# ZUM MECHANISMUS DER ANIONENWIRKUNG AUF DIE PERMEABILITÄT KATIONISCHER POLYMETHACRYLATÜBERZÜGE

**DISSERTATION**

**der Fakultät für Chemie und Pharmazie**
**der Eberhard-Karls-Universität Tübingen**
**zur Erlangung des Grades eines Doktors**
**der Naturwissenschaften**

**2005**

**vorgelegt von**

**RONNY GRÜTZMANN**

| | |
|---|---|
| Tag der mündlichen Prüfung | 23. September 2005 |
| Dekan | Prof. Dr. S. Laufer |
| 1. Berichterstatter | Prof. Dr. P. C. Schmidt |
| 2. Berichterstatter | Prof. Dr. R. Daniels |

Die vorliegende Arbeit entstand unter der Leitung von

Herrn Prof. Dr. Peter C. Schmidt

und

Herrn Dr. Karl G. Wagner

am Lehrstuhl für Pharmazeutische Technologie der Eberhard-Karls-Universität Tübingen.

Meinem verehrten Lehrer und Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Peter C. Schmidt, danke ich für die Schaffung optimaler Arbeitsbedingungen, seine Bereitschaft zur Hilfe und Diskussion, sowie für seinen persönlichen und menschlichen Einsatz. Die Möglichkeit zur Teilnahme an Weiterbildungsseminaren zum Fachapotheker für Pharmazeutische Technologie, dem Besuch von Kongressen und Seminaren und die Teilnahme an Exkursionen zu verschiedenen Firmen hat meinen technologischen Horizont erweitert und meine Begeisterung für das Gebiet der pharmazeutischen Technologie gefördert. Dafür gebührt ihm mein Dank.

Meinem Betreuer, Herrn Dr. Karl G. Wagner, danke ich für Überlassung des sehr interessanten Themas und die intensive Betreuung. Seine stete Bereitschaft zu Diskussionen, das kritische Hinterfragen, zahlreiche Anregungen und seine großartige Unterstützung waren die Grundlage für eine sehr gute Zusammenarbeit in den vergangenen Jahren. Dies alles hat in erheblichem Maße zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Herrn Prof. Dr. Karsten Mäder danke ich für hilfreiche Diskussionen.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) gebührt mein Dank für die finanzielle Unterstützung des Projektes.

Den Herren Dr. Jürgen Lühmann und Dr. Rolf Nitzsche, Malvern Instruments GmbH, Herrenberg, danke ich für die Unterstützung bei der Messung der Zetapotentiale.

Herrn Dr. Mario Huth, Metrohm GmbH, danke ich für die Unterstützung bei der Etablierung der Ionenchromatographie.

Herrn Thorsten Nopper gebührt mein Dank für die angenehme und unkomplizierte Zusammenarbeit im Rahmen seiner Tätigkeiten als wissenschaftliche Hilfskraft und seiner Diplomarbeit, deren Ergebnisse Eingang in die vorliegende Arbeit gefunden haben.

Ich danke Herrn Sebastian Fuchs für seine tatkräftige Unterstützung während seiner Tätigkeit als wissenschaftliche Hilfskraft.

Herrn Geiger und seinen Mitarbeitern danke ich für die Konstruktion und Montage des Filmziehgerätes und die schnelle Hilfe bei zahlreichen kleineren und größeren technischen Schwierigkeiten im Laboralltag.

Mein besonderer Dank gilt Frau Ragna Wischumerski, Frau Dr. Ursula Dowe und Herrn Jörg Marquardt für das sorgfältige Korrekturlesen des Manuskriptes

Bei Frau Renate Beer, Frau Martina Brenn, Herrn Roland Walker und Herrn Klaus Weyhing bedanke ich mich für ihre Unterstützung während meiner Zeit am Lehrstuhl.

Meinen Kolleginnen und Kollegen, den ehemaligen aber auch den derzeitigen, danke ich für das angenehme Arbeitsklima, sowie für die gute Zusammenarbeit und zahlreiche fachliche Diskussionen.

Als letztes und damit an besonderer Stelle danke ich herzlich meinen Eltern, meinem Bruder und dem Rest meiner Familie, die den privaten Rückhalt für das Gelingen dieser Arbeit boten.

**Besondere Hinweise**

Die Fehlerbalken in den Abbildungen geben den 95 % Vertrauensbereich des Mittelwertes an.

Gesetzlich geschützte Warenzeichen werden ohne besondere Kennzeichnung verwendet.

Teile dieser Arbeit wurden bereits veröffentlicht beziehungsweise vorgestellt:

- Gruetzmann, R. und Wagner, K.G.
  „Ionic membrane control of drug release from Eudragit RS 30D coated theophylline micro tablets“
  Vortrag, Proc. Inernational Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, Nuremberg, 15-18 March, 545-546 **(2004)**

- Gruetzmann, R. und Wagner, K.G.
  “Plasticizer leaching from Eudragit RS 30D membranes - proof of an ionic induced transport mechanism?”
  Poster PT17 - DPhG-Jahrestagung 6.-9. Oktober, Würzburg, Abstract in Jahrestagung - Joint Meeting 2004 (ISBN 3-00-014723-3) **(2004)**

- Gruetzmann, R. und Wagner, K.G.
  „Quantification of the leaching of triethyl citrate / polysorbate 80 mixtures from Eudragit® RS films by differential scanning calorimetry“
  Eur. J. Pharm. Biopharm. **60(1)**, 159-162 **(2005)**

- Wagner, K.G. und Gruetzmann, R.
  „Ion exchange on Eudragit RS 30D coated membranes - a powerfull tool for depressing or enhancing drug release, reduction of coating material and on-off or off-on systems“
  Proc. Inernational Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, Nuremberg, 15-18 March, 565-566 (**2004)**

- Wagner, K.G. und Gruetzmann, R.
  „Anion-induced water flux as drug release mechanism through cationic Eudragit RS 30D film coatings”
  AAPSJ, Artikel zur Publikation angenommen. **(2005)**

- Gruetzmann, R. und Wagner, K.G.
  „On-Off drug release systems - ionic interactions for controlled drug release on Eudragit RS membranes“
  Vortrag, DPhG-Jahrestagung 2003 vom 8. bis 11. Oktober, 54, VT6
  **(2003)**

# INHALTSVERZEICHNIS

VERZEICHNIS DER ABKÜRZUNGEN

VERZEICHNIS DER ABBILDUNGEN

1. EINLEITUNG UND ZIELSETZUNG 1

2. MECHANISMEN DES STOFFTRANSPORTES DURCH POLYMERFILME 3

*2.1 Quellungstheorie 3*

*2.2 Theorie des ioneninduzierten Transports 6*

3. DAS VERHALTEN DES KATIONISCHEN POLYMETHACRYLATS EUDRAGIT RS 11

*3.1 Eudragit RS 30D 11*

*3.2 Freisetzung von Theophyllin aus mit Eudragit RS-überzogenen Mikrotabletten 14*

*3.3 Wasseraufnahme 20*

*3.4 Ionenaustauschprozesse 24*

*3.5 Elektrolytabhängiges Zetapotential von Eudragit RS 30D 28*

*3.6 Verhalten wasserlöslicher Rezepturbestandteile 31*

*3.7 Einfluss der Anzahl quartärer Ammoniumgruppen pro Volumeneinheit des Polymers 34*

*3.8 Zusammenfassung und Modellentwicklung 36*

4. VORHERSAGEMODELL FÜR EUDRAGIT RS-MEMBRANEN 40

*4.1 Einfluss von Nitrat- und Acetationen in der Membran auf die Permeabilität von Eudragit RS-Membranen 40*

*4.2 Einfluss der Auftragsmenge und der Nitratkonzentration im Film auf die Permeabilität - Quantifizierung mittels $2^2$ Central Composite Design 43*

*4.3 Zusammenfassung 47*

5. ANWENDUNGSBEISPIELE 49

*5.1 Verzögerte Freisetzung 49*

*5.2 Gepulste Freisetzung 53*

*5.3 On-Off-Systeme 62*

*5.4 Zusammenfassung der Anwendungsbeispiele 65*

6. EXPERIMENTELLER TEIL 66

*6.1 Materialien 66*

*6.2 Allgemein verwendete Geräte 68*

*6.3 Datenverarbeitung 69*

*6.4 Galenische Verfahren 69*

6.4.1 Herstellung theophyllinhaltiger Mikrotabletten 69

6.4.2 Herstellung von Eudragit RS 30D-Dispersionen 70

6.4.3 Überziehen der Mikrotabletten in der Wirbelschicht 71

6.4.4 Überziehen von Pellets mit wässriger HPMC/Natriumacetat-Lösung 73

6.4.5 Überziehen von Theophyllinpellets mit Eudragit RS 30D- Dispersionen im Miniatur-Wirbelschicht-Dragiergerät (MiniWiD) 75

6.4.6 Herstellung isolierter Eudragit RS 30D-Membranen 77

*6.5 Analytische Verfahren 79*

6.5.1 Freisetzungsuntersuchungen 79

6.5.1.1 Theophyllinfreisetzung aus Mikrotabletten und Pellets 79

6.5.1.2 Theophyllintransport durch isolierte Filme 80

6.5.1.3 Photometrische Bestimmung von Theophyllin 81

6.5.2 Bestimmung von Chlorid und Acetat 82

6.5.2.1 Gehaltsbestimmung von Chlorid 83

6.5.2.2 Gehaltsbestimmung von Acetat 84

6.5.3 Bestimmung des Weichmacherverlustes isolierter Eudragit RS-Filme 85

6.5.3.1 Quellung der Filme 87

6.5.3.2 Bestimmung der Glasübergangstemperatur $T_g$ mittels Dynamischer Differenzkalorimetrie 87

6.5.4 Bestimmung des Wassergehaltes isolierter, gequollener Filme durch Karl-Fischer-Titration 89

6.5.5 Bestimmung des Zetapotentials von Eudragit RS 30D-Dispersionen 90

7. ZUSAMMENFASSUNG 92

8. LITERATURVERZEICHNIS 97

9. ANHANG 106

9.1 Ergebnisse und Messdaten der Kalibrierung und Validierung von Chlorid 106

*9.1.1 Kalibrierung und Validierung Chlorid 106*

*9.1.2 Messdaten zur Kalibrierung und Validierung von Chlorid 107*

9.2 Ergebnisse und Messdaten der Kalibrierung und Validierung von Acetat 109

*9.2.1 Kalibrierung und Validierung von Acetat 109*

*9.2.2 Messdaten zur Kalibrierung und Validierung von Acetat 110*

9.3 Ergebnisse und Messdaten der Kalibrierung und Validierung von Theophyllin 112

*9.3.1 Ergebnisse der Kalibrierung und Validierung von Theophyllin 112*

*9.3.2 Messdaten zur Kalibrierung und Validierung von Theophyllin 113*

9.4 Stoffdaten Theophyllin 115

9.5 Firmenverzeichnis 117

# VERZEICHNIS DER ABKÜRZUNGEN

| | |
|---|---|
| Abb. | Abbildung |
| Art.-Nr. | Artikelnummer |
| C | Coulomb |
| Ch.-B. | Chargenbezeichnung |
| DSC | differential scanning calorimetry (Dynamische Differenzkalorimetrie) |
| EA | Ethylacrylat |
| et al. | et alii |
| F | Farraday-Konstante |
| Fa. | Firma |
| $F_C$ | Coulombkraft |
| Gl. | Gleichung |
| GMS | Glycerolmonostearat |
| HEC | Hydroxyethylcellulose |
| HPMC | Hydroxypropylmethylcellulose |
| IC | Ionenchromatographie |
| LTS | Lacktrockensubstanz |
| MFT | Mindestfilmbildungstemperatur |
| MMA | Methylmethacrylat |
| PA | Polymerauftrag |
| Ph. Eur. | Pharmacopoea Europea |
| PL | Polymerlevel |
| QAG | quartäre Ammoniumgruppe |
| Tab. | Tabelle |
| TAMCl | Trimethylammonioethylmethacrylatchlorid |
| TEC | Triethylcitrat |
| $T_g$ | Glasübergangstemperatur |
| U/min | Umdrehungen pro Minute |
| VB | Vertrauensbereich |

| | |
|---|---|
| vgl. | vergleiche |
| WK | Weichmacherkomplex |

# VERZEICHNIS DER ABBILDUNGEN


| Abb.-Nr. | Titel |
|---|---|
| 2-1 | Freisetzung einer gelösten Substanz durch Diffusion aus einer Arzneiform mit wasserunlöslichem Überzug unter Sink-Bedingungen |
| 2-2 | Schema der Quellung eines Polymerfilms |
| 3-1 | Ausschnitt aus der Polymerkette von Eudragit RS |
| 3-2 | Freisetzung von Theophyllin aus Eudragit RS 30D-überzogenen Mikrotabletten |
| 3-3 | Wassergehalt isolierter Eudragit RS 30D-Filme (20 mg/cm$^2$, 20 % TEC[1]) nach 3-stündiger Quellung in salzhaltigen Medien |
| 3-4 | Freisetzung von Chloridionen aus Eudragit RS 30D-überzogenen Mikrotabletten |
| 3-5 | Wechselwirkungsmöglichkeiten zwischen Eudragit RS und Anionen |
| 3-6 | Aufbau der inneren und äußeren Helmhotz-Schicht positiv geladener Partikel in Abhängigkeit der Elektrolyte im Medium |
| 3-7 | Zetapotential 1:100 verdünnter Eudragit RS 30D-Dispersionen in Abhängigkeit vom zugesetzten Elektrolyten |
| 3-8 | Einfluss von TEC und Tween 80 auf die reziproke Glasübergangstemperatur von Eudragit RS 30D-Filmen |

3-9 Zeitabhängige Verarmung isolierter Eudragit RS 30D-Filme an Weichmacherkomplex während der Quellung

3-10 Einfluss der QAG-Dichte auf die kumulative Theophyllinfreisetzung (nach 8 Stunden) aus Eudragit RS-überzogenen Mikrotabletten

3-11 Schematische Darstellung des Stofftransports durch Eudragit RS-Filme

4-1 Oben: Einfluss der Nitrat-Menge im Film auf die Theophyllinfreisetzung, Unten: Einfluss der Anionenspezies im Film oder im Medium auf die Theophyllinfreisetzung

4-2 Aufbau des $2^2$ Central Composite Designs

4-3 Isolierte Effekte des Polymerauftrages und der Nitratkonzentration im Film auf die Theophyllinfreisetzung durch isolierte Eudragit RS-Membranen

4-4 *S*tandardisierte Effekte und Wechselwirkungen der Nitratkonzentration und des Polymerauftrages auf die Theophyllinfreisetzung

4-5 System-Antwort-Fläche des $2^2$ Central Composite Designs: Einfluss der Nitratmenge und des Polymerauftrages auf die Theophyllinfreisetzung

5-1 Einfluss der Auftragsmenge des Polymers auf die Theophyllinfreisetzung aus Eudragit RS überzogenen Mikrotabletten

5-2 Abhängigkeit der Theophyllinfreisetzung aus Eudragit RS-überzo-

genen Mikrotabletten(MT-B) von der Chloridkonzentration im Freisetzungsmedium

5-3 Einfluss der Acetatschicht auf dem Pelletkern und der Art und Menge der Anionenspecies im Eudragit RS-Überzug auf die Theophyllinfreisetzung aus Eudragit RS-überzogenen Pellets

5-4 Freisetzungsuntersuchungen an Theophyllinpellets

5-5 Links: Abhängigkeit der lag time (■) und der $t_{50\%}$-Werte(■) von der Anionenspezies im Eudragit RS-Überzug der Pellets,
Rechts: Abhängigkeit der lag time (■) und der $t_{50\%}$-Werte(■) von der Nitratkonzentration im Eudragit RS-Überzug und vom Polymerauftrag auf den Pellets

5-6 Reproduzierbarkeit der sigmoidalen Theophyllinfreisetzung aus acetathaltigen Pellets mit modifizierten Eudragit RS-Überzügen bei dreimaliger Herstellung der Pellets

5-7 Kumulative Theophyllilnfreisetzung aus Mikrotabletten der Rezeptur MT-C in zwei aufeinander folgenden Freisetzungsmedien

6-1 Schema des Miniatur-Wirbelschicht-Dragiergerätes

6-2 Schema des Aufbaus und der Funktionsweise des Filmziehgerätes

6-3 Bestimmung der Wirkstofffreisetzung durch isolierte Eudragit RS-Membranen

9-1 Kalibrierung von Chlorid und Residuenplot

9-2 Kalibrierung von Acetat und Residuenplot

9-3 Kalibrierung von Theophyllin und Residuenplot

9-4 Theophyllin

9-5 Spektrum von Theophyllin in Wasser (c = 11,19 mg/l)

# KAPITEL 1

# EINLEITUNG UND ZIELSETZUNG

Eudragit RS ist ein kationisches Copolymer, das seit den 1960er Jahren als retardierender Filmüberzug auf Tabletten und Pellets Verwendung findet.

Die Permeabilität der Polymerfilme ist vom pH-Wert des umgebenden Milieus unabhängig, wird jedoch von den Anionen im Freisetzungsmedium sehr stark beeinflusst (Lehmann 1967). Diese Erkenntnisse werden von Thoma und Gröning (1976) um den Einfluss der Ionenstärke bzw. der Konzentration der Anionen im Puffersystem auf die Permeabilität von Eudragit RS-Überzügen erweitert.

Lippold und Lippold (1973) quantifizieren die Fähigkeit des Polymers als Anionenaustauscher zu agieren und Anionen des Mediums gegen Chloridionen des Polymers auszutauschen. Über einen Zusammenhang zwischen der Quellung bzw. der Permeabilität und der Anionenspezies im Medium berichten Guo et al. (1993).

Da Eudragit RS als Anionenaustauscher fungiert, können die Selektivitätskoeffizienten der Anionen als Maß für die Affinität der Anionen zum Polymer definiert werden.

Anionen mit starker Bindung an die quartären Ammoniumgruppen (QAG) des Polymers und damit hohen Selektivitätskoeffizienten bewirken eine verringerte Wasseraufnahme der Polymerfilme (Bodmeier et al. 1996). Jedoch kann das Ausmaß der Filmquellung nicht durch die ausgetauschte Anionenmenge erklärt werden, sondern hängt nach Knop (1996) mit der von den Anionen gebundenen Wassermenge zusammen.

Der Einfluss der Anionen auf die Permeabilität von Eudragit RS-Überzügen wird von Narisawa et al. (1994, 1995 und 1997) und Beckert et al. (1999) bestätigt, die über ein sigmoidale Freisetzungsverhalten Eudragit RS-überzogener Theophyllinpellets berichten.

Bis zum heutigen Tag ist jedoch kein schlüssiger Mechanismus bekannt, der den Stofftransport durch Eudragit RS-Filme zufrieden stellend erklärt. Ein Grund hierfür ist das Fehlen von Daten, welche die Ionenaustauschkinetiken zwischen dem Polymerfilm und dem Medium wiedergeben. Die zum Ionenaustausch publizierten Daten wurden an dem pulverförmigen Polymer Eudragit RS PO generiert. Diese Daten können nur schwer herangezogen werden, um die Vorgänge an Polymerfilmen zu erklären.

Es ist das Ziel der vorliegenden Arbeit, die Kinetiken des Chloridionenaustausches in Abhängigkeit von den Anionen im Medium und der Wirkstofffreisetzung am Beispiel des Theophyllins zu bestimmen. Gemeinsam mit ergänzenden Versuchen zum Quellungsverhalten, zur Verarmung der Polymerfilme an Weichmacher und anderen wasserlöslichen Filmbestandteilen und Untersuchungen zum Zetapotential der Eudragit RS 30D-Dispersion, soll der Mechanismus des Stofftransportes durch Eudragit RS-Filme aufgeklärt werden.

Auf der Grundlage der bei diesen Versuchen gewonnenen Erkenntnisse werden weitere Experimente durchgeführt, um den Mechanismus des sigmoidalen Freisetzungsverhaltens aus Eudragit RS 30D-überzogenen Pellets (Narisawa et al. 1994, 1995 und 1997, Beckert et al. 1999) zu erklären. Es werden die Freisetzung von Theophyllin, Acetat und Chlorid aus Pellets mit anionenmodifizierten Eudragit RS-Überzügen untersucht, um Möglichkeiten zur Steuerung der sigmoidalen Arzneistofffreisetzung zu finden.

Auf der Basis dieser mechanistischen Betrachtung sollen außerdem die Möglichkeiten der verzögerten und der gepulsten Wirkstofffreisetzung, sowie die Schaffung von peroralen On-Off-Systemen untersucht werden.

# KAPITEL 2

# MECHANISMEN DES STOFFTRANSPORTES DURCH POLYMERFILME

Eine Vielzahl von Einflussparametern wie Temperatur, Herstellungstechnologie und Polymerstruktur beeinflussen die Permeabilität von Polymerfilmen, wodurch eine Vorhersage des Freisetzungsverhaltens sehr schwierig wird (Sutter et al. 1988). Je mehr Hilfsstoffe ein Polymerfilm enthält, desto komplizierter gestaltet sich die Interpretation der beobachteten Phänomene. In diesem Kapitel werden Theorien des Stofftransports durch gequollene Membranen vorgestellt. Die Quellungstheorie ist weitgehend akzeptiert und kann auf viele nichtionischen Polymere angewendet werden (Bindschaedler et al. 1987, Lippold et al. 1985). Die Diffusion durch Polymermembranen mit ionischen Strukturen, hier insbesondere Eudragit RS-Filme, ist jedoch durch die Quellungstheorie nicht erklärbar. Die Theorie des ioneninduzierten Transports durch Eudragit RS-Membranen ergibt sich aus der Beobachtung von Transportprozessen an den besagten Membranen in Abhängigkeit von den Anionen im Freisetzungsmedium.

## *2.1 Quellungstheorie*

Alle Freisetzungen durch geschlossene Membranen stellen Diffusionsprozesse dar, die dem 1. Fickschen Diffusionsgesetz folgen.

$$\frac{dm}{dt} = -D \cdot A \cdot \frac{dc}{dx} \qquad \text{Gl. 2-1}$$

($\frac{dm}{dt}$ = Massenfluss durch die Membran pro Zeiteinheit, D = Diffusionskoeffizient, A = Membranfläche, $\frac{dc}{dx}$ = Konzentrationsgradient über der Membrandicke x)

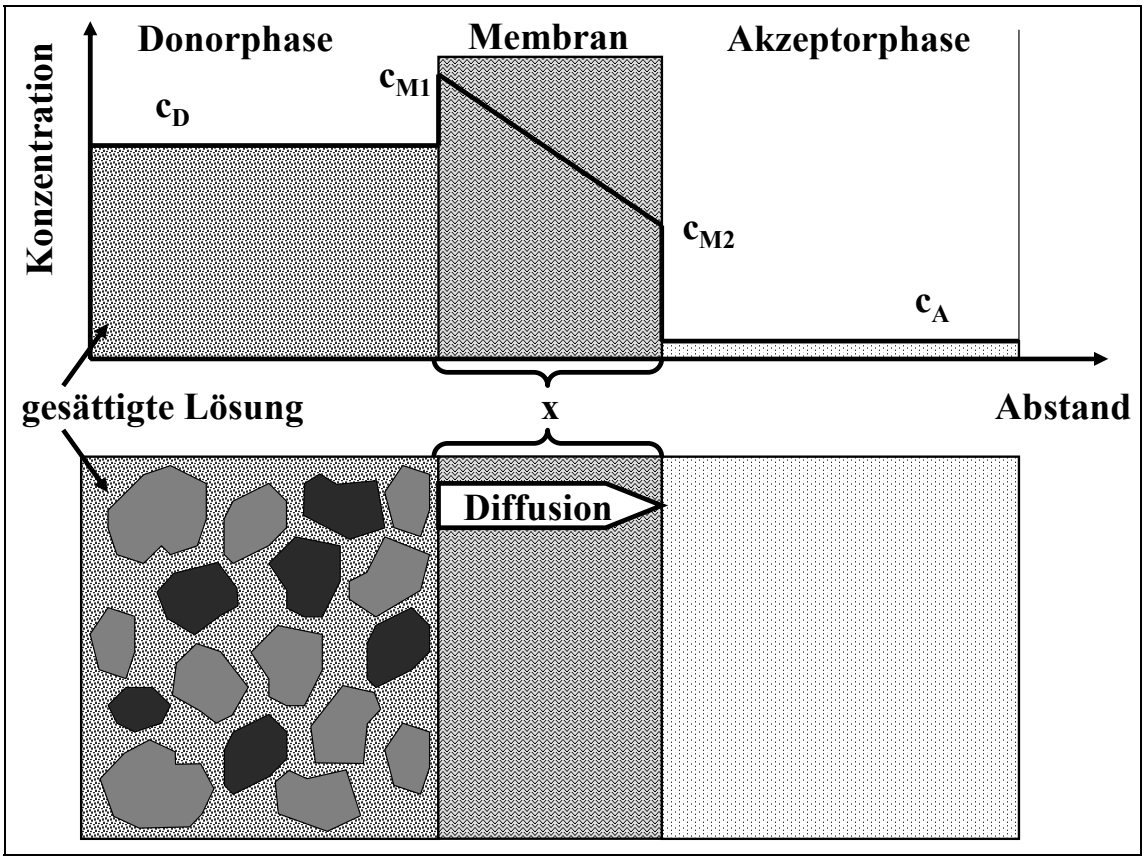



*Abb. 2-1* *Freisetzung einer gelösten Substanz durch Diffusion aus einer Arzneiform mit wasserunlöslichem Überzug unter Sink-Bedingungen (modifiziert nach Martin et al. 1987, $c_D$ = Konzentration der Donorphase; $c_{M1}$ = Konzentration an der Innenseite der Membran, $c_{M2}$ = Konzentration an der Membranaußenseite, $c_A$ = Konzentration im Akzeptormedium, ■ - unlöslicher Hilfsstoff, ■ - löslicher Arzneistoff)*

Der Massenfluss durch die Membran ist einerseits vom Konzentrationsgradienten der gelösten Substanz über der Membrandicke x abhängig, andererseits beruht er auf der für den Diffusionsprozess zur Verfügung stehenden Fläche A und dem Diffusionskoeffizienten D der Moleküle in der Membran. Die Donorphase entspricht im Falle der Freisetzung aus festen, umhüllten Arzneiformen dem Tabletten- oder Pelletinneren. Sie ist durch die Konzentration an gelöster Substanz $c_D$, die maximal den Wert der Sättigungskonzentration $c_s$ annehmen kann, gekennzeichnet. Unter der Voraussetzung, dass erstens der Verteilungskoeffizient Donorphase/Membran ($c_D/c_{M1}$) kleiner ist als 1, zweitens der Verteilungskoeffizient Membran/Akzeptorphase ($c_{M2}/c_A$) größer als ist 1 und drittens Sink-Bedingungen ($c_A \approx 0$) vorliegen, resultiert die in Abb. 2-1 dargestellte Abhängigkeit der Konzentration über der Membrandicke x.

Während der Quellung eines Polymers lagert sich Wasser zwischen die Polymerketten und vergrößert dadurch die Porosität des Polymers.

Nach Peppas und Ségot-Chicp (1985) werden Filme in drei Gruppen unterteilt.

In makroporösen Membranen mit Porendurchmessern von 100 bis 1000 nm folgt der Stofftransport einem Konvektionsmechanismus (Poiseuillscher Fluss). Im Gegensatz dazu vollzieht sich der Transport in mikroporösen Membranen mit Porendurchmessern von 10 bis 50 nm durch Diffusion in den Poren. Der diffundierende Stoff und das Polymer können hierbei in Wechselwirkung treten, was die Permeabilität beeinflussen kann. Der Stofftransport durch makro- und mikroporöse Membranen ist nach Sutter et al. (1988) von der Porosität $\varepsilon$ und der Tortuosität $\tau$ der Membranen abhängig. Die Tortuosität beschreibt die Wegverlängerung, die dadurch entsteht, dass der tatsächliche Austausch im Porenraum in der Regel nicht auf dem kürzesten Weg zwischen zwei Punkten, nämlich der geradlinigen Verbindung, stattfinden kann. Stattdessen findet der diffusive Austausch über einen verschlungenen Weg durch den Porenraum statt. In nichtporösen Membranen mit Porendurchmessern kleiner als 10 nm (Molekularporen) muss der Permeand durch wassergefüllte Räume zwischen den Polymerketten diffundieren. Dabei besteht die Möglichkeit der Verteilung zwischen der wässrigen Phase und dem Polymer.

Der Zusatz von Weichmachern beeinflusst neben den thermischen ($T_g$, MFT) und mechanischen Eigenschaften des Polymerfilms (Elastizitätsmodul, Reißdehnung) auch dessen Permeabilität. Da der Film eine lipophile Diffusionsbarriere darstellt, beeinflusst der Zusatz von Weichmachern den Verteilungskoeffizienten des Arzneistoffs sowie den Diffusionswiderstand. Der Arzneistofftransport durch die Membran wird durch die Konzentration an undissoziiertem Arzneistoff begrenzt (Sutter et al. 1988).

Hydrophile Weichmacher, die sich aus der Membran herauslösen können, hinterlassen Poren, die ihrer Größenordnung nach den Mikro- bzw. Makroporen zugeordnet werden können. Die Membran ist in diesem Fall für gelösten und ungelösten Wirkstoff (Bindschaedler et al. 1987) durchlässig. Der Zusatz lipophiler Weichmacher, die im Film verbleiben, ermöglicht die Auflockerung der Poly-

merketten, so dass diese vermehrt Wasser einlagern können. Dadurch nimmt die Permeabilität des Films für gelösten und ungelösten Wirkstoff zu.
In den beschriebenen Fällen ermöglicht der Einsatz eines Weichmachers eine stärkere Hydratisierung der Membranen. Die Permeabilität P nimmt mit zunehmender Hydratisierung der Membran zu (Sutter et al. 1988).

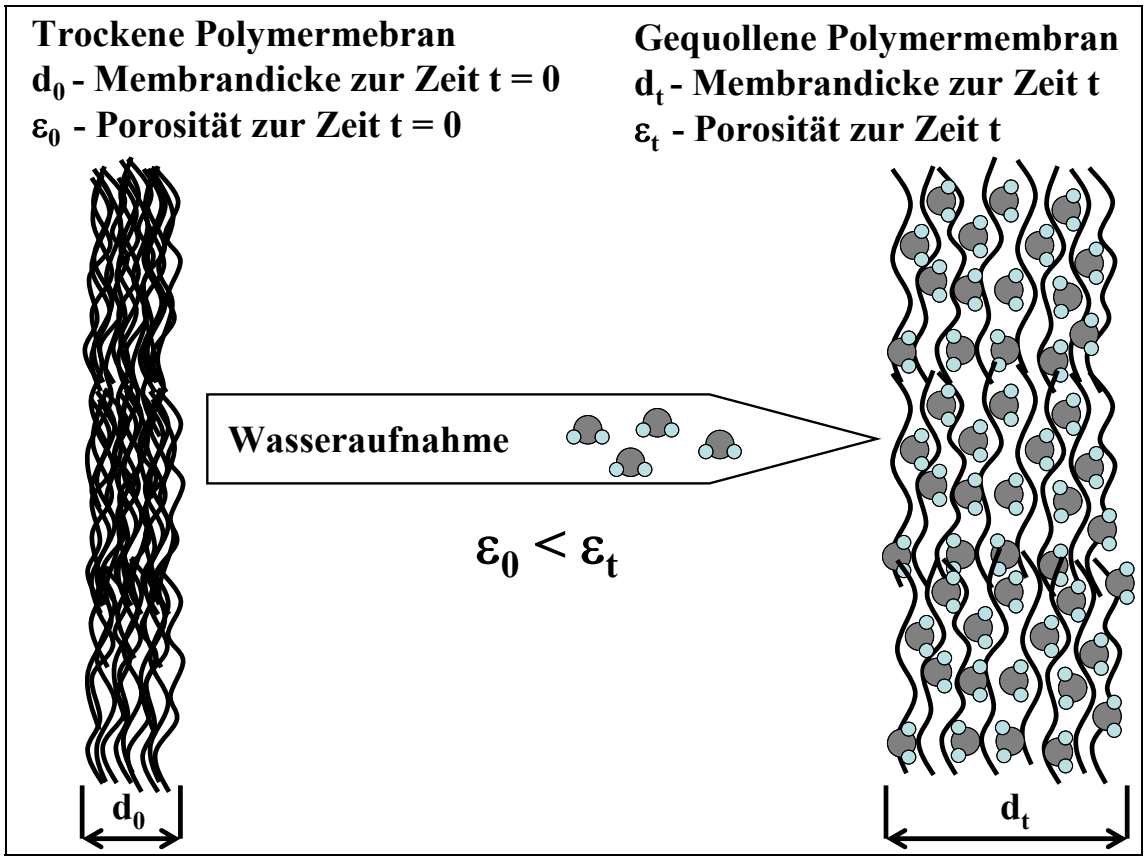



*Abb. 2-2 Schema der Quellung eines Polymerfilms (Schwarze Wellen = Polymerketten, - Wasser)*

## *2.2 Theorie des ioneninduzierten Transports*

Die Quellungstheorie, mit deren Hilfe die Permeabilität und der Einfluss von Hilfsstoffen auf die Permeabilität beschrieben werden kann, ist auf nichtionische Filmbildner, wie z. B. Celluloseacetat oder Ethylcellulose anwendbar. Diese Polymere gehen mit den Komponenten im Freisetzungsmedium keine Wechselwirkungen ein, so dass außer dem osmotischen Druck keine weitere Beeinflussung der Permeabilität durch die im Medium gelösten Teilchen resultiert.

Im Falle von Eudragit RS, das durch die quartären Ammoniumgruppen (QAG) eine kationische Struktur besitzt, üben die im Medium vorhandenen Anionen einen sehr starken Einfluss auf den Stofftransport durch die Membranen aus (Wagner und McGinity 2002, Knop 1996, Thoma und Gröning 1976, Narisawa et al. 1994, 1995, 1997, Bodmeier et al. 1996).
Die Interaktion zwischen den QAG des Polymers und den Anionen im Medium werden über den Austausch der an den QAG gebundenen Chloridionen gegen die Anionenspezies im Medium vermittelt. Gl. 2-1 stellt den Austausch eines Anions des Mediums gegen ein Chloridion der QAG dar.

$$R-\overset{+}{N}(CH_3)_3\overset{-}{Cl} + A^- \rightleftharpoons R-\overset{+}{N}(CH_3)_3\overset{-}{A} + Cl^- \qquad \text{Gl. 2-1}$$

Maßgeblich für den Einfluss der Anionenspezies auf die Permeabilität des Polymerfilms sind die Coulombkraft, mit der das ausgetauschte Anion an die QAG des Polymers bindet, und die Wassermenge, die das Anion transportiert. Die Coulombkraft wird nach Gl. 2-2 berechnet.

$$\overrightarrow{F_C} = \frac{q_1 \cdot q_2}{\varepsilon \cdot r^2} \qquad \text{Gl. 2-2}$$

($F_C$ = Coulombkraft, $q_1$ $q_2$ = Ladungen der Ionen, $\varepsilon$ = Dielektrizitätszahl des Mediums, r = Abstand zwischen den Ladungsschwerpunkten)

Aus Gl. 2-2 kann abgeleitet werden, dass die Coulombkraft zwischen den QAG und den Anionen des Mediums größer wird, wenn entweder die Ladung der beteiligten Anionen zunimmt oder der Abstand zwischen QAG und Anion kleiner wird. Dieser Abstand ist vom hydrodynamischen Radius der Anionenspezies abhängig. Ein Synonym zur Beschreibung der Anziehungskräfte zwischen den QAG und Anionen ist der Selektivitätskoeffizient. Mit steigender Affinität der Anionenspezies zu den QAG des Polymers nimmt deren Selektivitätskoeffizient zu. Bodmeier et al. (1996) postulieren, dass die Hydratisierung der kationischer

Membranen mit steigendem Selektivitätskoeffizienten der Anionenspezies im Medium abnimmt und deswegen die Permeabilität des Polymerfilms sinkt.
Der hydrodynamische Radius einer Anionenspezies kann nach Gl. 2-3 berechnet werden (Wagner und McGinity, 2002).

$$r_h = \frac{z^- \cdot e^0}{6 \cdot \pi \cdot \eta \cdot u_0} \qquad \text{Gl. 2-3}$$

($r_h$ = hydrodynamischer Radius, $z^-$ = Ladung des Anions, $e^0$ = Elementarladung der Anionen (= 1,602177 × $10^{-19}$ C), $\eta$ = Viskosität des Lösungsmittels, $u_0$ = Ionenmobilität)
Die Ionenmobilität $u_0$ kann nach Gl. 2-4 aus der Ladung des Anions $z^-$, der Faraday-Konstanten F (= 96485 C/mol) und der Grenzleitfähigkeit der Anionenspezies $\lambda_0^-$ errechnet werden.

$$u_0 = \frac{\lambda_0^-}{z^- \cdot F} \qquad \text{Gl. 2-4}$$

Ein weiterer Parameter der Anionen, der Einfluss auf die sich einstellende Permeabilität eines Eudragit RS-Films hat, ist die vom Anion transportierte Wassermenge. Knop (1996) vermutet, dass die Hydratisierung der Anionen mit dem Wassergehalt gequollener Eudragit RS-Filme korreliert und stark hydratisierte Anionenspezies aus diesem Grund die Permeabilität fördern.
Um die Wassermenge berechnen zu können ist es zusätzlich notwendig, den nicht hydratisierten Radius $r_{anhyd}$ der Anionen zu kennen. Bei Kenntnis des hydrodynamischen Radius $r_h$ und des Radius des nicht hydratisierten Anions $r_{anhyd}$ können die zugehörigen molaren Volumina im nicht hydratisierten und hydratisierten Zustand ($V_m$, $V_{hm}$) berechnet werden. Die Differenz beider Volumina entspricht der Menge Wasser, die von einem Mol Anionen transportiert wird.
Der Radius $r_{anhyd}$ und das Volumen $V_m$ (Vgl. Tab. 3-1) der Chloridionen werden anhand der Bindungslänge von Chlorwasserstoff unter der Annahme einer Kugelgestalt der Chloridionen berechnet (Atkins 1990, Falkenhagen 1960).

Für größere Molekülionen, deren Form von der Kugelgestalt abweicht, werden die molaren Volumina $V_m$ mit Hilfe der Softwarepakete WebLabViewerPro 3.7 und Materialstudio berechnet.

Aus den van-der-Waals-Radien der Atome werden die zugehörigen Atomvolumina berechnet und die Summe der Volumina aller Atome des Molekülions gebildet. Von diesem Gesamtvolumen wird die Summe der Volumina der linsenförmigen Überlappungsbereiche der Atome subtrahiert und der Radius einer volumengleichen Kugel $r_{anhyd}$ des Volumens $V_m$ berechnet.

Die Permeabilität von Eudragit RS-Membranen ist darüber hinaus von der Konzentration bzw. der Ionenstärke des Elektrolyts im Medium abhängig. Thoma und Gröning (1976) berichten über eine Abhängigkeit der Freisetzungsrate von der Ionenstärke des verwendeten Puffermediums. Nach Wagner und McGinity (2002) hängt die freisetzungsfördernde bzw. -hemmende Wirkung der Anionen von ihrer Anzahl im Medium ab. Bei sehr geringen Konzentrationen ist die Permeabilität eines Eudragit RS-Films niedrig, da nur sehr wenige Anionen mit den QAG des Polymers in Wechselwirkung treten können. Mit zunehmender Konzentration der Anionen im Medium steigt die Zahl der Anionen, die mit den QAG interagieren. Der Einfluss der Anionenspezies auf die Permeabilität wird stärker. Im Falle von Acetat steigt die Freisetzungsrate bei Erhöhung der Konzentration von 0,001 M auf 0,01 M an (Beckert et al. 1997, Wagner und McGinity 2002).

Eine weitere Erhöhung der Konzentration der Elektrolyte im Medium führt dazu, dass sich die Distanz zwischen Anionen und Kationen im Medium verringert und es zur Bildung von Ionenpaaren kommt. Analog zur Konzentrationsabhängigkeit der elektrischen Leitfähigkeit in Elektrolytlösungen nimmt auch der Einfluss der Anionen auf die Permeabilität von Eudragit RS-Filmen bei Überschreitung einer kritischen Konzentration ab, da sich die Zahl der zur Verfügung stehenden freien Ionen aufgrund von Ionenpaarbildung verringert. Der maximale permeabilitätsfördernde Effekt von Acetationen wird nach Beckert et al. (1997) bei einer Konzentration von 0,01 M erreicht.

Der Zusatz von Chloridionen zum Medium bewirkt eine Hemmung der Dissoziation der Chloridionen des Polymers aufgrund des gleichionigen Zusatzes, wo-

durch die Permeabilität des Films sinkt (Wagner und McGinity 2002). So ist es zu erklären, dass Eudragit RS-überzogene Arzneiformen bedingt durch die hohe Chloridkonzentration im Magen quasi magensaftresistent sind.

Aus den genannten Parametern kann abgeleitet werden, dass der Stofftransport durch kationische Eudragit RS-Membranen von den Anionen im Freisetzungsmedium kontrolliert wird. Die Anionen beeinflussen den Transport durch die Membranen durch ihre Ladung, ihre Größe, ihre Konzentration und die transportierte Wassermenge. Je größer die Anionen und die von Ihnen transportierten Wassermengen sind, desto mehr fördern sie den Stofftransport durch die kationischen Filme. Im Umkehrschluss hemmen kleine Anionen mit hoher Ladung und geringem Hydratvolumen die Permeabilität.

Aussagen zum Mechanismus über den die Anionen ihre Permeabilitätsbeeinflussende Wirkung entfalten, sind der Literatur nur in Ansätzen zu entnehmen (Knop 1996, Bodmeier et al. 1996). Die Aufklärung des anionenkontrollierten Transportmechanismus durch Eudragit RS-Membranen ist Gegenstand des Kapitels 3.

Bei der Durchführung der geplanten Untersuchungen muss jedoch berücksichtigt werden, dass Eudragit RS Wechselwirkungen mit anionischen und kationischen Arzneistoffen eingeht (Nopper 2004). Anionische Arzneistoffe, wie zum Beispiel Diclofenac-Natrium, können an die QAG binden und dadurch die Permeabilität des Polymers hemmen. Auch kationische Arzneistoffe, wie z. B. Diltiazemhydrochlorid oder Ambroxolhydrochlorid, weisen eine verminderte Permeabilität durch Eudragit RS-Membranen auf (Nopper 2004). Die Interaktion besteht hier jedoch in einer Abstoßung zwischen der gleichnamigen Ladung der QAG und des Arzneistoffkations. Um den Einfluss einfacher Anionen auf die Permeabilität von Eudragit RS-Filmen zu untersuchen, wird deshalb der nichtionische Arzneistoff Theophyllin gewählt, der nicht mit Eudragit RS interagiert. Die physikochemischen Daten von Theophyllin können dem Anhang entnommen werden.

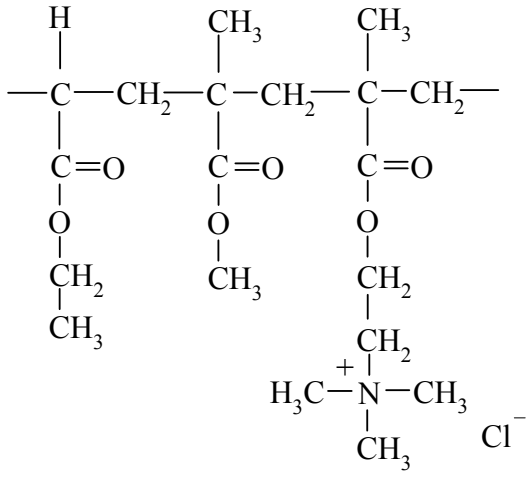
# KAPITEL 3

# DAS VERHALTEN DES KATIONISCHEN POLYMETHACRYLATS EUDRAGIT RS

Zur Verdeutlichung der Besonderheiten des Polymers Eudragit RS und der wässrigen Polymerdispersion Eudragit RS 30D wird das Polymer im folgenden vorgestellt. Die Schwerpunkte des Kapitels 3 bilden die Charakterisierung des Polymers, die Beschreibung der Theophyllinfreisetzung aus Eudragit RS 30D-überzogenen Mikrotabletten und die Darstellung des Quellungsverhaltens isolierter Filme. Es schließen sich Ausführungen über den Ionenaustausch des Polymers, über das Zetapotential der Eudragit RS 30D-Dispersion, über den Weichmacherverlust während der Quellung und über die Bedeutung der Anzahl quartärer Ammoniumgruppen (QAG) pro Volumeneinheit im Film für die Permeabilität des Polymers an.

## *3.1 Eudragit RS 30D*

Eudragit RS (Abb. 3-1), ein Copolymerisat auf der Basis von Ethylacrylat (EA), Methylmethacrylat (MMA) und Trimethylammonioethylmethacrylatchlorid (TAMCl), ist zwar in Wasser unlöslich, jedoch quellbar und wird deshalb als retardierend wirkender Hilfsstoff in überzogenen Arzneiformen sowie als Matrixbildner in der Direkttablettierung und der Schmelzextrusion verwendet.



| EA | : | MMA | : | TAMCl |
|---|---|---|---|---|
| 1 | : | 2 | : | 0,1 |

*Abb. 3-1 Ausschnitt aus der Polymerkette von Eudragit RS*

Eudragit RS verfügt über eine sehr gute physiologische Verträglichkeit. Seine Monomeren weisen nur ein sehr geringes toxisches Potential auf. Das Polymer besitzt selbst keine akute Toxizität (Lehmann 1989). Aufgrund der großen Hydrolyseresistenz der Estergruppen des Polymers kann Eudragit RS weder verdaut noch durch bakterielle Enzyme gespalten werden und ist somit nicht resorbierbar. Eudragit RS findet als „Ammonio Methacrylate Copolymer (Type B)“ Eingang in das Europäische Arzneibuch.

Es ist in vier verschiedenen Anwendungsformen, als Eudragit RS 100, Eudragit RS 12,5, Eudragit RS 30 D und Eudragit RS PO, im Handel erhältlich.

Die Herstellung von Eudragit RS beginnt mit einer radikalischen Bulk-polymerisation. Der Anteil an freien Monomeren im Endprodukt liegt nach Lehmann (1989) unter 0,5 %. Als Polymerisationskatalysatoren werden Peroxide eingesetzt, die im Laufe der Polymerisation vollständig reagieren müssen, so dass sie im Endprodukt nicht mehr nachweisbar sind.

Für die Gewinnung von Eudragit RS 100, das in Form von durchsichtigen zylindrischen Partikeln mit schwach gelber Farbe vorliegt, wird das Rohpolymer einer Schmelzextrusion unterworfen. In diesem Verfahrensschritt werden noch vorhandene flüchtige Monomere, Lösungsmittel und polymerisationssteuernde Substanzen durch Anlegen eines Vakuums entfernt. Das Extrudat wird in Stücke von

ca. 4 mm Länge und 2 mm Durchmesser geschnitten. Durch Vermahlen von Eudragit RS 100 wird Eudragit RS PO gewonnen, das einen $d_{90}$-Wert kleiner als 0,315 mm aufweist und als Retardmatrixbildner für feste Arzneiformen Verwendung findet (Degussa Spezifikation, 2004). Eudragit RS 100 und -RS PO sind in organischen Lösungsmitteln wie Aceton und niederen Alkoholen wie Methanol, Ethanol und Isopropanol löslich. Eudragit RS 12,5 ist eine 12,5 % Lösung von Eudragit RS 100 in Isopropanol.

Das dritte Handelsprodukt ist der Latex Eudragit RS 30D, eine weiße, milchigtrübe Dispersion von charakteristischem, aromatischem Geruch. Die Herstellung erfolgt durch Direktemulgierung des gemahlenen Eudragit RS 100 ($d < 0,3$ mm) in Wasser. Das Polymerpulver wird in kaltem Wasser unter Rühren dispergiert und auf 80 °C erwärmt. Die Glasübergangstemperatur von Eudragit RS beträgt ca. 55 °C. Bei der Verarbeitungstemperatur von 80 °C sind die Polymerketten sehr flexibel. Dies hat zur Folge, dass die Polymerpartikel sehr weich sind und durch Rühren desaggregiert werden können. Die Dispersion wird 2 Stunden bei 80 °C gerührt und danach auf Raumtemperatur abgekühlt. Die Partikelgröße der Latexdispersion liegt zwischen 20 und 200 nm. Durch die Zugabe von NaOH erfolgt die pH-Wert-Einstellung auf pH 5 bis 6. Da Eudragit RS 30D als wässrige Dispersion anfällig für mikrobiologische Kontamination ist, enthält die Dispersion 0,25 % Sorbinsäure als Konservierungsmittel. Der Polymergehalt des fertigen Produktes beträgt 30 %.

*Mechanismen der Filmbildung aus wässrigen Dispersionen*

Wässrige Dispersionen, wie z. B. Eudragit RS 30 D ermöglichen die Verarbeitung wasserunlöslicher Polymere ohne organische Lösungsmittel. Die Filmbildung basiert in diesem Fall auf der vollständigen oder teilweisen Koaleszenz der Latexpartikel. Aus einer zunächst flüssigen Latexschicht verdampft im ersten Schritt Wasser. Während der Verdunstungsphase kommt es zur Konzentrierung der Dispersion. Diese Phase endet, wenn die Partikelbeweglichkeit (Brownsche Bewegung), aufgrund der hohen Konzentration, stark eingeschränkt ist. In der sich anschließenden Phase kommen die Partikel in einen engeren Kontakt und ordnen sich in dichtester Kugelpackung an, verformen sich bei weiterem Wasser-

entzug, koaleszieren und bilden schließlich einen zusammenhängenden Film (Sutter et. al 1988). Bei weiterer Trocknung wird Wasser durch Diffusion langsam aus dem Film entfernt. Um einen vollständigen Filmbildungsprozess zu gewährleisten, werden aus wässriger Dispersion hergestellte Filme grundsätzlich getempert. Die Temperatur muss bei diesem Prozessschritt oberhalb der Glasübergangstemperatur des fertigen Polymerfilms liegen.

*Einfluss von Weichmachern auf die Eigenschaften von Eudragit RS-Filmen*
Wird Eudragit RS ohne Zusatz von Weichmachern verfilmt, resultieren sprödbrüchige Filme, die eine Mindestfilmbildungstemperatur (MFT) von 47 °C aufweisen. Durch den Zusatz von 10 bis 20 % Weichmacher, bezogen auf die Lacktrockensubstanz, lässt sich die MFT des Polymers in den Bereich von 3 bis 20 °C absenken. Als Weichmacher kommen hydrophile Verbindungen wie Triethyl- und Tributylcitrat sowie Triacetin und des weiteren lipophile Substanzen, wie z. B. Dibutyl- und Diethylphthalat zum Einsatz. Durch den Zusatz von Weichmachern, bei denen es sich um hochsiedende Flüssigkeiten handelt, die sich molekulardispers im Polymer verteilen, werden die Wechselwirkungskräfte (van der Waals Kräfte, H-Brückenbindungen) zwischen den Polymerketten verringert und das Polymer wird flexibler. Infolge des Zusatzes von Weichmachern sinken die Glasübergangstemperatur $T_g$ und die MFT. Desweiteren beeinflussen Weichmacherzusätze die Permeabilität und damit den Stofftransport durch Polymerfilme.

## *3.2 Freisetzung von Theophyllin aus mit Eudragit RS-überzogenen Mikrotabletten*

Da Eudragit RS Wechselwirkungen mit anionischen Substanzen eingeht (Nopper 2004), werden theophyllinhaltige Mikrotabletten hergestellt und die Freisetzung des Arzneistoffs als Funktion der Anionenspezies des Freisetzungsmediums und der Filmzusammensetzung untersucht. Die Filmüberzüge der Mikrotabletten variieren in ihrem Weichmachergehalt und in Art und Menge des zugesetzten Trennmittels (Tab. 3-1).

*Tab. 3-1 Zusammensetzung der Eudragit RS-Überzüge auf den Mikrotabletten*

| Überzug | MT-A | MT-B | MT-C | MT-D |
|---|---|---|---|---|
| Lacktrockensubstanz[1] [%] | 8,9 | 8,9 | 8,9 | 8,9 |
| TEC[2] [%] | 10 | 10 | 20 | 20 |
| Talkum[2] [%] | 50 | --- | --- | 50 |
| GMS[2] [%] | --- | 5 | 5 | --- |

*[1]bezogen auf die Tablettenmasse [2]bezogen auf Eudragit RS*

Die Zusammensetzungen der für die Coatingprozesse verwendeten Dispersionen sind Tab. 6-6 des experimentellen Teils zu entnehmen.

Die Ergebnisse der Freisetzungsuntersuchungen aus Mikrotabletten sind in Abb. 3-2 und Tab. 3-2 wiedergegeben. Die Freisetzungsrate ist von der Anionenspezies im Medium abhängig und steigt in der Reihenfolge Nitrat < Sulfat < Disuccinat < Monosuccinat < Acetat an. Diese Reihung korreliert mit den hydrodynamischen Radien und dem molaren hydratisierten Volumen der Anionen (Tab. 3-3). Der Effekt der Anionen auf die Theophyllinliberation ist darüber hinaus von den Parametern Weichmacher- und Trennmittelgehalt der Überzüge unabhängig. Die Unterschiede in den Freisetzungskurven können nicht durch Unterschiede in den pH-Werten bzw. den Ionenstärken der verwendeten Freisetzungsmedien erklärt werden. Die pH-Werte der verwendeten 0,01 M Natriumsalzlösungen liegen im Bereich von pH 7,34 bis 7,86, der pH-Wert der 0,01 M Bernsteinsäure bei 3,17 (Tab. 3-4).

Im Verlauf von 8 Stunden werden in 0,01 M Natriumnitrat-Lösung zwischen 0,04 und 0,25 % des in den Tabletten enthaltenen Theophyllins freigesetzt. Nur die Freisetzung aus Mikrotabletten mit dem Überzug MT-B (10 % TEC, 5 % GMS) liegt nach 8 Stunden mit 4,27 % auf einem höheren Niveau. Diese Tatsache ist durch die hohe Dichte an QAG im Film MT-B begründet (271 µmol/cm$^3$). In 0,01 M Natriumsulfat-Lösung ist nach 8-stündiger Versuchsdauer ebenfalls nur ein sehr geringer Wirkstoffanteil aus den Mikrotabletten freigesetzt. Die Freisetzungsniveaus liegen zwischen 0,38 und 3,14 % für Tabletten mit den

Überzügen MT-A, -C und -D und bei 9,38 % für Tabletten mit dem Überzug MT-B. Die Freisetzung in sulfathaltigem Medium nimmt erst dann merklich zu, wenn die QAG-Dichte des Polymerfilms größer als 250 µmol/cm$^3$ wird.

Die Freisetzung von Theophyllin in 0,01 M Dinatriumsuccinat-Lösung liegt nach 8 Stunden auf Niveaus zwischen 5,52 und 23,61 %. Die Disuccinationen weisen als zweiwertige Anionen eine ähnlich starke Wechselwirkung mit den QAG des Polymers wie Sulfationen auf. Unter anderem äußert sich dies in identischen Migrationszeiten beider Anionenspezies in der Ionenchromatographie ($t_m \approx 14$ min), da das Säulenmaterial ebenfalls ein Polymethacrylat mit QAG ist. Disuccinationen bewirken jedoch aufgrund ihres größeren hydrodynamischen Volumens eine höhere Theophyllinfreisetzung als Sulfationen. Die freigesetzte Theophyllinmenge korreliert auch in diesem Fall wieder mit der QAG-Dichte des verwendeten Eudragit RS-Films.

*Tab. 3-2 Theophyllinfreisetzung in % aus Eudragit RS überzogenen Mikrotabletten nach 8 Stunden*

| Überzug | MT-D | MT-A | MT-C | MT-B |
|---|---|---|---|---|
| QAG-Dichte [µmol/cm$^3$] | 183 | 195 | 249 | 271 |
| Freisetzungsmedium (0,01 M) | Theophyllinfreisetzung [%] ± 95 Vertrauensbereich | | | |
| Natriumnitrat | 0,05 ± 0,00 | 0,04 ± 0,00 | 0,25 ± 0,03 | 4,27 ± 1,00 |
| Natriumsulfat | 0,38 ± 0,00 | 3,14 ± 0,02 | 2,16 ± 0,07 | 9,38 ± 0,48 |
| Dinatriumsuccinat | 5,52 ± 0,05 | 12,41 ± 0,04 | 15,36 ± 2,67 | 23,61 ± 0,35 |
| Bernsteinsäure | 11,72 ± 0,15 | 35,34 ± 0,81 | 47,36 ± 0,55 | 45,56 ± 1,42 |
| Natriumacetat | 70,26 ± 0,21 | 82,72 ±0,87 | 94,06 ± 4,29 | 96,25 ± 2,37 |

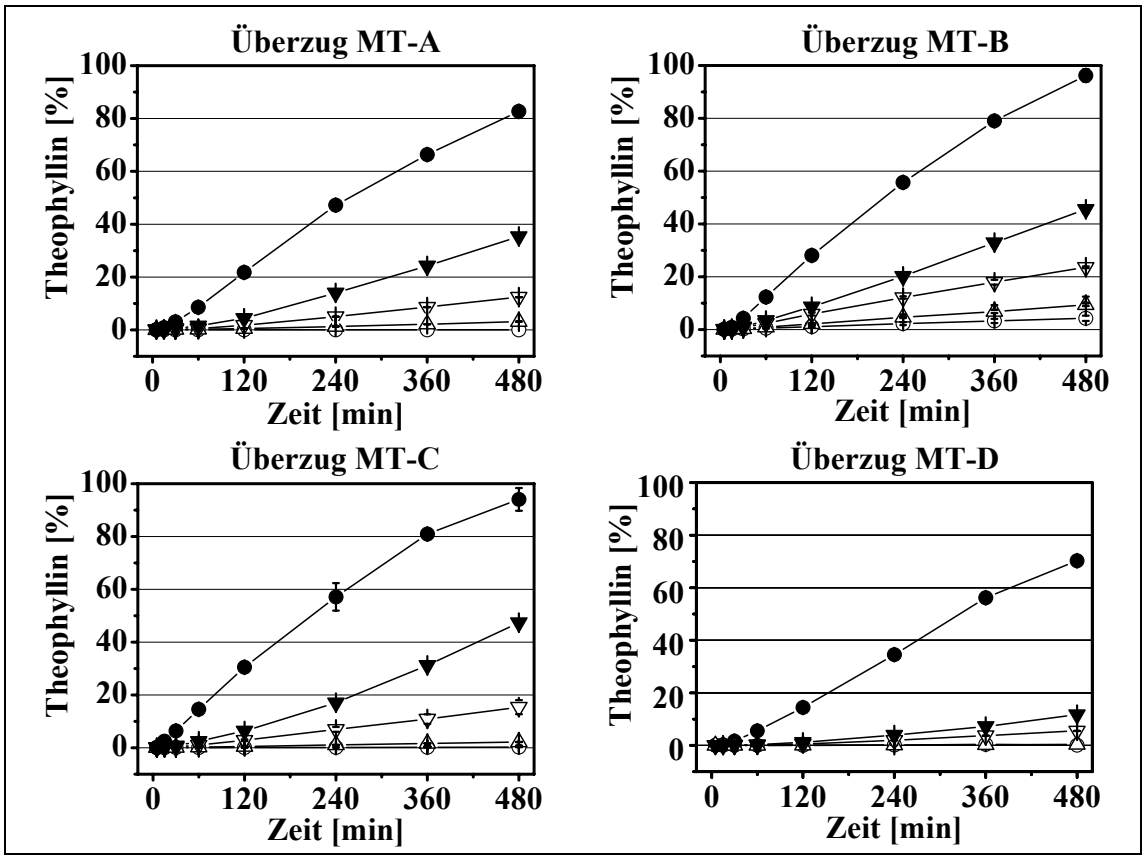



*Abb. 3-2* *Freisetzung von Theophyllin aus Eudragit RS 30D-überzogenen Mikrotabletten (n = 3, Mittelwert ± 95 % VB).* ***Salzzusätze im Freisetzungsmedium:*** *• - 0,01 M Natriumacetat, ∇ - 0,01 M Bernsteinsäure, ▼ - 0,01 M Dinatriumsuccinat, Δ - 0,01 M Natriumsulfat, ○ - 0,01 M Natriumnitrat.* ***Formulierungen: MT-A*** *(10 % TEC, 50 % Talkum),* ***MT-B*** *(10 % TEC,5 % GMS),* ***MT-C*** *(20 % TEC, 5 % GMS),* ***MT-D*** *(20 % TEC, 50 % Talkum).*

Die aus den Mikrotabletten in Gegenwart von Monosuccinationen, der in 0,01 M Bernsteinsäure-Lösung dominierenden Anionenspezies, freigesetzte Theophyllinmenge liegt nach 8 Stunden zwischen 11,72 und 47,36 %. Da die durch Monosuccinationen induzierte Theophyllinfreisetzung aus Tabletten mit den Überzügen MT-B (10 % TEC, 5 % GMS) und MT-C (20 % TEC, 5 % GMS) keine signifikanten Unterschiede aufweist (MT-B: 47,36 ± 0,55 %, MT-C: 45,56 ± 1,42 %), scheint die Wirkung von Monosuccinat bei einer QAG-Dichte von 249 µmol/cm$^3$ ein Plateau erreicht zuhaben. Ein ähnliches Phänomen ist bei der Theophyllinfreisetzung in Gegenwart von Acetationen zu beobachten. Die Anionenspezies, welche die geringsten Wechselwirkungen mit den QAG des Polymers hat, bewirkt die höchsten Freisetzungsniveaus. Nach 8 Stunden sind zwi-

schen 70,26 und 96,25 % des enthaltenen Theophyllins aus den Tabletten freigesetzt.

*Tab. 3-3 Anionenparameter in wässriger Lösung (Ionengrenzleitfähigkeiten entnommen aus Falkenhagen 1960)*

| | Chlorid | Nitrat | Sulfat | Disuccinat | Mono-succinat | Acetat |
|---|---|---|---|---|---|---|
| unhydratisierter Anionenradius [pm] | 126 | 125 | 223 | 261 | 261 | 212 |
| molares, Anionenvolumen $V_m$ [$cm^3$/mol] | 5,06 | 4,93 | 29,1 | 44,85 | 44,85 | 23,97 |
| Ionengrenzleitfähigkeit ($\lambda_0^-$) [$cm^2/\Omega*mol$] | 76,3 | 71,42 | 159,6 | 120 | keine Daten | 40,8 |
| hydrodynamischer Radius ($r_h$) [pm] | 123 | 129 | 230,9 | 307,1 | --- | 225,8 |
| molares, hydrodynamisches Volumen ($V_{h,m}$) [$cm^3$ / mol] | 4,74 | 5,41 | 31,04 | 73,0 | --- | 29,03 |
| Volumen der Hydrathülle [$cm^3$ / mol] | --- | 0,49 | 1,94 | 28,2 | --- | 5,06 |
| Migrationszeit in der Ionenchromatographie [min] | 4,30 | 9 | 14 | 14 | 1. Peak: 6[a)*]<br>2. Peak: 14[a)**] | 3 |

*a) Dissoziation der Bernsteinsäure in Monosuccinat* und Disuccinat** in der mobilen Phase der Ionenchromatographie*

Analog zur Freisetzung in 0,01 M Bernsteinsäure ist bei den aus Tabletten mit den Überzügen MT-B und -C freigesetzten Wirkstoffmengen kein signifikanter Unterschied zu finden (P = 0,95, MT-B: 96,25 ± 2,37, MT-C: 94,06 ± 4,29). Aus dem Ergebnis kann abgeleitet werden, dass sich oberhalb einer QAG-Dichte von 249 µmol/cm$^3$ der acetatvermittelte Theophyllintransport durch die Eudragit RS-Membran nicht weiter steigern lässt.

Die Freisetzungsprofile weisen alle nach einer kurzen lag-time einen annähernd linearen Verlauf auf. Die Dauer der lag-time ist umso kürzer, je stärker die Anionenspezies die Freisetzungsrate erhöht und nimmt in der Reihenfolge Acetat (5 - 15 min) < Monosuccinat (15 - 30 min) < Disuccinat (30 min) zu. Die Länge der lag-time korreliert des Weiteren mit der QAG-Dichte der Überzüge der Mikrotabletten und nimmt in der Reihenfolge MT-D < MT-A < MT-C < MT-B zu. Die Freisetzungen in 0,01 M Natriumnitrat-Lösung und 0,01 M Natriumsulfat-Lösung sind jedoch linear und auf sehr niedrigen Niveaus, so dass sich keine lag-time bestimmen läßt.

Der Einfluss der Anionen im Medium auf die Freisetzung von Theophyllin durch Eudragit RS-Filme ist, wie die Ergebnisse zeigen, von der Affinität der Anionen zu den QAG des Polymers abhängig. Die wichtigste Größe zur Beschreibung der Anziehungskraft zwischen den Anionen und den QAG ist die Coulombkraft $F_C$, die umgekehrt proportional zum Quadrat des hydrodynamischen Anionenradius ist (Wagner und McGinity 2002; Dorfner 1991a; Dorfner 1991 b).

*Tab. 3-4 Konzentration, Ionenstärke und pH-Werte der Freisetzungsmedien*

| Freisetzungsmedium (0,01 M) | Natrium-nitrat | Natrium-sulfat | Dinatrium-succinat | Bernstein-säure | Natrium-acetat |
|---|---|---|---|---|---|
| Konzentration (mol/l) | 0,01 | 0,01 | 0,01 | 0,01 | 0,01 |
| Ionenstärke | 0,01 | 0,03 | 0,03 | 0,003[1)] | 0,01 |
| pH | 7,34 | 7,50 | 7,86 | 3,17 | 7,62 |

*[1)] Dissoziation 0,01 M Bernsteinsäure in $H_2O$ (Bernsteinsäure = 6,88 × 10$^{-3}$ mol/l, Monosuccinat = 3,12 × 10$^{-3}$ mol/l, Disuccinat = 2,04 × 10$^{-6}$ mol/l) aus Wagner und McGinity, 2002)*

Die unterschiedliche Größe der Coulombkraft zwischen den verschiedenen Anionenspezies und den QAG ist letztlich auch die Ursache für die von Bodmeier et al. (1996) beschriebenen Unterschiede in den Selektivitätskoeffizienten der Anionen. Je kleiner der hydrodynamische Durchmesser $r_h$ eines Anions, umso größer werden die wirkende Coulombkraft und der Selektivitätskoeffizient.
Die zweite wichtige Größe, welche die Affinität zwischen Anion und QAG beeinflusst, ist die Ladung. Mit erhöhter Ladung nimmt die Coulombkraft zwischen den Antipoden zu.
Deshalb bewirken die zweiwertigen Anionen Sulfat und Disuccinat eine geringere Theophyllinfreisetzung, obwohl sie größere hydrodynamische Radien als das Acetatanion aufweisen. Eine weitere Möglichkeit, die Permeabilität zu beeinflussen, ist das Vernetzen der linear aufgebauten Polymerketten des Eudragit RS durch die Bindung zweiwertiger Anionen über QAG benachbarter Polymerketten. Die Vernetzung führt zu einer reduzierten Flexibilität des Polymers und verringert seine Permeabilität. Je kleiner das zweiwertige Anion ist, umso rigider wird das Polymer durch die Vernetzung und umso stärker ist der permeabilitätshemmende Effekt.
Um den Mechanismus des Stofftransports durch Eudragit RS-Filme zu verstehen, werden im Folgenden das Quellungsverhalten isolierter Filme, sowie der Ionenaustausch und dessen Kinetik an den Mikrotabletten untersucht.

## *3.3 Wasseraufnahme*

Die im Kapitel 2.1 vorgestellte Quellungstheorie ist auf Polymere wie Ethylcellulose, Celluloseacetat und andere nichtionische, wasserunlösliche Polymere anwendbar (Sutter et al. 1988; Lippold et al. 1985; Bindschaedler et al. 1987). Jedoch kann mit diesem Modell der Wirkstofftransport durch Eudragit RS-Filme nicht befriedigend erklärt werden. So müssten z. B. Disuccinat- und Sulfationen, bedingt durch ihr großes hydrodynamisches Volumen $V_{hm}$, eine starke Hydratisierung der Eudragit RS-Filme bewirken, wodurch eine hohe Permeabilität für Theophyllin resultieren sollte. Der Vergleich mit den Ergebnissen in Kapitel 3.2

zeigt, dass die Freisetzung in sulfat- und disuccinathaltiger Lösung geringer ist als in acetathaltigem Medium, obwohl das hydrodynamische Volumen der Acetationen kleiner ist als das der Sulfat- und Disuccinationen.

Um den Einfluss des Wassergehaltes der Filme bestimmen zu können, wird der Wassergehalt isolierter Filme in Abhängigkeit von den Anionen im Medium nach 3-stündiger Quellung durch Karl-Fischer-Titration bestimmt. Die Filme mit einem Polymerauftrag von 20 mg/cm$^2$ enthalten 20 % TEC als Weichmacher. Ihnen werden entweder 50 % Talkum oder 5 % GMS als Trennmittel zugegeben.

Wie erwartet beeinflusst die Zusammensetzung der Membran die Wasseraufnahme der isolierten Filme. Gequollene talkumhaltige Eudragit RS-Filme, die einen hydrophileren Charakter als GMS-haltige Membranen haben, zeigen nach 3-stündiger Quellung Wassergehalte zwischen 30 und 39 %. Die Werte liegen unabhängig vom Quellungsmedium um 3,9 bis 5,6 % höher als die Wassergehalte GMS-haltiger Filme, die nach der gleichen Quellungszeit 26 bis 33 % Wasser enthalten (Abb. 3-3). Eine Ausnahme bildet jedoch die Quellung in destilliertem Wasser und in 0,01 M Natriumnitrat-Lösung. Für beide Quellungen ist kein Effekt des im Film enthaltenen Trennmittels auf den Wassergehalt nachweisbar.

Die Quellung in Gegenwart der zweiwertigen Anionen Sulfat und Disuccinat ergibt die niedrigsten Wassergehalte. Der GMS-haltige Film lagert in 0,01 M Natriumsulfat-Lösung und 0,01 M Dinatriumsuccinat-Lösung ca. 26 % Wasser ein. Ein ähnliches Ergebnis wird bei der Quellung talkumhaltiger Filme in diesen Medien ermittelt (ca. 30 %). Die Wassergehalte der Filme nach Quellung in 0,01 M Natriumacetat- bzw. 0,01 M Bernsteinsäure-Lösung liegen 6,6 bis 8,9 % über den Werten nach Quellung in 0,01 M Natriumsulfat- und 0,01 M Dinatriumsuccinat-Lösung. Obwohl in Gegenwart von Nitrationen die niedrigsten Freisetzungsraten aus den Mikrotabletten resultieren, haben isolierte Filme nach Quellung in 0,01 M Natriumnitrat-Lösung Wassergehalte von etwa 30 %. Die Werte liegen auf ähnlichen Niveaus wie die Wassergehalte GMS-haltiger Filme nach Quellung in 0,01 M Natriumacetat- oder 0,01 M Bernsteinsäure-Lösung, den Medien, in denen sich die höchsten Freisetzungsraten nachweisen lassen.

Die Quellungsversuche werden in destilliertem Wasser durchgeführt, da die QAG des Eudragit RS mit den Anionen des Freisetzungsmediums in Wechsel-

wirkung treten und die im Polymer vorhandenen Chloridionen gegen die Anionen des Mediums ausgetauscht werden. Auch in destilliertem Wasser, in dem nur in sehr eingeschränktem Maß ein Chloridionenaustausch stattfinden kann, lagern die Filme ca. 34 % Wasser ein. Die Werte liegen damit über dem Niveau nach Quellung in 0,01 M Natriumnitrat-Lösung.

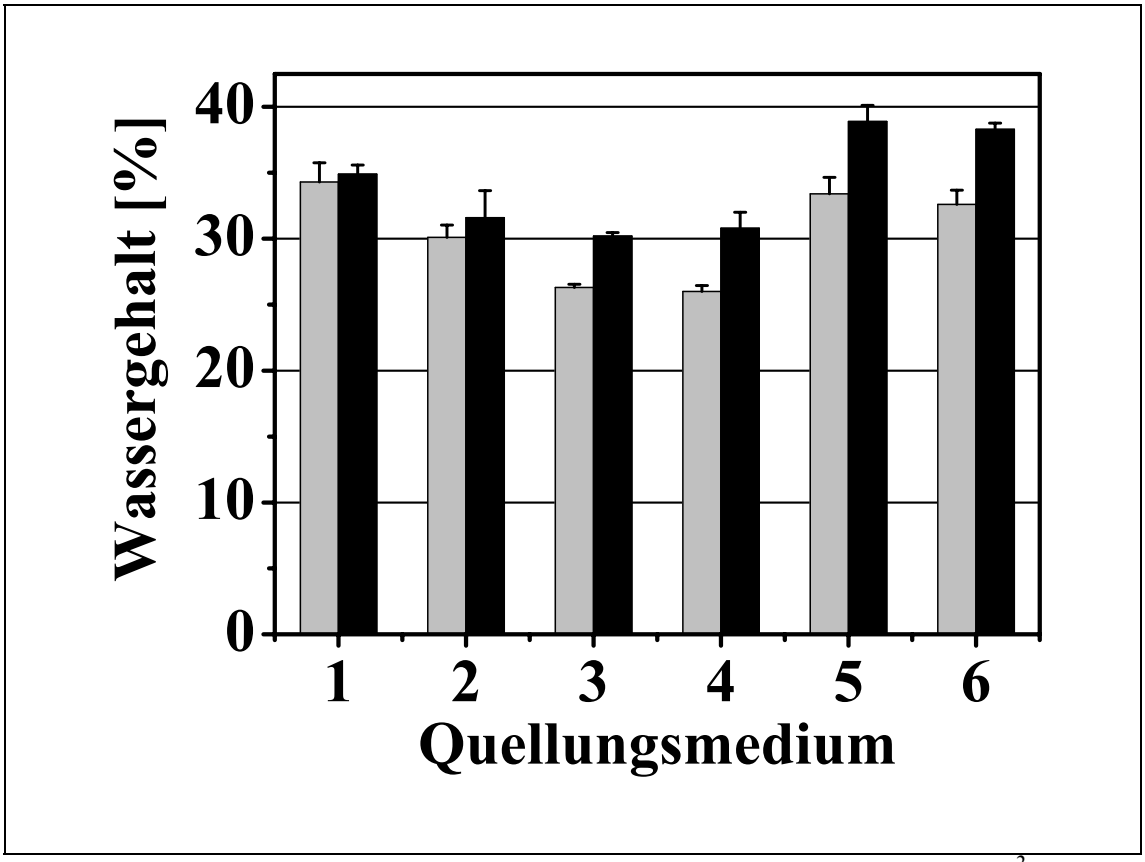



*Abb. 3-3* *Wassergehalt isolierter Eudragit RS 30D-Filme (20 mg/cm$^2$, 20 % TEC[1]) nach 3-stündiger Quellung in salzhaltigen Medien (n = 6, Mittelwert ± 95 % VB).* ***Medien: 1*** *- Wasser,* ***2*** *-0,01 M $NaNO_3$,* ***3*** *- 0,01M $Na_2SO_4$,* ***4*** *- 0,01 M $Na_2$succ,* ***5*** *- 0,01 M $H_2$succ,* ***6*** *- 0,01 M $NaCH_3COO$, ■ Film mit 50 % Talkum[1], ■ Film mit 5 % GMS[1])*
*[1] bezogen auf LTS*

Zur statistischen Absicherung der Ergebnisse wird der Student-Newman-Keuls-Test durchgeführt (Tab. 3-4). Die Quellung einer Filmspezies in 0,01 M Natriumacetat- bzw. 0,01 M Bernsteinsäure-Lösung führt sowohl bei talkumhaltigen als auch bei GMS-haltigen Filmen zu Wassergehalten ohne statistisch signifikante Unterschiede (P = 0,05). Bei Quellung isolierter Filme in sulfat- bzw. disuccinathaltigen Lösung werden niedrigere Wassergehalte gefunden, die ebenfalls keine signifikanten Unterschiede aufweisen (P = 0,05). Die Wassergehalte

nach Quellung in 0,01 M Natriumnitrat-Lösung liegen zwischen dem hohen Niveau der Quellung in Gegenwart einwertiger Anionen (Acetat, Monosuccinat) und dem niederen Niveau der Quellung in Anwesenheit der zweiwertigen Anionen (Sulfat, Disuccinat) und können keiner der beiden Gruppen zugeordnet werden.

*Tab. 3-4 Ergebnisse des Student-Newman-Keuls Tests (P = 0,05) auf signifikante Unterschiede im Wassergehalt isolierter Filme nach Quellung in verschiedenen Medien (gleiche Symbole = Gruppen ohne statistisch signifikanten Unterschied)*

| | | Wasser | 0,01 M Natriumnitrat | 0,01 M Natriumsulfat | 0,01 M Dinatrium-succinat | 0,01 M Bernstein-säure | 0,01 M Natriumacetat |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Film (50 % Talkum)** | Wasser-gehalt ≈ 38 % | | | | | ■ | ■ |
| | Wasser-gehalt ≈ 30 % | | ▲ | ▲ | ▲ | | |
| **Film (5 % GMS)** | Wasser-gehalt ≈ 33 % | ○ | | | | ○ | ○ |
| | Wasser-gehalt ≈ 26 % | | | ● | ● | | |

Insgesamt ist kein Zusammenhang zwischen dem Wassergehalt der gequollenen Eudragit RS-Filme und der Permeabilität ähnlich zusammengesetzter Überzüge auf Mikrotabletten zu erkennen. Anionen mit einem größeren hydrodynamischen Volumen bewirken keine stärkere Hydratisierung des Polymers, so dass der absolute Wassergehalt der Membranen nicht zur Erklärung des Phänomens der sich je nach Freisetzungsmedium unterscheidenden Permeabilitäten herangezogen

werden kann. Folglich ist der Wirkstofftransport durch die Membranen an die Wechselwirkungen der Anionen mit den QAG, insbesondere an die Größe der wirkenden Coulombkraft, geknüpft.

## *3.4 Ionenaustauschprozesse*

Für die weitere Klärung des Freisetzungsmechanismus durch Eudragit RS-Membranen werden die Ionenaustauschprozesse an den Mikrotabetten parallel zur Freisetzungsuntersuchung mit Hilfe der Ionenchromatographie analysiert. Da die stationäre Phase des verwendeten analytischen Systems ebenfalls ein Polymethacrylat mit QAG ist, kann die Migrationszeit $t_m$ in der Ionenchromatographie als ein direkter Marker für die Stärke der Wechselwirkungen zwischen den Anionen und den QAG angesehen werden. Die Migrationszeiten sind in Tab. 3-3 angegeben.

Der Ionenaustausch zwischen den Eudragit RS-Überzügen und den verwendeten Freisetzungsmedien besitzt, übereinstimmend mit Erkenntnissen von Wagner und McGinity (2002), eine wesentlich schnellere Kinetik (Abb. 3-4) als die Theophyllinfreisetzung aus den Tabletten, die simultan ermittelt wird. Nach spätestens 60 min erreicht der aus den Mikrotabletten ausgetauschte Chloridionenanteil ein Plateau und somit ein Gleichgewicht. Die Gleichgewichtswerte liegen zwischen 69 und 87 % der theoretisch im Polymer enthaltenen Chloridmenge. Die Kinetiken des Chloridaustauschs in 0,01 M Lösungen von Natriumsulfat, Dinatriumsuccinat, Bernsteinsäure und Natriumacetat sind einander sehr ähnlich. Die in 0,01 M Natriumsulfat- und 0,01 M Dinatriumsucinat-Lösung aus den Überzügen MT-A, -C und -D freisetzten Chloridmengen liegen auf einem höheren Niveau als in 0,01 M Natriumacetat- und 0,01 M Bernsteinsäure-Lösung. Tabletten mit dem Überzug MT-B weisen, abweichend von der vorgenannten Lage der Chlorid-Gleichgewichtswerte, eine andere Reihenfolge auf. In 0,01 M Natriumsulfat-Lösung werden ca. 69 % der im Polymerüberzug enthaltenen Chloridionen freigesetzt, was deutlich unter dem in 0,01 M Natriumacetat-Lösung ermittelten Wert von ca. 75 % liegt.

Der Chloridionenaustausch in 0,01 M Natriumnitrat-Lösung ist wesentlich langsamer und findet in einem geringeren Ausmaß statt. Nach 8 Stunden sind 31 bis 58 % des in den Polymerüberzügen enthaltenen Chlorids freigesetzt, ohne dass ein Gleichgewicht erreicht wird. Im Gegensatz dazu werden Chloridionen in 0,01 M Natriumacetat am schnellsten freigesetzt.

Der Chloridionenaustausch aus Tabletten mit talkumhaltigen Überzügen (MT-A, MT-D) in 0,01 M Natriumacetat weist eine Besonderheit auf. Innerhalb der ersten 15 min tritt im Chloridprofil ein Peak auf, der höher als der sich später einstellende Gleichgewichtswert ist. Der Peak ist bei der Freisetzung aus Tabletten mit dem Überzug MT-D stärker ausgeprägt als bei Tabletten mit dem Überzug MT-A und ist somit bei talkumhaltigen Filmen mit niedriger QAG-Dichte größer (MT-A: $\rho(QAG) = 195\ \mu mol/cm^3$; MT-D: $\rho(QAG) = 183\ \mu mol/cm^3$). Da das Phänomen nur bei talkumhaltigen Membranen beobachtet werden kann und bereits von Wagner und McGinity (2002) beschrieben wird, scheint es sich um keinen Artefakt zu handeln, sondern um eine Wechselwirkung zwischen den Acetationen und dem in den Filmen enthaltenen Talkum. Diese Interaktion ist darüber hinaus bei Filmen mit geringerer QAG-Dichte stärker ausgeprägt.

Im Vergleich zu den anderen Überzügen ist der Chloridaustausch aus dem Überzug MT-D in nitrat-, sulfat-, disuccinathaltiger Lösung, sowie in 0,01 M Bernsteinsäure verlangsamt. Besonders fällt die verringerte Austauschrate bei der Freisetzung in sulfathaltiger Lösung auf. Erst nach 6 Stunden wird ein Gleichgewicht erreicht. Verglichen mit den Freisetzungsraten der Überzüge MT-A, -B und -C verlängert sich die Einstellzeit des Gleichgewichts auf das 6-fache.

Obwohl die untersuchten Anionenspezies unterschiedlich stark ausgeprägte Wechselwirkungen mit den QAG des Polymers haben, liegen die ausgetauschten Chloridmengen und die Austauschgeschwindigkeiten, mit Ausnahme des Austausches in nitrathaltigen Medien, auf ähnlichen Niveaus. Der Grund für den unterschiedlichen Einfluss der Anionen auf die Freisetzungsgeschwindigkeit kann daher nur die Verweilzeit eines diskreten Anions an einer QAG sein, bevor es von einem anderen Anion von der QAG verdrängt wird. Anionen mit starker Coulombkraft, kleinem Radius und hoher Ladung verweilen länger an den QAG des Polymers als solche, die aufgrund ihres großen Radius und ihrer kleinen La-

dung, d. h. einwertige Anionen mit hoher Hydratisierung, wie Acetat, schwächer gebunden sind. Diese Modellvorstellung spricht für einen dynamischen Prozess. Anionen wandern beständig aus dem Medium zu den QAG und gelangen danach, bedingt durch die Verdrängung durch ein anderes Anion, zurück ins Medium. Die Oszillationsgeschwindigkeit der Anionen ist somit eine permeabilitätssteuernde Größe, da von ihr die im Film transportierte Wassermenge abhängt.

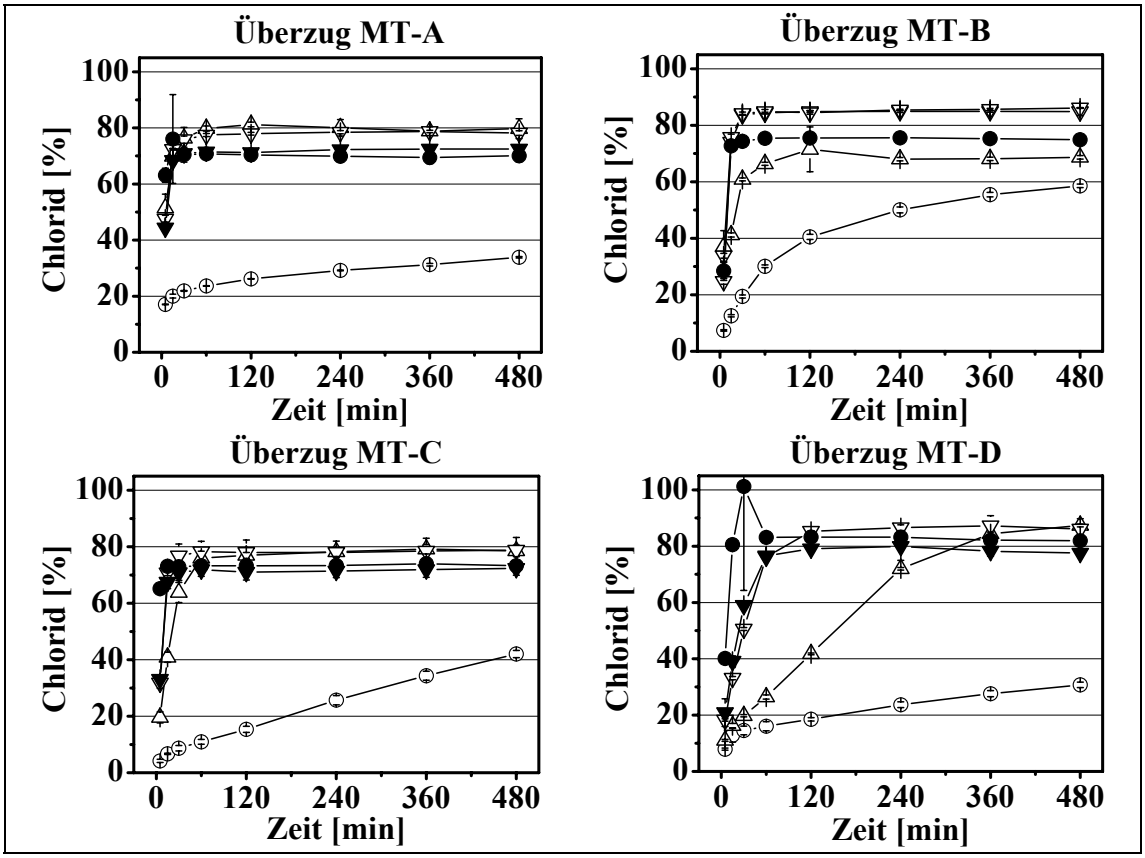



*Abb. 3-4* *Freisetzung von Chloridionen aus Eudragit RS 30D-überzogenen Mikrotabletten (n = 3, Mittelwert ± 95 % VB, 37 °C, 900 ml, paddle, 100 U/min).* ***Salzzusätze zu den Freisetzungsmedien:*** *• - 0,01 M Natriumacetat, ∇ - 0,01M Bernsteinsäure,* ***▼*** *- 0,01 M Dinatriumsuccinat, Δ - 0,01 M Natriumsulfat, ○ - 0,01 M Natriumnitrat.* ***Formulierungen****:* ***MT-A*** *(10 % TEC, 50 % Talkum),* ***MT-B*** *(10 % TEC, 5 % GMS),* ***MT-C*** *(20 % TEC, 5 % GMS),* ***MT-D*** *(20 % TEC, 50 % Talkum).*

Die Wirkung der Anionen auf die Theophyllinfreisetzung kann wie folgt zusammengefasst werden (Abb. 3-5):

Die Interaktion von Eudragit RS mit zweiwertigen Anionen (Sulfat, Disuccinat) führt zu niedirgen Freisetzungsraten. Je kleiner das Anion ist, desto stärker bindet

es an die QAG. Umso stärker ist auch seine Fähigkeit, durch Vernetzung der QAG benachbarter Polymerketten, das Polymer rigider zu machen und dadurch die Permeabilität zu senken (Abb. 3-5 a). Diese Ergebnisse sind durch eine verminderte Oszillation zweiwertiger Anionen und damit durch einen verminderten anioneninduzierten Wassertransport durch die Membran zu erklären.

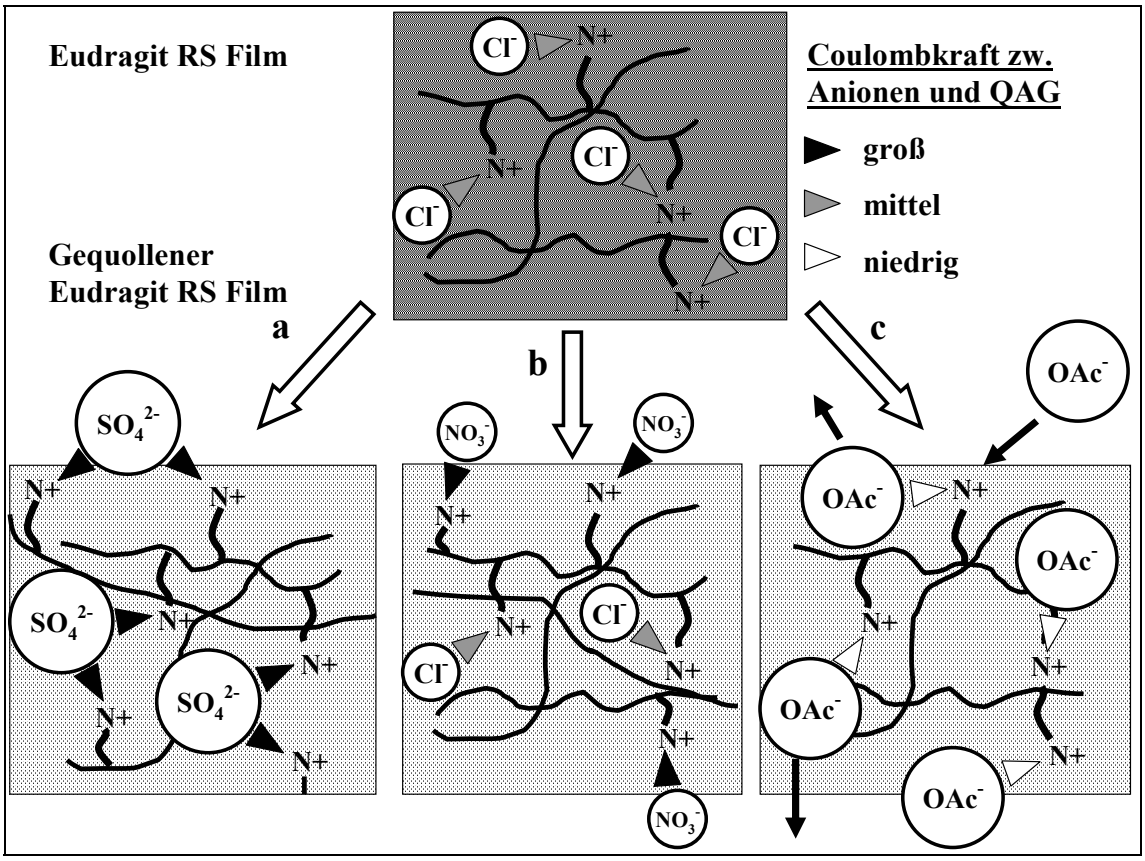



*Abb. 3-5 Wechselwirkungsmöglichkeiten zwischen Eudragit RS und Anionen (**a:** Vernetzung zweier QAG durch ein Sulfation. **b:** Versiegelung der Filmoberfläche durch Nitrationen. **c:** Oszillation von Acetationen an den QAG.)*

Nitrationen, die den kleinsten hydrodynamischen Radius aller untersuchten Anionen aufweisen, binden sehr stark an die QAG (hohe Migrationszeit von 9 min in der Ionenchromatographie) (Abb. 3-5 b). Die gefundene Kinetik läßt auf eine starke Bindung der Nitrationen an die Polymeroberfläche schließen. Hierdurch wird der Austausch von Chloridionen aus tiefer liegenden Polymerschichten unterdrückt. Der anioneninduzierte Wasserfluss kann sich, bedingt durch die „Versiegelung“ der Filmoberfläche durch Nitrat, nicht ausbilden. Deshalb ist die Permeabilität des Polymerfilms in nitrathaltiger Lösung sehr niedrig.

Im Gegensatz zu den Nitrationen zeigen die stark hydratisierten Acetationen die geringste Interaktion mit den QAG, was in einer sehr geringen Migrationszeit $t_m$ von ca. 3 min zum Ausdruck kommt. Die Oszillation von Acetat erzeugt einen starken Wasserfluss durch die Membran und erhöht damit die Permeabilität des Polymers (Abb. 3-5 c). Die Anwesenheit von Monosuccinat, das eine größere Affinität zu den QAG hat ($t_m$ = 6 min), bewirkt einen geringeren Wassertransport, was in einer niedrigeren Freisetzungsrate resultiert. Im Vergleich zur Freisetzung in 0,01 M Dinatriumsuccinat ist die Permeabilität jedoch stark erhöht, was die Theorie des ioneninduzierten Transports bestätigt (vgl. Kap. 2.2).

## *3.5 Elektrolytabhängiges Zetapotential von Eudragit RS 30D*

Eine direkt messbare Größe, welche die Stärke der Wechselwirkungen zwischen den QAG und den Anionen wiedergibt, ist das Zetapotential. Es ist das Partikelpotential in der Scherebene zwischen den am Partikel fixierten Ionenschichten und der ersten mobilen Ionenschicht der Bulklösung und stellt eine Größe dar, die sich nur an dispergierten Teilchen messen lässt. Aus diesem Grund wird die zur Herstellung der Polymerfilme verwendete Eudragit RS 30D-Dispersion eingesetzt, um den Einfluss der Anionen auf das Zetapotential der Dispersion zu untersuchen. Das Zetapotential einer 1:100 verdünnten Eudragit RS 30D-Dispersion sinkt in Abhängigkeit der Wechselwirkungskraft zwischen den Anionen und der Oberflächenladung der Latexpartikel. Das Zetapotential der mit destilliertem Wasser hergestellten Verdünnung der Eudragit RS 30D-Dispersion stimmt mit den von Nyamweya et al. (2001) publizitierten Daten überein. Der Aufbau der Helmholtz-Schicht eines Partikels mit positiver Oberflächenladung besteht nach Müller (1996) bei niedrigen Anionenkonzentrationen nur aus der inneren Helmholtz-Schicht, die aus fixierten, nicht hydratisierten Anionen aufgebaut ist. Die äußere Helmholtz-Schicht aus hydratisierten Kationen existiert aufgrund der sterischen Hinderung der Kationen nicht (Abb. 3-6 A). Das Potential des Partikels ist positiv, da nicht alle positiven Oberflächenladungen durch Anionenladungen kompensiert werden.

Bei Erhöhung der Elektrolytkonzentration (Abb. 3-6 B) nimmt die Zahl der in der inneren Helmholtz-Schicht fixierten, nicht hydratisierten Anionen zu. Es bildet sich durch die gesteigerte elektrostatische Anziehungskraft des Partikels eine äußere Helmholtz-Schicht aus Kationen aus. Das Potential eines Partikels mit positiver Oberflächenladung kann durch die große Anionenzahl der inneren Helmholtzschicht in den negativen Bereich verschoben werden.

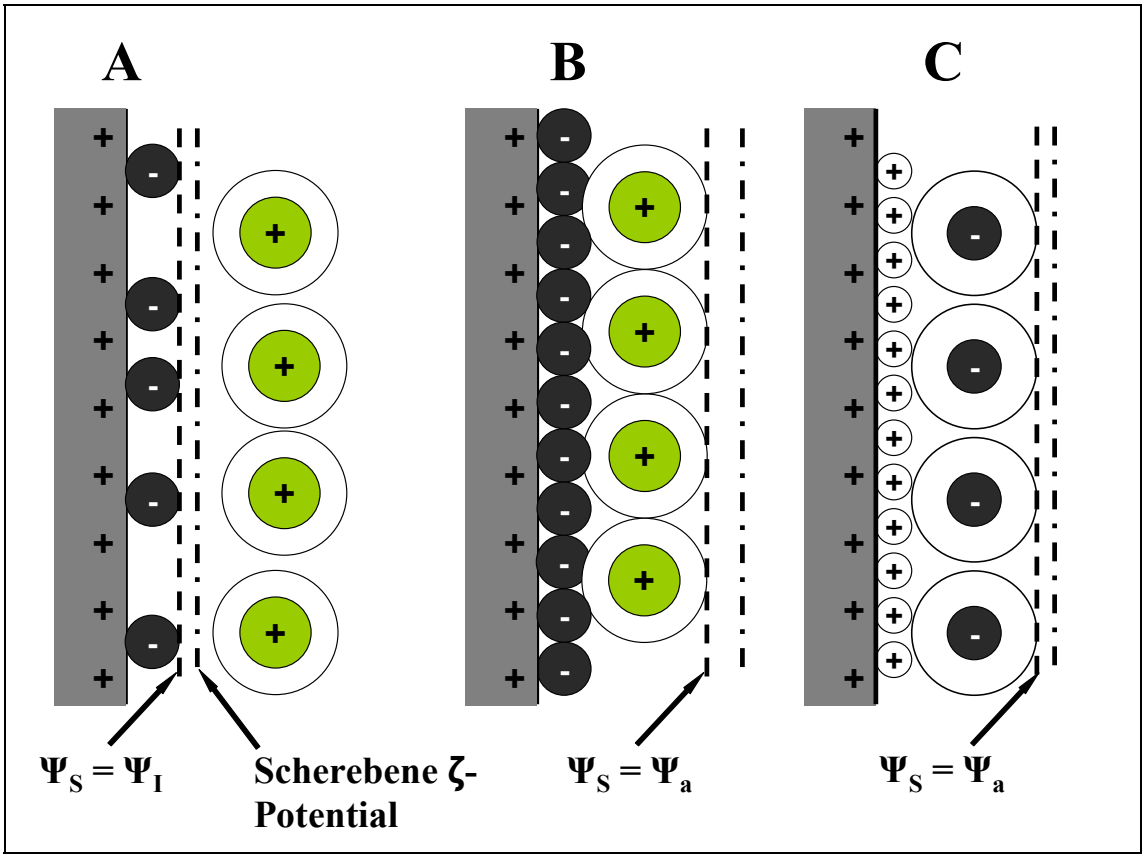



*Abb. 3-6* *Aufbau der inneren und äußeren Helmhotz-Schicht positiv geladener Partikel in Abhängigkeit der Elektrolyte im Medium ($\Psi_s$ = Stern-Potential; $\Psi_a$ = Potential der äußeren Helmholtzschicht; $\Psi_i$ = Potential der inneren Helmholtzschicht)*

Es ist zu erwarten, dass sich das Zetapotential von Eudragit RS-Latexpartikeln mit zunehmender Coulombkraft zwischen den Anionen im Medium und den QAG des Polymers zu niedrigeren Werten hin verschiebt. Die Zetapotentiale von 1:100 mit 0,01 M Elektrolytlösung verdünnter Eudragit RS 30D-Dispersion nehmen wie erwartet mit steigender Affinität der Anionen zu den QAG in der Reihenfolge Wasser > Acetat > Nitrat > Sulfat > Disuccinat ab (Abb. 3-7).

Eine Ausnahme bildet das in 0,01 M Bernsteinsäure gemessene Potential. Es ist im Vergleich zu dem in destilliertem Wasser gemessenen Potential erhöht, eine Tatsache, die ebenfalls durch den Aufbau der inneren und äußeren Helmholtz-Schicht, die gemeinsam die Sternschicht bilden, erklärt werden kann. Die aus der Bernsteinsäure stammenden Protonen sind kleiner als andere Kationen und haben fast keine Hydrathülle.

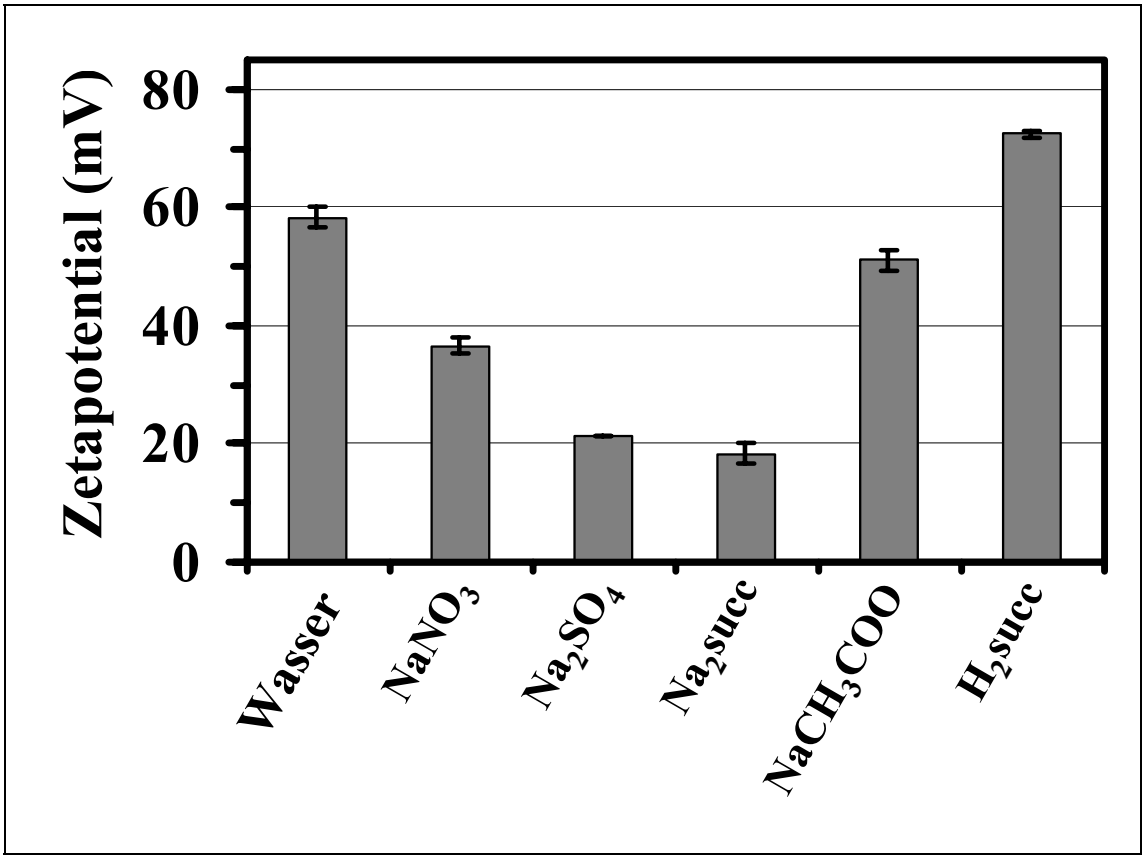



*Abb. 3-7* *Zetapotential 1:100 verdünnter Eudragit RS 30D-Dispersionen in Abhängigkeit vom zugesetzten Elektrolyt (c = 0,01 M). (n = 2*20 bzw.3*10, Mittelwert ± 95 % VB)*

Deshalb können Protonen über van-der-Waals-Kräfte an der Oberfläche der Partikeln gebunden werden und so die innere Helmholtzschicht bilden. Die äußere Schicht besteht aus hydratisierten Monosuccinationen. Da die Zahl der positiven Ladungen auf der Partikeloberfläche durch die Protonen erhöht wird, steigt auch das Zetapotential der Dispersion an (Abb. 3-6 C).

Die Ergebnisse der Zetapotentialmessungen unterstützen die Theorie des ionen-induzierten Transports. Ionen, die den Stofftransport durch Eudragit RS-Filme fördern, besitzen geringere Wechselwirkungskräfte mit den QAG des Polymers.

Dadurch sind kürzere Verweilzeiten und leichtere Verdrängbarkeit der diskreten Anionen an den QAG möglich. Eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse ist allerdings nur dann gegeben, wenn die kationische Komponente nicht variiert wird, da diese, wie am Beispiel der Bernsteinsäure gezeigt, ebenfalls einen Einfluss auf die Höhe des Zetapotentials hat.

## *3.6 Verhalten wasserlöslicher Rezepturbestandteile*

Wie aus den bisherigen Ergebnissen abgeleitet werden kann, korreliert die Permeabilität von Eudragit RS 30D-Membranen nicht mit dem Wassergehalt der Membranen, sondern hängt vom anioneninduzierten Wassertransport ab. Die von Sutter et al. (1988) beschriebene Zunahme der Membranporosität während der Quellung eines Polymerfilms scheidet als Ursache für Permeabilitätsunterschiede von Eudragit RS-Filmen aus.

Da der Wassertransport durch den Polymerfilm von den Anionen im Medium abhängig ist, muss sich dieser Effekt nicht nur auf den Wirkstofftransport durch die Membran auswirken, sondern auch auf alle anderen im Polymer enthaltenen wasserlöslichen Verbindungen. In diesem Fall sollte die Verarmung isolierter Eudragit RS-Membranen an TEC und Tween 80 vom anionenkontrollierten Wasserfluss durch den Film abhängig sein. Die Gegenwart der Anionen sollte zu Unterschieden in der Verarmungsgeschwindigkeit führen.

Der Parameter, der auf die Änderung des Weichmachergehaltes sehr empfindlich reagiert, ist die Glasübergangstemperarur $T_{g.}$ Da die untersuchten Filme aus den Komponenten Eudragit RS, TEC und Tween 80 bestehen, wird der Einfluss beider Hilfsstoffe auf die $T_g$ des Polymers einzeln und in Kombination untersucht. Dazu werden Eudragit RS-Filme (12 mg/cm$^2$) verwendet, die 0 bis 25 % TEC oder 2,5 bis 20 % Tween 80 enthalten bzw. eine Kombination mit variablem TEC-Anteil und 8 % Tween 80 (siehe Tab. 6-12). Die reziproken $T_g$-Werte werden über der Konzentration an Weichmacher aufgetragen. Da die $T_g$-senkende Wirkung von TEC und Tween 80 bezogen auf den Massenanteil in Eudragit RS-Membranen identisch ist, werden die beiden Komponenten als

Weichmacherkomplex (WK) zusammengefasst (Abb. 3-8). Dieser Befund ist überraschend da Felton et al. (2000) nachweisen, dass Tween 80 auf die $T_g$ TEC-plastifizierter Eudragit L 30D-Filme, einem strukturell ähnlichen magensaftresistenten Copolymer, bestehend aus Methacrylsäure und Ethylacrylat im Verhältnis 1:1, keinen Einfluss hat. Die Regression von $T_g^{-1}$ über den Gehalt der Filme an WK ergibt einen linearen Zusammenhang (Gl. 3-1, Binder et al. 1998).

$$T_g^{-1} = 2{,}079 \cdot 10^{-5} \cdot WK(\%) + 3{,}0 \cdot 10^{-3} \qquad (R^2 = 0{,}9911) \qquad \text{Gl. 3-1}$$

Die Bestimmung der Weichmacherverarmung der Filme in Abhängigkeit der Anionenspezies im Medium erfolgt an Membranen mit einer Auftragsmenge von 12 mg/cm$^2$. Sie enthalten 20 % TEC und 8 % Tween 80, bezogen auf die LTS (Tab. 6-13).
Durch Umstellung der Gl. 3-1 nach WK (Gl. 3-2) kann der WK-Gehalt der Filme aus der gemessenen $T_g$ berechnet werden.

$$WK(\%) = \frac{T_g^{-1} - b}{k} = \frac{T_g^{-1} - 3{,}0 \cdot 10^{-3}}{2{,}079 \cdot 10^{-5}} \qquad \text{Gl. 3-2}$$

Da für Bernsteinsäure ein weichmachender Effekt auf Eudragit RS-Filme von Narisawa et al. (1996) beschrieben ist, wird die WK-Verarmung der Filme in 0,01 M Lösungen von Natriumacetat, Natriumnitrat und Natriumsulfat untersucht (Abb. 3-9). Acetationen bewirken die schnellste Abnahme der WK-Konzentration im Film. Nach 15 min erreicht die WK-Konzentration im Polymer einen Gleichgewichtswert von ca. 7,5 %. Im Gegensatz dazu führt die Gegenwart von Nitrationen zu einer verlangsamten Abnahme des Weichmachergehaltes im Film. Nach 60 min sind immer noch 11 % WK im Film enthalten. In 0,01 M Natriumsulfat verläuft der Prozess ähnlich wie in 0,01 M Natriumacetat. Auch in sulfathaltiger Lösung ist der WK-Gehalt bereits nach 15 min auf einen Grenzwert abgesunken, der jedoch mit 15 % höher liegt als in acetathaltigem Medium.

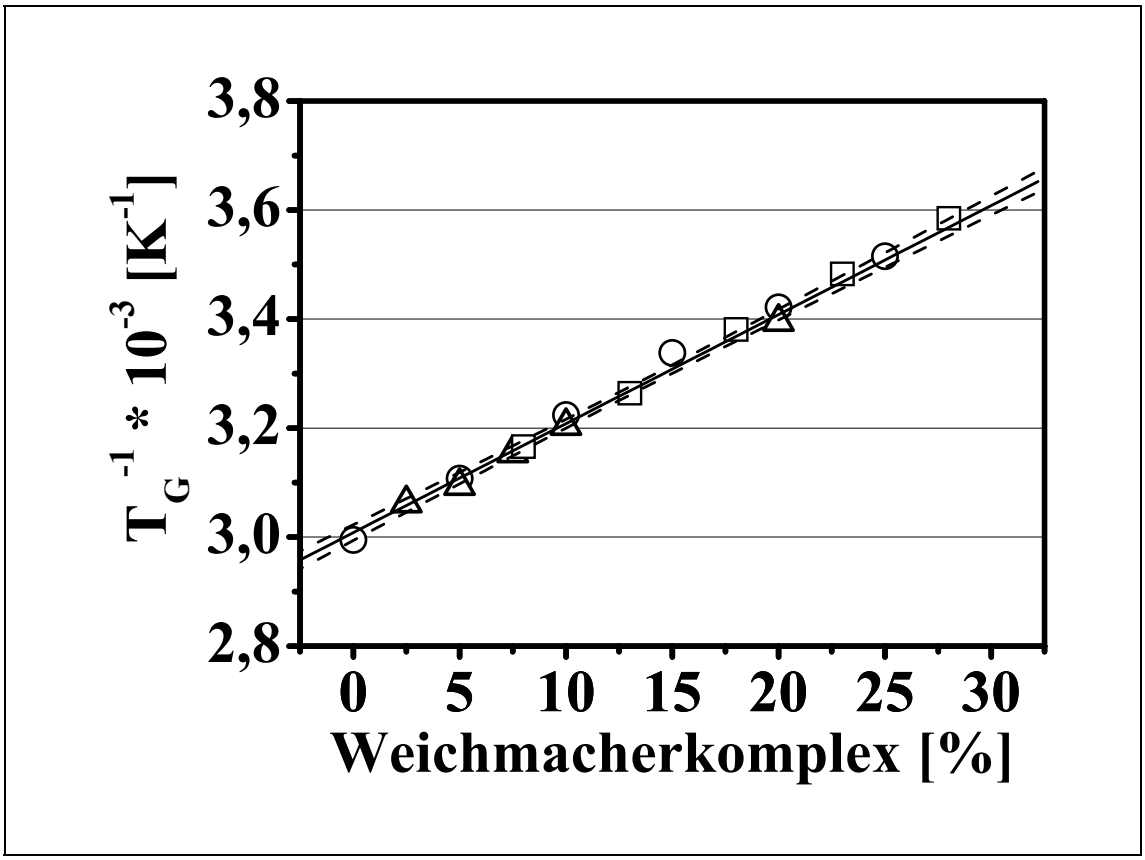



*Abb. 3-8* *Einfluss von TEC und Tween 80 auf die reziproke Glasübergangstemperatur von Eudragit RS 30D-Filmen (n = 3, Mittelwert ± 95 % VB, bestimmt nach DIN 53765,* ***Symbole****: ○ - Serie 1 (TEC), Δ - Serie 2 (Tween 80), □ - Serie 3(TEC + Tween 80))*

Der Vergleich der eigenen Daten mit Ergebnissen von Bodmeier und Paeratakul (1992) zeigt Unterschiede in der Geschwindigkeit auf, mit der der Weichmacher aus dem Polymerfilm ausgewaschen wird. Dafür können drei mögliche Gründe angenommen werden. Die Versuche Bodmeiers und Paeratakuls werden in 500 ml 0,1 N NaCl mit Filmen durchgeführt, die in Aluminiumschalen gegossen sind. Die hohe Salzkonzentration kann ein Grund sein, weshalb die Diffusion von TEC verlangsamt ist. Ein zweiter Grund ist die Verwendung der in Aluminiumschalen gegossenen Filme, wodurch die für die Diffusion zur Verfügung stehende Fläche halbiert wird. Drittens kann das in den eigenen Versuchen den Filmen zugesetzte Tween 80 durch Emulgierung des TEC´s eine schnellere Auswaschung des WK bewirken.

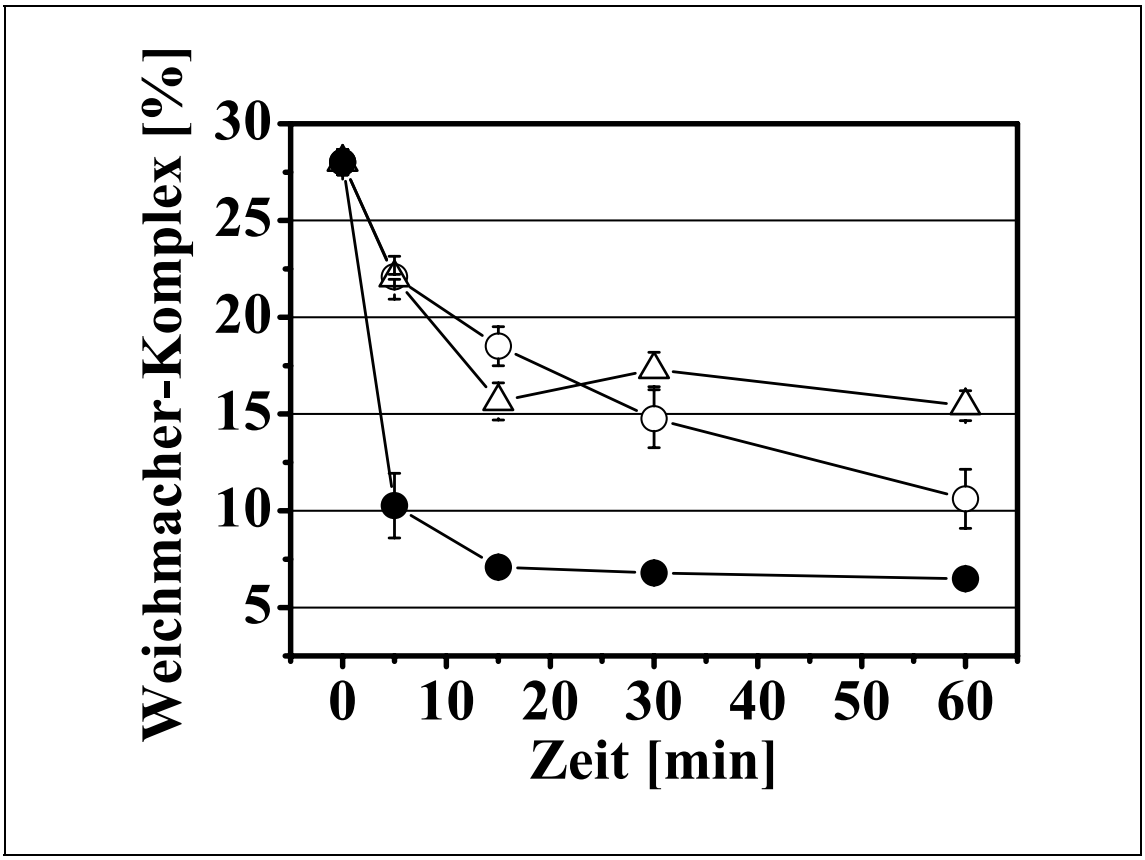



*Abb. 3-9* *Zeitabhängige Verarmung isolierter Eudragit RS 30D-Filme an Weichmacherkomplex während der Quellung (n = 3, Mittelwert ± 95 % VB, **Quellungsmedien**: ○ - 0,01 M Natriumnitrat, ● - 0,01 M Natriumacetat, Δ - 0,01 M Natriumsulfat)*

## *3.7 Einfluss der Anzahl quartärer Ammoniumgruppen pro Volumeneinheit des Polymers*

Wie bereits in Kapitel 3.1 beschrieben hat die QAG-Dichte der Filme einen bedeutenden Einfluss auf die Permeabilität derselben. Ohne die Anwesenheit der QAG wäre das Polymer nur sehr schwer permeabel. Die Ergebnisse von Knop (1996), der die Theophyllinfreisetzung aus mit Eudragit NE umhüllten Pellets untersucht, bestätigen dies. Eudragit NE ist ein strukturell sehr ähnliches nichtionisches Polymethacrylat, das aus den Monomeren EA und MMA im Verhältnis 2:1 besteht. Die Zahl der QAG pro Volumeneinheit des Polymerfilms wird nach Wagner und Gruetzmann (2005) berechnet. Die Ergebnisse der Freisetzungsversuche (Abb. 3-10) zeigen, dass bei Anwesenheit einer Anionenspezies im Medium die Freisetzungsrate mit der QAG-Dichte im Film korreliert. Je größer die

QAG-Dichte im Eudragit RS-Film, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit, dass ein hydratisiertes Anion von einer QAG zur nächsten wechselt und dabei Wasser und darin gelöste Substanzen transportiert. Jeder dem Eudragit RS Film zugesetzte Hilfsstoff, unabhängig von seiner Funktion als Trennmittel oder Weichmacher, senkt die QAG-Dichte. Damit senkt er auch die Möglichkeit gelöste Substanzen mit Hilfe anionischer Carrier durch die Membran zu transportieren. Auch ein erhöhter Weichmacheranteil, der im Falle anderer nichtionischer Polymere permeabilitätsfördernd wirkt, hat hier aus genanntem Grund eine permeabilitätssenkende Wirkung.

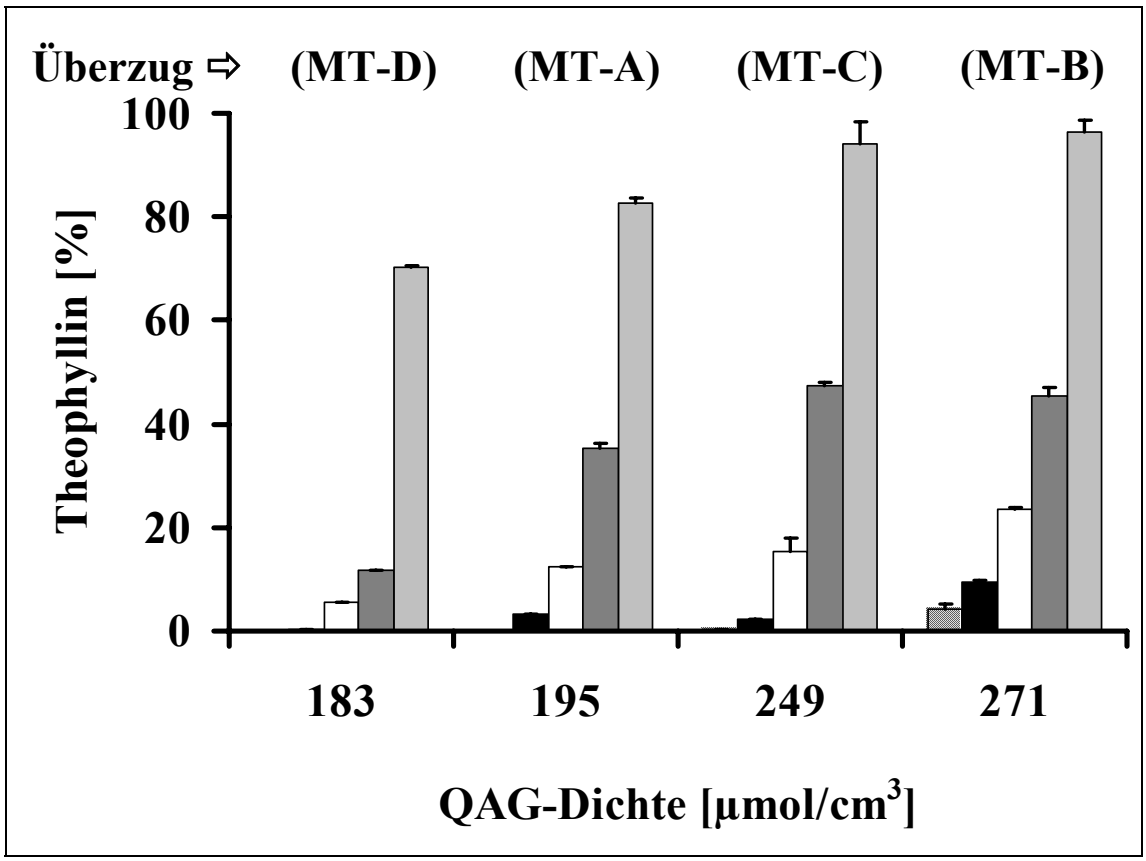



*Abb. 3-10* *Einfluss der QAG-Dichte auf die kumulative Theophyllinfreisetzung (nach 8 stunden) aus Eudragit RS-überzogenen Mikrotabletten (n = 3, Mittelwert ± 95 % VB).* ***Freisetzungsmedien*** *(0,01 M):*
*■ - Natriu macetat, ■ -Bernsteinsäure, □ - Dinatriumsuccinat,*
*■ - Natriumsulfat,schraffiert - Natriumnitrat). Vergleiche Tab. 3-2.*

In acetat- und monosuccinathaltigen Lösungen steigt die Freisetzungsrate in der Reihenfolge MT-D < MT-A < MT-C an. Eine Erhöhung der QAG-Dichte über

249 µmol/cm$^3$ hinaus, bewirkt keine weitere Zunahme der Membranpermeabilität.

Die aus Mikrotabletten mit den Überzügen MT-C und MT-B in 0,01 M Natriumacetat-Lösung oder 0,01 M Bernsteinsäure-Lösung freigesetzten Theophyllinmengen weisen keine signifikanten Unterschied auf (P = 0,05). In den anderen Medien ist dieses Phänomen nicht zu beobachten. Hier nimmt mit zunehmender QAG-Dichte auch der freigesetzte Wirkstoffanteil zu.

Die Ursachen für die nicht weiter zu steigernde Freisetzungsrate in acetat- und monosuccinathaltiger Lösung können vielschichtig sein. Zum Beispiel können gegenseitige sterische Behinderungen der Anionen einen Grund darstellen, weshalb der Effekt der QAG-Dichte ab einem bestimmten Grenzwert nachlässt.

Steigt die QAG-Dichte über 250 µmol/cm$^3$, ist die entsprechende Zahl von Anionen bestrebt, mit den QAG in Wechselwirkung zu treten. Das $V_{hm}$ der Anionenspezies und die Abstoßungskräfte zwischen gleichnamigen Ladungen verhindern jedoch, dass die der QAG-Dichte entsprechende Zahl an Anionen mit den QAG einer Volumeneinheit interagieren kann. Ein Teil der Anionen kann deshalb nicht als „Transporter“ fungieren, da die Möglichkeit zur Interaktion mit den QAG aufgrund sterischer Behinderung nicht gegeben ist. Als Folge davon ist die Kapazität des Transportsystems „QAG-Anion“ in 0,01 M Natriumacetat- und 0,01 M Bernsteinsäure-Lösung begrenzt, woraus ein Grenzwert in der Freisetzungsrate resultiert.

## *3.8 Zusammenfassung und Modellentwicklung*

Der Mechanismus des Stofftransportes durch Eudragit RS-Filme ist zusammenfassend in Abb. 3-11 dargestellt. Er lässt sich in eine zeitabhängige und eine zeitunabhängige Phase unterteilen. Zeitabhängig sind die Wasseraufnahme und der Ionenaustausch an den QAG des Polymers. Bei Kontakt mit einem wässrigen Medium nimmt die Eudragit RS-Membran Wasser auf. Die Wasseraufnahme ist hauptsächlich eine Funktion der Filmzusammensetzung (Weichmacher, Trennmittel) und des Polymerauftrages. Der Weichmacher beeinflusst durch seine chemische Natur (hydrophil/hydrophob) und seinen Anteil im Polymer die

thermomechanischen Eigenschaften des Films. Mit Erhöhung des Weichmacheranteils kommt es zu einer stärkeren Hydratisierung der Membranen (Sutter et al. 1988). Die Lipophilie des Films nimmt zu, wenn man dem Polymer GMS als Trennmittel zusetzt. Dies ist durch den hydrophoben Stearinsäurerest des GMS erklärbar.

Der Einsatz von Talkum als Trennmittel beeinflusst dagegen den hydrophilen Charakter des Polymers weniger, was in einer erhöhten Wasseraufnahme talkumhaltiger Filme resultiert. Nachdem der Film gequollen ist, werden die Chloridionen des Polymers gegen Anionen des Mediums ausgetauscht. Sobald der Ionenaustausch ein Gleichgewicht erreicht hat, sind die zeitabhängigen Prozesse abgeschlossen.

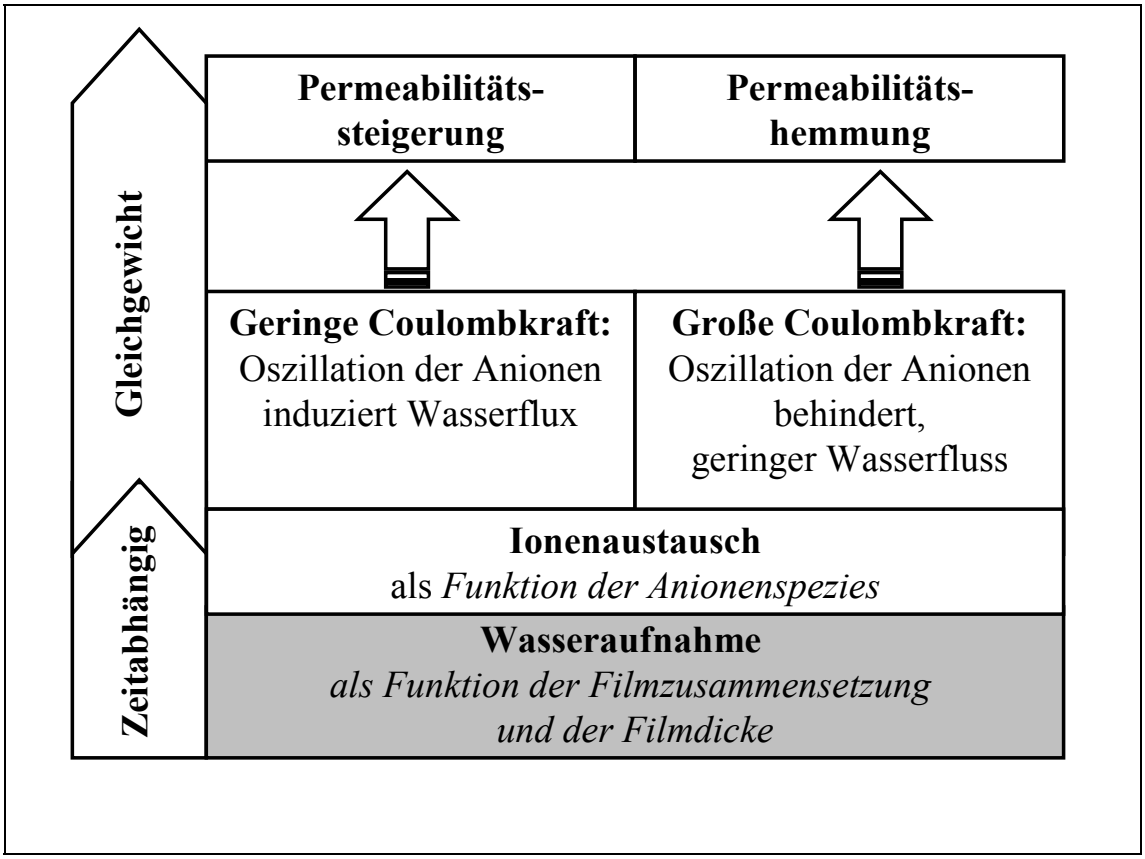



*Abb. 3-11 Schematische Darstellung des Stofftransports durch Eudragit RS-Filme*

Die Anionen, die mit den QAG interagieren, beeinflussen durch ihr Größe, ihre Ladung und ihre Konzentration die Permeabilität des Polymerfilms. Aus der Größe und der Ladung der Anionen resultiert die zwischen den Anionen und den QAG wirkende Coulombkraft. Wirkt eine geringe Coulombkraft (großes, ein-

wertiges Anion), dann kann das an die QAG gebundene Anion leicht von einem anderen Anion von der QAG verdrängt werden. Auf diese Weise wird das vom Anion in seiner Hydrathülle gebundene Wasser bewegt. Es resultiert ein Wassertransport zur Membran hin und von der Membran weg, der von der Oszillation der Anionen um die QAG abhängig ist.

Infolge des Wassertransportes erhöht sich die Permeabilität der Membran für in Wasser gelöste Stoffe. Beispiele für Anionen, die nach diesem Mechanismus die Freisetzungsrate erhöhen sind Acetat und Monosuccinat. Die Steuerung der Freisetzungsrate durch den Zusatz von propionat- oder butyrathaltigen Salzen wäre ebenfalls denkbar. Sellin (1999) berichtet über die Konzentrationen von Propionat und Butyrat im Dickdarm, wo diese Anionen als Abbauprodukte von Kohlenhydraten und Fetten vorkommen, was ein für das Colon-Targeting wichtiger Befund ist.

Wenn aufgrund hoher Ladung und kleinen Durchmessers eine starke Coulombkraft zwischen QAG und Anion wirkt, dann verlängert sich die Verweilzeit eines Anions an der QAG. Es wird in der Folge nicht so viel Wasser zur Membran hin und von der Membran weg transportiert, wodurch die Permeabilität sinkt. Beispiele für Anionen mit derartiger Wirkung sind Nitrat und Sulfat.

Für die Entwicklung neuer Eudragit RS-überzogener Arzneiformen ist die Kenntnis der Wechselwirkungen zwischen Anionen und Polymer wichtig, da anionische Interaktionen die Freisetzungscharakteristik wesentlich beeinflussen. Es eröffnen sich jedoch auch neue Möglichkeiten. Sie bestehen darin, die Anionen in die Arzneiform zu integrieren, damit die Arzneiform ihr anionisches Milieu selbst erzeugt. Die Permeabilität der Eudragit RS-Überzüge wird dann durch die Arzneiform selbst gesteuert werden.

Desweiteren besteht die Möglichkeit die lag-time und die Freisetzungsrate aus Pellets oder Tabletten mit Eudragit RS-Überzug durch anionische Zusätze zur Arzneiform zu steuern. Narisawa et al. (1995) und Beckert et al. (1999) berichten über Powderlayering theophyllinhaltiger Pellets mit Bernsteinsäure bzw. Natriumacetat und abschließendem Eudragit RS-Überzug. Die Freisetzungsrate ist in den beschriebenen Systemen eine Funktion des Bernsteinsäure- bzw. Acetat-Ge-

haltes der Pellets, während die lag-time über die Auftragsmenge des Polymers auf den Pellets gesteuert wird.

Der Zusatz von Salzen freisetzungshemmender Anionen, wie Nitrat und Sulfat zur Eudragit RS 30D-Dispersion vor dem Filmbildungsprozess, stellt eine weitere Möglichkeit dar, die Permeabilität der Filme zu senken (Wagner und Gruetzmann 2004). Im Falle der Umladung der Dispersion mit anderen Anionen reichen der QAG-Zahl des Polymers äquimolare Anionenmengen, um die Freisetzungsrate stark abzusenken.

# KAPITEL 4

# VORHERSAGEMODELL FÜR EUDRAGIT RS-MEMBRANEN

Wie bereits in Kapitel 3 erwähnt, kann die Permeabilität von Eudragit RS-Membranen durch Zusatz von freisetzungsförderden bzw. -hemmenden Anionen zur Dispersion gesteuert werden (Wagner und Gruetzmann 2004). Im folgenden Kapitel ist der Einfluss der Anionenspezies in der Membran unter dem Gesichtspunkt des Einflusses der Ladung und der Hydratisierung der Anionen Gegenstand des Interesses.

## *4.1 Einfluss von Nitrat- und Acetationen in der Membran auf die Permeabilität von Eudragit RS-Membranen*

Es werden isolierte Eudragit RS-Filme (20 mg/cm$^2$, 20 % TEC, 8 % Tween 80) hergestellt, die vor dem Filmbildungsprozess einem Anionenaustausch unterzogen werden. Die den Filmen zugesetzte Anionenmenge beträgt 100 % (mol/mol) bezogen auf die Zahl der im Polymer enthaltenen QAG. Für die Umladung der Dispersionen werden wässrige Lösungen der Natriumsalze der Anionen verwendet. Die Freisetzungsversuche werden mit der Freisetzungszelle durchgeführt. Als Medium werden 900 ml destilliertes Wasser verwendet.

Die Zugabe von Nitrationen zu Filmen mit einem Polymerauftrag von 20 mg/cm$^2$ resultiert in Abhängigkeit von der zugesetzten Nitratmenge in linearen Freisetzungen, die mit zunehmendem Nitrat-Gehalt der Filme abnehmen (Abb. 4-1, oben). Ab einem Gehalt von 50 % (mol/mol) Nitrationen im Film ist die Freisetzung so stark verlangsamt, dass eine Steigerung des Nitrat-Gehaltes auf 100 % (mol/mol) keine weitere Erniedrigung der Wirkstofffreisetzung bewirkt. Die Ergebnisse stimmen mit den Effekten überein, die Nitrat an Eudragit RS-überzogenen Mikrotabletten bewirkt (vgl. Kap. 3, Abb. 3-2). Bedingt durch ihren kleinen Durchmesser binden Nitrationen sehr stark an die QAG des Polymers. Dadurch hemmen sie den Stofftransport durch die Membran, da sie den Wasserflux durch

die Membran stark behindern. Um den maximalen permeabilitätshemmenden Effekt zu bewirken, reicht es bei einer Polymermenge von 20 mg/cm$^2$ aus, 50 % der QAG mit Nitrat interagieren zu lassen.

In einem weiteren Versuch wird die Auswirkung von Nitrat- bzw. Acetationen im Medium (0,01 M) oder im Polymerfilm (100 % (mol/mol)) an Membranen mit einer Auftragsmenge von 20 mg/cm$^2$ untersucht. Die Ergebnisse sind im unteren Teil der Abb. 4-1 dargestellt.

Die Anwesenheit von Nitrationen im Film oder im Medium führt in beiden Fällen zu einer starken Abnahme der Permeabilität der Eudragit RS-Filme. Dagegen steigert die Anwesenheit von 100 % (mol/mol) Acetationen im Film die Permeabilität des Films für Theophyllin stärker als dies Acetationen im Medium in einer Konzentration von 0,01 M tun. Diese Beobachtung kann mechanistisch wie folgt erklärt werden: Im Falle der mit Acetationen umgeladenen Membranen steht die Zahl der Acetationen im Film und die Zahl der QAG des Polymers im Verhältnis 1: 1. Wenn der Film quillt, können die Acetationen ihre Hydrathülle ausbilden und um die QAG oszillieren. Ein leichter Wechsel der Acetationen von einer QAG zu einer benachbarten QAG im Filminneren ist somit möglich. Dadurch wird ein starker Medienflux durch die Membran induziert. Bedingt durch die niedrige Konzentration der Acetationen kommt es zu keiner oder nur sehr geringen Wechselwirkungen der Acetationen untereinander und der Acetationen mit anderen Kationen. Eine Verringerung der Acetatkonzentration durch Ionenpaarbildung ist damit unwahrscheinlich. Desweiteren enthalten umgeladene Membranen die Anionen bereits im Inneren der Polymermembran, so dass an allen QAG, von einer geringen zeitlichen Verzögerung abgesehen, die Hydratisierung und Oszillation der Acetationen gleichzeitig beginnen kann. Dadurch sollte die Permeabilität ebenfalls gesteigert werden.

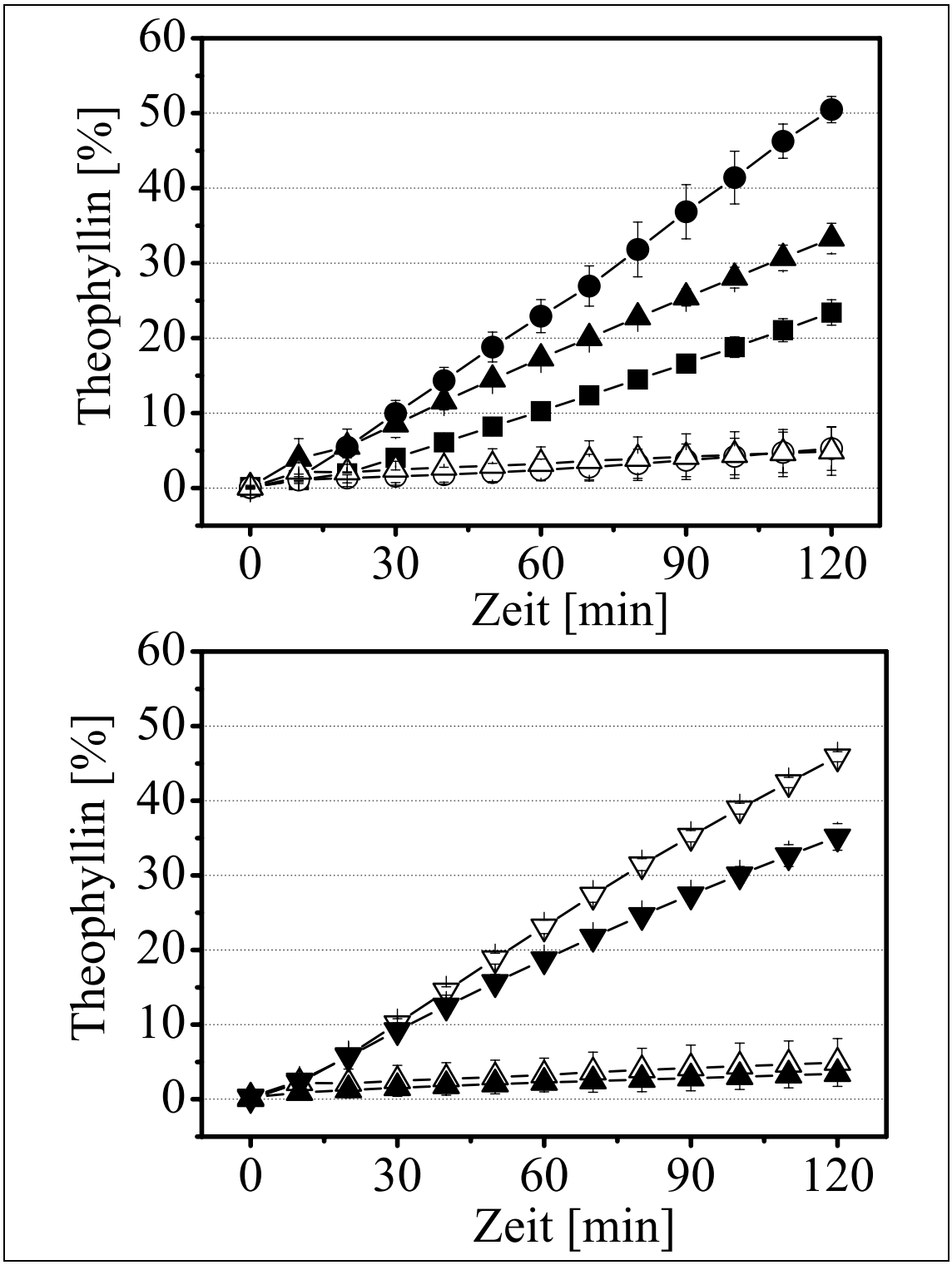



*Abb. 4-1* ***Oben:*** *Einfluss der* ***Nitrat-Menge*** *im Film auf die Theophyllinfreisetzung (n = 3, Mittelwert ± 95 % VB, Symbole (Nitrat-Gehalt): ● - 0 % (mol/mol), ▲- 25 % (mol/mol) ■ - 37,5 % (mol/mol) ○ - 50 % (mol/mol) ∆- 100 % (mol/mol).* ***Unten:*** *Einfluss der* ***Anionenspezies*** *im Film oder im Medium auf die Theophyllinfreisetzung (n = 3, Mittewert ± 95 % VB, Symbole: ▽ - 100 % (mol/mol) Acetat im Film , ▼- 0,01 M Natriumacetat im Medium , ∆- 100 % (mol/mol) Nitrat im Film , ▲- 0,01 M Natriumnitrat im Medium )*

## *4.2 Einfluss des Polymerauftrages und der Nitratkonzentration im Film auf die Permeabilität - Quantifizierung mittels $2^2$ Central Composite Design*

Mit einem $2^2$ Central Composite Design wird der Einfluss der Anionenmenge im Film am Beispiel von Nitrationen und der Einfluss der Auftragsmenge des Polymers auf die Permeabilität untersucht (Abb. 4-2). Die Nitratmenge im Eudragit RS variiert zwischen 2,6 und 87,4 % (mol/mol). Der Polymerauftrag der Filme liegt im Bereich zwischen 4,5 und 21,5 mg/cm$^2$. Die Ergebnisse sind in den Abb. 4-3 bis 4-5 dargestellt.

Abbildung 4-3 zeigt die Einzeleffekte der Nitrationenkonzentration im Film und des Polymerauftrages auf die Theophyllinfreisetzung durch die Membranen.

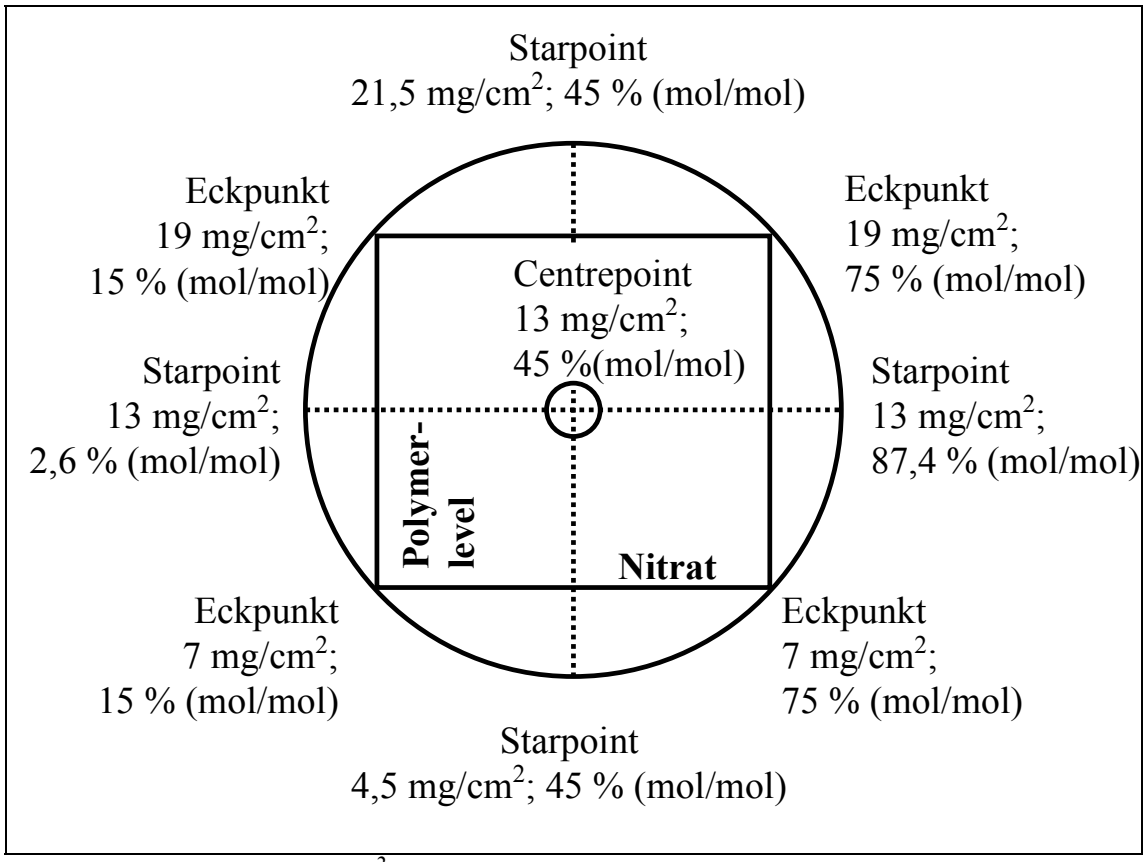



*Abb. 4-2 Aufbau des $2^2$ Central Composite Designs (modifiziert nach Nopper 2004, Polymermenge in mg/cm$^2$, Nitratkonzentration in % (mol/mol) bezogen auf die Zahl der QAG im Polymer)*

Die innerhalb von 120 min freigesetzte Theophyllinmenge sinkt von ca. 26 % bei einem Polymerauftrag von 7 mg/cm$^2$ auf etwa 16 % bei einem Polymerauftrag

von 19 mg/cm$^2$. Die Schichtdicke der Membranen übt übereinstimmend mit dem 1. Fickschen Diffusionsgesetz einen negativen Einfluss pro Zeiteinheit transportierte Theophyllinmenge aus.

Der Effekt der Membrandicke ist darüber hinaus nicht linear. Mit steigendem Polymerauftrag verstärkt sich der negative Einfluss der Membrandicke auf die freigesetzte Theophyllinmenge.

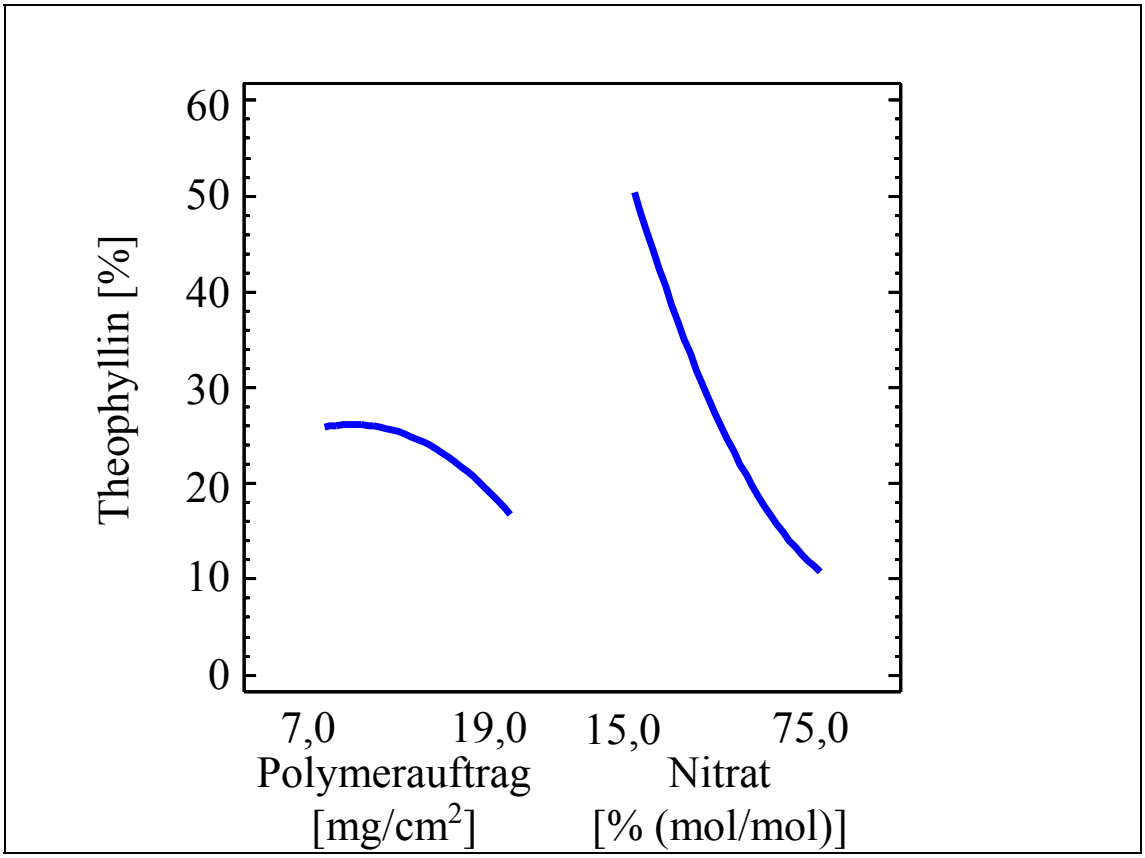



*Abb. 4-3* *Isolierte Effekte des Polymerauftrages und der Nitratkonzentration im Film auf die Theophyllinfreisetzung durch isolierte Eudragit RS-Membranen*

Mit zunehmender Nitratkonzentration der Polymermembranen sinkt deren Permeabilität für Theophyllin. Der hemmende Nitrateinfluss ist nichtlinear. Mit zunehmender Nitratkonzentration im Film nähert sich die durch den Film transportierte Theophyllinmenge asymptotisch dem Grenzwert 0 an. Für eine Umladungsrate von 15 % (mol/mol) wird eine Theophyllinfreisetzung von ca. 50 % berechnet. Bei Steigerung des Nitratanteils im Polymer auf 75 % (mol/mol) beträgt die Theophyllinfreisetzung nur noch ca. 10 %. Der permeabilitätshemmende Einfluss der Membrandicke wird mit zunehmendem Polymerauftrag verstärkt,

was an der größeren Steilheit der Kurve bei höheren Polymermengen zu erkennen ist. Die Kurve der freigesetzten Theophyllinmenge in Abhängigkeit von der Nitratkonzentration in der Membran flacht dagegen mit steigender Nitratkonzentration ab und läuft asymptotisch gegen einen Grenzwert. Analog zu den in Abb. 4-1 gezeigten Ergebnissen kann festgestellt werden, dass ab einer bestimmten Anzahl mit Nitrationen interagierender QAG die Permeabilität auf einen Level nahe Null gesenkt wird und eine weitere Erhöhung der Nitratmenge im Film die Permeabilität nicht weiter vermindert.

Da die Effekte des Polymerauftrages und der Nitratkonzentration in der Membran nicht linear sind, müssen auch Effekte höherer Ordnung und Wechselwirkungen zu beobachten sein.

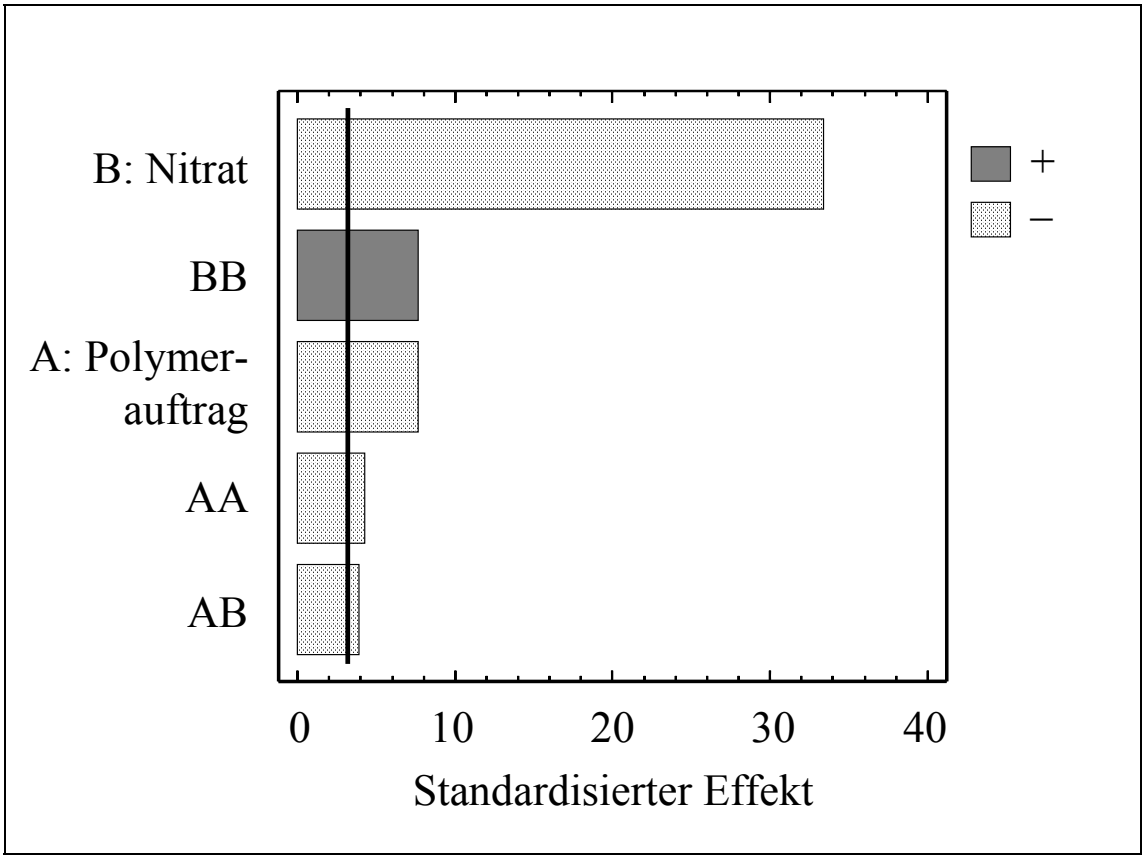



*Abb. 4-4 Standardisierte Effekte und Wechselwirkungen der Nitratkonzentration und des Polymerauftrages auf die Theophyllinfreisetzung*

Abb. 4-4 gibt die standardisierten Effekte und Wechselwirkungen der Nitratkonzentration im Film (B) und des Polymerauftrages (A) wieder. Alle Effekte, die ihrem Betrag nach über die schwarze Linie bei ca. 3,5 hinausgehen, haben einen

statistisch signifikanten Einfluss auf die Theophyllinfreisetzung. Der stärkste beobachtete Effekt ist der lineare Anteil der nitratvermittelten Hemmung der Theophyllinfreisetzung (B), gefolgt vom quadratischen Effekt der Nitrationen (BB). Der lineare Effekt des Polymerauftrages (A) ist etwa gleichstark ausgeprägt, wie der Effekt BB. Dem positiven Vorzeichen von BB ist zu entnehmen, dass der quadratische Term der Anpassungsfunktion ein positives Vorzeichen hat. Dementsprechend öffnet sich die Parabel nach oben und entspricht somit der in Abb. 4-3 rechts wiedergegebenen Kurve für den nitratvermittelten Effekt. Neben den bereits erwähnten Effekten hat der quadratische Einfluss der Polymermenge (AA) und die Wechselwirkung von Schichtdicke und Nitratkonzentration (AB) ebenfalls einen signifikanten Einfluss auf die Theophyllinfreisetzung.

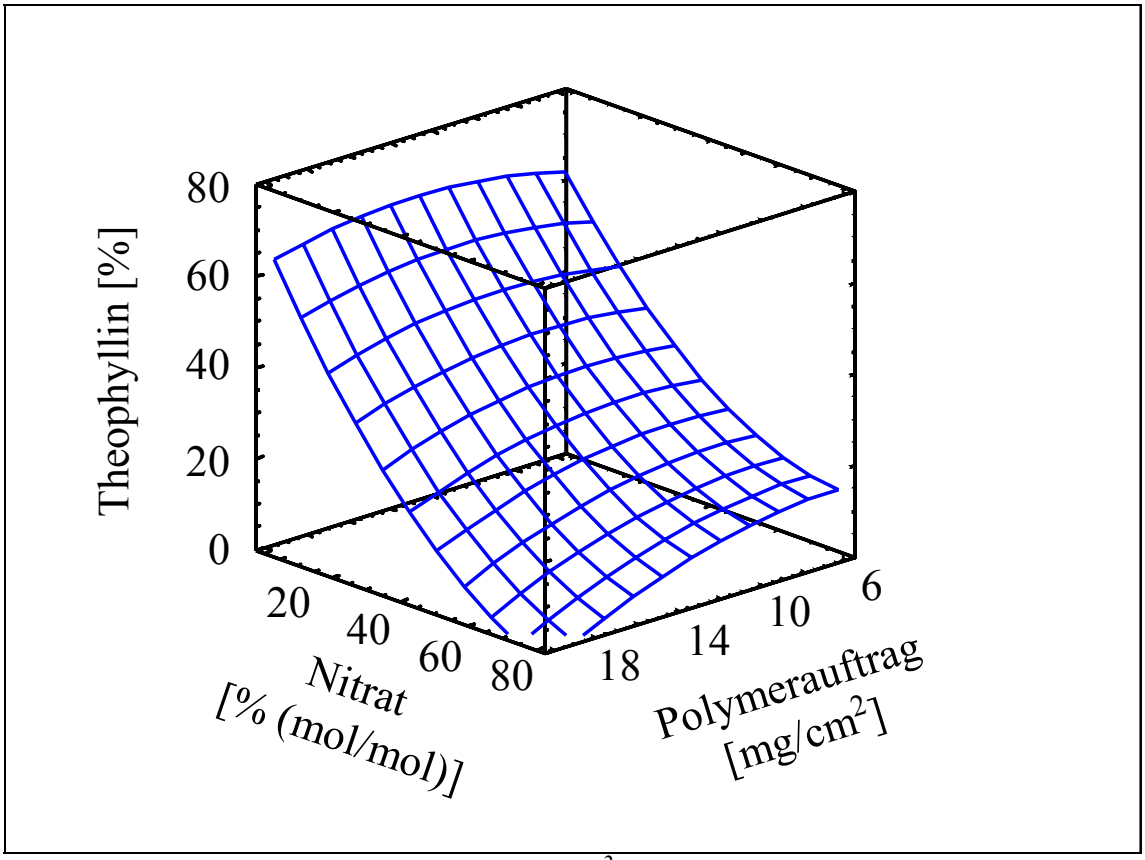



*Abb. 4-5* *System-Antwort-Fläche des $2^2$ Central Composite Designs: Einfluss der Nitratmenge und des Polymerauftrages auf die Theophyllinfreisetzung*

Die System-Antwort-Fläche (Abb. 4-5) gibt den Einfluss der untersuchten Parameter auf die Theophyllinfreisetzung wieder. Die Krümmung der Fläche in Ab-

hängigkeit vom Nitratgehalt der Filme ist bei Schichtdicken zwischen 6 und 12 mg/cm$^2$ geringer ausgeprägt als bei Schichtdicken von 12 bis 20 mg/cm$^2$. Dies läßt den Schluss zu, dass bei Membrandicken zwischen 6 und 12 mg/cm$^2$, die Permeabilität des Polymerfilms hauptsächlich durch den Nitratanteil im Film gesteuert wird. Bei höheren Schichtdicken sinkt die Permeabilität der Membranen stärker, was durch die bereits erwähnte Abnahme des Konzentrationsgradienten über der Membrandicke zu begründen ist (vgl. Gl. 2-1). Der permeabilitätshemmende Effekt der Nitrationen wird bei höheren Schichtdicken verstärkt, so dass von einem Synergismus beider Parameter in Bezug auf die Hemmung der Permeabilität ausgegangen werden kann.

Um die Güte des berechneten Modells zu bestimmen werden der Lack-of-fit und das Bestimmtheitsmaß berechnet. Der Lack-of-fit liegt mit 0,1567 dreimal höher als der geforderte Wert von 0,05 ($p = 0,05$). Das Bestimmtheitsmaß $R^2$ der Regression beträgt 0,94776. Aus diesen Parametern kann geschlossen werden, dass das gewählte Modell geeignet ist, die realen Werte adäquat zu beschreiben.

## *4.3 Zusammenfassung*

Die Ergebnisse der Freisetzungsversuche durch isolierte Membranen bestätigen die Theorie des anioneninduzierten Transportmechanismus durch Eudragit RS-Membranen.

Der Anionenaustausch vor dem Filmbildungsprozess ermöglicht die Kontrolle der Filmpermeabilität der entstehenden Eudragit RS-Membranen durch den Einsatz sehr geringer Salzzuschläge zur Polymerdispersion. Die Permeabilität der Filme läßt sich, wie im Fall des Acetatzuschlages zur Membran gezeigt, mit einer geringeren Anionenmenge stärker steigern, als durch den Zusatz von Acetationen zum Medium. Der Zusatz von Nitrationen zur Membran ermöglicht eine gezielte Einstellung der Permeabilität der Membranen. Durch den Nitratzuschlag kann zum Beispiel die Permeabilität der Membran gesenkt werden, ohne die Schichtdicke zu erhöhen. Dadurch eröffnet sich ein Einsparungspotential für Überzugsmaterial. Hohe Nitratzuschläge zu Eudragit RS-Filmen sollten aufgrund ihres starken permeabilitätssenkenden Einflusses auch die Möglichkeit bieten, die lag-

time einer festen Arzneiform zu steuern. Diese konnte bisher lediglich über den Polymerauftrag gesteuert werden (Narisawa et al. 1995, Beckert et al. 1999).

Die Einflüsse der Schichtdicke und der Umladungsrate der Filme auf die Permeabilität von Eudragit RS-Membranen ist bisher nur für Nitrationen untersucht worden. Es ist jedoch zu erwarten, dass zum Beispiel Sulfatzuschläge zur Membran ähnlich Effekte auf die Permeabilität haben. Diese Annahme gründet auf den Ergebnissen der Theophyllinfreisetzungen aus Eudragit RS-überzogenen Mikrotabletten (Kapitel 3). Dort entfalten Sulfationen eine ähnlich starke freisetzungshemmende Wirkung wie Nitrationen.

# KAPITEL 5

# ANWENDUNGSBEISPIELE

In den vorangegangenen Kapiteln wurde über den anionenkontrollierten Mechanismus des Stofftransportes durch Eudragit RS-Membranen berichtet. Im sich anschließenden Abschnitt werden Anwendungsbeispiele für feste überzogene Arzneiformen wie Tabletten und Pellets aufgezeigt. Die in Kapitel 5.2 vorgestellten Pellets werden mit dem Ziel hergestellt, das permeabilitätssteuernde anionische Milieu durch die Arzneiform selbst zu schaffen.

## *5.1 Verzögerte Freisetzung*

Die Herstellung und Charakterisierung Eudragit RS-überzogener fester Arzneiformen ist Gegenstand zahlreicher Publikationen. Von wesentlichem Interesse sind die permeabilitätsbeeinflussenden Wechselwirkungen zwischen Polymer und Arzneistoff, die unter anderem von der Ladung, dem Verteilungskoeffizienten Polymer/Wasser, der Löslichkeit in wässrigen Medien und der Kristallinität der Substanz abhängen. Darüber hinaus interessiert der Einfluss der verwendeten Hilfsstoffe auf die Permeabilität der Polymerfilme. Hierbei sind die Effekte des verwendeten Weichmachers (Hennig und Kala 1986, Okarter und Singla 2000), der zugesetzten Trennmittel (Petereit et al. 1995) und eventuell zugesetzter Porenbildner (Lippold und Monells Pagés 2001; Zheng et al. 2004) und Pigmente (Nyamweya et al. 2001) Gegenstand des Interesses.

Mit Hilfe des in Kapitel 3 abgeleiteten Mechanismus des Stofftransportes durch Eudragit RS-Filme können viele an Eudragit RS-Membranen beobachtete Phänomene erklärt werden.

In diesem Kapitel sollen die Permeabilitätserniedrigung der Filmüberzüge in Abhängigkeit von der Dicke der Polymermembran und die Auswirkung unterschiedlicher Chloridkonzentrationen im Freisetzungsmedium diskutiert werden.

Die Steigerung des Polymerauftrags auf den Mikrotabletten von 8,9 auf 17,8 % bewirkt, mit Ausnahme von Acetat, erwartungsgemäß eine Reduktion der Permeabilität der Überzüge (Abb. 5-1). Die Freisetzungsrate sinkt, übereinstimmend mit dem 1. Fickschen Diffusionsgesetz, da durch die Erhöhung der Membrandicke x der Konzentrationsgradient dc/dx des Theophyllins über der Membrandicke kleiner wird. Bei stark freisetzungshemmenden Anionen, wie Nitrat oder Sulfat (nicht dargestellt in Abb. 5-1), fällt diese Hemmung kaum ins Gewicht, da bei Anwesenheit dieser Anionenspezies auch bei einer niedrigen Auftragsmenge von 8,9 % kaum eine Freisetzung zu beobachten ist. In Gegenwart von Disuccinat- bzw. Monosuccinationen ist jedoch eine deutliche Abnahme der freigesetzten Arzneistoffmenge zu erkennen. In 0,01 M Bernsteinsäure sinkt die Theophyllinfreisetzung bei Erhöhung der Schichtdicke von 48,0 ± 0,6 % auf 21,4 ± 0,2 % nach 8 Stunden.

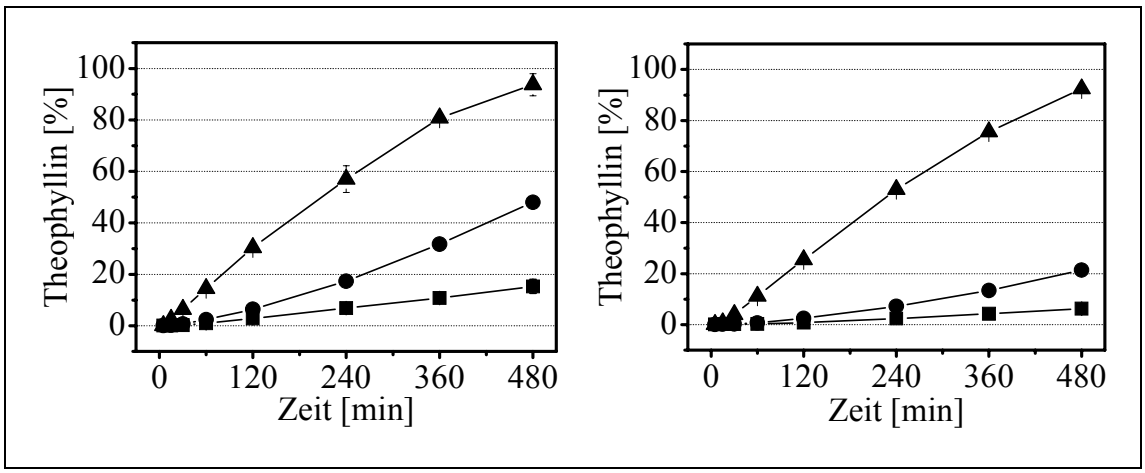



*Abb. 5-1* *Einfluss der Auftragsmenge des Polymers auf die Theophyllinfreisetzung aus Eudragit RS überzogenen Mikrotabletten (n = 3, Mittelwert ± 95 % VB, 37 °C, 900 ml, paddle, 100 U/min).*
***Formulierungen: Links** - 8,9 % Polymerauftrag, 20 % TEC, 5 % GMS; **Rechts** - 17,8 % Polymerauftrag, 20 % TEC, 5 % GMS.*
***Medien:** ▲ - 0,01 M Natriumacetat, ● - 0,01 M Bernsteinsäure, ■ - 0,01 M Dinatriumsuccinat*

Ein ähnliches Bild zeichnet sich bei der Freisetzung in 0,01 M Dinatriumsuccinat ab. Hier sinkt der freigesetzte Theophyllinanteil bei Erhöhung des Polymerauftrages von 8,9 auf 17,8 % von 15,3 ± 2,7 % auf 6,3 ± 0,1 % ab. Lediglich bei den Freisetzungen in 0,01 M Natriumacetat-Lösung ist kein Unterschied in den

freigesetzten Theophyllinmengen zu finden. Aus Mikrotabletten mit einer Auftragsmenge von 8,9 % werden 93,7 ± 4,3 % freigesetzt, während aus Tabletten mit 17,8 % Eudragit RS-Überzug 92,4 ± 1,3 % des Theophyllins innerhalb von 8 Stunden freigesetzt werden. Der durch die Acetationen induzierte Wasserflux durch die Eudragit RS-Überzüge ist in diesem Fall so stark, dass die größere Schichtdicke des Polymerüberzuges keine stärkere Diffusionsbarriere mehr darstellt.

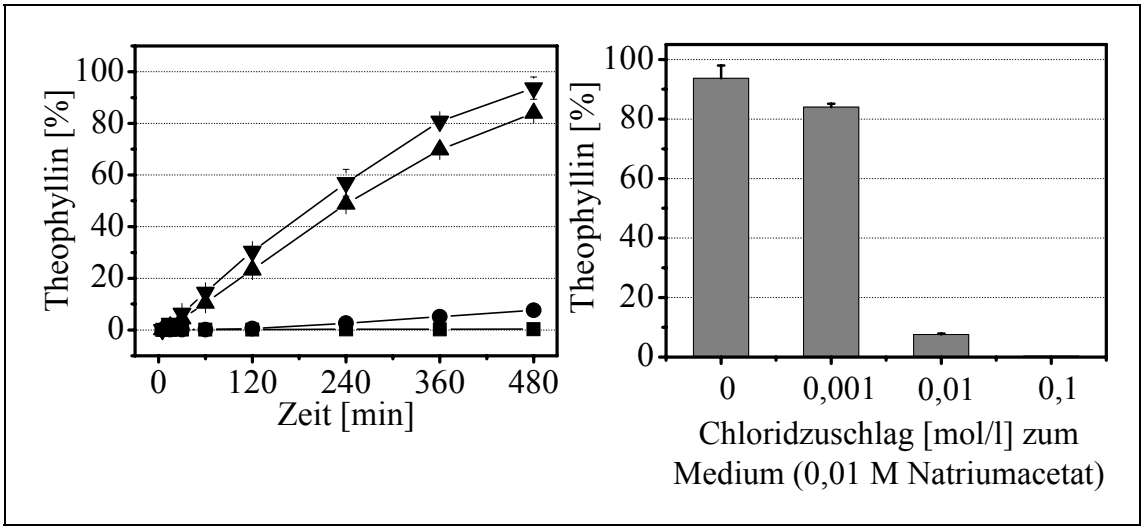



*Abb. 5-2* *Abhängigkeit der Theophyllinfreisetzung aus Eudragit RS-überzogenen Mikrotabletten(MT-C) von der Chloridkonzentration im Freisetzungsmedium (n = 3, Mittelwert ± 95 % VB, 37 °C, 900 ml, 0,01 M Natriumacetat, paddle, 100 U/min).* ***Formulierung:*** *Eudragit RS-Überzug (8,9 % Polymerauftrag, 20 % TEC, 5 % GMS).* ***Links:*** *▼- kein Chloridzusatz, ▲ - 0,001 M Chlorid, ● - 0,01 M Chlorid, ■ - 0,1 M Chlorid.* ***Rechts:*** *kumulativ freigesetzte Theophyllinmengen nach 8 Stunden*

Desweiteren wird die Auswirkung der Chloridionenkonzentration im Medium, bei gleichzeitiger Anwesenheit freisetzungsfördernder Acetationen (0,01 M) untersucht. Wagner und McGinity (2002) berichten über die Hemmung der Theophyllinfreisetzung aus Eudragit RS-überzogenen Pellets in 0,1 M Freisetzungsmedien (Natriumacetat, Bernsteinsäure), welche die gleiche Stoffmenge NaCl enthalten. Eigene Versuche an Mikrotabletten mit dem Überzug MT-C (8,9 % Eudragit RS, 20 % TEC, 5 % GMS) zeigen ein ähnliches Bild. Die Theophyllinfreisetzung in 0,01 M Natriumacetat nimmt mit steigender Chloridkonzentra-

tion in der Lösung ab (Abb. 5-2). Bedingt durch die hohe Chloridmenge im Medium werden die Acetationen kompetitiv von den QAG verdrängt. Da Chloridionen kleiner und weniger stark hydratisiert sind als Acetationen, wirkt zwischen ihnen und den QAG eine stärkere Coulombkraft als zwischen den Acetationen und den QAG. Bedingt durch ihre stärkere Bindung an den QAG, besitzen Chloridionen eine längere Verweilzeit an den QAG (Wagner und Gruetzmann 2005). Sie hemmen durch ihre weniger stark ausgeprägte Oszillation den Wassertransport durch die Membran und senken damit die Permeabilität des Überzugs und die Arzneistofffreisetzung.

Aus diesen Ergebnissen ergeben sich Konsequenzen für die Steuerung der Permeabilität der Membran. Wenn der ionische Background einer Eudragit RS-überzogenen festen Arzneiform durch freisetzungsfördernde Salze, die in die Arzneiform inkorporiert sind, selbst geschaffen werden soll, dann stellt dies besondere Anforderungen an die Menge der Anionen. Da im Magen eine hohe Chloridkonzentration vorliegt, wird die Permeabilität des Überzuges sehr niedrig sein und nur wenig Arzneistoff durch die Membran diffundieren. Die im Inneren der Tabletten bzw. Pellets befindliche Salzmenge muss so bemessen sein, dass sie die Chloridionen wieder verdrängen und so die Permeabilität steigern kann.

Eine weitere Möglichkeit die Permeabilität von Eudragit RS-Überzügen vom Milieu der Umgebung zu entkoppeln, ist der Einsatz wasserlöslicher Porenbildner wie Hydroxyethylcellulose (HEC) oder Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) (Lippold und Monells Pagés 2001). Die Autoren untersuchen die Permeabilität TEC-plastifizierter Überzüge in 0,1 N Salzsäure. Diese nimmt mit steigendem Anteil des Porenbildners im Film zu. Dieser Befund ist durch die Entstehung von Makro- bzw. Mikroporen zu erklären, die beim Herauslösen des Porenbildners aus dem Überzug entstehen. Da TEC ebenfalls aus der Membran herausgelöst wird, steigt die $T_g$ der Überzüge über die Freisetzungstemperatur von 37 °C an und das Polymer geht in den glasartigen Zustand über. In diesem Zustand bleiben die im Polymer entstandenen Poren formstabil und der Wirkstoff kann, aufgrund der Porengröße, weniger abhängig vom hemmenden Einfluss der Chloridionen im Medium durch die Membran diffundieren. Ergänzende Erklärungen zum Verhalten von HEC in Eudragit RS-Filmen liefern Zheng et al.

(2004). Durch Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen wird der Nachweis geführt, dass HEC nicht nur beim Herauslösen Poren bildet, sondern auch die vollständige Koaleszenz der Latexpartikel während der Filmbildung und der späterer Lagerung verhindert. Es verbleiben Poren im Polymerfilm, welche die Permeabilität des Films erhöhen und Lagerungseinflüsse verringern.

## *5.2 Gepulste Freisetzung*

Zahlreiche Prozesse im menschlichen Körper unterliegen einem zeitabhängigen Rhythmus oder werden durch spezielle Trigger ausgelöst (Lemmer 1999). Dementsprechend weisen die endogenen Stoffe, welche diese Prozesse steuern, keine konstante Konzentration im Plasma auf, sondern werden pulsatil sezerniert. Beispiele für solche Prozesse sind die Sekretion von Insulin, die auf einen Glucoseanstieg im Blutplasma hin erfolgt, sowie die Ausschüttung von Hormonen. Daneben erfordern es die Therapieschemata bestimmter Erkrankungen, wie zum Beispiel der koronaren Herzkrankheit, des Bluthochdrucks oder der Colitis ulcerosa, dass Arzneiformen ihre Arzneistoffdosis zeitgesteuert freigeben. Dies kann, wie im Fall der Therapie mit organischen Nitraten, erforderlich sein, um die Regeneration der körpereigenen Enzymsysteme zu ermöglichen. Bei Hypertonikern ist eine zeitliche gesteuerte Arzneistofffreisetzung gewünscht, um den nächtlichen Blutdruckanstieg zu verhindern. Für die Therapie derartiger Erkrankungen sind Arzneiformen notwendig, die nach einer bestimmten Zeit, in der kein Arzneistoff abgegeben wird, ihre Dosis schnell freigeben können. Möglichkeiten der Steuerung sind die Zeit oder die Änderung physiologischer Größen, wie z. B. die Verschiebung des gastrointestinalen pH-Wertes, Änderung der Enzymausstattung oder die Anwesenheit von Anionen im Gastrointestinaltrakt (Sellin 1999). Das Auftreten der physiologischen Trigger ist meist an einen bestimmten Darmabschnitt gebunden. Dies ermöglicht eine auf den Trigger reagierende Steuerung der Freisetzung in demselben Darmabschnitt.

Eine zeitgesteuerte Arzneistofffreisetzung aus festen Arzneiformen kann mit Eudragit RS-Überzügen erreicht werden. Durch Auftragen stark freisetzungsför-

dernder Salze bzw. organischer Säuren, wie zum Beispiel Natriumacetat oder Bernsteinsäure auf den Pelletkern und einen sich anschließenden Eudragit RS-Überzug, kann ein sigmoidales Freisetzungsprofil der Pellets induziert werden. Narisawa et al. (1994) berichten über das Sigmoidal Release System (SRS). Es besteht aus Theophyllinpellets, auf die eine Bernsteinsäureschicht aufgetragen wird. Die Pellets erhalten einen abschließenden Filmüberzug aus Eudragit RS. Die Dauer der lag time wird über die Schichtdicke des Eudragit RS-Überzuges gesteuert. Ein ähnliches, allerdings acetathaltiges System stellen Beckert et al. (1999) vor. Die Freisetzungsrate im sigmoidal ansteigenden Teil des Freisetzungsprofils ist abhängig von der Acetatmenge im Pelletkern.

Um den Einfluss eines Acetatzuschlages zum Pelletkern näher zu untersuchen, werden Theophyllinpellets mit einer wässrigen HPMC-Natriumacetat-Lösung überzogen (Abb. 5-3). Die acetathaltigen Pellets werden im Anschluss mit verschieden zusammengesetzten Eudragit RS 30D-Dispersionen überzogen. Die Eudragit RS-Filme auf den Pellets unterscheiden sich in ihrem Polymerauftrag und in der Art und Menge der im Polymer enthaltenen Anionenspezies (Tab. 5-2 und 5-3). Die Freisetzungsprofile werden durch die lag time und den $t_{50\%}$-Wert charakterisiert. $t_{50\%}$ ist die Zeit, zu der 50 % des in den Pellets enthaltenen Theophyllins aus den Pellets freigesetzt ist.

Mit Hilfe der linearen oder quadratischen Regression kann eine Regressionsfunktion für den Bereich der sigmoidalen Freisetzung berechnet werden. Die Nullstelle dieser Funktion ($y = 0$) gibt die Dauer der lag time wieder. Der Wert $t_{50\%}$ ($y = 50$ %) kann analog berechnet werden.

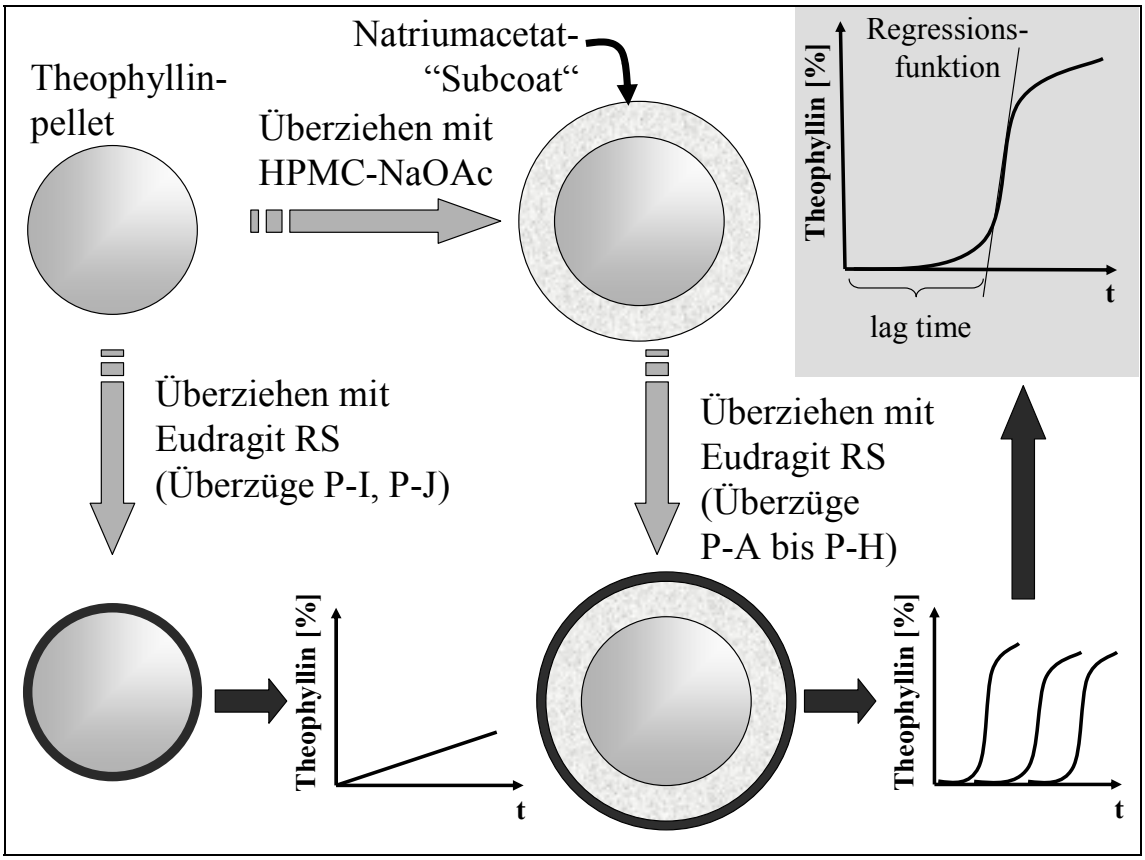



*Abb. 5-3* *Einfluss der Acetatschicht auf dem Pelletkern und der Art und Menge der Anionenspezies im Eudragit RS-Überzug auf die Theophyllinfreisetzung aus Eudragit RS-überzogenen Pellets*

*Tab. 5-2* *Eudragit RS-Überzüge auf Pellets mit innerem Film aus HPMC-Natriumacetat (1:1)*

| Film | P-A | P-B | P-C | P-D | P-E | P-F | P-G | P-H |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Austausch-anion im Polymerfilm | --- | --- | Nitrat | Nitrat | Chlo-rid | Sulfat | Nitrat | Nitrat |
| Umladungs-rate der QAG[1] [% (mol/mol)] | --- | --- | 100 | 200 | 100 | 100 | 100 | 200 |
| Polymerauf-trag [%] | 10 | 20 | 10 | 10 | 10 | 10 | 20 | 20 |
| TEC[2] [%] | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| GMS[2] [%] | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 |

*[1] bezogen auf die Zahl der QAG im Polymer* *[2] bezogen auf die LTS*

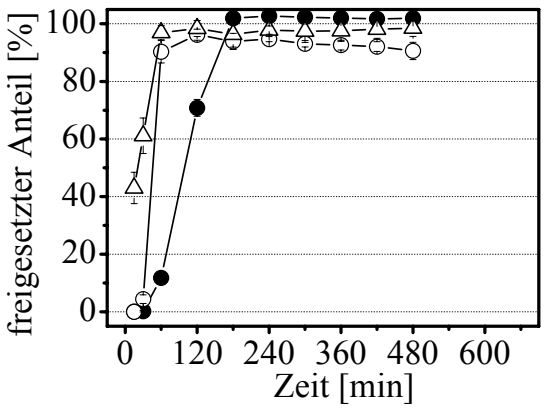
*Tab. 5-3 Eudragit RS-Überzüge auf Pellets ohne Acetatzusatz*

| Film | P-I | P-J |
|---|---|---|
| Austauschanion im Polymerfilm | --- | --- |
| Polymerauftrag [%] | 10 | 20 |
| TEC[1] [%] | 10 | 10 |
| GMS[1] [%] | 5 | 5 |

*1) bezogen auf die LTS*

Der in Kapitel 3 vorgestellte Mechanismus des anioneninduzierten Stofftransportes durch Eudragit RS-Membranen kann zur Erklärung des Freisetzungsverhaltens Eudragit RS-überzogener Pellets mit und ohne Natriumacetat im Pelletinneren herangezogen werden.

Bei Kontakt der Pellets mit einem wässrigen Medium quellen der Überzug und die Acetatschicht unterhalb des Eudragit RS-Überzuges. Dabei löst sich der auf den Kern aufgetragene Film aus HPMC und Natriumacetat auf, bevor das Wasser weiter in den Kern vordringt und dort den Wirkstoff löst. Durch den Lösungsprozess entsteht eine konzentrierte Lösung von Natriumacetat zwischen dem Eudragit RS-Film und dem Pelletkern. Die stark hydratisierten Acetationen beginnen an der Innenseite der Membran mit den QAG des Polymers zu interagieren und um diese zu oszillieren. Die Zeit, welche die Acetationen benötigen, um durch die Membran zu diffundieren und auf beiden Seiten der Membran eine wirksame Konzentration aufzubauen, entspricht der lag time der überzogenen Pellets. Während dieser Zeit wird kein Arzneistoff freigesetzt. Die lag time hängt zum einen von der Schichtdicke der Membran und zum anderen von der Kraft ab, mit der die bereits in der Membran vorhandenen Anionen an die QAG gebunden sind. Erst wenn die in der Membran vorhandenen Anionen durch Acetationen kompetitiv verdängt sind, kann sich der acetatvermittelte Transport voll entfalten. Als Konsequenz dieser Überlegungen ergibt sich, dass die Acetatfeisetzung Eudragit RS-überzogener Pellets zeitgleich mit der Verdrängung der in der Polymermembran vorhandenen Anionenspezies abläuft, und der Theophyllinfreisetzung vorauseilen muss.

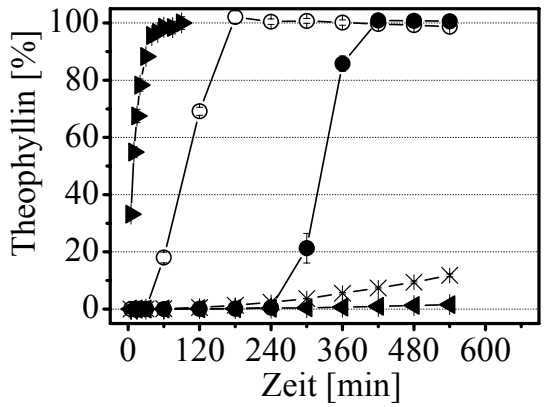



**Freisetzung von Chlorid, Acetat und Theophyllin aus Eudragit RS-überzogenen Pellets (P-A)**

△ Chlorid

○ Acetat

● Theophyllin




**Freisetzung von Theophyllin aus Eudragit RS-überzogenen Pellets.**

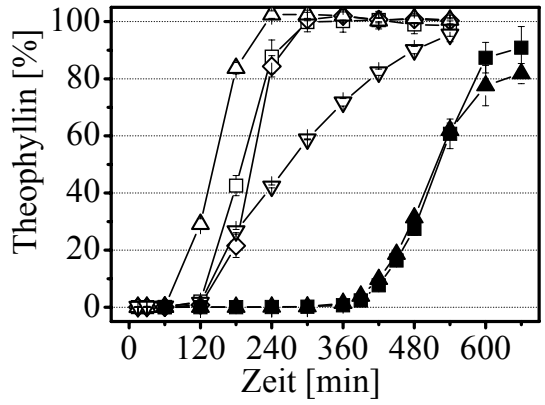
▶ kein Überzug

○ Überzug P-A (Acetat, 10 % PA)

● Überzug P-B (Acetat, 20 % PA)

× Überzug P-I (kein Acetat, 10 % PA)

◀ Überzug P-J (kein Acetat, 20 % PA)




**Freisetzung von Theophyllin aus acetathaltigen Pellets mit modifizierten Eudragit RS-Überzügen**

△ Überzug P-E (10 % PA, 100 % Chlorid)

□ Überzug P-C (10 % PA, 100 % Nitrat)

◇ Überzug P-D (10 % PA, 200 % Nitrat)

▽ Überzug P-F (10 % PA, 100 % Sulfat)

■ Überzug P-G (20 % PA, 100 % Nitrat )

▲ Überzug P-H (20 % PA, 200 % Nitrat)

*Abb. 5-4 Freisetzungsuntersuchungen an Theophyllinpellets (n = 3, Mittelwert ± 95 % VB, 37 °C, 900 ml destilliertem Wasser, paddle, 100 U/min), alle Eudragit RS-Filme 10 % TEC und 5 % GMS (PA = Polymerauftrag)*

Abb. 5-4 (oben) stellt die Ergebnisse eines Versuches dar, in dem die Freisetzung von Chlorid- und Acetationen, sowie von Theophyllin aus Pellets mit dem Über-

zug P-A (Theophyllinkern mit Natriumacetatüberzug, keine Modifikation des Eudragit RS-Überzuges) parallel bestimmt wird. Übereinstimmend mit dem postulierten Mechanismus läuft die Freisetzung von Chlorid und Acetat der Theophyllinfreisetzung voraus. Die Chloridfreisetzung erfolgt etwas schneller als die Acetatfreisetzung, was durch die Lokalisation des Chlorids in der Membran bedingt ist. Die Permeabilität des Überzuges für Theophyllin steigt erst dann merklich an, wenn ca. 90 % des in den Pellets enthaltenen Acetats freigesetzt sind. Jetzt sind auf beiden Seiten der Eudragit RS-Membran ausreichende Acetatmengen vorhanden, um den Wasser- und Wirkstofftransport mittels Oszillation der Acetationen um die QAG stark zu erhöhen. Narisawa et al. (1994) verwenden als freisetzungsförderndes Agens Bernsteinsäure, die in Wasser überwiegend in Monosuccinationen und Protonen dissoziiert vorliegt. Der dem sigmoidalen Freisetzungsprofil zugrunde liegende Mechanismus ist auch hier mit dem zuvor beschriebenen Mechanismus identisch.

In den von Beckert et al. (1999) und Narisawa et al. (1995) beschriebenen Pellets erfolgt die Steuerung der lag time ausschließlich über die Schichtdicke des Eudragit RS-Überzuges. In gleicher Weise sind die eigenen Freisetzungsergebnisse aus Pellets mit den Überzügen P-A und P-B zu erklären (Abb. 5-4 Mitte).

Die Freisetzung aus Pellets mit den Überzügen P-A und P-B, welche einen inneren Film aus HPMC und Natriumacetat besitzen, ist sigmoidal (Tab. 5-2, Abb. 5-4 Mitte). Die Freisetzungsprofile können in zwei Phasen eingeteilt werden. Nach einer lag time, in der kein Wirkstoff freigesetzt wird, steigt die Permeabilität der Filme plötzlich an. Der Wirkstoff wird innerhalb von 120 bis 180 min nach dem Ende der lag time aus den Pellets freigesetzt. Die lag time der Pellets korreliert mit der Schichtdicke des Eudragit RS-Überzuges. Sie steigt von 33 ± 1 min (P-A, 10 % PL) auf 244 ± 5 min (P-B, 20 % PL) an. Die Steigung der Freisetzungsprofile, welche ein Maß für die Permeabilität der Filme darstellt, ist dagegen weitgehend unabhängig von den Schichtdicken der Eudragit RS-Überzüge.

Die Theophyllinfreisetzungen aus Pellets mit den Überzügen P-I und P-J (Abb. 5-4 Mitte, Tab. 5-3) verlaufen nahezu linear. Nach 9 Stunden sind 11,8 ± 0,5 % (P-I) bzw. 1,6 ± 0,2 % (P-J) des enthaltenen Theophyllins aus den Pellets freigesetzt. Dieses Ergebnis entspricht den Erwartungen, da in destilliertem Wasser

keine Ionen vorhanden sind, die mit den QAG des Polymers interagieren können und somit kein Medienflux durch die Polymermembran induziert wird. Aufgrund des fehlenden Wassertransportes stellt sich eine sehr niedrige Freisetzungsrate ein.

Der Zusatz von Chlorid-, Nitrat- oder Sulfationen zu den Membranen (Abb. 5-4 unten, Tab. 5-2, Überzüge P-C bis P-H) führt zu einer Verlängerung der lag time der Pellets im Vergleich zu Pellets mit den Überzügen P-A und P-B. Die lag time der Pellets mit einem Eudragit RS-Auftrag von 10 % steigt mit zunehmender Coulombkraft zwischen den Anionen und den QAG des Polymers in der Reihenfolge Chlorid (61 ± 2 min) < Nitrat (107 ± 3 min) < Sulfat (112 ± 1 min) an (Abb. 5-5, links). Der Zusatz von 100 % (mol/mol) **Chloridionen** zum Polymer, wodurch ein Verhältnis von Chlorid zu QAG von 2:1 im Film erreicht wird, bewirkt eine Verlängerung der lag time um ca. 30 min (vgl. P-A und P-E). Ein solcher Effekt ist bei der Umladung der Filme mit **Nitrationen** nicht zu beobachten. Der Austausch der originären Chloridionen gegen Nitrationen im Verhältnis 1:1 bewirkt eine deutliche Verlängerung der lag time um ca. 74 min (vgl. P-A und P-C), jedoch ist die Länge der lag time bei Zugabe von 200 % (mol/mol) Nitrat zum Polymer (P-D) nicht mehr wesentlich steigerbar (124 ± 3 min) (Abb. 5-5 rechts, 10 % Polymer). Ein ähnlicher Befund ist bei Pellets mit einem Polymerauftrag von 20 % zu verzeichnen. Auch hier bewirkt die Umladung der Membran mit 100 % (mol/mol) Nitrationen einen Anstieg der lag time. Die Steigerung der Nitratmenge auf 200 % (mol/mol) verlängert die lag time dagegen nicht mehr (Abb. 5-5 rechts, 20 % Polymer).

Der lag time steuernde Einfluss der Nitrationen erreicht demzufolge einen Grenzwert, wenn die QAG des Polymerfilms mit Nitrationen im Verhältnis 1:1 vorliegen. Eine weitere Steigerung des Anionenanteils im Film hat auf die lag time keinen steigernden Einfluss mehr.

Die Steigungen der Freisetzungsprofile in der hochpermeablen Phase werden von Chlorid- und Nitrationen nicht beeinflusst. Sie sind den Steigungen der Freisetzungen durch die nicht umgeladenen Überzüge P-A und P-B ähnlich. Die Anwesenheit von **Sulfationen** im Film führt nach der lag time zu einer verlangsamten Theophyllinfreisetzung, die sich über einen Zeitraum von ca. 480 min hinzieht.

Die beobachteten Effekte lassen sich wiederum mit der Stärke der Wechselwirkungen zwischen den QAG und den Anionen im Polymer erklären. Nitrationen bewirken gegenüber Chloridionen eine Verlängerung lag time, da sie stärker an die QAG binden. Sobald sie durch die Acetationen, die sich ihren Weg aus dem Pelletinneren nach außen bahnen, verdrängt sind, wird die Permeabilität der Überzüge nur noch von den Acetationen gesteuert.

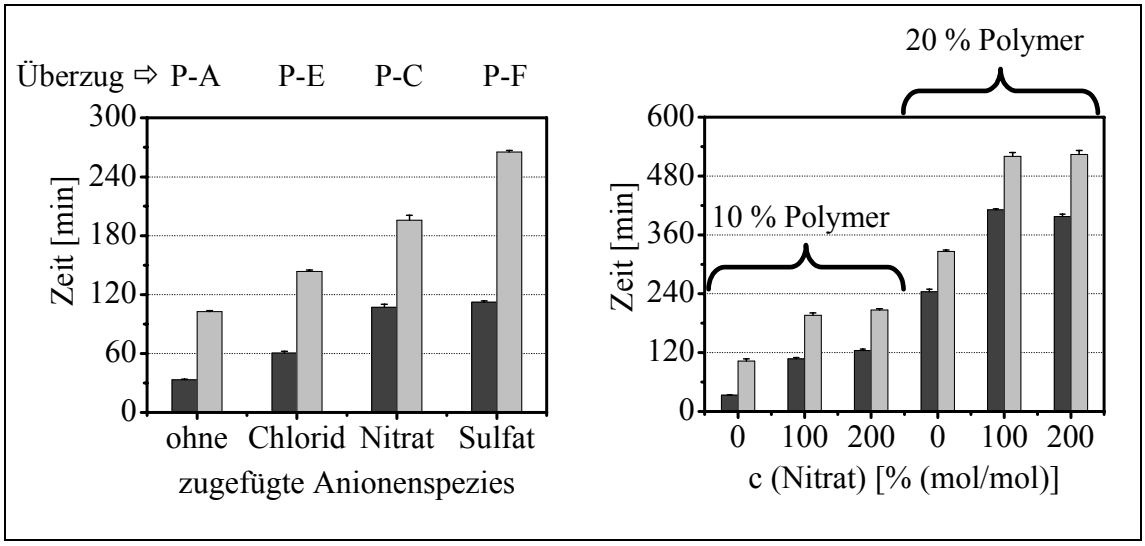



*Abb. 5-5* ***Links:*** *Abhängigkeit der lag time (■) und der $t_{50\%}$-Werte (■) von der Anionenspezies im Eudragit RS-Überzug der Pellets (n = 3, Mittelwert ± 95 % VB).* ***Formulierungen****: Umladungsrate 100 % (mol/mol), 10 % Polymerauftrag, 10 % TEC, 5 % GMS)* ***Rechts:*** *Abhängigkeit der lag time (■) und der $t_{50\%}$-Werte (■) von der Nitratkonzentration im Eudragit RS-Überzug und vom Polymerauftrag auf den Pellets (n = 3, Mittelwert ± 95 % VB).*

Die verlangsamte Freisetzung aus Pellets mit dem sulfathaltigen Überzug P-F ist durch die starke Coulombkraft zwischen den Sulfationen und den QAG sowie die zusätzliche Möglichkeit zur Vernetzung der Polymerketten durch Sulfationen zu erklären. Beide Effekte, Coulombkraft und Vernetzung, bewirken eine Erniedrigung der Freisetzungsrate (vgl. Kap. 3.2). Analog zur lag time steigen die $t_{50\%}$-Werte mit zunehmender Coulombkraft zwischen den Anionen in der Membran und den QAG an (Abb. 5-5 links). Die Erhöhung des Nitratanteils im Polymer von 100 auf 200 % (mol/mol) bewirkt unabhängig von der Schichtdicke des Eudragit RS-Überzuges keine Steigerung der $t_{50\%}$-Werte (Abb. 5-4 unten, Abb. 5-5 rechts).

*Reproduzierbarkeit der Ergebnisse*

Eudragit RS 30D reagiert sehr empfindlich auf die Zugabe von Elektrolyten zur Dispersion. Wie in Kapitel 3.5 beschrieben, sinkt das Zetapotential der Dispersion abhängig von der Elektrolytkonzentration der Dispersion. Eine zu starke Senkung des Zetapotentials hat die Koaleszenz von Latexpartikeln zur Folge, was zum Brechen der Dispersion führen kann. Die Ursache dafür ist die Kompensation der positiven Oberflächenladung der Partikel durch Anionen des Mediums, wodurch die gegenseitige Abstoßung der Latexpartikel aufgehoben wird und die Partikel zusammenfließen können.

Die Reproduzierbarkeit der sigmoidalen Freisetzungsprofile wird durch dreimalige Wiederholung des gesamten Herstellungsprozesses der Pellets überprüft. Die lag time und die $t_{50\%}$-Werte stellen die Zielgrößen der Reproduzierbarkeitsversuche dar. Abb. 5-6 stellt die Ergebnisse der Versuche dar. Die Freisetzungsprofile von Pellets mit einem Polymeranteil von 10 % Eudragit RS und einer Nitratkonzentration von 100 % (mol/mol) im Film liegen sehr dicht aufeinander.

Die Freisetzungsprofile von Pellets mit einem Nitratanteil von 200 % (mol/mol) im Film bei gleichem Polymerauftrag auf den Pellets, streuen im Vergleich zu den Pellets mit einem Nitratanteil von 100 % (mol/mol) stärker. Hier ist deutlich zu erkennen, dass die Dispersion empfindlich auf Elektrolytzusätze reagiert und die Permeabilität der daraus hergestellten Membran beeinflusst wird.

Diese Ergebnisse veranschaulichen, dass die Herstellung anionenmodifizierter Eudragit RS-Dispersionen und -Filme innerhalb sehr enger technologischer Grenzen stattfinden muss, da sonst keine konstante Qualität im Endprodukt erreicht werden kann. Die engen Grenzen erstrecken sich insbesondere auf die Einarbeitung der Salzlösung in die Eudragit RS 30D-Dispersion. Zu berücksichtigende, kritische Parameter, die empirisch bestimmt werden, sind die Konzentration der Salzlösung, die Einarbeitungstemperatur, der Energieeintrag während des Rührens der Dispersion und die Dauer der Verarbeitungszeit. Je größer das Volumen der Salzlösung und je niedriger ihre Konzentration, umso geringer ist die Gefahr, dass die Dispersion instabil wird und bricht. Ähnliches gilt für die Temperatur und den Energieeintrag durch mechanisches Rühren. Hohe Tempe-

raturen und schnelles Rühren fördern ebenfalls die Koaleszenz von Partikeln und das Brechen der Dispersion.

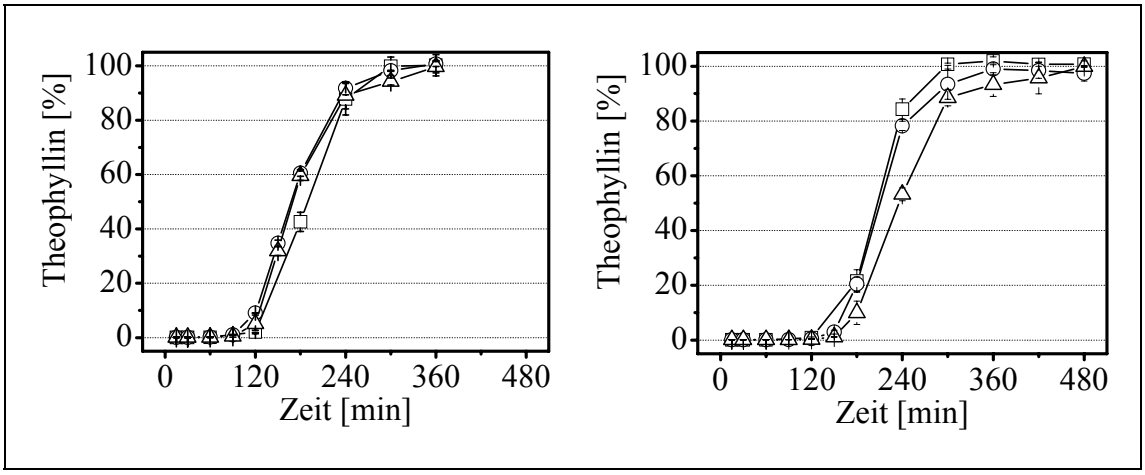



*Abb. 5-6* *Reproduzierbarkeit der sigmoidalen Theophyllinfreisetzung aus acetathaltigen Pellets mit modifizierten Eudragit RS-Überzügen bei dreimaliger Herstellung der Pellets (n = 3,Mittelwert ± 95 % VB, 900 ml dest. Wasser, paddle, 100 U/min).* ***Links:*** *10 % Polymerauftrag, 100 % (mol/mol) Nitrat im Film,* ***Rechts:*** *10 % Polymerauftrag, 200 % (mol/mol) Nitrat im Film.* ***Symbole:*** *□ - 1.Durchgang, ○ - 2. Durchgang, △ - 3. Durchgang*

## *5.3 On-Off-Systeme*

On-Off-Systeme sind therapeutische Systeme, bei denen die Arzneistofffreisetzung gezielt an- und abgestellt werden kann. Die Freisetzung startet, sobald ein bestimmtes physiologisches oder systemimmanentes Signal auftritt (on). Sobald der auslösende Trigger wegfällt oder ein weiteres hemmendes Signal auf die Arzneiform einwirkt, soll die Freisetzung des Arzneistoffs unterbrochen werden (off). Die sigmoidale Freisetzung aus Eudragit RS-überzogenen, acetathaltigen Pellets stellt eine Vorstufe eines On-Off-Systems dar. Die die lag time steuernden Größen sind die Schichtdicke des Polymers und die Art und die Menge der Anionenspezies in der Membran. Aufgrund der bisherigen Erkenntnisse können Acetationen aufgrund ihrer freisetzungsfördernden Wirkung als Trigger für den Start der Arzneistofffreisetzung genutzt werden. Nitrat- bzw. Sulfationen wären

dagegen ideale Trigger, um die Freisetzung durch Eudragit RS-Membranen zu beenden.

Um die Verwendbarkeit derartiger Salzkombinationen in On-Off-Systemen beurteilen zu können, muss zunächst überprüft werden, ob die Permeabilität einer Eudragit RS-Membran durch Änderung des ionischen Milieus reversibel steuerbar ist. Dazu wird die Theophyllinfreisetzung aus Eudragit RS-überzogenen Mikrotabletten mit dem Überzug MT-C (8,9 % Eudragit RS, 20 % TEC, 5 % GMS) in zwei aufeinander folgenden Freisetzungsmedien untersucht. Die Versuche sind so angelegt, dass zum einen die Erhöhung der Permeabilität nach einer Phase mit unterdrückter Arzneistofffreisetzung und zum anderen die Erniedrigung der Freisetzungsrate nach einer Phase mit hoher Permeabilität beobachtet werden kann. Die Konzentration der verdrängenden Anionenspezies ist um den Faktor 10 größer als die Konzentration der zu verdrängenden Spezies. Die Ergebnisse dieser Versuch sind in Abb. 5-7 dargestellt.

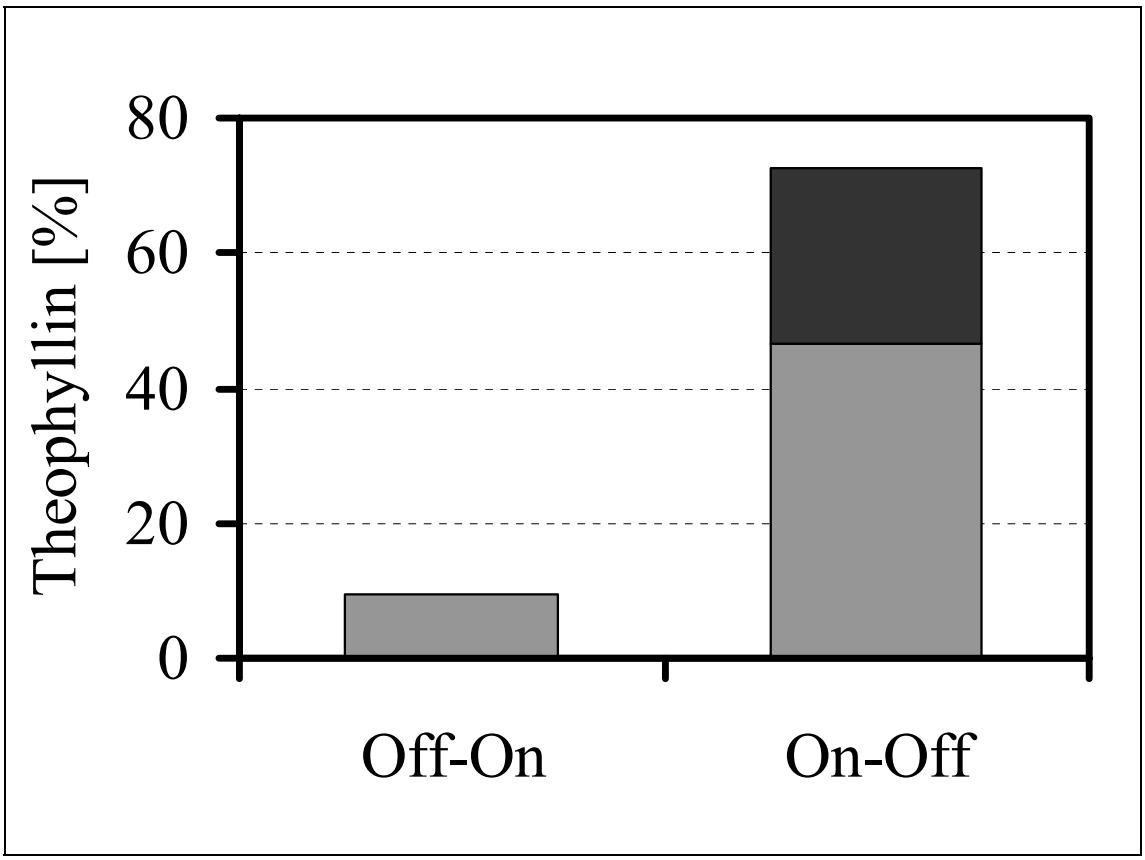



*Abb. 5-7* *Kumulative Theophyllilnfreisetzung aus Mikrotabletten MT-C in zwei aufeinander folgenden Freisetzungsmedien (n = 3, Mittelwert 37 °C, 900 ml, 240 min pro Medium, paddle, 100 U/min).* ***Symbole:*** ■ *- Natriumnitrat (off-on = 0,001 M; on-off = 0,01 M),* ■ *- Natriumacetat (off-on = 0,01 M, on-off = 0,001 M)*

Im Versuch Off-On werden die Tabletten anfangs dem hemmenden Nitrationeneinfluss ausgesetzt und die Freisetzung in Natriumacetatlösung fortgesetzt. In 0,001 M Natriumnitratlösung werden 0,1 % Theophyllin binnen 240 min freigesetzt (Im Diagramm nicht sichtbar!). Nach Wechsel des Mediums steigt innerhalb der folgenden 240 min der freigesetzte Anteil auf 9,4 % an. Im On-Off Versuch werden in 0,001 M Natriumacetat innerhalb von 240 min 46,5 % des enthaltenen Theophyllins freigesetzt. Die Freisetzungsrate sinkt nach dem Wechsel des Mediums. Nach weiteren 240 min des Versuches sind 72,5 % des in den Tabletten enthaltenen Theophyllins freigesetzt. Die Freisetzungsrate kann durch den Wechsel der Anionenspezies im Medium reversibel beeinflusst werden. Jedoch ist der Einfluss der ersten interagierenden Anionenspezies entscheidend für den weiteren Verlauf der Freisetzung. Wird die Permeabilität der Eudragit RS-Membran einmal durch Nitrationen gehemmt, dann sind diese aufgrund ihrer hohen Affinität zu den QAG des Polymers nur schwer wieder zu eliminieren. Dementsprechend ist die Permeabilität des Polymerfilms auch bei anschließender Anwesenheit freisetzungsfördernder Acetationen erniedrigt. Wird das Polymer dagegen zuerst den Acetationen ausgesetzt, dann resultiert eine hohe Freisetzungsrate, die auch nach dem Medienwechsel (0,01 M Natriumnitrat) nicht auf Null zurückgeht.

Aus den dargestellten Ergebnissen ergibt sich nur eine eingeschränkte Möglichkeit die Permeabilität von Eudragit RS-Membran durch Kontakt mit wechselnden Anionenspezies reversibel zusteuern.

Eine theoretische Möglichkeit, die in Kapitel 5.2 beschriebenen sigmoidalen Freisetzungen für Mehrfachfreisetzungen aus einem therapeutischen System zu nutzen, stellt die Kombination von Pellets dar, die unterschiedliche Schichtdicken von Eudragit RS oder unterschiedliche Anionen bzw. Anionenkonzentrationen in der Membran aufweisen. Da die Pellets aufgrund der Schichtdicke des Filmüberzuges oder der Anionenkomponente im Polymer unterschiedlich lange lag times aufweisen, können zeitlich aufeinander folgend Arzneistoffdosen freigegeben werden. In diesen Systemen wäre die Steigerung der Permeabilität durch Acetationen das On-Signal. Ein Off-Signal wäre dagegen nicht notwendig, da sich die Pellets komplett entleeren. Die Anpassung der freigesetzten Menge

müsste in diesem Fall über die in den Pellets enthaltene Dosis erfolgen. Solche Pellets können in Kapseln abgefüllt oder in Kombination mit Hilfsstoffen zu Tabletten verpresst werden (Wagner 1999, Rey 2003).

## *5.4 Zusammenfassung der Anwendungsbeispiele*

Die in diesem Kapitel vorgestellten Ergebnisse zeigen anschaulich, dass die anionenabhängige Arzneistofffreisetzung aus Eudragit RS 30D-überzogenen festen Arzneiformen in vitro sehr gut gesteuert werden kann. Die zur Steuerung ausgewählten Anionen werden in einer Schicht auf die Pellets oder Tabletten unterhalb der Polymerschicht aufgebracht. Dadurch wird das gewünschte Anionenmilieu durch die Arzneiform selbst erzeugt.

Durch gezielte Kombination freisetzungsfördernder und -hemmender Anionen in der Arzneiform können diverse Freisetzungsprofile erzeugt werden, die von einer Kinetik 0. Ordnung bis hin zu sigmoidalem Freisetzungsverhalten reichen. In diesem Bereich stehen die Erkenntnisse jedoch noch am Anfang und es besteht weiterer Aufklärungsbedarf darüber, ob anionengesteuerte Systeme in Pufferlösungen ähnliche Freisetzungseigenschaften wie in destilliertem Wasser zeigen.

Desweiteren werden von anderen Arbeitsgruppen Möglichkeit aufgezeigt, durch Beeinflussung der Porosität der Membran mittels wasserlöslicher Porenbildner, den Einfluss der Anionen auf die Freisetzungsrate zu mindern (Lippold und Monells Pagés 2001, Zheng et al. 2004). Durch den Einsatz wasserlöslicher Porenbildner besteht die Möglichkeit, die Freisetzungseigenschaften einer Eudragit RS-überzogenen Arzneiform über einen längeren Zeitraum konstant und von den Lagerungsbedingungen unabhängig zu gestalten. Die Porenbildner hinterlassen einerseits beim Herauslösen aus dem Polymer definierte Poren. Andererseits verhindern sie die vollständige Koaleszenz der Latexpartikel während der Filmbildung, was eine erhöhte Porosität der Polymermembran und gesteigerte Permeabilität zur Folge hat (Zheng et al. 2004).

Die anionengesteuerte Wirkstofffreisetzung durch Eudragit RS-Membranen bereichert somit die Palette der Steuerungsmöglichkeiten entscheidend, indem sie sowohl die lag time als auch den Verlauf der anschließenden Wirkstofffreigabe im Sinne einer raschen oder verzögerten Freisetzung steuerbar macht.

# KAPITEL 6

# EXPERIMENTELLER TEIL

## *6.1 Materialien*

*Tab. 6-1 Standardsubstanzen, Lösungsmittel und Chemikalien*

| Substanz | Chargenbezeichnung | Hersteller / Lieferant |
|---|---|---|
| Aceton p. a. | 1056180 54803P15 | Fa. Fluka |
| Bernsteinsäure p. a. | K27356882 | Fa. Merck |
| Bernsteinsäure-Dinatriumsalz zur Synthese | S31183 042 | Fa. Merck |
| Certipur Chlorid-Standardlösung 1000 mg/l | 0C 246020 | Fa. Merck |
| Certipur Pufferlösungen pH 4,01, pH 7,0 pH 9,0 | 0C 002005 | Fa. Merck |
| Formamide | 20210 | Fa. Riedel-de Haen |
| Hydranal Sodium Tartrate-2-Hydrate | 20990 | Fa. Riedel-de Haen |
| Hydranal Solvent | 3127A | Fa. Riedel-de Haen |
| Hydranal Titrant 5 | 3104D | Fa. Riedel-de Haen |
| Hydranal Water Standard 10.0 | 83370 | Fa. Riedel-de Haen |
| Methanol | 390897 | Fa. Fisher |
| Natriumacetat, wasserfrei p. a. | K31739468 314 | Fa. Merck |
| Natriumcarbonat p. a. | A187392939 | Fa. Merck |
| Natriumchlorid p. a. | 13673302 | Fa. Caelo |
| Natriumhydrogencarbonat p. a. | K28996729 | Fa. Merck |
| Natriumhydroxid-Rotuli | 235C216698 | Fa. Merck |
| Natriumnitrat p. a. | A259337 120 | Fa. Merck |
| Natriumsulfat-Decahydrat p. a. | TA596648 021 | Fa. Merck |
| destilliertes Wasser | Milli-Q + Destillation | Fa. Millipore, Fa. Wagner & Munz |

*Tab. 6-2 Materialien für die Tablettierung*

| Substanz | Chargenbezeichnung | Hersteller / Lieferant |
|---|---|---|
| AEROSIL 200 | 2251 | Fa. Degussa |
| Avicel PH 101 | 6629 | Fa. FMC / Lehmann & Voss |
| Kollidon 90 F | 36-0190 | Fa. BASF |
| Magnesiumstearat | 190151 | Fa. Bärlocher |
| Theophyllin, wasserfrei, pulv. 200 | 346954/01 | Fa. BASF |

*Tab. 6-3 Materialien für das Filmcoating und die Herstellung isolierter Filme*

| Substanz | Chargenbezeichnung | Hersteller / Lieferant |
|---|---|---|
| Bernsteinsäure p. a. | K27356882 | Fa. Merck |
| Bernsteinsäure-Dinatriumsalz zur Synthese | S31183 042 | Fa. Merck |
| Cutina GMS | 47064 | Fa. Henkel |
| Eudragit RS 30 D | G031018155, 410218027 | Fa. Röhm |
| Micro-Talc | 92092223 | Fa. Norwegian Talc |
| Natriumacetat, wasserfrei p. a. | K31739468 314 | Fa. Merck |
| Natriumchlorid p. a. | 13673302 | Fa. Caelo |
| Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat reinst | K262878676 937 | Fa. Merck |
| Natriumnitrat p. a. | A259337 120 | Fa. Merck |
| Natriumsulfat-Decahydrat p. a. | TA596648 021 | Fa. Merck |
| Pharmacoat 603 | 307355 | Fa. Syntapharm |
| Triethylcitrat (TEC) | 3808359 320 | Fa. Merck |
| destilliertes Wasser | Milli-Q + Destillation | Fa. Millipore, Fa. Wagner & Munz |

## 6.2 Allgemein verwendete Geräte

*Tab. 6-4 Liste der verwendeten Geräte*

| Gerät | Hersteller/Lieferant |
|---|---|
| 703 Ti Stand | Fa. Metrohm |
| 720 KFS Titrino | Fa. Metrohm |
| 761 Compact IC | Fa. Metrohm |
| 813 Compact Autosampler | Fa. Metrohm |
| Analysensiebe | Fa. Retsch |
| Dosimat 665 | Fa. Metrohm |
| Eppendorf Research Pipetten 100 - 1000 µl | Fa. Eppendorf |
| Filmziehgerät | Eigenbau |
| Heizbarer Magnetrührer, IKA Combimag RCT | Fa. Janke & Kunkel |
| Hemo-RO, Milli-Q | Fa. Millipore |
| Hüttlin-Kugelcoater HKC 05 | Fa. Hüttlin GmbH |
| Hüttlin-Kugelcoater HKC Prototyp | Fa. Hüttlin GmbH |
| Korsch Pharmapress 230 | Fa. Korsch |
| Laborwaage Mettler AE 200 | Fa. Mettler |
| Laborwaage Mettler AT261 Delta Range | Fa. Mettler |
| Laborwaage Sartorius E 2000 D | Fa. Sartorius |
| Mettler DSC 820 | Fa. Mettler-Toledo |
| Miniatur-Wirbelschicht-Dragier-Anlage | Eigenbau |
| Muldestor | Fa. Wagner & Munz |
| Pharmatest PTW 7 | Fa. Pharmatest |
| pH-Meter E 520 | Fa. Metrohm |
| Präzisionsküvetten Quarzglass Suprasil d = 10.00 mm | Fa. Hellma |
| Retsch Laborschüttler Typ SS | Fa. Retsch |
| Schlauchpumpe 505 S | Fa. Watson-Marlow |
| Sotax AT 7 | Fa. Sotax |
| Spektrophotometer Lambda 16 | Fa. Perkin-Elmer |
| Spritzen 5 - 20 ml | Fa. BD Discardit |
| Testostor 171 | Fa. Testo |
| Trockenschrank B40 | Fa. Memmert |
| Turbula-Mischer T2C | Fa. Bachofen |

| | |
|---|---|
| Ultra-Turrax T25 | Fa. Janke & Kunkel |
| UniGlatt | Fa. Glatt |

## *6.3 Datenverarbeitung*

Rechner: Pentium IV 1,7 GHz, 384 MB RAM, 20 GB Festplatte

*Tab. 6-5 Liste der verwendeten Software*

| Software | Hersteller / Lieferant |
|---|---|
| Windows 2000 Professional | Fa. Micorsoft |
| Microsoft Office XP Professional | Fa. Microsoft |
| VCH Biblio für Windows | VCH Verlagsgesellschaft |
| PCS for Windows v. 1.61 | Fa. Malvern |
| Statgraphics Plus 5.1 Professional Edition | Fa. Manugistics Inc. |
| Metrodata 6.6009.010 | Fa. Metrohm |
| 761 PC Software V. 1.1 | Fa. Metrohm |
| STARe Software V. 8.10 | Fa. Mettler-Toledo |
| SciFinderScholar Version 2004 | American Chemical Society |
| ISIS/DRAW 2.4 | Elsevier MDL |
| Sotax AT Dissolution Testprogramm V 2.2 | Fa. Sotax |
| UV Data Manager V 1.16 | Fa. Perkin-Elmer |
| Korsch Compression Research System | Fa. Korsch |

## *6.4 Galenische Verfahren*

### 6.4.1 Herstellung theophyllinhaltiger Mikrotabletten

Chargen von 167,2 g wasserfreiem Theophyllin und 232,8 g Avicel PH 101 werden mit 200 g einer wässrigen, 6 %-igen Kollidon 90F-Lösung als Bindemittel in der Wirbelschicht granuliert (Uniglatt, Fa. Glatt) . Das Wirbelschichtgerät ist mit einer 2-Stoff-Düse mit einem Düsendurchmesser von 0,8 mm ausgerüstet. Der Sprühdruck beträgt 1,0 bar, die Zulufttemperatur 70 °C. Die Granulierflüssigkeit wird mit einer Rate von 15 g/min mittels einer Schlauchpumpe (Modell 505 S,

Fa. Watson-Marlow) in das Wirbelschichtgerät eingebracht. Nach dem vollständigen Eintrag der Granulierflüssigkeit wird das Gut für 15 Minuten bei 70 °C Zulufttemperatur im Gerät getrocknet. Das Rohgranulat wird durch ein Sieb der Maschenweite 500 µm gegeben. Im Anschluss werden 1 % Magnesiumstearat und 0,3 % AEROSIL 200 aufgesiebt (Sieb 315 µm) und die Mischung 10 min im Freifall-Mischer (Turbula H2C, Fa. Bachofen) bei 42 U/min gemischt. Die Tablettiermischung wird auf einer instrumentierten Rundlauftablettenpresse (Korsch PH 230/17, Fa. Korsch), die mit einem Rührflügelfüllschuh ausgestattet ist, bei einer Drehzahl von 50 U/min, zu runden bikonvexen Tabletten verpresst. 2 der 17 möglichen Stempelpaare sind mit Presswerkzeugen ausgerüstet. Die übrigen 15 Matrizen sind mit Blindstopfen verschlossen. Jedes Presswerkzeug enthält 19 konkave Stempel mit einem Durchmesser von 2 mm. Der Pressdruck, gemessen an der oberen Druckrollenschwinge, beträgt 168 MPa. Die Datenerfassung und -auswertung erfolgt mit Hilfe der Software Compression Research System, Fa. Korsch). Nähere Angaben zur Presse und der Instrumentierung, sowie deren Kalibrierung finden sich bei Rey (2003).

### 6.4.2 Herstellung von Eudragit RS 30D-Dispersionen

*Herstellung trennmittelfreier Dispersionen*

TEC und Tween 80 werden in gereinigtem Wasser unter ständigem Rühren gelöst. Danach erfolgt langsam und unter Rühren die Zugabe von Eudragit RS 30D. Im Anschluss wird die Dispersion 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die Dispersion wird auf makroskopisch sichtbare Ausfällungen überprüft und nur dann verwendet, wenn diese nicht zu erkennen sind.

*Herstellung talkumhaltiger 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.

*Herstellung GMS-haltiger Dispersionen*

GMS wird in Wasser suspendiert und auf einem beheizbaren Magnetrührer unter ständigem Rühren auf 65 °C erwärmt und danach auf Raumtemperatur abgekühlt. Im Anschluss wird 10 min mit dem Ultra-Turrax homogenisiert. TEC und Eudragit RS 30D werden zugegeben und die Dispersion wird weitere 30 min gerührt (Magnetrührer) (Petereit et al. 1995). Vor der weiteren Verwendung wird auf sichtbare Ausfällungen geprüft. Die Dispersion wird verwendet, wenn keine Ausfällungen vorhanden sind.

*Herstellung salzhaltiger 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. Die Lösung wird der abgekühlten Eudragit RS 30D-Dispersion unter ständigem Rühren tropfenweise zugegeben. Die Dispersion wird vor der weiteren Verwendung auf sichtbare Ausfällungen geprüft und nur dann verwendet, wenn diese nicht vorhanden sind.

### 6.4.3 Überziehen der Mikrotabletten in der Wirbelschicht

Jeweils 300 g Mikrotabletten werden mit den in Tab. 6-6 angegebenen Filmdispersionen überzogen. Der Polymergehalt der Dispersionen beträgt ca. 20 % (m/m), der Weichmacheranteil 10 bzw. 20 % und die Trennmittelmenge 5 % (m/m) GMS bzw. 50 % (m/m) Talkum. Weichmacher- und Trennmittelgehalt sind auf die Lacktrockensubstanz bezogen. Der Polymerauftrag auf den Mikrotabletten nach dem Überziehen beträgt 8,9 % (m/m) (Überzuge MT-A, -B, -C und -D) bzw. 17,8 % (m/m) (Überzug MT-E).

*Tab. 6-6 Zusammensetzung der Filmdispersionen*

| Überzug | MT-A | MT-B | MT-C | MT-D | MT-E |
|---|---|---|---|---|---|
| Eudragit RS 30 D [g] | 88,7 | 88,7 | 88,7 | 88,7 | 177,4 |
| TEC [g] | 2,7 | 2,7 | 5,4 | 5,4 | 10,6 |
| GMS [g] | --- | 1,33 | 1,33 | --- | 2,66 |
| Talkum [g] | 13,3 | --- | --- | 13,3 | --- |
| Wasser [g] | 108,3 | 61,5 | 71,9 | 112,0 | 144,0 |
| Gesamt [g] | 213 | 154,23 | 167,33 | 219,4 | 334,66 |
| Feststoffgehalt [%] | 20,0 | 19,9 | 19,9 | 20,7 | 19,9 |

Die Filmdispersionen werden mit Hilfe einer Schlauchpumpe (Model 505S, Fa. Watson-Marlow) und einer Dreistoffdüse im Hüttlin-Kugelcoater HKC (Prototyp, Fa. Hüttlin) auf die Mikrotabletten aufgetragen. Der Durchmesser der Dreistoffdüse beträgt 0,8 mm, der Sprühdruck 0,5 bar und der Druck des Mikroklimas 0,3 bar. Nach dem Auftragen der Polymerdispersion wird der Ansatz für 10 min im Kugelcoater bei einer Zulufttemperatur von 37 - 40 °C getrocknet. Zur Vervollständigung der Filmbildung werden die überzogenen Mikrotabletten 24 h bei 40 °C im Trockenschrank (Fa. Memmert) gelagert (Amighi und Moës 1996). Die Prozessparameter sind Tab. 6-7 zu entnehmen.

*Tab. 6-7 Überziehen von Mikrotabletten im Hüttlin-Kugelcoater HKC 05-Prototyp*

| Film | MT-A | MT-B | MT-C | MT-D | MT-E |
|---|---|---|---|---|---|
| Düsentyp | 3-Stoff | 3-Stoff | 3-Stoff | 3-Stoff | 3-Stoff |
| Düsendurchmesser [mm] | 0,8 | 0,8 | 0,8 | 0,8 | 0,8 |
| Masse der Mikrotabletten [g] | 300,0 | 300,0 | 300,0 | 300,0 | 300,0 |
| Zuluft-Temperatur [°C] | 37 | 38 | 40 | 38 | 39 |
| Kernbett-Temperatur [°C] | 30 | 28 | 28 | 28 | 29 |
| Abluft-Temperatur [°C] | 30 | 29 | 29 | 28 | 29 |
| Aufheizzeit [min] | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| Sprühdruck [bar] | 0,5 | 0,5 | 0,5 | 0,5 | 0,5 |
| Mikroklima [bar] | 0,3 | 0,3 | 0,3 | 0,3 | 0,3 |
| Sprühzeit [min] | 52 | 31 | 32 | 45 | 70 |
| Sprührate [g/min] | 4,1 | 5,0 | 5,2 | 4,9 | 4,8 |
| Nachtrocknungszeit [min] | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| Kaltblasen | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| Tempern (24 h) [°C] | 40 | 40 | 40 | 40 | 40 |
| Ausbeute [g] | 335,9 | 328,8 | 328,2 | 336,6 | 363,2 |
| Theoretische Ausbeute [%] | 98,04 | 99,44 | 98,46 | 97,48 | 99,10 |

### 6.4.4 Überziehen von Pellets mit wässriger HPMC/Natriumacetat-Lösung

***Pellets:*** unlackierte Theophyllinpellets (Fa. Klinge-Pharma, Ch.-B. 7493)

Die 11 %-ige, wässrige Lösung von Polymer, Salz und Weichmacher (Tab. 6-8) wird in der Wirbelschicht im Hüttlin-Kugelcoater HKC 05 (Fa. Hüttlin) auf die Theophyllinpellets aufgetragen. Die Lösung wird mit einer Sprührate von 3,5 - 6,25 ml/min mittels einer Schlauchpumpe (Model 505S, Fa. Watson-Marlow) gefördert und durch zwei Dreistoffdüsen mit einem Durchmesser von 1,0 mm in die Wirbelschicht eingetragen. Der Sprühdruck beträgt 0,4 bar, der Druck des Mikroklimas 0,2 bar. Die Pellets werden nach dem Auftrag der Polymerlösung für 30 min nachgetrocknet und 15 min mit Raumluft kaltgeblasen. Im Anschluss werden die überzogenen Pellets für 24 h bei 45 °C getempert. Die Prozessparameter sind Tab. 6-9 zu entnehmen.

*Tab. 6-8 Wässrige, acetathaltige HPMC-Lösung zum Auftrag auf Theophyllinpellets*

| | Einwaage [g] | Prozentualer Anteil [%] |
|---|---|---|
| Pharmacoat 603 | 100,0 g | 45,5 |
| Natriumacetat | 100,0 g | 45,5 |
| TEC (20 % bezogen auf LTS) | 20,0 g | 9,0 |
| Wasser | 1780,0 g | --- |
| Gesamt | 2000,0 g | --- |
| Feststoffgehalt [%] | 11 | --- |

*Tab. 6-9 Überziehen von Pellets mit wässriger, acetathaltiger HPMC-Lösung im Hüttlin-Kugelcoater HKC 05*

| | Ansatz 1 | Ansatz 2 | Ansatz 3 |
|---|---|---|---|
| Düsentyp | 3-Stoff | 3-Stoff | 3-Stoff |
| Düsendurchmesser [mm] | 1,0 | 1,0 | 1 |
| Masse der Pellets [g] | 500,0 | 500,0 | 500,0 |
| Zuluft-Temperatur [°C] | 82 | 75 | 75 |
| Kernbett-Temperatur [°C] | 60 | 53 | 57 |
| Abluft-Temperatur [°C] | 62 | 55 | 60 |
| Aufheizzeit [min] | 10 | 10 | 10 |
| Sprühdruck [bar] | 0,4 | 0,4 | 0,4 |
| Mikroklima [bar] | 0,2 | 0,2 | 0,2 |
| Sprührate [ml/min] | 6,25 | 3,5 - 6,25 | 5,0 |
| Volumenstrom [$m^3$/h] | 80 | 120 | 210 |
| Nachtrockungszeit [min] | 30 | 30 | 30 |
| Kaltblasen [min] | 15 | 15 | 15 |
| Tempern (24 h) [°C] | 40 | 40 | 40 |
| Ausbeute [g] | 708 | 707 | 707 |
| Pellets < 1,4 mm [g] | 704 | 258,5 | 621,5 |
| Ausbeute (Pellets < 1,4 mm) [%] | 97,78 | 35,90 | 86,32 |

### 6.4.5 Überziehen von Theophyllinpellets mit Eudragit RS 30D-Dispersionen im Miniatur-Wirbelschicht-Dragiergerät (MiniWiD)

Die Theophyllinpellets werden in der von Meinhardt (1986) und Niemann (1991) beschriebenen Miniatur-Wirbelschicht-Dragieranlage (MiniWiD, Abb. 6-1) mit Eudragit RS 30D-Filmen überzogen (Tab. 6-10).

*Tab. 6-10 Retardüberzüge Eudragit RS 30D für 50 g Pellets (MiniWiD)*

| Film | P-A | P-B | P-C | P-D | P-E | P-F | P-G | P-H |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Austauschanion | --- | --- | Nitrat | Nitrat | Chlorid | Sulfat | Nitrat | Nitrat |
| Umladungsrate der QAG [mol-%] | --- | --- | 100 | 200 | 100 | 100 | 100 | 200 |
| Polymerauftrag [%] | 10 | 20 | 10 | 10 | 10 | 10 | 20 | 20 |
| Eudragit RS 30D [g] | 16,67 | 33,33 | 16,67 | 16,67 | 16,67 | 16,67 | 33,33 | 33,33 |
| TEC (10 %) [g] | 0,50 | 1,00 | 0,50 | 0,50 | 0,50 | 0,50 | 1,00 | 1,00 |
| GMS (5 %) [g] | 0,25 | 0,50 | 0,25 | 0,25 | 0,25 | 0,25 | 0,50 | 0,50 |
| $NaNO_3$ [g] | --- | --- | 0,132 | 0,264 | --- | --- | 0,264 | 0,528 |
| NaCl [g] | --- | --- | --- | --- | 0,091 | --- | --- | --- |
| $Na_2SO_4$ * 10 $H_2O$ [g] | --- | --- | --- | --- | --- | 0,501 | --- | --- |
| Wasser [g] | 72,58 | 115,17 | 72,45 | 72,32 | 72,49 | 72,08 | 114,91 | 114,64 |
| Gesamt [g] | 90,0 | 150,0 | 90,0 | 90,0 | 90,0 | 90,0 | 150,0 | 150,0 |
| Feststoffgehalt [%] | 6,38 | 7,67 | 6,53 | 6,68 | 6,49 | 6,63 | 7,84 | 8,02 |
| Ausbeute (∅ 1,0 - 1,4 mm) [g] | 55,31 | 58,53 | 54,75 | 52,23 | 54,57 | 54,49 | 58,94 | 53,38 |
| Ausbeute (∅ 1,0 - 1,4 mm) [%] | 99,2 | 95,2 | 98,0 | 93,2 | 97,0 | 97,8 | 95,4 | 86,1 |

Jeweils 50 g Pellets werden mit den in Tab. 6-10 angegebenen Filmdispersionen überzogen. Der Polymergehalt der Dispersionen beträgt 6,38 bis 8,02 % (m/m),

der Weichmacheranteil 10 % (m/m) und die Trennmittelmenge 5 % (m/m) GMS. Die Prozentangaben für Weichmacher und Trennmittel sind auf die Lacktrockensubstanz bezogen. Zusätzlich wird einem Teil der Dispersionen Salz (Natriumnitrat, Natriumsulfat, Naatriumchlorid) in Stoffmengenanteilen von 100 % (mol/mol) bzw. 200 % (mol/mol) der theoretisch im Eudragit RS vorhandenen quartären Ammoniumgruppen (QAG) zugesetzt. Der Polymerauftrag auf den Pellets nach dem Überziehen beträgt 10 bzw. 20 % (m/m). Die Prozessparameter sowie absolute und relative Ausbeuten der Versuche können Tab. 6-11 entnommen werden. Zur Vervollständigung des Filmbildungsprozesses werden die Pellets 24 h bei 40 °C getempert und anschließend klassiert. Die Pelletfraktion mit einem Durchmesser von 1,0 bis 1,4 mm wird für die Freisetzungsversuche verwendet.

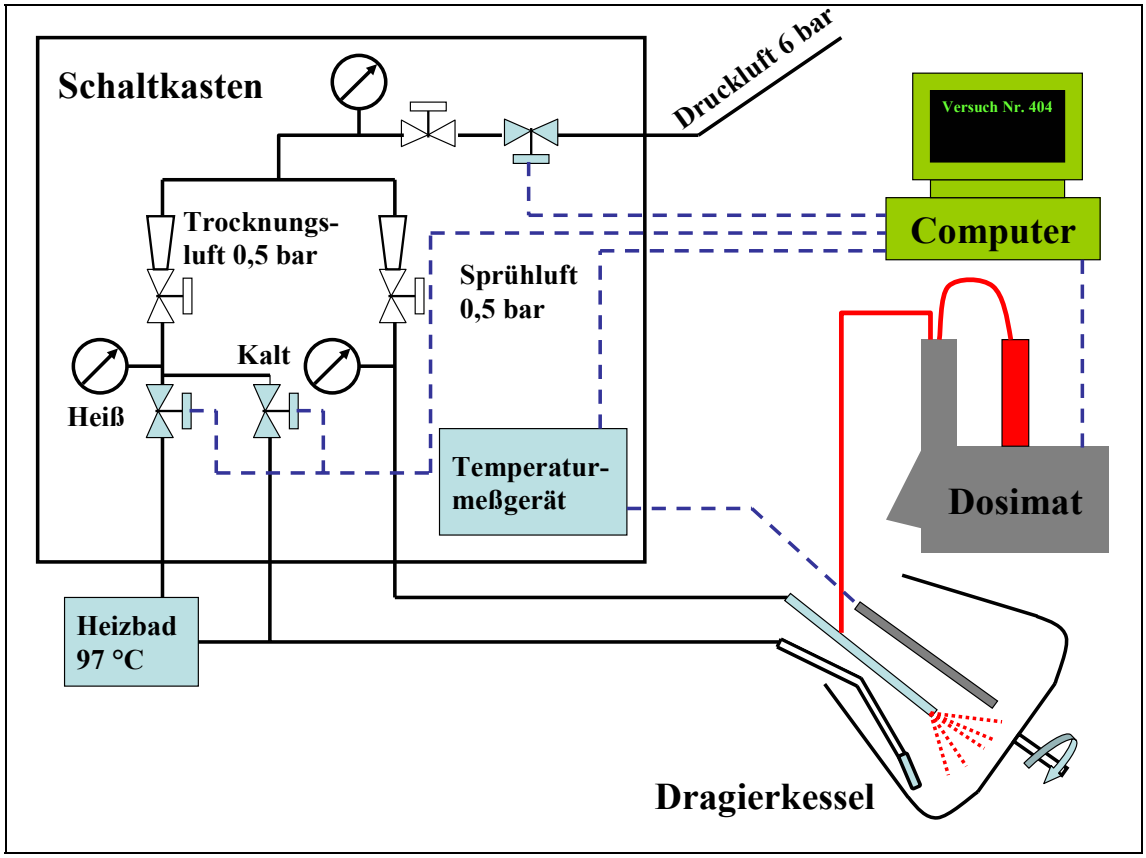



*Abb. 6-1 Schema des Miniatur-Wirbelschicht-Dragiergerätes (modifiziert nach Niemann 1991).*

*Tab. 6-11 Prozessparameter MiniWiD*

| | Geräteparameter |
|---|---|
| Düsentyp | 2-Stoff |
| Düsendurchmesser [mm] | 1,0 |
| Auftragstemperatur [°C] | 28 |
| Auftragsvolumen [ml] | 90 - 150 |
| min. Sprühgeschw. [ml/min] | 0,250 |
| max. Sprühgeschw. [ml/min] | 0,860 |
| Regelungsschritt [ml/min] | 0,010 |
| Nachtrocknungszeit [min] | 15 |
| Heizbadtemperatur [°C] | 97 |
| Vordruck [bar] | 2,0 |
| Sprühluftdruck [bar] | 0,4 - 0,5 |
| Trocknungsluftdruck [bar] | 0,5 - 0,6 |
| Trocknungslufttemperatur [°C] | 51 |

### 6.4.6 Herstellung isolierter Eudragit RS 30D-Membranen

*Herstellung mittels eines Filmziehgerätes*

Die Herstellung isolierter Filme erfolgt auf einem selbst konstruierten Filmziehgerät (siehe Abb. 6-2). Die Dispersion wird in einen Aluminiumrahmen (Außen: 17 × 4 × 4 cm; Innen: 15 × 2,7 × 4 cm) gegossen, der sich mit einer konstanten Geschwindigkeit von 2,5 mm/s über eine exakt horizontal ausgerichtete und mit Teflonfolie (Fa. Beichler & Grünenwald) beschichtete Glasplatte bewegt. Der Aluminiumrahmen besitzt einen Spalt mit den Maßen 15 cm × 0,8 mm, mit dem er gegen die Glasplatte abschließt. Die Glasplatte liegt auf einer 10 mm dicken, planen, beheizbaren Aluminiumplatte. Die Temperatur der Platte wird mit einem Pt100-Messfühler (GTF 200, Fa. Greisinger Electronic) gemessen und mittels eines Indrustriereglers (KS 40-1 universal, Fa. PMA) auf einem konstanten Wert gehalten. Der Regelbereich beträgt ± 1 K vom Sollwert.

Die Dispersion fließt während der Bewegung des Aluminiumrahmens durch den Spalt aus und spreitet in dünner Schicht auf der Teflonoberfläche. Nach dem

Verdampfen des Dispersionsmittels werden die Filme für 24 h bei 45 °C im Trockenschrank getempert, um eine vollständige Filmbildung zu gewährleisten.

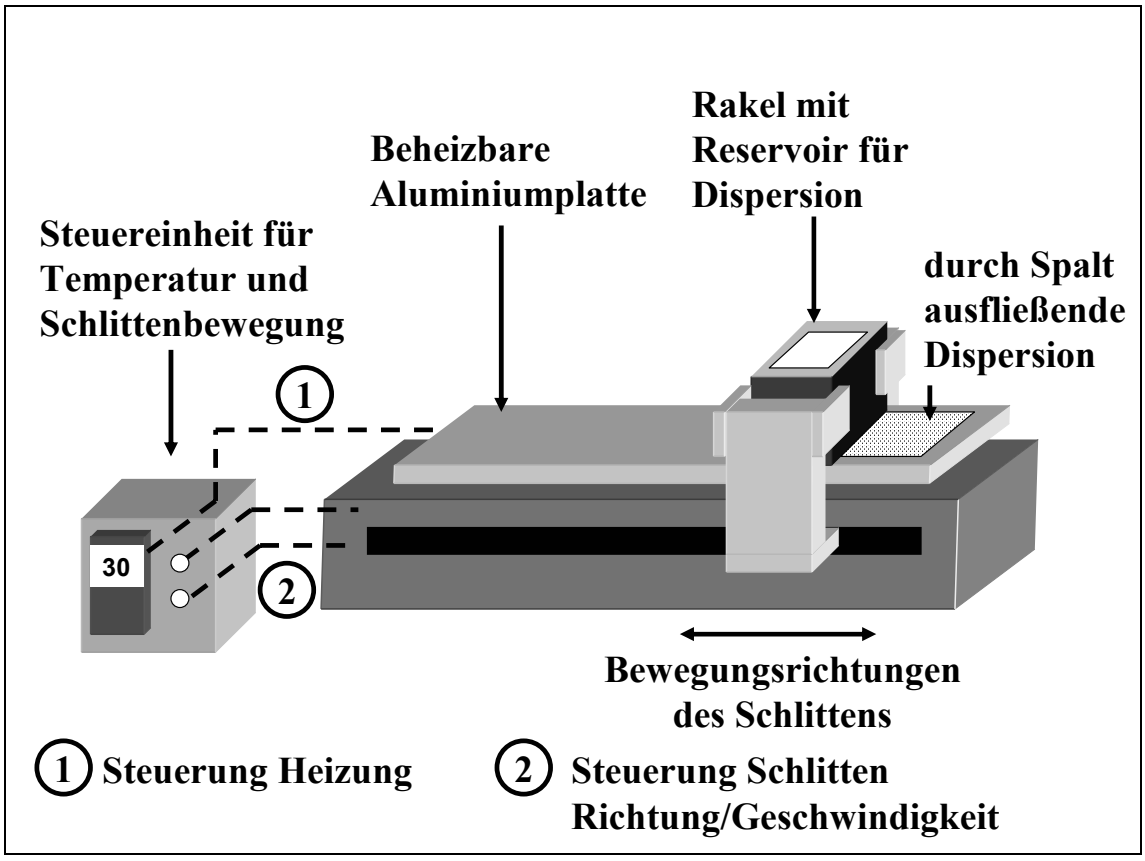



*Abb. 6-2: Schema des Aufbaus und der Funktionsweise des Filmziehgerätes*

*Herstellung durch Gießen*

Die Filmdispersion wird in waagerecht ausgerichtete Teflonformen (Innen: 17 × 17 × 1 cm) ausgegossen, die zum Schutz vor Verunreinigungen im Anschluss mit Papier abgedeckt werden. Der Prozess findet bei Raumtemperatur statt. Die Platten bleiben 48 Stunden unter dem Abzug stehen. Zur Vervollständigung des Filmbildungsprozesses werden die Filme 24 h bei 45 °C im Trockenschrank getempert.

## *6.5 Analytische Verfahren*

### 6.5.1 Freisetzungsuntersuchungen

Die Freisetzung von Theophyllin aus Mikrotabletten und Pellets, sowie von Chlorid bzw. Acetat werden in der Blattrührer-Apparatur nach Ph. Eur. 5/2005 durchgeführt. Aus den Ergebnissen von drei Parallelbestimmungen werden der Mittelwert und der 95 % Vertrauensbereich berechnet.

#### 6.5.1.1 Theophyllinfreisetzung aus Mikrotabletten und Pellets

Die Freisetzung von Theophyllin aus Mikrotabletten und Pellets wird in der Blattrührer-Apparatur nach Ph. Eur. 5/2005 Monographie 2.9.3 untersucht (Sotax AT7, Fa. Sotax). Es werden ca. 1600 mg Mikrotabletten bzw. 500 mg Pellets, genau gewogen, für jeden Versuch verwendet. Die Versuche werden in 900 ml Medium bei einer Temperatur von 37 ± 1 °C und einer Umdrehungszahl der Blattrührer von 100 $min^{-1}$ durchgeführt. Proben mit einem Volumen von 5 ml werden automatisch gezogen. Das entnommene Volumen wird nicht ergänzt. Der entnommene Wirkstoffanteil wird rechnerisch berücksichtigt und zur freigesetzten Wirkstoffmenge hinzu addiert. Bei Versuchen mit Mikrotabletten werden die Proben nach 5, 15, 30, 60, 120, 240, 360 und 480 min gezogen. Der Probenzug bei Versuchen mit Pellets wird zu variablen Zeitpunkten durchgeführt. Es werden mindestens 8 maximal 12 Proben entnommen. Die 100 % Werte für die Freisetzung aus Mikrotabletten sind auf den mittleren Wirkstoffgehalt der Tabletten bezogen, der experimentell durch 6 Parallelbestimmungen bestimmt wird. Die 100 % Werte der Pellets werden direkt mit den im Freisetzungsgefäß vorhandenen Pellets nach Versuchsende und anschließender Homogenisation der Pellets bestimmt (Ultra-Turrax K25, Fa. Janke & Kunkel).

*Herstellung der Freisetzungsmedien*

Die verwendeten Salze (Natriumnitrat, Natriumsulfat, Natriumacetat, Dinatriumsuccinat) und die organische Säure (Bernsteinsäure) werden genau gewogen und in destilliertem Wasser gelöst.

*Probenaufbereitung*

Die Proben werden, sofern sie partikelfrei sind, direkt vermessen. Wenn partikuläre Verunreinigungen vorhanden sind wird die Probe durch einen Zelluloseacetat-Membranfilter (Fa. Sartorius) der Porenweite 0,2 µm filtriert und anschließend der Gehalt photometrisch bestimmt.

### 6.5.1.2 Theophyllintransport durch isolierte Filme

Die Diffusion von Theophyllin durch isolierte Eudragit RS 30D-Membranen wird mit der von Wagner und McGinity (2002) beschriebenen Freisetzungszelle untersucht. Die zylindrische Zelle besteht aus Polyethylen, hat einen Durchmesser von 30,5 mm und befindet sich im Deckel des Freisetzungsgefäßes. Die Zelle wird mit 4,0 ml einer 0,4 %-igen Theophyllinlösung befüllt und mit der Eudragit RS-Membran verschlossen. Zur vollständigen Abdichtung wird eine Verschlusskappe mit Silikondichtring aufgesetzt. Die Zelle taucht in eine Blattrührer-Apparatur nach Ph. Eur. 5, die mit 900 ml auf 37 ± 1 °C temperiertem Freisetzungsmedium gefüllt ist und mit 100 U/min gerührt wird (Pharmatest PTW 7, Fa. Pharmatest) ein. Mittels einer Schlauchpumpe (Modell 505 S, Fa. Watson-Marlow) wird kontinuierlich Freisetzungsmedium mit einer Rate von 20 ml/min im geschlossenen Kreislauf durch eine Durchflussküvette gepumpt (d = 10,00 mm). Die Absorption des Mediums wird mit dem Zweistrahlphotometer PerkinElmer Lambda16 (Fa. Perkin-Elmer) bei 272 nm gegen das Freisetzungsmedium gemessen. Über die gesamte Versuchsdauer von 120 min erfasst und speichert die Software automatisch alle 6 s die Absorptionsdaten. Es werden jeweils drei Parallelversuche durchgeführt. Abbildung 6-3 zeigt ein Schema des verwendeten Versuchsaufbaus.

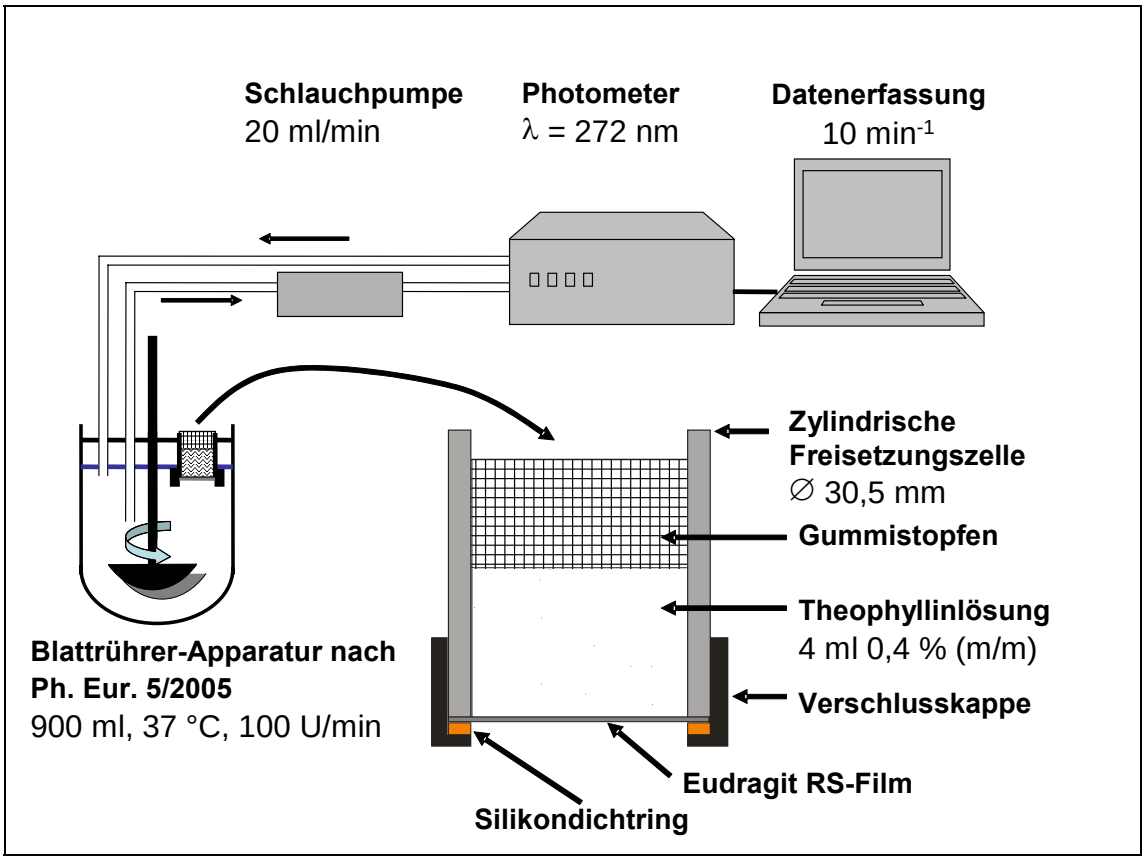



*Abb. 6-3* *Bestimmung der Wirkstofffreisetzung durch isolierte Eudragit RS-Membranen (Schema, modifiziert nach Wagner und McGinity 2002)*

### 6.5.1.3 Photometrische Bestimmung von Theophyllin

*Photometrische Bestimmung von Theophyllin*

Theophyllin wird in den wässrigen Proben photometrisch mit dem Zweistrahl-photometer Lambda 16 (Fa. Perkin-Elmer) mit automatischer Probenzuführung gegen das Freisetzungsmedium als Referenz bestimmt. Die Messwellenlänge beträgt 272 nm, die Schichtdicke der genutzten Küvetten 10,00 mm. Die freige-setzte Theophyllin-Menge wird mittels 10-Punkt-Kallibriergeraden quantifiziert. Die Daten sind dem Anhang zu entnehmen. Bei Überschreitung des kalibrierten Bereichs wird maßanalytisch mit Freisetzungsmedium verdünnt.

*Kalibrierung und Validierung von Theophyllin*

*Linearität*

Zehn Theophyllin-Lösungen mit Konzentrationen zwischen 0,2 und 2 mg/100 ml werden je dreimal hergestellt. Jede Lösung wird dreimal vermessen (Gottwald, 2000).

*Systempräzision*

Eine Theophyllinlösung bekannten Gehaltes wird sechsmal bestimmt. Es werden Mittelwert, absolute und relative Standardabweichung berechnet.

*Richtigkeit (Wiederfindung)*

Es werden Theophyllinlösungen mit Konzentrationen von 0,5, 1,0, und 2,0 mg/100ml hergestellt und sechsmal der Gehalt der Lösungen bestimmt. Es wird die Wiederfindungsrate für jede Konzentrationsstufe bestimmt (Gottwald, 2000b).

### 6.5.2 Bestimmung von Chlorid und Acetat

Chloridionen und Acetationen werden simultan aus derselben Probe mit Hilfe eines anionenchromatographischen Verfahrens bestimmt.

| | |
|---|---|
| *Geräte:* | 761 Compact-IC und 813 Compact-Autosampler |
| *Analytische Säule:* | Metrosep AnionDual2 (Fa. Metrohm, Art-Nr. 6.1006.100) |
| *Vorsäule:* | Rp-Guard (Fa. Metrohm, Art. Nr. 6.1011.020) |
| *Mobile Phase:* | 2,0 mM $NaHCO_3$, 1,4 mM $Na_2CO_3$, 2,0 % (m/m) Aceton in destilliertem Wasser |

Die Bestandteile der mobilen Phase werden genau gewogen, in destilliertem Wasser gelöst und in einem Messkolben auf das Endvolumen verdünnt. Die mobile Phase wird 30 Minuten im Ultraschallbad entgast und anschließend mit Hilfe

einer Filtrationseinheit aus Glas (Fa. Sartorius) durch einen Membranfilter aus regenerierter Cellulose der Porenweite 0,2 µm filtriert.

| | |
|---|---|
| *Injektionsvolumen:* | 20 µl |
| *Flussrate:* | 0,8 ml/min |
| *Druck:* | 4,8 - 5,4 MPa |
| *Detektion:* | Leitfähigkeitsdetektor |

Die Berechnung der Konzentration erfolgt über die Peakfläche von Chlorid bzw. Acetat. Aus den Werten der Parallelbestimmungen werden Mittelwert und 95 % Vertrauensbereich berechnet.

#### 6.5.2.1 Gehaltsbestimmung von Chlorid

*Kalibrierung und Validierung von Chlorid*

*Linearität*

10,0 ml Certipur Chlorid-Standard werden im Messkolben zu 100,0 ml mit destilliertem Wasser verdünnt (Stammlösung). 10,0 und 1,0 ml der Stammlösung werden mit Eppendorf-Pipetten in Maßkolben überführt und mit destilliertem Wasser zu 100,0 ml verdünnt. Die Stammlösung und die Verdünnungen werden direkt für die ionenchromatographische Bestimmung verwendet. Von jeder Verdünnung werden 6 Einzelbestimmungen durchgeführt (Gottwald, 2000).

*Systempräzision*

Eine Lösung der Konzentration 1 mg Chlorid/l wird sechsmal injiziert. Der Mittelwert und die relative Standardabweichung werden berechnet.

*Methodenpräzision*

Es werden sechs Proben von sechs unabhängigen Freisetzungen aus Pellets mit dem Überzug P-A aufbereitet und der Chloridgehalt über eine Dreifachbestimmung analysiert. Mittelwerte, absolute und relative Standardabweichungen werden berechnet.

*Richtigkeit (Wiederfindung)*

Chlorid-Standardlösung wird mit dest. Wasser verdünnt. Der Gehalt der resultierenden Lösungen beträgt 1,0 bzw. 10 mg Chlorid/l. Diese werden sechsmal analysiert. Es werden Wiederfindungsraten, absolute und relative Standardabweichungen bestimmt (Gottwald, 2000b).

*Bestimmungsgrenze und Nachweisgrenze*

Die Bestimmungs- und Nachweisgrenze werden nach Gottwald (2000a) berechnet.

### 6.5.2.2 Gehaltsbestimmung von Acetat

*Kalibrierung und Validierung von Acetat*

*Linearität von Acetat*

1389,41 mg wasserfreies Natriumacetat werden im Maßkolben zu 1000,0 ml mit destilliertem Wasser gelöst (Stammlösung 1). Durch eine 1:10 Verdünnung mit destilliertem Wasser wird die Stammlösung 2 hergestellt. 10,0, 5,0 und 1,0 ml der Stammlösung 2 werden mit Eppendorf-Pipetten in Maßkolben überführt und mit gereinigtem Wasser zu 100,0 ml verdünnt. Die Stammlösung 2 und die Verdünnungen werden direkt für die ionenchromatographische Bestimmung verwendet. Von jeder Verdünnung werden 6 Einzelbestimmungen durchgeführt (Gottwald, 2000).

*Systempräzision*

Eine Lösung der Konzentration 10 mg Acetat/l wird sechsmal injiziert. Der Mittelwert und die relative Standardabweichung werden berechnet.

*Methodenpräzision*

Es werden sechs Proben von sechs unabhängigen Freisetzungen aus Pellets mit dem Überzug P-A aufbereitet und der Acetatgehalt über eine Dreifachbestimmung analysiert. Mittelwerte, absolute und relative Standardabweichungen werden berechnet.

*Richtigkeit (Wiederfindung)*

Aliquote Volumina der Stammlösung 2 werden mit destilliertem Wasser verdünnt. Der Gehalt der resultierenden Lösungen beträgt 10 bzw. 50 mg/l Acetat. Diese werden sechsmal analysiert. Es werden Wiederfindungsraten, absolute und relative Standardabweichungen bestimmt (Gottwald 2000b).

*Bestimmungsgrenze und Nachweisgrenze*

Die Bestimmungs- und Nachweisgrenze werden nach Gottwald (2000a) berechnet.

### 6.5.3 Bestimmung des Weichmacherverlustes isolierter Eudragit RS-Filme

Die Verarmung isolierter Filme an TEC und Tween 80 während der Quellung in einem wässrigen Medium schlägt sich in einer Zunahme der Glasübergangstemperatur ($T_g$) des Polymerfilms nieder. Zur Quantifizierung des Verlustes beider Substanzen werden drei Serien isolierter Filme, wie bei Gruetzmann und Wagner (2005) beschrieben, auf dem Filmziehgerät bei 30 °C hergestellt (Tab. 6-12). Zur Vervollständigung des Filmbildungsprozesses werden die Filme 24 h bei 40 °C getempert.

*Tab. 6-12 Eudragit RS 30D-Filme zur Untersuchung des Einflusses von TEC und Tween 80 auf die $T_g$*

| Serie | Film Nr. | Eudragit RS 30D | Triethylcitrat[1] | | Tween 80[1] | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 1 | 10,0 g | 0 % | --- | 0 % | --- |
| | 2 | 10,0 g | 5 % | 0,15 g | 0 % | --- |
| | 3 | 10,0 g | 10 % | 0,30 g | 0 % | --- |
| | 4 | 10,0 g | 15 % | 0,45 g | 0 % | --- |
| | 5 | 10,0 g | 20 % | 0,60 g | 0 % | --- |
| | 6 | 10,0 g | 25 % | 0,75 g | 0 % | --- |
| 2 | 1 | 10,0 g | 0 % | --- | 2,5 % | 0,075 g |
| | 2 | 10,0 g | 0 % | --- | 5.0 % | 0,15 g |
| | 3 | 10,0 g | 0 % | --- | 7.5 % | 0,225 g |
| | 4 | 10,0 g | 0 % | --- | 10 % | 0,30 g |
| | 5 | 10,0 g | 0 % | --- | 20 % | 0,60 g |
| 3 | 1 | 10,0 g | 0 % | --- | 8 % | 0,24 g |
| | 2 | 10,0 g | 5 % | 0,15 g | 8 % | 0,24 g |
| | 3 | 10,0 g | 10 % | 0,30 g | 8 % | 0,24 g |
| | 4 | 10,0 g | 15 % | 0,45 g | 8 % | 0,24 g |
| | 5 | 10,0 g | 20 % | 0,60 g | 8 % | 0,24 g |

[1] bezogen auf die LTS

Die Zusammensetzung der Filme für die Quellungsversuche ist Tab. 6-13 zu entnehmen. Die Filmbildungsbedingungen sind identisch mit denen der zuvor beschriebenen Filme der Serien 1 bis 3.

*Tab. 6-13 Eudragit RS-Filme für die Bestimmung des Weichmacherverlustes*

| | | |
|---|---|---|
| Polymerauftrag | Eudragit RS | 12 mg/cm$^2$ |
| Weichmacher[1] | TEC | 20 % |
| Netzmittel[1] | Tween 80 | 8 % |

[1] bezogen auf die LTS

*Einfluss von TEC und Tween 80 auf die $T_g$ isolierter Filme*

Mit den reziproken Werten der $T_g$ und der Summe der prozentualen Anteile von TEC und Tween 80, zusammengefasst als Weichmacherkomplex (WK), wird eine lineare Regression durchgeführt (Gl. 6-1). Der Gehalt des Films an weichmachenden Substanzen wird nach Gl. 6-2 berechnet.

$$\frac{1}{T_G} = 2{,}079 \cdot 10^{-5} \cdot WK\,(\%) + 3{,}0 \cdot 10^{-3} \qquad R^2 = 0.9911 \quad \text{(Gl. 3-1, Kap. 3.6)}$$

$$WK\,(\%) = \frac{T_G^{-1} - 3.0 \cdot 10^{-3}}{2.079 \cdot 10^{-5}} \qquad \text{(Gl. 3-2, Kap. 3.6)}$$

#### 6.5.3.1 Quellung der Filme

Die Quellung der Filme erfolgt in der Blattrührer-Apparatur nach Ph. Eur. 5.03/ 2005 Monographie 2.9.3 (Pharmatest PTW, Fa. Pharmatest). 900 ml Medium mit einer Temperatur von 37 ± 1 °C werden mit 100 U/min gerührt. Filmstücke mit den Abmessungen 10 × 10 mm hängen auf einem Kupferdrahtbügel 20 mm vom Gefäßrand entfernt und 20 mm unter der Flüssigkeitsoberfäche im Medium. Nach 5, 15, 30 und 60 Minuten werden die Filmstücke aus der Lösung entnommen und 24 h bei 45 °C im Trockenschrank getrocknet.

#### 6.5.3.2 Bestimmung der Glasübergangstemperatur $T_g$ mittels Dynamischer Differenzkalorimetrie

Die $T_g$ wird gemäß DIN 53765 mittels dynamischer Differenzkalorimetrie (DSC) bestimmt.

*Gerätebeschreibung*

| | |
|---|---|
| Gerätesystem: | Mettler TA 8000, Messzelle: DSC 820 (Fa. Mettler) |
| Software: | TA 8000 Thermoanalysensystem 4.01 (Fa. Mettler) |
| Probentiegel: | Standardaluminiumtiegel, 40 µl, Deckel gelocht |
| Referenztiegel: | leerer Standardaluminiumtiegel, 40 µl, Deckel gelocht |

*Versuchsbedingungen*

| | |
|---|---|
| Kühlmittel: | Flüssiger Stickstoff |
| Temperaturbereich: | -50 bis 110 °C |

Heizrate: 20 K/min

Einwaage: ca. 10 - 20 mg

*Versuchsdurchführung*

Filmstücke mit einer Masse zwischen 10 und 20 mg, exakt gewogen, werden in Standardaluminiumtiegel mit durchstochenem Deckel eingebracht. Die Probe durchläuft zwei Temperaturzyklen von 50 K unterhalb der zu erwartenden $T_g$ bis 50 K oberhalb der zu erwartenden $T_g$. Zwischen den dynamischen Segmenten, in denen die Temperatur mit einer Rate von 20 K/min erhöht oder erniedrigt wird, sind isotherme Segmente mit einer Dauer von 2 Minuten im Temperaturprogramm enthalten. Die zweite Aufheizkurve wird zur Bestimmung der $T_g$ herangezogen. Die $T_g$ entspricht dem arithmetischen Mittel von Onset-Temperatur und Endset-Temperatur (Gl. 6-1).

$$T_g = \frac{T_{onset} + T_{endset}}{2} \qquad \text{(Gl. 6-1)}$$

Aus drei Einzelbestimmungen werden der Mittelwert und der 95 % Vertrauensbereich berechnet.

*Kalibrierung des DSC-Verfahrens*

Die Kalibrierung von τ(lag) gewährleistet eine heizratenunabhängige Messung und gibt die Zeitkonstante des Temperaturabgleichs zwischen Ofenkörper und DSC-Sensor an. Die Bestimmung der Onset-Temperatur von Gallium, Indium und Zinn wird bei Heizraten von 2, 5, 10 und 20 K/min durchgeführt. Aus diesen Werten wird eine Regressionsgerade berechnet, deren Steigung die τ(lag)-Werte der drei Metalle angibt. Bei der Kalibrierung werden die Onset-Temperaturen der Schmelzpeaks von Gallium, Indium, Zinn und Zink bei einer Heizrate von 5 K/min bestimmt. Die Temperaturunktion des Sensors wird daraufhin neu berechnet. Die Wärmestromkalibrierung vergleicht die Schmelzwärme von fünf Indiumproben mit dem wahren Wert von 28,45 J/g. Der Mittelwert der kalorischen Empfindlichkeit, E wird in das Kalibrierprotokoll eingetragen.

### 6.5.4 Bestimmung des Wassergehaltes isolierter, gequollener Filme durch Karl-Fischer-Titration

In Kunststoffrahmen fixierte Filmstreifen mit den Maßen 10 × 100 mm werden in verschließbare Kunststoff-Zentrifugengläser gelegt. Die Zentrifugengläser werden mit 50 ml Medium gefüllt, verschlossenen und 3 Stunden auf einem Laborschüttler (Retsch-Laborschüttler, Fa. Retsch) mit einer Intensität von 45 % des Maximalwertes bei einer Temperatur von 23 °C geschüttelt. Anschließend werden die Rahmen aus dem Quellungsmedium entnommen, die Filmstreifen aus den Rahmen gebrochen und anhaftendes Wasser vorsichtig mit Zellstoff entfernt. Die Filme werden sofort in Aluminiumfolie verpackt, um Verdunstung zu verhindern. Der Wassergehalt des Polymers wird mittels Karl-Fischer-Titration bestimmt.

| | | |
|---|---|---|
| Gerätesystem | 720 KFS Titrino, Fa. Metrohm | |
| | 703 Ti Stand, Fa. Metrohm | |
| | Software, Metrodata, Fa. Metrohm | |
| Chemikalien: | Hydranal Titrant 5 | |
| | Hydranal Solvent | |
| | Methanol, Formamid | |
| | Hydranal Waterstandard 10,0 | |
| | Natriumtartrat-2-hydrat | |
| Methode: | Vorlage: | 40 ml Methanol bzw. Methanol-Formamid (1:1, V/V) und 15 ml Hydranal Solvent |
| | Maßlösung: | Hydranal Titrant 5 |
| | Temperatur: | Raumtemperatur, 23 °C |
| | Titrationsrichtung: | - |
| | Polarisationsstrom: | 40 µA |
| | Endpunkt: | 210 mV |

| | |
|---|---|
| Regelbereich: | 100 mV |
| Stoppkriterium: | Drift |
| Stoppdrift: | 12 µl/min |

*Titerbestimmung*

Die Titerbestimmung von Hydranal Titrant 5 erfolgt durch Titration des Urtiters Natrium-2-hydrat, das 15,66 % (m/m) Kristallwasser enthält. Der Wassergehalt von ca. 80 mg des Standards, genau gewogen und in der Vorlage gelöst, wird durch sechsfache Titration bestimmt. Aus den Ergebnissen wird der Titer in Milligramm Wasser pro Milliliter Hydranal Titrant 5 berechnet.

*Bestimmung des Wassergehaltes der Filme*

Zur Bestimmung des Wassergehaltes der gequollenen Filme werden ca. 30 mg der Filme, genau gewogen, in der Vorlage bestehend aus 40 ml Methanol bzw. 40 ml Methanol-Formamid (1:1) und 15 ml Hydranal Solvent gelöst und 60 s gerührt. Nach der Titration werden aus jeweils sechs Einzelbestimmungen der Mittelwert und der 95 % Vertrauensbereich berechnet.

### 6.5.5 Bestimmung des Zetapotentials von Eudragit RS 30D-Dispersionen

Das Zetapotential von Eudragit RS 30D-Dispersionen wird mit Hilfe der Laser-Doppler-Anemometrie bestimmt.

*Gerätebeschreibung*

| | |
|---|---|
| Gerätesystem: | Zetasizer HS 3000 Advanced (Fa. Malvern) |
| Software: | PCS for Windows v. 1.61 (Fa. Malvern) |

*Geräteeinstellungen*

| | |
|---|---|
| Temperatur: | 25 °C |
| Refraktionsindex (Dispersant): | 1,331 |
| Viskosität: | 0,891 mPa*s |

| | |
|---|---|
| Dielektrizitätszahl: | 79,0 |
| Elektrodenabstand: | 50 mm |
| pH | 7 |
| Messposition in der Zelle | 17 % |
| $f_{ka}$ (Henry-Faktor) | 1,37 – 1,50 |

*Versuchsdurchführung*

1 g Eudragit RS 30 D, genau gewogen, wird zu 100,00 g mit elektrolythaltigem Medium verdünnt und für 3 min auf einem Magnetrührer gerührt. Die Probe wird mittels einer 10 ml Spritze in das System injiziert. Das Potential einer Probe wird 10- bzw. 20-mal vermessen. Bei 10-fach wiederholter Messung finden drei Parallelversuche statt, bei 20-facher Messung zwei. Aus den Einzelwerten der Messungen werden die Mittelwerte und die 95 % Vertrauensbereiche berechnet.

*Überprüfung der Richtigkeit der Messwerte*

Zetapotentialtransferstandard -50 mV ± 5 mV (Fa. Malvern) wird vor jeder Analysenmessung in das Gerät injiziert. Sofern der gemessene Wert im Toleranzbereich von - 45 mV bis -55 mV liegt kann das Potential einer Probe gemessen werden.

# KAPITEL 7

# ZUSAMMENFASSUNG

Das Polymethacrylat Eudragit RS wird seit fast 40 Jahren zur Herstellung retardierender Filmüberzüge auf Tabletten, Pellets und Kristallen verwendet. Aufgrund seiner kationischen quartären Ammoniumgruppen (QAG) interagiert das Polymer mit einfachen Anionen und mit anionischen Arzneistoffmolekülen. Diese Wechselwirkungen beeinflussen die Permeabilität der Polymerfilme, was zur Steuerung der Wirkstofffreisetzung genutzt werden kann.

Es wird ein Modell entwickelt, um den Mechanismus, über den die Anionen ihre freisetzungssteuernde Wirkung vermitteln, aufzuklären. Dazu werden die Arzneistofffreisetzung und der Chloridionenaustausch an Eudragit RS-überzogenen Mikrotabletten als Funktion der Anionenspezies des Freisetzungsmediums untersucht. Darüber hinaus werden die Wassergehalte und die Verarmung isolierter Eudragit RS Membranen an wasserlöslichen Hilfsstoffen wie Weichmachern und Netzmitteln gleichfalls in Abhängigkeit von den Anionen im Medium untersucht. Um den Einfluss verschiedener Anionenspezies auf die Permeabilität der Filmüberzüge untersuchen zu können, werden alle Experimente mit dem nichtionischen Arzneistoff Theophyllin durchgeführt. Dieser interagiert aufgrund seiner Struktur nicht mit den QAG des Polymers.

Das Polymer Eudragit RS fungiert als basischer Anionenaustauscher. Die im Film vorhandenen Chloridionen, welche die Gegenionen zu den QAG sind, werden gegen Anionen des umgebenden Mediums ausgetauscht. Die Anionen vermitteln ihren permeabilitätssteuernden Einfluss über ihre Ladung, ihre Hydratisierung und ihre Konzentration im Medium. Die Affinität der Anionenspezies zu den QAG hängt wesentlich von der Ladung der Anionen und ihrem hydrodynamischen Radius ab. Aus diesen Größen berechnet sich die Coulombkraft $F_C$, welche die elektrostatische Anziehungskraft zwischen den QAG und der Anionenspezies darstellt. Die Coulombkraft steigt mit zunehmender Ladung und mit abnehmendem Abstand der Ladungsschwerpunkte der Antipoden an. Je größer die

Coulombkraft, umso größer ist auch der Selektivitätskoeffizient der Anionen in Bezug auf das Polymer.

Die Theophyllinfreisetzung aus Eudragit RS-überzogenen Mikrotabletten sinkt mit zunehmender Affinität ($F_C$, Selektivitätskoeffizient) der Anionen im Medium. Gleichzeitig steigt sie mit zunehmender QAG-Konzentration pro Volumeneinheit des Polymerüberzuges auf den Mikrotabletten an.

Unabhängig von der Zusammensetzung des Filmüberzuges ergibt sich für die Freisetzung des Theophyllins folgende Anionenreihenfolge: Nitrat < Sulfat < Disuccinat < Bernsteinsäure (Monosuccinat) < Acetat. Der Selektivitätskoeffizient der genannten Anionen nimmt in der gleichen Reihenfolge ab, in der die Ionen die Freisetzung fördern. Stark hydratisierte einwertige Anionen wie Acetat und Monosuccinat erhöhen die Permeabilität der Überzüge, da sie nur schwach an die QAG gebunden sind und deshalb leicht von anderen Anionen verdrängt werden können. Auf diese Weise entsteht eine Oszillationsbewegung der Anionen um die QAG, in deren Folge Wasser und darin gelöste Stoffe durch das Polymer transportiert werden. Kleine, nicht hydratisierte Anionen wie Nitrat, sowie mehrwertige Anionen wie Sulfat oder Disuccinat, weisen stärkere Interaktionen mit den QAG des Polymers auf. Sie sind fester an die QAG gebunden und deshalb schwerer durch andere Anionen zu verdrängen. Dadurch wird der anioneninduzierte Wasserflux durch die Membran gehemmt, so dass die Permeabilität und die Freisetzungsrate sinken.

Der Mechanismus wird gestützt durch die Chloridaustauschkinetiken der Anionen. Diese sind einander, unabhängig von der Anionenspezies im Medium, sehr ähnlich, so dass die absolut ausgetauschte Chloridmenge nicht die Ursache für den unterschiedlichen Einfluss der Anionen auf die Freisetzung sein kann. Auch der Wassergehalt der Eudragit RS-Filme nach Quellung in den Freisetzungsmedien korreliert nicht mit der permeabilitätsfördernden bzw. -hemmenden Wirkung der Anionen.

Deshalb ist der ständige Wechsel der einzelnen an den QAG gebundenen hydratisierten Anionen (Oszillation) für den Medienflux an und in der Membran verantwortlich.

Der postulierte Mechanismus wird durch die Ergebnisse der Untersuchungen an isolierten Filmen bestätigt. Ein vermehrter Medientransport durch die isolierten Eudragit RS-Filme wirkt sich auf die Auswaschgeschwindigkeit der den Membranen zugesetzten Hilfsstoffe Triethylcitrat (TEC) und Tween 80 aus. Die beiden Komponenten weisen einen annähernd identischen Einfluss auf die Glasübergangstemperatur $T_g$ der Polymerfilme auf und werden deshalb als Weichmacherkomplex (WK) zusammengefasst. Die $T_g$ stellt einen mittels DSC leicht bestimmbaren thermischen Materialparameter dar und ermöglicht die Berechnung des WK-Gehaltes der Filme nach Quellung in verschiedenen Medien. In acetathaltiger Lösung erfolgt die schnellste Verarmung der Filme an TEC und Tween 80, während in nitrat- und sulfathaltiger Lösung der Gehalt der Filme an WK wesentlich langsamer abnimmt.

Der Mechanismus des durch Oszillation der Anionen um die QAG induzierten Wassertransportes durch Eudragit RS-Filme wird zusätzlich durch die Ergebnisse der Zetapotentialmessungen 1:100 verdünnter Eudragit RS 30D-Dispersion bestätigt. Die Messung des Zetapotentials stellt eine Möglichkeit dar, die Kräfte zwischen den QAG und den Anionen zu messen. Das Zetapotential der mit destilliertem Wasser hergestellten Dispersion beträgt ca. + 57 mV und wird durch die Interaktion der Anionen mit den QAG erniedrigt. Es sinkt mit steigender Affinität (Coulombkraft) der Anionen zu den QAG des Polymers in der Reihenfolge: Wasser > Acetat > Nitrat > Sulfat ab. Die Reihenfolge der Anionen (nicht Wasser) ist identisch mit der Reihenfolge des permeabilitätsfördernden Effektes der Anionen.

Auf Grundlage der gewonnenen Erkenntnisse werden isolierte Eudragit RS-Membranen hergestellt, die vor dem Filmbildungsprozess durch Zugabe von Salzlösungen einem Anionenaustausch unterzogen werden. Die Anionen hemmen die Freisetzung umso stärker, je höher ihre Affinität zu den QAG des Polymers ist.

Mit Hilfe eines $2^2$ Central Composite Designs werden die Einflüsse der Nitratumladung und der Schichtdicke der Membranen quantifiziert. Die Nitratkonzentration im Film übt den größten Einfluss auf die Permeabilität der Membranen aus. Bei niedrigem Polymerauftrag der Filme (< 12 mg/cm$^2$) steuert sie die Per-

meabilität. Der Einfluss der Nitratmenge in der Membran auf die Permeabilität ist nicht linear. Mit zunehmender Nitratkonzentration im Film nähert sich die durch den Film transportierte Theophyllinmenge asymptotisch dem Grenzwert 0 an. Abhängig von der Auftragsmenge des Polymerfilms müssen nicht alle QAG mit Nitrationen interagieren, um eine nahezu vollständige Hemmung der Arzneistofffreisetzung zu bewirken. Bei einem Polymerauftrag von 20 mg/cm$^2$ genügt der Austausch von 50 % (mol/mol) der Chloridionen im Film gegen Nitrationen, um den Stofftransport durch die Membran zu blockieren.

Bei höherem Polymerauftrag (> 12 mg/cm$^2$) sinkt die Freisetzungsrate bei gleichem Nitratgehalt der Filme, bedingt durch die größere Schichtdicke, stärker ab. Beide Parameter wirken additiv und hemmen die Permeabilität der Eudragit RS-Membranen.

Die Ergebnisse der Versuche mit umgeladenen Membranen werden auf Pellets übertragen. Durch Aufbringen einer acetathaltigen Schicht auf Theophyllinpellets und einen abschließenden anionenmodifizierten Eudragit RS-Überzug werden Pellets mit sigmoidalem Freisetzungsverhalten erzeugt. Die lag time der Pellets kann mittels der Schichtdicke des Eudragit RS-Überzuges und durch die Anionenspezies in der Polymermembran gesteuert werden. Sie steigt sowohl mit zunehmender Schichtdicke an, als auch mit zunehmender Affinität der Anionen zu den QAG des Polymers. Die Steigungen der Freisetzungsprofile werden bei konstanter Acetatmenge im Pelletinneren nur von der Ladung der Anionen im Polymerfilm beeinflusst. Einwertige Anionen bewirken keine Veränderung der Steilheit des Profils im sigmoidal ansteigenden Teil im Vergleich zu Freisetzungen aus acetathaltigen Pellets mit einem „normalen“ Eudragit RS-Überzug. Der Zusatz von Sulfationen zum Polymerfilm führt dagegen zu einer verlangsamten Theophyllinfreisetzung nach der lag time. Durch die simultane Bestimmung der Chlorid-, Acetat- und Theophyllinfreisetzung kann nachgewiesen werden, dass die Acetatfreisetzung der Theophyllinfreisetzung vorauseilt. Durch diesen Befund wird der Mechanismus des anioneninduzierten Stofftransportes wiederum bestätigt, da zunächst nur zwischen der acetathaltigen Schicht und der Eudragit RS-Membran ein Ionenaustausch und demzufolge keine Theophyllinfreisetzung stattfinden kann. Erst wenn die Acetationen die Membran passiert haben und

auch auf der Außenseite der Membran eine ausreichende Acetatkonzentration vorliegt, wird der Wirkstoff freigesetzt. Die Steilheit des Freisetzungsprofils kann darüber hinaus durch die Acetatmenge im Inneren der Pellets gesteuert werden.

Das Verfahren zur Herstellung anionenmodifizierter Eudragit RS-Dispersionen und -Filme wird auf seine Reproduzierbarkeit hin überprüft. Die verwendeten Methoden liefern reproduzierbare Ergebnisse, die jedoch sehr empfindlich auf die Verarbeitungsbedingungen bei der Herstellung der Polymerdispersion und der Filmüberzüge selbst reagieren. Die Ergebnisse der Freisetzungsuntersuchungen weisen mit zunehmender Auftragsmenge des Polymers und mit steigender Anionenkonzentration in der Polymerdispersion größere Schwankungen auf.

Im Rahmen dieser Arbeit wird der Mechanismus des anioneninduzierten Transportes wasserlöslicher Stoffe durch Eudragit RS-Membranen aufgeklärt. Dafür werden Wirkstofffreisetzungen, Ionenaustauschkinetiken, Wassergehalte und die Verarmung der Filme an Weichmacherkomplex untersucht. Mit dem Zetapotential kann ein Surrogatparameter für die Affinität der Anionen zu den QAG des Polymers gemessen werden. Der Einfluss der Anionenkonzentration in der Membran und der Auftragsmenge des Polymers wird untersucht und die gewonnenen Erkenntnisse für die Entwicklung sigmoidal freisetzender Theophyllinpellets mit modifizierten Eudragit RS-Überzügen genutzt.

Es wird Gegenstand weiterer Untersuchungen sein, zu prüfen, ob die mit dem Medium Wasser erzeugten Freisetzungsprofile aus Pellets mit anionenmodifizierten Eudragit RS-Überzügen in anderen Freisetzungsmedien zu reproduzieren sind, so dass die Steuerung der lag time durch Anionenzuschläge zu Eudragit RS-Membranen in neuen therapeutischen Systemen eingesetzt werden können.

# KAPITEL 8

# LITERATURVERZEICHNIS


Amighi, K. und Moës, A.
„Influence of plasticizer concentration and storage conditions on the drug release rate from Eudragit RS 30D film-coated sustained release theophylline pellets“
Eur. J. Pharm. Biopharm. **42**, 29-35 **(1996)**

Atkins, P. W. (Hrsg.)
„Molecular structure“
In: Physical Chemistry
Oxford University Press, Oxford, 4th Edition, 387-424 **(1990)**

Beckert, T. E.; Lynenskjold, E. und Petereit, H.-U.
„Anionic influences on the permeability of Eudragit RS“
Proceed. Int. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater. **24**, 1013 **(1997)**

Beckert, T. E.; Pogarell, K.; Hack, I. und Petereit, H.-U.
„Pulsed drug release with film coatings of Eudragit RS 30D“
Proceed. Int. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater. **26**, 5219 **(1999)**

Binder, V.; Hirsch, S.; Scheiffele, S. und Bauer, K. H.
„Preliminary applicability of different methycrylic acid copolymers type C NF, particularly relevant to spreading and film formation“
Eur. J. Pharm. Biopharm. **46**, 229-232 **(1998)**

Bindschaedler, C.; Gurny, R. und Doelker, E.
„Osmotic water transport through cellulose acetate membranes produced from a latex system“
J. Pharm. Sci. **76**, 455-460 **(1987)**

Bodmeier, R. und Paeratakul, O.
„Leaching of water-soluble plasticizers from polymeric films prepared from aqueous colloidal polymer dispersions“
Drug Dev. Ind. Pharm. **18**, 1865-1892 **(1992)**

Bodmeier, R.; Guo, X.; Sarabia, R. E. und Skultety, P.
„The influence of buffer species and strength on the Diltiazem release from beads coated with the aqueous cationic polymer dispersions Eudragit RS, RL 30D“
Pharm. Res. **13**, 52-56 **(1996)**

Degussa Produktspezifikation, Info 7.9 E
„Specifications and Test methods for Eudragit RL 30 D and Eudragit RS 30 D“
Degussa Röhm Pharma Polymers, 1-5 **(2003)**

DIN 53765
„Prüfung von Kunststoffen und Elastomeren, Thermische Analyse, Dynamische Differnzkalorimetrie (DDK)“
März 1994

Dorfner, K.
„Introduction to ion exchange and ion exchangers“
In: Ionexchangers
Dorfner, K. (Ed.), deGruyter, New York, 70 **(1991a)**

Dorfner, K.
„Introduction to ion exchange and ion exchangers“
In: Ionexchangers
Dorfner, K., deGruyter, New York, 341 **(1991b)**

European Pharmacopoeia
„2.9.3 Dissolution test for solid dosage forms“
In: European Pharmacopoeia 5, Supplement 3
Council of Europe, Strasbourg, 3353-3362 **(2005)**

European Pharmacopoeia
„Ammonio Methacrylate Copolymer (Type B)“
In: European Pharmacopoeia 5
Council of Europe, Strasbourg, 984-985 **(2005)**

Falkenhagen, H., Kelbg, G. und Schmutzer, E.
„Elektrische Leitfähigkeiten wässriger Lösungen“
In: Landolt-Börnstein Zahlenwerte und Funktionen aus Physik, Chemie, Astronomie, Geophysik und Technik, 2. Band - Eigenschaften der Materie in ihren Aggregatzuständen 7. Teil Elektrische Eigenschaften II (Elektrochemische Systeme)
Hellwege, K. H.; Hellwege, A. M.; Schäfer, K. und Lax, E. (alle Hrsg.), Springer Verlag Berlin, 6. Auflage, 260-267 **(1960)**

Felton, L. A.; Austin-Forbes, T. und Moore, T. A.
„Influence of surfactants in aqueous-based polymeric dispersions on the thermomechanical and adhesive properties of acrylic films“
Drug Dev. Ind. Pharm. **26**, 205-210 **(2000)**

Gottwald, W.
„Kalibrierungsstrategien“
In: Statistik für Anwender,
Gruber, U. (Hrsg.) und Klein, W. (Hrsg.), Wiley-VCH, Weinheim, 90-125
**(2000)**

Gottwald, W.
„Nachweis-, Erfassungs- und Bestimmungsgrenze (nach DIN 32645)“
In: Statistik für Anwender,
Gruber, U. (Hrsg.) und Klein, W. (Hrsg.), Wiley-VCH, Weinheim, 126-146
**(2000a)**

Gottwald, W.
„Die Wiederfindung, ein Maß für die Richtigkeit“
In: Statistik für Anwender,
Gruber, U. (Hrsg.) und Klein, W. (Hrsg.), Wiley-VCH, Weinheim, 147-166
**(2000b)**

Gruetzmann, R. und Wagner, K. G.
„Quantification of the leaching of triethyl citrate / polysorbate 80 mixtures from Eudragit® RS films by differential scanning calorimetry“
Eur. J. Pharm. Biopharm. **60**, 159-162 **(2005)**

Hartmann, S.
„Theophyllin“
In: Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis, Stoffe P-Z
Bruchhausen, F.; Dannhardt, G.; Ebel, S.; Frahm, A.W.; Hackenthal, E.; Holzgrabe, U. (alle Hrsg.)
Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 5. Auflage, Band 9, 853-856 **(1994)**

Hennig, O. und Kala, H.
„Einfluß von Weichmachern auf die Permeabilität von Polymethacrylatüberzügen (Eudragit RS)“
Pharmazie **41**, 335-338 **(1986)**

Knop, K.
„Influence of buffer solution composition on drug release from pellets coated with neutral and quarternary acrylic polymers and on swelling of free polymer films“
Eur. J. Pharm. Sci. **4**, 293-300 **(1996)**

Lehmann, K.
„Chemistry and application properties of polymethacrylate coating systems“
In: Drugs and the pharmaceutical science volume 36 - Aqueous polymeric coatings for pharmaceutical dosage forms,
McGinity, J.W. (Hrsg.), Verlag Marcel Dekker, , 153-245 **(1989)**

Lehmann, K.
„Acrylharzlacke zur Herstellung von Depot-Arzneiformen“
Pharm. Ind. **69**, 396-398 **(1967)**

Lemmer, B.
„Chronopharmacokinetics: Implication for drug treatment“
J. Pharm. Pharmcol. **51**, 887-890 **(1999)**

Lippold, B. C. und Monells Pagés, R.
„Control and stability of drug release from diffusion pellets coated with the aqueous quarternary polymethacrylate dispersion Eudragit RS 30D“
Pharrmazie **56**, 477-483 **(2001)**

Lippold, B. C.; Lippold, B. H. und Lichey, J. F.
„Arzneistofftransport durch lipophile Polymermembranen. 3. Mitt.: Beziehungen zwischen der Diffusionsgeschwindigkeit von Arzneistoffen durch Membranen und deren Eigenschaften“
Pharm. Ind. **47**, 1195-1201 **(1985)**

Lippold, B. H. und Lippold, B. C.
„Physikalisch-chemisches verhalten von Polymethacrylsäurederivaten II. Hydrolytische Vorgänge, Ionenaustausch- und Dissoziationsverhalten“
Pharm. Ind. **35**, 854-856 **(1973)**

Moser, U.
„Theophyllin“
In: Kommentar zum Eruopäischen Arzneibuch
Bracher, F.; Heisig, P.; Langguth, P.; Mutschler, E.; Rücker, G.; Scriba, G.; Stahl-Büskup, E. und Troschütz, R. (alle Hrsg.)
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, T34 **(2005)**

Müller, R. H.
„Zetapotential und Partikelladung in der Laborpraxis: Einführung in die Theorie, Praktische Messdurchführung, Dateninterpretation“
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 57-59 **(1996)**

Narisawa, S.; Nagata, M.; Danyoshi,C.; Yoshino, H.; Murata, K.; Hirakawa, Y. und Noda, K.
„An organic acid-induced sigmoidal release system for oral controlled-release preparations“
Pharm. Res. **11**, 111-116 **(1994)**

Narisawa, S.; Nagata, M.; Hirakawa, Y.; Kobayashi, M. und Yoshino, H.
„An organic acid-induced sigmoidal release system for oral controlled-release

preparations. 2. Permeability of Eudragit RS coating led by the physicochemical interaction with organic acid“
J. Pharm. Sci. **85**, 184-188 **(1995)**

Narisawa, S.; Nagata, M.; Hirakawa, Y.; Kobayashi, M. und Yoshino, H.
„An organic acid-induced sigmoidal release system for oral controlled-release preparations. III. Elucidation of the anomalous drug release behavior through osmotic pumping mechanism“
Int. J. Pharm. **148**, 85-91 **(1997)**

Niemann, F.
„Untersuchungen des Temperatur- und Weichmachereinflusses beim Überziehen von Wirkstoffpellets mit dem computergesteuerten Miniatur-Wirbelschicht-Dragierkessel (MiniWiD)“
Dissertation, Philipps-Universität Marburg/Lahn **(1991)**

Nopper, T.
„Beeinflussung des Freisetzungsverhaltens aus Eudragit RS 30D-Polymer-Membranen durch Anionen und Arzneistoffe“
Diplomarbeit, Eberhard-Karls-Universität Tübingen **(2004)**

Nyamweya, N.; Mehts, K. A.; Hoag, S. W.
„Characterization of the interaction between polymethacrylate-based aqueous polymeric dispersions an aluminum lakes“
J. Pharm. Sci. **90**, 1937-1947 **(2001)**

Okarter, T. U. und Singla, K.
„The effects of plasticizers on the release of metoprolol tartrate from granules coated with a polymethacrylate film“
Drug Dev. Ind. Pharm. **26**, 323-329 **(2000)**

Peppas, N. A. und Ségot-Chicq, S.
„Les dispositifs à libération contrôlée pour la délivrance des prinicpes actifs médicamenteux II. Aspects fondamenttaux de la diffusion des principes actifs dans les polymeres““
S. T. P. Pharma Science **1**, 121-127 **(1985)**

Petereit, H.-U.; Aßmus, M. und Lehmann, K.
„Glyceryl monostearate as a glidant in aqueous film-coating formulations“
Eur. J. Pharm. Biopharm. **41**, 219-227 **(1995)**

Rey, H.
„Uniformity of multiunit tablets under pilot plant conditions as a function of unit size and filler composition“
Dissertation, Eberhard-Karls-Universität, Tübingen **(2003)**

Sellin, J. H.
„SCFAs: The enigma of weak electrolyte transport in the colon“
News Physiol. Sci. **14**, 58-64 **(1999)**

Sutter, B.; Lippold, B. H. und Lippold, B. C.
„Polymerfilme als Diffusionsbarrieren für perorale Retardarzneiformen unter besonderer Berücksichtigung wässriger Dispersionen“
Acta Pharm. Technol. **34**, 179-188 **(1988)**

Thoma, K. und Gröning, R.
„Elektrochemische Normierung von Diffusionsfilmen zur Steuerung der Freisetzung von Wirkstoffen aus Arzneiformen, III: Der Einfluss von Herstellungs- und Freigabebedingungen auf die Verfügbarkeit von Nitroglycerin aus lackierten Pellets“
Arch. Pharm. **309**, 347-356 **(1976)**

Wagner, K. G.
„Tablettierung überzogener Pellets auf einer Hochleistungsrundlauftabletten-presse unter Einsatz von Eudragit FS 30 D
Dissertation, Eberhard-Karls-Universität, Tübingen **(1999)**

Wagner, K. G. und Gruetzmann, R.
„Anion-induced water flux as drug release mechanism through cationic Eudragit RS 30D film coatings“
AAPSJ, Artikel zur Publikation akzeptiert **(2005)**

Wagner, K. G. und Gruetzmann, R.
„Ion exchange on Eudragit RS 30D coated membranes - a powerfull tool for depressing or enhancing drug release, reduction of coating material and on-off or off-on systems“
Proc. Inernational Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharma-ceutical Technology, Nuremberg, 15-18 March 2004, 565-566 **(2004)**

Wagner, K. G. und McGinity, J. W.
„Influence of chloride ion exchange on the permeability and drug release of Eudragit RS 30 D films“
J. Controlled Release **82**, 385-397 **(2002)**

Zheng, W.; Sauer, D. und McGinity, J. W.
„Influence of hydroxyethylcellulose on the release properties of theophylline pellets coated with Eudragit RS 30D“
Eur. J. Pharm. Biopharm. **59**, 147-154 **(2004)**

# KAPITEL 9

# ANHANG

## 9.1 Ergebnisse und Messdaten der Kalibrierung und Validierung von Chlorid

### *9.1.1 Kalibrierung und Validierung Chlorid*

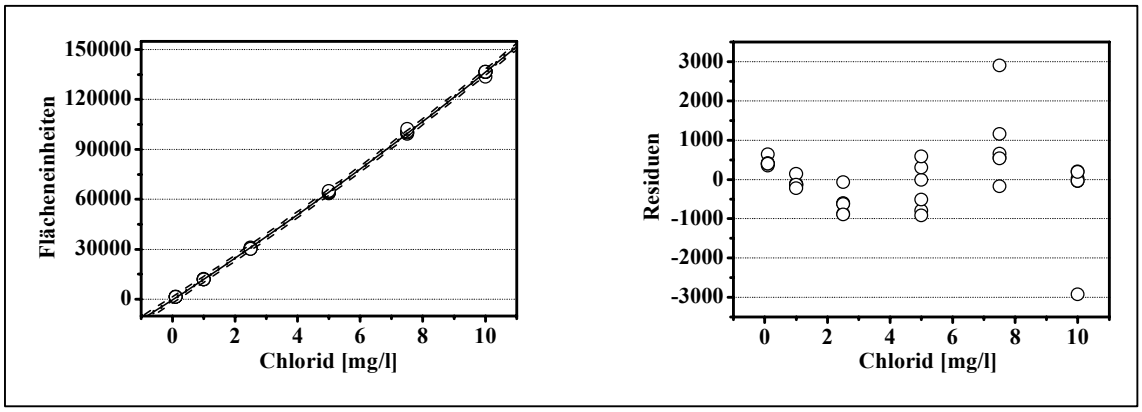



*Abb. 9-1 Kalibrierung von Chlorid und Residuenplot (○ Messwerte, — Regressionspolynom, ···· 95 % Vertrauensbereich)*

*Tab. 9-1 Ergebnisse Kalibrierung und Validierung von Chlorid*

| Parameter | | Ergebnis |
|---|---|---|
| Messbereich [mg/l] | | 0,1 - 10 |
| Anzahl der Konzentrationen | | 6 |
| Zahl der Parallelbestimmungen | | 6 |
| Datenschwerpunkt | | $\bar{x}$ = 4,35 mg/l<br>$\bar{y}$ = 57386,7 µS/cm · s |
| Korrelationskoeffizient | | 0,9998 |
| Reststandardabweichung | $s_y$ | 881,8434 |
| Verfahrensstandardabweichung [mg/l] | $s_{x0}$ | 0,0654 |
| relative Verfahrensstandardabweichung $V_{x0}$ [%] | | 1,50 |
| Kalibrierfunktion | | $y = 149{,}0923x^2 + 12183{,}4094x - 295{,}3971$ |
| Nachweisgrenze [mg/l] | | 0,001 |
| Bestimmungsgrenze [mg/l] | | 0,003 |
| Methodenpräzision [mg/l] (n = 18) | | 0,594 |
| rel. Standardabweichung [%] | | 2,36 |
| Systempräzision [mg/l] (n = 6) | | 1,043 |
| rel. Standardabweichung [%] | | 1,07 |
| Wiederfindungsrate | | |

| | |
|---|---|
| 1 mg/l | 104,32 ± 1,07 %[1] |
| 10 mg/l | 101,73 ± 0,10 %[1] |

[1] Mittelwert ± Standardabweichung

### *9.1.2 Messdaten zur Kalibrierung und Validierung von Chlorid*

*Tab. 9-2 Messdaten der Kalibrierung von Chlorid*

| Konzentrationen [mg/l] | Flächeneinheiten | | | Mittelwert |
|---|---|---|---|---|
| 10 | 136402 | 136655 | 136411 | 136015,67 |
| | 133520 | 136468 | 136638 | |
| 7,5 | 100121 | 100002 | 102370 | 100404,83 |
| | 100018 | 99294 | 100624 | |
| 5 | 63431 | 64336 | 64657 | 64124,00 |
| | 63554 | 63834 | 64932 | |
| 2,5 | 30479 | 30472 | 31030 | 30482,67 |
| | 30490 | 30223 | 30202 | |
| 1 | 11917 | 11909 | 11814 | 11935,33 |
| | 11918 | 11877 | 12177 | |
| 0,1 | 1339 | 1321 | 1323 | 1357,5 |
| | 1316 | 1281 | 1565 | |
| Steigung | | | | |
| quadratischer Term | | 149,0923 | | |
| linearer Term | | 12183,4094 | | |
| Achsenabschnitt | | -295,3971 | | |
| Korrelationskoeffizient | | 0,9998 | | |

*Tab. 9-3 Bestimmung der Systempräzision für Chlorid*

| | Konzentration [mg/l] | | |
|---|---|---|---|
| Messwert | 1,053 | 1,026 | 1,034 |
| | 1,055 | 1,043 | 1,048 |
| Mittelwert [mg/l] | | 1,043 | |
| relative Standardabweichung [%] | | 1,07 | |

*Tab. 9-4 Bestimmung der Methodenpräzision für Chlorid bei sechsmaliger Freisetzung aus Pellets P-A*

| Freisetzung Nr. | Konzentration [mg/l] | | | Mittelwert | rel. Standard-abweichung [%] |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 0,595 | 0,577 | 0,581 | 0,584 | 1,61 |
| 2 | 0,604 | 0,590 | 0,578 | 0,591 | 2,24 |
| 3 | 0,615 | 0,593 | 0,591 | 0,600 | 2,19 |
| 4 | 0,608 | 0,625 | 0,590 | 0,608 | 2,86 |
| 5 | 0,596 | 0,575 | 0,580 | 0,584 | 1,84 |
| 6 | 0,611 | 0,592 | 0,593 | 0,599 | 1,84 |
| Mittelwert (n = 18) | | 0,594 | | | |
| rel. Stabw. [%] | | 2,36 | | | |

*Tab. 9-5 Bestimmung der Wiederfindungsrate für Chlorid*

| Soll-Konzentration [mg/l] | 1 | 10 |
|---|---|---|
| Ist-Konzentration [mg/l] | 1,05 | 10,18 |
| | 1,05 | 10,17 |
| | 1,03 | 10,16 |
| | 1,04 | 10,16 |
| | 1,03 | 10,18 |
| | 1,05 | 10,18 |
| Mittelwert | 1,04 | 10,17 |
| rel. Standardabweichung [%] | 1,07 | 0,10 |
| Wiederfindung [%] | 104,32 | 101,73 |

# 9.2 Ergebnisse und Messdaten der Kalibrierung und Validierung von Acetat

## *9.2.1 Kalibrierung und Validierung von Acetat*

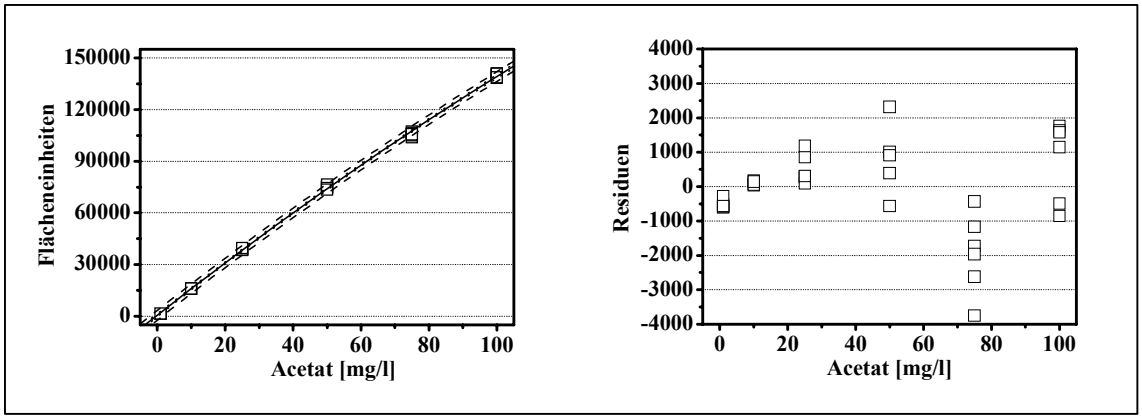



*Abb. 9-2 Kalibrierung von Acetat und Residuenplot (□ Messwerte, ⎯ Regressionspolynom, ···· 95 % Vertrauensbereich)*

*Tab. 9-6 Ergebnisse Kalibrierung und Validierung von Acetat*

| Parameter | | Ergebnis |
|---|---|---|
| Messbereich [mg/l] | | 1 - 100 |
| Anzahl der Konzentrationen | | 6 |
| Zahl der Parallelbestimmungen | | 6 |
| Datenschwerpunkt | | $\bar{x}$ = 43,50 mg/l<br>$\bar{y}$ = 62886,08 µS/cm · s |
| Korrelationskoeffizient | | 0,9997 |
| Reststandardabweichung | $s_y$ | 1316,1615 |
| Verfahrensstandardabweichung [mg/l] | $s_{x0}$ | 0,9338 |
| relative Verfahrensstandardabweichung $V_{x0}$ [%] | | 2,15 |
| Kalibrierfunktion | | $y = -1{,}6708x^2 + 1554{,}8294x + 500{,}2635$ |
| Nachweisgrenze [mg/l] | | 0,008 |
| Bestimmungsgrenze [mg/l] | | 0,025 |
| Methodenpräzision [mg/l] (n = 18) | | 48,71 |
| rel. Standardabweichung | | 0,94 |
| Systempräzision [mg/l] (n = 6) | | 10,07 |
| rel. Standardabweichung [%] | | 0,38 |
| Wiederfindungsrate | | |
| 10 mg/l | | 97,19 ± 0,51 %[1] |
| 50 mg/l | | 103,50 ± 0,21 %[1] |

[1] Mittelwert ± Standardabweichung

### *9.2.2 Messdaten zur Kalibrierung und Validierung von Acetat*

*Tab. 9-7 Messdaten der Kalibrierung von Acetat*

| Konzentrationen [mg/l] | Flächeneinheiten | | | Mittelwert |
|---|---|---|---|---|
| 100 | 140423 | 140904 | 138782 | 140070,67 |
| | 138423 | 141036 | 140856 | |
| 75 | 106546 | 105990 | 105750 | 105770,5 |
| | 107284 | 103962 | 105091 | |
| 50 | 74978 | 76382 | 74458 | 75129,17 |
| | 75074 | 76382 | 73501 | |
| 25 | 38625 | 38419 | 39511 | 38826,5 |
| | 38587 | 39186 | 38631 | |
| 10 | 15962 | 15920 | 16027 | 15991,5 |
| | 16051 | 16049 | 15940 | |
| 1 | 1452 | 1447 | 1486 | 1528,17 |
| | 1535 | 1773 | 1476 | |
| Steigung | | | | |
| quadratischer Term | | -1,6708 | | |
| linearer Term | | 1554,8294 | | |
| Achsenabschnitt | | 500,2635 | | |
| Korrelationskoeffizient | | 0,9997 | | |

*Tab. 9-8 Bestimmung der Systempräzision für Acetat*

| | Konzentration [mg/l] | | |
|---|---|---|---|
| Messwert | 10,053 | 10,025 | 10,096 |
| | 10,111 | 10,110 | 10,038 |
| Mittelwert [mg/l] | | 10,07 | |
| relative Standardabweichung [%] | | 0,38 | |

*Tab. 9-9 Bestimmung der Methodenpräzision für Acetat bei sechsmaliger Freisetzung aus Pellets P-A*

| Freisetzung Nr. | Konzentration [mg/l] | | | Mittelwert | rel. Standard-abweichung [%] |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 48,441 | 48,537 | 48,368 | 48,448 | 0,175 |
| 2 | 49,509 | 49,347 | 48,529 | 49,128 | 1,069 |
| 3 | 49,409 | 48,690 | 47,984 | 48,694 | 1,463 |
| 4 | 48,646 | 48,259 | 48,817 | 48,664 | 0,298 |
| 5 | 49,184 | 48,832 | 49,200 | 49,702 | 0,424 |
| 6 | 48,187 | 48,283 | 48,208 | 48,226 | 0,104 |
| Mittelwert (n = 18) | | 48,706 | | | |
| rel. Stabw. [%] | | 0,94 | | | |

*Tab. 9-10 Bestimmung der Wiederfindungsrate für Acetat*

| Soll-Konzentration [mg/l] | 10 | 50 |
|---|---|---|
| Ist-Konzentration | 9,74 | 51,84 |
| [mg/l] | 9,74 | 51,78 |
| | 9,73 | 51,63 |
| | 9,62 | 51,59 |
| | 9,74 | 51,84 |
| | 9,74 | 51,81 |
| Mittelwert | 9,72 | 51,75 |
| rel. Standardabweichung [%] | 0,51 | 0,21 |
| Wiederfindung [%] | 97,19 | 103,50 |

# 9.3 Ergebnisse und Messdaten der Kalibrierung und Validierung von Theophyllin

## *9.3.1 Ergebnisse der Kalibrierung und Validierung von Theophyllin*

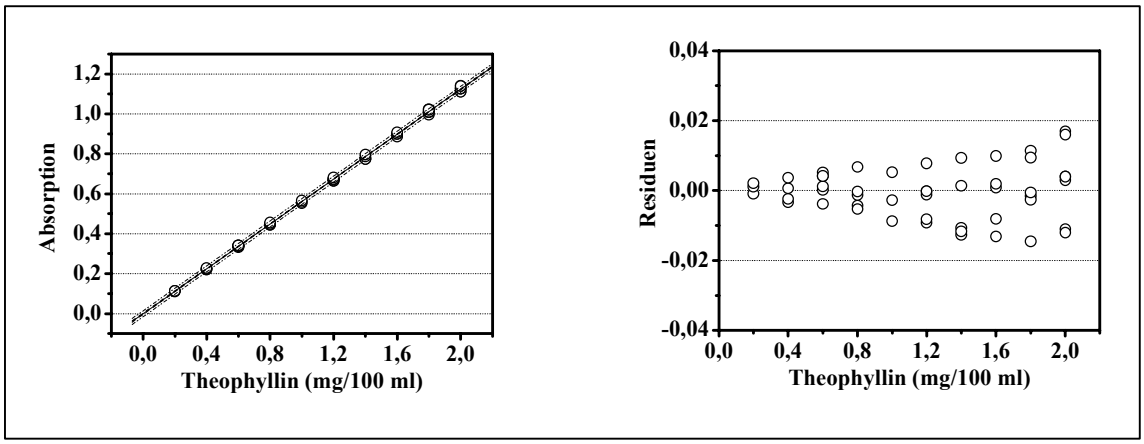



*Abb. 9-3 Kalibrierung von Theophyllin und Residuenplot (○ Messwerte, — Regressionspolynom, ···· 95 % Vertrauensbereich)*

*Tab. 9-11 Ergebnisse Kalibrierung und Validierung von Theophyllin*

| Parameter | Ergebnis |
|---|---|
| Messbereich [mg/100 ml] | 0,2 - 2 |
| Anzahl der Konzentrationen | 10 |
| Zahl der Parallelbestimmungen | 9 |
| Datenschwerpunkt | $\bar{x}$ = 1,1 mg/100 ml |
| | $\bar{y}$ = 0,618 |
| Korrelationskoeffizient | 1,0000 |
| Reststandardabweichung $s_y$ | 0,007 |
| Verfahrensstandardabweichung $s_{x0}$ [mg/l] | 0,013 |
| relative Verfahrensstandardabweichung $V_{x0}$ [%] | 1,193 |
| Kalibrierfunktion | y = 0,5623x -0,0005 |
| Methodenpräzision [mg/l] (n = 18) | 294,28 |
| rel. Standardabweichung [%] | 1,26 |
| Systempräzision [mg/100 ml] (n = 9) | 1,19 |
| rel. Standardabweichung [%] | 0,69 |
| Wiederfindungsrate | |
| 0,5 mg/100 ml | 103,80 ± 1,24 % |
| 1 mg/100 ml | 101,61 ± 1,61 % |
| 2 mg/100 ml | 100,84 ± 1,76 % |

### *9.3.2 Messdaten zur Kalibrierung und Validierung von Theophyllin*

*Tab. 9-12 Messdaten der Kalibrierung von Acetat*

| Konzentrationen [mg/l] | Absorption | | | Mittelwert |
|---|---|---|---|---|
| 2,0 | 1,113 | 1,128 | 1,141 | |
| | 1,112 | 1,127 | 1,140 | 1,1268 |
| | 1,112 | 1,128 | 1,140 | |
| 1,8 | 0,997 | 1,010 | 1,023 | |
| | 0,997 | 1,009 | 1,023 | 1,0098 |
| | 0,997 | 1,011 | 1,021 | |
| 1,6 | 0,886 | 0,900 | 0,909 | |
| | 0,886 | 0,901 | 0,909 | 0,8991 |
| | 0,891 | 0,901 | 0,909 | |
| 1,4 | 0,774 | 0,788 | 0,796 | |
| | 0,776 | 0,788 | 0,796 | 0,7863 |
| | 0,775 | 0,788 | 0,796 | |
| 1,2 | 0,665 | 0,674 | 0,682 | |
| | 0,666 | 0,673 | 0,682 | 0,6737 |
| | 0,665 | 0,674 | 0,682 | |
| 1,0 | 0,553 | 0,559 | 0,567 | |
| | 0,553 | 0,559 | 0,567 | 0,5597 |
| | 0,553 | 0,559 | 0,567 | |
| 0,8 | 0,445 | 0,448 | 0,456 | |
| | 0,444 | 0,448 | 0,456 | 0,4496 |
| | 0,444 | 0,449 | 0,456 | |
| 0,6 | 0,333 | 0,338 | 0,341 | |
| | 0,333 | 0,338 | 0,342 | 0,3373 |
| | 0,333 | 0,337 | 0,341 | |
| 0,4 | 0,222 | 0,225 | 0,228 | |
| | 0,222 | 0,225 | 0,228 | 0,2249 |
| | 0,221 | 0,225 | 0,228 | |
| 0,2 | 0,111 | 0,113 | 0,114 | |
| | 0,111 | 0,113 | 0,114 | 0,1126 |
| | 0,111 | 0,113 | 0,113 | |
| Steigung | | 0,5623 | | |
| Achsenabschnitt | | -0,0005 | | |
| Korrelationskoeffizient | | 1,0000 | | |

*Tab. 9-13 Bestimmung der Systempräzision für Theophyllin*

| | Konzentration [mg/l] | | |
|---|---|---|---|
| Messwert | 1,184 | 1,200 | 1,214 |
| | 1,184 | 1,198 | 1,214 |
| | 1,184 | 1,200 | 1,214 |
| Mittelwert [mg/l] | | 1,192 | |
| relative Standardabweichung [%] | | 0,686 | |

*Tab. 9-14 Bestimmung der Methodenpräzision für Theophyllin bei sechsmaliger Freisetzung aus Pellets P-A*

| Freisetzung Nr. | freigesetzte Theophyllinmenge [mg] | | | Mittelwert | rel. Standard-abweichung [%] |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 294,86 | 295,27 | 291,96 | 294,03 | 0,61 |
| 2 | 297,99 | 299,66 | 294,98 | 297,54 | 0,80 |
| 3 | 293,00 | 304,63 | 293,66 | 297,10 | 2,20 |
| 4 | 291,67 | 293,00 | 291,34 | 292,00 | 0,30 |
| 5 | 292,01 | 297,96 | 290,36 | 293,44 | 1,36 |
| 6 | 291,35 | 292,34 | 291,02 | 291,57 | 0,24 |
| Mittelwert (n = 18) | | 294,28 | | | |
| rel. Stabw. [%] | | 1,26 | | | |

*Tab. 9-15 Bestimmung der Wiederfindungs für Theophyllin*

| Soll-Konzentration [mg/l] | 0,5 | 1 | 2 |
|---|---|---|---|
| Ist-Konzentration [mg/l] | 0,51 | 1,01 | 1,97 |
| | 0,51 | 1,01 | 1,97 |
| | 0,52 | 1,00 | 2,03 |
| | 0,52 | 1,00 | 2,03 |
| | 0,53 | 1,03 | 2,04 |
| | 0,53 | 1,04 | 2,05 |
| Mittelwert | 0,52 | 1,02 | 2,02 |
| rel. Standardabweichung [%] | 1,24 | 1,61 | 1,76 |
| Wiederfindung [%] | 103,80 | 101,61 | 100,84 |

## 9.4 Stoffdaten Theophyllin

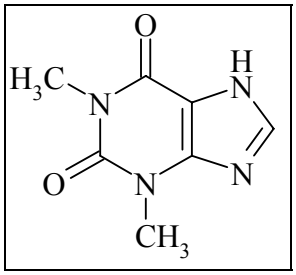



*Abb. 9-4 Theophyllin (CAS: 58-55-9)*

*Tab. 9-16 Eigenschaften von Theophyllin nach Moser (2005) und Hartmann (1994)*

| | |
|---|---|
| Synonyme | • 1,3-Dimethyl-2,6(1*H*,3*H*)-purindion (CAS)<br>• 3,7-Dihydro-1,3-dimethyl-1*H*-purin-2,6-dion |
| Eigenschaften | • weißes, amorphes oder kristallines Pulver<br>• bitterer Geschmack<br>• geruchlos<br>• Schmelzpunkt: 270 bis 278 °C |
| Säure-Base-Eigenschaften | • $pK_{s1}$ = 0,3 (schwach basisch)<br>• $pK_{s2}$ = 8,6 (schwach sauer, Proton am N-7)<br>• in Säuren und Laugen und unter Salzbildung löslich |
| Löslichkeiten | • in Wasser 1:150 = 0,67 %<br>• in Chloroform 1:200 = 0,5 %<br>• in Ether 1:3000 = 0,03 %<br>• in Ethanol 1:120 = 0,83 % |
| Stabilität | • in kristalliner Form an Luft stabil<br>• dampfsterilisierbar<br>• in wässrig alkalischer Lösung unter extremen Bedingungen hydrolytische Zersetzung zum Theophyllidin |
| Toxikologie | • Plasmaspiegel 20 bis 25 µg/ml: Übelkeit, Tachykardie, Arrhytmien, Kopfschmerzen<br>• Plasmaspiegel > 25 µg/ml: anfallartige Krämpfe<br>• $LD_{50}$ (Maus, oral) = 480mg/kg |

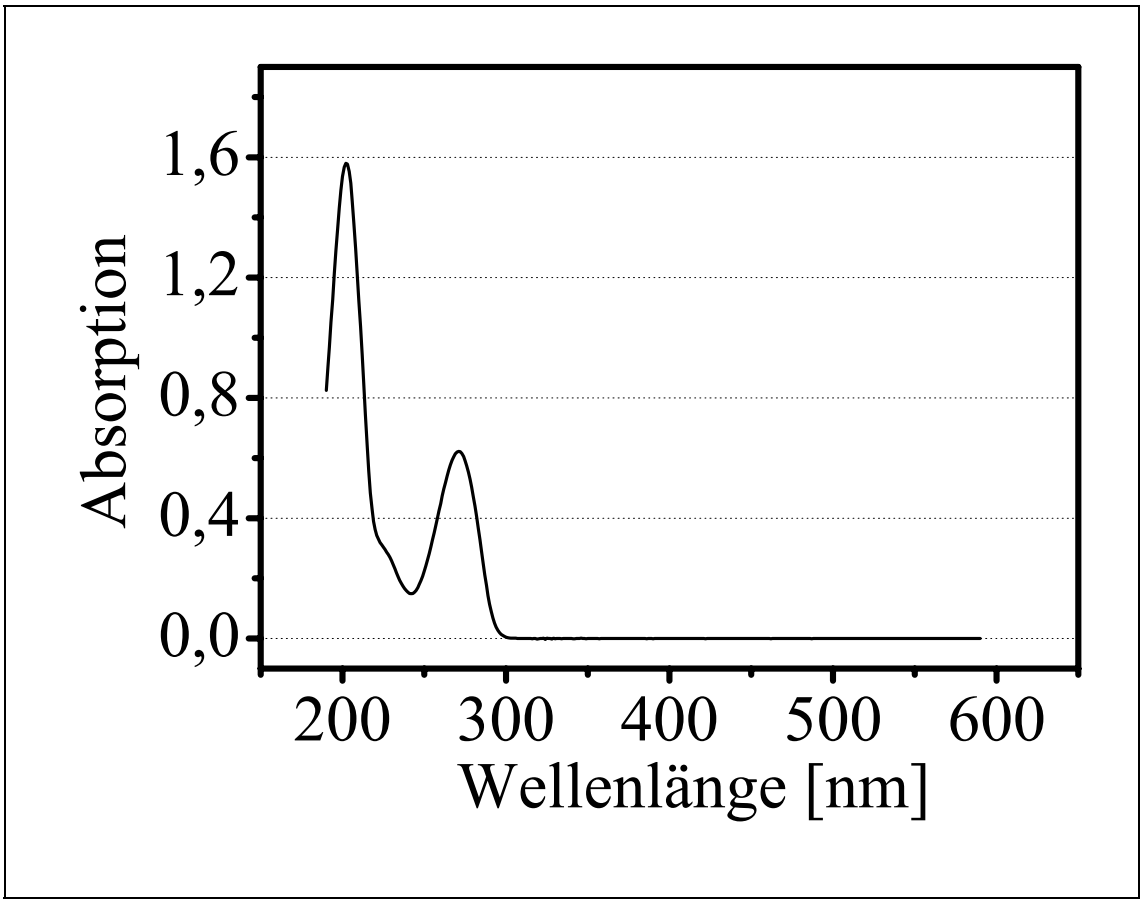



*Abb. 9-5 Spektrum von Theophyllin in Wasser (c = 11,19 mg/l)*

## 9.5 Firmenverzeichnis

Bärlocher GmbH, Riesstr. 16, D-80992 München

BASF AG, Carl-Bosch-Str. 38, D-68056 Ludwigshafen

BD Becton Dickinson GmbH, Tullastr. 8-12, D-69126 Heidelberg

Beichler & Grünenwald GmbH., Besigheimer Straße 1, D-74369 Löchgau

Büchi Labortechnik GmbH, Postfach 10 02 12, D-78402 Konstanz

Caelo Caesar & Loretz GmbH, Herderstrasse 31, D-40721 Hilden

Degussa AG, Postfach 11 05 33, D-60314 Frankfurt/Main

Düsen-Schlick GmbH, Hutstr. 4, D-96253 Untersiemau/Coburg

Elsevier MDL, Hohenzollernring 84, D-50672 Köln

Eppendorf AG, Barkhausenweg 1, D-22339 Hamburg

Erweka GmbH, Ottostr. 20-22, D-63150 Heusenstamm

Fisher Scientific GmbH, Im heiligen Feld 17, D-58239 Sehweite

FMC Lehmann & Voss & Co., Postfach 30 34 24, D-20311 Hamburg

Fluka Chemie AG, Industriestr. 25, CH-9470 Buchs

Glatt GmbH Process Technology, Werner-Glatt-Str. 1, D-79589 Binzen

Greisinger Electronic GmbH, Hans-Sachs-Strasse 26, D-93128 Regenstauf

Heraeus Instruments GmbH, Postfach 1561, D-63450 Hanau

HOSOKAWA ALPINE AG, Peter-Dörfler-Straße 13-25, D-86199 Augsburg

Hüttlin GmbH, Daimlerstr. 7, D-79585 Steinen

Janke & Kunkel (IKA-Werke GmbH), Postfach 12 63, D-79217 Staufen

Klinge Pharma GmbH, Postfach 80 06 28, D-81606 München

Korsch Pressen AG, Breitenbachstr. l, D-13509 Berlin

K-Tron Deutschland GmbH, Im Steinigen Graben 10, D-63571 Gelnhausen

Malvem Instruments GmbH, Rigipsstr. 19, D-71083 Herrenberg

Manugistics Inc., 9715 Key West Avenue, Rockville, MD 20850 (USA)

Memmert GmbH & Co.KG, Postfach 1720, D-91107 Schwabach

Merck KGaA, Frankfurter Str. 250, D-64271 Darmstadt

Metrohm GmbH, In den Birken 3, D-70794 Filderstadt

Mettler Toledo GmbH, Ockerweg 3, D-35396 Gießen

Microsoft GmbH, Edisonstr. l, D-85716 Unterschleißheim

Millipore GmbH, Hauptstr. 87, D-65760 Eschborn

Mitutoyo Messgeräte GmbH, Borsigstr. 8-10, D-41469 Neuss

Norwegian Talc Deutschland GmbH, Rückmühlenweg l, D-63628 Bad Soden-Salmünster

Perkin-Elmer GmbH, Postfach 1011, D-88662 Überlingen

Pharmatest Apparatebau, Postfach 11 50, D-63512 Hainburg

PMA Prozeß- und Maschinen-Automation GmbH, Miramstraße 87, D-34123 Kassel

Retsch Technology GmbH, Rheinische Straße 43, D-42781 Haan

Riedel-de Haen AG, Wunsdorfer Str. 40, D-30918 Seelze

Röhm GmbH, Kirschenallee, D-64293 Darmstadt

Sartorius AG, Weender Landstr. 94-108, D-37075 Göttingen

Schleicher & Schuell GmbH, Hahnestr. 3, D-37586 Dassel

Siemens AG, Wittelsbacher Platz 2, D-80333 München

Sigma GmbH, Grünwalderweg 30, D-8041 Deisenhofen

Sotax GmbH, Wallbrunnstrasse 24, D-79539 Lörrach

Syntapharm GmbH, Postfach 101763, D-45417 Mühlheim-Ruhr

Testo GmbH & Co, Postfach 1140, D-79849 Lenzkirch

VCH Verlagsgesellschaft, Boschstr. 12, D-69469 Weinheim

W. A. Bachofen Maschinenfabrik, Utengasse 15/17, CH-4005 Basel

Wagner & Munz GmbH Deutschland, In der Rosenau 4, D-81829 München

Watson-Marlow Ltd., Falmouth, TR 11 4RU UK-Comwall

Meine akademischen Lehrer waren die Damen und Herren

Freiberg, Friedrich, Heinicke, Hoffmann, Jabs, Jira, Kottke, Kroemer, Lindequist, Meisel, Mentel, Morgenstern, Mundt, Otto, Pflegel, Schmidt, Schütt, Siegmund, Wahl, Weitschies, Wulff

# LEBENSLAUF

| | | |
|---|---|---|
| **Person** | • geboren am 25. 02. 1974 in Neuruppin, erstes Kind von Lothar und Erika Grützmann (geb. Kasper) | |
| **Schulbildung** | • 1980 - 1990 | Karl-Liebknecht-Schule Neuruppin, Mittlere Reife |
| | • 1990 - 1992 | Gymnasium Neuruppin, Abitur |
| | • 1992 - 1994 | Oberstufenzentrum II Werder/Havel<br>Ausbildung zum Chemisch-technischen Assistenten |
| **Wehrdienst** | • 1994 - 1995 | Grundwehrdienst als Sanitäter bei 9./NschBtl. 141 |
| **Studium** | • 1995 - 1999 | Pharmaziestudium an der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald<br>1. Abschnitt der Pharmazeutischen Prüfung (1997)<br>2. Abschnitt der Pharmazeutischen Prüfung (1999) |
| | • 1999 - 2000 | Diplomarbeit am Lehrstuhl für Pharmazeutische Technologie unter der Leitung von Prof. Dr. W. Weitschies<br>Titel der Arbeit: „Herstellung und Charakterisierung magnetisch markierter Filmtabletten“ |
| | • 2000 | Knieper-Apotheke Stralsund<br>2. Halbjahr des 3. Abschnitts der Pharmazeutischen Ausbildung unter der Leitung von Frau PhR Hildegard Vogler<br>3. Abschnitt der Pharmazeutischen Prüfung |
| | • 19.12. 2000 | Erteilung der Approbation als Apotheker |
| **Promotion** | • 2002 - 2005 | Eberhard-Karls-Universität Tübingen<br>Promotionsprojekt am Lehrstuhl für Pharmazeutische Technologie unter der Leitung von Prof. Dr. Peter C. Schmidt<br>Thema: Ionische Wechselwirkungen an Eudragit RS-Membranen |
| **Weiterbildung** | • 2002 - 2005 | Weiterbildung zum Fachapotheker für Pharmazeutische Technologie unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. P. C. Schmidt |
| **Tätigkeiten** | • 2001 - 2002 | Angestellter Apotheker in der Knieper-Apotheke Stralsund |
| | • 2002 - 2005 | Eberhard-Karls-Universität Tübingen<br>Wiss. Angestellter am Pharmazeutischen Institut |
| | • 2004 - 2005 | Nebenberufliche Tätigkeit als angestellter Apotheker in der Apotheke am Tübinger Tor in Reutlingen |