

**COMPUTER UNTERSTÜTZTE ARZNEIFORMENENTWICKLUNG AM
BEISPIEL SCHMELZEXTRUDIERTER MATRIX-RETARDPELLETS
AUF BASIS EINES KATIONISCHEN POLYMETHACRYLATS**

DISSERTATION

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

2007

vorgelegt von

MARTIN MAUS

Tag der mündlichen Prüfung

23.02.2007

Dekan

Prof. Dr. Lars Wesemann

1. Berichterstatter

PD Dr. Karl Gerhard Wagner

2. Berichterstatter

Prof. Dr. Rolf Daniels

Die vorliegende Arbeit entstand unter Leitung von

Herrn PD Dr. Karl Gerhard Wagner

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

Meinem verehrten Doktorvater, Herrn PD Dr. Karl Gerhard Wagner, danke ich für die Möglichkeit, die Arbeit unter seiner Anleitung am Lehrstuhl für Pharmazeutische Technologie durchführen zu können, für die Schaffung optimaler Arbeitsbedingungen und seine ständige Hilfs- und Diskussionsbereitschaft. Die Möglichkeit, an Kongressen und Tagungen aktiv teilnehmen zu können, sowie Fachbeiträge unter seiner Anleitung zu erstellen hat meinen Fachhorizont wesentlich erweitert. Mit seinem persönlichen Engagement hat er mich stets befördert und meine Arbeit unterstützt. Dafür gebührt ihm mein besonderer Dank.

Herrn Professor Dr. Rolf Daniels, der den Lehrstuhl für Pharmazeutische Technologie in Nachfolge von Professor Dr. P.C. Schmidt übernommen hat, danke ich für die Anfertigung des Zweitgutachtens. Er hat mir neue Felder und neue Sichtweisen der Pharmazeutischen Technologie aufgezeigt. Für die Möglichkeit, am Buch „Apothekenrezeptur und -defektur“, im Rahmen der Überarbeitung des Kapitels Augenarzneien mitwirken zu können möchte ich ihm besonders danken. Die fachlichen Diskussionen mit ihm waren sehr befruchtend, sein persönliches Engagement vorbildlich.

Herrn Professor Dr. P.C. Schmidt möchte ich sehr dafür danken, dass er mir bereits während meiner Studienzeit die Möglichkeit eröffnet hat, im Anschluss daran am Lehrstuhl eine Dissertation anzufertigen. Mit seiner umfassenden Erfahrung auf dem Gebiet der Pharmazeutischen Technologie war er mir stets ein Vorbild. Für seine große Diskussionsbereitschaft und seinen Einsatz für die Weiterbildung zum Fachapotheker für Pharmazeutische Technologie möchte ich ihm herzlich danken.

Herrn Professor Dr. Gerhard Zifferer und Herrn Dr. Andreas Kornherr, Pysikalisch Chemisches Institut der Universität Wien, danke ich für die persönliche und fachliche Unterstützung meiner Arbeit.

Der Firma Leistritz Extrusions AG, Nürnberg, insbesondere den Herren Steiner und Koschmieder, danke ich für die Ermöglichung der zahlreichen Extrusionsreihen in den Räumen des Firmentechnikums in Nürnberg. Besonderer Dank gilt Herrn Weismann, der die Durchführung dieser Versuche mit seiner exzellenten Maschinenkenntnis optimal unterstützt hat.

Der Firma Retsch Technology GmbH, Haan, danke ich für die freundliche Unterstützung und die Möglichkeit, mittels dynamischer Bildanalyse die hergestellten Pellets vermessen zu können.

Herrn Geiger und Herrn Scherer, sowie dem gesamten Team der Feinmechaniker Werkstatt möchte ich für die Anfertigung des Kolbenextruders sowie für die zahlreichen größeren und kleineren technischen Hilfsleistungen während meiner Tätigkeit herzlich danken, viele Ideen konnten erst mit Ihrer Hilfe umgesetzt werden.

Bei Frau Martina Brenn und Herrn Roland Walker möchte ich mich für jegliche Unterstützung während meiner Zeit am Lehrstuhl bedanken. Besonderer Dank gilt Frau Beer für die persönliche Unterstützung und die optimale Koordination von administrativen Vorgängen sowie Herrn Weyhing für die Anfertigung von zahlreichen REM-Aufnahmen und die stete fachliche Diskussionsbereitschaft.

Meinen ehemaligen und derzeitigen Kolleginnen und Kollegen möchte ich danken für die zahlreichen Fachdiskussionen, die mich persönlich, und meine Arbeit befördert haben, sowie für die zahlreichen lustigen und freudigen Momente in meiner Zeit am Lehrstuhl.

Meiner lieben Kollegin und Freundin Frau Ragna Wischumerski danke ich für die aufmerksame und sorgfältige fachliche Korrektur der Arbeit und für zahlreiche kritisch-konstruktive Diskussionen.

Meinen Freunden und Bekannten, meinen ehemaligen Mitbewohnern und meiner ehemaligen Kollegin und Freundin Frau Stefanie Christian danke ich für das Ertragen, und Durchleben der letzten Jahre, sowie für die Unterstützung, die ich durch sie erfahren durfte.

Expliziten Dank möchte ich meinem Freund Herrn Werner Hönig aussprechen, der sich trotz fehlender technologischer Ausbildung hartnäckig durch die vorliegende Arbeit gekämpft hat und mit seiner abschließenden Korrektur zu der Arbeit einen schönen Beitrag geleistet hat.

Meiner Familie möchte ich danken für die umfassende Unterstützung und Förderung meiner Interessen während meiner Schulzeit, meines Studiums, sowie während der Promotionszeit. Ich wurde in meinen Entscheidungen stets durch Sie unterstützt und konnte mich in kritischen Momenten voll auf Sie verlassen. Danke.

Die nicht nur kulinarische Versorgung durch meine Schwiegereltern hat mir und meiner Frau in den vergangenen Jahren oftmals über Tiefpunkte hinweg geholfen, so haben auch Sie einen nicht unbedeutenden Anteil am Gelingen dieser Arbeit.

Die permanente Unterstützung meiner Arbeit durch meine Frau ermöglichte erst die erfolgreiche Bearbeitung und die Fertigstellung der vorliegenden Arbeit. Ihr Anteil am Gelingen ist vor allem durch Ihre fortwährende Liebe während der vor allem zu Anfang häufigen kritischen Momenten sehr bedeutend. Ich danke Dir.
AWG!

Erklärung zur Erstellung der Arbeit

Teile der vorliegenden Arbeit wurden in Zusammenarbeit mit dem Physikalisch-Chemischen Institut der Universität Wien erstellt. Dabei standen mir Herr Professor Dr. Gerhard Zifferer und vor allem Dr. Andreas Kornherr mit Ihrer Erfahrung im Bereich des Molecular Modeling von Polymeren und bei der Optimierung einzelner Programmabläufe zur Seite. Die Diskussionen und Beratungen über das von mir erstellte Simulationsmodell bereicherten diesen Teil der vorliegenden Arbeit sehr. Herr Professor Dr. G. Zifferer und Herr Dr. A. Kornherr gaben mir auch die Möglichkeit, einzelne langwierige Rechenoperationen auf temporär ungenutzten Computern in Wien durchzuführen. Durch dieses freundliche Angebot der Rechenkapazität war es möglich, mehrere Strukturen zur selben Zeit zu simulieren und einzelne Ergebnisse der vorliegenden Arbeit gemeinsam bereits im Vorfeld zu veröffentlichen (Wagner et al 2005).

*Meiner Familie
und meiner geliebten
Frau Angelika gewidmet*

Tu ne quaesieris, scire nefas, quem mihi, quem tibi
finem di dederint, Leuconoë, nec Babylonios
temptaris numeros. ut melius, quidquid erit, pati.
seu pluris hiemes seu tribuit Iuppiter ultimam,
quae nunc oppositis debilitat pumicibus mare
Tyrrhenum: sapias, vina liques, et spatio brevi
spem longam reseces. dum loquimur, fugerit invida
aetas: carpe diem quam minimum credula postero.

Carmen I, XI

Quintus Horatius Flaccus (65 v. Chr. - 8 v. Chr.)

Du frage nicht – zu wissen wäre Frevel –, was mir, was dir,
als Ziel die Götter gesetzt, Leukonoë, auch nicht babylonische Stern-
zeichen prüfe! Wieviel besser: Was auch geschieht, zu tragen.
Ob viele Winter noch, ob gewährt hat Jupiter schon den letzten,
der jetzt an widerstrebenden Klippen bricht das Meer
Tyrrhenias – weise sei, kläre den Wein, auf kurze Dauer
langwährende Hoffnung bemiß! Da wir noch sprechen, ist schon entflohen
die neidische
Zeit: greif diesen Tag, nimmer traue dem nächsten!

Übersetzung von Bernhard Kytzler in: *Horaz, Oden
und Epoden, 6. Auflage, Reclam Stuttgart, 1995*

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis:	XIII
Bereits veröffentlichte Teile dieser Arbeit:	XIV
1.Einleitung und Zielsetzung	1
2.Matrices zur Beeinflussung der Wirkstoff-Freisetzung	6
2.1.Einteilung von Matrices.....	7
2.2.Auswahl des Herstellungsverfahrens.....	10
3.Auswahl von Wirk- und Hilfsstoffen für die Formulierung der Matrix	12
3.1.Matrixpolymer Eudragit RS 100 (ERS).....	13
3.2.Triethylcitrat (TEC).....	15
3.3.Acetyltributylcitrat (ATBC).....	15
3.4.Dibutylsebacat (DBS).....	16
3.5.Ibuprofen (IBU).....	16
3.6.Theophyllin (THEO).....	17
4.Voruntersuchung zur physikalischen Stabilität von Formulierungen	18
4.1.Theoretische Grundlagen der Mischbarkeitsberechnung	18
4.2.Berechnung der Löslichkeitsparameter.....	22
4.3.Berechnung der Molekülaffinitäten.....	26
4.4.Berechnung der physikalischen Stabilität von theoretischen Mischungen gegenüber Phasentrennung.....	27
4.5.Zusammenfassung der Ergebnisse für Weichmacher und Wirkstoffe.....	29
4.6.Experimentelle Bestimmung der Löslichkeit der Substanzen im Polymer...31	
4.6.1.Triethylcitrat (TEC).....	32
4.6.2.Acetyltributylcitrat (ATBC).....	33
4.6.3.Dibutylsebacat (DBS).....	34
4.6.4.Ibuprofen (IBU).....	35
4.6.5.Theophyllin (THEO).....	35
4.7.Zusammenfassung des Kapitels.....	36

5.Einflussgrößen auf die Freisetzung aus der Matrix.....	38
5.1.Untersuchung des Pelletaufbaus mittels REM.....	38
5.2.Bestimmung einer bevorzugten Freisetzungsrichtung.....	43
5.3.Einfluss des Weichmachers auf die Freisetzung.....	47
5.3.1.Zusammenhang zwischen TEC Gehalt und Freisetzung.....	47
5.3.2.Physikalische Erklärungsmodelle für die TEC abhängige Freisetzung.....	49
5.3.3.Grenzfall für hohe Weichmacherkonzentrationen.....	52
5.4.Wirkstoffeinflüsse auf die Freisetzung.....	54
5.4.1.Wirkstoffgehalt.....	54
5.4.2.Partikelgröße des Wirkstoffs.....	56
5.5.Einfluss von Salzen auf die Freisetzung.....	58
5.5.1.Ioneneinfluss des Mediums (Szenario a).....	59
5.5.2.Blockade des Ioneneinflusses aus dem Medium (Szenarien b und c)....	63
5.5.3.Ionische Mechanismen bei Matrices.....	68
5.6.Pelletgrößenabhängigkeit der Freisetzung.....	70
5.7.Reproduzierbarkeit des Extrusionsprozesses.....	72
5.7.1.Probenbezeichnungen und Versuchsplan.....	72
5.7.2.Glasübergang.....	74
5.7.3.Ergebnis der Freisetzungsuntersuchungen.....	75
5.7.4.Vergleich der der Freisetzungsdaten auf Gleichwertigkeit.....	75
5.7.5.Auswertung der aufgezeichneten Maschinendaten.....	79
5.7.6.Zusammenfassung der Wiederholungsversuche.....	83
5.8.Mathematische Beschreibung der Freisetzungskinetik.....	83
5.8.1.Higuchi.....	84
5.8.2.Weibull.....	85
5.8.3.Zusammenfassung der mathematischen Kinetikbeschreibung.....	87
5.9.Kapitelzusammenfassung.....	88

6. Bestimmung der Wirkstofffreisetzung mittels Pellet-Charakterisierung.....	89
6.1. Theoretischer Hintergrund zur Anwendung der Weibullfunktion.....	89
6.2. Parametrisierung der Freisetzungsdaten mittels Weibull-Funktion.....	91
6.3. Numerischer Einfluss der Pelletgröße.....	92
6.4. Numerischer Einfluss der Glasübergangstemperatur.....	95
6.4.1. Bestimmung des Glasübergangs aus Moleküldaten.....	99
6.5. Kombination der gefundenen Zusammenhänge.....	104
6.5.1. Vorhersage der Freisetzungen (Modell-intern).....	108
6.5.2. Überprüfung des Vorhersagemodells (extern mit Prüf-Proben).....	111
6.5.3. Gegenüberstellung zu Literaturmodellen.....	114
6.6. Zusammenfassung des Kapitels.....	115
7. Experimenteller Teil.....	116
7.1. Verwendete Materialien.....	116
7.2. Verwendete Verfahren und Geräte.....	118
7.2.1. Geräte zur allgemeinen Anwendung.....	118
7.2.2. Herstellung von Extrudaten.....	119
7.2.2.1. Doppelschneckenextrusion.....	119
7.2.2.2. Kolbenextrusion.....	124
7.2.3. Simulation der Molekulardynamik.....	130
7.2.3.1. Allgemein.....	130
7.2.3.2. Auswahl der Rechenmodelle.....	130
7.2.3.3. 3D Struktur der Moleküle und charge group Einteilung.....	133
7.2.3.4. Auflistung der Rechenvorgänge.....	136
7.2.3.5. Fließschemata der Standardprozeduren.....	143
7.2.4. Analytik.....	146
7.2.4.1. Differentielle-Thermo-Kalorimetrie.....	146
7.2.4.2. Pelletgrößenbestimmung mittels Bildanalysesystem Camsizer.....	147
7.2.4.3. Teilchengrößenbestimmung mittels Laserbeugung.....	149
7.2.4.4. Freisetzungsuntersuchungen.....	150
7.2.4.5. UV/VIS Spektrophotometrie.....	151

7.2.4.6. <i>UV/VIS Spektrophotometrie mittels Plattenreader Synergy HT (Bio-Tek)</i>	151
7.2.4.7. <i>Modellunabhängiger Vergleich der Gleichwertigkeit von Freisetzungsdaten unter Anwendung eines Ähnlichkeitsfaktors nach FDA</i>	153
7.2.4.8. <i>Wasseraufbereitung</i>	154
7.2.4.9. <i>Anpassung nichtlinearer Funktionen mit Origin</i>	155
7.2.4.10. <i>Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen</i>	156
7.2.5. <i>Im Rahmen dieser Arbeit verwendete Hard- und Software</i>	157
8. Zusammenfassung der Arbeit	158
9. Literaturverzeichnis	160
Anhang	173
I. <i>Herstellernachweis</i>	173
II. <i>DSC Kalibrierung</i>	175
III. <i>Wissenschaftliche Lehrerinnen und Lehrer</i>	178
IV. <i>Curriculum vitae</i>	179

Abkürzungsverzeichnis:

bzw.	beziehungsweise
ca.	circa (lat.: ungefähr)
d.h.	das heißt
et al.	et alii (lat.: und andere)
FDA	Food and Drug Administration (Gesundheitsbehörde in den USA)
GIT	Gastro Intestinal Trakt (Magen Darm System)
n.a.	nicht angegeben
Ph.Eur.	Europäische Pharmakopöe Ausgabe 5.5
vgl.	vergleiche

Besondere Hinweise:

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

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

Alle Freisetzungsuntersuchungen werden, wenn nicht anders angegeben, nach der in Kapitel 7.2.4.4 beschriebenen Methode und mit den dort angegebenen Parametern durchgeführt.

Gesetzlich geschützte Warenzeichen werden ohne besondere Kennzeichnung verwendet.

Bereits veröffentlichte Teile dieser Arbeit:

Maus, M., Koschmieder A. und Wagner, K.G.

„Theophylline pellets produced by hot melt extrusion – mechanism and control of drug release using Eudragit RS 100 as a thermal polymer“

Proc. International Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, Nuremberg, 15-18 March 2004, S. 831-832.

Maus, M. und Wagner, K.G.

„Molecular modeling of thermal properties of EUDRAGIT® RS / triethylcitrate mixtures“

Annual meeting of the German Pharmaceutical Society, Regensburg, 7.-9. October 2004, ISBN 3-00-014723-3, SL T10, S. 86.

Maus, M. Koschmieder, A. und Wagner, K.G.

„Tailored drug release from hot melt extruded pellets using a cationic polymethacrylate“

Annual meeting of the German Pharmaceutical Society, Mainz, 5.-8. October 2005, ISBN 3-00-016844-3, KV T28, S. 86.

Wagner, K.G., Maus, M., Kornherr, A. und Zifferer, G.

„Glass transition temperature of a cationic polymethacrylate dependent on the plasticizer content – Simulation vs. Experiment“

Chem. Phys. Lett. 406:90-94 (2005).

Maus, M.; Kornherr, A. und Wagner, K.G.

„Drug Dosage Form Development by Means of Molecular Dynamics Simulation“

Kongress Pharma Polymers 2006, Halle (Saale), 25.-26. September 2006, P16.

1. Einleitung und Zielsetzung

Menschen, die Arzneimittel einnehmen, bevorzugen nach wie vor die orale Applikation (Glaeske und Jahnsen 2006). Um den Erfolg der Arzneimitteltherapie zu gewährleisten, muss der Wirkstoff in der richtigen Menge zur richtigen Zeit am Wirkort im Körper zur Verfügung stehen. Problematisch ist hierbei auf Patientenseite die Einhaltung des Einnahmeintervalls (Urquart 1994, Knapp et al. 1994), die sogenannte Compliance. Je häufiger ein Arzneimittel am Tag eingenommen werden muss, umso geringer ist die Wahrscheinlichkeit, dass der Patient dieses regelmäßig tut (Knapp et al. 1994), die Compliance sinkt. Ein Bestreben in der Entwicklung von oralen Arzneiformen ist daher die Einnahmehäufigkeit für den Patienten zu reduzieren, um so den Therapieerfolg zu erhöhen (Caruana et al. 1987).

Das Ziel, Retardpellets im Rahmen der vorliegenden Arbeit herzustellen und zu untersuchen, beruht unter anderem auf dem biopharmazeutischen Vorteil von modernen, multipartikulären Arzneiformen gegenüber den klassischen monolithischen Systemen. Wird die gesamte zu verabreichende Dosis auf eine Vielzahl von Pellets aufgeteilt, so ist eine vom Füllungsgrad und der Motilität des Magens weitestgehend unabhängige Magen-Darm-Passage feststellbar (Clarke et al. 1993, 1995). Multiple Arzneiformen, deren einzelne Bestandteile kleiner sind als 2 mm, passieren dabei so gut wie ungehindert den Pylorus. Der Transit von monolithischen Arzneiformen ist hingegen wesentlich variabler und stärker von der Einnahme der Mahlzeiten abhängig (Marvola et al. 1986). Im Vergleich mit monolithischen Arzneiformen gelangt der Wirkstoff mit Hilfe von Pellets so schneller und zuverlässiger zum Resorptionsort (Scheidel et al. 1994).

Als Herstellungstechnik für Pellets mit modifizierter Wirkstofffreisetzung hat sich unter anderem das „layer coating“ in der Industrie etabliert. Bei dem mehrstufigen Prozess wird auf einen wirkstofffreien Kern in der Wirbelschicht zuerst die benötigte Wirkstoffmenge und anschließend die freisetzungskontrollierende Polymer-schicht aufgetragen. Da jedoch bei diesem Verfahren das neutrale Startpellet einen erheblichen Gewichtsanteil der Formulierung hat und Arzneiformen über 1000 mg

aufgrund ihrer Größe eine niedrige Compliance beim Patienten haben, sind über dieses Verfahren lediglich Dosierungen bis ca. 400 mg sinnvoll.

Zur Erhöhung der Patientencompliance können Pellets mit Tablettierhilfsstoffen zu zerfallenden Tabletten verpresst werden. Durch die starke mechanische Belastung bei der Tablettierung ist jedoch eine Beschädigung der Filmüberzüge eines Teils der Pellets möglich (Wagner et al 2000). Die unkontrollierte Freisetzung des Wirkstoffs kann dabei zum Überschreiten des therapeutischen Bereichs führen.

Eine alternative Methode zur Herstellung von kleinen Einheiten mit gesteuerter Wirkstofffreisetzung zur Verwendung in „multiple unit dosage forms“ ist die Granulation und anschließende Verpressung zu Matrix-Minitabletten von 2 mm Durchmesser (Rey et al. 2000). Sind die Granulatpartikel groß genug und damit ihre spezifische Oberfläche, die die Freisetzung aus den Matrices stark beeinflusst, kleiner, können auch die Granulatkörner selbst als Retardpartikel für multipartikuläre Systeme dienen. Bei der Verwendung von einstufigen Trockengranulationstechniken wie der Walzenkompaktierung kann dabei auf jegliche Lösungsmittel verzichtet werden. Die Walzenkompaktierung mit nachfolgender Abbaugranulation der Schülpen wird hauptsächlich zur Optimierung des Fließverhaltens von Tablettiermischung verwendet. Es existieren jedoch erste Arbeiten, die auch die Eignung des Verfahrens zur Herstellung von Retardpartikeln aufzeigen (Grulke 2004, Christian 2005). Retardgranulate sind wesentlich unempfindlicher gegenüber Verformungen durch eine anschließende Tablettierung, da das Retardierungsprinzip nicht von einer intakten Polymerhülle abhängt. In den Granalien werden die einzelnen Wirkstoffpartikel dreidimensional durch das Retardpolymer umhüllt und so die Wirkstoffdiffusivität aus der Polymermatrix eingeschränkt. Eine unkontrollierte Freisetzung des Wirkstoffs ist bei dieser Art des Aufbaus selbst bei einem weiteren Zerteilen der Retardgranalien nicht zu befürchten.

Bei der Herstellung von Matrixretardsystemen erhöht sich die Verzögerung der Wirkstofffreisetzung abhängig von der Reduktion der Porosität des Systems (Higuchi 1963, Bruce et al. 2005). Strebt daher die Porosität des Systems gegen Null, ist mit einer optimalen Ausnutzung der Retardierungskapazität des Polymers zu rech-

nen. Eine Möglichkeit, die Porositätsreduktion zu erreichen, stellt die Schmelzeinbettung der Wirkstoffpartikel in das verwendete Polymer dar. Mittels Schmelzextrusion bleiben die Vorteile der Retardgranulate hinsichtlich der möglichen Tabletierung erhalten; der Prozess ist wie die Kompaktierung einstufig und benötigt keinerlei Lösungsmittel.

Mit den durch Kompaktierung und anschließende Granulation hergestellten Matrixgranulaten ist eine ausreichend lange Retardierung für den Modellwirkstoff Theophyllin bis zu einem Wirkstoffanteil von 50 % (m/m) und einer minimalen Größe von 2-2,8 mm Größe möglich (Christian 2005). Mittels Schmelzeinbettung können vergleichbare Anteile verschiedener Wirkstoffe durch Extrusion in Polymermatrixen eingebettet werden (Follonier et al. 1994, Kidokorro et al. 2001, Zhu et al. 2002, McGinity und Zhang 2003, sowie Wu und McGinity 2003). Die Wirkstoffeinbettung in eine Polymerschmelze verspricht jedoch aufgrund der zu erwartenden Reduktion der Porosität, auch höhere Wirkstoffanteile als 50 % (m/m) über eine ausreichend lange Zeit retardieren zu können.

Um das Freisetzungsverhalten der herzustellenden Matrixarzneiform kontrollieren zu können, ist die qualitative Kenntnis der physikalischen Einflussgrößen und deren quantitative Auswirkung auf die Wirkstofffreisetzung notwendig. Die mathematische Beschreibung der Freisetzung auf Grundlage von physiochemischen Parametern ist sehr aufwändig, da deren Bestimmung eine Vielzahl an Experimenten benötigt und die Bestimmung der Parameter mittels der Experimente fehlerbehaftet ist (Siepmann et al. Siepmann et al. 2000a, 2000b und 2002, Lemaire et al. 2003). Für den Anwender oder Entwickler kann es jedoch ausreichen, wenn die zuverlässige Berechnung der Freisetzung anhand der möglichen Einflussgrößen vorgenommen werden kann. Beispielsweise ist die Beschreibung der Größenabhängigkeit und die Vorhersage der Freisetzung von Retardgranulaten durch die Anwendung von empirischen Gleichungen und der Messung der Korndimensionen möglich (Christian 2005). Durch die Reduktion auf einfache Messgrößen kann dabei das erstellte Modell des Systems flexibel auf Veränderungen der Rezeptur oder der Herstellung angepasst werden. Diese zum einen auf physikalischen Gesetzen und zum

anderen auf Empirie gegründete Vorgehensweise ermöglicht es, eine Arzneiform mit einem vergleichsweise geringen Zeit- und Experimentalaufwand hinreichend zu beschreiben, um ihre Anwendungs- und Produktsicherheit zu gewährleisten.

Möglichkeiten, das Freisetzungsverhalten der retardierten Matrixpellets beschreiben zu können, liefern Ansätze wie die vorhandene Form- und Dimensionsabhängigkeit (Rippie und Johnson 1969, Stahlkopf und Dittgen 1985), der Zusammenhang mit Diffusionskoeffizienten für Implantate und Matrices (Stahlkopf und Dittgen 1985, El-Egakey 1970) sowie rein empirische Rechenmodelle (Comets et al. 2000, Gohel und Panchal 1999, Young et al. 2005) zur Einstellung eines gewünschten Freisetzungsverhaltens.

Als Retardpolymer wird im Rahmen dieser Arbeit das kationische Polymer Ammoniummethacrylat Typ B (Ph.Eur. 5.5) und seine Verwendung als Matrixpolymer in der Schmelzextrusion näher untersucht. Das Polymer hat eine für den Einsatz in der Schmelzextrusion ausreichende thermische Stabilität (Follonier et al. 1994, Kidokorro et al. 2001, Zhu et al. 2002, McGinity und Zhang 2003 sowie Wu und McGinity 2003). Die Möglichkeit, den Ionenaustausch am Polymer zur Beeinflussung der Wirkstofffreisetzung zu benutzen (Wagner und Grützmann 2005), stellt ein zusätzliches Werkzeug zur Einstellung eines gewünschten Freisetzungsverhaltens zur Verfügung.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Untersuchung der Abhängigkeiten der Wirkstofffreisetzung aus Retard-Matrices mit möglichst hohem Wirkstoffanteil. Die Untersuchung der Abhängigkeiten soll dabei zur Erstellung eines einfachen und zuverlässigen „semi-empirischen“ Vorhersage-Modells der Wirkstofffreisetzung aus der Arzneiform führen.

Dabei werden die experimentellen Methoden zur Erweiterung des pharmazeutisch-technologischen Blickfelds durch eine relativ junge Methode aus den Materialwissenschaften – die Berechnung von Stoff-Konstanten durch physikalisch chemische Analyse der Molekularbewegung im Computermodell – ergänzt. Die Computersimulation soll dabei bereits vor der Herstellung der eigentlichen Arzneiform

Einblicke in die Zusammenhänge innerhalb des Matrixsystems gestatten. In diesem Rahmen kann dadurch die Eignung der Computersimulation von Materialeigenschaften für die Anwendung in der Arzneiformentwicklung überprüft werden.

2. Matrices zur Beeinflussung der Wirkstoff-Freisetzung

Im folgenden Kapitel werden Möglichkeiten dargestellt, wie mittels Einbettung von Wirkstoffen in Polymermatrices Einfluss auf die Wirkstofffreisetzung genommen werden kann. Die Arzneiform wird dabei als Hilfsmittel zur kontrollierten Wirkstofffreisetzung im Gastrointestinaltrakt (GIT) betrachtet.

Abbildung 2.1 gibt eine Übersicht der Verfahren die Wirkstofffreisetzung zu beeinflussen wieder.

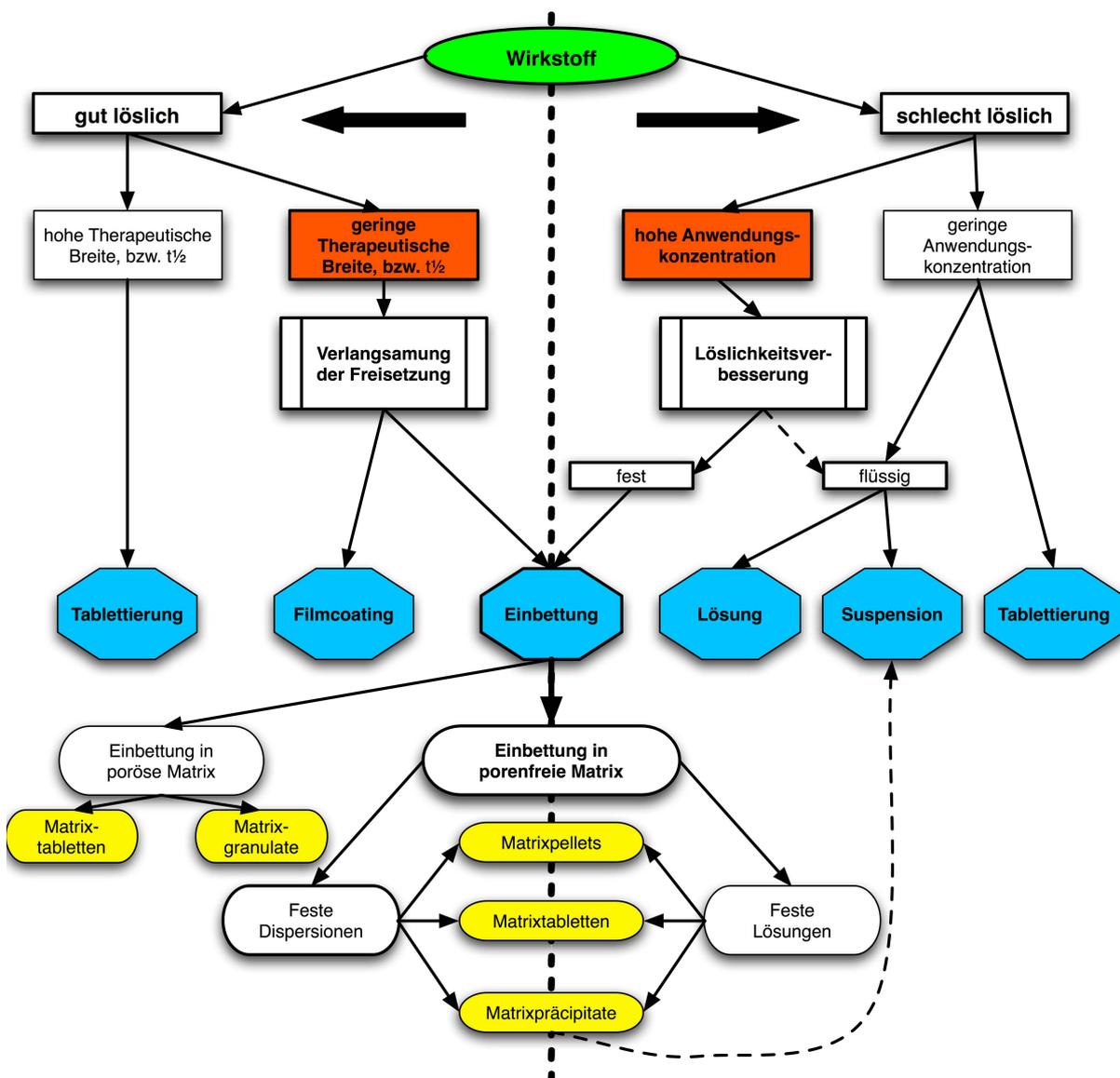


Abbildung 2.1: Einfluss auf die Wirkstofffreisetzung durch die Arzneiform

2.1. Einteilung von Matrices

Jede Einbettung von Wirkstoffen in Hilfsstoffe stellt eine Matrix dar. Das bedeutet, dass auch bei der Tablettierung mit Hilfsstoffen wie Laktose oder mikrokristalliner Zellulose Matrices entstehen. Diese Matrices haben jedoch, bis auf den möglichen Zusatz von Zerfallsbeschleunigern, wenig steuernde Eigenschaften in Bezug auf die Wirkstofffreisetzung, da diese einfachen Matrices in wässrigen Medien selbstständig in ihre Ausgangspartikel zerfallen (Bauer et al. 2002a). Durch die Einbettung des Wirkstoffs in eine funktionelle Polymermatrix ergeben sich jedoch zwei grundsätzliche Steuerungsmöglichkeiten, die in ihren Idealformen wie folgt beschrieben werden können:

- a) Zur Löslichkeitsverbesserung kann ein schlecht löslicher Wirkstoff mit hoher Anwendungskonzentration in ein wasserlösliches Polymer homogen eingebettet werden (Craig 2002). Im besten Fall besitzt der Wirkstoff zum Polymer eine so hohe Affinität, dass er sich darin vollständig löst. Die entstehende feste Lösung weist dabei im Vergleich zum solitären Wirkstoff eine verbesserte Löslichkeit oder Lösungsgeschwindigkeit auf. In der Vergangenheit wurden für diese Anwendung Polyethylenglykole (PEG) (Franco et al. 2001, Law et al. 2004), PEG-Polysorbat 80-Mischungen (Dannenfelser et al. 2004, Joshi et al. 2004), Polyvinylpyrrolidon (PVP) (Franco et al. 2001, Tantisaiyakul et al. 1999) und Polyvinylpyrrolidon-Polyvinylacetat-Copolymere (Zingone et al. 1992) als besonders geeignet erkannt.

Auch eine Komplexierung mit Cyclodextrinen oder eine Einbettung in einen komplexierenden Hilfsstoff kann die Lösungsgeschwindigkeit signifikant erhöhen (Charoenchaitrakool et al. 2002, Türk et al. 2006, Hussein et al. 2006).

Ebenso ist eine Erhöhung der Freisetzungsgeschwindigkeit von schlecht löslichen Wirkstoffen mit Hilfe von erodierenden, wasserlöslichen Matrices denkbar (Craig 2002).

Die aufgeführten Systeme werden vor allem zur Erhöhung der Bioverfügbarkeit oder zur Beschleunigung des Wirkungseintritts von Wirkstoffen eingesetzt.

- b) Zur Verlängerung der Freisetzung kann ein Wirkstoff in ein nicht wasserlösliches, hydrophobes Polymer eingebettet werden. Die dabei verwendeten Polymere werden auch als inerte Matrixpolymere bezeichnet. Der dispergierte Wirkstoff muss hier nach seiner Auflösung aus dem System heraus diffundieren. Es ergibt sich eine von außen nach innen fortschreitende Diffusionsfront und damit durch die länger werdende Diffusionsstrecke eine mit der Zeit abnehmende Freisetzungsgeschwindigkeit. Inerte Matrices quellen nicht, jedoch kann Wasser in vorhandene Poren aufgenommen werden. Die Freisetzung durch Diffusion von hydrophilen Wirkstoffen erfolgt durch die bereits nach der Herstellung vorhandene bzw. während der Freisetzung entstehende Porosität. Die Freisetzungsgeschwindigkeit lässt sich in diesem Fall mit einem Wurzel Zeit Gesetz beschreiben (Higuchi 1963, Bruce et al. 2005). Die Porosität des Systems nimmt im Freisetzungsverlauf durch das Herauslösen des Wirkstoffs ständig zu.

Die Ausgangsporosität der Matrix sinkt abhängig vom Herstellungsverfahren, so ist sie bei der Kompression durch die elastische Rückdehnung der Bestandteile produktionsbedingt höher als bei der Schmelzeinbettung von Wirkstoffen in ein Polymer. Bei der Einbettung in eine Schmelze kann der Wirkstoff nahezu porenfrei eingearbeitet werden, die Ausgangsporosität ε_0 strebt gegen 0 (Crowley et al. 2004).

Bei der Kompression kann die elastische Rückdehnung der Komponenten zur Herstellung von Matrices mit definierter Porosität verwendet werden (Christian 2005). Bis zum Erreichen der Perkolationsschwelle (Egermann, H. und Frank, P. 1992) der Polymerbestandteile wird so eine zuverlässige Retardierung auch bei multipartikulären Arzneiformen erzielt (Caraballo et al. 1993, Christian 2005). Die geringe Ausgangsporosität bei der Schmelzeinbettung führt im Idealfall zu einem ausgewogenen Verhältnis der

durch die Zunahme der Diffusionsstrecke verursachten Diffusionsbehinderung und der Diffusionsförderung durch die mit der Zeit zunehmende Porosität (siehe oben). So kann bei diesem Matrixaufbau auch bei der Herstellung von Matrices mit geringen Maßen eine gleichbleibende, niedrige Freisetzungsgeschwindigkeit erzielt werden (Maus et al. 2004, Crowley et al. 2004).

Kann ein Wirkstoff im Retardpolymer gelöst werden, so ergibt sich ein ähnliches Freisetzungsverhalten (Kidokorro et al. 2001). Unabhängig von der Porosität und der Unversehrtheit der Matrix ist in diesem Fall jedoch ab einer gewissen Wirkstoffkonzentration ein Verlust des Retardierungsvermögens zu erwarten (Follonier et al. 1995), da die Eigenschaften dieses festen Lösungssystems bei Erhöhung des Wirkstoffanteils stärker von den Wirkstoffeigenschaften bestimmt werden als vom Matrixpolymer.

Quellen hydrophile Retardmatrices, so stellt die entstehende Gelschicht die Diffusionsbarriere dar. Der Wirkstoff muss dabei durch die nach innen fortschreitende Diffusionsfront und die durch die Quellung nach außen dicker werdende Gelschicht mit der Zeit zunehmende Diffusionswege durchlaufen (Siepmann 2002, Peppas 1985, 1987, Peppas et al. 2000, Colombo et al. 2000). Auch Mischformen aus Erosion und Quellung sind dabei möglich.

Erodiert eine Matrix aus inertem Polymer, so hängt die Freisetzungsgeschwindigkeit zusätzlich von der Erosionsgeschwindigkeit ab (Comets et al. 2000).

Die beschriebenen Matrices bieten dabei alle Steuermöglichkeiten in Bezug auf die im Rahmen dieser Arbeit untersuchte retardierte Wirkstofffreisetzung,

2.2. Auswahl des Herstellungsverfahrens

Moderne, perorale Retardarzneiformen bestehen häufig aus vielen kleinen Einheiten, die gemeinsam nach Vereinzeln im Gastro-Intestinal-Trakt die gewünschte Wirkstofffreisetzung erzielen. Diese multipartikulären Arzneiformen weisen eine verkürzte und einheitlichere Verweilzeit im Magen auf (Marvola et al. 1986). Dadurch sinken intra- und interindividuelle Blutspiegelschwankungen, ebenso wird die Bioverfügbarkeit gegenüber monolithischen Arzneiformen erhöht (Bogentoft et al. 1978, May und Rambeck 1989, Scheidel et al. 1994). Sind die hergestellten Partikel im Durchmesser kleiner als 2 mm, zeigen sie den gleichmäßigen Transit durch den GIT (Lippold 1990).

Die kontinuierliche Herstellung einer multipartikulären Matrixarzneiform mit den in Abschnitt 2.1b) beschriebenen Eigenschaften kann grundsätzlich nach zwei Verfahren erfolgen:

- a) Bei der Kompaktierung wird eine pulverförmige oder granuliert Mischung der Matrixbestandteile mittels Walzen mit Kraft beaufschlagt. Durch den Krafteintrag bildet sich eine mechanisch stabile, nahezu formschlüssige Packung der Partikel, eine nachfolgende Abbaugranulierung liefert die gewünschten Matrixgranalien. Die Formulierung von multipartikulären Arzneiformen mit ausreichender Retardierung durch Kompaktierung ist sehr aufwändig (Christian 2005) und durch die Diffusionsgeschwindigkeit bei der gegebenen Porosität (siehe 2.1b) beschränkt. Das Auftreten von „initial burst“ Effekten bei kleinen Granalien, verursacht durch die große Anzahl frei an der Oberfläche liegender Wirkstoffpartikel, schränkt die Verwendung als multipartikuläre Arzneiform weiter ein (Christian 2005). Eine ausreichende Retardierungskapazität von Granulaten mit einer Partikelgröße kleiner als 2 mm (Christian 2005) ist dadurch nur erreichbar bei einem reduzierten Wirkstoffanteil oder mäßig löslichem Wirkstoff.
- b) Als Verfahren zur Schmelzeinbettung von Wirkstoffen stehen die Extrusion (Maus et al. 2004, Young et al. 2005) oder auch das Spritzgussverfahren (Hüttenrauch, 1974) zur Verfügung. Bei beiden Verfahren wird der Wirk-

stoff bei der Herstellung in eine Polymer- (Hüttenrauch 1974, Stahlkopf und Dittgen 1995, Young et al. 2005) oder eine Lipidschmelze (Reitz und Kleinbudde 2004) eingearbeitet, nach Formung durch Auspressen und Erkalten der Schmelze erhält man die Matrix in einer definierten Form und Größe. Das Einschmelzen eines großen kristallinen Wirkstoffanteils in ein inertes Polymer bietet, auch bei geringer Größe der Matrix, die Möglichkeit, die Freisetzung zu kontrollieren (Maus et al. 2004, Crowley et al. 2004).

In der Vergangenheit erfolgten bereits Untersuchungen des zur Anwendung kommenden Polymers Eudragit RS in der Granulation und nachfolgender Tablettierung (Rey et al. 2000), in der Verwendung als Coating (Wagner und Grützmann 2005) sowie in der Kompaktierung (Christian 2005). Zur weitergehenden Untersuchung des Polymers zur Eignung für die Herstellung von Matrices mit geringer Ausgangsporosität ε_0 kommt im Rahmen der vorliegenden Arbeit die Schmelzeinbettung mittels Extrusion zur Anwendung.

Zur Herstellung können Ein- oder Zweischneckengeräte verwendet werden. Einschnckenextruder haben dabei den Nachteil, dass sie nur mit voll gefülltem Schneckenengang betrieben werden können und dadurch der Ausstoß direkt mit der Schneckendrehzahl verknüpft ist. Zweischnckenextruder mit voll ineinander greifenden Schneckenengängen können mit unterschiedlichen Schneckenfüllungsgraden betrieben werden, so dass die Drehzahl zur Erhöhung der Scherung gesteigert werden kann, ohne dabei den Ausstoß zu erhöhen. Beim Schneckendreh Sinn wird bei Zweischnckenextrudern zwischen Gleich- und Gegenlauf unterschieden. Ersterer weist ein deutlich höheres Schergefälle auf, was eine bessere Dispergierung des einzuarbeitenden Feststoffs bewirkt, während gegenläufige Extruder höhere Drücke aufbringen können, was in der Kalt- bzw. Lipidextrusion von Vorteil sein kann (Steiner 2003). In der vorliegenden Arbeit kommt der Doppelschnckenextruder Micro 27 PH (Leistritz) zur Anwendung, der im Gleichlauf betrieben wird.

3. Auswahl von Wirk- und Hilfsstoffen für die Formulierung der Matrix

Bei der Verarbeitung von Polymerschmelzen im Extruder ist es von Vorteil, die Dispergierarbeit durch Absenken der Schmelzeviskosität η zu reduzieren (Seymour und Raymond 1963). Dabei ist η umgekehrt proportional zur Temperatur und zum Weichmachergehalt, d.h. η sinkt bei steigender Temperatur und steigendem Weichmacheranteil. Da eine Temperaturerhöhung aufgrund der Belastung für den Wirkstoff nicht erwünscht ist, soll ein Weichmacher zur Anwendung kommen. Es werden drei unterschiedliche vom Polymerhersteller empfohlene Weichmacher untersucht. Diese sollen zur Absenkung der Viskosität η des Polymers und damit zur besseren Dispergierung des Wirkstoffs bei konstanter Temperatur während der Extrusion verwendet werden.

Des Weiteren werden zwei bei physiologischem pH ausreichend lösliche, kristalline Wirkstoffe als Modellarzneistoffe verwendet.

Um eine geeignete Zusammensetzung zur Untersuchung des Matrixsystems bestehend aus Polymer, Weichmacher und Wirkstoff zu ermitteln, wird bei konstanter Polymertypen der Weichmacher und der Modellarzneistoff variiert.

Alle Substanzen werden so ausgewählt, dass es durch den Vergleich der unterschiedlichen, resultierenden Freisetzungsverhalten möglich ist, die Einflussmöglichkeiten auf die Matrix zu bestimmen. Um den Einfluss der Molmassen auf die Freisetzung vernachlässigen zu können, besitzen die ausgewählten Weichmacher und Arzneistoffe in etwa die gleiche Molmasse (siehe Tabelle 3-1). Sämtliche Substanzen haben einen bei Lagertemperatur möglichst geringen Dampfdruck, so dass die physikalische Stabilität der untersuchten Arzneiform gewährleistet ist. Die für die Verarbeitung relevanten physikalischen Eigenschaften sind im Anschluss an die Polymerbeschreibung in Tabelle 3-1 angegeben.

3.1. Matrixpolymer Eudragit RS 100 (ERS)

Als Matrixpolymer kommt ausschließlich das kationische Polymer Poly(ethyl acrylate-co-methyl methacrylate-cotrimethylammonioethyl methacrylate chloride) 1:2:0,1, das in der Europäischen Pharmacopöe in der 5. Ausgabe (Ph.Eur. 5) und in der aktuellen USP unter der Bezeichnung Ammoniummethacrylat Typ B monographiert ist, zur Anwendung. Die Bestandteile des Polymers sind in Abbildung 3.1.1 dargestellt.

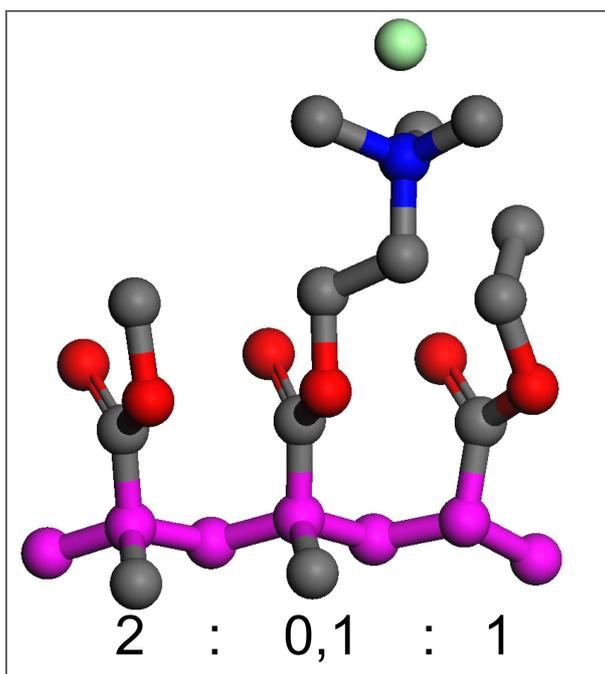


Abbildung 3.1.1: Bestandteile des Polymers Eudragit RS (ERS)

Monomere von links nach rechts mit Angabe des Anteils an Polymer darunter:

- Methylmethacrylat
- Trimethylammonioethyl Methacrylat - Chlorid
- Ethylacrylat

Farbkodierung:

- violett:** C-C, „Backbone“ des Polymers
- rot:** Sauerstoff
- grau:** Kohlenstoff
- blau:** Stickstoff
- grün:** Chlor

Die Wasserstoffatome sind aufgrund der Übersichtlichkeit nicht dargestellt

Das Polymer hat eine mittlere Molmasse von ca. 100000 g/mol. Es ist unlöslich in Wasser, schlecht löslich in n-Hexan, löslich in Aceton und Isopropanol sowie in Mischungen aus den beiden Letztgenannten. Das Polymer findet Anwendung in der Herstellung von Arzneiformen mit kontrollierter Arzneistofffreisetzung. Die quartäre Ammoniumgruppe (QAG) des Polymers ist in der Lage, das Gegenion Chlorid in wässriger Lösung gegen andere Anionen auszutauschen. Der Anteil an QAGs bestimmt dabei das Ausmaß der pH-Wert unabhängigen Durchlässigkeit von Molekülen durch Polymerfilme.

Das Polymer wird vor allem zur Herstellung von Filmüberzügen (Lehmann 1967 und 1989, Wagner und Grützmann 2005), aber auch zur Granulation (Rey et al. 2000) oder im Rahmen der Kompaktierung (Christian 2005) verwendet. In jüngerer

Zeit wurde auch die Verarbeitung mittels Schmelzextrusion untersucht (Aitken-Nichol et al. 1996, Wu und McGinity 1999, Kidokoro et al. 2001). Die mittels DSC ermittelte Glasübergangstemperatur beträgt ca. 64 °C. Die mittels Schmelzmikroskop ermittelte Erweichungstemperatur liegt bei ca. 110 °C. Ab einer Temperatur von ca. 140 °C fließen die Einzeltropfen auf einer Glasplatte zum geschlossenen Film zusammen. Diese Temperatur entspricht dem in der Literatur angegebenen Verarbeitungsbereich in der Schmelzextrusion von 120 - 140 °C (Follonier et al. 1994, Wu und McGinity 2003). Die Stabilität des Polymers bei 160 °C wurde in der Vergangenheit mittels Thermogravimetrischer Analyse bestätigt (Zhu et al. 2002). In der vorliegenden Arbeit wird das den Spezifikationen der Ph.Eur. 5 entsprechende unter dem Markennamen Eudragit RS 100 (Röhm) erhältliche Polymer verwendet und im Folgenden mit ERS abgekürzt.

Tabelle 3-1: Wichtigen Eigenschaften der verwendeten Substanzen

Sub- stanz	Molmasse¹ M_r [g/mol]	Schmelz- punkt¹ S_{m_p} [°C]	Siede- punkt¹ K_p [°C]	Dampf- druck¹ $p_s^{25^\circ\text{C}}$ [mPa]	Löslichkeit (pH 6,8) [mg/ml]	BCS- Klasse
ERS	≈100000	110 (Erwei- chung)	>160 Zersetzung	n.a.	≈ 0	n.a.
TEC	276,28	-55	294	593	50	n.a.
ATBC	402,48	-80	172	1,13	≈ 0	n.a.
DBS	314,47	-10	345	140	≈ 0	n.a.
IBU	206,29	75 – 77	n.a.	471	≈ 3	II
THEO	180,17	274	n.a.	0,0663	≈ 10	II

¹ Quelle: CAS, Stand 20.07.2006

3.2. Triethylcitrat (TEC)

Aufgrund einer ca. 5 %igen Löslichkeit in Wasser wird die Verwendung von Triethylcitrat (TEC) als Weichmacher für Filmüberzüge aus wässrigen Dispersionen von der Herstellerfirma empfohlen. Durch die häufige Verwendung von TEC für diese Zwecke (Grützmann und Wagner 2005, Grützmann 2005, Rey et al. 2000, Bruce et al. 2005) ist das Verhalten des Weichmachers in Verbindung mit Eudragit RS bekannt. Mit steigendem Massenanteil senkt TEC in Filmüberzügen die Glasübergangstemperatur (T_g); durch den Zusammenhang der Erweichung eines Polymers mit der T_g ist massenabhängig auch mit einer Absenkung der Schmelzeviskosität η zu rechnen. Als Hilfsstoff zum Einsatz in Arzneiformen mit gesteuerter Wirkstofffreisetzung kann TEC mit unterschiedlichen Polymeren (Guitérrez-Rocca und McGinity 1994, Aitken-Nichol et al. 1996, Wesseling et al. 1999), verarbeitet werden. Der geringe Dampfdruck der bei Raumtemperatur flüssigen Substanz gewährleistet die Lagerstabilität, der hohe Siedepunkt von 294 °C ermöglicht die Verarbeitung bei der gewählten Prozesstemperatur von 140 °C im Extruder. Die Substanz ist sowohl in der Europäischen Pharmacopöe 5 als auch in der USP monographiert. Durch die Hydrolyse mittels körpereigener Esterasen wird der Citratester Triethylcitrat in Ethanol und Citronensäure gespalten, eine Verwendung in Nahrungsmitteln ist zulässig.

3.3. Acetyltributylcitrat (ATBC)

Der Weichmacher Acetyltributylcitrat (ATBC) wird in der Herstellung von Filmüberzügen aus organischer Lösung verwendet (Guitérrez-Rocca und McGinity 1994). ATBC ist aufgrund der längeren Substituenten und der zusätzlichen Veresterung der Hydroxylgruppe lipophiler als der zuvor vorgestellte Ethylester. Eine Erniedrigung der T_g des verwendeten Polymers ist auch für diesen Weichmacher beschrieben worden (Wang et al. 1997). Die Beibehaltung des Citratgrundgerüsts und der Einfluss auf die T_g lassen ein mit TEC vergleichbares Verhalten bei der Verarbeitung im Extruder erwarten. Der Dampfdruck p_s ist mit 1,13 mPa sehr gering, der Siedepunkt der Flüssigkeit ist mit 172 °C hoch genug für die Verarbeitung

im Extruder. ATBC ist als Kosmetikinhaltsstoff (INCI 2006) zugelassen sowie in der USP für die Verwendung in der Arzneimittelherstellung monographiert.

3.4. Dibutylsebacat (DBS)

In der Vergangenheit wurden vor allem verschiedene Phthalate als lipophile Weichmacher für Polymethacrylate eingesetzt (Follonier et al. 1995), jedoch ist diese Weichmacherklasse aufgrund des Verdachts auf östrogene Wirkung (Wolf et al. 1999, Watanabe et al. 2002) weitgehend obsolet. Aus diesem Grund kommt als weiterer lipophiler Weichmacher Dibutylsebacat (DBS) zur Anwendung (Chang und Hsiao 1989). Die gestreckte Molekülgeometrie ist eine Abweichung vom Citratgrundgerüst der beiden anderen Weichmacher. Dies soll bei einer mit ATBC vergleichbaren Lipophilie eine weitere Differenzierung der Systemeigenschaften im Rahmen der vorliegenden Arbeit ermöglichen. DBS ist in der USP monographiert, der mit 344 °C sehr hohe Siedepunkt und der geringe Dampfdruck ermöglicht die Verarbeitung im Extruder.

3.5. Ibuprofen (IBU)

Der analgetische Wirkstoff Ibuprofen (IBU) wird in Einzeldosierungen von 200 bis 800 mg verabreicht. Die Verarbeitung ist durch eine LD50 mit 636 mg/kg (Ratte) auch in größeren Mengen gesundheitlich unbedenklich. Aus diesem Grund sind keine besonderen Sicherheitsvorkehrungen zur Verarbeitung notwendig. Die Löslichkeit von IBU bei physiologischem pH Wert des Dünndarms von 6,8 ist mit 3 mg/ml (Martin 2003) ausreichend, um im kumulativen in vitro Freisetzungsvorversuch Sink-Bedingungen zu gewährleisten. Des Weiteren ist seine Bestimmung in wässriger Lösung mittels UV-Spektrophotometrie bei 264 nm möglich. Einzelne Autoren haben bei der Einarbeitung in das zur Anwendung kommende Polymer Eudragit RS eine Absenkung der Glasübergangstemperatur (Wu und McGinity 1999, Kidokoro et al. 2001) beobachtet. IBU wird aufgrund der pH-Wert abhängigen schlechten Löslichkeit und der guten Resorbierbarkeit als Substanz nach BCS Klasse II (FDA 2000) eingeordnet.

3.6. Theophyllin (THEO)

Die mittlere Erhaltungsdosis des Antiasthmatikums Theophyllin (THEO) liegt bei 200 bis 800 mg, die LD50 liegt bei 244 mg/kg (Ratte). Die Löslichkeit von THEO ist bei physiologischen pH Werten mit ca. 10 mg/ml hoch genug, um in kumulativen in vitro Freisetzungsversuch Sink-Bedingungen zu gewährleisten. Der quantitative Nachweis ist mittels UV-Spektrophotometrie möglich (Christian 2005, Grützmann 2005). THEO wird aufgrund der Einordnung als schlecht lösliche, aber gut resorbierbare Substanz nach BCS Klasse II (FDA 2000) sehr häufig für Untersuchungen von Arzneiformen mit kontrollierter Freisetzung verwendet (Chang und Hsiao 1989, Rey et al. 2000, Young et al. 2005). Eine physikalische Wechselwirkung des Polymers mit Theophyllin wurde in der Vergangenheit nicht beschrieben (Rey et al. 2000, Kidokoro 2001, Christian 2005).

4. Voruntersuchung zur physikalischen Stabilität von Formulierungen

Um im Rahmen einer Arzneiformenentwicklung den Verbrauch an teuren oder potentiell toxischen Substanzen zu minimieren, ist es notwendig, die Anzahl an durchgeführten Formulierungsexperimenten so gering wie möglich zu halten. Ein Verfahren, dies durch thermodynamische Berechnungen zu erreichen, wird im Folgenden für die Entwicklung von Schmelzextrudaten vorgestellt.

Zu Beginn werden die thermodynamischen Grundlagen zur Berechnung der Löslichkeit dargestellt. Die thermodynamischen Beziehungen der Systemkomponenten werden nach der Berechnung der Löslichkeitsparameter zur Berechnung der Molekülaffinitäten herangezogen. Dabei gibt die Berechnung der Mischungsenergie Aufschluss über die zu erwartende Stabilität von Mischungen aus Weichmachern oder Wirkstoffen mit dem Polymer. Anhand der Berechnungen erfolgt anschließend die Auswahl des Weichmachers und des Wirkstoffs, die mit dem Polymer die größte Aussicht auf eine erfolgreiche Formulierung der Matrixarzneiform nach Kapitel 2.2 erwarten lassen. Alle theoretischen Berechnungen werden im Anschluss mit Kleinmengen experimentell überprüft.

Alle theoretischen Betrachtungen werden bei 298 K (= Lagertemperatur 25 °C) durchgeführt.

4.1. Theoretische Grundlagen der Mischbarkeitsberechnung

Die Bezeichnung Mischung kann bei genauer Betrachtung unterschiedlich verwendet werden. Die pharmazeutische Bezeichnung homogene Mischung findet Anwendung bei molekular- und partikulardispersen Systemen. Im folgenden Abschnitt werden Mischungen jedoch aus chemischer Sicht betrachtet. Das bedeutet, dass der Begriff Mischung nur für molekular homogen durchmischte Systeme verwendet wird, die pharmazeutische Entsprechung ist die Definition der Lösung.

Die einfachste Möglichkeit in der Chemie, das Lösungsverhalten einer Substanz qualitativ zu beschreiben, ist nach dem Prinzip „Gleiches löst Gleiches“, diese mit einem chemisch möglichst ähnlichem Lösungsmittel zu vergleichen.

Eine quantitative Beschreibung der Löslichkeit wird durch die Berechnung der Mischungsenergie (Gleichung 4-1) möglich, die durch den Lösungsvorgang frei wird.

$$\Delta G_M = \Delta H_M - T \cdot \Delta S_M \quad \text{Gleichung 4-1}$$

ΔG_M = Mischungsenergie [J]

ΔH_M = Mischungsenthalpie [J]

T = absolute Temperatur [K]

ΔS_M = Mischungsentropie [J/K]

Ein negativer Wert für ΔG_M gibt dabei an, dass der Lösungsprozess spontan ablaufen wird. Da durch einen Misch- oder Auflösungsprozess die Entropie in den meisten Fällen zunimmt, ist der Ausdruck $T\Delta S_M$ in der Regel positiv. Das bedeutet, dass das Vorzeichen von ΔG_M in Gleichung 4-1 von ΔH_M abhängig ist.

Die Mischungsenthalpie ΔH ist in der Regel positiv und erschwert damit das Mischen. Ausnahmen bilden dabei Lösungen, die begünstigt sind wie beispielsweise durch Polaritäten der Substanzen oder durch Säure-Base Effekte. Hildebrand und Scott (1949) haben für Lösungen die folgende Beziehung festgestellt.

$$\Delta H_M = V_M \left[\left(\frac{\Delta E_1}{V_1} \right)^2 - \left(\frac{\Delta E_2}{V_2} \right)^2 \right] \cdot v_1 \cdot v_2 \quad \text{Gleichung 4-2}$$

V_M = Gesamtvolumen der Mischung [cm³]

ΔE_i = Verdampfungsenergie um ein druckfreies Gas der Substanz i zu erzeugen
[J/mol]

V_i = molares Volumen der Substanz i [cm³/mol]

v_i = Volumenanteil der Substanz i in der Mischung

Der Ausdruck $\Delta E_i/V_i$ ist dabei die Verdampfungsenergie pro Volumeneinheit der Substanz i und wird auch als kohäsive Energiedichte bezeichnet. Per Konvention

ist Substanz 1 in Gleichung 4-2 das Lösungsmittel und Substanz 2 das Polymer. In Bezug auf die Eingangsaussage, Gleiches in Gleichem zu lösen, haben bei molekular dispersen Mischungen die beiden Ausdrücke für die kohäsive Energiedichte in Gleichung 4-2 ungefähr gleich hohe Werte. Obwohl man mit Gleichung 4-2 nur positive Werte für ΔH_M annimmt, ist diese dennoch anwendbar, da die meisten Mischungen positive Mischungsenthalpien aufweisen.

Die Wurzel der kohäsiven Energiedichte ist bekannt als Löslichkeitsparameter (Gleichung 4-3) nach Hildebrand (Hildebrand 1916, Hansen 2000).

$$\delta = \left(\frac{\Delta E}{V} \right)^{\frac{1}{2}} ; [J/cm^3]^{0,5} \quad \text{Gleichung 4-3}$$

Die Mischungsenthalpie ΔH_M ist, wie die Gleichung 4-2 und 4-3 zeigen, also abhängig von $(\delta_1 - \delta_2)^2$. Häufig kann dabei beobachtet werden, dass sich Polymere in Lösungsmitteln mit einem Löslichkeitsparameter im Bereich von $\delta = \pm 2 (J/cm^3)^{0,5}$ in Bezug auf δ des Polymers auflösen. Dabei gilt die Einschränkung der Gültigkeit auf Mischungen mit positiver Mischungsenthalpie.

Betrachtet man zur Löslichkeitsvorhersage lediglich den Unterschied zwischen den Löslichkeitsparametern, so steigt die Vorhersagegenauigkeit an, wenn alle zwischenmolekularen Kräfte einzeln berücksichtigt werden (Burke 1984). Hansen (2000) teilt die kohäsive Energiedichte in die Einzelkomponenten des Löslichkeitsparameters δ und stellt dafür folgende Beziehung auf.

$$\delta^2 = \delta_d^2 + \delta_p^2 + \delta_h^2 ; [J/cm^3]^{0,5} \quad \text{Gleichung 4-4}$$

δ = Löslichkeitsparameter nach Hildebrand

δ_d = Partiallöslichkeitsparameter, der aus den van der Waals-Kräften resultiert

δ_p = Partiallöslichkeitsparameter, der aus den Dipolkräften resultiert

δ_h = Partiallöslichkeitsparameter, der aus den H-Brückenbindungen resultiert

Betrachtet man jedoch den Fall einer idealen Lösung, nimmt die Mischungsenthalpie per Definition den Wert Null an. Aufgrund der Tatsache, dass die Entropie

durch das Mischen steigt, muss dadurch ΔG_M immer einen negativen Wert annehmen, wodurch unabhängig von den Volumenverhältnissen stets eine spontane Mischung eintreten wird. Die Berechnung nach Gleichung 4-2 wäre in diesem Fall hinfällig.

Über statistische Betrachtungen der Ordnungsmöglichkeiten von $N_1 + N_2$ Molekülen in den Volumenanteilen v_i (Sperling 2001) kann man zur Berechnung der Mischungsentropie eines ohne Volumenänderung gelösten Polymers Gleichung 4-5 anwenden.

$$\Delta S_M = -k(N_1 \cdot \ln v_1 + N_2 \cdot \ln v_2) \quad \text{Gleichung 4-5}$$

$k = \text{Boltzmannkonstante: } 1,38 \cdot 10^{23} \text{ J/K}$

$N_i = \text{Anzahl der Moleküle von Substanz } i \text{ [mol]}$

Die Theorie nach Flory-Huggins (Flory 1942, 1953, Huggins 1942a; 1942b, 1942c) führt zur Beschreibung der Mischungsenthalpie verdünnter Lösungen die einheitenfreie Größe χ_1 ein, die auch Flory-Huggins Interaktionsparameter genannt wird (Gleichung 4-6).

$$\chi_1 = \frac{\Delta H_M}{k \cdot T \cdot N_1 \cdot v_2} \quad \text{Gleichung 4-6}$$

Setzt man Gleichung 4-6 und die statistische Betrachtung der entropischen Vorgänge nach Gleichung 4-5 in Gleichung 4-1 ein, so erhält man die Mischungsenthalpie im Sinne einer statistisch thermodynamischen Betrachtung.

$$\Delta G_M = k \cdot T(N_1 \cdot \ln v_1 + N_2 \cdot \ln v_2 + \chi_1 \cdot N_1 \cdot v_2) \quad \text{Gleichung 4-7}$$

Die beiden ersten Summanden der Klammer in Gleichung 4-7 beschreiben dabei den entropischen, der letzte Summand beschreibt den enthalpischen Anteil der Energieänderung. Dabei wird weiterhin von einem Lösungsvorgang ohne Volumenänderung ausgegangen. Nimmt die Mischungsenthalpie positive Werte an, kann davon ausgegangen werden, dass Phasentrennung eintritt, während negative Werte von ΔG_M zur Bildung von Lösungen führen. Mit der Berechnung der Anzahl der

Moleküle mittels Avogadrokonstante N_A , molarem Volumen V_i und den Volumenanteil v_i ergibt sich Gleichung 4-8. Damit kann die Berechnung der Mischungsenthalpie ΔG_M in der Praxis anhand der Volumina der Substanzen durchgeführt werden.

$$\Delta G_m = k \cdot T \cdot \left(\frac{N_A \cdot v_1}{V_1} \cdot \ln v_1 + \frac{N_A \cdot v_2}{V_2} \cdot \ln v_2 + \chi_1 \cdot \frac{N_A \cdot v_1}{V_1} \cdot v_2 \right) \quad \text{Gleichung 4-8}$$

$N_A = \text{Avogadrokonstante: } 6,02 \cdot 10^{23} \text{ mol}^{-1}$

Der in der Gleichung enthaltene Flory-Huggins Interaktionsparameter kann durch die Umformung von Gleichung 4-6 und die Zusammenhänge der Mischungsenthalpie aus Gleichung 4-2 aus den Löslichkeitsparametern von Lösungsmittel und Polymer berechnet werden (Bristow und Watson 1958, Flory 1953, Elias 1997) (Gleichung 4-9).

$$\chi_1 = \frac{V_1}{R \cdot T} \cdot (\delta_1 - \delta_2)^2 \quad \text{Gleichung 4-9}$$

Für die exakte Berechnung der Mischungsenthalpie gelten diese, sowie die zuvor ausgeführten Beziehungen streng genommen nur für verdünnte Lösungen von Polymeren, bei denen durch den Mischungsvorgang das freie Volumen nicht verändert wird. Hierfür sollte auch die Berechnung des Interaktionsparameters χ_1 unter Einbeziehung der Temperaturabhängigkeit und der Konzentrationsabhängigkeit durchgeführt werden.

Bei anderen Konzentrationsverhältnissen besitzen die Gleichungen 4-5 bis 4-9 für die halbquantitative Betrachtung von Phasenseparationsvorgängen in dieser Form jedoch weiterhin Gültigkeit. Sie werden in der Literatur für diese Abschätzung auch beschrieben (Elias 1997).

4.2. Berechnung der Löslichkeitsparameter

Bei Kenntnis der Molekülstruktur ist eine Berechnung der Löslichkeitsparameter ohne experimentelle Laborarbeiten mit zwei unterschiedlichen Verfahren möglich:

- a) In der Literatur sind häufig Berechnungen der Löslichkeitsparameter mit Hilfe von Gruppennummern (Grulke 1999) zu finden. Das auf der Summation der Löslichkeitseigenschaften einzelner Molekülteile basierende System ist jedoch nicht in der Lage, die Interaktion von Strukturen innerhalb des selben Moleküls zu berechnen. Die Zusammenlagerung von Polymerstrukturen oder andere geometrische Struktureffekte auf die intermolekulare Kohäsion bleibt damit unberücksichtigt.
- b) Bei der Berechnung der Löslichkeitsparameter mittels molekularer Bewegungssimulation (MD) im Computer werden die Auswirkungen der Raumordnung und die daraus resultierenden Interaktionen bei der Berechnung mit berücksichtigt. Daher erfolgt die Berechnung der Löslichkeitsparameter im Rahmen dieser Arbeit mittels MD Simulation, die Vorgehensweise ist in Kapitel 7.2.3 beschrieben.

Moderne Kraftfelder, die in der MD Anwendung finden, berechnen die polaren Wechselwirkungen zwischen den Molekülen, differenzieren diese jedoch bei der Summation der Gesamtenergien nicht nach deren Ursache (Sun 1998, Bunte und Sun 2000). Das bedeutet, dass durch die Simulation nur drei anstatt vier verschiedene Löslichkeitsparameter berechnet werden: der Löslichkeitsparameter nach Hildebrand (1916) δ , der die gesamte kohäsive Energie repräsentiert; der Löslichkeitsparameter δ_e , der die Summe der Energien aus Dipolkräften und Wasserstoffbrückenbindungen beinhaltet; und der Löslichkeitsparameter δ_d , der die Energie aus den dispersiven van der Waals-Kräften (vdW) beinhaltet. Der Zusammenhang mit den Löslichkeitsparametern nach Hansen aus Gleichung 4-4 ist in Gleichung 4-10 und 4-11 dargestellt.

$$\delta_e^2 = \delta_p^2 + \delta_h^2 \quad \text{Gleichung 4-10}$$

damit wird

$$\delta^2 = \delta_e^2 + \delta_d^2 \quad \text{Gleichung 4-11}$$

Die Ergebnisse der MD Simulation für alle Moleküle sind in Tabelle 4-1 angegeben. Als Testgröße für eine erfolgreiche Simulation der jeweiligen Fest- bzw. Flüssigphase der einzelnen Substanzen dient deren Dichte bei 25 °C. Diese wird im Rahmen der MD zur Bestimmung der Löslichkeitsparameter mitbestimmt. Zur Überprüfung des Systems sind daher in Tabelle 4-1 die im Rahmen der MD berechnete Dichte und die wahre Dichte der Substanzen angegeben. Die nur geringen Abweichungen zeigen, dass die gewählten Parameter für die Berechnung der Substanzeigenschaften verwendet werden können. Die für die weiteren Berechnungen verwendeten molaren Volumina V_i basieren auf den Dichten aus der MD Berechnung und den Molmassen der Substanzen aus Tabelle 3-1.

Tabelle 4-1: Dichten und Löslichkeitsparameter der Substanzen

	Dichte ρ [g/cm ³]		molares Volumen	Löslichkeitsparameter [(J/cm ³) ^{0,5}]		
	Real ¹	Simulation	V_i [cm ³ /mol]	δ / Hilde- brand	δ_e / electro	δ_d / vdw
TEC	1,137	1,114	248,56	20,70	8,62	18,81
ATBC	1,046	1,039	387,53	17,96	4,57	17,37
DBS	0,900	0,910	345,42	17,63	3,29	17,32
IBU amorph.	n.a.	0,977	211,25	20,95	11,89	17,25
IBU kristall.	1,029	1,092	188,91	31,64	26,53	17,23
THEO amorph.	n.a.	1,350	133,46	29,48	16,99	24,10
THEO kristall.	1,465	1,493	120,67	51,43	45,85	23,29
ERS	1,19²	1,028	6250,06	17,34	11,32	13,13

¹Quelle: CAS, Stand 20.07.2006

²Quelle: Christian 2005

Die Löslichkeitsparameter des Polymers Eudragit RS von $\delta = 17,34$ (J/cm³)^{0,5}, $\delta_e = 11,32$ (J/cm³)^{0,5} und $\delta_d = 13,13$ (J/cm³)^{0,5} zeigen, dass das Polymer ein ausgeglichenes Verhältnis von lipophilen und hydrophilen Strukturen in der Kette aufweist. Ein Gemisch aus Aceton und iso-Propanol wird von der Herstellerfirma als geeignetes organisches Lösungsmittel empfohlen, die Löslichkeitsparameter der beiden Substanzen sind denen des Polymers ähnlich. Zur Einordnung der berechneten

Werte sind in Tabelle 4-2 die der Literatur (Grulke 1999) entnommenen, sowie die mittels Gleichung 4-10 in δ_e umgerechneten Literaturlöslichkeitsparameter weiterer Lösungsmittel und Polymere angegeben.

Die Gesamtlöslichkeitsparameter der Weichmacher sind vergleichbar mit dem des Polymers. Bei Betrachtung der Partiallöslichkeitsparameter ist jedoch ablesbar, dass die elektrophilen Wechselwirkungen innerhalb der Weichmacherstrukturen geringer sind als die innerhalb der Polymerstruktur, sie nehmen in der Reihe TEC – ATBC – DBS ab. Die dispersiven Anteile der Wechselwirkungen sind untereinander vergleichbar und höher als die des Polymers. Qualitativ ist damit erkennbar, dass in dieser Gruppe DBS am lipophilsten und TEC am hydrophilsten ist.

Die Wirkstoffe weisen einen höheren Gesamtlöslichkeitsparameter als das Polymer auf, wobei der von Ibuprofen im amorphen Zustand vergleichbar ist mit demjenigen von TEC. Im kristallinen Zustand sind die kohäsiven Kräfte bei beiden Wirkstoffen erwartungsgemäß höher. Die Löslichkeitsparameter nach Hansen verdeutlichen,

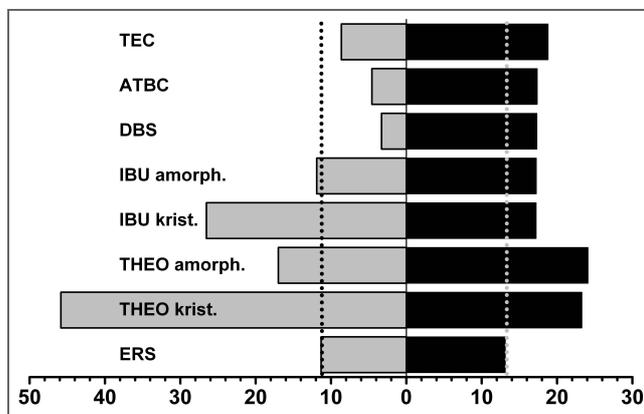


Abbildung 4.2.1: Vergleich der Löslichkeitsparameter nach Hansen: δ_e grau; δ_d schwarz; gepunktete Linien: Parameter des Polymers

Löslichkeitsparameter sind bei Ibuprofen vergleichbar mit denen der Weichmacher, während Theophyllin hierfür höhere Werte aufweist. Ein graphische Gegenüberstellung der berechneten Löslichkeitsparameter nach Hansen gibt Abbildung 4.2.1 wieder.

chen, dass dieser Anstieg von einer Zunahme der elektrophilen Wechselwirkungen im Kristall verursacht wird. Die Werte steigen in der Reihenfolge IBU amorph < THEO amorph < IBU kristallin < THEO kristallin stark an. Dabei ist der Löslichkeitsparameter δ_e von amorphem Ibuprofen fast identisch mit dem des Polymers. Die Werte der dispersiven

Tabelle 4-2: Löslichkeitsparameter von Vergleichssubstanzen

Substanz	Löslichkeitsparameter [(J/cm ³) ^{0,5}]		
	δ / Hildebrand ¹	δ_e / electro ²	δ_d / vdw ¹
Aceton	20,1	12,5	15,5
Diethylether	15,8	5,9	14,5
Dimethylsulfoxid	26,6	24,6	18,4
Ethanol	26,6	21,3	15,8
Iso-Propanol	23,5	17,5	15,8
Ameisensäure	25	20,4	14,3
Stearinsäure	17,6	6,4	16,4
n-Hexan	14,9	0	14,9
Wasser	47,9	45,3	15,5
Naturkautschuk	16,4 - 17,1	1,6	16,57
Polyethylen	15,8 - 18,4	n.a.	n.a.
Polyetylenoxid	17,8 - 22,1	9,9	17,3
Polyacrylsäure Ethylester	18,8 - 20,4	n.a.	n.a.
Polyacrylsäure Methylester	20,1 - 21,3	n.a.	n.a.
Polymethacrylsäure Methylester	22,7	12,9	18,6

¹ Werte für 25 °C: Grulke 1999

² berechnet nach Gl. 4-10

4.3. Berechnung der Molekülaffinitäten

Die anhand der Löslichkeitsparameter nach Hansen in Abbildung 4.2.1 qualitativ erkennbaren Ähnlichkeiten der Substanzen lassen sich mit Hilfe des Flory-Huggins Interaktionsparameters energetisch quantifizieren. Nach Gleichung 4-9 nimmt χ_1 bei identischen δ Werten von Lösungsmittel und gelöster Substanz den Wert Null an, die Mischungsenthalpie ist damit bei kleinen χ_1 Werten am geringsten. Berechnet man χ_1 für die Interaktion des Polymers mit den Weichmacher- und Wirkstoffstrukturen, dann kann man die Molekülstrukturen hinsichtlich der Ergebnisse in

Tabelle 4-3: Flory-Huggins Parameter χ_1

Mischungs- partner	Interaktionsparameter χ_1
TEC	1,132
ATBC	0,060
DBS	0,012
IBU amorph	1,111
IBU kristall	15,582
THEO amorph	7,939
THEO kristall	56,584

zwei Gruppen aufteilen: die erste mit $0 < \chi_1 < 1,14$, die zweite mit $\chi_1 > 7,9$.

Die Interaktionsparameter aller Weichmacher und von amorphem Ibuprofen nehmen Werte an, die kleiner sind als 1,14, während die von kristallinem Ibuprofen und Theophyllin mehr als 7-fach höher sind (siehe Tabelle 4-3). Eine molekular-disperse Mischung des Polymers mit kristallinem Ibuprofen oder kristalli-

nem bzw. amorphem Theophyllin ist hinsichtlich der Enthalpie damit energetisch erheblich ungünstiger als eine Mischung mit den Weichmachern oder mit amorphem Ibuprofen.

4.4. Berechnung der physikalischen Stabilität von theoretischen Mischungen gegenüber Phasentrennung

Um die Stabilität der molekulardispersen Mischungen des Polymers mit den Einzelsubstanzen beurteilen zu können, wird die Änderung der gesamten Mischungsenthalpie ΔG_M nach Gleichung 4-8 berechnet. Weichmacher und Wirkstoffe gehen dabei jeweils als Lösungsmittel in die Berechnung ein. Abbildung 4.4.1 veranschaulicht den Verlauf der Energiewerte der theoretischen Mischungen in Abhängigkeit des Volumenanteils des jeweiligen „Lösungsmittels“ in einem Bereich von $0,005 < v_1 < 0,995$.

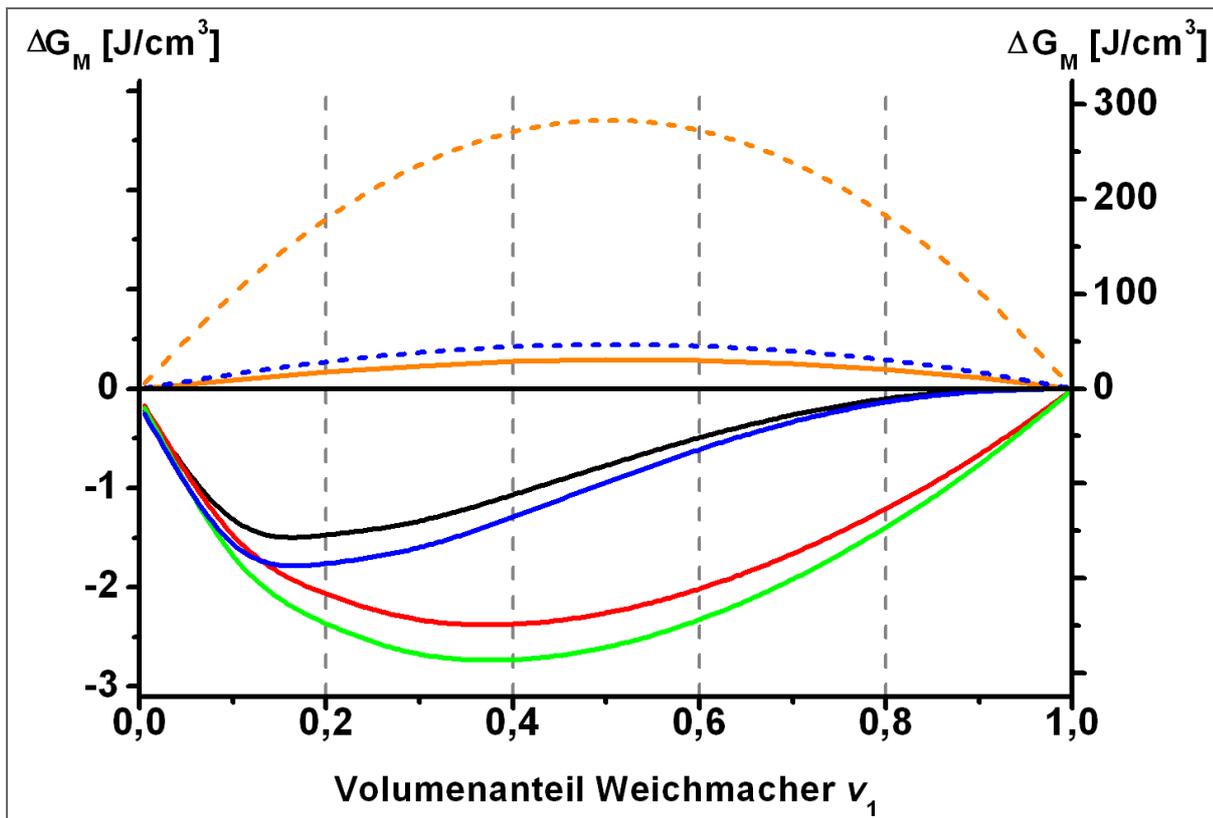


Abbildung 4.4.1: Abhängigkeit von ΔG_M der Polymer-Substanz-Mischungen vom Volumenanteil v_1 der beteiligten Substanzen
Theophyllin (orange), Ibuprofen (blau), TEC (schwarz), ATBC (rot), DBS (grün),
amorph: durchgezogene Linie; kristallin: gestrichelte Linie

Die Mischungsenergie der kristallinen Wirkstoffe und des amorphen Theophyllins ist über den gesamten Bereich stark positiv. Durch das einheitliche Vorzeichen ist es möglich, die Gültigkeit der Berechnung von der Betrachtung einer Lösung des Polymers in viel Lösungsmittel auf den Fall der Einarbeitung von wenig Substanz in das Polymer zu übertragen. Aus den berechneten Werten können zwei Schlüsse gezogen werden. Zum einen ist im Fall von erzwungenen Mischungen dieser Substanzen mit dem Polymer bei Lagerung eine Phasentrennung zu erwarten, das heißt die Mischungen wären nicht stabil. Im anderen Fall kann bei der Herstellung von festen Dispersionen davon ausgegangen werden, dass die Phasen auch bei Lagerung getrennt bleiben und auch eventuell gelöste Anteile wieder rekristallisieren. Bei der Einarbeitung der kristallinen Wirkstoffe oder auch von amorphem Theophyllin ist daher kein Einfluss auf die Polymereigenschaften zu erwarten.

Im Gegensatz dazu ist die Mischungsenergie der Weichmacher und des amorphen Ibuprofens über den gesamten Bereich negativ. Auch für diese Substanzen ist es möglich durch das einheitliche Vorzeichen der Werte die Gültigkeit der Berechnung auf den Fall der Einarbeitung von wenig Substanz in das Polymer zu übertragen. Durch die negativen Werte für die Mischungsenergie ist die Bildung von Lösungen bzw. von molekular dispersen Mischungen energetisch begünstigt. Auch wenn die geringen Energiemengen keine selbstständigen Lösungsvorgänge erwarten lassen,

Tabelle 4-4: Änderung der freien Mischungsenergie bei 10 %(v/v) Weichmacher und 90 %(v/v) Polymer

	ΔG_M [J/cm ³]
TEC	-1,32
ATBC	-1,48
DBS	-1,68
IBU amorph	-1,57
IBU kristall	15,34
THEO amorph	8,96
THEO kristall	99,85

so kann dennoch davon ausgegangen werden, dass erzeugte Mischungen der Substanzen mit dem Polymer bezüglich einer Phasentrennung lagerstabil sind. Bei der Einarbeitung der Weichmacher ist dieses Verhalten erwünscht, um eine dauerhaft weichmachende Wirkung auf das Polymer zu erreichen. Die Möglichkeit der Bildung einer stabilen Lösung aus amorphem Ibuprofen und dem Polymer lässt jedoch vermuten, dass nur die Einarbeitung einer geringen Menge amorphen Ibuprofens zur Herstellung einer Retardmatrix verwendet werden kann. Aufgrund der gleichen Größenordnung der freien Mischungsenergie ΔG_M kann für amorphes Ibuprofen dabei eine ähnliche Löslichkeit im Polymer wie für die Weichmacher vermutet werden.

In Tabelle 4-4 sind die Zahlenwerte für ΔG_M exemplarisch bei einem Volumenanteil von 90 % Polymer und 10 % Weichmacher bzw. Wirkstoff angegeben.

4.5. Zusammenfassung der Ergebnisse für Weichmacher und Wirkstoffe

Die im Rahmen der thermodynamischen Berechnungen gefundenen Unterschiede zwischen den Weichmachern sind gering. Die Berechnung der Mischungsenergie lässt den Schluss zu, dass sich alle drei Weichmacher in das Polymer einarbeiten

lassen. Alle Mischungen sind durch die frei werdende Energie thermodynamisch stabilisiert, durch die geringen Unterschiede der Werte ist eine weitere Differentierung und Interpretation dieser Daten jedoch nicht möglich. Die detaillierte Unterscheidung der Affinität der Einzelsubstanzen zum Polymer Eudragit® RS ist nur mit den Löslichkeitsparametern nach Hansen (siehe Kapitel 4.2) möglich. Der Weichmacher mit der größten Ähnlichkeit im Vergleich zum Polymer ist dabei gemäß Abbildung 4.2.1 der leicht hydrophile Triethylcitratester TEC. Die größte Abweichung von den Polymereigenschaften weist Dibutylsebacat mit seinen sehr geringen elektrophilen Wechselwirkungen auf. Acetyltributylcitrat liegt hinsichtlich der Ähnlichkeit mit dem Polymer zwischen den beiden anderen Substanzen. Stehen alle drei Weichmacher zur Verfügung, so ist daher TEC der Weichmacher der Wahl, obwohl bei diesem in der Berechnung der freien Mischungsenergie ΔG_M der geringste Energiegewinn erkennbar ist (Tabelle 4-4).

Die Berechnung der Mischungsenergie von Ibuprofen mit dem Polymer lässt den Schluss zu, dass IBU als Modellarzneistoff für die Untersuchung einer hoch dosierten Matrixarzneiform auf Eudragit RS Basis ungeeignet sein könnte. Bei der Schmelzextrusion wird das Polymer bei 140 °C verarbeitet, bei dieser Temperatur liegt Ibuprofen geschmolzen, das bedeutet in amorphem Zustand vor (vgl. Schmelztemperaturen Tab. 3-1). Das amorphe Ibuprofen kann sich dadurch im Polymer lösen (vgl. Abbildung 4.4.1), und die entstehende feste Lösung wird durch die frei werdende Energie voraussichtlich stabilisiert. Eine Beeinflussung der retardierenden Polymereigenschaften ist bei steigenden Ibuprofenanteilen daher nicht zu vermeiden.

Durch die Ergebnisse der zuvor dargestellten Untersuchungen ist zudem zu erwarten, dass sich große Anteile an Theophyllin in eine Matrix aus Eudragit RS einarbeiten lassen, ohne deren Eigenschaften durch Lösungsprozesse zu beeinflussen. Es konnte auch kein Eutektikum zwischen dem Polymer und Theophyllin festgestellt werden. Bei der Verarbeitungstemperatur von 140 °C liegt Theophyllin im kristallinen Zustand vor (vgl. Schmelztemperaturen Tab. 3-1). Im Gegensatz zu amorphem Ibuprofen würde die positive Mischungsenergie selbst bei der Dispergierung von

amorphem Theophyllin nur die Bildung von zwei getrennten Phasen ermöglichen. Die thermodynamischen Bedingungen für die Bildung einer festen Lösung aus THEO und ERS sind so schlecht, dass nur durch Erreichen der Extremfälle, dass v_1 gegen 0 oder gegen 1 strebt (vgl. Abbildung 4.4.1), ein Lösungsvorgang denkbar ist. Eine Einarbeitung von Theophyllin durch Schmelzextrusion führt aus den angeführten Gründen sehr wahrscheinlich zu keinen Interaktionen mit Eudragit RS. Es wird die Entstehung einer thermodynamisch stabilisierten festen Dispersion von Wirkstoffkristallen in der Polymermatrix prognostiziert.

4.6. Experimentelle Bestimmung der Löslichkeit der Substanzen im Polymer

Zur Untersuchung des Löslichkeitsverhaltens werden physikalische Mischungen der Substanzen mit dem Polymer im Kolbenextruder aufgeschmolzen und extrudiert (siehe Kapitel 7.2.2.2). Von diesen binären Mischungen und von ternären Mischungen aus Weichmacher / Polymer / THEO aus der Doppelschneckenextrusion (siehe Kapitel 7.2.2.1) wird jeweils die Glasübergangstemperatur mittels Differenzieller-Thermo-Kalorimetrie (DSC) (siehe Kapitel 7.2.4.1) bestimmt. So kann festgestellt werden, ob eine molekulardisperse Mischung des Weichmachers mit dem Polymer vorliegt.

Die Glasübergangstemperatur T_g der Mischungen gibt den Punkt an, ab dem den Polymerketten mehr Bewegungsfreiheitsgrade zur Verfügung stehen als bei tieferen Temperaturen. Die Bestimmung der Glasübergangstemperatur erfolgt nach DIN 53 765 A20, dabei wird T_g anhand des Temperaturmittelpunkts zwischen dem Beginn der Glasumwandlung und dem Ende dieses Prozesses charakterisiert. Die Beurteilung der Löslichkeit wird dadurch möglich, dass sich ein potentieller Weichmacher im Polymer lösen muss, um auf molekularer Ebene die Interaktion der Polymerketten zu beeinflussen. Im Umkehrschluss muss daher eine Substanz mit nachgewiesenem weichmachendem Effekt auf das Polymer in diesem auch löslich sein.

4.6.1. Triethylcitrat (TEC)

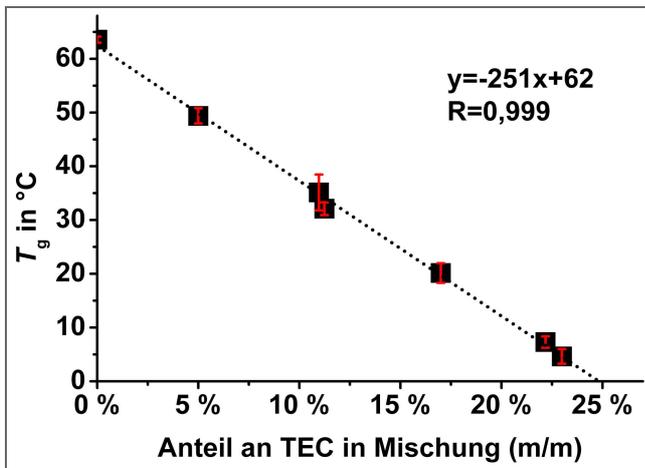


Abbildung 4.6.1: Glasübergangstemperatur T_g bei x % TEC in der Mischung;
gepunktete Linie: Linearregression

Über den gesamten untersuchten Konzentrationsbereich von 0 bis 23 % (m/m) ergibt sich eine auch in der Literatur beschriebene (Zhu et al. 2002, Grützmann und Wagner 2005) lineare Abhängigkeit der Glasübergangstemperatur vom Massenanteil an TEC in der Polymer / Weichmacher Mischung. Der in Abbildung 4.6.1 erkennbare, lineare Zusammenhang lässt den Schluss zu, dass sich

im untersuchten Bereich jede eingearbeitete TEC-Menge molekulardispers im Polymer löst, und die Moleküle durch die partielle Aufhebung der Ketteninteraktionen für die „Weichmachung“ der Mischung sorgen. Die ebenfalls zur Erstellung der Korrelation verwendeten Glasübergangstemperaturen von ternären Mischungen, die sowohl TEC als auch THEO enthalten (5, 11, 17 und 23 % in Abbildung 4.6.1), zeigen keinen negativen Einfluss auf den linearen Zusammenhang. Durch diesen Befund werden die aus der Mischungsanalyse gewonnenen Erkenntnisse (vgl. Kapitel 4.5) bestätigt. Die Glasübergangstemperatur von ca. 63,6 °C für reines Eudragit RS wird durch die Einarbeitung des Weichmachers um 2,51 K pro %-Anteil TEC in der Mischung abgesenkt.

TEC ist bis zu einem Substanzmengenanteil von ca. 23 % (m/m) in Bezug auf die Polymer / Weichmachermischung molekular dispers einarbeitbar. Ab ca. 23 % werden die Extrudate sehr klebrig, so dass eine Weiterverarbeitung der Extrudate durch dieses Verhalten verhindert wird.

4.6.2. Acetyltributylcitrat (ATBC)

Auch bei der Einarbeitung von ATBC ergibt sich über den gesamten untersuchten Konzentrationsbereich eine lineare Abhängigkeit der Glasübergangstemperatur vom Anteil an Weichmacher in der Mischung (siehe Abbildung 4.6.2). Im untersuchten Bereich löst sich jede eingearbeitete ATBC Menge molekulardispers im Polymer und wirkt in diesem als Weichmacher. Die Glasübergangstemperaturen der ternären Mischungen, von ATBC, THEO und ERS (11,5 und 25,5 % in Abbildung 4.6.2) zeigen auch hier keine Abweichung vom linearen Zusammenhang. Die Glasübergangstemperatur von Eudragit RS wird durch ATBC um 2,09 K pro %-Anteil in der Mischung abgesenkt.

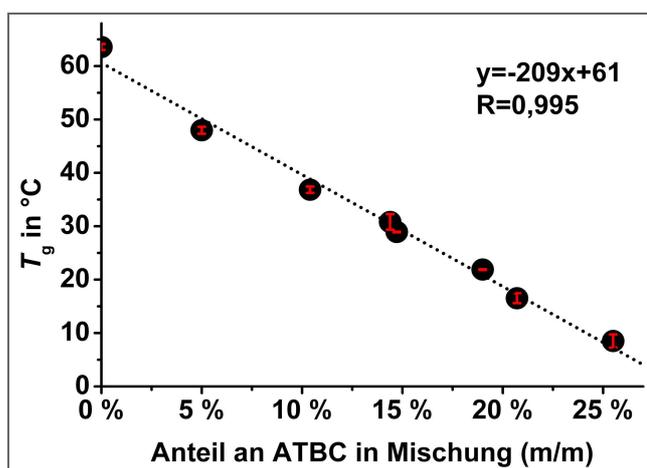


Abbildung 4.6.2: Glasübergangstemperatur T_g bei x % ATBC in der Mischung;
gepunktete Linie: Linearregression

ATBC ist dabei bis zu einem Substanzmengenanteil von ca. 21 % (m/m) in Bezug auf die Polymer / Weichmachermischung einarbeitbar. Bei einer weiteren Steigerung werden die Extrudate sehr weich, jedoch fehlt ihnen die Klebrigkeit, die bei den TEC Mischungen auftritt. Die durch die Duktilität verursachte mangelnde Formstabilität verhindert jedoch die Verwendung von Mischungen mit mehr ATBC zur Herstellung von Arzneimitteln.

4.6.3. Dibutylsebacat (DBS)

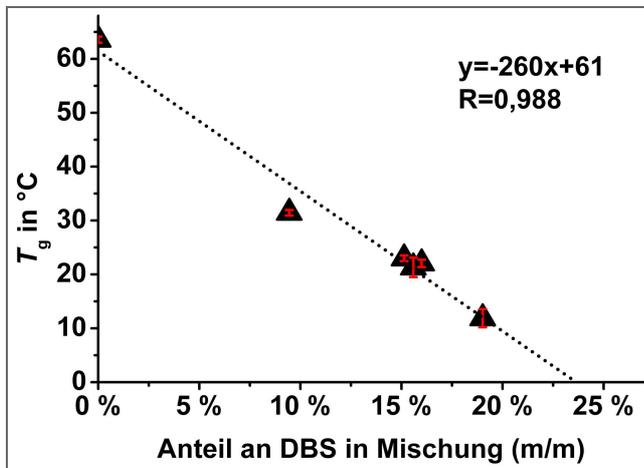


Abbildung 4.6.3: Glasübergangstemperatur T_g bei x % DBS in der Mischung;
gepunktete Linie: Linearregression

und THEO enthält (siehe Abbildung 4.6.3), führt zu keiner Abweichung von der gefundenen Korrelation.

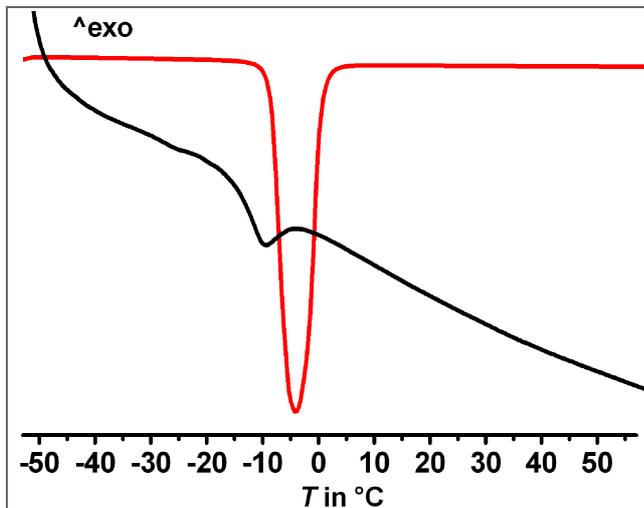


Abbildung 4.6.4: DBS (rein): *rot*;
21,5 % (m/m) DBS/ERS Mischung: *schwarz*;
Heizrate: 20 K/min

Abbildung 4.6.3 zeigt, dass eine Einarbeitung von DBS bis zu einem Anteil von 19,0 % (m/m) zu einer linearen Absenkung der Glasübergangstemperatur um 2,6 K pro %-Anteil an DBS führt. In diesem Bereich wirkt DBS als gelöster Weichmacher im Polymer. Die Bestimmung der Glasübergangstemperatur einer Mischung, die 9 % (m/m) Weichmacher

Bei Erhöhung der Konzentration auf 21,5 % (m/m) ist eine Bestimmung der Glasübergangstemperatur mittels DSC nicht mehr möglich. Wie Abbildung 4.6.4 verdeutlicht, erscheint bei Erwärmung der Mischung ein zusätzlicher Peak in dem Temperaturbereich, in dem die Glasübergangstemperatur dieser Mischung nach dem Zusammenhang aus Abbildung 4.6.3 zu erwarten ist. Eine Bestimmung der

onset-Temperatur des Schmelzpunktes von reinem DBS bei den gleichen Messbedingungen zeigt, dass der zusätzliche Peak eine vergleichbare onset-Temperatur aufweist. Die in Abbildung 4.6.4 abgebildete Vergleichsmessung lässt darauf schließen, dass Anteile des Weichmachers bei diesen Konzentrationsverhältnissen in einer getrennten Phase vorliegen.

4.6.4. Ibuprofen (IBU)

Die Extrusion binärer physikalischer Mischungen von Ibuprofen führt bis zu einem Anteil von 20,0 % (m/m) zu einer linearen Absenkung der Glasübergangstemperatur um 1,85 K pro %-Anteil Ibuprofen (siehe Abbildung 4.6.5). Ein Einfluss dieses

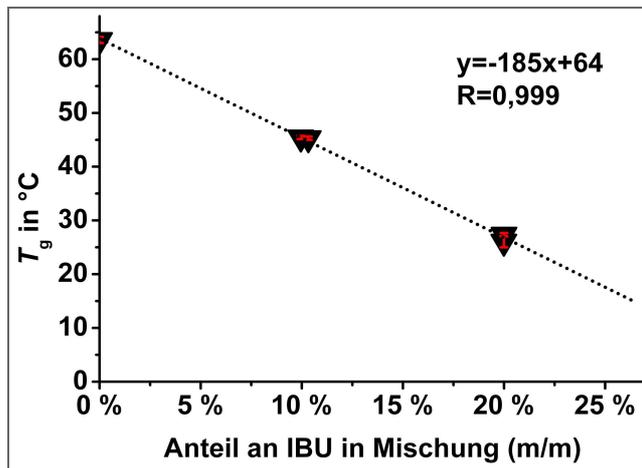


Abbildung 4.6.5: Glasübergangstemperatur T_g bei x % IBU in der Mischung; gepunktete Linie: Linearregression;

Arzneistoffs auf die Glasübergangstemperatur von Eudragit RS wurde auch von Kidokorro et al. (2001) und Wu und McGinity (1999) beschrieben. Die Einarbeitung höherer Anteile ist aufgrund der starken Erweichung und hohen Klebrigkeit der Extrudate nicht möglich.

Auf die Extrusion einer ternären Mischung mit Weichmachern oder THEO wird verzichtet, da einerseits die Duktilität für den Zusatz von Weichmachern bereits zu hoch ist, und andererseits die Kombination von IBU mit THEO in einer Arzneiform einer pharmazeutischen Sinnhaftigkeit entbehrt.

4.6.5. Theophyllin (THEO)

Bereits bei der Untersuchung der ternären Mischungen der verschiedenen Weichmacher mit Polymer und THEO war in den obigen Abschnitten erkennbar, dass der Anteil an Theophyllin in der Polymermatrix keinen Einfluss auf die Glasübergangstemperatur hat. Die Herstellung einer binären Mischung von THEO mit dem Polymer Eudragit RS ist im Kolbenextruder aufgrund der fehlenden Weichmacherwirkung nicht möglich, deshalb wird der Einfluss auf die Glasübergangstemperatur anhand von TEC enthaltenden Polymerproben untersucht.

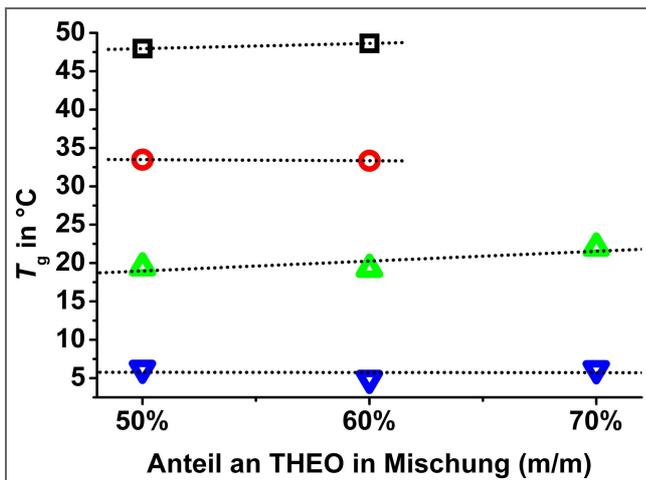


Abbildung 4.6.6:

schwarz: T_g von x % THEO und 5 % TEC;
rot: T_g von x % THEO und 11 % TEC;
grün: T_g von x % THEO und 17 % TEC;
blau: T_g von x % THEO und 23 % TEC;
 gepunktete Linie: Linearregression

Bei der Einarbeitung von 50 / 60 / 70 % (m/m) Theophyllin in Eudragit RS/TEC Mischungen mit 5 / 11 / 17 / 23 % (m/m) Weichmacheranteil in der Polymer-/Weichmachermischung mittels Doppelschneckenextruder ist kein Einfluss auf die Glasübergangstemperatur erkennbar. Theophyllin wirkt nicht als Weichmacher im Polymer oder bereits weichgemachten Polymer/TEC Mischungen. Eine Löslichkeit von Theophyllin in Eudragit RS kann durch die Untersuchung daher ausgeschlossen werden.

4.7. Zusammenfassung des Kapitels

Durch die Berechnung der Löslichkeitsparameter der einzelnen Substanzen mittels MD Simulationen und die nachfolgende thermodynamische Betrachtung von potentiellen Mischungen mit dem Polymer kann die Löslichkeit in und damit mögliche Interaktionen mit dem Matrixpolymer berechnet werden. Die berechnete Löslichkeit der Weichmacher TEC, ATBC und DBS kann im Experiment bestätigt werden. DBS als Weichmacher mit dem im Vergleich zum Polymer größten Unterschied bezüglich des elektrophilen Löslichkeitsparameters zeigt im Experiment bei einem Massenanteil von 21,5 % eine nicht vorausgesagte Phasentrennung. Da die Berechnung der Mischungsenergie auf der Betrachtung der Gesamtlöslichkeitsparameter der beteiligten Substanzen beruht, ist dies jedoch erklärbar. Verschiedene Autoren betonen den entscheidenden Anteil der elektrophilen Wechselwirkungen für die qualitative Vorhersage von Mischungswahrscheinlichkeiten, jedoch erfolgte bislang keine Erstellung von alternativen quantitativen Berechnungsgrundlagen für die Mischungsenergie.

Durch die positiven Befunde in den Berechnungen und Experimenten kommt Triethylcitrat als Weichmacher zur Herstellung der Retardmatrix zur Anwendung. Die anderen beschriebenen Weichmacher werden im Rahmen dieser Arbeit bis maximal zu den in den Vorversuchen bestimmten Grenzen zu Vergleichszwecken verwendet.

Die in der Berechnung festgestellte Möglichkeit der Lösung von amorphem Ibuprofen in Eudragit RS wird im Experiment bestätigt. Durch den Einfluss auf die Polymereigenschaften wird der Wirkstoff im Rahmen dieser Arbeit nicht weiter betrachtet. Jedoch beweist die vorgestellte Methode ein hohes Potential feste Arzneistoff / Polymerlösungen z.B. für die Löslichkeitsverbesserung von Arzneistoffen gemäß Kapitel 2.1 a) vorherzusagen.

Da sich Theophyllin, wie bereits in den thermodynamischen Betrachtungen berechnet, auch im Experiment nicht in der Polymermatrix löst und diese damit nicht beeinflussen kann, wird dieser Wirkstoff im Rahmen der vorliegenden Arbeit zur Untersuchung der Retardmatrix aus Eudragit RS herangezogen.

5. Einflussgrößen auf die Freisetzung aus der Matrix

Die Freisetzungsgeschwindigkeit von Theophyllin aus der multipartikulären Matrixarzneiform bereits durch die Wahl der geeigneten Produktionsparameter zu bestimmen, kann nur erreicht werden, wenn die Einflussgrößen auf die Freisetzung hinreichend bekannt sind. Im folgenden Kapitel werden aus diesem Grunde die qualitativen Einflüsse von Rezepturveränderungen, die Einflüsse des Freisetzungsmediums und der Pelletgeometrie auf die Freisetzung untersucht, sowie eine passende mathematische Funktion zur Beschreibung des Freisetzungsverlaufs ermittelt. Zur Absicherung der gefundenen Zusammenhänge schließt das Kapitel mit der Betrachtung der Wiederholbarkeit der Pelletherstellung mittels Doppelschneckenextruder ab.

Für die folgenden Untersuchungen werden, wie in Kapitel 7.2.2.1 beschrieben, durch Extrusion Pellets aus Theophyllin (THEO), Eudragit RS (ERS) und Triethylcitrat (TEC) hergestellt.

5.1. Untersuchung des Pelletaufbaus mittels REM

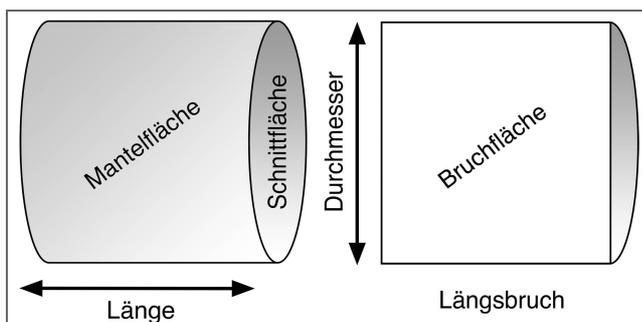


Abbildung 5.1.1: Pelletgeometrie und Bruchlage für REM

Zur Untersuchung des mikroskopischen Aufbaus werden Pellets von 2 mm Länge und 2 mm Durchmesser (siehe Abbildung 5.1.1) mittels Doppelschneckenextrusion und nachfolgender Stranggranulation hergestellt (vgl. Kapitel 7.2.2.1). Die Pellets werden einer Freisetzung in VE-Wasser unterzogen, gefriergetrocknet und aufgebrochen. Es werden Aufnahmen der Pelletoberflächen und der Bruchfläche (siehe Abbildung 5.1.1) mittels REM angefertigt (siehe Abbildung 5.1.3 und 5.1.11).

Durch die Schmelzextrusion der drei Ausgangssubstanzen werden die Theophyllinkristalle homogen in der Polymermatrix verteilt und, wie in Abbildung 5.1.3 er-

Durch die Schmelzextrusion der drei Ausgangssubstanzen werden die Theophyllinkristalle homogen in der Polymermatrix verteilt und, wie in Abbildung 5.1.3 er-

kennbar ist, nahezu porenfrei eingebettet. Um das Vorhandensein einer signifikanten, nicht erkennbaren Porosität zu untersuchen, wird mittels Gasvergleichspyknometer die Dichte der Pellets bestimmt. Für Pellets mit 60 % THEO beträgt diese gemessene Dichte ca. $1,34 \pm 0,02 \text{ g/cm}^3$, die fiktive Mischdichte aus 60 % THEO und 40 % ERS beträgt $\rho_{\text{misch}} = 1,355 \text{ g/cm}^3$ (vgl. Tabelle 3-1 und 4-1). Die Abweichung von der idealen Mischdichte liegt innerhalb der Messungenauigkeit, daher kann von einer nahezu porenfreien Matrix ausgegangen werden.

Die Form und ungefähre Größe der feinteiligen, eingearbeiteten Theophyllinkristalle ist in Abbildung 5.1.2 abgebildet und entspricht den in der Einbettung erkennbaren Partikeln. Der Extrusionsprozess führt durch die Gleitbewegung der Schmelze durch die Düsenbohrungen zu einer in Abbildung 5.1.4 erkennbaren Längsausrichtung der Kristalle in der Matrix. Die Längsausrichtung ist auch nach der vollständigen Freisetzung des Theophyllins in Abbildung 5.1.7 anhand der parallel am Rande des Zylindermantels ausgerichteten Poren, die in Form und Größe den Wirkstoffkristallen entsprechen, erkennbar. Gleichzeitig wird reine, niedrig viskose Polymer-schmelze, ähnlich wie Wasser bei der Feuchtextrusion (Rough et al. 2000), aus der pastösen Schmelze nach außen gedrückt und bildet so eine filmähnliche Mantelschicht (siehe Abbildung 5.1.1) mit im Vergleich zu den Schnittkanten des Stranges deutlich niedrigerer Porosität (siehe Abbildung 5.1.5 und 5.1.6). Die Stranggranulation führt dazu, dass an den planen Abschlagsenden die Wirkstoffkristalle nicht mit Polymer eingehüllt sind und nach der Freisetzung, wie Abbildung 5.1.6 zeigt, Poren in Größe der Wirkstoffkristalle entstehen.

Abbildungsblock REM Aufnahmen:

Alle REM Aufnahmen sind, soweit nicht anders gekennzeichnet, Aufnahmen von Pellets, die 50 % THEO eingebettet in eine Eudragit RS Matrix mit 5 % (m/m) TEC enthalten. Freisetzung in 900 ml VE Wasser, Wasseraustausch nach 12 h Freisetzung zur Einhaltung von Sink-Bedingungen, Paddlemethode 50 UpM (siehe auch Kapitel 7.2.4.4)

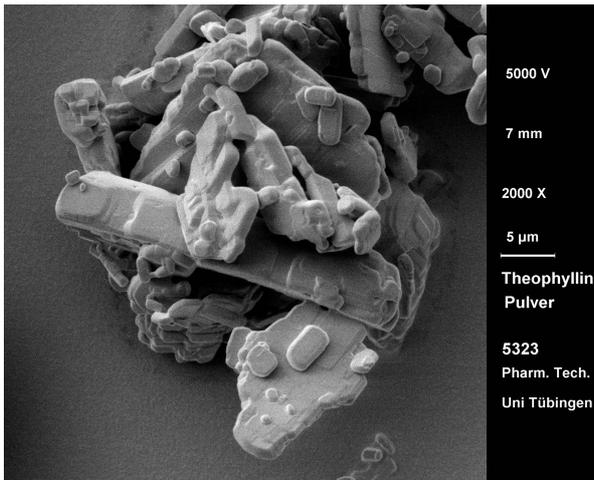


Abbildung 5.1.2: Theophyllin Pulver

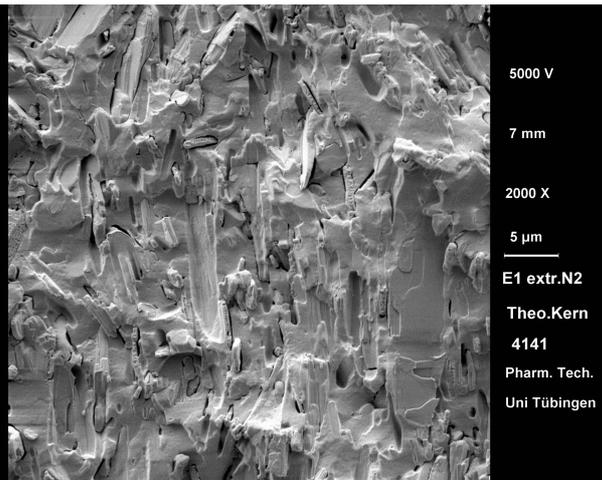


Abbildung 5.1.3: Längsbruch eines Pellets; Detailansicht Mitte des Pellets; nahezu porenfreie Matrixeinbettung von THEO

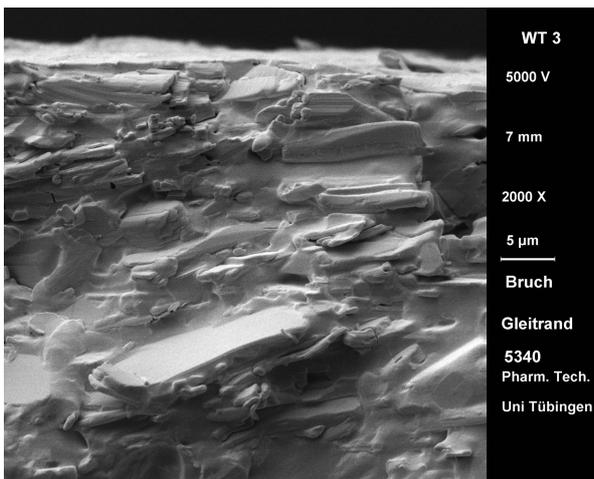


Abbildung 5.1.4: Längsbruch eines Pellets; Detailansicht: Rand des Zylindermantels; gerichtete Einbettung von THEO

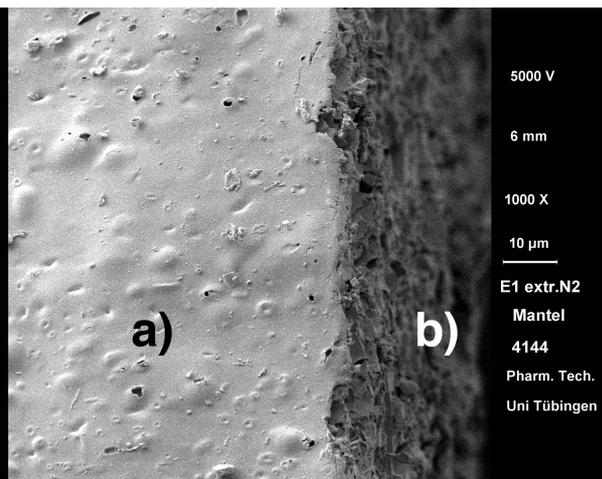


Abbildung 5.1.5: Polymermatrix nach Herauslösen von THEO im Freisetzungsvorversuch (24h); a) Zylindermantelfläche; b) plane Schnittfläche mit Poren, verursacht durch das Herauslösen von THEO

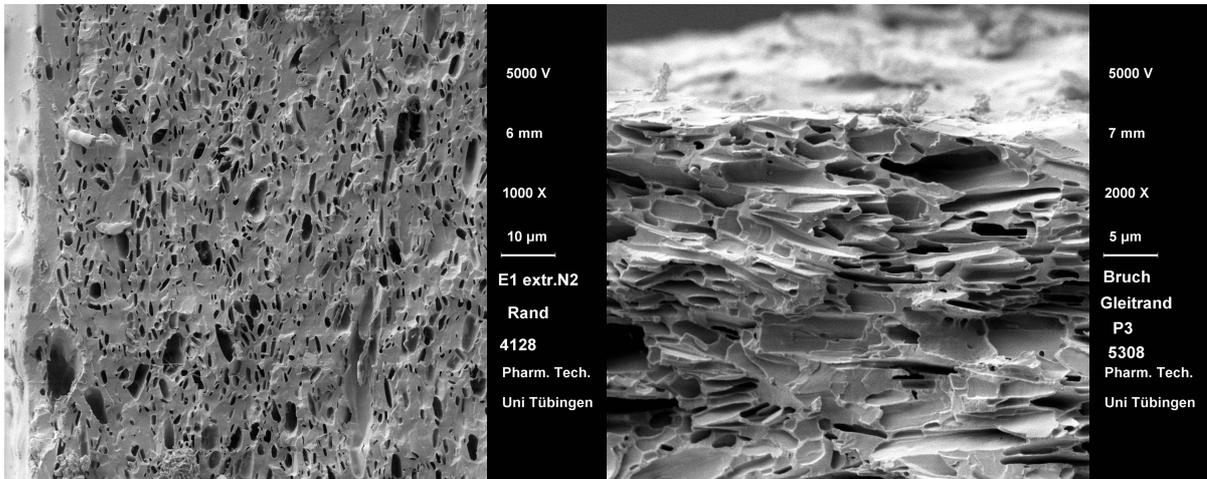


Abbildung 5.1.6: Polymermatrix nach Herauslösen von THEO im Freisetzungsversuch (24h); ganz links: Rand der Mantelfläche; Mitte: Poren, verursacht durch das Herauslösen von THEO

Abbildung 5.1.7: Längsbruch durch Polymermatrix nach Herauslösen von THEO im Freisetzungsversuch (24h); Detailansicht Rand des Zylindermantels; gerichtete Poren verursacht durch das Herauslösen von 60 % THEO aus Matrix mit 17 % (m/m) TEC

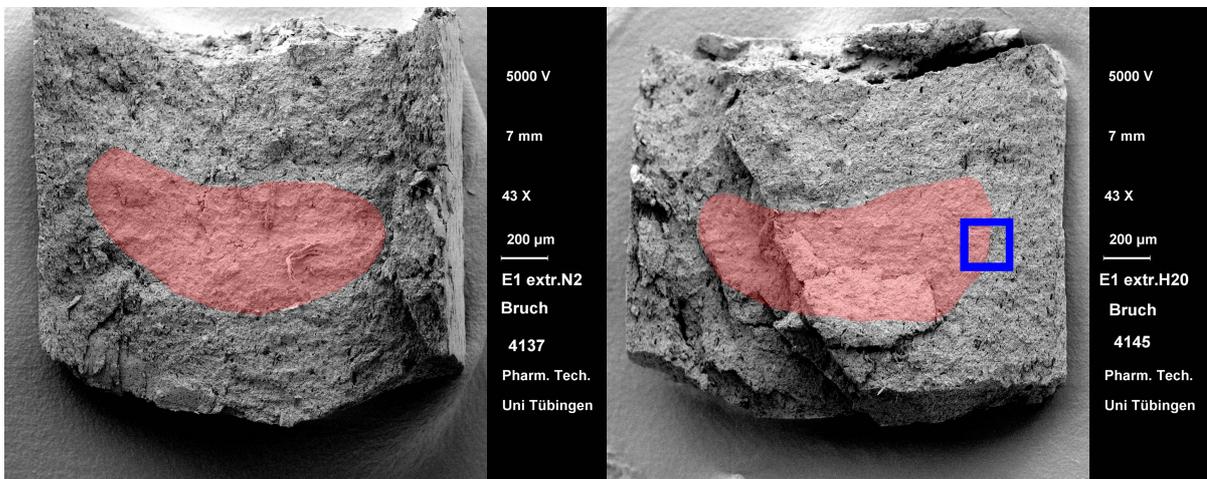


Abbildung 5.1.8: Bruch durch Polymermatrix 1 nach teilweise Herauslösen von THEO im Freisetzungsversuch (8h); **rot:** verbleibender Kern aus THEO und ERS

Abbildung 5.1.9: Bruch durch Polymermatrix 2 nach teilweise Herauslösen von THEO im Freisetzungsversuch (8h); **rot:** verbleibender Kern aus THEO und ERS; **blau:** Vergrößerungsfenster für Abbildung 5.1.10

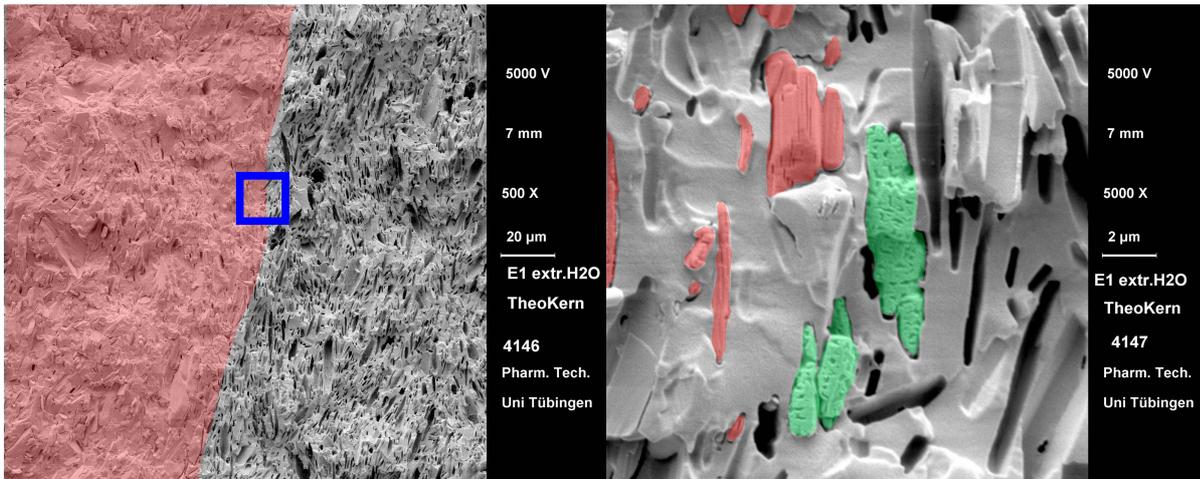


Abbildung 5.1.10: Bruch durch Polymermatrix 2 nach teilweisem Herauslösen von THEO im Freisetzungsversuch (8 h); **rot:** THEO Kern; **blau:** Vergrößerungsfenster für Abbildung 5.1.11

Abbildung 5.1.11: Bruch durch Polymermatrix 2 nach teilweisem Herauslösen von THEO im Freisetzungsversuch (8 h); **links rot:** THEO; **Mitte grün:** angelöste Theophyllinkristalle; **rechts:** Poren durch Herauslösen von THEO

Die in Kapitel 2.1 b) beschriebene Diffusionsfront ist in der Abbildungsserie 5.1.8 bis 5.1.11 deutlich erkennbar. Verursacht durch die vollständige Einhüllung der einzelnen Kristalle findet die Auflösung des Wirkstoffs in einem schmalen Bereich von ca. 10 µm Breite um den noch nicht an der Freisetzung beteiligten wirkstoffhaltigen Kern herum statt. In Abbildung 5.1.11 ist dieser Bereich abgebildet, dabei sind noch ungelöste Kristalle rot und in der Auflösung befindliche grün dargestellt.

Durch die Längsanordnung der durch die Auflösung des Wirkstoffs entstehenden Poren diffundiert der Wirkstoff aus den untersuchten Pellets in Extrusionsrichtung schneller ab. Dies ist erkennbar durch die Ausbildung eines in Abbildung 5.1.8 und 5.1.9 rot markierten, ovalen Wirkstoffkerns. Der in Querrichtung im Vergleich zur Längsrichtung geringere Randabstand des Wirkstoffkerns lässt die Vermutung zu, dass die präferierte Diffusionsrichtung aus der Matrix heraus der Richtung der Extrusion (in Abbildung 5.1.8 und 5.1.9 von oben nach unten) entspricht und durch die in Abbildung 5.1.5 und 5.1.6 sichtbare, filmähnliche Schicht auf dem Zylindermantel behindert wird. Die Freisetzung sollte damit aus den Schnittflächen des Extrusionsstrangs heraus schneller erfolgen als durch die Mantelfläche hindurch.

5.2. Bestimmung einer bevorzugten Freisetzungsrichtung

Die auf den REM-Aufnahmen festgestellte Ausrichtung der Poren und die daraus resultierende gerichtete Freisetzung wird mittels versiegelten Extrusionssträngen näher analysiert. Es soll dabei geklärt werden, wie die Freisetzungskinetik des Systems durch die Ausrichtung der Theophyllinkristalle innerhalb der Matrix in Längsrichtung (= Extrusionsrichtung) beeinflusst wird. Zu diesem Zweck wird die jeweilige Freisetzungsrates der, wie in Kapitel 5.1 festgestellt, unterschiedlich strukturierter Mantelfläche und Schnittfläche (siehe Abbildung 5.1.1) bestimmt.



Abbildung 5.2.1: Extrusionsstränge mit versiegelten Schnittflächen und Gewichtsspiralen (sinker) zur Beschwerung bei der Freisetzungsuntersuchung

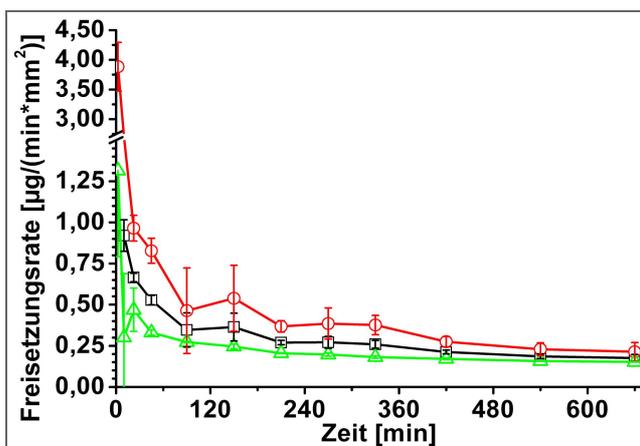


Abbildung 5.2.2: Freisetzungsrates von 60 % THEO, 5 % TEC; $n=4$;
schwarz: Gesamtfreisetzungsrates aller Oberflächen der Pellets;
rot: Schnittfläche; **grün:** Mantelfläche

Die Freisetzung aus der Mantelfläche wird anhand von Strangabschnitten mit versiegelten Schnittflächen (siehe Abbildung 5.2.1) bestimmt. Stahlkopf und Dittgen haben 1985 erfolgreich eine ähnliche Technik für die Bestimmung der Diffusionskoeffizienten von extrudierten Implantaten angewandt. Bei den in der vorliegenden Arbeit durchgeführten Versiegelungen mit gefärbtem Hartparaffin Ph.Eur. 5 bleibt eine exakt bestimmte Länge unbedeckt. Aus den Abmessungen dieser Länge und des Durchmessers errechnet sich die Mantelfläche, die für die Freisetzung zur Verfügung steht. Die Freisetzung aus den Schnittflächen wird berechnet aus der Subtraktion der Freisetzung pro Mantelfläche von der Freisetzung aller Flächen aus Pellets, die die gleiche

Masse aufweisen wie die entsprechenden in Abbildung 5.2.1 erkennbaren, freiliegenden Strangabschnitte.

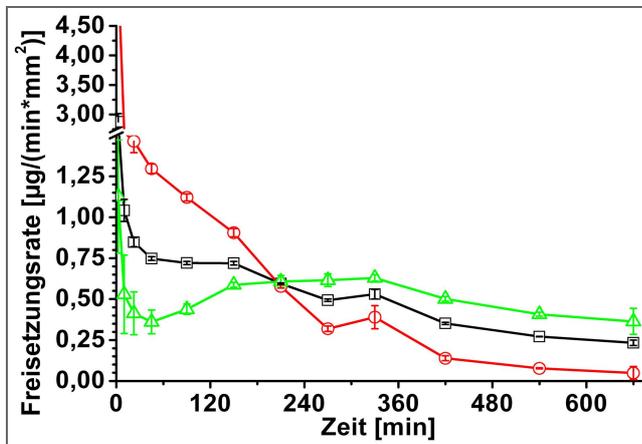


Abbildung 5.2.3: Freisetzungsraten von 60 % THEO, 17 % TEC, $n=4$;
schwarz: Gesamtfreisetzungsraten der Oberflächen der Pellets;
rot: Schnittfläche; **grün:** Mantelfläche

Aus Extrusionsversuchen stehen Pellets und Strangabschnitte mit jeweils 60 % (m/m) THEO und 5, 17 und 23 % (m/m) TEC im Matrixanteil zur Verfügung. Es werden von jeder Rezeptur Strangabschnitte mit 9 und 15 mm langen, freien Mantelflächen untersucht und daraus die Mittelwerte der Freisetzungsraten in den jeweiligen Messintervallen bestimmt; diese werden zur weiteren Berechnung herangezogen. In den Abbildungen 5.2.2

bis 5.2.4 sind die Ergebnisse der Freisetzungsforschungen abgebildet.

Bei allen Rezepturen ist zu erkennen, dass die Freisetzungsgeschwindigkeit der Pellets in den ersten 120 Minuten am höchsten ist und im weiteren Verlauf abnimmt.

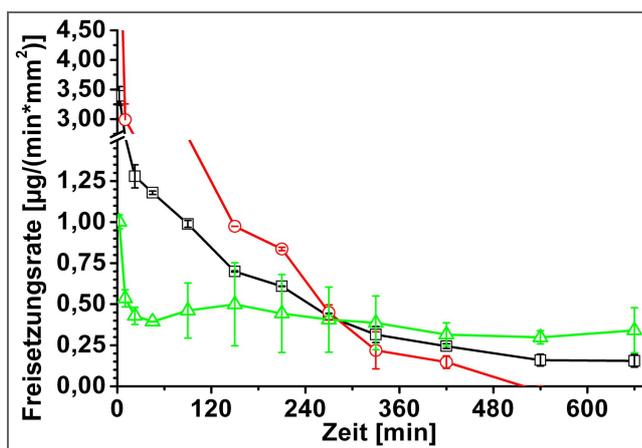


Abbildung 5.2.4: Freisetzungsraten von 60 % THEO, 23 % TEC, $n=4$;
schwarz: Gesamtfreisetzungsraten der Oberflächen der Pellets;
rot: Schnittfläche; **grün:** Mantelfläche

Den größten Beitrag an der Veränderung der Freisetzungsgeschwindigkeit haben dabei bei allen Rezepturen die rot dargestellten Querschnittsflächen. Bei den 17 und 23 % Weichmacher enthaltenden Proben ist die Veränderung der Geschwindigkeit so groß, dass die im Vergleich sehr hohe Anfangsfreisetzung aus den Querschnittsflächen die geringere Geschwindigkeit aus den Mantelflächen nach ca. 240 min unterschreitet.

Die Freisetzung aus den grün dargestellten Mantelflächen verläuft bereits nach ca. 45 Minuten sehr gleichmäßig und folgt bei allen Rezepturen danach annähernd einer Kinetik 0.Ordnung.

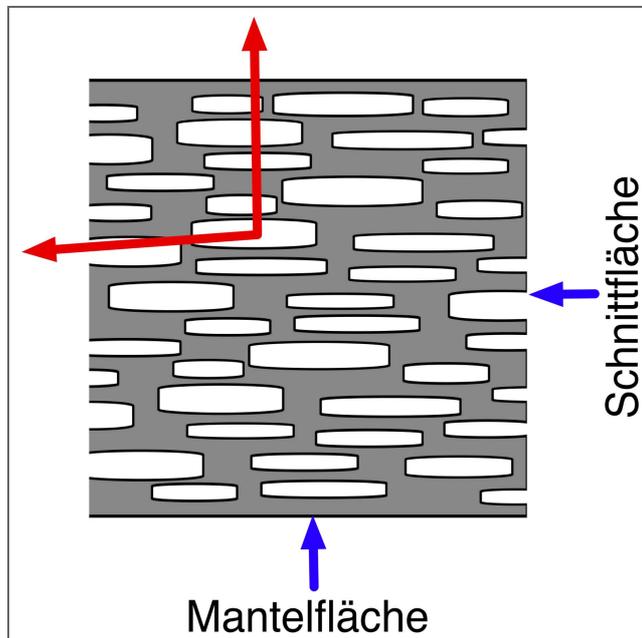


Abbildung 5.2.5: Schematischer Matrixaufbau (Ansicht entlang der Bruchfläche aus Abb. 5.1.1) **weiß:** THEO Kristalle; **grau:** Polymermatrix; **rot:** Diffusionswege

Die Bestimmung der Freisetzungsgeschwindigkeiten der zwei unterschiedlichen Flächen der Pellets bestätigt die Befunde aus der REM-Analyse. Zu Beginn der Freisetzung setzten die extrudierten Pellets bevorzugt aus den Schnittflächen (= Extrusionsrichtung) frei. Dies wird begünstigt durch die Ausrichtung und die Form der Wirkstoffkristalle (siehe Abbildung 5.1.2 und 5.2.5) sowie durch den in Kapitel 5.1 beschriebenen Polymerfilm auf der Mantelfläche. Ausgehend von einem beliebigen

Wirkstoffkristall stehen für die Diffusion aus der Matrix die in Abbildung 5.2.5 rot gekennzeichneten optionalen Wege zur Verfügung. Dabei sind die freien Wegstrecken im gekennzeichneten Fall in etwa gleich lang. Um zur Mantelfläche zu gelangen ,muss ein Wirkstoffmolekül jedoch 5 mal durch Anteile der Polymermatrix hindurch diffundieren. Die Freisetzung an der Schnittfläche wird im Kontrast dazu nur durch eine Diffusionsbarriere kontrolliert. Es resultiert eine hohe Auflösungsgeschwindigkeit in Richtung der Schnittflächen. Die Matrix verarmt im Bereich der Schnittflächen im Freisetzungsverlauf schneller an Wirkstoff als im Bereich der Mantelflächen.

Nach ca. 4 h hat die Freisetzung in Extrusionsrichtung daher keinen entscheidenden Einfluss mehr auf die Gesamtkinetik, und die Kinetik der Freisetzung aus den Pellets wird ab diesem Zeitpunkt durch die Wirkstofffreisetzung aus der Mantelfläche bestimmt.

Durch die Kombination von zwei Kinetiken ist zu vermuten, dass dadurch die Gesamtfreisetzung einer komplexen Kinetik folgt. Eine nähere Untersuchung der Freisetzungskinetik erfolgt in Kapitel 5.8.

5.3. Einfluss des Weichmachers auf die Freisetzung

Vergleicht man die Freisetzungsgeschwindigkeiten der Proben in Abbildung 5.2.2 bis 5.2.4, so ist bereits bei der Analyse der gerichteten Freisetzung aus den extrudierten Pellets im vorherigen Kapitel zu erkennen, dass der Anteil an Weichmacher in der Matrix Einfluss auf die Freisetzungsgeschwindigkeit nimmt. Im folgenden Kapitel wird dieser Einfluss weiter untersucht.

5.3.1. Zusammenhang zwischen TEC Gehalt und Freisetzung

In drei Versuchsreihen werden Pellets mit 50, 60 und 70 % THEO extrudiert. Jede Versuchsreihe beinhaltet unterschiedliche Konzentrationen an TEC in der Matrix. In der Verarbeitung ergeben sich praktische Grenzen, abhängig vom TEC Gehalt. Proben mit hohem Weichmacheranteil in der Matrix und wenig Feststoff neigen bei Raumtemperatur zur Verformung und zum Verkleben, daher werden diese bis zur weiteren Untersuchung bei 8 °C gelagert. Proben mit 70 % kristallinem Wirkstoff können nur mit Weichmacheranteilen von 17 bzw. 23 % hergestellt werden, da bei geringeren Anteilen und den gewählten Maschinenparametern (siehe Kapitel 7.2.2.1) kein geschlossener Strang aus der Düse ausgetragen wird.

Innerhalb einer Versuchsreihe wird mit der selben Düse gearbeitet, wobei sich die Düsengrößen zwischen den Reihen unterscheiden um den Einfluss der Pelletgröße zu bestimmen. Jede Pelletprobe wird wie in Kapitel 7.2.4.4 beschrieben einer Freisetzungsuntersuchung unterzogen. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind in Abbildung 5.3.1 und 5.3.2 angegeben.

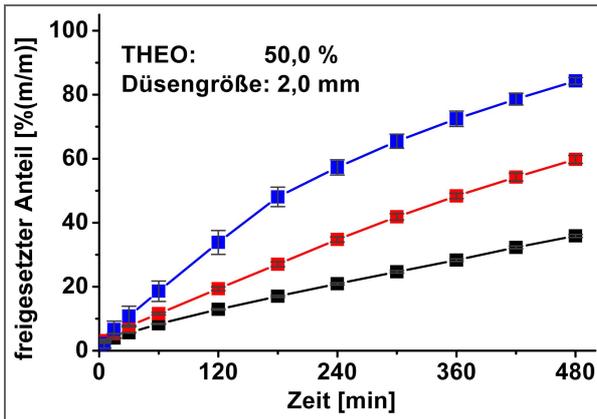


Abbildung 5.3.1: Freisetzung aus Pellets mit 50 % THEO, 2 mm Düse; **schwarz:** 5 % TEC; **rot:** 11 % TEC; **blau:** 23 % TEC

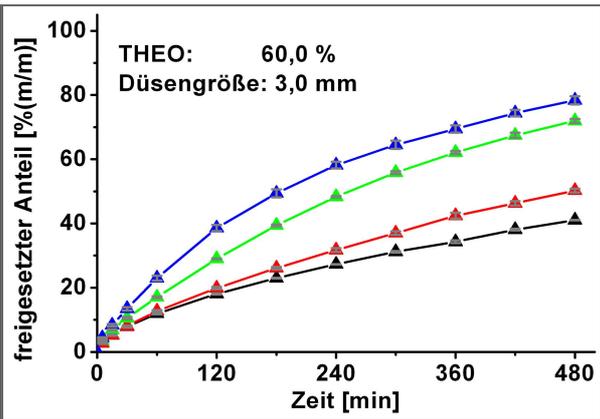


Abbildung 5.3.2: Freisetzung aus Pellets mit 60 % THEO, 3,0 mm Düse; **schwarz:** 5 % TEC; **rot:** 11 % TEC; **grün:** 17 % TEC; **blau:** 23 % TEC

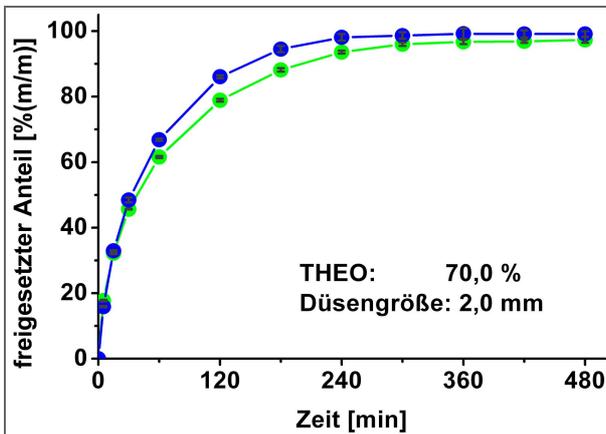


Abbildung 5.3.3: Freisetzung aus Pellets mit 70 % THEO, 2,0 mm Düse; **grün:** 17 % TEC; **blau:** 23 % TEC

Auf Abbildung 5.3.1 ist erkennbar, dass bei 50 % THEO-Gehalt der kumulativ freigesetzte Anteil an Wirkstoff pro Zeiteinheit bei einer Erhöhung des Weichmachergehalts von 5 über 11 auf 23 % TEC in der Matrix stark zunimmt. Bei 60 % THEO in den Pellets (Abbildung 5.3.2) ergibt sich ein entsprechendes Verhalten bei Steigerung des Weichmacheranteils von 5 % auf 11, 17 und 23 % in der Matrix.

Die in Abbildung 5.3.3 abgebildete Freisetzung aus Pellets mit 70 % THEO Gehalt entspricht nicht mehr dem gewünschten retardierten Freisetzungverhalten. Die Ausformung eines geschlossenen Extrusionsstrangs ist bei diesem Feststoffgehalt nicht mehr möglich. Mögliche Erklärungen für dieses nicht weiter untersuchte Verhalten könnten Benetzungsprobleme, ein Erreichen der Perkolationschwelle des Matrixanteils oder eine für diesen Feststoffgehalt unzulängliche Konfiguration des Extruders sein. Jedoch ist auch bei diesen schlecht eingebundenen Proben eine leichte Steigerung der freigesetzten Menge an THEO pro Zeiteinheit bei Erhöhung des TEC Gehaltes von 17 % auf 23 % zu erkennen.

Der kumulativ pro Zeiteinheit aus den Pellets freigesetzte Theophyllinanteil nimmt, unabhängig vom Gehalt an Wirkstoff in den Pellets, bei Erhöhung der TEC Menge in der Matrix zu.

5.3.2. Physikalische Erklärungsmodelle für die TEC abhängige Freisetzung

Im Rahmen der Bestimmung der experimentellen Löslichkeit der Weichmacher im Polymer wurde in Kapitel 4.6 ein linearer Zusammenhang zwischen der Glasübergangstemperatur und dem Anteil an TEC in der Matrix aufgezeigt (siehe Abbildung 4.6.1). Dieser Zusammenhang ist unabhängig vom Gehalt an Theophyllin in den Pellets. Die Messung der Glasübergangstemperaturen bei 5, 11, 17 und 23 % TEC wurden unter anderem an den für die Freisetzungsuntersuchungen von Abbildung 5.3.1 und 5.3.2 hergestellten Pellets durchgeführt.

Durch den linearen Zusammenhang von T_g und TEC-Gehalt in der Matrix kann die Abhängigkeit der Freisetzungsgeschwindigkeit vom TEC-Gehalt als Abhängigkeit der Freisetzungsgeschwindigkeit von der Glasübergangstemperatur aufgefasst werden. Bei Überschreiten der Glasübergangstemperatur nimmt die Kettenbeweglichkeit zu (Sperling 2001b), dadurch steigt auch die Diffusionsgeschwindigkeit von Molekülen durch das Kettenmaschenwerk hindurch an. Bei einer Reduktion der Glasübergangstemperatur werden die direkten Interaktionskräfte (= nebenvalente Bindungsenergien) zwischen den Polymerketten erniedrigt. Die geringeren Bindungsenergien zwischen den Polymerketten erleichtern die Diffusion zwischen den flexibleren Polymerketten der Matrix hindurch (Atkins 1990, Gusev et al. 1994, Sperling 2001b).

In der Literatur ist jedoch eine andere Erklärung für die weichmacherabhängige Freisetzung zu finden. Bruce et al. (2005) gehen davon aus, dass der Wirkstoff durch bei der Freisetzung entstehende Mikroporen diffundiert. Diese Mikroporosität soll durch das Herauslösen des zu 5 % wasserlöslichen TECs entstehen. Die Untersuchungen der Freisetzungskinetik von TEC und THEO aus den Matrices zeigen jedoch auf, dass der Wirkstoff bereits freigesetzt wird, bevor ein signifikanter An-

teil an TEC herausgelöst wurde. Die im Laufe der Dissolution entstehende Porosität kann also nicht alleine für die Freisetzung des Wirkstoffs aus der Matrix verantwortlich sein. Dieser Sachverhalt wird im Folgenden näher untersucht.

Dafür werden Pellets mit identischer Größe, Theophyllingehalt und Glasübergangstemperatur (21,5 °C) hergestellt. Variiert wird lediglich der eingesetzte Weichmachertyp: TEC, ATBC und DBS. Die Weichmacher weisen eine unterschiedliche Wasserlöslichkeit auf (siehe Tabelle 3-1). Würde die von Bruce et al. vertretene Theorie stimmen, müsste die Freisetzung aus Pellets mit schlecht wasserlöslichem Weichmacher langsamer sein als die mit gut wasserlöslichem, da sich die für die Diffusion notwendigen Poren in Abhängigkeit des sich lösenden Weichmachers bilden.

Vor und nach erfolgter Theophyllinfreisetzung wird die Glasübergangstemperatur der Pellets bestimmt. Dadurch kann zusätzlich festgestellt werden, ob noch Weichmacher in der Matrix enthalten ist. Die Proben werden dafür nach der Freisetzung mit VE-Wasser gespült und einer 25-stündigen Gefriertrocknung unterzogen.

Um einen Einfluss des Weichmachers auf das Scherverhalten der Polymerschmelze im Extruder zu untersuchen, werden die TEC-haltigen Pellets zur Abschätzung des Ausmaßes dieses Effekts auf die Freisetzung mit zwei unterschiedlichen THEO Partikelgrößen hergestellt (vgl. auch Kapitel 5.4.2). Nach der Verarbeitung im Extruder ist das Freisetzungsverhalten der beiden Proben vergleichbar (grüne Graphen in Abbildung 5.7.3). Die kristallinen Partikel werden in der Schmelze durch die Scherung im Extruder vermahlen. Wird die Vermahlung durch die Scherung verursacht, dann kann die Vermahlung durch eine abweichende Schmelzeviskosität beeinflusst werden. Eine abweichende Schmelzeviskosität kann dabei durch unterschiedliche Temperaturen, aber auch durch die unterschiedlichen Weichmacher verursacht werden. Durch die Verwendung von unterschiedlich feinen Theophyllintypen kann der Einfluss der Vermahlung auf die Freisetzung abgeschätzt werden und der Einfluss auf die mit der größeren Wirkstofftype hergestellten DBS- und ATBC-haltigen Proben abgeschätzt werden.

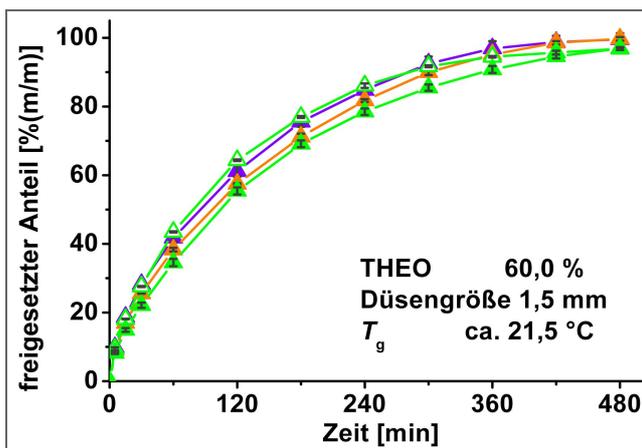


Abbildung 5.3.4: Freisetzung aus Pellets mit 60 % THEO, 1,5 mm Düse, $T_g \approx 21,5^\circ\text{C}$;
grün: 17 % TEC, gefüllte Symbole: grobes THEO, leere Symbole: feines THEO;
lila: 19 % ATBC; **orange:** 16 % DBS

Die in Abbildung 5.3.4 dargestellten Ergebnisse zeigen, dass sich die Freisetzung von THEO aus Pellets mit unterschiedlichen Weichmachern bei identischer Glasübergangstemperatur kaum unterscheidet. In Tabelle 5-1 sind die Ergebnisse der Untersuchung der Glasübergangstemperaturen vor und nach der Freisetzung wiedergegeben. Die beiden Proben mit lipophilem Weichmacher in der Matrix haben vor und nach der Freisetzung die

selbe Glasübergangstemperatur, das bedeutet ATBC und DBS haben sich während der Freisetzung nicht aus der Matrix herausgelöst. Die Glasübergangstemperatur der mit TEC hergestellten Pellets entspricht nach der Freisetzung hingegen der des reinen Polymeren von ca. 63°C , das bedeutet dass sich das TEC, entsprechend den Untersuchungen von Bruce et al. (2005), vollständig aus der Matrix herausgelöst hat.

Tabelle 5-1: Weichmachergehalt bei Herstellung und Glasübergangstemperaturen vor und nach der Freisetzung; Pellets mit 60 % THEO-Gehalt

Probe	Weichmachergehalt	$T_g \pm \text{Stabw. vor Freisetzung } [^\circ\text{C}]$	$T_g \pm \text{Stabw. nach Freisetzung } [^\circ\text{C}]$
Eudragit RS 100 (rein)	0,0 %	$63,56 \pm 0,57$	---
TEC-haltige Pellets	17,0 %	$21,89 \pm 0,50$	$63,32 \pm 0,64$
ATBC-haltige Pellets	19,0 %	$21,89 \pm 0,08$	$22,74 \pm 0,55$
DBS-haltige Pellets	16,0 %	$22,05 \pm 0,69$	$21,64 \pm 0,69$

Bei dem untersuchten Theophyllin Gehalt von 60 % ist es damit nicht möglich, dass die Entstehung einer Mikroporosität für die Freisetzung des Wirkstoffs notwendig ist, ansonsten dürfte aus den Pellets mit lipophilen Weichmachern kein Theophyllin freigesetzt werden. Die Freisetzung wird vielmehr unmittelbar durch die Matrixeigenschaften bestimmt. Die Einstellung der gleichen Freisetzungskinetik bei allen Pellets mit gleicher Glasübergangstemperatur und gleichem Wirkstoffgehalt weist darauf hin, dass die durch die Glasübergangstemperatur indirekt bestimmbare Kettenbeweglichkeit des Matrixpolymers das Ausmaß der Diffusion bestimmt.

5.3.3. Grenzfall für hohe Weichmacherkonzentrationen

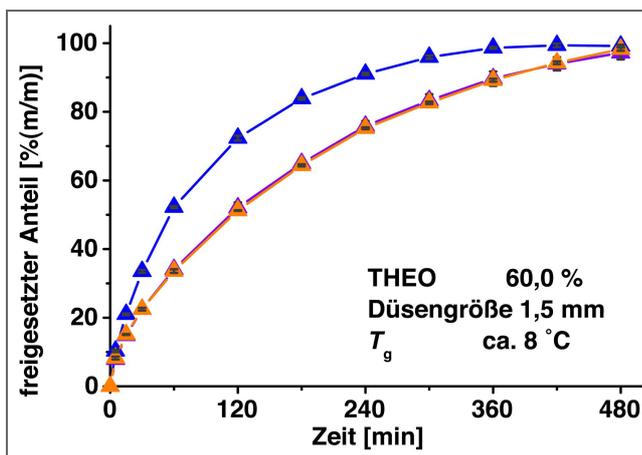


Abbildung 5.3.5: Freisetzung aus Pellets mit 60 % THEO, 1,5 mm Düse $T_g \approx 21,5^\circ\text{C}$;
blau: 23 % TEC; **lila:** 25,5 % ATBC;
orange: 21,5 % DBS

Abweichungen vom obigen Sachverhalt zeigen Pellets mit sehr hohem Weichmachergehalt, diese weisen eine T_g von 8°C auf. Die Freisetzung des Wirkstoffs aus den Pellets, die ATBC und DBS enthalten, ist hier geringer als die der Pellets mit TEC in der Matrix (siehe Abbildung 5.3.5).

Bei näherer Betrachtung der Pellets nach 8 Stunden Freisetzung kann taktil ein Unterschied in der mechanischen Stabilität festgestellt werden. Durch den Verbleib der lipophilen Weichmacher in der Matrix sind die Pellets nach Herauslösen des Wirkstoffs am Ende der Freisetzungsuntersuchung durch die Temperatur von $37,0^\circ\text{C}$ von „kaugummiartiger“ Konsistenz.

Eine Erklärung für das abweichende Freisetzungsverhalten der Pellets mit den wasserunlöslichen Weichmachern könnte die mögliche Kollabierung der durch das Auflösen des Wirkstoffs entstandenen Poren sein. Abbildung 5.3.6 verdeutlicht die mögliche Behinderung der Diffusion durch so einen Vorgang. Bei den TEC-halti-

gen „Standardpellets“ könnten hingegen trotz der anfänglich ebenso geringen T_g die entstehenden Poren durch die Verarmung der Matrix an Weichmacher stabilisiert werden.

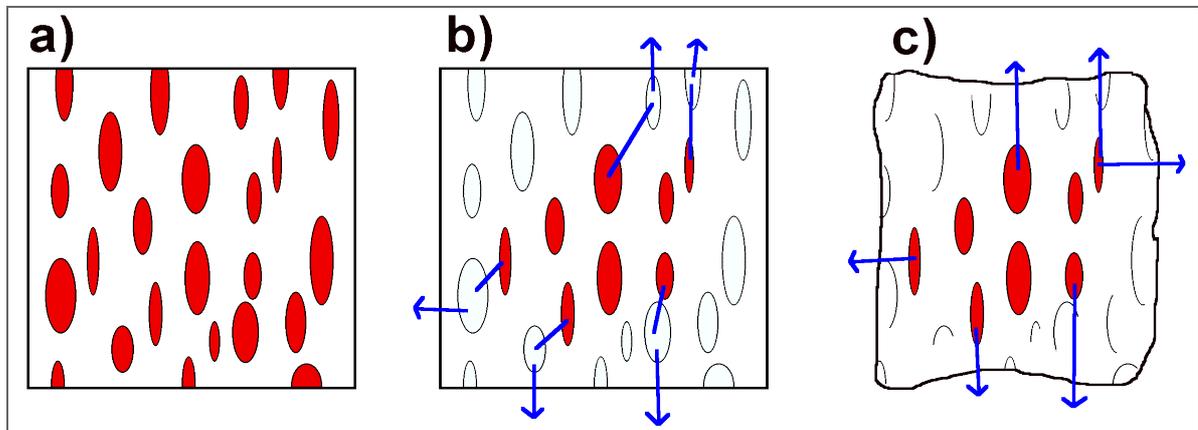


Abbildung 5.3.6:

a) Pellet vor der Freisetzung

b) TEC-haltiges, oder Pellet mit hoher T_g

c) ATBC- bzw. DBS-haltiges Pellet mit niedriger T_g ; **rot:** Wirkstoff-Kristalle;

hellblau: Wasser gefüllte Poren; **blaue Pfeile:** Diffusionswege des Wirkstoffs

5.4. Wirkstoffeinflüsse auf die Freisetzung

5.4.1. Wirkstoffgehalt

Um näher zu untersuchen, ob der Wirkstoffgehalt der Pellets neben dem Einfluss auf die Verarbeitung auch einen Einfluss auf die Freisetzungsgeschwindigkeit hat, werden Pellets mit 50, 60 und 70 % Theophyllingehalt hergestellt, die jeweils 5, 11, 17 und 23 % TEC enthalten. Wie in Kapitel 5.3.1 bereits erwähnt, können jedoch nur bei einem TEC Gehalt von 17 bzw. 23 % erfolgreich Pellets mit einem THEO-Gehalt von 70 % hergestellt werden.

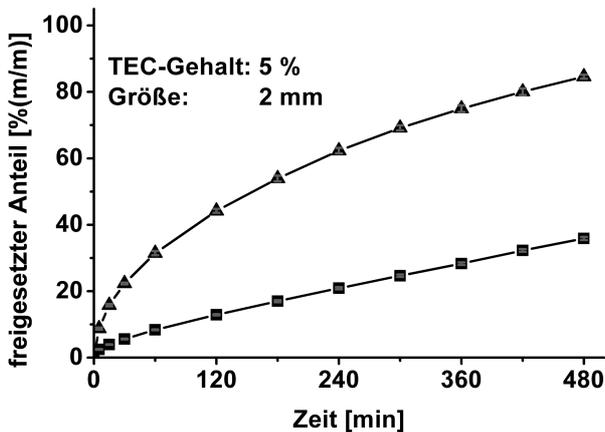


Abbildung 5.4.1: Freisetzung aus Pellets mit 5 % TEC, 2 mm Düsendurchmesser; Quadrate: 50 % THEO Dreiecke: 60 % THEO

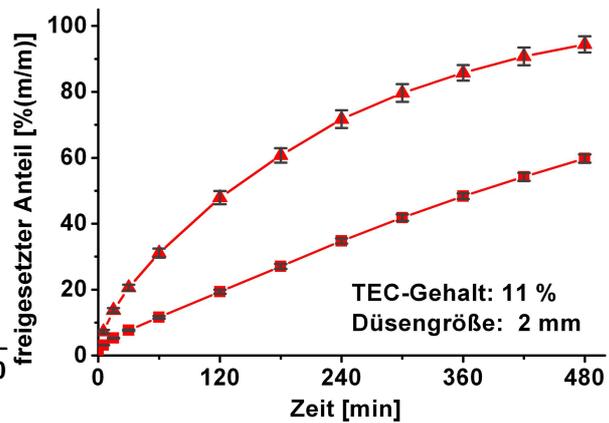


Abbildung 5.4.2: Freisetzung aus Pellets mit 11 % TEC, 2 mm Düsendurchmesser; Quadrate: 50 % THEO Dreiecke: 60 % THEO

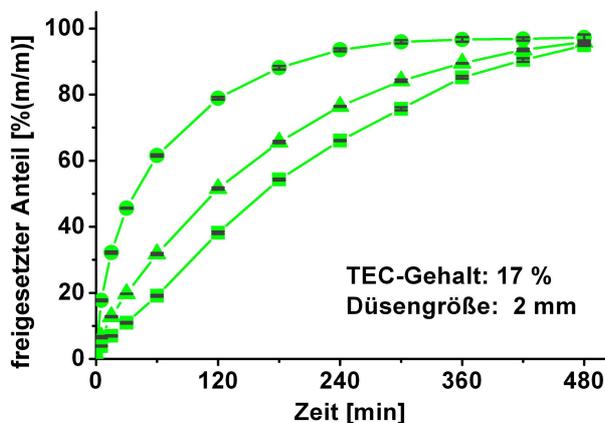


Abbildung 5.4.3: Freisetzung aus Pellets mit 17 % TEC, 2 mm Düsendurchmesser; Quadrate: 50 % THEO; Dreiecke: 60 % THEO; Kreise: 70 % THEO

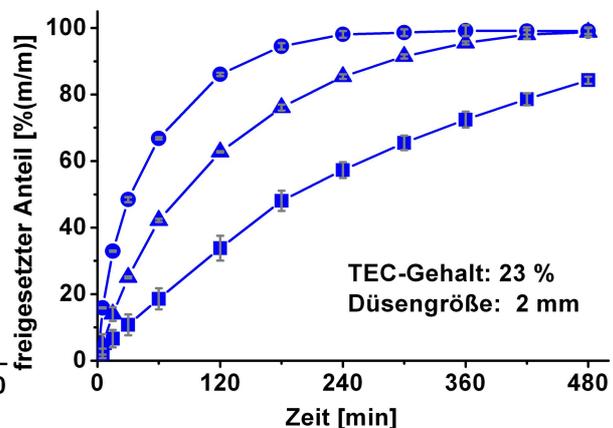


Abbildung 5.4.4: Freisetzung aus Pellets mit 23 % TEC, 2 mm Düsendurchmesser; Quadrate: 50 % THEO; Dreiecke: 60 % THEO; Kreise: 70 % THEO

In Abbildung 5.4.1 bis 5.4.4 ist zu erkennen, dass durch eine Erhöhung des THEO-Gehalts bei allen vier TEC Konzentrationen in der Matrix der Wirkstoff schneller freigesetzt wird.

Die beschleunigte Freisetzung kann, durch die Reduktion des Matrixanteils erklärt werden. Wie Abbildung 5.3.6 b) verdeutlicht, hängt die Länge der Diffusionsstrecke durch die Matrix davon ab, wie viele wassergefüllte Poren zwischen dem in Auflösung befindlichen Wirkstoffkristall und dem umgebenden Medium liegen. Die Diffusionsgeschwindigkeit des Wirkstoffs ist durch die kleineren und beweglicheren Wassermoleküle in den wassergefüllten Poren höher als in der Polymermatrix (Atkins 1990). Das bedeutet, dass ein höherer Wirkstoffanteil während der Freisetzung zu einer größeren Anzahl von Poren in der Matrix führt, diese sind von dünneren Polymerhüllen umgeben, als es bei einem geringeren Wirkstoffgehalt der Fall ist. Entsprechend zur Umhüllung von Arzneiformen mit Polymerfilmen ist dabei die Freisetzungsgeschwindigkeit bei geringeren Schichtdicken höher als bei stärkeren Schichtdicken (Atkins 1990, Grützmann 2005).

Die Abhängigkeit der Freisetzungsgeschwindigkeit vom Wirkstoffanteil ist bei allen Weichmacherkonzentrationen erkennbar. Die bei einer Absenkung der Glasübergangstemperatur bei allen Wirkstoffkonzentrationen erkennbare schnellere Freisetzung lässt den Schluss zu, dass die Diffusion auch bei allen Wirkstoffkonzentrationen den in Abbildung 5.3.6 b) abgebildeten Streckenverlauf hat. Das bedeutet, es ist nicht möglich, dass die Freisetzung ausschließlich durch die bei der Freisetzung entstehenden Poren bestimmt wird.

Die in 5.7.3 und 5.4.4 mit einem Kreissymbol markierten Freisetzungsgraphen der Pellets mit 70 % Wirkstoffanteil entsprechen trotz einer Pelletgröße von ca. 2 mm nicht mehr dem gewünschten Freisetzungsverhalten. Bei einem Wirkstoffanteil von ca. 70 % kann, wie schon zuvor in Kapitel 5.3.1 festgestellt wurde, kein geschlossener Extrusionsstrang mehr hergestellt werden. Die stark zerklüftete Oberfläche (ähnlich wie Abbildung 5.4.5) und eventuell sich gegenseitig berührende Wirkstoffkristalle erleichtern die Diffusion aus der Matrix heraus (vgl. Abbildung 5.2.5).



Abbildung 5.4.5: Strangbrüche und Pellets mit zerklüfteter Oberfläche 70 % THEO und 5 % TEC

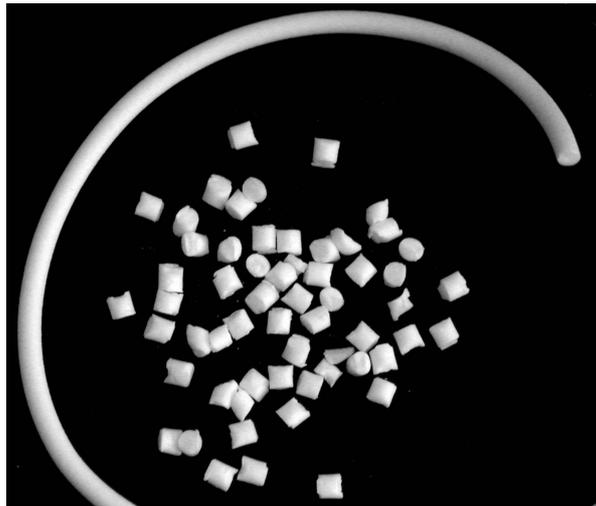


Abbildung 5.4.6: Strang und glatte, nahezu porenfreie Pellets mit 60 % THEO und 23 % TEC

Die extrudierten Stränge mit 17 und 23 % TEC in der Matrix zeigen bei 70 % Feststoffanteil den in der Literatur (Miller und Rothstein 2004) als „shark-skin“ bezeichneten Oberflächendefekt, die Rezepturen mit geringeren Anteilen an Weichmacher werden nicht mehr als kontinuierliche Stränge ausgetragen. Ein Beispiel für einen diskontinuierlichen Strang mit nicht geschlossener Oberfläche ist in Abbildung 5.4.5 abgebildet. Die Ausformung von Pellets ist bei dieser Rezeptur, bei den gewählten Produktionsparametern, nicht möglich. In Abbildung 5.4.6 ist zum Vergleich ein Produkt mit optimaler Oberflächenbeschaffenheit abgebildet.

5.4.2. Partikelgröße des Wirkstoffs

Unterschiedliche Partikelgrößen weisen unterschiedliche spezifische Oberflächen auf. Dieser Unterschied führt in Lösungsmittel zu einem unterschiedlichen Auflösungs- und Freisetzungverhalten von Partikeln mit unterschiedlicher Größe (Noyes und Whitney 1897). Die Einarbeitung des kristallinen Theophyllins in die Polymerschmelze führt zu einem dazu, dass die Kristalle nicht unmittelbar in Kontakt zum Lösungsmittel Wasser treten können, zum anderen werden die Kristalle durch die Extruderschnecken mit hohen Scherkräften beaufschlagt und könnten dadurch vermahlen werden. Der Einfluss der Wirkstoffpartikelgröße auf die Freisetzung

lässt sich, da beide Effekte nicht ausreichend beschreibbar sind, nicht ohne weiteres herleiten und wird im Folgenden untersucht.

Es werden zwei unterschiedliche Partikelgrößen des Wirkstoffs in Matrices gleicher Zusammensetzung mittels Doppelschneckenextrusion eingearbeitet und Pellets daraus hergestellt. Die gröbere Theophyllin Type (*Theophyllin wasserfrei Pulver*) hat eine mittels Laserbeugung bestimmte mittlere Partikelgröße von $51,7 \mu\text{m}$, die feinere Type (*Theophyllin wasserfrei Pulver 200*) eine mittlere Partikelgröße von $8,4 \mu\text{m}$. Die Form und Größe der Partikel ist in Abbildung 5.4.7 und 5.4.8 wiedergegeben.

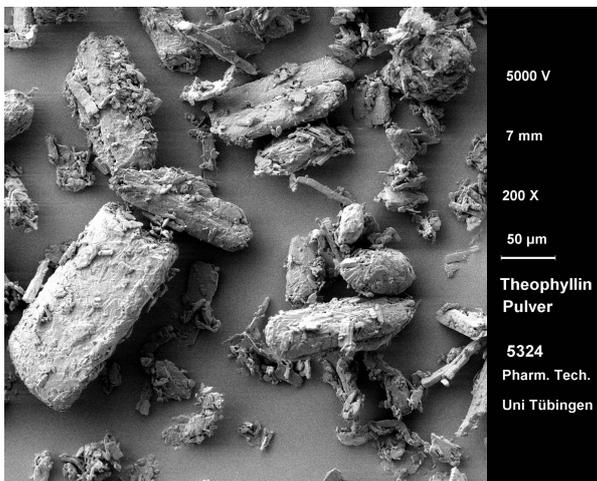


Abbildung 5.4.7: REM Aufnahme von *Theophyllin wasserfrei Pulver* (BASF); $d_{50}=51,7 \mu\text{m}$, $d_{10}=9,2 \mu\text{m}$, $d_{90}=186,3 \mu\text{m}$

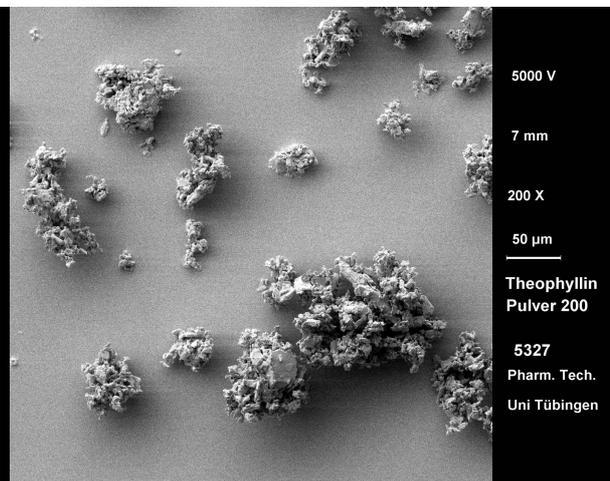


Abbildung 5.4.8: REM Aufnahme von *Theophyllin wasserfrei Pulver 200* (BASF); $d_{50}=8,4 \mu\text{m}$, $d_{10}=2,9 \mu\text{m}$, $d_{90}=26,7 \mu\text{m}$

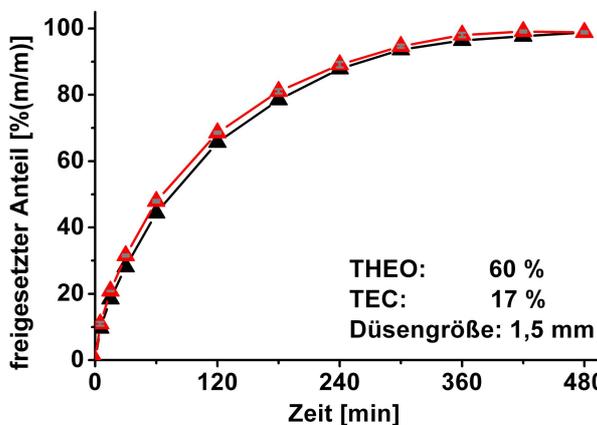


Abbildung 5.4.9: Freisetzung aus Pellets mit 17 % TEC, 1,5 mm Düsendurchmesser; schwarz: THEO $8 \mu\text{m}$; rot: THEO $52 \mu\text{m}$

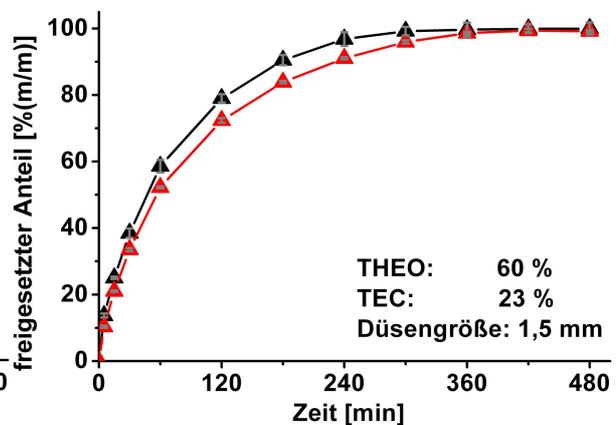


Abbildung 5.4.10: Freisetzung aus Pellets mit 23 % TEC, 1,5 mm Düsendurchmesser; schwarz: THEO $8 \mu\text{m}$; rot: THEO $52 \mu\text{m}$

Das Ergebnis der Freisetzungsuntersuchung der Pellets ist in Abbildung 5.4.9 und 5.4.10 abgebildet. Es ist dabei zu erkennen, dass sich die Freisetzung bei 17 % TEC in der Matrix zwischen den beiden unterschiedlichen Partikelgrößen nicht unterscheidet. Bei 23 % TEC in der Matrix ist ein geringer, nicht eindeutiger Unterschied in den Freisetzungsgraphen der beiden THEO Partikelgrößen zu erkennen.

Es ist kein Einfluss der unterschiedlichen Partikelverteilungen auf die Freisetzungsgeschwindigkeit erkennen. Ein Grund für den „Nicht-Effekt“ ist die Schneckenengeometrie (siehe Anhang) des verwendeten Doppelschneckenextruders. Die Dispergierelemente bringen so starke Scherkräfte in die Schmelze ein, dass die dispergierten Wirkstoffkristalle der gröberen Theophyllin-Type ungefähr auf die Größe der feineren „heruntergemahlen“ werden. Die in Abbildung 5.1.4 erkennbaren Kristalle entsprechen ungefähr einem d_{50} von 10 μm , obwohl zur Produktion dieses Pellets die grobe Wirkstoff-Type verwendet wurde. Der Freisetzungsgraph der Probe, die in der Zusammensetzung und Herstellung dem abgebildeten Pellet entspricht ist in Abbildung 5.4.9 rot gekennzeichnet.

Bei der Verarbeitung des sprödebrüchigen Theophyllins ist kein Einfluss der eingesetzten Partikelgröße auf die Freisetzung zu erkennen, da die Verarbeitungstechnik im Doppelschneckenextruder zu einer Vermahlung des Wirkstoffs führt.

5.5. Einfluss von Salzen auf die Freisetzung

Es ist seit einigen Jahren bekannt, dass verschiedene Salze, genauer deren Anionen, mit dem kationischen Polymer Eudragit RS interagieren und Einfluss auf die Freisetzung nehmen (Wagner und Grützmann 2005, Wagner und McGinity 2002, Narisava et al. 1994). In jüngster Zeit wurde der Ionenaustausch an Polymerfilmen näher untersucht und beschrieben; Grützmann war (2005) in der Lage, verschiedene Salze bei Coatingprozessen einzusetzen, um direkt die Kinetik der Wirkstofffreisetzung zu beeinflussen.

Bei Grützmann ist der Mechanismus der Freisetzungsbeflussung wie folgt beschrieben:

- Die Oszillation von Anionen zu und von den Quartären Ammoniumgruppen (QAG) des Polymers ERS wirkt als „Transporter“ für ungeladene Arzneistoffmoleküle.
- Der Effekt ist abhängig von der Bindungsstärke des jeweiligen Anions zum Polymer, welche durch die Coulombkräfte, die Größe und die Ladung bestimmt wird. Es ergibt sich folgende abnehmende Reihe der Bindungsstärke zum Polymer: $\text{SO}_4^{2-} > \text{NO}_3^- > \text{Cl}^- > \text{Acetat}^-$

Aufgrund der von Grützmann beschriebenen Ioneninteraktion von Polymer und Umgebung, sowie deren Einfluss auf die Freisetzung des Wirkstoffs durch die Polymermembran, ist eine Beeinflussung von Matrixsystemen des selben Polymers durch bestimmte Salze ebenfalls zu erwarten. Ein Salzeinfluss auf die Freisetzung ist in folgenden Szenarien denkbar:

- a) Es liegen Anionen im FreisetzungsmEDIUM gelöst vor – Puffer bei in vitro Versuchen, Magensaft oder Darmsaft bei in vivo
- b) Anionen bzw. deren Salze sind Rezepturbestandteil der Pellets
- c) Ein Kombination aus a) und b)

Diese möglichen Einflüsse auf die Freisetzung von THEO aus der Polymermatrix werden im folgenden Kapitel beispielhaft anhand einer Auswahl an häufig in FreisetzungsmEDIEN verwendeten und im GIT vorhandenen Salzen untersucht.

5.5.1. Ioneneinfluss des Mediums (Szenario a)

Zur Untersuchung des Salzeinflusses auf die Freisetzung werden die in Tabelle 5-2 angegebenen Lösungen und Puffer, neben dem standardmäßig verwendeten entgasen VE-Wasser, als FreisetzungsmEDIEN verwendet. Die Anionenkonzentration von 0,154 mol/l entspricht dabei der Anionenkonzentration einer isotonischen NaCl-Lösung sowie der Cl^- -Konzentration des Natriumchlorid haltigen Phosphatpuffers pH 6,8 der Ph.Eur. Vorschrift 4.1.3. Um einen möglichen Einfluss der Anionenkon-

zentration zu untersuchen, werden auch Lösungen mit der 10-fach geringeren Anionenkonzentration von 0,0154 mol/l verwendet. Als pH-Werte für die Freisetzungsuntersuchungen werden der physiologische Wert des Magens mit pH 2 (Bauer et al. 2002), und der des Dünndarms mit pH 6,8 (Bauer et al. 2002) verwendet. Damit keine weiteren Anionen einen Einfluss auf das System ausüben können, wird der pH-Wert mit Hilfe der bereits in den Lösungen enthaltenen Säuren, bzw. NaOH eingestellt. Der Ablauf der Freisetzungsuntersuchungen entspricht wie in den vorherigen Versuchsreihen der in Kapitel 7.2.4.4 beschriebenen Methode.

Für die Untersuchung des Ioneneinflusses aus dem Medium (Szenario *a*) werden Pellets mittels Doppelschneckenextrusion hergestellt. Der Wirkstoffgehalt beträgt 60 % THEO, der Weichmachergehalt in der Matrix beträgt 17 %, Anwendung findet die Düse mit 1,5 mm Bohrungsdurchmesser.

Tabelle 5-2: Verwendete Lösungen und Puffer

Puffer- / Salzsystem	NaCl / HCl	NaCl	NaCl	NaCl / KH₂PO₄ / K₂HPO₄ (Ph.Eur. 5.3, 4.1.3)
pH	2	6,8	6,8	6,8
Anionenkonzentration [mol/l]	0,154	0,154	0,0154	0,1643 (0,154 Cl ⁻ / 0,0103 HPO ₄ ²⁻)
Ionenstärke ¹	0,1495	0,154	0,0154	0,1849
Puffer- / Salzsystem	H₃PO₄ / NaH₂PO₄	NaH₂PO₄ / Na₂HPO₄	NaH₂PO₄ / Na₂HPO₄	Na₂SO₄
pH	2	6,8	6,8	6,8
Anionenkonzentration [mol/l]	0,154	0,154	0,0154	0,154
Ionenstärke ¹	0,1089	0,4107	0,04107	0,462

¹ berechnet nach Leuenberger 2002 ohne pH Berücksichtigung

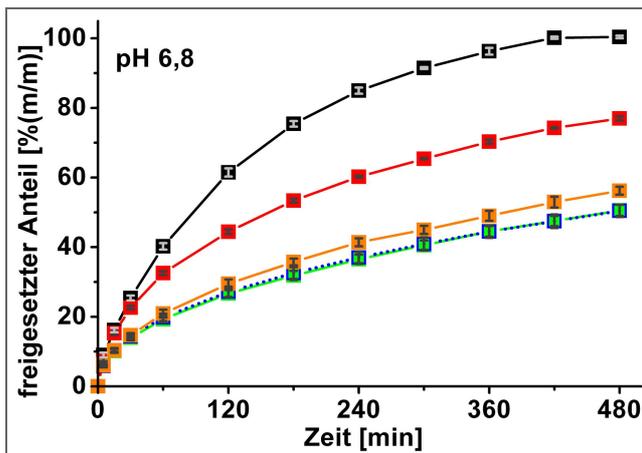


Abbildung 5.5.1: Freisetzung in pH 6,8; 0,154 mol/l; **schwarz:** VE-Wasser; **rot:** Phosphatpuffer; **orange:** Sulfatpuffer; **grün:** Chlorid-Lsg.; **blau gepunktet:** NaCl-haltiger Phosphatpuffer

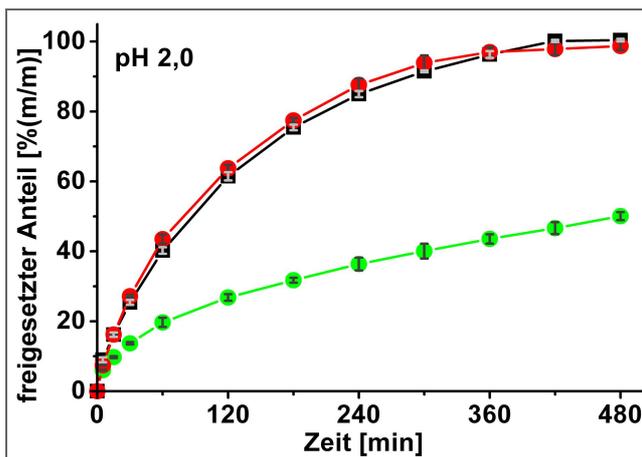


Abbildung 5.5.2: Freisetzung in pH 2,0; 0,154 mol/l; **schwarz:** VE-Wasser; **rot:** Phosphatpuffer; **grün:** Chlorid-Lsg.

In Abbildung 5.5.1 ist zu erkennen, dass jeder Zusatz von Ionen im FreisetzungsmEDIUM bei pH 6,8 zu einer Verlangsamung der Freisetzung führt. Die größte Reduktion ist beim Vergleich der beiden chloridhaltigen Puffer mit VE-Wasser zu erkennen. Die Reduktion des nach 8h kumulativ freigesetzten Anteils beträgt ca. 55 %. Durch den Zusatz von Sulfat fällt die Reduktion mit ca. 50 % leicht geringer aus. Die Freisetzung in reinem Phosphatpuffer führt nur zu einer Absenkung der nach 8 h freigesetzten Menge um ca. 25 % im Vergleich zum Ionenfreien VE-Wasser. Bei der in Abbildung 5.5.2 dargestellten Freisetzung bei pH 2 ist eine die Reduktion der freigesetzten THEO Menge nach 8 h nur bei dem chloridhaltigen Medium zu erkennen. Die Freisetzung im Phosphatpuffer führt bei diesem

pH-Wert zu einer identischen Freisetzung wie in VE-Wasser. In Übereinstimmung mit den Befunden von Wagner und McGinity (2002) ist beim vollständig dissoziierten Chlorid-System kein Einfluss des pH Wertes erkennbar. Die Reduktion des ionischen Einflusses bei pH 2 ist vermutlich auf die geringere Ladung des H_2PO_4^- -Ions zurückzuführen, da die Anlagerung an das kationische Polymer durch höhere Ladungsunterschiede begünstigt wird (Wagner und Grützmann 2005). Eine direkte Abhängigkeit der Freisetzung von der Ionenstärke ist nicht erkennbar.

In Abbildung 5.5.3 ist die Freisetzung bei unterschiedlichen Konzentrationen an Phosphatpuffer und Chloridlösung bei pH 6,8 abgebildet. Es ist klar zu erkennen,

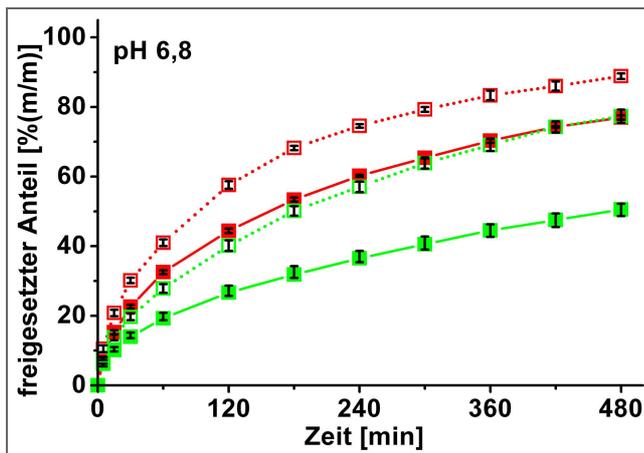


Abbildung 5.5.3: Freisetzung in pH 6,8

rot: Phosphat 0,154 M, **gepunktet:** 0,0154 M
grün: Chlorid 0,154 M, **gepunktet:** 0,0154 M

dass der Einfluss durch die im Medium enthalten Ionen auch von deren Konzentration abhängig ist. Da der Konzentrationsunterschied im Rahmen der Untersuchung eine Zehnerpotenz umfasst, ist es unwahrscheinlich, dass bei physiologischen Abweichungen von der isotonischen NaCl-Konzentration 0,154 mol/l größere Abweichungen des Einflusses auf die Freisetzung zu erwarten sind als in Abbildung 5.5.3 bereits erkennbar sind.

5.5.2. Blockade des Ioneneinflusses aus dem Medium (Szenarien *b* und *c*)

Im Folgenden wird untersucht, inwieweit der Einfluss der im Medium gelösten Ionen durch eine möglichst geringe Änderung der Rezeptur zurückgedrängt werden kann. Eine Minimierung des Ioneneffekts in der kationischen Polymermatrix soll erreicht werden, um eine größere Unabhängigkeit der *in vivo* Freisetzung von der Art und Menge der im GIT vorhandenen Salze bzw. Anionen zu erreichen. Durch die Reduktion der Abhängigkeit der Wirkstofffreisetzung von den im Medium gelösten Anionen ist eine Reduktion der intra- und interindividuellen Blutspiegelschwankungen bei Verabreichung der Arzneiform wahrscheinlich.

Im vorherigen Kapitel haben sich Chlorid und Sulfat im Medium als Anionen mit starkem Einfluss herausgestellt. In Analogie zu den Untersuchungen von Grützmann (2005) ist zu vermuten, dass die Salze mit großem Einfluss im Freisetzungsmedium auch dann einen großen Einfluss auf die Freisetzung ausüben, wenn sie in die Arzneiform eingearbeitet werden.

Tabelle 5-3: Eingearbeitete Salzmengen

Salz	Molverhältnis Anion : QAG	Salzgehalt der Pellets [% (m/m)]
NaCl	1:1	0,60
	2:1	1,20
	3:1	1,78
NaSO ₄	1:1	1,45
	2:1	2,86
	3:1	4,22

Der Grundrezeptur im letzten Abschnitt mit 60 % THEO, 17 % TEC in der Matrix und Düse mit 1,5 mm Bohrungsdurchmesser werden Salze der beiden Anionen zugefügt. Die Salze sollen, mit Rücksicht auf das bereits dargestellte Modell der Freisetzung aus der Matrix, möglichst homogen in der gesamten Matrix verteilt eingearbeitet werden, da jeder

Teil der Matrix die Freisetzung mit-

bestimmt. Es werden sowohl Cl⁻ als auch SO₄²⁻ als fein vermahlene ($d_{10} \approx 2 \mu\text{m}$, $d_{50} \approx 7 \mu\text{m}$, $d_{90} \approx 33 \mu\text{m}$), wasserfreie Natriumsalze mit dem Wirkstoff vermischt (siehe Kapitel 7.2.2.1.3) und daraus salzhaltige Extrudate hergestellt. Es wird jeweils eine Konzentrationsreihe der Salze in den Pellets hergestellt, wobei sich die

Konzentration der Salze auf den Gehalt des Polymers an quartären Ammoniumgruppen (QAG) bezieht. Es wird jeweils soviel NaCl und NaSO₄ in die Pellets eingearbeitet, dass der Gehalt einem 1, 2 und 3 fachen Molverhältnis bezogen auf die QAG der Polymermatrix entspricht. Zu Vergleichszwecken wird auch eine Probe mit dem selben Wirkstoff und Weichmachergehalt, aber ohne Salzzusatz hergestellt. Tabelle 5-3 gibt einen Überblick über die eingearbeiteten Salzmengen.

Da die Dimension ebenfalls einen Einfluss auf die Freisetzung hat (siehe Kapitel 5.6), ist eine Vorbedingung für die Durchführung der Untersuchung die identische Ausformung der Pellets. Bei der für die Versuchsproduktion ausgelegten Doppelschneckenextrusion kann die exakte Schnittlänge des Granulators und die Kühlbandgeschwindigkeit jedoch nicht exakt eingestellt werden. Der Doppelschneckenextruder wird bei dieser Versuchsreihe daher nur zur homogenen Schmelzeinbettung des Wirkstoffs in der Matrix, und nicht zur Ausformung der Pellets verwendet. Die ausgetragene Matrix wird nachfolgend in den in Kapitel 7.2.2.2 beschriebenen Kolbenextruder eingefüllt und mit einer exakt 2,0 mm großen zentral angebrachten Düse mit der jeweils gleichen Geschwindigkeit von 7,5 mm/min extrudiert. Die erhaltenen Stränge werden nach dem Erkalten mittels des bei Abbildung 7.2.4 beschriebenen Kleingranulators in exakt 2,0 mm lange Pellets abgeteilt und diese zur Freisetzungsuntersuchung herangezogen.

Die Wirkstofffreisetzung der sieben unterschiedlichen Zubereitungen wird in den in Tabelle 5-2 angegebenen Medien und entgastem VE-Wasser untersucht. Auf das im vorherigen Kapitel verwendete sulfathaltige Medium und die Medien mit einer Anionenkonzentration von 0,0154 mol/l wird aufgrund der fehlenden Anwendungsrelevanz verzichtet. Ebenso wird aus diesem Grund auf das Phosphat Medium pH 2 verzichtet. Da bei chloridhaltigen Medien kein Einfluss des pH-Wertes zu bemerken ist, werden nur die Medien mit pH 6,8 verwendet.

Die Freisetzungsglyphen von THEO aus den Pellets mit NaCl bei unterschiedlichem Salzgehalt in den beschriebenen Freisetzungsmidien sind in Abbildung 5.5.4 bis 5.5.6 zusammen mit der Freisetzung aus salzfreien Pellets abgebildet.

Die Freisetzungsglyphen der Pellets mit Na-Sulfat sind zusammen mit dem der salzfreien Referenz-Zubereitung in Abbildung 5.5.7 bis 5.5.9 wiedergegeben.

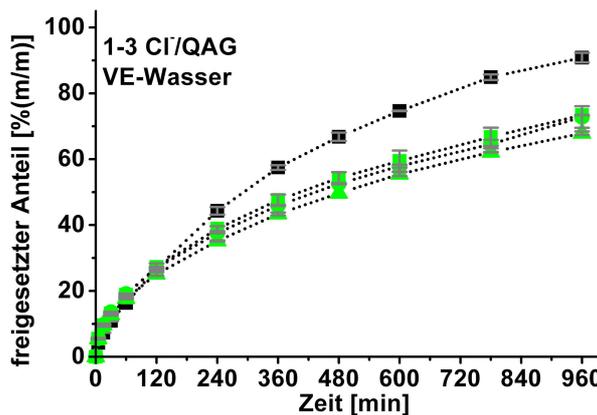


Abbildung 5.5.4: Freisetzung in entgastem VE-Wasser, pH ca. 7

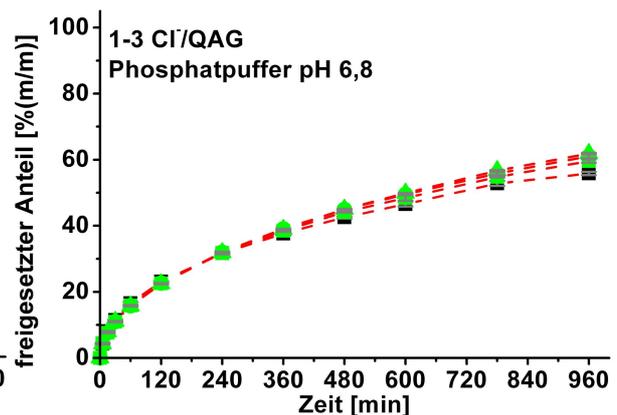


Abbildung 5.5.5: Freisetzung in 0,154 M Phosphatpuffer, pH 6,8

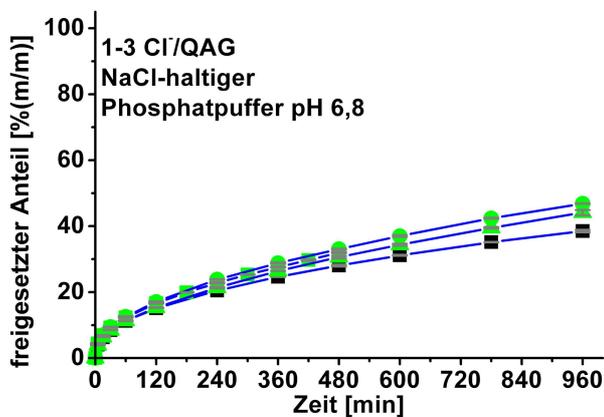


Abbildung 5.5.6: Freisetzung in 0,1643 M NaCl-haltigem Phosphatpuffer Ph.Eur.4.3.1, pH 6,8

Alle Proben:

60 % (m/m) Theophyllin
17 % (m/m) TEC in der Matrix

schwarz: Referenz ohne NaCl Zusatz;

Quadrate: 1**Ct*/QAG;

Kreise: 2**Ct*/QAG;

Dreiecke: 3**Ct*/QAG

Freisetzungsdauer 16 h, Parameter wie in Kapitel 7.2.4.4 beschrieben in dem jeweils angegebenen Medium.

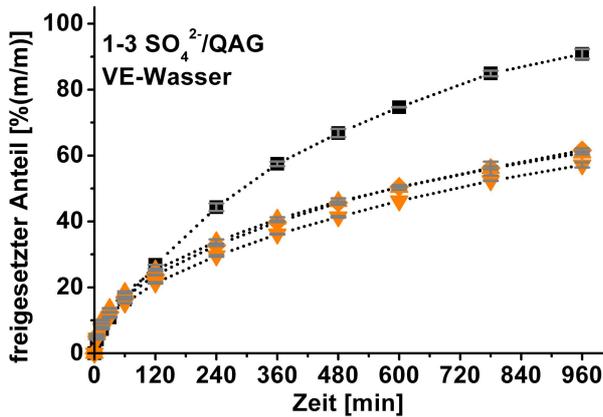


Abbildung 5.5.7: Freisetzung in entgastem VE-Wasser, pH ca. 7

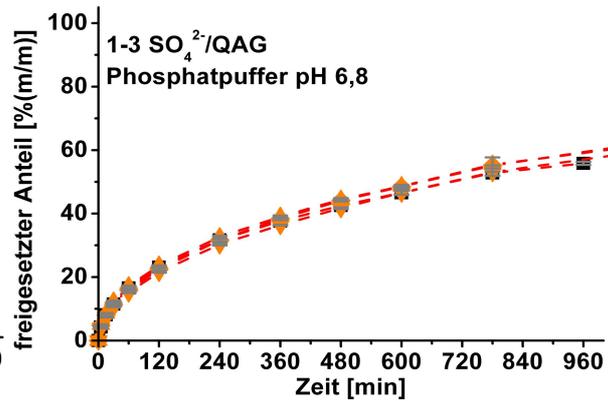


Abbildung 5.5.8: Freisetzung in 0,154 M Phosphatpuffer, pH 6,8

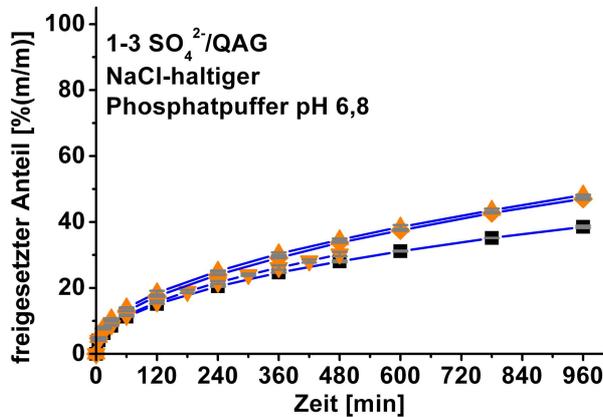


Abbildung 5.5.9: Freisetzung in 0,1643 M NaCl-haltigem Phosphatpuffer Ph.Eur.4.3.1, pH 6,8

Alle Proben:

60 % (m/m) Theophyllin
17 % (m/m) TEC in der Matrix

schwarz: Referenz ohne NaCl Zusatz;
Dreiecke nach unten: 1*SO₄²⁻/QAG;
Dreiecke nach oben: 2*SO₄²⁻/QAG;
Rauten: 3*SO₄²⁻/QAG

Freisetzungsdauer 16 h, Parameter wie in Kapitel 7.2.4.4 beschrieben in dem jeweils angegebenen Medium.

Bei der Freisetzung in reinem Wasser führt der Zuschlag von beiden Salzen im Vergleich zur Ausgangsrezeptur zu einer Verringerung der freigesetzten THEO Menge pro Zeiteinheit. Im Vergleich zum 1:1 Verhältnis des Salzes zu den QAG im Polymer hat die Verdoppelung oder Verdreifachung der Salzmenge jeweils einen geringen bis nicht vorhandenen Einfluss auf die Freisetzung. Dieses „Sättigungsverhalten“ ist ein Anhaltspunkt dafür, dass der Effekt durch die direkte anionische Interaktion mit den QAG verursacht wird.

Werden die Proben einer Freisetzung in Phosphatpuffer unterzogen, so verringert sich die Wirkstofffreisetzung aus allen Proben. Im Vergleich zur Freisetzung in VE-Wasser findet bei der Referenz eine bei keiner der salzhaltigen Proben erkennbare extreme Verringerung der Freisetzungsgeschwindigkeit statt. In Phosphatpuffer-

fer setzten die Referenz und alle salzhaltigen Proben den Wirkstoff daher mit ungefähr der selben Geschwindigkeit frei.

Bei der Freisetzungsuntersuchung der Proben im NaCl-haltigen Phosphatpuffer ist die Reduktion des freigesetzten THEO-Anteils bei allen Proben stärker ausgeprägt als im reinen Phosphatpuffer. Die Freisetzung des Wirkstoffs aus den salzhaltigen Proben läuft dabei ungefähr gleich schnell ab, unabhängig davon ob NaCl oder Na-Sulfat zugesetzt wurde. Der Einfluss des NaCl-haltigen Mediums ist am größten bei der Freisetzung aus salzfreien Pellets, hier wird die Geschwindigkeit durch die gelösten Ionen so stark verlangsamt, dass diese weniger freisetzen als sulfat-, oder chloridhaltige Pellets.

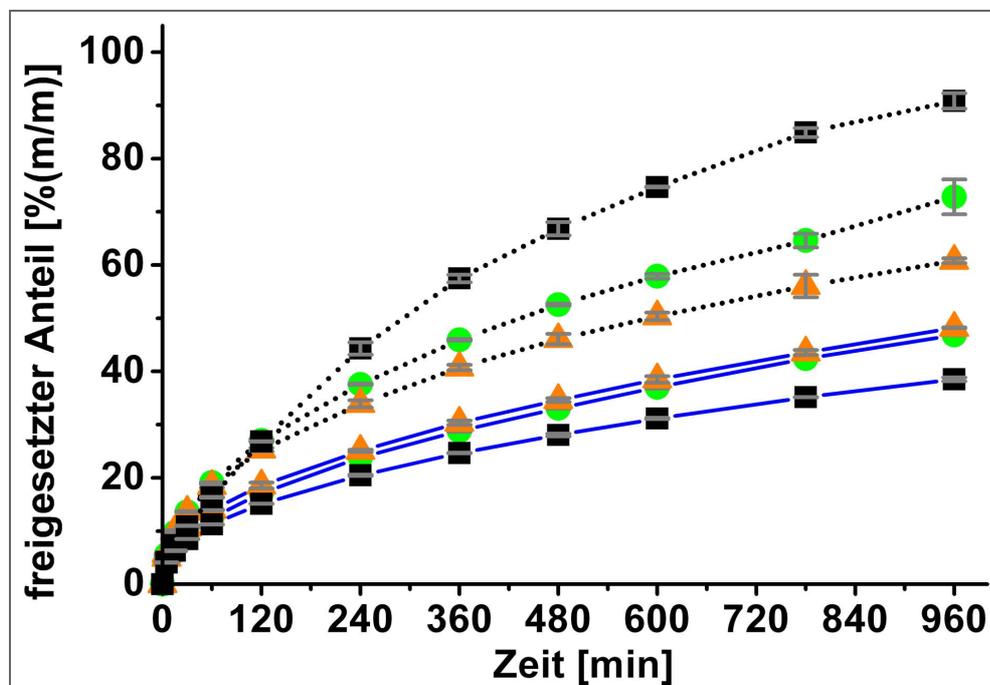


Abbildung 5.5.10: Übersicht der Ioneneinflüsse auf die Freisetzung

Grundrezeptur aller Proben: 60 % (m/m) Theophyllin; 17 % (m/m) TEC in der Matrix

Linien: schwarz gepunktet: Medium VE-Wasser;

blaue Linien: Medium NaClhaltiger Phosphatpuffer Ph.Eur. 5 4.1.3.

Symbole: schwarz: Referenz ohne NaCl Zusatz;

grüne Kreise: 2*Cl-/QAG;

orange Dreiecke: 2*SO₄²⁻/QAG;

Einen Überblick über die Veränderung der Wirkstofffreisetzung der Proben in VE-Wasser und Chlorid-haltigem Medium bei pH 6,8 gibt Abbildung 5.5.10. Es ist zu erkennen, dass der extreme Einfluss des Freisetzungsmediums nur bei der salzfreien Probe vorhanden ist. Bei einem Zusatz von NaCl in einem 2:1 Verhältnis zu den

QAG verringert sich der Abstand zwischen den Freisetzungsglyphen in VE-Wasser und NaCl-haltigem Medium von 50 % auf 25 % nach 16 h. Bei Zusatz einer im Verhältnis zu den QAG doppelt so großen Menge an Na-Sulfat lässt sich der Unterschied in der nach 16 h freigesetzten Menge auf 13 % absenken.

Mit dem geringen Anteil von 1,45 % (m/m) wasserfreiem Na-Sulfat in der Matrixarzneiform lässt sich der starke Einfluss der im Freisetzungsmittel gelösten Ionen erfolgreich zurückdrängen. Es kann damit ein annähernd puffer- oder medienunabhängiges Freisetzungssystem erstellt werden.

5.5.3. Ionische Mechanismen bei Matrices

Grützmann (2005) hat ein Modell zur Erklärung der Ionenaustauschvorgänge bei Filmüberzügen erstellt. Der Einfluss von unterschiedlichen Ionen-Konzentrationen wurde in der Literatur bereits davor für Filmüberzüge beschrieben (Lehmann 1967, Narisawa 1994). Eine Beschreibung und Erklärung von ionischen Einflüssen auf Matrices aus Eudragit RS ist bisher nicht erfolgt.

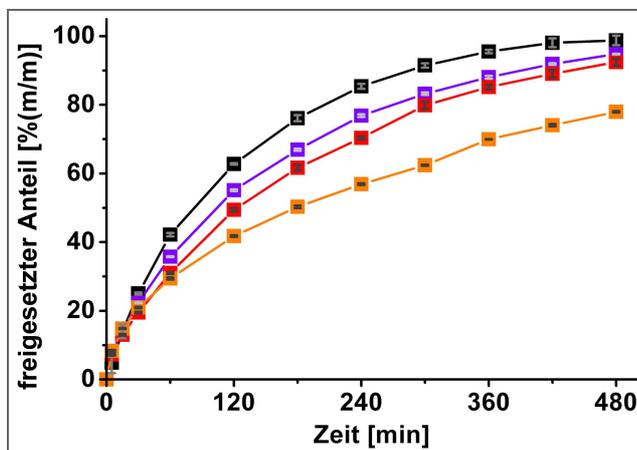


Abbildung 5.5.11: Freisetzung in VE-Wasser; Grundrezeptur aller Proben:

60 % THEO; 23 % TEC, 2 mm Düse;

schwarz: Referenz ohne Salz-Zusatz

violett: 0,32*Ac-/QAG Zusatz

rot: 0,32*NO₃²⁻/QAG Zusatz

orange: 0,32*SO₄²⁻/QAG Zusatz

Grützmann konnte zeigen, dass (vgl. auch Wagner und McGinity 2002) unterschiedlich starke Coulomb-Kräfte zu einer mehr oder weniger starken Interaktion der vorhandenen Anionen mit den quartären Ammoniumgruppen (QAG) führen. Die QAG des Polymers sind herstellungsbedingt mit Cl⁻ als Gegenion gesättigt. Bei der Freisetzung in Wasser nimmt das Polymer (mit 20 % TEC bezogen auf Polymertrockenmasse) bis zu 35 % Wasser auf. Dabei wird Chlorid kom-

petitiv durch OH⁻ von den QAG verdrängt und teilweise aus dem Polymer herausgelöst. Anwesende, schwach gebundene Anionen mit großer Hydrathülle (z.B.

Acetat) sorgen dabei an Filmüberzügen durch ihre beständige Diffusionsbewegung vom Medium in den Film – und umgekehrt – für einen Wassertransport, der die Diffusion von Theophyllinmolekülen durch den Film hindurch begünstigt. Stärker geladene Anionen mit kleiner Hydrathülle (z.B. Nitrat) interagieren stärker mit den QAG und diffundieren daher auch weniger schnell zwischen den geladenen Polymergruppen und der freien Lösung hin und her. Ein aktiver Transport von Wasser unterbleibt hier, wodurch die Freisetzung von Theophyllin behindert wird.

Ein weiterer Versuch zum Ioneneinfluss in den Zubereitungen zeigt jedoch, dass dieses Modell nicht exakt für die Matrixarzneiform übernommen werden kann. Wie Abbildung 5.5.11 zeigt, führt die Herstellung von Matrices mit einem Acetatgehalt von 0,32 mol/mol QAG ebenso wie bei Nitrat und Sulfat zu einer Absenkung der Freisetzungsgeschwindigkeit in VE-Wasser. Die Absenkung durch den Acetatzusatz ist zwar geringer als bei den anderen Anionen, in Analogie zum Filmmodell wäre jedoch mit einer Steigerung der Freisetzung durch das stark hydrierte Acetat zu rechnen.

Bei der Freisetzung aus der Matrix ist keine eindeutige Abgrenzung von Diffusionsbarrieren, die vergleichbar mit Filmüberzügen sind, möglich. Die in Kapitel 5.1 erkennbare Separierung der Kristalle ist optisch nicht eindeutig und wäre mit teilweise weniger als 0,5 µm wesentlich dünner als klassische Filmüberzüge mit 5-50 µm Dicke (Herstellerangabe: Degussa). Ein vergleichbares Verhalten bei beiden Arzneiformen ist daher nicht zu erwarten.

Die Freisetzung des Wirkstoffs aus der Matrix wird durch die Anwesenheit von allen Anionen behindert, egal wo sich diese beim Start der Freisetzung befinden. Das Ausmaß des Phänomens ist abhängig vom Gehalt und von der Anionenspezies. Offensichtlich drängen salzhaltige Matrices den Einfluss der Anionen, die von außen (aus dem Medium) auf die Freisetzung einwirken, stark zurück.

Die in der Matrix befindlichen Ionen haben hierbei einen kinetischen Vorteil. Die bei Produktion eingebrachten Anionen sind näher an den kationischen Polymergruppen und könnten daher mit diesen schneller interagieren als die von außen eindringenden Anionen.

Die Art der Interaktion mit dem Polymer wird sich sehr wahrscheinlich nicht von dem Verhalten, das an Filmen beobachtet wurde, unterscheiden. Allerdings ist die Art der Wechselwirkung mit dem Wirkstoff nicht mit den vorliegenden Experimenten zu erklären.

Denkbar wäre ein Konkurrenzmechanismus der Anionen und des Wirkstoffs um das eindringende Wasser, oder um freien Raum zur unbehinderten Diffusion. Eine Auswirkung auf die Freisetzung wäre dann auch bei nicht separierten Wirkstoffkristallen möglich. Auch der beobachtete, freisetzungshindernde Einfluss von Acetat wäre mit diesem Modell erklärbar. Es ist jedoch nicht möglich zu unterscheiden, ob es sich um ein Phänomen an der Polymeroberfläche, oder um eines unter Einbeziehung der gesamten Matrix handelt.

Da die Auswirkung auf die Freisetzung auch von der Ladung der Anionen abhängt, scheint – neben einer möglichen Konkurrenz um Wasser, oder um einen wie auch immer definierten Diffusionsraum – auch der Ionenaustausch mit den quartären Ammoniumgruppen eine Rolle zu spielen. Dieses Verhalten wäre vergleichbar mit dem an Filmen beobachteten und würde für eine zumindest teilweise „filmartig“-gestaltete Einhüllung der Wirkstoffkristalle sprechen.

Eine Kombination dieser beiden Modelle ist in der Lage, sowohl den freisetzungshindernden Einfluss von Acetat, als auch die Ladungsabhängigkeit der Vorgänge zu erklären.

5.6. Pelletgrößenabhängigkeit der Freisetzung

Es ist bekannt, dass die Größe sich auflösender Substanzen einen wichtigen Einfluss auf den Auflösungsvorgang hat. Der Einfluss für Reinsubstanzen ist nach Nernst (1894) aus dem Zusammenhang zwischen der für die Diffusion zur Verfügung stehenden Oberfläche und der Größe der Substanz gegeben. Dies ist übertragbar auf nicht zerfallende Arzneiformen. Für die extrudierten Pellets sollte sich dadurch eine schnellere Freisetzung bei kleinerer Pelletgröße ergeben, da der Quotient aus Pelletoberfläche zu Pelletvolumen (k_{AV}) bei diesen auch durch Größenreduktion ansteigt.

Zur näheren Untersuchung werden Pellets mit 60 % THEO und 5, 11, 17 und 23 % TEC in der Matrix mit jeweils vier unterschiedlichen Düsendurchmessern von 3,0 - 2,0 - 1,5 und 0,8 mm hergestellt und der Freisetzungsuntersuchung unterzogen.

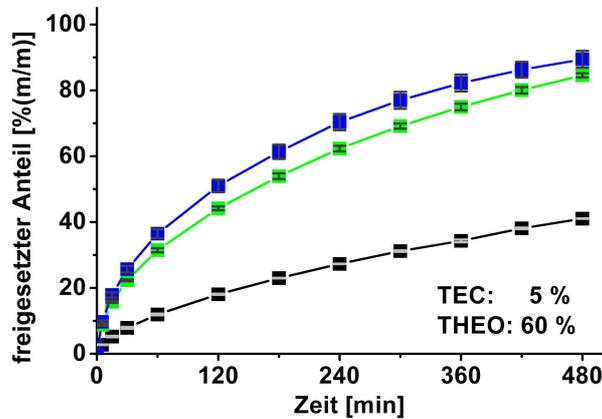


Abbildung 5.6.1: 5 % TEC in Matrix

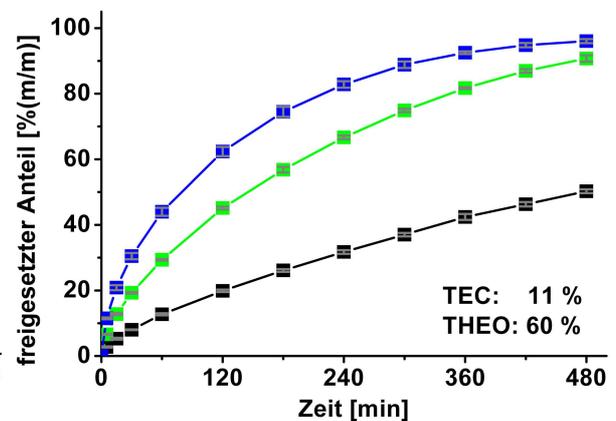


Abbildung 5.6.2: 11 % TEC in Matrix

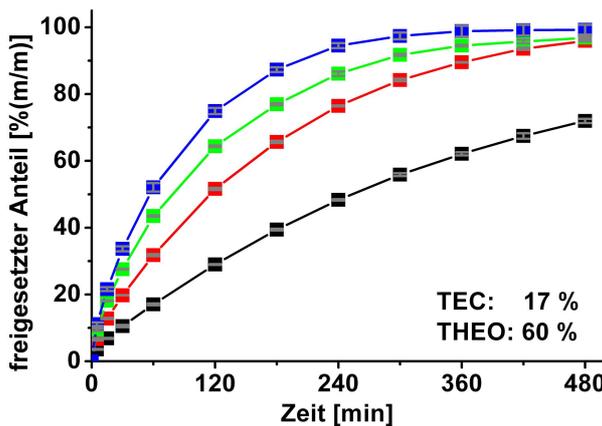


Abbildung 5.6.3: 17 % TEC in Matrix

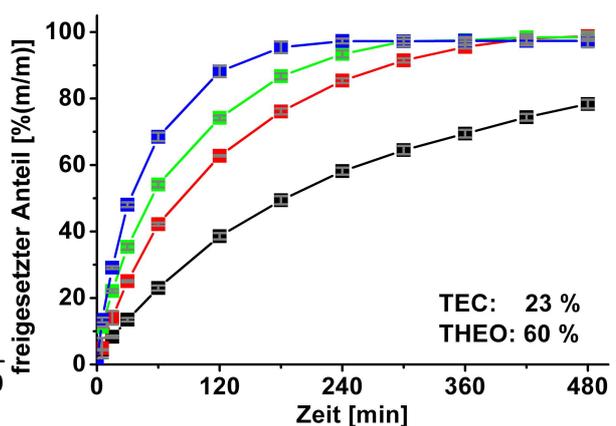


Abbildung 5.6.4: 23 % TEC in Matrix

Freisetzung in VE-Wasser von Pellets mit 60 % THEO;

schwarz: 3,0 mm Düse; **rot:** 2,0 mm Düse; **grün:** 1,5 mm Düse; **blau:** 0,8 mm Düse

Die Freisetzungsgraphen der hergestellten unterschiedlich großen Pellets sind in Abbildung 5.6.2 bis 5.6.4 abgebildet. Bei allen Rezepturen ist der erwartete Zusammenhang zwischen der zur Produktion verwendeten Düsendgröße und der Freisetzungsgeschwindigkeit des Wirkstoffs zu erkennen.

5.7. Reproduzierbarkeit des Extrusionsprozesses

Die in den vorherigen Kapiteln beschriebenen Einflüsse auf die Wirkstofffreisetzung können erst dann quantifiziert werden, wenn sicher gestellt ist, dass eine Produktion von Pellets mit dem gewählten Doppelschnecken-Extrusionsverfahren auch wiederholt zum selben Freisetzungsverhalten des Wirkstoffs aus der Matrix führt. Zu diesem Zweck wird eine Rezeptur mit 60 % THEO und 17 % TEC, mit und ohne 0,322 mol/QAG Na-Sulfat-Zusatz mehrfach hergestellt. Die Glasübergangstemperaturen und die Freisetzungsdaten der Proben werden verglichen, um die Reproduzierbarkeit zu bewerten. Zusätzlich werden die Maschinendaten des Herstellungsprozesses ausgewertet, um die Robustheit des thermischen Verfahrens bewerten zu können.

In einer Versuchsreihe (Reihe D) werden Pellets diskontinuierlich in einer geringen Chargengröße hergestellt. Dafür wird nach dem Anschalten der Anlage und dem Start des Rohstoffeintrags ein Vorlauf abgewartet, eine Probe gezogen und die Produktionsanlage anschließend angehalten, um den Versuch zu wiederholen. Diese Vorgehensweise entspricht dabei der, die bisher zur Analyse der Einflussgrößen angewendet wurde.

In einer weiteren Versuchsreihe (Reihe K) werden Pellets im vollen Produktionsmaßstab hergestellt; das heißt, es wird kontinuierlich, über einen längeren Zeitraum die Herstellung nicht unterbrochen und Proben zu bestimmten Zeitpunkten gezogen.

5.7.1. Probenbezeichnungen und Versuchsplan

Die Untersuchung besteht insgesamt aus neun Proben, alle Proben werden mit einem Düsendurchmesser von 1,5 mm hergestellt.

In der diskontinuierlichen Versuchsreihe D werden drei Pelletproben mit 60 % THEO und 17 % TEC in der Matrix, sowie drei Pelletproben mit 60 % THEO, 17 % TEC und 0,332 mol/mol QAG Natrium-Sulfat hergestellt (Zusatzbezei-

chung S). Die drei Na-Sulfat haltigen Theophyllin/Salz Mischungen werden dabei wie in Kapitel 7.2.2.1.3 beschrieben hergestellt.

In der kontinuierlichen Versuchsreihe K werden drei Pelletmuster mit 60 % THEO und 17 % TEC in der Matrix im Verlauf der Herstellung gezogen.

Überblick über die Probenbezeichnungen und Produktionspläne geben die Tabellen 5-4 bis 5-6.

Die Vorlaufzeit soll gewährleisten, dass die Pelletprobe ausschließlich aus Rohstoff besteht, der im für die Probe festgelegten Zeitraum in den Extruder eingetragen wurde. Die Dauer von 22 Minuten wird durch den Zusatz von Eisenoxidpigmenten am Rohstoffeintrag bestimmt. Nach 15 Minuten ist keine Färbung des ausgetragenen Strangs mehr erkennbar, 50 % Zeitzuschlag sorgen für eine Sicherheitsspanne.

Tabelle 5-4: Probenbezeichnungen und Rezepturen

Probe	THEO [% (m/m)]	TEC in Matrix [% (m/m)]	Na-Sulfat [mol/mol QAG]	Düsengröße [mm]
D 1 / 2 / 3	60,0	17,0	---	1,5
D S1 / S2 / S3	60,0	17,0	0,322	1,5
K 1 / 2 / 3	60,0	17,0	---	1,5

Tabelle 5-5: unterbrochener Produktionsplan: Versuchsreihe D

Probe	Startpunkt [min]	Vorlauf Dauer [min]	Probenzug Dauer [min]	Abschalten der Anlage nach insgesamt [min]
D 1 / 2 / 3	0	22,0	15,0	37,0
D S1 / S2 / S3	0	22,0	15,0	37,0

Tabelle 5-6: kontinuierlicher Herstellungsplan (Produktionsmaßstab): Versuchsreihe K

Probe	Start	Vorlauf	Produktion ohne Probenzug	Produktion ohne Probenzug	Probenzug	Produktion ohne Probenzug	Probenzug
K 1 / 2 / 3	0 min	22 min	15,0 min	15,0 min	15,0 min	15,0 min	15,0 min
			(K1)		(K2)		(K3)

5.7.2. Glasübergang

Als erste Größe wird nach der Herstellung die Zusammensetzung der Matrix anhand des Glasübergangs analysiert.

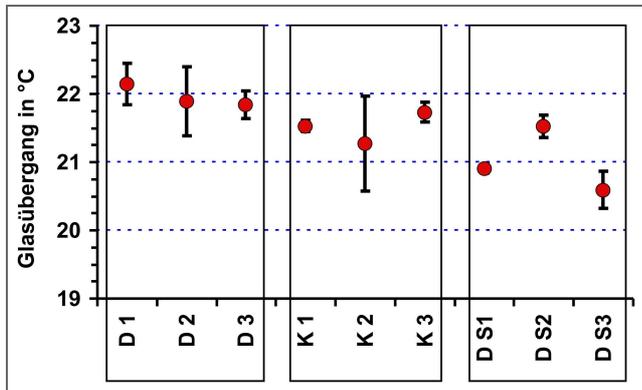


Abbildung 5.7.1: T_g der Wiederholungsversuche mit Standardabweichung

In Abbildung 5.7.1 ist zu erkennen, dass die Glasübergangstemperaturen aller produzierten Pellets in in einem Bereich zwischen 20,6 °C und 22,2 °C liegen. Zwischen den Ergebnissen der salzfreien Proben D 1 / 2 / 3 und K 1 / 2 / 3 ist kein Unterschied zu erkennen. Die Glasübergangstemperaturen der drei Na-Sulfat

haltigen Proben D S1 / S2 / S3 variieren etwas stärker. Aufgrund der Verfahrensungenauigkeit der Bestimmung von Glasübergangstemperaturen amorpher Polymere sind Schwankungen der bestimmten Werte in einem Rahmen von 5 K möglich (Riesen und Schawe 2003 a und b).

Hinsichtlich der Zusammensetzung der Matrix ist damit kein Unterschied zwischen der Produktion im Labormaßstab und der kontinuierlichen Produktion festzustellen. Im Rahmen der Messungenauigkeit entspricht die Glasübergangstemperatur der Matrix der Na-Sulfat enthaltenden Proben der der salzfreien Proben.

5.7.3. Ergebnis der Freisetzungsuntersuchungen

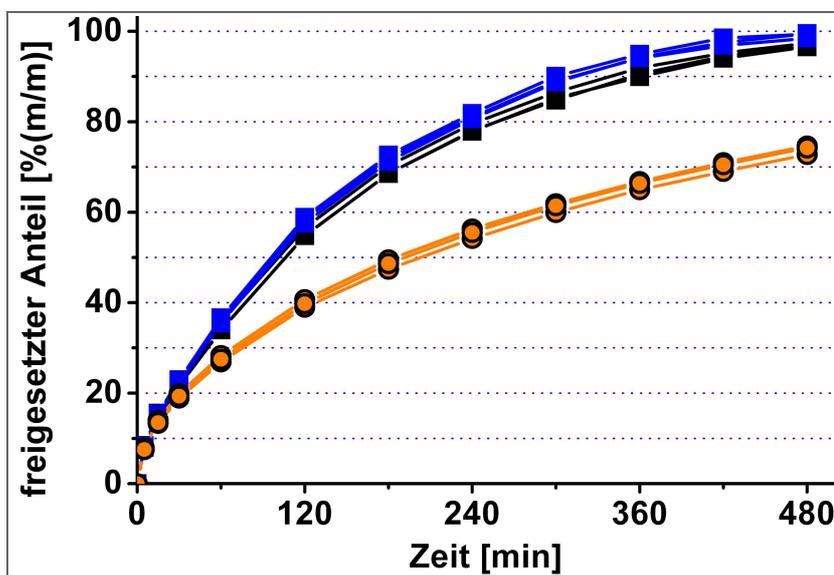


Abbildung 5.7.2: Freisetzung der Wiederholungsversuche in VE-Wasser nach Standardmethode siehe Kapitel 7.2.4.4.

Grundrezeptur aller Proben: 60 % THEO, 17 % TEC in der Matrix,
Düsendurchmesser 1,5 mm

schwarz: diskontinuierliche Versuchsreihe D 1 / 2 / 3;

orange: diskontinuierliche Versuchsreihe mit
0,322 mol/mol QAG Na_2SO_4 ; D S1 / S2 / S3

blau: kontinuierliche Versuchsreihe K 1 / 2 / 3

Von allen neun Pelletproben werden jeweils vier Freisetzungsuntersuchungen in VE-Wasser durchgeführt. Die Mittelwerte der Untersuchung sind in Abbildung 5.7.2 dargestellt.

Bei Vergleich der Freisetzungsgraphen innerhalb der 3er Blöcke sind keine Unterschiede in der Wirkstofffreisetzung zu erkennen. Die sulfathaltigen Pellets der Proben D S1 / S2 / S3 setzen erwartungsgemäß weniger Wirkstoff pro Zeiteinheit frei als die vergleichbar hergestellten Proben D 1 / 2 / 3. Die Freisetzung der kontinuierlich produzierten Proben K 1 / 2 / 3 ist tendenziell etwas höher als die der mit Unterbrechungen hergestellten Proben D 1 / 2 / 3.

5.7.4. Vergleich der der Freisetzungsdaten auf Gleichwertigkeit

Um die Ähnlichkeit der Freisetzungsgraphen objektiv bewerten zu können, wird ein mathematisches Verfahren benötigt. Eine modellunabhängige Vergleichsmög-

lichkeit für die Bewertung der Äquivalenz von in der Pharmazeutischen Industrie hergestellten Arzneiformen bietet die FDA.

Die Freisetzungsdaten werden mit Hilfe der „Guidance for Industry: Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms “ verglichen. Zuh et al. (2002) wendeten diese Vorschrift bereits erfolgreich auf den Vergleich von Freisetzungsdaten von Extrudierten Retardmatrices an. Diese Vorschrift ist jedoch für schnell freisetzende Arzneiformen vorgesehen. Der Grund für diese Einschränkung ist, dass die Zulassungsbehörden den Vergleich von Retardarzneiformen mittels Bioäquivalenzuntersuchungen fordern. Die in-vitro Freisetzungskurve ist dabei als Vergleichsgröße im Rahmen der Zulassung nicht ausreichend, für den Labortest jedoch geeignet. Im Abschnitt V. der Vorschrift ist das Unterkapitel „Dissolution Profile Comparisons“ zu finden. Im Abschnitt A wird die Vorgehensweise des Vergleichs von Freisetzungsdaten mittels „Model Independent Approach Using a Similarity Factor “ dargestellt, und die Grenzen für Gleichwertigkeit einer produzierten Charge mit Referenzdaten festgelegt (siehe experimenteller Teil Kapitel 7.2.4.7).

Da der Test nur für den Vergleich von zwei Datenreihen vorgesehen ist, wird jede Probe der Blöcke D 1 / 2 / 3 und K 1 / 2 / 3 mit jeder Probe der beiden Blöcke verglichen. Mit dieser Vorgehensweise ist automatisch gesichert, dass auch die Abweichungen einzelner Datenreihen voneinander zuverlässig festgestellt werden können. Die Proben D S1 / S2 / S3 werden ausschließlich gegeneinander getestet.

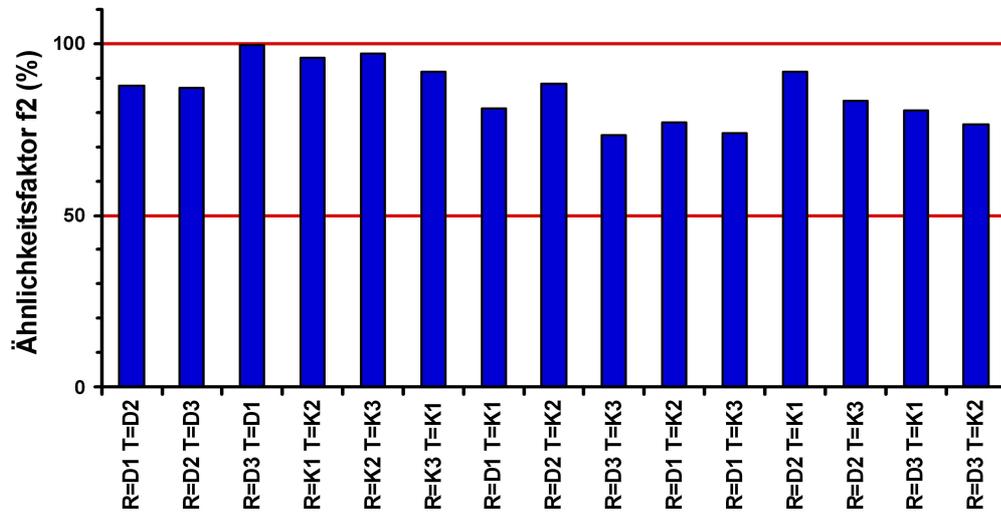


Abbildung 5.7.3: Ähnlichkeitsfaktoren des Vergleichs der diskontinuierlich hergestellten Proben D 1 / 2 / 3 untereinander, der Proben aus der kontinuierlichen Herstellung K 1 / 2 / 3 untereinander und der Proben D 1 / 2 / 3 und K 1 / 2 / 3 gegeneinander; **T** = Testprobe / **R** = Referenzprobe

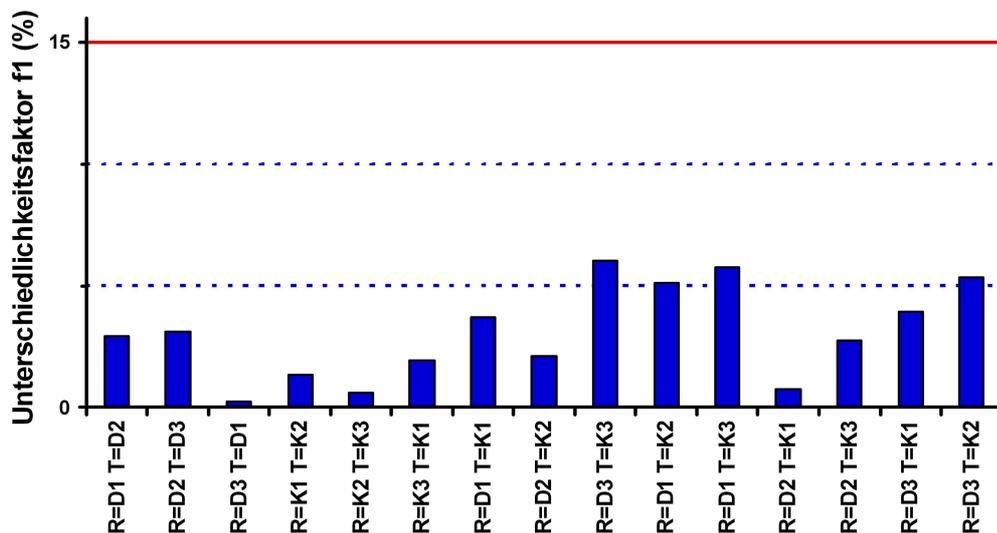


Abbildung 5.7.4: Unterschiedlichkeitsfaktoren des Vergleichs der diskontinuierlich hergestellten Proben D 1 / 2 / 3 untereinander, der Proben aus der kontinuierlichen Herstellung K 1 / 2 / 3 untereinander und der Proben D 1 / 2 / 3 und K 1 / 2 / 3 gegeneinander; **T** = Testprobe / **R** = Referenzprobe

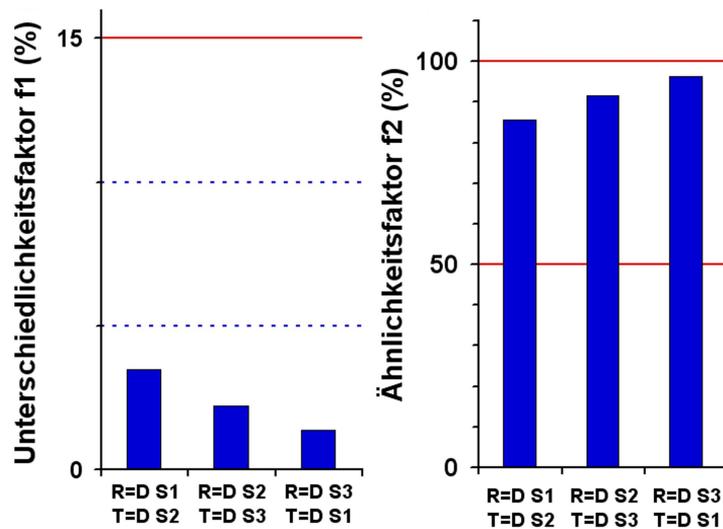


Abbildung 5.7.5: Unterschiedlichkeits- und Ähnlichkeitsfaktoren des Vergleichs der diskontinuierlich hergestellten NaSulfat-haltigen Proben DS1 / S2 / S3 untereinander;
T = Testprobe / *R* = Referenzprobe

Nach den in den Abbildungen 5.7.4 bis 5.7.5 dargestellten Ergebnissen des FDA-Vergleichs sind die Freisetzungsglyphen der Proben D und K äquivalent. Die Unterschiede innerhalb der Gruppen D 1 / 2 / 3 , K 1 / 2 / 3 und D S1 / S2 / S3 sind minimal, die Unterschiede zwischen einzelnen Proben von D und K sind nicht groß genug, um nach FDA Kriterien eine Abweichung feststellen zu können.

5.7.5. Auswertung der aufgezeichneten Maschinendaten

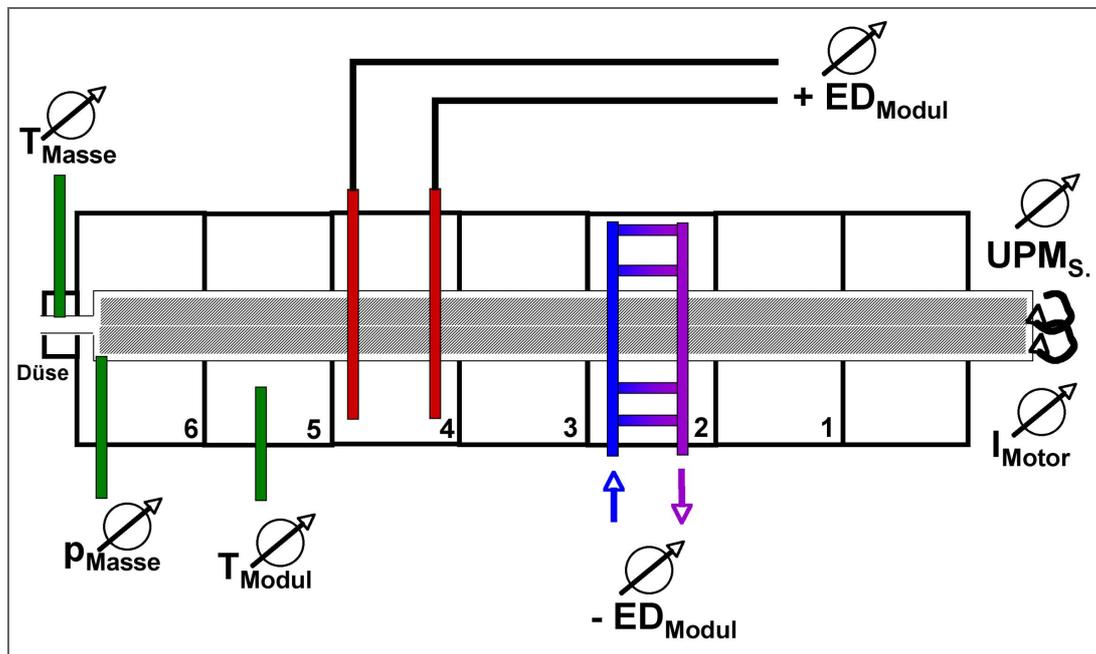


Abbildung 5.7.6: Instrumentierung des Extruders:

- grün:** Drucksensor: vor Düse; Temperatursensoren: alle Module + Düse
- rot:** Leistungskontrollierte Heizpatronen: jedes Modul + Düse
- blau / lila:** geregelte Flüssigkeitskühlung: jedes Modul
- zusätzlich:** Drehgeschwindigkeit der Schnecken und Leistungsaufnahme des Antriebsmotors

Während der Produktion mit dem Doppelschneckenextruder werden mit einer Frequenz von 0,1 Hz verschiedene Daten protokolliert. Es ist dadurch möglich, den Verlauf der Heizleistung der einzelnen Module des Extruders, der Stromaufnahme des Antriebsaggregats, der Massentemperatur und des Massedrucks auszuwerten. Aufgrund der im vorherigen Kapitel nachgewiesenen Äquivalenz der kontinuierlichen Produktion mit der im Labormaßstab werden die Produktionsdaten der Proben D 1 / 2 / 3 beispielhaft dargestellt und interpretiert. Abbildung 5.7.6 gibt einen Überblick über die Instrumentierung des Extruders.

Anhand der in Abbildung 5.7.7 dargestellten Produktionsdaten kann abgelesen werden, dass nach jedem Anschalten des Aggregats bei 0 s nach ca. 900 s eine gleichmäßige Temperatur der an der Düse ausgetragenen Masse erreicht wird. Die gewählte Vorlaufzeit von 22 min = 1320 s ist ausreichend, um einen Einfluss auf die Probe durch die Schwankungen der Produkttemperatur und des Massedrucks an der

Düse auszuschließen. Das über die Stromaufnahme des Antriebs indirekt dargestellte Drehmoment der Schnecken ist bereits nach ca. 400 s konstant.

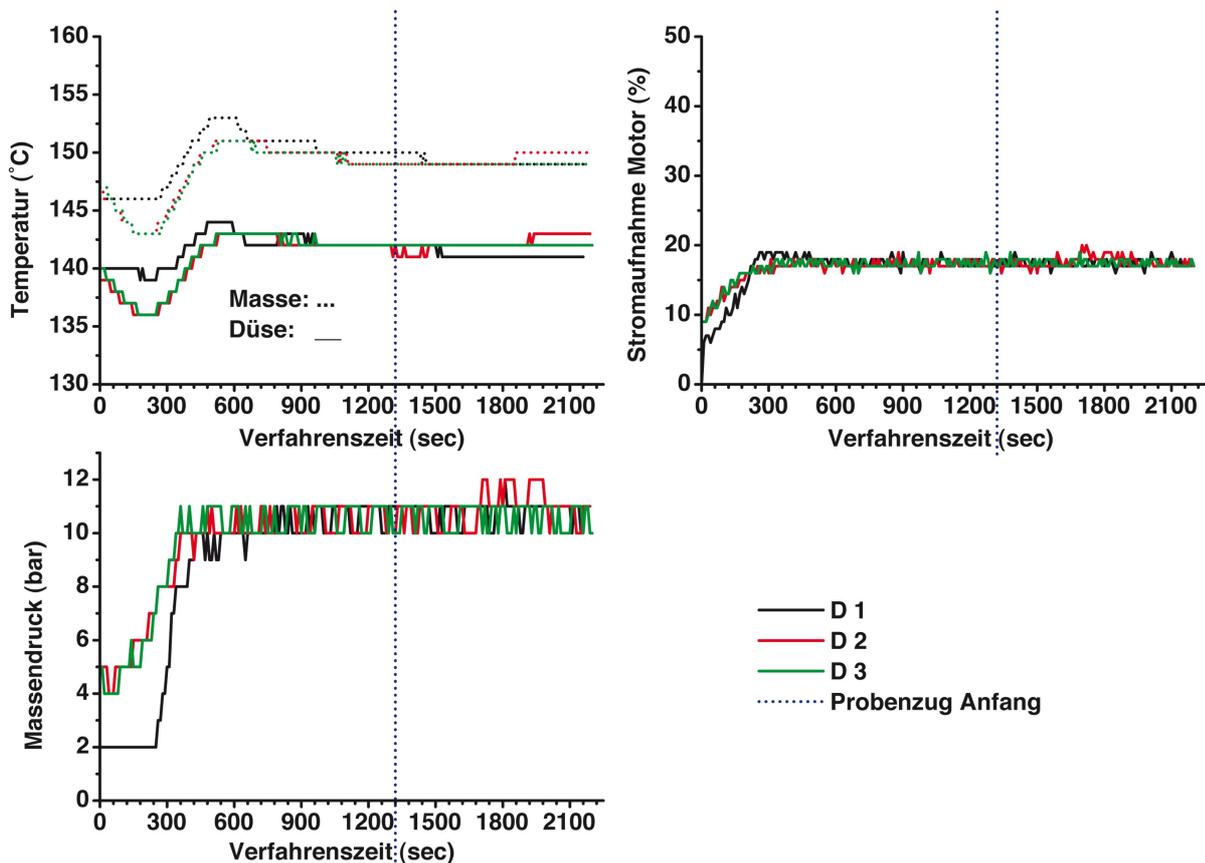


Abbildung 5.7.7: Maschinendaten der Herstellung von D 1 / 2 / 3; von links oben nach rechts unten:

Temperatur der Schmelze (= Masse) unmittelbar vor Austritt aus der Düse;
 Stromaufnahme des Motors zum Antrieb der Schnecken;
 Druck der Schmelze vor der Düse

Die Heiz- und Kühlleistung der einzelnen Module bei der Produktion von D 1 / 2 / 3 sind in Abbildung 5.7.8 dargestellt. D 1 war am Produktionstag die erste hergestellte Rezeptur, darauf folgten D 2 und D 3. Es ist zu erkennen, dass die Module am Anfang der Verfahrsstrecke für das Aufschmelzen des Polymers mehr Heizleistung benötigen als bei der Herstellung der nachfolgenden Proben. Die bei der Herstellung von D 1 erkennbaren, variablen Heizleistungen beruhen auf dem nach 1 h noch nicht ausreichend temperierten Extruder. Im Gegensatz zum Herstel-

lungsbeginn mit D 1 kommt es durch den längerem Betrieb bei Herstellung von D 2 zu einer Nivellierung der Schwankungen, so dass bei D 3 keine Schwankungen der Heizleistung mehr zu erkennen sind. Die Heizleistung reicht stets aus, um dem Prozess die benötigte Energiemenge zur Verfügung zu stellen. Bei Betrachtung der Verfahrensstrecke von Modul 1 bis zur Düse sind die Schwankungen am Anfang der Verfahrensstrecke größer und verschwinden schon bei D 1 zum Ende der Strecke hin vollständig. Die Ist-Temperatur in allen Modulen beträgt zu jedem Zeitpunkt der Probenherstellung 140 °C und entspricht damit dem eingestellten Soll-Wert.

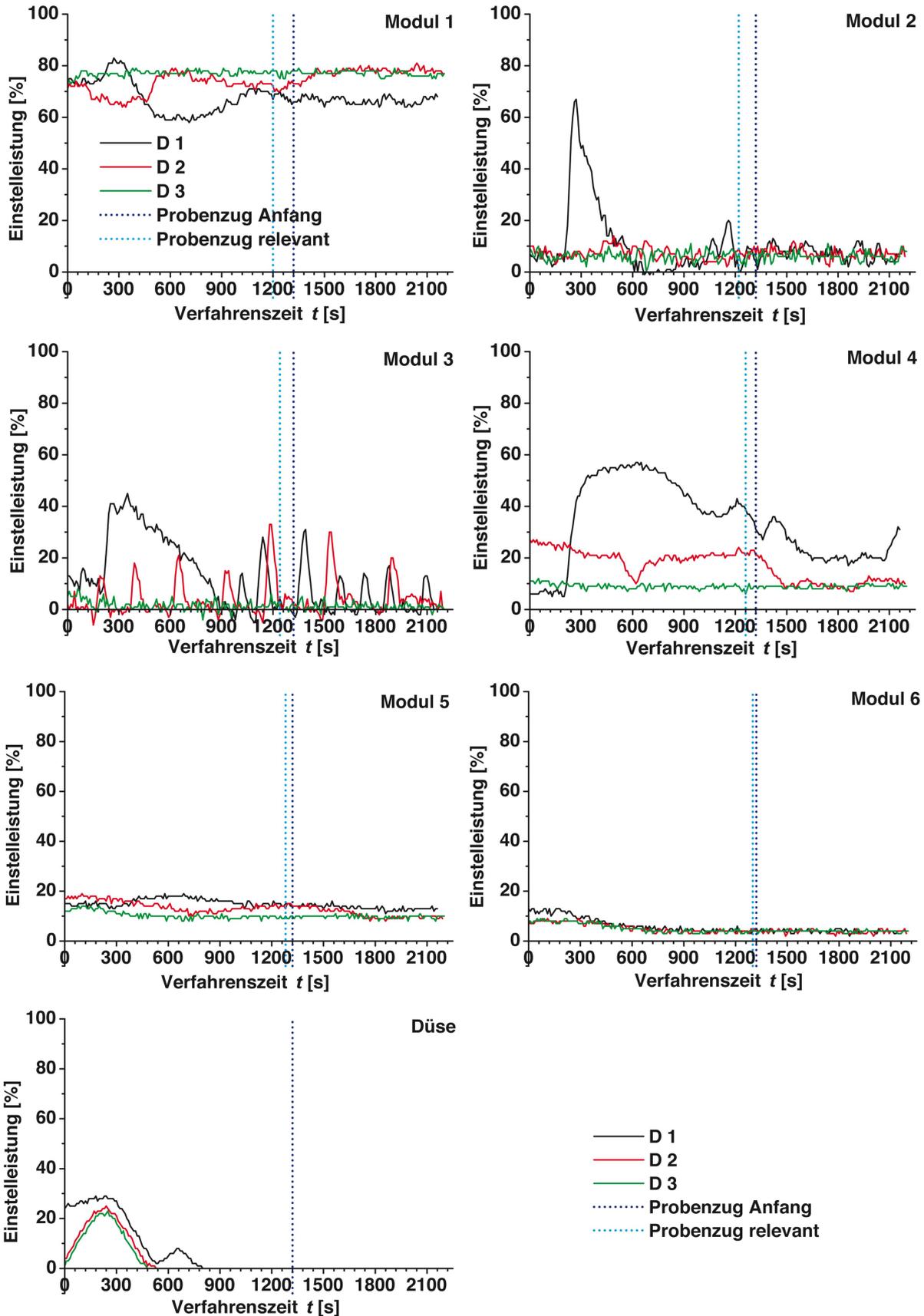


Abbildung 5.7.8: Maschinendaten der Herstellung von D 1 / 2 / 3; Leistungsaufnahme der temperierten Extrudermodule, Heizleistung (positiv) bzw. Kühlleistung (negativ)

5.7.6. Zusammenfassung der Wiederholungsversuche

Die Wiederholungsversuche zeigen die Reproduzierbarkeit der Herstellung von Retardpellets mittels Doppelschneckenextruder. Die Matrixzusammensetzung ist konstant, die resultierenden Freisetzungsdaten der hergestellten Proben entsprechen einander. Obwohl die Aufzeichnung der Maschinendaten auf Unterschiede während der Herstellung schließen lässt, sorgen die Leistung des Extruders, die Extruderkonfiguration und die gewählten Probenzugsintervalle für eine gleich bleibende Produktqualität. Allgemein ist eine Verwendung der Pellets vor Einstellung des Gleichgewichtszustands der Anlage im Hinblick auf die uneinheitliche Massentemperatur nicht zu empfehlen. Obwohl keine Vergleichdaten vorliegen, ist damit die Chargenhomogenität und eine gleichbleibende Qualität der Herstellung erst nach Erreichen des Gleichgewichtszustandes gewährleistet. Die Freisetzungsdaten zeigen, dass die Pelletqualität bei einem ausreichenden Vorlauf unabhängig von der Chargengröße ist. Die Wirkstofffreisetzung der diskontinuierlich hergestellten Pellets entspricht der Freisetzung der im kontinuierlichen Betrieb hergestellten Pellets, jedoch muss bei diskontinuierlichem Betrieb stets eine neuerliche Vorlaufzeit eingehalten werden.

5.8. Mathematische Beschreibung der Freisetzungskinetik

Unter Verwendung der Freisetzungsdaten der Rezeptur mit 60 % THEO und 17 % TEC in der Matrix soll eine Funktion gefunden werden, welche die Freisetzungprofile der unterschiedlich großen Pellets gut beschreibt.

In Kapitel 5.1 wurde eine durch die Auflösung der Wirkstoffkristalle im Laufe der Freisetzung entstehende Porosität festgestellt, daher werden die Daten mittels Anpassung der Quadratwurzelfunktion nach Higuchi untersucht. Da es sich um Pellets handelt, die aus einer nicht quellenden und erosionsbeständigen Matrix bestehen, kommt, wie in Kapitel 2.1 bereits beschrieben, auch die Anpassung der Weibullfunktion in Frage.

5.8.1. Higuchi

Bei Vorliegen eines Fick'schen Diffusionsvorgangs kann die sogenannte „Higuchi-Gleichung“ (Higuchi, 1961 und 1963) zur Beschreibung der Wirkstofffreisetzung Anwendung finden. Sie ist wie folgt definiert:

$$Q = \sqrt{D \cdot C_s \cdot \frac{\varepsilon}{\tau} \cdot (2A - \varepsilon \cdot C_s) \cdot t} = k_H \cdot \sqrt{t} \tag{Gleichung 5-1}$$

- Q = Freigesetzte Wirkstoffmenge pro Flächeneinheit [mol/m²]
- D = Diffusionskoeffizient des Arzneistoffs im Medium [m²/s]
- C_s = Sättigungslöslichkeit des Arzneistoffs [mol/m³]
- ε = Porosität
- τ = Krümmung der Poren
- A = Gehalt an Arzneistoff [mol/m³]
- t = Zeit [s]
- k_H = rezepturabhängige Proportionalitätskonstante

Die Beschreibung der Freisetzung nach Higuchi besitzt Gültigkeit bis zur Freisetzung von max. 60 % des Wirkstoffs. Für die Funktionsanpassung werden daher die Werte der kumulativen Freisetzung bis zu dieser Grenze gegen die Wurzel der Zeit aufgetragen. Bei Vorliegen einer Freisetzung nach Higuchi lässt sich der Datenverlauf mit einer Geraden beschreiben.

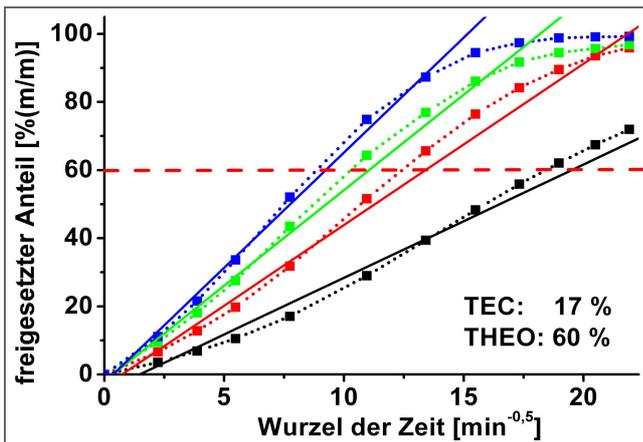


Tabelle 5-7: Ergebniss der linearen Regression

Düsengröße	Korrelationskoeffizient
3,0 mm	0,98989
2,0 mm	0,98973
1,5 mm	0,99405
0,8 mm	0,99429

Abbildung 5.8.1: Freisetzungsdaten von rezepturgleichen Pellets unterschiedlicher Größe; Auftragung des kumulativ freigesetzten THEO Anteils über Wurzel (Zeit)
 schwarz: 3,0 mm; rot: 2,0 mm;
 grün: 1,5 mm; blau: 0,8 mm;
 rot gestrichelt: 60 % Grenze der Gültigkeit;
 durchgezogen: lineare Regression der Daten

Die Wurzel-(t)-Auftragung und die mittels Regression bestimmten Geradengleichungen der einzelnen Pelletgrößen sind in Abbildung 5.8.1, die Korrelationskoeffizienten in Tabelle 5-7 angegeben. Die Güte der linearen Regression ist mit 0,99 für alle Proben gut, jedoch ist die Aussagekraft dieser Werte begrenzt.

Bei diesem Verfahren werden 40 % der Freisetzung außer Acht gelassen und der Anfangsverlauf der Freisetzung bei der Analyse betont, dabei ist zusätzlich ein Offset der linearen Gleichungen zu erkennen. Die Freisetzungsdaten liegen am Anfang der Freisetzung unter der Higuchi-Freisetzung, bei ca. 40 % übersteigt die Geschwindigkeit der experimentellen Daten die Geraden. Weitere Schnittpunkte der Daten mit der Wurzel-(t)-Kinetik liegen bei ca. 85 % und damit außerhalb des Gültigkeitsbereiches. Der Anfang der Freisetzung wird beim Anlegen der Linearfunktion stärker gewichtet als durch das Probezugsintervall beabsichtigt, das Ende des Freisetzungsverlaufs wird gänzlich außer Acht gelassen.

5.8.2. Weibull

Bereits kurz nach den Untersuchungen von Higuchi wurde von Langenbacher (1972) die Weibull-Verteilung (Weibull 1951) für die empirische Beschreibung von Freisetzungsgraphen diskutiert. Kosmidis et al. (2003) sowie Kosmidis und Argyrakis (2003) haben diese Funktion im Hinblick auf einen Zusammenhang mit den physikalischen Grundlagen der Freisetzung untersucht. Dokoumezidis et al. (2006) gelang es die Gleichung von den nach Noyes und Whitney (1897) gefundenen Zusammenhängen der Feststoffauflösung abzuleiten, genauer wird darauf noch in Kapitel 6.1 eingegangen werden.

$$c_t = c_0 \left(1 - e^{-\left(\frac{t}{k_w}\right)^d} \right) \quad \text{Gleichung 5-2:}$$

c_t = Konzentration der Substanz im Medium zum Zeitpunkt t [g/l]

c_0 = Grenzkonzentration nach vollständiger Lösung [g/l]

k_w = Zeitpunkt zu dem 63,2 % des Wirkoffs freigesetzt sind [s]

d = Formfaktor der Freisetzungskurve

t = Zeit [s]

Die in Kapitel 7.2.4.9 beschriebene Vorgehensweise der Anpassung nichtlinearer Funktionen durch das Programm Origin erlaubt das gleichzeitige Fitten mehrerer Datensätze auf einmal. Das Ergebnis der nicht linearen Regression der Weibullfunktion ist in Abbildung 5.8.2 abgebildet, die erhaltenen Funktionsparameter sind in Tabelle 5-8 zu finden.

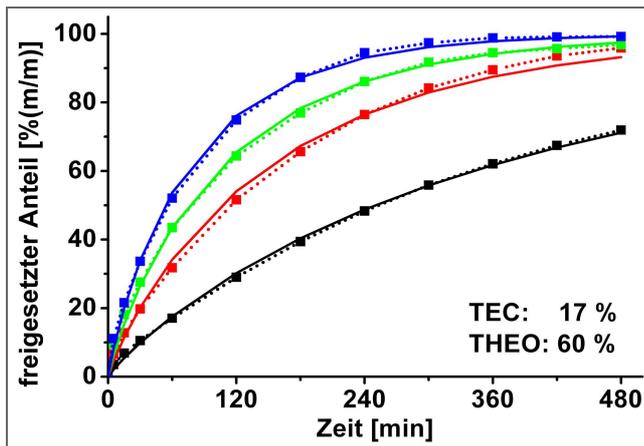


Abbildung 5.8.2: Freisetzungsdaten von rezepturgleichen Pellets unterschiedlicher Größe; Auftragung des kumulativ freigesetzten THEO Anteils über der Zeit
schwarz: 3,0 mm; **rot:** 2,0 mm;
grün: 1,5 mm; **blau:** 0,8 mm;
durchgezogen: Weibullfunktionen der Daten

Tabelle 5-8: Ergebnisse der Weibullanpassung

Regressions- und Funktionsparameter	
Korrelationskoeffizient:	0,9992
Zusammenhangsmaß χ^2 :	2,263
Exponent d :	0,895
$k_{3\text{mm}}$:	376;
$k_{2\text{mm}}$:	159;
$k_{1,5\text{mm}}$:	112;
$k_{0,8\text{mm}}$:	80

Die Beschreibung der Freisetzungsdaten ist von 0-100 % der Freisetzung möglich. Der Korrelationskoeffizient aus der nicht linearen Regression der mehrparametrischen Funktion liegt mit 0,999 nahe 1 und unterstreicht die Qualität der Datenanpassung. Die in Abbildung 5.8.2 erkennbare Abweichung der angepassten Funktionen für die 2 mm Pellets sind mit ± 4 bei ca. 100 % der Freisetzung sehr gering; die Gewichtung der Daten entspricht dem Probenzugsintervall. Die Funktionen, die die Freisetzungsdaten beschreiben, starten im Ursprung und haben eine Asymptote bei 100 % der Freisetzung, damit entsprechen sie den experimentellen Daten gut.

Bei der Anpassung der Weibull-Funktion an die Freisetzungsdaten der Pellets identischer Rezeptur fällt auf, dass der Exponent d für die vier Graphen konstant gehalten werden kann. Es ist ein erster Hinweis darauf, dass sich die Funktionsparameter zur Korrelation mit Rezeptur- und Herstellungsparametern eignen. Die nähere Un-

tersuchung des Zusammenhangs zwischen Rezeptur und Funktionsparameter erfolgt in Kapitel 6.3 und in den darauf folgenden.

5.8.3. Zusammenfassung der mathematischen Kinetikbeschreibung

Die Freisetzung aus den mittels Doppelschneckenextrusion hergestellten Extrudaten lässt sich mit beiden Kinetiken beschreiben. Durch die in Kapitel 5.2 beschriebene, aus zwei Kinetiken zusammengesetzte Freisetzung der Pellets eignet sich die mehrparametrische Weibullfunktion besser zur Beschreibung als die Wurzel- (t) -Auftragung der Daten. Eine Anpassung der Weibullfunktion an die Freisetzungsdaten hat zusätzlich den Vorteil, dass die experimentellen Daten vom Beginn der Freisetzung bis zum letzten Probenzug bei 8 h zur Gewinnung der Funktionsparameter verwendet werden können. Damit ist bei Kenntniss der Funktionsparameter die Erstellung eines vollständigen Freisetzungsglyphen möglich.

5.9. Kapitelzusammenfassung

Im vorliegenden Kapitel konnten die verschiedenen Einflussgrößen auf die Wirkstofffreisetzung aufgezeigt werden. Die Strukturanalyse zeigt die Ausrichtung der Wirkstoffkristalle in Fließrichtung der Schmelze und die vollständige Ummantelung des Wirkstoffs durch die Matrix. Die Glasübergangstemperatur, der Wirkstoffgehalt und die Dimension der Matrix bestimmen die Freisetzungsgeschwindigkeit des Wirkstoffs, während die eingesetzte Partikelgröße des Wirkstoffs keinen Einfluss darauf zeigt. Der Einfluss von im Freisetzungsmedium vorliegenden Anionen auf die Freisetzung aus der als Ionenaustauscher aktiven Matrix lässt sich durch einen geringen Rezepturzusatz von Na-Sulfat stark reduzieren. Die chargengrößenunabhängige Wiederholbarkeit der Pelletproduktion mittels Doppelschneckenextruder ist gewährleistet und kann mittels der vorhandenen Extruderinstrumentierung überwacht werden. Die Profile der Wirkstofffreisetzung aus der Matrix lassen sich mathematisch durch die Weibull-Funktion vollständig beschreiben. Durch die klaren Abhängigkeiten der Freisetzung von Dimension und T_g ist die Chance hoch, die Parameter der Funktion mit den Eigenschaften der Pellets zu korrelieren, um so zu einem semiempirischen Vorhersagemodell der Wirkstofffreisetzung zu gelangen.

6. Bestimmung der Wirkstofffreisetzung mittels Pellet-Charakterisierung

Im folgenden Kapitel wird ein Modell für die numerische Vorhersage der Wirkstofffreisetzungsdaten aus schmelzextrudierten Matrixpellets erstellt. Die Bestimmung der Freisetzung soll dabei durch die Anwendung eines Rechenmodells erfolgen, in welches lediglich Rezeptur- und Produktionsparameter eingehen. Durch die Erstellung des Rechenmodells soll gezeigt werden, dass es möglich ist, gewünschte Freisetzungseigenschaften von schmelzextrudierten Pellets des untersuchten Systems durch die gezielte Wahl der Rezeptur und der Produktionsparameter ohne Empirie einstellen zu können.

Zu Beginn des Kapitels werden die Freisetzungsdaten der hergestellten Pellets zur einfacheren Interpretation der quantitativen Einflüsse parametrisiert. Im Anschluss wird der in Kapitel 5.3 dargestellte starke Einfluss der Glasübergangstemperatur, und damit der des Weichmacheranteils, quantifiziert. Neben der Messung der Glasübergangstemperatur wird als alternative Methode, z.B. zur Bestimmung unbekannter Weichmachermoleküle, die Glasübergangstemperatur zusätzlich mittels Molecular Dynamics Simulation (MD) berechnet. Es folgt die quantitative Bestimmung des Einflusses der mittels dynamischer Bildanalyse bestimmten Pelletdimension.

Aus den gefundenen numerischen Zusammenhängen wird am Ende des Kapitels ein Vorhersagemodell für das Freisetzungsverhalten des Wirkstoffs erstellt sowie die Anwendbarkeit und Gültigkeit überprüft.

6.1. Theoretischer Hintergrund zur Anwendung der Weibullfunktion

Die ursprünglich zur Beschreibung statistischer Verteilungen aufgestellte Weibullfunktion (Weibull 1951) wird häufig empirisch zur Beschreibung von Freisetzungsgraphen verwendet. Eine Anwendung zur Beschreibung der Eigenschaften der Arzneiform kann aufgrund der vermeintlich fehlenden physikalischen Zusammenhänge jedoch erst seit kurzem erfolgen (Dokoumetzidis et al. 2006).

Die Berechnung der Feststoffauflösung nach den von Noyes und Whitney (1897) gefundenen Zusammenhängen ist in Gleichung 6-1 angegeben. Zur Beschreibung der Freisetzungskurve kann durch Integration von Gleichung 6-1 Gleichung 6-2 erhalten werden.

$$\frac{dc}{dt} = k(c_s - c) \quad \text{Gleichung 6-1:}$$

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

$$c_t = c_0 \left(1 - e^{-k \cdot t} \right) \quad \text{Gleichung 6-2:}$$

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

Gleichung 6-2 kann dabei jedoch auch als Sonderfall der zur Datenanpassung verwendeten, modifizierten Weibull Funktion (Gleichung 6-3) betrachtet werden (Dokoumetzidis et al. 2006).

$$c_t = c_0 \left(1 - e^{-\left(\frac{t}{k_w}\right)^d} \right) \quad \text{Gleichung 6-3:}$$

k_w = Zeitpunkt zu dem 63,2 % des Wirkoffs freigesetzt sind [s]
 d = Formfaktor der Freisetzungskurve

Setzt man für den Kurvenformfaktor d in Gleichung 6-3 den Wert $d = 1$ ein, so erhält man wieder Gleichung 6-2, dabei entspricht $1/k_w$ dann der Geschwindigkeitskonstante k .

Mit Hilfe der bisher ausschließlich empirisch angewandten Weibull Funktion können damit auch, analog zur reinen Feststoffauflösung nach Noyes und Whitney, physikalische Zusammenhänge der Wirkstofffreisetzung beschrieben werden (Dokoumetzidis et al. 2006).

Kosmidis et al. (2003), sowie Kosmidis und Argyrakis (2003) konnten durch Monte Carlo Simulationen der Freisetzung aus Matrices mit euklidischem und fraktalem Aufbau zeigen, dass die Geschwindigkeitskonstante k_w in Gleichung 6-3 linear von dem Verhältnis der Oberfläche, die für die Freisetzung zur Verfügung steht, und dem Volumen der Matrix abhängig ist. Die Wirkstoff-Beweglichkeit im Polymermaschenwerk (*diese wird von der Matrix-Zusammensetzung beeinflusst!*) wurde als weitere, mit k_w linear verknüpfte Einflussgröße identifiziert. Die Untersuchungen zeigen zudem, bei euklidischen Matrices, die lineare Abhängigkeit des Exponenten d von dem Oberflächen/Volumen Verhältnis und der Wirkstoffbeweglichkeit in der Matrix. Bei den in der vorliegenden Arbeit betrachteten fraktalen Polymermatrices ist der Exponent d der Weibullfunktion (Gleichung 6-3) jedoch nicht linear mit dem Oberflächen/Volumen Verhältnis (k_{AV}) der Pellets korrelierbar, da die Wirkstoffdiffusion hier durch den sich ständig verändernden Fraktalraum im Inneren der Matrix bestimmt wird. Damit ist d bei Vorliegen einer Polymerdiffusion in erster Linie rezepturabhängig (Kosmidis und Argyrakis 2003).

6.2. Parametrisierung der Freisetzungsdaten mittels Weibull-Funktion

Zur quantitativen Auswertung der Freisetzungsabhängigkeiten wird, wie in Kapitel 7.2.4.9 beschrieben, die zuvor (siehe auch Kapitel 5.8.2) dargestellte Weibullfunktion an die Freisetzungsdaten angepasst. In Tabelle 6-1 sind die Ergebnisse der Anpassung der Freisetzungsdaten der hergestellten Proben angegeben. Die Pellets wurden jeweils mit vier unterschiedlichen Düsendurchmessern, bei jeweils 5, 11, 17, 23 und 25 % TEC-Gehalt in der Matrix hergestellt.

Tabelle 6-1: Ergebnisse der Parametrisierung der Freisetzungsdaten mit der Weibull-Funktion

Anteil an TEC [% (m/m)]	R^2 / ch^2	$d \pm s$	Düsendurch- messer [mm]	$k_W \pm s$ [min]
5,0	0,997 / 2,982	$0,737 \pm 0,1105$	0,8	$176,4 \pm 2,09$
			1,5	$232,2 \pm 2,37$
			3,0	$1128,6 \pm 6,78$
11,0	0,996 / 4,325	$0,831 \pm 0,1269$	0,8	$116,1 \pm 1,89$
			1,5	$202,7 \pm 2,34$
			3,0	$743,2 \pm 5,25$
17,0	0,998 / 2,263	$0,895 \pm 0,1105$	0,8	$80,3 \pm 1,39$
			1,5	$112,0 \pm 1,57$
			2,0	$158,8 \pm 1,77$
			3,0	$376,3 \pm 2,66$
23,0	0,999 / 1,791	$0,869 \pm 0,1039$	0,8	$50,3 \pm 1,06$
			1,5	$79,3 \pm 1,32$
			2,0	$116,3 \pm 1,50$
			3,0	$286,5 \pm 2,17$
25,0	0,999 / 0,894	$0,837 \pm 0,0831$	0,8	$65,7 \pm 1,03$
			1,5	$124,3 \pm 1,30$
			2,0	$139,7 \pm 1,36$
			3,0	$213,2 \pm 1,61$

6.3. Numerischer Einfluss der Pelletgröße

Die Abmessungen und die Geometrie der Pellets, deren Anpassungsdaten in Tabelle 6-1 aufgeführt sind werden, wie in Kapitel 7.2.4.2 beschrieben, mittels dynamischer Bildanalyse bestimmt. Als Messgröße zur Beschreibung der Pelletgeometrie wird mit Hilfe der Messsoftware der Quotient aus der Pelletoberfläche und dem Pelletvolumen ($= k_{AV}$) ermittelt. Die softwaregestützte Ermittlung von k_{AV} ermöglicht

dabei die Ermittlung dieser Größe aus der Größenverteilungen aller gemessenen Pellets der jeweiligen Probe. Als Kennzahlen Abmessung der Pellets sind zusätzlich zu k_{AV} die d_{50} Werte der geringsten und größten Ausdehnung in Tabelle 6-2 angegeben.

Tabelle 6-2: Ergebnisse der dynamischen Bildanalyse

Anteil an TEC [% (m/m)]	Düsendurch- messer [mm]	d_{50} geringste	d_{50} größte	k_{AV} [1/mm]
		Ausdehnung [mm]	Ausdehnung [mm]	
5,0	0,8	0,987	1,410	6,401
	1,5	1,502	2,091	4,800
	3,0	3,124	4,214	1,964
11,0	0,8	0,996	1,342	6,358
	1,5	1,079	1,457	5,560
	3,0	3,172	4,175	1,960
17,0	0,8	0,886	1,192	7,532
	1,5	1,057	1,437	5,598
	2,0	1,437	1,731	4,306
	3,0	3,136	4,231	2,190
23,0	0,8	0,696	1,131	8,159
	1,5	1,041	1,388	5,512
	2,0	1,412	1,752	4,227
	3,0	3,012	3,866	2,200
25,0	0,8	0,944	1,341	6,007
	1,5	1,480	1,842	3,741
	2,0	1,897	2,243	3,152
	3,0	3,014	3,419	2,046

Für die numerische Beurteilung der in Kapitel 6.1 beschriebenen Abhängigkeit der Funktionsparameter vom Verhältnis aus Oberfläche und Volumen der Pellets wer-

den von jeder Probe die Dimension der hergestellten Pellets in Form des Quotient $k_{AV} = \text{Pelletoberfläche/-volumen}$ gegen den jeweils zugehörigen Parameter k_W der Anpassung der Weibullfunktion aufgetragen. Die von Kosmidis et al. (2003) sowie Kosmidis und Argyrakis (2003) theoretisch gefundene lineare Korrelation dieser Wertepaare innerhalb der jeweils 4 Proben mit identischen Rezepturen kann im Experiment nicht bestätigt werden.

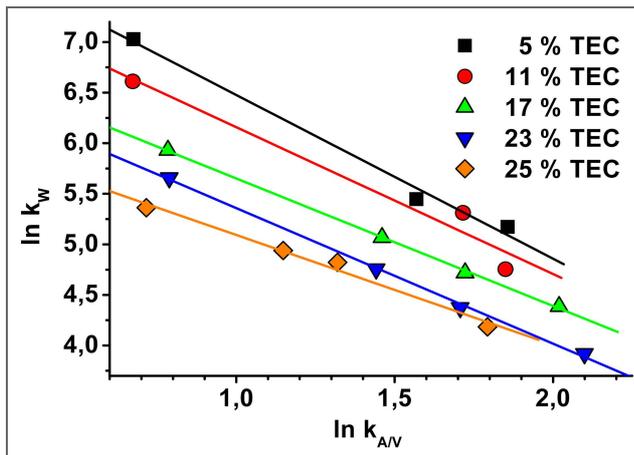


Abbildung 6.3.1: Doppelt logarithmische Auftragung von k_W und k_{AV} und Lineare Regression der Werte gleicher Rezeptur

tionen und deren Korrelationskoeffizienten sind in Tabelle 6-3 angegeben.

Eine doppelt logarithmische Auftragung der Parameter führt, wie Abbildung 6.3.1 zeigt, jedoch bei allen hergestellten Rezepturen zu linearen Korrelationen hoher Güte. Damit kann ein direkter Einfluss der Pelletgeometrie auf den Parameter k_W und damit auf die Freisetzung aus den Pellets bestätigt werden. Die mittels linearer Regression erhaltenen Funk-

Bei der Untersuchung der Größenabhängigkeit der Freisetzung von Abbaugranulaten (Christian 2005) wurde eine vergleichbare Abhängigkeit der logarithmierten Parameter gefunden. In der Arbeit konnte die Abweichung von der linearen Regression der nicht exakt bestimmbar Geometrie der Bruchstücke zugeordnet werden. Da auch die Pellets, verursacht durch die Stranggranulation, keine exakte Zylinderform aufweisen, kann auch bei den in der vorliegenden Arbeit untersuchten Proben die Abweichung von der Linearität durch den Formeinfluss begründet sein.

Tabelle 6-3: Ergebnisse der Korrelation von k_w und k_{AV}

Anteil an TEC [% (m/m)]	Gleichung	Korrelationskoeffizient R
5,0	$\ln k_w = -1,6181 \ln k_{AV} + 8,0944$	0,9952
11,0	$\ln k_w = -1,4515 \ln k_{AV} + 7,6097$	0,9815
17,0	$\ln k_w = -1,2601 \ln k_{AV} + 6,9111$	0,9997
23,0	$\ln k_w = -1,3390 \ln k_{AV} + 6,6968$	0,9991
25,0	$\ln k_w = -1,0858 \ln k_{AV} + 6,1781$	0,9932

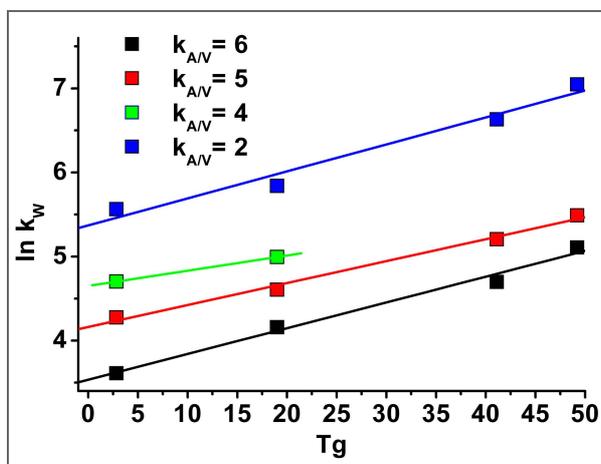
6.4. Numerischer Einfluss der Glasübergangstemperatur

Um den Einfluss unterschiedlicher Rezepturen auf Pellets gleicher Dimension bestimmen zu können, muss die Variabilität der Pellets, die mit dem gleichen Düsendurchmesser hergestellt wurden, berücksichtigt werden. Dafür wird der Abweichungsanteil des gemessenen Pellet- k_{AV} zu einem theoretischen Pellet- k_{AV}^* gebildet. Dieser theoretische k_{AV}^* wird für die Düsendurchmesser 0,8 / 1,5 / 2,0 / 3,0 mm auf 6,0 / 5,0 / 4,0 / 2,0 1/mm festgelegt. Der Quotient k_{AV}/k_{AV}^* gibt so den Abweichungsanteil von k_{AV} des tatsächlichen Pellets zu dem theoretischen k_{AV}^* Wert an. Wird k_w durch diesen Quotienten geteilt, so erhält man den um die unterschiedlichen Abweichungen der Pelletdimensionen ideal korrigierten Wert k_w^* .

In Tabelle 6-4 sind die durch Anpassung ermittelten Original- k_w Werte, die Original- k_{AV} Werte sowie die normierten Werte (Index:*) der beiden Parameter angegeben. Des Weiteren ist für jede Rezeptur die in Abbildung 4.6.1 dargestellte, korrelierende Glasübergangstemperatur angegeben.

Tabelle 6-4: Normierung von k_W

Anteil an TEC				
und	k_{AV} [1/mm]	k_{AV}^* [1/mm]	k_W [min]	k_W^* [min]
T_g	original	„ideal“	original	normiert
5,0 %	6,401	6,0	176,4	165,3
und	4,800	5,0	232,2	241,9
50,3 °C	1,964	2,0	1128,6	1149,3
11,0 %	6,358	6,0	116,1	109,6
und	5,560	5,0	202,7	182,3
35,1 °C	1,960	2,0	743,2	758,4
17,0 %	7,532	6,0	80,3	64,0
und	5,598	5,0	112,0	100,0
19,8 °C	4,306	4,0	158,8	147,5
	2,190	2,0	376,3	343,7
23,0 %	8,159	6,0	50,3	37,0
und	5,512	5,0	79,3	71,9
4,6 °C	4,227	4,0	116,3	110,1
	2,200	2,0	286,5	260,5

Abbildung 6.4.1: Korrelation von $\ln k_W^*$ (normiert) und T_g

Trägt man, analog zu der im vorherigen Kapitel gefundenen Abhängigkeit, die logarithmierten Werte von k_W^* (normiert) über der Glasübergangstemperatur auf, so ergibt sich bei Betrachtung der Reihen mit identischem Oberflächen / Volumen Verhältnis k_{AV}^* (normiert) (Abbildung 6.4.1) eine lineare Korrelation der Werte. Der von Kosmidis et al. beschriebene Zusammenhang

von k_w mit den Rezeptureigenschaften kann durch die gute Korrelation der Reihen bestätigt werden. Damit auch die Daten der Reihe mit $k_{AV}^* = 4$ ebenfalls zur weiteren Verarbeitung zur Verfügung stehen wird auch hier eine Funktion ermittelt, obwohl es nur 2 Wertepaare sind. Die Ergebnisse der Korrelation sind in Tabelle 6-5 in Form der Funktionen und der Korrelationskoeffizienten der linearen Regression der Daten angegeben.

Tabelle 6-5: Ergebnisse der Korrelation von k_w^* (normiert) und T_g

k_{AV}^* [1/mm] normiert	Gleichung	Korrelationskoeffizient R
6	$\ln k_w^* = 0,0306 T_g + 3,5347$	0,9938
5	$\ln k_w^* = 0,0261 T_g + 4,1620$	0,9962
4	$\ln k_w^* = 0,0181 T_g + 4,6502$	(1)
2	$\ln k_w^* = 0,0321 T_g + 5,3701$	0,9932

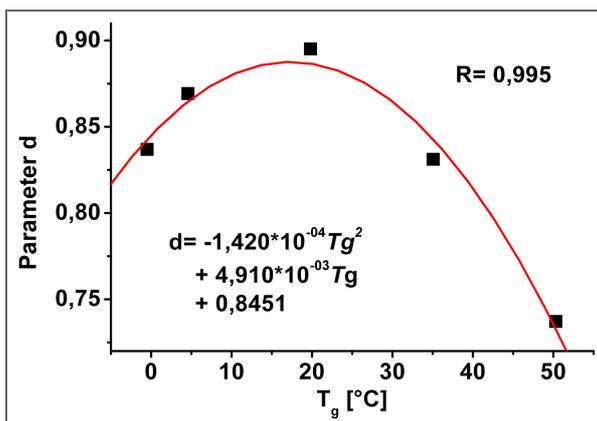


Abbildung 6.4.2: Quadratische Korrelation von Parameter d mit T_g ; Gleichung und Korrelationskoeffizient

Der in Kapitel 6.1 beschriebene Zusammenhang der Matrixzusammensetzung mit dem Parameter d der Weibull Funktion wird durch Auftragung der d -Werte für die einzelnen Rezepturen über der Glasübergangstemperatur überprüft. In Abbildung 6.4.2 ist zu erkennen, dass eine quadratische Korrelation der Werte zu einem befriedigenden Korrelationskoeffizienten von $R=0,995$ führt.

Die Gültigkeit des damit aufgezeigten Zusammenhangs wird im Folgenden (siehe Kapitel 6.5.1 und 6.5.2) noch überprüft werden.

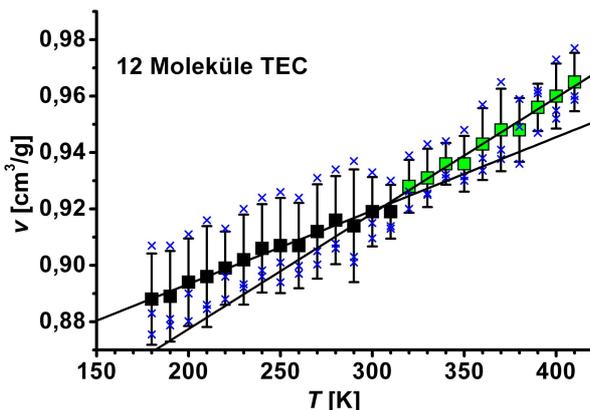
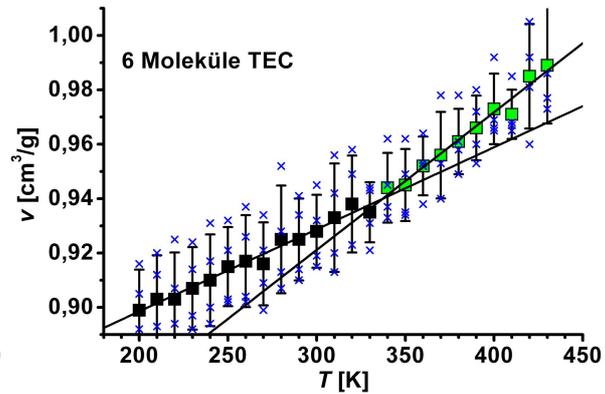
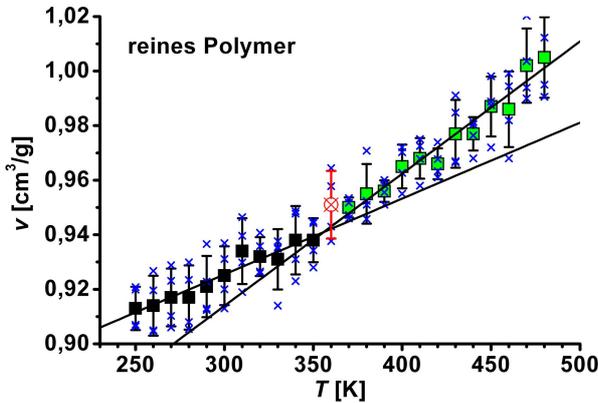
Mit Hilfe der dargestellten Zusammenhänge eröffnet sich die Möglichkeit, die Glasübergangstemperatur der Zubereitung als matrixspezifische Größe zu nutzen, um die von Kosmidis et al. in der Theorie beschriebenen Zusammenhänge für die numerische Beschreibung der Freisetzungseigenschaften zu verwenden.

6.4.1. Bestimmung des Glasübergangs aus Moleküldaten

Die bereits in Kapitel 4 angewandte Vorgehensweise, bei der mittels Computersimulation von Molekülbewegungen (MD) Aussagen über Materialeigenschaften der verwendeten Substanzen gemacht werden können, findet auch zur „in-silico“ Bestimmung der Glasübergangstemperatur von Reinsubstanzen (Roe 1994, Han et al. 1994, Yu et al. 2001, Baljon et al. 2005) und Polymer-Weichmacher Mischungen (Momany und Willett 2002, Wagner et al. 2005) Anwendung. Zunächst wird überprüft, inwieweit die aus der Computersimulation gewonnenen Daten auch zur numerischen Beschreibung des vorliegenden Polymer-Weichmacher Systems verwendet werden können.

Zu diesem Zweck kommen die bereits in Kapitel 4 erstellten Moleküldaten noch einmal zur Anwendung. Aus den Polymer-Ketten und den Weichmacher-Molekülen werden wie in Kapitel 7.2.3 beschrieben, amorphe Strukturen aufgebaut. Diese enthalten jeweils 4 Polymerketten und entweder keinen Weichmacher, oder 6 bzw. 12 Triethylcitrat (TEC) Moleküle, dies entspricht einem Massenanteil von 6,06 % bzw. 11,43 %. Die amorphen Strukturen werden auf ca. 100 K über der zu erwartenden Glasübergangstemperatur temperiert und nach Relaxierung der Strukturen in 10 K-Stufen auf ca. 100 K unter der zu erwartenden Glasübergangstemperatur abgekühlt. Vergleichbar mit der experimentellen Thermomechanischen Analyse (TMA) wird dabei das spezifische Volumen für jede Temperaturstufe aufgezeichnet. Bei Überschreiten des Glasübergangs verringert sich der spezifische Ausdehnungskoeffizient einer amorphen Struktur spontan und lässt sich aus der Veränderung des Volumens pro Temperaturveränderung berechnen. Die spontane Verringerung zeigt sich im Volumen/Temperatur Diagramm als Knick im Werteverlauf. Die Glasübergangstemperatur T_g kann an diesem Knickpunkt als Schnittpunkt der unterschiedlichen Ausdehnungskoeffizienten von Gummi- und Glaszustand im Diagramm abgelesen werden (vgl. Abbildung 6.4.3 bis 6.4.7). Die mittels MD gewonnenen Werte der T_g werden mit den experimentellen Werten der DSC-Messungen verglichen.

Zusätzlich werden, um die Leistungsfähigkeit des Computermodells bewerten zu können, auch amorphe Strukturen des Polymer mit 6 Molekülen der Weichmacher DBS und ATBC aufgebaut, die Glasübergangstemperatur dieser Strukturen mittels MD bestimmt und mit den experimentellen DSC-Messungen verglichen.



Für alle v/T Diagramme:

Mittelwerte des spezifischen Volumens bei Temperaturerniedrigung; $n=3-4$

gefüllte Symbole: Glaszustand;

grüne Symbole: Gummizustand;

rot: nicht berücksichtigte Werte;

Kreuze: Einzelwerte der Simulationen

Geraden: spezifische Ausdehnung der

jeweiligen Zustände, berechnet mittels

Linear-Regression der Daten

Abbildung 6.4.5: Abkühlung Polymer + 12 Moleküle TEC

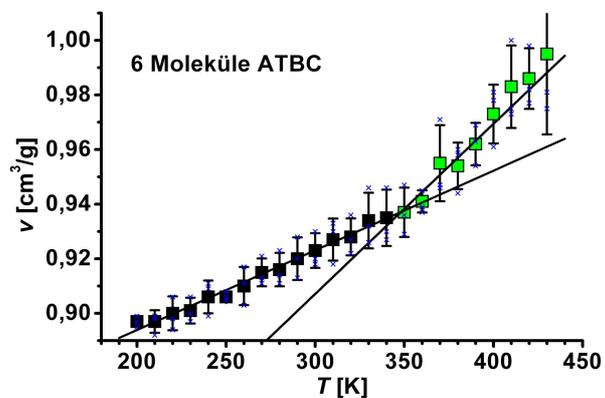
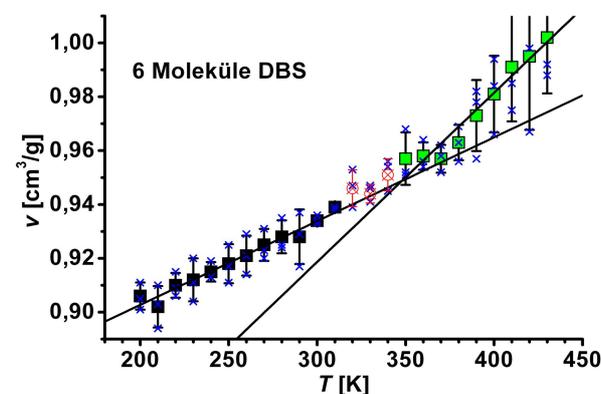


Abbildung 6.4.6: Polymer + 6 Moleküle DBS

Abbildung 6.4.7: Polymer + 6 Moleküle ATBC

Abbildung 6.4.3 bis 6.4.7 zeigen, dass der spezifische Ausdehnungskoeffizient aller aufgebauten amorphen Strukturen bei Abkühlung eine spontane Veränderung erfährt. Der Schnittpunkt der in den Abbildungen dargestellten Geraden wird durch Gleichsetzen der Gleichungen rechnerisch ermittelt. Die auf diesem Wege erhaltenen Glasübergangstemperaturen der einzelnen Strukturen sind in Tabelle 6-6 angegeben.

Für die Übertragbarkeit der simulierten Werte muss berücksichtigt werden, dass mit diesem Verfahren der mechanische Übergangspunkt mit dem thermisch bestimmten Übergang verglichen wird. Das bedeutet, dass durch die unterschiedlichen Messmethoden auch beim Vergleich experimenteller Daten aus TMA und DSC Unterschiede zu bemerken wären. Ein weiteres Problem für die direkte Übertragbarkeit der Simulationsdaten ergibt sich aus der für die Computerberechnung auf 1/15 verkürzten Polymerkettenlänge; diese zur Reduktion der Rechenzeit notwendige Veränderung kann ebenso einen Einfluss auf die ermittelte T_g nehmen. Bei Verlängerung der Polymerkette erhöht sich die T_g stetig. Der Verlauf von T_g ist polymerspezifisch und nähert sich asymptotisch einem Grenzwert (Sperling 2001c).

Tabelle 6-6: Übersicht: T_g der unterschiedlichen Mischungen, bestimmt mittels MD und DSC

Weichmacher- Moleküle	Polymerketten à 62 Monomere	Weichmacher-		
		Anteil [% (m/m)]	T_g MD	T_g DSC
0	4	0,00	354 K / 81 °C	337 K / 64 °C
6 TEC	4	6,06	332 K / 59 °C	320 K / 47 °C
12 TEC	4	11,43	308 K / 35 °C	307 K / 34 °C
6 DBS	4	6,84	348 K / 75 °C	316 K / 43 °C
6 ATBC	4	8,59	353 K / 80 °C	316 K / 43 °C

Vergleicht man die Werte der Glasübergangstemperaturen aus der MD-Simulation mit den experimentellen DSC-Daten (siehe Tabelle 6-6), dann ist zu erkennen, dass die Werte wie erwartet voneinander abweichen. Die Abweichung ist mit 37 K für

ATBC am größten. Lediglich der MD-Wert bei 11,4 % TEC entspricht dem experimentell bestimmten Glasübergang. Allgemein ist zu bemerken, dass die Abweichungen bei den Mischungen mit dem Standard-Weichmacher TEC mit 12 K bzw. 1 K wesentlich geringer sind als die Abweichungen der T_g der Mischungen mit den lipophilen Weichmachern ATBC und DBS.

Die hohe Abweichung der Glasübergangstemperatur bei den lipophilen Weichmachern hängt möglicherweise mit deren in Kapitel 4 festgestellter schlechter Löslichkeit im Matrixpolymer und den damit verbundenen geringeren Molekülinteraktionen zusammen. Wie in Abbildung 4.2.1 gezeigt, ist der Betrag der elektrostatischen Wechselwirkungen pro Volumeneinheit (δ_e) von ATBC und DBS geringer als der von TEC und wesentlich geringer als der des Polymers ERS. Starke elektrophile Wechselwirkungen zwischen dem Polymer und den lipophileren Weichmachern können nicht ausgebildet werden. Da die Mischbarkeitsuntersuchung – Berechnung von χ_1 – und die Bestimmung der freien Mischungsenergie ΔG_M auf den Summen der Wechselwirkungsenergien beruht, werden bei diesen Berechnungen die expliziten Molekülaffinitäten nicht berücksichtigt. Aus diesem Grund ist keine Auffälligkeit in den Werten der freien Mischungsenergie (vgl. Abbildung 4.4.1) zu erkennen. Die Aussagekraft der MD Simulation einer amorphen Struktur liegt in einer möglichst realitätsnahen Abbildung der Ausgangsstruktur. Je stärker Verteilungs- oder Lösungsvorgänge der betrachteten Komponenten in der Realität eine Rolle spielen, desto geringer wird die Aussagekraft der MD Simulation der homogenen, amorphen Strukturen werden. So kann postuliert werden, dass je besser ein Molekül im Polymer löslich ist, desto genauer kann die Glasübergangstemperatur einer Polymerstruktur mit Anteilen der zu untersuchenden Substanz im Rahmen einer MD Simulation berechnet werden.

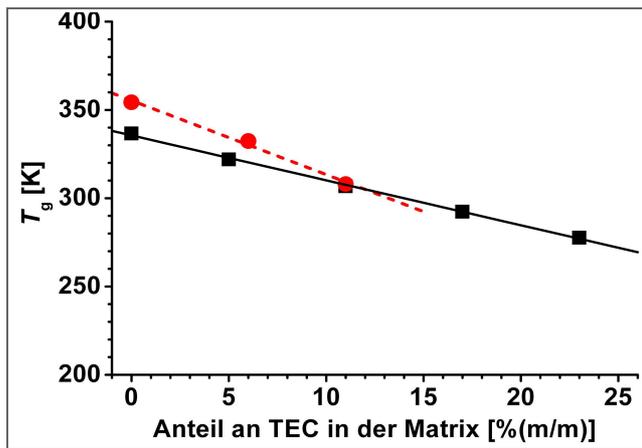


Abbildung 6.4.8:

Zusammenhang zwischen T_g und TEC-Gehalt;

rot: MD-Daten; **schwarz:** DSC-Daten

In Abbildung 6.4.8 sind die mittels MD und Experiment ermittelten Glasübergangstemperaturen des Polymers sowie der TEC-haltigen Strukturen über dem Weichmachergehalt der erstellten Strukturen abgebildet. Die im Rahmen der Simulation ermittelten Glasübergangstemperaturen

korrelieren, ebenso wie die experimentellen Daten, linear mit dem

TEC-Gehalt der Mischungen (siehe Tabelle 6-7) und entsprechen einander damit qualitativ.

Durch Ermittlung der Abbildungsfunktion (siehe Tabelle 6-7) können simulierte Werte in reale umgerechnet werden.

Tabelle 6-7: Vergleich MD / Experiment: Linear-Funktionen der T_g Abhängigkeit

Datengrundlage	Korrelationskoeffizient R	Gleichung
MD – Simulation	0,9978	$T_g \text{ MD [K]} = -404,6 \cdot \text{TEC}[\%(\text{m/m})] + 355,16$
DSC – Messung	0,9993	$T_g \text{ DSC [K]} = -254,5 \cdot \text{TEC}[\%(\text{m/m})] + 335,66$
Abbildungsfunktion		$T_g \text{ DSC [K]} = T_g \text{ MD} + (1,59^{\text{K}/\%} \cdot \text{TEC}[\%(\text{m/m})] - 19,5)$

6.5. Kombination der gefundenen Zusammenhänge

Mit den in Kapitel 6.3 und 6.4 aufgezeigten numerischen Zusammenhängen der Rezeptur und Pelletgröße mit den Freisetzung Parametern der Weibullfunktion ist es möglich, mit den jeweiligen Gleichungen die Wirkstofffreisetzung von Proben mit unbekanntem Freisetzungsverhalten zu berechnen. Es kann innerhalb einer Rezeptur die Freisetzung anhand der Pelletgeometrie bestimmt werden (Kapitel 6.3, Tabelle 6-3), sowie bei festgelegter Geometrie die Freisetzung anhand der Glasübergangstemperatur (Kapitel 6.4, Tabelle 6-5) bestimmt werden. Beide Tabellen sind im Folgenden zur besseren Übersichtlichkeit noch einmal angegeben.

Tabelle 6-8: Ergebnisse der Korrelation von k_w und k_{AV} (identisch mit Tabelle 6-3)

Anteil an TEC [% (m/m)]	Gleichung	Korrelationskoeffizient R
5,0	$\ln k_w = -1,6181 \ln k_{AV} + 8,0944$	0,9952
11,0	$\ln k_w = -1,4515 \ln k_{AV} + 7,6097$	0,9815
17,0	$\ln k_w = -1,2601 \ln k_{AV} + 6,9111$	0,9997
23,0	$\ln k_w = -1,3390 \ln k_{AV} + 6,6968$	0,9991
25,0	$\ln k_w = -1,0858 \ln k_{AV} + 6,1781$	0,9932

Tabelle 6-9: Ergebnisse der Korrelation von k_w^* (normiert) und T_g (identisch mit Tabelle 6-5)

k_{AV}^* [1/mm] normiert	Gleichung	Korrelationskoeffizient R
6	$\ln k_w^* = 0,0306 T_g + 3,5347$	0,9938
5	$\ln k_w^* = 0,0261 T_g + 4,1620$	0,9962
4	$\ln k_w^* = 0,0181 T_g + 4,6502$	(1)
2	$\ln k_w^* = 0,0321 T_g + 5,3701$	0,9932

Eine direkte Kombination der in den beiden Tabellen 6-8 und 6-9 wiedergegebenen Gleichungen ist jedoch durch die vorgenommene Standardisierung der Werte in Kapitel 6.4 nicht ohne weiteres möglich (k_w^* an Stelle von k_w in Tabelle 6-9).

Mit den in Tabelle 6-8 angegebenen Gleichungen der Korrelation der Pellet-Größe mit k_w kann $\ln k_w$ mit einer linearen Gleichung beschrieben werden.

Wie die in Tabelle 6-9 angegebenen Gleichungen der Korrelation der Glasübergangstemperatur mit k_w^* zeigen, kann $\ln k_w^*$ ebenso mit einer linearen Gleichung beschrieben werden. Dabei ist im zweiten Fall k_w^* ein auf eine Standard-Pellet-Größe normierter Wert.

Zur Darstellung der Zusammenhänge wird zunächst k_w^* durch den Ausdruck: **Konstante**· k_w ersetzt (siehe Gleichung a) 6-4), wobei „**Konstante**“ ein mathematischer Platzhalter für den Normierungsterm ist.

In Gleichung b) 6-4 ist die Aufteilung der durch Logarithmieren entstehenden Klammer nach dargestellt.

Der mit $\ln(k_w^*)$ gleichwertige Additionsterm aus Gleichung b) 6-4 (rechte Seite) wird mit der allgemeinen Form, der Gleichungen aus Tabelle 6-9 gleichgesetzt und nach $\ln(k_w)$ aufgelöst. Man erhält Gleichung c) 6-4.

Auf der Rechten Seite von Gleichung c) 6-4 erscheint nun lediglich eine Konstante, die die jeweiligen Größenunterschiede der Proben beinhaltet, die diesem Ausdruck zu Grunde liegen.

$$k_w^* = \text{Konstante} \cdot k_w \quad a)$$

eingesetzt :

$$\ln(\text{Konstante} \cdot k_w) = \ln(\text{Konstante}) + \ln(k_w) \quad b)$$

d.h.:

$$\ln(k_w) = \text{Steigung} \cdot T_g + \text{Achsenabschnitt} - \ln(\text{Konstante}) \quad c) \quad \text{Gleichung 6-4:}$$

Führte man diese Substitution für alle in Tabelle 6-9 angegebenen Gleichungen aus, so müssten die Konstanten zum Ausgleich der unterschiedlichen Pelletgröße

stets mitberücksichtigt werden. Ist jedoch eine lineare Verknüpfung der Gleichungen zum Ausdruck der Größenabhängigkeit und der Abhängigkeit von der Glasübergangstemperatur grundsätzlich möglich, dann ist es einfacher, die Verknüpfung der Einflüsse in den Geradengleichungen der Größenabhängigkeit (Tabelle 6-8) zu suchen.

Bei dieser Vorgehensweise entfällt die Größenanpassung der Werte, da die originalen Messwerte jeder Probe für k_{AV} bereits zur Ermittlung der Gleichungsdaten verwendet wurden.

Drückt man die in Tabelle 6-8 angegebenen Gleichungen der Korrelation zur weiteren Beschreibung der Abhängigkeiten allgemein aus, erhält man Gleichung 6-5.

$$\ln k_W = m \cdot \ln k_{A/V} + b$$

Gleichung 6-5:

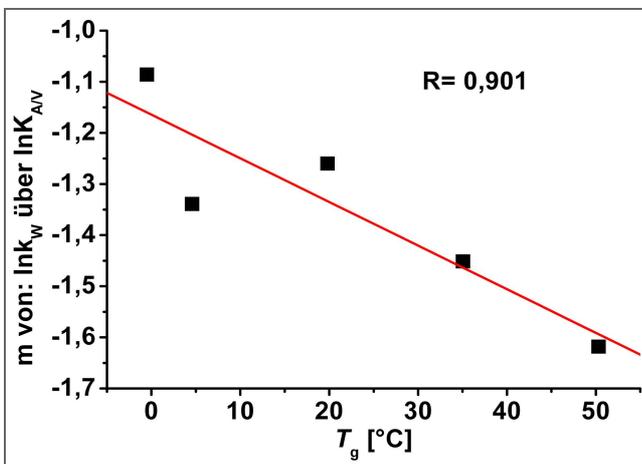
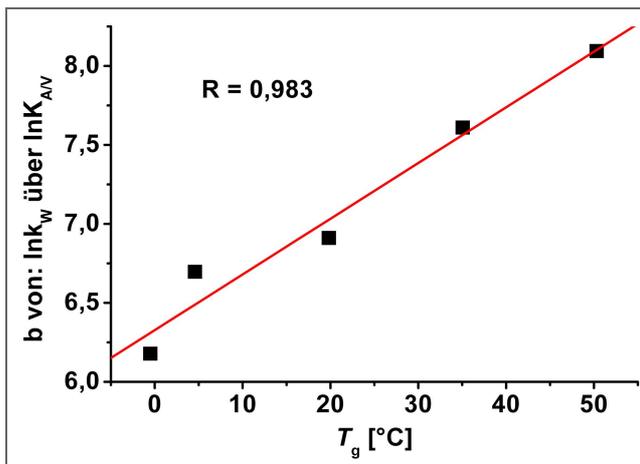


Abbildung 6.5.1: Steigung m der Beziehung $\ln k_W = m \cdot \ln k_{AV} + b$, korreliert mit T_g

In Abbildung 6.5.1 ist, nach Gleichung 6-5, die Steigung m der fünf linearen Regressionen aus Tabelle 6-3 über der Glasübergangstemperatur T_g der jeweils zugehörigen Rezeptur aufgetragen. Dabei ist zu erkennen, dass die Werte linear voneinander abhängen und eine Gleichung formuliert werden kann, die die Korrelation beschreibt.



In Abbildung 6.5.2 ist der Achsenabschnitt b der fünf Regressionsgeraden aus Tabelle 6-3 über der Glasübergangstemperatur T_g der jeweils zugehörigen Rezeptur aufgetragen. Auch hier zeigen die Werte eine lineare Abhängigkeit.

Abbildung 6.5.2: Achsenabschnitt b der Beziehung $\ln k_w = m \cdot \ln k_{AV} + b$, korreliert mit T_g

Für m und b lässt sich damit formulieren:

$$m = -8,536 \cdot 10^{-3} T_g - 1,164$$

Gleichung 6-6:

$$b = 3,526 \cdot 10^{-2} T_g + 6,327$$

Gleichung 6-7:

T_g = Glasübergangstemperatur der Rezeptur

Setzt man Gleichung 6-6 und Gleichung 6-7 in Gleichung 6-5 ein erhält man mit Gleichung 6-8 die Kombination der Rezeptur- und der Pelletgrößen-Abhängigkeit des Parameters k_w .

$$\ln k_w = (-8,536 \cdot 10^{-3} T_g - 1,164) \cdot \ln k_{AV} + 3,526 \cdot 10^{-2} T_g + 6,327 \quad \text{Gleichung 6-8:}$$

Durch Einsetzen der Glasübergangstemperatur und des Quotienten k_{AV} kann somit k_w berechnet werden. Den Parameter d , der zur Erstellung einer vollständigen Freisetzungsfunktion zusätzlich benötigt wird, erhält man durch Anwendung der in Abbildung 6.4.2 aufgezeigten Korrelation und Einsetzen der Glasübergangstemperatur in Gleichung 6-9.

$$d = -1,420 \cdot 10^{-4} T_g^2 + 4,910 \cdot 10^{-3} T_g + 0,8451$$

Gleichung 6-9:

6.5.1. Vorhersage der Freisetzungen (Modell-intern)

Zur Überprüfung der gefundenen Zusammenhänge wird die Genauigkeit der Freisetzungsvorhersage durch Anwendung von Gleichung 6-8 und 6-9 auf die Messwerte von k_{AV} aus Tabelle 6-2 und die in Tabelle 6-4 angegebenen Glasübergangstemperaturen getestet (= *komplett-Vorhersage*).

Zum Vergleich wird auch eine vereinfachte auf die jeweiligen Rezepturen beschränkte Vorhersage durchgeführt. Durch Anwendung der Gleichungen aus Tabelle 6-2 wird dabei unabhängig von der Bestimmung der Glasübergangstemperatur (also bei Kenntniss des Rezeptur abhängigen Parameters $d!$) eine Vorhersage innerhalb der jeweiligen Rezeptur anhand der Pelletgröße durchgeführt (= *Rezeptur-gebundene Vorhersage*).

Abbildungsblock:

Gemeinsame Legende für die Abbildungen 6.5.3 bis 6.5.12

Freisetzungen in VE-Wasser mit den in Kapitel 7.2.4.4 beschriebenen Standardparametern. Alle Proben enthalten 60 % (m/m) Theophyllin und den im jeweiligen Untertitel angegebenen Anteil an Weichmacher.

in allen Freisetzungsgraphen:

gefüllte Symbole: experimentelle Daten;

durchgezogenen Linien: komplett-Vorhersage nach Gleichung 6-8 und 6-9;

gepunktete Linien: rezepturgebundene Vorhersage nach Gleichungen in Tabelle 6-8;

blau: Düsendurchmesser 0,8 mm;

grün: Düsendurchmesser 1,5 mm;

rot: Düsendurchmesser 2,0 mm;

schwarz: Düsendurchmesser 3,0 mm

in allen Abweichungsgraphen:

rot: komplett-Vorhersage nach Gleichung 6-8 und 6-9;

blau: Rezeptur-gebundene Vorhersage nach Gleichungen in Tabelle 6-8.

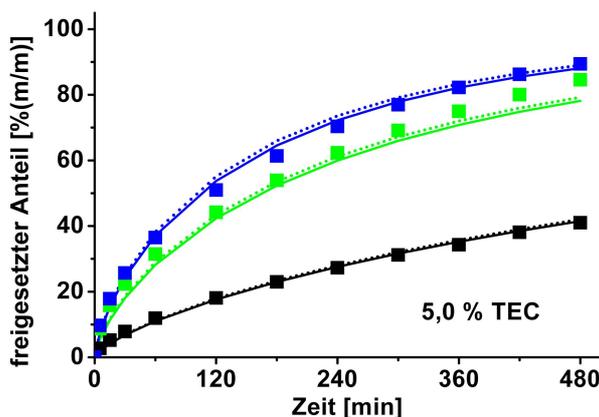


Abbildung 6.5.3:
Vorhersage und experimentelle Freisetzungsdaten für 5 % TEC

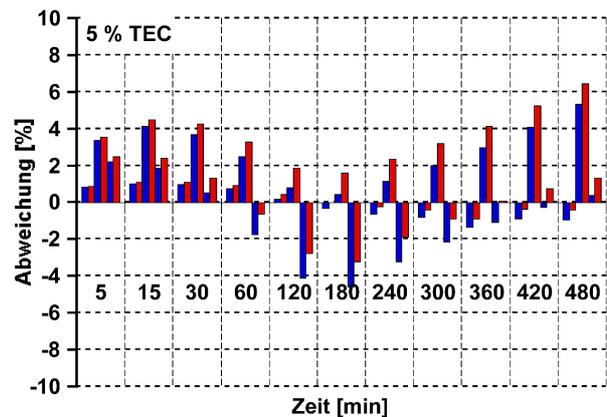


Abbildung 6.5.4:
Abweichung der Vorhersage von den experimentellen Daten in %

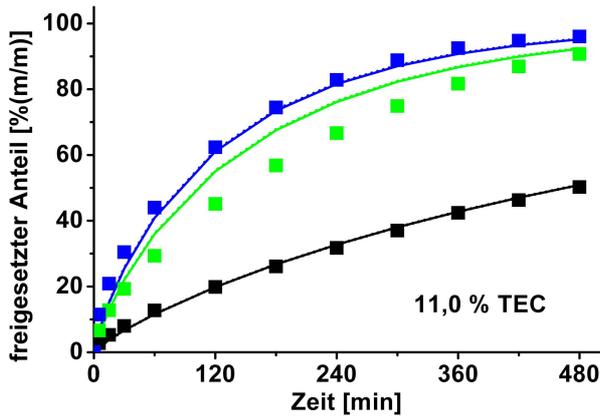


Abbildung 6.5.5:
Vorhersage und experimentelle Freisetzungsdaten für 11 % TEC

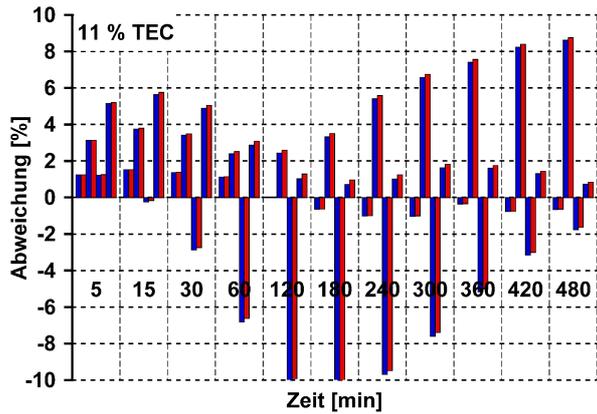


Abbildung 6.5.6:
Abweichung der Vorhersage von den experimentellen Daten in %

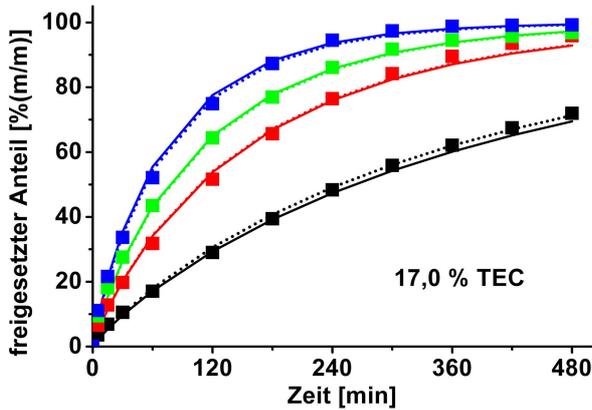


Abbildung 6.5.7:
Vorhersage und experimentelle Freisetzungsdaten für 17 % TEC

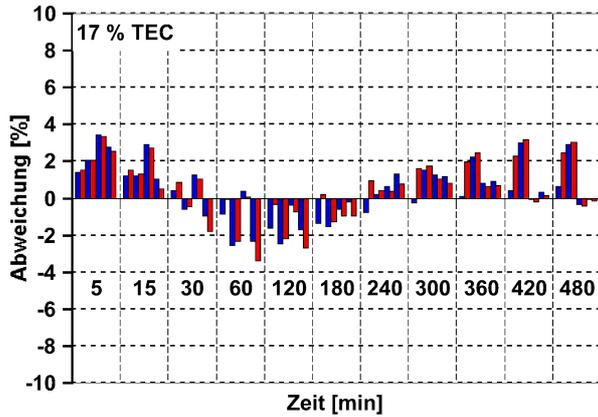


Abbildung 6.5.8:
Abweichung der Vorhersage von den experimentellen Daten in %

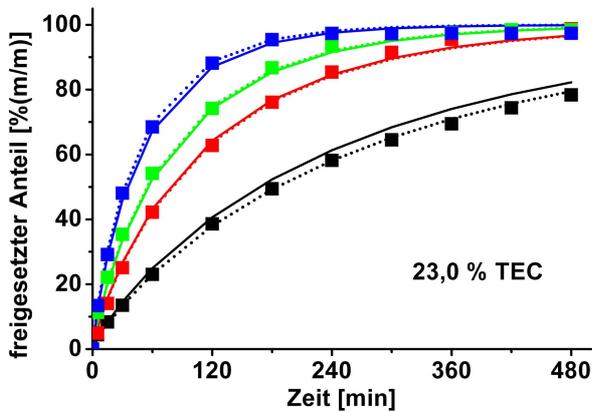


Abbildung 6.5.9:
Vorhersage und experimentelle Freisetzungsdaten für 23 % TEC

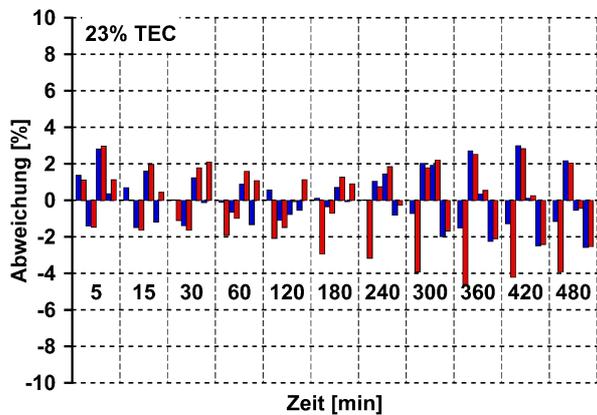


Abbildung 6.5.10:
Abweichung der Vorhersage von den experimentellen Daten in %

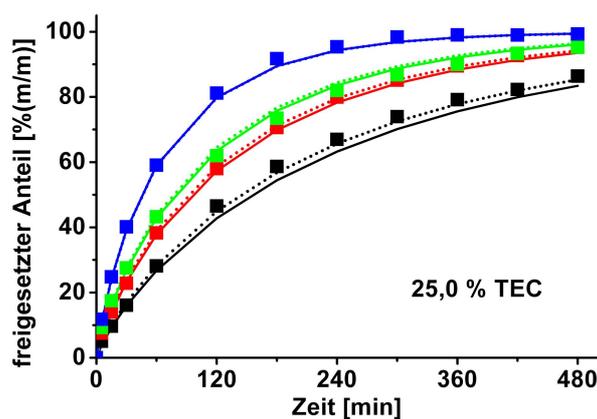


Abbildung 6.5.11: Vorhersage und experimentelle Freisetzungsdaten für 25 % TEC

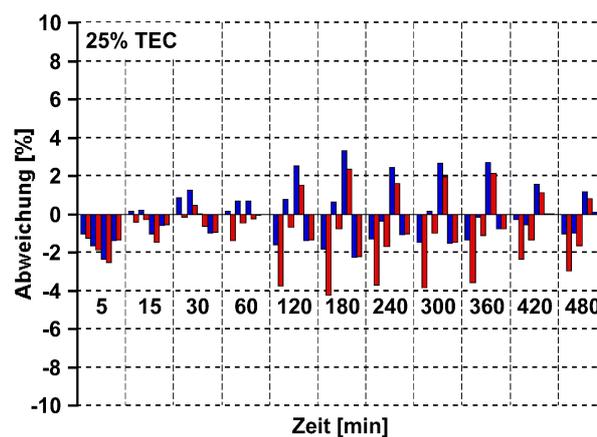


Abbildung 6.5.12: Abweichung der Vorhersage von den experimentellen Daten in %

Auf Abbildung 6.5.3 bis 6.5.12 ist zu erkennen, dass die Komplet-Vorhersage der Freisetzung nur zu geringfügig höheren Abweichungen der Vorhersagedaten von den experimentellen Daten führt als die Anwendung der rezepturgebundenen Gleichungen aus Tabelle 6-8. Somit ist eine Verwendung beider Ansätze zur Vorhersage der Wirkstofffreisetzung möglich.

6.5.2. Überprüfung des Vorhersagemodells (extern mit Prüf-Proben)

Zur weiteren Überprüfung der allgemeinen Gültigkeit des Vorhersagemodells werden Freisetzungsdaten von Pelletproben anhand der Glasübergangstemperatur und der Pelletgröße vorhergesagt und anschließend die Freisetzungsdaten im Experiment bestimmt. Dafür wird jeweils eine Probe mit 23 % TEC und eine Probe mit 19 % ATBC mit einem Düsendurchmesser von 1,5 mm mittels Doppelschneckenextruder hergestellt. Im Anschluss werden der Glasübergang T_g und das Oberflächen/Volumenverhältnis k_{AV} bestimmt und mit Hilfe von Gleichung 6-8 und 6-9 die zur Vorhersage der Freisetzungsgraphen benötigten Parameter d und k_w der Weibullfunktion berechnet. Die erstellte Funktion wird anschließend zur Berechnung des kumulativ freigesetzten Wirkstoffanteils zu den jeweiligen Messzeitpunkten verwendet. Die Messwerte der Proben und die vorhergesagten Werte für k_w und d sind in Tabelle 6-10 angegeben, die Vorhersagedaten der kumulativen Wirkstofffreisetzung sind in Abbildung 6.5.13 dargestellt.

Tabelle 6-10: Messwerte und Vorhersagewerte für Prüfdaten

Weichmacher- gehalt [% (m/m)]	T _g [°C]	k _{A/V}	Vorhersage für	
			k _w	d
19 % ATBC	21,89	5,428	113,8	0,8731
23 % TEC	7,10	5,550	85,4	0,8488

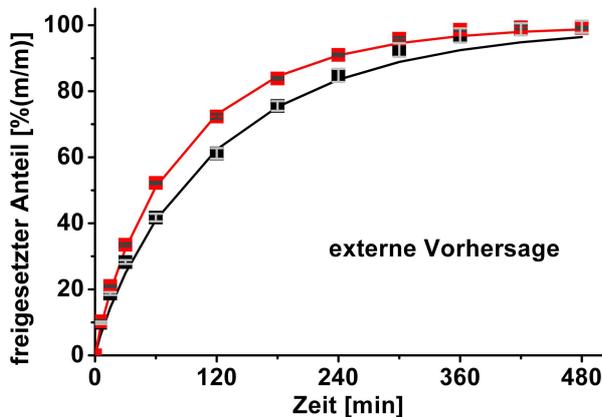


Abbildung 6.5.13:
Vorhersage und Messung

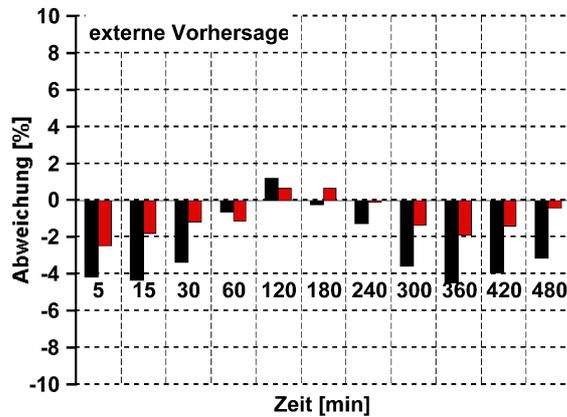


Abbildung 6.5.14:
Abweichung der Vorhersage

Symbole: experimentelle Daten; **Linien:** Vorhersage;
rot: 23 % TEC; **schwarz:** 19 % ATBC

In Abbildung sind die Abweichungen der Vorhersage von den Messwerten zu jedem Messzeitpunkt prozentual ausgedrückt abgebildet. Mit einer Abweichung von weniger als 5 % vom experimentellen Wert über den gesamten Zeitraum liefert die Vorhersage auch bei der Anwendung für andere Weichmacher und unbekannte Proben genaue Freisetzungsdaten. Die Abweichung des komplett-Vorhersagemodells unterschreitet damit im gesamten Freisetzungszeitraum auch die Abweichungen des von Siepmann et al. (2000) anfänglich aufgestellten mathematisch aufwändigen Modells zur Größenvorhersage hydrophiler Matrices.

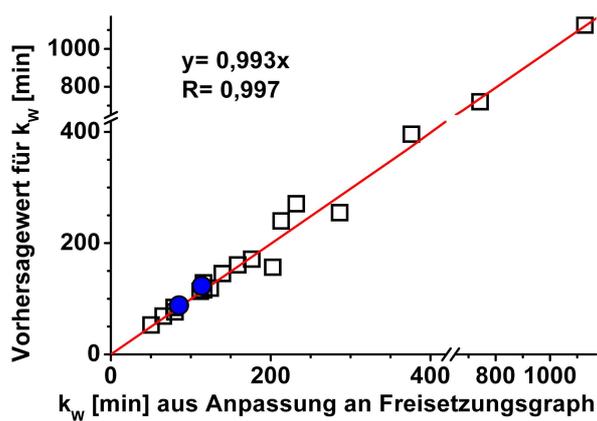


Abbildung 6.5.15: Korrelation der Vorhersagewerte für k_w mit den Werten aus der Funktionsanpassung;

Rechtecke: Werte zur Modellerstellung;
blaue Kreise: Werte der beiden Prüfproben

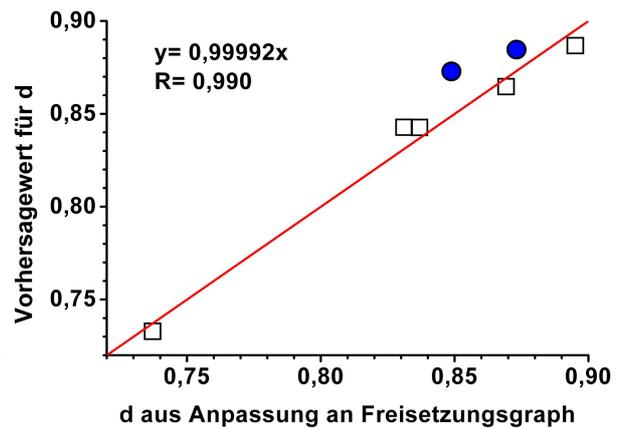


Abbildung 6.5.16: Korrelation der Vorhersagewerte für d mit den Werten aus der Funktionsanpassung;

Rechtecke: Werte zur Modellerstellung;
blaue Kreise: Werte der beiden Prüfproben

Die Gegenüberstellung der k_w Werte aus der Funktionsanpassungen und den Vorhersagen aus den Messdaten (T_g und k_{AV}) der Proben in Abbildung 6.5.15 zeigt die sehr gute Übereinstimmung der Werte. Die Steigung der Regressionsgeraden der Vorhersagewerte mit den Anpassungswerten beträgt nahezu 1, die Korrelationsgüte ist mit $R=0,997$ sehr gut bestimmt.

Auch die in Abbildung 6.5.16 abgebildete lineare Korrelation der Vorhersagewerte für d mit den Werten für d aus der Funktionsanpassung ist mit $R=0,99$ sehr gut bestimmt. Die Vorhersagewerte für d stimmen, wie die Steigung der Regressionsgeraden verdeutlicht, gut mit den Anpassungswerten überein. Die jeweiligen Wertepaare der beiden Prüfproben aus Tabelle 6-10 und deren Freisetzungsdaten aus Abbildung 6.5.13 zeigen nur eine geringe Abweichung von den beiden Ursprungsgeraden.

Mit einer Steigung von 1 der beiden Korrelationen entspricht die Vorhersage der Werte optimal den experimentellen Daten. Die Richtigkeit des erstellten Modells kann damit bestätigt werden.

6.5.3. Gegenüberstellung zu Literaturmodellen

Der konventionell aufgestellte Versuchsplan ermöglicht, die rein numerisch beschreibbaren Abhängigkeiten ebenso in Verbindung mit den physikalischen Vorgängen in der Matrix bringen zu können. Die Herstellung eines Zusammenhangs der gefundenen Abhängigkeiten mit den physikalischen Vorgängen wird ermöglicht durch die intensive Bearbeitung der Weibull-Funktion von Kosmidis et al. (2003), Kosmidis und Argyrakis (2003), sowie Dokoumetzidis et al. (2006).

Es kann ausgehend von den bisher dargestellten Befunden postuliert werden, dass der Weichmachergehalt in der Matrix tatsächlich durch die Lockerung der Polymerketten-Interaktion zu einem anderen Diffusionsverhalten des Wirkstoffs aus der Matrix heraus führt. Der Zusammenhang der Wirkstoffbeweglichkeit mit den Parametern k_w und d wurde in der Arbeit von Kosmidis et al. (2003) bereits festgestellt. Hier konnte der Parameter k_w direkt mit der freien Wegstrecke der Wirkstoffmoleküle bei der Diffusion aus der Matrix heraus in Verbindung gebracht werden. Dies entspricht den Befunden der vorliegenden Arbeit bezüglich der gesteigerten Freisetzung aus der Matrix bei einer niedrigeren Glasübergangstemperatur.

Das Verhältnis der freisetzenden Flächen A und des umschriebenen Pelletvolumens V gehen in Form des Parameters k_{AV} in die Korrelation mit k_w ein. Das bedeutet, der bei Kosmidis et al. (2003) und Kosmidis und Argyrakis (2003) beschriebene, Einfluss des Oberflächen/Volumen Verhältnisses auf den Parameter k_w kann durch die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit in der Auffindung der Korrelation von k_{AV} und k_w bestätigt werden. Die Gründe für die Abweichung vom linearen Zusammenhang liegen sehr wahrscheinlich bei der Auswahl des Formkörpers zur k_{AV} -Ermittlung im Rahmen der dynamischen Bildanalyse.

Die Möglichkeit, die Parameter der Weibullfunktion nach Dokoumetzidis et al. (2006) als Abweichung der Noyes-Whitney Gleichung von dem Vorliegen einer rein Fick'schen Diffusion aufzufassen, verknüpft die in der vorliegenden Arbeit gefundenen Zusammenhänge mit der klassischen Betrachtung der Kinetik der Feststoffauflösung.

6.6. Zusammenfassung des Kapitels

Basierend auf einem einfachen Versuchsplan, in dessen Rahmen Pellets mit vier unterschiedliche Düsengrößen bei fünf Weichmachergehalten hergestellt werden, ist es möglich, eine vollständige Beschreibung der numerischen Freisetzungszusammenhänge durchzuführen. Im Rahmen des vorliegenden Kapitels kann damit, ausgehend von der empirischen Anwendung der Weibull-Funktion, ein zuverlässiges numerisches Vorhersagemodell der Theophyllinfreisetzung aus schmelzextrudierten Matrix-Pellets auf Eudragit® RS / TEC Basis bei einem Wirkstoffgehalt von 60 % erstellt werden. Die in Kapitel 5 dargestellte qualitative Abhängigkeit der Freisetzung vom Weichmachergehalt und von der Pelletgröße kann quantitativ beschrieben werden und die beiden getrennt vorhandenen Korrelationen können erfolgreich kombiniert werden. Die Abweichung der Freisetzungsvorhersagen vom experimentell ermittelten Freisetzungverhalten sind dabei mit ca. ± 5 % der kumulativ freigesetzten Wirkstoffmenge zu jedem Freisetzungszeitpunkt sehr gering.

Die Simulation der zur Vorhersage der Freisetzung notwendigen Glasübergangstemperaturen von Polymer-Weichmacher Mischungen ist möglich. Dabei entsprechen die T_g -Werte des reinen Polymers und der TEC-haltigen Mischungen sehr gut den experimentellen Daten. Die Simulation liefert für die schlechter im Polymer löslichen Weichmacher ATBC und DBS auch eine schlechtere Übereinstimmung mit den experimentellen Daten. Wird mittels des in Kapitel 4 dargestellten Verfahrens die Löslichkeit einer unbekanntes Substanz im Polymer bestätigt, so kann auch eine Simulation des Glasübergangs und der Freisetzungsdaten erfolgen. Eine nähere Untersuchung dieses Sachverhaltes steht aus.

Das bedeutet, wenn eine Beurteilung und Auswahl von unbekanntes Substanzen als Weichmacher für das Matrixsystem notwendig ist, so kann mittels der Simulation der Glasübergangstemperatur die Freisetzungskinetik der Matrix bereits dann berechnet werden, wenn noch keine Substanz für Experimente zur Verfügung steht.

7. Experimenteller Teil

7.1. Verwendete Materialien

Tabelle 7-1: Substanzen

Trivialname / IUPAC / CAS	Chargen Bezeichnung bzw. Lot. Nummer	Hersteller / Lieferant
Acetyltributylcitrat / 1,2,3-Propanetricarboxylic acid, 2-(acetyloxy)-, tributyl ester / 77-90-7	3002862/09.06	Jungbunzlauer
Dibutylsebacat / Decanedioic acid, dibutyl ester / 109-43-3	00057322.1	Moreflex
Eudragit RS / Poly(ethyl acrylate-co-methyl methacrylate-cotrimethylam- monioethyl methacrylate chloride) 1:2:0.1 / 33434-24-1	8320608099	Röhm / Degussa
Ibuprofen / alpha-methyl-4-(2-methylpropyl)- benzeneacetic acid / 15687-27-1	460 490	Knoll AG / BASF
Kaliumdihydrogenphosphat	A380171 242	Merck
Natriumacetat	708 TA 308167	Merck
Natriumchlorid	K91060904	Merck
Natriumdihydrogenphosphat	229 K 17771745	Merck

Trivialname / IUPAC / CAS	Chargen Bezeichnung bzw. Lot. Nummer	Hersteller / Lieferant
Natriummonohydrogenphosphat *7H ₂ O	A795274 446	Merck
Natriumnitrat	1191735	Merck
Natriumsulfat	TA727486 029	Merck
Theophyllin anhydr. Pulver 200 / 3,7-dihydro-1,3-dimethyl-1H- Purine-2,6-dione, / 58-55-9	346954/01 001E84AX10	Knoll AG / BASF
Theophyllin anhydr.	421341AX10	Knoll AG / BASF
Triethylcitrat / 1,2,3-Propanetricarboxylic acid, 2-hydroxy-, triethyl ester / 77-93-0	S4120851 444	Merck

7.2. Verwendete Verfahren und Geräte

7.2.1. Geräte zur allgemeinen Anwendung

Gerätebezeichnung	Typ	Hersteller
DSC Waage	AT 261 DeltaRange	Mettler Toledo
Rezepturwaage	PC 1616 DeltaRange	Mettler Toledo
Oberschalige Rezepturwaage	P1210	Mettler Toledo
Waage	ED4202S-CW	Sartorius
Hammermühle	DFH 48	Bachhofer
Kugelmühle	Kugelmühle 10 l	ERWEKA
Ultra Turrax	T25	IKA (Janke & Kunkel)
Turbula Mischer	T2C	Willy .A. Bachofen AG
Röhrnrad Mischer	-	Eigenbau
Pipette	Research 5000	Eppendorf
Pipette	Research 1000	Eppendorf
Pipette	Research 200	Eppendorf
Pipette	Multipette Plus	Eppendorf
Pipette	8-Kanal Research Pro 300	Eppendorf

7.2.2. Herstellung von Extrudaten

7.2.2.1. Doppelschneckenextrusion

Um auch bei der Einarbeitung von kristallinem Theophyllin eine möglichst gute Dispergierung zu gewährleisten, findet der gleichläufige Doppelschneckenextruder Micro 27 GL der Firma Leistritz bei der Pelletherstellung zur Untersuchung der Freisetzung des Wirkstoffs Anwendung. Um bei der Extrusion das System möglichst einfach und konstant zu halten, wird bei den Versuchen weder die Schnecken-geometrie noch die Drehzahl oder die Temperatur variiert. In Vorversuchen werden die Herstellerangaben bezüglich des Erweichungspunktes von Eudragit RS 100 bei 140 °C bestätigt, so dass diese Temperatur auch zur Extrusion gewählt wird.

7.2.2.1.1. Geräte- und Verfahrensbeschreibung

Die beiden Schnecken als zentraler Bestandteil des Extruders haben einen Durchmesser D von 27,0 mm. Die Schnecken sind modular aufgebaut und damit frei konfigurierbar. Die Länge der Schnecken orientiert sich an der Größe der Barrel-Module, die mit $4D$ viermal so lang sind wie der Durchmesser der Schnecken. Die zur Anwendung kommende Verfahrenslänge beträgt bei 7 Modulen mit $4D$ Länge $28D = 756,0$ mm. Bei dieser Berechnung gehen nur die tatsächlich für das Verfahren verwendeten Module, also ab dem Rohmaterialeintrag in Modul 0, ein (siehe Abbildung 7.2.1 und Anhang Abbildung). Die Extruderschnecken werden mit gleichem Drehsinn über ein Getriebe von einem stufenlos regelbaren Elektromotor angetrieben. Im Geräteunterteil ist die Heiz- und Kühlanlage untergebracht mit der es möglich ist, jedes einzelne Barrel Modul getrennt zu temperieren. Durch am Verfahrensteil angebrachte Sensoren ist die Messung der einzelnen Modultemperaturen, der einzelnen Heizleistungen, des Massedrucks und der Massetemperatur vor der Düse sowie der Stromaufnahme des Antriebsaggregates möglich. Die Steuerung des Extruders und Überwachung der Messwerte erfolgt über ein Touchpanel mit Diskettenlaufwerk und Datenausgang.

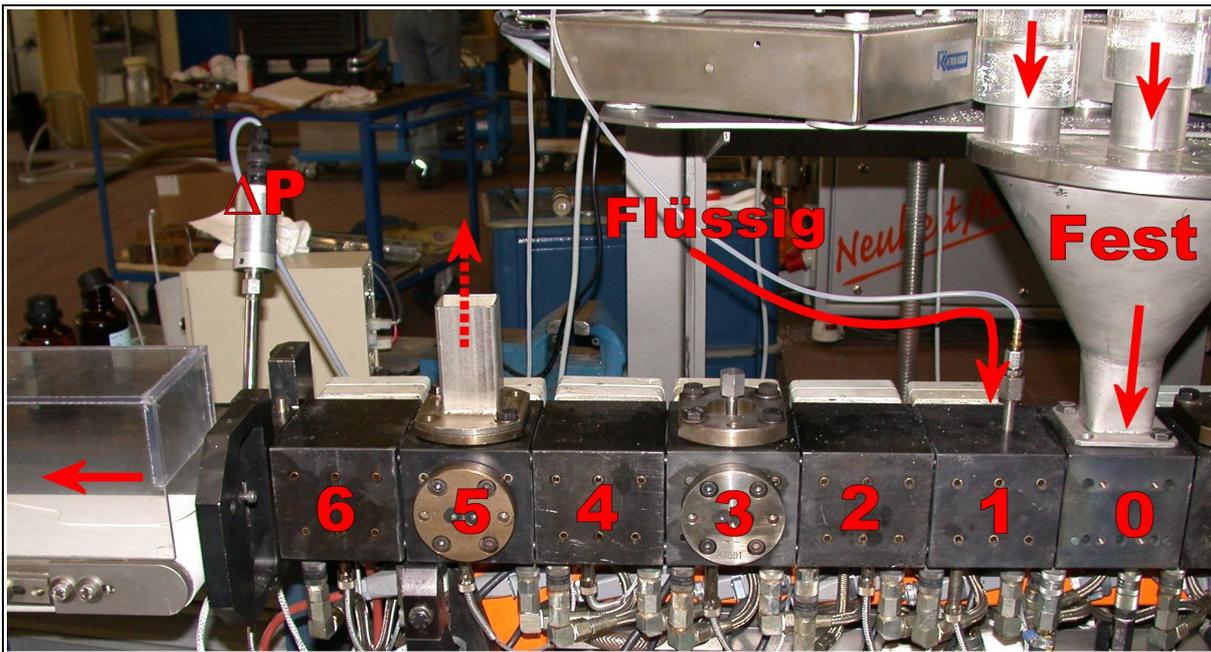


Abbildung 7.2.1: Verfahrensteil Extruder Micro 27 GL mit abgenommenem Gehäuse

Bei der verwendeten Schneckenkonfiguration kann die Zufuhr von trockenen Schüttgütern entweder durch senkrechten Einwurf auf die Schnecken in Modul 0 oder durch seitliche Zwangsbeschickung mit Förderschnecken in Modul 3 erfolgen. Die Dosierung erfolgt bei beiden Methoden mit gravimetrischen Einschnecken-Dosierern (K-Tron). Der Eintrag von Flüssigkeiten erfolgt im druckfreien Schneckenabschnitt (Modul 1) mittels einer Doppelkolben HPLC Pumpe (Waters). Durch die Drehung der Schnecken in den Modulen werden die Rohstoffe durch die Schneckengänge transportiert. Scherung und externe Wärmezufuhr sorgen für das Aufschmelzen des Polymers, die entsprechenden Mischereinbauten der Schnecken (Modul 2, 4) für eine gleichmäßige Dispergierung aller Komponenten. Kurz vor dem Ende der Verfahrensstrecke werden an einer druckfreien Stelle Gase oder eingearbeitete Luft aus der Schmelze entfernt (Modul 5). Dabei ist eine Entgasung bei Umgebungsdruck wie auch das Anlegen eines Unterdrucks möglich. Die Entfernung von Gasen ist notwendig, um die gewünschte geringe Porosität ε zu erreichen. Die Formung der Extrudate erfolgt durch die am Ende der Verfahrensstrecke montierten Düsen, die auch den Durchmesser der Stränge bestimmen. Zu unterscheiden sind dabei sogenannte stumpfe und spitze Schneckenenden, die jeweils unterschiedliche Düsenkonstruktionen erfordern. Die zur Anwendung kommenden

stumpfen Schneckenenden befördern die Schmelze weitestgehend druckfrei, direkt aus den Schneckengängen in die ringförmig angeordneten Düsengänge einer ca. 1 cm dicken Düsenplatte. Der Drucksensor für die Messung des Schmelzedrucks ist aus Platzgründen so positioniert, dass der Massedruck am Ende des Schneckengangs aufgenommen wird. Dieser Druck entspricht nicht demjenigen, der bei dem Auspressen der Schmelze aus den Düsenöffnungen auf die Masse wirkt und kann daher nicht zur Messung der Viskosität verwendet werden.

Hat die Schmelze die Düsenöffnung als intakten Strang verlassen, wird sie auf Weiterverarbeitungstemperatur abgekühlt. In der Kunststoffverarbeitung wird die Abkühlung des Strangs durch direkte Wasserkühlung erreicht. Bei pharmazeutischen Produkten ist diese Art der Abkühlung nicht möglich, deshalb wird das Produkt an der Düse von einem Förderband abgenommen, luftgekühlt und zur Weiterverarbeitung transportiert.

Die einfachste Art der Weiterverarbeitung ist die Stranggranulation, bei der die abgekühlten Stränge von einem rotierenden Messer zu kurzen, zylinderförmigen Pellets geschnitten werden. Die Einstellung der Pelletgröße erfolgt dabei über die Steuerung der Einzugs- und Abschneidegeschwindigkeit.

Die Auflistung der Geräte ist in Tabelle 7-2, die verwendete Schneckenkonfiguration im Anhang, Abbildung angegeben.

Tabelle 7-2: Geräte und Maschinen für Doppelschneckenextrusion

Gerät	Typenbezeichnung	Hersteller
Doppelschneckenextruder	Micro 27 PH GL	Leistritz Extrusions AG
Stranggranulator	PRIMO 60 E	Rieter
HPLC – Pumpe zur Weichmacherdosierung	510 HPLC pump	Waters
Gravimetrische Schneckendosierer	QX-2 bzw. T-20 auf Waage K-SF5-74	K-Tron

7.2.2.1.2. Beschreibung des Extrusionsablaufs

Das Polymergranulat und der Wirkstoff Theophyllin, bzw. die Theophyllin / Salz Mischung, werden über zwei gravimetrische Einschneckendosierer im freien Fall in das untemperierte Extrusionsmodul 0 eingetragen (siehe Abbildung 7.2.2, 7.2.1). Zur gleichmäßigen Dosierung wird der pulverförmige Wirkstoff im Vorlagebehälter des Dosierers durch Rührer aufgelockert. Der Weichmacher wird druckfrei über eine gravimetrisch kalibrierte HPLC Pumpe in Modul 1 eingetragen. In Tabelle 7-3 sind die Versuchsparameter angegeben.

Tabelle 7-3: Maschinendaten und Versuchsparameter

Parameter	Einstellung
Schneckendrehzahl	120 U/min
Verfahrenslänge	28 D
Schneckenenden	stumpfe Enden
Temperatur von Modul 1 – 6 inkl. Düsenplatte	140 °C
Fördebandgeschwindigkeit	6 bis 13 m/min, abhängig von Strangdurchmesser und Anzahl
Durchsatz	ca. 1,7 - 1,9 kg/h, je nach Rezeptur
Düsenbohrungen	1*3,0 mm 1*2,0 mm 2*1,5 mm 4*0,8 mm
Speicherintervall der Sensoren	0,1 Hz

Vor Versuchsbeginn wird der Extruder solange temperiert, bis alle Teile die gewünschte Temperatur aufweisen. Beim Anfahren der Anlage wird zunächst reines Polymer extrudiert. Sobald der Polymerstrang ausgetragen wird, wird der Weichmacher zudosiert und erst danach mit dem Eintrag des kristallinen Wirkstoffs be-

gonnen. Nach der experimentell bestimmten Vorlaufzeit (siehe 5.7) werden die extrudierten Stränge über das luftgekühlte Transportband zum Stranggranulator transportiert. Dabei wird der Stranggranulator so eingestellt, dass isometrische, zylindrische Pellets abgeteilt werden. Die hergestellten Pellets werden direkt unter dem Auslass des Granulators aufgefangen. Die Anordnung der Produktion ist Abbildung 7.2.2 zu entnehmen.

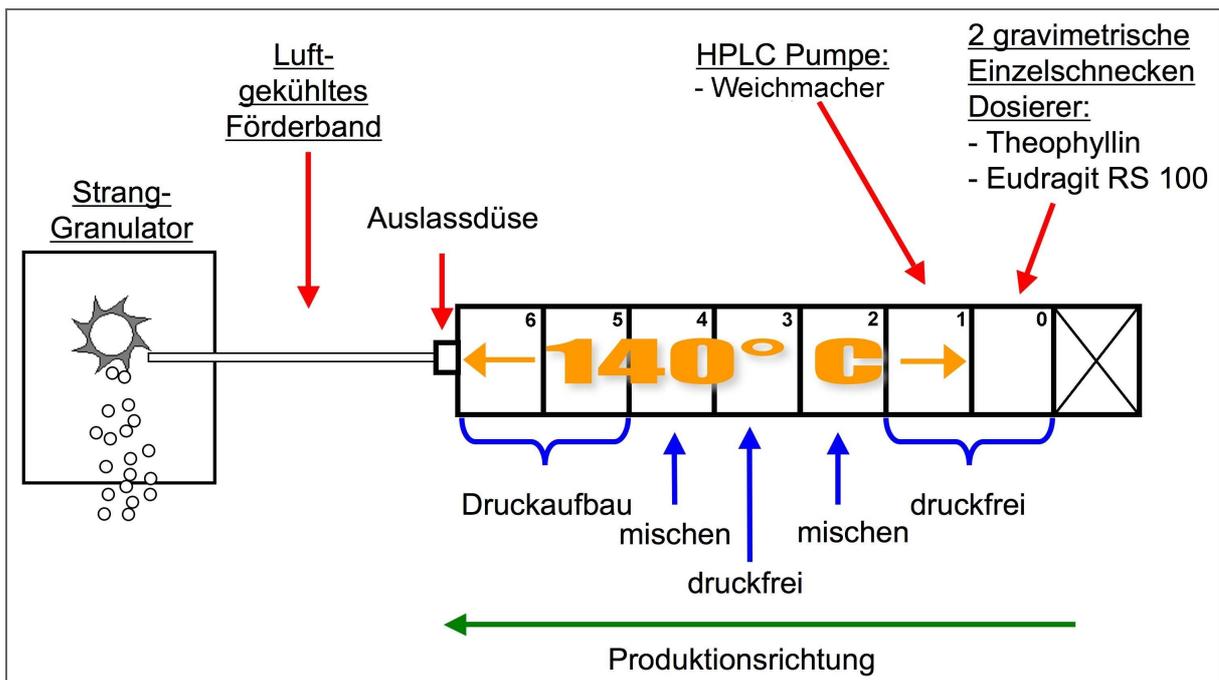


Abbildung 7.2.2: Schematischer Aufbau der Produktion mit Micro 27 GL

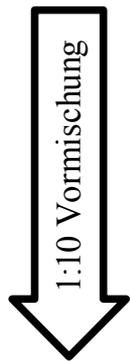
Der Prozess ist kontinuierlich und wird bis zum Ende der jeweiligen Probennahme nicht unterbrochen. Bei Wechsel der Rezeptur wird der Granulator gereinigt und bis zur erneuten Probennahme wiederum die Vorlaufzeit abgewartet. Wird anstatt reinen Wirkstoffes eine Wirkstoff / Salzmischung eingearbeitet, so wird bei jedem Wechsel der Pulvermischung auch der Vorlagebehälter des Dosierers und dessen Förderschnecke gründlich gereinigt.

7.2.2.1.3. Herstellung von Theophyllin / Salz Mischungen

Die in sehr geringen Mengen eingesetzten Salze werden zur besseren Dosierung vor der Extrusion zum Wirkstoff Theophyllin hinzugemischt. Alle Mischungen

werden in Anlehnung an die empfohlene Herstellungsmethode für niedrig konzentrierte Pulvermischungen (Egermann 1995) angefertigt. Die Desagglomeration der vermahlenden Salze erfolgt mit einem Sieb der Maschenweite 0,315 mm (Sieb 5), als Mischsieb wird ein Sieb Maschenweite 0,8 mm (Sieb 4) verwendet.

Herstellung der Mischungen:



- 1.) Vermahlen des Salzes mittels Kugelmühle auf d_{50} ca. 7 μm und anschließende Kontrolle der Teilchengröße mittels Laserbeugung.
- 2.) Sieben des Salzes und des Theophyllins zur Desagglomeration
- 3.) Abwiegen der Salzmenge, Zuschlag von ca. 90 % Theophyllin bezogen auf die Salzmenge
- 4.) Manuelles Vermischen
- 5.) 15 Min. Turbula Mischer 42 U/min, Gefäßbefüllung max. 70 %



- 6.) Sieben und Abwaage der Hälfte des Theophyllins
- 7.) Aufsieben der Vormischung
- 8.) Sieben und Abwaage des restlichen Theophyllins
- 9.) Manuelles Vermischen
- 10.) 20 Min. Röhrenradmischer 40 U/min, Gefäßbefüllung max. 70 %
- 11.) Siebung der Mischung

7.2.2.2. *Kolbenextrusion*

Die Verarbeitung von geringen Mengen an Polymer / Weichmacher-Mischung erfolgt mittels Kolbenextrusion im Labormaßstab. Die Polymermasse wird dabei in einem zylinderförmigen Kolbenmantel aufgeschmolzen und mit einem Kolben durch eine am Ende des Mantels angebrachte Düsenöffnung extrudiert. Die Extrusionskraft wird durch den Einbau des Extruders in den Lastrahmen einer Materialprüfmaschine (Zwick) von dieser auf den Kolben übertragen (siehe Abbildung 7.2.5), Stranggranulation wird mit einem Kleingranulierer (eigen) durchgeführt.

7.2.2.2.1. *Gerätebeschreibung*

Der Kolbenextruder ist eine an die Norm ISO 1133 / DIN 53735 zur Bestimmung des Schmelzindex und der Schmelzedichte angelehnte Eigenkonstruktion.

Der beheizte Kolbenmantel, die austauschbaren Düsenplatten und der Kolben bestehen aus Messing, die Druckstange aus Edelstahl. Der Einfülltrichter und der Einfüllstößel bestehen aus PTFE. Die Extrudatauffangleiste ist aus PVC hergestellt. Die Lastaufnahme auf dem Fuß der Prüfmaschine liegt unter der Düsenplatte und besteht aus einem dünnen Eisenrohrstück, das zur Isolation und Führung in PTFE-Vollmaterial eingebettet wurde.

Die Temperatursteuerung erfolgt über einen Industrietemperaturregler (PMA), der über ein elektronisches Lastrelais die Funktion der drei im Mantel eingebauten Heizpatronen (Eichenauer) steuert. Die Rückmeldung der Ist-Temperatur an den Regler erfolgt durch einen eingebauten Pt 100 Temperatursensor (Eichenauer) im Kolbenmantel (siehe Abbildung 7.2.3).

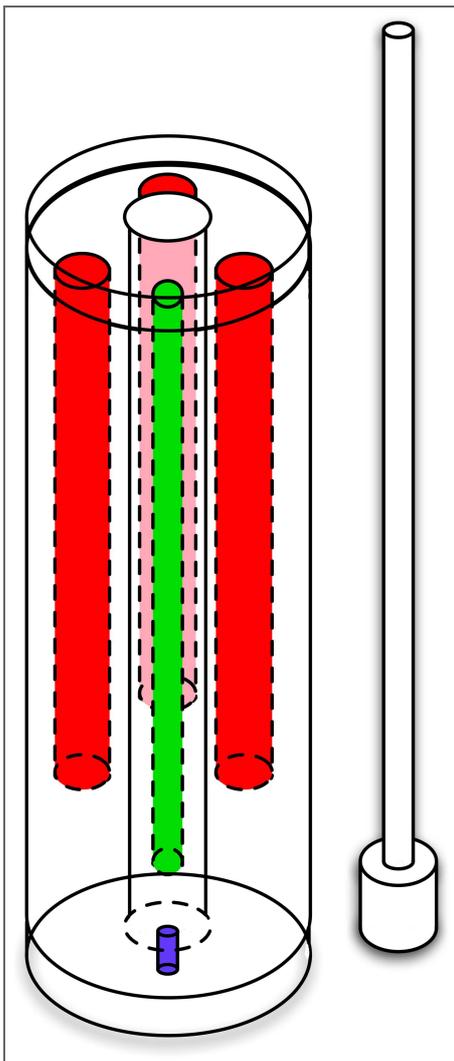


Abbildung 7.2.3:

Skizze: Aufbau des Kolbenextruders mit Druckstempel

rot: Heizpatronen
grün: Pt 100 Temperatursensor
blau: Düsenbohrung in Düsenplatte

Abmessungen:

Zylinder:
 Länge 225,0 mm
 Durchmesser: 45,0 mm
 Hauptbohrung:
 10,00 mm

Druckstempel:
 Länge 12,0 mm
 Durchmesser 9,95 mm
 Länge mit Stange:
 260 mm

Düsen- und Abschlussplatte oben:
 Dicke 8,0 mm
 Verschraubung:
 3 mal M4

Durch den Betrieb des Kolbenextruders mit Hilfe der Materialprüfmaschine (Zwick) besteht sowohl die Möglichkeit der Weg- und Kraftsteuerung, wie auch der Weg- und Kraftmessung durch die Maschinensoftware. Das Gerät erlaubt eine Steuerung und Messung des Weges mit einer Auflösung von $0,226 \mu\text{m}$ und einer Wiederholgenauigkeit von $\pm 0,5 \mu\text{m}$. Die Kraftmessung ist bis zu einem Normalkraftmaximum (F_N) von $F_N = \pm 500,00 \text{ N}$ möglich, die Genauigkeit des Kraft-

sensors beträgt ab 0,4 % von F_N 0,25 % des Messwertes. Die Gerätedaten sind in Tabelle 7-4 aufgelistet.

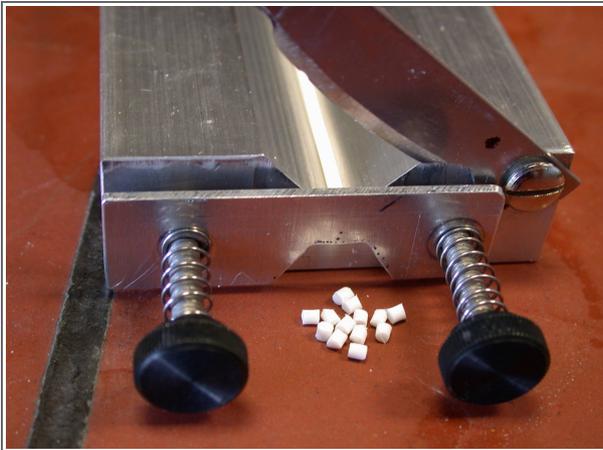


Abbildung 7.2.4: Manueller Stranggranulator

Der manuelle Kleingranulierer besteht aus einer Aluminiumplatte, in die eine V-förmige Nut zur Aufnahme eines Strangstückes gefräst ist. Durch Anbau eines Messers vor das Ende dieser Nut ist es möglich, zylindrische Pellets vom Strang abzuscheren. Eine mit Spiralfedern und Distanzhülsen positionierte Anschlagkante erlaubt die exakte Längeneinstellung, siehe Abbildung 7.2.4.

Tabelle 7-4: Geräte und Maschinen für Kolbenextrusion

Gerät	Typenbezeichnung	Hersteller
Materialprüfmaschine	DO-FB0.5TS	Zwick
Kolbenextruder	-	eigen
Temperaturfühler Pt 100	W20-K001, D=3 mm, Einbaulänge 100 mm, 2,5 m Anschlüsse	Eichenauer
Heizpatrone	Heizpatrone, Edelstahlrohr 1.4301, D = 12,5 mm, L = 160 mm, 230 V / 400 Watt	Eichenauer

7.2.2.2.2. Beschreibung der Kolbenextrusion

Die Einarbeitung von flüssigen Weichmachern ist durch das Anlösen des Polymerpulvers im Mischgefäß stark erschwert. Die durch die Konstruktion bedingten ge-

ringen Mengen an Extrusionsmasse werden daher manuell vermischt und durch mehrmalige Extrusion homogenisiert.



Abbildung 7.2.5: Aufbau von Kolben Extruder und Materialprüfmaschine

Für die Verwendung im Kolbenextruder wird das Polymergranulat in der Hammermühle (Bachhofer) vermahlen und der Grobanteil über 0,8 mm durch Siebung abgetrennt. Mischungen des Polymers mit flüssigem Weichmacher werden manuell in einem 50 ml Rollrandglas hergestellt. Dabei wird zuerst das Polymerpulver genau gewogen vorgelegt und die benötigte geringe Menge an Weichmacher mit Hilfe einer Feinpipette (Eppendorf) abgewogen. Nach Vermischung wird das angefeuchtete Pulver zügig über den Einfülltrichter in den auf 140 °C vortemperierten Extruder gegeben, dieser ist bereits in der Prüfmaschine

positioniert. Der befüllte Extruder wird mit dem Kolben verschlossen, die Kolbenstange an die Kraftmeßdose der Prüfmaschine angeschlossen und 10 Minuten temperiert. Die Mischung wird durch Start des Steuerprogramms extrudiert und der Strang mit der Auffangleiste so aufgefangen, dass möglichst wenig Verklebungen auftreten (siehe Abbildung 7.2.5).

Der erkaltete Strang wird wieder in den Extruder eingebracht und die Extrusion nach Temperierung wiederholt. Dieser Vorgang wird solange wiederholt, bis das Kraft / Weg - Diagramm der Messsoftware nach 3 bis 4 Extrusionen einen nahezu konstanten Kraftverlauf über die Extrusionsstrecke anzeigt.

Bei der Einarbeitung von bei Raumtemperatur festen Weichmachern wird die Pulvermischung aus Polymer und weichmachender Substanz in der Reibschale fein verrieben und direkt eingefüllt.

Bei der Einarbeitung von nicht weichmachenden Wirkstoffen in weichmacherhaltige Matrices wird der Wirkstoff vorgelegt, mit dem Weichmacher befeuchtet und vermischt. Im Anschluss wird das Polymerpulver eingemischt, die Mischung fertiggestellt und in den Extruder eingefüllt.

Zur Säuberung des Extruders wird wiederholt reines Polymerpulver eingefüllt, aufgeschmolzen und extrudiert, bis keine Weichmacherwirkung mehr erkennbar ist, oder der gesamte Wirkstoff ausgetragen wurde.

7.2.2.2.3. Steuerung der Kolbenextrusion

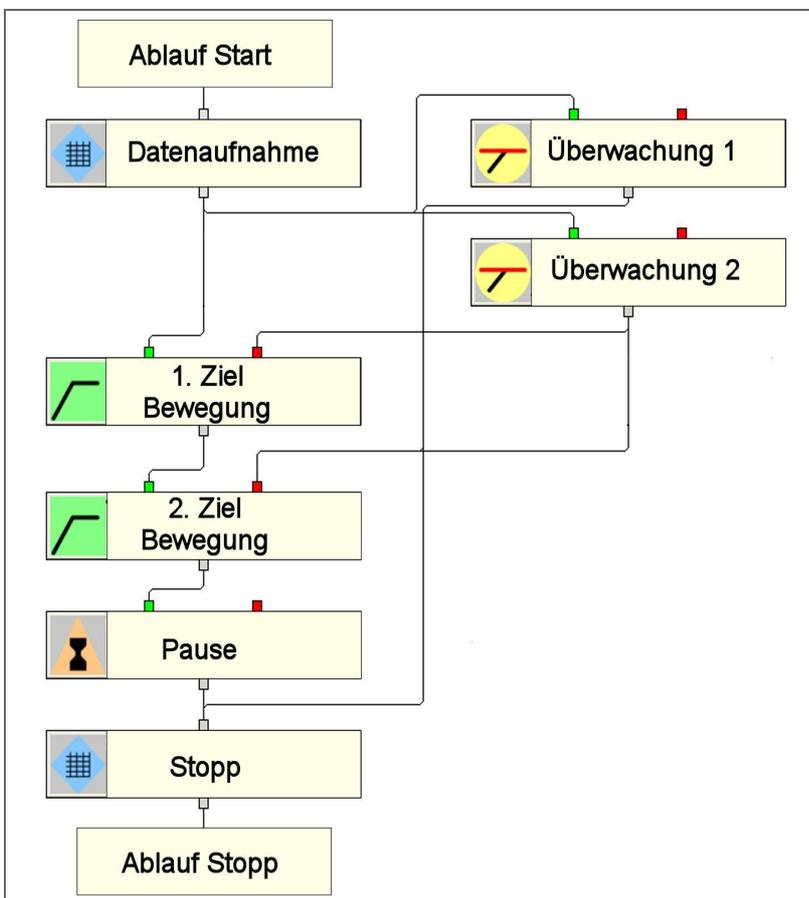


Abbildung 7.2.6: Ablaufplan für Kolbenextrusion; **grün:** aktivierender Eingang; **rot:** blockierender Eingang, **grau:** normaler Ein- bzw. Ausgang für das Modul

Die Materialprüfmaschine wird über die Software testXpert Version X2.02.0 mit Hilfe des graphischen Ablaufeditors ProLine Version 1.1 angesteuert. Die Kombination der Einzelmodule ist in Abbildung 7.2.6 angegeben. Die Einstellungen der Module sind Tab. 7-5 zu entnehmen.

Tabelle 7-5: Einstellungen der Software Proline XL zum Betrieb des Kolbenextruders

Modul	Einstellgröße	Wert
Datenaufnahme	Start der Datenaufnahme,	t: 1,0 ms
	Festlegung der Auflösung:	F: 1 mN
	Zeit (t) / Kraft (F) / Weg (s)	Δs : 5 μm
1. Zielbewegung	Ziel / Geschwindigkeit	ΔF : 20,0 N v: 100 mm/min
2. Zielbewegung	Ziel / Geschwindigkeit	s: 2,00 mm (freie Wegstrecke) v: 10 – 60 mm/min (je nach Last)
Pause	Zeit	t: 5 sec
Stopp	Ende der Datenaufnahme	-----
Überwachung 1	Maximalkraft	F: + 400 N
Überwachung 2	Maximalweg	S: 3,00 mm (freie Wegstrecke)

7.2.3. Simulation der Molekulardynamik

Als Softwarepaket findet Materials Studio Version 3.2 der Firma Accelrys Inc. Anwendung. Zur Verfügung stehen die Module Amorphous Cell und Discover, sowie das Kraftfeld COMPASS in der Version 2005.02.

7.2.3.1. Allgemein

Die Molekulare Bewegungssimulation folgt den bekannten physikalischen Gesetzen der Molekularbewegungen. Die Grenzen der Rechenkapazität zwingen jedoch zu Vereinfachungen der expliziten quantenmechanischen Beziehungen und damit zur Einführung von Rechenmodellen für Teilvorgänge. Für gängige Problemstellungen werden diese Rechenmodelle laufend überprüft und angepasst. Die Festlegung des Rechenmodells und die darin vorzunehmende Einstellung von Einzelparametern muss durch den Anwender unter Berücksichtigung der jeweiligen Problemstellung getätigt werden.

Im Gegensatz dazu wird bei den, *in der vorliegenden Arbeit nicht zur Anwendung kommenden*, „ab initio“ Simulationen eine exakte quantenmechanische Berechnung durchgeführt. Mit dieser Art der Simulation wird das Verhalten von wenigen Molekülen zur Erklärung grundlegender Zusammenhänge auf atomarer Ebene untersucht.

7.2.3.2. Auswahl der Rechenmodelle

Zur besseren Interpretation der Simulationsergebnisse sind im Folgenden die Berechnungsmodelle und deren Parameter, sowie eine kurze Stellungnahme zur jeweiligen Auswahl angegeben.

7.2.3.2.1. Kraftfeld (*forcefield*)

Als Kraftfeld wird für alle Simulationen der kondensierten Phasen COMPASS (Hwang et al. 1994, Sun 1995 und 1998, Bunte und Sun 2000) ausgewählt. Mit diesem können nicht nur C - H - O Interaktionen, sondern auch die Wechselwirkungen dieser Atome mit anderen geladenen und ungeladenen Heteroatomen berechnet werden.

7.2.3.2.2. Thermostat und Barostat

Die Einstellung der Parameter Temperatur und Druck wird jeweils durch die Methoden nach Andersen (Andersen 1980) durchgeführt.

Die Temperatureinstellung nach Andersen (Andersen Thermostat) simuliert ein externes Wasserbad zur Temperierung und vermeidet auf diesem Wege extreme Temperatursprünge, die zu Verspannungen innerhalb der Polymerketten führen.

Die Druckeinstellung nach Andersen (Andersen Barostat) behält die orthogonale Boxsymmetrie - das karthesische Koordinatensystem - über den gesamten Simulationszeitraum bei. Druckschwankungen durch Relaxationsvorgänge der Struktur werden mit einer gewissen Verzögerung von den benachbarten Molekülen beantwortet, so dass eine gleichmäßige Umordnung der Gesamtstruktur und nicht nur des beanspruchten Moleküls erfolgen kann. Dies ermöglicht im Vergleich zu anderen Barostaten eine schnelle und zuverlässigere Berechnung der Löslichkeitsparameter. Bei der Druckeinstellung nach Parinello (Parinello und Rahman 1981) können die Winkel des Koordinatensystems variieren und erleichtern damit die Strukturrelaxation bei konstantem Druck. Das Verlassen des karthesischen Koordinatensystems bedeutet jedoch auch, dass bei allen nachfolgenden Berechnungen die Vektoren der Kräfte aufwändiger berechnet werden müssen.

7.2.3.2.3. Summationsmethode

Die Auswahl der geeigneten Summationsmethode für die interatomaren Wechselwirkungen, genauer der van der Waal (vdW) und Coulomb Kräfte erfolgt durch

Vergleich. Eine 200 ps *NPT* Relaxation (Konstanz von: Molekülanzahl n ; Druck P ; Temperatur T) als empfindliches Element der in der vorliegenden Arbeit angewandten Methode wird mit zwei unterschiedlichen Summationsmethoden je einmal für die selbe Ausgangsstruktur durchgeführt.

Die Methode nach Ewald (Ewald 1921, Tosi 1964) ist sehr akkurat bei der Energiesummation von geladenen Strukturen und solchen mit unterschiedlichen Heteroatomen; sie wird vor allem für Festkörper, aber auch für amorphe Strukturen und Lösungen angewendet.

Eine andere Summationsmethode beruht auf der Berechnung der Wechselwirkungen innerhalb von auf Atomgruppen bezogenen Ausschlussradien (group based cutoff). Die Genauigkeit dieser Methode ist dabei abhängig von der Größe des cutoff Radius. Nach Vorversuchen wird der cutoff Radius für die Vergleichsberechnung auf 1,25 nm festgelegt, dies entspricht der Programmeinstellung „fine“ für diesen Parameter. Der cutoff-Radius muss bei der Konstruktion der amorphen Zellen durch die Festlegung der Simulationsboxgröße mitberücksichtigt werden. Um zu vermeiden, dass ein Molekülteil während der Berechnung mit sich selbst interagiert, muss die Kantenlänge der Box zu jedem Simulationszeitpunkt, also auch bei einer Dichteerhöhung durch Abkühlung, mehr als doppelt so groß sein wie der gewählte cutoff-Radius.

Die Eignung dieser Methoden zur Simulation des Polymers, das sehr viele polare Regionen und eine ionische Struktur aufweist, wird im Folgenden überprüft.

Die 0,2 ns *NPT* Relaxation (Konstanz von: Molekülanzahl n ; Druck P ; Temperatur T) der repräsentativen Struktur, basierend auf der Ewald Methode (Accuracy 0,001, vdW 15.5), benötigt 134 h und führt zu einer Dichte von 1,050 g/cm³. Wird die Relaxation der selben Struktur 0,2 ns lang mit Hilfe der „group based cut offs“ mit einem Radius von 1,25 nm durchgeführt, benötigt diese 8 h 20 min und führt zu einer Dichte von 1,010 g/cm³. Die geringe Abweichung der Dichte wird zugunsten der 16-fach schnelleren Relaxation der Zielstrukturen in Kauf genommen und die Methode der „group based cutoff“ Berechnung für die Simulation ausgewählt.

Der cutoff-Radius der Standardeinstellungen für die Konstruktion der amorphen Simulationsboxen (amorphous cell construction) ist mit 0,85 nm kleiner als der für die anschließende Simulation ausgewählte von 1,25 nm. Für die Konstruktion der amorphen Ausgangsstrukturen wird diese Standardeinstellung dennoch beibehalten. Dabei bleibt der unterschiedliche Radius zu diesem Zeitpunkt ohne entscheidenden Einfluss auf das Ergebnis der Simulation. Um durch den Konstruktionsalgorithmus erzeugte Energiespitzen zu reduzieren, wird in Verbindung mit der Konstruktion eine 1 ps lange *NVT* Relaxation (Konstanz von: Molekülanzahl n ; Volumen V ; Temperatur T) durchgeführt. Die Ungenauigkeiten dieses kurzen Simulationsabschnittes bei kleinem cutoff-Radius werden durch die nachfolgende, 2000 fach längere *NPT* Relaxation der Strukturen von 2 ns bei dem ausgewählten cutoff-Radius von 1,25 nm „herausgerechnet“. Einzelheiten der Simulationsabläufe sind in Kapitel 7.2.3.5 wiedergegeben.

7.2.3.3. 3D Struktur der Moleküle und charge group Einteilung

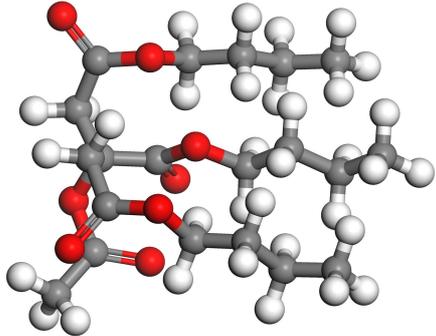
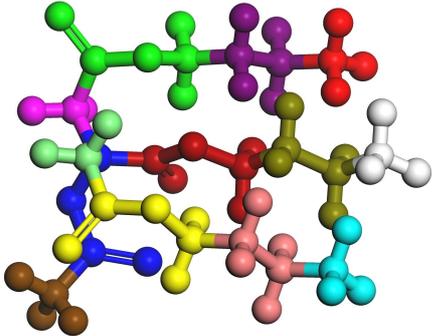
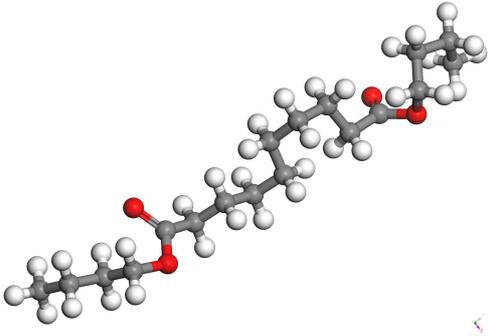
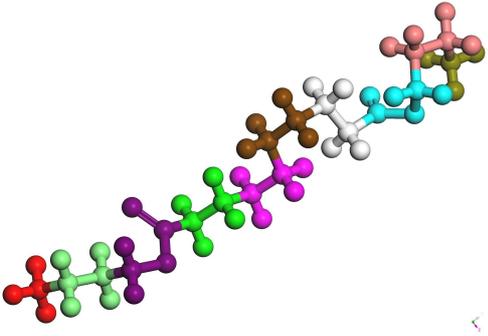
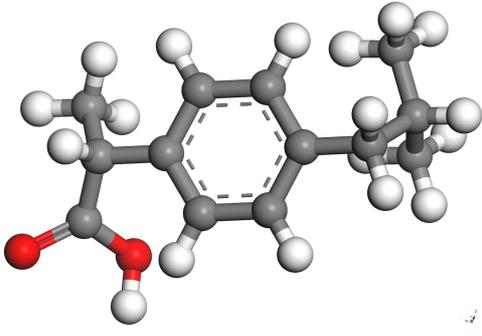
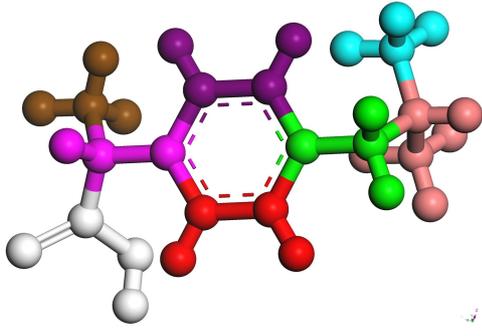
Wie zuvor dargestellt, werden zur effektiven Ausnutzung der zur Verfügung stehenden Rechenzeit die molekularen Bewegungssimulationen unter Anwendung von group based cutoffs erstellt. Für diese Methode werden einzelne Molekülteile für Teile der Berechnung zu charge groups zusammengefasst. Innerhalb des cutoff Radius um ein Atom im Bulk werden alle Einflüsse der anderen Atome für die Bewegungssimulation berücksichtigt. Die einzelnen Gruppen werden so klein wie möglich und unter Beibehaltung wichtiger chemischer Funktionsgruppen, wie z.B. Estergruppen, erstellt.

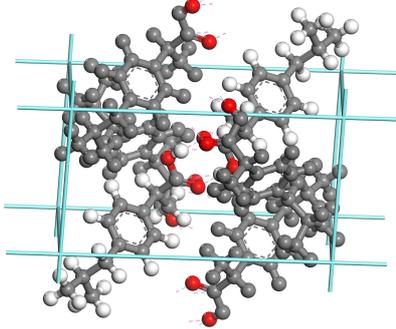
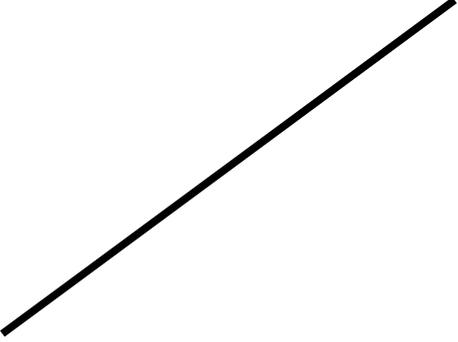
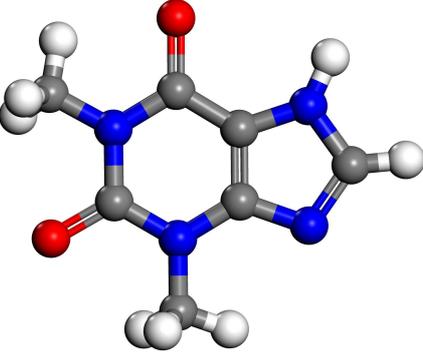
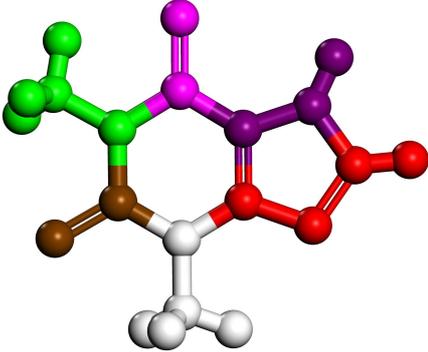
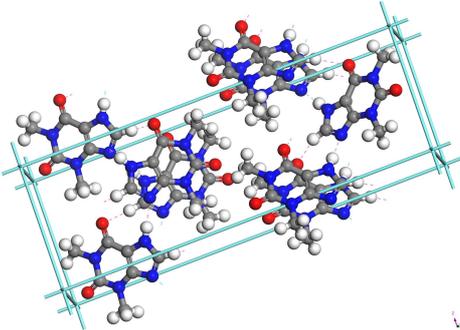
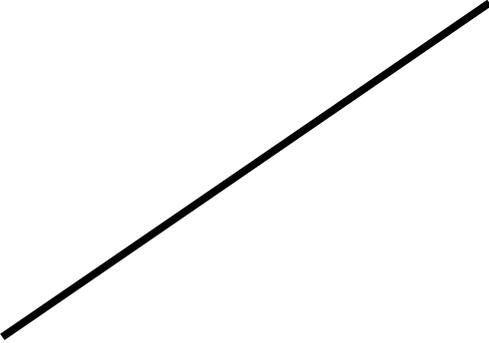
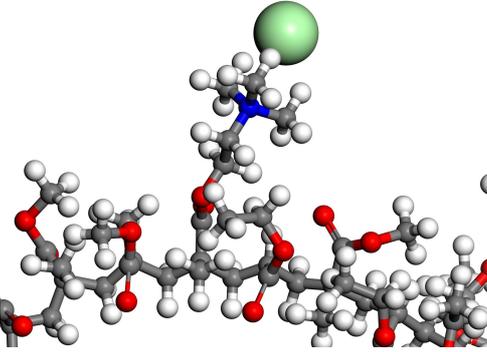
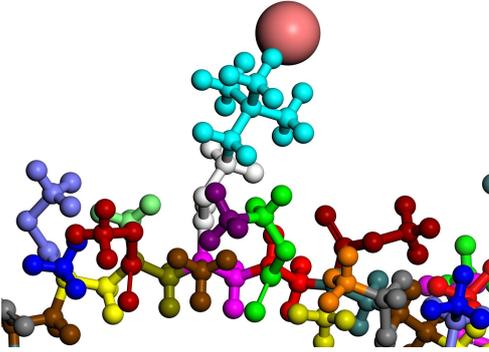
Die Konstruktion sowie die Verteilung der charge groups in den konstruierten Molekülen ist Tabelle 7-6 zu entnehmen. Eine Besonderheit stellt die Definition der quartären Ammoniumgruppe mit ihrem Gegenion Chlorid dar. Das Anion Chlorid ist als einzelne „charge group“ mit der Teilladung -1 und die quartäre Ammoniumgruppe entsprechend mit der Teilladung +1 versehen.

Das Polymer Poly(ethyl acrylate-co-methyl methacrylate-cotrimethylammonioethyl methacrylate chloride) 1:2:0,2 (Ammoniummethacrylat Copolymer, Typ B

Ph.Eur. 5) wird aus den Monomeren Ethylacrylat, Methylmethacrylat und Trimethylammonioethylmethacrylat Chlorid im Verhältnis 1:2:0,1 mit einer Kettenlänge von 62 Monomereinheiten konstruiert. Entsprechend der Herstellungsmethode von Polymethylmethacrylat mittels radikalischer Polymerisation im Bulk wird das Polymer auch für die Simulation konstruiert. Es wird im Programm ataktisch mit dem Wert 0,5 für die Einstellung der chiralen Inversion und mit einer zufälliger Anordnung der Monomere im angegebenen Mengenverhältnis erstellt.

Tabelle 7-6: Molekülstruktur und charge group Verteilung der Moleküle

Bezeichnung	Konstruktion	„charge –group“ Einteilung
Acetyltributylcitrat (ATBC)		
Dibutylsebacat (DBS)		
Ibuprofen (IBU)		

Bezeichnung	Konstruktion	„charge –group“ Einteilung
Ibuprofen Kristall		
Theophyllin (THEO)		
Theophyllin Kristall (THEO)		
Ammonium- methacrylat Copolymer Typ B (ERS) [Ausschnitt]		

Die Atome der dargestellten Moleküle sind in der linken Spalte wie folgt gekennzeichnet:
 grau: Kohlenstoff; weiß: Wasserstoff; rot: Sauerstoff; blau: Stickstoff;
 grün und vergrößert: Chlor.

7.2.3.4. Auflistung der Rechenvorgänge

Die Auflistung der einzelnen Werte, die bei jedem Vorgang relevant sind, wird anhand der Input-Dateien repräsentativer Simulationen vorgenommen.

Konstruktion von amorphen Zellen

```
#BIOSYM dsl 3
# INPUT FILE FOR DISCOVER GENERATED BY THE AMORPHOUS CELL MODULE
#
  autoEcho off
  begin
#-----
#      Nonbond setup
#-----
  forcefield nonbond \
    -separate_coulomb \
    vdw \
      summation_method = group_based \
      cutoff = 8.5 \
      spline_width = 0.0 \
      buffer_width = 0.5
#-----
#      Loop over structures in the archive file
#-----
  set arcname $PROJECT.arc
  set iframe 1

  while {[readFile archive frame = $iframe filename = $arcname] != ""}
  {
    echo "\n*****"
    echo "Processing frame number $iframe"
    echo "*****\n"
#-----
#      MD Stage
#-----
  dynamics \
    time = 1000 timestep = 1.0 \
    initial_temperature = 298.00 +boltzmann \
    ensemble = NVT temperature_control_method = velocity_scaling \
    integration_method = Velocity_verlet \
    temperature = 298.00 temperature_window = 10 \
    deviation = 5000 \
    execute frequency = 1000 last_step = 0 \
      command = {print table +append \
        +average \
        +batch_average \
        +batch_sd \
        batch_size = 1000 \
        +total_energy \
        +kinetic_energy \
        +potential_energy \
        +temperature }
#-----
#      Minimization stage
```

```
#-----  
minimize \  
  iteration_limit = 1000 movement_limit = 0.200 \  
  method = conjugate \  
  cg convergence = 0.010000 sd convergence = 50 \  
  final_convergence = 0.010000  
writeFile archive frame = $iframe  
incr iframe 1  
}
```

Bei der Konstruktion von amorphen Zellen ohne Polymerketten reiner Substanzen werden jeweils 60 Moleküle eingesetzt, um eine minimale Boxgröße von ca. 3,0 nm zu erreichen. Amorphe Zellen, die Polymerketten enthalten, erreichen dieses Mindestmaß bei 4 Ketten mit 62 Monomereinheiten.

Druckkonstante Relaxation (NPT-Dynamik) der konstruierten Strukturen: 2000 ps

```
#BIOSYM btcl 3  
#  
# Input File For Discover Generated By Materials Studio  
# Input Client Model Document: E:\MSStudio\ERS_neu0705 Files\Documents\ER-  
S62_6DBS AC Constr\f2_max3\ERS62_6DBS_f2.xsd  
# Job: [saved] - ERS62_6DBS_f2 Disco Dynamics  
#  
  autoEcho off  
#  
# Begin Forcefield Section  
begin forcefield = compass  
#  
# Nonbond section:  
forcefield nonbond \  
  -separate_coulomb \  
  vdw \  
  summation_method = group_based \  
  cutoff = 12.50 \  
  spline_width = 3.00 \  
  buffer_width = 1.00 \  
  coulomb \  
  dielectric_value = 1.0000  
#  
# vdW long range energy correction  
vdWTailCorrection 12.50  
# End Forcefield Section  
#  
# Dynamics Section:  
dynamics \  
  time = 2000000.00 \  
  timestep = 1.00 \  
  initial_temperature = 430.00 \  
  ensemble = NPT \  
  temperature_control_method = andersen \  
  collision_ratio = 1.00 \  
  temperature = 430.00 \  
}
```

```

press_choice = pressure \
pressure = 0.00000 \
pressure_control_method = andersen_cp \
cell_mass = 20.00 \
deviation = 5000.00 \
execute frequency = 1000.00 \
command = {print table file = summary.tbl \
+append \
+instantaneous \
+potential_energy \
+density \
+temperature} \
execute frequency = 100000.00 \
command = {print history}

```

Es wird alle 100 ps ein frame zur Sicherung gespeichert. Zur weiteren Arbeit wird ausschließlich die nach 2000 ps resultierende Endstruktur verwendet. Zusätzlich können die in der Datei *summary.tbl* abgespeicherten Werte zur Visualisierung oder zur Weiterverarbeitung verwendet werden.

Volumenkonstante Dynamik (NVT) der relaxierten Strukturen: 200 ps

```

#BIOSYM btcl 3
#
# Input File For Discover Generated By Materials Studio
#   Input   Client   Model   Document:   E:\MSStudio\Weichmacher
Files\Documents\ATBC_big AC Constr\ATBC_big DDNPT2ns298K\out\ATBC_big.xsd
# Job: [saved] - ATBC_big Disco Dynamics
  autoEcho off
#
# Begin Forcefield Section
begin forcefield = compass
#
# Nonbond section:
forcefield nonbond \
  -separate_coulomb \
  vdw \
    summation_method = group_based \
    cutoff = 12.50 \
    spline_width = 3.00 \
    buffer_width = 1.00 \
  coulomb \
    dielectric_value = 1.0000
#
# vdW long range energy correction
vdWTailCorrection 12.50
# End Forcefield Section
#
# Dynamics Section:
dynamics \
  time = 200000.00 \
  timestep = 1.00 \
  initial_temperature = 298.00 \
  ensemble = NVT \
  temperature_control_method = andersen \

```

```
collision_ratio = 1.00 \  
temperature = 298.00 \  
deviation = 5000.00 \  
execute frequency = 1000.00 \  
command = {print table file = summary.tbl \  
+append \  
+instantaneous \  
+potential_energy \  
+density \  
+temperature} \  
execute frequency = 1000.00 \  
command = {print history}
```

Berechnung der Löslichkeitsparameter

```
#BIOSYM btcl 3  
#  
# Input File For Discover Generated By Materials Studio  
# Input Client Model Document: E:\MSStudio\Weichmacher  
Files\Documents\ATBC_big AC Constr\ATBC_big DDNPT2ns298K\ATBC_big Disco Dy-  
namics\ATBC_big Disco Dynamics\ATBC_big.his  
# Job: [YS50Z] - ATBC_big AC Cohesive energy density  
#  
autoEcho off  
#  
# Begin Forcefield Section  
begin forcefield = compass  
#  
# Nonbond section:  
forcefield nonbond \  
-separate_coulomb \  
vdw \  
summation_method = group_based \  
cutoff = 8.50 \  
spline_width = 1.00 \  
buffer_width = 0.50 \  
coulomb \  
dielectric_value = 1.0000  
#  
# vdW long range energy correction  
vdWTailCorrection 8.50  
# End Forcefield Section  
#  
analysis \  
method = Cohesive_Energy \  
frame_definition = ATBC_big.fdf \  
table = 1 \  
file = ATBC_big.tbl
```

Druckkonstante Abkühlung (NPT) der relaxierten amorphen Zellen zur Bestimmung des Glasübergangs: je 10 K Stufe 200 ps

Die stufenweise Abkühlung einer Struktur mit Relaxation erfolgt am besten über die Programmierung einer Schleife. Direkt auf dem Linux-Server wird dafür eine Stapelverarbeitungsdatei (Linux batch file) zur Ansteuerung des Programmmoduls Discover verwendet. Die indirekte Ansteuerung über die Stapelverarbeitungsdatei erlaubt es, die 200 ps lange Relaxation jeder Temperaturstufe in einer eigenen Datei zu sichern. Diese Datei enthält die Momentaufnahmen der Molekülgeometrie zu festgelegten Zeitpunkten und stellt damit eine „Zustandsmatrix“ oder Trajektorie der Relaxation dar. Des Weiteren kann die Input-Datei bei allen Simulationen unverändert bleiben, da die Festlegung der Temperatur und Dateibenennung in der Stapelverarbeitungsdatei erfolgt und als Variable übergeben wird.

(Wird die Schleife direkt in BTCL geschrieben, dann werden *alle* Strukturen in *einer* Trajektorie gespeichert, d.h. 20 Stufen á 200 ps mit 1 frame/ps = 20000 frames (!)/Trajektorie.)

a) *Linux batch file:*

```
#!/bin/sh
MAXTEMP=430
MINTEMP=200
NAME=ERS62_6TEC_f5

TEMP=$MAXTEMP

cp $NAME.car mist.car
cp $NAME.mdf mist.mdf

MINTEMP=$((MINTEMP-1))
while [ $TEMP -gt $MINTEMP ]
do
  mv mist.car $NAME'_ '$TEMP.car
  mv mist.mdf $NAME'_ '$TEMP.mdf
  export PROJECT=$NAME'_ '$TEMP
  export TEMP=$TEMP
  /home/maus/msi/MaterialsStudio/Discover/bin/RunDiscover.sh cooling.inp
  mv cooling.out $NAME'_ '$TEMP.out
  TEMP=$((TEMP-10))
done
```

Stapelverarbeitung der Daten nach Dr. A. Kornherr, Prof. Dr. G. Zifferer (Wien)

Die Temperaturgrenzen für die Abkühlung wird in Zeile 2 und 3 festgelegt. Die Startstruktur jeder 200 ps Dynamik (siehe b)) wird jeweils als „mist“ benannt. Am Ende der Dynamik (siehe b)) wird wiederum ein Kopie der letzten Struktur unter dem Namen „mist“ gespeichert und steht für den nächsten Abkühlschritt zur Verfügung. Die Reduktion der Temperatur erfolgt über eine einfache Schleife solange, bis die IST-Temperatur der minimalen Temperatur aus Zeile 3 entspricht. Durch die Vergabe von globalen Variablen können diese direkt im BTCL Skript der Input Datei verwendet werden. Damit wird sowohl die Temperatur als auch die Bezeichnung der Dateien im Rahmen der Batch Datei festgelegt.

b) *input file:*

```
#BIOSYM btcl 3

# Input file for a NPT ensemble, reading temperature, writing last configuration in mist

  set PROJECT [lindex [array get env PROJECT] 1]
  set TEMP [lindex [array get env TEMP] 1]
  autoEcho off

# Begin Forcefield Section
begin forcefield = compass
#
# Nonbond section:
forcefield nonbond \
  -separate_coulomb \
  vdw \
  summation_method = group_based \
  cutoff = 12.50 \
  spline_width = 3.00 \
  buffer_width = 1.00 \
  coulomb \
  dielectric_value = 1.0000

# vdW long range energy correction
vdWTailCorrection 12.50
# End Forcefield Section

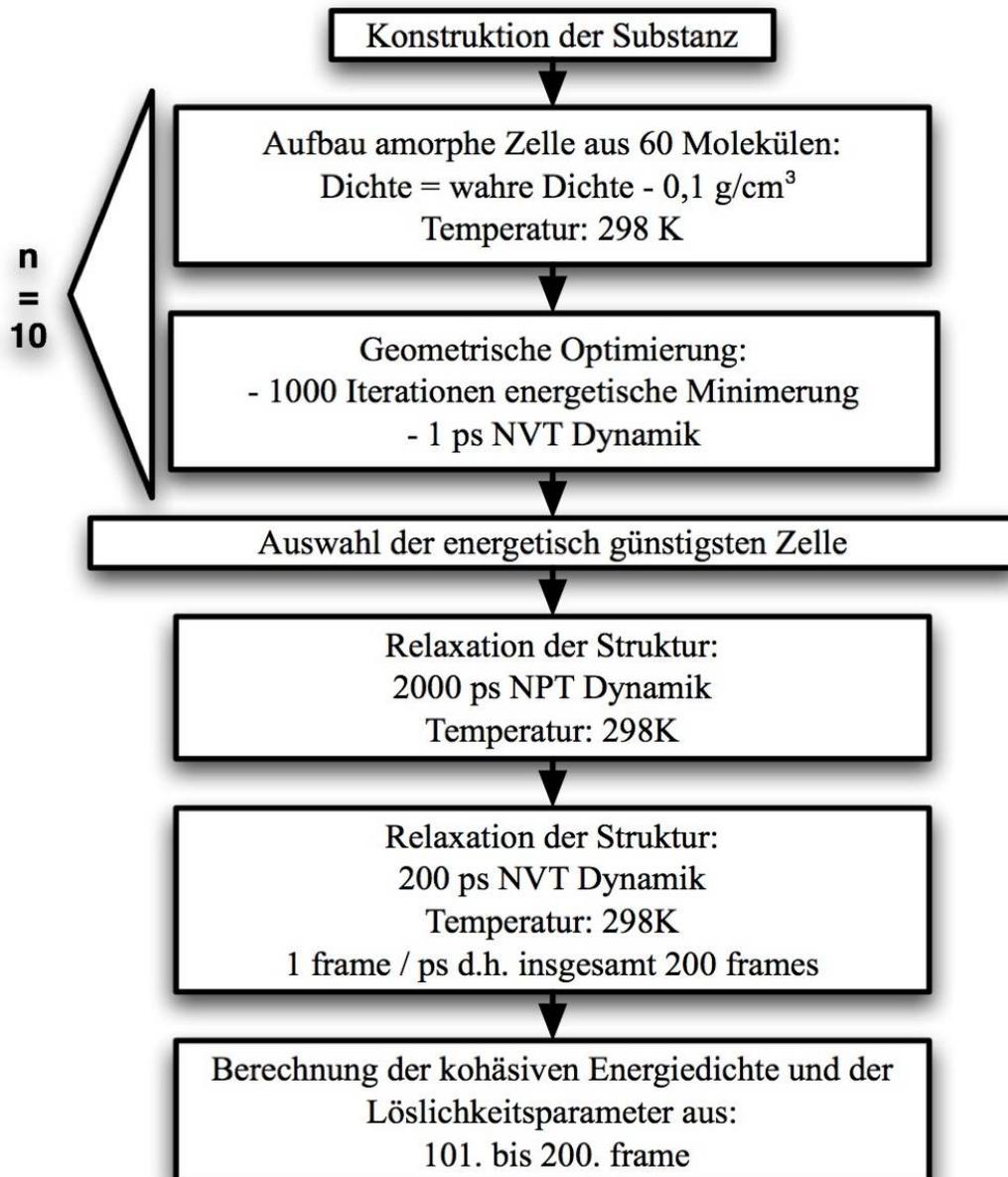
# Dynamics Section:
dynamics \
  time = 200000.00 \
  timestep = 1.00 \
  initial_temperature = $TEMP \
  ensemble = NPT \
  temperature_control_method = andersen \
  collision_ratio = 1.00 \
  temperature = $TEMP \
```

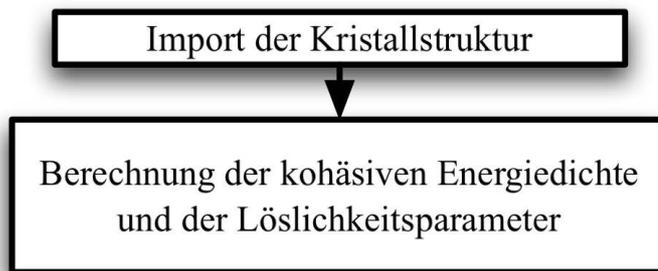
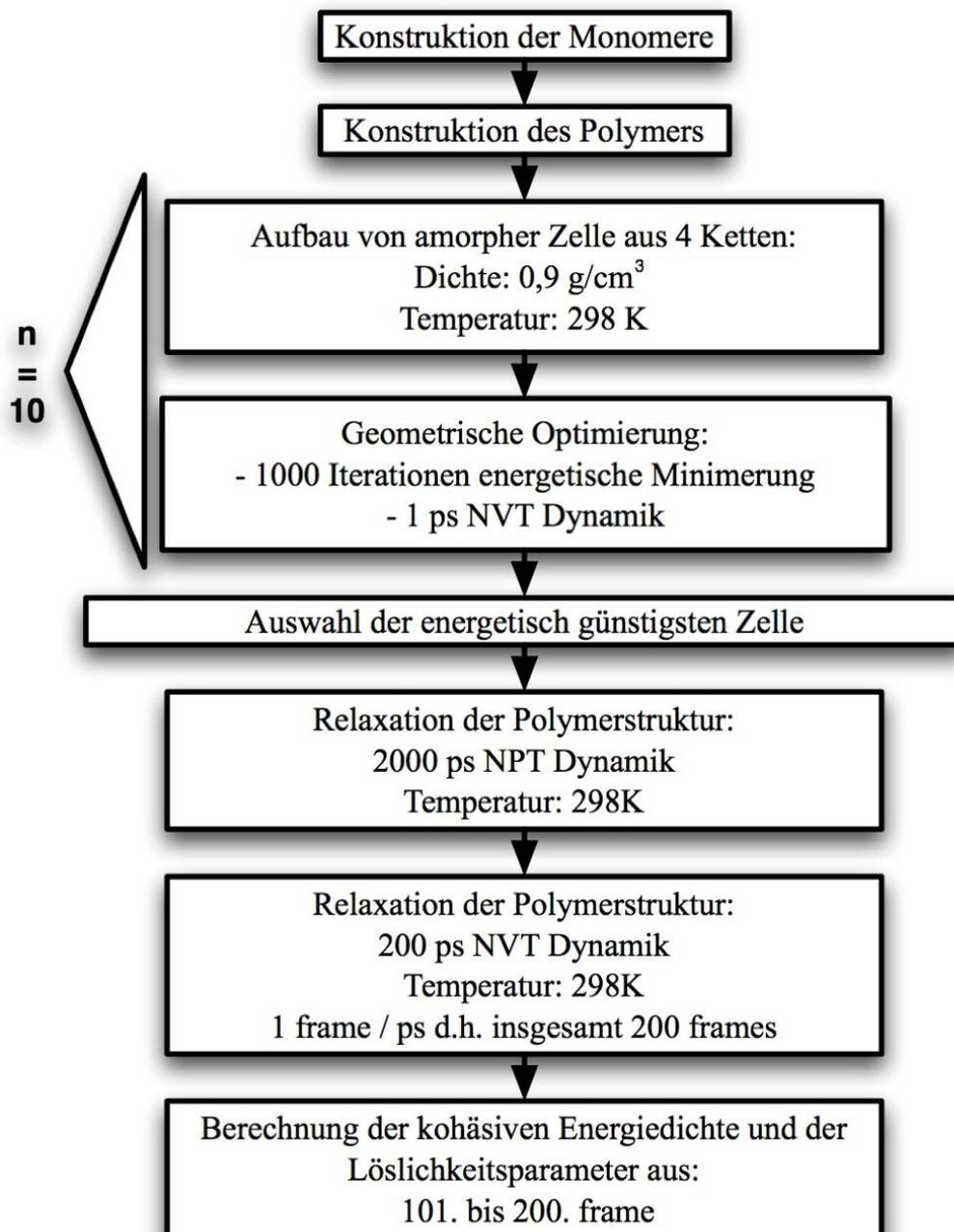
```
pressure_control_method = andersen_cp \  
cell_mass = 20.00 \  
stress = {0.00000 0.00000 0.00000 0.00000 0.00000 0.00000 } \  
deviation = 5000.00 \  
execute frequency = 1000.00 \  
command = {print table file = summary.tbl \  
+append \  
+instantaneous \  
+potential_energy \  
+density \  
+volume \  
+temperature} \  
execute frequency = 1000.00 \  
command = {print history +coordinates } \  
writeFile molecular_system file = mist
```

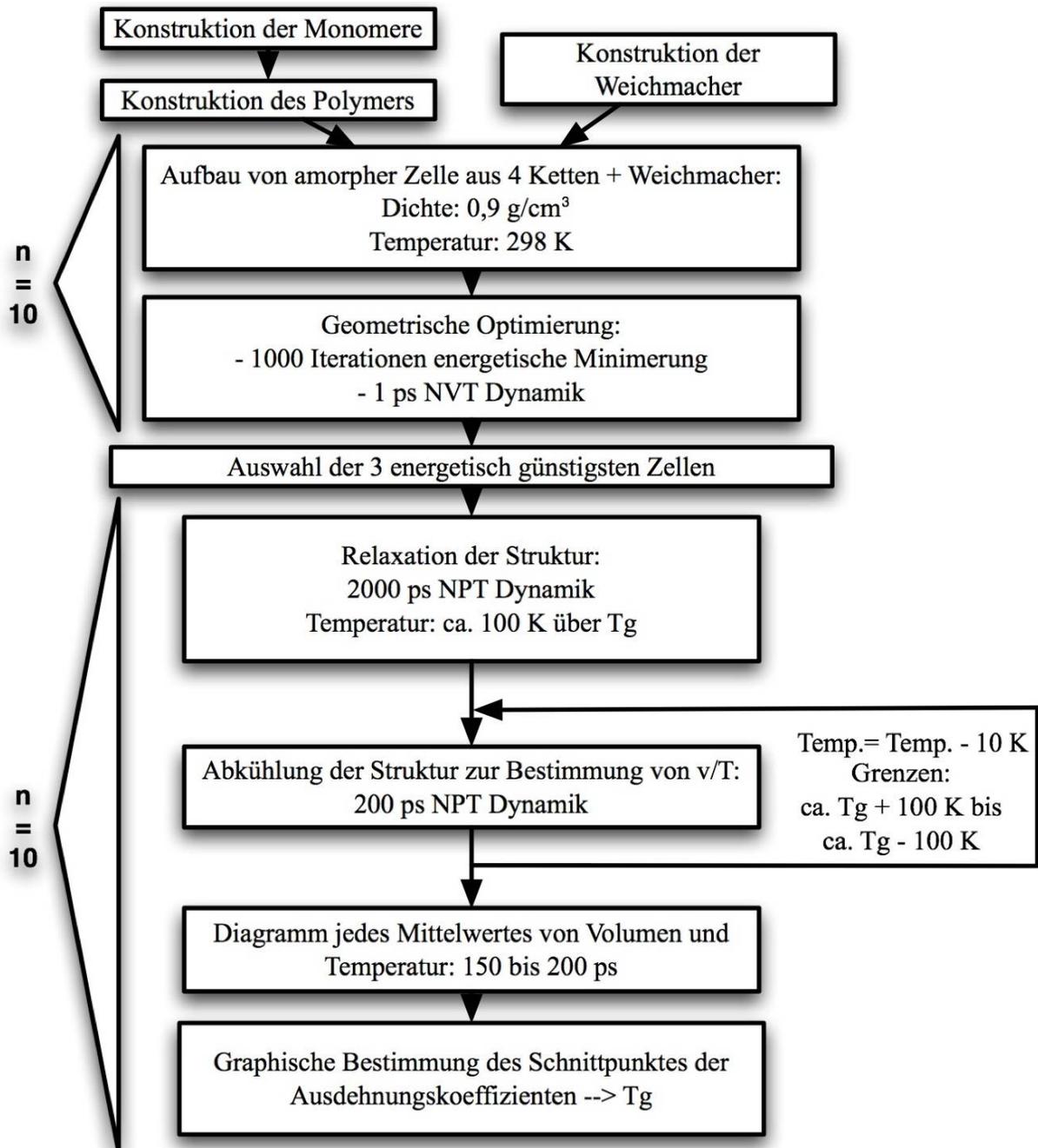
Input-Datei der Temperaturstufen, optimiert von Dr. A. Kornherr (Wien)

Die Ausgabe der Daten zur Bestimmung der Glasübergangstemperatur erfolgt kontinuierlich jede ps als IST-Wert in der Datei *summary.tbl*. Des weiteren steht für eventuelle zusätzliche Auswertungen die Molekülgeometrie für jede Temperaturstufe als Trajektorie mit dem selben Speicherintervall für zur Verfügung.

7.2.3.5. Fließschemata der Standardprozeduren

Bestimmung der Löslichkeitsparameter von reinen, amorphen Substanzen

Bestimmung der Löslichkeitsparameter von reinen, kristallinen Substanzen**Bestimmung der Löslichkeitsparameter von reinem Polymer**

Bestimmung der Glasübergangstemperatur:

7.2.4. Analytik

7.2.4.1. *Differentielle-Thermo-Kalorimetrie*

Verwendet wird ein TA 8000 Thermoanalysesystem (Mettler) mit einer DSC 820 Messzelle und einem FRS 5 Meßfühler. Das Gerät ist an eine automatische Kühlung angeschlossen, die mit flüssigem Stickstoff betrieben wird. Alle Messungen werden unter Spülung der Meßzelle mit trockenem Stickstoff bei einer Flußrate von ca. 50 ml/min durchgeführt. Vor den Messungen erfolgt die Temperaturkalibrierung des Geräts in einem Temperaturbereich von ca. -95 °C bis ca. 420 °C (Kalibrierdaten siehe Anhang II). Die Abweichung der Temperatur bei unterschiedlichen Aufheizraten (Tau-lag) wird ebenfalls bestimmt und in die Software zum automatischen Ausgleich eingegeben. Die Temperatur und Tau-lag Kalibrierung werden regelmäßig mittels des Schmelzpeaks von Indium überprüft.

Als Meß- und Auswertungssoftware findet die Version 8.0 des Programms STARe (Mettler) Anwendung.

Von allen Messungen werden die Daten einer Blindkurve subtrahiert, die mit einem Leertiegel auf Referenz und Messposition durchgeführt wird.

Kalorimetrische Untersuchungen und Messungen der Glasübergangstemperatur werden nach DIN 53 765 A20 (Temperaturprogramm siehe Tabelle 7-7) in 40 µl Aluminium-Tiegeln mit perforierten Deckeln durchgeführt. Für die Messung wird jeweils eine genau gewogene Probe, die ca. 20 mg Polymer und Weichmacher enthält, verwendet. Die Bestimmung der Glasübergangstemperatur T_g wird, wenn nicht anders angegeben, als Mittelwert zwischen T_{onset} und T_{endset} berechnet.

Tabelle 7-7: Temperaturprogramm zur Bestimmung der T_g nach DIN

Vorgang	Temperatureinstellungen	Zweck
Isotherme	2 min $T = T_g - 50 \text{ }^\circ\text{C}$	Probe auf eine einheitliche Temperatur bringen
Lineares Aufheizen	$v = 20 \text{ K/min}$ von $T_g - 50 \text{ }^\circ\text{C}$ bis $T_g + 50 \text{ }^\circ\text{C}$	Löschen der thermischen Vorgeschichte des Polymers durch Überschreiten von T_g
Isotherme	2 min $T = T_g + 50 \text{ }^\circ\text{C}$	Probe auf eine einheitliche Temperatur bringen
Lineares Abkühlen	$v = -20 \text{ K/min}$ von $T_g + 50 \text{ }^\circ\text{C}$ bis $T_g - 50 \text{ }^\circ\text{C}$	„Einfrieren“ der Probe für Glaszustand
Isotherme	2 min $T = T_g - 50 \text{ }^\circ\text{C}$	Probe auf eine einheitliche Temperatur bringen
Lineares Aufheizen	$v = 20 \text{ K/min}$ von $T_g - 50 \text{ }^\circ\text{C}$ bis $T_g + 50 \text{ }^\circ\text{C}$	Messung der T_g bei hoher Aufheizrate, um den kleinen thermischen Effekt besser auswerten zu können

7.2.4.2. Pelletgrößenbestimmung mittels Bildanalyzesystem Camsizer

Das dynamische Bildanalyzesystem Camsizer (Retsch) dient zur Bestimmung der Pelletgrößen- und formverteilung, sowie zur Bestimmung des Oberflächen / Volumenverhältnisses anhand eines ellipsoiden Formkörpers (Christian 2005).

Das System arbeitet mit zwei CCD-Kameras, die die Projektion der Probe im freien Fall vor einem mittels Stroboskop LEDs beleuchteten Hintergrund mit einer Frequenz von 50 Hz aufnehmen (Anordnung siehe Abbildung 7.2.7). Durch die taumelnde Fallbewegung der Einzelpartikel ist eine dreidimensionale Messung der Partikelabmessungen und damit eine 3D Formanalyse möglich.

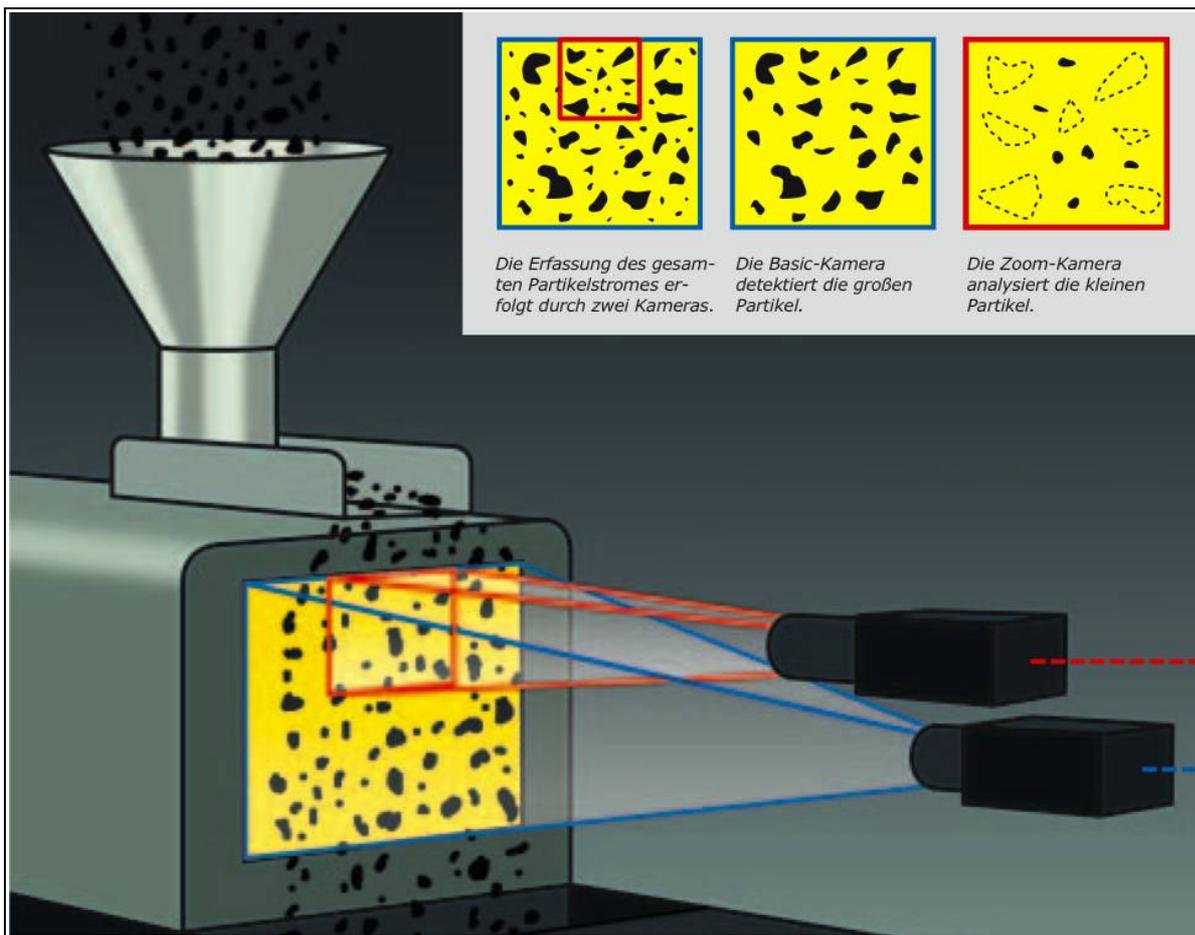


Abbildung 7.2.7: Schematischer Aufbau Camsizer; Bild: RETSCH

Details der Funktionsweise und der Auswertemöglichkeiten verschiedenartig geformte Proben sind bei Christian 2005 zu finden.

Ca. 100 ml Probe wird mittels Probenteiler (Retsch) abgetrennt und in den Probentrichter gefüllt. Die Rüttelrinne befördert das Gut zum Schacht, wo es, mittels Leitblech fokussiert, durch das Bildfeld der CCD-Kameras fällt. Die Auswertung der Bilddaten erfolgt bereits während der Messung, so dass der Verlauf der Messung verfolgt werden kann. Bereits vermessene Probe kann unverändert aus der Schublade unter dem Bildfeld entnommen werden.

Durch das aufgegebene Probenvolumen ergibt sich eine Anzahl zwischen 6 000 und 60 000 vermessenen Einzelpartikeln, abhängig von deren Größe. Als Messgrößen für die Proben werden, begünstigt durch die Drehung der zylinderförmigen Pellets um alle Raumachsen, die maximale Ausdehnung aller Projektionen $F_{e_{max}}$ und die minimale Ausdehnung aller Projektionen $x_{c_{min}}$ (siehe Abbildung 7.2.8) verwendet.

Das Oberflächen / Volumenverhältnis der Pellets wird von der Software direkt aus der Größenverteilung der Messwerte berechnet und als spezifische Oberfläche S_v ausgegeben.

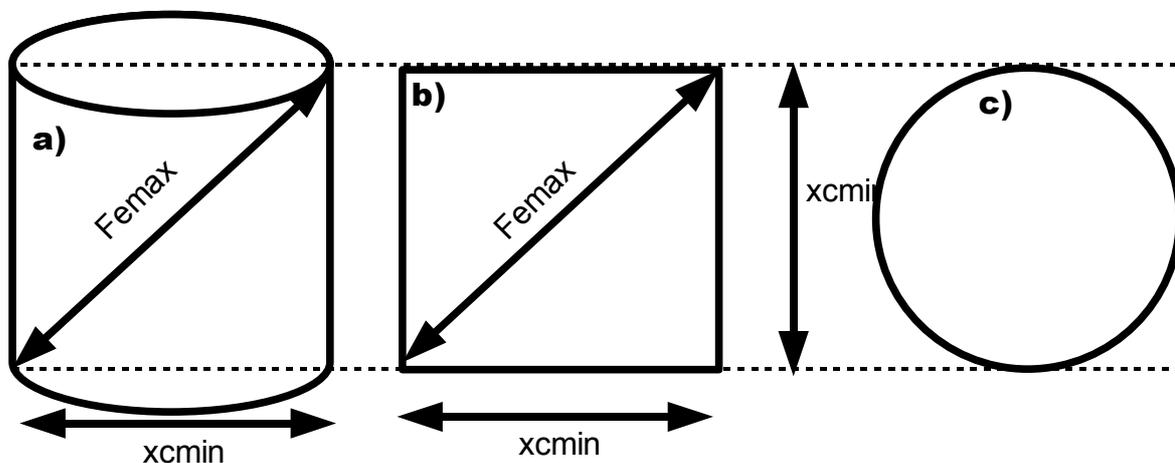


Abbildung 7.2.8: Projektionen eines zylinderförmigen Pellets identischer Länge und Durchmessers: a) Schrägprojektion, b) Seitenprojektion, c) Senkrechtprojektion

7.2.4.3. Teilchengrößenbestimmung mittels Laserbeugung

Die Partikelgrößenbestimmung der pulverförmigen Ausgangssubstanzen erfolgt mit einem Laserbeugungsgerät Malvern 2000 S (Malvern) und der Trockendispergiereinheit Scirocco 2000 (Malvern) bei unterschiedlichen Dispergierdrücken. Für feinpartikuläre, kohäsive Pulver werden zur Desagglomeration Drücke von 2 bis 4 bar angelegt, während gröbere und granulierten Substanzen bei Drücken von 0 bis 1 bar vermessen werden. Die Vibrationsintensität der Rüttelrinne wird den Fließeigenschaften des jeweiligen Pulvers angepasst, um während der Messung eine optische Dichte zwischen 2 und 10 % zu erreichen. Es werden dabei nur Messwerte erfasst, die innerhalb dieses Bereiches liegen. Pro Substanz werden drei Messzyklen zu zehn Sekunden durchgeführt und der Mittelwert gebildet. Um Störeinflüsse zu minimieren erfolgt vorab eine Hintergrundmessung ohne Substanz, die vom Messergebnis subtrahiert wird. Die Auswertung erfolgt nach der Mie-Theorie.

7.2.4.4. Freisetzungsuntersuchungen

Die Untersuchungen erfolgen nach der Blattrührermethode, gemäß der Monographie 2.9.13 „Wirkstofffreisetzung aus festen Arzneiformen“ nach Ph. Eur. 2005. Die genauen Versuchsbedingungen sind in Tabelle 7-8 angegeben. Als Freisetzungsapparatur kommt dabei ein Sotax AT7 (Sotax) mit den in Tabelle 7-8 näher spezifizierten Modulen zum Einsatz.

Die Standard-Versuchsdauer beträgt 480 Minuten. Probenzug erfolgt zu den Zeitpunkten: 5, 15, 30, 60, 120, 180, 240, 300, 360, 420 und 480 Minuten, gemessen ab der Probeneingabe. Nach Spülung der Pumpe und der Leitungen mit je 15 ml des Freisetzungsmediums wird zu jedem Probezugszeitpunkt 5 ml Probe ohne Volumenausgleich aus den Gefäßen entnommen und in Reagenzgläsern aufgefangen. Die Austrittsöffnungen werden nach jedem Probenzug zur Vermeidung von Verschleppungen mittels Luftstrom abgeblasen. Für Freisetzungsuntersuchungen wird jeweils eine ca. 200 mg Theophyllin enthaltende Menge der Pelletprobe abgewogen (AT 261 Delta Range, Mettler). Nach Ablauf der Versuchszeit werden die Proben mit einem Ultra-Turrax (Janke & Kunkel) eine Minute lang bei ca. 20 000 U/min zerkleinert und zur vollständigen Auslaugung der Bruchstücke für weitere 30 Minuten im AT7 gerührt. Zur Verwendung als 100 % Wert der Freisetzung wird diese Suspension mittels 0,22 µm Membranfilter von Schwebstoffen befreit. Die Konzentrationen an Theophyllin in den gezogenen Proben wird entweder mittels UV/Vis Spektrophotometer Lambda 16 (Perkin Elmer), oder mittels Plattenreader Synergy HT (Bio-Tek) bestimmt.

Tabelle 7-8: Sotax AT7 Einzelkomponenten und Versuchsbedingungen für Freisetzungen

Gerätekomponente:	Typenbezeichnung
Pumpe:	Kolbenhubpumpe CY 7-50
Probensammler:	Typ C 613
Software:	Sotax DOS-Version 2.2
Parameter:	Versuchsbedingungen
Rührergeschwindigkeit:	50 U/min
Volumen Freisetzungsmedium:	900 ml
Temperatur:	37 °C ± 0,5
Probenvolumen:	5 ml
Anzahl der Bestimmungen je Probe:	3 – 4 fach

7.2.4.5. UV/VIS Spektrophotometrie

Das Zweistrahlphotometer Lambda 16 (Perkin Elmer) verfügt über eine manuell zu bedienende Einsaugvorrichtung, so dass die Messung in einer Durchflussküvette mit 1,00 cm Schichtdicke gegen eine Standardküvette mit 1,00 cm Schichtdicke durchgeführt werden kann. Verwendung finden Küvetten aus Quarzglas (Helma). Die Anbindung an einen PC erlaubt die Aufzeichnung von Spektren. Der direkt auf dem Bildschirm angezeigte aktuelle Messwert wird von Hand notiert. Eine umfassende Kalibrierung für den Wirkstoff Theophyllin in Wasser bei 272 nm ist bei Christian (2005) und Grützmann (2005) zu finden.

Vor der Vermessung werden die Proben soweit verdünnt, dass die gemessene Absorption innerhalb der Kalibriergrenzen liegt.

7.2.4.6. UV/VIS Spektrophotometrie mittels Plattenreader Synergy HT (Bio-Tek)

Mit dem Plattenreader Synergy HT (Bio-Tek) ist es möglich, die Absorption von Lösungen im Bereich von 200 bis 900 nm zu messen. Anwendung finden 96 well flat-bottom Mikrotiterplatten UV Star (Greiner), die nach drei Messzyklen verworfen werden, oder eine 96 well Quarzglas Mikrotiterplatte (Helma), die nach sorgfältiger

tiger Reinigung wieder verwendet wird. Als Messwellenlänge wird wie am Photometer 272 nm verwendet.

Für die Kalibrierung werden aus einer Stammlösung fünf Verdünnungen hergestellt. Zusammen mit der Stammlösung und dem reinen Lösungsmittel ergibt sich eine Kalibrierreihe aus sieben äquidistanten Konzentrationen, diese wird bei jeder Messung mitvermessen. Die Stammlösung für die Kalibrierung wird wöchentlich aus ca. 220 mg Theophyllin und 1,0 l des jeweiligen Freisetzungsmediums hergestellt.

Es werden jeweils 75 µl der gesammelten Proben, frisches Freisetzungsmedium, sowie ein Triplet der Kalibrierreihe auf die Platte pipettiert. Die Belegung ist Tabelle 7-9 zu entnehmen. Die Verwendung von „blank“ und 0-Proben ist dabei durch die softwaregestützte Auswertung begründet. Alle Lösungen werden zusätzlich vor der Messung mit 75 µl Freisetzungsmedium versetzt und im Plattenreader auf mittlerer Intensität 20 sec vermischt. Der große Wellenlängenbereich des Geräts erlaubt eine Messung der Schichtdicke der wässrigen Lösungen mittels Absorptionsmessung im Infrarotbereich. Dadurch können aus der Absorptionsmessung der Lösungen auf der Platte Werte gewonnen werden, die direkt mit der Absorptionsmessung im Photometer (1,00 cm Küvetten) vergleichbar sind.

Die Messergebnisse werden mit dem Steuerprogramm des Plattenreaders gespeichert und zur Auswertung über eine makrogesteuerte Exportfunktion direkt in eine MS EXCEL Tabellenkalkulation exportiert.

Tabelle 7-9: Belegung der Mikrotiterplatte

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	1_5	1_15	1_30	1_60	1_120	1_180	1_240	1_300	1_360	1_420	1_480	1_
B	2_5	2_15	2_30	2_60	2_120	2_180	2_240	2_300	2_360	2_420	2_480	2_
C	3_5	3_15	3_30	3_60	3_120	3_180	3_240	3_300	3_360	3_420	3_480	3_
D	4_5	4_15	4_30	4_60	4_120	4_180	4_240	4_300	4_360	4_420	4_480	4_
E	5_5	5_15	5_30	5_60	5_120	5_180	5_240	5_300	5_360	5_420	5_480	5_
F	6_5	6_15	6_30	6_60	6_120	6_180	6_240	6_300	6_360	6_420	6_480	6_
G	blank	0	S1	S2	S3	S4	S5	S6	blank	0	S1	S2
H	blank	0	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S3	S4	S5	S6

Die Belegung ist wie folgt gekennzeichnet:

blank und 0: reines FreisetzungsmEDIUM;

Proben: Freisetzungsvessel_Minuten;

Kalibrierung: S1 bis S6 Kalibrierlösungen 1 bis 6

7.2.4.7. Modellunabhängiger Vergleich der Gleichwertigkeit von

Freisetzungsdaten unter Anwendung eines Ähnlichkeitsfaktors nach FDA

In die FDA-Berechnung können die Mittelwerte der vier Freisetzungsuntersuchungen der jeweiligen Probe eingesetzt werden, da die relative Standardabweichung unter 10 % liegt. Es müssen zu mindestens vier identischen Zeitpunkten Freisetzungsdaten der zu vergleichenden Proben vorliegen, zugelassen zur Auswertung des Kurvenverlaufs ist dabei maximal ein Wert über 85 %. Der „Unterschieds-Faktor“ f_I ist definiert als prozentualer Unterschied zwischen den beiden zu vergleichenden Kurven zu jedem betrachteten Messzeitpunkt. Das Verfahren beruht, wie Gleichung 7-1 verdeutlicht, auf der Bestimmung des relativen Fehlers zwischen den beiden Kurven.

$$f_1 = \left\{ \frac{\left[\sum_{t=1}^n |R_t - T_t| \right]}{\left[\sum_{t=1}^n R_t \right]} \right\} \cdot 100$$

Gleichung 7-1:

R_t = Messwert der Referenzdaten zum Zeitpunkt t [%]

T_t = Messwert der Testdaten zum Zeitpunkt t [%]

n = Anzahl der Vergleichspunkte

Der „Ähnlichkeits Faktor“ f_2 wird bestimmt durch Summation der Abweichungsquadrate, die Summe wird wurzeltransformiert und logarithmisch ausgedrückt. Die Ähnlichkeit der beiden Kurven wird anschließend, wie Gleichung 7-2 zeigt, so transformiert, dass die Ähnlichkeit der Kurven mit Werten zwischen 0 und 100 % ausgedrückt werden kann.

$$f_2 = 50 \cdot \log \left\{ \left[1 + \left(\frac{1}{n} \right) \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2 \right]^{-0,5} \cdot 100 \right\}$$

Gleichung 7-2:

Zwei Freisetzungsglyphen sind äquivalent, wenn f_1 kleiner als 15 % und f_2 größer als 50 % ist.

7.2.4.8. Wasseraufbereitung

Für alle Medien und Lösungen wird vollentsalztes Wasser (eigen) mit einer Leitfähigkeit von ca. 3 $\mu\text{S}/\text{cm}$ (25 °C) verwendet. Zur Vermeidung des Auftriebs der Pellets durch anhaftende Gasblasen wird das Wasser vor Verwendung durch einmaliges Aufkochen entgast.

7.2.4.9. Anpassung nichtlinearer Funktionen mit Origin

Die Anpassung der Weibullfunktion und die zahlenmäßige Bestimmung der Funktionsparameter für die einzelnen Freisetzungsglyphen wurde mit der Software Origin (Microcal) durchgeführt.

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

$$Q(t) = Q_0 \cdot \left(1 - \exp \left[- \left(\frac{t}{k} \right)^d \right] \right); t > 0; k > 0; 0 < d < 5; Q_0 \approx 100 \quad \text{Gleichung 7-3}$$

Die Definitionen und Interpretationen der Parameter der Weibullfunktion im Rahmen der vorliegenden Arbeit sind in Kapitel 6.1 zu finden.

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

7.2.4.10. Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen

Alle Proben werden mit Leit C (Neubauer) auf Probeträgern befestigt, im Sputter Coater mit einer dünnen Goldschicht bedampft, in das REM eingebracht und unter Vakuum untersucht. Gerätemodelle und Messparameter sind in Tabelle 7-10 angegeben.

Tabelle 7-10: Geräte und Parameter bei der Rasterelektronenmikroskopie

Sputter Coater:	E 5100 (Bio-RAD)
Probenträger:	Aluminium-Nieten
Befestigung der Proben:	Leit C (Neubauer)
Druck während des Sputterns:	0,02 - 0,03 mbar
Stromstärke:	20 mA
Beschleunigungsspannung:	2,1 kV
Sputterzeit:	4 * 65 sec
Rasterelektronenmikroskop:	DSM 940 A (Carl Zeiss)
Beschleunigungsspannung:	2 - 20 kV
Vergrößerung:	70 - 30000 fach
Fotoapparat:	Contax 167 MT (Yashica)
Blende:	5,6
Film:	Agfapan APX 25 (Agfa)
Digitalisierung:	Orion Digitalisierungseinheit mit Software Version 5.25, (Orion Microscopy)

7.2.5. Im Rahmen dieser Arbeit verwendete Hard- und Software

Hardware:

Computer für allgemeine Datenverarbeitung:

AMD Athlon XP 1700+ 1,47 GHz, 512 MB RAM

Microsoft Windows 2000 Professional SP4 / Windows XP Professional

Ver.2002 SP 2

Computer für Textver- und Graphikbearbeitung:

Apple Power Book 12“ G4 1,5 GHz, 1256 MB RAM

Mac OS X Version 10.4.6

Modeling - PC:

Pentium 4 HT 2,8 GHz, 256 MB RAM

Red Hat Linux Version 9.0

Software:

Modeling Software:

Materials Studio Version 3.2; Accelrys Inc.

Steuerung Materialprüfmaschine:

TestXpert X 2.02.0 mit ProLine 1.1; Zwick

Tabellenkalkulationsprogramm:

Excel 2000; Microsoft Corp.

Erstellung der Fließdiagramme:

OmniGraffle Ver. 3.2; The Omni Group

Erstellung von Wertediagrammen und Funktionsanpassung:

Origin Version 6.0; Microcal (OriginLab)

Textverarbeitung:

Writer OpenOffice.org Ver. 2.04 für MAC OS X; Open Source

<http://www.openoffice.org>

Graphikbearbeitung:

GraphicConverter X Ver. 5.4.1; Lemke Software GmbH

Photoshop CS Version 9.0.1; Adobe

8. Zusammenfassung der Arbeit

Im Rahmen dieser Arbeit wird dargestellt, wie durch den gezielten Einsatz von Computersimulationen bei der Beschreibung von Materialeigenschaften eine Optimierung der notwendigen Versuche und eine Reduktion der zur Erstellung einer Ausgangsrezeptur benötigten Substanzmengen erreicht werden kann. Dies wird unter anderem durch die Berechnung der Partiallöslichkeiten der zur Verfügung stehenden Ausgangssubstanzen, sowie der freien Mischungsenergie potentieller Kombinationen der Substanzen erreicht. Die Simulation zeigt, dass sich in dem zur Anwendung kommenden kationischen Polymethacrylat Eudragit RS (ERS) der Weichmacher Triethylcitrat (TEC) am besten und der Wirkstoff Theophyllin (THEO) am schlechtesten löst. Diese Kombination verspricht die zuverlässigste Einarbeitung von hohen Wirkstoffanteilen in einer gegenüber Phasentrennung stabilen Polymermatrix. Eine experimentelle Überprüfung der Simulationsdaten bestätigt die theoretischen Befunde dieser computerbasierten Mischungsanalyse.

Mit dem Matrixpolymer ERS und dem Weichmacher TEC werden nachfolgend durch Schmelzextrusion Retardmatrix Pellets mit einem THEO Gehalt von 50 bis 70 % (m/m) hergestellt sowie die Abhängigkeiten der Wirkstofffreisetzung aus der Arzneiform untersucht. Es wird gezeigt, dass die Freisetzung des Wirkstoffs aufgrund der Herstellungsmethode anisotrop erfolgt sowie abhängig von der Pelletdimension, der Glasübergangstemperatur der Matrix und vom Anteil an Wirkstoff in der Matrix ist. Die kumulative Freisetzung aus der Matrix liegt abhängig von diesen Größen nach 8 Stunden in vitro Freisetzung zwischen 30 und 100 %. Mit Hilfe der Weibull Verteilungsfunktion können die Freisetzungsdaten von Beginn bis zum Ende der Freisetzung ohne Datenverlust parametrisiert werden.

Das Ausmaß des Einflusses von Pelletgröße und Glasübergangstemperatur der Matrix auf die parametrisierten Freisetzungsdaten wird analysiert und quantifiziert. Aus den einzelnen quantitativen Einflüssen wird beispielhaft für 60 % Wirkstoffgehalt ein kombiniertes Vorhersagemodell der Freisetzung aus der Matrix erstellt. Durch die Veränderung der T_g und der Pelletdimension lässt sich damit in weiten

Grenzen gezielt das Ausmaß der Wirkstofffreisetzung sowie die Freisetzungskinetik steuern. Die Validität der Vorhersage wird durch die Freisetzungsvorhersage von zuvor nicht untersuchten Proben bestätigt. Im Rahmen des Vorhersagemodells wird zusätzlich eine Methode zur Abschätzung der für die Wirkstofffreisetzung entscheidenden T_g mittels Computersimulation der weichmacherhaltigen Polymermatrix erstellt. Auf diesem Wege kann damit, unabhängig von der Möglichkeit experimentelle Untersuchungen durchzuführen, eine Vorhersage des Einflusses von Rezepturveränderungen erfolgen.

Die in der vorliegenden Arbeit zur Anwendung kommende Kombination von experimentellen und computerbasierten Methoden ermöglicht eine umfassende und zuverlässige Beschreibung der untersuchten Arzneiform. Mittels der beiden in der Arbeit zur Anwendung kommenden Computersimulationsmethoden (Mischungsanalyse und Berechnung der Glasübergangstemperatur der Retardmatrix) kann nicht nur die Auswahl geeigneter Rezeptursubstanzen, sondern auch die Abschätzung des Freisetzungsverhaltens einer fiktiven Rezeptur zu einem Zeitpunkt erfolgen, an dem noch keine ausreichenden Substanzmengen für Laborversuche zur Verfügung stehen. Das semi-empirische Vorhersagemodell der Wirkstofffreisetzung ermöglicht mit einem geringen experimentellen Aufwand das erstellte Matrixsystem zu beschreiben und ist dabei dennoch mit der der Freisetzung zugrunde liegenden physikalischen Wirkstoffdiffusion verknüpft.

9. Literaturverzeichnis

- Aitken-Nichol, C.; Zhang, F.; McGinity, J.W.: Hot Melt Extrusion of acrylic Films. *Pharm Res.*, 13(5), 1996, 804-808.
- Atkins, P.W. (Hrsg.): *Physikalische Chemie*. VCH, Weinheim, 1990, S. 690ff.
- Andersen, H.C.: Molecular dynamics simulations at constant pressure and/or temperature. *J. Chem. Phys.*, 72(4), 1980, S. 2384-2393.
- Baljon, A.R.C.; Van Weert, M.H.M.; DeGraaff, R.B.; Khare, R.: Glass transition behavior of polymer films of nanoscopic dimensions. *Macromolecules*, 38, 2005, S. 2391-2399.
- Bauer, K.H.; Frömming, K.-H.; Führer, C.: *Lehrbuch der pharmazeutischen Technologie*. WGV, Stuttgart, 7. Auflage, 2002a, S. 321.
- Bauer, K.H.; Frömming, K.-H.; Führer, C.: *Lehrbuch der pharmazeutischen Technologie*. WGV, Stuttgart, 7. Auflage, 2002, S. 198-201.
- Breitenbach, J.: Review article. Melt extrusion: from process to drug delivery technology. *Europ. J. Pharm. Biopharm.*, 54, 2002, S. 107-117.
- Bristow, G.M. und Watson, F.W.: Cohesive energy densities of polymers. I. Cohesive energy densities of rubbers by swelling measurements / II. Cohesive energy densities from viscosity measurements.. *Trans. Faraday Soc.*, 54, 1958, S. 1731-1747.
- Bogentoft, C.; Carlsson, I.; Ekenved, G.; Magnusson, A.: Influence of food on the absorption of acetylsalicylic acid from enteric-coated dosage forms. *Europ. J. Clin. Pharmacol.*, 14, 1978, S. 351-355.
- Bruce, L.D.; Shah, N.H.; Malick, A.W.; Infeld, M.H.; McGinity, J.W.: Properties of hot-melt extruded tablet formulations for the colonic delivery of 5-aminosalicylic acid. *Europ. J. Pharm. Biopharm.*, 59, 2005, S. 85-97.

- Bunte, S.W. und Sun, H.: Molecular Modeling of Energetic Materials: The Parameterization and Validation of Nitrate Esters in the COMPASS Force Field. *J. Phys. Chem. B.*, 104(11), 2000, S. 2477-2489.
- Burke, J.: Solubility Parameters: Theory and Application. In AIC Book and Paper Group Annual 3, 1984, S. 13-58.
<http://aic.stanford.edu/sg/bpg/annual/v03/bp03-04.html> (accessed 06/27/2006)
part of The Book and Paper Annual <http://aic.stanford.edu/sg/bpg/annual/> (accessed 06/27/2006).
- Caraballo, I., Fernandez-Arevalo, M., Holgado, M.A. und Rabasco, A.M.: Percolation theory: Application to the study of the release behaviour from inert matrix systems. *Int. J.Pharm.*, 96 (1-3), 1993, S. 175-181.
- Charoenchaitrakool, M.; Dehghani, F.; Foster, N.R.: Utilization of supercritical carbon dioxide for complex formation of ibuprofen and methyl- β -cyclodextrin. *Int. J. Pharm.*, 239, 2002, S. 103-112.
- Caruana, M.; Heber, M.; Brigden, G.; Raftery, E. B.: Assessment of 'once daily' verapamil for the treatment of hypertension using ambulatory, intra-arterial blood pressure recording. *European journal of clinical pharmacology*, 32(6), 1987, 549-53.
- Christian, S. und Wagner, K.G.: Prediction of dissolution from irregular shaped matrix granules of different sizes prepared by dry granulation. Proc. International Meeting on Pharmaceutics, biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, Nuremberg, 15-18 March 2004, S. 201-201.
- Christian, S.: Entwicklung eines Matrixretardgranulates zum Einsatz in multipartikulären Arzneiformen unter Anwendung der Trockengranulierung. Dissertation. Eberhard-Karls-Universität Tübingen. 2005.
- Clarke, G.M.; Newton, J.M.; Short, M.B.: Gastrointestinal transit of pellets of differing size and density. *Int. J. Pharm.*, 100, 1993, S. 81.
- Clarke, G.M.; Newton, J.M.; Short, M.B.: comparative gastrointestinal transit of pellets systems of varying density. *Int. J. Pharm.*, 114, 1995, S. 1-11.

- Colombo, P.; Bettini, R.; Santi, P.; Peppas, N.A.: Swellable matrices for controlled drug delivery: Gel-layer behavior, mechanisms and optimal performance. *Pharm. Sci. Tec. Today*, 3, 2000, S. 198-204.
- Comets, E.; Mentré, F.; Kawai, R.; Nimmerfall, F.; Marbach, P.; Vonderscher, J.: Modeling the kinetics of release of octreotide from long-acting formulations injected intramuscularly in rabbits. *J. Pharm. Sci.*, 89(9), 2000, S. 1123-1133.
- Craig, D.Q.M.: The mechanisms of drug release from solid dispersions in water-soluble polymers. *Int. J. Pharm.*, 231, 2002, S. 131-144.
- Crowley, M.M.; Schroeder, B.; Fredersdorf, A.; Obara, S.; Talarico, M.; Kuce-
ra, S.; McGinity, J.W.: Physicochemical properties and mechanism of drug re-
lease from ethyl cellulose matrix tablets prepared by direct compression and
hot-melt extrusion. *Int. J. Pharm.*, 269, 2004, S. 509-522.
- Dannenfelser, R.-M.; He, H.; Joshi, Y.; Bateman, S.; Serajuddin, A.T.M.: De-
velopment of clinical dosage forms for a poorly water soluble drug I: applicati-
on of polyethylene glycol-polysorbate 80 solid dispersion carrier system.
J. Pharm. Sci., 93, 2004, S. 1165-1175.
- Dokoumetzidis, A.; Papadopoulou, V.; Macheras, P.: Analysis of Dissolution
Data using modified versions of Noyes-Whitney Equation and the Weibull
Function. *Pharm. Res.*, 23(2), 2006, S. 256-261.
- Egermann, H. und Frank, P.: Novel approach to estimate quality of binary ran-
dom powder mixtures: samples of constant volume. I: derivation of equation.
J. Pharm. Sci., 81, 1992, S. 551-555.
- Egermann, H.: Mischen von Feststoffen. In Nürnberg, E.; Baumann, W.
(Hrsg.): *Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis*. Band 2. Springer,
Berlin Heidelberg New York, 5. Auflage, 1995, S. 568-582.
- El-Egakey, M.A.; Soliva, M.; Speiser, P.: Hot extruded dosage forms. Part I.
Pharm. Act. Helv., 46, 1971; S. 31-52.

- Elias, H.-G.: An introduction to polymer science. VCH, New York, 1997.
- Ewald, P.P.: Die Berechnung optischer und elektrostatischer Gitterpotentiale. Ann. d. Physik, 64, 1921, S. 253ff.
- FDA (U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research):. Guidance for Industry Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System. 2000. <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>.
- Flory, P.J.: Thermodynamics of high-polymer solutions . J. Chem. Phys., 10, 1942, S. 51-61.
- Flory, P.J.: Principles of polymer chemistry, Cornell University Press, Ithaca, NY, 1953.
- Follonier, N.; Doelker, E.; Cole, E.T.: Evaluation of hot-melt extrusion as a new technique for the production of polymer-based pellets for sustained release capsules containing high loadings of freely soluble drugs. Drug Dev. Ind. Pharm., 20(8), 1994, S. 1323-1339
- Follonier, N.; Doelker, E.; Cole, E.T.: Various ways of modulating the release of diltiazem hydrochloride from hot-melt extruded sustained release pellets prepared using polymeric materials. J. Contr. Rel., 36, 1995, S. 243-250.
- Franco, M.; Trapani, G.; Latrofa, A. Tullio,C.; Provencano, M.R.; Serra, M. Muggironi, M.; Biggio, G.; Liso, G.: Dissolution properties and anticonvulsant activity of phenytoin-polyethylene glycol 6000 and -polyvinylpyrrolidone K-30 solid dispersions. Int. J. Pharm., 225, 2001, S. 63-73.
- Glaeske, G. und Janhsen, K. (Hrsg.): GEK-Arzneimittel Report 2006, Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse, 44, 2006, http://media.gek.de/downloads/magazine/ArzneimittelReport06_GEK.pdf, accessed 25.12.2006.

- Gohel, M.C. und Panchal, M.K.: Formulation optimization of diltiazem HCl Matrix Tablets containing modified guar gum using a central composite design. *Pharm. Pharmacol. Commun.*, 5, 1999, S. 331-338.
- Grützmann, R.: Zum Mechanismus der Anionenwirkung auf die Permeabilität kationischer Polymethacrylatüberzüge. Dissertation. Eberhard-Karls-Universität Tübingen. 2005.
- Grützmann, 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, 2005, S. 159-162.
- Grulke, E.A.: Solubility parameter values. In: Brandrup, J.; Immergut, E.H.; Grulke, E.A. (Hrsg.): *Polymer Handbook*. John Wiley Interscience, New York, 1999, S. 675-713.
- Grulke, R.: Untersuchung zur Herstellung nichtquellender Matrix-Retardgranulate durch Walzenkompaktierung. Dissertation. Universität Halle. 2004.
- Guitérrez-Rocca, J.C. und McGinity, J.W.: Influence of water soluble and insoluble plasticizers on the physical and mechanical properties of acrylic resin copolymers. *Int. J. Pharm.*, 103, 1994, S. 293-301.
- Gusev, A.A.; Müller-Plathe, F.; van Gunsteren, W.F.; Suter, U.W.: Dynamics of small molecules in bulk polymers. In: Monnerie, L.; Suter, U.W. (Hrsg.): *Advances in Polymer Science* 116, Springer, Berlin Heidelberg, 1994, S. 207-247.
- Han, J.; Gee, R.H.; Boyd, R.H.: Glass transition temperatures of polymers from molecular dynamics simulations. *Macromolecules*, 27, 1994, S. 7781-7784.
- Hansen, C.M.: *Hansen solubility parameters, A user's handbook*, CRC Press, Boca Raton, 2000.
- Higuchi, T.: Rate release of medicaments from ointment bases containing drugs in suspension. *J. Pharm. Sci.*, 50, 1961, S. 874-875.

- Higuchi, T.: Mechanism of sustained-action medication. Theoretical analysis of rate of release of solid drugs dispersed in solid matrices. *J. Pharm. Sci.*, 52, 1963, S. 1145-1149.
- Hildebrand, J.H. Solubility. *J. Am. Chem. Soc.* 38(8), 1916, S. 1452-1473.
- Hildebrand, J. und Scott, R.: The solubility of nonelectrolytes. Reinhold, New York, 3. Auflage, 1949.
- Hüttenrauch, R.: Spritzgießverfahren zur Herstellung peroraler Retardpräparate. *Die Pharmazie*, 29(5), 1974, S. 297-302.
- Huggins, M.L.: Thermodynamic properties of solutions of long-chain compounds. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 42, 1942a, S.1-32.
- Huggins, M.L.: Some properties of solutions of long-chain compounds. *J. Phys. Chem.*, 46, 1942b, S. 151-158.
- Huggins, M.L.: Theory of solution of high polymers. *J. Am. Chem. Soc.*, 64, 1942c, S. 1712-1719.
- Hussein, Kh.; Türk, M.; Wahl, M.A.: Comparative Evaluation of Drug/ β -Cyclodextrin Complexes Obtained by Supercritical Carbon Dioxide and Other Conventional Methods. *Pharm. Res.*, article in press, 2007.
- Hwang, M.J., Stockfish, T.P.; Hagler, A.T.: Derivation of Class II Force Fields. 2. Derivation and Characterization of a Class II Force Field, CFF93, for the Alkyl Functional Group and Alkane Molecules. *J. Am. Chem. Soc.*, 116(6), 1994, S. 2515-2525.
- Joshi, H.N.; Tejawani, R.W.; Davidovich, M.; Sahasrabudhe, V.P.; Jemal, M.; Bethala, M.S.; Varia, S.A.; Serajuddin, A.T.M.: Bioavailability enhancement of a poorly water-soluble drug by solid dispersion in polyethylene glycol-poly-sorbate 80 mixture. *Int. J. Pharm.*, 269, 2004, S. 251-258.

- Kidokorro, M.; Shah, N.H.; Malick, A.W.; Infeld, M.H.; McGinity, J.W.: Properties of tablets containing granulations of ibuprofen and an acrylic copolymer prepared by thermal processes. *Pharm. Dev. Technol.*, 6(2), 2001, S. 263-275.
- Korsmeyer, R.W.; Gurny, R.; Doelker, E.M.; Buri, P.; Peppas, N.A.: Mechanism of solute release from porous hydrophilic polymers. *Int. J. Pharm.*, 15, 1983, S. 25-35.
- Kosmidis, K.; Argyrakis, P.; Macheras, P.: A Reappraisal of drug release laws using monte carlo simulations: The prevalence of the weibull function. *Pharm. Res.*, 20(7), 2003, S. 988-995.
- Kosmidis, K. und Argyrakis, P.: Fractal kinetics in drug release from finite fractal matrices. *J. Chem. Phys.*, 119(12), 2003, S. 6373-6377.
- Langenbucher, F.: Letters to the editor. Linearization of dissolution rate curves by the Weibull distribution. *J. Pharm. Pharmacol.*, 24, 1972, S. 979-981.
- Law, D.; Schmitt, E.A.; Marsh, K.C.; Everitt, E.A.; Wang, W.; Fort, J.J.; Krill, S.L.; Qiu, Y.: Ritonavir-PEG 8000 amorphous solid dispersions: in vitro and in vivo evaluations. *J. Pharm. Sci.*, 93, 2004, S. 563-570.
- Lehmann, K.: Acrylharze zur Herstellung von Depot-Arzneiformen. *Pharm. Ind.*, 69, 1967, S. 396-398.
- Lehmann, K.: Chemistry and application properties of polymethacrylate coating systems. In: *Drugs and the pharmaceutical science Vol. 36 – Aqueous polymeric coatings for pharmaceutical dosage forms*, McGinity, J.W. (Hrsg.), Verlag Marcel Dekker, New York, 1989, S. 153-245.
- Lemaire, V.; Bélair, J.; Hildgen, P.: Structural modeling of drug release from biodegradable porous matrices based on a combined diffusion/erosion process. *Int. J. Pharm.*, 258, 2003, S. 95-107.
- *Martin Physikalische Pharmazie*, Leuenberger, H. (Hrsg.), Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 2002, S. 494f.

- Lippold, B.C.: Constant or pulsed drug administration? Decision criteria and developmental tendencies. *Pharm. Unserer Zeit.*, 19, 1990, S. 13-21.
- Mank, R.; Kala, H.; Richter, M.: Darstellung wirkstoffhaltiger Extrusionsformlinge auf der Basis von Thermoplasten. *Pharmazie*, 44(11), 1989, S. 773-776.
- Martin, H.-J.: Charakterisierung von schwerlöslichen Arzneistoff-Nanopartikeln hergestellt durch das RESS-Verfahren zur Verbesserung der Bioverfügbarkeit. Dissertation. Eberhard-Karls-Universität Tübingen. 2003.
- Marvola, M.; Heinämäki, J.; Westermarck, E.; Happonen, I.: The fate of single-unit enteric coated drug products in the stomach of the dog. *Acta Pharm. Fenn.*, 95, 1986, S. 59-70.
- Maus, M.; Koschmieder A.; Wagner, K.G.: Theophylline pellets produced by hot melt extrusion – mechanism and control of drug release using Eudragit RS 100 as a thermal polymer. Proc. International Meeting on Pharmaceutics, biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, Nuremberg, 15-18 March 2004, S. 831-832.
- May, T. und Rambeck, B.: Fluctuations of carbamazepine concentrations during the day for two slow-release preparations. *Ther. Drug. Monit.*, 11, 1989, S. 21-24.
- McGinity, J.W. und Zhang, F.: Melt-extruded controlled-release dosage forms. *Drugs Pharm. Sci.*, 133 (Pharmaceutical Extrusion), 2003, S. 183-208.
- Miller, E. und Rothstein, J.P.: Control of the sharkskin instability in the extrusion of polymer melts using induced temperature gradients. *Rheol. Acta*, 44, 2004, S. 160-173.
- Momany, F.A. und Willett, J.L.: Molecular Dynamics Calculations on Amylose fragments. I. Glass Transition Temperatures of Maltodecaose at 1, 5, 10 and 15.8 % Hydration. *Biopolymers*, 63(2), 2002, S. 99-110.

- Narisawa, S.; Nagata, M.; Danyoshi, C.; Yoshino, H.; Murata, K.; Hirakawa, Y.; Noda, K.: An organic acid-induced sigmoidal release system for oral controlled-release preparations. *Pharm. Res.*, 11, 1994, S. 111-116.
- Noyes, A.S. und Whitney, W.R.: The rate of solution of solid substances in their own solutions. *J. Am. Chem. Soc.*, 19, 1897, S. 930-934.
- Parinello, M. und Rahman, A.: Polymorphic transitions in single crystals: A new molecular dynamics method. *J. Appl. Phys.*, 52, 1981, S. 7182-7190.
- Peppas, N.A.: Analysis of fickian and non-fickian drug release from polymers. *Pharm. Acta Helv.*, 60, 1985, S. 110-111.
- Peppas, N.A.: Hydrogels of poly(vinyl alcohol) and its copolymers. In: *Hydrogels in medicine and pharmacy*. CRC, Boca Raton, 1987, S. 1-48.
- Peppas, N.A.; Bures, P.; Leobandung, W.; Ichikawa, H.: Hydrogels in pharmaceutical formulations. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 50, 2000, S. 27-46.
- Reitz, C. und Kleinebudde, P.: Assessment of solid lipid extrusion for the development of sustained release oral dosage forms. *AAPS Annual Meeting and Exposition 2004*.
- Rey, H.; Wagner, K.G.; Wehrlé, P.; Schmidt, P.C.: Development of matrix-based theophylline sustained-release micro-tablets. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 26, 2000, S. 21-26.
- Knapp, D. A.; Michocki, R. J.; Richardson, J. P.: An evaluation of antihypertensive prescribing practices. *Pharmacoeconomics* 5(5), 1994, S. 408-18.
- Riesen, R. und Schawe, J.: Die Glasübergangstemperatur gemessen mit verschiedenen TA-Techniken, Teil 1: Übersicht. *UserCom (Mettler)*, 1/2003, S. 1-4.
- Riesen, R. und Schawe, J.: Die Glasübergangstemperatur gemessen mit verschiedenen TA-Techniken, Teil 2: Ermittlung der Glasübergangstemperaturen. *UserCom (Mettler)*, 2/2003, S. 1-5.

- Rippie E.G. und Johnson, J.R.: Regulation of Dissolution Rate by Pellet Geometry. *J Pharm. Sci.*, 58(4), 1969, S. 428-431.
- Roe, R.: MD Simulation Study of Glass Transition and Short Time Dynamics in Polymer Liquids. In: Monnerie, L. und Suter, U.W. (Hrsg.): *Advances in Polymer Science* 116, Springer, Berlin Heidelberg, 1994, S. 111-144.
- Rough, S.L., Bridgwater, J. und Wilson, D.I.: Effects of liquid phase migration on extrusion of microcrystalline cellulose pastes. *Int. J. Pharm.*, 204, 2000, S. 117-126.
- Scheidel, B.; Blume, H.; Walter, K.; Stanislaus, F.; Babej-Dölle, R.M.: Untersuchungen zur Bioverfügbarkeit von magensaftresistent überzogenen Diclofenac-Zubereitungen. *Drug. Res.*, 44(1), 1994, S. 544-550.
- Schmidt, P.C. und Teuber, K.: Gastric juice resistance – does it really exist? Possibilities and limitations of dosage forms protected against gastric juice. *Pharm. Unserer Zeit*, 20, 1991, S. 164-178.
- Seymour, I. und Raymond B.: Importance of plasticizers in plastic science. *Plastics World* 21(5), 1963, S. 26-7.
- Siepman, J. und Peppas, N.A.: Hydrophilic matrices for controlled drug delivery: An improved mathematical model to predict the resulting drug release kinetics (the „sequential layer“ model). *Pharm. Res.*, 17, 2000a, S. 1290-1298.
- Siepman, J.; Kranz, H.; Peppas, N.A.; Bodmeier, R.: Calculation of the required size and shape of hydroxypropyl methylcellulose matrices to achieve desired drug release profiles. *Int j. Pharm.*, 201, 2000b, S. 151-164.
- Siepman, J.; Streubel, A.; Peppas, N.A.: Understanding and predicting drug delivery from hydrophilic matrix tablets using the „sequential layer“ model. *Pharm. Res.*, 19(3), 2002, S. 306-314.
- Sperling, L.H.: *Introduction to physical polymer science*. Wiley Interscience, New York, 3. Ausgabe, 2001a.

- Sperling, L.H.: Introduction to physical polymer science. Wiley Interscience, New York, 3. Ausgabe, 2001b, S. 300-309.
- Sperling, L.H.: Introduction to physical polymer science. Wiley Interscience, New York, 3. Ausgabe, 2001c, S. 337.
- Stahlkopf, W. und Dittgen, M.: Zusammenhang zwischen Geometrie und Arzneistoffliberation aus Implantaten. Pharmazie, 40(1), 1995, S. 63-64.
- Steiner, R.: Extruder design. In: Ghebre-Sellasie, I.; Martin, C. (Hrsg.): Drugs Pharm. Sci. - Pharmaceutical Extrusion Technology, 133, Marcel Dekker, New York, 2003, S. 400.
- Sun, H.: Ab initio calculations and force field development for computer simulation of polysilanes. Macromolecules, 28(3), 1995, S. 701-712..
- Sun, H.: COMPASS: An ab Initio Force-Field Optimized for Condensed-Phase Applications-Overview with Details on Alkane and Benzene Compounds. J. Phys. Chem. B, 102(38), 1998, S. 7338-7364.
- Sutter, B.; Lippold, B.H.; Lippold B.C.: Polymerfilme als Diffusionsbarrieren für perorale Retardarzneiformen unter besonderer Berücksichtigung wässriger Dispersionen. Acta Pharm. Technol.; 34, 1988, S. 179-188.
- Tantishaiyakul, v.; Kaewnopparat, N. Ingkatawornwong, S.: Properties of solid dispersions of piroxicam in polyvinylpyrrolidone. Int. J. Pharm., 181, 1999, S. 143-151.
- Tosi, M.P.: Cohesion of ionic solids in the Born model. Solid State Physics, 16, 1964, S. 1-120.
- Türk, M.; Upper, G.; Steurethaler, M. Hussein, Kh; Wahl, M.A.: Complex formation of ibuprofen and β -cyclodextrin by controlled particle deposition (CPD) usin SC-CO₂., J. Supercrit. Fluids, 39, 2007, S. 435-443.
- Urquhart J.: Role of patient compliance in clinical pharmacokinetics. A review of recent research. Clinical pharmacokinetics, 27(3), 1994, S. 202-15.

- Wagner, K.G. und Gruetzmann, R.: Anion-induced water flux as drug release mechanism through cationic Eudragit RS 30D film coatings. *AAPS Journal*, 7(3), 2005, S668-677.
- Wagner, K.G.; Krumme, M.; Beckert, T.E.; Schmidt, P.C.: Development of disintegrating multiple-unit tablets on a high-speed rotary tablet press. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 50, 2000, S. 285-292.
- 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. Contr. Release*, 82(2-3), 2002, S. 385-397.
- Wagner, K.G.; Maus, M.; Kornherr, A.; Zifferer, G.: Glass transition temperature of a cationic polymethacrylate dependent on the plasticizer content – simulation vs. experiment. *Chem. Phys. Lett.*, 406, 2005, S. 90-94.
- Wang, C.; Zhang, G.; Shah, N.H.; Infeld, M.H.; Malick, a.W.; McGinity, J.W.: Influence of plasticizers on the mechanical properties of pellets containing Eudragit RS 30D. *Int. J. Pharm.*, 152, 1997, S. 153-163.
- Watanabe, N.; Shimizu, M.; Matsumoto, Y. Fukuoka, M.: Possible origin of rat testicular atrophy induced by Di-n-butyl phtalate: Changes in the activities of some enzymes during rat testis perfusion under a hypoxic condition and with mono-n-butyl phtalate. *J. Health Sci.*, 48(6), 2002, S. 503-513.
- Weibull W.: A statistical distribution of wide applicability. *J. Appl. Mech.*, 18, 1951, S. 293-297.
- Wesseling, M.; Kuppler, F.; Bodmeier, R.: Tackiness of acrylic and cellulosic polymer films used in the coating of solid dosage forms. *Europ. J. Pharm. Biopharm.*, 47, 1999, S. 73-78.

- Wolf, C.; Lambright, C.; Mann, p., Price, M.; Cooper, R.L.; Ostby, J.; Earl Gray, L.Jr.: Administration of potentially antiandrogenic pesticides (procymidone, linuron, iprodione, chlozolinate, p, pX-DDE, and ketoconazole) and toxic substances (dibutyl- and diethylhexyl phthalate, PCB 169, and ethane dimethane sulphonate) during sexual differentiation produces diverse profiles of reproductive malformations in the male rat. *Tox. Ind. Health*, 15, 1999, S. 94-118.
- Wu, C. und McGinity, J.W.: Non-traditional plasticization of polymeric films. *J. Int. Pharm.*, (177), 1999, S. 15-27.
- Wu, C. und McGinity, J.W.: Influence of Methylparaben as a solid state plasticizer on the physicochemical properties of Eudragit® RS PO hot-melt extrudates. *Europ. J. Pharm. Biopharm.*, 56, 2003, S. 95-100.
- Young, C.R.; Dietzsch, C.; Cerea, M.; Farrel, T.; Fegely, K.A.; Rajabi-Siahboomi, A.; McGinity, J.W.: Physicochemical characterisation and mechanisms of release of theophylline from melt-extruded dosage forms based on a methacrylic acid copolymer. *Int. J. Pharm.*, 301, 2005, S. 112-120.
- Yu, K.; Li, Z.; Sun, J.: Polymer structures and glass transition: a molecular dynamics simulation study. *Macromol. Theory Simul.*, 10(6), 2001, S. 624-633
- Zhu, Y.; Shah, N.H.; Malick, A.W.; Infeld, M.H.; McGinity, J.W.: Influence of thermal processing on the properties of chlorpheniramine maleate tablets containing an acrylic polymer. *Pharm. Dev. Technol.*; 7(4), 2002, S. 481-189.
- Zingone, G.; Meneghini, M.; Rumena, P.; Vojnovic, D.: Characterisation and dissolution study of solid dispersions of theophylline and indomethacine with PVP/PVA copolymers. *STP Pharma Sci.*, 2, 1992, S.301-310.

Anhang

I. Herstellernachweis

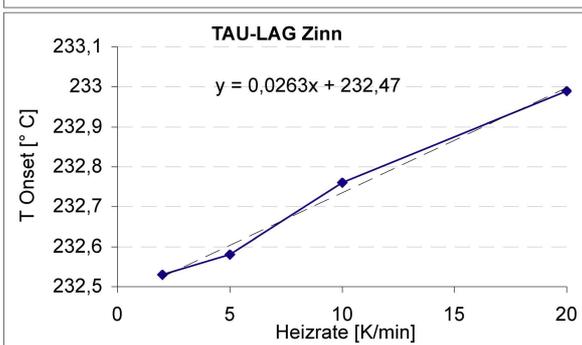
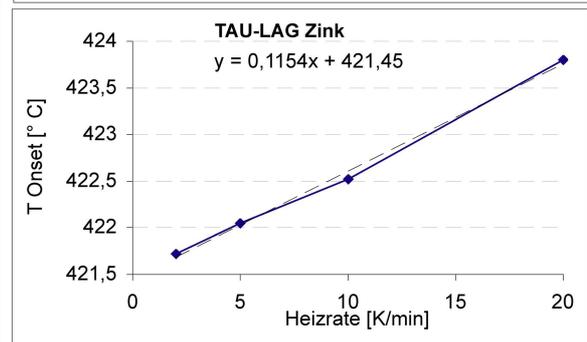
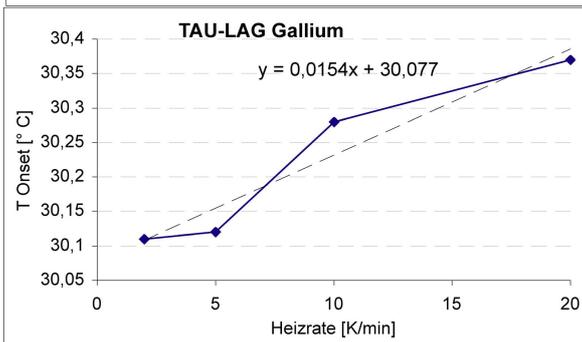
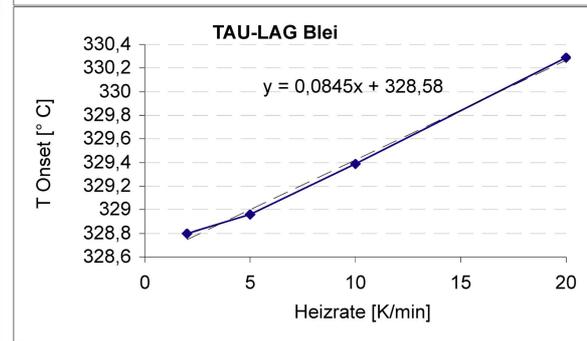
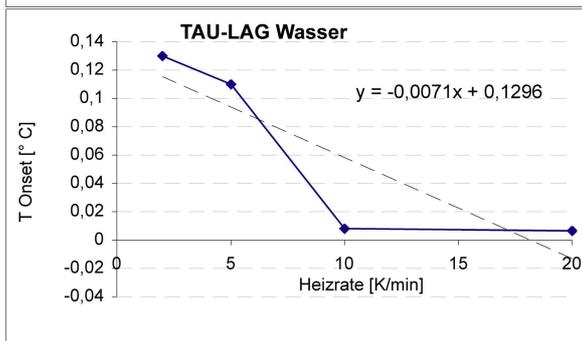
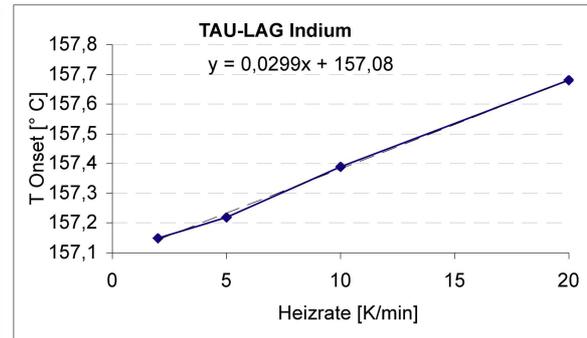
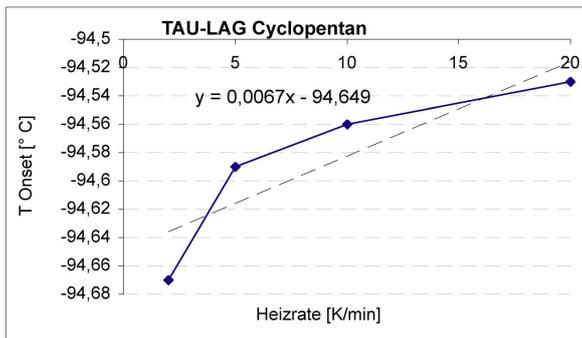
- Accelrys Ltd., 334 Cambridge Science Park, Cambridge , CB4 0WN, UK
- Adobe Systems GmbH , Georg-Brauchle-Ring 58, D-80992 München
- AMD GmbH , Karl-Hammerschmidt-Str. 34 , D-85609 Dornach
- Apple Computer International , Hollyhill Industrial Estate , Cork , Republic of Ireland
- Bachhofer, D-Reutlingen
- BASF Aktiengesellschaft , Carl-Bosch-Straße, D-38 67056 Ludwigshafen
- BioTek Instruments GmbH , Kocherwaldstr. 34, D- 74177 Bad Friedrichshall
- Eichenauer Heizelemente GmbH + Co.KG, Industriestrasse 1 , D-76770 Hatzenbühl
- Eppendorf AG, Barkhausenweg 1, D- 22339 Hamburg
- ERWEKA[®] GmbH, Ottostrasse 20-22 , D-63150 Heusenstamm
- IKA[®]-Werke GmbH & CO. KG, Janke & Kunkel-Str. 10 , D-79219 Staufen
- Intel GmbH , Dornacher Straße 1 , D-85622 Feldkirchen
- Jungbunzlauer Ladenburg GmbH Dr. Albert-Reimann-Strasse 18; D-68526 Ladenburg
- K-Tron Deutschland GmbH , Im Steinigen Graben 10, D-63571 Gelnhausen
- Leistritz Extrusionstechnik GmbH, Markgrafenstrasse 29-39 , D-90459 Nürnberg
- Lemke Software GmbH, Zum Rohkamp 5e, D- 31228 Peine
- Malvern Instruments GmbH , Rigipsstr. 19 , D-71083 Herrenberg
- Mettler-Toledo GmbH, Ockerweg 3 Postfach 110840, D-35353 Giessen

- Merck KGaA , Frankfurter Straße 250, D- 64293 Darmstadt
- Microsoft Deutschland GmbH , Konrad-Zuse-Straße 1,
D- 85716 Unterschleißheim
- Morflex Inc., 2110 High Point Rd., Greensboro, North Carolina USA 27403
- Omni Development, Inc. 2707 NE Blakeley Street Seattle, WA 98105-3118
- OriginLab Corporation , One Roundhouse Plaza, Suite 303 , Northampton,
MA 01060 USA
- PerkinElmer Life and Analytical Sciences , Via Tiepolo, 24,
I-20052 Monza (Milano)
- PMA Prozeß- und Maschinen-Automation GmbH, D-34058 Kassel
- Red Hat GmbH Stuttgart Office , Hauptstaetter Strasse 58 , D-70178 Stuttgart
- Retsch Technology GmbH, Rheinische Straße 43, D- 42781 Haan
- Rieter Automatik GmbH Ostring 10, D-63762 Grossostheim
- Röhm GmbH, Kirschenallee, D-64293 Darmstadt
- Sartorius AG, Weender Landstrasse 94-108, D-37075 Göttingen
- SOTAX AG , Binningerstrasse 106 , CH-4123 Allschwil 1
- Waters GmbH , Helfmann-Park 10, D- 65760 Eschborn
- Willy A. Bachofen AG, Utengasse 15-17 , CH-4005 Basel
- Zwick GmbH & Co. KG , August-Nagel-Straße 11, D-89079 Ulm

II. DSC Kalibrierung

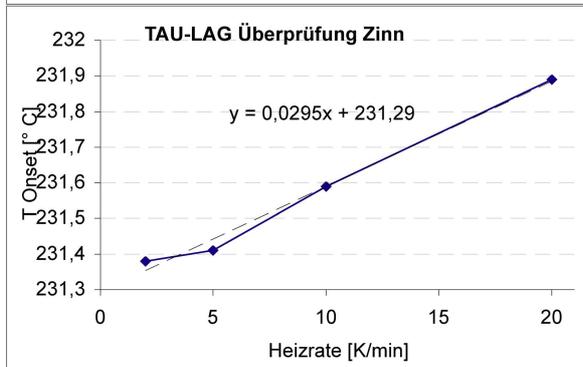
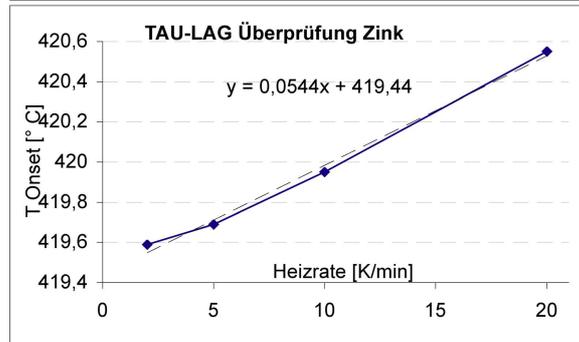
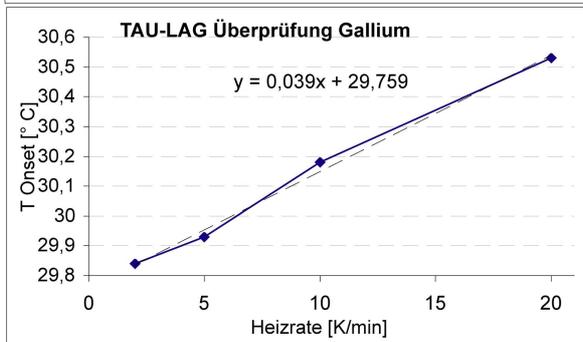
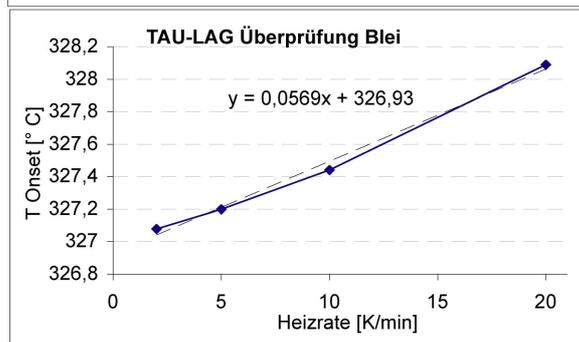
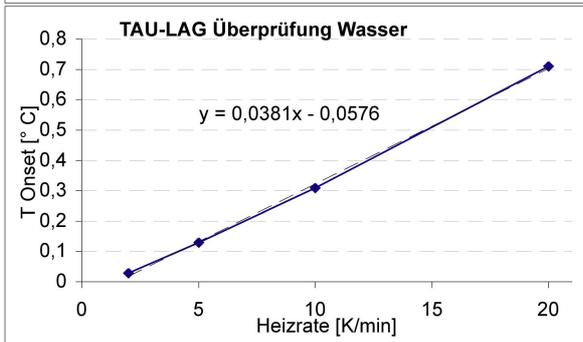
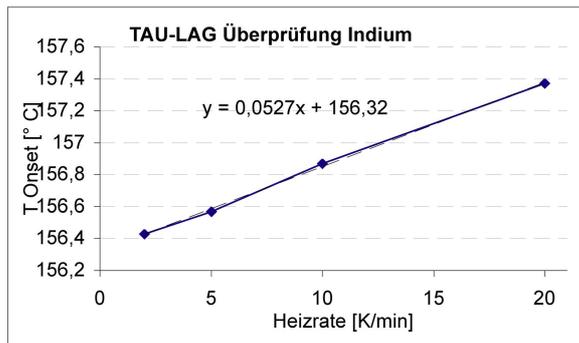
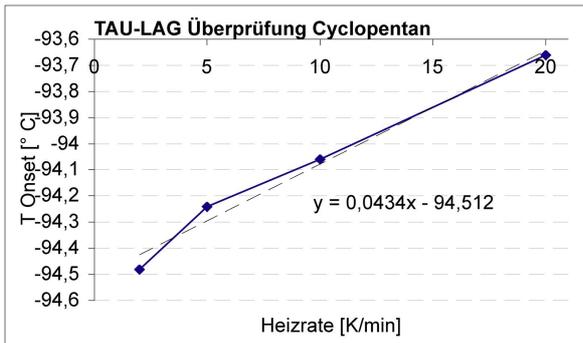
Tau lag Kalibrierung DSC 27.5.-9.6.2004

Heizrate [K/min]	Cyclopentan	Wasser	Gallium	Indium	Blei	Zink	Zinn
2	-94,67	0,13	30,11	157,15	328,8	421,72	232,53
5	-94,59	0,11	30,12	157,22	328,96	422,05	232,58
10	-94,56	0,0079	30,28	157,39	329,39	422,52	232,76
20	-94,53	0,0067	30,37	157,68	330,29	423,8	232,99
Steigung	0,007	-0,007	0,015	0,030	0,084	0,115	0,026
Onset [°C]	-94,649	0,130	30,077	157,084	328,578	421,455	232,472
Tau lag [sec]	0,401	-0,428	0,925	1,793	5,070	6,926	1,576



Tau lag Überprüfung

Heizrate [K/min]	Cyclopentan	Wasser	Gallium	Indium	Blei	Zink	Zinn
2	-94,48	0,028	29,84	156,43	327,08	419,59	231,38
5	-94,24	0,13	29,93	156,57	327,2	419,69	231,41
10	-94,06	0,31	30,18	156,87	327,44	419,95	231,59
20	-93,66	0,71	30,53	157,37	328,09	420,55	231,89
Steigung	0,043	0,038	0,039	0,053	0,057	0,054	0,658
Onset [°C]	-94,512	-0,058	29,759	156,323	326,927	419,442	293,494
Tau lag [sec]	2,606	2,284	2,342	3,161	3,411	3,266	39,482



Überprüfung der Temperaturkalibrierung (5°/min)

Substanz	Einwaage [mg]	T-Onset [°C] automatisch	T-Onset [°C] manuell	T-Onset [°C] (Theorie)
Cyclopentan			-94,24	-93,9
n-Octan				-57
Wasser	Mittelwert aus 5 Messungen		0,26	0
Gallium	3,82		29,93	29,8
Indium	Mittelwert aus 6 Messungen		156,62	156,6
Zinn	12,93		231,41	231,96 (Substanz nicht ganz sauber)
Blei	12,88		327,20	327,5
Zink	Mittelwert aus 5 Messungen		419,58	419,5

Wärmestromkalibrierung und Onset bei 5°/min

Substanz (Toleranz) Mettlerangaben	Einwaage [mg]	Onset	Mittelwert	Wärmeumsatz [mJ]	Wärmestrom [J/g] manu.	Mittelwert
Indium (28,3-28,6)	6,11	156,54		169,19	27,69	
	4,86	156,51		132,43	27,25	
	6,31	156,66		176,43	27,96	
	6,55	156,68		182,96	27,93	
	6,72	156,66		186,38	27,74	
	6,56	156,65		183,89	28,03	27,77
Zink (106,4-108,6)	2,81	419,93		273,7	97,40	
	5,54	419,3		586,55	105,88	
	8,15	419,46		837,07	102,71	
	2,69	419,63		275,4	102,38	
	2,74	419,67		276,51	100,92	101,86
Wasser(332,8-337,8)	10,89	0,3		3691,67	339,00	
	13,15	0,32		4454,85	338,77	
	11,98	0,22		4112,76	343,30	
	3,9	0,15		1359,03	348,47	
	14,41	0,33		4919,42	341,39	342,19
Acetanilid	3,71	113,94		537,79	144,96	
	4,23	113,73		659,17	155,83	
	3,28	113,86		508,61	155,06	
	5,34	113,73		829,72	155,38	152,81

Überprüfung der Wärmestromkalibrierung (5°/min)

Substanz (Toleranz) Mettlerangaben	Einwaage [mg]	Onset	Mittelwert	Wärmeumsatz [mJ]	Wärmestrom [J/g] manu.	Mittelwert
Wasser(332,8-337,8)	10,89	0,2		3753,45	344,67	
	13,15	0,18		4566,34	347,25	
	11,98	0,16		4058,39	338,76	
	3,9	0,14		1327,43	340,37	342,76
Indium (28,3-28,6)	6,31	156,6		182,04	28,85	
	6,72	156,57		192,89	28,70	
	6,55	156,57		186,95	28,54	
	6,56	156,57		187,2	28,54	28,66
Zink (106,4-108,6)	2,81	420,1		288,18	102,56	
	5,54	419,51		612,72	110,60	
	8,15	419,63		893,12	109,59	
	2,69	419,96		287,29	106,80	107,38

III. Wissenschaftliche Lehrerinnen und Lehrer

Meine akademischen Lehrer und Lehrerinnen waren die ehrenwerten Damen und Herren:

Ammon, Daniels, Döring, Drews, Heide, Kornherr, Kovar, Laufer, Nagel, Pommer, Reichert, Ruth, Safayhi, Schmidt, Schultz, Wagner, Wahl, Wankmüller, Zifferer

IV. Curriculum vitae

Martin Maus
Schulstraße 38
72764 Reutlingen

geboren: 31.03.1977 in Stuttgart Bad-Cannstatt
Familienstand: verheiratet seit 26.07.2003 mit Angelika Maus geb. Jaroschek
Eltern: Gerhard Heinz Maus
Gisela Martha Maus geb. Reichelt
Geschwister: Harald Maus, Stefan Maus

Schulbildung

1983 – 1984 Karl - Benz Grundschule in Stuttgart - Bad Cannstatt
1984 – 1987 Grundschule Eichholz in Sindelfingen
1987 – 25.6.1996 Gymnasium Unterrieden Sindelfingen mit Erwerb der allgemeinen Hochschulreife

Zivildienst

02.09.1996 – 30.09.1997 Kinderhaus am Buchberg – Heim für Erziehungshilfe – in Blumberg

Beruflicher und wissenschaftlicher Werdegang

04.03.1998 Einschreibung für das Fach Pharmazie in Tübingen
07.09.1998 - 02.10.1998 Famulatur in der Filder – Apotheke Stuttgart – Degerloch
01.11.1998 - 31.12.1998 Wissenschaftliche Hilfskraft im Arbeitskreis Prof. Dr. J. Schultz, Pharmazeutisches Institut Tübingen
16.08.1999 - 10.09.1999 Famulatur in der Zentralapotheke des Marienhospitals Stuttgart
17.03.2000 1. Staatsexamen Pharmazie in Tübingen
01.08.2001 - 31.01.2002 Wissenschaftliche Hilfskraft im Arbeitskreis Prof. Dr. P.C. Schmidt, Pharmazeutisches Institut Tübingen
05.03.2001 - 30.03.2001 Praktikum in der Zentralapotheke des Marienhospitals Stuttgart
23.03.2002 2. Staatsexamen Pharmazie in Tübingen
01.05.2002 - 31.10.2002 Pharmazeutisches Praktikum in der Apotheke des Klinikums Villingen - Schwenningen
01.11.2002 - 30.04.2003 Pharmazeutisches Praktikum in der Marktapotheke Rottenburg
19.05.2003 3. Staatsexamen Pharmazie und Pharmazeutische Prüfung
28.05.2003 Approbation als Apotheker
21.05.2003 - 30.10.2006 Anstellung am Lehrstuhl für Pharmazeutische Technologie Tübingen und Anfertigung der Dissertation mit dem Titel „Computer unterstützte Arzneiformenentwicklung am Beispiel schmelzextrudierter Matrix-Retardpellets auf Basis eines kationischen Polymethacrylats“ unter Anleitung von PD Dr. Karl G. Wagner.
seit 01.06.2003 Weiterbildung zum Fachapotheker für Pharmazeutische Technologie
seit 21.08.2006 Apotheker im Marienhospital Stuttgart
seit 01.11.2006 Angestellt am Lehrstuhl für Pharmazeutische Technologie Tübingen als wissenschaftlicher Angestellter im Arbeitskreis Prof. Dr. R. Daniels