Version 8.0, Mettler) Anwendung. Die Daten einer Blindkurve, die mit einem Leertiegel auf Referenz und Messposition aufgenommen wird, werden von allen Messungen subtrahiert.

Versuchsdurchführung

Die Probe mit einer Masse von ca. 20 mg, exakt gewogen, wird in einen 40 μl Aluminium-Tiegel mit perforiertem Deckel eingebracht und gegen einen Referenztiegel (leerer Standardaluminium-Tiegel, 40 μl) gemessen. Die Probe durchläuft zwei Temperaturzyklen mit Isothermen von jeweils 2 min. Die zweite Aufheizkurve wird schließlich zur Bestimmung der Glasübergangstemperatur T_g herangezogen. Die Glasübergangstemperatur wird, wenn nicht anders angegeben, als arithmetischer Mittelwert zwischen T_{onset} und T_{endset} berechnet.

$$T_g = \frac{T_{\text{endset}} + T_{\text{onset}}}{2}$$

Gl. 8.1

Tabelle 8-18 Temperaturprogramm zur Bestimmung der T_g nach DIN 53 765

Vorgang	Temperaturprogrammierung	Zweck
Isotherme	$T = T_g - 50 \text{ °C}$ 2 min	Probe äquilibrieren
Lineares Aufheizen	$V = 20 \text{ K/min}$ von $T_g - 50 \text{ °C}$ bis $T_g + 50 \text{ °C}$	Löschen der thermischen Vorgeschichte der Probe durch Überschreiten der T_g
Isotherme	$T = T_g + 50 \text{ °C}$ 2 min	Probe äquilibrieren
Lineares Abkühlen	$V = -20 \text{ K/min}$ von $T_g + 50 \text{ °C}$ bis $T_g - 50 \text{ °C}$	„Einfrieren“ der Probe für Glaszustand
Isotherme	$T = T_g - 50 \text{ °C}$ 2 min	Probe äquilibrieren
Lineares Aufheizen	$V = 20 \text{ K/min}$ von $T_g - 50 \text{ °C}$ bis $T_g + 50 \text{ °C}$	Messung der T_g bei hoher Aufheizrate, um eine bessere Auflösung des geringen thermischen Effekts zu erhalten

8.4.4 Anpassung nichtlinearer Funktionen

Die Anpassung der Weibullfunktion und die zahlenmäßige Bestimmung der Funktionsparameter für die einzelnen Freisetzungsglyphen wurden mit der Software OriginPro 8G (Fa. OriginLab) durchgeführt.

Die Funktion für die Beschreibung der Freisetzungsglyphen ist wie folgt definiert:

$$Q(t) = Q_0 \cdot \left(1 - \exp \left[- \left(\frac{t}{k} \right)^d \right] \right); t > 0; k > 0; d > 0; Q_0 = 100 \quad \text{Gl. 8-2}$$

Die Definitionen und Interpretationen der Parameter der Weibullfunktion im Rahmen der vorliegenden Arbeit sind in Kapitel 5 zu finden.

Da das Programm x als Abszisse und y als Ordinate verlangt, wird in der Programmdefinition t gegen x und Q(t) gegen y ausgetauscht. Das Fitting wird iterativ solange wiederholt, bis keine weitere Änderung der Funktionsparameter folgt.

8.4.5 Bildgebende Verfahren

8.4.5.1 Pelletgrößenbestimmung mittels Bildanalyzesystem Occhio Belt

Das dynamische Bildanalyse System Occhio Belt (Fa. Occhio) dient zur Bestimmung der Pelletgrößenverteilung sowie zur Berechnung der Pelletoberfläche. Das System arbeitet mit einer CCD-Kamera, die die auf ein Förderband dispergierte Probe aufnimmt. Durch die Kombination unterschiedlicher Fördergeschwindigkeiten der Transportrinne und des Förderbands, auf das die Probe von der Rinne durch ein Fallrohr fällt, wird die Probe dispergiert und so ausgerichtet, dass der maximale Probendurchmesser zweidimensional aufgenommen wird.

5 g bis 10 g Pellets werden auf die vibrierende Transportrinne aufgebracht, anschließend dispergiert, von dem Förderband durch das Bildfeld der Kamera transportiert und registriert. Die Messung wird nach 3000 gemessenen Partikeln gestoppt und mit der Callistat Software (Fa. Occhio) ausgewertet. Als Größen-Parameter dient der *equivalent diameter* (Durchmesser eines flächengleichen Kreises) und als Form-Parameter die *inertial elongation* als Maß für die Sphärizität der Partikel.

8.4.5.2 Pelletgrößenbestimmung am Axioplan 2 Mikroskop

Mikroskop: Axioplan 2 (Carl Zeiss)

Kamera: Sony 3 CCD Color Video Camera MC-3255

Software: AxioVision 4.7 (Carl Zeiss)

Zur Bestimmung der zeit- und quellungsabhängigen Pelletgröße wird eine Probe mit 2 ml Medium versetzt und unter dem Mikroskop unter 5-facher Vergrößerung mit der CCD Kamera mit einer Belichtungszeit von 500 ms in Abständen von jeweils 15 min über 12 h aufgenommen. Die Aufnahmen werden im Dunkelfeld unter Auflicht und mit einem Polarisationsfilter aufgenommen. Der Durchmesser der Pellets wird als maximaler Innkreisdurchmesser bestimmt.

8.4.5.3 Rasterelektronische Aufnahmen

Alle Proben werden mit Leit C (Fa. Neubauer) auf den Probenträgern befestigt, im Sputter Coater mit einer dünnen Goldschicht bedampft, in das REM eingebracht und unter Vakuum untersucht. Die Querschnitte von Bruchstücken der isolierten Filme werden durch Schockgefrieren mit flüssigem Stickstoff hergestellt.

8.4.6 Bestimmung der wahren Dichte

Die wahre Dichte von Pellets und isolierten Filmen wird mit einem Heliumpyknometer (Accupyc 1330, SI Instruments) bestimmt. Messungen erfolgen bei ca. 30 % iger Füllung des Probenbehälters mit Helium als Messgas. Nullpunkt und Startwert werden vor jeder Messreihe entsprechend der Bedienungsanleitung überprüft. Die wahre Dichte ist der Quotient aus Substanzeinwaage und gemessenem wahren Volumen als Mittelwert aus drei Messungen.

8.5 Datenverarbeitung

Tabelle 8-19 *Verwendete Software und Hersteller*

<i>Software</i>	<i>Hersteller</i>
ChemStation	Agilent
Tiamo 2.0	Metrohm
ReferenceManager 11	Thomson Research Software
AxioVision 4.7	Carl Zeiss
OriginPRO 8G	OriginLab
Microsoft Office 2007	Microsoft
STARe	Mettler
SCOPUS	Elsevier
Windows XP Professional	Microsoft
CADIS Software / WinUPM	Cadis
Occhio Callistat	Occhio

9 Zusammenfassung der Arbeit

Die perorale Applikation von multipartikulären Arzneiformen mit kontrollierter Freisetzung bietet das Potenzial einer sicheren und effektiven Arzneimitteltherapie für Anwendungsgebiete mit speziellen pharmakokinetischen Anforderungen. Durch den Einsatz von Arzneiformen mit einem membrankontrollierten Freisetzungsmechanismus können die Eigenschaften solcher Arzneiformen flexibel und gezielt, sowohl auf die physikalisch-chemischen Eigenschaften des Wirkstoffs als auch auf die biopharmazeutischen Anforderungen, angepasst werden.

Im Rahmen dieser Arbeit wird dargestellt, wie die Entwicklung innovativer Arzneiformen mit membrankontrollierter Freisetzung von pH-abhängig schwerlöslichen Wirkstoffen durch die Anwendung von Screeningmethoden und semi-empirischen Vorhersagemodellen unterstützt und erleichtert werden kann. Dazu werden Untersuchungen an isolierten Überzugsmembranen eingesetzt, ein mathematisches Modell zur Beschreibung des Freisetzungsverlaufs überzogener Arzneiformen entwickelt und ein neues biorelevantes Freisetzungsmodell etabliert.

Modular aufgebaute, mehrschichtige Arzneiformen, die eine Löslichkeitsverbesserung des Wirkstoffs mit einer kontrollierten Freigabe kombinieren, stellen einen innovativen Ansatz zur Darreichung von pH-abhängig schwerlöslichen Wirkstoffen dar. Eine Möglichkeit zur Löslichkeitsverbesserung besteht in der Kombination eines Wirkstoffs mit pH-aktiven Substanzen. So kann beispielsweise durch eine zeitgesteuerte Freisetzung von Weinsäure aus dem Pelletkern die Freigabe eines pH-abhängig löslichen Wirkstoffes kontrolliert werden, der sich in einer äußeren Schicht auf der Arzneiform befindet.

Bestimmungen der Permeabilität und der mechanischen Eigenschaften von isolierten Membranen sowie Freisetzungsuntersuchungen von überzogenen Pellets zeigen, dass sich die Retardpolymere Aquacoat ECD, Eudragit NE und Eudragit RS zur Einstellung eines definierten Freisetzungsprofils von Weinsäure eignen. Mit Hilfe einer mikroskopischen Bildanalyse wird bestätigt, dass dabei der osmotische Druck im Inneren von Weinsäurepellets in Abhängigkeit der mechanischen Eigenschaften des jeweiligen Überzugstyps und der jeweiligen Rezeptur einen wechselnden Einfluss auf die Freisetzung hat.

Hierbei ermöglichen Überzüge von Eudragit RS eine zeitgesteuerte, pulsatile Freisetzung von Weinsäure mit Lag-Zeiten zwischen 0,1 und vier Stunden. Durch die Bestimmung der Permeabilität von isolierten Membranen und des Freisetzungsprofils überzogener Weinsäurepellets, konnte bestätigt werden, dass dies maßgeblich auf elektrostatischen Austauschprozessen an den QAG der Membran beruht. Das resultierende Freisetzungsprofil

kann deshalb durch eine vorherige Beladung dieser Gruppen mit Sulfat, durch unterschiedliche Anteile von TEC oder variierende Überzugslevel variabel gesteuert werden. Der Anteil des zugesetzten Weichmachers TEC beeinflusst dabei einerseits die mechanischen Eigenschaften von Eudragit RS Membranen und verändert dadurch unter Einfluss von osmotischem Druck andererseits das Freisetzungsverhalten überzogener Pellets. Es wird beobachtet, dass die Lag-Zeit bis zum Beginn der Weinsäurefreisetzung länger wird, je höher der TEC-Anteil in der Rezeptur ist. Durch Mischungen der Polymerdispersionen Eudragit RS und Eudragit NE wird die Freisetzungsrates von überzogenen Pellets gegenüber reinen Eudragit RS Überzügen bei identischen Überzugsmengen gesenkt. Übereinstimmend zeigen Permeabilitätsuntersuchungen an isolierten Membranen einen erhöhten Diffusionswiderstand dieser Membranen. Die Stabilität dieser Mischüberzüge ist jedoch hinsichtlich ihres Freisetzungsverhaltens unbefriedigend. Freisetzungsuntersuchungen der überzogenen Pellets im Rahmen einer Stabilitätsstudie mit Lagerung bei Temperaturen zwischen 40 °C und 60 °C sowie Untersuchungen der Membranpermeabilität in Abhängigkeit von der thermischen Nachbehandlung zeigen eine zunehmende Verlangsamung der Freisetzung, was vermutlich auf physikalischen Veränderungen der Membran beruht.

Zwischen dem Freisetzungsverhalten von Weinsäurepellets mit Ethylcelluloseüberzügen auf organischer bzw. wässriger Basis treten nur zu Beginn, während des Medieneinstroms ins Pelletinnere, Unterschiede auf. Die Freisetzungsgeschwindigkeit aus überzogenen Pellets wird jedoch nicht beeinflusst. Die Einbettung von Porenbildnern wie Kollicoat IR eignet sich sehr gut, um die Durchlässigkeit eines Ethylcellulose Überzuges auf wässriger Basis rezepturabhängig zu steuern. Zur Kontrolle der Freigabe von Weinsäure sind porenhaltige Überzüge jedoch nicht geeignet, da bereits sehr kleine Mengen des Porenbildners die Freisetzungsrates deutlich erhöhen.

Zur direkten Steuerung der Freisetzung von schwerlöslichen Wirkstoffen können funktionelle, porenhaltige Überzüge jedoch sehr gut angewendet werden, weil sich ihre Freisetzungsrates rezepturabhängig sehr flexibel steuern lässt. Die Ergebnisse an isolierten Filmen, hinsichtlich der Membranpermeabilität solcher Membranen mit unterschiedlichen Anteilen des Porenbildners, korrelieren mit den Freisetzungsdaten überzogener Pellets. Deshalb können durch das Screening der Membranpermeabilität für einen Stoff an isolierten Filmüberzügen wichtige Eigenschaften schnell charakterisiert und der Prozess der Formulierungsfindung unterstützt werden.

Eine Kombination der beiden Bausteine a) zeitgesteuerte Freisetzung von Weinsäure in Abhängigkeit der Wirkstoffeigenschaften und b) membrankontrollierte Freisetzung des Wirkstoffs in einer Arzneiform, ist geeignet, um pH-abhängig schwerlösliche Wirkstoffe pulsatil oder über einen langen Zeitraum hinweg freizusetzen. In klinischen Humanstudien konnte bestätigt werden, dass mit diesem Modell gute Bioverfügbarkeitswerte trotz eigentlich schlechter Löslichkeit des Wirkstoffs am Resorptionsort, erzielt werden können.

Der Freisetzungsverlauf membrankontrollierter Arzneiformen kann mathematisch mit der Weibull-Funktion beschrieben werden. Dabei wird beobachtet, dass der Weibull Exponent d für diffusionskontrolliert-freisetzende, überzogene Arzneiformen konstant den Wert 1 annimmt. Da der Funktionsparameter k_w und die experimentell an isolierten Filmüberzügen bestimmte, rezepturabhängige Permeabilität der Membran korrelieren, ermöglicht dieser semi-empirischer Ansatz mit einem Screening der Permeabilität isolierter Filme die direkte Bestimmung der Funktionsparameter der Weibull-Funktion. Für diffusionskontrolliert-freisetzende porenhaltige Membranen kann somit auf Basis der Weibull Funktion schnell eine gute Näherung des Freisetzungsverhaltens überzogener Pellets mathematisch berechnet werden, ohne dass zuvor tatsächlich Pellets hergestellt werden müssen. Dies konnte für die Überzüge aus HP-50 / Kollidon 17 und Aquacoat ECD / Kollicoat IR gezeigt werden. Andererseits ist eine direkte Vorhersage der Rezeptur für ein definiertes Freisetzungsprofil nicht möglich. Diese Rezeptur kann jedoch durch ein Screening der Permeabilität verschiedener Membranen mit Hilfe von isolierten Filmüberzügen zielgerichtet iterativ ermittelt werden. Dadurch bieten sich neue Möglichkeiten für eine Wirkstoff und Zeit sparende Entwicklung überzogener Arzneiformen.

Abschließend wird zur Abschätzung des *in vivo* Verhaltens von oralen Darreichungsformen mit pH-abhängig schwerlöslichen Wirkstoffen ein zweiphasiges Freisetzungsmodell vorgestellt. Dieses besteht aus einem wässrigen Medium mit pH-Gradient und einer n-Octanol-Phase. Durch den pH-Gradienten können biorelevante pH-Bedingungen simuliert und durch die n-Octanol Phase Sink-Bedingungen gewährleistet werden. Die Untersuchung des Freisetzungsverhaltens von jeweils vier Formulierungen unterschiedlicher Technologie mit konventionellen Freisetzungsmethoden sowie mit dem zweiphasigen Modell bestätigt im Vergleich mit humanen *in vivo* Daten eine bessere Vorhersagekraft des zweiphasigen Modells für das tatsächliche *in vivo* Verhalten. Das Modell ist weitgehend automatisiert, einfach zu bedienen und kostengünstig auf Basis konventioneller Freisetzungsapparaturen zu installieren. Damit steht bereits in frühen Phasen der Entwicklung ein biorelevantes Freisetzungsmodell zur Verfügung, das durch eine bessere Vorhersagekraft als konventionelle Freisetzungsmethoden

für das tatsächliche *in vivo* Verhalten einer Arzneiform entscheidende Hinweise für das *in vivo* Verhalten einer Formulierung liefern kann. Dies erleichtert die Auswahl von Prototypen für die klinische Entwicklung bereits in frühen Phasen der Arzneiformenentwicklung.

10 Literaturverzeichnis

1. Amidon, G. L. 2000, "Analytical solutions to mass transfer," in *Transport Processes in Pharmaceutica Systems*, G. L. Amidon, E. Topp, & P. Lee, eds., Dekker, New York, pp. 25-32.
2. Amidon, G. L., Lennernas, H., Shah, V. P., & Crison, J. R. 1995, "A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: The correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability", *Pharmaceutical Research*, vol. 12, no. 3, pp. 413-420.
3. Amighi, K. 1997, "Influence of curing conditions on the drug release rate from EudragitNESOD film coated sustained-release theophylline pellets", *S.T.P. Pharma Sciences*, vol. 7, no. 3, pp. 141-147.
4. Amighi, K. & Moes, A. 1996, "Influence of plasticizer concentration and storage conditions on the drug release rate from Eudragit RS30D film-coated sustained-release theophylline pellets", *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, vol. 42, no. 1, pp. 29-35.
5. Amighi, K. & Moes, A. J. 1995, "Evaluation of thermal and film forming properties of acrylic aqueous polymer dispersion blends: Application to the formulation of sustained-release film coated theophylline pellets", *Drug Development and Industrial Pharmacy*, vol. 21, no. 20, pp. 2355-2369.
6. Azarmi, S., Roa, W., & Löbenberg, R. 2007, "Current perspectives in dissolution testing of conventional and novel dosage forms", *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 328, no. 1 SPEC. ISS., pp. 12-21.
7. Bajdik, J., Pintye-Hódi, K., Regdon, J., Fazekas, P., Szaboü-Reüveüsz, P., & Erolês, I. 2003, "The effect of storage on the behaviour of Eudragit NE free film", *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, vol. 73, no. 2, pp. 607-613.
8. Bando, H. & McGinity, J. W. 2006, "Physicochemical properties of enteric films prepared from aqueous dispersions and organic solutions", *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 313, no. 1-2, pp. 43-48.
9. Bauer, K. H., Lehmann, D., Osterwald, H. P., & Rothgang, G. 1988, in *Überzogene Arzneiformen*, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, pp. 25-31.
10. Beckert, T. E., Lehmann, K., & Schmidt, P. C. 1996, "Compression of enteric-coated pellets to disintegrating tablets", *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 143, no. 1, pp. 13-23.
11. Beckert, T. E., Lynenskjold, E., & Petereit, H. U. 1997, "Anionic influences on the permeability of EUDRAGIT RS", *Proceedings of the Controlled Release Society* no. 24, pp. 1031-1032.

12. Beten, D. B., Gelbcke, M., Diallo, B., & Moes, A. J. 1992, "Interaction between dipyridamole and Eudragit S", *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 88, no. 1-3, pp. 31-37.
13. Bindschaedler, C., Gurny, R., & Doelker, E. 1987, "Osmotic water transport through cellulose acetate membranes produced from a latex system", *Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 76, no. 6, pp. 455-460.
14. Boczar, E. M., Dionne, B. C., Fu, Z., Kirk, A. B., Lesko, P. M., & Koller, A. D. 1993, "Spectroscopic studies of polymer interdiffusion during film formation", *Macromolecules*, vol. 26, no. 21, pp. 5772-5781.
15. Bodmeier, R. 1997, "Tableting of coated pellets", *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, vol. 43, no. 1, pp. 1-8.
16. Bodmeier, R., Guo, X., Sarabia, R. E., & Skultety, P. F. 1996, "The influence of buffer species and strength on diltiazem HCl release from beads coated with the aqueous cationic polymer dispersions, eudragit RS, RL 30D", *Pharmaceutical Research*, vol. 13, no. 1, pp. 52-56.
17. Bodmeier, R. & Paeratakul, O. 1994, "Mechanical properties of dry and wet cellulosic and acrylic films prepared from aqueous colloidal polymer dispersions used in the coating of solid dosage forms", *Pharmaceutical Research*, vol. 11, no. 6, pp. 882-888.
18. Bonacucina, G., Di Martino, P., Piombetti, M., Colombo, A., Roversi, F., & Palmieri, G. F. 2006, "Effect of plasticizers on properties of pregelatinised starch acetate (Amprac 01) free films", *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 313, no. 1-2, pp. 72-77.
19. Breitenbach, J. 2002, "Melt extrusion: from process to drug delivery technology", *European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics : official journal of Arbeitsgemeinschaft fur Pharmazeutische Verfahrenstechnik e.V*, vol. 54, no. 2, pp. 107-117.
20. Breitzkreutz, J. & Boos, J. 2007, "Paediatric and geriatric drug delivery", *Expert Opinion on Drug Delivery* no. 4, pp. 37-45.
21. Caraballo, I., Fernandez-Arevalo, M., Holgado, M. A., & Rabasco, A. M. 1993, "Percolation theory: Application to the study of the release behaviour from inert matrix systems", *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 96, no. 1-3, pp. 175-181.
22. Caruana, M., Heber, M., Brigden, G., & Raftery, E. B. 1987, "Assessment of 'once daily' verapamil for the treatment of hypertension using ambulatory, intra-arterial blood pressure recording", *European Journal of Clinical Pharmacology*, vol. 32, no. 6, pp. 549-553.
23. Charman, W. N., Porter, C. J. H., Mithani, S., & Dressman, J. B. 1997, "Physicochemical and physiological mechanisms for the effects of food on drug absorption: The role of lipids and pH", *Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 86, no. 3, pp. 269-282.

24. Chen, S., Zhu, J., Ma, F., Fang, Q., & Li, Y. 2007, "Preparation and characterization of solid dispersions of dipyridamole with a carrier "copolyvidonum Plasdone«S-630" ", *Drug Development and Industrial Pharmacy*, vol. 33, no. 8, pp. 888-899.
25. Clarke, G. M., Newton, J. M., & Short, M. B. 1995, "Comparative gastrointestinal transit of pellet systems of varying density", *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 114, no. 1, pp. 1-11.
26. Clarke, G. M., Newton, J. M., & Short, M. D. 1993, "Gastrointestinal transit of pellets of differing size and density", *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 100, no. 1-3, pp. 81-92.
27. Crowley, M. M., Zhang, F., Repka, M. A., Thumma, S., Upadhye, S. B., Battu, S. K., McGinity, J. W., & Martin, C. 2007, "Pharmaceutical applications of hot-melt extrusion: Part I", *Drug Development and Industrial Pharmacy*, vol. 33, no. 9, pp. 909-926.
28. Dashevsky, A., Wagner, K., Kolter, K., & Bodmeier, R. 2005, "Physicochemical and release properties of pellets coated with Kollicoat« SR 30 D, a new aqueous polyvinyl acetate dispersion for extended release", *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 290, no. 1-2, pp. 15-23.
29. Degussa 2007, "Innovative formulations from hot melt extrusion", *Degussa GmbH, Pharma Polymers*, vol. 2007.
30. Dokoumetzidis, A. & Macheras, P. 2006a, "A century of dissolution research: From Noyes and Whitney to the Biopharmaceutics Classification System", *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 321, no. 1-2, pp. 1-11.
31. Dokoumetzidis, A., Papadopoulou, V., & Macheras, P. 2006b, "Analysis of dissolution data using modified versions of Noyes-Whitney equation and the Weibull function", *Pharmaceutical Research*, vol. 23, no. 2, pp. 256-261.
32. Dressman, J. B., Amidon, G. L., Reppas, C., & Shah, V. P. 1998, "Dissolution testing as a prognostic tool for oral drug absorption: Immediate release dosage forms", *Pharmaceutical Research*, vol. 15, no. 1, pp. 11-22.
33. Dukiç-Ott, A., Thommes, M., Remon, J. P., Kleinebudde, P., & Vervaet, C. 2009, "Production of pellets via extrusion-spheronisation without the incorporation of microcrystalline cellulose: A critical review", *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, vol. 71, no. 1, pp. 38-46.
34. Egermann, H., Krumphuber, A., & Frank, P. 1992, "Novel approach to estimate quality of binary random powder mixtures: Samples of constant volume. III: Range of validity of equation", *Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 81, no. 8, pp. 773-776.
35. Ensslin, S., Moll, K. P., & Mäder, K. "Release profile by design using polyvinyl based polymer blends - A powerful approach", in *6th Worldmeeting PBP 2008*, Barcelona.
36. Ensslin, S., Moll, K. P., Paulus, K., & Mäder, K. 2008b, "New insight into modified release pellets - Internal structure and drug release mechanism", *Journal of Controlled Release*, vol. 128, no. 2, pp. 149-156.

37. Evans, D. F., Pye, G., Bramley, R., Clark, A. G., Dyson, T. J., & Hardcastle, J. D. 1988, "Measurement of gastrointestinal pH profiles in normal ambulant human subjects", *Gut*, vol. 29, no. 8, pp. 1035-1041.
38. Fetscher, A. & Schmidt, P. C. 1999, "Influence of water soluble and water insoluble plasticizers on the thermal and mechanical properties of methacrylate-copolymer films", *Pharmazeutische Industrie*, vol. 61, no. 1, pp. 69-73.
39. Flynn, G. L., Yalkowsky, S. H., & Roseman, T. J. 1974, "Mass transport phenomena and models: theoretical concepts", *Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 63, no. 4, pp. 479-510.
40. FMC BioPolymer 1996, "Aquacoat ECD Technical Literature", *FMC Corporation Brochure*.
41. Follonier, N. & Doelker, E. 1992, "Biopharmaceutical comparison of oral multiple-unit and single-unit sustained-release dosage forms", *S.T.P. Pharma Sciences*, vol. 2, no. 2, pp. 141-158.
42. Follonier, N., Doelker, E., & Cole, E. T. 1994, "Evaluation of hot-melt extrusion as a new technique for the production of polymer-based pellets for sustained release capsules containing high loadings of freely soluble drugs", *Drug Development and Industrial Pharmacy*, vol. 20, no. 8, pp. 1323-1339.
43. Fotaki, N., Aivaliotis, A., Butler, J., Dressman, J., Fischbach, M., Hempenstall, J., Klein, S., & Reppas, C. A comparative study of different release apparatus in generating in vitro-in vivo correlations for extended release formulations. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* . 1-7-2009a.
44. Fotaki, N., Aivaliotis, A., Butler, J., Dressman, J., Fischbach, M., Hempenstall, J., Klein, S., & Reppas, C. A comparative study of different release apparatus in generating in vitro-in vivo correlations for extended release formulations. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* . 1-7-2009.
45. Fotaki, N., Aivaliotis, A., Butler, J., Dressman, J., Fischbach, M., Hempenstall, J., Klein, S., & Reppas, C. 2009b, "A comparative study of different release apparatus in generating in vitro-in vivo correlations for extended release formulations", *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, vol. 73, no. 1, pp. 115-120.
46. Freichel, O. L. 2002, *Hydrokolloidretardarzneiformen mit endbeschleunigter Freisetzung*, Dissertation , Heinrich- Heine- Universität Düsseldorf.
47. Frohoff-Hülsmann, M. A., Lippold, B. C., & McGinity, J. W. 1999, "Aqueous ethyl cellulose dispersion containing plasticizers of different water solubility and hydroxypropyl methyl-cellulose as coating material for diffusion pellets II: Properties of sprayed films", *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, vol. 48, no. 1, pp. 67-75.
48. Frohoff-Hülsmann, M. A., Schmitz, A., & Lippold, B. C. 1998, "Aqueous ethyl cellulose dispersions containing plasticizers of different water solubility and hydroxypropyl methylcellulose as coating material for diffusion pellets. I. Drug release rates from coated pellets", *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 177, no. 1, pp. 69-82.

-
49. Galia, E., Nicolaidis, E., Hörter, D., Löbenberg, R., Reppas, C., & Dressman, J. B. 1998, "Evaluation of various dissolution media for predicting In vivo performance of class I and II drugs", *Pharmaceutical Research*, vol. 15, no. 5, pp. 698-705.
 50. Ghebre-Sellasie, I. 1989, in *Pharmaceutical Pelletization Technology*, 37 edn, I. Ghebre-Sellasie, ed., Marcel Dekker, New York, pp. 1-14.
 51. Ghebre-Sellasie, I. 2003, in *Pharmaceutical Extrusion Technology*, I. Ghebre-Sellasie, ed., Marcel Dekker, New York, pp. 1-18.
 52. Gibaldi, M. & Feldman, S. 1967, "Establishment of sink conditions in dissolution rate determinations. Theoretical considerations and application to nondisintegrating dosage forms", *Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 56, no. 10, pp. 1238-1242.
 53. Glaeske, G and Jahnsen.K.: GEK-Arzneimittelreport 2009, Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse, 2009; www.gek.de/x-medien/dateien/.../GEK-Arzneimittel-Report-2009.pdf; accessed: 17-4-2010
 54. Gottwald, W. 2000, "Kalibrierungsstrategien," in *Statistik für Anwender*, U. Gruber & W. Klein, eds., Wiley-VCH, Weinheim, pp. 90-125.
 55. Gruber, P., Brickl, R., Schepky, G., & Bozler, G. 1982, *Oral forms of dipyridamole*, EP0068191, (Patent).
 56. Gruetzmann, R. & Wagner, K. G. 2005, "Quantification of the leaching of triethyl citrate/polysorbate 80 mixtures from Eudragit« RS films by differential scanning calorimetry", *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, vol. 60, no. 1, pp. 159-162.
 57. Grundy, J. S., Anderson, K. E., Rogers, J. A., & Foster, R. T. 1997a, "Studies on dissolution testing of the nifedipine gastrointestinal therapeutic system. I. Description of a two-phase in vitro dissolution test", *Journal of Controlled Release*, vol. 48, no. 1, pp. 1-8.
 58. Grundy, J. S., Anderson, K. E., Rogers, J. A., & Foster, R. T. 1997b, "Studies on dissolution testing of the nifedipine gastrointestinal therapeutic system. II. Improved in vitro-in vivo correlation using a two- phase dissolution test", *Journal of Controlled Release*, vol. 48, no. 1, pp. 9-17.
 59. Grützmann, R. 2005, *Zum Mechanismus der Anionenwirkung auf die Permeabilität kationischer Polymethacrylatüberzüge*, Dissertation , Eberhard- Karls- Universität Tübingen.
 60. Gunder, W., Lippold, B. H., & Lippold, B. C. 1995, "Release of drugs from ethyl cellulose microcapsules (diffusion pellets) with pore formers and pore fusion", *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 3, no. 4, pp. 203-214.
 61. Guthmann, C., Lipp, R., Wagner, T., & Kranz, H. 2007, "Development of a novel osmotically driven drug delivery system for weakly basic drugs", *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, vol. 69, no. 2, pp. 667-674.

62. Gutierrez-Rocca, J. C. & McGinity, J. W. 1993, "Influence of aging on the physical-mechanical properties of acrylic resin films cast from aqueous dispersions and organic solutions", *Drug Development and Industrial Pharmacy*, vol. 19, no. 3, pp. 315-332.
63. Heigoldt, U., Sommer, F., Daniels, R., & Wagner, K. G. 2010, "Predicting in vivo absorption behavior of oral modified release dosage forms containing pH-dependent poorly soluble drugs using a novel pH-adjusted biphasic in vitro dissolution test", *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, vol. 76, no. 1, pp. 105-111.
64. Higuchi, T. 1961, "Rate of release of medicaments from ointment bases containing drugs in suspension", *Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 50, no. 10, pp. 874-875.
65. Higuchi, T. 1963, "Mechanism of sustained-action medication. Theoretical analysis of rate of release of solid drugs dispersed in solid matrices", *Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 52, no. 12, pp. 1145-1149.
66. Hjærtstam, J. & Hjertberg, T. 1998, "Swelling of pellets coated with a composite film containing ethyl cellulose and hydroxypropyl methylcellulose", *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 161, no. 1, pp. 23-28.
67. Hörter, D. & Dressman, J. B. 2001, "Influence of physicochemical properties on dissolution of drugs in the gastrointestinal tract", *Advanced Drug Delivery Reviews*, vol. 46, no. 1-3, pp. 75-87.
68. Jantratid, E., De Maio, V., Ronda, E., Mattavelli, V., Vertzoni, M., & Dressman, J. B. 2009, "Application of biorelevant dissolution tests to the prediction of in vivo performance of diclofenac sodium from an oral modified-release pellet dosage form", *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 37, no. 3-4, pp. 434-441.
69. Jantratid, E., Janssen, N., Reppas, C., & Dressman, J. B. 2008, "Dissolution media simulating conditions in the proximal human gastrointestinal tract: An update", *Pharmaceutical Research*, vol. 25, no. 7, pp. 1663-1676.
70. Jorgensen, E. D. & Bhagwat, D. 1998, "Development of dissolution tests for oral extended-release products", *Pharmaceutical Science and Technology Today*, vol. 1, no. 3, pp. 128-135.
71. Kalantzi, L., Goumas, K., Kalioras, V., Abrahamsson, B., Dressman, J. B., & Reppas, C. 2006, "Characterization of the human upper gastrointestinal contents under conditions simulating bioavailability/bioequivalence studies", *Pharmaceutical Research*, vol. 23, no. 1, pp. 165-176.
72. Karalis, V., Macheras, P., Van Peer, A., & Shah, V. P. 2008, "Bioavailability and bioequivalence: Focus on physiological factors and variability", *Pharmaceutical Research*, vol. 25, no. 8, pp. 1956-1962.
73. Kasim, N. A., Whitehouse, M., Ramachandran, C., Bermejo, M., Lennernas, H., Hussain, A. S., Junginger, H. E., Stavchansky, S. A., Midha, K. K., Shah, V. P., & Amidon, G. L. 2004, "Molecular properties of WHO essential drugs and provisional biopharmaceutical classification", *Mol Pharm*, vol. 1, no. 1, pp. 85-96.
74. Khan, M. Z. I., Prebeg, Z., & Kurjakovic, N. 1999, "A pH-dependent colon targeted oral drug delivery system using methacrylic acid copolymers. I. Manipulation of drug

- release using Eudragit« L100-55 and Eudragit« S100 combinations", *Journal of Controlled Release*, vol. 58, no. 2, pp. 215-222.
75. Kim, T. W., Sah, H., & Lee, B. J. 2007, "Characterization of dual layered pellets for sustained release of poorly water-soluble drug", *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, vol. 55, no. 7, pp. 975-979.
76. Klein, S., Rudolph, M. W., Skalsky, B., Petereit, H. U., & Dressman, J. B. 2008, "Use of the BioDis to generate a physiologically relevant IVIVC", *Journal of Controlled Release*, vol. 130, no. 3, pp. 216-219.
77. Kolter, K. & Ruchatz, F. 1999, "Kollicoat« SR 30 D - A new sustained release excipient", *Proceedings of the Controlled Release Society* no. 26, pp. 867-868.
78. Körber, M., Hoffart, V., Walther, M., MacRae, R. J., & Bodmeier, R. 2010, "Effect of unconventional curing conditions and storage on pellets coated with Aquacoat ECD", *Drug Development and Industrial Pharmacy*, vol. 36, no. 2, pp. 190-199.
79. Kosmidis, K., Argyrakis, P., & Macheras, P. 2003a, "A reappraisal of drug release laws using Monte Carlo simulations: The prevalence of the Weibull function", *Pharmaceutical Research*, vol. 20, no. 7, pp. 988-995.
80. Kosmidis, K., Argyrakis, P., & Macheras, P. 2003b, "Fractal kinetics in drug release from finite fractal matrices", *Journal of Chemical Physics*, vol. 119, no. 12, pp. 6373-6377.
81. Kostewicz, E. S., Brauns, U., Becker, R., & Dressman, J. B. 2002, "Forecasting the oral absorption behavior of poorly soluble weak bases using solubility and dissolution studies in biorelevant media", *Pharmaceutical Research*, vol. 19, no. 3, pp. 345-349.
82. Kranz, H., Le Brun, V., & Wagner, T. 2005, "Development of a multi particulate extended release formulation for ZK 811 752, a weakly basic drug", *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 299, no. 1-2, pp. 84-91.
83. Kucera, S., Shah, N. H., Malick, A. W., Infeld, M. H., & McGinity, J. W. Influence of an Acrylic Polymer Blend on the Physical Stability of Film-Coated Theophylline Pellets. AAPS PharmSciTech . 2009.
84. Kucera, S., Tessmann, C., Shah, N., Malick, A., Infeld, M., & McGinity, J. "The influence of Ethylcellulose polymers on the physical stability of theophylline pellets coated with EUDRAGIT(R) NE 30D".
85. Kucera, S. A., McGinity, J. W., Zheng, W., Shah, N. H., Malick, A. W., & Infeld, M. H. 2007, "Use of proteins to minimize the physical aging of EUDRAGIT« sustained release films", *Drug Development and Industrial Pharmacy*, vol. 33, no. 7, pp. 717-726.
86. Kucera, S. A., Stimpel, D., Shah, N. H., Malick, A. W., Infeld, M. H., & McGinity, J. W. 2008b, "Influence of fumed silicon dioxide on the stabilization of Eudragit« RS/RL 30 D film-coated theophylline pellets", *Pharmaceutical Development and Technology*, vol. 13, no. 3, pp. 245-253.
87. Langenbucher, F. 1972, "Linearization of dissolution rate curves by the Weibull distribution", *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, vol. 24, no. 12, pp. 979-981.

88. Langer, R. & Peppas, N. 1983, "Chemical and physical structure of polymers as carriers for controlled release of bioactive agents: a review", *Journal of Macromolecular Science - Reviews in Macromolecular Chemistry and Physics*, vol. C23, no. 1, pp. 61-126.
89. Lecomte, F., Siepmann, J., Walther, M., MacRae, R. J., & Bodmeier, R. 2004a, "Polymer blends used for the aqueous coating of solid dosage forms: Importance of the type of plasticizer", *Journal of Controlled Release*, vol. 99, no. 1, pp. 1-13.
90. Lecomte, F., Siepmann, J., Walther, M., MacRae, R. J., & Bodmeier, R. 2004b, "Polymer blends used for the coating of multiparticulates: Comparison of aqueous and organic coating techniques", *Pharmaceutical Research*, vol. 21, no. 5, pp. 882-890.
91. Lecomte, F., Siepmann, J., Walther, M., MacRae, R. J., & Bodmeier, R. 2005, "pH-sensitive polymer blends used as coating materials to control drug release from spherical beads: Importance of the type of core", *Biomacromolecules*, vol. 6, no. 4, pp. 2074-2083.
92. Lecomte, F., Siepmann, J., Walther, M., MacRae, R. J., & Bodmeier, R. 2008, "Blends of enteric and GIT-insoluble polymers used for film coating: physicochemical characterization and drug release patterns", *Journal of Controlled Release*, vol. 89, no. 3, pp. 457-471.
93. Lehmann, K. 1989, "Chemistry and application properties of polymethacrylate coating systems," in *Drugs and the pharmaceutical science Vol.36 - Aqueous polymeric coatings for pharmaceutical dosage forms*, J. W. McGinity, ed., Verlag Marcel Dekker, New York, pp. 153-245.
94. Leopold, C. S. 1999, "Coated dosage forms for colon-specific drug delivery", *Pharmaceutical Science and Technology Today*, vol. 2, no. 5, pp. 197-204.
95. Lindenberg, M., Kopp, S., & Dressman, J. B. 2004, "Classification of orally administered drugs on the World Health Organization Model list of Essential Medicines according to the biopharmaceutics classification system", *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, vol. 58, no. 2, pp. 265-278.
96. Lipinski, C. A. 2000, "Drug-like properties and the causes of poor solubility and poor permeability", *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*, vol. 44, no. 1, pp. 235-249.
97. Lippold, B. C. 1999a, "Concepts of pharmaceutics to control drug delivery using peroral application", *Medizinische Klinik*, vol. 94, no. SUPPL. 1, pp. 4-6.
98. Lippold, B. C., Gunder, W., & Lippold, B. H. 1999b, "Drug release from diffusion pellets coated with the aqueous ethyl cellulose dispersion aquacoat« ECD-30 and 20% dibutyl sebacate as plasticizer: Partition mechanism and pore diffusion", *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, vol. 47, no. 1, pp. 27-32.
99. Lippold, B. C., Lippold, B. H., & Lichey, J. F. 1985, "Arzneistofftransport durch lipophile Polymermembranen. 3.Mitt.: Beziehungen zwischen der Diffusionsgeschwindigkeit von Arzneistoffen durch Membranen und deren Eigenschaften", *Pharmazeutische Industrie*, vol. 47, pp. 1195-1201.

-
100. Lippold, B. C., Lippold, B. H., Sutter, B. K., & Gunder, W. 1990, "Properties of aqueous, plasticizer-containing ethyl cellulose dispersions and prepared films in respect to the production of oral extended release formulations", *Drug Development and Industrial Pharmacy*, vol. 16, no. 11, pp. 1725-1747.
 101. Lippold, B. C. & Pagés, R. M. 2001a, "Control and stability of drug release from diffusion pellets coated with the aqueous quaternary polymethacrylate dispersion Eudragit« RS 30 D", *Pharmazie*, vol. 56, no. 6, pp. 477-483.
 102. Lippold, B. C. & Pagés, R. M. 2001b, "Film formation, reproducibility of production and curing with respect to release stability of functional coatings from aqueous polymer dispersions", *Pharmazie*, vol. 56, no. 1, pp. 5-17.
 103. Lippold, B. H., Sutter, B. K., & Lippold, B. C. 1989, "Parameters controlling drug release from pellets coated with aqueous ethyl cellulose dispersion", *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 54, no. 1, pp. 15-25.
 104. Mäder, K. 2009, "Retardarzneiformen-physiologische Hürden und galenische Strategien," in *Innovative Arzneiformen*, K. Mäder & U. Weidenauer, eds., Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, pp. 99-118.
 105. Martin, A. N. 2002, in *Physikalische Pharmazie*, 4 edn, vol. 4 H. Leuenberger, ed., Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, p. 494f.
 106. Marvola, M., Heinämäki, J., Westermarck, E., & Happonen, I. 1986, "The fate of single-unit enteric-coated drug products in the stomach of the dog", *Acta Pharmaceutica Fennica*, vol. 95, no. 2, pp. 59-70.
 107. Maus, M. 2007, *Computer unterstützte Arzneiformenentwicklung am Beispiel schmelzextrudierter Matrix-Retardpellets auf Basis eines kationischen Polymethacrylats*, Dissertation, Eberhard-Karls Universität Tübingen.
 108. McConnell, E. L., Fadda, H. M., & Basit, A. W. 2008, "Gut instincts: Explorations in intestinal physiology and drug delivery", *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 364, no. 2, pp. 213-226.
 109. Meyer, J. H., Elashoff, J., Porter-Fink, V., Dressman, J., & Amidon, G. L. 1988, "Human postprandial gastric emptying of 1-3-millimeter spheres", *Gastroenterology*, vol. 94, no. 6, pp. 1315-1325.
 110. Murphy, K. G. & Bloom, S. R. 2006, "Gut hormones and the regulation of energy homeostasis", *Nature*, vol. 444, no. 7121, pp. 854-859.
 111. Muschert, S., Siepmann, F., Leclercq, B., Carlin, B., & Siepmann, J. "Importance of the curing conditions for ethylcellulose-PVA-PEG-graft-copolymer coatings", in *6th Worldmeeting PBP 2008*, Barcelona.
 112. Muschert, S., Siepmann, F., Leclercq, B., Carlin, B., & Siepmann, J. 2009a, "Drug release mechanisms from ethylcellulose: PVA-PEG graft copolymer-coated pellets", *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, vol. 72, no. 1, pp. 130-137.

113. Muschert, S., Siepmann, F., Leclercq, B., Carlin, B., & Siepmann, J. 2009b, "Prediction of drug release from ethylcellulose coated pellets", *Journal of Controlled Release*, vol. 135, no. 1, pp. 71-79.
114. Narisawa, S., Nagata, M., Danyoshi, C., Yoshino, H., Murata, K., Hirakawa, Y., & Noda, K. 1994, "An organic acid-induced sigmoidal release system for oral controlled-release preparations", *Pharmaceutical Research*, vol. 11, no. 1, pp. 111-116.
115. Narisawa, S., Nagata, M., Hirakawa, Y., Kobayashi, M., & Yoshino, H. 1996, "An organic acid-induced sigmoidal release system for oral controlled-release preparations. 2. Permeability enhancement of eudragit RS coating led by the physicochemical interactions with organic acid", *Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 85, no. 2, pp. 184-188.
116. Nicolaidis, E., Galia, E., Efthymiopoulos, C., Dressman, J. B., & Reppas, C. 1999, "Forecasting the in vivo performance of four low solubility drugs from their in vitro dissolution data", *Pharmaceutical Research*, vol. 16, no. 12, pp. 1876-1882.
117. Nicolaidis, E., Symillides, M., Dressman, J. B., & Reppas, C. 2001, "Biorelevant dissolution testing to predict the plasma profile of lipophilic drugs after oral administration", *Pharmaceutical Research*, vol. 18, no. 3, pp. 380-388.
118. Nopper, T. 2004, *Beeinflussung des Freisetzungsvhaltens aus Eudragit RS 30D-Polymer-Membranen durch Anionen und Arzneistoffe*, Dissertation, Eberhard-Karls-Universität Tübingen.
119. Noyes, A. A. & Whitney, W. R. 1897, "The rate of solution of solid substances in their own solutions", *Journal of the American Chemical Society*, vol. 19, no. 12, pp. 930-934.
120. Obara, S. & McGinity, J. W. 1994, "Properties of free films prepared from aqueous polymers by a spraying technique", *Pharmaceutical Research*, vol. 11, no. 11, pp. 1562-1567.
121. Okarter, T. U. & Singla, K. 2000, "The effects of plasticizers on the release of metoprolol tartrate from granules coated with a polymethacrylate film", *Drug Development and Industrial Pharmacy*, vol. 26, no. 3, pp. 323-329.
122. Palmer, D., Vuong, H., Levina, M., & Rajabi-Siahboomi, A. R. "The influence of hydrophilic pore formers on dipyridamol release from aqueous ethylcellulose film-coated pellets", in *6th Worldmeeting PBP 2008*, Barcelona.
123. Patterson, J. E., James, M. B., Forster, A. H., Lancaster, R. W., Butler, J. M., & Rades, T. 2006, "Preparation of glass solutions of three poorly water soluble drugs by spray drying, melt extrusion and ball milling", *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 336, no. 1, pp. 22-34.
124. Peppas, N. A. 1985a, "Analysis of Fickian and non-Fickian drug release from polymers", *Pharmaceutica Acta Helveticae*, vol. 60, no. 4, pp. 110-111.
125. Peppas, N. A. & Ségot-Chicq, S. 1985b, "Les dispositifs à libération contrôlée pour la délivrance des principes actifs médicamenteux II. Aspects fondamentaux de la diffusion des principes actifs dans les polymères", *S.T.P. Pharma Sciences*, vol. 1, pp. 121-127.

-
126. Petereit, H. U. & Weisbrod, W. 1999, "Formulation and process considerations affecting the stability of solid dosage forms formulated with methacrylate copolymers", *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, vol. 47, no. 1, pp. 15-25.
127. Ploen, J., Andersch, J., Heschel, M., & Leopold, C. S. 2009, "Citric acid as a pH-modifying additive in an extended release pellet formulation containing a weakly basic drug", *Drug Development and Industrial Pharmacy*, vol. 35, no. 10, pp. 1210-1218.
128. Porter, S. C. & Ridgway, K. 1982, "The permeability of enteric coatings and the dissolution rates of coated tablets", *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, vol. 34, no. 1, pp. 5-8.
129. Qureshi, S. A., Caille, G., Brien, R., Piccirilli, G., Yu, V., & McGilveray, I. J. 1994, "Application of flow-through dissolution method for the evaluation of oral formulations of nifedipine", *Drug Development and Industrial Pharmacy*, vol. 20, no. 11, pp. 1869-1882.
130. Ravishankar, H., Patil, P., Samel, A., Petereit, H. U., Lizio, R., & Iyer-Chavan, J. 2005, "Modulated release metoprolol succinate formulation based on ionic interactions: In vivo proof of concept", *Journal of Controlled Release*, vol. 111, no. 1-2, pp. 65-72.
131. Repka, M. A., Battu, S. K., Upadhye, S. B., Thumma, S., Crowley, M. M., Zhang, F., Martin, C., & McGinity, J. W. 2007, "Pharmaceutical applications of hot-melt extrusion: Part II", *Drug Development and Industrial Pharmacy*, vol. 33, no. 10, pp. 1043-1057.
132. Riis, T., Bauer-Brandl, A., Wagner, T., & Kranz, H. 2007, "pH-independent drug release of an extremely poorly soluble weakly acidic drug from multiparticulate extended release formulations", *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, vol. 65, no. 1, pp. 78-84.
133. Ritger, P. L. & Peppas, N. A. 1987a, "A simple equation for description of solute release I. Fickian and non-Fickian release from non-swellable devices in the form of slabs, spheres, cylinders or discs", *Journal of Controlled Release*, vol. 5, no. 1, pp. 23-36.
134. Ritger, P. L. & Peppas, N. A. 1987b, "A simple equation for description of solute release II. Fickian and anomalous release from swellable devices", *Journal of Controlled Release*, vol. 5, no. 1, pp. 37-42.
135. Robinson, J. & Lee, V. L. 1987, "Dosing considerations and bioavailability assessment," in *Controlled drug delivery*, Second edn, Marcel Dekker, New York, pp. 253-292.
136. Rohrs, B. R., Burch-Clark, D. L., Witt, M. J., & Stelzer, D. J. 1995, "USP dissolution apparatus 3 (reciprocating cylinder): Instrument parameter effects on drug release from sustained release formulations", *Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 84, no. 8, pp. 922-926.
137. Rosenberg, J., Degenhardt, M., Maegerlein, M., Fastnacht, K., Berndl, G., & Breitenbach, J. 2003, "Melt extrusion: Assessing the potential of poorly soluble drugs to form glass solutions", *PMSE Preprints*, vol. 89, p. 188.

-
138. Russell, T. L., Berardi, R. R., Barnett, J. L., Dermentzoglou, L. C., Jarvenpaa, K. M., Schmaltz, S. P., & Dressman, J. B. 1993, "Upper gastrointestinal pH in seventy-nine healthy, elderly North American men and women", *Pharmaceutical Research*, vol. 10, no. 2, pp. 187-196.
139. Scheidel, B., Blume, H., Walter, K., Stanislaus, F., & Babej-Dolle, R. M. 1994, "Bioavailability study of enteric coated diclofenac formulations. 2nd Communication: Bioavailability study following single-dose administration of a multiple-unit formulation and a single-unit formulation comparing fasted and non-fasted conditions", *Arzneimittel-Forschung/Drug Research*, vol. 44, no. 4, pp. 544-550.
140. Scheuplein, R. J. 1968, "On the application of rate theory to complex multibarrier flow co-ordinates: membrane permeability", *Journal of Theoretical Biology*, vol. 18, no. 1, pp. 72-89.
141. Schiller, C., Fröhlich, C. P., Giessmann, T., Siegmund, W., Mönnikes, H., Hosten, N., & Weitschies, W. 2005, "Intestinal fluid volumes and transit of dosage forms as assessed by magnetic resonance imaging", *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, vol. 22, no. 10, pp. 971-979.
142. Schultz, P. & Kleinebudde, P. 1997a, "A new multiparticulate delayed release system. Part I: Dissolution properties and release mechanism", *Journal of Controlled Release*, vol. 47, no. 2, pp. 181-189.
143. Schultz, P., Tho, I., & Kleinebudde, P. 1997b, "A new multiparticulate delayed release system. Part II: Coating formulation and properties of free films", *Journal of Controlled Release*, vol. 47, no. 2, pp. 191-199.
144. Siepe, S., Herrmann, W., Borchert, H. H., Lueckel, B., Kramer, A., Ries, A., & Gurny, R. 2006, "Microenvironmental pH and microviscosity inside pH-controlled matrix tablets: An EPR imaging study", *Journal of Controlled Release*, vol. 112, no. 1, pp. 72-78.
145. Siepmann, F., Hoffmann, A., Leclercq, B., Carlin, B., & Siepmann, J. 2007, "How to adjust desired drug release patterns from ethylcellulose-coated dosage forms", *Journal of Controlled Release*, vol. 119, no. 2, pp. 182-189.
146. Siepmann, F., Muschert, S., Leclercq, B., Carlin, B., & Siepmann, J. 2008a, "How to improve the storage stability of aqueous polymeric film coatings", *Journal of Controlled Release*, vol. 126, no. 1, pp. 26-33.
147. Siepmann, F., Siepmann, J., Walther, M., MacRae, R. J., & Bodmeier, R. 2005, "Blends of aqueous polymer dispersions used for pellet coating: Importance of the particle size", *Journal of Controlled Release*, vol. 105, no. 3, pp. 226-239.
148. Siepmann, F., Siepmann, J., Walther, M., MacRae, R. J., & Bodmeier, R. 2008b, "Polymer blends for controlled release coatings", *Journal of Controlled Release*, vol. 125, no. 1, pp. 1-15.
149. Siepmann, J., Kranz, H., Peppas, N. A., & Bodmeier, R. 2000, "Calculation of the required size and shape of hydroxypropyl methylcellulose matrices to achieve desired drug release profiles", *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 201, no. 2, pp. 151-164.

-
150. Siepman, J., Lecomte, F., & Bodmeier, R. 1999, "Diffusion-controlled drug delivery systems: Calculation of the required composition to achieve desired release profiles", *Journal of Controlled Release*, vol. 60, no. 2-3, pp. 379-389.
151. Siepman, J. & Peppas, N. A. 2001, "Modeling of drug release from delivery systems based on hydroxypropyl methylcellulose (HPMC)", *Advanced Drug Delivery Reviews*, vol. 48, no. 2-3, pp. 139-157.
152. Siepman, J. & Siepman, F. 2008c, "Mathematical modeling of drug delivery", *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 364, no. 2, pp. 328-343.
153. Siewert, M., Dressman, J., Brown, C. K., Shah, V. P., Aiache, J. M., Aoyagi, N., Bashaw, D., Brown, W., Burgess, D., Crison, J., DeLuca, P., Djerki, R., Foster, T., Gjellan, K., Gray, V., Hussain, A., Ingallinera, T., Klancke, J., Kraemer, J., Kristensen, H., Kumi, K., Leuner, C., Limberg, J., Loos, P., Margulis, L., Marroum, P., Moeller, H., Mueller, B., Mueller-Zsigmondy, M., Okafo, N., Ouderkirk, L., Parsi, S., Qureshi, S., Robinson, J., Uppoor, R., & Williams, R. 2003, "FIP/AAPS Guidelines to dissolution/in vitro release testing of novel/special dosage forms", *AAPS PharmSciTech*, vol. 4, no. 1.
154. Smith, R. N., Hansch, C., & Ames, M. M. 1975, "Selection of a reference partitioning system for drug design work", *Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 64, no. 4, pp. 599-606.
155. Spitael, J. & Kinget, R. 1977, "Preparation and evaluation of free films: influence of method of preparation and solvent composition upon the permeability", *Pharmaceutica Acta Helveticae*, vol. 52, no. 3, pp. 47-50.
156. Strübing, S., Metz, H., & Mäder, K. 2007, "Mechanistic analysis of drug release from tablets with membrane controlled drug delivery", *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, vol. 66, no. 1, pp. 113-119.
157. Strübing, S., Metz, H., & Mäder, K. "A deeper insight into the mechanism of drug release from Kollicoat(R) SR/IR coated tablets", in *6th Worldmeeting PBP 2008*, Barcelona.
158. Struik 1978, "Scope of the work," in *Physical aging in amorphous polymers and other materials*, Struik LCE, ed., Elsevier, New York, pp. 1-15.
159. Sutter, B., Lippold, B. H., & Lippold, B. C. 1988, "Polymer films as diffusion barriers for oral controlled release preparations with special reference to aqueous dispersions", *Acta Pharmaceutica Technologica*, vol. 34, no. 4, pp. 179-188.
160. Takagi, T., Ramachandran, C., Bermejo, M., Yamashita, S., Yu, L. X., & Amidon, G. L. 2006, "A provisional biopharmaceutical classification of the top 200 oral drug products in the United States, Great Britain, Spain, and Japan", *Molecular Pharmaceutics*, vol. 3, no. 6, pp. 631-643.
161. Tang, E. S. K., Chan, L. W., & Heng, P. W. S. 2005, "Coating of multiparticulates for sustained release", *American Journal of Drug Delivery*, vol. 3, no. 1, pp. 17-28.

-
162. Thoma, K. & Bechtold, K. 1999, "Influence of aqueous coatings on the stability of enteric coated pellets and tablets", *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, vol. 47, no. 1, pp. 39-50.
163. Thoma, K. & Ziegler, I. 1998, "The pH-independent release of fenoldopam from pellets with insoluble film coats", *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, vol. 46, no. 1, pp. 105-113.
164. Tong, C., Lozano, R., Mao, Y., Mirza, T., Ldbenberg, R., Nickerson, B., Gray, V., & Wang, Q. 2009, "The value of in Vitro dissolution in drug development: A position paper from the AAPS in Vitro release and dissolution focus group", *Pharmaceutical Technology*, vol. 33, no. 4, pp. 52-64.
165. Wagner, K. G. & Gruetzmann, R. 2005a, "Anion-induced water flux as drug release mechanism through cationic Eudragit RS 30D film coatings", *The AAPS journal [electronic resource]*, vol. 7, no. 3, pp. 668-677.
166. Wagner, K. G., Krumme, M., Beckert, T. E., & Schmidt, P. C. 2000, "Development of disintegrating multiple-unit tablets on a high-speed rotary tablet press", *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, vol. 50, no. 2, pp. 285-291.
167. Wagner, K. G., Maus, M., Kornherr, A., & Zifferer, G. 2005b, "Glass transition temperature of a cationic polymethacrylate dependent on the plasticizer content - Simulation vs. experiment", *Chemical Physics Letters*, vol. 406, no. 1-3, pp. 90-94.
168. Wagner, K. G. & McGinity, J. W. 2002, "Influence of chloride ion exchange on the permeability and drug release of Eudragit RS 30 D films", *Journal of Controlled Release*, vol. 82, no. 2-3, pp. 385-397.
169. Wagner, K. G., Sommer, F., Pearnchob, N., & Friedl, T. 2008, *Controlled release system and method for manufacturing the same*, EP2056797, (Patent).
170. Weibull, W. 1951, "A statistical distribution of wide applicability", *J. Appl. Mechan.*, vol. 18, pp. 293-297.
171. Weitschies, W., Blume, H., & Mönnikes, H. 2010, "Magnetic Marker Monitoring: High resolution real-time tracking of oral solid dosage forms in the gastrointestinal tract", *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, vol. 74, no. 1, pp. 93-101.
172. Weitschies, W., Kötz, R., Cordini, D., & Trahms, L. 1997, "High-resolution monitoring of the gastrointestinal transit of a magnetically marked capsule", *Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 86, no. 11, pp. 1218-1222.
173. Weitschies, W., Wedemeyer, R. S., Kosch, O., Fach, K., Nagel, S., Söderlind, E., Trahms, L., Abrahamsson, B., & Mönnikes, H. 2005, "Impact of the intragastric location of extended release tablets on food interactions", *Journal of Controlled Release*, vol. 108, no. 2-3, pp. 375-385.
174. Wesseling, M. & Bodmeier, R. 1999a, "Drug release from beads coated with an aqueous colloidal ethylcellulose dispersion, Aquacoat-«, or an organic ethylcellulose solution", *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, vol. 47, no. 1, pp. 33-38.

-
175. Wesseling, M., Kuppler, F., & Bodmeier, R. 1999b, "Tackiness of acrylic and cellulosic polymer films used in the coating of solid dosage forms", *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, vol. 47, no. 1, pp. 73-78.
176. Willmann, S., Edginton, A. N., & Dressman, J. B. 2007, "Development and validation of a physiology-based model for the prediction of oral absorption in monkeys", *Pharmaceutical Research*, vol. 24, no. 7, pp. 1275-1282.
177. Yang, Q. W., Flament, M. P., Siepmann, F., Busignies, V., Leclerc, B., Herry, C., Tchoreloff, P., & Siepmann, J. 2010, "Curing of aqueous polymeric film coatings: Importance of the coating level and type of plasticizer", *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, vol. 74, no. 2, pp. 362-370.
178. Ye, Z., Rombout, P., Remon, J. P., Vervaet, C., & Van den Mooter, G. 2007, "Correlation between the permeability of metoprolol tartrate through plasticized isolated ethylcellulose/hydroxypropyl methylcellulose films and drug release from reservoir pellets", *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, vol. 67, no. 2, pp. 485-490.
179. Zeitler, J. A., Shen, Y., Baker, C., Taday, P. F., Pepper, M., & Rades, T. 2007, "Analysis of coating structures and interfaces in solid oral dosage forms by three dimensional terahertz pulsed imaging", *Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 96, no. 2, pp. 330-340.
180. Zhang, X., Wang, Y., Wang, J., Wang, Y., & Li, S. 2007, "Effect of pore former on the properties of casted film prepared from blends of Eudragit® NE 30 D and Eudragit® L 30 D-55", *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, vol. 55, no. 8, pp. 1261-1263.

Anhang

1. Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer waren die Damen und Herren:

Prof. Dr. Eric Beitz	Pharmazeutische Chemie
Dr. Christian Beyer	Pharmazeutische Chemie
Prof. Dr. Rolf Daniels	Pharmazeutische Technologie
Prof. Dr. Gerd Döring	Mikrobiologie
Prof. Dr. Gisela Drews	Pharmakologie und Toxikologie
PD Dr. Martina Düfer	Pharmakologie und Toxikologie
Prof Dr. Günther Gauglitz	Physikalische Chemie
PD Dr. Berthold Gust	Pharmazeutische Biologie
Prof. Dr. Lutz Heide	Pharmazeutische Biologie
Prof. Dr. Karl-Arthur Kovar	Pharmazeutische Chemie
Prof. Dr. Peter Krippeit-Drews	Pharmakologie und Toxikologie
Prof. Dr. Stefan A. Laufer	Pharmazeutische Chemie
Prof. Dr. Shuming Li	Pharmazeutische Biologie
PD Dr. Stefan Linder	Pharmazeutische Chemie
Dr. Hans-Peter Lipp	Klinische Pharmazie
PD Dr. Nicolas Lembert	Pharmakologie und Toxikologie
Prof. Dr. Peter Ruth	Pharmakologie und Toxikologie Klinische Pharmazie
Prof. Dr. Peter C. Schmidt	Pharmazeutische Technologie
Prof. Dr. Joachim E. Schultz	Pharmazeutische Chemie
Prof. Dr. Katja Taxis	Pharmazeutische Biologie
Prof. Dr. Martin A. Wahl	Pharmazeutische Technologie
PD Dr. Karl G. Wagner	Pharmazeutische Technologie

II. *Curriculum Vitae*

13. März 1981	geboren in Schwäbisch Hall
Juni 2000	Allgemeine Hochschulreife in Backnang
August 2000 – Juli 2001	Freiwilliger Sozialer Einsatz in St. Petersburg, Russland
Oktober 2001	Beginn des Studiums der Pharmazie an der Eberhard Karls Universität Tübingen
August 2004	1. Abschnitt der Pharmazeutischen Prüfung
Oktober 2005	2. Abschnitt der Pharmazeutischen Prüfung
November 2005 – April 2006	Pharmazeutisches Praktikum bei Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG; Biberach, Formulierungsentwicklung
Mai 2006 – Oktober 2006	Pharmazeutisches Praktikum in der Winthir-Apotheke in München
November 2006	3. Abschnitt der Pharmazeutischen Prüfung Approbation zum Apotheker
Januar 2007 – August 2010	Wissenschaftlicher Mitarbeiter bei Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Biberach/ Riss, zur Anfertigung einer Promotion unter Anleitung von PD Dr. Karl G. Wagner in Kooperation mit dem Lehrstuhl für Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie der Universität Tübingen (Co-Betreuer: Prof. Dr. Rolf Daniels) Beginn der Dissertation mit dem Titel: <i>„Screeningmethoden und Vorhersagemodelle zur membrankontrollierten Freisetzung pH-abhängig schwerlöslicher Wirkstoffe aus multipartikulären peroralen Arzneiformen“</i>